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

2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 申請する適応症に関する比較対照試験 8
2.7.6.1.1 国内プラセボ対照固定用量試験（試験番号 MLD5511S31） 8
2.7.6.1.2 海外プラセボ対照可変用量試験（試験番号 99012） 147
2.7.6.1.3 海外プラセボ対照固定用量試験（試験番号 99270） 178
2.7.6.1.4 海外プラセボ対照再燃予防試験（試験番号 99269） 258
2.7.6.2 非対照試験 312
2.7.6.2.1 国内長期投与試験（試験番号 MLD5511S41） 312

略語一覧

略語	英語	日本語
AD/HD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	注意欠陥/多動性障害
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT(GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AMI	Acute Myocardial Infarction	急性心筋梗塞
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
C3-5	3rd-5th Cervical Vertebrae	第 3～5 頸椎
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	Cochran-Mantel-Haenszel 検定
CR	Controlled Release	調節放出
CO	Carbon Monoxide	一酸化炭素
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DESS	Discontinuation Emergent Signs and Symptoms	退薬症状である神経過敏・不安、気分の高揚、易刺激性・イライラ、突然の気分の増悪等の 43 項目について、新たに発現または悪化をした場合を 1 点とし、退薬症候を評価する指標
DBT	Double Blind Test	二重盲検試験
DIV	Drip Infusion in Vein	点滴静脈注射
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－
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
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

略語	英語	日本語
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase	基質特異性拡張型βラクタマーゼ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbAlc	Glycosylated Hemoglobin	グリコシル化ヘモグロビン
HDL	High-Density Lipoprotein	高比重（高密度）リポ蛋白
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
L1	1st Lumber Vertebrae	第1腰椎
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度
LSAS-J	Liebowitz Social Anxiety Scale-J	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度日本語版
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリー/アスベルグのうつ病評価尺度
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集　日本語版
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
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
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
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
PCS	Potentially Clinically Significant	予め設定した変動範囲
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

略語	英語	日本語
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	Corrected QT Interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcB	Bazett's Corrected QT Interval	Bazett 補正法により補正した QT 間隔
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
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SATS	Social Anxiety/Taijin-kyofu Scale	社交不安/対人恐怖評価尺度
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SN 比	Signal to noise ratio	シグナル/ノイズ比
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治験薬投与後に、新たに発現もしくは悪化した有害事象
Th12	12th Thoracic Vertebra	第 12 胸椎
WHOART	World Health Organization Adverse Reactions Terminology	WHO 副作用用語集
X-P 検査	X-ray Photography	X 線検査

2.7.6 個々の試験のまとめ

社交不安障害（SAD）に対する臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示すとともに、個々の試験のまとめを以下に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（1/2）

試験区分 試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照薬の種類	用法・用量	安全性解析対象例数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
第 III 相試験 MLD5511S31	5.3.5.1.1	有効性および安全性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ	MLD-55：10 mg/日、20 mg/日 プラセボ （固定用量） 1 日 1 回、経口投与	プラセボ群：196 例 MLD-55 10 mg 群：198 例 MLD-55 20 mg 群：193 例	国内社交不安障害患者	12 週間	完了 完全な報告書
第 III 相試験 99012	5.3.5.1.2	有効性および安全性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ	MLD-55：10～20 mg/日 プラセボ （可変用量） 1 日 1 回、経口投与	プラセボ群：177 例 MLD-55 群：181 例	海外社交不安障害患者	12 週間	完了 完全な報告書
第 III 相試験 99270	5.3.5.1.3	長期投与時の有効性および安全性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ/PAR	MLD-55：5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日 PAR：20 mg/日 プラセボ （固定用量） 1 日 1 回、経口投与	プラセボ群：166 例 MLD-55 5 mg 群：167 例 MLD-55 10 mg 群：167 例 MLD-55 20 mg 群：170 例 PAR（参照薬）群：169 例	海外社交不安障害患者	24 週間	完了 完全な報告書
第 III 相試験 99269	5.3.5.1.4	長期投与時の有効性および安全性の検討	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ	非盲検期 MLD-55：10～20 mg/日 （可変用量） 二重盲検期 MLD-55：非盲検期終了時における投与量 プラセボ （固定用量） 1 日 1 回、経口投与	非盲検期 MLD-55 群：517 例 二重盲検期 プラセボ群：181 例 MLD-55 群：190 例	海外社交不安障害患者	非盲検期 12 週間 二重盲検期 24 週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（2/2）

試験区分 試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照薬の種類	用法・用量	安全性解析対象例数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
非対照試験報告書								
第 III 相試験 MLD5511S41	5.3.5.2.1	長期投与時の安全性および有効性の検討	非盲検	MLD-55：10～20 mg/日（可変用量） 1 日 1 回、経口投与	MLD-55 群：158 例	国内社交不安障害患者	52 週間	完了 完全な報告書

2.7.6.1 申請する適応症に関する比較対照試験

2.7.6.1.1 国内プラセボ対照固定用量試験（試験番号 MLD5511S31［資料番号 5.3.5.1.1］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
試験の目的	本邦の社交不安障害患者を対象に、MLD-55 10 mg/日および 20 mg/日の有効性および安全性を検討する。 有効性は、LSAS-J 合計点の変化量について、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を検証するとともに、MLD-55 の用量反応関係について検討する。 安全性は、有害事象の発現率について、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の比較を行うとともに、プラセボ群と MLD-55 併合群の比較、MLD-55 の用量反応関係についても検討する。
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間固定用量比較多施設共同試験 スクリーニング期：1 週間 プラセボリードイン期：1 週間（単盲検） 投与期間：12 週間 後観察期：2 週間
開発のフェーズ	第 III 相
試験実施医療機関	91 医療機関
公表文献	なし
組入れ基準	（1）選択基準 1）一次登録時（スクリーニング期開始時） （a）M.I.N.I.を用いた DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害（300.23）で、かつ、全般性社交不安障害に該当する患者 （b）同意取得時に年齢が 18 歳以上、65 歳未満である外来患者（20 歳未満の患者の同意取得は代諾者からも必要） （c）LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上（中等度の病的状態～最も重度な病的状態）である患者 （d）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 2）二次登録時（スクリーニング期終了時）

項目	内容
組入れ基準	（a）DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害（300.23）で、かつ、全般性社交不安障害に該当する被験者 （b）LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上（中等度の病的状態～最も重度な病的状態）である被験者 （c）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 3）割付登録時（前観察期終了時） （a）DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害（300.23）で、かつ、全般性社交不安障害に該当する被験者 （b）LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上（中等度の病的状態～最も重度な病的状態）である被験者 （c）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 （2）除外基準 1）一次登録時（スクリーニング期開始時） （a）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 （b）DSM-IV-TR のⅡ軸（パーソナリティ障害および精神遅滞）で、以下の疾患に該当する患者 ・A 群パーソナリティ障害（妄想性、シゾイド、失調型） ・B 群パーソナリティ障害（反社会性、境界性、演技性、自己愛性）

項目	内容
組入れ基準	・精神遅滞 (c) 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 (d) 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 (e) 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） (f) 先天性 QT 延長症候群の患者 (g) MADRS 合計点が 15 点以上である患者 (h) 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 (i) 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（不変または悪化した）患者（ここでの有効用量は、1 日用量として、フルボキサミンマレイン酸塩は 150 mg、パロキセチン塩酸塩は 40 mg、塩酸セルトラリンは 100 mg とする） (j) 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 (k) 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 (l) 過去に電気けいれん療法を受けた患者 (m) 出血傾向または出血性素因のある患者 (n) 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (o) 重篤な薬物アレルギー、過敏性のある患者、または citalopram もしくはエスシタロプラムシュウ酸塩に過敏性のある患者 (p) 重篤な肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、心血管系あるいは代謝・電解質異常などの疾患を合併している患者 (q) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者

項目	内容
組入れ基準	（r）その他、治験責任（分担）医師が、本治験への参加が不適切であると判断した患者 2）二次登録時（スクリーニング期終了時） （a）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 （b）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 （c）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、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 3）割付登録時（前観察期終了時） （a）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 （b）前観察期の未服薬日数が 2 日以上の被験者 （c）MADRS 合計点が 15 点以上である被験者 （d）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 ・C-SSRS において「自殺念慮」の第 5 項目（積極的な自殺念慮：具体的な計画および実行する意思あり）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
目標被験者数	有効性解析対象例（FAS）として 555 例（1 群 185 例） 「目標被験者数設定の根拠」 MLD-55 5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日またはパロキセチン塩酸塩 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 の結果より（下表参照）、観察期 12 週時におけるプラセボ群の LSAS-J 合計点の変化量を-28.56、各群共通の標準偏差を 24.85 と推測した。また、海外用量反応試験 99270 では MLD-55 の用量反応関係が明確ではなかったため、本治験の MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の有効性は等しいとの仮説をたてた。したがって、MLD-55 10 mg 群の変化量は、海外用量反応試験 99270 の MLD-55 10 mg/日、20 mg/日の結果から-33.02 と-38.63 の平均とし、-35.825 と仮定した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>
<table>
<tr><th>項目</th><th>プラセボ群
（165 例）</th><th>MLD-55 10 mg 群
（164 例）</th><th>MLD-55 20 mg 群
（163 例）</th></tr>
<tr><td>平均値±標準偏差</td><td>-28.56 ± 22.84</td><td>-33.02 ± 24.19</td><td>-38.63 ± 27.56</td></tr>
</table>

この条件下で、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%となる症例数は、1 群 185 例であった。また、MLD-55 20 mg 群とプラセボ群の群間比較の検出力も同程度確保するために、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を 1：1：1 で割り付けることとした。
したがって、本治験の目標被験者数は FAS として 1 群 185 例、計 555 例と設定する。なお、症例数の算出には、nQuery Advisor R6.01 を用いた。</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>（1）使用薬剤
1）被験薬：MLD-55
1 錠中にエスシタロプラムを 10 mg 含有する錠剤

2）対照薬：プラセボ
被験薬と外観上識別不能な MLD-55 を含有しない錠剤

（2）用法・用量および投与期間
1）スクリーニング期
治験薬の投与なし
2）前観察期
1 日 1 回、夕食後に MLD-55 10 mg プラセボ錠 2 錠を 1 週間、経口投与した。
3）観察期
1 日 1 回、夕食後に経口投与した。各投与群の 1 回あたりの投与量および投与期間は以下のとおりとした。
・MLD-55 10 mg 群 : MLD-55 10 mg 錠 1 錠および MLD-55 10 mg プラセボ錠 1 錠（計 2 錠）を 12 週間投与した。
・MLD-55 20 mg 群
観察期 1 週時まで：MLD-55 10 mg 錠 1 錠および MLD-55 10 mg プラセボ錠 1 錠（計 2 錠）を 1 週間投与した。
観察期 1 週時以降：MLD-55 10 mg 錠 2 錠を 11 週間投与した。
・プラセボ群：MLD-55 10 mg プラセボ錠 2 錠を 12 週間投与した。
4）後観察期
治験薬の投与なし</td></tr>
</table>

項目	内容
主な併用禁止薬 主な併用禁止薬	（1）MAO 阻害薬 （2）抗うつ薬 （3）抗不安薬 （4）催眠鎮静薬 （5）β遮断薬 （6）炭酸リチウム （7）抗精神病薬 （8）抗てんかん薬 （9）抗パーキンソン病薬 （10）抗認知症薬 （11）AD/HD 治療薬 （12）ナルコレプシー治療薬 （13）中枢性筋弛緩薬 （14）副腎皮質ホルモン：外用剤（吸入剤を含む）は許容する （15）片頭痛薬 （16）セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤 （17）トラマドール塩酸塩 （18）QT 延長作用のある薬剤（禁忌または警告） （19）フレカイニド酢酸塩 （20）プロパフェノン塩酸塩 （21）ワルファリン （22）シメチジン
ランダム化の方法	二次登録から 1 週間後に割付登録を行い、実施医療機関をブロックとした置換ブロック法にてランダムに割り付けた。
有効性・安全性の評価項目	（1）有効性の評価項目 1）主要評価項目 （a）LSAS-J 合計点の変化量（観察期 12 週時、LOCF） 2）副次評価項目 （a）LSAS-J 合計点での反応の有無（観察期 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） （b）LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（観察期 12 週時、LOCF） （c）LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（観察期 12 週時、LOCF） （d）CGI-S の変化量（観察期 12 週時、LOCF） （e）CGI-I（観察期 12 週時、LOCF）

項目	内容
有効性・安全性の評価項目	（f）CGI-I での反応の有無（観察期 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） 3）その他の評価項目 （a）MADRS 合計点の変化量（観察期 12 週時、OC） （2）安全性の評価項目 1）有害事象 2）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 3）バイタルサイン（座位血圧、脈拍数）および体重 4）心電図 5）C-SSRS
統計手法	（1）解析対象 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。 有効性解析対象例（PPS）：FAS のうち以下の条件をすべて満たす被験者とした。 1）選択基準を満たし、除外基準に該当しない 2）観察期における服薬日数が 63 日以上 3）スクリーニング期、前観察期、観察期に「禁止する治療法」を受けていない 安全性解析対象例：観察期に治験薬を 1 度でも投与され、観察期の治験薬投与開始後の安全性評価に関するデータのある被験者とした。 （2）有効性 1）主要評価項目 （a）主要な解析 LSAS-J 合計点の変化量に関し、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、観察期開始時の 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 （b）副次的解析

項目	内容
統計手法	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、観察期開始時の 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、観察期開始時の LSAS-J 合計点を共変量とした。 2）副次評価項目 （a）LSAS-J 合計点での反応率（観察期 12 週時） プラセボ群と MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の群間比較のために、Fisher の正確検定を行った。また、用量反応関係を検討するために、相関統計量に基づく Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。 （b）LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（観察期 12 週時） 主要評価項目と同様の解析を行った。 （c）LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（観察期 12 週時） 主要評価項目と同様の解析を行った。 （d）CGI-S の変化量（観察期 12 週時） 主要評価項目と同様の解析を行った。 （e）CGI-I（観察期 12 週時） 投与群を因子とした分散分析を行った。 （f）CGI-I での反応率（観察期 12 週時） 副次評価項目（a）と同様の解析を行った。
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査の転帰確認日）

結果

（1） 試験対象患者

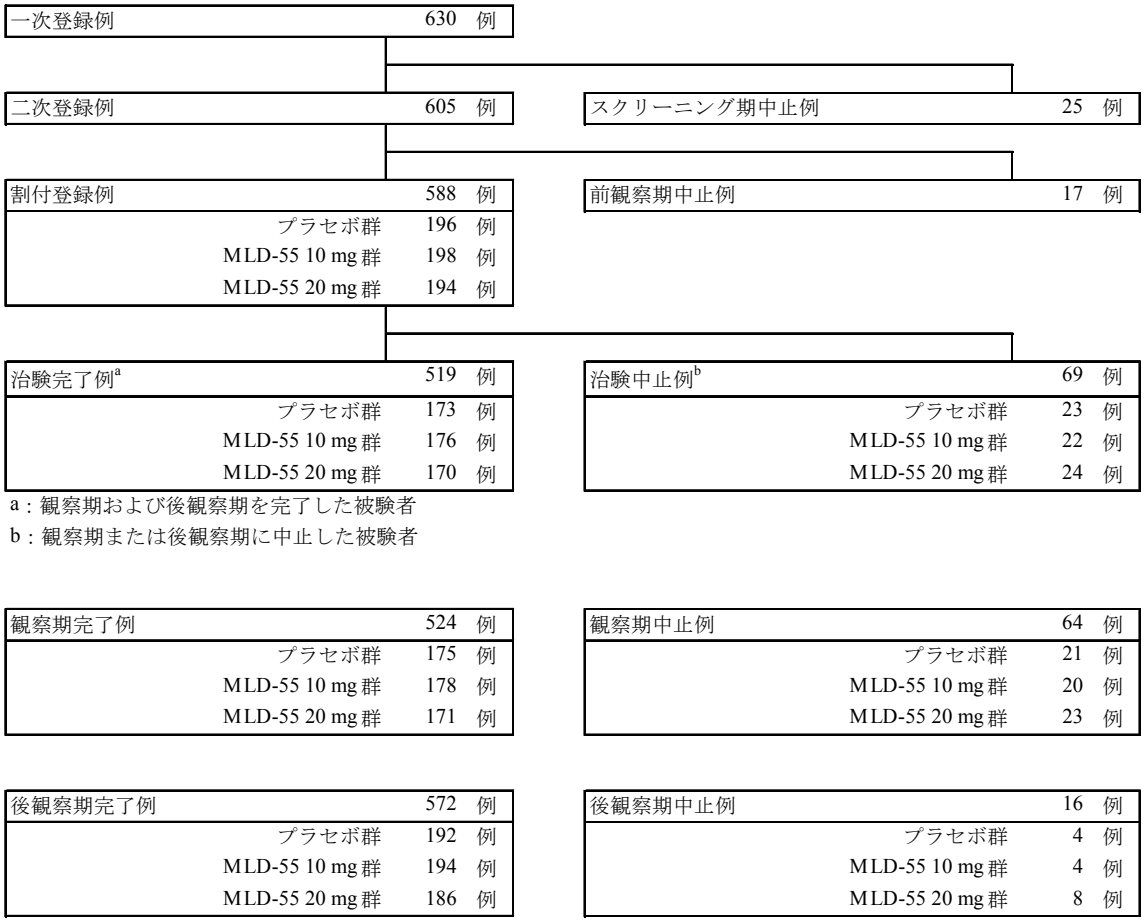
1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.1-1 に示した。

一次登録例は 630 例であり、スクリーニング期中止例は 25 例であった。二次登録例は 605 例であり、前観察期中止例は 17 例であった。割付登録例は 588 例で、その内訳はプラセボ群、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 194 例であった。そのうち観察期用の治験薬を投与された被験者はそれぞれ、196 例、198 例および 193 例であり、MLD-55 20 mg 群の 1 例は割付登録以降の来院がなかったため治験薬の服薬状況が不明であった。治験完了例はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、173 例、176 例および 170 例であり、観察期中止例はそれぞれ、21 例、20 例および 23 例、後観察期中止例はそれぞれ、4 例、4 例および 8 例であった。

スクリーニング期の主な中止理由は「被験者都合」、前観察期の主な中止理由は「選択・除外基準に抵触」であった（表 2.7.6.1.1-1 および表 2.7.6.1.1-2）。観察期の主な中止理由は、プラセボ群では「被験者都合」（14 件）であり、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群では「有害事象」（13 件および 14 件）であった（表 2.7.6.1.1-3）。後観察期の主な中止理由は、いずれの投与群においても「被験者都合」（プラセボ群 4 件、MLD-55 10 mg 群 3 件および MLD-55 20 mg 群 6 件）であった（表 2.7.6.1.1-4）。

なお、MLD-55 20 mg 群の 1 例は、後観察期終了時来院を完了後に同意撤回（データ不使用）の申し出があったことから、本治験における有効性および安全性の解析集団から除外した。また、スクリーニング期に中止した 1 例および前観察期に中止した 2 例は、中止後に組み入れ基準を満たしたために再登録された。



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に中止した被験者

（資料番号 5.3.5.1.1：図 10.1-1）

図 2.7.6.1.1-1　被験者の内訳

表 2.7.6.1.1-1　スクリーニング期の中止理由の内訳（一次登録例）

	全体
完了例	605
中止例[a]	25
選択・除外基準に抵触	11
被験者都合	12
妊娠の疑い	0
その他	3

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.1.1：表 10.1-1 より作成）

表 2.7.6.1.1-2 前観察期の中止理由の内訳（二次登録例）

	全体
完了例	588
中止例[a]	17
選択・除外基準に抵触	9
有害事象	3
被験者都合	5
妊娠の疑い	0
その他	4

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.1.1：表 10.1-2 より作成）

表 2.7.6.1.1-3 観察期の中止理由の内訳（割付登録例）

	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
選択・除外基準に抵触	0	0	0
服薬不遵守[b]	0	4	1
QTc間隔異常(開始時)[c]	0	0	0
QTc間隔異常(2週時)[d]	0	0	0
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

c：開始時のQTcFが500msec超

d：2週時のQTcFが500msec超、または開始時から60msec超の延長

（資料番号 5.3.5.1.1：表 10.1-3 より作成）

表 2.7.6.1.1-4 後観察期の中止理由の内訳（割付登録例）

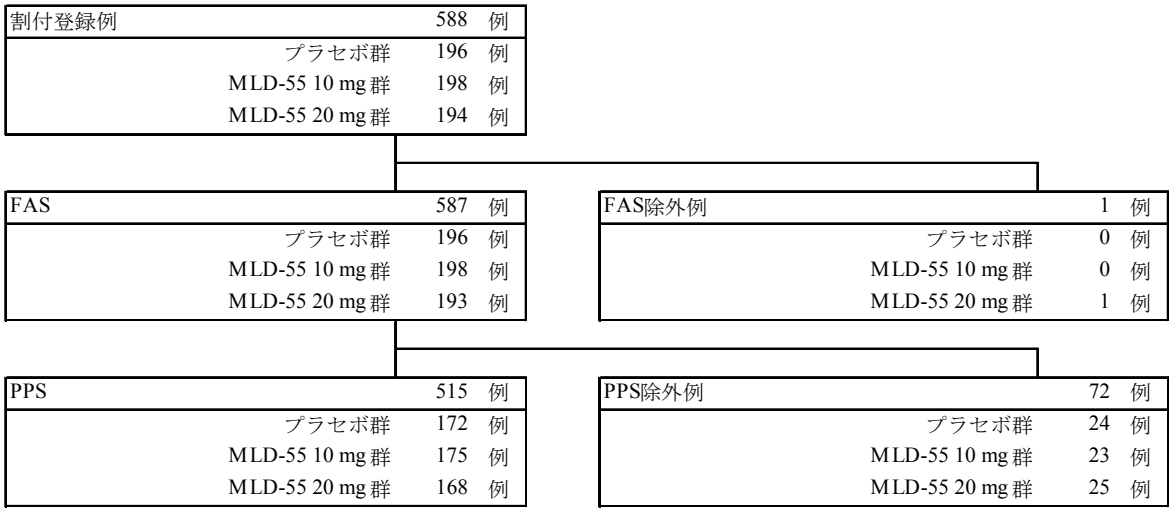
	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群
完了例	192	194	186
中止例[a]	4	4	8
被験者都合	4	3	6
その他	0	1	2

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.1.1：表 10.1-4 より作成）

有効性解析対象（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。FAS 除外例は MLD-55 20 mg 群の 1 例（図 2.7.6.1.1-2）であり、観察期に治験薬が一度も投与されていないため FAS から除外した（表 2.7.6.1.1-5）。

有効性解析対象（PPS）はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、172 例、175 例および 168 例であり、FAS のうち PPS 除外例はそれぞれ、24 例、23 例および 25 例であった（図 2.7.6.1.1-2）。主な PPS 除外理由は、いずれの投与群においても「観察期の服薬日数が 63 日未満」であった（表 2.7.6.1.1-5）。



（資料番号 5.3.5.1.1：図 11.1-1）

図 2.7.6.1.1-2 有効性解析対象の内訳（割付登録例）

表 2.7.6.1.1-5 有効性解析除外例の内訳（割付登録例）

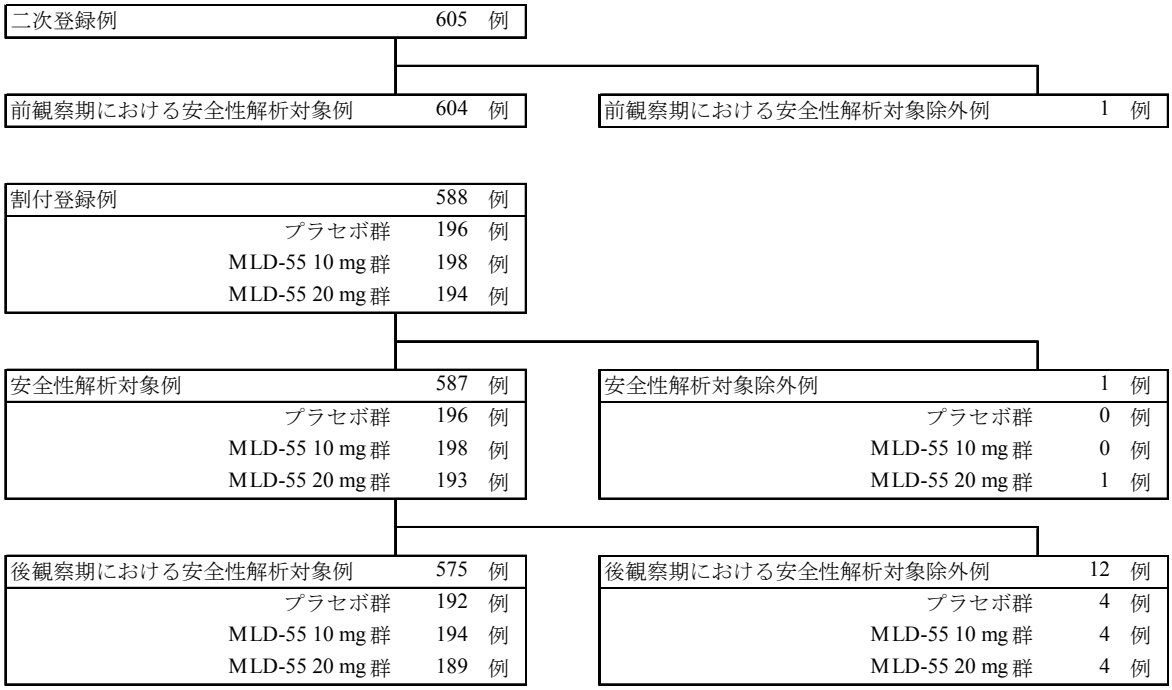
	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	全体
FAS除外例[a]	0	0	1	1
治験薬未投与	0	0	1	1
LSAS-J評価未実施	0	0	0	0
PPS除外例(FAS採用例のうちPPS除外例)[a]	24	23	25	72
選択・除外基準に抵触	0	0	0	0
服薬日数[b]	19	19	18	56
禁止する治療法の使用	5	9	7	21

a：除外理由は複数選択可

b：観察期の服薬日数が63日未満

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.1-1）

安全性解析対象は、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。安全性解析対象除外例は MLD-55 20 mg 群の 1 例（図 2.7.6.1.1-3）であり、観察期に治験薬が一度も投与されていないため安全性解析対象例から除外した。



（資料番号 5.3.5.1.1：図 12.1-1）

図 2.7.6.1.1-3 安全性解析対象の内訳（二次登録例）

2） 人口統計学的およびその他の基準値の特性

人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.1-6 に示した。

安全性解析対象の人口統計学的およびその他の基準値の特性について、投与群間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%）。有効性解析対象（FAS）においても同様の結果であった。

表 2.7.6.1.1-6 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象 1/5）

項目		分類	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	全体	p値
			(196例)	(198例)	(193例)	(587例)	
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 2.7.6.1.1-6　人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象　2/5）

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)	

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 2.7.6.1.1-6　人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象　3/5）

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 2.7.6.1.1-6 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象 4/5）

項目		分類	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	全体	p値
			(196例)	(198例)	(193例)	(587例)	
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 2.7.6.1.1-6 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象 5/5）

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）

3） 重要な逸脱

本治験で認められた治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.1.1-7 に示した。なお、同一被験者において、同一の逸脱区分内で複数の逸脱が発生した場合でも 1 件として集計した。

重要な逸脱が認められた被験者は全体で 90 例（プラセボ群：20 例、MLD-55 10 mg 群：27 例、MLD-55 20 mg 群：33 例、スクリーニング期中止例：5 例、前観察期中止例：5 例）であった。その内訳は、逸脱の区分 a「GCP 違反／選択・除外基準違反」が 1 例 1 件、区分 c「用量違反（投与規定違反）」が 1 例 1 件、区分 d「併用禁止薬・療法の使用」が 26 例 26 件、区分 e「その他主要項目の観測不備／未実施等」が 69 例 78 件であった。

表 2.7.6.1.1-7 重要な逸脱区分別の被験者数

区分	項目	プラセボ群		MLD-55 10 mg群		MLD-55 20 mg群		スクリーニング期中止例		前観察期中止例		全体	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
a	GCP違反／選択・除外基準違反							1	1			1	1
b	中止基準違反											0	0
c	用量違反（投与規定違反）					1	1					1	1
d	併用禁止薬・療法の使用	5	5	9	9	7	7	3	3	2	2	26	26
e	その他主要項目の観測が不備／未実施等（区分eの合計）	15	15	21	24	28	33	2	2	3	4	69	78
	e-1 主要項目の観測不備	2	2	2	2	2	2					6	6
	e-2 規定来院日に来院せず	10	10	17	17	20	20	1	1			48	48
	e-3 健在確認未実施			1	1	1	1			1	1	3	3
	e-4 追跡調査未実施			2	2	2	2					4	4
	e-5 a～e-4以外の逸脱	3	3	2	2	8	8	1	1	3	3	17	17
合計	上記a～eのいずれかに該当	20	20	27	33	33	41	5	6	5	6	90	106

（資料番号 5.3.5.1.1：表 10.2-1）

4） 服薬遵守状況

観察期の服薬率は、いずれの投与群においても全例が 75%以上であった（表 2.7.6.1.1-8）。

表 2.7.6.1.1-8 治験薬の服薬率（FAS 解析対象）

投与群	例数	治験薬の服薬率[a](%)	
		75%以上	75%未満
プラセボ群	196	196 (100.0%)	0 (0.0%)
MLD-55 10 mg 群	198	198 (100.0%)	0 (0.0%)
MLD-55 20 mg 群	193	193 (100.0%)	0 (0.0%)
全体	587	587 (100.0%)	0 (0.0%)

a：治験薬の服薬率(%)=(治験薬の服薬日数(日)/治験薬の服薬期間(日))×100
治験薬の服薬期間(日)=観察期の治験薬投与終了日-観察期の治験薬投与開始日+1

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.3-1）

（2） 有効性

1） LSAS-J による評価

（a） LSAS-J 合計点の変化量（12 週時、LOCF）：主要評価項目

12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、-23.1±21.41、-26.9±23.35 および-32.6±25.57 であった。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の変化量に統計学的に有意な差は認められず、プラセボ群に対する MLD-55 10 mg 群の優越性は検証されなかった（ANCOVA、p=0.089、表 2.7.6.1.1-9）。事前に設定した解析計画では、プラセボ群に対する MLD-55 10 mg 群の優越性が検証された場合に限り、プラセボ群に対する MLD-55 20 mg 群の優越性を検証する閉検定手順であったため、プラセボ群に対する MLD-55 20 mg 群の優越性の仮説の検証は行わなかった。

なお、事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間でLSAS-J 合計点の変化量（LOCF）に統計学的に有意な差が認められた（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.1-9）。また、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた（ANCOVA、p=0.017、表 2.7.6.1.1-9）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の用量反応関係について検討したところ、LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（投与量および開始時の LSAS-J 合計点を説明変数とした重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、p<0.001、表 2.7.6.1.1-10）。

表 2.7.6.1.1-9　12 週時の LSAS-J 合計点の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、LOCF）

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	
対比較		F値	p値		下限値	上限値
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）

表 2.7.6.1.1-10　12 週時の LSAS-J 合計点の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、LOCF）

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）

12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（OC）について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められ（ANCOVA、p=0.035 および p<0.001）、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の間にも統計学的に有意な差が認められた（ANCOVA、p=0.042、表 2.7.6.1.1-11）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（投与量および開始時の LSAS-J 合計点を説明変数とした重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、p<0.001、表 2.7.6.1.1-12）。

表 2.7.6.1.1-11　12 週時の LSAS-J 合計点の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、OC）

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）

表 2.7.6.1.1-12　12 週時の LSAS-J 合計点の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、OC）

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）

PPS 解析対象例においては、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間で LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）に統計学的に有意な差が認められたが（ANCOVA、p=0.042 および p<0.001）、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（ANCOVA、p=0.087、表 2.7.6.1.1-13）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（投与量および開始時の LSAS-J 合計点を説明変数とした重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、p<0.001、表 2.7.6.1.1-14）。

表 2.7.6.1.1-13　12 週時の LSAS-J 合計点の変化量：共分散分析（PPS 解析対象、LOCF）

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）

表 2.7.6.1.1-14　12 週時の LSAS-J 合計点の変化量：重回帰分析（PPS 解析対象、LOCF）

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	-1.82	0.069	-10.01	-20.81	0.80
	LSAS-J合計点(開始時)	-2.92	0.004	-0.16	-0.27	-0.05
	投与量	-3.74	<0.001	-0.46	-0.70	-0.22

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 14.2-45）

MMRM 解析において、開始時の 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の LSAS-J 合計点と評価時期の交互作用を固定効果、被験者（評価時期）を変量効果として解析を行った。プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 12 週時の 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］はそれぞれ、-5.0［-9.5, -0.5］および-10.6［-15.4, -5.9］であり、本解析では、12 週時の LSAS-J 合計点の変化量について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間に統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.6.1.1-15 および表 2.7.6.1.1-16）。

表 2.7.6.1.1-15 LSAS-J 合計点の変化量（MLD-55 10 mg 群、プラセボ群）：MMRM 解析（FAS 解析対象、OC）

目的変数	説明変数	MMRM解析[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
LSAS-J合計点の変化量(1,2,4,6,8,12週時)	LSAS-J合計点(開始時)	1.26	0.263	-5.0	-9.5	-0.5
	投与群	4.62	0.032			
	評価時期	1.35	0.241			
	投与群×評価時期	0.99	0.423			
	LSAS-J合計点(開始時)×評価時期	0.93	0.459			

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：比較する2群を解析対象としたMMRM解析
b：MMRM解析により推定された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 11.4-11）

表 2.7.6.1.1-16 LSAS-J 合計点の変化量（MLD-55 20 mg 群、プラセボ群）：MMRM 解析（FAS 解析対象、OC）

目的変数	説明変数	MMRM解析[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
LSAS-J合計点の変化量(1,2,4,6,8,12週時)	LSAS-J合計点(開始時)	3.20	0.074	-10.6	-15.4	-5.9
	投与群	14.01	<0.001			
	評価時期	2.82	0.016			
	投与群×評価時期	4.21	<0.001			
	LSAS-J合計点(開始時)×評価時期	3.85	0.002			

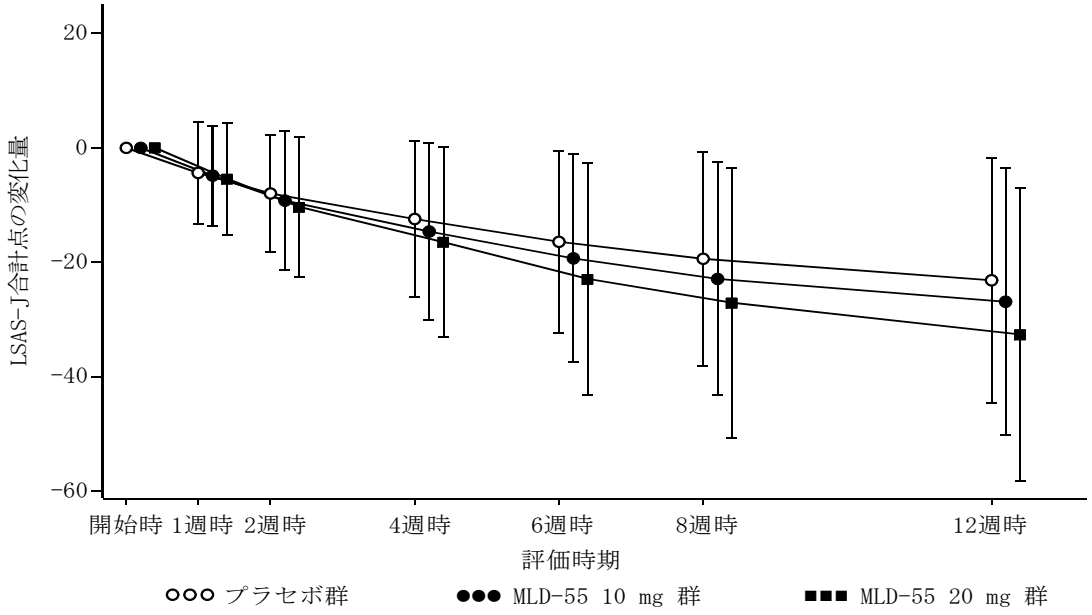
統計モデル：LSAS-J合計点の変化量(各評価時期)=β_0(切片)+β_1(LSAS-J合計点(開始時))+β_2(投与群)
+β_3(評価時期)+β_4(投与群と評価時期の交互作用)+β_5(LSAS-J合計点(開始時)と評価時期の交互作用)
+b_0(被験者(変量効果))+誤差{正規分布}
a：比較する2群を解析対象としたMMRM解析
b：MMRM解析により推定されたLSAS-J合計点の変化量(12週時)の投与群間の平均値の差

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-12）

各評価時期における LSAS-J 合計点の変化量の推移（LOCF）を図 2.7.6.1.1-4 に、開始時からの変化量の要約統計量（LOCF）を表 2.7.6.1.1-17 に、LSAS-J 合計点の変化量の推移（OC）を図 2.7.6.1.1-5 に、開始時からの変化量の要約統計量（OC）を表 2.7.6.1.1-18 に示した。

LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で 2 週時以降に統計学的に有意な差が認められたが（ANCOVA、p<0.001～p=0.044）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間ではいずれの評価時期においても統計学的に有意な差は認められなかった。

LSAS-J 合計点の変化量（OC）について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間で 4 週時以降に統計学的に有意な差が認められ（ANCOVA、p=0.015～p=0.035）、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で 2 週時以降に統計学的に有意な差が認められた（ANCOVA、p<0.001～p=0.026）。



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
開始時	プラセボ群	196
	MLD-55 10 mg 群	198
	MLD-55 20 mg 群	193

（資料番号 5.3.5.1.1：図 11.4-1）

図 2.7.6.1.1-4　各評価時期の LSAS-J 合計点の変化量の推移（FAS 解析対象、LOCF）

表 2.7.6.1.1-17 各評価時期の LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量および共分散分析（FAS 解析対象、LOCF）

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
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

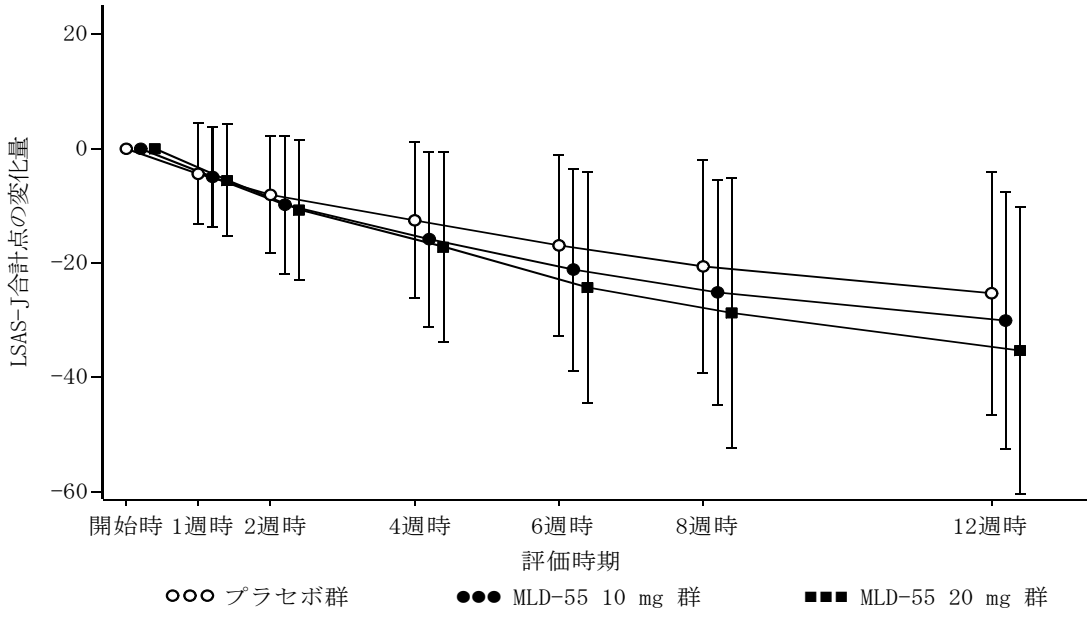
LSAS-J合計点 評価時期	対比較		共分散分析[a]		平均値の差 (調整済)[b]	両側95%信頼区間	
			F値	p値		下限値	上限値
1週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	0.35	0.552	-0.5	-2.3	1.2
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	1.29	0.257	-1.1	-3.0	0.8
2週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	1.25	0.265	-1.3	-3.5	1.0
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	4.08	0.044	-2.3	-4.6	-0.1
4週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.28	0.132	-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 14.2-24、表 11.4-9 より作成）



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
開始時	プラセボ群	196
	MLD-55 10 mg 群	198
	MLD-55 20 mg 群	193

（資料番号 5.3.5.1.1：図 14.2-1）

図 2.7.6.1.1-5　各評価時期の LSAS-J 合計点の変化量の推移（FAS 解析対象、OC）

表 2.7.6.1.1-18 各評価時期の LSAS-J 合計点の変化量の要約統計量および共分散分析
（FAS 解析対象、OC）

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
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	195	-5.0	8.72	-49	-4.0	25
		MLD-55 20 mg 群	189	-5.5	9.81	-64	-4.0	23
	2週時	プラセボ群	195	-8.1	10.27	-51	-6.0	13
		MLD-55 10 mg 群	189	-9.8	12.02	-70	-9.0	16
		MLD-55 20 mg 群	188	-10.7	12.24	-74	-8.0	13
	4週時	プラセボ群	188	-12.5	13.59	-67	-11.0	23
		MLD-55 10 mg 群	184	-15.9	15.25	-76	-14.0	17
		MLD-55 20 mg 群	185	-17.2	16.57	-79	-14.0	16
	6週時	プラセボ群	185	-17.0	15.79	-84	-17.0	14
		MLD-55 10 mg 群	180	-21.2	17.66	-75	-19.0	15
		MLD-55 20 mg 群	179	-24.2	20.24	-85	-19.0	9
	8週時	プラセボ群	180	-20.6	18.63	-97	-21.5	25
		MLD-55 10 mg 群	180	-25.1	19.65	-81	-23.0	17
		MLD-55 20 mg 群	178	-28.7	23.54	-97	-24.0	17
	12週時	プラセボ群	175	-25.3	21.18	-97	-25.0	22
		MLD-55 10 mg 群	177	-30.1	22.43	-92	-27.0	11
		MLD-55 20 mg 群	171	-35.2	25.08	-96	-32.0	12

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	0.48	0.490	-0.6	-2.4	1.1
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	1.47	0.226	-1.2	-3.0	0.7
2週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	2.43	0.120	-1.8	-4.0	0.5
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	5.02	0.026	-2.6	-4.9	-0.3
4週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.04	0.025	-3.4	-6.3	-0.4
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	8.85	0.003	-4.7	-7.8	-1.6
6週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	6.03	0.015	-4.3	-7.8	-0.9
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	15.21	<0.001	-7.4	-11.1	-3.7
8週時	MLD-55 10 mg 群	プラセボ群	5.37	0.021	-4.7	-8.6	-0.7
	MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	13.96	<0.001	-8.3	-12.7	-3.9
12週時	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

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 14.2-25、表 14.2-23 より作成）

（b） LSAS-J 合計点での反応率：副次評価項目

12 週時の 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）であり、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で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、表 2.7.6.1.1-19）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間で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 2.7.6.1.1-19）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.038、表 2.7.6.1.1-20］。

12 週時の LSAS-J 合計点での反応率（OC）を表 2.7.6.1.1-21 および表 2.7.6.1.1-22 に示した。

表 2.7.6.1.1-19　12 週時の LSAS-J 合計点での反応率：Fisher の正確検定（FAS 解析対象、LOCF）

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）

表 2.7.6.1.1-20　12 週時の LSAS-J 合計点での反応率：CMH 検定（FAS 解析対象、LOCF）

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		CMH検定[b]	
				下限値	上限値	χ^2値	p値
プラセボ群	196	83	42.3	35.3	49.6	4.29	0.038
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

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-13）

表 2.7.6.1.1-21　12 週時の LSAS-J 合計点での反応率：Fisher の正確検定
（FAS 解析対象、OC）

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）

表 2.7.6.1.1-22　12 週時の LSAS-J 合計点での反応率：CMH 検定（FAS 解析対象、OC）

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		CMH検定[b]	
				下限値	上限値	χ^2値	p値
プラセボ群	175	81	46.3	38.7	54.0	4.66	0.031
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
b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-15）

（c） LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量：副次評価項目

12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、-11.5±10.88、-13.5±11.50 および-16.2±13.17 であり、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められたが（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.1-23）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（ANCOVA、p=0.069、表 2.7.6.1.1-23）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（投与量および開始時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点を説明変数とした重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、p<0.001、表 2.7.6.1.1-24）。

12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（OC）を表 2.7.6.1.1-25 および表 2.7.6.1.1-26 に示した。

表 2.7.6.1.1-23 12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、LOCF）

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）

表 2.7.6.1.1-24 12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、LOCF）

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恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量(12週時)	切片	-2.22	0.027	-6.39	-12.05	-0.72
	LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点(開始時)	-1.79	0.074	-0.10	-0.20	0.01
	投与量	-4.01	<0.001	-0.24	-0.36	-0.12

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 14.2-4）

表 2.7.6.1.1-25 12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、OC）

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）

表 2.7.6.1.1-26 12 週時の LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、OC）

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恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量(12週時)	切片	-2.11	0.036	-6.25	-12.08	-0.42
	LSAS-J恐怖感／不安感サブスケール合計点(開始時)	-2.20	0.028	-0.12	-0.23	-0.01
	投与量	-4.06	<0.001	-0.25	-0.37	-0.13

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 14.2-5）

（d） LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量：副次評価項目

12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、-11.7±11.33、-13.4±12.48 および-16.4±13.06 であり、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められたが（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.1-27）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（ANCOVA、p=0.124、表 2.7.6.1.1-27）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（投与量および開始時の LSAS-J 回避サブスケール合計点を説明変数とした重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、p<0.001、表 2.7.6.1.1-28）。

12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量（OC）を表 2.7.6.1.1-29 および表 2.7.6.1.1-30 に示した。

表 2.7.6.1.1-27　12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、LOCF）

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)		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	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）

表 2.7.6.1.1-28 12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、LOCF）

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回避サブスケール合計点の変化量(12週時)	切片	-1.08	0.279	-2.42	-6.81	1.97
	LSAS-J回避サブスケール合計点(開始時)	-4.32	<0.001	-0.21	-0.30	-0.11
	投与量	-4.04	<0.001	-0.25	-0.37	-0.13

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 14.2-6）

表 2.7.6.1.1-29 12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、OC）

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)		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	3.65	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）

表 2.7.6.1.1-30　12 週時の LSAS-J 回避サブスケール合計点の変化量
：重回帰分析（FAS 解析対象、OC）

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回避サブスケール合計点の変化量(12週時)	切片	-0.78	0.433	-1.80	-6.32	2.71
	LSAS-J回避サブスケール合計点(開始時)	-5.07	<0.001	-0.25	-0.35	-0.15
	投与量	-4.00	<0.001	-0.25	-0.38	-0.13

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 14.2-8）

2） CGI による評価

（a）CGI-S の変化量：副次評価項目

12 週時の CGI-S の変化量（LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、-1.0±1.07、-1.1±1.19 および-1.4±1.25 であり、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められたが（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.1-31）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（ANCOVA、p=0.178、表 2.7.6.1.1-31）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（投与量および開始時の CGI-S で調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、p<0.001、表 2.7.6.1.1-32）。

12 週時の CGI-S の変化量（OC）を表 2.7.6.1.1-33 および表 2.7.6-1.1-34 に示した。

表 2.7.6.1.1-31　12 週時の CGI-S の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、LOCF）

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）

表 2.7.6.1.1-32　12 週時の CGI-S の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、LOCF）

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
CGI-S の変化量 (12週時)	切片	4.94	<0.001	1.37	0.83	1.92
	CGI-S (開始時)	-8.70	<0.001	-0.49	-0.60	-0.38
	投与量	-3.51	<0.001	-0.02	-0.03	-0.01

主要な結果：投与量に対する検定結果(p値)
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 14.2-9）

表 2.7.6.1.1-33　12 週時の CGI-S の変化量：共分散分析（FAS 解析対象、OC）

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）

表 2.7.6.1.1-34　12 週時の CGI-S の変化量：重回帰分析（FAS 解析対象、OC）

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
CGI-S の変化量 (12週時)	切片	5.07	<0.001	1.44	0.88	2.00
	CGI-S (開始時)	-9.05	<0.001	-0.52	-0.63	-0.41
	投与量	-3.63	<0.001	-0.02	-0.03	-0.01

主要な結果：投与量に対する検定結果(p値)
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 14.2-11）

（b）CGI-I：副次評価項目

12 週時の CGI-I（LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、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 MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた（ANOVA、p=0.049 および p<0.001、表 2.7.6.1.1-35）。

12 週時の CGI-I（OC）を表 2.7.6.1.1-36 に示した。

表 2.7.6.1.1-35　12 週時の CGI-I（FAS 解析対象、LOCF）

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）

表 2.7.6.1.1-36　12 週時の CGI-I（FAS 解析対象、OC）

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）

（c）CGI-I での反応率：副次評価項目

12 週時の 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 MLD-55 20 mg 群の間で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 2.7.6.1.1-37）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001、表 2.7.6.1.1-38］。

12 週時の CGI-I での反応率（OC）を表 2.7.6.1.1-39 および表 2.7.6.1.1-40 に示した。

表 2.7.6.1.1-37　12 週時の CGI-I での反応率（FAS 解析対象、LOCF）

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）

表 2.7.6.1.1-38　12 週時の CGI-I での反応率：CMH 検定（FAS 解析対象、LOCF）

投与群	例数	CGI-Iでの反応(12週時)				
		反応例数[a]	反応率(%)	両側95%信頼区間		CMH検定[b]
				下限値	上限値	χ^2値	p値
プラセボ群	196	74	37.8	30.9	44.9	11.51	<0.001
MLD-55 10 mg 群	198	95	48.0	40.8	55.2		
MLD-55 20 mg 群	193	106	54.9	47.6	62.1		

a：「1.著明改善」または「2.中等度改善」の被験者
b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-18）

表 2.7.6.1.1-39　12 週時の CGI-I での反応率（FAS 解析対象、OC）

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）

表 2.7.6.1.1-40　12 週時の CGI-I での反応率：CMH 検定（FAS 解析対象、OC）

投与群	CGI-Iでの反応(12週時)						
	例数	反応例数[a]	反応率(%)	両側95%信頼区間		CMH検定[b]	
				下限値	上限値	χ^2値	p値
プラセボ群	175	73	41.7	34.3	49.4	11.90	<0.001
MLD-55 10 mg 群	177	95	53.7	46.0	61.2		
MLD-55 20 mg 群	171	103	60.2	52.5	67.6		

a：「1.著明改善」または「2.中等度改善」の被験者
b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-20）

3） MADRS による評価

（a）MADRS 合計点の変化量：その他の評価項目

12 週時の MADRS の変化量（OC）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、-0.9±3.09、-1.4±2.94 および-1.6±3.09 であった（表 2.7.6.1.1-41）。

表 2.7.6.1.1-41　12 週時の MADRS 合計点の変化量（FAS 解析対象、OC）

MADRS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	3.6	3.95	0	2.0	14
		MLD-55 10 mg 群	198	3.6	3.93	0	2.0	14
		MLD-55 20 mg 群	193	3.9	3.84	0	3.0	14
	12週時	プラセボ群	175	2.5	3.52	0	1.0	20
		MLD-55 10 mg 群	177	2.1	2.98	0	1.0	13
		MLD-55 20 mg 群	171	2.3	3.40	0	1.0	21
変化量	12週時	プラセボ群	175	-0.9	3.09	-12	0.0	18
		MLD-55 10 mg 群	177	-1.4	2.94	-14	-1.0	8
		MLD-55 20 mg 群	171	-1.6	3.09	-13	-1.0	8

（資料番号 5.3.5.1.1：表 11.4-10）

4） 実施医療機関別の検討

実施医療機関別の LSAS-J 合計点（開始時、12 週時、変化量）を付表 2.7.6.1.1-1 に示した。なお、1 医療機関あたりの被験者数が適切な解析を実施するに足る例数でなかったことから、医療機関別の各有効性評価指標の統計学的な検討は行わなかった。

医療機関ごとの有効性のばらつきによる影響を検討するため、プラセボ群に対する MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）について、医療機関を変量効果として優越性の検討を行った。その結果、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で平均値の差に統計学的に有意な差が認められたが（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.1-42）、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間で統計学的に有意な差は認められず（ANCOVA、p=0.078、表 2.7.6.1.1-42）、医療機関を考慮した解析結果は医療機関を考慮しない解析結果と同様であった。

表 2.7.6.1.1-42 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量の共分散分析（調整：医療機関）（FAS 解析対象、LOCF）

LSAS-J合計点の変化量(12週時)		混合効果モデル[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	3.12	0.078	-3.8	-8.0	0.4
MLD-55 20 mg 群	プラセボ群	18.58	<0.001	-9.6	-13.9	-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)
+b_0(医療機関(変量効果))+誤差{正規分布}

a：比較する2群を解析対象とした混合効果モデルによる解析

b：開始時のLSAS-J合計点と医療機関で調整した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 14.2-41）

5） 有効性の結論

主要評価項目である 12 週時の 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。事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた。また、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（OC）においては、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められ、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の間でも統計学的に有意な差が認められた。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（OC）について MMRM 解析により検討を行ったところ、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた。

PPS 解析対象例における 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）においては、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められたが、MLD-55 10 mg 群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

各評価時期における MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の LSAS-J 合計点の変化量（LOCF）は、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で 2 週時以降に統計学的に有意な差が認められたが、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群の間ではいずれの評価時期においても統計学的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目の CGI-I および CGI-I での反応率（LOCF）においては MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、12 週時の LSAS-J 合計点での反応率、12 週時の LSAS-J サブスケール（恐怖感／不安感、回避）および CGI-S の変化量（LOCF）においては MLD-55 20 mg 群で、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

（3） 安全性

1） 治験薬の曝露量

治験薬の服薬日数別の被験者数を表 2.7.6.1.1-43 に、治験薬の服薬日数の要約統計量を表 2.7.6.1.1-44 に示した。

服薬日数の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ 78.7±14.92 日、76.9±20.55 日および 77.8±17.77 日であった。

表 2.7.6.1.1-43 治験薬の服薬日数別の被験者数（安全性解析対象）

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-7 より作成）

表 2.7.6.1.1-44 治験薬の服薬日数の要約統計量（安全性解析対象）

投与群	治験薬の服薬日数(日)					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	196	78.7	14.92	7	84.0	87
MLD-55 10 mg 群	198	76.9	20.55	1	84.0	87
MLD-55 20 mg 群	193	77.8	17.77	1	84.0	87
全体	587	77.8	17.89	1	84.0	87

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-5）

2） 有害事象の要約

各時期における有害事象および副作用の発現率および両側 95%信頼区間を表 2.7.6.1.1-45 および表 2.7.6.1.1-46 に、観察期および後観察期における有害事象の要約を表 2.7.6.1.1-47 に示した。

観察期および後観察期において、有害事象はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 119 例（60.7%）に 203 件、198 例中 139 例（70.2%）に 360 件および 193 例中 136 例（70.5%）に 332 件認められた。プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の有害事象の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.040］。

副作用はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 56 例（28.6%）に 86 件、198 例中 102 例（51.5%）に 231 件および 193 例中 111 例（57.5%）に

231 件認められた。MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の副作用の発現率はプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であり（Fisher の正確検定、p<0.001 および p<0.001）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001］。

いずれの投与群においても、有害事象および副作用のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、3 例（1.5%）に 5 件および 2 例（1.0%）に 2 件認められ、プラセボ群には認められなかった。重度の副作用は MLD-55 20 mg 群で 1 例（0.5%）に 1 件認められ、MLD-55 10 mg 群には認められなかった。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、3 例（1.5%）に 5 件および 3 例（1.6%）に 3 件認められ、プラセボ群には認められなかった。その他の重篤な副作用は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 1 例（0.5%）に 1 件および 1 例（0.5%）に 1 件認められた。

重要な有害事象はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、10 例（5.1%）に 12 件、19 例（9.6%）に 31 件および 17 例（8.8%）に 18 件、重要な副作用はそれぞれ、8 例（4.1%）に 9 件、17 例（8.6%）に 26 件および 12 例（6.2%）に 13 件認められた。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、7 例（3.6%）に 8 件、13 例（6.6%）に 22 件および 14 例（7.3%）に 15 件、投与中止に至った副作用はそれぞれ、6 例（3.1%）に 7 件、10 例（5.1%）に 17 件および 10 例（5.2%）に 11 件認められた。

表 2.7.6.1.1-45　有害事象の集計

項目	時期	投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	両側95%信頼区間		発現件数
						下限値	上限値	
有害事象	観察期および後観察期[a]	プラセボ群	196	119	(60.7)	53.5	67.6	203
		MLD-55 10 mg 群	198	139	(70.2)	63.3	76.5	360
		MLD-55 20 mg 群	193	136	(70.5)	63.5	76.8	332
		MLD-55 併合群	391	275	(70.3)	65.5	74.8	692
	観察期[a]	プラセボ群	196	110	(56.1)	48.9	63.2	171
		MLD-55 10 mg 群	198	127	(64.1)	57.0	70.8	306
		MLD-55 20 mg 群	193	126	(65.3)	58.1	72.0	258
		MLD-55 併合群	391	253	(64.7)	59.7	69.4	564
	後観察期[b]	プラセボ群	192	24	(12.5)	8.2	18.0	32
		MLD-55 10 mg 群	194	40	(20.6)	15.2	27.0	54
		MLD-55 20 mg 群	189	50	(26.5)	20.3	33.3	74
		MLD-55 併合群	383	90	(23.5)	19.3	28.1	128

a：解析対象集団：安全性解析対象集団

b：解析対象集団：後観察期における安全性解析対象集団

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-1）

表 2.7.6.1.1-46 副作用の集計

項目	時期	投与群	例数	発現例数	発現率(%)	両側95%信頼区間		発現件数
						下限値	上限値	
副作用	観察期および後観察期[a]	プラセボ群	196	56	(28.6)	22.4	35.4	86
		MLD-55 10 mg 群	198	102	(51.5)	44.3	58.7	231
		MLD-55 20 mg 群	193	111	(57.5)	50.2	64.6	231
		MLD-55 併合群	391	213	(54.5)	49.4	59.5	462
	観察期[a]	プラセボ群	196	54	(27.6)	21.4	34.4	75
		MLD-55 10 mg 群	198	94	(47.5)	40.4	54.7	198
		MLD-55 20 mg 群	193	102	(52.8)	45.6	60.1	188
		MLD-55 併合群	391	196	(50.1)	45.1	55.2	386
	後観察期[b]	プラセボ群	192	7	(3.6)	1.5	7.4	11
		MLD-55 10 mg 群	194	22	(11.3)	7.2	16.7	33
		MLD-55 20 mg 群	189	26	(13.8)	9.2	19.5	43
		MLD-55 併合群	383	48	(12.5)	9.4	16.3	76

a：解析対象集団：安全性解析対象集団

b：解析対象集団：後観察期における安全性解析対象集団

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-2）

表 2.7.6.1.1-47 有害事象の要約（観察期および後観察期 1/2）

	プラセボ群 (196例)			MLD-55 10 mg 群 (198例)			MLD-55 20 mg 群 (193例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
有害事象	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
副作用	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
重度の有害事象	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	2	(1.0)	2
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	3	(1.6)	3
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
重要な有害事象	10	(5.1)	12	19	(9.6)	31	17	(8.8)	18
重要な副作用	8	(4.1)	9	17	(8.6)	26	12	(6.2)	13
投与中止に至った有害事象	7	(3.6)	8	13	(6.6)	22	14	(7.3)	15
投与中止に至った副作用	6	(3.1)	7	10	(5.1)	17	10	(5.2)	11

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-3）

表 2.7.6.1.1-47 有害事象の要約（観察期および後観察期 2/2）

	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
有害事象	p=0.056	p=0.055	p=0.040
副作用	p<0.001	p<0.001	p<0.001
重度の有害事象	p=0.248	p=0.246	p=0.263
重度の副作用	p= -	p=0.496	p=0.218
死亡に関する有害事象	p= -	p= -	p= -
死亡に関する副作用	p= -	p= -	p= -
その他の重篤な有害事象[a]	p=0.248	p=0.121	p=0.126
その他の重篤な副作用[a]	p=1.000	p=0.496	p=0.379
重要な有害事象	p=0.122	p=0.167	p=0.172
重要な副作用	p=0.097	p=0.368	p=0.381
投与中止に至った有害事象	p=0.251	p=0.121	p=0.119
投与中止に至った副作用	p=0.445	p=0.319	p=0.308

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す
b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)
（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-3）

3） 比較的よく見られる有害事象

観察期および後観察期において発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎（18.9%）、MLD-55 10 mg 群で傾眠（21.2%）、鼻咽頭炎（18.2%）、悪心（15.7%）、MLD-55 20 mg 群で傾眠（23.3%）、鼻咽頭炎（20.7%）、悪心（19.2%）および浮動性めまい（10.4%）であった（表 2.7.6.1.1-48）。MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠、悪心、浮動性めまいおよび射精障害であった（Fisher の正確検定、p=0.001、p=0.018、p=0.014 および p=0.029）。MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠、悪心、浮動性めまい、倦怠感、食欲減退および多汗症であった（Fisher の正確検定、p<0.001、p<0.001、p=0.002、p=0.035、p=0.029 および p=0.029）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた有害事象は、傾眠、悪心、浮動性めまい、倦怠感、食欲減退および多汗症であった［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001、p=0.001、p=0.003、p=0.042、p=0.037 および p=0.011］。

発現率が 10%以上の副作用は、MLD-55 10 mg 群で傾眠（18.7%）、悪心（14.6%）、MLD-55 20 mg 群で傾眠（22.3%）および悪心（17.6%）であり、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.6.1.1-49）。MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった副作用は、傾眠、悪心、浮動性めまい、射精障害および下痢であった（Fisher の正確検定、p=0.002、p<0.001、p=0.006、p=0.029 および p=0.020）。MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった副作用は、傾眠、悪心、浮動性めまい、腹部不快感、

倦怠感、食欲減退および多汗症であった（Fisher の正確検定、p<0.001、p<0.001、p=0.002、p=0.031、p=0.035、p=0.029 および p=0.029）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた副作用は、傾眠、悪心、浮動性めまい、腹部不快感、倦怠感、食欲減退および多汗症であった［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001、p<0.001、p=0.004、p=0.018、p=0.037、p=0.037 および p=0.011］。

有害事象一覧を付表 2.7.6.1.1-2 に、副作用一覧を付表 2.7.6.1.1-3 に示した。

表 2.7.6.1.1-48 有害事象（観察期および後観察期 1/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
傾眠	18	(9.2)	20	42	(21.2)	42	45	(23.3)	48
鼻咽頭炎	37	(18.9)	41	36	(18.2)	46	40	(20.7)	45
悪心	15	(7.7)	16	31	(15.7)	33	37	(19.2)	43
浮動性めまい	5	(2.6)	5	17	(8.6)	17	20	(10.4)	21
腹部不快感	7	(3.6)	7	5	(2.5)	5	14	(7.3)	14
頭痛	18	(9.2)	22	14	(7.1)	14	12	(6.2)	14
倦怠感	2	(1.0)	2	8	(4.0)	8	9	(4.7)	9
不眠症	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	6	(3.1)	6
上腹部痛	2	(1.0)	3	6	(3.0)	6	5	(2.6)	5
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
嘔吐	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	5	(2.6)	5
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
下痢	2	(1.0)	2	9	(4.5)	12	3	(1.6)	3
便秘	0			5	(2.5)	5	3	(1.6)	3
回転性めまい	0			4	(2.0)	4	3	(1.6)	3
背部痛	5	(2.6)	5	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
中期不眠症	0			4	(2.0)	4	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-4）

表 2.7.6.1.1-48 有害事象（観察期および後観察期 2/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
傾眠	p=0.001	p<0.001	p<0.001
鼻咽頭炎	p=0.897	p=0.703	p=0.646
悪心	p=0.018	p<0.001	p=0.001
浮動性めまい	p=0.014	p=0.002	p=0.003
腹部不快感	p=0.574	p=0.121	p=0.080
頭痛	p=0.466	p=0.343	p=0.266
倦怠感	p=0.105	p=0.035	p=0.042
不眠症	p=0.751	p=0.541	p=0.517
上腹部痛	p=0.284	p=0.281	p=0.290
食欲減退	p=0.123	p=0.029	p=0.037
嘔吐	p=1.000	p=0.120	p=0.078
多汗症	p=1.000	p=0.029	p=0.011
射精障害[a]	p=0.029	p=0.497	p=0.350
口渇	p=0.751	p=1.000	p=0.980
下痢	p=0.062	p=0.683	p=0.718
便秘	p=0.061	p=0.121	p=0.183
回転性めまい	p=0.123	p=0.121	p=0.156
背部痛	p=0.283	p=0.215	p=0.083
中期不眠症	p=0.123	p= -	p=0.985

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-4）

表 2.7.6.1.1-49 副作用（観察期および後観察期 1/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
傾眠	15	(7.7)	16	37	(18.7)	37	43	(22.3)	44
悪心	8	(4.1)	8	29	(14.6)	31	34	(17.6)	39
浮動性めまい	4	(2.0)	4	17	(8.6)	17	18	(9.3)	19
腹部不快感	3	(1.5)	3	4	(2.0)	4	11	(5.7)	11
頭痛	11	(5.6)	14	12	(6.1)	12	10	(5.2)	12
倦怠感	2	(1.0)	2	7	(3.5)	7	9	(4.7)	9
不眠症	3	(1.5)	3	5	(2.5)	5	5	(2.6)	5
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
回転性めまい	0			4	(2.0)	4	3	(1.6)	3
下痢	1	(0.5)	1	9	(4.5)	9	2	(1.0)	2
便秘	0			5	(2.5)	5	2	(1.0)	2
中期不眠症	0			4	(2.0)	4	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-5）

表 2.7.6.1.1-49 副作用（観察期および後観察期 2/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
傾眠	p=0.002	p<0.001	p<0.001
悪心	p<0.001	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.006	p=0.002	p=0.004
腹部不快感	p=1.000	p=0.031	p=0.018
頭痛	p=1.000	p=1.000	p=0.855
倦怠感	p=0.175	p=0.035	p=0.037
不眠症	p=0.724	p=0.500	p=0.476
食欲減退	p=0.123	p=0.029	p=0.037
多汗症	p=1.000	p=0.029	p=0.011
射精障害[a]	p=0.029	p=0.497	p=0.350
口渇	p=0.751	p=1.000	p=0.980
回転性めまい	p=0.123	p=0.121	p=0.156
下痢	p=0.020	p=0.621	p=0.699
便秘	p=0.061	p=0.246	p=0.340
中期不眠症	p=0.123	p= -	p=0.985

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象
b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-5）

4） 重度の有害事象

観察期において、重度の有害事象は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、3 例（1.5%）に 5 件および 2 例（1.0%）に 2 件認められ、プラセボ群には認められなかった。重度の副作用は MLD-55 20 mg 群で 1 例（0.5%）に 1 件認められ、MLD-55 10 mg 群には認められなかった。重度の有害事象は MLD-55 10 mg 群の社交恐怖症（1 件）を除き、いずれの事象も重篤な有害事象と判断された（「5）死亡、その他の重篤な有害事象」項）。

5） 死亡、その他の重篤な有害事象

(a) 死亡

死亡は認められなかった。

（b） その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、3 例（1.5%）に 5 件および 3 例（1.6%）に 3 件認められ、プラセボ群には認めらなかった（表 2.7.6.1.1-50）。MLD-55 10 mg 群の痙攣（1 件）および MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）が副作用と判断された。重篤な有害事象は、MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）を除き、いずれも回復あるいは被験者の安全性を確認した上で軽快として追跡調査を終了した。

表 2.7.6.1.1-50 その他の重篤な有害事象一覧

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
MLD-55 10 mg群	4129	23 男性	EM	痙攣 (痙攣発作)	32	2	回復	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg群	4210	23 女性	EM	急性腎盂腎炎 (急性腎盂腎炎)	23	10	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 10 mg群	4371	40 男性	PM	頚椎骨折 (頚椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定できる	あり
				腰椎骨折 (腰椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定できる	あり
				胸椎骨折 (胸椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定できる	あり
MLD-55 20 mg群	4322	30 男性	PM	虫垂炎 (急性虫垂炎)	83	54	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg群	4344	50 女性	EM	変形性関節症 (神経性両変形性膝関節症)	78	53	軽快	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg群	4553	27 男性	EM	糖尿病 (糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1
b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
c：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-1）

以下に各被験者について詳細に説明した（資料番号 5.3.5.1.1：12.3.1.2）。

a） プラセボ群

該当なし

b） MLD-55 10 mg 群

- 痙攣発作：症例番号 4129 の叙述

症例番号		4129
性別		男性
年齢		23 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		痙攣
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		頭部交通外傷
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		なし
経過	一次登録	一次登録時 収縮期血圧：128 mmHg、拡張期血圧：78 mmHg、脈拍：76 拍/分、体重：58.8 kg
	二次登録	二次登録時⇒プラセボ投与 収縮期血圧：121 mmHg、拡張期血圧：73 mmHg、脈拍：80 拍/分、体重：59.4 kg
	観察期開始	割付登録時⇒MLD-55　10 mg・20 mg またはプラセボ投与 収縮期血圧：119 mmHg、拡張期血圧：79 mmHg、脈拍：85 拍/分、体重：60.0 kg
	観察期開始 14 日後	観察期 2 週時 収縮期血圧：116 mmHg、拡張期血圧：74 mmHg、脈拍：69 拍/分、体重：60.0 kg
	観察期開始 28 日後	観察期 4 週時 収縮期血圧：120 mmHg、拡張期血圧：82 mmHg、脈拍：92 拍/分、体重：59.2 kg
	観察期開始 30 日後（最終投与日）	治験薬最終投与
	最終投与 1 日後	仕事終了し帰宅後（夕刻頃）、本事象が発現し、自宅にて意識を失い倒れる。家族が発見し、他院へ搬送。搬送中、意識は戻るが、救急外来にて検査施行し、経過観察。 具体的な症状：顔面蒼白、口から泡をふく 痙攣持続時間：5 分 検査内容：CT、血清 検査結果：CT　異常なし　頭部交通外傷（開頭手術の跡）を認める（19[redacted] 年に交通事故にて、その後、デパケンを 10 年程度服薬） 点滴：ソルアセト F 輸液 500 ml 内服薬（頓用）：イーケプラ（500）1T、デパケン R（200）1T
	最終投与 2 日後	症状回復のため、帰宅。 処方：デパケン R（200）4T2×朝夕服用
	最終投与 4 日後	中止時 収縮期血圧：136 mmHg、拡張期血圧：93 mmHg、脈拍：83 拍/分、体重：59.8 kg
治験担当医師の見解	第 1 報	今回の意識消失や転倒は、痙攣発作に伴う一連の事象と判断する。 また、これまでに痙攣の既往、眩暈や振戦といった症状も認めていない。 なお、治験薬との因果関係については、19[redacted] 年の交通事故ならびに開頭手術に伴う脳の脆弱性が影響した可能性も考えられるが、治験薬投与期間中に認められた事象であり、完全には否定できないと考える。
	第 2 報	本治験の開鍵の結果、当該症例は MLD-55 10 mg 群であったことの報告を受けた。今回の情報にて、治験薬との因果関係は否定できないと考える。

医学専門家の見解	第 1 報告入手時	被験者には過去に交通事故による頭部外傷で開頭手術を受け、その後、抗てんかん薬を服用していた経緯があり、これまでに痙攣等の既往が認められていないものの本事象に被験者の脳の脆弱性が影響した可能性が考えられる。しかし、治験薬投与中に認められた事象であることから治験薬との因果関係を否定できないと考える。
	開鍵情報入手時	開鍵情報（MLD-55 10 mg 群と判明）によっても前回の判断に変更はない。

- 急性腎盂腎炎：症例番号 4210 の叙述

症例番号		4210
性別		女性
年齢		23 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		急性腎盂腎炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		喘息、アレルギー性鼻炎、頭痛、手あれ、下痢症、鎖肛術後、胃痛、鉄欠乏性貧血、神経因性膀胱
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		マイアロン軟膏 0.05%・プロペト、ダイアコート軟膏 0.05%・10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊、ジフラール軟膏 0.05%・サトウザルベ、フェロミア錠、ビオフェルミン
経過	観察期開始	観察期開始時来院。（割付登録）
	観察期開始 22 日後	発熱　他院救急外来受診
	観察期開始 24 日後	他院再診　セフトリアキソン 1.0 g　DIV 同夜発熱でセフトリアキソン 1.0 g　DIV
	観察期開始 25 日後	他院　泌尿器科入院　セフトリアキソン 1.0 g　DIV
	観察期開始 26 日後	E. coli（ESBL）のためメロペン 0.5 g×2 へ変更（投与中止 3 日後まで継続）
	観察期開始 27 日後 （投与中止日）	解熱 治験薬投与中止
	投与中止 4 日後	全身状態改善のため退院　以後は外科にてフォロー
	投与中止 7 日後	中止時来院　治験中止を判断

治験担当医師の見解	第 1 報	入院先の専門医との協議も踏まえ、以下の理由により治験薬との因果関係は否定できると考える。 ・合併症の「鎖肛術後」に関連して発現した事象と考えられること ・入院のケースはなかったが、これまでにも鎖肛術後が原因で同様の感染が認められたことがあること なお、観察期開始 22 日後からの発熱ならびに観察期開始 24 日後、26 日後および投与中止 4 日後の血液検査の異常値は急性腎盂腎炎に伴う一連の事象と判断する。また、神経因性膀胱については、合併症である「鎖肛術後」の術後合併症の一つであると考え、悪化が認められていない。 他院への入院（観察期開始 25 日後）以降の治験薬の服用については、被験者と入院先専門医との相談の上、被験者判断にて継続していたとのことであり、因果関係もなしと考えられることから妥当と判断する。 治験薬は観察期開始 27 日後までの処方であったため、投与中止 1 日後以降の服用は無い。
	第 2 報	投与中止 7 日後に被験者の来院があり、詳細を確認した。 神経因性膀胱については、術後合併症ではなく、生まれつき発症していた事象であることを聴取し、新たに合併症として判断した。また、先天性奇形（鎖肛）および神経因性膀胱が原因となり、鎖肛術後以前の小学校 1 年ごろから腎盂腎炎を発現することがあった旨新たに聴取した。 これら新たに聴取した情報を踏まえ、以下の理由により治験薬との因果関係は否定できると考える。なお、前回の評価と同様、否定できるという見解に変更はなく、また合併症の悪化は認められていない。 ・「先天性奇形から鎖肛術後の状態」ならびに「神経因性膀胱に伴う排尿困難」が関連して発現した事象と考えられること ・入院のケースはなかったが、これまでにも同様の理由で感染が認められたことがあること 同日、入院に伴い治験薬の未服薬期間が長くなったことから治験を中止すべきと判断した。 また、投与中止 4 日後の退院時に薬剤の処方はなく、今後の薬剤加療は不要であり、本症状は回復と入院先専門医に判断された旨、新たに被験者より聴取した。入院先専門医の見解を踏まえ、投与中止 4 日後をもって回復と判断した。
	第 3 報	本治験の開鍵の結果、当該症例は MLD-55 10 mg 群であったことが判明した。なお、今回の追加情報をもっても因果関係の判断に変更はなく、治験薬との因果関係は否定できると考える。
医学専門家の見解	第 1 報入手時	被験者は過去にも合併症の「鎖肛術後」に起因して同様の感染が認められたことがあり、本合併症に関連して発現した事象と考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると考える。
	第 2 報入手時	被験者は過去にも先天性奇形（鎖肛）、合併症の「神経因性膀胱（主な症状は排尿困難）」に起因して同様の感染が認められたことがあり、今回発現した事象についても、合併症である「神経因性膀胱（主な症状は排尿困難）」の悪化は認められておらず、「先天性奇形から鎖肛術後の状態」および「神経因性膀胱に伴う排尿困難」に関連して発現した事象と考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると考えられる。
	開鍵情報入手時	開鍵情報（MLD-55 10 mg 群と判明）によっても前回の判断に変更はない。

