

CTD 第 2 部

2. 7 臨床概要

2. 7. 3 臨床の有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性	4
2.7.3.1 背景および概観	4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	25
2.7.3.2.1 国内臨床試験	25
2.7.3.2.2 海外の臨床試験（参考資料）	65
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	133
2.7.3.3.1 試験対象集団	133
2.7.3.3.2 全有効性試験結果の比較	138
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	164
2.7.3.4 推奨される用法・用量に関する臨床情報の解析	178
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	186
2.7.3.5.1 国内臨床試験	186
2.7.3.5.2 海外臨床試験	188
2.7.3.6 付録	189
2.7.3.7 付録	216

略語一覧

略語	内容
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析） 特に両側、片側の断り書きのない場合、両側の有意水準で実施したものとする
ANOVA	Analysis of Variance（分散分析）
AUC	血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index（ボディマス（体重）指数、肥満指数）
CDRS-R	Children's Depression Rating Scale-Revised 小児のうつ病に関連する症状の有無および程度を評価する尺度
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale 米国国立精神衛生研究所（NIMH）によりうつ病の疫学的研究用に開発された評価尺度
CGAS	Children's Global Assessment Scale 小児の社会的機能を評価する尺度
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement Scale（臨床全般改善度）
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity Scale（臨床全般重症度）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CIT	Citalopram hydrobromide（シタロプラム臭化水素酸塩）
CL/F	経口投与時の全身クリアランス
CMH 検定	Cochran-Mantel-Haenszel 検定
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products（欧州医薬品委員会）
CYP	チトクローム P450
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition 米国精神医学会が発行した精神疾患の診断・統計マニュアル第4版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition-text revision- 米国精神医学会が発行した精神疾患の診断・統計マニュアル第4版－解説部分の改訂－
DUL	Duloxetine hydrochloride（塩酸デュロキセチン）
EM	Extensive Metabolizer CYP2C19 遺伝子型を野生型アリルのホモ（*1/*1）または野生型アリルと変異型アリルのヘテロ接合体（*1/*2 および *1/*3）として有する被験者 正常の代謝酵素活性を有するヒト
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団） 治験薬を1度でも服薬し、1回でも有効性の評価がなされた被験者
FLU	Fluoxetine hydrochloride（塩酸フルオキセチン）
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale 不安と抑うつの評価尺度
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale（ハミルトン不安評価尺度）

（続く）

略語一覧（続き）

略語	内容
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale（ハミルトンうつ病評価尺度）
IM	Intermediate Metabolizer CYP2C19 遺伝子型の変異型アリルを野生型アリル（*1）とのヘテロ接合体（*1/*2、*1/*3）として有する被験者
IQ	Intelligence Quotient（知能指数）
ITT	Intention To Treat 割付されたグループのまま集計、評価、解析されること、またはそのような解析集団
LOCF	Last Observation Carried Forward 欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale（モンゴメリー/アスベルグのうつ病評価尺度）
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview（精神疾患簡易構造化面接法）
MMSE	Mini-Mental State Examination（簡易痴呆評価尺度）
OC	Observed Cases 欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析を行うこと
PAR	Paroxetine hydrochloride hydrate（パロキセチン塩酸塩水和物）
PM	Poor Metabolizer CYP2C19 遺伝子型の変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体（*2/*2、*2/*3 および*3/*3）として有する被験者 代謝酵素が欠損または著しく低い代謝酵素活性を有するヒト
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
QTcF	Fridericia's Corrected QT Interval
QTcNi	Corrected QT interval using individual correction
S-CIT	シタロプラムの S-エナンチオマー
SER	Sertraline hydrochloride（塩酸セルトラリン）
SIGH-D	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale（構造化ハミルトンうつ病評価尺度）
SIGMA	Structured Interview Guide for Montgomery Åsberg Depression Rating Scale（モンゴメリー/アスベルグのうつ病評価尺度のための構造化面接ガイド）
SmPC	Summary of Product Characteristics（製品特性概要）
SNRI	Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor（セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬）
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）
t _{1/2}	消失半減期

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景および概観

(1) 有効性を評価する試験の範囲

1) 国内臨床試験

MLD-55 の大うつ病性障害患者に対する有効性は、持田製薬株式会社が国内で実施した用量反応試験（MLD-55 10 mg/日、20 mg/日）、パロキセチン（PAR）を対照薬とした用量反応非劣性試験（MLD-55 10 mg/日、20 mg/日）、長期投与試験（MLD-55 10～20 mg/日）、高齢者長期投与試験（MLD-55 10～20 mg/日）の成績を評価資料として検討した（表 2.7.3.1-1）。

表 2.7.3.1-1 国内臨床試験（評価資料）

分類	試験名 試験番号	医療機関数	実施時期	試験デザイン (対照薬の種類)	治験薬 (対照薬) 用法・用量	有効性解析対象 (FAS) 例数	投与 期間 ^a
非 高 齢 者	急性期 用量反応 試験 MLD55- 11MDD21	64	2004/11/1 ～ 2005/12/1	ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg 群：10 mg/日×8週間 MLD-55 20 mg 群：10 mg/日×1週間 ⇒ 20 mg/日×7週間	プラセボ群 ：100例 MLD-55 10 mg 群 ：96例 MLD-55 20 mg 群 ：101例	8週間
	急性期 用量反応 非劣性試験 MLD55 11M31	62	2008/4/1 ～ 2010/2/1	ランダム化 二重盲検 並行群間 (PAR、 プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg 群：10 mg/日×8週間 MLD-55 20 mg 群：10 mg/日×1週間 ⇒ 20 mg/日×7週間 (PAR 群：10 mg/日×1週間 ⇒ 20 mg/日×1週間 ⇒ 20～40 mg/日×6週間)	プラセボ群 ：124例 MLD-55 10 mg 群 ：120例 MLD-55 20 mg 群 ：119例 PAR 群 ：121例	8週間
	長期 長期投与 試験 MLD55- 11MDD51	25	2007/1/1 ～ 2008/4/1	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×1週間 ⇒適宜増減 10～20 mg/日×51週間	92例	52週間
高 齢 者 (65 歳 以 上)	長期 高齢者長期 投与試験 MLD55- 11MDD52	11	2007/2/1 ～ 2009/4/1	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×1週間 ⇒適宜増減 10～20 mg/日×51週間	22例	52週間

a：プラセボリードイン期および漸減期を除く投与期間

2) 海外臨床試験

ルンドベック社またはフォレスト社が海外の大うつ病性障害患者を対象にMLD-55を10 mg/日、20 mg/日、10～20 mg/日のいずれかの用量で投与した急性期プラセボ対照比較6試験、パロキセチン (PAR)、セルトラリン (SER)、デュロキセチン (DUL) を対照薬とした実薬対照比較5試験 (急性期1試験、長期投与4試験)、プラセボ対照再燃予防試験、プラセボ対照再発予防試験、非盲検長期投与2試験、高齢者対象4試験、小児対象2試験、糖尿病患者対象1試験を参考資料として検討した (表 2.7.3.1-2～表 2.7.3.1-5)。

表 2.7.3.1-2 非高齢者を対象とした海外の急性期臨床試験 (参考資料)

分類	試験番号	医療機関数 (実施国)	実施時期	試験デザイン (対照/参照薬の種類)	治験薬 (対照/参照薬) 用法・用量	有効性解析対象 (ITT・FAS ^a) 例数	投与期間 ^b
非高齢者 (急性期)	99001	40 (欧州 4 カ国、カナダ)	1999/8/27 ~ 2000/8/31	ランダム化二重盲検並行群間 (プラセボ)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg / 日 × 8 週間	プラセボ群 : 189 例 MLD-55 群 : 188 例	8 週間
	99003	69 (欧州 7 カ国、カナダ)	1999/9/15 ~ 2000/7/28	ランダム化二重盲検並行群間 (プラセボ / CIT)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg / 日 × 4 週間 ⇒ 10~20 mg / 日 × 4 週間 (CIT 群 : 20 mg / 日 × 4 週間 ⇒ 20~40 mg / 日 × 4 週間)	プラセボ群 : 154 例 MLD-55 群 : 155 例 CIT 群 : 159 例	8 週間
	SCT-MD-01	35 (米国)	1999/9/3 ~ 2000/6/2	ランダム化二重盲検並行群間 (プラセボ / CIT)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 10mg 群 : 10 mg / 日 × 8 週間 MLD-55 20mg 群 : 10 mg / 日 × 1 週間 ⇒ 20 mg / 日 × 7 週間 (CIT 群 : 20 mg / 日 × 1 週間 ⇒ 40 mg / 日 × 7 週間)	プラセボ群 : 119 例 MLD-55 10 mg 群 : 118 例 MLD-55 20 mg 群 : 123 例 CIT 群 : 125 例	8 週間
	SCT-MD-02	22 (米国)	1999/8/30 ~ 2000/5/23	ランダム化二重盲検並行群間 (プラセボ / CIT)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg / 日 × 3 週間 ⇒ 10~20 mg / 日 × 5 週間 (CIT 群 : 20 mg / 日 × 3 週間 ⇒ 20~40 mg / 日 × 5 週間)	プラセボ群 : 125 例 MLD-55 群 : 124 例 CIT 群 : 119 例	8 週間
	SCT-MD-26	20 (米国)	2001/11/27 ~ 2002/8/12	ランダム化二重盲検並行群間 (プラセボ)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg / 日 × 1 週間 ⇒ 10~20 mg / 日 × 7 週間	プラセボ群 : 151 例 MLD-55 群 : 143 例	8 週間
	SCT-MD-27	24 (米国)	2003/7/23 ~ 2004/4/22	ランダム化二重盲検並行群間 (プラセボ / SER)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg / 日 × 1 週間 ⇒ 10~20 mg / 日 × 7 週間 (SER 群 : 50 mg / 日 × 1 週間 ⇒ 50~200 mg / 日 × 7 週間)	プラセボ群 : 132 例 MLD-55 群 : 131 例 SER 群 : 135 例	8 週間
	合計例数 (ITT または FAS)					プラセボ群 : 870 例 MLD-55 群 : 982 例 参照薬群 : 538 例	
実薬対照	SCT-MD-18	8 (米国)	2002/6/7 ~ 2003/2/21	ランダム化二重盲検並行群間 (SER)	1 日 1 回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg / 日 × 8 週間 (SER 群 : 50 mg / 日 × 1 週間 ⇒ 50~200 mg / 日 × 7 週間)	MLD-55 群 : 104 例 SER 群 : 107 例	8 週間
	合計例数 (ITT)					MLD-55 群 : 104 例 対照薬群 : 107 例	

a : SCT-MD で示された試験は ITT、その他は FAS の例数を示した、b : プラセボリードイン期および漸減期を除く投与期間

表 2.7.3.1-3 非高齢者を対象とした海外の長期臨床試験（参考資料）

分類	試験番号	医療機関数 (実施国)	実施時期	試験デザイン (対照薬の種類)	治験薬 (対照薬) 用法・用量	有効性解析対象 (ITT/FAS ^a) 例数	投与 期間 ^b	
再燃・再発予防	SCT-MD-03 ^c (再燃 予防)	53 (米国)	1999/11/3 ～ 2001/4/5	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×4 週間 ⇒ 10～20 mg/日×4 週間	MLD-55 群 : 502 例	8 週間	
				ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 群 : 非盲検期 8 週時の用量×36 週間	プラセボ群 : 93 例 MLD-55 群 : 181 例	36 週間	
	SCT-MD-11D ^d (再発 予防)	28 (米国)	2000/10/16 ～ 2003/2/4	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×1 週間 ⇒ 10～20 mg/日×15 週間	MLD-55 群 : 312 例	16 週間	
				ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 群 : 非盲検期 16 週時の用量×52 週間	プラセボ群 : 99 例 MLD-55 群 : 103 例	52 週間	
	合計例数 (ITT)						プラセボ群 : 192 例 MLD-55 群 : 814 例 ^e	
	非高齢者 (長期) 実薬対照	99505	36 (欧州 6 力国)	2001/6/8 ～ 2002/8/28	ランダム化 二重盲検 並行群間 (PAR)	1日1回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg/日×2 週間 ⇒ 10～20 mg/日×6 週間 ⇒ 8 週時の用量×19 週間 (PAR 群 : 20 mg/日×2 週間 ⇒ 20～40 mg/日×6 週間 ⇒ 8 週時の用量×19 週間)	MLD-55 群 : 165 例 PAR 群 : 156 例	27 週間
		10351	49 (欧州 6 力国)	2004/2/6 ～ 2005/9/19	ランダム化 二重盲検 並行群間 (PAR)	1日1回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg/日×1 週間 ⇒ 20 mg/日×23 週間 (PAR 群 : 20 mg/日×1 週間 ⇒ 30 mg/日×1 週間 ⇒ 40 mg/日×22 週間)	MLD-55 群 : 228 例 PAR 群 : 223 例	24 週間
		10990	34 (欧州 8 力国、 カナダ)	2005/9/23 ～ 2006/9/12	ランダム化 二重盲検 並行群間 (DUL)	1日1回 経口投与 MLD-55 群 : 10 mg/日×2 週間 ⇒ 20 mg/日×22 週間 (DUL 群 : 60 mg/日×24 週間)	MLD-55 群 : 141 例 DUL 群 : 146 例	24 週間
		SCT-MD-23/ 23A	12 (米国)	2005/4/12 ～ 2006/7/9	ランダム化 二重盲検 並行群間 (DUL)	1日1回 経口投与 SCT-MD-23 MLD-55 群 : 10 mg/日×4 週間 ⇒ 10～20 mg/日×4 週間 (DUL 群 : 60 mg/日×8 週間) SCT-MD-23A MLD-55 群 : MD-23 の 8 週時の用量×16 週間 (DUL 群 : 60 mg/日×16 週間)	MLD-55 群 : 136 例 DUL 群 : 126 例	24 週間
	合計例数 (ITT または FAS)						MLD-55 群 : 670 例 対照群 : 651 例	
非盲検	99002 ^j	97 (欧州 9 力国、 カナダ)	1999/11/8 ～ 2001/8/28	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×2 週間 ⇒ 10～20 mg/日×50 週間	MLD-55 群 : 588 例	52 週間	
	SCT-MD-19 ^k	23 (米国)	2002/1/29 ～ 2003/4/2	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×1 週間 ⇒ 10～20 mg/日×23 週間	MLD-55 群 : 286 例	24 週間	
合計例数 (ITT または FAS)						MLD-55 群 : 874 例		

a : SCT-MD で示された試験は ITT、その他は FAS の例数を示した。なお、SCT-MD-03、SCT-MD-11D 試験においては、治験薬投与開始後に有効性評価を少なくとも 1 回行った全てのランダム化症例 (ITT) とし、二重盲検期に効果不十分で中止した症例も ITT に含めた

b : プラセボリードイン期および漸減期を除く投与期間、c : SCT-MD-01、SCT-MD-02 試験 (表 2.7.3.1-2) からの継続試験

d : SCT-MD-11A、SCT-MD-11B、SCT-MD-11C 試験 (2.7.6 項) からの継続試験

e : SCT-MD-03、SCT-MD-11D 試験の非盲検期の合計例数を示した

f : PAR に対する非劣性は 8 週時に評価、g : PAR に対する優越性は 12 週時および 24 週時に評価

h : DUL に対する優越性は 8 週時および 24 週時に評価、i : DUL に対する優越性は 8 週時に評価

j : 99001、99003 試験 (表 2.7.3.1-2) からの継続試験

k : SCT-MD-21 試験 (FLU 非反応患者に対するランダム化二重盲検 FLU 対照比較試験)、SCT-MD-26 試験 (表 2.7.3.1-2) からの継続試験

表 2.7.3.1-4 高齢者を対象とした海外臨床試験（参考資料）

分類	試験番号	医療機関数 (実施国)	実施時期	試験デザイン (対照/参照薬の 種類)	治験薬 (対照/参照薬) 用法・用量	有効性解析対象 (ITT/FAS ^a) 例数	投与 期間 ^b
高齢者 (66歳以上)	99024	76 (欧州 11カ国)	2000/2/15 ～ 2001/6/11	ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ /FLU)	1日1回 経口投与 MLD-55 群：10 mg /日×8 週間 (FLU 群：20 mg /日×8 週間)	プラセボ群 ：180 例 MLD-55 群 ：170 例 FLU 群 ：164 例	8 週間
高齢者 (60歳以上)	SCT- MD-13	24 (米国)	2003/4/10 ～ 2004/8/10	ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 群：10 mg /日×4 週間 ⇒ 10～20 mg/日×8 週間	プラセボ群 ：134 例 MLD-55 群 ：129 例	12 週間
高齢者 (65歳以上)	10185 (再燃 予防)	45 (欧州 7カ国)	2003/10/21 ～ 2005/5/9	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×2 週間 ⇒ 10～20 mg/日×10 週間 [6週時以降の用量変更不可]	MLD-55 群 ：405 例 ^c	12 週間
				ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 プラセボ群 非盲検期 MLD-55 10 mg/日投与例 ：プラセボ×24 週間 非盲検期 MLD-55 20 mg/日投与例 ：MLD-55 10 mg/日×1 週間 ⇒ プラセボ×23 週間 MLD-55 群 非盲検期 12 週時の用量×24 週間	プラセボ群 ：153 例 MLD-55 群 ：152 例	24 週間
高齢者 (66歳以上)	99258 ^d	56 (欧州 9カ国)	2000/9/13 ～ 2002/6/4	非ランダム化 非盲検 (なし)	1日1回 経口投与 MLD-55 10 mg/日×1 週間 ⇒ 10mg～20 mg/日×51 週間	MLD-55 群 ：223 例	52 週間
合計例数 (ITT または FAS)						プラセボ群：467 例 MLD-55 群：927 例 ^e 参照薬群：164 例	

a: SCT-MD で示された試験は ITT、その他は FAS の例数を示した。なお、10185 試験においては、二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を行った全てのランダム化症例 (FAS) とした

b: プラセボリードイン期および漸減期を除く投与期間、c: 治験薬を少なくとも 1 回投与した症例数

d: 99024 試験 (表 2.7.3.1-4) からの継続試験

e: 99024、SCT-MD-13、10185 (非盲検期の 405 例)、99258 試験の合計例数を示した

表 2.7.3.1-5 小児、糖尿病患者を対象とした海外臨床試験（参考資料）

分類	試験 番号	医療機関数 (実施国)	実施時期	試験デザイン (対照薬の種類)	治験薬 用法・用量	有効性解析対象 (ITT) 例数	投与 期間	
小児	急性期 (6 ～ 17歳)	SCT- MD-15	25 (米国)	2002/12/9 ～ 2004/2/6	ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 群：10 mg /日×4 週間 ⇒ 10～20 mg /日×4 週間	プラセボ群 ：132 例 MLD-55 群 ：129 例	8 週間
	長期 (12 ～ 17歳)	SCT- MD-32/ 32A	MD-32 : 40 MD-32A : 35 (米国)	2005/4/1 ～ 2007/9/24	ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ) [ⓑ]	1日1回 経口投与 SCT-MD-32 MLD-55 群：10 mg /日×3 週間 ⇒ 10～20 mg /日×5 週間 SCT-MD-32A MLD-55 群 ：MD-32 の 8 週時の用量×16～24 週間 [ⓒ]	プラセボ群 ：157 例 MLD-55 群 ：154 例	24～32 週間
	合計例数 (ITT)						プラセボ群：289 例 MLD-55 群：283 例	
糖尿病	急性期	SCT- MD-24	24 (米国)	2004/8/3 ～ 2006/3/6	ランダム化 二重盲検 並行群間 (プラセボ)	1日1回 経口投与 MLD-55 群：10 mg /日×4 週間 ⇒ 10～20 mg /日×8 週間	プラセボ群 ：83 例 MLD-55 群 ：81 例	12 週間
	合計例数 (ITT)						プラセボ群：83 例 MLD-55 群：81 例	

a：プラセボリードイン期および漸減期を除く投与期間

b：SCT-MD-32A 試験は試験開始後、非盲検試験から二重盲検プラセボ対照比較試験に変更

c：試験開始後、投与期間を 24 週間から 16 週間に変更

(2) 国内外の臨床試験に組み入れられた被験者の大うつ病性障害の診断基準

国内外の臨床試験の大うつ病性障害の診断基準は、国内では DSM-IV-TR (2000 年)、海外では DSM-IV (1994 年) または DSM-IV-TR (2000 年) を用いた。なお、DSM-IV による診断は、国内の臨床試験では構造化面接法 M.I.N.I.を用いて実施し、海外の臨床試験では半数以上の試験で、M.I.N.I.を用いて実施した。

(3) 有効性の評価項目について

大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験では、うつ病の症状を標準化した基準で評価するために評価尺度を用いるのが一般的で、Montgomery Åsberg うつ病評価尺度（以後、MADRS）とハミルトンうつ病評価尺度（以後、HAM-D）がよく用いられる。MADRS は HAM-D に比し身体症状の項目が少なく、中核症状である精神症状の変化を鋭敏に反映し、抗うつ薬の効果を的確に捉えたと考えられている¹⁾。以下に、MADRS と HAM-D について詳述した。

1) MADRS

MADRS は 10 の項目で構成され²⁾ (表 2.7.3.1-6)、過去 7 日間のうつ病エピソードに関する被験者への質問に基づいて評価する。欧米の臨床試験では、HAM-D と並び広く用いられており、MLD-55 の海外試験の多くで主要エンドポイントに用いられている。国内では 2003 年に日本語訳（昭和大学訳）³⁾、2004 年には診断面接を体系化して行うための日本語版構造化面接ガイド SIGMA が発表され、SIGMA を用いることで評価者間信頼性が高まることが報告されている¹⁾。

表 2.7.3.1-6 MADRS の評価項目^a

1.外見に表出される悲しみ	0	1	2	3	4	5	6
2.言葉で表現された悲しみ	0	1	2	3	4	5	6
3.内的緊張	0	1	2	3	4	5	6
4.睡眠減少	0	1	2	3	4	5	6
5.食欲減退	0	1	2	3	4	5	6
6.集中困難	0	1	2	3	4	5	6
7.制止	0	1	2	3	4	5	6
8.感情を持ってないこと	0	1	2	3	4	5	6
9.悲観的思考	0	1	2	3	4	5	6
10.自殺思考	0	1	2	3	4	5	6

a: スコアが高いほど症状が重い

2) HAM-D

HAM-D には、17 項目から構成される HAM-D17、21 項目から構成される HAM-D21、24 項目から構成される HAM-D24 があり^{4,5)}、いずれも被験者の回答の明確さ、内容、口調、表情、身振りに基づいて評価する。HAM-D21 は HAM-D17 の項目に、日内変動、現実感喪失・離人症、妄想症状、強迫症状の 4 項目を加えた評価尺度であり、HAM-D24 は HAM-D21 の項目に、さらに、ふがいなさ、絶望感、無価値感の 3 項目を加えた評価尺度である（表 2.7.3.1-7）。

HAM-D17 および HAM-D24 は、MLD-55 の海外臨床試験の多くで副次エンドポイントに用いられている。また、国内の既承認薬の臨床試験でもエンドポイントに用いられている。国内では 1992 年に日本語訳（長崎大訳）⁶⁾、2003 年に日本語版構造化面接ガイド SIGH-D が発表され、SIGH-D を用いることで評価者間信頼性が高まることが報告されている⁷⁾。

表 2.7.3.1-7 HAM-D17、HAM-D21、HAM-D24 の評価項目^a

HAM-D24	HAM-D21	HAM-D17 ^b	抑うつ	0	1	2	3	4
			仕事と活動	0	1	2	3	4
			生殖器症状	0	1	2		
			身体症状、消化器系	0	1	2		
			体重減少 ^c	0	1	2	3	
			入眠障害	0	1	2		
			熟眠障害	0	1	2		
			早朝睡眠障害	0	1	2		
			身体症状、一般的	0	1	2		
			罪業感	0	1	2	3	4
			自殺	0	1	2	3	4
			精神的不安	0	1	2	3	4
			身体的不安	0	1	2	3	4
			心気症	0	1	2	3	4
			病識、洞察	0	1	2		
			精神運動抑制	0	1	2	3	4
			精神運動興奮、激越	0	1	2	3	4
			日内変動	0	1	2		
			現実感喪失、離人症	0	1	2	3	4
			妄想症状	0	1	2	3	
			強迫症状	0	1	2		
			ふがいなさ	0	1	2	3	4
			絶望感	0	1	2	3	
			無価値感	0	1	2	3	4

a: スコアが高いほど症状が重い、b: 日本語版構造化面接ガイド SIGH-D に基づく記載

c: MLD-55 の海外急性期プラセボ対照比較試験は 0~2 のスコアで評価

3) 国内臨床試験のエンドポイント (MADRS、HAM-D)

