

審議結果報告書

令和8年3月10日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] イフェクサーSRカプセル37.5mg、同SRカプセル75mg
[一般名] ベンラファキシン塩酸塩
[申請者名] ヴィアトリス製薬合同会社
[申請年月日] 令和7年4月21日

[審議結果]

令和8年3月5日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年1月30日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] イフェクサーSR カプセル 37.5 mg、同 SR カプセル 75 mg
[一般名] ベンラファキシン塩酸塩
[申請者] ヴィアトリス製薬合同会社
[申請年月日] 令和7年4月21日
[剤形・含量] 1カプセル中にベンラファキシン塩酸塩 42.43 又は 84.85 mg (ベンラファキシンとして 37.5 又は 75 mg) を含有する硬カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全般不安症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

うつ病・うつ状態

全般不安症

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはベンラファキシンとして1日 37.5 mg を初期用量とし、1週間後より1日 75 mg を1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mg ずつ行うこと。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年12月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] イフェクサーSR カプセル 37.5 mg、同 SR カプセル 75 mg
[一般名] ベンラファキシン塩酸塩
[申請者] ヴィアトリス製薬合同会社
[申請年月日] 令和7年4月21日
[剤形・含量] 1カプセル中にベンラファキシン塩酸塩 42.43 又は 84.85 mg (ベンラファキシンとして 37.5 又は 75 mg) を含有する硬カプセル剤

[申請時の効能・効果]

- うつ病・うつ状態
 全般不安症／全般性不安障害 (GAD)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはベンラファキシンとして1日 37.5 mg を初期用量とし、1週間後より1日 75 mg を1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として 75 mg ずつ行うこと。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....14
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価.....14

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

全般不安症／全般性不安障害（GAD）は、慢性的にコントロールできない不安や心配によって、睡眠障害、筋緊張等の身体症状や集中困難をきたす疾患である。不安治療に関する海外の診療ガイドラインでは、SNRI 及び SSRI が第一選択薬とされている（Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2022; 272: 571-82、BMC Psychiatry 2014; 14: S1 等）。本邦では、GAD に対して適応を有している薬剤はない。

本剤は SNRI の 1 つであり、本邦では、2015 年 9 月にうつ病・うつ状態に係る効能・効果で承認されている。海外では、本剤は、スイスで 1997 年に大うつ病性障害の効能・効果で承認されて以降、2025 年 11 月現在、米国及び欧州を含む国又は地域で承認されており、GAD に対しては、米国で 1999 年 3 月に承認され、2025 年 11 月現在、米国及び欧州を含む 84 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者は、日本人 GAD 患者を対象とした国内臨床試験成績等に基づき、日本人 GAD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとし、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、GAD の発症には、セロトニン神経系の機能低下等が関与することが示唆されており（Int J Psychiatry Clin Pract 2006; 10: 12-5、Front Psychol 2018; 9: 2201 等）、当該作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として本剤の初回承認時に評価済みであるとされ（平成 27 年 8 月 18 日付け「イフェクサーSR カプセル 37.5 mg 他」審査報告書）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 1 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B2411367 試験 5.3.5.1.1 (jRCT2031220156)	III	GAD 患者	386	<p>治療期 プラセボ又は本剤を 1 日 1 回 8 週間経口投与することとされ、本剤の用量は 1 週目に 37.5 mg、2 週目に 75 mg に増量し、3 週目以降は 75、150 又は 225 mg を投与することとされた。</p> <p>漸減期 プラセボ又は本剤を 1 日 1 回 2 週間経口投与することとされ、本剤の用量は、1 週目に 75 mg、2 週目に 37.5 mg に減量することとされた。</p>	有効性 安全性
評価	国内	B2411368 試験 5.3.5.2.1 (jRCT2031220234)	III	GAD 患者	135	<p>治療期 本剤を 1 日 1 回 52 週間経口投与することとされ、本剤の用量は 1 週目に 37.5 mg、2 週目に 75 mg に増量し、3 週目以降は 75、150 又は 225 mg を投与することとされた。</p> <p>漸減期 本剤を 1 日 1 回 1~3 週間経口投与することとされた。</p>	安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: B2411367 試験<2022 年 8 月~2024 年 7 月>)

GAD 患者 (目標症例数 336 例、各群 168 例¹⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 30 施設で実施された。

主な選択基準は、DSM-5 に基づき GAD と診断され、スクリーニング期開始時及び治療期 1 日目の治療薬投与開始前 (ベースライン時) の両時点で HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) 合計点が 20 点以上、CGI-S スコアが 4 点以上、GAD-7 合計点が 10 点以上の 18 歳以上の患者とされた。なお、DSM-5 に基づくうつ病/大うつ病性障害を併発している GAD 患者は、主診断が GAD であれば組入れは可とされたが、全被験者のうち、うつ病を併発している GAD の被験者の割合は 50% 以下にすることとされた。

本試験は、スクリーニング期 (1 週間)、プラセボ導入期²⁾ (1 週間)、治療期 (8 週間) 及び漸減期 (2 週間) で構成された。

用法・用量について、プラセボ導入期では、プラセボを 1 日 1 回食後に 1 週間経口投与することとされた。治療期では、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回食後に 8 週間経口投与することとされ、本剤の用量は 1 週目に 37.5 mg、2 週目に 75 mg に増量し、3 週目以降は用量漸増基準 (表 2) に基づき、75、150 又は 225 mg を投与することとされた。

