目次

目次 1
表一覧 2
略語・略号一覧 5
臨床試験一覧表 7
2.7.6.1 B2411367 試験（評価資料） 11
2.7.6.1.1 試験の概要 11
2.7.6.1.2 症例の内訳 17
2.7.6.1.3 人口統計学的およびベースライン特性 19
2.7.6.1.4 有効性の結果 20
2.7.6.1.5 安全性の結果 21
2.7.6.1.6 結論 28
2.7.6.1.7 症例の叙述 28
2.7.6.1.8 補遺 54
2.7.6.2 210-US 試験（参考資料） 79
2.7.6.2.1 試験の概要 79
2.7.6.2.2 症例の内訳 83
2.7.6.2.3 人口統計学的およびベースライン特性 83
2.7.6.2.4 有効性の結果 84
2.7.6.2.5 安全性の結果 92
2.7.6.2.6 結論 96
2.7.6.2.7 症例の叙述 96
2.7.6.3 214-US 試験（参考資料） 103
2.7.6.3.1 試験の概要 103
2.7.6.3.2 症例の内訳 106
2.7.6.3.3 人口統計学的およびベースライン特性 107
2.7.6.3.4 有効性の結果 108
2.7.6.3.5 安全性の結果 116
2.7.6.3.6 結論 120
2.7.6.4 218-US 試験（参考資料） 121
2.7.6.4.1 試験の概要 121
2.7.6.4.2 症例の内訳 124
2.7.6.4.3 人口統計学的およびベースライン特性 125
2.7.6.4.4 有効性の結果 126
2.7.6.4.5 安全性の結果 133
2.7.6.4.6 結論 135
2.7.6.4.7 症例の叙述 135
2.7.6.5 377-EU 試験（参考資料） 143
2.7.6.5.1 試験の概要 143
2.7.6.5.2 症例の内訳 148
2.7.6.5.3 人口統計学的およびベースライン特性 150
2.7.6.5.4 有効性の結果 151
2.7.6.5.5 安全性の結果 157
2.7.6.5.6 結論 167
2.7.6.5.7 症例の叙述 167

2.7.6.6 378-EU 試験（参考資料）.....179
2.7.6.6.1 試験の概要.....179
2.7.6.6.2 症例の内訳.....183
2.7.6.6.3 人口統計学的およびベースライン特性.....184
2.7.6.6.4 有効性の結果.....185
2.7.6.6.5 安全性の結果.....187
2.7.6.6.6 結論.....192
2.7.6.6.7 症例の叙述.....192
2.7.6.7 B2411368 試験（評価資料）.....212
2.7.6.7.1 試験の概要.....212
2.7.6.7.2 症例の内訳.....215
2.7.6.7.3 人口統計学的およびベースライン特性.....217
2.7.6.7.4 有効性の結果.....218
2.7.6.7.5 安全性の結果.....220
2.7.6.7.6 結論.....225
2.7.6.7.7 症例の叙述.....226
2.7.6.7.8 補遺.....255

表一覧

表 2.7.6.1-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects – B2411367 (Double Blind Study) 18
表 2.7.6.1-2 Demographic and Baseline Characteristics – Full Analysis Set/Safety Set.....19
表 2.7.6.1-3 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score at Endpoint of Week 8 – Full Analysis Set/Per-protocol Set.....20
表 2.7.6.1-4 Summary of Drug Exposure – Safety Set 22
表 2.7.6.1-5 Overall Summary of Adverse Events – SAF.....22
表 2.7.6.1-6 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT – Safety Set.....23
表 2.7.6.1-7 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – SAF.....24
表 2.7.6.1-8 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – SAF.....25
表 2.7.6.1-9 Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events by SOC and PT Safety Set.....26
表 2.7.6.1-10 Occurrence Rate and Risk Difference of Most Common Adverse Events – SAF 27
表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象 （B2411367 試験 安全性解析対象集団） 55
表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象 （B2411367 試験 安全性解析対象集団） 71
表 2.7.6.2-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 210-US 83
表 2.7.6.2-2 Number (%) of Patients who Withdrew by Primary Reason 83
表 2.7.6.2-3 Demographic and Baseline Characteristics - All Patients.....84
表 2.7.6.2-4 HAM-A Total/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis.....86
表 2.7.6.2-5 Psychic Anxiety Factor - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis 87
表 2.7.6.2-6 Anxious Mood Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis..88
表 2.7.6.2-7 Tension Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis 89

表 2.7.6.2-8 CGI Severity/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....90
表 2.7.6.2-9 CGI-Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....91
表 2.7.6.2-10 Commonly Reported (≥5%) TEAE: Number (%) of Patients....92
表 2.7.6.2-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients....93
表 2.7.6.3-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 214-US....107
表 2.7.6.3-2 Number (%) of Patients Who Withdrew by Primary Reason....107
表 2.7.6.3-3 Demographic and Baseline Characteristics - All Patients....108
表 2.7.6.3-4 HAM-A Total/Comparison Between Treatment Groups/ LOCF Analysis....110
表 2.7.6.3-5 Psychic Anxiety Factor - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....111
表 2.7.6.3-6 Anxious Mood Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis 112
表 2.7.6.3-7 Tension Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....113
表 2.7.6.3-8 CGI Severity/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....114
表 2.7.6.3-9 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....115
表 2.7.6.3-10 Commonly Reported (≥5%) TEAE: Number (%) of Patients....116
表 2.7.6.3-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients....117
表 2.7.6.4-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 218-US....125
表 2.7.6.4-2 Number (%) of Patients Who Withdrew by Primary Reason....125
表 2.7.6.4-3 Demographic and Baseline Characteristics....125
表 2.7.6.4-4 HAM-A Total/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....127
表 2.7.6.4-5 Psychic Anxiety Factor - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....128
表 2.7.6.4-6 Anxious Mood Item-HAM-A/Comparison Between Treatment Groups /LOCF Analysis.129
表 2.7.6.4-7 Tension Item -HAM-A/Comparison Between Treatment Groups /LOCF Analysis....130
表 2.7.6.4-8 CGI Severity/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....131
表 2.7.6.4-9 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis....132
表 2.7.6.4-10 Most Common TEAE: (≥5% and at least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than with Placebo) Number (%) of Patients (Short Term on-Therapy Events Only)....133
表 2.7.6.4-11 Most Common TEAE: (≥5% and at least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than with Placebo) Number (%) of Patients (Long Term on-Therapy Events Only)....133
表 2.7.6.5-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 377-EU....148
表 2.7.6.5-2 Number (%) of Patients Who Withdrew from the Short-Term Phase by Primary Reason.149
表 2.7.6.5-3 Number (%) of Patients Who Withdrew from Long-Term Phase by Primary Reason....150
表 2.7.6.5-4 Demographic and Baseline Characteristics of Intent-To-Treat Patients in Short-Term Phase....150
表 2.7.6.5-5 HAM-A Total Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis....152
表 2.7.6.5-6 HAM-A Psychic Anxiety Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis....153
表 2.7.6.5-7 HAD Anxiety Subscale Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis....154
表 2.7.6.5-8 CGI Improvement: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis....155
表 2.7.6.5-9 Summary of Primary Efficacy Variables - Week 16 of Long-Term Phase ITT Patients - LOCF....157
表 2.7.6.5-10 TEAE Reported During Short-Term Phase by At Least 1% of Patients: No. (%) of Patients....158
表 2.7.6.5-11 TEAE > 5% and At Least 2 Times Greater with Venlafaxine ER or Diazepam than Placebo - Number (%) of Patients....159
表 2.7.6.5-12 Incidence of AEs which were Cited as Reason for Discontinuation in the Short-Term Phase - Number (%) of Patients....160
表 2.7.6.5-13 Summary of Serious Adverse Events by Patient During Short-Term Phase....161

表 2.7.6.5-14 TEAE > 5% and at Least 2 Times Greater in Venlafaxine ER/Placebo and Diazepam/ Placebo Groups than Placebo/Placebo Group - Number (%) Of Patients) 165
表 2.7.6.6-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 378-EU...183
表 2.7.6.6-2 Number (%) of Patients who Withdrew by Primary Reason 184
表 2.7.6.6-3 Demographic and Baseline Characteristics of Intent-To-Treat Patients 184
表 2.7.6.6-4 Summary of Primary Efficacy Variables at Week 8 185
表 2.7.6.6-5 Summary of Primary Efficacy Variables at Month 6 186
表 2.7.6.6-6 TEAE > 5% and At Least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than Placebo - Number (%) of Patients 188
表 2.7.6.6-7 Patients with Noteworthy Events Leading to Discontinuation 189
表 2.7.6.6-8 Serious Adverse Events Considered Possibly or Probably Related to Treatment.....190
表 2.7.6.7-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects 216
表 2.7.6.7-2 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set 217
表 2.7.6.7-3 Summary of Baseline Disease Characteristics – Efficacy Set 218
表 2.7.6.7-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Visit – Efficacy Set 218
表 2.7.6.7-5 Summary of Drug Exposure - Safety Set 220
表 2.7.6.7-6 Overall Summary of Adverse Events - Safety Set 221
表 2.7.6.7-7 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT - Safety Set 221
表 2.7.6.7-8 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - Safety Set 222
表 2.7.6.7-9 Summary of Drug-Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the Participants by PT, in either of the Treatment Groups) – Safety Set.....223
表 2.7.6.7-10 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Severity - Safety Set 224
表 2.7.6.7-11 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events - Safety Set 224
表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象 （B2411368 試験 安全性解析対象集団） 256
表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象 （B2411368 試験 安全性解析対象集団） 274

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）
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	twice a day	1 日 2 回
BMI	Body Mass Index	体格指数
bpm	Beats Per Minute	拍／分
BSA	Brief Scale for Anxiety	簡易不安尺度
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CAT	Computerized Axial Tomography	コンピュータ断層撮影
C-CASA	Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment	コロンビア自殺評価アルゴリズム
CI	Confidence Interval	信頼区間
CGI	Clinical Global Impression	臨床全般印象度
CGI-I	Clinical Global Impressions-Global Improvement	全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity of Illness	概括重症度
CI	Confidence Interval	信頼区間
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	NA
CRF	Case Report Form	症例報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DSM-IV	Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-5	Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
eCOA	Electronic Clinical Outcome Assessment	電子的臨床アウトカム評価
ECT	Electro Convulsive Therapy	電気けいれん療法
EEG	Electroencephalography	脳波検査
EF	Efficacy Set	有効性解析集団
ER	Extended Release	徐放（性製剤）
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle-stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
GAD	Generalized Anxiety Disorder	全般不安症／全般性不安障害
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7-item	全般性不安症/全般性不安障害 7 つの質問票
GGT	Gamma Glutamyl Transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAD	Hospital Anxiety and Depression	病院での不安と抑うつに関する質問票
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale	ハミルトン不安評価尺度
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High-density Lipoprotein	高比重リポタンパク
HDL-C	High-density Lipoprotein Cholesterol	HDL コレステロール
HR	Heart Rate	心拍数
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法
IR	Immediate Release	速放（錠）
ITT	intent-to-treat	NA
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low-density lipoprotein Cholesterol	LDL コレステロール
LOCF	Last Observation Carried Forward	NA
LS mean	Least Squares Mean	最小二乗平均
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素

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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed effect Model for Repeated Measures	反復測定による混合効果モデル
OC	Observed-Case	観察値のみ
PD	Panic Disorder	パニック症／パニック障害
prn	As necessary	頓用
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PSR	Psychiatric Status Rating	精神医学的評価尺度
PT	Preferred Term	基本語
P-V	Placebo-Venlafaxine	二重盲検試験でプラセボを投与され、長期継続投与試験ではベンラファキシンが投与された群
PWC	Physician Withdrawal Checklist	医師による離脱症状チェックリスト
RBC	Red blood cell	赤血球
SAD	Social Anxiety Disorder	社交不安症／社交不安障害（社交恐怖）
SAE	Serious Adverse Events	重篤な有害事象
SAF	Safety Set	安全性解析対象集団
SARS	Social Adjustment Rating Scale	社会適応性評価尺度
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDBP	Supine Diastolic Blood Pressure	仰臥位での拡張期血圧
SDISS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SE	Standard Error	標準誤差
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
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SVT	Supraventricular Tachyarrhythmias	上室性頻脈
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events	治験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象
TESAE	Treatment Emergent Serious Adverse Events	治験期間中に発現した重篤な有害事象
V-V	Venlafaxine-Venlafaxine	二重盲検試験でベンラファキシンを投与され、長期継続投与試験でもベンラファキシンが投与された群
WBC	White blood cell	白血球
ZSRAS	Zung Self-Rating Anxiety Scale	Zung 自己評価不安尺度
β-hCG	Beta Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン β 鎖
γ-GTP	Gamma Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

NA：該当せず

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類 評価/参考	試験番号 実施国／地域	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験進行状況
有効性 第3相 短期投与 評価資料	B2411367 日本	5.3.5.1.1	主要目的： GAD 患者を対象としてベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果の、プラセボに対する優越性を検討する。 副次目的： GAD 患者を対象としてその他の評価項目についても、ベンラファキシンの効果をプラセボと比較する。 GAD 患者を対象としてベンラファキシンの安全性と忍容性を評価する。	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同比較	イフェクサーカプセル 37.5 mg イフェクサーカプセル 75 mg プラセボカプセル 用量：75～225 mg/日の可変用量 投与方法： プラセボリードイン期（1 週間）：1 週間（±3 日）プラセボ投与。 治療期（8 週間）：第 1 週および第 2 週にプラセボ投与、その後、用量漸増基準に従って 6 週間プラセボ投与。ベンラファキシン群では、37.5 mg/日を 1 週間、その後 75 mg/日を 1 週間投与、第 3 週以降、用量漸増基準に従って、75、150 または 225 mg/日を 6 週間投与。 漸減期（2 週間）：治療期を完了した治験参加者は 2 週間かけて治験薬を漸減。 投与経路：経口	スクリーニング：441 例 割付け例数：計 357 例（プラセボ群：178 例、ベンラファキシン群：179 例）	GAD 外来患者	プラセボリードイン期 1 週間 治療期 8 週間 漸減期 2 週間	完了 Full
有効性 第3相 短期投与 参考資料	0600B2-210-US 米国	5.3.5.1.2	GAD の外来患者を対象に、ベンラファキシン ER（75、150 および 225 mg）の有効性および安全性をプラセボと比較する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	ベンラファキシン ER カプセル 75 mg プラセボカプセル 用量：75～225 mg/日の可変用量 7±3 日間の治験前の休薬期の後、適格な治験参加者を無作為にプラセボまたはベンラファキシン ER（75、150、または 225 mg）を最大 8 週間投与する群に割り付けた。治験終了時または中止時に必要に応じて 2 週間の漸減期間を設けた。 投与経路：経口	投与例数：計 370 例（プラセボ群：97 例、ベンラファキシン 75 mg 群：92 例、ベンラファキシン 150 mg 群：91 例、ベンラファキシン 225 mg 群：90 例）	GAD 外来患者	8 週間投与後、2 週間の漸減期	完了 Full

試験の種類 評価/参考	試験番号 実施国／地域	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験進行状況
有効性 第3相 短期投与 参考資料	0600B2-214-US 米国	5.3.5.1.3	GAD の外来患者を対象として、2 つの用量のベンラファキシン ER（75 および 150 mg）の抗不安作用、安全性、忍容性について、プラセボおよび治療用量の buspirone と比較する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボおよび実薬対照比較	ベンラファキシン ER 75 mg カプセル プラセボカプセル Buspirone 5 mg カプセル Buspirone 10 mg カプセル 用量：ベンラファキシン 75 および 150 mg/日の固定用量、buspirone 15～30 mg/日 7±3 日間の治験前の単盲検プラセボリードイン期の後、適格な治験参加者を無作為にプラセボ、buspirone またはベンラファキシン ER（75 mg または 150 mg）のいずれかを最大 8 週間投与する群に割り付けた。	投与例数：計 405 例（プラセボ群：104 例、ベンラファキシン 75 mg 群：102 例、ベンラファキシン 150 mg 群：101 例、Buspirone 群：98 例）	GAD 外来患者	8 週間投与後、最大 1 週間の漸減期	完了 Full
有効性 第3相 長期投与 参考資料	0600B2-218-US 米国	5.3.5.1.4	GAD を対象として、8 週間投与したベンラファキシン ER（75～225 mg）の有効性をプラセボと比較する。 副次目的は、さらに 4 ヵ月間ベンラファキシン ER を投与した場合の安全性および有効性を確認する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	ベンラファキシン ER 75 mg カプセル プラセボカプセル 用量：75～225 mg/日の可変用量 7±3 日の試験前の休薬期間の後、適格治験参加者は無作為にプラセボまたはベンラファキシン ER を最大 6 ヵ月間投与する群に割り付けた。 投与経路：経口	投与例数：計 251 例（プラセボ群：127 例、ベンラファキシン群：124 例）	GAD 外来患者	196 日間、さらに薬の減量に最大 2 週間	完了 Full

試験の種類 評価/参考	試験番号 実施国／地域	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験進行状況
有効性 第3相 短期投与 参考資料	0600B2-377-EU EU	5.3.5.1.5	ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg の短期投与時の有効性および安全性をプラセボと比較評価、ベンラファキシン ER の再発防止における長期投与時の有効性を評価する、ならびに 8 週間および 6 ヵ月の治療期間後のベンラファキシン ER を中止した際の離脱症状を評価する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照比較	短期（第 1 期）： ベンラファキシン ER カプセル プラセボカプセル ジアゼパムカプセル 用量：ベンラファキシン ER 75 または 150 mg/日の固定用量およびジアゼパム 15 mg/日 長期（第 2 期）： ベンラファキシン ER カプセル プラセボカプセル 用量：75 または 150 mg/日の可変用量 退薬期（第 3 期）： ベンラファキシン ER カプセル プラセボカプセル 用量：ベンラファキシン ER 75 または 150 mg/日の可変用量 7±3 日間の試験前の休薬期間後、適格な治験参加者を無作為にプラセボまたは最大 6 ヵ月間のベンラファキシン ER 群に割り付けた。 投与経路：経口	投与例数：計 556 例（プラセボ群：97 例、ベンラファキシン 75 mg 群：191 例、ベンラファキシン 150 mg 群：179 例、ジアゼパム群：89 例）	GAD 外来患者	試験期間は最大 29 週間（4～10 日間のスクリーニング期間、8 週間の無作為化、固定用量、二重盲検投与期間、4 ヵ月間の無作為化、可変用量、二重盲検投与期間、2 週間のベンラファキシン ER 投与を中止した際の離脱症状の二重盲検評価期間）	完了 Full
有効性 第3相 長期投与 参考資料	0600B2-378-EU EU	5.3.5.1.6	GAD の外来患者を対象として、3 つの異なる固定用量のベンラファキシン ER およびプラセボの有効性および安全性を 8 週間比較評価する。 ベンラファキシン ER およびプラセボの長期にわたる有効性および安全性を 24 週間比較評価する。また、ベンラファキシン ER の潜在的な離脱症状を評価する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、用量設定	第 1 期（24 週） ベンラファキシン 37.5 mg ER カプセル ベンラファキシン 75 mg ER カプセル プラセボカプセル 用量：37.5、75 または 150 mg/日の固定用量 第 2 期（1 週間） ベンラファキシン ER プラセボ 用量：37.5～150 mg/日の可変用量 投与経路：経口	投与例数：計 541 例（プラセボ群：130 例、ベンラファキシン 37.5 mg 群：140 例、ベンラファキシン 75 mg 群：134 例、ベンラファキシン 150 mg 群：137 例）	GAD 外来患者	26 週間（スクリーニング期間：4～10 日間、第 1 期：24 週間、第 2 期：1 週間）	完了 Full

試験の種類 評価/参考	試験番号 実施国／地域	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験進行状況
安全性 第3相 長期投与 評価資料	B2411368 日本	5.3.5.2.1	主要目的： ベンラファキシン（75～225 mg/日）長期投与時の安全性を検討する。 副次目的： ベンラファキシン（75～225 mg/日）長期投与時の有効性を検討する。	非対照、非盲検、多施設共同	イフェクサーカプセル 37.5 mg イフェクサーカプセル 75 mg 用量：75～225 mg/日の可変用量 投与方法： 治療期（52 週間）：治験参加者は、ベンラファキシン 37.5 mg/日を 1 週間、次いでベンラファキシン 75 mg/日を 1 週間投与した。治療期第 3 週以降は、増量基準を参照して、各来院時に 75 mg/日、150 mg/日、または 225 mg/日を投与するとした。 漸減期（1～3 週間）：治療期を完了した治験参加者は 1～3 週間かけて治験薬を漸減。 投与経路：経口	同意取得：135 例 投与例数：135 例 プラセボ群（P-V 群）：70 例 ベンラファキシン群（V-V 群）：65 例	GAD 外来患者	52 週の治療期および 1～3 週の漸減期	完了 Full

Source：CSR B2411367、CSR 0600B2-210-US、CSR 0600B2-214-US、CSR 0600B2-218-US、CSR 0600B2-377-EU、CSR 0600B2-378-EU、CSR B2411368
ベンラファキシン ER：ベンラファキシン徐放性製剤、EU：欧州連合、GAD：全般不安症／全般性不安障害、US：米国、P-V 群および V-V 群：二重盲検試験（B2411367 試験）でベンラファキシンを投与された治験参加者は、長期継続投与試験（B2411368 試験）では引き続きベンラファキシンが投与されたので、ベンラファキシン群からベンラファキシン群（V-V 群）と表記した。一方、二重盲検試験でプラセボを投与された治験参加者は、長期継続投与試験ではベンラファキシンが投与され、プラセボ群からベンラファキシン群（P-V 群）と表記した。

2.7.6.1 B2411367 試験（評価資料）

試験報告書 5.3.5.1.1

2.7.6.1.1 試験の概要

治験の標題	全般不安症／全般性不安障害の日本人外来患者を対象としたベンラファキシンの有効性および安全性を評価するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：30 施設 実施国：日本
治験期間	2022 年 8 月～2024 年 7 月
開発の相	第 3 相
目的	主要目的： • GAD 患者を対象としてベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果の、プラセボに対する優越性を検討する。 副次目的； • GAD 患者を対象としてその他の評価項目についても、ベンラファキシンの効果をプラセボと比較する。 • GAD 患者を対象としてベンラファキシンの安全性と忍容性を評価する。
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同比較
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験方法	本治験は、精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM）-5 の診断基準により GAD と診断された日本人の外来患者を対象としてベンラファキシンの有効性および安全性を評価する第 3 相、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同比較試験である。 治験参加者の主な選択基準は、18 歳以上、DSM-5 の診断基準により GAD と診断されており、かつスクリーニング時およびベースライン時の HAM-A 合計点が 20 点以上、概括重症度（CGI-S）スコアが 4 点以上、および GAD-7 合計点が 10 点以上の日本人外来患者である。GAD が主診断で、DSM-5 の診断基準によりうつ病を併発していると診断された治験参加者の割合は 50%以下に制限するように組み入れた。 本治験はスクリーニング期（1 週間）、プラセボリードイン期（1 週間、単盲検）とそれに続く治療期（8 週間、二重盲検）、その後の漸減期（2 週間、二重盲検）で構成される。 スクリーニング期に適格性基準を満たすことが確認された治験参加者はプラセボリードイン期に移行して、1 週間のプラセボ投与を受ける。治験参加者の適格性は、無作為化の前に治験依頼者またはその代理人による確認および承認を受ける。適格性基準を満たした治験参加者は、ベースライン時にベンラファキシン群またはプラセボ群に 1：1 の比率で無作為化されてベンラファキシンまたはプラセボの投与を開始し、8 週間にわたる治療期に入る。その後、治験参加者は 2 週間の漸減期に移行する。治療期に治験薬の投与を中止した場合も 2 週間の漸減期に移行する。長期継続投与試験 B2411368 試験に移行しないすべての治験参加者を対象に、治験薬の最終投与から 4 週間後に追跡調査を実施する。
被験者数	目標症例数：治験を完了すると予測される評価可能な治験参加者として各投与群で約 151 例を得るために、336 例以上の治験参加者を実薬群（ベンラファキシン群 168 例以上）または対照群（プラセボ群 168 例以上）に無作為化する。

	登録例数：386 例 割付け例数：357 例（ベンラファキシン群：179 例、プラセボ群：178 例） 投薬完了例数：336 例（ベンラファキシン群：162 例、プラセボ群：174 例） （設定根拠） ベンラファキシンの可変用量 75～225 mg/日において、HAM-A 合計点による抗不安薬の有効性（ベースラインから投与 8 週後の評価時点までの変化量）に関して、誤差の SD を 8.0 として、-3.0 がプラセボ群との投与群集団平均の差であることが期待できると仮定した。この仮定に基づいて、有意水準片側 0.025 で統計学的有意差を検出できる確率が 90%以上であることを保証するために、ベンラファキシン群 75～225 mg/日（可変用量）とプラセボ群との比較のための解析対象集団として、各群で少なくとも 151 例の治験参加者が必要であった。本試験における症例の中止率を 10%と仮定し、各群に 151 例の治験参加者が含まれることを確実にするために、各群 168 例、合計 336 例の治験参加者を登録することとした。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) スクリーニング期開始時点（来院 1）で 18 歳以上の日本人男性または女性治験参加者（治験参加者が 20 歳未満の場合、治験参加者本人およびその代理人または法的保護者からの自由意思による同意を、同意説明文書により取得する） (2) 妊娠可能な女性および男性の治験参加者は、治験薬の投与期間中および治験薬の最終投与後少なくとも 28 日間は適切な避妊法を用いることに同意する治験参加者（治験参加者の生殖に関する基準については、総括報告書 付録 16.1.1 治験実施計画書 別添 4 を参照） (3) 外来通院をしている治験参加者 (4) DSM-5 の診断基準により GAD と診断され、精神疾患簡易構造化面接によって確認されている治験参加者 (5) スクリーニング期開始時（来院 1）およびベースライン（来院 3）の両方で HAM-A 合計点が 20 点以上、概括重症度スコアが 4 点以上である治験参加者 (6) スクリーニング期開始時（来院 1）およびベースライン（来院 3）の両方で GAD-7 合計点が 10 点以上である治験参加者 (7) 予定されているすべての来院、治療計画、臨床検査、生活習慣の注意事項およびその他の治験手順を遵守する意思および能力を有している治験参加者 (8) 同意説明文書および治験実施計画書に記載されている要件および制限の遵守を含め、総括報告書 付録 16.1.1 治験実施計画書 別添 1 で記載されているとおり同意説明文書に署名できる治験参加者 除外基準： (1) スクリーニング期開始時（来院 1）またはベースライン（来院 3）のモントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）合計点が 20 点以上である治験参加者 (2) ベースライン（来院 3）の HAM-A 合計点に、プラセボリードイン期の開始時（来院 2）と比べて 20%以上の改善が認められる治験参加者 (3) ベンラファキシンまたはデスベンラファキシンに対して過敏症のある治験参加者 (4) DSM-5 の診断基準で、以下に該当する治験参加者。なお、DSM-5 の診断基準でうつ病／大うつ病性障害と診断された治験参加者は、GAD が主診断であれば組み入れは可とする（うつ病を併発している GAD の治験参加者の割合は 50%以下に制限）。

	1) スクリーニング期開始前 12 ヵ月以内に、薬物使用障害（ニコチンやカフェインを除く）の診断を受けた。 2) 現在または過去において、統合失調症、妄想性障害、あるいは他の精神障害の診断を受けている（受けていた）。 3) 現在または過去において、認知症の診断を受けている（受けていた）。 4) 現在または過去において、双極性障害、心的外傷後ストレス障害または強迫症／強迫性障害の診断を受けている（受けていた）。 5) 現在または過去において、パーソナリティ障害の診断を受けている（受けていた）。 6) パニック症／パニック障害（PD）または社交不安症／社交不安障害（社交恐怖）（SAD）と現在診断されている。 (5) 自殺の危険性がある治験参加者： 1) スクリーニング期開始時においては過去 1 年間の自殺念慮に関して、ベースライン時においてはスクリーニング期開始時からの自殺念慮に関して、C-SSRS の項目 4（自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）あるいは項目 5（自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり）が「はい」の治験参加者 2) 過去 10 年以内に自殺企図歴があり、C-SSRS のいずれかの「自殺行動」に関する質問にて「はい」と答えた治験参加者 3) 過去に重篤な自殺企図がある（治験責任医師の判断に基づく）、あるいは自殺行為を繰り返す治験参加者 4) 治験責任医師の判断で自殺の危険性があるとされた治験参加者については、治験責任医師がリスク評価を行い、本治験への参加の可否を判断する。また、リスク評価とリスク評価時に得たその他の情報を原資料に残す。 (6) 物質誘発性の不安または一般身体疾患もしくは神経疾患による不安がある治験参加者 (7) 小児期の単発性熱性発作を除く痙攣性疾患の既往のある治験参加者 (8) 臨床的に重大な肝疾患、腎疾患、肺疾患、心血管系疾患（コントロールされていない高血圧を含む）、眼疾患、神経疾患など（ただしこれらに限らない）、その他の疾患を有する治験参加者 (9) 薬剤の吸収または排泄を妨げる恐れのある消化器疾患の既往もしくは合併、または胃腸手術歴のある治験参加者 (10) 皮膚の基底細胞癌および扁平上皮癌を除く悪性腫瘍の既往歴（2 年以内）を有する治験参加者 (11) 眼圧上昇、または急性狭隅角緑内障の既往あるいは合併のある治験参加者 (12) スクリーニング期開始前 90 日以内に、臨床的に重大な急性疾患の既往歴を有する治験参加者 (13) スクリーニング期開始前 180 日以内に、心筋梗塞の既往歴を有する治験参加者 (14) 重篤な急性／慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり、治験参加によりリスクが増大する、もしくは治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある治験参加者、または治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した治験参加者 (15) ベンラファキシンまたはデスベンラファキシンでの治療歴がある治験参加者 (16) スクリーニング期開始前 12 ヵ月以内に、GAD またはうつ病／不安に対して、適切な用量と治療期間（6 週間以上）で投与された 3 剤以上の抗うつ薬に対して治療効果がなかった治験参加者

	(17) スクリーニング期開始前 12 週間以内に、精神疾患の治療のため入院していた治験参加者 (18) 併用禁止薬・療法を使用する予定である治験参加者（総括報告書 付録 16.1.1 治験実施計画書 6.5.1／6.5.3 項を参照） (19) スクリーニング期開始前 3 ヵ月以内に他の治験に参加していた治験参加者、または本治験参加中に他の治験に参加することを希望する治験参加者 (20) スクリーニング期開始時の身体検査、心電図または臨床検査値に臨床的に重大な異常を認めた治験参加者 (21) 過去に抗うつ薬や抗不安薬の投与遵守状況が悪かった治験参加者 (22) 妊娠中の女性、授乳中の女性、妊娠していることが疑われる女性および治験期間中に妊娠することを希望する女性 (23) 本治験の実施に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフまたは治験依頼者もしくは治験依頼者が指名した者の社員、治験責任医師の指揮監督下にある治験実施医療機関のスタッフ、およびその親類縁者
被験薬	ベンラファキシン塩酸塩（イフェクサー） イフェクサーカプセル 37.5 mg　Batch 番号 HH9171 および EM7386 イフェクサーカプセル 75 mg　Batch 番号 HH9160 および EM7350
対照薬	プラセボカプセル　Batch 番号　EM7352
用量及び投与方法	投与方法： 被験薬の投与は、以下の方法に従って可変用量で投与した。 プラセボリードイン期（1 週間）：治験参加者は 1 週間（±3 日）プラセボを投与した。 治療期（8 週間）： プラセボ群の治験参加者は、第 1 週にプラセボを投与され、その後第 2 週にプラセボを投与され、その後用量漸増基準*に従って 6 週間プラセボを投与された。 ベンラファキシン群の治験参加者は、第 1 週にイフェクサーカプセル 37.5 mg/日を 1 週間、その後 75 mg/日を 1 週間投与され、第 3 週以降は用量漸増基準に従って、75 mg/日、150 mg/日、または 225 mg/日を 6 週間投与した。 *用量漸増基準： 治験参加者の全般改善度（CGI-I）スコアが 3 点（軽度改善）～7 点（著明悪化）で、忍容性に関して治験責任医師が問題なしと判断した場合は、少なくとも 1 週間間隔を置いて用量を増量した。治験参加者は治療期の第 6 週からは同じ用量で投与を続け、忍容性に関して何らかの問題が生じた場合はいつでも用量を減量してよい。最初の減量後に 2 回目の減量が必要となった場合は、少なくとも 1 週間間隔を置いて実施することが推奨されるとした。 治療期開始の 1 週間後（来院 4）以降、75 mg/日用量に対する忍容性が不良であった場合は治療を中止した。治験実施計画書 7.1 項に記載の中止基準を満たす場合、治験薬の投与を中止し、当該治験参加者は漸減期に移行した。 プラセボ群の治験参加者は、第 1 週および第 2 週にプラセボを投与された。ベンラファキシン群の治験参加者は、第 1 週に 75 mg/日、第 2 週に 37.5 mg/日の投与を受けた。 漸減期（2 週間）： 治療期を完了した治験参加者は 2 週間かけて治験薬を漸減した。ただし、治療を至急変更するために漸減期を短縮または省略すべきであると治験責任医師が判断した場合、漸減期を短縮または省略してもよいとした。

治療期間	追跡調査を除き、試験期間は 12 週間で、その内訳はスクリーニング期 1 週間、プラセボリードイン期 1 週間、治療期 8 週間、漸減期 2 週間であった。長期継続投与試験（B2411368 試験）に参加しない治験参加者（治療期に進んだすべての）は、最終投与から 4 週間後に追跡調査を行った。
評価項目	有効性の主要評価項目： • 治療完了を仮定したベースラインから治療期完了（第 8 週）までの HAM-A 合計点の変化量 HAM-A は、14 項目からなる標準的な GAD の重症度評価尺度であり、GAD を対象とした多くの臨床試験で採用されている。各項目の配点は 0（なし）から 4（非常に重度）の 5 段階である。治験責任医師は、各治験参加者の HAM-A 合計点、精神的不安因子（項目 1～6 および項目 14）、身体的不安因子（項目 7～13）を特定来院時に評価し、評価の日付と結果を電子デバイスに記録した。 有効性の副次評価項目： • 以下のスコアのベースラインからの変化量 - HAM-A 精神的不安因子（項目 1～6 および項目 14） - HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13） - 概括重症度 - 全般不安症／全般性不安障害（GAD）-7 質問票 - Zung 自己評価不安尺度（ZSRAS） - Sheehan 機能障害評価尺度（SDISS） • 全般改善度のスコアの絶対値 概括重症度は、治験参加者の精神病理の重症度を評価するために用いられるツールである。治験責任医師は、概括重症度の各評価項目を 1（正常）から 7（非常に重度の精神疾患）の 7 段階で評価した。 GAD-7 は、不安の重症度を評価するための簡易的なツールとして開発された自己評価質問票である。治験参加者は 7 項目の質問について、重症度を 0（全くない）から 3（ほとんど毎日）の 4 段階で評価した。したがって GAD-7 合計点は 0～21 点の範囲となる。すべての治験参加者は規定された来院時に GAD-7 の評価を電子機器によって実施した。 ZSRAS は不安障害の自己評価ツールである。20 項目について、精神障害の発現割合に応じて、それぞれ 1～4 点で評価した。すべての治験参加者は規定された来院時に ZSRAS の評価を電子機器によって実施した。 SDISS は、相互に関連しあう 3 領域（職場／学校、社会生活、家庭生活）における機能障害を評価するために開発された自己評価ツールである。治験参加者は 10 段階の視覚的アナログ尺度を用いてその程度を評価した。すべての治験参加者は規定された来院時に SDISS の評価を電子機器によって実施した。 全般改善度は、治験参加者の全体的な臨床状態の改善を評価するために用いられるツールである。治験責任医師は全般改善度の各項目について、1（著明改善）から 7（著明悪化）までの 7 段階で評価した。治験責任医師は各治験参加者の概括重症度および全般改善度を特定来院時に評価して、評価の日付および結果を電子デバイスに記録した。

	安全性の評価項目： • 有害事象／重篤な有害事象（定義・収集期間などの詳細は治験実施計画書 8.3 項に記載） - 有害事象／重篤な有害事象の発生率 - 有害事象／重篤な有害事象の総数 - 重症度別の有害事象／重篤な有害事象の発生率 - 因果関係別の有害事象／重篤な有害事象の発生率 • 臨床検査 - 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC 数、血小板数、WBC 数 - 血液生化学検査：BUN およびクレアチニン、グルコース、HbA1c、ナトリウム、カリウム、クロール、AST、ALT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アルブミン、総蛋白、γ-GTP、総コレステロール、トリグリセリド、HDL-C および LDL-C - 定性的尿検査：グルコース（定性）、タンパク質（定性）、血液（定性） - 血液学的検査および血液生化学検査は投与群別および来院別に記述統計で要約 - 定性的尿検査は投与群別および来院別に頻度および割合を用いて要約 • バイタルサイン - 体温（腋窩） - 血圧および脈拍数（血圧および脈拍数は、自動測定機器を用いて、座位で測定する。） - 体重およびバイタルサインの絶対値とベースラインからの変化 • 心電図分析［肢誘導による標準 12 誘導心電図（10 秒間のリズムストリップ）を、心拍数（HR）を自動で計算し、PR、QT および QTc 間隔ならびに QRS 群を測定する心電計を用いて、治験実施計画書の治験実施スケジュールに規定される時点で測定した。臨床的に意味のある変化については別途規定した（総括報告書 付録 16.1.1　治験実施計画書 10.6 別添 6）。］ - 心電図パラメータ QT 間隔、HR、QTc 間隔、PR 間隔、QRS 複合体のベースラインからの変化 - 投与後の QTc 値の最大値およびベースラインからの最大延長の所定のカテゴリーに該当する治験参加者数（%）を投与群別に集計 • C-SSRS［C-SSRS の項目は、コロンビア自殺評価アルゴリズム（C-CASA）によって再分類されており、C-CASA の各カテゴリーに該当する治験参加者の頻度および割合がまとめられている。C-SSRS では、特定の事象が自殺念慮または自殺企図に関連するかどうかを総合的に判断する。治験責任医師は C-SSRS を特定来院時に評価し、その日付と結果を電子デバイスに記録した。］ - C-SSRS を用いた自殺念慮・自殺行動の発現割合とその割合 • 妊娠検査（妊娠可能な女性治験参加者を対象に血清 β-hCG または尿妊娠検査。）

統計手法	有効性の解析： HAM-A 合計点のベースラインからの変化量は、第 8 週までに入手されたデータを用いて MMRM により解析した。解析モデルでは、投与と来院をカテゴリカルな固定効果、投与と来院の交互作用、ベースラインの HAM-A 合計点を共変量とした。治験参加者内の反復測定に対して、非構造化分散共分散パターンになると仮定した。モデルが収束しない場合は、代替的な分散共分散パターンとして spatial power を使用するとした。自由度は、Kenward-Roger 近似を使用して算出した。MMRM を用いて第 8 週における治療効果および両側 p 値を算出した。 各投与の最小二乗平均、投与間の最小二乗平均の差、それらの CI および両側 p 値は、来院ごとに算出した。個々の来院の結果の投与群間差および p 値が投与と来院の交互作用に依存していたため、交互作用は、有意であるか否かに関わらず、モデルに含めた。ベースライン後の各来院とベースラインを比較した p 値も算出した。 投与間の最小二乗平均の差および CI は、フォレストプロットで表示した。ANCOVA/ANOVA により算出された差および CI も併せて表示した。 寛解率および反応率は、来院別および全体（すなわち、治療期間全体の最良観察データ）の両方で算出した。各投与群の寛解率および反応率について、Clopper-Pearson の正確な両側 CI を算出した。投与群間の寛解率および奏効率の差が算出され、その差についてスコア CI が算出される。 寛解率および反応率は、投与群間のリスク差の両側スコア検定を用いて、来院別および全体で検定し、p 値を表示した。寛解および奏効を一覧表にした。 安全性の解析：安全性評価の要約は安全性解析対象集団（SAF）に基づき安全性評価を要約した。安全性評価の一覧表は、特に指定のない限り無作為化された治験参加者数に基づいた。SAF から除外された治験参加者は一覧表中にマークした。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表論文	なし

［See CTD Module 5.3.5.1.1 for CSR（CSR B2411367, 2025）］

2.7.6.1.2 症例の内訳

計 441 例の治験参加者がスクリーニングを受け、55 例がスクリーニング不適格となった（表 2.7.6.1-1）。55 例中の 39 例は、組み入れ基準を満たさなかった、16 例は表 2.7.6.1-1 に示したさまざまな理由によりスクリーニングを完了しなかった。スクリーニングを完了した 386 例はプラセボリードイン期に移行した。357 例がプラセボリードイン期を完了したが、29 例は完了できなかった。プラセボリードイン期を完了できなかった理由および内訳は、組み入れ基準を満たさなかった（16 例）、同意の撤回（2 例）、有害事象（3 例）、その他の理由（8 例）であった。
プラセボリードイン期の完了後、計 357 例が無作為割付けを受け、179 例がベンラファキシン群に、178 例がプラセボ群となり、治験薬を投与された。ベンラファキシン群から 163 例、プラセボ群から 174 例が二重盲検期間の治療期（8 週間）を完了し、その後、ベンラファキシン群から 162 例、プラセボ群から 174 例が治療期および漸減期を完了した。
ベンラファキシン群の 17 例およびプラセボ群の 4 例は、二重盲検期間の完了前の早期に治験を中止した。これらの中止例の内訳は、有害事象による中止例は、ベンラファキシン群で 12 例、プラセボ群で 1 例、同意を撤回した治験参加者は、ベンラファキシン群で 4 例、プラセボ群で 1 例であった。さらに、ベンラファキシン群から 1 例が妊娠（漸減期中）により、プラセボ群から

1 例が自殺（死亡）により、プラセボ群から 1 例が禁止薬物の摂取のため早期に中止（「その他の理由」に分類）した。

表 2.7.6.1-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects – B2411367 (Double Blind Study)

Subject Disposition	Venlafaxine n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Number of Subjects Screened [a]			441 (100)
Number of Screen Failures [a]			55 (12.5)
Primary Reason for Screen Failure [a]			
Did not meet inclusion / exclusion criteria			39 (8.8)
Withdrawal of consent			7 (1.6)
Lost to Follow up			1 (0.2)
PD (including non-compliance, prohibited med)			3 (0.7)
Adverse Event			1 (0.2)
Other			4 (0.9)
Number of Subjects in the Placebo Lead-in Set (Subjects who Entered the Placebo Lead-in Period) [b]		386 (100)	386 (100)
Number of Subjects Completed the Placebo Lead-in Period [b]		357 (92.5)	357 (92.5)
Number of Placebo Lead-in Failures [b]		29 (7.5)	29 (7.5)
Primary Reason for Placebo Lead-in Failure [b]			
Did not meet inclusion / exclusion criteria		16 (4.1)	16 (4.1)
Withdrawal of consent		2 (0.5)	2 (0.5)
Adverse Event		3 (0.8)	3 (0.8)
Other		8 (2.1)	8 (2.1)
Number of Subjects Randomized	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Randomized and Treated	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Randomized and not Treated	0	0	0
Number of Subjects Completed the Double-Blind Treatment Period	163 (91.1)	174 (97.8)	337 (94.4)
Number of Subjects Completed the Tapering Period	162 (90.5)	174 (97.8)	336 (94.1)
Number of Subjects Completed the Study Treatment	162 (90.5)	174 (97.8)	336 (94.1)
Number of Subjects Discontinued the Study Treatment Early	17 (9.5)	4 (2.2)	21 (5.9)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation			
Adverse event	12 (6.7)	1 (0.6)	13 (3.6)
Withdrawal of consent	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (1.4)
Death	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Pregnancy	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Number of Subjects Completed the Study	162 (90.5)	174 (97.8)	336 (94.1)
Number of Subjects Discontinued the Study Early	17 (9.5)	4 (2.2)	21 (5.9)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Withdrawal of consent (Refused further follow-up)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Death	0	1 (0.6)	1 (0.3)
AEs (at the discretion of the investigator)	12 (6.7)	1 (0.6)	13 (3.6)
Pregnancy	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Other	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
Number of Subjects Participated in the Long-Term Extension Study	65 (36.3)	70 (39.3)	135 (37.8)

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.
Source: Table 4 of CSRB2411367

2.7.6.1.3 人口統計学的およびベースライン特性

本試験では全体で 357 例が無作為化された。そのうち 179 例がベンラファキシン群に、178 群がプラセボ群に割り付けられた（表 2.7.6.1-2）。ベンラファキシン群には男性 80 例、女性 99 例（計 179 例）、プラセボ群には男性 84 例、女性 94 例（計 178 例）が含まれた。
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 歳であった。65 歳未満の被験者数は、ベンラファキシン群で 177 例（98.9%）、プラセボ群で 172 例（96.6%）であった。
人種については、357 例は全員が日本人（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では 61.10 kg、プラセボ群では 62.01 kg）で、平均 BMI は 22.76 kg/m^2（両群で平均は 22.76 kg/m^2）であった。
うつ病を併発していない治験参加者は 308 例（内訳：ベンラファキシン群 155 例、プラセボ群 153 例）、うつ病を併発している治験参加者は 49 例（内訳：ベンラファキシン群 24 例、プラセボ群 25 例）であった。ベースラインの人口統計学的特性は、両群で同様であった。

表 2.7.6.1-2 Demographic and Baseline Characteristics – Full Analysis Set/Safety Set

Characteristics	Statistics	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
Sex				
Male	n (%)	80 (44.7)	84 (47.2)	164 (45.9)
Female	n (%)	99 (55.3)	94 (52.8)	193 (54.1)
Age [a]	n	179	178	357
(years)	Mean (SD)	40.9 (11.9)	42.8 (12.6)	41.8 (12.3)
	Min, Median, Max	20, 41.0, 71	20, 44.0, 74	20, 42.0, 74
<65 years	n (%)	177 (98.9)	172 (96.6)	349 (97.8)
≥65 years	n (%)	2 (1.1)	6 (3.4)	8 (2.2)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	n (%)	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Race				
Asian	n (%)	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Other	n (%)	0	0	0
Country				
Japanese	n (%)	179 (100)	178 (100)	357 (100)
Other	n (%)	0	0	0
Height [b] (cm)	n	179	178	357
	Mean (SD)	164.68 (8.69)	164.49 (7.91)	164.59 (8.30)
	Min, Median, Max	141.2, 164.00, 184.2	147.2, 164.60, 188.0	141.2, 164.30, 188.0
Body weight [b]	n	179	178	357
(kg)	Mean (SD)	62.10 (13.95)	62.01 (14.44)	62.06 (14.18)
	Min, Median, Max	25.8, 59.80, 100.0	33.1, 59.45, 120.8	25.8, 59.70, 120.8
BMI [b]	n	179	178	357
(kg/m2)	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 14.1.2.1.1, Table 14.1.2.1.2; Listing 16.2.4.1 – CSR B2411367
n = Number of Subjects within each category; BMI= Body Mass Index; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; Min = Minimum.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
[a] at informed consent.
[b] at screening.

2.7.6.1.4 有効性の結果

主要評価項目［治療完了を仮定したベースラインから治療期完了（第 8 週）までの HAM-A 合計点の変化量］：
FAS を解析対象に MMRM を用いた主解析の結果から、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン ER 群で統計学的に有意な改善が認められ、ベンラファキシン（75～225 mg/日）の抗不安効果のプラセボに対する優越性が確認された。（表 2.7.6.1-3）。投与群間の LS 平均差（SE）（ベンラファキシン群 vs. プラセボ群）は-1.9（0.7）で、その 95% CI は［-3.4、-0.4］、p 値は 0.012 であった。

表 2.7.6.1-3 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score at Endpoint of Week 8 – Full Analysis Set/Per-protocol Set

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

Source: Table 14.2.1.1; Listing 16.2.6.1 of CSR B2411367
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; n = Number of Subjects with Non-missing Value; LS mean = Least Squares Mean; SE = Standard Error; CI = Confidence Interval; MMRM = Mixed Effect Model for Repeated Measures ANCOVA = Analysis of Covariance; LOCF = Last Observation Carried Forward; FAS = Full Analysis Set; PPS = Per-protocol Set.
N is the number of subjects in the Full Analysis Set in each treatment group.
[a] Unstructured variance-covariance pattern is assumed. Degrees of freedom is calculated by Kenward-Roger approximation.
[b] Difference = Venlafaxine – Placebo.

副次評価項目：
副次評価項目として、第 8 週時点での HAM-A サブスコア、HAM-A 精神的不安因子（項目 1～6 および項目 14）、HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）、概括重症度、GAD-7、ZSRAS、および SDISS のベースラインからの変化量、ならびに全般改善度の絶対スコアを設定した。なお、Estimand と評価時点は主要評価項目の記載と同様とした。
HAM-A 精神的不安因子について、第 8 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群に統計学的に有意な結果であった。群間の LS 平均差（SE）は-1.0（0.4）で、95% CI は［-1.9、-0.2］、p 値は 0.022 であった。

HAM-A 身体的不安因子（項目 7～13）について、第 8 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群に統計学的に有意な結果であった。投与間の LS 平均差（SE）は-0.8（0.4）で、95% CI は［-1.6、-0.1］、p 値は 0.034 であった。
概括重症度について、第 8 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群が統計学的に有意な結果であった。投与群間の LS 平均差（SE）は-0.3（0.1）で、95% CI は［-0.5、-0.1］、p 値は 0.003 であった。
GAD-7 について、第 8 週における投与群間の LS 平均差（SE）は-2.1（0.5）で、95% CI は［-3.1、-1.1］、p 値は＜0.001 であった。ベンラファキシン群における GAD-7 のベースラインから第 8 週までの変化量は、プラセボ群よりも良好であることが示された。
ZSRAS について、第 8 週時点における不安指数のベースラインからの変化量は、ベンラファキシン群とプラセボ群の比較より統計学的に有意な結果であった。投与群間の LS 平均差（SE）は-3.1（1.1）で、95% CI は［-5.3、-0.9］、p 値は 0.007 であった。
SDISS について、第 8 週時点における合計点のベースラインからの変化量は、ベンラファキシン群とプラセボ群を比較して統計学的に有意な差が認められた。投与群間の LS 平均差（SE）は-1.7（0.7）であり、95% CI は［-3.1、-0.4］、p 値は 0.012 であった。
全般改善度について、第 8 週時点におけるスコアの絶対値の変化は、プラセボ群と比較してベンラファキシン群に統計学的に有意な差が認められ、主要評価項目およびその他の副次評価項目の結果と一致していた。投与群間の LS 平均差（SE）は-0.3（0.1）で、95% CI は［-0.5、0.0］、p 値は 0.019 であった。

性別による男性および女性の部分集団において、ベンラファキシン投与およびプラセボ投与の両方で、ベースラインから第 8 週時点の HAM-A 合計点が有意に減少した。女性の部分集団では、プラセボ投与による反応はより大きく、ベンラファキシン投与による反応はより小さかった。このため、男性と女性の部分集団間で、ベンラファキシン投与による反応が異なった。男性部分集団では、第 8 週におけるベンラファキシン投与とプラセボ投与の間に明確な効果の差（-4.3）が認められたが、女性の部分集団では、第 8 週におけるプラセボ投与との間に統計学的に関連する差（0.1）はみられなかった。
うつ病の有無別部分集団において、ベンラファキシン投与およびプラセボ投与の両方で、第 8 週の HAM-A 合計点が有意に減少した。ベンラファキシンによる反応は、うつ病を併発していない部分集団とうつ病を併発している部分集団で同程度（-11.4 vs. -11.8）であったが、プラセボ投与の反応は、うつ病を併発していない部分集団の方が高かった（-10.0 vs. -7.1）。このため、うつ病を併発している部分集団（-4.7）の方が、うつ病を併発していない部分集団（-1.4）よりも高い投与の効果（ベンラファキシン投与とプラセボ投与の差）が認められた。この部分集団解析のために十分な症例数ではなかったが、うつ病を併発している治験参加者（p = 0.018、95% CI -8.6、-0.9）には有意な効果が認められ、うつ病を併発していない治験参加者（p = 0.075、95% CI -3.0、0.1）では、有意な効果である傾向が認められた。

2.7.6.1.5　安全性の結果

治験薬への曝露の程度［平均（標準偏差）］は、投与群間でほぼ同等であり、ベンラファキシン群では 53.41（9.82）日、プラセボ群では 55.06（6.27）日であった（表 2.7.6.1-4）。

表 2.7.6.1-4 Summary of Drug Exposure – Safety Set

	Venlafaxine (N=179)	Placebo (N=178)	Overall (N=357)
Extent of Exposure (Days)			
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 14.1.4.1.1; Listing 16.2.5.2 of CSR B2411367
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}. Calculated on Treatment Period.

安全性解析対象集団において、治験期間中に因果関係を問わない有害事象（TEAE）が報告された治験参加者は、全体で 197 例（内訳：ベンラファキシン群で 113 例、プラセボ群で 84 例）であった。因果関係を否定できない有害事象は、全体で 116 例（内訳：ベンラファキシン群で 78 例、プラセボ群で 38 例）から報告された（表 2.7.6.1-5）。
1 例で報告された TEAE を除いて、重症度はすべて軽度または中程度あった。重度と判断された TEAE は、プラセボ群の 1 例より報告され、治験薬との因果関係はなかった。
重篤な有害事象は、治験期間中、2 件が報告された。いずれも投与中に発現したが、治験薬投与とは関連がなく、プラセボ群の 2 例に発現した。
治験中止に至った有害事象は、治験全体で 17 例に認められた（内訳：ベンラファキシン群で 14 例、プラセボ群で 3 例）。これらの中止例のうち、ベンラファキシン群で 8 例、プラセボ群で 1 例から報告された TEAE は因果関係を否定できなかった。
死亡例については、プラセボ群で 1 例より報告され、治験薬の投与との因果関係は否定された。ベンラファキシン ER 群より死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.1-5 Overall Summary of Adverse Events – SAF

Adverse Event Type	Venlafaxine (N=179) n (%), e	Placebo (N=178) n (%), e	Overall (N=357) n (%), e
Treatment Emergent Adverse Events	113 (63.1), 251	84 (47.2), 160	197 (55.2), 411
Drug Related Adverse Events	78 (43.6), 151	38 (21.3), 59	116 (32.5), 210
Treatment Emergent Adverse Events with severe intensity	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
Drug Related Adverse Events with severe intensity	0, 0	0, 0	0, 0
Treatment Emergent Serious Adverse Events	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
Drug Related Serious Adverse Events	0, 0	0, 0	0, 0
Treatment Emergent Adverse Events leading to study discontinuation	14 (7.8), 19	3 (1.7), 4	17 (4.8), 23
Drug Related Adverse Events leading to study discontinuation	8 (4.5), 12	1 (0.6), 2	9 (2.5), 14
Treatment Emergent Adverse Events leading to death	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
Drug Related Adverse Events leading to death	0, 0	0, 0	0, 0

Source: Table 14.3.1.1; Listing 16.2.7.2 of CSR B2411367
n = Number of Subjects within Each Category. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
Number of subjects with at least 1 event are summarized for each type of event.

治験中止に至った TEAE を器官別大分類および基本語ごとに表 2.7.6.1-6 に要約した。

表 2.7.6.1-6 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT – Safety Set

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

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

発現割合が 3%以上で、よく認められた TEAE は、傾眠 40 例（内訳：ベンラファキシン群 26 例、プラセボ群 14 例）、上咽頭炎 27 例（内訳：ベンラファキシン群 13 例、プラセボ群 14 例）、悪心 25 例（内訳：ベンラファキシン群 20 例、プラセボ群 5 例）、便秘 23 例（内訳：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（内訳：ベンラファキシン群 9 例、プラセボ群 12 例）であった（表 2.7.6.1-7）。

表 2.7.6.1-7 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – SAF

器官大分類 基本語　MedDRA 25.0	ベンラファキシン (N=179) 例数 (%), 件数	プラセボ (N=178) 例数 (%), 件数	全体 (N=357) 例数 (%), 件数
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
口渇	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
倦怠感	6 (3.4), 6	3 (1.7), 3	9 (2.5), 9

Source: Table 14.3.1.2; Listing 16.2.7.2 of CSR B2411367, MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

因果関係を否定できない有害事象は、全体として 116 例（内訳：ベンラファキシン群 78 例、プラセボ群 38 例）に認められた（表 2.7.6.1-8）。因果関係を否定できない有害事象の器官別分類は、全般的に、TEAE と同様であり、精神障害、神経障害および胃腸障害が主なものであった。よく認められた因果関係を否定できない有害事象は、傾眠 38 例（内訳：ベンラファキシン群 25 例、プラセボ群 13 例）、悪心 20 例（内訳：ベンラファキシン群 17 例、プラセボ群 3 例）、便秘 16 例（内訳：ベンラファキシン群 11 例、プラセボ群 5 例）であった。

表 2.7.6.1-8 Summary of Drug Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) – SAF

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

Source: Table 14.3.1.3; Listing 16.2.7.3 of CSR B2411367, MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
n = Number of Subjects with Each Event. E = Number of Events. Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).

151 例の治験参加者より、軽度の TEAE の発現が報告された。投与群の内訳は、ベンラファキシン群で 86 例、プラセボ群で 65 例であった。残りの TEAE の重症度は、プラセボ群の 1 例から報告された重度の有害事象を除き、中等度［全体で 45 例（内訳：ベンラファキシン群 27 例、プラセボ群 18 例）］であった。
軽度の主な TEAE は、上咽頭炎（ベンラファキシン群 13 例、プラセボ群 11 例）、不眠症（ベンラファキシン群 7 例、プラセボ群 3 例）、傾眠（ベンラファキシン群 23 例、プラセボ群 13 例）、悪心（ベンラファキシン群 17 例、プラセボ群 5 例）、便秘（ベンラファキシン群 11 例、プラセボ群 9 例）および下痢（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 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）などがあった。TEAE（411 件）の重症度の内訳は、軽度が 337 件、中等度が 73 件、重度が 1 件であった。重度の 1 件はプラセボ群で認められた治験参加者（治験参加者 ID：[redacted]）の自殺であり、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。
治験期間中に発現した重篤な有害事象（TESAE）はプラセボ群の 2 例より報告され、上記の自殺既遂（治験参加者 ID：[redacted]）および気胸（治験参加者 ID：[redacted]）であった。ベンラファキシン群では、TESAE は報告されなかった（表 2.7.6.1-9）。

表 2.7.6.1-9 Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events by SOC and PT Safety Set

器官大分類 基本語　MedDRA 25.0	ベンラファキシン (N=179) 例数 (%), 件数	プラセボ (N=178) 例数 (%), 件数	全体 (N=357) 例数 (%), 件数
全体	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
精神障害	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
自殺既遂	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
気胸	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1

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

いずれかの投与群で発現割合が 3%以上である主な TEAE 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。主な有害事象の発現割合およびリスク差の要約を表 2.7.6.1-10 に示した。

表 2.7.6.1-10 Occurrence Rate and Risk Difference of Most Common Adverse Events – SAF

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

Source: Table 14.3.1.11; Listing 16.2.7.2 of CSR B2411367
MedDRA Version 25.0. MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
N is the number of subjects 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.

重症度別および基本語別の主な有害事象は傾眠であり、投与群別の内訳はベンラファキシン群で 26 例、プラセボ群で 14 例であった。傾眠の大部分の重症度は、いずれの投与群でも軽度であった（内訳：ベンラファキシン投与群 23 例、プラセボ群 13 例）。

死亡および重篤な有害事象：

前述のように、プラセボ群の 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）から死亡（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に自殺）が報告された。本事象について、治験薬の投与に関連するものではないと治験責任医師は判断した。詳細は症例の叙述 2.7.6.1.7 に示した。
その他の治験期間中に発現した重篤な有害事象（TESAE）として、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）から気胸が報告され、その重症度は中等度であった。本事象は 43 日間継続したが、治験薬の投与とは関連がないと判断された。また、投与量の変更は必要ないと判断され、本治験参加者は試験を中止しなかった。この事象の転帰は 43 日後に回復した。
プラセボリードイン期に、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）より 1 件の重篤な有害事象である甲状腺機能亢進症が報告され、スクリーニング不適格となった。

その他の安全性評価項目：

本試験期間中、血液学的検査（B2411367 CSR - Table 14.3.4.1.1）、血液生化学検査（B2411367 CSR - Table 14.3.4.1.2）、尿検査（B2411367 CSR - Table 14.3.4.1.3）、バイタルサイン（B2411367 CSR - Table 14.3.2）および身体検査（B2411367 CSR - Table 14.3.6）を含む検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。
心電図の総合所見はおおむね正常であった。心電図パラメータに異常が認められた治験参加者はごく少数であったが、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 500 msec 超（臨床的に重要な可能性がある閾値と判断された）の QTcF 値が認められ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（B2411367 CSR - Table 14.3.3.1）。
C-SSRS を用いた自殺傾向の解析結果から、ベンラファキシン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったが、ベンラファキシン群（2.8%）ではプラセボ群（5.1%）よりも新しい自殺念慮の発生率が数値的に低いことが報告された（B2411367 CSR - Table 14.3.5.3）。

2.7.6.1.6 結論

この試験では、GAD と診断された日本人成人患者を対象に、主要評価項目である HAM-A 合計点について、第 8 週のベースラインからの変化量、およびすべての副次評価項目において、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン群が一貫して有意に優れた有効性を示した。この結果は、米国および欧州で実施された臨床試験（参考資料）の結果と一致していた。
また、ベンラファキシン群は、本治験の安全性評価対象集団において、ベンラファキシンの添付文書の記載と同様の許容可能な安全性のプロファイルを示し、忍容性は良好であった。本治験で認められた安全性のプロファイルは、他の適応症や人種における過去の観察結果と一致していた。

2.7.6.1.7 症例の叙述

死亡、重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象および中止に至った有害事象の叙述を以下に示した。

ベンラファキシン群－投与中止に至った有害事象：

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－不安障害増悪（不安障害）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～不明）、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、高コレステロール血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、片頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）および甲状腺機能異常（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）などがあった。

併用薬には、エスシタロプラムシュウ酸塩、防風通聖散、アトルバスタチンカルシウム水和物、モサプリドクエン酸塩水和物、ボノプラザンフマル酸塩、センノシド A・B カルシウムおよびルビプロストンなどがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（138 mg/dL）、蛋白（6.3 g/dL）および高比重リポタンパク（HDL）コレステロール（109 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にコレステロール（240 mg/dL）および HDL コレステロール（118 mg/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にコレステロール（243 mg/dL）および HDL コレステロール（128 mg/dL）が報告された。しかし、治験責任医師（PI）はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg にさらに増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 22 日）に中等度の不安障害増悪が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。本事象によりベンラファキシンの投与は中止された。本事象に対してエスシタロプラムシュウ酸塩、防風通聖散、モサプリドクエン酸塩水和

物およびボノプラザンフマル酸塩が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は不安障害増悪から回復した。PI は、不安障害増悪の事象を治験薬と関連なしと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－不安障害増悪（不安障害）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、ドライアイ（20[redacted] 年～持続中）、慢性胃炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）およびうつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。

併用薬には、ロラゼパム、クロナゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、ホウ酸、レンボレキサント、スルピリド、ブロチゾラム、抑肝散加陳皮半夏、ベタヒスチンメシル酸塩、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 10%、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、モサプリドクエン酸塩水和物、ボノプラザンフマル酸塩、エスゾピクロン、イトプリド塩酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物およびブロマゼパムなどがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（116 mg/dL）、カリウム（3.5 mEq/L）、コレステロール（141 mg/dL）およびトリグリセリド（33 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（126 mg/dL）、ビリルビン（1.8 mg/dL）、コレステロール（139 mg/dL）および白血球数（9500/uL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にコレステロール（145 mg/dL）および尿検査で尿潜血陽性（3+）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）225 mg に増量し

た。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 30 日）に中等度の不安障害増悪（不安障害）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けていた。同日、ベンラファキシンの用量を 75 mg に漸減した。本事象に対してレンボレキサント、スルピリド、テプレノン、モサプリドクエン酸塩水和物、ボノプラザンフマル酸塩、エスゾピクロン、イトプリド塩酸塩およびエソメプラゾールマグネシウム水和物が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は不安障害増悪（不安障害）から回復した。
PI は、不安障害増悪（不安障害）の事象を治験薬と関連なしと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－不眠症増悪（不眠症）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、乾皮症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）および月経痛（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、エスシタロプラムシュウ酸塩、アルプラゾラム、モサプリドクエン酸塩水和物、エスゾピクロン、白色ワセリン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ジフルプレドナート、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、レボセチリジン塩酸塩、バファリンルナ I、レンボレキサント、ルラシドン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、ラメルテオンおよび酸化亜鉛などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部、神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にコレステロール（251 mg/dL）、トリグリセリド（147 mg/dL）、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール（166 mg/dL）、ならびに尿検査で尿蛋白陽性および尿潜血陽性（1+）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿検査で尿蛋白異常（1+）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（28 日間）150 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）、ベンラファキシンの投与開始直後、軽度の口渇が発現した。本事象発現時、ベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されず、同日に治験参加者は口渇から回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 16 日）に軽度の眠気（傾眠）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 35 日）に中等度の胃不快感（腹部不快感）が発現した。これらの事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は眠気（傾眠）から回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 37 日）に中等度の不眠症増悪（不眠症）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。不眠症に対してレンボレキサントおよびラメルテオンが投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、不眠症のためベンラファキシンの用量を 75 mg に漸減した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は腹部不快感から回復し、追跡調査期の時点で不眠症増悪は未回復であった。
PI は、口渇および眠気（傾眠）の事象を治験薬と関連ありと判断し、胃不快感（腹部不快感）および不眠症増悪（不眠症）の事象は治験薬と関連なしと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－不眠症増悪（不眠症）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、片頭痛（19[redacted] 年～持続中）、蕁麻疹（20[redacted] 年～持続中）および手根管症候群（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）などがあった。
併用薬には、ロラゼパム、抑肝散、ゾルピデム酒石酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ベポタスチンベシル酸塩、メコバラミン、フェキソフェナジン塩酸塩、ソルラクト TMR 輸液、精製ブドウ糖、フルスルチアミン塩酸塩、アスコルビン酸、ドンペリドン、レバミピド、ミヤ BM 錠、フェルビナク、デカリニウム塩化物、トリアゾラム、トラネキサム酸および咳止め N 配合錠などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部、神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月

[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に血小板数（38.0×10^4/uL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（7.1 mg/dL）、グルコース（120 mg/dL）および血小板数（38.5×10^4/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg にさらに増量した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（プラセボリードイン期間中）に肩関節周囲炎（関節周囲炎）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に熱中症、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に下痢が発現した。いずれの事象も軽度であり、ベンラファキシンの投与開始に影響はなかった。熱中症に対してソルラクト TMR 輸液、精製ブドウ糖、フルスルチアミン塩酸塩およびアスコルビン酸、下痢に対してミヤ BM 錠、関節周囲炎に対してフェルビナクが投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は熱中症および下痢から回復したが、関節周囲炎は報告の時点で持続していた。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 15 日）に軽度の扁桃炎、翌日に中等度の不眠症増悪（不眠症）が発現した。上記の事象発現時、ベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に不眠症増悪のため試験を中止し、ベンラファキシンの最終投与（150 mg）日は 20[redacted] 日[redacted] 月[redacted] 日（第 21 日）であった。扁桃炎に対してデカリニウム塩化物およびトラネキサム酸が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は扁桃炎から回復した。不眠症増悪に対してトリアゾラムが投与された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 42 日）に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象に対してカフコデN 配合錠が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は感冒（上咽頭炎）から回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は不眠症増悪から回復した。
PI は、肩関節周囲炎（関節周囲炎）、熱中症、下痢、扁桃炎および感冒（上咽頭炎）の事象を治験薬との関連なしと判断したが、不眠症増悪（不眠症）の 1 件は治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－日中の過剰な眠気（傾眠）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、心因性嘔吐（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）および緊張性頭痛（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、エチゾラム、ゾルピデム酒石酸塩、ドンペリドン、イブ A などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および試験終了時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部、神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および試験終了時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図で、臨床的に重要でない異常所見が認められた。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週、第 2 週、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に低比重リポタンパク（LDL）コレステロール（175 mg/dL）、尿検査で尿蛋白および尿潜血陽性（2+）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（4.5 mg/dL）、カリウム（3.1 mEq/L）、ビリルビン（0.2 mg/dL）、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール（37 mg/dL）、白血球数（3100/uL）および尿検査で尿蛋白（1+）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（6.5 mg/dL）、ビリルビン（0.2 mg/dL）、アルブミン（3.3 g/dL）、蛋白（6.3 g/dL）、HDL コレステロール（44 mg/dL）、ヘモグロビン（10.2 g/dL）、試験終了時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（7.8 mg/dL）、ビリルビン（0.2 mg/dL）、アルブミン（3.7 g/dL）およびヘモグロビン（11.2 g/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）150 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のプラセボリードイン期間中に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象に対しイブ A（イブプロフェン、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン）が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は感冒（上咽頭炎）から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 14 日）に軽度の日中の過剰な眠気（傾眠）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量を 37.5 mg に漸減した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は日中の過剰な眠気（傾眠）から回復した。

PI は、感冒（上咽頭炎）の事象を治験薬と関連なしと判断したが、日中の過剰な眠気（傾眠）の事象は治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－敏感肌、多汗（多汗症）、食欲不振（食欲減退）、倦怠感

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、片頭痛（20[redacted] 年～持続中）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年～持続中）、メニエール病（20[redacted] 年～持続中）、円形脱毛症（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、月経困難症（20[redacted] 年～持続中）、感冒（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびうつ病（20[redacted] 年～20[redacted] 年）などがあった。
併用薬には、ジエノゲスト、ミノキシジル、スピロノラクトン、ベポタスチンベシル酸塩、モンテルカストナトリウム、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、エクエル、メタバリアプレミアム EX、ロキソプロフェンナトリウム水和物、L-カルボシステイン、トラネキサム酸、デカリニウム塩化物、DHA 含有精製魚油加工食品、ベタヒスチンメシル酸塩、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に白血球数（2800/uL）が報告された。しかし、PI は、この所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）に敏感肌、多汗（多汗症）、食欲不振（食欲減退）および倦怠感が発現し、いずれも軽度であった。上記の事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。上記の事象によりベンラファキシンの投与が中止され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は敏感肌、多汗（多汗症）、食欲不振（食欲減退）および倦怠感のすべての事象から回復した。
PI は、敏感肌、多汗（多汗症）、食欲不振（食欲減退）および倦怠感のいずれの事象も治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意の撤回（追加調査を拒絶）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には胃炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）などがあった。併用薬には、フルボキサミンマレイン酸塩およびモサプリドクエン酸塩水和物などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および試験終了時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および試験終了時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および最終（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に低比重リポタンパク（LDL）コレステロール（69 mg/dL）が報告された。しかし、PI は、この所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は、ベンラファキシン群に無作為化され、プラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までプラセボまで（7 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）150 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（21 日間）225 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 34 日）に軽度の射精障害が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けていた。治験参加者は同意の撤回（追加調査を拒絶）により試験参加を中止することを選択した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。

