Day 14 における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ を投与量で補正し、その最小二乗平均値、最小二乗平均値の比（日本人／白人）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-8 に示す。

Lu AA21004 及び Lu AA39835 では、$dC_{max,ss}$ 及び $dAUC_{24,ss}$ の最小二乗平均値の比（日本人／白人）の 90%信頼区間は、いずれも 1 を含んでおり、白人／日本人間で明らかな人種差はみられなかった。Lu AA34443 では、$dC_{max,ss}$ 及び $dAUC_{24,ss}$ の最小二乗平均値の比（日本人／白人）の 90%信頼区間はいずれも 1 を含まず、日本人の方が白人に比べ統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.28-8　人種が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の曝露量に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値		最小二乗平均値の比（日本人／白人）	90%信頼区間	p 値
	日本人	白人			
Lu AA21004					
$dC_{max,ss}$ (ng/mL)	1.952	1.79	1.09045	(0.89368, 1.33055)	0.467
$dAUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	36.777	34.123	1.07779	(0.87761, 1.32362)	0.542
Lu AA34443					
$dC_{max,ss}$ (ng/mL)	1.985	1.455	1.36421	(1.10009, 1.69173)	0.02
$dAUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	33.413	25.872	1.29147	(1.05738, 1.5774)	0.038
Lu AA39835					
$dC_{max,ss}$ (ng/mL)	0.061	0.054	1.13528	(0.97089, 1.3275)	0.179
$dAUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	1.186	1.07	1.10849	(0.95337, 1.28885)	0.256

総括報告書 Panel 12、Panel 14、Table 18.2（5.3.4.1-4）から引用

（4）薬力学的作用の結果

1）5-HTT 占有率

白人及び日本人に Lu AA21004 を反復投与したときの脳の各領域における 5-HTT 占有率を表 2.7.6.28-9 に示す。

コホート 1 では、脳の各領域における 5-HTT 占有率（平均値）は、白人では 42.3%～60.0%、日本人では 50.0%～64.2%であった。コホート 2 では、脳の各領域における 5-HTT 占有率（平均値）は、白人では 43.2%～63.9%、日本人では 52.7%～63.0%であった。コホート 3 では、脳の各領域における 5-HTT 占有率（平均値）は、白人では 78.7%～90.4%、日本人では 72.0%～87.7%であった。

表 2.7.6.28-9　5-HTT 占有率

領域	5-HTT 占有率（%）					
	コホート 1（5 mg）		コホート 2（2.5 mg）		コホート 3（20 mg）	
	白人 (n=5)	日本人 (n=6)	白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=6)	日本人 (n=6)
前帯状	58.4 (56)	64.2 (22)	52.3 (55)	63.0 (27)	90.4 (12)	87.7 (16)
島	42.3 (65)	52.8 (38)	63.9 (18)	60.5 (29)	84.5 (16)	87.0 (16)
左線条体	55.0 (22)	55.7 (18)	49.3 (22)	57.4 (15)	81.0 (8)	80.4 (7)
右線条体	56.0 (16)	58.7 (22)	46.4 (18)	55.8 (15)	81.8 (7)	79.6 (4)
中脳橋	58.8 (16)	62.8 (14)	50.7 (23)	52.7 (23)	81.2 (9)	80.4 (9)
視床	52.8 (18)	53.0 (20)	44.1 (25)	54.1 (9)	78.7 (8)	78.8 (9)
縫線核	52.0 (22)	50.0 (21)	43.2 (24)	55.8 (19)	89.2 (7)	85.0 (11)
前頭前皮質	60.0 (44)	54.6 (62)	54.4 (48)	60.1 (66)	79.1 (50)	72.0 (39)