表 2 用量漸増基準

3 週目~5 週目	CGI-I スコアが 3 点 (軽度改善) ~7 点 (著明悪化) で、治験責任医師が忍容性に問題ないと判断した場合は、少なくとも 1 週間以上間隔をあけて増量する。
6 週目~	同一用量で投与し、忍容性に関する問題が生じた場合は減量する。最初の減量後に 2 回目の減量が必要となった場合は、少なくとも 1 週間以上間隔をあけて減量する。

漸減期では、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回食後に 2 週間経口投与することとされ、本剤の用量は、1 週目に 75 mg、2 週目に 37.5 mg に減量することとされた。なお、治療期 2 週目以降、本剤 75 mg に対する忍容性が不良であった場合は中止し、漸減期に移行することとされた。

1) 海外臨床試験の結果より、本剤 75~225 mg 投与時の HAM-A 合計点における抗不安効果として、ベースラインから 8 週間投与後の HAM-A 合計点の変化量のプラセボとの群間差を -3.0、標準偏差を 8.0 とし、有意水準を両側 5% としたとき、検出力 90% 以上確保するために 1 群当たり 151 例、10% の脱落を考慮し 1 群当たり 168 例とし、合計 336 例と設定された。

2) プラセボ反応性が高い被験者を除外するために設定された。プラセボ導入期において、プラセボ導入期の開始時と比べて HAM-A 合計点が 20% 以上の改善が認められた被験者は除外された。

プラセボ導入期で治験薬が投与された 386 例のうち、治療期で無作為化された 357 例（プラセボ群 178 例、本剤群 179 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、Full Analysis Set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 21 例（4 例、17 例）であり、主な中止理由は、有害事象 13 例（1 例、12 例）、同意撤回 5 例（1 例、4 例）等であった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」は表 3 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。Per protocol set (PPS)（プラセボ群 172 例及び本剤群 162 例）³⁾を対象に同様の解析を行い、「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」の群間差 [95%CI]（本剤群－プラセボ群）は -2.5 [-3.9, -1.0] であった。

表 3 ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量 (FAS)

投与群	ベースライン	8 週時	変化量 ^{a), b)}	変化量の群間差 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{b), c)}
プラセボ群	24.7±3.9 (178)	15.1±7.7 (174)	-9.6±0.5		
本剤群	25.4±4.8 (179)	13.6±8.2 (164)	-11.5±0.5	-1.9 [-3.4, -0.4]	0.012

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 群と時点を固定効果、群と時点の交互作用、ベースライン HAM-A 合計点を共変量とした MMRM により算出。共分散構造は UN、自由度は Kenward-Roger の方法により調整された。

c) 有意水準両側 5%

治療期及び漸減期における安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 全ての有害事象及びいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現状況（治療期及び漸減期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (178 例)	本剤群 (179 例)
全ての有害事象	84 (47.2)	113 (63.1)
いずれかの群で 3%以上に認められた事象		
傾眠	14 (7.9)	26 (14.5)
悪心	5 (2.8)	20 (11.2)
便秘	9 (5.1)	14 (7.8)
上咽頭炎	14 (7.9)	13 (7.3)
不眠症	3 (1.7)	10 (5.6)
頭痛	12 (6.7)	9 (5.0)
口渇	3 (1.7)	7 (3.9)
下痢	11 (6.2)	6 (3.4)
倦怠感	3 (1.7)	6 (3.4)
多汗症	0	6 (3.4)
背部痛	6 (3.4)	2 (1.1)

発現例数（発現割合 (%)）

死亡は、本剤群では認められず、プラセボ群の 1 例（自殺既遂）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群では認められず、プラセボ群の 1 例（気胸）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、表 5 のとおりであった。

3) FAS から 23 例（「治療期完了前の中止」20 例（プラセボ群 4 例及び本剤群 16 例）及び「プロトコル逸脱」3 例（プラセボ群 2 例及び本剤群 1 例））を除外した。

表5 投与中止に至った有害事象（治療期及び漸減期、安全性解析対象集団）

プラセボ群 1.7% (3/178 例)	自殺既遂、上咽頭炎、そう痒症 ^{a)} ・発疹 ^{a)} 各1例
本剤群 7.8% (14/179 例)	不安障害2例、傾眠 ^{a)2} 例、悪心 ^{a)2} 例、不眠症 ^{b)2} 例、多汗症 ^{a)} ・呼吸困難 ^{a)} 、血中カリウム減少・血中クレアチニン増加、敏感肌 ^{a)} ・多汗症 ^{a)} ・食欲減退 ^{a)} ・倦怠感 ^{a)} 、全般性不安障害、妊娠、振戦 ^{a)} 各1例

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象であり、いずれも投与中止後に回復した。

b) うち1例が治験薬との因果関係が否定されない事象であり、投与中止後に回復した。

7.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: B2411368 試験<2022年11月～2024年10月>）

国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）を完了した被験者（目標症例数 135 例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性等を検討するため、非盲検試験が実施された。

本試験は、治療期（52 週間）及び漸減期（1～3 週間）で構成された。

用法・用量について、治療期では、本剤を1日1回食後に52週間経口投与することとされ、本剤の用量は1週目に37.5 mg、2週目に75 mgに増量し、3週目以降は用量漸増基準（表6）に基づき、75、150又は225 mgを投与することとされた。

表6 用量漸増基準

3週目～	CGI-I スコアが3点（軽度改善）～7点（著明悪化）で、治験責任医師が忍容性に問題ないと判断した場合は、少なくとも1週間以上間隔をあけて増量する。忍容性に関する問題が生じた場合は75 mg減量する。最初の減量後に2回目の減量が必要となった場合は、少なくとも1週間以上間隔をあけて減量する。
------	---

漸減期では、本剤を1日1回食後に1～3週間^{a)}経口投与することとされた。なお、治療期2週目以降、本剤75 mgに対する忍容性が不良であった場合は中止し、漸減期に移行することとされた。