(a) 用量反応試験

用量反応試験開始時には、MADRS は国内の既承認薬の臨床試験で用いられていなかったことから、主要エンドポイントは HAM-D17 合計点の変化量とし、MADRS 合計点の変化量は副次エンドポイントとした。なお、HAM-D と MADRS の実施にあたっては、HAM-D は日本語版構造化面接ガイド SIGH-D を用い、MADRS は日本語版構造化面接ガイド SIGMA の信頼性検討結果が未発表であったことから、MADRS の昭和大学訳を用いた。

MADRS と HAM-D には相関があることが報告されており⁸⁾、用量反応試験における HAM-D17 合計点の変化量と MADRS 合計点の変化量の Pearson 相関係数は 0.863、Spearman 順位相関係数は 0.852 であった。

(b) 長期投与試験、用量反応非劣性試験、高齢者長期投与試験

MADRS は HAM-D に比し中核症状である精神症状の変化を鋭敏に反映し、抗うつ薬の効果を的確に捉えると考えられており¹⁾、また、用量反応試験において、HAM-D17 合計点の変化量と MADRS 合計点の変化量の相関係数は高かったことから、長期投与試験、用量反応非劣性試験、高齢者長期投与試験では、主要な評価尺度に MADRS を用い、副次的な評価尺度に HAM-D17 を用いた。

用量反応非劣性試験では、急性期治療の目標がうつ症状の速やかな軽減であることから、主要エンドポイントは MADRS 合計点の変化量とした。一方、長期投与試験、高齢者長期投与試験では、長期投与時の治療目標が寛解維持（再燃、再発予防）であることから、MADRS 合計点における寛解率を有効性の主たるエンドポイントとした。

なお、長期投与試験、用量反応非劣性試験、高齢者長期投与試験では、MADRS には SIGMA を、HAM-D には SIGH-D を用いて実施した。

4) その他のエンドポイント

国内外の臨床試験では、MADRS、HAM-D の他に、医師が全般的な重症度および改善度を 7 段階で評価する CGI-S（臨床全般重症度スコア）の変化量および CGI-I（臨床全般改善度スコア）を有効性のエンドポイントに用いた（表 2.7.3.1-8）。なお、海外の小児を対象とした試験においては、小児のうつ病に関連する症状の有無および程度を 17 の項目で評価する CDRS-R の変化量を主要エンドポイントに用いた（表 2.7.3.1-9）。

表 2.7.3.1-8 CGI-S（臨床全般重症度）、CGI-I（臨床全般改善度）のスコア

CGI-S のスコア

スコア 1	症状なし、正常
スコア 2	正常と病的状態の境界の状態
スコア 3	軽度の病的状態
スコア 4	中等度の病的状態
スコア 5	やや重度の病的状態
スコア 6	重度な病的状態
スコア 7	最も重度な病的状態

CGI-I のスコア

スコア 1	著明改善
スコア 2	中等度改善
スコア 3	軽度改善
スコア 4	不変
スコア 5	やや悪化
スコア 6	悪化
スコア 7	重篤に悪化

表 2.7.3.1-9 CDRS-R の評価項目^a

学業不振	1	2	3	4	5	6	7
楽しみにくい	1	2	3	4	5	6	7
社会的離脱	1	2	3	4	5	6	7
睡眠障害	1	2	3	4	5		
食欲異常	1	2	3	4	5		
過度の疲労	1	2	3	4	5	6	7
身体的不満	1	2	3	4	5	6	7
短気	1	2	3	4	5	6	7
過度の罪悪感	1	2	3	4	5	6	7
自尊心の低下	1	2	3	4	5	6	7
抑うつ	1	2	3	4	5	6	7
病的な思考	1	2	3	4	5	6	7
自殺念慮	1	2	3	4	5	6	7
過度の悲しみ	1	2	3	4	5	6	7
元気のない表情	1	2	3	4	5	6	7
気乗りしない会話	1	2	3	4	5		
活動性低下	1	2	3	4	5	6	7

a：スコアが高いほど症状が重い

5) 医師に対する有効性評価尺度の評価方法の教育について

(a) 用量反応試験

HAM-D、MADRS、CGI-I、CGI-S のうち、HAM-D および MADRS について、治験開始前に治験責任（分担）医師を対象に評価方法の平準化を目的とした評価者講習会を開催した。評価者講習会においては、HAM-D、MADRS のすべての項目（それぞれ 21 項目、10 項目）について、トレーニングビデオを用いた模擬評価を実施後、医学専門家からの解説を行ない、想定した基準評点からずれた項目について、各医師に教育を行った。

評価者講習会に参加できなかった医師については、所属する各医療機関において、個別に治験開始前にトレーニングビデオを用いた模擬評価を実施し、想定した基準評点からずれた項目については、医学専門家が作成した基準評点の設定根拠を加えた解説を提供することで、評価者講習会と同様の教育を行った。なお、医師から、評価上の質問があった場合には、医学専門家の助言を仰ぎ、文書にて医師に回答した。

(b) 用量反応非劣性試験、長期投与試験、高齢者長期投与試験

用量反応試験と同様に、HAM-D、MADRS、CGI-I、CGI-S のうち、HAM-D および MADRS について、治験開始前に治験責任（分担）医師を対象に評価方法の平準化を目的とした評価者講習

会を開催した。用量反応非劣性試験、長期投与試験、高齢者長期投与試験では、主要評価指標である MADRS の評価平準化については、医学専門家に加え、XXXXXXXXXX (MADRS アドバイザー) からの解説も行った。また、用量反応試験では、評価者講習会に参加できなかった医師については、所属する各医療機関におけるトレーニングビデオを用いた模擬評価を実施することで治験参加を許容したが、用量反応非劣性試験、長期投与試験、高齢者長期投与試験では、有効性を評価するすべての治験責任（分担）医師に対して評価者講習会の参加を義務付けた。

(4) 試験デザインについて

1) 国内臨床試験

(a) 用量反応試験 (MLD55-11MDD21)

大うつ病性障害患者に、プラセボ、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日を 8 週間投与したときの有効性の用量反応関係の検証、有害事象の発現率および MLD-55 の薬物動態プロファイルを検討するランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を 64 医療機関で実施した。

主な試験デザインを表 2.7.3.1-10 に示した。本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、二重盲検下で治験薬を 8 週間投与した。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に 2 週間以上、大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に、HAM-D17 合計点が 18 点以上、SIGH-D の第 1 項目（抑うつ）が 2 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の外来患者とした。

目標症例数は海外で実施された MLD-55 のプラセボ対照比較試験（SCT-MD-01）の成績より、スクリーニング時と投与開始時の HAM-D17 合計点がともに 18 点以上の症例を対象としたときのプラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の HAM-D17 合計点の変化量（8 週時）の点推定値をそれぞれ -7.41、-8.84、-10.23、共通の標準偏差を 6.49 と仮定し、回帰分析を用いた傾向性検定において、1 群 100 例のとき、 $\alpha=0.05$ （両側）で検出力は 86%であったことから、FAS として 1 群 100 例、計 300 例と設定した。

有効性の解析対象集団は FAS、主要エンドポイントは HAM-D17 合計点の変化量（8 週時）とした。8 週時の HAM-D17 合計点が欠測であった場合、LOCF によりデータを代入した。用量反応関係の検証は、開始時の HAM-D17 合計点を共変量とした回帰分析を用いた傾向性検定を行った。

表 2.7.3.1-10 用量反応試験の主な試験デザイン

ランダム化・盲検化、投与期間、対照薬	ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボ対照
スクリーニング期	1 週間
診断法	DSM-IV-TR
対象	大うつ病エピソードが 2 週間以上継続しており、スクリーニング期開始時および終了時の HAM-D17 合計点が 18 点以上、SIGH-D の第 1 項目（抑うつ）が 2 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の外来患者
用法・用量	MLD-55 10 mg 群：10 mg/日×8 週間（1 日 1 回経口投与） MLD-55 20 mg 群：10 mg/日×1 週間⇒20 mg/日×7 週間（1 日 1 回経口投与）
主要エンドポイント	HAM-D17 合計点の変化量（8 週時、LOCF）
統計学的手法	用量反応関係の検証：開始時の HAM-D17 合計点を共変量とした回帰分析を用いた傾向性検定

(b) 用量反応非劣性試験（MLD5511M31）

大うつ病性障害患者に、プラセボ、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日および PAR 20～40 mg/日を 8 週間投与したときの MLD-55 のプラセボに対する優越性の検証、PAR に対する非劣性の検証、有効性の用量反応関係の検討および PAR との安全性を比較するランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を 62 医療機関で実施した。

なお、前相の用量反応試験におけるプラセボ群の MADRS 合計点の変化量は海外プラセボ対照比較試験に比し大きく、両者の試験デザインを比較すると、大うつ病エピソードの持続期間の規定、スクリーニング期のプラセボ投与の有無、催眠鎮静薬・抗不安薬の併用規定が異なっていたことから、本試験はこれらを考慮した試験デザインとした（2.7.3.2.1（2）項）。

主な試験デザインを表 2.7.3.1-11 に示した。本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、全投与群に非盲検下でプラセボを 1 週間投与（プラセボリードイン）し、その後、二重盲検下で治験薬を 8 週間投与とした。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に 4 週間以上大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に MADRS 合計点が 22 点以上、CGI-S が 4 点以上で、プラセボリードイン期終了時に大うつ病エピソードが続いている 20 歳以上 65 歳未満の外来患者とした。また、プラセボリードイン期に MADRS 合計点が 25%以上改善もしくは CGI-S が 3 点以下の被験者は除外とした。

なお、用量反応試験と用量反応非劣性試験の重症度に関する選択基準を比較すると、用量反応試験では、HAM-D17 合計点が 1 点増加するごとに MADRS 合計点が約 1.2 点上昇する関係であったことから、用量反応試験の選択基準である HAM-D17 合計点 18 点以上は、MADRS 合計点では 22 点（ 18×1.2 ）以上が相当すること、用量反応試験の選択基準である SIGH-D の第 1 項目（抑うつ：最大 4 点）が 2 点以上は、MADRS には該当する項目がないため、CGI-S が 4 点以上（中等度の病的状態～最も重度な病的状態）を選択基準に設定したことから、両試験の重症度に関する選択基準は大きく異ならないと考えられる。

対照薬は MLD-55 と同じく SSRI に分類される薬剤のうち、海外のプラセボ対照比較試験で有効性が確認されており、また、国内のうつ病患者の治療において最も汎用されている PAR とした。

有効性の解析対象集団は FAS、主要エンドポイントは MADRS 合計点の変化量（8 週時）とし、

欠測値は LOCF によりデータを代入することとした。

本試験では、海外プラセボ対照試験、海外実薬対照試験成績より、MLD-55 の 1 日用量 10 mg、20 mg はいずれも有効であり、その有効性に大きな違いはないと仮定し、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群を併合してプラセボ群に対する優越性およびパロキセチン群に対する非劣性を検証することとした。

プラセボ群に対する MLD-55 併合群（10 mg 群および 20 mg 群の併合）の優越性は、治療期開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて評価することとした。

MLD-55 併合群の PAR 群に対する非劣性の検証は、治療期開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用い、2 群間の MADRS 合計点の変化量の平均値の差の両側 95% 信頼区間を用いて評価することとした。用量反応関係の検証は回帰分析による傾向性検定を用いることとした。

目標症例数は用量反応試験および海外で実施された MLD-55 のプラセボ対照比較試験（99001）の成績より、プラセボ群、MLD-55 併合群の MADRS 合計点の変化量を -12.0、-16.0 程度と推測し、PAR 群の変化量を MLD-55 群と同程度の -16.0、各群共通の標準偏差を 10.0、非劣性限界値を 3.2、1 群 115 例と仮定したとき、MLD-55 群のプラセボ群に対する優越性の検出力は 93.4%、MLD-55 群の PAR 群に対する非劣性の検出力は 80.0%であったことから、FAS として 1 群 115 例、計 460 例と設定した。

なお、MLD-55 群を併合しない場合と併合した場合のいずれにおいても、均等割付と不均等割付の間で検出力は大きく異ならなかった（2.7.6 項）。また、MLD-55 群を併合した場合と併合しなかった場合では、併合した場合の方がプラセボ群に対する優越性の検出力は大きかった（2.7.6 項）。

以上より、本試験では均等割付を選択した。

非劣性限界値は以下のとおり設定した。①海外で実施された PAR のプラセボ対照 7 試験では PAR とプラセボの MADRS 合計点の変化量の差は -6.5～-4.0 の範囲であった^{9~15)}。②国内で実施した MLD-55 の用量反応試験では、HAM-D17 合計点の変化量と MADRS 合計点の変化量には相関が認められ、HAM-D17 合計点の変化量と MADRS 合計点の変化量の関係は 1 : 1.2 であった。一方、PAR の国内の申請資料概要に引用されている海外で実施された HAM-D17 合計点の変化量を主要エンドポイントとした PAR のプラセボ対照 4 試験（PAR 02-001～02-004）では、PAR とプラセボの HAM-D17 合計点の変化量の差の平均値は -5.33 であったことから¹⁶⁾、その差を MADRS 合計点の変化量の差に換算すると、-6.4（ -5.33×1.2 ）前後、すなわち、-6.5～-6.0 の範囲と推定した。以上より、PAR とプラセボの有効性の差を MADRS 合計点の変化量として -6.5 と判断し、非劣性限界値はその半分の 3.2 とした。また、本試験では、分析感度が存在することを確認するためにプラセボ群を設定し、MLD-55 併合群のプラセボ群に対する優越性が認められた場合、MLD-55 併合群の PAR 群に対する非劣性について検証することとした。

表 2.7.3.1-11 用量反応非劣性試験の主な試験デザイン

ランダム化・盲検化、投与期間 ^a 、対照薬		ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボおよび PAR 対照
非盲検期 (2 週間)		スクリーニング期 (1 週間) ⇒ プラセボリードイン期 (1 週間、プラセボ投与)
対象	診断法	DSM-IV-TR
	主な選択基準 (登録時)	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続しており、MADRS 合計点が 22 点以上、CGI-S が 4 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の外来患者
	主な除外基準 (治療期開始時)	プラセボリードイン期に MADRS 合計点が 25%以上改善した被験者もしくは CGI-S が 3 点以下の被験者
用法・用量	用法	MLD-55、PAR はいずれも 1 日 1 回夕食後に経口投与
	治療期 (8 週間)	MLD-55 10 mg 群 : 10 mg/日×8 週間 MLD-55 20 mg 群 : 10 mg/日×1 週間⇒ 20 mg/日×7 週間 PAR 群 : 10 mg/日×1 週間⇒ 20 mg/日×1 週間⇒ 20~40 mg/日×6 週間
	漸減期 (3~5 週間)	MLD-55 10mg 群 : プラセボ× 1~3 週間 MLD-55 20mg 群 : プラセボ× 1~3 週間 PAR 群 : 8 週時の用量から 1 週毎に 10 mg/日ずつ減量し、10 mg/日を 1 週間投与後終了
主要エンドポイント		MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF)
統計学的手法		1) MLD-55 群 (10 mg 群および 20 mg 群の併合) のプラセボに対する優越性の検証 : 治療期開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析 (ANCOVA)
		2) MLD-55 群 (10 mg 群および 20 mg 群の併合) の PAR 群に対する非劣性の検証 : 非劣性限界値を 3.2 とし、治療期開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析 (ANCOVA)
		3) 用量反応関係の検証 : 回帰分析を用いた傾向性検定

a : プラセボリードイン期および漸減期を除く投与期間

(c) 長期投与試験 (MLD55-11MDD51)

大うつ病性障害患者に、MLD-55 10~20 mg/日を 52 週間投与したときの安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検試験を 25 医療機関で実施した。

主な試験デザインを表 2.7.3.1-12 に示した。本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、治験薬を 52 週間投与した。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に、2 週間以上大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に MADRS 合計点が 22 点以上である 20 歳以上 65 歳未満の外来患者とした。

目標症例数は 20 年 月 日に

について医薬品医療機器総合機構と治験相談を行い、

、安全性解析対象例として 80 例と設定した。

本試験は、MLD-55 を 52 週間投与したときの安全性の検討が主目的であったため、有効性のエンドポイントは副次エンドポイントとした。また、長期投与時の治療目標が寛解維持 (再燃、再発予防) であることから、MADRS 合計点および HAM-D17 合計点については寛解率を副次エンドポイントとした。

表 2.7.3.1-12 長期投与試験の主な試験デザイン

ランダム化・盲検化、 投与期間、対照薬	非ランダム化・非盲検、52 週間、対照薬なし
スクリーニング期	1 週間
対象	診断法 DSM-IV-TR 主な選択基準 大うつ病エピソードが 2 週間以上継続しており、スクリーニング期開始時および終了時の MADRS 合計点が 22 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の外来患者
用法・用量	MLD-55 10 mg/日×1 週間⇒10～20 mg/日（適宜増減）×51 週間（1 日 1 回経口投与）
副次エンドポイント	MADRS 合計点での寛解率（MADRS 合計点が 10 点以下の被験者割合） CGI-S の変化量 HAM-D17 合計点での寛解率（HAM-D17 合計点が 7 点以下の被験者割合）
統計学的手法	MADRS 合計点、HAM-D17 合計点での寛解率および両側 95%信頼区間の算出 CGI-S の変化量について要約統計量の算出

(d) 高齢者長期投与試験（MLD55-11MDD52）

高齢の大うつ病性障害患者に、MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したときの安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検試験を 11 医療機関で実施した。

主な試験デザインを表 2.7.3.1-13 に示した。本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、治験薬を 52 週間投与した。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に、2 週間以上大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に MADRS 合計点が 22 点以上である 65 歳以上の外来患者とした。

目標症例数は 20 年 月 日に について医薬品医療機器総合機構と治験相談を行い、 、安全性解析対象例として 20 例と設定した。

本試験では、MLD-55 を 52 週間投与したときの安全性の検討が主目的であるため、有効性のエンドポイントは副次エンドポイントとした。また、長期投与時の治療目標が寛解維持（再燃、再発予防）であることから、MADRS 合計点および HAM-D17 合計点については寛解率を副次エンドポイントとした。

表 2.7.3.1-13 高齢者長期投与試験の主な試験デザイン

ランダム化・盲検化、 投与期間、対照薬	非ランダム化・非盲検、52 週間、対照薬なし
スクリーニング期	1 週間
対象	診断法 DSM-IV-TR 主な選択基準 大うつ病エピソードが 2 週間以上継続しており、スクリーニング期開始時および終了時の MADRS 合計点が 22 点以上の 65 歳以上の外来患者
用法・用量	MLD-55 10 mg/日×1 週間⇒10～20 mg/日（適宜増減）×51 週間（1 日 1 回経口投与）
副次エンドポイント	MADRS 合計点での寛解率（MADRS 合計点が 10 点以下の被験者割合） CGI-S の変化量 HAM-D17 合計点での寛解率（HAM-D17 合計点が 7 点以下の被験者割合）
統計学的手法	MADRS 合計点、HAM-D17 合計点での寛解率および両側 95%信頼区間の算出 CGI-S の変化量について要約統計量の算出

2) 海外の臨床試験

(a) 急性期ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

急性期プラセボ対照比較6試験(99001、99003、SCT-MD-01、SCT-MD-02、SCT-MD-26、SCT-MD-27)の主な試験デザインを表 2.7.3.1-14 に示した。

6試験では、MLD-55 を 10 mg/日、20 mg/日または 10～20 mg/日、8 週間投与した。また、プラセボ反応性を低くするために、治験薬の投与に先立ち、1 週間、単盲検でプラセボを投与する単盲検プラセボリードイン期を設定した。

6試験の対象患者は全て DSM-IV で大うつ病性障害と診断された患者とした。主要エンドポイントはいずれも MADRS 合計点の変化量 (LOCF) で、プラセボ群と MLD-55 群の比較は投与群、医療機関、医療機関と投与群の交互作用を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いた。また、6試験中 4試験では、参照薬にシタロプラム (CIT) または SER を用いた。

表 2.7.3.1-14 海外の急性期プラセボ対照比較試験の主な試験デザイン

試験デザイン、 投与期間 ^a 、 対照/参照薬		99001 SCT-MD-26	ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボ対照
		SCT-MD-01 SCT-MD-02 99003	ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボ対照/CIT 参照
		SCT-MD-27	ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボ対照/SER 参照
		スクリーニング期	
対象	診断法	DSM-IV	
	主な 選択基準	SCT-MD-01	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、MADRS 合計点が 22 点以上、HAM-D の第 1 項目（抑うつ）が 2 点以上、18 歳以上 65 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
		99001 99003	MADRS 合計点が 22～40 点、18 歳以上 65 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
		SCT-MD-02	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、MADRS 合計点が 22 点以上、HAM-D の第 1 項目（抑うつ）が 2 点以上、18 歳以上 80 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
		SCT-MD-26	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、HAM-D24 合計点が 25 点以上、18 歳以上 65 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
		SCT-MD-27	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、MADRS 合計点が 22 点以上、18 歳以上 65 歳以下の大うつ病性障害の外来患者で、単盲検プラセボリードイン期の MADRS 合計点の減少が 25%以内の被験者
用法		1 日 1 回経口投与	
用量	99001	MLD-55 群：10 mg/日×8 週間	
	99003	MLD-55 群：10 mg/日×4 週間⇒10～20 mg/日×4 週間 CIT 群：20 mg/日×4 週間⇒20～40 mg/日×4 週間	
	SCT-MD-01	MLD-55 10mg 群：10 mg/日×8 週間 MLD-55 20mg 群：10 mg/日×1 週間⇒20 mg/日×7 週間 CIT 群：20 mg/日×1 週間⇒40 mg/日×7 週間	
	SCT-MD-02	MLD-55 群：10 mg/日×3 週間⇒10～20 mg/日×5 週間 CIT 群：20 mg/日×3 週間⇒20～40 mg/日×5 週間	
	SCT-MD-26	MLD-55 群：10 mg/日×1 週間⇒10～20 mg/日×7 週間	
	SCT-MD-27	MLD-55 群：10 mg/日×1 週間⇒10～20 mg/日×7 週間 SER 群：50 mg/日×1 週間⇒50～200 mg/日×7 週間	
主要エンドポイント		MADRS 合計点の変化量（LOCF）	
統計学的手法		プラセボ群と MLD-55 群の比較 ：投与群、医療機関、医療機関と投与群の交互作用を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析（ANCOVA） なお、99001、99003、SCT-MD-01 試験では、一定の症例数に満たない医療機関を併合し、1つの医療機関として取り扱った（2.7.6 項）	

a : プラセボリードイン期を除く投与期間

(b) 急性期ランダム化二重盲検実薬対照比較試験

SER を対照とした急性期ランダム化二重盲検実薬対照比較試験（SCT-MD-18）の主な試験デザインを表 2.7.3.1-15 に示した。

本試験では、MLD-55 を 10 mg/日、8 週間投与した。また、プラセボ反応性を低くするために、治験薬の投与に先立ち、1 週間の単盲検プラセボリードイン期を設定した。対象患者は DSM-IV で大うつ病性障害と診断された患者とし、主要エンドポイントは MADRS 合計点の変化量 (LOCF) とした。

表 2.7.3.1-15 海外の急性期実薬対照比較試験（SCT-MD-18）の主な試験デザイン

試験デザイン、投与期間 ^a 、対照薬		ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、SER 対照
スクリーニング期		1 週間の単盲検プラセボリードイン
対象	診断法	DSM-IV
	主な選択基準	MADRS 合計点が 22 点以上、18 歳以上 80 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
用法		1 日 1 回経口投与
用量		MLD-55 群：10 mg/日×8 週間 SER 群：50 mg/日×1 週間⇒50～100 mg/日×1 週間⇒50～150 mg/日×1 週間⇒50～200 mg/日×5 週間
主要エンドポイント		MADRS 合計点の変化量 (LOCF)
統計学的手法		MLD-55 群と SER 群の比較 ：投与群および医療機関を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA)

a：プラセボリードイン期を除く投与期間

(c) プラセボ対照再燃予防試験、再発予防試験

非高齢者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照再燃予防試験（SCT-MD-03）、再発予防試験（SCT-MD-11D）の主な試験デザインを表 2.7.3.1-16 に示した。SCT-MD-03 試験では二重盲検期に MLD-55 を 10～20 mg/日、36 週間投与し、SCT-MD-11D 試験では二重盲検期に MLD-55 を 10～20 mg/日、52 週間投与した。

