目次

目次 1
表一覧 1
図一覧 2
略語・略号一覧 3
2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.3 臨床検査値の評価 45
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 47
2.7.4.6 市販後データ 56
2.7.4.7 付録 57

表一覧

表 2.7.4.1-1 Population Groupings for Safety Evaluation (Reference Studies) 4
表 2.7.4.1-2 Summary of Drug Exposure 4
表 2.7.4.1-3 Summary of Drug Exposure by Category 5
表 2.7.4.1-4 Summary of Drug Exposure - Safety Set 5
表 2.7.4.1-5 List of clinical studies that evaluated the effect of Venlafaxine in participants with GAD 6
表 2.7.4.1-6 Adverse Event Terminology Dictionary used to tabulate adverse events 6
表 2.7.4.1-7 Patient Exposure (Years) 7
表 2.7.4.1-8 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set 7
表 2.7.4.1-9 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set 9
表 2.7.4.1-10 Demographic and Baseline Characteristics - All Participants: Group A (Short-term, All Studies) 9
表 2.7.4.1-11 Demographic and Baseline Characteristics of all Participants: Group C (Long-term Studies 218 And 378) 10
表 2.7.4.2-1 Summary of TEAEs by SOC and PT (≥3% of the participants by PT) 11
表 2.7.4.2-2 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - Safety Set 13
表 2.7.4.2-3 Occurrence Rate and Risk Difference of Most Common Adverse Events 14
表 2.7.4.2-4 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events - Safety Set 15
表 2.7.4.2-5 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the participants by PT) 15
表 2.7.4.2-6 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – Safety Set 16
表 2.7.4.2-7 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity 17
表 2.7.4.2-8 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity - Safety Set 17
表 2.7.4.2-9 Summary of Drug Related Adverse Events by Severity 18
表 2.7.4.2-10 Summary of Drug Related Adverse Events by Severity - Safety Set 18
表 2.7.4.2-11 Most Common TEAE (≥ 5% for Venlafaxine ER and At Least 2 Times Greater Than With Placebo) - Group A (Short-Term, All studies): Number (%) Of Participants 19
表 2.7.4.2-12 Most Common TEAE (≥ 5% for Venlafaxine ER and At Least 2 Times Greater Than With Placebo) - Group C (Long-Term Studies 218 and 378): Number (%) Of Participants 19
表 2.7.4.2-13 Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events by SOC and PT Safety Set 20
表 2.7.4.2-14 Listing of Patients With Serious Adverse Events – 210 and 214 21

表 2.7.4.2-15 Listing of Participants in Group I (New Studies) with SAEs or Other Events of Clinical Interest 24
表 2.7.4.2-16 Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate ≥10%) 27
表 2.7.4.2-17 List of Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate 10% or More) - Safety Set 28
表 2.7.4.2-18 Summary of Adverse Events with Total Onset Rate of 2% or More Over the Total Clinical Study Period - Safety Set 29
表 2.7.4.2-19 Dose Relationship of Selected TEAE: Number (%) of Participants - Group F (All Fixed Dose Studies, Short-Term Data) 30
表 2.7.4.2-20 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects 31
表 2.7.4.2-21 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects 33
表 2.7.4.2-22 Summary of Reasons Leading To Study Discontinuation in Other category 34
表 2.7.4.2-23 Discontinuation by Primary Reason and Treatment for Short-Term (Groups A and B) and Long-Term (Group C) Treatment: Number (%) of Participants 34
表 2.7.4.2-24 Adverse Events Cited as Primary or Secondary Reasons For Discontinuation In ≥ 1% of the Venlafaxine ER-Treated Participants (Group A and C): Number of Participants (%) 35
表 2.7.4.2-25 Listing of Participants with Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Changes that Led to Discontinuation by Treatment - Group H (New Studies) 36
表 2.7.4.2-26 Number (%) of Participants who had Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Changes Cited As Primary Or Secondary Reasons For Discontinuation (Groups G and H) 37
表 2.7.4.2-27 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT 38
表 2.7.4.2-28 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT - Safety Set 39
表 2.7.4.2-29 Summary of New Onset Suicidal Behavior and Suicidal Ideation (Overall) 39
表 2.7.4.2-30 Summary of C-SSRS Scales 40
表 2.7.4.5-1 Odds Ratios For Age - Selected TEAE: Number (%) Of Patients - Group A (Short-Term, All Studies) 49
表 2.7.4.5-2 Odds Ratios For Age - Selected TEAE: Number (%) Of Patients - Group C (LONG-TERM Studies 218 and 378) 50
表 2.7.4.5-3 Odds Ratios For Sex - Selected TEAE: Number (%) Of Patients[b] Group A (Short-Term, All Studies) 52
表 2.7.4.5-4 Odds Ratios For Sex - Selected TEAE: Number (%) Of Patients[b] Group C (Long-Term Studies 218 and 378) 52
表 2.7.4.6-1 Cumulative Exposure from Marketing Experience [1,2] 56
表 2.7.4.6-2 Interval Exposure from Marketing Experience[1,2] 57

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
AST	Aspartate Transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
β-hCG	Beta-Human Chorionic Gonadotropin	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BMI	Body Mass Index	体格指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	Confidence Interval	信頼区間
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	NA
DLP	Data Lock Point	データ固定時点
ECG	Electrocardiogram	心電図
ER	Extended Release	徐放性製剤
EU	European Union	欧州連合
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般不安症／全般性不安障害
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
ID	Identification	識別
ISS	Integrated Summary of Safety	統合概括安全性情報
LT	Long-Term	長期
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA-J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese Version	ICH 国際医薬用語集日本語版
ODV	O-desmethylvenlafaxine	O-脱メチルベンラファキシン
PT	Preferred Term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
P-V 群	NA	先行する二重盲検試験（B2411367 試験）でプラセボを投与され、長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンに切り替えた治験参加者の集団
QTc	QT Interval, Corrected for Heart Rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT Interval Calculated Using Fridericia's Correction Factor	Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SAF	Safety Set	安全性解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
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
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SR	Sustained Release	徐放性製剤
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
ST	Short-Term	短期
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治験治療下に発現した因果関係を問わない有害事象
TESAE	Treatment Emergent Serious Adverse Event	治験治療下に発現した重篤な有害事象
US	United States of America	米国
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

NA：該当せず

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

全般不安症／全般性不安障害（GAD）患者におけるベンラファキシン ER の安全性は、国内 2 試験［B2411367 および B2411368 試験（いずれも評価資料）］および外国 5 試験［210-US および 214-US ならびに 218-US 試験、377-EU および 378-EU 試験（外国 5 試験はいずれも参考資料）］における結果に基づいて評価した。

各試験デザインの簡単な説明を、Module 2.7.3 の 2.7.3.1.1.1 項（B2411367 試験）、2.7.3.1.1.2 項（210-US 試験）、2.7.3.1.1.3 項（214-US 試験）、2.7.3.1.1.4 項（218-US 試験）、2.7.3.1.1.5 項（377-EU 試験）、2.7.3.1.1.6 項（378-EU 試験）および 2.7.3.1.1.7 項（B2411368 試験）に示した。

安全性評価として、身体検査、臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサインおよび体重測定、ならびに有害事象の記録を規定の間隔で実施した。

参考資料である外国 5 試験の安全性の結果の詳細な要約は、ISS（統合概括安全性情報）を基にした。本報告のための外国試験のグループ分類を表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-1 Population Groupings for Safety Evaluation (Reference Studies)

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 評価資料の臨床試験

2.7.4.1.2.1.1 B2411367 試験

治験薬への曝露の程度［平均値（SD）］は両群で同程度であり、ベンラファキシン群で 53.41（9.82）日、プラセボ群で 55.06（6.27）日であった（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2 Summary of Drug Exposure

	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
Extent of Exposure (day)			
n	179	178	357
Mean (SD)	53.41 (9.82)	55.06 (6.27)	54.23 (8.27)
Min, Median, Max	4.0, 56.00, 63.0	7.0, 56.00, 63.0	4.0, 56.00, 63.0

Source: Table 18 of B2411367 CSR
n = Number of Participants with Non-missing Value; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Extent of Exposure (day) = {(Date of the last intake) - (date of the first intake) +1}. Calculated on Treatment Period.

ベンラファキシン群の 152 例（約 85%）およびプラセボ群の 160 例（約 90%）が、服薬遵守率 100%［57（±3）日］を反映する最小日数として規定した 54 日以上にわたり治験薬に曝露された（表 2.7.4.1-3）。

表 2.7.4.1-3 Summary of Drug Exposure by Category

	Venlafaxine (N=179) n (%)	Placebo (N=178) n (%)	Overall (N=357) n (%)
Extent of Exposure Category (day)			
≤7	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
8-14	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
15-28	5 (2.8)	1 (0.6)	6 (1.7)
29-53	17 (9.5)	14 (7.9)	31 (8.7)
≥54	152 (84.9)	160 (89.9)	312 (87.4)
Median	56.00	56.00	56.00
Range	4.0 - 63.0	7.0 - 63.0	4.0 - 63.0

Source: Table 19 of B2411367 CSR
n = Number of Participants with Non-missing Value; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Percentages (%) are based on the number of participants in the Safety Set in each treatment group (N).
Extent of Exposure (day) = {(Date of the last intake) - (date of the first intake) +1}. Calculated on Treatment Period.

2.7.4.1.2.1.2 B2411368 試験

V-V 群は、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を示す。また、P-V 群は、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を示す。
本長期継続投与試験では、ベンラファキシン（Venlafaxine）群を V-V 群（ベンラファキシン群からベンラファキシン群を意味する）、プラセボ（Placebo）群を P-V 群（プラセボ群からベンラファキシン群を意味する）と表記した。
治験薬への曝露期間の全体的な平均（標準偏差）は、323.79（95.46）日であり、V-V 群の治験参加者で 340.43（66.37）日、P-V 群の治験参加者で 308.34（114.50）日であった。
安全性解析対象集団（SAF）における薬物曝露の概要は、表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4 Summary of Drug Exposure - Safety Set

	Venlafaxine[a] (N=65)	Placebo[a] (N=70)	Overall (N=135)
Extent of Exposure (day)			
n	65	70	135
Mean (SD)	340.43 (66.37)	308.34 (114.50)	323.79 (95.46)
Min, Median, Max	56.0, 361.00, 371.0	9.0, 363.00, 374.0	9.0, 362.00, 374.0

Source: Table 19 of B2411368 CSR
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects with Non-missing Value; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Extent of Exposure (day) = (Date of the last intake) - (date of the first intake) +1.

2.7.4.1.2.2 参考資料の臨床試験

GAD に対するベンラファキシンの安全性に関する臨床的エビデンスには、外国第 3 相臨床試験 5 試験［米国で実施された 3 試験（210-US、214-US および 218-US 試験）ならびに欧州で実施された 2 試験（377-EU および 378-EU 試験）］の結果も含まれる。
本 M2.7.4 では、これら 5 試験の治験期間を短期および長期に分類して安全性データについて記載した。

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

表 2.7.4.1-5 List of clinical studies that evaluated the effect of Venlafaxine in participants with GAD

Study No. and Type of Study	National /Foreign	Evaluation /Reference
Phase 3, Placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of Venlafaxine in Japanese outpatients with generalized anxiety disorder. B2411367 - Japan ((Evaluation material)	National	Evaluation
Phase 3, Open-label, long-term extension, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of Venlafaxine in Japanese outpatients with generalized anxiety disorder who completed Study B2411367. B2411368 - Japan ((Evaluation material)	National	Evaluation
Short-term Phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study in outpatients with GAD. (0600B2-210-US)	Foreign	Reference
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)	Foreign	Reference
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)	Foreign	Reference
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-EU)	Foreign	Reference
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)	Foreign	Reference

Source: Table 8.6.1.1.1C ISS

本 M2.7.4 で有害事象を提示する際に、データをまとめる際に使用した辞書を以下（表 2.7.4.1-6）に示した。また、これらの有害事象（器官別大分類および基本語）の和訳には、MedDRA-J Ver. 25.0 および医薬品副作用用語集を用いた。

表 2.7.4.1-6 Adverse Event Terminology Dictionary used to tabulate adverse events

Study No. and Type of Study	Adverse Event Dictionary
Phase 3, open-label, long-term extension, multicenter study B2411368 – Japan (Evaluation material)	MedDRA/Ver. 25.0
Phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group B2411367 – Japan (Evaluation material)	MedDRA/Ver. 25.0
Short-term Phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study in outpatients with GAD. (0600B2-210-US)	COSTART
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)	COSTART
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)	COSTART
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-EU)	COSTART
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)	COSTART

治験薬への曝露：

各治験における総曝露期間（年）とベンラファキシン ER の投与を 1 回以上受けた治験参加者の数を表 2.7.4.1-7 に示した。比較のためにプラセボ投与例のデータも含めた。

表 2.7.4.1-7 Patient Exposure (Years)

Study Number	Venlafaxine ER Participants Who Received at Least One Dose (n = 1381)	Patient Exposure (Years)	Placebo Participants Who Received at Least One Dose (n = 555)	Patient Exposure (Years)
210	273	33.6	97	13.7
214	203	22.2	104	13.1
218[a]	124	46.0	127	41.4
377[a, b]	370	67.6	97	15.3
378[a]	411	145.7	130	41.3
All Participants	1381	315.1	555	124.8

Source: Table 8.6.1.4.3A ISS
a: Includes the short-term and the long-term periods.
b: Study 377 began with a short-term 8-week treatment phase. Responders at week 8 in the two Venlafaxine ER groups were randomly assigned to receive either placebo or to receive Venlafaxine ER at flexible doses (75 to 150 mg) for a long-term phase of up to 16 weeks. In this table, Venlafaxine ER-treated participants in study 377 whose long-term treatment changed to placebo are counted in the Venlafaxine ER group as having short-term exposure only; this results in 370 total Venlafaxine ER-treated participants. The placebo group for study 377 are only those participants who received placebo throughout the study period.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.7.4.1.3.1 評価資料の試験

2.7.4.1.3.1.1 B2411367 試験

計 357 例が無作為化され、179 例がベンラファキシン群、178 例がプラセボ群に割付けられた。ベンラファキシン群の治験参加者は男性 80 例、女性 99 例（計 179 例）、プラセボ群の治験参加者は男性 84 例、女性 94 例（計 178 例）であった。

平均年齢は 41.8 歳であり、ベンラファキシン群で 40.9 歳、プラセボ群で 42.8 歳であり、ベンラファキシン群の 177 例（98.9%）およびプラセボ群の 172 例（96.6%）が 65 歳未満であった。全例が日本人（アジア人）であり、平均身長は 164.59 cm（内訳：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（内訳：ベンラファキシン群 61.10 kg、プラセボ群 62.01 kg）で、平均 BMI は 22.76 kg/m^2 であり、両群の平均値も同じく 22.76 kg/m^2 であった。

うつ病の併発は 49 例（内訳：ベンラファキシン群 24 例、プラセボ群 25 例）に認められ、併発していない治験参加者は 308 例（内訳：ベンラファキシン群 155 例、プラセボ群 153 例）であった。

ベースラインの人口統計学的特性は両群で類似していた（表 2.7.4.1-8）。

表 2.7.4.1-8 Summary of Demographic Characteristics – 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)

表 2.7.4.1-8 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set（続き）

Characteristics	Statistics	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
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 of B2411367 CSR
n = Number of participants within each category; BMI= Body Mass Index; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Percentages (%) are based on the number of participants in the Safety Set in each treatment group (N).
[a] at informed consent.
[b] at screening.