平均値（%CV）

総括報告書 Panel 17（5.3.4.1-4）から引用

2）血小板中 5-HT 濃度

白人及び日本人に Lu AA21004 を反復投与したときの血小板中 5-HT 濃度を表 2.7.6.28-10 に示す。

白人及び日本人のいずれにおいても、Lu AA21004 の投与期間に依存した血小板中 5-HT 濃度の低下がみられた。

表 2.7.6.28-10　血小板中 5-HT 濃度

コホート（用量）	人種	血小板中 5-HT 濃度(ng/10^9)			
		Day -1	Day 4	Day 14	追跡調査時
1 (5 mg)	白人 (n=6)	465.2 (15)	449.0 (24)	368.0 (20)	411.8 (23)
	日本人 (n=6)	593.2 (35)	542.0 (23)	401.8 (27)	475.2 (26)
2 (2.5 mg)	白人 (n=6)	622.3 (28)	547.3 (48)	517.5 (23)	591.2 (30)
	日本人 (n=6)	468.8 (22)	439.0 (23)	354.7 (22)	353.2 (19)
3 (20 mg)	白人 (n=6)	624.2 (36)	510.3 (32)	223.2 (57)	281.2 (50)
	日本人 (n=7)	585.9 (21)	477.9 (24)	230.1 (36)	284.0 (36)

平均値（%CV）
総括報告書 Panel 19（5.3.4.1-4）から引用

（5）薬物動態／薬力学的作用の関係

E_{max} モデルを用いて推定した脳の各領域における最大占有率（E_{max}）及び 50%占有率を与える Lu AA21004 の血漿中濃度（EC_{50}）を表 2.7.6.28-11 に示す。また、主たる標的部位である左右線条体における Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率の相関を図 2.7.6.28-1 及び図 2.7.6.28-2 に示す。

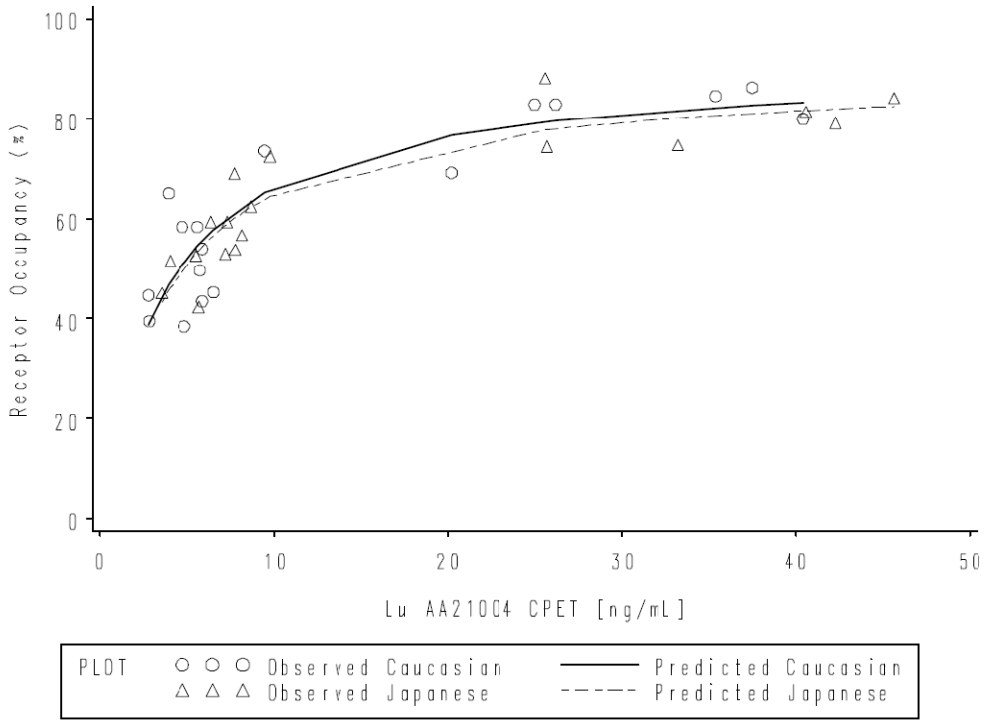
白人及び日本人のいずれにおいても、Lu AA21004 の血漿中濃度と左右線条体における 5-HTT 占有率の間に相関がみられた。左線条体における E_{max} 値（平均値）は、白人で 90.9%、日本人で 89.2%、右線条体における E_{max} 値（平均値）は、白人で 93.3%、日本人で 88.6%であった。また、5-HTT 占有率に対する Lu AA21004 の EC_{50} 値（平均値）は、左線条体では白人で 3.72 ng/mL、日本人で 3.75 ng/mL、右線条体では白人で 4.18 ng/mL、日本人で 3.59 ng/mL であった。

