表 2.5.4-5　長期投与試験の用量

試験番号	先行する短期投与試験	Lu AA21004	
		第 1～2 週目（固定用量）	第 3～52 週目（可変用量）
OCT-001	CCT-003	10 mg	5、10、20 mg

2.5.4.1.2.3 有効性の解析方法

短期投与試験では、有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団とした。主要評価項目については、治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした結果も 2.5.4.2 に示す。

短期投与試験の主要評価項目及び副次評価項目を表 2.5.4-6 に示す。

抑うつ症状は標準化された症状評価尺度で評価することが一般的であり、MADRS 又は HAM-D が使用されることが多い。このうち、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験ではうつ病の中核症状の重症度の変化を鋭敏に捉えるよう設計されている MADRS について、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とし、CCT-003 及び CCT-004 試験では HAM-D を副次評価項目とした。MADRS は、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量に加え、MADRS 反応率及び MADRS 寛解率を評価項目に含めた。MADRS 反応率は MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合、MADRS 寛解率は MADRS 合計スコアが 10 以下に減少した被験者の割合と定義した。

その他、全般的な重症度及び改善度を評価するため、CGI-S 及び CGI-I を評価項目とした。さらに、これらの客観的な症状の評価に加え、3 つの社会機能領域における障害の程度を自覚的に評価する SDS[2]も評価項目とした。仕事／学業、社会生活及び家族とのコミュニケーションや役割の各項目について、自己評価した。

表 2.5.4-6　短期投与試験の主要評価項目及び副次評価項目

試験番号	MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量	MADRS 反応率	MADRS 寛解率	CGI-I スコア	CGI-S スコア	HAM-D17 合計スコア	SDS 合計スコア
CCT-002	◎	○	○	○	-	-	○
CCT-003	◎	○	○	○	-	○	○
CCT-004	◎	○	○	○	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

CCT-002 及び CCT-003 試験では、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした ANCOVA を主解析とした。CCT-004 試験では、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM を主解析とした。

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験では、主要評価項目の主解析では Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群との比較に対する多重性を調整した。CCT-002 試験では、Dunnett-Hsu の多重比較法を用いた。CCT-003 試験では、Fisher の least significant difference 法を用いた。

CCT-004 試験では、Holm の多重比較法を用いた。いずれの試験でも試験全体の有意水準は 5%とした。

長期投与試験は安全性の検討が主目的であり、有効性の検討は副目的とした。MADRS 合計スコア等を有効性の評価項目とした。

2.5.4.2 短期投与時の有効性

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量及び MADRS に関する副次評価項目（MADRS 反応率及び MADRS 寛解率）の結果を示す。MADRS 反応率及び MADRS 寛解率は CCT-004 試験の結果のみ示す。

2.5.4.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

性別の割合は、CCT-002 試験では男性が 37.5%及び女性が 62.5%、CCT-003 試験では男性が 53.3%及び女性が 46.7%、CCT-004 試験では男性が 54.6%及び女性が 45.4%であった。

年齢（平均値）は、CCT-002 試験では 44.4 歳、CCT-003 試験では 38.4 歳及び CCT-004 試験では 40.0 歳であった。

ベースラインの MADRS 合計スコア（平均値）は、CCT-002 試験では 31.7、CCT-003 試験では 32.4 及び CCT-004 試験では 30.6 であった。

いずれの項目も、試験間で大きな違いはみられなかった。

2.5.4.2.2 被験者の内訳

無作為化例は CCT-002 試験では 600 例（うち日本人 129 例）、CCT-003 試験では 366 例及び CCT-004 試験では 493 例であった。このうち、中止例は、CCT-002 試験では 12.2%、CCT-003 試験では 7.7%及び CCT-004 試験では 7.9%であった。

最も多かった中止理由は、PTE 又は有害事象であり、CCT-002 試験では 35.6%、CCT-003 試験では 46.4%及び CCT-004 試験では 43.6%であった。

2.5.4.2.3 MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

2.5.4.2.3.1 評価資料

（1）CCT-002 試験

1）主解析

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.5.4-7 に示す。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-13.99、Lu AA21004 5 mg 群では-14.61、10 mg 群では-15.68 及び 20 mg 群では-15.82 であった。いずれの群でもプラセボ群より大きな減少がみられたが、プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 5 mg 群では-0.61、10 mg 群では-1.69 及び 20 mg 群では-1.82 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-7　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-002 試験）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	調整済み p 値
プラセボ群	150	-13.99 (0.783)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	142	-14.61 (0.805)	-0.61 (1.123)	-3.258, 2.035	0.9070
Lu AA21004 10 mg 群	147	-15.68 (0.791)	-1.69 (1.114)	-4.310, 0.938	0.3006
Lu AA21004 20 mg 群	149	-15.82 (0.786)	-1.82 (1.110)	-4.436, 0.794	0.2399

最大の解析対象集団
総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.1_Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2（5.3.5.1-1）から引用

2）副解析

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同じ解析を行った結果、同様の結果であった。

3）その他解析

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いた解析を行い、そのうち投与 8 週時点の結果を表 2.5.4-8 に示す。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-14.73、Lu AA21004 5 mg 群では-15.40、10 mg 群では-16.87 及び 20 mg 群では-17.12 であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 5 mg 群では-0.67、10 mg 群では-2.15 及び 20 mg 群では-2.39 であった。本解析では多重性を考慮していないが、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群では、統計学的に有意な差がみられた。

表 2.5.4-8　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-002 試験）

投与群	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
		点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	-14.73 (0.749)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	-15.40 (0.769)	-0.67 (1.073)	-2.78, 1.44	0.5325
Lu AA21004 10 mg 群	-16.87 (0.761)	-2.15 (1.067)	-4.24, -0.05	0.0447
Lu AA21004 20 mg 群	-17.12 (0.756)	-2.39 (1.064)	-4.48, -0.30	0.0249

最大の解析対象集団
総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.1_Table 2.1.3（5.3.5.1-1）から引用

4）日本人集団

日本人及び日本人以外での投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.5.4-9 に示す。

日本人における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-13.30、Lu AA21004 5 mg 群では-12.42、10 mg 群では-16.04 及び 20 mg 群では-16.75 であった。

プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 5 mg 群では 0.89、10 mg 群では-2.74 及び 20 mg 群では-3.45 であった。

表 2.5.4-9　日本人及び日本人以外の投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-002 試験）

	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	
				点推定値（標準誤差）	95% CI
日本人	プラセボ群	32	-13.30 (1.902)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	32	-12.42 (1.893)	0.89 (2.681)	-4.420, 6.194
	Lu AA21004 10 mg 群	31	-16.04 (1.929)	-2.74 (2.720)	-8.121, 2.648
	Lu AA21004 20 mg 群	33	-16.75 (1.865)	-3.45 (2.670)	-8.736, 1.832
日本人以外	プラセボ群	118	-14.20 (0.855)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	110	-15.25 (0.885)	-1.05 (1.231)	-3.468, 1.369
	Lu AA21004 10 mg 群	116	-15.57 (0.862)	-1.37 (1.214)	-3.753, 1.018
	Lu AA21004 20 mg 群	116	-15.54 (0.862)	-1.34 (1.214)	-3.729, 1.042

最大の解析対象集団
総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.1_Table 2.4.4.1.1、Table 2.4.4.2.1（5.3.5.1-1）及び CTD 用解析 Table 3.1.1、Table 3.1.2（5.3.5.3-2）から引用

（2）CCT-003 試験

1）主解析

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いた解析の結果を表 2.5.4-10 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、Overall F 検定の結果、投与群全体の効果に対する p 値が 0.05 を上回り、帰無仮説は棄却されなかったため、計画した解析はこの段階で中止した。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-13.81、Lu AA21004 5 mg 群では-15.84 及び 10 mg 群では-14.85 であった。

プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 5 mg 群では-2.03 及び 10 mg 群では-1.04 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-10　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-003 試験）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	123	-13.81 (0.870)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	-15.84 (0.885)	-2.03 (1.241)	-4.467, 0.413	0.1031
Lu AA21004 10 mg 群	122	-14.85 (0.874)	-1.04 (1.233)	-3.461, 1.387	0.4008

最大の解析対象集団
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2（5.3.5.1-2）から引用

2）副解析

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いた解析を行い、そのうち投与 8 週時点の結果を表 2.5.4-11 に示す。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-14.50、Lu AA21004 5 mg 群では-16.33 及び 10 mg 群では-15.36 であった。

プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 5 mg 群では-1.83 及び 10 mg 群では-0.86 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-11 投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-003 試験）

投与群	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
		点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	-14.50 (0.850)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	-16.33 (0.853)	-1.83 (1.204)	-4.20, 0.54	0.1301
Lu AA21004 10 mg 群	-15.36 (0.844)	-0.86 (1.198)	-3.22, 1.49	0.4722

最大の解析対象集団
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同じ解析を行った結果、同様の結果であった。

＜CCT-004 試験を開始するにあたっての CCT-002 及び CCT-003 試験の結果の考察＞

CCT-002 及び CCT-003 試験の主要評価項目（主解析）である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）について、プラセボ群との最小二乗平均値の差は Lu AA21004 5、10、20 mg のいずれの群でも統計学的に有意ではなかった。

海外で実施した参考資料の試験でのプラセボ群の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量と比べ、CCT-002 及び CCT-003 試験のプラセボ群で比較的大きな変化量がみられたことが原因の一つとなった可能性が考えられた。ICH E10 ガイドラインでは、プラセボ群で大きな改善が認められたり、治療効果が小さいなど、大きくばらつくような疾患の一つとしてうつ病があげられている。さらに抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、うつ病を対象とした臨床試験では、プラセボに対する反応性が高く、また一定しないと考えられている[1]。これまでに実施された抗うつ薬のプラセボ対照試験でも、プラセボ群での有効性スコアの変化量が大きかったため、相対的に実薬群でのプラセボ群との群間差が小さくなり、有効性を示すことができなかったことが考察されている[3][4]。

したがって、海外では参考資料とした試験成績等に基づき Lu AA21004 の抗うつ効果が検証され、製造販売許可が得られていることを踏まえると、プラセボ群で比較的大きな変化量がみられた CCT-002 及び CCT-003 試験の結果は日本人における有効性を否定するものではないと考えられた。

そこで、CCT-004 試験では、反復性エピソードを有する患者に比べ単一性エピソードを有する患者でプラセボ反応性が高いことが報告されている[3]ことから、反復性エピソードを有する患者のみを対象とした。また、プラセボ反応性の高い患者を除外するため、プラセボリードイン期を設定し、プラセボリードイン期開始時から二重盲検投与期間の開始時までに MADRS 合計スコアが 25%以上改善した患者を除外する等の試験デザインを変更することで、有効性が検証できると判断した。

（3）CCT-004 試験

1）主解析

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について､MMRM を用いた解析を行い、そのうち投与 8 週時点の結果を表 2.5.4-12 に示す。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-12.37、Lu AA21004 10 mg 群では-15.03 及び 20 mg 群では-15.45 であった。

プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 10 mg 群では-2.66 及び 20 mg 群では-3.07 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。

表 2.5.4-12 投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験）

投与群	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
		点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	-12.37 (0.714)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	-15.03 (0.699)	-2.66 (0.999)	-4.63, -0.70	0.0080
Lu AA21004 20 mg 群	-15.45 (0.705)	-3.07 (1.003)	-5.05, -1.10	0.0023

