目次

目次 1
表一覧 1
図一覧 3
略語・略号一覧 4
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 10
2.7.3.1.1.1 B2411367 試験（評価資料） 10
2.7.3.1.1.2 210-US 試験（参考資料） 11
2.7.3.1.1.3 214-US 試験（参考資料） 12
2.7.3.1.1.4 218-US 試験（参考資料） 13
2.7.3.1.1.5 377-EU 試験（参考資料） 14
2.7.3.1.1.6 378-EU 試験（参考資料） 16
2.7.3.1.1.7 B2411368 試験（評価資料） 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 B2411367 試験（評価資料） 18
2.7.3.2.2 210-US 試験（参考資料） 31
2.7.3.2.3 214-US 試験（参考資料） 38
2.7.3.2.4 218-US 試験（参考資料） 44
2.7.3.2.5 377-EU 試験（参考資料） 50
2.7.3.2.6 378-EU 試験（参考資料） 59
2.7.3.2.7 B2411368 試験（評価資料） 64
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 71
2.7.3.3.1 試験対象集団 71
2.7.3.3.2 全有効試験の結果の比較検討 72
2.7.3.3.3 部分集団解析の比較 73
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 77
2.7.3.4.1 用法・用量（案） 77
2.7.3.4.2 用法・用量（案）設定根拠 77
2.7.3.5 効果の持続・耐薬性 79
2.7.3.6 付録 79

表一覧

表 2.7.3.1-1 List of Clinical Studies in GAD Patients 7
表 2.7.3.2-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects 19
表 2.7.3.2-2 Summary of Demographic Characteristics – Full Analysis Set/Safety Set 20
表 2.7.3.2-3 Summary of Baseline Disease Characteristics – Safety Set 21
表 2.7.3.2-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score at Endpoint of Week 8 - Full Analysis Set 22
表 2.7.3.2-5 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 210-US 31
表 2.7.3.2-6 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients – Study 210-US 32
表 2.7.3.2-7 Scheduled Dosages 32
表 2.7.3.2-8 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 210-US 34

表 2.7.3.2-9 CGI-Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis - Study 210-US....35
表 2.7.3.2-10 Secondary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 210-US....36
表 2.7.3.2-11 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 214-US....38
表 2.7.3.2-12 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients - Study 214-US....38
表 2.7.3.2-13 Scheduled Dosages – Study 214-US....39
表 2.7.3.2-14 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 214-US....41
表 2.7.3.2-15 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis - Study 214-US....42
表 2.7.3.2-16 Secondary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 214-US....43
表 2.7.3.2-17 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 218-US....45
表 2.7.3.2-18 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients – Study 218-US....45
表 2.7.3.2-19 Scheduled Doses – Study 218-US....46
表 2.7.3.2-20 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population – Study 218-US....47
表 2.7.3.2-21 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population – Study 218-US....48
表 2.7.3.2-22 Comparison Between Treatment Groups for Somatic Anxiety/LOCF Analysis....49
表 2.7.3.2-23 Comparison Between Treatment Groups for HAD Anxiety Factor/LOCF Analysis....49
表 2.7.3.2-24 Comparison Between Treatment Groups for Covi Anxiety/LOCF Analysis....49
表 2.7.3.2-25 Summary of Patient Status: Number of Patients By Population Subset – Short Term Phase - Study 377-EU....51
表 2.7.3.2-26 Demographic and Baseline Characteristics for all ITT Patients – Short Term Phase - Study 377-EU[a]....51
表 2.7.3.2-27 Schedules and Composition Of Treatments in The Short-Term (Phase 1)[a]....52
表 2.7.3.2-28 Summary of Primary efficacy endpoints - Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis - Study 377-EU....53
表 2.7.3.2-29 CGI Improvement: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis - Study 377-EU....54
表 2.7.3.2-30 Raskin Total Score Adjusted Means and Change from Baseline ITT Patients - LOCF Analysis....55
表 2.7.3.2-31 Demographic and Baseline Characteristics for all ITT Patients – Long Term Phase....56
表 2.7.3.2-32 Schedules and Composition of Treatment in The Long-Term (Phase 2)....56
表 2.7.3.2-33 Schedules and Composition of Treatment During the Withdrawal Phase (Phase 3)....57
表 2.7.3.2-34 Summary of Primary Efficacy Variables - Week 16 of Long-Term Phase ITT Patients – LOCF....58
表 2.7.3.2-35 Number (%) of Patients Relapsing During the Long-Term Phase....58
表 2.7.3.2-36 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset....59
表 2.7.3.2-37 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients....59
表 2.7.3.2-38 Scheduled Dosages....60
表 2.7.3.2-39 Summary of Primary Efficacy Variables at Week 8 – LOCF Analysis – Short-Term Phase....61
表 2.7.3.2-40 Summary of Primary Efficacy Variables at Month 6 LOCF Analysis – Long-Term Phase....61
表 2.7.3.2-41 Secondary Efficacy Parameters -- Adjusted Means (95% CL): LOCF....62
表 2.7.3.2-42 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects....64
表 2.7.3.2-43 Summary of Reasons Leading to Study Discontinuation in Other category....65
表 2.7.3.2-44 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set....66

表 2.7.3.2-45 Summary of Baseline Disease Characteristics – Efficacy Set 66
表 2.7.3.2-46 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Visit – Efficacy Set 67
表 2.7.3.2-47 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor by Visit – Efficacy Set.....68
表 2.7.3.2-48 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor by Visit – Efficacy Set.....68
表 2.7.3.2-49 Analysis of Change from Baseline in CGI-S by Visit – Efficacy Set 69
表 2.7.3.2-50 Summary of Change from Baseline in CGI-I – Efficacy Set.....70
表 2.7.3.2-51 Analysis of Remission Rate by Visit – Efficacy Set 70
表 2.7.3.3-1 Comparison of HAM-A Total Scores Between Treatment Groups Across All Studies (Short-Term) 72
表 2.7.3.3-2 Change from baseline in HAM-A Total Score in Long-Term Extension Study 73
表 2.7.3.3-3 Change from baseline in HAM-A Total in Long-Term Phases 73
表 2.7.3.3-4 Subgroup Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Gender and Visit Using MMRM - Full Analysis Set 73
表 2.7.3.3-5 Treatment Group LS Mean Differences between Venlafaxine and Placebo in Secondary Endpoint for Gender Sub-Group Analyses at Week 8 75
表 2.7.3.3-6 Subgroup Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Presence of Depression and Visit Using MMRM - Full Analysis Set 76
表 2.7.3.3-7 Treatment Group LS Mean Differences between Venlafaxine and Placebo in Secondary Endpoint for Depression Status Sub-Group Analyses at Week 8 76
表 2.7.3.4-1 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Japan (Depression and Depressive State) and US (MDD) 77
表 2.7.3.4-2 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – US (GAD and MDD).....78
表 2.7.3.4-3 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Great Britain (GAD and MDD) 78

図一覧

図 2.7.3.2-1 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Total Score – FAS.....23
図 2.7.3.2-2 Forest Plot of Least Squares Mean Difference of Change from Baseline Between Treatments at Week 8 in HAM-A Total Score - FAS 23
図 2.7.3.2-3 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor - FAS 24
図 2.7.3.2-4 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor - FAS 25
図 2.7.3.2-5 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in CGI-S - FAS.....26
図 2.7.3.2-6 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in GAD-7 Total Score - FAS.....27
図 2.7.3.2-7 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in ZSRAS Anxiety Index - FAS.....28
図 2.7.3.2-8 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in SDISS Total Score - FAS.....29
図 2.7.3.2-9 Plot of Mean of CGI-I - FAS.....30
図 2.7.3.3-1 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Gender Subgroup.....74

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
BMI	Body Mass Index	体格指数
BSA	Brief Scale for Anxiety	簡易不安尺度
CGI	Clinical Global Impression	臨床全般印象度
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
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	（欧州）医薬品委員会
CRF	Case Report Form	症例報告書
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
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
ER	Extended Release	徐放性製剤
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
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
ID	Identification	識別
ITT	Intent-To-Treat	NA
LOCF	Last Observation Carried Forward	NA
LS Mean	Least Square Mean	最小二乗平均
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
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
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
PSR	Psychiatric Status Rating	精神状態評価
P-V 群		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
SAD	Social Anxiety Disorder	社交不安症/社交不安障害（社交恐怖）
SARS	Social Adjustment Rating Scale	社会適応性評価尺度
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SE	Standard Error	標準誤差
SNRI	Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
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

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

ベンラファキシンは、SNRI に分類される抗うつ薬で、GAD と診断された成人患者を対象に研究されている。

GAD は、中核症状として、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表れる。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的な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る。GAD の診断には、現在、DSM-5 が主な診断基準として用いられている（DSM-5 edition 5 2013）。

2022 年 12 月 12～19 日の期間で実施された 20,009 名の日本人を対象とした約 30 項目の日本語による単一/複数選択または自由形式の質問票を用いたウェブベースの横断的調査の結果では、GAD-7 のカットオフスコア 10 点以上、および DSM-5 の基準に基づいて作成された質問票による GAD の有病率は、それぞれ 7.6%（n=1,530）と 6.0%（n=1,197）と報告されている（Matsuyama S et.al 2024）。

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研究では、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%であった（Kawakami K.2016）。また、厚生労働省が実施した患者調査から、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（Patient Survey; Code No. 00450022）。

外国では、GAD と診断された患者の第一選択薬は、SSRI および SNRI が推奨されている（Bandelow B 2008）。国内では、GAD 研究会により、GAD の患者に対しては適切な用量のベンゾジアゼピン、SSRI、またはタンドスピロンが提案されている（Nakagome K 2008）。しかし、国内では GAD を適応として承認された薬剤は存在しない。

SNRI に分類されるベンラファキシンは、外国では GAD、大うつ病性障害（MDD）、社交不安症／社交不安障害［社交恐怖（SAD）］およびパニック症／パニック障害（PD）（イフェクサー米国添付文書、2023 年）、国内では「うつ病・うつ状態」の適応で承認されており、この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る。また、ベンラファキシンは 2023 年 1 月現在、80 以上の国と地域で GAD の適応で承認されている（Venlafaxine IB V3.0, 11 Aug 2023）。国内で最も処方されている抗うつ薬の一つであるにかかわらず、これまで、ベンラファキシンの日本人 GAD 患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、この適応症に対する十分な有効性および安全性のデータは収集されていなかった（Venlafaxine IB V3.0, 11 Aug 2023）。外国で実施された 5 つの臨床試験から、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。そこで、国内における GAD の有病率、既承認薬の欠如、GAD 適応におけるベンラファキシンの良好なリスク・ベネフィットを考慮し、GAD の適応追加を目的とした国内での臨床開発を計画した。

GAD を適応症とした既存のベンラファキシン開発プログラムは、以下の第 3 相臨床試験が含まれている。

- 210-US 試験、全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセル二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
- 214-US 試験、全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセルおよび buspirone と比較する二重盲検、プラセボ対照、並行群間、比較試験

- 218-US 試験、全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセルとプラセボの 6 ヵ月間の二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
- 377-EU 試験、全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象にベンラファキシン ER カプセルおよびジアゼパムを投与後の再燃および再発の予防を評価する、固定用量による二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
- 378-EU 試験、全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセルの二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験

したがって、ベンラファキシンの国内での臨床開発は、GAD の効能追加を目的に、以下の 2 つの試験を通じて進められることが妥当であると考えられた。これらの試験は、倫理的、科学的、国内および国際的な基準を満たすよう慎重に計画された。薬剤および治験実施計画書の検討では、申請者は 2020 年 9 月に PMDA に相談し、第 3 相開発計画および治験実施計画書は、PMDA の助言を踏まえて合意、その後、最終化した。

ベンラファキシン ER のリスク・ベネフィットは、GAD を含むすべての承認適応症において良好である。GAD を適応症とするベンラファキシン ER の国内における現在の開発は、国内の患者に治療上の利益をもたらし、治療上のギャップを埋め、世界的に認知された最先端の治療選択肢へのアクセスを可能にするものと考えられる。このような状況において、2 つの試験はこの目標を支持するのに十分であると考えられる。

- 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

上記の臨床試験を表 2.7.3.1-1 にまとめた。

表 2.7.3.1-1 List of Clinical Studies in GAD Patients

Study (Study No. and type with Indication)	Objectives	Endpoints	Disposition, Demographic and Baseline Characteristics	Efficacy Results Conclusion
Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group B2411367 - Japan Evaluation	To investigate the superiority to placebo of the anxiolytic effects of Venlafaxine (75-225 mg/day) in patients with GAD. To further compare the effect of Venlafaxine versus Placebo on other assessments in patients with GAD. To evaluate the safety and tolerability of Venlafaxine in patients with GAD.	• Primary efficacy endpoints include, change in the HAM-A total score from baseline to treatment completion (Week 8) or discontinuation. • Secondary efficacy endpoints include, change from baseline in HAM-A (psychic and somatic anxiety factor, CGI-S, GAD 7, ZSRAS and SDISS) and absolute score of CGI-I.	A total of 386 participants enrolled in the study, of which 357 participants completed a one- week Placebo lead-in period and were randomized into two groups to receive Venlafaxine/Placebo. All of the 357 participants were included in both efficacy and safety set. All participants were Japanese and baseline demographic characteristics like age, body weight, sex including baseline disease characteristics were similar across both the treatment arms.	Venlafaxine ER showed statistically significant efficacy compared to Placebo in Japanese adult patients with GAD across all primary and secondary efficacy endpoints and sensitivity analyses.
Short-term Phase 3 double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study in outpatients with GAD. (0600B2-210-US)	To compare the efficacy and safety of venlafaxine ER with that of 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 included 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. The primary time point was the Week 8 evaluation for the LOCF analysis. • Secondary efficacy endpoints were the HAM-A somatic anxiety factor, the anxiety factor of the HAD scale, and the Covi Anxiety Scale.	A total of 349 subjects who were randomized and included in the ITT population, 195 were female and 154 were male subjects. Majority of the subjects were White. There were no statistically significant differences between the groups for baseline characteristics. None of the patients were known to have any illnesses at baseline that might interfere with the activity of the study medication or the interpretation of the results.	Venlafaxine ER was shown to be significantly more efficacious than placebo when given OD in the treatment of outpatients with GAD
Short-term Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of venlafaxine ER capsules and buspirone in outpatients with GAD. (0600B2-214-US)	To 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 were the total score of the HAM-A, the HAM-A psychic anxiety factor, and the CGI score, HAM-A anxious mood item and tension item. The primary time point was the week 8 evaluation for the LOCF analysis. • Secondary efficacy endpoints were the HAM-A somatic factor, the anxiety factor of the HAD scale, and the Covi Anxiety Scale.	A total of 365 subjects were randomized and included in the ITT population, 224 were female and 141 were male subjects. Majority of the subjects were White, and Hispanic. None of the patients were known to have any illnesses at baseline that might interfere with the activity of the study medication or the interpretation of the results.	Venlafaxine ER was shown to be significantly more efficacious than placebo and buspirone when given OD for the short-term (8 weeks) treatment of outpatients with GAD.

表 2.7.3.1-1 List of Clinical Studies in GAD Patients（続き）

Study (Study No. and type with Indication)	Objectives	Endpoints	Disposition, Demographic and Baseline Characteristics	Efficacy Results Conclusion
Long-term Phase 3, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, comparison of venlafaxine ER capsules and placebo in outpatients with GAD up to 6 months. (0600B2-218-US)	To 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 were the HAM-A somatic anxiety factor, the anxiety factor of the HAD scale, and the Covi Anxiety score.	Of the 238 subjects included in the ITT population: 140 were female and 98 were male subjects. Majority of the subjects were White. There were no statistically significant differences between the groups for baseline characteristics.	Venlafaxine ER was shown to be significantly more efficacious than placebo when given OD for the short-term (8 weeks) or long-term (6 months) treatment of outpatients with GAD.
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 with GAD up to 6 months. (0600B2-377-US)	To evaluate the short-term (Phase 1) efficacy and safety of 2 fixed doses of venlafaxine ER 75 and 150 mg compared with placebo. To evaluate the long-term (Phase 2) efficacy of venlafaxine ER in the prevention of relapse. Secondary objectives were to 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 -rating, 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.	Of the 540 subjects included in ITT population during short-term phase: 187 were male and 353 were female subjects. There were no statistically significant differences between the groups for baseline characteristics. Of the 449 patients who completed the short-term phase, 360 subjects were included in ITT efficacy population during long-term phase, 126 were male and 234 were female subjects. Comparison of the demographic and baseline characteristics of the ITT patients in the long-term phase with those of the patients enrolled in the short-term phase indicated no differences, except for the anticipated reduction in scores for the efficacy variables (HAM-A total, HAM-A psychic anxiety factor, HAD anxiety subscale, and CGI severity).	There were no statistically significant differences on primary measures of efficacy between either dose of venlafaxine ER and placebo or between diazepam and placebo. Long-term phase: Patients who responded to treatment with venlafaxine ER in the short-term phase and who were re-randomized to placebo showed a higher percentage of relapses than those patients who were randomized to continue receiving venlafaxine ER, but the difference was not statistically significant. However, patients who remained on venlafaxine ER showed significantly better mean scores on efficacy scales than those patients randomized to placebo. Withdrawal phase: Evaluation of discontinuation effects suggests that a dose of venlafaxine ER >75 mg per day should be tapered before treatment is stopped.

表 2.7.3.1-1 List of Clinical Studies in GAD Patients（続き）

Study (Study No. and type with Indication)	Objectives	Endpoints	Disposition, Demographic and Baseline Characteristics	Efficacy Results Conclusion
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 with GAD up to 6 months. (0600B2-378-EU)	Study included a long-term phase (Section 1) which was 24-week double-blind study medication period and a short-term phase (Section 2) which was 1-week single-blind discontinuation (withdrawal) follow-up period. The primary objective was to evaluate the efficacy and safety of three different fixed doses of venlafaxine ER and placebo in the treatment of outpatients with GAD over an 8-week period. The secondary objective was to 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 were the week 8 assessments of HAM-A total score, HAM-A psychic anxiety factor, the 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.	A total of 564 subjects were enrolled in the study of which 540 subjects were randomized and included in the ITT population. Of the 540 subjects, 187 were male subjects and 353 were female subjects. There were no statistically significant differences between the groups for baseline characteristics.	Venlafaxine ER OD regimen was shown to be effective in both short-and long-term efficacy. The extent of improvement was dose-related, with 75 mg identified as the optimal clinical dose. Evaluation of discontinuation effects suggests that doses of ≥150 mg/day should be tapered before stopping treatment.
Phase 3, Open-label, Long-term extension, multicenter study B2411368 - Japan Evaluation	To investigate the safety of the long-term use of venlafaxine (75-225 mg/day) To investigate the efficacy of the long-term use of venlafaxine (75-225 mg/day)	• Incidence of AEs • Absolute values and changes from baseline in body weight, vital signs, clinical laboratory tests (hematology tests, chemistry tests and urinalysis [qualitative] tests), standard 12-lead ECG • Frequency of participants with suicidal ideation or suicidal behavior using C-SSRS	A total of 135 participants from the DB (B2411367) provided consent to participate in the Long-term extension study (LTE), all the participants were included in both efficacy and safety set. All participants were Japanese and received Venlafaxine irrespective of the treatment that they had received during the DB study.	Venlafaxine ER showed significant efficacy on long-term use in Japanese adult patients with GAD across all efficacy endpoints and subgroup analyses.

Abbreviations: AE: Adverse events; BSA: Brief Scale for Anxiety; CGI: Clinical Global Impressions; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DB: Double-blind; ER: Extended Release; EU: Europe; GAD: General Anxiety Disorder; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale; HAM- A: Hamilton anxiety rating scale; LOCF: Last Observation Carried Forward; OD: Once-a-day; PSR: Psychiatric Status Rating; SARS: Social Adjustment Rating Scale; US: United States.
The words Subjects, Participants and Patients have been used synonymously throughout the document.

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 B2411367 試験（評価資料）

治験デザイン：

本試験は、DSM-5 の診断基準に基づく GAD の日本人外来患者を対象に、ベンラファキシン ER の有効性と安全性を評価するために実施された、第 3 相、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、比較試験である。

本試験は、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。スクリーニング期中に組み入れ基準を満たすことが確認された治験参加者は、プラセボリードイン期に入り、1 週間プラセボを投与された。治験参加者の適格性は無作為化前にスポンサーまたはその代理人によって検討され、承認された。ベースラインでの適格症例は 1：1 の割合でベンラファキシン群とプラセボ群に無作為に割り付けられ、8 週間の治療期中ベンラファキシンまたはプラセボを投与された。その後、2 週間の漸減期に入った。治療期中に投与を中止した治験参加者も 2 週間の漸減期に移行した。長期投与試験 B2411368 試験に参加しなかった全症例について、治験薬の最終投与から 4 週間、追跡評価を実施した。

対照群の選択を含むデザインについての考察：

本試験は、ベンラファキシンの有効性および安全性を評価するために、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験として計画した。国内では、現在 GAD に適応のある薬剤がないため、プラセボ対照とした。国内での GAD 患者に関する疫学的データによると、GAD の生涯有病率は 1.6%、12 ヵ月有病率は 0.6%である（Ishikawa H 2018）。しかし、現実には GAD と診断された患者は極めて少ないため、ベンラファキシンの複数の固定用量とプラセボを比較する試験の実施は現実的でない。そこで、ベンラファキシンの可変用量（75～225 mg/日）とプラセボを比較することにした。

外国 4 試験において、GAD 患者に対するベンラファキシンの有効性を評価するため、評価期間を 8 週間と設定していた。また、GAD を適応症とする医薬品の臨床試験に関するガイドラインでは、医薬品の効果を短期的に評価するために「少なくとも 8 週間」が必要であるとの記載があることから（EMA GAD Guideline 2005）、日本人 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に、本試験でも評価期間を 8 週間とした。

治療期の最初の投与日（ベンラファキシンまたはプラセボ）を第 1 日とした。治験薬の投与（ベンラファキシンまたはプラセボ）は、治験実施計画書に記載した用量漸増基準に基づき、可変用量で投与された。治験期間中、治験参加者はプラセボリードイン期、治療期、漸減期において、治験実施計画書に従って投与を受けた。

選択基準：

主な組み入れ基準は、年齢 18 歳以上で、DSM-5 の診断基準により GAD と診断され、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、CGI-S スコアが 4 点以上、GAD-7 合計点が 10 点以上の日本人患者である。GAD が主診断で、DSM-5 の診断基準によりうつ病を併発する治験参加者の割合は 50%以下に制限した。

MADRS 合計点が 20 点以上、プラセボリードイン期間中に HAM-A 合計点が 20%以上改善した者、本剤またはデスベンラファキシンに対して過敏症、自殺の危険性がある、重大な既往歴がある者は除外された。

症例数の設定：
HAM-A 合計点に基づく抗不安効果について、8 週間投与後の評価時におけるベースラインからの変化量の投与群母集団平均値をプラセボ群と比較した場合、ベンラファキシンの用量が 75～225 mg/日の範囲では、その差が-3.0（誤差の SD：8.0）になると仮定した。この仮説に基づくと、片側有意水準 0.025 での統計学的有意差の検出率 90%以上を確保するには、ベンラファキシン 75～225 mg/日（可変用量）とプラセボを比較するための解析対象集団として、各群に 151 例以上の治験参加者が必要になり、症例の 10%が本治験から脱落すると仮定した場合、各群において解析対象集団に含まれる治験参加者を 151 例確保するには、各群に 168 例以上、つまり合計 336 例以上を組み入れる必要があるとした。
統計解析方法：
HAM-A 合計点のベースラインからの変化量は、第 8 週までに入手されたデータを用いて MMRM により解析した。解析モデルでは、投与群と来院をカテゴリカルな固定効果、投与群と来院の交互作用、ベースラインの HAM-A 合計点を共変量とした。治験参加者内の反復測定値は、無構造の分散共分散のパターンになると仮定した。MMRM を用いて第 8 週における治療効果および両側 p 値を算出した。統計学的検定の有意水準は、片側検定で 0.025、両側検定で 0.05 とした。CI は 95%両側 CI を用いた。多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.1.2　210-US 試験（参考資料）

治験デザイン：
本治験は、GAD 外来患者を対象に、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験として実施した。治験前の 7±3 日間の休薬期後、適格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）のいずれかに無作為に割付け、最長 8 週間投与した。
対照群の選択を含む治験デザインについての考察：
本治験のデザインは、当時（1995 年 5 月～1997 年 12 月までの間）の臨床試験で評価される抗不安薬の安全性および有効性の評価に関する米国 FDA および国際的な規制要件を満たした。本治験では、MDD を対象とした同様のデザインのベンラファキシン ER による過去の臨床試験の結果に基づき、固定用量レジメンを用いた。
選択基準：
治験参加者は 18 歳以上で法的同意年齢であり、DSM-IV による GAD の診断基準を満たし、抗不安薬療法を必要とする十分な症状を示した外来患者とした。構造化面接を用いて、DSM-IV による MDD の基準を満たした治験参加者を除外した。治験参加者は、治験前および治験日前日の 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）ではスコアが 2 点以上、Covi 不安評価尺度の総得点が Raskin うつ病評価尺度の総得点より高く、Raskin うつ病評価尺度の総得点が 9 点以下であった。
評価項目：
有効性の主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、臨床全般印象度（CGI、概括重症度および全般改善度）とした。他の 2 つの重要な有効性の評価項目は、HAM-A 不安気分項目および緊張項目とした。主要評価時点は、LOCF 解析（LOCF により欠測値を補完）のための第 8 週の評価とした。有効性の最終評価は、患者が薬剤を全量服用した最終日（すなわち、漸減前）またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量服用から 3 日以内に行った。

有効性の副次評価項目は、HAM-A 身体的不安因子、HAD の不安因子および Covi 不安評価尺度とした。

症例数の設定根拠：

本治験は、各群につき 90 例の ITT 基準を満たす症例を登録し、完了できるように設計した。症例は第 57 日を完了した場合、治験を完了したとみなした。症例数の推定値は、α 水準を 0.05 に設定した両側検定を使用して、任意の 2 つの群間の 4 ポイントの差を検出し、90%の検出力に達することを前提とした。

治験参加者が治験を中止した場合、または追跡不能の場合は、その理由を明らかにするためにあらゆる努力を払った。二重盲検下の投与に移行し、治験を中止した治験参加者は補充しなかった。

統計解析方法：

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および身体的不安因子、HAM-A 不安気分および緊張項目、ならびに HAD 不安因子の解析に用いた統計モデルは、投与および治験責任医師を主効果、ベースラインスコアを共変量としたベースラインからの変化量に関する 2 元配置共分散分析（ANCOVA）とした。CGI は、投与、治験責任医師およびベースラインスコア（該当する場合）を主効果としたベースラインからの変化（ベースラインスコアがある場合）に関する分散分析（ANOVA）を用いて解析した。ANCOVA モデルおよび ANOVA モデルでは、治験責任医師ごとの治療交互作用項を含めた。線形傾向検定を行った。この検定に続いて、全対の投与群について t-検定を行った。これらの検査については、α 水準を 0.05（両側）とした。