表 2.7.3.1-16 海外のプラセボ対照再燃予防試験、再発予防試験の主な試験デザイン

試験デザイン、 投与期間、対照薬		SCT-MD-03	非盲検期 : 8 週間 二重盲検期: ランダム化・二重盲検・並行群間、36 週間、 プラセボ対照
		SCT-MD-11D	非盲検期 : 16 週間 二重盲検期: ランダム化・二重盲検・並行群間、52 週間、 プラセボ対照
スクリーニング期		なし	
対象	診断法	DSM-IV	
	主な 選択基準	SCT-MD-03	先行試験 SCT-MD-01、SCT-MD-02 を完了した、18 歳以上 81 歳以下 のうつ病性障害の外来患者（二重盲検期には MADRS 合計点 12 点以下の被験者のみを組み入れた）
		SCT-MD-11D	先行試験 SCT-MD-11A、SCT-MD-11B、SCT-MD-11C のいずれかで MADRS 合計点が 12 点以下となった、18 歳以上 66 歳以下のうつ 病性障害の外来患者（二重盲検期には MADRS 合計点 12 点以下の被 験者のみを組み入れた）
用法		1 日 1 回経口投与	
用量		SCT-MD-03	非盲検期 10 mg/日×4 週間 ⇒ 10~20 mg/日×4 週間 二重盲検期 MLD-55 群: 非盲検期 8 週時の用量×36 週間
		SCT-MD-11D	非盲検期 10 mg/日×1 週間 ⇒ 10~20 mg/日×15 週間 二重盲検期 MLD-55 群: 非盲検期 16 週時の用量×52 週間
主要エンドポイント		再燃、再発までの期間 再燃、再発は、MADRS 合計点 22 点以上の場合、または効果不十分による中止の場 合と定義した	
統計学的手法		SCT-MD-03	Log-rank 検定
		SCT-MD-11D	投与群および医療機関を層別因子、MADRS 合計点の開始時の値を 説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

(d) ランダム化二重盲検実薬対照長期投与試験

PAR (99505、10351 試験)、DUL (10990、SCT-MD-23/23A 試験) を対照としたランダム化二重盲検実薬対照長期投与試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1-17 に示した。

4 試験のうち 2 試験 (99505、SCT-MD-23/23A) では、MLD-55 10~20 mg/日を 24 または 27 週間投与した。他の 2 試験 (10990、10351) では、MLD-55 20 mg/日、24 週間投与した。また、4 試験のうち 2 試験 (99505、SCT-MD-23/23A) では、プラセボ反応性を低くするために、治験薬の投与に先立ち、1 週間の単盲検プラセボリードイン期を設定した。

4 試験の対象患者は全て DSM-IV または DSM-IV-TR でうつ病性障害と診断された患者で、そのうち 10351 試験は重度の患者を対象とした。主要エンドポイントはいずれも MADRS 合計点の変化量 (LOCF) とした。なお、SCT-MD-23/23A 試験の主要エンドポイントは、MADRS 合計点の変化量 (LOCF) および中止までの期間とした。

4 試験のうち、2 試験は非劣性試験で、PAR を対照薬とした 1 試験 (99505) では 8 週時に、DUL を対照薬とした 1 試験 (10990) では 8 週時および 24 週時に非劣性を検証した。

表 2.7.3.1-17 海外の実薬対照長期投与試験の主な試験デザイン (2/2)

用量	SCT-MD-23	MLD-55 群 : 10 mg/日×4 週間⇒10~20mg/日×4 週間 (SCT-MD-23A 試験に移行しない場合、10 mg/日を 1 週間 (漸減期) 投与後終了) DUL 群 : 60 mg/日×8 週間 (SCT-MD-23A 試験に移行しない場合、30 mg/日を 1 週間 (漸減期) 投与後終了)
	SCT-MD-23A	MLD-55 群 : SCT-MD-23 試験の 8 週時の用量×16 週間 ⇒10 mg/日×1 週間 (漸減期) DUL 群 : 60 mg/日×16 週間 ⇒30 mg/日×1 週間 (漸減期)
主要エンドポイント	99505 10351 10990 SCT-MD-23	MADRS 合計点の変化量 (LOCF)
	SCT-MD-23A	中止までの期間 : SCT-MD-23 試験の投与開始時から SCT-MD-23 または SCT-MD-23A 試験の中止までの期間
統計学的手法	99505	MLD-55 群の PAR 群に対する非劣性 : 非劣性限界値を 3 とし、MADRS 合計点の変化量の 2 群間の差の片側 95%信頼区間で評価
	10351	MLD-55 群の PAR 群に対する優越性 : 投与群および医療機関を因子、開始時の値を共変量とした有意水準片側 5%の共分散分析 (ANCOVA) なお、FAS 解析対象が両群揃っていない医療機関は、国ごとに併合し、1 つの医療機関として取り扱った
	10990	1) MLD-55 群の DUL 群に対する非劣性 : 非劣性限界値を 2.5 とし、MADRS 合計点の変化量の 2 群間の差の片側 95%信頼区間で評価 2) MLD-55 群の DUL 群に対する優越性 (非劣性が検証された場合) : MADRS 合計点の変化量の 2 群間の差の片側 95%信頼区間で評価
	SCT-MD-23	MADRS 合計点の変化量の MLD-55 群と DUL 群の比較 : 投与群および医療機関を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA)
	SCT-MD-23A	中止までの期間の MLD-55 群と DUL 群の比較 : Log-rank 検定、投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

(e) 非盲検長期投与試験

非盲検長期投与 2 試験 (99002、SCT-MD-19) の主な試験デザインを表 2.7.3.1-18 に示した。99002 試験では MLD-55 を 10~20 mg/日、52 週間、SCT-MD-19 試験では MLD-55 を 10~20 mg/日、24 週間投与した。なお、99002 試験は 99001、99003 (先行試験) からの継続試験、SCT-MD-19 試験は SCT-MD-21、SCT-MD-26 (先行試験) からの継続試験である。

表 2.7.3.1-18 海外の非盲検長期投与試験の主な試験デザイン

試験デザイン、投与期間		99002	非盲検、52 週間、99001、99003 試験の継続試験
		SCT-MD-19	非盲検、24 週間、SCT-MD-21、SCT-MD-26 試験の継続試験
対象	診断法	DSM-IV	
	主な選択基準	99002	99001、99003 試験を完了した、大うつ病性障害の外来患者 治験担当医師が MLD-55 による 12 ヶ月の継続治療が必要であると判断した患者
		SCT-MD-19	SCT-MD-21、SCT-MD-26 試験を完了した、大うつ病性障害の外来患者
用法		1 日 1 回経口投与	
用量		99002	MLD-55 10 mg/日×2 週間 ⇒ 10~20 mg/日×50 週間 (99001 または 99003 試験終了後、0~7 日間休業した後に MLD-55 の投与を開始)
		SCT-MD-19	MLD-55 10 mg/日×1 週間 ⇒ 10~20 mg/日×23 週間
主なエンドポイント		99002	MADRS 合計点 (OC)
		SCT-MD-19	MADRS 合計点の変化量
統計学的手法		99002	有効性評価指標の要約統計量算出
		SCT-MD-19	

(f) 高齢者を対象とした試験

高齢の大うつ病障害患者を対象とした急性期プラセボ対照比較 2 試験（99024、SCT-MD-13）、プラセボ対照再燃予防試験（10185）、非盲検長期投与試験（99258）の主な試験デザインを表 2.7.3.1-19 に示した。

表 2.7.3.1-19 海外の高齢者を対象とした試験の主な試験デザイン

試験デザイン、 投与期間、 対照/参照薬		99024	ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボ対照/FLU 参照	
		SCT-MD-13	ランダム化・二重盲検・並行群間、12 週間、プラセボ対照	
		10185	非盲検期 : 12 週間 二重盲検期: ランダム化・二重盲検・並行群間、 24 週間 (漸減期 1 週間)、プラセボ対照	
		99258	非盲検、52 週間、99024 試験の継続試験	
スクリーニング期		99024 SCT-MD-13	1 週間の単盲検プラセボリードイン	
		10185 99258	なし	
対象	診断法	99024 SCT-MD-13 99258	DSM-IV	
		10185	DSM-IV-TR	
	主な 選択基準	99024	MADRS 合計点が 22～40 点で、MMSE が 22 点以上、66 歳以上の大うつ病性障害の入院または外来患者	
		SCT-MD-13	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、MADRS 合計点が 22 点以上で、MMSE が 24 点以上、60 歳以上の大うつ病性障害の外来患者	
		10185	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、MADRS 合計点が 22 点以上で、MMSE が 24 点以上、65 歳以上の大うつ病性障害の外来患者 (二重盲検期には MADRS 合計点 12 点以下の被験者のみを組み入れた)	
		99258	99024 を完了した大うつ病性障害の入院または外来患者 治験担当医師が MLD-55 による 12 ヶ月の継続治療が必要であると判断した被験者	
用法		1 日 1 回経口投与		
用量		99024	MLD-55 群 : 10 mg/日×8 週間 FLU 群 : 20 mg/日×8 週間	
		SCT-MD-13	MLD-55 群 : 10 mg/日×4 週間 ⇒ 10～20 mg/日×8 週間	
		10185	非盲検期 MLD-55 10 mg/日×2 週間 ⇒ 10～20 mg/日×10 週間 (6 週時以降の用量変更不可) 二重盲検期 プラセボ群 : 非盲検期における 10 mg/日投与例 : プラセボ×24 週間 非盲検期における 20 mg/日投与例 : 10 mg/日×1 週間 ⇒ プラセボ×23 週間 MLD-55 群 : 非盲検期 12 週時の用量×24 週間 漸減期 二重盲検期における 10 mg/日投与例 : プラセボ×1 週間 二重盲検期における 20 mg/日投与例 : 10 mg/日×1 週間	
			99258	10 mg/日×1 週間 ⇒ 10mg～20 mg/日×51 週間 (99024 終了後、0～7 日間休薬した後に MLD-55 の投与を開始)
主要エンドポイント		99024 SCT-MD-13	MADRS 合計点の変化量 (LOCF)	
		10185	再燃までの期間 再燃は、MADRS 合計点 22 点以上の場合、または治験担当医師が効果不十分と判断した場合と定義した	
		99258 ^a	MADRS 合計点の変化量 (OC)	
統計学的手法		99024 SCT-MD-13	プラセボ群と MLD-55 群の比較 : 投与群および医療機関を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) なお、99024 試験では、FAS 解析対象が 3 群揃っていない医療機関および FAS 解析対象が 4 例未満であった医療機関は併合し、1 つの医療機関として取り扱った	
		10185	Log-rank 検定	
		99258	有効性評価指標の要約統計量算出	

a : 99258 の主目的は長期投与の安全性の評価であるため、有効性評価指標は副次的な指標とした

(g) 小児を対象とした試験

6～17歳の患者を対象とした急性期プラセボ対照比較試験（SCT-MD-15）、12～17歳の患者を対象としたプラセボ対照長期投与試験（SCT-MD-32/32A）の主な試験デザインを表2.7.3.1-20に示した。なお、SCT-MD-32/32A試験は計画時、プラセボを対照とした8週間の二重盲検期の後、非盲検で全ての被験者にMLD-55を24週間投与する試験であったが、37例が非盲検期に移行した時点で、24週間の非盲検期をプラセボを対照とした二重盲検期とし、32週間の二重盲検プラセボ対照比較試験に変更した。その後、治験薬の服薬不遵守を減らし、プラセボの曝露期間を減らすために二重盲検期の投与期間を32週間から24週間に変更した。

表 2.7.3.1-20 海外の小児を対象とした試験の主な試験デザイン

試験デザイン、 投与期間 ^a 、対照薬		SCT-MD-15	ランダム化・二重盲検・並行群間、8 週間、プラセボ対照
		SCT-MD-32/32A	ランダム化・二重盲検・並行群間、24～32 週間 ^b （漸減期 2 週間） ^c 、 プラセボ対照 ^d
スクリーニング期		1 週間の単盲検プラセボリードイン	
対象	診断法	DSM-IV	
	主な 選択基準	SCT-MD-15	大うつ病エピソードが 4 週間以上継続し、CDRS-R 合計点が 40 点以上で、6 歳以上 17 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
		SCT-MD-32/32A	大うつ病エピソードが 12 週間以上継続し、CDRS-R 合計点が 45 点以上、CGI-S が 4 点以上、一般的知的機能の IQ が 80 以上、12 歳以上 17 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
用法		1 日 1 回経口投与	
用量		SCT-MD-15	MLD-55 10 mg/日×4 週間 ⇒ 10～20 mg/日×4 週間
		SCT-MD-32	MLD-55 群：10 mg/日×3 週間 ⇒ 10～20 mg/日×5 週間 （SCT-MD-32A 試験に移行しない場合、10 mg/日を 1 週間（漸減期）投与後終了）
		SCT-MD-32A	MLD-55 群：SCT-MD-32 試験の 8 週時の用量×16 週間 ^b ⇒10 mg/日×2 週間（漸減期） なお、37 例は、非盲検で 10 mg/日を 2 週間、10～20 mg/日を 22 週間投与した。
主要エンドポイント		CDRS-R 合計点の変化量（LOCF）	
統計学的手法		プラセボ群と MLD-55 群の比較 ：投与群および医療機関を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）	

a：プラセボリードイン期を除く投与期間

b：SCT-MD-32/32A試験は、試験開始後、投与期間を32週間から24週間（SCT-MD-32A試験の投与期間としては24週間から16週間）に変更

c：治験薬投与中止の場合、8週時以内では漸減期1週間、8週時超では漸減期2週間

d：SCT-MD-32A試験は試験開始後、非盲検試験からプラセボ対照二重盲検試験に変更

(h) 糖尿病患者を対象とした試験

1 年以上前から I 型または II 型の糖尿病で、かつ、大うつ病性障害と診断された患者を対象とした急性期プラセボ対照比較試験（SCT-MD-24）の主なデザインを表 2.7.3.1-21 に示した。

表 2.7.3.1-21 海外の糖尿病患者を対象とした試験（SCT-MD-24）の主な試験デザイン

試験デザイン、 投与期間 ^a 、対照薬		ランダム化・二重盲検・並行群間、12 週間、プラセボ対照
スクリーニング期		1 週間の単盲検プラセボリードイン
対象	診断法	DSM-IV
	主な 選択基準	1 年以上前に I 型または II 型の糖尿病と診断された、MADRS 合計点が 22 点以上、 18 歳以上 80 歳以下の大うつ病性障害の外来患者
用法		1 日 1 回経口投与
用量		MLD-55 群：10 mg/日×4 週間 ⇒ 10～20 mg/日×8 週間
主要エンドポイント		MADRS 合計点の変化量（LOCF）
統計学的手法		プラセボ群と MLD-55 群の比較 ：投与群および医療機関を因子とし、開始時の値を共変量とした共分散分析 （ANCOVA）

a：プラセボリードイン期を除く投与期間

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内で実施した用量反応試験、用量反応非劣性試験、長期投与試験、高齢者長期投与試験の成績を示した。

海外臨床試験については、22 試験の成績を以下に示した。

2.7.3.2.1 国内臨床試験

(1) 用量反応試験 (MLD55-11MDD21)

大うつ病性障害患者に、プラセボ、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日を 8 週間投与したときの有効性の用量反応関係の検証、有害事象の発現率および MLD-55 の薬物動態プロファイルを検討するランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を 64 医療機関で実施した。

本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、二重盲検下で治験薬を 8 週間投与した。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に 2 週間以上、大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に、HAM-D17 合計点が 18 点以上、SIGH-D の第 1 項目（抑うつ）が 2 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の外来患者とした。

MLD-55 の用法・用量は、MLD-55 10 mg 群では 10 mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与、MLD-55 20 mg 群では 10 mg を 1 日 1 回、1 週間経口投与した後、20 mg を 1 日 1 回、7 週間経口投与（計 8 週間投与）とした。

有効性の解析対象集団は FAS、主要エンドポイントは HAM-D17 合計点の変化量（8 週時）とした。8 週時の HAM-D17 合計点が欠測であった場合、LOCF によりデータを代入した。

本試験では、スクリーニングを終了した 310 例の被験者をランダムに 3 群に割り付け（プラセボ群 105 例、MLD-55 10 mg 群 100 例、MLD-55 20 mg 群 105 例）、そのうち、297 例（プラセボ群 100 例、MLD-55 10 mg 群 96 例、MLD-55 20 mg 群 101 例）が FAS 解析対象症例であった。

FAS 解析対象症例のうち、完了例は 251 例（プラセボ群 86 例、MLD-55 10 mg 群 85 例、MLD-55 20 mg 群 80 例）、中止例は 46 例（プラセボ群 14 例、MLD-55 10 mg 群 11 例、MLD-55 20 mg 群 21 例）であった。中止例 46 例の中止理由の内訳（重複あり）は、有害事象（医師の判断）11 例、被験者の希望（有害事象）13 例、被験者の希望（有害事象の発生以外）13 例、来院せず 11 例、禁止治療法 4 例であった。その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきと判断した症例が 11 例であった。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の被験者背景を表 2.7.3.2-1 に示した。プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の被験者背景のうち、性別（ $p=0.022$ 、Fisher の正確検定）、最初の大うつ病エピソード開始からの期間（ $p=0.047$ 、 χ^2 検定）、CGI-S（ $p=0.083$ 、Kruskal-Wallis 検定）に不均衡（有意水準 両側 15%）が認められた。

表 2.7.3.2-1 主要な人口統計学的変数および背景因子の内訳 (FAS 解析対象)

項目		プラセボ群 (100 例)		MLD-55 10 mg 群 (96 例)		MLD-55 20 mg 群 (101 例)		p 値 ^a
		例数	%	例数	%	例数	%	
性別	男	52	52.0	36	37.5	57	56.4	0.022
	女	48	48.0	60	62.5	44	43.6	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	34.7 ± 8.6		33.1 ± 9.0		35.9 ± 11.2		0.232
	20～29	36	36.0	40	41.7	37	36.6	
	30～39	36	36.0	35	36.5	33	32.7	
	40～49	21	21.0	15	15.6	17	16.8	
	50～59	6	6.0	4	4.2	8	7.9	
	60～64	1	1.0	2	2.1	6	5.9	
体重 (kg)	平均値±標準偏差	60.0 ± 11.8		60.7 ± 14.6		60.5 ± 12.4		0.926
	<50	16	16.0	20	20.8	19	18.8	
	50 ≤ <60	42	42.0	33	34.4	39	38.6	
	60 ≤ <70	23	23.0	21	21.9	23	22.8	
	70 ≤	19	19.0	22	22.9	20	19.8	
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	21.8 ± 3.7		22.6 ± 4.6		22.2 ± 3.4		0.459
CYP2C19 遺伝子型 ^b	EM	78	78.0	80	83.3	82	81.2	0.629
	PM	22	22.0	16	16.7	19	18.8	
最初の大うつ病 エピソードの開 始からの期間 (年)	平均値±標準偏差	2.6 ± 3.7		2.7 ± 3.7		2.4 ± 3.2		0.623
	≤1	53	53.0	48	50.0	50	49.5	
	1 < ≤2	14	14.0	11	11.5	16	15.8	
	2 < ≤3	8	8.0	4	4.2	10	9.9	
	3 < ≤5	3	3.0	17	17.7	8	7.9	
	5 <	22	22.0	16	16.7	17	16.8	
最初の大うつ病 エピソードの開 始時の年齢 (歳)	平均値±標準偏差	32.2 ± 9.1		30.4 ± 9.0		33.6 ± 11.6		0.283
現在の大うつ病 エピソードの罹 病期間 (ヶ月)	平均値±標準偏差	5.8 ± 11.0		5.2 ± 9.0		5.7 ± 7.0		0.295
	≤1	20	20.0	15	15.6	14	13.9	
	1 < ≤6	54	54.0	60	62.5	58	57.4	
	6 < ≤24	23	23.0	17	17.7	26	25.7	
	24 < ≤60	2	2.0	4	4.2	3	3.0	
	60 <	1	1.0	0	0	0	0	
初発・再発	初発	59	59.0	46	47.9	59	58.4	0.260
	再発	2 回	28	28.0	29	30.2	22	21.8
		3 回 ≤	13	13.0	21	21.9	20	19.8
HAM-D17 合計点 (開始時)	平均値±標準偏差	22.5 ± 3.6		22.3 ± 3.5		22.2 ± 3.7		0.890
MADRS 合計点 (開始時)	平均値±標準偏差	28.9 ± 6.7		28.7 ± 6.7		28.1 ± 5.9		0.584
CGI-S (開始時)	平均値±標準偏差	4.3 ± 0.7		4.1 ± 0.7		4.1 ± 0.5		0.083

a: Kruskal-wallis 検定 (連続変数)、Fisher の正確検定 (分類変数)

b: 変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体 (*2/*2、*2/*3 および *3/*3) として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM (*1/*1、*1/*2 および *1/*3) とした

c: χ^2 検定

1) HAM-D による評価

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の HAM-D17 合計点の変化量、HAM-D17 合計点での反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合)、寛解率 (合計点が 7 点以下の被験者割合) を表 2.7.3.2-2 に示した。

(a) 合計点の変化量（8週時、LOCF）：主要エンドポイント

HAM-D17 合計点の変化量（8週時、LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群でそれぞれ -13.2 ± 6.8 、 -13.6 ± 6.9 、 -12.3 ± 7.0 であり、用量反応関係は認められなかった（ $p=0.451$ 、開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定）。

MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の変化量はいずれもプラセボ群の変化量と統計学的に有意な差は認められなかった。また、HAM-D17 合計点の変化量（8週時、OC）においても用量反応関係は認められなかった。なお、HAM-D17 合計点の変化量について、投与群を説明変数、開始時の HAM-D17 合計点を共変量とした共分散分析モデルを用いて、対比係数を（1 0 -1）、（2 -1 -1）、（1 1 -2）として用量反応関係を検討したが、用量反応関係は認められなかった。

また、上述したように、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の被験者背景に不均衡が認められたため、背景因子を調整し、用量反応関係を検討したが、用量反応関係は認められなかった。

(b) 反応率および寛解率（8週時、LOCF）：副次エンドポイント、その他のエンドポイント

HAM-D17 合計点での反応率、寛解率についても用量反応関係は認められなかった（ $p=0.801$ 、 $p=0.949$ 、Cochran-Armitage 検定）。

表 2.7.3.2-2 8週時の HAM-D17 合計点の変化量、反応率、寛解率（FAS 解析対象、LOCF）

		プラセボ群 (100 例)	MLD-55 10 mg 群 (96 例)	MLD-55 20 mg 群 (101 例)	用量反応関係 (p 値)
合計点 ^a	開始時	22.5 ± 3.6	22.3 ± 3.5	22.2 ± 3.7	—
	8 週時	9.3 ± 6.6	8.7 ± 6.5	9.9 ± 7.7	—
変化量（8 週時） ^a		-13.2 ± 6.8	-13.6 ± 6.9	-12.3 ± 7.0	0.451 ^e
プラセボ群との差 ^b		—	-0.6 [-2.4, 1.3] ^d $p=0.544^c$	0.7 [-1.2, 2.6] ^d $p=0.444^c$	
反応率（8 週時） ^f		66.0% [55.8, 75.2] ^d	70.8% [60.7, 79.7] ^d	64.4% [54.2, 73.6] ^d	0.801 ^g
寛解率（8 週時） ^h		43.0% [33.1, 53.3] ^d	46.9% [36.6, 57.3] ^d	42.6% [32.8, 52.8] ^d	0.949 ^g

a：平均値±標準偏差、b：最小二乗平均、c：投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）

d：95%信頼区間、e：開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定

f：開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合、g：Cochran-Armitage 検定、h：合計点が 7 点以下の被験者割合