2.7.4.1.3.1.2 B2411368 試験

長期継続投与試験に登録された 135 例のうち、男性は 72 例（内訳：V-V 群 32 例、P-V 群 40 例）、女性は 63 例（内訳：V-V 群 33 例、P-V 群 30 例）であった。平均年齢は 40.4 歳、V-V 群で 39.3 歳、P-V 群で 41.5 歳であった。
135 例は全員が日本人（アジア人）であり、全体的な平均体重は 64.26 kg、V-V 群で 64.10 kg、P-V 群で 64.40 kg であった。
体重およびバイタルサインの要約ならびにベースラインからの変化は、来院ごとに CSR B2411368 表 14.3.2 に示し、身体検査の概要は来院ごとに CSR B2411368 表 14.3.6 に示した。
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（SAF）における全体的な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-9 に要約した。

表 2.7.4.1-9 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 of B2411368 CSR
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of subjects within each category; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
[b] at informed consent.
[c] at baseline.

2.7.4.1.3.2 参考資料の臨床試験

Group A［短期安全性（外国 5 試験）］のすべての治験参加者の関連する人口統計学的およびベースライン特性の投与群別の要約を表 2.7.4.1-10 に示した。これらの試験の人口統計学的特性に関する詳細な結果については Supportive Table S5-1 ISS に示した。短期試験集団では、人口統計学的特性およびベースライン特性に投与群間で特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.4.1-10 Demographic and Baseline Characteristics - All Participants: Group A (Short-term, All Studies)

Characteristic	Placebo (n = 555)	Venlafaxine ER (n = 1381)
Age, yrs (All participants)		
Mean	41.5	42.6
SD	12.6	12.9
Range	18 - 86	18 - 83
< 65 years	(n = 535)	(n = 1304)
Mean	40.4	40.9
SD	11.5	11.1
Range	18 - 64	18 - 64
≥65 years	(n = 20)	(n = 77)
Mean	70.9	71.1
SD	5.6	5.0
Range	65 - 86	65 - 83
Sex, n (%)		
Female	335 (60.4)	856 (62.0)
Male	220 (39.6)	525 (38.0)
Ethnic origin, n (%)		
White	521 (93.9)	1304 (94.4)
Black	18 (3.2)	38 (2.8)
Hispanic	10 (1.8)	19 (1.4)
Asian	3 (0.5)	8 (0.6)
Other	3 (0.5)	12 (0.9)
Height (cm)		
Mean	169.6	169.1
SD	9.5	9.6

表 2.7.4.1-10 Demographic and Baseline Characteristics - All Participants: Group A (Short-term, All Studies)（続き）

Characteristic	Placebo (n = 555)	Venlafaxine ER (n = 1381)
Range	148 - 201	90 - 202
Weight (kg)		
Mean	75.4	73.0
SD	17.5	15.6
Range	42 - 140	41 - 147
Duration of current episode (weeks)	(n = 555)	(n = 1380)
Mean	408.7	392.2
SD	550.1	526.4
Range	1 – 2698	42 - 2808

Source: Table 8.6.1.5A ISS

Group C［長期安全性（218-US および 378-EU 試験）］の治験参加者の関連する人口統計学的およびベースラインデータの投与群別の要約を表 2.7.4.1-11 に示した。これらの試験の人口統計学的特性に関する詳細な結果については Supportive Table S5-3 ISS に示した。人口統計学的特性およびベースライン特性に投与群間で特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.4.1-11 Demographic and Baseline Characteristics of all Participants: Group C (Long-term Studies 218 And 378)

Characteristic	Placebo (n = 257)	Venlafaxine ER (n = 535)
Age, yrs (All participants)		
Mean	42.0	43.9
SD	13.4	12.8
Range	18 - 86	18 - 82
< 65 years	(n = 248)	(n = 503)
Mean	40.8	42.2
SD	12.0	11.2
Range	18 - 64	18 - 64
≥65 years	(n = 9)	(n = 32)
Mean	73.8	70.4
SD	7.1	4.5
Range	65 - 86	65 - 82
Sex, n (%)		
Female	151 (58.8)	327 (61.1)
Male	106 (41.2)	208 (38.9)
Ethnic origin, n (%)		
White	248 (96.5)	516 (96.4)
Black	5 (1.9)	7 (1.3)
Hispanic	1 (0.4)	8 (1.5)
Asian	2 (0.8)	1 (0.2)
Other	1 (0.4)	3 (0.6)
Height (cm)		
Mean	169.6	168.5
SD	10.2	9.5
Range	148 - 201	145 - 202
Weight, (kg)		
Mean	75.6	72.5
SD	18.1	14.6
Range	44 – 140	41 – 122
Duration of current episode (weeks)		
Mean	413.5	468.2
SD	540.2	612.7
Range	11-2540	2-2808

Source: Table 8.6.1.5C ISS

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

評価資料の臨床試験：

国内 2 試験（B2411367 および B2411368 試験）では、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 25.0 版を用いて読み替えた。

参考資料の臨床試験：

外国 5 試験で報告された有害事象の分類には、COSTART 用語集の標準的な用語を用いていた。治験責任医師の医師記載用語は保存されており、利用可能である。これらの有害事象（基本語および器官別大分類）の和訳には、MedDRA-J Ver. 25.0 および医薬品副作用用語集を用いた。

2.7.4.2.1.1 比較的よく認められる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 評価資料の臨床試験

主な治験治療下に発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE） - B2411367 試験

主な TEAE（基本語別、治験参加者の 3%以上）は、傾眠 40 例（ベンラファキシン群 26 例、プラセボ群 14 例）、上咽頭炎 27 例（ベンラファキシン群 13 例、プラセボ群 14 例）、悪心 25 例（ベンラファキシン群 20 例、プラセボ群 5 例）、便秘 23 例（ベンラファキシン群 14 例、プラセボ群 9 例）および頭痛 21 例（ベンラファキシン群 9 例、プラセボ群 12 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-1 Summary of TEAEs by SOC and PT (≥3% of the participants by PT)

器官別大分類 基本語 MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
全体	113 (63.1), 251	84 (47.2), 160	197 (55.2), 411
感染症および寄生虫症	22 (12.3), 26	22 (12.4), 26	44 (12.3), 52
上咽頭炎	13 (7.3), 13	14 (7.9), 17	27 (7.6), 30
精神障害	22 (12.3), 25	10 (5.6), 11	32 (9.0), 36
不眠症	10 (5.6), 11	3 (1.7), 3	13 (3.6), 14
神経系障害	36 (20.1), 47	27 (15.2), 32	63 (17.6), 79
傾眠	26 (14.5), 29	14 (7.9), 14	40 (11.2), 43
頭痛	9 (5.0), 11	12 (6.7), 13	21 (5.9), 24
胃腸障害	46 (25.7), 59	32 (18.0), 41	78 (21.8), 100
悪心	20 (11.2), 22	5 (2.8), 5	25 (7.0), 27
便秘	14 (7.8), 14	9 (5.1), 10	23 (6.4), 24
下痢	6 (3.4), 6	11 (6.2), 12	17 (4.8), 18
皮膚および皮下組織障害	13 (7.3), 14	6 (3.4), 7	19 (5.3), 21
多汗症	6 (3.4), 6	0, 0	6 (1.7), 6
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2), 4	7 (3.9), 7	11 (3.1), 11
背部痛	2 (1.1), 2	6 (3.4), 6	8 (2.2), 8
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (10.1), 19	8 (4.5), 8	26 (7.3), 27
口喝	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
倦怠感	6 (3.4), 6	3 (1.7), 3	9 (2.5), 9

Source: Table 22 of CSR B2411367, MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳した
n = Number of participants with each event. e = Number of events.
Percentages (%) are based on the number of participants in the Safety Set in each treatment group (N).
SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term

主な TEAE - B2411368 試験

主な TEAE（基本語別、治験参加者の 3%以上）は、上咽頭炎 31 例（V-V 群 14 例、P-V 群 17 例）、傾眠 17 例（V-V 群 6 例、P-V 群 11 例）、悪心 19 例（V-V 群 7 例、P-V 群 12 例）、便秘 12 例（V-V 群 4 例、P-V 群 8 例）、体重増加 18 例（V-V 群 11 例、P-V 群 7 例）であり、上咽頭炎が最も多かった。投与群の治験参加者の 3%以上で報告された器官別大分類および基本語別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

表 2.7.4.2-2 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - Safety Set

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

Source: Table 22 of CSR B2411368, MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳した
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).

発現割合別の主な有害事象およびリスク差-B2411367 試験

主な TEAE（基本語別、いずれかの投与群で発現割合 3%以上）は、傾眠（ベンラファキシン群 14.5%、プラセボ群 7.9%）、悪心（ベンラファキシン群 11.2%、プラセボ群 2.8%）、便秘（ベンラ

ファキシン群 7.8%、プラセボ群 5.1%）、上咽頭炎（ベンラファキシン群 7.3%、プラセボ群 7.9%）であった（表 2.7.4.2-3）。

表 2.7.4.2-3 Occurrence Rate and Risk Difference of Most Common Adverse Events

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

Source: Table 27 of CSR B2411367、MedDRA Version 25.0、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳した
N is the number of participants in the Safety Set in each treatment group.
Most common event: events occurred at the rate of ≥ 3% as TEAE in any group based on PT.
[a] Confidence interval: Wilson confidence interval.
[b] Risk Difference = Venlafaxine - Placebo; Confidence interval: Newcombe confidence interval.
[c] Fisher's exact test.

発現割合別の主な有害事象-B2411368 試験

発現割合（95% CI）別の主な TEAE は、上咽頭炎が両群で 23%（内訳：V-V 群で 21.5%、P-V 群で 24.3%）、傾眠が両群で 12. 6%（内訳：V-V 群で 9.2%、P-V 群で 5.7%）、悪心が両群で 14.1%（内訳：V-V 群で 10.8%、P-V 群で 17.1%）、体重増加が両群で 13. 3%（内訳：V-V 群で 16.9%、P-V 群で 10.0%）であった。

SAF で発現頻度の高かった有害事象の発現割合の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

表 2.7.4.2-4 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events - Safety Set

器官別大分類 基本語 MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) Occurrence Rate (95% CI) [b]	Placebo[a] (N=70) Occurrence Rate (95% CI) [b]	Overall (N=135) Occurrence Rate (95% CI) [b]
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	21.5 (13.3, 33.0)	24.3 (15.8, 35.5)	23.0 (16.7, 30.7)
精神障害			
不眠症	6.2 (2.4, 14.8)	8.6 (4.0, 17.5)	7.4 (4.1, 13.1)
神経系障害			
傾眠	9.2 (4.3, 18.7)	15.7 (9.0, 26.0)	12.6 (8.0, 19.2)
浮動性めまい	7.7 (3.3, 16.8)	7.1 (3.1, 15.7)	7.4 (4.1, 13.1)
頭痛	1.5 (0.3, 8.2)	10.0 (4.9, 19.2)	5.9 (3.0, 11.3)
耳および迷路障害			
耳鳴	1.5 (0.3, 8.2)	7.1 (3.1, 15.7)	4.4 (2.1, 9.4)
胃腸障害			
悪心	10.8 (5.3, 20.6)	17.1 (10.1, 27.6)	14.1 (9.2, 20.9)
便秘	6.2 (2.4, 14.8)	11.4 (5.9, 21.0)	8.9 (5.2, 14.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3.1 (0.8, 10.5)	7.1 (3.1, 15.7)	5.2 (2.5, 10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	4.6 (1.6, 12.7)	4.3 (1.5, 11.9)	4.4 (2.1, 9.4)
口喝	1.5 (0.3, 8.2)	7.1 (3.1, 15.7)	4.4 (2.1, 9.4)
離脱症候群	4.6 (1.6, 12.7)	4.3 (1.5, 11.9)	4.4 (2.1, 9.4)
臨床検査			
体重増加	16.9 (9.7, 27.8)	10.0 (4.9, 19.2)	13.3 (8.6, 20.1)
体重減少	3.1 (0.8, 10.5)	4.3 (1.5, 11.9)	3.7 (1.6, 8.4)

Source: Table 26 of CSR B2411368、MedDRA（Ver. 25.0）で集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）で和訳した
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
N is the number of subjects in the Safety Set.
Most common event: events occurred at the rate of ≥ 3% as TEAE based on PT.
[b] Confidence interval: Wilson confidence interval.

治験薬と因果関係を否定できない有害事象 －B2411367 試験

ベンラファキシン群の 78 例およびプラセボ群の 38 例に治験薬と因果関係を否定できない有害事象が発現した。因果関係を否定できない有害事象（基本語別）は、全体の TEAE と同様の器官別大分類（精神障害、神経系障害および胃腸障害）に属するものであり、傾眠が 38 例（ベンラファキシン群 25 例、プラセボ群 13 例）、悪心が 20 例（ベンラファキシン群 17 例、プラセボ群 3 例）、便秘が 16 例（ベンラファキシン群 11 例、プラセボ群 5 例）に発現した（表 2.7.4.2-5）。

表 2.7.4.2-5 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the participants by PT)

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

表 2.7.4.2-5 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the participants by PT)（続き）

器官別大分類 基本語 MedDRA 25.0	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (9.5), 18	6 (3.4), 6	23 (6.4), 24
口渇	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
倦怠感	6 (3.4), 6	2 (1.1), 2	8 (2.2), 8

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

因果関係を否定できない有害事象 - B2411368 試験

V-V 群で 33 例および P-V 群で 36 例に治験薬と因果関係を否定できない有害事象を発現した。主な因果関係を否定できない有害事象は、傾眠 16 例（内訳：V-V 群で 6 例、P-V 群で 10 例）、悪心 14 例（内訳：V-V 群で 4 例、P-V 群で 10 例）、体重増加 10 例（V-V 群で 7 例、P-V 群で 3 例）、便秘 9 例（V-V 群で 3 例、P-V 群で 6 例）であった（表 2.7.4.2-6）。

表 2.7.4.2-6 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – Safety Set

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

Source: Table 23 of CSR B2411368、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).

