目次

目次 1
表一覧 1
図一覧 2
略語・略号一覧 4
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 疾患 6
2.5.1.2 疫学 6
2.5.1.3 GAD の病態生理 6
2.5.1.4 本剤の薬理学上の分類 6
2.5.1.5 ベンラファキシンの既承認の適応症 6
2.5.1.6 日本における治療の現状および治療ニーズ 7
2.5.1.7 臨床開発プログラム、医薬品医療機器総合機構との相談内容の概略および予定している適応症 7
2.5.1.8 治療の根拠 8
2.5.1.9 臨床データパッケージ 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 背景および概要 10
2.5.4.2 対象疾患 10
2.5.4.3 用法・用量 10
2.5.4.4 試験デザインの概要および個々の試験結果の要約 11
2.5.4.5 全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.5.5 安全性の概括評価 39
2.5.5.1 全般的な曝露状況 39
2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 39
2.5.5.3 個々の試験の安全性の結果 41
2.5.5.4 特別な患者集団および状況下における安全性 61
2.5.5.5 市販後データ 64
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 65
2.5.6.1 治療のベネフィット 65
2.5.6.2 治療に伴うリスクおよびリスク管理 68
2.5.6.3 ベンラファキシン徐放性製剤の臨床的位置付け 69
2.5.6.4 予定している用法・用量 70
2.5.6.5 リスク・ベネフィット分析の結論 70
2.5.7 参考文献 71

表一覧

表 2.5.1-1 Clinical Data Package for Generalized Anxiety Disorder (GAD) 9
表 2.5.4-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects 12
表 2.5.4-2 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score at Endpoint of Week 8 - Full Analysis Set/Per-protocol Set 14
表 2.5.4-3 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects 26
表 2.5.4-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Visit – Efficacy Set 27

表 2.5.4-5 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor by Visit – Efficacy Set 28
表 2.5.4-6 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor by Visit – Efficacy Set 29
表 2.5.4-7 Analysis of Change from Baseline in CGI-S by Visit – Efficacy Set 30
表 2.5.4-8 Summary of Change from Baseline in CGI-I – Efficacy Set 30
表 2.5.4-9 Analysis of Remission Rate by Visit – Efficacy Set 31
表 2.5.4-10 List of General Anxiety Disorder-Reference Studies 32
表 2.5.5-1 Summary of Demographic Characteristics – Full Analysis Set/Safety Set- Study B2411367 40
表 2.5.5-2 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set 41
表 2.5.5-3 Population Groupings for Safety Evaluation (Reference Studies) 42
表 2.5.5-4 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - SAF 42
表 2.5.5-5 Summary of Drug-related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – SAF 43
表 2.5.5-6 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity – SAF 44
表 2.5.5-7 Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate ≥10%) – B2411367 44
表 2.5.5-8 Summary of Drug-related Adverse Events by Severity - SAF 45
表 2.5.5-9 Occurrence Rate and Risk Difference of Most Common Adverse Events - SAF 46
表 2.5.5-10 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – Safety Set 47
表 2.5.5-11 List of Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate ≥10%) – B2411368 48
表 2.5.5-12 Summary of Drug-Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the Participants by PT, in either of the Treatment Groups) – Safety Set 49
表 2.5.5-13 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity – Safety Set 50
表 2.5.5-14 Summary of Drug-related Adverse Events by Severity – Safety Set 50
表 2.5.5-15 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events – Safety Set 50
表 2.5.5-16 Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events by SOC and PT Safety Set 52
表 2.5.5-17 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT - Safety Set 54
表 2.5.5-18 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT – Safety Set 55
表 2.5.5-19 Summary of New Onset Suicidal Behavior and Suicidal Ideation (Overall) - Safety Set 56
表 2.5.5-20 Summary of C-SSRS Scales 57
表 2.5.6-1 Summary of New/Ongoing/Closed Safety Signals 69

図一覧

図 2.5.4-1 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Total Score – FAS 15
図 2.5.4-2 Forest Plot of Least Squares Mean Difference of Change from Baseline Between Treatments at Week 8 in HAM-A Total Score - FAS 16
図 2.5.4-3 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor – FAS 17
図 2.5.4-4 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor - FAS 18
図 2.5.4-5 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in CGI-S - FAS 19
図 2.5.4-6 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in GAD-7 Total Score - FAS 20
図 2.5.4-7 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in ZSRAS Anxiety Index - FAS 21
図 2.5.4-8 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in SDISS Total Score - FAS 22

図 2.5.4-9 Plot of Mean of CGI-I - FAS.....23

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
AUC	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
β-hCG	Beta-Human Chorionic Gonadotropin	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BMI	Body Mass Index	体格指数
bpm	Beats Per Minute	拍/分
CBT	Cognitive-Behavioral Therapy	認知行動療法
CCDS	Company Core Datasheet	企業中核データシート
CGI-I	Clinical Global Impressions- Global Improvement	全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity of Illness	概括重症度
CI	Confidence Interval	信頼区間
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	NA
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
DLP	Data Lock Point	データロックポイント
DSM	Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
DSM-IV	Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
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
ER	Extended Release	徐放（性製剤）
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般不安症／全般性不安障害
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7-item	全般性不安症/全般性不安障害 7 つの質問票
HAD	Hospital Anxiety and Depression	病院での不安と抑うつに関する質問票
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale	ハミルトン不安評価尺度
IB	Investigator’s Brochure	治験薬概要書
IR	Immediate Release	速放（錠）
ISS	Integrated Summary of Safety	統合概括安全性情報
ITT	intent-to-treat	NA
LOCF	Last Observation Carried Forward	NA
LS	Least Square	最小二乗
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度
MDD	Major Depressive Disorder	大うつ病性障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	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 Japanese Version	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed Effect Model for Repeated Measures	反復測定による混合効果モデル
OC	Observed Case	観察値のみ
ODV	O-Desmethylvenlafaxine	O-脱メチルベンラファキシン
PD	Panic Disorder	パニック症／パニック障害
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期安全性最新報告書
PT	Preferred Term	基本語

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
P-V 群	NA	先行する二重盲検試験（B2411367 試験）でプラセボを投与され、長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンに切り替えた治験参加者の集団
QTc	QT Interval, Corrected for Heart Rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT Interval Calculated Using Fridericia’s Correction Factor	Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SAD	Social Anxiety Disorder	社交不安症／社交不安障害（社交恐怖）
SAF	Safety Set	安全性解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDBP	Supine Diastolic Blood Pressure	仰臥位拡張期血圧
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SE	Standard Error	標準誤差
SNRI	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
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	治験治療下に発現した因果関係を問わない有害事象
TESAE	Treatment-Emergent Serious Adverse Event	治験治療下に発現した重篤な有害事象
V-V 群	NA	先行する二重盲検試験（B2411367 試験）でベンラファキシンを投与され、長期継続投与試験（B2411368 試験）でも引き続きベンラファキシンを投与された治験参加者の集団
ZSRAS	Zung Self-Rating Anxiety Scale	Zung 自己評価不安尺度

NA：該当せず

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 疾患

全般不安症／全般性不安障害（GAD）は、中核的な症状として、特別な状況による不安とは異なる、過剰な不安および心配を認める疾患であり、その症状は原因不明かつ長期的に経過する。その診断は身体症状の併発の有無および身体症状が日常生活活動に及ぼす影響の度合いを考慮して判断される。DSM には精神障害が包括的に分類されており、診断の均一性を確保するために用いられ、現在は DSM-5[(1)]が GAD の主要な診断基準として用いられている。

2.5.1.2 疫学

2013～2015 年にかけて実施された精神疾患の有病率に関する大規模疫学試験[(2)]により、DSM-IV 診断基準に基づく GAD の国内の生涯有病率は 1.6%、12 ヵ月有病率は 0.6%であることが明らかにされた。また、厚生労働省が実施した患者調査[(3)]から、不安障害に分類される患者 308,000 人が治療中であり、うち 115,000 人（約 40%）が GAD の治療を受けていると報告された。
2022 年 12 月 12～19 日にかけて、日本人患者 20,009 人を対象に、単一／複数の選択形式または自由回答形式の約 30 の質問からなる質問票を用いたウェブベースの横断調査[(4)]を実施した。その結果、GAD-7 のカットオフスコア 10 点以上および DSM-5 の基準を参考に作成された質問票に基づく GAD の全体の有病率は、それぞれ 7.6%（1,530 人）および 6.0%（1,197 人）であった。

2.5.1.3 GAD の病態生理

ノルアドレナリン作動性、セロトニン作動性および他の神経伝達物質系は、ストレスに対する身体の反応に関与していると考えられる。セロトニン系およびノルアドレナリン作動系は、不安に関与する共通の経路である。不安の発現にはセロトニン系の活性低下とノルアドレナリン系の活性亢進が関与している[(5)]。
そのため、SSRI および SNRI が GAD の治療における第一選択薬[(6)(7)]であるが国内では GAD に対して承認された薬剤は存在しない。

2.5.1.4 本剤の薬理学上の分類

ベンラファキシン塩酸塩（化学名：1-[(1*RS*)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride：以下、ベンラファキシン）は SNRI に分類される抗うつ薬である。SNRI は、主にセロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性ニューロンに作用し、コリン作動性またはヒスタミン作動性受容体に対する作用をほとんどまたは全く示さない。ベンラファキシンは、輸送タンパク質を阻害し、シナプス前終末におけるその再取り込みを阻害することにより、CNS におけるセロトニンおよびノルエピネフリンを増加させる。この作用によりシナプスで有効な神経伝達物質が増加し、結果的にシナプス後受容体の刺激が増大する。また、ベンラファキシンは神経炎症を抑えることも知られている[(8)]。

2.5.1.5 ベンラファキシンの既承認の適応症

ベンラファキシン ER（徐放性製剤）は、MDD を適応として、1997 年 6 月にスイスで最初に承認され、その後、1997 年 8 月に英国、1997 年 10 月に米国でも承認された。ベンラファキシン ER は、臨床現場で最も広く使用されている抗うつ薬の一つであり、成人の MDD、GAD、SAD および PD を適応として承認されている。ベンラファキシン ER は国内において 2015 年 9 月に

「うつ病・うつ状態」の適応で承認されており、日本で最も多く処方されている抗うつ薬の一つである。
ベンラファキシンは、世界の 84 の国および地域で GAD を適応として承認されているが、国内では GAD の適応は未承認である。

2.5.1.6 日本における治療の現状および治療ニーズ

GAD を含む不安症の治療法は、薬物療法および精神療法［CBT（認知行動療法）など］に大別され、それぞれ単独療法または併用療法として実施される(9)。日本では、GAD に対して CBT を実施できる施設は限られており、CBT は外国ほど一般的ではない。また、SSRI および SNRI は、国内では GAD を適応として承認されていないが、外国では GAD の患者に対する薬物療法の第一選択薬として推奨されている(10)。なお、国内では GAD を適応として承認された薬剤は存在しない。疫学の項（2.5.1.2 項）で記載したように、GAD と診断され、GAD に対する治療を受けた患者は極めて少ない。大規模研究によると、DSM-IV に基づいて診断された GAD を原因とする平均労働損失日数は約 2 ヵ月（70.5 日）であり、GAD は患者の日常生活活動に多大な支障をきたすことが示されている(2)。以上の理由から、GAD に対する治療薬の開発が求められている。

2.5.1.7 臨床開発プログラム、医薬品医療機器総合機構との相談内容の概略および予定している適応症

ベンラファキシンは、GAD 患者を対象とした過去の外国臨床試験で既に検討されており（表 2.5.1-1）、GAD に対するベネフィット・リスク比は良好であることが示されている。日本でのベンラファキシンの開発を進めるため、以下の国内臨床試験 2 試験（評価資料）を実施し、GAD への適応拡大を目指すとした。

- B2411367 試験：全般不安症／全般性不安障害の日本人外来患者を対象としたベンラファキシンの有効性および安全性を評価するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験
- B2411368 試験：B2411367 試験を完了した全般不安症／全般性不安障害の日本人外来患者を対象としたベンラファキシンの安全性および有効性を評価する非盲検、長期継続投与、多施設共同試験

上記の国内試験は、国内および国際的な倫理的および科学的基準をすべて満たすように慎重にデザインされた。GAD を適応とした本剤の国内開発について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談[redacted]を実施し、[redacted]、[redacted]および[redacted]に対する合意が得られ、その後医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえて最終化した。
今般、本剤の GAD を対象とした国内臨床試験 2 試験（B2411367 および B2411368 試験）が完了し、期待した成績が得られたため、その成績に基づき、効能追加のための承認事項一部変更承認申請を行った。
本申請における、本剤の効能・効果は以下のとおりである。

効能・効果	○うつ病・うつ状態 ○全般不安症
用法・用量	通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75mg 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 225mg 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 75mg ずつ行うこと。

下線部：変更箇所

2.5.1.8 治療の根拠

外国 5 試験では、既に GAD を適応としたベンラファキシン ER の良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示されている。また、GAD の適応で予定しているベンラファキシンの用法・用量は、国内ではうつ病・うつ状態の適応で既承認の用法・用量と同一であり、安全性も確認されている。国内では GAD を適応として承認されている薬剤は存在しないが、GAD に適応を拡大することにより、日本人の GAD 成人患者に治療ベネフィットをもたらし、外国との治療格差が解消され、世界的に認識されている最新の治療選択肢を利用できるようになると考えられた。このような背景から、国内試験である B2411367 および B2411368 試験は、この目的を達成する上で適切と考えられた。

2.5.1.9 臨床データパッケージ

本申請では、国内で実施した第 3 相臨床試験 2 試験（B2411367 および B2411368 試験）を評価資料とし、外国で実施された臨床試験 5 試験を参考資料とした。臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

外国では、以下の第 3 相臨床試験 5 試験に基づき、GAD に対するベンラファキシンの有効性および安全性の臨床的エビデンスが構築されている。

- 短期プラセボ対照試験 2 試験：210-US および 214-US 試験（試験期間 8 週間）
- 長期プラセボ対照固定用量試験 1 試験：377-EU 試験（試験期間 6 ヵ月間）
- 長期プラセボ対照可変用量試験 2 試験：218-US および 378-EU 試験（試験期間 6 ヵ月間）

これまでに外国で実施された臨床試験 5 試験で得られたエビデンスから、GAD に対する良好なベネフィット・リスク比が示されている[11]。

表 2.5.1-1 Clinical Data Package for Generalized Anxiety Disorder (GAD)

E/R	Location	Study ID Phase Population	Design	Duration	Treatment and Dosage	Evaluable Subjects (Efficacy/Safety)
E	Japan	B2411367 GAD (DSM-5)	Double-blind, Placebo-controlled study	8 weeks + 2 weeks (medication taper)	Placebo 75-225 mg/day	168/168 168/168 (Total: 336/336)
E	Japan	B2411368 GAD (DSM-5)	Open-label, long-term extension study	52 Weeks + 1- to 3-weeks tapering period	37.5 mg/day 75- 225 mg/day (flexible dosing)	Total: 135/135
R	Overseas	210-US Phase 3 GAD (DSM-IV)	Double-blind, Placebo-controlled, Dose-finding study	8 weeks + up to 2 weeks for medication taper	Placebo 75 mg/day 150 mg/day 225 mg/day	96/97 86/92 81/91 86/90 (Total: 349/370)
R	Overseas	214-US Phase 3 GAD (DSM-IV)	Double-blind, Placebo-controlled study	8 weeks + up to 1 week for medication taper	Placebo 75 mg/day 150 mg/day Buspirone (30 mg/day)	98/104 87/102 87/101 93/98 (Total: 365/405)
R	Overseas	218-US Phase 3 GAD (DSM-IV)	Double-blind, Placebo-controlled study	28 weeks + up to 2 weeks for medication taper	Placebo 75-225 mg/day	123/127 115/124 (Total: 238/251)
R	Overseas	377-EU Phase 3 GAD (DSM-IV)	Double-blind, Placebo-controlled study	29 weeks (screening period: 1 week, fixed-dose: 8 weeks, flexible-dose: 4 months, withdrawal symptoms evaluation: 2 weeks)	**Short-term:** Placebo 75 mg/day 150 mg/day Diazepam (15 mg/day) **Long-term/ withdrawal:** Placebo 75 or 150 mg/day	**Short-term** 97/97 185/191 169/179 89/89 (Total: 540/556) **Long-term/ withdrawal** 198/200 162/162 (Total: 360/362)
R	Overseas	378-EU Phase 3 GAD (DSM-IV)	Double-blind, Placebo-controlled study	26 weeks (screening period: 1 week, Section 1: 24 weeks, Section 2: 1 week)	Placebo 37.5mg/day 75 mg/day 150 mg/day	130/130 138/140 130/134 131/137 (Total: 529/541)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; E: Evaluation data; R: Reference data

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請は、GAD の適応症追加に関するもので、生物薬剤学試験および関連する分析法に関する資料は初回申請時に評価済みである。したがって、本申請において生物薬剤学に関する新たなデータはない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請は、GAD の適応症追加に関するもので、用法・用量は既承認のものと同一で、臨床薬理に関するデータは初回申請時に評価済みである。したがって、本申請に際して臨床薬理に関する新たな試験は実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 背景および概要

本申請では、国内で実施した第 3 相試験 2 試験［B2411367 および B2411368 試験（以下、「評価資料」］の結果を基にベンラファキシン ER の有効性を評価した。これらの試験は、国内においてベンラファキシン ER カプセルの GAD への適応拡大を目指して実施した。
GAD の適応におけるベンラファキシンの有効性に関する臨床的エビデンスは、外国で実施された第 3 相臨床試験 5 試験［210-US、214-US、218-US、377-EU および 378-EU 試験（以下、「参考資料」）］の結果に基づき構築されている（表 2.5.4-10）。
これらの試験で得られた有効性の結果は CTD M 2.7.3 に詳述した。ただし、これらの臨床試験の結果の概要を本項で記載した。

2.5.4.2 対象疾患

B2411367 試験（評価資料）は二重盲検試験であり、本治験には DSM-5 の診断基準に基づき GAD と診断された 18 歳以上の日本人外来患者で、スクリーニングおよびベースラインの HAM-A 合計点が 20 点以上、概括重症度（CGI-S）スコアが 4 点以上および GAD-7 合計点が 10 点以上である者を組み入れた（CSR B2411367, 2025）。一方、非盲検の長期継続投与試験（B2411368 試験）では、先行する二重盲検試験（B2411367 試験）にて 10 週間の投与（漸減期を含む）を完了し、ベンラファキシンの忍容性が良好であった日本人外来患者を組み入れた（CSR B2411368, 2025）。
参考資料中の外国臨床試験では、DSM-IV の診断基準に基づき GAD と診断され、抗不安薬治療を要する症状を呈した 18 歳以上の外来患者が組み入れられた。主要評価項目は HAM-A 合計点であった。したがって、選択基準は、試験前およびベースラインの HAM-A 合計点が 18 点以上、項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）のスコアが 2 点以上であり、Covi 不安評価尺度の合計点が Raskin うつ病評価尺度の合計点を上回り、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 以下であるとした（CSR 0600B2-210-US, 1998; CSR 0600B2-214-US, 1998; CSR 0600B2-218-US, 1998; CSR 0600B2-377-EU, 1998 および CSR 0600B2-378-EU, 1998）。

2.5.4.3 用法・用量

有効性に関する評価資料である B2411367 および B2411368 試験における用量は、ベンラファキシン ER 75～225 mg/日であった。これらの試験では、外国で実施された GAD を対象とした臨床試験に基づき、ベンラファキシンの可変用量（75～225 mg/日）を任意漸増法により投与した。
評価資料（B2411367 および B2411368 試験）におけるベンラファキシンの用法・用量は、米国における MDD に対する用法・用量（CTD M 2.7.3.4.2 表 2.7.3.4-1）ならびに米国および英国における GAD に対する用法・用量（CTD M 2.7.3.4.2 表 2.7.3.4-2 および表 2.7.3.4-3）と実質的に同一であった。評価資料で用いる開始用量（37.5 mg/日）および用量漸増間隔（1 週間以上、75 mg/日ずつ）は、国内で既承認である「うつ病・うつ状態」の適応に対する用法・用量と同一である。
また、MDD を対象とした臨床試験では、225 mg/日までの用量でベンラファキシンの安全性および有効性が検討された。外国では、最高用量としてベンラファキシン速放錠 375 mg/日が検討された。欧州では、速放錠および徐放カプセルの絶対的バイオアベイラビリティが同程度であったことから、同様に最高用量としてベンラファキシン ER カプセル 375 mg/日が検討されたが、米国ではベンラファキシン ER カプセルの臨床試験結果に基づき、最高用量は 225 mg/日とした。

日本人の MDD を対象とした国内第 3 相試験（B2411263 試験）における最高用量を、外国臨床試験および使用成績調査の結果を踏まえて 225 mg/日に設定した。B2411263 試験の結果に基づき、国内におけるベンラファキシン ER カプセルの最高用量は 225 mg/日に設定した。すなわち、国内と外国でベンラファキシン ER カプセルの用量反応性に差はないと判断した（CTD M 2.7.3.4.2）。

2.5.4.4 試験デザインの概要および個々の試験結果の要約

2.5.4.4.1 評価資料の臨床試験

2.5.4.4.1.1 B2411367 試験

試験デザイン：

本治験は、第 3 相、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、比較試験として、DSM-5 の診断基準により GAD と診断された日本人の外来患者を対象に、主要目的としてベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果のプラセボに対する優越性を検討し、副次目的としてその他の評価項目に対するベンラファキシンの効果をプラセボと比較した。また、ベンラファキシンの安全性および忍容性を評価した。本治験はスクリーニング期（1 週間）、プラセボリードイン期（1 週間、単盲検）、治療期（8 週間、二重盲検）、漸減期（2 週間、二重盲検）で構成された。8 週間の治療期では、適格な治験参加者をベンラファキシン群またはプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付けた。長期継続投与試験（B2411368 試験）に移行しないすべての治験参加者を対象に、治験薬の最終投与から 4 週間後に追跡調査を実施した（CSR B2411367, 2025）。

デザインおよび対照群の選択に関する考察：

現在、国内では GAD を適応として承認された薬剤は存在しないため、プラセボ対照とした。GAD と診断される患者が極めて少ないことから、複数の固定用量のベンラファキシン群とプラセボ群を比較する試験は実施できなかったため、可変用量のベンラファキシン群とプラセボ群の比較を行うとした。参考資料である外国臨床試験では、GAD 患者におけるベンラファキシンの有効性を評価するための評価期間が 8 週間であった。また、GAD を適応症とする医薬品の臨床試験のガイドライン[12]では、短期的な医薬品の効果を評価するには「8 週間以上」が必要であると記載されていた。

したがって、本治験でも評価期間を 8 週間に設定し、ベンラファキシン ER の有効性を評価した。ベンラファキシン ER の可変用量またはプラセボは、治験責任医師により決定された用量漸増基準に基づき調節された。本治験期間中、治験実施計画書に従って、治験参加者にプラセボリードイン期、治療期および漸減期の治験薬を投与した。

選択基準および除外基準：

主な選択基準は、18 歳以上、DSM-5 の診断基準により GAD と診断されており、かつスクリーニング、プラセボリードイン期およびベースラインの HAM-A 合計点が 20 点以上、概括重症度（CGI-S）スコアが 4 点以上および GAD-7 合計点が 10 点以上の日本人外来患者とした。GAD が主診断で、DSM-5 の診断基準によりうつ病を併発していると診断された治験参加者の割合は 50%以下に制限した。MADRS スコアが 20 点以上である、プラセボリードイン期において HAM-A 合計点に 20%以上の改善が認められる、ベンラファキシンまたはデスベンラファキシンに対して過敏症のある、自殺の危険性がある、重大な既往歴を有する治験参加者は除外した（CSR B2411367, 2025）。

有効性の評価項目：

主要評価項目として、治療完了を仮定した HAM-A 合計点のベースラインから投与終了時（第 8 週）までの変化量を解析することにより有効性を評価した（CSR B2411367, 2025）。

副次評価項目およびその他の評価項目には、HAM-A 精神的不安因子（項目 1～6 および項目 14）、HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）、概括重症度（CGI-S）、GAD-7 質問票、Zung 自己評価不安尺度（ZSRAS）、Sheehan 機能障害評価尺度（SDISS）のベースラインからの変化量および全般改善度（CGI-I）スコアの絶対値を含めた（CSR B2411367, 2025）。

症例の内訳：

441 例がスクリーニングを受け、55 例がスクリーニング脱落となった。残りの 386 例が無作為割付けされ、プラセボリードイン期に移行し、357 例がプラセボリードイン期を完了した。プラセボリードイン期終了後、357 例（内訳：ベンラファキシン群 179 例、プラセボ群 178 例）が無作為割付けされた。ベンラファキシン群の 163 例およびプラセボ群の 174 例が二重盲検治療期を完了し、その後ベンラファキシン群の 162 例およびプラセボ群の 174 例が治験薬投与および漸減期を完了した（CSR B2411367, 2025）。

ベンラファキシン群の 17 例およびプラセボ群の 4 例が治験薬の投与を早期に中止した。これら中止例の内訳は、ベンラファキシン群の 12 例およびプラセボ群の 1 例が有害事象による中止、ベンラファキシン群の 4 例およびプラセボ群の 1 例が同意の撤回、ベンラファキシン群の 1 例が妊娠（漸減期）、プラセボ群の 1 例が死亡（自殺）、プラセボ群の 1 例が禁止薬の使用（「その他の理由」に分類）であった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects

Subject Disposition	Venlafaxine n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Number of Subjects Screened [a]			441 (100)
Number of Screen Failures [a]			55 (12.5)
Primary Reason for Screen Failure [a]			
Did not meet inclusion / exclusion criteria			39 (8.8)
Withdrawal of consent			7 (1.6)
Lost to Follow up			1 (0.2)
PD (including non-compliance, prohibited med)			3 (0.7)
Adverse Event			1 (0.2)
Other			4 (0.9)
Number of Subjects in the Placebo Lead-in Set (Subjects who Entered the Placebo Lead-in Period) [b]		386 (100)	386 (100)
Number of Subjects Completed the Placebo Lead-in Period [b]		357 (92.5)	357 (92.5)
Number of Placebo Lead-in Failures [b]		29 (7.5)	29 (7.5)
Primary Reason for Placebo Lead-in Failure [b]			
Did not meet inclusion / exclusion criteria		16 (4.1)	16 (4.1)
Withdrawal of consent		2 (0.5)	2 (0.5)
Adverse Event		3 (0.8)	3 (0.8)
Other		8 (2.1)	8 (2.1)
Number of Subjects Randomized	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Randomized and Treated	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Randomized and not Treated	0	0	0
Number of Subjects Completed the Double-Blind Treatment Period	163 (91.1)	174 (97.8)	337 (94.4)
Number of Subjects Completed the Tapering Period	162 (90.5)	174 (97.8)	336 (94.1)
Number of Subjects Completed the Study Treatment	162 (90.5)	174 (97.8)	336 (94.1)
Number of Subjects Discontinued the Study Treatment Early	17 (9.5)	4 (2.2)	21 (5.9)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	12 (6.7)	1 (0.6)	13 (3.6)
Withdrawal of consent	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (1.4)
Death	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Pregnancy	1 (0.6)	0	1 (0.3)

表 2.5.4-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects（続き）

Subject Disposition	Venlafaxine n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Number of Subjects Completed the Study	162 (90.5)	174 (97.8)	336 (94.1)
Number of Subjects Discontinued the Study Early	17 (9.5)	4 (2.2)	21 (5.9)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Withdrawal of consent (Refused further follow-up)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Death	0	1 (0.6)	1 (0.3)
AEs (at the discretion of the investigator)	12 (6.7)	1 (0.6)	13 (3.6)
Pregnancy	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Other	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
Number of Subjects Participated in the Long-Term Extension Study	65 (36.3)	70 (39.3)	135 (37.8)

Source: CSR B2411367, 2025
n = Number of Subjects within each category.
Percentages (%) are based on the number of subjects randomized in each treatment group.
[a] Percentages (%) are based on the number of subjects screened.
[b] Percentages (%) are based on the number of subjects in the Placebo Lead-in Set
[c] Other reason for study discontinuation: Subject 106001 = Subject took prohibited drug for the treatment of AE. Subject 117008 = Subject's request. The subject consented to a telephone follow-up survey, which was conducted on 27-Feb-2024. Subject 118004 = Withdrawal of consent (Not refused further follow-up) because the subject felt ejaculation abnormal. Subject 120005 and 126003 = Subject Withdrawal of consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.