2) MADRS による評価

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量、MADRS 合計点での反応率（開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合）、寛解率（合計点が 12 点以下の被験者割合）を表 2.7.3.2-3 に示した。

(a) 合計点の変化量（8週時、LOCF）：副次エンドポイント

MADRS 合計点の変化量（8週時、LOCF）の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群でそれぞれ -15.9 ± 9.8 、 -17.2 ± 11.3 、 -15.2 ± 10.6 であり、用量反応関係は認められなかった（ $p=0.886$ 、開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定）。

なお、MADRS 合計点の変化量について、投与群を説明変数、開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析モデルを用いて、対比係数を (1 0 -1)、(2 -1 -1)、(1 1 -2) として用量反応関係を検討したが、用量反応関係は認められなかった。

(b) 反応率および寛解率 (8 週時、LOCF) : 副次エンドポイント、その他のエンドポイント

MADRS 合計点での反応率、寛解率についても用量反応関係は認められなかった ($p=0.953$ 、 $p=0.718$ 、Cochran-Armitage 検定)。

表 2.7.3.2-3 8 週時の MADRS 合計点の変化量、反応率、寛解率 (FAS 解析対象、LOCF)

		プラセボ群 (100 例)	MLD-55 10 mg 群 (96 例)	MLD-55 20 mg 群 (101 例)	用量反応関係 (p 値)
合計点 ^a	開始時	28.9 ± 6.7	28.7 ± 6.7	28.1 ± 5.9	—
	8 週時	12.9 ± 9.9	11.5 ± 9.5	12.9 ± 10.6	—
変化量 (8 週時) ^a		-15.9 ± 9.8	-17.2 ± 11.3	-15.2 ± 10.6	0.886 ^b
反応率 (8 週時) ^c		56.0% [45.7, 65.9] ^d	61.5% [51.0, 71.2] ^d	56.4% [46.2, 66.3] ^d	0.953 ^e
寛解率 (8 週時) ^f		53.0% [42.8, 63.1] ^d	58.3% [47.8, 68.3] ^d	50.5% [40.4, 60.6] ^d	0.718 ^e

a : 平均値±標準偏差、b : 開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定

c : 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合、d : 95%信頼区間

e : Cochran-Armitage 検定、f : 合計点が 12 点以下の被験者割合

3) HAM-D と MADRS の相関

8 週時の HAM-D17 合計点と MADRS 合計点の Pearson 相関係数、Spearman 順位相関係数はそれぞれ 0.918、0.914、8 週時の HAM-D17 合計点の変化量と MADRS 合計点の変化量の Pearson 相関係数、Spearman 順位相関係数はそれぞれ 0.863、0.852 であった。

4) CGI による評価

(a) CGI-S (臨床全般重症度) の変化量 (8 週時、LOCF) : その他のエンドポイント

CGI-S の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群でそれぞれ -1.6 ± 1.1、-1.6 ± 1.1、-1.5 ± 1.1 であり、用量反応関係は認められなかった ($p=0.579$ 、単回帰分析における投与量に関する回帰係数の検定)。

(b) CGI-I (臨床全般改善度、8 週時、LOCF) : その他のエンドポイント

CGI-I (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群でそれぞれ 2.2 ± 1.0、2.1 ± 1.1、2.2 ± 1.2 であり、用量反応関係は認められなかった ($p=0.763$ 、単回帰分析における投与量に関する回帰係数の検定)。

5) 用量反応関係が認められなかった理由について

本試験において、用量反応関係が認められなかった理由について、被験者背景、部分集団、海外プラセボ対照比較試験成績との比較の観点から、以下に検討した。

(a) 被験者背景

用量反応試験と海外プラセボ対照 6 試験 (99001 試験、99003 試験、SCT-MD-01 試験、SCT-MD-02 試験、SCT-MD-26 試験、SCT-MD-27 試験) の主要な被験者背景 (性別、年齢、体重、最初の大うつ病エピソードの開始からの期間、最初の大うつ病エピソードの開始時の年齢、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、これまでの大うつ病エピソードの回数、開始時の MADRS 合計点、HAM-D17 合計点、CGI-S) を比較した (表 2.7.3.2-4)。

用量反応試験と海外プラセボ対照試験を比較すると、最初の大うつ病エピソードの開始時の年齢、開始時の MADRS 合計点、HAM-D17 合計点および CGI-S スコアに大きな違いはなかった。一方、年齢、性別 (女性の割合)、体重、最初の大うつ病エピソードの開始からの期間、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、これまでの大うつ病エピソードの回数についてはいずれも、用量反応試験に比し海外プラセボ対照試験で高値であった。

表 2.7.3.2-4 用量反応試験と海外プラセボ対照比較試験の被験者背景 (安全性解析対象)

国内外の区別		国内試験		海外試験											
項目	試験名	用量反応試験 (298 例)		99001 (380 例)		99003 (469 例)		SCT-MD-01 (491 例)		SCT-MD-02 (375 例)		SCT-MD-26 (300 例)		SCT-MD-27 (403 例)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男	146	49.0	92	24.2	131	27.9	173	35.2	176	46.9	117	39.0	179	44.4
	女	152	51.0	288	75.8	338	72.1	318	64.8	199	53.1	183	61.0	224	55.6
年齢 (歳)	平均値	34.7		40		43		40.1		41.9		38.5		40.0	
体重 (kg)	平均値	60.3		70.2		73.3		79.7		83.1 ^a		84.0		84.2	
最初の大うつ病エピソードの開始からの期間 (年)	平均値	2.5		ND		ND		10.9 ^b		11.7 ^a		PBO: 9.0 MLD-55: 8.8		PBO: 9.8 MLD-55: 8.5 SER: 9.9	
最初の大うつ病エピソードの開始時の年齢 (歳)	平均値	32.2		ND		ND		29.3 ^b		30.1 ^a		PBO: 29.9 MLD-55: 29.0		PBO: 30.8 MLD-55: 31.0 SER: 30.1	
現在の大うつ病エピソードの罹病期間 (ヶ月)	平均値	5.6		ND		ND		20.0		38.6		PBO: 29.7 MLD-55: 25.5		PBO: 30.6 MLD-55: 26.6 SER: 24.9	
これまでの大うつ病エピソードの回数	1 回	165	55.4	ND	ND	ND	ND	145	29.5	145	38.7	114	38.0	186	46.2
	2 回 ≤	133	44.6	ND	ND	ND	ND	346	70.5	230	61.3	186	62.0	217	53.8
MADRS 合計点 (開始時)	平均値	28.6		PBO: 28.7 MLD-55: 29.2 ^c		PBO: 28.7 MLD-55: 29.0 CIT: 29.2 ^d		28.9 ^e		28.6 ^g		30.5 ^h		PBO: 30.7 MLD-55: 30.4 SER: 30.1 ⁱ	
HAM-D17 合計点 (開始時)	平均値	22.4		ND		ND		19.9 ^e		19.6 ^g		ND		PBO: 21.1 MLD-55: 20.4 SER: 20.4 ⁱ	
CGI-S (開始時)	平均値	4.2		PBO: 4.4 MLD-55: 4.4 ^c		PBO: 4.2 MLD-55: 4.3 CIT: 4.3 ^d		4.3 ^f		4.3 ^g		4.7 ^h		PBO: 4.4 MLD-55: 4.4 SER: 4.4 ⁱ	

a: 374 例、b: 483 例、c: 377 例、d: 468 例、e: 485 例 (ITT)、f: 484 例 (ITT)、g: 368 例 (ITT)

h: 294 例 (ITT)、i: 398 例

PBO: プラセボ、ND: 該当データなし

(b) 部分集団

用量反応試験において、部分集団別の HAM-D17 合計点の変化量を検討した。

用量反応試験と海外プラセボ対照試験で差異が認められた被験者背景（年齢、性別、体重、最初の大うつ病エピソードの開始からの期間、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、大うつ病エピソードの回数（初発/再発））のいずれの部分集団においても、HAM-D17 合計点の変化量に用量反応関係は認められなかった。

また、開始時 HAM-D17 合計点、MADRS 合計点、催眠鎮静薬・抗不安薬の併用の有無、1 週時に 25%以上の減少例を除外等別の HAM-D17 合計点の変化量を検討したが、いずれの部分集団においても用量反応関係は認められなかった（表 2.7.3.2-5、表 2.7.3.2-6）。その他、表 2.7.3.2-7 に示した部分集団別の HAM-D17 合計点の変化量についても、用量反応関係は認められなかった。

なお、用量反応試験と海外プラセボ対照試験とで差異が認められた被験者背景のうち、年齢および性別に関しては、SCT-MD-01 および SCT-MD-02 試験の併合成績での分析で影響は認められなかった（2.7.3.3.3 (2) 2) 項）。

用量反応試験において、MLD-55 投与群で治療期開始後 1 週来院時に有害事象により中止した症例が多かった（2.7.4.2.1.4 (1) 1) 項）ことから、早期中止例の有効性に及ぼす影響を検討するため早期中止例（プラセボ群：2 例、MLD-55 10 mg 群：1 例、MLD-55 20 mg 群：6 例）を除外し、HAM-D17 および MADRS 合計点の変化量を検討した（表 2.7.3.2-8、表 2.7.3.2-9）。

HAM-D17 合計点の変化量の平均値は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群でそれぞれ-13.2、-13.8、-12.9、MADRS 合計点の変化量の平均値は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群でそれぞれ-16.0、-17.3、-15.8 で、いずれにおいても用量反応関係は認められなかった。

参考として、用量反応試験の被験者のうち、用量反応非劣性試験の選択、除外基準（2.7.3.2.1 (2) 項）に合致する集団の HAM-D17 合計点の変化量を検討した。

また、用量反応試験と用量反応非劣性試験の選択・除外基準を比較し、①現在の大うつ病エピソードの罹病期間が 4 週以上、②治療期開始時の MADRS 合計点が 22 点以上、③治療期開始時の CGI-S が 4 以上、④治療期開始時の MADRS 第 10 項目（自殺思考）が 5 点未満、⑤現在の大うつ病エピソードに対して塩酸パロキセチンの投与を受けたことがない、⑥二次登録時の HAM-D17 合計点が、一次登録時の HAM-D17 合計点より 25%以上改善していない、⑦治療期に抗不安薬が併用されていないの 7 項目を検討項目として設定した。

①～⑦のすべての項目に該当する集団および、①～⑦の一つでも項目に該当しない集団に分類して、HAM-D17 合計点の変化量を比較した（表 2.7.3.2-10）。

合致する集団と抵触する集団のいずれにおいても用量反応関係は認められなかった（開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、 $p=0.450$ 、 $p=0.635$ 、表 2.7.3.2-10）。

以上、検討したすべての部分集団で用量反応関係は認められなかった。

表 2.7.3.2-5 被験者背景別 HAM-D17 合計点の変化量 (8 週時、FAS 解析対象、LOCF)

項目	分類	プラセボ群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		用量反応関係 (p 値 ^a)
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	
年齢 ^b	33 歳未満	45	-14.0 ± 7.1	54	-13.9 ± 7.2	47	-13.7 ± 5.5	0.557
	33 歳以上	55	-12.5 ± 6.6	42	-13.3 ± 6.6	54	-11.1 ± 7.9	0.295
性別	男性	52	-12.8 ± 6.6	36	-15.1 ± 7.9	57	-12.2 ± 6.3	0.900
	女性	48	-13.6 ± 7.1	60	-12.7 ± 6.1	44	-12.5 ± 7.9	0.385
体重 ^b	58.0 kg 未満	48	-13.2 ± 6.8	48	-12.8 ± 6.5	49	-13.4 ± 7.0	0.939
	58.0 kg 以上	52	-13.1 ± 6.9	48	-14.5 ± 7.2	52	-11.3 ± 6.9	0.417
CYP2C19 遺伝子型 ^c	EM	78	-13.8 ± 6.8	80	-14.0 ± 6.9	82	-12.3 ± 6.6	0.266
	PM	22	-11.0 ± 6.4	16	-11.7 ± 6.7	19	-12.4 ± 8.6	0.563
最初の大うつ病エピソードの開始からの期間	3 年未満	75	-14.0 ± 6.2	63	-13.6 ± 6.6	76	-12.1 ± 6.8	0.070
	3 年以上	25	-10.6 ± 8.1	33	-13.6 ± 7.5	25	-13.1 ± 7.7	0.163
現在の大うつ病エピソードの罹病期間 ^b	2.67 ヶ月未満	49	-12.8 ± 6.6	55	-13.1 ± 6.9	44	-12.7 ± 7.5	0.890
	2.67 ヶ月以上	51	-13.5 ± 7.1	41	-14.2 ± 7.0	57	-12.1 ± 6.7	0.366
初発・再発	初発	59	-12.9 ± 6.2	46	-14.3 ± 6.6	59	-12.1 ± 5.5	0.472
	再発	41	-13.5 ± 7.7	50	-12.9 ± 7.1	42	-12.7 ± 8.7	0.726
HAM-D17 合計点 ^b (開始時)	21.0 未満	36	-11.6 ± 5.9	36	-12.1 ± 5.1	36	-11.5 ± 6.4	0.961
	21.0 以上	64	-14.0 ± 7.2	60	-14.5 ± 7.7	65	-12.8 ± 7.3	0.405
MADRS 合計点 ^b (開始時)	29.0 未満	43	-12.8 ± 6.3	48	-12.2 ± 5.8	52	-12.0 ± 6.2	0.346
	29.0 以上	57	-13.4 ± 7.2	48	-15.0 ± 7.6	49	-12.7 ± 7.8	0.742
催眠鎮静薬 の併用	あり	41	-14.4 ± 6.8	41	-12.9 ± 6.8	33	-11.8 ± 7.3	0.148
	なし	59	-12.3 ± 6.8	55	-14.1 ± 7.0	68	-12.6 ± 6.9	0.929
抗不安薬の 併用	あり	37	-13.3 ± 7.5	39	-15.3 ± 7.6	35	-11.9 ± 7.5	0.608
	なし	63	-13.1 ± 6.5	57	-12.5 ± 6.2	66	-12.5 ± 6.8	0.643
催眠鎮静薬 または抗不安薬の併用	あり	72	-13.6 ± 6.9	71	-14.1 ± 7.0	63	-11.8 ± 7.5	0.215
	なし	28	-12.0 ± 6.5	25	-12.4 ± 6.7	38	-13.1 ± 6.1	0.599

a: 開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、b: 全データの中央値で分類した

c: 変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体 (*2/*2、*2/*3 および*3/*3) として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM (*1/*1、*1/*2 および*1/*3) とした

表 2.7.3.2-6 1 週時に 25%以上の減少例を除外したときの HAM-D17 合計点の変化量
(8 週時、FAS 解析対象、LOCF)

		プラセボ群 (65 例)	MLD-55 10 mg 群 (61 例)	MLD-55 20 mg 群 (70 例)	用量反応関係 (p 値 ^a)
合計点 ^b	開始時	22.5 ± 3.4	22.6 ± 3.5	22.5 ± 3.4	—
	8 週時	10.9 ± 6.4	9.8 ± 7.1	11.4 ± 7.9	—
変化量 (8 週時) ^b		-11.6 ± 6.6	-12.8 ± 7.1	-11.1 ± 7.2	0.648

a: 開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定、b: 平均値±標準偏差

表 2.7.3.2-7 用量反応試験で実施した部分集団解析

部分集団	結果（参照先）	
	文書名	表番号 ^a
年齢	2.7.3	表 2.7.3.2-5
性別		
体重		
CYP2C19 遺伝子型 ^b		
最初の大うつ病エピソードの開始からの期間	2.7.3	表 2.7.3.2-5
	総括報告書	付表 2.7.3.7-1 付表 2.7.3.7-2
現在の大うつ病エピソードの罹病期間	2.7.3	表 2.7.3.2-5
	治験相談（20 年 月 日） 照会事項回答 2（20 年 月 日）	付表 2.7.3.7-7～ 付表 2.7.3.7-10
初発・再発	2.7.3	表 2.7.3.2-5
HAM-D17 合計点（開始時）	2.7.3	表 2.7.3.2-5
	治験相談（20 年 月 日） 照会事項回答 6（20 年 月 日）	付表 2.7.3.7-11
MADRS 合計点（開始時）	2.7.3	表 2.7.3.2-5
	治験相談（20 年 月 日） 照会事項回答 6（20 年 月 日）	付表 2.7.3.7-11
催眠鎮静薬の併用	2.7.3	表 2.7.3.2-5
抗不安薬の併用		
催眠鎮静薬または抗不安薬の併用		
HAM-D17 合計点が 1 週時に 25%以上の減少例を除外した集団	2.7.3	表 2.7.3.2-6
最初の大うつ病エピソードの開始時の年齢	総括報告書	付表 2.7.3.7-1
メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソードの有無		
気分障害に対してこれまでに実施した治療の有無		
気分障害以外の精神障害の既往歴の有無		
精神障害以外の合併症の有無	総括報告書	付表 2.7.3.7-1
抑うつ気分（SIGH-D 第 1 項目、開始時）		
治療期開始後 1 週をベースラインとした場合	総括報告書	付表 2.7.3.7-3
心理社会的および環境的問題別	総括報告書	付表 2.7.3.7-4
医療機関別	総括報告書	付表 2.7.3.7-5
治療期開始後 1 週に HAM-D17 合計点が 10 点以上改善、かつ最初の大うつ病エピソード開始からの期間が 1 年以上	総括報告書	付表 2.7.3.7-6
現在のエピソードに対する抗うつ薬の使用	治験相談（20 年 月 日） 照会事項回答 3（20 年 月 日）	付表 2.7.3.7-12～ 付表 2.7.3.7-13
現在のエピソードに対する抗うつ薬の使用薬剤数		
抗うつ薬の添付文書上の最大用量使用		
抗うつ薬の種類		
催眠鎮静薬の使用および作用時間型	治験相談（20 年 月 日） 照会事項回答 5（20 年 月 日）	付表 2.7.3.7-14
	総括報告書	付表 2.7.3.7-1
CGI-S（開始時）	治験相談（20 年 月 日） 照会事項回答 6（20 年 月 日）	付表 2.7.3.7-11

a：文書名が 2.7.3 項以外の表については、付表 2.7.3.7-1～付表 2.7.3.7-14 に示した

b：変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体（*2/*2、*2/*3 および *3/*3）として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM（*1/*1、*1/*2 および *1/*3）とした

表 2.7.3.2-8 HAM-D17 合計点の変化量：有害事象による早期中止例を除外
(8 週時、FAS 解析対象、LOCF)

項目	プラセボ群 (98 例)	MLD-55 10 mg 群 (95 例)	MLD-55 20 mg 群 (95 例)	用量反応関係 (p 値 ^a)
平均値±標準偏差	-13.2 ± 6.9	-13.8 ± 6.7	-12.9 ± 6.6	0.756

a：開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定

表 2.7.3.2-9 MADRS 合計点の変化量：有害事象による早期中止例を除外
(8 週時、FAS 解析対象、LOCF)

項目	プラセボ群 (98 例)	MLD-55 10 mg 群 (95 例)	MLD-55 20 mg 群 (95 例)	用量反応関係 (p 値 ^a)
平均値±標準偏差	-16.0 ± 9.8	-17.3 ± 11.3	-15.8 ± 10.2	0.798

a：開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定

表 2.7.3.2-10 HAM-D17 合計点の変化量：用量反応非劣性試験の選択・除外基準等
への合致の有無別 (8 週時、FAS 解析対象、LOCF)

項目	評価時期	集団 ^b	投与群	例数	平均値±標準偏差	用量反応関係 (p 値 ^a)
合計点	開始時	合致	プラセボ群	40	22.7 ± 3.4	—
			MLD-55 10 mg 群	35	22.2 ± 3.5	
			MLD-55 20 mg 群	47	22.1 ± 3.3	
		抵触	プラセボ群	60	22.3 ± 3.7	—
			MLD-55 10 mg 群	61	22.4 ± 3.5	
			MLD-55 20 mg 群	54	22.3 ± 4.0	
	8 週時	合致	プラセボ群	40	9.1 ± 7.2	—
			MLD-55 10 mg 群	35	9.7 ± 7.2	
			MLD-55 20 mg 群	47	9.7 ± 7.9	
		抵触	プラセボ群	60	9.5 ± 6.1	—
			MLD-55 10 mg 群	61	8.2 ± 6.0	
			MLD-55 20 mg 群	54	10.1 ± 7.6	
変化量	8 週時	合致	プラセボ群	40	-13.6 ± 6.7	0.450
			MLD-55 10 mg 群	35	-12.5 ± 6.5	
			MLD-55 20 mg 群	47	-12.4 ± 6.8	
		抵触	プラセボ群	60	-12.9 ± 6.9	0.635
			MLD-55 10 mg 群	61	-14.2 ± 7.1	
			MLD-55 20 mg 群	54	-12.2 ± 7.3	

a：開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定

b：合致：すべての項目に該当する集団、抵触：一つでも項目に該当しない集団

—：該当データなし

(c) 有効性評価尺度の評価方法の医師に対する教育について

用量反応試験と海外プラセボ対照 6 試験のうち、市販後に実施した 2 試験 (SCT-MD-26、SCT-MD-27 試験) を除く、4 試験 (99001、99003、SCT-MD-01、SCT-MD-02 試験) の医師への教育方法を比較した (表 2.7.3.2-11)。

用量反応試験とルンドベック社が実施した 2 試験（99001、99003 試験）の医師への教育方法を比較すると、用量反応試験で講習会に参加できない医師に個別で教育したことを除き、3 試験の講師、実施回数、実施時期は同じで、さらに講習会形式でビデオを用いた模擬評価を実施することも同じであった。なお、フォレスト社が実施した 2 試験（SCT-MD-01、SCT-MD-02 試験）では、用量反応試験と同様に、講習会に参加できない医師には個別で教育した。

以上より、用量反応試験の医師への教育法はルンドベック社が実施した試験と大きな違いはなかった。

表 2.7.3.2-11 国内試験および海外試験における医師への教育方法

項目	国内試験	海外試験	
	用量反応試験	ルンドベック社 実施試験	フォレスト社 実施試験
試験番号	MLD55-11MDD21	99001、99003	SCT-MD-01、SCT-MD-02
有効性評価尺度項目	HAM-D および MADRS	MADRS	不明 (総括報告書に記載なし)
対象者	有効性を評価する 治験担当医師	有効性を評価する 治験担当医師	治験担当医師
講師	医師（医学専門家）	医師	不明 (総括報告書に記載なし)
回数	1 回	1 回	1 回
時期	治験開始前	治験開始前	治験開始前
形式	講習会または個別	講習会	講習会または個別
模擬評価の方法	ビデオを用いた 模擬評価	ビデオを用いた 模擬評価	不明 (総括報告書に記載なし)

(d) 海外プラセボ対照比較 6 試験との試験デザインの比較

用量反応試験と MLD-55 の海外プラセボ対照比較 6 試験（99001、99003、SCT-MD-01、SCT-MD-02、SCT-MD-26、SCT-MD-27）のプラセボ群の MADRS 合計点の変化量を比較した。プラセボ群の MADRS 合計点の変化量（平均値）は、用量反応試験では-15.9、海外プラセボ対照比較 6 試験では-9.4～-13.6 で、用量反応試験のプラセボ群の変化量は海外プラセボ対照比較試験に比し大きかった。そこで、両者の試験デザインを比較したところ、大うつ病エピソードの持続期間の規定、スクリーニング期のプラセボ投与の有無、催眠鎮静薬・抗不安薬の併用規定が異なっていた（表 2.7.3.2-12）。