2.7.3.1.1.3　214-US 試験（参考資料）

治験デザイン：

本治験は、GAD 外来患者を対象に、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験として実施した。治験前の 7±3 日間の単盲検プラセボリードイン期間後、適格者をプラセボ群、buspirone 群またはベンラファキシン ER 群（75 または 150 mg/日）のいずれかに無作為に割付け、最長 8 週間投与した。

対照群の選択を含む治験デザインについての考察：

本治験のデザインは、抗不安薬の評価に標準的で、当時の臨床試験で評価される抗不安薬の安全性および有効性の評価に関する米国 FDA および国際的な規制要件を満たしていた。本試験では、同様のデザインの MDD を対象としたベンラファキシン ER による過去の臨床試験の結果に基づき、固定用量レジメンを用いた。

選択基準：

治験参加者は 18 歳以上で法的同意年齢であり、DSM-IV による GAD の診断基準を満たし、抗不安薬療法を必要とする十分な症状を示した外来患者とした。構造化面接を用いて、DSM-IV による MDD の診断基準を満たした治験参加者を除外した。治験参加者は、HAM-A 合計点では治験前および治験日前日の合計スコアが 18 点以上、項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）ではスコアが 2 点以上、Covi 不安評価尺度の総得点が Raskin うつ病評価尺度の総得点より高く、Raskin うつ病評価尺度の総得点が 9 点以下であった。

評価項目：

有効性の主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、臨床全般印象度（CGI、概括重症度および全般改善度）とした。他の 2 つの重要な有効性の評価項目は、HAM-A 不安気分

項目および緊張項目とした。主要評価時点は、LOCF 解析のための第 8 週の評価とした。有効性の最終評価は、治験参加者が薬剤を全量服用した最終日（すなわち、漸減前）またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量服用から 3 日以内に行った。
有効性の副次評価項目は、HAM-A 身体的不安因子、HAD の不安因子および Covi 不安評価尺度とした。
症例数の設定根拠：
本治験は、各群につき 90 例の ITT 基準を満たす症例を登録し、完了できるように設計した。症例は第 57 日を完了した場合、治験を完了したとみなした。症例数の推定値は、α 水準を 0.05 に設定した両側検定を使用して、任意の 2 つの群間の 4 ポイントの差を検出し、90%の検出力に達することを前提とした。
統計解析方法：
HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および身体的不安因子、HAM-A 不安気分・緊張項目、ならびに HAD 不安因子の解析に用いた統計モデルは、治療および治験責任医師を主効果、ベースラインスコアを共変量としたベースラインからの変化量に関する ANCOVA とした。CGI は、治療、治験責任医師およびベースラインスコア（該当する場合）を主効果としたベースラインからの変化（ベースラインスコアがある場合）に関する ANOVA を用いて解析した。ANCOVA モデルおよび ANOVA モデルでは、治験責任医師ごとの治療交互作用項を含めた。有効性の総合的な解析のため、Fisher's Protected F-test を実施し、全体の p 値が≦0.05 の場合、群間での対比較をした。これらの検査については、α 水準を 0.05（両側）とした。

2.7.3.1.1.4　218-US 試験（参考資料）

治験デザイン：
GAD 外来患者を対象に、ベンラファキシン ER カプセルとプラセボを比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。7±3 日間の試験前休薬期後、適格者をプラセボまたはベンラファキシン ER の最長 6 ヵ月間投与に無作為に割付けた。本治験は 8 週間の短期試験期および最長 6 ヵ月間の長期試験期で解析した。目的は、GAD 患者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であった。忍容性改善のため、試験中いつでも用量を減らすことができたが、第 7 日以降に許容された 1 日の最低用量はベンラファキシン ER75 mg またはプラセボであった。治験参加者は、18 歳以上で、DSM-IV による GAD の診断基準を満たし、抗不安薬による薬物療法を要するだけの十分な症状を呈する外来患者であった。
対照群の選択を含むデザインについての考察：
本治験デザインは、臨床試験で評価される抗不安薬の安全性および有効性の評価に関するその時点の米国 FDA および国際的な規制要件を満たした。本治験では、同様のデザインで MDD を対象に実施されたベンラファキシン ER の先行臨床試験の結果に基づき、投与量を可変用量とした。忍容性改善のため、試験中いつでも用量を減らすことができたが、第 7 日以降に許容された 1 日の最低用量はベンラファキシン ER75 mg またはプラセボであった。

選択基準：
治験参加者は、18 歳（または法的同意年齢）以上で、DSM-IV による GAD の診断基準を満たし、抗不安薬による薬物療法を要するだけの十分な症状を示した外来患者とした。構造化面接を行い、DSM-IV により MDD の診断基準を満たすものを除外した。治験参加者の試験前および第-

1 日の HAM-A 合計点は 18 点以上、項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）のスコアは 2 点以上、Covi 不安評価尺度の合計スコアは Raskin うつ病評価尺度の合計スコアを上回り、Raskin うつ病評価尺度の合計スコアは 9 点以下であった。

評価項目：

有効性の主要評価項目および重要な評価項目は、二重盲検治療を 8 週間行った後の最終評価（8 週間前に早期に中止した患者については最終治療評価）で得られた HAM-A 合計点、精神的不安因子、不安気分項目、緊張項目、CGI（概括重症度および全般改善度）とした。

副次評価項目は、HAM-A 身体的不安因子、HAD の不安因子および Covi 不安評価尺度とした。

症例数の設定：

投与群あたり 112 例の ITT 基準を満たす治験参加者を組み入れた場合、本試験は約 90%の検出力により、α 水準 0.05 の両側検定で 2 群間の HAM-A 合計点における 4 点の差を統計学的に有意とした。無作為割付けされた治験参加者のうち ITT 解析に不適格となる割合を 5%～10%と見積り、各群に約 120 例を組み入れた。検出力は、HAM-A 合計点のベースラインからの変化量および標準偏差 8 点に基づいて算出した。

統計解析方法：

HAM-A 合計点、HAM-A の因子（精神的および身体的不安）、HAM-A の項目（不安気分および緊張）、概括重症度および Covi 不安評価尺度の解析に使用した統計モデルは、投与および治験責任医師を主効果、ベースラインスコアを共変量．指標を患者の反応とする ANCOVA であった。投与および治験責任医師を主効果とする ANOVA を用いて全般改善度を解析した。仮定が合理的に満たされない場合、ノンパラメトリック法を用いてデータを解析した。

2.7.3.1.1.5　377-EU 試験（参考資料）

治験デザイン：

本治験では、ベンラファキシン ER75 mg/日および 150 mg/日の短期有効性（8 週間）および安全性をプラセボと比較、ベンラファキシン ER の再燃および再発予防に関する長期有効性、ならびに 8 週間または 6 ヵ月間の治療期後にベンラファキシン ER 投与を突然中止したときの離脱症状の可能性を評価するためにデザインした。

本治験は、DSM-IV による GAD の診断基準を満たす外来患者を対象に、ベンラファキシン ER およびジアゼパムを投与した第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験とした。4～10 日間の単盲検プラセボスクリーニング期後、本試験は以下の 3 期で構成された。

第 1 期（短期）：ベンラファキシン ER およびジアゼパムを評価する 8 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量期

第 2 期（長期）：第 1 期終了時に反応例と判定された治験参加者を 4 ヵ月間の再無作為化、二重盲検期に組み入れ、可変用量によりベンラファキシン ER（75～150 mg/日）またはプラセボを投与

第 3 期（退薬期）：ベンラファキシン ER 投与を突然中止したときの離脱症状を 2 週間の時間盲検下で評価

本治験の主要目的は、うつ病を併発しない GAD 外来患者に 2 つの固定用量のベンラファキシン ER を 8 週間投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較することであった。また、本治験ではベンラファキシン ER の長期有効性も評価するようにデザインされた。

副次目的は、最初の 8 週間におけるベンラファキシン ER の抗不安効果および安全性をジアゼパムおよびプラセボと比較することであった。
さらに、8 週間および 6 ヵ月間のベンラファキシン ER 投与後に、投与を突然中止したときの離脱症状の発現頻度を評価した。治験参加者は、18 歳以上で GAD の DSM-IV 診断基準を満たし、HAM-A スコアが 20 点以上の外来患者とした。
デザインおよび対照群の選択についての考察：
本治験のデザインは、当時の臨床試験で評価される抗不安薬の安全性および有効性の評価に関するその時点の米国 FDA および国際的な規制要件を満たした。MDD を対象としたベンラファキシン ER の先行臨床試験の結果に基づき、本治験の第 1 期および第 2 期では、それぞれ固定用量の投与および可変用量の投与とした。第 2 期では、再燃および再発の予防についてベンラファキシン ER の長期有効性を検討した。そのため、うつ病を対象とした治験における再燃および再発の評価として十分に確立されたデザインを参考に、短期中にベンラファキシン ER に反応した治験参加者をベンラファキシン ER またはプラセボのいずれかに再度無作為に割付けた。CPMP ガイドラインで推奨されているように、8 週間（ベンラファキシン ER およびジアゼパム）および 6 ヵ月間（ベンラファキシン ER）の投与後に投与を突然中止したときの潜在的影響を評価した。
選択基準および除外基準：
治験参加者は 18 歳以上で、DSM-IV により GAD の診断基準を満たす外来患者とした。加えて、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、かつ HAM-A の項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）のスコアが 2 点以上であるとした。スクリーニングおよびベースラインの Covi 不安評価尺度の合計スコアは、Raskin うつ病評価尺度の合計スコアを上回り、Raskin うつ病評価尺度の合計スコアは 9 点以下とした。
除外基準には、スクリーニング前 6 ヵ月以内の MDD の診断（DSM-IV 診断基準に基づく）を有するものが含まれた。
有効性の評価項目：
有効性の主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、全般改善度および HAD の不安因子の平均スコアとした。
有効性の副次評価項目は、Covi 不安評価尺度および Raskin うつ病評価尺度の合計スコア、BSA の合計スコア、BSA の精神的因子および身体的因子、HAM-A 身体的不安因子、HAD 抑うつサブスケール、概括重症度および SARS の重症度スコア、全般改善度および HAM-A 合計点によるレスポンダー率ならびに PSR とした。
症例数の設定根拠：
本試験は約 450 例（各ベンラファキシン ER 群に 150 例、プラセボ群およびジアゼパム群の各群に 75 例）を組み入れるようデザインした。この目標を可能な限り達成するため、試験期間中に組み入れ状況をモニタリングした。二重盲検下の投与への移行後に試験を中止した治験参加者の補充は行わなかった。症例数の推定値は、α 水準 2.5%（Bonferroni 補正を使用）の両側 LOCF 解析でベンラファキシン ER のいずれかの群とプラセボ群との間の HAM-A 合計点における 4 点の差を検出力約 90%で検出するのに十分であった。
統計解析方法：
有効性の主要評価項目について、第 56 日（第 8 週）評価の LOCF 解析によりベンラファキシン ER 各用量とプラセボとの比較を最も重視した。HAM-A 合計点および因子スコア、HAD のサブスケールスコア、Covi 不安評価尺度および Raskin うつ病評価尺度の合計スコア、BSA の合計ス

コアおよび因子スコア、SARS の全体のスコアおよび領域平均スコア、ならびに CGI-S スコアを、それらが記録された各来院時点で解析した。
モデルにおいて投与、治験実施医療機関およびそれらの交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いた。分散分析（ANOVA）を用い、各規定来院時の CGI-I スコアを解析した。HAM-A 合計スコアのベースラインからの低下が 1 回目で 50%および 2 回目で 40%以上、または CGI-I が 1 もしくは 2 を反応と定義し、レスポンダー率を算出した。各時点の評価尺度を Fisher の正確検定により比較した。本試験の長期試験期間中の各時点の評価尺度は短期試験期間と同じ方法で評価したが、ベースラインは短期試験期間中の最終評価スコアと定義した。PSR スコア 5 もしくは 6 または抗不安療法の変更が必要なスコア 3 もしくは 4 に基づいてこの期間中の再燃および再発を評価した。Fisher の正確検定により、各評価時に再燃または再発した患者数を比較した。再燃または再発までの期間をログランク検定により比較した。離脱症状評価時の医師による離脱症状チェックリスト（PWC: Physician Withdrawal Checklist）合計スコアに関する ANCOVA を用いて離脱症状を評価した。中間解析は実施しなかった。

2.7.3.1.1.6　378-EU 試験（参考資料）

治験デザイン：
本治験は、GAD 外来患者を対象に、ベンラファキシン ER 3 固定用量（37.5、75 または 150 mg/日）を投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、用量設定試験として実施した。7±3 日間の単盲検休薬期後、以下の 2 期で構成された。

- 第 1 期：24 週間の二重盲検治験薬投与期間（有効性の評価は短期および長期で実施した。）
- 第 2 期：投与中止（退薬）後 1 週間の単盲検追跡調査期間

デザインおよび対照群の選択についての考察：
本試験のデザインは、臨床試験における抗不安薬の安全性および有効性を評価するための国際的な規制要件を満たした。欧州委員会ガイドラインで推奨されているように、ベンラファキシン ER の投与を突然中止したときの影響を検討するための退薬期を設けた。
選択基準：
治験参加者は、DSM-IV による GAD の診断基準を満たし、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、かつ HAM-A 項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）のスコアが 2 点以上である外来患者であった。また、スクリーニングおよびベースラインの Covi 不安評価尺度の合計スコアが Raskin うつ病評価尺度の合計スコアを上回り、Raskin うつ病評価尺度の合計スコアが 9 点以下であった。
有効性評価項目：
主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD の不安因子および全般改善度とした。
有効性の最終評価は、治験参加者への二重盲検下での投与の最終日（すなわち単盲検退薬期前）またはその後できるだけ早く、最終の全量投与から 3 日以内に実施した。
症例数の設定：
本治験は約 440 例（各群 110 例）を組み入れるようデザインされた。この目標を可能な限り達成するため、試験期間中に組み入れ状況をモニタリングした。二重盲検投与への移行後に、試験を中止した治験参加者の補充は行わなかった。症例数の推定値（すなわち各群 110 例）は、治験実施計画書に規定されたとおり、α 水準 1.7%（Bonferroni 補正を使用）でベンラファキシン ER の

いずれかの群とプラセボ群との間の HAM-A 合計点における 4 点の差を検出する検出力 90%に基づいた。

統計解析方法：

本治験の統計学的解析は、W-AR（旧ワイス社の解析部門、現ファイザー社）の生物統計部門が各治験実施医療機関のデータを併合して行った。主要な比較では、多重検定に対する Bonferroni 補正を行った。主要な対比較の結果が「有意」とは、全体的 F 検定の p 値が 0.05 以下、その対比較の p 値が 0.017 以下を意味する。それ以外のすべての比較の場合、対比較の結果が「有意」とは、全体的 F 検定およびその対比較の p 値が 0.05 以下を意味した。仮説検定はすべて両側であった。本報告書（378-EU 試験 CSR）における「調整済み平均」とは、ANOVA または ANCOVA から得た平均を指し、「平均」、「実測平均」または「生平均」は、通常の算術平均を指した。

2.7.3.1.1.7　B2411368 試験（評価資料）

治験デザイン：

本治験は、DSM-5 診断基準に基づく GAD の日本人外来患者を対象に、ベンラファキシンの安全性と有効性を検討する第 3 相、非対照、非盲検、多施設共同試験として実施した。主要目的はベンラファキシンの長期使用（75～225 mg/日の可変用量）の安全性の検討、副次的目的はベンラファキシンの長期使用の有効性の検討とした。

計画した症例数は約 132 例で、約 100 例の評価可能な治験参加者が試験を完了すると予想した。先行する二重盲検比較試験の第 10 週（有効性評価期間の最終来院）を終了した治験参加者のみが本試験に参加できた。

本治験は、52 週間の治療期および 1～3 週間の漸減期で構成された。ベースライン（前試験の第 10 週来院時）に、適格な治験参加者は 52 週間ベンラファキシンを投与されることになった。治療期の後、治験参加者は漸減期に入った。治療期中に治験薬投与を中止した治験参加者も漸減期に切り替えられた。追跡調査は、ベンラファキシンの投与を受けた治験参加者全員を対象に、治療期間に関係なく実施した。追跡調査は漸減期終了から 4 週間実施された。第 52 週/投与中止時に 225 mg/日を投与された治験参加者は、第 59 週に追跡調査を受けた。第 52 週/中止時に 150 mg/日を投与された治験参加者は、第 58 週に追跡調査を受けた。第 52 週/中止時に 75 mg/日を投与された参加者は、第 57 週に追跡調査を受けた。

治験薬投与の初日を第 1 日とした。ベンラファキシンは治験責任医師が決定した用量漸増基準を参考に、可変用量で投与された。

デザインについての考察：

本治験は、適切な数の施設来院および包括的な安全性評価により、治験参加者の健康を考慮して計画した。先行する二重盲検試験の最終来院時の評価は、投与を中断することなく継続するために、本治験の初回来院時の評価と統合された。

選択基準：

先行する二重盲検比較試験の第 10 週（漸減を含む）の来院（有効性評価期間の最終来院）を終了した治験参加者のみが本治験に移行した。自殺の危険性があると判断された場合、重篤な急性/慢性の内科的または精神医学的状態を有する場合、他の臨床試験への同時参加を希望した場合、治験参加者は除外された。

評価項目：

主要評価項目：

- 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、化学的検査、尿検査（定性）］、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
- C-SSRS を用いた自殺念慮または自殺行動を示した参加者の頻度

副次評価項目：

以下の項目における絶対値およびベースラインからの変化量

- HAM-A 合計点
- 概括重症度（CGI-S）
- 全般改善度（CGI-I）

症例数の設定：

うつ病を対象に実施されたベンラファキシンの長期投与試験（B2411264 試験）において、登録された 50 例中 38 例（76%）が 52 週間の治療期間を完了した結果に基づいて決定された。GAD 患者を対象とした本延長試験における完遂者の割合は、B2411264 試験における割合と同様であると仮定し、132 例を登録後の完遂者数は 100 例と推定され、本治験の目標症例数は 132 例とした。

統計解析方法：

連続データは、解析集団の治験参加者数（N）、観察数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値（Min）、最大値（Max）を用いて記述的に要約した。カテゴリーデータは、頻度数およびパーセンテージを用いて要約した。パーセンテージの分母は、特に指定がない限り、提示された解析集団の治験参加者総数とした。統計的要約は、先行する二重盲検試験から治験参加者に割付けられた群ごと、および全体について行った。

統計学的検定は計画しなかった。95%両側 CI を用いた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 B2411367 試験（評価資料）

症例の内訳：

計 441 例の治験参加者がスクリーニングを受けたが、55 例はスクリーニング不適格で、39 例は組み入れ／除外基準を満たさなかったためにスクリーニングに不適格となり、16 例は表 2.7.3.2-1 に示したようにさまざまな理由でスクリーニングを完了できなかった。残りの 386 例がプラセボリードイン期に入り、357 例がプラセボリードイン期を完了したが、残りの 29 例は完了できなかった。プラセボリードイン期を完了しなかった理由の内訳は、組み入れ／除外基準を満たさなかった（16 例）、同意の撤回（2 例）、有害事象（3 例）、その他の理由（8 例）であった。プラセボリードイン期の終了後、357 例が無作為に割付けられ、179 例がベンラファキシン群に、178 例がプラセボ群に含まれた。ベンラファキシン群では 163 例、プラセボ群では 174 例が二重盲検期間を完了し、ベンラファキシン群から 162 例、プラセボ群から 174 例が治療期および漸減期を完了した。

二重盲検期間の完了前に試験を中止した症例は、ベンラファキシン群で 17 例およびプラセボ群で 4 例であった。その理由および症例の内訳は、有害事象による中止は、ベンラファキシン群で 12 例、プラセボ群で 1 例、同意撤回はベンラファキシン群で 4 例、プラセボ群で 1 例、妊娠（漸減期間中）による中止はベンラファキシン群で 1 例、自殺（死亡）はプラセボ群で 1 例、禁止薬物の服用による中止はプラセボ群で 1 例（「その他の理由」に分類）であった。

表 2.7.3.2-1 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)
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: Table 4 CSR B2411367
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 [redacted] = Subject took prohibited drug for the treatment of AE. Subject [redacted] = Subject's request. The subject consented to a telephone follow-up survey, which was conducted on 27-Feb-2024. Subject [redacted] = Withdrawal of consent (Not refused further follow-up) because the subject felt ejaculation abnormal. Subject [redacted] and [redacted] = Subject Withdrawal of consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.

CRF からの情報収集における治験責任医師の判断により、「その他」カテゴリーの治験参加者数に、「治療中止」と「試験中止」の理由の間で若干の差異が生じている。表 2.7.3.2-1 の表脚注[c]の詳細な説明を参照のこと。

人口統計学的およびベースライン特性：

人口統計学的特性：

計 357 例の治験参加者が無作為化され、179 例がベンラファキシン群に、178 例がプラセボ群に割付けられた。
ベンラファキシン群には、男性 80 例、女性 99 例（計 179 例）、プラセボ群には、男性 84 例、女性 94 例（計 178 例）が含まれた。
治験参加者の平均年齢は 41.8 歳で、ベンラファキシン群では 40.9 歳、プラセボ群では 42.8 歳であった。いずれの群においても大部分［内訳：ベンラファキシン群　177 例（98.9%）、プラセボ群 172 例（96.6%）］が 65 歳未満であった。
組み入れた 357 例はすべて日本人およびアジア人であり、平均身長は 164.59 cm（ベンラファキシン群 164.68 cm、プラセボ群 164.49 cm）であった。平均体重は 62.06 kg（ベンラファキシン群では 61.10 kg、プラセボ群では 62.01 kg）であった。平均 BMI は両群とも 22.76 kg/m^2 であった。
うつ病を併発していない治験参加者は 308 例（ベンラファキシン群で 155 例、プラセボ群で 153 例）で、うつ病を併発している治験参加者は 49 例（ベンラファキシン群で 24 例、プラセボ群で 25 例）であった。
ベースラインの人口統計学的特性は、両群でほぼ同様であった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2 Summary of Demographic Characteristics – Full Analysis Set/Safety Set

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: Table 7 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.

表 2.7.3.2-3 Summary of Baseline Disease Characteristics – Safety Set

Parameter	Statistics	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
HAM-A total score	n	179	178	357
	Mean (SD)	25.4 (4.8)	24.7 (3.9)	25.0 (4.4)
	Min, Median, Max	20, 24.0, 45	20, 23.0, 39	20, 24.0, 45
HAM-A psychic anxiety factor	n	179	178	357
	Mean (SD)	14.3 (2.5)	14.0 (2.4)	14.2 (2.5)
	Min, Median, Max	9, 14.0, 25	8, 14.0, 23	8, 14.0, 25
HAM-A somatic anxiety factor	n	179	178	357
	Mean (SD)	11.1 (3.4)	10.7 (3.1)	10.9 (3.3)
	Min, Median, Max	4, 11.0, 24	2, 10.5, 20	2, 11.0, 24
CGI-S	n	179	178	357
	Mean (SD)	4.3 (0.5)	4.3 (0.5)	4.3 (0.5)
	Min, Median, Max	4, 4.0, 6	4, 4.0, 6	4, 4.0, 6
GAD-7 total score	n	179	178	357
	Mean (SD)	14.8 (3.2)	14.9 (2.8)	14.9 (3.0)
	Min, Median, Max	10, 14.0, 21	10, 15.0, 21	10, 15.0, 21
ZSRAS Anxiety Index	n	179	178	357
	Mean (SD)	61.1 (9.2)	60.0 (8.3)	60.6 (8.8)
	Min, Median, Max	34, 61.0, 88	40, 59.0, 81	34, 60.0, 88
SDISS Total Score	n	179	178	357
	Mean (SD)	18.8 (5.8)	17.4 (6.1)	18.1 (6.0)
	Min, Median, Max	1, 19.0, 30	2, 18.5, 30	1, 19.0, 30

Source: Table 8 CSR B2411367
CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity of Illness; CGI-I: Clinical Global Impressions-Global Improvement; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; SDISS - Sheehan Disability Scale; ZSRAS: Zung Self-Rating Anxiety Scale
n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.