器官別大分類、基本語および重症度別の TEAE - B2411367 試験

大部分の治験参加者である 151 例（内訳：ベンラファキシン群 86 例、プラセボ群 65 例）が、軽度の TEAE を発現した。報告された残りの TEAE は、プラセボ群の 1 例に認められた重度の TEAE（自殺）を除き、すべて中等度であった［45 例（内訳：ベンラファキシン群 27 例、プラセボ群 18 例）］。

軽度の主な有害事象（基本語別）は、上咽頭炎（内訳：ベンラファキシン群 13 例、プラセボ群 11 例）、不眠症（内訳：ベンラファキシン群 7 例、プラセボ群 3 例）、傾眠（内訳：ベンラファ

キシン群 23 例、プラセボ群 13 例）、悪心（内訳：ベンラファキシン群 17 例、プラセボ群 5 例）、便秘（内訳：ベンラファキシン群 11 例、プラセボ群 9 例）および下痢（内訳：ベンラファキシン群 6 例、プラセボ群 9 例）であった。
中等度の主な TEAE（基本語別）は、コロナウイルス感染（ベンラファキシン群 2 例）、不眠症（ベンラファキシン群 3 例）、不安障害（ベンラファキシン群 2 例、プラセボ群 1 例）、傾眠（ベンラファキシン群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。
ほとんどの TEAE は軽度（337 件）から中等度（73 件）であった。重度の TEAE はプラセボ群で発現した 1 件のみ（治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された自殺）であった。

表 2.7.4.2-7 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity

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

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

器官別大分類、基本語および重症度別の TEAE - B2411368 試験

大部分の治験参加者である 79 例（内訳：V-V 群で 44 例、P-V 群で 35 例）が、軽度の TEAE を発現した。報告された残りの TEAE は、1 例を除き中等度であった［33 例（内訳：V-V 群で 10 例、P-V 群で 23 例）］。P-V 群の 1 例が重度と報告された TEAE を発現した。その 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は重度の不整脈を発現し、治験薬が減量されたが改善しなかった（治験責任医師は試験薬との関連性なしと判断）。
中等度の主な TEAE は、上咽頭炎（V-V 群で 1 例、P-V 群で 3 例）、不眠症（V-V 群で 4 例、P-V 群で 1 例）、悪心（V-V 群で 1 名例、P-V 群で 5 例）、背部痛（V-V 群で 1 例、P-V 群で 2 例）であった。
軽度の主な TEAE には、上咽頭炎（V-V 群で 13 例、P-V 群で 14 例）、傾眠（V-V 群で 6 例、P-V 群で 11 例）、 悪心（V-V 群で 6 例、P-V 群で 7 例）、便秘（V-V 群で 4 例、P-V 群で 8 例）、体重増加（V-V 群で 11 例、P-V 群で 6 例）であった（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-8 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity - Safety Set

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

Source: Table 24 and Table 14.3.1.4 of CSR B2411368
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced.

器官別大分類、基本語および重症度別の治験薬と因果関係を否定できない有害事象 －B2411367試験

治験薬と因果関係を否定できない有害事象の大部分の重症度は軽度であった。軽度の治験薬と因果関係を否定できない有害事象は 98 例（内訳：ベンラファキシン群で 64 例、プラセボ群で 34 例）に認められた。中等度の治験薬と因果関係を否定できない有害事象は 18 例（内訳：ベンラファキシン群で 14 例、プラセボ群で 4 例）に認められた。重度の治験薬と因果関係を否定できない有害事象は、いずれの群でも報告されなかった。

表 2.7.4.2-9 Summary of Drug Related Adverse Events by Severity

Severity	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
Mild	64 (35.8), 132	34 (19.1), 54	98 (27.5), 186
Moderate	14 (7.8), 19	4 (2.2), 5	18 (5.0), 24
Severe	0, 0	0, 0	0, 0

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

器官別大分類、基本語および重症度別の治験薬と因果関係を否定できない有害事象 －B2411368試験

治験薬と因果関係を否定できない有害事象の大部分の重症度は軽度であった。軽度の治験薬と因果関係を否定できない有害事象は 54 例（内訳：V-V 群で 32 例、P-V 群で 22 例）に認められた。中等度の治験薬と因果関係を否定できない有害事象は 15 例（内訳：V-V 群で 1 例、P-V 群で 14 例）に認められた。重度の治験薬と因果関係を否定できない有害事象は報告されなかった（表 2.7.4.2-10）。

表 2.7.4.2-10 Summary of Drug Related Adverse Events by Severity - Safety Set

Severity	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
Mild	32 (49.2), 51	22 (31.4), 65	54 (40.0), 116
Moderate	1 (1.5), 5	14 (20.0), 19	15 (11.1), 24
Severe	0, 0	0, 0	0, 0

Source: Table 25 of CSR B2411368
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced.

2.7.4.2.1.1.2 参考資料の臨床試験

主な TEAE - Group A［短期安全性（全試験）］

Group A で認められた主な TEAE（ベンラファキシン ER 群における発現割合が 5%以上かつプラセボ群より 2 倍以上高い TEAE）は、悪心、口内乾燥、発汗、便秘、食欲不振、視覚異常および男性における射精異常／オルガズム異常であった（表 2.7.4.2-11）。

表 2.7.4.2-11 Most Common TEAE (≥ 5% for Venlafaxine ER and At Least 2 Times Greater Than With Placebo) - Group A (Short-Term, All studies): Number (%) Of Participants

器官別大分類 有害事象	Placebo (n = 555)	Venlafaxine ER (n = 1381)
消化器障害		
食欲不振	12 (2)	106 (8)
便秘	20 (4)	133 (10)
口内乾燥	34 (6)	223 (16)
悪心	68 (12)	486 (35)
皮膚・皮膚付属器障害		
発汗	15 (3)	143 (10)
特殊感覚障害		
視覚異常	5 (<1)	72 (5)
尿生殖器障害		
射精異常 [a]	0 (0)	42 (8)

Source: Table 8.6.1.6.1.1.1A ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
a: Incidence based on the number of men: Venlafaxine ER, n = 525; placebo, n = 220.

主な TEAE - Group C［長期安全性（218-US および 378-EU 試験）］

Group C で認められた主な TEAE（ベンラファキシン ER 群における発現割合が 5%以上かつプラセボ群より 2 倍以上高い TEAE）は、発汗、便秘、視覚異常ならびに男性における射精異常／オルガズム異常およびインポテンスであった（表 2.7.4.2-12）。

表 2.7.4.2-12 Most Common TEAE (≥ 5% for Venlafaxine ER and At Least 2 Times Greater Than With Placebo) - Group C (Long-Term Studies 218 and 378): Number (%) Of Participants

器官別大分類 有害事象	Placebo (n = 555)	Venlafaxine ER (n = 1381)
消化器障害		
便秘	13 (5)	65 (12)
皮膚・皮膚付属器障害		
発汗	12 (5)	70 (13)
特殊感覚障害		
視覚異常	6 (2)	29 (5)
尿生殖器障害		
射精異常 [a]	0 (0)	15 (7)
インポテンス [a]	0 (0)	12 (6)

Source: Table 8.6.1.6.1.3.1A ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
a: Incidence based on the number of men: Venlafaxine ER, n = 208; placebo, n = 106

2.7.4.2.1.2 死亡

評価資料の臨床試験：

二重盲検試験（B2411367 試験）のプラセボ群の 1 例が死亡した。その症例（治験参加者 ID：[redacted]）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に自殺し、本事象は治験責任医師により治験薬の使用と関連なしと判断された。詳細については CTD M 2.7.6.1.7 症例の叙述 B2411367 に示した。
長期継続投与試験（B2411368 試験）では死亡例の報告はなかった。

参考資料の臨床試験：

参考資料中の 4 試験（210-US、214-US、218-US および 377-EU 試験）の実施中および終了後 2 週間以内に死亡した治験参加者はいなかったが、378-EU 試験では、2 例（治験参加者 ID：

[redacted] および [redacted]）が試験終了からそれぞれ 2 ヵ月後および 6 ヵ月後に死亡した。これら 2 例はベンラファキシン 150 mg 群の治験参加者であったことが特定された。いずれの死亡もそれぞれの治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。これらの症例の詳細については CTD M 2.7.6.6.7 症例の叙述 378-EU に示した。

その他の重篤な有害事象

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

1 例（治験参加者 ID：[redacted]）に中等度の TESAE（気胸）が発現した。本事象は計 43 日間持続し、治験薬（プラセボ）の使用と関連なしと判断された。治験薬の用量は変更されず、本症例は試験を中止しなかった。本事象は 43 日後に消失したと判断された。

プラセボリードイン期中に甲状腺機能亢進症（重篤な有害事象）が 1 件報告され、本症例（治験参加者 ID：[redacted]）はスクリーニング脱落となった。スクリーニング期およびプラセボリードイン期に発現した重篤な有害事象の器官別大分類および基本語別の要約を Listing 16.2.7.1 of CSR B2411367 に示した。

B2411368 試験：

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

器官別大分類および基本語別の治験治療下に発現した重篤な有害事象（TESAE）

B2411367 試験：

プラセボ群の 2 例で TESAE が発現し、1 例は気胸（治験参加者 ID：[redacted]）、もう 1 例は自殺既遂（治験参加者 ID：[redacted]）であった。ベンラファキシン群で TESAE が認められた治験参加者はいなかった。

表 2.7.4.2-13 Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events by SOC and PT Safety Set

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

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

B2411368 試験：

本治験で、TESAE は報告されなかった。

参考資料の臨床試験：

短期試験（210-US および 214-US 試験）における死亡、重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象を表 2.7.4.2-14 に示す。Group I（新規試験：218-US、377-EU および 378-EU 試験）でベンラファキシン ER の投与を受けた 905 例中 38 例（4.2%）およびプラセボの投与を受けた 354 例中 19 例（5.4%）に重篤な有害事象が認められたことがメディカルモニターにより確認された（表 2.7.4.2-15）。

表 2.7.4.2-14 Listing of Patients With Serious Adverse Events – 210 and 214

投与群 *器官別大分類* Patient Number	Age[a] (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy	有害事象 基本語 (Verbatim)	Discontinuation Because of an Adverse Event[b]
PLACEBO						
全身障害						
[redacted]	3[redacted]	F	--	20	事故による外傷	No
	5[redacted]	F	--	62	事故による外傷	No
心・血管障害						
[redacted]	4[redacted]	M	--	10	血圧上昇	Yes
	4[redacted]	F	--	43	血圧上昇	Yes
	4[redacted]	F	--	2	頻脈	Yes
消化器障害						
[redacted]	7[redacted]	F	--	56	重度の便秘	No
	3[redacted]	M	--	77	血便排泄	No
	2[redacted]	M	--	57	肝機能検査値上昇	No
血液およびリンパ障害						
[redacted]	3[redacted]	F	--	23	白血球数減少	No
代謝・栄養障害						
[redacted]	4[redacted]	M	--	41	体重減少	No
筋骨格系障害						
[redacted]	4[redacted]	F	--	62	膝関節鏡下手術	No
神経障害						
[redacted]	4[redacted]	F	--	14	パニック発作	Yes
	4[redacted]	F	--	2	激越	Yes
呼吸器障害						
[redacted]	1[redacted]	F	--	63	急性咽頭炎	No
皮膚・皮膚付属器障害						
[redacted]	5[redacted]	F	--	70	基底細胞癌	No
	4[redacted]	F	--	41	発疹	No
VENLAFAXINE ER						
全身障害						
[redacted]	3[redacted]	M	75.0	42	アルコール乱用	Yes
	2[redacted]	F	61.5	15	β-hCG 陽性	Yes
	1[redacted]	F	120.0	64	事故による外傷	No
心・血管障害						
[redacted]	2[redacted]	F	75.0	15	意識消失	Yes
	4[redacted]	F	75.0	62	意識消失	No

表 2.7.4.2-14 Listing of Patients With Serious Adverse Events – 210 and 214（続き）

投与群 *器官別大分類* Patient Number	Age[a] (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy	有害事象 基本語 (Verbatim)	Discontinuation Because of an Adverse Event[b]
[redacted]	6	M	75.1	1	血圧上昇	Yes
	8	F	8.3	1	血圧上昇	Yes
	3	F	9.4	1	発作性洞性頻脈	Yes
	2	F	119.4	71	失神	No
	4	F	54.5	32	不整脈	Yes
消化器障害						
[redacted]	2	F	75.0	1	消化性潰瘍	Yes
	2	F	93.3	34	食欲不振	Yes
血液およびリンパ障害						
[redacted]	4	F	54.5	32	斑状出血	Yes
代謝・栄養障害						
[redacted]	4	F	200.5	56	ブドウ糖増加	No
	6	F	196.9	56	ブドウ糖増加	No
	2	F	93.3	34	体重減少	Yes
神経障害						
[redacted]	5	M	140.6	56	ベル麻痺	No
	3	M	57.5	57	健忘	No
皮膚・皮膚付属器障害						
[redacted]	2	F	75.0	2	発疹	Yes
	2	F	75.0	16	発疹	Yes
尿生殖器障害						
[redacted]	5	F	130.6	28	乳癌	Yes
	5	F	196.9	56	血尿	No
	2	F	118.7	63	子宮頚部障害	No
その他の要因を伴う有害事象						
[redacted]	4	F	75.0	6	卵管結紮	No
BUSPIRONE						
全身障害						
[redacted]	2	F	22.8	53	虫垂炎	No
	4	M	24.4	47	偶発的過量投与(nonstudy drug)	No
心・血管障害						
[redacted]	4	M	--	62	血圧上昇	No
	4	M	24.4	47	血圧上昇	No
皮膚・皮膚付属器障害						

表 2.7.4.2-14 Listing of Patients With Serious Adverse Events – 210 and 214（続き）

投与群 *器官別大分類* Patient Number	Age[a] (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy	有害事象 基本語 (Verbatim)	Discontinuation Because of an Adverse Event[b]
[redacted]	5	F	22.0	64	扁平上皮癌	No
	4	F	19.4	19	そう痒症	Yes

Source: Supportive Table S12-1、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集で和訳した。

a: age at entry into study

b: patient may have discontinued because of a different adverse event than that listed in this table.

表 2.7.4.2-15 Listing of Participants in Group I (New Studies) with SAEs or Other Events of Clinical Interest

投与群 *器官別大分類* Patient Number	Age[a] (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy	有害事象 *基本語* (Verbatim)	Discontinuation for Listed Adverse Event
PLACEBO						
全身障害						
[redacted]	3	F	--	59	*偶発的過量投与* (mercury poisoning)	No
	4	F	--	113 (LT[b])	(Hospitalization for arthroscopy of the knee)	No
心・血管障害						
[redacted]	3	M	--	197	*高血圧* (high blood pressure)	No
消化器障害						
[redacted]	3	M	--	219	*腹痛* (hospitalization for gallbladder surgery)	No
内分泌障害						
[redacted]	2	F	--	219	*甲状腺の新生物* (neoplasm right lobe of thyroid)	No
代謝・栄養障害						
[redacted]	8	F		168	*末梢性浮腫*	No
筋骨格系障害						
[redacted]	4	M	--	105 (LT)	*関節症* (hospitalization for hip surgery)	No
神経障害						
[redacted][d]	4	F	--	210	*顔面麻痺* (Bells palsy)	No
	3	M	--	197	*自殺念慮* (passive suicidal ideation)	No
	3	F	--	40 (ST[b])	*うつ病* (depression of social origin)	Yes
	5	M	--	35 (ST)	*中枢神経系の新生物* (benign tumor of spine)	Yes
	7	M	--	30	*痙攣* (possible seizure)	Yes
皮膚・皮膚付属器障害						
[redacted]	2	F	--	21	*発疹*	Yes
	5	F	--	56	*発疹*	Yes
	5	F	--	56	*発疹* (Photosensitivity reaction)	Yes
特殊感覚障害						
[redacted]	3	M	--	129	*耳鳴*	Yes
尿生殖器障害						
[redacted]	3	F	--	50 (ST)	*予定外妊娠*	Yes
	2	F	--	213	*腎結石* (kidney stone)	No
	4	F	--	169	*予定外妊娠*	No
VENLAFAXINE ER						
全身障害						
[redacted]	4	F	150.0	14 (ST)	*離脱症候群* (hospitalization for withdrawal symptoms from prior medication)	Yes

表 2.7.4.2-15 Listing of Participants in Group I (New Studies) with SAEs or Other Events of Clinical Interest（続き）