- 頚椎骨折・腰椎骨折・胸椎骨折：症例番号 4371 の叙述

症例番号		4371
性別		男性
年齢		40 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		頚椎骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、傾眠、排尿困難、射精障害、便秘
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		なし
経過	観察期開始	割付登録　観察期処方用（DBT 用）治験薬の投与開始
	観察期開始 2 日後	有害事象：傾眠発現
	観察期開始 58 日後	22 時ごろ仕事から帰宅中に自転車にて水田へ転落。 いつもの通勤経路だったが、自転車は無灯火で、前方が見えづらい状況であった。
	観察期開始 63 日後	上半身の痛みが増したため、他院を受診。 数箇所の骨折（頚椎・腰椎）が見つかり、他院を紹介される。 頚椎カラー装着（終了：投与終了 21 日後）
	観察期開始 64 日後	他院整形外科受診、頚椎 3 箇所骨折、腰椎圧迫骨折と診断される。 入院を勧められるも、入院拒否。 腰部コルセット装着（終了：投与終了 21 日後） ロキソニン錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、ロキソニンテープを処方され、絶対安静の指示のもと帰宅。
	観察期開始 73 日後	他院より診療情報提供書入手。C3-5　棘突起骨折、Th12、L1 圧迫骨折
	観察期開始 83 日後 （投与終了日）	治験薬投与終了
	投与終了 4 日後	他院（整形外科医院）受診。無処置にて経過観察（1 回/月）となる。 有害事象：傾眠消失
	投与終了 21 日後	職場復帰
	投与終了 67 日後	他院受診。X-P 検査にて頚椎・腰椎・胸椎の癒合が確認され通院終了となる。
	投与終了 85 日後	本事象の回復を確認した。 観察期開始 64 日後に処方されたロキソニン錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、ロキソニンテープの使用はないことを確認した。

治験担当医師の見解	第 1 報	毎日使用している通勤経路で、不注意により帰宅中に自転車で水田に転落したことが原因である。なお、治験薬投与初期に発現した傾眠は継続しているものの、程度は非常に軽度であり、8 週間以上服用を継続してきた中で同様の事象は発生していない。本事象は最近の仕事の忙しさからくる疲れにより集中力が低下気味であったことに加えて、無灯火のため前方が見えづらくなっている状況で偶発的に転倒したことが直接の原因であることから因果関係はなしと判断する。 なお、ふらつきや眩暈といった事象についても転倒当時認められていない。また、転倒の程度としても骨折は十分に起こり得ると判断する。
	第 2 報	胸椎骨折について頚椎および腰椎骨折と同様の原因によるものと判断し因果関係はなしとする。頚椎骨折および腰椎骨折についても、今回の追加情報をもっても前回の因果関係の判断から変更はなく、因果関係はなしとする。
	第 3 報	投与終了 4 日後から他院整形外科にて経過観察（無処置）となり、投与終了 67 日後、X-P 検査にて整形外科医により頚椎・腰椎・胸椎の癒合が確認された。投与終了 85 日後、当院受診にて問題となる臨床所見は認められず、当該事象の回復を判断した。 なお、今回の追加情報をもっても因果関係の判断に変更はなく、本事象と治験薬との因果関係はなしと判断する。
	第 4 報	本治験の開鍵の結果、当該症例は MLD-55 10 mg 群であったことが判明した。なお、今回の追加情報をもっても因果関係の判断に変更はなく、治験薬との因果関係はないと考える。
医学専門家の見解	第 1 報告入手時	治験薬投与初期に発現した有害事象の傾眠は継続しているものの、程度は非常に軽度であり、今回の事象が傾眠に起因しているとは考え難い。両事象は、最近の仕事の忙しさからくる疲れにより集中力が低下気味であったことに加えて、無灯火のため前方が視界不良の状況で偶発的に転倒したことが直接の原因と考えられることから、治験薬との因果関係は否定できる。
	第 2 報告入手時	追加情報により胸椎骨折の事象が追加されたが、胸椎骨折についても頚椎および腰椎骨折と同様の原因によるものであるから、治験薬との因果関係は否定できる。また、頚椎骨折および腰椎骨折についても、今回の追加情報によっても前回の判断に変更はなく、治験薬との因果関係は否定できる。
	開鍵情報入手時	開鍵情報（MLD-55 10 mg 群と判明）によっても前回の判断に変更はない。

c） MLD-55 20 mg 群

- 急性虫垂炎（壊疽性）：症例番号 4322 の叙述

症例番号		4322
性別		男性
年齢		30 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		虫垂炎、傾眠、血圧上昇、創部膿瘍
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		なし
経過	一次登録	文書同意取得および一次登録　一次登録時における臨床検査異常値なし。
	観察期開始	割付登録　観察期処方用（DBT 用）治験薬の投与開始。
	観察期開始 82 日後	腹痛にて他院受診
	観察期開始 84 日後 （投与中止日）	観察期処方用（DBT 用）治験薬、本日まで服用。 腹痛増強にて再度受診。 急性虫垂炎（壊疽性）および腹膜炎にて緊急入院。同日腹膜炎手術施行。 処置薬：セフメタゾン（腹腔炎の治療）、硫酸アトロピン、セダペイン注、アタラックスーP 注射液（麻酔前投薬）
	投与中止 4 日後	食事開始。
	投与中止 5 日後	創部膿瘍あり。創処置および抗生剤投与継続。
	投与中止 9 日後	セフメタゾンからセロニードへ変更。
	投与中止 14 日後	セロニード投与終了。
	投与中止 16 日後	軽快、退院。
	投与中止 17 日後	経過確認のみにて他院通院継続。
	投与中止 18 日後	経過確認のみにて他院通院継続。
	投与中止 51 日後	他院通院終了。
治験担当医師の見解	第 1 報	感染によるものと考えられ、治験薬の薬理作用からも因果関係はなしと考える。 また、腹膜炎は急性虫垂炎に伴う一連の事象と考える。
	第 2 報	他院通院終了し、臨床症状も認められないことから、投与中止 51 日後付で回復と判断する。また、今回の追加情報をもっても前回の因果関係の判断に変更はなく、本事象と治験薬との因果関係はなしと判断する。
	第 3 報	本治験の開鍵の結果、当該症例は MLD-55 20 mg 群であったことが判明した。なお、今回の追加情報をもっても因果関係の判断に変更はなく、治験薬との因果関係はなしと考える。
医学専門家の見解	第 1 報告入手時	虫垂炎の原因は感染と考えられ、治験薬の薬理作用からも治験薬に起因する事象とは考え難いことから、治験薬との因果関係は否定できる。
	開鍵情報入手時	開鍵情報（MLD-55 20 mg 群と判明）によっても前回の判断に変更はない。

- 神経性両変形性膝関節症：症例番号 4344 の叙述

症例番号		4344
性別		女性
年齢		50 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		変形性関節症
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		高コレステロール血症、アレルギー性皮膚炎
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		なし
経過	観察期開始	割付登録時　二重盲検期へ移行。夕食後より治験薬（MLD-55）服用開始
	観察期開始 75 日後（投与中止日）	治験薬投与中止
	投与中止 2 日後	仕事中、ビール瓶ケースを運んでいる時に階段でつまずき、膝を強打。夕方に病院を受診し、神経性両変形性膝関節症と診断。 そのまま入院、処置：ロキソニンテープ、電気刺激療法。 治験薬を持参しておらず、観察期開始 77 日後の入院から治験薬の服用なし。 なお、観察期開始 76 日後は被験者都合（飲み忘れ）により治験薬の服用はなく、治験薬の最終服薬日は観察期開始 75 日後。
	投与中止 8 日後	観察期 12 週時　来院確認のため被験者に電話連絡したところ、観察期開始 77 日後から入院中である事が発覚。治験は中止とした。
	投与中止 37 日後	退院
	投与中止 40 日後	観察期中止時来院　本事象の軽快を確認。 退院後もロキソニンテープおよび電気刺激療法による治療を継続。
	投与中止 54 日後	後観察期終了時来院　本事象の軽快を確認。 ロキソニンテープおよび電気刺激療法による治療を継続。
	投与中止 82 日後	追跡調査のための来院予定日であったが、被験者都合により来院なし（被験者からの連絡なし）
	投与中止 104 日後	被験者と連絡がつき、投与中止 54 日後以降、仕事を再開して忙しく、被験者都合により当院へ受診できていない旨聴取。ロキソニンテープによる治療のみ。 被験者へは、継続して受診を促しつつ、来院までの間、被験者とメールおよび電話にて膝の治療状況を定期的（およそ 2 週間に 1 回の頻度）に確認することとした。
	投与中止 119 日後	ロキソニンテープおよびサポーターにより治療中である旨確認。
	投与中止 133 日後	ロキソニンテープから、投与中止 132 日後よりサロンパスに変更し治療中である旨確認。
	投与中止 148 日後	ロキソニンテープによる治療のみ継続中である旨確認。
	投与中止 174 日後	電気刺激療法およびオゾン治療を行っている旨確認。ロキソニンテープによる治療も継続。
	投与中止 191 日後	被験者都合（仕事の忙しさ）により当面の間、当院への受診は難しい旨、被験者から連絡あり。
	投与中止 201 日後	追跡調査の終了を判断。

治験担当医師の見解	第 1 報	仕事中、ビール瓶ケースを運んでいる時に階段でつまずき膝を強打して発症したものであり、当時ふらつき、眩暈、傾眠等の症状は認められておらず、事故的要素によるものとして因果関係は否定できると判断した。
	第 2 報	投与中止 54 日後の来院以降、被験者都合（仕事の忙しさ、自宅が遠方であること）のため来院できず、投与中止 104 日後から、電話およびメールにて、被験者の症状および治療状況を定期的に確認してきた。しかし、これまで定期的に当院への受診を依頼してきたが、被験者都合により当院への来院が出来ない状況は変わらず、これ以上の追跡調査は難しいと考えられた。また、以下の理由から、治験としての追跡調査を終了することで問題ないと判断した。 ・治験薬の最終投与からすでに 28 週間以上経過しており、体内への薬物暴露は無いと考えられること。 ・今回の追加情報をもって因果関係の判断に変更はなく、本事象はあくまで事故的要素によるもので､治験薬との因果関係は否定できること。 ・電話やメールにより、被験者の症状および治療状況を確認する限り、治療内容に大きな変更は無く、通常通り仕事に復帰出来ていることから、日常生活にも支障は無い状態であり、回復傾向にあると判断出来ること。 ・今後も現状の治療を継続していくことで、回復が見込めると考えられること。
	第 3 報	本治験の開鍵の結果、当該症例は MLD-55 20 mg 群であったことが判明した。なお、今回の追加情報をもっても因果関係の判断に変更はなく、治験薬との因果関係は否定できると考える。
医学専門家の見解	第 1 報告入手時	本事象は仕事中、ビール瓶ケースを運んでいる時に階段でつまずき膝を強打して発症したものであり、発現当時、ふらつき、めまい、傾眠等の症状も認められていないことから、治験薬との因果関係は否定できる。
	開鍵情報入手時	開鍵情報（MLD-55 20 mg 群と判明）によっても前回の判断に変更はない。

- 糖尿病の悪化：症例番号 4553 の叙述

症例番号	4553
性別	男性
年齢	27 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	糖尿病
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	糖尿病、腰痛
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	メトグルコ錠、アマリール錠、ジャヌビア錠、グラクティブ錠、 クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒

経過	一次登録 63 日前	他院受診　血糖値：481 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：10.8% 糖尿病に対して薬剤療法（メトグルコ、アマリール）および食事療法にて治療開始
	一次登録 49 日前	他院受診　血糖値：368 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：10.4% 薬剤療法（ジャヌビア）追加
	一次登録 21 日前	他院受診　血糖値：336 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：9.2%
	一次登録 9 日前	文書同意取得
	一次登録	一次登録　規定の臨床検査実施　血糖値：208 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：8.6% 体重：110.4 kg、血圧：148/88 mmHg、脈拍：65 拍/分、心電図：Abnormal（T Waves Inverted）
	二次登録	二次登録　規定外臨床検査実施　血糖値：112 mg/dL（空腹時血糖）、HbA1c：8.5% 同日他院受診　血糖値：325 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：8.7% 体重：111.2 kg、血圧：148/92 mmHg、脈拍：71 拍/分
	観察期開始	割付登録　観察期処方用（DBT 用）治験薬投与開始。 体重：109.2 kg、血圧：130/92 mmHg、脈拍：73 拍/分、心電図：Abnormal（T Waves Inverted）
	観察期開始 14 日後	観察期 2 週時　規定の臨床検査実施　血糖値：317 mg/dL（空腹時血糖）、HbA1c：8.8% 体重：106.8 kg、血圧：136/90 mmHg、脈拍：90 拍/分、心電図：Abnormal（T Waves Inverted） 空腹時血糖が 317 mg/dL であることより、有害事象：糖尿病の悪化と判断。
	観察期開始 26 日後	他院受診　血糖値：337 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：9.2%
	観察期開始 27 日後	観察期 4 週時　体重：107.8 kg、血圧：130/88 mmHg、脈拍：86 拍/分
	観察期開始 40 日後	観察期 6 週時　規定外臨床検査実施　血糖値：256 mg/dL（空腹時血糖）、HbA1c：9.1%
	観察期開始 54 日後	他院受診　血糖値：441 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：9.4% 治療薬のうちジャヌビア錠（50 mg）が同成分の薬剤グラクティブ錠（100 mg）に増量される。
	観察期開始 56 日後（投与中止日）	観察期 8 週時　血糖値：191 mg/dL（空腹時血糖）、体重：108.2 kg、血圧：136/90 mmHg、脈拍：88 拍/分 治験薬投与中止
	投与中止 1 日後	治験の中止を判断。
	投与中止 6 日後	観察期中止時　HbA1c：9.3%、体重：107.4 kg、血圧：140/90 mmHg、脈拍：78 拍/分、心電図：Abnormal（T Waves Inverted） パキシル CR 錠（25 mg）を服用開始（継続中）
	投与中止 20 日後	後観察期終了時　体重：107.8 kg、血圧：138/82 mmHg、脈拍：72 拍/分
	投与中止 26 日後	他院受診　血糖値：381 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：9.3% 治療薬のうちメトグルコ錠（1000 mg）が増量（1500 mg）される。
	投与中止 33 日後	追跡調査時　体重：108.2 kg、血圧：128/88 mmHg、脈拍：82 拍/分
	投与中止 68 日後	治療薬のうちアマリール錠が同成分の薬剤グリメピリド錠 1 mg「JG」に変更される。
	投与中止 70 日後	追跡調査時　体重：109.8 kg、血圧：140/88 mmHg、脈拍：72 拍/分
	投与中止 90 日後	他院受診　血糖値：247 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：9.4% 治療薬のうちメトグルコ錠（1500 mg）が増量（2000 mg）される。
	投与中止 91 日後	追跡調査時　体重：108.4 kg、血圧：148/84 mmHg、脈拍：74 拍/分
	投与中止 125 日後	他院受診　血糖値：318 mg/dL（随時血糖）、HbA1c：9.6% 治療薬のうちグリメピリド錠 1 mg「JG」（1 mg）が同成分の薬剤アマリール錠（3 mg）に増量される。
	投与中止 132 日後	追跡調査時　体重：111 kg、血圧：138/88 mmHg、脈拍：89 拍/分 本治験における追跡終了。

治験担当医師の見解	第 1 報	当該症例は一次登録 63 日前から他院内科にて糖尿病の治療を開始している。 治験開始時、問題となる臨床症状や生活習慣を認めず、臨床検査結果（空腹時血糖：112 mg/dL、HbA1c：10.8%→8.5%に改善）および糖尿病薬の安定した使用状況を確認し治験を開始した。二重盲検開始 2 週後の検査以降、血糖値および HbA1c の変化が認められたが、問題となる臨床症状および生活習慣の変化は認められなかったことから、注意深いフォローのもと治験を継続した。しかしながら、観察期開始 56 日後の問診にて、観察期開始 54 日後他院にて糖尿病治療の強化が必要となったことが判明したことから、観察期開始 57 日後に本事象を重篤と判断し、治験を中止した。 本事象と治験薬の因果関係については、糖尿病の自然経過である可能性が考えられるが、治験薬投与中に徐々に悪化していることから、関連性は完全には否定できないと判断する。
	第 2 報	本治験の開鍵の結果、当該症例の投与群が MLD-55 20 mg 群であったことが判明した。 当該事象に関しては、後観察期終了時（投与中止 20 日後）より 12 週間以上追跡調査を継続した（投与中止 132 日後時点で 16 週間経過）。追跡期間中に被験者の生活習慣や食事内容について指導を行ったものの改善は認められず、治験薬の最終投与から時間が経過しており、すでに体内への治験薬の暴露が無いことを考慮すると、当該事象は合併症である糖尿病の自然経過と考えられた。しかしながら、治験薬との因果関係については前回から変更はなく、本剤投与後の悪化であることから完全には否定できないと判断する。 なお、治験としての追跡調査については、現在も他院内科への定期受診にて糖尿病の治療が継続されており、被験者の安全性担保に問題はないと考えることから、投与中止 132 日後の受診をもって終了とする。
医学専門家の見解	第 1 報告入手時	被験者は糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良な状態であり、本事象は糖尿病の自然経過である可能性が考えられるが、治験薬投与中に徐々に悪化していることから、治験薬との因果関係を否定できないと考える。
	開鍵情報入手時	開鍵情報（MLD-55 20 mg 群と判明）によっても前回の判断に変更はない。
	第 2 報告入手時	被験者の生活習慣や食事内容は現在も改善しておらず、治験薬中止から 4 ヶ月以上経過しても未回復のままであることから、本事象は合併症である糖尿病の自然経過と考えられる。しかしながら、本事象は治験薬投与中の悪化であることから、治験薬との因果関係を完全には否定できないと考える。

6） 重要な有害事象

重篤な有害事象を除いた有害事象のうち、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、重要な併用治療の追加に至った有害事象およびその他医学的に重要と判断された有害事象を重要な有害事象と定義した。

重要な有害事象はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、10 例（5.1%）に 12 件、19 例（9.6%）に 31 件および 17 例（8.8%）に 18 件認められた。

(a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ 7 例(3.6%)に 8 件、13 例(6.6%)に 24 件および 14 例(7.3%)に 15 件認められた（表 2.7.6.1.1-51）。2 例以上認められた事象は、プラセボ群で不安（2 例）、MLD-55 10 mg 群で頭痛、悪心（各 3 例）、社交恐怖症、上腹部痛、浮動性めまい（各 2 例）および MLD-55 20 mg 群で悪心（2 例）であった。

因果関係の否定されなかった投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の不安、社交恐怖症、不眠症（各 1 件）および MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）を除き、いずれの事象も回復した。

投与中止に至った有害事象のほとんどは軽度または中等度であり、重度の有害事象は MLD-55 10 mg 群の急性腎盂腎炎、社交恐怖症（各 1 件）、MLD-55 20 mg 群の虫垂炎および糖尿病（各 1 件）であった。重度の有害事象のうち、MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）を除き、いずれの事象も因果関係は否定され、回復した。

表 2.7.6.1.1-51 重要な有害事象：投与中止に至った有害事象（1/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
プラセボ群	4045	19 女性	EM	不安 (不安感の増強)	48	129	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4048	34 男性	EM	不安 (不安感の増悪)	15	37	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4100	42 女性	EM	社交恐怖症 (原疾患の悪化)	43	127	未回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4144	34 男性	EM	不眠症 (不眠症)	59	111	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4338	28 女性	EM	うつ病 (抑うつ状態)	12	68	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				自殺念慮 (自殺念慮)	12	68	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4454	31 男性	EM	頭痛 (頭痛)	31	11	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4587	32 女性	PM	妊娠時曝露 (妊娠時の薬物曝露)	71	1	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4097	44 女性	EM	上腹部痛 (胃痛)	19	14	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				頭痛 (頭痛)	19	14	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4129	23 男性	EM	痙攣 (痙攣発作)	32	2	回復	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg群	4210	23 女性	EM	急性腎盂腎炎 (急性腎盂腎炎)	23	10	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 10 mg群	4233	38 女性	EM	社交恐怖症 (SADの悪化)	1	4	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				上腹部痛 (胃痛)	2	2	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4）

表 2.7.6.1.1-51 重要な有害事象：投与中止に至った有害事象（2/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
MLD-55 10 mg群	4249	41 男性	PM	悪心 (嘔気)	-6	17	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				動悸 (動悸)	-6	17	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	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	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4351	25 女性	PM	うつ病 (うつ病)	8	29	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
				社交恐怖症 (SADの悪化)	8	15	回復	重度	非重篤	中止(再投与なし)	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	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4354	26 男性	EM	不安 (不安の亢進)	5	16	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4467	30 女性	EM	悪心 (嘔気)	1	22	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				頭痛 (頭痛)	2	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				下痢 (下痢症)	2	21	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg群	4477	24 女性	EM	心電図ＱＴ延長 (QTcF間隔の延長)	28	4	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4525	39 女性	PM	傾眠 (傾眠)	4	4	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				浮動性めまい (浮動性めまい)	4	4	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4）

表 2.7.6.1.1-51 重要な有害事象：投与中止に至った有害事象（3/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
MLD-55 10 mg群	4538	34 女性	EM	悪心 (嘔気)	1	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				不眠症 (不眠)	5	3	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				頭痛 (頭痛の悪化)	5	3	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4605	22 男性	EM	抑うつ症状 (抑うつ症状)	36	15	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4623	36 女性	PM	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	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4001	21 男性	EM	不安 (不安感増強)	16	31	未回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4028	42 女性	EM	躁病 (躁転)	23	94	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4078	22 女性	PM	交通事故 (交通事故)	55	73	未回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4102	26 男性	EM	心電図ＱＴ延長 (QTcF時間延長)	18	5	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4141	42 男性	EM	悪心 (嘔気)	15	18	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4300	49 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	2	2	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				浮動性めまい (浮動性めまい)	2	2	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4317	42 女性	EM	動悸 (動悸)	1	5	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4322	30 男性	PM	虫垂炎 (急性虫垂炎)	83	54	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4）

表 2.7.6.1.1-51　重要な有害事象：投与中止に至った有害事象（4/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
MLD-55 20 mg群	4344	50 女性	EM	変形性関節症(神経性両変形性膝関節症)	78	53	軽快	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg群	4368	25 女性	EM	悪心(悪心)	1	2	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4419	25 男性	EM	易刺激性(焦燥感)	11	28	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4553	27 男性	EM	糖尿病(糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4579	57 男性	PM	倦怠感(全身倦怠感)	3	7	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4629	46 女性	EM	傾眠(眠気)	2	32	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1
b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
c：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4）

(b) 休薬に至った有害事象

観察期において、休薬に至った有害事象は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、1 例（0.5%）に 1 件および 1 例（0.5%）に 1 件認められ、プラセボ群には認められなかった（表 2.7.6.1.1-52）。いずれの事象も軽度であり、中等度または重度の事象は認められなかった。

休薬に至った有害事象は、いずれも因果関係は否定され、回復した。

表 2.7.6.1.1-52　重要な有害事象：休薬に至った有害事象

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4099	47 男性	PM	全身紅斑 (全身性紅斑)	82	12	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4324	33 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	9	1	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35 より作成）

(c) 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

観察期および後観察期の著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 3 例（1.5%）に 3 件、198 例中 7 例（3.5%）に 10 件および 193 例中 3 例（1.6%）に 3 件認められた（表 2.7.6.1.1-53）。いずれの事象も軽度または中等度であり、重度の事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群の白血球数減少、白血球数増加（各 1 件）、MLD-55 10 mg 群の尿中ブドウ糖陽性（2 件）、白血球数増加、ヘモグロビン減少、低比重リポ蛋白増加、高比重リポ蛋白増加、肝障害、肝機能検査異常、尿中蛋白陽性（各 1 件）、MLD-55 20 mg 群の肝機能検査異常および血中ビリルビン増加（各 1 件）であり、転帰はプラセボ群の白血球数増加（1 件）、MLD-55 10 mg 群の肝障害および高比重リポ蛋白増加（各 1 件）を除き、いずれも回復した。高比重リポ蛋白増加（1 件）は、その後の追跡調査により回復が確認された。白血球数増加（1 件）は、後観察期終了時から 12 週間以上の追跡調査を実施した後に、治験責任医師が今後の被験者の安全性には問題ないと判断し追跡調査を終了した。肝障害（1 件）は、被験者と連絡が取れず、追跡調査未実施として逸脱となった。

表 2.7.6.1.1-53 重要な有害事象：著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（1/2）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
プラセボ群	4511	25 女性	EM	白血球数減少(白血球数減少)	83	15	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
プラセボ群	4537	19 男性	PM	血中トリグリセリド増加(トリグリセリド上昇)	86	17	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし
プラセボ群	4539	44 女性	PM	白血球数増加(白血球数増多)	15	112	未回復	中等度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4013	39 男性	EM	尿中ブドウ糖陽性(尿糖上昇)	15	29	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
				尿中蛋白陽性(尿蛋白上昇)	15	85	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4033	21 女性	EM	白血球数増加(白血球増加)	15	97	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4133	32 男性	EM	低比重リポ蛋白増加(LDLコレステロール上昇)	84	16	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4396	37 男性	EM	尿中ブドウ糖陽性(尿糖陽性)	14	29	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
				肝障害(肝障害)	84	16	軽快	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35 より作成）

表 2.7.6.1.1-53 重要な有害事象：著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（2/2）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4435	38 女性	PM	ヘモグロビン減少(ヘモグロビン低下)	98	86	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4571	37 女性	EM	肝機能検査異常(肝機能検査異常)	44	28	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
				肝機能検査異常(肝機能検査異常)	85	1	未回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4577	37 女性	EM	高比重リポ蛋白増加(HDLコレステロール増加)	86	19	未回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4062	25 男性	EM	肝機能検査異常(肝機能検査値異常)	99	22	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4241	23 男性	EM	血中ビリルビン増加(総ビリルビン値上昇)	16	70	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4399	43 女性	EM	肝機能検査異常(肝機能値上昇)	85	37	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1
b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断
d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35 より作成）

(d) 重要な併用治療の追加に至った有害事象

観察期および後観察期において、重要な併用治療の追加に至った有害事象はプラセボ群およびMLD-55 20 mg群でそれぞれ、1例（0.5%）に1件および2例（1.0%）に2件認められ、MLD-55 10 mg群には認められなかった（表 2.7.6.1.1-54）。プラセボ群の妊娠嘔吐にはタチオンの注射が、MLD-55 20 mg群の創部膿瘍には創処置が、創傷には挫創縫合が行われたこと

から重要な有害事象として判断した。いずれの事象も中等度であり、重度の事象は認められなかった。

重要な併用治療の追加に至った有害事象は、いずれも因果関係は否定され、MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。

表 2.7.6.1.1-54　重要な有害事象：重要な併用治療の追加

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
プラセボ群	4587	32 女性	PM	妊娠嘔吐(つわり)	84	16	未回復	中等度 非重篤	3	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4322	30 男性	PM	創部膿瘍(創部膿瘍)	90	47	回復	中等度 非重篤	3	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4596	21 女性	PM	創傷(左下顎挫創)	37	7	回復	中等度 非重篤	3	なし	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1
b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断
d：併用薬剤・併用療法を指す
（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35 より作成）

(e) その他医学的に重要と判断された有害事象

その他医学的に重要と判断された有害事象は認められなかった。

7) 自殺関連事象

(a) C-SSRS に基づいた自殺関連事象の評価

C-SSRS の集計結果を表 2.7.6.1.1-55 に示した。

観察期開始時の C-SSRS における自殺念慮は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 7 例（3.6%）、198 例中 5 例（2.5%）および 193 例中 8 例（4.1%）に認められた。観察期開始時において C-SSRS における自殺行動はいずれの投与群においても認められなかった。

投与開始以降の C-SSRS における自殺念慮は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 11 例（5.6%）、198 例中 11 例（5.6%）および 193 例中 11 例（5.7%）に認められた。最も重い自殺念慮は「3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」で、プラセボ群に 1 例、MLD-55 10 mg 群に 2 例認められ、いずれ

も有害事象と判断された。その他の被験者は、「自殺念慮なし」、「1. 死んでしまいたいという願望」または「2. 積極的な自殺念慮－具体性なし」であった。投与開始以降において C-SSRS における自殺行動はいずれの投与群においても認められなかった。

表 2.7.6.1.1-55　C-SSRS の集計

C-SSRS 項目[a]	評価時期	プラセボ群 (196例)		MLD-55 10 mg 群 (198例)		MLD-55 20 mg 群 (193例)	
		該当例数	該当率 (%)	該当例数	該当率 (%)	該当例数	該当率 (%)
自殺念慮全体	開始時	7	(3.6)	5	(2.5)	8	(4.1)
	投与開始以降全体	11	(5.6)	11	(5.6)	11	(5.7)
自殺念慮1	開始時	6	(3.1)	5	(2.5)	8	(4.1)
	投与開始以降全体	9	(4.6)	9	(4.5)	11	(5.7)
自殺念慮2	開始時	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮3	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)
自殺念慮4	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮5	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動全体	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動6	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動7	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動8	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動9	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動10	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮または自殺行動	開始時	7	(3.6)	5	(2.5)	8	(4.1)
	投与開始以降全体	11	(5.6)	11	(5.6)	11	(5.7)

a：自殺念慮
1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動
6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する
（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-33）

(b) 自殺傾向および自殺行動に基づいた自殺関連事象の評価

自殺傾向の有害事象は SMQ の自殺/自傷に該当する全 PT とし、自殺行動の有害事象は SMQ の自殺/自傷に該当する全 PT から自殺念慮、自傷念慮および希死念慮を有するうつ病を除いたものとして定義し、FDA のレビュー（CLINICAL REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN ANTIDEPRESSANT DRUGS AND SUICIDALITY IN ADULTS）を参考に、自殺傾向および自殺行動のリスクのオッズ比［両側 95 %信頼区間］を算出した（表 2.7.6.1.1-56 および表 2.7.6.1.1-57）。

自殺傾向のリスクのオッズ比［両側 95%信頼区間］は MLD-55 10 mg 群で 3.00［0.24, 158.28］および MLD-55 20 mg 群で 0.00［0.00, 19.30］であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

自殺行動については、例数が少なく評価は困難であった。

表 2.7.6.1.1-56 自殺傾向のオッズ比

項目	分類	投与群	対象例数	発現例数	発現率 (%)	プラセボ群との比較 (オッズ比)	両側95%信頼区間	
							下限値	上限値
全体		プラセボ群	196	1	(0.5)			
		MLD-55 10 mg 群	198	3	(1.5)	3.00	0.24	158.28
		MLD-55 20 mg 群	193	0	(0.0)	0.00	0.00	19.30

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-31 より作成）

表 2.7.6.1.1-57 自殺行動のオッズ比

項目	分類	投与群	対象例数	発現例数	発現率 (%)	プラセボ群との比較 (オッズ比)	両側95%信頼区間	
							下限値	上限値
全体		プラセボ群	196	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	198	1	(0.5)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	193	0	(0.0)	-	-	-

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-32 より作成）

8) 退薬症候

退薬症候の可能性のある事象を検討するため、後観察期に認められた有害事象を検討した。なお、本治験では漸減期を設定しなかった。

(a) 後観察期に認められた有害事象

後観察期にいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.1.1-58 に、副作用を表 2.7.6.1.1-59 に示した。後観察期に発現した有害事象は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、192 例中 24 例（12.5%）に 32 件、194 例中 40 例（20.6%）に 54 件および 189 例中 50 例（26.5%）に 74 件認められた。MLD-55 10 mg 群および MLD-55

20 mg 群の有害事象の発現率はプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であり（Fisher の正確検定、p=0.040 および p<0.001）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001］。

発現率が 2%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛（2.6%）、浮動性めまい、悪心（各 2.1%）、MLD-55 10 mg 群で浮動性めまい（4.6%）、鼻咽頭炎、傾眠（各 3.1%）、頭痛（2.1%）、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまい（6.9%）、鼻咽頭炎（5.8%）、悪心（4.2%）および傾眠（2.6%）であった。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象は浮動性めまいおよび鼻咽頭炎であった（Fisher の正確検定、p=0.026 および p=0.031）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた有害事象は、浮動性めまいおよび鼻咽頭炎であった［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.024 および p=0.024］。

副作用は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、192 例中 7 例（3.6%）に 11 件、194 例中 22 例（11.3%）に 33 件および 189 例中 26 例（13.8%）に 43 件認められた。MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の有害事象の発現率はプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であり（Fisher の正確検定、p=0.006 および p<0.001）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001］。

発現率が 2%以上の副作用は、MLD-55 10 mg 群で浮動性めまい（4.6%）、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまい（6.3%）および悪心（3.2%）であり、プラセボ群では認められなかった。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった副作用は浮動性めまいであった（Fisher の正確検定、p=0.018）。また、浮動性めまいおよび悪心の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.019 および p=0.048］。

後観察期に発現した有害事象はいずれも軽度または中等度であり、重度の事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-58 有害事象（後観察期 1/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (192例) (男/女：84/108例)			MLD-55 10 mg 群 (194例) (男/女：84/110例)			MLD-55 20 mg 群 (189例) (男/女：83/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	24	(12.5)	32	40	(20.6)	54	50	(26.5)	74
浮動性めまい	4	(2.1)	4	9	(4.6)	9	13	(6.9)	13
鼻咽頭炎	3	(1.6)	3	6	(3.1)	6	11	(5.8)	11
悪心	4	(2.1)	4	3	(1.5)	3	8	(4.2)	8
傾眠	2	(1.0)	2	6	(3.1)	6	5	(2.6)	5
頭痛	5	(2.6)	5	4	(2.1)	4	3	(1.6)	3

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-17）

表 2.7.6.1.1-58 有害事象（後観察期 2/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[a]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.040	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.259	p=0.026	p=0.024
鼻咽頭炎	p=0.503	p=0.031	p=0.024
悪心	p=0.723	p=0.256	p=0.191
傾眠	p=0.284	p=0.281	p=0.290
頭痛	p=0.750	p=0.724	p=0.488

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-17）

表 2.7.6.1.1-59 副作用（後観察期 1/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (192例) (男/女：84/108例)			MLD-55 10 mg群 (194例) (男/女：84/110例)			MLD-55 20 mg群 (189例) (男/女：83/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	7	(3.6)	11	22	(11.3)	33	26	(13.8)	43
浮動性めまい	3	(1.6)	3	9	(4.6)	9	12	(6.3)	12
悪心	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	6	(3.2)	6

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-18）

表 2.7.6.1.1-59 副作用（後観察期 2/2）
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）

PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[a]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.006	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.140	p=0.018	p=0.019
悪心	p=0.623	p=0.066	p=0.048

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)
（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-18）

（b） 抗うつ薬併用の有無別の有害事象

後観察期における抗うつ薬併用の有無別の有害事象を検討した。

抗うつ薬を併用しなかった集団において、有害事象は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、113 例中 12 例（10.6%）に 17 件、114 例中 22 例（19.3%）に 30 件および 112 例中 27 例（24.1%）に 44 件認められた（表 2.7.6.1.1-60）。

発現率がプラセボ群に比し 5%以上高値であった有害事象は、MLD-55 20 mg 群の浮動性めまいであり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。浮動性めまいはプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、113 例中 3 例（2.7%）に 3 件、114 例中 7 例（6.1%）に 7 件および 112 例中 12 例（10.7%）に 12 件認められた。

抗うつ薬を併用した集団において、有害事象は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、79 例中 12 例（15.2%）に 15 件、80 例中 18 例（22.5%）に 24 件および 77 例中 23 例（29.9%）に 30 件認められた。

なお、後観察期における抗うつ薬併用の有無別の副作用を表 2.7.6.1.1-61 に示した。

表 2.7.6.1.1-60 後観察期の有害事象（抗うつ薬併用の有無別 1/4）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.6.1.1-60 後観察期の有害事象（抗うつ薬併用の有無別 2/4）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.6.1.1-60 後観察期の有害事象（抗うつ薬併用の有無別 3/4）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.6.1.1-60 後観察期の有害事象（抗うつ薬併用の有無別 4/4）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.6.1.1-61 後観察期の副作用（抗うつ薬併用の有無別 1/2）

PT(基本語)	副作用											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	併用なし (113例) (男/女：43/70例)			併用あり (79例) (男/女：41/38例)			併用なし (114例) (男/女：53/61例)			併用あり (80例) (男/女：31/49例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	5	(4.4)	9	2	(2.5)	2	17	(14.9)	24	5	(6.3)	9
浮動性めまい	3	(2.7)	3	0			7	(6.1)	7	2	(2.5)	2
悪心	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	2	(2.5)	2
頭痛	2	(1.8)	2	0			2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
傾眠	0			0			1	(0.9)	1	0		
異常感	0			0			0			0		
易刺激性	0			0			0			0		
回転性めまい	0			0			2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
不眠症	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	0		
耳鳴	0			0			1	(0.9)	1	0		
腹部不快感	0			0			0			0		
腹痛	0			0			0			0		
胸部不快感	0			0			0			0		
抑うつ気分	0			0			0			0		
体位性めまい	0			0			0			0		
消化不良	0			0			0			0		
胃腸炎	0			0			0			0		
頭部不快感	0			0			0			0		
知覚過敏	0			0			0			0		
末梢性感覚ニューロパチー	0			0			0			0		
羞明	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			0			0			0		
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0		
感覚鈍麻	0			0			2	(1.8)	2	0		
倦怠感	0			0			0			2	(2.5)	2
筋骨格硬直	0			0			2	(1.8)	2	0		
ヘマトクリット減少	0			0			1	(0.9)	1	0		
ヘモグロビン減少	0			0			1	(0.9)	1	0		
麦粒腫	0			0			0			1	(1.3)	1
中期不眠症	0			0			1	(0.9)	1	0		
耳不快感	0			0			1	(0.9)	1	0		
ほてり	0			0			1	(0.9)	1	0		
急性精神病	0			1	(1.3)	1	0			0		
下痢	0			1	(1.3)	1	0			0		
片頭痛	1	(0.9)	1	0			0			0		
睡眠障害	1	(0.9)	1	0			0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-24）

表 2.7.6.1.1-61 後観察期の副作用（抗うつ薬併用の有無別 2/2）

PT(基本語)	副作用					
	MLD-55 20 mg 群					
	併用なし (112例) (男/女：46/66例)			併用あり (77例) (男/女：37/40例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	20	(17.9)	34	6	(7.8)	9
浮動性めまい	12	(10.7)	12	0		
悪心	3	(2.7)	3	3	(3.9)	3
頭痛	2	(1.8)	2	0		
傾眠	0			2	(2.6)	2
異常感	2	(1.8)	2	0		
易刺激性	1	(0.9)	1	1	(1.3)	1
回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
不眠症	1	(0.9)	1	0		
耳鳴	1	(0.9)	1	0		
腹部不快感	0			1	(1.3)	1
腹痛	0			1	(1.3)	1
胸部不快感	0			1	(1.3)	1
抑うつ気分	1	(0.9)	1	0		
体位性めまい	1	(0.9)	1	0		
消化不良	1	(0.9)	1	0		
胃腸炎	1	(0.9)	1	0		
頭部不快感	1	(0.9)	1	0		
知覚過敏	1	(0.9)	1	0		
末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.9)	1	0		
羞明	1	(0.9)	1	0		
蕁麻疹	1	(0.9)	1	0		
頭位性回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
早朝覚醒型不眠症	1	(0.9)	1	0		
感覚鈍麻	0			0		
倦怠感	0			0		
筋骨格硬直	0			0		
ヘマトクリット減少	0			0		
ヘモグロビン減少	0			0		
麦粒腫	0			0		
中期不眠症	0			0		
耳不快感	0			0		
ほてり	0			0		
急性精神病	0			0		
下痢	0			0		
片頭痛	0			0		
睡眠障害	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-24）

9） 臨床検査値

（a） 要約統計量の推移

臨床検査値の要約統計量について、検討した。なお、男女で基準値の異なる項目（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、γ-GTP、クレアチニンおよびHDL-コレステロール）については、男女別で検討した。

スクリーニング期開始時から観察期終了時の変化量において、プラセボ群に比しMLD-55 10 mg群またはMLD-55 20 mg群で統計学的に有意な減少が認められた検査項目は赤血球数（女性）、ヘモグロビン（女性）、ヘマトクリット（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウムおよびクロールであり、統計学的に有意な増加が認められた検査項目はAST（GOT）、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1cおよびカリウムであった（Wilcoxon 2標本検定、有意水準両側5%、資料番号5.3.5.1.1：表14.3-38～表14.3-40）。また、赤血球数（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウムおよびクロールの減少、AST（GOT）、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロールおよびカリウムの増加において、プラセボ群、MLD-55 10 mg群およびMLD-55 20 mg群で統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra検定、有意水準両側5%）、臨床的に意義のある変動ではなかった。

（b） 臨床検査値異常例数

臨床検査値異常を基準値下限未満または基準値上限超だったものと定義し、治験薬投与後に一度でも臨床検査値異常が認められた被験者について検討した。

基準値下限未満の検査値異常が10%以上発現した検査項目は、プラセボ群でヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、MLD-55 10 mg群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、尿素窒素、MLD-55 20 mg群で赤血球数、総蛋白および尿素窒素であった。基準値上限超の検査値異常が10%以上発現した検査項目は、プラセボ群でγ-GTP、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血糖、尿蛋白、MLD-55 10 mg群で総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血糖、尿蛋白、MLD-55 20 mg群でALT（GPT）、γ-GTP、総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、血糖および尿蛋白であった（表2.7.6.1.1-62）。

表 2.7.6.1.1-62 臨床検査値異常例数（1/3）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液学的検査	白血球数(/μL)	プラセボ群	196	21	11	10	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	24	5	19	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	6	16	(11.4)
	赤血球数(×10000/μL)	プラセボ群	196	21	18	3	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	28	26	2	(14.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	28	26	2	(14.5)
	ヘモグロビン(g/dL)	プラセボ群	196	27	25	2	(13.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	24	22	2	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	17	5	(11.4)
	ヘマトクリット(%)	プラセボ群	196	23	21	2	(11.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	23	22	1	(11.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	18	4	(11.4)
	血小板数(×10000/μL)	プラセボ群	194	14	6	8	(7.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	14	5	9	(7.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	16	2	14	(8.3)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1 より作成）

表 2.7.6.1.1-62 臨床検査値異常例数（2/3）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	196	7	0	7	(3.6)
		MLD-55 10 mg 群	198	11	0	11	(5.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	14	0	14	(7.3)
	ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	196	17	0	17	(8.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	12	0	12	(6.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	20	0	20	(10.4)
	ALP (U/L)	プラセボ群	196	14	2	12	(7.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	17	3	14	(8.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	16	4	12	(8.3)
	γ-GTP (U/L)	プラセボ群	196	24		24	(12.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	19		19	(9.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	22		22	(11.4)
	総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	196	21	0	21	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	18	0	18	(9.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	18	0	18	(9.3)
	総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	196	25	24	1	(12.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	27	25	2	(13.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	31	31	0	(16.1)
	アルブミン (g/dL)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 20 mg 群	193	2	1	1	(1.0)
	尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	196	20	19	1	(10.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	22	20	2	(11.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	21	20	1	(10.9)
	クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	196	20	16	4	(10.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	19	16	3	(9.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	14	12	2	(7.3)
	総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	39	2	37	(19.9)
		MLD-55 10 mg 群	198	44	3	41	(22.2)
		MLD-55 20 mg 群	193	46	5	41	(23.8)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1 より作成）

表 2.7.6.1.1-62 臨床検査値異常例数（3/3）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	196	60	3	57	(30.6)
		MLD-55 10 mg 群	198	50	3	47	(25.3)
		MLD-55 20 mg 群	193	53	2	51	(27.5)
	HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	33	13	20	(16.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	31	11	20	(15.7)
		MLD-55 20 mg 群	193	30	11	19	(15.5)
	LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	42	11	32	(21.4)
		MLD-55 10 mg 群	198	51	6	45	(25.8)
		MLD-55 20 mg 群	193	65	18	47	(33.7)
	血糖 (mg/dL)	プラセボ群	196	59	5	54	(30.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	54	3	52	(27.3)
		MLD-55 20 mg 群	193	63	2	61	(32.6)
	HbA1c (%)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	1	1	0	(0.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6	0	6	(3.1)
	ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	196	0	0	0	(0.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	5	5	0	(2.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	1	1	0	(0.5)
	カリウム (mEq/L)	プラセボ群	196	8	8	0	(4.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	3	0	3	(1.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6	4	2	(3.1)
	クロール (mEq/L)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	1	1	0	(0.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	5	5	0	(2.6)
尿検査	尿蛋白	プラセボ群	196	26		26	(13.3)
		MLD-55 10 mg 群	198	24		24	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	32		32	(16.6)
	尿糖	プラセボ群	196	2		2	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	5		5	(2.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6		6	(3.1)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)
b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者
c：対象例数に対する異常例数の割合
（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1 より作成）

10） バイタルサイン

(a) 収縮期血圧

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における収縮期血圧の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、0.6±10.63 mmHg、0.8±10.78 mmHg および 0.6±10.71 mmHg であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-43）。

（b） 拡張期血圧

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における拡張期血圧の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、-0.1±9.41 mmHg、1.6±9.72 mmHg および 1.0±8.39 mmHg であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-43）。

（c） 脈拍数

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における脈拍数の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、0.4±10.71 拍/分、-1.6±9.34 拍/分および-2.0±10.21 拍/分であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-43）。プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な減少が認められ（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.008）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.007）、臨床的に意義のある変動ではなかった。

11） 体重

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における体重の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、0.35±1.507 kg、0.24±1.851 kg および 0.29±1.797 kg であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-1）。

12） 心電図

（a） 心電図異常

治験薬投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 25 例（12.8%）、198 例中 26 例（13.1%）および 193 例中 28 例（14.5%）であった（表 2.7.6.1.1-63）。

表 2.7.6.1.1-63 心電図異常例数

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

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-2）

（b） RR 間隔

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における RR 間隔の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、7.4±126.68 msec、36.6±119.95 msec および 33.7±115.08 msec であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）。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増加が認められ（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.034 および p=0.032）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.030）、臨床的に意義のある変動ではなかった。

（c） PR 間隔

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における PR 間隔の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、0.5±12.53 msec、2.1±13.33 msec および 0.7±11.15 msec であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）。

（d） QRS 幅

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における QRS 幅の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、0.8±6.14 msec、0.1±6.98 msec および-0.2±7.33 msec であった（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）。

（e） QTc 間隔

a） QTcF 間隔

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における QTcF 間隔の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、-0.2±13.84 msec、2.7±15.17 msec および 4.7±14.83 msec であった（表 2.7.6.1.1-64）。プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な増加が認められ（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.002）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.002）。なお、観察期終了時のプラセボ群との変化量の平均値の差［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、3.0 msec［0.1、5.8］および 5.0 msec［2.1、7.8］であった（表 2.7.6.1.1-65）。

表 2.7.6.1.1-64 QTcF 間隔の要約統計量

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

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3 より作成）

表 2.7.6.1.1-65 QTcF 間隔のプラセボ群との変化量の平均値の差

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

（資料番号 1.13.3.1.1：表 30-2）

b） アウトライヤーの検討

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」において、QT/QTc 間隔の絶対値の閾値として 450 msec、480 msec および 500 msec、ベースラインからの変化量の閾値として 30 msec および 60 msec が挙げられており、500 msec は特に懸念すべき基準値であると記載されている。上記に基づき、アウトライヤーに関して検討した。

各評価時期において QTcF 間隔の測定値が 450 msec を超えた被験者は、2 週時にプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、1 例（0.5%）、7 例（3.7%）および 5 例（2.7%）、12 週時にそれぞれ、3 例（1.7%）、6 例（3.4%）および 4 例（2.3%）、観察期終了時にそれぞれ、3 例（1.5%）、8 例（4.0%）および 5 例（2.6%）認められた（表 2.7.6.1.1-66）。測定値が 500 msec を超えた被験者は、治験期間全体を通して MLD-55 10 mg 群の 1 例（症例番号 4477）であり、規定外評価時（4 週時）で測定値が 507 msec、観察期開始時からの変化量が 21 msec であった（表 2.7.6.1.1-67）。

また、各評価時期において QTcF 間隔の観察期開始時からの変化量が 30 msec を超えた被験者は、2 週時にプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、1 例（0.5%）、8 例（4.2%）および 7 例（3.7%）、12 週時にそれぞれ、1 例（0.6%）、6 例（3.4%）および 7 例（4.1%）、観察期終了時にそれぞれ、1 例（0.5%）、7 例（3.5%）および 8 例（4.1%）認められた。治験期間全体を通して変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった（表 2.7.6.1.1-66）。

投与開始以降において測定値と変化量の両方の閾値を超えた被験者は全体で 6 例認められ、プラセボ群では症例番号 4542 の 2 週時（測定値 : 466 msec、変化量 : 34 msec）、MLD-55 10 mg 群では症例番号 4185 の 2 週時（測定値 : 453 msec、変化量 : 36 msec）、症例番号 4210 の観察期終了時（測定値 : 462 msec、変化量 : 32 msec）、症例番号 4492 の観察期終了時（12 週時）（測定値 : 452 msec、変化量 : 43 msec）、症例番号 4618 の規定外評価時（後観察期終了時）（測定値 : 453 msec、変化量 : 38 msec）、MLD-55 20 mg 群では症例番号 4557 の 2 週時（測定値 : 454 msec、変化量 : 32 msec）であった（表 2.7.6.1.1-68）。

表 2.7.6.1.1-66 QTcF 間隔異常の集計

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

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-5 より作成）

表 2.7.6.1.1-67 測定値が 500 msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧

投与群	症例番号	年齢 (歳) /性別	CYP2C19 遺伝子型	QTcF間隔						
				開始時	2週時		規定外（4週時）		終了時	
				測定値 (msec)	測定値 (msec)	変化量[a] (msec)	測定値 (msec)	変化量[a] (msec)	測定値 (msec)	変化量[a] (msec)
MLD-55 10 mg 群	4477	24 女性	EM	486	488	2	507	21	486	0

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

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

表 2.7.6.1.1-68　測定値と変化量の両方が閾値を超えた被験者の QTcF 間隔一覧

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	QTcF間隔						
				開始時	2週時		終了時		規定外（後観察期終了時）	
				測定値(msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)
プラセボ群	4542	25 男性	PM	432	466	34	413	-19	.	.
MLD-55 10 mg群	4185	28 女性	PM	417	453	36	428	11	.	.
MLD-55 10 mg群	4210	23 女性	EM	430	429	-1	462	32	.	.
MLD-55 10 mg群	4492	35 女性	EM	409	406	-3	452	43	.	.
MLD-55 10 mg群	4618	35 女性	EM	415	450	35	448	33	453	38
MLD-55 20 mg群	4557	21 女性	EM	422	454	32	430	8	.	.

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

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

(f)　心拍数

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時における心拍数の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ、-0.4±9.92 拍／分、-2.9±8.95 拍／分および-2.3±8.60 拍／分であった（資料番号 5.3.5.1.1:表 12.5-3）。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増加が認められ（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.025 および p=0.037）、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.034）、臨床的に意義のある変動ではなかった。

13）安全性の結論

観察期および後観察期において、有害事象はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 119 例（60.7%）、198 例中 139 例（70.2%）および 193 例中 136 例（70.5%）認められた。

副作用はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 56 例（28.6%）、198 例中 102 例（51.5%）および 193 例中 111 例（57.5%）認められた。MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の副作用の発現率はプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた。

いずれの投与群においても、有害事象および副作用のほとんどが軽度または中等度であった。重度の有害事象は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、3 例（1.5%）お

よび 2 例（1.0%）認められ、プラセボ群には認められなかった。重度の副作用は MLD-55 20 mg 群で 1 例（0.5%）認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心および浮動性めまいであった。

発現率が 10%以上の副作用は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でいずれも傾眠および悪心であった。

MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠、悪心、浮動性めまいおよび射精障害であり、MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠、悪心、浮動性めまい、倦怠感、食欲減退および多汗症であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた有害事象は、傾眠、悪心、浮動性めまい、倦怠感、食欲減退および多汗症であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、3 例（1.5%）および 3 例（1.6%）認められ、プラセボ群には認められなかった。MLD-55 10 mg 群の痙攣（1 件）および MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）が副作用と判断された。重篤な有害事象は、MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）を除き、いずれも回復あるいは被験者の安全性を確認した上で軽快として追跡調査を終了した。

重要な有害事象は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、10 例（5.1%）、19 例（9.6%）および 17 例（8.8%）認められた。

投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、7 例（3.6%）、13 例（6.6%）および 14 例（7.3%）認められた。2 例以上認められた事象は、プラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、悪心、社交恐怖症、上腹部痛、浮動性めまいおよび MLD-55 20 mg 群で悪心であった。ほとんどの事象が軽度または中等度であり、プラセボ群の不安、社交恐怖症、不眠症（各 1 件）および MLD-55 20 mg 群の糖尿病（1 件）を除き、いずれの事象も回復した。

後観察期において、有害事象はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、192 例中 24 例（12.5%）、194 例中 40 例（20.6%）および 189 例中 50 例（26.5%）認められた。発現率が 2%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛、浮動性めまい、悪心、MLD-55 10 mg 群で浮動性めまい、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまい、鼻咽頭炎、悪心および傾眠であった。後観察期に発現した有害事象はいずれも軽度または中等度であり、重度の事象は認められなかった。

臨床検査値の要約統計量について検討したところ、赤血球数（女性）、ヘモグロビン（女性）、ヘマトクリット（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウム、クロール、AST（GOT）、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1c およびカリウムのスクリーニング期開始時から観察期終了時の変化量にプラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な差が認められたが、臨床的に意義のある変動ではなかった。

バイタルサインおよび体重について検討したところ、観察期開始時から観察期終了時の変化量について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の間で脈拍数を除き統計学的に有意な差は認められず、脈拍数においても臨床的に意義のある変動ではなかった。

心電図について検討したところ、治験薬投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、196 例中 25 例（12.8%）、198 例中 26 例（13.1%）および 193 例中 28 例（14.5%）であった。心電図パラメータの要約統計量について検討した結果、RR 間隔、QTcF 間隔および心拍数の観察期開始時から観察期終了時までの変化量の平均値において、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた。RR 間隔および心拍数について、観察期終了時における観察期開始時からの変化量は、臨床的に意義のある変動ではなかった。QTcF 間隔について、観察期開始時から観察期終了時までの QTcF 間隔の変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、-0.2±13.84 msec、2.7±15.17 msec および 4.7±14.83 msec であった。

QTcF 間隔のアウトライヤーを検討した結果、測定値が 500 msec を超えた被験者は MLD-55 10 mg 群で 1 例認められ、測定値が 507 msec であったが、変化量は 30 msec 以下だった。変化量が 60 msec を超えた被験者は認められず、測定値 450 msec と変化量 60 msec および測定値 500 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は認められなかった。

結論

本治験において有効性の主要エンドポイントに関する主要な解析では 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。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ため、事前に設定した閉検定手順に従い、MLD-55 20 mg 群におけるプラセボ群に対する優越性の仮説の検証は行わなかった。事後的に実施した多重性を考慮しない解析においては、プラセボ群と MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた。

安全性について、観察期および後観察期における有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、MLD-55 の安全性および良好な忍容性が示された。

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 1/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	108.0	-	108	108.0	108
		MLD-55 10 mg 群	2	95.5	16.26	84	95.5	107
		MLD-55 20 mg 群	2	92.5	6.36	88	92.5	97
	12週時	プラセボ群	1	50.0	-	50	50.0	50
		MLD-55 10 mg 群	2	61.0	12.73	52	61.0	70
		MLD-55 20 mg 群	2	60.5	51.62	24	60.5	97
	変化量	プラセボ群	1	-58.0	-	-58	-58.0	-58
		MLD-55 10 mg 群	2	-34.5	3.54	-37	-34.5	-32
		MLD-55 20 mg 群	2	-32.0	45.25	-64	-32.0	0
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	114.0	-	114	114.0	114
		MLD-55 10 mg 群	2	85.0	26.87	66	85.0	104
		MLD-55 20 mg 群	2	103.0	11.31	95	103.0	111
	12週時	プラセボ群	1	39.0	-	39	39.0	39
		MLD-55 10 mg 群	2	52.0	42.43	22	52.0	82
		MLD-55 20 mg 群	2	38.0	28.28	18	38.0	58
	変化量	プラセボ群	1	-75.0	-	-75	-75.0	-75
		MLD-55 10 mg 群	2	-33.0	15.56	-44	-33.0	-22
		MLD-55 20 mg 群	2	-65.0	39.60	-93	-65.0	-37
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	93.0	-	93	93.0	93
		MLD-55 10 mg 群	2	106.5	27.58	87	106.5	126
		MLD-55 20 mg 群	1	106.0	-	106	106.0	106
	12週時	プラセボ群	1	89.0	-	89	89.0	89
		MLD-55 10 mg 群	2	84.5	58.69	43	84.5	126
		MLD-55 20 mg 群	1	71.0	-	71	71.0	71
	変化量	プラセボ群	1	-4.0	-	-4	-4.0	-4
		MLD-55 10 mg 群	2	-22.0	31.11	-44	-22.0	0
		MLD-55 20 mg 群	1	-35.0	-	-35	-35.0	-35
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	105.6	9.53	94	105.0	117
		MLD-55 10 mg 群	5	96.2	16.10	73	97.0	113
		MLD-55 20 mg 群	5	87.6	21.08	67	79.0	114
	12週時	プラセボ群	5	95.4	20.12	64	98.0	115
		MLD-55 10 mg 群	5	91.4	18.90	69	89.0	113
		MLD-55 20 mg 群	5	61.0	32.75	19	63.0	102
	変化量	プラセボ群	5	-10.2	18.10	-41	-7.0	4
		MLD-55 10 mg 群	5	-4.8	8.11	-19	-1.0	0
		MLD-55 20 mg 群	5	-26.6	16.01	-53	-25.0	-12
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	75.5	12.02	67	75.5	84
		MLD-55 10 mg 群	2	82.0	26.87	63	82.0	101
		MLD-55 20 mg 群	2	115.0	7.07	110	115.0	120
	12週時	プラセボ群	2	70.5	10.61	63	70.5	78
		MLD-55 10 mg 群	2	59.5	65.76	13	59.5	106
		MLD-55 20 mg 群	2	75.5	17.68	63	75.5	88
	変化量	プラセボ群	2	-5.0	22.63	-21	-5.0	11
		MLD-55 10 mg 群	2	-22.5	38.89	-50	-22.5	5
		MLD-55 20 mg 群	2	-39.5	24.75	-57	-39.5	-22

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点
（観察期開始時、12 週時、変化量 2/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	111.2	11.37	100	110.0	128
		MLD-55 10 mg 群	6	109.2	11.02	94	109.5	125
		MLD-55 20 mg 群	6	110.0	5.55	103	110.0	116
	12週時	プラセボ群	5	97.8	21.61	79	90.0	134
		MLD-55 10 mg 群	6	68.2	24.44	33	74.5	100
		MLD-55 20 mg 群	6	71.0	26.36	21	77.0	91
	変化量	プラセボ群	5	-13.4	15.61	-31	-14.0	6
		MLD-55 10 mg 群	6	-41.0	18.49	-68	-43.0	-12
		MLD-55 20 mg 群	6	-39.0	23.61	-82	-33.5	-17
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	94.0	29.70	73	94.0	115
		MLD-55 10 mg 群	2	91.0	11.31	83	91.0	99
		MLD-55 20 mg 群	2	121.0	5.66	117	121.0	125
	12週時	プラセボ群	2	89.0	49.50	54	89.0	124
		MLD-55 10 mg 群	2	61.5	31.82	39	61.5	84
		MLD-55 20 mg 群	2	70.5	13.44	61	70.5	80
	変化量	プラセボ群	2	-5.0	19.80	-19	-5.0	9
		MLD-55 10 mg 群	2	-29.5	20.51	-44	-29.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	2	-50.5	19.09	-64	-50.5	-37
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	119.7	20.50	96	131.0	132
		MLD-55 10 mg 群	2	90.5	10.61	83	90.5	98
		MLD-55 20 mg 群	2	91.0	24.04	74	91.0	108
	12週時	プラセボ群	3	123.3	16.17	106	126.0	138
		MLD-55 10 mg 群	2	74.5	3.54	72	74.5	77
		MLD-55 20 mg 群	2	59.5	58.69	18	59.5	101
	変化量	プラセボ群	3	3.7	8.50	-6	7.0	10
		MLD-55 10 mg 群	2	-16.0	14.14	-26	-16.0	-6
		MLD-55 20 mg 群	2	-31.5	34.65	-56	-31.5	-7
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	79.7	14.74	63	85.0	91
		MLD-55 10 mg 群	3	89.3	14.57	74	91.0	103
		MLD-55 20 mg 群	2	72.0	15.56	61	72.0	83
	12週時	プラセボ群	3	48.7	26.39	31	36.0	79
		MLD-55 10 mg 群	3	75.0	26.21	53	68.0	104
		MLD-55 20 mg 群	2	38.5	10.61	31	38.5	46
	変化量	プラセボ群	3	-31.0	27.22	-60	-27.0	-6
		MLD-55 10 mg 群	3	-14.3	13.32	-23	-21.0	1
		MLD-55 20 mg 群	2	-33.5	4.95	-37	-33.5	-30
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	86.0	-	86	86.0	86
		MLD-55 10 mg 群	1	84.0	-	84	84.0	84
		MLD-55 20 mg 群	1	111.0	-	111	111.0	111
	12週時	プラセボ群	1	40.0	-	40	40.0	40
		MLD-55 10 mg 群	1	71.0	-	71	71.0	71
		MLD-55 20 mg 群	1	115.0	-	115	115.0	115
	変化量	プラセボ群	1	-46.0	-	-46	-46.0	-46
		MLD-55 10 mg 群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
		MLD-55 20 mg 群	1	4.0	-	4	4.0	4

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期間開始時、12 週時、変化量 3/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	131.0	-	131	131.0	131
		MLD-55 10 mg 群	2	82.0	5.66	78	82.0	86
		MLD-55 20 mg 群	2	108.0	22.63	92	108.0	124
	12週時	プラセボ群	1	93.0	-	93	93.0	93
		MLD-55 10 mg 群	2	75.0	0.00	75	75.0	75
		MLD-55 20 mg 群	2	50.5	6.36	46	50.5	55
	変化量	プラセボ群	1	-38.0	-	-38	-38.0	-38
		MLD-55 10 mg 群	2	-7.0	5.66	-11	-7.0	-3
		MLD-55 20 mg 群	2	-57.5	28.99	-78	-57.5	-37
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	67.0	-	67	67.0	67
		MLD-55 10 mg 群	1	60.0	-	60	60.0	60
		MLD-55 20 mg 群	1	91.0	-	91	91.0	91
	12週時	プラセボ群	1	33.0	-	33	33.0	33
		MLD-55 10 mg 群	1	29.0	-	29	29.0	29
		MLD-55 20 mg 群	1	69.0	-	69	69.0	69
	変化量	プラセボ群	1	-34.0	-	-34	-34.0	-34
		MLD-55 10 mg 群	1	-31.0	-	-31	-31.0	-31
		MLD-55 20 mg 群	1	-22.0	-	-22	-22.0	-22
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	119.0	-	119	119.0	119
		MLD-55 10 mg 群	1	95.0	-	95	95.0	95
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	12週時	プラセボ群	1	105.0	-	105	105.0	105
		MLD-55 10 mg 群	1	74.0	-	74	74.0	74
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	変化量	プラセボ群	1	-14.0	-	-14	-14.0	-14
		MLD-55 10 mg 群	1	-21.0	-	-21	-21.0	-21
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	92.5	0.71	92	92.5	93
		MLD-55 10 mg 群	3	120.0	14.18	104	125.0	131
		MLD-55 20 mg 群	3	103.3	11.72	90	108.0	112
	12週時	プラセボ群	2	88.5	3.54	86	88.5	91
		MLD-55 10 mg 群	3	96.3	23.46	70	104.0	115
		MLD-55 20 mg 群	3	65.7	31.02	34	67.0	96
	変化量	プラセボ群	2	-4.0	4.24	-7	-4.0	-1
		MLD-55 10 mg 群	3	-23.7	12.34	-34	-27.0	-10
		MLD-55 20 mg 群	3	-37.7	35.36	-78	-23.0	-12
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	96.0	26.87	77	96.0	115
		MLD-55 10 mg 群	2	112.5	19.09	99	112.5	126
		MLD-55 20 mg 群	1	82.0	-	82	82.0	82
	12週時	プラセボ群	2	64.5	14.85	54	64.5	75
		MLD-55 10 mg 群	2	89.5	53.03	52	89.5	127
		MLD-55 20 mg 群	1	70.0	-	70	70.0	70
	変化量	プラセボ群	2	-31.5	12.02	-40	-31.5	-23
		MLD-55 10 mg 群	2	-23.0	33.94	-47	-23.0	1
		MLD-55 20 mg 群	1	-12.0	-	-12	-12.0	-12

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 4/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	112.0	-	112	112.0	112
		MLD-55 10 mg 群	2	103.5	9.19	97	103.5	110
		MLD-55 20 mg 群	2	107.0	7.07	102	107.0	112
	12週時	プラセボ群	1	104.0	-	104	104.0	104
		MLD-55 10 mg 群	2	75.0	38.18	48	75.0	102
		MLD-55 20 mg 群	2	88.0	2.83	86	88.0	90
	変化量	プラセボ群	1	-8.0	-	-8	-8.0	-8
		MLD-55 10 mg 群	2	-28.5	28.99	-49	-28.5	-8
		MLD-55 20 mg 群	2	-19.0	4.24	-22	-19.0	-16
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	82.5	12.02	74	82.5	91
		MLD-55 10 mg 群	2	100.5	4.95	97	100.5	104
		MLD-55 20 mg 群	1	75.0	-	75	75.0	75
	12週時	プラセボ群	2	79.5	0.71	79	79.5	80
		MLD-55 10 mg 群	2	67.0	69.30	18	67.0	116
		MLD-55 20 mg 群	1	76.0	-	76	76.0	76
	変化量	プラセボ群	2	-3.0	12.73	-12	-3.0	6
		MLD-55 10 mg 群	2	-33.5	74.25	-86	-33.5	19
		MLD-55 20 mg 群	1	1.0	-	1	1.0	1
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	113.5	4.95	110	113.5	117
		MLD-55 10 mg 群	3	84.3	11.59	72	86.0	95
		MLD-55 20 mg 群	2	76.0	19.80	62	76.0	90
	12週時	プラセボ群	2	105.5	21.92	90	105.5	121
		MLD-55 10 mg 群	3	77.3	19.63	66	66.0	100
		MLD-55 20 mg 群	2	55.0	29.70	34	55.0	76
	変化量	プラセボ群	2	-8.0	16.97	-20	-8.0	4
		MLD-55 10 mg 群	3	-7.0	12.53	-20	-6.0	5
		MLD-55 20 mg 群	2	-21.0	9.90	-28	-21.0	-14
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	112.5	12.02	104	112.5	121
		MLD-55 10 mg 群	2	115.5	3.54	113	115.5	118
		MLD-55 20 mg 群	1	88.0	-	88	88.0	88
	12週時	プラセボ群	2	79.5	9.19	73	79.5	86
		MLD-55 10 mg 群	2	96.0	2.83	94	96.0	98
		MLD-55 20 mg 群	1	73.0	-	73	73.0	73
	変化量	プラセボ群	2	-33.0	21.21	-48	-33.0	-18
		MLD-55 10 mg 群	2	-19.5	6.36	-24	-19.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	1	-15.0	-	-15	-15.0	-15
[redacted]	開始時	プラセボ群	4	86.5	5.45	81	85.5	94
		MLD-55 10 mg 群	3	79.3	9.07	69	83.0	86
		MLD-55 20 mg 群	4	80.8	15.06	65	81.0	96
	12週時	プラセボ群	4	53.3	23.13	29	50.0	84
		MLD-55 10 mg 群	3	65.7	17.21	52	60.0	85
		MLD-55 20 mg 群	4	53.5	18.05	37	50.5	76
	変化量	プラセボ群	4	-33.3	26.35	-65	-33.0	-2
		MLD-55 10 mg 群	3	-13.7	18.45	-34	-9.0	2
		MLD-55 20 mg 群	4	-27.3	4.99	-31	-29.0	-20

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期間開始時、12 週時、変化量 5/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	4	102.8	19.24	78	105.5	122
		MLD-55 10 mg 群	3	80.3	15.04	63	88.0	90
		MLD-55 20 mg 群	4	73.8	3.86	70	73.0	79
	12週時	プラセボ群	4	83.3	34.39	33	95.0	110
		MLD-55 10 mg 群	3	59.0	24.76	40	50.0	87
		MLD-55 20 mg 群	4	36.8	15.20	19	37.5	53
	変化量	プラセボ群	4	-19.5	22.17	-45	-17.0	1
		MLD-55 10 mg 群	3	-21.3	23.63	-48	-13.0	-3
		MLD-55 20 mg 群	4	-37.0	13.78	-53	-35.0	-25
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	94.0	12.73	85	94.0	103
		MLD-55 10 mg 群	3	78.3	13.65	66	76.0	93
		MLD-55 20 mg 群	2	91.0	15.56	80	91.0	102
	12週時	プラセボ群	2	74.5	41.72	45	74.5	104
		MLD-55 10 mg 群	3	55.3	12.06	44	54.0	68
		MLD-55 20 mg 群	2	52.0	8.49	46	52.0	58
	変化量	プラセボ群	2	-19.5	28.99	-40	-19.5	1
		MLD-55 10 mg 群	3	-23.0	15.52	-39	-22.0	-8
		MLD-55 20 mg 群	2	-39.0	24.04	-56	-39.0	-22
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	69.0	-	69	69.0	69
		MLD-55 10 mg 群	1	110.0	-	110	110.0	110
		MLD-55 20 mg 群	2	68.5	10.61	61	68.5	76
	12週時	プラセボ群	1	62.0	-	62	62.0	62
		MLD-55 10 mg 群	1	30.0	-	30	30.0	30
		MLD-55 20 mg 群	2	35.5	13.44	26	35.5	45
	変化量	プラセボ群	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7
		MLD-55 10 mg 群	1	-80.0	-	-80	-80.0	-80
		MLD-55 20 mg 群	2	-33.0	24.04	-50	-33.0	-16
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	104.3	10.69	92	110.0	111
		MLD-55 10 mg 群	3	105.0	11.14	95	103.0	117
		MLD-55 20 mg 群	3	91.3	6.81	86	89.0	99
	12週時	プラセボ群	3	90.7	14.64	75	93.0	104
		MLD-55 10 mg 群	3	88.3	40.65	42	105.0	118
		MLD-55 20 mg 群	3	73.3	12.22	60	76.0	84
	変化量	プラセボ群	3	-13.7	18.90	-35	-7.0	1
		MLD-55 10 mg 群	3	-16.7	31.47	-53	1.0	2
		MLD-55 20 mg 群	3	-18.0	7.00	-26	-15.0	-13
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	110.5	23.33	94	110.5	127
		MLD-55 10 mg 群	2	102.0	32.53	79	102.0	125
		MLD-55 20 mg 群	2	70.5	9.19	64	70.5	77
	12週時	プラセボ群	2	68.0	35.36	43	68.0	93
		MLD-55 10 mg 群	2	78.5	37.48	52	78.5	105
		MLD-55 20 mg 群	2	52.5	34.65	28	52.5	77
	変化量	プラセボ群	2	-42.5	12.02	-51	-42.5	-34
		MLD-55 10 mg 群	2	-23.5	4.95	-27	-23.5	-20
		MLD-55 20 mg 群	2	-18.0	25.46	-36	-18.0	0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 6/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	93.3	8.50	87	90.0	103
		MLD-55 10 mg 群	3	94.3	15.28	81	91.0	111
		MLD-55 20 mg 群	3	83.3	7.57	78	80.0	92
	12週時	プラセボ群	3	69.0	19.97	47	74.0	86
		MLD-55 10 mg 群	3	60.0	17.44	48	52.0	80
		MLD-55 20 mg 群	3	52.0	16.09	34	57.0	65
	変化量	プラセボ群	3	-24.3	27.79	-56	-13.0	-4
		MLD-55 10 mg 群	3	-34.3	4.16	-39	-33.0	-31
		MLD-55 20 mg 群	3	-31.3	23.29	-58	-21.0	-15
[redacted]	開始時	プラセボ群	4	81.5	15.11	70	76.5	103
		MLD-55 10 mg 群	3	87.7	25.66	66	81.0	116
		MLD-55 20 mg 群	4	83.8	10.78	72	83.5	96
	12週時	プラセボ群	4	40.8	20.60	12	45.0	61
		MLD-55 10 mg 群	3	69.7	45.46	40	47.0	122
		MLD-55 20 mg 群	4	69.8	28.58	30	76.0	97
	変化量	プラセボ群	4	-40.8	13.05	-58	-39.0	-27
		MLD-55 10 mg 群	3	-18.0	21.17	-34	-26.0	6
		MLD-55 20 mg 群	4	-14.0	27.63	-48	-8.5	9
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	106.5	4.95	103	106.5	110
		MLD-55 10 mg 群	1	65.0	-	65	65.0	65
		MLD-55 20 mg 群	2	81.0	5.66	77	81.0	85
	12週時	プラセボ群	2	94.0	4.24	91	94.0	97
		MLD-55 10 mg 群	1	31.0	-	31	31.0	31
		MLD-55 20 mg 群	2	37.0	1.41	36	37.0	38
	変化量	プラセボ群	2	-12.5	9.19	-19	-12.5	-6
		MLD-55 10 mg 群	1	-34.0	-	-34	-34.0	-34
		MLD-55 20 mg 群	2	-44.0	4.24	-47	-44.0	-41
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	106.0	4.24	103	106.0	109
		MLD-55 10 mg 群	3	87.0	13.45	76	83.0	102
		MLD-55 20 mg 群	2	95.5	43.13	65	95.5	126
	12週時	プラセボ群	2	100.0	12.73	91	100.0	109
		MLD-55 10 mg 群	3	68.7	25.01	44	68.0	94
		MLD-55 20 mg 群	2	92.5	53.03	55	92.5	130
	変化量	プラセボ群	2	-6.0	8.49	-12	-6.0	0
		MLD-55 10 mg 群	3	-18.3	17.90	-39	-8.0	-8
		MLD-55 20 mg 群	2	-3.0	9.90	-10	-3.0	4
[redacted]	開始時	プラセボ群	4	84.8	19.96	68	79.0	113
		MLD-55 10 mg 群	4	101.8	17.25	82	100.5	124
		MLD-55 20 mg 群	4	83.0	12.99	68	83.5	97
	12週時	プラセボ群	4	61.8	15.13	45	63.0	76
		MLD-55 10 mg 群	4	89.8	12.15	73	92.0	102
		MLD-55 20 mg 群	4	47.0	20.23	22	48.0	70
	変化量	プラセボ群	4	-23.0	15.75	-37	-27.0	-1
		MLD-55 10 mg 群	4	-12.0	13.29	-31	-8.5	0
		MLD-55 20 mg 群	4	-36.0	28.97	-68	-39.0	2