ベースライン特性：

HAM-A 合計点のベースライン平均値は、ベンラファキシン群で 25.4、プラセボ群で 24.7 であった。HAM-A 精神不安因子のベースライン平均値は、ベンラファキシン群で 14.3、プラセボ群で 14.0、HAM-A 身体不安因子ベースライン平均値は、ベンラファキシン群で 11.1、プラセボ群で 10.7 であった。
その他の副次評価項目のベースライン平均値は以下のとおりだった。
·CGI-S スコア、ベンラファキシン群、プラセボ群ともに 4.3
·GAD-7 合計点、ベンラファキシン群で 14.8、プラセボ群で 14.9
·ZSRAS 不安指数、ベンラファキシン群で 61.1、プラセボ群で 60.0
·SDISS 合計点、ベンラファキシン群で 18.8、プラセボ群で 17.4
全体として、HAM-A （サブスコアを含む）、概括重症度、GAD-7、ZSRAS および SDISS のベースライン特性は、群間で同様であった（表 2.7.3.2-3）。

主要評価項目：

主要評価項目である、第 8 週時点での HAM-A 合計点のベースラインからの変化量に関する主解析（FAS に対する MMRM）の結果、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン ER 群で統計学的に有意な改善が認められ、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。群間の LS 平均差（SE）（ベンラファキシン vs. プラセボ）は-1.9（0.7）で、95% CI は［-3.4、-0.4］、p 値は 0.012（表 2.7.3.2-4）であった。
LOCF を用いた ANCOVA を含む副次解析より、主解析の結果の頑健性が示された（表 2.7.3.2-4）。

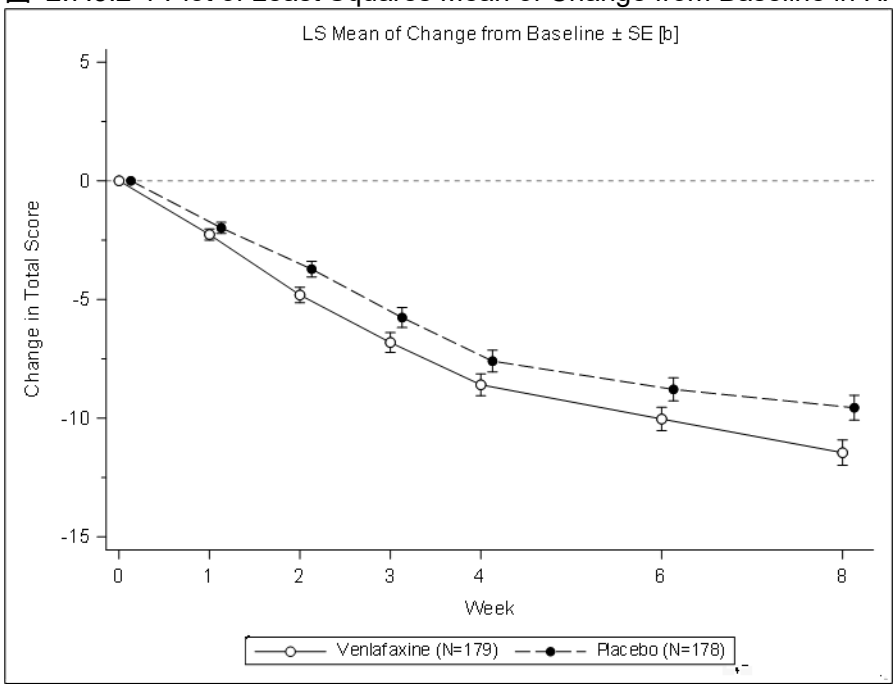
HAM-A 合計点のベースラインからの変化量を示すグラフおよびフォレストプロットを、それぞれ図 2.7.3.2-1 および図 2.7.3.2-2 に示した。いずれのグラフも、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群が統計学的に有意な結果を示した。また、図 2.7.3.2-1 より、HAM-A 合計点の週ごとの変化の推移は、治療効果の時間経過を示し、同様に、ベンラファキシン群の方がプラセボ群よりも良い結果を示した。

表 2.7.3.2-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score at Endpoint of Week 8 - Full Analysis 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	

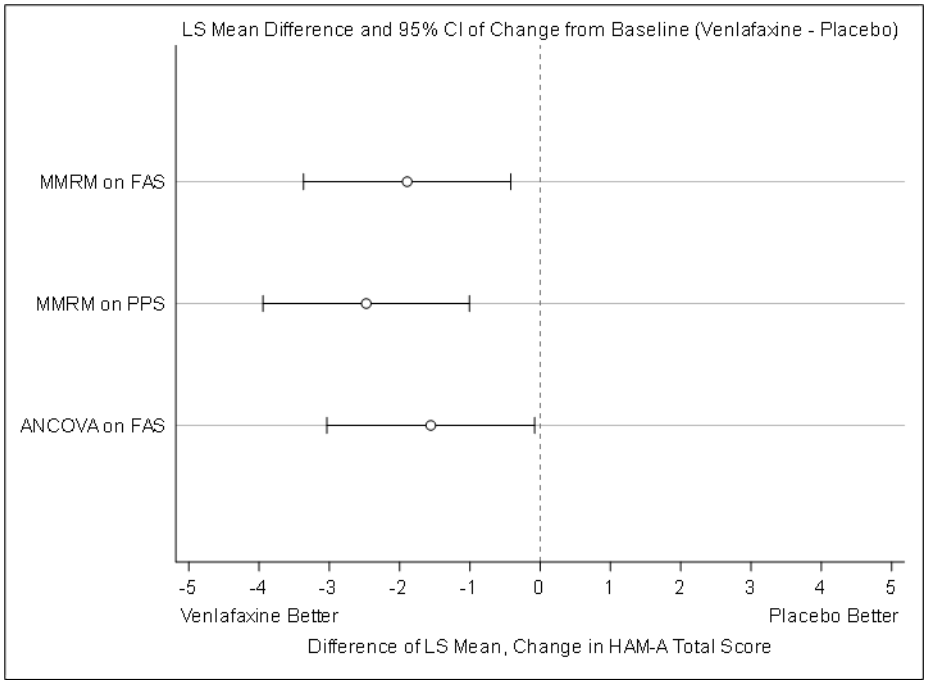
Source: Table 13 CSR B2411367
ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; FAS = Full Analysis Set; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS mean = Least Squares Mean; MMRM = Mixed Effect Model for Repeated Measures n = Number of Subjects with Non-missing Value; PPS = Per-protocol Set; SE = Standard Error.
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 2.7.3.2-1 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Total Score – FAS



Source: Figure 1 CSR B2411367
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 2.7.3.2-2 Forest Plot of Least Squares Mean Difference of Change from Baseline Between Treatments at Week 8 in HAM-A Total Score - FAS



Source: Figure 2 CSR B2411367
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.

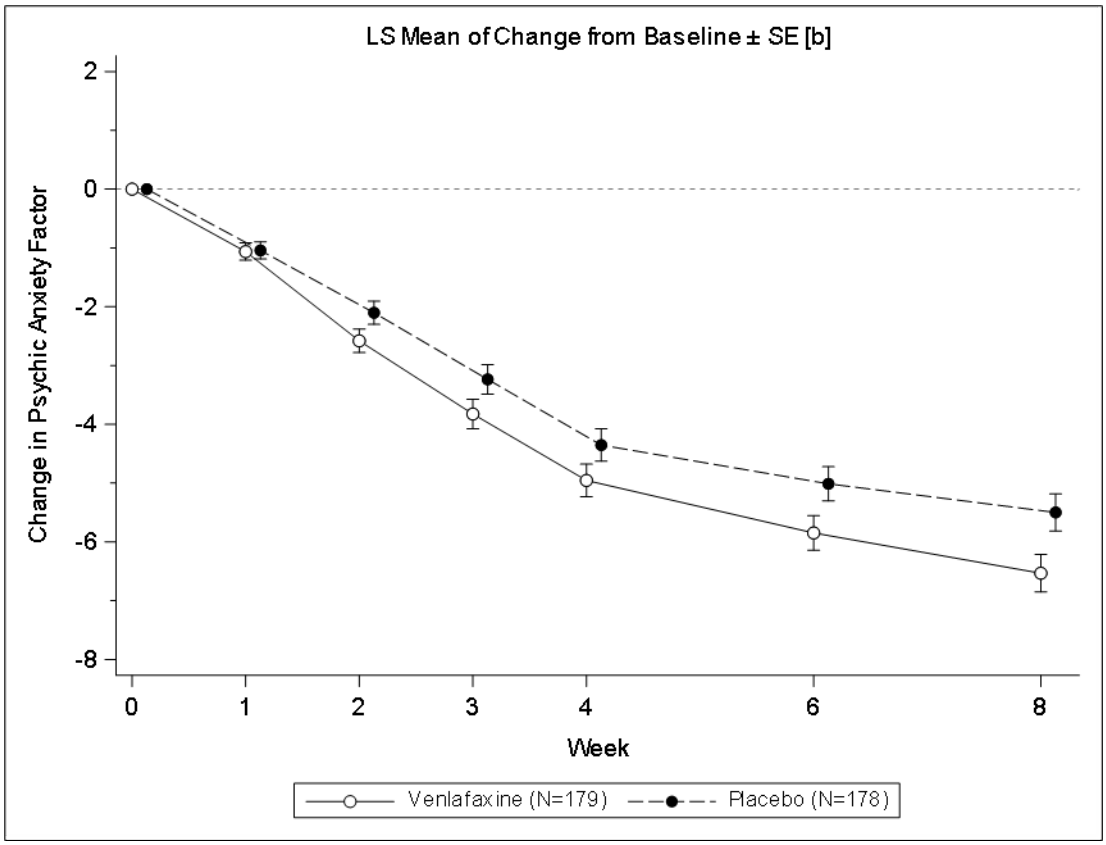
副次評価項目：

副次評価項目には、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）、および概括重症度（CGI-S）、GAD-7、ZSRAS、SDISS のベースラインからの変化、ならびに第 8 週での全般改善度（CGI-I）の絶対値が含まれた。

HAM-A 精神的不安因子：

主要評価項目の結果と同様に、HAM-A 精神的不安因子について、ベースラインから第 8 週目の変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群では統計学的に有意であった。群間の LS 平均差（SE）は-1.0（0.4）で、95% CI は［-1.9、-0.2］、p 値は 0.022 であった。変化量の推移は図 2.7.3.2-3 に示した。

図 2.7.3.2-3 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Psychic Anxiety Factor - FAS

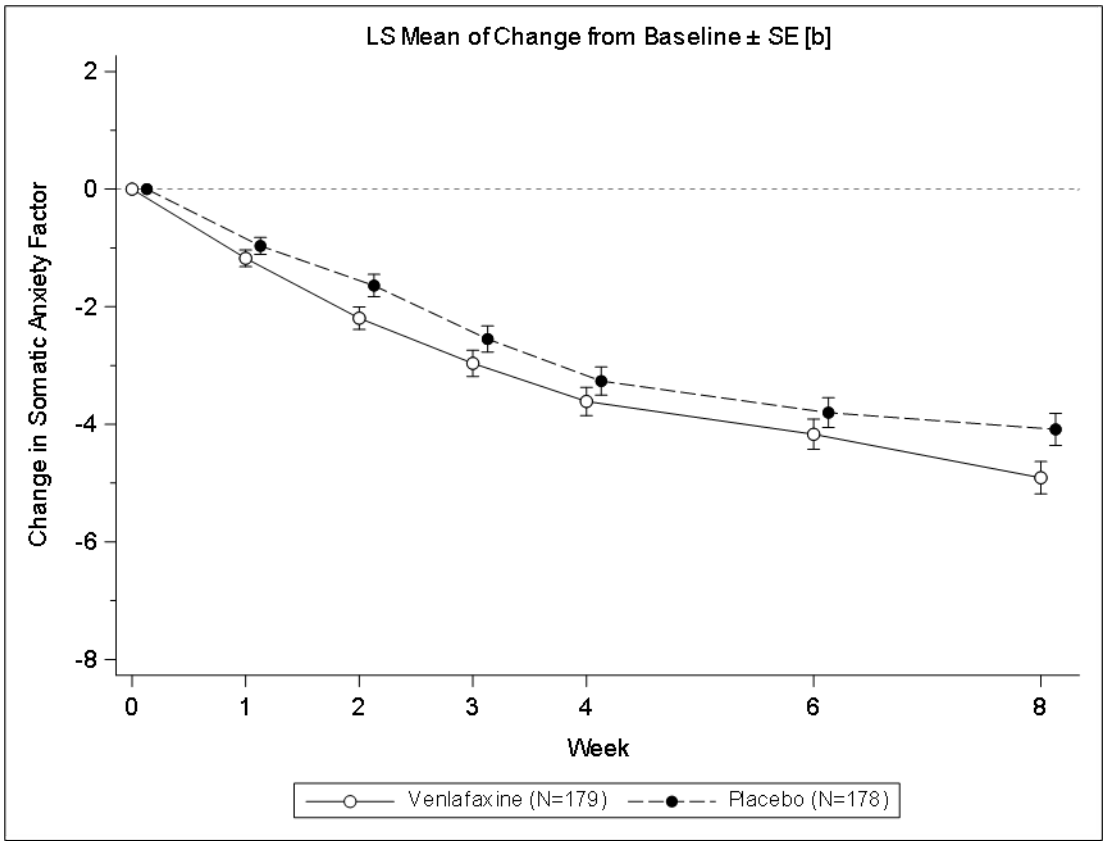


Source: Figure 3 CSR B2411367
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

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、HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）について、ベースラインから第 8 週の変化量は、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であった。群間の LS 平均差（SE）は-0.8（0.4）で、95% CI は［-1.6、-0.1］、p 値は 0.034 であった。変化量の推移を図 2.7.3.2-4 に示した。

図 2.7.3.2-4 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Somatic Anxiety Factor - FAS

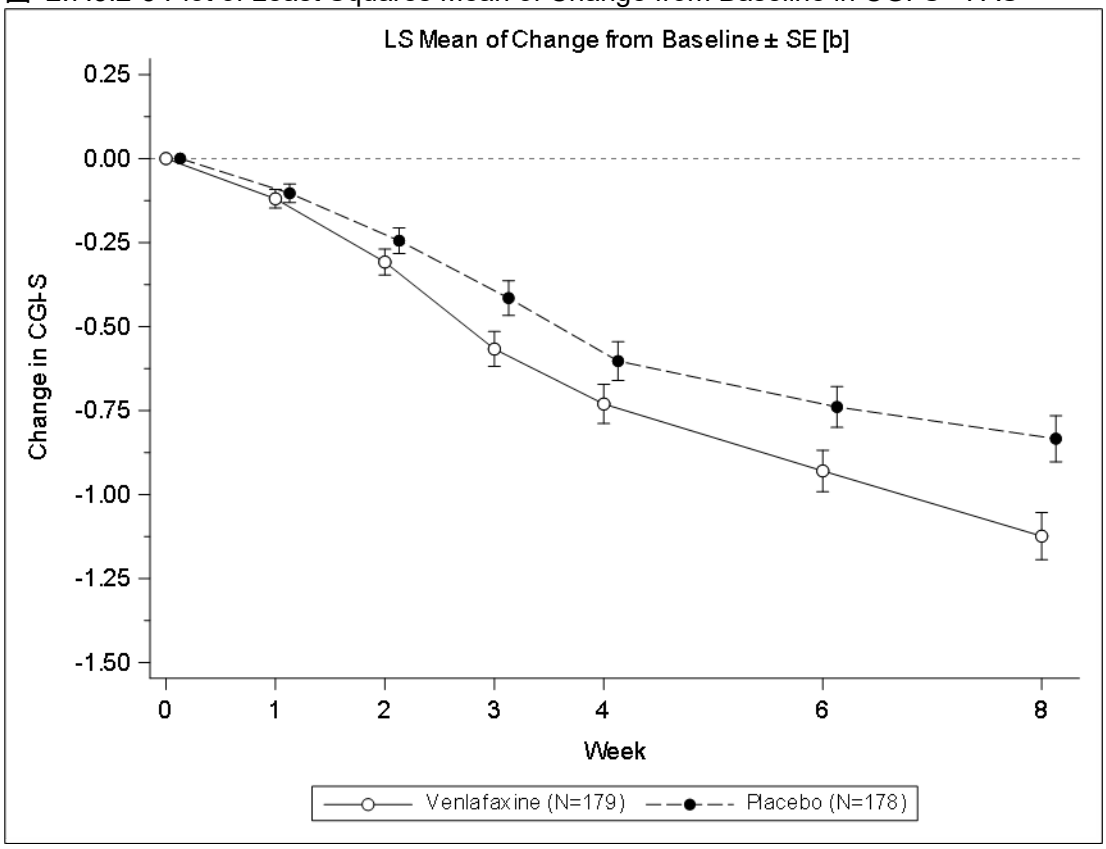


Source: Figure 4 CSR B2411367
CI = Confidence Interval; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean,
SE = Standard Error; N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

<u>概括重症度（CGI-S）：</u>

ベースラインから第 8 週の変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群が統計学的に有意であった。群間の LS 平均差（SE）は-0.3（0.1）で、95% CI は［-0.5、-0.1］、p 値は 0.003 であった。変化量の推移を図 2.7.3.2-5 に示した。

図 2.7.3.2-5 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in CGI-S - FAS

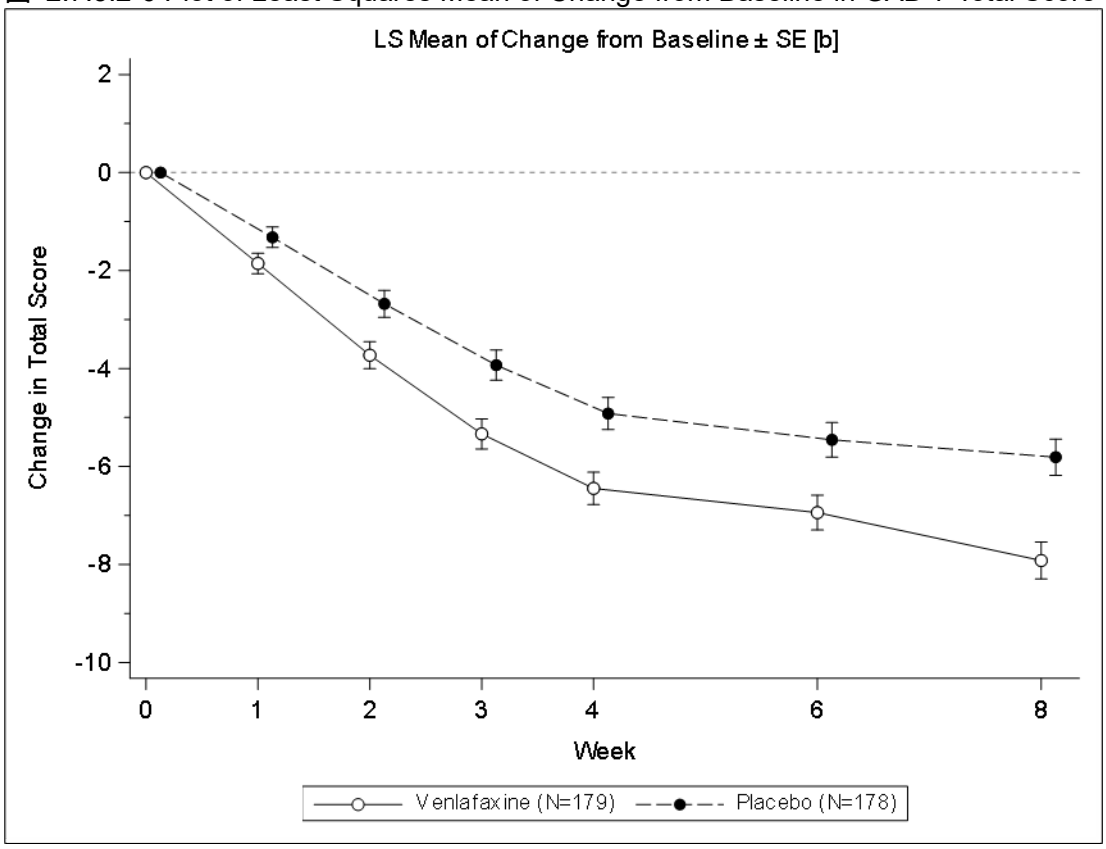


Source: Figure 5 CSR B2411367
CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness; LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

GAD-7：

第 8 週の両群間の LS 平均差（SE）は、-2.1（0.5）で、95% CI は［-3.1、-1.1］、p 値は< 0.001 であった。ベースラインから第 8 週までの GAD-7 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良好であった。変化量の推移を図 2.7.3.2-6 に示した。

図 2.7.3.2-6 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in GAD-7 Total Score - FAS

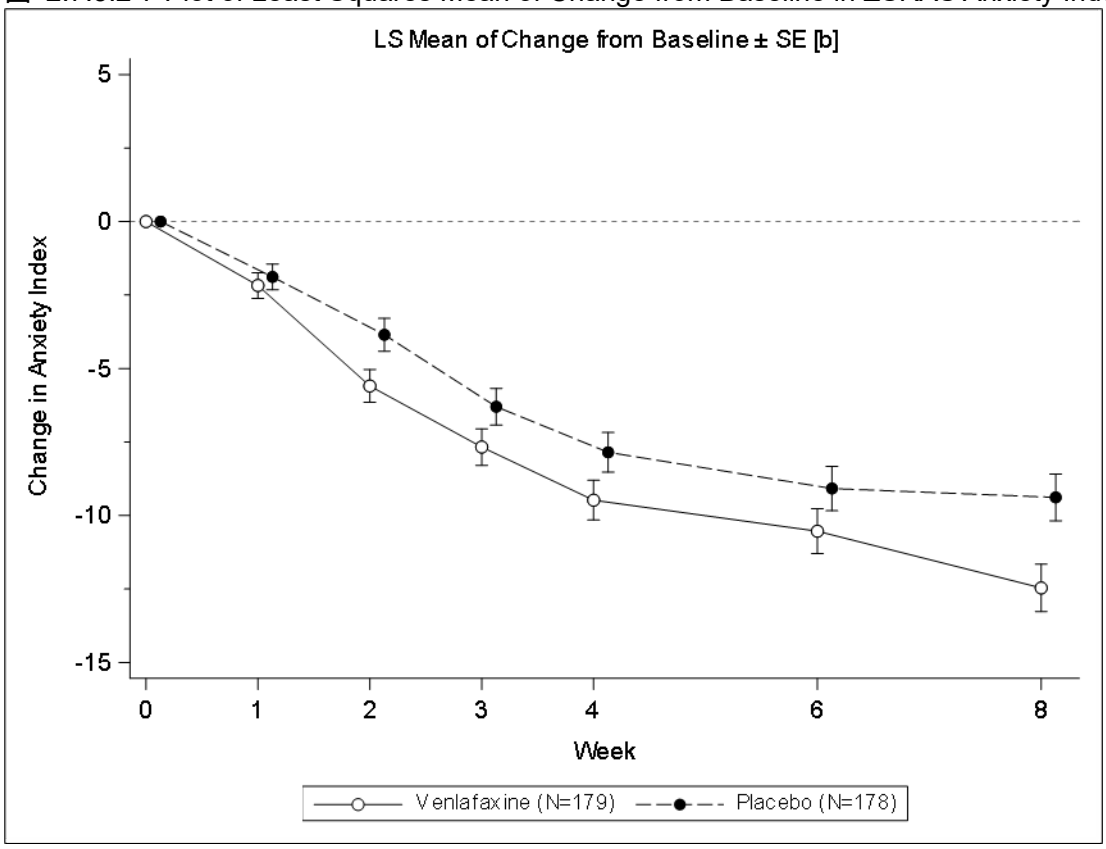


Source: Figure 6 CSR B2411367
CI = Confidence Interval; GAD = Generalized anxiety disorder LS Mean = Least squares Mean.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

Zung 自己評価不安尺度（ZSRAS）：

ベースラインから第 8 週の変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群が統計学的に有意であった。群間の LS 平均差（SE）は-3.1（1.1）であり、95%CI は［-5.3、-0.9］、p 値は 0.007 であった。変化量の推移は図 2.7.3.2-7 に示した。

図 2.7.3.2-7 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in ZSRAS Anxiety Index - FAS

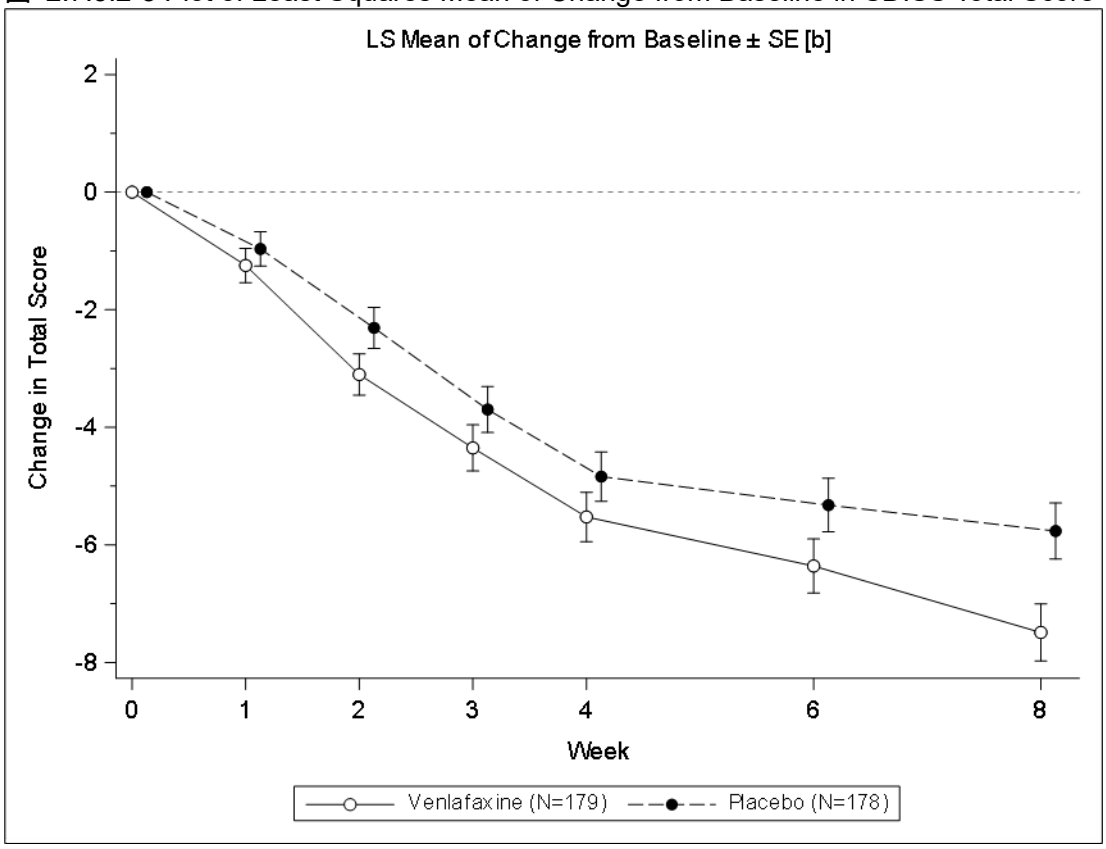


Source: Figure 7 CSR B2411367
LS Mean = Least squares Mean; SE = Standard Error; ZSRAS = Zung Self-Rating Anxiety Scale.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

Sheehan 機能障害評価尺度（SDISS）：

ベースラインから第 8 週の変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群が統計学的に有意であった。群間の LS 平均差（SE）は-1.7（0.7）で、95% CI は［-3.1、-0.4］、p 値は 0.012 であった。変化量の推移を図 2.7.3.2-8 に示した。

図 2.7.3.2-8 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in SDISS Total Score - FAS

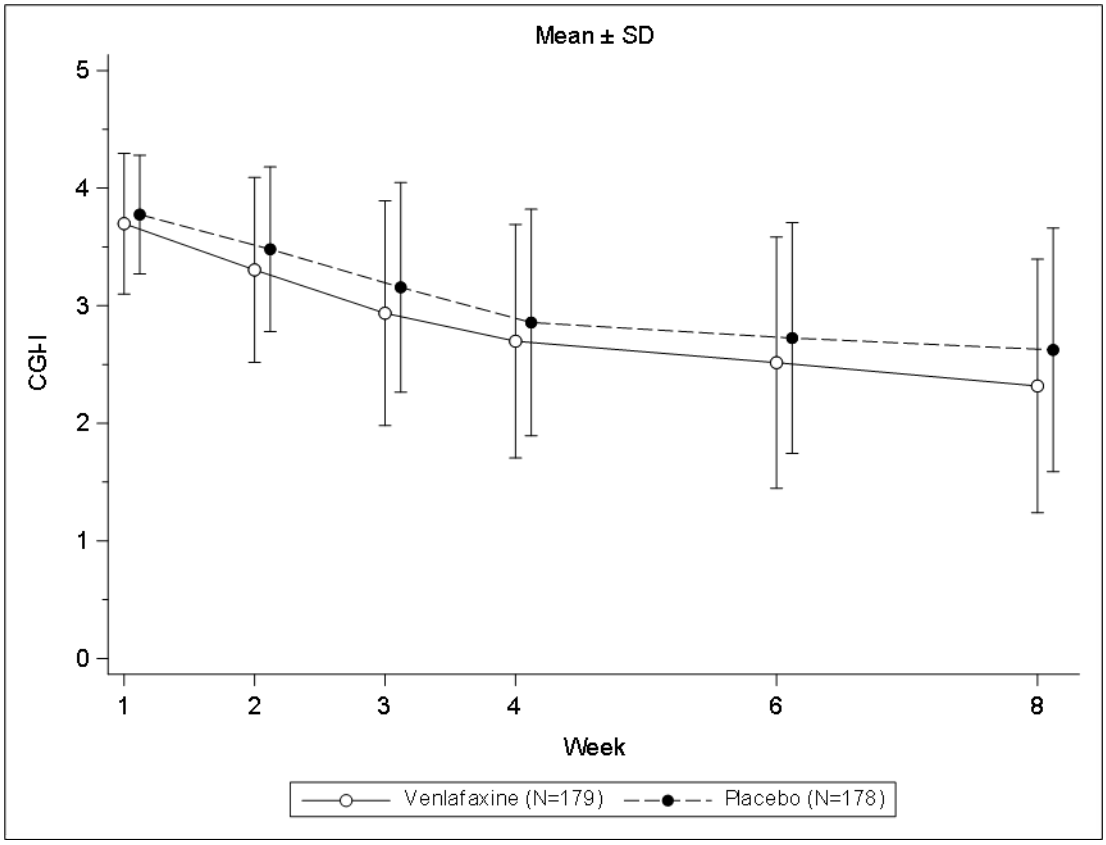


Source: Figure 8 CSR B2411367
LS Mean = Least squares Mean; SDISS = Sheehan Disability Scale; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

全般改善度（CGI-I）：

第 8 週の全般改善度の絶対値の解析より、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群に統計学的に有意な差が認められた。群間の LS 平均差（SE）は-0.3（0.1）で、95% CI は［-0.5、0.0］、p 値は 0.019 であった。平均値の推移を図 2.7.3.2-9 に示した。

図 2.7.3.2-9 Plot of Mean of CGI-I - FAS



Source: Figure 9 CSR B2411367
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.