有効性の結果：

有効性の主要評価項目：

主要評価項目である第 8 週の HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の主解析（FAS に対する MMRM）の結果より、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン ER 群では統計学的に有意な改善が認められた。2 群間（ベンラファキシン群対プラセボ群）の LS 平均差（SE）は-1.9（0.7）、95% CI は-3.4～-0.4、p 値は 0.012 であった（表 2.5.4-2）。このことから、ベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果のプラセボに対する優越性が確認された。

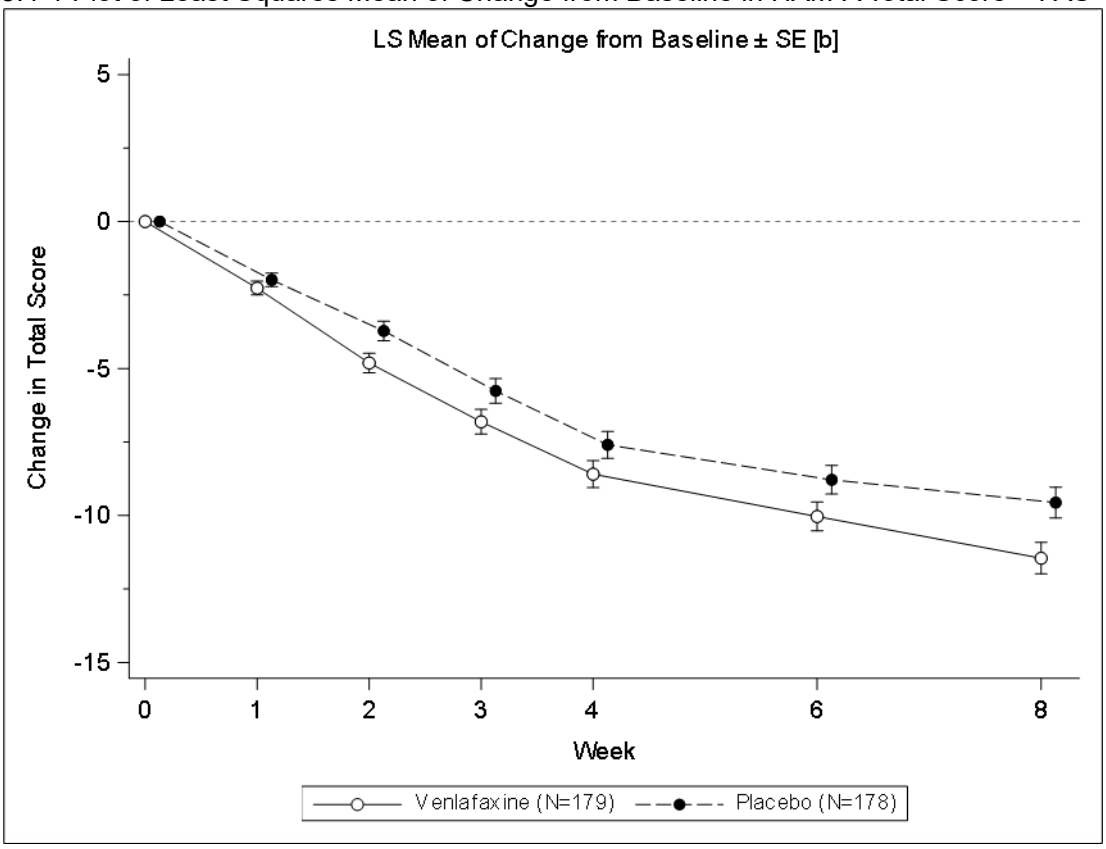
LOCF 解析（欠測値の取り扱いに LOCF を用いる）を伴う ANCOVA を含む補足的解析は、主要解析結果の頑健性を反映した。図 2.5.4-1 および図 2.5.4-2 に示す折れ線グラフおよびフォレストプロットは、それぞれベンラファキシンがプラセボに比べて統計学的に有意に優れる結果を示した（CSR B2411367, 2025）。

表 2.5.4-2 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score at Endpoint of Week 8 - Full Analysis Set/Per-protocol Set

Analysis Method Population	Statistics	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)
MMRM (Primary) [a] FAS	n	164	174
	LS mean (SE)	-11.5 (0.5)	-9.6 (0.5)
	95% CI	(-12.5, -10.4)	(-10.6, -8.5)
	LS Mean Difference (SE) between Treatments [b]	-1.9 (0.7)	
	95% CI	(-3.4, -0.4)	
	p-value	0.012	
ANCOVA with LOCF FAS	n	179	178
	LS mean (SE)	-11.0 (0.5)	-9.4 (0.5)
	95% CI	(-12.0, -10.0)	(-10.5, -8.4)
	LS Mean Difference (SE) between Treatments [b]	-1.6 (0.8)	
	95% CI	(-3.0, -0.1)	
	p-value	0.039	
MMRM [a] PPS	n	162	172
	LS mean (SE)	-12.0 (0.5)	-9.5 (0.5)
	95% CI	(-13.0, -10.9)	(-10.5, -8.5)
	LS Mean Difference (SE) between Treatments [b]	-2.5 (0.7)	
	95% CI	(-3.9, -1.0)	
	p-value	0.001	

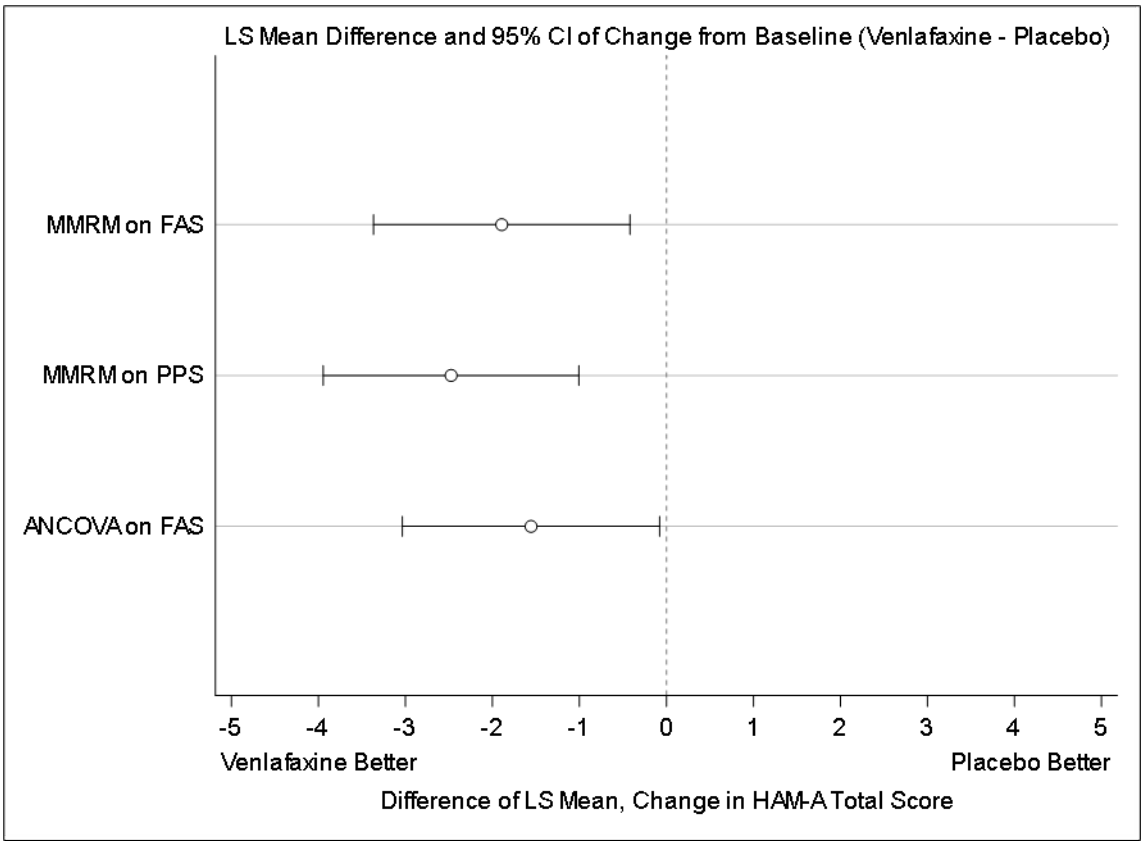
Source: CSR B2411367, 2025
ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; FAS = Full Analysis Set; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS mean = Least Squares Mean; SE = Standard Error; MMRM = Mixed Effect Model for Repeated Measures; n = Number of Subjects with Non-missing Value; PPS = Per-protocol Set. N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
[a] Unstructured variance-covariance pattern is assumed. Degrees of freedom is calculated by Kenward-Roger approximation.
[b] Difference = Venlafaxine - Placebo

図 2.5.4-1 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Total Score – FAS



Source: CSR B2411367, 2025
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

図 2.5.4-2 Forest Plot of Least Squares Mean Difference of Change from Baseline Between Treatments at Week 8 in HAM-A Total Score - FAS



Source: CSR B2411367, 2025
ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean; MMRM = Mixed Effect Model for Repeated Measures.

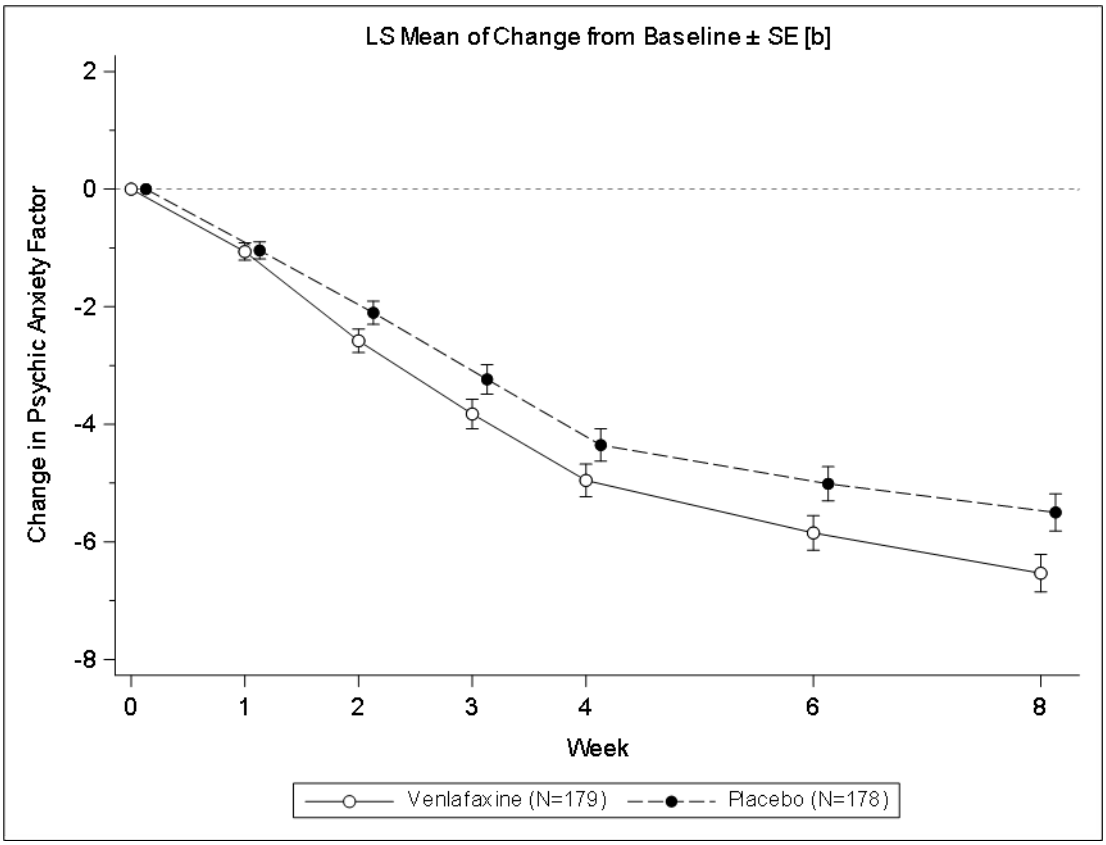
有効性の副次評価項目：

副次評価項目は、第 8 週の、HAM-A サブスコアである HAM-A 精神的不安因子（項目 1～6 および項目 14）および HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）のベースラインからの変化量、ならびに概括重症度（CGI-S）、GAD-7、ZSRAS、SDISS および全般改善度（CGI-I）スコアの絶対値とした（CSR B2411367, 2025）。

HAM-A 精神的不安因子：

主要評価項目の結果と同様に、第 8 週の HAM-A 精神的不安因子のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してベンラファキシン群で統計学的に有意に優れていた。2 群間の LS 平均差（SE）は-1.0（0.4）、95% CI は-1.9～-0.2、p 値は 0.022 であった（CSR B2411367, 2025; 図 2.5.4-3）。

図 2.5.4-3 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor – FAS

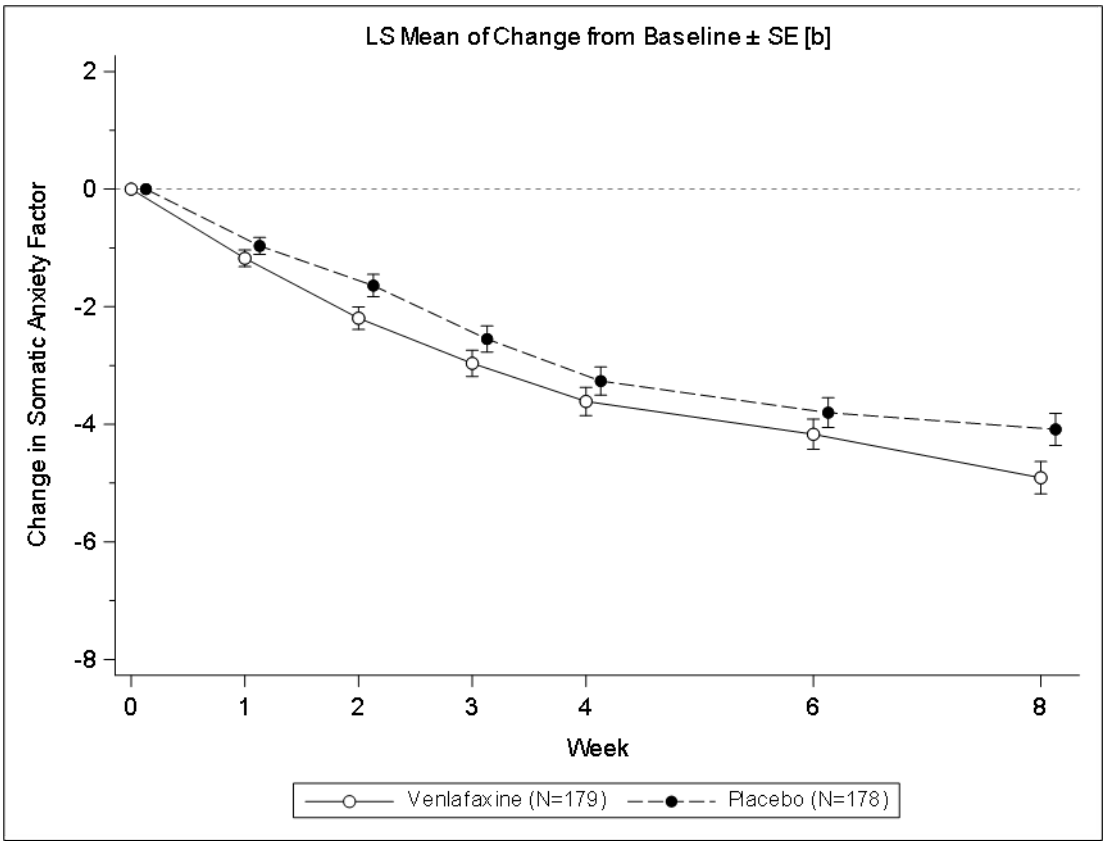


Source: CSR B2411367, 2025
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

HAM-A 身体的不安因子：

HAM-A 精神的不安因子の結果と同様に、第 8 週の HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してベンラファキシン群で統計学的に有意に優れていた。2 群間の LS 平均差（SE）は-0.8（0.4）、95% CI は-1.6～-0.1、p 値は 0.034 であった（CSR B2411367, 2025; 図 2.5.4-4）。

図 2.5.4-4 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor - FAS

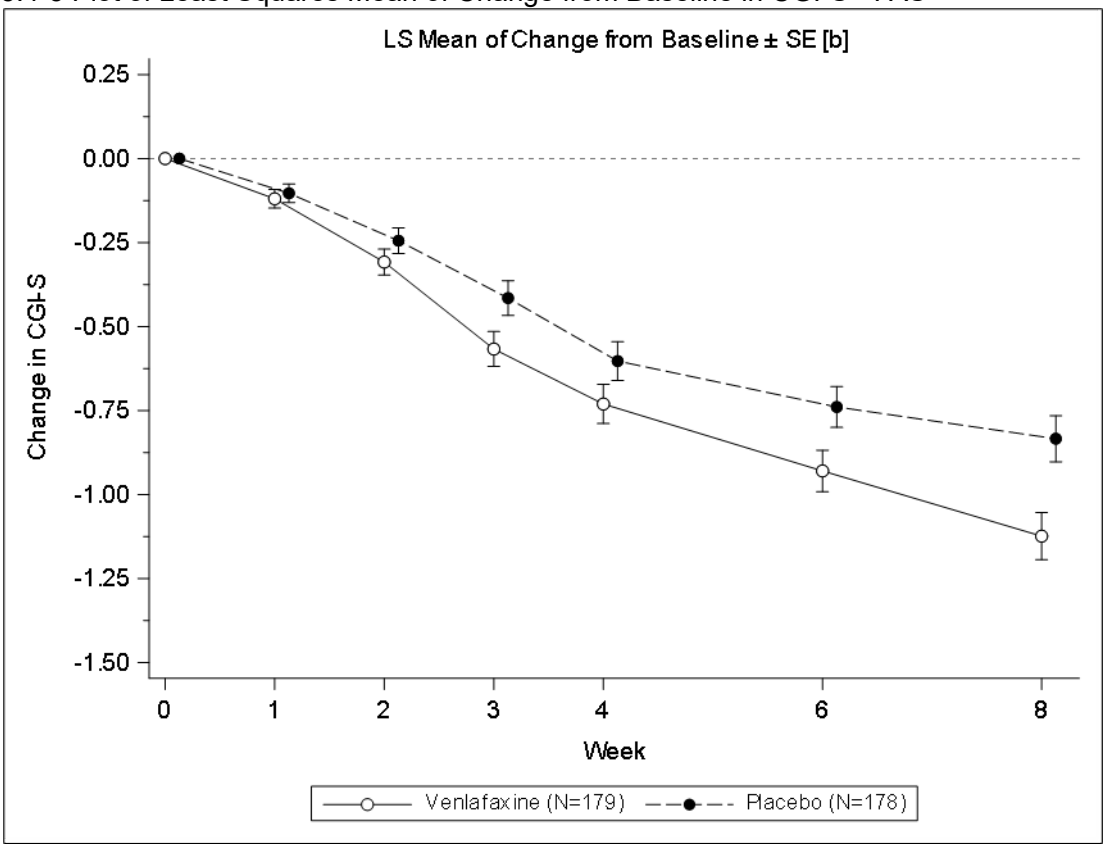


Source: CSR B2411367, 2025
CI = Confidence Interval, HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

概括重症度（CGI-S）：

第 8 週の概括重症度（CGI-S）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してベンラファキシン群で統計学的に有意に優れていた。2 群間の LS 平均差（SE）は-0.3（0.1）、95% CI は-0.5～-0.1、p 値は 0.003 であった（CSR B2411367, 2025; 図 2.5.4-5）。

図 2.5.4-5 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in CGI-S - FAS

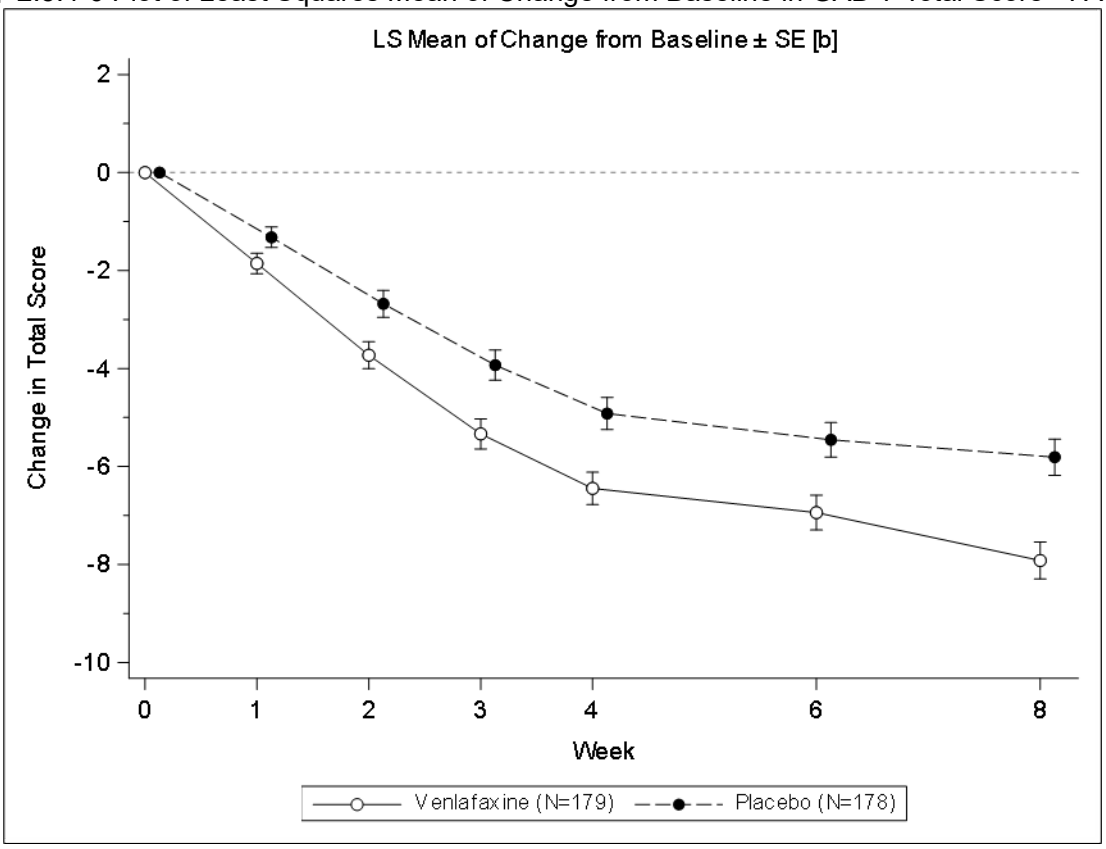


Source: CSR B2411367, 2025
CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness; LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