国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）を完了した336例のうち治験薬が投与された135例（B2411367試験のプラセボ群からの移行例（以下、「P-V投与例」）70例、B2411367試験の本剤群からの移行例（以下、「V-V投与例」）65例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。中止例は24例（16例、8例）であり、主な中止理由は、同意撤回17例（12例、5例）等であった。

安全性について、全ての有害事象及び全体で5%以上に認められた有害事象の発現状況は表7のとおりであった。

表7 全ての有害事象及び全体で5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	P-V 投与例 (70 例)	V-V 投与例 (65 例)	全体 (135 例)
全ての有害事象	59 (84.3)	54 (83.1)	113 (83.7)
全体で5%以上に認められた事象			
上咽頭炎	17 (24.3)	14 (21.5)	31 (23.0)
悪心	12 (17.1)	7 (10.8)	19 (14.1)
体重増加	7 (10.0)	11 (16.9)	18 (13.3)
傾眠	11 (15.7)	6 (9.2)	17 (12.6)
便秘	8 (11.4)	4 (6.2)	12 (8.9)
浮動性めまい	5 (7.1)	5 (7.7)	10 (7.4)
不眠症	6 (8.6)	4 (6.2)	10 (7.4)
頭痛	7 (10.0)	1 (1.5)	8 (5.9)
背部痛	5 (7.1)	2 (3.1)	7 (5.2)

発現例数（発現割合（%））

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、P-V投与例の2例（神経過敏、うつ病各1例）に認められ、

4) 52週時又は中止時に、本剤225 mgを投与されていた被験者では1週目は150 mg、2週目は75 mg、3週目は37.5 mgに、本剤150 mgを投与されていた被験者では、1週目は75 mg、2週目は37.5 mgに、本剤75 mgを投与されていた被験者では1週目は37.5 mgにそれぞれ減量することとされた。

神経過敏は治験薬との因果関係が否定されなかったが、投与中止後に回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

① 有効性に関する主な評価項目の結果について

GAD 患者を対象とした臨床試験では、GAD の重症度を標準化された評価尺度で評価することが一般的であり、HAM-A⁵⁾が使用されることが多い (Br J Med Psychol 1959; 32: 50-5)。国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の評価項目は、本剤の海外臨床試験を参考に、投与 8 週後の HAM-A を主要評価項目とし、HAM-A 精神的不安因子 (項目 1~6 及び 14)、HAM-A 身体的不安因子 (項目 7~13) を副次評価項目として設定した。また、GAD は個人間で多様な症状を示すため、医師の全体的な評価 (CGI-S 及び CGI-I) を副次評価項目として設定した。これらの評価においては、評価者間のばらつきを最小限にするために、評価者トレーニングを実施した。さらに、患者の評価に基づく評価として、Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7)⁶⁾、Sheehan 機能障害評価尺度 (SDISS)⁷⁾等を副次評価項目に設定した。

国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) において、主要評価項目である「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された (表 3)。なお、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の中止割合は、プラセボ群 2.2% (4/178 例)、本剤群 9.5% (17/179 例) であった。Fully Conditional Specification (FCS 法) により欠測値を補完した補足的解析が実施され、その結果、主要解析の結果と概ね変わらない有効性が示されたことから、中止例の発現状況が有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低く、主要解析の結果の頑健性が示された。

本剤群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は、-1.9 [-3.4, -0.4] であり、試験計画時に想定した群間差 (-3.0) よりやや小さかった。試験計画時に想定した群間差は、5 つの海外臨床試験成績に基づき設定したものであるが、これら 5 試験における「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」の本剤群とプラセボ群の差は -0.8~-4.4 であることから、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の結果は海外臨床試験成績で示された有効性と大きく異なるものではない。また、主な副次評価項目の結果は表 8 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。

5) 14 項目からなる標準的な GAD の重症度評価尺度であり、各項目に対して、0~4 の 5 段階評価を行う。

6) GAD の不安の重症度を評価する自己評価質問票であり、NICE ガイドラインにおいて、GAD のアセスメントとして推奨されている。7 項目の質問に対して、0~3 の 4 段階評価を行う。

7) 相互に関連しあう 3 領域 (職場/学校、社会生活、家庭生活) における機能障害を評価する指標。10 段階の視覚的アナログ尺度を用いてその程度を評価する。

表 8 ベースラインから 8 週時までの主な副次評価項目の変化量 (FAS)

	投与群	ベースライン	8 週時	変化量 ^{a), b)}	8 週時の変化量の群間差 (本剤群-プラセボ群) ^{b)} [95%CI]
HAM-A 精神的不安因子 ^{c)}	プラセボ群	14.0±2.4 (178)	8.5±4.4 (174)	-5.5±0.3	
	本剤群	14.3±2.5 (179)	7.6±4.4 (164)	-6.5±0.3	-1.0 [-1.9, -0.2]
HAM-A 身体的不安因子 ^{d)}	プラセボ群	10.7±3.1 (178)	6.6±4.3 (174)	-4.1±0.3	
	本剤群	11.1±3.4 (179)	6.0±4.4 (164)	-4.9±0.3	-0.8 [-1.6, -0.1]
CGI-S	プラセボ群	4.3±0.5 (178)	3.4±0.9 (174)	-0.8±0.1	
	本剤群	4.3±0.5 (179)	3.1±1.0 (164)	-1.1±0.1	-0.3 [-0.5, -0.1]
CGI-I ^{e)}	プラセボ群	—	2.6±1.0 (173)	—	
	本剤群	—	2.3±1.1 (164)	—	-0.3 [-0.5, 0.0]
GAD-7	プラセボ群	14.9±2.8 (178)	9.2±4.9 (174)	-5.8±0.4	
	本剤群	14.8±3.2 (179)	6.9±5.1 (164)	-7.9±0.4	-2.1 [-3.1, -1.1]
SDISS 合計点	プラセボ群	17.4±6.1 (178)	11.8±7.6 (174)	-5.8±0.5	
	本剤群	18.8±5.8 (179)	11.0±7.5 (164)	-7.5±0.5	-1.7 [-3.1, -0.4]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 群と時点を固定効果、群と時点の交互作用とベースライン値を共変量とした MMRM により算出。共分散構造は UN、自由度は Kenward-Roger の方法により調整された。なお、CGI-I についてはベースライン値を共変量に含めていない。