最大の解析対象集団
総括報告書 15.1_Table 2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2）副解析

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同じ解析を行った結果、同様の結果であり、主解析の結果の安定性が確認された。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について ANCOVA を用いた解析結果を表 2.5.4-13 に示す。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-11.83、Lu AA21004 10 mg 群では-14.52 及び 20 mg 群では-14.86 であった。

プラセボ群との最小二乗平均値の差（点推定値）は、Lu AA21004 10 mg 群では-2.69 及び 20 mg 群では-3.03 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。

表 2.5.4-13 投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-004 試験）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	161	-11.83 (0.708)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	165	-14.52 (0.700)	-2.69 (0.996)	-4.645, -0.731	0.0072
Lu AA21004 20 mg 群	162	-14.86 (0.706)	-3.03 (1.000)	-4.997, -1.066	0.0026

最大の解析対象集団
総括報告書 15.1_Table 2.1.3.1、Table 2.1.3.2（5.3.5.1-3）から引用

3）部分集団

投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、部分集団解析の結果を表 2.5.4-14 に示す。層別項目は性別、年齢及びベースライン時の MADRS 合計スコアとした。

各層における群間での比較では、いずれの層においても Lu AA21004 10 及び 20 mg 群はプラセボ群に対してベースラインからの変化量は大きく、全体の結果と同様であった。

表 2.5.4-14　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（部分集団解析）（CCT-004 試験）

		投与群	n [a]	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	
					点推定値（標準誤差）	95% CI
年齢	50 歳以下	プラセボ群	136	-12.55 (0.767)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	136	-15.74 (0.749)	-3.19 (1.072)	-5.30, -1.08
		Lu AA21004 20 mg 群	126	-15.96 (0.781)	-3.41 (1.095)	-5.56, -1.26
	51 歳以上	プラセボ群	28	-11.58 (1.858)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	29	-11.70 (1.835)	-0.12 (2.635)	-5.35, 5.12
		Lu AA21004 20 mg 群	38	-13.67 (1.609)	-2.09 (2.454)	-6.97, 2.79
性別	男性	プラセボ群	92	-12.56 (0.972)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	93	-14.75 (0.951)	-2.19 (1.360)	-4.87, 0.48
		Lu AA21004 20 mg 群	84	-15.51 (1.005)	-2.95 (1.398)	-5.71, -0.20
	女性	プラセボ群	72	-12.15 (1.061)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	72	-15.42 (1.039)	-3.27 (1.485)	-6.20, -0.34
		Lu AA21004 20 mg 群	80	-15.35 (0.993)	-3.20 (1.453)	-6.06, -0.33
ベースライン時の MADRS 合計スコア	30 以下	プラセボ群	94	-11.39 (0.880)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	90	-14.22 (0.896)	-2.83 (1.259)	-5.31, -0.35
		Lu AA21004 20 mg 群	93	-14.52 (0.874)	-3.13 (1.241)	-5.57, -0.68
	31 以上	プラセボ群	69	-13.54 (1.199)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	75	-16.13 (1.113)	-2.60 (1.637)	-5.82, 0.63
		Lu AA21004 20 mg 群	71	-16.69 (1.171)	-3.16 (1.677)	-6.46, 0.15

最大の解析対象集団
a. 無作為化例数
総括報告書 15.1_Table 1.2.1.1、Table 2.4.8.1、Table 2.4.8.2、Table 2.4.8.3（5.3.5.1-3）から引用

CCT-002 及び CCT-003 試験の主要評価項目（主解析）である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）について、プラセボ群との最小二乗平均値の差は Lu AA21004 5、10、20 mg のいずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

しかしながら、CCT-002 及び CCT-003 試験の結果を踏まえ試験デザインを変更して実施した CCT-004 試験では、主要評価項目（主解析）である投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）について、プラセボ群との最小二乗平均値の差は Lu AA21004 10、20 mg のいずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。その差は臨床的に意義のあるものと考えられた[5]。

これらのことから、Lu AA21004 10 及び 20 mg について、日本人における抗うつ効果が検証されたと判断した。

2.5.4.2.4 MADRS 反応率

CCT-004 試験の投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率は、プラセボ群では 36.6%、Lu AA21004 10 mg 群では 47.9%及び 20 mg 群では 50.6%であり、いずれの群でも、プラセボ群とのオッズ比は統計学的に有意であった。

2.5.4.2.5 MADRS 寛解率

CCT-004 試験の投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率は、プラセボ群では 21.1%、Lu AA21004 10 mg 群では 32.1%及び 20 mg 群では 30.9%であり、いずれの群でも、プラセボ群とのオッズ比は統計学的に有意であった。

2.5.4.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験ではうつ病の診断基準として DSM-IV-TR を用い、「大うつ病性障害」と診断された患者を対象とした。一般に使用されているうつ病の診断基準は同じく DSM を用いている[6]。現在、DSM-5 に改訂されているものの、大うつ病性障害の診断基準については DSM-IV-TR からの変更はほとんど行われていない。

以上より、試験の対象集団となった患者は、市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差は生じないと考えた。

2.5.4.4 効果の持続、耐薬性

長期投与試験の OCT-001 試験の結果を示す。また、参考資料の再燃予防試験の結果も示す。

2.5.4.4.1 長期投与試験

OCT-001 試験での MADRS 合計スコアの平均値は、ベースライン（OCT-001 試験の開始時）で 14.8 であり、投与 52 週時点で 4.9 であった。投与期間を通して経時的なベースラインからの減少がみられた。

2.5.4.4.2 再燃予防試験

参考資料の再燃予防試験（11985A 試験）は、大うつ病性障害患者を対象に、非盲検期間に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 12 週間投与し、寛解（MADRS 合計スコアが 10 以下）した被験者を二重盲検投与期間にプラセボ又は Lu AA21004 を固定用量（5 又は 10 mg）で 24～64 週間投与し、再燃予防効果をプラセボ対照とし評価することを主目的とした。二重盲検投与期間の投与 24 週以内に大うつ病性障害が再燃（MADRS 合計スコアが 22 以上又は治験医師が効果不十分と判断）するまでの時間を主要評価項目とした。

二重盲検投与期間の投与 24 週以内に、プラセボ群では 26.0%、Lu AA21004 群では 13.2%が大うつ病性障害を再燃した。投与 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの期間について、プラセボ群と比較して Lu AA21004 群で統計的学に有意な差がみられた（p=0.0035）。ハザード比は 2.01 であり、プラセボ群における再燃リスクは、Lu AA21004 群に比べて約 2 倍であった。

2.5.4.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.5.4.5.1 用法の検討

国内第 1 相単回、反復投与試験（CPH-001 試験）の結果、Lu AA21004 の吸収及び消失速度は緩やかであった。また、国内第 1 相食事の影響検討試験（CPH-004 試験）の結果、薬物動態パラメータに食事の影響はみられなかった。

CCT-004 試験の投与回数は 1 日 1 回とし、食前／食後のいずれの服薬も可能とし、有効性が検証された。

以上より、Lu AA21004 の用法は「1 日 1 回投与」とし、食事に関する規定はしなかった。

2.5.4.5.2 用量の検討

海外第 1 相 5-HTT 占有率検討試験（12260A 試験）及び海外第 1 相 5-HTT、5-HT_{1A} 受容体占有率検討試験（10985 試験）の結果、縫線核の 5-HTT 占有率（平均値）は、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg の投与で約 50%、約 65%及び約 80%以上であった。

CCT-004 試験では、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）は、プラセボ群では-12.37、Lu AA21004 10 mg 群では-15.03 及び 20 mg 群では-15.45 であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差は、Lu AA21004 10 mg 群では-2.66 及び 20 mg 群では-3.07 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、Lu AA21004 10 mg 群と比べ、20 mg 群で大きかった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 46.6%、Lu AA21004 10 mg 群では 50.3%及び 20 mg 群では 54.6%であった。Lu AA21004 10 mg 群、20 mg 群ともに安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

海外試験では、Lu AA21004 10、20 mg 群で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかったが、悪心等の消化器系の有害事象の発現頻度は投与量の増加に伴い、高くなったことや、投与初期の安全性の確認のため、CCT-002 及び CCT-004 試験の Lu AA21004 20 mg 群でも、他の海外試験と同様に 10 mg より投与を開始した。

以上より、開始用量及び通常用量は 10 mg とし、10 mg の投与で効果不十分の場合には最高用量 20 mg を超えない範囲で適宜増量することとした。また、20 mg の投与時に有害事象の発現等で減量する可能性を考慮し、適宜減量することとした。

2.5.4.6 特別な患者集団における有効性

うつ病は高齢者（65 歳以上）でも多く認められる。海外において、高齢（65 歳以上）の大うつ病性障害患者を対象に、Lu AA21004 5 mg を 8 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照として検討した試験（12541A 試験）において、主要評価項目である HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量は、投与 8 週時点（LOCF）でプラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた。

有効性が検証された CCT-004 試験では 65 歳以上の被験者が少なかったことから、年齢別 50 歳以下／51 歳以上で層別した結果、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）は、50 歳以下及び 51 歳以上ともにプラセボ群と比べ Lu AA21004 10 及び 20 mg 群で大きな低下がみられた。

以上より、年齢によらず有効性は期待できると考えている。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 医薬品への曝露

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

Lu AA21004 の安全性評価は、健康成人又は健康高齢者を対象に実施した国内第 1 相試験 5 試験（CPH-001、CPH-002、CPH-003、CPH-004 試験及び Vortioxetine-1001 試験）並びに大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第 2/3 相国際共同試験 1 試験（CCT-002 試験）、国内第 3 相試験 3 試験（CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）の計 9 試験を評価資料とし、検討した。また、海外第 1 相試験 24 試験並びに海外第 2 及び第 3 相試験 18 試験の計 42 試験を参考資料とし、検討した（2.7.6）。

Lu AA21004 の薬物動態、薬力学的プロファイルは日本人及び外国人被験者間で類似しており、さらに有害事象の発現状況に明らかな民族差は認められなかったことから、CCT-002 試験は国際共同試験で実施した。日本人と日本人以外の集団の結果を比較検討した結果、両集団の有害事象の発現頻度に大きな違いはみられず（2.5.5.5.1.3）、日本人での安全性評価にあたり、日本人以外の集団を含めて評価することは妥当と考えた。したがって、CCT-002 試験の安全性は日本人以外の集団を含む全集団の結果を示す。

短期投与の安全性は、短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）の各試験結果に加え、試験デザイン及び投与期間が類似していることから、短期投与試験 3 試験を併合解析（「短期投与試験併合」）し、評価した。長期投与の安全性は、CCT-003 試験の継続投与試験である OCT-001 試験結果に基づき評価した。上記 4 試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　CCT-002、CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験の概要