投与群 *器官別大分類* Patient Number	Age[a] (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy	有害事象 *基本語* (Verbatim)	Discontinuation for Listed Adverse Event
[redacted]	7	F	150.0	59 (ST)	*事故による外傷* (fall at home and hospital, multiple fractures)	
	6	F	37.5	168	*事故による外傷* (right knee injury)	No
	3	M	37.5	176	*事故による外傷* (laceration of left hand)	No
	2	F	37.5	158	*過量投与* (overdose of Tylex[e])	Yes
	4	M	37.5	171	*新生物* (growth on left arm)	No
	6	M	75.0	169	*関節痛* (hospitalization for knee surgery)	No
	1	M	75.0	168	*事故による外傷* (road traffic accident)	No
	1	F	75.0	161	*嚢胞* (synovial cyst)	No
	3	F	75.0	180	*事故による外傷* (whiplash injury);	No
	2	M	150.0	84	(Suicide attempt and suicide 6 months poststudy)	No[c,f]
	2	F	142.9	53 (LT)	*企図的過量投与* (hospitalization)	Yes
	3	M	75.0	23 (LT)	*自殺企図* (hospitalization)	Yes
	4	F	150.0	4 (LT)	*自殺企図* (oxazepam overdose)	Yes
心・血管障害						
[redacted]	4	M	150.0	170	(Syncope)	Yes
[redacted][d]	7	F	150.0	3	*動悸* (hospitalization for palpitation and chest pain)	Yes
	3	M	150.0	69	*失神* (loss of consciousness secondary to aberrant behavior)	Yes
消化器障害						
[redacted][d]	8	M	75.0	40 (ST)	*腹痛* (hospitalization for suspicion of appendicitis)	Yes
代謝・栄養障害						
[redacted][d]	4	F	117.7	71	*高コレステロール血症* (elevated cholesterol)	No[c]
筋骨格系障害						
[redacted]	3	F	149.6	172	*事故による外傷* (patella fracture)	No
神経障害						
[redacted]	5	F	144.8	29	*自殺念慮*	Yes
	3	F	91.3	69 (LT)	*激越* (hospitalization for panic attack)	No[g]
呼吸器障害						
[redacted]	6	M	150.0	91	*肺癌* (lung cancer)	Yes
	4	M	75.0	111 (LT)	(Hospitalization for diagnosis of asthma)	No
[d]	8	M	75.0	40 (ST)	*肺炎*	No[c]
[d]	7	F	150.0	3	(Bronchopneumonia: death 2 months poststudy)	No[c]
皮膚・皮膚付属器障害						
[redacted]	3	F	39.2	67	*そう痒症* (generalized pruritus)	Yes
	5	F	37.5	169	*皮膚癌* (basal cell carcinoma)	No

表 2.7.4.2-15 Listing of Participants in Group I (New Studies) with SAEs or Other Events of Clinical Interest（続き）

投与群 *器官別大分類* Patient Number	Age[a] (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy	有害事象 *基本語* (Verbatim)	Discontinuation for Listed Adverse Event
[redacted][d]	[redacted]	F	75.0	17	*発疹* (severe erythematous rash)	Yes
	[redacted]	F	117.7	71	*脱毛症* (hair loss)	Yes
特殊感覚障害						
[redacted]	[redacted]	F	37.5	160	*緑内障* (exacerbation of glaucoma)	No
尿生殖器障害						
[redacted]	[redacted]	F	146.2	193	*予定外妊娠*	Yes
	[redacted]	F	206.1	131	*予定外妊娠*	Yes
	[redacted]	M	75.0	115 (LT)	*血尿* (hospitalization for transurethral resection of the bladder)	No
	[redacted]	F	37.5	39	*予定外妊娠*	No[c,h]
	[redacted]	F	37.5	173	(Hospitalization for tubal ligation)	No
筋骨格系障害						
[redacted]	[redacted]	F	--	68 (LT)	*事故による外傷* (prolapsed intervertebral disc)	No
尿生殖器障害						
[redacted]	[redacted]	F	--	108 (LT)	*予定外妊娠*	Yes
DIAZEPAM/PLACEBO						
全身障害						
[redacted]	[redacted]	M	--	116 (LT)	(Hospitalization for planned arthroscopy of the knee)	No
消化器障害						
[redacted]	[redacted]	M	--	54 (LT)	*試験後の直腸出血*	No
筋骨格系障害						
[redacted]	[redacted]	F	--	112 (LT)	*事故による外傷* (hospitalization for prolapsed intervertebral disc)	No

Source: Table 8.6.1.12.2A ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集で和訳した。
a: Age at entry into study
b: ST = short-term; LT = long-term
c: Participant may not have discontinued because of the particular adverse event listed in this table.
d: These participants are listed in the table more than once because the occurrence of adverse events in more than one Body System.
e: Thirty to forty capsules containing Paracetamol (500 mg) and codeine (30 mg) per capsule.
f: Participant [redacted] discontinued from the study for a protocol violation on day 84.
g: Participant [redacted] discontinued from the study for unsatisfactory response on day 69 (LT).
h: Participant [redacted] discontinued from the study for unsatisfactory response and adverse event (migraine) on day 39.
i: No narrative summary is available for this participant. He was withdrawn from the study because of a protocol violation (noncompliance).

2.7.4.2.1.3　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　重症度別の有害事象 - B2411367 試験

10%以上の発現割合である有害事象（基本語別）は、傾眠（ベンラファキシン群 26 例、プラセボ群 14 例）であり、重症度の内訳を表 2.7.4.2-16 に示した。これらの傾眠のほとんどは、両群で軽度であった（ベンラファキシン群 23 例、プラセボ群 13 例）。

表 2.7.4.2-16 Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate ≥10%)

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

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

2.7.4.2.1.3.2　重症度別の有害事象 - B2411368 試験

発現割合が 10%以上の軽度の主な有害事象は、上咽頭炎（V-V 群で 13 例、P-V 群で 14 例）、傾眠（V-V 群で 6 例、P-V 群で 11 例）、悪心（V-V 群で 6 例、P-V 群で 7 例）および体重増加（V-V 群で 11 例、P-V 群で 6 例）であった。
中等度の重症度で最も多く報告された有害事象は、悪心（V -V 群で 1 例、P-V 群で 5 例）であった。 発現割合が 10%以上の重症度別の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-17 に示した。

表 2.7.4.2-17 List of Adverse Events by Degree of Severity (Onset rate 10% or More) - Safety Set

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

Source: Table 27 B2411368 CSR、MedDRA（Ver. 25.0）で集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
n = Number of subjects with Each Event. e = Number of events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each group (N).

発現割合 2%以上の有害事象の発現時期について:

試験期間中に 2%以上の発現割合で有害事象が認められた治験参加者は、全体で 103 例であった（表 2.7.4.2-18）。全期間において発現割合が 2%以上の有害事象の中で主な事象は、悪心（19 例）、体重増加（18 例）、傾眠（17 例）、鼻咽頭炎（13 例）、便秘（12 例）、不眠症（10 例）および浮動性めまい（10 例）であった。これらの有害事象（発現割合 2%以上）の発現時期について、3 ヵ月ごとに集計した。大部分の有害事象は投与開始から 3 か月間で発現し、投与期間の経過にしたがい発現割合が著しく増加するなどの事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-18 Summary of Adverse Events with Total Onset Rate of 2% or More Over the Total Clinical Study Period - Safety Set

器官別大分類 基本語	Overall (N=135)					
	All Periods	Up to 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 months or longer
Number of subjects	135	135	130	122	120	112
Total Adverse Events	103 (76.3)	67 (49.6)	28 (21.5)	34 (27.9)	21 (17.5)	25 (22.3)
感染症および寄生虫症	39 (28.9)	13 (9.6)	4 (3.1)	13 (10.7)	9 (7.5)	5 (4.5)
上咽頭炎	31 (23.0)	12 (8.9)	2 (1.5)	11 (9.0)	5 (4.2)	3 (2.7)
COVID-19	4 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
コロナウイルス感染	3 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	0
胃腸炎	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)
咽頭炎	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)	0
代謝および栄養障害	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
食欲減退	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	15 (11.1)	8 (5.9)	2 (1.5)	4 (3.3)	0	3 (2.7)
不眠症	10 (7.4)	5 (3.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	3 (2.7)
不安障害	3 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	0
リビドー減退	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	34 (25.2)	19 (14.1)	4 (3.1)	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (6.3)
傾眠	17 (12.6)	13 (9.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.8)
浮動性めまい	10 (7.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.7)
頭痛	8 (5.9)	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.8)
体位性めまい	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	6 (4.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.8)
耳鳴	6 (4.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.8)
心臓障害	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
動悸	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
血管障害	4 (3.0)	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	0
高血圧	4 (3.0)	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	3 (2.2)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	36 (26.7)	26 (19.3)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.7)
悪心	19 (14.1)	16 (11.9)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.8)
便秘	12 (8.9)	9 (6.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
腹部不快感	4 (3.0)	4 (3.0)	0	0	0	0
下痢	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
齲歯	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)
肝機能異常	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.4)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)
そう痒症	3 (2.2)	0	2 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.2)	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
背部痛	7 (5.2)	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (15.6)	11 (8.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.7)	5 (4.5)

表 2.7.4.2-18 Summary of Adverse Events with Total Onset Rate of 2% or More Over the Total Clinical Study Period - Safety Set（続き）

器官別大分類 基本語	Overall (N=135)					
	All Periods	Up to 3 months	4 - 6 months	7 - 9 months	10 - 12 months	13 months or longer
発熱	6 (4.4)	4 (3.0)	0	2 (1.6)	0	0
口渇	6 (4.4)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
離脱症候群	6 (4.4)	0	0	0	0	5 (4.5)
倦怠感	4 (3.0)	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0
臨床検査	30 (22.2)	7 (5.2)	8 (6.2)	3 (2.5)	7 (5.8)	4 (3.6)
体重増加	18 (13.3)	4 (3.0)	2 (1.5)	3 (2.5)	6 (5.0)	3 (2.7)
体重減少	5 (3.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.0)	0	4 (3.1)	0	0	0
血圧上昇	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.0)	1 (0.7)	0	3 (2.5)	0	0
挫傷	4 (3.0)	1 (0.7)	0	3 (2.5)	0	0

Source: Table 28 of B2411368 CSR、MedDRA（Ver. 25.0）で集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double-blinded study.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each period.

2.7.4.2.1.3.3 用量と TEAE の発現割合の関係 - 参考資料の臨床試験

Group F［全固定用量試験（短期データ、210-US、214-US、377-EU および 378-EU 試験）］におけるベンラファキシン ER 群で固定用量（37.5、75、150 および 225 mg）を投与したときの TEAE の発現割合を表 2.7.4.2-19 に示した。表に示した TEAE は、ベンラファキシン ER のいずれかの用量を投与したときの発現割合が 5%以上かつプラセボ投与時より 2 倍以上高い事象である。Cochran-Armitage 検定に基づき、これらの有害事象の大部分は有意な用量依存性の傾向を示した（$p \leq 0.05$）。Group F における筋肉痛および頻尿には有意な用量依存性の傾向が認められなかった。

表 2.7.4.2-19 Dose Relationship of Selected TEAE: Number (%) of Participants - Group F (All Fixed Dose Studies, Short-Term Data)

器官別大分類 有害事象	Placebo (n = 428)	Venlafaxine ER 37.5 mg (n = 140)	Venlafaxine ER 75 mg (n = 519)	Venlafaxine ER 150 mg (n = 508)	Venlafaxine ER 225 mg (n = 90)	p-value Trend w/Placebo
全身障害						
無力症	30 (7)	11 (8)	52 (10)	64 (13)	19 (21)	0.001
心・血管障害						
血管拡張	7 (2)	4 (3)	15 (3)	24 (5)	6 (7)	0.002
消化器障害						
食欲不振	7 (2)	5 (4)	41 (8)	34 (7)	12 (13)	0.001
便秘	15 (4)	9 (6)	45 (9)	52 (10)	13 (14)	0.001
口内乾燥	19 (4)	9 (6)	64 (12)	92 (18)	27 (30)	0.001
悪心	41 (10)	29 (21)	159 (31)	197 (39)	42 (47)	0.001
嘔吐	10 (2)	3 (2)	23 (4)	31 (6)	7 (8)	0.001
筋骨格系障害						
筋肉痛	8 (2)	1 (<1)	7 (1)	10 (2)	5 (6)	0.202
神経系障害						
浮動性めまい	40 (9)	16 (11)	78 (15)	84 (17)	17 (19)	0.001
不眠症	34 (8)	8 (6)	55 (11)	84 (17)	28 (31)	0.001
リビドー減退	5 (1)	4 (3)	14 (3)	20 (4)	7 (8)	0.001
神経過敏	13 (3)	4 (3)	28 (5)	38 (8)	9 (10)	0.001
傾眠	32 (8)	2 (1)	50 (10)	71 (14)	25 (28)	0.001

表 2.7.4.2-19 Dose Relationship of Selected TEAE: Number (%) of Participants - Group F (All Fixed Dose Studies, Short-Term Data)（続き）

器官別大分類 有害事象	Placebo (n = 428)	Venlafaxine ER 37.5 mg (n = 140)	 75 mg (n = 519)	 150 mg (n = 508)	 225 mg (n = 90)	p-value Trend w/Placebo
呼吸器系障害						
あくび	1 (<1)	0 (0)	11 (2)	20 (4)	8 (9)	0.001
皮膚・皮膚付属器障害						
発汗	11 (3)	10 (7)	46 (9)	58 (11)	14 (16)	0.001
特殊感覚障害						
視覚異常	2 (<1)	1 (<1)	27 (5)	26 (5)	8 (9)	0.001
尿生殖器障害						
射精異常/異常オルガズム（男性）[a]	0 (0)	2 (3)	13 (7)	14 (8)	4 (10)	0.001
無オルガズム症（男性）[a]	0 (0)	1 (2)	4 (2)	9 (5)	1 (2)	0.007
インポテンス	1 (<1)	3 (5)	7 (4)	10 (6)	5 (12)	0.001
頻尿	7 (2)	3 (2)	7 (1)	8 (2)	6 (7)	0.211
排尿障害	0 (0)	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	5 (6)	0.002

Source: Table 8.6.1.6.2B ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集で和訳した。
a: Incidence based on the number of men: Venlafaxine ER, 37.5 mg, n = 60; Venlafaxine ER, 75 mg, n = 196; Venlafaxine ER, 150 mg, n = 179; Venlafaxine ER, 225 mg, n = 41; placebo, n = 168.

2.7.4.2.1.3.4　試験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.3.4.1　中止の概要

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

ベンラファキシン群の 163 例およびプラセボ群の 174 例が二重盲検治療期を完了し、その後ベンラファキシン群の 162 例およびプラセボ群の 174 例が治験薬投与および漸減期を完了した。二重盲検治療期の完了前にベンラファキシン群の 17 例およびプラセボ群の 4 例が治験薬投与を早期に中止した。これらの治験参加者のうち、ベンラファキシン群の 12 例およびプラセボ群の 1 例が有害事象のために試験を中止し、ベンラファキシン群の 4 例およびプラセボ群の 1 例が同意を撤回し、ベンラファキシン群の 1 例が妊娠のために試験を中止し（漸減期中）、プラセボ群の 1 例が自殺（死亡）し、プラセボ群の 1 例が禁止薬を使用した（「その他の理由」に分類された）ために早期に試験を中止した。

表 2.7.4.2-20 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects

Subject Disposition	Venlafaxine n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
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)

表 2.7.4.2-20 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects（続き）

Subject Disposition	Venlafaxine n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
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)

Source: Table 14.1.1.1; Listing 16.2.1.1 and Listing 16.2.1.3 B2411367 CSR
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.

