表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景

		被験者数 (n=887)
年齢（歳）	平均値（SD）	33.7 (13.3)
	中央値（最小, 最大）	30 (18, 78)
性別	男性：女性	627: 260
人種	白人	657
	黒人	98
	アジア人	129
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	1
	アメリカ又はアラスカ先住民	1
	不明	1
民族	ヒスパニック系以外:ヒスパニック系	366: 298
	不明	223
体重（kg）	平均値（SD）	73.6 (12.3)
身長（cm）	平均値（SD）	172 (9)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.8 (3.3)
徐脂肪体重 (kg)	平均値（SD）	55.8 (8.8)
代謝能	CYP2D6	UM = 21; EM = 540; IM = 276; PM = 38; 不明= 12
	CYP2C19	EM = 548; IM = 282; PM = 44; 不明= 13
	CYP2C9	EM = 786; IM = 17; 不明= 84

第 1 相試験の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 2（5.3.3.5-1）から引用

健康成人における Lu AA21004 の薬物動態の基本モデルを検討した結果、吸収のラグタイムを含み、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが最もよくあてはまった。個体間変動は吸収速度定数（ka）、CL/F 及び見かけの中央コンパートメントの分布容積（V2/F）について推定した。基本モデルにおける Lu AA21004 の CL/F 及び見かけの分布容積〔V2/F 及び末梢コンパートメント（V3/F）の合計〕の母集団平均の推定値は、それぞれ約 33 L/h 及び約 2600 L であった。また、V2/F 及び CL/F の母集団平均の推定値から算出した消失半減期は約 66 時間であった。

Lu AA21004 の母集団薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量として、年齢、性別、人種、民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）、地域（欧州、米国又は日本）、体重、身長、BMI、徐脂肪体重、血清中アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、CLcr 並びに CYP2D6、CYP2C19 及び CYP2C9 の代謝能（遺伝子多型）を検討した。ka、CL/F 及び V2/F に対して、これら共変量を一般化加法モデルを用いてスクリーニングした後、段階的変数増加法及び段階的変数減少法を用いて検討した結果、Lu AA21004 の母集団薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として、CL/F に対して CYP2D6 の代謝能及び年齢が、V2/F に対して身長が同定された。CYP2C19 の代謝能も Lu AA21004 の CL/F に統計学的に有意な影響を及ぼしたものの、その程度は CYP2D6 に比べ小さく、CL/F は CYP2C19 の EM で 36 L/h、IM で 29 L/h、PM で 25 L/h であったことから、最終モデルには組み込まなかった。また、人種、民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）、地域（欧州、米国又は日本）は、Lu AA21004 の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

CYP2D6 の代謝能及び年齢を CL/F の共変量、身長を V2/F の共変量として含む最終モデルから推定した Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値を表 2.7.2.3-7 に示す。

最終モデルはLu AA21004の主代謝酵素がCYP2D6であることと一致し、本解析結果から、Lu AA21004のCL/Fに最も大きな影響を及ぼす共変量はCYP2D6の代謝能であることが示された。CYP2D6のUM、EM、IM及びPMにおけるCL/Fの推定値は、それぞれ52.9、34.1、26.6及び18.1 L/hであり、UMにおけるCL/FはEMに比べ約55%高く、IM及びPMにおけるCL/FはEMに比べ、それぞれ約22%及び約47%低かった（図2.7.2.3-1）。以上より、CYP2D6のPMでは、EMに比べLu AA21004の曝露量は約2倍に増加すると推定されることから、CYP2D6の遺伝子多型がPMであることが判明している患者にLu AA21004を投与する場合は、1日投与量の上限を10 mgとすることが望ましいと考えた。

身長はLu AA21004のV2/Fに統計学的に有意な影響を及ぼしたが、その影響は小さかった（1 cmごとに17.4 L）。最終モデルを用いて推定した身長155 cmの被験者におけるLu AA21004の曝露量は、標準的な身長の被験者（175 cm）に比べ約5%高く、身長187 cmの被験者におけるLu AA21004の曝露量は、標準的な身長の被験者（175 cm）に比べ約4%低かった。

年齢はLu AA21004のCL/Fに統計学的に有意な影響を及ぼした。最終モデルを用いて推定した高齢者（75歳）におけるLu AA21004の曝露量（定常状態におけるAUC_{24}）は母集団平均値に比べ約40%高くなることが推定できた。

表2.7.2.3-7　最終モデルから推定したLu AA21004の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値

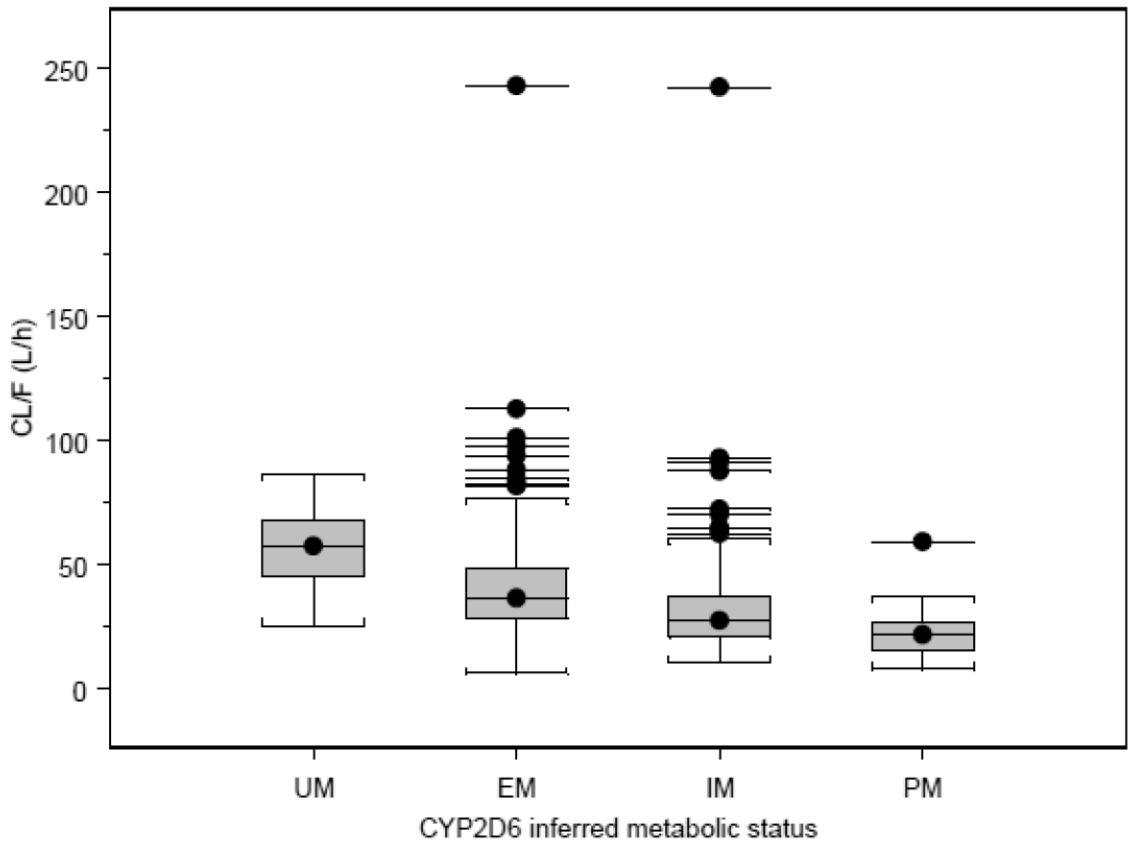
パラメータ		母集団平均の推定値	相対誤差 (%) [a]	個体間変動 (%)
吸収速度定数 (ka) (h^{-1})		0.142	2.7	51
見かけの中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) (L)		1.97×10^3	1.6	31
見かけの末梢コンパートメントの分布容積(V3/F) (L)		6.61×10^2	3.8	NA
見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) (L/h)		22.5	4.6	NA
吸収のラグタイム (ALAG) (h)		0.781	0.8	NA
CL/FとV2/Fの相関		0.61	NA	NA
V2/Fに対する身長の影響 (L/cm)		17.4	12	NA
経口クリアランス (CL/F) (L/h)	CYP2D6 UM	52.9	6.0	42
	CYP2D6 EM	34.1	1.7	
	CYP2D6 IM	26.6	2.5	
	CYP2D6 PM	18.1	6.6	
CL/Fに対する年齢の影響 (L/h/year)		0.277	8.6	NA
残差 (%)		26 [b]	4.4	NA

NA：該当せず

a. NONMEM®の結果を用いて（標準誤差／点推定値 × 100）から算出した。

b. 〔100 × sqrt (点推定値)〕から算出した。

第1相試験の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 12（5.3.3.5-1）から引用



箱：四分位範囲（25%～75%）、箱内の実線：中央値、エラーバー：四分位範囲の 1.5 倍。エラーバー外の個々のデータポイントを示す。
第 1 相試験の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 9（5.3.3.5-1）から引用

図 2.7.2.3-1　Lu AA21004 の CL/F と CYP2D6 の代謝能の関係

2.7.2.3.3.2 大うつ病性障害患者の母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

日本人の大うつ病性障害（MDD）患者データを用いた母集団薬物動態解析は、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 に組み入れられた 624 例の日本人患者から得られた、合計 1204 検体の血漿中濃度データを用いて実施した。

Lu AA21004 の用量は 5～20 mg/日（反復投与）であった。母集団薬物動態解析は NONMEM®（Version 7）を用いて実施した。解析方法としては、個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付一次近似法（FOCE-Interaction 法）を用い、個体間変動は対数比例誤差モデル、残差変動は比例誤差モデルとした。

母集団薬物動態解析に用いた日本人 MDD 患者の被験者背景を表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-8　母集団薬物動態解析に組み入れた被験者の背景

		被験者数 (n=624)
年齢（歳）	平均値（SD）	39.4 (10.8)
	中央値（最小, 最大）	39. (20, 75)
性別	男性：女性	337:287
体重（kg）	平均値（SD）	61.7 (12.9)
身長（cm）	平均値（SD）	165 (8.5)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	22.4 (3.7)
CLcr（mL/min）	平均値（SD）	113 (28)

日本人患者の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 1（5.3.3.5-2）から引用

日本人 MDD 患者における母集団薬物動態解析において、健康成人データを用いた母集団薬物動態解析時に構築した一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルを骨格モデルとし、個体間変動は CL/F について推定した。

Lu AA21004 の母集団薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量として、年齢、性別、体重、身長、BMI 及び CLcr の CL/F に対する影響、並びに、体重、身長及び BMI の V2/F に対する影響を検討した。その結果、Lu AA21004 の母集団薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として、CL/F に対して体重が組み込まれた。最終モデルにおける Lu AA21004 の CL/F 及び見かけの分布容積〔V2/F 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）の和〕の母集団平均の推定値は、それぞれ約 42 L/h 及び約 2600 L であった。また、V2/F 及び CL/F の母集団平均の推定値から算出した消失半減期は約 59 時間であった。CL/F の共変量として体重を含む最終モデルから推定した Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値を表 2.7.2.3-9 に示す。

表 2.7.2.3-9　最終モデルから推定した Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値

パラメータ	母集団平均の推定値	相対誤差 (%) [a]	個体間変動 (%)
吸収速度定数 (ka) (h^{-1})	0.016	28	NA
見かけの中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) (L)	1.93×10^3	21	NA
見かけの末梢コンパートメントの分布容積(V3/F) (L)	6.68×10^2	fixed	NA
見かけの経口クリアランス(CL/F) (L/h)	41.6	3.2	64
見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) (L/h)	22.9	fixed	NA
CL/F に対する体重の影響 (L/h/kg)	0.48	21	NA
残差 (%)	32 [b]	11	NA