GAD-7 合計点：

第 8 週の GAD-7 のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してベンラファキシン群で優れていた。2 群間の LS 平均差（SE）が-2.1（0.5）、95% CI が-3.1～-1.1、p 値が 0.001 未満であった（CSR B2411367, 2025; 図 2.5.4-6）。

図 2.5.4-6 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in GAD-7 Total Score - FAS

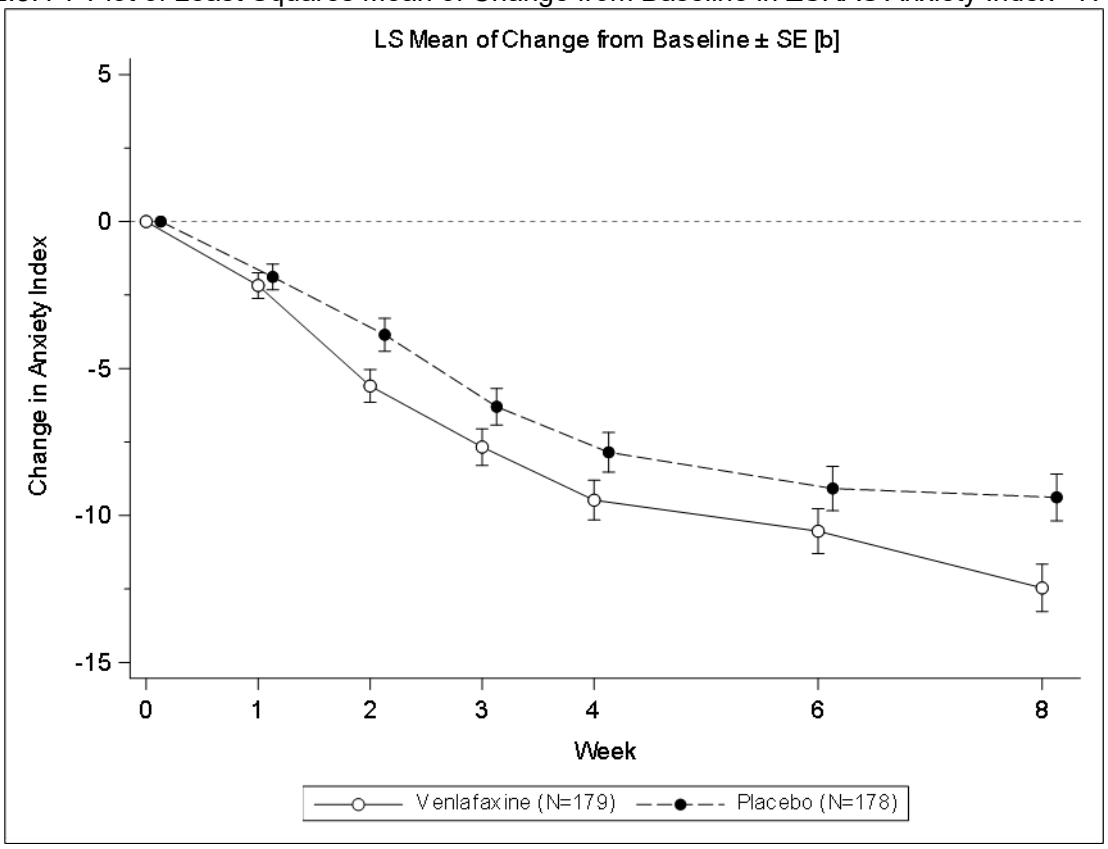


Source: CSR B2411367, 2025
CI = Confidence Interval; GAD = Generalized anxiety disorder; LS Mean = Least squares Mean.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures

ZSRAS：

第 8 週の ZSRAS 不安指数のベースラインからの変化量は、ベンラファキシン群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に優れていた。2 群間の LS 平均差（SE）は-3.1（1.1）、95% CI は-5.3～-0.9、p 値は 0.007 であった（CSR B2411367, 2025, 図 2.5.4-7）。

図 2.5.4-7 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in ZSRAS Anxiety Index - FAS

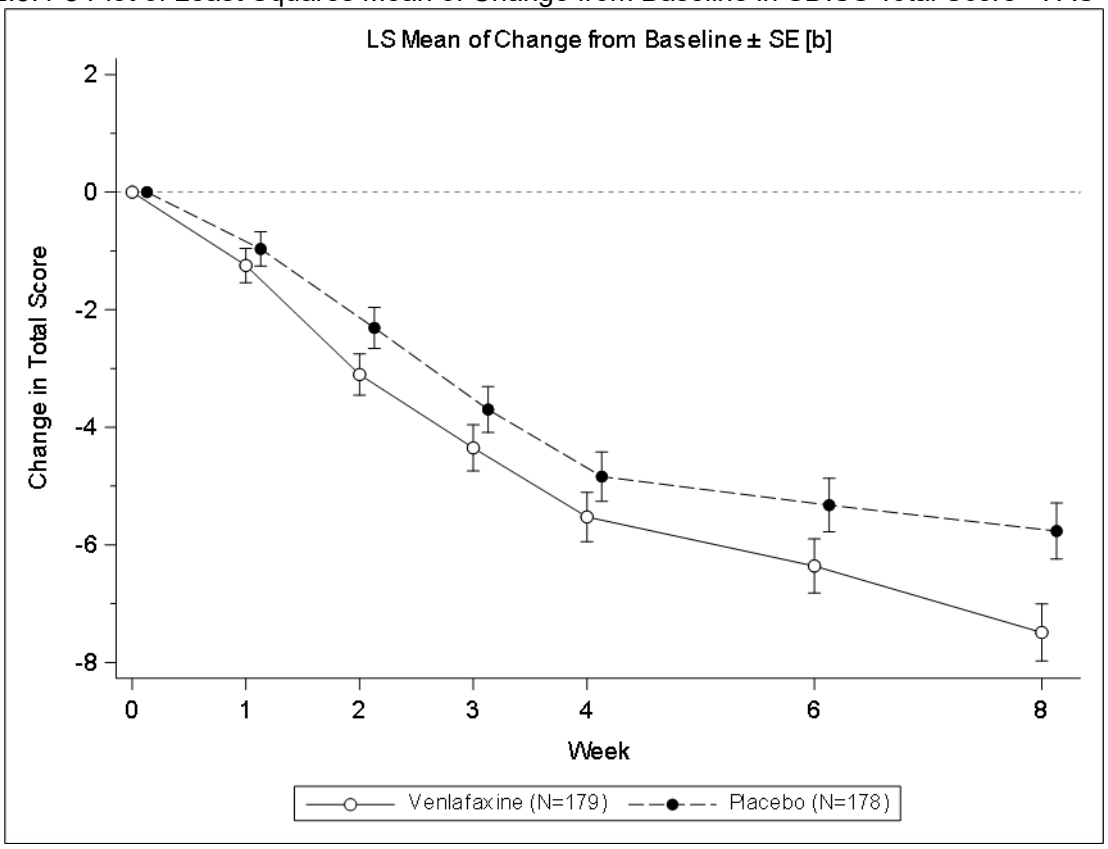


Source: CSR B2411367, 2025
LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error; ZSRAS = Zung Self-Rating Anxiety Scale.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

SDISS 合計点：

第 8 週の SDISS 合計点のベースラインからの変化量は、ベンラファキシン群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に優れていた。2 群間の LS 平均差（SE）は-1.7（0.7）、95% CI は-3.1～-0.4、p 値は 0.012 であった（CSR B2411367, 2025, 図 2.5.4-8）。

図 2.5.4-8 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in SDISS Total Score - FAS

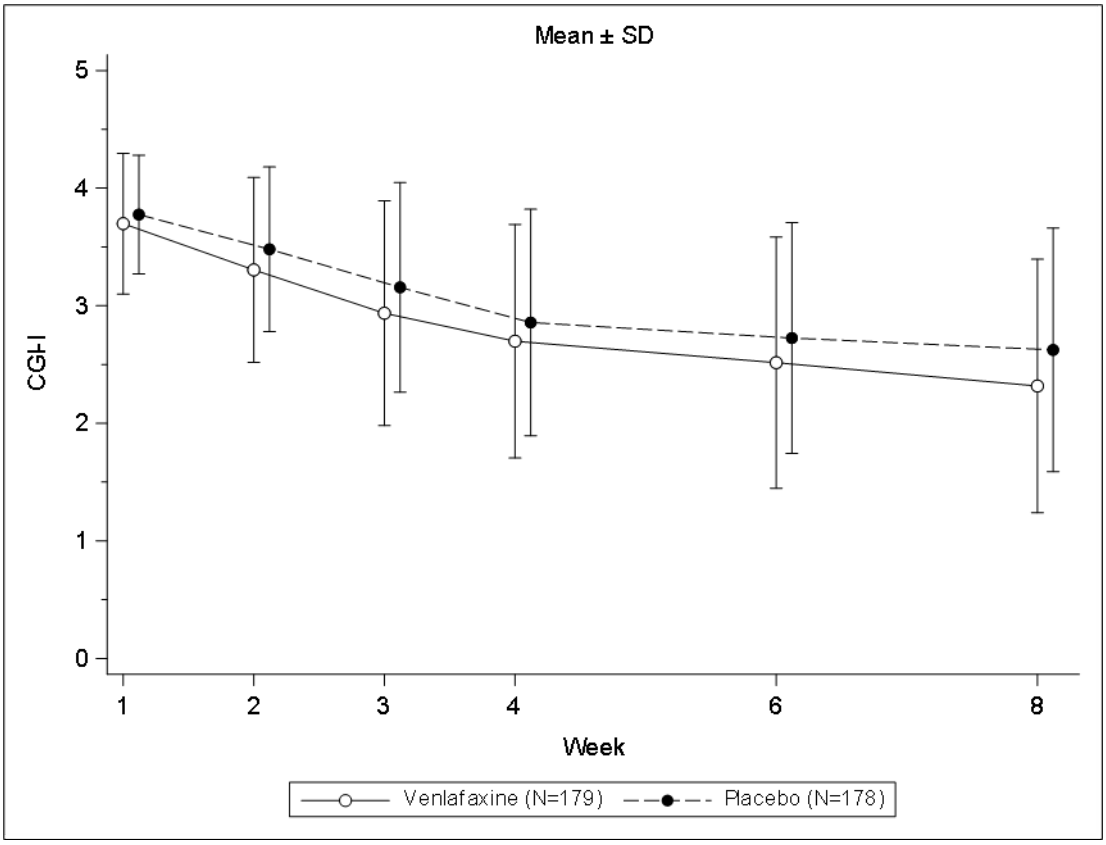


Source: CSR B2411367, 2025
LS Mean = Least squares Mean; SDISS = Sheehan Disability Scale; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

全般改善度（CGI-I）：

第 8 週での全般改善度（CGI-I）の絶対変化量の解析では、ベンラファキシン群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に優れており、主要評価項目およびその他の副次評価項目の結果と同様であった。2 群間の LS 平均差（SE）は-0.3（0.1）、95% CI は-0.5～0.0、p 値は 0.019 であった（CSR B2411367, 2025; 図 2.5.4-9）。

図 2.5.4-9 Plot of Mean of CGI-I - FAS



Source: CSR B2411367, 2025
CGI-I = Clinical Global Impressions-Global Improvement; SD = Standard Deviation.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
n=174 at Week 2, n=172 at Week 3, n=169 at Week 4, n=163 at Week 6, n=164 at Week 8 for Venlafaxine.
n=177 at Week 2, n=173 at Week 3, n=175 at Week 4, n=171 at Week 6, n=173 at Week 8 for Placebo.

部分集団解析：

性別（男性および女性）の部分集団解析：

ベンラファキシン群およびプラセボ群の両群で、男性および女性のいずれの部分集団においても、第 8 週で HAM-A 合計点がベースラインから有意に減少した。プラセボの反応は女性の部分集団の方が大きく、ベンラファキシンの反応は女性の部分集団の方が小さかった。この結果、男女の部分集団間でプラセボに対するベンラファキシンの効果に差が生じた。男性の部分集団では第 8 週でベンラファキシン群とプラセボ群の間に明らかな効果の差（-4.3）が認められたが、女性の部分集団における第 8 週のプラセボ群との差（0.1）では統計学的な有意差は認められなかった（CSR B2411367, 2025）。

副次評価項目に関する性別の事後の部分集団解析では、男性または女性の部分集団間の効果に一貫性のない結果が認められた。副次評価項目の一部［HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 身体的不安因子、全般改善度（CGI-I）および概括重症度（CGI-S）］では、主要評価項目の解析結果と同様の結果が認められた。これらの副次評価項目では、男性と女性の部分集団間で治療効果に差が認められた。男性の部分集団ではベンラファキシン群でプラセボ群と比較して一貫した改善が認められたが、女性の部分集団では統計学的に有意な差は認められなかった。ただし、GAD-7、ZSRAS および SDISS については女性の部分集団でも一貫した改善が認められ、男性の部分集団に近い効果が認められた（CSR B2411367, 2025）。

うつ病の有無（併発している、併発していない）別の部分集団解析：
ベンラファキシン群およびプラセボ群の両群で、うつ病を併発している部分集団およびうつ病を併発していない部分集団のいずれにおいても、第 8 週で HAM-A 合計点がベースラインから有意に減少した。ベンラファキシンの反応は、うつ病を併発している部分集団と併発していない部分集団間で同程度であった［LS 平均値（SE）：-11.4（非併発） vs -11.8（併発）］が、プラセボの反応はうつ病を併発していない部分集団の方が大きかった（-10.0 vs -7.1）。結果的に、治療効果（ベンラファキシン群とプラセボ群の差）はうつ病を併発している部分集団（-4.7）の方がうつ病を併発していない部分集団（-1.4）よりも大きかった。本治験では部分集団解析に対して検出力を有していないが、うつ病を併発している部分集団では有意な効果が示され（p = 0.018、95% CI：-8.6～-0.9）、うつ病を併発していない部分集団では有意性が境界域であった（p = 0.075、95% CI：-3.0～0.1）（CSR B2411367, 2025）。
有効性の副次評価項目の結果を検討するため、うつ病の有無別の事後の部分集団解析も実施した。解析の結果、すべての副次評価項目で一貫した結果が示され、主要評価項目の解析と同様の結果であった。うつ病を併発している部分集団では、HAM-A サブスコアおよび ZSRAS スコアで優れた有効性が認められた。GAD-7、SDISS、概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I）スコアについては、いずれの部分集団でも優れた有効性が認められ、効果は同程度であった（CSR B2411367, 2025）。
結論：ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 外来患者において、有効性のすべての主要評価項目、副次評価項目および感度分析で、プラセボに比べて統計学的に有意な有効性を示すことが確認された。すべての結果に一貫性がみられることから、エビデンスの頑健性が示唆され、日本人患者集団におけるベンラファキシンの有効性が裏付けられている（CSR B2411367, 2025）。

2.5.4.4.1.2　B2411368 試験

試験デザイン：
本治験は、第 3 相、非対照、可変用量、非盲検、多施設共同試験であり、DSM-5 の診断基準に基づいて GAD と診断された日本人の外来患者を対象にベンラファキシンの安全性および有効性を評価することを目的として実施した。主要目的として、ベンラファキシンを可変用量（75～225 mg/日）で長期投与したときの安全性を検討し、副次目的として、ベンラファキシンを長期投与したときの有効性を検討した。
目標症例数は約 132 例とし、評価可能例として約 100 例が本治験を完了すると計画した。先行試験の二重盲検比較試験である B2411367 試験の第 10 週の来院（有効性評価期間の最終来院）を完了した治験参加者のみが本治験に参加することができるとした。本治験は、1～3 週間の漸減期を含む 52 週間の治療期で構成され、ベースライン（先行試験の第 10 週）から適格な治験参加者にベンラファキシンを 52 週間投与し、その後、漸減期に移行した。治療期に治験薬の投与を中止した場合も漸減期に移行するとした。治験薬の投与期間の長さにかかわらず、ベンラファキシンの投与を受けたすべての治験参加者を対象に追跡調査を実施した。追跡調査は漸減期の終了から 4 週間後に実施した。第 52 週／中止時に 225 mg の投与を受けた治験参加者は、第 59 週に追跡調査を実施した。第 52 週／中止時に 150 mg の投与を受けた治験参加者は、第 58 週に追跡調査を実施した。第 52 週／中止時に 75 mg の投与を受けた治験参加者は、第 57 週に追跡調査を実施した。

治験薬の初回投与日を第 1 日とした。ベンラファキシンは可変用量で投与し、治験責任医師により決定された用量漸増基準に基づいて投与した。

デザインおよび対照群の選択に関する考察：

本治験は、適切な来院回数および包括的な安全性評価を設定し、治験参加者の健康／福祉を考慮してデザインされた。投与を中断せずに本治験に治験参加者を移行するため、先行二重盲検試験の最終来院時の評価を本治験の初回来院時の評価とした。

選択基準および除外基準：

先行する二重盲検比較試験の第 10 週の来院（漸減期を含む有効性評価期間の最終来院）を完了した治験参加者のみが、本治験に参加することができた。自殺の危険性があると判断された、重篤な急性／慢性の医学的もしくは精神的状態を有する、ならびに本治験参加中に他の臨床試験への参加を希望する治験参加者は除外した。

評価項目：

主要評価項目は、有害事象の発現割合、体重、バイタルサイン、臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（定性）］、標準 12 誘導心電図の絶対値およびベースラインからの変化量、ならびに C-SSRS を用いた自殺念慮または自殺行動歴がある治験参加者の頻度確認とした。

副次評価項目は、HAM-A 合計点、概括重症度（CGI-S）のベースラインからの変化量および全般改善度（CGI-I）の絶対値とした。

症例の内訳：

先行する二重盲検試験（B2411367 試験）を完了した 336 例のうち、計 135 例が長期継続投与試験（B2411368 試験）に移行した。この 135 例の内訳は、ベンラファキシン群で 65 例、プラセボ群で 70 例あった。すべての治験参加者は、長期継続投与試験中にベンラファキシンを投与された。二重盲検試験でベンラファキシンを投与された治験参加者をベンラファキシン群－ベンラファキシン群（V-V 群）、二重盲検試験でプラセボを投与された治験参加者をプラセボ群－ベンラファキシン群（P-V 群）とした。

135 例のうち、113 例が治療期を完了し（内訳：V-V 群 57 例、P-V 群 56 例）、111 例が漸減期を完了した（内訳：V-V 群 57 例、P-V 群 54 例）。投与中止例は 24 例（内訳：V-V 群 8 例、P-V 群 16 例）で、その内訳は、有害事象による中止が 2 例（いずれも P-V 群）、本治験への更なる参加の同意撤回が 17 例（内訳：V-V 群 5 例、P-V 群 12 例）、治験責任医師による中止が 2 例（いずれも P-V 群）、病状の悪化による中止が 1 例（V-V 群）、その他の理由による中止が 2 例［いずれも V-V 群：1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は仕事のため通院不能、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は再就職のため通院不能］であった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects

Subject Disposition	Venlafaxine[a] n (%)	Placebo[a] n (%)	Overall n (%)
Number of Subjects provided informed consent	65	70	135
Number of Subjects Screened [b]	65 (100)	70 (100)	135 (100)
Number of Screen Failures [b]	0	0	0
Number of Subjects Administered	65 (100)	70 (100)	135 (100)
Number of Subjects Completed the Treatment Period	57 (87.7)	56 (80.0)	113 (83.7)
Number of Subjects Completed the Tapering Period	57 (87.7)	54 (77.1)	111 (82.2)
Number of Subjects Completed the Study Treatment	57 (87.7)	54 (77.1)	111 (82.2)
Number of Subjects Discontinued the Study Treatment Early	8 (12.3)	16 (22.9)	24 (17.8)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	0	2 (2.9)	2 (1.5)
Non-compliance	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal of consent	5 (7.7)	12 (17.1)	17 (12.6)
Administrative Decision by Sponsor	0	0	0
Use of Prohibited Treatment	0	0	0
Death	0	0	0
Withdrawn by Investigator	0	2 (2.9)	2 (1.5)
Pregnancy	0	0	0
COVID-19	0	0	0
Eligibility criteria not met	0	0	0
Worsening of disease-state	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Inability to tolerate the dose of 75 mg/day after 1 week from the initiation of the treatment period (Visit 2) or subsequently	0	0	0
Other	2 (3.1)	0	2 (1.5)
Number of Subjects Completed the Study	57 (87.7)	54 (77.1)	111 (82.2)
Number of Subjects Discontinued the Study Early	8 (12.3)	16 (22.9)	24 (17.8)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Eligibility criteria not met	0	0	0
Withdrawal of consent (Refused further follow-up)	0	2 (2.9)	2 (1.5)
Lost to follow-up	1 (1.5)	3 (4.3)	4 (3.0)
Death	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Protocol deviation following discussion with sponsor medical monitor	0	0	0
AEs (at the discretion of the investigator)	0	2 (2.9)	2 (1.5)
Pregnancy	0	0	0
Worsening of disease-state	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Inability to tolerate the 75 mg/day dose after 1 week from the initiation of the treatment period (Visit 2) or subsequently	0	0	0
Use of prohibited medications or therapies	0	0	0
At the discretion of the investigator	0	1 (1.4)	1 (0.7)
If the blind is broken for a subject by the Investigator	0	0	0
COVID-19	0	0	0
Other	6 (9.2)	8 (11.4)	14 (10.4)

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.1.1.1; Listing 16.2.1.1 and Listing 16.2.1.2
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects within each category.
Percentages (%) are based on the number of subjects administered.
[b] Percentages (%) are based on the number of subjects screened.

有効性の結果

有効性の主要評価項目：

HAM-A 合計点：

治験期間中、HAM-A 合計点のベースラインからの変化量は経時的に減少した。第 52 週の HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は-8.3（7.5）であった［内訳：V-V 群-7.8（6.7）、P-V 群-8.7（8.3）］。HAM-A 合計点のベースライン値は、先行する二重盲検試験のベ

ースライン値よりもおおむね低く、V-V 群の治験参加者で最も低いベースライン値が認められた（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Visit – Efficacy Set

	Statistics	Baseline	Week 52
Venlafaxine[a] (N=65)			
Observed	n	65	57
	Mean (SD)	14.9 (8.6)	7.5 (6.9)
	Min, Median, Max	0, 16.0, 43	0, 6.0, 40
Change	n		57
	Mean (SD)		-7.8 (6.7)
	Min, Median, Max		-26, -7.0, 4
Placebo[a] (N=70)			
Observed	n	70	54
	Mean (SD)	16.9 (7.8)	8.5 (7.4)
	Min, Median, Max	1, 16.5, 42	0, 6.5, 37
Change	n		54
	Mean (SD)		-8.7 (8.3)
	Min, Median, Max		-30, -6.0, 5
Overall[a] (N=135)			
Observed	n	135	111
	Mean (SD)	15.9 (8.2)	8.0 (7.1)
	Min, Median, Max	0, 16.0, 43	0, 6.0, 40
Change	n		111
	Mean (SD)		-8.3 (7.5)
	Min, Median, Max		30, -6.0, 5

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.2.1.1; Listing 16.2.6.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation.
N is the number of subjects in the Efficacy Set.

HAM-A 精神的不安因子および身体的不安因子の両方の HAM-A サブスコアに同様の結果が認められた。

HAM-A 精神的不安因子：

第 52 週の HAM-A 精神的不安因子のベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は、-4.8（4.6）［内訳：V-V 群-4.6（4.1）、P-V 群-5.1（5.1）］であった。ベースライン値からの変化量は、両群ともにベースライン値のほぼ半分であり、第 52 週の HAM-A 精神的不安因子において有意な変化を示した（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor by Visit – Efficacy Set

	Statistics	Baseline	Week 52
Venlafaxine[a] (N=65)			
Observed	n	65	57
	Mean (SD)	8.4 (4.8)	4.1 (3.8)
	Min, Median, Max	0, 9.0, 23	0, 4.0, 20
Change	n		57
	Mean (SD)		-4.6 (4.1)
	Min, Median, Max		-16, -3.0, 6
Placebo[a] (N=70)			
Observed	n	70	54
	Mean (SD)	9.4 (4.5)	4.7 (4.4)
	Min, Median, Max	1, 8.0, 24	0, 4.0, 20
Change	n		54
	Mean (SD)		-5.1 (5.1)
	Min, Median, Max		-16, -4.5, 5
Overall[a] (N=135)			
Observed	n	135	111
	Mean (SD)	8.9 (4.7)	4.4 (4.1)
	Min, Median, Max	0, 8.0, 24	0, 4.0, 20
Change	n		111
	Mean (SD)		-4.8 (4.6)
	Min, Median, Max		-16, -4.0, 6

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.2.1.2; Listing 16.2.6.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation.
N is the number of subjects in the Efficacy Set.