結論：

有効性の主要およびすべての副次評価項目を同様に解析して、有効性に関して以下の結論を得た。

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に関する主解析の結果より、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（p 値 0.012）。

主要評価項目の追加解析および感度分析から、一貫して主解析と同様に、プラセボ群と比較してベンラファキシンの効果が有意に高く、主要評価項目の解析結果が、本質的に裏付けられた。

すべての副次評価項目［HAM-A 精神的および身体的不安因子、他のすべての評価尺度および質問票（CGI-S、GAD-7、ZSRAS、SDISS および CGI-I の絶対値）］の結果は、第 8 週において、プラセボ群と比較して、ベンラファキシンの統計学的に有意な（p 値≦0.05）結果を示した。これは主要評価項目の結果と本質的に整合した。

性別の部分集団解析の結果（2.7.3.3.3）から、女性の方がより大きなプラセボの反応を示し、これにより第 8 週の HAM-A の結果では、男性と女性の部分集団間でベンラファキシンの効果に差異が認められた。

男性ではベンラファキシン群とプラセボ群との間に明らかな効果の差が認められたが、女性では統計学的に有意な差はなかった。有効性の副次評価項目について、性別の部分集団解析から、混合した結果を得たが、GAD-7、ZSRAS、および SDISS については、女性でも一貫した改善が認められ、これは男性での効果に近かった。
うつ病の有無別（併発の有無）の部分集団解析の結果（2.7.3.3.3）から、第 8 週の HAM-A について、うつ病を併発している部分集団はうつ病を併発していない部分集団よりも治療効果が高かったが、プラセボ群と比較して、いずれの部分集団も一貫したベンラファキシンの効果が認められた。うつ病の併発に関するいずれの部分集団も、すべての有効性の副次評価項目において、同様の範囲で一貫した効果を示した。
結論として、日本人成人 GAD 患者を対象に、ベンラファキシン ER は、すべての有効性の主要および副次評価項目ならびに感度分析の結果から、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な有効性を示した。すべての結果で認められる一貫性は頑健なエビデンスを示唆しており、日本人 GAD 患者集団におけるベンラファキシンの有効性を支持している。

2.7.3.2.2　210-US 試験（参考資料）

症例の内訳
計 380 例が無作為に治験薬投与へ割付けられたが、3 例がスクリーニング脱落と判断されて治験薬の投与を中止した。データベースに登録された残りの 377 例のうち 7 例は、治験薬の交付を受けたが追跡不能となり、「データなし」と判断された。試験前の休薬期を完了し、二重盲検下で、治験薬を投与された 370 例は、すべての安全性解析対象となった。このうちの 21 例は、治療期または治験薬の投与中止後 3 日以内に主要評価が実施されなかった。治療期または治験薬の投与中止後 3 日以内に主要評価を受けなかった治験参加者は ITT 基準を満たさないため、有効性解析対象集団から除外された。組み入れた症例の内訳を表 2.7.3.2-5 に示した。
本試験は、投与群あたり ITT 基準を満たす治験参加者 90 例の完了が見込めるようにデザインした。

表 2.7.3.2-5 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 210-US

Population Subset	Placebo	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg	Venlafaxine ER 225 mg
Enrolled	97	92	91	90
Valid for safety	97	92	91	90
Intent-to-treat	96	86	81	86
Anomalies[a]	1	0	0	0

Source: Table 7.1D CSR 0600B2-210-US
a: Anomalies include patients who received the wrong drug, wrong dose, wrong treatment sequence, or failed to take drug but underwent efficacy and safety assessments, or whose randomization code was broken at the study site. Patient [redacted], who was randomized to placebo, inadvertently took venlafaxine 75 mg/day for 2 weeks between visits 6 and 7. The patient continued in the study and was included with efficacy and safety assessments in the placebo group.

人口統計学的およびベースライン特性：
計 380 例の治験参加者が本治験に登録され、そのうち 349 例が無作為化され、ITT 集団に含まれた。349 例の治験参加者のうち、男性が 195 例、女性が 154 例であった。各群の治験参加者の平均年齢は 39.6 歳から 42.4 歳（範囲：20～75 歳）であった。治験参加者の大半は白人（307 例）であった。
ベースライン特性（表 2.7.3.2-6）について、群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-6 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients – Study 210-US

Characteristic	Placebo (n=96)	Venlafaxine ER 75 mg (n=86)	Venlafaxine ER 150 mg (n=81)	Venlafaxine ER 225 mg (n=86)	p-value
Age (years)					0.51[F]
Mean	40.9	40.4	39.6	42.4	
SD	11.3	12.8	11.9	12.3	
Range	23-73	20-75	20-74	21-73	
Sex					0.87[C]
Female	55	50	45	45	
Male	41	36	36	41	
Ethnic Origin					0.28[C]
Black	10	8	5	4	
Hispanic	5	1	1	1	
Asian	0	0	0	1	
Others	1	3	0	2	
White	80	74	75	78	
Baseline HAM-A Total					
Mean	24.1	24.7	24.5	23.6	0.33[F]
SD	4.2	4.4	4.1	3.7	
Range	18-40	18-36	18-38	17-34	
Baseline HAM-A Psychic anxiety factor					
Mean	13.9	13.9	14.0	13.4	0.29[F]
SD	2.8	2.3	2.2	2.0	
Range	9-22	9-20	9-21	8-19	
Baseline CGI Severity, n (%)					0.44[C]
≤ 4	53 (55)	46 (53)	43 (53)	55 (64)	
> 4	43 (45)	40 (47)	38 (47)	31 (36)	

Source: Table 8.2.A CSR 0600B2-210-US
C, F: results based on chi-square test and F-test, respectively

ベースラインにおいて、治験薬の作用や結果の解釈に影響を与える可能性のある疾患を有する治験参加者はいなかった。

治験薬投与および投与期間：

投与スケジュールを表 2.7.3.2-7 に示した。

表 2.7.3.2-7 Scheduled Dosages

Week	Placebo	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg	Venlafaxine ER 225 mg
1	0	75	75	75
2	0	75	150	150
3	0	75	150	225
4	0	75	150	225
5	0	75	150	225
6	0	75	150	225
7	0	75	150	225
8	0	75	150	225
Taper Week 1	0	0	75	150
Taper Week 2	0	0	0	75
Post-therapy	0	0	0	0

Source: Table 6.4.1A CSR 0600B2-210-US

投与した用量は、ベンラファキシン ER を 1 日 1 回投与した時の安全性および抗不安作用をプラセボ群と比較するため設定した。MDD の外来患者を対象に実施された固定用量による 2 つの臨床試験の結果より、75～225 mg/日の範囲で用量反応性が示唆された。225 mg/日を超える用量で反応が増加する傾向は認められなかった。

治験薬は、午前中の食後に投与するとした。治験依頼者は、治験責任医師の要請に応じて、午後、食事とともに治験薬の服用を許可した。

有効性の主要評価項目：

LOCF 解析（欠測値の取り扱いに LOCF を用いる）の結果について、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 不安気分および緊張項目、概括重症度を表 2.7.3.2-8 に、全般改善度を表 2.7.3.2-9 に示した。ベースライン値からの減少は、臨床的改善を示す。

主要評価および重要な評価について、LOCF 解析（ベースラインからの調整済み平均変化量）結果から、第 1 週の時点では HAM-A 合計点、精神的不安因子、不安気分項目、第 2 週の緊張項目、第 4 週の概括重症度において、1 つ以上のベンラファキシン ER 群でプラセボ群を有意に上回る改善が認められた。また、ベンラファキシン ER225 mg 群では、HAM-A 合計点において第 1、3、6、8 週、HAM-A 精神的不安因子では第 1、3、4、6、8 週、不安気分項目では第 1～8 週、緊張項目では第 2～8 週、概括重症度では第 4、6、8 週、全般改善度では第 8 週に有意な改善を示した。さらに、ベンラファキシン ER150 mg 群では、HAM-A 精神的不安因子および緊張項目において、第 3～8 週にプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

表 2.7.3.2-8 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 210-US

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CI)	Diff Adj Means (95% CI) Plcb-Therapy	P-Values			
									Trend	75 mg	150 mg	225 mg
HAM-A Total												
Baseline	Placebo	96	24.1									
	75 mg	86	24.7									
	150 mg	81	24.5									
	225 mg	86	23.6									
Week 8	Placebo	96	14.6	-9.5	-9.5	0.85	14.7 (13.1,16.3)		.03	.20	.07	.03
	75 mg	86	13.5	-11.2	-11.1	0.95	13.2 (11.5,14.9)	1.5 (-0.8,3.8)			.59	.40
	150 mg	81	12.3	-12.3	-11.7	0.87	12.5 (10.8,14.2)	2.2 (-0.1,4.5)				.75
	225 mg	86	12.1	-11.5	-12.1	0.81	12.1 (10.4,13.8)	2.6 (0.3,4.9)				
Psychic Anxiety Factor - HAM-A												
Baseline	Placebo	96	14.0									
	75 mg	86	13.9									
	150 mg	81	14.1									
	225 mg	86	13.5									
Week 8	Placebo	96	8.4	-5.6	-5.6	0.46	8.3 (7.4,9.2)		.01	.10	.03	.01
	75 mg	86	7.3	-6.7	-6.7	0.54	7.2 (6.2,8.1)	1.1 (-0.2,2.5)			.58	.45
	150 mg	81	6.7	-7.4	-7.1	0.48	6.8 (5.8,7.8)	1.5 (0.2,2.9)				.84
	225 mg	86	6.6	-6.9	-7.3	0.50	6.6 (5.6,7.6)	1.7 (0.3,3.0)				
Anxious Mood Item - HAM-A												
Baseline	Placebo	96	2.9									
	75 mg	86	2.9									
	150 mg	81	2.9									
	225 mg	86	2.8									
Week 8	Placebo	96	1.7	-1.2	-1.2	0.10	1.7 (1.4,1.9)		.02	.40	.20	.02
	75 mg	86	1.5	-1.3	-1.3	0.12	1.5 (1.3,1.7)	0.1 (-0.2,0.4)			.67	.15
	150 mg	81	1.4	-1.5	-1.4	0.11	1.5 (1.2,1.7)	0.2 (-0.1,0.5)				.32
	225 mg	86	1.3	-1.5	-1.6	0.11	1.3 (1.1,1.5)	0.4 (0.1,0.7)				
Tension Item - HAM-A												
Baseline	Placebo	96	2.9									
	75 mg	86	2.9									
	150 mg	81	2.8									
	225 mg	86	2.8									
Week 8	Placebo	96	1.8	-1.1	-1.1	0.10	1.8 (1.6,2.0)		.009	.09	.05	.007
	75 mg	86	1.5	-1.3	-1.3	0.12	1.5 (1.3,1.7)	0.3 (-0.0,0.6)			.81	.33
	150 mg	81	1.4	-1.4	-1.4	0.10	1.5 (1.2,1.7)	0.3 (-0.0,0.6)				.47
	225 mg	86	1.4	-1.4	-1.5	0.12	1.3 (1.1,1.6)	0.4 (0.1,0.7)				

表 2.7.3.2-8 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 210-US（続き）

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CI)	Diff Adj Means (95% CI) Plcb-Therapy	P-Values			
									Trend	75 mg	150 mg	225 mg
CGI Severity												
Baseline	Placebo	96	4.4									
	75 mg	86	4.5									
	150 mg	81	4.5									
	225 mg	86	4.4									
Week 8	Placebo	96	3.2	-1.3	-1.3	0.12	3.2 (3.0,3.5)		.02	.13	.06	.01
	75 mg	86	3.0	-1.5	-1.6	0.13	3.0 (2.7,3.3)	0.28 (-.08,.56)			.69	.37
	150 mg	81	2.9	-1.7	-1.6	0.14	2.9 (2.7,3.2)	0.35 (-.01,.71)				.61
	225 mg	86	2.8	-1.6	-1.7	0.14	2.8 (2.6,3.1)	0.45 (.09,.81)				

Source: HAM-A Total - Table 8.4.1A CSR 0600B2-210-US; Psychic Anxiety Factor - HAM-A - Table 8.4.1B CSR 0600B2-210-US; Anxious Mood Item - HAM-A - Table 8.4.1C CSR 0600B2-210-US; Tension Item -Table 8.4.1D CSR 0600B2-210-US; CGI Severity - Table 8.4.1E CSR 0600B2-210-US

表 2.7.3.2-9 CGI-Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis - Study 210-US

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CI)	Diff Adj Means (95% CI) Plcb-Therapy	Trend	P-Values		
								75 mg	150 mg	225 mg
Week 1	Placebo	95	3.5	0.09	3.5 (3.4,3.7)		.14	.08	.19	.09
	75 mg	86	3.3	0.11	3.3 (3.1,3.5)	0.2 (-0.0,0.5)			.67	.96
	150 mg	81	3.4	0.10	3.4 (3.2,3.5)	0.2 (-0.1,0.4)				.71
	225 mg	86	3.4	0.09	3.3 (3.1,3.5)	0.2 (-0.0,0.5)				
Week 8	Placebo	96	2.6	0.14	2.6 (2.4,2.9)		.03	.15	.15	.02
	75 mg	86	2.3	0.14	2.3 (2.1,2.6)	0.3 (-0.1,0.6)		.	.99	.41
	150 mg	81	2.3	0.14	2.3 (2.1,2.6)	0.3 (-0.1,0.7)				.42
	225 mg	86	2.2	0.13	2.2 (1.9,2.5)	0.4 (0.1,0.8)				

Source: Table 8.4.1F CSR 0600B2-210-US

副次評価項目：

LOCF 解析の結果（ベースラインからの調整済み平均変化量）の要約については、HAM-A 身体的不安因子および HAD 不安因子を表 2.7.3.2-10 に、各週の詳しい結果は CSR 0600B2-210-US Table 8.4.1A～8.4.1E に示した。

HAD 不安因子（LOCF 解析）は、プラセボ群と比較して、第 1～8 週のベンラファキシン ER75 mg、150 mg、225 mg 群で有意な改善を示した。ただし、第 2 週におけるベンラファキシン ER75 mg、150 mg 群では有意な改善でなかった。Covi 不安評価尺度（OC 解析）では、第 8 週で、ベンラファキシン ER150 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。また、第 8 週および最終観察時に、ベンラファキシン ER225 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

表 2.7.3.2-10 Secondary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 210-US

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) Plcb-Therapy	P-Values			
									Trend	75 mg	150 mg	225 mg
HAM-A SOMATIC ANXIETY FACTOR												
Baseline	Placebo	96	10.1									
	75 mg	86	10.7									
	150 mg	81	10.4									
	225 mg	86	10.1									
Week 8	Placebo	96	6.2	-3.9	-4.0	0.44	6.4 (5.6,7.1)		.10	.60	.29	.12
	75 mg	86	6.2	-4.6	-4.3	0.46	6.1 (5.3,6.9)	0.3 (-0.8,1.4)			.60	.32
	150 mg	81	5.6	-4.8	-4.6	0.44	5.8 (4.9,6.6)	0.6 (-0.5,1.7)				.64
	225 mg	86	5.5	-4.7	-4.9	0.38	5.5 (4.7,6.3)	0.9 (-0.2,2.0)				
HAD ANXIETY FACTOR/COMPARISON BETWEEN TREATMENT GROUPS												
Baseline	Placebo	95	14.0									
	75 mg	85	14.0									
	150 mg	81	13.9									
	225 mg	85	13.6									
Week 8	Placebo	95	9.9	-4.1	-4.2	0.48	9.7 (8.8, 10.6)		.002	.02	.01	<.001
	75 mg	85	8.2	-6.0	-5.8	0.59	8.0 (7.0, 9.0)	1.7 (0.3, 3.0)			.88	.38
	150 mg	81	7.8	-6.2	-6.0	0.51	7.9 (6.9, 8.9)	1.8 (0.4, 3.1)				.47
	225 mg	85	7.3	-6.2	-6.5	0.44	7.4 (6.4, 8.4)	2.3 (0.9, 3.6)				
COVI ANXIETY/COMPARISON BETWEEN TREATMENT GROUPS/OBSERVED-CASES ANALYSIS												
Baseline	Placebo	96	10.2									
	75 mg	86	10.4									
	150 mg	81	10.5									
	225 mg	86	10.3									
Week 8	Placebo	76	7.1	-3.2	-3.3	0.26	7.0 (6.5,7.5)		.01	.08	.05	.01
	75 mg	65	6.3	-3.9	-3.9	0.29	6.4 (5.8,6.9)	0.7 (-0.1,1.4)			.78	.40
	150 mg	61	6.3	-4.0	-4.1	0.27	6.3 (5.7,6.8)	0.8 (0.0,1.5)				.57
	225 mg	57	6.2	-4.2	-4.3	0.28	6.0 (5.4,6.6)	1.0 (0.2,1.8)				
Final	Placebo	89	7.4	-2.9	-3.0	0.25	7.3 (6.8,7.8)		.03	.21	.07	.03
	75 mg	79	6.9	-3.5	-3.5	0.31	6.9 (6.3,7.4)	0.5 (-0.3,1.2)			.56	.38
	150 mg	72	6.7	-3.8	-3.7	0.26	6.6 (6.0,7.2)	0.7 (-0.1,1.5)				.78
	225 mg	72	6.7	-3.7	-3.8	0.29	6.5 (5.9,7.1)	0.8 (0.1,1.6)				

Source: HAM-A SOMATIC ANXIETY FACTOR - Table 8.4.2A CSR 0600B2-210-US; HAD ANXIETY FACTOR - Table 8.4.2B CSR 0600B2-210-US; COVI ANXIETY- Table 8.4.2C CSR 0600B2-210-US

投与に対する反応および反応性：

2 つの異なる基準により、治験参加者の投与に対する反応性を検討した。用いた基準は、“HAM-A 合計点がベースラインから 40%以上低下”または“全般改善度が 1（非常に改善）もしくは 2（かなり改善）であった”とした。いずれかの基準を満たした治験参加者を、投与に対して反応性があると判断した。

ITT 集団の反応率は、おおむねベンラファキシン ER 群がプラセボ群よりも有効であることを示した。ベンラファキシン ER225 mg 群は、投与期間の最終評価時および第 8 週に、CGI-I スコアでプラセボ群を統計学的に有意に上回った（OC 解析および LOCF 解析）。

結論（210-US 試験）：

1. 主要評価項目に関する結果は以下の通りであった。

(1) ITT 集団の有効性の結果は、無作為割付けされたすべての治験参加者の有効性の結果と一致した。GAD 外来患者の治療における 1 日 1 回投与のベンラファキシン ER 群は、プラセボ群よりも有意に有効であることが示された。

(2) 有効性の主要評価項目および主な評価項目の LOCF 解析（ベースラインからの調整済み平均変化量）により、1 つ以上のベンラファキシン ER 群における第 1 週（HAM-A 合計点、精神的不安因子のスコアおよび不安気分項目のスコア）、第 2 週（緊張項目のスコア）および第 4 週（CGI-S スコア）からのプラセボ群を上回る有意な改善が示された。

(3) ベンラファキシン ER225 mg 群では、HAM-A 合計点については第 1、3、6 および 8 週で、HAM-A 精神的不安因子については第 1、3、4、6 および 8 週で、不安気分項目については第 1～8 週で、緊張項目については第 2～8 週で、概括重症度については第 4、6 および 8 週で、全般改善度については第 8 週で、プラセボ群を上回る有意な改善が認められた。ベンラファキシン ER150 mg 群では、精神的不安因子スコアおよび緊張項目スコアに第 3～8 週でプラセボ群を上回る有意な改善が認められた。

(4) 有効性の主要評価項目に関する OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果と同様であった。

2. 有効性の副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

(1) HAD 不安因子（LOCF 解析）では、ベンラファキシン ER75、150 および 225 mg 群において第 1～8 週（第 2 週の 75 mg 群および 150 mg 群を除く）でプラセボ群を上回る有意な改善が認められた。

(2) Covi 不安評価尺度（OC 解析）では、ベンラファキシン ER150 mg 群において第 8 週で、225 mg 群において第 8 週および投与期間の最終評価でプラセボを上回る有意な改善が認められた。

(3) 有効性の副次評価項目に関する OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果と同様であった。

3. 反応率および持続的反応率の結果は以下のとおりであった。

(1) 反応率は、おおむねベンラファキシン ER 群がプラセボ群よりも有効であることを示した。ベンラファキシン ER225 mg 群では、投与期間の最終評価（OC 解析）および第 8 週（LOCF 解析）の全般改善度でプラセボ群を上回る有意な改善が認められた。

(2) 持続的反応率については、数値上、ベンラファキシン ER 群がプラセボ群に対する優位性が認められたが、その差は有意でなかった。

2.7.3.2.3　214-US 試験（参考資料）

症例の内訳：

計 418 例がデータベースに登録された。このうちの 1 例（参加者 ID：[redacted]）は選択基準を満たさなかったが、データベースに登録された。本治験参加者は無作為割付けされず、治験薬も交付されなかったため、「データなし」と扱われた。さらに 12 例も無作為割付け後、治験薬を交付されたが追跡不能となり、ベースライン後のデータが得られなかったため、「データなし」とした。

試験前の休薬期を完了し、二重盲検下で無作為に割付けられた治験薬の投与を受けた 405 例が安全性解析対象集団となった。さらに、36 例は治療期または治験薬投与中止後 3 日以内に主要評価を受けなかったため ITT 基準を満たさなかったので、有効性評価の解析対象集団に含めなかった。

試験の実施または計画された解析の変更を理由に、残りの 369 例のうち 4 例（治験実施医療機関の 1 施設にて）が有効性の ITT 解析から除外された。組み入れた症例の内訳を表 2.7.3.2-11 に示した。本治験は、投与群あたり ITT 基準を満たす治験参加者 90 例の完了が見込めるようにデザインした。

表 2.7.3.2-11 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 214-US

Population Subset	Placebo	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg	Buspirone
Enrolled[a]	106	105	105	101
Safety	104	102	101	98
Intent-to-treat	98	87	87	93
Anomalies[b]	1	1	1	0

Source: Table 7.1D CSR 0600B2-214-US

a: Patient [redacted] who failed to meet the inclusion criteria but was inadvertently included in the database is not included in this category.

b: Anomalies include patients who received the wrong drug, wrong dose, wrong treatment sequence, or failed to take drug but underwent efficacy and safety assessments, or whose randomization code was broken at the study site. Patients [redacted] (150 mg) and [redacted] (75 mg) had their randomization codes broken at the study side because of adverse events. Patient [redacted] (placebo) received the same medications (# 054) as patient [redacted], then discontinued after 2 days, was rescreened later, and reentered with a new randomization number.