NA：該当せず
a. NONMEM®の結果を用いて（標準誤差／点推定値 × 100）から算出した。
b. 〔100 × sqrt (点推定値)〕から算出した。
日本人患者の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 4（5.3.3.5-2）から引用

さらに、健康成人、日本人 MDD 患者及び海外の MDD 又は GAD 患者を対象としたそれぞれの母集団薬物動態解析から推定された血漿中 Lu AA21004 の母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

表 2.7.2.3-10　健康成人、日本人 MDD 患者及び海外で実施した MDD 又は GAD 患者を対象とした母集団薬物動態解析のパラメータ比較

パラメータ	健康成人 (n=887[a])	日本人 MDD 患者 (n=624)	海外 MDD/GAD 患者 (n=3183[b])
k_a	0.14	0.016	0.14 (FIX)
V2/F (L)	2.0×10^3	1.9×10^3	3.4×10^3
CL/F (L/h)	33	42	39
ω^2_{ka}[d]	0.26	-	-
ω^2_{V2}[e]	0.094	-	0.95
ω^2_{CL}[f]	0.18	0.41	0.78
σ^2[g]	0.065	0.10	0.28
$AUC_{0\text{-}24}$[c] (h*ng/mL)	326±202	314±225	-
C_{max}[c] (ng/mL)	14.4±8.5	12.9±8.7	-

a. 白人割合 74%。　b. 白人割合 84%。　c. 10 mg 投与時のシミュレーション値（平均±標準偏差）。　d. ka の個体間変動。
e. CL/F の個体間変動。　f. V2/F の個体間変動。　g. 残差。
日本人患者の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 9（5.3.3.5-2）から引用

V2/F 及び CL/F の点推定値は、健康成人と日本人 MDD 患者並びに、海外 MDD 又は GAD 患者で同程度であった。一方、日本人患者における k_a は 0.016 h^{-1} であり、健康成人における値（0.14 h^{-1}）より低値であった。日本人患者データを用いた母集団薬物動態解析において、ブートストラップ法により作成したデータセットから推定したパラメータの点推定値と最終モデルにおける点推定値を比較すると、k_a では 58%の差であり、日本人患者データを用いた母集団薬物動態解析において推定された k_a 値は適切に推定できていない可能性が考えられたものの、k_a 以外のパラメータではその差は±3%以内であった。

以上より、日本人 MDD 患者における Lu AA21004 の薬物動態は、健康成人並びに、外国人 MDD 又は GAD 患者における薬物動態で大きく異ならないと考えられた。

2.7.2.3.4 内因性要因の影響

2.7.2.3.4.1 人種の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析では、人種、民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）、地域（欧州、米国又は日本）は Lu AA21004 の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.1）。

海外で人種が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、黒人では白人に比べ AUC_{24} 及び C_{max} がそれぞれ約 1.25 倍及び約 1.33 倍であった（111 試験）。一方、日本人と白人の比較では、Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} に関し、白人に対する日本人の調整済み平均値の比はいずれも 1 に近く（それぞれ 1.0778 及び 1.0905）、90%信頼区間はいずれも 1 を含んでいた（それぞれ 0.8776～1.3236 及び 0.8937～1.3306）。したがって、Lu AA21004 の曝露量に白人と日本人との間で明らかな違いはないと考えた（12260A 試験）。

以上より、人種又は民族による Lu AA21004 の曝露量に明らかな違いはみられなかったことから、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えた。

2.7.2.3.4.2 性別の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析では、性別は Lu AA21004 の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.1）。

海外で性別が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、女性では男性に比べ AUC_{24} 及び C_{max} がそれぞれ約 1.27 倍及び約 1.23 倍であった（111 試験）。日本人男性及び女性に Lu AA21004 を同用量で投与したときの Lu AA21004 の曝露量を表 2.7.2.3-11 に示す。

Lu AA21004 5 又は 10 mg を日本人の健康成人男性及び女性に反復投与したとき、Lu AA21004 の曝露量は、5 mg 反復投与時は女性の方が男性に比べ高かったが、10 mg 反復投与時では男性の方が女性に比べ高く、一貫した結果は得られなかった（CPH-001 試験）。日本人の健康成人男性及び女性に 20 及び 30 mg を反復投与したとき並びに日本人の健康高齢男性及び女性に 10 mg を反復投与したときの Lu AA21004 の曝露量に性別間で明らかな違いはみられなかった（CPH-002 及び CPH-003 試験）。

以上より、性別による Lu AA21004 の曝露量に明らかな違いはみられなかったことから、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えた。

表 2.7.2.3-11　日本人男性及び女性における Lu AA21004 の曝露量

試験番号	用量	Day	平均値（SD）					
			男性			女性		
			n	C_{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL) [a]	n	C_{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL) [a]
CPH-001	5 mg 反復投与	Day 12	6	8.01 (2.57)	162.9 (47.51)	5	13.54 (4.36)	284.5 (102.46)
	10 mg 反復投与	Day 12	6	21.15 (4.05)	431.7 (76.02)	6	13.84 (7.72)	294.8 (166.04)
CPH-002	速放錠 20/30 mg 反復投与 [b]	Day 14	7	45.31 (24.14)	896.5 (493.66)	6	50.28 (18.30)	1029.0 (390.28)
	腸溶錠 20/30 mg 反復投与 [b]	Day 14	7	46.06 (24.77)	888.8 (507.46)	7	40.14 (7.75)	798.5 (154.99)
CPH-003	10 mg 単回投与	Day 1	8	4.22 (0.93)	227.1 (60.42)	7	4.65 (0.62)	219.6 (41.36)

a. 単回投与：AUC_{last}、反復投与：AUC_{24}
b. Day 1~7：20 mg/日、Day 8~14：30 mg/日
CPH-001 試験：総括報告書 Table 11.i（5.3.3.1-1）から引用
CPH-002 試験：総括報告書 Table 11.b、Table 11.c（5.3.1.2-1）から引用
CPH-003 試験：総括報告書 Table 11.a（5.3.3.3-1）から引用

2.7.2.3.4.3 年齢の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析では、年齢は Lu AA21004 の CL/F の有意な共変量となり、高齢者（75 歳）では成人（40 歳）に比べ、Lu AA21004 の曝露量は約 40%増加した（2.7.2.3.3.1）。

海外で年齢が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果、高齢者では非高齢者に比べ Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} がそれぞれ約 27%及び約 23%高かった（111 試験）。

日本人では、健康成人と健康高齢者との間で Lu AA21004 の薬物動態を直接比較した試験はないが、Lu AA21004 10 mg を健康成人男性及び健康高齢男性に単回投与したときの Lu AA21004 の曝露量を表 2.7.2.3-12 に示す。

Lu AA21004 10 mg を健康成人男性及び健康高齢男性に単回投与したとき、健康高齢男性における Lu AA21004 の AUC_{∞}及び C_{max} は、健康成人男性のそれぞれ約 1.09 倍及び約 1.20 倍であった。

以上より、健康成人を対象とした母集団薬物動態解析からは、Lu AA21004 の曝露量は健康成人と比較して健康高齢者（75 歳）で約 40%増加する可能性が考えられたが、海外で実施した 111 試験では、成人と比較した高齢者における Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} の増加はそれぞれ 27%及び 23%程度である。また、試験間比較ではあるものの、日本人健康高齢男性における Lu AA21004 の AUC_{∞}及び C_{max} は、健康成人男性のそれぞれ約 1.09 倍及び約 1.20 倍であったことを踏まえると、年齢により Lu AA21004 の用量を調節する程度の増加ではないと考えた。

表 2.7.2.3-12　日本人の健康成人男性及び健康高齢男性における Lu AA21004 の曝露量

用量	平均値（SD）					
	健康成人男性（CPH-001）			健康高齢男性（CPH-003）		
	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)
10 mg 単回投与	6	3.52 (0.77)	348.1 (153.52)	8	4.22 (0.93)	378.0 (170.02)

CPH-001 試験：総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-1）から引用
CPH-003 試験：総括報告書 Table 11.a（5.3.3.3-1）から引用

2.7.2.3.4.4 チトクローム P450 遺伝子多型の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析において、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP2C9 の代謝能が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

（1）CYP2D6 遺伝子多型の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析では、CYP2D6 の代謝能は Lu AA21004 の CL/F の有意な共変量となり、UM における CL/F は EM に比べ 55%高く、IM 及び PM における CL/F は EM に比べそれぞれ 22%及び 47%低かった（2.7.2.3.3）。この結果は、Lu AA21004 と CYP2D6 阻害剤（Bupropion）との薬物相互作用試験の結果（Bupropion 併用時の Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} は単独投与時に比べ約 2.3 倍及び約 2.1 倍増加）とも一致していた（117 試験）。

以上より、CYP2D6 の PM では、EM に比べ Lu AA21004 の曝露量は約 2 倍に増加する可能性が考えられることから、CYP2D6 の遺伝型が PM であることが判明している患者に Lu AA21004 を投与する場合は、1 日投与量の上限を 10 mg とすることが望ましいと考えた。

（2）CYP2C19 遺伝子多型の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析では、CYP2C19 の代謝能は Lu AA21004 の CL/F の有意な共変量となり、IM 及び PM における CL/F は EM に比べ、それぞれ 19%及び 31%低かった（2.7.2.3.3）。

Lu AA21004 と CYP2C19 阻害剤であるオメプラゾールとの薬物相互作用試験の結果、オメプラゾール 40 mg の単回併用投与は、Lu AA21004 の薬物動態に影響を及ぼさなかった（11826A 試験）。

以上より、CYP2C19 の PM では EM と比較して Lu AA21004 の曝露量がやや増加するものの、CYP2C19 の代謝能は Lu AA21004 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

（3）CYP2C9 遺伝子多型の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析では、CYP2C9 の PM は含まれていなかったが、CYP2C9 の代謝能は有意な共変量とならなかった（2.7.2.3.3）。

Lu AA21004 と、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の阻害剤であるフルコナゾールとの薬物相互作用試験の結果、フルコナゾール 200 mg/日を反復併用投与したとき、Lu AA21004 単独投与時と比較して C_{max} に明らかな違いはみられなかったが、AUC_{last} は単独投与時の約 1.46 倍であった（103 試験）。

以上より、CYP2C9 の PM では EM に比べ Lu AA21004 の曝露量が増加する可能性があるものの、臨床的に問題となる程度の増加ではないと考えた。

2.7.2.3.4.5 肝機能障害及び腎機能障害の影響

（1）肝機能障害の影響

外国人の軽度又は中等度の肝機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、肝機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（114 試験）。その結果、軽度又は中等度の肝機能障害者における Lu AA21004 の AUC_{last} は健康成人の約 0.91～約 0.98 倍、C_{max} は健康成人の約 0.84～約 0.86 倍であった（2.7.2.2.2.2）。

さらに、外国人の高度肝機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 5 mg を単回投与し、肝機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（401 試験）。その結果、高度肝機能障害者の Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ 1.10 倍及び 0.76 倍であった（2.7.2.2.2.2）。

以上より、肝機能障害を有する患者において Lu AA21004 の用量調節は不要と考えた。

（2）腎機能障害の影響

外国人の腎機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、腎機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（112 試験）。その結果、軽度～重度の腎機能障害者では、Lu AA21004 の AUC_{last} は健康成人の約 1.09～約 1.16 倍、C_{max} は健康成人の約 0.89～約 1.08 倍であった。一方、ESRD の Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} は健康成人のそれぞれ約 0.87 倍及び約 0.73 倍であった（2.7.2.2.2.2）。