HAM-A 身体的不安因子：

第 52 週の HAM-A 身体的不安因子のベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は、-3.4（3.5）［内訳：V-V 群-3.2（3.3）、P-V 群-3.7（3.8）］であった。ベースライン値からの変化量は、両群ともにベースライン値のほぼ半分であり、第 52 週の HAM-A 身体的不安因子において有意な変化を示した（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor by Visit – Efficacy Set

	Statistics	Baseline	Week 52
Venlafaxine[a] (N=65)			
Observed	n	65	57
	Mean (SD)	6.5 (4.3)	3.4 (3.5)
	Min, Median, Max	0, 6.0, 20	0, 2.0, 20
Change	n		57
	Mean (SD)		-3.2 (3.3)
	Min, Median, Max		-12, -2.0, 1
Placebo[a] (N=70)			
Observed	n	70	54
	Mean (SD)	7.5 (4.2)	3.8 (3.5)
	Min, Median, Max	0, 7.0, 18	0, 2.5, 17
Change	n		54
	Mean (SD)		-3.7 (3.8)
	Min, Median, Max		-14, -3.0, 2
Overall[a] (N=135)			
Observed	n	135	111
	Mean (SD)	7.0 (4.3)	3.6 (3.5)
	Min, Median, Max	0, 7.0, 20	0, 2.0, 20
Change	n		111
	Mean (SD)		-3.4 (3.5)
	Min, Median, Max		-14, -2.0, 2

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.2.1.3; Listing 16.2.6.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation.
N is the number of subjects in the Efficacy Set.

これらの結果は、概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I）スコアの結果によってさらに裏付けられ、スコアの改善が示された。

概括重症度（CGI-S）：

第 52 週の概括重症度（CGI-S）のベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は、-1.1（1.2）［内訳：V-V 群-1.1（1.0）、P-V 群-1.2（1.3）］であった。ベースライン値からの変化量は、第 52 週の概括重症度（CGI-S）スコアにおいて有意な変化を示した（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7 Analysis of Change from Baseline in CGI-S by Visit – Efficacy Set

	Statistics	Baseline	Week 52
Venlafaxine[a] (N=65)			
Observed	n	65	57
	Mean (SD)	3.3 (1.1)	2.3 (1.0)
	Min, Median, Max	1, 3.0, 6	1, 2.0, 5
Change	n		57
	Mean (SD)		-1.1 (1.0)
	Min, Median, Max		-3, -1.0, 1
Placebo[a] (N=70)			
Observed	n	70	54
	Mean (SD)	3.5 (0.9)	2.4 (1.1)
	Min, Median, Max	1, 4.0, 6	1, 3.0, 4
Change	n		54
	Mean (SD)		-1.2 (1.3)
	Min, Median, Max		-5, -1.0, 1
Overall[a] (N=135)			
Observed	n	135	111
	Mean (SD)	3.4 (1.0)	2.4 (1.0)
	Min, Median, Max	1, 4.0, 6	1, 2.0, 5
Change	n		111
	Mean (SD)		-1.1 (1.2)
	Min, Median, Max		-5, -1.0, 1

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.2.2; Listing 16.2.6.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness; Max = Maximum; Min = Minimum. n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation.
N is the number of subjects in the Efficacy Set.

全般改善度（CGI-I）：

全般改善度（CGI-I）スコアの全体平均値（SD）は、ベースライン［2.7（1.1）］から第 52 週［1.7（0.9）］まで減少した［内訳：V-V 群では 2.6（1.2）から 1.6（0.9）、P-V 群では 2.9（1.0）から 1.8（1.0）］。ベースラインスコアからの変化量は、第 52 週の全般改善度スコアにおいて有意な変化を示した（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8 Summary of Change from Baseline in CGI-I – Efficacy Set

	Statistics	Baseline	Week 52
Venlafaxine[a] (N=65)			
Observed	n	65	57
	Mean (SD)	2.6 (1.2)	1.6 (0.9)
	Min, Median, Max	1, 3.0, 5	1, 1.0, 5
Placebo[a] (N=70)			
Observed	n	70	54
	Mean (SD)	2.9 (1.0)	1.8 (1.0)
	Min, Median, Max	1, 3.0, 5	1, 2.0, 5
Overall[a] (N=135)			
Observed	n	135	111
	Mean (SD)	2.7 (1.1)	1.7 (0.9)
	Min, Median, Max	1, 3.0, 5	1, 1.0, 5

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.2.3; Listing 16.2.6.2
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
CGI-I = Clinical Global Impressions-Global Improvement; Max = Maximum; Min = Minimum. n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation.
N is the number of subjects in the Efficacy Set

寛解率（HAM-A 合計点が 7 点以下）：

全体的な寛解率（HAM-A 合計点が 7 点以下）は、ベースラインの 17.0%から第 52 週には 57.7%に上昇（内訳：V-V 群では 24.6%から 59.6%、P-V 群では 10.0%から 55.6%）し、治療効果の改善が示された（表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9 Analysis of Remission Rate by Visit – Efficacy Set

	Statistics	Baseline	Week 52
Venlafaxine [a] (N=65)	n	65	57
	Remission Rate (%)	24.6	59.6
	95% CI [b]	14.8, 36.9	45.8, 72.4
Placebo [a] (N=70)	n	70	54
	Remission Rate (%)	10.0	55.6
	95% CI [b]	4.1, 19.5	41.4, 69.1
Overall	n	135	111
	Remission Rate (%)	17.0	57.7
	95% CI [b]	11.1, 24.5	47.9, 67.0

Source: CSR B2411368, 2025 - Table 14.2.4; Listing 16.2.6.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
Remission: HAM-A total score of 7 or less.
CI = Confidence Interval; n = Number of Subjects with Non-missing Value.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
[b] Clopper-Pearson confidence interval

部分集団解析：

性別（男性および女性）による部分集団解析の結果から、男性および女性のいずれの部分集団においても、HAM-A スコア（HAM-A 合計点およびサブスコア）がベースラインから第 52 週にかけて有意に減少した。

すべての HAM-A スコアにおいて、V-V 群と比較して P-V 群はわずかに良好な反応を示した（P-V 群と比較して V-V 群でわずかに良好な反応を示した女性の部分集団における HAM-A 身体的スコアを除く）。

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および HAM-A 身体的不安因子、HAM-A 個別項目（性別および来院別）のベースラインからの変化量に関する部分集団解析の詳細な結果は、CTD M 2.7.3 に示した。

結論：

ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 患者を対象とした長期使用において、すべての有効性評価項目および部分集団解析において有意な有効性である抗不安作用を示した。

経時的な減少が非常に一定であったことから、ベンラファキシンの長期投与（52 週間）による有効性の増加が示唆された。すべての結果に一貫性がみられることから、エビデンスの頑健性が示唆され、日本人患者集団におけるベンラファキシンの有効性が裏付けられる。

2.5.4.4.2 参考資料の臨床試験（外国臨床試験）

参考資料（外国臨床試験）の試験デザイン、症例の内訳、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性および有効性の結果については、CTD M 2.7.3 で詳述したが、試験の詳細の概要については以下に示した（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10 List of General Anxiety Disorder-Reference Studies

Study (Study No. and brief description)	Objectives	Endpoints	Disposition
Short-term Phase 3 double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study in outpatients. (0600B2-210-US)	Compare efficacy and safety of Venlafaxine ER with placebo. Eligible patients randomly received either placebo or venlafaxine ER (75, 150, or 225 mg) for up to 8 weeks. After completion of the evaluation period of 8 weeks the patients entered a tapering period of 2 weeks.	·Primary efficacy endpoints -Week 8 assessment of total score of the HAM-A, the HAM-A psychic anxiety factor, and the CGI score, HAM A anxious mood item and tension item for the LOCF analysis. ·Secondary efficacy endpoints - HAM-A somatic anxiety factor, the anxiety factor of the HAD, and the Covi Anxiety Scale.	Total subjects = 370, Subjects in ITT = 349 Males = 154, Females = 195.
Short-term Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of venlafaxine ER capsules and buspirone in outpatients. (0600B2-214-US)	Compare the anxiolytic efficacy, safety, and tolerance of two different doses of venlafaxine ER (75 and 150 mg) with placebo and a therapeutic dose of buspirone. Eligible patients randomly received either placebo, buspirone, or Venlafaxine ER (75 or 150 mg) for up to 8 weeks	·Primary efficacy endpoints - Week 8 assessment of total score of the HAM-A, the HAM-A psychic anxiety factor, and the CGI score, HAM-A anxious mood item and tension item for the LOCF analysis. ·Secondary efficacy endpoints - HAM-A somatic factor, the anxiety factor of the HAD scale, and the Covi Anxiety Scale.	Total subjects = 405 Subjects in ITT = 365 Males = 141, Females = 224
Long-term Phase 3, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, comparison of venlafaxine ER capsules and placebo in outpatients up to 6 months. (0600B2-218-US)	Compare the efficacy of Venlafaxine ER (75 to 225 mg) administered for 8 weeks with placebo and secondarily to determine the safety and efficacy of venlafaxine ER for an additional 4 months. Eligible patients randomly received either placebo or venlafaxine ER for up to 6 months. The study was analyzed into an 8-week short-term treatment period and a long-term treatment period of up to 6 months. A flexible dose regimen was used in the study. Dosage could be reduced at any time during the study in order to improve tolerance, with the minimum daily dose allowed after Day 7 was 75 mg venlafaxine ER or placebo.	·The primary and key efficacy variables were the final ratings obtained after 8 weeks of double-blind treatment (or final on-therapy ratings for patients who discontinued prematurely before 8 weeks) for the HAM-A Total, psychic anxiety factor, anxious mood item, tension item, and the CGI scores. ·Secondary efficacy variables - HAM-A somatic anxiety factor, the anxiety factor of the HAD scale, and the Covi Anxiety score.	Total subjects = 251 Subjects in ITT = 238 Males = 98, Females =140

表 2.5.4-10 List of General Anxiety Disorder-Reference Studies（続き）

Study (Study No. and brief description)	Objectives	Endpoints	Disposition
Long-term Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, fixed-dose study of venlafaxine ER and diazepam followed by a randomized, placebo-controlled, flexible-dose evaluation of relapse prevention and prophylaxis in outpatients up to 6 months. (0600B2-377-EU)	Evaluate short-term (Phase 1) efficacy and safety of 2 fixed doses of venlafaxine ER 75 and 150 mg compared with Placebo. Evaluate the long-term (Phase 2) efficacy of venlafaxine ER in the prevention of relapse. Secondary objectives - compare the anxiolytic efficacy and safety of venlafaxine ER with diazepam and placebo during the first 8 weeks. The study was also designed to evaluate the potential withdrawal (Phase 3) effects after abrupt discontinuation of venlafaxine ER following an 8-week or 6-month treatment period. A fixed and a flexible dose regimen were used in the first part of the study and during the long-term phase, respectively.	·The primary efficacy parameters in assessment of short-term efficacy were the total scores from the HAM-A, the HAM-A psychic anxiety factor, the CGI improvement item, and the anxiety subscale of the HAD. ·The secondary efficacy variables included the total scores from the Covi and the Raskin Scale for depression, the total score from the BSA, BSA psychic and somatic factors, the HAM-A somatic anxiety factor, the HAD depression subscale, and the severity scores from the CGI and SARS. Rating scales at each visit of the long-term phase were used to compare the long-term efficacy of venlafaxine ER with those of placebo. Relapse was evaluated based on the score on the PSR.	Short-term Phase: Total subjects = 556 Subjects in ITT = 540 Males = 187, Females = 353. Long-term Phase: Total subjects = 362 Subjects in ITT = 360 Males = 126, Females = 234
Long-term Phase 3, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose ranging study of venlafaxine ER capsules [three fixed doses of venlafaxine ER (37.5 mg/day, 75 mg/day, or 150 mg/day)] in outpatients up to 6 months. (0600B2-378-EU). Study included a long-term phase which was 24-week double-blind study medication period and a short-term phase which was 1-week single-blind discontinuation (withdrawal) follow-up period.	Evaluate the efficacy and safety of three different fixed doses of venlafaxine ER and placebo over an 8-week period. The secondary objective - evaluate the long-term efficacy and safety of venlafaxine ER and placebo during 24 weeks of treatment, and to assess potential withdrawal symptoms associated with abrupt discontinuation of venlafaxine ER therapy.	·Primary efficacy endpoints - week 8 assessments of HAM-A total score, HAM-A psychic anxiety factor, HAD anxiety subscale, and the CGI improvement rating, from the LOCF analysis. ·Secondary endpoints were all of the above at all other assessment times in addition to the CGI severity, Covi anxiety scale, and Raskin depression scale throughout the study; and HAM-A somatic anxiety factor, HAM-A responders, HAD depression subscale, the BSA total score, BSA factor scores, the SARS overall score, SARS area scores, and CGI responders at each visit.	Total subjects = 541 Subjects in ITT = 529 Males = 209, Females = 320

Abbreviations: BSA: Brief Scale for Anxiety; CGI: Clinical Global Impressions; ER: Extended Release; GAD: General Anxiety Disorder; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale; HAM- A: Hamilton anxiety rating scale; ITT: Intent-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; OD: Once-a-day; PSR: Psychiatric Status Rating; SARS: Social Adjustment Rating Scale; US: United States.
Source: Venlafaxine IB V3.0, 2023; CSR 0600B2-210-US, 1998; CSR 0600B2-214-US, 1998; CSR 0600B2-218-US, 1998; CSR 0600B2-377-EU, 1998; CSR 0600B2-378-EU, 1998

参考資料の臨床試験における有効性の結果の要約を以下に示す。

2.5.4.4.2.1　210-US 試験

本治験は、GAD の外来患者を対象に実施した短期、第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験であり、ベンラファキシン ER 群の有効性および安全性をプラセボ群と比較した。適格な治験参加者をプラセボ群またはベンラファキシン ER 群（75、150 または 225 mg/日）のいずれかに無作為割付けし、最長 8 週間投与した。8 週間の評価期間の完了後、治験参加者は 2 週間の漸減期に移行した。計 349 例（内訳：男性 154 例、女性 195 例）が無作為割付けされ、ITT 集団として有効性解析の対象とされた[11]（CSR 0600B2-210-US, 1998）。
有効性の主要評価項目および重要な評価項目の LOCF 解析（ベースラインからの調整済み平均変化量）の結果（表 2.5.4-10）、1 つ以上のベンラファキシン ER 群でプラセボ群を上回る有意な改善が第 1 週（HAM-A 合計点、精神的不安因子および不安気分項目）、第 2 週（緊張項目）および第 4 週（概括重症度）に認められた。高用量群（ベンラファキシン ER 225 mg 群）では、HAM-A 合計点、HAM-A の精神的不安因子、不安気分項目、緊張項目、概括重症度および全般改善度においてプラセボ群を上回る有意な改善が認められた（HAM-A 合計点：第 1、3、6 および 8 週、HAM-A の精神的不安因子：第 1、3、4、6 および 8 週、不安気分項目：第 1～8 週、緊張項目：第 2～8 週、概括重症度：第 4、6 および 8 週、全般改善度：第 8 週）（CTD M 2.7.3.2.2, 表 2.7.3.2-9 および表 2.7.3.2-10）。ベンラファキシン ER 150 mg 群では、精神的不安因子および緊張項目においてプラセボ群を上回る有意な改善（第 3～8 週）が認められた。
副次評価項目については、HAD 不安因子においてベンラファキシン ER 75、150 および 225 mg 群で第 1～8 週までプラセボ群を上回る有意な改善が認められた（75 mg 群および 150 mg 群の第 2 週を除く）。Covi 不安評価尺度［OC 解析（観察値のみでの解析）］については、ベンラファキシン ER 150 mg 群で第 8 週、225 mg 群で第 8 週および投与期間の最終評価時にプラセボ群を上回る有意な改善が認められた。上記の評価項目の OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果と類似していた（CSR 0600B2-210-US, 1998）。
反応率は、全般的にベンラファキシン ER 群がプラセボ群より優れ、高用量（225 mg）群では、全般改善度スコアの治療下の最終評価時の評価（OC 解析）および第 8 週の評価（LOCF 解析）でプラセボ群との有意な差が認められた（CSR 0600B2-210-US, 1998）。

2.5.4.4.2.2　214-US 試験

本プラセボおよび実薬対照試験は、GAD の外来患者を対象に、2 つの用量のベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg/日）を投与したときの抗不安効果、安全性および忍容性をプラセボおよび治療用量の buspirone と比較することを主要目的として実施された。適格な治験参加者をプラセボ群、buspirone 群またはベンラファキシン ER 群（75 mg または 150 mg）のいずれかに無作為に割付け、最長 8 週間投与した。計 365 例（内訳：男性 141 例、女性 224 例）が無作為割付けされ、ITT 集団となった[11]（CSR 0600B2-214-US, 1998）。
有効性の主要評価項目および重要な評価項目（ベースラインからの調整済み平均変化量）の LOCF 解析（表 2.5.4-10）の結果、ベンラファキシン ER 75 mg 群は HAM-A 精神的不安因子、不安気分項目、緊張項目、全般改善度および概括重症度においてプラセボ群より有意に優れていた（HAM-A 精神的不安因子：第 8 週、不安気分項目：第 2、4、6 および 8 週、緊張項目：第 2、3、4 および 8 週、全般改善度：第 4 および 8 週、概括重症度：第 3、4、6 および 8 週）。また、ベンラファキシン ER 75 mg 群は、不安気分項目、全般改善度および概括重症度において

buspirone 群よりも有意に優れていた（不安気分項目：第 4 週、全般改善度：第 4 週、概括重症度：第 3、4 および 8 週）。ベンラファキシン ER 150 mg 群は、HAM-A 精神的不安因子、不安気分項目、緊張項目および全般改善度においてプラセボ群よりも有意に優れ（HAM-A 精神的不安因子：第 8 週、不安気分項目：第 2、4、6 および 8 週、緊張項目：第 3 週、全般改善度：第 8 週）、不安気分項目において buspirone 群よりも有意に優れていた（第 4 週）（CTD M 2.7.3.2.3, 表 2.7.3.2-15 および表 2.7.3.2-16）。
有効性の副次評価項目については、ベンラファキシン ER 75 mg 群は、HAD 不安因子において第 2～8 週までプラセボ群より有意に優れ、第 2、3、6 および 8 週で buspirone 群より有意に優れていた。ベンラファキシン ER 150 mg 群は、HAD 不安因子において第 3～8 週までプラセボ群より有意に優れ、第 2～8 週まで buspirone 群より有意に優れていた（CSR 0600B2-214-US, 1998）。
上記の評価項目の OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果と類似していた。反応率については、ベンラファキシン 75 mg 群で、HAM-A 合計点および全般改善度の両方において多くの時点［第 6 および 8 週の評価（LOCF 解析）ならびに第 6、8 週および治療下の最終評価時の評価（OC 解析）］でプラセボ群との有意差が認められた。反応持続率は、全般的にベンラファキシン ER 群が数値上プラセボ群より優れ、ベンラファキシン ER 75 mg 群では全般改善度スコアの改善率がプラセボ群に比べ有意に優れていた（CSR 0600B2-214-US, 1998）。

2.5.4.4.2.3　218-US 試験

本治験は、GAD 外来患者を対象にベンラファキシン ER（75～225 mg/日）を 8 週間投与したときの有効性をプラセボと比較することを主要目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。適格な治験参加者をプラセボ群またはベンラファキシン ER 群のいずれかに無作為に割付け、最長 6 ヵ月間投与した。本治験では、8 週間の短期投与および最長 6 ヵ月の長期投与の 2 つの期間を対象として解析した。本治験に組み入れられた計 261 例のうち、238 例（男性 98 例、女性 140 例）が ITT 有効性解析の対象となった[(11)]（CSR 0600B2-218- US, 1998）。
有効性の主要評価項目および重要な評価項目の LOCF 解析および OC 解析の結果、ベンラファキシン ER は、第 1 週の概括重症度を除くすべての評価（第 1～28 週）でプラセボ群より有意に優れていた。HAM-A 合計点においてベンラファキシンのプラセボに対する有意な優位性が認められた（CTD M 2.7.3.2.4, 表 2.7.3.2-21 および表 2.7.3.2-22）。
有効性の副次評価項目では、LOCF 解析の結果、ベンラファキシン ER 群は HAM-A 身体的不安因子において第 1～28 週まで（第 4 週を除く）、HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度において第 8 および 28 週にプラセボ群より有意に優れていた（CSR 0600B2-218- US, 1998）。
HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度の OC 解析の結果は LOCF 解析の結果と同様であった。
HAM-A 身体的不安因子については、第 4、20、24 および 28 週を除き、ベンラファキシン ER 群はプラセボ群より有意に優れていた（CSR 0600B2-218- US, 1998）。
反応率については、ベンラファキシン ER 群は、第 20 週の HAM-A 合計点（OC 解析）および第 1 週時の CGI-I（LOCF 解析および OC 解析）を除き、第 1～28 週までプラセボ群より有意に優れていた。治療反応率は、第 20 週の HAM-A 合計点（OC 解析）を除き、各評価でベンラファキシン ER 群がプラセボ群より有意に優れていた（CSR 0600B2-218- US, 1998）。

2.5.4.4.2.4　377-EU 試験

本治験は、GAD の外来患者を対象に、ベンラファキシン ER（固定用量）およびジアゼパム投与後の再燃および再発の予防を評価する第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった。本治験では、主にうつ病を有さない GAD 外来患者を対象に、8 週間にわたりベンラファキシン ER の 2 つの固定用量（75 mg および 150 mg）の有効性および安全性をプラセボと比較した。また、本治験ではベンラファキシン ER 群の長期有効性も評価した。副次目的は、最初の 8 週間においてベンラファキシン ER 群の抗不安効果および安全性をジアゼパム群およびプラセボ群と比較することであった。計 540 例（内訳：男性 187 例、女性 353 例）が無作為割付けされ、ITT 有効性解析の対象となった。ベンラファキシン ER の 8 週間および 6 ヵ月間の投与後、投与を中止したときの離脱症状の発現頻度を評価した[(11)]（CSR 0600B2-377-EU, 1998）。
主要な比較として、短期投与の第 8 週にベンラファキシン ER のいずれかの用量群とプラセボ群を比較した LOCF 解析および OC 解析の結果から、有効性の主要評価項目に有意差は認められなかった。有効性の副次評価項目の第 8 週の LOCF 解析の結果、Raskin うつ病評価尺度の合計点でのみ、ベースラインからの有意差および実薬群とプラセボ群との対比較での有意差が認められた。ただし、第 8 週に HAM-A 合計点がベースラインから 40%低下した治験参加者の割合は、ベンラファキシン ER 75 mg 群（80%）の方がプラセボ群より有意に高かった（CTD M 2.7.3.2.5, 表 2.7.3.2-29 および表 2.7.3.2-30）。
長期投与期では、短期投与期でベンラファキシン ER の投与を受け、再無作為化によりプラセボに割付けられた治験参加者とベンラファキシン ER の投与継続に割付けられた治験参加者の間で、再発率に統計学的な有意差は認められなかった。
ただし、HAM-A を含む有効性評価項目の平均スコアから、ベンラファキシン ER の投与を受けた後に再無作為化によりプラセボ群に割付けられた治験参加者では、ベンラファキシン ER の投与を継続した治験参加者に比べて有効性が有意に低いことが示された（CSR 0600B2-377- EU, 1998、CTD M 2.7.3.2.5, 表 2.7.3.2-35）。

2.5.4.4.2.5　378-EU 試験

本治験は、GAD の外来患者を対象に、ベンラファキシン ER カプセルを 3 つの固定用量（37.5、75 および 150 mg/日）で 8 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボ群と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験として実施した。ベンラファキシン ER およびプラセボを 24 週間投与したときの長期有効性および安全性を評価するとともに、ベンラファキシン ER の投与を中止したときの離脱症状の可能性を評価した。計 529 例（内訳：男性 209 例、女性 320 例）が無作為割付けされ、ITT 有効性解析の対象となった。投与期間は 26 週間であった[(11)]（CSR 0600B2-378-EU, 1998）。

短期 - 主要評価項目：

第 8 週のすべての主要評価項目の LOCF 解析では、プラセボ群とベンラファキシン ER の高用量群（75 mg および 150 mg）との間に有意差が認められ、HAD 不安因子については、LOCF 解析でプラセボ群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間にも有意差が認められた。
第 8 週に、有効性の 4 つの主要評価項目のうち 3 項目（HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子および全般改善度）の LOCF 解析の結果から、ベンラファキシン ER 150 mg 群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間に有意差が認められ、HAD 不安因子の LOCF 解析結果から、ベンラファキシン ER 75 mg 群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間に有意差が認められた。この結果か