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 7/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	107.0	-	107	107.0	107
		MLD-55 10 mg 群	1	130.0	-	130	130.0	130
		MLD-55 20 mg 群	1	118.0	-	118	118.0	118
	12週時	プラセボ群	1	129.0	-	129	129.0	129
		MLD-55 10 mg 群	1	98.0	-	98	98.0	98
		MLD-55 20 mg 群	1	96.0	-	96	96.0	96
	変化量	プラセボ群	1	22.0	-	22	22.0	22
		MLD-55 10 mg 群	1	-32.0	-	-32	-32.0	-32
		MLD-55 20 mg 群	1	-22.0	-	-22	-22.0	-22
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	97.0	-	97	97.0	97
		MLD-55 10 mg 群	2	105.5	13.44	96	105.5	115
		MLD-55 20 mg 群	1	89.0	-	89	89.0	89
	12週時	プラセボ群	1	76.0	-	76	76.0	76
		MLD-55 10 mg 群	2	83.0	29.70	62	83.0	104
		MLD-55 20 mg 群	1	84.0	-	84	84.0	84
	変化量	プラセボ群	1	-21.0	-	-21	-21.0	-21
		MLD-55 10 mg 群	2	-22.5	16.26	-34	-22.5	-11
		MLD-55 20 mg 群	1	-5.0	-	-5	-5.0	-5
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	92.2	3.77	86	93.0	96
		MLD-55 10 mg 群	4	91.5	6.24	85	90.5	100
		MLD-55 20 mg 群	5	92.8	10.99	78	90.0	106
	12週時	プラセボ群	5	57.2	13.01	44	54.0	78
		MLD-55 10 mg 群	4	57.5	10.12	46	57.0	70
		MLD-55 20 mg 群	5	46.0	15.80	30	40.0	67
	変化量	プラセボ群	5	-35.0	14.87	-50	-39.0	-14
		MLD-55 10 mg 群	4	-34.0	7.35	-45	-30.5	-30
		MLD-55 20 mg 群	5	-46.8	15.83	-66	-48.0	-23
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	81.5	16.26	70	81.5	93
		MLD-55 10 mg 群	2	72.5	6.36	68	72.5	77
		MLD-55 20 mg 群	2	90.5	6.36	86	90.5	95
	12週時	プラセボ群	2	48.5	14.85	38	48.5	59
		MLD-55 10 mg 群	2	61.0	24.04	44	61.0	78
		MLD-55 20 mg 群	2	81.5	23.33	65	81.5	98
	変化量	プラセボ群	2	-33.0	1.41	-34	-33.0	-32
		MLD-55 10 mg 群	2	-11.5	17.68	-24	-11.5	1
		MLD-55 20 mg 群	2	-9.0	29.70	-30	-9.0	12
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	100.4	20.94	75	108.0	126
		MLD-55 10 mg 群	5	80.2	11.03	70	77.0	99
		MLD-55 20 mg 群	5	91.0	26.16	67	80.0	130
	12週時	プラセボ群	5	74.4	18.32	45	85.0	89
		MLD-55 10 mg 群	5	70.0	18.96	45	68.0	98
		MLD-55 20 mg 群	5	38.6	10.01	23	45.0	46
	変化量	プラセボ群	5	-26.0	10.15	-41	-25.0	-15
		MLD-55 10 mg 群	5	-10.2	8.98	-25	-9.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	5	-52.4	27.28	-96	-44.0	-27

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 8/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	88.0	32.53	65	88.0	111
		MLD-55 10 mg 群	2	112.5	16.26	101	112.5	124
		MLD-55 20 mg 群	2	103.5	0.71	103	103.5	104
	12週時	プラセボ群	2	48.5	57.28	8	48.5	89
		MLD-55 10 mg 群	2	37.0	15.56	26	37.0	48
		MLD-55 20 mg 群	2	46.0	53.74	8	46.0	84
	変化量	プラセボ群	2	-39.5	24.75	-57	-39.5	-22
		MLD-55 10 mg 群	2	-75.5	0.71	-76	-75.5	-75
		MLD-55 20 mg 群	2	-57.5	54.45	-96	-57.5	-19
[redacted]	開始時	プラセボ群	6	113.3	9.50	103	111.0	127
		MLD-55 10 mg 群	6	114.2	19.11	95	110.5	142
		MLD-55 20 mg 群	6	113.7	9.52	105	111.5	132
	12週時	プラセボ群	6	88.2	21.17	62	90.0	115
		MLD-55 10 mg 群	6	79.0	27.03	56	70.5	124
		MLD-55 20 mg 群	6	88.8	21.04	63	92.0	118
	変化量	プラセボ群	6	-25.2	23.21	-65	-18.5	-3
		MLD-55 10 mg 群	6	-35.2	20.84	-69	-31.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	6	-24.8	25.90	-65	-17.5	4
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	75.0	-	75	75.0	75
		MLD-55 10 mg 群	1	110.0	-	110	110.0	110
		MLD-55 20 mg 群	1	65.0	-	65	65.0	65
	12週時	プラセボ群	1	38.0	-	38	38.0	38
		MLD-55 10 mg 群	1	76.0	-	76	76.0	76
		MLD-55 20 mg 群	1	50.0	-	50	50.0	50
	変化量	プラセボ群	1	-37.0	-	-37	-37.0	-37
		MLD-55 10 mg 群	1	-34.0	-	-34	-34.0	-34
		MLD-55 20 mg 群	1	-15.0	-	-15	-15.0	-15
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	82.0	17.78	62	88.0	96
		MLD-55 10 mg 群	2	96.5	19.09	83	96.5	110
		MLD-55 20 mg 群	3	84.3	18.34	70	78.0	105
	12週時	プラセボ群	3	69.0	28.62	39	72.0	96
		MLD-55 10 mg 群	2	68.0	83.44	9	68.0	127
		MLD-55 20 mg 群	3	52.0	34.18	20	48.0	88
	変化量	プラセボ群	3	-13.0	38.12	-57	8.0	10
		MLD-55 10 mg 群	2	-28.5	64.35	-74	-28.5	17
		MLD-55 20 mg 群	3	-32.3	36.83	-57	-50.0	10
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	126.0	-	126	126.0	126
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	102.0	-	102	102.0	102
	12週時	プラセボ群	1	114.0	-	114	114.0	114
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	94.0	-	94	94.0	94
	変化量	プラセボ群	1	-12.0	-	-12	-12.0	-12
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	-8.0	-	-8	-8.0	-8

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 9/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	95.0	14.14	85	95.0	105
		MLD-55 10 mg 群	2	96.5	21.92	81	96.5	112
		MLD-55 20 mg 群	2	93.0	16.97	81	93.0	105
	12週時	プラセボ群	2	86.5	19.09	73	86.5	100
		MLD-55 10 mg 群	2	79.0	36.77	53	79.0	105
		MLD-55 20 mg 群	2	55.5	38.89	28	55.5	83
	変化量	プラセボ群	2	-8.5	4.95	-12	-8.5	-5
		MLD-55 10 mg 群	2	-17.5	14.85	-28	-17.5	-7
		MLD-55 20 mg 群	2	-37.5	21.92	-53	-37.5	-22
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	61.0	-	61	61.0	61
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	79.0	-	79	79.0	79
	12週時	プラセボ群	1	49.0	-	49	49.0	49
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	71.0	-	71	71.0	71
	変化量	プラセボ群	1	-12.0	-	-12	-12.0	-12
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	-8.0	-	-8	-8.0	-8
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	109.5	7.78	104	109.5	115
		MLD-55 10 mg 群	2	93.0	15.56	82	93.0	104
		MLD-55 20 mg 群	3	107.0	7.00	102	104.0	115
	12週時	プラセボ群	2	74.0	45.25	42	74.0	106
		MLD-55 10 mg 群	2	90.0	36.77	64	90.0	116
		MLD-55 20 mg 群	3	50.7	53.98	19	20.0	113
	変化量	プラセボ群	2	-35.5	37.48	-62	-35.5	-9
		MLD-55 10 mg 群	2	-3.0	21.21	-18	-3.0	12
		MLD-55 20 mg 群	3	-56.3	47.08	-85	-82.0	-2
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	89.5	6.36	85	89.5	94
		MLD-55 10 mg 群	2	87.0	15.56	76	87.0	98
		MLD-55 20 mg 群	2	123.0	14.14	113	123.0	133
	12週時	プラセボ群	2	101.0	0.00	101	101.0	101
		MLD-55 10 mg 群	2	26.5	12.02	18	26.5	35
		MLD-55 20 mg 群	2	112.5	33.23	89	112.5	136
	変化量	プラセボ群	2	11.5	6.36	7	11.5	16
		MLD-55 10 mg 群	2	-60.5	27.58	-80	-60.5	-41
		MLD-55 20 mg 群	2	-10.5	19.09	-24	-10.5	3
[redacted]	開始時	プラセボ群	4	86.5	19.91	74	78.0	116
		MLD-55 10 mg 群	4	80.5	15.15	71	74.0	103
		MLD-55 20 mg 群	4	96.0	22.46	77	92.0	123
	12週時	プラセボ群	4	56.5	24.08	34	51.0	90
		MLD-55 10 mg 群	4	51.5	17.64	31	51.0	73
		MLD-55 20 mg 群	4	66.0	36.61	19	74.0	97
	変化量	プラセボ群	4	-30.0	7.44	-41	-27.0	-25
		MLD-55 10 mg 群	4	-29.0	30.80	-72	-22.5	1
		MLD-55 20 mg 群	4	-30.0	19.48	-58	-24.5	-13

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点
（観察期開始時、12 週時、変化量 10/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	100.0	15.56	89	100.0	111
		MLD-55 10 mg 群	2	83.0	2.83	81	83.0	85
		MLD-55 20 mg 群	2	75.5	4.95	72	75.5	79
	12週時	プラセボ群	2	58.0	19.80	44	58.0	72
		MLD-55 10 mg 群	2	58.0	26.87	39	58.0	77
		MLD-55 20 mg 群	2	40.5	14.85	30	40.5	51
	変化量	プラセボ群	2	-42.0	35.36	-67	-42.0	-17
		MLD-55 10 mg 群	2	-25.0	29.70	-46	-25.0	-4
		MLD-55 20 mg 群	2	-35.0	9.90	-42	-35.0	-28
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	91.0	25.46	73	91.0	109
		MLD-55 10 mg 群	2	100.5	3.54	98	100.5	103
		MLD-55 20 mg 群	2	88.0	21.21	73	88.0	103
	12週時	プラセボ群	2	73.5	38.89	46	73.5	101
		MLD-55 10 mg 群	2	97.5	0.71	97	97.5	98
		MLD-55 20 mg 群	2	77.5	27.58	58	77.5	97
	変化量	プラセボ群	2	-17.5	13.44	-27	-17.5	-8
		MLD-55 10 mg 群	2	-3.0	2.83	-5	-3.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	2	-10.5	6.36	-15	-10.5	-6
[redacted]	開始時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	71.0	-	71	71.0	71
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	12週時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	47.0	-	47	47.0	47
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	変化量	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	-24.0	-	-24	-24.0	-24
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	96.5	9.19	90	96.5	103
		MLD-55 10 mg 群	1	66.0	-	66	66.0	66
		MLD-55 20 mg 群	1	73.0	-	73	73.0	73
	12週時	プラセボ群	2	58.5	13.44	49	58.5	68
		MLD-55 10 mg 群	1	64.0	-	64	64.0	64
		MLD-55 20 mg 群	1	73.0	-	73	73.0	73
	変化量	プラセボ群	2	-38.0	4.24	-41	-38.0	-35
		MLD-55 10 mg 群	1	-2.0	-	-2	-2.0	-2
		MLD-55 20 mg 群	1	0.0	-	0	0.0	0
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	101.0	14.14	91	101.0	111
		MLD-55 10 mg 群	2	107.0	2.83	105	107.0	109
		MLD-55 20 mg 群	2	102.5	19.09	89	102.5	116
	12週時	プラセボ群	2	92.0	29.70	71	92.0	113
		MLD-55 10 mg 群	2	90.0	14.14	80	90.0	100
		MLD-55 20 mg 群	2	94.5	30.41	73	94.5	116
	変化量	プラセボ群	2	-9.0	15.56	-20	-9.0	2
		MLD-55 10 mg 群	2	-17.0	11.31	-25	-17.0	-9
		MLD-55 20 mg 群	2	-8.0	11.31	-16	-8.0	0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期間開始時、12 週時、変化量 11/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	102.0	21.21	87	102.0	117
		MLD-55 10 mg 群	2	96.0	24.04	79	96.0	113
		MLD-55 20 mg 群	1	83.0	-	83	83.0	83
	12週時	プラセボ群	2	78.5	31.82	56	78.5	101
		MLD-55 10 mg 群	2	102.5	26.16	84	102.5	121
		MLD-55 20 mg 群	1	79.0	-	79	79.0	79
	変化量	プラセボ群	2	-23.5	10.61	-31	-23.5	-16
		MLD-55 10 mg 群	2	6.5	2.12	5	6.5	8
		MLD-55 20 mg 群	1	-4.0	-	-4	-4.0	-4
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	86.5	7.78	81	86.5	92
		MLD-55 10 mg 群	2	85.0	14.14	75	85.0	95
		MLD-55 20 mg 群	2	90.5	7.78	85	90.5	96
	12週時	プラセボ群	2	63.5	9.19	57	63.5	70
		MLD-55 10 mg 群	2	70.5	10.61	63	70.5	78
		MLD-55 20 mg 群	2	13.5	19.09	0	13.5	27
	変化量	プラセボ群	2	-23.0	1.41	-24	-23.0	-22
		MLD-55 10 mg 群	2	-14.5	24.75	-32	-14.5	3
		MLD-55 20 mg 群	2	-77.0	11.31	-85	-77.0	-69
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	106.0	9.64	95	110.0	113
		MLD-55 10 mg 群	3	93.0	13.86	85	85.0	109
		MLD-55 20 mg 群	3	93.7	10.21	82	98.0	101
	12週時	プラセボ群	3	56.7	34.93	36	37.0	97
		MLD-55 10 mg 群	3	63.7	39.63	26	60.0	105
		MLD-55 20 mg 群	3	53.3	30.44	19	64.0	77
	変化量	プラセボ群	3	-49.3	32.87	-77	-58.0	-13
		MLD-55 10 mg 群	3	-29.3	27.75	-59	-25.0	-4
		MLD-55 20 mg 群	3	-40.3	37.11	-79	-37.0	-5
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	88.5	34.65	64	88.5	113
		MLD-55 10 mg 群	2	90.0	9.90	83	90.0	97
		MLD-55 20 mg 群	2	80.5	7.78	75	80.5	86
	12週時	プラセボ群	2	87.5	33.23	64	87.5	111
		MLD-55 10 mg 群	2	86.5	13.44	77	86.5	96
		MLD-55 20 mg 群	2	67.5	0.71	67	67.5	68
	変化量	プラセボ群	2	-1.0	1.41	-2	-1.0	0
		MLD-55 10 mg 群	2	-3.5	3.54	-6	-3.5	-1
		MLD-55 20 mg 群	2	-13.0	7.07	-18	-13.0	-8
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	92.0	2.83	90	92.0	94
		MLD-55 10 mg 群	2	106.5	7.78	101	106.5	112
		MLD-55 20 mg 群	2	96.0	8.49	90	96.0	102
	12週時	プラセボ群	2	68.0	31.11	46	68.0	90
		MLD-55 10 mg 群	2	78.0	26.87	59	78.0	97
		MLD-55 20 mg 群	2	54.0	7.07	49	54.0	59
	変化量	プラセボ群	2	-24.0	33.94	-48	-24.0	0
		MLD-55 10 mg 群	2	-28.5	19.09	-42	-28.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	2	-42.0	15.56	-53	-42.0	-31

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点
（観察期開始時、12 週時、変化量 12/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	93.0	-	93	93.0	93
		MLD-55 10 mg 群	2	97.0	42.43	67	97.0	127
		MLD-55 20 mg 群	1	110.0	-	110	110.0	110
	12週時	プラセボ群	1	58.0	-	58	58.0	58
		MLD-55 10 mg 群	2	70.5	9.19	64	70.5	77
		MLD-55 20 mg 群	1	61.0	-	61	61.0	61
	変化量	プラセボ群	1	-35.0	-	-35	-35.0	-35
		MLD-55 10 mg 群	2	-26.5	33.23	-50	-26.5	-3
		MLD-55 20 mg 群	1	-49.0	-	-49	-49.0	-49
[redacted]	開始時	プラセボ群	3	92.0	26.51	69	86.0	121
		MLD-55 10 mg 群	3	91.7	10.60	82	90.0	103
		MLD-55 20 mg 群	3	85.3	24.58	66	77.0	113
	12週時	プラセボ群	3	66.7	41.24	34	53.0	113
		MLD-55 10 mg 群	3	55.3	36.90	24	46.0	96
		MLD-55 20 mg 群	3	68.0	20.22	45	76.0	83
	変化量	プラセボ群	3	-25.3	15.04	-35	-33.0	-8
		MLD-55 10 mg 群	3	-36.3	36.67	-58	-57.0	6
		MLD-55 20 mg 群	3	-17.3	14.84	-30	-21.0	-1
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	86.8	13.75	72	86.0	108
		MLD-55 10 mg 群	4	80.3	30.67	61	67.0	126
		MLD-55 20 mg 群	4	94.8	21.08	73	94.5	117
	12週時	プラセボ群	5	83.2	13.16	68	86.0	100
		MLD-55 10 mg 群	4	64.5	29.69	39	57.0	105
		MLD-55 20 mg 群	4	82.5	38.53	47	80.5	122
	変化量	プラセボ群	5	-3.6	3.58	-8	-4.0	0
		MLD-55 10 mg 群	4	-15.8	10.81	-26	-18.0	-1
		MLD-55 20 mg 群	4	-12.3	18.46	-34	-10.0	5
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	98.0	7.07	93	98.0	103
		MLD-55 10 mg 群	1	88.0	-	88	88.0	88
		MLD-55 20 mg 群	1	96.0	-	96	96.0	96
	12週時	プラセボ群	2	91.0	14.14	81	91.0	101
		MLD-55 10 mg 群	1	62.0	-	62	62.0	62
		MLD-55 20 mg 群	1	101.0	-	101	101.0	101
	変化量	プラセボ群	2	-7.0	21.21	-22	-7.0	8
		MLD-55 10 mg 群	1	-26.0	-	-26	-26.0	-26
		MLD-55 20 mg 群	1	5.0	-	5	5.0	5
[redacted]	開始時	プラセボ群	10	80.3	8.97	67	79.5	92
		MLD-55 10 mg 群	10	86.6	13.11	67	87.0	102
		MLD-55 20 mg 群	10	83.9	9.69	67	85.5	97
	12週時	プラセボ群	10	48.1	11.42	35	42.0	66
		MLD-55 10 mg 群	10	37.1	23.84	8	31.0	81
		MLD-55 20 mg 群	10	44.2	15.27	28	39.0	82
	変化量	プラセボ群	10	-32.2	10.44	-47	-33.5	-11
		MLD-55 10 mg 群	10	-49.5	25.47	-92	-54.0	-4
		MLD-55 20 mg 群	10	-39.7	14.92	-61	-38.5	-6

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期開始時、12 週時、変化量 13/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	69.0	11.90	62	63.0	90
		MLD-55 10 mg 群	6	74.7	11.62	63	72.5	88
		MLD-55 20 mg 群	5	79.4	7.09	72	80.0	89
	12週時	プラセボ群	5	33.6	13.35	15	32.0	47
		MLD-55 10 mg 群	6	38.0	17.90	8	42.0	56
		MLD-55 20 mg 群	5	51.2	22.86	21	50.0	81
	変化量	プラセボ群	5	-35.4	13.67	-52	-34.0	-16
		MLD-55 10 mg 群	6	-36.7	18.53	-70	-33.5	-15
		MLD-55 20 mg 群	5	-28.2	16.75	-51	-33.0	-8
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	88.5	20.51	74	88.5	103
		MLD-55 10 mg 群	2	114.5	4.95	111	114.5	118
		MLD-55 20 mg 群	3	101.0	11.53	92	97.0	114
	12週時	プラセボ群	2	62.5	7.78	57	62.5	68
		MLD-55 10 mg 群	2	96.5	19.09	83	96.5	110
		MLD-55 20 mg 群	3	62.7	37.53	26	61.0	101
	変化量	プラセボ群	2	-26.0	28.28	-46	-26.0	-6
		MLD-55 10 mg 群	2	-18.0	14.14	-28	-18.0	-8
		MLD-55 20 mg 群	3	-38.3	29.69	-71	-31.0	-13
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	104.4	16.88	88	101.0	133
		MLD-55 10 mg 群	5	108.2	19.87	75	110.0	125
		MLD-55 20 mg 群	4	99.0	18.04	73	105.0	113
	12週時	プラセボ群	5	85.4	18.26	57	96.0	99
		MLD-55 10 mg 群	5	79.2	31.04	38	97.0	107
		MLD-55 20 mg 群	4	31.8	28.62	6	25.0	71
	変化量	プラセボ群	5	-19.0	15.67	-35	-24.0	0
		MLD-55 10 mg 群	5	-29.0	23.74	-71	-21.0	-13
		MLD-55 20 mg 群	4	-67.3	18.37	-85	-71.0	-42
[redacted]	開始時	プラセボ群	5	106.8	13.29	92	108.0	125
		MLD-55 10 mg 群	5	106.2	5.93	100	104.0	113
		MLD-55 20 mg 群	5	100.8	14.87	88	92.0	118
	12週時	プラセボ群	5	65.4	27.07	28	60.0	102
		MLD-55 10 mg 群	5	64.6	30.00	20	68.0	99
		MLD-55 20 mg 群	5	46.8	27.91	19	42.0	84
	変化量	プラセボ群	5	-41.4	34.09	-97	-32.0	-11
		MLD-55 10 mg 群	5	-41.6	28.40	-84	-45.0	-13
		MLD-55 20 mg 群	5	-54.0	27.43	-76	-67.0	-8
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	116.0	-	116	116.0	116
		MLD-55 10 mg 群	1	116.0	-	116	116.0	116
		MLD-55 20 mg 群	1	127.0	-	127	127.0	127
	12週時	プラセボ群	1	86.0	-	86	86.0	86
		MLD-55 10 mg 群	1	82.0	-	82	82.0	82
		MLD-55 20 mg 群	1	52.0	-	52	52.0	52
	変化量	プラセボ群	1	-30.0	-	-30	-30.0	-30
		MLD-55 10 mg 群	1	-34.0	-	-34	-34.0	-34
		MLD-55 20 mg 群	1	-75.0	-	-75	-75.0	-75

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点
（観察期開始時、12 週時、変化量 14/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	73.0	-	73	73.0	73
		MLD-55 10 mg 群	1	109.0	-	109	109.0	109
		MLD-55 20 mg 群	1	87.0	-	87	87.0	87
	12週時	プラセボ群	1	91.0	-	91	91.0	91
		MLD-55 10 mg 群	1	112.0	-	112	112.0	112
		MLD-55 20 mg 群	1	65.0	-	65	65.0	65
	変化量	プラセボ群	1	18.0	-	18	18.0	18
		MLD-55 10 mg 群	1	3.0	-	3	3.0	3
		MLD-55 20 mg 群	1	-22.0	-	-22	-22.0	-22
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	97.0	-	97	97.0	97
		MLD-55 10 mg 群	2	97.5	7.78	92	97.5	103
		MLD-55 20 mg 群	1	132.0	-	132	132.0	132
	12週時	プラセボ群	1	72.0	-	72	72.0	72
		MLD-55 10 mg 群	2	63.0	7.07	58	63.0	68
		MLD-55 20 mg 群	1	94.0	-	94	94.0	94
	変化量	プラセボ群	1	-25.0	-	-25	-25.0	-25
		MLD-55 10 mg 群	2	-34.5	14.85	-45	-34.5	-24
		MLD-55 20 mg 群	1	-38.0	-	-38	-38.0	-38
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	90.0	19.80	76	90.0	104
		MLD-55 10 mg 群	2	105.0	21.21	90	105.0	120
		MLD-55 20 mg 群	1	84.0	-	84	84.0	84
	12週時	プラセボ群	2	76.0	48.08	42	76.0	110
		MLD-55 10 mg 群	2	81.0	1.41	80	81.0	82
		MLD-55 20 mg 群	1	73.0	-	73	73.0	73
	変化量	プラセボ群	2	-14.0	28.28	-34	-14.0	6
		MLD-55 10 mg 群	2	-24.0	22.63	-40	-24.0	-8
		MLD-55 20 mg 群	1	-11.0	-	-11	-11.0	-11
[redacted]	開始時	プラセボ群	4	113.0	26.42	76	121.5	133
		MLD-55 10 mg 群	3	83.7	14.64	68	86.0	97
		MLD-55 20 mg 群	4	94.5	16.26	79	94.5	110
	12週時	プラセボ群	4	88.0	36.77	44	90.0	128
		MLD-55 10 mg 群	3	64.3	21.39	41	69.0	83
		MLD-55 20 mg 群	4	73.0	32.53	29	81.5	100
	変化量	プラセボ群	4	-25.0	24.73	-57	-19.0	-5
		MLD-55 10 mg 群	3	-19.3	6.81	-27	-17.0	-14
		MLD-55 20 mg 群	4	-21.5	19.07	-50	-13.0	-10
[redacted]	開始時	プラセボ群	6	99.3	20.90	74	103.0	123
		MLD-55 10 mg 群	6	106.2	10.82	90	106.0	124
		MLD-55 20 mg 群	6	103.7	7.55	94	104.0	115
	12週時	プラセボ群	6	73.2	21.20	43	72.0	105
		MLD-55 10 mg 群	6	86.3	39.68	35	95.0	134
		MLD-55 20 mg 群	6	68.5	28.99	29	72.5	105
	変化量	プラセボ群	6	-26.2	13.59	-37	-33.0	-6
		MLD-55 10 mg 群	6	-19.8	33.17	-71	-11.5	11
		MLD-55 20 mg 群	6	-35.2	30.61	-86	-30.0	1

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点
（観察期開始時、12 週時、変化量 15/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	118.0	8.49	112	118.0	124
		MLD-55 10 mg 群	2	122.5	12.02	114	122.5	131
		MLD-55 20 mg 群	2	133.0	4.24	130	133.0	136
	12週時	プラセボ群	2	90.0	33.94	66	90.0	114
		MLD-55 10 mg 群	2	85.5	21.92	70	85.5	101
		MLD-55 20 mg 群	2	42.0	2.83	40	42.0	44
	変化量	プラセボ群	2	-28.0	42.43	-58	-28.0	2
		MLD-55 10 mg 群	2	-37.0	9.90	-44	-37.0	-30
		MLD-55 20 mg 群	2	-91.0	7.07	-96	-91.0	-86
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	76.5	9.19	70	76.5	83
		MLD-55 10 mg 群	2	88.0	8.49	82	88.0	94
		MLD-55 20 mg 群	2	81.5	2.12	80	81.5	83
	12週時	プラセボ群	2	40.5	23.33	24	40.5	57
		MLD-55 10 mg 群	2	28.0	11.31	20	28.0	36
		MLD-55 20 mg 群	2	70.5	10.61	63	70.5	78
	変化量	プラセボ群	2	-36.0	32.53	-59	-36.0	-13
		MLD-55 10 mg 群	2	-60.0	2.83	-62	-60.0	-58
		MLD-55 20 mg 群	2	-11.0	8.49	-17	-11.0	-5
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	111.0	-	111	111.0	111
		MLD-55 10 mg 群	1	117.0	-	117	117.0	117
		MLD-55 20 mg 群	1	88.0	-	88	88.0	88
	12週時	プラセボ群	1	63.0	-	63	63.0	63
		MLD-55 10 mg 群	1	81.0	-	81	81.0	81
		MLD-55 20 mg 群	1	19.0	-	19	19.0	19
	変化量	プラセボ群	1	-48.0	-	-48	-48.0	-48
		MLD-55 10 mg 群	1	-36.0	-	-36	-36.0	-36
		MLD-55 20 mg 群	1	-69.0	-	-69	-69.0	-69
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	66.0	4.24	63	66.0	69
		MLD-55 10 mg 群	3	82.3	34.44	60	65.0	122
		MLD-55 20 mg 群	2	71.5	0.71	71	71.5	72
	12週時	プラセボ群	2	48.5	10.61	41	48.5	56
		MLD-55 10 mg 群	3	49.7	32.19	22	42.0	85
		MLD-55 20 mg 群	2	57.0	28.28	37	57.0	77
	変化量	プラセボ群	2	-17.5	6.36	-22	-17.5	-13
		MLD-55 10 mg 群	3	-32.7	8.39	-38	-37.0	-23
		MLD-55 20 mg 群	2	-14.5	27.58	-34	-14.5	5
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	120.0	-	120	120.0	120
		MLD-55 10 mg 群	1	90.0	-	90	90.0	90
		MLD-55 20 mg 群	1	96.0	-	96	96.0	96
	12週時	プラセボ群	1	120.0	-	120	120.0	120
		MLD-55 10 mg 群	1	67.0	-	67	67.0	67
		MLD-55 20 mg 群	1	104.0	-	104	104.0	104
	変化量	プラセボ群	1	0.0	-	0	0.0	0
		MLD-55 10 mg 群	1	-23.0	-	-23	-23.0	-23
		MLD-55 20 mg 群	1	8.0	-	8	8.0	8

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期間開始時、12 週時、変化量 16/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	2	78.0	15.56	67	78.0	89
		MLD-55 10 mg 群	2	80.5	10.61	73	80.5	88
		MLD-55 20 mg 群	1	78.0	-	78	78.0	78
	12週時	プラセボ群	2	54.5	13.44	45	54.5	64
		MLD-55 10 mg 群	2	59.5	44.55	28	59.5	91
		MLD-55 20 mg 群	1	65.0	-	65	65.0	65
	変化量	プラセボ群	2	-23.5	2.12	-25	-23.5	-22
		MLD-55 10 mg 群	2	-21.0	33.94	-45	-21.0	3
		MLD-55 20 mg 群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
[redacted]	開始時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	103.0	-	103	103.0	103
		MLD-55 20 mg 群	1	104.0	-	104	104.0	104
	12週時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	39.0	-	39	39.0	39
		MLD-55 20 mg 群	1	48.0	-	48	48.0	48
	変化量	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	1	-64.0	-	-64	-64.0	-64
		MLD-55 20 mg 群	1	-56.0	-	-56	-56.0	-56
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	128.0	-	128	128.0	128
		MLD-55 10 mg 群	1	86.0	-	86	86.0	86
		MLD-55 20 mg 群	1	63.0	-	63	63.0	63
	12週時	プラセボ群	1	100.0	-	100	100.0	100
		MLD-55 10 mg 群	1	20.0	-	20	20.0	20
		MLD-55 20 mg 群	1	50.0	-	50	50.0	50
	変化量	プラセボ群	1	-28.0	-	-28	-28.0	-28
		MLD-55 10 mg 群	1	-66.0	-	-66	-66.0	-66
		MLD-55 20 mg 群	1	-13.0	-	-13	-13.0	-13
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	110.0	-	110	110.0	110
		MLD-55 10 mg 群	1	117.0	-	117	117.0	117
		MLD-55 20 mg 群	1	72.0	-	72	72.0	72
	12週時	プラセボ群	1	38.0	-	38	38.0	38
		MLD-55 10 mg 群	1	54.0	-	54	54.0	54
		MLD-55 20 mg 群	1	16.0	-	16	16.0	16
	変化量	プラセボ群	1	-72.0	-	-72	-72.0	-72
		MLD-55 10 mg 群	1	-63.0	-	-63	-63.0	-63
		MLD-55 20 mg 群	1	-56.0	-	-56	-56.0	-56
[redacted]	開始時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	135.0	-	135	135.0	135
	12週時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	77.0	-	77	77.0	77
	変化量	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	-58.0	-	-58	-58.0	-58

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点
（観察期開始時、12 週時、変化量 17/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	91.0	-	91	91.0	91
		MLD-55 10 mg 群	1	95.0	-	95	95.0	95
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	12週時	プラセボ群	1	25.0	-	25	25.0	25
		MLD-55 10 mg 群	1	29.0	-	29	29.0	29
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	変化量	プラセボ群	1	-66.0	-	-66	-66.0	-66
		MLD-55 10 mg 群	1	-66.0	-	-66	-66.0	-66
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
[redacted]	開始時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	88.0	-	88	88.0	88
	12週時	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	54.0	-	54	54.0	54
	変化量	プラセボ群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	-34.0	-	-34	-34.0	-34
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	62.0	-	62	62.0	62
		MLD-55 10 mg 群	1	81.0	-	81	81.0	81
		MLD-55 20 mg 群	1	121.0	-	121	121.0	121
	12週時	プラセボ群	1	68.0	-	68	68.0	68
		MLD-55 10 mg 群	1	63.0	-	63	63.0	63
		MLD-55 20 mg 群	1	104.0	-	104	104.0	104
	変化量	プラセボ群	1	6.0	-	6	6.0	6
		MLD-55 10 mg 群	1	-18.0	-	-18	-18.0	-18
		MLD-55 20 mg 群	1	-17.0	-	-17	-17.0	-17
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	98.0	-	98	98.0	98
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	100.0	-	100	100.0	100
	12週時	プラセボ群	1	80.0	-	80	80.0	80
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	93.0	-	93	93.0	93
	変化量	プラセボ群	1	-18.0	-	-18	-18.0	-18
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	79.0	-	79	79.0	79
		MLD-55 10 mg 群	1	90.0	-	90	90.0	90
		MLD-55 20 mg 群	1	104.0	-	104	104.0	104
	12週時	プラセボ群	1	97.0	-	97	97.0	97
		MLD-55 10 mg 群	1	60.0	-	60	60.0	60
		MLD-55 20 mg 群	1	86.0	-	86	86.0	86
	変化量	プラセボ群	1	18.0	-	18	18.0	18
		MLD-55 10 mg 群	1	-30.0	-	-30	-30.0	-30
		MLD-55 20 mg 群	1	-18.0	-	-18	-18.0	-18

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-1 実施医療機関別の LSAS-J 合計点

（観察期間開始時、12 週時、変化量 18/18）

医療機関名	LSAS-J 合計点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
[redacted]	開始時	プラセボ群	1	90.0	-	90	90.0	90
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	12週時	プラセボ群	1	84.0	-	84	84.0	84
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-
	変化量	プラセボ群	1	-6.0	-	-6	-6.0	-6
		MLD-55 10 mg 群	0	-	-	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	0	-	-	-	-	-

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.2-40）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 1/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
感染症および寄生虫症	46	(23.5)	51	47	(23.7)	59	46	(23.8)	55
鼻咽頭炎	37	(18.9)	41	36	(18.2)	46	40	(20.7)	45
胃腸炎	2	(1.0)	2	0			2	(1.0)	2
扁桃炎	0			0			2	(1.0)	2
咽頭炎	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1
気管支炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
インフルエンザ	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
虫垂炎	0			0			1	(0.5)	1
膀胱炎	0			0			1	(0.5)	1
創部膿瘍	0			0			1	(0.5)	1
口腔ヘルペス	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	0		
麦粒腫	0			2	(1.0)	2	0		
帯状疱疹	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
急性副鼻腔炎	0			1	(0.5)	1	0		
急性腎盂腎炎	0			1	(0.5)	1	0		
副鼻腔炎	0			1	(0.5)	1	0		
急性扁桃炎	1	(0.5)	1	0			0		
歯肉炎	1	(0.5)	1	0			0		
口腔カンジダ症	1	(0.5)	1	0			0		
外耳炎	1	(0.5)	1	0			0		
ヘルペス眼感染	1	(0.5)	1	0			0		
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	0			0		
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)	1	0			0		
免疫系障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
季節性アレルギー	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
代謝および栄養障害	0			6	(3.0)	6	8	(4.1)	8
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
食欲亢進	0			0			2	(1.0)	2
糖尿病	0			0			1	(0.5)	1
脱水	0			1	(0.5)	1	0		
高コレステロール血症	0			1	(0.5)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 2/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
精神障害	12	(6.1)	14	20	(10.1)	23	19	(9.8)	21
不眠症	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	6	(3.1)	6
社交恐怖症	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
リビドー減退	0			1	(0.5)	1	2	(1.0)	2
早朝覚醒型不眠症	0			0			2	(1.0)	2
睡眠障害	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
不安	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
うつ病	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
激越	0			0			1	(0.5)	1
抑うつ気分	0			0			1	(0.5)	1
リビドー亢進	0			0			1	(0.5)	1
躁病	0			0			1	(0.5)	1
悪夢	0			0			1	(0.5)	1
パニック発作	0			0			1	(0.5)	1
中期不眠症	0			4	(2.0)	4	0		
自殺念慮	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	0		
初期不眠症	0			2	(1.0)	2	0		
無為	0			1	(0.5)	1	0		
抑うつ症状	0			1	(0.5)	1	0		
自傷行動	0			1	(0.5)	1	0		
急性精神病	1	(0.5)	1	0			0		
神経系障害	37	(18.9)	49	71	(35.9)	83	67	(34.7)	93
傾眠	18	(9.2)	20	42	(21.2)	42	45	(23.3)	48
浮動性めまい	5	(2.6)	5	17	(8.6)	17	20	(10.4)	21
頭痛	18	(9.2)	22	14	(7.1)	14	12	(6.2)	14
振戦	0			2	(1.0)	2	3	(1.6)	3
体位性めまい	0			0			2	(1.0)	2
知覚過敏	0			0			2	(1.0)	2
頚腕症候群	0			0			1	(0.5)	1
頭部不快感	0			0			1	(0.5)	1
末梢性感覚ニューロパチー	0			0			1	(0.5)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 3/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
感覚鈍麻	0			3	(1.5)	3	0		
アカシジア	0			2	(1.0)	2	0		
痙攣	0			1	(0.5)	1	0		
異常感覚	0			1	(0.5)	1	0		
セロトニン症候群	0			1	(0.5)	1	0		
記憶障害	1	(0.5)	1	0			0		
片頭痛	1	(0.5)	1	0			0		
眼障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	5	2	(1.0)	2
羞明	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
眼瞼痙攣	0			0			1	(0.5)	1
結膜炎	1	(0.5)	1	1	(0.5)	2	0		
眼乾燥	0			1	(0.5)	1	0		
霧視	0			1	(0.5)	1	0		
耳および迷路障害	1	(0.5)	1	7	(3.5)	7	4	(2.1)	5
回転性めまい	0			4	(2.0)	4	3	(1.6)	3
耳鳴	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
頭位性回転性めまい	0			0			1	(0.5)	1
耳不快感	0			1	(0.5)	1	0		
外耳の炎症	0			1	(0.5)	1	0		
心臓障害	0			4	(2.0)	4	2	(1.0)	2
動悸	0			2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
第一度房室ブロック	0			1	(0.5)	1	0		
右脚ブロック	0			1	(0.5)	1	0		
血管障害	0			5	(2.5)	5	1	(0.5)	1
起立性低血圧	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
ほてり	0			2	(1.0)	2	0		
高血圧	0			1	(0.5)	1	0		
神経原性ショック	0			1	(0.5)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 4/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
口腔咽頭痛	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
あくび	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
息詰まり感	0			0			1	(0.5)	1
発声障害	0			0			1	(0.5)	1
上気道の炎症	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2	0		
過換気	0			1	(0.5)	1	0		
咳嗽	1	(0.5)	1	0			0		
胃腸障害	30	(15.3)	37	53	(26.8)	74	62	(32.1)	79
悪心	15	(7.7)	16	31	(15.7)	33	37	(19.2)	43
腹部不快感	7	(3.6)	7	5	(2.5)	5	14	(7.3)	14
上腹部痛	2	(1.0)	3	6	(3.0)	6	5	(2.6)	5
嘔吐	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	5	(2.6)	5
下痢	2	(1.0)	2	9	(4.5)	12	3	(1.6)	3
便秘	0			5	(2.5)	5	3	(1.6)	3
腹痛	1	(0.5)	1	0			2	(1.0)	2
齲歯	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
腹部膨満	0			2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
胃炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
消化不良	0			0			1	(0.5)	1
アフタ性口内炎	0			2	(1.0)	2	0		
歯周病	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
下腹部痛	0			1	(0.5)	1	0		
歯肉痛	0			1	(0.5)	1	0		
口内炎	0			1	(0.5)	1	0		
歯周の炎症	2	(1.0)	2	0			0		
腸炎	1	(0.5)	1	0			0		
歯痛	1	(0.5)	1	0			0		
痔出血	1	(0.5)	1	0			0		
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
肝障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
肝機能異常	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 5/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
皮膚および皮下組織障害	6	(3.1)	7	6	(3.0)	6	9	(4.7)	9
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
ざ瘡	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
皮下出血	0			0			1	(0.5)	1
蕁麻疹	0			0			1	(0.5)	1
手皮膚炎	0			0			1	(0.5)	1
湿疹	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1	0		
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
寝汗	0			1	(0.5)	1	0		
全身紅斑	0			1	(0.5)	1	0		
皮膚炎	1	(0.5)	1	0			0		
薬疹	1	(0.5)	1	0			0		
そう痒症	1	(0.5)	1	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	9	(4.6)	10	8	(4.0)	9	3	(1.6)	3
背部痛	5	(2.6)	5	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
関節痛	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
変形性関節症	0			0			1	(0.5)	1
筋肉痛	0			2	(1.0)	3	0		
筋骨格硬直	0			2	(1.0)	2	0		
回帰性リウマチ	0			1	(0.5)	1	0		
筋骨格痛	1	(0.5)	1	0			0		
頚部痛	1	(0.5)	1	0			0		
変形性脊椎症	1	(0.5)	1	0			0		
四肢不快感	1	(0.5)	1	0			0		
腎および尿路障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	3	(1.6)	3
排尿困難	0			2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
頻尿	0			0			1	(0.5)	1
夜間頻尿	0			1	(0.5)	1	0		
尿管結石	1	(0.5)	1	0			0		
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.5)	1	0			0		
妊娠嘔吐[b]	1	(0.9)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 6/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
生殖系および乳房障害	3	(1.5)	3	7	(3.5)	9	5	(2.6)	5
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
射精遅延[a]	0			0			1	(1.1)	1
月経困難症[b]	1	(0.9)	1	1	(0.9)	2	1	(0.9)	1
不正子宮出血[b]	0			0			1	(0.9)	1
勃起不全[a]	0			1	(1.2)	1	0		
月経遅延[b]	0			1	(0.9)	1	0		
乳汁漏出症	1	(0.5)	1	0			0		
性機能不全	1	(0.5)	1	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(3.6)	7	22	(11.1)	28	23	(11.9)	24
倦怠感	2	(1.0)	2	8	(4.0)	8	9	(4.7)	9
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
易刺激性	0			3	(1.5)	3	3	(1.6)	3
疲労	1	(0.5)	1	2	(1.0)	3	2	(1.0)	2
胸部不快感	0			1	(0.5)	1	2	(1.0)	3
異常感	0			1	(0.5)	1	2	(1.0)	2
無力症	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
発熱	0			2	(1.0)	2	0		
胸痛	0			1	(0.5)	1	0		
注射部位知覚消失	0			1	(0.5)	1	0		
注射部位内出血	0			1	(0.5)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 7/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
臨床検査	10	(5.1)	12	15	(7.6)	22	9	(4.7)	11
肝機能検査異常	0			1	(0.5)	2	3	(1.6)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2
心電図ＱＴ延長	0			2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1	(0.5)	1
体重増加	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	0		
尿中ブドウ糖陽性	0			2	(1.0)	2	0		
尿中蛋白陽性	0			2	(1.0)	2	0		
低比重リポ蛋白増加	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1	0		
血中コレステロール増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
体重減少	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
白血球数増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
心電図ＰＲ短縮	0			1	(0.5)	1	0		
ヘマトクリット減少	0			1	(0.5)	1	0		
ヘモグロビン減少	0			1	(0.5)	1	0		
高比重リポ蛋白増加	0			1	(0.5)	1	0		
心電図ＰＲ延長	0			1	(0.5)	1	0		
白血球数減少	1	(0.5)	1	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 8/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	119	(60.7)	203	139	(70.2)	360	136	(70.5)	332
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.5)	3	5	(2.5)	8	4	(2.1)	5
挫傷	0			1	(0.5)	2	1	(0.5)	1
転倒	0			0			1	(0.5)	1
交通事故	0			0			1	(0.5)	1
創傷	0			0			1	(0.5)	1
熱中症	0			0			1	(0.5)	1
手骨折	0			1	(0.5)	1	0		
靭帯捻挫	0			1	(0.5)	1	0		
肋骨骨折	0			1	(0.5)	1	0		
頚椎骨折	0			1	(0.5)	1	0		
腰椎骨折	0			1	(0.5)	1	0		
胸椎骨折	0			1	(0.5)	1	0		
擦過傷	1	(0.5)	1	0			0		
肉離れ	1	(0.5)	1	0			0		
妊娠時曝露	1	(0.5)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

(資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成)

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 9/16）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
感染症および寄生虫症	p=1.000	p=1.000	p=0.932
鼻咽頭炎	p=0.897	p=0.703	p=0.646
胃腸炎	p=0.247	p=1.000	p=0.992
扁桃炎	p= -	p=0.246	p=0.081
咽頭炎	p=0.623	p=1.000	p=0.987
気管支炎	p=1.000	p=0.496	p=0.379
インフルエンザ	p=1.000	p=0.496	p=0.379
虫垂炎	p= -	p=0.496	p=0.218
膀胱炎	p= -	p=0.496	p=0.218
創部膿瘍	p= -	p=0.496	p=0.218
口腔ヘルペス	p=1.000	p=1.000	p=0.486
麦粒腫	p=0.499	p= -	p=0.989
帯状疱疹	p=1.000	p=1.000	p=0.390
急性副鼻腔炎	p=1.000	p= -	p=0.993
急性腎盂腎炎	p=1.000	p= -	p=0.993
副鼻腔炎	p=1.000	p= -	p=0.993
急性扁桃炎	p=0.497	p=1.000	p=0.221
歯肉炎	p=0.497	p=1.000	p=0.221
口腔カンジダ症	p=0.497	p=1.000	p=0.221
外耳炎	p=0.497	p=1.000	p=0.221
ヘルペス眼感染	p=0.497	p=1.000	p=0.221
血液およびリンパ系障害	p=0.497	p=1.000	p=0.221
鉄欠乏性貧血	p=0.497	p=1.000	p=0.221
免疫系障害	p=1.000	p=0.496	p=0.379
季節性アレルギー	p=1.000	p=0.496	p=0.379
代謝および栄養障害	p=0.030	p=0.003	p=0.007
食欲減退	p=0.123	p=0.029	p=0.037
食欲亢進	p= -	p=0.246	p=0.081
糖尿病	p= -	p=0.496	p=0.218
脱水	p=1.000	p= -	p=0.993
高コレステロール血症	p=1.000	p= -	p=0.993

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 10/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
精神障害	p=0.196	p=0.194	p=0.191
不眠症	p=0.751	p=0.541	p=0.517
社交恐怖症	p=1.000	p=0.621	p=0.571
リビドー減退	p=1.000	p=0.246	p=0.152
早朝覚醒型不眠症	p= -	p=0.246	p=0.081
睡眠障害	p=0.371	p=0.623	p=0.276
不安	p=0.622	p=1.000	p=0.546
うつ病	p=0.622	p=1.000	p=0.546
激越	p= -	p=0.496	p=0.218
抑うつ気分	p= -	p=0.496	p=0.218
リビドー亢進	p= -	p=0.496	p=0.218
躁病	p= -	p=0.496	p=0.218
悪夢	p= -	p=0.496	p=0.218
パニック発作	p= -	p=0.496	p=0.218
中期不眠症	p=0.123	p= -	p=0.985
自殺念慮	p=1.000	p=1.000	p=0.486
初期不眠症	p=0.499	p= -	p=0.989
無為	p=1.000	p= -	p=0.993
抑うつ症状	p=1.000	p= -	p=0.993
自傷行動	p=1.000	p= -	p=0.993
急性精神病	p=0.497	p=1.000	p=0.221
神経系障害	p<0.001	p<0.001	p<0.001
傾眠	p=0.001	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.014	p=0.002	p=0.003
頭痛	p=0.466	p=0.343	p=0.266
振戦	p=0.499	p=0.121	p=0.095
体位性めまい	p= -	p=0.246	p=0.081
知覚過敏	p= -	p=0.246	p=0.081
頚腕症候群	p= -	p=0.496	p=0.218
頭部不快感	p= -	p=0.496	p=0.218
末梢性感覚ニューロパチー	p= -	p=0.496	p=0.218

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 11/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
感覚鈍麻	p=0.248	p= -	p=0.987
アカシジア	p=0.499	p= -	p=0.989
痙攣	p=1.000	p= -	p=0.993
異常感覚	p=1.000	p= -	p=0.993
セロトニン症候群	p=1.000	p= -	p=0.993
記憶障害	p=0.497	p=1.000	p=0.221
片頭痛	p=0.497	p=1.000	p=0.221
眼障害	p=0.623	p=0.621	p=0.602
羞明	p=1.000	p=0.496	p=0.379
眼瞼痙攣	p= -	p=0.496	p=0.218
結膜炎	p=1.000	p=1.000	p=0.390
眼乾燥	p=1.000	p= -	p=0.993
霧視	p=1.000	p= -	p=0.993
耳および迷路障害	p=0.068	p=0.213	p=0.271
回転性めまい	p=0.123	p=0.121	p=0.156
耳鳴	p=1.000	p=1.000	p=0.991
頭位性回転性めまい	p= -	p=0.496	p=0.218
耳不快感	p=1.000	p= -	p=0.993
外耳の炎症	p=1.000	p= -	p=0.993
心臓障害	p=0.123	p=0.246	p=0.305
動悸	p=0.499	p=0.246	p=0.213
第一度房室ブロック	p=1.000	p= -	p=0.993
右脚ブロック	p=1.000	p= -	p=0.993
血管障害	p=0.061	p=0.496	p=0.600
起立性低血圧	p=1.000	p=0.496	p=0.379
ほてり	p=0.499	p= -	p=0.989
高血圧	p=1.000	p= -	p=0.993
神経原性ショック	p=1.000	p= -	p=0.993

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 12/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 対比較 (Fisherの正確検定) MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	 MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
呼吸器、胸郭および縦隔障害	p=0.751	p=1.000	p=0.980
口腔咽頭痛	p=1.000	p=1.000	p=0.989
あくび	p=1.000	p=0.496	p=0.379
息詰まり感	p= -	p=0.496	p=0.218
発声障害	p= -	p=0.496	p=0.218
上気道の炎症	p=1.000	p=0.499	p=0.223
過換気	p=1.000	p= -	p=0.993
咳嗽	p=0.497	p=1.000	p=0.221
胃腸障害	p=0.006	p<0.001	p<0.001
悪心	p=0.018	p<0.001	p=0.001
腹部不快感	p=0.574	p=0.121	p=0.080
上腹部痛	p=0.284	p=0.281	p=0.290
嘔吐	p=1.000	p=0.120	p=0.078
下痢	p=0.062	p=0.683	p=0.718
便秘	p=0.061	p=0.121	p=0.183
腹痛	p=0.497	p=0.621	p=0.472
齲歯	p=1.000	p=1.000	p=0.989
腹部膨満	p=0.499	p=0.496	p=0.469
胃炎	p=1.000	p=0.496	p=0.379
消化不良	p= -	p=0.496	p=0.218
アフタ性口内炎	p=0.499	p= -	p=0.989
歯周病	p=1.000	p=1.000	p=0.390
下腹部痛	p=1.000	p= -	p=0.993
歯肉痛	p=1.000	p= -	p=0.993
口内炎	p=1.000	p= -	p=0.993
歯周の炎症	p=0.247	p=0.499	p=0.083
腸炎	p=0.497	p=1.000	p=0.221
歯痛	p=0.497	p=1.000	p=0.221
痔出血	p=0.497	p=1.000	p=0.221
肝胆道系障害	p=1.000	p=1.000	p=0.989
肝障害	p=1.000	p=0.496	p=0.379
肝機能異常	p=1.000	p=1.000	p=0.390

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 13/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 対比較 (Fisherの正確検定) MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	 MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
皮膚および皮下組織障害	p=1.000	p=0.443	p=0.397
多汗症	p=1.000	p=0.029	p=0.011
ざ瘡	p=1.000	p=0.496	p=0.379
皮下出血	p= -	p=0.496	p=0.218
蕁麻疹	p= -	p=0.496	p=0.218
手皮膚炎	p= -	p=0.496	p=0.218
湿疹	p=0.371	p=0.248	p=0.066
皮膚乾燥	p=1.000	p=1.000	p=0.390
寝汗	p=1.000	p= -	p=0.993
全身紅斑	p=1.000	p= -	p=0.993
皮膚炎	p=0.497	p=1.000	p=0.221
薬疹	p=0.497	p=1.000	p=0.221
そう痒症	p=0.497	p=1.000	p=0.221
筋骨格系および結合組織障害	p=0.810	p=0.140	p=0.100
背部痛	p=0.283	p=0.215	p=0.083
関節痛	p=1.000	p=1.000	p=0.991
変形性関節症	p= -	p=0.496	p=0.218
筋肉痛	p=0.499	p= -	p=0.989
筋骨格硬直	p=0.499	p= -	p=0.989
回帰性リウマチ	p=1.000	p= -	p=0.993
筋骨格痛	p=0.497	p=1.000	p=0.221
頚部痛	p=0.497	p=1.000	p=0.221
変形性脊椎症	p=0.497	p=1.000	p=0.221
四肢不快感	p=0.497	p=1.000	p=0.221
腎および尿路障害	p=0.623	p=0.369	p=0.341
排尿困難	p=0.499	p=0.246	p=0.213
頻尿	p= -	p=0.496	p=0.218
夜間頻尿	p=1.000	p= -	p=0.993
尿管結石	p=0.497	p=1.000	p=0.221
妊娠、産褥および周産期の状態	p=0.497	p=1.000	p=0.221
妊娠嘔吐[b]	p=0.493	p=1.000	p=0.221

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 14/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
生殖系および乳房障害	p=0.337	p=0.500	p=0.503
射精障害[a]	p=0.029	p=0.497	p=0.350
射精遅延[a]	p= -	p=1.000	p=0.222
月経困難症[b]	p=1.000	p=1.000	p=0.984
不正子宮出血[b]	p= -	p=0.493	p=0.214
勃起不全[a]	p=0.497	p= -	p=1.000
月経遅延[b]	p=1.000	p= -	p=0.987
乳汁漏出症	p=0.497	p=1.000	p=0.221
性機能不全	p=0.497	p=1.000	p=0.221
一般・全身障害および投与部位の状態	p=0.006	p=0.002	p=0.004
倦怠感	p=0.105	p=0.035	p=0.042
口渇	p=0.751	p=1.000	p=0.980
易刺激性	p=0.248	p=0.121	p=0.126
疲労	p=1.000	p=0.621	p=0.571
胸部不快感	p=1.000	p=0.246	p=0.152
異常感	p=1.000	p=0.246	p=0.152
無力症	p=1.000	p=0.496	p=0.379
発熱	p=0.499	p= -	p=0.989
胸痛	p=1.000	p= -	p=0.993
注射部位知覚消失	p=1.000	p= -	p=0.993
注射部位内出血	p=1.000	p= -	p=0.993

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 15/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
臨床検査	p=0.409	p=1.000	p=0.860
肝機能検査異常	p=1.000	p=0.121	p=0.063
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	p=1.000	p=0.621	p=0.530
心電図ＱＴ延長	p=0.499	p=0.496	p=0.469
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	p=1.000	p=0.496	p=0.379
血圧上昇	p=0.497	p=1.000	p=0.995
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	p=0.497	p=1.000	p=0.995
血中ビリルビン増加	p= -	p=0.496	p=0.218
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	p= -	p=0.496	p=0.218
体重増加	p=1.000	p=1.000	p=0.486
尿中ブドウ糖陽性	p=0.499	p= -	p=0.989
尿中蛋白陽性	p=0.499	p= -	p=0.989
低比重リポ蛋白増加	p=0.622	p=0.499	p=0.159
血中コレステロール増加	p=1.000	p=1.000	p=0.390
血中トリグリセリド増加	p=1.000	p=1.000	p=0.390
体重減少	p=1.000	p=1.000	p=0.390
白血球数増加	p=1.000	p=1.000	p=0.390
心電図ＰＲ短縮	p=1.000	p= -	p=0.993
ヘマトクリット減少	p=1.000	p= -	p=0.993
ヘモグロビン減少	p=1.000	p= -	p=0.993
高比重リポ蛋白増加	p=1.000	p= -	p=0.993
心電図ＰＲ延長	p=1.000	p= -	p=0.993
白血球数減少	p=0.497	p=1.000	p=0.221
血中アルカリホスファターゼ増加	p=0.497	p=1.000	p=0.221

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-2 有害事象一覧（観察期および後観察期 16/16）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.056	p=0.055	p=0.040
傷害、中毒および処置合併症	p=0.724	p=0.722	p=0.703
挫傷	p=1.000	p=0.496	p=0.379
転倒	p= -	p=0.496	p=0.218
交通事故	p= -	p=0.496	p=0.218
創傷	p= -	p=0.496	p=0.218
熱中症	p= -	p=0.496	p=0.218
手骨折	p=1.000	p= -	p=0.993
靱帯捻挫	p=1.000	p= -	p=0.993
肋骨骨折	p=1.000	p= -	p=0.993
頚椎骨折	p=1.000	p= -	p=0.993
腰椎骨折	p=1.000	p= -	p=0.993
胸椎骨折	p=1.000	p= -	p=0.993
擦過傷	p=0.497	p=1.000	p=0.221
肉離れ	p=0.497	p=1.000	p=0.221
妊娠時曝露	p=0.497	p=1.000	p=0.221

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-5 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 1/10）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
感染症および寄生虫症	2	(1.0)	2	2	(1.0)	3	2	(1.0)	2
胃腸炎	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1
鼻咽頭炎	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1
急性副鼻腔炎	0			1	(0.5)	1	0		
麦粒腫	0			1	(0.5)	1	0		
口腔ヘルペス	0			1	(0.5)	1	0		
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	0			0		
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)	1	0			0		
代謝および栄養障害	0			4	(2.0)	4	8	(4.1)	8
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
食欲亢進	0			0			2	(1.0)	2
糖尿病	0			0			1	(0.5)	1
精神障害	10	(5.1)	12	15	(7.6)	16	15	(7.8)	16
不眠症	3	(1.5)	3	5	(2.5)	5	5	(2.6)	5
リビドー減退	0			0			2	(1.0)	2
早朝覚醒型不眠症	0			0			2	(1.0)	2
睡眠障害	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
社交恐怖症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
うつ病	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1
抑うつ気分	0			0			1	(0.5)	1
リビドー亢進	0			0			1	(0.5)	1
躁病	0			0			1	(0.5)	1
悪夢	0			0			1	(0.5)	1
中期不眠症	0			4	(2.0)	4	0		
初期不眠症	0			2	(1.0)	2	0		
不安	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1	0		
自殺念慮	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
無為	0			1	(0.5)	1	0		
急性精神病	1	(0.5)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 2/10）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
神経系障害	26	(13.3)	36	64	(32.3)	76	62	(32.1)	83
傾眠	15	(7.7)	16	37	(18.7)	37	43	(22.3)	44
浮動性めまい	4	(2.0)	4	17	(8.6)	17	18	(9.3)	19
頭痛	11	(5.6)	14	12	(6.1)	12	10	(5.2)	12
振戦	0			2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
体位性めまい	0			0			2	(1.0)	2
知覚過敏	0			0			2	(1.0)	2
頭部不快感	0			0			1	(0.5)	1
末梢性感覚ニューロパチー	0			0			1	(0.5)	1
感覚鈍麻	0			3	(1.5)	3	0		
アカシジア	0			2	(1.0)	2	0		
痙攣	0			1	(0.5)	1	0		
異常感覚	0			1	(0.5)	1	0		
セロトニン症候群	0			1	(0.5)	1	0		
記憶障害	1	(0.5)	1	0			0		
片頭痛	1	(0.5)	1	0			0		
眼障害	0			2	(1.0)	3	2	(1.0)	2
羞明	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
眼瞼痙攣	0			0			1	(0.5)	1
眼乾燥	0			1	(0.5)	1	0		
霧視	0			1	(0.5)	1	0		
耳および迷路障害	1	(0.5)	1	6	(3.0)	6	4	(2.1)	5
回転性めまい	0			4	(2.0)	4	3	(1.6)	3
耳鳴	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
頭位性回転性めまい	0			0			1	(0.5)	1
耳不快感	0			1	(0.5)	1	0		
心臓障害	0			3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
動悸	0			2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
右脚ブロック	0			1	(0.5)	1	0		
血管障害	0			3	(1.5)	3	1	(0.5)	1
起立性低血圧	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
ほてり	0			2	(1.0)	2	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 3/10）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
あくび	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
発声障害	0			0			1	(0.5)	1
過換気	0			1	(0.5)	1	0		
口腔咽頭痛	0			1	(0.5)	1	0		
咳嗽	1	(0.5)	1	0			0		
胃腸障害	13	(6.6)	15	45	(22.7)	58	52	(26.9)	63
悪心	8	(4.1)	8	29	(14.6)	31	34	(17.6)	39
腹部不快感	3	(1.5)	3	4	(2.0)	4	11	(5.7)	11
嘔吐	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	3	(1.6)	3
下痢	1	(0.5)	1	9	(4.5)	9	2	(1.0)	2
便秘	0			5	(2.5)	5	2	(1.0)	2
上腹部痛	0			3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
腹部膨満	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
胃炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
腹痛	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1
消化不良	0			0			1	(0.5)	1
歯周病	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
下腹部痛	0			1	(0.5)	1	0		
アフタ性口内炎	0			1	(0.5)	1	0		
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
肝障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
肝機能異常	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	8	(4.1)	8
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
ざ瘡	0			0			1	(0.5)	1
蕁麻疹	0			0			1	(0.5)	1
手皮膚炎	0			0			1	(0.5)	1
寝汗	0			1	(0.5)	1	0		
全身紅斑	0			1	(0.5)	1	0		
湿疹	1	(0.5)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 4/10）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	0		
筋骨格硬直	0			2	(1.0)	2	0		
筋肉痛	0			1	(0.5)	1	0		
四肢不快感	1	(0.5)	1	0			0		
腎および尿路障害	0			3	(1.5)	3	3	(1.6)	3
排尿困難	0			2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
頻尿	0			0			1	(0.5)	1
夜間頻尿	0			1	(0.5)	1	0		
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	1	5	(2.5)	6	4	(2.1)	4
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
射精遅延[a]	0			0			1	(1.1)	1
不正子宮出血[b]	0			0			1	(0.9)	1
勃起不全[a]	0			1	(1.2)	1	0		
乳汁漏出症	1	(0.5)	1	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(3.6)	7	17	(8.6)	22	22	(11.4)	23
倦怠感	2	(1.0)	2	7	(3.5)	7	9	(4.7)	9
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
易刺激性	0			3	(1.5)	3	3	(1.6)	3
胸部不快感	0			1	(0.5)	1	2	(1.0)	3
異常感	0			1	(0.5)	1	2	(1.0)	2
疲労	1	(0.5)	1	2	(1.0)	3	1	(0.5)	1
無力症	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 5/10）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	56	(28.6)	86	102	(51.5)	231	111	(57.5)	231
臨床検査	6	(3.1)	7	13	(6.6)	17	6	(3.1)	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	0			2	(1.0)	2
心電図ＱＴ延長	0			2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
肝機能検査異常	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.5)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.5)	1
血圧上昇	0			0			1	(0.5)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.5)	1
体重増加	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	0		
尿中ブドウ糖陽性	0			2	(1.0)	2	0		
尿中蛋白陽性	0			2	(1.0)	2	0		
血中コレステロール増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
低比重リポ蛋白増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
白血球数増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0		
心電図ＰＲ短縮	0			1	(0.5)	1	0		
ヘマトクリット減少	0			1	(0.5)	1	0		
ヘモグロビン減少	0			1	(0.5)	1	0		
高比重リポ蛋白増加	0			1	(0.5)	1	0		
心電図ＰＲ延長	0			1	(0.5)	1	0		
白血球数減少	1	(0.5)	1	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 6/10）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用 対比較 (Fisherの正確検定) MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	 MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	用量反応関係 の検討 (CMH検定)[c]
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
感染症および寄生虫症	p=1.000	p=1.000	p=0.988
胃腸炎	p=0.497	p=1.000	p=0.995
鼻咽頭炎	p=0.497	p=1.000	p=0.995
急性副鼻腔炎	p=1.000	p= -	p=0.993
麦粒腫	p=1.000	p= -	p=0.993
口腔ヘルペス	p=1.000	p= -	p=0.993
血液およびリンパ系障害	p=0.497	p=1.000	p=0.221
鉄欠乏性貧血	p=0.497	p=1.000	p=0.221
代謝および栄養障害	p=0.123	p=0.003	p=0.004
食欲減退	p=0.123	p=0.029	p=0.037
食欲亢進	p= -	p=0.246	p=0.081
糖尿病	p= -	p=0.496	p=0.218
精神障害	p=0.409	p=0.308	p=0.295
不眠症	p=0.724	p=0.500	p=0.476
リビドー減退	p= -	p=0.246	p=0.081
早朝覚醒型不眠症	p= -	p=0.246	p=0.081
睡眠障害	p=0.371	p=0.623	p=0.276
社交恐怖症	p=1.000	p=1.000	p=0.991
うつ病	p=0.497	p=1.000	p=0.995
抑うつ気分	p= -	p=0.496	p=0.218
リビドー亢進	p= -	p=0.496	p=0.218
躁病	p= -	p=0.496	p=0.218
悪夢	p= -	p=0.496	p=0.218
中期不眠症	p=0.123	p= -	p=0.985
初期不眠症	p=0.499	p= -	p=0.989
不安	p=0.622	p=0.499	p=0.159
自殺念慮	p=1.000	p=1.000	p=0.390
無為	p=1.000	p= -	p=0.993
急性精神病	p=0.497	p=1.000	p=0.221

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 7/10）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
神経系障害	p<0.001	p<0.001	p<0.001
傾眠	p=0.002	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.006	p=0.002	p=0.004
頭痛	p=1.000	p=1.000	p=0.855
振戦	p=0.499	p=0.246	p=0.213
体位性めまい	p= -	p=0.246	p=0.081
知覚過敏	p= -	p=0.246	p=0.081
頭部不快感	p= -	p=0.496	p=0.218
末梢性感覚ニューロパチー	p= -	p=0.496	p=0.218
感覚鈍麻	p=0.248	p= -	p=0.987
アカシジア	p=0.499	p= -	p=0.989
痙攣	p=1.000	p= -	p=0.993
異常感覚	p=1.000	p= -	p=0.993
セロトニン症候群	p=1.000	p= -	p=0.993
記憶障害	p=0.497	p=1.000	p=0.221
片頭痛	p=0.497	p=1.000	p=0.221
眼障害	p=0.499	p=0.246	p=0.213
羞明	p=1.000	p=0.496	p=0.379
眼瞼痙攣	p= -	p=0.496	p=0.218
眼乾燥	p=1.000	p= -	p=0.993
霧視	p=1.000	p= -	p=0.993
耳および迷路障害	p=0.122	p=0.213	p=0.252
回転性めまい	p=0.123	p=0.121	p=0.156
耳鳴	p=1.000	p=1.000	p=0.991
頭位性回転性めまい	p= -	p=0.496	p=0.218
耳不快感	p=1.000	p= -	p=0.993
心臓障害	p=0.248	p=0.246	p=0.263
動悸	p=0.499	p=0.246	p=0.213
右脚ブロック	p=1.000	p= -	p=0.993
血管障害	p=0.248	p=0.496	p=0.527
起立性低血圧	p=1.000	p=0.496	p=0.379
ほてり	p=0.499	p= -	p=0.989

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 8/10）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
呼吸器、胸郭および縦隔障害	p=0.623	p=0.621	p=0.602
あくび	p=1.000	p=0.496	p=0.379
発声障害	p= -	p=0.496	p=0.218
過換気	p=1.000	p= -	p=0.993
口腔咽頭痛	p=1.000	p= -	p=0.993
咳嗽	p=0.497	p=1.000	p=0.221
胃腸障害	p<0.001	p<0.001	p<0.001
悪心	p<0.001	p<0.001	p<0.001
腹部不快感	p=1.000	p=0.031	p=0.018
嘔吐	p=1.000	p=0.369	p=0.265
下痢	p=0.020	p=0.621	p=0.699
便秘	p=0.061	p=0.246	p=0.340
上腹部痛	p=0.248	p=0.246	p=0.263
腹部膨満	p=1.000	p=0.496	p=0.379
胃炎	p=1.000	p=0.496	p=0.379
腹痛	p=0.497	p=1.000	p=0.995
消化不良	p= -	p=0.496	p=0.218
歯周病	p=1.000	p=1.000	p=0.390
下腹部痛	p=1.000	p= -	p=0.993
アフタ性口内炎	p=1.000	p= -	p=0.993
肝胆道系障害	p=1.000	p=1.000	p=0.989
肝障害	p=1.000	p=0.496	p=0.379
肝機能異常	p=1.000	p=1.000	p=0.390
皮膚および皮下組織障害	p=0.623	p=0.019	p=0.012
多汗症	p=1.000	p=0.029	p=0.011
ざ瘡	p= -	p=0.496	p=0.218
蕁麻疹	p= -	p=0.496	p=0.218
手皮膚炎	p= -	p=0.496	p=0.218
寝汗	p=1.000	p= -	p=0.993
全身紅斑	p=1.000	p= -	p=0.993
湿疹	p=0.497	p=1.000	p=0.221

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 9/10）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
筋骨格系および結合組織障害	p=0.623	p=1.000	p=0.549
筋骨格硬直	p=0.499	p= -	p=0.989
筋肉痛	p=1.000	p= -	p=0.993
四肢不快感	p=0.497	p=1.000	p=0.221
腎および尿路障害	p=0.248	p=0.121	p=0.126
排尿困難	p=0.499	p=0.246	p=0.213
頻尿	p= -	p=0.496	p=0.218
夜間頻尿	p=1.000	p= -	p=0.993
生殖系および乳房障害	p=0.215	p=0.213	p=0.231
射精障害[a]	p=0.029	p=0.497	p=0.350
射精遅延[a]	p= -	p=1.000	p=0.222
不正子宮出血[b]	p= -	p=0.493	p=0.214
勃起不全[a]	p=0.497	p= -	p=1.000
乳汁漏出症	p=0.497	p=1.000	p=0.221
一般・全身障害および投与部位の状態	p=0.056	p=0.004	p=0.004
倦怠感	p=0.175	p=0.035	p=0.037
口渇	p=0.751	p=1.000	p=0.980
易刺激性	p=0.248	p=0.121	p=0.126
胸部不快感	p=1.000	p=0.246	p=0.152
異常感	p=1.000	p=0.246	p=0.152
疲労	p=1.000	p=1.000	p=0.989
無力症	p=1.000	p=0.496	p=0.379

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

付表 2.7.6.1.1-3 副作用一覧（観察期および後観察期 10/10）

SOC(器官分類) / PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg群 vs. プラセボ群	
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
臨床検査	p=0.157	p=1.000	p=0.971
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	p=0.497	p=0.621	p=0.472
心電図ＱＴ延長	p=0.499	p=0.496	p=0.469
肝機能検査異常	p=1.000	p=0.496	p=0.379
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	p= -	p=0.496	p=0.218
血中ビリルビン増加	p= -	p=0.496	p=0.218
血圧上昇	p= -	p=0.496	p=0.218
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	p= -	p=0.496	p=0.218
体重増加	p=1.000	p=1.000	p=0.486
尿中ブドウ糖陽性	p=0.499	p= -	p=0.989
尿中蛋白陽性	p=0.499	p= -	p=0.989
血中コレステロール増加	p=1.000	p=1.000	p=0.390
低比重リポ蛋白増加	p=1.000	p=1.000	p=0.390
白血球数増加	p=1.000	p=1.000	p=0.390
心電図ＰＲ短縮	p=1.000	p= -	p=0.993
ヘマトクリット減少	p=1.000	p= -	p=0.993
ヘモグロビン減少	p=1.000	p= -	p=0.993
高比重リポ蛋白増加	p=1.000	p= -	p=0.993
心電図ＰＲ延長	p=1.000	p= -	p=0.993
白血球数減少	p=0.497	p=1.000	p=0.221
血中アルカリホスファターゼ増加	p=0.497	p=1.000	p=0.221

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

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

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-6 より作成）

2.7.6.1.2 海外プラセボ対照可変用量試験（試験番号 99012［資料番号 5.3.5.1.2］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
試験の目的	社交不安障害患者に MLD-55（10 もしくは 20 mg）を 12 週間投与したときの有効性、安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間可変用量多施設共同試験 単盲検プラセボリードイン期：1 週間 投与期間：12 週間
開発のフェーズ	第 III 相
試験実施医療機関	8 カ国の 41 医療機関（オーストリア：4 医療機関、カナダ：6 医療機関、デンマーク：6 医療機関、フィンランド：6 医療機関、ドイツ：8 医療機関、ノルウェー：2 医療機関、南アフリカ：8 医療機関、英国：1 医療機関）
公表文献	Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomized, placebo-controlled, flexible-dosage study. Br J Psychiatry 2005; 186: 222-6.
主な組入れ基準	（1）選択基準 1）年齢が 18～65 歳の外来患者（オーストリアのみ 19～65 歳） 2）DSM-IV の社交不安障害の基準を満たしている患者 3）ベースライン時の LSAS 合計点が 70 点以上で、CGI-S が 4 点以上の患者 4）ベースライン時の 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 5）スクリーニング時およびベースライン時の 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 （2）除外基準 1）6 ヶ月以内に他の I 軸の主診断を有する患者 2）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 3）重篤な自殺の危険性がある患者（医師の判断）