以上より、腎機能障害を有する患者において Lu AA21004 の用量調節は不要と考えた。

2.7.2.3.5 外因性要因の影響

薬物相互作用試験としては 11 試験を実施し、Lu AA21004 と Bupropion、リファンピシン、ケトコナゾール／フルコナゾール、オメプラゾール、Indiana cocktail、経口避妊薬、ワルファリン、ジアゼパム、エタノール、アスピリン及びリチウムとの薬物動態学的又は薬力学的相互作用を評価した。試験結果の解釈として、単独投与時と併用投与時の間で生物学的同等性が認められた場合（対数変換した C_{max} 及び AUC の平均値の差の 90%信頼区間の逆対数変換

値が 0.80～1.25 の範囲に収まる）、薬物動態学的相互作用はないと判断した。また、Lu AA21004 は 10 mg/日及び 20 mg/日で有効性を示していることに加え、30 mg/日まで良好な忍容性を有することから、上記に当てはまらない場合でも、対数変換した C_{max} 及び AUC の平均値の差の点推定値の逆対数変換値が 0.5～2 の範囲内にある場合、併用において用量調節は不要と考えた。

薬物相互作用試験における Lu AA21004 の用量は、リファンピシン及びエタノールとの薬物相互作用試験（115 及び 110 試験）を除き、10 mg/日とした。Lu AA21004 の臨床での最高用量は 20 mg/日であるが、*in vitro* 試験の結果、Lu AA21004 は臨床用量で CYP を阻害せず（2.7.2.3.5.2）、また、臨床用量範囲で曝露量に線形性がみられていることから（2.7.2.3.2.7）、Lu AA21004 の薬物相互作用は本用量で評価可能と判断した。

2.7.2.3.5.1 他の薬剤が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響

（1）*In Vitro* 代謝

In vitro 試験の結果から、Lu AA21004 の代謝には複数の CYP 分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2B6）が関与することが示唆された。これら CYP 分子種により生成する代謝物は、臨床検体中に同定された Lu AA21004 の代謝物プロファイルとも一致していた（2.7.2.3.2.5 及び図 2.7.2.2-1）。

（2）臨床薬物相互作用試験

他の薬剤が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、臨床薬物相互作用試験では、CYP 阻害剤として Bupropion（CYP2D6 阻害剤）、ケトコナゾール（CYP3A4/5 及び P-gp 阻害剤）、フルコナゾール（CYP2C19、CYP2C9 及び CYP3A4/5 阻害剤）、オメプラゾール（CYP2C19 阻害剤）との薬物相互作用を、また、CYP 誘導剤としてリファンピシンとの薬物相互作用を検討した（117、103、11826A 及び 115 試験）。さらに、エタノール及びアスピリンが Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響についても検討した（110 及び 116 試験）。これらの試験の結果を図 2.7.2.3-2 に示す。

Lu AA21004 とオメプラゾール、エタノール又はアスピリンとの間には、薬物動態学的相互作用はみられなかった。

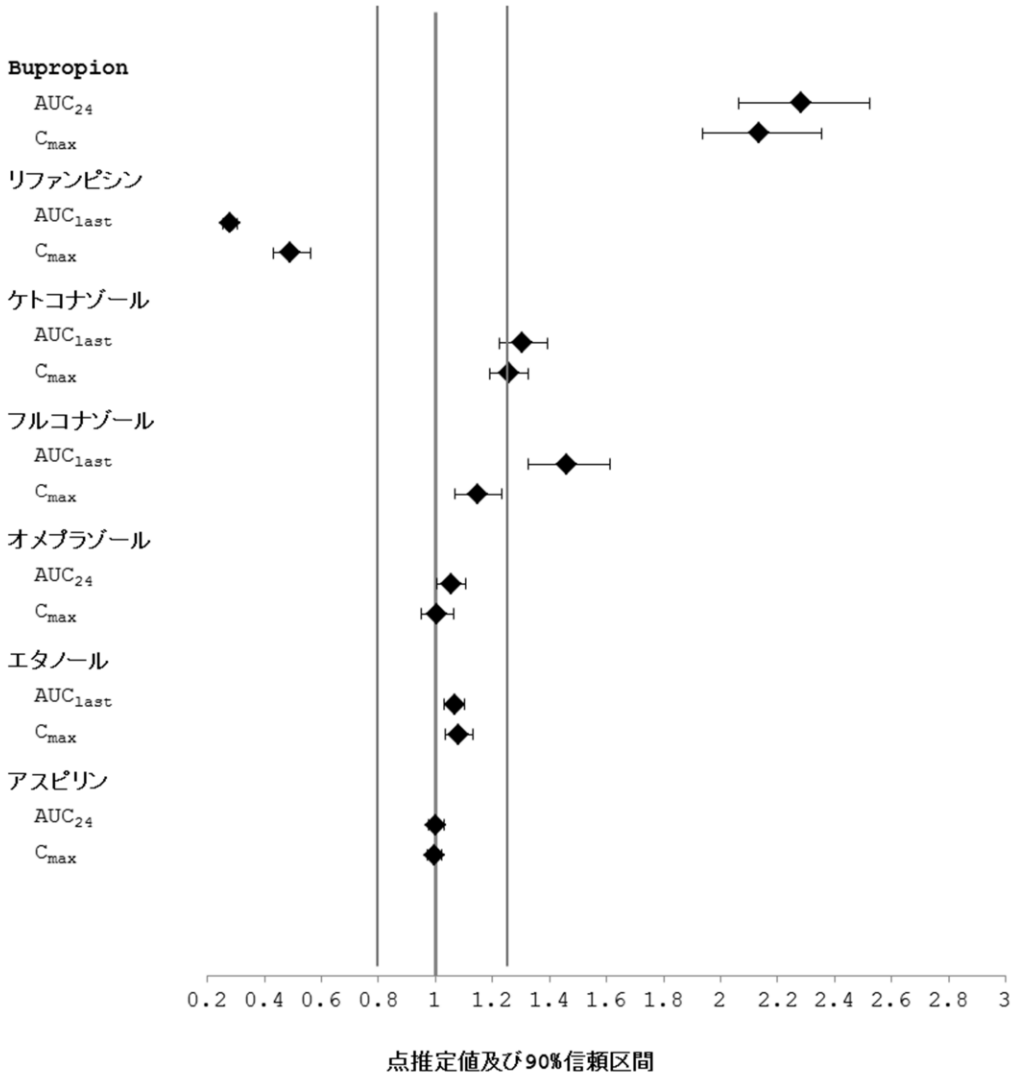
Lu AA21004 を強力な CYP2D6 阻害剤である Bupropion と併用したとき、Lu AA21004 の曝露量は単独投与時の約 2 倍であった（117 試験）。この結果は、健康成人を対象とした母集団薬物動態解析において、CYP2D6 の PM の CL/F が EM の約 1/2 であったことと一致していた（2.7.2.3.3.1）。117 試験において、Lu AA21004 と Bupropion と併用投与したときの有害事象の発現頻度（89.3%）は Lu AA21004 単独で投与したとき（63.3%）に比べ高く、Lu AA21004 を CYP2D6 阻害剤と併用する場合には、個々の患者の状態に応じて適宜 Lu AA21004 の用量を調節する必要があると考えられる。

Lu AA21004 を CYP3A4/5 及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{last} は単独投与時の約 1.30 倍であった。また、Lu AA21004 を CYP2C19、CYP2C9 及び CYP3A4/5 の阻害剤であるフルコナゾールと併用投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{last} は単独投与時の約 1.46 倍であった（103 試験）。これらの結果は、Lu AA21004 の代謝には CYP2D6 以外にも、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5 も関与していることを示すものと

考えられる。しかし、これらの CYP 阻害剤による Lu AA21004 の曝露量の増加はわずかであり、用量調節は不要と考えた。

Lu AA21004 を CYP 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{last} は単独投与時の約 0.28 倍であった（115 試験）。CYP2D6 はリファンピシンによって誘導されないが、リファンピシンは CYP3A4/5、1A2、2C9、2C19 さらに UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ等の薬物代謝酵素を誘導することが報告されている。

以上より、Lu AA21004 を CYP 誘導剤と併用する場合には、個々の患者の状態に応じて適宜 Lu AA21004 の用量を調節する必要があると考えられる。



103 試験：総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-3）から引用
110 試験：総括報告書 Table 11.bb（5.3.3.4-9）から引用
115 試験：総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-2）から引用
116 試験：総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-10）から引用
117 試験：総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-1）から引用

図 2.7.2.3-2　併用薬が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.5.2 Lu AA21004 が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

（1）*In Vitro* 阻害及び誘導

In vitro では、Lu AA21004 及びその代謝物は、検討した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A）のいずれに対しても、臨床的に問題となる阻害を示さなかった。また、Lu AA21004 及び主要代謝物 Lu AA34443 は、検討した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5）のいずれについても、*in vitro* で酵素活性を誘導しなかった（2.7.2.2.1.3）。

In vitro では、Lu AA21004 は P-gp 阻害作用を示し、IC_{50} は 4.14 μmol/L（約 1200 ng/mL）であった。20 mg を反復投与したときの Lu AA21004 の C_{max} が約 21～34 ng/mL であることを考慮すると（CPH-001 試験、CPH-002 試験）、Lu AA21004 が全身の P-gp を阻害する可能性は低いと考える（$[I]_1/IC_{50}<0.1$）。一方、Lu AA21004 の腸管内での推定最大濃度に基づくと、Lu AA21004 が腸管での排出を阻害する可能性は否定できないものの（$[I]_2/IC_{50}>10$）、Lu AA21004 の IC_{50} は P-gp 阻害剤であるシクロスポリン A（IC_{50}：0.72 μmol/L）及びケトコナゾール（IC_{50}：0.57 μmol/L）のそれぞれ約 6 倍及び約 7 倍高かった（2.7.2.2.1.1）。