B2411368 試験：

135 例の治験参加者のうち、113 例（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 56 例）が治療期を完了し、111 例（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 54 例）が漸減期を完了した。24 例（内訳：V-V 群で 8 例、P-V 群で 16 例）が投与を中止した。症例の内訳は表 2.7.4.2-21 に要約した。
このうち、有害事象による投与中止は 2 例（いずれも P-V 群）、同意の撤回は 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）、病状の悪化による中止は 1 例（V-V 群）、その他の理由による投与の中止は 2 例［いずれも V-V 群、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は仕事のため通院できず、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は再就職により通院できず］であった。その他の理由による試験中止には 24 例（内訳：V-V 群で 8 例、P-V 群で 16 例）が含まれた。その他の理由で試験を中止した治験参加者は表 2.7.4.2-22 に示した。

表 2.7.4.2-21 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects

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

Source: 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 2.7.4.2-22 Summary of Reasons Leading To Study Discontinuation in Other category

Subject ID	Reason for Discontinuation
[redacted]	Because the subject moved out.
	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 which was against the standard regimen.
[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.
	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.
	Discontinued due to difficulty in visiting to the clinic as the subject had shifted the house.
	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.
	Withdrawal of consent (Not refused further follow-up) because the subject wished for different treatment.
	Withdrawal of consent. (Not refused follow-up).

Source: Table 3 CSR B2411368

参考資料の臨床試験：

Group A（短期安全性）および C（長期安全性）における中止に関する情報の要約を表 2.7.4.2-23 に示した。本表には、すべての試験の短期投与期または長期試験（218-US および 378-EU 試験）における各投与群の中止例の例数および割合を主な中止理由別に示した。各投与群で短期投与および長期投与を中止した治験参加者の数および割合を、それぞれ ISS Supportive Table S10-1、ISS Supportive Table S10-2 および ISS Supportive Table S10-3 に主な中止理由別に示した。

表 2.7.4.2-23 Discontinuation by Primary Reason and Treatment for Short-Term (Groups A and B) and Long-Term (Group C) Treatment: Number (%) of Participants

Treatment Duration (studies) Primary Reason	Placebo	Venlafaxine ER
Group A (short-term, all studies)	**(n = 555)**	**(n = 1381)**
Any reason	212 (38)	447 (32)
Adverse event	57 (10)	230 (17)
Failed to return	35 (6)	49 (4)
Lack of efficacy	76 (14)	80 (6)
Other medical event	10 (2)	18 (1)
Participant request	12 (2)	30 (2)
Protocol violation	8 (1)	15 (1)
Other non-medical event	14 (3)	25 (2)
Group C (long-term studies 218 and 378)	**(n = 257)**	**(n = 535)**
Any reason	141 (55)	203 (38)
Adverse event	36 (14)	91 (17)
Failed to return	26 (10)	15 (3)
Lack of efficacy	55 (21)	53 (10)
Other medical event	5 (2)	6 (1)
Participant request	5 (2)	13 (2)
Protocol violation	5 (2)	8 (1)
Other non-medical event	9 (4)	17 (3)

Source: Table 8.6.1.10.1A ISS

主な中止理由は、ベンラファキシン ER 群では有害事象、プラセボ群では効果不十分であった。プラセボ群における効果不十分による中止率は、おおむねベンラファキシン ER 群の 2～3 倍であった。

2.7.4.2.1.3.4.2　中止に至った有害事象

ISS Section 8.6.1.10（中止例の分類および集計）に記載したように、治験参加者が投与を中止した場合、治験責任医師は主な中止理由を 1 つだけ示すこととし、該当する場合は、二次的な中止理由を複数挙げることができた。Group A（短期安全性）および C における中止に至った有害事象（主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられたもの）を表 2.7.4.2-24 に示す。表の 1 行目の「Any adverse event（すべての有害事象）」は、主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられた有害事象が 1 件以上報告された各群の治験参加者の総数を指す。ISS Section 8.6.1.10 では主な中止理由のみに焦点を当てているため、表 2.7.4.2-24 に示す治験参加者数は ISS Section 8.6.1.10（中止例の分類および集計）に示す数より多い。本項には主な中止理由と二次的な中止理由の両方を記載した。
主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられたすべての有害事象を ISS Supportive Table S11-1 および ISS Supportive Table S11-3 に示した。有害事象により中止した各治験参加者のマトリックスサマリーを ISS Supportive Table S11-4 に示した。

表 2.7.4.2-24 Adverse Events Cited as Primary or Secondary Reasons For Discontinuation In ≥ 1% of the Venlafaxine ER-Treated Participants (Group A and C): Number of Participants (%)

器官別大分類 有害事象	Placebo	Venlafaxine ER
Group A (short-term, all studies)		
Any adverse event	**(n = 555)** 68 (12)	**(n = 1381)** 253 (18)
全身障害		
無力症[a]	*5 (<1)*	*34 (3)*
頭痛	7 (1)	34 (3)
消化器障害		
口内乾燥	*1 (<1)*	*23 (2)*
悪心	*4 (<1)*	*103 (8)*
嘔吐	*1 (<1)*	*15 (1)*
神経系障害		
不安	6 (1)	15 (1)
浮動性めまい	11 (2)	48 (4)
不眠症	*5 (<1)*	*41 (3)*
神経過敏	*2 (<1)*	*21 (2)*
傾眠	*3 (<1)*	*36 (3)*
振戦	*0 (0)*	*15 (1)*
皮膚・皮膚付属器障害		
発汗	*1 (<1)*	*23 (2)*
Group C (long-term studies 218 and 378)		
Any adverse event	**(n = 257)** 50 (20)	**(n = 535)** 106 (20)
全身障害		
無力症	3 (1)	10 (2)
頭痛	6 (2)	11 (2)
心・血管障害		
高血圧	2 (<1)	7 (1)
消化器障害		
口内乾燥	*0 (0)*	*6 (1)*
悪心	*3 (1)*	*31 (6)*

表 2.7.4.2-24 Adverse Events Cited as Primary or Secondary Reasons For Discontinuation In ≥ 1% of the Venlafaxine ER-Treated Participants (Group A and C): Number of Participants (%)（続き）

器官別大分類 有害事象	Placebo	Venlafaxine ER
神経系障害		
不安	4 (2)	8 (2)
うつ病	4 (2)	7 (1)
浮動性めまい	8 (3)	20 (4)
不眠症	*1 (<1)*	*13 (2)*
リビドー減退	*0 (0)*	*6 (1)*
傾眠	*1 (<1)*	*10 (2)*
振戦	*0 (0)*	*7 (1)*
皮膚・皮膚付属器障害		
発汗	*1 (<1)*	*11 (2)*

Source: Table 8.6.1.11A ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集で和訳した。
a: Events in italics had rates ≥1% of the Venlafaxine ER-treated participants and twice

長期投与期（第 8 週後）に、発現割合が 1%以上の中止に至った有害事象として新たな事象が 2 件（高血圧およびリビドー減退）認められたが、これらは短期投与期における主な中止理由としては特定されていなかった。これら 2 件の事象の発現割合はわずか 1%であり、ベンラファキシン ER 群における発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であったのはリビドー減退のみであった。

臨床検査値、バイタルサイン、体重変化および心電図の異常による中止

第 3 相試験 2 試験（210-US および 214-US 試験）の併合データで、中止に至った臨床検査値異常および心電図所見の異常は認められなかった。中止に至ったバイタルサインおよび体重測定の結果の異常を以下に簡略した該当症例の一覧として示した。

投与中止理由として挙げられたバイタルサインおよび体重測定の異常は、血圧上昇（治験参加者 ID：[redacted] および [redacted]）、心拍数増加（治験参加者 ID：[redacted]）ならびに食欲不振および体重減少（治験参加者 ID：[redacted]）であった。

新規試験（218-US、377-EU および 378-EU 試験）で認められた中止に至った臨床検査値、バイタルサイン、体重測定および心電図の結果の異常を投与群および治験参加者 ID 別に表 2.7.4.2-25 に示した。なお、中止に至った異常は、その後に重篤な有害事象として分類されなかった場合もある。参考までに、中止に至った有害事象として挙げられた臨床検査値、バイタルサイン、体重測定および EGG の結果の異常が認められた、すべての試験および新規試験の治験参加者の数および割合のみを投与群別に表 2.7.4.2-26 に示した。

表 2.7.4.2-25 Listing of Participants with Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Changes that Led to Discontinuation by Treatment - Group H (New Studies)

Treatment Group *Parameter* Participant Number	Identified Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Change That Led to Discontinuation
Venlafaxine ER (n = 19/905; 2.1%)	
Laboratory Changes	
[redacted]	Hyperlipemia (hypertriglyceridemia)[a, b] Lab test abnormal (T4) Liver function test abnormal SGOT increased
Vital Signs Changes	
[redacted]	Elevated blood pressure Elevated blood pressure Elevated blood pressure

表 2.7.4.2-25 Listing of Participants with Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Changes that Led to Discontinuation by Treatment - Group H (New Studies)（続き）

Treatment Group *Parameter* Participant Number	Identified Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Change That Led to Discontinuation
[redacted]	Elevated blood pressure
	Elevated blood pressure
	Elevated blood pressure
	Elevated blood pressure
	Elevated blood pressure
	Tachycardia
	Tachycardia
	Tachycardia[b]
	Weight loss, tachycardia
Weight Changes	
[redacted]	Weight loss (<5%)
	Weight loss, tachycardia
	Weight loss
ECG Changes	
[redacted]	PR interval prolonged
Placebo (n = 5/354, 1.4%)	
Laboratory Changes	
[redacted]	SGOT increased
Vital Signs Changes	
[redacted]	Elevated blood pressure
	Elevated blood pressure
ECG Changes	
[redacted]	Atrial fibrillation
	Ventricular extrasystoles

Source: Table 8.6.1.11.1A ISS
a: This event was noted restudy.
b: These events were reported during the long-term phase of study 377, however, these participants were in the Venlafaxine-treated group for both short-term and long-term phases.

早期中止となった治験参加者のうち、重篤な急性の医学的転帰に至った者はいなかった。表 2.7.4.2-25 に記載した治験参加者に関する詳細については Supportive Table S11-4 ISS に記載した。

表 2.7.4.2-26 Number (%) of Participants who had Laboratory, Vital Signs, Body Weight, or ECG Changes Cited As Primary Or Secondary Reasons For Discontinuation (Groups G and H)

Group Parameter	Placebo	Venlafaxine ER
All studies	(n = 555)	(n = 1381)
Laboratory Changes	1 (<1)	4 (<1)
Vital Signs Changes	4 (<1)	15 (1)
Weight Changes	0 (0)	4 (<1)
ECG Changes	2 (<1)	1 (<1)
New studies	(n = 354)	(n = 905)
Laboratory Changes	1 (<1)	4 (<1)
Vital Signs Changes	2 (<1)	12 (1)
Weight Changes	0 (<1)	3 (<1)
ECG Changes	2 (<1)	1 (<1)

Source: Table 8.6.1.11.1B ISS

有害事象による中止の要約

Group A［短期安全性（全試験）］では、ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者における主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられた主な有害事象（発現割合が 1%以上かつプラセボ群より 2 倍高い）は、無力症、口内乾燥、悪心、嘔吐、不眠症、神経過敏、傾眠、振戦および発汗であった。

Group C［長期安全性（218-US および 378-EU 試験）］では、ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者における主な中止理由または二次的な中止理由として挙げられた主な有害事象は、口内乾燥、悪心、不眠症、リビドー減退、傾眠、振戦および発汗であった。

2.7.4.2.1.3.4.3　中止の要約

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

二重盲検治療期の完了前にベンラファキシン群の 17 例およびプラセボ群の 4 例が治験薬投与を早期に中止した。これらの治験参加者のうち、ベンラファキシン群の 12 例およびプラセボ群の 1 例が有害事象により中止し、ベンラファキシン群の 4 例およびプラセボ群の 1 例が同意を撤回し、ベンラファキシン群の 1 例が妊娠のために中止し（漸減期中）、プラセボ群の 1 例が自殺（死亡）し、プラセボ群の 1 例が禁止薬を使用した（「その他の理由」に分類される）ために早期に中止した（Table 4 of CSR B2411367）。

B2411367 試験の計 17 例が TEAE により試験を中止した。試験中止に至った TEAE の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。

表 2.7.4.2-27 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT

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

表 2.7.4.2-27 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT（続き）

器官別大分類 基本語	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e

Source: Table 14.3.1.1.13 of CSR B2411367、MedDRA（Ver. 25.0）で集計、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
n = Number of Participants with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of participants in the Safety Set in each treatment group (N).

B2411368 試験：

試験中止に至った TEAE の要約を表 2.7.4.2-28 に示した。

表 2.7.4.2-28 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT - Safety Set

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

Source: Table 22 of B2411368 CSR、MedDRA（Ver. 25.0）で集計、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects with Each Event. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).

参考資料の臨床試験：

ベンラファキシン ER 投与例における主な中止理由は有害事象であった（Group A：17%、Group C：17%）。一方、プラセボ投与例における有害事象による中止率は Group A で 10%、Group C で 14%であった。

有害事象により中止した Group A および C のベンラファキシン ER 投与例のうち、投与開始後 7 日間に中止した治験参加者が最も多かった。プラセボ群の有害事象による中止例数は経時的に比較的一定であった。

プラセボ投与例における主な中止理由は効果不十分であった（Group A：14%、Group C：21%）。短期および長期投与期のプラセボ群における効果不十分による中止率は、ベンラファキシン ER 群の約 2 倍であった。

2.7.4.2.1.3.5 新たな自殺行動および自殺念慮の発現 - 評価資料

B2411367 試験：

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

表 2.7.4.2-29 Summary of New Onset Suicidal Behavior and Suicidal Ideation (Overall)

Visit	Parameter	Venlafaxine (N=179) n (%)	Placebo (N=178) n (%)	Overall (N=357) n (%)
Overall	N′	179	178	357
	New Onset Suicidal Ideation and/or Behavior	5 (2.8)	9 (5.1)	14 (3.9)
	New Onset Suicidal Ideation	5 (2.8)	9 (5.1)	14 (3.9)
	Category of New Onset Suicidal Ideation			
	1. Wish to be Dead	5 (2.8)	9 (5.1)	14 (3.9)
	2. Non-Specific Active Suicidal Thoughts	0	2 (1.1)	2 (0.6)
	3. Active Suicidal Ideation with Any Methods (Not Plan) without Intent to Act	0	0	0

表 2.7.4.2-29 Summary of New Onset Suicidal Behavior and Suicidal Ideation (Overall)（続き）

Visit	Parameter	Venlafaxine (N=179) n (%)	Placebo (N=178) n (%)	Overall (N=357) n (%)
	4. Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, without Specific Plan	0	0	0
	5. Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent	0	0	0
	New Onset Suicidal Behavior	0	0	0
	Category of New Onset Suicidal Behavior			
	6. Preparatory Acts or Behavior	0	0	0
	7. Aborted Attempt	0	0	0
	8. Interrupted Attempt	0	0	0
	9. Actual Attempt (Non-Fatal)	0	0	0
	10. Completed Suicide	0	0	0

Source: Table 29 of CSR B2411367
C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; n = Number of Participants with Each Result.
Percentages (%) are based on the number of participants assessed both at baseline and at each visit in Safety Set in each treatment group (N'). New onset is defined as reported suicidal ideation and/or suicidal behavior on participant without the ideation and/or behavior at baseline.