項目	内容
主な組入れ基準	4）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、もしくは 6 週間以内のデポ剤の投与 ・スクリーニング前 2 週以内の MAO 阻害薬の投与 ・スクリーニング前 2 週以内の精神活性剤の投与（夜間、睡眠のための抱水クロラールの投与は 3 夜以上連続投与でない場合は許容） ・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 2 週以内の β-遮断薬の投与 ・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 週以内のベンゾジアゼピン系薬剤の投与 ・スクリーニング前 1 ヵ月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 ・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 5）精神療法を受けている患者、もしくは受ける予定の患者 6）ベースライン時の MADRS 合計点が 19 点超の患者 7）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 8）精神遅滞もしくは他の認知障害を合併している患者 9）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 10）スクリーニング時およびベースライン時の 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） 「目標被験者数設定の根拠」 LSAS 合計点の変化量（12 週時）について、有意水準を 5%、SN 比（the signal-to-noise ratio）を 0.4、検出力を 90%としたとき、必要な被験者数は 1 群 135 例であった。

項目	内容
投与方法	(1) 使用薬剤 1) 被験薬：MLD-55 1 錠中にエスシタロプラムを 10 mg 含有する錠剤 2) 対照薬：プラセボ MLD-55 を含有しない錠剤 (2) 用法・用量および投与期間 プラセボ群： プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。 MLD-55 群： MLD-55 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、4 週、6 週、もしくは 8 週の来院時に効果不十分と判断、もしくは CGI-S が悪化した場合、20 mg（10 mg 錠を 2 錠）に増量可能、有害事象が発現した場合、いつでも減量可能（10～20 mg 1 日 1 回、8 週間経口投与）とした。
有効性・安全性の評価項目	(1) 有効性の評価項目 1) 主要評価項目 (a) LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF） 2) 副次評価項目 (a) LSAS 合計点の変化量（各評価時） (b) LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量 (c) LSAS 回避サブスケールの変化量 (d) CGI-S の変化量 (e) CGI-I (f) CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合） (g) SDISS 仕事スコアの変化量 (h) SDISS 社会生活スコアの変化量 (i) SDISS 家族生活スコアの変化量 (2) 安全性の評価項目 1) 有害事象 投与開始後に新たに発現もしくは悪化した有害事象（TEAE：treatment emergent adverse event）として評価した。 2) 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）

項目	内容
有効性・安全性の評価項目	3）バイタルサイン（血圧、脈拍）および体重 4）心電図
統計手法	（1）解析対象 有効性解析対象例（FAS）：治験薬が少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の LSAS の評価が少なくとも 1 回行われた被験者とした。 安全性解析対象例：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者とした。 （2）有効性 主要評価項目である LSAS 合計点の変化量については、有意水準 5%にて投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行った。
試験期間	2000 年 4 月 19 日（最初の被験者の最初の来院日）～2001 年 3 月 15 日（最後の被験者の最終の来院日）

結果

（1） 試験対象患者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に示した。

ランダム化症例は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 177 例、181 例、治験薬投与症例はそれぞれ 177 例、181 例、そのうち、完了例はそれぞれ 145 例、145 例であった。

有効性解析対象（FAS）は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 176 例、177 例、FAS 除外例はそれぞれ 1 例、4 例であった。FAS 除外理由は、ベースライン後の LSAS の評価が 1 回も行われなかったためであった。安全性解析対象は、それぞれ 177 例、181 例であった。

中止例はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 32 例、36 例であった。

中止理由の内訳を表 2.7.6.1.2-2 に示した。中止例のうち、有害事象による中止例はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 8 例（4.5%）、16 例（8.8%）であった。

表 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

項目	プラセボ群	MLD-55 群	全体
ランダム化症例数	177	181	358
治験薬投与症例数	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 2.7.6.1.2-2 中止理由の内訳（安全性解析対象）

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） 人口統計学的およびその他の基準値の特性

人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.2-3 に示した。人口統計学的およびその他の基準値の特性（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、ベースライン時の LSAS 合計点および CGI-S）について、投与群間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プラセボ群と MLD-55 群間に統計学的に有意な不均衡が認められた（ANOVA、p=0.016、p=0.021）（資料番号 5.3.5.1.2：9.2.3）。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 2.7.6.1.2-3 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象）

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
LSAS 合計点[a]（ベースライン時）	平均値±標準偏差	95.4±16.35		96.3±17.35		—*1	
LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点[a]（ベースライン時）	平均値±標準偏差	48.8±7.99		49.1±8.38		—*1	
LSAS 回避サブスケール合計点[a]（ベースライン時）	平均値±標準偏差	46.6±9.15		47.3±9.65		—*1	
CGI-S[a]（ベースライン時）	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、Table10～12、Table 18、Table 26、Table 32、Table 38 より作成）

（2） 有効性

1） LSAS による評価

（a） LSAS 合計点の変化量：主要評価項目

LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-27.2、-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、MLD-55 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.005、表 2.7.6.1.2-4）。

なお、人口統計学的およびその他の基準値の特性について、投与群間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ついてプラセボ群と MLD-55 群間に統計学的に有意な不均衡が認められたが（（1） 2））、主解析の ANCOVA モデルの共変量として年齢および社交不安障害の罹病期間をそれぞれ追加した解析において、12 週時 LSAS-J 合計点のプラセボ群との変化量の差（調整済）は-7.4 および-7.8 であり、MLD-55 群の変化量はプラセボ群より大きかった（ANCOVA、$p<0.005$、p=0.003）（資料番号 5.3.5.1.2：9.2.3）。

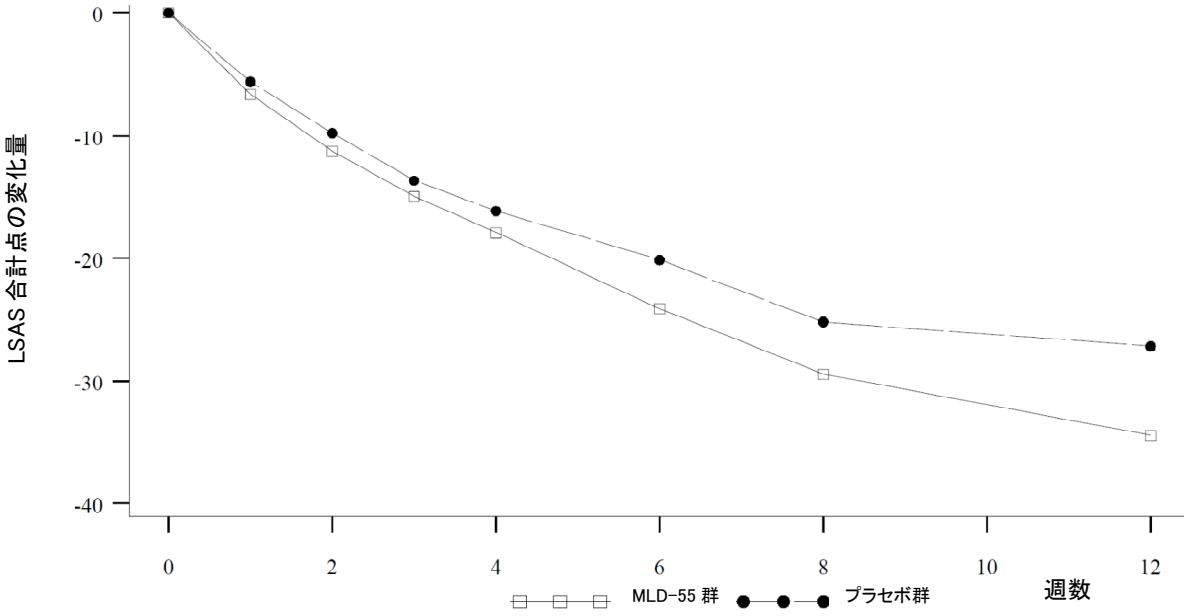
表 2.7.6.1.2-4　12 週時の LSAS 合計点の変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（176 例）	MLD-55 群（177 例）
合計点	ベースライン時（平均値±標準偏差）	95.4±16.4	96.3±17.4
	12 週時（平均値±標準偏差）	68.8±29.7	62.3±30.7
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均）	-27.2	-34.5
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均）	—	-7.3
	p 値[b]	—	0.005

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 13、Table 18 より作成）

LSAS 合計点の変化量の推移（LOCF）を図 2.7.6.1.2-1 に示した。

MLD-55 群の LSAS 合計点の変化量は 12 週時においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.005）。



（資料番号 5.3.5.1.2：Figure 8）

図 2.7.6.1.2-1　LSAS 合計点の変化量の推移（FAS 解析対象、LOCF）

各評価時期の LSAS 合計点の変化量（OC）については、MLD-55 群は 12 週時においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.002、表 2.7.6.1.2-5）。

表 2.7.6.1.2-5 各評価時期の LSAS 合計点の変化量（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値 [b]
	例数	最小二乗平均 [a]	例数	最小二乗平均 [a]	
1 週時	176	-5.6	177	-6.6	0.348
2 週時	170	-10.0	169	-11.4	0.351
3 週時	169	-14.1	167	-15.4	0.480
4 週時	164	-16.5	165	-18.4	0.383
6 週時	159	-20.6	160	-25.1	0.062
8 週時	156	-27.0	156	-31.3	0.101
12 週時	148	-29.4	147	-38.0	0.002

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 21 より作成）

（b） LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量：副次評価項目

LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-12.7、-16.9 であり、MLD-55 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.001、表 2.7.6.1.2-6）。

表 2.7.6.1.2-6 12 週時の LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（176 例）	MLD-55 群（177 例）
合計点	ベースライン時（平均値±標準偏差）	48.8±8.0	49.1±8.4
	12 週時（平均値±標準偏差）	36.4±14.4	32.3±15.1
変化量	12 週時 [a]（最小二乗平均）	-12.7	-16.9
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均）	—	-4.3
	p 値 [b]	—	0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 32、Table 36 より作成）

（c） LSAS 回避サブスケールの変化量：副次評価項目

LSAS 回避サブスケールの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-14.5、-17.6 であり、MLD-55 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.028、表 2.7.6.1.2-7）。

表 2.7.6.1.2-7　12 週時の LSAS 回避サブスケールの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（176 例）	MLD-55 群（177 例）
合計点	ベースライン時（平均値±標準偏差）	46.6±9.2	47.3±9.7
	12 週時（平均値±標準偏差）	32.4±16.1	29.8±16.1
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均）	-14.5	-17.6
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均）	—	-3.1
	p 値[b]	—	0.028

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 26、Table 30 より作成）

2） CGI による評価

（a） CGI-S の変化量：副次評価項目

CGI-S の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-1.0、-1.3 であり、MLD-55 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.010、表 2.7.6.1.2-8）。

表 2.7.6.1.2-8　12 週時の CGI-S の変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（175 例）	MLD-55 群（177 例）
CGI-S	ベースライン時（平均値±標準偏差）	4.8±0.7[c]	4.8±0.7
	12 週時（平均値±標準偏差）	3.9±1.2	3.5±1.2
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均）	-1.0	-1.3
	プラセボ群との差[a]（最小二乗平均）	—	-0.3
	p 値[b]	—	0.010

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
c： 176 例
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 18、Table 38 より作成）

各評価時期の CGI-S の変化量（OC）については、MLD-55 群は、12 週時においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.006、表 2.7.6.1.2-9）。

表 2.7.6.1.2-9 各評価時期の CGI-S の変化量（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値 [b]
	例数	最小二乗平均 [a]	例数	最小二乗平均 [a]	
1 週時	175	-0.1	177	-0.1	0.190
2 週時	170	-0.2	169	-0.3	0.261
3 週時	168	-0.4	167	-0.4	0.997
4 週時	164	-0.5	165	-0.6	0.484
6 週時	159	-0.7	159	-0.8	0.881
8 週時	156	-1.0	156	-1.0	0.931
12 週時	148	-1.1	147	-1.4	0.006

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 41 より作成）

（b） CGI-I：副次評価項目

CGI-I（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 2.9、2.5 であり、MLD-55 群の CGI-I は、プラセボ群より小さかった（ANOVA、p=0.001、表 2.7.6.1.2-10）。

表 2.7.6.1.2-10 12 週時の CGI-I（FAS 解析対象、LOCF）

評価時期	プラセボ群（175 例）	MLD-55 群（177 例）
12 週時 [a]（最小二乗平均）	2.9	2.5
プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均）	—	-0.4
p 値 [b]	—	0.001

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 ANOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 20 より作成）

各評価時期の CGI-I（OC）については、MLD-55 群は、12 週時においてプラセボ群より小さかった（ANOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.2-11）。

表 2.7.6.1.2-11 各評価時期の CGI-I（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値 [b]
	例数	最小二乗平均 [a]	例数	最小二乗平均 [a]	
1 週時	175	3.7	177	3.7	0.569
2 週時	170	3.5	169	3.5	0.614
3 週時	168	3.3	167	3.3	0.502
4 週時	164	3.2	165	3.1	0.267
6 週時	159	3.0	159	3.0	0.803
8 週時	156	2.8	156	2.6	0.171
12 週時	148	2.8	147	2.3	<0.001

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 ANOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 46 より作成）

（c） CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）：副次評価項目

CGI-I での反応率（12 週時、LOCF）は、プラセボ群および MLD-55 群、それぞれ 38.6%（68/176 例）、54.2%（96/177 例）であり、MLD-55 群の反応率はプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.004、表 2.7.6.1.2-12）。

表 2.7.6.1.2-12　12 週時の CGI-I での反応率（FAS 解析対象、LOCF）

項目	プラセボ群（176 例）	MLD-55 群（177 例）
12 週時の反応率（反応例数）	38.6%（68）	54.2%（96）
p 値 [a]	—	0.004

a：Fisher の正確検定
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 21 より作成）

各評価時期の CGI-I での反応率（OC）については、MLD-55 群は、12 週時においてプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.001、表 2.7.6.1.2-13）。

表 2.7.6.1.2-13　各評価時期の CGI-I での反応率（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値 [a]
	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	
1 週時	175	1.7%（3）	177	3.4%（6）	0.502
2 週時	170	7.6%（13）	169	8.9%（15）	0.698
3 週時	168	12.5%（21）	167	16.2%（27）	0.354
4 週時	164	19.5%（32）	165	24.2%（40）	0.351
6 週時	159	30.2%（48）	159	32.7%（52）	0.717
8 週時	156	40.4%（63）	156	46.8%（73）	0.304
12 週時	148	43.2%（64）	147	62.6%（92）	0.001

a：Fisher の正確検定
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 49 より作成）

3） SDISS による評価

（a） SDISS 仕事スコアの変化量：副次評価項目

SDISS 仕事スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-1.9、-2.6 であり、MLD-55 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.009、表 2.7.6.1.2-14）。

表 2.7.6.1.2-14　12 週時の SDISS 仕事スコアの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（175 例）	MLD-55 群（177 例）
SDISS 仕事スコア	ベースライン時（平均値±標準偏差）	6.7±1.9	6.9±2.2
	12 週時（平均値±標準偏差）	5.0±2.7[c]	4.4±2.7
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均）	-1.9	-2.6
	プラセボ群との差[a](最小二乗平均)	—	-0.7
	p 値[b]	—	0.009

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
c： 176 例
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 23、Table 52 より作成）

各評価時期の SDISS 仕事スコアの変化量（OC）については、MLD-55 群は、12 週時においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.003、表 2.7.6.1.2-15）。

表 2.7.6.1.2-15　各評価時期の SDISS 仕事スコアの変化量（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値[b]
	例数	最小二乗平均[a]	例数	最小二乗平均[a]	
1 週時	175	-0.5	177	-0.4	0.784
2 週時	169	-0.9	169	-0.9	0.749
3 週時	168	-1.0	166	-1.2	0.506
4 週時	163	-1.5	165	-1.5	0.958
6 週時	158	-1.7	160	-1.8	0.616
8 週時	155	-2.0	156	-2.2	0.468
12 週時	147	-2.0	147	-2.9	0.003

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 55 より作成）

(b)　SDISS 社会生活スコアの変化量：副次評価項目

SDISS 社会生活スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-2.1、-2.7 であり、MLD-55 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.020、表 2.7.6.1.2-16）。

表 2.7.6.1.2-16　12 週時の SDISS 社会生活スコアの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（176 例）	MLD-55 群（177 例）
SDISS 社会生活スコア	ベースライン時（平均値±標準偏差）	7.0±1.8	6.8±1.9
	12 週時（平均値±標準偏差）	4.9±2.7	4.2±2.7
変化量	12 週時[a]（最小二乗平均）	-2.1	-2.7
	プラセボ群との差[a](最小二乗平均)	—	-0.6
	p 値[b]	—	0.020

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 25、Table 58 より作成）

各評価時期の SDISS 社会生活スコアの変化量（OC）については、MLD-55 群は、12 週時においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.009、表 2.7.6.1.2-17）。

表 2.7.6.1.2-17　各評価時期の SDISS 社会生活スコアの変化量（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値 [b]
	例数	最小二乗平均 [a]	例数	最小二乗平均 [a]	
1 週時	176	-0.4	177	-0.7	0.112
2 週時	170	-0.9	169	-1.1	0.371
3 週時	169	-1.1	166	-1.2	0.543
4 週時	164	-1.4	165	-1.5	0.712
6 週時	159	-1.7	160	-1.8	0.534
8 週時	156	-2.0	156	-2.3	0.303
12 週時	148	-2.3	147	-3.0	0.009

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 61 より作成）

（c） SDISS 家族生活スコアの変化量：副次評価項目

SDISS 家族生活スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ-1.6、-1.6 であり、プラセボ群と MLD-55 群の変化量に統計学的に有意な差はなかった（ANCOVA、p=0.847、表 2.7.6.1.2-18）。

表 2.7.6.1.2-18　12 週時の SDISS 家族生活スコアの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	プラセボ群（176 例）	MLD-55 群（177 例）
SDISS 家族生活スコア	ベースライン時（平均値±標準偏差）	4.7±2.6	4.2±2.4
	12 週時（平均値±標準偏差）	3.1±2.4	2.8±2.3
変化量	12 週時 [a]（最小二乗平均）	-1.6	-1.6
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均）	—	-0.0
	p 値 [b]	—	0.847

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 27、Table 64 より作成）

各評価時期の SDISS 家族生活スコアの変化量（OC）については、いずれの時期においてもプラセボ群と MLD-55 群の変化量に統計学的に有意な差はなかった（表 2.7.6.1.2-19）。

表 2.7.6.1.2-19 各評価時期の SDISS 家族生活スコアの変化量（FAS 解析対象、OC）

評価時期	プラセボ群		MLD-55 群		p 値 [b]
	例数	最小二乗平均 [a]	例数	最小二乗平均 [a]	
1 週時	176	-0.4	177	-0.2	0.320
2 週時	170	-0.6	169	-0.5	0.467
3 週時	169	-0.9	166	-0.6	0.109
4 週時	164	-1.0	165	-0.8	0.313
6 週時	159	-1.1	160	-1.0	0.888
8 週時	156	-1.4	156	-1.4	0.859
12 週時	148	-1.6	147	-1.8	0.419

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.2：Table 67 より作成）

4） 有効性の結論

主要評価項目である LSAS 合計点の変化量（LOCF）において、MLD-55 群の 12 週時の変化量はプラセボ群より大きかった。

副次評価項目については、MLD-55 群の LSAS サブスケール（恐怖／不安、回避）、CGI-S の変化量、CGI-I での反応率、SDISS（仕事、社会生活スコア）の変化量（12 週時、LOCF）はプラセボ群より大きく、CGI-I（12 週時、LOCF）はプラセボ群より小さかった。

（3） 安全性

1） 治験薬の曝露量

各群における治験薬の投与期間を表 2.7.6.1.2-20 に示した。

投与期間の平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、78±19 日、77±23 日であった。

なお、MLD-55 群の 68%（120/177 例、FAS 解析対象）の被験者が、10 mg/日から 20 mg/日への増量を行った。

表 2.7.6.1.2-20 治験薬の投与期間（安全性解析対象）

投与群	例数	投与期間（日）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	172	78	19	2	84	99
MLD-55 群	174	77	23	1	84	109

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 11 より作成）

2） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1.2-21 に示した。有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 177 例中 103 例（58.2%）、181 例中 136 例（75.1%）、副作用はそれぞれ 66 例（37.3%）、100 例（55.2%）に認められた。

いずれの群においても有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 10 例（5.6%）、18 例（9.9%）、重度の副作用はそれぞれ 6 例（3.4%）、12 例（6.6%）に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 3 例（1.7%）、1 例（0.6%）に認められ、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 8 例（4.5%）、16 例（8.8%）、中止に至った副作用はそれぞれ 7 例（4.0%）、13 例（7.2%）に認められた。

表 2.7.6.1.2-21 有害事象の要約

投与群 / 項目	プラセボ群（177 例）	MLD-55 群（181 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	103（58.2）	136（75.1）
副作用	66（37.3）	100（55.2）
重度の有害事象	10（5.6）	18（9.9）
重度の副作用	6（3.4）	12（6.6）
重篤な有害事象	3（1.7）	1（0.6）
重篤な副作用	0（0）	0（0）
中止に至った有害事象	8（4.5）	16（8.8）
中止に至った副作用	7（4.0）	13（7.2）

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 29、Table 80、
資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2、資料番号 5.3.7.3.2：Listing A.15 より作成）

3） 比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.1.2-22 に示した。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛（25.4%）、悪心（11.9%）、MLD-55 群で頭痛（24.9%）、悪心（21.5%）、疲労（12.7%）であった。

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、MLD-55 群の発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は、下痢（それぞれ 4.5%、9.4%）、射精遅延（それぞれ 0%、5.9%）、多汗症（それぞれ 1.1%、5.0%）であった。

有害事象一覧を付表 2.7.6.1.2-1、副作用一覧を付表 2.7.6.1.2-2 に示した。

表 2.7.6.1.2-22 有害事象一覧（いずれかの群で発現率が 5%以上）

有害事象名 [a]	プラセボ群（177 例）	MLD-55 群（181 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）
頭痛	45（25.4）	45（24.9）
悪心	21（11.9）	39（21.5）
疲労	14（7.9）	23（12.7）
下痢	8（4.5）	17（9.4）
不眠症	9（5.1）	16（8.8）
傾眠	7（4.0）	13（7.2）
浮動性めまい	9（5.1）	12（6.6）
鼻咽頭炎	9（5.1）	12（6.6）
射精遅延 [b]	0（0）	6（5.9）
多汗症	2（1.1）	9（5.0）
インフルエンザ	9（5.1）	8（4.4）

a：MedDRA/J V11.0
b：男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

4） 重度の有害事象

重度の有害事象のうち、2 例以上認められた事象は、プラセボ群では頭痛 3 例（1.7%）、MLD-55 群では頭痛 4 例（2.2%）、リビドー減退 3 例（1.7%）であった。

5） 死亡、その他の重篤な有害事象

(a) 死亡

いずれの群においても死亡例はなかった。

(b) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.1.2-23 に示した。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例（1.7%）に 4 件（鼻中隔弯曲、関節症、気胸、事故による外傷）、MLD-55 群で 1 例（0.6%）に 2 件（膿瘍、不完全瘻孔）認められた。

その他の重篤な有害事象は、いずれの群においても、すべて因果関係が否定され、治験薬の中止、併用薬の変更、無処置により消失した。

表 2.7.6.1.2-23　その他の重篤な有害事象一覧

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 [a] （医師記載名）	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
プラセボ群	1090	45 男性	白人 79 kg	90 日	鼻中隔彎曲（nasal septum deviation）	63 日	8 日	併用薬の変更	関連なし	重度
プラセボ群	1419	43 男性	白人 70 kg	85 日	関節症（shoulder arthrosis）	24 日	5 日	併用薬の変更	関連なし	中等度
					気胸（pneumothorax）	26 日	3 日	なし	関連なし	重度
プラセボ群	1330	33 女性	黒人 69 kg	81 日	事故による外傷（head injury）	121 日	不明	なし	関連なし	重度
MLD-55 群	1010	39 男性	白人 75 kg	不明	膿瘍（excision and drangge of abscess on right inner thigh and sacrum）	-1 日	2 日	なし	関連なし	重度
					不完全瘻孔（drainage and opening of fistula）	54 日	2 日	治験薬の変更 中止	関連なし	重度

a：WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.3.2：Listing A.15 より作成）

6） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.1.2-24 に示した。中止に至った有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、8 例（4.5%）に 10 件、16 例（8.8%）に 27 件認められた。

中止に至った有害事象のうち2例以上認められた事象は、プラセボ群では頭痛 2 例（1.1%）、MLD-55 群では下痢、頭痛、各 3 例（1.7%）、不眠（症）、悪心、傾眠、嘔吐、各 2 例（1.1%）であった。

表 2.7.6.1.2-24　中止に至った有害事象一覧（1/3）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 [b] （医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1425	38 男性	白人 104 kg	19 日	うつ病（depression）	19 日	不明	関連なし	中等度	なし
プラセボ群	1122	50 女性	白人 75 kg	21 日	発疹（rash）	2 日	43 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1429	39 男性	白人 58 kg	34 日	浮動性めまい（dizziness）	12 日	30 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					振戦（mild tremor in hands）	27 日	15 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1183	41 男性	白人 78 kg	58 日	関節痛（aching joints in legs）	9 日	56 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1007	39 女性	白人 63 kg	2 日	頭痛（headaches）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					傾眠（extreme lethargy）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1023	54 男性	白人 85 kg	10 日	頭痛（headache）	11 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし

a：WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.2-24 中止に至った有害事象一覧（2/3）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1109	36 女性	白人 64 kg	57 日	体重増加（weight gain）	33 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1480	34 女性	白人 59 kg	18 日	疲労（tiredness）	2 日	18 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1225	32 女性	白人 77 kg	55 日	下痢（diarrhea）	13 日	46 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1229	46 女性	白人 57 kg	2 日	不眠（症）（insomnia）	1 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 群	1125	47 女性	白人 54 kg	42 日	頭痛（headache）	15 日	57 日	多分関連あり	軽度	なし
					不眠（症）（recidive of insomnia, severe）	24 日	48 日	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 群	1089	45 男性	白人 75 kg	9 日	心悸亢進（palpitation）	1 日	6 時間	関連なし	中等度	なし
MLD-55 群	1149	50 男性	白人 105 kg	6 日	頭痛（headache）	0 日	7 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 群	1440	44 男性	白人 99 kg	32 日	リビドー減退（lack of sexual desire getting worse）	19 日	23 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1431	43 男性	白人 82 kg	2 日	多汗（sweating increased）	1 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					異常感覚（paraesthesia（hands, feet））	1 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					食欲不振（no appetite）	1 日	3 日	多分関連あり	中等度	なし
					下痢（diarrhoea）	1 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1436	53 男性	白人 82 kg	14 日	顆粒球減少（症）（mild neutropenia（B-neutrofils decreased from 1.52 to 1.20））	12 日	4 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 群	1010	39 男性	白人 75 kg	不明	不完全瘻孔（drainage and opening of fistula）	54 日	2 日	関連なし	重度	あり
MLD-55 群	1012	42 男性	白人 73 kg	10 日	傾眠（lethargy）	9 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1025	58 女性	白人 60 kg	3 日	頭痛（headsches）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					傾眠（lethargy）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					下痢（diarrhoea）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 群	1098	29 女性	白人 51 kg	16 日	発疹（generalized skin rash）	16 日	58 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 群	1275	51 男性	白人 91 kg	27 日	不安（worsening of social anxiety）	21 日	不明	関連なし	重度	なし

a：WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.2-24 中止に至った有害事象一覧（3/3）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 群	1345	25 女性	白人 61 kg	1 日	錯乱（confusion）	1 日	45 分	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（dizziness）	1 日	1 時間 30 分	多分関連あり	中等度	なし
					離人症（derealization）	1 日	12 時間	多分関連あり	重度	なし
					嘔吐（vomiting）	1 日	12 時間	多分関連あり	重度	なし
					悪心（nausea）	1 日	12 時間	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 群	1334	54 女性	白人 67 kg	5 日	嘔吐（vommiting）	4 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	4 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1397	54 男性	白人 103 kg	20 日	インポテンス（impotence）	1 日	22 日	多分関連あり	中等度	なし

a：WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2 より作成）

7） 臨床検査値

（a） 要約統計量の推移

いずれの群においても臨床検査値の変動に臨床的意義はなく、投与群間に差はなかった。

（b） 検査値異常

本試験では臨床検査値の potentially clinically significant（PCS：予め設定した変動範囲）を表 2.7.6.1.2-25 のように定義した。

PCS が 5 例以上認められた項目は、プラセボ群ではカリウム高値 5 例（2.8%）、MLD-55 群では好酸球高値 8 例（4.4%）であった。

PCS には該当しないが、臨床検査値に関連する中止に至った有害事象が MLD-55 群に 1 例（顆粒球減少（症））認められた。

その他、臨床検査値に関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.2-25 臨床検査値の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
白血球数	低値（2.8 GI/L 以下）	177	2（1.1）	181	0（0）
赤血球数（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	94	1（1.1）	101	1（1.0）
ヘモグロビン（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	94	1（1.1）	101	1（1.0）
ヘモグロビン（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	83	1（1.2）	80	1（1.3）
血小板数	高値（700 GI/L 以上）	177	0（0）	181	1（0.6）
ヘマトクリット（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	94	2（2.1）	101	2（2.0）
ヘマトクリット（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	83	1（1.2）	80	1（1.3）
好酸球	高値（10%以上）	177	0（0）	181	8（4.4）
リンパ球	低値（10%以下）	177	1（0.6）	181	1（0.6）
ALT	高値（基準値上限の 3 倍以上）	177	1（0.6）	181	0（0）
総ビリルビン	高値（34.2 μmol/L 以上）	177	0（0）	181	3（1.7）
カリウム	高値（5.5 mmol/L 以上）	177	5（2.8）	181	1（0.6）
血糖（50 歳未満）	高値（13.9 mmol/L 以上）	153	1（0.7）	147	0（0）
	低値（2.8 mmol/L 以下）	153	3（2.0）	147	2（1.4）
血糖（50 歳以上）	高値（13.9 mmol/L 以上）	24	1（4.2）	34	0（0）
	低値（2.8 mmol/L 以下）	24	0（0）	34	1（2.9）

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 82 より作成）

8） バイタルサイン

(a) 要約統計量の推移

バイタルサインの要約統計量を表 2.7.6.1.2-26 に、変化量を表 2.7.6.1.2-27 に示した。いずれの群においてもバイタルサインの変動に臨床的意義はなく、投与群間に差はなかった。

表 2.7.6.1.2-26 バイタルサインの要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	スクリーニング時	177	124±14	181	127±15
	12 週時	146	122±13	147	124±13
	最終観察時	163	122±13	165	125±13
座位拡張期血圧（mmHg）	スクリーニング時	177	78±11	181	79±11
	12 週時	146	77±9	147	78±11
	最終観察時	163	77±9	165	78±11
座位脈拍数（bpm）	スクリーニング時	177	72±11	181	72±10
	12 週時	148	72±11	147	72±9
	最終観察時	165	72±10	165	71±10

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 86 より作成）

表 2.7.6.1.2-27 バイタルサインの変化量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	12 週時	146	-2±12	147	-2±12
	最終観察時	163	-3±11	165	-2±13
座位拡張期血圧（mmHg）	12 週時	146	-2±8	147	-1±9
	最終観察時	163	-2±8	165	-1±9
座位脈拍数（bpm）	12 週時	148	-0±10	147	-0±10
	最終観察時	165	-0±10	165	-1±10

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 87 より作成）

(b) 検査値異常

本試験ではバイタルサインの PCS を表 2.7.6.1.2-28 のように定義した。

PCS が 5 例以上認められた項目は、いずれの群にも認められなかった。

PCS には該当しないが、バイタルサインに関連する中止に至った有害事象が MLD-55 群に 1 例（心悸亢進）認められた。

その他、バイタルサインに関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.2-28 バイタルサインの PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
座位収縮期血圧	180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上増加	163	0（0）	165	0（0）
	90 mmHg 以下かつ 20 mmHg 以上低下	163	0（0）	165	0（0）
座位拡張期血圧	105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上増加	163	0（0）	165	1（0.6）
	50 mmHg 以下かつ 15 mmHg 以上低下	163	0（0）	165	1（0.6）
座位脈拍数	120 bpm 以上かつ 15 bpm 以上増加	165	0（0）	165	0（0）
	50 bpm 以下かつ 15 bpm 以上減少	165	0（0）	165	0（0）

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 85 より作成）

9) 体重

(a) 要約統計量の推移

体重の要約統計量を表 2.7.6.1.2-29 に示した。いずれの群の体重の平均値においても、大きな変動は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-29 体重の要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
体重（kg）	スクリーニング時	177	72.9±14.5	181	75.4±18.2
	12 週時	148	73.3±14.9	147	75.0±17.5
	最終観察時	165	73.3±14.7	164	74.9±17.1

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 88 より作成）

(b) 検査値異常

本試験では体重の PCS を表 2.7.6.1.2-30 のように定義した。体重増加の PCS はプラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、4 例（2.4%）、6 例（3.7%）、体重減少の PCS はそれぞれ、2 例（1.2%）、5 例（3.0%）であった。

PCS に該当しないが、中止に至った有害事象がプラセボ群で 1 例（体重増加）認められた。その他、体重に関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.2-30 体重の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群（165 例）	MLD-55 群（164 例）
		発現例数（%）	発現例数（%）
体重	7%以上増加	4（2.4）	6（3.7）
	7%以上減少	2（1.2）	5（3.0）

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 85 より作成）

10） 心電図

(a) 要約統計量の推移

心電図パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1.2-31、変化量を表 2.7.6.1.2-32 に示した。心電図パラメータの平均値の変動に投与群間で差はなかった。

表 2.7.6.1.2-31 心電図パラメータの要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	スクリーニング時	172	159±20	172	164±24
	12 週時	143	160±19	140	165±23
	最終観察時	158	159±18	158	165±23
QRS 間隔（msec）	スクリーニング時	173	88±8	172	88±8
	12 週時	143	87±7	140	88±8
	最終観察時	158	88±7	158	88±8
QT 間隔（msec）	スクリーニング時	173	377±28	172	380±29
	12 週時	143	375±29	140	384±29
	最終観察時	158	376±29	158	383±29
QTcB 間隔（msec）	スクリーニング時	173	401±26	172	399±23
	12 週時	143	401±23	140	403±26
	最終観察時	158	400±23	158	402±25

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 90 より作成）

表 2.7.6.1.2-32 心電図パラメータの変化量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	12 週時	141	1±15	138	2±14
	最終観察時	156	0±14	155	1±15
QRS 間隔（msec）	12 週時	142	-0±8	138	-1±7
	最終観察時	157	-0±8	155	-1±7
QT 間隔（msec）	12 週時	142	-2±22	138	4±20
	最終観察時	157	-1±22	155	3±21
QTcB 間隔（msec）	12 週時	142	-2±22	138	3±17
	最終観察時	157	-1±22	155	3±17

（資料番号 5.3.5.1.2：Table 91 より作成）

(b) 検査値異常

いずれの投与群においても心電図パラメータの PCS は認められなかった。

心電図パラメータに関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

11） 安全性の結論

有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 177 例中 103 例（58.2%）、181 例中 136 例（75.1%）に認められた。いずれの群においても有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 10 例（5.6%）、18 例（9.9%）であった。

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、MLD-55 群の発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は、下痢、多汗、射精不能、リビドー減退であった。

死亡例はいずれの群においても認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 3 例（1.7%）、1 例（0.6%）に認められた。

中止に至った有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 8 例（4.5%）、16 例（8.8%）に認められた。

臨床検査値、バイタルサインおよび心電図パラメータの平均値の変動に投与群間で差はなかった。

結論

社交不安障害患者に MLD-55 を 12 週間投与したとき、MLD-55 群の LSAS 合計点の変化量（12 週時）はプラセボ群より大きかった。

社交不安障害患者に対する MLD-55 の安全性および良好な忍容性が示された。

付表 2.7.6.1.2 -1 有害事象一覧（1/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
神経系障害	63	35.6	102	71	39.2	110
頭痛	45	25.4	68	45	24.9	64
浮動性めまい	9	5.1	9	12	6.6	13
傾眠	7	4.0	7	13	7.2	15
振戦	4	2.3	5	3	1.7	3
片頭痛	3	1.7	4	0	0	0
健忘	1	0.6	1	0	0	0
注意力障害	1	0.6	1	0	0	0
感覚鈍麻	1	0.6	1	0	0	0
嗜眠	1	0.6	1	2	1.1	2
錯感覚	1	0.6	1	2	1.1	2
睡眠の質低下	1	0.6	1	2	1.1	3
鎮静	1	0.6	1	3	1.7	3
失神	1	0.6	1	0	0	0
血管迷走神経性失神	1	0.6	1	0	0	0
アカシジア	0	0	0	1	0.6	1
味覚異常	0	0	0	1	0.6	1
過眠症	0	0	0	1	0.6	1
記憶障害	0	0	0	1	0.6	1
緊張性頭痛	0	0	0	1	0.6	1
胃腸障害	41	23.2	65	67	37.0	99
悪心	21	11.9	24	39	21.5	46
下痢	8	4.5	11	17	9.4	20
上腹部痛	4	2.3	5	1	0.6	1
便秘	3	1.7	3	1	0.6	1
口内乾燥	3	1.7	3	7	3.9	8
嘔吐	3	1.7	3	5	2.8	5
腹痛	2	1.1	5	1	0.6	1
消化不良	2	1.1	2	6	3.3	7
腹部膨満	1	0.6	1	2	1.1	2
鼓腸	1	0.6	1	3	1.7	3
排便回数増加	1	0.6	1	0	0	0
胃腸音異常	1	0.6	1	0	0	0
歯肉炎	1	0.6	1	0	0	0
血便排泄	1	0.6	1	1	0.6	1
胃酸過多	1	0.6	1	0	0	0
食道痙攣	1	0.6	1	0	0	0
歯痛	1	0.6	1	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1	0.6	1
呼気臭	0	0	0	1	0.6	1
食中毒	0	0	0	1	0.6	1
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1	0.6	1
感染症および寄生虫症	32	18.1	38	32	17.7	39

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2 -1 有害事象一覧（2/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
インフルエンザ	9	5.1	10	8	4.4	9
鼻咽頭炎	9	5.1	11	12	6.6	13
上気道感染	5	2.8	5	2	1.1	2
副鼻腔炎	2	1.1	2	3	1.7	4
ボレリア感染	1	0.6	1	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1	0.6	1	0	0	0
眼瞼感染	1	0.6	1	0	0	0
胃腸炎	1	0.6	1	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1	0.6	1	0	0	0
肺炎	1	0.6	1	0	0	0
扁桃炎	1	0.6	1	1	0.6	1
歯膿瘍	1	0.6	1	0	0	0
尿道炎	1	0.6	1	1	0.6	1
尿路感染	1	0.6	1	1	0.6	2
気管支炎	0	0	0	1	0.6	1
膀胱炎	0	0	0	1	0.6	1
眼感染	0	0	0	1	0.6	1
下気道感染	0	0	0	1	0.6	1
中耳炎	0	0	0	1	0.6	1
レンサ球菌感染	0	0	0	1	0.6	1
腟カンジダ症 [c]	0	0	0	1	1.3	1
精神障害	21	11.9	26	40	22.1	55
不眠症	9	5.1	10	16	8.8	18
悪夢	2	1.1	2	0	0	0
落ち着きのなさ	2	1.1	2	1	0.6	1
抑うつ気分	1	0.6	1	0	0	0
うつ病	1	0.6	1	0	0	0
解離	1	0.6	2	0	0	0
全般性不安障害	1	0.6	2	0	0	0
リビドー減退	1	0.6	1	8	4.4	9
リビド消失	1	0.6	1	2	1.1	3
気分動揺	1	0.6	1	0	0	0
オルガスム異常	1	0.6	1	1	0.6	1
パニック発作	1	0.6	1	1	0.6	1
睡眠障害	1	0.6	1	2	1.1	2
異常な夢	0	0	0	3	1.7	4
感情不安定	0	0	0	1	0.6	1
激越	0	0	0	2	1.1	2
無オルガスム症	0	0	0	1	0.6	1
不安	0	0	0	2	1.1	2
無感情	0	0	0	1	0.6	1
歯ぎしり	0	0	0	2	1.1	4
錯乱状態	0	0	0	1	0.6	1
現実感消失	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2 -1 有害事象一覧（3/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
初期不眠症	0	0	0	2	1.1	2
社会恐怖症	0	0	0	1	0.6	1
全身障害および投与局所様態	17	9.6	21	28	15.5	34
疲労	14	7.9	15	23	12.7	28
発熱	3	1.7	3	1	0.6	1
無力症	1	0.6	1	2	1.1	2
インフルエンザ様疾患	1	0.6	1	0	0	0
易刺激性	1	0.6	1	1	0.6	1
熱感	0	0	0	1	0.6	1
末梢性浮腫	0	0	0	1	0.6	1
筋骨格系および結合組織障害	12	6.8	18	14	7.7	17
背部痛	5	2.8	7	7	3.9	7
関節痛	2	1.1	2	2	1.1	2
関節炎	2	1.1	2	0	0	0
筋痛	2	1.1	2	2	1.1	3
関節硬直	1	0.6	1	1	0.6	1
筋痙縮	1	0.6	1	0	0	0
筋骨格痛	1	0.6	1	1	0.6	1
骨関節炎	1	0.6	1	0	0	0
四肢痛	1	0.6	1	0	0	0
瘻孔	0	0	0	1	0.6	1
筋骨格硬直	0	0	0	1	0.6	1
頚部痛	0	0	0	1	0.6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	5.6	13	13	7.2	15
咽喉頭疼痛	4	2.3	5	4	2.2	5
咳嗽	2	1.1	2	1	0.6	1
咽喉乾燥	2	1.1	2	0	0	0
鼻出血	1	0.6	1	1	0.6	1
鼻部不快感	1	0.6	1	0	0	0
鼻中隔弯曲	1	0.6	1	0	0	0
気胸	1	0.6	1	0	0	0
後鼻漏	0	0	0	1	0.6	1
副鼻腔うっ血	0	0	0	1	0.6	1
あくび	0	0	0	6	3.3	6
皮膚および皮下組織障害	7	4.0	8	20	11.0	22
発疹	3	1.7	3	2	1.1	3
多汗症	2	1.1	3	9	5.0	10
ざ瘡	1	0.6	1	1	0.6	1
寝汗	1	0.6	1	2	1.1	2
湿疹	0	0	0	1	0.6	1
そう痒症	0	0	0	3	1.7	3
丘疹	0	0	0	1	0.6	1
蕁麻疹	0	0	0	1	0.6	1
傷害、中毒および処置合併症	4	2.3	4	7	3.9	7

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2 -1 有害事象一覧（4/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
関節損傷	2	1.1	2	1	0.6	1
上腕骨骨折	1	0.6	1	0	0	0
筋挫傷	1	0.6	1	1	0.6	1
挫傷	0	0	0	2	1.1	2
上顆炎	0	0	0	1	0.6	1
関節捻挫	0	0	0	1	0.6	1
四肢損傷	0	0	0	1	0.6	1
心臓障害	3	1.7	4	4	2.2	4
動悸	2	1.1	3	1	0.6	1
頻脈	1	0.6	1	1	0.6	1
狭心症	0	0	0	1	0.6	1
洞性頻脈	0	0	0	1	0.6	1
眼障害	3	1.7	4	1	0.6	1
眼瞼痙攣	1	0.6	1	0	0	0
複視	1	0.6	1	0	0	0
羞明	1	0.6	1	0	0	0
霧視	1	0.6	1	0	0	0
眼痛	0	0	0	1	0.6	1
臨床検査	3	1.7	3	8	4.4	8
体重増加	3	1.7	3	3	1.7	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	0.6	1
心電図異常	0	0	0	1	0.6	1
体重減少	0	0	0	3	1.7	3
生殖系および乳房障害	3	1.7	4	15	8.3	17
月経困難症 [c]	2	2.4	2	0	0	0
不正子宮出血 [c]	1	1.2	1	0	0	0
性機能不全	1	0.6	1	4	2.2	4
射精遅延 [b]	0	0	0	6	5.9	7
勃起不全 [b]	0	0	0	3	3.0	4
月経過多 [c]	0	0	0	1	1.3	1
不規則月経 [c]	0	0	0	1	1.3	1
血管障害	3	1.7	4	1	0.6	1
本態性高血圧症	1	0.6	1	0	0	0
潮紅	1	0.6	2	0	0	0
ほてり	1	0.6	1	0	0	0
高血圧	0	0	0	1	0.6	1
耳および迷路障害	2	1.1	3	0	0	0
耳鳴	2	1.1	3	0	0	0
代謝および栄養障害	2	1.1	4	4	2.2	4
体液貯留	1	0.6	2	0	0	0
高血糖	1	0.6	1	0	0	0
低血糖症	1	0.6	1	0	0	0
食欲不振	0	0	0	3	1.7	3

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2 -1　有害事象一覧（5/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
食欲減退	0	0	0	1	0.6	1
腎および尿路障害	2	1.1	2	5	2.8	6
夜間頻尿	1	0.6	1	1	0.6	1
頻尿	1	0.6	1	1	0.6	1
排尿異常	0	0	0	1	0.6	2
排尿躊躇	0	0	0	1	0.6	1
尿臭異常	0	0	0	1	0.6	1
内分泌障害	1	0.6	1	0	0	0
男性化 [c]	1	1.2	1	0	0	0
免疫系障害	1	0.6	1	0	0	0
季節性アレルギー	1	0.6	1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1	0.6	1
好中球減少症	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2-2 副作用一覧（1/3）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
神経系障害	47	26.6	78	68	37.6	93
頭痛	34	19.2	53	41	22.7	47
傾眠	7	4.0	7	13	7.2	15
浮動性めまい	6	3.4	6	12	6.6	13
振戦	4	2.3	5	3	1.7	3
健忘	1	0.6	1	0	0	0
注意力障害	1	0.6	1	0	0	0
嗜眠	1	0.6	1	2	1.1	2
片頭痛	1	0.6	2	0	0	0
錯感覚	1	0.6	1	2	1.1	2
睡眠の質低下	1	0.6	1	2	1.1	3
アカシジア	0	0	0	1	0.6	1
味覚異常	0	0	0	1	0.6	1
過眠症	0	0	0	1	0.6	1
記憶障害	0	0	0	1	0.6	1
鎮静	0	0	0	3	1.7	3
緊張性頭痛	0	0	0	1	0.6	1
胃腸障害	33	18.6	49	61	33.7	86
悪心	19	10.7	22	38	21.0	44
下痢	6	3.4	9	15	8.3	17
便秘	3	1.7	3	1	0.6	1
口内乾燥	3	1.7	3	7	3.9	8
上腹部痛	2	1.1	3	0	0	0
腹部膨満	1	0.6	1	2	1.1	2
腹痛	1	0.6	4	1	0.6	1
鼓腸	1	0.6	1	3	1.7	3
排便回数増加	1	0.6	1	0	0	0
胃腸音異常	1	0.6	1	0	0	0
胃酸過多	1	0.6	1	0	0	0
呼気臭	0	0	0	1	0.6	1
消化不良	0	0	0	6	3.3	7
嘔吐	0	0	0	2	1.1	2
精神障害	17	9.6	21	38	21.0	53
不眠症	7	4.0	7	16	8.8	18
悪夢	2	1.1	2	0	0	0
落ち着きのなさ	2	1.1	2	1	0.6	1
抑うつ気分	1	0.6	1	0	0	0
解離	1	0.6	2	0	0	0
全般性不安障害	1	0.6	2	0	0	0
リビドー減退	1	0.6	1	8	4.4	9
リビド消失	1	0.6	1	2	1.1	3
気分動揺	1	0.6	1	0	0	0
オルガスム異常	1	0.6	1	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2-2 副作用一覧（2/3）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
パニック発作	1	0.6	1	1	0.6	1
異常な夢	0	0	0	3	1.7	4
感情不安定	0	0	0	1	0.6	1
激越	0	0	0	2	1.1	2
無オルガスム症	0	0	0	1	0.6	1
不安	0	0	0	2	1.1	2
無感情	0	0	0	1	0.6	1
歯ぎしり	0	0	0	2	1.1	4
錯乱状態	0	0	0	1	0.6	1
現実感消失	0	0	0	1	0.6	1
初期不眠症	0	0	0	2	1.1	2
睡眠障害	0	0	0	1	0.6	1
全身障害および投与局所様態	13	7.3	15	26	14.4	32
疲労	11	6.2	12	23	12.7	28
発熱	2	1.1	2	0	0	0
無力症	1	0.6	1	2	1.1	2
熱感	0	0	0	1	0.6	1
易刺激性	0	0	0	1	0.6	1
皮膚および皮下組織障害	6	3.4	7	16	8.8	17
多汗症	2	1.1	3	9	5.0	10
発疹	2	1.1	2	2	1.1	2
ざ瘡	1	0.6	1	1	0.6	1
寝汗	1	0.6	1	2	1.1	2
そう痒症	0	0	0	2	1.1	2
眼障害	3	1.7	4	0	0	0
眼瞼痙攣	1	0.6	1	0	0	0
複視	1	0.6	1	0	0	0
羞明	1	0.6	1	0	0	0
霧視	1	0.6	1	0	0	0
臨床検査	3	1.7	3	5	2.8	5
体重増加	3	1.7	3	3	1.7	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	0.6	1
心電図異常	0	0	0	1	0.6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1.7	3	9	5.0	9
咽喉乾燥	2	1.1	2	0	0	0
咳嗽	1	0.6	1	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1	0.6	1
咽喉頭疼痛	0	0	0	1	0.6	1
後鼻漏	0	0	0	1	0.6	1
あくび	0	0	0	6	3.3	6
心臓障害	2	1.1	3	0	0	0
動悸	1	0.6	2	0	0	0
頻脈	1	0.6	1	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.2-2 副作用一覧（3/3）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （177 例）			MLD-55 群 （181 例）		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
耳および迷路障害	2	1.1	3	0	0	0
耳鳴	2	1.1	3	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	1.1	3	1	0.6	1
関節痛	1	0.6	1	0	0	0
背部痛	1	0.6	1	0	0	0
四肢痛	1	0.6	1	0	0	0
筋痛	0	0	0	1	0.6	1
腎および尿路障害	2	1.1	2	5	2.8	6
夜間頻尿	1	0.6	1	1	0.6	1
頻尿	1	0.6	1	1	0.6	1
排尿異常	0	0	0	1	0.6	2
排尿躊躇	0	0	0	1	0.6	1
尿臭異常	0	0	0	1	0.6	1
内分泌障害	1	0.6	1	0	0	0
男性化 [c]	1	1.2	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	0.6	1	1	0.6	1
インフルエンザ	1	0.6	1	0	0	0
尿道炎	0	0	0	1	0.6	1
代謝および栄養障害	1	0.6	2	4	2.2	4
体液貯留	1	0.6	2	0	0	0
食欲不振	0	0	0	3	1.7	3
食欲減退	0	0	0	1	0.6	1
生殖系および乳房障害	1	0.6	1	14	7.7	16
性機能不全	1	0.6	1	4	2.2	4
射精遅延 [b]	0	0	0	6	5.9	7
勃起不全 [b]	0	0	0	3	3.0	4
不規則月経 [c]	0	0	0	1	1.3	1
血管障害	1	0.6	2	1	0.6	1
潮紅	1	0.6	2	0	0	0
高血圧	0	0	0	1	0.6	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1	0.6	1
好中球減少症	0	0	0	1	0.6	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1	0.6	1
挫傷	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 94 例、MLD-55 群 101 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 83 例、MLD-55 群 80 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

2.7.6.1.3 海外プラセボ対照固定用量試験（試験番号 99270［資料番号 5.3.5.1.3］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
試験の目的	主要目的 社交不安障害患者に対する MLD-55（5、10 および 20 mg）、パロキセチン（20 mg）の 12 週間投与の有効性および安全性をプラセボと比較する。 副次目的 MLD-55、パロキセチンの 24 週間投与の有効性および安全性を評価する。
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験 単盲検プラセボリードイン期：1 週間 投与期間：24 週間 治療期終了後の単盲検プラセボ投与期：2 週間
開発のフェーズ	第 III 相
試験実施医療機関	11 カ国の 47 医療機関（デンマーク：5 医療機関、フィンランド：6 医療機関、アイルランド：1 医療機関、スペイン：4 医療機関、ベルギー：3 医療機関、エストニア：4 医療機関、ハンガリー：4 医療機関、ポーランド：3 医療機関、スウェーデン：6 医療機関、チェコ：4 医療機関、英国：7 医療機関）
公表文献	Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. Depress Anxiety 2004; 19: 241-8.
主な組入れ基準	（1）選択基準 1）DSM-IV の社交不安障害の基準を満たしている患者 2）年齢が 18～65 歳の外来患者 3）LSAS 合計点が 70 点以上の患者 4）ベースライン時の 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）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

項目	内容
主な組入れ基準	(2) 除外基準 1) 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 2) 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 3) ベースライン時の MADRS 合計点が 18 点以上の患者 4) 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 5) 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 6) DSM-IV 基準を満たす身体醜形障害を合併している患者 7) 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 8) 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 9) 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 10) 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 11) 精神遅滞もしくは他の認知障害を合併している患者 12) 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 週以内の抗精神病薬の経口投与（デポ剤は 6 ヶ月以内） ・トリプタン類の投与

項目	内容
主な組入れ基準	・スクリーニング前 2 週以内の MAO 阻害薬の投与 ・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） 13）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 14）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） 「目標被験者数設定の根拠」 LSAS 合計点の変化量（12 週時）について、有意水準を 5%、MLD-55 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群の SN 比（the signal-to-noise ratio）をそれぞれ 0.125、0.292、0.375 とした場合、検出力を 80%としたときに、必要な被験者数は 1 群 130 例であった。
投与方法	（1）使用薬剤 以下の薬剤を盲検化のためカプセル封入して使用した。 1）被験薬：MLD-55 5 mg 錠：1 錠中にエスシタロプラムを 5 mg 含有する錠剤 10 mg 錠：1 錠中にエスシタロプラムを 10 mg 含有する錠剤 20 mg 錠：1 錠中にエスシタロプラムを 20 mg 含有する錠剤 2）対照薬：プラセボ MLD-55 および PAR を含有しない錠剤 3）参照薬：PAR 1 錠中にパロキセチンを 20 mg 含有する錠剤 （2）用法・用量および投与期間 1）治療期（24 週間） プラセボ群： プラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。 MLD-55 5 mg 群： MLD-55 5 mg（5 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。 MLD-55 10 mg 群： MLD-55 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。

項目	内容
投与方法	MLD-55 20 mg 群： MLD-55 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。 PAR 群： PAR 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。 2）単盲検プラセボ投与期（2 週間） 全ての群にプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与した。
有効性・安全性の評価項目	（1）有効性の評価項目 1）主要評価項目 （a）LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF） 2）副次評価項目 （a）LSAS 合計点の変化量（各評価時） （b）LSAS 合計点での反応率（合計点がベースライン時から 50%以上減少した被験者割合） （c）LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量 （d）LSAS 回避サブスケールの変化量 （e）CGI-S の変化量 （f）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） （g）CGI-I （h）CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合） （i）SDISS 仕事スコアの変化量 （j）SDISS 社会生活スコアの変化量 （i）SDISS 家族生活スコアの変化量 （2）安全性の評価項目 1）有害事象 投与開始後に新たに発現もしくは悪化した有害事象（TEAE : treatment emergent adverse event）として評価した。 2）一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） 3）バイタルサイン（血圧、脈拍）および体重 4）心電図 5）DESS 43 合計点 [b] に基づいた退薬症状の評価

a：退薬症状である神経過敏・不安、気分の高揚、易刺激性・イライラ、突然の気分の増悪等の 43 項目について、新たに発現または悪化をした場合を 1 点とし、退薬症候を評価する指標。

項目	内容
統計手法	（1）解析対象 有効性解析対象例（FAS）：治験薬が少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の LSAS の評価が少なくとも 1 回行われた被験者とした。 安全性解析対象例：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者とした。 （2）有効性 主要評価項目である LSAS 合計点の変化量については、有意水準 5%にて投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行った。全投与群間の一様性の検定を行い、有意差（有意水準両側 5%）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。
試験期間	2000 年 11 月 28 日（最初の被験者の最初の来院日）～2002 年 9 月 5 日（最後の被験者の最終の来院日）

結果

（1） 試験対象患者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.3-1 に示した。

ランダム化症例はプラセボ群 166 例、MLD-55 5 mg 群 167 例、MLD-55 10 mg 群 168 例、MLD-55 20 mg 群 170 例、PAR 群 169 例であった。

治験薬投与症例はプラセボ群 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 例で、そのうち完了例はプラセボ群 112 例、MLD-55 5 mg 群 122 例、MLD-55 10 mg 群 107 例、MLD-55 20 mg 群 116 例、PAR 群 119 例であった。

有効性解析対象（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、PAR 群 167 例、FAS 除外例はプラセボ群 1 例、MLD-55 5 mg 群 1 例、MLD-55 10 mg 群 4 例、MLD-55 20 mg 群 7 例、PAR 群 2 例であった。FAS 除外理由は、治験薬が 1 回も投与されなかったため、または、ベースライン後の LSAS の評価が 1 回も行われなかったためであった。

安全性解析対象はプラセボ群 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 例であった。

中止例はプラセボ群 54 例、MLD-55 5 mg 群 45 例、MLD-55 10 mg 群 60 例、MLD-55 20 mg 群 54 例、PAR 群 50 例であった。

中止理由の内訳を表 2.7.6.1.3-2 に示した。中止例のうち、有害事象による中止はプラセボ群 11 例（6.6%）、MLD-55 5 mg 群 8 例（4.8%）、MLD-55 10 mg 群 17 例（10.2%）、MLD-55 20 mg 群 22 例（12.9%）、PAR 群 25 例（14.8%）であり、PAR 群の有害事象による中止率はプラ

セボ群より高かった（χ2 検定、p= 0.016）。また、プラセボ群の効果不十分による中止率は MLD-55 群および PAR 群より高かった（χ2 検定、p< 0.05）。

表 2.7.6.1.3-1　被験者の内訳

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
ランダム化症例数	166	167	168	170	169	840
治験薬投与症例数	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

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 7 より作成）

表 2.7.6.1.3-2　中止理由の内訳（安全性解析対象）

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-5520 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）

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 9 より作成）

2） 人口統計学的およびその他の基準値の特性

人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3-3 に示した。人口統計学的およびその他の基準値の特性（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、ベースライン時の 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）について、投与群間の不均衡を検討した結果、いずれの項目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（有意水準両側 5%）。

表 2.7.6.1.3-3 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象）（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

a： 168 例

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

表 2.7.6.1.3-3 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象）（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	%
LSAS 合計点[a]（ベースライン時）	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		—*1	
LSAS 恐怖感／不安感サブスケール合計点[b]（ベースライン時）	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	
LSAS 回避サブスケール合計点[c]（ベースライン時）	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	
CGI-S[a]（ベースライン時）	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	

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 15～18、Table 27、Table 38、Table 45、Table 52 より作成）

（2） 有効性の評価

1） LSAS による評価

（a） LSAS 合計点の変化量：主要評価項目

LSAS 合計点の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-29.5±2.0、MLD-55 5 mg 群-38.7±2.0、MLD-55 10 mg 群-34.6±2.0、MLD-55 20 mg 群-39.8±2.0、PAR 群-39.3±2.0 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.001、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-4）。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の変化量には、統計学的に有意な差はなかった（ANCOVA、p=0.059、表 2.7.6.1.3-4）。

LSAS 合計点の変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-34.0±2.2、MLD-55 5 mg 群-44.5±2.2、MLD-55 10 mg 群-41.5±2.2、MLD-55 20 mg 群-49.1±2.2、PAR 群-45.9±2.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.012、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-4）。

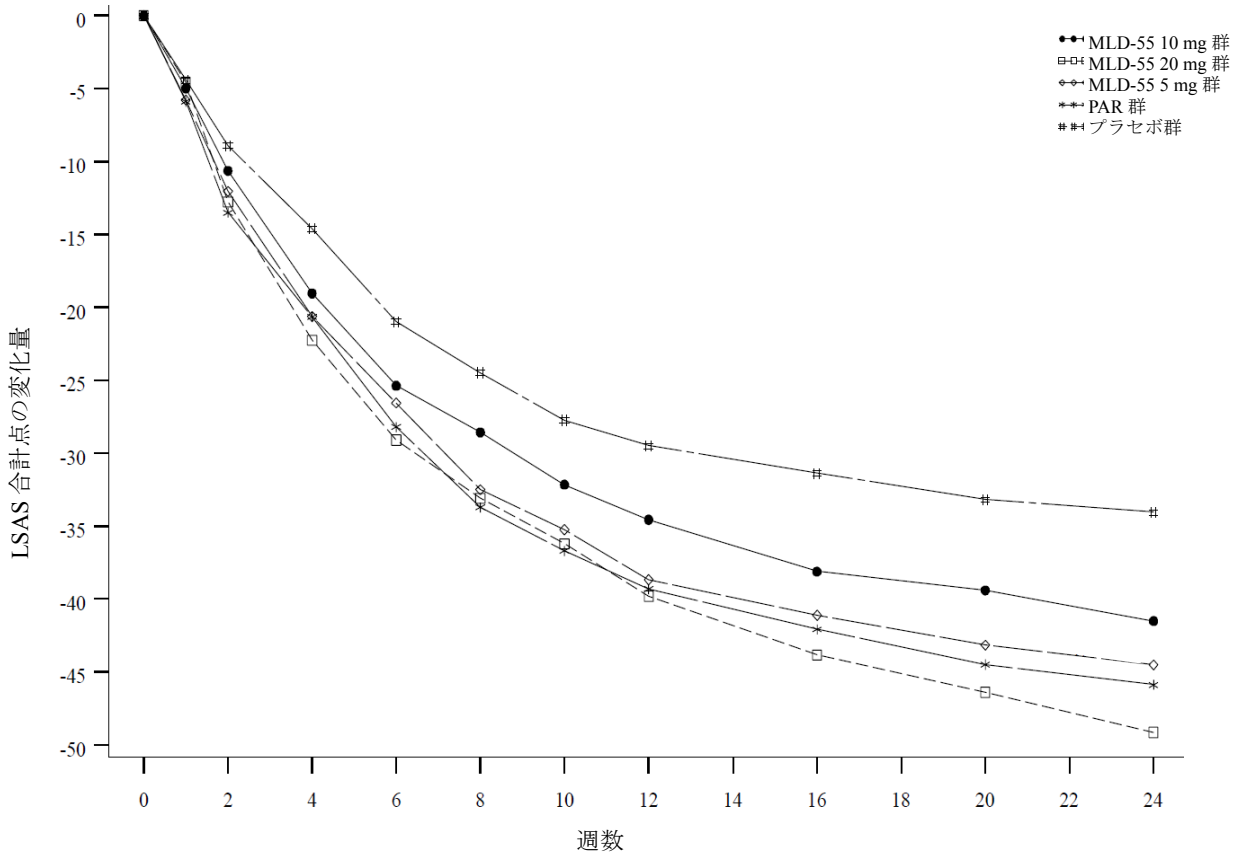
表 2.7.6.1.3-4　12 週時および 24 週時の LSAS 合計点の変化量
（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（平均値±標準偏差）	96.0±14.5	94.3±16.3	92.4±14.9	94.0±14.0	94.1±14.9
	12 週時（平均値±標準偏差）	67.4±26.8	56.8±29.0	59.4±26.8	55.4±28.8	56.2±31.0
	24 週時（平均値±標準偏差）	62.7±30.2	50.9±30.6	52.6±29.1	46.2±31.6	49.6±32.4
変化量	12 週時 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	-29.5±2.0	-38.7±2.0	-34.6±2.0	-39.8±2.0	-39.3±2.0
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均）	—	-9.2	-5.1	-10.3	-9.8
	p 値 [b]	—	0.001	0.059	<0.001	<0.001
	24 週時 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	-34.0±2.2	-44.5±2.2	-41.5±2.2	-49.1±2.2	-45.9±2.2
	プラセボ群との差 [a]（最小二乗平均）	—	-10.5	-7.5	-15.1	-11.8
	p 値 [b]	—	<0.001	0.012	<0.001	<0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 15、Table 27 より作成）

24 週時（治療期）までの LSAS 合計点の変化量の推移（LOCF）を図 2.7.6.1.3-1 に示した。

LSAS 合計点の変化量は MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は 2 週時以降（ANCOVA、$p<0.001$～$p=0.035$、$p<0.001$～$p=0.010$、$p<0.001$～$p=0.002$）、MLD-55 10 mg 群は 4 週時および 16 週時以降（ANCOVA、$p=0.012$～0.031）、プラセボ群より大きかった。



（資料番号 5.3.5.1.3：Figure 6 より作成）

図 2.7.6.1.3-1　LSAS 合計点の変化量の推移（FAS 解析対象、LOCF）

26 週時（治療期+治療期終了後の単盲検プラセボ投与期）までの各評価時期の LSAS 合計点の変化量（OC）については、MLD-55 5 mg 群は 2～24 週時および 26 週時において、MLD-55 10 mg 群は 4 週時以降において、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は 2 週時以降においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、$p<0.001$～$p=0.044$、$p=0.006$～0.043、$p<0.001$～$p=0.006$、$p<0.001$～$p=0.035$、表 2.7.6.1.3-5）。

表 2.7.6.1.3-5 各評価時期の LSAS 合計点の変化量（FAS 解析対象、OC）

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±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]
1 週時	165	-4.4±0.7	165	-5.8±0.7	164	-5.0±0.7	160	-4.7±0.7	164	-6.0±0.7
2 週時	163	-8.9±1.1	162	-12.4±1.1	160	-10.8±1.1	157	-13.1±1.1	161	-13.9±1.1
4 週時	159	-14.8±1.4	159	-21.6±1.4	157	-19.5±1.4	154	-23.2±1.4	149	-22.0±1.5
6 週時	154	-21.6±1.7	155	-27.9±1.7	147	-26.6±1.7	151	-31.0±1.7	147	-30.7±1.8
8 週時	149	-25.9±1.8	151	-34.5±1.8	140	-31.3±1.9	143	-37.0±1.9	144	-37.2±1.9
10 週時	141	-30.6±2.0	144	-37.5±2.0	132	-36.5±2.0	138	-41.3±2.0	141	-40.8±2.0
12 週時	132	-34.5±2.0	139	-43.1±2.0	132	-40.5±2.0	136	-46.1±2.0	137	-44.3±2.0
16 週時	127	-38.0±2.1	135	-46.5±2.0	126	-45.8±2.1	128	-53.5±2.1	135	-47.6±2.1
20 週時	121	-41.1±2.1	134	-48.9±2.0	120	-47.9±2.1	124	-57.0±2.1	127	-50.8±2.1
24 週時	115	-43.4±2.2	126	-51.6±2.1	112	-50.9±2.2	122	-60.8±2.2	125	-53.1±2.2
25 週時	109	-45.1±2.3	119	-50.0±2.2	109	-51.5±2.3	117	-60.5±2.3	120	-51.6±2.3
26 週時	112	-44.3±2.3	123	-50.6±2.2	108	-53.0±2.4	117	-60.8±2.3	119	-52.7±2.3

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	0.156	0.570	0.808	0.106
2 週時	0.020	0.201	0.006	0.001
4 週時	<0.001	0.015	<0.001	<0.001
6 週時	0.007	0.036	<0.001	<0.001
8 週時	<0.001	0.032	<0.001	<0.001
10 週時	0.010	0.031	<0.001	<0.001
12 週時	0.002	0.029	<0.001	<0.001
16 週時	0.002	0.006	<0.001	0.001
20 週時	0.006	0.017	<0.001	0.001
24 週時	0.006	0.013	<0.001	0.001
25 週時	0.116	0.043	<0.001	0.035
26 週時	0.044	0.007	<0.001	0.007

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 30 より作成）

（b） LSAS 合計点での反応率（合計点がベースライン時から 50%以上減少した被験者割合）：副次評価項目

LSAS 合計点での反応率（12 週時、LOCF）は、プラセボ群 20.6%（34/165 例）、MLD-55 5 mg 群 32.5%（54/166 例）、MLD-55 10 mg 群 29.3%（48/164 例）、MLD-55 20 mg 群 39.3%（64/163 例）、PAR 群 40.7%（68/167 例）であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の反応率はプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.018、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-6）。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の反応率には、統計学的に有意な差はなかった（Fisher の正確検定、p=0.075、表 2.7.6.1.3-6）。

LSAS 合計点での反応率（24 週時、LOCF）は、プラセボ群 28.5%（47/165 例）、MLD-55 5 mg 群 47.0%（78/166 例）、MLD-55 10 mg 群 45.7%（75/164 例）、MLD-55 20 mg 群 55.8%（91/163 例）、PAR 群 48.5%（81/167 例）であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg

群および PAR 群の反応率は、いずれもプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.001、p=0.001、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-6）。

表 2.7.6.1.3-6　12 週時および 24 週時の LSAS 合計点での反応率（FAS 解析対象、LOCF）

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）

24 週時（治療期）までの各評価時期の LSAS 合計点での反応率（OC）については、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は 4 週時以降において（Fisher の正確検定、p=0.009～0.050、p<0.001～p=0.003、p<0.001～p=0.002、表 2.7.6.1.3-7）、MLD-55 10 mg 群は 16 週時以降においてプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.002～0.015、表 2.7.6.1.3-7）

表 2.7.6.1.3-7　各評価時期の LSAS 合計点での反応率（FAS 解析対象、OC）

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	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）
1 週時	165	0%（0）	165	0.6%（1）	164	0%（0）	160	0%（0）	164	0.6%（1）
2 週時	163	1.8%（3）	162	3.1%（5）	160	2.5%（4）	157	3.8%（6）	161	3.7%（6）
4 週時	159	3.1%（5）	159	10.1%（16）	157	7.0%（11）	154	14.3%（22）	149	14.1%（21）
6 週時	154	11.0%（17）	155	22.6%（35）	147	18.4%（27）	151	24.5%（37）	147	25.9%（38）
8 週時	149	14.8%（22）	151	27.2%（41）	140	22.9%（32）	143	31.5%（45）	144	35.4%（51）
10 週時	141	21.3%（30）	144	31.9%（46）	132	28.8%（38）	138	39.1%（54）	141	45.4%（64）
12 週時	132	25.8%（34）	139	37.4%（52）	132	35.6%（47）	136	47.1%（64）	137	48.2%（66）
16 週時	127	33.1%（42）	135	48.1%（65）	126	48.4%（61）	128	57.8%（74）	135	54.1%（73）
20 週時	121	37.2%（45）	134	53.0%（71）	120	55.0%（66）	124	64.5%（80）	127	57.5%（73）
24 週時	115	40.0%（46）	126	56.3%（71）	112	60.7%（68）	122	73.0%（89）	125	60.8%（76）

評価時期	MLD-55 5 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	PAR 群
	p 値 [a]	p 値 [a]	p 値 [a]	p 値 [a]
1 週時	1.000	－	－	0.498
2 週時	0.502	0.721	0.329	0.335
4 週時	0.022	0.131	<0.001	0.001
6 週時	0.009	0.075	0.003	0.001
8 週時	0.010	0.097	0.001	<0.001
10 週時	0.045	0.164	0.002	<0.001
12 週時	0.050	0.109	<0.001	<0.001
16 週時	0.017	0.015	<0.001	0.001
20 週時	0.012	0.007	<0.001	0.002
24 週時	0.014	0.002	<0.001	0.002

a： Fisher の正確検定
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 34 より作成）

（c） LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量：副次評価項目

LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-13.8±1.0、MLD-55 5 mg 群-18.8±1.0、MLD-55 10 mg 群-16.6±1.0、MLD-55 20 mg 群-19.2±1.0、PAR 群-19.1±1.0 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.039、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-8）。

LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-16.2±1.1、MLD-55 5 mg 群-21.7±1.1、MLD-55 10 mg 群-20.2±1.1、MLD-55 20 mg 群-24.1±1.1、PAR 群-22.4±1.1 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.007、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-8）。

表 2.7.6.1.3-8　12 週時および 24 週時の LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（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±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）	—	-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±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）	—	-5.5	-4.0	-7.9	-6.2
	p 値[b]	—	<0.001	0.007	<0.001	<0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
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）

（d） LSAS 回避サブスケールの変化量：副次評価項目

LSAS 回避サブスケールの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-15.5±1.0、MLD-55 5 mg 群-19.9±1.0、MLD-55 10 mg 群-17.9±1.0、MLD-55 20 mg 群-20.5±1.0、PAR 群-20.1±1.0 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.002、p<0.001、p=0.001、表 2.7.6.1.3-9）。MLD-55 10 mg

群とプラセボ群の変化量には、統計学的に有意な差はなかった（ANCOVA、p=0.082、表 2.7.6.1.3-9）。

LSAS 回避サブスケールの変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-17.9±1.1、MLD-55 5 mg 群-22.9±1.1、MLD-55 10 mg 群-21.1±1.1、MLD-55 20 mg 群-25.0±1.1、PAR 群-23.5±1.1 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.001、p=0.039、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-9）。

表 2.7.6.1.3-9　12 週時および 24 週時の LSAS 回避サブスケールの変化量
（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（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±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）	—	-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±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）	—	-5.0	-3.2	-7.1	-5.6
	p 値[b]	—	0.001	0.039	<0.001	<0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
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）

2） CGI による評価

（a） CGI-S の変化量：副次評価項目

CGI-S の変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-1.1±0.1、MLD-55 5 mg 群-1.7±0.1、MLD-55 10 mg 群-1.5±0.1、MLD-55 20 mg 群-1.7±0.1、PAR 群-1.6±0.1 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.004、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-10）。

CGI-S の変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-1.4±0.1、MLD-55 5 mg 群-1.9±0.1、MLD-55 10 mg 群-1.8±0.1、MLD-55 20 mg 群-2.1±0.1、PAR 群-2.0±0.1 であり、

MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.002、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-10）。

表 2.7.6.1.3-10　12 週時および 24 週時の CGI-S の変化量（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（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±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）	—	-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±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）	—	-0.5	-0.4	-0.8	-0.6
	p 値 [b]	—	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
c：164 例
d：163 例
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 20、Table 52 より作成）

26 週時までの各評価時期の CGI-S の変化量（OC）については、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は、いずれも 4 週時以降においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001～p=0.028、p=0.002～0.006、p<0.001、p<0.001～p=0.004、表 2.7.6.1.3-11）。