人口統計学的およびベースライン特性：

ITT 集団の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.3.2-12 に示した。無作為割付け後に ITT 集団に含まれた治験参加者は計 365 例で、男性が 224 例、女性が 141 例であった。各群の平均年齢は 37～39 歳（範囲：18～68 歳）であった。人種については、322 例が白人、19 例が黒人、14 例がヒスパニック系、7 例がアジア人および 3 例がその他であった。

ベースラインに治験薬の活性または結果の解釈を妨げる可能性のある疾患を有する治験参加者は認められなかった。

表 2.7.3.2-12 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients - Study 214-US

Characteristic	Placebo (n=98)	Venlafaxine ER 75 mg (n=87)	Venlafaxine ER 150 mg (n=87)	Buspirone (n=93)	p-value[a]
Age, (years)					0.57[F]
Mean	39	38	37	37	
SD	11	10	11	10	
Range	18-68	19-63	18-58	19-65	
Sex, n (%)					0.27[C]
Female	61 (62)	52 (60)	60 (69)	51 (55)	
Male	37 (38)	35 (40)	27 (31)	42 (45)	
Ethnic Origin, n (%)					0.69[C]
Black	3 (3)	4 (5)	5 (6)	7 (8)	
Hispanic	4 (4)	2 (2)	3 (3)	5 (5)	
Asian	1 (1)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	
Other	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	
White	89 (91)	80 (92)	74 (85)	79 (85)	
Baseline HAM-A					0.62[F]
Mean	23.7	23.7	23.0	23.8	
SD	4.2	4.1	4.0	4.6	
Range	18-41	18-37	18-38	18-38	
HAM-A Psychic Anxiety Factor					0.06[F]
Mean	13.7	13.6	13.1	14.1	
SD	2.5	2.6	2.4	2.3	
Range	7-22	8-21	8-19	10-20	
Baseline CGT Severity, n (%)					0.46[c]
≤4	70 (71)	70 (80)	69 (79)	72 (77)	
>4	28 (29)	17 (20)	18 (21)	21 (23)	

Source: Table 8.2.A CSR 0600B2-214-US
C, F: results based on chi-square test and F-test respectively

治験薬の投与

治験薬投与のスケジュールを表 2.7.3.2-13 に示した。

表 2.7.3.2-13 Scheduled Dosages – Study 214-US

Week	Placebo	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg	Buspirone
1	0	75	75	15-25[a]
2	0	75	150	30[b]
3	0	75	150	30
4	0	75	150	30
5	0	75	150	30
6	0	75	150	30
7	0	75	150	30
8	0	75	150	30
Taper Week 1	0	0	75	15[c]
Post-therapy	0	0	0	

Source: Table 6.4.1A CSR 0600B2-214-US
a: Days 1-2 = 15 mg; Days 3-4 = 20 mg; Days 5-7 = 25 mg
b: Days 8 = first day of 30 mg
c: Day 58 = first day of 15 mg

用量は、プラセボ対照試験において、ベンラファキシン ER 1 日 1 回投与の安全性および抗不安効果を buspirone と比較するために設定した。MDD の外来患者を対象とした固定用量試験 2 試験のデータから、75～225 mg/日の範囲で用量反応関係が示唆された。225 mg/日を超える用量では反応増加のないことが示唆された。

治験薬は午前中食後に服用した。治験薬を噛んだり、分割したり、砕いたりせずにそのまま飲み込むように、治験参加者に対して指示した。治験依頼者は、午後の食後の治験薬服用を治験責任医師の求めに基づいて個別に許可した。

主要評価項目：

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、不安気分項目および緊張項目ならびに概括重症度の平均スコアについて、LOCF を用いた解析の結果を表 2.7.3.2-14 に、全般改善度の平均スコアについて表 2.7.3.2-15 に示した。ベースライン値からの減少は臨床的改善を示す。

有効性の主要評価項目および主な評価項目（ベースラインからの調整済み平均変化量）の結果については、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）および緊張項目（第 2、3、4 および 8 週）、全般改善度（第 4 および 8 週）ならびに概括重症度（第 3、4、6 および 8 週）に関してベンラファキシン ER75 mg 群がプラセボ群よりも有意に優れていた。また、不安気分項目（第 4 週）、全般改善度（第 4 週）および概括重症度（第 3、4 および 8 週）において、ベンラファキシン ER75 mg 群は buspirone 群よりも有意に優れていた。ベンラファキシン ER150 mg 群では、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）および緊張項目（第 3 週）ならびに CGI-I（第 8 週）において、プラセボ群よりも有意に優れていた。また、不安気分項目（第 4 週）において、ベンラファキシン ER150 mg 群は buspirone 群よりも有意に優れていた。buspirone 群はいずれの時点でも、主要評価項目および主な評価項目において、プラセボ群およびベンラファキシン ER 群を上回る有意な改善を示さなかった。

表 2.7.3.2-14 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 214-US

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	P-Values			
									F-Test	75mg	150mg	Bsp
HAM-A Total												
Baseline	Placebo	98	23.7									
	75 mg	87	23.7									
	150 mg	87	23									
	Buspirone	93	23.8									
Week 8	Placebo	98	15.4	-8.3	-8	0.73	15.6 (14.1,17.0)		0.1	0.01	0.1	0.15
	75 mg	87	13	-10.7	-10.6	0.82	13.0 (11.5,14.5)	2.6 (0.5,4.6)			0.45	0.32
	150 mg	87	13.6	-9.5	-9.8	0.86	13.8 (12.3,15.3)	1.7 (-0.3,3.8)				0.82
	Buspirone	93	14.4	-9.5	-9.5	0.76	14.1 (12.6,15.5)	1.5 (-0.5,3.5)				
Psychic Anxiety Factor - HAM-A												
Baseline	Placebo	98	13.7									
	75 mg	87	13.6									
	150 mg	87	13.1									
	Buspirone	93	14.1									
Week 8	Placebo	98	9.2	-4.4	-4.3	0.48	9.3 (8.5,10.2)		0.02	0.003	0.02	0.16
	75 mg	87	7.4	-6.2	-6.2	0.47	7.4 (6.5,8.4)	1.9 (0.6,3.2)			0.52	0.13
	150 mg	87	7.6	-5.5	-5.8	0.49	7.9 (6.9,8.8)	1.5 (0.2,2.7)				0.4
	Buspirone	93	8.8	-5.3	-5.2	0.45	8.4 (7.5,9.3)	0.9 (-0.3,2.2)				
Anxious Mood Item - HAM-A												
Baseline	Placebo	98	2.7									
	75 mg	87	2.7									
	150 mg	87	2.7									
	Buspirone	93	2.8									
Week 8	Placebo	98	1.9	-0.8	-0.8	0.10	1.9 (1.8,2.1)		.002	< .001	.003	0.10
	75 mg	87	1.4	-1.3	-1.2	0.10	1.4 (1.2,1.6)	0.5 (0.2,0.8)			.61	0.06
	150 mg	87	1.5	-1.2	-1.2	0.10	1.5 (1.3,1.7)	0.4 (0.1,0.7)				0.17
	Buspirone	93	1.8	-1	-1.0	0.10	1.7 (1.5,1.9)	0.2 (-0.0,0.5)				
Tension Item - HAM-A												
Baseline	Placebo	98	2.7									
	75 mg	87	2.7									
	150 mg	87	2.7									
	Buspirone	93	2.7									
Week 8	Placebo	98	1.9	-0.8	-0.8	0.1	2.0 (1.8,2.2)		<.004	<0.001	0.008	0.08
	75 mg	87	1.5	-1.3	-1.3	0.1	1.5 (1.3,1.7)	0.5 (0.2,0.8)			0.44	0.1
	150 mg	87	1.6	-1.1	-1.1	0.11	1.6 (1.4,1.8)	0.4 (0.1,0.7)				0.38
	Buspirone	93	1.7	-1	-1	0.09	1.7 (1.5,1.9)	0.3 (-0.0,0.5)				

表 2.7.3.2-14 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 214-US（続き）

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	P-Values			
									F-Test	75mg	150mg	Bsp
CGI Severity												
Baseline	Placebo	98	4.3									
	75 mg	87	4.2									
	150 mg	87	4.2									
	Buspirone	93	4.2									
Week 8	Placebo	98	3.3	-1.0	-0.9	0.10	3.3 (3.1,3.5)		.02	.003	.08	0.31
	75 mg	87	2.8	-1.4	-1.4	0.12	2.8 (2.6,3.1)	0.5 (0.2,0.8)			.23	0.05
	150 mg	87	3.0	-1.2	-1.2	0.14	3.0 (2.8,3.3)	0.3 (-0.0,0.6)				0.47
	Buspirone	93	3.2	-1.1	-1.1	0.11	3.2 (2.9,3.4)	0.2 (-0.1,0.5)				

Source: HAM-A Total - Table 8.4.1A CSR 0600B2-214-US; Psychic Anxiety Factor - HAM-A - Table 8.4.1B CSR 0600B2-214-US; Anxious Mood Item - HAM-A - Table 8.4.1C CSR 0600B2-214-US; Tension Item -Table 8.4.1D CSR 0600B2-214-US; CGI Severity - Table 8.4.1E CSR 0600B2-214-US

表 2.7.3.2-15 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis - Study 214-US

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Diff Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	P-Values			
							F-Test	75mg	150mg	Bsp
Week 1	Placebo	93	3.4	0.09	3.4(3.2,3.6)		.76	.30	.47	.48
	75 mg	85	3.3	0.09	3.3(3.1,3.5)	0.1 (-0.1,0.4)			.75	.73
	150 mg	86	3.3	0.11	3.3(3.2,3.5)	0.1 (-0.2,0.3)				.98
	Buspirone	93	3.3	0.09	3.3(3.2,3.5)	0.1 (-0.2,0.3)				
Week 8	Placebo	98	2.7	0.12	2.8(2.5,3.0)		.03	.003	.05	.11
	75 mg	87	2.2	0.13	2.2(2.0,2.5)	0.5 (0.2,0.9)			.32	.17
	150 mg	87	2.4	0.14	2.4(2.1,2.7)	0.4 (0.0,0.7)				.71
	Buspirone	93	2.5	0.13	2.5(2.2,2.7)	0.3 (-0.1,0.6)				

Source: Table 8.4.1F CSR 0600B2-214-US

副次評価項目：

HAM-A 身体的不安因子、HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度についての LOCF 解析の結果（ベースラインからの調整済み平均変化量）を表 2.7.3.2-16 に示した。

副次評価項目の HAD 不安因子における LOCF 解析の結果（ベースラインからの調整済み平均変化量）から、ベンラファキシン ER75 mg 群は、第 2～8 週でプラセボ群よりも有意に優れ、第 2、3、4、6 および 8 週で buspirone 群よりも有意に優れていた。ベンラファキシン ER150 mg 群は、HAD 不安因子において、第 3～8 週でプラセボ群よりも有意に優れ、第 2～8 週で buspirone 群よりも有意に優れていた。副次評価項目において、buspirone 群はいずれの時点でもプラセボ群およびベンラファキシン ER 群を上回る有意な改善を示さなかった。

表 2.7.3.2-16 Secondary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population - Study 214-US

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-Test	P-Values		
										75 mg	150 mg	Bsp
HAM-A SOMATIC ANXIETY FACTOR												
Baseline	Placebo	98	10.0									
	75 mg	87	10.0									
	150 mg	87	10.0									
	Buspirone	93	9.8									
Week 8	Placebo	98	6.2	-3.8	-3.7	0.36	6.3 (5.6, 6.9)		.54	.18	.52	.24
	75 mg	87	5.6	-4.4	-4.4	0.42	5.6 (4.8, 6.3)	0.7 (-0.3, 1.7)			.51	.86
	150 mg	87	6.0	-4.0	-4.0	0.44	5.9 (5.2, 6.7)	0.3 (-0.7, 1.3)				.62
	Buspirone	93	5.6	-4.1	-4.3	0.38	5.7 (5.0, 6.4)	0.6 (-0.4, 1.6)				
HAD ANXIETY FACTOR												
Baseline	Placebo	97	12.3									
	75 mg	86	11.9									
	150 mg	85	11.9									
	Buspirone	92	12.7									
Week 8	Placebo	97	9.4	-3.0	-2.9	0.45	9.3 (8.5, 10.2)		.006	.004	.02	.82
	75 mg	85	7.3	-4.6	-4.6	0.49	7.6 (6.7, 8.5)	1.8 (0.6,3.0)			.64	.01
	150 mg	85	7.8	-4.2	-4.3	0.54	7.9 (7.0, 8.8)	1.5 (0.3,2.7)				.04
	Buspirone	92	9.5	-3.3	-3.0	0.44	9.2 (8.4, 10.1)	0.1 (-1.0,1.3)				
COVI ANXIETY												
Baseline	Placebo	98	9.8									
	75 mg	87	9.7									
	150 mg	87	9.5									
	Buspirone	93	9.6									
Week 8	Placebo	88	7.3	-2.5	-2.4	0.25	7.3 (6.8,7.8)		0.13	0.02	0.21	0.08
	75 mg	78	6.5	-3.2	-3.2	0.28	6.5 (6.0,7.0)	0.8 (0.1,1.5)			0.33	0.61
	150 mg	77	6.8	-2.8	-2.8	0.28	6.9 (6.3,7.4)	0.5 (-0.3,1.2)				0.64
	Buspirone	81	6.7	-2.8	-3.0	0.24	6.7 (6.2,7.2)	0.6 (-0.1,1.3)				

Source: HAM-A Somatic Anxiety Factor - Table 8.4.2A CSR 0600B2-214-US; HAD Anxiety Factor - Table 8.4.2B CSR 0600B2-214-US; COVI Anxiety - Table 8.4.2C CSR 0600B2-214-US

投与に対する反応および反応性：

2 つの異なる基準を用いて、治験参加者の投与に対する反応性を検討した。用いた基準は、“HAM-A 合計スコアがベースラインから 40%以上低下”、または、“全般改善度スコアが 1（非常に改善）もしくは 2（かなり改善）であった”とした。いずれかの基準を満たした治験参加者を、投与に対して反応性があるとみなした。

ITT 集団の反応率の結果より、試験期間をとおしてベンラファキシン ER 群は、プラセボ群および buspirone 群に対して数値的に上回った。第 6 および 8 週の LOCF 解析、第 6、8 週および投与期間の最終評価時の OC 解析の結果から、プラセボ群と比較して，ベンラファキシン 75 mg 群の上記 2 つの評価項目（反応および反応性）は、統計学的な有意性を示した。

結論（214-US 試験）：

1. 有効性の主要評価項目および重要な評価項目の結果は以下のとおりであった。

(1) ベンラファキシン ER75 mg 群は、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 不安気分項目および緊張項目、全般改善度ならびに概括重症度において、第 8 週を含む 1 つ以上の時点でプラセボ群よりも有意に優れていた。ベンラファキシン ER75 mg 群は、概括重症度において、第 8 週で buspirone 群よりも有意に優れていた。ベンラファキシン ER150 mg 群は、HAM-A 精神的不安因子および不安気分項目ならびに全般改善度において、第 8 週でプラセボ群よりも有意に優れていた。

(2) buspirone 群はいずれの時点でも、プラセボ群およびベンラファキシン ER 群を上回る有意な改善を示さなかった。

(3) 有効性の主要評価項目および主な評価項目についての OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果と同様であった。

2. 有効性の副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

(1) ベンラファキシン ER75 mg 群は、HAD 不安因子において第 2～8 週でプラセボ群よりも有意に優れ、第 2、3、6 および 8 週で buspirone 群よりも有意に優れていた。ベンラファキシン ER150 mg 群は、第 3～8 週でプラセボ群よりも有意に優れ、第 2～8 週で buspirone 群よりも有意に優れていた。

(2) buspirone 群はいずれの時点でも、プラセボ群およびベンラファキシン ER 群を上回る有意な改善を示さなかった。

3. 反応率および持続的反応率の結果は以下のとおりであった。

(1) 反応率について、HAM-A 合計点および全般改善度のいずれも、ベンラファキシン 75 mg 群が第 6 および 8 週の LOCF 解析、第 6、8 週および投与期間の最終評価時点の OC 解析を含め、多くの時点で、プラセボ群を上回る有意性を示した。

(2) 持続的反応率について、ベンラファキシン ER 群はおおむねプラセボ群よりも数値的に優れていた。全般改善度については、ベンラファキシン ER75 mg 群がプラセボ群よりも有意に優れていた。

2.7.3.2.4 218-US 試験（参考資料）

症例の内訳：

計 261 例の治験参加者がデータベースに登録された（表 2.7.3.2-17）。10 例は無作為に割付けされ治験薬を交付されたが追跡不能となり、ベースライン後のデータを得られなかったため、「データなし」となった。休薬期を完了し、二重盲検下で無作為に割付けられ、治験薬の投与を受けた残りの 251 例は安全性解析対象集団となった。この 251 例中 13 例は、治療期または治験薬投

与の中止後 3 日以内に主要評価を受けなかった。そのため、ITT 基準を満たさなかったので、有効性の評価には含めなかった。したがって、計 238 例が有効性の ITT 解析対象となった。
本治験は、投与群あたり ITT 基準を満たす 112 例の治験参加者の完了が見込めるようにデザインされた。

表 2.7.3.2-17 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 218-US

Population Subset	Placebo	Venlafaxine ER
Enrolled	133	128
Safety	127	124
Intent-to-treat	123	115

Source: Table 8.1D CSR 0600B2-218-US

人口統計学的およびベースライン特性：

ITT 集団の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.3.2-18 に示した。計 261 例を本試験に組み入れ、そのうち 238 例を無作為に割付け、ITT 集団とした。238 例中 140 例が男性、98 例が女性であった。各群の平均年齢は 38～41 歳であった（範囲：18～67 歳）。治験参加者の大多数（218 例）は白人であった。
ベースライン特性に統計学的に有意な群間差はなかった。

表 2.7.3.2-18 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients – Study 218-US

Characteristic	Placebo (n=123)	Venlafaxine ER (n=115)	p-value
Age (years)			
Mean	38	41	0.066[F]
SD	11	12	
Range	18-64	18-67	
Sex			
Female	72	68	0.926[C]
Male	51	47	
Ethnic Origin			
Black	4	5	0.103[C]
Hispanic	0	7	
Asian	2	0	
Others	1	1	
White	116	102	
Baseline HAM-A Total			
Mean	25	25	0.900[F]
SD	5	5	
Range	18-40	18-39	
Baseline psychic anxiety factor			
Mean	14	14	0.832[F]
SD	2	2	
Range	9-20	9-22	
Baseline CGI severity			
Mean	4	4	0.831[F]
SD	1	1	
Range	3-6	3-6	
Baseline CGI severity			
3 (borderline)	1 (1)	3 (3)	0.424[C]
4 (mildly)	77 (63)	73 (64)	
5 (markedly)	40 (33)	31 (27)	
6 (severely)	4 (3)	7 (6)	

Source: Table 9.2A CSR 0600B2-218-US
C, F: results based on chi-square test and F-test respectively

治験薬の投与：

治験薬投与のスケジュールを表 2.7.3.2-19 に示した。

表 2.7.3.2-19 Scheduled Doses – Study 218-US

Days	Placebo	Venlafaxine ER (mg/day)
1-7	0	75
8-14	0	75 or 150
15-196	0	75 or 150 or 225
Taper Week 1	0	0 or 75 or 150
Taper Week 2	0	0 or 75

Source: Table 6.4.1A CSR 0600B2-218-US

用法・用量は、ベンラファキシン ER 1 日 1 回投与の安全性および抗不安効果をプラセボと比較するために設定した。MDD の外来患者を対象に実施された固定用量を投与した 2 試験の結果から、75～225 mg/日の範囲で用量反応関係が示唆され、225 mg/日を超える用量では反応増加のないことが示唆された。1 日 1 回食後の治験薬服用をできるだけ等間隔にした。

有効性の主要評価項目：

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 不安気分項目および緊張項目ならびに概括重症度の平均スコアについて、LOCF 解析の結果を表 2.7.3.2-20 に、全般改善度の平均スコアについて、LOCF 解析の結果を表 2.7.3.2-21 に示した。ベースライン値からの減少は臨床的改善を示す。

LOCF 解析の結果から、第 1 週の概括重症度を除き、ベンラファキシン ER 群は有効性の主要評価項目および重要な評価項目のそれぞれについて、すべての評価時点（第 1～28 週目）でプラセボ群よりも有意に優れていた。

これらの有効性の結果は、有効性評価指標の評価において治験薬と関連のある中止を考慮する ETRANK 法によって確認された。HAM-A 合計点の解析において中止理由を考慮したところ、ベンラファキシン群はプラセボ群よりも有意に優れていた。

表 2.7.3.2-20 Primary Efficacy Endpoints/ Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population – Study 218-US

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo	P-value F Test
HAM-A TOTAL									
Baseline	Placebo	123	24.88						
	Venlafaxine ER	115	24.96						
Week 8	Placebo	123	16.11	-8.76	-8.72	0.67	16.20 (14.91, 17.49)		<.001
	Venlafaxine ER	115	12.05	-12.90	-12.90	0.70	12.01 (10.68, 13.35)	4.19 (2.49, 5.88)	
PSYCHIC ANXIETY FACTOR - HAM-A									
Baseline	Placebo	123	13.78	0.00	0.00	0.00			
	Venlafaxine ER	115	13.84	0.00	0.00	0.00			
Week 8	Placebo	123	9.56	-4.22	-4.16	0.40	9.65 (8.87, 10.43)		<.001
	Venlafaxine ER	115	6.76	-7.09	-7.04	0.41	6.78 (5.97, 7.58)	2.87 (1.86, 3.89)	
ANXIOUS MOOD ITEM-HAM-A									
Baseline	Placebo	123	2.86						
	Venlafaxine ER	115	2.81						
Week 8	Placebo	123	1.98	-0.89	-0.90	0.08	1.94 (1.78, 2.10)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.43	-1.37	-1.42	0.09	1.41 (1.25, 1.58)	0.52 (0.31, 0.74)	
TENSION ITEM -HAM-A									
Baseline	Placebo	123	2.79						
	Venlafaxine ER	115	2.79						
Week 8	Placebo	123	1.97	-0.82	-0.83	0.10	1.96 (1.77, 2.14)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.42	-1.37	-1.39	0.09	1.40 (1.21, 1.59)	0.56 (0.32, 0.80)	
CGI SEVERITY									
Baseline	Placebo	122	4.39	0.00	0.00	0.00			
	Venlafaxine ER	114	4.37	0.00	0.00	0.00			
Week 8	Placebo	123	3.59	-0.80	-0.82	0.09	3.56 (3.37, 3.75)		
	Venlafaxine ER	115	2.88	-1.50	-1.50	0.11	2.88 (2.68, 3.07)	0.68 (0.44, 0.93)	<.001

Source: HAM-A Total - Table 9.4.1A CSR 0600B2-218-US; Psychic Anxiety Factor - HAM-A - Table 8.4.1B CSR 0600B2-218-US; Anxious Mood Item - HAM-A - Table 9.4.1C CSR 0600B2-218-US; Tension Item -Table 9.4.1D CSR 0600B2-218-US; CGI Severity - Table 9.4.1E CSR 0600B2-218-US

表 2.7.3.2-21 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis – ITT Population – Study 218-US

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo	P-value F Test
Week 1	Placebo	122	3.54	3.59 (3.43, 3.76)		.022
	Venlafaxine ER	115	3.29	3.34 (3.17, 3.51)	0.25 (0.04, 0.47)	
Week 28	Placebo	123	3.00	2.99 (2.75, 3.24)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.20	2.20 (1.95, 2.45)	0.79 (0.48, 1.11)	

Source: Table 9.4.1F CSR 0600B2-218-US

副次評価項目：

有効性の副次評価項目である HAM-A 身体的不安因子、HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度について、LOCF 解析結果をそれぞれ表 2.7.3.2-22、表 2.7.3.2-23 および表 2.7.3.2-24 に示した。HAM-A 身体的不安については、ベンラファキシン ER 群が第 4 週を除く第 1～28 週の各評価で、プラセボ群よりも有意に優れていた。HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度については、ベンラファキシン ER 群が、第 8 および 28 週の 2 つの各評価でプラセボ群よりも有意に優れていた。

表 2.7.3.2-22 Comparison Between Treatment Groups for Somatic Anxiety/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean	Raw Mean Change from Baseline	Adj Mean from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Mean (95% CL)	Adj Mean Difference Trt-Placebo (95% CL)	P-Value F Test
Baseline	Placebo	123	11.10	0.00	0.00	0.00			
	Venlafaxine ER	115	11.11	0.00	0.00	0.00			
Week 8	Placebo	123	6.55	-4.54	-4.55	0.35	6.56 (5.93, 7.19)		.002
	Venlafaxine ER	115	5.30	-5.82	-5.85	0.39	5.25 (4.60, 5.91)	1.31 (0.48, 2.14)	
Week 28	Placebo	123	6.63	-4.47	-4.46	0.40	6.64 (5.93, 7.35)		.001
	Venlafaxine ER	115	5.12	-5.99	-6.03	0.42	5.07 (4.34, 5.81)	1.57 (0.64, 2.50)	

Source: Supportive Table 9 CSR 0600B2-218-US

表 2.7.3.2-23 Comparison Between Treatment Groups for HAD Anxiety Factor/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean	Raw Mean Change from Baseline	Adj Mean from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Mean (95% CL)	Adj Mean Difference Trt-Placebo (95% CL)	P-Value F Test
Baseline	Placebo	121	14.35	0.00	0.00	0.00			
	Venlafaxine ER	113	13.84	0.00	0.00	0.00			
Week 8	Placebo	100	10.75	-3.40	-3.26	0.39	10.73 (9.89, 11.57)		<.001
	Venlafaxine ER	103	7.73	-6.12	-6.30	0.46	7.69 (6.86, 8.52)	3.04 (1.95, 4.14)	
Week 28	Placebo	100	10.95	-3.20	-3.04	0.42	10.92 (10.04, 11.80)		<.001
	Venlafaxine ER	104	7.66	-6.11	-6.28	0.46	7.69 (6.81, 8.56)	3.24 (2.09, 4.38)	

Source: Supportive Table 10 CSR 0600B2-218-US

表 2.7.3.2-24 Comparison Between Treatment Groups for Covi Anxiety/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean	Raw Mean Change from Baseline	Adj Mean from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Mean (95% CL)	Adj Mean Difference Trt-Placebo (95% CL)	P-Value F Test
Baseline	Placebo	123	9.93	0.00	0.00	0.00			
	Venlafaxine ER	115	10.04	0.00	0.00	0.00			
Week 8	Placebo	104	7.45	-2.40	-2.47	0.22	7.47 (7.04, 7.89)		<.001
	Venlafaxine ER	105	6.36	-3.66	-3.72	0.22	6.22 (5.80, 6.64)	1.24 (0.69, 1.79)	
Week 28	Placebo	106	7.58	-2.26	-2.34	0.23	7.59 (7.14, 8.05)		<.001
	Venlafaxine ER	105	6.30	-3.72	-3.78	0.25	6.16 (5.70, 6.61)	1.44 (0.85, 2.03)	

Source: Supportive Table 11 CSR 0600B2-218-US

投与に対する反応および反応性：

2 つの異なる基準を用いて治験参加者の投与に対する反応性を検討した。用いた基準は、“HAM-A 合計点がベースラインから 40%以上低下”、または“全般改善度が 1（非常に改善）もしくは 2（かなり改善）であった”とした。いずれかの基準を満たした治験参加者を、投与に対して反応性があるとみなした。

ITT 集団の反応率の結果によると、第 20 週の HAM-A 合計点の OC 解析および第 1 週の全般改善度の LOCF 解析および OC 解析の結果を除き、各評価でベンラファキシン ER 群はプラセボ群よりも有意に優れていた。

治療反応率も算出した。治療反応率の解析では、有効性の欠如または有害事象により治験を中止した治験参加者に対して、中止時点以降のすべての評価でノンレスポンダーとして取り扱うという点で、前述の反応の解析と異なる。ただし、HAM-A 合計点が得られた評価時点で何らかの理由により投与を中止した治験参加者については、その HAM-A 合計点によってその時点のレスポンダー状態が判定された。有効性の欠如または有害事象以外の理由で中止した治験参加者については、最終観察時点の状態で補完した。ITT 集団における治療反応率においても、第 20 週の HAM-A 合計点（OC）を除き、ベンラファキシン ER 投与が各評価でプラセボ投与よりも有意に優れていた（CSR 218-US Section 9.4.3）。

結論（218-US 試験）：

1. 有効性の主要評価項目および重要な評価項目について、LOCF 解析および OC 解析の結果によると、第 1 週の概括重症度を除き、ベンラファキシン ER 群が第 1～28 週の評価でプラセボ群よりも有意に優れていた。
2. 1 の結果は、有効性解析において治験薬と関連のある中止理由を考慮する ETRANK 法によって裏付けられた。HAM-A 合計点について、ベンラファキシン群はプラセボ群を有意に上回った。
3. 有効性の副次評価項目の解析については、以下のとおりであった。LOCF 解析より、第 4 週を除く 1～28 週の HAM-A 身体的不安因子、第 8 および 28 週の HAD 不安因子ならびに Covi 不安評価尺度について、ベンラファキシン ER 群はプラセボ群よりも有意に優れていた。
4. HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度について、OC 解析の結果は LOCF 解析の結果と同様であった。HAM-A 身体的不安について、ベンラファキシン ER 群は第 4、20、24 および 28 週を除き、プラセボ群よりも有意に優れていた。
5. 反応率では、第 20 週の HAM-A 合計点（OC 解析）および第 1 の全般改善度（LOCF および OC）除き、ベンラファキシン ER 群が第 1～28 週でプラセボ群よりも有意に優れていた。
6. 治療反応率では、第 20 週の HAM-A 合計点（OC 解析）を除き、ベンラファキシン ER 群が各評価でプラセボ群よりも有意に優れていた。

2.7.3.2.5　377-EU 試験（参考資料）

短期（第 1 期）：

症例の内訳：

計 564 例の治験参加者を組み入れ、ベースライン後のデータが得られなかった 8 例を「データなし」とした（表 2.7.3.2-25）。プラセボスクリーニング期間を完了し、二重盲検下で無作為に割付けられ、治験薬を投与された 556 例を安全性解析対象集団とした。そのうち 16 例は、治療期

または治験薬投与中止後 3 日以内に主要評価を受けなかったため、ITT 基準を満たさず有効性解析対象集団（ITT 解析）に含めなかった。残りの 540 例が有効性の ITT 解析となった。

表 2.7.3.2-25 Summary of Patient Status: Number of Patients By Population Subset – Short Term Phase - Study 377-EU

Population Subset	Placebo	Ven ER 75 mg	Ven ER 150 mg	Diazepam
Enrolled	98	195	182	89
Safety	97	191	179	89
Intent-to-treat	97	185	169	89
Valid-for-efficacy	60	125	110	52
“Verum-sensitive centers”	35	70	61	36

Source: Table 8.1.1.1C CSR 0600B2-377-EU

表 2.7.3.2-25 には、有効性評価可能集団（Valid-for-efficacy）および第 8 週の HAM-A 合計点の平均について、ジアゼパム群およびプラセボ群とで 2 点の差がみられた治験実施医療機関（"verum-sensitive centers"）の症例数の内訳が含まれている。

人口統計学的およびベースライン特性：

ITT 集団の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.3.2-26 に示した。計 564 例の治験参加者を本治験に組み入れ、540 例を無作為割付け後に ITT 集団に含めた。540 例中 187 例が男性、353 例が女性で、各群の平均年齢は 43.1～45.1 歳（範囲：18～83 歳）であった。

ベースライン特性に統計学的に有意な群間差はなかった。

表 2.7.3.2-26 Demographic and Baseline Characteristics for all ITT Patients – Short Term Phase - Study 377-EU[a]

Characteristic	Venlafaxine ER 75 mg (N=185)	Venlafaxine ER 150 mg (N=169)	Diazepam (N=89)	Placebo (N=97)	p-Value
Age (years)					
Mean	45.1	44.4	43.9	43.1	0.68[c]
SD	14.3	13.0	15.0	12.4	
Range	20-83	19-82	18-80	19-70	
Sex, n (%)					
Female	124	110	57	62	0.94[b]
Male	61	59	32	35	
Baseline HAM-A Total Score					
Mean	28.0	28.0	28.4	27.6	0.76[c]
SD	5.3	5.4	5.2	5.3	
Min	20	20	18	20	
Max	46	46	44	45	
Baseline HAM-A Psychic Anxiety factor					
Mean	15.4	15.6	15.7	15.4	0.79[c]
SD	2.9	2.9	2.7	2.9	
Min	9	10	10	10	
Max	24	24	22	23	
Baseline HAD anxiety subscale					
Mean	12.4	13.0	12.4	12.6	0.39[c]
SD	3.6	3.4	3.9	3.7	
Min	2	4	2	3	
Max	21	20	20	20	
Baseline CGI					
Mean	4.9	4.9	4.8	4.8	0.39[c]
SD	0.6	0.6	0.6	0.6	
Min	3	2	3	3	
Max	6	6	6	6	

Source: Table 8.1.2B CSR 0600B2-377-US
a: SD= Standard deviation; Min= Minimum, Max= Maximum, b: Fisher’s Exact Test, c: ANOVA.