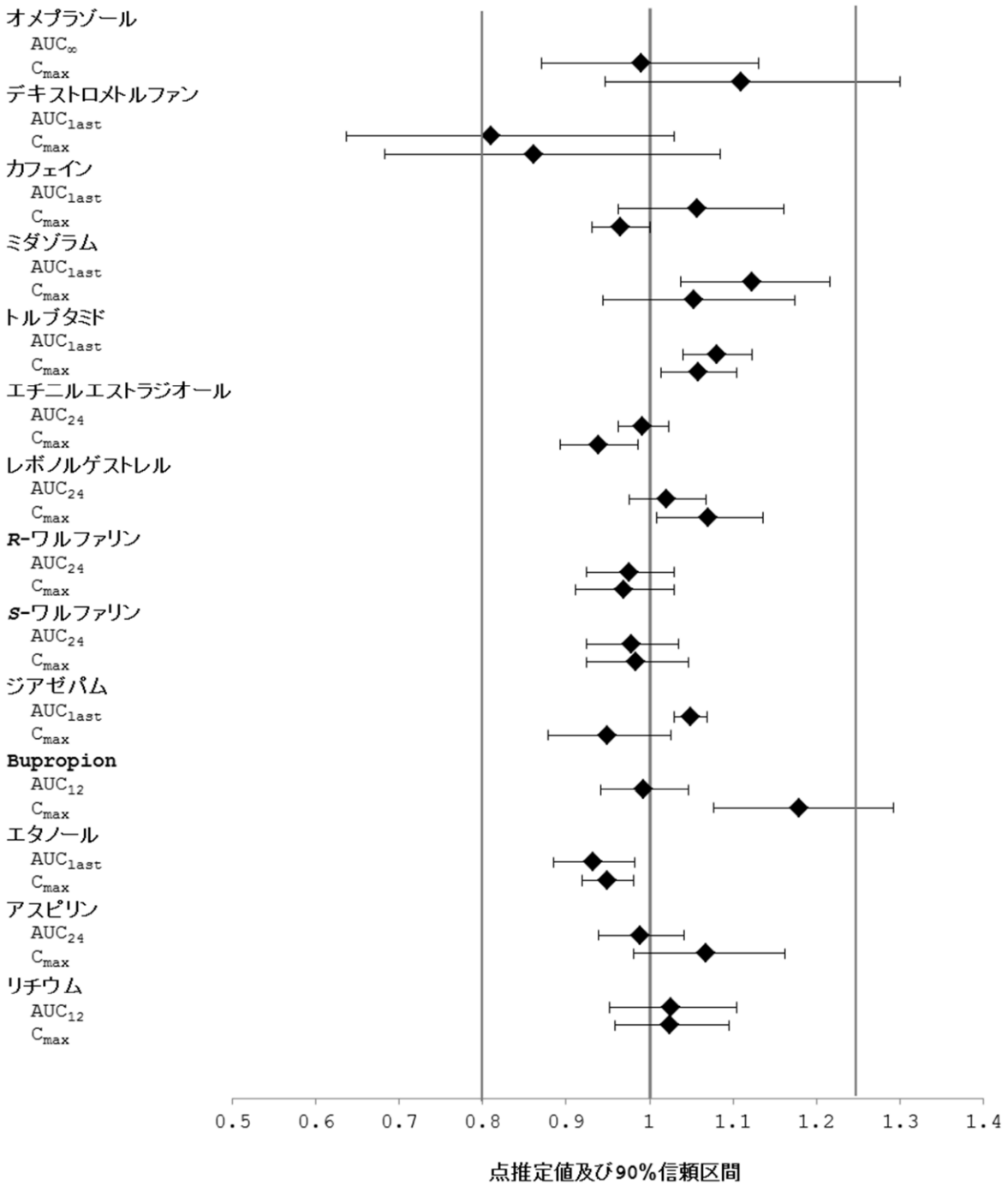
In vitro では、Lu AA21004 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.93、12.3、21.7 及び 43.7 μmol/L と算出した。また、Lu AA34443 は OCT1 及び MATE1 の輸送活性を阻害し、OCT1 及び MATE1 に対する IC50 値はそれぞれ 9.18 及び 18.5 μmol/L と算出した。その他のトランスポーターに対して Lu AA21004 及び Lu AA3444 は阻害作用を示さなかった。

（2）臨床薬物相互作用試験

臨床的薬物相互作用試験では、Lu AA21004 と各種 CYP 基質（CYP2C19：オメプラゾール、ジアゼパム、CYP2C9：トルブタミド、*S*-ワルファリン、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP1A2：カフェイン、*R*-ワルファリン、CYP3A4：ミダゾラム、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル及び CYP2B6：Bupropion）、さらにエタノール、アスピリン及びリチウムとの薬物相互作用を検討した（11826A、113、101、109、102、117、110、116 及び 118 試験）。これらの試験の結果を図 2.7.2.3-3 に示す。

デキストロメトルファン、オメプラゾール及び Bupropion を除き、Lu AA21004 と各薬剤との間に薬物動態学的相互作用はみられなかった。Lu AA21004 と CYP2D6 の基質であるデキストロメトルファンを併用投与したとき、デキストロメトルファンの AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 19%及び 14%減少した（101 試験）。Lu AA21004 と CYP2C19 の基質であるオメプラゾールを併用投与したとき、オメプラゾールの C_{max} は 11%増加した（11826A 試験）。さらに、Lu AA21004 と CYP2B6 の基質である Bupropion を併用投与したとき、Bupropion の C_{max} は 18%増加した（117 試験）。

以上より、Lu AA21004 の反復投与は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 のいずれに対しても、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えた。また、Lu AA21004 の単回又は反復投与は、エタノール、アスピリン及びリチウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。



101 試験：総括報告書 Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c、Table 11.d（5.3.3.4-5）から引用
102 試験：総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-6）から引用
109 試験：総括報告書 Table 11.d、Table 11.h（5.3.3.4-7）から引用
110 試験：総括報告書 Table 11.dd（5.3.3.4-9）から引用
113 試験：総括報告書 Table 15.2.6.1（5.3.3.4-8）から引用
116 試験：総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-10）から引用
117 試験：総括報告書 Table 11.f（5.3.3.4-1）から引用
11826A 試験：総括報告書 Panel 10（5.3.3.4-4）から引用
118 試験：総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-11）から引用

図 2.7.2.3-3　Lu AA21004 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.5.3 Lu AA21004 が他の薬剤の薬力学的作用に及ぼす影響

Lu AA21004 が他の薬剤の薬力学的作用に及ぼす影響として、Lu AA21004 が経口避妊薬によるホルモン濃度の変化、ワルファリンの抗凝固作用、エタノール又はジアゼパムの中枢神経系作用及びアスピリンの血小板凝集阻害作用に及ぼす影響を評価した（102、109、110、113 及び 116 試験）。薬力学的パラメータとしては血清中性ホルモン又は SHBG 濃度の変化量（経口避妊薬）、プロトロンビン時間（AUCINR 及び INR_{Max}）及びその変化量（ワルファリン）、各種認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性（エタノール及びジアゼパム）並びに血小板凝集の阻害率（アスピリン）を用い、各パラメータについて単独投与時と Lu AA21004 併用投与時の平均値を比較した。結果の概略を以下に示す。

（1）経口避妊薬との薬力学的相互作用

Lu AA21004 10 mg/日と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）を反復併用投与したとき、血清中性ホルモン（LH、FSH、17-β-ヒドロキシエストラジオール及びプロゲステロン）又は SHBG 濃度の変化量に単独投与時（プラセボ併用投与時）と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（102 試験）。Lu AA21004 と経口避妊薬との間には薬物動態学的相互作用もみられず、Lu AA21004 は混合型経口避妊薬の避妊効果に影響を及ぼさないと考えた。

（2）ワルファリンとの薬力学的相互作用

Lu AA21004 10 mg/日とワルファリン（1～10 mg/日）を反復併用投与したとき、プロトロンビン時間（AUCINR 及び INR_{Max}）及びその変化量に単独投与時（プラセボ併用投与時）と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（109 試験）。Lu AA21004 とワルファリンとの間には薬物動態学的相互作用もみられず、Lu AA21004 はワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えた。

（3）ジアゼパム及びエタノールとの薬力学的相互作用

Lu AA21004 10 mg/日とジアゼパム（10 mg）を単回併用投与したとき、認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性検査の結果に、ジアゼパム単独投与時（プラセボ併用投与時）と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（113 試験）。同様に、Lu AA21004 20 又は 40 mg とエタノール（0.6 g/kg）を単回併用投与したとき、エタノール単独投与時（プラセボ併用投与時）と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（110 試験）。Lu AA21004 とジアゼパム又はエタノールの間には薬物動態学的相互作用もみられず、Lu AA21004 はジアゼパム又はエタノールの中枢神経系作用に影響を及ぼさないと考えられた。

（4）アスピリンとの薬力学的相互作用

Lu AA21004 10 mg/日とアスピリン（150 mg/日）を反復併用投与したとき、アラキドン酸、ADP 又はコラーゲン誘発血小版凝集の阻害率に、アスピリン単独投与時（プラセボ併用投与時）と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（116 試験）。Lu AA21004 とアスピリンとの間には薬物動態学的相互作用もみられず、Lu AA21004 はアスピリンの血小板凝集阻害作用に影響を及ぼさないと考えた。

2.7.2.3.5.4 臨床薬物相互作用試験のまとめ

実施した 11 の薬物相互作用試験において、Lu AA21004 の曝露量は単独投与時と比較して CYP2D6 阻害剤である Bupropion との併用により約 2 倍に増加し（117 試験）、CYP 誘導剤であるリファンピシンとの併用により約 0.28 倍に減少した（115 試験）。その他の試験では臨床的に問題となる薬物相互作用はみられなかった。

これらの結果から、Lu AA21004 を CYP2D6 の阻害剤又は CYP 誘導剤と併用する場合には、個々の患者の状態に応じて適宜 Lu AA21004 の用量を調節する必要があると考えられた。その他の試験では、臨床的に問題となる薬物動態学的／薬力学的相互作用はみられなかった。

2.7.2.3.6 Lu AA21004 の薬力学的作用

2.7.2.3.6.1 心室再分極に及ぼす影響

QT/QTc 評価試験（104 試験）において Lu AA21004（10 及び 40 mg/日）が心室再分極に及ぼす影響を評価した結果、時間を一致させた QTc 間隔のプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であり、Lu AA21004 は QT/QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.4）。

2.7.2.3.6.2 自動車運転能力に及ぼす影響

Lu AA21004（10 mg/日）及びミルタザピン（30 mg/日）が自動車運転能力に及ぼす影響を自動車運転時の水平位置のずれ及び走行速度のばらつきを指標に評価した結果（12689A 試験）、Lu AA21004 は単回投与後及び反復投与後のいずれにおいてもプラセボ投与後に比較して統計学的に有意な差はみられなかった。一方、ミルタザピンでは、単回投与後に自動車運転能力の低下がみられた。なお、本結果の詳細については 2.7.2.2.2.4（2）及び 2.7.4.5.8 に記載した。

2.7.2.3.6.3 他の薬力学的バイオマーカーに及ぼす影響

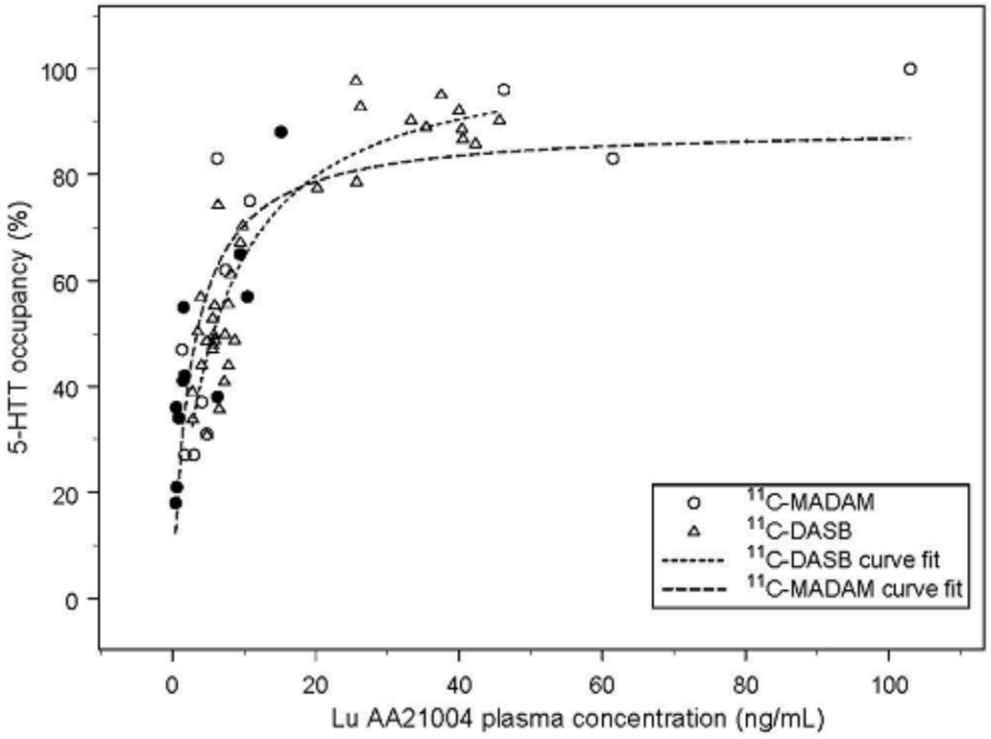
In vitro 試験の結果、Lu AA21004 は強力な 5-HTT 阻害剤であることが示されている（2.6.2）。10467 及び 12260A 試験において、Lu AA21004 が血小板中 5-HT 濃度に及ぼす影響を評価した結果（10467 試験：2.5、5 及び 10/20/40 mg/日、女性のみ、12260A 試験：2.5、5 及び 20 mg/日、男性のみ）、いずれの試験においても用量及び投与期間に伴う血小板中 5-HT 濃度の低下がみられた。この結果は、Lu AA21004 がヒト生体内（末梢）において 5-HTT 阻害作用を有することを示していると考えられる。一方、Lu AA21004 10 mg/日又はプラセボを 14 日間反復投与したときのアラキドン酸、ADP 及びコラーゲン誘発血小板凝集に統計学的に有意な差はみられなかった（116 試験）。