ら用量依存性が示され、ベンラファキシンの効果は最高用量の方が最低用量よりも高かった（CTD M 2.7.3.2.6, 表 2.7.3.2-40）。

長期 - 主要評価項目：

すべての主要評価項目の LOCF 解析の結果から、プラセボ群とベンラファキシン ER の 2 つの高用量群（75 mg および 150 mg）との間に有意差が認められた。有効性の 4 つの主要評価項目のうち 3 項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および HAD 不安因子）については、プラセボ群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間に有意差が認められた。第 8 週の結果と同様に、有効性の 4 つの主要評価項目のうち 3 項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および HAD 不安因子）の LOCF 解析の結果から、ベンラファキシン ER 150 mg 群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間に有意差が認められた。この結果から、6 ヵ月時点での用量依存性が示され、ベンラファキシン群の効果は最高用量の方が最低用量よりも高かった。6 ヵ月の OC 解析および LOCF 解析の結果から有意差が認められたことは、ベンラファキシン ER 群とプラセボ群との差が、単に短期の結果を人為的に外挿したものではないことを証明している。以上の結果から、6 ヵ月まで投与を継続した治験参加者に対する有効性はベンラファキシン ER 群の方がプラセボ群よりも高かった（CTD M 2.7.3.2.6, 表 2.7.3.2-41）。

有効性の副次評価項目について、HAM-A 不安気分因子の LOCF 解析で、第 2 週以降にベンラファキシン 150 mg 群で有意に優れた改善が認められた。ベンラファキシン ER 75 mg 群および 37.5 mg 群では、第 2 週以降にプラセボ群と比較して、有意に優れた改善が認められた。有意な改善はすべて第 6 ヵ月まで認められた。

ベンラファキシン ER（75 mg および 150 mg）群の反応率はプラセボ群よりも高かった。OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果とおおむね同様であった。投与中止評価の HAM-A または全般改善度に対するレスポンダーの割合に群間差は認められなかった。

2.5.4.5 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.5.1 全有効性試験の結果の比較検討

評価資料である B2411367 試験の主要評価項目（HAM-A 合計点）の結果から、第 8 週にベンラファキシン群がプラセボ群に比べて、統計学的に有意な改善を示した（$p = 0.012$）。有効性のすべての副次評価項目、すなわち、HAM-A サブスコア（精神的および身体的不安因子）の結果ならびにその他のすべての評価尺度および質問票［概括重症度（CGI-S）、GAD-7、ZSRAS、SDISS および全般改善度（CGI-I）スコアの絶対値］の結果から、第 8 週でベンラファキシン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が示され（$p \leq 0.05$）、主要評価項目の結果と整合していた。同様に、ベンラファキシン ER の長期使用は、長期継続投与試験（B2411368 試験）のすべての有効性評価項目［HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 身体的不安因子、概括重症度（CGI-S）スコアおよび全般改善度（CGI-I）スコア］および部分集団解析において有意な有効性を示した。第 52 週におけるベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は、HAM-A 合計点では-8.3（7.5）、HAM-A 精神的不安因子では-4.8（4.6）、HAM-A 身体的不安因子では-3.4（3.5）であった。概括重症度（CGI-S）スコアはベースラインから第 52 週［1.1（1.2）］まで減少し、全般改善度（CGI-I）スコアもベースライン［2.7（1.1）］から第 52 週［1.7（0.9）］まで減少した。評価可能な有効性評価項目のスコアの経時的な減少が非常に一定であったことから、長期投与期間（52 週間）にわたるベンラファキシン使用の有効性の増加が示唆された。

全体として、評価資料である国内臨床試験および参考資料である外国臨床試験では、第 8 週でベンラファキシン群の抗不安効果が対照を上回ることが示された。参考資料における HAM-A 合計

点のベースラインからの変化量は-14.7～-8.3 であった。全試験の全用量群において HAM-A 合計点で有意に優れた結果が認められたが、378-EU 試験の 150 mg 投与群で-14.7 と最も高い反応が認められ、最も低い反応は 214-US 試験の 150 mg 投与群の-9.5 であった。
評価資料である B2411367 試験における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量は-11.8 であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（p = 0.012）。この結果は参考資料と同様であった。210-US 試験では、ベンラファキシン 225 mg 群でプラセボ群より統計学的に有意に優れる結果（p = 0.03）が認められ、214-US 試験では、ベンラファキシン 75 mg 群でプラセボ群より統計学的に有意に優れる結果（p = 0.01）が認められ、218-US 試験では、ベンラファキシン 75～225 mg 群でプラセボ群より統計学的に有意に優れる結果（p = 0.03）が認められた。377-EU 試験の短期投与期では、ベンラファキシン ER もジアゼパムも主要評価項目でプラセボとの有意差を示すことができなかった。378-EU 試験の結果からは、ベンラファキシン ER の高用量（75mg および 150mg）がプラセボより有意に有効であることが示された（p < 0.001）。
上記の短期投与期の結果に加え、ベンラファキシンは長期投与期においても有効性を示した。評価資料である長期投与試験（B2411368 試験）における 52 週間の治療期において、ベンラファキシン群では HAM-A 合計点のベースラインからの変化量に有意な結果が認められ、変化量は、先行する二重盲検試験（B2411367 試験）でプラセボの投与を受けた治験参加者で-7.8、先行する二重盲検試験（B2411367 試験）からベンラファキシンの投与を継続した治験参加者で-8.7 であった。これらの結果は、参考資料の長期投与期（218-US 試験および 378-EU 試験）の結果と同様であった。これらの試験において、218-US 試験では、28 週時点にてベンラファキシン群でプラセボ群より統計学的に有意な改善（p < 0.001）が認められ、378-EU 試験では、6 ヵ月時点にてベンラファキシン ER 群がプラセボ群よりも有意に高い有効性、プラセボ群と高用量群（75 mg および 150 mg）との間に有意差が認められた（p < 0.001）（CTD M 2.7.3.3.2）。

2.5.4.5.2 部分集団における結果の比較

参考資料では部分集団における結果の比較に関する解析は実施しなかった。
B2411367 および B2411368 試験の部分集団解析を実施し、これについては、それぞれ 2.5.4.4.1.1 および 2.5.4.4.1.2 に記載した。

2.5.4.5.3 有効性および／または忍容性の持続性

GAD 患者を対象とした国内（評価資料）および外国臨床試験（参考資料）のいずれにおいても、ベンラファキシン（75～225 mg/日）の 8 週間投与（短期投与）の結果は、すべての用量でプラセボに対して統計学的に有意な結果を示した。
さらに、長期投与試験（218-US および 378-EU 試験）の結果から、ベンラファキシン（75～225 mg）を最長 6 ヵ月間使用した場合、プラセボに対する有効性が示唆された。上記の結果に加え、国内で実施した長期継続投与試験（B2411368 試験）の結果から、ベンラファキシン（75～225 mg）を最長 52 週間使用した場合、長期間にわたり有効であることが示唆された。
結論として、ベンラファキシン（75～225 mg）は 8 週間および最長 52 週間使用した場合、治療効果の達成／維持に有効であることが示された。（CTD M 2.7.3.5）。

2.5.4.5.4 妥当性評価の要約

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

ベンラファキシン ER の安全性は、評価資料である国内第 3 相試験 2 試験（B2411367 および B2411368 試験）の結果に基づいて評価した。これら 2 試験から得た安全性所見の詳細を以下の項に示す。
GAD の適応におけるベンラファキシンの安全性に関する臨床的エビデンスは、参考資料である外国 5 試験（210-US、214-US、218-US、377-EU および 378-EU 試験）に基づき、既に構築されている（表 2.5.4-10）。参考資料の試験デザイン、症例の内訳、人口統計学的特性およびベースライン特性については、CTD M 2.7.3 で記載した。なお、本項には参考資料に含まれる安全性の結果の簡単な概要を示した（ 2.5.4.4.1.2 項および表 2.5.4-10）。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

2.5.5.1.1 評価資料の臨床試験

2.5.5.1.1.1 B2411367 試験

治験薬への曝露期間［平均（SD）］は、ベンラファキシン群［53.41（9.82）日］とプラセボ群［55.06（6.27）日］で同程度であった。ベンラファキシン群の治験参加者の約 85%（152 例）およびプラセボ群の治験参加者の約 90%（160 例）が、服薬遵守率 100%［57（±3）日］を反映する最小日数として規定した 54 日以上にわたり治験薬に曝露された（CSR B2411367, 2025）。全般的な曝露状況については CTD M 2.7.4.1.2.1.1 に記載した。

2.5.5.1.1.2 B2411368 試験

治験薬への全般的な曝露期間［平均（SD）］は 323.79（95.46）日であった。V-V 群では 340.43 日（66.37 日）、P-V 群では 308.34 日（114.50 日）であった（CSR B2411368, 2025）。全般的な曝露状況については CTD M 2.7.4.1.2.1.2 に記載した。

2.5.5.1.2 参考資料の臨床試験

参考資料において計 1,381 例の治験参加者がベンラファキシン ER の投与を 1 回以上受けた。大部分の治験参加者が全投与期間にわたり 1 日平均投与量 50～200 mg の範囲でベンラファキシン ER の投与を受けたが、50 mg/日未満または 200 mg/日超の投与を受けた治験参加者もいた。計 929 例（67.3%）でベンラファキシン ER への曝露期間が 8 週間を超えた（ISS-Section 8.6.1.4 overall extent of exposure.）。参考試験における曝露状況の詳細については CTD M 2.7.4.1.2.2 に記載した。

2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.5.5.2.1 評価資料の臨床試験

2.5.5.2.1.1 B2411367 試験

本治験では全体で 357 例が無作為化された。このうち、179 例（内訳：男性 80 例、女性 99 例）がベンラファキシン群、178 例（内訳：男性 84 例、女性 94 例）がプラセボ群に割付けられた。平均年齢は 41.8 歳であった。ベンラファキシン群の 177 例（98.9%）およびプラセボ群の 172 例（96.6%）が 65 歳未満、組み入れられた 357 例全例が日本人およびアジア人、平均身長は 164.59 cm であった。治験参加者の平均体重は 62.06 kg、平均 BMI は 22.76 kg/m^2、両群の平均値も同じく 22.76 kg/m^2 であった。治験参加者 357 例のうち、308 例はうつ病を併発せず、49 例はうつ病

を併発していた（CSR B2411367, 2025）。ベースラインの人口統計学的特性は両群で類似していた（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1 Summary of Demographic Characteristics – Full Analysis Set/Safety Set- Study B2411367

Characteristics	Statistics	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
Sex				
Male	n (%)	80 (44.7)	84 (47.2)	164 (45.9)
Female	n (%)	99 (55.3)	94 (52.8)	193 (54.1)
Age [a]	n	179	178	357
(years)	Mean (SD)	40.9 (11.9)	42.8 (12.6)	41.8 (12.3)
	Min, Median, Max	20, 41.0, 71	20, 44.0, 74	20, 42.0, 74
<65 years	n (%)	177 (98.9)	172 (96.6)	349 (97.8)
≥65 years	n (%)	2 (1.1)	6 (3.4)	8 (2.2)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	n (%)	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Race				
Asian	n (%)	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Other	n (%)	0	0	0
Country				
Japanese	n (%)	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Other	n (%)	0	0	0
Height [b] (cm)	n	179	178	357
	Mean (SD)	164.68 (8.69)	164.49 (7.91)	164.59 (8.30)
	Min, Median, Max	141.2, 164.00, 184.2	147.2, 164.60, 188.0	141.2, 164.30, 188.0
Body weight [b]	n	179	178	357
(kg)	Mean (SD)	62.10 (13.95)	62.01 (14.44)	62.06 (14.18)
	Min, Median, Max	25.8, 59.80, 100.0	33.1, 59.45, 120.8	25.8, 59.70, 120.8
BMI [b]	n	179	178	357
(kg/m^2)	Mean (SD)	22.76 (4.11)	22.76 (4.25)	22.76 (4.17)
	Min, Median, Max	12.9, 22.00, 36.2	14.4, 22.10, 38.3	12.9, 22.10, 38.3
Presence of Depression				
Yes	n (%)	24 (13.4)	25 (14.0)	49 (13.7)
No	n (%)	155 (86.6)	153 (86.0)	308 (86.3)

Source: CSR B2411367
n = Number of Subjects within each category; BMI= Body Mass Index; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
[a] at informed consent. [b] at screening.

2.5.5.2.1.2 B2411368 試験

長期継続投与試験に組み入れられた 135 例のうち男性は 72 例（内訳：V-V 群 32 例、P-V 群 40 例）、女性は 63 例（内訳：V-V 群 33 例、P-V 群 30 例）であった。治験参加者の平均（SD）年齢は 40.4（12.6）歳、V-V 群では 39.3（12.6）歳、P-V 群では 41.5（12.6）歳であった。135 例のすべてがアジア系日本人およびアジア人であり、全体の平均（SD）体重は 64.26（13.85）kg、V-V 群では 64.10（14.53）kg、P-V 群では 64.40（13.29）kg であった。ベースラインの人口統計学的特性は両群で同様であった（CSR B2411368, 2025）。SAF における全体的な人口統計学的特性を表 2.5.5-2 に要約した。

表 2.5.5-2 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set

Characteristics	Statistics	Venlafaxine [a] (N=65)	Placebo [a] (N=70)	Overall (N=135)
Sex				
Male	n (%)	32 (49.2)	40 (57.1)	72 (53.3)
Female	n (%)	33 (50.8)	30 (42.9)	63 (46.7)
Age [b] (years)				
	n	65	70	135
	Mean (SD)	39.3 (12.6)	41.5 (12.6)	40.4 (12.6)
	Min, Median, Max	20, 38.0, 72	20, 41.0, 72	20, 40.0, 72
Body weight (kg) [c]				
	n	65	70	135
	Mean (SD)	64.10 (14.53)	64.40 (13.29)	64.26 (13.85)
	Min, Median, Max	41.5, 62.40, 100.6	38.0, 66.30, 106.6	38.0, 63.90, 106.6
Treatment in double-blind study				
Venlafaxine	n (%)	65 (100)	0	65 (48.1)
Placebo	n (%)	0	70 (100)	70 (51.9)

Source: CSR B2411368 – Table 14.1.2.1; Listing 16.2.4.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects within each category; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
[b] at informed consent.
[c] at baseline.

2.5.5.2.2 参考資料の臨床試験

210-US 試験における治験参加者の平均年齢は、ベンラファキシン 75 mg 群が 40.2 歳、150 mg 群が 39.5 歳、225 mg 群が 42.2 歳、プラセボ群が 41.1 歳であった。平均体重は、ベンラファキシン 75 mg 群が 171.7 Ib、150 mg 群が 174.7 Ib、225 mg 群が 164.1 Ib、プラセボ群が 172.2 Ib であった。治験参加者の大多数が白人であった。214-US 試験における治験参加者の平均年齢は、ベンラファキシン 75 mg 群が 38 歳、150 mg 群が 37 歳、buspirone 群が 37 歳、プラセボ群が 39 歳であった。治験参加者の平均体重は、ベンラファキシン 75 mg 群が 163 Ib、150 mg 群が 152 Ib、buspirone 群が 162 Ib、プラセボ群が 164 Ib であった。218-US 試験における治験参加者の平均年齢は、ベンラファキシン ER 群が 41 歳、プラセボ群が 38 歳であった。平均体重は、ベンラファキシン ER 群が 166 lb、プラセボ群が 172 lb であった。377-EU 試験における治験参加者の平均年齢は、ベンラファキシン 75 mg 群が 45.4 歳、150 mg 群が 44.3 歳、ジアゼパム群が 43.9 歳、プラセボ群が 43.1 歳であった。378-EU 試験における治験参加者の平均年齢は、ベンラファキシン 37.5 mg 群が 45.4 歳、75 mg 群が 44.1 歳、150 mg 群が 45 歳、プラセボ群が46.1 歳であった。平均体重は、ベンラファキシン37.5 mg 群が72.2 kg、75 mg 群が72.3 kg、150 mg 群が71.1 kg、プラセボ群が73.4 kg であった。参考資料の臨床試験では、ベースラインの人口統計学的特性に投与群間で特記すべき差はなかった（参考資料の人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性については、CTD M 2.7.4.1.3.2 に記載した）。

2.5.5.3 個々の試験の安全性の結果

これらの試験から得られた安全性情報（有害事象、臨床検査値の評価、バイタルサイン、身体検査およびその他の関連する観察所見、特別な集団および状況下における安全性を含む）および市販後データを含む安全性情報の詳細については、他の臨床モジュール（CTD M 2.7.4 および CTD M 2.7.6）に記載した。本項には安全性の結果の簡単な概要を示した。

参考資料の臨床試験に関する安全性評価は、有害事象の記録ならびに身体検査、臨床検査、12誘導心電図、詳細なバイタルサインおよび体重の結果に基づいて実施した。
参考資料の安全性の結果の詳細な要約については ISS（統合概括安全性情報）に要約した。本報告のための試験のグループ分類（ISS に準拠）を表 2.5.5-3 に示した。

表 2.5.5-3 Population Groupings for Safety Evaluation (Reference Studies)

Group Name	Population Grouping
Group A	Short-term safety data from all completed studies.
Group B	Short-term safety data from new studies - 218, 377, and 378.
Group C	Long-term safety data from the short-term and long-term periods of studies 218 and 378.
Group D	Data from all periods from all studies used for calculation of exposure data.
Group E	Short-term data from new fixed-dose studies - 377 and 378.
Group F	Short-term data from all fixed-dose studies - 210, 214, 377, and 378.
Group G	Data from all time periods from all studies except the long-term period of study 377.
Group H	Data from new studies: 218, 377, and 378, except the long-term of study 377.
Group I	Data from all time periods from new studies: 218, 377, and 378.

2.5.5.3.1 有害事象の解析

評価資料の臨床試験（B2411367 および B2411368 試験）では、有害事象は MedDRA の第 25.0 版を用いて読み替えた。和訳には MedDRA-J（25.0 版）を用いた。参考資料の臨床試験では、報告された有害事象の分類には COSTART 用語集の標準的な用語が使用された。治験責任医師の記述用語は保存されており、利用可能となっている。COSTART 用語集は、本項における有害事象の説明および表で使用された主要用語に包含される治験責任医師の用語を特定するための COSTART 第 5 版に基づく用語集である。なお、和訳には MedDRA-J（25.0 版）および医薬品副作用用語集を用いた。

2.5.5.3.1.1 評価資料の臨床試験

2.5.5.3.1.1.1 B2411367 試験

####### 2.5.5.3.1.1.1.1 主な治験治療下に発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE）

主な TEAE（基本語別、治験参加者の 3%以上）は、傾眠 40 例（内訳：ベンラファキシン群 26 例、プラセボ群 14 例）、上咽頭炎 27 例（内訳：ベンラファキシン群 13 例、プラセボ群 14 例）、悪心 25 例（内訳：ベンラファキシン群 20 例、プラセボ群 5 例）および便秘 23 例（内訳：ベンラファキシン群 14 例、プラセボ群 9 例）、頭痛 21 例（内訳：ベンラファキシン群 9 例、プラセボ群 12 例）であった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - SAF

器官別大分類 事象名 MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
全体	113 (63.1), 251	84 (47.2), 160	197 (55.2), 411
感染症および寄生虫症	22 (12.3), 26	22 (12.4), 26	44 (12.3), 52
上咽頭炎	13 (7.3), 13	14 (7.9), 17	27 (7.6), 30
精神障害	22 (12.3), 25	10 (5.6), 11	32 (9.0), 36
不眠症	10 (5.6), 11	3 (1.7), 3	13 (3.6), 14
神経系障害	36 (20.1), 47	27 (15.2), 32	63 (17.6), 79
傾眠	26 (14.5), 29	14 (7.9), 14	40 (11.2), 43
頭痛	9 (5.0), 11	12 (6.7), 13	21 (5.9), 24
胃腸障害	46 (25.7), 59	32 (18.0), 41	78 (21.8), 100
悪心	20 (11.2), 22	5 (2.8), 5	25 (7.0), 27
便秘	14 (7.8), 14	9 (5.1), 10	23 (6.4), 24

表 2.5.5-4 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - SAF（続き）

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
下痢	6 (3.4), 6	11 (6.2), 12	17 (4.8), 18
皮膚および皮下組織障害	13 (7.3), 14	6 (3.4), 7	19 (5.3), 21
多汗症	6 (3.4), 6	0, 0	6 (1.7), 6
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2), 4	7 (3.9), 7	11 (3.1), 11
背部痛	2 (1.1), 2	6 (3.4), 6	8 (2.2), 8
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (10.1), 19	8 (4.5), 8	26 (7.3), 27
口渇	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
倦怠感	6 (3.4), 6	3 (1.7), 3	9 (2.5), 9

Source: Table 22 - B2411367 CSR、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

2.5.5.3.1.1.1.2　因果関係を否定できない有害事象

ベンラファキシン群の 78 例およびプラセボ群の 38 例に因果関係を否定できない有害事象が発現した。主な因果関係を否定できない有害事象（基本語別）は、全体の TEAE と同様の器官別大分類（精神障害、神経系障害および胃腸障害）に属するものであった。傾眠が 38 例（内訳：ベンラファキシン群 25 例、プラセボ群 13 例）、悪心が 20 例（内訳：ベンラファキシン群 17 例、プラセボ群 3 例）、便秘が 16 例（内訳：ベンラファキシン群 11 例、プラセボ群 5 例）に発現した（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5 Summary of Drug-related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – SAF

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
全体	78 (43.6), 151	38 (21.3), 59	116 (32.5), 210
精神障害	18 (10.1), 20	7 (3.9), 7	25 (7.0), 27
不眠症	9 (5.0), 10	3 (1.7), 3	12 (3.4), 13
神経系障害	27 (15.1), 35	16 (9.0), 19	43 (12.0), 54
傾眠	25 (14.0), 28	13 (7.3), 13	38 (10.6), 41
胃腸障害	36 (20.1), 44	16 (9.0), 18	52 (14.6), 62
悪心	17 (9.5), 19	3 (1.7), 3	20 (5.6), 22
便秘	11 (6.1), 11	5 (2.8), 5	16 (4.5), 16
皮膚および皮下組織障害	8 (4.5), 9	2 (1.1), 3	10 (2.8), 12
多汗症	6 (3.4), 6	0, 0	6 (1.7), 6
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (9.5), 18	6 (3.4), 6	23 (6.4), 24
口渇	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
倦怠感	6 (3.4), 6	2 (1.1), 2	8 (2.2), 8

Source: Table 23 - B2411367 CSR、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events. Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

2.5.5.3.1.1.1.3　器官別大分類、基本語および重症度別の TEAE

151 例（内訳：ベンラファキシン群 86 例、プラセボ群 65 例）に軽度の TEAE（337 件）が発現し、残りの TEAE は、プラセボ群の 1 例で認められた重度の TEAE（自殺、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断）を除き、すべて中等度（45 例、73 件）であった（表 2.5.5-6）。
軽度の主な TEAE（基本語別）は、傾眠（ベンラファキシン群 23 例、プラセボ群 13 例）、上咽頭炎（ベンラファキシン群 13 例、プラセボ群 11 例）、悪心（ベンラファキシン群 17 例、プラセボ群 5 例）、便秘（ベンラファキシン群 11 例、プラセボ群 9 例）、下痢（ベンラファキシン群 6 例、プラセボ群 9 例）および不眠症（ベンラファキシン群 7 例、プラセボ群 3 例）であった。中等度の主な TEAE（基本語別）には、傾眠（ベンラファキシン群 3 例、プラセボ群 1 例）、不安障害（ベンラファキシン群 2 例、プラセボ群 1 例）、不眠症（ベンラファキシン群 3 例）およびコロナウイルス感染（ベンラファキシン群 2 例）であった。

表 2.5.5-6 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity – SAF

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Severity	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
全体	Mild	86 (48.0), 209	65 (36.5), 128	151 (42.3), 337
	Moderate	27 (15.1), 42	18 (10.1), 31	45 (12.6), 73
	Severe	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1

Source: Table 24 - B2411367 CSR and Table 14.3.1.4 - B2411367 CSR
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events. Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N). If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced

TEAE（基本語別）で最も発現割合が高かった事象は、傾眠（ベンラファキシン群 26 例、プラセボ群 14 例）であり、傾眠のほとんどは、両群で軽度であった（内訳：ベンラファキシン群 23 例、プラセボ群 13 例）（表 2.5.5-7）。

表 2.5.5-7 Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate ≥10%) – B2411367

器官別大分類 基本語 MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%) All Severity	Mild	Moderate	Severe	Placebo (N=178) n (%) All Severity	Mild	Moderate	Severe
神経系障害	26 (14.5)	23 (12.8)	3 (1.7)	0	14 (7.9)	13 (7.3)	1 (0.6)	0
傾眠	26 (14.5)	23 (12.8)	3 (1.7)	0	14 (7.9)	13 (7.3)	1 (0.6)	0

Source: Table 28 - B2411367 CSR、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