表 2.7.3.2-12 用量反応試験と海外臨床試験の試験デザインの比較

項目		用量反応試験	プラセボ対照比較試験（6 試験） ^a		
主な 選択 基準	入院・外来	外来	外来		
	大うつ病エピソードの 持続期間	2 週間以上	4 試験：4 週間以上 2 試験：なし		
	重症度	HAM-D17 合計点 18 点以上	3 試験：MADRS 合計点 22 点以上 2 試験：MADRS 合計点 22～40 点 1 試験：HAM-D24 合計点 25 点以上		
		SIGH-D の第 1 項目が 2 点以上	2 試験：HAM-D の第 1 項目が 2 点以上 4 試験：なし		
	年齢	20 歳以上 65 歳未満	5 試験：18 歳以上 65 歳以下 1 試験：18 歳以上 80 歳以下		
スクリーニング期		あり（1 週間）	なし		
プラセボ リードイン期		なし	6 試験：あり（1 週間）		
プラセボリードイン期終了時の 選択・除外基準		なし	1 試験：プラセボリードイン期の MADRS 合計点の減少が 25% 以内の被験者を選択 5 試験：なし		
併用可能な催眠鎮静薬	種類	ベンゾジアゼピン系	2 試験 ゾルピデム ザレプロン	2 試験 ゾルピデム	2 試験 ベンゾジアゼピン系 ^b
	用量 用法	ジアゼパム換算 5 mg/日まで 制限なし	10 mg/日まで 3 回/週まで		一部制限あり ^c 制限なし
併用可能な抗不安薬	種類	ベンゾジアゼピン系	併用禁止		併用禁止
	用量 用法	ジアゼパム換算 5 mg/日まで 制限なし	— —		— —

a：99001、99003、SCT-MD-01、SCT-MD-02、SCT-MD-26、SCT-MD-27 試験

b：不眠に対して 6 ヶ月間一定用量継続投与している場合、もしくは症状発現時に投与可能

c：症状発現時の投与の場合、最低推奨用量

(e) まとめ

本試験において、用量反応関係が認められなかった要因について検討した。

用量反応試験と海外プラセボ対照試験の間で性別、年齢、体重、最初の大うつ病エピソードの開始からの期間等に差異が認められたが、部分集団解析の結果からは、用量反応関係が得られなかった要因は明確にならなかった。その他の因子についても、部分集団解析の結果からは、用量反応関係が得られなかった要因は明確にならなかった。また、医療機関の影響（2.7.6 項）、医師への教育の影響を検討したが、用量反応関係が得られなかった要因は明確にならなかった。

一方、用量反応試験と海外プラセボ対照試験のデザインの比較では、大うつ病エピソードの持続期間、重症度等について、差異が認められた。

以上より、海外プラセボ対照試験とのデザインの相違が、用量反応試験で用量反応関係が得られなかった要因として考えられた。

結論

主要エンドポイントである HAM-D17 合計点の変化量（8 週時、LOCF）において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群との間に用量反応関係は認められなかった。また、副次エンドポイントおよびその他のエンドポイントにおいても、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群との間に用量反応関係は認められなかった。

なお、用量反応試験のプラセボ群の MADRS 合計点の変化量は海外プラセボ対照比較試験に比し大きく、両者の試験デザインを比較すると、大うつ病エピソードの持続期間の規定、スクリーニング期のプラセボ投与の有無、催眠鎮静薬・抗不安薬の併用規定が異なっていた。

(2) 用量反応非劣性試験 (MLD5511M31)

大うつ病性障害患者に、プラセボ、MLD-55 10 mg/日、20 mg/日および PAR 20～40 mg/日を 8 週間投与したときの MLD-55 のプラセボに対する優越性の検証、PAR に対する非劣性の検証、有効性の用量反応関係の検討および PAR との安全性を比較するランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を 62 医療機関で実施した。

以下に試験デザインを示した。

本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、全投与群に非盲検下でプラセボを 1 週間投与（プラセボリードイン）し、その後、二重盲検下で治験薬を 8 週間投与とした。

本試験では、前相の用量反応試験で、詳細は不明ながら、プラセボ反応性が海外プラセボ対照比較試験に比し高かったため、用量反応関係が認められなかったと推察されたことから、可能な限りプラセボ反応性を低くする目的で、国内用量反応試験と海外プラセボ対照 6 試験 (SCT-MD-01、SCT-MD-02、99001、99003、SCT-MD-26、SCT-MD-27)、さらに、海外実薬対照 4 試験 (SCT-MD-18、99505、10990、SCT-MD-23/23A) の試験デザインを比較し、選択基準については、大うつ病エピソードの持続期間が長いほどプラセボ効果が低くなるとの報告¹⁷⁾があることから、大うつ病エピソードの持続期間を 2 週間以上から 4 週間以上とした。大うつ病性障害の重症度については、軽症患者はプラセボ効果が高いとの報告¹⁷⁾があり、ある程度以上の重症度の患者を組み入れることが必要と考え、HAM-D17 合計点 18 点以上かつ SIGH-D 第一項目 2 点以上から、MADRS 合計点 22 点以上かつ CGI-S 4 点以上に変更し、20 歳以上 65 歳未満の外来患者を対象とした (表 2.7.3.2-13)。

また、大うつ病性障害における抗うつ薬の臨床試験成績では、プラセボ反応性が近年上昇していることが報告¹⁸⁾されていることから、プラセボ反応性が高い症例を除外するため、用量反応試験では設定していなかった 1 週間のプラセボリードイン期を設定し、プラセボリードイン期に MADRS 合計点が 25%以上改善した被験者、さらに CGI-S が 3 点以下になった被験者についても除外した (表 2.7.3.2-13)。

また、うつ病の診断においては、器質的原因を見逃さないために生活歴などの情報を得る必要性があり、診断に長い時間を要する場合があること¹⁹⁾、抗うつ薬の薬効評価対象として、症状が安定している症例が適しているとの報告がある^{17), 20)}ことから、被験者が治療に入るまでの期間を考慮し、複数回の診断が必要と考え、DSM-IV-TR による診断をスクリーニング期開始時、二次登録時および割付登録時の 3 回行うこととした。

また、本試験では、海外のプラセボ対照比較試験および実薬対照比較試験のデザインを参考に、催眠鎮静薬については、ベンゾジアゼピン系の薬剤をジアゼパム換算で 1 日 5 mg まで許容から、1 種の薬剤のみ併用を許容するが 3 日以上連続投与は禁止に変更した。抗不安薬については、ベンゾジアゼピン系の薬剤をジアゼパム換算で 1 日 5 mg まで許容から、併用禁止に変更した (表 2.7.3.2-13)。

表 2.7.3.2-13 用量反応試験、用量反応非劣性試験、海外臨床試験^aの試験デザインの比較

項目		用量反応試験	海外臨床試験（10 試験）					用量反応非劣性試験
主な選択基準	入院・外来 大うつ病エピソードの 持続期間	外来 2 週間以上	外来 プラセボ対照 4 試験 : 4 週間以上 実薬対照 1 試験 : 12 週間以上 プラセボ対照 2 試験、実薬対照 3 試験 : なし					外来 4 週間以上
	重症度	HAM-D17 合計点 18 点以上	プラセボ対照 3 試験、実薬対照 1 試験 : MADRS 合計点 22 点以上 プラセボ対照 2 試験、実薬対照 1 試験 : MADRS 合計点 22~40 点 実薬対照 2 試験 : MADRS 合計点 26 点以上 プラセボ対照 1 試験 : HAM-D24 合計点 25 点以上					MADRS 合計点 22 点以上
		なし	実薬対照 2 試験 : CGI-S 4 点以上 プラセボ対照 6 試験、実薬対照 2 試験 : なし					CGI-S 4 点以上
		SIGH-D の 第 1 項目が 2 点以上	プラセボ対照 2 試験 : HAM-D の第 1 項目が 2 点以上 プラセボ対照 4 試験、実薬対照 4 試験 : なし					なし
	年齢	20 歳以上 65 歳未満	プラセボ対照 5 試験、実薬対照 1 試験 : 18 歳以上 65 歳以下 プラセボ対照 1 試験、実薬対照 2 試験 : 18 歳以上 80 歳以下 実薬対照 1 試験 : 18 歳以上					20 歳以上 65 歳未満
	スクリーニング期	あり (1 週間)	なし					あり (1 週間)
プラセボ リードイン期		なし	プラセボ対照 6 試験、実薬対照 3 試験 : あり (1 週間) 実薬対照 1 試験 : なし					あり (1 週間)
プラセボリード イン期終了時の 選択・除外基準		なし	プラセボ対照 1 試験、実薬対照 1 試験 : MADRS 合計点の減少が 25%以内の被験者 を選択 プラセボ対照 5 試験、実薬対照 3 試験 : なし					MADRS 合計点 が 25%以上減少 した被験者は 除外
		なし	実薬対照 1 試験 : CGI-S 4 点以上の被験者を選択 プラセボ対照 6 試験、実薬対照 3 試験 : なし					CGI-S が 3 点以 下になった被験 者は除外
併用可 能な 催眠鎮 静薬	種類	ベンゾジア ゼピン系	4 試験 ^b ゾルピデム ザレプロン	2 試験 ^c ゾルピデム	2 試験 ^d ベンゾジア ゼピン系 ^g	1 試験 ^e ベンゾジ アゼピン 系 ^h	1 試験 ^f ゾルピデム ゾピクロン ザレプロン	1 剤のみ ^j
	用量	ジアゼパム 換算 5 mg/日 まで	10 mg/日まで		一部制限 あり ⁱ	制限なし		制限なし
	用法	制限なし	3 回/週まで		制限なし			3 日以上連続 投与は禁止
併用可 能な 抗不安薬	種類	ベンゾジア ゼピン系	併用禁止		併用禁止	ベンゾジ アゼピン 系 ^h	併用禁止	併用禁止
	用量	ジアゼパム 換算 5 mg/日 まで	—		—	制限なし	—	—
	用法	制限なし	—		—	制限なし	—	—

a : SCT-MD-01、SCT-MD-02、99001、99003、SCT-MD-26、SCT-MD-27、SCT-MD-18、99505、10990、SCT-MD-23/23A 試験

b : プラセボ対照 2 試験、実薬対照 2 試験、c : プラセボ対照 2 試験、d : プラセボ対照 2 試験、e : 実薬対照 1 試験

f : 実薬対照 1 試験、g : 不眠に対して 6 ヶ月間一定用量継続投与している場合、もしくは症状発現時に投与可能

h : 登録の 6 ヶ月前より一定用量継続投与している場合、i : 症状発現時の投与の場合、最低推奨用量

j : 薬剤の変更は禁止

有効性の解析対象集団は FAS、主要エンドポイントは MADRS 合計点の変化量（8 週時）とし、欠測値は LOCF によりデータを代入することとした。

本試験では、海外プラセボ対照試験、海外実薬対照試験成績より、MLD-55 の 1 日用量 10 mg、20 mg はいずれも有効であり、その有効性に明らかな差は無いと仮定し、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群を併合してプラセボ群に対する優越性を検証することとした。

プラセボ群に対する MLD-55 併合群（10 mg 群および 20 mg 群の併合）の優越性は、治療期開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて評価することとした。MLD-55 併合群の PAR 群に対する非劣性の検証は、治療期開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用い、2 群間の MADRS 合計点の変化量の平均値の差の両側 95% 信

頼区間を用いて評価することとした。用量反応関係の検証は回帰分析による傾向性検定を用いることとした。

プラセボリードイン期では全被験者がプラセボを1日1回夕食後に1週間経口投与とした（図 2.7.3.2-1）。

治療期における MLD-55 10 mg 群の用法・用量は、10 mg を1日1回夕食後に8週間経口投与とした。MLD-55 20 mg 群の用法・用量は、10 mg を1日1回夕食後に1週間経口投与した後、20 mg を7週間経口投与（計8週間投与）とした（図 2.7.3.2-1）。

治療期における PAR 群の用法・用量は、10 mg を1日1回夕食後に1週間経口投与した後に、20 mg を1日1回、1週間経口投与し、2週、3週、4週の来院時に、10 mg/日ずつ増減（最低用量 20 mg/日、最高用量 40 mg/日）し、その後、8週の来院時まで用量変更不可とした（計8週間投与、図 2.7.3.2-1）。なお、増量は、2週、3週の来院時に、治療期開始時からの MADRS 合計点の減少が3点以下で、CGI-I が3点以上、かつ、増量前の用量の投与期間が6日以上の場合、増量可能とした。また、減量は、3週、4週の来院時に、治験担当医師が必要と判断した場合、減量可能とした。

漸減期における PAR 群の用法・用量は、1週ごとに 10 mg/日ずつ減量し、最終的に 10 mg を1週間投与した後に投与終了とした。なお、MLD-55 群では漸減期を設定しなかった（図 2.7.3.2-1）。

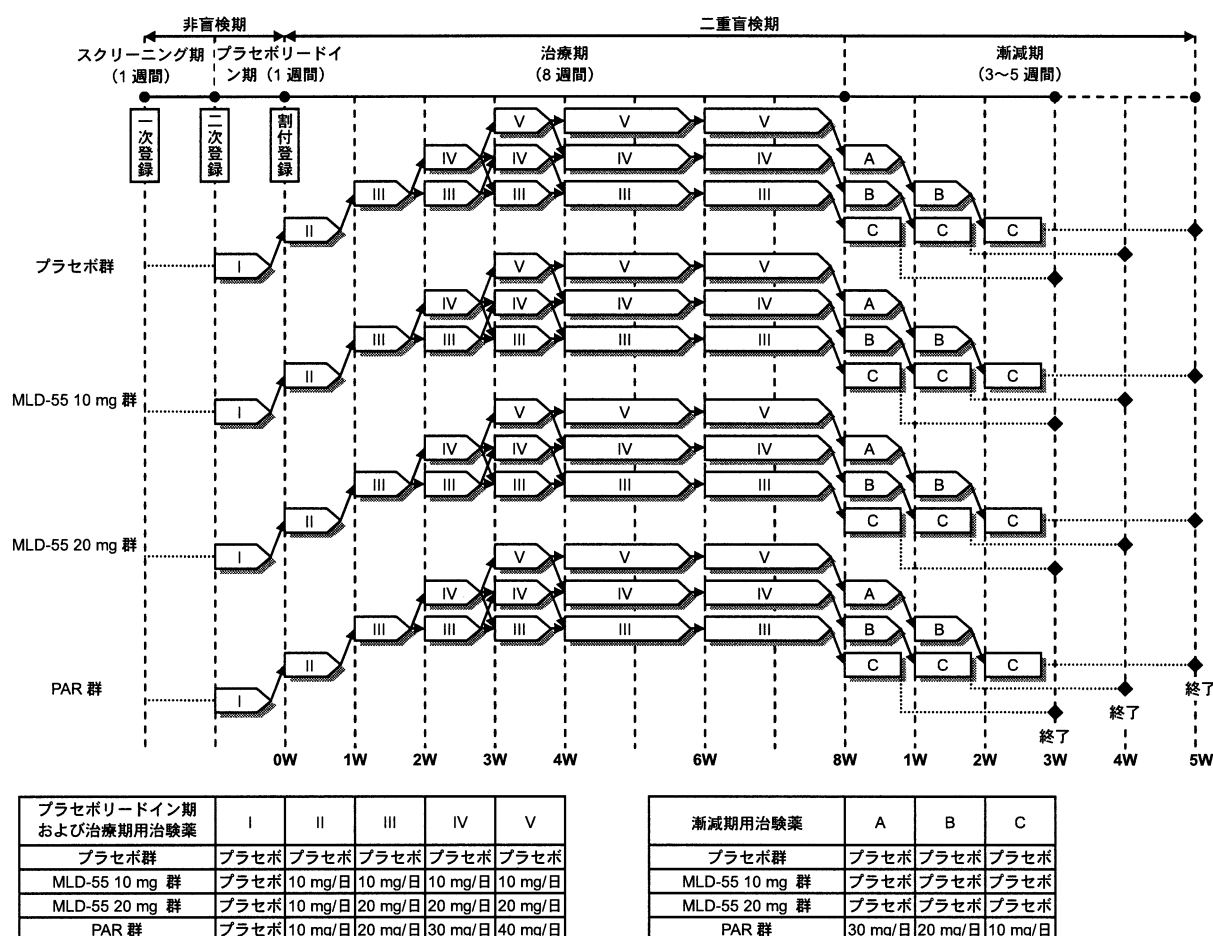


図 2.7.3.2-1 プラセボ群、MLD-55 群、PAR 群の用量

本試験において、一次登録例は 565 例、二次登録例は 517 例、割付登録例は 485 例であった。割付登録された 485 例をランダムに 4 群に割り付け（プラセボ群 124 例、MLD-55 10 mg 群 121 例、MLD-55 20 mg 群 119 例、PAR 群 121 例）、そのうち、試験薬が 1 回も投与されなかった MLD-55 10 mg 群の 1 例を除く、484 例（プラセボ群 124 例、MLD-55 10 mg 群 120 例、MLD-55 20 mg 群 119 例、PAR 群 121 例）が FAS 解析対象症例であった。

FAS 解析対象症例のうち、完了例は 419 例（プラセボ群 103 例、MLD-55 10 mg 群 105 例、MLD-55 20 mg 群 103 例、PAR 群 108 例）、中止例は 65 例（プラセボ群 21 例、MLD-55 10 mg 群 15 例、MLD-55 20 mg 群 16 例、PAR 群 13 例）であった。中止例 65 例の中止理由の内訳（重複あり）は、被験者の希望（有害事象の発生以外）26 例、有害事象 20 例、禁止治療法 13 例、その他、試験責任（分担）医師が試験を中止すべきと判断した症例 7 例、選択または除外基準違反 2 例、試験の継続困難 2 例、服薬日数 6 日未満（観察期開始 1 週後）1 例であった。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の被験者背景を表 2.7.3.2-14 に示した。プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の被験者背景のうち、現在のうつ病エピソードの罹病期間（ $p=0.140$ 、分散分析、 $p=0.105$ 、 χ^2 検定）、メランコリー型の特徴を伴ううつ病エピソードの有無（ $p=0.135$ 、 χ^2 検定）、HAM-D17 合計点（ $p=0.137$ 、 χ^2 検定）、過去のパロキセチンの使用の有無（ $p=0.022$ 、 χ^2 検定）に不均衡（有意水準 両側 15%）が認められた。

表 2. 7. 3. 2-14 人口統計学のおよびその他の基準値の特性 (FAS 解析対象、1/2)

項目		プラセボ群 (124 例)		MLD-55 10 mg 群 (120 例)		MLD-55 20 mg 群 (119 例)		PAR 群 (121 例)		p 値
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
性別	男	60	48.4	64	53.3	50	42.0	55	45.5	0.346 ^a
	女	64	51.6	56	46.7	69	58.0	66	54.5	
年齢 (歳) (同意取得時)	平均値 ± 標準偏差	36.4 ± 10.8		36.3 ± 9.7		35.7 ± 9.8		36.3 ± 8.4		0.947 ^b
	20 ≤ <30	37	29.8	33	27.5	36	30.3	26	21.5	0.343 ^a
	30 ≤ <40	44	35.5	44	36.7	44	37.0	54	44.6	
	40 ≤ <50	28	22.6	32	26.7	26	21.8	32	26.4	
	50 ≤ <60	11	8.9	8	6.7	13	10.9	9	7.4	
	60 ≤ <65	4	3.2	3	2.5	0	0	0	0	
体重 (kg) (開始時)	平均値 ± 標準偏差	60.7 ± 13.2		62.7 ± 14.2		63.2 ± 15.4		61.9 ± 14.2		0.540 ^b
	<40	3	2.4	2	1.7	0	0	1	0.8	0.447 ^a
	40 ≤ <50	21	16.9	18	15.0	26	21.8	29	24.0	
	50 ≤ <60	42	33.9	37	30.8	31	26.1	28	23.1	
	60 ≤ <70	33	26.6	30	25.0	29	24.4	28	23.1	
	70 ≤	25	20.2	33	27.5	33	27.7	35	28.9	
CYP2C19 遺伝子型 ^c	EM	102	82.3	103	85.8	92	77.3	95	78.5	0.322 ^a
	PM	22	17.7	17	14.2	27	22.7	26	21.5	
催眠鎮静薬の使用の有無 (スクリーニング期～ プラセボリードイン期)	なし	50	40.3	57	47.5	44	37.0	54	44.6	0.365 ^a
	あり	74	59.7	63	52.5	75	63.0	67	55.4	
メランコリー型の特徴を伴 う大うつ病エピソード の有無	あり	101	81.5	102	85.0	109	91.6	101	83.5	0.135 ^a
	なし	23	18.5	18	15.0	10	8.4	20	16.5	
最初の大うつ病エピソード の開始からの期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	4.0 ± 5.1		3.6 ± 4.5		3.3 ± 4.8		3.5 ± 4.2		0.686 ^b
	≤1	48	38.7	42	35.0	53	44.5	44	36.4	0.672 ^a
	1 < ≤2	15	12.1	15	12.5	13	10.9	14	11.6	
	2 < ≤3	9	7.3	13	10.8	10	8.4	14	11.6	
	3 < ≤5	18	14.5	23	19.2	21	17.6	14	11.6	
	5 <	34	27.4	27	22.5	22	18.5	35	28.9	
最初の大うつ病エピソード の開始時の年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	32.3 ± 11.7		32.7 ± 9.6		32.4 ± 10.2		32.9 ± 8.6		0.972 ^b
	≤19	14	11.3	9	7.5	9	7.6	4	3.3	0.220 ^a
	20 ≤ ≤29	43	34.7	36	30.0	41	34.5	40	33.1	
	30 ≤ ≤39	37	29.8	49	40.8	39	32.8	53	43.8	
	40 ≤ ≤49	17	13.7	17	14.2	21	17.6	20	16.5	
	50 ≤ ≤59	10	8.1	7	5.8	9	7.6	4	3.3	
現在の大うつ病エピソード の罹病期間 (ヶ月)	平均値 ± 標準偏差	13.2 ± 22.8		9.8 ± 17.9		8.5 ± 9.7		12.4 ± 18.3		0.140 ^b
	≤1	2	1.6	3	2.5	6	5.0	6	5.0	0.105 ^a
	1 < ≤6	59	47.6	74	61.7	61	51.3	63	52.1	
	6 < ≤24	49	39.5	31	25.8	42	35.3	34	28.1	
	24 < ≤60	10	8.1	10	8.3	10	8.4	11	9.1	
	60 <	4	3.2	2	1.7	0	0	7	5.8	
これまでの大うつ病エピソード の回数	1 回	71	57.3	60	50.0	66	55.5	65	53.7	0.861 ^a
	2 回	26	21.0	34	28.3	30	25.2	33	27.3	
	3 回 ≤	27	21.8	26	21.7	23	19.3	23	19.0	
過去のバロキセチンの使用 の有無 ^d	なし	115	92.7	100	83.3	105	88.2	98	81.0	0.022 ^a
	あり	8	6.5	20	16.7	14	11.8	23	19.0	
	未記載	1	0.8	0	0	0	0	0	0	

a: プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の不均衡の確認: χ^2 検定

b: プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の不均衡の確認: 分散分析

c: 変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体 (*2/*2、*2/*3 および*3/*3) として有する被験者を PM、それ以外の被験者を EM (*1/*1、*1/*2 および*1/*3) とした

d: 「未記載」の被験者は検定から除く

表 2.7.3.2-14 人口統計学およびその他の基準値の特性 (FAS 解析対象、2/2)

項目		プラセボ群 (124 例)		MLD-55 10 mg 群 (120 例)		MLD-55 20 mg 群 (119 例)		PAR 群 (121 例)		p 値
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
MADRS 合計点 (開始時)	平均値 ± 標準偏差	29.0 ± 5.6		29.4 ± 5.8		29.8 ± 6.0		29.8 ± 5.9		0.645 ^a
	21 点以下	9	7.3	2	1.7	6	5.0	7	5.8	0.224 ^b
	22～29 点	59	47.6	69	57.5	55	46.2	53	43.8	
	30 点以上	56	45.2	49	40.8	58	48.7	61	50.4	
HAM-D17 合計点 (開始時)	平均値 ± 標準偏差	20.0 ± 4.2		19.8 ± 5.2		20.1 ± 4.7		19.7 ± 4.8		0.912 ^a
	17 点以下	35	28.2	43	35.8	33	27.7	39	32.2	0.137 ^b
	18～27 点	88	71.0	67	55.8	78	65.5	76	62.8	
	28～37 点	1	0.8	9	7.5	8	6.7	6	5.0	
	38 点以上	0	0	1	0.8	0	0	0	0	
CGI-S (開始時)	平均値 ± 標準偏差	4.4 ± 0.6		4.4 ± 0.6		4.4 ± 0.6		4.4 ± 0.7		0.893 ^a
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.734 ^b
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	4	81	65.3	82	68.3	77	64.7	78	64.5	
	5	37	29.8	29	24.2	36	30.3	32	26.4	
	6	6	4.8	9	7.5	6	5.0	11	9.1	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	

a: プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の不均衡の確認: 分散分析

b: プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の不均衡の確認: χ^2 検定

1) MADRS による評価

(a) 合計点の変化量 (8 週時、LOCF): 主要エンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群の MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-10.7 ± 9.5、-13.7 ± 9.4 で、プラセボ群に対する MLD-55 併合群の優越性が検証された (表 2.7.3.2-15、 $p=0.006$ 、投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析)。