B2411368 試験：

自殺傾向の分析の結果から、V-V 群と PV 群の間に有意差は認められなかったが、数値上は V-V 群（7.7%）の方が P-V 群（10.0%）よりも自殺念慮の発生割合が低かった（表 2.7.4.2-30）。

表 2.7.4.2-30 Summary of C-SSRS Scales

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

Source: Table 29 B2411368 CSR
[a] Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; n = Number of Subjects with each result.
Percentages (%) are based on the number of subjects at each visit in Safety Set (N').
Suicidal ideations: A "yes" answer to any one of the five suicidal ideation questions (Categories 1-5) on the C-SSRS.
Suicidal behaviors: A "yes" answer to any one of the six suicidal behavior questions (Categories 6-11) on the C-SSRS.
Suicidal ideations or behaviors: A "yes" answer to any one of the eleven suicidal ideation and behavior questions (Categories 1-11) on the C-SSRS.

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

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

B2411367 試験において臨床的に注目すべき事象は報告されなかった。ただし、漸減期に 1 例で妊娠が報告され、その後、当該治験参加者は試験を中止した。
TESAE は 2 件（甲状腺機能亢進症および気胸）認められた。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）に中等度の TESAE（気胸）が発現した。本事象は計 43 日間持続し、治験薬の使用と関連なしと判断された。用量変更は不要と判断され、試験を中止しなかった。本事象は 43 日後に消失したと判断された。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）でプラセボリードイン期間中に甲状腺機能亢進症（重篤な有害事象）が 1 件報告され、スクリーニング脱落となった。
本試験中にプラセボ群の 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）が死亡した。本症例は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に自殺し、本事象は治験責任医師により治験薬の使用と関連なしと判断された。
これらの事象に関する個別症例の詳細を CTD M 2.7.6.1.7 症例の叙述に示す。
自殺念慮：
自殺傾向の解析の結果を表 2.7.4.2-29 に示す。この結果からはベンラファキシン群とプラセボ群に有意差はないことが示されたが、新たな自殺念慮の発現割合は、数値上はベンラファキシン群（2.8%）の方がプラセボ群（5.1%）よりも低かった。
B2411368 試験：
治験期間中に臨床的に注目すべき事象は報告されなかった。
自殺念慮：
自殺傾向の分析の結果は表 2.7.4.2-30 に示したが、数値的には V-V 群（7.7%）の方が P-V 群（10.0%）よりも新規の自殺念慮の発現割合が低かったが、ベンラファキシン群（V-V 群）とプラセボ群（P-V 群）との間に有意差は認められなかった。

参考資料の臨床試験：
重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象を、妊娠、中枢神経系（CNS）関連事象（自殺／自殺企図／自殺念慮、躁的反応／軽躁的反応およびその他の CNS 事象）、心血管系事象、そう痒／発疹／蕁麻疹および血液生化学検査値異常の 5 つのカテゴリーに分類した。これらのカテゴリーに含まれる事象のうち、Group I（新規試験：218-US、377-EU および 378-EU 試験）のベンラファキシン ER 投与例で報告されたものについて以下で述べる。表 2.7.4.2-15 の重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象はすべて、218-US（短期および長期投与期）、377-EU（短期および長期投与期）および 378-EU 試験（短期および長期投与期）で認められたものである。これらの治験参加者に関する詳細については Supportive Table S12-2 ISS に示す。210-US および 214-US 試験で認められた重篤な有害事象およびその他の臨床的に注目すべき事象については Supportive Table S12-1 ISS に示すが、これらの事象については以下でカテゴリーごとに考察する。
妊娠：
ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者において妊娠が 4 件報告された。治験参加者 ID：[redacted] は、悪心および治験薬の効果不十分のため、第 15 日に試験を中止した。中止から 10 日後に血清中 β-hCG 検査が陽性となり、その後、当該治験参加者は追跡不能となった。治験参加者 ID：[redacted] は、第 131 日に自宅での妊娠検査で陽性となり、第 132 日に試験を中止し、追跡不能となった。治験参加者 ID：[redacted] は、妊娠が疑われたため第 193 日に試験を中止し、11 日後に β-hCG 検査により妊娠が確認された。その後の情報は入手できなかった。治験参加者 ID：[redacted] は、効果不十分および片頭痛により第 39 日に試験を中止した。当該治験

参加者は、第 51 日の試験中止後来院時に、家族計画クリニックで妊娠が確認されていた旨を治験責任医師に報告した。

CNS 関連事象

ベンラファキシン ER の投与を受けた 14 例で様々な CNS 事象が報告された。Group I の該当症例の一覧を表 2.7.4.2-15 に示す。

ベンラファキシン ER の投与を受けた 6 例（1%未満）で自殺念慮または自殺企図が報告された。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）では、第 15 日に不安増悪が認められ、その時点でのベンラファキシン ER の用量は 225 mg であった。当該治験参加者は効果不十分により第 21 日に試験を中止した。第 29 日に自殺念慮が報告され、その後、薬物療法および不安管理指導が行われ、最終的に自殺念慮は消失した。治験責任医師は、この自殺念慮を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

1 例（治験参加者 ID：[redacted]、ベンラファキシン ER 150 mg）では、長期投与期の第 4 日にオキサゼパムの過量投与が認められ、治験参加者によれば、これは不眠症の緩和を目的としたものであり、自殺企図ではないとのことであった。本事象は医学的介入なく回復した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

1 例（治験参加者 ID：[redacted]、ベンラファキシン ER 150 mg）は、長期投与期の第 23 日に自殺企図により試験を中止し、入院した。治験参加者の報告によれば、治験薬、パロキセチンおよびゾルピデムを服用していたとのことである。本事象は翌日までに回復し、9 日後に退院した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

1 例（治験参加者 ID：[redacted]）では、長期投与期の第 109 日に治験薬（ベンラファキシン ER 150 mg）の意図的過量投与（16 カプセル服用）が認められた。治験参加者には中等度の浮動性めまい、悪心、手足のしびれおよび熱感冷感発作（hot-cold spell）の症状が認められた。治験参加者は試験を中止した。自殺企図から 4 日後の心電図および臨床検査は正常であった。事象発現から 11 日後時点で症状は消失していた。治験責任医師は、本事象を治験薬と明らかに関連ありと判断した。

治験参加者 ID：[redacted] は、第 158 日に、夫に処方されていた Tylex（1 カプセル当たり paracetamol 500 mg およびコデイン 30 mg 含有）を 30～40 カプセル服用し、自殺企図のため入院した。この時のベンラファキシン ER の平均用量は 36.8 mg/日であった。治験参加者は軽度の傾眠状態を呈して総合病院に入院し、胃洗浄が実施された。精神科病院への転院を経て、退院し、外来で経過観察となった。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、治験実施計画書違反による試験中止から 6 日後（第 84 日）に自殺企図のため入院した。本治験参加者については ISS 8.6.1.12.1 項（安全性データベースに含まれる死亡）で詳述した。

ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者で意識消失が 5 件報告された（治験参加者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] および [redacted]）。これらの治験参加者のうち 2 例（治験参加者 ID：[redacted] および [redacted]）は、事象発現前にかなりの長時間にわたって食事を摂っていなかったと報告した。これらの治験参加者のうち 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、意識消失の発現前に（妻と口論した後に）「異常な行動」がみられていたことが妻から報告された。この治験参加者は過去にストレスを感じた後に「自己制御を失う」ことがあった。2 例（治験参加者 ID：[redacted] および [redacted]）は有害事象の後に試験を完了し、その後に失神症状を呈することはなかった。3 例（治験参加者 ID：[redacted]、[redacted] および

[redacted]）は試験を継続し、新たに失神症状を呈することはなかったが、その後、別の有害事象により試験を中止した。それぞれの治験責任医師の判断により、治験参加者 ID：[redacted] における事象は治験薬とおそらく関連あり、治験参加者 ID：[redacted]、[redacted] および [redacted] における事象は治験薬と関連があるかもしれない、治験参加者 ID：[redacted] における事象は治験薬と関連なしとされた。
その他の CNS 関連事象は以下のとおりであった。治験参加者 ID：[redacted] で顔面麻痺が認められ、本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本治験参加者では片側の瞬目増加と顔面緊張消失が発現した。最終診断はベル麻痺と推定された。治験参加者は状態が改善し、試験を継続した。治験参加者 ID：[redacted] では、第 23 日から第 45 日にかけて健忘が認められた。本事象は回復し、治験参加者は試験を完了した。治験参加者 ID：[redacted] は、第 69 日に重度の激越（パニック発作）を発現して入院した。治験参加者は効果不十分により試験を中止した。
心血管系事象
血圧、脈拍および心電図の臨床的に重要な変化（重篤な変化を含む）について、ISS 8.6.1.8 項（バイタルサインおよび体重測定）、ISS 8.6.1.9 項（心電図の結果）および ISS 8.6.1.12 項（死亡および重篤な有害事象）で述べる。ベンラファキシン ER 投与例において、これらの項に記載されている事象以外に重篤な事象の発現はなかった。
そう痒／発疹／蕁麻疹
ベンラファキシン ER の投与を受けた 40 例（3%）でそう痒、発疹または蕁麻疹が報告され、8 例（1%未満）がこれらの事象により試験を中止した。4 件（1%未満）については重篤と判断されたため表 2.7.4.2-15 に記載する。4 例全例（治験参加者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted] および [redacted]）がこれらの事象によりそれぞれの試験を中止した。それぞれの治験責任医師は、治験参加者 ID：[redacted] における発疹を軽度、治験参加者 ID：[redacted] および [redacted] における発疹を中等度、治験参加者 ID：[redacted] における発疹を重度と判定した。これらの治験参加者で発疹に伴う肝機能検査値の上昇は認められず、いずれの発疹も治験薬の投与中止後に消失した。
血液生化学検査値異常
通常の血液生化学検査で認められた臨床的に重要な変化（重篤な変化を含む）について、ISS 8.6.1.7 項（臨床検査）で述べる。ベンラファキシン ER 投与例において、ISS 8.6.1.7 項に記載されている事象以外に重篤な事象の発現はなかった。

2.7.4.2.1.3.7　TEAE の要約

評価資料の臨床試験：

- ベンラファキシン ER の忍容性は全般的に良好であった。報告された TEAE の発現割合は、ベンラファキシン ER 群の方がプラセボ群よりわずかに高かった（それぞれ 63.1%および 47.2%）。ただし、この差は既報のデータと一致しており、臨床的に意味のある差ではないと考えられる。両群で高頻度に報告された TEAE は、上咽頭炎、便秘、悪心、傾眠および頭痛であった。これらの事象の報告件数はベンラファキシン ER 群の方がプラセボ群よりも多かったが、この差は既報の差と一致しており［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］、本剤のベネフィット・リスクプロファイルを変化させるものではない。
- TEAE の大部分は軽度であり、残りの TEAE は、1 件の TEAE［自殺（治験参加者 ID：[redacted]）］を除き、中等度と判断された。自殺の TEAE は重度と判断され、プラセボ群で認められたものであった。

- プラセボ群の 2 例で TESAE が発現し、1 例は気胸（治験参加者 ID：[redacted]）、もう 1 例は自殺既遂（治験参加者 ID：[redacted]）であった。ベンラファキシン群で TESAE が認められた治験参加者はいなかった。
- 試験中止に至った TEAE（B241137 試験）は、ベンラファキシン群で 14 例（7.8%）、プラセボ群で 3 例（1.7%）認められ、このうちベンラファキシン群の 8 例（4.5%）およびプラセボ群の 1 例（0.6%）は治験薬と関連ありと判断された。
- プラセボ群で死亡に至った TEAE が 1 件のみ認められ、治験薬の使用と関連なしと判断された。
- 試験中に認められた主な有害事象（発現割合別）は傾眠（11.2%）であった。
- 52 週間にわたる日本人成人 GAD 患者を対象とした長期継続投与試験において、ベンラファキシン ER（75～225 mg/日）は良好な忍容性を示し、許容できる安全性プロファイルが認められた。全体的な安全性プロファイルは、二重盲検試験と同様、またイフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）に記載されている内容とも一致していた。

参考資料の臨床試験：

ベンラファキシン ER 投与時の主な TEAE（第 3 相試験の併合データとして発現割合が 5%以上かつプラセボ群より 2 倍以上高かったもの）は、視覚異常、食欲不振、便秘、リビドー減退、口内乾燥、不眠症、悪心、神経過敏、発汗、血管拡張、嘔吐、あくび、ならびに男性における射精異常およびインポテンスであった。これらの事象の一部は、本申請で検討した Group A および C のそれぞれで主な有害事象として特定されている。

- Group A［短期安全性（全試験）］で認められた主な TEAE は、悪心、口内乾燥、発汗、便秘、食欲不振、視覚異常および男性における射精異常であった。
- Group C［長期安全性（218-US および 378-EU 試験）］で認められた主な TEAE は、発汗、便秘、視覚異常ならびに男性における射精異常およびインポテンスであった。
- 無力症、便秘、口内乾燥、悪心、浮動性めまい、傾眠、発汗および男性における射精異常は、Group A および C のベンラファキシン ER 群で 5%以上の頻度で発現したが、すべての Group で発現割合がプラセボより 2 倍高いという基準を満たさなかった。
- Group A で比較的よく認められた TEAE は、感染、腹痛、発熱、頚部痛、悪寒、頻脈、下痢、鼓腸、思考異常、攣縮、鼻炎、咳嗽増加および月経困難症であった。
- Group C で比較的よく認められた TEAE は、事故による外傷、高血圧、気管支炎、副鼻腔炎および耳鳴であった（Supportive Table S6-12 ISS）。
- 比較的よく認められた TEAE と主な TEAE の発現割合は Group A と Group C で同程度であったが、「プラセボより高い」または「プラセボより 2 倍以上高い」の基準を満たす事象の一覧には差があり、これは適用された基準の閾値に近い TEAE の発現割合にわずかな差があったことが主な要因であった。
-

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象、死亡およびその他の臨床的に注目すべき事象に関する個別症例の詳細については、M 2.7.6 および各試験の CSR に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項には、第 3 相試験における安全性評価の一環として実施された臨床検査の個別値および平均値の要約を示した。
各治験実施計画書では、臨床検査で治験薬投与後に臨床的に重要なレベルに達した値または所見が認められた場合には、正常値に回復するまで間隔を置いて連続して再検査するよう規定されていた。合理的な期間内に値／所見が正常に戻らなかった場合は、原因を特定し、報告する必要があった。

2.7.4.3.1 臨床検査値の要約

評価資料の臨床試験：
B2411367 および B2411368 試験において、血液学的検査値、生化学検査値および尿検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