c) HAM-A の 14 項目のうち、項目 1~6 及び項目 14 に該当

d) HAM-A の 14 項目のうち、項目 7~13 に該当

e) 変化量は 8 週時の群間差 (本剤群-プラセボ群)

② 患者背景別の有効性について

国内第Ⅲ相試験 (B24I1367 試験) における主な患者背景別の「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」は表 9 のとおりであった。女性ではプラセボ群と本剤群で差が認められなかったことから、人口統計学的背景 (年齢、体重等)、ベースラインにおける HAM-A の値、既往歴、評価者間の評価のばらつき等の影響を検討したが、性別の有効性評価に明らかに影響を及ぼしたと考えられる因子は認められず、女性ではプラセボ反応性がやや大きい傾向であったことが一因と考えられた。副次評価項目の結果では、プラセボ群と比較した本剤群の有効性に性差を示唆する一貫した傾向は認められなかった。

表 9 主な患者背景別のベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量 (FAS)

		投与群	ベースライン	8 週時	変化量 ^{a), b)}	変化量の群間差 ^{b)} [95%CI]
性	男性	プラセボ群	24.0±3.4 (84)	15.4±7.8 (82)	-8.5±0.7	
		本剤群	25.3±5.5 (80)	12.6±8.3 (77)	-12.8±0.8	-4.3 [-6.4, -2.2]
	女性	プラセボ群	25.2±4.3 (94)	14.8±7.6 (92)	-10.5±0.7	
		本剤群	25.5±4.2 (99)	14.5±8.1 (87)	-10.4±0.7	0.1 [-1.9, 2.2]
うつ病の併発	有	プラセボ群	26.3±5.8 (25)	19.2±9.5 (25)	-7.1±1.3	
		本剤群	28.0±5.4 (24)	15.5±6.5 (20)	-11.8±1.4	-4.7 [-8.6, -0.9]
	無	プラセボ群	24.4±3.5 (153)	14.4±7.2 (149)	-10.0±0.6	
		本剤群	25.0±4.6 (155)	13.3±8.4 (144)	-11.4±0.6	-1.4 [-3.0, 0.1]
治験登録時期 ^{c)}	2023 年 5 月 8 日より前	プラセボ群	24.9±4.0 (67)	15.9±7.6 (65)	-9.0±0.8	
		本剤群	25.8±5.3 (66)	13.7±7.9 (61)	-11.6±0.8	-2.6 [-5.0, -0.3]
	2023 年 5 月 8 日以降	プラセボ群	24.5±3.9 (111)	14.6±7.7 (109)	-9.9±0.7	
		本剤群	25.2±4.4 (113)	13.6±8.4 (103)	-11.3±0.7	-1.4 [-3.4, 0.5]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 群と時点を固定効果、群と時点の交互作用、ベースライン HAM-A 合計点を共変量とした MMRM により算出。共分散構造は UN、自由度は Kenward-Roger の方法により調整された。

c) COVID-19 はメンタルヘルスに大きな影響を与え、不安及び抑うつ症状の増加を含む変化が報告 (Psychiatry Clin Neurosci 2020; 74: 505-6) されていることから、本剤の有効性評価に及ぼす影響を治験登録時期 5 類感染症移行 (2023 年 5 月 8 日) 前後で検討した。

また、本剤の薬物動態に性差は報告されておらず、本剤の GAD 患者を対象とした海外臨床試験⁸⁾において、ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量は、男性ではプラセボ群-11.9 (148 例の平均値、以下同様) 及び本剤群-14.5 (339 例)、女性ではプラセボ群-10.9 (214 例) 及び本剤群-15.2 (535 例) であり、ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量の群間差 (本剤群-プラセボ群)⁹⁾は男性-2.2 及び女性-3.8 であったことから、有効性に明らかな性差は認められていない。また、GAD に対する本剤を含む抗うつ薬の治療反応への性差の影響は数十年にわたる研究がなされているが、現時点で性差に関して統一された見解はない (J Psychiatry Depress Anxiety 2018, 4: 012) こと等を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の本剤群の有効性に性差が認められたことは偶発的であり、市販後に本剤投与による有効性に性別で差異が生じる可能性は低いと考える。

うつ病の併発の有無及び治験登録時期別の各患者集団で、プラセボ群と比較して本剤群の有効性が劣る傾向は認められなかった。

③ 長期投与時の有効性について

長期有効性について、国内長期投与試験 (B2411368 試験) における HAM-A 合計点の推移は表 10 のとおりであり、長期投与により有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 10 HAM-A 合計点の推移 (B2411368 試験)