また、MLD-55 併合群、PAR 群の MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-13.7 ± 9.4、-14.2 ± 9.9、2 群間の前値で調整した変化量の平均値の差 (両側 95% 信頼区間の下限値、上限値) は 0.5 (-1.6, 2.6) で、両側 95% 信頼区間の上限値 (2.6) は非劣性限界値 (3.2) より小さかったことから、PAR 群に対する MLD-55 併合群の非劣性が検証された (表 2.7.3.2-15)。なお、MLD-55 併合群と PAR 群の MADRS 合計点の変化量 (LOCF) の経時推移は類似しており、MLD-55 併合群の変化量はいずれの評価時期においても、PAR 群は 1 週時および 3 週時以降、プラセボ群に比し低値であった (表 2.7.3.2-16)。各評価時期の MADRS 合計点の変化量 (OC) の推移を図 2.7.3.2-2 に示した。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-10.7 ± 9.5、-13.7 ± 10.0、-13.6 ± 8.8 で、3 群間の MADRS 合計点の変化量に用量反応関係が認められた ($p=0.023$ 、開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定) が、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の有効性は同程度であった。また、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量はいずれもプラセボ群に比し大きかった (表 2.7.3.2-15、それぞれ $p=0.018$ 、 $p=0.021$ 、投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析)。

PPS 解析対象例においても同様の成績であった。

なお、上述したように、被験者背景のうち、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソードの有無等に 4 群間の不均衡が認められたが、これらを調整因子に加えた場合においても、MLD-55 併合群の MADRS 合計点の変化量はプラセボ群に比し有意に大きく、また、MLD-55 併合群と PAR 群の MADRS 合計点の変化量の差の両側 95%信頼区間の上限値は 2.4~2.7 であり、非劣性限界値 3.2 を下回った。

表 2.7.3.2-15 8 週時の MADRS 合計点の変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

項目		プラセボ群 (124 例)	MLD-55 10 mg 群 (120 例)	MLD-55 20 mg 群 (119 例)	MLD-55 併合群 (239 例)	PAR 群 (121 例)
合計点	開始時 ^a	29.0 ± 5.6	29.4 ± 5.8	29.8 ± 6.0	29.6 ± 5.9	29.8 ± 5.9
	8 週時 ^a	18.3 ± 10.1	15.6 ± 11.0	16.2 ± 10.1	15.9 ± 10.5	15.6 ± 10.0
変化量	8 週時 ^a	-10.7 ± 9.5	-13.7 ± 10.0	-13.6 ± 8.8	-13.7 ± 9.4	-14.2 ± 9.9
	プラセボ群との差 ^b [両側 95%CI の下限値, 上限値]	—	-3.0 [-5.4, -0.5]	-2.7 [-5.0, -0.4]	-2.8 [-4.9, -0.8]	-3.2 [-5.6, -0.8]
	p 値 ^c	—	0.018	0.021	0.006	0.009
	PAR 群との差 ^b [両側 95%CI の下限値, 上限値]	—	0.3 [-2.2, 2.8]	0.6 [-1.7, 3.0]	0.5 [-1.6, 2.6]	—
	p 値 ^d	—	0.796	0.612	0.652	—

a: 平均値±標準偏差

b: 最小二乗平均

c: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値

d: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析における PAR 群に対する p 値

表 2.7.3.2-16 各評価時期の MADRS 合計点の変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

評価時期	プラセボ群		MLD-55 10 mg 群		MLD-55 20 mg 群		MLD-55 併合群		PAR 群	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差
1 週時	124	-2.3 ± 3.9	120	-2.6 ± 4.9	119	-3.1 ± 5.1	239	-2.8 ± 5.0	120	-2.5 ± 4.1
2 週時	124	-5.2 ± 5.6	120	-5.3 ± 6.2	119	-5.3 ± 6.8	239	-5.3 ± 6.5	121	-5.1 ± 6.1
3 週時	124	-6.5 ± 7.0	120	-7.7 ± 7.4	119	-7.4 ± 7.5	239	-7.5 ± 7.4	121	-7.1 ± 6.9
4 週時	124	-7.9 ± 7.5	120	-9.5 ± 7.6	119	-9.5 ± 8.0	239	-9.5 ± 7.8	121	-9.6 ± 7.8
6 週時	124	-9.5 ± 8.9	120	-12.0 ± 8.9	119	-12.2 ± 8.7	239	-12.1 ± 8.8	121	-11.5 ± 9.2
8 週時	124	-10.7 ± 9.5	120	-13.7 ± 10.0	119	-13.6 ± 8.8	239	-13.7 ± 9.4	121	-14.2 ± 9.9

評価時期	MLD-55 併合群	
	プラセボ群との差 (最小二乗平均)	p 値 ^a
1 週時	-0.5	0.326
2 週時	-0.0	0.972
3 週時	-1.0	0.232
4 週時	-1.5	0.071
6 週時	-2.5	0.011
8 週時	-2.8	0.006

a: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値

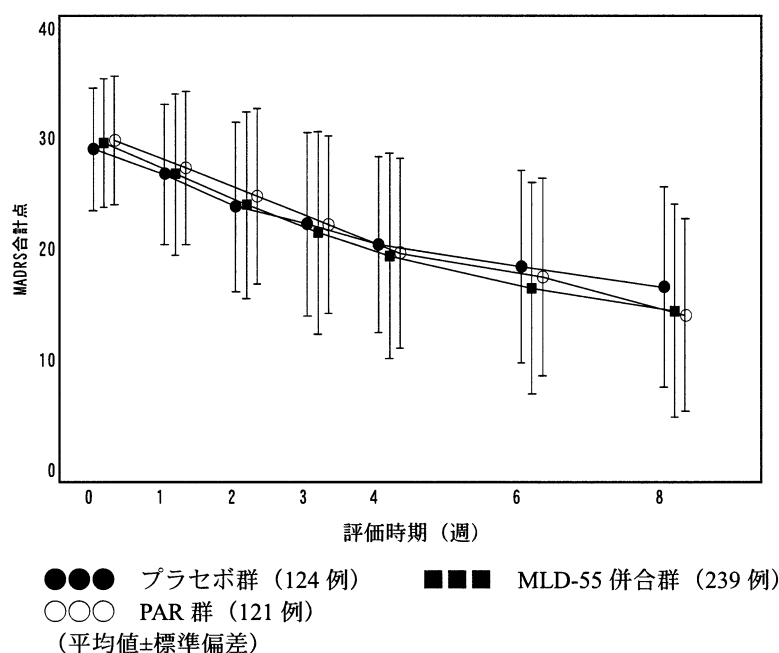


図 2. 7. 3. 2-2 プラセボ群、MLD-55 併合群、PAR 群の MADRS 合計点の推移 (0C)

参考として、MADRS 合計点の変化量について、投与群、時期（来院）、時期（来院）と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした MMRM (Mixed Model Repeated Measures) により欠測値を考慮した解析を行った。

本解析においても、8 週時の MADRS 合計点の変化量について、MLD-55 併合群とプラセボ群の両群間に統計的有意差が確認された（表 2.7.3.2-17）。

表 2. 7. 3. 2-17 MADRS 合計点の変化量について、投与群、時期（来院）、時期（来院）と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした MMRM (Mixed Model Repeated Measures) により欠測値を考慮した解析結果（FAS 解析対象、0C）

プラセボ群に対する MLD-55 併合群の優越性		MMRM 解析			
応答変数	説明変数	分子の自由度	分母の自由度	F 値	p 値
MADRS 合計点の変化量 (1, 2, 3, 4, 6, 8 週時)	開始時の MADRS 合計点 β_1	1	360	6.31	0.012
	観察時期 β_2	5	360	94.55	<0.001
	薬剤群 β_3	1	360	5.82	0.016
	観察時期×薬剤群 β_4	5	360	2.03	0.074

統計モデル：MADRS 合計点の変化量(各観察時期) = β_0 (切片) + β_1 (開始時の MADRS 合計点) + β_2 (観察時期) + β_3 (薬剤群) + β_4 (観察時期と薬剤群の交互作用) + b_0 (被験者(変量効果)) + 誤差 {正規分布}

投与群：プラセボ群、MLD-55 併合群(10 mg 群と 20 mg 群の併合)

プラセボ群に対する MLD-55 併合群の優越性	平均値の差 (調整済)	両側 95%信頼区間	
		下限値	上限値
MMRM 解析により推定された MADRS 合計点の変化量 (8 週時) の薬剤群間の平均値の差 (MLD-55 併合群-プラセボ群)	-3.06	-5.05	-1.07

投与群を説明変数、開始時の MADRS 合計点を共変量とした共分散分析モデルを用いて、対比係数を (1 0 -1)、(2 -1 -1)、(1 1 -2) として用量反応関係を検討したところ、MLD-55 の用量反応パターンは、(2 -1 -1) のパターンが最も当てはまりが良かった ($p=0.006$, ANCOVA、表 2.7.3.2-18)。

表 2.7.3.2-18 MADRS 合計点の変化量における MLD-55 の
用量反応パターン (FAS 解析対象、LOCF)

用量反応関係 ^a					
(1 0 -1)		(2 -1 -1)		(1 1 -2)	
F 値	p 値	F 値	p 値	F 値	p 値
5.1	0.024	7.5	0.006	1.4	0.234

a: 投与群 (プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群) を因子、開始時の値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた用量反応関係の検討 (括弧内の数値は対比係数)

また、MADRS 合計点の変化量について、MLD-55 各用量群 (10 mg 群、20 mg 群) とプラセボ群のそれぞれで、投与群、時期 (来院)、時期 (来院) と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした MMRM (Mixed Model Repeated Measures) により欠測値を考慮した解析を行った結果、MLD-55 各用量群 (10 mg 群、20 mg 群) とプラセボ群のいずれの群間比較においても、8 週時の MADRS 合計点の変化量について、両群間に統計的有意差が確認された (表 2.7.3.2-19、表 2.7.3.2-20)。

表 2.7.3.2-19 MADRS 合計点の変化量について、投与群、時期 (来院)、時期 (来院) と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした MMRM (Mixed Model Repeated Measures) により欠測値を考慮した解析結果 (MLD-55 10 mg 群) (FAS 解析対象、OC)

MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の群間比較		MMRM 解析			
応答変数	説明変数	分子の自由度	分母の自由度	F 値	p 値
MADRS 合計点の変化量 (1, 2, 3, 4, 6, 8 週時)	開始時の MADRS 合計点 β_1	1	241	2.58	0.109
	観察時期 β_2	5	241	70.33	<0.001
	投与群 β_3	1	241	4.15	0.043
	観察時期×投与群 β_4	5	241	1.56	0.172

統計モデル: MADRS 合計点の変化量(各観察時期) = β_0 (切片) + β_1 (開始時の MADRS 合計点) + β_2 (観察時期) + β_3 (投与群) + β_4 (観察時期と投与群の交互作用) + b_0 (被験者(変量効果)) + 誤差 {正規分布}

投与群: プラセボ群、MLD-55 10 mg 群

MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の群間比較	平均値の差 (調整済)	両側 95%信頼区間	
		下限値	上限値
MMRM 解析により推定された MADRS 合計点の変化量 (8 週時) の投与群間の平均値の差 (MLD-55 10 mg 群-プラセボ群)	-3.10	-5.53	-0.66

表 2.7.3.2-20 MADRS 合計点の変化量について、投与群、時期（来院）、時期（来院）と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした MMRM (Mixed Model Repeated Measures) により欠測値を考慮した解析結果 (MLD-55 20 mg 群) (FAS 解析対象、OC)

MLD-55 20 mg 群とプラセボ群の群間比較		MMRM 解析			
応答変数	説明変数	分子の自由度	分母の自由度	F 値	p 値
MADRS 合計点の変化量 (1, 2, 3, 4, 6, 8 週時)	開始時の MADRS 合計点 β_1	1	240	5.80	0.017
	観察時期 β_2	5	240	73.12	<0.001
	投与群 β_3	1	240	4.60	0.033
	観察時期×投与群 β_4	5	240	1.81	0.111

統計モデル：MADRS 合計点の変化量(各観察時期) = β_0 (切片) + β_1 (開始時の MADRS 合計点) + β_2 (観察時期) + β_3 (投与群) + β_4 (観察時期と投与群の交互作用) + b_0 (被験者(変量効果)) + 誤差{正規分布}

投与群：プラセボ群、MLD-55 20 mg 群

MLD-55 20 mg 群とプラセボ群の群間比較	平均値の差 (調整済)	両側 95%信頼区間	
		下限値	上限値
MMRM 解析により推定された MADRS 合計点の変化量 (8 週時) の投与群間の平均値の差 (MLD-55 20 mg 群-プラセボ群)	-3.07	-5.27	-0.87

医療機関の有効性評価に及ぼす影響を検討したところ、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群、PAR 群の評価例数がいずれも 2 例以上であった医療機関の MLD-55 併合群の開始時の MADRS 合計点は 22.8~38.7 点であった (2.7.6.8.2 項) が、開始時の MADRS 合計点と MADRS 合計点の変化量には一定の傾向は見いだせなかった。

また、投与群を固定効果、医療機関を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした混合効果モデルを用いた場合においても、MLD-55 併合群の 8 週時の MADRS 合計点の変化量はプラセボ群に比し統計学的に有意に大きく ($p=0.005$ 、表 2.7.3.2-21)、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の 8 週時の MADRS 合計点の変化量はいずれもプラセボ群に比し統計学的に有意に大きかった (それぞれ $p=0.012$ 、 $p=0.021$ 、表 2.7.3.2-22、表 2.7.3.2-23)。

以上より、医療機関の有効性評価に及ぼす影響は見い出せなかった。

表 2.7.3.2-21 MLD-55 併合群における投与群を固定効果、医療機関を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした混合効果モデルによる結果 (FAS 解析対象、LOCF)

MLD-55 併合群とプラセボ群の群間比較	混合効果モデル		平均値の差 (調整済)	両側 95%信頼区間	
	F 値	p 値		下限値	上限値
開始時の MADRS 合計点と医療機関で調整した MADRS 合計点の変化量(8 週時)の薬剤群間の平均値の差(MLD-55 併合群-プラセボ群)	7.85	0.005	-2.85	-4.85	-0.85

主要な結果：混合効果モデルの検定結果(p 値)

統計モデル：MADRS 合計点の変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の MADRS 合計点(固定効果)) + β_2 (薬剤群(固定効果)) + b_0 (医療機関(変量効果)) + 誤差{正規分布}

投与群：プラセボ群、MLD-55 併合群(10 mg 群と 20 mg 群の併合)

表 2. 7. 3. 2-22 MLD-55 10 mg 群における投与群を固定効果、医療機関を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした混合効果モデルによる結果 (FAS 解析対象、LOCF)

MLD-55 10 mg 群とプラセボ群の群間比較	混合効果モデル		平均値の差 (調整済)	両側 95%信頼区間	
	F 値	p 値		下限値	上限値
開始時の MADRS 合計点と医療機関で調整した MADRS 合計点の変化量(8 週時)の投与群間の平均値の差(MLD-55 10 mg 群-プラセボ群)	6.37	0.012	-3.00	-5.35	-0.65

統計モデル：MADRS 合計点の変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の MADRS 合計点(固定効果)) + β_2 (投与群(固定効果)) + b_0 (医療機関(変量効果)) + 誤差 {正規分布}

投与群：プラセボ群、MLD-55 10 mg 群

表 2. 7. 3. 2-23 MLD-55 20 mg 群における投与群を固定効果、医療機関を変量効果、開始時の MADRS 合計点を共変量とした混合効果モデルによる結果 (FAS 解析対象、LOCF)

MLD-55 20 mg 群とプラセボ群の群間比較	混合効果モデル		平均値の差 (調整済)	両側 95%信頼区間	
	F 値	p 値		下限値	上限値
開始時の MADRS 合計点と医療機関で調整した MADRS 合計点の変化量(8 週時)の投与群間の平均値の差(MLD-55 20 mg 群-プラセボ群)	5.46	0.021	-2.71	-5.00	-0.42

統計モデル：MADRS 合計点の変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の MADRS 合計点(固定効果)) + β_2 (投与群(固定効果)) + b_0 (医療機関(変量効果)) + 誤差 {正規分布}

投与群：プラセボ群、MLD-55 20 mg 群

(b) 反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合、8 週時、LOCF) : 副次エンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群、PAR 群の MADRS 合計点での反応率 (8 週時、LOCF) は、それぞれ 36.3% (45/124 例)、48.1% (115/239 例)、52.9% (64/121 例) で、MLD-55 併合群の反応率はプラセボ群に比し高く (表 2.7.3.2-24、2 群間の反応率の差の両側 95% 信頼区間の下限値, 上限値:1.3%, 22.4%)、PAR 群と同程度であった (表 2.7.3.2-24、2 群間の反応率の差の両側 95%信頼区間の下限値, 上限値:-15.7%, 6.1%)。なお、MLD-55 併合群、PAR 群での反応率 (LOCF) はいずれの評価時期においても、プラセボ群に比し高値で、両群の経時推移は類似していた (表 2.7.3.2-25)。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点での反応率 (8 週時、LOCF) は、それぞれ 36.3% (45/124 例)、50.0% (60/120 例)、46.2% (55/119 例) であった (表 2.7.3.2-24)。

表 2. 7. 3. 2-24 8 週時の MADRS 合計点での反応率^a (FAS 解析対象、LOCF)

群	例数	反応例数	反応率 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
プラセボ群	124	45	36.3	27.8, 45.4
MLD-55 10 mg 群	120	60	50.0	40.7, 59.3
MLD-55 20 mg 群	119	55	46.2	37.0, 55.6
MLD-55 併合群	239	115	48.1	41.6, 54.7
PAR 群	121	64	52.9	43.6, 62.0

a : 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

群間比較	反応率の差 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
MLD-55 併合群 - プラセボ群	11.8	1.3, 22.4
MLD-55 併合群 - PAR 群	-4.8	-15.7, 6.1

表 2.7.3.2-25 各評価時期の MADRS 合計点での反応率^a (FAS 解析対象、LOCF)

群	評価時期	例数	反応例数	反応率 (%)	両側 95%信頼区間	
					下限値	上限値
プラセボ群	1 週時	124	1	0.8	0.0	4.4
	2 週時	124	8	6.5	2.8	12.3
	3 週時	124	16	12.9	7.6	20.1
	4 週時	124	25	20.2	13.5	28.3
	6 週時	124	38	30.6	22.7	39.6
	8 週時	124	45	36.3	27.8	45.4
MLD-55 10 mg 群	1 週時	120	4	3.3	0.9	8.3
	2 週時	120	14	11.7	6.5	18.8
	3 週時	120	25	20.8	14.0	29.2
	4 週時	120	35	29.2	21.2	38.2
	6 週時	120	52	43.3	34.3	52.7
	8 週時	120	60	50.0	40.7	59.3
MLD-55 20 mg 群	1 週時	119	3	2.5	0.5	7.2
	2 週時	119	9	7.6	3.5	13.9
	3 週時	119	28	23.5	16.2	32.2
	4 週時	119	32	26.9	19.2	35.8
	6 週時	119	53	44.5	35.4	53.9
	8 週時	119	55	46.2	37.0	55.6
MLD-55 併合群	1 週時	239	7	2.9	1.2	5.9
	2 週時	239	23	9.6	6.2	14.1
	3 週時	239	53	22.2	17.1	28.0
	4 週時	239	67	28.0	22.4	34.2
	6 週時	239	105	43.9	37.5	50.5
	8 週時	239	115	48.1	41.6	54.7
PAR 群	1 週時	120	2	1.7	0.2	5.9
	2 週時	121	9	7.4	3.5	13.7
	3 週時	121	17	14.0	8.4	21.5
	4 週時	121	31	25.6	18.1	34.4
	6 週時	121	44	36.4	27.8	45.6
	8 週時	121	64	52.9	43.6	62.0

a: 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

(c) 寛解率 (合計点が 10 点以下の被験者割合、8 週時、LOCF) : その他のエンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群、PAR 群の MADRS 合計点での寛解率 (8 週時、LOCF) は、それぞれ 25.8% (32/124 例)、34.7% (83/239 例)、35.5% (43/121 例) で、MLD-55 併合群の寛解率はプラセボ群に比し高値で (表 2.7.3.2-26、2 群間の寛解率の差の両側 95% 信頼区間の下限値, 上限値:-0.9%, 18.7%)、PAR 群と同程度であった (表 2.7.3.2-26、2 群間の寛解率の差の両側 95% 信頼区間の下限値, 上限値:-11.3%, 9.6%)。なお、MLD-55 併合群、PAR 群での寛解率 (LOCF) は 4 週以降、プラセボ群に比し高値で、両群の経時推移は類似していた (表 2.7.3.2-27)。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点での寛解率 (8 週時、LOCF) は、それぞれ、25.8% (32/124 例)、35.8% (43/120 例)、33.6% (40/119 例) であった (表 2.7.3.2-26)。

表 2.7.3.2-26 8週時の MADRS 合計点での寛解率^a (FAS 解析対象、LOCF)

群	例数	寛解例数	寛解率 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
プラセボ群	124	32	25.8	18.4, 34.4
MLD-55 10 mg 群	120	43	35.8	27.3, 45.1
MLD-55 20 mg 群	119	40	33.6	25.2, 42.8
MLD-55 併合群	239	83	34.7	28.7, 41.1
PAR 群	121	43	35.5	27.0, 44.8

a : 合計点が[§]10 点以下の被験者割合

群間比較	寛解率の差 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
MLD-55 併合群－プラセボ群	8.9	-0.9, 18.7
MLD-55 併合群－PAR 群	-0.8	-11.3, 9.6

表 2.7.3.2-27 各評価時期の MADRS 合計点での寛解率^a (FAS 解析対象、LOCF)

群	評価時期	例数	寛解例数	寛解率 (%)	両側 95%信頼区間	
					下限値	上限値
プラセボ群	1 週時	124	0	0.0	0.0	2.9
	2 週時	124	3	2.4	0.5	6.9
	3 週時	124	12	9.7	5.1	16.3
	4 週時	124	13	10.5	5.7	17.3
	6 週時	124	20	16.1	10.1	23.8
	8 週時	124	32	25.8	18.4	34.4
MLD-55 10 mg 群	1 週時	120	2	1.7	0.2	5.9
	2 週時	120	8	6.7	2.9	12.7
	3 週時	120	13	10.8	5.9	17.8
	4 週時	120	20	16.7	10.5	24.6
	6 週時	120	29	24.2	16.8	32.8
	8 週時	120	43	35.8	27.3	45.1
MLD-55 20 mg 群	1 週時	119	2	1.7	0.2	5.9
	2 週時	119	6	5.0	1.9	10.7
	3 週時	119	12	10.1	5.3	17.0
	4 週時	119	19	16.0	9.9	23.8
	6 週時	119	32	26.9	19.2	35.8
	8 週時	119	40	33.6	25.2	42.8
MLD-55 併合群	1 週時	239	4	1.7	0.5	4.2
	2 週時	239	14	5.9	3.2	9.6
	3 週時	239	25	10.5	6.9	15.1
	4 週時	239	39	16.3	11.9	21.6
	6 週時	239	61	25.5	20.1	31.5
	8 週時	239	83	34.7	28.7	41.1
PAR 群	1 週時	120	0	0.0	0.0	3.0
	2 週時	121	6	5.0	1.8	10.5
	3 週時	121	10	8.3	4.0	14.7
	4 週時	121	16	13.2	7.8	20.6
	6 週時	121	27	22.3	15.2	30.8
	8 週時	121	43	35.5	27.0	44.8

a : 合計点が[§]10 点以下の被験者割合

2) HAM-D17 による評価

(a) 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) : 副次エンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群の HAM-D17 合計点の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-7.1 ± 6.5、-8.5 ± 6.9 で、MLD-55 併合群の変化量はプラ

セボ群に比し有意に大きかった（表 2.7.3.2-28、 $p=0.037$ 、投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析）