試験番号	試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象例数	添付資料番号
短期投与試験				
CCT-002	第 2/3 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg） 投与中止期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	安全性データの解析対象集団 プラセボ群：151 例 Lu AA21004 5 mg 群：144 例 Lu AA21004 10 mg 群：148 例 Lu AA21004 20 mg 群：150 例	5.3.5.1-1
CCT-003	第 3 相、国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 後観察期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	安全性データの解析対象集団 プラセボ群：124 例 Lu AA21004 5 mg 群：119 例 Lu AA21004 10 mg 群：122 例	5.3.5.1-2
CCT-004	第 3 相、国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	プラセボリードイン期（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、1 週間投与 二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg）	安全性データの解析対象集団 プラセボ群：161 例 Lu AA21004 10 mg 群：165 例 Lu AA21004 20 mg 群：163 例	5.3.5.1-3
長期投与試験				
OCT-001	第 3 相、国内、非盲検、可変用量、CCT-003 試験からの継続投与	第 1～2 週目は Lu AA21004 10 mg を、第 3～52 週目は Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	安全性データの解析対象集団 280 例 安全性データの解析対象集団 2 119 例	5.3.5.2-1

2.5.5.1.2 安全性の解析方法

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の安全性の解析対象集団は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は、CCT-002 及び CCT-003 試験では、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者、CCT-004 試験では、二重盲検投与期間用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者とした。

「短期投与試験併合」の安全性の解析対象集団は、短期投与試験 3 試験の「安全性データの解析対象集団」を併合した。有害事象は、各試験の二重盲検投与期間用治験薬を投与開始後に発現した有害事象を併合した。

長期投与試験（OCT-001 試験）は CCT-003 試験の継続投与試験であり、安全性の解析対象集団は、「安全性データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団 2」の 2 種類を設けた。「安全性データの解析対象集団」の定義は、CCT-003 試験又は OCT-001 試験において、Lu AA21004 を少なくとも 1 回以上投与された被験者、「安全性データの解析対象集団 2」の定義は、「安全性データの解析対象集団」のうち、OCT-001 試験の治験薬を投与された全例とした。安全性の評価項目の解析対象集団及びデータ収集を図 2.5.5-1 及び図 2.5.5-2 に示す。有害事象の解析対象集団は「安全性データの解析対象集団」、臨床検査値、バイタルサイン並びに身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析対象集団は「安全性データの解析対象集団 2」とした。OCT-001 試験に移行した被験者のうち、CCT-003 試験においてプラセボ群の場合、最大 52 週間の安全性データの収集となり、CCT-003 試験において Lu AA21004 群の場合、最大 60 週間の安全性データの収集となる。

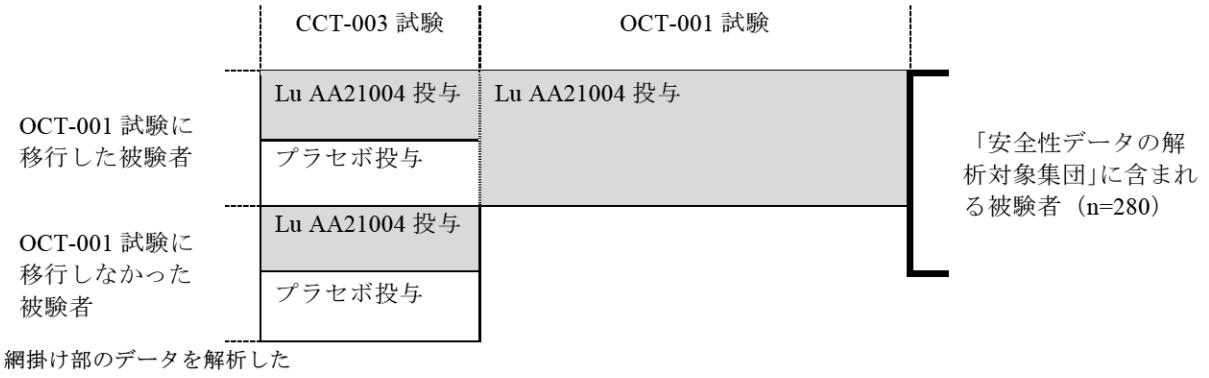


図 2.5.5-1　OCT-001 試験の有害事象の解析対象集団及びデータ収集

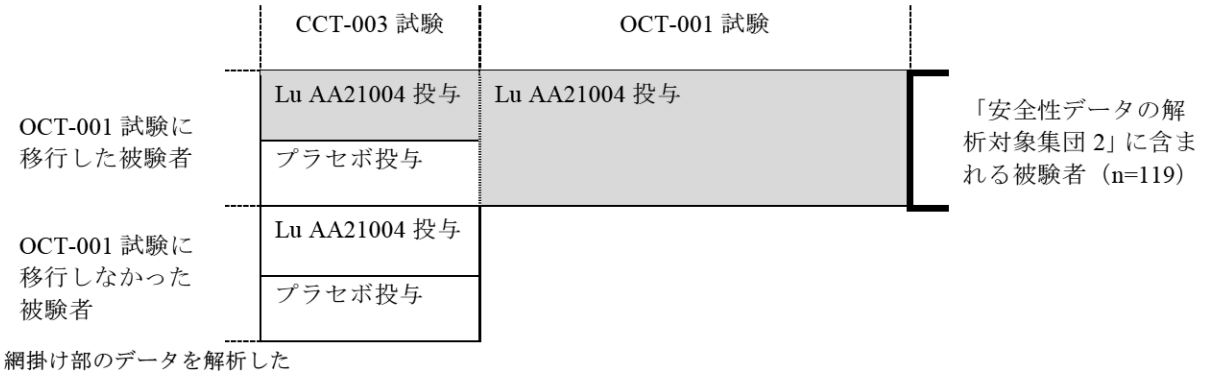


図 2.5.5-2　OCT-001 試験の臨床検査値、バイタルサイン並びに身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析対象集団及びデータ収集

同一の被験者において、同一の器官別大分類又は基本語の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類又は基本語に 1 例として計上した。程度別有害事象の集計では、同一の被験者において、同一の器官別大分類又は基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。発現時期別有害事象の集計では、同一の被験者において、同一の器官別大分類又は基本語の事象が複数回発現した場合、該当する発現時期のカテゴリそれぞれに 1 例として計上した。

OCT-001 試験に移行した被験者のうち、CCT-003 試験においてプラセボ群の場合、OCT-001 試験の治験薬投与後に発現した有害事象、合併症[2]又は PTE[3]の悪化を有害事象として収集し、発現時期別有害事象の集計では、OCT-001 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした。CCT-003 試験において Lu AA21004 群の場合、CCT-003 試験の治験薬投与後に発現した有害事象、合併症又は PTE の悪化を有害事象として収集し、発現時期別有害事象の集計では、CCT-003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした。

臨床検査値及びバイタルサインのベースラインは、CCT-003 試験においてプラセボ群の場合、OCT-001 試験の治験薬投与開始時とし、CCT-003 試験において Lu AA21004 群の場合、CCT-003 試験の治験薬投与開始時とした。

2.5.5.1.3 全般的な曝露状況

2.5.5.1.3.1 短期投与試験

「短期投与試験併合」において、二重盲検投与期間用治験薬が投与されたのは、プラセボ群では 436 例、Lu AA21004 5 mg 群では 263 例、10 mg 群では 435 例及び 20 mg 群では 313 例であった。

二重盲検投与期間用治験薬の投与期間（平均値）は、それぞれ 52.6 日、53.0 日、53.2 日及び 52.7 日であり、投与期間に投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.1.3.2 長期投与試験

OCT-001 試験において、治験薬が投与されたのは、119 例であった（「安全性データの解析対象集団 2」）。

治験薬の投与期間（平均値）は 315.0 日であった。

最大投与量別の例数の割合は、一度でも Lu AA21004 20 mg を服用した被験者は 57.1%、Lu AA21004 10 mg であった被験者は 42.9%であった。

2.5.5.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.5.1.4.1 短期投与試験

「短期投与試験併合」における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.5.5-2 に示す。

[2]先行するCCT-003試験の同意取得時に有する疾患（CCT-003試験の合併症と同一）

[3]先行するCCT-003試験の同意取得後、CCT-003試験の治験薬投与開始までに生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（CCT-003試験のPTEと同一）

「短期投与試験併合」における性別の割合は、男性が 47.2%（43.7%～50.0%）及び女性が 52.8%（50.0%～56.3%）であり、年齢（平均値）は 41.4 歳（40.4～42.1 歳）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

CCT-003 試験における CYP2D6 の表現型を表 2.5.5-3 に示す。

CYP2D6 表現型は、EM が 76.5%～78.9%及び IM が 16.3%～21.0%であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-2　人口統計学的特性及びその他の特性（短期投与試験併合）

		プラセボ群 (n=440)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=438)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=318)	全体 (n=1459)
性別	男性	210 (47.7)	115 (43.7)	219 (50.0)	145 (45.6)	689 (47.2)
	女性	230 (52.3)	148 (56.3)	219 (50.0)	173 (54.4)	770 (52.8)
年齢（歳）		40.4 (11.17)	41.8 (11.72)	41.7 (11.19)	42.1 (11.67)	41.4 (11.39)
BMI（kg/m^2）		23.30 (4.385)	23.94 (4.768)	23.66 (4.763)	23.68 (4.558)	23.61 (4.609)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
無作為化例
CTD 用解析 Table 1.1.1.1（5.3.5.3-2）から引用

表 2.5.5-3　CYP2D6 の表現型（CCT-003 試験）

		プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=123)	全体 (n=366)
CYP2D6 表現型	UM	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.1)
	EM	96 (77.4)	91 (76.5)	97 (78.9)	284 (77.6)
	IM	21 (16.9)	25 (21.0)	20 (16.3)	66 (18.0)
	PM	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	NC	5 (4.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	11 (3.0)

例数（%）、NC（No call）：不明
無作為化例
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

2.5.5.1.4.2 長期投与試験

OCT-001 試験における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.5.5-4 に示す。

OCT-001 試験における性別の割合は、男性が 56.3%及び女性が 43.7%であり、年齢（平均値）は 39.5 歳であった。

表 2.5.5-4　人口統計学的特性及びその他の特性（OCT-001 試験）

		全体 (n=119)
性別	男性	67 (56.3)
	女性	52 (43.7)
年齢（歳）		39.5 (11.18)
体重（kg）		61.05 (13.371)
BMI（kg/m^2）		22.17 (3.479)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
最大の解析対象集団 2
総括報告書 16.1.9.3_Table 1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の解析

CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験及び OCT-001 試験では有害事象の因果関係、程度及び収集期間を以下のとおり定義した。「短期投与試験併合」でも同様とした。

有害事象の因果関係の定義を表 2.5.5-5 に示す。「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義した。

表 2.5.5-5 有害事象の因果関係

	定義
たぶん関連あり	時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合
関連あるかもしれない	時間的に相関関係が認められるが、他の要因の可能性も同程度あるいは可能性は低いものの考えられる場合
関連なし	当該被験薬との時間的に明白な相関関係がない又は基礎疾患、合併症、併用薬及び他の薬剤が原因と考えられる場合*（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない）

*CCT-004 試験：当該被験薬との時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合

有害事象の程度は、3 段階〔軽度（一過性で容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障をきたす程度のもの）、高度（通常の活動を不可能にする程度のもの）〕に分類した。

有害事象の収集期間は、CCT-002 試験では二重盲検投与期間開始から投与中止期間終了までとした。CCT-003 試験では二重盲検投与期間開始から後観察期間終了までとし、OCT-001 試験に参加する被験者は OCT-001 試験の治験薬投与前日までとした。CCT-004 試験ではプラセボリードイン期開始から二重盲検投与期間終了までとした。OCT-001 試験では OCT-001 試験の治験薬投与開始から投与終了までとした。