また、124 試験において、Lu AA21004 が脳脊髄液中 5-HT 濃度に及ぼす影響を評価した結果、脳脊髄液中 5-HT の $AUEC_{24}$ は、Lu AA21004 20 mg 単回投与後は約 41%、14 日間反復投与後は約 176%増加した。この結果は、Lu AA21004 がヒト脳内においても 5-HTT 阻害作用を有することを示していると考えられる。

2 種類の放射性リガンドを用いた PET スキャンにより、Lu AA21004 の脳内 5-HTT 占有率を検討した試験（10985 及び 12260A 試験）の結果から、血漿中 Lu AA21004 濃度と 5-HTT 占有率の相関を評価した（図 2.7.2.3-4）。

縫線核における 5-HTT 占有率に対する Lu AA21004 の EC_{50} 値は両試験で同程度であり、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg/日反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率は、それぞれ約 50%、63%及び>80%であった（2.7.2.2.2.4）。

Lu AA21004 は、10 mg/日の用量、すなわち 5-HTT 占有率が約 63%の用量においても有意な抗うつ作用を示しているが（CCT-004 試験）、これに対し、他の SSRI/SNRI では、臨床用量での線条体における 5-HTT 占有率は約 80%であることが、[^{11}C]-DASB リガンドを用いた試験で示されている[1]。このことから、Lu AA21004 は従来の SSRI/SNRI とは異なる作用機序を有すると考えられ、5-HT 受容体に対する直接的な作用（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 5-HTT 阻害作用が、抗うつ作用の発現に関与している可能性が推察された。



5-HTT 占有率は、[^{11}C]-MADAM リガンド（10985 試験）及び[^{11}C]-DASB リガンド（12260A 試験）を用いて PET により測定した。
●：単回投与データ、○：反復投与データ

図 2.7.2.3-4　健康成人の縫線核の 5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の関係（10985 及び 12260A 試験）

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 参考文献

[1] Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [^{11}C]DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry 2004;161(5):826-35.

目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 5
2.7.3.1.2 試験デザインの概観 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 評価資料 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 23
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 24
2.7.3.4.1 用法の検討 24
2.7.3.4.2 用量の検討 24
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 25
2.7.3.5.1 長期投与試験 25
2.7.3.5.2 再燃予防試験 25
2.7.3.6 参考文献 26
2.7.3.7 付録 27

表

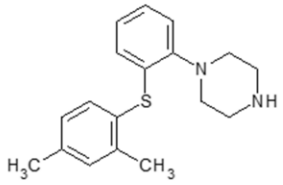
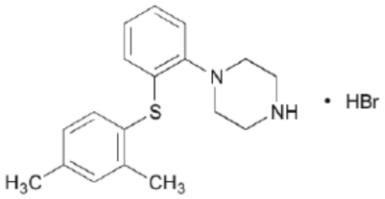
表 2.7.3.1-1　試験の概要（評価資料） 5
表 2.7.3.1-2　試験の概要（参考資料） 6
表 2.7.3.1-3　短期投与試験の主な選択基準 7
表 2.7.3.1-4　短期投与試験の用量 7
表 2.7.3.1-5　長期投与試験の用量 7
表 2.7.3.1-6　短期投与試験の主要評価項目及び副次評価項目 8
表 2.7.3.2-1　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-002 試験） 9
表 2.7.3.2-2　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-002 試験） 10
表 2.7.3.2-3　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） 10
表 2.7.3.2-4　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-003 試験） 11

表 2.7.3.2-5　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-003 試験） 12
表 2.7.3.2-6　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験） 12
表 2.7.3.2-7　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-004 試験） 13
表 2.7.3.3-1　選択・除外基準 14
表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 18
表 2.7.3.3-3　被験者の内訳 19
表 2.7.3.3-4　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM） 20
表 2.7.3.3-5　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA） 21
表 2.7.3.3-6　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 反応率（ロジスティック回帰分析） 22
表 2.7.3.3-7　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 寛解率（ロジスティック回帰分析） 22
表 2.7.3.3-8　性別の投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験） 23
表 2.7.3.3-9　年齢別の投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験） 23
表 2.7.3.3-10　ベースライン時の MADRS 合計スコア別の投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験） 24
表 2.7.3.5-1　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した割合（Cox の比例ハザードモデル）（11985A 試験） 25
表 2.7.3.7-付録-1　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-002 試験） 27
表 2.7.3.7-付録-2　Overall F 検定の結果（CCT-003 試験） 27
表 2.7.3.7-付録-3　Overall F 検定の結果（CCT-003 試験） 27
表 2.7.3.7-付録-4　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）（CCT-003 試験） 27
表 2.7.3.7-付録-5　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験） 28
表 2.7.3.7-付録-6　各評価時点の MADRS 合計スコアの変化量（OCT-001 試験） 29
表 2.7.3.7-付録-7　各評価時点の MADRS 合計スコア、MADRS 合計スコアの変化量（OCT-001 試験） 30

図

図 2.7.3.5-1　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するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（11985A 試験） 26

略号一覧表

略号	一般名	化学構造式	由来
Lu AA21004	Vortioxetine ボルチオキセチン		フリー体
Lu AA21004-HBr	Vortioxetine Hydrobromide ボルチオキセチン臭化水素酸塩 （JAN）		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
5-HT	5-hydroxytryptamine（セロトニン）
5-HTT	5-hydroxytryptamine transporter（セロトニントランスポーター）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
BMI	Body mass index（体格指数）
CGI-I	Clinical Global Impression Scale – Improvement（臨床全般印象－改善度）
CGI-S	Clinical Global Impression Scale – Severity（臨床全般印象－重症度）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., Text revision（精神疾患の分類と診断の手引き 第 4 版改訂版）
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Ed.（精神疾患の分類と診断の手引き 第 5 版）
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale（ハミルトンうつ病評価スケール）
LOCF	Last observation carried forward（最終測定値の引き延ばしによる補完）
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale（モンゴメリー・アズバーグうつ病評価スケール）
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview（精神疾患簡易構造化面接法）
MMRM	Mixed model for repeated measures（経時測定データに対する混合効果モデル）
OC	Observed case（観測値）
PM	Poor metabolizer（代謝能が低い人）
PTE	Pretreatment Event
SDS	Sheehan Disability Scale（シーハン障害スケール）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

Lu AA21004 の有効性評価は、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）及び国内第 3 相試験 3 試験（CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）の計 4 試験を評価資料とし、検討した。これらの評価資料の試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

評価資料の試験のうち、短期投与の有効性は、短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）の結果に基づき評価した。長期投与の有効性は、CCT-003 試験の継続投与試験である OCT-001 試験の結果に基づき評価した。

大うつ病性障害患者を対象に実施した海外試験のうち、再燃予防試験を参考資料とした。参考資料の試験の概要を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-1　試験の概要（評価資料）

試験番号	試験デザイン	用法・用量	有効性解析対象例数	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	最大の解析対象集団 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	最大の解析対象集団 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間（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）	最大の解析対象集団 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 週目までは 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	最大の解析対象集団 2[1] 119 例	5.3.5.2-1

[1]最大の解析対象集団のうち、OCT-001試験の治験薬を投与された被験者

表 2.7.3.1-2　試験の概要（参考資料）

試験番号	試験デザイン	用法・用量	有効性解析対象例数	添付資料番号
再燃予防試験				
11985A	第 3 相、海外、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	非盲検期間：第 1～2 週目までは Lu AA21004 5 mg、第 3～8 週目までは Lu AA21004 5 又は 10 mg（可変用量）、第 9～12 週目は Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与（固定用量） 【プラセボ群】 二重盲検投与期間：プラセボを 1 日 1 回、24～64 週間投与 【Lu AA21004 群】 二重盲検投与期間 : Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回、24～64 週間投与（非盲検期間の最終投与量と同一用量）	最大の解析対象集団 プラセボ群：192 例 Lu AA21004 群：204 例	5.3.5.1-14

2.7.3.1.2 試験デザインの概観

評価資料である短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）並びに長期投与試験（OCT-001 試験）の試験デザインの概観を本項に示す。また、参考資料の再燃予防試験（11985A 試験）は 2.7.3.5.2 に示す。

試験デザインは、短期投与試験では無作為化、二重盲検、並行群間比較、長期投与試験では非盲検とした。短期投与試験ではプラセボ対照とした。CCT-004 試験は 1 週間のプラセボリードイン期間（単盲検）を設定した。

評価資料の試験デザインは、抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン[1]に基づき、設定した。当該ガイドライン発出前に治験実施計画書を作成した CCT-002 試験は海外の短期投与試験を参照し、設定した。

2.7.3.1.2.1 対象患者の選択

DSM-IV-TR で大うつ病性障害と診断された患者を対象とした。

短期投与試験の主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示す。

大うつ病エピソードのタイプについて、CCT-002 及び CCT-003 試験では単一性及び反復性エピソードを有する患者を対象とし、CCT-004 試験では反復性エピソードを有する患者のみを対象とした。

ベースラインの重症度について、CCT-002 及び CCT-003 試験では MADRS 合計スコアが 26 以上及び CGI-S スコアが 4 以上の患者を対象とし、CCT-004 試験では MADRS 合計スコアが 26 以上、CGI-S スコアが 4 以上及び HAM-D17 合計スコアが 18 以上の患者を対象とした。

また、CCT-004 試験ではプラセボリードイン期間を設定し、プラセボリードイン期間開始時から MADRS 合計スコアが 25%以上改善又は悪化した患者を除外した。

現在の大うつ病エピソードの持続期間について、CCT-002 及び CCT-003 試験では 3 ヵ月以上の患者を対象とし、CCT-004 試験では 3 ヵ月以上 12 ヵ月以下の患者を対象とした。

表 2.7.3.1-3　短期投与試験の主な選択基準

試験番号	年齢	大うつ病エピソードのタイプ	MADRS 合計スコア	HAM-D17 合計スコア	CGI-S スコア	現在の大うつ病エピソードの持続期間
CCT-002	20 歳以上 64 歳以下	単一性、反復性	26 以上	-	4 以上	3 ヵ月以上
CCT-003	20 歳以上 75 歳以下	単一性、反復性	26 以上	-	4 以上	3 ヵ月以上
CCT-004	20 歳以上 75 歳以下	反復性のみ	26 以上	18 以上	4 以上	3 ヵ月以上 12 ヵ月以下