また、MLD-55 併合群、PAR 群の HAM-D17 合計点の変化量（8 週時、LOCF）の平均値±標準偏差は、それぞれ -8.5 ± 6.9 、 -8.9 ± 6.7 で、2 群間の変化量に統計学的な有意差はなかった（表 2.7.3.2-28、 $p=0.560$ 、投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析）。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の HAM-D17 合計点の変化量（8 週時、LOCF）の平均値±標準偏差は、それぞれ -7.1 ± 6.5 、 -8.5 ± 7.3 、 -8.5 ± 6.4 で、3 群間の HAM-D17 合計点の変化量に用量反応関係が認められなかった（ $p=0.083$ 、開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定）。

表 2.7.3.2-28 8 週時の HAM-D17 合計点の変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目		プラセボ群 (124 例)	MLD-55 10 mg 群 (120 例)	MLD-55 20 mg 群 (119 例)	MLD-55 併合群 (239 例)	PAR 群 (121 例)
合計点	開始時 ^a	20.0 ± 4.2	19.8 ± 5.2	20.1 ± 4.7	20.0 ± 4.9	19.7 ± 4.8
	8 週時 ^{a,c}	13.0 ± 6.7	11.2 ± 7.6	11.6 ± 6.9	11.4 ± 7.3	10.9 ± 7.0
変化量	8 週時 ^{a,e}	-7.1 ± 6.5	-8.5 ± 7.3	-8.5 ± 6.4	-8.5 ± 6.9	-8.9 ± 6.7
	プラセボ群との差 ^b [両側 95%CI の下限値, 上限値]	—	-1.6 [-3.3, 0.1]	-1.5 [-3.0, 0.1]	-1.5 [-2.9, -0.1]	N.D.
	p 値 ^c	—	0.066	0.073	0.037	N.D.
	PAR 群との差 ^b [両側 95%CI の下限値, 上限値]	N.D.	0.4 [-1.4, 2.1]	0.5 [-1.1, 2.1]	0.4 [-1.0, 1.9]	—
	p 値 ^d	N.D.	0.672	0.561	0.560	—

a: 平均値±標準偏差

b: 最小二乗平均

c: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値

d: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析における PAR 群に対する p 値

e: 8 週時の解析対象例数（プラセボ群 122 例、MLD-55 10 mg 群 118 例、MLD-55 20 mg 群 119 例、MLD-55 併合群 237 例、PAR 群 120 例）

なお、参考として、投与群を説明変数、開始時の HAM-D17 合計点を共変量とした共分散分析モデルを用いて、対比係数を (1 0 -1)、(2 -1 -1)、(1 1 -2) として用量反応関係を検討したところ、MLD-55 の用量反応パターンは、(2 -1 -1) のパターンが最も当てはまりが良かった（ $p=0.038$ 、ANCOVA、表 2.7.3.2-29）。

表 2.7.3.2-29 HAM-D17 合計点の変化量における MLD-55 の用量反応パターン（FAS 解析対象、LOCF）

用量反応関係 ^a					
(1 0 -1)		(2 -1 -1)		(1 1 -2)	
F 値	p 値	F 値	p 値	F 値	p 値
3.0	0.084	4.4	0.038	0.8	0.362

a: 投与群（プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群）を因子、開始時の値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた用量反応関係の検討（括弧内の数値は対比係数）

(b) 反応率(開始時から合計点が50%以上減少した被験者割合、8週時、LOCF) および寛解率(合計点が7点以下の被験者割合、8週時、LOCF)：副次エンドポイント、その他のエンドポイント
FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群、PAR 群の HAM-D17 合計点での反応率(8週時、LOCF)は、それぞれ35.2%(43/122例)、49.4%(117/237例)、50.0%(60/120例)で、MLD-55 併合群の反応率はプラセボ群に比し高く(表 2.7.3.2-30、2群間の反応率の差の両側95%信頼区間の下限値、上限値:3.5%, 24.7%)、PAR 群と同程度であった(表 2.7.3.2-30、2群間の反応率の差の両側95%信頼区間の下限値、上限値:-11.6%, 10.3%)。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の HAM-D17 合計点での反応率(8週時、LOCF)は、それぞれ35.2%(43/122例)、50.8%(60/118例)、47.9%(57/119例)であった(表 2.7.3.2-30)。

表 2.7.3.2-30 8週時の HAM-D17 合計点での反応率^a(FAS 解析対象、LOCF)

群	例数	反応例数	反応率 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
プラセボ群	122	43	35.2	26.8, 44.4
MLD-55 10 mg 群	118	60	50.8	41.5, 60.2
MLD-55 20 mg 群	119	57	47.9	38.7, 57.2
MLD-55 併合群	237	117	49.4	42.8, 55.9
PAR 群	120	60	50.0	40.7, 59.3

a: 開始時から合計点が50%以上減少した被験者割合

群間比較	反応率の差 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
MLD-55 併合群－プラセボ群	14.1	3.5, 24.7
MLD-55 併合群－PAR 群	-0.6	-11.6, 10.3

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群、PAR 群の HAM-D17 合計点での寛解率(8週時、LOCF)はそれぞれ23.8%(29/122例)、35.4%(84/237例)、35.0%(42/120例)で、MLD-55 併合群の寛解率はプラセボ群に比し高く(表 2.7.3.2-31、2群間の寛解率の差の両側95%信頼区間の下限値、上限値:2.0%, 21.4%)、PAR 群と同程度であった(表 2.7.3.2-31、2群間の寛解率の差の両側95%信頼区間の下限値、上限値:-10.0%, 10.9%)。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の HAM-D17 合計点での寛解率(8週時、LOCF)は、それぞれ23.8%(29/122例)、38.1%(45/118例)、32.8%(39/119例)であった(表 2.7.3.2-31)。

表 2.7.3.2-31 8週時の HAM-D17 合計点での寛解率^a(FAS 解析対象、LOCF)

群	例数	寛解例数	寛解率 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
プラセボ群	122	29	23.8	16.5, 32.3
MLD-55 10 mg 群	118	45	38.1	29.4, 47.5
MLD-55 20 mg 群	119	39	32.8	24.4, 42.0
MLD-55 併合群	237	84	35.4	29.4, 41.9
PAR 群	120	42	35.0	26.5, 44.2

a: 合計点が7点以下の被験者割合

群間比較	寛解率の差 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
MLD-55 併合群－プラセボ群	11.7	2.0, 21.4
MLD-55 併合群－PAR 群	0.4	-10.0, 10.9

(c) HAM-D サブスケール (6 項目) の変化量 (8 週時、LOCF) : その他のエンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群、PAR 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の HAM-D サブスケール (6 項目) の変化量 (8 週時、LOCF) を付表 2.7.3.7-15～付表 2.7.3.7-17 に示した。

MLD-55 併合群の HAM-D サブスケールの変化量は、6 項目 (抑うつ気分、身体についての不安、精神運動抑制、睡眠障害、認知障害、憂うつ症状) のいずれにおいても、プラセボ群に比し数値的に大きく、そのうち、4 項目 (抑うつ気分、身体についての不安、認知障害、憂うつ症状) については統計学的な有意差が認められた。また、MLD-55 併合群の HAM-D サブスケールの変化量は、6 項目のいずれにおいても、PAR 群と同程度であった。

3) CGI による評価

(a) CGI-S の変化量 (8 週時、LOCF) : その他のエンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群の CGI-S の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-1.1±1.1、-1.4±1.2 で、MLD-55 併合群の変化量はプラセボ群に比し有意に大きかった (表 2.7.3.2-32、 $p=0.005$ 、投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析)。

また、MLD-55 併合群、PAR 群の CGI-S の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-1.4±1.2、-1.4±1.1 で、2 群間の変化量に統計学的な有意差はなかった (表 2.7.3.2-32、 $p=0.861$ 、投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析)。なお、MLD-55 併合群、PAR 群の CGI-S 合計点の変化量 (OC) はいずれの観察時期においても、プラセボ群に比し低値で、両群の経時推移は類似していた (2.7.6 項 用量反応非劣性試験)。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の CGI-S の変化量 (8 週時、LOCF) の平均値±標準偏差は、それぞれ-1.1±1.1、-1.5±1.2、-1.4±1.1 で、3 群間の CGI-S の変化量に用量反応関係が認められた ($p=0.040$ 、開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定)。

表 2.7.3.2-32 8 週時の CGI-S の変化量 (FAS 解析対象、LOCF)

項目		プラセボ群 (124 例)	MLD-55 10 mg 群 (120 例)	MLD-55 20 mg 群 (119 例)	MLD-55 併合群 (239 例)	PAR 群 (121 例)
開始時 ^a		4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.7
8 週時 ^a		3.3 ± 1.2	2.9 ± 1.2	3.0 ± 1.1	3.0 ± 1.2	3.0 ± 1.2
変化量	8 週時 ^a	-1.1 ± 1.1	-1.5 ± 1.2	-1.4 ± 1.1	-1.4 ± 1.2	-1.4 ± 1.1
	プラセボ群との差 ^b [両側 95%CI の下限値, 上限値]	—	-0.4 [-0.7, -0.1]	-0.3 [-0.6, 0.0]	-0.3 [-0.6, -0.1]	N.D.
	p 値 ^c	—	0.008	0.035	0.005	N.D.
	PAR 群との差 ^b [両側 95%CI の下限値, 上限値]	N.D.	-0.1 [-0.4, 0.2]	0.0 [-0.2, 0.3]	-0.0 [-0.3, 0.2]	—
	p 値 ^d	N.D.	0.626	0.825	0.861	—

a: 平均値±標準偏差

b: 最小二乗平均

c: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値

d: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析における PAR 群に対する p 値

(b) CGI-I (8 週時、LOCF) : その他のエンドポイント

FAS 解析対象例において、プラセボ群、MLD-55 併合群の CGI-I での改善率 (CGI で中等度改善以上の改善をした被験者割合) はそれぞれ 45.2% (56/124 例)、59.4% (142/239 例) で、MLD-55 併合群の改善率はプラセボ群に比し高かった (表 2.7.3.2-33、2 群間の改善率の差の両側 95%信頼区間の下限値, 上限値:3.5%, 25.0%)。

また、MLD-55 併合群、PAR 群の CGI-I での改善率はそれぞれ 59.4% (142/239 例)、62.8% (76/121 例) で、2 群間の改善率は同程度であった (表 2.7.3.2-33、2 群間の改善率の差の両側 95%信頼区間の下限値, 上限値:-14.0%, 7.2%)。

プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の CGI-I での改善率はそれぞれ 45.2% (56/124 例)、58.3% (70/120 例)、60.5% (72/119 例) であった (表 2.7.3.2-33)。

表 2.7.3.2-33 8 週時の CGI-I 改善率 (FAS 解析対象、LOCF)

群	例数	CGI-I ^a							中等度改善以上 (1 or 2) の改善		
		1	2	3	4	5	6	7	改善 例数	改善率 (%)	両側 95%信頼区間 の下限値, 上限値 (%)
プラセボ群	124	24	32	34	24	6	3	1	56	45.2	36.2, 54.3
MLD-55 10 mg 群	120	35	35	26	18	4	2	0	70	58.3	49.0, 67.3
MLD-55 20 mg 群	119	21	51	26	17	3	1	0	72	60.5	51.1, 69.3
MLD-55 併合群	239	56	86	52	35	7	3	0	142	59.4	52.9, 65.7
PAR 群	121	32	44	25	13	5	2	0	76	62.8	53.6, 71.4

a: 1. 著名改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. やや悪化、6. 悪化、7. 重篤に悪化

群間比較	改善率の差 (%)	両側 95%信頼区間の下限値, 上限値
MLD-55 併合群－プラセボ群	14.3	3.5, 25.0
MLD-55 併合群－PAR 群	-3.4	-14.0, 7.2

4) 部分集団における検討

被験者背景 (年齢、性別、体重、CYP2C19 遺伝子型、最初の大うつ病エピソードの開始からの期間、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、初発・再発、開始時 MADRS 合計点、開始時 HAM-D17 合計点、催眠鎮静薬の併用) 別の MADRS 合計点の変化量を検討した。

各水準が 20 例以上の集団において、MLD-55 併合群の MADRS 合計点の変化量はプラセボ群に比し数値的に大きく、MLD-55 の有効性について、特別に留意すべき集団はなかった (2.7.3.3.3 (1) 1) 項)。その他の被験者背景別の MADRS 合計点の変化量についても、同様の成績であった (2.7.6 項 用量反応非劣性試験)。

また、被験者背景のうち、年齢、体重、最初の大うつ病エピソードの開始からの期間、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、開始時 MADRS 合計点、開始時 HAM-D17 合計点と投与群との交互作用について検討したところ、いずれの背景因子についても投与群との交互作用は認められなかったことから、MLD-55 はいずれの集団においても有効であると考えられた (2.7.3.3.3 (1) 1) 項)。

結論

用量反応非劣性試験において、MADRS 合計点の変化量（8 週時、LOCF）を指標として、MLD-55 併合群のプラセボ群に対する優越性、PAR 群に対する MLD-55 併合群の非劣性が検証された。プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量に統計学的に有意な用量反応関係が認められたが、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量は同程度であった。MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群の MADRS 合計点の変化量はいずれもプラセボ群に比し大きかった。また、PPS 解析対象例においても同様の成績であった。

なお、被験者背景のうち、現在の大うつ病エピソードの罹病期間、メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソードの有無等に 4 群間の不均衡が認められたが、これらを調整因子に加えた場合においても、MLD-55 併合群の MADRS 合計点の変化量はプラセボ群に比し有意に大きく、また、MLD-55 併合群と PAR 群の MADRS 合計点の変化量の差の両側 95%信頼区間の上限値は 2.4～2.7 であり、非劣性限界値 3.2 を下回った。

MLD-55 併合群の MADRS 合計点での反応率、HAM-D17 合計点の変化量、反応率、寛解率、CGI-S の変化量はプラセボ群に比し大きく（高く）、PAR 群と同程度であった。

被験者背景別の MADRS 合計点の変化量を検討したところ、各水準が 20 例以上の集団において、MLD-55 併合群の MADRS 合計点の変化量はプラセボ群に比し数値的に大きく、MLD-55 の有効性について、特別に留意すべき集団はなかった。

以上、大うつ病性障害患者に MLD-55 10 mg/日、20 mg/日を 8 週間投与したときの有効性が示された。また、MLD-55 の有効性は PAR と同程度であった。

(3) 長期投与試験 (MLD55-11MDD51)

大うつ病性障害患者に、MLD-55 10~20 mg/日を 52 週間投与したときの安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検試験を 25 医療機関で実施した。

本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、治験薬を 52 週間投与した。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に、2 週間以上大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に MADRS 合計点が 22 点以上である 20 歳以上 65 歳未満の外来患者とした。

MLD-55 の用法・用量は 10 mg を 1 日 1 回、1 週間経口投与した後に、10 mg または 20 mg (適宜増減) を 1 日 1 回、51 週間経口投与 (計 52 週間投与) とした。本試験では、MLD-55 を 52 週間投与したときの安全性の検討が主目的であったため、有効性のエンドポイントは副次エンドポイントとした。また、長期投与時の治療目標が寛解維持 (再燃、再発予防) であることから、MADRS 合計点および HAM-D17 合計点については寛解率を副次エンドポイントとした。

本試験では、スクリーニング期を終了した 92 例全例が FAS 解析対象であった。完了例は 63 例、中止例は 29 例であった。中止例 29 例の中止理由 (重複あり) の内訳は、有害事象 12 例、来院せず 8 例、被験者の希望 5 例、禁止治療法 4 例、服薬不遵守 1 例、その他、治験責任 (分担) 医師が治験を中止すべきと判断した症例が 6 例であった。

1) MADRS による評価

(a) 寛解率 (合計点が 10 点以下の被験者割合)

MADRS 合計点での寛解率 (OC) は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 35.6% (31/87 例)、59.5% (47/79 例)、68.2% (45/66 例) であった (表 2.7.3.2-34)。終了時の寛解率 (LOCF) は 60.9% (56/92 例) であった (表 2.7.3.2-34)。なお、8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解/非寛解別のクロス集計をしたところ、8 週時に寛解に至った被験者の 87.0% (20/23 例) が 52 週時においても寛解を維持し、8 週時に寛解に至らなかった被験者の 58.1% (25/43 例) が 52 週時には寛解に至った (表 2.7.3.2-35)。

(b) 反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合)

MADRS 合計点での反応率 (OC) は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 57.5% (50/87 例)、75.9% (60/79 例)、84.8% (56/66 例) であった (表 2.7.3.2-34)。終了時の反応率 (LOCF) は 75.0% (69/92 例) であった (表 2.7.3.2-34)。

(c) 合計点の変化量

MADRS 合計点の変化量 (OC) の平均値±標準偏差は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ -16.5 ± 8.5 (87 例)、-20.3 ± 8.6 (79 例)、-23.0 ± 7.6 (66 例) であった (表 2.7.3.2-34)。終了時の MADRS 合計点の変化量 (LOCF) は -20.1 ± 11.0 (92 例) であった (表 2.7.3.2-34)。

表 2.7.3.2-34 MADRS 合計点での寛解率、反応率、変化量（FAS 解析対象、OC および LOCF）

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	終了時 (LOCF)
例数	92	87	79	66	92
MADRS 合計点での寛解率 ^a [95%信頼区間]	—	35.6% [25.6, 46.6]	59.5% [47.9, 70.4]	68.2% [55.6, 79.1]	60.9% [50.1, 70.9]
MADRS 合計点での反応率 ^b [95%信頼区間]	—	57.5% [46.4, 68.0]	75.9% [65.0, 84.9]	84.8% [73.9, 92.5]	75.0% [64.9, 83.4]
MADRS 合計点 ^c	31.3 ± 5.5	15.0 ± 9.3	10.8 ± 9.1	8.0 ± 7.4	11.2 ± 11.8
MADRS 合計点の変化量 ^c	—	-16.5 ± 8.5	-20.3 ± 8.6	-23.0 ± 7.6	-20.1 ± 11.0

a: 合計点が 10 点以下の被験者割合、b: 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

c: 平均値±標準偏差

表 2.7.3.2-35 8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解^a/非寛解別の
クロス集計結果^b（FAS 解析対象、OC）

52 週時 8 週時	寛解	非寛解	合計
寛解	20 例 (87.0%)	3 例 (13.0%)	23 例
非寛解	25 例 (58.1%)	18 例 (41.9%)	43 例
合計	45 例	21 例	66 例

a: 合計点が 10 点以下の被験者、b: 52 週時の評価が可能であった被験者を対象

2) HAM-D による評価

(a) 寛解率（合計点が 7 点以下の被験者割合）

HAM-D17 合計点での寛解率（OC）は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 39.1%（34/87 例）、53.2%（42/79 例）、60.6%（40/66 例）であった（表 2.7.3.2-36）。終了時の寛解率（LOCF）は 52.2%（48/92 例）であった（表 2.7.3.2-36）。

(b) 反応率（開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合）

HAM-D17 合計点での反応率（OC）は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 56.3%（49/87 例）、68.4%（54/79 例）、83.3%（55/66 例）であった（表 2.7.3.2-36）。終了時の反応率（LOCF）は 71.7%（66/92 例）であった（表 2.7.3.2-36）。

(c) 合計点の変化量

HAM-D17 合計点の変化量（OC）の平均値±標準偏差は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ -10.6 ± 5.5（87 例）、-12.7 ± 6.5（79 例）、-15.2 ± 5.5（66 例）であった（表 2.7.3.2-36）。終了時の HAM-D17 合計点の変化量（LOCF）は -12.8 ± 7.5（92 例）であった（表 2.7.3.2-36）。

表 2.7.3.2-36 HAM-D17 合計点での寛解率、反応率、変化量（FAS 解析対象、OC および LOCF）

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	終了時 (LOCF)
例数	92	87	79	66	92
HAM-D17 合計点での寛解率 ^a [95%信頼区間]	—	39.1% [28.8, 50.1]	53.2% [41.6, 64.5]	60.6% [47.8, 72.4]	52.2% [41.5, 62.7]
HAM-D17 合計点での反応率 ^b [95%信頼区間]	—	56.3% [45.3, 66.9]	68.4% [56.9, 78.4]	83.3% [72.1, 91.4]	71.7% [61.4, 80.6]
HAM-D17 合計点 ^c	21.2 ± 4.4	10.7 ± 6.3	8.4 ± 5.9	6.4 ± 5.0	8.4 ± 7.6
HAM-D17 合計点の変化量 ^c	—	-10.6 ± 5.5	-12.7 ± 6.5	-15.2 ± 5.5	-12.8 ± 7.5

a: 合計点が 7 点以下の被験者割合、b: 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

c: 平均値±標準偏差

3) CGI による評価

CGI-S の変化量 (OC) の平均値±標準偏差は、8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ -1.4 ± 1.0 (87 例)、 -1.8 ± 1.4 (79 例)、 -2.4 ± 1.0 (66 例) であった (表 2.7.3.2-37)。終了時の変化量 (LOCF) の平均値±標準偏差は -2.0 ± 1.3 (92 例) であった (表 2.7.3.2-37)。

表 2.7.3.2-37 CGI-S の変化量 (FAS 解析対象、OC および LOCF)

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	終了時 (LOCF)
例数	92	87	79	66	92
CGI-S ^a	4.4 ± 0.7	3.0 ± 1.0	2.6 ± 1.2	2.0 ± 0.9	2.4 ± 1.4
CGI-S の変化量 ^a	—	-1.4 ± 1.0	-1.8 ± 1.4	-2.4 ± 1.0	-2.0 ± 1.3

a: 平均値±標準偏差

4) 20 mg/日への増量および 10 mg/日への減量の必要性、漸減処置による減量の必要性について

本試験においては、10~20 mg/日の用量変更 (増減) は全て、治験責任 (分担) 医師の判断に基づいて行われ、増減量の内訳は 10 mg 維持例が 17 例、20 mg/日に増量後 10 mg/日に減量しなかった症例 (20 mg 維持例) が 48 例、20 mg/日に増量後 10 mg/日に減量した症例が 27 例であった。増量理由は効果不十分あるいは更なる効果を期待したためであり、治験責任 (分担) 医師は CGI-S の推移に基づいて増量した。減量理由は副作用、投与終了時の漸減処置、その他 (過量曝露防止等) であった (表 2.7.3.2-38)。

以下に、20 mg 維持例、効果不十分による増量例、副作用による 10 mg/日への減量例の成績を検討し、20 mg/日への増量および 10 mg/日への減量の必要性について考察した。また、MLD-55 投与終了時の漸減処置による減量例の成績を検討し、漸減処置の必要性について考察した。

表 2.7.3.2-38 MLD-55 増減量の内訳

		用量の推移	増量、減量理由	例数
10 mg 維持		10 mg (10 mg 維持例)	—	17 例
20 mg 増量	20 mg 維持	10 mg ⇒ 20 mg (20 mg 維持例)	効果不十分	38 例
			更なる効果を期待	10 例
	10 mg に減量	10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg	副作用	3 例
			有害事象 (因果関係なし)	1 例
			その他	5 例
			漸減処置	10 例
		10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg ⇒ 20 mg	副作用	2 例
			その他	1 例
			漸減処置	1 例
		10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg	副作用	2 例
			副作用+漸減処置	1 例
			その他+漸減処置	1 例

(a) 20 mg/日への増量および 10 mg/日への減量

a) 20 mg 維持例

20 mg 維持例の増量直前と最終評価時の CGI-S を比較したところ、改善例は 48 例中 37 例 (77.1%)、不変例は 48 例中 8 例 (16.7%)、悪化例は 48 例中 3 例 (6.3%) であり約 80% の症例で CGI-S の改善が認められた (表 2.7.3.2-39)。

表 2.7.3.2-39 増量直前および最終評価時の CGI-S のクロス集計結果
： 20 mg へ 1 回の増量後、20 mg を維持した症例（FAS 解析対象）

		最終評価時の CGI-S							計
		1	2	3	4	5	6	7	
増量	1	0	0	0	0	0	0	0	0
直前の CGI-S	2	0	1	1	0	0	0	0	2
	3	4	2	3	0	0	0	0	9
	4	7	10	5	2	0	1	0	25
	5	1	5	2	0	1	1	0	10
	6	0	0	0	0	1	1	0	2
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
計		12	18	11	2	2	3	0	48