治験薬の投与：

用量は、ベンラファキシン ER 1 日 1 回投与の抗不安効果および安全性をプラセボおよびジアゼパムと比較するために設定した。ベンラファキシン ER の用量は、うつ病治療のための通常の推奨用量（75 mg/日および 150 mg/日）に基づいて選択した。ジアゼパム（15 mg）の用量は、現行の添付文書に従って選択した。

短期（第 1 期）の投与のスケジュールおよび構成を表 2.7.3.2-27 に要約した。

表 2.7.3.2-27 Schedules and Composition Of Treatments in The Short-Term (Phase 1)

Group	Study Day	Administration	Total Daily Dose (mg)
Venlafaxine ER 75 mg	Screening: 7 ± 3 days to baseline	5 Placebo	0
	Day 1 - 56	Venlafaxine ER 75 mg, 4 Placebo	75
Venlafaxine ER 150 mg	Screening: 7 ± 3 days to baseline	5 Placebo	0
	Day 1 - 56	2 Venlafaxine ER 75 mg, 3 Placebo	150
Diazepam	Screening: 7 ± 3 days to baseline	5 Placebo	0
	Day 1 - 3	1 Diazepam 5 mg, 4 Placebo	5
	Day 4 - 6	2 Diazepam 5 mg, 3 Placebo	10
	Day 7 - 48	3 Diazepam 5 mg, 2 Placebo	15
	Day 49 - 51	2 Diazepam 5 mg, 3 Placebo	10
	Day 52 - 56	1 Diazepam 5 mg, 4 Placebo	5
Placebo	Screening: 7 ± 3 days to baseline	5 Placebo	0
	Day 1 - Day 56	5 Placebo	0

Source: Table 6.5.2A CSR 0600B2-377-US

有効性の主要評価項目：

最も重視した比較は、第 8 週のベンラファキシン ER 各用量とプラセボとの比較である。LOCF 解析の結果から、第 8 週のプラセボ群と 3 つの実薬群（ベンラファキシン ER75 mg、ベンラファキシン ER150 mg、ジアゼパム）の間に、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-28、表 2.7.3.2-29）。HAM-A 合計点および HAM-A 精神的不安因子について、第 3 週にジアゼパム群とプラセボ群との間の統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.3.2-28）。しかし、ジアゼパム群における改善は、短期の残りの期間で持続しなかった。

表 2.7.3.2-28 Summary of Primary efficacy endpoints - Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis - Study 377-EU

Therapy Group	N	Raw Mean	SEM	Raw Change from Baseline [1]	Adj Change from Baseline	Adj Mean	(95% CL)	F Test	Linear trend	Diff. Frm Plac. [2]	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven 75	Vs Ven 150
HAM-A TOTAL SCORE:														
Week 1														
Placebo	96	24.0	0.7	-3.7	-3.6*	24.4	(23.3,25.5)	p = 0.51	p = 0.89					
Ven 75 mg	168	24.2	0.5	-3.8	-3.5*	24.6	(23.7,25.4)			-0.2	(-1.6, 1.2)	p = 0.81		
Ven 150 mg	159	24.5	0.6	-3.6	-3.5*	24.5	(23.6,25.4)			-0.1	(-1.5, 1.3)	p = 0.89	p = 0.91	
Diazepam	86	23.7	0.8	-4.7	-4.5*	23.5	(22.3,24.7)			0.9	(-0.7, 2.6)	p = 0.28	p = 0.15	p = 0.18
Week 8														
Placebo	96	15.5	1.0	-12.2	-12.3*	15.7	(13.9,17.4)	p = 0.28	p = 0.48					
Ven 75 mg	181	13.0	0.7	-15.0	-14.2*	13.8	(12.5,15.1)			1.9	(-0.3, 4.0)	p = 0.095		
Ven 150 mg	169	14.6	0.7	-13.4	-13.1*	14.9	(13.6,16.2)			0.8	(-1.4, 3.0)	p = 0.48	p = 0.26	
Diazepam	89	13.6	0.9	-14.8	-14.3*	13.7	(11.9,15.6)			2.0	(-0.6, 4.5)	p = 0.13	p = 0.94	p = 0.31
HAM-A PSYCHIC ANXIETY SCORE:														
Week 1														
Placebo	96	13.7	0.4	-1.7	-1.6*	13.9	(13.3,14.5)	p = 0.24	p = 0.67					
Ven 75 mg	168	13.4	0.3	-2.0	-1.9*	13.6	(13.2,14.1)			0.3	(-0.5, 1.0)	p = 0.47		
Ven 150 mg	159	13.7	0.3	-1.9	-1.8*	13.7	(13.3,14.2)			0.2	(-0.6, 0.9)	p = 0.67	p = 0.73	
Diazepam	86	13.1	0.4	-2.6	-2.5*	13.0	(12.4,13.7)			0.9	(-0.0, 1.7)	p = 0.055	p = 0.15	p = 0.084
Week 8														
Placebo	96	8.9	0.6	-6.5	-6.6*	8.9	(7.9, 9.9)	p = 0.20	p = 0.24					
Ven 75 mg	181	7.2	0.4	-8.2	-7.8*	7.7	(7.0, 8.5)			1.2	(-0.0, 2.5)	p = 0.054		
Ven 150 mg	169	8.0	0.4	-7.6	-7.3*	8.2	(7.4, 8.9)			0.7	(-0.5, 2.0)	p = 0.24	p = 0.38	
Diazepam	89	7.6	0.5	-8.1	-7.9*	7.6	(6.6, 8.7)			1.3	(-0.1, 2.8)	p = 0.073	p = 0.88	p = 0.38
HAD ANXIETY SUBSCALE SCORE:														
Week 1														
Placebo	94	11.6	0.4	-1.1	-1.0*	11.6	(11.1,12.2)	p = 0.076	p = 0.021					
Ven 75 mg	168	11.0	0.3	-1.4	-1.4*	11.3	(10.8,11.7)			0.4	(-0.4, 1.1)	p = 0.32		
Ven 150 mg	158	11.1	0.3	-2.0	-1.9*	10.8	(10.3,11.2)			0.9	(0.1, 1.6)	p = 0.021	p = 0.12	
Diazepam	86	10.5	0.5	-1.8	-1.9*	10.8	(10.2,11.4)			0.8	(0.0, 1.7)	p = 0.049	p = 0.22	p = 0.96
Week 8														
Placebo	94	8.2	0.5	-4.4	-4.4*	8.2	(7.3, 9.1)	p = 0.48	p = 0.49					
Ven 75 mg	181	7.1	0.3	-5.3	-5.2*	7.4	(6.7, 8.1)			0.8	(-0.3, 1.9)	p = 0.15		
Ven 150 mg	168	7.8	0.4	-5.2	-4.8*	7.8	(7.2, 8.5)			0.4	(-0.7, 1.5)	p = 0.49	p = 0.37	
Diazepam	89	7.3	0.4	-5.0	-5.2*	7.5	(6.6, 8.4)			0.7	(-0.5, 2.0)	p = 0.26	p = 0.88	p = 0.55

表 2.7.3.2-28 Summary of Primary efficacy endpoints - Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis - Study 377-EU（続き）

Therapy Group	N	Raw Mean	SEM	Raw Change from Baseline (1)	Adj Change from Baseline	Adj Mean	(95% CL)	F Test	Linear trend	Diff. Frm Plac. (2)	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven 75	Vs Ven 150

Source: CSR 0600B2-377-EU Table 8.3.1A. HAM-A Total Score; Table 8.3.1B. HAM-A Psychic Anxiety Score; Table 8.3.1C. HAD Anxiety Subscale Score
(1): A negative mean change indicates improvement from baseline.
(2): A pairwise comparison is significant if the p-value for the global F-test is ≤ 0.05 and the p-value of the comparison is ≤ 0.025
*: Denotes a significant change from baseline (from a paired-t test).

表 2.7.3.2-29 CGI Improvement: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis - Study 377-EU

Therapy Group	N	RAW MEAN	SEM	ADJUSTED MEAN	95% CL	F TEST	LINEAR TREND	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven. 150
Week 8											
Placebo	74	2.4	0.2	2.5	(2.2,2.7)	p = 0.29					
Ven 75 mg	128	2.0	0.1	2.1	(1.9,2.4)		0.3	(-0.0, 0.7)	p = 0.069		
Ven 150 mg	116	2.2	0.1	2.2	(2.0,2.4)		0.3	(-0.1, 0.6)	p = 0.10	p = 0.82	
Diazepam	60	2.1	0.1	2.2	(1.9,2.5)		0.2	(-0.2, 0.6)	p = 0.26	p = 0.64	p = 0.77

Source: Table 8.3.1D CSR 0600B2-377-EU

副次評価項目：
有効性の副次評価項目で第 8 週に統計学的に有意な群間差が認められたのは、Raskin うつ病評価尺度の合計スコアのみであった。

表 2.7.3.2-30 Raskin Total Score Adjusted Means and Change from Baseline ITT Patients - LOCF Analysis

Visit	Ven 75 mg	Ven 150 mg	Diazepam	Placebo	p-Value[a]
Baseline	5.6	5.6	5.6	5.6	
Week 8	4.5	4.6	4.5	5.3	$p \leq 0.001$ [b c]

Source: Table 8.3.3A CSR 0600B2-377-EU
a: Fisher's Exact Test.
b: Pairwise comparison for placebo vs. venlafaxine ER 75 mg and for placebo vs. venlafaxine ER 150 mg ($p < 0.001$)
c: Pairwise comparison for placebo vs. diazepam ($p = 0.002$)

投与に対する反応および反応性：
2 つの異なる基準を用いて、治験参加者の投与に対する反応性を検討した。用いた基準は、"HAM-A 合計点がベースラインから 50%以上低下"、または"全般改善度が 1（非常に改善）もしくは 2（かなり改善）であった"とした。いずれかの基準を満たした治験参加者を、投与に対して反応性があるとみなした。
OC 解析および投与期間の最終評価の解析では、投与に対し HAM-A 合計点の減少により反応した ITT 集団の治験参加者数はどの週においても 3 つの実薬群でプラセボ群よりも多かったが、統計学的に有意な差ではなかった。全般改善度に基づく反応の投与期間の最終評価では、プラセボ群とベンラファキシン ER75 mg 群との間に統計学的に有意な差が認められた。
また、HAM-A 合計点がベースラインから 40%超低下し、全般改善度スコアが 1（非常に改善）である治験参加者をレスポンダーと定義した。第 8 週の HAM-A 合計点について、OC 解析より、ベンラファキシン ER75 mg 群は、プラセボ群よりも上回る有意な改善（p=0.007）を示し、投与期間の最終評価の解析からも、ベンラファキシン ER75 mg 群はプラセボ群を上回る有意な改善を示した（$p \leq 0.001$）（CSR 377-EU Section 8.3.2）。

長期（第 2 期）：
症例の内訳：
短期を完了した 449 例のうち 84 例は長期に移行しなかった。残りの 365 例は長期（第 2 期）の組み入れ基準を満たした。無作為割付け後、薬剤の交付を受けた治験参加者のうち 3 例（1%未満）は、ベースライン後のデータが得られず、追跡不能となった。二重盲検下で無作為割付け後、治験薬を投与された 362 例が長期安全性解析対象集団となった。このうち 2 例は、治療期に主要評価を受けなかったために ITT 集団から除外し、残りの 360 例を有効性の ITT 集団に含めた。

人口統計学的およびベースライン特性：
ITT 集団の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.3.2-31 に示した。短期を完了した計 449 例のうち 360 例が、無作為割付け後に ITT 集団に含まれた。126 例が男性、234 例が女性で、各群の平均年齢は 42.6～45.4 歳（範囲：18～82 歳）であった。
長期および短期における ITT 基準を満たした治験参加者の人口統計学的およびベースライン特性を比較したところ、有効性評価項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、概括重症度）のスコアで予想された減少以外に差は認められなかった。

表 2.7.3.2-31 Demographic and Baseline Characteristics for all ITT Patients – Long Term Phase

Characteristic	Ven ER/ Ven ER (N=162)	Ven ER/Pbo (N=82)	Diazepam/ Pbo (N=61)	Pbo/Pbo (N=55)	p-Value
Age (years)					
Mean	45.4	43.1	42.6	44.0	0.49[c]
SD	14.1	14.2	15.7	13.1	
Range	19-82	21-74	18-79	19-70	
Sex, n (%)					
Female	106	55	37	36	0.88[b]
Male	56	27	24	19	
Baseline HAM-A Total Score					
Mean	10.1	9.9	10.6	9.8	0.91[c]
SD	6.8	6.7	7.4	7.0	
Min	0	1	0	0	
Max	32	32	31	31	
Baseline HAM-A Psychic Anxiety factor					
Mean	5.6	5.5	6.0	5.5	0.91[c]
SD	3.8	3.9	4.1	3.9	
Min	0	0	0	0	
Max	15	18	18	15	
Baseline HAD anxiety subscale					
Mean	6.0	5.6	6.5	5.7	0.48[c]
SD	3.7	3.4	3.4	3.7	
Min	0	0	0	0	
Max	19	17	15	14	
Baseline CGI					
Mean	2.7	2.7	2.6	2.4	0.39[c]
SD	1.2	1.1	0.9	1.0	
Min	1	1	1	1	
Max	5	5	5	5	

Source: Table 9.1.2.A CSR 0600B2-377-EU
a: SD = Standard deviation; Min = Minimum, Max = Maximum; b: Fisher's Exact Test; c: ANOVA.

治験薬の投与：

短期終了時（第 56 日）の全般改善度が 1 または 2 と評価された治験参加者をレスポンダーと判断し、すべての治験参加者が 4 ヵ月間の二重盲検下の投与期間に移行した。レスポンダーと判断された治験参加者は、長期の初めにベンラファキシン 75 mg またはプラセボに無作為に割付けられた。ベンラファキシン 75 mg を投与された治験参加者は、2 週間後の第 70 日に反応改善の目的で必要に応じ、75～150 mg の範囲で用量を調節することができた（可変用量）。短期にプラセボを投与された治験参加者は、引き続きプラセボ群に含まれた。また、ジアゼパムを投与された治験参加者は、治験の残りの期間ではプラセボ群に含まれた。ベンラファキシン ER 群から再無作為化を経て、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 投与が突然中止された。一方、ジアゼパム群からプラセボ群に切り替えられた治験参加者では、ジアゼパムが第 49～51 日に 15 mg から 10 mg に、第 52～56 日に 5 mg に漸減された。長期の投与スケジュールを表 2.7.3.2-32 に要約した。

表 2.7.3.2-32 Schedules and Composition of Treatment in The Long-Term (Phase 2)

Group	Study Day	Administration	Total Daily Dose (mg)
Ven ER/Ven ER [b]	Day 57 - 69	Venlafaxine ER 75 mg	75
	Day 70 - 168	(1 or 2) Venlafaxine ER 75 mg	75 - 150
Ven ER/Pbo [c]	Day 57 - 69	Placebo	0
	Day 70 - 168	(1 or 2) Placebo	0
Diaz/Pbo [d]	Day 57 - 69	Placebo	0
	Day 70 - 168	(1 or 2) Placebo	0
Pbo/Pbo [e]	Day 57 - 69	Placebo	0
	Day 70 - 168	(1 or 2) Placebo	0

Source: Table 6.5.2B CSR 0600B2-377-EU
a: Study Day from the start of the short-term phase.
b: Patients who were receiving venlafaxine ER 75 or 150 mg during the short-term phase and were re-randomized to continue venlafaxine ER at flexible dose during the long-term phase.
c: Patients who were receiving venlafaxine ER 75 or 150 mg during the short-term phase and were re-randomized to placebo during the long-term phase.
d: Diazepam-treated patients during the short-term, who continued on placebo for the rest of the study.
e: Placebo-treated patients during the short-term, who continued on placebo for the rest of the study.

退薬期（第 3 期）での投与：

長期（第 2 期）終了後（第 168 日、来院 14)、治験参加者は第 3 期（退薬期）に移行した。この期間中、二重盲検時差的中止デザインに従って、ベンラファキシン ER 投与を中止した。ベンラファキシン ER を投与されていた治験参加者の約 50%で、投与が突然中止され試験終了までプラセボ（1 日あたり第 2 期終了時と同じ数のカプセル）が投与された。残り約 50%の治験参加者は、第 175 日以降にプラセボ群に移行した。長期（第 2 期）でプラセボを投与された治験参加者は、退薬期（第 3 期）もプラセボ投与を継続した。第 3 期中の投与スケジュールについて表 2.7.3.2-33 に要約した。

表 2.7.3.2-33 Schedules and Composition of Treatment During the Withdrawal Phase (Phase 3)

Group	Study Day	Administration	Total Daily Dose (mg)
Ven ER/ Ven ER/ Pbo week 1 [a]	Day 169 -Day 175	(1 or 2)[b] Placebo	0
	Day 176 - Day 182	(1 or 2) [b] Placebo	0
Ven ER/ Ven ER/ Pbo week 2 [c]	Day 169 - Day 175	(1 or 2) [b] Ven ER 75 mg	75 - 150 [b]
	Day 176 - Day 182	(1 or 2) [b] Placebo	0
Ven ER/Pbo [d]	Day 169- Day 175	(1 or 2) [b] Placebo	0
	Day 176 - Day 182	(1 or 2) [b] Placebo	0
Diaz/Pbo [e]	Day 169 - Day 175	(1 or 2) [b] Placebo	0
	Day 176 - Day 182	(1 or 2) [b] Placebo	0
Pbo/Pbo [f]	Day 169 - Day 175	(1 or 2) [b] Placebo	0
	Day 176 - Day 182	(1 or 25) [b] Placebo	0

Source: Table 6.5.2C CSR 0600B2-377-EU
a: Patients who were receiving venlafaxine ER 75 or 150 mg during the short-term phase, were re-randomized to venlafaxine ER at flexible dose for the long-term phase and had venlafaxine ER abruptly discontinued on study day 168.
b: During the withdrawal section the patients received the same number of capsules they were taking at the end of the long-term phase.
c: Patients who were receiving venlafaxine ER 75 or 150 mg during the short-term phase, were re-randomized to venlafaxine ER at flexible dose for the long-term phase and had venlafaxine ER abruptly discontinued on study day 175.
d: Patients who were receiving venlafaxine ER 75 or 150 mg during the short-term phase and continued on placebo for the rest of the study.
e: Diazepam-treated patients during the short-term, continued on placebo for the rest of the study.
f: Patients receiving placebo throughout the study

有効性の主要評価項目：

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子および全般改善度について、長期第 16 週の LOCF 解析の結果を表 2.7.3.2-34 に要約した。

有効性評価の尺度となる平均変化量はおおむね小さかった。短期にいずれの投与を受けていても、投与に反応した治験参加者の改善は、概して長期でも維持していた。しかし、短期に実薬を投与され、長期でプラセボ群に移行した治験参加者では、ある程度低下を示す傾向があった。短期ではベンラファキシン ER 群で投与され、ベンラファキシン ER 投与を継続した治験参加者（ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群）では、不安評価尺度での改善が維持される傾向があった。これに対し、短期にベンラファキシン ER 群を投与され、再無作為化後、プラセボ群に割付けられた治験参加者（ベンラファキシン ER／プラセボ群）では、不安評価尺度のスコアが悪化する傾向があった。この 2 群間の差は、長期を通じて拡大し、不安評価尺度に応じて様々な時点で 2 群間に統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.3.2-34 Summary of Primary Efficacy Variables - Week 16 of Long-Term Phase ITT Patients – LOCF

		Venlafaxine ER 75 mg or 150 mg Re-randomized to:				Diazepam Switched to Placebo		Placebo Continuing: Placebo	
		Venlafaxine ER		Placebo					
	Adjusted Mean	N	Mean[a]	N	Mean[a]	N	Mean	N	Mean
HAM-A total	10.1	159	-0.9	81	0.9[b]	61	1.5	55	-1.0
HAM-A psychic anxiety	5.6	159	-0.4	81	0.7[b]	61	1.4	55	-0.9
HAD anxiety subscale	5.9	159	-0.1	78	0.4	60	0.7	55	-0.3
CGI improvement	N/A	114	2.0	59	2.1	41	2.4	36	1.8

Source: Table 9.3.2A CSR 0600B2-377-EU
a: Adjusted mean change from baseline at week 16 (only the statistical differences between the re-randomized venlafaxine ER groups are given).
b: Significantly different in pairwise comparison from venlafaxine ER/venlafaxine ER ($p \leq 0.05$).
c: Results for CGI improvement presented as week 8 adjusted mean value.

再発/再燃の評価：

長期中に再発を発現した治験参加者の累積数および割合ならびに再発までの期間を群間で比較した。短期（第 1 期）ではベンラファキシン ER 群、長期（第 2 期）でプラセボ群に無作為に割付けられた治験参加者（ベンラファキシン ER／プラセボ群）と短期（第 1 期）および長期（第 2 期）ともベンラファキシン ER 群で投与された治験参加者（ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群）との比較を主な比較とした。

ベンラファキシン ER／プラセボ群では、ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群よりも多くの治験参加者に再燃および再発が認められ、それぞれの割合は 16%および 12%であったが、その差は統計学的に有意ではなかった（表 2.7.3.2-35）。

ジアゼパム群からプラセボ群へ移行した治験参加者の群（ジアゼパム／プラセボ群）において、長期中に再燃および再発が認められた治験参加者の割合（25%）は、ベンラファキシン ER 投与を継続した群（ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群）よりも有意に高かった（$p=0.037$）。しかし、ジアゼパム／プラセボ群とベンラファキシン ER／プラセボ群の比較では、再燃および再発の割合に有意な差が認められなかった。

表 2.7.3.2-35 Number (%) of Patients Relapsing During the Long-Term Phase

	Venlafaxine ER 75 mg or 150 mg Re-randomized to		Diazepam Switched to Placebo	Placebo Continuing Placebo
	Venlafaxine ER	Placebo		
N in Group	162	82	61	55
N (%) relapsing [a]	20 (12)	13 (16)	15 (25)[b]	3 (5)

Source: Table 9.3.1A CSR 0600B2-377-EU
a: Patients with a PSR score of 5-6, or with a score of 3-4 and requiring a change of anxiolytic treatment
b: Significantly different ($p \leq 0.005$) from the placebo/placebo group and significantly different ($p \leq 0.037$) from the venlafaxine ER/venlafaxine ER group (Fisher's Exact Test).