PI は、射精障害の事象を治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－悪心（悪心）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

治験参加者に既往歴はなかった。併用薬には、イブ A 錠およびベンザブロック L 錠などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド（157 mg/dL）、血小板数（40.0×10⁴/uL）、および白血球（9200/uL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に血小板数（37.8×10⁴/uL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド（120 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

無作為化時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に軽度の頭痛が発現し、本事象に対してイブ A 錠が投与され、翌日に回復した。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、プラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）プラセボの投与を受けた。治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。

プラセボリードイン期間中（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に月経頭痛（片頭痛）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に感冒（上咽頭炎）が発現した。いずれの事象も軽度であった。月経頭痛（片頭痛）に対してイブ A 錠、感冒（上咽頭炎）に対してベンザブロック L 錠が投与された。治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に月経頭痛（片頭痛）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に感冒（上咽頭炎）から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）に悪心（悪心）およびかすみ目（霧視）が発現し、いずれの事象も軽度であった。これらの事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。悪心のためベンラファキシンの投与は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は悪心およびかすみ目（霧視）から回復した。

PI は、月経頭痛（片頭痛）、感冒（上咽頭炎）および霧視の事象を治験薬と関連なしと判断したが、悪心の事象は治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－日中の眠気（傾眠）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、花粉症（20[redacted] 年～持続中）、びまん性甲状腺腫（20[redacted] 年～持続中）および便秘（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、防風通聖散エキス顆粒、酸化マグネシウム、センノシド A・B および歯科用カートリッジ経口注射などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。

スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常は、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（7.0 mg/dL）および尿潜血陽性（2+）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（127 mg/dL）、蛋白（6.6 g/dL）および尿検査で尿糖が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（14 日間）150 mg にさらに増量した。

プラセボリードイン期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の齲歯が発現した。治験参加者は、本事象に対し歯科用カートリッジ経口注射による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 3 日）に軽度の日中の眠気（傾眠）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。治験参加者は投与を継続し、次の増量後の用量であるベンラファキシン 75 mg および 150 mg の投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 10 日）に中等度の発汗（多汗症）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 27 日）に中等度の発熱が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は発熱から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、日中の眠気（傾眠）が継続したため、治験薬の投与を中止した。治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発汗（多汗症）から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に齲歯から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に日中の眠気（傾眠）から回復した。

PI は、齲歯および発熱の事象を治験薬と関連なしと判断したが、日中の眠気（傾眠）および発汗（多汗症）の事象は治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－血中カリウム減少、血中クレアチニン増加

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、QT 延長（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）および左脚前枝ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）などがあった。
併用薬はなかった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。
スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部、および神経系の身体的診察は正常であった。12 誘導心電図で臨床的に重要な異常所見が、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（心拍数 80 bpm、PR 157 msec、QRS 104 msec、QT 418 msec、QTcB 483 msec、QTcF 460 msec）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（心拍数 74 bpm、PR 178 msec、QRS 108 msec、QT 431 msec、QTcB 479 msec、QTcF 463 msec）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（心拍数 91 bpm、PR 139 msec、QRS 94 msec）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（心拍数 88 bpm、PR 143 msec、QRS 104 msec、QT 394 msec、QTcB 477 msec、QTcF 448 msec）に認められた。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にナトリウム（131 mEq/L）、カリウム（2.6 mEq/L）、クロール（86 mEq/L）、蛋白（6.0 g/dL）、コレステロール（267 mg/dL）およびトリグリセリド（170 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にクレアチニン（1.07 mg/dL）、ナトリウム（135 mEq/L）、カリウム（2.2 mEq/L）、クロール（93 mEq/L）、アルブミン（3.5 g/dL）、蛋白（5.7 g/dL）およびコレステロール（253 mg/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（26.4 mg/dL）、クレアチニン（0.83 mg/dL）、ナトリウム（128 mEq/L）、カリウム（2.3 mEq/L）、クロール（81 mEq/L）、蛋白（6.0 g/dL）およびコレステロール（262 mg/dL）、試験終了時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（24.5 mg/dL）、クレアチニン（0.92 mg/dL）、グルコース（145 mg/dL）、ナトリウム（132 mEq/L）、カリウム（2.5 mEq/L）、クロール（86 mEq/L）、蛋白（5.8 g/dL）およびトリグリセリド（168 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（24 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg に漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 1 日）に血中カリウムが減少し（血中カリウム減少）、血中クレアチニンが増加し、いずれの事象も中等度であった。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 75 mg の投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシンの用量を 37.5 mg に漸減した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験終了時の評価を実施した。本報告時までに、治験参加者は血中カリウム減少および血中クレアチニン増加の事象から未回復であった。
PI は、血中カリウム減少および血中クレアチニン増加の事象を治験薬と関連なしと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－手の汗（多汗症）、呼吸困難

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、男性型脱毛症（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、小児喘息（20[redacted] 年～20[redacted] 年）および気胸（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）などがあった。
併用薬にはフィナステリドなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。
スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にアルブミン（5.3 g/dL）、蛋白（8.6 g/dL）およびトリグリセリド（267 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にナトリウム（135 mEq/L）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール（165 mg/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にナトリウム（150 mEq/L）、カリウム（5.1 mEq/L）、クロール（111 mEq/L）、ビリルビン（0.1 mg/dL）、アルブミン（6.3 g/dL）および蛋白（8.4 g/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（4 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 1 日）に手の発汗（多汗症）および呼吸困難が発現した。いずれの事象も軽度であった。これらの事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に手の汗（多汗症）および呼吸困難のためベンラファキシンの投与を中止し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に事象から回復した。
PI は、手の汗（多汗症）および呼吸困難の事象を治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－悪心

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、胃炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、頭痛（20[redacted] 年～持続中）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、子宮ポリープ（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびアレルギー性鼻炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）などがあった。併用薬には、酸化マグネシウム、臭化ブチルスコポラミン、ゾルピデム酒石酸塩、イブクイック DX（イブプロフェンおよび二酸化マグネシウム）およびドンペリドンなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（7.9 mg/dL）が報告された。しかし、PI は、この所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）75 mg に増量した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）に中等度の悪心および軽度の浮動性めまいが発現した。これらの事象発現時、治験参加者は 37.5 mg の投与を受けていた。悪心の事象のためベンラファキシンの投与を中止した。悪心に対してドンペリドンが投与され、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に浮動性めまい、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に悪心から回復した。
PI は、悪心および浮動性めまいの事象を治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－ふるえる（振戦）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、アトピー性皮膚炎（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～持続中）、頭痛（19[redacted] 年～持続中）、スポーツ心臓症候群（19[redacted] 年～持続中）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年～持続中）、うつ病（20[redacted] 年～20[redacted] 年）およびアレルギー性結膜炎（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、エピナスチン塩酸塩、バファリンプレミアム、酪酸ヒドロコルチゾン、ジフルプレドナート、オロパタジン塩酸塩およびフマル酸ケトチフェンなどがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図で異常が認められたが、PI はこの所見を臨床的に重要ではないと判断した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿潜血陽性（2+）が報告された。しかし、PI は、この所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（4 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（21 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）37.5 mg に漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 8 日）に中等度の眠気（傾眠）および軽度の起立性めまい（体位性めまい）が発現した。これらの事象発現時に治験参加者は 75 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 23 日）に中等度のふるえる（振戦）が発現した。本事象発現時に治験参加者は 75 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に事象（振戦）のためベンラファキシンの用量を 37.5 mg に漸減した。治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に起立性めまい（体位性めまい）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にふるえる（振戦）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に眠気（傾眠）の事象から回復した。

PI は、起立性めまい（体位性めまい）、眠気（傾眠）、ふるえる（振戦）の事象を治験薬に関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－疾病増悪（全般性不安障害）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、脂肪肝（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、花粉症（20[redacted] 年～持続中）、湿疹（20[redacted] 年～持続中）および不眠症（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、アルプラゾラム、エスシタロプラムシュウ酸塩および 0.1%塩酸オロパタジン点眼液などがあった。

スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド（128 mg/dL）および高比重リポタンパク（HDL）コレステロール（46 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ビリルビン（0.2 mg/dL）およびコレステロール（132 mg/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（137 mg/dL）、ビリルビン（0.1 mg/dL）およびトリグリセリド（143 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）75 mg に増加し、さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）150 mg に増加し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（28 日間）225 mg に増加した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 50 日）に中等度の疾病増悪［全般不安症／全般性不安障害（GAD）］が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けていた。事象によりベンラファキシンの投与は中止された。疾病増悪（GAD）に対しアルプラゾラムおよびエスシタロプラムシュウ酸塩が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。

PI は、疾病増悪（GAD）の事象を治験薬と関連なしと判断した。

ベンラファキシン群－同意撤回

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：本試験への参加拒否

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、白衣高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）およびうつ病（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）などがあった。併用薬はなかった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に白血球数（2700/uL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にカリウム（5.1 mEq/L）、コレステロール（226 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール（147 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）75 mg に増量した。治療期間中に有害事象は認められなかった。治験参加者は同意を撤回し、本試験への参加を拒否した。そのため、ベンラファキシンの用量漸減およびさらなる追跡調査ができなかった。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：被験者からの申し出

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には、生理痛（20[redacted] 年～持続中）、良性耳下腺腫瘍（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、再発性うつ病性障害（20[redacted] 年～20[redacted] 年）などがあった。併用薬には、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アンブロキソール塩酸塩、トラネキサム酸、トラマゾリン点鼻液、正露丸、オーグメンチン配合錠などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング、ベースラインおよびその他の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常は、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素（6.8 mg/dL）、蛋白（6.6 g/dL）および尿潜血陽性（3+）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にビリルビン（0.2 mg/dL）および尿潜血陽性（2+）であった。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

無作為化期間中、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中等度の歯痛、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の腰痛が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、軽度の頭痛が発現し、同日に頭痛は回復した。

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（4 日間）プラセボの投与を受けた。治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）150 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（20 日間）225 mg に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）に悪心、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 3 日）に鼻汁（鼻漏）が発現し、いずれの事象も中等度であった。これらの事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は悪心から回復した。鼻汁（鼻漏）に対してアンブロキソール塩酸塩、トラネキサム酸、トラマゾリン点鼻液が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 11 日）に軽度の眠気（傾眠）を発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量は変更されなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は眠気（傾眠）から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 19 日）に軽度の不眠症が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は歯痛から回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 23 日）に中等度の腹痛が発現した。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量は変更されなかった。腹痛に対して正露丸が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は腰痛から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 33 日）に中等度の膀胱炎が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量は変更されなかった。膀胱炎に対してオーグメンチン配合錠 250 RS（アモキシシリン水和物、クラブラン酸カリウム）が投与された。治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に不眠症および腹痛から回復し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に鼻汁（鼻漏）から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 39 日）に 2 回目の軽度の眠気（傾眠）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は同意を撤回し、試験を中止した。
治験参加者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 2 回目の眠気（傾眠）から回復し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に膀胱炎から回復した。
PI は、鼻汁（鼻漏）、腹痛および膀胱炎の事象を治験薬と関連なしと判断したが、悪心、眠気（傾眠）および不眠症は治験薬と関連ありと判断した。

プラセボ群－重篤な有害事象：

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：重篤な有害事象（死亡−自殺既遂）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：プラセボ

既往歴には花粉症（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）などがあった。併用薬には養命酒などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。
スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。
スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に HDL コレステロール（36 mg/dL）および LDL コレステロール（175 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に蛋白（6.5 g/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はプラセボ群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボ 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は事象発現前最後の治験薬投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に自殺既遂（グレード 3）が発現した。剖検は実施されず、死亡の要約は入手できなかった。治験実施医療機関への来院日に、アクティベーション症候群の徴候および自殺行動に関連した症状または臨床的特徴は認められなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験実施医療機関のコーディネーターは数回治験参加者に連絡を取り、許容期間内での来院の調整を試みた。しかし、応答はなかった。治験参加者に連絡を取るためにさらに努力したが、治験参加者は連絡不能のままであった。追跡調査期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、治験参加者が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に自殺したという情報を治験参加者の妻から入手した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験実施医療機関での詳細な評価中、試験参加後に治験参加者は妻と別居しており、離婚を求められていたことが判明した。潜在的には、この家族環境の変化が治験参加者の自殺行動の発現に寄与した可能性があるが、この仮定は推測の域を出ない。特に、治験薬または試験参加に起因するアクティベーション症候群を示す徴候は認められなかった。また、前回の来院時に自殺行動に関連する症状や臨床的特徴は認められなかった。
治験参加者は自殺したため、本事象に対して治験薬に取られた措置は該当しなかった。
PI は、本事象の自殺既遂は治験薬と関連なしと判断した。代わりに、治験参加者の家族環境の変化を病因として示し、治験参加者の妻との別居、予期される離婚は治験参加者の自殺傾向につながった可能性がある要因である。治験参加者に治験薬に起因するアクティベーション症候群の徴候は認められず、過去の来院時に自殺行動に関連する症状または臨床的特徴は認められなかった。治験参加者の行動は、治験実施医療機関での初回来院時およびその後の試験期間中に変化しなかった。したがって、PI はこの行動を治験薬と関連なしと判断した。
治験依頼者も、因果関係に関する PI の意見に同意する。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：重篤な有害事象－気胸

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：プラセボ

既往歴には、気胸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ドライアイ（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、月経痛（20[redacted] 年～持続中）および花粉症（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、パントテン酸アスコルビン酸カルシウム、リボフラビンピリドキシン塩酸塩、精製ヒアルロン酸ナトリウム、レボフロキサシン水和物、イブ A 錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物、セレコキシブ、レミフェンタニル静注用、フェンタニル注射液、1%ディプリバン注射キット、ロクロニウム臭化物静注液、アナペイン注射液 7.5 mg/mL、アセリオ静注バッグ 1000 mg、ネオシネジンコーワ注 1 mg、セファゾリンナトリウム注射液 1 g バッグ、ソセゴン注射液 15 mg、クロルヘキシジングルコン酸塩および酸素などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。しかし、呼吸器系の身体的診察については、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に臨床的に重要でない異常所見が認められ、第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に臨床的に

重要な異常所見が認められた。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図で、臨床的に重要でない異常所見が認められた。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に実施されたバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド（36 mg/dL）、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール（100 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール（66 mg/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド（36 mg/dL）および LDL コレステロール（65 mg/dL）、第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にカリウム（5.4 mEq/L）、トリグリセリド（41 mg/dL）および LDL コレステロール（66 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。
曝露、事象の説明および治療の詳細：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は同じ事象の既往歴を有した後、再度気胸と診断された。本事象は軽度であったため、措置は取られなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は再び軽度気胸と診断された。医師はさらなる観察を推奨した。
治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。治験参加者はプラセボ群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボ 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 日間）まで 75 mg に増量し、さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（7 日間）まで 150 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（28 日間）まで 225 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は治験薬（プラセボ）の最終投与を受けた。治験参加者は身体的診察を受け、再度中等度の気胸と診断され、健康診断センターは同日に手術を推奨した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は専門医を受診し、入院を勧められた。入院前、X 線検査およびコンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施された。胸部 X 線検査により中等度の左気胸が認められ、CT スキャンにより左肺尖部にブラが認められた。その結果、有害事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から持続していたが、当該重篤な有害事象の発現日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日となった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は入院し、胸腔鏡下左肺嚢胞切除術を受けた。治験参加者は、レミフェンタニル静注 0.823 mg、フェンタニル注射液 200 mcg、ディプリバン（1%プロポフォール）注射キット 50 mL、ロクロニウム臭化物静注液 28 mg、アナペイン 7.5 mg/mL（ロピバカイン）注射 10 mL、ネオシネジンコーワ 1 mg（フェニレフリン）注射液 0.1 mg、セファゾリンナトリウム注射バッグ 1 g、ヴィーン F（酢酸リンゲル液）注射液 450 mL およびクロルヘキシジングルコン酸塩液（速やかに適量）の投与を受けた。アセリオ静注液バッグ（アセトアミノフェン）1000 mg 1 日 3 回、ラクテック G（電解質）注射液 500 mL 1 日 3 回、ソセゴン注射液（ペンタゾシン）15 mg 1 日 2 回の投与を受けた。本試験では、これらの薬剤はいずれも禁止薬ではなかった。治験参加者の状態は正常であり［パフォーマンスステータス（PS）は 0（正常活動）］、Hugh-Jones 呼吸困難スケールはクラス 1、凝固異常はなく、肝機能障害および腎機能障害は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に胸腔ドレーンが抜去され、気胸に対してセレコキシブ 100 mg が 1 日 2 回投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は良好な回復のため退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までセレコキシブの投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は術後の経過観察のため主治医を受診し、治験参加者は気胸から回復したと報告された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は追跡調査来院時に診察を受け、報告を受けた治験実施医療機関のスタッフは治験参加者の主治医から手紙で情報を受け取った。治験薬に対する措置は該当なしであった。
PI は、気胸の既往歴を考慮し、気胸の事象と治験薬との因果関係を関連なしと確定した。さらに、治療担当医は、本事象の原因として身長が高く、痩せていることを示した。その他の既往歴または基礎疾患は原因として特定されなかった。
治験依頼者も、因果関係に関する PI の意見に同意する。

プラセボ群－妊娠：

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－妊娠

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：ベンラファキシン

既往歴には頭痛（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、イブ A、新ルル A ゴールドおよびドンペリドンなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。
スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびその他の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。
スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にトリグリセリド（132 mg/dL）および尿検査で尿潜血陽性（3+）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にビリルビン（0.2 mg/dL）および白血球数（10000/μL）、規定外来院時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にナトリウム（135 mEq/L）、血小板数（37.6×10^4/μL）および白血球数（10500/μL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。

治験参加者はベンラファキシン群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（24 日間）まで 75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（27 日間）まで 150 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から漸減を開始し、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg の投与を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 29 日）に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されなかった。翌日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 30 日）に軽度の悪心が発現した。本事象発現時、治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量は変更されなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 63 日）の治験薬 75 mg の投与期間中に妊娠が報告された。PI は、妊娠のために治験薬の投与を直ちに中止した。報告時、妊娠は継続しており、関連する所見はなかった。
感冒（上咽頭炎）に対して新ルル A ゴールド、悪心に対してはドンペリドンが投与された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は感冒（上咽頭炎）および悪心から回復した。
PI は、感冒（上咽頭炎）および妊娠の事象を治験薬と関連なしと判断したが、悪心の事象は治験薬と関連ありと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象－感冒（上咽頭炎）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：6[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：プラセボ

既往歴には、狭心症（20[redacted] 年～持続中）、脂質異常症（20[redacted] 年～持続中）、高脂血症（20[redacted] 年～持続中）、耳鳴（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、両手のしびれ感（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、両手の疼痛（20[redacted] 年[redacted] 月～持続中）、冠動脈ステント留置（20[redacted] 年～持続中）、ドライアイ（20[redacted] 年～持続中）、パニック障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および右脚ブロック（20[redacted] 年～持続中）などがあった。
併用薬には、ニコチンアミド、パパベリン塩酸塩、メコバラミン、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 10%、ツムラ漢方釣藤散エキス顆粒、レバミピド、プレガバリン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、クロピドグレル硫酸塩、カルベジロール、ピタバスタチンカルシウム水和物、エゼチミブ、ベニジピン塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、小青竜湯、麻黄附子細辛湯、セルトラリン塩酸塩などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の皮膚、心血管、腹部および神経系の

身体的診察は正常であったが、呼吸器系は中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に臨床的に重要な異常所見が認められ、第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に臨床的に重要でない所見が認められた。
12 誘導心電図で臨床的に重要な異常所見が、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）［心拍数（65 bpm）、PR（168 msec）、QRS（157 msec）、QT（425 msec）、QTcB（441 msec）、QTcF（435 msec）］、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）［心拍数（59 bpm）、PR（174 msec）、QRS（153 msec）、QT（424 msec）、QTcB（420 msec）、QTcF（421 msec）］、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）［心拍数（78 bpm）、PR（148 msec）、QRS（156 msec）、QT（404 msec）、QTcB（460 msec）、QTcF（441 msec）］および第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）［心拍数（86 bpm）、PR（154 msec）、QRS（127 msec）、QT（297 msec）、QTcB（475 msec）、QTcF（447 msec）］に認められた。
スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（113 mg/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース（118 mg/dL）、ビリルビン（0.2 mg/dL）、コレステロール（144 mg/dL）および尿検査で尿蛋白、第 10 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にコレステロール（135 mg/dL）、ヘモグロビン（13.3 g/dL）および血小板数（47.5×10^4/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。治験参加者はプラセボ群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）治験薬（プラセボ）37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）225 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 24 日）に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象発現時に治験参加者はプラセボ 225 mg の投与を受けていた。感冒（上咽頭炎）のため 75 mg に漸減した。感冒（上咽頭炎）に対して小青竜湯および麻黄附子細辛湯が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復した。
PI は、感冒（上咽頭炎）は治験薬と関連なしと判断した。

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象ーそう痒（そう痒症）および発疹

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：プラセボ

既往歴には、脂質異常症（20[redacted] 年～持続中）および貧血（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬にはウナコーワクールなどがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に皮膚の身体的診察で臨床的に重要な異常所見が認められた。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に蛋白（8.6 g/dL）、コレステロール（328 mg/dL）、LDL コレステロール（219 mg/dL）およびヘモグロビン（10.8 g/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にコレステロール（284 mg/dL）、トリグリセリド（40 mg/dL）、LDL コレステロール（188 mg/dL）、ヘモグロビン（9.8 g/dL）およびヘマトクリット（32.4%）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にナトリウム（199 mEq/L）、アルカリホスファターゼ（5 U/L 未満）、コレステロール（259 mg/dL）、LDL コレステロール（172 mg/dL）、ヘモグロビン（9.9 g/dL）およびヘマトクリット（32.9%）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。
曝露、事象の説明および治療の詳細：
治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。治験参加者はプラセボ群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボ 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 8 日）にそう痒（そう痒症）および発疹が発現した。いずれの事象も軽度であった。これらの事象発現時、治験参加者は 75 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に上記の事象によりプラセボの投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、皮膚の身体的診察で異常所見が認められ、臨床的に重要と判断された。そう痒（そう痒症）および発疹の事象に対しウナコーワクールにより治療した。報告時、治験参加者はそう痒（そう痒症）および発疹の事象から軽快していた。
PI は、そう痒（そう痒症）および発疹の事象を治験薬と関連ありと判断した。

プラセボ群－同意撤回

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回－被験者のスケジュールの都合がつかなくなり、試験中止の申し出があったため。

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：プラセボ

既往歴はなく、併用薬もなかった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時の 12 誘導心電図で異常所見が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。
スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に蛋白（6.4 g/dL）、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に蛋白（6.5 g/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に蛋白（6.6 g/dL）および白血球数（3200/μL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。
治験参加者はプラセボ群に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボ 37.5 mg の投与を開始した。
治験参加者のスケジュールの都合がつかなくなり、試験を中止したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は同意を撤回した。

プラセボリードイン期－重篤な有害事象：

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：重篤な有害事象－甲状腺機能亢進症（甲状腺機能亢進症）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
投与群への割り付け：治験参加者がプラセボリードイン期間中に試験を中止したため、該当なし。

既往歴には花粉症（20[redacted] 年～持続中）などがあった。併用薬には、チアマゾール、メトプロロール酒石酸塩、トラマドール塩酸塩およびヨウ化カリウムなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意説明文書に署名し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボリードインを開始した。プラセボリードイン期間中、無作為化前に試験を中止した。
スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。スクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第-1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（50 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（70 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（49 U/L）、ヘマトクリット（45.9%）および尿検査で尿蛋白陽性（1+）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：
治験参加者はプラセボリードイン期に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）プラセボの投与を受けた。治験参加者は無作為化されなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は体調不良のため病院を受診し、その後重度の甲状腺機能亢進症（甲状腺機能亢進症）と診断された。その結果、治験参加者は同日入院した。入院時、治験参加者は全身の疼痛、動悸および悪心のために体を動かすことが困難であった。治験参加者は本事象に対してチアマゾール 15 mg 錠 1 日 2 回の経口投与およびメトプロロール酒石酸塩 20 mg 錠 1 日 2 回の経口投与を受け、その後 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はその後の規定来院日に来院しなかった。治験実施医療機関は治験参加者に連絡を取り、治験参加者は甲状腺機能障害および入院が必要となった詳細を提供した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は退院し、チアマゾール 15 mg 錠 1 日 1 回、トラマドール塩酸塩 25 mg 錠 1 日 3 回、ヨウ化カリウム 50 mg 1 日 1 回（粉末）、およびメトプロロール酒石酸塩 20 mg 錠 1 日 2 回による治療を開始した。
治験参加者は、プラセボリードイン脱落として 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は体動困難のためリハビリテーションを週 3 日開始した。
追跡調査期間中、治験参加者が退院した後、2 週間に 1 回通院する予定であった。身体の疼痛は改善傾向であったが、まだ残っており、動悸および悪心は軽快していた。報告時、治験参加者は甲状腺機能亢進症（甲状腺機能亢進症）の事象から軽快していた。
PI は、甲状腺機能亢進症の事象と治験薬との因果関係を関連なしと確定した。甲状腺機能亢進症の悪化は試験参加前からあったと考えられる。治験参加者は動悸および疲労などの自覚症状を報告していたが、診断はされていなかった。治験依頼者も、因果関係に関する PI の意見に同意する。

2.7.6.1.8 補遺

B2411367 試験で認められた有害事象の全件表（2 表）を表 2.7.6.1-11 および表 2.7.6.1-12 に示した

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
全体	軽度	86 (48.0), 209	65 (36.5), 128	151 (42.3), 337
	中等度	27 (15.1), 42	18 (10.1), 31	45 (12.6), 73
	重度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
感染症および寄生虫症	軽度	17 (9.5), 21	15 (8.4), 19	32 (9.0), 40
	中等度	5 (2.8), 5	7 (3.9), 7	12 (3.4), 12
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
上咽頭炎	軽度	13 (7.3), 13	11 (6.2), 14	24 (6.7), 27
	中等度	0, 0	3 (1.7), 3	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
コロナウイルス感染	軽度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ＣＯＶＩＤ－１９	軽度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	中等度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
膀胱炎	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
咽頭炎	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
扁桃炎	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
気管支炎	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸炎	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
歯肉炎	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
インフルエンザ	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口腔ヘルペス	軽度	1 (0.6), 2	0, 0	1 (0.3), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
歯髄炎	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
免疫系障害	軽度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
季節性アレルギー	軽度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食物アレルギー	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
代謝および栄養障害	軽度	5 (2.8), 5	1 (0.6), 1	6 (1.7), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲減退	軽度	3 (1.7), 3	1 (0.6), 1	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲亢進	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
精神障害	軽度	14 (7.8), 17	7 (3.9), 8	21 (5.9), 25
	中等度	8 (4.5), 8	2 (1.1), 2	10 (2.8), 10
	重度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
不眠症	軽度	7 (3.9), 8	3 (1.7), 3	10 (2.8), 11
	中等度	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不安障害	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
易刺激性	軽度	1 (0.6), 1	2 (1.1), 2	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
全般性不安障害	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
中期不眠症	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪夢	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
睡眠の質低下	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不安	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
歯ぎしり	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
自殺既遂	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
初期不眠症	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
リビドー減退	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
落ち着きのなさ	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
自殺念慮	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
早朝覚醒型不眠症	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
神経系障害	軽度	32 (17.9), 42	19 (10.7), 24	51 (14.3), 66
	中等度	4 (2.2), 5	8 (4.5), 8	12 (3.4), 13
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
傾眠	軽度	23 (12.8), 26	13 (7.3), 13	36 (10.1), 39
	中等度	3 (1.7), 3	1 (0.6), 1	4 (1.1), 4
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭痛	軽度	8 (4.5), 10	6 (3.4), 7	14 (3.9), 17
	中等度	1 (0.6), 1	6 (3.4), 6	7 (2.0), 7
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
浮動性めまい	軽度	3 (1.7), 3	2 (1.1), 2	5 (1.4), 5
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
自律神経ニューロパチー	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体位性めまい	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭部不快感	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
片頭痛	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
緊張性頭痛	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
振戦	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
眼障害	軽度	4 (2.2), 4	1 (0.6), 1	5 (1.4), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性結膜炎	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ドライアイ	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
涙液分泌低下	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
霧視	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳および迷路障害	軽度	2 (1.1), 2	2 (1.1), 2	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
乗物酔い	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳痛	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
回転性めまい	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心臓障害	軽度	5 (2.8), 5	2 (1.1), 2	7 (2.0), 7
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
動悸	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻脈	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心房細動	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
第一度房室ブロック	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
洞性頻脈	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血管障害	軽度	1 (0.6), 1	2 (1.1), 2	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
高血圧	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ほてり	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	4 (2.2), 4	4 (2.2), 5	8 (2.2), 9
	中等度	4 (2.2), 4	2 (1.1), 3	6 (1.7), 7
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口腔咽頭痛	軽度	2 (1.1), 2	2 (1.1), 2	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	1 (0.6), 2	1 (0.3), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性鼻炎	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性咽頭炎	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
喘息	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
咳嗽	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
呼吸困難	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
過換気	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
気胸	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
湿性咳嗽	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
鼻漏	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸障害	軽度	39 (21.8), 49	26 (14.6), 35	65 (18.2), 84
	中等度	7 (3.9), 10	6 (3.4), 6	13 (3.6), 16
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪心	軽度	17 (9.5), 19	5 (2.8), 5	22 (6.2), 24
	中等度	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
便秘	軽度	11 (6.1), 11	9 (5.1), 10	20 (5.6), 21
	中等度	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	軽度	6 (3.4), 6	10 (5.6), 11	16 (4.5), 17
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹部不快感	軽度	3 (1.7), 3	2 (1.1), 2	5 (1.4), 5
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
上腹部痛	軽度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	中等度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
消化不良	軽度	2 (1.1), 2	2 (1.1), 2	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹痛	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃食道逆流性疾患	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口内炎	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
嘔吐	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹部膨満	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口角口唇炎	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
齲歯	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口内乾燥	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
胃腸障害	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
過敏性腸症候群	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
歯痛	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝胆道系障害	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝機能異常	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
皮膚および皮下組織障害	軽度	11 (6.1), 12	5 (2.8), 6	16 (4.5), 18
	中等度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
多汗症	軽度	4 (2.2), 4	0, 0	4 (1.1), 4
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
寝汗	軽度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
湿疹	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
そう痒症	軽度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
発疹	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ざ瘡	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
円形脱毛症	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
冷汗	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
薬疹	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
敏感肌	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
温熱蕁麻疹	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	3 (1.7), 3	6 (3.4), 6	9 (2.5), 9
	中等度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
背部痛	軽度	2 (1.1), 2	5 (2.8), 5	7 (2.0), 7
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
椎間板突出	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
筋骨格硬直	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腎および尿路障害	軽度	6 (3.4), 6	0, 0	6 (1.7), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻尿	軽度	4 (2.2), 4	0, 0	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
排尿困難	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
妊娠、産褥および周産期の状態	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
妊娠	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
生殖系および乳房障害	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
射精障害	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
勃起不全	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
先天性、家族性および遺伝性障害	軽度	1 (0.6), 2	0, 0	1 (0.3), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
あざ	軽度	1 (0.6), 2	0, 0	1 (0.3), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	16 (8.9), 17	7 (3.9), 7	23 (6.4), 24
	中等度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口渇	軽度	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
倦怠感	軽度	6 (3.4), 6	2 (1.1), 2	8 (2.2), 8
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胸部不快感	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胸痛	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪寒	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
疲労	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
異物感	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
離脱症候群	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
臨床検査	軽度	12 (6.7), 14	5 (2.8), 7	17 (4.8), 21
	中等度	1 (0.6), 2	0, 0	1 (0.3), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	3 (1.7), 3	1 (0.6), 1	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.6), 1	2 (1.1), 2	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心電図ＱＴ延長	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体重減少	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体重増加	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血中コレステロール増加	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血中クレアチニン増加	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
血中カリウム減少	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血圧低下	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血圧上昇	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心電図ＰＲ短縮	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心電図Ｔ波振幅減少	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
白血球数減少	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
熱中症	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
靭帯捻挫	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-11 因果関係を問わない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
歯牙破折	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

MedDRA Version 25.0.　MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
If there are multiple occurrences of the same event with different everity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced.

Source : B2411367 CSR_Table14.3.1.4

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
全体	軽度	64 (35.8), 132	34 (19.1), 54	98 (27.5), 186
	中等度	14 (7.8), 19	4 (2.2), 5	18 (5.0), 24
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
代謝および栄養障害	軽度	4 (2.2), 4	1 (0.6), 1	5 (1.4), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲減退	軽度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲亢進	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
精神障害	軽度	15 (8.4), 17	7 (3.9), 7	22 (6.2), 24
	中等度	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不眠症	軽度	7 (3.9), 8	3 (1.7), 3	10 (2.8), 11
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
易刺激性	軽度	1 (0.6), 1	2 (1.1), 2	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
中期不眠症	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪夢	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
睡眠の質低下	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
歯ぎしり	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
初期不眠症	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
リビドー減退	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
落ち着きのなさ	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
早朝覚醒型不眠症	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
神経系障害	軽度	24 (13.4), 31	13 (7.3), 16	37 (10.4), 47
	中等度	3 (1.7), 4	3 (1.7), 3	6 (1.7), 7
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
傾眠	軽度	22 (12.3), 25	12 (6.7), 12	34 (9.5), 37
	中等度	3 (1.7), 3	1 (0.6), 1	4 (1.1), 4
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭痛	軽度	3 (1.7), 3	2 (1.1), 2	5 (1.4), 5
	中等度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
浮動性めまい	軽度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体位性めまい	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
頭部不快感	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
振戦	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
眼障害	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
涙液分泌低下	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳および迷路障害	軽度	1 (0.6), 1	2 (1.1), 2	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
乗物酔い	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
回転性めまい	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心臓障害	軽度	3 (1.7), 3	1 (0.6), 1	4 (1.1), 4
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻脈	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
動悸	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
血管障害	軽度	0, 0	2 (1.1), 2	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ほてり	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
高血圧	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸障害	軽度	30 (16.8), 36	15 (8.4), 17	45 (12.6), 53
	中等度	6 (3.4), 8	1 (0.6), 1	7 (2.0), 9
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪心	軽度	14 (7.8), 16	3 (1.7), 3	17 (4.8), 19
	中等度	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
便秘	軽度	8 (4.5), 8	5 (2.8), 5	13 (3.6), 13
	中等度	3 (1.7), 3	0, 0	3 (0.8), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	軽度	3 (1.7), 3	5 (2.8), 5	8 (2.2), 8
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹部不快感	軽度	3 (1.7), 3	2 (1.1), 2	5 (1.4), 5
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
上腹部痛	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
消化不良	軽度	2 (1.1), 2	1 (0.6), 1	3 (0.8), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹部膨満	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口内乾燥	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸障害	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
嘔吐	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
皮膚および皮下組織障害	軽度	6 (3.4), 7	2 (1.1), 3	8 (2.2), 10
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
多汗症	軽度	4 (2.2), 4	0, 0	4 (1.1), 4
	中等度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
寝汗	軽度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
冷汗	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
そう痒症	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
発疹	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
敏感肌	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腎および尿路障害	軽度	5 (2.8), 5	0, 0	5 (1.4), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻尿	軽度	4 (2.2), 4	0, 0	4 (1.1), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
排尿困難	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
生殖系および乳房障害	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
射精障害	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
勃起不全	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	16 (8.9), 17	5 (2.8), 5	21 (5.9), 22
	中等度	1 (0.6), 1	1 (0.6), 1	2 (0.6), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
口渇	軽度	7 (3.9), 7	3 (1.7), 3	10 (2.8), 10
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
倦怠感	軽度	6 (3.4), 6	1 (0.6), 1	7 (2.0), 7
	中等度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胸部不快感	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胸痛	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪寒	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
疲労	軽度	0, 0	1 (0.6), 1	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
異物感	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
離脱症候群	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
臨床検査	軽度	6 (3.4), 7	0, 0	6 (1.7), 7
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心電図ＱＴ延長	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.1-12 因果関係を否定できない有害事象　（B2411367 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン （N＝179） 例数（%），件数	プラセボ （N＝178） 例数（%），件数	全体 （N＝357） 例数（%），件数
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	2 (1.1), 2	0, 0	2 (0.6), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血圧上昇	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心電図ＰＲ短縮	軽度	1 (0.6), 1	0, 0	1 (0.3), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

MedDRA Version 25.0.　MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
If there are multiple occurrences of the same event with different severity in a subject, the subject is counted once in the maximum severity experienced.

Source: B2411367 CSR_Table14.3.1.5

2.7.6.2 210-US 試験（参考資料）

試験報告書 5.3.5.1.2

2.7.6.2.1 試験の概要

治験の標題	全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセル二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：15 施設 実施国：米国
治験期間	1995 年 5 月～1996 年 6 月
開発の相	第 3 相
目的	主要目的：GAD の外来患者を対象に、ベンラファキシン ER（75 mg、150 mg および 225 mg）の有効性および安全性をプラセボと比較する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験参加者	DSM-IV 診断基準を満たす GAD の外来患者
治験方法	総括報告書に提示された治験スケジュールを以下に示した。

TABLE 6.1A. STUDY FLOW CHART

Visit Number	1	2		3	4	5	6	7	8	9
Study Day:	Prestudy (7±3 days prior to study day 1)	-1 Baseline	1	8	15	22	29	43	57[a]	Poststudy[b] (4-10 days after taper)
Procedure										
Medical & psychiatric history & patient orientation	X									
Diagnostic criteria for major depression[c]	X									
Dispense test medication		X		X	X	X	X	X		
Begin study medication			X							
Dispense taper medication									X	
Recording of adverse events, concomitant medication & completing of dosage record		X		X	X	X	X	X	X	X
Efficacy Determinations:										
Covi-Raskin Scale	X	X							X	
HAM-A	X	X		X	X	X	X	X	X	
CGI		X		X	X	X	X	X	X	
HAD		X		X	X	X	X	X	X	
Safety determinations:										
Physical examination, with oral temperature (°F)	X								X	
Height (inches)	X									
Vital signs[d]	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Weight		X							X	
Laboratory determinations[e]	X								X	
ECG	X								X	

a: If a patient left the study before day 57, efficacy measurements had to be obtained within 3 days of the last full dose of study medication. Safety measurements had to be obtained as soon as possible after the last full dose of study medication.
b: The poststudy determinations were obtained 4 to 10 days after study medication has been discontinued or after completion of tapering period for all patients who have received double-blind study medication regardless of duration of treatment.
c: A structured interview including diagnostic criteria for major depression
d: Supine pulse and supine and standing blood pressure
e: Hematology, blood chemistry, and urinalysis; free thyroxine index, β-HCG, and urine drug screen prestudy only

治験前の評価では、患者は医学的および精神医学的病歴を提供し、大うつ病の診断基準を満たしているかどうかを判定するために面接を受け、臨床検査値の測定、バイタルサインの測定、12 誘導心電図を含む身体検査を受けた。有効性評価として、HAM-A および Covi-Raskin を実施した。

	評価のタイミングは上の表に示した。有効性の最終評価（すなわち、第 57 日に予定されていたもの）は、治験参加者が第 57 日以前に試験を離脱した場合でも、治験薬を全量投与した最終日（すなわち、漸減前）、またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量投与から 3 日以内。 試験デザインは、抗不安薬の評価に標準的であり、大うつ病患者を対象とした同様のデザインのベンラファキシン ER 臨床試験の結果に基づき、固定用量を用いた。
被験者数	目標症例数：400 例、登録症例数：377 例、 有効性解析例数：349 例、安全性解析例数：370 例 （症例数設定根拠） 本治験は、各投与群につき 90 例の ITT（Intention-to-Treat）基準を満たす症例を登録し、完了できるように設計した。症例は第 57 日を完了した場合、治験を完了したと見なされた。症例数の推定は、α レベルを 0.05 に設定した両側検定を使用して、任意の 2 つの投与群間の 4 ポイントの差を検出し、90%の検出力に達することを前提とした。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) 外来患者。 (2) 18 歳以上で法定同意年齢に達していた。 (3) GAD の DSM-IV 基準を満たし、抗不安薬物療法を必要とする十分な症状を示した。 (4) 試験前およびベースラインの HAM-A 合計点が 18 点以上であり、かつ項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）の得点が 2 点以上であった。 (5) スクリーニングおよびベースラインに、Covi 不安評価尺度の合計点が Raskin うつ病評価尺度の合計点より高く、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 点以下であった。 (6) 署名入りの同意説明文書を提供した。同意書には、「除外基準」に記載されている妊娠の可能性のある女性に関する制限を反映した。 除外基準： (1) 最近 6 ヵ月以内にベンラファキシン（IR または ER）による治療を受けた。 (2) ベンラファキシン（IR または ER）に対する過敏症を有する。 (3) 複数の薬剤アレルギーを有する。 (4) 臨床的に重要な疾患の既往歴があるまたは罹患しており、本試験に支障をきたす可能性がある、または患者に不利益を及ぼす可能性がある。 (5) ベースライン前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を発症したことがある。 (6) 全身状態による精神障害の既往歴があるまたは罹患している。 (7) 痙攣性疾患の既往歴があるまたは発症歴がある、あるいは小児期に 1 回以上の熱性痙攣を起こしたことがある。 (8) 臨床的に重要な頭部外傷の既往歴があるまたは罹患している。 (9) 何らかの精神病性疾患の既往歴があるまたは罹患している。 (10) 双極性障害の既往歴があるまたは罹患している。 (11) GAD 以外の臨床的に重要な精神障害に罹患している。 (12) 反社会性人格障害または他の重度の II 軸性障害を有する。 (13) ベースライン前 6 ヵ月以内に大うつ病（DSM-IV）と診断された、または構造化面接により現在大うつ病と診断された。 (14) ベースライン前 1 年以内に DSM-IV に定義される薬物またはアルコール依存の既往歴がある。 (15) 現在自殺念慮があるおよび／または自殺未遂歴がある。

	(16) ベースライン前 4 週間以内に 3 回以上のパニック発作を起こしたことがある。 (17) コーヒー、紅茶および/またはその他のカフェインを含む食品または飲料の過剰摂取（例：1 日あたりコーヒー5 杯超またはコーラ 32 オンス超；1,000 mg/日のカフェイン) (18) ビール 24 オンス/日またはそれに相当する量を超えるアルコールの常用。 (19) 試験前の身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、または尿薬物スクリーニングで臨床上有意な異常が認められた (20) 妊娠中、授乳中、(医学的に許容される避妊法を用いていない妊娠可能な女性)、または試験前の β-hCG 妊娠検査結果が陽性。 (21) 試験前およびベースライン（ベースライン）の間で HAM-A スコアが 20%超低下。 (22) Raskin うつ病評価尺度のスコアが単一項目で 3 超である。 (23) Covi 不安評価尺度の「身体的愁訴」のスコアが 4 超である。 (24) ベースライン前 30 日以内に、他の治験薬、抗精神病薬、フルオキセチン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を常用すること。 (25) ベースライン前 14 日以内に抗うつ薬（フルオキセチンを除く)、MAO 阻害薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、または非ベンゾジアゼピン系抗不安薬を使用した。 (26) ベースライン前 7 日以内に、鎮静剤-催眠剤（抱水クロラールを除く）または上記以外の精神薬理学的薬剤を使用した場合。 (27) ベースライン前 7 日以内に、非精神薬または向精神作用を有する物質を使用すること。ただし、ベースラインから少なくとも 3 ヵ月前から安定した用量を維持し、試験期間中もその用量が変わらないと予想される場合を除く。
被験薬	ベンラファキシン ER 75 mg カプセル、Batch 番号：4TPK、経口投与
対照薬	プラセボカプセル、Batch 番号：4TPJ、経口投与
用量及び投与方法	7±3 日間の治験前の休薬期の後、適格な治験参加者を無作為にプラセボまたはベンラファキシン ER（75、150、または 225 mg）を最大 8 週間投与する群に割り付けた。治験終了時または中止時に必要に応じて 2 週間の漸減期間を設けた。 1 日 1 回午前中食事と一緒に服用した。なお、治験責任医師からの要請があれば、午後に食事と一緒の服用も可とした。 患者は、無作為にプラセボを含む以下の投与群に割り付けられた。 75 mg 群： 第 1～8 週は 75 mg を服用する。2 週間の漸減期間は被験薬を服用しない。 150 mg 群： 第 1 週および漸減期間の 1 週目は 75 mg を服用する。第 2～8 週は 150 mg を服用する。漸減期間の 2 週目は被験薬を服用しない。 225 mg 群： 第 1 週および漸減期間の 2 週目は 75 mg を服用する。第 2 週および漸減期間の 1 週目は 150 mg を服用する。第 3～8 週は 225 mg を服用する。 詳細は総括報告書付録を参照。
治療期間	8 週間および漸減期 2 週間
評価項目	**有効性の評価**： **主要評価項目**：

	主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、臨床全般印象度（CGI）スコアであった。他の 2 つの重要な評価項目は、HAM-A 不安気分・緊張項目であった。主要評価時点は、第 8 週の評価であり LOCF 解析（欠測値の取り扱いに LOCF を用いる）を行った。有効性の最終評価は、治験参加者に治験薬を全量投与した最終日（すなわち、漸減前）、またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量投与から 3 日以内に実施した。 **副次評価項目：** 副次評価項目は、HAM-A 身体的不安因子、HAD 不安因子および Covi 不安評価尺度であった。 **安全性の評価：** 安全性の評価は、有害事象、身体検査、臨床検査（可能であれば、絶食下）、および心電図の結果に基づき実施した。身体検査には体重、血圧および脈拍、ならびに呼吸数が含まれた。
統計手法	有効性の主要および重要な評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 不安気分・緊張項目および CGI スコアとし、8 週間の二重盲検下での投与後に得られた最終結果［または第 8 週までに試験を中止した治験参加者は投与期間中の最終結果（第 8 週の LOCF データ）］を評価した。これらの評価項目を、ベースラインおよび尺度の実施が予定された各時点で第 1 週からパラメトリックに解析した。 レスポンダーまたはノンレスポンダーの分類に基づいて追加解析を行った。これらの解析は、治療効果および反応の持続であった。 治療効果については、2 つの基準を用いて、治験参加者が治療に反応したかを判定した。2 つの基準は、HAM-A 合計点がベースラインから 40%以上減少したか、または全般改善度（CGI-I）が 1（非常に改善）もしくは 2（かなりに改善）とした。治験参加者のデータがどちらかの基準を満たした場合、その治験参加者はレスポンダーとみなされた。 HAM-A 合計点、HAM-A 因子（精神的、身体的）、HAM-A 不安気分・緊張項目、HAD 不安因子の解析に用いたモデルは、投与および治験責任医師を主効果、ベースラインスコアを共変量としたベースラインからの変化量に関する ANCOVA とした。臨床全般印象度は、治療、治験責任医師およびベースラインスコア（該当する場合）を主効果としたベースラインからの変化量（ベースラインスコアがある場合）に関する ANOVA を用いて解析した。ANCOVA および ANOVA モデルでは、投与と治験責任医師の交互作用項を含めた。 概括重症度（CGI-S）の解析では、ベースラインスコアが 4 以下および 5 以上の 2 つのカテゴリーに分類した。ベースライン時の概括重症度スコアの 95%が 4 または 5 であったため実施した。 実験あたりの第一種の過誤率を制御することにより有効性の全体的な検定を実施するため、プラセボ群、ベンラファキシン ER 75 mg 群、150 mg 群および 225 mg 群について、ANCOVA または ANOVA モデルから得られた調整平均および平均二乗誤差を用いて、また、係数としてそれぞれ-3、-1、+1 および+3 を用いて線形傾向検定を実施した。α は 0.05（両側）とした。この検定の後、すべての投与群の対について t 検定を実施した。これらの検定では、比較あたりの α を 0.05（両側）とした。ANCOVA または ANOVA モデルから得られた調整平均および平均二乗誤差を用いて、すべての検定を行った。
報告書作成日	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
公表論文	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.

［See CTD Module 5.3.5.1.2 for CSR （CSR 0600B2-210-US, 1998)］.

2.7.6.2.2 症例の内訳

計 380 例の治験参加者は無作為に各投与群に割り付けられたが、3 例はスクリーニングの不適格と判断され治験薬の投与を中止した。データベースに登録された 377 例のうち、治験薬が投与されたが、追跡不能となった 7 例は「データなし」と判断された。残る 370 例は、試験前の休薬期間を完了し、二重盲検下で治験薬を投与され、安全性評価対象集団に含めた。370 例のうち 21 例は、投与期間中または治験薬の投与中止後 3 日以内に主要評価項目の評価を受けなった。そのため、ITT 基準を満たしておらず、21 例のデータは有効性評価に含めなかった。本試験に組み入れられたすべての症例の内訳を表 2.7.6.2-1 に示した。
本治験は、各投与群につき 90 例の ITT 解析対象例の登録完了を可能にするようにデザインされた。組み入れから ITT 解析対象例の決定までの時間的遅れを考慮し、この目標にできるだけ近づけるよう、試験期間中に登録状況をモニタリングした。

表 2.7.6.2-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 210-US

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

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

計 102 例（28%）の治験参加者が投与を中止した。表 2.7.6.2-2 は、投与中止の内訳および統計解析の結果を要約した。「副作用」が中止の主な理由として最も多かった。

表 2.7.6.2-2 Number (%) of Patients who Withdrew by Primary Reason

	Placebo	Venlafaxine ER			p-value
Primary Reason	(n=97)	75 mg (n=92)	150 mg (n=91)	225 mg (n=90)	
Any reason	19 (20)	26 (28)	29 (32)	28 (31)	0.210
Adverse reaction	7 (7)	14 (15)	18 (20)	17 (19)	0.064
Failed to return	3 (3)	5 (5)	6 (7)	6 (7)	0.672
Patient/subject request	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0.919
Unsatisfactory response-efficacy	5 (5)	4 (4)	0 (0)	2 (2)	0.160
Protocol violation	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0.563
Other medical event	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0.238
Other non-medical event	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0.587

Source: Table 7.1.1A - CSR 0600B2-210-US

2.7.6.2.3 人口統計学的およびベースライン特性

治験参加者の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.6.2-3 に要約した。投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。ベースライン時に、治験薬の活性または結果の解釈に影響を与える可能性のある疾患を有していた治験参加者は含まれていなかった。

表 2.7.6.2-3 Demographic and Baseline Characteristics - All Patients

Characteristic	Placebo (n=97)	Venlafaxine ER 75 mg (n=92)	Venlafaxine ER 150 mg (n=91)	Venlafaxine ER 225 mg (n=90)	p-value
Age, (years)					0.46[F]
Mean	41.1	40.2	39.5	42.2	
SD	11.5	12.6	12.1	12.4	
Range	23-73	20-75	20-74	20-73	
Sex, n (%)					0.97[C]
Female	56 (58)	52 (57)	52 (57)	49 (54)	
Male	41 (42)	40 (44)	39 (43)	41 (46)	
Ethnic Origin, n (%)					0.32[C]
Black	10 (10)	8 (9)	7 (8)	5 (6)	
Hispanic	5 (5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
Asian	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
Other	1 (1)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	
White	81 (84)	80 (87)	83 (91)	81 (90)	
Weight, (lb)					0.31[F]
Mean	172.2	171.7	174.7	164.1	
SD	298.0	38.3	42.9	34.5	
Range	110-298	110-292	113-325	106-296	
Duration of Current Episode, n (%)					0.75[c]
Weeks					
<5	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
5-12	4 (4)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	
13-24	1 (1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	
25-48	6 (7)	11 (12)	7 (8)	2 (2)	
49-96	12 (14)	13 (15)	14 (16)	10 (11)	
>96	67 (74)	59 (67)	61 (70)	71 (80)	
Mean	520.2	366.7	361.3	483.9	0.11[c]
SD	625.0	467.4	450.0	629.3	
Range	4-2444	9-2407	2-2080	3-2704	
Baseline HAM-A Total					0.42[F]
Mean	24.0	24.6	24.4	23.6	
SD	4.3	4.5	3.7	3.7	
Range	18-40	18-36	18-38	17-34	
Baseline HAM-A Psychic -anxiety factor					0.41[F]
Mean	13.9	13.9	13.9	13.5	
SD	2.2	2.4	2.2	2.0	
Range	9-22	9-20	9-21	8-19	
Baseline CGI Severity, n (%)					0.49[C]
≤4	54 (56)	50 (54)	48 (53)	57 (63)	
>4	43 (44)	42 (56)	43 (47)	33 (67)	

Source: Table 7.3A - CSR 0600B2-210-US
a. C, F: results based on chi-square test and F-test, respectively.

2.7.6.2.4 有効性の結果

主要評価項目：

ITT 集団における有効性の主要評価項目の結果は、無作為に割り付けたすべての治験参加者の結果と一致していた。

有効性の主要評価項目および重要な評価項目について、LOCF 解析の結果から、1 つ以上のベンラファキシン ER 群でプラセボ群と比較して、第 1 週（HAM-A 合計点、精神的不安因子および不安気分項目）、第 2 週（緊張項目）および第 4 週（概括重症度）に有意な改善が認められた（表 2.7.6.2-4、表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-7、表 2.7.6.2-8）。ベンラファキシン ER 225 mg 群では、プラセボ群と比較して HAM-A 合計点（第 1、3、6 および 8 週）、HAM-A 精神的不安因子（第 1、3、4、6 および 8 週）、不安気分項目（第 1～8 週）、緊張項目（第 2～8 週）、概括重症度（第 4、6 および 8 週）および全般改善度（第 8 週）の有意な改善が認められた。ベ

ンラファキシン ER 150 mg 群では、プラセボ群と比較して精神的不安因子および緊張項目（第 3～8 週）の有意な改善が認められた。有効性の主要評価項目に関する OC 解析の結果は、LOCF 解析の結果と類似していた。

副次評価項目：

有効性の副次評価項目である HAD 不安因子（LOCF 解析）については、プラセボ群と比較して、第 1～8 週の、ベンラファキシン ER 75 mg、150 mg、225 mg 群で有意な改善を示した（ただし、75 mg 群および 150 mg 群の第 2 週時点を除く）。Covi 不安評価尺度（OC 解析）については、ベンラファキシン ER 150 mg 群では第 8 週に、225 mg 群では第 8 週および最終観察時にプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

反応率の結果から、全般的にベンラファキシン ER 投与はプラセボ投与よりも効果的であることが示された。最終治療時（OC 解析）および第 8 週（LOCF 解析）の全般改善度について、ベンラファキシン ER 225 mg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。持続反応率については、ベンラファキシン ER 群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかったが、ベンラファキシン ER 群の方がプラセボ群よりも数値的に優れていた。

表 2.7.6.2-4 HAM-A Total/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) PLCB-Therapy	Trend	P-Value 75 mg	P-Value 150 mg	P-Value 225 mg
Baseline	Placebo	96	24.1									
	75 mg	86	24.7									
	150 mg	81	24.5									
	225 mg	86	23.6									
Week 1	Placebo	94	20.7	-3.3	-3.2	0.62	21.0 (19.9,22.0)		.04	.15	.04	.05
	75 mg	84	20.4	-4.3	-4.4	0.81	19.8 (18.7,20.9)	1.2 (-0.4,2.7)			.54	.65
	150 mg	81	19.3	-5.2	-4.9	0.64	19.3 (18.2,20.4)	1.7 (0.1,3.2)				.87
	225 mg	86	19.4	-4.2	-4.8	0.60	19.4 (18.3,20.5)	1.5 (0.0,3.1)				
Week 2	Placebo	96	18.1	-6.0	-6.1	0.78	18.2 (16.9,19.4)		.07	.12	.36	.04
	75 mg	86	17.1	-7.6	-7.5	0.82	16.7 (15.4,18.0)	1.5 (-0.4,3.3)			.54	.60
	150 mg	81	17.3	-7.2	-6.9	0.70	17.3 (15.9,18.6)	0.9 (-1.0,2.7)				.26
	225 mg	86	16.3	-7.3	-8.0	0.72	16.2 (14.9,17.5)	2.0 (0.1,3.8)				
Week 3	Placebo	96	16.9	-7.2	-7.3	0.78	16.9 (15.6,18.2)		.05	.02	.06	.03
	75 mg	86	15.0	-9.7	-9.6	0.87	14.7 (13.3,16.0)	2.2 (0.4,4.1)			.65	.89
	150 mg	81	15.0	-9.5	-9.1	0.69	15.1 (13.7,16.5)	1.8 (-0.1,3.7)				.75
	225 mg	86	14.8	-8.8	-9.4	0.69	14.8 (13.4,16.2)	2.1 (0.2,4.0)				
Week 4	Placebo	96	15.6	-8.5	-8.7	0.77	15.6 (14.2,16.9)		.05	.14	.03	.06
	75 mg	86	14.3	-10.4	-10.2	0.90	14.0 (12.5,15.5)	1.5 (-0.5,3.6)			.49	.71
	150 mg	81	13.0	-11.5	-10.9	0.80	13.3 (11.8,14.8)	2.3 (0.2,4.3)				.75
	225 mg	86	13.7	-9.9	-10.6	0.73	13.6 (12.1,15.1)	1.9 (-0.1,4.0)				
Week 6	Placebo	96	15.1	-9.0	-9.1	0.77	15.1 (13.7,16.6)		.03	.14	.03	.04
	75 mg	86	13.9	-10.7	-10.7	0.95	13.5 (11.9,15.1)	1.6 (-0.5,3.8)			.52	.55
	150 mg	81	12.5	-12.1	-11.5	0.84	12.8 (11.2,14.3)	2.4 (0.2,4.5)				.96
	225 mg	86	12.8	-10.8	-11.4	0.77	12.8 (11.2,14.4)	2.3 (0.2,4.4)				
Week 8	Placebo	96	14.6	-9.5	-9.5	0.85	14.7 (13.1,16.3)		.03	.20	.07	.03
	75 mg	86	13.5	-11.2	-11.1	0.95	13.2 (11.5,14.9)	1.5 (-0.8,3.8)			.59	.40
	150 mg	81	12.3	-12.3	-11.7	0.87	12.5 (10.8,14.2)	2.2 (-0.1,4.5)				.75
	225 mg	86	12.1	-11.5	-12.1	0.81	12.1 (10.4,13.8)	2.6 (0.3,4.9)				

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

表 2.7.6.2-5 Psychic Anxiety Factor - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw change from Baseline	Adj change from Baseline	Adj change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) PLCB-Therapy	Trend	P-Values		
										75 mg	150 mg	225 mg
Baseline	Placebo	96	14.0									
	75 mg	86	13.9									
	150 mg	81	14.1									
	225 mg	86	13.5									
Week 1	Placebo	94	12.1	-1.9	-1.9	0.35	12.0 (11.4,12.6)		.04	.03	.005	.05
	75 mg	84	11.2	-2.8	-2.9	0.45	11.0 (10.3,11.7)	1.0 (0.1,1.9)			.53	.81
	150 mg	81	10.7	-3.4	-3.2	0.34	10.7 (10.0,11.4)	1.3 (0.4,2.2)				.39
	225 mg	86	11.0	-2.5	-2.8	0.37	11.1 (10.4,11.8)	0.9 (0.0,1.8)				
Week 2	Placebo	96	10.5	-3.5	-3.5	0.41	10.4 (9.7,11.1)		.07	.05	.11	.04
	75 mg	86	9.5	-4.4	-4.5	0.48	9.4 (8.6,10.1)	1.0 (-0.0,2.0)			.76	.91
	150 mg	81	9.6	-4.5	-4.3	0.34	9.6 (8.8,10.3)	0.9 (-0.2,1.9)				.68
	225 mg	86	9.4	-4.1	-4.5	0.43	9.3 (8.6,10.1)	1.1 (0.0,2.1)				
Week 3	Placebo	96	9.8	-4.1	-4.1	0.42	9.7 (9.0,10.5)		.04	.005	.01	.02
	75 mg	86	8.2	-5.7	-5.7	0.50	8.2 (7.4,9.0)	1.6 (0.5,2.6)			.74	.61
	150 mg	81	8.3	-5.8	-5.5	0.35	8.4 (7.6,9.2)	1.4 (0.3,2.4)				.86
	225 mg	86	8.5	-5.0	-5.4	0.42	8.5 (7.7,9.3)	1.3 (0.2,2.3)				
Week 4	Placebo	96	9.1	-4.9	-4.9	0.43	9.0 (8.2,9.8)		.02	.09	.003	.05
	75 mg	86	8.1	-5.8	-5.9	0.52	8.0 (7.1,8.8)	1.0 (-0.2,2.2)			.22	.79
	150 mg	81	7.2	-6.9	-6.6	0.41	7.2 (6.4,8.1)	1.8 (0.6,2.9)				.34
	225 mg	86	7.8	-5.6	-6.1	0.45	7.8 (7.0,8.7)	1.2 (-0.0,2.3)				
Week 6	Placebo	96	8.9	-5.0	-5.0	0.42	8.8 (8.0,9.7)		.003	.05	.001	.006
	75 mg	86	7.8	-6.1	-6.3	0.56	7.6 (6.7,8.5)	1.2 (-0.0,2.5)			.21	.42
	150 mg	81	6.7	-7.4	-7.1	0.44	6.8 (5.9,7.7)	2.1 (0.8,3.3)				.65
	225 mg	86	7.1	-6.4	-6.8	0.49	7.1 (6.2,8.0)	1.8 (0.5,3.0)				
Week 8	Placebo	96	8.4	-5.6	-5.6	0.46	8.3 (7.4,9.2)		.01	.10	.03	.01
	75 mg	86	7.3	-6.7	-6.7	0.54	7.2 (6.2,8.1)	1.1 (-0.2,2.5)			.58	.45
	150 mg	81	6.7	-7.4	-7.1	0.48	6.8 (5.8,7.8)	1.5 (0.2,2.9)				.84
	225 mg	86	6.6	-6.9	-7.3	0.50	6.6 (5.6,7.6)	1.7 (0.3,3.0)				

Source: Table 8.4.1B of CSR 0600B2 - 210-US

表 2.7.6.2-6 Anxious Mood Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw change from Baseline	Adj change from Baseline	Adj change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) PLCB-Therapy	Trend	P-Values		
										75 mg	150 mg	225 mg
Baseline	Placebo	96	2.9									
	75 mg	86	2.9									
	150 mg	81	2.9									
	225 mg	86	2.8									
Week 1	Placebo	94	2.5	-0.3	-0.3	0.08	2.6 (2.4,2.7)		<.001	.001	.003	<.001
	75 mg	84	2.2	-0.6	-0.7	0.09	2.2 (2.0,2.3)	0.4 (0.2,0.6)			.77	.38
	150 mg	81	2.2	-0.7	-0.6	0.08	2.2 (2.1,2.4)	0.3 (0.1,0.6)				.24
	225 mg	86	2.1	-0.7	-0.8	0.09	2.1 (1.9,2.2)	0.5 (0.3,0.7)				
Week 2	Placebo	96	2.1	-0.7	-0.7	0.08	2.2 (2.0,2.3)		.03	.02	.26	.007
	75 mg	86	1.9	-1.0	-1.0	0.10	1.9 (1.7,2.0)	0.3 (0.0,0.5)			.25	.73
	150 mg	81	2.0	-0.9	-0.8	0.09	2.0 (1.8,2.2)	0.1 (-0.1,0.4)				.14
	225 mg	86	1.9	-0.9	-1.0	0.09	1.8 (1.7,2.0)	0.3 (0.1,0.6)				
Week 3	Placebo	96	2.0	-0.9	-0.9	0.09	2.0 (1.8,2.2)		.007	.07	.14	.003
	75 mg	86	1.7	-1.1	-1.1	0.11	1.8 (1.6,1.9)	0.2 (-0.0,0.5)			.75	.26
	150 mg	81	1.8	-1.1	-1.1	0.09	1.8 (1.6,2.0)	0.2 (-0.1,0.4)				.15
	225 mg	86	1.6	-1.2	-1.3	0.10	1.6 (1.4,1.8)	0.4 (0.1,0.6)				
Week 4	Placebo	96	1.8	-1.0	-1.0	0.09	1.8 (1.7,2.0)		.02	.05	.06	.02
	75 mg	86	1.6	-1.3	-1.3	0.11	1.6 (1.4,1.8)	0.3 (-0.0,0.5)			.96	.67
	150 mg	81	1.5	-1.4	-1.3	0.10	1.6 (1.4,1.8)	0.3 (-0.0,0.5)				.63
	225 mg	86	1.5	-1.3	-1.3	0.10	1.5 (1.3,1.7)	0.3 (0.1,0.6)				
Week 6	Placebo	96	1.9	-1.0	-1.0	0.09	1.8 (1.7,2.0)		<.001	.06	.008	<.001
	75 mg	86	1.6	-1.3	-1.3	0.12	1.6 (1.4,1.8)	0.3 (-0.0,0.6)			.41	.15
	150 mg	81	1.4	-1.5	-1.4	0.10	1.5 (1.2,1.7)	0.4 (0.1,0.7)				.54
	225 mg	86	1.4	-1.5	-1.5	0.11	1.4 (1.2,1.6)	0.5 (0.2,0.8)				
Week 8	Placebo	96	1.7	-1.2	-1.2	0.10	1.7 (1.4,1.9)		.02	.40	.20	.02
	75 mg	86	1.5	-1.3	-1.3	0.12	1.5 (1.3,1.7)	0.1 (-0.2,0.4)			.67	.15
	150 mg	81	1.4	-1.5	-1.4	0.11	1.5 (1.2,1.7)	0.2 (-0.1,0.5)				.32
	225 mg	86	1.3	-1.5	-1.6	0.11	1.3 (1.1,1.5)	0.4 (0.1,0.7)				

Source: Table 8.4.1C of CSR 0600B2 - 210-US

表 2.7.6.2-7 Tension Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) PLCB-Therapy	Trend	P-Values		
										75 mg	150 mg	225 mg
Baseline	Placebo	96	2.9									
	75 mg	86	2.9									
	150 mg	81	2.8									
	225 mg	86	2.8									
Week 1	Placebo	94	2.4	-0.4	-0.4	0.09	2.4 (2.3,2.6)		.09	.14	.06	.10
	75 mg	84	2.3	-0.6	-0.6	0.10	2.3 (2.1,2.4)	0.2 (-0.1,0.4)			.68	.88
	150 mg	81	2.2	-0.6	-0.6	0.08	2.2 (2.0,2.4)	0.2 (-0.0,0.5)				.79
	225 mg	86	2.2	-0.6	-0.6	0.10	2.2 (2.1,2.4)	0.2 (-0.0,0.4)				
Week 2	Placebo	96	2.1	-0.7	-0.7	0.10	2.1 (2.0,2.3)		.03	.18	.16	.02
	75 mg	86	2.0	-0.9	-0.9	0.10	2.0 (1.8,2.1)	0.2 (-0.1,0.4)			.95	.36
	150 mg	81	1.9	-0.8	-0.9	0.08	1.9 (1.8,2.1)	0.2 (-0.1,0.4)				.39
	225 mg	86	1.9	-0.9	-1.0	0.11	1.8 (1.6,2.0)	0.3 (0.0,0.5)				
Week 3	Placebo	96	2.1	-0.8	-0.7	0.10	2.1 (1.9,2.2)		.008	.002	.02	.002
	75 mg	86	1.7	-1.2	-1.1	0.11	1.7 (1.5,1.9)	0.4 (0.1,0.6)			.48	.99
	150 mg	81	1.7	-1.0	-1.0	0.09	1.8 (1.6,2.0)	0.3 (0.0,0.5)				.47
	225 mg	86	1.7	-1.1	-1.1	0.09	1.7 (1.5,1.9)	0.4 (0.1,0.6)				
Week 4	Placebo	96	1.9	-0.9	-0.9	0.10	1.9 (1.8,2.1)		.007	.07	.003	.01
	75 mg	86	1.7	-1.2	-1.1	0.11	1.7 (1.5,1.9)	0.3 (-0.0,0.5)			.28	.51
	150 mg	81	1.5	-1.2	-1.3	0.09	1.5 (1.3,1.7)	0.4 (0.1,0.7)				.66
	225 mg	86	1.6	-1.2	-1.2	0.10	1.6 (1.4,1.8)	0.3 (0.1,0.6)				
Week 6	Placebo	96	1.8	-1.1	-1.0	0.11	1.8 (1.6,2.0)		.001	.37	.005	.005
	75 mg	86	1.7	-1.1	-1.1	0.13	1.7 (1.5,1.9)	0.1 (-0.2,0.4)			.06	.06
	150 mg	81	1.3	-1.4	-1.4	0.11	1.4 (1.2,1.6)	0.4 (0.1,0.7)				.96
	225 mg	86	1.5	-1.3	-1.4	0.11	1.4 (1.2,1.6)	0.4 (0.1,0.7)				
Week 8	Placebo	96	1.8	-1.1	-1.1	0.10	1.8 (1.6,2.0)		.009	.09	.05	.007
	75 mg	86	1.5	-1.3	-1.3	0.12	1.5 (1.3,1.7)	0.3 (-0.0,0.6)			.81	.33
	150 mg	81	1.4	-1.4	-1.4	0.10	1.5 (1.2,1.7)	0.3 (-0.0,0.6)				.47
	225 mg	86	1.4	-1.4	-1.5	0.12	1.3 (1.1,1.6)	0.4 (0.1,0.7)				