表 2.7.6.1.3-11 各評価時期の CGI-S の変化量（FAS 解析対象、OC）

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±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]
1 週時	165	-0.2±0.0	165	-0.2±0.0	163	-0.1±0.0	159	-0.1±0.0	164	-0.1±0.0
2 週時	163	-0.3±0.1	162	-0.4±0.1	160	-0.4±0.1	157	-0.4±0.1	161	-0.4±0.1
4 週時	159	-0.5±0.1	159	-0.8±0.1	157	-0.8±0.1	154	-0.8±0.1	149	-0.8±0.1
6 週時	154	-0.8±0.1	155	-1.1±0.1	147	-1.1±0.1	151	-1.2±0.1	147	-1.2±0.1
8 週時	149	-1.0±0.1	151	-1.4±0.1	140	-1.3±0.1	143	-1.5±0.1	144	-1.4±0.1
10 週時	141	-1.2±0.1	144	-1.6±0.1	132	-1.6±0.1	138	-1.8±0.1	141	-1.7±0.1
12 週時	132	-1.4±0.1	139	-1.9±0.1	132	-1.8±0.1	136	-2.0±0.1	137	-1.9±0.1
16 週時	127	-1.6±0.1	135	-2.0±0.1	126	-2.0±0.1	128	-2.3±0.1	135	-2.0±0.1
20 週時	121	-1.6±0.1	134	-2.1±0.1	120	-2.1±0.1	124	-2.5±0.1	127	-2.2±0.1
24 週時	115	-1.8±0.1	126	-2.2±0.1	112	-2.2±0.1	122	-2.6±0.1	125	-2.3±0.1
25 週時	109	-1.8±0.1	119	-2.2±0.1	108	-2.3±0.1	117	-2.7±0.1	120	-2.3±0.1
26 週時	112	-1.8±0.1	122	-2.2±0.1	108	-2.3±0.1	117	-2.7±0.1	119	-2.3±0.1

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	0.338	0.338	0.094	0.496
2 週時	0.057	0.352	0.147	0.155
4 週時	0.001	0.004	<0.001	0.001
6 週時	0.004	0.006	<0.001	<0.001
8 週時	<0.001	0.005	<0.001	<0.001
10 週時	0.001	0.002	<0.001	<0.001
12 週時	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
16 週時	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
20 週時	0.001	0.003	<0.001	<0.001
24 週時	0.004	0.002	<0.001	<0.001
25 週時	0.026	0.002	<0.001	0.004
26 週時	0.028	0.002	<0.001	0.004

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 55 より作成）

（b） 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）：副次評価項目

CGI-S での寛解率（12 週時、LOCF）は、プラセボ群 13.3%（22/165 例）、MLD-55 5 mg 群 28.9%（48/166 例）、MLD-55 10 mg 群 24.4%（40/164 例）、MLD-55 20 mg 群 27.0%（44/163 例）、PAR 群 29.9%（50/167 例）であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の寛解率は、いずれもプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.001、p=0.011、p=0.002、p<0.001、表 2.7.6.1.3-12）。

CGI-S での寛解率（24 週時、LOCF）は、プラセボ群 19.4%（32/165 例）、MLD-55 5 mg 群 39.2%（65/166 例）、MLD-55 10 mg 群 37.2%（61/164 例）、MLD-55 20 mg 群 46.0%（75/163 例）、PAR 群 43.7%（73/167 例）であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg

群および PAR 群の寛解率は、いずれもプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、いずれの群も p<0.001、表 2.7.6.1.3-12）。

表 2.7.6.1.3-12　12 週時および 24 週時の CGI-S での寛解率（FAS 解析対象、LOCF）

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）

24 週時までの各評価時期の CGI-S での寛解率（OC）については、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群は 8 週時以降において（Fisher の正確検定、p<0.001～p=0.035、p<0.001～p=0.002、表 2.7.6.1.3-13）、MLD-55 5 mg 群および PAR 群は 6 週時以降においてプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p<0.001～p=0.039、p<0.001～p=0.010、表 2.7.6.1.3-13）

表 2.7.6.1.3-13 各評価時期の CGI-S での寛解率（FAS 解析対象、OC）

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	寛解率（寛解例数）	例数	寛解率（寛解例数）	例数	寛解率（寛解例数）	例数	寛解率（寛解例数）	例数	寛解率（寛解例数）
1 週時	165	0.6%（1）	165	0%（0）	164	0.6%（1）	159	0%（0）	164	0%（0）
2 週時	163	1.2%（2）	162	1.9%（3）	160	2.5%（4）	157	0.6%（1）	161	1.9%（3）
4 週時	159	3.1%（5）	159	6.9%（11）	157	4.5%（7）	154	6.5%（10）	149	5.4%（8）
6 週時	154	6.5%（10）	155	14.2%（22）	147	8.2%（12）	151	13.2%（20）	147	16.3%（24）
8 週時	149	6.7%（10）	151	24.5%（37）	140	15.0%（21）	143	19.6%（28）	144	21.5%（31）
10 週時	141	12.8%（18）	144	30.6%（44）	132	24.2%（32）	138	28.3%（39）	141	29.1%（41）
12 週時	132	15.9%（21）	139	33.8%（47）	132	28.8%（38）	136	32.4%（44）	137	35.0%（48）
16 週時	127	18.9%（24）	135	41.5%（56）	126	37.3%（47）	128	40.6%（52）	135	43.7%（59）
20 週時	121	23.1%（28）	134	47.0%（63）	120	42.5%（51）	124	50.0%（62）	127	47.2%（60）
24 週時	115	25.2%（29）	126	48.4%（61）	112	50.9%（57）	122	60.7%（74）	125	55.2%（69）

評価時期	MLD-55 5 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	PAR 群
	p 値 [a]	p 値 [a]	p 値 [a]	p 値 [a]
1 週時	1.000	1.000	1.000	1.000
2 週時	0.685	0.445	1.000	0.684
4 週時	0.198	0.572	0.193	0.402
6 週時	0.039	0.660	0.055	0.010
8 週時	<0.001	0.035	0.001	<0.001
10 週時	<0.001	0.018	0.002	0.001
12 週時	0.001	0.018	0.002	<0.001
16 週時	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
20 週時	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
24 週時	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a： Fisher の正確検定
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 61 より作成）

（c） CGI-I：副次評価項目

CGI-I（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群 2.7±0.1、MLD-55 5 mg 群 2.3±0.1、MLD-55 10 mg 群 2.5±0.1、MLD-55 20 mg 群 2.3±0.1、PAR 群 2.2±0.1 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の CGI-I は、プラセボ群より小さかった（ANOVA、p=0.001、p=0.005、p<0.001、表 2.7.6.1.3-14）。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の CGI-I には、統計学的に有意な差はなかった（ANOVA、p=0.067、表 2.7.6.1.3-14）。

CGI-I（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群 2.5±0.1、MLD-55 5 mg 群 2.1±0.1、MLD-55 10 mg 群 2.3±0.1、MLD-55 20 mg 群 2.0±0.1、PAR 群 2.1±0.1 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の CGI-I は、プラセボ群より小さかった（ANOVA、p=0.001、p<0.001、p=0.002、表 2.7.6.1.3-14）。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の CGI-I には、統計学的に有意な差はなかった（ANOVA、p=0.078、表 2.7.6.1.3-14）。

表 2.7.6.1.3-14　12 週時および 24 週時の CGI-I（FAS 解析対象、LOCF）

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±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）	—	-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±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）	—	-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（ANOVA）
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 23 より作成）

26 週時までの各評価時期の CGI-I（OC）については、MLD-55 5 mg 群は 1～24 週時において、MLD-55 10 mg 群は 4 週時以降において、MLD-55 20 mg 群は 2 週時以降において、PAR 群は 2～24 週時においてプラセボ群より小さかった（ANOVA、$p<0.001$～$p=0.026$、$p=0.001$～0.045、$p<0.001$～$p=0.005$、$p<0.001$～$p=0.010$、表 2.7.6.1.3-15）。

表 2.7.6.1.3-15 各評価時期の CGI-I（FAS 解析対象、OC）

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±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]
1 週時	165	3.7±0.0	165	3.6±0.0	164	3.8±0.0	159	3.8±0.1	164	3.7±0.1
2 週時	163	3.6±0.1	162	3.3±0.1	160	3.4±0.1	157	3.3±0.1	161	3.3±0.1
4 週時	159	3.2±0.1	159	2.8±0.1	157	2.9±0.1	154	2.8±0.1	149	2.8±0.1
6 週時	154	2.9±0.1	155	2.6±0.1	147	2.6±0.1	151	2.6±0.1	147	2.5±0.1
8 週時	149	2.7±0.1	151	2.4±0.1	140	2.5±0.1	143	2.4±0.1	144	2.3±0.1
10 週時	141	2.6±0.1	144	2.3±0.1	132	2.2±0.1	138	2.2±0.1	141	2.1±0.1
12 週時	132	2.4±0.1	139	2.1±0.1	132	2.2±0.1	136	2.0±0.1	137	2.0±0.1
16 週時	127	2.3±0.1	135	2.0±0.1	126	2.0±0.1	128	1.8±0.1	135	1.9±0.1
20 週時	121	2.3±0.1	134	1.9±0.1	120	2.0±0.1	124	1.7±0.1	127	1.9±0.1
24 週時	115	2.1±0.1	126	1.8±0.1	112	1.9±0.1	122	1.5±0.1	125	1.8±0.1
25 週時	109	2.1±0.1	119	1.9±0.1	108	1.9±0.1	117	1.6±0.1	120	1.9±0.1
26 週時	112	2.1±0.1	122	2.0±0.1	108	1.8±0.1	117	1.5±0.1	119	1.9±0.1

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	0.026	0.845	0.350	0.278
2 週時	0.002	0.091	0.005	0.001
4 週時	<0.001	0.005	<0.001	<0.001
6 週時	0.003	0.007	0.004	<0.001
8 週時	0.002	0.013	0.004	<0.001
10 週時	0.004	0.002	<0.001	<0.001
12 週時	0.002	0.013	<0.001	<0.001
16 週時	0.001	0.001	<0.001	<0.001
20 週時	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
24 週時	0.006	0.030	<0.001	0.010
25 週時	0.143	0.045	<0.001	0.070
26 週時	0.229	0.018	<0.001	0.076

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 ANOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 60 より作成）

（d） CGI-I での反応率（CGI-I が「中等度改善」以上の被験者割合）：副次評価項目

CGI-I での反応率（12 週時、LOCF）は、プラセボ群 41.2%（68/165 例）、MLD-55 5 mg 群 60.8%（101/166 例）、MLD-55 10 mg 群 54.9%（90/164 例）、MLD-55 20 mg 群 62.0%（101/163 例）、PAR 群 61.7%（103/167 例）であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の反応率は、いずれもプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p<0.001、p=0.015、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-16）。

CGI-I での反応率（24 週時、LOCF）は、プラセボ群 50.3%（83/165 例）、MLD-55 5 mg 群 66.9%（111/166 例）、MLD-55 10 mg 群 57.9%（95/164 例）、MLD-55 20 mg 群 69.9%（114/163 例）、PAR 群 66.5%（111/167 例）であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の反応率は、プラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p=0.003、p<0.001、p=0.004、表

2.7.6.1.3-16）。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の反応率には、統計学的に有意な差はなかった（Fisher の正確検定、p=0.185、表 2.7.6.1.3-16）。

表 2.7.6.1.3-16　12 週時および 24 週時の CGI-I での反応率（FAS 解析対象、LOCF）

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）

24 週時までの各評価時期の CGI-I での反応率（OC）については、MLD-55 5 mg 群および PAR 群は 2 週時以降において（Fisher の正確検定、p<0.001～p=0.031、p<0.001～p=0.019、表 2.7.6.1.3-17）、MLD-55 10 mg 群は 4～20 週時において（Fisher の正確検定、p=0.003～0.046、表 2.7.6.1.3-17）、MLD-55 20 mg 群は 4、6 週時および 10 週時以降においてプラセボ群より高かった（Fisher の正確検定、p<0.001～p=0.004、表 2.7.6.1.3-17）。

表 2.7.6.1.3-17 各評価時期の CGI-I での反応率（FAS 解析対象、OC）

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	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）	例数	反応率（反応例数）
1 週時	165	2.4%（4）	165	4.8%（8）	164	1.8%（3）	159	1.9%（3）	164	4.3%（7）
2 週時	163	9.2%（15）	162	17.9%（29）	160	10.0%（16）	157	14.0%（22）	161	21.1%（34）
4 週時	159	13.8%（22）	159	33.3%（53）	157	27.4%（43）	154	34.4%（53）	149	33.6%（50）
6 週時	154	29.2%（45）	155	45.8%（71）	147	46.3%（68）	151	49.0%（74）	147	49.7%（73）
8 週時	149	41.6%（62）	151	55.0%（83）	140	53.6%（75）	143	51.7%（74）	144	63.9%（92）
10 週時	141	46.1%（65）	144	60.4%（87）	132	62.1%（82）	138	63.8%（88）	141	72.3%（102）
12 週時	132	50.0%（66）	139	69.1%（96）	132	65.9%（87）	136	70.6%（96）	137	71.5%（98）
16 週時	127	57.5%（73）	135	72.6%（98）	126	74.6%（94）	128	76.6%（98）	135	75.6%（102）
20 週時	121	61.2%（74）	134	75.4%（101）	120	75.8%（91）	124	83.1%（103）	127	76.4%（97）
24 週時	115	66.1%（76）	126	78.6%（99）	112	75.9%（85）	122	87.7%（107）	125	80.0%（100）

評価時期	MLD-55 5 mg 群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	PAR 群
	p 値 [a]	p 値 [a]	p 値 [a]	p 値 [a]
1 週時	0.379	1.000	1.000	0.379
2 週時	0.024	0.852	0.221	0.003
4 週時	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
6 週時	0.003	0.003	<0.001	<0.001
8 週時	0.021	0.046	0.100	<0.001
10 週時	0.018	0.011	0.004	<0.001
12 週時	0.002	0.012	0.001	<0.001
16 週時	0.013	0.005	0.001	0.002
20 週時	0.016	0.018	<0.001	0.013
24 週時	0.031	0.110	<0.001	0.019

a： Fisher の正確検定

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 66 より作成）

3） SDISS による評価

（a） SDISS 仕事スコアの変化量：副次評価項目

SDISS 仕事スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群 -2.0±0.2、MLD-55 5 mg 群-3.1±0.2、MLD-55 10 mg 群-2.7±0.2、MLD-55 20 mg 群-3.2±0.2、PAR 群-3.0±0.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.003、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-18）。

SDISS 仕事スコアの変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群 -2.4±0.2、MLD-55 5 mg 群-3.6±0.2、MLD-55 10 mg 群-3.3±0.2、MLD-55 20 mg 群-3.9±0.2、PAR 群-3.5±0.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.001、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-18）。

表 2.7.6.1.3-18　12 週時および 24 週時の SDISS 仕事スコアの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（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±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）	—	-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±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）	—	-1.3	-0.9	-1.6	-1.2
	p 値 [b]	—	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
c：165 例
d：166 例
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 25、Table 70 より作成）

26 週時までの各評価時期の SDISS 仕事スコアの変化量（OC）については、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は、いずれも 2 週時以降においてプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001～p=0.007、p<0.001～p=0.035、p<0.001～p=0.002、p<0.001～p=0.031、表 2.7.6.1.3-19）。

表 2.7.6.1.3-19 各評価時期の SDISS 仕事スコアの変化量（FAS 解析対象、OC）

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±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]
1 週時	163	-0.2±0.1	165	-0.4±0.1	163	-0.3±0.1	160	-0.3±0.1	162	-0.4±0.1
2 週時	161	-0.4±0.1	162	-0.9±0.1	160	-0.8±0.1	157	-0.9±0.1	160	-1.0±0.1
4 週時	157	-1.0±0.2	159	-1.6±0.2	157	-1.7±0.2	154	-1.8±0.2	148	-1.6±0.2
6 週時	152	-1.4±0.2	155	-2.1±0.2	147	-2.2±0.2	151	-2.3±0.2	146	-2.3±0.2
8 週時	148	-1.7±0.2	151	-2.7±0.2	140	-2.5±0.2	143	-3.0±0.2	143	-2.9±0.2
10 週時	140	-2.1±0.2	144	-3.1±0.2	132	-2.9±0.2	138	-3.3±0.2	140	-3.1±0.2
12 週時	131	-2.5±0.2	139	-3.6±0.2	132	-3.3±0.2	136	-3.8±0.2	136	-3.4±0.2
16 週時	126	-2.9±0.2	135	-4.0±0.2	126	-3.8±0.2	128	-4.4±0.2	134	-3.7±0.2
20 週時	120	-2.9±0.2	134	-4.0±0.2	120	-3.9±0.2	124	-4.6±0.2	126	-3.8±0.2
24 週時	114	-3.1±0.2	126	-4.3±0.2	112	-4.2±0.2	122	-5.0±0.2	124	-4.2±0.2
25 週時	108	-3.2±0.2	119	-4.1±0.2	109	-4.2±0.2	117	-5.1±0.2	119	-4.0±0.2
26 週時	111	-3.4±0.2	123	-4.2±0.2	108	-4.3±0.2	117	-5.1±0.2	118	-4.0±0.2

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	0.150	0.636	0.646	0.306
2 週時	0.005	0.035	0.002	0.002
4 週時	0.004	0.001	<0.001	0.004
6 週時	0.002	0.001	<0.001	<0.001
8 週時	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
10 週時	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
12 週時	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
16 週時	<0.001	0.001	<0.001	0.004
20 週時	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
24 週時	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
25 週時	0.001	0.001	<0.001	0.008
26 週時	0.007	0.002	<0.001	0.031

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 73 より作成）

（b） SDISS 社会生活スコアの変化量：副次評価項目

SDISS 社会生活スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-2.5±0.2、MLD-55 5 mg 群-3.4±0.2、MLD-55 10 mg 群-3.0±0.2、MLD-55 20 mg 群-3.4±0.2、PAR 群-3.2±0.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.001、p=0.001、p=0.012、表 2.7.6.1.3-20）。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の変化量には、統計学的に有意な差はなかった（ANCOVA、p=0.098、表 2.7.6.1.3-20）。

SDISS 社会生活スコアの変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-2.8±0.2、MLD-55 5 mg 群-3.9±0.2、MLD-55 10 mg 群-3.6±0.2、MLD-55 20 mg 群-4.3±0.2、PAR 群-3.8±0.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群

の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.003、p<0.001、p<0.001、表 2.7.6.1.3-20）。

表 2.7.6.1.3-20　12 週時および 24 週時の SDISS 社会生活スコアの変化量
（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（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±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）	—	-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±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）	—	-1.1	-0.8	-1.5	-1.0
	p 値 [b]	—	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 26、Table 77 より作成）

26 週時までの各評価時期の SDISS 社会生活スコアの変化量（OC）については、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は、2 週時以降において（ANCOVA、p<0.001～p=0.014、p<0.001～p=0.027、p<0.001～p=0.017、表 2.7.6.1.3-21）、MLD-55 10 mg 群は 1 週時、8 週時、10 週時および 16 週時以降、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001～p=0.043、表 2.7.6.1.3-21）。

表 2.7.6.1.3-21 各評価時期の SDISS 社会生活スコアの変化量（FAS 解析対象、OC）

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±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]
1 週時	165	-0.5±0.1	165	-0.6±0.1	164	-0.2±0.1	160	-0.5±0.1	164	-0.4±0.1
2 週時	163	-0.7±0.1	162	-1.1±0.1	160	-0.8±0.1	157	-1.1±0.1	161	-1.1±0.1
4 週時	159	-1.1±0.2	159	-1.9±0.2	157	-1.5±0.2	154	-1.9±0.2	149	-1.8±0.2
6 週時	154	-1.7±0.2	155	-2.3±0.2	147	-2.1±0.2	151	-2.4±0.2	147	-2.6±0.2
8 週時	149	-2.1±0.2	151	-2.9±0.2	140	-2.6±0.2	143	-3.2±0.2	144	-3.0±0.2
10 週時	141	-2.5±0.2	144	-3.3±0.2	132	-3.3±0.2	138	-3.6±0.2	141	-3.4±0.2
12 週時	132	-3.0±0.2	139	-3.8±0.2	132	-3.5±0.2	136	-3.9±0.2	137	-3.6±0.2
16 週時	127	-3.1±0.2	135	-4.1±0.2	126	-3.9±0.2	128	-4.5±0.2	135	-3.9±0.2
20 週時	121	-3.2±0.2	134	-4.4±0.2	120	-4.2±0.2	124	-5.0±0.2	127	-4.2±0.2
24 週時	115	-3.4±0.2	126	-4.5±0.2	112	-4.6±0.2	122	-5.3±0.2	125	-4.4±0.2
25 週時	109	-3.5±0.2	119	-4.5±0.2	109	-4.5±0.2	117	-5.3±0.2	120	-4.3±0.2
26 週時	112	-3.7±0.2	123	-4.4±0.2	108	-4.6±0.2	117	-5.3±0.2	119	-4.4±0.2

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	0.533	0.043	0.875	0.746
2 週時	0.014	0.721	0.027	0.014
4 週時	<0.001	0.082	<0.001	0.001
6 週時	0.012	0.087	0.004	<0.001
8 週時	0.001	0.030	<0.001	<0.001
10 週時	0.001	0.003	<0.001	<0.001
12 週時	0.002	0.072	<0.001	0.013
16 週時	<0.001	0.002	<0.001	0.001
20 週時	<0.001	0.001	<0.001	0.001
24 週時	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
25 週時	0.001	0.001	<0.001	0.006
26 週時	0.007	0.001	<0.001	0.017

a： 医療機関とベースライン値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 80 より作成）

（c） SDISS 家族生活スコアの変化量：副次評価項目

SDISS 家族生活スコアの変化量（12 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-1.4±0.2、MLD-55 5 mg 群-2.2±0.2、MLD-55 10 mg 群-1.9±0.2、MLD-55 20 mg 群-2.0±0.2、PAR 群-2.0±0.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p=0.001、p=0.030、p=0.006、p=0.015、表 2.7.6.1.3-22）。

SDISS 家族生活スコアの変化量（24 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群-1.6±0.2、MLD-55 5 mg 群-2.6±0.2、MLD-55 10 mg 群-2.3±0.2、MLD-55 20 mg 群-2.7±0.2、PAR 群-2.3±0.2 であり、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群

の変化量は、いずれもプラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001、p=0.002、p<0.001、p=0.001、表 2.7.6.1.3-22）。

表 2.7.6.1.3-22　12 週時および 24 週時の SDISS 家族生活スコアの変化量
（FAS 解析対象、LOCF）

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	ベースライン時（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±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）	—	-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±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）	—	-1.1	-0.7	-1.1	-0.8
	p 値 [b]	—	<0.001	0.002	<0.001	0.001

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 27、Table 84 より作成）

26 週時までの各評価時期の SDISS 家族生活スコアの変化量（OC）については、MLD-55 5 mg 群は 2 週時以降において、MLD-55 10 mg 群は 6 週時以降において、MLD-55 20 mg 群は 4 週時以降において、PAR 群は 4～10 週時および 16 週時以降において、プラセボ群より大きかった（ANCOVA、p<0.001～p=0.046、p<0.001～p=0.039、p<0.001～p=0.030、p=0.002～0.047、表 2.7.6.1.3-23）。

表 2.7.6.1.3-23 各評価時期の SDISS 家族生活スコアの変化量（FAS 解析対象、OC）

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±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]	例数	最小二乗平均±標準誤差 [a]
1 週時	165	-0.2±0.1	165	-0.4±0.1	164	-0.4±0.1	160	-0.2±0.1	164	-0.3±0.1
2 週時	163	-0.4±0.1	162	-0.8±0.1	160	-0.4±0.1	157	-0.6±0.1	161	-0.7±0.1
4 週時	159	-0.7±0.1	159	-1.2±0.1	157	-1.0±0.1	154	-1.1±0.1	149	-1.1±0.1
6 週時	154	-1.1±0.2	155	-1.5±0.1	147	-1.5±0.2	151	-1.6±0.2	147	-1.6±0.2
8 週時	149	-1.4±0.2	151	-1.9±0.2	140	-1.9±0.2	143	-2.0±0.2	144	-1.9±0.2
10 週時	141	-1.6±0.2	144	-2.0±0.2	132	-2.2±0.2	138	-2.2±0.2	141	-2.1±0.2
12 週時	132	-1.9±0.2	139	-2.3±0.2	132	-2.3±0.2	136	-2.4±0.2	137	-2.2±0.2
16 週時	127	-2.0±0.2	135	-2.6±0.2	126	-2.5±0.2	128	-2.9±0.2	135	-2.5±0.2
20 週時	121	-2.0±0.2	134	-2.8±0.2	120	-2.8±0.2	124	-3.2±0.2	127	-2.6±0.2
24 週時	115	-2.1±0.2	126	-3.0±0.2	112	-3.0±0.2	122	-3.3±0.2	125	-2.7±0.2
25 週時	109	-2.1±0.2	119	-2.8±0.2	109	-3.0±0.2	117	-3.3±0.2	120	-2.6±0.2
26 週時	112	-2.1±0.2	123	-2.8±0.2	108	-3.1±0.2	117	-3.2±0.2	119	-2.6±0.2

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	0.125	0.212	0.684	0.526
2 週時	0.046	0.930	0.414	0.128
4 週時	0.003	0.094	0.030	0.032
6 週時	0.017	0.035	0.006	0.009
8 週時	0.019	0.020	0.003	0.010
10 週時	0.034	0.005	0.004	0.011
12 週時	0.032	0.039	0.025	0.105
16 週時	0.002	0.006	<0.001	0.006
20 週時	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
24 週時	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
25 週時	0.001	<0.001	<0.001	0.013
26 週時	0.003	<0.001	<0.001	0.047

a：医療機関とベースライン値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 87 より作成）

4） 有効性の結論

主要評価項目である LSAS 合計点の変化量（LOCF）において、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の 12 週時の変化量はプラセボ群より大きかった。MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の変化量には、統計学的に有意な差はなかった。24 週時の変化量については、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群のいずれもプラセボ群より大きかった。また、各評価時期の LSAS 合計点の変化量（OC）については、MLD-55 5 mg 群は 2～24 週時および 26 週時において、MLD-55 10 mg 群は 4 週時以降において、MLD-55 20 mg 群および PAR 群は 2 週時以降においてプラセボ群より大きかった。

副次評価項目については、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群の LSAS 合計点での反応率、LSAS サブスケール（恐怖／不安、回避）、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解

率、CGI-I での反応率、SDISS（仕事、社会生活、家族生活スコア）の変化量（12 週時および 24 週時、LOCF）はプラセボ群より大きく、CGI-I（12 週時および 24 週時、LOCF）はプラセボ群より小さかった。一方、MLD-55 10 mg 群については、12 週時の LSAS サブスケール（恐怖／不安）、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、CGI-I での反応率、SDISS（仕事、家族生活スコア）の変化量、24 週時の LSAS 合計点での反応率、LSAS サブスケール（恐怖／不安、回避）、CGI-S の変化量、CGI-S での寛解率、SDISS（仕事、社会生活、家族生活スコア）の変化量（LOCF）はプラセボ群より大きかったが、12 週時の LSAS 合計点での反応率、LSAS サブスケール（回避）、CGI-I、SDISS（社会生活スコア）の変化量、24 週時の CGI-I、CGI-I での反応率にプラセボとの統計学的に有意な差は認められなかった。

（3） 安全性

1） 治験薬の曝露量

各群における治験薬の投与期間を表 2.7.6.1.3-24 に示した。

投与期間の平均値±標準偏差は、プラセボ群では 145±47 日、MLD-55 5 mg 群では 151±47 日、MLD-55 10 mg 群では 142±55 日、MLD-55 20 mg 群では 141±58 日、PAR 群では 145±57 日であった。

表 2.7.6.1.3-24 治験薬の投与期間（安全性解析対象）

投与群	例数	投与期間（日）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	158	145	47	10	168	196
MLD-55 5 mg 群	158	151	47	7	168	205
MLD-55 10 mg 群	154	142	55	1	168	217
MLD-55 20 mg 群	164	141	58	1	168	202
PAR 群	158	145	57	1	168	197

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 13 より作成）

2） 有害事象の要約

26 週時（治療期+治療期終了後の単盲検プラセボ投与期）までの有害事象の要約を表 2.7.6.1.3-25 に示した。26 週時までの有害事象は、プラセボ群では 166 例中 101 例（60.8%）、MLD-55 5 mg 群では 167 例中 121 例（72.5%）、MLD-55 10 mg 群では 167 例中 126 例（75.4%）、MLD-55 20 mg 群では 170 例中 140 例（82.4%）、PAR 群では 169 例中 140 例（82.8%）に認められた。

副作用は、プラセボ群では 65 例（39.2%）、MLD-55 5 mg 群では 88 例（52.7%）、MLD-55 10 mg 群では 101 例（60.5%）、MLD-55 20 mg 群では 106 例（62.4%）、PAR 群では 119 例（70.4%）に認められた。

重度の有害事象は、プラセボ群では 10 例（6.0%）、MLD-55 5 mg 群では 12 例（7.2%）、MLD-55 10 mg 群では 17 例（10.2%）、MLD-55 20 mg 群では 23 例（13.5%）、PAR 群では 24 例（14.2%）、重度の副作用は、プラセボ群では 5 例（3.0%）、MLD-55 5 mg 群では 4 例（2.4%）、MLD-55 10 mg 群では 14 例（8.4%）、MLD-55 20 mg 群では 20 例（11.8%）、PAR 群では 19 例（11.2%）に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群では 4 例（2.4%）、MLD-55 5 mg 群では 2 例（1.2%）、MLD-55 10 mg 群では 3 例（1.8%）、MLD-55 20 mg 群では 5 例（2.9%）、PAR 群では 3 例（1.8%）に認められた。また、重篤な副作用は、MLD-55 5 mg 群、PAR 群には認められず、プラセボ群に 1 例（0.6%）、MLD-55 10 mg 群に 1 例（0.6%）、MLD-55 20 mg 群に 4 例（2.4%）認められた。

中止に至った有害事象は、プラセボ群では 11 例（6.6%）、MLD-55 5 mg 群では 8 例（4.8%）、MLD-55 10 mg 群では 17 例（10.2%）、MLD-55 20 mg 群では 22 例（12.9%）、PAR 群では 25

例（14.8%）、中止に至った副作用は、プラセボ群では 8 例（4.8%）、MLD-55 5 mg 群では 5 例（3.0%）、MLD-55 10 mg 群では 15 例（9.0%）、MLD-55 20 mg 群では 20 例（11.8%）、PAR 群では 23 例（13.6%）に認められた。

表 2.7.6.1.3-25　26 週時までの有害事象の要約

投与群 / 項目	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）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	101（60.8）	121（72.5）	126（75.4）	140（82.4）	140（82.8）
副作用	65（39.2）	88（52.7）	101（60.5）	106（62.4）	119（70.4）
重度の有害事象	10（6.0）	12（7.2）	17（10.2）	23（13.5）	24（14.2）
重度の副作用	5（3.0）	4（2.4）	14（8.4）	20（11.8）	19（11.2）
重篤な有害事象	4（2.4）	2（1.2）	3（1.8）	5（2.9）	3（1.8）
重篤な副作用	1（0.6）	0（0）	1（0.6）	4（2.4）	0（0）
中止に至った有害事象	11（6.6）	8（4.8）	17（10.2）	22（12.9）	25（14.8）
中止に至った副作用	8（4.8）	5（3.0）	15（9.0）	20（11.8）	23（13.6）

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 96、Table 111、Table 112、Table 113、Table 114、Table 115、
資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2、資料番号 5.3.7.3.3：Listing II.239 より作成）

12 週時までおよび 24 週時（治療期）までの有害事象の要約を表 2.7.6.1.3-26 に示した。

有害事象は、12 週時までに、プラセボ群では 166 例中 89 例（53.6%）、MLD-55 5 mg 群では 167 例中 109 例（65.3%）、MLD-55 10 mg 群では 167 例中 111 例（66.5%）、MLD-55 20 mg 群では 170 例中 130 例（76.5%）、PAR 群では 169 例中 129 例（76.3%）に認められた。また、24 週時までに、プラセボ群では 166 例中 101 例（60.8%）、MLD-55 5 mg 群では 167 例中 115 例（68.9%）、MLD-55 10 mg 群では 167 例中 121 例（72.5%）、MLD-55 20 mg 群では 170 例中 133 例（78.2%）、PAR 群では 169 例中 134 例（79.3%）に認められた。

重篤な有害事象は、12 週時までに、プラセボ群では 3 例（1.8%）、MLD-55 5 mg 群では 1 例（0.6%）、MLD-55 20 mg 群では 3 例（1.8%）、PAR 群では 2 例（1.2%）に認められ、MLD-55 10 mg 群には認められなかった。また、24 週時までに、プラセボ群では 4 例（2.4%）、MLD-55 5 mg 群では 2 例（1.2%）、MLD-55 10 mg 群では 2 例（1.2%）、MLD-55 20 mg 群では 4 例（2.4%）、PAR 群では 3 例（1.8%）に認められた。

中止に至った有害事象は、12 週時までに、プラセボ群では 8 例（4.8%）、MLD-55 5 mg 群では 6 例（3.6%）、MLD-55 10 mg 群では 11 例（6.6%）、MLD-55 20 mg 群では 18 例（10.6%）、PAR 群では 22 例（13.0%）に認められ、24 週時までに、プラセボ群では 10 例（6.0%）、MLD-55 5 mg 群では 8 例（4.8%）、MLD-55 10 mg 群では 16 例（9.6%）、MLD-55 20 mg 群では 20 例（11.8%）、PAR 群では 23 例（13.6%）に認められた。

12 週時から 24 週時までに臨床的意義のある有害事象の変化は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-26　12 週時までおよび 24 週時までの有害事象の要約

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）
		発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	12 週時	89（53.6）	109（65.3）	111（66.5）	130（76.5）	129（76.3）
	24 週時	101（60.8）	115（68.9）	121（72.5）	133（78.2）	134（79.3）
重篤な有害事象	12 週時	3（1.8）	1（0.6）	0（0）	3（1.8）	2（1.2）
	24 週時	4（2.4）	2（1.2）	2（1.2）	4（2.4）	3（1.8）
中止に至った有害事象	12 週時	8（4.8）	6（3.6）	11（6.6）	18（10.6）	22（13.0）
	24 週時	10（6.0）	8（4.8）	16（9.6）	20（11.8）	23（13.6）

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 28、Panel 29 より作成）

3） 比較的よく見られる有害事象

24 週時までの有害事象のうち、いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.1.3-27 に示した。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群では、頭痛（13.3%）、悪心（10.2%）であった。MLD-55 5 mg 群では、悪心（20.4%）、頭痛（18.6%）、疲労（11.4%）であった。MLD-55 10 mg 群では、悪心（19.8%）、頭痛（19.2%）、疲労（12.0%）、鼻咽頭炎（10.8%）、多汗症（10.8%）であった。MLD-55 20 mg 群では、悪心（28.8%）、頭痛（22.4%）、疲労（13.5%）、鼻咽頭炎（12.4%）、下痢（11.2%）、多汗症（11.2%）であった。PAR 群では、悪心（29.0%）、疲労（17.8%）、頭痛（14.8%）、多汗症（11.8%）、浮動性めまい（11.2%）であった。

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は、MLD-55 5 mg 群では、悪心、多汗症、傾眠、あくび、体重増加、リビドー減退であった。

MLD-55 10 mg 群では、多汗症、傾眠、射精遅延、射精不能、あくび、リビドー減退、勃起不全、便秘であった。

MLD-55 20 mg 群では、悪心、下痢、多汗症、傾眠、射精遅延、射精不能、あくび、体重増加、リビドー減退、便秘であった。

PAR 群では、悪心、浮動性めまい、疲労、多汗症、傾眠、射精遅延、射精不能、あくび、体重増加、リビドー減退、勃起不全、便秘であった。

MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の有害事象の種類は大きく異ならなかった。

有害事象一覧を付表 2.7.6.1.3-1、副作用一覧を付表 2.7.6.1.3-2 に示した。

表 2.7.6.1.3-27　24 週時までの有害事象一覧（いずれかの群で発現率が 5%以上）

有害事象名 [a]	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）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
悪心	17（10.2）	34（20.4）	33（19.8）	49（28.8）	49（29.0）
頭痛	22（13.3）	31（18.6）	32（19.2）	38（22.4）	25（14.8）
疲労	14（8.4）	19（11.4）	20（12.0）	23（13.5）	30（17.8）
鼻咽頭炎	11（6.6）	7（4.2）	18（10.8）	21（12.4）	12（7.1）
多汗症	3（1.8）	9（5.4）	18（10.8）	19（11.2）	20（11.8）
下痢	8（4.8）	14（8.4）	9（5.4）	19（11.2）	7（4.1）
浮動性めまい	9（5.4）	7（4.2）	10（6.0）	15（8.8）	19（11.2）
あくび	0（0）	2（1.2）	3（1.8）	14（8.2）	6（3.6）
体重増加	4（2.4）	11（6.6）	6（3.6）	13（7.6）	11（6.5）
傾眠	2（1.2）	7（4.2）	15（9.0）	11（6.5）	9（5.3）
射精遅延 [b]	1（1.2）	1（1.2）	3（4.2）	5（6.3）	6（7.7）
リビドー減退	2（1.2）	4（2.4）	4（2.4）	10（5.9）	14（8.3）
射精不能 [b]	0（0）	0（0）	1（1.4）	4（5.0）	2（2.6）
不眠症	12（7.2）	12（7.2）	13（7.8）	8（4.7）	10（5.9）
口内乾燥	11（6.6）	7（4.2）	7（4.2）	8（4.7）	14（8.3）
勃起不全 [b]	2（2.5）	0（0）	4（5.6）	3（3.8）	4（5.1）
便秘	1（0.6）	1（0.6）	2（1.2）	2（1.2）	10（5.9）

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

4） 重度の有害事象

重度の有害事象のうち、2 例以上認められた事象は、プラセボ群では、悪心 3 例（1.8%）、疲労、鼻炎、各 2 例（1.2%）であった。MLD-55 5 mg 群では、予定外妊娠 2 例（2.4%：女性被験者 83 例対象）、頭痛、不眠（症）、各 2 例（1.2%）であった。MLD-55 10 mg 群では、頭痛 6 例（3.6%）、多汗 3 例（1.8%）、うつ病、不眠（症）、各 2 例（1.2%）であった。MLD-55 20 mg 群では、不安 6 例（3.5%）、頭痛、悪心、各 4 例（2.4%）、不眠（症）3 例（1.8%）、無オルガニスム症 2 例（2.2%：女性被験者 90 例対象）、魔夢 2 例（1.2%）であった。PAR 群では、浮動性めまい、悪心、多汗、各 4 例（2.4%）、疲労、頭痛、不安、各 3 例（1.8%）、片頭痛、異夢、各 2 例（1.2%）であった。

5） 死亡、その他の重篤な有害事象

（a） 死亡

死亡の有害事象を表 2.7.6.1.3-28 に示した。死亡はプラセボ群に 1 例（0.6%）認められた。本症例は自殺であり、因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.6.1.3-28 死亡の有害事象一覧

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

a： WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.3.3：Listing II.240 より作成）

（b） その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.1.3-29、表 2.7.6.1.3-30 に示した。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（2.4%）に 4 件（不安、自殺企図、うつ病、無力症）、MLD-55 5 mg 群で 2 例（1.2%）に 3 件（流産、感染 2 件）、MLD-55 10 mg 群で 3 例（1.8%）に 3 件（心筋梗塞、自殺企図、膿瘍）、MLD-55 20 mg 群で 5 例（2.9%）に 6 件（事故による外傷、心筋虚血、発熱、斑状丘疹性皮疹、自殺企図、麻痺）、PAR 群で 3 例（1.8%）に 4 件（熱傷、膿瘍、事故による外傷 2 件）認められた。

その他の重篤な有害事象のうち、因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群の 1 件（うつ病）、MLD-55 10 mg 群の 1 件（自殺企図）、MLD-55 20 mg 群の 4 件（心筋虚血、発熱、自殺企図、麻痺）であり、MLD-55 5 mg 群および PAR 群には認められなかった。

その他の重篤な有害事象の多く（プラセボ群 4 件中 4 件、MLD-55 5 mg 群 3 件中 2 件、MLD-55 10 mg 群 3 件中 3 件、MLD-55 20 mg 群 6 件中 5 件、PAR 群 4 件中 4 件）が治験薬の中止、併用薬の変更、無処置により消失した。

表 2.7.6.1.3-29 その他の重篤な有害事象一覧

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 [a] （医師記載名）	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
プラセボ群	6212	32 男性	白人 66 kg	73 日	不安 （hospitalisation due to anxiety attack）	131 日	4 日	なし	関連なし	重度
プラセボ群	6420	34 男性	白人 79 kg	不明	自殺企図 （suicide gun shot wound）	46 日	1 日	中止	関連なし	重度
プラセボ群	6749	26 女性	白人 53 kg	30 日	うつ病 （moderate depression）	28 日	24 日	中止	関連あるかもしれない	中等度
プラセボ群	6794	42 女性	白人 57 kg	168 日	無力症 （neurological hospitalisation due to weakness）	160 日	4 日	併用薬の変更	関連なし	軽度
MLD-55 5 mg 群	6922	43 女性	白人 52 kg	59 日	感染 （knee infection）	21 日	10 日	併用薬の変更	関連なし	重度
					感染 （worse knee infection）	32 日	不明	併用薬の変更 中止	関連なし	中等度
MLD-55 5 mg 群	7000	24 女性	白人 67 kg	205 日	流産 （medical abortion）	142 日	1 日	なし	関連なし	重度
MLD-55 10 mg 群	6240	49 男性	白人 73 kg	175 日	心筋梗塞 （AMI）	114 日	10 日	なし	関連なし	軽度
MLD-55 10 mg 群	6730	29 女性	白人 70 kg	101 日	自殺企図 （suicide attempt）	101 日	1 日	中止	関連あるかもしれない	重度
MLD-55 10 mg 群	6155	42 女性	白人 65 kg	170 日	膿瘍 （peritonsillar abscess）	181 日	12 日	併用薬の変更	関連なし	重度
MLD-55 20 mg 群	6802	45 男性	白人 90 kg	166 日	事故による外傷 （fracture of left patella）	140 日	49 日	併用薬の変更	関連なし	重度
MLD-55 20 mg 群	6083	56 男性	白人 105 kg	1 日	心筋虚血 （myocardial ischaemia）	4 日	1 時間	併用薬の変更 中止	関連あるかもしれない	中等度
MLD-55 20 mg 群	6408	35 女性	白人 54 kg	197 日	発熱 （hospitalisation due to fever 38 grades celsius）	200 日	不明	併用薬の変更 中止	多分関連あり	中等度
					斑状丘疹性皮疹 （hospitalisation due to macular rash）	200 日	不明	併用薬の変更 中止	関連なし	重度
MLD-55 20 mg 群	6545	18 女性	白人 75 kg	27 日	自殺企図 （tentamen suicidil）	26 日	1 時間	中止	多分関連あり	軽度
MLD-55 20 mg 群	6645	41 女性	白人 58 kg	2 日	麻痺 （left facial paralysis）	2 日	不明	中止	関連あるかもしれない	重度
PAR 群	6144	23 男性	白人 86 kg	182 日	熱傷 （burns I degree）	59 日	14 日	併用薬の変更	関連なし	中等度
PAR 群	6372	28 男性	白人 75 kg	174 日	膿瘍 （peritonsillar abscess）	92 日	4 日	なし	関連なし	重度
PAR 群	7292	27 女性	白人 68 kg	184 日	事故による外傷 （fracture of collar bone (right), due to a car ）	63 日	92 日	併用薬の変更	関連なし	重度
					事故による外傷 （concussion due to car accident）	63 日	18 日	なし	関連なし	中等度

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.3.3：Listing II.239 より作成）

6） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.1.3-30 に示した。中止に至った有害事象は、プラセボ群で 11 例（6.6%）に 18 件、MLD-55 5 mg 群で 8 例（4.8%）に 10 件、MLD-55 10 mg 群で 17 例（10.2%）に 27 件、MLD-55 20 mg 群で 22 例（12.9%）に 44 件、PAR 群で 25 例（14.8%）に 49 件認められた。

上記症例のうち、1 週時までに中止に至った症例は MLD-55 10 mg 群で 2 例、MLD-55 20 mg 群で 9 例、PAR 群で 8 例であり、プラセボ群と MLD-55 5 mg 群はいずれも 0 例であった。

中止に至った有害事象のうち 2 例以上認められた事象は、プラセボ群で不安 3 例（1.8%）、自殺企図 2 例（1.2%）、MLD-55 10 mg 群でうつ病 4 例（2.4%）、傾眠、悪心、各 3 例（1.8%）、疲労 2 例（1.2%）、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまい 4 例（2.4%）、疲労、悪心、各 3 例（1.8%）、不安、リビドー減退、口内乾燥、各 2 例（1.2%）、PAR 群で悪心 7 例（4.1%）、浮動性めまい 5 例（3.0%）、疲労 4 例（2.4%）、傾眠、多汗、各 3 例（1.8%）、うつ病、頭痛、回転性めまい、各 2 例（1.2%）で、MLD-55 5 mg 群には認められなかった。

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（1/7）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	6678	22 女性	白人 53 kg	43 日	不安（worsening of anxiety）	28 日	27 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	6295	54 男性	白人 80 kg	148 日	不安（panic attack）	147 日	1 日	関連なし	中等度	なし
					神経症（agoraphobia）	147 日	不明	関連なし	軽度	なし
プラセボ群	6294	24 女性	白人 75 kg	不明	口内乾燥（mouth drynes）	1 日	不明	多分関連あり	軽度	なし
					不安（panick attack）	9 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	9 日	不明	多分関連あり	重度	なし
					排尿頻回（pollakisuri）	9 日	2 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	6420	34 男性	白人 79 kg	不明	自殺企図（suiside gun shot wound）	46 日	1 日	関連なし	重度	あり
					死亡（death）	46 日	1 日	関連なし	重度	あり
プラセボ群	6333	25 女性	白人 64 kg	173 日	予定外妊娠（pregnancy test positive）	174 日	不明	関連なし	重度	なし
プラセボ群	6749	26 女性	白人 53 kg	30 日	うつ病（moderate depression）	28 日	24 日	関連あるかもしれない	中等度	あり
プラセボ群	6019	50 女性	白人 63 kg	115 日	鼓腸放屁（abdominal bloating）	91 日	42 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	6058	53 女性	白人 122 kg	42 日	自殺企図（suicidal thoughts）	33 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	6648	40 男性	白人 95 kg	71 日	傾眠（lethargy）	45 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	6750	42 男性	白人 69 kg	72 日	不眠（症）（insomnia）	1 日	93 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	6804	36 女性	白人 69 kg	61 日	神経過敏（症）（irritability）	54 日	10 日	関連あるかもしれない	重度	なし
					頭痛（headache）	55 日	9 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					疲労（tiredness）	55 日	9 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 5 mg 群	6297	49 女性	白人 59 kg	39 日	不随意筋収縮（left periorbital myocloni）	12 日	28 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	12 日	28 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 5 mg 群	6213	49 男性	白人 75 kg	69 日	うつ病（depression）	42 日	不明	関連なし	重度	なし
MLD-55 5 mg 群	6831	20 女性	白人 51 kg	24 日	予定外妊娠（pregnancy）	20 日	不明	関連なし	重度	なし
MLD-55 5 mg 群	6826	26 男性	白人 59 kg	不明	不安（inscreased anxiety）	32 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
					不眠（症）（insomnia）	32 日	116 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 5 mg 群	6934	57 男性	白人 71 kg	127 日	狭心症（angina）	120 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 5 mg 群	6960	46 男性	白人 75 kg	13 日	疲労（tiredness）	11 日	8 日	関連あるかもしれない	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（2/7）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 5 mg 群	6975	25 男性	白人 69 kg	63 日	頭痛（headaches）	48 日	25 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 5 mg 群	6922	43 女性	白人 52 kg	59 日	感染（worse knee infection）	32 日	不明	関連なし	中等度	あり
MLD-55 10 mg 群	6272	43 女性	白人 61 kg	52 日	口内乾燥（dry mouth）	2 日	66 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					傾眠（sleepiness）	6 日	62 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					体重減少（weight loss）	17 日	32 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6278	50 男性	白人 75 kg	20 日	射精不能（late ejaculation）	2 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
					夜間頻尿（frequent, nostunal voiding）	2 日	41 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					下痢（diarre）	9 日	34 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	6391	23 女性	白人 66 kg	169 日	リビドー減退（loss of libido）	148 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6316	30 男性	白人 79 kg	3 日	頭痛（headache）	2 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	2 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6177	35 男性	白人 72 kg	138 日	うつ病（depression）	128 日	不明	関連なし	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6730	29 女性	白人 70 kg	101 日	攻撃的反応（worsening of mood）	85 日	不明	関連なし	中等度	なし
					自殺企図（suicide attempt）	101 日	1 日	関連あるかもしれない	重度	あり
MLD-55 10 mg 群	6707	25 女性	白人 52 kg	不明	悪心（nausea）	113 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	6850	40 男性	白人 80 kg	47 日	射精障害（ejaculation disorder）	22 日	61 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7042	44 女性	白人 71 kg	不明	うつ病（depression）	157 日	不明	関連なし	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7359	29 女性	白人 68 kg	42 日	悪心（nausea）	2 日	42 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7300	52 男性	白人 75 kg	21 日	浮動性めまい（dizziness）	1 日	21 日	多分関連あり	軽度	なし
					不眠（症）（insomnia）	2 日	20 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7383	32 女性	白人 70 kg	129 日	疲労（tiredness）	0 日	148 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					うつ病（depression）	125 日	34 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					鼻炎（common cold）	129 日	14 日	関連なし	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	7386	47 女性	白人 58 kg	14 日	傾眠（somnolence）	8 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6012	36 女性	白人 54 kg	1 日	アナフィラキシー様反応（anaphylactic reaction to stude drug）	1 日	4 時間 30 分	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（3/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 10 mg 群	6889	47 男性	アジア人 71 kg	56 日	傾眠（daytime somnolence）	33 日	42 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	6038	47 女性	白人 84 kg	38 日	うつ病（depressed mood）	42 日	4 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 10 mg 群	6367	32 男性	白人 90 kg	15 日	疲労（tiredness）	14 日	7 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					心悸亢進（palpitations）	16 日	5 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6545	18 女性	白人 75 kg	27 日	神経症（worsening of obsessive compulsive symptoms）	15 日	不明	多分関連あり	重度	なし
					自殺企図（tentamen suicidil）	26 日	1 時間	多分関連あり	軽度	あり
MLD-55 20 mg 群	6207	41 女性	白人 57 kg	26 日	無オルガニスム症（anorgasm）	11 日	23 日	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 20 mg 群	6172	45 女性	白人 58 kg	37 日	口内乾燥（dry mouth）	8 日	34 日	多分関連あり	中等度	なし
					激越（restlessness）	11 日	1 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					リビドー減退（reduced libido）	12 日	30 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6231	52 男性	白人 88 kg	43 日	口内乾燥（dry mouth）	1 日	55 日	多分関連あり	中等度	なし
					リビドー減退（low libido）	15 日	41 日	多分関連あり	中等度	なし
					射精不能（retarded ejaculation）	16 日	40 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6817	50 男性	白人 89 kg	72 日	浮動性めまい（withdrawal symptoms: dizziness when turning his head）	79 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6237	48 男性	白人 65 kg	94 日	あくび（yawning）	1 日	101 日	多分関連あり	軽度	なし
					疲労（tired）	1 日	101 日	多分関連あり	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6907	31 女性	白人 52 kg	3 日	浮動性めまい（dizzing）	0 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					下痢（diarrhea）	0 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					腹痛（stomac spasms）	0 日	5 日	多分関連あり	重度	なし
					悪心（nausea）	0 日	5 日	多分関連あり	重度	なし
					低体温（low temperatures (35 C)）	0 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪寒（chills）	0 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6210	34 男性	白人 56 kg	不明	神経過敏（症）（nervousness）	4 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（4/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 20 mg 群	7307	43 女性	白人 62 kg	170 日	回転性めまい（vertigo (=dizziness)）	172 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	7360	21 女性	白人 56 kg	95 日	副鼻腔炎（sunuitis）	41 日	88 日	多分関連あり	中等度	なし
					湿疹（eczema/allergic）	90 日	25 日	多分関連あり	中等度	なし
					好酸球増多（症）（increase of eosinophils）	90 日	25 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	7321	45 男性	白人 78 kg	136 日	疲労（tiredness）	114 日	32 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	7388	33 男性	白人 76 kg	56 日	聴力低下（inpaired hearing of left ear）	49 日	不明	関連なし	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6931	60 女性	白人 55 kg	1 日	疲労（heavy leg）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
					浮動性めまい（dizziness）	1 日	16 時間	多分関連あり	軽度	なし
					食欲不振（reduced appetite）	1 日	3 日	多分関連あり	中等度	なし
					不安（panic attack）	1 日	4 時間 45 分	関連あるかもしれない	重度	なし
					悪心（nausea）	1 日	2 日	多分関連あり	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6063	37 女性	白人 59 kg	1 日	アレルギー反応（hypersensitivity reaction to study medication）	0 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6083	56 男性	白人 105 kg	1 日	嘔吐（vomiting）	2 日	1 日	多分関連あり	中等度	なし
					心筋虚血（myocardial ischaemia）	4 日	1 時間	関連あるかもしれない	中等度	あり
MLD-55 20 mg 群	6645	41 女性	白人 58 kg	2 日	麻痺（left facial paralysis）	2 日	不明	関連あるかもしれない	重度	あり
MLD-55 20 mg 群	6855	41 男性	白人 98 kg	2 日	離人症（detached vague feekings）	1 日	不明	関連なし	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6866	33 女性	白人 64 kg	1 日	浮動性めまい（lightheadedness）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
					頭痛（headache）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
					悪心（nausea）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 20 mg 群	7070	35 男性	白人 74 kg	5 日	集中力障害（lack of concentration）	1 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6941	60 男性	白人 74 kg	14 日	インポテンス（impotence）	8 日	10 日	多分関連あり	軽度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（5/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 20 mg 群	6408	35 女性	白人 54 kg	197 日	斑状丘疹性皮疹（hospitalisationdue to macular rash）	200 日	不明	関連なし	重度	あり
					発熱（hospitalisation due to fever 38 gradescelsius）	200 日	不明	多分関連あり	中等度	あり
MLD-55 20 mg 群	6340	32 女性	白人 57 kg	1 日	不安（panic anxiety）	1 日	32 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					うつ病（depression）	1 日	32 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6814	33 女性	白人 57 kg	1 日	浮動性めまい（dizzyness）	1 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					腹痛（stomach pain）	1 日	13 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪心（nausea）	1 日	13 日	関連あるかもしれない	重度	なし
PAR 群	6173	46 男性	白人 79 kg	127 日	うつ病（depression）	129 日	14 日	関連なし	中等度	なし
PAR 群	6274	63 男性	白人 80 kg	11 日	傾眠（sedation）	2 日	10 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6387	61 男性	白人 82 kg	12 日	集中力障害（lack of concentration）	8 日	22 日	関連あるかもしれない	重度	なし
PAR 群	6242	49 男性	白人 85 kg	175 日	浮動性めまい（dizziness）	177 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6184	45 男性	白人 72 kg	4 日	頻脈（tachycardia）	3 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
PAR 群	6248	44 男性	白人 107 kg	27 日	射精不能（protracted ejaculation）	12 日	31 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6178	45 女性	白人 69 kg	55 日	悪心（nausea）	2 日	64 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6260	27 男性	白人 75 kg	30 日	疲労（tired）	2 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					緊張亢進（tension in the jaws）	3 日	3 日	関連なし	軽度	なし
					振戦（tremor）	3 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					便秘（constipation）	3 日	3 日	多分関連あり	軽度	なし
					インフルエンザ様症候群（influenza symptom）	3 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					リビドー減退（reduced libido）	5 日	32 日	多分関連あり	軽度	なし
					疲労（tired）	8 日	29 日	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（dizzyness）	37 日	不明	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（6/7）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
PAR 群	6265	45 女性	白人 60 kg	4 日	疲労（tirednes）	1 日	15 日	多分関連あり	重度	なし
PAR 群	6445	39 女性	白人 59 kg	5 日	多汗（sweating）	1 日	6 日	多分関連あり	軽度	なし
					消化不良（dyspepsia）	1 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	1 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	7001	26 女性	白人 52 kg	8 日	咽頭部緊張（dyscomfort in throat（pressure））	1 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6714	35 女性	白人 66 kg	6 日	回転性めまい（vertigo sensation）	1 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					悪心（nausea）	1 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					疲労（tiredness）	1 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	7390	22 女性	白人 55 kg	166 日	浮動性めまい（dizziness）	12 日	8 日	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（dizziness）	167 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
PAR 群	7324	58 女性	白人 60 kg	3 日	悪心（nausea）	1 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					多汗（sweating）	2 日	3 日	多分関連あり	軽度	なし
					頭痛（headache）	2 日	3 日	多分関連あり	中等度	なし
					不眠（症）（insomnia）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	7380	52 男性	白人 76 kg	10 日	顆粒球減少（症）（mild neutropenia（neutrophils 1.52））	2 日	16 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					鼻炎（common cold）	12 日	11 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	7395	22 女性	白人 52 kg	56 日	頭痛（headache）	48 日	12 時間	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	48 日	12 時間	多分関連あり	軽度	なし
PAR 群	6029	29 男性	白人 76 kg	28 日	傾眠（somnolence（feeling sleepy all the time））	10 日	22 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6045	41 女性	白人 75 kg	4 日	悪心（nausea）	2 日	4 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	6827	34 男性	白人 85 kg	23 日	疲労（tiredness）	1 日	27 日	多分関連あり	重度	なし
PAR 群	6664	65 男性	白人 82 kg	11 日	不安（increased anxiety）	8 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
					うつ病（depression）	8 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					多汗（night sweats）	9 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
					眼窩周囲浮腫（puffy eyes）	12 日	5 日	関連あるかもしれない	軽度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

表 2.7.6.1.3-30 中止に至った有害事象一覧（7/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
PAR 群	6873	28 男性	その他 80 kg	55 日	湿疹（eczema under arms ）	11 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
PAR 群	6979	36 男性	白人 66 kg	12 日	浮動性めまい（dizziness）	8 日	5 日	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（lightheaded）	8 日	5 日	多分関連あり	軽度	なし
PAR 群	6938	47 女性	白人 69 kg	71 日	傾眠（lethargy）	31 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6945	30 女性	白人 53 kg	4 日	回転性めまい（vertigo）	0 日	不明	関連なし	軽度	なし
					中耳炎（otitis media-non）	0 日	不明	関連なし	軽度	なし

a： WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

7） 退薬症候

（a） DESS（DESS 43 合計点）に基づいた退薬症状の評価

DESS 43 合計点の平均値を表 2.7.6.1.3-31 に示した。MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群のいずれにおいても、DESS 43 合計点の平均値は治療期終了 1 週時にプラセボ群に比し高値となったが、治療期終了 2 週時には治療期終了時と同程度まで低下し DESS 43 合計点の平均値の増加は一過性であった。MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の治療期終了 1 週時の DESS 43 合計点の平均値はいずれも PAR 群に比し低値であった。

なお、DESS 43 合計点が 4 以上の被験者の割合を表 2.7.6.1.3-32 に示した。MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群のいずれにおいても、被験者の割合は治療期終了 1 週時に高値となり、治療期終了 2 週時には低下した。

表 2.7.6.1.3-31 DESS 43 合計点

投与群	評価時期	DESS 43 合計点	
		例数	平均値±標準偏差
プラセボ群	治療期終了時	115	0.7 ± 1.5
	治療期終了 1 週時	109	0.7 ± 1.6
	治療期終了 2 週時	112	0.6 ± 1.5
MLD-55 5 mg 群	治療期終了時	123	0.6 ± 1.6
	治療期終了 1 週時	119	1.8 ± 3.7
	治療期終了 2 週時	122	1.4 ± 3.5
MLD-55 10 mg 群	治療期終了時	111	0.7 ± 1.6
	治療期終了 1 週時	107	2.1 ± 3.4
	治療期終了 2 週時	108	0.8 ± 2.2
MLD-55 20 mg 群	治療期終了時	120	0.6 ± 1.5
	治療期終了 1 週時	117	2.6 ± 4.1
	治療期終了 2 週時	116	1.3 ± 3.3
PAR 群	治療期終了時	125	0.7 ± 1.6
	治療期終了 1 週時	120	4.0 ± 5.7
	治療期終了 2 週時	119	1.4 ± 2.4

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 119 より作成）

表 2.7.6.1.3-32 DESS 43 合計点が 4 以上の被験者の割合

投与群	評価時期	DESS 43 合計点が 4 以上の被験者割合					
		例数	%	プラセボ群との差	95%信頼区間		p 値 [a]
					下限	上限	
プラセボ群	治療期終了時	0	0	—	—	—	—
	治療期終了 1 週時	2	1.8	—	—	—	—
	治療期終了 2 週時	3	2.7	—	—	—	—
MLD-55 5 mg 群	治療期終了時	0	0	0.0	0.0	0.0	—
	治療期終了 1 週時	18	15.1	13.3	6.4	20.2	<0.001
	治療期終了 2 週時	14	11.6	8.9	2.5	15.3	0.011
MLD-55 10 mg 群	治療期終了時	0	0	0.0	0.0	0.0	—
	治療期終了 1 週時	18	16.8	15.0	7.5	22.5	<0.001
	治療期終了 2 週時	6	5.6	2.9	-2.4	8.2	0.324
MLD-55 20 mg 群	治療期終了時	0	0	0.0	0.0	0.0	—
	治療期終了 1 週時	27	23.1	21.2	13.2	29.3	<0.001
	治療期終了 2 週時	10	8.6	5.9	0.0	11.9	0.084
PAR 群	治療期終了時	0	0	0.0	0.0	0.0	—
	治療期終了 1 週時	34	28.3	26.5	18.1	34.9	<0.001
	治療期終了 2 週時	12	10.1	7.4	1.2	13.6	0.031

a： Fisher の正確検定を用いたときのプラセボ群に対する p 値
（資料番号 5.3.5.1.3：Table 120 より作成）

(b) 有害事象に基づいた退薬症状の評価

治療期終了後の 2 週間の単盲検プラセボ投与期間中に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.1.3-33 に、単盲検プラセボ投与期 1 週時までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.1.3-34 に示した。

単盲検プラセボ投与期における有害事象の発現率は、プラセボ群 12.9%（15/116 例）、MLD-55 5 mg 群 24.0%（30/125 例）、MLD-55 10 mg 群 33.3%（37/111 例）、MLD-55 20 mg 群 42.1%（51/121 例）、PAR 群 41.9%（52/124 例）であった。いずれの群もプラセボ群に比し発現率が高かった。また、いずれの群においても有害事象のほとんどは軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率はプラセボ群 2.6%（3/116 例）、MLD-55 5 mg 群 1.6%（2/125 例）、MLD-55 10 mg 群 1.8%（2/111 例）、MLD-55 20 mg 群 2.5%（3/121 例）、PAR 群 7.3%（9/124 例）であった。

単盲検プラセボ投与期 1 週時までの有害事象の発現率は、プラセボ群 11.2%（13/116 例）、MLD-55 5 mg 群 18.4%（23/125 例）、MLD-55 10 mg 群 28.8%（32/111 例）、MLD-55 20 mg 群 38.0%（46/121 例）、PAR 群 38.7%（48/124 例）であった。いずれの群もプラセボ群に比し発現率が高かった。また、いずれの群においても有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。

表 2.7.6.1.3-33　治療期終了後の単盲検プラセボ投与期における有害事象の要約

投与群 / 項目	プラセボ群（116 例）	MLD-55 5 mg 群（125 例）	MLD-55 10 mg 群（111 例）	MLD-55 20 mg 群（121 例）	PAR 群（124 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	15（12.9）	30（24.0）	37（33.3）	51（42.1）	52（41.9）
重度の有害事象	3（2.6）	2（1.6）	2（1.8）	3（2.5）	9（7.3）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 3 より作成）

表 2.7.6.1.3-34　治療期終了後の単盲検プラセボ投与期 1 週時までの有害事象の要約

投与群 / 項目	プラセボ群（116 例）	MLD-55 5 mg 群（125 例）	MLD-55 10 mg 群（111 例）	MLD-55 20 mg 群（121 例）	PAR 群（124 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	13（11.2）	23（18.4）	32（28.8）	46（38.0）	48（38.7）
重度の有害事象	3（2.6）	2（1.6）	1（0.9）	3（2.5）	8（6.5）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 2 より作成）

（c） 退薬症候として知られている事象

本項ではプラセボ群、MLD-55 20 mg 投与から漸減せずにプラセボ投与した群（MLD-55 20 mg 群）における退薬症候として知られている事象に関連した有害事象（有害事象名：めまい感、ふらつき、失神しそうな感覚、嘔気、嘔吐、頭痛、視覚障害、不安、ショック様の感覚、感覚異常、振戦、疲労、不眠、易刺激性、歩行の不安定さ、下痢 [1)] および薬剤離脱症候群）を検討した。

治療期終了後の 2 週間の単盲検プラセボ投与期に発現した、退薬症候として知られている事象に関連した有害事象を表 2.7.6.1.3-35 に、単盲検プラセボ投与期 1 週時までに発現した退薬症候として知られている事象に関連した有害事象を表 2.7.6.1.3-36 に示した。

単盲検プラセボ投与期に 2 例以上認められた事象は、プラセボ群では、頭痛 6 例、悪心、下痢、疲労、各 2 例、MLD-55 20 mg 群では、浮動性めまい 17 例、回転性めまい 9 例、悪心

8 例、頭痛 7 例、不眠症 5 例、下痢 3 例、疲労、易刺激性、各 2 例であった。重度の事象はプラセボ群では、頭痛 1 例、MLD-55 20 mg 群では、回転性めまい、不眠症、頭痛、各 1 例であった。

単盲検プラセボ投与期 1 週時までに 2 例以上認められた事象は、プラセボ群では、頭痛 6 例、下痢 2 例、MLD-55 20 mg 群では、浮動性めまい 17 例、回転性めまい 9 例、悪心 8 例、不眠症 5 例、頭痛 4 例、下痢 3 例、易刺激性 2 例であった。重度の事象はプラセボ群では、頭痛 1 例、MLD-55 20 mg 群では、回転性めまい、不眠症、頭痛、各 1 例であった。

表 2.7.6.1.3-35 治療期終了後の単盲検プラセボ投与期における退薬症候として知られている事象に関連した有害事象（重症度別 1/2）

有害事象		プラセボ群（116 例）		MLD-55 20 mg 群（121 例）	
有害事象名 [a]	重症度	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
浮動性めまい	軽度	1	0.9	11	9.1
	中等度	0	0	6	5.0
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	17	14.0
回転性めまい	軽度	0	0	5	4.1
	中等度	0	0	3	2.5
	重度	0	0	1	0.8
	合計	0	0	9	7.4
悪心	軽度	0	0	4	3.3
	中等度	2	1.7	4	3.3
	重度	0	0	0	0
	合計	2	1.7	8	6.6
頭痛	軽度	4	3.4	6	5.0
	中等度	1	0.9	0	0
	重度	1	0.9	1	0.8
	合計	6	5.2	7	5.8
不眠症	軽度	0	0	4	3.3
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	1	0.8
	合計	0	0	5	4.1
下痢	軽度	1	0.9	1	0.8
	中等度	1	0.9	2	1.7
	重度	0	0	0	0
	合計	2	1.7	3	2.5
疲労	軽度	1	0.9	1	0.8
	中等度	1	0.9	1	0.8
	重度	0	0	0	0
	合計	2	1.7	2	1.7
易刺激性	軽度	1	0.9	1	0.8
	中等度	0	0	1	0.8
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	2	1.7
嘔吐	軽度	0	0	1	0.8
	中等度	1	0.9	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	1	0.8

a： MedDRA V11.0

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 3 より作成）

表 2.7.6.1.3-35 治療期終了後の単盲検プラセボ投与期における退薬症候として知られている事象に関連した有害事象（重症度別 2/2）

有害事象		プラセボ群（116 例）		MLD-55 20 mg 群（121 例）	
有害事象名 [a]	重症度	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不安	軽度	1	0.9	0	0
	中等度	0	0	1	0.8
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	1	0.8
薬物離脱性頭痛	軽度	0	0	1	0.8
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	0	0	1	0.8
振戦	軽度	1	0.9	0	0
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	0	0

a： MedDRA V11.0
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 3 より作成）

表 2.7.6.1.3-36 治療期終了後の単盲検プラセボ投与期 1 週時までの退薬症候として知られている事象に関連した有害事象（重症度別 1/2）

有害事象		プラセボ群（116 例）		MLD-55 20 mg 群（121 例）	
有害事象名 [a]	重症度	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
浮動性めまい	軽度	1	0.9	11	9.1
	中等度	0	0	6	5.0
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	17	14.0
回転性めまい	軽度	0	0	5	4.1
	中等度	0	0	3	2.5
	重度	0	0	1	0.8
	合計	0	0	9	7.4
悪心	軽度	0	0	4	3.3
	中等度	1	0.9	4	3.3
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	8	6.6
不眠症	軽度	0	0	4	3.3
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	1	0.8
	合計	0	0	5	4.1

a： MedDRA V11.0
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 2 より作成）

表 2.7.6.1.3-36 治療期終了後の単盲検プラセボ投与期 1 週時までの退薬症候として知られている事象に関連した有害事象（重症度別 2/2）

有害事象		プラセボ群（116 例）		MLD-55 20 mg 群（121 例）	
有害事象名 [a]	重症度	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
頭痛	軽度	4	3.4	3	2.5
	中等度	1	0.9	0	0
	重度	1	0.9	1	0.8
	合計	6	5.2	4	3.3
下痢	軽度	1	0.9	1	0.8
	中等度	1	0.9	2	1.7
	重度	0	0	0	0
	合計	2	1.7	3	2.5
易刺激性	軽度	1	0.9	1	0.8
	中等度	0	0	1	0.8
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	2	1.7
疲労	軽度	0	0	1	0.8
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	0	0	1	0.8
嘔吐	軽度	0	0	1	0.8
	中等度	1	0.9	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	1	0.9	1	0.8
不安	軽度	0	0	0	0
	中等度	0	0	1	0.8
	重度	0	0	0	0
	合計	0	0	1	0.8
薬物離脱性頭痛	軽度	0	0	1	0.8
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	0	0	1	0.8
振戦	軽度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
	合計	0	0	0	0

a： MedDRA V11.0
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 2 より作成）

8） 臨床検査値

(a) 要約統計量の推移

いずれの群においても臨床検査値の平均値の変動に臨床的意義はないと考えられ、投与群間の平均値に差はなかった。

（b） 検査値異常

本試験では臨床検査値の potentially clinically significant（PCS：予め設定した変動範囲）を表 2.7.6.1.3-37 のように定義した。

PCS が 5 例以上認められた項目は、全ての MLD-55 群には認められず、プラセボ群と PAR 群では好酸球高値がそれぞれ 5 例（3.5%）、8 例（5.8%）であった。

臨床検査値の PCS のうち、有害事象と判断された MLD-55 20 mg 群の好酸球高値の 1 例（有害事象名：好酸球増多（症））が中止に至った。また、PCS に該当しないが、中止に至った有害事象が PAR 群に 1 例（有害事象名：顆粒球減少（症））認められた。その他、臨床検査値に関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-37 臨床検査値の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
白血球数	高値（16GI/L 以上）	141	0（0）	141	0（0）	137	0（0）	145	1（0.7）	139	0（0）
	低値（2.8 GI/L 以下）	141	1（0.7）	141	0（0）	137	0（0）	145	1（0.7）	139	0（0）
赤血球数（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	71	0（0）	69	0（0）	58	1（1.7）	62	0（0）	61	0（0）
赤血球数（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	70	0（0）	72	0（0）	79	0（0）	83	2（2.4）	77	1（1.3）
ヘモグロビン（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	71	1（1.4）	69	1（1.4）	58	0（0）	62	0（0）	61	1（1.6）
ヘモグロビン（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	70	1（1.4）	72	2（2.8）	79	3（3.8）	83	0（0）	77	2（2.6）
ヘマトクリット（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	71	0（0）	69	0（0）	58	0（0）	62	0（0）	61	1（1.6）
ヘマトクリット（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	70	0（0）	72	1（1.4）	79	2（2.5）	83	0（0）	77	0（0）
血小板数	低値（75 GI/L 以下）	141	0（0）	141	0（0）	137	0（0）	145	0（0）	139	1（0.7）
好酸球	高値（10%以上）	141	5（3.5）	140	2（1.4）	135	2（1.5）	144	3（2.1）	138	8（5.8）
リンパ球	低値（10%以下）	141	1（0.7）	140	0（0）	135	1（0.7）	144	0（0）	138	0（0）
AST（65 歳未満）	高値（基準値上限の 3 倍以上）	140	0（0）	141	0（0）	134	2（1.5）	143	1（0.7）	136	0（0）
ALT	高値（基準値上限の 3 倍以上）	140	0（0）	141	0（0）	135	1（0.7）	143	0（0）	137	0（0）
総ビリルビン	高値（34.2 µmol/L 以上）	140	1（0.7）	141	4（2.8）	134	3（2.2）	143	0（0）	138	0（0）
カリウム	高値（5.5 mmol/L 以上）	140	1（0.7）	141	1（0.7）	135	2（1.5）	144	2（1.4）	137	1（0.7）
血糖（50 歳未満）	高値（13.9 mmol/L 以上）	115	0（0）	123	0（0）	109	0（0）	123	1（0.8）	119	0（0）
	低値（2.8 mmol/L 以下）	115	0（0）	123	0（0）	109	0（0）	123	2（1.6）	119	1（0.8）
血糖（50 歳以上）	低値（2.8 mmol/L 以下）	25	0（0）	17	0（0）	24	1（4.2）	20	0（0）	19	0（0）

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 121 より作成）

9） バイタルサイン

（a） 要約統計量の推移

バイタルサインの要約統計量を表 2.7.6.1.3-38 に、24 週時における変化量を表 2.7.6.1.3-39 に示した。いずれの群においてもバイタルサインの平均値の変動はわずかであり、投与群間の平均値に差はなかった。

表 2.7.6.1.3-38 バイタルサインの要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
		例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	スクリーニング時	166	129±16	166	129±16	167	130±16	170	127±16	169	129±15
	24 週時	114	125±15	125	125±15	111	125±15	122	124±15	124	126±16
座位拡張期血圧（mmHg）	スクリーニング時	166	81±10	166	80±10	167	81±10	170	79±10	169	80±9
	24 週時	114	78±11	125	79±11	111	78±9	122	77±10	124	79±9
座位脈拍数（bpm）	スクリーニング時	166	74±11	167	73±11	167	73±11	170	73±11	168	73±11
	24 週時	114	73±10	125	72±10	112	72±12	122	72±9	124	72±11

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 125 より作成）

表 2.7.6.1.3-39 バイタルサインの 24 週時における変化量

検査項目	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	114	-5±14	125	-4±13	111	-5±15	122	-3±12	124	-2±13
座位拡張期血圧（mmHg）	114	-3±11	125	-2±9	111	-3±9	122	-3±8	124	-2±7
座位脈拍数（bpm）	114	-1±12	125	-1±11	112	-2±10	122	-2±11	123	-2±11