参考資料の臨床試験：
Group H［新規試験（377-EU 試験の長期投与期を除く）では、ベンラファキシン ER の投与を受けた 13 例（1.4%）およびプラセボの投与を受けた 2 例（0.6%）が、臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められた。377-EU 試験の長期投与期では、6 例（ベンラファキシン／ベンラファキシン群：3 例、ベンラファキシン／プラセボ群：2 例、プラセボ／プラセボ群：1 例）に臨床的に重要な臨床検査値の変化が認められた。このうち 3 例（ベンラファキシン／ベンラファキシン群：2 例、プラセボ／プラセボ群：1 例）については、377-EU 試験の長期および短期投与期でも臨床的に重要な臨床検査値の変化が認められた。これらの治験参加者において一定のパターンは認められなかった。
Group A（短期安全性）のベンラファキシン ER 群におけるナトリウム、BUN、尿素、AST/SGOT、アルカリホスファターゼおよび総タンパク質、Group B（短期安全性、218-US 試験、377-EU 試験および 378-EU 試験）のベンラファキシン ER 群における尿素、アルカリホスファターゼおよび総タンパク質ならびに Group C（長期安全性）のベンラファキシン ER 群におけるクロール、総タンパク質、アルカリホスファターゼ、AST/SGOT およびクレアチニンは、投与下の最終評価時点での平均変化量でベースラインとの有意差が認められた。Group A のプラセボ群におけるナトリウム、クロール、BUN、アルカリホスファターゼ、コレステロールおよび総タンパク質、Group B のプラセボ群における BUN、アルカリホスファターゼおよびコレステロールならびに Group C のプラセボ群におけるクロール、アルカリホスファターゼおよびコレステロールは、治療下の最終評価時点での平均変化量で、ベースラインとの有意差が認められた。これらの変化量は概して小さく、臨床的に重要ではないと判断された。ベンラファキシン ER 群で観察された臨床検査値の個別値および平均値の変化量は、プラセボ群とおおむね同様であった。

- ベンラファキシン ER 投与例におけるコレステロールの値は治療下の最終評価時点での平均変化量は小さく（Group A、B および C でそれぞれ 0.96、0.15 および 2.34 mg/dL）、ベースラインとの有意差は認められなかった。うつ病を対象としたプラセボ対照試験および GAD を対象とした試験における増加量は、それぞれ 1.5 mg/dL および 2.5 mg/dL であった。なお、Group A、B および C のプラセボ群ではコレステロールの平均値が治療下の最終評価時点で低下したが（変化量：-4.9～-7.7 mg/dL）、ベンラファキシン ER 群では治療下の最終評価時点で平均値が上昇した（変化量：0.15～2.34 mg/dL)。これらの変化量は概して小さく、臨床的意義は不明であった。3 例においてコレステロールが 66、85 および 105 mg/dL 増加し、これらは臨床的に重要な増加と判断された。

- ベンラファキシン ER 投与例におけるアルカリホスファターゼの治療下の最終評価時点での平均変化量は概して小さく（Group A、B および C でそれぞれ 5.3、6.4 および 5.8 U）、ベースラインとの有意差が認められた。ベンラファキシン ER 群における治療下の最終評価時点での平均変化量には、プラセボ群における治療下の最終評価時点での本パラメータの平均変化量との有意差が認められた。なお、Group A、B および C のプラセボ群ではアルカリホスファターゼの平均値が治療下の最終評価時点で低下したが（変化量：-1.0～-3.8 U）、ベンラファキシン ER 群では治療下の最終評価時点で平均値が上昇した（変化量：5.3～6.4 U）。これらの変化量は臨床的に重要ではないと判断された。アルカリホスファターゼの臨床的に重要な増加が認められた治験参加者はいなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインおよび体重測定：

評価資料の臨床試験：

国内臨床試験において、体重および身体検査の所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。（CTD M2.7.6.1.5 および M2.7.6.7.5 参照）

参考資料の臨床試験：

参考資料の外国試験については、ベンラファキシン ER 群において、第 2 週以降に仰臥位脈拍のベースラインからのわずかに有意な増加（範囲：0.9～1.1 bpm）が認められた。治療下の最終評価時点での仰臥位脈拍の増加量は小さかったが［Group A（短期安全性）で 1.6 bpm、Group C（長期安全性）で 1.9 bpm］、ベースラインとの間に有意差が認められた。

SDBP に関しては、治療下の最終評価時点でのベースラインからの平均変化量がプラセボ群（Group A）では有意であったが、ベンラファキシン ER 群では有意でなかった。Group A および C における治療下での最終的な SDBP の平均変化量は小さかったが（それぞれ 0.3 mmHg および 0.3 mmHg）、プラセボとの間に有意差が認められた（ISS - Section 8.6.1.1.2 参照）。

ベンラファキシン ER 群の平均体重は、各時点（第 61～89 日を除く）でベースラインから有意に減少した。体重の平均変化量は、Group A で 0.7～1.1 lb、Group C で 0.6～0.8 lb であった。第 89 日以降は、Group C では体重減少は認められず、第 150～209 日までの期間および治療下の最終評価で、わずかではあるが有意な体重増加が認められた（平均変化量はそれぞれ 1.3 lb および 0.8 lb）。7%以上の体重減少が認められた治験参加者の割合は Group H［新規試験（218-US、377-EU および 378-EU 試験）のデータ（377-EU 試験の長期データを除く）］では、ベンラファキシン ER 群で 33/890 例（4%）、プラセボ群で 6/337 例（2%）であったのに対し、短期試験 2 試験（210-US および 214-US 試験）ではそれぞれ 11/429 例（3%）および 0/191 例（0%）であった。したがって、7%以上の体重減少が認められた治験参加者は、ベンラファキシン ER 群で計 44/1319 例（3%）およびプラセボ群で計 6/528 例（1%）である（ISS - Section 8.6.1.1.2）。

体重および身体検査の所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.4.1 心電図および QTcF

評価資料の臨床試験：

B2411367 試験：

大多数の治験参加者の心電図の総合的な解釈は正常であった。ごく少数の治験参加者に心電図パラメータの異常が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。いずれの群でも、投与中に QTcF 値が臨床的に重要な可能性がある異常の閾値とされた 500 msec 超になった治験参加者はいなかった。一方、QTcF のベースラインからの最大延長が 30 msec 以上 60 msec 以下であった治

験参加者は、ベンラファキシン群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった。いずれの群でも、QTcF の最大延長が 60 msec 超であった治験参加者はいなかった。

B2411368 試験：

治験参加者の多くは心電図の総合的な解釈は正常であり、異常な心電図パラメータを示した治験参加者は少数であったが、それらは臨床的に重要ではないと判断された。2 つの群（V-V 群と P-V 群）のいずれにおいても、投与中に QTcF 値が臨床的に重要な可能性がある異常の閾値とされた 500 msec 超になった治験参加者はいなかった。V-V 群で 60 例および P-V 群で 57 例が、QTcF のベースラインからの最大延長が 30 msec 未満であった。いずれの群においても、QTcF の最大延長が 60 msec 超の治験参加者はいなかった。

参考資料の臨床試験：

心電図：

Group H［新規試験（218-US、377-EU および 378-EU 試験）のデータ（377-EU 試験の長期データを除く）］では、ベンラファキシン ER 群の 5 例（0.9%）およびプラセボ群の 3 例（1.2%）で 1 つ以上の心電図結果に臨床的に重要な変化が認められたと判断された。ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者では、2 例に QTc の一過性の延長、1 例に左室肥大が認められた。残りの 2 例には様々な不整脈が認められた。3 例のプラセボの投与を受けた治験参加者には様々な不整脈が認められた。377-EU 試験の長期投与期で、心電図の結果に臨床的に重要な変化が認められた治験参加者はいなかった。ベンラファキシン ER の心伝導に対する体系的な影響を示す所見は認められなかった。

ベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者における QTc の治療下の最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、Group A（短期安全性）では 1.4 msec、Group C（長期安全性）では-0.9 msec であった。これらの変化量にベースラインとの有意差やプラセボとの有意差は認められなかった。GAD を対象とした試験でベンラファキシン ER の投与を受けた治験参加者の QTc にプラセボの投与を受けた治験参加者との有意差は認められなかった（ISS - Section 8.6.1.9.3）。

Group A および C では、平均心拍数がベースラインから第 6 週～治療下の最終評価時点にかけて有意に増加した。治療下の最終評価時点での心拍数の平均増加量は 2.0～2.7 bpm で、プラセボとの間に有意差が認められた。平均変化量は小さく、臨床的に重要ではないと判断されることが多かった（ISS - Section 8.6.1.9.3）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

評価資料の臨床試験：

評価資料の臨床試験では、内因性要因に関するデータの解析は実施しなかった。

参考資料の臨床試験：

2.7.4.5.1.1 年齢

主な TEAE（ベンラファキシン ER 投与時の発現割合が 5%以上かつプラセボ投与時より 2 倍以上高いもの）について、人口統計学的変数である年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上）の予測値を検討した。Group A（短期安全性）および C（長期安全性）における主な TEAE のオッズ比をそれぞれ表 2.7.4.5-1 および表 2.7.4.5-2 に年齢群別に示した。

Group A および C では、各投与群の 65 歳以上の治験参加者数が 65 歳未満の治験参加者に比べて少なかった。Group A における 65 歳以上の治験参加者の分布は、ベンラファキシン ER 投与例で 77/1381 例（5.6%）、プラセボ投与例で 20/555 例（3.6%）であった。Group C における 65 歳以上の治験参加者の分布は、ベンラファキシン ER 投与例で 32/535 例（6.0%）、プラセボ投与例で 9/257 例（3.5%）であった。
全体的に、主な TEAE は高齢者の方が非高齢者よりも発現頻度が低い傾向があった。ただし、Group A および C の男性における射精異常／オルガズム異常およびインポテンスの報告頻度のみ、オッズ比間に有意差が認められ、これらの報告頻度は男性高齢者の方が低かった。

表 2.7.4.5-1 Odds Ratios For Age - Selected TEAE: Number (%) Of Patients - Group A (Short-Term, All Studies)

器官別大分類 有害事象	< 65 Years Venlafaxine ER (n = 1304)	 Placebo (n = 535)	 Odds Ratio[a]	 Confidence Interval	≥ 65 Years Venlafaxine ER (n = 77)	 Placebo (n = 20)	 Odds Ratio[a]	 Confidence Interval	 Breslow p-value
消化器障害									
食欲不振	103 (8)	12 (2)	3.74	2.12 - 6.59	3 (4)	0 (0)	1.66	0.08 - 34.56	0.599
便秘	124 (10)	18 (3)	3.02	1.86 - 4.89	9 (12)	2 (10)	1.19	0.24 - 6.05	0.269
口内乾燥	217 (17)	34 (6)	2.94	2.05 - 4.23	6 (8)	0 (0)	3.46	0.19 - 64.66	0.913
悪心	469 (36)	67 (13)	3.90	3.01 - 5.12	17 (22)	1 (5)	5.38	0.81 - 35.80	0.767
皮膚・皮膚付属器障害									
発汗	140 (11)	15 (3)	4.17	2.52 - 6.89	3 (4)	0 (0)	1.66	0.08 - 34.5	0.546
特殊感覚障害									
視覚異常	70 (5)	5 (<1)	6.01	2.4 - 14.9	2 (3)	0 (0)	1.09	0.05 - 25.19	0.255
尿生殖器障害									
射精異常/異常オルガズム（男性）[b]	41 (8)	0 (0)	38.2	2.34 - 624.21	1 (4)	0 (0)	1.13	0.04 - 30.62	0.020

Source: Table 8.6.1.13.1A ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
a: Odds Ratios are Mantel-Haenszel; except in those cases of 0 cells. Logit Odds Ratios are used for cases with 0 cells.
b: Based on the number of men <65 years: venlafaxine ER (n = 502); placebo (n = 212) or men ≥65 years: venlafaxine ER (n = 23); placebo (n = 8).

表 2.7.4.5-2 Odds Ratios For Age - Selected TEAE: Number (%) Of Patients - Group C (LONG-TERM Studies 218 and 378)

器官別大分類 有害事象	< 65 Years Venlafaxine ER (n = 503)	Placebo (n = 248)	Odds Ratio[a]	Confidence Interval	≥ 65 Years Venlafaxine ER (n = 32)	Placebo (n = 9)	Odds Ratio[a]	Confidence Interval	Breslow p-value
消化器障害									
便秘	59 (12)	13 (5)	2.40	1.31 - 4.40	6 (19)	0 (0)	4.15	0.21 - 82.02	0.722
皮膚・皮膚付属器障害									
発汗	68 (14)	11 (4)	3.37	1.80 - 6.29	2 (6)	1 (11)	0.53	0.04 - 6.66	0.123
特殊感覚障害									
視覚異常	29 (6)	6 (2)	2.46	1.04 - 5.87	0 (0)	0 (0)	0.28	0.005 - 14.95	0.217
尿生殖器障害									
射精異常/異常オルガズム（男性）[b]	15 (8)	0 (0)	16.29	0.96 - 275.5	0 (0)	0 (0)	0.733	0.01 - 43.00	0.117
インポテンス[b]	12 (6)	0 (0)	12.82	0.75 - 219.35	0 (0)	0 (0)	0.063	0.001 - 3.35	0.001

Source: Table 8.6.1.13.1C ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳

a: Odds Ratios are Mantel-Haenszel; except in those cases of 0 cells. Logit Odds Ratios are used for cases with 0 cells.

b: Based on the number of men <65 years: venlafaxine ER (n = 201); placebo (n = 101) or men ≥65 years: venlafaxine ER (n = 7); placebo (n = 5).

2.7.4.5.1.2　性別

主な TEAE（ベンラファキシン ER 投与時の発現割合が 5%以上かつプラセボ投与時より 2 倍以上高いもの）について、人口統計学的変数である性別（男性 vs 女性）の予測値を検討した。主な TEAE のオッズ比を表 2.7.4.5-3 および表 2.7.4.5-4 に男女別に示す。

Group A（短期安全性）における男女の分布は、ベンラファキシン ER 投与例では男性が 525 例（38%）で女性が 856 例（62%）、プラセボ投与例では男性が 220 例（39.6%）で女性が 335 例（60.4%）であった。Group C（長期安全性）における男女の分布は、ベンラファキシン ER 投与例では男性が 208 例（38.9%）で女性が 327 例（61.1%）、プラセボ投与例では男性が 106 例（41.2%）で女性が 151 例（58.8%）であった。

主な TEAE の発現割合は男女間でおおむね同程度であった。悪心については Group A でオッズ比に有意差が認められた。これは、プラセボの投与を受けた女性における悪心の発現割合が男性に比べて高かったことが要因と考えられた。また、Group C では便秘の発現割合のオッズ比に有意差が認められた。これは、ベンラファキシン ER の投与を受けた女性における便秘の発現割合が男性に比べて高く、プラセボの投与を受けた男性における便秘の発現割合が女性に比べて高いことが要因と考えられた。

表 2.7.4.5-3 Odds Ratios For Sex - Selected TEAE: Number (%) Of Patients[b] Group A (Short-Term, All Studies)

器官別大分類 有害事象	Men				Women				Breslow p-value
	Venlafaxine ER (n = 525)	Placebo (n = 220)	Odds Ratio[a]	Confidence Interval	Venlafaxine ER (n = 856)	Placebo (n = 335)	Odds Ratio[a]	Confidence Interval	
消化器障害									
食欲不振	41 (8)	6 (3)	3.02	1.31 - 6.95	65 (8)	6 (2)	4.51	2.07 - 9.79	0.517
便秘	37 (7)	9 (4)	1.78	0.85 - 3.72	96 (11)	11 (3)	3.72	2.05 - 6.77	0.135
口内乾燥	75 (14)	16 (7)	2.13	1.22 - 3.69	148 (17)	18 (5)	3.68	2.28 - 5.94	0.153
悪心	159 (30)	13 (6)	6.92	4.09 - 11.71	327 (38)	55 (16)	3.15	2.31 - 4.29	0.019
皮膚・皮膚付属器障害									
発汗	61 (12)	7 (3)	4.00	1.89 - 8.43	82 (10)	8 (2)	4.33	2.19 - 8.55	0.886
特殊感覚障害									
視覚異常	19 (4)	2 (<1)	4.09	1.055 - 15.87	53 (6)	3 (<1)	7.30	2.67 - 19.94	0.541
尿生殖器障害									
異常オルガズム	42 (8)	0 (0)	38.30	2.35 - 626.09	3 (<1)	0 (0)	2.36	0.12 - 47.23	0.085

Source: Table 8.6.1.13.2A ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
a: Odds Ratios are Mantel-Haenszel; except in those cases of 0 cells. Logit Odds Ratios are used for cases with 0 cells.
b: Based on the number of men: venlafaxine ER (n = 525); placebo (n = 220) or women: venlafaxine ER (n = 856); placebo (n = 335).