2.5.5.3.1.1.1.4　器官別大分類、基本語および重症度別の因果関係を否定できない有害事象

因果関係を否定できない有害事象の大部分の重症度は軽度であった。98 例（内訳：ベンラファキシン群 64 例、プラセボ群 34 例）に軽度の因果関係を否定できない有害事象が認められ、18 例（内訳：ベンラファキシン群 14 例、プラセボ群 4 例）に中等度の因果関係を否定できない有害事象が認められた。重度のものはいずれの群でも報告されなかった（表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-8 Summary of Drug-related Adverse Events by Severity - SAF

器官別大分類 事象名 MedDRA 25.0	Severity	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
全体	Mild	64 (35.8), 132	34 (19.1), 54	98 (27.5), 186
	Moderate	14 (7.8), 19	4 (2.2), 5	18 (5.0), 24
	Severe	0, 0	0, 0	0, 0

Source: Table 25 - B2411367 CSR
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events. Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N). If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced

2.5.5.3.1.1.1.5 発現率別の有害事象およびリスク差

主な TEAE（いずれかの投与群で発現率 3%以上）は、傾眠（内訳：ベンラファキシン群 14.5%、プラセボ群 7.9%）、悪心（ベンラファキシン群 11.2%、プラセボ群 2.8%）、便秘（ベンラファキシン群 7.8%、プラセボ群 5.1%）および上咽頭炎（ベンラファキシン群 7.3%、プラセボ群 7.9%）であった（表 2.5.5-9）。

表 2.5.5-9 Occurrence Rate and Risk Difference of Most Common Adverse Events - SAF

器官別大分類 基本語 MedDRA 25.0	Statistics	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	Occurrence Rate (95% CI) [a]	7.3 (4.3, 12.0)	7.9 (4.7, 12.8)	7.6 (5.2, 10.8)
	Risk Difference (95% CI) [b]	-0.6 (-6.3, 5.1)		
	p-value [c]	0.844		
精神障害				
不眠症	Occurrence Rate (95% CI) [a]	5.6 (3.1, 10.0)	1.7 (0.6, 4.8)	3.6 (2.1, 6.1)
	Risk Difference (95% CI) [b]	3.9 (-0.1, 8.4)		
	p-value [c]	0.086		
神経系障害				
傾眠	Occurrence Rate (95% CI) [a]	14.5 (10.1, 20.4)	7.9 (4.7, 12.8)	11.2 (8.3, 14.9)
	Risk Difference (95% CI) [b]	6.7 (0.1, 13.3)		
	p-value [c]	0.064		
頭痛	Occurrence Rate (95% CI) [a]	5.0 (2.7, 9.3)	6.7 (3.9, 11.4)	5.9 (3.9, 8.8)
	Risk Difference (95% CI) [b]	-1.7 (-6.9, 3.4)		
	p-value [c]	0.510		
胃腸障害				
悪心	Occurrence Rate (95% CI) [a]	11.2 (7.4, 16.6)	2.8 (1.2, 6.4)	7.0 (4.8, 10.1)
	Risk Difference (95% CI) [b]	8.4 (3.1, 14.0)		
	p-value [c]	0.003		
便秘	Occurrence Rate (95% CI) [a]	7.8 (4.7, 12.7)	5.1 (2.7, 9.3)	6.4 (4.3, 9.5)
	Risk Difference (95% CI) [b]	2.8 (-2.5, 8.2)		
	p-value [c]	0.389		
下痢	Occurrence Rate (95% CI) [a]	3.4 (1.5, 7.1)	6.2 (3.5, 10.7)	4.8 (3.0, 7.5)
	Risk Difference (95% CI) [b]	-2.8 (-7.7, 1.8)		
	p-value [c]	0.226		
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	Occurrence Rate (95% CI) [a]	3.4 (1.5, 7.1)	0.0 (0.0, 2.1)	1.7 (0.8, 3.6)
	Risk Difference (95% CI) [b]	3.4 (0.6, 7.1)		
	p-value [c]	0.030		
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	Occurrence Rate (95% CI) [a]	1.1 (0.3, 4.0)	3.4 (1.6, 7.2)	2.2 (1.1, 4.4)
	Risk Difference (95% CI) [b]	-2.3 (-6.1, 1.1)		
	p-value [c]	0.174		
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	Occurrence Rate (95% CI) [a]	3.9 (1.9, 7.9)	1.7 (0.6, 4.8)	2.8 (1.5, 5.1)
	Risk Difference (95% CI) [b]	2.2 (-1.5, 6.3)		
	p-value [c]	0.337		
倦怠感	Occurrence Rate (95% CI) [a]	3.4 (1.5, 7.1)	1.7 (0.6, 4.8)	2.5 (1.3, 4.7)
	Risk Difference (95% CI) [b]	1.7 (-2.0, 5.6)		
	p-value [c]	0.502		

Source: Table 14.3.1.11; Listing 16.2.7.2 - B2411367 CSR、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
N is the number of subjects in the Safety Set in each treatment group.
[a] Confidence interval: Wilson confidence interval.
[b] Risk Difference = Venlafaxine - Placebo; Confidence interval: Newcombe confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

2.5.5.3.1.1.2 B2411368 試験

2.5.5.3.1.1.2.1 主な TEAE

主な TEAE（基本語別、発現割合 3%以上）は、上咽頭炎 31 例（内訳：V-V 群 14 例、P-V 群 17 例）、傾眠 17 例（内訳：V-V 群 6 例、P-V 群 11 例）、悪心 19 例（内訳：V-V 群 7 例、P-V 群 12 例）、便秘 12 例（内訳：V-V 群 4 例、P-V 群 8 例）および体重増加 18 例（内訳：V-V 群 11 例、P-V 群 7 例）であった（表 2.5.5-10）。

表 2.5.5-10 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – Safety Set

器官別大分類 基本語　MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
全体	54 (83.1), 152	59 (84.3), 240	113 (83.7), 392
感染症および寄生虫症	20 (30.8), 24	28 (40.0), 38	48 (35.6), 62
上咽頭炎	14 (21.5), 15	17 (24.3), 19	31 (23.0), 34
COVID-19	1 (1.5), 1	3 (4.3), 3	4 (3.0), 4
コロナウイルス感染	2 (3.1), 2	1 (1.4), 1	3 (2.2), 3
胃腸炎	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
精神障害	7 (10.8), 10	13 (18.6), 17	20 (14.8), 27
不眠症	4 (6.2), 4	6 (8.6), 7	10 (7.4), 11
神経系障害	15 (23.1), 17	27 (38.6), 38	42 (31.1), 55
傾眠	6 (9.2), 6	11 (15.7), 12	17 (12.6), 18
浮動性めまい	5 (7.7), 5	5 (7.1), 6	10 (7.4), 11
頭痛	1 (1.5), 1	7 (10.0), 8	8 (5.9), 9
耳および迷路障害	3 (4.6), 3	8 (11.4), 8	11 (8.1), 11
耳鳴	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
血管障害	4 (6.2), 4	0, 0	4 (3.0), 4
高血圧	4 (6.2), 4	0, 0	4 (3.0), 4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.7), 6	6 (8.6), 6	11 (8.1), 12
アレルギー性鼻炎	3 (4.6), 3	0, 0	3 (2.2), 3
胃腸障害	19 (29.2), 24	25 (35.7), 37	44 (32.6), 61
悪心	7 (10.8), 9	12 (17.1), 16	19 (14.1), 25
便秘	4 (6.2), 5	8 (11.4), 9	12 (8.9), 14
腹部不快感	3 (4.6), 3	1 (1.4), 1	4 (3.0), 4
下痢	1 (1.5), 2	3 (4.3), 3	4 (3.0), 5
肝胆道系障害	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
肝機能異常	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
皮膚および皮下組織障害	4 (6.2), 6	7 (10.0), 10	11 (8.1), 16
アレルギー性皮膚炎	2 (3.1), 2	1 (1.4), 1	3 (2.2), 3
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.2), 6	8 (11.4), 9	12 (8.9), 15
背部痛	2 (3.1), 2	5 (7.1), 5	7 (5.2), 7
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (15.4), 13	14 (20.0), 16	24 (17.8), 29
発熱	3 (4.6), 6	3 (4.3), 3	6 (4.4), 9
口渇	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
離脱症候群	3 (4.6), 3	3 (4.3), 3	6 (4.4), 6
倦怠感	1 (1.5), 1	3 (4.3), 3	4 (3.0), 4
臨床検査	17 (26.2), 20	18 (25.7), 24	35 (25.9), 44
体重増加	11 (16.9), 11	7 (10.0), 7	18 (13.3), 18
体重減少	2 (3.1), 2	3 (4.3), 3	5 (3.7), 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.1), 2	2 (2.9), 2	4 (3.0), 4
傷害、中毒および処置合併症	8 (12.3), 9	7 (10.0), 10	15 (11.1), 19
挫傷	1 (1.5), 1	3 (4.3), 4	4 (3.0), 5
熱傷	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.2; Listing 16.2.7.1、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).

2.5.5.3.1.1.2.2　重症度別の有害事象

長期継続投与試験（B2411368 試験）では、重度の有害事象は認められなかった。発現割合が10%以上の重症度別の主な TEAE（基本語別）は、上咽頭炎（V-V 群 14 例、P-V 群 17 例）、体重

増加（V-V 群 11 例、P-V 群 6 例）、傾眠（V-V 群 6 例、P-V 群 11 例）および悪心（V-V 群 6 例、P-V 群 7 例）であった。これらのほとんどは、両群ともに軽度であった。主な中等度の有害事象は悪心で、V-V 群で 1 例、P-V 群で 5 例に報告された（表 2.5.5-11）。

表 2.5.5-11 List of Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate ≥10%) – B2411368

器官別大分類	Venlafaxine[a] (N=65)			Placebo[a] (N=70)			Overall (N=135)		
	n (%)			n (%)			n (%)		
基本語 MedDRA 25.0	All Severity	Mild	Moderate	All Severity	Mild	Moderate	All Severity	Mild	Moderate
感染症および寄生虫症	14 (21.5)	13 (20.0)	1 (1.5)	17 (24.3)	14 (20.0)	3 (4.3)	31 (23.0)	27 (20.0)	4 (3.0)
上咽頭炎	14 (21.5)	13 (20.0)	1 (1.5)	17 (24.3)	14 (20.0)	3 (4.3)	31 (23.0)	27 (20.0)	4 (3.0)
神経系障害	6 (9.2)	6 (9.2)	0	11 (15.7)	11 (15.7)	0	17 (12.6)	17 (12.6)	0
傾眠	6 (9.2)	6 (9.2)	0	11 (15.7)	11 (15.7)	0	17 (12.6)	17 (12.6)	0
胃腸障害	7 (10.8)	6 (9.2)	1 (1.5)	12 (17.1)	7 (10.0)	5 (7.1)	19 (14.1)	13 (9.6)	6 (4.4)
悪心	7 (10.8)	6 (9.2)	1 (1.5)	12 (17.1)	7 (10.0)	5 (7.1)	19 (14.1)	13 (9.6)	6 (4.4)
臨床検査	11 (16.9)	11 (16.9)	0	7 (10.0)	6 (8.6)	1 (1.4)	18 (13.3)	17 (12.6)	1 (0.7)
体重増加	11 (16.9)	11 (16.9)	0	7 (10.0)	6 (8.6)	1 (1.4)	18 (13.3)	17 (12.6)	1 (0.7)

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.11; Listing 16.2.7.2、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each group (N).

長期継続投与試験の期間中、全体で 103 例に 2%以上の発現割合の TEAE が認められた。すべての期間において、発現割合が 2%以上（基本語別）の主な TEAE は、悪心（19 例）、体重増加（18 例）、傾眠（17 例）、上咽頭炎（13 例）、便秘（12 例）、不眠症（10 例）および浮動性めまい（10 例）であった（総発現割合が 2%以上の有害事象の詳細な要約については、CTD M 2.7.4.2.1.3.2 に記載）。

2.5.5.3.1.1.2.3 因果関係を否定できない有害事象

全体で 69 例［内訳：V-V 群 33 例、P-V 群 36 例］に因果関係を否定できない有害事象が認められた。主な因果関係を否定できない有害事象（基本語別）は、傾眠 16 例［内訳：V-V 群 6 例、P-V 群 10 例］、悪心 14 例（内訳：V-V 群 4 例、P-V 群 10 例）、体重増加 10 例（内訳：V-V 群 7 例、P-V 群 3 例）および便秘 9 例（内訳：V-V 群 3 例、P-V 群 6 例）であった（表 2.5.5-12）。

表 2.5.5-12 Summary of Drug-Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the Participants by PT, in either of the Treatment Groups) – Safety Set

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
全体	33 (50.8), 56	36 (51.4), 84	69 (51.1), 140
精神障害	6 (9.2), 8	10 (14.3), 12	16 (11.9), 20
不眠症	3 (4.6), 3	4 (5.7), 4	7 (5.2), 7
神経系障害	11 (16.9), 12	17 (24.3), 18	28 (20.7), 30
傾眠	6 (9.2), 6	10 (14.3), 10	16 (11.9), 16
浮動性めまい	3 (4.6), 3	2 (2.9), 2	5 (3.7), 5
耳および迷路障害	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
耳鳴	1 (1.5), 1	4 (5.7), 4	5 (3.7), 5
胃腸障害	9 (13.8), 11	15 (21.4), 23	24 (17.8), 34
悪心	4 (6.2), 6	10 (14.3), 13	14 (10.4), 19
便秘	3 (4.6), 3	6 (8.6), 7	9 (6.7), 10
腹部不快感	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.8), 7	9 (12.9), 9	16 (11.9), 16
口渇	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
離脱症候群	3 (4.6), 3	2 (2.9), 2	5 (3.7), 5
臨床検査	10 (15.4), 12	7 (10.0), 7	17 (12.6), 19
体重増加	7 (10.8), 7	3 (4.3), 3	10 (7.4), 10

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.3; Listing 16.2.7.1、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).

2.5.5.3.1.1.2.4　器官別大分類、基本語および重症度別の TEAE

軽度の TEAE が、79 例（内訳：V-V 群 44 例、P-V 群 35 例）が発現し、1 例に認められた重度の TEAE を除き、残りの TEAE の重症度は中等度であり、33 例（内訳：V-V 群 10 例、P-V 群 23 例）に認められた（表 2.5.5-13）。プラセボ群からベンラファキシン群に切り替えた、すなわち、P-V 群の 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）のみで重度の TEAE が発現した。この治験参加者には、不整脈（重度）の事象が発現し、治験薬の用量を減量したが、事象は回復しなかった（治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された）。
中等度の主な TEAE（基本語別）は、上咽頭炎（内訳：V-V 群 1 例、P-V 群 3 例）、不眠症（内訳：V-V 群 4 例、P-V 群 1 例）、悪心（内訳：V-V 群 1 例、P-V 群 5 例）および背部痛（内訳：V-V 群 1 例、P-V 群 2 例）であった。
軽度の主な TEAE（基本語別）は、上咽頭炎（内訳：V-V 群 13 例、P-V 群 14 例）、傾眠（内訳：V-V 群 6 例、P-V 群 11 例）、悪心（内訳：V-V 群 6 例、P-V 群 7 例）、便秘（内訳：V-V 群 4 例、P-V 群 8 例）および体重増加（内訳：V-V 群 11 例、P-V 群 6 例）であった。

表 2.5.5-13 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity – Safety Set

	Severity	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
全体	Mild	44 (67.7), 137	35 (50.0), 184	79 (58.5), 321
	Moderate	10 (15.4), 15	23 (32.9), 55	33 (24.4), 70
	Severe	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.4; Listing 16.2.7.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced.

2.5.5.3.1.1.2.5 器官別大分類、基本語および重症度別の因果関係を否定できない有害事象

因果関係を否定できない有害事象の大部分の重症度は軽度であった。軽度の因果関係を否定できない有害事象は計 54 例（116 件）［内訳：V-V 群で 32 例（51 件）、P-V 群で 22 例（65 件）］に認められた。中等度の因果関係を否定できない有害事象は 15 例（24 件）［内訳：V-V 群で 1 例（5 件）、P-V 群で 14 例（19 件）］に認められた。重度の因果関係を否定できない有害事象は、いずれの群からも報告されなかった（表 2.5.5-14）。

表 2.5.5-14 Summary of Drug-related Adverse Events by Severity – Safety Set

器官別大分類 事象名 MedDRA 25.0	Severity	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
全体	Mild	32 (49.2), 51	22 (31.4), 65	54 (40.0), 116
	Moderate	1 (1.5), 5	14 (20.0), 19	15 (11.1), 24
	Severe	0, 0	0, 0	0, 0

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.5; Listing 16.2.7.1
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced.

2.5.5.3.1.1.2.6 発現率別の有害事象およびリスク差

発現率（95% CI）別の主な有害事象は、上咽頭炎が両群で 23%（内訳：V-V 群 21.5%、P-V 群 24.3%）、傾眠が両群で 12.6%（内訳：V-V 群 9.2%、P-V 群 5.7%）、悪心が両群で 14.1%（内訳：V-V 群 10.8%、P-V 群 17.1%）および体重増加が両群で 13.3%（内訳：V-V 群 16.9%、P-V 群 10.0%）であった（表 2.5.5-15）。

表 2.5.5-15 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events – Safety Set

器官別大分類 事象名 MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) Occurrence Rate (95% CI) [b]	Placebo[a] (N=70) Occurrence Rate (95% CI) [b]	Overall (N=135) Occurrence Rate (95% CI) [b]
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	21.5 (13.3, 33.0)	24.3 (15.8, 35.5)	23.0 (16.7, 30.7)
精神障害			
不眠症	6.2 (2.4, 14.8)	8.6 (4.0, 17.5)	7.4 (4.1, 13.1)
神経系障害			
傾眠	9.2 (4.3, 18.7)	15.7 (9.0, 26.0)	12.6 (8.0, 19.2)

表 2.5.5-15 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events – Safety Set（続き）

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) Occurrence Rate (95% CI) [b]	Placebo[a] (N=70) Occurrence Rate (95% CI) [b]	Overall (N=135) Occurrence Rate (95% CI) [b]
浮動性めまい	7.7 (3.3, 16.8)	7.1 (3.1, 15.7)	7.4 (4.1, 13.1)
頭痛	1.5 (0.3, 8.2)	10.0 (4.9, 19.2)	5.9 (3.0, 11.3)
耳および迷路障害			
耳鳴	1.5 (0.3, 8.2)	7.1 (3.1, 15.7)	4.4 (2.1, 9.4)
胃腸障害			
悪心	10.8 (5.3, 20.6)	17.1 (10.1, 27.6)	14.1 (9.2, 20.9)
便秘	6.2 (2.4, 14.8)	11.4 (5.9, 21.0)	8.9 (5.2, 14.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3.1 (0.8, 10.5)	7.1 (3.1, 15.7)	5.2 (2.5, 10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	4.6 (1.6, 12.7)	4.3 (1.5, 11.9)	4.4 (2.1, 9.4)
口渇	1.5 (0.3, 8.2)	7.1 (3.1, 15.7)	4.4 (2.1, 9.4)
離脱症候群	4.6 (1.6, 12.7)	4.3 (1.5, 11.9)	4.4 (2.1, 9.4)
臨床検査			
体重増加	16.9 (9.7, 27.8)	10.0 (4.9, 19.2)	13.3 (8.6, 20.1)
体重減少	3.1 (0.8, 10.5)	4.3 (1.5, 11.9)	3.7 (1.6, 8.4)

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.10; Listing 16.2.7.1、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
N is the number of subjects in the Safety Set.
Most common event: events occurred at the rate of ≥ 3% as TEAE based on PT.
[b] Confidence interval: Wilson confidence interval.

2.5.5.3.1.2　参考資料の臨床試験

参考資料である外国試験におけるベンラファキシン ER 投与時の主な TEAE（第 3 相試験の併合データとして発現率が 5%以上かつプラセボ群より 2 倍以上高かったもの）は、視覚異常、食欲不振、便秘、リビドー減退、口内乾燥、不眠症、悪心、神経過敏、発汗、血管拡張、嘔吐、あくび、ならびに男性における射精異常およびインポテンスであった。これらの事象の一部は、Group A［短期安全性試験（全試験、外国 5 試験）］および Group C［長期安全性試験（218-US および 378-EU 試験）のそれぞれで主な有害事象として特定されている。Group A における主な TEAE は、悪心、口内乾燥、発汗、便秘、食欲不振、視覚異常および男性における射精異常であり、Group C における主な TEAE は、発汗、便秘、視覚異常ならびに男性における射精異常およびインポテンスであった（CTD M 2.7.4.2.1.1.2 および ISS- Section 8.6.1.6.4 参照）。
無力症、便秘、口内乾燥、悪心、浮動性めまい、傾眠、発汗および男性における射精異常は、Group A および C のベンラファキシン ER 群で 5%以上の頻度で発現したが、すべての Group で発現率がプラセボより 2 倍高いという基準を満たさなかった。参考資料の臨床試験における比較的よく認められた TEAE および主な TEAE の発現率は同程度であった（CTD M 2.7.4.2.1.1.2 および ISS- Section 8.6.1.6.4 参照）。

2.5.5.3.2 死亡

2.5.5.3.2.1 評価資料の臨床試験

2.5.5.3.2.1.1 B2411367 試験

本治験ではプラセボ群の 1 例が死亡した。本死亡例（治験参加者 ID：[redacted]）は 2024 年 3 月 25 日に自殺し、治験責任医師により治験薬の使用と関連なしと判断された（CSR B2411367, 2025）。詳細については CTD M 2.7.6.1.7- Narratives B2411367 に示した。

2.5.5.3.2.1.2 B2411368 試験

長期継続投与試験（B2411368 試験）では死亡例は報告されなかった。

2.5.5.3.2.2 参考資料の臨床試験

210-US、214-US、218-US および 377-EU 試験の実施中および終了後 2 週間以内に死亡例は認められなかった（CSR 0600B2-210-US, 1998; CSR 0600B2-214-US, 1998; CSR 0600B2-218-US, 1998; CSR 0600B2-377-EU, 1998）。
378-EU 試験では、2 例（治験参加者 ID：[redacted] および [redacted]）が治験終了からそれぞれ 2 ヵ月後および 6 ヵ月後に死亡した。これら 2 例はベンラファキシン 150 mg 群の治験参加者であったことが特定された。いずれの死亡例について、それぞれの治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。これらの症例に関する詳細については CTD M 2.7.6.7.7 - Narratives 378-EU に示した。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1 評価資料の臨床試験

2.5.5.3.3.1.1 B2411367 試験

プラセボ群の 2 例に治験治療下に発現した重篤な有害事象（TESAE）が認められ、1 例は気胸（治験参加者 ID：[redacted]）、もう 1 例は自殺既遂（治験参加者 ID：[redacted]）であった。ベンラファキシン群では TESAE は報告されなかった（表 2.5.5-16）。プラセボリードイン期中に甲状腺機能亢進症の重篤な有害事象が 1 件報告され、本症例はスクリーニング脱落となった（治験参加者 ID：[redacted]）（CTD M 2.7.4.2.1.2）

表 2.5.5-16 Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events by SOC and PT Safety Set

器官別大分類 事象名 MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
全体	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
精神障害	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
自殺既遂	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
気胸	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1

Source: Table 14.3.1.6; Listing 16.2.7.4 - B2411367 CSR、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

2.5.5.3.3.1.2 B2411368 試験

長期継続投与試験では、いずれの重篤な有害事象（重篤な有害事象/TESAE）も報告されなかった。

2.5.5.3.3.2 参考資料の臨床試験

参考資料の外国試験については、Group I（218-US、377-EU および 378-EU 試験）のベンラファキシン ER の投与を受けた 905 例中 38 例（4.2%）に重篤な有害事象が発現し、Group I のプラセボの投与を受けた 354 例中 19 例（5.4%）に重篤な有害事象が発現したことがメディカルモニターにより確認された（CTD M 2.7.4 および ISS - Section 8.6.1.12.2）。
210-US 試験では、370 例中 17 例（5%）で治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 1 件以上認められた。その発現割合は、プラセボ群が 4%（4/97 例）、75 mg 群が 4%（4/92 例）、150 mg 群が 5%（5/91 例）、225 mg 群が 4%（4/90 例）であった（Table 9.3.3A of CSR 210-US）。214-US 試験では、405 例中 24 例（6%）で治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 1 件以上認められた。その発現割合は、プラセボ群が 10%（10/104 例）、ベンラファキシン ER 75 mg 群が 2%（2/102 例）、ベンラファキシン ER 150 mg 群が 7%（7/101 例）、buspirone 群が 5%（5/98 例）であった（Table 9.3.3A of CSR 214-US）。
重篤な有害事象の大部分は治験責任医師によりベンラファキシン ER と関連なしと判断された。
Group I（218-US、377-EU および 378-EU 試験）の治験参加者におけるベンラファキシン ER の安全性プロファイルは、短期試験（210-US および 214-US 試験）におけるベンラファキシン ER の安全性プロファイルと類似していた（CTD M 2.7.4 および ISS - Section 8.6.1.12.2 参照）。

2.5.5.3.4 試験中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.1 評価資料の臨床試験

2.5.5.3.4.1.1 B2411367 試験

計 17 例（内訳：ベンラファキシン群 14 例、プラセボ群 3 例）に試験中止に至った TEAE が発現した。このうち、ベンラファキシン群の 8 例およびプラセボ群の 1 例で発現した試験中止に至った TEAE は、治験薬との因果関係を否定できない有害事象であった。ベンラファキシン ER 群における主な試験中止に至った TEAE は、不安障害増悪、不眠症、傾眠などであった（表 2.5.5-17）。

表 2.5.5-17 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT - Safety Set

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%),e
全体	14 (7.8), 19	3 (1.7), 4	17 (4.8), 23
感染症および寄生虫症	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
上咽頭炎	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
代謝および栄養障害	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
食欲減退	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
精神障害	5 (2.8), 5	1 (0.6), 1	6 (1.7), 6
不安障害	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
不眠症	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
自殺既遂	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
全般性不安障害	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
神経系障害	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
傾眠	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
振戦	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
呼吸困難	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
胃腸障害	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
悪心	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1), 3	1 (0.6), 2	3 (0.8), 5
多汗症	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
そう痒症	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
発疹	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
敏感肌	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
妊娠	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
倦怠感	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
臨床検査	1 (0.6), 2	0, 0	1 (0.3), 2
血中クレアチニン増加	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
血中カリウム減少	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1

Source: Table 14.3.1.13; Listing 16.2.7.2 - B2411367 CSR、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

2.5.5.3.4.1.2　B2411368 試験

P-V 群の計 2 例が TEAE により試験を中止した（表 2.5.5-18）。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は中等度の神経過敏を発現し、この事象によりベンラファキシンの投与を中止し、試験も中止した。本治験参加者は神経過敏から回復し、治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。もう 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）では、中等度のうつ病が報告された。本事象は試験終了時に進行中とみなされ、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。ベンラファキシン投与は中止、試験も中止した。V-V 群では、中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.5.5-18）。

表 2.5.5-18 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT – Safety Set

器官別大分類 事象名　MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
全体	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
精神障害	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
うつ病	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
神経過敏	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.1.13; Listing 16.2.7.1、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).