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 126 より作成）

（b） 検査値異常

本試験ではバイタルサインの PCS を表 2.7.6.1.3-40 のように定義した。

座位脈拍数の PCS が MLD-55 5 mg 群に 1 例、MLD-55 10 mg 群に 2 例、PAR 群に 1 例認められたが、有害事象とは判断されなかった。いずれの投与群においても座位拡張期血圧、座位収縮期血圧の PCS は認められなかった。

PCS には該当しないが、中止に至った有害事象が MLD-55 10 mg 群に 1 例（心悸亢進）、PAR 群に 1 例（頻脈）認められた。

その他、バイタルサインに関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.3-40 バイタルサインの PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
座位収縮期血圧	180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上増加	157	0（0）	156	0（0）	158	0（0）	158	0（0）	160	0（0）
	90 mmHg 以下かつ 20 mmHg 以上低下	157	0（0）	156	0（0）	158	0（0）	158	0（0）	160	0（0）
座位拡張期血圧	105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上増加	157	0（0）	156	0（0）	158	0（0）	158	0（0）	160	0（0）
	50 mmHg 以下かつ 15 mmHg 以上低下	157	0（0）	156	0（0）	158	0（0）	158	0（0）	160	0（0）
座位脈拍数	120 bpm 以上かつ 15 bpm 以上増加	157	0（0）	156	0（0）	158	0（0）	158	0（0）	160	0（0）
	50 bpm 以下かつ 15 bpm 以上減少	157	0（0）	156	1（0.6）	158	2（1.3）	158	0（0）	160	1（0.6）

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 124 より作成）

10） 体重

（a） 要約統計量の推移

体重の要約統計量を表 2.7.6.1.3-41 に示した。最終観察時の体重の平均値は、スクリーニング時に比しプラセボ群で 0.3 kg 増加、MLD-55 5 mg 群で 0.6 kg 減少、MLD-55 20 mg 群で 0.8 kg 増加、PAR 群で 0.7 kg 増加し、MLD-55 10 mg 群では変化が認められず、いずれの群の体重の平均値においても、大きな変動は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-41 体重の要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
		例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差
体重（kg）	スクリーニング時	166	71.5±14.6	167	71.5±15.1	167	70.4±13.7	170	70.3±15.4	168	71.1±15.2
	24 週時	113	71.2±14.0	123	71.1±15.2	112	69.8±13.6	121	70.6±14.9	124	72.5±14.9
	最終観察時	156	71.8±14.6	151	70.9±14.9	156	70.4±13.9	157	71.1±15.4	159	71.8±14.6

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 127 より作成）

（b） 検査値異常

本試験では体重の PCS を表 2.7.6.1.3-42 のように定義した。PCS が 5 例以上認められた項目は、いずれの群においても体重増加であった。

PCS に該当しないが、中止に至った体重減少が MLD-55 10 mg 群に 1 例認められた。その他、体重に関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.3-42 最終観察時の体重の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群（156 例）	MLD-55 5 mg 群（151 例）	MLD-55 10 mg 群（156 例）	MLD-55 20 mg 群（157 例）	PAR 群（159 例）
		発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
体重	7%以上増加	5（3.2）	13（8.6）	8（5.1）	17（10.8）	14（8.8）
	7%以上減少	3（1.9）	2（1.3）	2（1.3）	2（1.3）	4（2.5）

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 127 より作成）

11） 心電図

（a） 要約統計量の推移

心電図パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1.3-43、変化量を表 2.7.6.1.3-44 に示した。心電図パラメータの平均値の変動に投与群間で差はなかった。

表 2.7.6.1.3-43 心電図パラメータの要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	スクリーニング時	163	158±20	166	160±22	167	158±21	169	157±22	168	160±25
	24 週時	111	157±19	120	162±21	110	161±23	120	158±22	119	159±22
QRS 間隔（msec）	スクリーニング時	163	89±8	166	89±9	167	89±9	169	89±9	168	89±10
	24 週時	111	88±7	120	89±10	110	89±9	120	90±9	119	89±11
QT 間隔（msec）	スクリーニング時	163	370±27	166	374±29	167	372±28	169	371±29	168	373±28
	24 週時	111	373±27	120	379±27	110	378±29	120	381±25	119	376±26
QTcB 間隔（msec）	スクリーニング時	163	400±22	166	401±23	167	401±23	169	400±23	168	398±23
	24 週時	111	399±22	120	399±22	110	397±21	120	401±21	119	399±22

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 129 より作成）

表 2.7.6.1.3-44 心電図パラメータの 24 週時における変化量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 5 mg 群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		PAR 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	24 週時	109	-2±13	120	2±13	110	2±13	118	1±13	119	-3±13
	最終観察時	139	-2±12	138	2±13	137	2±12	140	1±13	136	-2±13
QRS 間隔（msec）	24 週時	109	-0±7	120	0±8	110	1±7	118	1±7	119	0±7
	最終観察時	139	-0±7	138	0±8	137	-0±7	140	0±7	136	0±8
QT 間隔（msec）	24 週時	109	3±22	120	6±24	110	6±23	118	10±20	119	1±22
	最終観察時	139	3±21	138	6±24	137	5±23	140	9±20	136	2±22
QTcB 間隔（msec）	24 週時	109	-1±22	120	-2±20	110	-3±21	118	-1±19	119	-0±20
	最終観察時	139	-1±22	138	-2±20	137	-3±21	140	-1±20	136	-1±20

（資料番号 5.3.5.1.3：Table 130 より作成）

（b） 検査値異常

PR 間隔の PCS（PCS 基準：250 msec 以上）がプラセボ群に 1 例（0.6%）、PAR 群に 1 例（0.6%）認められたが、QTcB 間隔においては、いずれの投与群においても PCS は認められなかった。

PCS には該当しないが、重篤な有害事象が MLD-55 10 mg 群に 1 例（心筋梗塞）、MLD-55 20 mg 群に 1 例（心筋虚血）認められ、心筋虚血の 1 例は中止に至った。また、心筋虚血の因果関係は関連あるかもしれないと判断され、心筋梗塞は関連なしと判断された（「2.7.6.1.3.5.5 死亡、その他の重篤な有害事象」（2）項）。その他、心電図パラメータに関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

12） 安全性の結論

26 週時までの有害事象は、プラセボ群では 166 例中 101 例（60.8%）、MLD-55 5 mg 群では 167 例中 121 例（72.5%）、MLD-55 10 mg 群では 167 例中 126 例（75.4%）、MLD-55 20 mg 群では 170 例中 140 例（82.4%）、PAR 群では 169 例中 140 例（82.8%）に認められた。そのうち、重度の事象は、プラセボ群に 10 例（6.0%）、MLD-55 5 mg 群に 12 例（7.2%）、MLD-55 10 mg 群に 17 例（10.2%）、MLD-55 20 mg 群に 23 例（13.5%）、PAR 群に 24 例（14.2%）認められた。

MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の有害事象の種類は大きく異ならなかった。

また、12 週時までおよび 24 週時までの有害事象を検討した結果、12 週時から 24 週時までに臨床的意義のある有害事象の変化は認められなかった。

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は、MLD-55 5 mg 群では、多汗、傾眠、あくび、体重増加、リビドー減退、食欲不振、回転性めまい、無オルガニスム症、神経過敏、便秘、MLD-55 10 mg 群では、悪心、浮動性めまい、多汗、傾眠、射精不能、あくび、リビドー減退、食欲不振、回転性めまい、無オルガニスム症、インポテンス、便秘、MLD-55 20 mg 群では、悪心、浮動性めまい、下痢、多汗、傾眠、射精不能、あくび、体重増加、リビドー減退、食欲不振、回転性めまい、無オルガニスム症、インポテンス、便秘、PAR 群では、悪心、浮動性めまい、多汗、傾眠、射精不能、あくび、体重増加、リビドー減退、食欲不振、回転性めまい、無オルガニスム症、インポテンス、便秘であった。

死亡例はプラセボ群で自殺が 1 例（0.6%）認められた。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 4 例（2.4%）、MLD-55 5 mg 群に 2 例（1.2%）、MLD-55 10 mg 群に 3 例（1.8%）、MLD-55 20 mg 群に 5 例（2.9%）PAR 群に 3 例（1.8%）認められた。

中止に至った有害事象は、プラセボ群に 11 例（6.6%）、MLD-55 5 mg 群に 8 例（4.8%）、MLD-55 10 mg 群に 17 例（10.2%）、MLD-55 20 mg 群に 22 例（12.9%）、PAR 群に 25 例（14.8%）認められた。

単盲検プラセボ投与期において、DESS 43 合計点、有害事象発現率に基づいて退薬症状を検討した。MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群のいずれにおいても、DESS 43 合計点の平均値は治療期終了 1 週時にプラセボ群に比し高値となったが、治療期終了 2 週時には治療期終了時と同程度まで低下し DESS 43 合計点の平均値の増加は一

過性であった。MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の治療期終了 1 週時の DESS 43 合計点の平均値はいずれも PAR 群に比し低値であった。

治療期終了後の単盲検プラセボ投与期における有害事象は、プラセボ群では 116 例中 15 例（12.9%）、MLD-55 5 mg 群では 125 例中 30 例（24.0%）、MLD-55 10 mg 群では 111 例中 37 例（33.3%）、MLD-55 20 mg 群では 121 例中 51 例（42.1%）、PAR 群では 124 例中 52 例（41.9%）に認められ、単盲検プラセボ投与期における有害事象の発現率は、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群のいずれの群においてもプラセボ群に比し高かった。また、いずれの群においても、有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。

臨床検査値、バイタルサインおよび心電図パラメータの平均値の変動に投与群間で差はなかった。また、いずれの群の体重の平均値においても、大きな変動は認められなかった。

結論

社交不安障害患者において、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群の LSAS 合計点の 12 週時の変化量はプラセボ群より大きく、MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の変化量には、統計学的に有意な差はなかった。24 週時の変化量は、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群のいずれの群においてもプラセボ群より大きかった。

社交不安障害患者に対する MLD-55 5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日の短期および長期投与の安全性および良好な忍容性が示された。

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（1/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
胃腸障害	39	23.5	55	61	36.5	82	51	30.5	75	70	41.2	108	75	44.4	107
悪心	17	10.2	18	34	20.4	37	33	19.8	38	49	28.8	53	49	29.0	54
下痢	8	4.8	8	14	8.4	16	9	5.4	11	19	11.2	21	7	4.1	7
口内乾燥	11	6.6	11	7	4.2	7	7	4.2	8	8	4.7	8	14	8.3	15
嘔吐	2	1.2	2	4	2.4	4	3	1.8	3	4	2.4	4	3	1.8	3
鼓腸	0	0	0	2	1.2	3	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
歯痛	1	0.6	1	2	1.2	3	3	1.8	3	2	1.2	2	1	0.6	1
腹部不快感	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1
上腹部痛	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	5	3.0	5
唾液欠乏	0	0	0	1	0.6	2	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	2	1.2	2	10	5.9	11
消化不良	3	1.8	3	1	0.6	1	0	0	0	3	1.8	3	4	2.4	4
胃炎	3	1.8	3	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
消化管運動障害	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸音異常	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の障害	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
腹部膨満	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
腹痛	3	1.8	4	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	1	0.6	1
腹部硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
便習慣変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（2/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
口腔内不快感	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
胃不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	3
神経系障害	33	19.9	73	50	29.9	90	58	34.7	98	71	41.8	117	63	37.3	111
頭痛	22	13.3	50	31	18.6	59	32	19.2	51	38	22.4	48	25	14.8	43
浮動性めまい	9	5.4	11	7	4.2	7	10	6.0	10	15	8.8	15	19	11.2	23
傾眠	2	1.2	2	7	4.2	7	15	9.0	16	11	6.5	12	9	5.3	9
注意力障害	3	1.8	4	2	1.2	2	3	1.8	3	6	3.5	9	3	1.8	3
片側頭痛	0	0	0	1	0.6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	2	1.2	2
感覚鈍麻	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
企図振戦	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1	0.6	2	1	0.6	1	2	1.2	3	5	2.9	5	5	3.0	5
不随意性筋収縮	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（3/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
下肢静止不能症候群	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	1	0.6	1
坐骨神経痛	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
鎮静	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	3	1.8	4	5	3.0	5
振戦	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	5	6	3.6	6
群発頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1
顔面神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
記憶障害	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1
片頭痛	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	3	4	2.4	4	3	1.8	6
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	2	1.2	2
外傷後頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
ウェルニッケ・コルサコフ症候群	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	36	21.7	50	39	23.4	52	38	22.8	52	49	28.8	81	43	25.4	62
不眠症	12	7.2	13	12	7.2	13	13	7.8	15	8	4.7	8	10	5.9	15
不安	5	3.0	5	8	4.8	9	5	3.0	5	6	3.5	6	5	3.0	5
うつ病	5	3.0	5	4	2.4	5	5	3.0	5	3	1.8	3	3	1.8	3
リビドー減退	2	1.2	2	4	2.4	4	4	2.4	4	10	5.9	10	14	8.3	14
落ち着きのなさ	0	0	0	4	2.4	4	1	0.6	3	3	1.8	3	2	1.2	2
異常な夢	4	2.4	5	2	1.2	2	3	1.8	3	3	1.8	3	4	2.4	4
無オルガスム症	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	5	2.9	5	3	1.8	3

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（4/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
睡眠障害	3	1.8	3	2	1.2	2	2	1.2	2	6	3.5	6	3	1.8	3
激越	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
無感情	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
泣き	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	2	1.2	2	1	0.6	1	2	1.2	3	2	1.2	2	1	0.6	1
早朝覚醒	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1
気分変化	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
気分動揺	2	1.2	2	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	3	1.8	3	1	0.6	1
パニック発作	6	3.6	6	1	0.6	1	1	0.6	1	6	3.5	6	0	0	0
涙ぐむ	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
広場恐怖症	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
怒り	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
予期不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
現実感消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	3	0	0	0
解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
情動障害	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
全般性不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
無関心	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（5/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
気力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
リビド消失	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
神経過敏	1	0.6	1	0	0	0	3	1.8	3	3	1.8	3	1	0.6	2
強迫性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
オルガスム異常	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
人格変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
外傷後健忘障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
精神症状	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.8	4	2	1.2	2
感染症および寄生虫症	33	19.9	38	28	16.8	40	32	19.2	44	35	20.6	56	32	18.9	42
鼻咽頭炎	11	6.6	12	7	4.2	10	18	10.8	19	21	12.4	32	12	7.1	14
インフルエンザ	4	2.4	5	5	3.0	5	5	3.0	5	1	0.6	1	5	3.0	6
上気道感染	6	3.6	6	5	3.0	5	3	1.8	3	2	1.2	2	4	2.4	4
外陰腟真菌感染 [c]	0	0	0	1	1.2	2	0	0	0	1	1.1	1	0	0	0
気管支炎	2	1.2	2	2	1.2	2	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1
胃腸炎	0	0	0	2	1.2	3	0	0	0	4	2.4	4	1	0.6	1
鼻炎	4	2.4	4	2	1.2	3	2	1.2	2	2	1.2	2	2	1.2	2
扁桃炎	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）。

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（6/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
感染	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1
歯感染	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
ウイルス感染	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1	2	1.2	2
口腔膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
胃腸感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
真菌性性器感染	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
下気道感染	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
口腔感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
咽頭炎	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	3	1.8	3	2	1.2	2
皮下組織膿瘍	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（7/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
尿路感染	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	3
腟カンジダ症 [c]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1
全身障害および投与局所様態	19	11.4	25	27	16.2	31	23	13.8	31	29	17.1	34	41	24.3	50
疲労	14	8.4	17	19	11.4	21	20	12.0	25	23	13.5	27	30	17.8	33
易刺激性	3	1.8	3	2	1.2	2	0	0	0	1	0.6	1	3	1.8	3
発熱	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	2	1.2	2	5	3.0	5
無力症	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2
嚢胞	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
顔面痛	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
倦怠感	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1
悪寒	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1
死亡	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
酩酊感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（8/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
末梢性浮腫	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
臨床検査	8	4.8	8	15	9.0	16	12	7.2	15	15	8.8	16	17	10.1	20
体重増加	4	2.4	4	11	6.6	12	6	3.6	6	13	7.6	13	11	6.5	12
血圧上昇	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
体温上昇	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	3	1.8	3	1	0.6	1	4	2.4	4	1	0.6	1	4	2.4	4
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
体温低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6	3.6	9	13	7.8	13	22	13.2	22	24	14.1	27	29	17.2	31
多汗症	3	1.8	3	9	5.4	9	18	10.8	18	19	11.2	20	20	11.8	20
ざ瘡	1	0.6	3	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
湿疹	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2
手掌紅斑	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1 有害事象一覧（9/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
皮膚乾燥	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	4	2.4	4
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
そう痒症	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	2	1.2	2
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
皮膚線条	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
筋骨格系および結合組織障害	8	4.8	8	12	7.2	13	10	6.0	15	13	7.6	15	11	6.5	17
背部痛	0	0	0	4	2.4	4	4	2.4	5	2	1.2	2	5	3.0	5
筋骨格痛	0	0	0	3	1.8	3	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1
関節痛	3	1.8	3	2	1.2	2	2	1.2	3	2	1.2	2	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痛	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1
頚部痛	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	2	1.2	3
滑液嚢腫	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
筋障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
筋固縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1
筋攣縮	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	2

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1　有害事象一覧（10/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
筋骨格系胸痛	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
筋骨格硬直	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨関節炎	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1
顎痛	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
重感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	5.4	11	9	5.4	10	11	6.6	16	24	14.1	27	21	12.4	27
咳嗽	0	0	0	3	1.8	4	5	3.0	6	3	1.8	3	2	1.2	2
咽喉頭疼痛	5	3.0	6	3	1.8	3	3	1.8	3	6	3.5	7	5	3.0	5
あくび	0	0	0	2	1.2	2	3	1.8	3	14	8.2	15	6	3.6	6
いびき	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
呼吸困難	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	3	1.8	4
鼻出血	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	3
鼻乾燥	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
鼻漏	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	1	0.6	1
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1　有害事象一覧（11/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
心臓障害	5	3.0	6	4	2.4	4	6	3.6	8	6	3.5	6	6	3.6	8
動悸	3	1.8	3	2	1.2	2	3	1.8	5	4	2.4	4	4	2.4	5
狭心症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	2	1.2	3	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0	1	0.6	1
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
生殖系および乳房障害	4	2.4	4	4	2.4	4	15	9.0	18	15	8.8	15	19	11.2	19
月経困難症 [c]	1	1.2	1	1	1.2	1	0	0	0	0	0	0	2	2.2	2
月経過多 [c]	0	0	0	1	1.2	1	0	0	0	1	1.1	1	0	0	0
月経前症候群 [c]	0	0	0	1	1.2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
射精遅延 [b]	1	1.2	1	1	1.2	1	3	4.2	3	5	6.3	5	6	7.7	6
無月経 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
射精障害 [b]	0	0	0	0	0	0	2	2.8	2	0	0	0	3	3.8	3
射精不能 [b]	0	0	0	0	0	0	1	1.4	1	4	5.0	4	2	2.6	2
勃起不全 [b]	2	2.5	2	0	0	0	4	5.6	5	3	3.8	3	4	5.1	4
過少月経 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
男性性機能不全 [b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	0	0	0
機能性子宮出血 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
月経遅延 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	2	0	0	0	1	1.1	1

a：MedDRA/J V11.0
b：男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c：女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1　有害事象一覧（12/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
排卵痛 [c]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1
外陰腟不快感 [c]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1	0	0	0
耳および迷路障害	1	0.6	1	3	1.8	4	5	3.0	5	6	3.5	8	7	4.1	7
耳痛	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	4	4	2.4	4	4	2.4	4
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	2	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	1.8	4	3	1.8	3	3	1.8	6	5	2.9	8	7	4.1	8
動物咬傷	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
事故	1	0.6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
脳振盪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
挫傷	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0	1	0.6	1
上顆炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1
関節損傷	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1　有害事象一覧（13/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
筋挫傷	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	1	0.6	1	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
むち打ち損傷	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
代謝および栄養障害	3	1.8	3	3	1.8	3	11	6.6	11	12	7.1	13	7	4.1	7
食欲減退	1	0.6	1	3	1.8	3	5	3.0	5	5	2.9	5	4	2.4	4
アルコール不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
食欲不振	0	0	0	0	0	0	4	2.4	4	4	2.4	4	2	1.2	2
食物渇望	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
食欲亢進	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
ポダグラ	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1	0.6	1	2	1.2	2	3	1.8	4	1	0.6	1	1	0.6	1
貧血	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	2	0	0	0	1	0.6	1
リンパ節症	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
好酸球増加症	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 [c]	0	0	0	2	2.4	3	0	0	0	1	1.1	1	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1　有害事象一覧（14/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
妊娠 [c]	0	0	0	2	2.4	2	0	0	0	1	1.1	1	0	0	0
流産 [c]	0	0	0	1	1.2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	4	2.4	4	1	0.6	1	2	1.2	2	7	4.1	7	7	4.1	8
結膜炎	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
眼痛	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	2	1.2	2
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
注視痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
霧視	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1
肝胆道系障害	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝腫大	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	3	1.8	3
潮紅	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-1　有害事象一覧（15/15）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
免疫系障害	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	4	2.4	4	1	0.6	1
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
季節性アレルギー	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	3	1.8	3	1	0.6	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	1	0.6	2	0	0	0
乳房の良性新生物	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
乳房新生物	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
腎および尿路障害	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
頻尿	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（1/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
胃腸障害	33	19.9	41	48	28.7	62	48	28.7	69	61	35.9	89	72	42.6	92
悪心	14	8.4	15	28	16.8	31	33	19.8	38	48	28.2	52	46	27.2	50
下痢	5	3.0	5	11	6.6	13	9	5.4	11	13	7.6	15	5	3.0	5
口内乾燥	11	6.6	11	7	4.2	7	7	4.2	8	8	4.7	8	13	7.7	14
鼓腸	0	0	0	2	1.2	3	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1
上腹部痛	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	3	1.8	3
唾液欠乏	0	0	0	1	0.6	2	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	2	1.2	2	9	5.3	10
胃炎	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
消化管運動障害	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸音異常	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
腹痛	2	1.2	3	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
腹部硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
消化不良	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0	3	1.8	3	3	1.8	3
舌痛	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
胃不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（2/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
嘔吐	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	2	1.2	2
神経系障害	28	16.9	45	41	24.6	63	54	32.3	82	69	40.6	100	57	33.7	87
頭痛	16	9.6	25	21	12.6	36	28	16.8	39	33	19.4	37	20	11.8	32
傾眠	2	1.2	2	7	4.2	7	15	9.0	16	11	6.5	12	9	5.3	9
浮動性めまい	8	4.8	9	6	3.6	6	10	6.0	10	15	8.8	15	18	10.7	22
注意力障害	2	1.2	3	2	1.2	2	2	1.2	2	6	3.5	8	2	1.2	2
片側頭痛	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図振戦	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1	0.6	2	1	0.6	1	2	1.2	3	4	2.4	4	5	3.0	5
不随意性筋収縮	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
下肢静止不能症候群	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	1	0.6	1
鎮静	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	3	1.8	4	5	3.0	5
振戦	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	5	6	3.6	6
群発頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1
顔面神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
記憶障害	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
片頭痛	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	3	1	0.6	1	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（3/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	2	1.2	2
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
ウェルニッケ・コルサコフ症候群	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	24	14.5	36	32	19.2	40	32	19.2	41	47	27.6	74	39	23.1	54
不眠症	10	6.0	11	12	7.2	13	10	6.0	11	8	4.7	8	10	5.9	14
不安	3	1.8	3	6	3.6	6	4	2.4	4	6	3.5	6	4	2.4	4
リビドー減退	2	1.2	2	4	2.4	4	4	2.4	4	10	5.9	10	14	8.3	14
落ち着きのなさ	0	0	0	4	2.4	4	1	0.6	3	3	1.8	3	2	1.2	2
異常な夢	4	2.4	5	2	1.2	2	2	1.2	2	3	1.8	3	4	2.4	4
無オルガスム症	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	5	2.9	5	3	1.8	3
睡眠障害	3	1.8	3	2	1.2	2	2	1.2	2	5	2.9	5	3	1.8	3
激越	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
無感情	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
うつ病	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	2	1.2	2	1	0.6	1
早朝覚醒	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1
悪夢	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	3	1.8	3	1	0.6	1
涙ぐむ	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
怒り	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（4/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
泣き	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	3	1	0.6	1	0	0	0
現実感消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	3	0	0	0
情動障害	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
全般性不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
無関心	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
気力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
リビド消失	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
気分動揺	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1	0.6	1	0	0	0	3	1.8	3	3	1.8	3	1	0.6	1
強迫性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
オルガスム異常	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
パニック発作	3	1.8	3	0	0	0	0	0	0	5	2.9	5	0	0	0
人格変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
精神症状	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.8	4	1	0.6	1
全身障害および投与局所様態	14	8.4	18	21	12.6	23	20	12.0	28	25	14.7	30	34	20.1	41
疲労	13	7.8	15	19	11.4	21	18	10.8	23	21	12.4	25	27	16.0	30
易刺激性	2	1.2	2	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	3	1.8	3

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（5/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
粘膜乾燥	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
悪寒	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
酩酊感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
皮膚および皮下組織障害	6	3.6	8	11	6.6	11	17	10.2	17	20	11.8	23	27	16.0	28
多汗症	3	1.8	3	9	5.4	9	17	10.2	17	18	10.6	19	20	11.8	20
手掌紅斑	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	1	0.6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
湿疹	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	3	1.8	3
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（6/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
そう痒症	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	2	1.2	2
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
臨床検査	7	4.2	7	10	6.0	11	9	5.4	10	15	8.8	16	12	7.1	14
体重増加	3	1.8	3	10	6.0	11	5	3.0	5	13	7.6	13	10	5.9	11
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
体温低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
心拍数増加	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
体重減少	3	1.8	3	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1.8	3	4	2.4	4	4	2.4	4	17	10.0	18	13	7.7	14
あくび	0	0	0	2	1.2	2	3	1.8	3	14	8.2	15	6	3.6	6
咽喉頭疼痛	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
いびき	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
呼吸困難	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1
鼻出血	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
鼻乾燥	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（7/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
心臓障害	5	3.0	5	3	1.8	3	5	3.0	7	4	2.4	4	5	3.0	6
動悸	3	1.8	3	2	1.2	2	3	1.8	5	3	1.8	3	4	2.4	5
狭心症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
頻脈	2	1.2	2	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	1	0.6	1
代謝および栄養障害	2	1.2	2	3	1.8	3	11	6.6	11	12	7.1	13	5	3.0	5
食欲減退	1	0.6	1	3	1.8	3	5	3.0	5	5	2.9	5	4	2.4	4
アルコール不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
食欲不振	0	0	0	0	0	0	4	2.4	4	4	2.4	4	1	0.6	1
食物渇望	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
食欲亢進	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	0	0	0
生殖系および乳房障害	3	1.8	3	2	1.2	2	12	7.2	14	13	7.6	13	16	9.5	16
月経過多 [c]	0	0	0	1	1.2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
射精遅延 [b]	1	1.2	1	1	1.2	1	3	4.2	3	5	6.3	5	6	7.7	6
無月経 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
射精障害 [b]	0	0	0	0	0	0	2	2.8	2	0	0	0	3	3.8	3
射精不能 [b]	0	0	0	0	0	0	1	1.4	1	4	5.0	4	2	2.6	2
勃起不全 [b]	2	2.5	2	0	0	0	4	5.6	5	3	3.8	3	4	5.1	4
過少月経 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
男性性機能不全 [b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	0	0	0
月経遅延 [c]	0	0	0	0	0	0	1	1.0	1	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血 [c]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（8/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
耳および迷路障害	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	4	4	2.4	4	5	3.0	5
回転性めまい	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	4	2.4	4	3	1.8	3
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1	3	1.8	3
気管支炎	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
副鼻腔炎	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1
血管障害	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2
潮紅	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
眼障害	3	1.8	3	0	0	0	1	0.6	1	6	3.5	6	5	3.0	6
調節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（9/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
眼乾燥	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
眼痛	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1
注視痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
霧視	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	1	0.6	1
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	1	0.6	1	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	1.8	3	0	0	0	3	1.8	3	4	2.4	5	1	0.6	1
関節痛	1	0.6	1	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
筋固縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	2	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
筋骨格系胸痛	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
腎および尿路障害	1	0.6	1	0	0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.3-2 副作用一覧（10/10）

器官別大分類 基本語 [a]	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）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
頻尿	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 81 例、MLD-55 5 mg 群 84 例、MLD-55 10 mg 群 71 例、MLD-55 20 mg 群 80 例、PAR 群 78 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 85 例、MLD-55 5 mg 群 83 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 90 例、PAR 群 91 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table 1 より作成）

2.7.6.1.4 海外プラセボ対照再燃予防試験（試験番号 99269［資料番号 5.3.5.1.4］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
試験の目的	主要目的 社交不安障害患者における MLD-55 の再燃予防効果を検討する。 副次目的 MLD-55 の長期投与の安全性および忍容性を検討する。
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験 投与期間：36 週間（非盲検治療期 12 週間＋二重盲検治療期 24 週間）
開発のフェーズ	第 III 相
試験実施医療機関	11 カ国の 76 医療機関（オーストリア：2 医療機関、カナダ：6 医療機関、フィンランド：6 医療機関、フランス：30 医療機関、ドイツ：9 医療機関、ギリシャ：2 医療機関、イタリア：4 医療機関、ノルウェー：4 医療機関、南アフリカ：5 医療機関、スイス：4 医療機関、英国：4 医療機関）
公表文献	Montgomery SA, Nil R, Dürr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66: 1270-8.
主な組入れ基準	（1）選択基準 1）年齢が 18～80 歳の外来患者（オーストリアは 19～80 歳） 2）DSM-IV の社交不安障害の基準を満たしている患者 3）LSAS 合計点が 70 点以上の患者 4）ベースライン時の 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）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 （2）除外基準 1）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 2）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 3）ベースライン時の MADRS 合計点が 18 点以上の患者

項目	内容
主な組入れ基準	4）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 5）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 6）DSM-IV 基準を満たす身体醜形障害を合併している患者 7）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 8）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 9）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 10）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 11）精神遅滞もしくは他の認知障害を合併している患者 12）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 週以内の抗精神病薬の経口投与（デポ剤は 6 ヶ月以内） ・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） ・トリプタン類の投与 ・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 2 週以内の MAO 阻害薬の投与 ・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 13）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 14）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

項目	内容
主な組入れ基準	（3）ランダム化の基準 1）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） 「目標被験者数設定の根拠」 24 週時のプラセボ群および MLD-55 群の累積再燃率をそれぞれ 55%、30%、再燃以外の理由による中止率を 15%と仮定した。有意水準を 5%、検出力を 90%とした時に、再燃率の差を検出するために必要な被験者数は 1 群 100 例であった。 また、非盲検治療期の登録被験者の約 50%が二重盲検治療期に移行すると仮定したとき、非盲検治療期の必要登録例数は 400 例であった。
投与方法	（1）使用薬剤 1）被験薬：MLD-55 10 mg 錠：1 錠中にエスシタロプラムを 10 mg 含有する錠剤 20 mg 錠：1 錠中にエスシタロプラムを 20 mg 含有する錠剤 2）対照薬：プラセボ 被験薬と外観上識別不能な MLD-55 を含有しない錠剤 （2）用法・用量および投与期間 1）非盲検治療期（12 週間） MLD-55 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を 1 日 1 回 2 週間経口投与した後、臨床的に必要な場合は 2 週、4 週、もしくは 8 週時に 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）に増量可能（10～20 mg 1 日 1 回、10 週間経口投与）とした。 2）二重盲検治療期（24 週間） プラセボ群： プラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。 MLD-55 群： 非盲検治療期 12 週時の MLD-55 投与量で 1 日 1 回 24 週間経口投与した。
有効性・安全性の評価項目	（1）有効性の評価項目 1）主要評価項目 （a）二重盲検治療期における再燃*までの期間

項目	内容
有効性・安全性の評価項目	（*：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）副次評価項目 （a）LSAS 合計点の変化量 （b）LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量 （c）LSAS 回避サブスケールの変化量 （d）CGI-S の変化量 （e）CGI-I（非盲検治療期のみ） （f）SDISS 仕事スコアの変化量 （g）SDISS 社会生活スコアの変化量 （h）SDISS 家族生活スコアの変化量 （2）安全性の評価項目 1）有害事象 投与開始後に新たに発現もしくは悪化した有害事象（TEAE : treatment emergent adverse event）として評価した。 2）一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） 3）バイタルサイン（血圧、脈拍）および体重 4）心電図 5）DESS 43 合計点 [b] に基づいた退薬症状の評価
統計手法	（1）解析対象 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。 安全性解析対象例：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者とした。 （2）有効性 1）主要評価項目 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。
試験期間	2001 年 1 月 4 日（最初の被験者の最初の来院日）～2002 年 6 月 11 日（最後の被験者の最終の来院日）

a：退薬症状である神経過敏・不安、気分の高揚、易刺激性・イライラ、突然の気分の増悪等の 43 項目について、新たに発現または悪化をした場合を 1 点とし、退薬症候を評価する指標

結果

（1） 試験対象患者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.4-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.1.4-2 に示した。

非盲検治療期の登録例および治験薬投与症例は 517 例で、完了例は 431 例であった。また、安全性解析対象は 517 例であった。

非盲検治療期の中止例は 86 例、ランダム化前の中止例は 59 例（合計 145 例）であった。中止例 145 例のうち、有害事象による中止は 48 例（9.3%）であった。

二重盲検治療期のランダム化症例は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 182 例、190 例、治験薬投与症例はそれぞれ 181 例、190 例で、そのうち、完了例はそれぞれ 80 例、126 例であった。

二重盲検治療期の有効性解析対象（FAS）は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 181 例、190 例、FAS 除外例はプラセボ群 1 例で、MLD-55 群には認められなかった。FAS 除外理由は治験薬が 1 回も投与されなかったためであった。安全性解析対象は、それぞれ 181 例、190 例であった。

二重盲検治療期の中止例は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 101 例、64 例であった。主な中止理由は、両群とも「効果不十分」で、プラセボ群は MLD-55 群の 2 倍以上（それぞれ 73 例（40.3%）、33 例（17.4%））であった。また、有害事象による中止例は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 13 例（7.2%）、8 例（4.2%）であった。

表 2.7.6.1.4-1 被験者の内訳

項目		プラセボ群	MLD-55 群	全体
非盲検治療期	登録例数	517		517
	治験薬投与症例数	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	ランダム化症例数	182	190	372
	治験薬投与症例数	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 2.7.6.1.4-2 中止理由の内訳（安全性解析対象）

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） 人口統計学的およびその他の基準値の特性

人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.4-3 に示した。人口統計学的およびその他の基準値の特性（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、二重盲検治療期のベースライン時 LSAS 合計点および CGI-S）について、投与群間の不均衡を検討した結果、いずれの項目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（有意水準両側 5%）。

表 2.7.6.1.4-3 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象）

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（各期のベースライン時）	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]（各期のベースライン時）	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]（各期のベースライン時）	平均値±標準偏差	46.1±8.70		19.5±10.17		19.8±10.68		—*1	
CGI-S（各期のベースライン時）	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 14～17、Table 9、Table 14、Table 18～23、Table 31、Table 34～36、Table 61、Table 67、Table 73、Table 79 より作成）

（2） 有効性

1） 非盲検治療期

LSAS 合計点の平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）は、ベースライン時 94.8±15.3（517 例）、12 週時 48.3±23.9（427 例）であった。

LSAS 恐怖／不安サブスケールの平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）は、ベースライン時 48.8±7.7（512 例）、12 週時 26.3±12.4（427 例）であった。

LSAS 回避サブスケールの平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）は、ベースライン時 46.1±8.7（513 例）、12 週時 22.0±12.5（427 例）であった。

CGI-S の平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）はベースライン時 5.0±0.8（517 例）、12 週時 2.9±1.2（431 例）であった。

12 週時の CGI-I（安全性解析対象、OC）の平均値±標準偏差は 1.9±0.8（431 例）であった。

SDISS 仕事スコアの平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）は、ベースライン時 6.8±2.1（517 例）、12 週時 3.3±2.3（426 例）であった。

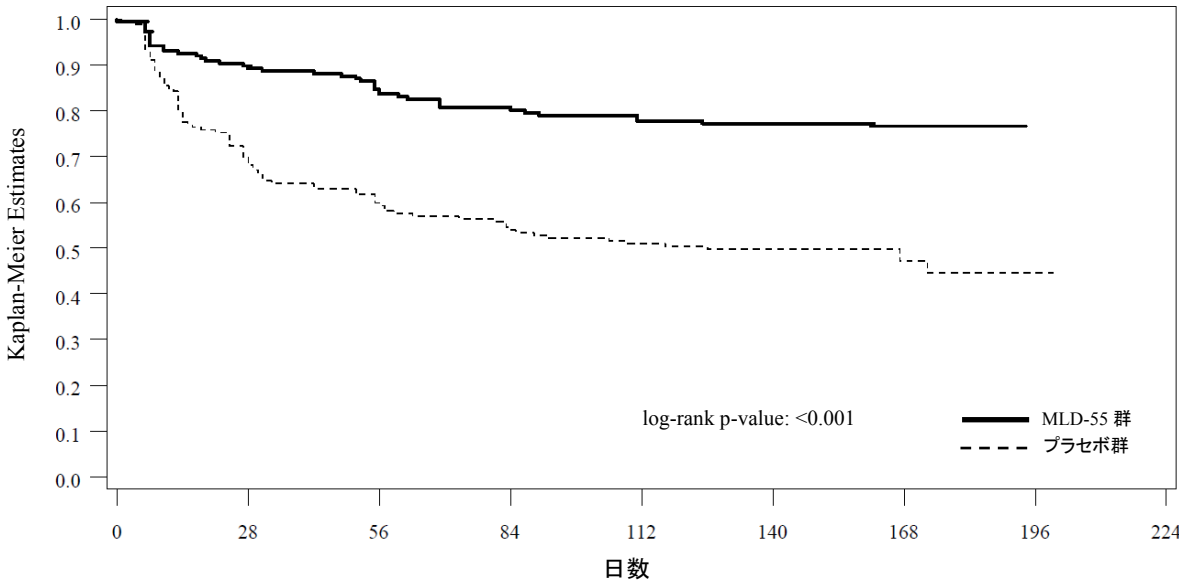
SDISS 社会生活スコアの平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）は、ベースライン時 7.3±1.6（517 例）、12 週時 3.3±2.2（426 例）であった。

SDISS 家族生活スコアの平均値±標準偏差（安全性解析対象、OC）は、ベースライン時 5.0±2.5（517 例）、12 週時 2.3±2.2（426 例）であった。

2） 二重盲検治療期

（a） 再燃までの期間、再燃割合、再燃ハザード比：主要評価項目

Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1.4-1 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 2.7.6.1.4-4）。また、プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 2.8 であった（Cox 比例ハザードモデル、$p<0.001$、表 2.7.6.1.4-4）。



（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 24 より作成）

図 2.7.6.1.4-1　Kaplan-Meier 曲線（FAS 解析対象）

表 2.7.6.1.4-4　再燃割合、再燃までの期間、再燃ハザード比（FAS 解析対象）

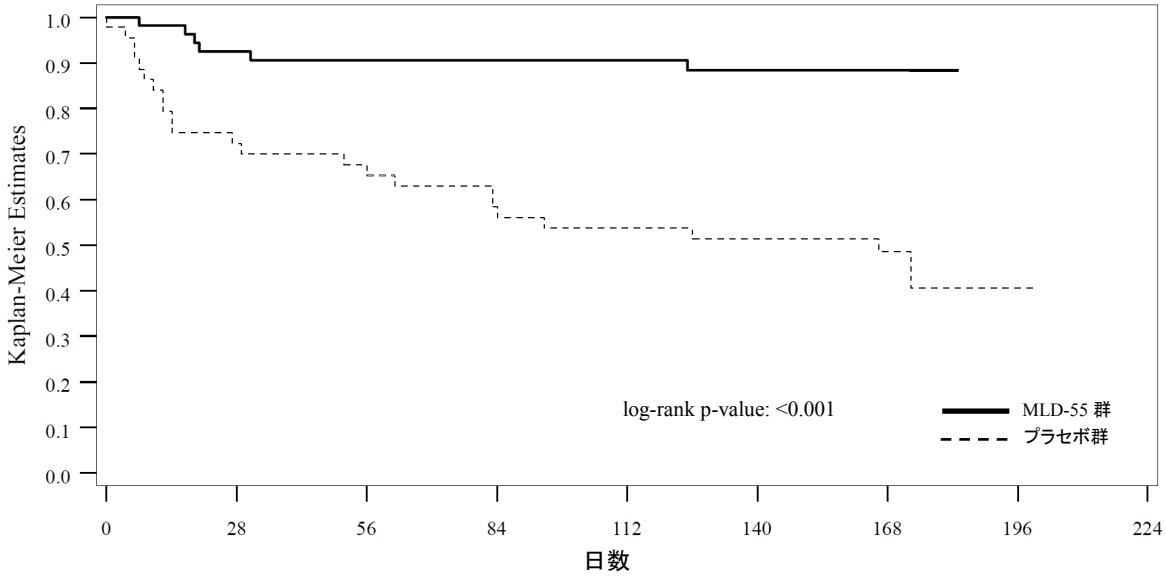
評価項目	プラセボ群 （181 例）	MLD-55 群 （190 例）	p 値
再燃割合（%）	50.3%	22.1%	<0.001[b]
再燃までの期間[a]（平均値）	103.5 日	135.3 日	—
プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃ハザード比	2.8 [2.0, 4.1]*[1]		<0.001[c]

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 曲線を図 2.7.6.1.4-2、図 2.7.6.1.4-3 に示した。

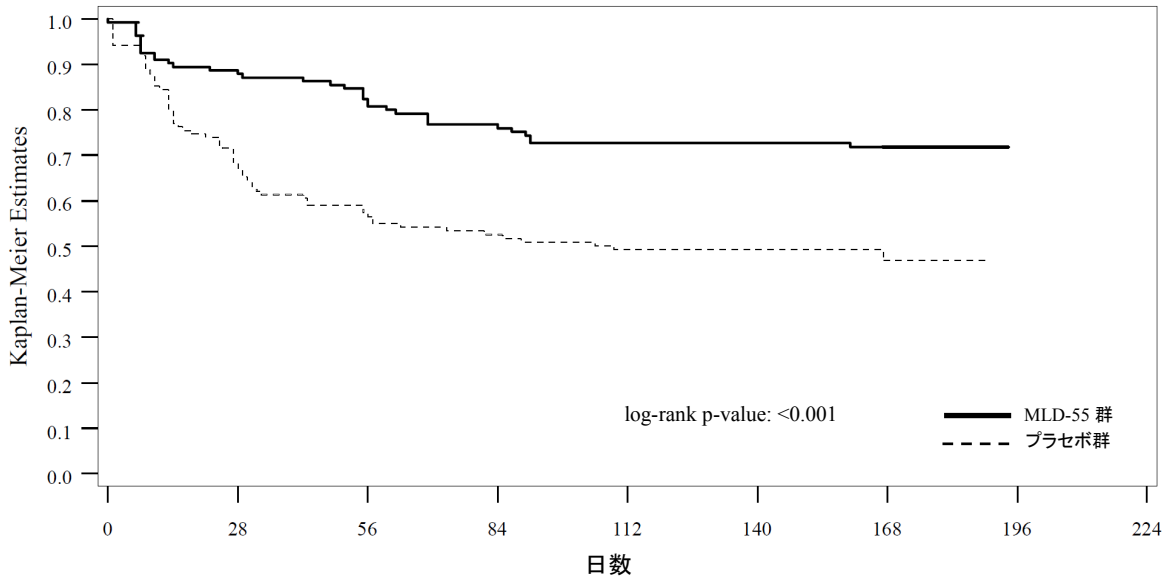
10 mg/日投与例について、MLD-55 群の再燃までの期間の平均値 117.4 日はプラセボ群 111.2 日に比し長く、MLD-55 群の再燃割合 10.9%（6/55 例）はプラセボ群 52.3%（23/44 例）に比し統計学的に有意に低かった（Log-rank 検定、p<0.001、表 2.7.6.1.4-5）。また、プラセボ群の MLD-55 群に対する再燃に関するハザード比の推定値は 5.9 であった（Cox 比例ハザードモデル、p<0.001、表 2.7.6.1.4-5）。

20 mg/日投与例について、MLD-55 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 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、表 2.7.6.1.4-6）。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 2.3 であった（Cox 比例ハザードモデル、p<0.001、表 2.7.6.1.4-6）。



（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 29 より作成）

図 2.7.6.1.4-2　Kaplan-Meier 曲線：10 mg/日投与例（FAS 解析対象）



（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 28 より作成）

図 2.7.6.1.4-3　Kaplan-Meier 曲線：20 mg/日投与例（FAS 解析対象）

表 2.7.6.1.4-5 再燃割合、再燃までの期間、再燃ハザード比：10 mg/日投与例
（FAS 解析対象）

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）

表 2.7.6.1.4-6 再燃割合、再燃までの期間、再燃ハザード比：20 mg/日投与例
（FAS 解析対象）

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）

（b） LSAS による評価

a） LSAS 合計点の変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の LSAS 合計点の平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、43.2±19.9、44.3±20.8 であった（表 2.7.6.1.4-7）。

LSAS 合計点の変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、4.6±1.8、-8.3±1.7 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-8）。

LSAS 合計点の変化量（36 週時、OC）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、-11.6±1.6、-15.6±1.3 であった（ANCOVA、p=0.028、表 2.7.6.1.4-8）。

表 2.7.6.1.4-7 LSAS 合計点の推移（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 （平均値±標準偏差）	例数	MLD-55 群 （平均値±標準偏差）
12 週時[a]	LOCF	181	43.2±19.9	190	44.3±20.8
36 週時		179	48.5±26.9	189	35.7±24.3
36 週時	OC	80	32.6±21.1	126	28.2±19.6

a：二重盲検治療期ベースライン時
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 60、Table 61 より作成）

表 2.7.6.1.4-8 LSAS 合計点の変化量（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	例数	MLD-55 群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	p 値 [b]
36 週時	LOCF	179	4.6±1.8	189	-8.3±1.7	<0.001
36 週時	OC	80	-11.6±1.6	126	-15.6±1.3	0.028

a：医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 64、Table 65 より作成）

b） LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の LSAS 恐怖／不安サブスケールの平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、23.6±10.6、24.4±11.1 であった（表 2.7.6.1.4-9）。

LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、2.3±0.9、-4.2±0.9 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-9）。

表 2.7.6.1.4-9 LSAS 恐怖／不安サブスケールの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	例数	プラセボ群	例数	MLD-55 群	p 値 [c]
合計点（平均値±標準偏差）	12 週時 [b]	181	23.6±10.6	189	24.4±11.1	－
	36 週時	179	26.3±13.9	189	20.0±12.9	－
変化量 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	36 週時	179	2.3±0.9	188	-4.2±0.9	<0.001

a：医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b：二重盲検治療期ベースライン時
c：投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 73、Table 77 より作成）

c） LSAS 回避サブスケールの変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の LSAS 回避サブスケールの平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、19.5±10.2、19.8±10.7 であった（表 2.7.6.1.4-10）。

LSAS 回避サブスケールの変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、2.3±0.9、-4.2±0.9 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-10）。

表 2.7.6.1.4-10 LSAS 回避サブスケールの変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目	評価時期	例数	プラセボ群	例数	MLD-55 群	p 値 [c]
合計点（平均値±標準偏差）	12 週時 [b]	181	19.5±10.2	189	19.8±10.7	－
	36 週時	179	22.2±13.6	189	15.7±12.2	－
変化量 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	36 週時	179	2.3±0.9	188	-4.2±0.9	<0.001

a： 医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b： 二重盲検治療期ベースライン時
c： 投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 67、Table 71 より作成）

（c） CGI による評価

a） CGI-S の変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の CGI-S の平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、2.6±1.0、2.7±1.0 であった（表 2.7.6.1.4-11）。

CGI-S の変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、0.4±0.1、-0.3±0.1 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-12）。

CGI-S の変化量（36 週時、OC）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、-0.4±0.1、-0.7±0.1 であった（ANCOVA、p=0.009、表 2.7.6.1.4-12）。

表 2.7.6.1.4-11 CGI-S の推移（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群（平均値±標準偏差）	例数	MLD-55 群（平均値±標準偏差）
12 週時 [a]	LOCF	181	2.6±1.0	190	2.7±1.0
36 週時		180	3.0±1.3	189	2.4±1.2
36 週時	OC	80	2.3±1.0	126	2.0±1.0

a： 二重盲検治療期ベースライン時
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 78、Table 79 より作成）

表 2.7.6.1.4-12 CGI-S の変化量（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	例数	MLD-55 群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	p 値 [b]
36 週時	LOCF	180	0.4±0.1	189	-0.3±0.1	<0.001
36 週時	OC	80	-0.4±0.1	126	-0.7±0.1	0.009

a： 医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 82、Table 83 より作成）

（d） SDISS による評価

a） SDISS 仕事スコアの変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の SDISS 仕事スコアの平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、2.8±1.9、3.0±2.1 であった（表 2.7.6.1.4-13）。

SDISS 仕事スコアの変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、0.7±0.2、-0.6±0.2 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-14）。

SDISS 仕事スコアの変化量（36 週時、OC）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、-0.8±0.2、-1.4±0.2 であった（ANCOVA、p=0.008、表 2.7.6.1.4-14）。

表 2.7.6.1.4-13　SDISS 仕事スコアの推移（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 （平均値±標準偏差）	例数	MLD-55 群 （平均値±標準偏差）
12 週時 [a]	LOCF	181	2.8±1.9	190	3.0±2.1
36 週時		179	3.6±2.4	189	2.4±2.4
36 週時	OC	80	2.3±1.7	126	1.6±1.7

a：二重盲検治療期ベースライン時
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 84、Table 85 より作成）

表 2.7.6.1.4-14　SDISS 仕事スコアの変化量（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 [a] （最小二乗平均±標準誤差）	例数	MLD-55 群 [a] （最小二乗平均±標準誤差）	p 値 [b]
36 週時	LOCF	179	0.7±0.2	189	-0.6±0.2	<0.001
36 週時	OC	80	-0.8±0.2	126	-1.4±0.2	0.008

a：医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b：投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 88、Table 89 より作成）

b） SDISS 社会生活スコアの変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の SDISS 社会生活スコアの平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、2.9±1.9、2.8±2.0 であった（表 2.7.6.1.4-15）。

SDISS 社会生活スコアの変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、0.6±0.2、-0.4±0.2 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-16）。

SDISS 社会生活スコアの変化量（36 週時、OC）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、-0.7±0.2、-1.0±0.2 であった（ANCOVA、p=0.212、表 2.7.6.1.4-16）。

表 2.7.6.1.4-15　SDISS 社会生活スコアの推移（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 （平均値±標準偏差）	例数	MLD-55 群 （平均値±標準偏差）
12 週時 [a]	LOCF	181	2.9±1.9	190	2.8±2.0
36 週時		179	3.5±2.4	189	2.4±2.4
36 週時	OC	80	2.4±2.0	126	1.8±2.0

a：二重盲検治療期ベースライン時
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 90、Table 91 より作成）

表 2.7.6.1.4-16 SDISS 社会生活スコアの変化量（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	例数	MLD-55 群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	p 値 [b]
36 週時	LOCF	179	0.6±0.2	189	-0.4±0.2	<0.001
36 週時	OC	80	-0.7±0.2	126	-1.0±0.2	0.212

a： 医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 94、Table 95 より作成）

c） SDISS 家族生活スコアの変化量：副次評価項目

12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の SDISS 家族生活スコアの平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、2.0±2.0、2.0±1.9 であった（表 2.7.6.1.4-17）。

SDISS 家族生活スコアの変化量（36 週時、LOCF）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、0.7±0.2、-0.1±0.2 であった（ANCOVA、p<0.001、表 2.7.6.1.4-18）。

SDISS 家族生活スコアの変化量（36 週時、OC）の最小二乗平均±標準誤差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、-0.5±0.1、-0.7±0.1 であった（ANCOVA、p=0.111、表 2.7.6.1.4-18）。

表 2.7.6.1.4-17 SDISS 家族生活スコアの推移（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群（平均値±標準偏差）	例数	MLD-55 群（平均値±標準偏差）
12 週時 [a]	LOCF	181	2.0±2.0	190	2.0±1.9
36 週時		179	2.6±2.3	189	1.7±2.1
36 週時	OC	80	1.5±1.8	126	1.2±1.7

a： 二重盲検治療期ベースライン時
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 96、Table 97 より作成）

表 2.7.6.1.4-18 SDISS 家族生活スコアの変化量（FAS 解析対象）

評価時期		例数	プラセボ群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	例数	MLD-55 群 [a]（最小二乗平均±標準誤差）	p 値 [b]
36 週時	LOCF	179	0.7±0.2	189	-0.1±0.2	<0.001
36 週時	OC	80	-0.5±0.1	126	-0.7±0.1	0.111

a： 医療機関と 12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値で調整した値
b： 投与群および医療機関を因子、12 週時（二重盲検治療期ベースライン時）の値を共変量とした ANCOVA
（資料番号 5.3.5.1.4：Table 100、Table 101 より作成）

3） 有効性の結論

社交不安障害患者に、MLD-55 10 mg/日または 20 mg/日を長期投与したとき、MLD-55 群の再燃までの期間の平均値はプラセボ群に比し長く、MLD-55 群の再燃割合はプラセボ群に比し統計学的に有意に低かった。

（3） 安全性

1） 治験薬の曝露量

二重盲検治療期の治験薬の投与期間を表 2.7.6.1.4-19 に示した。

二重盲検治療期の投与期間の平均値±標準偏差は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、105±66 日、139±54 日であった。

なお、非盲検治療期に 70%（361/517 例、安全性解析対象）の被験者が、10 mg/日から 20 mg/日への増量を行った。

表 2.7.6.1.4-19 二重盲検治療期の治験薬の投与期間（安全性解析対象）

投与群	例数	投与期間（日）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	177	105	66	5	112	190
MLD-55 群	184	139	54	7	168	194

（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 22 より作成）

2） 有害事象の要約

（a） 非盲検治療期

有害事象の要約を表 2.7.6.1.4-20 に示した。有害事象は 517 例中 388 例（75.0%）、副作用は 301 例（58.2%）に認められた。

重度の有害事象は 42 例（8.1%）、重度の副作用は 29 例（5.6%）に認められた。

重篤な有害事象は 6 例（1.2%）、重篤な副作用は 2 例（0.4%）に認められた。

中止に至った有害事象は 48 例（9.3%）、中止に至った副作用は 45 例（8.7%）に認められた。

表 2.7.6.1.4-20 非盲検治療期の有害事象の要約

項目	安全性解析対象（517 例）
	発現例数（%）
有害事象	388（75.0）
副作用	301（58.2）
重度の有害事象	42（8.1）
重度の副作用	29（5.6）
重篤な有害事象	6（1.2）
重篤な副作用	2（0.4）
中止に至った有害事象	48（9.3）
中止に至った副作用	45（8.7）

（資料番号 5.3.5.1.4：Amendment No.1 Table 4A
資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2、資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.19 より作成）

（b） 二重盲検治療期

有害事象の要約を表 2.7.6.1.4-21 に示した。有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、181 例中 130 例（71.8%）、190 例中 119 例（62.6%）、副作用はそれぞれ 75 例（41.4%）、58 例（30.5%）に認められた。

重度の有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 19 例（10.5%）、14 例（7.4%）、重度の副作用はそれぞれ 10 例（5.5%）、5 例（2.6%）に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、3 例（1.7%）、3 例（1.6%）、重篤な副作用はそれぞれ、1 例（0.6%）、1 例（0.5%）に認められた。

中止に至った有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、13 例（7.2%）、8 例（4.2%）、中止に至った副作用はそれぞれ、9 例（5.0%）、5 例（2.6%）に認められた。

表 2.7.6.1.4-21 二重盲検治療期の有害事象の要約

投与群 / 項目	プラセボ群（181 例）		MLD-55 群（190 例）	
	発現例数	（%）	発現例数	（%）
有害事象	130	（71.8）	119	（62.6）
副作用	75	（41.4）	58	（30.5）
重度の有害事象	19	（10.5）	14	（7.4）
重度の副作用	10	（5.5）	5	（2.6）
重篤な有害事象	3	（1.7）	3	（1.6）
重篤な副作用	1	（0.6）	1	（0.5）
中止に至った有害事象	13	（7.2）	8	（4.2）
中止に至った副作用	9	（5.0）	5	（2.6）

（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 37、Table 125、Table 126
資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2、資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.19 より作成）

3） 比較的よく見られる有害事象

（a） 非盲検治療期

発現率が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.1.4-22 に示した。発現率が 10%以上の有害事象は、悪心（21.9%）、頭痛（20.9%）、疲労（18.4%）であった。

有害事象一覧を付表 2.7.6.1.4-1、副作用一覧を付表 2.7.6.1.4-3 に示した。

表 2.7.6.1.4-22　非盲検治療期の有害事象一覧（発現率が 5%以上）

有害事象名 [a]	安全性解析対象（517 例）	
	発現例数	（%）
悪心	113	（21.9）
頭痛	108	（20.9）
疲労	95	（18.4）
多汗症	46	（8.9）
浮動性めまい	38	（7.4）
口内乾燥	37	（7.2）
不眠症	35	（6.8）
下痢	34	（6.6）
傾眠	31	（6.0）
インフルエンザ	26	（5.0）

a： MedDRA/J V11.0
（資料番号 5.3.5.3.2 : 承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験） Table 1 より作成）

（b） 二重盲検治療期

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.1.4-23 に示した。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群では浮動性めまい（18.2%）、頭痛（14.9%）、多汗症（10.5%）、MLD-55 群では頭痛（16.8%）であった。

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、MLD-55 群の発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は認められなかった。プラセボ群の発現率が MLD-55 群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は、浮動性めまい（それぞれ 18.2%、2.6%）、不眠症（それぞれ 8.3%、3.2%）、悪心（それぞれ 7.2%、2.6%）、易刺激性（それぞれ 7.2%、1.1%）であった。

いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象のうち、非盲検治療期に比し二重盲検治療期で発現率が高かった有害事象（2 倍以上）は、MLD-55 群では認められなかった。

非盲検治療期に比し二重盲検治療期で発現率が低かった有害事象（1/2 以下）は、MLD-55 群では悪心（それぞれ 21.9%、2.6%）、疲労（それぞれ 18.4%、7.4%）、浮動性めまい（それぞれ 7.4%、2.6%）、口内乾燥（それぞれ 7.2%、1.1%）、不眠症（それぞれ 6.8%、3.2%）、傾眠（それぞれ 6.0%、0.5%）であった。

有害事象一覧を付表 2.7.6.1.4-2、副作用一覧を付表 2.7.6.1.4 -4 に示した。

表 2.7.6.1.4-23　二重盲検治療期の有害事象一覧（いずれかの群で発現率が 5%以上）

有害事象名 [a]	プラセボ群（181 例） 発現例数（%）	MLD-55 群（190 例） 発現例数（%）
頭痛	27（14.9）	32（16.8）
疲労	14（7.7）	14（7.4）
インフルエンザ	9（5.0）	14（7.4）
鼻咽頭炎	7（3.9）	11（5.8）
多汗症	19（10.5）	10（5.3）
不眠症	15（8.3）	6（3.2）
浮動性めまい	33（18.2）	5（2.6）
悪心	13（7.2）	5（2.6）
易刺激性	13（7.2）	2（1.1）

a： MedDRA/J V11.0
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

4） 重度の有害事象

(a) 非盲検治療期

重度の有害事象のうち、2 例以上認められた事象は、頭痛 9 例（1.7%）、疲労、不安、各 4 例（0.8%）、浮動性めまい 3 例（0.6%）、インポテンス 2 例（0.7%：男性被験者 275 例対象）、悪心、嘔吐、坐骨神経痛、不眠（症）、各 2 例（0.4%）であった。

(b) 二重盲検治療期

重度の有害事象のうち、2 例以上認められた事象は、プラセボ群では浮動性めまい 3 例（1.7%）、頭痛、不安、魔夢、各 2 例（1.1%）、MLD-55 群では頭痛、胃腸炎、各 2 例（1.1%）であった。

5） 死亡、その他の重篤な有害事象

(a) 死亡

死亡例を表 2.7.6.1.4-24 に示した。死亡は二重盲検治療期には認められず、非盲検治療期に 1 例（0.2 %）認められた。本症例は MLD-55 10 mg/日を 2 週間投与後、20 mg/日を投与した症例で、アルコール中毒により死亡した。本事象の因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.6.1.4-24　死亡例の一覧

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

a： WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.20 より作成）

(b) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.1.4-25 に示した。

非盲検治療期において、その他の重篤な有害事象は 5 例（1.0%）に 5 件（予定外妊娠、呼吸障害、精神病、心房細動、事故による外傷）認められ、そのうち精神病、事故による外傷、各 1 例は中止に至った。因果関係が否定されなかった事象は、2 件（精神病、事故による外傷）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬の中止、併用薬の変更、無処置により消失した。

二重盲検治療期において、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群では 3 例（1.7%）に 3 件（事故による外傷、うつ病、心内膜炎）、MLD-55 群では 3 例（1.6%）に 3 件（躁病反応、自殺企図、痙攣）認められた。因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群の 1 件（うつ病）、MLD-55 群の 1 件（躁病反応）であった。

二重盲検治療期のその他の重篤な有害事象の多く（プラセボ群 3 件中 3 件、MLD-55 群 3 件中 2 件）は治験薬の中止、併用薬の変更により消失した。

表 2.7.6.1.4-25 その他の重篤な有害事象一覧

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	処置	因果関係	重症度
非盲検治療期	S1446	20 女性	白人 54 kg	86 日	予定外妊娠（pregnancy）	90 日	不明	なし	関連なし	軽度
非盲検治療期	S1465	59 男性	白人 76 kg	63 日	呼吸障害（intoxication with CO. (exidental, exposure to CO)）	57 日	13 時間	なし	関連なし	軽度
非盲検治療期	S1506	48 女性	白人 83 kg	3 日	精神病（acute psychosis）	3 日	7 時間	中止	関連あるかもしれない	重度
非盲検治療期	S1567	63 男性	白人 86 kg	15 日	心房細動（atrial fibrilation）	27 日	44 日	なし	関連なし	軽度
非盲検治療期	S1630	25 女性	白人 55 kg	53 日	事故による外傷（accidental injury. in a contusive state of mind limbed scaffoldings to 6. th）	54 日	87 日	併用薬の変更 中止	関連あるかもしれない	重度
プラセボ群	1201	43 男性	白人 82 kg	241 日	事故による外傷（dog bite in the lower lip）	241 日	11 日	併用薬の変更 中止	関連なし	中等度
プラセボ群	1275	40 女性	白人 53 kg	166 日	うつ病（major depression）	165 日	不明	中止	関連あるかもしれない	重度
プラセボ群	1382	53 男性	白人 72 kg	278 日	心内膜炎（endocarditis）	168 日	49 日	併用薬の変更	関連なし	重度
MLD-55 群	1184	38 男性	黒人 92 kg	240 日	躁病反応（drug induced hypomania）	235 日	不明	中止	多分関連あり	中等度
MLD-55 群	1322	23 男性	白人 75 kg	168 日	自殺企図（suicide attempt）	168 日	2 日	中止	関連なし	重度
MLD-55 群	1532	27 女性	白人 70 kg	112 日	痙攣（epileptic crisis）	111 日	20 分	中止	関連なし	軽度

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b：WHOART Ver.04/1998、
c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.19 より作成）

6） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.1.4-26 に示した。非盲検治療期において、中止に至った有害事象は、48 例（9.3%）に 80 件認められた。中止に至った有害事象のうち、2 例以上認められた事象は、悪心 10 例（1.9%）、疲労 7 例（1.4%）、頭痛 6 例（1.2%）、不安、浮動性めまい、各 5 例（1.0%）、傾眠 4 例（0.8%）、事故による外傷、嘔吐、各 3 例（0.6%）、インポテンス 2 例（0.7%：男性被験者 275 例対象）、腹痛、集中力障害、下痢、不眠（症）、リビドー減退、神経過敏（症）、回転性めまい、各 2 例（0.4%）であった。

二重盲検治療期において、中止に至った有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、13 例（7.2%）に 34 件、8 例（4.2%）に 8 件認められた。中止に至った有害事象のうち、2 例以上認められた事象は、プラセボ群では浮動性めまい 4 例（2.2%）、不安、攻撃的反応、離人症、うつ病、疲労、悪心、多汗、各 2 例（1.1%）、MLD-55 群ではリビドー減退 2 例（1.1%）であった。

表 2.7.6.1.4-26 中止に至った有害事象一覧（1/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間 [a]	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期 [c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1583	58 女性	白人 77 kg	14 日	神経過敏（症）（nervosity）	0 日	16 日	多分関連あり	軽度	なし
					悪心（nausea）	0 日	15 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1686	29 女性	白人 68 kg	27 日	下痢（diarrhea）	0 日	33 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1314	32 女性	白人 114 kg	24 日	便秘（constipation）	17 日	10 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1317	31 女性	白人 76 kg	61 日	疲労（fatigue）	8 日	74 日	多分関連あり	軽度	なし
					不眠（症）（insomnia）	14 日	68 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1567	63 男性	白人 86 kg	15 日	インポテンス（erectile dysfunction）	10 日	13 日	多分関連あり	重度	なし
					リビドー減退（loss of libido）	10 日	13 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1569	56 男性	白人 74 kg	40 日	集中力障害（decreased concentration（forgetfulness））	16 日	41 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1572	40 女性	白人 80 kg	26 日	疲労（fatigue）	9 日	23 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1377	31 男性	白人 75 kg	10 日	悪心（nausea）	1 日	13 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1378	41 女性	白人 51 kg	9 日	不安（panic attacks（worsening of））	9 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1613	46 男性	黒人 88 kg	71 日	多汗（worsening of sudation）	28 日	66 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1672	30 男性	白人 74 kg	86 日	片頭痛（migraine）	85 日	25 分	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1721	57 女性	白人 54 kg	31 日	悪心（nausea）	3 日	31 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1403	54 女性	白人 58 kg	26 日	紫斑（病）（bruising on legs and right arm（spontaneous））	18 日	10 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1509	35 女性	白人 83 kg	86 日	不安（panic attacks（less frequent, but last more longer））	64 日	25 日	関連あるかもしれない	中等度	なし

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b：WHOART Ver.04/1998、
c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.4-26 中止に至った有害事象一覧（2/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間 [a]	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期 [c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1559	51 女性	白人 72 kg	3 日	血管障害（lymphatic circulation disturbance at occipital region）	2 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1087	46 女性	白人 61 kg	3 日	浮腫（edemas（ankles, legs; fingers, face））	2 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					腹痛（pain in lower abdomen during examination）	8 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1299	46 男性	白人 60 kg	5 日	頭痛（headache）	2 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
					耳鳴（tinnitus exacerbation）	2 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
					腹痛（stomach pain）	2 日	6 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1506	48 女性	白人 83 kg	3 日	精神病（acute psychosis）	3 日	7 時間	関連あるかもしれない	重度	あり
非盲検治療期	S1507	41 女性	白人 60 kg	8 日	浮動性めまい（dizzyness）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					疲労（lassitude）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	重度	なし
非盲検治療期	S1508	30 女性	白人 77 kg	2 日	頭痛（headache）	0 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					嘔吐（vomiting）	0 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪心（nausea）	0 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1653	41 女性	白人 62 kg	2 日	回転性めまい（vertigo）	0 日	5 時間	関連あるかもしれない	中等度	なし
					疲労（tired）	0 日	5 時間	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1646	77 女性	白人 64 kg	2 日	回転性めまい（vertigo）	3 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	3 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
					事故による外傷（contusio）	4 日	7 時間	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1629	22 女性	白人 50 kg	3 日	浮動性めまい（dizziness）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					食欲不振（appetite lost）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					嘔吐（vomiting）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					視力異常（blurred vision）	2 日	2 時間	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪寒（chills, unusual sensitivity of the skin）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし

a： 非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b： WHOART Ver.04/1998、
c： 非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.4-26 中止に至った有害事象一覧（3/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間 [a]	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期 [c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1630	25 女性	白人 55 kg	53 日	事故による外傷（accidental injury. In a contusive state of mind limbed scaffoldings to 6. th）	54 日	87 日	関連あるかもしれない	重度	あり
					幻覚（hallunisation）	55 日	不明	関連あるかもしれない	重度	なし
					不眠（症）（insomnia）	55 日	不明	関連なし	中等度	なし
非盲検治療期	S1499	48 男性	白人 90 kg	不明	死亡（death）	80 日	1 日	関連なし	重度	あり
非盲検治療期	S1555	46 男性	白人 84 kg	61 日	不安（anxiety）	42 日	7 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1222	46 男性	白人 85 kg	18 日	疲労（tiredness）	15 日	7 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1224	36 女性	白人 66 kg	58 日	浮動性めまい（dizzeness）	33 日	38 日	多分関連あり	中等度	なし
					両下腿痙直（calf cramps）	33 日	34 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1465	59 男性	白人 76 kg	63 日	頭痛（headache）	57 日	不明	関連なし	中等度	なし
					悪心（nausea）	57 日	不明	関連なし	中等度	なし
					事故による外傷（commotio cerebri）	57 日	10 日	関連なし	中等度	なし
非盲検治療期	S1255	34 男性	白人 57 kg	62 日	インポテンス（penis erection disorder）	2 日	63 日	多分関連あり	軽度	なし
					射精不能（delayed ejaculation）	7 日	58 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1341	45 女性	白人 53 kg	23 日	傾眠（somnolence）	17 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
					無力症（asthenia）	17 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1321	25 女性	白人 61 kg	不明	予定外妊娠（grossesse（pregnancy））	29 日	不明	関連なし	重度	あり
非盲検治療期	S1482	36 男性	白人 84 kg	1 日	浮動性めまい（dizziness）	0 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
					不安（panic attack）	0 日	5 日	関連あるかもしれない	重度	なし
					嘔吐（vomiting）	0 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1484	46 女性	白人 73 kg	11 日	集中力障害（impaired concentration）	1 日	12 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1469	39 男性	白人 86 kg	29 日	頭痛（headaches）	15 日	14 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1573	31 女性	白人 51 kg	41 日	浮動性めまい（light headed）	34 日	22 日	多分関連あり	軽度	なし
					悪心（nausea）	35 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1575	68 男性	白人 79 kg	25 日	骨痛（tension neck and shoulders）	11 日	16 日	多分関連あり	中等度	なし

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b： WHOART Ver.04/1998、
c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.4-26 中止に至った有害事象一覧（4/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1762	30 男性	白人 85 kg	56 日	傾眠（lethargy）	2 日	57 日	多分関連あり	軽度	なし
					不安（panic attacks）	40 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1765	53 男性	白人 72 kg	9 日	疲労（tiredness）	2 日	10 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1462	35 男性	白人 不明	7 日	傾眠（drowsiness）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1706	25 男性	白人 75 kg	88 日	躁病反応（hypomanic episode）	65 日	45 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1004	40 男性	白人 107 kg	17 日	リビドー減退（loss of libido）	8 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1532	54 男性	白人 64 kg	5 日	悪心（nausea）	1 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1638	47 男性	白人 94 kg	5 日	頭痛（headache）	1 日	6 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					健忘（症）（forget fulness）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					下痢（diarrhea）	1 日	6 日	多分関連あり	軽度	なし
					悪心（nausea）	1 日	6 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					神経過敏（症）（irritability）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1121	39 女性	その他 76 kg	14 日	離人症（detatched feeling）	3 日	14 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1122	27 女性	その他 52 kg	11 日	悪心（nausea）	-29 日	42 日	多分関連あり	軽度	なし
					傾眠（sedation）	1 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1127	48 女性	白人 59 kg	53 日	疲労（fatigue）	18 日	53 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1135	49 女性	白人 64 kg	20 日	頭痛（headache）	1 日	22 日	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1275	40 女性	白人 53 kg	166 日	うつ病（major depression）	165 日	不明	関連あるかもしれない	重度	あり
プラセボ群	1388	33 男性	白人 73 kg	126 日	うつ病（depressiv episode）	117 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	1389	22 男性	白人 78 kg	92 日	頻脈（tachykardia）	84 日	4 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪心（nausea）	84 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					体重増加（increase of weight more then 7%）	84 日	9 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1020	50 男性	白人 86 kg	94 日	浮動性めまい（dizziness）	92 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	1023	31 女性	白人 94 kg	101 日	多汗（(hands + feet) increased sweating）	86 日	18 日	関連なし	軽度	なし
					異常感覚（tingling sensation（hands + feet)）	86 日	18 日	関連なし	軽度	なし

a： 非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b： WHOART Ver.04/1998、
c： 非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.4-26 中止に至った有害事象一覧（5/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間 [a]	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期 [c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1201	43 男性	白人 82 kg	241 日	事故による外傷（dog bite in the lower lip）	241 日	11 日	関連なし	中等度	あり
プラセボ群	1067	59 女性	白人 68 kg	141 日	不眠（症）（insomnia）	129 日	不明	関連なし	軽度	なし
プラセボ群	1237	46 女性	白人 54 kg	91 日	浮動性めまい（giddiness）	84 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
					離人症（feeling unreal）	84 日	13 日	多分関連あり	軽度	なし
					心悸亢進（palpitations）	84 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	84 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
					多汗（sweating）	89 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	1503	43 女性	白人 90 kg	93 日	浮動性めまい（dizziness）	88 日	7 日	多分関連あり	軽度	なし
					激越（agitation）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					不安（anxiety）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					離人症（feeling unreal）	88 日	不明	多分関連あり	軽度	なし
					魔夢（nightmares）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					疲労（fatigue）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪寒（chills）	88 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
					集中力障害（trouble concentration）	88 日	7 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	1442	25 女性	白人 50 kg	108 日	知覚不全（burning, numbness in upper extremities）	81 日	10 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					攻撃的反応（sudden worsening of mood）	84 日	28 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					感情不安定（bouts of crying and tearfullness）	84 日	29 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					感情不安定（mood swings）	84 日	28 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					神経過敏（症）（irritability）	84 日	28 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					疲労（fatigue）	84 日	33 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					不安（anxiety）	102 日	10 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					不安（panic attac）	108 日	4 時間	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1209	34 女性	白人 49 kg	130 日	予定外妊娠（pregnant）	107 日	不明	関連なし	重度	あり

a： 非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b： WHOART Ver.04/1998、
c： 非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