結論（377-EU 試験）：
短期（第 1 期）：有効性の主要評価項目について、ベンラファキシン ER の各用量群とプラセボ群との間またはジアゼパム群とプラセボ群との間に、統計学的に有意な差は認められなかった。有効性の欠如はプラセボ群における高い反応率によるものと考えられた。
長期（第 2 期）：ベンラファキシン ER 投与を継続した治験参加者群（ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群）では、有効性評価の尺度について、プラセボ群に無作為に割り付けられた治験参加者群（ベンラファキシン ER／プラセボ群）よりも平均スコアが有意に低下した。
退薬期（第 3 期）：投与中止の影響の評価により、ベンラファキシン ER の用量が 75 mg/日を上回る場合には投与中止前の漸減が必要なことが示唆された（CSR 377-EU Section 11）。

2.7.3.2.6 378-EU 試験（参考資料）

症例の内訳：
計 544 例の治験参加者がデータベースに登録された（表 2.7.3.2-36）。3 例が無作為割付け後、治験薬を交付されたが追跡不能となり、ベースライン後のデータが得られなかったため、「データなし」とみなした。
試験前の休薬期を完了し、二重盲検下で無作為に割り付けられた治験薬を投与された 541 例を安全性解析対象集団とした。541 例中 12 例は、治療期または治験薬中止後 3 日以内に主要評価を受けなかったため、残りの 529 例を有効性解析対象集団（ITT 集団）に含めた。計 474 例を有効性評価可能集団に含めた。

表 2.7.3.2-36 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset

Population Subset	Placebo	37.5mg	75 mg	150 mg
Enrolled	131	141	134	138
Safety	130	140	134	137
Intent-to-treat	130	138	130	131
Valid-for-Efficacy Population	117	123	121	113

Source: Table 8.1.1C CSR 0600B2-378-EU

人口統計学的およびベースライン特性：
ITT 集団の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.3.2-37 に示した。計 546 例を本試験に組み入れ、そのうち 529 例が無作為割付けされて ITT 集団に含まれた。529 例中 187 例が男性、353 例が女性で、各群の平均年齢は 43.1～45.1 歳（範囲：18～83 歳）であった。
ベースライン特性について、統計学的に有意な群間差はなかった。

表 2.7.3.2-37 Demographic and Baseline Characteristics - ITT Patients

Characteristic	Placebo	Venlafaxine ER 37.5 mg	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg	p-Value[a]
Sex, n (%)					
n	130	138	130	131	0.65[A]
Female	76 (58)	80 (58)	79 (61)	85 (65)	
Male	54 (42)	58 (42)	51 (39)	46 (35)	
Age, years					0.58[C]
Mean	46.1	45.2	43.9	44.7	
SD	14.1	13.2	11.8	13.7	
Range	18-86	19-79	18-75	20-82	
Baseline, HAM-A					
n	129	138	130	131	0.87[C]
Mean	26.7	26.6	26.3	26.3	
SD	5.5	5.0	4.9	4.1	
Range	20-52	20-44	20-43	17-38	
Baseline HAM-A psychic anxiety					
n	129	138	130	131	0.97[C]
Mean	12.1	11.9	11.6	11.7	
SD	3.2	2.7	3.0	2.5	
Range	10-27	10-23	9-23	9-22	
Baseline HAD anxiety subscale					
n	128	137	130	131	0.33[C]
Mean	13.0	13.3	13.0	13.6	
SD	3.4	3.5	3.6	3.4	
Range	4-21	4-21	4-20	4-21	
Baseline CGI, n (%)					0.49[C]
Missing	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
1: Not assessed	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
2: Normal, not at all ill	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3: Borderline ill	7 (5)	8 (6)	8 (6)	5 (4)	
4: Mildly ill	49 (38)	69 (50)	70 (54)	58 (44)	
5: Moderately ill	60 (46)	52 (38)	43 (33)	57 (44)	
6: Markedly ill	11 (8)	9 (7)	7 (5)	11 (8)	
7: Among the most extremely ill	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Source: Table 8.2B CSR 0600B2-378-EU
a: A, B, and C, are results based on Fisher's exact test, ANOVA, and Cochran-Mantel-Haenszel test, respectively

治験薬の投与：

本試験に用いる用量は、ベンラファキシン ER 1 日 1 回投与の安全性および抗不安効果をプラセボと比較するために選択した。用量は、うつ病治療のための通常の推奨用量（75 mg/日および 150 mg/日）に基づいて選択した。加えて、用量反応関係および不安治療の最小有効臨床用量を評価するため、より低い用量（37.5 mg/日）を選択した。

治験薬の投与スケジュールを表 2.7.3.2-38 に示す。

表 2.7.3.2-38 Scheduled Dosages

Group	Study Day	Administration	Total Daily Dose of Venlafaxine ER
Placebo	Screening 7±3 days to baseline	P[a] (37.5 mg), P[a](75 mg), (P75 mg)	0
	Day 1 - Day 168	P(37.5 mg), P(75 mg), P(75 mg)	0
	Day 169 - Day 175	P(37.5 mg), P(75 mg), P(75 mg)	0
Dose 37.5mg	Screening 7±3 days to baseline	P(37.5 mg), P(75 mg) P(75 mg)	0
	Day 1 - Day 168	V37.5 mg,[b] P(75 mg), P(75 mg)	37.5 mg
	Day 169 - Day 175	P(37.5 mg), P(75 mg), P(75 mg)	0
Dose 75 mg	Screening 7±3 days to baseline	P(37.5 mg), P(75 mg), (P75 mg)	0
	Day 1 - Day 168	P(37.5 mg), V75 mg,[c] P(75 mg)	75 mg
	Day 169 - Day 175	P(37.5 mg), P(75 mg), P(75 mg)	0
Dose 150 mg	Screening 7±3 days to baseline	P(37.5 mg), P(75 mg), P(75 mg)	0
	Day 1 - Day 168	P(37.5 mg), V75 mg, V75 mg	150 mg
	Day 169 - Day 175	P(37.5 mg), P(75 mg), P(75 mg)	0

Source: Table 6.5.2A CSR 0600B2-378-EU
a: Placebo capsules identical in appearance to Venlafaxine ER 37.5 or 75-mg capsules.
b: Venlafaxine ER 37.5-mg capsules.
c: Venlafaxine ER 75-mg capsules.

短期（第 1 期）　主要評価項目：

短期の最も重視した比較の結果（すなわち、第 8 週の評価）を表 2.7.3.2-39 に要約した。有効性の 4 つの主要評価項目について、ベースラインからの調整済み平均変化量として結果を示した。すべての主要評価項目に関する第 8 週の LOCF 解析の結果から、プラセボ群と 2 つのベンラファキシン ER 高用量群（ベンラファキシン ER75 mg、ベンラファキシン ER150 mg）との間に有意な差が認められた。LOCF 解析の結果より、HAD 不安因子についてプラセボ群とベンラファキシン ER37.5 mg 群との間に有意な差が認められた。

第 8 週の評価について LOCF 解析の結果から、有効性の主要評価項目のうち 3 つの項目（HAM-A 精神的不安因子スコア、HAD 不安因子および全般改善度）で、ベンラファキシン ER150 mg 群とベンラファキシン ER37.5 mg 群の間に有意な差が認められ、また HAD 不安因子については、ベンラファキシン ER75 mg 群とベンラファキシン ER37.5 mg 群の間に有意な差が認められた。これは用量反応関係を示しており、ベンラファキシンの最高用量では最低用量よりも大きな改善が得られた。

表 2.7.3.2-39 Summary of Primary Efficacy Variables at Week 8 – LOCF Analysis – Short-Term Phase

		Week 8: Adjusted Mean change from Baseline at Week 8*			
			Venlafaxine ER		
Analysis Variable	**Adj Change at Baseline**	**Placebo**	**37.5 mg**	**75 mg**	**150 mg**
HAM-A Total	26.5	-10.1	-12.0	-13.8[a]	-14.5[a]
HAM-A Psychic anxiety	14.7	-5.3	-6.5	-7.6[a]	-8.0[a, b]
HAD anxiety subscale	13.2	-3.0	-4.4[a]	-5.9[a, b]	-6.1[a, b]
CGI Improvement		2.7	2.5	2.1[a]	2.0[a, b]

Source: Table 10.1.1A CSR 0600B2-378-EU
*Results for CGI Improvement presented as week 8 adjusted mean value
a: Significantly different from placebo (p≤0.017)
b: Significantly different from venlafaxine ER 37.5 mg (p ≤ 0.017)

長期（第 1 期）主要評価項目：

長期（6 ヵ月）の主要評価項目の結果を表 2.7.3.2-40 に要約した。結果は、ベースラインからの調整済み平均変化量として示した。すべての主要評価項目について、LOCF 解析の結果から、プラセボ群と 2 つのベンラファキシン ER 高用量群（ベンラファキシン ER75 mg、ベンラファキシ

ン ER150 mg）との間に有意な差が認められた。有効性の主要評価項目のうち 3 つの項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子および HAD 不安因子）で、プラセボ群とベンラファキシン ER37.5 mg 群の間に有意な差が認められた。第 8 週の結果と同様に、有効性の主要評価項目のうち 3 つの項目（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、LOCF 解析の結果より、ベンラファキシン ER150 mg 群とベンラファキシン ER37.5 mg 群の間に有意な差が認められた。これは第 6 ヵ月における用量反応関係を示しており、ベンラファキシンの最高用量では最低用量よりも大きな改善が認められた。
第 6 ヵ月の OC 解析の結果も LOCF 解析の結果と同様に有意差が認められたという事実は、ベンラファキシン ER 群とプラセボ群との差が単に短期的な結果の人為的外挿によるものではないというエビデンスを提供する。これらの結果は、第 6 ヵ月の評価まで投与を継続した治験参加者では、ベンラファキシン ER の有効性がプラセボよりも高いことを示す。

表 2.7.3.2-40 Summary of Primary Efficacy Variables at Month 6 LOCF Analysis – Long-Term Phase

		Month 6: Adjusted Mean change from Baseline at Week 8* Venlafaxine ER			
Analysis Variable	**Adj Change at Baseline**	**Placebo**	**37.5 mg**	**75 mg**	**150 mg**
HAM-A Total	26.5	-11.0	-13.8[a]	-15.5[a]	-16.4[a]
HAM-A Psychic anxiety	14.7	-5.6	-7.6[a]	-8.5[a]	-9.2[a, b]
HAD anxiety subscale	13.2	-3.1	-5.2[a]	-6.3[a]	-7.1[a, b]
CGI Improvement		2.6	2.3	1.9[a]	1.9[a]

Source: Table 10.1.2A CSR 0600B2-378-EU
*Results for CGI Improvement presented as -month 6 adjusted mean value
a: Significantly different from placebo (p≤ 0.017)
b: Significantly different from venlafaxine ER 37.5 mg (p ≤ 0.017)

有効性に関する副次評価項目：

HAM-A 身体的不安因子、HAM-A 不安気分項目、概括重症度、Covi 不安評価尺度および Raskin うつ病評価尺度の合計スコア、HAD 不安因子ならびに BSA 合計スコアおよび因子スコアを含む副次評価項目の LOCF 解析の結果を表 2.7.3.2-41 に要約した。
HAM-A 身体的不安尺度について、第 8 週から第 6 ヵ月にかけての LOCF 解析の結果から、ベンラファキシン ER75 mg 群および 150 mg 群は、プラセボ群よりも有意に大きな改善を示した。
HAM-A 不安気分因子について、LOCF 解析の結果から、ベンラファキシン 150 mg 群が第 2 週から有意な改善を示した。ベンラファキシン ER75 mg 群および 37.5 mg 群は、第 2 週以降、プラセボ群と比べ有意に大きな改善を示した。すべての有意な改善は第 6 ヵ月まで認められた。

表 2.7.3.2-41 Secondary Efficacy Parameters -- Adjusted Means (95% CL): LOCF

Parameter Timepoint	N	Placebo Adj. Mean	N	Venlafaxine ER 37.5 mg Adj. Mean	N	Venlafaxine ER 75 mg Adj Mean	N	Venlafaxine ER 150 mg Adj. Mean
HAM-A Somatic Anxiety								
Baseline	129	11.8	137	11.8	130	11.8	131	11.8
Week 8	129	7.0 (6.3, 7.8)	137	6.2 (5.5, 6.9)	130	5.6 (4.9, 6.4)[a]	131	5.4 (4.6, 6.1)[a]
Month 6	129	6.4 (5.6, 7.2)	137	5.5 (4.8, 6.3)	130	4.7 (3.9, 5.5)[a]	131	4.5 (3.7, 5.3)[a]
HAM-A Anxious Mood								
Baseline	129	2.8	138	2.8	130	2.8	131	2.8
Week 8	129	1.8 (1.6, 2.0)	138	1.5 (1.3, 1.7) [a]	130	1.4 (1.2, 1.6) [a]	131	1.2 (1.1, 1.4)[a,b]
Month 6	129	1.8 (1.6, 2.0)	138	1.3 (1.1, 1.5) [a]	130	1.2 (1.0, 1.4) [a]	131	1.0 (0.8, 1.2)[a,b]
HAD Depression								
Baseline	128	8.2	137	8.2	130	8.2	131	8.2
Week 8	128	7.0 (6.3, 7.6)	137	6.1 (5.5, 6.7) [a]	129	5.1 (4.4, 5.7)[a,b]	130	4.8 (4.1, 5.4) [a,b]
Month 6	128	6.5 (5.7, 7.2)	137	5.6 (4.9, 6.3)	129	5.0 (4.3, 5.8) [a]	130	3.8 (3.1, 4.6)[a,b,c]
CGI Severity								
Baseline	129	4.5	138	4.5	129	4.5	131	4.5
Week 8	129	3.3 (3.1, 3.5)	138	3.1 (2.8, 3.3)	129	2.8 (2.6, 3.0) [a]	131	2.6 (2.4, 2.8) [a,b]
Month 6	129	3.1 (2.8, 3.4)	138	2.7 (2.4, 2.9) [a]	129	2.5 (2.3, 2.8) [a]	131	2.2 (1.9, 2.4) [a,b]
COVI Total Score								
Baseline	129	9.6	138	9.6	130	9.6	131	9.6
Week 8	98	7.0 (6.5, 7.6)	101	6.4 (5.9, 6.9)	97	5.9 (5.4, 6.4)[a]	112	5.7 (5.3, 6.2)[a]
Month 6	116	6.7 (6.2, 7.2)	126	6.0 (5.5, 6.4)[a]	121	5.5 (5.0,6.0)[a]	123	5.3 (4.8, 5.7)[a,b]
RASKIN Total Score								
Baseline	129	5.6	135	5.6	130	5.6	131	5.6
Week 8	97	5.2 (4.9, 5.6)	98	4.7 (4.3, 5.1) [a]	97	4.4(4.1,4.7)[a]	112	4.2 (3.9, 4.5)[a,b]
Month 6	116	5.2 (4.8, 5.5)	123	4.6 (4.3, 4.9) [a]	121	4.2 (3.9,4.5)[a]	123	4.1 (3.8, 4.4)[a,b]
BSA Total Score								
Baseline	129	26.0	136	26.0	130	26.0	130	26.0
Week 8	129	17.7 (16.2,19.2)	136	15.3(13.8,16.7)[a]	130	13.4 (11.9,14.9)[a]	129	13.0 (11.5,14.5)[a,b]
Month 6	129	16.9 (15.3,18.6)	136	13.8(12.2,15.4)[a]	130	11.9 (10.2,13.5)[a]	129	10.7(9.1, 12.4)[a,b]
BSA Somatic Factor								
Baseline	129	11.1	136	11.1	130	11.1	130	11.1
Week 8	129	7.3 (6.7, 8.0)	136	6.3 (5.7, 7.0) [a]	130	5.4 (4.8, 6.1) [a]	129	5.1 (4.5, 5.8) [a,b]
Month 6	129	7.1 (6.5, 7.8)	136	5.6 (4.9, 6.3) [a]	130	5.1 (4.4, 5.7) [a]	129	4.1 (3.4, 4.8) [a,b]
BSA Psychic Factor								
Baseline	129	12.0	137	12.0	130	12.0	130	12.0
Week 8	129	8.3 (7.5, 9.1)	137	7.0 (6.3, 7.8) [a]	130	6.3 (5.5, 7.1) [a]	129	6.3 (5.5, 7.1) [a]
Month 6	129	7.8 (6.9, 8.7)	137	6.5 (5.7, 7.4) [a]	130	5.4 (4.6, 6.3) [a]	129	5.2 (4.4, 6.1) [a,b]

Source: Table 10.2A CSR 0600B2-378-EU
a: Significantly different from placebo ($p \leq 0.05$) on the pairwise comparison; two-way ANCOVA.
b: Significantly different from venlafaxine ER 37.5 mg ($p \leq 0.05$) on the pairwise comparison; two-way ANCOVA.
c: Significantly different from venlafaxine ER 75 mg ($p \leq 0.05$) on the pairwise comparison; two-way ANCOVA.

投与に対する反応および反応性：

“HAM-A 合計点のベースラインからの 50%以上低下”または“全般改善度が 1（非常に改善）もしくは 2（かなり改善）”を投与に対する反応の判断基準とした。

HAM-A 合計点に基づく反応率について、LOCF 解析の結果より、第 2 週から第 6 ヵ月にかけて、すべてのベンラファキシン ER 群（ベンラファキシン ER37.5 mg 群の第 8 週を除く）でプラセボ群よりも統計学的に有意に高いことが認められた。

全般改善度の結果から、ベンラファキシン ER150 mg 群では第 1 週から、ベンラファキシン ER75 mg 群では第 2 週から、ベンラファキシン ER37.5 mg 群では第 3 週からプラセボ群よりも統計学的に有意に優れることが示された。ベンラファキシン ER 群のすべての治験参加者で、第 6 ヵ月まで有意な改善が維持された。

OC 解析の結果から、第 2 週以降、すべてのベンラファキシン ER 群でレスポンダー率が、プラセボよりも統計学的に有意に高かった。ベンラファキシン ER75 mg 群およびベンラファキシン ER150 mg 群の両群では、投与期間の最終評価までこの傾向が続いた。これらの全般改善度の結果は、LOCF 解析の結果と同様であった。
退薬評価時の HAM-A 合計点または全般改善度に基づくレスポンダー率について、群間差は認められなかった。

結論：
最初の国際共同開発プログラムにおいて、1 日 1 回投与のベンラファキシン ER は忍容性良好で安全な抗不安薬であり、短期および長期（6 ヵ月）有効性を示した。改善の程度は用量に関係しており、75 mg が至適用量と確認された。退薬の影響の評価により、用量が 150 mg/日以上の場合、投与中止前の漸減が必要なことが示唆された。

2.7.3.2.7　B2411368 試験（評価資料）

V-V 群（ベンラファキシンからベンラファキシン群）は、先行する二重盲検試験である B2411367 試験でベンラファキシンを投与され、本長期継続投与試験である 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群を示す。P-V 群（プラセボからベンラファキシン群）は、B2411367 試験でプラセボを投与され、本治験でベンラファキシンに切り替えた被験者群を示す。本治験では、ベンラファキシン群を V-V 群、プラセボ群を P-V 群と表記した。

症例の内訳：

本治験へ参加可能な治験参加者数は 135 例とした。その結果、B2411367 試験を完了した 336 例のうち、計 135 例が本治験への参加に同意した。先行する二重盲検試験から登録された 135 例のうち、65 例は先行試験のベンラファキシン群に、70 例は同試験のプラセボ群に含まれていた。本治験中、すべての治験参加者はベンラファキシンによる投与を受けた。

同意を得た 135 例のうち、113 例が治療期を完了（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 56 例）、111 例が漸減期を完了した（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 54 例）。24 例が投与を中止した（内訳：V-V 群で 8 例、P-V 群で 16 例）。中止例の内訳は、有害事象による治療の中止例は 2 例（いずれも P-V 群）、本治験への参加継続の同意撤回が 17 例（内訳：V-V 群で 5 例、P-V 群で 12 例）、治験責任医師の判断による中止は 2 例（いずれも P-V 群）、病状の悪化が 1 例（V-V 群）、その他の理由が 2 例（V-V 群）であった。同程度の人数の治験参加者が試験を中止した（V-V 群から 8 例、P-V 群から 16 例）。中止の理由は表 2.7.3.2-42 に示した。その他の理由による中止例は表 2.7.3.2-43 に示した。症例の内訳は表 2.7.3.2-42 に要約した。

表 2.7.3.2-42 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)

表 2.7.3.2-42 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects（続き）

Subject Disposition	Venlafaxine[a] n (%)	Placebo[a] n (%)	Overall n (%)
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: Table 2 CSR B2411368
[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.

表 2.7.3.2-43 Summary of Reasons Leading to Study Discontinuation in Other category

Subject ID	Reason for Discontinuation
[redacted]	Because the subject moved out.
[redacted]	Subject withdrew consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures. Although she experienced the effects of the study drug, she wanted to take the medication when she felt low in the evening.
[redacted]	Subject withdrawal of consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.
[redacted]	Subject withdrew consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.
[redacted]	Subject withdrew consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.
[redacted]	Poor physical condition due to dizziness. She withdrew consent but agreed follow-up procedures.
[redacted]	Subject withdrew consent form study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.
[redacted]	Withdrawal of consent (Not refused further follow-up) because the subject wished for different treatment.
[redacted]	Due to difficulty in visiting to the clinic for subject had shifted the house.
[redacted]	Subject withdrew consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.
[redacted]	Subject withdrew consent from study intervention and consented for protocol-specified follow-up procedures.
[redacted]	Withdrawal of consent (Not refused further follow-up) because the subject felt insufficient effect.
[redacted]	Withdrawal of consent (Not refused further follow-up) because the subject wished for different treatment.
[redacted]	Withdrawal of consent. (Not refused follow-up).

Source: Table 3 CSR B2411368

人口統計学的およびベースライン特性：

人口統計学的特性：

本治験に登録された 135 例のうち、72 例が男性（内訳：V-V 群で 32 例、P-V 群で 40 例）、63 例が女性（内訳：V-V 群で 33 例、P-V 群で 30 例）、平均年齢（SD）は 40.4 歳（12.6）［内訳：V-V 群で 39.3 歳（12.6）、P-V 群で 41.5 歳（12.6）］であった。135 例は全例が日本人でアジア系人種、全体の平均体重は 64.26 kg（13.85）［内訳：V-V 群で 64.10 kg（14.53）、P-V 群で 64.40 kg（13.29）］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。

安全性解析対象集団における全体的な人口統計学的特性を表 2.7.3.2-44 に要約した。

表 2.7.3.2-44 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: Table 6 CSR B2411368
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
Max = Maximum; Min = Minimum; n = Number of Subjects within each category; SD = Standard Deviation.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
[b] at informed consent.
[c] at baseline.

ベースライン特性：

ベースラインの HAM-A 合計点の平均は、全体で 15.9（内訳：V-V 群で 14.9、P-V 群で 16.9）であった。HAM-A サブスコアのベースラインスコアの平均は、全体で HAM-A 精神的不安因子において 8.9（内訳：V-V 群で 8.4、P-V 群で 9.4）、HAM-A 身体的不安因子において 7.0（内訳：V-V 群および P-V 群でそれぞれ 6.5 および 7.5）であった。ベースラインの概括重症度スコアの平均は、全体で 3.4（内訳：V-V 群で 3.3、P-V 群で 3.5）であった。治験参加者の全体では、HAM-A（サブスコアを含む）および概括重症度（CGI-S）のベースラインスコアは、P-V 群と比較して V-V 群でわずかに低かった。有効性解析対象集団におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-45 に要約した。

表 2.7.3.2-45 Summary of Baseline Disease Characteristics – Efficacy Set

Parameter	Statistics	Venlafaxine[a] (N=65)	Placebo[a] (N=70)	Overall (N=135)
HAM-A total score	n	65	70	135
	Mean (SD)	14.9 (8.6)	16.9 (7.8)	15.9 (8.2)
	Min, Median, Max	0, 16.0, 43	1, 16.5, 42	0, 16.0, 43
HAM-A psychic anxiety factor	n	65	70	135
	Mean (SD)	8.4 (4.8)	9.4 (4.5)	8.9 (4.7)
	Min, Median, Max	0, 9.0, 23	1, 8.0, 24	0, 8.0, 24
HAM-A somatic anxiety factor	n	65	70	135
	Mean (SD)	6.5 (4.3)	7.5 (4.2)	7.0 (4.3)
	Min, Median, Max	0, 6.0, 20	0, 7.0, 18	0, 7.0, 20
CGI-S	n	65	70	135
	Mean (SD)	3.3 (1.1)	3.5 (0.9)	3.4 (1.0)
	Min, Median, Max	1, 3.0, 6	1, 4.0, 6	1, 4.0, 6

Source: Table 7 CSR B2411368
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
Max = Maximum; Min = Minimum; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation.

副次評価項目：

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は、経時的に一貫して減少した。第 52 週における HAM-A 合計点について、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、全体で-8.3（7.5）、V-V 群で-7.8（6.7）、P-V 群で-8.7（8.3）であった。HAM-A 合計点のベースラインスコアは、先行する二重盲検試験のベースラインスコアよりも概して低く、V-V 群で最も低いベースラインスコアであった。表 2.7.3.2-46 に、来院ごとの HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の解析結果を要約した。

表 2.7.3.2-46 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: Table 12 CSR B2411368
[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

第 52 週における HAM-A 精神的不安因子のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、全体で-4.8（4.6）［内訳：V-V 群で-4.6（4.1）、P-V 群で-5.1（5.1）］であった（表 2.7.3.2-47）。両方の群の変化はベースラインスコアのほぼ半分であり、第 52 週における HAM-A 精神的不安因子の著しい変化を示唆した。

表 2.7.3.2-47 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: Table 14 CSR B2411368
[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 週における HAM-A 身体的不安因子について、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、全体で-3.4（3.5）［内訳：V-V 群で-3.2（3.3）、P-V 群で-3.7（3.8）］であった。両方の群において、この変化はベースラインスコアのほぼ半分であり、第 52 週における HAM-A 身体的不安因子の著しい変化を示唆した。

表 2.7.3.2-48 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: Table 15 CSR B2411368
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
N is the number of subjects in the Efficacy Set.