Source: Table 8.4.1D of CSR 0600B2-210-US

表 2.7.6.2-8 CGI Severity/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) PLCB-Therapy	Trend	P-Values 75 mg	P-Values 150 mg	P-Values 225 mg
Baseline	Placebo	96	4.4									
	75 mg	86	4.5									
	150 mg	81	4.5									
	225 mg	86	4.4									
Week 1	Placebo	95	4.1	-0.3	-0.3	0.08	4.2 (4.0,4.3)		.09	.18	.16	.07
	75 mg	86	4.0	-0.5	-0.5	0.08	4.1 (3.9,4.2)	0.15 (-.06,.37)			.94	.65
	150 mg	81	4.0	-0.5	-0.5	0.08	4.1 (3.9,4.2)	0.16 (-.05,.38)				.71
	225 mg	86	4.0	-0.4	-0.6	0.08	4.0 (3.8,4.2)	0.21 (-.01,.43)				
Week 2	Placebo	96	3.8	-0.7	-0.7	0.08	3.8 (3.6,4.0)		.14	.15	.54	.07
	75 mg	86	3.7	-0.9	-0.9	0.09	3.7 (3.5,3.8)	0.18 (-.07,.43)			.43	.70
	150 mg	81	3.8	-0.8	-0.8	0.09	3.8 (3.6,4.0)	0.08 (-.18,.32)				.24
	225 mg	86	3.6	-0.8	-0.9	0.09	3.6 (3.4,3.8)	0.23 (-.02,.48)				
Week 3	Placebo	96	3.5	-0.9	-1.0	0.09	3.5 (3.3,3.7)		.47	.11	.69	.24
	75 mg	86	3.3	-1.2	-1.2	0.10	3.4 (3.2,3.5)	0.22 (-.05,.49)			.25	.68
	150 mg	81	3.5	-1.0	-1.0	0.10	3.5 (3.3,3.7)	0.05 (-.22,.32)				.46
	225 mg	86	3.4	-1.0	-1.1	0.10	3.4 (3.2,3.6)	0.16 (-.11,.43)				
Week 4	Placebo	96	3.4	-1.1	-1.1	0.11	3.4 (3.2,3.6)		.04	.10	.02	.05
	75 mg	86	3.2	-1.3	-1.4	0.12	3.2 (3.0,3.4)	0.27 (-.04,.58)			.49	.79
	150 mg	81	3.0	-1.5	-1.5	0.12	3.1 (2.9,3.3)	0.38 (.06,.70)				.67
	225 mg	86	3.2	-1.3	-1.4	0.12	3.2 (2.9,3.4)	0.31 (-.00,.63)				
Week 6	Placebo	96	3.4	-1.1	-1.1	0.11	3.4 (3.2,3.6)		.005	.05	.01	.006
	75 mg	86	3.1	-1.4	-1.5	0.12	3.1 (2.9,3.3)	0.33 (-.00,.65)			.59	.42
	150 mg	81	3.0	-1.6	-1.6	0.12	3.0 (2.8,3.3)	0.43 (.10,.76)				.80
	225 mg	86	2.9	-1.5	-1.6	0.12	3.0 (2.7,3.2)	0.47 (.14,.80)				
Week 8	Placebo	96	3.2	-1.3	-1.3	0.12	3.2 (3.0,3.5)		.02	.13	.06	.01
	75 mg	86	3.0	-1.5	-1.6	0.13	3.0 (2.7,3.3)	0.28 (-.08,.56)			.69	.37
	150 mg	81	2.9	-1.7	-1.6	0.14	2.9 (2.7,3.2)	0.35 (-.01,.71)				.61
	225 mg	86	2.8	-1.6	-1.7	0.14	2.8 (2.6,3.1)	0.45 (.09,.81)				

Source: Table 8.4.1E of CSR 0600B2-210-US

表 2.7.6.2-9 CGI-Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) PLCB-Therapy	Trend	P-Values		
								75 mg	150 mg	225 mg
Week 1	Placebo	95	3.5	0.09	3.5 (3.4,3.7)		.14	.08	.19	.09
	75 mg	86	3.3	0.11	3.3 (3.1,3.5)	0.2 (-0.0,0.5)			.67	.96
	150 mg	81	3.4	0.10	3.4 (3.2,3.5)	0.2 (-0.1,0.4)				.71
	225 mg	86	3.4	0.09	3.3 (3.1,3.5)	0.2 (-0.0,0.5)				
Week 2	Placebo	96	3.1	0.11	3.1 (2.9,3.3)		.12	.08	.94.	.03
	75 mg	86	2.9	0.12	2.9 (2.7,3.1)	0.3 (-0.0,0.6)			.10	.67
	150 mg	81	3.1	0.12	3.1 (2.9,3.3)	0.0 (-0.3,0.3)				.04
	225 mg	86	2.9	0.10	2.8 (2.6,3.0)	0.3 (0.0,0.6)				
Week 3	Placebo	96	2.9	0.11	2.9 (2.7,3.1)		.14	.06	.61	.04
	75 mg	86	2.6	0.13	2.6 (2.4,2.8)	0.3 (-0.0,0.6)			.19	.91
	150 mg	81	2.8	0.11	2.8 (2.6,3.0)	0.1 (-0.2,0.4)				.15
	225 mg	86	2.7	0.10	2.6 (2.4,2.8)	0.0 (0.0,0.6)				
Week 4	Placebo	96	2.8	0.12	2.8 (2.5,3.0)		.15	.09	.03	.16
	75 mg	86	2.5	0.12	2.5 (2.2,2.7)	0.3 (-0.0,0.6)			.67	.76
	150 mg	81	2.4	0.12	2.4 (2.2,2.7)	0.4 (0.0,0.7)				.47
	225 mg	86	2.6	0.12	2.5 (2.3,2.8)	0.2 (-0.1,0.6)				
Week 6	Placebo	96	2.7	0.12	2.7 (2.5,2.9)		.06	.08	.07	.05
	75 mg	86	2.4	0.13	2.4 (2.1,2.6)	0.3 (-0.0,0.7)			.93	.84
	150 mg	81	2.3	0.13	2.4 (2.1,2.6)	0.3 (-0.0,0.7)				.90
	225 mg	86	2.4	0.13	2.3 (2.1,2.6)	0.4 (0.0,0.7)				
Week 8	Placebo	96	2.6	0.14	2.6 (2.4,2.9)		.03	.15	.15	.02
	75 mg	86	2.3	0.14	2.3 (2.1,2.6)	0.3 (-0.1,0.6)			.99	.41
	150 mg	81	2.3	0.14	2.3 (2.1,2.6)	0.3 (-0.1,0.7)				.42
	225 mg	86	2.2	0.13	2.2 (1.9,2.5)	0.4 (0.1,0.8)				

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

2.7.6.2.5 安全性の結果

有害事象が認められた治験参加者の例数および割合は、プラセボ群で 88 例（91%）、75 mg 群で 85 例（92%）、150 mg 群で 90 例（99%）、225 mg 群で 87 例（97%）であった。
TEAE は、プラセボ群で 88 例（91%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 85 例（92%）、150 mg 群で 89 例（98%）、225 mg 群で 86 例（96%）から報告された。表 2.7.6.2-10 は、最もよくみられた TEAE（いずれかのベンラファキシン ER 群で治験参加者の 5%以上が報告）を器官別大分類別に示した。

表 2.7.6.2-10 Commonly Reported (≥5%) TEAE: Number (%) of Patients

		Venlafaxine ER		
器官大分類 有害事象	**Placebo (n = 97)**	**75 mg (n = 92)**	**150 mg (n = 91)**	**225 mg (n = 90)**
全身障害				
腹痛	5 (5)	5 (5)	12 (13)	4 (4)
事故による外傷	2 (2)	5 (5)	3 (3)	1 (1)
無力症	8 (8)	10 (11)	12 (13)	19 (21)
背部痛	15 (15)	6 (7)	5 (5)	7 (8)
胸痛	5 (5)	2 (2)	4 (4)	0 (0)
インフルエンザ症候群	8 (8)	4 (4)	1 (1)	4 (4)
頭痛	55 (57)	40 (43)	45 (49)	41 (46)
感染	11 (11)	15 (16)	14 (15)	8 (9)
疼痛	11 (11)	4 (4)	7 (8)	5 (6)
心・血管障害				
高血圧	2 (2)	2 (2)	5 (5)	1 (1)
血管拡張	1 (1)	3 (3)	6 (7)	6 (7)
消化器障害				
食欲不振	2 (2)	10 (11)	13 (14)	12 (13)
便秘	6 (6)	12 (13)	11 (12)	13 (14)
下痢	11 (11)	11 (12)	24 (26)	10 (11)
口内乾燥	6 (6)	18 (20)	23 (25)	27 (30)
消化不良	12 (12)	6 (7)	16 (18)	11 (12)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	9 (10)	2 (2)
悪心	11 (11)	40 (43)	48 (53)	42 (47)
嘔吐	2 (2)	2 (2)	8 (9)	7 (8)
筋骨格系障害				
関節痛	6 (6)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
筋肉痛	5 (5)	5 (5)	3 (3)	5 (6)
神経障害				
異常な夢	1 (1)	2 (2)	7 (8)	3 (3)
浮動性めまい	10 (10)	24 (26)	29 (32)	21 (23)
不眠症	14 (14)	16 (17)	28 (31)	29 (32)
リビドー減退	3 (3)	4 (4)	5 (5)	7 (8)
神経過敏	7 (7)	10 (11)	18 (20)	11 (12)
傾眠	12 (12)	15 (16)	24 (26)	25 (28)
呼吸器障害				
咽頭炎	6 (6)	12 (13)	11 (12)	9 (10)
鼻炎	6 (6)	11 (12)	8(9)	7 (8)
副鼻腔炎	6 (6)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
あくび	0 (0)	4 (4)	4 (4)	8 (9)
皮膚・皮膚付属器障害				
発疹	2 (2)	6 (7)	2 (2)	1 (1)
発汗	1 (1)	10 (11)	12 (13)	14 (16)
特殊感覚障害				

表 2.7.6.2-10 Commonly Reported (≥5%) TEAE: Number (%) of Patients（続き）

		Venlafaxine ER		
器官大分類 有害事象	**Placebo (n = 97)**	**75 mg (n = 92)**	**150 mg (n = 91)**	**225 mg (n = 90)**
視覚異常	0 (0)	7 (8)	10 (11)	9 (10)
耳鳴	5 (5)	1 (1)	6 (7)	3 (3)
尿生殖器障害				
射精異常/異常オルガズム				
men (n=161)	0 (0)	7 (18)	6 (15)	4 (10)
women (n=209)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無オルガズム症				
men (n=161)	0 (0)	3 (8)	1 (3)	1 (2)
women (n=209)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
月経困難症 [a]	4 (7)	2 (4)	5 (10)	3 (6)
インポテンス [b]	1 (2)	2 (5)	3 (8)	6 (15)
前立腺障害 [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
頻尿	3 (3)	4 (4)	1 (1)	7 (8)
排尿障害	0 (0)	2 (2)	1 (1)	5 (6)

Source: Table 9.2.2.1A of CSR 210-US. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
a: Based on the number of women (n=209)
b: Based on the number of men (n=161

本治験中または治験終了後 2 週間以内に死亡した治験参加者はいなかった。
主なまたは副次的な中止理由となった有害事象の発現割合および例数は、プラセボ群で 7%（7 例）、75 mg 群で 16%（15 例）、150 mg 群で 22%（20 例）、225 mg 群で 22%（20 例）であった。表 2.7.6.2-11 は、早期の中止に至った有害事象を要約した。ベンラファキシン ER 群で中止理由として挙げられた主な有害事象は、悪心、浮動性めまい、不眠症、神経過敏、傾眠、頭痛および無力症であった。

表 2.7.6.2-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients

		Venlafaxine ER		
器官大分類 有害事象	**Placebo (n = 97)**	**75 mg (n = 92)**	**150 mg (n = 91)**	**225 mg (n = 90)**
Any Event[a]	7 (7)	15 (16)	20 (22)	20 (22)
全身障害				
腹痛	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
アレルギー反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
無力症	2 (2)	2 (2)	3 (3)	3 (3)
胸痛	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬物乱用	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2 (2)	4 (4)	3 (3)	3 (3)
インフルエンザ症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
心・血管障害				
高血圧	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
頻脈	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
血管拡張	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
消化器障害				
食欲不振	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
下痢	2 (2)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
口内乾燥	1 (1)	2 (2)	4 (4)	2 (2)
消化不良	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)

表 2.7.6.2-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients（続き）

		Venlafaxine ER		
器官大分類 有害事象	**Placebo (n = 97)**	**75 mg (n = 92)**	**150 mg (n = 91)**	**225 mg (n = 90)**
鼓腸	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
悪心	0 (0)	9 (10)	12 (13)	6 (7)
消化性潰瘍	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
神経障害				
異常な夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
激越	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
不安	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
中枢神経刺激	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
うつ病	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	1 (1)	3 (3)	6 (7)	2 (2)
筋緊張亢進	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
不眠症	1 (1)	3 (3)	5 (5)	5 (6)
リビドー減退	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
神経過敏	0 (0)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
傾眠	0 (0)	2 (2)	4 (4)	2 (2)
振戦	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
思考異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
攣縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	1(1)	0 (0)
音声変調	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
呼吸器障害				
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(1)
皮膚・皮膚付属器障害				
そう痒症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
発汗	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
特殊感覚障害				
視覚異常	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
耳痛	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
散瞳	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
味覚倒錯	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳鳴	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
尿生殖器障害				
射精異常/異常オルガズム	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
無オルガズム症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
乳房新生物	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
インポテンス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
排尿障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
尿意切迫	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿異常	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source: Table 9.3.2.1A of CSR 210-US. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳

a: This table lists adverse events that were the primary or a secondary reason for discontinuation. The number of patients discontinued for “any event” does not equal the number of adverse events listed because some patients had multiple adverse events listed as reasons for discontinuation.

減量または併用薬投与に至った有害事象：
有害事象により、計 257 例の治験参加者が治験薬の減量、併用薬投与、またはその両方に至った。プラセボ群では、75 例（77%）が併用薬投与を受け、そのうち 1 例（1%）は治験薬の減量および併用薬投与を受けた。75 mg 群では、61 例（66%）が併用薬投与を受けた。150 mg 群では、64 例（70%）が併用薬投与を受けた。225 mg 群では、57 例（63%）が併用薬投与を受け、そのうち 2 例（2%）は治験薬の減量および併用薬投与を受けた。

重篤および潜在的に重篤な有害事象：
メディカルモニターは、重篤な有害事象を発現した治験参加者を特定するためにデータをレビューした。重篤な有害事象とは、重大な危険、禁忌、副作用または使用上の注意を示唆するあらゆる有害事象と定義される。これらには、死に至るもの、生命を脅かすものもしくは永続的な障害に至るもの、治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となるもの、または先天異常、がんまたは過量投与が含まれた。メディカルモニターは、これらの基準を満たす、または潜在的に重篤な有害事象が認められたすべての治験参加者を特定した。次に、メディカルモニターは、重篤な有害事象が認められる治験参加者に関するすべての症例報告書および関連文書をレビューした。これらの資料およびメディカルモニターの判断に基づき、370 例のうち 17 例（5%）が治験中に重篤な有害事象を経験したと判断された。投与群ごとの内訳については、プラセボ群、ベンラファキシン ER 75 mg 群、150 mg 群、225 mg 群のそれぞれで、4 例（4%）、5 例（5%）、4 例（4%）、4 例（4%）であった。
臨床的に重要な臨床検査値は、実薬群とプラセボ群でおおむね類似していた。尿中ヘモグロビン／血液および蛋白／アルブミンの臨床的に重要な結果が得られる治験参加者の割合は、男性および女性ともに、これらのパラメータの陽性結果を特定するために使用されるプログラミングアルゴリズムのアーチファクトである可能性があった。これらのアルゴリズムでは、臨床的に重要な「陰性」以外の所見を特定するために、厳格な制限を設定した。個々の治験参加者の変化を慎重に評価した結果、これらの報告に関して真の臨床的意義を疑う理由は認められなかった。
臨床的に重要な可能性のある臨床検査値は、実薬群とプラセボ群でおおむね類似していた。尿中ヘモグロビン／血液および蛋白／アルブミンの臨床的に重要な可能性のある結果が得られる治験参加者の割合は、男女ともにこれらのパラメータの陽性結果を特定するために使用されるプログラミングアルゴリズムのアーチファクトである可能性があった。これらのアルゴリズムは、臨床的に重要な可能性のある「陰性」以外の所見を特定するために、厳格な制限を設定していた。
個々の治験参加者の変化を慎重に評価した結果、得られた報告について真の臨床的意義を疑う理由は認められなかった。
臨床的に重要な臨床検査値と判断された治験参加者の記録を確認した後、メディカルモニターは 2 例［ベンラファキシン ER 225 mg 群の 4[redacted] 歳女性（治験参加者 ID：[redacted]）およびベンラファキシン ER 225 mg 群の 6[redacted] 歳女性（治験参加者 ID：[redacted]）］に臨床的に重要な臨床検査値の変化、すなわちブドウ糖増加を認めた。
注目すべき 9 つの臨床検査（ナトリウム、クロール、BUN、クレアチニン、SGOT／AST、アルカリホスファターゼ、コレステロール、グルコースおよび総蛋白）の平均変化については、ベースラインからの統計学的に有意な差異およびベースラインからの調整平均変化の投与群間の差異が、第 8 週に評価された。全体として、これらの変化の程度は概して小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。ベンラファキシン ER 225 mg 群では、第 8 週のコレステロール値にベ

ースラインから 11.4 mg/dL というわずかな有意差が認められた。75 mg および 150 mg 群では、第 8 週のコレステロール値にベースラインからの有意差は認められなかった。これらの結果は、ベンラファキシン IR の添付文書およびうつ病を適応としたベンラファキシン ER の申請資料に記載されている内容と一致しており、ベースラインと比較して血清コレステロール値の平均値がわずかに上昇した。
臨床的に重要なバイタルサインおよび体重の結果は、実薬群とプラセボ群でおおむね類似していた。ベンラファキシン ER 群において、体位性血圧変化の発生率は、おおむねプラセボ群と同様であった。ほとんどの変化は軽度から中等度の重症度であり、症状を伴うことはなかった。
臨床的に重要なバイタルサインまたは体重の変化が認められた治験参加者の記録を確認し、メディカルモニターは 2 例［プラセボ群の 4[redacted] 歳男性（治験参加者 ID：[redacted]）および 150 mg 群の 6[redacted] 歳男性（治験参加者 ID：[redacted]）］において臨床的に重要なバイタルサインの変化、すなわち血圧上昇を認めた。
仰臥位での脈拍数の平均値がベースラインからわずかではあるが統計学的に有意に増加し、第 4 週では 225 mg 群で 3.2 bpm、試験後では 225 mg 群および 150 mg 群でそれぞれ 3.1 bpm および 3.0 bpm であった 。第 4 週では、225 mg 群の平均脈拍数の増加にプラセボ群との有意差が認められたが、試験後にはいずれの投与群間にも統計学的な有意差は認められなかった。
150 mg 群で、第 4、6、8 週および最終来院時の仰臥位拡張期血圧（SDBP）の平均値は、ベースラインから有意に上昇した（それぞれ 1.8、3.7、3.0、2.6 mmHg）。投与中止後（治験後）の 150 mg 群の SDBP の平均値は、ベースラインまたはプラセボ群と有意な差は認められなかった。
体重変化の平均について、ベンラファキシン ER 150 mg および 225 mg 群で、第 8 週時点にベースライン値からわずかではあるが有意な減少を示した（それぞれ 2.3 lb、1.4 lb）。また、この 2 つの群は、第 8 週のプラセボ群とも有意な差が認められた。
これらの結果は、ベンラファキシン IR の添付文書およびうつ病を適応としたベンラファキシン ER の申請資料に記載されている変化と一致していた。
心拍数について、ベンラファキシン ER 150 mg および 225 mg 群で、第 8 週時点においてベースラインから統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ 4.7 bpm および 6.2 bpm）。しかし、いずれのパラメータにおいても、治験薬の投与中止後（治験後）には、ベースラインまたはプラセボ群と比較して、有意な差は認められなかった。これらの心電図の結果は、ベンラファキシン IR の添付文書およびうつ病を適応としたベンラファキシン ER の申請資料に記載されている変化と一致していた。

2.7.6.2.6　結論

全般不安症／全般性不安障害を有する外来患者にベンラファキシン ER を 1 日 1 回投与したときの安全性および忍容性は良好であり、プラセボと比較して有意に高い抗不安作用が認められた。

2.7.6.2.7　症例の叙述

試験中止に至った有害事象：
投与群：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇

4[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 9 日）に血圧上昇のため治験を中止した［ベースライン：132/90 mmHg、134/92 mmHg（仰臥位）、142/90 mmHg、134/90 mmHg（立位）、[redacted] 月[redacted] 日：150/100 mmHg、148/108 mmHg（仰臥位）、156/110 mmHg、154/110 mmHg（立位）、[redacted] 月[redacted] 日：144/100 mmHg、144/100 mmHg（仰臥位）、150/94 mmHg、144/100 mmHg（立位）］。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに血圧はほぼベースライン値に戻った（仰臥位：140/84 mmHg、130/80 mmHg、立位：140/90 mmHg、134/92 mmHg）。治験参加者に合併症はなかった。高血圧の既往歴はなく、併用薬はアスピリンであった。治験責任医師（PI）は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇
初回投与（第 1 日）後、悪心および浮動性めまいが発現し、潮紅が認められた。治験参加者の妻（看護師）が自宅で測定した血圧は 160/110 mmHg であった。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験参加者は治験薬を 1 回服用した後に服用を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の終了時来院（仰臥位：110/70 mmHg、110/74 mmHg、立位：120/80 mmHg、120/84 mmHg）および 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の追跡調査来院時（仰臥位：120/90 mmHg、120/90 mmHg;、立位：122/90 mmHg、130/90 mmHg］に測定した血圧は、ベースライン（仰臥位：130/88 mmHg、130/90 mmHg、立位：130/90 mmHg、128/90 mmHg）から変化がなかった。Hytrin でコントロールされた高血圧の既往歴があり、治験参加者はアスピリンも服用していた。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：乳癌
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 8 日）に定期的に撮影したマンモグラムは正常であったが、かかりつけ医は診察で乳頭下の乳房の軽微な肥厚に気づいた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に乳房生検にて乳癌が確認された。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。その後、8 週間の放射線療法を受けた。試験中止後、治験参加者は市販のイフェクサーを処方され、乳癌とその治療に対処したと述べた。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：消化性潰瘍
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定されていた医学的精密検査のためにかかりつけ医を受診した後、第 1 日の 1 回の投与後に治験薬の服用を中止したと治験実施医療機関に電話で報告した。この時点で消化性潰瘍と診断され、治療のため Pepcid が処方された。事象発現時

のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 225 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：発疹
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 2 回目の治験薬投与後、全身に発赤が発現した。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は治験実施医療機関に電話で発赤を報告し、PI は治験薬の投与を中止するよう指示した。治験参加者は早期中止時来院のため 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関を受診した。この時の検査では、全身に非丘疹性の非斑状皮疹が認められた。発疹は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに完全に消失した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者の身体検査を行った PI による追加報告によると、発疹は完全に消失していた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の早期中止時来院時の臨床検査結果は基準値範囲内であった。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：意識消失
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 7 日）に治験参加者は、気を失い嘔吐しそうになり、その後意識を消失した。意識が回復した時点で、口の中に嘔吐物を認め、大量に嘔吐した。治験参加者は脱力感、錯乱および眠気を感じた。その後、約 2 時間眠り、覚醒し、その後さらに 22 時間眠った。また、治験参加者は事象発現前の夕方に夜勤を行い、帰宅し、食事をせずにワインを 1 杯飲んだ。その後、朝の分の治験薬を服用した。約 7 時間眠った後に本事象が出現した。意識消失時に転倒し頭部を打ったが、軽傷であった。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験薬の投与開始後、頭痛および悪心が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 16 日）に治験参加者は治験薬の服用を中止した。その後、悪心および頭痛は改善した。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：発疹
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 16 日）の投与から約 3 時間後、中等度の悪心、軽度から中等度の頭痛、心拍数増加、手の振戦、ならびに頸背部、胸部および腕のそう痒が発現し、頚背部に隆起した紅斑が認められた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験参加者は治験薬の服用を中止するよう指示され、その後、発疹およびその他の症状は軽減した。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：アルコール乱用
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定されていた来院 7 に来院しなかったため、治験参加者に電話連絡した。治験参加者から折り返しの電話はなく、実施医療機関は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に母親に連絡した。母親は、治験参加者が転居したため、新しい番号で連絡を取ることができたと述べた。治験参加者は最終的に 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施医療機関に電話し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 32 日）に仕事から解雇されて毎日大量の飲酒を開始したと述べた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。この時点で、治験参加者は早期中止のために再来院することに同意した。治験薬の投与は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続され、有害事象は認められなかった。治験参加者によると、最終飲酒日は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は新しい仕事を探しており、部屋代が安い新しいホテルに移ったと報告した。不安および飲酒を伴う治験参加者を支援するため、治験参加者に専門機関を紹介した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

<u>減量または併用薬の投与を必要とした有害事象：</u>
投与群：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血便排泄
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 29 日）に黒色便が発現した。治験参加者はかかりつけ医を受診するよう助言され、かかりつけ医はイブプロフェンの服用を中止するよう指示した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にイブプロフェンを中止し、その後まもなく黒色便の発現は消失した。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：基底細胞癌
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 40 日）に鼻の既存病変の生検で基底細胞癌が明らかになった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に病変は合併症なく外科的に切除された。治験参加者は試験を継続した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇
4[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 9 日）に血圧上昇のため投与を中止した［ベースライン：132/90 mmHg、134/92 mmHg（仰臥位）、142/90 mmHg、134/90 mmHg（立位）、[redacted] 月[redacted] 日：150/100 mmHg、148/108 mmHg（仰臥位）、156/110 mmHg、154/110 mmHg（立位）、[redacted] 月[redacted] 日：144/100 mmHg、144/100 mmHg（仰臥位）、150/94 mmHg、144/100 mmHg（立位）］。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに血圧はほぼベースライン

値に戻った（仰臥位：140/84 mmHg、130/80 mmHg）、立位：140/90 mmHg、134/92 mmHg）。治験参加者に合併症はなかった。高血圧の既往歴はなく、併用薬はアスピリンであった。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：ベル麻痺
5[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 27 日）に片側の瞬目増加と顔面緊張消失が発現した。かかりつけ医による診察後にベル麻痺と診断された。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験後来院までに治験参加者の状態は改善した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：乳癌
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 8 日）に定期的に撮影したマンモグラムは正常であったが、医師は検査で乳頭下の乳房の軽微な肥厚に気づいた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に乳房生検にて乳癌が確認された。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。その後、8 週間の放射線療法を受けた。試験中止後、治験参加者は市販のイフェクサーを処方され、乳癌とその治療に対処したと述べた。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 225 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：ブドウ糖増加
6[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 57 日）の終了時来院にブドウ糖値が 196 mg/dL に上昇していた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 225 mg であった。ベースラインのブドウ糖値は 125 mg/dL であった。治験参加者によると、その後かかりつけ医がブドウ糖値を再度測定したところ、わずかに上昇していた。かかりつけ医はブドウ糖値をモニタリングするとし、食事の変更が推奨された。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 225 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血尿
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。治験参加者はクリーニング時に時折、血尿を訴えていた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 11 日）に治験参加者は泌尿器科医の診察を受けた。同医師は超音波検査および膀胱鏡検査を勧め、細胞診のために尿を採取した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、超音波検査および細胞診は正常であった。膀胱鏡検査で膀胱に軽度の紅斑が認められた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。診断は

血尿であり、おそらく感染源によるもので、悪性腫瘍の徴候はなかった。治験参加者は Macrobid での治療を受けた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：意識消失
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 7 日）に治験参加者は失神し、嘔吐そうになった後、意識を消失した。意識が回復した時点で、口の中に嘔吐物を認め、大量に嘔吐した。治験参加者は脱力感、錯乱および眠気を感じた。その後、約 2 時間眠り、覚醒し、その後さらに 22 時間眠った。また、治験参加者は事象発現前の夕方に夜勤を行い、帰宅し、食事をせずにワインを 1 杯飲んだ。その後、朝の分の服薬をした。約 7 時間眠った後に本事象が出現した。意識消失時に転倒し頭部を打ったが、軽傷であった。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験薬の投与開始後、頭痛および悪心が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 16 日）に治験参加者は治験薬の服用を中止した。その後、悪心および頭痛の改善は改善した。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：意識消失
4[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 7 日）に治験参加者は試験来院から車で帰宅途中に気を失いそうになり、車を道の脇に寄せて止めた。治験参加者の報告によると、この時点で短時間意識を消失した。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。追跡調査時、治験参加者は終日何も食べていないと訴えた。治験参加者はこれを避けるよう助言された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のバイタルサインは仰臥位血圧が 130/82 mmHg および 126/80 mmHg、立位血圧が 120/78 mmHg および 114/80 mmHg、脈拍数が 88 bpm であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の心電図は臨床的に重要なものではなかった。この治験参加者はかかりつけ医の診察を受けるよう助言されたが、受診しないことを選択した。治験参加者は試験を継続し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：発疹
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 16 日）の投与から約 3 時間後、中等度の悪心、軽度から中等度の頭痛、心拍数増加、手の振戦、ならびに頸背部、胸部および腕のそう痒が発現し、頚背部に隆起した紅斑が認められた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験参加者は治験薬の服用を中止するよう指示され、その後、発疹およびその他の症状は軽減した。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：アルコール乱用
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定されていた来院 7 に来院しなかったため、治験参加者に電話連絡した。治験参加者から折り返しの電話はなく、実施医療機関は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に母親に連絡した。母親は、治験参加者が転居したため、新しい番号で連絡を取ることができたと述べた。治験参加者は最終的に 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施医療機関に電話し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 32 日）に仕事から解雇されて毎日大量の飲酒を開始したと述べた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。この時点で、治験参加者は早期中止のために再来院することに同意した。治験薬の投与は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続され、有害事象は認められなかった。治験参加者によると、最終飲酒日は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は新しい仕事を探しており、部屋代が安い新しいホテルに移ったと報告した。不安および飲酒を伴う治験参加者を支援するため、治験参加者に専門機関を紹介した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

<u>**臨床的に意義のある有害事象：**</u>
投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：重度の便秘
7[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 57 日）に顕著な便秘が発現し、救急外来を受診した。治験参加者は閉塞を除外するため一晩入院した。病院の精密検査は陰性であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。便秘は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに完全に消失した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：卵管結紮
4[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 7 日）に治験参加者は治験薬の服用を中止した。この時点でのベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 11 日）に卵管結紮のため入院した。治験参加者は術後感染のため抗生物質を投与され、その後「インフルエンザ胃症状」を発現した。治験参加者は予定された予約日に来院せず、追加情報を得るためにさらに連絡を試みたが応答しなかった。

2.7.6.3 214-US 試験（参考資料）

試験報告書 5.3.5.1.3

2.7.6.3.1 試験の概要

治験の標題	全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセルおよび buspirone と比較する二重盲検、プラセボ対照、並行群間、比較試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：17 施設 実施国：米国
治験期間	1996 年 1 月～1997 年 5 月
開発の相	第 3 相
目的	GAD の外来患者を対象として、2 つの用量のベンラファキシン ER（75 mg および 150 mg）の抗不安作用、安全性、忍容性について、プラセボおよび治療用量の buspirone と比較する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、並行群間、プラセボおよび実薬対照比較
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験参加者	GAD の DSM-IV 基準を満たす外来患者
治験方法	総括報告書に提示された治験スケジュールを以下に示した。

TABLE 6.1A. STUDY FLOW CHART

Visit Number	1	2		3	4	5	6	7	8	9
Study Day:	Prestudy (7±3 days prior to study day 1)	-1 Baseline	1	8	15	22	29	43	57[a]	Poststudy[b] (4-10 days after taper)
Procedure										
Medical & psychiatric history & patient orientation	X									
Diagnostic criteria for major depression[c]	X									
Dispense placebo	X									
Dispense test medication		X		X	X	X	X	X		
Begin study medication			X							
Dispense taper medication									X	
Recording of adverse events, concomitant medication & completing of dosage record		X		X	X	X	X	X	X	X
Efficacy Determinations:										
Covi-Raskin Scale	X	X							X	
HAM-A	X	X		X	X	X	X	X	X	
CGI		X		X	X	X	X	X	X	
HAD		X		X	X	X	X	X	X	
Safety determinations:										
Physical examination, with oral temperature (°F)	X								X	
Height (inches)	X									
Vital signs[d]	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Weight		X							X	
Laboratory determinations[e]	X								X	
ECG	X								X	

a: If a patient left the study before day 57, efficacy measurements had to be obtained within 3 days of the last full dose of study medication. Safety measurements had to be obtained as soon as possible after the last full dose of study medication.
b: The poststudy determinations were obtained 4 to 10 days after study medication has been discontinued or after completion of tapering period for all patients who have received double-blind study medication regardless of duration of treatment.
c: A structured interview including diagnostic criteria for major depression
d: Supine pulse and supine and standing blood pressure
e: Hematology, blood chemistry, and urinalysis; free thyroxine index, β-HCG and urine drug screen prestudy only.

治験前の評価では、患者は医学的および精神医学的病歴を提供し、大うつ病の診断基準を満たしているかどうかを判定するために面接を受け、臨床検査値の測定、バイタルサインの測定、12 誘導心電図を含む身体検査を受けた。有効性評価として、HAM-A および Covi-Raskin を実施した。

	評価のタイミングは上の表に示した。有効性の最終評価（すなわち、第 57 日に予定されていたもの）は、治験参加者が第 57 日以前に試験を離脱した場合でも、治験薬を全量投与した最終日（すなわち、漸減前）、またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量投与から 3 日以内に実施した。 治験デザインは、抗不安薬の評価に標準的であり、大うつ病患者を対象とした同様のデザインのベンラファキシン ER 臨床試験の結果に基づき、固定用量を用いた。
被験者数	目標症例数：400 例、登録症例数：417 例、 有効性解析例数：365 例、安全性解析例数：405 例 （症例設定の根拠） 本試験は、投与群あたり 90 例の ITT 治験参加者の完了を可能にするために、十分な数の治験参加者を登録するようデザインされた。 治験参加者が第 57 日を完了した場合、試験を完了したとみなした。 被験者数の推定値は、α 値を 0.05 とした両側検定を用いて、いずれかの投与群間の 4 点差を検出する検出力が 90%に達したことに基づいている。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) 外来患者。 (2) 18 歳以上で法定同意年齢に達している。 (3) GAD の DSM-IV 基準を満たし、抗不安薬物療法を必要とする十分な症状を示す。 (4) 試験前およびベースラインの HAM-A 合計点が 18 点以上であり、かつ項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）の得点が 2 点以上であった。 (5) スクリーニングおよびベースラインに、Covi 不安評価尺度の合計点が Raskin うつ病評価尺度の合計点より高く、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 点以下であった。 (6) 署名入りの同意説明文書を提供した。同意書には、「除外基準」に記載されている妊娠の可能性のある女性に関する制限を反映した。 除外基準： (1) 最近 6 ヵ月以内にベンラファキシン（IR または ER）もしくは buspirone による治療を受けた。 (2) ベンラファキシン（IR または ER）もしくは buspirone に対する過敏症を有する。 (3) 臨床的に重要な肝臓、腎臓、またはその他の疾患の既往歴があるまたは現在罹患中で、本試験に支障を及ぼす可能性がある、または患者に不利益である可能性がある。 (4) ベースライン前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を発症したことがある。 (5) 全身状態による精神障害の既往歴があるまたは罹患している。 (6) 痙攣性疾患の既往歴があるまたは発症歴がある、または小児期に 2 回以上の熱性痙攣を起こしたことがある。 (7) 臨床的に重要な頭部外傷の既往歴があるまたは罹患している。 (8) 何らかの精神病性疾患の既往歴があるまたは受傷している。 (9) 双極性障害の既往歴があるまたは罹患している。 (10) GAD 以外の臨床的に重要な精神障害に罹患している。 (11) 反社会性人格障害または他の重度の II 軸性障害を有する。 (12) ベースライン前 6 ヵ月以内に DSM-IV に定義される大うつ病と診断された、または構造化面接により現在大うつ病と診断されている。 (13) ベースライン前 1 年以内に DSM-IV に定義される薬物またはアルコール乱用または依存の既往歴がある。 (14) 自殺予防対策が取られるほど自殺念慮が強い

	(15) ベースライン前 4 週間以内に 3 回以上のパニック発作を起こしたことがある。 (16) コーヒー、紅茶および／またはその他のカフェインを含む食品または飲料の過剰摂取（例：1 日あたりコーヒー5 杯超またはコーラ 32 オンス以上；1000 mg/日のカフェイン) (17) ビール 24 オンス／日またはそれに相当する量を超えるアルコールの常用。 (18) 試験前の身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、または尿薬物スクリーニングで臨床的に重要な異常が認められた (19) 妊娠中、授乳中、(医学的に許容される避妊法を用いていない妊娠可能な女性)、または試験前の β-hCG 妊娠検査結果が陽性。 (20) 試験前およびベースラインの間で HAM-A スコアが 20%以上低下。 (21) Raskin うつ病評価尺度のスコアが単一項目で 3 超である。 (22) Covi 不安評価尺度の"身体的愁訴"のスコアが 4 超である。 (23) ベースライン前 30 日以内に、他の治験薬の使用もしくは治験手順の実施、抗精神病薬、フルオキセチンもしくはスマトリプタンの使用、またはベンゾジアゼピン系抗不安薬を常用（すなわち、特定の期間において、週の半分以上で投与される用量）したまたは、ベースライン前 30 日以内に電気けいれん療法（ECT）を行った。 (24) ベースライン前 14 日以内にパロキセチン、nefazodone、セルトラリン、またはその他の抗うつ薬（フルオキセチンを除く)、抗不安薬、または MAO 阻害薬の使用。 (25) ベースライン前 7 日以内に、鎮静催眠剤（抱水クロラールを除く）または他の向精神薬または向精神物質の使用。 (26) ベースライン前 7 日以内に、非精神薬または向精神作用を有する薬剤または物質を使用した、ただし、ベースラインから少なくとも 3 ヵ月前から安定した用量を維持し、試験期間中もその用量が変わらないと予想される場合を除く。
被験薬	ベンラファキシン ER 75 mg カプセル、Batch 番号：4TPK、経口投与
対照薬	プラセボカプセル、Batch 番号：4TPJ、経口投与 Buspirone 5 mg カプセル、Batch 番号：9510378、経口投与 Buspirone 10 mg カプセル、Batch 番号：9510379、経口投与
用量及び投与方法	7±3 日間の治験前の単盲検プラセボリードイン期の後、適格な治験参加者を無作為にプラセボ、buspirone またはベンラファキシン ER（75 または 150 mg）を最大 8 週間投与する群に割り付けた。
治療期間	8 週間投与後、最大 1 週間の漸減期
評価項目	**有効性の主要評価項目および重要な評価項目：** 有効性の主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、臨床全般印象度［臨床全般印象度　概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I)］スコア、重要な評価項目は、HAM-A 不安気分項目と緊張項目とした。主要評価時点は第 8 週の評価とし、欠測値の補完には LOCF 解析を用いた。 有効性の最終評価は、治験参加者に治験薬を全量投与した最終日（すなわち、漸減前)、またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量投与から 3 日以内に実施した。

評価項目（続き）	有効性の副次評価項目： 有効性の副次評価項目は、HAM-A 身体因子、HAD の不安因子、および Covi 不安評価尺度とした。 安全性の評価項目： 安全性評価は、有害事象の報告、身体検査、臨床検査（可能な場合は絶食時）、および心電図の結果に基づいた。身体検査には、体重（ポンド単位）、血圧および脈拍、呼吸数の記録が含まれた。
統計手法	有効性の評価方法：主要評価項目および重要な評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 不安気分項目および緊張項目、臨床全般印象度（概括重症度および全般改善度）スコアとし、8 週間の二重盲投与後に得られた最終評価（または第 8 週前に早期に中止した治験参加者に対する最終オンセラピー評価-LOCF 第 8 週データ）とした。有効性の副次評価項目は、HAM-A 身体的不安因子、HAD 不安因子、Covi 不安評価尺度とした。2 つの異なる基準を用いて、治験参加者の投与への反応を判定した。 2 つの基準は、HAM-A 合計点がベースラインから 40%以上減少した、または、全般改善度が 1（非常に改善）か 2（かなり改善）であるとした。 参加者のデータが、いずれかの基準を満たした場合、その治験参加者は投与に反応したとみなした。 安全性の評価方法：安全性評価はスケジュールに沿って実施し、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、有害事象の記録が含まれた。 統計学的方法：HAM-A 合計点、HAM-A 不安因子（精神的、身体的）、緊張・不安気分項目、HAD 不安因子について、解析に用いた統計学的モデルは、投与および治験責任医師を主効果、ベースラインを共変量としたベースラインからの変化量に関する 2 元配置 ANCOVA とした。 臨床全般印象度については、投与、治験責任医師およびベースライン（該当する場合）を主効果としたベースラインからの変化（ベースラインがある場合）に関する分散分析により解析した。2 元配置 ANCOVA および ANOVA モデルでは、可能であれば、投与と治験責任医師の交互作用項を含めた。有効性の総合的試験のため、Fisher's Protected F-test を実施した。全体の p 値が≦0.05 の場合、その後すべての対比較を投与群間で実施した。α を 0.05（両側）とした。
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表論文	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.

[See CTD Module 5.3.5.1.3 for CSR (CSR 0600B2-214-US, 1998)].

2.7.6.3.2 症例の内訳

418 例がデータベースに登録された（表 2.7.6.3-1）。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、登録基準を満たしていなかったにもかかわらず、データベースに登録された。本治験参加者は無作為に投与群を割り付けられず、治験薬も投与されなかった。そのため、「データなし」の症例と見なした。417 例のうち、さらに 12 例が「データなし」とみなされた。これらの 12 例は治験薬の投与を受けたが、追跡不能となりベースライン以降のデータが得られなかった。試験前休薬期間を完了し、二重盲検下で無作為に割り付けられた治験薬を投与された残りの 405 例の治験参加者は、安全性の解析対象集団に含まれた。さらに、405 例のうち 36 例は、投与期間中または治験薬の中止から 3 日以内に主要評価が実施されなかった。

本治験は、各群につき 90 例が ITT 解析集団に含まれるように計画した。

表 2.7.6.3-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 214-US

Population Subset	Placebo	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER l50 mg	Buspirone
Enrolled[a]	106	105	105	101
Safety	104	102	101	98
Intent-to-treat	98	87	87	93
Anomalies[b]	1	1	1	0

a: Patient [redacted] who failed to meet the inclusion criteria but was inadvertently included in the database is not included in this category.
b: Anomalies include patients who received the wrong drug, wrong dose, wrong treatment sequence, or failed to take drug but underwent efficacy and safety assessments, or whose randomization code was broken at the study site. Patients [redacted] (l50 mg) and [redacted] (75 mg) had their randomization codes broken at the study side because of adverse events. Patient [redacted] (placebo) received the same medications (# 054) as patient [redacted], then discontinued after 2 days, was rescreened later, and reentered with a new randomization number.
Source: Table 7.1D of CSR 214-US

計 149 例（37%）が投与を中止した。表 2.7.6.3-2 は、投与の中止理由および統計学的分析の結果を要約した。「副作用」が最も多い中止の主な理由であった。

表 2.7.6.3-2 Number (%) of Patients Who Withdrew by Primary Reason

Primary Reason	Placebo (n=l04)	Venlafaxine ER 75 mg (n=l02)	Venlafaxine ER l50 mg (n=l0l)	Buspirone (n=98)	p-value
Any reason	36 (35)	38 (37)	46 (46)	29 (30)	0.125
Adverse reaction	10 (l0)	22 (22)	28 (28)	15 (l5)	0.006
Failed to return	6 (6)	5 (5)	7 (7)	4 (4)	0.833
Patient/subject request	3 (3)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0.935
Unsatisfactory response - efficacy	10 (l0)	4 (4)	6 (6)	5 (5)	0.358
Protocol violation	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0.523
Other medical event	1 (1)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0.534
Other non-medical event	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0.185

Source: Table 7.1.1A. of CSR 214-US

2.7.6.3.3 人口統計学的およびベースライン特性

人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.6.3-3 に要約した。投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。ベースライン時に、治験薬の効果または結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある疾患を有した治験参加者はいなかった。

表 2.7.6.3-3 Demographic and Baseline Characteristics - All Patients

Characteristic	Placebo (n=98)	Venlafaxine ER 75 mg (n=87)	Venlafaxine ER l50 mg (n=87)	Buspirone (n=93)	p-value[a]
Age, (years)					0.57[F]
Mean	39	38	37	37	
SD	ll	l0	ll	l0	
Range	l8-68	l9-63	l8-58	l9-65	
Sex, n (%)					0.27[C]
Female	6l (62)	52 (60)	60 (69)	5l (55)	
Male	37 (38)	35 (40)	27 (3l)	42 (45)	
Ethnic Origin, n (%)					0.69[C]
Black	3 (3)	4 (5)	5 (6)	7 (8)	
Hispanic	4 (4)	2 (2)	3 (3)	5 (5)	
Asian	l (l)	l (l)	3 (3)	2 (2)	
Other	l (l)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	
White	89 (9l)	80 (92)	74 (85)	79 (85)	
Weight, (lb)					0.l0[F]
Mean	l65	l65	l53	l63	
SD	38	38	36	35	
Range	92-270	96-27l	97-295	98-298	
Duration of Current Episode, n (%)					0.66[C]
Weeks					
<5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
l3-24	5 (5)	l (l)	5 (6)	3 (3)	
25-48	l3 (l3)	7 (8)	ll (l3)	9 (l0)	
49-96	2l (2l)	l5 (l7)	l8 (2l)	l7 (l8)	
>96	59 (60)	64 (74)	53 (6l)	64 (69)	
Mean	355.2	433.2	297.l	403.0	0.38[C]
SD	577.2	556.l	4l6.6	628.2	
Range	20-2520	20-2496	24-l990	20-4472	
Baseline HAM-A					0.62[F]
Mean	23.7	23.7	23.0	23.8	
SD	4.2	4.l	4.0	4.6	
Range	l8-4l	l8-37	l8-38	l8-38	
HAM-A Psychic Anxiety Factor					0.06[F]
Mean	l3.7	l3.6	l3.l	l4.l	
SD	2.5	2.6	2.4	2.3	
Range	7-22	8-2l	8-l9	l0-20	
Baseline CGI Severity, n (%)					0.46[c]
≤4	70 (7l)	70 (80)	69 (79)	72 (77)	
>4	28 (29)	l7 (20)	l8 (2l)	2l (23)	

Source: Table 8.2.A of CSR 214-US

2.7.6.3.4 有効性の結果

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、不安気分項目、緊張項目、概括重症度および全般改善度の平均スコアについて、LOCF 解析（欠測値の取り扱いに LOCF を用いる）の結果を表 2.7.6.3-4 から表 2.7.6.3-9 に示した。ベースラインからの減少を示す値は、臨床的改善を示す。主要評価項目および重要な評価項目（ベースラインからの調整平均変化）について、ベンラファキシン ER 75 mg 群は、HAM-A 精神的不安因子（第 8 週）、不安気分項目（第 2、4、6 および 8 週）、緊張項目（第 2、3、4 および 8 週）、全般改善度（第 4 および 8 週）、および概括重症度（第 3、4、6、8 週）において、プラセボ群よりも有意に優れていた。また、ベンラファキシン ER 75 mg 群は、不安気分項目（第 4 週）、全般改善度（第 4 週）、および概括重症度（第 3、4 および 8 週）において、buspirone 群よりも有意に優れていた。

ベンラファキシン ER l50 mg 群では、HAM-A 精神的不安因子（第 8 週）、不安気分項目（第 2、4、6 および 8 週）、緊張項目（第 3 週）、全般改善度（第 8 週）において、プラセボ群よりも有意に優れていた。また、ベンラファキシン ER l50 mg 群は、不安気分項目（第 4 週）においても、buspirone 群よりも有意に優れていた。主要および重要な評価項目について、buspirone 群はいずれの時点でもプラセボ群または、ベンラファキシン ER 群のいずれよりも有意な改善を示さなかった。
副次評価項目について、LOCF 解析（ベースラインからの調整平均変化）の結果より、ベンラファキシン ER 75 mg 群では、HAD 不安因子において、第 2～8 週時点までプラセボ群よりも有意に優れ、第 2、3、4、6 および 8 週で buspirone 群よりも有意に優れていた。ベンラファキシン ER l50 mg 群では、HAD 不安因子において、第 3～8 週時点でプラセボ群よりも有意に優れ、第 2～8 週時点で buspirone 群よりも有意に優れていた。副次評価項目について、buspirone 群は、いずれの時点でもプラセボ群またはベンラファキシン ER 群のいずれよりも有意な改善を示さなかった。
HAM-A 身体的不安因子、HAD 不安因子、および Covi 不安評価尺度について、OC 解析の結果は同様であった。
投与への反応を検討した。治験参加者が治験薬の投与に反応しているかどうかを判断するために、2 つの基準を用いた。2 つの基準は、“HAM-A 合計点がベースラインから 40%以上減少した”、または、“全般改善度が 1（非常に改善）または 2（かなり改善）であった”、とした。治験参加者のデータがいずれかの基準を満たした場合、投与に反応しているとした。 ITT 集団の反応率の結果より、試験期間をとおしてベンラファキシン ER 群は、プラセボ群および buspirone 群に対して数値的に上回った。ベンラファキシン 75 mg 群は、第 6 および 8 週の LOCF 解析、第 6、8 週および投与期間の最終評価時の OC 解析から、プラセボ群を上回る統計学的な有意性を示した（CSR 214-US Section 8.5）。

表 2.7.6.3-4 HAM-A Total/Comparison Between Treatment Groups/ LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-Test	P-Values 75mg	l50mg	Bsp
Baseline	Placebo	98	23.7									
	75 mg	87	23.7									
	l50 mg	87	23									
	Buspirone	93	23.8									
Week l	Placebo	93	l9.9	-3.9	-3.6	0.63	l9.9 (19.0,20.9)		0.5l	0.l5	0.33	0.28
	75 mg	85	l9.3	-4.4	-4.7	0.64	l8.9 (17.9,l9.9)	l.0 (-0.4,2.4)			0.65	0.7
	l50 mg	86	l8.8	-4.2	-4.3	0.72	l9.2 (18.2,20.3)	0.7 (-0.7,2.l)				0.94
	Buspirone	93	l9.5	-4.4	-4.4	0.57	l9.2 (18.2,20.l)	0.8 (-0.6,2.l)				
Week 2	Placebo	98	l7.8	-5.9	-5.7	0.58	l7.8 (16.8,l8.9)		0.22	0.04	0.l9	0.26
	75 mg	87	l6.6	-7.l	-7.3	0.68	l6.2 (15.l,l7.3)	l.6 (0.l,3.l)			0.46	0.34
	l50 mg	87	l6.6	-6.4	-6.7	0.69	l6.8 (15.7,l7.9)	l.0 (-0.5,2.5)				0.85
	Buspirone	93	l7.4	-6.5	-6.6	0.62	l7.0 (15.9,l8.0)	0.9 (-0.6,2.4)				
Week 3	Placebo	98	l6.2	-7.4	-7.l	0.68	l6.4 (15.2,l7.6)		0.32	0.07	0.l9	0.36
	75 mg	87	l5	-8.7	-8.7	0.77	l4.8 (13.6,l6.l)	l.6 (-0.l,3.3)			0.66	0.38
	l50 mg	87	l5	-8.l	-8.3	0.74	l5.3 (14.0,l6.5)	l.2 (-0.6,2.9)				0.67
	Buspirone	93	l6.l	-7.7	-7.9	0.7l	l5.6 (14.4,l6.8)	0.8 (-0.9,2.5)				
Week 4	Placebo	98	l5.7	-8	-7.7	0.7	l5.8 (14.6,l7.l)		0.36	0.08	0.29	0.26
	75 mg	87	l4.2	-9.5	-9.4	0.75	l4.2 (12.8,l5.5)	l.6 (-0.2,3.5)			0.5l	0.54
	l50 mg	87	l4.6	-8.5	-8.7	0.78	l4.8 (13.5,l6.2)	l.0 (-0.9,2.8)				0.95
	Buspirone	93	l5.l	-8.7	-8.8	0.68	l4.8 (13.5,l6.l)	l.l (-0.8,2.9)				
Week 6	Placebo	98	l5.6	-8.l	-7.8	0.75	l5.7 (14.4,l7.l)		0.l5	0.04	0.08	0.09
	75 mg	87	l3.7	-l0	-9.9	0.78	l3.7 (12.3,l5.l)	2.0 (0.l,4.0)			0.77	0.69
	l50 mg	87	l3.8	-9.3	-9.6	0.8l	l4.0 (12.6,l5.4)	l.7 (-0.2,3.7)				0.92
	Buspirone	93	l4.5	-9.4	-9.5	0.7l	l4.l (12.7,l5.5)	l.6 (-0.3,3.5)				
Week 8	Placebo	98	l5.4	-8.3	-8	0.73	l5.6 (14.l,l7.0)		0.l	0.0l	0.l	0.l5
	75 mg	87	l3	-l0.7	-l0.6	0.82	l3.0 (l1.5,l4.5)	2.6 (0.5,4.6)			0.45	0.32
	l50 mg	87	l3.6	-9.5	-9.8	0.86	l3.8 (12.3,l5.3)	l.7 (-0.3,3.8)				0.82
	Buspirone	93	l4.4	-9.5	-9.5	0.76	l4.l (12.6,l5.5)	l.5 (-0.5,3.5)				

Source: Table 8.4.lA of CSR 214-US

表 2.7.6.3-5 Psychic Anxiety Factor - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-Test	P-Values		
										75mg	l50mg	Bsp
Baseline	Placebo	98	l3.7									
	75 mg	87	l3.6									
	l50 mg	87	l3.1									
	Buspirone	93	l4.1									
Week l	Placebo	93	ll.8	-l.9	-l.8	0.36	ll.8 (ll.2,l2.4)		0.09	0.0l	0.09	0.23
	75 mg	85	l0.8	-2.8	-2.9	0.39	l0.7 (l0.0,ll.3)	l.l (0.2,2.0)			0.43	0.19
	l50 mg	86	l0.7	-2.4	-2.6	0.39	ll.l (l0.4,ll.7)	0.8 (-0.l,l.6)				0.62
	Buspirone	93	ll.6	-2.4	-2.4	0.33	ll.3 (l0.7,ll.9)	0.5 (-0.3,l.4)				
Week 2	Placebo	98	l0.5	-3.2	-3.l	0.34	l0.5 (9.8,ll.l)		0.07	0.02	0.04	0.l6
	75 mg	87	9.5	-4.l	-4.3	0.40	9.3 (8.6,l0.0)	l.2 (0.2,2.l)			0.73	0.3
	l50 mg	87	9.2	-3.9	-4.l	0.4l	9.5 (8.8,l0.2)	l.0 (0.l,l.9)				0.49
	Buspirone	93	l0.2	-3.9	-3.8	0.35	9.8 (9.2,l0.5)	0.7 (-0.3,l.6)				
Week 3	Placebo	98	9.6	-4.l	-3.9	0.42	9.7 (8.9,l0.4)		0.08	0.02	0.06	0.4l
	75 mg	87	8.4	-5.2	-5.2	0.46	8.4 (7.6,9.2)	l.3 (0.2,2.4)			0.64	0.l3
	l50 mg	87	8.3	-4.7	-5.0	0.4l	8.6 (7.8,9.4)	l.0 (-0.0,2.l)				0.3
	Buspirone	93	9.6	-4.5	-4.4	0.4l	9.2 (8.5,l0.0)	0.5 (-0.6,l.5)				
Week 4	Placebo	98	9.4	-4.3	-4.2	0.44	9.4 (8.7,l0.2)		0.08	0.02	0.06	0.24
	75 mg	87	8.0	-5.6	-5.6	0.45	8.0 (7.2,8.9)	l.4 (0.3,2.6)			0.59	0.2l
	l50 mg	87	8.0	-5.0	-5.3	0.42	8.4 (7.5,9.2)	l.l (-0.l,2.2)				0.49
	Buspirone	93	9.l	-5.0	-4.9	0.4l	8.8 (8.0,9.6)	0.7 (-0.5,l.8)				
Week 6	Placebo	98	9.2	-4.5	-4.3	0.47	9.3 (8.4,l0.l)		0.07	0.02	0.03	0.l3
	75 mg	87	7.8	-5.8	-5.8	0.46	7.8 (6.9,8.7)	l.5 (0.3,2.7)			0.84	0.39
	l50 mg	87	7.7	-5.4	-5.7	0.45	7.9 (7.l,8.8)	l.3 (0.l,2.5)				0.52
	Buspirone	93	8.7	-5.4	-5.3	0.42	8.3 (7.5,9.2)	0.9 (-0.3,2.l)				
Week 8	Placebo	98	9.2	-4.4	-4.3	0.48	9.3 (8.5,l0.2)		0.02	0.003	0.02	0.l6
	75 mg	87	7.4	-6.2	-6.2	0.47	7.4 (6.5,8.4)	l.9 (0.6,3.2)			0.52	0.l3
	l50 mg	87	7.6	-5.5	-5.8	0.49	7.9 (6.9,8.8)	l.5 (0.2,2.7)				0.4
	Buspirone	93	8.8	-5.3	-5.2	0.45	8.4 (7.5,9.3)	0.9 (-0.3,2.2)				

Source: Table 8.4.lB of CSR 214-US

表 2.7.6.3-6 Anxious Mood Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-Test	P-Values 75mg	P-Values l50mg	P-Values Bsp
Baseline	Placebo	98	2.7									
	75 mg	87	2.7									
	l50 mg	87	2.7									
	Buspirone	93	2.8									
Week l	Placebo	93	2.3	-0.4	-0.4	0.08	2.3 (2.2,2.5)		.29	.07	.l9	0.47
	75 mg	85	2.1	-0.6	-0.6	0.09	2.1 (l.9,2.3)	0.2 (-0.0,0.4)			.60	0.26
	l50 mg	86	2.1	-0.5	-0.5	0.09	2.2 (2.0,2.3)	0.1 (-0.1,0.4)				0.56
	Buspirone	93	2.3	-0.5	-0.5	0.07	2.2 (2.1,2.4)	0.1 (-0.1,0.3)				
Week 2	Placebo	98	2.1	-0.6	-0.6	0.08	2.1 (l.9,2.3)		.02	.02	.005	0.06
	75 mg	87	l.8	-0.9	-0.9	0.09	l.8 (l.6,2.0)	0.3 (0.1,0.5)			.69	0.58
	l50 mg	87	l.7	-0.9	-0.9	0.09	l.8 (l.6,l.9)	0.4 (0.1,0.6)				0.34
	Buspirone	93	l.9	-0.9	-0.8	0.09	l.9 (l.7,2.0)	0.2 (-0.0,0.5)				
Week 3	Placebo	98	l.8	-0.9	-0.9	0.09	l.8 (l.6,2.0)		.l0	.08	.06	0.9l
	75 mg	87	l.6	-l.l	-l.l	0.09	l.6 (l.4,l.8)	0.2 (-0.0,0.5)			.89	0.l0
	l50 mg	87	l.6	-l.l	-l.l	0.09	l.6 (l.4,l.8)	0.2 (-0.0,0.5)				0.08
	Buspirone	93	l.8	-0.9	-0.9	0.09	l.8 (l.6,2.0)	0.0 (-0.2,0.3)				
Week 4	Placebo	98	l.8	-0.8	-0.8	0.09	l.9 (l.7,2.0)		.008	.008	.005	0.5l
	75 mg	87	l.5	-l.2	-l.2	0.09	l.5 (l.3,l.7)	0.4 (0.1,0.6)			.9l	0.05
	l50 mg	87	l.5	-l.2	-l.2	0.l0	l.5 (l.3,l.7)	0.4 (0.1,0.6)				0.04
	Buspirone	93	l.8	-l.0	-0.9	0.l0	l.8 (l.6,2.0)	0.l (-0.2,0.3)				
Week 6	Placebo	98	l.8	-0.8	-0.9	0.l0.	l.8 (l.7,2.0)		.0l	.008	.005	0.30
	75 mg	87	l.5	-l.2	-l.2	0.l0	l.5 (l.3,l.7)	0.4 (0.1,0.6)			.87	0.ll
	l50 mg	87	l.4	-l.2	-l.2	0.09	l.5 (l.3,l.6)	0.4 (0.1,0.7)				0.07
	Buspirone	93	l.7	-l	-l.0	0.l0	l.7 (l.5,l.9)	0.l (-0.l,0.4)				
Week 8	Placebo	98	l.9	-0.8	-0.8	0.l0	l.9 (l.8,2.l)		.002	< .00l	.003	0.l0
	75 mg	87	l.4	-l.3	-l.2	0.l0	l.4 (l.2,l.6)	0.5 (0.2,0.8)			.6l	0.06
	l50 mg	87	l.5	-l.2	-l.2	0.l0	l.5 (l.3,l.7)	0.4 (0.1,0.7)				0.l7
	Buspirone	93	l.8	-l	-l.0	0.l0	l.7 (l.5,l.9)	0.2 (-0.0,0.5)				

Source: Table 8.l.4C of CSR 214-US

表 2.7.6.3-7 Tension Item - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Diff Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-test	P-Values 75mg	l50mg	Bsp
Baseline	Placebo	98	2.7									
	75 mg	87	2.7									
	l50 mg	87	2.7									
	Buspirone	93	2.7									
Week l	Placebo	93	2.4	-0.3	-0.3	0.07	2.4 (2.2,2.5)		0.ll	0.02	0.l2	0.34
	75 mg	85	2.2	-0.6	-0.6	0.09	2.l (2.0,2.3)	0.3 (0.0,0.5)			0.44	0.l5
	l50 mg	86	2.2	-0.5	-0.5	0.09	2.2 (2.l,2.4)	0.2 (-0.0,0.4)				0.52
	Buspirone	93	2.3	-0.4	-0.4	0.08	2.3 (2.l,2.4)	0.l (-0.l,0.3)				
Week 2	Placebo	98	2.2	-0.6	-0.6	0.08	2.2 (2.0,2.3)		.02	0.002	0.09	0.2
	75 mg	87	l.8	-0.9	-0.9	0.09	l.8 (l.6,2.0)	0.4 (0.l,0.6)			0.l9	0.07
	l50 mg	87	l.9	-0.7	-0.8	0.09	2.0 (l.8,2.l)	0.2 (-0.0,0.4)				0.64
	Buspirone	93	2.l	-0.7	-0.7	0.08	2.0 (l.8,2.2)	0.l (-0.l,0.4)				
Week 3	Placebo	98	2	-0.7	-0.7	0.l	2.0 (l.9,2.2)		.001	<0.001	0.03	0.28
	75 mg	87	l.6	-l.2	-l.2	0.l	l.6 (l.4,l.7)	0.5 (0.2,0.7)			0.l	0.007
	l50 mg	87	l.8	-0.9	-0.9	0.09	l.8 (l.6,2.0)	0.3 (0.0,0.5)				0.29
	Buspirone	93	l.9	-0.8	-0.8	0.09	l.9 (l.7,2.l)	0.l (-0.l,0.4)				
Week 4	Placebo	98	l.9	-0.8	-0.8	0.l	2.0 (l.8,2.l)		.03	0.003	0.ll	0.28
	75 mg	87	l.6	-l.2	-l.2	0.l	l.6 (l.4,l.7)	0.4 (0.l,0.6)			0.l8	0.06
	l50 mg	87	l.7	-l	-l	0.l	l.7 (l.6,l.9)	0.2 (-0.0,0.5)				0.6l
	Buspirone	93	l.8	-0.9	-0.9	0.08	l.8 (l.6,2.0)	0.l (-0.l,0.4)				
Week 6	Placebo	98	l.9	-0.8	-0.8	0.l	l.9 (l.7,2.l)		0.09	0.04	0.03	0.l2
	75 mg	87	l.6	-l.l	-l.l	0.09	l.6 (l.4,l.8)	0.3 (0.0,0.6)			0.9l	0.57
	l50 mg	87	l.6	-l.l	-l.l	0.ll	l.6 (l.4,l.8)	0.3 (0.0,0.6)				0.49
	Buspirone	93	l.7	-l	-l	0.09	l.7 (l.5,l.9)	0.2 (-0.l,0.5)				
Week 8	Placebo	98	l.9	-0.8	-0.8	0.l	2.0 (l.8,2.2)		<.004	<0.00l	0.008	0.08
	75 mg	87	l.5	-l.3	-l.3	0.l	l.5 (l.3,l.7)	0.5 (0.2,0.8)			0.44	0.l
	l50 mg	87	l.6	-l.l	-l.l	0.ll	l.6 (l.4,l.8)	0.4 (0.l,0.7)				0.38
	Buspirone	93	l.7	-l	-l	0.09	l.7 (l.5,l.9)	0.3 (-0.0,0.5)				

Source: Table 8.4.lD of CSR 214-US

表 2.7.6.3-8 CGI Severity/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-Test	P-Values 75mg	P-Values l50mg	P-Values Bsp
Baseline	Placebo	98	4.3									
	75 mg	87	4.2									
	l50 mg	87	4.2									
	Buspirone	93	4.2									
Week l	Placebo	93	4.0	-0.3	-0.3	0.07	4.0 (3.8,4.l)		.55	.24	.l9	0.36
	75 mg	85	3.9	-0.3	-0.4	0.06	3.9 (3.7,4.0)	0.l (-0.l,0.3)			.9l	0.78
	l50 mg	86	3.8	-0.4	-0.4	0.08	3.8 (3.7,4.0)	0.l (-0.l,0.3)				0.69
	Buspirone	93	3.9	-0.4	-0.4	0.07	3.9 (3.8,4.0)	0.l (-0.l,0.2)				
Week 2	Placebo	98	3.8	-0.5	-0.5	0.07	3.7 (3.6,3.9)		.07	.02	.09	0.67
	75 mg	87	3.5	-0.7	-0.7	0.08	3.5 (3.4,3.6)	0.2 (0.0,0.4)			.53	0.06
	l50 mg	87	3.5	-0.7	-0.7	0.l0	3.6 (3.4,3.7)	0.2 (-0.0,0.4)				0.21
	Buspirone	93	3.7	-0.5	-0.5	0.07	3.7 (3.6,3.8)	0.0 (-0.l,0.2)				
Week 3	Placebo	98	3.5	-0.8	-0.7	0.08	3.5 (3.3,3.7)		.02	.006	.l3	0.93
	75 mg	87	3.l	-l.0	-l.l	0.ll	3.2 (3.0,3.3)	0.3 (0.l,0.6)			.23	0.009
	l50 mg	87	3.3	-0.9	-0.9	0.ll	3.3 (3.l,3.5)	0.2 (-0.l,0.4)				0.l6
	Buspirone	93	3.5	-0.7	-0.7	0.09	3.5 (3.3,3.7)	0.0 (-0.2,0.2)				
Week 4	Placebo	98	3.4	-0.9	-0.8	0.08	3.4 (3.2,3.6)		.02	.006	.07	0.66
	75 mg	87	3.0	-l.2	-l.2	0.ll	3.l (2.9,3.2)	0.4 (0.l,0.6)			.36	0.02
	l50 mg	87	3.2	-l.0	-l.0	0.ll	3.2 (3.0,3.4)	0.2 (-0.0,0.5)				0.l8
	Buspirone	93	3.4	-0.9	-0.9	0.09	3.4 (3.2,3.5)	0.l (-0.2,0.3)				
Week 6	Placebo	98	3.4	-0.9	-0.9	0.l0	3.4 (3.2,3.5)		.05	.006	.08	0.23
	75 mg	87	3.0	-l.2	-l.3	0.ll	3.0 (2.8,3.2)	0.4 (0.l,0.7)			.33	0.l2
	l50 mg	87	3.l	-l.l	-l.l	0.l2	3.l (2.9,3.3)	0.2 (-0.0,0.5)				0.57
	Buspirone	93	3.2	-l.0	-l.0	0.l0	3.2 (3.0,3.4)	0.2 (-0.l,0.4)				
Week 8	Placebo	98	3.3	-l.0	-0.9	0.l0	3.3 (3.l,3.5)		.02	.003	.08	0.3l
	75 mg	87	2.8	-l.4	-l.4	0.l2	2.8 (2.6,3.l)	0.5 (0.2,0.8)			.23	0.05
	l50 mg	87	3.0	-l.2	-l.2	0.l4	3.0 (2.8,3.3)	0.3 (-0.0,0.6)				0.47
	Buspirone	93	3.2	-l.l	-l.l	0.ll	3.2 (2.9,3.4)	0.2 (-0.l,0.5)				

Source: Table 8.4.lE of CSR 214-US

表 2.7.6.3-9 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week On Therapy	Therapy Group	Number Of Patients	Raw Mean Score	Standard Error	Adj Means (95% Cl)	Diff Adj Means (95% Cl) Plcb-Therapy	F-Test	P-Values 75mg	l50mg	Bsp
Week l	Placebo	93	3.4	0.09	3.4(3.2,3.6)		.76	.30	.47	.48
	75 mg	85	3.3	0.09	3.3(3.l,3.5)	0.l (-0.l,0.4)			.75	.73
	l50 mg	86	3.3	0.ll	3.3(3.2,3.5)	0.l (-0.2,0.3)				.98
	Buspirone	93	3.3	0.09	3.3(3.2,3.5)	0.l (-0.2,0.3)				
Week 2	Placebo	98	3.l	0.09	3.l(2.9,3.2)		.08	.0l	.2l	.48
	75 mg	87	2.8	0.09	2.7(2.5,2.9)	0.3 (0.l,0.6)			.22	.07
	l50 mg	87	2.9	0.ll	2.9(2.7,3.l)	0.2 (-0.l,0.4)				.59
	Buspirone	93	3.0	0.l0	3.0(2.8,3.l)	0.l (-0.2,0.3)				
Week 3	Placebo	98	2.8	0.l0	2.9(2.7,3.l)		.l2	.02	.l6	.27
	75 mg	87	2.6	0.ll	2.5(2.3,2.7)	0.4 (0.l,0.6)			.34	.20
	l50 mg	87	2.7	0.l2	2.7(2.5,2.9)	0.2 (-0.l,0.5)				.74
	Buspirone	93	2.8	0.ll	2.7(2.5,2.9)	0.2 (-0.l,0.4)				
Week 4	Placebo	98	2.8	0.ll	2.8(2.6,3.0)		.04	.004	.l4	.37
	75 mg	87	2.3	0.ll	2.3(2.l,2.6)	0.5 (0.l,0.8)			.l9	.05
	l50 mg	87	2.6	0.l3	2.6(2.3,2.8)	0.2 (-0.l,0.5)				.54
	Buspirone	93	2.7	0.ll	2.7(2.4,2.9)	0.l (-0.2,0.4)				
Week 6	Placebo	98	2.7	0.l2	2.8(2.5,3.0)		.07	.0l	.04	.l3
	75 mg	87	2.4	0.ll	2.4(2.l,2.6)	0.4 (0.l,0.7)			.65	.33
	l50 mg	87	2.4	0.l3	2.4(2.2,2.7)	0.3 (0.0,0.7)				.6l
	Buspirone	93	2.5	0.ll	2.5(2.3,2.7)	0.2 (-0.l,0.6)				
Week 8	Placebo	98	2.7	0.l2	2.8(2.5,3.0)		.03	.003	.05	.ll
	75 mg	87	2.2	0.l3	2.2(2.0,2.5)	0.5 (0.2,0.9)			.32	.l7
	l50 mg	87	2.4	0.l4	2.4(2.l,2.7)	0.4 (0.0,0.7)				.7l
	Buspirone	93	2.5	0.l3	2.5(2.2,2.7)	0.3 (-0.l,0.6)				