2.5.5.3.4.2　参考資料の臨床試験

Group A［短期安全性試験（全試験）］でも Group C［長期安全性試験（218-US および 378-EU 試験）］でも、有害事象が治験薬投与中止の主な原因または二次的な原因であった。 Group A では、ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者における主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられた主な有害事象（発現率が 1%以上かつプラセボ群より 2 倍高い）は、無力症、口内乾燥、悪心、嘔吐、不眠症、神経過敏、傾眠、振戦および発汗であった（CTD M 2.7.4.2.1.3.4.2 および ISS - Section 8.6.1.11.2 参照）。
Group C では、ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者における主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられた主な有害事象は、口内乾燥、悪心、不眠症、リビドー減退、傾眠、振戦および発汗であった（CTD M 2.7.4.2.1.3.4.2 および ISS - Section 8.6.1.11.2 参照）。
臨床検査値、バイタルサイン、体重変化および心電図の異常による中止：
早期中止となった治験参加者のうち、重篤な急性の医学的転帰に至った治験参加者はいなかった（CTD M 2.7.4.2.1.3.4.2 および ISS - Section 8.6.1.11.1）。

2.5.5.3.5　減量または併用薬の投与に至った有害事象：

2.5.5.3.5.1　評価資料の臨床試験

2.5.5.3.5.1.1　B2411367 試験

計 36 例（内訳：ベンラファキシン群 26 例、プラセボ群 10 例）に減量、投与中断または試験中止に至った TEAE が発現した。ベンラファキシン ER 群における減量、投与中断または試験中止の主な理由は、不安障害増悪、不眠症、傾眠、悪心、多汗症などの TEAE であった（B2411367 CSR, 2024）。

2.5.5.3.5.1.2　B2411368 試験

計 26 例（内訳：V-V 群で 7 例、P-V 群で 19 例）に減量、投与中断または試験中止に至った TEAE が発現した。減量、投与中断または試験中止の主な理由は、傾眠、不眠症、悪心、倦怠感および浮動性めまいなどの TEAE であった（B2411368 CSR, 2025）。

2.5.5.3.5.2　参考資料の臨床試験

210-US 試験で 257 例、214-US 試験で 240 例、218-US 試験で 204 例が、有害事象により治験薬の減量、併用薬の投与または治験薬の減量および併用薬の投与に至った（CSR 0600B2-210-US, 1998; CSR 0600B2-214-US, 1998; and CSR 0600B2-218- US, 1998）。

377-EU 試験では、短期投与期に 3 例が減量した（各投与群 1 例）。短期投与期に 96 例が有害事象のため併用薬を投与した（CSR 0600B2-377- EU, 1998）。長期投与期に 4 例にのみ減量に至った有害事象が認められ、このうち 2 例のみ治験薬の投与を中断した。長期投与期に有害事象のため併用薬の投与を受けたのは 109 例であった。（CSR 0600B2-377- EU, 1998）。
378-EU 試験では、326 例が有害事象のため併用薬の投与を受け、21 例が有害事象により治験薬の投与を中断した。プラセボ群では、76 例（58%）が併用薬の投与を受け、5 例（4%）が投与を中断した（CSR 0600B2-378- EU, 1998）。

2.5.5.3.6 新たな自殺行動および自殺念慮の発現

B2411367 試験：
自殺傾向の解析の結果からはベンラファキシン群とプラセボ群に有意差はないことが示されたが、新たな自殺念慮の発現割合は、数値上はベンラファキシン群（2.8%）の方がプラセボ群（5.1%）よりも低かった（表 2.5.5-19）。

表 2.5.5-19 Summary of New Onset Suicidal Behavior and Suicidal Ideation (Overall) - Safety Set

Visit	Parameter	Venlafaxine (N=179) n (%)	Placebo (N=178) n (%)	Overall (N=357) n (%)
Overall	N’	179	178	357
	New Onset Suicidal Ideation and/or Behavior	5 (2.8)	9 (5.1)	14 (3.9)
	New Onset Suicidal Ideation	5 (2.8)	9 (5.1)	14 (3.9)
	Category of New Onset Suicidal Ideation			
	1. Wish to be Dead	5 (2.8)	9 (5.1)	14 (3.9)
	2. Non-Specific Active Suicidal Thoughts	0	2 (1.1)	2 (0.6)
	3. Active Suicidal Ideation with Any Methods (Not Plan) without Intent to Act	0	0	0
	4. Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, without Specific Plan	0	0	0
	5. Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent	0	0	0
	New Onset Suicidal Behavior	0	0	0
	Category of New Onset Suicidal Behavior			
	6. Preparatory Acts or Behavior	0	0	0
	7. Aborted Attempt	0	0	0
	8. Interrupted Attempt	0	0	0
	9. Actual Attempt (Non-Fatal)	0	0	0
	10. Completed Suicide	0	0	0

Source: B2411367 CSR
C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; n = Number of Subjects with Each Result.
Percentages (%) are based on the number of subjects assessed both at baseline and at each visit in Safety Set in each treatment group (N’). New onset is defined as reported suicidal ideation and/or suicidal behavior on subject without the ideation and/or behavior at baseline.

B2411368 試験：
自殺傾向の解析の結果からは V-V 群と P-V 群に有意差はないことが示されたが、自殺念慮の発現率は、数値上は V-V 群（7.7%）の方が P-V 群（10.0%）よりも低かった（表 2.5.5-20）。

表 2.5.5-20 Summary of C-SSRS Scales

Visit	Parameter	Venlafaxine[a] (N=65) n (%)	Placebo[a] (N=70) n (%)	Overall (N=135) n (%)
Overall	N′	65	70	135
	Suicidal Ideations or Behaviors	5 (7.7)	7 (10.0)	12 (8.9)
	Suicidal Ideations	5 (7.7)	7 (10.0)	12 (8.9)
	1. Wish to be Dead	5 (7.7)	7 (10.0)	12 (8.9)
	2. Non-Specific Active Suicidal Thoughts	1 (1.5)	3 (4.3)	4 (3.0)
	3. Active Suicidal Ideation with Any Methods (Not Plan) without Intent to Act	0	0	0
	4. Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, without Specific Plan	0	0	0
	5. Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent	0	0	0
	Suicidal Behaviors	0	0	0
	6. Preparatory Acts or Behavior	0	0	0
	7. Aborted Attempt	0	0	0
	8. Interrupted Attempt	0	0	0
	9. Actual Attempt (Non-Fatal)	0	0	0
	10. Suicidal Behavior	0	0	0
	11. Completed Suicide	0	0	0

Source: B2411368 CSR – Table 14.3.5.1; Listing 16.2.8.4
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; n = Number of Subjects with each result.
Percentages (%) are based on the number of subjects at each visit in Safety Set (N′).
Suicidal ideations: A “yes” answer to any one of the five suicidal ideation questions (Categories 1-5) on the C-SSRS.
Suicidal behaviors: A “yes” answer to any one of the six suicidal behavior questions (Categories 6-11) on the C-SSRS.
Suicidal ideations or behaviors: A “yes” answer to any one of the eleven suicidal ideation and behavior questions (Categories 1-11) on the C-SSRS.

2.5.5.3.7 重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象に関する考察

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

本治験において臨床的に注目すべき事象は報告されなかった。ただし、漸減期に 1 例で妊娠が報告され、その後、試験を中止した。

TESAE が 2 件（甲状腺機能亢進症および気胸）確認された。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は中等度の気胸を発現した。本事象は計 43 日間認められ、治験薬の使用とは関連なしと判断された。投与量の変更は不要と考えられ、治験参加者は試験を中止しなかった。本事象は 43 日後に回復したと判断された。別の 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）では、プラセボリードイン期間中に甲状腺機能亢進症が報告され、スクリーニング脱落に至った。

試験期間中にプラセボ群の 1 例が死亡した。治験参加者 ID：[redacted] は 2024 年 3 月 25 日に自殺した。治験責任医師は、本事象を治験薬の使用とは関連なしと判断した。これらの事象に関する治験参加者の詳細な叙述は、CTD M 2.7.6 Narratives に示した。

自殺念慮：自殺傾向の解析の結果からはベンラファキシン群とプラセボ群に有意差はないことが示されたが、新たな自殺念慮の発現率は、数値上はベンラファキシン群（2.8%）の方がプラセボ群（5.1%）よりも低かった。

B2411368 試験：

本治験期間中、臨床的に注目すべき事象、妊娠、TESAE および死亡は報告されなかった。

自殺念慮：自殺傾向の解析の結果からはベンラファキシン群とプラセボ群に有意差はないことが示されたが、新たな自殺念慮の発現率は、数値上は V-V 群（7.7%）の方が P-V 群（10.0%）よりも低かった。

参考資料中の臨床試験：

重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象を、妊娠、CNS 関連事象（自殺／自殺企図／自殺念慮、躁的反応／軽躁的反応およびその他の CNS 事象）、心血管系事象、そう痒／発疹／蕁麻疹および血液生化学検査値異常の 5 つのカテゴリーに分類した。これらのカテゴリーに含まれる事象のうち、Group I（218-US、377-EU および 378-EU 試験）のベンラファキシン ER 群で報告されたものについて以下に記載した。218-US 試験（短期および長期投与期）、377-EU 試験（短期および長期投与期）および 378-EU 試験（短期および長期投与期）におけるすべての重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象を考慮した。これらに該当する治験参加者に関する詳細については Supportive Table S12-2 ISS に示した。210-US および 214-US 試験で認められた重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象については Supportive Table S12-1 ISS に示したが、これらの事象については以下でカテゴリーごとに考察した（CTD M 2.7.4.2.1.3.6 および ISS - Section 8.6.1.12.3）。

妊娠：

ベンラファキシン ER 群で妊娠が 4 件報告された。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、悪心および治験薬の効果不十分のため、第 15 日に試験を中止した。中止から 10 日後に血清中 β-hCG 検査が陽性となり、その後、当該治験参加者は追跡不能となった。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、第 131 日に自宅での妊娠検査で陽性となり、翌日に試験を中止し、追跡不能となった。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、妊娠が疑われたため第 193 日に試験を中止し、11 日後に β-hCG 検査により妊娠が確認された。その後の情報は入手できなかった。最後の 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、効果不十分および片頭痛により第 39 日に試験を中止した。本症例は、第 51 日の治験中止後来院時に、家族計画クリニックで妊娠が確認されていた旨を治験責任医師に報告した（CTD M 2.7.4.2.1.3.6）。

CNS 関連事象：

ベンラファキシン ER の投与を受けた 14 例から CNS 関連事象が報告された。218-US、377-EU および 378-EU 試験の治験参加者のうち，該当する治験参加者の一覧を CTD M 2.7.4 - 表 2.7.4.2-15 に示した（CTD M 2.7.4.2.1.2 および ISS - Section 8.6.1.12.3）。

ベンラファキシン ER を投与された 6 例（1%未満、治験参加者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] および[redacted]）から自殺念慮または自殺企図が報告された。

- [redacted] では、第 15 日（この時点でのベンラファキシン ER の用量は 225 mg であった）に不安増悪が報告され、第 21 日に効果不十分により中止した。第 29 日に自殺念慮が報告され、その後、薬物療法および不安管理指導が行われ、最終的に自殺念慮は消失した。治験責任医師は、この自殺念慮を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。
- [redacted]（ベンラファキシン ER 150 mg 投与例）では、長期投与期の第 4 日にオキサゼパムの過量投与が認められ、治験参加者によれば、これは不眠症の緩和を目的としたものであり、自殺企図ではないとのことであった。本事象は医学的介入なく回復した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。
- [redacted]（ベンラファキシン ER 150 mg 投与例）では、長期投与期の第 23 日に自殺企図により試験を中止し、入院した。治験参加者の報告によれば、治験薬、パロキセチンおよびゾ

ルピデムを服用していたとのことである。翌日までに回復し、9 日後に退院した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

- [redacted] では、長期投与期の第 109 日に治験薬（ベンラファキシン ER 150 mg）の意図的過量投与（16 カプセル服用）が認められた。治験参加者には中等度の浮動性めまい、悪心、手足のしびれおよび熱感冷感発作（hot-cold spell）の症状が認められた。本治験を中止した。自殺企図から 4 日後の心電図および臨床検査は正常であった。事象発現から 11 日後時点で症状は消失していた。治験責任医師は、本事象を治験薬と明らかに関連ありと判断した。
- [redacted] では、第158 日に、夫に処方されていたTylex（1 カプセル当たり paracetamol 500 mg およびコデイン 30 mg 含有）を30～40 カプセル服用し、自殺企図のため入院した。この時のベンラファキシン ER の平均用量は 36.8 mg/日であった。治験参加者は軽度の傾眠状態を呈して総合病院に入院し、胃洗浄が実施された。精神科病院への転院を経て、退院し、外来で経過観察となった。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。
- [redacted] では、治験実施計画書違反による試験中止から 6 日後（第 84 日）に自殺企図のため入院した。本症例については Section 8.6.1.12.1 of ISS（安全性データベースに含まれる死亡）に記載した。

ベンラファキシン ER を投与した治験参加者から意識消失が 5 件報告された（治験参加者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] および [redacted]）。これらのうち 2 例（治験参加者 ID：[redacted] および [redacted]）は、事象発現前にかなりの長時間にわたって食事を摂っていなかったと報告した。また、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）では、意識消失の発現前に（妻と口論した後に）「異常な行動」がみられていたことが妻から報告された。治験参加者は過去にストレスを感じた後に「自己制御を失う」ことがあった。さらに、2 例（治験参加者 ID：[redacted] および [redacted]）は有害事象の後に試験を完了し、その後に失神症状を呈することはなかった。前述の 5 例のうちの 3 例（治験参加者 ID：[redacted]、[redacted] および [redacted]）は試験を継続し、新たに失神症状を呈することはなかったが、その後、別の有害事象の発現により試験を中止した。また、前述の 5 例の治験薬投与との因果関係について、それぞれの治験責任医師により、以下のように判断された。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）における事象は治験薬とおそらく関連あり、3 例（治験参加者 ID：[redacted]、[redacted] および [redacted]）における事象は治験薬と関連があるかもしれない、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）における事象は治験薬と関連なしとされた。

その他の CNS 関連事象は以下のとおりであった。

- 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）から顔面麻痺が認められ、本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本症例では片側の瞬目増加および顔面緊張消失が発現した。最終診断はベル麻痺と推定された。治験参加者は状態が改善し、治験を継続した。
- 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）から、第 23～45 日にかけて健忘が認められた。本事象は回復し、治験参加者は治験を完了した。
- 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、第 69 日に重度の激越（パニック発作）を発現し、本事象のために入院した。治験参加者は効果不十分により試験を中止した（CTD M 2.7.4.2.1.3.6 および ISS - Section 8.6.1.12.3 参照）。

心血管系事象：

血圧、脈拍および心電図の臨床的に重要な変化（重篤な変化を含む）について、CTD M 2.7.4.4.1 ならびに Section 8.6.1.8 of ISS（バイタルサインおよび体重）、Section 8.6.1.9 of ISS(心電図の結果）および Section 8.6.1.12 of ISS（死亡および重篤な有害事象）で記載した。ベンラファキシン ER 投与治験参加者において、これらの項に記載されている事象以外に重篤な事象の発現はなかった（CTD M 2.7.4.2.1.3.6 および ISS - Section 8.6.1.12.3）。

そう痒／発疹／蕁麻疹：
ベンラファキシン ER を投与された 40 例（3%）からそう痒、発疹または蕁麻疹が報告され、8 例（1%未満）がこれらの事象により試験を中止した。このうちの 4 例（1%未満、治験参加者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted] および[redacted]）は重篤と判断され、これらの事象によりそれぞれの試験を中止した。治験責任医師により、軽度の発疹（治験参加者 ID:[redacted]）、中等度の発疹（治験参加者 ID：[redacted] および[redacted]）、重度の発疹（治験参加者 ID：[redacted]）と判定された。これらの発疹に伴う肝機能検査値の上昇は認められず、いずれの発疹も治験薬の投与中止後に消失した（CTD M 2.7.4.2.1.3.6 および ISS - Section 8.6.1.12.3）。

血液生化学検査値異常：
通常の血液生化学検査で認められた臨床的に重要な変化（重篤な変化を含む）について、CTD M 2.7.4 および Section 8.6.1.7 of ISS（臨床検査）に記載した。ベンラファキシン ER が投与された治験参加者において、ISS - Section 8.6.1.7 に記載されている事象以外に重篤な事象の発現はなかった（CTD M 2.7.4.2.1.3.5 および ISS - Section 8.6.1.12.3 参照）。

2.5.5.3.8 臨床検査値の評価

2.5.5.3.8.1 評価資料の臨床試験

二重盲検試験（B2411367 試験）（CSR B2411367, 2025）および長期継続投与試験（B2411368 試験）（CSR B2411368, 2025）の治験期間中、血液学的検査、血液生化学検査および尿検査を含む臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.5.5.3.8.2 参考資料の臨床試験

参考資料の外国試験については、個々の治験参加者の臨床検査値および平均データに基づき、ベンラファキシン ER 群の変化はプラセボ群の変化とおおむね類似していた。血清コレステロールに関しては、ベンラファキシン ER 投与治験参加者における治療下の最終評価時点での平均変化量は小さく［Group A（短期安全性：外国 5 試験）で 0.96 mg/dL、Group C（長期安全性：218-US 試験および 378-EU 試験）で 2.34 mg/dL］、ベースラインからの有意な増加は認められなかった（CTD M 2.7.4.3.1 および ISS - Section 8.6.1.1.2）。

2.5.5.3.9 バイタルサイン、身体的診察および心電図

2.5.5.3.9.1 評価試験

2.5.5.3.9.1.1 B2411367 試験

バイタルサイン、体重および身体検査の所見に臨床的に重要な変化は認められなかった（CTD M 2.7.4.4）。
心電図：
大多数の治験参加者の心電図の総合的な解釈は正常であった。ごく少数の治験参加者に心電図パラメータの異常が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。いずれの群でも、投与中に QTcF 値が臨床的に重要な可能性がある異常の閾値とされた 500 msec 超になった治験参加者はいなかった。一方、QTcF のベースラインからの最大延長が 30 msec 以上 60 msec 以下であった治験参加者は、ベンラファキシン群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった。いずれの群でも、QTcF の最大延長が 60 msec 超であった治験参加者はいなかった（CSR B2411367, 2025）。

2.5.5.3.9.1.2 B2411368 試験

バイタルサイン、体重および身体検査の所見に臨床的に重要な変化は認められなかった（CTD M 2.7.4.4）。
大部分の治験参加者の心電図の総合的な解釈は正常であった。一部の治験参加者に心電図パラメータの異常が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。いずれの群（V-V 群および P-V 群）でも、投与中に QTcF 値が臨床的に重要な可能性がある異常の閾値とされた 500 msec 超になった治験参加者はいなかった。一方、QTcF のベースラインからの最大延長が 30 msec 未満であった治験参加者は、ベンラファキシン継続群で 60 例、ベンラファキシンへの切り替え群で 57 例であった。いずれの群でも、QTcF の最大延長が 60 msec 超であった治験参加者はいなかった（CSR B2411368, 2025）。

2.5.5.3.9.2 参考資料の臨床試験

バイタルサインおよび体重：
体重および身体検査の所見に臨床的に重要な変化は認められなかった（CTD M 2.7.4.4）。
心電図：
ベンラファキシン ER の投与を受けた 1 例（0.2%）に臨床的に重要な心電図の変化が認められたことがメディカルモニターにより確認された。Group H［新規試験（218-US、377-EU および 378-EU 試験）のデータ（377-EU 試験の長期データを除く）］では、ベンラファキシン ER 群の 5 例（0.9%）およびプラセボ群の 3 例（1.2%）で 1 つ以上の心電図結果に臨床的に重要な変化が認められたと判断された。ベンラファキシン群の 2 例に QTc の一過性の延長、1 例に左室肥大が認められた。残りの 2 例には様々な不整脈が認められた。プラセボ群の 3 例には様々な不整脈が認められた。377-EU 試験の長期投与期で、心電図の結果に臨床的に重要な変化と判断された治験参加者はいなかった。ベンラファキシン ER の心伝導に対する体系的な影響を示す所見は認められなかった（CTD M 2.7.4.4.1 および ISS - Section 8.6.1.9.3）。
ベンラファキシン ER 群の治験参加者における QTc の治療下の最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、Group A（短期安全性）では 1.4 msec、Group C（長期安全性）では-0.9 msec であった。これらの変化量にベースラインとの有意差やプラセボとの有意差は認められなかった。現在の添付文書で GAD について記載されているとおり、GAD を対象とした試験でベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者の QTc にプラセボ投与治験参加者との有意差は認められなかった（CTD M 2.7.4.4.1 および ISS - Section 8.6.1.9.3）。
Group A および Group C では、平均心拍数がベースラインから第 6 週～治療下の最終評価時点にかけて有意に増加した。治療下の最終評価時点での心拍数の平均増加量は 2.0～2.7bpm で、プラセボとの間に有意差が認められた。平均変化量は小さく、臨床的に重要ではないと判断されることが多かった（CTD M 2.7.4.4.1 および ISS - Section 8.6.1.9.3）。

2.5.5.4 特別な患者集団および状況下における安全性

2.5.5.4.1.1 内因性要因

評価資料の臨床試験では、内因性要因に関するデータの解析は実施しなかった。

参考資料の臨床試験：
年齢：

主な TEAE（ベンラファキシン ER 投与時の発現率が 5%以上かつプラセボ投与時より 2 倍以上高いもの）について、人口統計学的変数である年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上）の予測値を検討した。Group A（短期安全性）および Group C（長期安全性）では、各投与群の 65 歳以上の治験参加者数が 65 歳未満の治験参加者に比べて少なかった。全体的に、主な TEAE は高齢者の方が非高齢者よりも発現頻度が低い傾向があった。ただし、Group A および C の男性における射精異常／オルガズム異常およびインポテンスの報告頻度のみ、オッズ比間に有意差が認められ、これらの報告頻度は男性高齢者の方が低かった（CTD M 2.7.4.5.1.1 および ISS - Section 8.6.1.13.1）。

性別：

主な TEAE（ベンラファキシン ER 投与時の発現率が 5%以上かつプラセボ投与時より 2 倍以上高いもの）について、人口統計学的変数である性別（男性および女性）の予測値を検討した。主な TEAE の発現率は男女間でおおむね同程度であった。悪心については Group A（短期安全性）でオッズ比に有意差が認められた。これは、プラセボの投与を受けた女性における悪心の発現率が男性に比べて高かったことが要因と考えられた。また、Group C（長期安全性）では便秘の発現率のオッズ比に有意差が認められた。これは、ベンラファキシン ER の投与を受けた女性における便秘の発現率が男性に比べて高く、プラセボの投与を受けた男性における便秘の発現率が女性に比べて高いことが要因と考えられた（CTD M 2.7.4.5.1.2 および ISS - Section 8.6.1.13.2）。

人種：

人口統計学的変数である人種の予測値については、人種データを収集した治験参加者数が少なかったため検討しなかった（CTD M 2.7.4.5.1.3 および ISS - Section 8.6.1.13.3 参照）。

2.5.5.4.1.2 外因性要因

評価試験では、外因性要因に関するデータの解析は実施しなかった。

2.5.5.4.1.3 薬物相互作用

GAD 患者に特化したベンラファキシン ER の薬物-薬物相互作用試験および薬物-疾患相互作用試験は実施していない。
外国人における臨床的に重要な薬物相互作用のデータはイフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）[(13)]に記載済み。