	P-V 投与例 (70 例)			V-V 投与例 (65 例)		
	評価 例数	実測値	ベースラインからの 変化量	評価 例数	実測値	ベースラインからの 変化量
ベースライン ^{a)}	70	16.9±7.8	—	65	14.9±8.6	—
2 週時	68	14.9±6.6	-2.0±4.9	64	13.1±8.2	-1.7±3.6
4 週時	65	12.2±7.0	-4.6±6.8	64	10.8±7.7	-4.0±4.4
8 週時	65	10.9±7.1	-6.1±6.4	65	10.2±7.3	-4.7±5.6
16 週時	61	9.7±6.1	-7.1±7.4	63	9.0±7.5	-6.1±5.5
22 週時	58	9.5±6.4	-7.6±8.0	62	8.7±7.4	-6.6±5.8
28 週時	58	9.0±6.4	-7.7±8.1	60	8.1±7.0	-6.9±5.9
34 週時	58	8.9±6.6	-8.1±8.2	60	7.9±6.8	-6.9±6.2
40 週時	55	9.3±7.2	-7.9±8.2	58	8.3±7.5	-6.8±6.5
46 週時	54	8.9±7.6	-8.4±8.4	58	7.6±6.8	-7.5±6.5
52 週時	54	8.5±7.4	-8.7±8.3	57	7.5±6.9	-7.8±6.7

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の第 10 週目 (治療期終了時点)

機構は、①～③の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の主要評価項目である「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。プラセボ群と本剤群の群間差は、試験計画時に想定した群間差よりやや小さかったものの、副次評価項目に設定された各評価項目について、いずれも主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められたこと等を踏まえると、GAD 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

患者背景別の有効性について、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の主要評価項目である「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」について、女性でプラセボ群と本剤群の差が認められなかった。その要因の一つとして、女性でプラセボ反応性が大きいことが影響した可能性はあると考えるものの、プラセボ群と本剤群の差が認められなかった原因は不明と考える。女性において本剤投与によ

8) 米国の承認申請に用いられた本剤 37.5～225 mg を 1 日 1 回経口投与した 5 つの海外臨床試験 (210-US 試験、214-US 試験、218-US 試験、377-EU 試験及び 378-EU 試験) の併合解析。

9) 投与群、試験、性別、性別と投与群の交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出された。

り HAM-A 合計点の減少傾向が認められていること、本剤の薬物動態に性差は報告されていないこと、本剤の GAD 患者を対象とした海外臨床試験において本剤投与時の有効性に明らかな性差は認められていないこと等を確認した。これらの結果を踏まえると、女性において本剤の有効性は期待できる。ただし、国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）の性別の結果について医療現場に情報提供する必要がある。

また、本剤長期投与による有効性については、国内長期投与試験（B2411368 試験）において、長期投与により有効性が減弱する傾向は認められず、維持されていたことを確認した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。

GAD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）、並びに初回申請時に評価済みのうつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、うつ病・うつ状態の患者と比較して GAD 患者で有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合等が高い傾向は認められなかった。GAD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）において、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合がやや高い傾向であったものの、本剤群で認められた有害事象は、軽度又は中等度で非重篤であり、うつ病・うつ状態を対象とした国内臨床試験で認められた有害事象であった。なお、有害事象の発現割合に性差は認められなかった。

表 11 GAD 患者及びうつ病・うつ状態の患者における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	GAD			うつ病・うつ状態		
	国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験)	国内長期投与試験 (B2411368 試験)	国内短期投与試験 ^{a)}		国内長期投与 試験 ^{b)}	
	プラセボ群	本剤群 37.5~225 mg/日	本剤投与例 75~225 mg/日	本剤投与例		
			18.75 mg/日	75~225 mg/日	75~225 mg/日	
評価例数	178	179	135	353	924	297
投与期間	10 週		52~55 週	8~12 週		10~12 カ月
全ての有害事象	84 (47.2)	113 (63.1)	113 (83.7)	327 (92.6)	819 (88.6)	292 (98.3)
死亡	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.3)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (0.6)	0	0	11 (3.1)	26 (2.8)	19 (6.4)
投与中止に至った有害事象	3 (1.7)	14 (7.8)	2 (1.5)	24 (6.8)	91 (9.8)	26 (8.7)

発現例数（発現割合（%））

a) うつ病・うつ状態に係る国内臨床試験（220-JA 試験、816-JA 試験、817-JA 試験及び B2411263 試験）

b) うつ病・うつ状態に係る国内臨床試験（818-JA 試験及び B2411264 試験）

長期投与時の安全性について、国内長期投与試験（B2411368 試験）における投与時期別の有害事象の発現割合は、表 12 のとおりであり、本剤の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 12 本剤投与例の投与時期別の有害事象の発現割合 (B2411368 試験、安全性解析対象集団)

	投与時期					
	～3 カ月 (135 例)	4～6 カ月 (130 例)	7～9 カ月 (122 例)	10～12 カ月 (120 例)	13 カ月～ (112 例)	全期間 (135 例)
有害事象	67 (49.6)	28 (21.5)	34 (27.9)	21 (17.5)	25 (22.3)	103 (76.3)
全期間で 5%以上認められた有害事象						
上咽頭炎	12 (8.9)	2 (1.5)	11 (9.0)	5 (4.2)	3 (2.7)	31 (23.0)
悪心	16 (11.9)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.8)	19 (14.1)
体重増加	4 (3.0)	2 (1.5)	3 (2.5)	6 (5.0)	3 (2.7)	18 (13.3)
傾眠	13 (9.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.8)	17 (12.6)
便秘	9 (6.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	12 (8.9)
浮動性めまい	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.7)	10 (7.4)
不眠症	5 (3.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	3 (2.7)	10 (7.4)
頭痛	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.8)	8 (5.9)
背部痛	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0	7 (5.2)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本剤群で臨床的に特段問題となる有害事象の発現は認められていないこと、及び国内長期投与試験 (B2411368 試験) において、本剤の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないことを確認した。また、うつ病・うつ状態の患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況と比較して、臨床的に問題となるような差異は認められていないことを確認した。