Source: Table 8.4.lF of CSR 214-US

2.7.6.3.5 安全性の結果

有害事象が認められた治験参加者の数（割合）の内訳は、プラセボ群、ベンラファキシン ER 75 mg 群、ベンラファキシン ER 150 mg 群および buspirone 群で、それぞれ 94 例（90%）、95 例（93%）、98 例（97%）および 90 例（92%）であった。
全体として、治験薬投与下で発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE）を発現した例数（割合）の内訳は、プラセボ群およびベンラファキシン ER 75 mg 群、ベンラファキシン ER 150 mg 群、buspirone 群で、それぞれ 89 例（86%）、92 例（90%）、96 例（95%）および 88 例（90%）であった。表 2.7.6.3-10 は、いずれかのベンラファキシン ER 群で 5%以上に認められた TEAE を器官別大分類別に要約した。

表 2.7.6.3-10 Commonly Reported (≥5%) TEAE: Number (%) of Patients

器官別大分類 有害事象	Placebo (n = 104)	Venlafaxine ER 75 mg (n = 102)	Venlafaxine ER 150 mg (n = 101)	Buspirone (n = 98)
全身障害				
腹痛	6 (6)	5 (5)	2 (2)	4 (4)
事故による外傷	5 (5)	4 (4)	3 (3)	3 (3)
無力症	10 (10)	15 (15)	22 (22)	15 (15)
背部痛	5 (5)	6 (6)	7 (7)	3 (3)
悪寒	0 (0)	1 (1)	5 (5)	1 (1)
インフルエンザ症候群	2 (2)	7 (7)	5 (5)	2 (2)
頭痛	29 (28)	31 (30)	36 (36)	25 (26)
感染	7 (7)	7 (7)	9 (9)	7 (7)
頚部痛	2 (2)	4 (4)	6 (6)	1 (1)
疼痛	5 (5)	2 (2)	4 (4)	3 (3)
心・血管障害				
片頭痛	1 (1)	5 (5)	1 (1)	0 (0)
血管拡張	3 (3)	6 (6)	9 (9)	0 (0)
消化器障害				
食欲不振	2 (2)	15 (15)	13 (13)	3 (3)
便秘	5 (5)	7 (7)	13 (13)	5 (5)
下痢	9 (9)	13 (13)	8 (8)	13 (13)
口内乾燥	5 (5)	15 (15)	25 (25)	5 (5)
消化不良	10 (10)	6 (6)	9 (9)	9 (9)
悪心	14 (13)	36 (35)	44 (44)	29 (30)
嘔吐	3 (3)	6 (6)	10 (10)	6 (6)
神経障害				
異常な夢	3 (3)	9 (9)	4 (4)	2 (2)
激越	7 (7)	2 (2)	5 (5)	3 (3)
うつ病	10 (10)	5 (5)	7 (7)	3 (3)
浮動性めまい	13 (13)	27 (26)	21 (21)	46 (47)
筋緊張亢進	5 (5)	4 (4)	6 (6)	3 (3)
不眠症	8 (8)	15 (15)	19 (19)	18 (18)
リビドー減退	1 (1)	8 (8)	3 (3)	2 (2)
神経過敏	3 (3)	8 (8)	16 (16)	9 (9)
傾眠	10 (10)	17 (17)	13 (13)	8 (8)
振戦	1 (1)	8 (8)	6 (6)	4 (4)
呼吸器障害				
咽頭炎	15 (14)	10 (10)	10 (10)	12 (12)
鼻炎	8 (8)	7 (7)	4 (4)	3 (3)
副鼻腔炎	5 (5)	3 (3)	4 (4)	3 (3)
あくび	1 (1)	4 (4)	7 (7)	1 (1)
皮膚・皮膚付属器障害				
発汗	1 (1)	9 (9)	8 (8)	4 (4)

表 2.7.6.3-10 Commonly Reported (≥5%) TEAE: Number (%) of Patients（続き）

器官別大分類	Placebo	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER l50 mg	Buspirone
特殊感覚障害	0 (0)	4 (4)	7 (7)	1 (l)
視覚異常				
耳鳴	8 (8)	3 (3)	5 (5)	2 (2)
尿生殖器障害				
射精異常/異常オルガズム				
men (n=l54)	0 (0)	4 (l0)	4 (l3)	0 (0)
women (n=25l)	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
無オルガズム症				
men (n=l54)	0 (0)	1 (2)	2 (6)	0 (0)
women (n=25l)	0 (0)	2 (3)	4 (6)	1 (2)
月経困難症 [b]	2 (3)	4 (7)	2 (3)	2 (4)
インポテンス [a]	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)

a: Based on the number of men (n=l54); b: Based on the number of women (n=25l)
Source: Table 9.2.2.lA of CSR 214-US

本治験中、または治験終了後 2 週間以内の死亡例は報告されなかった。
有害事象による投与の中止例（割合）の内訳は、プラセボ群、ベンラファキシン ER 75 mg 群、ベンラファキシン ER 150 mg 群および buspirone 群で、それぞれ 13 例（13%）、25 例（25%）、32 例（32%）および 15 例（15%）であった。
ベンラファキシン ER 群において、主な投与中止に至った有害事象は、悪心、浮動性めまい、不眠症、神経過敏、傾眠、頭痛および無力症であった。

表 2.7.6.3-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients

器官別大分類 有害事象	Placebo (n=l04)	Venlafaxine ER 75 mg (n=l02)	Venlafaxine ER l50 mg (n=l0l)	Buspirone (n=98)
Any Event[a]	l3 (l3)	25 (25)	32 (32)	l5 (l5)
全身障害				
腹痛	0 (0)	1 (l)	1 (l)	0 (0)
事故による外傷	1 (l)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
無力症	0 (0)	2 (2)	5 (5)	2 (2)
胸痛	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪寒	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ症候群	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
なごり作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (l)
頭痛	0 (0)	2 (2)	4 (4)	2 (2)
感染	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
倦怠感	1 (l)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
疼痛	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心・血管障害				
高血圧	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
片頭痛	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
動悸	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
上室性頻脈	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
頻脈	1 (l)	0 (0)	0 (0)	1 (l)
血管拡張	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
消化器障害				
食欲不振	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
便秘	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	0 (0)	1 (l)	2 (2)	0 (0)

表 2.7.6.3-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients（続き）

器官別大分類 有害事象	Placebo (n=l04)	Venlafaxine ER 75 mg (n=l02)	Venlafaxine ER l50 mg (n=l0l)	Buspirone (n=98)
消化不良	1 (l)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
嚥下障害	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
おくび	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
食道炎	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
鼓腸	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (l)	l0 (l0)	ll (ll)	6 (6)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
血液およびリンパ障害				
斑状出血	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
代謝・栄養障害				
口渇	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
体重減少	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
筋骨格系障害				
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
神経障害				
激越	3 (3)	1 (l)	3 (3)	1 (l)
アカシジア	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
不安	1 (l)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
無感情	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (l)
錯乱	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うつ病	2 (2)	1 (l)	3 (3)	0 (0)
浮動性めまい	1 (l)	6 (6)	3 (3)	6 (6)
情動不安定	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
運動過多	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
筋緊張亢進	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
協調運動障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (l)
不眠症	3 (3)	3 (3)	5 (5)	1 (l)
リビドー減退	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
神経過敏	1 (l)	2 (2)	3 (3)	2 (2)
妄想反応	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
傾眠	2 (2)	7 (7)	2 (2)	1 (l)
会話障害	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
思考異常	0 (0)	1 (l)	2 (2)	1 (l)
振戦	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)
トリスムス	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
攣縮	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
呼吸器障害				
過換気	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
喉頭痙攣	0 (0)	2 (2)	1 (l)	0 (0)
咽頭炎	1 (l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
あくび	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
皮膚・皮膚付属器障害				
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (l)
発汗	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
特殊感覚障害				
視覚異常	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)
散瞳	0 (0)	1 (l)	2 (2)	0 (0)
味覚倒錯	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳鳴	2 (2)	1 (l)	2 (2)	0 (0)
尿生殖器障害				

表 2.7.6.3-11 Incidence of Adverse Events Causing Withdrawal from the Study - Number (%) of Patients（続き）

器官別大分類 有害事象	Placebo (n=l04)	Venlafaxine ER 75 mg (n=l02)	Venlafaxine ER l50 mg (n=l0l)	Buspirone (n=98)
射精異常/異常オルガズム	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
無オルガズム症	0 (0)	0 (0)	1 (l)	1 (l)
排尿困難	0 (0)	1 (l)	1 (l)	0 (0)
インポテンス	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)
性機能異常	0 (0)	1 (l)	0 (0)	0 (0)
予定外妊娠	0 (0)	0 (0)	1 (l)	0 (0)

a This table lists adverse events that were the primary or a secondary reason for discontinuation. The number of patients discontinued for "any event" does not equal the number of adverse events listed because some patients had multiple adverse events listed as reasons for discontinuation.
Source: Table 9.3.2.lA of CSR 214-US. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳

減量または併用薬投与に至った有害事象：

有害事象により、合計 240 人の治験参加者が治験薬の減量、併用薬投与、または治験薬の減量と併用薬投与を受けた。プラセボ群では 64 人（64%）が併用薬投与を受けた。ベンラファキシン ER 75 mg 群では 57 例（56%）が併用薬投与を受け、1 例（<1%）が減量した。ベンラファキシン ER 150 mg 群では 64 例（63%）が併用薬投与を受けた。buspirone 群では 55 例（56%）が併用薬投与を受け、1 例（1%）が減量した。

重篤な有害事象および重篤な可能性のある有害事象：

メディカルモニターによると、405 例うち 24 例（6%）が治験中に重篤な有害事象を発現したと判断し、その内訳はプラセボ群、ベンラファキシン ER 75 mg 群、ベンラファキシン ER 150 mg 群および buspirone 群で、それぞれ 10 例（10%）、2 例（2%）、7 例（7%）および 5 例（5%）であった。

臨床的に重要な可能性のある検査結果の値は、プラセボ群と比較して、実薬群ではおおむね同様であった。尿中のヘモグロビン／血液および蛋白／アルブミンについて臨床的に重要な結果が得られた治験参加者の割合は、男性および女性ともにこれらのパラメータの陽性結果を特定するために使用されるプログラミングアルゴリズムのアーチファクトである可能性がある。これらのアルゴリズムでは、臨床的に重要な可能性のある「陰性」以外の所見を特定するために、厳格な制限を設定した。個々の治験参加者の変化を慎重に評価した結果、これらの報告に関して真の臨床的意義を疑う理由は認められなかった。

臨床的に重要な検査値を示した治験参加者の記録を調査した後、メディカルモニターは、臨床的に重要な検査値の変化、すなわち肝機能検査値上昇および白血球数減少がそれぞれ認められた 2 例の治験参加者（治験参加者 ID：[redacted]、プラセボ群の 2[redacted]歳男性、および治験参加者 ID：[redacted]、プラセボ群の 3[redacted] 歳女性）を特定した。

ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群の第 8 週の平均コレステロール値には、ベースライン値およびプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。統計学的有意差は必ずしも臨床的意義と一致しないため、メディカルモニターはこれらのデータをレビューした。全体として、これらの変化の程度は概して小さく、臨床的意義はないと判断された。

実薬群におけるバイタルサインおよび体重の結果は、プラセボ群の結果とおおむね類似していた。ほとんどの変化は軽度から中等度の重症度であり、症状を伴うものではなかった。

臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインまたは体重の変化が確認された各治験参加者の記録を検討したところ、8 例に臨床的に重要なバイタルサインの変化が認められたとメディカルモニターは判断した。臨床的に重要な可能性のある変化は単発的または一過性であり、有害事象または中止とは関連がなく、他の臨床像と一致しないか、中止の原因ではなかった。
ベンラファキシン ER 150 mg 群の仰臥位脈拍数は、ベースラインと比較して第 3、4、6 および 8 週ならびに試験後にわずかではあるが有意に増加した（2.0～2.8 bpm）。また、ベンラファキシン ER 150 mg 群の仰臥位脈拍は、プラセボ群と比較して第 6 週および第 8 週に有意に増加し、buspirone 群と比較して第 3 週から第 8 週まで有意に増加した。
Buspirone 群では、第 8 週に仰臥位拡張期血圧（SDBP）の平均値がベースラインから有意に低下した。しかし、ベンラファキシン ER 群の平均 SDBP には、第 8 週または試験後にプラセボ群または buspirone 群と比較して有意差は認められなかった。
ベンラファキシン ER 75 mg 群の平均体重は、ベースラインおよびプラセボ群と比較して概して有意に減少した。ベンラファキシン ER l50 mg 群の平均体重は、プラセボ群および buspirone 群と比較して第 8 週に有意に減少した。
実薬群の心電図の結果は、プラセボ群とおおむね類似していた。臨床的に重要な可能性のある心電図の変化が確認された各治験参加者の記録を検討したところ、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）に臨床的に重要な心電図パラメータの変化が認められたとメディカルモニターは判断した。本治験参加者は治験中に動悸を発現し、心電図記録で心室性期外収縮が認められた。試験を継続し、9 日後に再度実施した心電図はベースラインから変化がなく、臨床的に重要ではないと判断された。この時点で実施された心エコー像は正常と解釈された。その後、斑状出血のため試験を中止した。
ベンラファキシン ER 150 mg 群の第 8 週の心拍数はベースラインと比較して有意に増加し（3.4 bpm）、プラセボ群および buspirone 群との比較でも有意差が認められた。これらの結果は、ベンラファキシン IR の添付文書およびうつ病を適応としたベンラファキシン ER の申請資料に記載されている変化と一致している。

2.7.6.3.6　結論

ベンラファキシン ER は、1 日 1 回の投与で、GAD の外来患者の治療において、プラセボや buspirone よりもはるかに高い有効性を示し、安全で忍容性の高い抗不安薬であることが示された。

2.7.6.4　218-US 試験（参考資料）

試験報告書 5.3.5.1.4

2.7.6.4.1　試験の概要

治験の標題	全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセルとプラセボの 6 ヵ月間の二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：15 施設 実施国：米国
治験期間	1996 年 5 月～1997 年 10 月
開発の相	第 3 相
目的	GAD を対象として、8 週間投与したベンラファキシン ER（75 mg～225 mg）の有効性をプラセボと比較する。副次目的は、さらに 4 ヵ月間ベンラファキシン ER を投与した場合の安全性と有効性を確認する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験参加者	GAD の DSM-IV 基準を満たす外来患者
治験方法	総括報告書に提示された治験スケジュールを以下に示した。 TABLE 6.1A. STUDY FLOW CHART Visit No. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 11 Study Days Predtudy -10 to -4 Baseline -1 7 12 21 28 42 56 84 112 140 168 196[b] Poststudy[b] (4-10 days after taper) Weeks on Medication 1 2 3 4 6 8 12 16 20 24 28 Medical and Psychiatric History[c]; Patient Orientation X Dispense Test or Taper Medication X X X X X X X X X X X Recording of Study Events, Concomitant Medication and Completion of Dosage Record X X X X X X X X X X X X X Efficacy Determinations: Covi-Raskin X X X HAM-A X X X X X X X X X X X X X CGI X[d] X X X X X X X X X X X X HAD X X X Safety determinations: Physical Examination including oral temperature X X Height X Vital Signs[e] X X X X X X X X X X X X X X X Weight X X X Laboratory Determinations[f] X X X ECG X X X a: If a patient left the study before day 196, all day 196 efficacy measurements were obtained within three days of the last full dose of study medication. Safety measurements were obtained as soon as possible after the last full dose of study medication. b: The poststudy determinations were obtained 4 to 10 days after study medication was discontinued or after completion of the tapering period for all patients who had received double-blind study medication, regardless of duration of treatment. c: The psychiatric history included the Current Major Depressive syndrome section of the SCID, Diagnostic Criteria for Major Depressive Disorder and Diagnostic Criteria for GAD. d: CGI severity only on day -1. CGI severity and improvement on all other study days. e: Supine pulse and supine and standing blood pressure. f: Hematology, blood chemistry, and urinalysis; free thyroxine index, serum β-HCG and urine drug screen prestudy only. 治験前の評価では、患者は医学的および精神医学的病歴を提供し、大うつ病の診断基準を満たしているかどうかを判定するために面接を受け、臨床検査値の測定、バイタルサインの測定、12 誘導心電図を含む身体検査を受けた。有効性評価として、HAM-A および Covi-Raskin を実施した。 評価のタイミングは上の表に示した。有効性の最終評価（すなわち、第 196 日に予定されていたもの）は、治験参加者が第 196 日以前に試験を離脱した場合でも、治験参加者が薬剤を全量服用した最終日（すなわち、漸減前）、またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終の全量服用から 3 日以内に実施した。 試験デザインは、抗不安薬の評価に標準的であり、大うつ病患者を対象とした同様のデザインのベンラファキシン ER 臨床試験の結果に基づき、可変用量を用いた。治験期間中はいつでも用量の減量が可能であり、忍容性の改善を図ることができたが、第 7 日以降に許容される最低 1 日用量は、75 mg のベンラファキシン ER またはプラセボとした。

被験者数	目標症例数：240 例、登録症例数：261 例、 有効性解析例数：238 例、安全性解析例数：251 例 （症例設定の根拠） 本試験は、投与群あたり 112 例の ITT 治験参加者の完了を可能にするようにデザインした。α 値を 0.05 に設定した両側検定を用いて、2 投与群間で HAM-A 合計点に統計学的に有意な 4 ポイントの差があると断定する検出力は約 90%であった。 ITT 解析の適格性を満たさない無作為化された治験参加者の 5%～10%を補うために、約 120 例の治験参加者を各群に登録した。検出力の計算は、HAM-A 合計点のベースラインからの変化量と 8 ポイントの標準偏差に基づいて行った。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) 外来患者。 (2) 18 歳以上で法定同意年齢に達している。 (3) GAD の DSM-IV 基準を満たし、抗不安薬物療法を必要とする十分な症状を示す。 (4) 試験前およびベースラインの HAM-A 合計点が 18 点以上であり、かつ項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）の得点が 2 点以上であった。 (5) スクリーニングおよびベースラインに、Covi 不安評価尺度の合計点が Raskin うつ病評価尺度の合計点より高く、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 点以下であった。 (6) 署名入りの同意説明文書を提供した。同意書には、「除外基準」に記載されている妊娠の可能性のある女性に関する制限を反映した。 除外基準： (1) 最近 6 ヵ月以内のベンラファキシン（IR または ER）による治療を受けた。 (2) ベンラファキシン（IR または ER）に対する過敏症を有する。 (3) 臨床的に重要な肝臓、腎臓、またはその他の疾患の既往歴があるまたは現在罹患中で、本試験に支障を及ぼす可能性がある。 (4) ベースライン前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を発症したことがある。 (5) 全身状態による精神障害の既往歴があるまたは罹患している。 (6) 痙攣性疾患の既往歴があるまたは発症歴がある、あるいは小児期に 2 回以上の熱性痙攣を起こしたことがある。 (7) 臨床的に重要な頭部外傷の既往歴があるまたは罹患している。 (8) 何らかの精神病性疾患の既往歴があるまたは罹患している。 (9) 双極性障害の既往歴があるまたは罹患している。 (10) GAD 以外の臨床的に重要な精神障害に罹患している。 (11) 反社会性人格障害または他の重度の II 軸性障害を有する。 (12) ベースライン前 6 ヵ月以内に大うつ病（DSM-IV）と診断された、または構造化面接により現在大うつ病と診断されている。 (13) ベースライン前 1 年以内に DSM-IV に定義される薬物またはアルコール乱用の既往歴がある。 (14) 自殺予防対策が取られるほど自殺念慮が強い。 (15) ベースライン前 4 週間以内に 3 回以上のパニック発作を起こしたことがある。 (16) コーヒー、紅茶および／またはその他のカフェインを含む食品または飲料の過剰摂取（例：1 日あたりコーヒー5 杯超またはコーラ 32 オンス以上；1000 mg/日のカフェイン) (17) ビール 24 オンス／日またはそれに相当する量を超えるアルコールの常用。

	(18) 試験前の身体検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、または尿薬物スクリーニングで臨床的に重要な異常が認められた。 (19) 妊娠中、授乳中、または妊娠の可能性のある女性で、事前検査における血清 β-hCG 妊娠検査の結果が陽性であった場合。妊娠の可能性のある女性とは、生物学的に妊娠可能な閉経前の女性と定義される。妊娠の可能性のある女性は、治験の全期間において、医学的に容認できる避妊法を用いなければならない。医学的に容認できる避妊法には、経口避妊薬、注射または埋め込み式の方法、子宮内避妊器具、バリア式避妊法などが含まれる。バリア式避妊法を選択する場合は、コンドームとフォームの併用など、複数の方法を組み合わせることが望ましい。 (20) 試験前およびベースラインの間で HAM-A スコアが 20%超低下、または HAM-A 合計点が 18 点未満に低下。 (21) Raskin うつ病評価尺度のスコアが単一項目で 3 超である。 (22) Covi 不安評価尺度の「身体的愁訴」のスコアが 4 超である。 (23) ベースライン前 30 日以内に、他の治験薬を服用、抗精神病薬、フルオキセチン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を常用した、または、スクリーニング前 30 日以内に電気けいれん療法（ECT）を行った。 (24) ベースライン前 14 日以内のベンゾジアゼピン系または非ベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用［すなわち、パロキセチン、nefazodone、セルトラリン、またはその他の抗うつ薬（フルオキセチンを除く）］、抗不安薬、または MAO 阻害薬の使用。 (25) スクリーニング前 14 日以内の鎮静催眠剤（抱水クロラールを除く）または他の向精神薬または向精神物質の使用およびスクリーニング前 14 日以内に、向精神作用を有する非精神薬理学的薬剤または物質を使用した。ただし、ベースラインの少なくとも 3 ヵ月前から安定した用量を維持し、試験期間中もその用量が変わらないと予想される場合を除く。
被験薬	ベンラファキシン ER 75 mg カプセル、Batch 番号：4TPK 1941724、経口投与
対照薬	プラセボカプセル、Batch 番号：4TPJ 1941723、経口投与
用量及び投与方法	7±3 日の試験前の休薬期間の後、適格治験参加者は無作為にプラセボまたはベンラファキシン ER を最大 6 ヵ月間投与する群に割り付けた。
治療期間	196 日間、さらに薬の減量に最大 2 週間
評価項目	有効性の主要評価項目および重要な評価項目： 有効性の主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A の精神的不安因子、臨床全般印象度［概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I）］スコア、2 つの重要な有効性の評価項目は、HAM-A 不安気分項目と緊張項目とした。主要評価時点は第 8 週の評価とし、欠測値の補完には LOCF を用いた。有効性の最終評価は、治験参加者の治験薬全量服用の最終日（すなわち、漸減前）またはその後できるだけ早く、いずれの場合も最終全量服用から 3 日以内に行った。 有効性の副次評価項目： 副次評価項目は、HAM-A 身体因子、HAD 不安因子、および Covi 不安評価尺度とした。 安全性の評価項目： 安全性の評価は、有害事象の報告、身体検査、臨床検査（可能な場合は絶食時）、および心電図の結果に基づいた。身体検査には、体重（ポンド単位）、血圧および脈拍測定、呼吸数の記録が含まれた。

統計手法	有効性の評価方法：有効性の主要評価項目および重要な評価項目は、HAM-A 合計点、精神的不安因子、不安気分項目、緊張項目、臨床全般印象度（概括重症度および全般改善度）スコアとし、8 週間の二重盲検投与後に得られた最終評価（または、8 週間より前に早期に中止した治験参加者の場合は最終投与時の評価）を用いた。 有効性の副次評価項目は、HAM-A 身体的不安因子、HAD 不安因子、Covi 不安評価尺度とした。投与に対する反応は、HAM-A 合計点のベースラインからの 40%の低下、または全般改善度のスコアが 1（非常に改善）または 2（かなり改善）である場合と定義した。投与反応率も算出した。有効性の欠如または有害事象による中止例は、その時点およびその後のすべての時点で、ノンレスポンダーとみなした。ただし、HAM-A 合計点のデータを有し、何らかの理由により同時点で投与中止例となった場合、その時点の反応者の状態を HAM-A 合計点により判定した。有効性の欠如または有害事象以外の理由で中止した場合は、最終観察時のレスポンダーの状態を LOCF により補完した。有害事象およびその他の理由による中止率が有効性の解析に及ぼす影響を明らかにするため、ETRANK を含む追加の統計学的手順を用いた。 安全性の評価方法：安全性評価はスケジュールに沿って行い、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の測定、有害事象の記録が含まれた。 統計学的手法：HAM-A 合計点、HAM-A 因子（精神的・身体的不安）、HAM-A 項目（不安気分・緊張）、概括重症度、Covi 不安評価尺度の解析に用いた統計学的モデルは、投与および治験責任医師を主効果、ベースラインを共変量、転帰変数を参加者の反応とした二元配置共分散分析とした。全般改善度の解析には、投与および治験責任医師を主効果とした分散分析を用いた。仮定が合理的に満たされない場合には、ノンパラメトリック法を用いてデータを解析した。
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表論文	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.

［See CTD Module 5.3.5.1.4 for CSR （CSR 0600B2-218-US, 1998）］

2.7.6.4.2 症例の内訳

計 261 例の治験参加者がデータベースに集積された。10 例については、投与群に無作為に割り付け治験薬を交付されたが追跡不能となり、ベースライン以降のデータが収集されなかったため「データなし」と扱われた。

治験前の休薬期間を完了し、二重盲検下で無作為に割付けられた治験薬を投与した、残りの 251 例はすべての安全性解析対象集団となった。

251 例中の 13 例は、投与中または治験薬の投与中止から 3 日以内に主要評価を受けなかった。投与期間中の主要評価が実施されていない治験参加者または治験薬の投与中止から 3 日以内に主要評価のない治験参加者は ITT 基準を満たしておらず、有効性評価の対象から除外した。

表 2.7.6.4-1 に、各解析対象集団について、投与群ごとの症例の内訳を要約した。

表 2.7.6.4-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 218-US

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

Source: Table 8.1D of CSR 218-US

計 147 例（59%）が投与を中止した。表 2.7.6.4-2 に、投与の中止の内訳および解析結果を要約した。ベンラファキシン ER 群では「副作用」が最も多い中止の主な理由であり、プラセボ群では「有効性の欠如」が最も多い主な理由であった。「何らかの理由」、「来院せず」、「有効性の欠如」による投与の中止例については、プラセボ群に比べて、ベンラファキシン ER 群の方が有意に少なかった。

表 2.7.6.4-2 Number (%) of Patients Who Withdrew by Primary Reason

Primary Reason	Placebo (n = 127)	Venlafaxine ER (n = 124)	p-value
Any reason	83 (65)	64 (52)	0.030
Adverse reaction	18 (14)	30 (24)	0.054
Failed to return	22 (17)	10 (8)	0.037
Patient/subject request	4 (3)	6 (5)	0.536
Unsatisfactory response - efficacy	28 (22)	10 (8)	0.002
Protocol violation	4 (3)	3 (2)	1.000
Other medical event	0 (0)	1 (1)	--
Other non-medical event	7 (6)	4 (3)	0.540

Source: Table 8.1.1A of CSR 218-US

本治験は長期（すなわち 6 ヵ月）にわたるため、196 日間の投与期間終了前にかなりの数の治験参加者が中止した。有害事象およびその他の理由による中止率が有効性解析に及ぼす影響を明らかにするため、追加の統計学的手順を実施した。HAM-A 合計点の全体的な全データ（p = 0.008）およびエンドポイント（p = 0.006）分析の両方で、2 つの投与群の間に有意差が示された。したがって、有効性の主要評価項目である HAM-A 合計点の解析に中止理由を考慮した場合、プラセボ群に比べて、ベンラファキシン群の有意な利点が認められた。

2.7.6.4.3 人口統計学的およびベースライン特性

安全性解析対象集団の人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.6.4-3 に示した。投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4-3 Demographic and Baseline Characteristics

Characteristic	Placebo (n = 127)	Venlafaxine ER (n = 124)	p-value[a]
Weight, (lb)			0.132[F]
Mean	172	164	
SD	42	33	
Range	103-288	102-259	
Duration of Current Episode, n (%)			0.707[C]
Weeks			
<5	0 (0)	0 (0)	
13-24	3 (2)	1 (1)	
25-48	17 (13)	15 (12)	
49-96	18 (14)	22 (18)	
>96	89 (70)	86 (69)	

表 2.7.6.4-3 Demographic and Baseline Characteristics（続き）

Characteristic	Placebo (n = 127)	Venlafaxine ER (n = 124)	p-value[a]
Mean	335	399	
SD	453	592	
Range	20-2340	24-2808	
Baseline HAM-A Total Mean	25	25	0.975[F]
SD	5	5	
Range	18-40	18-39	
Baseline psychic anxiety factor Mean	14	14	0.901[F]
SD	2	2	
Range	9-21	9-22	
Baseline CGI severity Mean	4	4	0.986[F]
SD	1	1	
Range	3-6	3-6	
Baseline CGI Severity			0.540[C]
3 (borderline)	1 (1)	3 (2)	
4 (mildly)	79 (63)	76 (62)	
5 (markedly)	42 (33)	37 (30)	
6 (severely)	4 (3)	7 (6)	

a: C, F: results based on chi-square and F-test, respectively.
Source: Table 8.2A. of CSR 218-US

2.7.6.4.4 有効性の結果

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 不安気分・緊張項目、概括重症度・全般改善度の平均スコアについて、それぞれ LOCF 解析（欠測値の補完に LOCF を用いた）の結果を表 2.7.6.4-4～表 2.7.6.4-9 に示した。ベースラインからの減少を示す値は、臨床的改善を意味する。LOCF 解析では、ベンラファキシン ER 群は、第 1 週の概括重症度を除くすべての評価（第 1～28 週）において、有効性の主要評価項目および重要な評価項目の各々についてプラセボ群よりも有意に優れていた。また、本解析では、第 1 週の概括重症度を除く各評価時において、プラセボ群に比べて、ベンラファキシン ER 群が有意に優れていることが示された。
これらの有効性の結果は、有効性パラメータの評価において、治験薬と関連ありの投与中止を考慮に入れた ETRANK 法によって確認された。HAM-A 合計点の解析において、中止理由を考慮したところ、プラセボ群を上回るベンラファキシン群の有意な利点が認められた（CSR 218-US Section 6.7.1）。
投与に対する反応も検討した。2 つの異なる基準を用いて、治験参加者が投与に反応したかどうかを判定した。これらの基準は、“HAM-A 合計点がベースラインから 40%以上減少したか”、または“全般改善度が 1（非常に改善）であるか、2（かなり改善）”であった。治験参加者のデータがいずれかの基準を満たした場合、投与に反応したとみなされた（CSR 218-US Section 9.4.3）。

表 2.7.6.4-4 HAM-A Total/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	No.of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Means	(95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo	P-value F Test
Baseline	Placebo	123	24.88							
	Venlafaxine ER	115	24.96							
Week 1	Placebo	122	21.00	-3.80	-3.61	0.37	21.27	(20.37, 22.16)		.003
	Venlafaxine ER	115	19.36	-5.60	-5.41	0.53	19.47	(18.54, 20.39)	1.80 (0.63, 2.97)	
Week 2	Placebo	123	19.13	-5.75	-5.68	0.47	19.24	(18.19, 20.29)		<.001
	Venlafaxine ER	115	16.29	-8.67	-8.60	0.62	16.31	(15.23, 17.40)	2.92 (1.55, 4.30)	
Week 3	Placebo	123	17.82	-7.06	-7.19	0.53	17.73	(16.62, 18.83)		<.001
	Venlafaxine ER	115	14.77	-10.18	-10.30	0.63	14.61	(13.47, 15.76)	3.11 (1.66, 4.57)	
Week 4	Placebo	123	15.93	-8.94	-9.05	0.65	15.87	(14.67, 17.07)		.002
	Venlafaxine ER	115	13.49	-11.47	-11.58	0.69	13.33	(12.09, 14.58)	2.54 (0.96, 4.12)	
Week 6	Placebo	123	16.27	-8.61	-8.32	0.62	16.60	(15.34, 17.86)		<.001
	Venlafaxine ER	115	12.43	-12.52	-12.30	0.68	12.62	(11.32, 13.92)	3.98 (2.33, 5.63)	
Week 8	Placebo	123	16.11	-8.76	-8.72	0.67	16.20	(14.91, 17.49)		<.001
	Venlafaxine ER	115	12.05	-12.90	-12.90	0.70	12.01	(10.68, 13.35)	4.19 (2.49, 5.88)	
Week 12	Placebo	123	16.08	-8.80	-8.76	0.65	16.15	(14.79, 17.52)		<.001
	Venlafaxine ER	115	11.76	-13.20	-13.22	0.77	11.70	(10.28, 13.11)	4.45 (2.66, 6.25)	
Week 16	Placebo	123	16.23	-8.65	-8.64	0.65	16.27	(14.93, 17.61)		<.001
	Venlafaxine ER	115	11.49	-13.47	-13.50	0.76	11.41	(10.02, 12.80)	4.86 (3.10, 6.62)	
Week 20	Placebo	123	15.98	-8.90	-9.00	0.68	15.92	(14.54, 17.30)		<.001
	Venlafaxine ER	115	12.30	-12.65	-12.76	0.77	12.16	(10.73, 13.59)	3.76 (1.95, 5.58)	
Week 24	Placebo	123	16.15	-8.72	-8.76	0.69	16.15	(14.77, 17.54)		<.001
	Venlafaxine ER	115	12.04	-12.91	-13.00	0.78	11.92	(10.48, 13.35)	4.24 (2.42, 6.06)	
Week 28	Placebo	123	16.18	-8.70	-8.65	0.70	16.27	(14.85, 17.68)		<.001
	Venlafaxine ER	115	11.57	-13.38	-13.39	0.79	11.53	(10.06, 12.99)	4.74 (2.88, 6.60)	

Source: Table 9.4.1A of CSR 218-US

表 2.7.6.4-5 Psychic Anxiety Factor - HAM-A/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change From Baseline	Adj Change From Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Mean (95% CL)		Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo		P-Value F Test
Baseline	Placebo	123	13.78	0.00	0.00	0.00					
	Venlafaxine ER	115	13.84	0.00	0.00	0.00					
Week 1	Placebo	122	11.80	-1.95	-1.77	0.22	12.03	(11.50, 12.55)			0.021
	Venlafaxine ER	115	11.10	-2.74	-2.58	0.28	11.22	(10.68, 11.75)	0.81	(0.13, 1.49)	
Week 2	Placebo	123	10.99	-2.79	-2.66	0.29	11.16	(10.54, 11.77)			<.001
	Venlafaxine ER	115	9.23	-4.61	-4.48	0.34	9.33	(8.69, 9.97)	1.82	(1.02, 2.63)	
Week 3	Placebo	123	10.23	-3.55	-3.59	0.31	10.22	(9.57, 10.86)			<.001
	Venlafaxine ER	115	8.43	-5.41	-5.42	0.34	8.39	(7.72, 9.06)	1.83	(0.98, 2.68)	
Week 4	Placebo	123	9.37	-4.41	-4.48	0.38	9.33	(8.59, 10.07)			<.001
	Venlafaxine ER	115	7.66	-6.18	-6.23	0.39	7.58	(6.81, 8.34)	1.76	(0.79, 2.73)	
Week 6	Placebo	123	9.41	-4.37	-4.19	0.39	9.62	(8.85, 10.39)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.86	-6.98	-6.82	0.39	6.99	(6.19, 7.79)	2.63	(1.62, 3.64)	
Week 8	Placebo	123	9.56	-4.22	-4.16	0.40	9.65	(8.87, 10.43)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.76	-7.09	-7.04	0.41	6.78	(5.97, 7.58)	2.87	(1.86, 3.89)	
Week 12	Placebo	123	9.34	-4.44	-4.42	0.38	9.39	(8.59, 10.19)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.27	-7.57	-7.56	0.44	6.25	(5.41, 7.08)	3.14	(2.09, 4.20)	
Week 16	Placebo	123	9.59	-4.19	-4.13	0.38	9.68	(8.87, 10.49)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.30	-7.54	-7.48	0.44	6.33	(5.49, 7.17)	3.35	(2.28, 4.42)	
Week 20	Placebo	123	9.51	-4.27	-4.29	0.39	9.52	(8.69, 10.34)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.90	-6.94	-6.94	0.45	6.87	(6.02, 7.73)	2.64	(1.56, 3.73)	
Week 24	Placebo	123	9.65	-4.13	-4.11	0.40	9.70	(8.86, 10.53)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.78	-7.06	-7.04	0.45	6.78	(5.91, 7.64)	2.92	(1.83, 4.02)	
Week 28	Placebo	123	9.55	-4.23	-4.17	0.40	9.65	(8.80, 10.49)			<.001
	Venlafaxine ER	115	6.45	-7.39	-7.34	0.46	6.47	(5.60, 7.35)	3.17	(2.06, 4.28)	

Source: Table 9.4.1B of CSR 218-US

表 2.7.6.4-6 Anxious Mood Item-HAM-A/Comparison Between Treatment Groups /LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Mean (95% CL)	Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo	P-Value F-Test
Baseline	Placebo	123	2.86						
	Venlafaxine ER	115	2.81						
Week 1	Placebo	122	2.45	-0.41	-0.36	0.06	2.48 (2.34, 2.62)		.038
	Venlafaxine ER	115	2.23	-0.58	-0.56	0.07	2.28 (2.13, 2.43)	0.20 (0.01, 0.38)	
Week 2	Placebo	123	2.24	-0.63	-0.58	0.07	2.26 (2.10, 2.41)		.004
	Venlafaxine ER	115	1.91	-0.90	-0.88	0.08	1.96 (1.80, 2.11)	0.30 (0.10, 0.50)	
Week 3	Placebo	123	2.07	-0.80	-0.80	0.08	2.04 (1.88, 2.20)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.63	-1.17	-1.20	0.08	1.64 (1.47, 1.80)	0.40 (0.19, 0.61)	
Week 4	Placebo	123	1.98	-0.88	-0.89	0.08	1.95 (1.78, 2.12)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.53	-1.28	-1.32	0.09	1.52 (1.34, 1.69)	0.43 (0.21, 0.65)	
Week 6	Placebo	123	1.97	-0.89	-0.86	0.08	1.98 (1.81, 2.15)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.42	-1.39	-1.39	0.09	1.44 (1.27, 1.62)	0.54 (0.31, 0.76)	
Week 8	Placebo	123	1.98	-0.89	-0.90	0.08	1.94 (1.78, 2.10)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.43	-1.37	-1.42	0.09	1.41 (1.25, 1.58)	0.52 (0.31, 0.74)	
Week 12	Placebo	123	1.89	-0.97	-0.94	0.08	1.89 (1.72, 2.07)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.29	-1.52	-1.54	0.09	1.30 (1.11, 1.48)	0.60 (0.37, 0.83)	
Week 16	Placebo	123	2.02	-0.85	-0.83	0.08	2.01 (1.84, 2.18)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.28	-1.53	-1.55	0.09	1.29 (1.11, 1.46)	0.72 (0.50, 0.95)	
Week 20	Placebo	123	1.98	-0.88	-0.87	0.08	1.96 (1.79, 2.14)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.44	-1.37	-1.38	0.09	1.45 (1.27, 1.63)	0.51 (0.28, 0.74)	
Week 24	Placebo	123	2.07	-0.80	-0.79	0.08	2.05 (1.87, 2.22)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.39	-1.42	-1.45	0.09	1.39 (1.21, 1.57)	0.66 (0.43, 0.89)	
Week 28	Placebo	123	2.04	-0.82	-0.81	0.08	2.03 (1.85, 2.20)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.3	-1.50	-1.52	0.10	1.31 (1.13, 1.50)	0.71 (0.48, 0.94)	

Source: Table 9.4.1C of CSR 218-US

表 2.7.6.4-7 Tension Item -HAM-A/Comparison Between Treatment Groups /LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Mean (95% CL)	Diff Adj. Mean (95% CL) Treatment-Placebo	P-Value F-Test
Baseline	Placebo	123	2.79						
	Venlafaxine ER	115	2.79						
Week 1	Placebo	122	2.45	-0.34	-0.30	0.06	2.49 (2.36, 2.62)		.008
	Venlafaxine ER	115	2.23	-0.57	-0.53	0.06	2.26 (2.13, 2.39)	0.23 (0.06, 0.40)	
Week 2	Placebo	123	2.20	-0.59	-0.56	0.08	2.23 (2.08, 2.38)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.82	-0.97	-0.94	0.08	1.85 (1.70, 2.01)	0.38 (0.18, 0.57)	
Week 3	Placebo	123	2.05	-0.74	-0.74	0.08	2.05 (1.89, 2.21)		.001
	Venlafaxine ER	115	1.70	-1.10	-1.09	0.08	1.70 (1.53, 1.87)	0.35 (0.14, 0.57)	
Week 4	Placebo	123	1.93	-0.86	-0.90	0.09	1.89 (1.72, 2.06)		.001
	Venlafaxine ER	115	1.57	-1.22	-1.27	0.09	1.52 (1.35, 1.70)	0.37 (0.14, 0.59)	
Week 6	Placebo	123	1.85	-0.94	-0.95	0.09	1.84 (1.66, 2.03)		.001
	Venlafaxine ER	115	1.46	-1.33	-1.35	0.09	1.44 (1.25, 1.63)	0.40 (0.16, 0.64)	
Week 8	Placebo	123	1.97	-0.82	-0.83	0.10	1.96 (1.77, 2.14)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.42	-1.37	-1.39	0.09	1.40 (1.21, 1.59)	0.56 (0.32, 0.80)	
Week 12	Placebo	123	1.93	-0.85	-0.88	0.09	1.91 (1.72, 2.09)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.30	-1.50	-1.52	0.10	1.27 (1.07, 1.46)	0.64 (0.40, 0.89)	
Week 16	Placebo	123	2.01	-0.78	-0.78	0.09	2.01 (1.82, 2.20)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.33	-1.46	-1.46	0.10	1.33 (1.13, 1.53)	0.68 (0.43, 0.93)	
Week 20	Placebo	123	1.98	-0.81	-0.84	0.09	1.95 (1.76, 2.14)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.43	-1.36	-1.38	0.10	1.41 (1.21, 1.60)	0.54 (0.29, 0.79)	
Week 24	Placebo	123	2.02	-0.77	-0.79	0.09	2.00 (1.82, 2.18)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.46	-1.33	-1.35	0.10	1.44 (1.25, 1.62)	0.56 (0.33, 0.80)	
Week 28	Placebo	123	1.97	-0.82	-0.84	0.09	1.95 (1.76, 2.14)		<.001
	Venlafaxine ER	115	1.41	-1.38	-1.41	0.10	1.38 (1.19, 1.58)	0.57 (0.32, 0.82)	

Source: Table 9.4.1D of CSR 218-US

表 2.7.6.4-8 CGI Severity/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Raw Change from Baseline	Adj Change from Baseline	Adj Change Standard Error	Adj Mean (95% CL)		Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo	P-Value F Test
Baseline	Placebo	122	4.39	0.00	0.00	0.00				
	Venlafaxine ER	114	4.37	0.00	0.00	0.00				
Week 1	Placebo	122	4.15	-0.23	-0.21	0.05	4.16	(4.05, 4.27)		0.149
	Venlafaxine ER	115	4.02	-0.36	-0.32	0.06	4.06	(3.94, 4.17)	0.10 (-0.04, 0.25)	
Week 2	Placebo	123	3.95	-0.44	-0.43	0.07	3.95	(3.81, 4.09)		0.006
	Venlafaxine ER	115	3.65	-0.72	-0.69	0.09	3.69	(3.54, 3.84)	0.26 (0.07, 0.44)	
Week 3	Placebo	123	3.76	-0.63	-0.65	0.08	3.72	(3.58, 3.87)		0.004
	Venlafaxine ER	115	3.43	-0.94	-0.94	0.09	3.44	(3.29, 3.59)	0.28 (0.09, 0.47)	
Week 4	Placebo	123	3.63	-0.76	-0.78	0.09	3.60	(3.42, 3.77)		0.002
	Venlafaxine ER	115	3.23	-1.15	-1.15	0.10	3.23	(3.05, 3.41)	0.37 (0.14, 0.60)	
Week 6	Placebo	123	3.66	-0.74	-0.71	0.08	3.66	(3.47, 3.86)		<.001
	Venlafaxine ER	115	3.02	-1.36	-1.32	0.11	3.06	(2.86, 3.25)	0.61 (0.36, 0.86)	
Week 8	Placebo	123	3.59	-0.80	-0.82	0.09	3.56	(3.37, 3.75)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.88	-1.50	-1.50	0.11	2.88	(2.68, 3.07)	0.68 (0.44, 0.93)	
Week 12	Placebo	123	3.55	-0.84	-0.84	0.09	3.54	(3.32, 3.75)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.79	-1.59	-1.57	0.12	2.81	(2.59, 3.03)	0.73 (0.45, 1.00)	
Week 16	Placebo	123	3.49	-0.91	-0.89	0.10	3.49	(3.27, 3.70)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.71	-1.67	-1.64	0.12	2.74	(2.52, 2.96)	0.74 (0.47, 1.02)	
Week 20	Placebo	123	3.47	-0.93	-0.90	0.10	3.47	(3.26, 3.69)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.80	-1.58	-1.54	0.11	2.83	(2.61, 3.05)	0.64 (0.36, 0.92)	
Week 24	Placebo	123	3.50	-0.89	-0.89	0.10	3.49	(3.27, 3.70)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.72	-1.66	-1.65	0.12	2.73	(2.51, 2.95)	0.76 (0.48, 1.03)	
Week 28	Placebo	123	3.51	-0.89	-0.87	0.10	3.51)	(3.29, 3.73)		<.001
	Venlafaxine ER	115	2.69	-1.69	-1.67	0.12	2.71	(2.48, 2.93)	0.80 (0.53, 1.08)	

Source : Table 9.4.1E of CSR 218-US

表 2.7.6.4-9 CGI Improvement/Comparison Between Treatment Groups/LOCF Analysis

Week on Therapy	Therapy Group	Number of Patients	Raw Mean Score	Adj Means (95% CL)		Diff Adj Means (95% CL) Treatment-Placebo		P-value F Test
Week 1	Placebo	122	3.54	3.59	(3.43, 3.76)			.022
	Venlafaxine ER	115	3.29	3.34	(3.17, 3.51)	0.25	(0.04, 0.47)	
Week 2	Placebo	123	3.40	3.41	(3.25, 3.57)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.97	2.99	(2.83, 3.16)	0.42	(0.21, 0.63)	
Week 3	Placebo	123	3.23	3.20	(3.02, 3.38)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.68	2.67	(2.48, 2.85)	0.53	(0.30, 0.77)	
Week 4	Placebo	123	3.00	2.99	(2.80, 3.18)			.001
	Venlafaxine ER	115	2.57	2.57	(2.37, 2.76)	0.42	(0.17, 0.67)	
Week 6	Placebo	123	2.99	3.03	(2.83, 3.23)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.43	2.47	(2.26, 2.67)	0.56	(0.30, 0.83)	
Week 8	Placebo	123	2.93	2.92	(2.71, 3.13)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.30	2.30	(2.08, 2.52)	0.63	(0.35, 0.90)	
Week 12	Placebo	123	2.91	2.91	(2.69, 3.14)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.30	2.30	(2.07, 2.54)	0.61	(0.31, 0.90)	
Week 16	Placebo	123	2.94	2.94	(2.70, 3.17)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.21	2.22	(1.97, 2.46)	0.72	(0.41, 1.03)	
Week 20	Placebo	123	2.93	2.93	(2.69, 3.16)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.33	2.33	(2.09, 2.58)	0.59	(0.28, 0.90)	
Week 24	Placebo	123	2.98	2.95	(2.71, 3.19)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.28	2.26	(2.02, 2.51)	0.69	(0.38, 1.00)	
Week 28	Placebo	123	3.00	2.99	(2.75, 3.24)			<.001
	Venlafaxine ER	115	2.20	2.20	(1.95, 2.45)	0.79	(0.48, 1.11)	

Source: Table 9.4.1F of CSR 218-US

2.7.6.4.5 安全性の結果

安全性解析対象集団（251 例）において、治験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE　投与期間中の事象のみ）は、プラセボ群およびベンラファキシン ER 群でそれぞれ 118 例（93%）および 120 例（97%）に認められた。
短期（56 日以下）投与集団に含まれた治験参加者（251 例）では、TEAE（投与期間中の事象のみ）は、プラセボ群では 115 例（90%）、ベンラファキシン ER 群では 118 例（95%）に認められた。長期（56～196 日）投与集団（173 例）では、プラセボ群およびベンラファキシン ER 群で、それぞれ 59 例（71%）および 78 例（86%）に TEAE（投与期間中の事象のみ）が認められた。
多く観察された TEAE（発現割合が 5%以上で、プラセボよりも 2 倍超高い）の事象および発現割合について、短期投与集団および長期投与集団に分けて、それぞれ表 2.7.6.4-10 および表 2.7.6.4-11 に要約した。

表 2.7.6.4-10 Most Common TEAE: (≥5% and at least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than with Placebo) Number (%) of Patients (Short Term on-Therapy Events Only)

器官大分類 有害事象	Placebo (n = 127)	Venlafaxine ER (n = 124)
全体	115 (90)	118 (95)
心・血管障害		
高血圧	5 (3)	9 (7)
血管拡張	6 (4)	12 (9)
消化器障害		
食欲不振	5 (3)	14 (11)
便秘	5 (3)	14 (11)
口内乾燥	15 (11)	31 (25)
悪心	27 (21)	59 (47)
神経障害		
リビドー減退	4 (3)	11 (8)
傾眠	14 (11)	47 (37)
皮膚・皮膚付属器障害		
発汗	4 (3)	15 (12)
特殊感覚障害		
視覚異常	3 (2)	10 (8)
尿生殖器障害		
射精異常/異常オルガズム		
Men (n = 101)	0 (0)	9 (18)
無オルガズム症		
Men (n = 101)	1 (1)	5 (10)

Source: Table 10.2.2.2A of CSR 218-US. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳

表 2.7.6.4-11 Most Common TEAE: (≥5% and at least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than with Placebo) Number (%) of Patients (Long Term on-Therapy Events Only)

器官大分類 有害事象	Placebo (n = 83)	Venlafaxine ER (n = 90)
全体	59 (71)	78 (86)
全身障害		
事故による外傷	1 (1)	7 (7)
心・血管障害		
高血圧	2 (2)	8 (8)

表 2.7.6.4-11 Most Common TEAE: (≥5% and at least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than with Placebo) Number (%) of Patients (Long Term on-Therapy Events Only)（続き）

器官大分類	Placebo	Venlafaxine ER
神経障害		
異常な夢	1 (1)	5 (5)
浮動性めまい	2 (2)	19 (21)
傾眠	3 (3)	6 (6)
呼吸器障害		
副鼻腔炎	3 (3)	7 (7)
尿生殖器障害		
無オルガズム症　Men (n = 68)	1 (1)	5 (10)
月経障害 [a]	1 (2)	4 (7)

a: Based on the number of women (n = 105) COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳
Source: Table 10.2.2.2B of CSR 218-US

本治験中、または治験終了後 2 週間以内に死亡した治験参加者はいなかった。
有害事象が投与中止の理由となったのは、プラセボ群では 22 例（17%）、ベンラファキシン ER 群では 32 例（26%）であった。ベンラファキシン ER 群で多く投与中止に至った有害事象は、悪心、浮動性めまいおよび傾眠であった。
有害事象により、計 204 例（81%）の治験参加者が投与の減量、併用薬投与、または投与の減量および併用薬投与を受けた。プラセボ群では、83 例（65%）が併用薬投与を受け、5 例（4%）が投与の減量、15 例（12%）がその両方を受けた。ベンラファキシン ER 群では、74 例（60%）が併用薬投与を受け、3 例（2%）が投与の減量、24 例（19%）がその両方を受けた。
メディカルモニターがデータをレビューし、重篤な有害事象が発現した治験参加者を特定した。メディカルモニターは、251 例中 14 例（6%）に治験期間中に重篤な有害事象が認められたと評価した。プラセボ群では 10 例（8%）、ベンラファキシン ER 群では 4 例（3%）に発現した。
臨床的に重要と考えられる臨床検査値の結果は、実薬群とプラセボ群でおおむね類似していた。尿中ヘモグロビン／血液および蛋白／アルブミンについて臨床的に重要な結果を示した治験参加者の割合は、男性および女性ともにこれらのパラメータの陽性結果を特定するために使用されるプログラミングアルゴリズムのアーチファクトである可能性がある。これらのアルゴリズムでは、臨床的に重要な可能性のある「陰性」以外の所見を特定するために、厳格な制限を設定した。個々の治験参加者の変化を慎重に評価しても、これらの報告について真の臨床的重要性を疑う理由は認められなかった。臨床的に重要な検査値の可能性があると特定された各治験参加者の記録を調査した後、メディカルモニターにより、2 例の治験参加者（参加者 ID：[redacted]、2[redacted] 歳の男性、ベンラファキシン ER 群、および治験参加者 ID：[redacted]、4[redacted] 歳の女性、ベンラファキシン ER 群）に臨床的に重要な検査値の変化、すなわち、SGOT の上昇およびコレステロールの上昇がそれぞれ認められた。
ベンラファキシン ER 群の第 8 週（7.6 mEq/L）および第 16 週（8.8 mEq）のコレステロールの平均変化量は、ベースラインと有意差があった。また、ベンラファキシン ER 群の平均変化量は、試験後を除く各評価時点でプラセボ群の平均変化量と有意差があった。プラセボ群の平均値は各評価時点で減少した（-6.7～-11.4 mg/dL）が、ベンラファキシン ER 群では増加した（5.6～8.8 mg/dL）。
バイタルサインについては、実薬群の結果はおおむねプラセボ群の結果と同様であった。ほとんどの変化は軽度から中等度の重症度であり、症状を伴うものではなかった。ベンラファキシン

ER 群の仰臥位脈拍数は、試験期間中および試験後を通して、ベースラインからわずかに有意に増加し、2.6～5.3 bpm であった。
また、ベンラファキシン ER 群の仰臥位脈拍数はプラセボ群と比較して第 1 週（-0.7 bpm）、第 4 週（4.3 bpm）、第 16 週（4.0 bpm）および試験後（5.3 bpm）にわずかではあるが有意に変化した。しかし、投与期間の最終評価時の平均変化量（3.2 bpm）に、プラセボとの有意差は認められなかった。ベンラファキシン ER 群の仰臥位拡張期血圧（SDBP）の平均値は、ベースラインから有意な変化はほとんどみられなかった（2.4 mmHg 以下）。試験期間から試験後にかけて、ベンラファキシン ER 群の平均変化量（-0.1～2.4 mmHg）は小さかったものの、プラセボ群（-1.2～3.0 mmHg）との有意差がみられた。
ベンラファキシン ER 群の平均体重は、ベースラインと比較して第 2、3 および 4 週にわずかではあるが有意に減少した（-0.8～-1.1 lb）。これらの時点では、プラセボ群の平均変化量（-0.1～0.4 lb）との有意差も認められた。
臨床的に重要な心電図変化の可能性のある治験参加者の記録をそれぞれ調査した結果、メディカルモニターは、2 例の治験参加者（参加者 ID：[redacted]、3[redacted] 歳女性、プラセボ群および参加者 ID：[redacted]、5[redacted] 歳女性、ベンラファキシン ER 群）で心電図パラメータに臨床的に重要な変化（それぞれ、不整脈および上室性頻脈）が認められた。
ベンラファキシン ER 群の平均心拍数は、ベースラインと比較して第 8、16、28 週および投与期間の最終評価時に有意に増加した（5.2～7.1 bpm）。プラセボ群の値（1.4～2.8 bpm）と比較したときに、いずれの評価時点でも有意な増加が認められた。ベンラファキシン ER 群の試験後の値（1.0 bpm）には、ベースラインおよびプラセボ群（-0.4 bpm）と比較して有意差は認められなかった。
PR 間隔については、ベンラファキシン ER 群は第 8、16、28 週および最終投与時において、ベースラインから有意な平均減少を示し、その値は 3.0～4.1 msec であった。これらの値は、それぞれの評価時点におけるプラセボ群の値（1.3～3.4 bpm）と比較しても有意に減少していた。ベンラファキシン ER 群の試験後の PR 値は 1.9 msec であり、ベースラインまたはプラセボ群の値（1.5 bpm）と有意な差は認められなかった。
QTc については、ベンラファキシン ER 群は第 8 週（-1.6 msec）および第 16 週（-3.4 msec）にベースラインからわずかに減少したが、第 28 週には有意な平均増加（5.8 msec）が認められた。第 28 週のベンラファキシン ER 群の値は、プラセボ群の第 28 週の値（-3.6 msec）と比較して有意に増加した。ベンラファキシン ER 群の投与期間の最終評価時および試験後の QTc 値（それぞれ 0.1 および-3.0 msec）は、ベースラインまたはその時点におけるプラセボ群の値（それぞれ-1.9 および-1.3 msec）と有意な差は認められなかった。

2.7.6.4.6　結論

ベンラファキシン ER は、1 日 1 回の投与で、短期（8 週間）または長期（6 ヵ月間）の投与により、全般不安症／全般性不安障害の外来患者に対して、プラセボ群よりも有意に高い有効性を示し、安全で忍容性の高い抗不安薬であることが示された。

2.7.6.4.7　症例の叙述

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]

有害事象：水銀中毒
3[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 60 日）に治験参加者は疲労および有効性の欠如のため治験薬の服用を中止した。疲労は試験前から存在しており、悪化はなかったが、治験参加者の不安の症状と考えられた。その後、治験参加者は主治医を受診し、水銀中毒と診断された。追加情報によると、水銀中毒は、1[redacted] 歳の時に欧州で充填された治験参加者の歯に銀アマルガム充填があったためと考えられる。治験参加者は追跡不能となったため、追加情報は得られていない。治験責任医師（PI）は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：ベル麻痺
4[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 45 日）にベル麻痺が発現した。治験参加者はカイロプラクティック調整および鍼治療を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに本事象は消失した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇、観念的自殺念慮
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 29 日）の血圧は、仰臥位で 130/100 mmHg、130/98 mmHg、立位で 126/116 mmHg、130/100 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前の血圧は、仰臥位で 110/80 mmHg、110/78 mmHg、立位で 112/80 mmHg、112/78 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースラインの血圧は、仰臥位で 120/80 mmHg、120/78 mmHg、立位で 110/80 mmHg、115/80 mmHg であった。浮動性めまいおよび右手の振戦が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 57 日）の血圧は、仰臥位で 140/98 mmHg、140/100 mmHg、立位で 130/110 mmHg、130/105 mmHg であった。治験参加者は試験を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の第 28 週の来院時の血圧は、仰臥位で 105/70 mmHg、105/70 mmHg、立位で 105/75 mmHg、105/80 mmHg であった。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に観念的自殺念慮およびうつ病が発現し、これらは試験終了時も持続していた。自殺企図は発現しなかった。試験完了後、nefazodone 100 mg BID が投与され、600 mg に漸増した。治験参加者の最後の来院は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。PI は、自殺念慮を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
4[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 163 日）に「体の他の部分にとってよくない」と感じ、治験薬の投与を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬の最終漸減投与から 13 日後に、治験参加者は治験実施医療機関のスタッフに血清妊娠検査の結果が陽性であったことを伝えた。治験参加者によると、2 月の月経期間は正常で、

19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から「短期の月経」があった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の β-hCG 検査結果は陽性であった。推定受胎日は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（超音波検査：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。治験参加者は出産まで妊娠を継続する予定であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者に連絡したところ、妊娠 8 ヵ月であった。治験参加者はその時以降、電話を折り返していない。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：発疹
2[redacted]歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。既往歴には、片頭痛および緊張性頭痛、季節性アレルギー、コデインに対する過敏症などがあった。[redacted] 月[redacted] 日（第 3 日）に「そう痒を伴う斑状の発赤、境界不明瞭」と表現された軽度の発疹が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発疹およびそう痒のため治験参加者は試験を中止した。この時点で、肝機能検査値は基準値範囲内であった。いずれの事象も 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験後の来院時点で持続していた。治験参加者によると、本事象は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。PI は、発疹およびそう痒を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：心拍変調
心室性期外収縮の既往歴（19[redacted] 年）がある 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 99 日）に心拍変調が発現した。12 日後、不整脈および息切れのため治験参加者は試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の早期の試験中止時の心電図では、1 回の心室性期外収縮を伴う正常洞調律が示されたが、その他の心電図は正常であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前の心電図では、正常洞調律が示され、心電図は正常であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の来院 8 の心電図では正常洞調律が示され、心電図は正常であった。事象発現時の併用薬には、Levlen およびロラタジンなどがあった。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：発疹
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースライン来院時に治験参加者は発疹の存在を報告しなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 34 日）から、斑状で、時に融合性が高く、紅斑性で間欠的に発現する発疹が、[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日、[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日、[redacted] 月[redacted] 日、[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日および[redacted] 月[redacted] 日に発現した。治験参加者はこれらの症状を Benadryl およびクラリチンで自己治療した。この発疹に伴う全身所見は認められず、PI により軽度ではないと判断された。発疹のため 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の肝機能検査は基準値範囲内であった。また、この時点での治験参加者の報告によると、発疹はベースライン来院前に存在していたが、ベースライン来院時には存在しなかった。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：胆嚢手術
3[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 186 日）に胃痛および嘔吐が発現した。治験参加者によると、19[redacted] 年以降、6 ヵ月に 1 回、同様のエピソードがあった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬の漸減投与から 12 日後）、治験参加者は胆嚢手術を受けた。最後の漸減投与は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。PI は、この外科手術を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：良性甲状腺腫瘍
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。最後の漸減投与から 13 日後の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、甲状腺右葉の良性腫瘍と診断され、その後 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に切除した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：耳鳴
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 103 日）に耳鳴の事象が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は治験実施医療機関に再来院し、耳鳴が持続していたため、治験薬の漸減を開始した。この時点で、早期中止時評価を実施した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の来院 14 に耳鳴は持続していた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は同じ事象で治験実施医療機関に再来院した。治験参加者に耳鼻科を紹介した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の医師の報告では両耳の耳鳴が認められた。聴力検査の結果、聴力感度は両耳とも正常範囲内であり、識別スコアは良好であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に聴覚脳反応が実施され、蝸牛および脳幹の機能は正常であることが確認された。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関に再連絡し、さらなる評価のため専門医に紹介された。試験中の併用薬には、Pepto-Bismol（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）頓用（prn）、アスピリン（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）prn、メラトニン（[redacted] 月[redacted] 日）、タイレノール PM（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、イブプロフェン（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）prn、ニコチンパッチ（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）prn、アセトアミノフェン（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）prn、Vicks Cold Formula（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）prn などがあった。PI は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本事象を中等度で治験薬と関連なしと判断し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の早期中止時の来院時には本事象を中等度で治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇

5[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 9 日）に治験参加者は血圧上昇のため試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前来院時の血圧は、仰臥位で 124/86 mmHg、126/84 mmHg、立位で 136/84 mmHg、138/86 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースライン来院時の値は、仰臥位で 136/88 mmHg、132/86 mmHg、立位で 136/88 mmHg、134/90 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血圧は、仰臥位で 126/94 mmHg、128/94 mmHg、立位で 126/98 mmHg、124/94 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血圧は、仰臥位で 136/98 mmHg、132/94 mmHg、立位で 132/96 mmHg、132/94 mmHg であった。治験参加者が試験を中止した後、治験実施医療機関のスタッフは治験参加者と連絡を取ることができず、追跡調査の情報は入手できなかった。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：腎結石
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 112 日）に腰痛および腹痛が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に超音波検査を実施し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に CAT スキャンを実施した。小さな腎結石が認められた。その後腎結石は消失し、入院は不要であった。治験参加者は試験を完了した。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：上室性頻脈
1 回の頻脈発作（19[redacted] 年[redacted] 月）の既往歴がある 5[redacted] 歳の女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 32 日）に 3 時間にわたる頻脈が発現したため、治験参加者は救急治療室を受診した。救急治療室で心電図が実施され、173 bpm の上室性頻脈（SVT）が認められた。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験参加者によると、やや発汗があったが息切れはなかった。アデノシンおよび Ativan が投与された。SVT は消失し、治験参加者は救急治療室から 1 時間以内に退院した。治験参加者のかかりつけの医師は、治験参加者はこれ以上の治療や精密検査を必要とせず、本事象と治験薬との関連はないと考えた。治験参加者は試験を継続した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 194 日）に治験参加者が妊娠したため、治験薬の投与を中止した。最終月経期は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の β-hCG 検査は陽性であった。推定受胎日は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（超音波検査：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。この時点でのベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。治験参加者は出産まで妊娠を継続する予定であった。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：SGOT 増加
2[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に射精遅延のため治験薬の投与を中止した。それ以前の 1 日用量は 225 mg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 50 日）の最終臨床評価で SGOT は 101 U/L（基準値：11～36 U/L）であった。ベースライン時の SGOT は 32 U/L であった。治験参加者は臨床検査用の血液検体採取の約 1 週間前に、アルコールおよび混合酒とタイレノールの同時摂取をしたことをを認めた。治験参加者に肝疾患の既往歴はなく、臨床的に無症状であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted] 月[redacted] 日および[redacted] 月[redacted] 日に追跡調査来院予定であったが、追跡調査期間の来院を拒否した。治験参加者は俳優／モデルであり、頻繁に移動することが判明した。これらの臨床検査結果に関して、治験参加者は現地の医師による経過観察を受けることが推奨された。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 131 日）に自宅での妊娠検査が陽性であった。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 225 mg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に β-hCG 検査が陽性であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降、治験参加者は追跡調査のための再来院をしておらず、電話にも折り返していない。治験参加者によると、避妊法として Norplant を使用していた。既往歴には 1 回の妊娠中絶および 2 回の流産があった。PI は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：自殺念慮
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 15 日）から不安増悪が発現した。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 225 mg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は有効性の欠如により試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に自殺念慮が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、phenelzine 療法が開始された。その後、Klonopine が投与された。治験参加者は不安管理のための集会にも出席した。自殺念慮は 19[redacted] 年[redacted] 月までに消失した。PI は、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。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇
高血圧の既往歴を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。ベースライン時（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の血圧は、仰臥位で 140/86 mmHg、立位で 138/82 mmHg、140/80 mmHg であった。第 74 日の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にかかりつけ医を受診した

時の血圧は、134/112 mmHg であった。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。その時点で、かかりつけ医は治験参加者に Zestril の投与を開始し、ロテンシンの使用を中止した。その時点で追加された併用薬にはアテノロールおよび Lescol などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血圧は、仰臥位で 130/90 mmHg、135/94 mmHg、立位で 125/90 mmHg、130/92 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月の血圧は、仰臥位で 150/100 mmHg、144/98 mmHg、立位で 144/100 mmHg、142/96 mmHg であった。血圧上昇が発現した時点で、治験参加者は試験を中止した。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 21 日）に軽度の血圧上昇（仰臥位で 145/9 mmHg、147/86 mmHg、立位で 157/96 mmHg、130/96 mmHg）が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前来院時の血圧は仰臥位で 115/80 mmHg、116/84 mmHg、立位で 128/100 mmHg、126/92 mmHg、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースライン来院時の血圧は仰臥位で 130/82 mmHg、128/80 mmHg、立位で 132/88 mmHg であった。治験参加者は、軽度の血圧上昇が持続したために早期中止となった 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで試験を継続した。試験中止前の用量は 150 mg/日に達していた。この時の血圧は、仰臥位で 153/98 mmHg、152/90 mmHg、立位で 149/94 mmHg、155/99 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験後来院時の血圧は、仰臥位で 144/74 mmHg、135/72 mmHg、立位で 143/88 mmHg、136/93 mmHg であった。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 56 日）の血圧は、仰臥位で 162/88 mmHg、164/85 mmHg、立位で 165/95 mmHg、151/89 mmHg であった。この時点での用量は 225 mg/日であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前の血圧は、仰臥位で 139/78 mmHg、136/79 mmHg、立位で 147/95 mmHg、149/90 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースライン血圧は、仰臥位で 159/81 mmHg、157/73 mmHg、立位で 152/84 mmHg、145/83 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血圧は、仰臥位で 156/83 mmHg、156/80 mmHg、立位で 159/86 mmHg、148/84 mmHg であった。この時点での用量は 150 mg/日であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は血圧上昇および反応不十分により試験を中止した。この時点の血圧は、仰臥位で 146/83 mmHg、146/82 mmHg、立位で 132/79 mmHg、133/78 mmHg であった。この時点での用量は 75 mg/日であった。PI は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇

6[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。ベースライン来院時の血圧は、仰臥位で 140/82 mmHg、142/82 mmHg、立位で 120/78 mmHg、122/78 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 47 日）の血圧は、仰臥位で 162/102 mmHg、156/100 mmHg、立位で 140/100 mmHg、148/100 mmHg に上昇した。この時点でのベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。ベンラファキシン ER の用量は 2 カプセル/日から 1 カプセル/日に減量され、その後 1 週間投与された。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に血圧上昇のため試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血圧は、仰臥位で 170/100 mmHg、160/98 mmHg、立位で 162/100 mmHg、158/104 mmHg であった。治験参加者をかかりつけ医に紹介した。治験参加者はその後、治験実施医療機関に、試験完了後の自宅での血圧測定値が 124/88 mmHg と基準値範囲内であったと報告した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、かかりつけ医の受診時には血圧は 124/84 mmHg であった。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

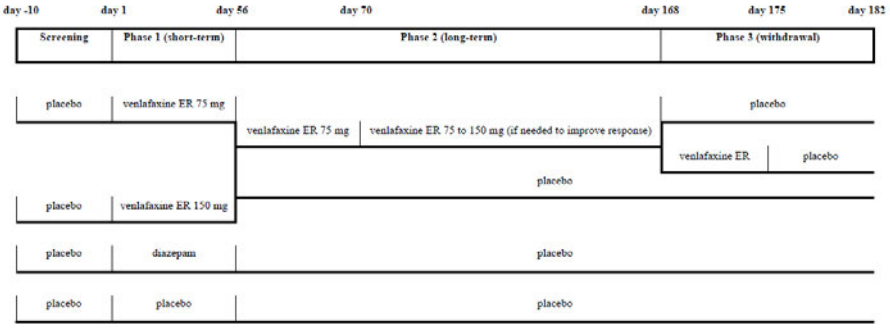
投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：コレステロール上昇／脱毛症
4[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前来院時のコレステロール値は 185 mg/dL であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 56 日）のコレステロール値は 269 mg/dL であった。事象発現時のベンラファキシン ER の用量は 150 mg であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に脱毛および胃腸障害により試験を中止した。治験参加者は当時、夫婦の問題によりストレスが増加していた。この時点でのコレステロールは 290 mg/dL であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験後来院のコレステロール値は 236 mg/dL で、脱毛は止まった。治験参加者は、かかりつけ医を介してコレステロール増加のフォローアップ治療を受けることを希望した。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血圧上昇
高血圧の既往歴（19[redacted] 年～）があり、ベラパミルおよびアテノロールによる治療（19[redacted] 年～）を受けていた 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験前来院時の血圧は、仰臥位で 134/92 mmHg、122/86 mmHg、立位で 126/90 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースライン時の血圧は、仰臥位で 126/92 mmHg、118/84 mmHg、立位で 124/94 mmHg、116/86 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 91 日）の血圧は、仰臥位で 128/86 mmHg、118/88 mmHg、立位で 126/94 mmHg、124/100 mmHg であった。この時点でのベンラファキシン ER の用量は 75 mg であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にかかりつけ医を受診し、その時の血圧は 132/100 mmHg であったと報告した。かかりつけ医よりテノーミンおよびザイアックが処方され、次の来院時の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験中止となった。この時点での血圧は、仰臥位で 140/90 mmHg、136/90 mmHg、立位で 130/98 mmHg、130/100 mmHg であった。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

2.7.6.5 377-EU 試験（参考資料）

試験報告書 5.3.5.1.5

2.7.6.5.1 試験の概要

治験の標題	全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象にベンラファキシン ER カプセルおよびジアゼパムを投与後の再燃および再発の予防を評価する、固定用量による二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：43 施設 実施国：オーストリア、フィンランド、フランス、ドイツ、スウェーデン、スイス
治験期間	1996 年 4 月～1997 年 12 月
開発の相	第 3 相
目的	ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg の短期投与時の有効性および安全性をプラセボと比較評価する。ベンラファキシン ER の再発防止における長期投与時の有効性を評価ならびに 8 週間および 6 ヵ月の治療期間後のベンラファキシン ER を中止した際の離脱症状を評価する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、固定用量、プラセボ対照比較
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験方法	総括報告書に提示された治験デザインの図およびスケジュールを以下に示した。 FIGURE 6.1A STUDY DESIGN  TABLE 6.2A. STUDY FLOW CHART Screening / Phase 1 / Phase 2 / Phase 3 Study days: -10 to -4 / baseline / 7 / 14 / 21 / 28 / 42 / 56 / 63 / 70 / 84 / 112 / 140 / 168 / 175 / 182 / Post-study [a] visits: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10 / 11 / 12 / 13 / 14 [b] / 15 / 16 / 17 Medical & psychiatric history: X Inclusion/exclusion criteria: X / X Dispense single-blind placebo: X Dispense double-blind medication: X X X X X X X X X X X X X X Completion of dosage record: X X X X X X X X X X X X X X X Prior concomitant treatment: X X X X X X X X X X X X X X X X **Efficacy determinations** Hamilton-Anxiety: X X X X X X X X X X X X X X X Raskin: X X X X X X X X X X X X X X X Hospital Anxiety Depression: X X X X X X X X X X X X X X X Brief Scale for Anxiety: X X X X X X X X X X X X X X X Physician Withdrawal Checklist: X X X X X X X Psychiatric Status Rating: X X X X X X X Clinical Global Impressions: X X Covi: X X X Social Adjustment Rating: X X **Safety Determinations** Physical examination: X X Height: X Weight: X X X X X X X X Vital signs [c]: X X X X X X X X X X X X X X X X X ECG: X X Laboratory examinations [d]: X X Recording study events: X X X X X X X X X X X X X X X X X Venlafaxine plasma levels: X a: To be completed within 4 to 10 days after the last dose of study medication (study day 182 or before in case of premature discontinuation). b: All evaluations scheduled at visit 14 were obtained on the last day the patient took his/her last dose of study medication, or as soon possible, if a patient left the study prematurely. c: Supine pulse as well as supine and standing blood pressure measurements. d: Haematology, blood chemistry. Only in screening: urine drug screen, plasma pregnancy test if appropriate.