2.5.5.4.1.4 妊娠および授乳時の使用

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

評価試験である B2411367 試験では、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）が妊娠を理由に漸減期に試験を中止したため、早期に盲検解除が行われた。治験参加者は同意を撤回し、その後の追跡調査を拒否した。

B2411368 試験：

本治験では妊娠に関する事象は報告されなかった。

参考資料の臨床試験：

各試験の治験実施計画書では、妊娠可能な女性は妊娠検査（β-hCG 検査が望ましい）の結果が陰性でなければならず、試験期間を通じて医学的に許容される避妊法を使用しなければならない旨が規定されていた。避妊法使用の遵守状況は、口頭による確認のみ行われ、その他の特定の方法によるモニタリングは実施されなかった。

参考資料における妊娠例の概要を CTD M 2.7.4.2.1.3.6 に記載した。
妊娠（電子添文に基づく情報）：
妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると医師が判断する場合にのみ投与すること。
妊娠末期に本剤または他の SSRI もしくは SNRI が投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。
妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下および体重抑制が認められた。
妊娠ラットに活性代謝物である QDV 100 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた。
妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与したとき、胎児への移行が認められた(13)。
授乳婦：
治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。ベンラファキシンおよび ODV は、ラットおよびヒトで乳汁中に移行することが報告されている(13)。

2.5.5.4.1.5 過量投与

参考資料である外国臨床試験では、重篤な有害事象として報告された事象のうち、意図しない過量投与が 1 件（214-US 試験）、偶発的過量投与（水銀中毒）が 1 件（218-US 試験）報告された。ベンラファキシン ER の意図的過量投与が 1 件（377-EU 試験）、Tylex の過量投与が 1 件（378-US 試験）報告された。
市販後の使用経験では、主にアルコールおよび／または他剤との併用によるベンラファキシンの過量投与が報告された。過量投与時に報告された主な事象は、頻脈、意識レベルの変化（傾眠から昏睡まで）、散瞳、痙攣および嘔吐であった。その他の事象として、心電図の変化（例：QT 間隔延長、脚ブロック、QRS 延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、回転性めまいおよび死亡が報告されている［Venlafaxine hydrochloride core datasheet (CDS), 2023］。
公表されている後向き調査の報告では、ベンラファキシンは SSRI 系抗うつ薬と比較し、過量投与したときに致死的転帰のリスクを上昇させる可能性があるが、三環系抗うつ薬と比較した場合、その可能性が低いことを示している。疫学的試験では、ベンラファキシンを投与された患者の方が SSRI を投与された患者よりも自殺の危険因子が多かったことが示された。ベンラファキシンを投与された患者の特性とは対照的に、過量投与におけるベンラファキシンの毒性により、致死的転帰のリスクがどの程度高まるかについては不明である［Venlafaxine hydrochloride core datasheet (CDS), 2023］。

症状：
主な症状は、頻脈、意識レベルの変化、散瞳、発作、嘔吐などである。心電図の変化（QT 延長、脚ブロック、QRS 延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群および死亡も報告されている(13)。

治療的処置：
特異的な解毒剤は知られていない。活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は推奨されない。本剤は分布容積が大きいため、強制利尿、透析、血液灌流、交換輸血等の治療はあまり効果的でない(13)。

2.5.5.4.1.6　薬物乱用

臨床試験では、薬物探索行動、耐性の発現および経時的な増量は認められなかった。
In vitro 試験において、ベンラファキシンは、アヘン、ベンゾジアゼピン、フェンシクリジンおよびN-メチル-D-アスパラギン酸受容体に対して親和性をほとんど示さなかった。げっ歯類においてベンラファキシンが顕著なCNS刺激作用を示すことはなかった。霊長類を用いた薬物弁別試験において、ベンラファキシンが顕著な刺激性または抑制性の乱用傾向を示すことはなかった。自己投与試験において、アカゲザルはベンラファキシンを静脈内に自己投与することが確認されている［Appendix 1 - Company core datasheet (CCDS) Version 2.0, dated 28-Apr-2023 of PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024］。
サルを用いた薬物弁別試験より、ベンラファキシンからアンフェタミンへの一般化が報告されているが、一般化の用量は臨床における最大1日用量である225 mgよりも高かった。評価資料の国内試験では、薬物乱用、薬物依存および関連有害事象の報告はなかった。（CTD M 2.7.4.5.6）。

2.5.5.4.1.7　離脱症状および反跳現象

投与中止（突然の中止）または減量により、攻撃性、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、浮動性めまい、痙攣、頭痛、感冒、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、視覚障害などの離脱症状があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること(13)。

2.5.5.4.1.8　自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

ベンラファキシンは眠気および浮動性めまいを引き起こすことがあるため、患者は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際には十分注意しなければならない。また、これらの自覚症状があらわれた場合には、機械の操作や自動車の運転を避けるよう患者に指導すること(13)。

2.5.5.5　市販後データ

PSURの15項および16項において、妥当性が確認されたシグナル、各国の管轄当局によって要求された安全性のトピックおよび安全性上の懸念についての累積安全性レビュー［本報告のDLP（2024年5月5日）まで］を実施した（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

世界各国における製造販売承認状況：

1993年にニュージーランドで最初にベンラファキシンの承認を取得した。経口投与用としてベンラファキシン37.5、75、100、150および225 mgカプセル（徐放／放出調節／持続放出）、ベンラファキシン150 mgおよび225 mg持続放出錠ならびにベンラファキシン25、37.5、50、75および100 mg錠を上市している。現在、ベンラファキシンは88ヵ国で承認されている（Table 1 of PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

市販後の使用経験に基づく曝露量：

最初に上市した日（1994年4月30日）からDLP（2024年5月5日）までの累積曝露データおよび2023年5月6日から2024年5月5日までの期間の曝露データを2024年3月までの販売データから算出した結果、累積期間および報告期間における総曝露量はそれぞれ107,515,055人・年および1,645,429人・年と推定される（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

参考資料である外国試験における安全性の結果は、ベンラファキシン ER の添付文書に記載されている結果とおおむね一致していた。
本報告期間中に入手した安全性情報を検討した結果、ベンラファキシンの安全性に関する懸念事項に変更はなく、新たに明らかになった特徴もない。本剤の安全性プロファイルは十分に確立されており、最新の CCDS 第 2.0 版（2023 年 4 月 28 日付）に反映されている（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

GAD は、最も一般的かつ身体障害性の高い精神疾患であり、患者の生活の質に悪影響を及ぼす。2001 年から 2012 年にかけて 26 ヵ国を対象に実施された世界精神保健調査のデータ[14]から、GAD の生涯有病率は 3.7%、12 ヵ月有病率は 1.8%であることが示唆されている。GAD は治療法が最適化されていない慢性再発性精神疾患であり、日本国内の生涯有病率は 2.6%である[14][15]。
世界的にみて、SSRI および SNRI は GAD の一般的な薬物療法であり、GAD の治療における第一選択薬となっている[6][7]。ベンラファキシンは SNRI であり、GAD、MDD、SAD および PD の治療薬として米国食品医薬品局を含む世界各国の規制当局により承認されている。ベンラファキシンは単剤療法または他剤との併用療法の一部として使用できる。
ベンラファキシンは、世界の 84 の国および地域で GAD を適応として既に承認されている。日本人の GAD 患者を対象としたベンラファキシンの臨床試験は実施されていなかったため[11]、日本では GAD に対するベンラファキシンの有効性および安全性データが不十分であった。本項で記載した情報は、国内で実施された第 3 相試験 2 試験より収集された。

2.5.6.1 治療のベネフィット

2.5.6.1.1 ベンラファキシンのプラセボに対する有意で優れた短期および長期の有効性

評価資料の臨床試験：
B2411367 試験
評価資料の有効性の結果から、ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 患者において、有効性のすべての主要評価項目および副次評価項目の解析結果ならびに感度分析より、プラセボに比べて、統計学的に有意に有効であることが確認された。すべての結果に一貫性がみられることから、エビデンスの頑健性が示唆され、日本人患者集団におけるベンラファキシンの有効性が裏付けられた。
主解析の結果、ベンラファキシン（75～225 mg/日）群はプラセボ群と比較して高い有効性を示し、第 8 週の HAM-A 合計点を有意に改善した（$p = 0.012$）。すなわち、ベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果のプラセボに対する優越性が確認された。主要評価項目の補足的解析および感度分析のいずれにおいても、主解析と同様にベンラファキシン群の治療効果がプラセボ群に比べて有意に高いことが一貫して示された。
すべての副次評価項目、すなわち、HAM-A サブスコア（精神的および身体的不安因子）の結果ならびにその他のすべての評価尺度および質問票（概括重症度、GAD-7、ZSRAS、SDISS および全般改善度スコアの絶対値）の結果から、第 8 週でベンラファキシン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れることが示され（$p \leq 0.05$）、主要評価項目の結果と基本的に一致していた。

性別の部分集団解析の結果、女性の部分集団の方がプラセボの反応が大きく、ベンラファキシンの反応が小さかったことから、結果として第 8 週の HAM-A では男女の部分集団間で治療効果に差がみられた。有効性の副次評価項目に関する性別の部分集団解析の結果から男性・女性の部分集団間で差がみられたが、GAD-7、ZSRAS および SDISS については女性の部分集団でも一貫した改善が認められ、男性の部分集団に近い効果が認められた。
うつ病併発の有無別の部分集団解析の結果、第 8 週での HAM-A において、いずれの部分集団でもベンラファキシン群がプラセボ群を上回る一貫した治療効果を示したが、うつ病を併発している部分集団の方がうつ病を併発していない部分集団に比べて治療効果は高かった。いずれの部分集団でも、有効性のすべての副次評価項目において一貫した治療効果が認められ、ばらつきも同程度であった。

B2411368 試験：

ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 患者を対象とした長期使用において、すべての有効性評価項目および部分集団解析において有意な有効性を示した。第 52 週における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の全体平均値（SD）は-8.3（7.5）、HAM-A 精神的不安因子は-4.8（4.6）、HAM-A 身体的不安因子は-3.4（3.5）であった。概括重症度スコアはベースラインから第 52 週［1.1（1.2）］まで減少し、全般改善度スコアもベースライン［2.7（1.1）］から第 52 週［1.7（0.9）］まで減少した。この 52 週間の試験期間にわたり認められた評価可能な有効性パラメータである HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および HAM-A 身体的不安因子の減少が非常に一定であったことから、長期投与期間（52 週間）にわたるベンラファキシン使用の有効性の増加が示唆された。
その結果、HAM-A 合計点、HAM-A サブスコアのベースラインからの変化量は経時的に一定しており、ベンラファキシンの長期的有効性が示された。この結果は、概括重症度および全般改善度スコアによってさらに裏付けられた。概括重症度スコアはベースラインから第 52 週まで減少し、スコアの改善が示された。
性別による部分集団解析の結果（男性および女性）、男性および女性部分集団のいずれにおいても、HAM-A スコアがベースラインから第 52 週にかけて有意に減少したことが示された。P-V 群は V-V 群と比較してわずかに高い反応を示した。重要なことは、HAM-A 合計点および HAM-A サブスコアにおいて同様の減少が認められ、また 3 つのスケールすべてにおいてベースラインからの同様の変化が男性および女性の治験参加者に認められ、両性別を通じてベンラファキシンの同様の有効性が示されたことである。これらの観察結果から、男性参加者においてより高い効果を示唆した二重盲検試験（B2411367 試験）の部分集団解析の結果に新たな観点を加えた。部分集団は症例数が限られ結果の解釈に限界があるものの、初期の部分集団解析はランダム効果または偶然の所見の結果である可能性もあると考えられた。
すべての結果に一貫性がみられることから、エビデンスの頑健性が示唆され、日本人患者集団におけるベンラファキシンの有効性である抗不安作用が裏付けられている。

参考資料の臨床試験

参考資料の結果から、ベンラファキシン ER は GAD 患者の短期治療および長期治療のいずれにおいても有効な選択肢であることが示された。

安全性の結果

評価資料の臨床試験：

二重盲検試験（B2411367 試験）およびベンラファキシン ER（75～225 mg/日）の 52 週間にわたる長期投与（B2411368 試験）において、日本人の成人 GAD 患者におけるベンラファキシン ER の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。全般的な安全性プロファイルは、既存の知見と一致しており、イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）[(13)]とも一致している。また、長期継続投与試験（B2411368 試験）で認められた全般的な安全性プロファイルは、先行する二重盲検試験の既存の知見と一致しており、イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）[(13)]とも一致している。二重盲検試験および長期継続投与試験のいずれにおいても、他の民族集団や適応症における既知の薬剤プロファイルからの意味のある逸脱は確認されていない。

B2411367 試験において、報告された TEAE の発現率はベンラファキシン群の方がプラセボ群よりもわずかに高かったが（それぞれ 63.1%および 47.2%）、この差は過去の報告データと一致しており、臨床的に意味のある差とはみなされず、本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変化させるものではなかった[(13)]。

TEAE の大部分の重症度は軽度であった。ベンラファキシン群で試験中止に至った TEAE が 14 例（7.8%）認められ、このうち 8 例（4.5%）は治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群で死亡に至った TEAE が 1 件のみ認められ、治験薬の使用と関連なしと判断された。試験中に認められた主な有害事象（発現割合別）は傾眠（11.2%）であった。自殺傾向の解析の結果からはベンラファキシン群とプラセボ群に有意差はないことが示されたが、新たな自殺念慮の発現率は、数値上はベンラファキシン群（2.8%）の方がプラセボ群（5.1%）よりも低かった。

長期継続投与試験（B2411368 試験）で、認められた TEAE の発現割合は投与群間で同程度であった（V-V 群 83.1%、P-V 群 84.3%）。両投与群の主な TEAE は、上咽頭炎、便秘、悪心、傾眠および体重増加であった。これらの TEAE は、先行する二重盲検試験（B2411367 試験）で報告された TEAE およびイフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）[(13)]で既に報告されているものと一致しており、本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変化させるものではない。TEAE は大部分が軽度であった。本治験期間中に TESAE および死亡例は報告されなかった。また、自殺念慮や心電図の変化について、長期にわたる使用や高用量での使用によるリスクの増加は認められなかった。

二重盲検試験および長期継続投与試験期間中に血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、体重、身体検査の所見、心電図および QTcF に臨床的に重要な変化は認められず、イフェクサー ER の既知の安全性プロファイルと一致していた。

参考資料の臨床試験

参考資料である GAD 患者を対象とした外国第 3 相試験 5 試験の安全性データの統合解析（ISS）の結果から、GAD 患者に対する本剤の短期および長期の安全性プロファイルは類似しており、また、うつ病患者に対する本剤の安全性プロファイルとも類似していると考えられ、ベンラファキシン ER は GAD の外来患者に対する安全かつ忍容性良好な抗不安治療薬であることが示された。

国内 2 試験から得られた知見および観察に基づくと、日本人患者におけるベンラファキシン ER の使用は安全かつ有効であることが明らかであり、これは米国および EU で実施された外国試験で他の民族集団に対して既に報告されていることと同様であった。

2.5.6.2 治療に伴うリスクおよびリスク管理

ベンラファキシンは、2021 年 10 月 29 日に SE/H/1363/001-003/DC、SE/H/0936/001-004/MR 2021、SE/H/0938/001-003/MR およびスイス連邦の手続の下でリスク管理計画第 1.4 版が承認され、国内では 2024 年 10 月 28 日に国内手続きの下でリスク管理計画第 4.0 版が承認された。リスク管理計画では、通常のリスク最小化活動（例：電子添文）が挙げられている（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。
ベンラファキシンのリスク最小化の有効性の評価を目的として、報告頻度の変化を継続的にモニタリングし、ベースラインの安全性プロファイルと比較して評価する通常の医薬品安全性監視活動が適用されている。

2.5.6.2.1 重要な特定されたリスク：

本剤の重要な特定されたリスクは、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、脂質の変化、低ナトリウム血症／抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH: syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone）、皮膚粘膜眼症候群（SJS: Stevens-Johnson syndrome）／中毒性表皮壊死融解症（TEN: toxic epidermal necrolysis）／多形紅斑、アナフィラキシーおよび尿閉である（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。
これらの事象は SNRI の使用時に発現することが知られている。評価資料である国内 2 試験および参考資料である外国 5 試験の結果、市販後の安全性情報ならびに公表文献に基づき、これらの事象の発現リスクについては、ベンラファキシンを国内外で投与したときに明らかな差はなく、ベンラファキシンと他の抗うつ薬で大きな差はない。

2.5.6.2.2 重要な潜在的リスク：

本剤の重要な潜在的リスクは、自殺念慮／自殺企図、躁病／軽躁、異常出血（斑状出血、血腫、鼻出血および点状出血～生命を脅かす出血）、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（ILD: Interstitial lung disease）、増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠症、血圧上昇等）である（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。
これらの事象は SNRI 投与患者で報告されている。ただし、評価資料である国内 2 試験および参考資料である外国 5 試験の結果、市販後の安全性情報および公表文献に基づき、ベンラファキシンとの関連性が明確でないため、これらの事象を重要な潜在的リスクとした。

2.5.6.2.3 不足情報：

本剤の不足情報は、軽度および中等度の肝機能障害を有する患者における安全性ならびに軽度および中等度の腎機能障害を有する患者における安全性であった。
PSUR の 15 項および 16 項において、妥当性が確認されたシグナル、各国の管轄当局によって要求された安全性事項および安全性上の懸念についての累積安全性レビュー［本報告の DLP（2024 年 5 月 5 日）まで］を実施した（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。本報告期間中（2023 年 5 月 6 日～2024 年 5 月 5 日）に入手した安全性情報を検討した結果、ベンラファキシンの安全性に関する懸念事項に変更はなく、新たに明らかになった特徴もない。本剤の安全性プロファイルは十分に確立されており、最新の CCDS 第 2.0 版（2023 年 4 月 28 日付）に反映されている。な

お、安全性情報のレビュー後も、申請者は引き続き以下の妥当性が確認されたシグナルを慎重にモニタリングしていく（表 2.5.6-1）（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

自然射精

報告期間中、ベンラファキシンに関する新規、進行中、終了した安全信号の集計を以下に示した。

表 2.5.6-1 Summary of New/Ongoing/Closed Safety Signals

Signal Term	Date Detected	Status (Ongoing or Closed)	Date Closed (For Closed Signals)	Source of Signal	Reason for Evaluation and Summary of Key Data	Method of Signal Evaluation	Action(s) Taken or Planned
Spontaneous ejaculation	23-Dec-2022	Indeterminate	NA	Individual case safety report (ICSR)	Individual case report documenting probable causality, positive dechallenge, and rechallenge	Analysis of cases reported with MedDRA PTs: spontaneous ejaculation, nocturnal emission, premature ejaculation	Continue close monitoring

Source: Table 9 PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024

累積安全性データの評価およびベネフィット・リスク分析に基づき、ベンラファキシンの最新の Venlafaxine Label の変更や追加のリスク最小化活動は不要である。

結論として、既承認の適応症に対するベンラファキシンのベネフィット・リスクバランスに変更はなく、最新の Label の変更は予定していない（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

2.5.6.3 ベンラファキシン徐放性製剤の臨床的位置付け

現在、日本では GAD を適応として承認されている治療薬はない。

外国では、ベンラファキシン ER は GAD に対する標準治療薬となっており、不安障害の治療に関するドイツ S3 ガイドライン[16]、カナダ不安障害学会（ADAC: Anxiety Disorders Association of Canada ）ガイドライン[17]、生物学的精神医学会世界連合（WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry）ガイドライン[18]およびその他の主要ガイドラインの中で、SSRI や他の SNRI とともに、GAD に対する第一選択薬の一つとして推奨されている。一方、国内においては GAD を適応として承認された薬剤はなく、GAD に対する治療薬が求められている。

国内で実施した二重盲検試験（B2411367 試験）で、ベンラファキシン ER は、日本人 GAD 患者においてプラセボを上回る有効性を示し、安全かつ良好な忍容性が示された。また、長期継続投与試験（B2411368 試験）において、52 週間の長期間にわたり、ベンラファキシン ER の安全性および良好な忍容性が示された。さらに、ベンラファキシンの GAD に対する安全性プロファイルは、22 種類の薬剤を対象としたネットワークメタアナリシスにおいても、ベンラファキシンはプラセボに比べて有効性が高く、忍容性も比較的良好であると評価され、本剤を GAD の第一選択薬として使用するための臨床的基盤が強化されている[19]。

したがって、GAD に関する確立されたエビデンスを踏まえ、ベンラファキシン ER は日本人 GAD 患者の治療に寄与する第一選択薬となる可能性がある。

2.5.6.4　予定している用法・用量

B2411367 試験において可変用量（75～225 mg/日）で投与したとき、主要評価項目（第 8 週の HAM-A 合計点のベースラインからの変化量）の結果から、ベンラファキシン群はプラセボ群と比較して、HAM-A 合計点を統計学的に有意に改善した（p = 0.012）。また、長期継続投与試験（B2411368 試験）の結果も併せて考察すると、ベンラファキシン ER（75～225 mg/日）が GAD 症状の管理に長期的に有効であることが示唆された。HAM-A 合計点［-8.3（7.5）］および HAM-A サブスコアの持続的かつ一貫した減少は、ベンラファキシン ER（75～225 mg/日）による長期的な有効性を示した。安全性に関しては、評価資料の国内 2 試験の結果から、日本人の成人 GAD 外来患者におけるベンラファキシンの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。全般的な安全性プロファイルは既存の知見と一致しており、イフェクサー SR カプセル電子添文（第 7 版）[(13)]とも一致している。他の民族集団や適応症における既知の薬剤プロファイルからの意味のある逸脱は確認されていない。
したがって、日本で予定している GAD に対するベンラファキシン ER の用法・用量は、日本人 GAD 患者を対象とした国内第 3 相試験（B2411367 および B2411368 試験）の結果に基づき、以下のように設定した。なお、この用法・用量は国内で既承認のうつ病またはうつ状態に対する用法・用量と同一である。
「通常、成人にはベンラファキシンとして 1 日 37.5mg を初期用量とし、1 週後より 1 日 75mg 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 225mg 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 75mg ずつ行うこと。」

2.5.6.5　リスク・ベネフィット分析の結論

全体およびすべての臨床試験において、ベンラファキシン ER は GAD 患者において安全かつ忍容性良好であることが確認された。

2.5.7 参考文献

(1) American Psychiatric Association, ed. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC, USA: American Psychiatric Publishing.
(2) Kawakami K. [Large-scale epidemiological study on prevalence estimates of mental disorders in the 2nd World Mental Health Japan Survey]. 2016 May (Amended 2017 Nov). Glant ID: H25-SEISHIN-IPPAN006 Sponsored by MHLW and 15dk0310020h0003 Sponsored by AMED. Available from: http://wmhj2.jp/WMHJ2-2016R.pdf
(3) Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications Browser, [Government Statistics Central Clearinghouse (e-Stat); 2017 Patient Survey (Code No. 00450022), Table 95] [Internet]. MHLW Insurance Statistics Office. 2017 [updated 2019 Mar 29; cited 2020 Aug 19]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902.
(4) Matsuyama S, Otsubo T, Nomoto K, Higa S, Takashio O. Prevalence of Generalized Anxiety Disorder in Japan: A General Population Survey. Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Jun 26;20:1355-1366. doi:10.2147/NDT.S456272
(5) Munir S, Takov V. Generalized Anxiety Disorder. [Updated 2022 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441870/
(6) Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive - compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract 2012;16(2):77 84.
(7) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int 2014;111(27 28):473–80.
(8) Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. [Updated 2024 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/
(9) Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun;19(2):93-107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow. PMID: 28867934; PMCID: PMC5573566.
(10) Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. World J Biol Psychiatry. 2008; 9:248-312
(11) Venlafaxine/PF-00345408. Investigator 's Brochure. Version 3.0, Viatris, 2023.
(12) The European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder (CPMP/EWP/4284/02) [Internet]. London: The European Medicines Agency; 2005 [cited 2020 Aug 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-generalised-anxiety-disorder_en.pdf
(13) イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）
(14) Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. JAMA Psychiatry. 2017 May 1;74(5):465-475. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0056. PMID: 28297020; PMCID: PMC5594751.
(15) Nomoto, K., Takashio, O., Matsuyama, S., Higa, S., & Otsubo, T. (2024). Diagnosis and Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Japan: Psychiatric Specialist Survey. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 20, 1001–1010. https://doi.org/10.2147/NDT.S456276
(16) Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Jun;272(4):571-582. doi: 10.1007/s00406-021-01324-1. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609587; PMCID: PMC8490968.
(17) Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M; Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University; Antony MM, Bouchard S, Brunet A, Flament M, Grigoriadis S, Mendlowitz S, O'Connor K, Rabheru K, Richter PM, Robichaud M, Walker JR.

Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1.

(18) Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. World J Biol Psychiatry. 2023 Feb;24(2):79-117.

(19) Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):768-777. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8. Epub 2019 Jan 31. Erratum in: Lancet. 2019 Apr 27;393(10182):1698. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30857-8. PMID: 30712879.