表 2.7.6.1.4-26 中止に至った有害事象一覧（6/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間 [a]	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期 [c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1316	32 男性	白人 71 kg	88 日	浮動性めまい（lightheaded）	85 日	14 日	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1182	19 男性	その他 62 kg	106 日	攻撃的反応（aggressive behaviour）	83 日	44 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1104	37 女性	白人 56 kg	141 日	不安（anxiety）	139 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1014	35 女性	白人 65 kg	139 日	リビドー減退（decreased libido）	68 日	128 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1504	53 男性	白人 81 kg	194 日	リビドー減退（libido problems）	12 日	204 日	多分関連あり	軽度	なし
MLD-55 群	1255	56 女性	白人 85 kg	190 日	片頭痛（headache（migraine））	161 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1322	23 男性	白人 75 kg	168 日	自殺企図（suicide attempt）	168 日	2 日	関連なし	重度	あり
MLD-55 群	1532	27 女性	白人 70 kg	112 日	痙攣（epileptic crisis）	111 日	20 分	関連なし	軽度	あり
MLD-55 群	1096	43 女性	白人 67 kg	230 日	予定外妊娠（pregnancy）	226 日	不明	関連なし	重度	あり
MLD-55 群	1184	38 男性	黒人 92 kg	240 日	躁病反応（drug induced hypomania）	235 日	不明	多分関連あり	中等度	あり

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b：WHOART Ver.04/1998、
c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

7） 退薬症候

二重盲検治療期のプラセボ群は、非盲検治療期に MLD-55 を投与し、二重盲検治療期ではプラセボを投与したことから、MLD-55 投与中止群と以下に表記した。二重盲検治療期の MLD-55 群は、非盲検治療期に MLD-55 を投与し、二重盲検治療期においても、MLD-55 の投与を継続したことから、MLD-55 投与継続群と以下に表記した。

（a） DESS（DESS 43 合計点）に基づいた退薬症状の評価

DESS 43 合計点の平均値±標準偏差は、MLD-55 投与継続群では非盲検治療期終了時（190 例）1.0±2.2、非盲検治療期終了 1 週時（185 例）1.2±3.0、非盲検治療期終了 2 週時（174 例）1.0±2.4 であったが、MLD-55 投与中止群では、非盲検治療期終了時（181 例）0.9±1.7 に比し、非盲検治療期終了 1 週時（176 例）に 2.6±3.7 で高値となり、非盲検治療期終了 2 週時（167 例）1.8±3.1 に低下した。

(b) 有害事象に基づいた退薬症状の評価

有害事象は、MLD-55 投与継続群では非盲検治療期終了 1 週以内 19.5%（37/190 例）、非盲検治療期終了 1 週後～2 週以内 14.7%（28/190 例）、MLD-55 投与中止群では非盲検治療期終了 1 週以内 43.1%（78/181 例）、非盲検治療期終了 1 週後～2 週以内 24.3%（44/181 例）で、MLD-55 投与中止群の有害事象の発現率は非盲検治療期終了 2 週後に減少した。MLD-55 投与中止群と MLD-55 投与継続群の非盲検治療期終了 1 週以内の有害事象を比較すると、浮動性めまいの発現率に最も大きな差があった（それぞれ 17.1%、1.1%）。

8) 臨床検査値

臨床検査値は、二重盲検治療期に移行した症例と二重盲検治療期に移行しなかった症例に分けて検討した。

(a) 要約統計量の推移

二重盲検治療期に移行した症例については、プラセボ群、MLD-55 群のいずれにおいても、スクリーニング時から最終観察時の臨床検査値の変動に臨床的意義はなかった。二重盲検治療期に移行しなかった症例においても臨床検査値の変動に臨床的意義はなかった。

(b) 検査値異常

本試験では臨床検査値の potentially clinically significant（PCS：予め設定した変動範囲）を表 2.7.6.1.4-27、表 2.7.6.1.4-28 のように定義した。

二重盲検治療期に移行した症例において、PCS が 5 例以上認められた項目は、MLD-55 群には認められず、プラセボ群では総ビリルビン高値 7 例（3.8%）であった。二重盲検治療期に移行しなかった症例において、PCS が 5 例以上認められた項目はなかった。

臨床検査値に関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.4-27　二重盲検治療期に移行した症例の臨床検査値の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
白血球数	低値（2.8 GI/L 以下）	182	0（0）	190	1（0.5）
赤血球数（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	93	0（0）	101	2（2.0）
赤血球数（65 歳未満、女性）	高値（基準値上限の 1.1 倍以上）	87	1（1.1）	87	0（0）
	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	87	3（3.4）	87	2（2.3）
ヘモグロビン（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	93	0（0）	101	1（1.0）
ヘモグロビン（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	87	3（3.4）	87	1（1.1）
ヘマトクリット（65 歳未満、男性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	93	0（0）	101	1（1.0）
ヘマトクリット（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	87	1（1.1）	87	1（1.1）
血小板数	低値（75 GI/L 以下）	182	1（0.5）	190	1（0.5）
好酸球	高値（10%以上）	182	3（1.6）	190	0（0）
好中球	低値（15%以下）	182	0（0）	190	1（0.5）
リンパ球	高値（80%以上）	182	0（0）	190	1（0.5）
AST（65 歳未満）	高値（基準値上限の 3 倍以上）	180	0（0）	188	2（1.1）
ALT	高値（基準値上限の 3 倍以上）	182	1（0.5）	190	0（0）
総ビリルビン	高値（34.2 μmol/L 以上）	182	7（3.8）	190	3（1.6）
カリウム	高値（5.5 mmol/L 以上）	182	0（0）	190	4（2.1）
血糖（50 歳未満）	高値（13.9 mmol/L 以上）	153	1（0.7）	165	0（0）
	低値（2.8 mmol/L 以下）	153	0（0）	165	1（0.6）
血糖（50 歳以上）	低値（2.8 mmol/L 以下）	29	0（0）	25	1（4.0）

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 142 より作成）

表 2.7.6.1.4-28　二重盲検治療期に移行しなかった症例の臨床検査値の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	例数	発現例数（%）
赤血球数（65 歳未満、男性）	高値（基準値上限の 1.1 倍以上）	77	1（1.3）
	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	77	2（2.6）
ヘモグロビン（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	66	3（4.5）
ヘマトクリット（65 歳未満、女性）	低値（基準値下限の 0.9 倍以下）	66	2（3.0）
好酸球	高値（10%以上）	145	1（0.7）
AST（65 歳未満）	高値（基準値上限の 3 倍以上）	143	1（0.7）
総ビリルビン	高値（34.2 μmol/L 以上）	145	1（0.7）
カリウム	高値（5.5 mmol/L 以上）	145	3（2.1）
血糖（50 歳未満）	低値（2.8 mmol/L 以下）	119	2（1.7）

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 142 より作成）

9） バイタルサイン

バイタルサインは、二重盲検治療期に移行した症例と二重盲検治療期に移行しなかった症例に分けて検討した。

（a） 要約統計量の推移

バイタルサインの要約統計量を表 2.7.6.1.4-29、表 2.7.6.1.4-30 に、変化量を表 2.7.6.1.4-31、表 2.7.6.1.4-32 に示した。

二重盲検治療期に移行した症例については、プラセボ群、MLD-55 群のいずれにおいても、スクリーニング時から最終観察時のバイタルサインの変動に臨床的意義はなかった。二重盲検治療期に移行しなかった症例においてもバイタルサインの変動に臨床的意義はなかった。

表 2.7.6.1.4-29 二重盲検治療期に移行した症例のバイタルサインの要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	スクリーニング時	182	128±15	190	128±16
	36 週時	80	127±16	125	125±14
	最終観察時	182	126±16	186	125±14
座位拡張期血圧（mmHg）	スクリーニング時	182	79±10	190	79±11
	36 週時	80	78±9	125	78±10
	最終観察時	182	78±10	186	79±10
座位脈拍数（bpm）	スクリーニング時	182	71±11	190	71±11
	36 週時	80	71±11	125	71±11
	最終観察時	182	72±11	186	71±11

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 148 より作成）

表 2.7.6.1.4-30 二重盲検治療期に移行しなかった症例のバイタルサインの要約統計量

検査項目	観察時期	例数	平均値±標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	スクリーニング時	144	128±16
	12 週時	65	124±18
	最終観察時	122	125±19
座位拡張期血圧（mmHg）	スクリーニング時	144	79±12
	12 週時	65	79±11
	最終観察時	122	79±12
座位脈拍数（bpm）	スクリーニング時	144	72±10
	12 週時	65	73±11
	最終観察時	123	73±10

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 148 より作成）

表 2.7.6.1.4-31　二重盲検治療期に移行した症例のバイタルサインの変化量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	36 週時	80	-4±13	125	-2±12
	最終観察時	182	-2±12	186	-3±12
座位拡張期血圧（mmHg）	36 週時	80	-1±10	125	-0±9
	最終観察時	182	-0±10	186	-1±9
座位脈拍数（bpm）	36 週時	80	-2±10	125	-0±11
	最終観察時	182	1±11	186	-0±10

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 150 より作成）

表 2.7.6.1.4-32　二重盲検治療期に移行しなかった症例のバイタルサインの変化量

検査項目	観察時期	例数	平均値±標準偏差
座位収縮期血圧（mmHg）	12 週時	65	-5±12
	最終観察時	122	-4±13
座位拡張期血圧（mmHg）	12 週時	65	-1±11
	最終観察時	122	-1±10
座位脈拍数（bpm）	12 週時	65	2±11
	最終観察時	123	1±10

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 150 より作成）

（b） 検査値異常

本試験ではバイタルサインの PCS を表 2.7.6.1.4-33、表 2.7.6.1.4-34 のように定義した。

二重盲検治療期に移行した症例と二重盲検治療期に移行しなかった症例のいずれにおいても、PCS が 5 例以上認められた項目はなかった。

PCS に該当しないが、中止に至った頻脈が二重盲検治療期に移行した症例のプラセボ群に 1 例認められた。その他、バイタルサインに関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.4-33　二重盲検治療期に移行した症例のバイタルサインの PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
座位収縮期血圧	180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上増加	182	0（0）	188	1（0.5）
	90 mmHg 以下かつ 20 mmHg 以上低下	182	0（0）	188	0（0）
座位拡張期血圧	105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上増加	182	0（0）	188	0（0）
	50 mmHg 以下かつ 15 mmHg 以上低下	182	0（0）	188	0（0）
座位脈拍数	120 bpm 以上かつ 15 bpm 以上増加	182	0（0）	188	1（0.5）
	50 bpm 以下かつ 15 bpm 以上減少	182	1（0.5）	188	2（1.1）

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 145 より作成）

表 2.7.6.1.4-34　二重盲検治療期に移行しなかった症例のバイタルサインの PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	例数	発現例数（%）
座位収縮期血圧	180 mmHg 以上かつ 20 mmHg 以上増加	122	1（0.8）
	90 mmHg 以下かつ 20 mmHg 以上低下	122	1（0.8）
座位拡張期血圧	105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上増加	122	0（0）
	50 mmHg 以下かつ 15 mmHg 以上低下	122	1（0.8）
座位脈拍数	120 bpm 以上かつ 15 bpm 以上増加	123	0（0）
	50 bpm 以下かつ 15 bpm 以上減少	123	0（0）

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 145 より作成）

10） 体重

体重は、二重盲検治療期に移行した症例と二重盲検治療期に移行しなかった症例に分けて検討した。

（a） 要約統計量の推移

体重の要約統計量を表 2.7.6.1.4-35、表 2.7.6.1.4-36 に示した。

二重盲検治療期に移行した症例については、プラセボ群、MLD-55 群のいずれにおいても、スクリーニング時から最終観察時の体重の変動に臨床的意義はなかった。二重盲検治療期に移行しなかった症例においても体重の変動に臨床的意義はなかった。

表 2.7.6.1.4-35　二重盲検治療期に移行した症例の体重の要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差
体重 (kg)	スクリーニング時	182	71.8±15.1	189	71.5±15.0
	36 週時	80	71.1±14.4	125	72.6±15.6
	最終観察時	181	72.5±15.1	186	73.0±15.5

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 152 より作成）

表 2.7.6.1.4-36　二重盲検治療期に移行しなかった症例の体重の要約統計量

検査項目	観察時期	例数	平均値± 標準偏差
体重 (kg)	スクリーニング時	144	74.9±14.7
	12 週時	65	76.7±14.1
	最終観察時	123	75.6±14.9

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 152 より作成）

（b） 検査値異常

本試験では体重の PCS を表 2.7.6.1.4-37、表 2.7.6.1.4-38 のように定義した。

二重盲検治療期に移行した症例において、体重増加の PCS はプラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 11 例（6.0%）、27 例（14.4%）、体重減少の PCS はそれぞれ 7 例（3.8%）、6 例（3.2%）

であった。二重盲検治療期に移行しなかった症例において、体重増加および体重減少の PCS は各 1 例（0.8%）であった。

PCS に該当しないが、中止に至った体重増加が二重盲検治療期に移行した症例のプラセボ群に 1 例認められた。その他、体重に関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.4-37　二重盲検治療期に移行した症例の体重の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	発現例数（%）	例数	発現例数（%）
体重	7%以上増加	182	11（6.0）	188	27（14.4）
	7%以上減少	182	7（3.8）	188	6（3.2）

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 145 より作成）

表 2.7.6.1.4-38　二重盲検治療期に移行しなかった症例の体重の PCS 一覧

検査項目	PCS 基準	例数	発現例数（%）
体重	7%以上増加	123	1（0.8）
	7%以上減少	123	1（0.8）

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 145 より作成）

11） 心電図

心電図パラメータは、二重盲検治療期に移行した症例と二重盲検治療期に移行しなかった症例に分けて検討した。

（a） 要約統計量の推移

心電図パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1.4-39、表 2.7.6.1.4-40、変化量を表 2.7.6.1.4-41、表 2.7.6.1.4-42 に示した。

二重盲検治療期に移行した症例については、プラセボ群、MLD-55 群のいずれにおいても、スクリーニング時から最終観察時の心電図パラメータの変動に臨床的意義はなかった。二重盲検治療期に移行しなかった症例においても心電図パラメータの変動に臨床的意義はなかった。

表 2.7.6.1.4-39　二重盲検治療期に移行した症例の心電図パラメータの要約統計量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	スクリーニング時	180	156±21	190	156±23
	36 週時	75	158±23	121	155±24
	最終観察時	163	156±20	163	156±23
QRS 間隔（msec）	スクリーニング時	181	87±9	190	87±11
	36 週時	76	87±8	121	87±11
	最終観察時	164	88±9	163	86±10
QT 間隔（msec）	スクリーニング時	181	374±28	190	376±30
	36 週時	76	376±29	121	379±29
	最終観察時	164	377±28	163	378±29
QTcB 間隔（msec）	スクリーニング時	181	398±23	190	396±27
	36 週時	76	395±25	121	399±23
	最終観察時	164	397±24	163	399±23

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 155 より作成）

表 2.7.6.1.4-40　二重盲検治療期に移行しなかった症例の心電図パラメータの要約統計量

検査項目	観察時期	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	スクリーニング時	144	162±20
	12 週時	58	167±25
	最終観察時	104	165±23
QRS 間隔（msec）	スクリーニング時	144	90±10
	12 週時	58	88±9
	最終観察時	105	89±9
QT 間隔（msec）	スクリーニング時	144	378±27
	12 週時	58	377±33
	最終観察時	105	378±30
QTcB 間隔（msec）	スクリーニング時	144	400±24
	12 週時	58	402±22
	最終観察時	105	402±23

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 155 より作成）

表 2.7.6.1.4-41　二重盲検治療期に移行した症例の心電図パラメータの変化量

検査項目	観察時期	プラセボ群		MLD-55 群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	36 週時	75	0.1±13.7	120	0.2±17.2
	最終観察時	84	0.4±13.3	125	0.3±17.0
QRS 間隔（msec）	36 週時	76	0.5±6.7	120	-1.1±7.4
	最終観察時	85	0.5±6.6	125	-1.3±7.3
QT 間隔（msec）	36 週時	76	1.9±20.5	120	2.7±23.5
	最終観察時	85	0.8±20.2	125	2.6±23.2
QTcB 間隔（msec）	36 週時	76	-0.9±21.2	120	1.3±22.8
	最終観察時	85	-0.3±21.0	125	1.8±23.0

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 156 より作成）

表 2.7.6.1.4-42　二重盲検治療期に移行しなかった症例の心電図パラメータの変化量

検査項目	観察時期	例数	平均値±標準偏差
PR 間隔（msec）	12 週時	47	3.1±13.8
	最終観察時	91	2.4±13.3
QRS 間隔（msec）	12 週時	47	-1.8±8.7
	最終観察時	92	0.1±8.2
QT 間隔（msec）	12 週時	47	2.2±23.0
	最終観察時	92	1.1±23.8
QTcB 間隔（msec）	12 週時	47	1.1±20.5
	最終観察時	92	-0.4±18.1

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 156 より作成）

(b) 検査値異常

二重盲検治療期に移行した症例においては、MLD-55 群に QRS 間隔延長（PCS 基準：150 msec 以上）が 1 例認められた。二重盲検治療期に移行しなかった症例においては、PR 間隔延長（PCS 基準：250 msec 以上）が 1 例認められた。

心電図パラメータに関連する重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

12） 安全性の結論

非盲検治療期において、有害事象は 517 例中 388 例（75.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、悪心、頭痛、疲労、不眠（症）であった。重度の有害事象は 42 例（8.1%）に認められた。

二重盲検治療期において、有害事象はプラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ、181 例中 130 例（71.8%）、190 例中 119 例（62.6%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群では浮動性めまい、頭痛、多汗、MLD-55 群では頭痛であった。重度の有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 19 例（10.5%）、14 例（7.4%）に認められた。

二重盲検治療期において、いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、MLD-55 群の発現率がプラセボ群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は認められず、プラセボ群の発現率が MLD-55 群に比し高かった有害事象（2 倍以上）は、浮動性めまい、多汗、悪心、神経過敏（症）であった。

いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象のうち、非盲検治療期に比し二重盲検治療期で発現率が高かった有害事象（2 倍以上）は、MLD-55 群では認められなかった。

非盲検治療期に比し二重盲検治療期で発現率が低かった有害事象（1/2 以下）は、MLD-55 群では悪心、疲労、不眠（症）、傾眠、口内乾燥であった。

死亡は非盲検治療期にアルコール中毒による死亡が 1 例（0.2%）認められた。二重盲検治療期には認められなかった。

非盲検治療期において、その他の重篤な有害事象は 5 例（1.0%）に認められた。二重盲検治療期において、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 3 例（1.7%）、3 例（1.6%）に認められた。

非盲検治療期で中止に至った有害事象は 48 例（9.3%）に認められた。二重盲検治療期で中止に至った有害事象は、プラセボ群および MLD-55 群でそれぞれ 13 例（7.2%）、8 例（4.2%）に認められた。

二重盲検治療期のプラセボ群を MLD-55 投与中止群、MLD-55 群を MLD-55 投与継続群とし、DESS 43 合計点、有害事象発現率に基づいて退薬症状を検討した。MLD-55 投与中止群の DESS 43 合計点の平均値は、非盲検治療期終了時に比し非盲検治療期終了 1 週時に高値となり、非盲検治療期終了 2 週時に低下した。また、MLD-55 投与中止群の有害事象の発現率は、非盲検治療期終了 1 週以内に比し非盲検治療期終了 2 週後に低下した。MLD-55 投与中止群と MLD-55 投与継続群の非盲検治療期終了 1 週以内の有害事象を比較すると、浮動性めまいの発現率に最も大きな差があった。

スクリーニング時から最終観察時の臨床検査値、バイタルサインおよび体重の変動に臨床的意義はなかった。

結論

社交不安障害患者に、MLD-55 10 mg/日および 20 mg/日を長期投与したときの再燃予防効果が検証された。

社交不安障害患者に MLD-55 を長期投与したときの安全性および良好な忍容性が示された。

付表 2.7.6.1.4-1 非盲検治療期の有害事象一覧（1/6）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
胃腸障害	194	37.5	283
悪心	113	21.9	119
口内乾燥	37	7.2	41
下痢	34	6.6	40
便秘	11	2.1	13
嘔吐	10	1.9	11
上腹部痛	8	1.5	8
消化不良	8	1.5	9
腹痛	5	1.0	7
腹部膨満	3	0.6	3
流涎過多	3	0.6	3
胃不快感	3	0.6	3
歯の障害	3	0.6	4
歯痛	3	0.6	4
嚥下障害	2	0.4	2
鼓腸	2	0.4	2
排便回数増加	2	0.4	2
口内炎	2	0.4	2
下腹部痛	1	0.2	1
腹部硬直	1	0.2	1
齲歯	1	0.2	1
変色便	1	0.2	1
胃炎	1	0.2	1
歯肉腫脹	1	0.2	1
口の感覚鈍麻	1	0.2	3
舌苔	1	0.2	1
神経系障害	180	34.8	334
頭痛	108	20.9	187
浮動性めまい	38	7.4	42
傾眠	31	6.0	34
振戦	13	2.5	13
鎮静	8	1.5	10
注意力障害	6	1.2	6
片頭痛	5	1.0	10
睡眠の質低下	5	1.0	5
記憶障害	4	0.8	5
下肢静止不能症候群	4	0.8	4
感覚鈍麻	3	0.6	3
錯感覚	3	0.6	4
嗜眠	2	0.4	2
坐骨神経痛	2	0.4	2
灼熱感	1	0.2	1
協調運動異常	1	0.2	1

a：MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-1 非盲検治療期の有害事象一覧（2/6）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
知覚過敏	1	0.2	1
過眠症	1	0.2	1
不随意性筋収縮	1	0.2	1
嗅覚錯誤	1	0.2	1
末梢神経病変	1	0.2	1
全身障害および投与局所様態	120	23.2	147
疲労	95	18.4	107
無力症	6	1.2	6
悪寒	6	1.2	6
易刺激性	5	1.0	5
口渇	5	1.0	7
インフルエンザ様疾患	4	0.8	5
発熱	3	0.6	3
びくびく感	2	0.4	2
胸部不快感	1	0.2	1
胸痛	1	0.2	1
死亡	1	0.2	1
異常感	1	0.2	1
冷感	1	0.2	1
末梢性浮腫	1	0.2	1
精神障害	110	21.3	140
不眠症	35	6.8	37
リビドー減退	20	3.9	21
不安	10	1.9	14
異常な夢	9	1.7	9
初期不眠症	9	1.7	9
無オルガスム症	7	1.4	7
パニック発作	6	1.2	7
リビド消失	4	0.8	4
睡眠障害	4	0.8	4
緊張	3	0.6	3
オルガスム異常	2	0.4	2
落ち着きのなさ	2	0.4	2
急性精神病	1	0.2	1
攻撃性	1	0.2	1
激越	1	0.2	1
歯ぎしり	1	0.2	2
錯乱状態	1	0.2	1
泣き	1	0.2	1
抑うつ気分	1	0.2	1
現実感消失	1	0.2	1
解離	1	0.2	1
早朝覚醒	1	0.2	1
高揚状態	1	0.2	1

a：MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-1 非盲検治療期の有害事象一覧（3/6）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
幻覚	1	0.2	1
軽躁	1	0.2	1
無関心	1	0.2	1
性欲障害	1	0.2	1
気力低下	1	0.2	1
躁病	1	0.2	1
中期不眠症	1	0.2	1
神経過敏	1	0.2	1
悪夢	1	0.2	1
感染症および寄生虫症	75	14.5	96
インフルエンザ	26	5.0	30
鼻咽頭炎	23	4.4	25
胃腸炎	4	0.8	4
副鼻腔炎	4	0.8	4
気管支炎	3	0.6	3
外耳炎	3	0.6	3
咽頭炎	3	0.6	3
上気道感染	3	0.6	3
口腔ヘルペス	2	0.4	2
中耳炎	2	0.4	3
扁桃炎	2	0.4	2
尿路感染	2	0.4	2
膀胱炎	1	0.2	1
胃感染	1	0.2	1
ウイルス性胃腸炎	1	0.2	1
陰部ヘルペス	1	0.2	1
歯肉感染	1	0.2	1
感染	1	0.2	1
喉頭炎	1	0.2	1
爪感染	1	0.2	1
鼻炎	1	0.2	1
歯膿瘍	1	0.2	2
ウイルス性上気道感染	1	0.2	1
皮膚および皮下組織障害	67	13.0	78
多汗症	46	8.9	51
発疹	6	1.2	6
ざ瘡	4	0.8	4
皮膚炎	2	0.4	2
湿疹	2	0.4	2
寝汗	2	0.4	2
そう痒症	2	0.4	2
アレルギー性皮膚炎	1	0.2	1
皮膚乾燥	1	0.2	1
多毛症	1	0.2	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-1 非盲検治療期の有害事象一覧（4/6）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
黒皮症	1	0.2	1
光線過敏性反応	1	0.2	1
酒さ	1	0.2	1
皮膚剥脱	1	0.2	1
皮膚の炎症	1	0.2	1
蕁麻疹	1	0.2	1
筋骨格系および結合組織障害	39	7.5	47
背部痛	12	2.3	14
筋骨格硬直	7	1.4	7
筋痙縮	5	1.0	5
関節痛	4	0.8	4
頚部痛	4	0.8	4
関節硬直	3	0.6	3
四肢痛	2	0.4	2
痛風性関節炎	1	0.2	1
鼡径部痛	1	0.2	1
筋緊張	1	0.2	1
筋攣縮	1	0.2	1
筋力低下	1	0.2	1
筋痛	1	0.2	1
骨関節炎	1	0.2	1
顎痛	1	0.2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	6.2	37
あくび	11	2.1	12
咳嗽	4	0.8	5
呼吸困難	3	0.6	3
咽喉頭疼痛	3	0.6	3
アレルギー性鼻炎	3	0.6	3
鼻漏	3	0.6	3
喘息	2	0.4	2
咽喉絞扼感	2	0.4	3
咽喉乾燥	1	0.2	1
いびき	1	0.2	2
生殖系および乳房障害	30	5.8	34
射精遅延 [b]	8	2.9	8
勃起不全 [b]	7	2.5	7
性機能不全	8	1.5	8
月経困難症 [c]	3	1.2	3
射精不能 [b]	2	0.7	2
不正子宮出血 [c]	1	0.4	1
排卵痛 [c]	1	0.4	1
月経前症候群 [c]	1	0.4	1
腟出血 [c]	1	0.4	1
外陰腟乾燥 [c]	1	0.4	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-1 非盲検治療期の有害事象一覧（5/6）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
射精障害 [b]	1	0.4	1
代謝および栄養障害	22	4.3	22
食欲不振	8	1.5	8
食欲減退	6	1.2	6
食欲亢進	6	1.2	6
食欲障害	2	0.4	2
傷害、中毒および処置合併症	20	3.9	25
挫傷	4	0.8	4
関節損傷	3	0.6	3
関節捻挫	2	0.4	3
四肢損傷	2	0.4	2
肋骨骨折	2	0.4	2
節足動物咬傷	1	0.2	1
節足動物刺傷	1	0.2	1
一酸化炭素中毒	1	0.2	1
脳振盪	1	0.2	1
損傷	1	0.2	1
関節脱臼	1	0.2	1
眼窩周囲血腫	1	0.2	1
外傷後疼痛	1	0.2	1
処置による疼痛	1	0.2	2
交通事故	1	0.2	1
耳および迷路障害	15	2.9	15
回転性めまい	11	2.1	11
耳鳴	2	0.4	2
耳不快感	1	0.2	1
乗物酔い	1	0.2	1
臨床検査	15	2.9	15
体重増加	10	1.9	10
体重減少	4	0.8	4
血圧低下	1	0.2	1
眼障害	11	2.1	11
霧視	6	1.2	6
調節障害	1	0.2	1
結膜炎	1	0.2	1
眼のアレルギー	1	0.2	1
眼痛	1	0.2	1
眼瞼浮腫	1	0.2	1
免疫系障害	8	1.5	8
季節性アレルギー	5	1.0	5
過敏症	2	0.4	2
アナフィラキシー反応	1	0.2	1
腎および尿路障害	7	1.4	7
頻尿	3	0.6	3

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-1 非盲検治療期の有害事象一覧（6/6）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
排尿異常	1	0.2	1
尿意切迫	1	0.2	1
夜間頻尿	1	0.2	1
尿閉	1	0.2	1
血管障害	7	1.4	8
ほてり	3	0.6	4
潮紅	1	0.2	1
高血圧	1	0.2	1
低血圧	1	0.2	1
起立性低血圧	1	0.2	1
心臓障害	6	1.2	7
動悸	4	0.8	4
不整脈	1	0.2	2
心房細動	1	0.2	1
血液およびリンパ系障害	4	0.8	4
貧血	2	0.4	2
リンパ系障害	2	0.4	2
外科および内科処置	2	0.4	2
眼瞼手術	1	0.2	1
直腸瘤修復	1	0.2	1
内分泌障害	1	0.2	1
甲状腺機能亢進症	1	0.2	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.2	1
脂肪腫	1	0.2	1
妊娠、産褥および周産期の状態 [c]	1	0.4	1
妊娠 [c]	1	0.4	1
社会環境	1	0.2	2
身体的暴行	1	0.2	2

a：MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-2 二重盲検治療期の有害事象一覧（1/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
神経系障害	62	34.3	108	44	23.2	93
浮動性めまい	33	18.2	34	5	2.6	8
頭痛	27	14.9	48	32	16.8	74
注意力障害	7	3.9	8	1	0.5	1
片頭痛	3	1.7	6	1	0.5	1
錯感覚	3	1.7	3	1	0.5	1
振戦	3	1.7	3	0	0	0
運動失調	1	0.6	1	0	0	0
灼熱感	1	0.6	1	0	0	0
筋緊張亢進	1	0.6	1	1	0.5	1
下肢静止不能症候群	1	0.6	1	2	1.1	2
坐骨神経痛	1	0.6	1	0	0	0
失神	1	0.6	1	0	0	0
痙攣	0	0	0	1	0.5	1
感覚鈍麻	0	0	0	1	0.5	1
記憶障害	0	0	0	1	0.5	1
睡眠の質低下	0	0	0	1	0.5	1
傾眠	0	0	0	1	0.5	1
精神障害	51	28.2	84	26	13.7	32
不眠症	15	8.3	15	6	3.2	6
激越	8	4.4	8	1	0.5	1
悪夢	8	4.4	8	3	1.6	3
異常な夢	7	3.9	7	2	1.1	2
不安	7	3.9	7	2	1.1	2
現実感消失	7	3.9	7	1	0.5	1
気分動揺	7	3.9	8	0	0	0
怒り	5	2.8	5	1	0.5	1
神経過敏	3	1.7	3	1	0.5	1
睡眠障害	3	1.7	3	2	1.1	2
死別反応	2	1.1	2	0	0	0
気分変化	2	1.1	2	0	0	0
パニック発作	2	1.1	2	1	0.5	1
涙ぐむ	2	1.1	2	0	0	0
早漏 [b]	1	1.1	1	0	0	0
泣き	1	0.6	1	0	0	0
うつ病	1	0.6	1	2	1.1	2
恐怖	1	0.6	1	0	0	0
大うつ病	1	0.6	1	0	0	0
無オルガスム症	0	0	0	2	1.1	2
抑うつ気分	0	0	0	1	0.5	1
失見当識	0	0	0	1	0.5	1
多幸気分	0	0	0	1	0.5	1
軽躁	0	0	0	1	0.5	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-2 二重盲検治療期の有害事象一覧（2/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
初期不眠症	0	0	0	1	0.5	1
リビドー減退	0	0	0	1	0.5	1
自殺企図	0	0	0	1	0.5	1
緊張	0	0	0	1	0.5	1
感染症および寄生虫症	35	19.3	48	46	24.2	59
インフルエンザ	9	5.0	10	14	7.4	18
鼻咽頭炎	7	3.9	9	11	5.8	11
気管支炎	5	2.8	5	4	2.1	4
副鼻腔炎	5	2.8	5	2	1.1	3
腟感染 [c]	1	1.1	1	0	0	0
外陰腟真菌感染 [c]	1	1.1	1	0	0	0
胃腸炎	2	1.1	2	4	2.1	4
ウイルス性胃腸炎	2	1.1	2	0	0	0
胃腸感染	2	1.1	2	0	0	0
クラミジア感染	1	0.6	1	0	0	0
心内膜炎	1	0.6	1	0	0	0
ヘリコバクター感染	1	0.6	1	0	0	0
喉頭炎	1	0.6	1	0	0	0
下気道感染	1	0.6	1	0	0	0
外耳炎	1	0.6	1	0	0	0
咽頭炎	1	0.6	1	1	0.5	1
皮膚感染	1	0.6	1	1	0.5	1
歯感染	1	0.6	1	1	0.5	1
上気道感染	1	0.6	1	4	2.1	6
尿路感染	1	0.6	1	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	2	1.1	3
乳腺炎	0	0	0	1	0.5	1
扁桃炎	0	0	0	1	0.5	1
歯膿瘍	0	0	0	4	2.1	4
ウイルス感染	0	0	0	1	0.5	1
全身障害および投与局所様態	29	16.0	38	26	13.7	30
疲労	14	7.7	16	14	7.4	16
易刺激性	13	7.2	13	2	1.1	2
悪寒	3	1.7	3	1	0.5	1
インフルエンザ様疾患	3	1.7	3	1	0.5	1
歩行障害	2	1.1	2	2	1.1	2
発熱	1	0.6	1	2	1.1	2
無力症	0	0	0	4	2.1	4
宿酔	0	0	0	1	0.5	1
口渇	0	0	0	1	0.5	1
胃腸障害	27	14.9	34	26	13.7	36
悪心	13	7.2	14	5	2.6	5
下痢	7	3.9	8	9	4.7	9
口内乾燥	2	1.1	2	2	1.1	3

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-2 二重盲検治療期の有害事象一覧（3/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
歯の障害	2	1.1	2	2	1.1	2
腹部不快感	1	0.6	1	0	0	0
腹痛	1	0.6	1	1	0.5	1
上腹部痛	1	0.6	1	3	1.6	3
便秘	1	0.6	1	1	0.5	3
消化不良	1	0.6	1	0	0	0
排便回数増加	1	0.6	1	0	0	0
流涎過多	1	0.6	1	0	0	0
嘔吐	1	0.6	1	1	0.5	1
腹部膨満	0	0	0	3	1.6	3
腹部ヘルニア	0	0	0	1	0.5	1
下腹部痛	0	0	0	1	0.5	1
鼓腸	0	0	0	1	0.5	1
過敏性腸症候群	0	0	0	2	1.1	2
歯痛	0	0	0	1	0.5	1
皮膚および皮下組織障害	27	14.9	27	20	10.5	21
多汗症	19	10.5	19	10	5.3	10
ざ瘡	2	1.1	2	2	1.1	2
アレルギー性皮膚炎	2	1.1	2	1	0.5	1
寝汗	2	1.1	2	0	0	0
湿疹	1	0.6	1	1	0.5	1
発疹	1	0.6	1	1	0.5	1
接触性皮膚炎	0	0	0	2	1.1	2
立毛	0	0	0	1	0.5	1
そう痒症	0	0	0	1	0.5	1
ひび・あかぎれ	0	0	0	1	0.5	1
皮膚亀裂	0	0	0	1	0.5	1
筋骨格系および結合組織障害	21	11.6	24	13	6.8	16
頚部痛	5	2.8	5	2	1.1	2
関節痛	4	2.2	5	2	1.1	2
筋痛	4	2.2	5	1	0.5	1
背部痛	2	1.1	2	4	2.1	4
筋痙縮	2	1.1	2	1	0.5	1
筋骨格痛	2	1.1	2	2	1.1	2
筋攣縮	1	0.6	1	0	0	0
重感	1	0.6	1	0	0	0
腱炎	1	0.6	1	0	0	0
四肢痛	0	0	0	2	1.1	2
腱鞘炎	0	0	0	1	0.5	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	8.8	17	7	3.7	7
咽喉頭疼痛	4	2.2	4	2	1.1	2
アレルギー性鼻炎	4	2.2	4	0	0	0
咳嗽	3	1.7	4	2	1.1	2
鼻漏	2	1.1	2	1	0.5	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-2 二重盲検治療期の有害事象一覧（4/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
気管支痙攣	1	0.6	1	0	0	0
発声障害	1	0.6	1	0	0	0
呼吸困難	1	0.6	1	0	0	0
喘息	0	0	0	1	0.5	1
鼻閉	0	0	0	1	0.5	1
眼障害	10	5.5	12	2	1.1	5
眼痛	5	2.8	5	0	0	0
霧視	4	2.2	4	1	0.5	2
アレルギー性結膜炎	1	0.6	1	0	0	0
後天性涙道狭窄	1	0.6	1	0	0	0
視覚障害	1	0.6	1	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1	0.5	3
臨床検査	10	5.5	12	13	6.8	14
体重増加	7	3.9	7	8	4.2	8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.6	1	0	0	0
心雑音	1	0.6	2	0	0	0
肝酵素上昇	1	0.6	1	1	0.5	1
体重減少	1	0.6	1	1	0.5	1
血圧上昇	0	0	0	1	0.5	1
心電図異常	0	0	0	1	0.5	1
ヘモグロビン減少	0	0	0	1	0.5	1
赤血球数減少	0	0	0	1	0.5	1
耳および迷路障害	9	5.0	10	5	2.6	6
回転性めまい	6	3.3	7	2	1.1	2
耳鳴	3	1.7	3	1	0.5	1
耳不快感	0	0	0	1	0.5	1
乗物酔い	0	0	0	1	0.5	2
心臓障害	8	4.4	9	0	0	0
動悸	3	1.7	4	0	0	0
期外収縮	2	1.1	2	0	0	0
不整脈	1	0.6	1	0	0	0
洞性不整脈	1	0.6	1	0	0	0
頻脈	1	0.6	1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	1.7	3	6	3.2	6
動物咬傷	1	0.6	1	0	0	0
関節捻挫	1	0.6	1	0	0	0
熱傷	1	0.6	1	0	0	0
背部損傷	0	0	0	1	0.5	1
軟骨損傷	0	0	0	1	0.5	1
挫傷	0	0	0	1	0.5	1
上顆炎	0	0	0	1	0.5	1
四肢損傷	0	0	0	1	0.5	1
交通事故	0	0	0	1	0.5	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-2 二重盲検治療期の有害事象一覧（5/5）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
代謝および栄養障害	2	1.1	2	2	1.1	2
糖尿病	1	0.6	1	0	0	0
２型糖尿病	1	0.6	1	0	0	0
食欲不振	0	0	0	1	0.5	1
食欲亢進	0	0	0	1	0.5	1
血管障害	2	1.1	2	1	0.5	1
潮紅	1	0.6	1	0	0	0
高血圧	1	0.6	1	0	0	0
ほてり	0	0	0	1	0.5	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.6	1	1	0.5	1
子宮平滑筋腫[c]	1	1.1	1	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	1	0.5	1
妊娠、産褥および周産期の状態[c]	1	1.1	1	1	1.1	1
妊娠[c]	1	1.1	1	1	1.1	1
生殖系および乳房障害	1	0.6	1	8	4.2	9
月経前症候群[c]	1	1.1	1	0	0	0
月経困難症[c]	0	0	0	1	1.1	2
射精遅延[b]	0	0	0	1	1.0	1
勃起不全[b]	0	0	0	1	1.0	1
線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	0	1	0.5	1
月経遅延[c]	0	0	0	1	1.1	1
不規則月経[c]	0	0	0	1	1.1	1
性機能不全	0	0	0	1	0.5	1
子宮障害[c]	0	0	0	1	1.1	1
外科および内科処置	1	0.6	1	0	0	0
外科手術	1	0.6	1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1	0.5	1
貧血	0	0	0	1	0.5	1
免疫系障害	0	0	0	3	1.6	3
過敏症	0	0	0	2	1.1	2
季節性アレルギー	0	0	0	1	0.5	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-3 非盲検治療期の副作用一覧（1/4）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
胃腸障害	181	35.0	246
悪心	110	21.3	116
口内乾燥	37	7.2	41
下痢	28	5.4	31
便秘	10	1.9	12
嘔吐	9	1.7	10
上腹部痛	8	1.5	8
消化不良	5	1.0	6
腹痛	3	0.6	5
胃不快感	3	0.6	3
腹部膨満	2	0.4	2
鼓腸	2	0.4	2
排便回数増加	2	0.4	2
流涎過多	2	0.4	2
下腹部痛	1	0.2	1
嚥下障害	1	0.2	1
変色便	1	0.2	1
胃炎	1	0.2	1
口内炎	1	0.2	1
舌苔	1	0.2	1
神経系障害	153	29.6	254
頭痛	86	16.6	123
浮動性めまい	37	7.2	40
傾眠	30	5.8	33
振戦	12	2.3	12
鎮静	8	1.5	10
注意力障害	6	1.2	6
睡眠の質低下	5	1.0	5
記憶障害	4	0.8	5
下肢静止不能症候群	4	0.8	4
感覚鈍麻	2	0.4	2
嗜眠	2	0.4	2
錯感覚	2	0.4	3
協調運動異常	1	0.2	1
過眠症	1	0.2	1
片頭痛	1	0.2	5
不随意性筋収縮	1	0.2	1
嗅覚錯誤	1	0.2	1
全身障害および投与局所様態	109	21.1	130
疲労	91	17.6	102
無力症	6	1.2	6
悪寒	6	1.2	6
口渇	5	1.0	7

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-3 非盲検治療期の副作用一覧（2/4）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
易刺激性	4	0.8	4
びくびく感	2	0.4	2
異常感	1	0.2	1
冷感	1	0.2	1
末梢性浮腫	1	0.2	1
精神障害	94	18.2	115
不眠症	24	4.6	25
リビドー減退	20	3.9	21
異常な夢	9	1.7	9
無オルガスム症	7	1.4	7
初期不眠症	7	1.4	7
パニック発作	6	1.2	7
不安	5	1.0	5
リビド消失	4	0.8	4
睡眠障害	4	0.8	4
緊張	3	0.6	3
オルガスム異常	2	0.4	2
落ち着きのなさ	2	0.4	2
急性精神病	1	0.2	1
攻撃性	1	0.2	1
激越	1	0.2	1
歯ぎしり	1	0.2	2
錯乱状態	1	0.2	1
抑うつ気分	1	0.2	1
現実感消失	1	0.2	1
解離	1	0.2	1
早朝覚醒	1	0.2	1
高揚状態	1	0.2	1
幻覚	1	0.2	1
軽躁	1	0.2	1
無関心	1	0.2	1
性欲障害	1	0.2	1
気力低下	1	0.2	1
躁病	1	0.2	1
神経過敏	1	0.2	1
悪夢	1	0.2	1
皮膚および皮下組織障害	53	10.3	58
多汗症	43	8.3	47
発疹	3	0.6	3
寝汗	2	0.4	2
ざ瘡	1	0.2	1
アレルギー性皮膚炎	1	0.2	1
湿疹	1	0.2	1
多毛症	1	0.2	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-3 非盲検治療期の副作用一覧（3/4）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
光線過敏性反応	1	0.2	1
皮膚の炎症	1	0.2	1
生殖系および乳房障害	24	4.6	28
射精遅延[b]	8	2.9	8
勃起不全[b]	7	2.5	7
性機能不全	8	1.5	8
射精不能[b]	2	0.7	2
不正子宮出血[c]	1	0.4	1
外陰腟乾燥[c]	1	0.4	1
射精障害[b]	1	0.4	1
代謝および栄養障害	21	4.1	21
食欲不振	8	1.5	8
食欲減退	6	1.2	6
食欲亢進	5	1.0	5
食欲障害	2	0.4	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	3.3	20
あくび	11	2.1	12
咽喉絞扼感	2	0.4	3
咽喉乾燥	1	0.2	1
呼吸困難	1	0.2	1
鼻漏	1	0.2	1
いびき	1	0.2	2
筋骨格系および結合組織障害	15	2.9	16
筋骨格硬直	5	1.0	5
筋痙縮	3	0.6	3
関節硬直	2	0.4	2
筋緊張	1	0.2	1
筋攣縮	1	0.2	1
筋力低下	1	0.2	1
頚部痛	1	0.2	1
骨関節炎	1	0.2	1
四肢痛	1	0.2	1
耳および迷路障害	12	2.3	12
回転性めまい	9	1.7	9
耳鳴	2	0.4	2
乗物酔い	1	0.2	1
臨床検査	10	1.9	10
体重増加	7	1.4	7
体重減少	2	0.4	2
血圧低下	1	0.2	1
腎および尿路障害	6	1.2	6
頻尿	3	0.6	3
排尿異常	1	0.2	1
尿意切迫	1	0.2	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-3 非盲検治療期の副作用一覧（4/4）

器官別大分類 基本語 [a]	MLD-55 群 （517 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
夜間頻尿	1	0.2	1
心臓障害	5	1.0	6
動悸	4	0.8	4
不整脈	1	0.2	2
眼障害	5	1.0	5
霧視	4	0.8	4
眼瞼浮腫	1	0.2	1
血管障害	5	1.0	6
ほてり	2	0.4	3
潮紅	1	0.2	1
低血圧	1	0.2	1
起立性低血圧	1	0.2	1
傷害、中毒および処置合併症	3	0.6	3
挫傷	2	0.4	2
損傷	1	0.2	1
血液およびリンパ系障害	2	0.4	2
リンパ系障害	2	0.4	2
感染症および寄生虫症	2	0.4	2
インフルエンザ	1	0.2	1
鼻咽頭炎	1	0.2	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（275 例）
c： 女性被験者対象（242 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-4 二重盲検治療期の副作用一覧（1/3）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
神経系障害	45	24.9	66	26	13.7	37
浮動性めまい	31	17.1	32	4	2.1	5
頭痛	10	5.5	19	16	8.4	24
注意力障害	5	2.8	6	0	0	0
錯感覚	2	1.1	2	1	0.5	1
振戦	2	1.1	2	0	0	0
運動失調	1	0.6	1	0	0	0
灼熱感	1	0.6	1	0	0	0
筋緊張亢進	1	0.6	1	1	0.5	1
片頭痛	1	0.6	1	1	0.5	1
下肢静止不能症候群	1	0.6	1	2	1.1	2
記憶障害	0	0	0	1	0.5	1
睡眠の質低下	0	0	0	1	0.5	1
傾眠	0	0	0	1	0.5	1
精神障害	39	21.5	65	20	10.5	23
不眠症	12	6.6	12	4	2.1	4
激越	7	3.9	7	0	0	0
不安	6	3.3	6	1	0.5	1
気分動揺	6	3.3	7	0	0	0
異常な夢	5	2.8	5	2	1.1	2
怒り	5	2.8	5	1	0.5	1
現実感消失	5	2.8	5	1	0.5	1
悪夢	5	2.8	5	2	1.1	2
神経過敏	3	1.7	3	1	0.5	1
気分変化	2	1.1	2	0	0	0
睡眠障害	2	1.1	2	2	1.1	2
泣き	1	0.6	1	0	0	0
うつ病	1	0.6	1	1	0.5	1
恐怖	1	0.6	1	0	0	0
大うつ病	1	0.6	1	0	0	0
パニック発作	1	0.6	1	1	0.5	1
涙ぐむ	1	0.6	1	0	0	0
無オルガスム症	0	0	0	2	1.1	2
失見当識	0	0	0	1	0.5	1
軽躁	0	0	0	1	0.5	1
初期不眠症	0	0	0	1	0.5	1
リビドー減退	0	0	0	1	0.5	1
緊張	0	0	0	1	0.5	1
全身障害および投与局所様態	22	12.2	28	18	9.5	20
疲労	12	6.6	13	11	5.8	11
易刺激性	12	6.6	12	2	1.1	2
悪寒	2	1.1	2	0	0	0
歩行障害	1	0.6	1	2	1.1	2

a：MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-4 二重盲検治療期の副作用一覧（2/3）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
無力症	0	0	0	2	1.1	2
宿酔	0	0	0	1	0.5	1
発熱	0	0	0	1	0.5	1
口渇	0	0	0	1	0.5	1
胃腸障害	20	11.0	22	13	6.8	15
悪心	10	5.5	10	4	2.1	4
下痢	4	2.2	4	4	2.1	4
口内乾燥	2	1.1	2	2	1.1	2
腹部不快感	1	0.6	1	0	0	0
上腹部痛	1	0.6	1	1	0.5	1
便秘	1	0.6	1	1	0.5	1
消化不良	1	0.6	1	0	0	0
流涎過多	1	0.6	1	0	0	0
嘔吐	1	0.6	1	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	3	1.6	3
皮膚および皮下組織障害	20	11.0	20	11	5.8	12
多汗症	17	9.4	17	9	4.7	9
寝汗	2	1.1	2	0	0	0
発疹	1	0.6	1	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	1	0.5	1
立毛	0	0	0	1	0.5	1
ひび・あかぎれ	0	0	0	1	0.5	1
臨床検査	9	5.0	11	11	5.8	11
体重増加	6	3.3	6	7	3.7	7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.6	1	0	0	0
心雑音	1	0.6	2	0	0	0
肝酵素上昇	1	0.6	1	1	0.5	1
体重減少	1	0.6	1	1	0.5	1
血圧上昇	0	0	0	1	0.5	1
心電図異常	0	0	0	1	0.5	1
耳および迷路障害	8	4.4	9	3	1.6	3
回転性めまい	6	3.3	7	2	1.1	2
耳鳴	2	1.1	2	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1	0.5	1
心臓障害	7	3.9	8	0	0	0
動悸	3	1.7	4	0	0	0
期外収縮	2	1.1	2	0	0	0
洞性不整脈	1	0.6	1	0	0	0
頻脈	1	0.6	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7	3.9	7	1	0.5	1
筋痙縮	2	1.1	2	0	0	0
頚部痛	2	1.1	2	0	0	0

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

付表 2.7.6.1.4-4 二重盲検治療期の副作用一覧（3/3）

器官別大分類 基本語 [a]	プラセボ群 （181 例）			MLD-55 群 （190 例）		
	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数	発現 例数	発現率 （%）	発現 件数
関節痛	1	0.6	1	0	0	0
筋攣縮	1	0.6	1	0	0	0
筋痛	1	0.6	1	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1	0.5	1
眼障害	6	3.3	7	2	1.1	4
眼痛	3	1.7	3	0	0	0
霧視	3	1.7	3	1	0.5	1
視覚障害	1	0.6	1	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1	0.5	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1.7	3	2	1.1	2
咳嗽	1	0.6	1	1	0.5	1
呼吸困難	1	0.6	1	0	0	0
鼻漏	1	0.6	1	1	0.5	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	1	0.5	1
鼻咽頭炎	0	0	0	1	0.5	1
代謝および栄養障害	0	0	0	1	0.5	1
食欲亢進	0	0	0	1	0.5	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	4	2.1	4
射精遅延 [b]	0	0	0	1	1.0	1
勃起不全 [b]	0	0	0	1	1.0	1
月経遅延 [c]	0	0	0	1	1.1	1
性機能不全	0	0	0	1	0.5	1
血管障害	0	0	0	1	0.5	1
ほてり	0	0	0	1	0.5	1

a： MedDRA/J V11.0
b： 男性被験者対象（プラセボ群 93 例、MLD-55 群 103 例）
c： 女性被験者対象（プラセボ群 88 例、MLD-55 群 87 例）
（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

2.7.6.2 非対照試験

2.7.6.2.1 国内長期投与試験（試験番号 MLD5511S41［資料番号 5.3.5.2.1］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
試験の目的	本邦の社交不安障害患者を対象に、MLD-55 10～20 mg/日長期投与時の安全性および忍容性を検討する。併せて有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検可変用量長期投与試験 スクリーニング期：1 週間 投与期間：52 週間 後観察期：2 週間
開発のフェーズ	第 III 相
試験実施医療機関	55 医療機関
公表文献	なし
組入れ基準	（1）選択基準 1）一次登録時（スクリーニング期開始時） （a）M.I.N.I.を用いた DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害（300.23）で、かつ、全般性社交不安障害に該当する患者 （b）同意取得時に年齢が 18 歳以上、65 歳未満である外来患者（20 歳未満の患者の同意取得は代諾者からも必要） （c）LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上（中等度の病的状態～最も重度な病的状態）である患者 （d）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 2）二次登録時（スクリーニング期終了時） （a）DSM-IV-TR による主診断が社交不安障害（300.23）で、かつ、全般性社交不安障害に該当する被験者 （b）LSAS-J 合計点が 60 点以上、CGI-S が 4 点以上（中等度の病的状態～最も重度な病的状態）である被験者 （c）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

項目	内容
組入れ基準	（2）除外基準 1）一次登録時（スクリーニング期開始時） （a）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 （b）DSM-IV-TR のⅡ軸（パーソナリティ障害および精神遅滞）で、以下の疾患に該当する患者 ・A 群パーソナリティ障害（妄想性、シゾイド、失調型） ・B 群パーソナリティ障害（反社会性、境界性、演技性、自己愛性） ・精神遅滞 （c）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 （d）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 （e）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） （f）先天性 QT 延長症候群の患者 （g）MADRS 合計点が 15 点以上である患者 （h）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 （i）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

項目	内容
	(j) 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 (k) 過去に電気けいれん療法を受けた患者 (l) 出血傾向または出血性素因のある患者 (m) 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (n) 重篤な薬物アレルギー、過敏性のある患者、または citalopram もしくはエスシタロプラムシュウ酸塩に過敏性のある患者 (o) 重篤な肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、心血管系あるいは代謝・電解質異常などの疾患を合併している患者 (p) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者 (q) その他、治験責任（分担）医師が、本治験への参加が不適切であると判断した患者
組入れ基準	2) 二次登録時（スクリーニング期終了時） (a) 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（積極的な自殺念慮：具体的な計画および実行する意思あり）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 (b) 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 (c) 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、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 (d) 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） 「目標被験者数設定の根拠」 ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に従い、目標被験者数は投与期 52 週間投与完了例として 100 例と設定した。 なお、投与期 52 週間投与完了例 100 例を確保するために、MLD-55 うつ病長期投与試験の中止脱落率（31.5%）を参考に、計画被験者数は投与期

項目	内容
	開始例として 146 例とした。
投与方法	（1）使用薬剤 被験薬：MLD-55 1 錠中にエスシタロプラムを 10 mg 含有する錠剤 （2）用法・用量および投与期間 1）スクリーニング期 治験薬の投与なし 2）投与期 1 日 1 回、夕食後に経口投与した。1 回あたりの投与量は以下のとおりとした。 ・1 週時来院時まで：MLD-55 10 mg（MLD-55 10 mg 錠 1 錠） ・1 週時来院時以降：MLD-55 10 mg または 20 mg（MLD-55 10 mg 錠 1 錠または 2 錠）、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した。なお、最初に 20 mg へ増量する場合、10 mg を 1 週間（7 日間）以上服薬することを条件とした。 3）後観察期 治験薬の投与なし
主な併用禁止薬	（1）MAO 阻害薬 （2）抗うつ薬 （3）抗不安薬 （4）β 遮断薬 （5）炭酸リチウム （6）抗精神病薬 （7）抗てんかん薬 （8）抗パーキンソン病薬 （9）抗認知症薬 （10）AD/HD 治療薬 （11）ナルコレプシー治療薬 （12）中枢性筋弛緩薬 （13）副腎皮質ホルモン：外用剤（吸入剤を含む）は許容する （14）トリプタン系薬剤 （15）セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤 （16）トラマドール塩酸塩

項目	内容
主な併用禁止薬	（17）QT 延長作用のある薬剤（禁忌または警告） （18）フレカイニド酢酸塩 （19）プロパフェノン塩酸塩 （20）ワルファリン （21）シメチジン （22）催眠鎮静薬 （超短時間型のみ、不眠症に対して承認された用法・用量に従っての使用は許容）
有効性・安全性の評価項目	（1）有効性の評価項目 1）LSAS-J 合計点での寛解の有無（投与期 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（投与期 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（投与期 52 週時） 4）SATS 合計点の変化量（投与期 52 週時） 5）CGI-S の変化量（投与期 52 週時） 6）CGI-I（投与期 52 週時） 7）SDISS 仕事／学業スコアの変化量（投与期 52 週時） 8）SDISS 社会生活スコアの変化量（投与期 52 週時） 9）SDISS 家族内のコミュニケーションや役割スコアの変化量（投与期 52 週時） 10）MADRS 合計点の変化量（観察期 52 週時） （2）安全性の評価項目 1）有害事象 2）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 3）バイタルサイン（血圧、脈拍数）および体重 4）心電図 5）C-SSRS
統計手法	（1）解析対象 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。 安全性解析対象例：治験薬が一回でも投与され、治験薬投与開始後の安全性評価に関するデータのある被験者とした。

項目	内容
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日）

結果

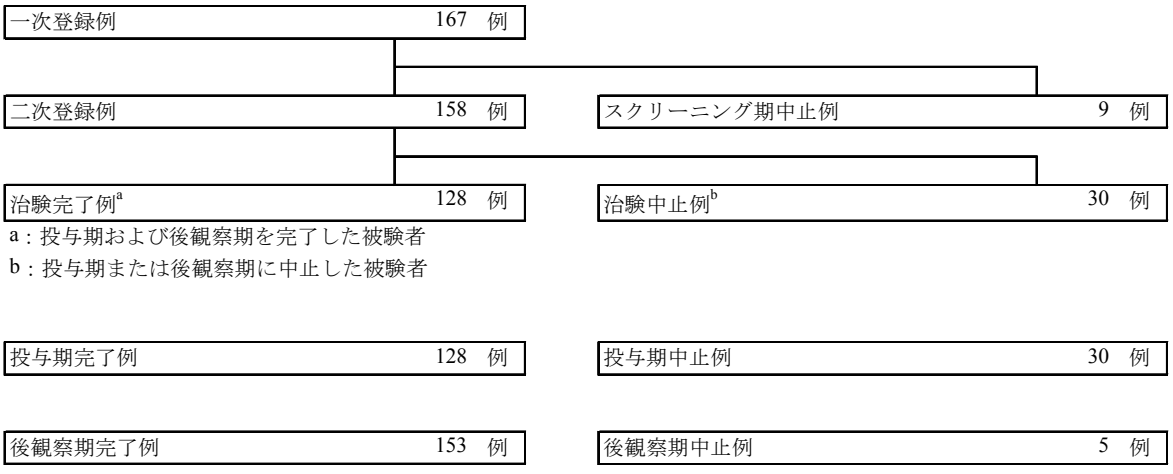
（1） 試験対象患者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に示した。一次登録例は 167 例であり、スクリーニング期中止例は 9 例であった。二次登録例は 158 例であり、全例に治験薬が投与された。投与期完了例である 52 週時まで投与を継続した被験者は 128 例であり、投与期中止例は 30 例であった。また、後観察期を完了した被験者は 153 例であり、後観察期中止例は 5 例であった。

スクリーニング期の主な中止理由は「選択・除外基準に抵触」であり、6 件であった（表 2.7.6.2.1-1）。投与期の主な中止理由は「有害事象」であり、17 件であった（表 2.7.6.2.1-2）。また、「その他」の 5 件の内訳は、3 件は来院日の許容範囲内に連絡が取れず、来院しなかったためであり、1 件は定期的な来院が出来ず、治験継続に不適格と判断したため、1 件は治療の必要性が低くなり、体重増加も気になり始めたため、総合的に判断したためであった。後観察期の主な中止理由は「被験者都合」であり、3 件であった（表 2.7.6.2.1-3）。「その他」の 2 件の内訳は、いずれも来院日の許容範囲内に連絡が取れず、来院しなかったため、継続は困難と判断したためであった。

なお、スクリーニング期に中止した 1 例は、中止後に組み入れ基準を満たしたために再登録された。



（資料番号 5.3.5.2.1：図 10.1-1）

図 2.7.6.2.1-1 被験者の内訳

表 2.7.6.2.1-1　スクリーニング期の中止理由の内訳（一次登録例）

	全体
完了例	158
中止例[a]	9
選択・除外基準に抵触	6
被験者都合	3
妊娠の疑い	0
その他	0

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.2.1：表 10.1-1）

表 2.7.6.2.1-2　投与期の中止理由の内訳（二次登録例）

	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
選択・除外基準に抵触	0	0	0	0
QTc間隔異常(開始時)[b]	0	0	0	0
QTc間隔異常(2週時、12週時、24週時)[c]	0	0	0	0
有害事象	11	2	4	17
被験者都合	8	1	4	13
妊娠の疑い	0	0	0	0
その他	1	1	3	5

a：中止理由は複数選択可
b：開始時のQTcFが500msec超
c：2週時、12週時または24週時のQTcFが500msec超、または開始時から60msec超の延長

（資料番号 5.3.5.2.1：表 10.1-2）

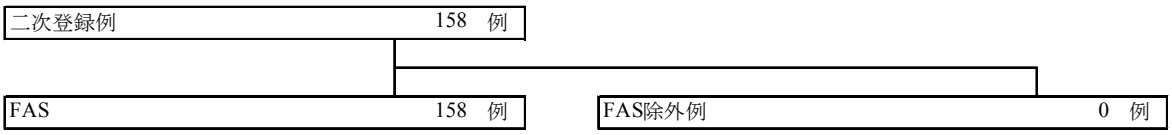
表 2.7.6.2.1-3　後観察期の中止理由の内訳（二次登録例）

	全体
完了例	153
中止例[a]	5
被験者都合	3
その他	2

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.2.1：表 10.1-3）

有効性解析対象（FAS）および安全性解析対象はともに 158 例であり、FAS 除外例、安全性解析対象除外例はなかった。有効性解析対象と安全性解析対象は同一であるため、有効性解析対象のみ図 2.7.6.2.1-2 に示した。



（資料番号 5.3.5.2.1：図 11.1-1）

図 2.7.6.2.1-2 有効性解析対象の内訳（二次登録例）

2） 人口統計学的およびその他の基準値の特性

人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

表 2.7.6.2.1-4 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象、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 2.7.6.2.1-4　人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象、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 11.2-2）

表 2.7.6.2.1-4 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象、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)
SATSにおける 認知症状の 有無(開始時)	例数(%)	なし	92 (58.2)
		あり	66 (41.8)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.2-3）

表 2.7.6.2.1-4 人口統計学的およびその他の基準値の特性（安全性解析対象、4/4）

項目		分類	全体 (158例)
SATS合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		23.7
	標準偏差		6.88
	最大値		42
	中央値		22.5
	最小値		11
	例数(%)	19点以下	52 (32.9)
		20-29点	74 (46.8)
		30-39点	28 (17.7)
		40点以上	4 (2.5)
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 11.2-3）

3） 重要な逸脱

重要な逸脱は全体で 167 例中 27 例に 40 件であった。このうち、二次登録例における重要な逸脱は 158 例中 25 例に 38 件であり、その内訳は「併用禁止薬・療法の使用」が 13 件、「主要項目の観測不備」が 16 件および「許容範囲外の来院」が 9 件であった（表 2.7.6.2.1-5）。

なお、スクリーニング期における重要な逸脱は 167 例中 2 例に 2 件であった。

表 2.7.6.2.1-5 重要な逸脱区分別の被験者数

区分	項目	二次登録された症例		二次登録されなかった症例		合計	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数
a	GCP違反／選択・除外基準違反	0	0	2	2	2	2
b	中止手続き違反	0	0	0	0	0	0
c	用量違反（投与規定違反）	0	0	0	0	0	0
d	併用禁止薬・療法の使用	13	13	0	0	13	13
e	主要項目の観測不備／未実施等（区分eの合計）	14	25	0	0	14	25
	主要項目の観測不備	8	16	0	0	8	16
	許容範囲外の来院	8	9	0	0	8	9
	健在確認未実施	0	0	0	0	0	0
	追跡調査未実施	0	0	0	0	0	0
合計	上記のいずれかに該当した症例	25	38	2	2	27	40

（資料番号 5.3.5.2.1：表 10.2-1）

4） 服薬遵守状況

投与期の服薬率が 75%以上の被験者は 158 例中 157 例（99.4%）であり、服薬率が 75%未満の症例は 1 例のみであった（表 2.7.6.2.1-6）。

表 2.7.6.2.1-6 治験薬の服薬率（FAS 解析対象）

評価時期	例数	治験薬の服薬率[a](%)	
		75%以上	75%未満
全体	158	157 (99.4%)	1 (0.6%)

a：治験薬の服薬率(%)=(治験薬の服薬日数(日)/治験薬の服薬期間(日))×100
治験薬の服薬期間(日)=投与終了日-投与開始日+1
（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-3）

5） 投与状況

治験薬の最大投与量が 10 mg/日または 20 mg/日であった被験者は、それぞれ 31.6%（50/158 例）または 68.4%（108/158 例）であり、治験薬の最終投与量が 10 mg/日または 20 mg/日であった被験者は、それぞれ 41.8%（66 例/158 例）または 58.2%（92/158 例）であった（表 2.7.6.2.1-7）。

表 2.7.6.2.1-7 治験薬の投与状況（FAS 解析対象）

項目	分類	全体 (158例)
治験薬の最大投与量	10 mg/日	50 (31.6%)
	20 mg/日	108 (68.4%)
治験薬の最終投与量	10 mg/日	66 (41.8%)
	20 mg/日	92 (58.2%)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-4）

（2） 有効性

1） LSAS-J による評価

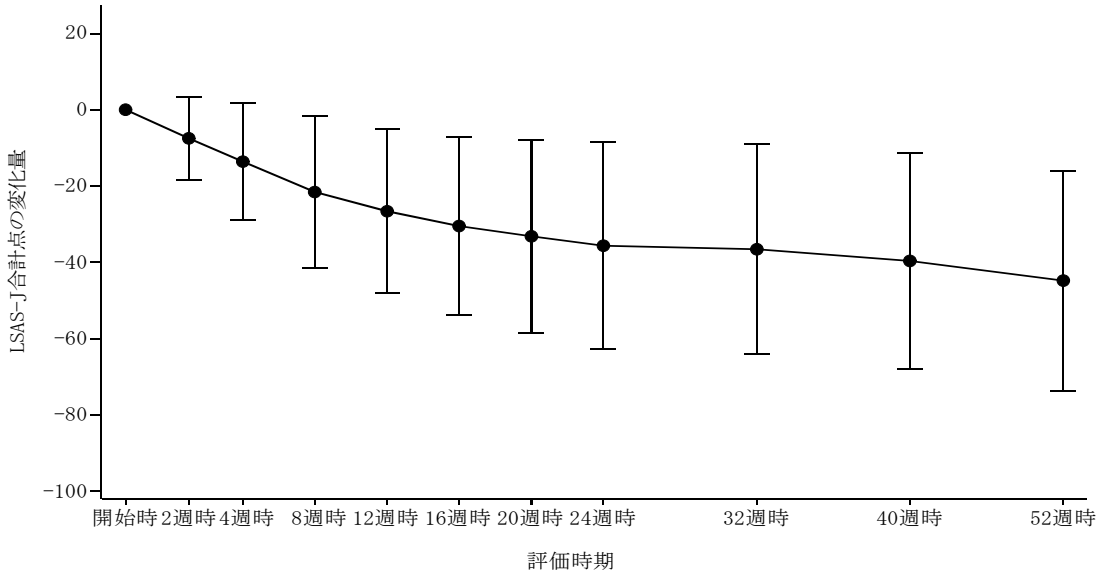
（a） LSAS-J 合計点の変化量

LSAS-J 合計点の変化量（OC）の平均値±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（表 2.7.6.2.1-8）。LSAS-J 合計点の変化量の推移（OC）を図 2.7.6.2.1-3 に示した。

表 2.7.6.2.1-8 LSAS-J 合計点の要約統計量（FAS 解析対象、OC）

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
	2週時	152	88.3	21.00	22	86.0	142
	4週時	147	82.5	23.12	18	81.0	144
	8週時	144	74.4	24.19	20	72.0	137
	12週時	141	69.0	25.11	7	70.0	132
	16週時	139	65.0	25.98	5	64.0	132
	20週時	138	62.3	27.39	4	59.5	132
	24週時	138	59.9	28.72	2	59.0	134
	32週時	134	59.1	28.98	2	59.5	133
	40週時	131	55.7	29.23	2	55.0	127
	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	2週時	152	-7.5	10.85	-48	-5.0	18
	4週時	147	-13.6	15.30	-62	-11.0	19
	8週時	144	-21.6	20.02	-81	-17.0	10
	12週時	141	-26.6	21.51	-88	-23.0	22
	16週時	139	-30.5	23.27	-113	-28.0	12
	20週時	138	-33.2	25.30	-113	-30.0	13
	24週時	138	-35.6	27.20	-110	-32.0	14
	32週時	134	-36.5	27.49	-116	-32.0	15
	40週時	131	-39.6	28.32	-121	-36.0	16
	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）



(平均値±標準偏差)

評価時期	例数
開始時	158

（資料番号 5.3.5.2.1：図 14.2-2）

図 2.7.6.2.1-3　LSAS-J 合計点の変化量の推移（FAS 解析対象、OC）

（b） LSAS-J 合計点での寛解率

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）であった（表 2.7.6.2.1-9）。

52 週時まで評価が可能であった被験者 126 例を対象に、12 週時と 52 週時の LSAS-J 合計点での寛解/非寛解別クロス集計をしたところ、12 週時に寛解に至った被験者 7 例中 6 例（85.7%）が 52 週時においても寛解を維持し、12 週時に寛解に至らなかった被験者 119 例中 28 例（23.5%）が 52 週時には寛解に至った（表 2.7.6.2.1-10）。

表 2.7.6.2.1-9 LSAS-J 合計点での寛解率（FAS 解析対象、OC）

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
2週時	152	1	0.7	0.0	3.6
4週時	147	1	0.7	0.0	3.7
8週時	144	4	2.8	0.8	7.0
12週時	141	7	5.0	2.0	10.0
16週時	139	15	10.8	6.2	17.2
20週時	138	19	13.8	8.5	20.7
24週時	138	25	18.1	12.1	25.6
32週時	134	22	16.4	10.6	23.8
40週時	131	27	20.6	14.0	28.6
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）

表 2.7.6.2.1-10 12 週時と 52 週時の LSAS-J 合計点での寛解/非寛解別クロス集計結果（FAS 解析対象、OC）

LSAS-J合計点評価時期	分類	52週時			
		寛解[a]	非寛解	合計	未評価
12週時	寛解[a]	6 (85.7%)	1 (14.3%)	7	
	非寛解	28 (23.5%)	91 (76.5%)	119	
	合計	34	92	126	32

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 14.2-1）

（c） LSAS-J 合計点での反応率

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）であった（表 2.7.6.2.1-11）。

表 2.7.6.2.1-11 LSAS-J 合計点での反応率（FAS 解析対象、OC）

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
2週時	152	5	3.3	1.1	7.5
4週時	147	24	16.3	10.7	23.3
8週時	144	45	31.3	23.8	39.5
12週時	141	55	39.0	30.9	47.6
16週時	139	69	49.6	41.1	58.2
20週時	138	72	52.2	43.5	60.7
24週時	138	77	55.8	47.1	64.2
32週時	134	76	56.7	47.9	65.2
40週時	131	83	63.4	54.5	71.6
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）

（d） LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量

LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の変化量（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ-13.0±10.69、-17.6±13.41 および-22.2±14.28 であった（表 2.7.6.2.1-12）。

表 2.7.6.2.1-12 LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点の要約統計量
（FAS 解析対象、OC）

LSAS-J 恐怖感／不安感サブスケール合計点	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	51.0	9.62	30	49.0	72
	2週時	152	47.6	10.50	11	47.0	72
	4週時	147	44.6	11.74	9	44.0	72
	8週時	144	40.8	12.56	10	39.0	72
	12週時	141	38.3	13.18	5	38.0	71
	16週時	139	36.1	13.53	3	37.0	71
	20週時	138	35.1	14.43	2	36.0	71
	24週時	138	33.7	15.02	1	35.0	71
	32週時	134	33.4	15.12	1	34.0	71
	40週時	131	31.6	15.18	1	32.0	65
	52週時	126	28.6	14.67	1	29.0	64
	終了時	158	31.7	15.83	1	33.0	72
変化量	2週時	152	-3.7	5.44	-24	-3.0	9
	4週時	147	-6.9	7.80	-29	-5.0	7
	8週時	144	-10.7	10.06	-43	-9.0	7
	12週時	141	-13.0	10.69	-45	-11.0	7
	16週時	139	-15.2	11.54	-55	-12.0	9
	20週時	138	-16.2	12.76	-52	-14.0	4
	24週時	138	-17.6	13.41	-55	-14.0	4
	32週時	134	-17.9	13.62	-55	-16.0	4
	40週時	131	-19.5	14.04	-59	-18.0	2
	52週時	126	-22.2	14.28	-67	-21.5	7
	終了時	158	-19.3	15.03	-67	-18.0	23

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.2-2）

（e） LSAS-J 回避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（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ-13.5±11.63、-18.1±14.47 および-22.6±15.36 であった（表 2.7.6.2.1-13）。

表 2.7.6.2.1-13 LSAS-J 回避サブスケール合計点の要約統計量（FAS 解析対象、OC）

LSAS-J回避サブスケール合計点	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	44.3	11.33	18	44.0	72
	2週時	152	40.7	12.03	11	39.5	71
	4週時	147	38.0	12.76	8	38.0	72
	8週時	144	33.6	12.98	6	32.0	66
	12週時	141	30.7	13.33	2	31.0	62
	16週時	139	28.9	13.63	2	28.0	62
	20週時	138	27.3	14.09	2	25.0	64
	24週時	138	26.2	14.73	1	24.0	65
	32週時	134	25.7	14.94	1	23.5	67
	40週時	131	24.1	14.98	0	22.0	62
	52週時	126	21.3	14.28	0	20.0	57
	終了時	158	24.6	15.80	0	22.0	72
変化量	2週時	152	-3.9	6.37	-25	-3.0	10
	4週時	147	-6.7	8.39	-35	-6.0	15
	8週時	144	-10.9	10.78	-41	-8.5	7
	12週時	141	-13.5	11.63	-43	-11.0	22
	16週時	139	-15.3	12.55	-58	-14.0	17
	20週時	138	-17.0	13.36	-61	-15.0	9
	24週時	138	-18.1	14.47	-56	-16.5	15
	32週時	134	-18.6	14.71	-61	-17.0	22
	40週時	131	-20.0	15.13	-63	-19.0	15
	52週時	126	-22.6	15.36	-70	-22.0	21
	終了時	158	-19.7	16.01	-70	-20.0	23

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.2-3）

2） SATS による評価

SATS 合計点の変化量（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ-5.4±5.67、-7.7±6.73 および-11.2±7.57 であった（表 2.7.6.2.1-14）。

表 2.7.6.2.1-14 SATS 合計点の要約統計量（FAS 解析対象、OC）

SATS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	23.7	6.88	11	22.5	42
	12週時	141	18.3	7.97	1	16.0	41
	24週時	138	15.9	8.93	0	14.0	42
	52週時	126	12.5	8.72	0	10.5	39
	終了時	155	13.8	8.94	0	12.0	39
変化量	12週時	141	-5.4	5.67	-24	-4.0	8
	24週時	138	-7.7	6.73	-34	-7.0	8
	52週時	126	-11.2	7.57	-34	-10.0	5
	終了時	155	-9.8	7.79	-34	-9.0	7

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-4）

3） CGI による評価

（a） CGI-S の変化量

CGI-S の変化量（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ -1.1±1.12、-1.6±1.26 および-2.2±1.28 であった（表 2.7.6.2.1-15）。