2.5.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.2.1 短期投与試験

「短期投与試験併合」における有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 57.3%（250/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 66.9%（176/263 例）、10 mg 群では 61.8%（269/435 例）及び 20 mg 群では 62.3%（195/313 例）であった。

いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった有害事象を表 2.5.5-6 に示す。

Lu AA21004 群で 5%以上の発現頻度であった有害事象は、悪心（プラセボ群 4.8%、Lu AA21004 5 mg 群 17.5%、10 mg 群 19.1%、20 mg 群 19.8%、以下同順）、下痢（5.7%、6.5%、6.0%、2.6%）、上咽頭炎（14.9%、18.3%、13.3%、13.4%）、頭痛（7.3%、9.5%、6.7%、8.3%）及び傾眠（3.9%、5.3%、6.0%、5.4%）であった。Lu AA21004 群で最も発現頻度が高かった有害事象は、Lu AA21004 5 mg 群では上咽頭炎、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群では悪心であった。上咽頭炎については、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかったが、悪心については、投与量の増加に伴う発現頻度の増加がみられた。

程度が高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 2.7%（7/263 例）、10 mg 群では 1.6%（7/435 例）及び 20 mg 群では 2.9%（9/313 例）であり、ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

程度が高度の個々の有害事象について、いずれかの Lu AA21004 群で 1%以上に発現した有害事象はみられなかった。

発現時期別の検討において、1～7 日ではプラセボ群と比較して Lu AA21004 群で有害事象の発現頻度が高かったが、Lu AA21004 群間では投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。その他の時期では投与群間で発現頻度に大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-6　いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
胃腸障害				
悪心	21 (4.8)	46 (17.5)	83 (19.1)	62 (19.8)
下痢	25 (5.7)	17 (6.5)	26 (6.0)	8 (2.6)
便秘	9 (2.1)	8 (3.0)	11 (2.5)	14 (4.5)
嘔吐	6 (1.4)	5 (1.9)	13 (3.0)	12 (3.8)
口内乾燥	5 (1.1)	3 (1.1)	7 (1.6)	10 (3.2)
上腹部痛	9 (2.1)	3 (1.1)	8 (1.8)	4 (1.3)
腹部不快感	4 (0.9)	3 (1.1)	4 (0.9)	8 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2 (0.5)	6 (2.3)	7 (1.6)	5 (1.6)
口渇	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	0
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	65 (14.9)	48 (18.3)	58 (13.3)	42 (13.4)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.4)	6 (2.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (0.2)	6 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	6 (1.4)	2 (0.8)	10 (2.3)	1 (0.3)
神経系障害				
頭痛	32 (7.3)	25 (9.5)	29 (6.7)	26 (8.3)
傾眠	17 (3.9)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)
精神障害				
不眠症	3 (0.7)	6 (2.3)	6 (1.4)	9 (2.9)
自殺念慮	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	2 (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.2.3（5.3.5.3-2）から引用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 29.6%（129/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 44.5%（117/263 例）、10 mg 群では 46.0%（200/435 例）及び 20 mg 群では 46.0%（144/313）例であった。

いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-7 に示す。

Lu AA21004 群で 5%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（プラセボ群 4.6%、Lu AA21004 5 mg 群 16.7%、10 mg 群 18.6%、20 mg 群 19.5%、

以下同順）、頭痛（4.8%、6.5%、5.1%、5.8%）及び傾眠（3.7%、5.3%、6.0%、5.4%）であった。いずれの Lu AA21004 群においても、最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は悪心であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加がみられた。

表 2.5.5-7　いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
胃腸障害				
悪心	20 (4.6)	44 (16.7)	81 (18.6)	61 (19.5)
下痢	10 (2.3)	13 (4.9)	18 (4.1)	7 (2.2)
便秘	8 (1.8)	8 (3.0)	9 (2.1)	12 (3.8)
嘔吐	3 (0.7)	5 (1.9)	10 (2.3)	9 (2.9)
口内乾燥	5 (1.1)	3 (1.1)	7 (1.6)	10 (3.2)
腹部不快感	3 (0.7)	3 (1.1)	3 (0.7)	8 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	6 (1.4)	2 (0.8)	10 (2.3)	0
神経系障害				
頭痛	21 (4.8)	17 (6.5)	22 (5.1)	18 (5.8)
傾眠	16 (3.7)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	6 (1.4)	8 (3.0)	11 (2.5)	12 (3.8)
精神障害				
不眠症	2 (0.5)	1 (0.4)	5 (1.1)	7 (2.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.2.4（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.2.2.2 長期投与試験

OCT-001 試験における有害事象の発現頻度は、80.7%（226/280 例）であった。

2%以上の発現頻度であった有害事象を表 2.5.5-8 に示す。

5%以上の発現頻度であった有害事象は、悪心（26.4%）、下痢（10.7%）、嘔吐（5.0%）、季節性アレルギー（5.4%）、上咽頭炎（30.0%）、頭痛（10.0%）、傾眠（9.3%）及び自殺念慮（5.0%）であった。最も発現頻度が高かった有害事象は上咽頭炎であった。

程度が高度の有害事象の発現頻度は 1.1%（3/280 例）であり、発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。

程度が高度の個々の有害事象について、1%以上に発現した有害事象はみられなかった。

発現時期別の検討において、発現頻度が最も高かった時期は 1～90 日であった。

表 2.5.5-8　2%以上の発現頻度であった有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
胃腸障害	
悪心	74 (26.4)
下痢	30 (10.7)
嘔吐	14 (5.0)
便秘	11 (3.9)
腹部不快感	7 (2.5)
上腹部痛	7 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	12 (4.3)
倦怠感	7 (2.5)
異常感	6 (2.1)
免疫系障害	
季節性アレルギー	15 (5.4)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	84 (30.0)
インフルエンザ	6 (2.1)
臨床検査	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (4.3)
体重増加	11 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.2)
肝機能検査異常	8 (2.9)
血中トリグリセリド増加	7 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	6 (2.1)
神経系障害	
頭痛	28 (10.0)
傾眠	26 (9.3)
浮動性めまい	11 (3.9)
精神障害	
自殺念慮	14 (5.0)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.6.3（5.3.5.3-2）から引用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、56.1%（157/280 例）であった。

2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-9 に示す。

5%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（24.3%）、下痢（7.1%）、傾眠（8.9%）及び頭痛（6.1%）であった。最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は悪心であった。

表 2.5.5-9　2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
胃腸障害	
悪心	68 (24.3)
下痢	20 (7.1)
嘔吐	9 (3.2)
便秘	6 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	8 (2.9)
臨床検査	
体重増加	8 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.1)
肝機能検査異常	6 (2.1)
神経系障害	
傾眠	25 (8.9)
頭痛	17 (6.1)
浮動性めまい	11 (3.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.6.4（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.2.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

評価資料における死亡例は、2 例であり、CCT-004 試験の Lu AA21004 20 mg 群のくも膜下出血（1 例）及び脳出血（1 例）であった。

くも膜下出血は 6[redacted] 歳女性で、二重盲検期用治験薬の投与 35 日目に発現し、その 3 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

脳出血は 4[redacted] 歳女性で、二重盲検期用治験薬の投与 41 日目に発現し、その 1 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は否定できず、「関連あるかもしれない」と判断された。

参考資料[4]における死亡例は、11984A 試験の胆嚢癌、11985A 試験の膵癌及び 11984B 試験の交通事故、偶発的死亡（各 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。偶発的死亡は 11984A 試験完了後、継続投与試験の 11984B 試験の治験薬を服用前に発現した。

「短期投与試験併合」における重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.7%（3/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.1%（3/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 1.9%（6/313 例）であった。個々の重篤な有害事象について、いずれかの Lu AA21004 群で 1%以上に発現した有害事象はみられなかった。

OCT-001 試験における重篤な有害事象の発現頻度は 2.1%（6/280 例）であった。個々の重篤な有害事象について、1%以上に発現した重篤な有害事象はみられなかった。

[4]本申請の臨床データパッケージ以外の試験での死亡例は含まない。

2.5.5.2.4 中止に至った有害事象

「短期投与試験併合」における中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 3.2%（14/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 2.3%（6/263 例）、10 mg 群では 4.1%（18/435 例）及び 20 mg 群では 4.5%（14/313 例）であった。個々の中止に至った有害事象について、いずれかの Lu AA21004 群で 1%以上に発現した有害事象は、嘔吐（プラセボ群 0.2%、Lu AA21004 5 mg 群 0%、10 mg 群 0.9%、20 mg 群 1.3%、以下同順）及び悪心（0%、0.4%、0.7%、1.3%）であった。

OCT-001 試験における中止に至った有害事象の発現頻度は、7.1%（20/280 例）であった。個々の中止に至った有害事象について、1%以上に発現した有害事象は、悪心（1.4%）及び下痢（1.1%）であった。

2.5.5.2.5 Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象

Lu AA21004 の非臨床試験成績、作用機序及び類薬で注目されている有害事象に基づき、痙攣、自殺念慮／自殺行動、セロトニン症候群、SIADH／低ナトリウム血症、出血、消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、腹部不快感等）、中枢系の有害事象（傾眠、浮動性めまい、倦怠感等）、性機能障害及び他害行為について検討した。これらの事象を Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象とした。

Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象の定義を表 2.5.5-10 に示す。

表 2.5.5-10　Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象の定義

Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象	定義
痙攣	SMQ「痙攣」（狭域）に分類される基本語
自殺念慮／自殺行動	SMQ「自殺／自傷」（狭域）に分類される基本語
セロトニン症候群	基本語「セロトニン症候群」
SIADH／低ナトリウム血症	SMQ「低ナトリウム血症／SIADH」（狭域）に分類される基本語
出血	SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（狭域）に分類される基本語
消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、腹部不快感等）	HLGT「消化管徴候および症状」、HLT「下痢（感染性を除く）」、HLT「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」及び HLT「胃炎（感染性を除く）」の下位に属する基本語
中枢系の有害事象（傾眠、浮動性めまい、倦怠感等）	HLT「意識障害 NEC」、HLT「神経学的徴候および症状 NEC」及び HLT「無力症」の下位に属する基本語
性機能障害	HLT「性機能および生殖能障害 NEC」、HLT「性機能不全 NEC」、HLT「性衝動障害」、HLT「性欲障害」、HLT「勃起および射精の状態および障害」及び HLT「オルガズム障害」の下位に属する基本語並びに基本語「外陰腟不快感」、「外陰腟乾燥」、「外陰腟感覚鈍麻」、「外陰腟痛」及び「不十分な腟の潤滑」
他害行為	SMQ「敵意／攻撃性」（広域）に分類される基本語

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

2.5.5.2.5.1 痙攣

抗うつ薬では痙攣の発現リスクがあることが報告されている[1]。Lu AA21004 の非臨床のイヌ 13 週反復投与毒性試験では、ヒトに 20 mg/日を投与したときの推定曝露量の AUC で 5

倍以上の高用量において痙攣がみられたが、「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、痙攣に関連する有害事象はみられなかった。

2.5.5.2.5.2 自殺念慮／自殺行動

大うつ病性障害患者での自殺リスクは一般人口と比較して高く、大うつ病性障害はそれ自体に自殺の発現リスクがある疾患である。

「短期投与試験併合」における自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象を表 2.5.5-11 に示す。