	スクリーニング評価時(第-10～-4 日)に、患者は、高血圧の既往歴、精神既往歴、および GAD の診断を含む完全な既往歴を提供した。 身長、バイタルサイン測定、臨床検査値、尿中薬物スクリーニング、血漿β-hCG 妊娠検査（妊娠可能な女性）、心電図、選択／除外基準の検証、HAM-A、Covi 不安評価尺度、Raskin うつ病評価尺度および PWC 評価を含む完全な身体検査を受けた。スクリーニング来院時に同意説明文書に署名した ベースライン（来院 2）時に、選択／除外基準を検証した。精神医学評価項目には、以下の評価尺度（HAM-A、HAD、Covi、Raskin、臨床全般印象度）、BSA、PWC、SARS が含まれた。バイタルサイン、体重、有害事象も記録した。 本治験は以下の 3 期で構成された。 • 第 1 期（短期）：ベンラファキシン ER およびジアゼパムを評価する 8 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量期 • 第 2 期（長期）：第 1 期終了時にレスポンダーと判定された治験参加者を 4 ヵ月間の再無作為化、二重盲検期に組み入れ、可変用量によりベンラファキシン ER（75～150 mg）またはプラセボを投与 • 第 3 期（退薬期）：ベンラファキシン ER の投与を中止したときの離脱症状を時間盲検下で 2 週間評価
被験者数	第 1 期（短期）： 登録症例数 564 例、完了例数 449 例、解析例数 540 例（有効性、ITT 集団）、556 例（安全性） 第 2 期（長期）：登録例数 365 例、完了例数 264 例、 解析例数：360 例（有効性、ITT 集団）、362 例（安全性） （症例数設定根拠） 本治験は、約 450 例の治験参加者（ベンラファキシン ER 群各 150 例、プラセボ群およびジアゼパム群各 75 例）の登録を目的として計画された。この目標にできるだけ近づけるよう、治験中、登録状況をモニタリングした。二重盲検下で投与を開始した症例から途中で治験から離脱した症例は補充されなかった。サンプルサイズの推定値は、LOCF を使用し両側検定で約 90%の検出力に、α 水準を 2.5%と設定した場合、ベンラファキシン ER の用量群の少なくとも 1 つとプラセボ群との間で、HAM-A 合計点の 4 ポイント差を検出するのに十分なものとした（Bonferroni 調整を使用）。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) 18 歳以上である。 (2) 外来患者。 (3) GAD の DSM-IV 基準を満たす。 (4) スクリーニングおよびベースラインの HAM-A 合計点が 20 点以上であり、かつ項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）の得点が 2 点以上である。 (5) スクリーニングおよびベースラインに、Covi 不安評価尺度の合計点が Raskin うつ病評価尺度の合計点より高く、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 点以下である。 (6) 同意説明文書を提供した。 さらに、第 1 期を完了した治験参加者のうち、第 56 日の全般改善度（CGI-I）が 1（非常に改善）または 2（かなり改善）と判断された「レスポンダー」は、第 2 期に進むことができた。 除外基準： (1) 試験前およびベースライン（ベースライン）の間で HAM-A スコアが 20%以上低下。

	(2) スクリーニングまたはベースライン時の「verbal report」または「behaviour」の項目で、Raskin うつ病評価尺度のスコアが 3 より大きい。 (3) スクリーニングまたはベースライン時の「secondary symptoms of depression」の項目で、Raskin うつ病評価尺度が 4 より大きいスコア。 (4) スクリーニング前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を発症した。 (5) 6 ヵ月以内にベンラファキシンを投与された。 (6) ベンラファキシンもしくはベンゾジアゼピンに対する過敏症を有する。 (7) 複数の薬剤アレルギーを有する。 (8) 本試験に支障を及ぼす可能性がある臨床的に重要な肝臓、腎臓の疾患または急性肺不全および呼吸抑制を有する患者。 (9) 全身状態による精神障害の既往歴があるまたは罹患している。 (10) 小児期の一過性熱性痙攣以外の痙攣性疾患の既往歴があるまたは発症歴がある。 (11) 臨床的に重要な頭部外傷の既往歴があるまたは罹患している。 (12) 何らかの精神病性疾患の既往歴があるまたは罹患している。 (13) DSM-IV 基準で重度の II 軸性障害を有する。 (14) 6 ヵ月以内に大うつ病（DSM-IV）と診断された。 (15) スクリーニング前 2 年以内に DSM-IV に定義される薬物またはアルコール依存の既往歴がある、もしくは、スクリーニングから半年以内に薬物乱用歴がある。 (16) 自殺念慮がある。 (17) スクリーニングおよびベースライン前 4 週間以内に 3 回以上のパニック発作を起こしたことがある。 (18) コーヒー、紅茶および／またはその他のカフェインを含む飲料の過剰摂取（例：1 日あたりコーヒー5 杯もしくはコーラ 900 mL 以上、1000 mg/日のカフェイン含有の食品／飲料) (19) スクリーニングの身体検査、心電図、臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた。 (20) 妊娠中、授乳中、または妊娠の可能性のある、事前検査における血清 β-hCG 妊娠検査の結果が陽性であった女性の場合。妊娠の可能性のある女性とは、生物学的に妊娠可能な閉経前の女性と定義される。妊娠の可能性のある女性は、治験の全期間において、適切な避妊法を用いなければならない。適切な避妊法には、ホルモン避妊、子宮内避妊器具、およびパートナーの避妊とバリア法の併用が含まれる。 (21) ベースライン前 30 日以内に、他の治験薬または治験処置、抗精神病薬、フルオキセチンの使用、または、ベースラインから 14 日以内にフルオキセチン以外の抗うつ薬の使用 (22) ベースライン前 7 もしくは 14 日以内にベンゾジアゼピンの常用（使用するベンゾジアゼピンの薬物動態に従う：薬物が投与されていない期間は、少なくとも薬物の消失半減期の 5 倍であるべき)、常用とは、ベースライン前 1 ヵ月以内の 1 週間のうち、服用日数が服用しない日数を上回る場合と定義した。 (23) ベースライン前 7 日以内の抗不安薬または鎮静催眠薬の使用 精神薬理学的作用のある薬物の使用は、ベースラインの少なくとも 3 ヵ月前から安定した用量を投与されており、試験期間中も用量変更なしに薬物を継続して服用することが見込まれている場合を除いては、禁止した。 長期投与時の除外基準：

	(1) 第 2 期および第 3 期において、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 以上（うつ病の可能性あり） (2) 第 2 期中に精神状態評価 7（PSR）スコアが 5 または 6（GAD の再発が明確）となった。 (3) 第 2 期中に PSR スコアが 3 または 4（GAD の再発の可能性）となった場合、治験責任医師の判断により、抗不安薬治療の変更が必要とされた。
被験薬	短期（第 1 期）: ベンラファキシン ER 75 mg：75 mg カプセル 1 個、Batch 番号：4TPK、経口投与、および プラセボカプセル 4 個、Batch 番号：4TPJ、経口投与 ベンラファキシン ER 150 mg：75 mg カプセル 2 個、Batch 番号：4TPK、経口投与、および プラセボカプセル 3 個、Batch 番号：4TPJ、経口投与 長期（第 2 期）: ベンラファキシン ER 75 または 150 mg：75 mg カプセル 1 または 2 個、Batch 番号：4TPK、経口投与。 退薬期（第 3 期）: ベンラファキシン ER 75 または 150 mg：75 mg カプセル 1 または 2 個、Batch 番号：4TPK、経口投与。
対照薬	短期（第 1 期）: プラセボ：プラセボカプセル 5 個、Batch 番号：4TPJ、経口投与 ジアゼパム 15 mg：5 mg カプセル 3 個、Batch 番号：9510281、経口投与、および プラセボカプセル 2 個、Batch 番号：9510315、経口投与 長期および退薬期（第 2 期および第 3 期）: プラセボ：プラセボカプセル 1 個または 2 個、Batch 番号：4TPJ、経口投与。
用量及び投与方法	7±3 日間の試験前の休薬期間後、適格な治験参加者を無作為にプラセボまたは最大 6 ヵ月間のベンラファキシン ER 群に割り付けた。
治療期間	試験期間は最大 29 週間で、4～10 日間のスクリーニング期間、8 週間の無作為化、固定用量、二重盲検投与期間、4 ヵ月間の無作為化、可変用量、二重盲検投与期間、2 週間のベンラファキシン ER 投与を中止した際の離脱症状の二重盲検評価期間、および 4～10 日間の試験後評価期間を含む。

評価項目	有効性の評価項目： 主要および副次評価項目： 主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、全般改善度、および HAD 不安因子の平均値であった。 副次評価項目には、Covi および Raskin うつ病評価尺度の合計点、BSA の合計点、BSA の精神および身体因子、HAM-A の身体的不安、HAD うつ病因子、臨床全般印象度および SARS の重症度スコア、臨床全般印象度および HAM-A の反応率、PSR が含まれた。 再発／再燃の評価： 再発／再燃は第 2 期で PSR のスコアに基づいて評価された。PSR はフェーズ 1 終了時（第 56 日）および第 2 期中の各来院時（第 63、70、84、112、140、168 日）に治験責任医師が記入した。PSR は、心配や不安の頻度を記述し、GAD に関連する DSM-IV の症状の数およびその機能への影響を評価する 6 つの定義のリストで、PSR スコアは 1 から 6 の範囲である（スコア 6 は最も重度の精神状態に相当）。 投与中止の影響の評価： 本試験の副次目的には以下の 2 つが含まれる。 • 短期（8 週間）治療後、ジアゼパムまたはベンラファキシン ER の中止中に離脱症状が起こる可能性を調査する。 • 長期（6 ヵ月）治療後、ベンラファキシン ER の中止中に離脱症状が起こる頻度を調査する。 投与の中止による影響を調査するために、本試験では PWC が使用された。PWC は、試験前およびベースライン、第 1 相試験終了時（第 56 日）、第 63、70、84、168 日（第 2 期）、および第 175、182 日（第 3 期）に、治験責任医師によって記入された。 PWC は、高用量のベンゾジアゼピン系薬剤を中止した際に一般的に報告される 34 の症状（すなわち、「食欲不振」、「吐き気」など）のリストである。チェックリストの各項目は、0（症状なし）、1（軽度）、2（中度）、3（重度）で評価した。 安全性の評価項目： 安全性評価は、有害事象の報告および定期的な身体検査、臨床検査、心電図の結果に基づいた。定期的な身体検査には、体重（kg 単位）、血圧、脈拍数の記録が含まれた。
統計手法	有効性評価方法：短期（第 1 期）の有効性評価における主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、全般改善度、および HAD 不安因子の合計スコアとした。副次評価項目には、Covi 不安評価尺度および Raskin うつ病評価尺度の合計点、BSA の合計点、BSA の精神および身体的因子、HAM-A 身体的不安因子、HAD うつ病因子、概括重症度（CGI-S）および SARS の重症度スコアとした。 長期（第 2 期）の各来院時に評価尺度を用いて、ベンラファキシン ER 群とプラセボ群の長期有効性を比較した。再発は PSR のスコアに基づいて評価した。 安全性評価方法：安全性評価は身体検査、臨床検査、バイタルサイン、血圧モニタリング、有害事象の記録をスケジュールに従って実施した。 投与中止の影響の評価方法：PWC を用いて、短期（8 週間）投与後、ベンラファキシン ER およびジアゼパムの投与を中止したとき、ならびに長期（6 ヵ月）投与後、ベンラファキシン ER の投与を中止したときの潜在的な投与中止の影響を評価した。 統計学的手法：LOCF 解析における主要評価項目の第 56 日（第 8 週）のプラセボに対するベンラファキシン ER の各用量の比較が主要評価であった。HAM-A 合計点および因子スコア、HAD 不安サブスケールスコア、Covi お

	よび Raskin 尺度の合計点、BSA の合計点および因子スコア、SARS の合計点および領域の平均点、ならびに概括重症度スコアを、それらが記録された各来院時に解析した。投与群、治験実施医療機関およびそれらの交互作用を本モデルの因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いた。全般改善度スコアは、分散分析（ANOVA）を用いて規定の各来院時に解析した。レスポンダー率は、HAM-A 合計点がベースラインから最初に 50%および 2 回目に 40%以上減少した場合、または全般改善度項目が 1 もしくは 2 の場合をレスポンダーと定義して算出した。各時点の評価尺度を Fisher の正確確率検定により比較した。本試験の長期投与期では、各時点の評価尺度を短期投与期と同じ方法で評価したが、ベースラインは短期投与期の投与期間の最終評価時のスコアと定義した。本期間中は、再発を PSR の 5 もしくは 6、または抗不安療法の変更が必要な場合の 3 もしくは 4 に基づいて評価した。各評価時に再発した患者数を Fisher の正確確率検定により比較した。再発までの期間はログランク検定により比較した。投与中止評価時の PWC 合計点に関する ANCOVA を用いて投与中止を評価した。中間解析は実施しなかった。
報告書作成日	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
公表論文	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.

［See CTD Module 5.3.5.1.5 for CSR （CSR 0600B2-377-EU 1998）］

2.7.6.5.2 症例の内訳

短期（第 1 期）：

564 例の治験参加者が登録された。これらの患者のうち 8 例は、「データのない患者」（すなわち、ベースライン後のデータが提供されなかった患者）と判断された。これらの 8 例は、第 1 期で治験薬が投与されたが、追跡不能となった。プラセボスクリーニング期間を完了し、二重盲検条件下で無作為に割付けられた治験薬を投与された残りの 556 例は、すべての安全性解析対象集団に含まれた。これらのうち 16 例は、治療期または治験薬の中止から 3 日以内の主要評価がなかったため、ITT 基準を満たさず有効性の解析対象集団（ITT 集団）には含まれなかった。表 2.7.6.5-1 に各投与群における各母集団の症例数を要約した。表 2.7.6.5-1 には、有効性評価可能集団と、第 8 週の平均 HAM-A 合計点について、ジアゼパム群とプラセボ群の差が 2 ポイント以上であった治験実施医療機関（verum-sensitive centres）の治験参加者数の内訳が含まれている。

表 2.7.6.5-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 377-EU

Population Subset	Placebo	Ven ER 75 mg	Ven ER 150 mg	Diazepam	Total
Enrolled	98	195	182	89	564
Safety	97	191	179	89	556
Intent-to-treat	97	185	169	89	540
Valid-for-efficacy	60	125	110	52	347
“Verum-sensitive centres”	35	70	61	36	202

Source: Table 8.1.1.1C of CSR 377-EU

長期（第 2 期）：

短期投与期間を完了した 449 例のうち、84 例は長期には進まなかった。残りの 365 例は、長期（第 2 期）の組み入れ基準を満たした。これらのうち 3 例（1%未満）は、ベースライン以降のデータが得られなかった。

二重盲検条件で無作為に割り付けられた治験薬を投与された残りの 362 例は、長期安全性解析対象集団に含まれた。このうち 2 例は、投与期間に主要評価のデータが得られなかったため、ITT 集団から除外された。これらはジアゼパム／プラセボ群に割り付けられた 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）およびベンラファキシン ER 150 mg／プラセボ群に割り付けられた 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）であった。残りの 360 例が ITT 集団に含まれた。

短期投与期間（第 1 期）で、いずれかの用量のベンラファキシン ER 投与を受けた 370 例のうち、245 例（66%）が長期投与期間に登録された。同様に、短期投与期間にプラセボを投与された 97 例のうち 56 例（58%）と、短期投与期間にジアゼパムを投与された 89 例のうち 64 例（72%）が長期投与期間に移行した（合計には長期でデータのない治験参加者も含む）。

短期：短期投与期間中に合計 107 例（19%）の治験参加者が治療を中止した。表 2.7.6.5-2 は、投与中止の理由の種類と、投与間の統計比較の結果を要約したものである。ベンラファキシン ER 群では、副作用が短期投与期の中止の主な理由として最も多く報告されている（表 2.7.6.5-2）。一方、プラセボ群では、反応不十分が最も多く報告されている。副作用による投与中止の頻度は、投与群間で有意に異なっていた（p = 0.009）。副作用による投与中止のほとんどは、二重盲検治療の最初の 2 週間以内に発生していた。

表 2.7.6.5-2 Number (%) of Patients Who Withdrew from the Short-Term Phase by Primary Reason

Reason for Discontinuation	Ven ER 75 (n= 191)	Ven ER 150 (n=179)	Diazepam (n=89)	Placebo (n= 97)	p-Value[a]
Any reason	34 (18)	43 (24)	14 (16)	16 (16)	0.25
Adverse reaction	17 (9)	23 (13)	2 (2)	4 (4)	0.009
Failed to return	3 (2)	2 (1)	4 (4)	0 (0)	0.090
Patient/subject request	5 (3)	5 (3)	4 (4)	2 (2)	0.77
Unsatisfactory response (efficacy)	4 (2)	7 (4)	3 (3)	6 (6)	0.36
Protocol violation	1 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.54
Other medical event	3 (2)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	0.15
Other non-medical event	1 (1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0.29

a: Chi square test was used to compare the incidence of discontinuation reasons among treatment groups in the short-term phase.
Source: Table 8.1.1.3A of CSR 377-EU

長期：表 2.7.6.5-3 は、長期投与期間中の各期間に投与を中止した治験参加者数を示している。副作用による中止の割合は、すべての投与群で比較的低かった。 反応不十分（有効性）または副作用により投与を中止した治験参加者数は、経時的に明確なパターンを示さなかった。

表 2.7.6.5-3 Number (%) of Patients Who Withdrew from Long-Term Phase by Primary Reason

Reason for Discontinuation	Ven ER/Ven ER (N = 162)	Ven ER/Pbo (N = 83)	Diaz/Pbo (N = 62)	Pbo/Pbo (N = 55)	p-Value [a]
Any reason	36 (22)	24 (29)	24 (39)	14 (25)	0.094
Adverse reaction	6 (4)	3 (4)	2 (3)	2 (4)	0.99
Failed to return	3 (2)	3 (4)	2 (3)	4 (7)	0.28
Patient/subject request	5 (3)	2 (2)	2 (3)	1 (2)	0.95
Unsatisfactory response (efficacy)	12 (7)	10 (12)	11 (18)	3 (5)	0.071
Protocol violation	5 (3)	4 (5)	5 (8)	2 (4)	0.43
Other medical event	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0.69
Other non-medical event	3 (2)	1 (1)	2 (3)	2 (4)	0.73

a: Chi square test was used to compare the incidence of discontinuation reasons among therapy groups
Source: Table 9.1.1.3A of CSR 377-EU

2.7.6.5.3 人口統計学的およびベースライン特性

短期：全治験参加者の人口統計学的およびベースラインの特性は表 2.7.6.5-4 に示した。投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5-4 Demographic and Baseline Characteristics of Intent-To-Treat Patients in Short-Term Phase

	Ven ER 75 mg (N = 185)	Ven ER 150 mg (N = 169)	Diazepam (N = 89)	Pbo (N = 97)	p-Value
Sex, n (%)					
Female	124 (67)	110 (65)	57 (64)	62 (64)	0.94 [b]
Male	61 (33)	59 (35)	32 (36)	35 (36)	
Age, (years)					
N	185	169	89	97	0.68 [c]
Mean	45.1	44.4	43.9	43.1	
SD	14.3	13.0	15.0	12.4	
Min	20	19	18	19	
Max	83	82	80	70	
Height, (cm)					
N	183	168	89	96	0.71 [c]
Mean	168.9	169.9	169.9	169.6	
SD	8.53	9.26	8.08	8.25	
Min	153.0	151.0	159.0	154.0	
Max	194.0	198.0	191.0	190.0	
Weight, (kg)					
N	185	168	89	97	0.60 [c]
Mean	71.01	72.54	71.64	73.16	
SD	14.09	14.91	12.77	14.46	
Min	44.0	42.0	44.2	50.0	
Max	135.0	128.0	110.0	107.0	
Duration of current episode, (yrs)					
N	185	168	88	97	0.55 c
Mean	5.1	4.6	5.5	5.9	
SD	7.6	5.6	9.3	8.2	
Min	0	0	0	0	
Max	51	32	47	51	
Baseline HAM-A Total Score					
N	184	169	89	97	0.76 [c]
Mean	28.0	28.0	28.4	27.6	
SD	5.3	5.4	5.2	5.3	
Min	20	20	18	20	
Max	46	46	44	45	
Baseline HAM-A Psychic Anxiety factor					
N	184	169	89	97	0.79 [c]
Mean	15.4	15.6	15.7	15.4	
SD	2.9	2.9	2.7	2.9	

表 2.7.6.5-4 Demographic and Baseline Characteristics of Intent-To-Treat Patients in Short-Term Phase（続き）

	Ven ER 75 mg (N = 185)	Ven ER 150 mg (N = 169)	Diazepam (N = 89)	Pbo (N = 97)	p-Value
Min	9	10	10	10	
Max	24	24	22	23	
Baseline HAD anxiety subscale					
N	184	168	89	95	0.39 [c]
Mean	12.4	13.0	12.4	12.6	
SD	3.6	3.4	3.9	3.7	
Min	2	4	2	3	
Max	21	20	20	20	
Baseline CGI					
N	184	169	89	96	0.39 [c]
Mean	4.9	4.9	4.8	4.8	
SD	0.6	0.6	0.6	0.6	
Min	3	2	3	3	
Max	6	6	6	6	

Source: Table 8.1.2B of CSR 377-EU
a: SD= Standard deviation; Min= Minimum, Max= Maximum. b: Fisher's Exact Test. c: ANOVA

長期：長期（第 2 期）の ITT 治験参加者の人口統計学的およびベースライン特性と短期の治験参加者の特性を比較したところ、有効性の評価項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、概括重症度）のスコアで予想される減少を除いて、違いは認められなかった。例えば、長期における HAM-A 合計点のベースライン値は、短期のベースライン値よりも約 18 ポイント低かった。

2.7.6.5.4 有効性の結果

短期：表 2.7.6.5-5 から表 2.7.6.5-8 に、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、全般改善度の主要評価項目について、LOCF 解析の結果を示した。主な比較対象は、第 8 週の評価における各用量レベルのベンラファキシン ER 群とプラセボ群との比較である。
LOCF 解析から、プラセボ群と 3 つの実薬群（ベンラファキシン ER 75 mg 群、ベンラファキシン ER 150 mg 群、ジアゼパム群）のいずれとの間でも、第 8 週において統計学的に有意な差は認められなかった。ジアゼパム群とプラセボ群の間では、HAM-A 合計点および HAM-A 精神的不安因子において、第 3 週に統計学的に有意な差が認められた。しかし、ジアゼパム群の改善は短期の残りの期間で継続しなかった。
同様の結果が OC 解析の結果からも得られた。プラセボ群と比較して、ベンラファキシン ER 75 mg 群では、HAD 不安サブスケールで第 6 週に統計学的に有意な改善が認められた（F 検定 $p = 0.023$、ペアワイズ比較 $p = 0.003$）。また、プラセボ群と比較したベンラファキシン ER 75 mg 群では、HAM-A 精神不安因子において、第 6 週でわずかに有意な改善がみられた（F 検定 $p = 0.055$、ペアワイズ比較 $p = 0.018$）。プラセボ群と比較して、ジアゼパム群では、統計学的に有意な改善が第 2、3 および 6 週の HAM-A 合計点ならびに、第 2 および 3 週の HAM-A 精神的不安因子で認められた。

表 2.7.6.5-5 HAM-A Total Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	RAW Change from Baseline	Adjusted Change from Baseline	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From Plac.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150
Week 1								p = 0.51	p = 0.89					
Placebo	96	24	0.7	-1	-3.6*	24.4	(23.3,25.5)							
Ven 75 mg	168	24.2	0.5	-3.7	-3.5*	24.6	(23.7,25.4)			-0.2	(-1.6, 1.2)	p = 0.81		
Ven 150 mg	159	24.5	0.6	-3.8	-3.5*	24.5	(23.6,25.4)			-0.1	(-1.5, 1.3)	p = 0.89	p = 0.91	
Diazepam	86	23.7	0.8	-3.6	-4.5*	23.5	(22.3,24.7)			0.9	(-0.7, 2.6)	p = 0.28	p = 0.15	p = 0.18
Week 2								p = 0.094	p = 0.39					
Placebo	96	21.1	0.8	-4.7	-6.5*	21.5	(20.2,22.9)							
Ven 75 mg	181	20.3	0.6	-6.6	-7.2*	20.8	(19.8,21.8)			0.7	(-1.0, 2.5)	p = 0.40		
Ven 150 mg	169	20.7	0.6	-7.6	-7.2*	20.8	(19.8,21.8)			0.7	(-1.0, 2.5)	p = 0.39	p = 0.99	
Diazepam	89	19.1	0.8	-7.3	-8.9*	19.1	(17.6,20.5)			2.5	(0.5, 4.5)	p = 0.015	p = 0.054	p = 0.056
Week 3								p = 0.013	p = 0.29					
Placebo	96	18.9	0.9	-9.3	-8.6*	19.4	(17.9,20.9)							
Ven 75 mg	181	17.6	0.6	-8.8	-9.7*	18.3	(17.2,19.4)			1.1	(-0.8, 3.0)	p = 0.26		
Ven 150 mg	169	18.1	0.7	-10.3	-9.6*	18.4	(17.3,19.5)			1	(-0.9, 2.9)	p = 0.29	p = 0.93	
Diazepam	89	15.9	0.8	-9.9	-12.1*	15.9	(14.3,17.5)			3.5	(1.3, 5.7)	p = 0.002	p = 0.014	p = 0.011
Week 4								p = 0.24	p = 0.93					
Placebo	96	16.6	0.9	-12.6	-11.0*	17	(15.4,18.6)							
Ven 75 mg	181	16	0.7	-11.1	-11.4*	16.6	(15.4,17.9)			0.4	(-1.6, 2.4)	p = 0.71		
Ven 150 mg	169	16.8	0.7	-12	-10.9*	17.1	(15.9,18.3)			-0.1	(-2.1, 1.9)	p = 0.93	p = 0.59	
Diazepam	89	15	0.9	-11.2	-13.0*	15	(13.3,16.7)			2	(-0.4, 4.3)	p = 0.098	p = 0.13	p = 0.052
Week 6								p = 0.10	p = 0.54					
Placebo	96	16	1	-13.4	-11.6*	16.4	(14.7,18.1)							
Ven 75 mg	181	13.9	0.7	-11.7	-13.2*	14.8	(13.5,16.0)			1.6	(-0.5, 3.7)	p = 0.14		
Ven 150 mg	169	15.4	0.7	-14	-12.3*	15.7	(14.4,17.0)			0.7	(-1.5, 2.8)	p = 0.54	p = 0.30	
Diazepam	89	13.6	0.8	-12.6	-14.5*	13.5	(11.8,15.3)			2.8	(0.4, 5.3)	p = 0.025	p = 0.27	p = 0.053
Week 8								p = 0.28	p = 0.48					
Placebo	96	15.5	1	-14.9	-12.3*	15.7	(13.9,17.4)							
Ven 75 mg	181	13	0.7	-12.2	-14.2*	13.8	(12.5,15.1)			1.9	(-0.3, 4.0)	p = 0.095		
Ven 150 mg	169	14.6	0.7	-15	-13.1*	14.9	(13.6,16.2)			0.8	(-1.4, 3.0)	p = 0.48	p = 0.26	
Diazepam	89	13.6	0.9	-13.4	-14.3*	13.7	(11.9,15.6)			2	(-0.6, 4.5)	p = 0.13	p = 0.94	p = 0.31

表 2.7.6.5-5 HAM-A Total Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis（続き）

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	RAW Change from Baseline	Adjusted Change from Baseline	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From Plac.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150

NOTE:
(1): A negative mean change indicates improvement from baseline.
(2): A pairwise comparison is significant if the p-value for the global F-test is ≤0.05 and the p-value of the comparison is ≤0.025
(*): Denotes a significant change from baseline (from a paired-t test).
Source: Table 8.3.1.A of CSR 377-EU

表 2.7.6.5-6 HAM-A Psychic Anxiety Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	RAW Change from Baseline	Adjusted Change from Baseline	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From Plac.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150
Week 1								p = 0.24	p = 0.67					
Placebo	96	13.7	0.4	-1.7	-1.6*	13.9	(13.3,14.5)							
Ven 75 mg	168	13.4	0.3	-2	-1.9*	13.6	(13.2,14.1)			0.3	(-0.5, 1.0)	p = 0.47		
Ven 150 mg	159	13.7	0.3	-1.9	-1.8*	13.7	(13.3,14.2)			0.2	(-0.6, 0.9)	p = 0.67	p = 0.73	
Diazepam	86	13.1	0.4	-2.6	-2.5*	13	(12.4,13.7)			0.9	(-0.0, 1.7)	p = 0.055	p = 0.15	p = 0.084
Week 2								p = 0.059	p = 0.32					
Placebo	96	11.9	0.4	-3.5	-3.4*	12.1	(11.3,12.8)							
Ven 75 mg	181	11.2	0.3	-4.2	-3.9*	11.6	(11.0,12.2)			0.5	(-0.5, 1.4)	p = 0.31		
Ven 150 mg	169	11.5	0.3	-4	-3.9*	11.6	(11.0,12.2)			0.5	(-0.5, 1.4)	p = 0.32	p = 0.98	
Diazepam	89	10.6	0.4	-5.1	-4.9*	10.6	(9.8,11.4)			1.5	(0.4, 2.6)	p = 0.008	p = 0.045	p = 0.043
Week 3								p = 0.014	p = 0.40					
Placebo	96	10.5	0.5	-4.8	-4.7*	10.8	(9.9,11.6)							
Ven 75 mg	181	9.8	0.4	-5.6	-5.2*	10.3	(9.7,10.9)			0.5	(-0.6, 1.5)	p = 0.36		
Ven 150 mg	169	10.2	0.4	-5.4	-5.2*	10.3	(9.7,10.9)			0.4	(-0.6, 1.5)	p = 0.40	p = 0.94	
Diazepam	89	8.8	0.5	-6.9	-6.6*	8.9	(8.0, 9.7)			1.9	(0.7, 3.1)	p = 0.002	p = 0.011	p = 0.009
Week 4								p = 0.48	p = 0.80					
Placebo	96	9.4	0.5	-6	-5.9*	9.6	(8.7,10.5)							
Ven 75 mg	181	8.8	0.4	-6.6	-6.3*	9.2	(8.5, 9.9)			0.4	(-0.8, 1.5)	p = 0.53		
Ven 150 mg	169	9.2	0.4	-6.4	-6.1*	9.4	(8.7,10.1)			0.2	(-1.0, 1.3)	p = 0.80	p = 0.66	
Diazepam	89	8.5	0.5	-7.2	-6.9*	8.6	(7.6, 9.6)			1	(-0.4, 2.3)	p = 0.15	p = 0.32	p = 0.18
Week 6								p = 0.12	p = 0.21					
Placebo	96	9.2	0.6	-6.2	-6.2*	9.3	(8.4,10.3)							
Ven 75 mg	181	7.6	0.4	-7.8	-7.3*	8.2	(7.5, 8.9)			1.1	(-0.0, 2.3)	p = 0.058		
Ven 150 mg	169	8.4	0.4	-7.2	-6.9*	8.6	(7.8, 9.3)			0.8	(-0.4, 2.0)	p = 0.21	p = 0.45	
Diazepam	89	7.7	0.5	-8	-7.8*	7.8	(6.8, 8.8)			1.6	(0.2, 2.9)	p = 0.026	p = 0.50	p = 0.20

表 2.7.6.5-6 HAM-A Psychic Anxiety Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis（続き）

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	RAW Change from Baseline	Adjusted Change from Baseline	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From Plac.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150
Week 8								p = 0.20	p = 0.24					
Placebo	96	8.9	0.6	-6.5	-6.6*	8.9	(7.9, 9.9)							
Ven 75 mg	181	7.2	0.4	-8.2	-7.8*	7.7	(7.0, 8.5)			1.2	(-0.0, 2.5)	p = 0.054		
Ven 150 mg	169	8	0.4	-7.6	-7.3*	8.2	(7.4, 8.9)			0.7	(-0.5, 2.0)	p = 0.24	p = 0.38	
Diazepam	89	7.6	0.5	-8.1	-7.9*	7.6	(6.6, 8.7)			1.3	(-0.1, 2.8)	p = 0.073	p = 0.88	p = 0.38

NOTE:
(1): A negative mean change indicates improvement from baseline.
(2): A pairwise comparison is significant if the p-value for the global F-test is ≤0.05 and the p-value of the comparison is ≤0.025
(*): Denotes a significant change from baseline (from a paired-t test).
Source: Table 8.3.1B of CSR 377-EU

表 2.7.6.5-7 HAD Anxiety Subscale Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	RAW Change from Baseline	Adjusted Change from Baseline	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From Plac.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150
Week 1								p = 0.076	p = 0.021					
Placebo	94	11.6	0.4	-1.1	-1.0*	11.6	(11.1,12.2)							
Ven 75 mg	168	11	0.3	-1.4	-1.4*	11.3	(10.8,11.7)			0.4	(-0.4, 1.1)	p = 0.32		
Ven 150 mg	158	11.1	0.3	-2	-1.9*	10.8	(10.3,11.2)			0.9	(0.1, 1.6)	p = 0.021	p = 0.12	
Diazepam	86	10.5	0.5	-1.8	-1.9*	10.8	(10.2,11.4)			0.8	(0.0, 1.7)	p = 0.049	p = 0.22	p = 0.96
Week 2								p = 0.46	p = 0.72					
Placebo	94	10	0.4	-2.6	-2.6*	10	(9.3,10.7)							
Ven 75 mg	181	10	0.3	-2.4	-2.4*	10.2	(9.7,10.8)			-0.2	(-1.1, 0.7)	p = 0.63		
Ven 150 mg	168	10	0.3	-3	-2.8*	9.8	(9.3,10.4)			0.2	(-0.7, 1.1)	p = 0.72	p = 0.32	
Diazepam	89	9.3	0.4	-3.1	-3.1*	9.5	(8.8,10.3)			0.5	(-0.5, 1.5)	p = 0.34	p = 0.12	p = 0.47
Week 3								p = 0.64	p = 0.97					
Placebo	94	9.1	0.4	-3.5	-3.5*	9.2	(8.4, 9.9)							
Ven 75 mg	181	9	0.3	-3.4	-3.3*	9.3	(8.8, 9.9)			-0.2	(-1.1, 0.8)	p = 0.70		
Ven 150 mg	168	9.2	0.4	-3.8	-3.5*	9.2	(8.6, 9.7)			0	(-1.0, 0.9)	p = 0.97	p = 0.68	
Diazepam	89	8.6	0.4	-3.8	-3.9*	8.7	(7.9, 9.5)			0.5	(-0.6, 1.6)	p = 0.41	p = 0.19	p = 0.34
Week 4								p = 0.85	p = 0.89					
Placebo	94	8.6	0.4	-4	-3.9*	8.7	(7.9, 9.5)							
Ven 75 mg	181	8.2	0.3	-4.2	-4.2*	8.5	(7.9, 9.1)			0.2	(-0.8, 1.2)	p = 0.66		
Ven 150 mg	168	8.7	0.4	-4.4	-4.0*	8.6	(8.0, 9.2)			0.1	(-0.9, 1.1)	p = 0.89	p = 0.72	
Diazepam	89	8	0.4	-4.3	-4.4*	8.2	(7.4, 9.1)			0.5	(-0.7, 1.6)	p = 0.43	p = 0.64	p = 0.45
Week 6								p = 0.076	p = 0.19					
Placebo	94	8.6	0.4	-4	-3.9*	8.7	(7.9, 9.5)							
Ven 75 mg	181	7.2	0.3	-5.1	-5.1*	7.5	(6.9, 8.1)			1.2	(0.2, 2.2)	p = 0.023		

表 2.7.6.5-7 HAD Anxiety Subscale Score: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis（続き）

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	RAW Change from Baseline	Adjusted Change from Baseline	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From Plac.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150
Ven 150 mg	168	8	0.4	-5	-4.6*	8	(7.4, 8.6)			0.7	(-0.3, 1.7)	p = 0.19	p = 0.25	
Diazepam	89	7.2	0.4	-5.2	-5.3*	7.3	(6.5, 8.2)			1.4	(0.2, 2.5)	p = 0.026	p = 0.76	p = 0.21
Week 8								p = 0.48	p = 0.49					
Placebo	94	8.2	0.5	-4.4	-4.4*	8.2	(7.3, 9.1)							
Ven 75 mg	181	7.1	0.3	-5.3	-5.2*	7.4	(6.7, 8.1)			0.8	(-0.3, 1.9)	p = 0.15		
Ven 150 mg	168	7.8	0.4	-5.2	-4.8*	7.8	(7.2, 8.5)			0.4	(-0.7, 1.5)	p = 0.49	p = 0.37	
Diazepam	89	7.3	0.4	-5	-5.2*	7.5	(6.6, 8.4)			0.7	(-0.5, 2.0)	p = 0.26	p = 0.88	p = 0.55

NOTE:
(1): A negative mean change indicates improvement from baseline.
(2): A pairwise comparison is significant if the p-value for the global F-test is ≤0.05 and the p-value of the comparison is ≤ 0.025
(*): Denotes a significant change from baseline (from a paired-t test).
Source: Table 8.3.1C of CSR 377-EU

表 2.7.6.5-8 CGI Improvement: Intent-To-Treat Patients Short Term - LOCF Analysis

Therapy Group	N	RAW Mean	SEM	Adjusted Mean	95% CL	F TEST	Linear Trend	Diff. From PLAC.	95% CI	Vs Plac.	Vs Ven. 75	Vs Ven 150
Week 8												
Placebo	74	2.4	0.2	2.5	(2.2,2.7)	p = 0.29	p = 0.10					
Ven 75 mg	128	2	0.1	2.1	(1.9,2.4)			0.3	(-0.0, 0.7)	p = 0.069		
Ven 150 mg	116	2.2	0.1	2.2	(2.0,2.4)			0.3	(-0.1, 0.6)	p = 0.10	p = 0.82	
Diazepam	60	2.1	0.1	2.2	(1.9,2.5)			0.2	(-0.2, 0.6)	p = 0.26	p = 0.64	p = 0.77

Source: Table 8.3.1D of CSR 377-EU

有効性評価可能集団の結果は、ITT 集団の結果と差異は認められなかった。しかし、verum-sensitive centres の部分集団では、プラセボ群と比較して、ベンラファキシン ER 群の各群で、主要評価項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、全般改善度）において、第 8 週に有意な改善が認められた。
これらの結果は、プラセボとジアゼパムの間に統計学的な差異が認められた治験実施施設において、75 mg または 150 mg の用量のベンラファキシン ER 群も、プラセボ群よりも有意に優れたスコアを達成することを示唆している。この部分集団はジアゼパムに対する感受性に基づいて選択されたものだが、これらの有効性評価項目に関する結果では、ジアゼパム群とベンラファキシン ER 群の間に統計学的に有意な差異は認められなかった。

投与への反応：
治験参加者が投与に反応したかを判断するために、2 つの基準が用いられた。これらの基準は、“HAM-A 合計点がベースラインから 50%以上減少したか”、または“全般改善度が 1（非常に改善）または 2（かなり改善）であったか”とした。
OC 解析および最終投与時における HAM-A 合計点の減少は、3 つの薬剤群（ベンラファキシン ER 群およびジアゼパム群）における投与への反応を示した ITT 集団の症例数が、いずれの週においてもプラセボ群の数よりも多いが、統計学的には差がないことを示していた。プラセボ群とベンラファキシン ER 75 mg 群との間には、最終投与時における全般改善度による反応評価で、統計学的に有意な差が認められた（CSR 377-EU Section 8.3.2）。
第 8 週における有効性の副次評価項目について、投与群間の唯一の統計学的に有意な差は、Raskin うつ病評価尺度の合計点においてのみ認められた。
Verum-sensitive centres の結果では、有効性の副次評価項目である、第 2～8 週までの HAM-A 不安気分因子、第 8 週における概括重症度、BSA 合計スコア、BSA 精神因子、BSA 身体因子、Raskin うつ病評価尺度合計点、および第 6～8 週までの Covi 不安評価尺度合計スコアにおいて、各ベンラファキシン ER 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（CSR 377-EU Section 8.3.3）。

有効性結果（長期）
再発／再燃の評価：各投与群における長期中に再発した治験参加者の累積数と割合、および再発までの期間を投与群間で比較した。主な比較対象は、短期でベンラファキシン ER を投与され、長期でプラセボに再無作為化された治験参加者群（ベンラファキシン ER／プラセボ群）と、短期および長期の両方でベンラファキシン ER を投与された治験参加者群（ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群）であった。
ベンラファキシン ER／プラセボ群（16%）では、ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群（12%）よりも再発した治験参加者の割合が高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。
ジアゼパム投与を中止してプラセボ投与を受けた治験参加者群では、長期中に再発した治験参加者の割合（25%）は、ベンラファキシン ER 投与を継続した群よりも有意に高かった（$p = 0.037$）。しかし、ジアゼパム投与からプラセボ投与に切り替えた群の再発率は、ベンラファキシン ER 投与からプラセボ投与に切り替えた群の再発率と有意な差は認められなかった。

再発率に加え、主要評価尺度の平均スコアの比較も行われた。長期の第 16 週における LOCF 解析の結果について、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、全般改善度の評価項目ごとに表 2.7.6.5-9 に要約した。

表 2.7.6.5-9 Summary of Primary Efficacy Variables - Week 16 of Long-Term Phase ITT Patients - LOCF

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

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

有効性尺度の平均変化量はおおむね小さかった。短期投与期間に反応を示した治験参加者では、実薬またはプラセボのいずれであってもその改善は長期投与期間中も維持された。しかし、短期の実薬投与を受け、長期投与でプラセボに切り替えた治験参加者では、ある程度の悪化傾向が認められた。短期投与期にベンラファキシン ER を投与され、長期投与期にも継続してベンラファキシン ER を投与された治験参加者（「ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER」群）では、不安評価尺度の改善が維持される傾向が認められた。一方、短期投与期にベンラファキシン ER を投与された治験参加者のうち、プラセボに再無作為化された治験参加者（「ベンラファキシン ER／プラセボ」群）では、不安評価尺度のスコアが低下する傾向が認められた。この 2 つの群間の差は、長期投与期間中に継続的に拡大し、不安尺度によって異なる時点において、両グループ間に統計学的に有意な差が認められた。
社会適応は、長期投与期間の第 16 週における SARS の結果に基づいて測定された。LOCF 解析および OC 解析では、長期投与期間にベンラファキシン ER を投与された治験参加者とプラセボを投与された治験参加者との間に有意な差は認められなかった。しかし、長期投与期間中にベンラファキシン ER を投与された治験参加者の方が、社会適応がより改善されたことを示す結果となった。ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群の調整平均スコアは、ジアゼパム／プラセボ群およびプラセボ／プラセボ群の両群よりも、全般および因子評価の SARS において良好な結果を示した。ジアゼパム／プラセボ群は、第 16 週の OC 解析における SARS の拡大家族および親スコアについて、ベンラファキシン ER／プラセボ群およびベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群との比較で有意に悪化していた。

2.7.6.5.5 安全性の結果

短期（第 1 期）：短期中、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 129 例（72%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 117 例（61%）、ジアゼパム群で 55 例（62%）、およびプラセボ群で 46 例（47%）が有害事象を発現した。これらの有害事象は、治験責任医師が治験薬と関連があるかもしれな

い、おそらく関連ありもしくは関連ありと判断した有害事象、または治験薬との因果関係が報告されていない有害事象であった。
短期中に発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE）は、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 110 例（58%）、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 127 例（71%）、ジアゼパム群で 51 例（57%）、およびプラセボ群で 44 例（45%）に認められた。
短期中に少なくとも 1%以上の発現割合で報告された主な TEAE およびプラセボ群よりもベンラファキシン ER 群またはジアゼパム群で 5%超の発現割合かつ 2 倍以上の主な TEAE を、それぞれ表 2.7.6.5-10 および短期投与集団の表 2.7.6.5-11 に示した。

表 2.7.6.5-10 TEAE Reported During Short-Term Phase by At Least 1% of Patients: No. (%) of Patients

器官大分類 基本語	Venlafaxine ER 75 mg (N = 191)	Venlafaxine ER 150 mg (N = 179)	Diazepam (N = 89)	Placebo (N = 97)
全体	110 (58)	127 (71)	51 (57)	44 (45)
全身障害				
腹痛	6 (3)	6 (3)	1 (1)	0 (0)
事故による外傷	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	1 (1)
無力症	14 (7)	17 (10)	15 (17)	3 (3)
背部痛	1 (<1)	5 (3)	2 (2)	1 (1)
胸痛	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
悪寒	2 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
インフルエンザ症候群	9 (5)	8 (5)	3 (3)	2 (2)
頭痛	23 (12)	20 (11)	8 (9)	12 (12)
感染	2 (1)	1 (<1)	2 (2)	3 (3)
疼痛	4 (2)	3 (2)	2 (2)	1 (1)
心・血管障害				
高血圧	2 (1)	1 (<1)	0 (0)	2 (2)
片頭痛	1 (<1)	0 (0)	4 (5)	1 (1)
動悸	5 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
頻脈	4 (2)	3 (2)	2 (2)	2 (2)
血管拡張	4 (2)	7 (4)	0 (0)	1 (1)
消化器障害				
食欲不振	14 (7)	4 (2)	1 (1)	1 (1)
便秘	10 (5)	8 (5)	3 (3)	0 (0)
下痢	5 (3)	12 (7)	2 (2)	4 (4)
口内乾燥	15 (8)	21 (12)	4 (5)	3 (3)
消化不良	2 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
鼓腸	3 (2)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)
悪心	45 (24)	54 (30)	2 (2)	4 (4)
嘔吐	7 (4)	8 (5)	2 (2)	0 (0)
代謝・栄養障害				
体重減少	4 (2)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害				
関節痛	5 (3)	1 (<1)	1 (1)	0 (0)
神経障害				
異常な夢	3 (2)	3 (2)	0 (0)	1 (1)
激越	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
不安	4 (2)	5 (3)	1 (1)	2 (2)
うつ病	0 (0)	1 (<1)	3 (3)	2 (2)
浮動性めまい	15 (8)	23 (13)	4 (5)	5 (5)
運動過多	1 (<1)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
筋緊張亢進	4 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
協調運動障害	0 (0)	2 (1)	2 (2)	1 (1)

表 2.7.6.5-10 TEAE Reported During Short-Term Phase by At Least 1% of Patients: No. (%) of Patients（続き）

器官大分類 基本語	Venlafaxine ER 75 mg (N = 191)	Venlafaxine ER 150 mg (N = 179)	Diazepam (N = 89)	Placebo (N = 97)
不眠症	13 (7)	26 (15)	5 (6)	3 (3)
リビドー減退	0 (0)	7 (4)	0 (0)	0 (0)
神経過敏	8 (4)	4 (2)	3 (3)	1 (1)
睡眠障害	4 (2)	2 (1)	3 (3)	1 (1)
傾眠	12 (6)	24 (13)	12 (14)	5 (5)
思考異常	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	2 (2)
振戦	6 (3)	7 (4)	1 (1)	0 (0)
回転性めまい	3 (2)	3 (2)	5 (6)	4 (4)
呼吸器障害				
気管支炎	1 (<1)	6 (3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽増加	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	6 (3)	4 (2)	2 (2)	1 (1)
鼻炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	2 (2)
副鼻腔炎	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
皮膚・皮膚付属器障害				
そう痒症	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
皮膚障害	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
発汗	14 (7)	22 (12)	3 (3)	4 (4)
特殊感覚障害				
視覚異常	6 (3)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
調節異常	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
味覚倒錯	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
耳鳴	3 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
尿生殖器障害				
射精異常/異常オルガズム	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
無オルガズム症	0 (0)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
月経困難症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
排尿困難	2 (1)	3 (2)	1 (1)	0 (0)
インポテンス	2 (1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
頻尿	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
尿意切迫	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	1 (1)

Source: Table 8.4.2.1A. of CSR 377-EU. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳

表 2.7.6.5-11 TEAE > 5% and At Least 2 Times Greater with Venlafaxine ER or Diazepam than Placebo - Number (%) of Patients

TEAE	Venlafaxine ER 75 mg (N = 191)	Venlafaxine ER 150 (N = 179)	Diazepam (N = 89)	Placebo (N = 97)
食欲不振	14 (7)	4 (2)	1 (1)	1 (1)
無力症	14 (7)	17 (10)	15 (17)	3 (3)
便秘	10 (5)	8 (5)	3 (3)	0 (0)
浮動性めまい	15 (8)	23 (13)	4 (5)	5 (5)
口内乾燥	15 (8)	21 (12)	4 (5)	3 (3)
インフルエンザ症候群	9 (5)	8 (5)	3 (3)	2 (2)
不眠症	13 (7)	26 (15)	5 (6)	3 (3)
片頭痛	1 (<1)	0 (0)	4 (5)	1 (1)
悪心	45 (24)	54 (30)	2 (2)	4 (4)
傾眠	12 (6)	24 (13)	12 (14)	5 (5)
発汗	14 (7)	22 (12)	3 (3)	4 (4)
嘔吐	7 (4)	8 (5)	2 (2)	0 (0)

表 2.7.6.5-11 TEAE > 5% and At Least 2 Times Greater with Venlafaxine ER or Diazepam than Placebo - Number (%) of Patients（続き）
Source: Table 8.4.2.1B of CSR 377-EU. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳

本治験中または治験終了後 1 ヵ月以内に死亡例は認められなかった。
短期で、有害事象が中止の直接的または間接的要因であったのは、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 21 例（11%）、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 31 例（17%）、ジアゼパム群で 5 例（6%）、プラセボ群で 8 例（8%）であった。
早期中止に至った有害事象を表 2.7.6.5-12 に要約した。ベンラファキシン ER 75 mg 群の主な中止理由は、悪心（6%）および無力症（3%）であった。ベンラファキシン ER 150 mg 群の主な中止理由は、悪心（7%）、傾眠（5%）および浮動性めまい（4%）であった。

表 2.7.6.5-12 Incidence of AEs which were Cited as Reason for Discontinuation in the Short-Term Phase - Number (%) of Patients

器官大分類 基本語	Venlafaxine ER 75 mg (n = 191)	Venlafaxine ER 150 mg (n = 179)	Diazepam (n = 89)	Placebo (n =97)
全体	21 (11)	31 (17)	5 (6)	8 (8)
全身障害				
腹痛	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
無力症	5 (3)	3 (2)	2 (2)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
悪寒	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
薬物乱用	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
発熱	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
頭痛	3 (2)	3 (2)	1 (1)	0 (0)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心・血管障害				
高血圧	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
動悸	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢血管障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
頻脈	2 (1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
血管拡張	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化器障害				
食欲不振	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	1 (<1)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
消化不良	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
胃炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
悪心	12 (6)	12 (7)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	4 (2)	4 (2)	1 (1)	0 (0)
代謝・栄養障害				
体重減少	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害				
筋肉痛	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経障害				
激越	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
不安	3 (2)	2 (1)	0 (0)	1 (1)
離人症	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うつ病	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	2 (2)
浮動性めまい	2 (1)	7 (4)	0 (0)	0 (0)
筋緊張亢進	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5-12 Incidence of AEs which were Cited as Reason for Discontinuation in the Short-Term Phase - Number (%) of Patients（続き）

器官大分類 基本語	Venlafaxine ER 75 mg (n = 191)	Venlafaxine ER 150 mg (n = 179)	Diazepam (n = 89)	Placebo (n =97)
筋緊張低下	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
協調運動障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
不眠症	3 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
神経過敏	4 (2)	1 (<1)	1 (1)	0 (0)
パーソナリティ障害	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
傾眠	2 (1)	8 (5)	2 (2)	0 (0)
思考異常	1 (<1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
振戦	1 (<1)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
回転性めまい	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸器障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚・皮膚付属器障害				
そう痒症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
発汗	3 (2)	6 (3)	0 (0)	0 (0)
特殊感覚障害				
視覚異常	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
結膜炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
外耳炎	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
味覚倒錯	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
耳鳴	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿生殖器障害				
無オルガズム症	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
予定外妊娠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
尿意切迫	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)

Source: Table 8.4.3.2A of CSR 377-EU. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）および医薬品副作用用語集により和訳

メディカルモニターの判断により、短期に組み入れられた 564 例中 6 例（1%）に本期間中に重篤な有害事象が発現した。その内訳は、プラセボ群で 3 例、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 1 例、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 2 例であった。ベンラファキシン ER の投与を受けた 2 例に既往歴に関連する重篤な有害事象が発現したが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象を発現したベンラファキシン ER を投与された 1 例は、ベンゾジアゼピンによる前治療の離脱症状のために投与を中止した。離脱症状はプラセボの休薬期に発現し、第 1 期の第 1 週まで持続した（表 2.7.6.5-13）。

表 2.7.6.5-13 Summary of Serious Adverse Events by Patient During Short-Term Phase

Treatment Group *器官別大分類* Patient Number	Age (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy in Phase 1	有害事象 基本語	Discontinuation	Comments
Placebo							
神経障害							
[redacted]	3[redacted]	F	0	40	家庭内の社会的葛藤	yes	Hospitalisation
[redacted]	5[redacted]	M	0	35	中枢神経系の新生物 (benign tumor of spine)	yes	Hospitalisation
尿生殖器障害							

表 2.7.6.5-13 Summary of Serious Adverse Events by Patient During Short-Term Phase（続き）

Treatment Group *器官別大分類* Patient Number	Age (y)	Sex (M/F)	Mean Daily Dose (mg/day)	Days on Therapy in Phase 1	有害事象 基本語	Discontinuation	Comments
[redacted]	3	F	0	50	妊娠	yes	
Venlafaxine ER 75 mg *消化器障害*							
[redacted]	8	M	75.0	40	腹痛(suspicion of appendicitis, pneumonia)	yes	Hospitalisation
Venlafaxine ER 150 mg *全身障害*							
[redacted]	4	F	150.0	14	前治療からの離脱症候群	yes	Hospitalisation
[redacted]	7	F	150.0	59	胸部出血(fall at home, fall at the hospital, multiple fractures)	no	Hospitalisation

Source: Table 8.4.3.3A of CSR 377-EU

短期では、3 例が減量を必要とした。その内訳は、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 1 例、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 1 例、ジアゼパム群で 1 例であった。
有害事象により投与を中止した治験参加者は、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 7 例（4%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 2 例（1%）、ジアゼパム群で 1 例（1%）であった。
短期投与期に 96 例が有害事象のため併用薬の投与を受けた。その内訳は、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 34 例（19%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 29 例（15%）、ジアゼパム群で 17 例（19%）、プラセボ群で 16 例（16%）であった。
注目すべき臨床検査値が認められた治験参加者数は、実薬群とプラセボ群でおおむね同程度であった。メディカルモニターの判断により、短期投与期に臨床的に重要な変化が 5 例で認められた。これらの変化は単発的または一過性であり、有害事象または中止とは関連がなく、他の臨床情報と一致しなかった。
短期投与期の第 8 週では、以下の 9 つの臨床検査値にベースラインからの統計学的に有意な平均変化量が認められた：好酸球（プラセボ）、単球（ベンラファキシン ER 75 mg およびジアゼパム）、アルカリホスファターゼ（ベンラファキシン ER 75 mg、ベンラファキシン ER 150 mg およびジアゼパム）、総ビリルビン（ベンラファキシン ER 150 mg）、WBC（ベンラファキシン ER 150 mg）、総蛋白、ヘマトクリット、クレアチニンおよび赤血球数（ジアゼパム）。
注目すべき主要な比較（ベンラファキシン ER の各用量とプラセボの比較）において、短期投与期の第 8 週の対比較から以下の臨床検査値に有意差が認められた：総ビリルビン（ベンラファキシン ER 150 mg）、好酸球（ベンラファキシン ER 75 および 150 mg）、SGOT（ベンラファキシン ER 75 mg）、アルカリホスファターゼ（ベンラファキシン ER 75 および 150 mg）。
これらの変化は、治験薬と関連のある一貫した変化を示すものではなかったが、例外として両ベンラファキシン ER 群のアルカリホスファターゼ値はベースライン値およびプラセボ群およびジアゼパム群との比較で有意差が認められた。第 8 週のアルカリホスファターゼ値のベースラインからの平均変化量は小さく、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 7.03 U/L、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 7.34 U/L であった。

すべての治験参加者において、アルカリホスファターゼ値の臨床的重要性を検討した。個々の治験参加者に顕著な増加は認められなかった。ベースラインからの増加が最も大きかったのはプラセボ群で、96 U/L 増加した。
メディカルモニターは、臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインおよび体重の変化が確認された治験参加者について入手可能なすべての記録を検討し、4 例に臨床的に重要な血圧の変化が認められたと判断した。本期間では、ベンラファキシン ER 150 mg 群の仰臥位脈拍数は、第 3、4、6 および 8 週にベースラインから 2～3 bpm のわずかな増加を示し、プラセボ群との対比較においても統計学的に有意であった。
ジアゼパム群では、第 4、6 および 8 週に仰臥位および立位拡張期血圧がベースラインから有意に低下した。この投与群では、第 2、4 および 8 週に仰臥位収縮期血圧もベースラインから有意に低下した。
短期投与では、ベンラファキシン ER 群で平均体重の減少傾向が認められた。しかし、平均体重の最大減少量は小さく、ベンラファキシン ER 75 mg 群で第 4 週に-0.45 kg であった。
心電図パラメータに臨床的に重要な変化が認められなかった。

投与中止の影響の評価

この試験デザインでは、二重盲検を維持するために、複数の投与群を長期に移行する必要があった。以下に示す投与中止の影響に関する記述は、ベンラファキシン ER 投与を継続した対照群と比較したベンラファキシン ER 投与中止の影響に主に焦点を絞った。しかし、中断症状の評価はすべての投与群（プラセボ投与「中止」からプラセボを含む）で実施した。
ベンラファキシン ER の短期（8 週間）投与の中止後 28 日間に発現した離脱症状の程度を判定する主な指標として、PWC に基づく新規症状が 1 件以上または 3 件以上認められた治験参加者数（割合）および各投与群の 1 例あたりの新規症状の平均件数を用いた。新規症状とは、スクリーニング時、ベースライン時または短期投与期の最終日（第 56 日）には認められなかった（または重症度が低かった）症状が第 63、70 および 84 日の来院時に PWC で認められた（または悪化した）場合と定義した。第 63、70 および 84 日は、短期投与終了後の第 1、2 および 4 週に相当する。
さらに、症状の有無および重症度の全体的な指標である PWC 合計点を各来院時に算出した。
各投与群において、短期終了後 1 週間以内に 3 件以上の新規症状を発現した治験参加者の割合は低かった。ベンラファキシン ER 150 mg の投与を中止し、プラセボに切り替えた群では、新規症状を発現した治験参加者の割合が最も高かった（3 例、9%）。新規症状を発現した治験参加者の割合は、ベンラファキシン ER 75 mg 群（ベンラファキシン ER 投与を継続）で最も低く（17% 例）、ベンラファキシン ER 150 mg 群（プラセボに再無作為化）で最も高かった（37%例）。
ベンラファキシン ER 150 mg 群（プラセボに再無作為化）では、投与中止後 1 週間以内に発現した主な症状は浮動性めまい 5 例（14%）および悪夢 4 例（11%）であった。ベンラファキシン ER 150 mg の投与中止から 2 週間後、3 例（9%）に浮動性めまい、2 例（6%）に悪夢であった。ベンラファキシン ER 150 mg の投与中止から 4 週間後、浮動性めまいおよび悪夢が発現した治験参加者は、それぞれ 1 例（3%）および 2 例（6%）のみであった。
ベンラファキシン ER 75 mg の投与中止から 1 週間後の新規症状の発現割合は低く、すべての症状の発現割合は 5%以下であった。
ジアゼパムは、投与の最終週に 15 mg から 5 mg に漸減した。しかし、ジアゼパム群でも中断症状が認められた。短期後の第 1 週に 2 例（4%）に 3 件以上の新規症状が発現し、第 2 週に 5 例

（9%）に 3 件以上の新規症状が発現した。これらの症状は第 4 週までに消失し、第 4 週までに 3 件の新規症状が発現した治験参加者は 1 例（2%）のみであった。ジアゼパム群（プラセボに切り替え）で発現した主な新規症状は便秘および浮動性めまいであり、これらは主に短期投与期後の第 1、2 および 4 週に発現した。第 2 週には、その他複数の症状（食欲不振、悪心、疲労、震えおよび頭痛を含む）が多く報告された（ジアゼパム投与治験参加者の 6%）。しかし、これらの症状は第 4 週までにおおむね消失した。

ベンラファキシン ER 75 mg からプラセボに再無作為化された治験参加者とベンラファキシン ER の投与を継続した治験参加者との間で、短期投与終了後 4 週間における新規症状の平均発現回数に統計学的な有意差は認められなかった。ベンラファキシン ER 150 mg の投与を受け、プラセボ投与に再無作為化された治験参加者では、第 2 期でベンラファキシン ER のいずれかの投与を継続した治験参加者と比較して症状の報告が有意に多かった。しかし、これらの差は短期の第 2 週までに消失した。

ジアゼパム投与中止の影響に関する真の評価は、適切な対照群がないために十分でない。しかし、ジアゼパム投与を受け、プラセボ投与に切り替えた治験参加者では、短期にプラセボ投与を受け、プラセボ投与を継続した治験参加者と比較して、新規症状の平均発現件数が統計学的に有意に多かったことは注目に値する。この差は、退薬期の第 1 週および第 2 週で認められた。第 1 週の評価のみでのベンラファキシン ER 150 mg 群（プラセボに再無作為化）を除き、いずれのベンラファキシン ER 群でもプラセボ／プラセボ群との差は認められなかった。

離脱期における TEAE の解析

短期投与後の最初の 4 週間に発現した TEAE の解析結果は、PWC データと一致していた。2 つの用量のベンラファキシン ER 投与中止後に発現した主な TEAE は悪心および浮動性めまいであり、それぞれベンラファキシン ER 75 mg 群の 4 例（9%）、ベンラファキシン ER 150 mg 群の 6 例（15%）に発現した。

反跳性不安

短期の反跳性不安とは、レスポンダーの HAM-A 合計点が短期実薬投与終了後 8 日間のいずれかの時点でベースラインを上回った場合と定義した。投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

長期（第 2 期）における安全性：

長期中に、ベンラファキシン ER 群（プラセボに再無作為化）で 62 例（75%）、ベンラファキシン ER 群（ベンラファキシン ER の継続投与に再無作為化）で 102 例（63%）、ジアゼパム群（プラセボに切り替え）で 38 例（61%）、プラセボ群（プラセボの継続投与）で 26 例（47%）に 1 件以上の事象が発現した。

長期中に、ベンラファキシン ER 群（ベンラファキシン ER の継続投与に再無作為化）で 100 例（62%）、ベンラファキシン群（プラセボに再無作為化）で 62 例（75%）、ジアゼパム群（プラセボに切り替え）で 37 例（60%）、プラセボ群（プラセボの継続投与）で 24 例（44%）に因果関係を問わない有害事象（TEAE）が発現した。試験期間を通じて、いずれかの投与群で発現割合が 5%超、かつベンラファキシン ER 群およびジアゼパム群の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上の主な TEAE を表 2.7.6.5-14 に示した。

長期に発現した主な TEAE は、不眠症［ジアゼパムの投与を受け、長期にプラセボの投与を継続した治験参加者 9 例（15%）］および悪心［ベンラファキシン ER の投与を受け、プラセボに再無作為化された治験参加者 19 例（23%）］であった。概して、短期にベンラファキシン ER の投与

を受けた治験参加者のうち、長期にプラセボに再無作為化された治験参加者の TEAE の発現割合は、ベンラファキシン ER の継続投与を受けた治験参加者よりも高かった。

表 2.7.6.5-14 TEAE > 5% and at Least 2 Times Greater in Venlafaxine ER/Placebo and Diazepam/ Placebo Groups than Placebo/Placebo Group - Number (%) Of Patients)

TEAE	Ven ER/Ven ER (N = 162)	Ven ER/Pbo (N = 83)	Diaz/Pbo (N = 62)	Pbo/Pbo (N = 55)
腹痛	5 (3)	4 (5)	1 (2)	1 (2)
事故による外傷	1 (<1)	1 (1)	4 (7)	0 (0)
無力症	8 (5)	11 (13)	5 (8)	2 (4)
便秘	4 (3)	3 (4)	4 (7)	0 (0)
下痢	4 (3)	6 (7)	2 (3)	0 (0)
口内乾燥	6 (4)	5 (6)	1 (2)	0 (0)
胃腸炎	3 (2)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
悪心	12 (7)	19 (23)	2 (3)	1 (2)
異常な夢	4 (3)	8 (10)	0 (0)	0 (0)
不安	3 (2)	1 (1)	3 (5)	1 (2)
浮動性めまい	10 (6)	11 (13)	2 (3)	1 (2)
不眠症	15 (9)	11 (13)	9 (15)	2 (4)
神経過敏	4 (3)	4 (5)	1 (2)	0 (0)
傾眠	10 (6)	8 (10)	5 (8)	1 (2)
咽頭炎	4 (3)	6 (7)	3 (5)	1 (2)
発汗	13 (8)	11 (13)	0 (0)	1 (2)