表 2.7.4.5-4 Odds Ratios For Sex - Selected TEAE: Number (%) Of Patients[b] Group C (Long-Term Studies 218 and 378)

器官別大分類 有害事象	Men				Women				Breslow p-value
	Venlafaxine ER (n = 208)	Placebo (n = 106)	Odds Ratio[a]	Confidence Interval	Venlafaxine ER (n = 327)	Placebo (n = 151)	Odds Ratio[a]	Confidence Interval	
消化器障害									
便秘	13 (6)	7 (7)	0.94	0.36 - 2.44	52 (16)	6 (4)	4.60	2.06 - 10.26	0.012
皮膚・皮膚付属器障害									
発汗	25 (12)	5 (5)	2.76	1.06 - 7.19	45 (14)	7 (5)	3.26	1.49 - 7.14	0.800
特殊感覚障害									
射精異常	11 (5)	4 (4)	1.42	0.44 - 4.57	18 (6)	2 (1)	4.34	1.12 - 16.87	0.232
尿生殖器障害									
異常オルガズム	15 (7)	0 (0)	16.32	0.96 - 275.92	1 (<1)	0 (0)	0.93	0.03 - 27.76	0.110
インポテンス	12 (6)	0 (0)	12.98	1.42 - 118.35	0 (0)	0 (0)	0.47	0.01 - 23.75	0.074

Source: Table 8.6.1.13.2C ISS、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
a: Odds Ratios are Mantel-Haenszel; except in those cases of 0 cells. Logit Odds Ratios are used for cases with 0 cells.
b: Based on the number of men: venlafaxine ER (n = 208); placebo (n = 106) or women: venlafaxine ER (n = 327); placebo (n = 151)

2.7.4.5.1.3　人種

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

2.7.4.5.2　外因性要因

評価資料の臨床試験では、外因性要因に関するデータの解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

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

2.7.4.5.4　妊娠および授乳時の使用

評価資料の臨床試験：
B2411367 試験：
B2411367 試験では、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）が妊娠を理由に漸減期に試験を中止したため、早期に盲検解除が行われた。当該治験参加者は追跡調査来院を拒否し、その後の追跡調査に対する同意を撤回した。
B2411368 試験：
本治験では該当する症例は認められなかった。
参考資料の臨床試験：
各試験の治験実施計画書では、妊娠可能な女性は妊娠検査（β-hCG 検査が望ましい）の結果が陰性でなければならず、試験期間を通じて医学的に許容される避妊法を使用しなければならい旨が規定されていた。避妊法使用の遵守状況は、口頭による確認のみ行われ、その他の特定の方法によるモニタリングは実施されなかった。
外国試験における妊娠例の概要を 2.7.4.2.1.3.6 項に記載した。
妊娠（電子添文に基づく情報）：
妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると医師が判断する場合にのみ投与すること。
妊娠末期に本剤または他の SSRI もしくは SNRI が投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。
妊娠ラットにベンラファキシン 30 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 0.4 倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下および体重抑制が認められた。
妊娠ラットに活性代謝物である ODV 100 mg/kg/日（AUC に基づく曝露量比較で臨床曝露量の約 1.7 倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた。
妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与したとき、胎児への移行が認められた［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］。

授乳婦：
治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。ベンラファキシンおよび ODV は、ラットおよびヒトで乳汁中に移行することが報告されている［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］。

2.7.4.5.5 過量投与

参考資料の臨床試験では、重篤な有害事象として報告された事象のうち、意図しない過量投与が 1 件（214-US 試験）、偶発的過量投与（水銀中毒）が 1 件（218-US 試験）報告された。ベンラファキシン ER の意図的過量投与が 1 件（377-EU 試験）、Tylex の過量投与が 1 件（378-US 試験）報告された。
市販後の使用経験では、主にアルコールおよび／または他剤との併用によるベンラファキシンの過量投与が報告された。過量投与時に報告された主な事象は、頻脈、意識レベルの変化（傾眠から昏睡まで）、散瞳、痙攣および嘔吐であった。その他の事象として、心電図の変化（例：QT 間隔延長、脚ブロック、QRS 延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、回転性めまいおよび死亡が報告されている（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。
公表されている後向き試験の報告では、ベンラファキシンは SSRI 系抗うつ薬と比較し、過量投与したときに致死的転帰のリスクを上昇させる可能性があるが、三環系抗うつ薬と比較した場合、その可能性が低いことを示している。疫学的試験では、ベンラファキシン投与患者の方が SSRI 投与患者よりも自殺の危険因子が多かったことが示された。ベンラファキシン投与患者の特性とは対照的に、過量投与におけるベンラファキシンの毒性により、致死的転帰のリスクがどの程度高まるかについては不明である（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

2.7.4.5.5.1 症状

主な症状は、頻脈、意識レベルの変化、散瞳、発作、嘔吐などである。心電図の変化（QT 延長、脚ブロック、QRS 延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群および死亡も報告されている［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］。

2.7.4.5.5.2 治療的処置

特異的な解毒剤は知られていない。活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は推奨されない。本剤は分布容積が大きいため、強制利尿、透析、血液灌流、交換輸血等の治療はあまり効果的でない［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］。

2.7.4.5.6 薬物乱用

臨床試験では、薬物探索行動、耐性の発現または投与期間の延長による増量は認められなかった。
In vitro 試験において、ベンラファキシンは、アヘン、ベンゾジアゼピン、フェンシクリジンおよび N-メチル-D-アスパラギン酸受容体に対して親和性を示さなかった。げっ歯類においてベンラファキシンが明らかな中枢神経系興奮様作用を示すことはなかった。ラットにおいてベンラファキシンの身体依存は認められなかった。サルを用いた自己投与試験において、ベンラファキシンの静脈内への自己投与回数の増加が認められたが、離脱症状や探索行動は認められなかった。サルを用いた薬物弁別試験において、ベンラファキシンはアンフェタミンに対する般化作用を示したが、その投与量は臨床での 1 日最大投与量である 225 mg より高かった。

国内臨床試験において薬物乱用、薬物依存および関連する有害事象の報告はなかった（PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）。

2.7.4.5.7　離脱症状および反跳現象

投与中止（突然の中止）または減量により、攻撃性、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、浮動性めまい、痙攣、頭痛、感冒、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、視覚障害などの離脱症状があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］。
国内臨床試験では、退薬期を設けて離脱症状を評価していない。

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

ベンラファキシン ER は眠気および浮動性めまいを引き起こすことがあるため、患者は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際には十分注意しなければならない。また、これらの自覚症状があらわれた場合には、機械の操作や自動車の運転を避けるよう患者に指導すること［イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）］。

2.7.4.6 市販後データ

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

世界各国における製造販売承認状況：

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

市販後の使用経験に基づく曝露量：

2024 年 3 月までの販売データに基づき、最初に上市した日（1994 年 4 月 30 日）から DLP（2024 年 5 月 5 日）までの累積曝露データおよび 2023 年 5 月 6 日から 2024 年 5 月 5 日までの期間の曝露データを算出した。これらをそれぞれ表 2.7.4.6-1 および表 2.7.4.6-2 に示した。

表 2.7.4.6-1 Cumulative Exposure from Marketing Experience [1,2]

		Milligrams	Patient-Exposure (PTY)
Formulation	**IV**	NA	NA
	Oral	362,472,248,985	9,930,747
Total		**362,472,248,985**	**9,930,747**
Region	**EU**	252,078,513,819	6,906,261
	Japan	11,816,368,125	323,736
	USA/Canada	5,377,582,750	147,331
	Other	93,199,784,291	2,553,419
Total		**362,472,248,985**	**9,930,747**
Upjohn Regionwide Cumulative Patient-exposure	**EU**	NA	46,162,873
	Japan	NA	28,431,654
	USA/Canada	NA	19,276,002
	Other	NA	3,713,779
Total		NA	**97,584,308**
Total			**107,515,055 ***

Source: Table 6 PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024
[1] Sales data covers the period 30-Apr-1994 to 31-Mar-2024.
[2] Business Partner sales are also included in the above table.
Upjohn worldwide sales added covering data from 30-Apr-1994 to 05-May-2022

表 2.7.4.6-2 Interval Exposure from Marketing Experience[1,2]

		Milligrams	Patient-exposure (PTY)
Formulation	**IV**	NA	NA
	Oral	56,886,689,038	1,558,539
Total		**56,886,689,038**	**1,558,539**
Region	**EU**	25,353,032,838	694,604
	Japan	5,363,251,875	146,938
	USA/Canada	1,244,863,125	34,106
	Other	24,925,541,201	682,892
Business partner (Pfizer Sales) *		NA	86,890
Total		**56,886,689,038**	**1,645,429**

Source: Table 7 PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024
[1] Sales data covers the period 06-May-2023 to 31-Mar-2024
[2] Business Partner sales are also included in the above table.
* Pfizer worldwide sales added covering data from 06-May-2023 to 05-May-2024

本報告期間中に入手した安全性情報を検討した結果、ベンラファキシンの安全性に関する懸念事項に変更はなく、新たに明らかになった特徴もない。本剤の安全性プロファイルは十分に確立されており、最新の企業中核データシート（CCDS）第 2.0 版（2023 年 4 月 28 日付、PSUR 06-May-2023 to 05-May-2024）に反映されている。
累積安全性データの評価およびベネフィット・リスク分析に基づき、ベンラファキシンの最新の電子添文において新たな注意喚起 は不要であり、追加のリスク最小化活動は不要である。
結論として、既承認の適応症に対するベンラファキシンのベネフィット・リスクバランスに変更はなく、最新の電子添文において新たな注意喚起は予定していない。

2.7.4.7 付録

該当なし

2.7.5 参考文献

1. 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要　　該当せず

2. 2.7.2 臨床薬理の概要　　該当せず

3. 2.7.3 臨床的有効性の概要

(1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
(2) Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9:248-312.
(3) CPMP/EWP/4284/02: The European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalized anxiety disorder (CPMP/EWP/4284/02) [Internet]. London: The European Medicines Agency; 2005 [cited 2020 Aug 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinicalinvestigation-medicinal-products-indicated-generalised-anxiety-disorder_en.pdf.
(4) イフェクサーSR 電子添文、2024 年 7 月
(5) イフェクサー米国添付文書、2023 年
(6) Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Umeda M, Miyamoto K, Shimoda H, Baba T, Kawakami N. Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010′ s in Japan: the results of the world mental health Japan 2nd survey. Journal of affective disorders. 2018 Dec 1;241:554-62.
(7) Kawakami K. [Large-scale epidemiological study on prevalence estimates of mental disorders in the 2nd World Mental Health Japan Survey]. 2016 May (Amended 2017 Nov). Glant ID: H25-SEISHIN-IPPAN006 Sponsored by MHLW and 15dk0310020h0003 Sponsored by AMED.
(8) Matsuyama S, Otsubo T, Nomoto K, Higa S, Takashio O. Prevalence of Generalized Anxiety Disorder in Japan: A General Population Survey. Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Jun 26;20:1355-1366. doi: 10.2147/NDT.S456272. PMID: 38947368; PMCID: PMC11214750.
(9) Nakagome K. [GAD treatment procedures proposed by GAD Working Group Japan]. Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology. 2008;11:1571-3.
(10) Otsubo T. [The role of pharmacotherapy in treatment of generalized anxiety disorder]. Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology. 2017;20:773-9.
(11) Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications Browser, [Government Statistics Central Clearinghouse (e-Stat); 2017 Patient Survey (Code No. 00450022), Table 95] [Internet]. MHLW Insurance Statistics Office. 2017 [updated 2019 Mar 29; cited 2020 Aug 19]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902.
(12) Venlafaxine/PF-00345408. Investigator ’s Brochure. Version 3.0, Viatris, 2023.

4. 2.7.4 臨床的安全性の概要

(1) イフェクサーSR カプセル電子添文（第 7 版）
(2) Integrated Summary of Safety (ISS). 08 Sep 2020.
(3) Venlafaxine Hydrochloride. Company Core Data Sheet (CCDS). Viatris. Apr 2023.
(4) Venlafaxine Periodic Safety Update Report (06- May-2023 to 05-May-2024). Viatris. 2024.

5. 2.7.6 個々の試験のまとめ

(1) Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. Br J Psychiatry. 2001 Jul;179:15-22.
(2) Clinical Study Report - B2411367 (CSR B2411367), a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of Venlafaxine in Japanese outpatients with generalized anxiety disorder. Mylan Inc. (a Viatris company) 1000 Mylan Blvd Cannonsburg, PA 15317, USA. 2025.

(3) Clinical Study Report - 0600B2-210-US (CSR 0600B2-210-US), a double-blind, placebo-controlled parallel-group, dose finding study of Venlafaxine extended-release capsules in outpatients with generalized anxiety disorder. Wyeth-Ayerst Research. P.O. Box 8299. Philadelphia PA 19101. 1998.
(4) Clinical Study Report - 0600B2-214-US (CSR 0600B2-214-US), a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of Venlafaxine extended-release capsules and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. Wyeth-Ayerst Research. P.O. Box 8299. Philadelphia PA 19101. 1998.
(5) Clinical Study Report - 0600B2-218-US (CSR 0600B2-218-US), 1998a six-month double-blind, placebo-controlled, parallel- group, comparison of Venlafaxine extended release capsules and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. Wyeth-Ayerst Research. P.O. Box 8299. Philadelphia PA 19101. 1998.
(6) Clinical Study Report – 0600B2-377-EU, (CSR 0600B2-377-EU), double-blind, placebo-controlled, parallel group, fixed-dose study of Venlafaxine extended release and diazepam followed by evaluation of relapse prevention and prophylaxis in outpatients with generalized anxiety disorder. Wyeth-Ayerst Research. 145 King of Prussia Rd. Radnor, PA 19087. 1998.
(7) Clinical Study Report – 0600B2-378-EU (CSR 0600B2-378-EU), a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study of Venlafaxine extended-release capsules in outpatients with generalized anxiety disorder. Wyeth-Ayerst Research. 145 King of Prussia Rd. Radnor, PA 19087. 1998.
(8) Clinical Study Report - B2411368 (CSR B2411368), an open-label, long-term extension, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of Venlafaxine in Japanese outpatients with generalized anxiety disorder who completed Study B2411367. Mylan Inc. (a Viatris company) 1000 Mylan Blvd Cannonsburg, PA 15317, USA. 2025.
(9) Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 1999 Aug;60(8):528-35.
(10) Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. JAMA. 2000 Jun 21;283(23):3082-8.
(11) Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. Eur Psychiatry. 2003 Jun;18(4):182-7
(12) Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2000 Jun;157(6):968-74