自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.4%（6/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.5%（4/263 例）、10 mg 群では 2.3%（10/435 例）及び 20 mg 群では 1.0%（3/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-11　自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	6 (1.4)	4 (1.5)	10 (2.3)	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
企図的過量投与	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
精神障害	6 (1.4)	4 (1.5)	10 (2.3)	3 (1.0)
自殺念慮	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	2 (0.6)
故意の自傷行為	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
自殺行為	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.2（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象を表 2.5.5-12 に示す。

自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象の発現頻度は、5.7%（16/280 例）であった。

表 2.5.5-12　自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	16 (5.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
企図的過量投与	1 (0.4)
精神障害	15 (5.4)
自殺念慮	14 (5.0)
故意の自傷行為	1 (0.4)
自殺行為	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.2（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.2.5.3 セロトニン症候群

セロトニン系への機能亢進作用を有する薬剤はセロトニン症候群発現の原因薬剤となることが報告されている[2]。

「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、セロトニン症候群はみられなかった。

2.5.5.2.5.4 SIADH／低ナトリウム血症

SSRI では、SIADH 又は低ナトリウム血症が発現することが報告されており、機序は明らかではないが、セロトニン受容体の関与が示唆されている[3]。

「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、SIADH／低ナトリウム血症に関連する有害事象はみられなかった。

2.5.5.2.5.5 出血

セロトニンは血小板の凝集に関与していることから、セロトニン再取り込み阻害作用を介して血小板凝集が抑制され、出血傾向を示す可能性がある[4][5]。

「短期投与試験併合」における出血に関連する有害事象を表 2.5.5-13 に示す。

出血に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.1%（3/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 1.0%（3/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-13 出血に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	5 (1.1)	3 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.0)
胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
血便排泄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.6)
挫傷	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.4)	0	0
眼瞼挫傷	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.4)	2 (0.5)	0
尿中血陽性	0	1 (0.4)	2 (0.5)	0
神経系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳血腫	0	1 (0.4)	0	0
脳出血	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (0.2)	0
血腫	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.5（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における出血に関連する有害事象を表 2.5.5-14 に示す。

出血に関連する有害事象の発現頻度は、3.6%（10/280 例）であった。

表 2.5.5-14　出血に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	10 (3.6)
胃腸障害	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.4)
挫傷	2 (0.7)
脳挫傷	1 (0.4)
くも膜下出血	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)
外傷性血腫	1 (0.4)
臨床検査	4 (1.4)
尿中血陽性	4 (1.4)
神経系障害	1 (0.4)
脳血腫	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
皮下出血	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.5（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.2.5.6 消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、腹部不快感等）

SSRI 等のセロトニン作動性の薬剤では、よくみられる作用として消化器系の副作用がある[6]。

「短期投与試験併合」における消化器系の有害事象を表 2.5.5-15 に示す。

消化器系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 16.5%（72/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 28.9%（76/263 例）、10 mg 群では 30.3%（132/435 例）及び 20 mg 群では 30.0%（94/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-15　消化器系の有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	72 (16.5)	76 (28.9)	132 (30.3)	94 (30.0)
胃腸障害	72 (16.5)	76 (28.9)	132 (30.3)	94 (30.0)
悪心	21 (4.8)	46 (17.5)	83 (19.1)	62 (19.8)
下痢	25 (5.7)	17 (6.5)	26 (6.0)	8 (2.6)
便秘	9 (2.1)	8 (3.0)	11 (2.5)	14 (4.5)
嘔吐	6 (1.4)	5 (1.9)	13 (3.0)	12 (3.8)
上腹部痛	9 (2.1)	3 (1.1)	8 (1.8)	4 (1.3)
腹部不快感	4 (0.9)	3 (1.1)	4 (0.9)	8 (2.6)
消化不良	3 (0.7)	3 (1.1)	6 (1.4)	4 (1.3)
腹部膨満	0	3 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.0)
胃炎	1 (0.2)	2 (0.8)	4 (0.9)	1 (0.3)
腹痛	3 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
慢性胃炎	0	1 (0.4)	0	0
軟便	1 (0.2)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.6（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における消化器系の有害事象を表 2.5.5-16 に示す。
消化器系の有害事象の発現頻度は、42.5%（119/280 例）であった。

表 2.5.5-16　消化器系の有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 基本語	全体 (n=280)
全体	119 (42.5)
胃腸障害	119 (42.5)
悪心	74 (26.4)
下痢	30 (10.7)
嘔吐	14 (5.0)
便秘	11 (3.9)
腹部不快感	7 (2.5)
上腹部痛	7 (2.5)
消化不良	4 (1.4)
胃炎	4 (1.4)
腹部膨満	2 (0.7)
慢性胃炎	1 (0.4)
嚥下障害	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.4)
胃十二指腸炎	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.6（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.2.5.7 中枢系の有害事象（傾眠、浮動性めまい、倦怠感等）

SSRI 等のセロトニン作動性の薬剤では、よくみられる作用として中枢系の副作用がある[6]。

「短期投与試験併合」における中枢系の有害事象を表 2.5.5-17 に示す。

中枢系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 7.6%（33/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 12.5%（33/263 例）、10 mg 群では 11.5%（50/435 例）及び 20 mg 群では 12.1%（38/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-17　中枢系の有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	33 (7.6)	33 (12.5)	50 (11.5)	38 (12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.1)	7 (2.7)	10 (2.3)	8 (2.6)
疲労	2 (0.5)	6 (2.3)	7 (1.6)	5 (1.6)
倦怠感	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
無力症	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
不活発	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	28 (6.4)	27 (10.3)	43 (9.9)	31 (9.9)
傾眠	17 (3.9)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)
鎮静	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (1.0)
頭部不快感	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.2)	0
昏迷	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.7（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における中枢系の有害事象を表 2.5.5-18 に示す。

中枢系の有害事象の発現頻度は、16.8%（47/280 例）であった。

表 2.5.5-18　中枢系の有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 基本語	全体 (n=280)
全体	47 (16.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.6)
倦怠感	7 (2.5)
疲労	3 (1.1)
神経系障害	41 (14.6)
傾眠	26 (9.3)
浮動性めまい	11 (3.9)
体位性めまい	3 (1.1)
意識変容状態	1 (0.4)
意識消失	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.7（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.2.5.8 性機能障害

三環系抗うつ薬、SSRI 等の抗うつ薬では、性機能障害を起こす可能性がある[7]。

「短期投与試験併合」における性機能障害に関連する有害事象を表 2.5.5-19 に示す。

性機能障害に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0%、Lu AA21004 5 mg 群では 0%、10 mg 群では 0%及び 20 mg 群では 1.9%（6/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-19 性機能障害に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	0	0	0	6 (1.9)
精神障害	0	0	0	4 (1.3)
リビドー減退	0	0	0	3 (1.0)
リビドー消失	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (0.6)
射精遅延	0	0	0	1 (0.3)
勃起不全	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.8（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験では、性機能障害に関連する有害事象はみられなかった。

2.5.5.2.5.9 他害行為

うつ病では、うつ病の症状として攻撃性、衝動性、不安、焦燥などが発現することが報告されている[8]。

「短期投与試験併合」における他害行為に関連する有害事象を表 2.5.5-20 に示す。

他害行為に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0.4%（1/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 0.6%（2/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-20 他害行為に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	5 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.9)	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
裂傷	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.4)	0	0
精神運動亢進	0	1 (0.4)	0	0
精神障害	5 (1.1)	0	3 (0.7)	1 (0.3)
攻撃性	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
激越	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
易刺激性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.9（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における他害行為に関連する有害事象を表 2.5.5-21 に示す。

他害行為に関連する有害事象の発現頻度は、2.1%（6/280 例）であった。

表 2.5.5-21　他害行為に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	6 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)
裂傷	2 (0.7)
精神障害	4 (1.4)
激越	3 (1.1)
易刺激性	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.9（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.3 臨床検査値の評価

2.5.5.3.1 短期投与試験

血液学的検査及び血液生化学検査について、CCT-002 試験において、いずれかの Lu AA21004 群で投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目は、LDL コレステロール高値（プラセボ群 6.7%、Lu AA21004 5 mg 群 5.5%、10 mg 群 7.6%、20 mg 群 9.8%）であった。

LDL コレステロールのベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では-0.4 mg/dL、Lu AA21004 5 mg 群では 6.2 mg/dL、10 mg 群では 3.0 mg/dL 及び 20 mg 群では 5.5 mg/dL であり、投与量の増加に伴う明らかな変動はみられなかった。

CCT-003 試験において、いずれかの Lu AA21004 群で投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目は、ヘモグロビン低値（プラセボ群 4.1%、Lu AA21004 5 mg 群 1.7%、10 mg 群 6.6%、以下同順）、ヘマトクリット低値（1.6%、1.7%、5.0%）、好酸球高値（0%、0.8%、5.0%）及びトリグリセリド高値（10.7%、7.6%、11.7%）であった。

ヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では 0.01 g/dL、Lu AA21004 5 mg 群では-0.01 g/dL 及び 10 mg 群では 0.10 g/dL であり、投与量の増加に伴う明らかな変動はみられなかった。

ヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では -0.15%、Lu AA21004 5 mg 群では-0.13%及び 10 mg 群では 0.26%であった。投与量の増加に伴う明らかな変動はみられなかった。

好酸球のベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では 0.00%、Lu AA21004 5 mg 群では-0.02%及び 10 mg 群では 0.06%であり、投与量の増加に伴う明らかな変動はみられなかった。

トリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では -8.3 mg/dL、Lu AA21004 5 mg 群では-1.8 mg/dL 及び 10 mg 群では 4.3 mg/dL であり、Lu AA21004 10 mg 群で増加がみられた。

CCT-004 試験において、いずれかの Lu AA21004 群で投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目は、ヘマトリクリット低値（プラセボ群 2.5%、Lu AA21004 10 mg

群 2.4%、20 mg 群 5.0%、以下同順）及びトリグリセリド高値（11.7%、7.9%、8.2%）であった。

ヘマトリクリットのベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では 0.22%、Lu AA21004 10 mg 群では 0.39%及び 20 mg 群では 0.38%であった。投与量の増加に伴う明らかな変動はみられなかった。

トリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では -4.1 mg/dL、Lu AA21004 10 mg 群では-0.2 mg/dL 及び 20 mg 群では 9.3 mg/dL であり、Lu AA21004 20 mg 群で増加がみられた。

尿検査について、いずれの項目についても、プラセボ群と Lu AA21004 群で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.3.2 長期投与試験

血液学的検査及び血液生化学検査について、OCT-001 試験において、投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目は、ヘモグロビン低値（8.4%）、ヘマトクリット低値（7.6%）、好酸球高値（6.7%）及びトリグリセリド高値（18.5%）であった。

ヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で 0.23 g/dL であった。

ヘマトクリットのベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で 0.15%であった。

好酸球のベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で 0.04%であった。

トリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で-4.6 mg/dL であった。

いずれの項目についても、長期投与に伴う明らかな変動はみられなかった。

尿検査について、いずれの項目についても、長期投与に伴う明らかな変動はみられなかった。

2.5.5.4 バイタルサイン、体重、心電図の評価

2.5.5.4.1 短期投与試験

CCT-002 試験において、Lu AA21004 群で投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目はみられなかった。