Source: Table 9.4.2.1B of CSR 377-EU. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳

試験期間中または試験完了後 1 ヵ月以内に死亡例は認められなかった。
長期では、ベンラファキシン ER の投与を継続した 8 例（5%）が直接的または間接的理由として有害事象により試験を中止した。その他の投与群では、ベンラファキシン ER からプラセボに再無作為化された 4 例（5%）、ジアゼパムからプラセボに切り替えた 2 例（3%）、プラセボ投与を継続した 3 例（5%）が有害事象により中止した。長期投与期の中止に至った主な有害事象は、ジアゼパムからプラセボに再無作為化された 2 例（3%）に発現した不眠症であった。
長期に移行した 365 例のうち、12 例（3%）が重篤な有害事象を発現した。これらの重篤な有害事象が発現した 12 例の内訳は、両期（短期および長期）でプラセボ投与が 2 例、ベンラファキシン ER の投与を中止してプラセボ投与が 2 例、ジアゼパムの投与を中止してプラセボ投与が 2 例、長期でベンラファキシン ER 投与の継続が 6 例であった。長期に 10 例が入院した。4 件の入院は予定されており、治験薬との関連はなかった。1 例は出産を希望し、避妊薬の服用を中止した後に妊娠した。2 例は自殺を試み、1 例はベンラファキシン ER を過量投与した。
長期に減量に至った有害事象の発現は 4 例に認められた。このうち 3 例は短期にベンラファキシン ER 投与を受け、長期にベンラファキシン ER 投与を継続した。4 例目は短期にベンラファキシン ER 投与を受け、長期にプラセボに切り替えた。長期に治験薬の投与中止は 2 例のみで報告された。いずれもベンラファキシン ER 群であり、短期および長期を通じてベンラファキシン ER 投与を継続した。
長期に有害事象のため併用薬の投与は 109 例から報告された。これらのうち、52 例（32%）はベンラファキシン ER 投与を受け、長期にベンラファキシン ER 投与を継続し、26 例（31%）は短期にベンラファキシン ER 投与を受け、長期にプラセボに切り替え、15 例（24%）はジアゼパム投与を受け、プラセボに切り替え、16 例（29%）は治験期間を通じてプラセボ投与を受けた。

長期の臨床検査項目のうち統計学的有意差が認められたのは、第 16 週、投与期間の最終来院または退薬期の第 1 週のいずれかであった。これらの差は、ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群もしくはベンラファキシン ER／プラセボ群でベースラインからの変化量に有意差が認められたか、またはベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群もしくはベンラファキシン ER／プラセボ群と試験期間を通じてプラセボの投与を受けた群の対比較で有意差が認められた。ベースラインからの変化量はわずかであり、プラセボ群と比較して治験薬と関連のあるまたは治験薬の投与中止と関連のある一貫した変化を示すものはなかった。
ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群では、ベースラインから退薬期の第 1 週までのアルカリホスファターゼの変化量は 12.79 U/L で、ベンラファキシン ER／プラセボ群との対比較でも有意差が認められた。しかし、このアルカリホスファターゼ値の上昇は、多数の治験参加者におけるわずかな上昇によるものであった。すべての治験参加者のアルカリホスファターゼ値を WYETH-AYERST RESEARCH のメディカルモニターが臨床的重要性について評価したところ、臨床的に重要と判断されたものはなかった。
臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの変化が確認された治験参加者について入手可能なすべての記録を検討したところ、2 例に臨床的に重要な変化が認められたとメディカルモニターは判断した。
ベンラファキシン ER の投与を継続した治験参加者では、4 ヵ月間で体重がわずかに増加（0.5 kg）する傾向がみられた。
提示された心電図結果は、いずれの群でも著しく有害な影響は発現しなかったことを示唆している。
本項では、6 ヵ月間の投与後（長期）の投与中止の影響を示す。長期（6 ヵ月間）投与期においてベンラファキシン ER の投与中止後に発現した離脱症状の程度を判定する指標として、PWC に基づく新規症状が 1 件以上または 3 件以上認められた治験参加者数および各投与群の 1 例あたりの新規症状の平均件数を用いた。新規症状とは、第 168 日には認められなかった（または重症度が低かった）症状が第 175 日および第 182 日に PWC で認められた（または悪化した）場合と定義した。さらに、症状の有無および重症度の全体的な指標である PWC 合計点を第 175 日および第 182 日に算出した。
以下に示した投与中止の影響に関する記載は、ベンラファキシン ER 投与を継続した群と比較したベンラファキシン ER 投与中止の影響に主に焦点を絞った。この方法により結果を解釈した。
退薬期の第 1 週および第 2 週における新規症状の発現割合を算出した。276 例が 2 週間の退薬期に移行し、このうち 131 例が長期にベンラファキシン ER の投与を受けていた。後者の治験参加者はベンラファキシン ER の投与を中止し、時間盲検下でプラセボに切り替えた。したがって、長期にベンラファキシン ER の投与を受けていた 67 例が退薬期の開始時（第 168 日）に速やかにプラセボに切り替え、64 例が退薬期の第 1 週はベンラファキシン ER の投与を継続し、第 1 週後にプラセボに切り替えた。さらに、長期の最終 2 週間に投与された平均 1 日用量（75 mg/日未満または 75 mg/日超）に従って、部分集団に分類した。
比較のため、以下の 4 つのベンラファキシン ER 長期投与中止群を特定した。

- ベンラファキシン ER 75 mg の投与を受け、退薬期の第 1 週にプラセボに切り替えたベンラファキシン ER 投与治験参加者（「ven ER（75）Disc1」部分集団）
- ベンラファキシン ER 75 mg の投与を受け、退薬期の第 2 週にプラセボに切り替えたベンラファキシン ER 投与治験参加者（「ven ER（75）Disc2」部分集団）

- ベンラファキシン ER 150 mg の投与を受け、退薬期の第 1 週にプラセボに切り替えたベンラファキシン ER 投与治験参加者（「ven ER（150）Disc1」部分集団）
- ベンラファキシン ER 150 mg の投与を受け、退薬期の第 2 週にプラセボに切り替えたベンラファキシン ER 投与治験参加者（「ven ER（150）Disc2」部分集団）

退薬期の第 1 週にベンラファキシン ER 75 mg の投与を時間盲検下で継続していたことから、「ven ER（75）Disc2」部分集団の第 1 週のデータをベンラファキシン ER 75 mg 投与中止の対照とした。同様に、「ven ER（150）Disc2」部分集団の第 1 週のデータも、ベンラファキシン ER 150 mg 投与中止の対照とした。

反跳性不安：

ベンラファキシン ER 投与中止後、投与群間で HAM-A 評価尺度に有意差は認められなかった。ベンラファキシン ER の長期投与を中止したとき、11 例に顕著な離脱症状が認められた。ベンラファキシン ER 75 mg または 150 mg の長期投与を中止した 3 例では、ベンラファキシンを再開する必要があった。ベンラファキシン ER 150 mg を中止した他の 3 例にはシタロプラム（Seropram）が投与された。残りの 5 例については特に処置は行わなかった。おおむね、これらの事象はベンラファキシン ER の投与中止後 1～3 日以内に発現し、最長 2 週間持続した。

ベンラファキシン ER の投与中止後の主な TEAE は浮動性めまいであった。

2.7.6.5.6 結論

短期（第 1 期）：GAD と診断された非うつ病患者にベンラファキシン ER を 1 日 1 回投与したところ、忍容性および安全性が示された。ベンラファキシン ER について、未知の重大な安全性の問題は認められなかった。ベンラファキシン ER のいずれかの用量とプラセボとの間、またはジアゼパムとプラセボとの間で、有効性の主要評価項目に統計学的な有意差は認められなかった。プラセボ群で反応率が高かったことが有効性の欠如の原因であると考えられた。

長期（第 2 期）：短期でのベンラファキシン ER 群のレスポンダーのうち、長期にプラセボ群に再無作為化された治験参加者の再燃率は、ベンラファキシン ER の継続投与を受けた治験参加者よりも高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。しかし、ベンラファキシン ER の継続投与を受けた治験参加者では、プラセボ群に無作為化された治験参加者よりも有効性尺度の平均スコアが有意に良好であった。

退薬期（第 3 期）：投与中止の影響を評価した結果、ベンラファキシン ER の用量が 75 mg/日を上回る場合、投与中止前の漸減の必要性が示唆された。

2.7.6.5.7 症例の叙述

短期投与期：

投与群への割り付け：プラセボ

治験参加者 ID：[redacted]

有害事象：慢性脊椎変性による入院

19[redacted] 年から既知の不安状態を有する 5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴には慢性脊椎変性疾患（19[redacted] 年～）などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はプラセボ群に無作為に割り付けられ、同日、二重盲検下で初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 22 日）に治験参加者は重度の背部痛（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）を訴えた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 35 日）に試験を中止し、疼痛のため入院し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に手術を受けた。良性腫瘍が認められた。スクリーニング検査時には見つかっていなか

ったが、治験責任医師（PI）は試験組み入れ前に腫瘍が存在していたと考えた。本事象は PI により治験薬と関連なしと判断された。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：うつ病
19[redacted] 年から GAD を有する 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、虫垂切除（19[redacted] 年）、腎結石（19[redacted] 年）、パニック障害（19[redacted] 年[redacted] 月）およびアレルギー体質（ニッケル、花粉症）であった。スクリーニング時の身体的診察および臨床検査値から、コレステロール増加（219 mg/dL）を除き、重大な所見は認められなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はプラセボ群に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 28 日）まで投与が継続された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は夫婦間の問題のため精神治療病院に入院した。目的は治験参加者を夫から隔離し、強迫性神経障害を治療することであった。治験参加者は同日に試験を中止した。PI は、本事象は中等度であり、治験薬と関連なしと判断した。

長期投与期：
投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：慢性脊椎変性による入院
19[redacted] 年から既知の不安状態を有する 5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴には慢性脊椎変性疾患（19[redacted] 年～）などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はプラセボ群に無作為に割り付けられ、同日、二重盲検下で初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 22 日）に治験参加者は重度の背部痛（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）を訴えた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 35 日）に試験を中止し、疼痛のため入院し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に手術を受けた。良性腫瘍が認められた。スクリーニング検査時には見つかっていなかったが、PI は試験組み入れ前に腫瘍が存在していたと考えた。本事象は PI により治験薬と関連なしと判断された。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：うつ病
19[redacted] 年から GAD を有する 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、虫垂切除（19[redacted] 年）、腎結石（19[redacted] 年）、パニック障害（19[redacted] 年[redacted] 月）およびアレルギー体質（ニッケル、花粉症）であった。スクリーニング時の身体的診察および臨床検査値から、コレステロール増加（219 mg/dL）を除き、重大な所見は認められなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はプラセボ群に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 28 日）まで投与が継続された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は夫婦間の問題のため精神治療病院に入院した。目的は治験参加者を夫から隔離し、強迫性神経障害を治療することであった。治験参加者は同日に試験を中止した。PI は、本事象は中等度であり、治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：高血圧
19[redacted] 年[redacted] 月から GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン増加および過体重（スクリーニング時の体重：97 kg、身長：176 cm）であった。スクリーニング評価時の身体的診察および心電図に異常は認められなかった。血圧は 145/95 mmHg であった。しかし、臨床検査でトランスアミナーゼ上昇（AST：174 IU/L、ALT：107 IU/L）およびビリルビン増加（総ビリルビン：27 mmol/L）が認められた。治験参加者は第 1 期にベンラファキシン ER 75 mg 群に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、血圧は上昇し（立位および仰臥位で 200/120 mmHg）、心電図は正常であった。PI はこれらの症状に対して治療を行わなかった。試験期間中、血圧値は高いままであった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 29 日）、治験参加者は本事象により試験を中止した。この高血圧は治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、治療は行われなかった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：不眠症
19[redacted] 年から GAD を有する 6[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。スクリーニング時に治験参加者が使用していた併用薬には、パルミコート（ブデソニド）吸入、気道収縮のために処方されたベネトリン（サルブタモール）吸入などがあった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ休薬期に移行し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg の初回投与を受けた。同日、治験参加者は不安、頭痛および完全な不眠症を訴え、第 3 日に試験を中止した。これらの症状は、薬剤を投与することなく 8 日後に消失した。PI はこれらの事象を治験薬と関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：虫垂炎／肺炎の疑い
19[redacted] 年[redacted] 月から GAD の既往歴を有する 8[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連のある既往歴は、胃切除（Billroth II 法）および脾臓摘出（19[redacted] 年[redacted] 月）、末梢循環障害（19[redacted] 年[redacted] 月～）、無症候性糖尿病（19[redacted] 年[redacted] 月～）および本態性筋緊張亢進（19[redacted] 年[redacted] 月～）であった。身体的診察では、頸椎の用手検査中に下肢の循環不全および頭痛の徴候が認められた。前治療薬には、Godamed：100 大さじ 1 杯／日（サリチル酸 100 mg）、Panzytrat 25000：大さじ 1 杯／日×3（パンクレアチン 25000 IU）、Contraneural 400：大さじ 1 杯／日（イブプロフェン 400 mg）（必要に応じて）、Lefax：大さじ 1 杯／日（simethicon 42 mg）（必要に応じて）、Acenromr 25：大さじ 1 杯／日×2（カプトプリル 25 mg）、ビタミン B12（シアノコバラミン 100 mg）を週 1 回注射などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はベンラファキシン ER 75 mg の無作為に割り付けられ、二重盲検下で投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 40 日）に右下腹部に有痛性の緊張感が認められた。嘔吐後かかりつけ医に電話し、虫垂炎／腸炎の疑いで入院した。外科的診断フォローアップ中に症状の腸による

原因は認められなかったが、右上葉肺炎と診断され、抗生物質注入療法（シプロフロキサシン）により治療された。治験薬の投与は中止され、治験参加者は試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は完全に回復し、退院となった。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：スクリーニング期間中の離脱症状による入院
19[redacted] 年から GAD を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。以前、19[redacted] 年[redacted] 月に運動性緊張および自律神経性反応性亢進を伴う GAD を発症した後、Xanax（アルプラゾラム）の投与を開始した。用量を 6 mg/日に漸増し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を中止した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンゾジアゼピン離脱症状（発汗、悪心、筋痙攣）のため入院した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の入院中にベンラファキシン 150 mg の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者の希望により退院した。入院中、治験参加者は非協力的であり、治験実施計画書の遵守を拒否していることが判明した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Xanax 2 mg（1 日 3 錠）による治療が再開された。最終来院は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。治験参加者はバイタルサイン測定、心電図および臨床検査を拒否した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：うつ病
19[redacted] 年から GAD を有する 6[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、椎間板脱出（19[redacted] 年～）および反応性うつ病（19[redacted] 年秋、回復したうつ病）であった。スクリーニング時の診察時に、治験参加者は Evorel（エストラジオール）50 mg/日、各 3 ヵ月間のエストラジオール投与期間後に Lutopolar（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）を 1 日 1 回 10 日間服用していた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボリードイン期に移行し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検下でベンラファキシン ER 150 mg の初回投与を受けた。第 5 日に極度の疲労感を発現した。同時に、悪心、悪夢および重度うつ病も発した。これらの事象のため、治験参加者は第 7 日に試験を中止した。PI は、これらすべての事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：離人症、重度の不安
19[redacted] 年[redacted] 月から GAD を有する 2[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴はなかった。スクリーニング時、治験参加者は休日なしで 2 年間就労しており、Imovane（ゾピクロン）7.5 mg × 1 および Xanorr（アルプラゾラム）0.5 mg を時折服用していた。ベンラファキシン ER 150 mg の初回投与は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 26 日）、治験参加者は PI に電話をし、奇妙な気分、自己を傷つける衝動を発現し、自分ではコントロールが非常に困難であると報告した。長期アルコール摂取中の精神的危機と判断された（治験参加者は数日間飲酒していた）。精神病はなかったが、離人症

および衝動制御障害があった。この状態は夕方に消失した。PI はこれらの事象を治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験参加者は試験を中止した。PI はパーソナリティ障害を除外しなかったが、スクリーニング時にパーソナリティ障害が認められたり、疑われたりすることはなく、薬物・アルコール相互作用も認められなかった。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
19[redacted] 年[redacted] 月から既知の不安状態を有する 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴はなかった。[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は無作為に割り付けられ、二重盲検下でプラセボの初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 49 日）に妊娠検査の結果が陽性であった。翌日に治験参加者は試験を中止した。治験参加者は子供を希望せず、1 週間後に人工中絶を行った。PI は、この妊娠を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：事故による外傷
7[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、GAD（19[redacted] 年[redacted] 月～）、2 型糖尿病、多発ニューロパチー、うっ血性心筋症、代償性左心不全、脳血管不全、軽度の筋緊張亢進、腸新生物に対する手術後の回腸横行結腸吻合術（19[redacted] 年）であった。スクリーニング時の身体的診察で下肢の浮腫の徴候および腹部瘢痕が認められた。血圧は 160/85 mmHg、心拍数は 99 bpm であった。スクリーニング時の併用薬には、Mediabet（メトホルミン 500 mg、1 錠／日）、Novodigal（b-アセチルジゴキシン、1 錠／日）、Duolip 500（etifyllinfibrtae、1 錠／日）、Glukovital 3.5（グリベンクラミド、3 錠／日）などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に選択基準を満たし、ベンラファキシン ER 150 mg の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 56 日）まで継続した。本期では、1 日 5 カプセル服用した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は回転性めまいの再発発作後に自宅で転倒した。同日、診断のため入院した。治験薬の投与は中止されず、治験参加者は入院中も試験を継続した。外科的診断フォローアップ中および投与期間中（[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、小脳／卒中の左側虚血と診断された（反復転倒の理由として）。構語障害および健忘失語症、ならびに右側運動まひが認められた。入院中、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベッドから転落した。これにより頭蓋骨骨折（左側）および肩甲骨と肋骨骨折（左側胸部 5～7）が生じた。治験参加者はこれらの損傷から着実に回復した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の退院時、治験参加者の状態は良好で安定していた。治験参加者は介護施設に移され、特別な看護の必要はなくなった。PI は、いずれの事象も重度であり、治験薬と関連なしと判断した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は診察を受けた。検査では、左側肋骨 4、5、6 および 7 の骨折の X 線残留物ならびに両下肢の不連続な浮腫を除き、病理学的所見は認められなかった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：スクリーニング期間中の離脱症状による入院

19[redacted] 年から GAD を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。以前、19[redacted] 年[redacted] 月に運動性緊張および自律神経性反応性亢進を伴う GAD を発症した後、Xanax（アルプラゾラム）の投与を開始した。用量を 6 mg/日に漸増し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を中止した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンゾジアゼピン離脱症状（発汗、悪心、筋痙攣）のため入院した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の入院中にベンラファキシン 150 mg の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者の希望により退院した。入院中、治験参加者は非協力的であり、治験実施計画書の遵守を拒否していることが判明した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Xanax 2 mg（1 日 3 錠）による治療が再開された。最終来院は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。治験参加者はバイタルサイン測定、心電図および臨床検査を拒否した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：虫垂炎／肺炎の疑い
19[redacted] 年[redacted] 月から GAD の既往歴を有する 8[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連のある既往歴は、胃切除（Billroth II 法）および脾臓摘出（19[redacted] 年[redacted] 月）、末梢循環障害（19[redacted] 年[redacted] 月～）、無症候性糖尿病（19[redacted] 年[redacted] 月～）および本態性筋緊張亢進（19[redacted] 年[redacted] 月～）であった。身体的診察では、頸椎の用手検査中に下肢の循環不全および頭痛の徴候が認められた。前治療薬には、Godamed：100 大さじ 1 杯／日（サリチル酸 100 mg）、Panzytrat 25000：大さじ 1 杯／日×3（パンクレアチン 25000 IU）、Contraneural 400：大さじ 1 杯／日（イブプロフェン 400 mg）（必要に応じて）、Lefax：大さじ 1 杯／日（simethicon 42 mg）（必要に応じて）、Acenromr 25：大さじ 1 杯／日×2（カプトプリル 2 mg）、ビタミン B12（シアノコバラミン 100 mg）を週 1 回注射などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はベンラファキシン ER 75 mg 群に無作為に割り付けられ、二重盲検下で投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 40 日）に右下腹部に有痛性の緊張感が認められた。嘔吐後かかりつけ医に電話し、虫垂炎／腸炎の疑いで入院した。外科的診断フォローアップ中に症状の腸による原因は認められなかったが、右上葉肺炎と診断され、抗生物質注入療法（シプロフロキサシン）により治療された。治験薬の投与は中止され、治験参加者は試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は完全に回復し、退院となった。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：高血圧
19[redacted] 年[redacted] 月から GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン増加および過体重（スクリーニング時の体重：97 kg、身長：176 cm）であった。スクリーニング評価時の身体的診察および心電図に異常は認められなかった。血圧は 145/95 mmHg であった。しかし、臨床検査でトランスアミナーゼ上昇（AST：174 IU/L、ALT：107 IU/L）およびビリルビン増加（総ビリルビン：27 mmol/L）が認められた。治験参加者は第 1 期にベンラファキシン ER 75 mg 群に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、血圧は上昇し（立位および仰臥位で 200/120 mmHg）、心電図は正常であった。PI はこれらの症状に対して治療

を行わなかった。試験期間中、血圧値は高いままであった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 29 日）、治験参加者は本事象により試験を中止した。この高血圧は治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、治療は行われなかった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／プラセボ群
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
19[redacted] 年[redacted] 月に GAD と診断された 2[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニング査を受けた。注目すべき既往歴は、低血圧（19[redacted] 年[redacted] 月から Carnigen により治療）および甲状腺機能亢進症（19[redacted] 年[redacted] 月から L-チロキシンにより治療）であった。プラセボ休薬期の完了後、治験参加者は本試験の第 1 期に移行し、ベンラファキシン ER 75 mg の投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了した。同日、第 2 期のプラセボ投与に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までプラセボを 1 日 1 カプセル服用した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 96 日）に妊娠検査結果が陽性であった（妊娠 6 週目）。治験参加者は妊娠を計画しており、避妊薬の服用を中止していた。長期投与期の第 108 日に試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、合併症を伴わない妊娠の後、健康な女児（3.350 kg、50 cm）を出産した。新生児のフォローアップ中に病理学的所見は認められず、小児は正常に発育していると報告された。PI による最新の報告書（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）には、「小児の健康状態は良好で、体重は 9.5 kg、身長は 70 cm、発達は正常であった」とあった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：自殺企図（oxazepam の過量投与）
19[redacted] 年から GAD の既往歴を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。重要な既往歴は甲状腺癌であり、19[redacted] 年に診断され、手術を受けた。それ以降、アルコールを散発的に乱用していたが、いずれの時点でも DSM-IV アルコール依存症の診断基準を満たしていなかった。精神医学的病歴からうつ病の再発エピソードが明らかになり、最新エピソードは 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日に記録された。血圧、心拍数および心電図を含む身体検査では、問題となる所見は報告されなかった。尿中薬物スクリーニングの結果、oxazepam が陽性であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に無作為に割り付けられ、二重盲検下で治験薬の投与を受けた。治験薬の投与は以下のとおりであった：第 1 期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に治験参加者はベンラファキシン ER 150 mg/日（5 カプセル）の投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 2 期に移行し、ベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を継続した。
19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（長期投与期の第 4 日）の早朝、アパートで親しい友人が「意識消失状態」で治験参加者を発見し、治験参加者の横に oxazepam の空のパックがあった。救急要請は試みられず、治験参加者は揺さぶられてようやく覚醒した。PI は午後に治験参加者を診察した。治験参加者によると、自殺するつもりはなかったが、不眠で前夜に oxazepam 10 mg を約 4 錠服用した。治験参加者は試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、PI は同僚への手紙で、本治験参加者に対する詳細な精神医学的追跡調査の結果、軽度のうつ病傾向が認められたが、主要な精神病理学的所見は認められなかったと述べた。PI は最終的に、本事象は軽度の明らかな自殺企図であり、治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：自殺企図（過量投与）
GAD を有する 3[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴は、19[redacted] 年から年に 1 回の大うつ病エピソードであった。ベースラインの HAM-A スコアは 32 であった。治験薬の投与は以下のとおりであった：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで単盲検下でプラセボを服用した。治験参加者は第 1 期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 2 期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に盲検下で治験薬を 1 日 1 カプセル服用した。第 2 期では、用量を 2 カプセル／日に増量した（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。治験参加者の症状は改善し、その後悪化した。治験参加者は試験中に不安を訴え、来院 10 に用量を増量した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（長期投与期の第 23 日）に自殺企図のため入院した。両方の投与期の無作為化コードを開鍵し、第 1 期および第 2 期のいずれにおいてもベンラファキシン ER 75 mg/日（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 150 mg/日に増量）が投与されていたことが判明した。治験参加者は治験薬 10 カプセル、Deroxat（パロキセチン）10 錠および Stilnox（ゾルピデム）5 錠を服用したと報告した。病院到着時、治験参加者は意識清明で、コミュニケーションが可能であり、若干の眠気があると説明された。心電図は正常で、血圧は 140/80 mmHg、心拍数は 75 bpm であった。セロトニン作動性症状は発現せず、グラスゴースコアは 15 であった。胃洗浄は実施されず、活性炭（Carbomix）により治療された。翌日、身体的に回復したが、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで入院した。本試験は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に確実に中止された。その後、治験参加者は精神的サポートに加えて Imovane（ゾピクロン）および Stablon（tianeptine）の投与を受けた。治験参加者は過去に自殺を試みたことはなく、PI は本事象を治験薬と関連なしと判断し、恋愛関係の問題によるものと考えた。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER 群
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：企図的過量投与
GAD を有する 2[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴はなかった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検下でベンラファキシン ER 75 mg（5 カプセル／日）の投与を開始した。スクリーニング時の HAM-A スコアは 32 であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験の第 1 期を完了し、HAM-A スコアが 5 であることから、ある程度の改善が示された。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 2 期に移行し、ベンラファキシン ER の投与を継続した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで治験薬 75 mg/日の投与を受け、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで反応改善のため 150 mg/日の投与を受けた。試験中に、疲労、頭痛、浮動性めまい、発汗、悪心、食欲不振、インフルエンザ、悪夢および不眠症の有害事象が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（長期投与期の第 53 日）に治験参加者は自宅で治験薬 16 カプセルを服用した。コードが開鍵され、第 1 期および第 2 期でベンラファキシン 75 mg/日の投与を受けていたことが判明した（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 150 mg/日に増量）。治験参加者は試験を中止した。過量投与から 5 日後、治験参加者は回復し、特に問題は認められなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した心電図および臨床検査は正常であり、HAM-A スコアは 5 であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中等度の浮動性めまい、悪

心、手足のしびれ感、ならびにほてりおよび冷感が発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。PI は、過量投与を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ジアゼパム／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：椎間板脱出
19[redacted] 年[redacted] 月から GAD の既往歴を有する 6[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連のある既往歴は、子宮摘出（19[redacted] 年）、腰椎の変性過程による背部痛（19[redacted] 年～）および L5/S1 間の椎間板脱出（19[redacted] 年初め）であった。身体的診察時に腰椎の診断検査中に右脚に放散する疼痛が認められた。スクリーニング時の血圧は 140/80 mmHg、心拍数は 80 bpm であり、心電図は正常であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検下でジアゼパムの投与が開始された。治験参加者は第 1 期を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からプラセボを服用する第 2 期に割り付けられた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退薬期の第 1 週に移行し、プラセボの服用を継続した。本期の治験参加者の服薬状況は良好であると報告された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に CT スキャンで L5/S1 椎間板の脱出が確認されたため、治験参加者は神経外科を紹介された。治験参加者は神経外科の医師による調査のみを受けた。神経科による疼痛の詳細な分析／疼痛治療のために入院したが、脊髄神経根圧迫の徴候が認められなかったため、手術は否定された。PI は、本事象は重度であり、治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ジアゼパム／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：予定されている膝関節鏡検査
19[redacted] 年[redacted] 月から既知の不安状態を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。試験開始前から認められていた膝の疼痛を除き、関連のある既往歴はなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は第 1 期のジアゼパム群に無作為に割り付けられた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了し、第 2 期に移行してプラセボの投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定されていた膝関節鏡検査のため入院した。治験参加者は試験を継続し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退薬期の治験薬の最終投与を受けた。

投与群への割り付け：プラセボ／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：予定されている変形性股関節症の手術
19[redacted] 年から GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。注目すべき既往歴は、消化性潰瘍（19[redacted] 年）、高コレステロール血症および軽度変形性股関節症の手術（19[redacted] 年）であった。治験参加者は股関節部の疼痛を訴えていた。治験参加者は第 1 期にプラセボ投与に無作為に割付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。治験参加者は第 1 期を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 2 期に移行してプラセボの投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を中止し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は予定されていた変形性股関節症の手術のため入院した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に転子後方の滑液包炎切除術を実施した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 1 日 1 カプセルで治験薬投与を再開した。入院中、Fraxiparin（nadroparine）の皮下投与（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）および Sintrom 6 mg/日（acenocoumarol）

（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）の投与も受けた。治験参加者は退院し、試験を継続した。治験薬の最終投与日は退薬期終了時の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

投与群への割り付け：プラセボ／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：予定されている膝関節鏡検査
19[redacted] 年から不安を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。試験開始前からの膝痛を除き、関連する病歴はなかった。治験参加者は第 1 期にプラセボ群に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了して第 2 相に移行し、プラセボの服用を継続した。治験参加者は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 カプセル／日の投与を受けた。最終投与日は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定されていた関節鏡検査のため入院した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了し、主観的および客観的状態は良好であった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：椎間板脱出 19[redacted] 年[redacted] 月から GAD の既往歴を有する 5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴は、高コレステロール血症（19[redacted] 年～）、両側腓骨神経の遠位不全麻痺を伴う L3/4 および L4/5 椎間板脱出（19[redacted] 年[redacted] 月～）および子宮下垂の手術（19[redacted] 年[redacted] 月）であった。治験参加者はスクリーニング時に併用薬を服用していなかったが、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、背部のマッサージとともに理学療法および温熱療法を受けていた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検下でベンラファキシン ER 75 mg の投与を開始した。治験参加者は第 1 期を完了し、第 2 期にプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は両ふくらはぎの痙攣を訴えた。痙攣は腓骨神経の病変に基づいており、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで持続した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、腰部 L4/5 の急性ブロックが発現した。治験参加者は椎間板 L4 の化学的髄核融解療法のため、[redacted] 月[redacted] 日に開業医の整形外科医に紹介された。安静とジクロフェナク 150 mg の投与は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の来院 14 に治験参加者は回復していた。本事象は中等度で治験薬と関連なしと判断された。治験参加者は来院 14（長期投与期の第 84 日）後に理由不明で試験を中止した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
19[redacted] 年[redacted] 月に GAD と診断された 2[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。注目すべき既往歴は、低血圧（19[redacted] 年[redacted] 月から Carnigen により治療）および甲状腺機能亢進症（19[redacted] 年[redacted] 月から L-チロキシンにより治療）であった。プラセボ休薬期の完了後、治験参加者は本試験の第 1 期に移行し、ベンラファキシン ER 75 mg の投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了した。同日、第 2 期のプラセボ投与に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までプラセボを 1 日 1 カプセル服用した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 96 日）に妊娠検査結果が陽性であった（妊娠 6 週

目）。治験参加者は妊娠を計画しており、避妊薬の服用を中止していた。長期投与期の第 108 日に試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、合併症を伴わない妊娠の後、健康な女児（3.350 kg、50 cm）を出産した。新生児のフォローアップ中に病理学的所見は認められず、小児は正常に発育していると報告された。PI による最新の報告書（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）には、「小児の健康状態は良好で、体重は 9.5 kg、身長は 70 cm、発達は正常であった」とあった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：激越
1[redacted] 歳から不安を有する 3[redacted] 歳女性（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に GAD と診断）は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。重大な既往歴は、再発性胃炎を伴う抑うつ神経症の発現および低血圧による循環障害であった。前年、治験参加者は植物性代償不全の徴候を伴う頻脈に焦点を当てた心因性の疾患に対する治療を受けていた。身体的診察のスクリーニング中に、関連する所見は認められなかった。血圧は 125/80 mmHg、心拍数 76 bpm であった。心電図は正常と思われた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検下でベンラファキシン ER 150 mg（5 カプセル／日）の投与が開始された。第 1 期に中等度の下痢、嘔吐および咳嗽増加が発現した。治験参加者は第 1 期を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 2 期に移行しベンラファキシン ER の投与を継続した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までベンラファキシン ER 75 mg（1 カプセル／日）の投与を受けたが、[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 月[redacted] 日までは反応改善のために増量された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は治験薬の最終投与を受けた。翌日（長期投与期の第 69 日）の朝、スーパーマーケットを訪れた際に重度の不安発作が発現し、狭心症に似た痛覚、頻脈、大量の発汗および死への恐怖を訴えた。救急医は、二段派の心室性期外収縮を伴う洞性頻脈を認め、入院に至った。2 日間の調査中、心臓またはその他の病理学的変化の徴候は認められなかった。治験参加者は完全に回復した。退院報告書によると、観察された症状は心因性のものであった。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。長期投与期の第 69 日に治験参加者は反応不十分のため試験を中止した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：喘息診断のための入院
19[redacted] 年から GAD の既往歴を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴は、運動中の気管支喘息（19[redacted] 年～）および時折の背部痛であった。前治療薬は、Beclomet Easyhaler 200 mg/回（2 回、BID）および Buventol Easyhaler 0.1 mg/回（必要時 1 回）であった。 治験参加者は 7 日間の休薬期後、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg 群に無作為に割り付けられ、二重盲検下で初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了し、第 2 期にベンラファキシン ER 群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、治験参加者はベンラファキシン ER 75 mg/日（1 カプセル／日）の投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 月[redacted] 日まで、治験参加者は予定された気管支喘息の原因の調査ため入院した。入院中、1 カプセル／日の治験薬投与を継続した。治験参加者は試験を継続し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退薬期の治験薬の最終投与を受けた。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

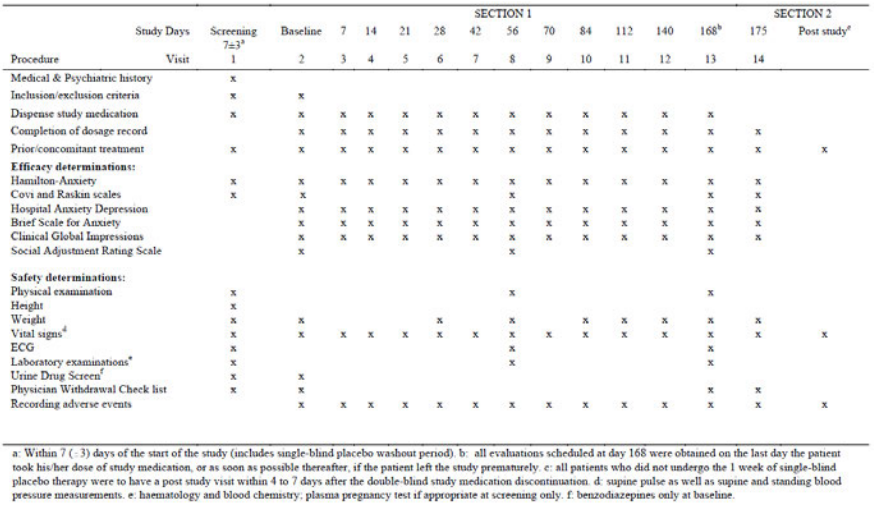
投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／ベンラファキシン ER
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血尿（膀胱切除術）
4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴としてアルコール乱用およびニコチン乱用があり、精神医学的病歴として GAD エピソード（離婚手続き後 19[redacted] 年[redacted] 月～）があった。治験薬の投与は以下のとおりであった：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで単盲検下でプラセボの投与を受けた。第 1 期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に治験参加者は 5 カプセル／日（ベンラファキシン 75 mg 群）の投与を受けた。治験参加者は第 1 期を完了し、第 2 期にベンラファキシン 75 mg 群に無作為に割り付けられ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から投与を継続した。試験中、治験参加者は Stilnox（ゾルピデム）を時々服用した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（長期投与期の第 27 日）に血尿が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月上旬に膀胱鏡検査を実施し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経尿道的膀胱切除術を実施した。膀胱粘膜の 2 つの生検により、血管拡張症およびわずかなヘモジデリン沈着症が認められた。炎症や腫瘍細胞は認められなかった。発熱はなく、尿は透明のままであった。治験参加者は試験参加を継続し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の退薬期の第 2 週の終了時に最終投与を受けた。退院時、治験参加者はオーグメンチン（アモキシシリンおよびクラブラン酸カリウム、カプセル 1 日 1 回）および Stilnox（ゾルピデム、夕方 1 錠）を服用していた。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER／プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：高血圧
19[redacted] 年から GAD を有する 5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連のある既往歴はなく、スクリーニング時に投与されていた併用薬にはディビゲル（エストラジオール 2 mg およびメドロキシプロゲステロン酢酸エステル 10 mg）などがあった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ休薬期に移行し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg の初回投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は長期投与期のプラセボ群に無作為に割り付けられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで治験実施計画書に従って 1 カプセル／日の投与を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 月[redacted] 日まで、反応改善のため増量を試みた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から退薬期の第 1 週、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から退薬期の第 2 週を開始し、試験を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に収縮期血圧の上昇が認められた（192 mmHg および 204 mmHg）。[redacted] 月[redacted] 日に血圧が低下した。この一過性の血圧上昇は他の試験中の事象と関連していなかった。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

2.7.6.6　378-EU 試験（参考資料）

試験報告書 5.3.5.1.6

2.7.6.6.1　試験の概要

治験の標題	全般不安症／全般性不安障害の外来患者を対象としたベンラファキシン ER カプセルの二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：55 施設 実施国：スウェーデン、フィンランド、ベルギー、フランス、英国
治験期間	1996 年 2 月～1997 年 11 月
開発の相	第 3 相
目的	1) GAD の外来患者を対象として、3 つの異なる固定用量のベンラファキシン ER およびプラセボの有効性および安全性を 8 週間比較評価する。 2) ベンラファキシン ER およびプラセボの長期にわたる有効性および安全性を 24 週間比較評価する。また、ベンラファキシン ER の潜在的な離脱症状を評価する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、固定用量、プラセボ対照、用量設定
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験方法	総括報告書に提示されたスケジュールを以下に示した。  患者は、スクリーニング時に既往歴、精神既往歴、身体検査（身長と体重を含む）、バイタルサイン測定、臨床検査値、尿薬物スクリーニング、標準 12 誘導心電図、一般うつ病の診断基準、大うつ病の診断基準（DSM-IV）、HAM-A、Covi 不安評価尺度、Raskin うつ病評価尺度、PWC 評価、および選択／除外基準の検証を含む評価を受けた。 身長、バイタルサイン測定（仰臥位および立位血圧、仰臥位脈拍）、臨床検査値、尿中薬物スクリーニング、血漿 β-hCG 妊娠検査（妊娠可能な女性）、心電図、選択／除外基準の検証、HAM-A、Covi 不安評価尺度、Raskin うつ病評価尺度および PWC 評価を含む完全な身体検査を受けた。尿中薬物スクリーニングの結果、カンナビノイドまたはコカインに対して陽性結果を示した患者は、直ちに試験から除外した。また、バルビツール酸系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、アンフェタミン系薬剤、オピエート類の尿中薬物スクリーニング結果が陽性であった場合には、服用前の処置、毎日の投与量、開始日、中止日を確認するためにあらゆる努力を払い、患者の適格性を再評価した。

		SECTION 1												SECTION 2	
Study Days		Screening 7±3[a]	Baseline	7	14	21	28	42	56	70	84	112	140	168[b]	175	Post study[c]
Procedure	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Medical & Psychiatric history		x														
Inclusion/exclusion criteria		x	x													
Dispense study medication		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Completion of dosage record			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Prior/concomitant treatment		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Efficacy determinations:																
Hamilton-Anxiety		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Covi and Raskin scales		x	x						x					x	x	
Hospital Anxiety Depression			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Brief Scale for Anxiety			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Clinical Global Impressions			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Social Adjustment Rating Scale			x						x					x		
Safety determinations:																
Physical examination		x							x					x		
Height		x														
Weight		x	x				x		x		x	x	x	x	x	
Vital signs[d]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECG		x							x					x		
Laboratory examinations[e]		x							x					x		
Urine Drug Screen[f]		x	x													
Physician Withdrawal Check list		x	x											x	x	
Recording adverse events			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

a: Within 7 (± 3) days of the start of the study (includes single-blind placebo washout period). b: all evaluations scheduled at day 168 were obtained on the last day the patient took his/her dose of study medication, or as soon as possible thereafter, if the patient left the study prematurely. c: all patients who did not undergo the 1 week of single-blind placebo therapy were to have a post study visit within 4 to 7 days after the double-blind study medication discontinuation. d: supine pulse as well as supine and standing blood pressure measurements. e: haematology and blood chemistry; plasma pregnancy test if appropriate at screening only. f: benzodiazepines only at baseline.

	ベースライン時に、選択／除外基準を検証した。精神医学的評価項目には、以下の評価尺度（HAM-A、HAD、Covi、Raskin、臨床全般印象度）、BSA、PWC、SARS が含まれた。バイタルサイン、体重、尿中薬物スクリーニング検査の結果、有害事象も記録した。 本治験は、7±3 日間の単盲検プラセボ休薬期後、以下の 2 期で構成された。 • 第 1 期：24 週間の二重盲検治験薬投与期間（有効性の評価は短期および長期で実施した。） • 第 2 期：投与中止（退薬）後 1 週間の単盲検追跡調査期間
被験者数	目標症例数：440 例、登録例数：544 例、 安全性解析例数：541 例、ITT 集団解析例数：529 例 （症例数設定根拠） 本治験は、約 440 例（各群 110 例）を登録するようデザインした。この目標を可能な限り厳密に達成するため、治験期間中、登録をモニターした。二重盲検投与に移行した患者および試験を中止した患者の補充は行わなかった。治験実施計画書に規定したいずれかのベンラファキシン ER 群とプラセボ群の間で HAM-A 合計点に 4 点の差を検出するため、α 水準 1.7%（Bonferroni 補正を使用）で 90%の検出力を達成するのに必要な治験参加者数（各投与群 110 例）を推定した。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) 18 歳以上に達している。 (2) 外来患者。 (3) GAD の DSM-IV 基準を満たす。 (4) スクリーニングおよびベースラインの HAM-A 合計点が 20 点以上であり、かつ項目 1（不安気分）および項目 2（緊張）のスコアが 2 点以上であった。 (5) スクリーニングおよびベースラインに、Covi 不安評価尺度の合計点が Raskin うつ病評価尺度の合計点より高く、Raskin うつ病評価尺度の合計点が 9 点以下であった。 (6) 署名入りの同意説明文書を提供した。 除外基準： (1) 最近 6 ヵ月以内にベンラファキシン治療を受けた。 (2) ベンラファキシンに対する過敏症の既往歴を有する。 (3) 複数の薬剤アレルギーを有する。 (4) 臨床的に重要な疾患の既往歴があるまたは現在罹患中で、本試験に支障を及ぼす可能性がある、または患者に不利益である可能性がある。 (5) ベースライン前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を発症したことがある。 (6) 管理されていない高血圧症を有する (7) 全身状態による精神障害の既往歴があるまたは罹患している。 (8) 痙攣性疾患の既往歴があるまたは発症歴がある、または小児期に 1 回以上の熱性痙攣を起こしたことがある。 (9) 臨床的に重要な頭部外傷の既往歴があるまたは罹患している。 (10) 何らかの精神病性疾患の既往歴があるまたは罹患している。 (11) DSM-IV に定義される反社会性パーソナリティ障害またはその他の重度の II 軸障害を有する。 (12) ベースライン前 6 ヵ月以内に大うつ病（DSM-IV）と診断された。 (13) スクリーニング前 2 年以内に DSM-IV に定義されるアルコール依存の既往歴がある、もしくは、スクリーニング前半年以内に DSM-IV に定義される薬物乱用歴がある。 (14) 自殺念慮があるおよび／または生命を脅かす自殺企図の既往歴を有する。

	(15) スクリーニングおよびベースライン前 4 週間以内に 3 回以上のパニック発作を起こしたことがある。 (16) コーヒー、紅茶および／またはその他のカフェインを含む食品または飲料の過剰摂取（例：1 日あたりコーヒー5 杯もしくはコーラ 900 mL 以上、500 mg/日のカフェイン含有の食品および飲料） (17) スクリーニングの身体検査、バイタタル測定、心電図、臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた。 (18) 薬物乱用の尿検査が陽性。 (19) 妊娠中、授乳中、または医学的に許容される避妊法を用いていない妊娠の可能性のある女性。妊娠の可能性のある女性とは、生物学的に妊娠可能な閉経前の女性と定義される。妊娠の可能性のある女性は、適切な避妊法を用いなければならない。適切な避妊法には、ホルモン避妊、子宮内避妊器具、またはバリア式避妊法が含まれる。バリア式避妊法が選択された場合、複数の方法（コンドームおよびフォームなど）を組み合わせることが望ましい。 (20) スクリーニングの β-hCG 妊娠検査結果が陽性。 (21) スクリーニングおよびベースラインの間で HAM-A スコアが 20%以上低下。 (22) スクリーニングまたはベースライン時の「verbal report」または「behaviour」の項目で、Raskin うつ病評価尺度のスコアが 3 より大きい。 (23) スクリーニングまたはベースライン時の「secondary symptoms of depression」の項目で、Raskin うつ病評価尺度が 4 以上のスコア。 (24) ベースライン前 3 ヵ月以内に、他の治験薬／治験の処置、または電気けいれん療法（ECT）を行った。 (25) ベースライン前 30 日以内の抗精神病薬またはフルオキセチンの使用 (26) ベースライン前 14 日以内の抗うつ薬（フルオキセチンを除く）または MAO 阻害薬の使用。 (27) ベースライン前 7 日以内に、ベンゾジアゼピン系薬剤を定期的使用（定期的使用とは、ベースライン前 1 ヵ月以内に、週の何日かで服用したことがあるものを指す）。ベンゾジアゼピン系薬剤の定期的な治療は、その用量と半減期に応じて、2 週間から 4 週間の間に漸減すべき。 (28) 抗不安薬または催眠鎮静薬（クロラール水和物またはゾルピデム以外）の使用。 (29) ベースライン前 7 日以内に、向精神作用のある非向精神薬または物質を使用した場合。ただし、ベースラインの少なくとも 1 ヵ月前から安定した用量が維持されており、その用量が治験期間中変わらないことが予想される場合は除く。 (30) ベースライン前 7 日以内にキニジンおよびケトコナゾールを使用。
被験薬	ベンラファキシン ER 37.5 mg（37.5 mg を 1 日 1 回）、Batch 番号：9501308、経口投与 ベンラファキシン ER 75 mg（75 mg を 1 日 1 回）、Batch 番号：4TPK、経口投与 ベンラファキシン ER 150 mg（75 mg×2 を 1 日 1 回）、経口投与
対照薬	ベンラファキシン ER 37.5 mg プラセボカプセル（プラセボ 2 個）Batch 番号：9510311、 ベンラファキシン ER 75 mg プラセボカプセル（プラセボ 2 個）Batch 番号：9510757。 150 mg/日のベンラファキシン ER に無作為に割り付けられた治験参加者には、プラセボカプセル 1 個が経口投与された。

用量及び投与方法	ベンラファキシン ER 37.5 mg～150 mg またはプラセボを 1 日 1 回、経口投与する。
治療期間	26 週間［スクリーニング期間：4～10 日間、第 1 期：24 週間、 第 2 期：1 週間（または治験終了時来院：二重盲検治験薬投与の中止後 4～7 日間)］
評価項目	有効性の評価項目： 有効性は以下の評価尺度を用いて判定した。 • 不安症状の重症度に対する特定の評価尺度：医師評価尺度として HAM-A および BSA、患者自己評価尺度として HAD 不安サブスケール。 • 総合臨床評価尺度：不安については Covi 不安評価尺度、うつ病については Raskin うつ病評価尺度、疾患の重症度および改善については概括重症度（CGI-S）および全般改善度（CGI-I)。 • 社会機能評価のための SARS 離脱症状の可能性の評価：PWC は、ベンラファキシン ER 投与を中止した場合に発現する可能性のある症状を評価するために使用した。 安全性の評価項目： 安全性評価は、有害事象の報告および定期的な身体検査、臨床検査、心電図の結果に基づいた。定期的な身体検査には、体重、仰臥位および立位での血圧、脈拍数の記録が含まれた。
統計解析手法	主要評価項目は以下を設定した。 第 8 週（短期）の HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、不安尺度（BSA)、全般改善度の評価であり、欠測値には LOCF により対応した。 副次評価項目は、上記の主要評価項目のその他のすべての評価時点および治験期間中の概括重症度、Covi 不安評価尺度、Raskin うつ病評価尺度に加え、各来院時の HAM-A 身体的不安因子、HAM-A 評価によるレスポンダー、HAD うつ病因子、BSA 合計点、BSA 因子スコア、SARS スコア、SARS 領域スコア、および臨床全般印象度評価によるレスポンダーとした。 安全性評価方法：安全性評価は、有害事象の報告および定期的な身体検査、血圧測定、臨床検査、心電図測定の結果に基づいた。 中止による影響の評価方法：ベンラファキシン ER の潜在的な離脱症状を評価するために、PWC を用いた。 統計学的手法：主要評価項目についての解析は、ITT 解析集団、［すなわち、主要評価項目（全般改善度は除く）の少なくとも 1 つについて、少なくとも 1 つのベースライン評価を行い、割り当てられた薬剤を少なくとも 1 回服用した治験参加者］を対象とした。主要な比較は、各用量のベンラファキシン群とプラセボ群であった。 主要評価項目は、HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、全般改善度であった。 副次評価項目には、HAM-A 身体的不安因子スコア、HAD うつ病因子、概括重症度、Covi および Raskin うつ病評価尺度の合計点、BSA 合計点および因子スコア、SARS の全体および領域平均スコア、全般改善度スコアが含まれた。全般改善度を除くすべての項目について、投与、施設、およびそれらの交互作用をモデルの因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA により、評価時点ごとに解析した。全般改善度スコアについては、同じ因子を用いて ANOVA により、評価時点ごとに解析した。OC 解析では、交互作用はモデルから除外した。

	レスポンダーの定義は、まずベースラインから 50%以上の減少を示した治験参加者、次に HAM-A 合計点でベースラインから 40%以上の減少を示した治験参加者、または全般改善度のスコアが 1 または 2、あるいはスコアが 1 であった治験参加者として、レスポンダー率を算出した。各時点におけるレスポンダー率の比較には、フィッシャーの正確検定を用いた。中止については、中止評価時の PWC 合計点の ANCOVA により評価した。中間解析は実施しなかった。
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表論文	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.

［See Module 5.3.5.1.6 for CSR（CSR 0600B2-378-EU 1998）］

2.7.6.6.2 症例の内訳

544 例がデータベースに登録された。これらの治験参加者のうち、3 例は「データなし」とみなされた。これは無作為に各投与群に割り付けられ、治験薬が投与されたが、追跡不能となり、ベースライン後の評価がなかったことによる。
治験前の休薬期を完了し、二重盲検下で無作為に割り付けられ、治験薬を投与された残りの 541 例は、安全性解析集団となった。これらの 541 例のうち 12 例は、投与中または治験薬投与の中止後 3 日以内に主要評価が実施されなかったので、ITT 集団に含まれなかった。
計 529 例が、有効性解析対象集団（ITT 集団）となった。各解析対象集団における各投与群の例数の内訳を表 2.7.6.6-1 に要約した。計 474 例が有効性評価可能集団となった。

表 2.7.6.6-1 Summary of Patient Status: Number of Patients by Population Subset – Study 378-EU

		Venlafaxine ER			
Population Subset	**Placebo**	**37.5mg**	**75 mg**	**150 mg**	**Total**
Enrolled	131	141	134	138	544
Safety	130	140	134	137	541
Intent-to-treat	130	138	130	131	529
Valid-for-Efficacy Population	117	123	121	113	474

Source: Table 8.1.1C of CSR 378-EU

ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg 群のそれぞれで、最も多く報告された主な中止理由は副作用であった。一方、プラセボ群およびベンラファキシン ER 37.5 mg 群では、有効性の欠如が最も多く報告された主な中止理由であった。
全体として、有効性の欠如を理由に中止した治験参加者の割合には、投与群間で統計学的に有意な差（$p < 0.001$）が認められ、また、あらゆる理由で中止した治験参加者の割合にも、投与群間で統計学的に有意な傾向（$p = 0.086$）が認められた。いずれの場合も、中止の割合は用量に関連しているようで、ベンラファキシン ER の用量レベルが高くなるほど、中止する治験参加者の数は減少した。副作用による中止の頻度に用量依存的な増加は認められなかった。
表 2.7.6.6-2 より、副作用はベンラファキシン ER 群における投与中止の主な理由であった。一方、プラセボ群では、有効性の欠如が最も多く報告された中止理由であった。副作用による中止の頻度は、投与群間で有意に異なっていた（$p = 0.009$）。

副作用により投与を中止した治験参加者の大部分は、試験開始後 3 週間までに中止した。一方、有効性の欠如により中止した治験参加者は、投与開始後 3～8 週目までの間に中止する傾向が認められた。

表 2.7.6.6-2 Number (%) of Patients who Withdrew by Primary Reason

Primary Reason	Placebo (n= 130)	Venlafaxine ER 37.5 mg (n= 140)	Venlafaxine ER 75 mg (n= 134)	Venlafaxine ER 150 mg (n= 137)	p-Value[a]
Any reason	58 (45)	53 (38)	44 (33)	42 (31)	0.086
Adverse reaction	18 (14)	16 (11)	23 (17)	22 (16)	0.54
Failed to return	4 (3)	3 (2)	---	2 (1)	0.25
Patient request	1 (1)	3 (2)	1 (1)	3 (2)	0.61
Unsatisfactory response - efficacy	27 (21)	24 (17)	13 (10)	6 (4)	< 0.001
Protocol violation	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	0.88
Other medical event	5 (4)	---	2 (1)	3 (2)	0.13
Other non-medical event	2 (2)	6 (4)	3 (2)	4 (3)	0.56

a: Chi-square was used to compare the incidence of reasons for termination among the therapy groups.
Source: Table 8.1.3A of CSR 378-EU

2.7.6.6.3 人口統計学的およびベースライン特性

人口統計学的およびベースライン特性を表 2.7.6.6-3 に要約した。治験参加者は主に女性（全体の約 3 分の 2）で、平均年齢は 40 代半ば、GAD エピソードの平均期間は 10 年近く、HAM-A 合計点の平均は 26～27 であった。人口統計学的特性のいずれにおいても、4 つの投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.6-3 Demographic and Baseline Characteristics of Intent-To-Treat Patients

Characteristic	Placebo	Venlafaxine ER 37.5 mg	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg	p-Value[a]
Sex, n (%)	130	138	130	131	0.65[A]
n					
Female	76 (58)	80 (58)	79 (61)	85 (65)	
Male	54 (42)	58 (42)	51 (39)	46 (35)	
Age, years					0.58[C]
Mean	46.1	45.2	43.9	44.7	
SD	14.1	13.2	11.8	13.7	
Range	18-86	19-79	18-75	20-82	
Height, cm					0.97[C]
Mean	168.4	168.5	168	168.2	
SD	9.75	10.23	8.27	9.89	
Range	148-192	145-202	150-190	145-194	
Weight, kg					0.78[C]
Mean	73.42	72.16	72.55	71.50	
SD	17.11	15	15	13.34	
Range	43.5-140	41-117	49-122	40.5-110	
Duration of current episode, (weeks)					0.28[C]
Mean	491.6	568.2	463.6	428.6	
SD	605.3	696.7	596.3	536.1	
Range	12-2541	2-2602	8-2706	5-2307	
Baseline HAM-A, n	129	138	130	131	0.87[C]
Mean	26.7	26.6	26.3	26.3	
SD	5.5	5.0	4.9	4.1	
Range	20-52	20-44	20-43	17-38	
Baseline HAM-A psychic anxiety, n	129	138	130	131	0.97[C]
Mean	12.1	11.9	11.6	11.7	
SD	3.2	2.7	3.0	2.5	
Range	10-27	10-23	9-23	9-22	
Baseline HAD anxiety subscale, n	128	137	130	131	0.33[C]
Mean	13.0	13.3	13.0	13.6	

表 2.7.6.6-3 Demographic and Baseline Characteristics of Intent-To-Treat Patients（続き）

Characteristic	Placebo	Venlafaxine ER			p-Value[a]
		37.5 mg	75 mg	150 mg	
SD	3.4	3.5	3.6	3.4	
Range	4-21	4-21	4-20	4-21	
Baseline CGI, n (%)					0.49[D]
Missing	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
1: Not assessed	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
2: Normal, not at all ill	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3: Borderline ill	7 (5)	8 (6)	8 (6)	5 (4)	
4: Mildly ill	49 (38)	69 (50)	70 (54)	58 (44)	
5: Moderately ill	60 (46)	52 (38)	43 (33)	57 (44)	
6: Markedly ill	11 (8)	9 (7)	7 (5)	11 (8)	
7: Among the most extremely ill	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

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

2.7.6.6.4 有効性の結果

表 2.7.6.6-4 に、主要評価項目および重要な評価項目である HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子、および全般改善度について、第 8 週（短期）の LOCF 解析の結果を要約した。

表 2.7.6.6-4 Summary of Primary Efficacy Variables at Week 8

Analysis Variable	Adj. Mean at Baseline	Week 8: Adjusted Mean change from Baseline at Week 8*			
		Placebo	Venlafaxine ER 37.5 mg	Venlafaxine ER 75 mg	Venlafaxine ER 150 mg
LOCF	26.5	-10.1	-12.0	-13.8[a]	-14.5[a]
HAM-A Total					
HAM-A Psychic anxiety	14.7	-5.3	-6.5	-7.6[a]	-8.0[a, b]
HAD anxiety subscale	13.2	-3.0	-4.4[a]	-5.9[a, b]	-6.1[a, b]
CGI Improvement		2.7	2.5	2.1[a]	2.0[a, b]
Observed Cases					
HAM-A Total	26.5	-11.0	-15.0[a]	-15.6[a]	-17.3[a]
HAM-A Psychic anxiety	14.7	-5.7	-8.0[a]	-8.7[a]	-9.4[a, b]
HAD anxiety subscale	13.2	-3.4	-5.4[a]	-6.5[a]	-7.2[a, b]
CGI Improvement	---	2.6	2.0[a]	1.8[a]	1.6[a, b]

*Results for CGI Improvement presented as week 8 adjusted mean value
a: Significantly different from placebo ($p \leq 0.017$)
b: Significantly different from Venlafaxine ER 37.5 mg ($p \leq 0.017$)
Source: Table 10.1.1A of CSR 378-EU

長期（6 ヵ月）における主要評価項目の解析結果を表 2.7.6.6-5 に要約した。結果は、ベースラインからの調整済み平均変化量として示した。LOCF および OC 解析のいずれにおいても、主要評価項目のすべてについて、プラセボ群と高用量のベンラファキシン ER 群（ベンラファキシン ER 75 mg 群およびベンラファキシン ER 150 mg 群）との間に有意差が認められた。主要評価項目 4 項目中 3 項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAD 不安因子）について、プラセボ群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間に有意差が認められた。第 8 週時点の結果と同様に、LOCF および OC 解析の主要評価項目の 4 項目中 3 項目（HAM-A 合計点、HAM-A 精神不安因子、および HAD 不安因子）において、ベンラファキシン ER 150 mg 群とベンラファキシン ER 37.5 mg 群との間に有意差が認められた。すなわち、6 ヵ月時点での用量反応関係を示しており、ベンラファキシン最高用量が最低用量よりも高い改善効果を示した。

第 6 ヵ月の LOCF 解析と同様に、OC 解析においても有意差が認められたという事は、ベンラファキシン ER 群とプラセボ群の差異が、単に短期投与の結果の人為的な外挿によるものではないことを証明している。これらの結果より、第 6 ヵ月の評価まで投与を継続した治験参加者において、ベンラファキシン ER がプラセボよりも高い有効性を示した。

表 2.7.6.6-5 Summary of Primary Efficacy Variables at Month 6

Analysis Variable	Adj. Mean at Baseline	Placebo	Month 6: Adjusted Mean Change from Baseline* Venlafaxine ER		
			37.5 mg	75 mg	150 mg
LOCF					
HAM-A Total	26.5	-11.0	-13.8[a]	-15.5[a]	-16.4[a]
HAM-A Psychic anxiety	14.7	-5.6	-7.6[a]	-8.5[a]	-9.2[a, b]
HAD anxiety subscale	13.2	-3.1	-5.2[a]	-6.3[a]	-7.1[a, b]
CGI Improvement	---	2.6	2.3	1.9[a]	1.9[a]
Observed Cases					
HAM-A Total	26.5	-15.1	-17.6[a]	-19.0[a]	-19.8[a]
HAM-A Psychic anxiety	14.7	-7.6	-9.5[a]	-10.4[a]	-10.7[a]
HAD anxiety subscale	13.2	-4.5	-6.5[a]	-7.7[a]	-8.6[a, b]
CGI Improvement	---	1.9	1.6[a]	1.4[a]	1.4[a]

*Results for CGI Improvement presented as month 6 adjusted mean value
a: Significantly different from placebo ($p < 0.017$);
b: Significantly different from Venlafaxine ER 37.5 mg ($p < 0.017$)
Source: Table 10.1.2A of CSR 378-EU

副次的有効性解析：

LOCF 解析では、ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg 群は、プラセボ群と比較して、第 8 週から第 6 ヵ月にかけて、HAM-A 身体的不安因子で有意に高い改善を示した。OC 解析の結果から、ベンラファキシン ER 75 mg および 150 mg 群は、プラセボ群よりも有意に高い改善を示し（150 mg 群では 37.5 mg 群よりも優れていた）、第 4 週以降（第 10 週を除く）にその傾向が認められた。

HAM-A 不安気分因子について、ベンラファキシン 150 mg 群で有意に優れた改善が認められた（LOCF 解析では第 2 週から、OC 解析では第 1 週から）。ベンラファキシン ER 75 mg 群および 37.5 mg 群では、第 2 週以降、プラセボ群と比較して有意に優れた改善が認められた。すべての有意な改善は第 6 ヵ月まで観察された。

HAD うつ病因子では、OC 解析において、第 2 週から第 6 ヵ月まで、プラセボ群と比較して、いずれの用量のベンラファキシン ER 群でも有意な改善が認められた。LOCF 解析の結果から、第 3 週から第 6 ヵ月まで、ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群で有意な改善が示された。

概括重症度について、第 1 週（OC 解析）および第 2 週（OC および LOCF 解析）において、ベンラファキシン ER 150 mg 群は、他のすべての群よりも統計学的に優れた結果を示した。その後、両（OC および LOCF）解析において、第 6 ヵ月まで統計学的有意性が維持された。LOCF 解析の結果から、第 3 週、および第 6 週から第 6 ヵ月にかけて、ベンラファキシン 75 mg 群、第 3～6 週および第 10 週から第 6 ヵ月にかけて、ベンラファキシン 37.5 mg 群で、統計学的により大きな改善が示された。

LOCF 解析の結果から、第 8 週および第 6 ヵ月において、すべてのベンラファキシン ER 群で Covi 不安評価尺度および Raskin うつ病評価尺度スコアに統計学的に有意な改善が示された。

BSA スコアの LOCF 解析の結果から、第 2 週からベンラファキシン ER 150 mg 群でプラセボ群よりも有意に改善し、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群および 75 mg 群で第 3 週からプラセボ群

よりも有意に改善し、これらの有意な改善はすべて第 6 ヵ月まで継続した。OC 解析の結果から、第 2 週以降、ベンラファキシン ER 群はプラセボ群よりも有意に改善した。また、ベンラファキシン ER 150 mg 群は、第 2 および 4 週で、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群および 75 mg 群の両方よりも有意に改善し、第 6 ヵ月までの残りのすべての時点でベンラファキシン ER 37.5 mg 群と比較しても有意な改善が認められた。
BSA 身体的因子について、LOCF および OC 解析の結果より、合計点での観察と同様に、ベンラファキシン ER 群で有意な差が認められた（有意性は第 4、8、10 週および最終評価時でも維持された)。精神的因子の結果も合計点の結果と整合していた（LOCF 解析では第 4 週から第 6 ヵ月まで)。
HAM-A 合計点についての LOCF 解析による反応率は、第 2 週から第 6 ヵ月にかけて、プラセボ群と比較して、すべてのベンラファキシン ER 群で統計学的に有意に高かった（ベンラファキシン ER 37.5 mg 群の第 8 週を除く)。全般改善度の結果から、プラセボ群と比較して、第 1 週からベンラファキシン ER 150 mg 群、第 2 週からベンラファキシン ER 75 mg 群、第 3 週からベンラファキシン 37.5 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。 また、ベンラファキシン ER を投与されたすべての治験参加者において、第 6 ヵ月まで有意な改善が維持された。
OC 解析の結果から、第 2 週以降、プラセボ群と比較して、すべてのベンラファキシン ER 群で統計学的に有意に高い反応率が示された。この傾向は、ベンラファキシン ER 75 mg 群および 150 mg 群の両方において、最終評価時まで続いた。これらの全般改善度の結果は、LOCF 解析で得られた結果と類似していた。
中止時の評価における HAM-A または全般改善度に基づく反応率について、投与群間で差は認められなかった。
ベンラファキシン ER 37.5 mg 群での効果の発現は、ベンラファキシン ER 75 mg 群とほぼ同様であり、第 3 週までは有意差を示さないパラメータが若干多くなる傾向が認められた。

2.7.6.6.5　安全性の結果

1 件以上の有害事象が（投与期間中に）報告された治験参加者の例数（割合）は、プラセボ群、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群、75 mg 群、150 mg 群でそれぞれ 107 例（82%)、122 例（87%)、124 例（93%)、120 例（88%）であった。
全体として、治験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE）は、プラセボ群、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群、75 mg 群、150 mg 群で、それぞれ 106 例（82%)、118 例（84%)、120 例（90%)、120 例（88%）であった。
長期投与中、TEAE は、プラセボ群、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群、75 mg 群、150 mg 群で、それぞれ 50 例（56%)、67 例（62%)、69 例（69%)、71 例（65%）から報告された。
3 つのベンラファキシン ER 投与群で認められた主な TEAE は、無力症、頭痛、便秘、口内乾燥、悪心、浮動性めまい、不眠症および発汗であったが、無力症および頭痛の発現割合がプラセボ群よりベンラファキシン ER 群のいずれかで高いことは示されなかった。
錯感覚の発現割合はベンラファキシン ER 150 mg 群で高く、14 例（10%）に発現したのに対し、プラセボ群では 3 例（2%)、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群では 2 例（1%)、75 mg 群では 3 例（2%）に発現した。ベンラファキシン ER 150 mg 群で 14 例に発現した有害事象はいずれも PI により治験薬と関連ありと判断された。しかし、これらの事象は 2 例を除き軽度または中等度であった。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は重度の「全身の錯感覚を伴う熱感」を発現し、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は中止直後に重度の錯感覚を発現した。

ベンラファキシン ER 150 mg 群の 2 例が中等度の多幸症を発現した。1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は、投与開始から 2 日後に「ぼんやりした」感覚（持続期間：6 日間）を発現した。本事象は PI により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。もう 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は投与開始から 2 日後に「現実から切り離された」感覚を発現し（持続期間：9 日間）、本事象は PI により治験薬とおそらく関連ありと判断された。
表 2.7.6.6-6 は、プラセボ群と比較して、いずれかのベンラファキシン ER 群で 2 倍以上の頻度で認められ、かつ発現割合が 5%以上の TEAE を要約した。

表 2.7.6.6-6 TEAE > 5% and At Least 2 Times Greater with Venlafaxine ER than Placebo - Number (%) of Patients

		Venlafaxine ER		
TEAE	**Placebo**	**37.5 mg**	**75 mg**	**150 mg**
異常な夢	2 (2)	5 (4)	8 (6)	4 (3)
視覚異常	2 (2)	1 (<1)	11 (8)	6 (4)
胸痛	3 (2)	7 (5)	3 (2)	2 (2)
便秘	6 (5)	11 (8)	17 (13)	21 (15)
浮動性めまい	18 (14)	21 (15)	29 (22)	42 (31)
口内乾燥	5 (4)	9 (6)	17 (13)	23 (17)
高血圧	3 (2)	2 (1)	3 (2)	7 (5)
感染	5 (4)	12 (9)	6 (5)	16 (12)
悪心	18 (14)	31 (22)	45 (34)	57 (42)
錯感覚	3 (2)	2 (1)	3 (2)	14 (10)
副鼻腔炎	1 (<1)	5 (4)	6 (5)	5 (4)
傾眠	5 (4)	2 (1)	8 (6)	10 (7)
発汗	7 (5)	12 (9)	15 (11)	25 (18)
あくび	0 (0)	0 (0)	3 (2)	7 (5)

Source: Table 11.2.1B of CSR 378-EU. COSTART により集計し、MedDRA-J（Ver. 25.0）により和訳

ベンラファキシン ER 投与と因果関係を否定できない主な有害事象は悪心、浮動性めまい、発汗、口内乾燥および便秘であった。これらの有害事象の発現は用量依存的であると考えられた。ベンラファキシン ER 群では、最初の 2 週間に悪心および浮動性めまいの発現割合が比較的高かった。その後、これらの事象を報告した治験参加者数は急速に減少し、残りの二重盲検投与期間中の発現割合はプラセボ群と同程度であった。
遅発性の有害事象、すなわち、投与開始から 8 週間以降に発現した有害事象の発現割合は低く、全投与群でおおむね同程度であった。発現割合が 10%を超え、かつベンラファキシン群でプラセボ群の遅発性の 2 倍以上であった有害事象は、ベンラファキシン ER 150 mg 群での浮動性めまいであった。
7[redacted]歳の女性（治験参加者 ID：[redacted]）は、治験薬投与中止から 2 ヵ月後の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に気管支肺炎により死亡した。本事象発現前、本治験参加者はベンラファキシン ER 150 mg 投与の 2 日後に試験を中止し、動悸および胸痛により 6 日間入院していた。本事象は安定した不整脈と考えられ（心房細動の既往歴があり、19[redacted] 年からジゴキシンで治療）、退院時に temazepam が処方された。1 ヵ月後、治験参加者は一般開業医の診察を受け、不安に対してクロルジアゼポキシドを処方された。
2[redacted] 歳の男性（治験参加者 ID：[redacted]）は、治験実施計画書違反（心電図および臨床検査を予定どおりに実施しなかった）の 84 日後に試験を中止した。本治験参加者はベンラファキシン ER 150 mg を服用していた。6 日後、重篤な夫婦間の問題を発現後、窓から飛び降りて自殺を試み、