長期投与試験では、先行する短期投与試験の二重盲検投与期間を完了し、二重盲検投与期間の投与 8 週時点の CGI-S スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善した患者を対象とした。

2.7.3.1.2.2 投与期間、用量

投与期間、用量を表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2 に示す。

短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）では、有効性を評価する二重盲検投与期間について、8 週間とした。また、CCT-004 試験では二重盲検投与期間前のプラセボリードイン期間として 1 週間設定した。

二重盲検投与期間後の投与中止後の観察期間について、CCT-002 及び CCT-003 試験では 2 週間とした（CCT-003 試験の継続投与試験である OCT-001 試験に参加する被験者は CCT-003 試験で規定した投与中止後の観察期間は実施しないこととした）。CCT-004 試験では設定しなかった。

長期投与試験（OCT-001 試験）では、先行する短期投与試験に継続して Lu AA21004 を 52 週間投与した。

短期投与試験及び長期投与試験の用量をそれぞれ表 2.7.3.1-4 及び表 2.7.3.1-5 に要約する。

短期投与試験では固定用量とし、長期投与試験では可変用量とした。

表 2.7.3.1-4　短期投与試験の用量

試験番号	プラセボ	Lu AA21004		
		5 mg	10 mg	20 mg[a]
CCT-002	X	X	X	X
CCT-003	X	X	X	
CCT-004	X		X	X

a. 第 1 週目は 10 mg

表 2.7.3.1-5　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

2.7.3.1.2.3 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 2.7.3.2 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 2.7.3.1-6 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 2.7.3.1-6　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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

短期投与試験の CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験並びに長期投与試験の OCT-001 試験の結果の要約を示す。

2.7.3.2.1 評価資料

2.7.3.2.1.1 短期投与試験

（1）CCT-002 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-1

大うつ病性障害患者を対象とした日本を含む第 2/3 相国際共同試験である。Lu AA21004 5、10 又は 20 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評価することを主目的とした。

無作為化された 600 例のうち、最大の解析対象集団は 593 例（プラセボ群 151 例、Lu AA21004 5 mg 群 144 例、10 mg 群 148 例及び 20 mg 群 150 例）、治験実施計画書に適合した対象集団は 548 例（プラセボ群 140 例、Lu AA21004 5 mg 群 136 例、10 mg 群 135 例及び 20 mg 群 137 例）であった。無作為化された日本人は 129 例（21.5%）であった。

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 2.7.3.2-1 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 2.7.3.2-1 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（表 2.7.3.7-付録-1）。

3）その他の解析

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 2.7.3.2-2 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 2.7.3.2-2 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 2.7.3.2-3 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 2.7.3.2-3 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

：添付資料番号 5.3.5.1-2

日本人の大うつ病性障害患者を対象とした国内第 3 相試験である。Lu AA21004 5 又は 10 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評価することを主目的とした。

無作為化された 366 例のうち、最大の解析対象集団は 365 例（プラセボ群 124 例、Lu AA21004 5 mg 群 119 例及び 10 mg 群 122 例）、治験実施計画書に適合した対象集団は 355 例（プラセボ群 118 例、Lu AA21004 5 mg 群 117 例及び 10 mg 群 120 例）であった。

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 2.7.3.2-4 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（表 2.7.3.7-付録-2）。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 2.7.3.2-4　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 2.7.3.2-5 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 2.7.3.2-5　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（表 2.7.3.7-付録-3、表 2.7.3.7-付録-4）。

（3）CCT-004 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-3

日本人の大うつ病性障害患者を対象とした国内第 3 相試験である。Lu AA21004 10 又は 20 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評価することを主目的とした。

無作為化された 493 例のうち、最大の解析対象集団は 489 例（プラセボ群 161 例、Lu AA21004 10 mg 群 165 例及び 20 mg 群 163 例）、治験実施計画書に適合した対象集団は 476 例（プラセボ群 158 例、Lu AA21004 10 mg 群 162 例及び 20 mg 群 156 例）であった。

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 2.7.3.2-6 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 2.7.3.2-6　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（表 2.7.3.7-付録-5）。

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 2.7.3.2-7 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-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 2.7.3.2-7　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

2.7.3.2.1.2 長期投与試験

（1）OCT-001 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-1**

CCT-003 試験の二重盲検投与期間を完了した大うつ病性障害患者を対象とした国内第 3 相長期継続投与試験である。Lu AA21004 を可変用量（5、10 又は 20 mg）で 52 週間投与したときの有効性を評価することを副目的とした。

OCT-001 試験の治療期へ移行した 120 例のうち、最大の解析対象集団 2 は 119 例であった。

OCT-001 試験における投与 52 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアのベースライン（CCT-003 試験の開始時）からの変化量（平均値）は、CCT-003 試験での投与群ごとにプラセボ群で-24.9、Lu AA21004 5 mg 群で-28.0 及び 10 mg 群で-25.5 であった（表 2.7.3.7-付録-6）。

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 52 週時点（LOCF）で-8.1 であった（表 2.7.3.7-付録-7）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

主に短期投与試験の結果の比較を示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験について示す。

2.7.3.3.1.1 選択・除外基準の比較

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準

	CCT-002 試験	CCT-003 試験	CCT-004 試験
選択基準	試験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者		
	試験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者による署名及び日付記入ができる者	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者	
	DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害である者（分類コード 296.2x 及び 296.3x）		DSM-IV-TR に基づく主診断が反復性の大うつ病性障害である者（分類コード 296.3x）
	性別不問		
	同意取得時の年齢が 20 歳以上 64 歳以下である者	同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である者	
	現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 3 ヵ月以上継続している者	現在の大うつ病エピソードが前観察期間開始時に 3 ヵ月以上持続している者	現在の大うつ病エピソードの持続期間が前観察期開始時に 3 ヵ月以上、12 ヵ月以下である者
	スクリーニング及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 26 以上である者	前観察期間開始時及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 26 以上である者	前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時及び二重盲検投与期間開始時の MADRS 合計スコアが 26 以上である者
	スクリーニング及びベースライン時の CGI-S スコアが 4 以上である者	前観察期間開始時及びベースライン時に CGI-S スコアが 4 以上である者	前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時及び二重盲検投与期間開始時の CGI-S スコアが 4 以上である者
	―	―	前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時及び二重盲検投与期間開始時の HAM-D17 合計スコアが 18 以上である者
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から追跡調査期間終了まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から追跡調査期終了まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者
除外基準	次のいずれか 1 つ以上の条件を満たす者： ・DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者（MINI により評価する）。ただし、DSM-IV-TR により定義される不安障害の診断基準を満たしていない限り、不安症状を併発する者でも適格とした。 ・DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む）の合併又は既往を有する者	次のいずれか 1 つ以上の条件を満たす者： ・DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者（MINI により評価する）。ただし、DSM-IV-TR により定義される不安障害の診断基準を満たしていない限り、不安症状を併発する者でも適格とした。 ・DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む）の合併又は既往を有する者	精神疾患又は神経疾患の合併又は既往について、次のいずれかに該当する者 ・DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者（MINI により評価する）。ただし、DSM-IV-TR により定義される不安障害の診断基準を満たしていない限り、不安症状を併発する者でも適格とする。 ・DSM-IV-TR により定義される躁病、混合性又は軽躁病エピソード、精神病性の特徴を伴う大うつ病、統合失調症、若しくは他の精神病性障害（物質関連性精神障害又は一般身体疾患による精神障害を含む）の合併又は既往を有する者

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（続き）

	CCT-002 試験	CCT-003 試験	CCT-004 試験
除外基準（続き）	・DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の合併又は既往を有する者。スクリーニング時の尿中薬物検査の結果が陽性である被験者は除外した（医師の指示によるもの又は薬物濫用を生じない薬剤を除く）。	・DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の合併又は既往を有する者。前観察期間開始時及びベースライン時の尿中薬物検査の結果が陽性である者	・DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の合併又は既往を有する者 ・前観察期間開始時又はプラセボリードイン期間開始時の尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性である者。ただし、前観察期間開始時において、前治療薬のウォッシュアウト実施前であったため陽性となった場合は、プラセボリードイン期間開始時の検査結果が陰性であれば適格とする。
	・臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者 ・神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病等）を有する者 ・本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR の II 軸に該当する障害を有する者	・臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者 ・神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病等）を有する者 ・本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR の II 軸に該当する障害を有する者	・臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者 ・神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病等）を有する者 ・DSM-IV-TR により定義される II 軸障害を有する者
	適切な抗うつ薬 2 剤をそれぞれ 6 週間以上投与してもうつ症状に効果がみられなかったと治験責任医師又は治験分担医師により判断された者	現在及び過去のうつ病エピソードに対し、2 種類以上の抗うつ薬を十分量かつそれぞれ 6 週間以上投与しても治療効果が得られなかったと治験責任医師又は治験分担医師に判断された者	現在又は過去の大うつ病エピソードに対し、2 種類以上の抗うつ薬を十分量かつそれぞれ 6 週間以上投与しても治療効果が得られなかったと治験責任医師又は治験分担医師に判断された者
	－	－	現在の大うつ病エピソードに対し、薬物治療の増強療法（リチウム、トリヨードサイロニン／サイロキシン、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン又は非定型抗精神病薬の追加、若しくは抗うつ薬の併用等）を実施した者
	－	－	過去の大うつ病エピソードの回数が非常に多く、大うつ病性障害以外の疾患が疑われると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者
	－	－	初回の大うつ病エピソードの開始時期が若年であり、大うつ病性障害以外の疾患が疑われると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者
	－	－	二重盲検投与期間開始時の MADRS 合計スコアがプラセボリードイン期間開始時から 25%以上改善又は悪化した者
	－	－	プラセボリードイン期間において、6 日以上連続した未服薬等、重大な服薬不遵守が判明した者

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（続き）

	CCT-002 試験	CCT-003 試験	CCT-004 試験
除外基準（続き）	スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法、又は経頭蓋反復磁気刺激を受けた者	前観察期間開始から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法若しくは経頭蓋反復磁気刺激を受けた者、又は試験期間中にこれらの療法を行う予定がある者	前観察期間開始前 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は経頭蓋反復磁気刺激を受けた者、若しくは本試験中にこれらの治療を受ける予定がある者
	特別な認知行動療法、心理療法を現在受けている者、又は試験期間中にこれらの療法を開始する予定のある者		同意取得時に認知行動療法又は心理療法を受けている者、若しくは本試験中にこれらの治療を開始する予定のある者
	明らかな自殺リスクを有する者、又は MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者、又はスクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者	明らかな自殺リスクを有する者、前観察期間開始時又はベースライン時の MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者、又は前観察期間開始時から過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者	明らかな自殺リスクを有する者、前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時又は二重盲検投与期間開始時の MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者、若しくは前観察期間開始前 6 ヵ月以内に自殺企図があった者
	－	－	被験者に起こった環境変化（休職、復職、転居等）が、本試験における有効性の評価に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者、又はそのような環境変化が本試験中に予定されている者
	－	－	甲状腺機能障害に対し、薬物治療を実施している者
	－	－	婦人科疾患に対し、ホルモン療法を実施している者
	投与開始前の所定の期間に併用禁止薬を服用していた者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が必要となることが予測される者		治験実施計画書で定める所定の期間中に併用禁止薬を使用した者、又は本試験中に併用禁止薬による治療が必要な者
	－	－	過去にボルチオキセチンの投与を受けたことがある者
	治験薬投与開始前 12 週間以内（Day -84～）に他の治験薬の投与を受けた者		－
	過去に本試験に参加したことがある者 過去に実施された試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者	過去に本試験に参加したことがある者又は過去に実施された試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者	過去に Lu AA21004 の治験（本試験を含む）に参加し、治験薬の投与を受けたことがある者
	慢性肝疾患を有する者		臨床的に問題となる慢性肝疾患を有する者
	重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者		
	肝機能障害、腎機能障害又は心血管、肺、消化管、内分泌、神経学的、リウマチ性、免疫学的、感染性、新生物、皮膚及び皮下組織疾患又は代謝障害等の臨床的に問題となる不安定な疾患を有する者		肝機能障害、腎機能障害又は心血管、肺、消化管、内分泌、神経学的、リウマチ性、免疫学的、感染性、新生物、皮膚及び皮下組織疾患、眼疾患又は代謝障害等の臨床的に問題となる不安定な疾患を有する者