CCT-003 試験において、いずれかの Lu AA21004 群で投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目は、PR 間隔低値（プラセボ群 4.1%、Lu AA21004 5 mg 群 4.2%、10 mg 群 5.8%）であった。

PR 間隔のベースラインからの変化量の平均値は投与 8 週時点でプラセボ群では 0.1 msec、Lu AA21004 5 mg 群では 0.8 msec 及び 10 mg 群では 1.3 msec であり、投与量の増加に伴う明らかな変動はみられなかった。

CCT-004 試験において、Lu AA21004 群で投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目はみられなかった。

2.5.5.4.2 長期投与試験

OCT-001 試験において、投与後に PCS に該当する被験者の割合が 5%以上であった項目は、拡張期血圧低下（5.0%）、拡張期血圧上昇（6.7%）、体重減少（9.2%）、体重増加（28.6%）及び PR 間隔低値（9.2%）であった。

拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で 2.7 mmHg であり、体重のベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で 1.98 kg であった。いずれの項目も長期投与に伴う明らかな変動はみられなかった。

PR 間隔のベースラインからの変化量の平均値は投与 60 週時点で 1.5 msec であり、長期投与に伴う明らかな変動はみられなかった。

2.5.5.4.3 QT/QTc 評価試験

海外の健康成人男性被験者を対象に、Lu AA21004 10 又は 40 mg を 14 日間投与した 104 試験において、Lu AA21004 10 及び 40 mg 群では、QTcNi 間隔（Linear）の時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差の両側 90%信頼区間の上限はすべての評価時点で 10 msec を下回った。陽性対照としたモキシフロキサシン群では、QTcNi 間隔（Linear）の時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差の両側 90%信頼区間の下限が投与 2～4 時間後で 5 msec を超え、分析感度があることが示された。心室再分極に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

内因性要因として、性別、年齢別、日本人／日本人以外及び CYP2D6 表現型別の検討を行った。また、肝機能障害者及び腎機能障害者への影響も検討した。

2.5.5.5.1.1 性別

「短期投与試験併合」における男性での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 54.8%（114/208 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 63.5%（73/115 例）、10 mg 群では 54.8%（119/217 例）及び 20 mg 群では 57.3%（82/143 例）であった。女性での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 59.6%（136/228 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 69.6%（103/148 例）、10 mg 群では 68.8%（150/218 例）及び 20 mg 群では 66.5%（113/170 例）であった。男性及び女性ともに投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

OCT-001 試験における男性での有害事象の発現頻度は、76.3%（122/160 例）であった。女性での有害事象の発現頻度は、86.7%（104/120 例）であった。

2.5.5.5.1.2 年齢別

「短期投与試験併合」における 64 歳以下での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 57.5%（249/433 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 67.0%（175/261 例）、10 mg 群では 61.9%（265/428 例）及び 20 mg 群では 62.3%（193/310 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。65 歳以上での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 33.3%（1/3 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 50.0%（1/2 例）、10 mg 群では 57.1%（4/7 例）及び 20 mg 群では

66.7%（2/3 例）であった。いずれの投与群でも 65 歳以上の例数が少なかったが、2 例以上に発現した有害事象は悪心及び下痢であった。

OCT-001 試験における 64 歳以下での有害事象の発現頻度は、80.6%（220/273 例）であった。65 歳以上での有害事象の発現頻度は、85.7%（6/7 例）であった。

2.5.5.5.1.3 日本人／日本人以外

CCT-002 試験における日本人での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 68.8%（22/32 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 65.6%（21/32 例）、10 mg 群では 67.7%（21/31 例）及び 20 mg 群では 78.8%（26/33 例）であった。日本人以外での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 63.0%（75/119 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 67.0%（75/112 例）、10 mg 群では 61.5%（72/117 例）及び 20 mg 群では 68.4%（80/117 例）であった。日本人及び日本人以外ともに投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

2.5.5.5.1.4 CYP2D6 表現型別

CCT-003 試験における EM+UM での有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 63.3%（62/98 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 65.2%（60/92 例）及び 10 mg 群では 79.4%（77/97 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加がみられたが、IM+PM では、プラセボ群では 66.7%（14/21 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 72.0%（18/25 例）及び 10 mg 群では 61.9%（13/21 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

2.5.5.5.1.5 肝機能障害者における安全性

海外の軽度又は中等度の肝機能障害者を対象に、Lu AA21004 10 mg を単回投与した 114 試験では、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、軽度又は中等度の肝機能障害者で Lu AA21004 の用量調節が必要となる違いはみられなかった。軽度の肝機能障害者及びその対照となる健康成人では有害事象はみられなかった。中等度の肝機能障害者では 8 例中 3 例、その対照となる健康成人では 9 例中 4 例に有害事象が発現したが、程度はすべて軽度であった。肝機能障害の程度にかかわらず忍容性は良好であった。

海外の高度の肝機能障害者を対象に、Lu AA21004 5 mg を単回投与した 401 試験では、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、高度の肝機能障害者で Lu AA21004 の用量調節が必要となる違いはみられなかった。高度の肝機能障害者では 6 例中 2 例に有害事象が発現したが、程度はすべて軽度であった。対照となる健康成人では有害事象はみられなかった。忍容性は良好であった。

2.5.5.5.1.6 腎機能障害者における安全性

海外の軽度、中等度、高度又は末期腎不全の腎機能障害者を対象に、Lu AA21004 10 mg を単回投与した 112 試験では、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、軽度、中等度又は高度の腎機能障害者及び血液透析を受けている末期腎不全者で Lu AA21004 の用量調節が必要となる違いはみられなかった。軽度の腎機能障害者では 8 例中 4 例、その対照となる健康成人では 8 例中 2 例、高度の腎機能障害者では 9 例中 1 例、その対照となる健康成人では 9 例中 3 例、末期腎不全の被験者では 8 例中 1 例、その対照となる健康成人では 8 例中

2 例に有害事象が発現したが、程度はすべて軽度であった。中等度の腎機能障害者及びその対照となる健康成人では有害事象はみられなかった。腎機能障害の程度にかかわらず忍容性は良好であった。

2.5.5.5.2 外因性要因

2.5.5.5.2.1 食事の影響

外因性要因として、食事の影響について検討した。CPH-004 試験において、薬物動態に食事の影響はみられず、絶食下投与及び食後投与のいずれも忍容性は良好であった。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床薬理試験を 11 試験実施した。117 試験において、Bupropion との薬物相互作用を検討した結果、Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{24} は単独投与時の約 2 倍であった。115 試験において、リファンピシンとの薬物相互作用を検討した結果、Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{last} は、Lu AA21004 単独投与時に比べそれぞれ 51%及び 72%低かった。

その他の試験では Lu AA21004 又は相互作用薬の薬物動態又は薬力学的作用に臨床的に問題となる影響はみられなかった。

いずれの試験においても忍容性は良好であった。

2.5.5.5.4 妊娠及び授乳時の使用

（1）非臨床試験

非臨床試験において､ラット及びウサギを用いた生殖･発生毒性試験の結果について示す。

受胎能及び初期胚・胎児発生に関する試験では、雌雄のラットに Lu AA21004 を 60 mg/kg BID の用量まで投与したが、受胎能、交配行動、生殖器官又は精子形態及び運動性に影響を及ぼさなかった。

胚・胎児発生試験では、Lu AA21004 はラット（80 mg/kg BID の用量まで）及びウサギ（15 mg/kg BID の用量まで）において、妊娠パラメータへの影響や奇形の誘発、胎児生存率にも影響を及ぼさなかった。Lu AA21004 投与に関連する所見として、胎児体重低値及び骨化遅延が認められ、胎児の発育に遅延が生じたものと考えられた。

ラットの出生前及び出生後の試験では、Lu AA21004 を 60 mg/kg BID までの用量で投与したが、60 mg/kg BID を投与した母動物の出生児に体重減少及び体重増加量の抑制が認められた。母体毒性が認められなかった用量においても、出生児の発育に影響が認められた。発育への影響として、出生児の死亡率上昇、体重増加の抑制、開眼の遅延などがみられた。これらの所見は出生児の全身状態の軽微な衰弱を反映するものであり、吸乳行動が弱いために胃内に乳がない状態を引き起こし、さらなる状態悪化を招いた可能性、あるいは、Lu AA21004 が母動物に育児放棄させるような影響を与えて新生児の成長に対して間接的に影響を与えた可能性が考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後試験における出生児ラットの成長発育に対する影響を除いて、NOAEL での曝露量は臨床最大用量（20 mg/日）の曝露量を上回っていた。

授乳中のラットにおいて、[^{14}C]Lu AA21004 及びその由来成分の一部は乳汁に移行し、乳汁を介して排泄されることが確認された。

（2）臨床試験

妊婦への影響を評価するための試験は実施していない。いずれの試験でも、妊娠中及び授乳中の女性を除外対象としている。

評価資料とした 9 試験で、4 例の妊娠が報告された。妊娠例の転帰を表 2.5.5-22 に示す。

表 2.5.5-22 妊娠例の転帰

	報告例数	出産	稽留流産	人工妊娠中絶	不明
CPH-001	0	-	-	-	-
CPH-002	2	-	-	1	1
CPH-003	0	-	-	-	-
CPH-004	0	-	-	-	-
Vortioxetine-1001	0	-	-	-	-
CCT-002	1	-	1	-	-
CCT-003	0	-	-	-	-
CCT-004	0	-	-	-	-
OCT-001	1	1	-	-	-

例数
- : 該当なし

CPH-002 試験のプラセボ群の 1 例で、投与終了 2 日後に妊娠検査陽性が認められ、妊娠 5 週と診断された。プラセボ群であり、その後の追跡調査は実施しなかったことから、転帰は不明とした。

CPH-002 試験の Lu AA21004 20/30 mg 群の 1 例で、投与終了 46 日後に妊娠検査陽性が認められ、投与終了 68 日後に人工妊娠中絶手術を受けた。

CCT-002 試験の Lu AA21004 20 mg 群の 1 例で、投与開始 37 日後に妊娠が報告され、治験を中止し、投与開始 54 日後に、稽留流産した。これは重篤な有害事象として報告された被験者（3017/001）であった。

OCT-001 試験の 1 例で、OCT-001 試験の投与開始 202 日後に妊娠検査陽性が認められ、治験を中止し、妊娠 37 週目に健康児を出産した。

2.5.5.5.5 過量投与

CCT-002、CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験における治験薬の過量投与例は、CCT-002 試験の Lu AA21004 5 及び 20 mg 群の各 1 例、CCT-003 試験のプラセボ群の 1 例、CCT-004 試験は 0 例並びに OCT-001 試験の 2 例であった。

すべて偶発的過量投与であり、最大 Lu AA21004 40 mg 服用した。過量投与により中止となった被験者はいなかった。

2.5.5.5.6 薬物乱用

In vitro での受容体結合性や有効性プロファイル、in vivo での強化効果に関連するような所見、薬物動態学的特性及び毒性試験における休薬後の動物状態観察に基づき、Lu AA21004 は乱用の可能性がないと考えられた。