概括重症度（CGI-S）

第 52 週における概括重症度について、ベースラインからの変化の平均値（SD）は、全体で-1.1（1.2）［内訳：V-V 群で-1.1（1.0）、P-V 群で-1.2（1.3）］であった。ベースラインからの変化は、第 52 週における概括重症度（CGI-S）スコアの著しい変化を示した。

表 2.7.3.2-49 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

表 2.7.3.2-49 Analysis of Change from Baseline in CGI-S by Visit – Efficacy Set（続き）

	Statistics	Baseline	Week 52
Change	n		111
	Mean (SD)		-1.1 (1.2)
	Min, Median, Max		-5, -1.0, 1

Source: Table 16 CSR B2411368
[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）

全般改善度のスコアについて、ベースラインの平均値（SD）は、全体で 2.7（1.1）であり、第 52 週の平均値（SD）は 1.7（0.9）に減少した。V-V 群では 2.6（1.2）から 1.6（0.9）に、P-V 群では 2.9（1.0）から 1.8（1.0）に減少した。ベースラインスコアからの変化は、第 52 週における全般改善度（CGI-I）スコアの著しい変化を示した。

表 2.7.3.2-50 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: Table 17 CSR B2411368
[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 7 以下）

寛解率（HAM-A 合計点 7 以下）について、全体ではベースラインの 17.0%から第 52 週には 57.7%に増加した。V-V 群では 24.6%から 59.6%、P-V 群では 10.0%から 55.6%に増加しており、治療反応の改善が示された（表 2.7.3.2-51）。

表 2.7.3.2-51 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: Table 18 CSR B2411368
CI = Confidence Interval; Remission: HAM-A total score of 7 or less; n = Number of Subjects with Non-missing Value.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
[b] Clopper-Pearson confidence interval

結論：

- 本治験の治療期（52 週間）の間、HAM-A 合計点の減少は非常に一定かつ一貫していた（つまり、HAM-A 合計点のベースラインからの変化量は、時間経過とともに一定して増加した）。第 52 週における全体での HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-8.3（7.5）であり、ベンラファキシン（75～225 mg/日）の長期投与による有効性が確認された。
- HAM-A 下位スコアである HAM-A 精神的および身体的不安因子についても同様の結果であった。HAM-A 精神的不安因子について、ベースラインからの全体の変化は -4.8（4.6）、HAM-A 身体的不安因子については、全体の変化は -3.4（3.5）であり、同様に、ベンラファキシンの長期投与による有効性が示された。
- これらの結果は、概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I）の結果により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 週まで減少しており、ベースラインからの全体の変化は -1.1（1.2）であった。また、V-V 群での変化は -1.1（1.0）、P-V 群での変化は -1.2（1.3）だった。同様に、全般改善度スコアの変化は、ベースラインの 2.7（1.1）から第 52 週時点で 1.7（0.9）と減少しており、スコアの改善を示した。
- 性別（男性および女性）の部分集団解析の結果（2.7.3.3.3 項）、第 52 週の HAM-A 合計点は、ベースラインからいずれの部分集団でも有意に減少していた。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 下位スコアの減少、ならびに 3 つの尺度すべてにおけるベースラインからの変化が、男性および女性の治験参加者で同様であり、性別に関係なくベンラファキシンの効果は同様であることを示している。これらの結果は、男性参加者でより高い効果が示唆された先行する二重盲検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発見の結果である可能性もあると考えられた。

結論として、GAD と診断された日本人成人患者を対象に、ベンラファキシン ER の長期投与により、すべての有効性の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。経時的に非常に安定してスコアが減少したことから、長期投与期間（治療期は 52 週間）のベンラファキシン投与による有効性の増加を示唆した。
すべての解析結果に一貫性があることは頑健なエビデンスを示唆しており、日本人 GAD 患者集団におけるベンラファキシン ER の有効性を裏付けている。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

7 つの治験のうち、米国で 3 治験、EU で 2 治験、日本で 2 治験が実施された。国内 2 試験は、GAD の適応追加を目的とし実施した。
各試験のデザインの要約を 2.7.3.1.項、有効性の結果を 2.7.3.2 項、安全性の結果は CTD M 2.7.4 に要約した。
各試験で実施した統計解析方法は、第 5 部のそれぞれの治験実施計画書／総括報告書に記載した。添付文書の用法・用量の項を裏付ける臨床薬理データについては、初回申請時の M2.7.2 を参照のこと。

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性を示す治験全体の人口統計学的特性を、表 2.7.3.2-2（B2411367 試験）、表 2.7.3.2-6（210-US 試験）、表 2.7.3.2-12（214-US 試験）、表 2.7.3.2-18（218-US 試験）、表 2.7.3.2-26（377-EU 試験-短期）、表 2.7.3.2-31（377-EU 試験-長期）、表 2.7.3.2-37（378-EU 試験）および表 2.7.3.2-44（B2411368 試験）に示した。
計 2378 例を ITT 集団とし、1425 例が女性、953 例が男性であった。全試験を通じた治験参加者の平均年齢は 41.6 歳（範囲：18～86）で、ベースラインの HAM-A 合計点の平均は 25.4 点（範囲：23.0～28.4）であった。

2.7.3.3.2 全有効試験の結果の比較検討

全体として、外国で実施された 5 つの治験（参考資料）および国内で実施された 2 つの治験（評価資料）の結果より、ベンラファキシンが GAD に有効な治療法であることが示された。参考資料である 5 つの治験における 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。
B2411367 試験（評価資料）における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量は-11.8 であり、プラセボ群に対して統計学的に有意であった（p 値 0.012）。この結果は外国で実施された治験（参考資料）とほぼ同様であり、210-US 試験ではベンラファキシン 225 mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な結果を示し（p 値 0.03）、214-US 試験ではベンラファキシン 75 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な結果を示し（p 値 0.01）、218-US 試験ではベンラファキシン 75～225 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な結果を示した（p 値 0.03）。377-EU の短期試験では、主要評価項目のいずれにおいてもベンラファキシン ER 群およびジアゼパム群はプラセボ群に対して有意な差を示さなかった。しかしながら、378-EU 試験の結果から、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン ER75 mg 群および 150 mg 群の高用量では有意に有効であることが示された（p 値 <0.001）（表 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-1 Comparison of HAM-A Total Scores Between Treatment Groups Across All Studies (Short-Term)

Study No.	Dose	HAM-A Total at Baseline	HAM-A Total at Week 8	Difference	p-Value
B2411367	Placebo	24.7	15.1	-9.6	
	Venlafaxine 75~225 mg	25.4	13.6	-11.8	0.012
210-US	Placebo	24.1	14.6	-9.5	
	Venlafaxine 75	24.7	13.5	-11.2	0.20
	Venlafaxine 150	24.5	12.3	-12.2	0.07
	Venlafaxine 225	23.6	12.1	-11.5	0.03

表 2.7.3.3-1 Comparison of HAM-A Total Scores Between Treatment Groups Across All Studies (Short-Term)（続き）

Study No.	Dose	HAM-A Total at Baseline	HAM-A Total at Week 8	Difference	p-Value
214-US	Placebo	23.7	15.4	-8.3	
	Venlafaxine 75 mg	23.7	13.0	-10.7	0.01
	Venlafaxine 150 mg	23.0	13.6	-9.4	0.1
	Buspirone	23.8	14.4	-9.4	0.15
218-US (Short-term)	Placebo	24.8	16.11	-8.7	
	Venlafaxine 75~225 mg	24.9	12.05	-12.9	<0.001
377-EU (Short-term)	Placebo	27.6	13.6	-14.0	
	Venlafaxine 75	27.9	15.5	-12.4	0.095
	Venlafaxine 150	27.9	13.0	-14.9	0.480
	Diazepam	28.4	14.6	-13.8	0.13
378-EU (Short-term)	Placebo	26.7	16.5	-10.2	
	Venlafaxine 37.5mg	26.6	14.1	-12.5	0.066
	Venlafaxine 75 mg	26.3	12.5	-13.8	<0.001
	Venlafaxine 150 mg	26.3	11.5	-14.8	<0.001

Source: CSR B2411367; CSR 210-US; CSR 214-US; CSR 218-US; CSR 377-EU; CSR 378-EU

短期投与の結果に加えて、ベンラファキシンの長期投与（B2411368 試験）においても有効であることが認められた。つまり、ベンラファキシン群では 52 週間の治療期にわたり有意な改善が認められ、HAM-A 合計点についてベースラインからの変化量は V-V 群で-7.8、P-V 群で-8.7 であった（表 2.7.3.3-2）。この結果は、218-US 試験（参考資料）および 378-EU 試験（参考資料）の長期投与の結果と同様であり、218-US 試験ではベンラファキシン群はプラセボ群に対して統計学的に有意な結果を示し（p 値 <0.001）、378-EU 試験では 75 mg および 150 mg の用量はプラセボ群に対して有意な結果であった（p 値 <0.001）（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-2 Change from baseline in HAM-A Total Score in Long-Term Extension Study

Study No.	Dose	HAM-A Total at Baseline	HAM-A Total at Week 52	Difference
B2411368(OLE-Study)	Venlafaxine (treated with Placebo in B2411367)	16.9	8.5	-8.4
	Venlafaxine 75~225 mg	14.9	7.5	-7.4
	Overall	15.9	8.0	-7.9

Source: CSR B2411368

表 2.7.3.3-3 Change from baseline in HAM-A Total in Long-Term Phases

Study No.	Dose	Change from baseline in HAM-A Total at Month 6	p-Value
218-US (Long-term)	Placebo	-8.7	
	Venlafaxine 75~225 mg	-12.9	<0.001
378-EU (Long-term)	Placebo	-11.0	
	Venlafaxine 37.5mg	-13.8	0.015
	Venlafaxine 75 mg	-15.5	<0.001
	Venlafaxine 150 mg	-16.4	<0.001

Source: CSR 218-US; CSR 378-EU
Note: p-values between treatment groups for 377-EU long-term data is not available

2.7.3.3.3 部分集団解析の比較

部分集団解析-B2411367 試験：

B2411367 試験については、さらに部分集団解析を実施した。それぞれの結果を以下に記載した。

性別（男性および女性）による部分集団解析：

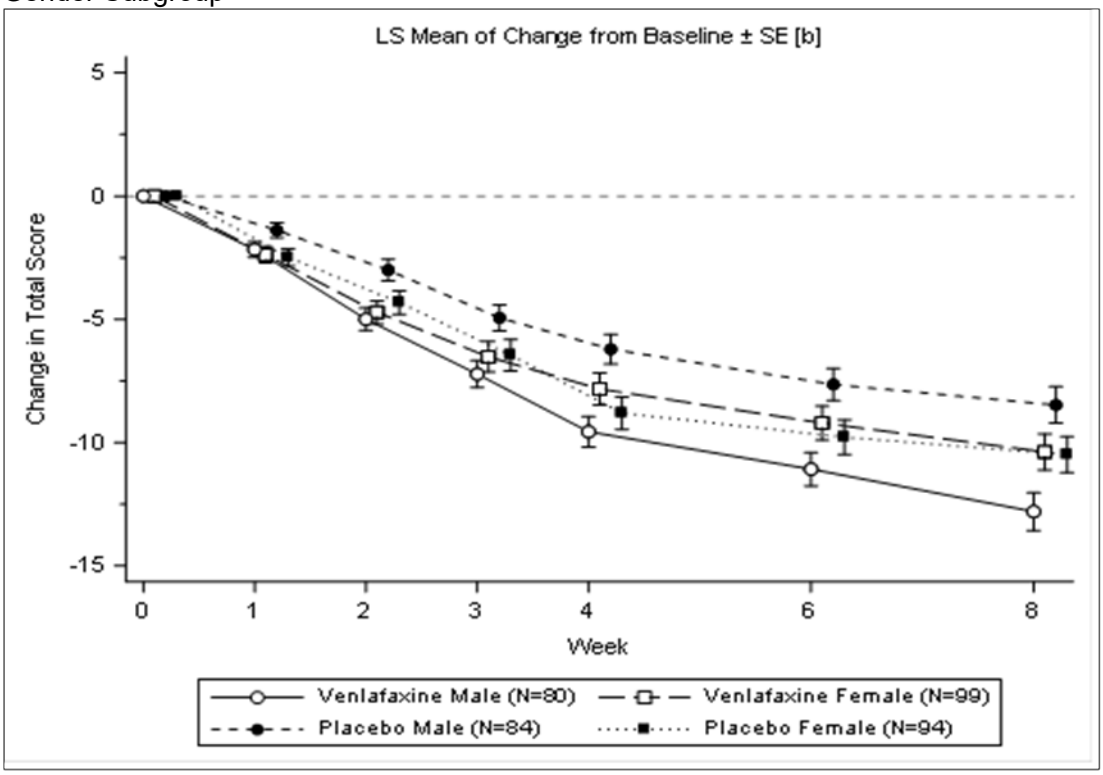
初回の解析後、性別（男性および女性）による部分集団を解析し、それぞれの結果を表 2.7.3.3-4 および図 2.7.3.3-1 に示した。男性および女性の部分集団のいずれにおいても、ベンラファキシン群およびプラセボ群のベースラインから第 8 週の HAM-A 合計点は有意に減少した。しかしながら、男性の部分集団と比較して、女性の部分集団ではプラセボ群の反応が大きく、ベンラファキシン群の反応は小さかった。このことから、男性および女性の部分集団間でプラセボ群と比較して、ベンラファキシン群の全般的な有効性の度合いが異なった。男性の部分集団において、第 8 週の最小二乗平均の差（LS Mean difference）は-4.3、p 値は<0.001 であり、ベンラファキシン群とプラセボ群との間に明らかな有効性の差が認められたが、女性の部分集団において第 8 週の最小二乗平均の差（LS Mean difference）は 0.1、p 値は 0.917 であり、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-4 Subgroup Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Gender and Visit Using MMRM - Full Analysis Set

Male			Female		
Statistics	**Baseline**	**Week 8**	**Statistics**	**Baseline**	**Week 8**
Venlafaxine, Male (N=80)			**Venlafaxine, Female (N=99)**		
Observed			**Observed**		
n	80	77	n	99	87
Mean (SD)	25.3 (5.5)	12.6 (8.3)	Mean (SD)	25.5 (4.2)	14.5 (8.1)
Min, Median, Max	20, 24.0, 45	0, 12.0, 37	Min, Median, Max	20, 25.0, 40	0, 15.0, 35
Change			**Change**		
n		77	n		87
Mean (SD)		-12.8 (6.9)	Mean (SD)		-10.8 (7.7)
LS mean (SE) [a]		-12.8 (0.8)	LS mean (SE) [a]		-10.4 (0.7)
Min, Median, Max		-35, -14.0, 2	Min, Median, Max		-27, -11.0, 10
p-value [b]		< 0.001	p-value [b]		< 0.001
Placebo, Male (N=84)			**Placebo, Female (N=94)**		
Observed			**Observed**		
n	84	82	n	94	92
Mean (SD)	24.0 (3.4)	15.4 (7.8)	Mean (SD)	25.2 (4.3)	14.8 (7.6)
Min, Median, Max	20, 23.0, 39	1, 16.0, 41	Min, Median, Max	20, 24.0, 38	2, 14.0, 38
Change			**Change**		
n		82	n		92
Mean (SD)		-8.6 (6.6)	Mean (SD)		-10.4 (6.5)
LS mean (SE) [a]		-8.5 (0.7)	LS mean (SE) [a]		-10.5 (0.7)
Min, Median, Max		-20, -9.0, 4	Min, Median, Max		-26, -10.0, 5
p-value [b]		< 0.001	p-value [b]		< 0.001
Venlafaxine - Placebo, Male			**Venlafaxine - Placebo, Female**		
LS Mean Difference (SE) [c]		-4.3 (1.1)	LS Mean Difference (SE) [c]		0.1 (1.0)
95% CI [c]		(-6.4, -2.2)	95% CI [c]		(-1.9, 2.2)
p-value [c]		< 0.001	p-value [c]		0.917

Source: Table 14 CSR B2411367
CI = Confidence Interval; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS mean = Least Squares Mean; MMRM = Mixed Effect Model for Repeated Measures; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
[a] Based on MMRM. Unstructured variance-covariance pattern is assumed. Degrees of freedom is calculated by Kenward-Roger approximation.
[b] Compared to baseline based on MMRM. [c] Difference of change from baseline between treatments based on MMRM

図 2.7.3.3-1 Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Gender Subgroup



Source: Table 10 CSR B2411367
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean = Least squares Mean; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group and gender.
LS Mean ± SE: calculated by mixed effect model for repeated measures.

人口統計学的特性、ベースライン特性、既往歴、併用薬に関して、男性および女性の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。
副次評価項目についての性別による部分集団解析の結果より、男性または女性部分集団における効果は混合した結果が観察された（表 2.7.3.3-5）。副次評価項目の一部は、主要評価項目の解析結果と同様の傾向を示した。そのような評価項目には、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）、概括重症度（CGI-S）が含まれた。主要評価項目の解析で記載したように、これらの副次評価項目に対するベンラファキシンの効果は、男性および女性の部分集団で異なっていた。男性の部分集団はプラセボ群と比較してベンラファキシン群に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効果の差を示さなかった。しかしながら、他の副次評価項目についての部分集団解析の結果から、男性の部分集団と同様に女性の部分集団についても一貫した改善が示され、男性で観察された効果に近い効果が、女性の部分集団でも認められた。このような副次評価項目には GAD-7、ZSRAS および SDISS が含まれた。特に、女性の部分集団におけるプラセボ群の反応は、評価項目として HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 身体的不安因子、全般改善度、概括重症度で高く、GAD-7、ZSRAS、SDISS で低かった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5 Treatment Group LS Mean Differences between Venlafaxine and Placebo in Secondary Endpoint for Gender Sub-Group Analyses at Week 8

	Different Male or Female Treatment Response (Higher Placebo Response in Female Subgroup)			
	HAM-A Psychic	**HAM-A Somatic**	**CGI-S**	**CGI-I**
Male	-2.2	-2.0	-0.5	-0.6
Female	0.0	0.1	-0.1	0.0
	Similar Male or Female Treatment Response (Lower Placebo Response in Female Subgroup)			
	GAD-7	**ZSRAS**	**SDISS**	
Male	-2.7	-3.9	-2.1	
Female	-1.6	-2.2	-1.4	

Source: Table 15 CSR B2411367
HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity of Illness; CGI-I: Clinical Global Impressions-Global Improvement; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; SDISS – Sheehan Disability Scale; ZSRAS: Zung Self-Rating Anxiety Scale
LS Mean – Least Square Mean.

うつ病（併発している vs.併発していない）の有無別の部分集団解析：

うつ病の有無別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-6 に示した。ベンラファキシン群およびプラセボ群のベースライン値はいずれも、うつ病を併発していない部分集団よりも併発している部分集団でより高く、うつ病を併発している部分集団の方が改善の可能性は高かった。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において、ベンラファキシン群およびプラセボ群のいずれも、HAM-A 合計点についてベースラインから第 8 週での有意な低下が認められた。ベンラファキシン群の効果は、うつ病を併発していないおよびうつ病を併発している部分集団の両方で同様であったが（-11.4 対-11.8）、プラセボ群の効果は、うつ病を併発していない部分集団でより高かった（-10.0 対-7.1）。これにより、うつ病を併発していない部分集団（-1.4）と比較して、うつ病を併発している部分集団（-4.7）でベンラファキシンの効果（ベンラファキシン群とプラセボ群の差）が高くなった。本治験での部分集団解析の検出力は十分でなかったが、うつ病を併発する部分集団（p=0.018、95% CI -8.6、-0.9）では有意な効果を示し、うつ病を併発していない部分集団（p=0.075、95% CI -3.0、0.1）では境界有意であった。

表 2.7.3.3-6 Subgroup Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Presence of Depression and Visit Using MMRM - Full Analysis Set

Presence of Depression			Absence of Depression		
Statistics	**Baseline**	**Week 8**	**Statistics**	**Baseline**	**Week 8**
Venlafaxine, Present, (N=24)			**Venlafaxine, Absent (N=99)**		
Observed			**Observed**		
n	24	20	n	155	144
Mean (SD)	28.0 (5.4)	15.5 (6.5)	Mean (SD)	25.0 (4.6)	13.3 (8.4)
Min, Median, Max	21, 27.0, 40	5, 15.5, 30	Min, Median, Max	20, 24.0, 45	0, 13.0, 37
Change			**Change**		
n		20	n		144
Mean (SD)		-12.8 (5.9)	Mean (SD)		-11.6 (7.5)
LS mean (SE) [a]		-11.8 (1.4)	LS mean (SE) [a]		-11.4 (0.6)
Min, Median, Max		-26, -13.0, -2	Min, Median, Max		-35, -12.5, 10
p-value [b]		< 0.001	p-value [b]		< 0.001
Placebo, Present (N=25)			**Placebo, Absent (N=94)**		
Observed			**Observed**		
n	25	25	n	153	149
Mean (SD)	26.3 (5.8)	19.2 (9.5)	Mean (SD)	24.4 (3.5)	14.4 (7.2)
Min, Median, Max	20, 24.0, 39	1, 19.0, 41	Min, Median, Max	20, 23.0, 36	1, 14.0, 38
Change			**Change**		
n		25	n		149
Mean (SD)		-7.1 (6.7)	Mean (SD)		-10.0 (6.5)
LS mean (SE) [a]		-7.1 (1.3)	LS mean (SE) [a]		-10.0 (0.6)
Min, Median, Max		-20, -6.0, 3	Min, Median, Max		-26, -10.0, 5
p-value [b]		< 0.001	p-value [b]		< 0.001
Venlafaxine - Placebo, Present			**Venlafaxine - Placebo, Absent**		
LS Mean Difference (SE) [c]		-4.7 (1.9)	LS Mean Difference (SE) [c]		-1.4 (0.8)
95% CI [c]		(-8.6, -0.9)	95% CI [c]		(-3.0, 0.1)
p-value [c]		0.018	p-value [c]		0.075

Source: Table 16 CSR B2411367
CI = Confidence Interval; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; LS mean = Least Squares Mean; MMRM = Mixed Effect Model for Repeated Measures; n = Number of Subjects with Non-missing Value; SE = Standard Error.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
[a] Based on MMRM. Unstructured variance-covariance pattern is assumed. Degrees of freedom is calculated by Kenward-Roger approximation.
[b] Compared to baseline based on MMRM.
[c] Difference of change from baseline between treatments based on MMRM.

有効性の副次評価項目の結果を検討するために、追加で事後であるが、うつ病の有無別の部分集団を解析した。本解析では、すべての副次評価項目において一貫した結果が示され、主要評価項目の解析（表 2.7.3.2-4）と同等の結果が示された。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 スコアに対してより良好な有効性を示したが、GAD-7、SDISS、概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I）スコアでは、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において同様の有効性が観察された（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7 Treatment Group LS Mean Differences between Venlafaxine and Placebo in Secondary Endpoint for Depression Status Sub-Group Analyses at Week 8

	HAM-A Psychic	HAM-A Somatic	GAD-7	ZSRAS	SDISS	CGI-S	CGI-I
Present	-2.5	-2.1	-2.4	-4.9	-1.7	-0.5	-0.4
Absent	-0.8	-0.6	-2.0	-2.7	-1.7	-0.3	-0.2

Source: Table 17 CSR B2411367
CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity of Illness; CGI-I: Clinical Global Impressions-Global Improvement.
GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; LS Mean: Least Square Mean; SDISS – Sheehan Disability Scale; ZSRAS: Zung Self-Rating Anxiety Scale

部分集団解析-B2411368 試験

性別（男性および女性）による部分集団解析の結果から、両群において、第 52 週の HAM-A 合計点および HAM-A サブスコアがベースラインから有意に低下したことが、いずれの部分集団でも明らかとなった。P-V 群は、すべての HAM-A 項目について V-V 群と比較すると、反応がわずかに高かった（女性の部分集団における HAM-A 身体的不安因子を除いて、V-V 群は P-V 群と比較した場合、やや良好な反応を示した）。
このように、二重盲検試験（B2411367 試験）で認められた性別による部分集団間の差異は、長期継続投与試験（B2411368 試験）の解析結果では確認されていない。
HAM-A 合計点、HAM-A 精神不安因子および HAM-A 身体不安因子について、ベースラインからの変化の部分集団解析の詳細な結果を、それぞれ B2411368 試験 CSR 表 14.2.5.1、表 14.2.5.2 および表 14.2.5.3 に要約した。さらに、性別および来院ごとの HAM-A の個別項目のベースラインからの変化の部分集団解析を表 14.2.5.4 に示した。
上記より、日本人患者において、ベンラファキシン ER の有効性は明らかであり、これは米国及び EU の国際共同試験で他の民族集団で既に示された結果と同様である。ベンラファキシン ER の GAD に対する有効性は、患者の性別およびうつ病の有無別に関係なく認められた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量（案）

国内における全般不安症に対するベンラファキシン ER の用法・用量（案）は、日本人 GAD 外来患者を対象とした国内第 3 相試験（B2411367 試験および B2411368 試験）の結果を中心に以下のように設定した。
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。」

2.7.3.4.2 用法・用量（案）設定根拠

国内では、本剤は「うつ病・うつ状態」の適応が既承認であり、その用法・用量は米国の MDD とほぼ同一である（表 2.7.3.4-1）。また、外国では、GAD の用法・用量は MDD とほぼ同一である。以下、GAD と MDD について、米国（表 2.7.3.4-2）および英国（表 2.7.3.4-3）で承認されている用法・用量を比較した。GAD の用法・用量は、日本において「うつ病・うつ状態」の適応で既承認である用法・用量と同じであると考えられため、申請者はこれを国内第 3 相試験で使用する用法・用量として選択した。

表 2.7.3.4-1 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Japan (Depression and Depressive State) and US (MDD)

	Japan (Depression and Depressive State)	US (MDD)
Initial Dose	37.5 mg/day (1 week)	75 mg/day For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days
Maintenance Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maximum Dose	225 mg/day	225 mg/day
Dose Escalation Method	Increments of 75 mg/day at intervals of not less than 1 week	Increments of up to 75 mg per day, at intervals of not less than 4 days

表 2.7.3.4-2 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – US (GAD and MDD)

	US (GAD)	US (MDD)
Initial Dose	75 mg/day For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days	75 mg/day For some patients, it may be desirable to start at 37.5 mg per day for 4 to 7 days
Maintenance Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maximum Dose	225 mg/day	225 mg/day
Dose Escalation Method	Increments of up to 75 mg per day, at intervals of not less than 4 days	Increments of up to 75 mg per day, at intervals of not less than 4 days

表 2.7.3.4-3 Venlafaxine Dosage and Administration Comparison – Great Britain (GAD and MDD)

	Great Britain (GAD)	Great Britain (MDD)
Initial Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maintenance Dose	75 mg/day	75 mg/day
Maximum Dose	225 mg/day	375 mg/day
Dose Escalation Method	At intervals of 2 weeks or more	At intervals of 2 weeks or more Although the dose may be increased after a shorter interval, if necessary, the dose must not be increased after an interval of less than 4 days.

The differences between GAD and MDD are shown underlined.

さらに、MDD を対象に外国臨床試験で、最大 225 mg/日の用量までの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、ベンラファキシン速放錠の最大投与量は 1 日 375 mg である。欧州では、速放錠の生物学的利用率が徐放カプセルとほぼ同等であることから、本剤徐放カプセルの最大投与量も同様に 1 日 375 mg と考えるが、米国では本剤徐放カプセルの臨床試験成績に基づき、最大投与量は 1 日 225 mg とした。国内では、外国臨床試験成績や使用成績調査の結果から、日本人のうつ病・うつ状態患者を対象とした第 3 相試験（B2411263 試験）における最大用量は 225 mg/日と設定した。B2411263 試験の結果から、国内においても、ベンラファキシン徐放カプセルの最大用量を 225 mg/日と設定することが妥当であると考えた。したがって、ベンラファキシン徐放カプセルの用量反応性については、MDD において、日本と外国で差異はないと判断した。

B2411367 試験における本剤の用量は、外国における GAD を対象とした臨床試験を総合的に検討して、漸増法による可変用量設定（75～225 mg/日）とした。B2411367 試験における本剤の用法・用量は、米国における MDD および米国・英国における GAD の用法・用量とほぼ同一である。B2411367 試験における初期用量 37.5 mg/日および用量漸増間隔（少なくとも 1 週間、75 mg/日ずつ増量）は、日本のうつ病患者または抑うつ状態の患者に対して用いられる用量と同一である。

B2411367 試験におけるこの可変用量設定（75～225 mg/日）により、主要評価項目である第 8 週における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量において、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な改善（p 値 0.012）が認められた。安全性については、ベンラファキシンは、日本の成人 GAD 患者において、許容できる安全性プロファイルであり良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは、これまでの知見と一致しており、添付文書（イフェクサーSR 電子添文、2024 年 7 月）に沿ったものであった。他の人種や適応症における既知の薬剤プロファイルから意味のある逸脱は認められなかった。
以上より、国内で既承認である「うつ病・うつ状態」と同一の用法・用量である可変用量（75～225 mg）は、GAD の適応症にも適切であると考えた。

2.7.3.5 効果の持続・耐薬性

GAD 患者を対象に実施された評価および参考資料に該当する臨床試験において、ベンラファキシン（75～225 mg）の 8 週間の短期投与の結果は、評価されたすべての用量において、また患者の症状に合わせて用量を調整した場合においても、プラセボに対して統計学的に有意な結果を示した（表 2.7.3.3-1）。
さらに、長期投与試験（218-US 試験および 378-EU 試験）の結果から、ベンラファキシン（75～225 mg）は、最大 6 ヵ月間使用した場合にプラセボに対して有効であることが示された（表 2.7.3.3-3）。
上記に加えて、長期継続投与試験（B2411368 試験）の結果から、治験参加者の症状に応じて用量を調整し、最大 52 週間のベンラファキシン ER（75～225 mg）の投与が有効であり、長期にわたりベンラファキシン ER の安全性及び良好な忍容性が示された（表 2.7.3.3-2）。
以上より、ベンラファキシン（75～225 mg）は、最大 52 週間の投与により、評価されたすべての用量および患者の症状に応じて投与量を調節することで、効果を達成/維持するのに有効であることが証明された。

2.7.3.6 付録

該当なし