表 2.7.3.3-1　選択・除外基準（続き）

	CCT-002 試験	CCT-003 試験	CCT-004 試験
除外基準（続き）	スクリーニング時において治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のあるバイタルサイン異常があると判断された者	前観察期間開始時及びベースライン時において治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のあるバイタルサイン異常があると判断された者	前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時又は二重盲検投与期間開始時のバイタルサインにおいて、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のある異常があると判断された者
	スクリーニング時において治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のある心電図異常があると判断された者	前観察期間開始時及びベースライン時において治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のある心電図異常があると判断された者	前観察期間開始時、プラセボリードイン期間開始時又は二重盲検投与期間開始時の心電図において、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のある異常があると判断された者
	スクリーニング時の臨床検査値においていずれかの項目が基準値の範囲外を示し、治験責任医師又は治験分担医師が安全性に潜在的なリスクを有すると判断した者	前観察期間開始時の臨床検査値においていずれかの項目が基準値の範囲外を示し、治験責任医師又は治験分担医師が安全性に潜在的なリスクを有すると判断した者	前観察期間開始時又はプラセボリードイン期間開始時の臨床検査において、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のある異常があると判断された者、又は基準値上限の 2 倍を超える ALT 又は AST が認められた者
	スクリーニング時の検査で甲状腺刺激ホルモンが基準値の範囲外にあり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題があると判断された者	－	－
	妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、試験期間中又は試験終了後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性	妊娠している又は授乳中の女性	
		同意取得時から本試験の追跡調査期間終了までに妊娠を希望する女性	－
	治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本試験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者	－	－
	治験責任医師又は治験分担医師により、本試験における安全性、忍容性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある疾患に罹患、又は薬剤を服薬していると判断された者		
	治験責任医師又は治験分担医師により、その他何らかの理由で不適格と判断された者		

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

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。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

		CCT-002 試験 (n=600)	CCT-003 試験 (n=366)	CCT-004 試験 (n=493)
性別	男性	225 (37.5)	195 (53.3)	269 (54.6)
	女性	375 (62.5)	171 (46.7)	224 (45.4)
年齢（歳）		44.4 (11.54)	38.4 (10.83)	40.0 (10.78)
体重（kg）		70.95 (18.095)	61.71 (13.441)	61.98 (12.382)
BMI（kg/m^2）		25.15 (5.313)	22.53 (3.911)	22.55(3.530)
MADRS 合計スコア		31.7 (3.74)	32.4 (4.74)	30.6(3.73)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
無作為化例
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 1.2.1（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 1.2.1（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 1.2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.1.3 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[3]。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。

2.7.3.3.1.4 被験者の内訳

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示す。

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。

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳

	CCT-002 試験	CCT-003 試験	CCT-004 試験
無作為化例	600	366	493
投与終了状態 [a]			
完了	527 (87.8)	338 (92.3)	453 (91.9)
中止	73 (12.2)	28 (7.7)	39 (7.9)
中止理由			
PTE 又は有害事象	26 (35.6)	13 (46.4)	17 (43.6)
治験実施計画書からの逸脱	6 (8.2)	1 (3.6)	1 (2.6)
追跡不能	9 (12.3)	1 (3.6)	1 (2.6)
自発的な中止	19 (26.0)	8 (28.6)	14 (35.9)
妊娠	1 (1.4)	0	0
有効性の欠如	8 (11.0)	4 (14.3)	1 (2.6)
服薬不遵守	4 (5.5)	1 (3.6)	3 (7.7)
その他	0	0	2 (5.1)

例数（%）

a. 二重盲検投与期間用治験薬の投与終了状態

無作為化例

CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 1.1.5（5.3.5.1-1）から引用

CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 1.1.5（5.3.5.1-2）から引用

CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 1.1.5（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

主要評価項目である MADRS 合計スコア及び MADRS に関する副次評価項目（MADRS 反応率及び MADRS 寛解率）について、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の結果を比較した。

2.7.3.3.2.1 MADRS 合計スコア（MMRM）

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の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 2.7.3.3-4 に示す。

CCT-002 試験では、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。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、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。

CCT-003 試験では、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。いずれの群でも、プラセボ群との差は統計学的に有意でなかった。

CCT-004 試験では、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 であり、いずれの群でも、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。

表 2.7.3.3-4　投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）

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
CCT-002 試験				
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
CCT-003 試験				
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
CCT-004 試験				
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
CCT-002 試験：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
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.2.2 MADRS 合計スコア（ANCOVA）

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の投与 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 2.7.3.3-5 に示す。

CCT-002 試験では、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 であり、いずれの群でも、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

CCT-003 試験では、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。いずれの群でも、プラセボ群との差は統計学的に有意でなかった。

CCT-004 試験では、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 であり、いずれの群でも、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。

表 2.7.3.3-5　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアの変化量（ANCOVA）

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 [a]
CCT-002 試験					
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
CCT-003 試験					
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
CCT-004 試験					
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

a. CCT-002 試験は、調整済み p 値
最大の解析対象集団
CCT-002 試験：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
CCT-003 試験：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
CCT-004 試験：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

2.7.3.3.2.3 MADRS 反応率

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率を表 2.7.3.3-6 に示す。

CCT-002 試験では、MADRS 反応率は、プラセボ群では 39.3%、Lu AA21004 5 mg 群では 49.3%、10 mg 群では 54.4%及び 20 mg 群では 51.0%であり、10 及び 20 mg 群では、プラセボ群とのオッズ比は統計学的に有意であった。

CCT-003 試験では、プラセボ群では 39.8%、Lu AA21004 5 mg 群では 51.3%及び 10 mg 群では 45.9%であった。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なかった。

CCT-004 試験では、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。

表 2.7.3.3-6　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 反応率（ロジスティック回帰分析）

投与群	n	反応例数（%）	オッズ比	95% CI	p 値
CCT-002 試験					
プラセボ群	150	59 (39.3)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	142	70 (49.3)	1.501	0.943, 2.388	0.0866
Lu AA21004 10 mg 群	147	80 (54.4)	1.837	1.158, 2.914	0.0098
Lu AA21004 20 mg 群	149	76 (51.0)	1.604	1.013, 2.538	0.0437
CCT-003 試験					
プラセボ群	123	49 (39.8)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	61 (51.3)	1.588	0.954, 2.643	0.0753
Lu AA21004 10 mg 群	122	56 (45.9)	1.282	0.772, 2.128	0.3377
CCT-004 試験					
プラセボ群	161	59 (36.6)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	165	79 (47.9)	1.621	1.037, 2.533	0.0341
Lu AA21004 20 mg 群	162	82 (50.6)	1.788	1.143, 2.799	0.0110

最大の解析対象集団
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.1_Table 2.2.1.1、Table 2.2.1.2（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.1.1、Table 2.2.1.2（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 2.2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.2.4 MADRS 寛解率

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率を表 2.7.3.3-7 に示す。

CCT-002 試験では、MADRS 寛解率は、プラセボ群では 26.7%、Lu AA21004 5 mg 群では 24.6%、10 mg 群では 29.3%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はなかった。

CCT-003 試験では、プラセボ群では 22.0%、Lu AA21004 5 mg 群では 29.4%及び 10 mg 群では 28.7%であった。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なかった。

CCT-004 試験では、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。

表 2.7.3.3-7　投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 寛解率（ロジスティック回帰分析）

投与群	n	寛解例数 (%)	オッズ比	95% CI	p 値
CCT-002 試験					
プラセボ群	150	40 (26.7)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	142	35 (24.6)	0.899	0.531, 1.521	0.6908
Lu AA21004 10 mg 群	147	43 (29.3)	1.142	0.687, 1.897	0.6084
Lu AA21004 20 mg 群	149	46 (30.9)	1.231	0.745, 2.034	0.4170
CCT-003 試験					
プラセボ群	123	27 (22.0)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	35 (29.4)	1.471	0.822, 2.635	0.1939
Lu AA21004 10 mg 群	122	35 (28.7)	1.435	0.802, 2.566	0.2234
CCT-004 試験					
プラセボ群	161	34 (21.1)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	165	53 (32.1)	1.839	1.107, 3.054	0.0186
Lu AA21004 20 mg 群	162	50 (30.9)	1.700	1.020, 2.834	0.0418

最大の解析対象集団
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.1_Table 2.2.2.1、Table 2.2.2.2（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.2.1、Table 2.2.2.2（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 2.2.2.2（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

Lu AA21004 の有効性への影響を検討するため、有効性が検証された CCT-004 試験の投与 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、部分集団の解析を行った。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。

2.7.3.3.3.1 性別

性別での投与 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 2.7.3.3-8 に示す。

表 2.7.3.3-8　性別の投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験）

		投与群	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
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

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 2.4.8.2（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.3.2 年齢別

年齢別での投与 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 2.7.3.3-9 に示す。

表 2.7.3.3-9　年齢別の投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験）

		投与群	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

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（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.3.3.3 ベースライン時の MADRS 合計スコア別

ベースライン時の MADRS 合計スコア別での投与 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 2.7.3.3-10 に示す。

表 2.7.3.3-10　ベースライン時の MADRS 合計スコア別の投与 8 週時点の MADRS 合計スコアの変化量（MMRM）（CCT-004 試験）

		投与群	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
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 2.4.8.3（5.3.5.1-3）から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法の検討