「短期投与試験併合」における薬物乱用に関連する有害事象〔SMQ「薬物乱用および依存」（狭域）〕を表 2.5.5-23 に示す。

薬物乱用に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.2%（1/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0%、10 mg 群では 0%及び 20 mg 群では 0.3%（1/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-23　薬物乱用に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	1 (0.2)	0	0	1(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0	0	1(0.3)
企図的過量投与	1 (0.2)	0	0	1(0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.10（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における薬物乱用に関連する有害事象を表 2.5.5-24 に示す。

薬物乱用に関連する有害事象の発現頻度は、0.4%（1/280 例）であった。

表 2.5.5-24　薬物乱用に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 基本語	全体 (n=280)
全体	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
企図的過量投与	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.10（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

CCT-002 試験では中止後症状を評価するため、8 週間の二重盲検投与期間後に 2 週間の単盲検の投与中止期間を設定し、DESS を用いて中止後症状を評価した。

CCT-002 試験における DESS 合計スコアを表 2.5.5-25 に示す。

DESS 合計スコアの平均値は、投与終了 1 週後及び 2 週後のいずれにおいても投与量の増加に伴う明らかな増加はみられなかった。

表 2.5.5-25　DESS 合計スコア（CCT-002 試験）

		プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群
Week 9 （投与終了 1 週後）	平均値（標準偏差）	(n=128) 1.0 (1.93)	(n=122) 1.2 (2.73)	(n=127) 1.0 (2.08)	(n=125) 1.4 (2.42)
Week 10 （投与終了 2 週後）	平均値（標準偏差）	(n=125) 0.5 (1.38)	(n=122) 0.8 (2.21)	(n=128) 1.1 (2.49)	(n=126) 0.7 (1.71)

総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.3.2.4.2（5.3.5.1-1）から引用

CCT-003 試験では 8 週間の二重盲検投与期間を完了した全例ではなく、継続投与試験である OCT-001 試験に参加しない被験者を対象に、参考的に二重盲検投与期間後、単盲検の後観察期間に DESS を用いて中止後症状を評価した。

CCT-003 試験における DESS 合計スコアを表 2.5.5-26 に示す。

DESS 合計スコアの平均値は、CCT-002 試験と比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-26　DESS 合計スコア（CCT-003 試験）

		プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群
Week 9 （投与終了 1 週後）	平均値（標準偏差）	(n=72) 0.9 (2.05)	(n=69) 0.7 (1.78)	(n=70) 1.3 (2.24)
Week 10 （投与終了 2 週後）	平均値（標準偏差）	(n=69) 0.7 (1.82)	(n=70) 0.5 (1.06)	(n=68) 1.5 (2.93)

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.3.2.4.2（5.3.5.1-2）から引用

2.5.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象の定義を表 2.5.5-27 に示す。

表 2.5.5-27　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象
基本語「意識レベルの低下」、「意識消失」、「意識変容状態」、「精神的機能障害」、「昏迷」、「失神」、「突発的睡眠」、「傾眠」、「過眠症」、「嗜眠」、「回転性めまい」、「体位性めまい」、「浮動性めまい」、「注意力障害」、「健忘」、「健忘障害」、「一過性全健忘」、「逆行性健忘」、「記憶障害」、「事故」及び「交通事故」

「短期投与試験併合」における自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象を表 2.5.5-28 に示す。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 6.9%（30/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 11.0%（29/263 例）、10 mg 群では 11.3%（49/435 例）及び 20 mg 群では 10.5%（33/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.5.5-28　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	30 (6.9)	29 (11.0)	49 (11.3)	33 (10.5)
耳および迷路障害	3 (0.7)	4 (1.5)	4 (0.9)	4 (1.3)
回転性めまい	3 (0.7)	4 (1.5)	4 (0.9)	4 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	3 (0.7)	0
交通事故	0	1 (0.4)	2 (0.5)	0
事故	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	27 (6.2)	25 (9.5)	43 (9.9)	29 (9.3)
傾眠	17 (3.9)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)
体位性めまい	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.2)	0
健忘	0	0	1 (0.2)	0
注意力障害	0	0	1 (0.2)	0
記憶障害	1 (0.2)	0	0	0
昏迷	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.11（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象を表 2.5.5-29 に示す。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象の発現頻度は、17.5%（49/280 例）であった。

海外の健康成人を対象に、Lu AA21004 10 mg、ミルタザピン 30 mg 及びプラセボを 15 日間投与したときの自動車運転能力に及ぼす影響を検討した 12689A 試験では、SDLP を用いた評価で Day 2（初回投与翌日）、Day 16（15 日間投与の翌日）のいずれも、Lu AA21004 のプラセボに対する非劣性が認められ、運転能力の低下は示唆されなかった。

表 2.5.5-29　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	49 (17.5)
耳および迷路障害	5 (1.8)
回転性めまい	5 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.4)
交通事故	4 (1.4)
神経系障害	42 (15.0)
傾眠	26 (9.3)
浮動性めまい	11 (3.9)
体位性めまい	3 (1.1)
意識変容状態	1 (0.4)
健忘	1 (0.4)
意識消失	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.11（5.3.5.3-2）から引用

2.5.5.6 市販後データ

Lu AA21004 は、2013 年 9 月に米国、同年 12 月に欧州（中央審査方式）にて製造販売承認を取得し、2018 年 9 月現在 80 ヵ国以上で承認されている。最新の PSUR（調査単位期間：2017 年 9 月 30 日～2018 年 9 月 29 日）（5.3.6-1）における製造販売後の出荷数量に基づく推定曝露は 1,846,290 人・年、調査単位期間終了時までの推定累積曝露は 4,275,393 人・年であった。当該調査単位期間中に実施されたシグナル検討結果に基づき、CCDS の 4.8 Undesirable Effects に新たに血管浮腫、蕁麻疹、セロトニン症候群、アナフィラキシー反応、出血及び発疹を追記し、4.9 Overdose に製造販売後に得られた過量投与の情報を追記した。また、当該調査単位期間中に、Core RMP においてセロトニン症候群を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更した。これらの変更により、Lu AA21004 のベネフィット・リスクバランスは良好に維持できていると結論した。

なお、上記の CCDS 及び Core RMP の変更は、国内添付文書（案）及び医薬品リスク計画書（案）にそれぞれ反映している。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

うつ病は、抑うつ気分や興味・喜びの喪失等の症状により、強い苦痛を感じ、日常の生活に支障が出るまでに至った状態であり、中核症状として、抑うつ気分、興味・喜びの喪失のみならず、体重の減少又は増加、食欲の減退又は増加、睡眠障害、精神運動性の焦燥又は制止、疲労感又は気力の減退、無価値観又は罪責感、思考力や集中力の減退及び自殺思考が含まれる。その他に様々な身体的症状を訴える患者も多く、妄想や幻覚等の精神病症状が認められることもある[1]。

2.5.6.1.2 現行の治療

うつ病の治療法には、薬物療法、精神療法、修正型電気痙攣療法、経頭蓋磁気刺激療法及び高照度光療法等の様々な種類がある。「日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病（DSM－5）／大うつ病性障害 2016」では、うつ病の治療には、まず患者に対する十分な心理教育を基本とし、軽症うつ病の患者では、初診時には支持的精神療法を行い、その後、薬物療法又は認知行動療法を単独又は組み合わせて用いることが検討される。一方、中等度及び重度うつ病の患者では薬物療法が積極的に推奨されている。また、自殺リスクの高い患者又は精神病症状を伴ううつ病等、抗うつ薬治療による治療が困難な患者に対しては、修正型電気痙攣療法の施行が検討される[2]。

Lu AA21004 は、新規の作用機序を有するセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤であり、複数の 5-HT 受容体への作用（5-HT_3、5-HT_7 及び 5-HT_{1D} 受容体アンタゴニスト作用、5-HT_{1B} 受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用）及び SERT 阻害作用を介して、抗うつ効果を示す薬剤であり、新たな治療選択肢となる可能性がある。また、SSRI、SNRI 又は NaSSA を含む複数の薬物治療を実施したにもかかわらず寛解に至らない患者や既存の抗うつ薬では回復が遅い患者がいることから、新たな治療選択肢が望まれており[3]、これらの患者に対する切替え治療の選択肢にもなると考えられる。

セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤である Lu AA21004 の作用機序並びにこれまでに得られた非臨床試験成績、臨床試験成績及び海外製造販売後の報告を踏まえ、Lu AA21004 のベネフィット及びリスクを以下に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

（1）うつ病に対して優れた効果を示した

STAR*D 研究で示されたように複数の薬物治療を実施したにもかかわらず寛解に至らない患者や既存の抗うつ薬では十分な抗うつ効果を得られない患者がいることから、新しい作用機序の抗うつ薬が望まれている[3][4]。大うつ病性障害患者を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験（CCT-004 試験）を実施した結果、主要評価項目であるベースラインから投与 8 週時点までの MADRS 合計スコアの変化量について、プラセボ群との最小二乗平均値の差は、Lu AA21004 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの群でも統計学的に有意な差が認められ（表 2.5.4-12）、この変化量が、-2 より大きいことから、臨床的に意義のある抑うつ症状の改善がみられたことを示している[5]。

また、MADRS 反応率（MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合）、MADRS 寛解率（MADRS 合計スコアが 10 以下に減少した被験者の割合）及び HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量でも主要評価項目と同様にいずれの群でもプラセボ群に対して統計学的に有意であった（表 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-7、表 2.7.6.32-10）。

加えて、仕事／学業、社会生活及び家族内のコミュニケーションや役割といった総合的機能領域における障害の程度を評価するために、SDS による評価を実施した。SDS 合計スコアのベースラインからの変化量に関して、Lu AA21004 10 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.32-13）。

以上の結果から、Lu AA21004 は、複数の 5-HT 受容体への作用と SERT 阻害作用を有する新規の作用機序の抗うつ薬であり、SSRI、SNRI 又は NaSSA とは異なる作用機序を有し、うつ病及びうつ病に伴う総合的機能障害に対する有効性を示していることから、うつ病治療の新たな選択肢となり得ると考えられる。

（2）長期投与において、抗うつ効果の維持が期待される

うつ病の治療は抑うつ症状から寛解に至る急性期治療、寛解から半年ほど治療を継続して回復に至る持続療法、回復してからも再発予防のために治療を継続する維持療法、治療を終了する終了期の段階を経る[6]。長期投与試験（OCT-001 試験）において、MADRS 合計スコアのベースライン（OCT-001 試験の開始時）からの変化量（平均値）は、投与期間を通して経時的な低下がみられた（表 2.7.3.7-付録-7）。

再燃予防試験（11985A 試験）において、二重盲検投与期間の投与 24 週以内に再燃した被験者の割合を検討した結果、Lu AA21004 群はプラセボ群に対して、再燃リスクが有意に低下し、プラセボ群における再燃リスクは、Lu AA21004 群に比べて約 2 倍であった（表 2.7.3.5-1）。

以上の結果から、Lu AA21004 は、うつ病に対して長期の有効性が期待され、急性期治療後に継続して治療を行うことができる。

（3）長期投与において良好な安全性を示した

うつ病の治療では、長期にわたって、抗うつ効果があり、安全に使用できる薬剤が求められている。

安全性に関して、プラセボ対照二重盲検比較試験である CCT-003 試験における短期投与時と比較し、OCT-001 試験の長期継続投与時に顕著に発現率が高くなる有害事象はなく、投与期間に伴って発現率の高くなる有害事象もみられなかったことから、Lu AA21004 の安全性は問題ないと考えられる。