太枠部分：改善例、網掛け部分：悪化例、それ以外：不変例

b) 効果不十分による増量例

本試験では、20 mg/日への増量は治験責任（分担）医師の CGI-S の推移に基づいた判断により行われたことから、増量時の CGI-S は調査したが、MADRS 合計点は調査していない。したがって、以下に 10 mg 維持例、効果不十分による増量例のうち 20 mg 維持例の CGI-S の推移に着目し、20 mg/日への増量の有効性に及ぼす影響について検討した。

効果不十分による増量例のうち、20 mg 維持例は 38 例であった。20 mg 維持例の増量時の CGI-S 平均値は増量前に比較して不変あるいは高値であったが、20 mg/日に増量後には CGI-S 平均値は低下し、52 週時の CGI-S 平均値は 10 mg 維持例と大きな違いはなかった（表 2.7.3.2-40）。

表 2.7.3.2-40 CGI-S の推移（OC）

		開始時	増量時	2 週時	増量時	8 週時	増量時	24 週時	増量時	52 週時
10 mg 維持例		4.2 (17 例)	—	3.6 (17 例)	—	3.2 (13 例)	—	2.5 (11 例)	—	2.3 (8 例)
増 量 例	効果不十分	4.5 (38 例)	—	3.9 (38 例)	—	3.1 (37 例)	—	2.6 (31 例)	—	2.1 (26 例)
	開始時以降 2 週時前	4.8 (16 例)	4.7 (16 例)	4.0 (16 例)	—	3.1 (15 例)	—	2.7 (13 例)	—	2.2 (9 例)
	2 週時以降 8 週時前	4.3 (16 例)	—	3.9 (16 例)	3.9 (16 例)	3.2 (16 例)	—	2.5 (13 例)	—	1.9 (12 例)
	8 週時以降 24 週時前	4.4 (5 例)	—	3.4 (5 例)	—	3.0 (5 例)	3.2 (5 例)	3.0 (4 例)	—	2.5 (4 例)
	24 週時以降 52 週時前	5.0 (1 例)	—	5.0 (1 例)	—	3.0 (1 例)	—	2.0 (1 例)	4.0 (1 例)	2.0 (1 例)

c) 副作用による 10 mg/日への減量

20 mg/日への増量後、副作用のみによる減量を行った 7 例のうち、3 例は終了時まで 10 mg/日で投与継続された。減量後、効果不十分のため、20 mg/日への増量が必要であったのは 4 例で、そのうち、2 例は終了時まで 20mg/日で投与継続され、2 例は副作用により 10 mg/日に再度減量された。以下に、これら 7 例の MADRS 合計点の推移、減量後の副作用の転帰を検討した。

減量後、10 mg/日で投与継続された 3 例の投与終了時の MADRS 合計点はいずれも 10 点以下で寛解であった（表 2.7.3.2-41）。また、これら 3 例 3 件の減量に至った副作用はいずれも減量後に消失した。3 例のうち、被験者都合により中止した 1 例を除き、2 例は 52 週間の投与期間を完了した。

減量後、20 mg/日に再度増量し投与終了時まで20 mg/日で投与継続された2例の投与終了時のMADRS合計点はいずれも10点以下で寛解であった（表2.7.3.2-41）。これら2例3件の減量に至った副作用のうち、1例1件（射精遅延）は投与終了まで消失しなかったが、1例2件は減量後に消失した。2例のうち、1例は2回目の増量後に発現した有害事象のため減量を行わず投与中止となったが、他の1例は52週間の投与期間を完了した。

減量後、20 mg/日に再度増量し、その後、再度、副作用のため減量した2例の投与終了時のMADRS合計点はそれぞれ22点、12点であった（表2.7.3.2-41）。これら2例のうち、1例では減量に至った副作用4件のうち、初回増量後に発現した頭痛、筋骨格硬直、2回目の増量後に発現した感覚障害は投与終了まで消失しなかったが、2回目の増量後に発現した嘔吐は減量後に消失した。他の1例では初回および2回目増量後に発現し減量に至った副作用2件はいずれも減量後に消失した。2例はいずれも52週間の投与期間を完了した。

以上、副作用のみによる減量例7例のうち、3例は10 mg/日で投与継続され、いずれも寛解が維持された。また、副作用のみによる減量例7例のうち、4例は10 mg/日に減量後、20 mg/日に増量が必要であったが、そのうち2例は寛解例であった。減量に至った副作用の転帰を検討したところ、減量に至った副作用12件のうち8件は減量により、MLD-55投与中に消失したことから、副作用の対処として10 mg/日への減量は有効であると考えられる。

表 2. 7. 3. 2-41 副作用による減量を行った症例一覧

増減状況	症例番号	増量時期 ^a (減量から2回目の増量までの日数)	減量時期 ^a (減量理由)	増量から減量の日数	減量後の副作用の転帰	MADRS 合計点の推移
増量 ↓ 減量	1011	112	140 (独語)	28	消失	26 (開始時) ⇒ 16 (8 週時) ⇒ 15 (16 週時) ⇒ 増量 ⇒ 減量 ⇒ 3 (24 週時) ⇒ 3 (40 週時) ⇒ 6 (52 週時)
	1051	14	28 (傾眠)	14	消失	28 (開始時) ⇒ 14 (2 週時) ⇒ 増量 ⇒ 減量 ⇒ 9 (8 週時) ⇒ 3 (24 週時) ⇒ 0 (中止時 ^b)
	1091	7	14 (傾眠)	7	消失	22 (開始時) ⇒ 増量 ⇒ 7 (2 週時) ⇒ (減量) ⇒ 5 (8 週時) ⇒ 1 (24 週時) ⇒ 6 (40 週時) ⇒ 2 (52 週時)
増量 ↓ 減量 ↓ 増量	1001	29	56 (射精遅延)	27	投与終了後消失	36 (開始時) ⇒ 20 (2 週時) ⇒ 増量 ⇒ 12 (8 週時) ⇒ 減量 ⇒ 13 (16 週時) ⇒ 増量 ⇒ 10 (24 週時) ⇒ 0 (40 週時) ⇒ 0 (52 週時)
		112 (56)	—	—	—	—
	1013	56	70 (傾眠、倦怠感)	14	消失	24 (開始時) ⇒ 13 (8 週時) ⇒ 増量 ⇒ 減量 ⇒ 18 (16 週時) ⇒ 増量 ⇒ 10 (24 週時・中止時 ^c)
		112 (42)	—	—	—	—
増量 ↓ 減量 ↓ 増量 ↓ 減量	1036	42	57 (倦怠感)	15	消失	36 (開始時) ⇒ 32 (2 週時) ⇒ 増量 ⇒ 減量 ⇒ 26 (8 週時) ⇒ 20 (24 週時) ⇒ 増量 ⇒ 減量 ⇒ 22 (32 週時) ⇒ 20 (40 週時) ⇒ 22 (52 週時)
		195 (138)	209 (倦怠感)	14	消失	—
	1057	39	58 (頭痛、筋骨格硬直)	19	投与終了後消失	36 (開始時) ⇒ 26 (2 週時) ⇒ 増量 ⇒ 24 (8 週時) ⇒ 減量 ⇒ 7 (24 週時) ⇒ 18 (32 週時) ⇒ 増量 ⇒ 19 (40 週時) ⇒ 減量 ⇒ 12 (52 週時)
		225 (167)	339 (感覚障害、嘔吐)	114	未消失 消失	—

a: 投与開始からの日数、b: 被験者都合による中止

c: 有害事象（アルコール性肝炎、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少）による中止

以上、20 mg 維持例の増量直前と最終評価時の CGI-S を比較したところ、約 80%の症例で CGI-S

の改善が認められたこと、効果不十分による増量例のうち、20 mg 維持例に着目したところ、増量時の CGI-S 平均値は増量前に比較して不変あるいは高値であったが、増量後には低下したこと、副作用による減量例の半数で 10 mg/日に減量後、20 mg/日に増量が必要であったことから、効果不十分または 10 mg/日への減量で有効性が維持できない場合には、20 mg/日への増量は有用であると考えられる。

なお、20 mg/日に増量後、副作用のみにより 10 mg/日に減量した 7 例に発現した 12 件の減量に至った副作用のうち、8 件は減量により MLD-55 投与中に消失したことから、副作用の対処として 10 mg/日への減量は有効であると考えられる。

(b) 投与終了時の漸減処置のための 10 mg/日への減量

20 mg/日に増量後、投与終了前の漸減処置による減量のみを行った症例は 11 例で、減量時期は投与開始から平均 345.7 日であった。これら 11 例について、減量後の MADRS 合計点の推移を検討した。また、SSRI 中止後の退薬症候として知られている事象（めまい感、ふらつき、失神しそうな感覚、嘔気、嘔吐、頭痛、視覚障害、不安、ショック様の感覚、感覚異常、振戦、疲労、不眠、易刺激性、歩行の不安定さ、下痢）²¹⁾ の発現状況を漸減処置を行った症例と行わなかった症例で比較した。

漸減処置を行った 11 例のうち、減量前に寛解であった 8 例は減量後も寛解が維持された。一方、減量前に非寛解であった 3 例のうち、2 例は減量後に MADRS 合計点が上昇し、それぞれ 52 週時の MADRS 合計点は 22 点、30 点となった。他の 1 例は外的ストレスがあるため減量 5 日後に再度、20 mg/日に増量し、52 週時の MADRS 合計点は 10 点以下で寛解であった。

退薬症候として知られている事象に関連した副作用は漸減処置を行った症例（11 例）では 4 例（36.4%）に 6 件、投与終了後に認められた（2.7.6 項）。事象の内訳は浮動性めまい 2 例 2 件、頭痛 2 例 2 件、悪心 1 例 1 件、不眠症 1 例 1 件であった。一方、漸減処置を行わなかった症例（75 例）では、退薬症候として知られている事象に関連した副作用は 17 例（22.7%）に 27 件認められた（2.7.6 項）。

以上、投与終了前の漸減処置による減量例のうち、減量前に寛解した症例では減量後も寛解が維持された。しかしながら、退薬症候に関連した副作用の発現率は漸減処置を行った症例と行わなかった症例で大きな違いはなかった。なお、漸減処置による減量例の詳細な成績は 2.7.6 項に示した。

5) CYP2C19 遺伝子型別の有効性

CYP2C19 遺伝子型の EM、PM の MADRS 合計点での寛解率（52 週時、OC）は、それぞれ 72.7%（40/55 例）、45.5%（5/11 例）で、PM の寛解率は EM に比し低値であったが、EM と PM の寛解率の 95%信頼区間（それぞれ 59.0～83.9%、16.7～76.6%）に乖離はなかった。

結論

大うつ病性障害患者に MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したとき、有効性は 52 週時まで維持された。また、10 mg/日で効果不十分の場合、または 20 mg/日に増量後、副作用により 10 mg/日に減量し、有効性が維持できない場合には、10 mg/日から 20 mg/日への増量は有効であること

が示唆された。また、10 mg/日から 20 mg/日に増量後の副作用の対処として、20 mg/日から 10 mg/日への減量は有効と考えられる。

(4) 高齢者長期投与試験 (MLD55-11MDD52)

高齢の大うつ病性障害患者に、MLD-55 10～20 mg/日を 52 週間投与したときの安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検試験を 11 医療機関で実施した。

本試験では、治験薬の投与を行わない 1 週間のスクリーニング期の後、治験薬を 52 週間投与とした。

対象は DSM-IV-TR による主診断が大うつ病性障害で、スクリーニング期開始時に、2 週間以上大うつ病エピソードが継続しており、スクリーニング期開始時および終了時に MADRS 合計点が 22 点以上である 65 歳以上の外来患者とした。

MLD-55 の用法・用量は MLD-55 10 mg を 1 日 1 回、1 週間経口投与した後に、10 mg または 20 mg (適宜増減) を 1 日 1 回、51 週間経口投与 (計 52 週間投与) とした。本試験では、MLD-55 を 52 週間投与したときの安全性の検討が主目的であるため、有効性のエンドポイントは副次エンドポイントとした。また、長期投与時の治療目標が寛解維持 (再燃、再発予防) であることから、MADRS 合計点および HAM-D17 合計点については寛解率を副次エンドポイントとした。

本試験では、治験薬を投与された 22 例全例が FAS 解析対象であった。完了例は 13 例、中止例は 9 例であった。中止例 9 例の中止理由 (重複あり) の内訳は、有害事象 5 例、被験者の希望 3 例、禁止治療法 2 例、来院せず 1 例であった。

1) MADRS による評価

(a) 寛解率 (合計点が 10 点以下の被験者割合)

MADRS 合計点での寛解率 (OC) は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 31.6% (6/19 例)、64.3% (9/14 例)、76.9% (10/13 例) であった (表 2.7.3.2-42)。終了時の寛解率 (LOCF) は 50.0% (11/22 例) であった (表 2.7.3.2-42)。なお、8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解/非寛解別のクロス集計をしたところ、8 週時に寛解に至ったすべての被験者 (5/5 例) が 52 週時においても寛解を維持し、8 週時に寛解に至らなかった被験者の 62.5% (5/8 例) が 52 週時には寛解に至った (表 2.7.3.2-43)。

(b) 反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合)

MADRS 合計点での反応率 (OC) は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 42.1% (8/19 例)、78.6% (11/14 例)、100% (13/13 例) であった (表 2.7.3.2-42)。終了時の反応率 (LOCF) は 63.6% (14/22 例) であった (表 2.7.3.2-42)。

(c) 合計点の変化量

MADRS 合計点の変化量 (OC) の平均値±標準偏差は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ -13.7 ± 9.0 (19 例)、-18.6 ± 7.6 (14 例)、-23.3 ± 6.6 (13 例) であった (表 2.7.3.2-42)。終了時の MADRS 合計点の変化量 (LOCF) は -15.3 ± 12.2 (22 例) であった (表 2.7.3.2-42)。

表 2.7.3.2-42 MADRS 合計点での寛解率、反応率、変化量 (FAS 解析対象、OC および LOCF)

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	終了時 (LOCF)
例数	22	19	14	13	22
MADRS 合計点での寛解率 ^a [95%信頼区間]	—	31.6% [12.6, 56.6]	64.3% [35.1, 87.2]	76.9% [46.2, 95.0]	50.0% [28.2, 71.8]
MADRS 合計点での反応率 ^b [95%信頼区間]	—	42.1% [20.3, 66.5]	78.6% [49.2, 95.3]	100% [75.3, 100]	63.6% [40.7, 82.8]
MADRS 合計点 ^c	31.4 ± 8.6	17.1 ± 9.9	11.5 ± 8.5	7.4 ± 6.4	16.1 ± 14.1
MADRS 合計点の変化量 ^c	—	-13.7 ± 9.0	-18.6 ± 7.6	-23.3 ± 6.6	-15.3 ± 12.2

a: 合計点が 10 点以下の被験者割合、b: 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

c: 平均値±標準偏差

表 2.7.3.2-43 8 週時と 52 週時の MADRS 合計点での寛解^a/非寛解別の
クロス集計結果^b (FAS 解析対象、OC)

52 週時 8 週時	寛解	非寛解	合計
寛解	5 例 (100%)	0 例 (0%)	5 例
非寛解	5 例 (62.5%)	3 例 (37.5%)	8 例
合計	10 例	3 例	13 例

a: 合計点が 10 点以下の被験者、b: 52 週時の評価が可能であった被験者を対象

2) HAM-D による評価

(a) 寛解率 (合計点が 7 点以下の被験者割合)

HAM-D17 合計点での寛解率 (OC) は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 31.6% (6/19 例)、42.9% (6/14 例)、69.2% (9/13 例) であった (表 2.7.3.2-44)。終了時の寛解率 (LOCF) は 45.5% (10/22 例) であった (表 2.7.3.2-44)。

(b) 反応率 (開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合)

HAM-D17 合計点での反応率 (OC) は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ 36.8% (7/19 例)、64.3% (9/14 例)、76.9% (10/13 例) であった (表 2.7.3.2-44)。終了時の反応率 (LOCF) は 50.0% (11/22 例) であった (表 2.7.3.2-44)。

(c) 合計点の変化量

HAM-D17 合計点の変化量 (OC) の平均値±標準偏差は 8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ -8.4 ± 6.5 (19 例)、-11.2 ± 6.1 (14 例)、-13.6 ± 6.3 (13 例) であった (表 2.7.3.2-44)。終了時の HAM-D17 合計点の変化量 (LOCF) は -9.0 ± 8.0 (22 例) であった (表 2.7.3.2-44)。

表 2.7.3.2-44 HAM-D17 合計点での寛解率、反応率、変化量 (FAS 解析対象、OC および LOCF)

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	終了時 (LOCF)
例数	22	19	14	13	22
HAM-D17 合計点での寛解率 ^a [95%信頼区間]	—	31.6% [12.6, 56.6]	42.9% [17.7, 71.1]	69.2% [38.6, 90.9]	45.5% [24.4, 67.8]
HAM-D17 合計点での反応率 ^b [95%信頼区間]	—	36.8% [16.3, 61.6]	64.3% [35.1, 87.2]	76.9% [46.2, 95.0]	50.0% [28.2, 71.8]
HAM-D17 合計点 ^c	22.3 ± 8.3	12.8 ± 6.5	8.9 ± 4.8	7.1 ± 4.7	13.3 ± 10.0
HAM-D17 合計点の変化量 ^c	—	-8.4 ± 6.5	-11.2 ± 6.1	-13.6 ± 6.3	-9.0 ± 8.0

a: 合計点が 7 点以下の被験者割合、b: 開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

c: 平均値±標準偏差

3) CGI による評価

CGI-S の変化量 (OC) の平均値±標準偏差は、8 週時、24 週時、52 週時でそれぞれ -1.1 ± 0.8 (19 例)、 -1.5 ± 0.8 (14 例)、 -2.3 ± 1.0 (13 例) であった (表 2.7.3.2-45)。終了時の変化量 (LOCF) の平均値±標準偏差は -1.4 ± 1.4 (22 例) であった (表 2.7.3.2-45)。

表 2.7.3.2-45 CGI-S の変化量 (FAS 解析対象、OC および LOCF)

評価時期	開始時	8 週時	24 週時	52 週時	終了時 (LOCF)
例数	22	19	14	13	22
CGI-S ^a	4.3 ± 0.8	3.2 ± 1.0	2.8 ± 0.7	2.1 ± 0.5	2.9 ± 1.3
CGI-S の変化量 ^a	—	-1.1 ± 0.8	-1.5 ± 0.8	-2.3 ± 1.0	-1.4 ± 1.4

a: 平均値±標準偏差

4) 20 mg/日への増量および 10 mg/日への減量の必要性について

本試験においては、10~20 mg/日の用量変更 (増減) は全て、治験責任 (分担) 医師の判断に基づいて行われ、増減量の内訳は 10 mg 維持例が 6 例、20 mg/日に増量後 10 mg/日に減量しなかった症例 (20 mg 維持例) が 9 例、20 mg/日に増量後 10 mg/日に減量した症例が 7 例であった。増量理由は効果不十分あるいは更なる効果を期待したためであり、治験責任 (分担) 医師は CGI-S の推移に基づいて増量した。減量理由は副作用、投与終了時の漸減処置、その他 (症状改善等) であった (表 2.7.3.2-46)。

以下に、20 mg 維持例、効果不十分による増量例、副作用による 10 mg/日への減量例の成績を検討し、20 mg/日への増量および 10 mg/日への減量の必要性について考察した。

表 2.7.3.2-46 MLD-55 増減量の内訳

		用量の推移	増量、減量理由	例数
10 mg 維持		10 mg (10 mg 維持例)	—	6 例
20 mg 増量	20 mg 維持	10 mg ⇒ 20 mg (20 mg 維持例)	効果不十分	7 例
			更なる効果を期待	2 例
	10 mg に減量	10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg	副作用	2 例
			漸減処置	1 例
			その他	2 例
		10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg ⇒ 20 mg	その他	1 例
		10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg ⇒ 20 mg ⇒ 10 mg	その他	1 例

(a) 20 mg/日への増量および 10 mg/日への減量

a) 20 mg 維持例

20 mg 維持例の増量直前と最終評価時の CGI-S を比較したところ、改善例は 9 例中 4 例 (44.4%)、不変例は 9 例中 4 例 (44.4%)、悪化例は 9 例中 1 例 (11.1%) であり、約 40% の症例で CGI-S の改善が認められた (表 2.7.3.2-47)。

表 2.7.3.2-47 増量直前および最終評価時の CGI-S のクロス集計結果
 : 20 mg へ 1 回の増量後、20 mg を維持した症例 (FAS 解析対象)

		最終評価時の CGI-S							計
		1	2	3	4	5	6	7	
増量直前の CGI-S	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	1	0	0	0	0	0	1
	3	0	1	0	0	0	0	0	1
	4	0	1	0	2	1	0	0	4
	5	0	1	1	0	1	0	0	3
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
計		0	4	1	2	2	0	0	9

太枠部分：改善例、網掛け部分：悪化例、それ以外：不変例

b) 効果不十分による増量例

本試験では、20 mg/日への増量は治験責任（分担）医師の CGI-S の推移に基づいた判断により行われたことから、効果不十分による増量例のうち 20 mg 維持例の CGI-S の推移に着目し、20 mg/日への増量の有効性に及ぼす影響について検討した。

効果不十分による増量例のうち、20 mg 維持例は 7 例であった。20 mg 維持例の増量時の CGI-S は増量前に比較して不変あるいは高値であったが、20 mg/日に増量後には CGI-S は低下した（表 2.7.3.2-48）。

表 2.7.3.2-48 CGI-S の推移^a

		開始時	増量時	2 週時	増量時	8 週時	増量時	24 週時	増量時	52 週時
10 mg 維持例		4.2 (6 例)	—	4.2 (6 例)	—	3.0 (4 例)	—	2.7 (3 例)	—	2.0 (3 例)
増量例	効果不十分	4.3 (7 例)	—	4.0 (7 例)	—	3.5 (6 例)	—	3.3 (3 例)	—	2.3 (3 例)
	開始時以降 2 週時前	4.0 (2 例)	4.0 (2 例)	4.0 (2 例)	—	3.0 (1 例)	—	—	—	—
	2 週時以降 8 週時前	4.7 (3 例)	—	4.3 (3 例)	4.7 (3 例)	4.0 (3 例)	—	3.5 (2 例)	—	2.5 (2 例)
	8 週時以降 24 週時前	4.0 (2 例)	—	3.5 (2 例)	—	3.0 (2 例)	3.5 (2 例)	3.0 (1 例)	—	2.0 (1 例)

a：平均値

c) 副作用による 10 mg/日への減量

20 mg/日への増量後、副作用のみによる減量を行った 2 例は、いずれも 52 週間の投与期間完了時まで 10 mg/日で投与継続された。投与終了時の MADRS 合計点はいずれも 10 点以下で寛解であった（表 2.7.3.2-49）。また、これら 2 例 4 件の減量に至った副作用はいずれも減量後に消失した。

表 2. 7. 3. 2-49 副作用による減量を行った症例一覧

増減 状況	症例 番号	増量 時期 ^a	減量時期 ^a (減量理由)	増量から 減量の日数	減量後の副作用の転帰 (減量からの日数)	MADRS 合計点の推移
増 量 ↓ 減 量	2011	14	126 (体位性めまい、 頭痛)	112	消失 (25、83)	30 (開始時) ⇒ 32 (2 週時) ⇒ 増量 ⇒ 12 (8 週 時) ⇒ 11 (16 週時) ⇒ 減量 ⇒ 11 (24 週時) ⇒ 8 (32 週時) ⇒ 2 (40 週時) ⇒ 2 (52 週時)
	2025	224	225 (口渇、ほてり)	1	消失 (28、28)	31 (開始時) ⇒ 30 (2 週時) ⇒ 3 (8 週時) ⇒ 6 (16 週時) ⇒ 17 (24 週時) ⇒ 32 (32 週時) ⇒ 増量 ⇒ 減量 ⇒ 10 (40 週時) ⇒ 6 (52 週時)

a : 投与開始からの日数

5) CYP2C19 遺伝子型別の有効性

CYP2C19 遺伝子型の EM、PM の MADRS 合計点での寛解率 (52 週時、OC) は、それぞれ 70.0% (7/10 例、95%信頼区間 : 34.8~93.3)、100% (3/3 例、95%信頼区間 : 29.2~100.0) であった。

結論

高齢の大うつ病性障害患者に MLD-55 10~20 mg/日を 52 週間投与したとき、有効性は 52 週時まで維持された。