7.R.2.2 重要な有害事象について

機構は、本剤の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている有害事象、医薬品リスク管理計画 (RMP) の安全性検討事項に設定されている有害事象を中心に検討を行った。GAD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) 及び国内長期投与試験 (B2411368 試験) において認められた主な有害事象について以下に記載する。

7.R.2.2.1 血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加に関連する有害事象について

申請者は、血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加に関連する有害事象について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) における血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加に関連する有害事象¹⁰⁾の発現状況は、プラセボ群 0% (0/178 例) 及び本剤群 1.7% (3/179 例、頻脈 3 例) であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。国内長期投与試験 (B2411368 試験) の本剤投与例における血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加に関連する有害事象の発現状況は、2.2% (3/135 例、心拍数増加 2 例及び頻脈 1 例) であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本剤の既承認の効能・効果 (うつ病・うつ状態) の臨床試験における安全性と比較して、臨床問題となる傾向は認められなかった。

機構は、GAD を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) 及び国内長期投与試験 (B2411368 試験) において認められた血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加に関連する有害事象について、うつ病・うつ状態の臨床試験における安全性と比較して、特段問題となるような傾向は認められていないことを確

10) MedDRA SMQ 「Hypertension」の狭域並びに MedDRA 基本語 「Tachycardia」、「Radial pulse increased」、「Heart rate increased」及び 「Maximum heart rate increased」に該当する事象。

認した。

7.R.2.2.2 QT 延長について

申請者は、QT 延長について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）において、本剤群で 2 例 QT 間隔の延長が認められたが、いずれも軽度であり、投与中止することなく回復した。国内長期投与試験（B2411368 試験）の本剤投与例では認められなかった。本剤の既承認の効能・効果（うつ病・うつ状態）の臨床試験における安全性と比較して、臨床上問題となる傾向は認められなかった。

機構は、GAD を対象とした国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）において本剤群の 2 例で QT 間隔の延長が認められたものの、新たに注意喚起等の安全対策を要する懸念はないことを確認した。

7.R.2.3 市販後の安全性情報について

申請者は、現時点での国内外における本剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の経口剤（本剤、持続放出錠等）は、1993 年にニュージーランドで承認¹¹⁾されて以降、2025 年 4 月時点で 88 以上の国又は地域で販売されている。本薬の経口剤を使用した推定曝露量は、販売記録が確認可能な 1994 年 5 月から 2025 年 5 月までの累積では 109,365,886 人・年であり、2024 年 5 月から 2025 年 5 月までの調査単位期間では 1,619,686 人・年であった。調査単位期間中に、安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。また、本邦において、本剤が承認されて以降、新たな安全性上の懸念は認められていない。

機構は、現時点までに得られている国内外の市販後の安全性情報において、特段問題は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

GAD を含む不安症の治療は、薬物療法及び精神療法に大別され、それぞれの単独療法又は併用療法として実施される（Dialogues Clin Neurosci 2017; 19: 93-107）。現時点で、本邦では GAD に対して適応を有している薬剤はないものの、海外では、薬物療法に用いる薬剤として、SSRI 及び本薬を含む SNRI が第一選択として推奨されている（World J Biol Psychiatry 2008; 9: 248-312）。

本剤は、国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）において、GAD 患者に対する有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）ことから、GAD 患者に対する治療選択薬になると考える。

なお、DSM 等の基準に従い GAD と診断された患者に投与するよう注意喚起することが必要と考えることから、診断基準に関する資料、動画等を用いて医療現場に周知する。

機構は以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）において、本剤の GAD に

11) 本薬の即放錠。即放錠承認後、治療アドヒアランスの向上を目的として、1 日 1 回投与の徐放性カプセル製剤である本剤が開発された。

対する有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）ことから、本剤は、GAD に対する治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあり、本剤の投与対象を GAD 患者とすることは差し支えない。効能・効果は診断名「全般不安症」とすることが適切と考える。なお、本剤の投与対象について、DSM 等の適切な診断基準に基づき GAD の診断がなされ、基準を満たす場合にのみ投与されるよう、添付文書等で具体的に注意喚起するとともに、関連学会等とも連携して、本剤の投与対象に関する医療現場への周知及び徹底をしていくことが重要である。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

米国では GAD 及び大うつ病性障害（MDD）に係る承認用法・用量は同一¹²⁾であり、欧州では最高用量及び症状の重症度に応じた漸増間隔のみが異なる¹³⁾。海外の承認状況を参考に、GAD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）における本剤の用法・用量は、本邦においてうつ病・うつ状態に対して有効性及び安全性が確認されている用法・用量を設定した。GAD は、過剰で制御困難な不安や心配が数カ月から数年にわたり持続する慢性疾患であり、海外では症状の再発を防ぐために、初期 3 カ月の治療後、少なくとも 1 年間の有効な治療の継続が推奨されている（Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2022; 272: 571-82、BMC Psychiatry 2014; 14: S1、World J Biol Psychiatry 2023; 24: 79-117 等）ことから、国内長期投与試験（B2411368 試験）の評価期間は 52 週間とした。なお、本剤の現行添付文書において、うつ病・うつ状態に対して「本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。」と注意喚起されていることを踏まえ、GAD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）においても、低用量から開始し、用量漸増基準（表 2 及び表 6）に基づいた用量調節をすることとした。また、国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）の結果、いずれの試験においても 3 週目以降の本剤の用量は、各患者の反応性及び忍容性を踏まえて 75~225 mg の範囲で推移しており、その推移において本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。