以上の結果から、Lu AA21004 は、長期投与における安全性が期待され、うつ病の長期にわたる治療を行うことができる。

（4）漸増が不要であり、有効用量から開始できる

既存の抗うつ薬においては、副作用軽減のため、有効用量に至らない用量から投与を開始し、有効用量まで漸増が必要となる薬剤が存在する。

プラセボ対照二重盲検比較試験（CCT-004 試験）の結果、主要評価項目である投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の主解析（MMRM）では、

Lu AA21004 10 及び 20 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められ、このうちの最小有効用量である Lu AA21004 10 mg 群に関して、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

以上の結果から、Lu AA21004 は、漸増が不要であり、有効用量からの投与開始が可能である。

2.5.6.3 リスク

（1）Lu AA21004 投与により比較的よくみられる有害事象

国内で実施の短期投与試験 3 試験を併合解析した「短期投与試験併合」において、プラセボ群と比較して最も発現頻度が高かった有害事象は悪心であり、プラセボ群では 4.8%、Lu AA21004 5 mg 群では 17.5%、10 mg 群では 19.1%、20 mg 群では 19.8%であり、程度はほとんどが軽度又は中等度であった。

長期投与試験（OCT-001 試験）で最も発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎（30.0%）であった。10%以上の頻度でみられた有害事象は悪心（26.4%）、下痢（10.7%）、頭痛（10.0%）であり、程度は軽度又は中等度であった。

（2）重要な特定されたリスク

国内で実施した臨床試験では安全性に特に懸念すべき問題はみられず、忍容性は良好であったが、Lu AA21004 の作用機序並びに非臨床試験成績及び海外製造販売後の報告に基づき、本剤の作用機序から発現する可能性は否定できないことから、セロトニン症候群、痙攣及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）・低ナトリウム血症を医薬品リスク管理計画書において重要な特定されたリスクとした。また、添付文書において注意喚起することによりリスクの最小化を行う。

1）セロトニン症候群

国内で実施した「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、セロトニン症候群はみられなかった。

海外製造販売後において、Lu AA21004 との関連が疑われるセロトニン症候群が報告されている。

セロトニン症候群は、SSRI 等のセロトニン作動性の薬剤を複数併用又は大量投与した場合にそのリスクは増加する。セロトニン症候群が重症化した場合は、致死的転帰に至ることがある。Lu AA21004 は複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT 阻害作用も有しているため、SSRI と同様にセロトニン症候群が発現する可能性は否定できない。

以上のことから、医薬品リスク管理計画書においてセロトニン症候群を重要な特定されたリスクとした。また、リスクを最小化するため、添付文書の「相互作用（併用禁忌）」、「相互作用（併用注意）」、「副作用（重大な副作用）」及び「過量投与」の項に記載し、注意喚起することとした。

2）痙攣

イヌ 13 週間毒性試験において、Lu AA21004 の高用量（10 mg/kg/日以上）で痙攣がみられた。

国内で実施した「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、痙攣に関連する有害事象はみられなかった。

海外製造販売後において、Lu AA21004 投与との関連を強く示唆するエビデンスを得ていないものの、痙攣に関連する有害事象が報告されている

SERT 阻害作用は痙攣との関連が報告されており、SSRI や他の抗うつ剤では、痙攣との関連が示唆されていることから[7]、痙攣を引き起こす可能性は否定できない。

以上のことから、医薬品リスク管理計画書において痙攣を重要な特定されたリスクとした。また、リスクを最小化するため、添付文書の「慎重投与」、「副作用（重大な副作用）」及び「過量投与」の項に記載し、注意喚起することとした。

3）SIADH・低ナトリウム血症

国内で実施した「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象はみられなかった。

海外製造販売後において、本剤投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていないものの、SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象が報告されている。

SSRI が SIADH 及び低ナトリウム血症を引き起こす機序は明らかではないが、視床下部におけるセロトニン受容体を介して抗利尿ホルモンの分泌を促進することが一因とも報告されている[8]。Lu AA21004 は複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT 阻害作用も有しているため、SSRI と同様に SIADH 及び低ナトリウム血症を引き起こす可能性は否定できない[9]。

以上のことから、医薬品リスク管理計画書において SIADH 及び低ナトリウム血症を重要な特定されたリスクとした。また、リスクを最小化するため、添付文書の「副作用（重大な副作用）」及び「高齢者への投与」の項に記載し注意喚起することとした。

（3）重要な潜在的リスク

国内で実施した臨床試験では安全性に特に懸念すべき問題はみられず、忍容性は良好であったが、Lu AA21004 の作用機序並びに非臨床試験成績及び海外製造販売後の報告に基づき、また、SSRI を含む他の抗うつ薬を参考に、自殺念慮・自殺行動、出血及び妊婦への投与による児への影響〔新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）等〕を医薬品リスク管理計画書において重要な潜在的リスクとした。また、添付文書において注意喚起することによりリスクの最小化を行う。

1）自殺念慮・自殺行動

国内で実施した「短期投与試験併合」における自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.4%（6/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.5%（4/263 例）、10 mg 群では 2.3%（10/435 例）及び 20 mg 群では 1.0%（3/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

OCT-001 試験における自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象の発現頻度は、5.7%（16/280 例）であった。

海外製造販売後では、自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象が報告されているが、Lu AA21004 投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていない。

うつ病患者では、一般人口と比較して自殺リスクが高く、うつ病の治療に際しては、常に自殺リスクを評価しながら、治療方針を立案することが重要とされている[2]。また、他の抗うつ薬のプラセボ対照二重盲検比較試験のメタ解析の結果、24 歳以下の患者で自殺傾向（自殺念慮及び自殺行為）のリスク増加が報告されている[10]。

以上のことから、Lu AA21004 と自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象との明らかな関連はみられていないが、うつ病患者では自殺リスクが高いこと及び他の抗うつ薬では自殺傾向のリスク増加が報告されており、他の抗うつ薬で共通の注意事項であることから、医薬品リスク管理計画書において自殺念慮及び自殺行動を重要な潜在的リスクとした。また、リスクを最小化するため、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に記載し、注意喚起することとした。

2）出血

国内で実施した「短期投与試験併合」における出血に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.1%（3/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 1.0%（3/313 例）であり、投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。

OCT-001 試験における出血に関連する有害事象の発現頻度は、3.6%（10/280 例）であった。

海外製造販売後において、出血に関連する有害事象が報告されているが、Lu AA21004 投与と脳出血、くも膜下出血等の重篤な頭蓋内出血との関連を強く示唆するエビデンスは得ていない。

セロトニンは血小板の凝集に関与している。また、SSRI では SERT 阻害作用を介して血小板凝集を抑制し、出血傾向を示すと考えられている[11]。

以上のことから、Lu AA21004 と出血に関連する有害事象との明らかな関連はみられていないが、Lu AA21004 は複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT 阻害作用も有しているため、出血が発現する可能性は否定できないことから、医薬品リスク管理計画書において出血を重要な潜在的リスクとした。また、リスクを最小化するため、添付文書の「慎重投与」、「相互作用（併用注意）」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起することとした。

3）妊婦への投与による児への影響（PPHN 等）

国内外のいずれにおいても妊婦又は妊娠している可能性のある女性への影響を評価するための臨床試験は実施していない。

海外製造販売後では、PPHN は報告されていない。また、その他の妊婦への投与による児への影響について、Lu AA21004 投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていない。

海外の観察研究において、妊婦への SSRI 投与により新生児での PPHN のリスクが増加したとの報告がある[12]。SSRI が PPHN のリスクを増加させる機序は明らかではないものの、セロトニンの血管収縮作用、肺平滑筋細胞の増殖作用及び一酸化窒素の合成阻害作用が一因

とも報告されている[13]。Lu AA21004 は複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT 阻害作用も有しているため、SSRI と同様に PPHN のリスクを増加させる可能性は否定できない。

Lu AA21004 のラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、催奇形作用及び胎児生存率への影響は認められなかったが、母動物に毒性がみられる用量で、胎児体重の減少及び骨化の遅延が認められている。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児の体重増加不良、発達遅延及び死亡率の増加が認められている。

以上のことから、Lu AA21004 と PPHN に明らかな関連はみられていないが、機序は明らかではないものの、SSRI では PPHN との関連が示唆されていることから、Lu AA21004 の非臨床試験成績を踏まえ、Lu AA21004 においても医薬品リスク管理計画書において妊婦への投与による児への影響（PPHN）を重要な潜在的リスクとした。また、リスクを最小化するため、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

大うつ病性障害患者を対象とした CCT-004 試験では、主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、Lu AA21004 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差がみられ、臨床的に意義のある抑うつ症状の改善がみられた。さらに、投与開始時から有効用量での治療が可能である。また、OCT-001 試験では、長期投与時においても抗うつ効果は維持されることが確認された。

これらの臨床試験成績及びセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用を有する抗うつ薬であることから、Lu AA21004 はうつ病治療における新たな選択肢となることが期待できる。

安全性については、国内で実施した臨床試験において安全性に特に懸念すべき問題はみられず、忍容性は良好であったが、Lu AA21004 の作用機序並びに非臨床試験成績及び海外製造販売後の報告に基づき、以下を医薬品リスク管理計画書において安全性検討事項の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、添付文書等において注意喚起することでリスクを最小化することができると考える。

重要な特定されたリスク
- セロトニン症候群
- 痙攣
- SIADH・低ナトリウム血症

重要な潜在的リスク
- 自殺念慮・自殺行動
- 出血
- 妊婦への投与による児への影響（PPHN 等）

以上のことから、Lu AA21004 のベネフィットはリスクを上回り、Lu AA21004 をうつ病治療の選択肢の一つとして、医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

[1] Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs. Current Medicinal Chemistry. 2017;24:1-21.

[2] 髙橋三郎、大野　裕（監訳）．DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル．医学書院．2014．p. 160-167.

[3] Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2008;165(3):342-351.

[4] Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. General Hospital Psychiatry. 2004;26:13-17.

[5] 池澤　聰．うつ病の認知機能・社会機能障害に対する薬物療法の効果．臨床精神薬理．2017;20(3):267-275.

[6] Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. Psychological Medicine. 2011;41(6):1165-1174.

[7] Hammar Å, Årdal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. Frontiers in Human Neuroscience. 2009;3(26).

[8] 田辺　英、野村総一郎．病態生理．日本臨牀．2007;65(9):1585-1590.

[9] World Health Organization [Internet]. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [cited 2018 Jul 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=F889E7514332BFC00CBD74366D3A5660?sequence=1

[10] 厚生労働省大臣官房統計情報部 [Internet]. 平成 26 年　患者調査（傷病分類編） [cited 2018 Jul 19]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyo.pdf

[11] 川上憲人 [Internet]. こころの健康についての疫学調査に関する研究 [cited 2018 Jul 19]. Available from: http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=200632010A

[12] 宮田明美、岩本邦弘、尾崎紀夫．うつ病患者の社会復帰を考える際に望ましい薬物療法とは．臨床精神薬理．2017;20(3):277-282.

[13] Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2129-2143.

[14] 金子能宏、佐藤格 [Internet]. 自殺・うつ対策の経済的便益（自殺・うつによる社会的損失）の推計の概要 [cited 2018 Jul 19]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000qvsy-att/2r9852000000qvuo.pdf