表 2.7.6.2.1-15 CGI-S の要約統計量（FAS 解析対象、OC）

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
	2週時	152	4.6	0.86	3	4.0	6
	4週時	147	4.4	0.98	2	4.0	7
	8週時	144	4.0	0.95	2	4.0	6
	12週時	141	3.8	1.03	1	4.0	6
	16週時	139	3.6	0.99	1	4.0	6
	20週時	138	3.4	1.06	1	4.0	6
	24週時	138	3.3	1.11	1	3.0	6
	28週時	133	3.2	1.13	1	3.0	6
	32週時	134	3.2	1.12	1	3.0	6
	36週時	132	3.0	1.10	1	3.0	6
	40週時	131	3.0	1.12	1	3.0	6
	44週時	129	2.9	1.09	1	3.0	6
	48週時	128	2.8	1.08	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	2週時	152	-0.3	0.56	-2	0.0	1
	4週時	147	-0.5	0.78	-3	0.0	1
	8週時	144	-0.9	0.97	-4	-1.0	0
	12週時	141	-1.1	1.12	-4	-1.0	1
	16週時	139	-1.3	1.15	-4	-1.0	0
	20週時	138	-1.5	1.20	-4	-1.0	0
	24週時	138	-1.6	1.26	-4	-2.0	1
	28週時	133	-1.7	1.34	-6	-2.0	0
	32週時	134	-1.7	1.27	-5	-2.0	1
	36週時	132	-1.9	1.29	-5	-2.0	1
	40週時	131	-1.9	1.28	-5	-2.0	1
	44週時	129	-2.0	1.30	-5	-2.0	1
	48週時	128	-2.1	1.30	-6	-2.0	0
	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）

（b） CGI-I

CGI-I（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ 2.8±0.97、2.4±0.99 および 1.9±0.91 であった（表 2.7.6.2.1-16）。

表 2.7.6.2.1-16 CGI-I の要約統計量（FAS 解析対象、OC）

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	2週時	152	3.6	0.56	2	4.0	5
	4週時	147	3.3	0.78	1	3.0	5
	8週時	144	2.9	0.91	1	3.0	5
	12週時	141	2.8	0.97	1	3.0	5
	16週時	139	2.6	0.93	1	3.0	4
	20週時	138	2.5	0.98	1	3.0	5
	24週時	138	2.4	0.99	1	2.0	5
	28週時	133	2.3	0.92	1	2.0	4
	32週時	134	2.3	0.93	1	2.0	5
	36週時	132	2.2	0.94	1	2.0	5
	40週時	131	2.2	0.98	1	2.0	5
	44週時	129	2.1	0.96	1	2.0	5
	48週時	128	2.1	0.92	1	2.0	4
	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）

（c） CGI-I での反応率

CGI-I での反応率（OC）は 12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ 36.2%（51/141 例）、52.2%（72/138 例）および 73.0%（92/126）であった（表 2.7.6.2.1-17）。

表 2.7.6.2.1-17 CGI-I での反応率（FAS 解析対象、OC）

評価時期	例数	CGI-I[a]							CGI-Iでの反応			
		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
2週時	152	0	4	54	93	1	0	0	4	2.6	0.7	6.6
4週時	147	3	18	59	65	2	0	0	21	14.3	9.1	21.0
8週時	144	11	30	61	41	1	0	0	41	28.5	21.3	36.6
12週時	141	17	34	55	34	1	0	0	51	36.2	28.3	44.7
16週時	139	20	36	60	23	0	0	0	56	40.3	32.1	48.9
20週時	138	25	41	51	20	1	0	0	66	47.8	39.3	56.5
24週時	138	29	43	49	15	2	0	0	72	52.2	43.5	60.7
28週時	133	29	43	49	12	0	0	0	72	54.1	45.3	62.8
32週時	134	31	45	47	10	1	0	0	76	56.7	47.9	65.2
36週時	132	35	43	45	8	1	0	0	78	59.1	50.2	67.6
40週時	131	39	41	40	10	1	0	0	80	61.1	52.2	69.5
44週時	129	40	42	38	8	1	0	0	82	63.6	54.6	71.9
48週時	128	41	44	35	8	0	0	0	85	66.4	57.5	74.5
52週時	126	50	42	27	7	0	0	0	92	73.0	64.4	80.5
終了時	158	50	49	37	19	3	0	0	99	62.7	54.6	70.2

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

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-9）

4） SDISS による評価

（a） SDISS 仕事／学業スコアの変化量

SDISS 仕事／学業スコアの変化量（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ-1.3±2.28、-1.6±2.57 および-2.2±2.62 であった（表 2.7.6.2.1-18）。

表 2.7.6.2.1-18 SDISS 仕事／学業スコアの要約統計量（FAS 解析対象、OC）

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
	2週時	152	3.9	2.52	0	4.0	10
	4週時	147	3.7	2.32	0	3.0	9
	8週時	144	3.4	2.43	0	3.0	9
	12週時	141	3.1	2.39	0	3.0	9
	16週時	139	3.0	2.48	0	2.0	9
	20週時	138	2.8	2.37	0	2.0	9
	24週時	138	2.8	2.42	0	2.0	10
	32週時	134	2.3	2.14	0	2.0	9
	40週時	131	2.4	2.12	0	2.0	8
	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	2週時	152	-0.6	1.56	-5	0.0	3
	4週時	147	-0.8	1.96	-8	-1.0	5
	8週時	144	-1.0	2.19	-8	-1.0	7
	12週時	141	-1.3	2.28	-9	-1.0	6
	16週時	139	-1.4	2.47	-9	-1.0	7
	20週時	138	-1.7	2.46	-9	-2.0	7
	24週時	138	-1.6	2.57	-9	-1.0	8
	32週時	134	-2.1	2.34	-10	-2.0	3
	40週時	131	-2.0	2.31	-10	-2.0	3
	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）

（b） SDISS 社会生活スコアの変化量

SDISS 社会生活スコアの変化量（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ-1.1±2.10、-1.3±2.36 および-1.9±2.38 であった（表 2.7.6.2.1-19）。

表 2.7.6.2.1-19 SDISS 社会生活スコアの要約統計量（FAS 解析対象、OC）

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
	2週時	152	3.7	2.44	0	3.0	10
	4週時	147	3.4	2.33	0	3.0	9
	8週時	144	3.1	2.32	0	3.0	9
	12週時	141	2.8	2.10	0	2.0	9
	16週時	139	2.7	2.34	0	2.0	9
	20週時	138	2.5	2.27	0	2.0	9
	24週時	138	2.6	2.22	0	2.0	9
	32週時	134	2.2	2.00	0	2.0	8
	40週時	131	2.1	1.92	0	2.0	8
	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	2週時	152	-0.3	1.71	-5	0.0	4
	4週時	147	-0.6	2.22	-8	0.0	8
	8週時	144	-0.9	2.24	-8	-1.0	6
	12週時	141	-1.1	2.10	-8	-1.0	4
	16週時	139	-1.2	2.28	-9	-1.0	5
	20週時	138	-1.4	2.28	-8	-1.0	4
	24週時	138	-1.3	2.36	-9	-1.0	5
	32週時	134	-1.7	2.37	-9	-1.0	4
	40週時	131	-1.8	2.33	-9	-1.0	3
	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）

（c） 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（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ-0.6±1.92、-0.8±2.27 および-0.9±2.17 であった（表 2.7.6.2.1-20）。

表 2.7.6.2.1-20 SDISS 家族内のコミュニケーションや役割スコアの要約統計量
（FAS 解析対象、OC）

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
	2週時	152	2.4	2.38	0	2.0	8
	4週時	147	2.2	2.22	0	2.0	8
	8週時	144	2.0	2.23	0	1.0	8
	12週時	141	1.9	2.12	0	1.0	8
	16週時	139	1.9	2.28	0	1.0	9
	20週時	138	1.7	2.12	0	1.0	9
	24週時	138	1.7	2.07	0	1.0	9
	32週時	134	1.6	1.87	0	1.0	9
	40週時	131	1.6	1.90	0	1.0	10
	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	2週時	152	-0.2	1.35	-5	0.0	3
	4週時	147	-0.4	1.66	-6	0.0	3
	8週時	144	-0.6	1.82	-7	0.0	3
	12週時	141	-0.6	1.92	-8	0.0	4
	16週時	139	-0.6	2.12	-9	0.0	5
	20週時	138	-0.7	2.18	-9	0.0	7
	24週時	138	-0.8	2.27	-9	0.0	7
	32週時	134	-0.9	2.23	-9	0.0	7
	40週時	131	-0.9	2.16	-9	0.0	4
	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）

5） MADRS による評価

MADRS の変化量（OC）の平均値±標準偏差は、12 週時、24 週時および 52 週時でそれぞれ、-1.0±3.27、-1.4±3.06 および-1.9±4.45 であった（表 2.7.6.2.1-21）。

表 2.7.6.2.1-21 MADRS 合計点の要約統計量（FAS 解析対象、OC）

MADRS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	4.0	3.98	0	3.0	14
	12週時	141	2.8	3.96	0	1.0	26
	24週時	138	2.4	3.32	0	1.0	19
	52週時	126	2.1	4.24	0	0.0	29
	終了時	155	2.9	4.93	0	0.0	29
変化量	12週時	141	-1.0	3.27	-9	0.0	14
	24週時	138	-1.4	3.06	-14	-0.5	7
	52週時	126	-1.9	4.45	-14	-1.0	28
	終了時	155	-1.2	4.88	-14	-1.0	28

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-13）

6） 部分集団における検討

人口統計学的変数別および背景因子別の LSAS-J 合計点の変化量（OC）を表 2.7.6.2.1-22 に示した。

LSAS-J 合計点の変化量（OC）について、各項目の部分集団間において、20 例以上認められかつ変化量の平均値が 20 点以上異なった分類のある評価時期は、LSAS-J 合計点（開始時）における投与期 24 週時［60-79 点：-26.6 点、100-119 点：-48.7 点、］、投与期 52 週時［60-79 点：-33.8 点、100-119 点：-54.0 点］および投与期終了時［60-79 点：-30.0 点、80-99 点：-33.3 点、120 点以上：-53.5 点］であった。

表 2.7.6.2.1-22 人口統計学的変数別および背景因子別 LSAS-J 合計点の変化量

（FAS 解析対象、OC、1/5）

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
		終了時	79	-35.7	29.59	-137	-36.0	46
	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
		終了時	79	-42.3	30.71	-119	-38.0	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
		終了時	71	-37.7	31.66	-137	-32.0	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
		終了時	41	-38.9	27.31	-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
		終了時	46	-41.2	30.99	-110	-40.5	46
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
		終了時	43	-41.6	30.49	-119	-35.0	8
	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
		終了時	43	-40.0	32.63	-137	-41.0	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
		終了時	38	-42.5	29.25	-109	-46.0	46
	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
		終了時	34	-30.8	27.56	-122	-24.5	5
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
		終了時	137	-40.0	29.87	-137	-38.0	46
	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
		終了時	21	-32.4	32.53	-110	-24.0	6

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-16）

表 2.7.6.2.1-22 人口統計学的変数別および背景因子別 LSAS-J 合計点の変化量

（FAS 解析対象、OC、2/5）

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
		終了時	87	-39.9	28.68	-122	-38.0	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
		終了時	47	-37.0	33.98	-137	-35.0	46
	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
		終了時	12	-33.3	27.24	-79	-21.0	1
	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
		終了時	12	-46.5	30.47	-109	-39.5	-3
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
		終了時	37	-39.4	30.19	-119	-41.0	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
		終了時	30	-41.3	34.07	-137	-33.5	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
		終了時	46	-35.7	28.03	-89	-33.5	8
	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
		終了時	45	-40.7	30.50	-122	-40.0	46
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
		終了時	42	-42.5	33.10	-137	-40.5	46
	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
		終了時	116	-37.8	29.19	-122	-35.5	11

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-19）

表 2.7.6.2.1-22 人口統計学的変数別および背景因子別 LSAS-J 合計点の変化量

（FAS 解析対象、OC、3/5）

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
		終了時	142	-40.2	29.90	-137	-38.0	46
	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
		終了時	16	-28.8	32.30	-110	-19.5	8
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
		終了時	109	-41.9	29.27	-137	-38.0	7
	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
		終了時	49	-32.6	31.65	-122	-32.0	46
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
		終了時	40	-39.9	28.16	-110	-37.5	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
		終了時	118	-38.7	31.02	-137	-36.0	46
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
		終了時	157	-39.0	30.34	-137	-36.0	46
	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
		終了時	1	-41.0	-	-41	-41.0	-41

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-19）

表 2.7.6.2.1-22 人口統計学的変数別および背景因子別 LSAS-J 合計点の変化量

（FAS 解析対象、OC、4/5）

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	-	-	-	-	-
		終了時	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
		終了時	40	-30.0	21.00	-72	-27.0	7
	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
		終了時	59	-33.3	29.81	-92	-36.0	46
	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
		終了時	39	-49.6	27.50	-110	-43.0	5
	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
		終了時	20	-53.5	41.28	-137	-45.5	-2
CGI-S(開始時)	3点以下	12週時	0	-	-	-	-	-
		24週時	0	-	-	-	-	-
		52週時	0	-	-	-	-	-
		終了時	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
		終了時	64	-31.0	25.63	-92	-32.0	46
	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
		終了時	48	-42.3	28.27	-110	-43.5	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
		終了時	41	-44.6	35.04	-137	-43.0	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
		終了時	5	-64.4	40.00	-119	-69.0	-22

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-22）

表 2.7.6.2.1-22 人口統計学的変数別および背景因子別 LSAS-J 合計点の変化量
（FAS 解析対象、OC、5/5）

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
治験薬の最大投与量	10 mg/日	12週時	38	-35.8	21.58	-88	-33.0	-2
		24週時	38	-47.5	26.41	-109	-40.5	-4
		52週時	37	-55.8	25.92	-119	-52.0	-10
		終了時	50	-43.1	32.49	-119	-48.0	8
	20 mg/日	12週時	103	-23.2	20.55	-81	-19.0	22
		24週時	100	-31.1	26.23	-110	-24.5	14
		52週時	89	-40.2	28.81	-137	-38.0	11
		終了時	108	-37.1	29.10	-137	-32.0	46
治験薬の最終投与量	10 mg/日	12週時	53	-33.1	22.69	-88	-28.0	7
		24週時	53	-43.1	28.26	-109	-38.0	6
		52週時	49	-51.8	26.77	-119	-51.0	1
		終了時	66	-41.7	31.98	-119	-46.0	8
	20 mg/日	12週時	88	-22.6	19.86	-81	-19.5	22
		24週時	85	-31.0	25.61	-110	-25.0	14
		52週時	77	-40.4	29.30	-137	-38.0	11
		終了時	92	-37.1	28.96	-137	-33.5	46

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-25）

7） 20 mg/日への増量例および 10 mg/日への減量例について

本治験では増量規定、減量規定を設定せず、増減量はすべて治験責任（分担）医師の判断に基づいて行われた。52 週時までに、増量については、効果不十分による増量が 158 例中 108 例（68.4%）に行われ、減量は 158 例中 19 例（12.0%）に行われた（表 2.7.6.2.1-23）。

表 2.7.6.2.1-23 MLD-55 増減量の内訳（FAS 解析対象）

項目	分類	全体 (158例)
治験薬の増量状況	増量せず	50 (31.6%)
	効果不十分による増量	108 (68.4%)
	その他の理由で増量[a]	0 (0.0%)
治験薬の減量状況	該当せず[b]	50 (31.6%)
	減量なし	89 (56.3%)
	減量あり	19 (12.0%)

a：効果不十分による治験薬の増量が1度もない被験者
b：治験薬の増量が1度もない被験者
（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-5）

以下に、治験薬の 1 回の増量後、投与期終了時まで 20 mg/日を維持した被験者（20 mg 維持例）の成績を示した。

20 mg 維持例の増量直前と投与期終了時の CGI-S を比較したところ、改善例は 78.7%（70/89 例）、不変例は 19.1%（17/89 例）、悪化例は 2.2%（2/89 例）であった（表 2.7.6.2.1-24）。増量理由はいずれも効果不十分であり、20 mg 維持例の 70%以上の被験者で CGI-S の改善が認められたことから、10 mg/日で効果不十分の場合、20 mg/日への増量は有用である可能性が示唆された。

表 2.7.6.2.1-24　増量直前および投与期終了時の CGI-S のシフトテーブル：20mg 維持例（FAS 解析対象、OC）

		終了時のCGI-S							計
		1	2	3	4	5	6	7	
増量直前のCGI-S	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	3	8	0	0	0	0	0	11
	4	2	9	15	12	2	0	0	40
	5	2	9	6	2	3	0	0	22
	6	1	1	3	5	3	2	0	15
	7	0	0	0	0	1	0	0	1
計		8	27	24	19	9	2	0	89

太枠部分：改善例、網掛け部分：悪化例、それ以外：不変例

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.4-7）

8） 有効性の結論

有効性の評価項目は、いずれも投与期 52 週時まで経時的な改善傾向が認められた。また、SDISS のすべてのサブクループについても投与期 52 週時まで経時的な改善傾向が認められたことから、MLD-55 の長期投与時の有効性および QOL の向上が示唆された。また、20mg/日への増量は効果不十分の被験者に対して有用である可能性が示唆された。

以上、社交不安障害患者における MLD-55 10～20 mg/日の 52 週投与時の有効性が認められた。

（3） 安全性

1） 治験薬の曝露量

7 割以上の被験者が 253~364 日間の投与であり（表 2.7.6.2.1-25）、投与日数の平均値±標準偏差は 310.6±110.79 日であった（表 2.7.6.2.1-26）。

表 2.7.6.2.1-25 治験薬の服薬日数別被験者数（安全性解析対象）

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

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-2）

表 2.7.6.2.1-26 治験薬の服薬日数の要約統計量（安全性解析対象）

治験薬の服薬日数(日)					
例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
158	310.6	110.79	1	358.0	371

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-1）

2） 有害事象の要約

投与期および後観察期における有害事象の要約を表 2.7.6.2.1-27 に示し、投与期における有害事象の要約を付表 2.7.6.2.1-1 に、後観察期における有害事象の要約を付表 2.7.6.2.1-2 に示した。

投与期および後観察期における有害事象は 158 例中 133 例（84.2%）に 481 件、副作用は 95 例（60.1%）に 222 件認められた。ほとんどの有害事象が軽度または中等度であり、重度の有害事象は 1 例（0.6%）に 1 件認められ、重度の副作用は認められなかった。

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 2 例（1.3%）に 2 件認められたが、その他の重篤な副作用は認められなかった。

重要な有害事象は 42 例（26.6%）に 71 件、重要な副作用は 28 例（17.7%）に 49 件認められた。それらのうち投与中止に至った有害事象は 18 例（11.4%）に 25 件、投与中止に至った副作用は 9 例（5.7%）に 16 件認められた。

投与期における有害事象は、158 例中 131 例（82.9%）に 451 件、副作用は 91 例（57.6%）に 202 件認められた。

投与期における有害事象のうち未回復であった有害事象は 451 件中 20 件（4.4%）（資料番号 5.3.5.2.1　表 12.2-11）、投与期における副作用のうち未回復であった副作用は 202 件中 6 件（3.0%）認められ、ほとんどの有害事象および副作用が回復した（資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-11 および 表 12.2-12）。

後観察期における有害事象は 153 例中 20 例（13.1%）に 30 件認められ、副作用は 11 例（7.2%）に 20 件認められた。

表 2.7.6.2.1-27　有害事象の要約（投与期および後観察期）

	全体 (158例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	133	(84.2)	481
副作用	95	(60.1)	222
重度の有害事象	1	(0.6)	1
重度の副作用	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(1.3)	2
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0
重要な有害事象	42	(26.6)	71
重要な副作用	28	(17.7)	49
投与中止に至った有害事象	18	(11.4)	25
投与中止に至った副作用	9	(5.7)	16

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-1）

3） 有害事象の発現時期別検討

投与期において、3 ヵ月ごとの発現時期別に有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現率を示した。

発現時期別有害事象の要約を表 2.7.6.2.1-28 に示した。

有害事象は、投与期 12 週時までに 158 例中 107 例（67.7%）に 216 件、13 週時から 24 週時までに 141 例中 51 例（36.2%）に 81 件、25 週時から 36 週時までに 137 例中 53 例（38.7%）に 68 件、37 週時から 48 週時までに 133 中 41 例（30.8%）に 68 件および 49 週時以降に 128 例中 14 例（10.9%）に 18 件認められた。副作用は、投与期 12 週時までに 83 例（52.5%）に 157 件、13 週時から 24 週時までに 15 例（10.6%）に 24 件、25 週時から 36 週時までに 8 例（5.8%）に 8 件、37 週時から 48 週時までに 6 例（4.5%）に 7 件および 49 週時以降に 4 例（3.1%）に 6 件認められた。

重度の有害事象は、投与期 37 週時から 48 週時までに 1 例（0.8%）に 1 件認められた。

死亡はいずれの期間にも認められなかった。その他の重篤な有害事象は、投与期 37 週時から 48 週時までに 2 例（1.5%）2 件認められた。

重要な有害事象は、投与期 12 週時までに 32 例（20.3%）に 50 件、13 週時から 24 週時までに 8 例（5.7%）に 11 件、25 週時から 36 週時までに 4 例（2.9%）に 4 件、37 週時から 48 週時までに 3 例（2.3%）に 3 件および 49 週時以降に 2 例（1.6%）に 2 件認められた。重要な副作用は、投与期 12 週時までに 23 例（14.6%）に 40 件、13 週時から 24 週時までに 4 例（2.8%）に 7 件、25 週時から 36 週時までに 1 例（0.7%）に 1 件および 49 週時以降に 1 例（0.8%）に 1 件認められた。

投与中止に至った有害事象は、投与期 12 週時までに 13 例（8.2%）に 20 件、13 週時から 24 週時までに 1 例（0.7%）に 1 件、25 週時から 36 週時までに 2 例（1.5%）に 2 件および 37 週から 48 週時までに 2 例（1.5%）に 2 件認められた。投与中止に至った副作用は、投与期 12 週時までに 8 例（5.1%）に 15 件および 25 週時から 36 週時までに 1 例（0.7%）に 1 件認められた。

表 2.7.6.2.1-28　発現時期別有害事象の要約（投与期）（1/2）

	～12週 (158例)			13週～24週 (141例)			25週～36週 (137例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	107	(67.7)	216	51	(36.2)	81	53	(38.7)	68
副作用	83	(52.5)	157	15	(10.6)	24	8	(5.8)	8
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	32	(20.3)	50	8	(5.7)	11	4	(2.9)	4
重要な副作用	23	(14.6)	40	4	(2.8)	7	1	(0.7)	1
投与中止に至った有害事象	13	(8.2)	20	1	(0.7)	1	2	(1.5)	2
投与中止に至った副作用	8	(5.1)	15	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-2）

表 2.7.6.2.1-28　発現時期別有害事象の要約（投与期）（2/2）

	37週～48週 (133例)			49週～ (128例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	41	(30.8)	68	14	(10.9)	18
副作用	6	(4.5)	7	4	(3.1)	6
重度の有害事象	1	(0.8)	1	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(1.5)	2	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	3	(2.3)	3	2	(1.6)	2
重要な副作用	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
投与中止に至った有害事象	2	(1.5)	2	0	(0.0)	0
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-2）

4） 比較的よく見られる有害事象

(a) 有害事象の発現率

投与期において発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.2.1-29、副作用を表 2.7.6.2.1-30 に示し、後観察期において発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.2.1-31、副作用を表 2.7.6.2.1-32 に示した。

投与期において発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（31.6%）、傾眠（24.7%）および悪心（21.5%）であり、発現率が 10%以上の副作用は、傾眠（24.7%）および悪心（19.0%）であった。

後観察期において発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

投与期における有害事象一覧を付表 2.7.6.2.1-3、副作用一覧を付表 2.7.6.2.1-4 に示し、後観察期における有害事象一覧を付表 2.7.6.2-1-5、副作用一覧を付表 2.7.6.2.1-6 に示した。

表 2.7.6.2.1-29 有害事象一覧（投与期、発現率が 2%以上）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-7）

表 2.7.6.2.1-30　副作用一覧（投与期、発現率が 2%以上）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-8）

表 2.7.6.2.1-31　有害事象一覧（後観察期、発現率が 2%以上）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-18）

表 2.7.6.2.1-32　副作用一覧（後観察期、発現率が 2%以上）

PT(基本語)	副作用 全体 (153例) (男/女：77/76例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	11	(7.2)	20
浮動性めまい	8	(5.2)	8
悪心	6	(3.9)	6
頭痛	5	(3.3)	5

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-19）

(b) 発現時期別の検討

投与期において発現率が 2%以上の有害事象を 3 ヶ月ごとの発現時期別に表 2.7.6.2.1-33 に示し、副作用を表 2.7.6.2.1-34 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は発現時期別で、投与期 12 週時まででは傾眠（21.5%）、悪心（18.4%）および鼻咽頭炎（10.8%）、25 週時から 36 週時まででは鼻咽頭炎（13.1%）、37 週時から 48 週時まででは鼻咽頭炎（12.8%）であった。発現率が 10%以上の副作用は、投与期 12 週時まででは傾眠（21.5%）および悪心（18.4%）であり、それ以外の期間では認められなかった。

12 週時までと比較して、それ以降のいずれの期間においても 5%以上発現率が上昇した有害事象は認められなかった。また、12 週時までと比較して、それ以降のいずれの期間においても 5%以上発現率が減少した有害事象は、傾眠、悪心および倦怠感であった。

表 2.7.6.2.1-33 発現時期別有害事象（投与期、発現率が 2%以上）（1/2）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-16）

表 2.7.6.2.1-33 発現時期別有害事象（投与期、発現率が 2%以上）（2/2）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-16）

表 2.7.6.2.1-34 発現時期別副作用（投与期、発現率が 2%以上）（1/2）

PT(基本語)	副作用								
	～12週 (158例) (男/女:79/79例)			13週～24週 (141例) (男/女:72/69例)			25週～36週 (137例) (男/女:69/68例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	83	(52.5)	157	15	(10.6)	24	8	(5.8)	8
傾眠	34	(21.5)	38	5	(3.5)	5	0		
悪心	29	(18.4)	31	3	(2.1)	3	0		
頭痛	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	2	(1.5)	2
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0		
下痢	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	0		
腹部不快感	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	0		
上腹部痛	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	0		
射精障害[a]	3	(3.8)	3	0			0		
口渇	6	(3.8)	6	1	(0.7)	1	0		
初期不眠症	4	(2.5)	4	0			0		
不眠症	4	(2.5)	4	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-17）

表 2.7.6.2.1-34　発現時期別副作用（投与期、発現率が 2%以上）（2/2）

PT(基本語)	副作用					
	37週～48週 (133例) (男/女:67/66例)			49週～ (128例) (男/女:65/63例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	6	(4.5)	7	4	(3.1)	6
傾眠	0			0		
悪心	0			0		
頭痛	1	(0.8)	1	1	(0.8)	1
倦怠感	0			0		
下痢	1	(0.8)	1	0		
腹部不快感	1	(0.8)	1	0		
上腹部痛	1	(0.8)	2	0		
射精障害[a]	0			0		
口渇	0			0		
初期不眠症	0			0		
不眠症	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-17）

5） 重度の有害事象

投与期において重度の有害事象は 158 例中 1 例（0.6%）に、深部静脈血栓症の 1 件が認められた。

本事象は重篤な有害事象であり、詳細は「6）（b）その他の重篤な有害事象」に記載した。

6） 死亡、その他の重篤な有害事象

（a） 死亡

死亡は認められなかった。

（b） その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、158 例中 2 例（1.3%）に 2 件認められ、深部静脈血栓症が 1 件および痔瘻が 1 件であった（表 2.7.6.2.1-35）。いずれも治験薬との因果関係が否定され、回復した。

表 2.7.6.2.1-35　その他の重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
5068	50 男性	EM	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症)	20 mg/日	279	35	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5071	39 男性	PM	痔瘻 (痔瘻)	10 mg/日	262	55	回復	中等度	重篤	なし	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-1）

以下に各被験者について詳細に説明した（資料番号 5.3.5.2.1：12.3.1.2）。

-深部静脈血栓症：症例番号 5068 の叙述

症例番号		5068
性別		男性
年齢		51 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		深部静脈血栓症
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		脂肪肝（アルコール性肝炎）
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		ガスター錠 20 mg
経過	同意取得	
	一次登録	
	二次登録 （投与開始）	治験薬 10 mg/日服用開始
	投与開始 56 日後	治験薬 20 mg/日へ増量
	投与開始 278 日後	右下肢の痛みと腫れを訴え、[redacted]を受診 「蜂窩織炎」と診断され、入院加療が必要との判断となった。 抗生物質（セファメジン）の点滴投与開始。
	投与開始 285 日後	薬剤を投与するも、症状が軽快しないため下肢 MRI 検査を実施したところ、血栓症であることが判明。（診断名は確認中）
	投与開始 286 日後	ワーファリン錠（3.5 mg/回/日）の経口投与開始
	投与開始 293 日後	症状が軽快し、歩行も可能となったため退院 今後はワーファリン投与による外来での治療を継続する。
	投与開始 294 日後 （投与中止日）	被験者が来院 責任医師により、治験中止の判断となる。中止時検査を実施
	投与中止 5 日後	[redacted]よりレターを入手、新たに下記情報を得た。 投与開始 284 日後　下肢 MRI 実施し血栓を確認（診断名：深部静脈血栓症） ワーファリン錠（3.0 mg/回/日）の経口投与開始 投与開始 287 日後　効果不十分のため、ワーファリン錠（3.5 mg/回/日）に増量
	投与中止 18 日後	中止後の後観察終了時来院 痛みと腫れの軽減を確認し、事象の回復と追跡不要との判断となる。

治験担当医師の見解	第 1 報	治験薬服薬期間中の発現ではあるが、感染症によるものと考えられるため、治験薬との因果関係はないものと判断する。
	第 2 報	本剤の作用から考えて、本剤が血栓の原因となる可能性は低いが、現時点では因果関係を否定する理由が明確でないため、治験薬との因果関係は否定できないと判断する。 重症度：重度
	第 3 報	治験薬との因果関係：否定できる （入院先の担当医より、血栓の発現要因がアルコール摂取による脱水と考えられるとの情報を入手したため） 重症度：重度
医学専門家および安全性情報責任者の見解	第 1 報告入手時	事象名：蜂窩織炎（PT：蜂巣炎） 医学専門家の意見： 本事象は、本剤投与中の発現ではあるが、感染症によるものと考えられることから、本剤との因果関係は否定できると考える。
	第 2 報告入手時	－
	第 3 報告入手時	[蜂窩織炎⇒深部静脈血栓症に事象名変更] 医学専門家の意見： 本事象は、本剤投与中の発現ではあるが、本剤の作用から考えて本剤が血栓の原因になるとは考えにくく、アルコール摂取による脱水が原因と考えられることから、本剤との因果関係は否定できると考える。
	第 4 報告入手時	安全性情報責任者による判断を行った(医学専門家からの意見は入手不要と判断：今回の追加情報には医学専門家から頂いた前回評価の変更を要する情報はないため)。 今回の追加情報によっても前回の判断に変更なく、重篤性は「重篤」、重篤と判断した理由は「入院」、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断。 治験薬概要書に記載があり、予測可能性を「既知」と判断。

-痔瘻：症例番号 5071 の叙述

症例番号		5071
性別		男性
年齢		40 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		痔瘻
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		なし
経過	同意取得	
	一次登録	
	二次登録 （投与開始）	本剤 10mg/日
	投与開始 259-260 日後	仕事で出張研修に出席。長時間座位を保持。
	投与開始 261 日後	肛門周辺の痛み、違和感出現。
	投与開始 269 日後	症状増強したため、[redacted]受診。診断の結果、自然排膿していた為、患部処置はなし。炎症に対し、フルマリン静注用 1gDIV 施行、クラビット 500mg 錠 1T の内服処方あり。
	投与開始 272 日後	[redacted]再診。処置薬等なし。再診より 11 日後に入院予定。
	投与開始 283 日後	[redacted]にて手術及び入院。マーカイン注 0.5%高比重使用し脊椎麻酔にて瘻管切開開放術施行。当日、感染予防にてパンスポリン静注用 1gDIV 施行。術後翌日、翌々日フロモックス 75mg、セルベックスカプセル 50mg 内服。鎮痛目的にて、セレコックス錠 100mg、コカール錠 200mg、屯用使用。創保護の為、創部にボラザ G 軟膏を術後翌日から 31 日間塗布していた。
	投与開始 315 日後	[redacted]再診にて治療終了。完治となる。

治験担当医師の見解	第 1 報	発症時期は治験薬内服期間ではあるが、 ・痔瘻の発症原因については、肛門小窩に便が入り込み、細菌による肛門周囲膿瘍となった後に、痔瘻となる事が臨床上明確化されている事。 ・専門医（当該被験者主治医）より、被験者は通常より肛門小窩が大きく深いため痔瘻発生の原因と推測されるとの報告があること。 上記理由から治験薬との因果関係は無いと判断した。 また、治験期間中に便秘、下痢や軟便も発現していないため、治験薬による下痢（軟便）の発現によって「肛門小窩」へ便か入りやすくなった等の要因も否定できると考える。
	第 2 報	（追加コメントなし）
医学専門家および安全性情報責任者の見解	第 1 報入手時	医学専門家の意見： 本事象は、本剤投与中の発現ではあるが、被験者は通常より肛門小窩が大きく深いため便が侵入しやすい状態にあり、肛門小窩への便の侵入による細菌感染が原因と考えられることから、本剤との因果関係は否定できると考える。また、本剤投与中に下痢、軟便、便秘の発現もなく、本剤が肛門小窩への便の侵入を容易にしたという要因も否定できる。
	第 2 報入手時	安全性情報責任者による判断を行った(医学専門家からの意見は入手不要と判断：今回の追加情報には医学専門家から頂いた前回評価の変更を要する情報はないため)。 今回の追加情報によっても前回の判断に変更なく、重篤性は「重篤」、重篤と判断した理由は「入院」、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断。 治験薬概要書に記載がなく、予測可能性を「未知」と判断。

7） 重要な有害事象

本治験における重篤な有害事象を除く有害事象について、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、重要な併用治療の追加に至った有害事象、その他、内容、程度等から医学的に重要と判断された有害事象を重要な有害事象と定義した。

投与期および後観察期における重要な有害事象は、42 例（26.6%）に 71 件認められた（表 2.7.6.2.1-27）。

表 2.7.6.2.1-36 重要な有害事象の要約

項目		安全性解析対象（158 例）
投与中止に至った有害事象 [a]	例数	18（11.4%）
	件数	25
休薬に至った有害事象	例数	9（5.7%）
	件数	18
減量に至った有害事象	例数	13（8.2%）
	件数	17
著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常	例数	10（6.3%）
	件数	11
重要な併用治療の追加に至った有害事象	例数	1（0.6%）
	件数	1
その他	例数	0（0.0%）
	件数	0
合計 [a]	例数	42（26.6%）
	件数	72

a：集計に重篤な有害事象を含む
（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4、表 12.3-7 より作成）

（a）治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を 1 件含む）は、18 例（11.4%）に 25 件認められた（表 2.7.6.2.1-36、表 2.7.6.2.1-37）。

2 例以上発現した有害事象は、うつ病、傾眠（各 3 例 3 件）、社交恐怖症および悪心（各 2 例 2 件）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、深部静脈血栓症（1 例 1 件）を除き、いずれも軽度または中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、うつ病の 3 例 3 件を除き、いずれも回復した。

治験薬の投与中止に至った副作用は、9 例（5.7%）に 16 件認められた。2 例以上発現した副作用は、傾眠（3 例 3 件）および悪心（2 例 2 件）であった。治験薬の投与中止に至った副作用はいずれも回復した。

表 2.7.6.2.1-37 重要な有害事象：投与中止に至った有害事象（1/2）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[b]	発現までの日数[c](日)	持続期間[d](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5013	27 男性	EM	8週＜≦12週	傾眠 (眠気)	10 mg/日	31	206	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5015	22 女性	EM	36週＜≦48週	自殺念慮 (希死念慮)	20 mg/日	288	89	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5024	25 男性	EM	2週＜≦4週	傾眠 (傾眠)	.	1	30	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5033	45 女性	EM	≦1週	倦怠感 (倦怠感)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				浮腫 (浮腫)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				中期不眠症 (中途覚醒)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				口腔内不快感 (口腔内異和感)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5035	44 男性	PM	1週＜≦2週	悪心 (嘔気)	10 mg/日	10	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				傾眠 (傾眠)	10 mg/日	10	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5039	38 男性	EM	12週＜≦24週	うつ病 (うつ病)	10 mg/日	82	144	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5042	43 女性	EM	≦1週	不快感 (全身不快感)	.	1	8	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				末梢冷感 (手足の冷え)	.	1	8	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5054	20 女性	EM	1週＜≦2週	うつ病 (うつ病)	10 mg/日	15	18	未回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 中止までの日数(中止日-投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした

b: 発現日以前の治験薬の最終投与量

c：有害事象発現日-投与開始日+1

d：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-7、資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-1 より作成）

表 2.7.6.2.1-37 重要な有害事象：投与中止に至った有害事象（2/2）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[b]	発現までの日数[c](日)	持続期間[d](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5068	50 男性	EM	36週＜≦48週	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症)	20 mg/日	279	35	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5112	25 女性	EM	≦1週	悪心 (悪心)	.	1	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5113	22 女性	EM	2週＜≦4週	易刺激性 (易刺激性)	10 mg/日	8	15	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				不安 (不安増悪)	10 mg/日	8	15	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5129	23 男性	EM	36週＜≦48週	リビドー減退 (性欲減退)	10 mg/日	8	358	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				射精障害 (射精困難)	10 mg/日	8	358	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5133	29 女性	EM	2週＜≦4週	異常感 (気分不良)	10 mg/日	15	1	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5142	22 男性	EM	24週＜≦36週	鼻咽頭炎 (感冒)	20 mg/日	195	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5146	41 男性	EM	2週＜≦4週	社交恐怖症 (社交不安障害の悪化)	20 mg/日	24	20	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5155	22 男性	EM	12週＜≦24週	うつ病 (うつ病)	20 mg/日	87	71	軽快	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5163	20 女性	PM	24週＜≦36週	体重増加 (体重増加)	20 mg/日	190	99	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5164	53 男性	PM	≦1週	社交恐怖症 (原疾患の悪化)	10 mg/日	3	2	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 中止までの日数(中止日-投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした

b: 発現日以前の治験薬の最終投与量

c：有害事象発現日-投与開始日+1

d：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-7、資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-1 より作成）

（b） 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象は、9 例（5.7%）に 18 件認められた（表 2.7.6.2.1-36、表 2.7.6.2.1-38）。

2 例以上発現した有害事象は、悪心（4 例 4 件）、嘔吐および鼻咽頭炎（各 2 例 2 件）であった。治験薬の休薬に至った有害事象は、いずれも軽度または中等度であり、重度の事象は認められず、いずれの有害事象も回復した。

治験薬の休薬に至った副作用は、5 例（3.2%）に 11 件認められた。

表 2.7.6.2.1-38 重要な有害事象：休薬に至った有害事象

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5002	30 男性	EM	悪心 (嘔気)	.	1	367	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
			頭痛 (頭痛の悪化)	10 mg/日	29	103	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
			無力症 (脱力感)	10 mg/日	140	57	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
5006	41 男性	EM	悪心 (嘔気)	10 mg/日	2	55	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
			下痢 (下痢)	10 mg/日	2	3	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			動悸 (動悸)	10 mg/日	3	4	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			倦怠感 (倦怠感)	10 mg/日	3	5	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
5013	27 男性	EM	傾眠 (眠気)	20 mg/日	9	14	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
5014	24 女性	EM	鼻咽頭炎 (感冒)	10 mg/日	16	4	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
			悪心 (吐き気)	10 mg/日	263	62	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
5040	19 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	10 mg/日	128	252	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
5069	21 女性	EM	鼻咽頭炎 (感冒)	10 mg/日	146	9	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
5108	21 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	10 mg/日	5	1	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			上腹部痛 (胃痛)	10 mg/日	6	65	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
5111	38 男性	EM	ノロウイルス性胃腸炎 (ノロウイルス性胃腸炎)	10 mg/日	239	6	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
			インフルエンザ (インフルエンザ)	10 mg/日	260	11	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
5122	29 女性	EM	胃炎 (急性胃炎)	10 mg/日	83	8	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
			悪心 (嘔気)	10 mg/日	211	1	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4 より作成）

（c） 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は、13 例（8.2%）に 17 件認められた（表 2.7.6.2.1-36、表 2.7.6.2.1-39）。

2 例以上発現した有害事象は、傾眠（3 例 3 件）および倦怠感（2 例 2 件）であった。

治験薬の減量に至った有害事象はいずれも軽度または中等度であり、胃炎（1 例 1 件）および体重増加（1 例 1 件）を除き、いずれも回復した。

治験薬の減量に至った有害事象は、胃炎の 1 例 1 件を除き、いずれも因果関係は否定できないと判断された。

表 2.7.6.2.1-39 重要な有害事象：減量に至った有害事象

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5002	30 男性	EM	傾眠 (眠気)	10 mg/日	140	57	回復	中等度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			自殺念慮 (自殺念慮)	10 mg/日	140	57	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5040	19 女性	EM	悪心 (嘔気)	20 mg/日	93	14	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5047	36 男性	EM	胃腸障害 (上部消化管症状)	10 mg/日	15	22	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	あり
5050	33 男性	EM	胃炎 (胃炎の悪化)	10 mg/日	2	406	未回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できる	あり
5069	21 女性	EM	不眠症 (不眠症)	10 mg/日	15	53	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	あり
5070	23 女性	EM	傾眠 (眠気)	20 mg/日	10	15	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5091	19 男性	EM	倦怠感 (倦怠感)	20 mg/日	30	29	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5111	38 男性	EM	傾眠 (眠気)	10 mg/日	12	270	回復	中等度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5125	21 女性	EM	抜毛癖 (抜毛)	20 mg/日	147	135	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5138	18 男性	PM	体重増加 (体重増加)	20 mg/日	86	288	未回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5141	32 女性	EM	倦怠感 (倦怠感)	20 mg/日	30	69	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			頭痛 (頭痛)	20 mg/日	30	3	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			耳鳴 (耳鳴り)	20 mg/日	30	3	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5142	22 男性	EM	軽躁 (軽躁状態)	20 mg/日	37	48	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5153	24 女性	PM	腹部不快感 (胃不快感)	20 mg/日	60	18	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			アカシジア (アカシジア)	20 mg/日	62	10	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a: 発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4 より作成）

（d） 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の有害事象は、10 例（6.3%）11 件認められた（表 2.7.6.2.1-36、表 2.7.6.2.1-40）。

著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常は、いずれも軽度または中等度であり、重度の事象は認められなかった。

著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常のうち、高脂血症（2 例 2 件）、肝機能検査異常、鉄欠乏性貧血、白血球数増加、脂肪肝（各 1 例 1 件）の 6 件は因果関係が否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象のうち、症例番号 5004 の肝機能検査異常は、γ-GTP が投与前　65 U/L（基準値：30 U/L 以下）から投与 52 週時に 105 U/L（グレード 2 以上：「CTCAEv4.0」）まで上昇したことから、著しい臨床検査値異常と判断された。

症例番号 5068 の鉄欠乏性貧血は、赤血球数が投与前 323 $\times 10^4/\mu L$（基準値：430～570 $\times 10^4/\mu L$）から投与 12 週時に 269 $\times 10^4/\mu L$（グレード 2：「副作用の重篤度分類基準」厚生省薬務局安全課長通知、薬安第 80 号）まで減少したことから、著しい臨床検査値異常と判断された。

症例番号 5074 の高脂血症は、トリグリセリドが投与前 87 mg/dL（基準値：30～149 mg/dL）から投与終了時に 912 mg/dL（グレード 3：「CTCAEv4.0」）、白血球数増加は、白血球数が投与前 9700/μL（基準値：3300～9000/μL）が投与終了時に 11100/μL（軽度～中等度増加：「臨床検査データブック 2013-2014」）となったことから、著しい臨床検査値異常と判断された。

症例番号 5120 の脂肪肝は、トリグリセリドが投与前 191 mg/dL（基準値：30～149 mg/dL）から投与 2 週時に 499 mg/dL（グレード 2：「CTCAEv4.0」）まで増加したことから、著しい臨床検査値異常と判断された。

症例番号 5148 の高脂血症は、トリグリセリドが投与前 297 mg/dL（基準値：30～149 mg/dL）から投与 12 週時に 301 mg/dL（グレード 2：「CTCAEv4.0」）となったことから、著しい臨床検査値異常と判断された。

因果関係が否定されなかった有害事象は、高脂血症の 2 例（未回復 1 例および軽快 1 例）および肝機能検査値異常の 1 例（軽快）を除き、いずれも回復した。

表 2.7.6.2.1-40 重要な有害事象：著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5004	46 女性	EM	肝機能検査異常(肝機能検査値上昇)	20 mg/日	372	110	軽快	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
5014	24 女性	EM	貧血(貧血の悪化)	10 mg/日	78	295	回復	中等度 非重篤	1	なし	否定できる	あり
5068	50 男性	EM	鉄欠乏性貧血(鉄欠乏性貧血)	20 mg/日	85	211	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
5074	46 男性	EM	高脂血症(高脂血症)	10 mg/日	15	141	軽快	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
			白血球数増加(白血球数増加)	10 mg/日	29	15	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
5102	21 男性	EM	血中トリグリセリド増加(トリグリセリド上昇)	20 mg/日	169	85	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できる	なし
5120	26 男性	EM	脂肪肝(脂肪肝の悪化)	20 mg/日	85	281	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
5122	29 女性	EM	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加(γ-GTP高値)	10 mg/日	162	8	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できる	なし
5145	42 女性	EM	糖尿病(糖尿病の悪化)	20 mg/日	361	13	未回復	中等度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	あり
5148	33 男性	EM	高脂血症(高脂血症)	20 mg/日	85	299	未回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	あり
5162	40 男性	EM	血中トリグリセリド増加(トリグリセリド増加)	10 mg/日	358	17	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4 より作成）

（e） 重要な併用治療の追加に至った有害事象

重要な併用治療の追加に至った有害事象は 1 例（0.6%）に 1 件認められ、インフルエンザ（併用療法：注射剤「ラピアクタ」の投与）であった（表 2.7.6.2.1-36、表 2.7.6.2.1-41）。本事象は中等度であり、因果関係は否定され、回復した。

表 2.7.6.2.1-41 重要な有害事象：重要な併用治療の追加に至った有害事象

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5019	19 男性	EM	インフルエンザ(インフルエンザ)	10 mg/日	12	6	回復	中等度 非重篤	3	なし	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：発現日以前の治験薬の最終投与量
b：有害事象発現日-投与開始日+1
c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断
e：併用薬剤・併用療法を指す
（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4 より作成）

（f） その他医学的に重要と判断された事象

その他医学的に重要と判断された事象は、認められなかった（表 2.7.6.2.1-36）。

8） 自殺関連事象

（a） 自殺関連の有害事象

投与期における自殺関連の有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-42 に、自殺関連の有害事象一覧を表 2.7.6.2.1-43 に示した。なお、自殺関連の有害事象を、SMQ で自殺／自傷に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

自殺関連の有害事象は 158 例中 3 例（1.9%）に 5 件認められ、いずれも自殺念慮であった。症例番号 5002 は、30 歳男性で投薬開始 140 日目に発症し、その 56 日後に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定されなかった。なお、効果不十分のために治験薬を増量後、本事象は発現した。また、本症例は 327 日目に自殺念慮を再発し、その 7 日後に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定された。症例番号 5015 は、22 歳女性で投薬開始 288 日目に発症し、その 88 日後に回復した。非重篤、中等度の事象であり、因果関係は否定された。なお、投与開始 294 日目に本事象により治験薬の投与を中止した。症例番号 5082 は、37 歳男性で投薬開始 123 日目に発症し、発現日と同日に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定された。また、本症例は 267 日目に自殺念慮を再発し、その 7 日後に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.1-42　自殺関連の有害事象の集計（投与期）

PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
自殺関連の有害事象全体	3	(1.9)	5
自殺念慮	3	(1.9)	5

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-28）

表 2.7.6.2.1-43　自殺関連の有害事象一覧（投与期）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
5002	30 男性	EM	自殺念慮（自殺念慮）	10 mg/日	140	57	回復	軽度	非重篤	減量	否定できない	なし
			自殺念慮（自殺念慮）	10 mg/日	327	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし
5015	22 女性	EM	自殺念慮（希死念慮）	20 mg/日	288	89	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5082	37 男性	EM	自殺念慮（希死念慮）	20 mg/日	123	1	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし
			自殺念慮（希死念慮）	20 mg/日	267	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：発現日以前の治験薬の最終投与量
b：有害事象発現日-投与開始日+1
c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
d：併用薬剤・併用療法を指す
（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-29）

（b） C-SSRS に基づいた自殺関連事象の評価

C-SSRS に基づき自殺関連事象の評価を行った。本治験において自殺行動は認められなかったため、自殺念慮に関して以下に示す。

投与期開始時の C-SSRS における自殺念慮は、158 例中 3 例（1.9%）に認められた。また、投与期開始以降全体の C-SSRS における自殺念慮は、158 例中 12 例（7.6%）に認められた。投与期開始以降全体において認められた自殺念慮のうち、「4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」に 1 例、「3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」に 1 例、「2. 積極的な自殺念慮－具体性なし」に 2 例、「および「1. 死んでしまいたいという願望」に 8 例が該当した（表 2.7.6.2.1-44）。

表 2.7.6.2.1-44　C-SSRS の要約（1/2）

C-SSRS 項目[a]	評価時期	全体		
		対象例数	該当例数	該当率 (%)
自殺念慮全体	開始時	158	3	(1.9)
	～12週	158	10	(6.3)
	13週～24週	140	4	(2.9)
	25週～	137	4	(2.9)
	投与開始以降全体	158	12	(7.6)
自殺念慮1	開始時	158	2	(1.3)
	～12週	158	9	(5.7)
	13週～24週	140	2	(1.4)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	8	(5.1)
自殺念慮2	開始時	158	1	(0.6)
	～12週	158	1	(0.6)
	13週～24週	140	1	(0.7)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	2	(1.3)
自殺念慮3	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	1	(0.7)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	1	(0.6)
自殺念慮4	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	1	(0.6)
自殺念慮5	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)

a：自殺念慮
1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動
6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-30）

表 2.7.6.2.1-44　C-SSRS の要約（2/2）

C-SSRS 項目[a]	評価時期	全体 対象例数	該当例数	該当率 (%)
自殺行動全体	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 6	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 7	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 8	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 9	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 10	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺念慮または自殺行動	開始時	158	3	(1.9)
	～12週	158	10	(6.3)
	13週～24週	140	4	(2.9)
	25週～	137	4	(2.9)
	投与開始以降全体	158	12	(7.6)

a：自殺念慮
1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動
6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-30）

9） 臨床検査値

（a） 要約統計量の推移

臨床検査値の要約統計量について検討した。なお、男女で基準値の異なる項目（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、γ-GTP、クレアチニンおよびHDL-コレステロール）は、男女別で検討した。

スクリーニング期開始時から終了時（52週時または中止時）の変化量において統計学的に有意な減少が認められた検査項目（Wilcoxon 1標本検定、有意水準両側5%）は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ALP、γ-GTP、総蛋白、アルブミンおよびHDL-コレステロールであり、統計学的に有意な増加が認められた検査項目（Wilcoxon 1標本検定、有意水準両側5%）は、白血球数、クレアチニン、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1Cおよびクロールであった（資料番号5.3.5.2.1：表14.3-34~表14.3-36）。

（b） 臨床検査値異常例数

臨床検査値異常を、一度でも基準値下限未満または基準値上限超だったものと定義し、投与期開始時以降に臨床検査値異常が認められた被験者について検討した。

基準値下限未満の検査値異常が10%以上発現した検査項目は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、尿素窒素およびHDL-コレステロールであり、基準値上限超の検査値異常が10%以上発現した検査項目は、白血球数、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、血糖および尿蛋白であった（表2.7.6.2.1-45）。

表 2.7.6.2.1-45 臨床検査値異常例数（1/2）

検査	項目	検査値異常				
		対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液学的検査	白血球数(/μL)	157	21	5	16	(13.4)
	赤血球数(×10000/μL)	157	24	21	3	(15.3)
	ヘモグロビン(g/dL)	157	28	25	3	(17.8)
	ヘマトクリット(%)	157	26	23	3	(16.6)
	血小板数(×10000/μL)	157	12	5	7	(7.6)
血液生化学的検査	AST(GOT)(U/L)	157	18	0	18	(11.5)
	ALT(GPT)(U/L)	157	27	0	27	(17.2)
	ALP(U/L)	157	14	3	11	(8.9)
	γ-GTP(U/L)	157	18		18	(11.5)
	総ビリルビン(mg/dL)	157	14	0	14	(8.9)
	総蛋白(g/dL)	157	25	24	1	(15.9)
	アルブミン(g/dL)	157	1	1	0	(0.6)
	尿素窒素(mg/dL)	157	28	26	2	(17.8)
	クレアチニン(mg/dL)	157	17	13	4	(10.8)
	総コレステロール(mg/dL)	157	71	3	68	(45.2)
	トリグリセリド(mg/dL)	157	71	1	70	(45.2)
	HDL-コレステロール(mg/dL)	157	34	24	10	(21.7)
	LDL-コレステロール(mg/dL)	157	75	8	68	(47.8)
	血糖(mg/dL)	157	69	4	67	(43.9)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)
b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者
c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.4-1）

表 2.7.6.2.1-45 臨床検査値異常例数（2/2）

検査	項目	検査値異常				
		対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	HbA1c (%)	158	6	0	6	(3.8)
	ナトリウム (mEq/L)	157	6	6	0	(3.8)
	カリウム (mEq/L)	157	7	4	3	(4.5)
	クロール (mEq/L)	157	5	3	2	(3.2)
尿検査	尿蛋白	158	41		41	(25.9)
	尿糖	158	7		7	(4.4)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)
b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者
c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.4-1）

10） バイタルサイン

（a） 収縮期血圧

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの収縮期血圧の変化量（平均値±標準偏差）は-0.5±11.35 mmHg であった（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-39）。また、その他の各評価時期では 24 週時において投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ、変化量（平均値±標準偏差）は-2.1±9.85 mmHg であった。（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.019）。

（b） 拡張期血圧

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの拡張期血圧の変化量（平均値±標準偏差）は 0.0±9.76 mmHg であった（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-39）。

（c） 脈拍数

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの脈拍数の変化量（平均値±標準偏差）は-1.5±10.55 拍/分であった（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-39）。また、その他の各評価時期では 24 週時において投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ、変化量（平均値±標準偏差）は-1.9±10.94 拍/分であった（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.044）。

11） 体重

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの体重の変化量（平均値±標準偏差）は 1.88±3.586 kg であり、統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon1 標本検定、P<0.001）（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-40）。また、その他の各評価時期では 2 週時、24 週時および 52 週時において、投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.020、p<0.001 および p<0.001）、変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ-0.16±0.915 kg、1.15±2.592 kg および 2.16±3.851 kg であった。

12） 心電図

（a） 心電図異常

心電図の異常所見は、投与期開始以降全体において 158 例中 26 例（16.5%）に認められた（表 2.7.6.2.1-46）。また、投与期 52 週時おいて 126 例中 13 例（10.3%）に認められた。

表 2.7.6.2.1-46 心電図異常例数

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

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.5-1）

（b） 心拍数

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は-2.6±9.67 拍/分であり、統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001）（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）。また、その他の各評価時期では 2 週時、12 週時、24 週時および 52 週時において、投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001、p=0.011、p=0.047 および p=0.001）、変化量（平均値±標準偏差）は-3.1±8.81 拍/分、-2.2±9.42 拍/分、-1.7±10.46 拍/分および-2.7±9.52 拍/分であった。

（c） RR 間隔

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの RR 間隔の変化量は（平均値±標準偏差）は 35.0±123.49 msec であり、統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、P<0.001）（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）。また、その他の各評価時期では 2 週時、12

週時、24 週時および 52 週時において、投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001、p=0.011、p=0.040 および p<0.001）、変化量（平均値±標準偏差）は 37.4±115.07 msec、28.5±119.37 msec、21.0±130.56 msec および 36.4±125.45 msec であった。

（d） PR 間隔

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの PR 間隔の変化量（平均値±標準偏差）は 0.1±12.70 msec であった（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）。また、その他の各評価時期では 2 週時において、投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.049）、変化量（平均値±標準偏差）は-2.3±12.22 msec であった。

（e） QRS 幅

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの QRS 幅の変化量（平均値±標準偏差）は 2.1±6.41 msec であり、統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001）（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）。また、その他の各評価時期では 2 週時、12 週時、24 週時および 52 週時において、投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.008、p=0.011、P=0.011 および p<0.001））、変化量（平均値±標準偏差）は 1.4±7.26 msec、1.5±6.05 msec、1.2±6.24 msec および 2.2±6.31 msec であった。

（f） QTc 間隔

a） QTcF 間隔

投与期開始時から終了時（52 週時または中止時）までの QTcF 間隔の変化量（平均値±標準偏差）は 5.4±15.22 msec であり、統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001）（表 2.7.6.2.1-47）。また、その他の評価時期では 2 週時、12 週時、24 週時および 52 時において、投与期開始時からの変化量に統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001、p<0.001、p<0.001 および p<0.001）、変化量（平均値±標準偏差）は 4.4±14.77 msec、6.8±14.95 msec、5.9±14.61 msec および 6.2±15.18 msec であった。投与期間に依存して数値的に単調に増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-47　QTcF 間隔の要約統計量

項目	測定日前日の処方量	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	測定値	開始時	158	405.4	19.07	353	403.0	449	
			2週時	158	409.8	19.03	370	407.0	472	
			12週時	141	412.8	19.85	363	412.0	465	
			24週時	138	411.8	19.44	357	411.0	453	
			52週時	126	412.5	19.91	367	413.0	469	
			終了時	158	410.8	19.64	367	411.0	469	
		変化量[a]	2週時	158	4.4	14.77	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	141	6.8	14.95	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	138	5.9	14.61	-26	5.0	52	p<0.001
			52週時	126	6.2	15.18	-43	6.0	68	p<0.001
			終了時	158	5.4	15.22	-43	5.0	68	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41 より作成）

b） アウトライヤーの検討

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に基づき、アウトライヤーに関して検討した。各評価時期における QTc 間隔の異常の集計を表 2.7.6.2.1-48 に示した。

QTcF 間隔に関して測定値の閾値である 450 msec を超えた症例は、投与期 2 週時に 158 例中 5 例（3.2%）、投与期 12 週時に 141 例中 4 例（2.8%）、投与期 24 週時に 138 例中 2 例（1.4%）、投与期 52 週時に 126 例中 3 例（2.4%）および投与期終了時に 158 例中 3 例（1.9%）認められ、このうち測定値が 500 msec を超えた症例は認められなかった。また、変化量に関する閾値である 30 msec を超えた変動を示した症例は、投与期 2 週時に 158 例中 4 例（2.5%）、投与期 12 週時に 141 例中 7 例（5.0%）、投与期 24 週時に 138 例中 9 例（6.5%）、投与期 52 週時に 126 例中 8 例（6.3%）および投与期終了時に 158 例中 10 例（6.3%）認められ、このうち変化量が 60 msec を超えた変動を示した症例は投与期 52 週時に 1 例（症例番号 5161）認められた。本症例はレクサプロ錠服用中に測定値は 418 msec、変化量は 17 msec に回復した。

また、測定値と変化量の両方の閾値を超えた症例は、症例番号 5022 の投与期 2 週時（測定値：472 msec、変化量：52 msec）、症例番号 5145 の投与期 12 週時（測定値：465 msec、変化量：43 msec）、症例番号 5161 の投与期 52 週時（測定値：469 msec、変化量：68 msec）であった。（表 2.7.6.2.1-49）。

QT 間隔の測定値または変化量について有害事象と判断された事象は、症例番号 5161 の心電図 QT 延長 1 例であった。非重篤で軽度の事象であり、因果関係は否定され、回復した。

表 2.7.6.2.1-48 QTc 間隔異常の集計

項目	評価時期	例数	測定値					変化量[a]			
			≦450	450<	450< ≦480	480< ≦500	500<	≦30	30<	30< ≦60	60<
QTcB 間隔 (msec)	開始時	158	151	7	7	0	0				
	2週時	158	149	9	9	0	0	152	6	6	0
	12週時	141	136	5	5	0	0	129	12	12	0
	24週時	138	127	11	11	0	0	129	9	9	0
	52週時	126	119	7	7	0	0	117	9	9	0
	終了時	158	149	9	9	0	0	148	10	10	0
QTcF 間隔 (msec)	開始時	158	158	0	0	0	0				
	2週時	158	153	5	5	0	0	154	4	4	0
	12週時	141	137	4	4	0	0	134	7	7	0
	24週時	138	136	2	2	0	0	129	9	9	0
	52週時	126	123	3	3	0	0	118	8	7	1
	終了時	158	155	3	3	0	0	148	10	9	1

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.5-2）

表 2.7.6.2.1-49 測定値と変化量の両方が閾値を超えた症例の QTcF 間隔一覧

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19 遺伝子型	項目	QTcF間隔						
				開始時	2週時	12週時	規定外来院時	24週時	52週時	規定外来院時
5022	41 女性	EM	測定日前日の処方量[a]	.	10 mg/日	20 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	.
			測定値 (msec)	420	472	432	413	424	438	.
			変化量[b] (msec)	.	52	12	-7	4	18	.
5145	42 女性	EM	測定日前日の処方量[a]	.	10 mg/日	20 mg/日	.	20 mg/日	20 mg/日	.
			測定値 (msec)	422	431	465	.	441	451	.
			変化量[b] (msec)	.	9	43	.	19	29	.
5161	57 男性	EM	測定日前日の処方量[a]	.	20 mg/日	20 mg/日	.	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日
			測定値 (msec)	401	430	441	.	429	469	418
			変化量[b] (msec)	.	29	40	.	28	68	17

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.5-3）

13） 安全性の結論

投与期および後観察期における有害事象は 158 例中 133 例（84.2%）に 481 件、副作用は 158 例中 95 例（60.1%）に 222 件認められた。ほとんどの有害事象が軽度または中等度であり、重度の有害事象は 1 例（0.6%）に 1 件認められ、重度の副作用は認められなかった。

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

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 2 例（1.3%）に 2 件認められた。そのうち、深部静脈血栓症が 1 件および痔瘻が 1 件であり、重症度はそれぞれ重度および中等度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復した。

投与期および後観察期における重要な有害事象は 42 例（26.6%）に 71 件認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を 1 件含む）は 18 例（11.4%）に 25 件認められた。2 例以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、うつ病、傾眠、社交恐怖症および悪心であった。治験薬の休薬に至った有害事象は、9 例（5.7%）に 18 件認められ、2 例以上発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、悪心、嘔吐および鼻咽頭炎であった。治験薬の減量に至った有害事象は 13 例（8.2%）に 17 件認められ、2 例以上発現した有害事象は、傾眠および倦怠感であった。

後観察期における有害事象は、153 例中 20 例（13.1%）に 30 件認められ、副作用は 11 例（7.2%）に 20 件認められた。

長期投与による影響を検討するため、投与期 12 週まで、投与期 13 週以降 24 週まで、投与期 25 週以降 36 週まで、投与期 37 週以降 48 週まで、および投与期 49 週以降の有害事象について比較した。重度の有害事象およびその他の重篤な有害事象はいずれも投与期 37 週以降 48 週まででそれぞれ 1 例および 2 例であり、それ以外の期間では認められなかった。有害事象の発現率、重要な有害事象の発現率および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、投与期 12 週までと比較して投与期 13 週以降のいずれの期間でも低値であった。投与期 12 週までと比較して投与期 13 週以降のいずれかの期間でも発現率が 5%以上増加した有害事象はなかった。また、発現率が 2%以上の副作用において、投与期 12 週までと比較してそれ以降のいずれの期間でも発現率が増加した事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

心電図パラメータの要約統計量について RR 間隔、QRS 間隔、QTcF 間隔および心拍数における投与期開始時から投与期終了時までの変化量に統計学的に有意な差が認められた。QTcF 間隔について、投与期間に依存して数値的に単調に増加する傾向は認められなかった。「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に基づきアウトライヤーを検討した結果、変化量が 60 msec を超えた被験者は 1 例認められた。測定値が 469 msec、変化量が 68 msec であり、有害事象（心電図 QT 延長）と判断されたが非重篤で軽度の事象であり、因果関係は否定され、回復した。測定値が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。また、測定 450 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を

超えた被験者は 3 例であり、そのうち 2 例の測定値および変化量は治験薬又はレクサプロ錠服用中にいずれも閾値内に回復した。測定値 500 msec と変化量 30 msec の両方の閾値を超えた被験者は認められなかった。

結論

社交不安障害患者に MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したときの有効性が認められ、20 mg/日への増量は効果不十分の被験者に対して有用である可能性が示唆された。また、52 週間の長期投与による安全性および良好な忍容性が確認された。

付表 2.7.6.2.1-1 有害事象の要約（投与期）

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

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-1）

付表 2.7.6.2.1-2 有害事象の要約（後観察期）

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

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-2）

付表 2.7.6.2.1-3 有害事象一覧（投与期、1/5）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	131	(82.9)	451
感染症および寄生虫症	68	(43.0)	118
鼻咽頭炎	50	(31.6)	78
インフルエンザ	8	(5.1)	8
気管支炎	6	(3.8)	7
咽頭炎	5	(3.2)	5
胃腸炎	3	(1.9)	3
扁桃炎	2	(1.3)	3
急性扁桃炎	1	(0.6)	1
アデノウイルス結膜炎	1	(0.6)	1
蜂巣炎	1	(0.6)	2
膀胱炎	1	(0.6)	1
歯肉炎	1	(0.6)	1
麦粒腫	1	(0.6)	1
喉頭炎	1	(0.6)	1
ムンプス	1	(0.6)	1
急性中耳炎	1	(0.6)	1
爪囲炎	1	(0.6)	1
肺炎	1	(0.6)	1
レンサ球菌感染	1	(0.6)	1
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.6)	1
血液およびリンパ系障害	3	(1.9)	3
鉄欠乏性貧血	2	(1.3)	2
貧血	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	3	(1.9)	4
高脂血症	2	(1.3)	2
食欲亢進	1	(0.6)	1
食欲減退	1	(0.6)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-5）

付表 2.7.6.2.1-3 有害事象一覧（投与期、2/5）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
精神障害	29	(18.4)	37
不眠症	8	(5.1)	8
うつ病	5	(3.2)	5
初期不眠症	4	(2.5)	4
睡眠障害	3	(1.9)	3
社交恐怖症	3	(1.9)	3
自殺念慮	3	(1.9)	5
不安	2	(1.3)	2
妄想	1	(0.6)	1
軽躁	1	(0.6)	1
リビドー減退	1	(0.6)	1
中期不眠症	1	(0.6)	1
オルガズム異常	1	(0.6)	1
抜毛癖	1	(0.6)	1
抑うつ症状	1	(0.6)	1
神経系障害	49	(31.0)	71
傾眠	39	(24.7)	43
頭痛	13	(8.2)	22
浮動性めまい	3	(1.9)	3
アカシジア	1	(0.6)	1
前向性健忘	1	(0.6)	1
失神寸前の状態	1	(0.6)	1
眼障害	6	(3.8)	9
眼精疲労	2	(1.3)	2
調節障害	1	(0.6)	1
結膜炎	1	(0.6)	1
アレルギー性結膜炎	1	(0.6)	1
角膜炎	1	(0.6)	4
耳および迷路障害	4	(2.5)	5
回転性めまい	3	(1.9)	3
耳鳴	1	(0.6)	2
心臓障害	1	(0.6)	1
動悸	1	(0.6)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-5）

付表 2.7.6.2.1-3 有害事象一覧（投与期、3/5）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例) 発現例数	発現率(%)	発現件数
血管障害	3	(1.9)	3
起立性低血圧	1	(0.6)	1
末梢冷感	1	(0.6)	1
深部静脈血栓症	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(9.5)	19
口腔咽頭痛	6	(3.8)	7
あくび	3	(1.9)	3
上気道の炎症	3	(1.9)	3
喘息	2	(1.3)	2
咳嗽	1	(0.6)	1
季節性鼻炎	1	(0.6)	1
アレルギー性咳嗽	1	(0.6)	1
口腔咽頭不快感	1	(0.6)	1
胃腸障害	62	(39.2)	111
悪心	34	(21.5)	43
上腹部痛	11	(7.0)	16
下痢	10	(6.3)	12
腹部不快感	8	(5.1)	11
齲歯	6	(3.8)	7
腹痛	3	(1.9)	3
消化不良	3	(1.9)	3
胃炎	3	(1.9)	3
口内炎	3	(1.9)	3
嘔吐	2	(1.3)	2
腹部膨満	1	(0.6)	1
痔瘻	1	(0.6)	1
便秘	1	(0.6)	1
排便回数増加	1	(0.6)	1
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)	1
胃腸障害	1	(0.6)	1
口腔内不快感	1	(0.6)	1
胃腸音異常	1	(0.6)	1
肝胆道系障害	1	(0.6)	1
脂肪肝	1	(0.6)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-5）

付表 2.7.6.2.1-3 有害事象一覧（投与期、4/5）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害	12	(7.6)	13
蕁麻疹	3	(1.9)	3
多汗症	2	(1.3)	2
そう痒症	2	(1.3)	2
円形脱毛症	1	(0.6)	1
接触性皮膚炎	1	(0.6)	1
紅色汗疹	1	(0.6)	1
寝汗	1	(0.6)	2
発疹	1	(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.9)	3
関節痛	1	(0.6)	1
四肢痛	1	(0.6)	1
関節周囲炎	1	(0.6)	1
腎および尿路障害	1	(0.6)	1
夜間頻尿	1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	5	(3.2)	5
射精障害[a]	3	(3.8)	3
射精遅延[a]	1	(1.3)	1
不正子宮出血[b]	1	(1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(15.8)	32
倦怠感	8	(5.1)	9
口渇	7	(4.4)	8
異常感	4	(2.5)	4
無力症	2	(1.3)	2
易刺激性	2	(1.3)	2
発熱	2	(1.3)	2
胸痛	1	(0.6)	1
悪寒	1	(0.6)	1
不快感	1	(0.6)	1
浮腫	1	(0.6)	1
末梢性浮腫	1	(0.6)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-5）

付表 2.7.6.2.1-3 有害事象一覧（投与期、5/5）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査	9	(5.7)	11
体重増加	3	(1.9)	3
血中トリグリセリド増加	2	(1.3)	2
血圧上昇	1	(0.6)	1
心電図ＱＴ延長	1	(0.6)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1
脂質異常	1	(0.6)	1
肝機能検査異常	1	(0.6)	1
白血球数増加	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	4	(2.5)	4
挫傷	2	(1.3)	2
節足動物刺傷	1	(0.6)	1
裂傷	1	(0.6)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-5）

付表 2.7.6.2.1-4 副作用一覧（投与期、1/3）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用 全体 (158例) (男/女：79/79例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	91	(57.6)	202
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	1
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	2	(1.3)	3
高脂血症	2	(1.3)	2
食欲亢進	1	(0.6)	1
精神障害	16	(10.1)	18
初期不眠症	4	(2.5)	4
不眠症	4	(2.5)	4
不安	2	(1.3)	2
睡眠障害	2	(1.3)	2
軽躁	1	(0.6)	1
リビドー減退	1	(0.6)	1
中期不眠症	1	(0.6)	1
オルガズム異常	1	(0.6)	1
自殺念慮	1	(0.6)	1
抜毛癖	1	(0.6)	1
神経系障害	43	(27.2)	57
傾眠	39	(24.7)	43
頭痛	8	(5.1)	10
浮動性めまい	3	(1.9)	3
アカシジア	1	(0.6)	1
眼障害	1	(0.6)	1
調節障害	1	(0.6)	1
耳および迷路障害	2	(1.3)	3
耳鳴	1	(0.6)	2
回転性めまい	1	(0.6)	1
心臓障害	1	(0.6)	1
動悸	1	(0.6)	1
血管障害	1	(0.6)	1
末梢冷感	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.9)	3
あくび	3	(1.9)	3

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-6）

付表 2.7.6.2.1-4 副作用一覧（投与期、2/3）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用 全体 (158例) (男/女：79/79例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害	45	(28.5)	65
悪心	30	(19.0)	34
下痢	7	(4.4)	7
腹部不快感	6	(3.8)	7
上腹部痛	6	(3.8)	8
消化不良	2	(1.3)	2
嘔吐	2	(1.3)	2
腹部膨満	1	(0.6)	1
胃腸障害	1	(0.6)	1
口腔内不快感	1	(0.6)	1
口内炎	1	(0.6)	1
胃腸音異常	1	(0.6)	1
肝胆道系障害	1	(0.6)	1
脂肪肝	1	(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	6	(3.8)	7
多汗症	2	(1.3)	2
蕁麻疹	2	(1.3)	2
寝汗	1	(0.6)	2
そう痒症	1	(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.6)	1
四肢痛	1	(0.6)	1
腎および尿路障害	1	(0.6)	1
夜間頻尿	1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	4	(2.5)	4
射精障害[a]	3	(3.8)	3
射精遅延[a]	1	(1.3)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-6）

付表 2.7.6.2.1-4 副作用一覧（投与期、3/3）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用 全体 (158例) (男/女：79/79例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(12.7)	27
倦怠感	8	(5.1)	9
口渇	6	(3.8)	7
異常感	3	(1.9)	3
無力症	2	(1.3)	2
易刺激性	2	(1.3)	2
発熱	2	(1.3)	2
不快感	1	(0.6)	1
浮腫	1	(0.6)	1
臨床検査	5	(3.2)	7
体重増加	3	(1.9)	3
血圧上昇	1	(0.6)	1
脂質異常	1	(0.6)	1
肝機能検査異常	1	(0.6)	1
白血球数増加	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.6)	1
裂傷	1	(0.6)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-6）

付表 2.7.6.2.1-5　有害事象一覧（後観察期）

SOC(器官分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (153例) (男/女：77/76例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	20	(13.1)	30
感染症および寄生虫症	3	(2.0)	3
鼻咽頭炎	3	(2.0)	3
代謝および栄養障害	1	(0.7)	1
糖尿病	1	(0.7)	1
神経系障害	9	(5.9)	14
浮動性めまい	9	(5.9)	9
頭痛	5	(3.3)	5
胃腸障害	11	(7.2)	11
悪心	7	(4.6)	7
下痢	3	(2.0)	3
腹痛	1	(0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.7)	1
倦怠感	1	(0.7)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-7）

付表 2.7.6.2.1-6　副作用一覧（後観察期）

SOC(器官分類) PT(基本語)	副作用 全体 (153例) (男/女：77/76例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	11	(7.2)	20
神経系障害	8	(5.2)	13
浮動性めまい	8	(5.2)	8
頭痛	5	(3.3)	5
胃腸障害	7	(4.6)	7
悪心	6	(3.9)	6
下痢	1	(0.7)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-8）