以上を踏まえ、GAD に係る本剤の用量は、37.5 mg を開始用量とし、1 週後に 1 日 75 mg、以降は患者の状態により 225 mg を超えない範囲で適宜増減とすることが適切と考えた。増量間隔について、国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）に準じて、1 週間以上の間隔をあげることが妥当と考えた。

機構は、国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）の結果、本剤の有効性が示され、安全性は許容可能と考えられることから、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）及び国内長期投与試験（B2411368 試験）に準じて設定することは差し支えないと考え

12) GAD 及び MDD に係る用法・用量：

For most patients, the recommended starting dose for Effexor XR is 75 mg per day, administered in a single dose. For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days to allow new patients to adjust to the medication before increasing to 75 mg per day. Patients not responding to the initial 75 mg per day dose may benefit from dose increases to a maximum of 225 mg per day. Dose increases should be in increments of up to 75 mg per day, as needed, and should be made at intervals of not less than 4 days.

13) GAD に係る用法・用量：

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 225 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more.

MDD に係る用法・用量：

The recommended starting dose for prolonged-release venlafaxine is 75 mg given once daily. Patients not responding to the initial 75 mg/day dose may benefit from dose increases up to a maximum dose of 375 mg/day. Dosage increases can be made at intervals of 2 weeks or more. If clinically warranted due to symptom severity, dose increases can be made at more frequent intervals, but not less than 4 days.

る。うつ病・うつ状態と同様に、添付文書において本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節するよう注意喚起した上で、開始用量を 37.5 mg とし、2 週目に 75 mg に増量すること、及び 3 週目以降は 225 mg を超えない範囲で適宜増減することとし、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 75 mg ずつ行うことは適切と考える。

なお、投与期間について、GAD は、過剰で制御困難な不安や心配が数カ月から数年にわたり持続する慢性疾患であり、海外では症状の再発を防ぐために、初期 3 カ月の治療後、少なくとも 1 年間の有効な治療の継続が推奨されているとの申請者の説明、及び本剤の国内長期投与試験 (B2411368 試験) において、本剤の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないことを踏まえ、投与期間の制限等に関する注意喚起まで行う必要はないと考える。ただし、効果が認められない患者に対しても漫然と投与されないよう、添付文書の「17. 臨床成績」の項において、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) における有効性評価は 8 週間であったことを情報提供するとともに、資材において効果が認められない場合は漫然と投与しないよう情報提供することが適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本剤の臨床試験成績及び国内外における製造販売後の安全性情報を踏まえると、GAD 患者における新たな安全性の懸念はなく、追加すべき特定されたリスクはないことから、GAD 患者における新たな製造販売後調査の実施は不要と考えた。GAD 患者における本剤の安全性は、通常の医薬品安全性監視活動において情報収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の可否を検討する。

機構は、7.R.2 における検討及び上記の申請者の説明を踏まえると、現時点では、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動下で情報収集を行い、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討する方針は適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の GAD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は GAD に対する治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意

義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 30 日

申請品目

[販 売 名] イフェクサーSR カプセル 37.5 mg、同 SR カプセル 75 mg
[一 般 名] ベンラファキシン塩酸塩
[申 請 者] ヴィアトリス製薬合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 4 月 21 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の有効性について、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

なお、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) における性別の有効性について、医師が評価する指標 (HAM-A、CGI-S 及び CGI-I) の結果に加えて、患者の評価 (GAD-7 及び SDISS) の結果 (表 13) も提示して専門委員に意見を求めたところ、以下の意見が出された。

- 国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の主要評価項目である「ベースラインから 8 週時までの HAM-A 合計点の変化量」について、女性でプラセボと本剤に差が認められなかったが、女性においても本剤投与により HAM-A 合計点の減少傾向が認められたこと等から、女性において本剤の有効性は期待できるとの機構の判断は妥当である。その上で、GAD の臨床症状に特化した評価項目である GAD-7 等についても、女性においてプラセボと比較して本剤で改善する傾向が認められていること等を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) の結果は女性における本剤の有効性を否定するものではなく、女性も含めて本剤の GAD に対する有効性は期待できると考える。国内第Ⅲ相試験 (B2411367 試験) における性別の結果について、添付文書で注意喚起や情報提供の対応は不要と考えるが、資材を用いて医療現場への情報提供することが適当である。