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。

2.7.3.4.2 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。

2.7.3.5 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。

2.7.3.5.1 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（表 2.7.3.7-付録-7）。

2.7.3.5.2 再燃予防試験

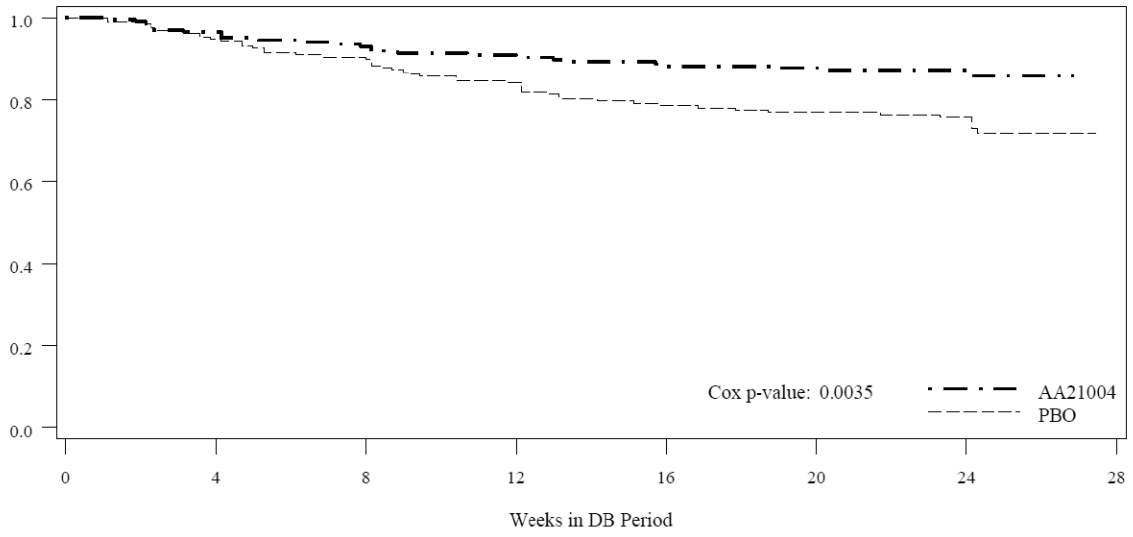
参考資料の再燃予防試験（11985A 試験）は、大うつ病性障害患者を対象に、非盲検期間に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 12 週間投与し、寛解（MADRS 合計スコアが 10 以下）した被験者を二重盲検投与期間にプラセボ又は Lu AA21004 を固定用量（5 又は 10 mg）で 24～64 週間投与し、再燃予防効果をプラセボ対照とし評価することを主目的とした。二重盲検投与期間の投与 24 週以内に大うつ病性障害が再燃（MADRS 合計スコアが 22 以上又は治験医師が効果不十分と判断）するまでの時間を主要評価項目とした。

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（表 2.7.3.5-1）。

表 2.7.3.5-1 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した割合（Cox の比例ハザードモデル）（11985A 試験）

投与群	n	再燃した被験者数（%）	ハザード比	95% CI	p 値
プラセボ群	192	50 (26.0)	2.01	1.26, 3.21	0.0035
Lu AA21004 群	204	27 (13.2)	-	-	-
全体	396	77 (19.4)	-	-	-

最大の解析対象集団
総括報告書 Table 37（5.3.5.1-14）から引用



最大の解析対象集団
総括報告書 Figure 4（5.3.5.1-14）から引用

図 2.7.3.5-1　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するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（11985A 試験）

2.7.3.6 参考文献

[1] 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号)

[2] Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, et al. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. Am J Psychiatry. 1997;154(12):1734-40.

[3] 日本うつ病学会 [Internet]. 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 [cited 2018 Jul 19]. Available from: http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-付録-1　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	140	-14.30 (0.799)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	136	-14.94 (0.810)	-0.64 (1.138)	-3.324, 2.039	0.8977
Lu AA21004 10 mg 群	135	-16.12 (0.813)	-1.82 (1.140)	-4.509, 0.865	0.2597
Lu AA21004 20 mg 群	137	-16.28 (0.807)	-1.98 (1.136)	-4.652, 0.702	0.1996

治験実施計画書に適合した対象集団
総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.1_Table 2.1.2.1、Table 2.1.2.2（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.3.7-付録-2　Overall F 検定の結果（CCT-003 試験）

	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
Over All					
Model	3	1928.63	642.88	6.907	0.0002
Error	360	33505.40	93.07	-	-
Corrected Total	363	35434.03	-	-	-
TYPE III					
投与群	2	248.62	124.31	1.336	0.2643
ベースライン時の MADRS 合計スコア	1	1702.76	1702.76	18.295	<0.0001

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

表 2.7.3.7-付録-3　Overall F 検定の結果（CCT-003 試験）

	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
Over All					
Model	3	2108.94	702.98	7.714	<0.0001
Error	351	31985.83	91.13	-	-
Corrected Total	354	34094.77	-	-	-
TYPE III					
投与群	2	123.43	61.71	0.677	0.5087
ベースライン時の MADRS 合計スコア	1	1993.26	1993.26	21.873	<0.0001

治験実施計画書に適合した対象集団
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.3.2（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-4　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	118	-14.30 (0.879)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	117	-15.75 (0.883)	-1.45 (1.246)	-3.899, 1.000	0.2453
Lu AA21004 10 mg 群	120	-15.03 (0.872)	-0.73 (1.238)	-3.166, 1.703	0.5547

治験実施計画書に適合した対象集団
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.3.1、Table 2.1.3.2（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.3.7-付録-5　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	-12.49 (0.712)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	-14.97 (0.698)	-2.48 (0.997)	-4.44, -0.52	0.0133
Lu AA21004 20 mg 群	-15.63 (0.708)	-3.14 (1.004)	-5.12, -1.17	0.0019

治験実施計画書に適合した対象集団
総括報告書 15.1_Table 2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.3.7-付録-6　各評価時点の MADRS 合計スコアの変化量（OCT-001 試験）

評価時点 [a]	CCT-003 試験での投与群	n	CCT-003 試験の開始時からの変化量
投与 2 週時点（OC）	プラセボ群	39	-16.8 (7.16)
	Lu AA21004 5 mg 群	39	-20.1 (8.64)
	Lu AA21004 10 mg 群	41	-19.0 (7.90)
投与 4 週時点（OC）	プラセボ群	39	-18.7 (8.32)
	Lu AA21004 5 mg 群	38	-21.4 (6.86)
	Lu AA21004 10 mg 群	41	-20.5 (8.54)
投与 8 週時点（OC）	プラセボ群	39	-21.9 (7.84)
	Lu AA21004 5 mg 群	38	-22.7 (8.03)
	Lu AA21004 10 mg 群	39	-22.9 (7.64)
投与 12 週時点（OC）	プラセボ群	39	-23.5 (8.41)
	Lu AA21004 5 mg 群	37	-23.7 (8.68)
	Lu AA21004 10 mg 群	39	-24.6 (6.70)
投与 16 週時点（OC）	プラセボ群	39	-23.6 (8.46)
	Lu AA21004 5 mg 群	37	-25.0 (8.39)
	Lu AA21004 10 mg 群	38	-24.9 (7.32)
投与 20 週時点（OC）	プラセボ群	38	-22.8 (9.42)
	Lu AA21004 5 mg 群	36	-26.3 (7.64)
	Lu AA21004 10 mg 群	37	-24.5 (7.79)
投与 24 週時点（OC）	プラセボ群	34	-23.2 (9.55)
	Lu AA21004 5 mg 群	35	-24.3 (8.34)
	Lu AA21004 10 mg 群	36	-24.8 (7.87)
投与 28 週時点（OC）	プラセボ群	32	-25.1 (7.44)
	Lu AA21004 5 mg 群	35	-24.3 (8.78)
	Lu AA21004 10 mg 群	35	-25.2 (7.85)
投与 32 週時点（OC）	プラセボ群	31	-25.2 (7.41)
	Lu AA21004 5 mg 群	34	-24.2 (8.05)
	Lu AA21004 10 mg 群	33	-25.4 (8.10)
投与 36 週時点（OC）	プラセボ群	30	-24.8 (8.39)
	Lu AA21004 5 mg 群	33	-25.8 (7.49)
	Lu AA21004 10 mg 群	32	-24.8 (9.60)
投与 40 週時点（OC）	プラセボ群	29	-26.5 (7.27)
	Lu AA21004 5 mg 群	31	-27.0 (6.69)
	Lu AA21004 10 mg 群	31	-25.7 (8.63)
投与 44 週時点（OC）	プラセボ群	29	-27.3 (6.41)
	Lu AA21004 5 mg 群	31	-26.5 (6.53)
	Lu AA21004 10 mg 群	30	-24.9 (7.93)
投与 48 週時点（OC）	プラセボ群	29	-26.1 (7.62)
	Lu AA21004 5 mg 群	31	-26.0 (6.50)
	Lu AA21004 10 mg 群	30	-26.6 (7.45)
投与 52 週時点（OC）	プラセボ群	28	-27.7 (6.22)
	Lu AA21004 5 mg 群	31	-27.5 (6.41)
	Lu AA21004 10 mg 群	29	-27.5 (7.62)
投与 52 週時点（LOCF）	プラセボ群	39	-24.9 (8.45)
	Lu AA21004 5 mg 群	39	-28.0 (7.18)
	Lu AA21004 10 mg 群	41	-25.5 (10.25)

a. OCT-001 試験を起点とした時点を示す、OCT-001 試験の投与 2 週時点は CCT-003 試験の投与 10 週時点に相当する
平均値（標準偏差）
最大の解析対象集団 2
総括報告書 16.1.9.3_Table 2.1.1.4（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.3.7-付録-7　各評価時点の MADRS 合計スコア、MADRS 合計スコアの変化量（OCT-001 試験）

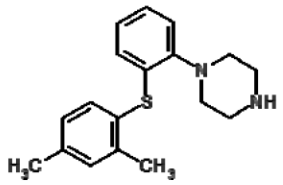
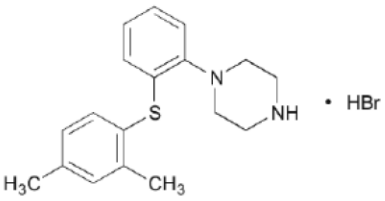
評価時点	n	合計スコア	OCT-001 試験の開始時からの変化量
CCT-003 開始時	119	32.8 (4.75)	-
OCT-001 開始時	119	14.8 (7.45)	-
投与 2 週時点（OC）	119	14.2 (8.70)	-0.6 (5.11)
投与 4 週時点（OC）	118	12.5 (8.84)	-2.4 (6.79)
投与 8 週時点（OC）	116	10.0 (7.48)	-4.6 (6.85)
投与 12 週時点（OC）	115	8.6 (7.17)	-6.0 (7.02)
投与 16 週時点（OC）	114	8.0 (7.34)	-6.5 (6.88)
投与 20 週時点（OC）	111	8.0 (7.82)	-6.5 (7.32)
投与 24 週時点（OC）	105	8.2 (7.80)	-6.0 (7.29)
投与 28 週時点（OC）	102	7.5 (6.99)	-6.9 (7.36)
投与 32 週時点（OC）	98	7.3 (6.91)	-7.3 (7.52)
投与 36 週時点（OC）	95	7.2 (7.82)	-7.4 (8.32)
投与 40 週時点（OC）	91	5.9 (6.41)	-8.8 (7.72)
投与 44 週時点（OC）	90	6.1 (6.14)	-8.6 (7.18)
投与 48 週時点（OC）	90	6.0 (6.16)	-8.6 (7.11)
投与 52 週時点（OC）	88	4.9 (5.63)	-9.9 (6.62)
投与 52 週時点（LOCF）	119	6.7 (9.30)	-8.1 (8.67)

平均値（標準偏差）
最大の解析対象集団 2
総括報告書 16.1.9.3_Table 1.2.1、Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2（5.3.5.2-1）から引用

目次

略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 65
2.7.4.3 臨床検査値の評価 65
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価 67
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 70
2.7.4.5.1 内因性要因 70
2.7.4.5.2 外因性要因 73
2.7.4.5.3 薬物相互作用 74
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 74
2.7.4.5.5 過量投与 76
2.7.4.5.6 薬物乱用 77
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 78
2.7.4.5.8 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 78
2.7.4.6 市販後データ 80
2.7.4.7 参考文献 81
2.7.4.8 付録 82

略号一覧表

略号	一般名	化学構造式	由来
Lu AA21004	Vortioxetine ボルチオキセチン		フリー体
Lu AA21004-HBr	Vortioxetine Hydrobromide ボルチオキセチン臭化水素酸塩 （JAN）		原薬