15 日間入院した。その後、試験を中止してから約 6 ヵ月後、産業医から不安定なため職場復帰はできないと判断され、ショットガンで自殺した。
いずれの死亡も治験薬との関連性はないと PI は判断した。
有害事象が中止の直接的または間接的要因であったのは、プラセボ群で 28 例（22%）、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群で 20 例（14%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 28 例（21%）、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 26 例（19%）であった。
ベンラファキシン ER 群で発現した主な中止に至った有害事象は悪心であり、発現割合はベンラファキシン ER 37.5 mg 群で 4%、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 6%、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 7%であったに対し、プラセボ群では 2%であった。プラセボ群で発現した主な中止に至った有害事象は浮動性めまいであり、発現割合はプラセボ群で 5%であったに対し、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群で 1%未満、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 5%、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 4%であった。その他の主な中止に至った有害事象は頭痛、浮動性めまい、発汗および不眠症であったが、プラセボ群とベンラファキシン ER 群の発現割合の差は明らかではなかったか、一貫性がなかった。

表 2.7.6.6-7 に、特に注目すべき中止に至った有害事象を要約した。

表 2.7.6.6-7 Patients with Noteworthy Events Leading to Discontinuation

Treatment Group	Age/Sex	Drug Relationship	Event Description
Patient Number			
Placebo			
[redacted]	[redacted]/F	Probably	Photosensitivity reaction/rash
	[redacted]/M	Possibly	Atrial fibrillation
	[redacted]/M	Not related	Possible seizure
Venlafaxine ER 37.5 mg			
[redacted]	[redacted]/F	Not related	Suicide attempt (overdose)
	[redacted]/F	Probably	Generalised pruritis
Venlafaxine ER 150 mg			
[redacted]	[redacted]/M	Probably	Urticarial rash
	[redacted]/M	Not related	Syncope
[redacted]	[redacted]/F	Defintitely	Euphoria (COSTART term for patient feeling moderately “out of this world”)

Source: Table 11.3.2A- CSR 378-EU

CRF のデータ、治験参加者に関連する通信記録およびメディカルモニターの判断に基づき、有害事象の重篤性を判断した。治験期間中に 23 例（4%）が重篤な事象を発現したと判断された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 2%（3/130 例）、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群で 6%（9/140 例）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 4%（5/134 例）、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 4%（6/137 例）であった。23 件中 17 件の事象は、PI により治験薬と関連なしと判断された。残りの 6 例に発現した事象は治験薬と関連があるかもしれないまたはおそらく関連ありと判断された。これら 6 例に発現した重篤な有害事象、治験参加者 ID および治験薬との関連性を投与群ごとに表 2.7.6.6-8 に要約した。計 10 件の重篤な有害事象の処置として入院が必要となったが、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。

表 2.7.6.6-8 Serious Adverse Events Considered Possibly or Probably Related to Treatment

Treatment Group Patient Number	Event	Relationship to Treatment
Venlafaxine ER 37.5 mg		
[redacted]	Exacerbation of glaucoma	Possibly
	Generalised pruritus	Probably
	Growth on left arm	Possibly
Venlafaxine ER 75 mg		
[redacted]	Severe erythematous rash	Probably
Venlafaxine ER 150 mg		
[redacted]	Syncope	Possibly
Placebo		
[redacted]	Photosensitivity reaction	Probably

Source: Table 11.3.3B of CSR 378-EU

合計 326 例が有害事象により併用薬投与を受け、21 例が有害事象により治験薬投与を中止した。プラセボ群では、76 例（58%）が併用薬投与を受け、5 例（4%）が投与を中止した。
ベンラファキシン ER 37.5 mg 群では、85 例（61%）が併用薬投与を受け、6 例（4%）が投与を中止した。ベンラファキシン ER 75 mg 群では、81 例（60%）が併用薬投与を受け、4 例（3%）が投与を中止した。ベンラファキシン ER 150 mg 群では、84 例（61%）が併用薬投与を受け、6 例（4%）が投与を中止した。ベンラファキシン ER 150 mg 群の 1 例が治験薬を減量した。
臨床的に重要な可能性があるトリグリセリド増加の発現割合は、4 つの投与群のすべてで比較的高かった。ベースライン値から 500 mg/dL を超える増加は認められず、空腹時の測定ではなかったことまたは同時期に治験参加者の体重がわずかに増加したことが主な原因であった。 また、治験期間中のいずれの時点でも、ベースラインからの平均変化量はすべての投与群で統計学的に有意ではなかった。
総ビリルビン、総蛋白、アルカリホスファターゼおよび SGPT/ALT については、1 つ以上の投与群で、第 8 週にベースラインからの統計学的に有意な平均変化量が認められ、クレアチニンおよびアルカリホスファターゼについては、第 8 週に投与群間で調整済み平均変化量についての統計学的に有意な差が認められた。第 6 ヵ月に、9 つの変数（アルカリホスファターゼ、血小板数、SGPT/ALT を除く）のそれぞれで、ベースラインとの統計学的な有意差が認められた。
統計学的な有意差は必ずしも臨床的意義と一致しないため、メディカルモニターは各臨床検査項目のデータをレビューした。観察された差は概して小さく、散発的であり、臨床的に重要ではないと判断された。
また、すべてのベンラファキシン ER 群で、治験中に体重減少および体重増加の両方が認められた治験参加者数がやや多いようであった。
メディカルモニターは、5 例のバイタルサインの結果に臨床的に重要な変化が認められたと判断した。これらの事象のうち重篤と判断されたものはなく、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）で認められた失神以外に血圧の変化に関連する影響はなかった。
ベンラファキシン ER 投与後に用量依存的な仰臥位脈拍数の増加が認められた。ベンラファキシン ER 150 mg 群での脈拍数増加は 2～5 bpm であった。平均血圧の変化として、プラセボ群を含むすべての投与群でわずかな血圧低下が認められ、投与群間で散発的かつ一貫性のない差が認められた。
平均体重の変化として、すべての実薬群で軽微かつ一過性ではあるが、有意な体重減少（0.3～0.5 kg）が第 1 週から認められた。第 1、2、3 および 6 週にベンラファキシン ER 75 mg 群および

150 mg 群とプラセボ群の間で、第 3 週にベンラファキシン ER 37.5 mg 群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められた。体重減少は第 4 または 6 ヵ月までに回復した。
臨床的に重要な可能性のある心電図の変化の発現割合は、実薬群とプラセボ群で同程度であった。メディカルモニターは、臨床的に重要な可能性のある心電図の変化が確認された各治験参加者の記録を検討し、6 例に臨床的に重要な変化が認められたと判断した。
ベンラファキシン ER 150 mg 群の心拍数に、ベースラインから（およびプラセボ群と比較して）統計学的に有意な増加が第 8 週（3.9 bpm）および第 6 ヵ月（3 bpm）に認められた。ベンラファキシン ER 37.5 mg 群では、退薬時に統計学的に有意な心拍数減少（7.3 bpm）が認められた。この変化にプラセボ群との有意差は認められなかった。
ベンラファキシン ER 37.5 mg 群では、治験後の来院時に統計学的に有意な QRS 間隔のわずかな延長が認められた（10.1 msec）。この値にプラセボ群との有意差が認められた。ベンラファキシン ER 75 mg 群では、QTc の有意な短縮（19.4 msec）が治験後に認められたが、プラセボと比較して統計学的な有意差は認められなかった。治験期間中を通して、心電図パラメータのベースラインからの変化は単発かつ一過性で程度は小さかったことから、全体として臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

投与中止の影響の評価（第 2 期）：

359 例が本治験の退薬期に移行し、このうちプラセボ群は 77 例、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群は 92 例、ベンラファキシン ER 75 mg 群は 92 例、ベンラファキシン ER 150 mg 群は 98 例であった。
退薬期に移行した治験参加者の大部分（297 例、83%）は、同期間中に単盲検下で最長 6 日間の投与を受けた。その後、7 日間以上の退薬期を完了した治験参加者数に投与群間で差は認められなかった。
反跳性不安は、レスポンダーの HAM-A 合計点が実薬投与の中止後 8 日以内のいずれかの時点でベースラインを上回った場合と定義した。投与後のすべての評価および投与終了後 8 日以内に実施したすべての評価を用いて、各投与群のレスポンダー数を比較した。投与中止後の反跳性不安の発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。
PWC に基づき、退薬時来院（第 175 日）に新規症状が 3 件以上発現した治験参加者は、プラセボ群で 2 例（3%）、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群で 11 例（13%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 9 例（11%）、ベンラファキシン ER 150 mg 群で 20 例（24%）であった。
PWC で評価した中断症状の発現割合はベンラファキシン ER 37.5 mg 群とベンラファキシン ER 75 mg 群で同程度であり、プラセボ群では新規の症状は比較的少なかった。ベンラファキシン ER 37.5 mg およびベンラファキシン ER 75 mg の投与中止により、浮動性めまいおよび／または頭部ふらふら感が最も多く発現した。ベンラファキシン ER 150 mg の投与中止により、浮動性めまい、頭部ふらふら感、耳鳴、悪心および嘔吐、ならびに食欲不振が最も多く発現した。9 例が症状に対する治療を必要とした。12 例は二重盲検期にベンラファキシン ER 150 mg を服用していた。これらの治験参加者における投与中止に関連する主な症状は、浮動性めまい、頭部ふらふら感、錯感覚および悪心であった。症状は実薬の最終投与から 24～72 時間以内に発現し、症状の持続期間は 3～7 日であった。
単盲検退薬期に参加した治験参加者のうち 16 例（4%）に顕著な突然の中断症状が発現した。これらの治験参加者はすべて 6 ヵ月間の二重盲検期を完了していた。

退薬期に発現した TEAE の解析でも PWC と同様のデータが得られた。単盲検下の退薬期間中に、TEAE がプラセボ群で 13 例（17%）、ベンラファキシン ER 37.5 mg 群で 37 例（40%）、ベンラファキシン ER 75 mg 群で 35 例（38%）およびベンラファキシン ER 150 mg 群で 58 例（59%）に発現した。

2.7.6.6.6　結論

ベンラファキシン ER を 1 日 1 回投与したときの忍容性および安全性は良好であり、短期的および長期的（6 ヵ月間）な抗不安作用が確認された。症状改善は用量依存的で、ベンラファキシン ER 75 mg が臨床での至適用量であると判断された。投与中止の影響を評価した結果、用量が 150 mg/日以上の場合、投与中止前の漸減の必要性が示唆された。

2.7.6.6.7　症例の叙述

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：左足の損傷
GAD を有する 5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。重要な既往歴はなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は地元の学校の金属製の出入り口の階段で転倒して左足を重度に損傷した。治験参加者は大きな血腫を発現し、感染した。治験参加者は paracetamol、co-proxamol、イブプロフェンおよびフルクロキサシリンによる治療を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 月[redacted] 日まで仕事を休んだ。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検投与を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に単盲検下の退薬期を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月、治験参加者は腫脹および疼痛は持続しているが、これらは通常の活動を妨げるものではないと報告した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：失神／拡張期血圧上昇
GAD を有する 2[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プラセボの投与を開始した。既往歴には花粉症（19[redacted] 年～）などがあり、Flixonase 点鼻薬および Rapitil 点眼薬（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）による治療を受けていた。月経周期の調節のため Cilest（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）も服用していた。仰臥位および立位血圧の平均値はスクリーニング時でそれぞれ 132/92 mmHg および 129/96 mmHg、ベースライン時でそれぞれ 141/95 mmHg および 148/96 mmHg であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 5 日に重度の胸痛および動悸が発現したが、自然に消失した。これらの事象は PI により治験薬と関連なしと判断された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に花粉症に対して Kenalog 40 mg が投与された。治験参加者は注射針を怖がり、注射後に重度の失神を発現したが、特別な治療なしで 5 分後に回復した。さらに 35 分間安静にし、気分は改善した。PI は、本事象は血管迷走神経反応であり、治験薬と関連なしと判断した。また、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 15 日に治験薬と関連があるかもしれない軽度の悪心が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までおよび 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から中等度の拡張期血圧上昇が発現した。PI は、この上昇を治験薬とおそらく関連なしと判断した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了し、7 日間の退薬期後に第 2 期を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の試験後の検査では、血圧は 125/85 mmHg であった。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：光線過敏性反応
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。身体検査、心電図、血液検査および尿検査の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。既往歴には、胆嚢切除（19[redacted] 年）、湿疹および手首骨折（19[redacted] 年）、心房細動（19[redacted] 年）などがあった。治験参加者は心房細動および血栓症予防のため、19[redacted] 年からソタロールおよびアスピリンを服用していた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（晴れた日）に短時間外出した後、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に鼻と額、頬、胸および脚に重度の赤色湿疹性皮疹を発現した。普段は日光に対する反応はなかった。PI はこの時点で治験薬の投与中止を決定し、最終投与日は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。真菌感染の可能性（胸部の滲出性病変）に対し、クラリチンおよび Canesten クリーム、ならびに局所コルチコイド（Eumovate）が処方された。治験参加者は 5 日後に改善し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに完全に回復した。PI は、この反応を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：高血圧
5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から軽度の血圧上昇が発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：肝機能検査異常
GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プラセボの投与を開始した。既往歴には、耳感染再発、酒さ性ざ瘡などがあった。前治療および併用治療には、酒さ性ざ瘡に対する Velosef（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）、co-amoxiclav（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）およびオキシテトラサイクリン（19[redacted] 年～、prn）、タイフィムおよび Havrix（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、扁桃炎に対するペニシリン（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）、上気道感染に対する Distaclor（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）、インフルエンザ様疾患に対する paracetamol およびイブプロフェン（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング時に ALT 値がわずかに上昇していた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の肝機能検査値異常が発現し、治験参加者は試験を中止した。ALT 検査を 2 回繰り返した。PI は、この事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：心房細動
7[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。既往歴には、労作性狭心症（19[redacted] 年～）［ニトログリセ

リン（400 mg prn）、一硝酸イソソルビド（20 mg 1 日 2 回）および Burinex（1 mg 1 日 1 回）により治療]、乾癬（19[redacted] 年～）（Devonex 軟膏および Polytar 液により治療）などがあった。心電図上で中等度の心房細動が認められたため、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止し、ジゴキシン錠（62.5 mg）が処方された。本事象は PI により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した心電図でも心房細動は持続していた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中等度の胸部感染と診断され、抗生物質（co-amoxiclav）治療により 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復した。胸部感染は治験薬と関連なしと判断された。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：発作の可能性
GAD を有する 7[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。スクリーニング評価において、血圧測定値は正常であり、臨床検査値異常は認められなかった。心電図により完全左脚ブロックが認められた。既往歴には、左脚ブロック、てんかん発作の可能性（客観的な裏付けなし）、脳血管発作の徴候のない一過性脳虚血発作の疑いのための入院（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬は、血栓予防に対するペルサンチン 75（3 錠／日）（19[redacted] 年～）および脳循環不全に対する Nootropyl（19[redacted] 年～）であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は夜間に転倒して顔面の斑状出血および軽度の錯乱をきたし、検査のため入院した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与が中止された。心電図により左脚ブロックが認められた。24 時間心電図モニタリングでは、発作性の異常は認められなかった。脚ブロックの心内膜の検査は正常であった。インスリノーマは認められなかった。EEG は正常であった。しかし、他の発作を予防するために、Gardenal 100 mg/日が導入された。治験参加者は回復し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院した。治験参加者は治験薬を 2 日間再服用し、その後最終的に中止した（治験参加者の服薬不遵守）。Gardenal 投与下で、さらなる発作は発現しなかった。PI は、治験参加者に発現したてんかん発作の可能性を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：末梢性浮腫
GAD を有する 8[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。既往歴には、心房細動（コントロール下）、両側膝関節症、下肢浮腫を伴う静脈循環不全などがあった。併用薬には、ジゴキシン（1/2 錠／日、19[redacted] 年～）、Nitriderm TTS 5（1 パッチ／日、19[redacted] 年～）、静脈不全に対する Cervoxan 60（1 錠／日）、Lasilix 20 mg/日（1/2 錠／日、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）、静脈不全に対する Ampycyclal 300（2 錠/日）、尿失禁に対する Driptane 2 錠／日などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は下肢浮腫の増強に気づいた。浮腫は、Lasilix 20（1/2 錠／日）の投与により 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日頃に消失したが、Lasilix 投与にもかかわらず 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に利尿治療を Lasilix 20（1 錠／日、1 日/2）およびアルダクトン（1 錠／日、1 日/2）の隔日投与に変更し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日頃に浮腫は消失した。これらの事象は治験薬と関連なしと判断された。治験参

加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。PI は、治験参加者の気分および行動がわずかに改善したことを認めた。

投与群への割り付け：プラセボ
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：心室性期外収縮
GAD を有する 5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボの投与を開始した。既往歴には腎結石などがあり、併用薬は Stilnox（1 錠／日）であった。スクリーニング時（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の心電図は正常であった。尿中薬物スクリーニングは、試験前に中止されていた Lysanxia の長い半減期のため、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted] 月[redacted] 日および[redacted] 月[redacted] 日にベンゾジアゼピン陽性であった。睡眠障害のため、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stilnox から抱水クロラール（スプーン 1 杯／日）に変更された。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日の心電図で軽度の心室性期外収縮が認められ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与が中止された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の心電図は正常であった。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：失神
GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。既往歴には、外傷性気胸（19[redacted] 年）などがあった。試験期間中、治験参加者は併用薬を服用しなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の夜、治験参加者は船で釣りをしていた。ボートの後ろの座位から起き上がり、船の床から魚を集めるためにかがんだ。治験参加者は重度のめまいを感じ、水面にぶつかるまで何が起きたか覚えておらず、数秒後、別の船に助けられて自分の船に戻ったときに意識を取り戻した。治験参加者は入院せず、PI は本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。その後、治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PI の診察を受け、同日、体位性低血圧は認められなかった。治験参加者によると、かつて（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、軽度の傾眠状態を発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および[redacted] 日に軽度のめまい感を発現した（血圧測定値は未入手）。また、治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]日に「ぼんやりした」感覚があったと報告した。本事象は PI により治験薬とおそらく関連ありと判断された。二重盲検期間中に発現したその他の事象は、悪心、便秘、口内乾燥、排尿困難および勃起維持困難であった。これらの症状は、治験薬と関連があるかもしれないまたは治験薬とおそらく関連ありと判断された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本試験の二重盲検期を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に単盲検での治験薬投与（退薬期）を開始した。退薬期の 2 日目、治験参加者は重度の身体的および感情的な不調を感じたと報告した。PI は本事象を治験薬と関連ありと判断し、治験参加者の試験中止を決定した。その後ベンラファキシン IR 75 mg が処方され、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に症状は消失した。本試験の二重盲検期最終日（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の HAM-A 合計点は 6 であり、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに 23 に増加したことに留意すべきである。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]

有害事象：退薬時の症状
5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。既往歴には逆流性食道炎（19[redacted] 年～）などがあった。スクリーニング時に、軽度の浮動性めまい、頭部ふらふら感および悪心が医師による離脱症状チェックリストに記録された。医師による離脱症状チェックリストによると、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の二重盲検下の治験薬投与の最終来院時に軽度の浮動性めまい、頭部ふらふら感および悪心が発現した。単盲検下でのプラセボ投与 1 週間後の 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に、治験参加者は重度の浮動性めまい、頭部ふらふら感、電気ショック感、悪心および嘔吐（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）報告した。イフェクサー（37.5 mg）1 日 1 回が処方され、症状は消失した。PI はこれらの事象を治験薬の投与中止によるものと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
GAD を有する 3[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg の投与を開始した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第 1 期を完了し、退薬期の 4 日後に試験を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日に軽度の腹部仙痛、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日に重度の下痢、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から重度の頭部ふらふら感、浮動性めまいおよび発汗を発現した。これらの事象はいずれも特別な薬物治療を必要としなかった。PI はこれらの事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。また、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日に重度の視覚障害が発現した。治験参加者はまるで「焚火越しに熱風で光景がゆがめられた」ようだったと述べた。PI は本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：膝蓋骨骨折による入院
3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。関連する既往歴はなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は転倒後に左膝蓋骨を骨折し、入院した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は膝蓋骨を「ワイヤーで接合する」手術を受けた（同日、治験薬の投与を継続した）。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対して Tylex（paracetamol 500 mg およびコデイン 30 mg）2 カプセル／日が処方され、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に理学療法が開始された。PI は骨折を治験薬と関連なしと判断した。治験参加者は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験の二重盲検期を完了し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで退薬期の単盲検下で治験薬を服用した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
7[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴には便秘などがあり、便秘に対し Regulan が投与された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日にベンラファキシン

ER 150 mg の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、単盲検下でプラセボ投与中に、下痢および不調感、涙ぐむ、震え、ならびに頭部ふらふら感が発現した。すべての症状は重度であり、PI により治験薬と関連ありと判断された。これらの事象は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に抑うつ気分が発現したが、これも 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに改善した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
GAD を有する 2[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験への適格性についてスクリーニングを受けた。重要な既往歴はなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を終了した。二重盲検投与期間中、最初の 4 日間に軽度の頭痛および悪心が時折発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日には 4 日間の短期のインフルエンザ症状が発現した。単盲検下のプラセボ退薬期に移行後、重度の「全身の電気ショック」様感覚、軽度の悪心および中等度の疲労が発現した。症状は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted]年[redacted] 月[redacted]日までの 3 日間のプラセボ投与後に発現した。その後、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで両腕に「電気ショック様感覚」が時折発現した。その日、治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg/日を処方され、錠剤の服用を開始してから 1～2 時間以内に気分が良くなった。本剤の投与は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続された。ベンラファキシンの投与中止から数日以内に、治験参加者は再び同じ症状を発現した。ベンラファキシンを 1 日半錠（18.75 mg）で再開したところ、数時間以内に症状は再び緩和された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は依然としてベンラファキシンを服用していた。PI は、これらの症状を治験薬の投与中止によるものと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：重度の離脱反応
3[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。関連する既往歴はなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に終了した。治験薬投与の 2 日目に中等度の「多幸症」（治験参加者の報告によると、「ぼんやりした」感覚）が発現し、本事象は 6 日間持続し、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。さらに、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から軽度の射精不能が発現し、PI は本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。この有害事象は試験期間を通じて持続し、試験終了時も持続していた。退薬期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、治験参加者は単盲検下でプラセボの投与を受けた。重度の不安、悪寒、浮動性めまい、発汗および振戦を含む重度の急性離脱反応が発現し、PI はこの反応を治験薬とおそらく関連ありと判断した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からベンラファキシン IR（37.5 mg）が処方された。実薬投与中にかなり改善した HAM-A 合計点は、この退薬期間中に中等度の増加を示した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の幻覚

3[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴には、喘息（19[redacted] 年～）、肺塞栓症（19[redacted] 年）、子宮全摘出（19[redacted] 年）、子宮頚部上皮内腫瘍 3（高度異形成）（19[redacted] 年に治療）および子宮頚部子宮内膜切除（19[redacted] 年）、胃食道逆流症（19[redacted] 年からヒドロタルサイト、19[redacted] 年[redacted]月からのシメチジンによる治療）などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に終了した。本試験の二重盲検期間中に発現した有害事象は、悪心、嘔吐（1 回）、足および膝の疼痛、咽喉痛および右母指の裂傷であった。1 週間にわたる軽度の排尿困難が発現したが、PI により治験薬と関連なしと判断された。退薬期（19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、治験参加者は単盲検下でプラセボの投与を受けた。中等度の幻視（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中等度の頭部ふらふら感（19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日まで）が発現した。19[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に単盲検下の退薬期を中止し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン IR 75 mg の投与を開始した。試験中のベースライン時に不安の重症度は改善しなかった。HAM-A スコアは、ベースライン時に 32、第 6 ヵ月の評価時に 24 であり、退薬週後に 29 にわずかに悪化した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：蕁麻疹様皮疹による中止
4[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。既往歴には喘息（19[redacted] 年～）などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の蕁麻疹様皮疹が発現し、治験薬の投与中止から 4 日後の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。本事象は PI により治験薬とおそらく関連ありと判断された。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。試験中に発現したその他の有害事象は、喘息増悪、咽喉絞扼感、リビドー消失、頭痛、悪心および食欲不振であった。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：高血圧
GAD を有する 5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg の投与を開始した。既往歴には、軽度の高血圧（19[redacted] 年～）、両側卵管卵巣摘除を伴う子宮亜全摘術（19[redacted] 年）およびその後の HRT 治療（19[redacted] 年）、足関節腫脹（19[redacted] 年[redacted] 月からフロセミドによる治療）、甲状腺機能亢進症（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から Eltroxin による治療）などがあった。スクリーニング時の臨床検査結果で、随時血糖値の上昇（7.5 mmol/L、基準値：3.8～6.2 mmol/L）およびトリグリセリド値の上昇が認められた。耐糖能検査を依頼し、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に軽度の糖尿病と診断された。本事象は PI により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。糖尿病食が処方され、フロセミドの投与は中止された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日から中等度の高血圧が発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。同日の随時血糖値は 7.5 mmol/L であった。治験薬の投与中止後 1 ヵ月以内に血圧がベースライン値まで低下した。PI は高血圧を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]

有害事象：気管支肺炎：死亡
7[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。既往歴には、軽度の高血圧（未治療）、心房細動などがあった。併用薬は、心房細動に対するジゴキシン（125 mg）（19[redacted] 年～）、帯状疱疹後神経痛に対する co-proxamol を 1 日 3 回（19[redacted] 年～）、鼻閉に対するベクロメタゾンスプレー（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、便秘に対するラクツロース粉末（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）および皮膚刺激に対する Canestan クリーム（19[redacted] 年～）であった。スクリーニング時の心電図は正常であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。翌日の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は突然の動悸および胸痛のため入院した。心筋梗塞または不整脈の徴候はなく、本事象は安定した不整脈と考えられた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を中止した。本事象は PI により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。退院時に temazepam が追加で処方された。19[redacted]年[redacted] 月[redacted]日に終了時来院を実施し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に追跡調査を実施した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は一般開業医の診察を受けた。治験参加者は非常に不安であり、クロルジアゼポキシドが処方された。1 ヵ月後に気管支肺炎が発現し、治験薬投与中止の 2 ヵ月後の 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に死亡した。気管支肺炎および死亡は PI により治験薬と関連なしと判断された。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
4[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。軽度の口内乾燥（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中等度の便秘（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が発現し、これらの事象はおそらく治験薬と関連ありと判断された。軽度の傾眠状態（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）も発現した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検投与を完了し、その後、重度の悪心、睡眠障害および悪夢、錯乱、ほてりおよび冷感、ならびに浮動性めまい（すべて 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）が発現した。悪心は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失し、傾眠状態、睡眠障害、悪夢および錯乱状態は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失し、ほてりおよび冷感は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失し、浮動性めまいは 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失した。PI は、傾眠状態を除くすべての事象を治験薬と関連あり、傾眠状態を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：異常行動に伴う意識消失
3[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg の投与を開始した。治験参加者はストレス後に「コントロール不能」の発作を起こしたことがあった。痙攣発作の既往歴はなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は意識消失した（しかし、失禁はしていない）。本事象はストレスがあり、妻と口論後に発現した。PI によると、治験参加者は四つんばいになり、頭を床にぶつけたときに、「異常行動」反応を発現した。90 分間覚醒しなかった。PI により、本事象は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。この時点（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で治験薬の投与を中止し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの退薬期に単盲検下で治験薬が処方された。試験期間中に発現したその他の事象は、浮動

性めまい、便秘、勃起時の頻脈、インポテンス、頭痛、悪心および発汗増加であった。いずれも試験終了時までに消失した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：「現実から切り離された」感覚（Costart：多幸症）
GAD を有する 6[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。既往歴には、片頭痛（19[redacted] 年～）、うつ病に対する心理療法（19[redacted] 年～）、不安発作（19[redacted] 年～）、良性頭位性回転性めまい（19[redacted] 年～）などがあった。中等度（19[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）および重度（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]日）の筋痙縮が発現した。また、中等度の浮動性めまい（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、中等度の脱力、食欲不振および「現実から切り離された」感覚（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）も発現した。PI はこれらの事象を治験薬と関連ありと判断し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者の試験参加を中止した。
投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：トランスアミナーゼ値上昇
19[redacted] 年から GAD の既往歴を有する 5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。スクリーニング時の生化学的検査では、トランスアミナーゼの高値が認められ、SGOT は 73 UI/L（基準値：8～21 UI/L）、SGPT は 74 UI/L（基準値：8～22 UI/L）であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の採血では、トランスアミナーゼ値の悪化が認められ、SGOT は 135 UI/L（基準値：8～39 UI/L）、SGPT は 90 UI/L（基準値：9～52 UI/L）であった。治験参加者は 19[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、一般開業医は、収縮期血圧が 160 mmHg であったため（開業医は不安と関連ありと判断）、Corgard 80（1 錠／日）を処方した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝酵素値は以前の値に戻り、SGOT は 53 UI/L、SGPT が 72 UI/L で高値のままであったが、とくに措置は講じなかった。試験後来院（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の血圧は正常であった。PI は、肝酵素上昇を治験薬と関連ないが、アルコール依存症と関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：自殺企図および自殺（試験後）
GAD を有する 2[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。精神医学的病歴には、大うつ病エピソード（1994 年）などがあった。前治療薬には、Prozac 投与（19[redacted] 年[redacted] 月、15 日間）などがあり、治験参加者は医師の助言なく自己治療として Buspar を服用していた。ベースライン時の HAM-A および Raskin 尺度のスコアは、それぞれ 33 および 3 であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は治験実施計画書違反（臨床検査および心電図を予定どおりに実施しなかった）により試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の HAM-A 合計点は 4、Raskin スコアは 3 であった。試験期間中の治験参加者の服薬遵守は良好であり（3 カプセル／日）、併用薬は投与されなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の投与終了から 6 日後、治験参加者は窓から飛び降り自殺を試

みた（妻が治験参加者と別れたいと申し出た後）。治験参加者は 15 日間入院し、開鍵は行われず、PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。治験参加者は病気休職中（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）で、離婚手続き中であった。試験中止から約 6 ヵ月後、治験参加者は職場復帰の意向で産業医を受診した（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。医師は治験参加者が不安定すぎると判断し、これに同意しなかった。翌夜（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 日にかけて）、治験参加者はショットガンで自殺した。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
GAD を有する 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg の投与を開始した。関連する既往歴はなく、併用薬を服用していた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に二重盲検投与を完了した。単盲検下でのプラセボ投与中（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）に、重度の悪心、嘔吐、動悸、浮動性めまい、錯感覚および発汗が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、イフェクサー37.5 mg の投与から 3 時間後に症状は消失した。PI は、本事象を治験薬の投与中止と関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
GAD を有する 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg の投与を開始した。関連する既往歴はなく、併用薬には Citodon（paracetamol およびコデイン）1 回 1 錠、1 日 3 回、Stilnoct 10 mg および Behepan 1 mg などがあった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検投与を完了し、退薬期の 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に単盲検下のプラセボ投与を開始した。重度の錯感覚、動悸および浮動性めまい（5～6 日間持続）が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にイフェクサー37.5 mg（2 錠／日）が処方され、2 時間以内に症状は消失した。PI は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 150 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：早期中止／肺癌
GAD を有する 6[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。既往歴には、右足首骨折（19[redacted] 年[redacted] 月）、慢性アルコール依存症、慢性動脈不全などがあった。ヘビースモーカーで、喫煙本数は 1 日 40 本を超えていた。前治療薬には、Fraxiparin 0.3 mL/日の皮下投与（足関節骨折後の血栓症予防のため、19[redacted] 年[redacted] 月から）、不眠症に対する Théralène（夜間に 15 滴、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）、神経弛緩薬の Aiglonyl 50（2 錠／日、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に中止）などがあった。スクリーニング時の血液学的および生化学的パラメータは、軽度の貧血（ヘモグロビン：127 g/L、基準値：130～180 g/L）および好中球数低値（1.64 × 10^9/L、基準値：2～6.5 × 10^9/L）を示した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の尿中薬物スクリーニングは、ベンゾジアゼピン系薬剤が陽性であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の尿中薬物スクリーニングは陰性であり、この

日にベンラファキシン ER 150 mg/日の投与を開始した。その後の来院時に新たな臨床的に重要な変化は認められなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験参加者は 10 日間の血痕痰および咳嗽のため入院した。胸部 X 線にて右上葉に孤立性の肺結節を認めた。CT スキャンでは、腫瘍および気管前分岐部リンパ節が強く疑われる縦隔画像が検出された。動脈検査で腹部大動脈および右浅大腿動脈の閉塞性病変が認められた。生検で肺癌の所見が認められ、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は試験を中止した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺区域切除術を実施した。PI は本事象を治験薬の使用と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：妊娠
3[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン 37.5 mg/日の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は有効性の欠如および片頭痛（pizotifen 0.5 mg 1 日 1 回が処方されていた）のため試験を中止した。治験参加者は家族計画クリニックで妊娠していることが判明した後、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PI の外科を受診した。避妊法としてフォームおよびコンドームを使用した。最終月経は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、治験参加者が二重盲検下で治験薬を服用していたときに受胎した。この妊娠は望ましくなく、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中絶した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：既存の緑内障の増悪
6[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には、線維柱帯切除術を受けた緑内障（右眼）（19[redacted]年）、コントロールされている高血圧、肺を侵す非特異的な結合組織障害（19[redacted] 年～）、耳鳴、慢性穿孔、小児としての乳様突起手術などがあった。PI は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に緑内障の急性の高度の増悪を報告した。翌日（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験参加者は外来で右眼のレーザー虹彩切除術を受けた。PI は、手術日の後も状態は持続していたが、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで中等度であったと報告した。Maxidex（19[redacted]年[redacted] 月[redacted]日まで）、チモプトール点眼液およびダイアモックス（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）が処方された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、別の線維柱帯切除術が実施され、アトロピン 1%点眼薬（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）および Maxitol 点眼薬（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）が処方された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に眼圧は両眼 5 mmHg であった。本事象は PI により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に二重盲検期を完了し、退薬期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）に単盲検下でプラセボを服用した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：右膝損傷
GAD を有する 6[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted]月[redacted]日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

から軽度の下肢痛、肩および腕の疼痛が発現し、これらは治験薬との関連はなかった。前日（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験参加者は椅子の上で高く背伸びをして、不安定な状態でバランスを取り、転倒したときに、不自然に着地して右膝をひねった。その直後に腫れた。救急外来を受診し、チュビグリップおよび松葉杖が提供された。X 線検査で変形性関節症が認められた。治験参加者は疼痛に対して paracetamol および co-dydramol を服用した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に膝損傷に起因する活力喪失および頭部ふらふら感が発現した。PI はこれらの事象を治験薬と関連なしと判断した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に第 1 期を完了し、退薬期の 7 日後に第 2 期を完了した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、かなりの疼痛が持続しており、治験参加者は膝手術を検討するために専門機関を紹介された。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：心電図異常
6[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には、狭心症（運動試験で未確認）［19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から Elantan（一硝酸イソソルビド 25 mg）により治療］、喘息［19[redacted] 年からベネトリンスプレー（2 パフ、prn）および 19[redacted] 年から Flixotide 吸入（250 mg BID）により治療］、胃酸過多［Gaviscon 液（10 mL を 1 日 4 回）により治療］などがあった。重要な有害事象は発現しなかった。来院 8 の試験に必要な心電図では Sokolow-Lyon 電位基準に基づく左室肥大の徴候が認められたが、スクリーニング時に実施された心電図では認められなかった。この所見は孤立したものであったことに留意すべきである。すなわち、治験参加者から胸痛の報告はなく、血圧に有意な変化はなかった。しかし、PI は来院 8 で異なる（新しい）心電図検査機を使用していた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止し、この日に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の 9 日後に追跡調査のための心電図を 2 回実施した（1 回はスクリーニング時に使用した古い心電図検査機、もう 1 回は来院 8 で使用した新しい心電図検査機）。いずれの心電図も正常であった。PI は、本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：左手裂傷
GAD を有する 3[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、角度グラインダーを使用して左手を切り、ディスクを正しく締め付けていなかった。ディスクが飛んで手を切った。治験参加者は第 5 中手指節関節の損傷を伴う左手裂傷を負い、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 日まで入院した。創傷を縫合し、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] 月[redacted] 日までセフラジンが投与された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに創傷は良好に治癒し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検投与を完了した。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：重度の不安

GAD を有する 6[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には、発作性頻脈（19[redacted] 年）、アルコール乱用（19[redacted] 年に診断）、小規模な脳血管発作（19[redacted] 年）、軽度の高血圧（19[redacted] 年に診断）などがあった。併用薬にはアスピリンおよびニフェジピン（19[redacted] 年～）などがあった。HAM-A スコアは、スクリーニング時に 24、ベースライン時に 23 であった。治験薬の投与開始時から、重度の悪心、食欲喪失、頭痛、動悸、口内乾燥、不安、中等度の下肢脱力および頻尿が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に HAM-A スコアは悪化し、33 であった。治験参加者はこの日に試験を中止した。すべての有害事象は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 日までに消失した。PI は、悪心、食欲喪失、頭痛、口内乾燥および頻尿を治験薬と関連ありと判断した。不安は治験薬とおそらく関連あり、動悸および下肢脱力は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：血尿／背部痛
4[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には、血尿（19[redacted] 年、膀胱鏡検査のため）、裂孔ヘルニア（19[redacted] 年～）、間欠性喘息（19[redacted] 年～）、間欠性頭痛（19[redacted] 年[redacted] 月～）があった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の顕微鏡的血尿が初めて発現した。本事象は試験期間を通じて持続し、PI により治験薬と関連なしと判断された。治験参加者は 19[redacted] 年に既に血尿の検査を受けており（所見なし）、再度泌尿器科医および整形外科医へ紹介された。背部痛は、L4/5 レベルの椎間板変性と関連があるかもしれないと判断された。血尿の原因は依然として不明であった（IUV および膀胱鏡検査は正常）。試験期間を通じて、治験参加者は軽度から中等度の有害事象を数件発現した。試験期間中に発現したその他の事象は、痔核出血であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に本試験の二重盲検期を完了し、単盲検下で治験薬を服用する退薬期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）に移行した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：自殺企図：過量投与
GAD を有する 2[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日ベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には、胃潰瘍（19[redacted] 年）、胆石に対する胆嚢切除（19[redacted] 年）、群発頭痛（19[redacted] 年に神経科医に紹介）があった。CT スキャンは正常であった。また、19[redacted] 年に掻爬術および間欠性骨盤痛に対する腹腔鏡検査を受けた。精神医学的病歴には、うつ病の初回エピソード（19[redacted] 年）、産後うつ病（19[redacted] 年）、過食症の疑いおよびうつ病のエピソード（19[redacted] 年）などがあり、フルオキセチンが投与されていた。追加のうつ病のエピソード 2 件はフルオキセチンおよびパロキセチンにより治療された。最近では、19[redacted] 年[redacted] 月からパニック発作（週に 1～2 回）が発現し、19[redacted] 年[redacted] 月にはパニック発作が 1 回発現した。19[redacted] 年に治験参加者は不安障害と診断された症状のため神経科医に紹介された。試験期間中、頭痛が発現し、Co-dydramol および Voltarol が処方された。胃炎に対してラニチジン、Gaviscon およびオメプラゾールが処方され、上気道感染に対して抗生物質が処方

された。来院 1、2、8 および 13 における Raskin スコアは、それぞれ 8、7、7 および 13 であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は自殺企図［Tylex（paracetamol 500 mg およびコデイン 30 mg/カプセル、夫に処方された）を 30～40 カプセル服用した］のため入院した。治験参加者は総合病院へ入院し、胃洗浄を受けた（病院の要約によると、治験参加者はわずかに傾眠状態であった）。翌日、治験参加者は精神科病棟に移され、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。精神医学的診断は内因性うつ病であった。ロフェプラミン 70 mg BID が処方され、外来で経過観察された。本事象は PI により治験薬と関連なしと判断された。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状
GAD を有する 5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本試験の第 1 期を完了した。治験参加者は退薬期に移行し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日または 5 日に重度の不眠症、重度の耳鳴、重度の「頭の不明瞭感」、重度の間欠性平衡障害、中等度の悪心および中等度の嗜眠が発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで持続した。イフェクサー37.5 を 1 日 2 回が処方された。平衡障害および悪心は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失し、嗜眠および「頭の不明瞭感」は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに消失した。不眠症および耳鳴の消失日は不明である。PI はこれらの事象を治験薬と関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：全身性そう痒症
GAD を有する 3[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には大うつ病エピソード（19[redacted] 年）などがあり、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から不眠症に対して抱水クロラールによる治療を受けていた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度のほてりを発現した。本事象は持続し、治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、措置は不要であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に全身性そう痒症が発現し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に抗ヒスタミン薬の投与が必要となった（ポララミン 6 mg、1 錠／日）。PI は本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：左腕の成長
GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングを受けた。既往歴には大うつ病エピソード（19[redacted] 年～19[redacted] 年）などがあった。19[redacted] 年に多発性硬化症を示唆する軽度の神経学的エピソードが発現した。スクリーニング時の心電図（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施）で軽度の A/V ブロックが認められてから、その他のエピソードは認められていない。臨床検査値は、軽度の高トリグリセリド血症（2.12 mmol/L）および低アルカリホスファターゼ（51 UI/L、基準値：73～220 UI/L）を除き、基準値内であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現した中等度の不眠症のため

Stilnox（1 錠／日）の投与を開始した。中等度の身体的疲労も、歯肉炎が発現した同じ期間に発現した。疲労は、治療が行われなかったため、試験期間を通じて持続した。[redacted]月[redacted]日に治験参加者は[redacted]月に左腕の小さな成長に気付いたことを報告し、19[redacted]年[redacted]月に外科的に切除した。PI は本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験参加者は試験を完了した。治験参加者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に第 1 期を完了し、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退薬期に移行し、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験参加を終了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：左腓腹の静脈炎
GAD を有する 5[redacted]歳女性は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にスクリーニングを受けた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にベンラファキシン ER 37.5 mg の投与を開始した。既往歴には頚部痛（19[redacted]年～）および膝痛（両側）（19[redacted]年～）などがあった。ベースライン時の血液検査で、ヘモグロビンは 118 g/L（基準値：120～160 g/L）と低値であった。心電図は正常で、尿中薬物スクリーニングは陰性であった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中等度の鼻出血が発現し、貧血に対して Ferrograd 500（1 錠／日）が処方された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日の血液学的および生化学的パラメータは正常であった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に左足のふくらはぎに静脈炎が発現し、Fraxiparine（0.5 錠/1 日 2 回、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Previscan（1 錠／日、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）および圧迫ストッキングで治療された。本事象の翌日に無力症が増加し、治験参加者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院し、数時間後に退院した。静脈炎は投与期間中に消失し、PI により治験薬と関連なしと判断された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された血液検査では、ヘモグロビン 94 g/L、血小板増加症（475 × 10^9/L、基準値：150～400 × 10^9/L）、アルカリホスファターゼ高値 223 UI/L（基準値：73～195 UI/L）、肝酵素値は正常であった。PI は、貧血および血小板増加症を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験参加者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に第 1 期を完了し、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退薬期に移行し、この日に試験参加を終了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：幻視
GAD を有する 6[redacted]歳男性は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。ベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。重要な既往歴は、緑内障（19[redacted]年～）および大腸炎（19[redacted]年～）であった。併用薬は Kerlon 点眼薬、トルソプト点眼液および経口テストステロンであった。試験期間中、重度の悪心、無力症およびリビドー消失が発現した。治験参加者はこれらの事象のため 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験を中止した。治験参加者は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に、自宅のマンションおよび森林での歩行中に毛皮の動物を見たと報告した。治験参加者は幻覚が怖いとは考えておらず、失見当識はなかった。電話で聞いたところ、19[redacted]年には色つき幻視があった。追跡調査として、治験参加者は新たな幻覚を報告しなかった。PI により、本事象は治験薬と関連ないが、治験参加者の眼科疾患に固有のものであり、これに加えて鮮明な想像および心気症の解釈もあったと判断された。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg

治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：左こめかみの基底細胞癌
5[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。併用薬には、消化不良に対する Gaviscon、高血圧に対する Zestril、ホルモン補充療法としての Evorel などがあった。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、治験参加者は左こめかみに皮膚病変を認め、皮膚科医に紹介された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に切除生検が実施され、基底細胞癌と診断された。次回来院時、瘢痕以外は報告されなかった。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断し、治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定どおり試験を完了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 37.5 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：卵管結紮
GAD を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 37.5 mg/日の投与を開始した。既往歴には、軽度の高血圧（19[redacted] 年に発見）、軽度のうつ病エピソード（19[redacted] 年）などがあった。治験参加者は閉経前であった。スクリーニング時の生化学検査でアルカリホスファターゼ高値（425 UI/l、基準値：73～195 UI/l）であった。併用薬には、Provames［1 錠／日、1～25 日／月、19[redacted] 年～（閉経前）］、Androcur［1 錠／日、19[redacted] 年～（閉経前および高アンドロゲン血症）］、Detensiel［1 錠／日、19[redacted] 年～（アレルギー）］、Megamag［マグネシウム（19[redacted] 年～）］などがあった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の腹部超音波検査は正常であった。アルカリホスファターゼ値は上昇したままであり（治験薬投与下では悪化しなかった）、これは Provames および Androcur に関連していた可能性がある。ホルモン療法の必要性を制限するため、卵管結紮が推奨された。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬を含むすべての薬剤の投与が 24 時間中止され、治験参加者は手術を受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は退院した（Androcur は 1/2 錠／日に減量され、20 日間／月となり、その他の併用薬に変更はなかった）。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は二重盲検投与を完了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：左膝手術のための入院
GAD を有する 6[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴には両膝の変形性関節症（19[redacted] 年～）などがあった。治験参加者は過体重（体重 81 kg、身長 166 cm）であり、19[redacted] 年に右人工膝関節全置換術を受けた。左膝関節置換術は試験組み入れ前に予定されていた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に入院し、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に局所麻酔下で左膝の手術を実施した。手術のために治験薬の投与を中止しなかった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検期を完了し、退薬期の 7 日後に試験を完了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：退薬時の症状

6[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に第 1 期を完了後、治験参加者は退薬期に 2 日間参加した。治験参加者は治験薬の投与中止時に重度の症状を報告した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]月[redacted] 日に不調感、めまい感、頭部ふらふら感および失見当識が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はこれらの症状に対して paracetamol を服用した。PI は、これらの症状を離脱症状であり、治験薬と関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：交通事故
1[redacted] 歳男性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始し、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に二重盲検期を完了した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に交通事故に遭い、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]日に中等度の頚部痛および背部痛を発現した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]日に co-proxamol を服用した。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：重度の紅斑性皮疹
GAD を有する 5[redacted] 歳女性は、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に体幹および上肢に重度の紅斑性皮疹が発現した。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止し、発疹は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに特に治療することなく消失した。PI は本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：良性乳房腫瘤
2[redacted] 歳女性は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴には、乳房腫瘤（19[redacted] 年、乳房撮影で確認、臨床的に重要ではないと考えられた）、不妊検査（19[redacted] 年）、人工授精の専門医への紹介（19[redacted] 年）などがあった。長期にわたる不安の既往があったが、パニック発作はなかった。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、左乳房の腫瘤が認められた。本事象は良性であり、軽度で、PI により治験薬と関連なしと判断された。試験期間中に発現したその他の事象は、中等度のパニック発作（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬と関連なしと判断された）および軽度の頚部の斑状皮疹（19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～19[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日、自然消失、治験薬と関連があるかもしれないと判断された）であった。治験参加者は 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検期を完了し、単盲検下で治験薬を服用する退薬期（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]日）に移行した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]

有害事象：高血圧
GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴には、高血圧（19[redacted]年～）、心房細動（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）などがあり、ジゴキシン（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）により治療された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日から中等度の血圧上昇が発現し、PI は本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験参加者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験を中止した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日および 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験参加者は血圧測定のため再来院し、その時点で仰臥位血圧は正常に戻っていた。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：強膜炎
GAD を有する 4[redacted] 歳女性は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴には、経口避妊薬としてのノルエチステロン投与（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）などがあった。試験期間中に頭痛、咽喉痛および複数回の鼻感冒が発現した。また、霧視（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、中等度の左眼炎症（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～、ベタメタゾン点眼薬により治療）、ならびに左眼（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）および右眼（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）の重度の炎症が発現した。眼の炎症はアスピリンおよびクロラムフェニコール点眼液により治療され、PI は本事象を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験参加者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に第 1 期を完了し、退薬期の 7 日後に第 2 期を完了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：むち打ち損傷
3[redacted] 歳女性は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にベンラファキシン ER 75 mg の投与を開始した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験参加者は交通事故（後から車に衝突された）により中等度のむち打ち損傷を負った。頭痛に対して codamol を頓用し、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に頚部マッサージを受けた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに回復した。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。治験参加者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に第 1 期を完了し、退薬期の 7 日後に第 2 期を完了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：滑液嚢腫（右手首）の手術
GAD を有する 1[redacted] 歳女性は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にスクリーニングを受けた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴には、下肢のリンパ静脈不全、滑液嚢腫（右手首）の切除（19[redacted]年）などがあった。試験期間中、併用薬として避妊薬 Minidril（1 錠／日、21 日／月）を服用していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日頃、右手首の瘢痕付近に痛みを感じ、Efferalgan 500（4 錠／日、7 日間）および Ketum ジェル（2 回／日）の投与を受けていた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に手首の前面に 2 つの滑液嚢腫が発現した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に歯痛（親知らず）

および手首痛に対し、Rodogyl（4 錠／日、7 日間）および Nureflex（4 錠／日、7 日間）が処方された。予定されていた全身麻酔下での嚢腫の外科的除去のため、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで治験薬の投与を中止した。実際の手術は局所麻酔下で 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与が再開され、術後痛に対し Codoliprane（3 錠／日、6 日間）を投与した。[redacted] 月に治験参加者は膀胱炎のため Uridoz を 1 回分および Spasfon（6 錠／日、2 日間）を服用した。治験参加者は退薬期に移行し、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了し、身体状態は安定していた。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：SGPT 増加／SGOT 増加
GAD を有する 5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg の投与を開始した。既往歴には頚部脂肪腫の外科的切除（19[redacted] 年）などがあった。前治療薬には、消化不良に対する Debridat（3 錠／日、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、Mag 2（2 箱／日、19[redacted] 年[redacted]月～）などがあった。スクリーニング時の臨床検査結果は正常であった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日にあくびが頻回に出現した。気分および行動は改善した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に SGOT は 67 UI/L（基準値：8～25 UI/L）に増加し、SGPT も 74 UI/L（基準値：8～29 UI/L）に増加した。その他の肝機能検査は正常であった。結果は確認され、治験薬とおそらく関連ありと判断された。身体症状はなく、特別な治療は行われなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に SGOT および SGPT 値は基準値に戻った。治験参加者は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検投与を完了し、退薬期の 7 日後に試験を完了した。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：離人症／白日夢（Costart：「幻覚」）
GAD を有する 5[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg の投与を開始した。重要な既往歴は、軽度の乾癬（19[redacted] 年～）、右眼の反復性虹彩炎（19[redacted] 年～）および耳鳴（19[redacted] 年～）であった。精神医学的病歴には、易刺激性および強迫行動（ただしパーソナリティ障害または強迫性障害の診断は閾値未満）などがあった。19[redacted] 年に精神療法を実施した。物質乱用の既往歴はなかった。併用薬はなかった。白日夢の傾向を伴う重度の夜驚症および遊離しているような感覚を発現したため、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を中止した。白日夢は、休日にワインを 2 杯飲んだ後に起こった。PI は、治験薬と関連があるかもしれないが、治験参加者の反応および行動は人格特性によるものである可能性が高く、リラックスした状態でのアルコール摂取によって増強されたと判断した。これらの症状には COSTART 用語「幻覚」が使用された。

投与群への割り付け：ベンラファキシン ER 75 mg
治験参加者 ID：[redacted]
有害事象：重度の抑うつ気分
GAD を有する 4[redacted] 歳男性は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験への適格性についてスクリーニングを受けた。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシン ER 75 mg/日の投与を開始した。既往歴には、腎機

能障害を伴わない先天性嚢胞腎（専門医による定期的な管理）、軽度の筋緊張亢進、慢性の耳鳴、右耳の聴覚機能障害などがあった。併用薬は Renitec 20 mg/日であった。試験期間中に食欲不振、悪心および排尿困難（中等度）が発現した。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に重度の抑うつ気分が発現し、この日に試験を中止した。イフェクサー37.5 mg 1 日 2 回が処方され、450 mg/日に増量後にうつ症状は認められなかった。19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日の試験後の検診では、治験参加者は寛解状態にあることが示された。PI は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

2.7.6.7　B2411368 試験（評価資料）

試験報告書 5.3.5.2.1

2.7.6.7.1　試験の概要

治験の標題	B2411367 試験を完了した全般不安症／全般性不安障害の日本人外来患者を対象としたベンラファキシンの安全性および有効性を評価する非盲検、長期継続投与、多施設共同試験
治験実施施設数及び実施国	治験実施施設数：30 施設 実施国：日本
治験期間	2022 年 11 月～2024 年 10 月
開発の相	第 3 相
目的	主要目的： • ベンラファキシン（75～225 mg/日）長期投与時の安全性を検討する。 副次目的： • ベンラファキシン（75～225 mg/日）長期投与時の有効性を検討する。
治験デザイン	非対照、可変用量、非盲検、長期継続投与、多施設共同
対象疾患	全般不安症／全般性不安障害（GAD）
治験方法	本治験は、精神疾患の DSM-5 の診断基準により GAD と診断された日本人の外来患者を対象としてベンラファキシンの安全性および有効性を評価する第 3 相、非対照、可変用量、非盲検、多施設共同試験である。主要目的はベンラファキシン（75～225 mg/日の可変用量）長期投与時の安全性を検討することである。副次目的はベンラファキシン長期投与時の有効性を検討することである。 先行の二重盲検比較試験の第 10 週来院（有効性評価期間の最終来院）（漸減期を含む）を完了した治験参加者のみが本治験に参加することができる。 本治験は 52 週間の治療期および 1～3 週間の漸減期で構成される。適格性基準を満たした治験参加者は、ベースライン（先行試験の第 10 週来院）時にベンラファキシンの 52 週間投与を開始する。その後、治験参加者は漸減期に移行する。治療期に治験薬の投与を中止した場合も漸減期に移行する。すべての治験参加者を対象に、ベンラファキシンの最終投与から 4 週間後に追跡調査を実施する。
被験者数	本治験への参加可能な症例数を 135 例とした。その結果、B2411367 試験を完了した治験参加者 336 例中 135 例が本長期継続投与試験（B2411368 試験）に参加することに同意した。二重盲検試験から登録された 135 例の治験参加者のうち、65 例はベンラファキシン群、70 例はプラセボ群に含まれていた。しかしながら、長期継続投与試験のすべての治験参加者はベンラファキシンによる治療を受けた。135 例の治験参加者のうち、113 例が治療期を完了し（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 56 例）、111 例が漸減期を完了した（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 54 例）。24 例の治験参加者が投与を中止した（内訳：V-V 群で 8 例、P-V 群で 16 例）。 （症例数の設定根拠）

	症例数は、ベンラファキシンのうつ病に対する国内長期投与試験（B2411264 試験）に基づいて決定され、登録された治験参加者 50 例のうち 38 例（76%）が 52 週間の投与期間を完了した。GAD 患者を対象とした本継続試験の完了者の割合がうつ病試験の割合と同様であると仮定した場合、治験参加者 132 例を登録した後の完了者数は 100 例と推定されたため、目標症例数は 132 例とした。
診断及び主要な組み入れ基準	選択基準： (1) 妊娠可能な女性および男性の治験参加者は、治験薬の投与期間中および治験薬の最終投与後少なくとも 28 日間は適切な避妊法を用いることに同意する［治験参加者の生殖に関する基準については、総括報告書 付録 16.1.1　治験実施計画書 別添 4（男性：10.4.1 項、女性：10.4.2 項）を参照のこと］。 (2) 外来通院でき、ベンラファキシンのプラセボ対照、二重盲検比較試験（B2411367 試験）において、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、漸減期を含む 10 週間の投与を完了しており、かつ治験薬投与の忍容性が良好な治験参加者（治験参加者が 20 歳未満の場合、治験参加者本人およびその代理人または法的保護者からの自由意思による同意を、同意説明文書により取得する） (3) 予定されているすべての来院、治療計画、臨床検査、生活習慣の注意事項およびその他の治験手順を遵守する意思および能力を有している治験参加者 (4) 同意説明文書および治験実施計画書に記載されている要件および制限の遵守を含め、総括報告書 付録 16.1.1　治験実施計画書別添 1 で記載されているとおり同意説明文書に署名できる。 除外基準： (1) 臨床的に自殺の危険性がある治験参加者 (2) 重篤な急性／慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり、治験参加によりリスクが増大する可能性がある治験参加者、治験の結果の解釈に影響を及ぼす治験参加者、または治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した治験参加者 (3) 併用禁止治療を使用する予定である治験参加者（総括報告書 付録 16.1.1　治験実施計画書 6.5.1 項および 6.5.3 項を参照のこと） (4) 本治験参加中に他の治験に参加することを希望する治験参加者 (5) ベースライン（先行の二重盲検比較試験の第 10 週来院）時の身体検査に臨床的に重要な異常を認めた治験参加者、または先行の二重盲検比較試験の第 10 週来院よりも前に認められた心電図、臨床検査値、バイタルサインの臨床的に重要な異常からの回復が認められていない治験参加者 (6) 妊娠中または授乳中の、妊娠が疑われる、あるいは妊娠を計画中の女性治験参加者
被験薬	ベンラファキシン塩酸塩（イフェクサー） イフェクサーカプセル 37.5 mg　Batch 番号 HH9171 および EM7386 イフェクサーカプセル 75 mg　Batch 番号 HH9160 および EM7350
対照薬	該当せず

用量及び投与方法	治験薬投与は、以下の方法に従い、可変用量で実施した。 治療期（52 週間）： 治験参加者は、ベンラファキシン 37.5 mg/日を 1 週間、次いでベンラファキシン 75 mg/日を 1 週間投与した。治療期第 3 週以降は、増量基準*を参考に、各来院時に 75 mg/日、150 mg/日、または 225 mg/日を投与するとした。 * 増量基準： 先行する二重盲検比較試験におけるベースラインと比較した参加者の全般改善度（CGI-I）のスコアが 3（軽度改善）から 7（極めて悪化）の間であり、治験責任医師が忍容性に問題がないと判断した場合に、用量を増量（75 mg/日ずつ増量、増量間隔は少なくとも 1 週間）するとされた。忍容性に問題がある場合は、225 mg/日から 150 mg/日に、または 150 mg/日から 75 mg/日に減量するとした。なお、1 回目の減量後に 2 回目の減量が必要となった場合は、少なくとも 1 週間の間隔をあけることが望ましいとした。治療期の来院 2 またはその後から 1 週間以降に 75 mg/日の投与に耐えられない場合、その後の投与を中止するとされた。治験参加者が治験実施計画書の第 7.1 項の中止基準のいずれかに該当した場合、治験薬投与を中止するとした。ベンラファキシン治療を中止した治験参加者は漸減期に入るとした。 漸減期（1～3 週間）： 第 52 週または中止時に 225 mg/日を服用していた治験参加者は、3 週間かけてベンラファキシンの漸減を完了するとした（1 週間は 150 mg/日、1 週間は 75 mg/日、その後 1 週間は 37.5 mg/日）。第 52 週または中止時に 150 mg/日を服用していた治験参加者は、2 週間かけてベンラファキシンの漸減を完了するとした（1 週間は 75 mg/日、その後 1 週間は 37.5 mg/日）。第 52 週または中止時に 75 mg/日を服用していた治験参加者は、1 週間かけてベンラファキシンの漸減を完了するとした（37.5 mg/日）。 ただし、治験責任医師が緊急に投与を変更するために（例えば、ベンラファキシンの投与期間が短い）漸減期を短縮または省略すべきと判断した場合は、漸減期を短縮または省略するとした。
治療期間	治療期は計 52 週間で、漸減期は 1～3 週間であった。
評価項目	主要評価項目： • 有害事象の発現割合 • 体重、バイタルサイン、臨床検査［血液学的検査、化学検査および尿検査（定性）検査］、12 誘導心電図の絶対値およびベースラインからの変化量 • C-SSRS を用いた自殺念慮または自殺行動を有する参加者の頻度 副次評価項目： 以下の項目についての絶対値またはベースラインからの変化量 • HAM-A 合計点 • 概括重症度（CGI-S） • 全般改善度

統計手法	主要評価項目は安全性評価項目とした。安全性解析および要約はすべて安全性解析対象集団で実施した。安全性評価の一覧表は、登録された治験参加者集団に基づいた。安全性解析対象集団から除外された治験参加者は、一覧表にマークが付けられた。有害事象および重篤な有害事象は、MedDRA（Ver. 25.0）の器官別大分類および基本語別に頻度および割合を集計した。重症度別および因果関係別に分析した。症例ごとの事象の要約について、各症例における同一事象の複数の発現を SOC および PT 別に 1 回のカウントとし、各症例における重症度の異なる同一事象の複数の発現では、最大重症度（重度>中等度>軽度）で 1 回カウントした。最もよく認められた有害事象ごとに発現割合およびその CI を算出した。CI は Wilson 信頼区間（連続性補正なし）とした。 有効性評価は、有効性解析対象集団で実施した。有効性評価の一覧は登録された治験参加者集団に基づいた。有効性解析対象集団から除外された治験参加者は、一覧表にマークが付けられた。HAM-A 合計点、精神的不安因子、身体的不安因子、概括重症度の各項目の絶対値およびベースラインからの変化量ならびに全般改善度の絶対値は、解析来院ごとに集計した。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表論文	なし

［See CTD Module 5.3.5.2.1 for CSR（CSR B2411368, 2025）］

2.7.6.7.2　症例の内訳

先行する二重盲検試験（B2411367 試験）を完了した 336 例うち、計 135 例がこの長期継続投与試験（B2411368 試験）への参加に同意した。登録された 135 例のうち、65 例は先行試験のベンラファキシン群から、70 例はプラセボ群からであった。長期継続投与試験中、すべての治験参加者はベンラファキシン投与を受けた。

定義を明確にするため、先行する二重盲検試験でベンラファキシンを投与された治験参加者は、本長期継続投与試験では引き続きベンラファキシンが投与されるため、ベンラファキシン群からベンラファキシン群（V-V 群）と表記した。また、二重盲検試験でプラセボを投与された治験参加者は、本長期継続投与試験ではベンラファキシンが投与されるので、プラセボ群からベンラファキシン群（P-V 群）と表記した。

135 例のうち、113 例が投与期間を完了し、内訳は V-V 群が 57 例、P-V 群が 56 例で、111 例が漸減期を完了した（内訳：V-V 群で 57 例、P-V 群で 54 例）。24 例が投与を中止した（内訳：V-V 群で 8 例、P-V 群で 16 例）。このうち、2 例が有害事象により中止し（いずれも P-V 群）、17 例が同意の撤回（内訳：V-V 群で 5 例、P-V 群で 12 例）、2 例が治験責任医師の判断による中止（いずれも P-V 群）、1 例が病状の悪化による中止（V-V 群）、2 例がその他の理由で投与を中止（いずれも V-V 群）した。症例の内訳は表 2.7.6.7-1 に要約した。

表 2.7.6.7-1 Summary of Subject Disposition – All Screened Subjects

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

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

2.7.6.7.3 人口統計学的およびベースライン特性

人口統計学的特性：

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 群で 32 例、P-V 群で 40 例）、女性は 63 例（内訳：V-V 群で 33 例、P-V 群で 30 例）であった。全体的な平均年齢（SD）は 40.4 歳（12.6）、V-V 群では 39.3 歳（12.6）、P-V 群では 41.5 歳（12.6）であった。135 例はすべて日本人（アジア人）であり、全体的な平均体重は 64.26 kg（13.85）、V-V 群で 64.10 kg（14.53）、P-V 群で 64.40 kg（13.29）であった。ベースラインの人口統計学的特性は両群で類似していた。安全性解析対象集団における全体的な人口統計学的特性の概要は表 2.7.6.7-2 に要約した。

表 2.7.6.7-2 Summary of Demographic Characteristics – Safety Set

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

Source: CSR B2411368 - Table 6
[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.

ベースライン特性：

HAM-A 合計点のベースラインにおける全体平均値は 15.9（内訳：V-V 群で 14.9、P-V 群で 16.9）であった。HAM-A サブスコアのベースラインの全体平均値については、HAM-A 精神的不安因子が 8.9（内訳：V-V 群で 8.4、P-V 群で 9.4）、HAM-A 身体的不安因子が 7.0（内訳：V-V 群で 6.5、P-V 群で 7.5）であった。全体的なベースラインの全般改善度の平均は 3.4（内訳：V-V 群で 3.3、P-V 群で 3.5）であった。全体的に、HAM-A（サブスコアを含む）および概括重症度のベースラインスコアは、P-V 群と比較して V-V 群でわずかに低かった。有効性解析対象集団（EF）におけるベースライン特性は表 2.7.6.7-3 に要約した。

表 2.7.6.7-3 Summary of Baseline Disease Characteristics – Efficacy Set

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

Source: CSR B2411368 - Table 7
[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.

2.7.6.7.4 有効性の結果

副次評価項目：

HAM-A 合計点：

試験期間中、HAM-A 合計点について、ベースラインから経時的に一貫して減少した。第 52 週における HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の全体的な平均値（SD）については、-8.3（7.5）であり、V-V 群-7.8（6.7）、P-V 群で-8.7（8.3）であった。HAM-A 合計点のベースライン値は、先行する二重盲検試験のベースライン値よりも概して低く、V-V 群の治験参加者で最も低いベースライン値が観察された。来院ごとの HAM-A 合計点のベースラインからの変化量の解析は、表 2.7.6.7-4 に要約した。

表 2.7.6.7-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Visit – Efficacy Set

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

表 2.7.6.7-4 Analysis of Change from Baseline in HAM-A Total Score by Visit – Efficacy Set（続き）

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

HAM-A サブスコアである HAM-A 精神的および身体的不安因子についても同様の結果であった。HAM-A サブスコアのベースラインからの全体的な変化量は、同様に、ベンラファキシンの長期的な有効性を示した。

- HAM-A 精神的不安因子
  第 52 週の HAM-A 精神的不安因子のベースラインからの変化の全体的な平均（SD）値は、-4.8（4.6）であり、V-V 群で-4.6（4.1）、P-V 群で-5.1（5.1）であった。両群において、ベースラインからの変化量はほぼベースライン値の半分であり、第 52 週の HAM-A 精神的不安因子の著しい変化が示唆された。
- HAM-A 身体的不安因子
  第 52 週の HAM-A 身体的不安因子のベースラインからの変化量の全体的な平均値（SD）は、-3.4（3.5）であり、V-V 群で-3.2（3.3）、P-V 群で-3.7（3.8）であった。ベースラインからの変化量は、両群でほぼベースライン値の半分であり、第 52 週の HAM-A 身体的不安因子の著しい変化を示した。

これらの結果は、概括重症度および全般改善度の結果によって裏付けられ、スコアの改善が示された。

- 概括重症度
  第 52 週の概括重症度のベースラインからの変化の全体的な平均値（SD）は、-1.1（1.2）であり、V-V 群で-1.1（1.0）、P-V 群で-1.2（1.3）であった。ベースライン値からの変化量は、第 52 週の概括重症度の著しい変化を示した。
- 全般改善度
  全般改善度の全体平均（SD）値は、ベースライン［2.7（1.1）］から第 52 週［1.7（0.9）］に減少した。V-V 群では 2.6（1.2）から 1.6（0.9）に、P-V 群では 2.9（1.0）から 1.8（1.0）に減少した。ベースラインからの変化量は、第 52 週の全般改善度の有意な変化を示した。

寛解率（HAM-A 合計点 7 以下）：

全体的な寛解率（HAM-A 合計点≦7）は、ベースライン時の 17.0%から第 52 週には 47.7%に増加した。V-V 群では 24.6%から 59.6%、P-V 群では 10.0%から 55.6%に増加し、投与への反応の改善が示された。治験期間中の寛解率は、17.0%（ベースライン）から 57.7%（第 52 週）へと増加し、95% CI は［47.9、67.0］であった。

部分集団解析：

性別（男性および女性）の部分集団解析の結果、両群において、第 52 週の HAM-A 合計点（HAM-A 合計点およびサブスコア）は、ベースラインからはいずれの部分集団ともに有意に減少した。P-V 群は V-V 群と比較すると、HAM-A スコアのすべてにおいてわずかに高い反応を示した（ただし、女性の HAM-A 身体的不安因子では、V-V 群が P-V 群と比較してわずかに高い反応を示した）。

HAM-A 合計点、HAM-A 精神的不安因子、HAM-A 身体的不安因子、HAM-A 個別項目におけるベースラインからの変化に関する部分集団解析の詳細な結果は、性別および来院別に、「CTD M 2.7.3」に示した。

2.7.6.7.5　安全性の結果

ベンラファキシンへの曝露の全体的な平均値（標準偏差）は、323.79（95.46）日であり、V-V 群で 340.43（66.37）日、P-V 群で 308.34（114.50）日であった。安全性解析対象集団における薬物曝露は表 2.7.6.7-5 に要約した。

表 2.7.6.7-5 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 listing: Table 14.1.4.1; Listing 16.2.5.2 of CSR B2411368
[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.