表 13 性別の主な有効性の結果

		投与群	ベースライン	8 週時	変化量 ^{a) b)}	8 週時の変化量の群間差 (本剤群-プラセボ群) ^{b)} [95%CI]
HAM-A 合計点	男性	プラセボ群	24.0±3.4 (84)	15.4±7.8 (82)	-8.5±0.7	
		本剤群	25.3±5.5 (80)	12.6±8.3 (77)	-12.8±0.8	-4.3 [-6.4, -2.2]
	女性	プラセボ群	25.2±4.3 (94)	14.8±7.6 (92)	-10.5±0.7	
		本剤群	25.5±4.2 (99)	14.5±8.1 (87)	-10.4±0.7	0.1 [-1.9, 2.2]
HAM-A 精神的不安因子 ^{c)}	男性	プラセボ群	13.7±2.5 (84)	8.8±4.4 (82)	-4.9±0.4	
		本剤群	14.1±2.8 (80)	6.9±4.4 (77)	-7.2±0.5	-2.2 [-3.5, -1.0]
	女性	プラセボ群	14.2±2.3 (94)	8.2±4.4 (92)	-6.0±0.4	
		本剤群	14.6±2.3 (99)	8.2±4.4 (87)	-6.0±0.4	0.0 [-1.2, 1.2]
HAM-A 身体的不安因子 ^{d)}	男性	プラセボ群	10.3±3.0 (84)	6.6±4.5 (82)	-3.6±0.4	
		本剤群	11.3±3.7 (80)	5.7±4.5 (77)	-5.6±0.4	-2.0 [-3.0, -0.9]
	女性	プラセボ群	11.0±3.2 (94)	6.6±4.2 (92)	-4.5±0.4	
		本剤群	10.9±3.2 (99)	6.3±4.3 (87)	-4.4±0.4	0.1 [-1.0, 1.2]
CGI-S	男性	プラセボ群	4.2±0.5 (84)	3.5±0.9 (82)	-0.8±0.1	
		本剤群	4.2±0.5 (80)	3.0±1.0 (77)	-1.3±0.1	-0.5 [-0.8, -0.2]
	女性	プラセボ群	4.3±0.5 (94)	3.4±0.8 (92)	-0.9±0.1	
		本剤群	4.3±0.6 (99)	3.3±1.0 (87)	-1.0±0.1	-0.1 [-0.4, 0.2]
CGI-I ^{e)}	男性	プラセボ群	—	2.7±1.0 (82)	—	
		本剤群	—	2.2±1.0 (77)	—	-0.6 [-0.9, -0.3]
	女性	プラセボ群	—	2.5±1.0 (91)	—	
		本剤群	—	2.5±1.1 (87)	—	0.0 [-0.3, 0.3]
GAD-7	男性	プラセボ群	14.8±2.8 (84)	9.3±4.8 (82)	-5.6±0.5	
		本剤群	14.5±3.2 (80)	6.2±5.0 (77)	-8.3±0.5	-2.7 [-4.1, -1.2]
	女性	プラセボ群	15.0±2.8 (94)	9.1±5.0 (92)	-6.0±0.5	
		本剤群	15.1±3.2 (99)	7.4±5.2 (87)	-7.6±0.5	-1.6 [-3.1, -0.1]
SDISS 合計点	男性	プラセボ群	17.4±5.8 (84)	11.8±7.7 (82)	-5.7±0.7	
		本剤群	18.5±5.4 (80)	10.5±7.4 (77)	-7.8±0.7	-2.1 [-3.9, -0.2]
	女性	プラセボ群	17.5±6.4 (94)	11.9±7.7 (92)	-5.8±0.7	
		本剤群	19.1±6.1 (99)	11.3±7.6 (87)	-7.2±0.7	-1.4 [-3.3, 0.5]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 群と時点を固定効果、群と時点の交互作用とベースライン値を共変量とした MMRM により算出。共分散構造は UN、自由度は Kenward-Roger の方法により調整された。なお、CGI-I についてはベースライン値を共変量に含めていない。

c) HAM-A の 14 項目のうち、項目 1~6 及び項目 14 に該当

d) HAM-A の 14 項目のうち、項目 7~13 に該当

e) 変化量は 8 週時の群間差 (本剤群-プラセボ群)

機構は、以上の専門協議における議論を踏まえ、本剤の資材による適切な情報提供を申請者に求めたところ、いずれも適切に対応されたため、これを了承した。

1.2 効能・効果について

本剤の効能・効果について、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

全般不安症

[効能・効果に関連する注意]

全般不安症の診断は、DSM^{注)}等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) DSM : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断・統計マニュアル)

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議では、本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、表 15 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適当と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ セロトニン症候群 ・ 痙攣 ・ 離脱症候群 ・ 血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加 ・ QT 延長/トルサード ド ポアント (TdP) ・ 脂質への影響 ・ 低ナトリウム血症/抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH) ・ 皮膚粘膜眼症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死融解症 (TEN) /多形紅斑 ・ アナフィラキシー ・ 尿閉 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺念慮/自殺企図 ・ 躁病/軽躁 ・ 異常出血: 斑状出血/血腫/鼻出血/点状出血 (生命を脅かす出血に至る) ・ 閉塞隅角緑内障 ・ 敵意・攻撃性 ・ 虚血性心疾患 ・ 悪性症候群 ・ 横紋筋融解症 ・ 無顆粒球症/再生不良性貧血/汎血球減少症/好中球数減少/血小板数減少 ・ 間質性肺疾患 ・ 増量時のノルアドレナリン作用の増強 (不眠、血圧上昇等) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軽度又は中等度肝機能障害患者における安全性 ・ 軽度又は中等度腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
高用量投与時における有効性 (うつ病・うつ状態)		

表 15 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新効能医薬品であることから再審査期間は4年と判断する。

[効能・効果]

うつ病・うつ状態

全般不安症

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人にはベンラファキシンとして1日 37.5 mg を初期用量とし、1週間後より1日 75 mg を1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日 225 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75 mg ずつ行うこと。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CGI-I	Clinical Global Impressions-Global Improvement	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity of Illness	臨床全般重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FCS	Fully Conditional Specification	—
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般不安症／全般性不安障害
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7-item	全般不安症／全般性不安障害7つの質問票
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale	ハミルトン不安評価尺度
MDD	Major Depressive Disorder	大うつ病性障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed Effect Model for Repeated Measures	反復測定による混合効果モデル
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
P-V 投与例	—	国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）のプラセボ群から国内長期投与試験（B2411368 試験）に移行した症例
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SMQ	Standard MedDRA Queries	標準検索式
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
UN	Unstructured	—
V-V 投与例	—	国内第Ⅲ相試験（B2411367 試験）の本剤群から国内長期投与試験（B2411368 試験）に移行した症例
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	イフェクサーSR カプセル
本薬	—	ベンラファキシン塩酸塩