有害事象の概要：

全体として、113 例の治験参加者から 392 件の治験期間中に発現した因果関係を問わない有害事象が認められた［内訳：V-V 群で 54 例（83.1%）から 152 件、P-V 群で 59 例（84.3%）から 240 件］。計 69 例から 140 件の因果関係を否定できない有害事象が認められた（内訳：V-V 群の 33 例から 56 件、P-V 群の 36 例から 84 件）。因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の発現割合について、いずれも P-V 群で数値的に多く報告され、おそらく、ベンラファキシンへの初回曝露によるものと考えられる。P-V 群の治験参加者は、すべて先行する二重盲検試験でプラセボ群であった。（表 2.7.6.7-6）
因果関係を問わない有害事象は、P-V 群の 1 例（治験参加者 ID：[redacted]）で認められた重度の不整脈を除きすべて軽度または中等度であった。不整脈の事象は試験終了時も継続しており、治験薬との関連性はないと評価された。予防措置として、薬物の用量は減量した。
計 26 例に、減量・中止または中止に至った 32 件の因果関係を問わない有害事象が認められた（内訳：V-V 群で 7 例から 9 件、P-V 群で 19 例から 23 件）。26 例のうち 22 例に、減量・中止、または中止に至る因果関係を否定できない有害事象（27 件）が認められた（内訳：V-V 群で 6 例が 8 件、P-V 群で 16 例が 19 件）。P-V 群では、試験中止に至った因果関係を問わない有害事象が 2 例（参加者 ID：[redacted] および [redacted]）に認められ、そのうち 1 例では因果関係を否定できない有害事象により中止に至った（表 2.7.6.7-6）。
治験期間中に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象または死亡は認められなかった。

表 2.7.6.7-6 Overall Summary of Adverse Events - Safety Set

Adverse Event Type	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
Treatment Emergent Adverse Events	54 (83.1), 152	59 (84.3), 240	113 (83.7), 392
Drug Related Adverse Events	33 (50.8), 56	36 (51.4), 84	69 (51.1), 140
Treatment Emergent Adverse Events with severe intensity	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
Drug Related Adverse Events with severe intensity	0, 0	0, 0	0, 0
Treatment Emergent Serious Adverse Events	0, 0	0, 0	0, 0
Drug Related Serious Adverse Events	0, 0	0, 0	0, 0
Treatment Emergent Adverse Events leading to dose reduction, interruption or withdrawal	7 (10.8), 9	19 (27.1), 23	26 (19.3), 32
Drug Related Adverse Events leading to dose reduction, interruption or withdrawal	6 (9.2), 8	16 (22.9), 19	22 (16.3), 27
Treatment Emergent Adverse Events leading to study discontinuation	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
Drug Related Adverse Events leading to study discontinuation	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
Treatment Emergent Adverse Events leading to death	0, 0	0, 0	0, 0
Drug Related Adverse Events leading to death	0, 0	0, 0	0, 0

Source: Table 14.3.1.1; Listing 16.2.7.1 of CSR B2411368
a Venlafaxine, Placebo: Treatment in the preceding double blinded study.
n = Number of Subjects within Each Category. e = Number of Events.
Percentages (%) are based on the number of subjects in the Safety Set (N).
Number of subjects with at least 1 event are summarized for each type of event.

P-V 群の 2 例が、因果関係を問わない有害事象を理由に治験を中止した（表 2.7.6.7-7）。
1 例（治験参加者 ID：[redacted]）は中等度の神経過敏を発現、本事象によりベンラファキシン投与を中止した。本被験者は治験を中止した。神経過敏は回復し、治験責任医師は治験薬と関連性なしと判断した。
また、1 例（治験参加者 ID：[redacted]）では、中等度のうつ病が認められた。本事象は治験終了時にも継続中であり、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。ベンラファキシン投与は中止され、試験を中止した。
V-V 群では、試験中止に至った因果関係を問わない有害事象は認められなかった（表 2.7.6.7-7）。

表 2.7.6.7-7 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Discontinuation by SOC and PT - Safety Set

器官大分類 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	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
精神障害	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
うつ病	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
神経過敏	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1

Source: B2411368 CSR - Table 14.3.1.13; Listing 16.2.7.1 MedDRA-J（Ver. 25.0）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).

主な因果関係を問わない有害事象（発現割合が 3%以上）は、上咽頭炎が 31 例（34 件）［内訳：V-V 群で 14 例（15 件）、P-V 群で 17 例（19 件）］、傾眠が 17 例（18 件）［内訳：V-V 群で 6 例（6 件）、P-V 群で 11 例（12 件）］、悪心が 19 例（25 件）［内訳：V-V 群で 7 例（9 件）、P-V 群で 12 例（16 件）］、便秘が 12 例（14 件）［V-V 群で 4 例（5 件）、P-V 群で 8 例（9 件）］、体重増加が 18 例（18 件）［内訳：V-V 群で 11 例（11 件）、P-V 群で 7 例（7 件）］であった。いずれかの投与群で 3%以上の発現割合である因果関係を問わない有害事象の器官別大分類および基本度別の要約は、表 2.7.6.7-8 に示した。

表 2.7.6.7-8 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - Safety Set

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

表 2.7.6.7-8 Summary of Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the subjects by PT) - Safety Set（続き）

器官大分類 基本語 MedDRA 25.0	Venlafaxine[a] (N=65) n (%), e	Placebo[a] (N=70) n (%), e	Overall (N=135) n (%), e
体重減少	2 (3.1), 2	3 (4.3), 3	5 (3.7), 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.1), 2	2 (2.9), 2	4 (3.0), 4
傷害、中毒および処置合併症	8 (12.3), 9	7 (10.0), 10	15 (11.1), 19
挫傷	1 (1.5), 1	3 (4.3), 4	4 (3.0), 5
熱傷	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2

Source: B2411368 CSR - Table 14.3.1.2; Listing 16.2.7.1 MedDRA-J（Ver. 25.0）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).

全体で、69 例（140 件）に［内訳：V-V 群で 33 例（56 件）、P-V 群で 36 例（84 件）］、因果関係を否定できない有害事象が認められた。主な因果関係を否定できない有害事象（PT 別）は、傾眠が 16 例（16 件）［内訳：V-V 群で 6 例（6 件）、P-V 群で 10 例（10 件）］、悪心が 14 例（19 件）［内訳：V-V 群で 4 例（6 件）、P-V 群で 10 例（13 件）］、体重増加が 10 例（10 件）［内訳：V-V 群で 7 例（7 件）、P-V 群で 3 例（3 件）］、便秘が 9 例（10 件）［内訳：V-V 群 3 例（3 件）、P-V 群 6 例（7 件）］であった（表 2.7.6.7-9）。

表 2.7.6.7-9 Summary of Drug-Related Adverse Events by SOC and PT (≥3% of the Participants by PT, in either of the Treatment Groups) – Safety Set

器官大分類 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
浮動性めまい	3 (4.6), 3	2 (2.9), 2	5 (3.7), 5
耳および迷路障害	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
耳鳴	1 (1.5), 1	4 (5.7), 4	5 (3.7), 5
胃腸障害	9 (13.8), 11	15 (21.4), 23	24 (17.8), 34
悪心	4 (6.2), 6	10 (14.3), 13	14 (10.4), 19
便秘	3 (4.6), 3	6 (8.6), 7	9 (6.7), 10
腹部不快感	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.8), 7	9 (12.9), 9	16 (11.9), 16
口渇	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
離脱症候群	3 (4.6), 3	2 (2.9), 2	5 (3.7), 5
臨床検査	10 (15.4), 12	7 (10.0), 7	17 (12.6), 19
体重増加	7 (10.8), 7	3 (4.3), 3	10 (7.4), 10

Source: B2411368 CSR - Table 14.3.1.3; Listing 16.2.7.1 MedDRA-J（Ver. 25.0）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).

大部分の治験参加者は軽度の因果関係を問わない有害事象を報告しており、すなわち、79 例が 321 件の事象を発現した［内訳：V-V 群で 44 例（137 件）、P-V 群で 35 例（185 件）］。中等度の因果関係を問わない有害事象は、33 例［内訳：V-V 群で 10 例、P-V 群で 23 例］から報告され、プラセボからベンラファキシン群に切り替えた 1 例（P-V 群）のみから重度の因果関係を問わない有害事象が報告された。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、症状は改善しなかった（治験責任医師により、治験薬と関連性なしと評価された）。
重症度が中等度で主な因果関係を問わない有害事象は、上咽頭炎（内訳：V-V 群で 1 例、P-V 群で 3 例）、不眠症（内訳：V-V 群で 4 例、P-V 群で 1 例）、悪心（内訳：V-V 群で 1 例、P-V 群で 5 例）、背部痛（内訳：V-V 群で 1 例、P-V 群で 2 例）であった。
重症度が軽度で主な因果関係を問わない有害事象は、上咽頭炎（内訳：V-V 群で 13 例、P-V 群で 14 例）、傾眠（内訳：V-V 群で 6 例、P-V 群で 11 例）、悪心（内訳：V-V 群で 6 例、P-V 群で 7 例）、便秘（内訳：V-V 群で 4 例、P-V 群で 8 例）、体重増加（内訳：V-V 群で 11 例、P-V 群で 6 例）（表 2.7.6.7-10）。

表 2.7.6.7-10 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
Any System Organ Class and Preferred Term	Mild	44 (67.7), 137	35 (50.0), 184	79 (58.5), 321
	Moderate	10 (15.4), 15	23 (32.9), 55	33 (24.4), 70
	Severe	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1

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

よく認められた有害事象の発現割合は、上咽頭炎で、両群で全体的な有害事象の 23%であり（内訳：V-V 群で 21.5%、P-V 群で 24.3%）、傾眠は両群で全体的な有害事象の 12.6%（V-V 群で 9.2%、P-V 群で 5.7%）、悪心は両群で全体的な有害事象の 14.1%（V-V 群で 10.8%、P-V 群で 17.1%）、体重増加は両群で全体的な有害事象の 13.3%（V-V 群で 16.9%、P-V 群で 10.0%）であった。安全性解析対象集団でよく認められた有害事象の発現割合を表 2.7.6.7-11 に要約した。

表 2.7.6.7-11 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events - Safety Set

器官大分類 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)

表 2.7.6.7-11 Occurrence Rate of Most Common Adverse Events - Safety Set（続き）

器官大分類 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]
頭痛	1.5 (0.3, 8.2)	10.0 (4.9, 19.2)	5.9 (3.0, 11.3)
耳および迷路障害			
耳鳴	1.5 (0.3, 8.2)	7.1 (3.1, 15.7)	4.4 (2.1, 9.4)
胃腸障害			
悪心	10.8 (5.3, 20.6)	17.1 (10.1, 27.6)	14.1 (9.2, 20.9)
便秘	6.2 (2.4, 14.8)	11.4 (5.9, 21.0)	8.9 (5.2, 14.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3.1 (0.8, 10.5)	7.1 (3.1, 15.7)	5.2 (2.5, 10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	4.6 (1.6, 12.7)	4.3 (1.5, 11.9)	4.4 (2.1, 9.4)
口渇	1.5 (0.3, 8.2)	7.1 (3.1, 15.7)	4.4 (2.1, 9.4)
離脱症候群	4.6 (1.6, 12.7)	4.3 (1.5, 11.9)	4.4 (2.1, 9.4)
臨床検査			
体重増加	16.9 (9.7, 27.8)	10.0 (4.9, 19.2)	13.3 (8.6, 20.1)
体重減少	3.1 (0.8, 10.5)	4.3 (1.5, 11.9)	3.7 (1.6, 8.4)

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

本試験期間中、血液学的検査（B2411368 CSR - Table 14.3.4.1.1）、血液生化学検査（B2411368 CSR - Table 14.3.4.1.2）、尿検査（B2411368 CSR - Table 14.3.4.1.3）、バイタルサイン（B2411368 CSR - Table 14.3.2）および身体検査（B2411368 CSR - Table 14.3.6）を含む検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。
治験参加者の大部分は心電図の総合的な解釈は正常だった。一部の心電図パラメータに異常も認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。V-V 群および P-V 群のいずれにおいても、臨床的に重要な可能性のある閾値とされる 500 msec 超の QTcF を示した治験参加者は認められなかった。一方、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増加が 30 msec 未満だった。いずれの群も、QTcF の最大増加が 60 msec 超の被験者は認められなかった（B2411368 CSR - Table 14.3.3.1）。
本治験では、妊娠に関する事象は報告されていない。
自殺傾向の分析結果から、V-V 群と P-V 群との間に有意差は認められなかったが、数値的には V-V 群（7.7%）の方が P-V 群（10.0%）よりも自殺念慮の発現割合が低かった（B2411368 CSR - Table 14.3.5.1）。

2.7.6.7.6 結論

ベンラファキシン ER は、GAD と診断された日本人成人患者を対象とした長期継続投与により、すべての有効性の評価項目および部分集団解析において高い有効性を示した。有効性評価項目のスコアが経時的に非常に安定して減少したことは、長期間（52 週間）の投与期間にわたって、ベンラファキシン投与のベネフィットが増加することを示唆している。すべての評価項目の結果

に一貫性があることは、エビデンスの頑健性を示唆し、GAD と診断された日本人成人患者に対するベンラファキシンの有効性を裏付けている。
さらに、52 週間にわたる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、また添付文書に記載されている内容とも一致していた。他の人種や適応症における既知の薬剤プロファイルとの関連性のある逸脱は認められなかった。関連して、長期使用や高用量使用による自殺念慮や心電図変化のリスク増加の兆候は認められなかった。
HAM-A 精神的不安因子および HAM-A 身体的不安因子、HAM-A の各項目（性別および来院別）の結果は、CTD M2.7.3 に記載した。

2.7.6.7.7　症例の叙述

死亡、重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象および中止に至った有害事象の叙述を以下に示した。

プラセボーベンラファキシン群－投与中止に至った有害事象

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象：神経過敏

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、頭痛（20[redacted] 年）、腰痛（20[redacted] 年）、貧血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月）、月経困難症（20[redacted] 年[redacted] 月）、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年[redacted] 月）、掻痒症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、浮動性めまい（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、アレルギー性結膜炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびアレルギー性鼻炎悪化（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。
併用薬には、頭痛に対するロキソプロフェンナトリウム水和物、腰痛に対するフェルビナク（経皮）、そう痒症に対する酪酸ヒドロコルチゾン（外用）、ナジフロキサシン（外用）および白色ワセリン（外用）、そう痒症およびアレルギー性鼻炎悪化に対するフェキソフェナジン塩酸塩、アレルギー性結膜炎に対するオロパタジン塩酸塩（点眼薬）およびフルオロメトロン（点眼薬）、アレルギー性鼻炎悪化に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（経鼻）、浮動性めまいに対するベタヒスチンメシル酸塩、月経困難症に対するジェミーナ（エチニルエストラジオール）、胃炎予防に対するレバミピドおよびボノプラザンフマル酸塩などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン時に実施した 12 誘導心電図は正常であり、中止時の心電図で臨床的に重要でない異常所見が認められた。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、中止時にグルコース高値（127 mg/dL）、アルカリホスファ

ターゼ低値（37 U/L）、蛋白低値（6.6 g/dL）、コレステロール高値（226 mg/dL）および低比重リポタンパクコレステロール高値（154 mg/dL）が報告された。しかし、治験責任医師（PI）はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（夕方、食後）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（2 日間）75 mg に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）に軽度の口渇および中等度の悪心が発現した。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、上記の事象について治験薬に対する措置は取られなかった。悪心に対しドンペリドンが投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 9 日）の午前 7 時に中等度の神経過敏が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、本事象（神経過敏）によりベンラファキシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は口渇、悪心および神経過敏から回復し、これらの事象は消失したと判断された。

PI は、口渇、悪心および神経過敏の事象を非重篤で治験薬と関連ありと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：有害事象：抑うつ状態（うつ病）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボ－ベンラファキシン

本治験参加者には GAD 以外の既往歴はなく、併用薬もなかった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、第 34 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図で、臨床的に重要でない異常所見が認められた。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にカリウム低値（3.5 mEq/L）および蛋白低値（6.2 g/dL）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の規定外来院時にトリグリセリド低値（37 mg/dL）、中止時にヘモグロビン低値（12.9 g/dL）および尿検査で尿蛋白高値（±）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にヘモグロビン低値（12.7 g/dL）、ヘマトクリット低値（39.3%）、蛋白低値（6.3 g/dL）およびグルコース高値

（144 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（182 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（56 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（39 日間）最大用量の 225 mg で投与した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）37.5 mg にさらに漸減した。治験参加者は来院 12 を完了し、試験を中止した。来院 12 後に漸減を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 25 日）に軽度の発熱が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。ベタヒスチンメシル酸塩、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物およびロキソプロフェンナトリウム水和物が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は発熱から回復した。

報告によると、来院 7 は来院許容期間外に実施された。来院 7 は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに実施されるはずであったが、予定されていた来院日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に治験参加者が自己都合により来院できなかったため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の感冒（上咽頭炎）が 3 回発現した。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 59 日）に 1 回目の感冒が発現し、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、トラネキサム酸およびデカリニウム塩化物が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本事象は消失した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 101 日）に 2 回目の感冒が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 140 日）に 3 回目の感冒が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 167 日）に中等度の抑うつ状態（うつ病）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 229 日）に軽度の角膜びらんが発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。角膜びらんに対しオフロキサシン（点眼薬）、レボフロキサシン水和物（点眼薬）および精製ヒアルロン酸ナトリウム（点眼薬）が投与された。

治験参加者は体調不良のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関に来院できなかった。体調は回復し、同日に治験実施医療機関で来院 12 の手順を実施したが、同日中に輸送業者による検体収集時間を合わせることが難しく、検体の安定性を確保できなかったため、臨床検査は実施しなかった。したがって、来院 12 に予定されていた臨床検査は実施しなかったが、その後 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の規定外来院時に実施した。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に角膜びらんから回復したが、未回復の抑うつ状態（うつ病）の事象のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシンの投与を中止した。

PI は、発熱、感冒（上咽頭炎）、抑うつ状態（うつ病）および角膜びらんの事象を非重篤であり、治験薬と関連なしと判断した。

プラセボ－ベンラファキシン群－同意撤回

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、慢性胃炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、動悸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、気管支喘息（20[redacted] 年）、花粉症（20[redacted] 年[redacted] 月）およびうつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月）などがあった。併用薬には、動悸に対する酒石酸メトプロロール、慢性胃炎に対するファモチジン、花粉症に適応されるノイロトロピン注射液（皮下）およびエピナスチン塩酸塩、ならびに全般不安症／全般性不安障害（GAD）に適応されるエスシタロプラムシュウ酸塩（漸減期間中）などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であったが、第 16 週の神経系の身体的診察では臨床的に重要な異常所見が認められた。ベースライン時、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週に実施した 12 誘導心電図は正常であり、中止時の心電図で臨床的に重要でない異常所見が認められた。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは、正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、ベースライン時にクレアチニン高値（0.83 mg/dL）およびトリグリセリド高値（159 mg/dL）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に尿素窒素低値（7.4 mg/dL）、グルコース高値（110 mg/dL）、ビリルビン低値（0.1 mg/dL）、トリグリセリド高値（162 mg/dL）および白血球高値（9700/uL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週に依然としてビリルビン低値（0.1 mg/dL）およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ高値（33 U/L）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（42 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（184 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg にさらに漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 2 日）に軽度の胃のむかつき（悪心）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は胃のむかつき（悪心）から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 54 日）にむかむかする感じ（悪心）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）に振戦が発現し、いずれの事象も中等度であった。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。むかつき（悪心）に対しファモチジン、振戦に対しアテノロールが投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はむかつき（悪心）の事象から回復したが、振戦は未回復であった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 145 日）に顔面感覚鈍麻（感覚鈍麻）および耳鳴が発現し、いずれの事象も軽度であった。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。
報告によると、治験参加者は治験薬投与の同意を撤回し、治験実施計画書に規定されている追跡調査手順については同意した。治験参加者は治験薬の効果を感じていたが、治験実施計画書の規定に従わずに治験参加者の要望に合わせた治験薬の服用を希望した。治験実施計画書の規定では、治験薬を夕方の夕食後に服用する必要がある。治験参加者は本人の希望で自由に服用することを希望したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にこの逸脱により試験を中止した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は顔面感覚鈍麻（感覚鈍麻）および耳鳴から回復した。
PI はいずれの事象も非重篤であり、胃のむかつき（悪心）、顔面感覚鈍麻（感覚鈍麻）および耳鳴の事象を治験薬と関連ありと判断したが、むかつき（悪心）の事象は治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回（来院スケジュールが合わず、本薬の効果を感じられない）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、両側下顎の埋伏智歯（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、両側上顎の埋伏智歯（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬はなかった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースラインでコレステロール低値（130 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール低値（62 mg/dL）、中止時にグルコース高値（111 mg/dL）、コレステロ

ール低値（134 mg/dL）および LDL コレステロール低値（57 mg/dL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にコレステロール低値（140 mg/dL）および LDL コレステロール低値（62 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（14 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（28 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg にさらに漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）37.5 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 3 日）に中等度のむかむかする感じ（悪心）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はむかつき（悪心）から回復した。

翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 17 日）に口渇が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 22 日）に転倒（転倒）および左足首およびすねの挫傷（挫傷）が発現し、いずれの事象も軽度であった。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。治験参加者は挫傷（左足首およびすね）に対しロキソプロフェンナトリウム水和物（外用）による治療を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に転倒から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に挫傷（左足首およびすね）から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に両側上顎の埋伏智歯の齲歯（齲歯）および両側下顎の埋伏智歯の炎症（歯髄炎）が発現した。感染症の予防薬としてアジスロマイシン水和物およびアンピシリンナトリウムが投与された。治験参加者は、レミフェンタニル塩酸塩、プロポフォール、ロクロニウ臭化物およびスガマデクスナトリウム静注により全身麻酔を受けた。両側上顎の埋伏智歯の齲歯（齲歯）のため、智歯を抜去した。智歯抜去後の処置として縫合糸を抜糸した。抜歯後の疼痛（処置による疼痛）も発現した。いずれの事象も軽度であった。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。処置による疼痛に対しアセトアミノフェン（経口および静注）が投与された。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に齲歯から、2023 年 5 月 22 日に処置による疼痛から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に歯髄炎から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に口渇から回復した。

報告によると、治験参加者は治験薬投与の同意を撤回したが、治験実施計画書に規定されている追跡調査手順については同意した。来院遵守違反の可能性が常にあり、治験実施計画書に規定されている来院が治験参加者のスケジュールと合わず、治験参加者は治験薬の効果を感じていなかった。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

PI はいずれの事象も非重篤であり、むかつき（悪心）および口渇の事象を治験薬と関連ありと判断したが、転倒、左足首およびすねの挫傷（挫傷）、両側上顎の埋伏智歯の齲歯（齲歯）、両側下顎の埋伏智歯の炎症（歯髄炎）および抜歯後の疼痛（処置による疼痛）の事象は治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：仕事の都合により、来院が難しくなった。

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、花粉症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～不明）および脂質異常症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～不明）などがあった。併用薬はなかった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図で、臨床的に重要でない異常所見が認められた。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にコレステロール高値（277 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（185 mg/dL）、中止時にコレステロール高値（258 mg/dL）および LDL コレステロール高値（166 mg/dL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にビリルビン低値（0.1 mg/dL）、コレステロール高値（255 mg/dL）および LDL コレステロール高値（180 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（35 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg に漸減した。報告によると、治験参加者は仕事の都合により治験薬投与の同意を撤回した。来院（治験実施医療機関）は難しくなったが、治験実施計画書に規定されている追跡調査手順については同意した。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：治験参加者がバックパッカーとして旅行に行くため。以降の治験薬投与のみに対する同意撤回

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、片頭痛（20[redacted] 年）および頭皮のかゆみ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、不眠症に対するゾルピデム酒石酸塩および頭皮のかゆみに対するレボセチリジン塩酸塩などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時に蛋白低値（6.5 g/dL）、トリグリセリド高値（153 mg/dL）および白血球低値（3000/uL）、中止時に低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（140 mg/dL）、白血球低値（3200/uL）および尿検査で尿蛋白高値（±）、第 53 週／第 54 週／第 55 週に白血球低値（3100/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（8 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（64 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 75 mg にさらに漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）37.5 mg にさらに漸減した。

報告によると、治験参加者はバックパッカーとして旅行に行けるよう、以降の治験薬投与に対する同意を撤回した。治験参加者はかねてから他の地域への旅行を希望しており、治験実施計画書に規定されている来院を実施できなかった。治験参加者は来院 17（追跡調査来院）を実施しなかった。中止時来院時の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に来院した際、治験コーディネーター（SC）および治験責任医師（PI）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施医療機関に来院するか、電話による追跡調査来院に協力する旨を治験参加者に説明した。治験コーディネーターは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に来院するかどうかを尋ねるために治験参加者にショートメッセージを送ったが、治験参加者からの返信はなかった。SC および PI は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 2 日間、治験参加者に電話したが、電話はつながらず、治験参加者は来院しなかった。PI/SC は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 週間に 1 回連絡を試みたが、治験参加者と連絡がつかなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者に最後の電話をしたが、電話はつながらなかった。したがって、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者を追跡不能と判断し、試験を中止した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：仕事（仕事のため来院できない）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、生理痛（20[redacted] 年）およびアレルギー性結膜炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、アレルギー性結膜炎の適応があるエピナスチン塩酸塩およびモキシフロキサシン塩酸塩（点眼薬）などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にグルコース高値（116 mg/dL）およびトリグリセリド高値（152 mg/dL）、中止時にトリグリセリド高値（190 mg/dL）および尿検査で尿潜血高値（3+）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にグルコース高値（129 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg に漸減した。報告によると、治験参加者は仕事のため来院できないため、治験薬投与（漸減期）の同意を撤回した。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：浮動性めまいによる体調不良

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、更年期障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、更年期障害に適応されるエストラジオールテープ（経皮）およびメドロキシプロゲステロン酢酸エステルなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースラインおよび中止時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースラインおよび中止時の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。ベースラインおよび中止時の来院時に報告された臨床検査値は正常であった。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 1 日）に悪心および浮動性めまいが発現し、いずれの事象も中等度であった。これらの事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、上記の事象により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベンラファキシンの投与を中止した。悪心に対してドンペリドン、トラベルミン配合錠（ジフェンヒドラミンおよびジプロフィリン）および塩酸メトクロプラミド（静脈内）が投与された。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に悪心および浮動性めまいの事象から回復した。
報告によると、治験参加者は浮動性めまいによる体調不良により同意を撤回したが、追跡調査手順については同意した。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。
PI は悪心および浮動性めまいの事象を非重篤で、治験薬と関連ありと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：再雇用により来院できない

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年）、アレルギー性鼻炎（19[redacted] 年）、頭痛（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、卵アレルギー（19[redacted] 年）、喘息（19[redacted] 年）、薬剤アレルギー（20[redacted] 年からジクロフェナクナトリウム）、薬剤アレルギー（20[redacted] 年からアジスロマイシン水和物）、便秘（19[redacted] 年）およびうつ病（20[redacted] 年[redacted] 月）などがあった。併用薬には、不眠症に対するエスゾピクロン、頭痛に対するロキソプロフェンナトリウム水和物および便秘に対するルビプロストンなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、

中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にビリルビン低値（0.2 mg/dL）、アルブミン低値（3.6 g/dL）、蛋白低値（6.2 g/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール低値（66 mg/dL）、中止時に蛋白低値（6.5 g/dL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週に蛋白低値（6.3 g/dL）およびトリグリセリド低値（49 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（50 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）37.5 mg に漸減した。報告によると、治験参加者は再雇用により来院できなくなるため、同意を撤回し、追跡調査手順の実施を拒否した。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：治験責任医師による中止：既往歴（大うつ病）の治療および社会環境の変化のため

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボ－ベンラファキシン

既往歴には、不眠症（20[redacted] 年）、片頭痛（20[redacted] 年）、花粉症（20[redacted] 年）および大うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月）などがあった。併用薬には、不眠症に対するエスゾピクロンおよびニトラゼパム、片頭痛に対するアセトアミノフェン、大うつ病の適応があるミルタザピン、ルラシドン塩酸塩およびアルプラゾラムなどがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースラインおよび中止時の来院時に実施した 12 誘導心電図で臨床的に重要でない異常所見が認められた。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、中止時に尿検査で尿蛋白高値（±）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（20 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（13 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（15 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（28 日間）150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）75 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 14 日）に軽度の倦怠感が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンを減量し、治験参加者は倦怠感の事象から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 35 日）に軽度の腰痛（背部痛）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。本事象に対しロキソプロフェンナトリウム水和物が投与され、治験参加者は腰痛から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 43 日）に軽度の脈拍数増加（心拍数増加）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けていた。ベンラファキシンの用量を変更せず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は心拍数増加から回復した。

漸減期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 74 日）に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。感冒（上咽頭炎）に対しパブロンゴールド A 錠［グアイフェネシン、ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、アセトアミノフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、無水カフェイン、リボフラビン（ビタミン B2)］が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。

第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の評価で、治験参加者に死にたいという自殺念慮が認められた。治験参加者は不安が持続すると、消えてしまいたいと感じていた。週におよそ 2～5 回、数秒または数分間のほんの短い間、重度の自殺念慮が発現したが、治験参加者はその考えを簡単にコントロールすることができた。重度の自殺念慮の理由は、痛みを完全に終わらせるまたは止めるためであった。中止（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に同様の自殺念慮が発現したが、治験参加者は重度の自殺念慮の考えをコントロールすることができた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 99 日）に軽度のアカシジアが発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日が最終投与であったため、ベンラファキシンに対する措置は該当しなかった。アカシジアに対しビペリデン塩酸塩が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。

第 57 週／第 58 週／第 59 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日）に毎日またはほぼ毎日、数秒または数分間のほんの短い間、消えてしまいたいという重度の自殺念慮が頻回に発現した。しかし、治験参加者は簡単に重度の自殺念慮の考えをコントロールすることができた。

報告によると、大うつ病の治療および社会環境の変化（学校生活の変化）のため、PI の判断により治験参加者の試験参加を中止した。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

PI はいずれの事象も非重篤で、腰痛（背部痛）、脈拍数増加（心拍数増加）および倦怠感の事象を治験薬と関連あり、感冒（上咽頭炎）およびアカシジアの事象を治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：臨床検査および来院の負担のため、治験参加者が試験の中止を希望

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には糖代謝障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。試験期間中の併用薬はなかった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 3.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 5.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 5.01、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、ベースライン時にグルコース高値（132 mg/dL）、ヘモグロビン A1C／ヘモグロビン高値（7.6%）、アルカリホスファターゼ高値（115 U/L）、GGT 高値（94 U/L）、トリグリセリド高値（148 mg/dL）および尿検査で尿蛋白高値（1±）、第 16 週にグルコース高値（135 mg/dL）、ヘモグロビン A1C／ヘモグロビン高値（6.9%）、GGT 高値（92 U/L）、コレステロール高値（302 mg/dL）、トリグリセリド高値（297 mg/dL）、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール低値（39 mg/dL）、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（180 mg/dL）、ヘモグロビン高値（15.7 g/dL）、ヘマトクリット高値（49.6%）ならびに尿検査で尿糖高値（±）および尿蛋白高値（2±）、中止時にヘモグロビン A1C／ヘモグロビン高値（6.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値（59 U/L）、GGT 高値（85 U/L）、トリグリセリド高値（168 mg/dL）、LDL コレステロール高値（170 mg/dL）、ヘモグロビン高値（15.4 g/dL）およびヘマトクリット高値（45.1%）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にグルコース高値（126 mg/dL）、ヘモグロビン A1C／ヘモグロビン高値（6.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（43 U/L）、ALT 高値（66 U/L）、GGT 高値（74 U/L）、コレステロール高値（268 mg/dL）、LDL コレステロール高値（198 mg/dL）、ヘモグロビン高値（15.3 g/dL）、ヘマトクリット高値（46.4%）ならびに尿検査で尿糖高値（4±）、規定外来院 17.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時に尿検査で尿糖高値（±）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月

[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（220 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 16 日）に中等度の悪心が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。本事象によりベンラファキシンを減量し、翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は悪心から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日午前 11 時 30 分（第 30 日）に軽度の血圧低下（血圧低下）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は血圧低下から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 85 日）に体重減少（体重減少）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 113 日）に尿検査で尿蛋白が陽性（尿中蛋白陽性）であった。いずれの事象も軽度であった。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は体重減少および尿蛋白陽性（尿中蛋白陽性）から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 249 日）に尿検査で軽度の尿糖陽性（尿中ブドウ糖陽性）であった。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は尿中ブドウ糖陽性から回復した。
報告によると、治験参加者は治験薬投与の同意を撤回し、治験実施計画書に規定されている追跡調査手順については同意した。治験参加者は臨床検査および来院の負担のため試験の中止を希望し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。
PI はいずれの事象も非重篤で、悪心の事象を治験薬と関連あり、血圧低下、体重減少、尿蛋白陽性（尿中蛋白陽性）および尿糖陽性（尿中ブドウ糖陽性）の事象を治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：かゆみが心配なため、治験参加者が試験の中止を希望

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：4[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には便秘（20[redacted] 年）などがあった。試験期間中の併用薬はなかった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にグルコース高値（129 mg/dL）、ビリルビン低値（0.2 mg/dL）および白血球高値（9900/uL）、中止時にグルコース高値（115 mg/dL）、血小板高値（38.0 10^4/uL）および白血

球高値（9500/uL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にグルコース高値（118 mg/dL）ならびに尿検査で尿蛋白高値（±）および尿潜血高値（±）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（103 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg に漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 104 日）に軽度のかゆみ（そう痒症）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者はかゆみ（そう痒症）から回復した。

報告によると、治験参加者はかゆみが心配で試験の中止を希望していたため、治験薬投与の同意を撤回し、治験実施計画書に規定されている追跡調査手順については同意した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は試験を中止した。

PI はかゆみ（そう痒症）の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：仕事が忙しく治験参加者が来院できない。

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボ－ベンラファキシン

既往歴には肝機能検査値異常（20[redacted] 年）などがあった。併用薬はなかった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースラインおよび第 16 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値（84 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（114 U/L）およびヘマトクリット高値（53.4%）、第 16 週にグルコース高値（118 mg/dL）、ナトリウム低値（135 mEq/L）、ALT 高値（128 U/L）、GGT 高値（162 U/L）、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（171 mg/dL）、ヘマトクリット高値（52.5%）および尿検査で尿蛋白高値（±）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：
治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（182 日間）75 mg に増量した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 25 日）に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は感冒（上咽頭炎）から回復した。
報告によると、来院 4 を来院許容期間外に実施した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に来院 4 を実施する予定であったが、治験参加者は感冒（上咽頭炎）のため来院しなかった。治験コーディネーター（CRC）は治験参加者に予定の変更を依頼したが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで来院できないことを確認した。治験参加者に次の来院まで治験薬（IP）の予備を服用するよう指示した。来院 4 の検査および評価を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。治験責任医師（PI）は安全性の問題はないことを確認し、試験の継続に問題ないと判断した。来院 4 の許容期間が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に終了となるため、本件は治験実施計画書からの逸脱となった。
来院 10 を来院許容期間外の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。来院 10 の許容期間が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日を予定していたが、治験参加者は多忙のため来院できなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に CRC が治験参加者に予定変更を依頼したが、許容期間内に来院できなかった。PI は治験参加者に次の来院まで IP の予備を服用するよう指示した。来院 10 の検査および評価を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（10 日間の逸脱）に実施した。
来院 11 に処方された IP を回収できなかった。来院 12 を実施する予定であったが、来院できないと治験参加者から連絡があった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CRC および PI は連続して連絡を取ったが、治験参加者と連絡がつかず、追跡不能として試験を中止した。
治験参加者は仕事で忙しく来院できなかったため、治験薬投与の同意を撤回した。治験参加者は追跡不能となり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。
PI は感冒（上咽頭炎）の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：効果不十分

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年）、月経痛（20[redacted] 年）および過敏性腸症候群（20[redacted] 年）などがあった。併用薬には、月経痛に対しイブ A（イブプロフェン、アリルイソプロピルアセチル尿素、無水カフェイン）、過敏性腸症候群に対しビタトレール 整腸薬 S 錠および胃炎予防としてイルソグラジンマレイン酸塩などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、第 16 週に赤血球低値（359 10^4/uL）、中止時に赤血球低値（367 10^4/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（105 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg にさらに漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 113 日）に軽度の赤血球（RBC）数減少（RBC 数減少）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 140 日）に中等度の副鼻腔炎が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。副鼻腔炎に対しレボフロキサシン水和物および L-カルボシステインが投与された。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に赤血球数減少から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に副鼻腔炎から回復した。

治験参加者は治験薬による効果不十分を感じ、別の治療を希望した。このため、治験参加者は治験薬投与の同意を撤回したが、さらなる追跡調査については拒否しなかった。PI は治験参加者が試験を中止する前の全般改善度スコアを「3：軽度改善」としており、効果なしの判断を撤回することはできなかった。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

PI は赤血球数減少および副鼻腔炎の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：身体的および精神的症状の発現による同意撤回

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、更年期障害（20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、皮膚炎および湿疹（耳の周り）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）ならびに頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、高血圧に適応があるカンデサルタンシレキセチルおよびベニジピン塩酸塩、更年期障害に対するヒト胎盤繊毛分解物（皮下）、全般不安症／全般性不安障害（悪心）に対するメトクロプラミド 10 mg 0.5%（静脈内）などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 34 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、第 34 週および第 52 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 8.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、規定外来院 9.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 10.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 11.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 11.02（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 40 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 13.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 46 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、規定外来院 14.01（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 52 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

臨床検査値異常として、ベースライン時にコレステロール高値（250 mg/dL）、トリグリセリド高値（148 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（178 mg/dL）、第 16 週にコレステロール高値（277 mg/dL）、トリグリセリド高値（147 mg/dL）および LDL コレステロール高値（199 mg/dL）、第 34 週にグルコース高値（112 mg/dL）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（34 U/L）、コレステロール高値（260 mg/dL）、トリグリセリド高値（208 mg/dL）、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール低値（45 mg/dL）、LDL コレステロール高値（179 mg/dL）および白血球低値（2800/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（62 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（15 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（280 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（4 日間）75 mg にさらに漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）にそう痒症、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 59 日）に耳の皮膚びらん（皮膚びらん）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 62 日）に脱水が発現し、いずれの事象も軽度であった。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を

変更しなかった。耳の皮膚びらんに対し、エピナスチン塩酸塩、デキサン VG 軟膏 0.12%（ベタメタゾン吉草酸エステルおよびゲンタマイシン硫酸塩）（外用）、ベポタスチンベシル酸塩、プレドニゾロンおよびクラリスロマイシン、そう痒症に対しビラスチンおよびジフルプレドナートクリーム 0.05%（外用）、脱水に対しソルデム 1 点滴静注が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の同日に治験参加者は脱水から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 77 日）に軽度のアフタ性口内炎（アフタ性潰瘍）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。アフタ性口内炎（アフタ性潰瘍）に対しデキサメタゾン口腔用軟膏 0.1%（外用）が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 210 日）に不眠症、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 270 日）に肝斑、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 346 日）に咽頭炎が発現し、いずれの事象も軽度であった。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。不眠症に対しゾルピデム酒石酸塩、肝斑に対しトラネキサム酸およびシナール配合錠（アスコルビン酸およびパントテン酸カルシウム）、咽頭炎に対し L-カルボシステインおよびデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物が投与された。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に咽頭炎から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に耳の皮膚びらん（皮膚びらん）から回復した。治験参加者は追跡調査期終了時までにそう痒症、不眠症、肝斑および離脱症候群からは回復していなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 371 日）に軽度の離脱症候群が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。治験参加者は追跡調査期終了時までに離脱症候群からは回復していなかった。
報告によると、治験コーディネーター（CRC）は事前に治験参加カードを治験参加者に提供し、他の病院での診察時に担当医にそのカードを提示するよう指示していたにもかかわらず、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に有害事象の脱水の治療薬として禁止薬のメトクロプラミドを使用した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は具合が悪くなり、近隣の医師の診察を受けた。指示に従って治験参加カードを提示したが、治験参加カードにメトクロプラミドが明確に記載されていなかったため、禁止薬のメトクロプラミドを混合した点滴が投与された。さらに、近隣の医師によりいくつかの経口禁止薬が処方されたが、PI は CRC を介して治験参加者にそれらの薬剤を使用しないよう指導し、CRC は治験参加者にそれらの薬剤を使用していないことを確認した。
PI はいずれの事象も非重篤で、脱水、そう痒症、耳の皮膚びらん（皮膚びらん）、アフタ性口内炎（アフタ性潰瘍）、不眠症、肝斑および咽頭炎の事象を治験薬と関連なし、離脱症候群を治験薬と関連ありと判断した。

プラセボ－ベンラファキシン群－治験責任医師による中止

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：治験責任医師による中止：来院遵守不良のため

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：プラセボーベンラファキシン

既往歴には、慢性胃炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）およびうつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬はなかった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースラインおよび中止時の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時に尿検査で尿潜血高値（1+）、中止時にビリルビン低値（0.2 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではプラセボ群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）で初めてベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（4 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（10 日間）150 mg にさらに増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 4 日）、午後 4 時に軽度の頭痛、中等度の感冒（上咽頭炎）が発現した。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 19 日）に中等度の体調不良が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けていた。頭痛および体調不良について治験薬に対する措置は取られなかった。感冒（上咽頭炎）について治験薬に対する措置は該当なしと報告された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで感冒（上咽頭炎）に対しルルアタック EX プレミアム（トラネキサム酸）が投与され、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に感冒から回復し、頭痛および体調不良からは回復しなかった。

報告によると、治験参加者の体調不良により予定されていた来院 4（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、来院 5（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および来院 6（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施しなかった。また、治験参加者は体調不良から回復しなかったため、許容期間内に来院することができなかった。PI は本治験参加者の試験中止を決定し、治験参加者の回復を待って 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止時の評価を実施した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は中止時の来院のために来院し、来院 3 で処方された 2 つの IP 袋（IP キット番号：227184）を返却するはずであったが、1 つの袋しか持って来なかった。報告によると、来院遵守不良のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PI は治験参加者の試験を中止した。追跡調査来院の許容期間は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までであったが、治験参加者は病気のため来院せず、追跡調査来院時の評価（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施しなかった。

PI は、頭痛、感冒（上咽頭炎）および体調不良の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

ベンラファキシンーベンラファキシン群ー同意撤回

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：灼熱感および不快感のため、治験参加者が試験の中止を要請

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

既往歴には、肝機能検査値異常（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、尋常性ざ瘡（20[redacted] 年）、肌荒れ（20[redacted] 年）、ドライアイ（20[redacted] 年）および円形脱毛症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、肌荒れに対するヘパリン類似物質（外用）、尋常性ざ瘡に対するオゼノキサシン（外用）およびデュアック配合ゲル（クリンダマイシンリン酸エステルおよび過酸化ベンゾイル）（外用）、ならびにドライアイに対するジクアホソルナトリウム（点眼薬）などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン時、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。
臨床検査値異常として、ベースライン時にクレアチニン低値（0.57 mg/dL）、ヘモグロビン A1C／ヘモグロビン低値（4.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値（42 U/L）、ビリルビン高値（2.1 mg/dL）、アルカリホスファターゼ（ALP）高値（147 U/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（94 U/L）、ヘモグロビン高値（18.3 g/dL）、ヘマトクリット高値（59.7%）および赤血球高値（615 10^4/uL）、中止時に尿素窒素低値（5.9 mg/dL）、ALT 高値（48 U/L）、ALP 高値（154 U/L）、GGT 高値（98 U/L）、ヘモグロビン高値（19.0 g/dL）、ヘマトクリット高値（61.2%）および赤血球高値（673 10^4/uL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週に尿素窒素低値（7.0 mg/dL）、クレアチニン低値（0.60 mg/dL）、ビリルビン高値（2.0 mg/dL）、ALP 高値（131 U/L）、GGT 高値（82 U/L）、ヘモグロビン高値（18.1 g/dL）、ヘマトクリット高値（57.4%）および赤血球高値（631 10^4/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。
曝露、事象の説明および治療の詳細：
治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（42 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）37.5 mg に漸減した。報告によると、灼熱感および不快感が発現し、PI は灼熱感とそれに伴う不快感を GAD に関連する症状と判断したため、有害事象として報告しなかった。GAD の全症状は軽快したが、灼熱感とそれに伴う不快感は改善せず、治験参加者は試験の継続を希望しなかった。
報告によると、他の GAD の症状は軽快しているが、灼熱感とそれに伴う不快感は消失しないため、治験参加者は試験の中止を要請した。治験参加者は治験薬投与の同意を撤回したが、治験実

施計画書に規定されている追跡調査手順については同意した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は試験を中止した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：B2411367 試験で夏の間に発現した有害事象（発汗）の悪化が心配のため

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

既往歴には、花粉症（20[redacted] 年）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および発汗（多汗症）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、花粉症に適応があるフェキソフェナジン塩酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（経鼻）およびオロパタジン塩酸塩（点眼薬）などがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であったが、中止時の来院時に実施した心電図で臨床的に重要でない異常所見が認められた。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にコレステロール高値（222 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（151 mg/dL）、中止時に尿検査で尿蛋白高値（±）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にグルコース高値（116 mg/dL）が報告された。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（9 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（145 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg に漸減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中等度の耳介血腫が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。耳介血腫に対しレボフロキサシン水和物およびトラネキサム酸が投与され、耳介切除が実施され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復したと判断された。

報告によると、治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）で夏の間に発現した発汗（多汗症）の有害事象の悪化が心配なため、治験薬投与の同意を撤回したが、治験実施計画書で

規定されている追跡調査手順については同意した。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に試験を中止した。
PI は耳介血腫の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：被験者が他の治療への変更を希望したため

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

既往歴には、高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、花粉症（20[redacted] 年）および不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、花粉症に対するフェキソフェナジン塩酸塩、全般不安症／全般性不安障害（GAD）に対するロラゼパム（ベンラファキシン投与完了後のみ）などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時に ALT 高値（97 U/L）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール高値（174 mg/dL）、第 16 週にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（51 U/L）および ALT 高値（180 U/L）、中止時にグルコース高値（131 mg/dL）および ALT 高値（70 U/L）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にグルコース高値（118 mg/dL）および ALT 高値（69 U/L）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（228 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）37.5 mg に漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 8 日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 200 日）までに軽度の感冒（上咽頭炎）を 2 回発現した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 8 日）に 1 回目の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。1 回目の感冒（上咽頭炎）に対しロキソプロフェンナトリウム水和物が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。
報告によると、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで治験薬の服用を忘れたため、来院 5 から来院 6 までの治験薬（IP）服薬遵守率は 80%未満（11/14 = 78.5%）となった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の服用を忘れ

たため、来院 6 から来院 7 までの IP 服薬遵守率は 80%未満（11/14 = 78.5%）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は治験薬の服用を忘れたため、来院 8 から来院 9 までの IP 服薬遵守率は 80%未満（20/28 = 71.4%）となった。また、治験実施医療機関のスタッフは IP 服薬遵守率が 80%未満であることに気づいていなかった。これらの服薬遵守率の低い期間があったにもかかわらず、全服薬遵守率は 80%以上と報告された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 21 日）に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。
報告によると、来院 10 を来院許容期間外に実施した。来院 10 は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに実施されるはずであったが、治験参加者の事情により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。仕事の都合により、治験参加者は来院許容期間に来院することができなかった。この逸脱により IP が不足することはなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 200 日）に 2 回目の感冒（上咽頭炎）が発現した。1 回目と同様に、本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。2 回目の感冒（上咽頭炎）に対しナザール（経鼻）（ナファゾリン塩酸塩）およびアズレンスルホン酸ナトリウム水和物（外用）が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。
報告によると、来院 11 を来院許容期間外に実施した（4 日間の逸脱）。来院 11 は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに実施されるはずであったが、治験参加者の体調により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。来院 11（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに IP が不足することはなかったが、IP 服薬遵守率は 38/42 = 90.5%となった。しかし、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者が治験薬の服用を忘れたため、来院 11 から次の来院（中止時）までの IP 服薬遵守率は 80%未満（20/28 = 71.4%）となった。これらの服薬遵守率の低い期間があったにもかかわらず、全服薬遵守率は 80%以上と報告された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は「ALT 増加」の事象から回復した。
報告によると、治験参加者は他の治療への変更を希望したため、同意を撤回した（さらなる追跡調査については拒否しなかった）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は試験を中止した。
PI は両方の感冒（上咽頭炎）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：治験参加者は心理療法を希望しており、口渇の副作用が心配なため同意を撤回した。

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：5[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

既往歴には、アレルギー性鼻炎（19[redacted] 年）、頭痛（19[redacted] 年）、焦燥感（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、うつ病（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、口渇（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、頭痛に対するロキソプロフェンナト

リウム水和物、アレルギー性鼻炎に対するナザール（経鼻）（ナファゾリン塩酸塩）およびビラスチンなどがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時に蛋白低値（6.6 g/dL）およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（52 U/L）、第 16 週に尿素窒素低値（7.6 mg/dL）、GGT 高値（33 U/L）、ヘモグロビン高値（15.7 g/dL）およびヘマトクリット高値（46.6%）、中止時に GGT 高値（36 U/L）、ヘモグロビン高値（15.3 g/dL）およびヘマトクリット高値（47.0%）、第 53 週／第 54 週／第 55 週に GGT 高値（41 U/L）、トリグリセリド高値（165 mg/dL）およびヘマトクリット高値（45.8%）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。
曝露、事象の説明および治療の詳細：
治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（232 日間）75 mg に増量した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（6 日間）37.5 mg に漸減した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に軽度の感冒（上咽頭炎）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。感冒（上咽頭炎）に対しトラネキサム酸、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、d−クロルフェニラミンマレイン酸塩およびアセトアミノフェンが投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は本事象から回復した。
報告によると、治験参加者は 60 歳未満でホルモン避妊法またはホルモン補充療法（HRT）を使用していないため、治験実施医療機関の検査室で卵胞刺激ホルモン（FSH）検査を受ける必要があったが、治験実施医療機関は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に B2411367 試験のスクリーニング時に FSH 検査を実施しておらず、FSH 検査を受けずに本試験に移行した。治験実施医療機関は治験実施計画書に従って閉経後の状態を確認するために FSH 検査を実施する必要があることに気づいていなかった。PI は、約 3〜4 年間生理がなく、他の病院の婦人科でホルモン検査により閉経期と診断されたことを治験参加者から聴取し、治験参加者は閉経期であると判断した。
治験参加者は心理療法を希望しており、口渇の副作用を心配していた。したがって、治験参加者は効果が不十分と感じたため、同意を撤回した（さらなる追跡調査については拒否しなかった）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は試験を中止した。
PI は感冒（上咽頭炎）を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：同意撤回：海外留学

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

既往歴には、接触皮膚炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、汗疹（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、頭部の湿疹（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）および月経痛（20[redacted] 年）などがあった。併用薬には接触皮膚炎および汗疹に対するベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05%（外用）、ならびに頭部の湿疹に対するベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルローション 0.05%（外用）などがあった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、第 3 週（20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、第 16 週、中止時、規定外来院 15.51（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、規定外来院 15.52（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（40 U/L）、トリグリセリド低値（47 mg/dL）およびヘマトクリット高値（45.0%）、第 16 週に GGT 高値（33 U/L）、中止時に GGT 高値（47 U/L）、第 53 週／第 54 週／第 55 週に GGT 高値（32 U/L）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（10 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（4 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（9 日間）150 mg にさらに増量し、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（131 日間）225 mg にさらに増量した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（7 日間）150 mg に漸減し、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（10 日間）75 mg にさらに漸減し、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで（9 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（第 44 日）に月経不順（不規則月経）、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（第 53 日）にアレルギー性鼻炎が発現し、いずれの事象も軽度であった。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。月経不順に対しクロルマジノン酢酸エステル、アレルギー性鼻炎に対しクロペラスチン塩酸塩、L-カルボシ

ステインおよびベポタスチンベシル酸塩が投与された。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に不規則月経から、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にアレルギー性鼻炎から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに下痢が 2 回発現し、いずれも軽度であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 95 日）に 1 回目の下痢が発現した。この下痢に対し酪酸菌が投与され、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本事象から回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 151 日）に 2 回目の下痢が発現した。この下痢に対し酪酸菌が投与され、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本事象から回復した。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 225 mg の投与を受けており、ベンラファキシンの用量を変更しなかった。
報告によると、治験参加者は海外留学を希望しており、このため治験薬投与の同意を撤回した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は試験を中止した。
PI は不規則月経、アレルギー性鼻炎および 2 回の下痢の事象を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

ベンラファキシンーベンラファキシン群ー追跡不能

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：その他：追跡不能（治験参加者の引越し）

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

治験参加者に GAD 以外の既往歴はなく、併用薬もなかった。
治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にグルコース高値（121 mg/dL）、コレステロール低値（136 mg/dL）および低比重リポタンパク（LDL）コレステロール低値（63 mg/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（42 日間）150 mg にさらに増量した。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（第 9 日）に中等度の嘔吐が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかったが、嘔吐に対しメトクロプラミドが投与された。治験参加者は嘔吐から回復しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 9 日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 47 日）までに軽度の発熱（発熱）が複数回発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 9 日）に 1 回目の発熱（発熱）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験参加者は 1 回目の発熱（発熱）から回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 17 日）に 2 回目の発熱（発熱）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 45 日）に 3 回目の発熱（発熱）が発現し、翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 47 日）に軽度の発熱（発熱）が発現し、アセトアミノフェンが投与された。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、治験薬に対する措置は取られなかった。治験参加者は追跡調査終了時までに軽度の発熱（発熱）から回復しなかった。
報告によると、治験参加者は来院 7 で処方された治験薬（IP）の一部を返却しなかった。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の来院 8 を実施する予定であったが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に引っ越すため試験を継続することができないと PI／治験コーディネーター（SC）に伝えた。SC は、中止時来院の評価のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に来院するよう治験参加者に依頼したが、治験参加者は来院せず、それ以降 PI/SC は治験参加者と連絡が取れなくなったため、中止時および追跡調査来院を実施できなかった。治験参加者は本試験から離脱し、追跡不能と判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止したと報告された。
PI は、嘔吐、複数回の発熱（発熱）および軽度の発熱（発熱）を非重篤で、治験薬と関連なしと判断した。

ベンラファキシンーベンラファキシン群ーその他

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：その他：被験者の引越しにより来院が難しくなったため

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：3[redacted] 歳
性別：女性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

治験参加者に GAD 以外の既往歴はなく、併用薬もなかった。治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。ベースライン、第 16、34 週および中止時の来院時に実施した 12 誘導心電図は正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 40 週

（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および中止時の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にヘモグロビン低値（10.9 g/dL）および赤血球低値（355 10^4/uL）、第 16 週にクレアチニン高値（0.86 mg/dL）、アルカリホスファターゼ低値（34 U/L）、赤血球低値（367 10^4/uL）および尿検査で尿蛋白高値（±）、第 34 週にアルカリホスファターゼ低値（36 U/L）、ヘモグロビン低値（10.9 g/dL）および赤血球低値（356 10^4/uL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（5 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（322 日間）75 mg に増量した。

報告によると、治験参加者は引っ越したため、来院が難しくなった。したがって、治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を中止した。

ベンラファキシンーベンラファキシン群ー疾患の悪化

[redacted]

治験参加者の詳細

治験参加者 ID：[redacted]
国：日本
中止理由：疾患状態の悪化

人口統計学的特性およびベースラインの状態

年齢：2[redacted] 歳
性別：男性
人種：アジア人
民族：非ヒスパニック系または非ラテン系
予定の投与群への割り付け：ベンラファキシンーベンラファキシン

既往歴には高尿酸血症（20[redacted] 年[redacted] 月）などがあった。併用薬には高尿酸血症に対するフェブキソスタットなどがあった。

治験参加者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。ベースライン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中止時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）および第 53 週／第 54 週／第 55 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の来院時に実施した皮膚、心血管、呼吸器、腹部および神経系の身体的診察は正常であった。12 誘導心電図は、ベースライン時に臨床的に重要でない異常が認められ、第 16 週、第 34 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週では正常であった。ベースライン、第 1 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 2 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 3 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 4 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 6 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 8 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 12 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 16 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 22 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 28 週（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、第 34 週、中止時および第 53 週／第 54 週／第 55 週の来院時に測定したバイタルサインは正常であったか、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。臨床検査値異常として、ベースライン時にヘモグロビン低値（13.3 g/dL）、第 53 週／第 54 週／第 55 週にアルブミン高値（5.4 g/dL）が報告された。しかし、PI はこれらの所見を本試験に関して臨床的に重要ではないと判断した。

曝露、事象の説明および治療の詳細：

治験参加者は先行の二重盲検試験（B2411367 試験）ではベンラファキシン群で、本長期継続投与試験（B2411368 試験）でベンラファキシンの投与（夕方、食後）を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（7 日間）ベンラファキシン 37.5 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted]

月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで（7 日間）75 mg に増量し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで（49 日間）150 mg にさらに増量した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで（204 日間）75 mg に漸減し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで（10 日間）37.5 mg にさらに漸減した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 15 日）に胃の不快感（腹部不快感）および性欲減退（リビドー減退）が発現し、いずれの事象も軽度であった。上記の事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 150 mg の投与を受けており、胃の不快感（腹部不快感）の事象についてベンラファキシンの用量を変更しなかったが、性欲減退（リビドー減退）の事象についてベンラファキシンを減量した。胃の不快感（腹部不快感）に対しレバミピドが投与された。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に軽度の突発性難聴が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 75 mg の投与を受けており、突発性難聴についてベンラファキシンの用量を変更しなかった。突発性難聴に対しプレドニゾロンが投与され、治験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象から回復した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に軽度の体重増加（体重増加）が発現した。本事象発現時に治験参加者はベンラファキシン 37.5 mg の投与を受けており、本事象についてベンラファキシンの用量を変更しなかった。治験参加者は体重増加から回復しなかった。
さらに、来院 16 を来院許容期間外に実施した。来院 16 の来院許容期間は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までであったが、家庭の事情により来院できなかった。治験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に来院し、来院 16 の評価を実施した。治験モニター（CRA）は、治験参加者が来院 16 に来院するまで、治験薬は不足しないことを確認した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の来院 16 時に PI は電子的臨床アウトカム評価（eCOA）を用いて C-SSRS 評価を実施したが、データベースにデータを転送するのを忘れたため、C-SSRA データが得られなかった。また、治験コーディネーターはデータが適切に転送されていることを確認せず、この逸脱は安全性に影響を及ぼした。治験参加者は疾患状態の悪化のため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験を中止した。
PI はいずれの事象も非重篤で、胃の不快感（腹部不快感）および性欲減退（リビドー減退）の事象を治験薬と関連あり、突発性難聴および体重増加の事象を治験薬と関連なしと判断した。

2.7.6.7.8 補遺

B2411368 試験で認められた有害事象の全件表（2 表）を表 2.7.6.7-12 および表 2.7.6.7-13 に示した。

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
全体	軽度	44 (67.7), 137	35 (50.0), 184	79 (58.5), 321
	中等度	10 (15.4), 15	23 (32.9), 55	33 (24.4), 70
	重度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
感染症および寄生虫症	軽度	17 (26.2), 21	21 (30.0), 30	38 (28.1), 51
	中等度	3 (4.6), 3	7 (10.0), 8	10 (7.4), 11
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
上咽頭炎	軽度	13 (20.0), 14	14 (20.0), 16	27 (20.0), 30
	中等度	1 (1.5), 1	3 (4.3), 3	4 (3.0), 4
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ＣＯＶＩＤ－１９	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
コロナウイルス感染	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
咽頭炎	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
副鼻腔炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ＣＯＶＩＤ－１９ブレイクスルー感染	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ネコ引っかき病	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
慢性副鼻腔炎	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
毛包炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ヘルペス性皮膚炎	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
帯状疱疹	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
麦粒腫	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
インフルエンザ	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
マイコプラズマ感染	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口腔ヘルペス	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
外耳炎	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
歯髄炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
扁桃炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血液およびリンパ系障害	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
貧血	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
内分泌障害	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
甲状腺機能低下症	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
代謝および栄養障害	軽度	1 (1.5), 1	6 (8.6), 6	7 (5.2), 7
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲減退	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
脱水	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
脂質異常症	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
高コレステロール血症	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン[a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ[a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
食欲亢進	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
２型糖尿病	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
精神障害	軽度	6 (9.2), 8	4 (5.7), 5	10 (7.4), 13
	中等度	1 (1.5), 2	9 (12.9), 12	10 (7.4), 14
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不眠症	軽度	4 (6.2), 4	1 (1.4), 1	5 (3.7), 5
	中等度	0, 0	5 (7.1), 6	5 (3.7), 6
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不安障害	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
リビドー減退	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
多幸気分	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	1 (1.5), 2	0, 0	1 (0.7), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
早朝覚醒型不眠症	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
異常な夢	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不安	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
うつ病	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
易刺激性	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
神経過敏	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
神経系障害	軽度	15 (23.1), 17	20 (28.6), 29	35 (25.9), 46
	中等度	0, 0	7 (10.0), 9	7 (5.2), 9
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
傾眠	軽度	6 (9.2), 6	11 (15.7), 12	17 (12.6), 18
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
浮動性めまい	軽度	5 (7.7), 5	3 (4.3), 4	8 (5.9), 9
	中等度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭痛	軽度	1 (1.5), 1	4 (5.7), 5	5 (3.7), 6
	中等度	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体位性めまい	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭部不快感	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
感覚鈍麻	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
振戦	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アカシジア	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
手根管症候群	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 2	1 (0.7), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
顔面麻痺	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
過眠症	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
起立不耐性	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
坐骨神経痛	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
緊張性頭痛	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
眼障害	軽度	2 (3.1), 2	3 (4.3), 4	5 (3.7), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性結膜炎	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
眼精疲労	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
角膜びらん	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
ドライアイ	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
霧視	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳および迷路障害	軽度	3 (4.6), 3	8 (11.4), 8	11 (8.1), 11
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳鳴	軽度	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
回転性めまい	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
メニエール病	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
突発性難聴	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭位性回転性めまい	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
心臓障害	軽度	3 (4.6), 3	4 (5.7), 4	7 (5.2), 7
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
動悸	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
洞性頻脈	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不整脈	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
洞性徐脈	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻脈	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血管障害	軽度	4 (6.2), 4	0, 0	4 (3.0), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
高血圧	軽度	4 (6.2), 4	0, 0	4 (3.0), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	4 (6.2), 5	2 (2.9), 2	6 (4.4), 7
	中等度	1 (1.5), 1	4 (5.7), 4	5 (3.7), 5
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性鼻炎	軽度	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
アレルギー性咳嗽	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
喘息	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
咳嗽	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
咳喘息	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口腔咽頭痛	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
湿性咳嗽	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肺腫瘤	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
鼻漏	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
睡眠時無呼吸症候群	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸障害	軽度	16 (24.6), 19	18 (25.7), 30	34 (25.2), 49
	中等度	3 (4.6), 5	7 (10.0), 7	10 (7.4), 12
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
悪心	軽度	6 (9.2), 6	7 (10.0), 11	13 (9.6), 17
	中等度	1 (1.5), 3	5 (7.1), 5	6 (4.4), 8
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
便秘	軽度	4 (6.2), 5	8 (11.4), 9	12 (8.9), 14
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹部不快感	軽度	2 (3.1), 2	1 (1.4), 1	3 (2.2), 3
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	軽度	1 (1.5), 2	3 (4.3), 3	4 (3.0), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
齲歯	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
嘔吐	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
上腹部痛	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
裂肛	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アフタ性潰瘍	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
嚥下障害	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
腸炎	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
軟便	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口内炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 2	1 (0.7), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝胆道系障害	軽度	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝機能異常	軽度	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
皮膚および皮下組織障害	軽度	4 (6.2), 6	6 (8.6), 9	10 (7.4), 15
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アレルギー性皮膚炎	軽度	2 (3.1), 2	1 (1.4), 1	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
そう痒症	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
多汗症	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝斑	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
アトピー性皮膚炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
接触皮膚炎	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
薬疹	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
湿疹	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口囲皮膚炎	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
皮膚びらん	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
乾皮症	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	2 (3.1), 4	6 (8.6), 6	8 (5.9), 10
	中等度	2 (3.1), 2	2 (2.9), 3	4 (3.0), 5
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
背部痛	軽度	1 (1.5), 1	3 (4.3), 3	4 (3.0), 4
	中等度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
関節痛	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
筋痙縮	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
筋骨格硬直	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
関節周囲炎	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
変形性脊椎症	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
狭窄性腱鞘炎	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腎および尿路障害	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
緊張性膀胱	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻尿	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
生殖系および乳房障害	軽度	2 (3.1), 3	4 (5.7), 4	6 (4.4), 7
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
子宮内膜症	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
良性前立腺肥大症	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
月経困難症	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
月経中間期出血	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
月経障害	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不規則月経	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
卵巣嚢胞	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	10 (15.4), 13	10 (14.3), 12	20 (14.8), 25
	中等度	0, 0	4 (5.7), 4	4 (3.0), 4
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	軽度	3 (4.6), 6	3 (4.3), 3	6 (4.4), 9
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口渇	軽度	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
離脱症候群	軽度	3 (4.6), 3	1 (1.4), 1	4 (3.0), 4
	中等度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
倦怠感	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胸部不快感	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
異常感	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体調不良	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
処置による疼痛	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
臨床検査	軽度	17 (26.2), 20	17 (24.3), 23	34 (25.2), 43
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体重増加	軽度	11 (16.9), 11	6 (8.6), 6	17 (12.6), 17
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体重減少	軽度	2 (3.1), 2	3 (4.3), 3	5 (3.7), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2 (3.1), 2	2 (2.9), 2	4 (3.0), 4
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血圧上昇	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心拍数増加	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
尿中蛋白陽性	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血圧低下	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
収縮期血圧上昇	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
尿中ブドウ糖陽性	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝機能検査値上昇	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血小板数減少	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
赤血球数減少	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
尿潜血陽性	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	6 (9.2), 7	4 (5.7), 6	10 (7.4), 13
	中等度	2 (3.1), 2	3 (4.3), 4	5 (3.7), 6
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
挫傷	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 3	3 (2.2), 4
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
転倒	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
熱中症	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
熱傷	軽度	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
動物咬傷	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
節足動物咬傷	軽度	1 (1.5), 2	0, 0	1 (0.7), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
節足動物刺傷	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳介血腫	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-12 因果関係を問わない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
手骨折	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
処置による疼痛	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
手首関節骨折	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

MedDRA Version 25.0.　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 (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.

Source : B2411368 CSR_Table14.3.1.4

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
全体	軽度	32 (49.2), 51	22 (31.4), 65	54 (40.0), 116
	中等度	1 (1.5), 5	14 (20.0), 19	15 (11.1), 24
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
代謝および栄養障害	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲減退	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
食欲亢進	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
精神障害	軽度	5 (7.7), 6	3 (4.3), 4	8 (5.9), 10
	中等度	1 (1.5), 2	7 (10.0), 8	8 (5.9), 10
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不眠症	軽度	3 (4.6), 3	0, 0	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	4 (5.7), 4	4 (3.0), 4
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
リビドー減退	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
多幸気分	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	1 (1.5), 2	0, 0	1 (0.7), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
早朝覚醒型不眠症	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
異常な夢	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン[a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ[a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
不安	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
不安障害	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
易刺激性	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
神経過敏	軽度	0, 0	0, 0	0, 0
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
神経系障害	軽度	11 (16.9), 12	14 (20.0), 15	25 (18.5), 27
	中等度	0, 0	3 (4.3), 3	3 (2.2), 3
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
傾眠	軽度	6 (9.2), 6	10 (14.3), 10	16 (11.9), 16
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
浮動性めまい	軽度	3 (4.6), 3	1 (1.4), 1	4 (3.0), 4
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭痛	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体位性めまい	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頭部不快感	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
感覚鈍麻	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
振戦	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
眼障害	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
霧視	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳および迷路障害	軽度	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
耳鳴	軽度	1 (1.5), 1	4 (5.7), 4	5 (3.7), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
回転性めまい	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心臓障害	軽度	1 (1.5), 1	4 (5.7), 4	5 (3.7), 5
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
動悸	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
洞性頻脈	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
頻脈	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血管障害	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
高血圧	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸障害	軽度	8 (12.3), 8	11 (15.7), 19	19 (14.1), 27
	中等度	1 (1.5), 3	4 (5.7), 4	5 (3.7), 7
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
悪心	軽度	3 (4.6), 3	6 (8.6), 9	9 (6.7), 12
	中等度	1 (1.5), 3	4 (5.7), 4	5 (3.7), 7
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
便秘	軽度	3 (4.6), 3	6 (8.6), 7	9 (6.7), 10
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腹部不快感	軽度	2 (3.1), 2	0, 0	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
軟便	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
皮膚および皮下組織障害	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
多汗症	軽度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
背部痛	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
腎および尿路障害	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
頻尿	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
生殖系および乳房障害	軽度	1 (1.5), 2	0, 0	1 (0.7), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
月経中間期出血	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
月経障害	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	7 (10.8), 7	7 (10.0), 7	14 (10.4), 14
	中等度	0, 0	2 (2.9), 2	2 (1.5), 2
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
口渇	軽度	1 (1.5), 1	5 (7.1), 5	6 (4.4), 6
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
離脱症候群	軽度	3 (4.6), 3	1 (1.4), 1	4 (3.0), 4
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
倦怠感	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
胸部不快感	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
異常感	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
臨床検査	軽度	10 (15.4), 12	6 (8.6), 6	16 (11.9), 18
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体重増加	軽度	7 (10.8), 7	2 (2.9), 2	9 (6.7), 9
	中等度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
血圧上昇	軽度	1 (1.5), 1	2 (2.9), 2	3 (2.2), 3
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
心拍数増加	軽度	1 (1.5), 1	1 (1.4), 1	2 (1.5), 2
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
収縮期血圧上昇	軽度	0, 0	1 (1.4), 1	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
肝機能検査値上昇	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

表 2.7.6.7-13 因果関係を否定できない有害事象　（B2411368 試験　安全性解析対象集団）（続き）

器官大分類 事象名　MedDRA 25.0	重症度	ベンラファキシン [a] （N＝65） 例数（%），件数	プラセボ [a] （N＝70） 例数（%），件数	全体 （N＝135） 例数（%），件数
血小板数減少	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0
体重減少	軽度	1 (1.5), 1	0, 0	1 (0.7), 1
	中等度	0, 0	0, 0	0, 0
	重度	0, 0	0, 0	0, 0

MedDRA Version 25.0.　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 (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.

Source : B2411368 CSR_Table14.3.1.5