人種を要因に含めた E_{max} モデルと含めないモデルを比較した結果、人種は E_{max} 及び EC_{50} のいずれに対しても有意な要因とならず、白人及び日本人の間で 5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の相関に人種差はないと考えられた。脳の他の領域においても 5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の相関に人種差はみられなかった〔総括報告書 Table 29（5.3.4.1-4）〕。

表 2.7.6.28-11　E_{max} 及び EC_{50}

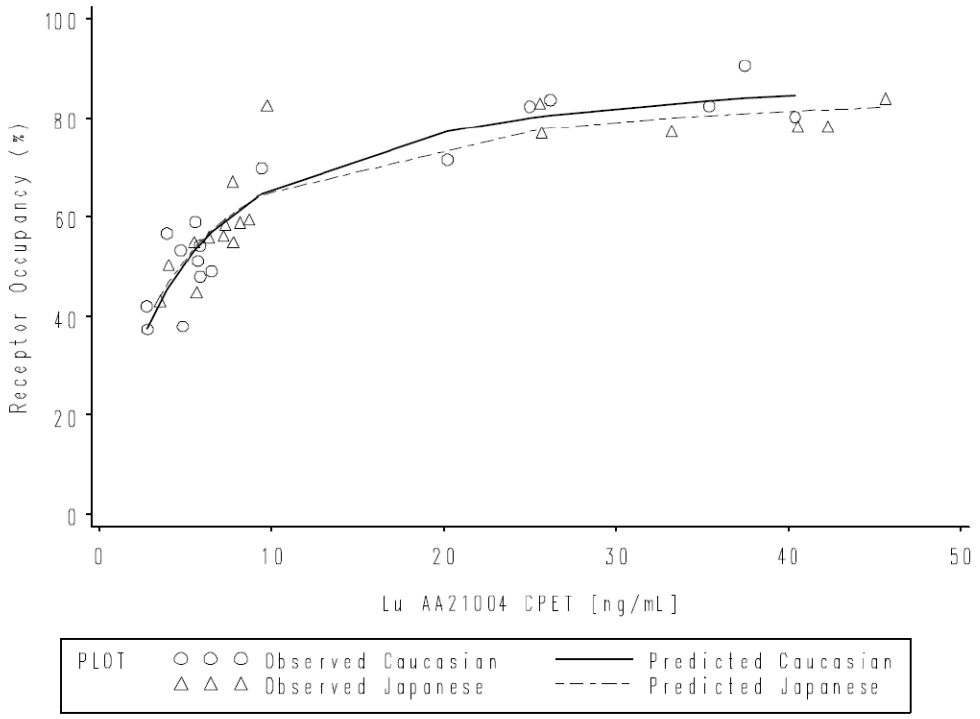
領域	E_{max} (%)		EC_{50} (ng/mL)	
	白人	日本人	白人	日本人
前帯状	104.1 (14.02)	93.4 (8.85)	4.40 (1.92)	2.92 (1.22)
島	89.1 (13.46)	100.3 (9.67)	2.98 (1.80)	5.04 (1.60)
左線条体	90.9 (5.30)	89.2 (3.51)	3.72 (0.77)	3.75 (0.56)
右線条体	93.3 (3.97)	88.6 (3.49)	4.18 (0.60)	3.59 (0.55)
中脳橋	88.9 (4.89)	89.9 (4.49)	3.07 (0.65)	3.67 (0.70)
視床	89.7 (5.39)	87.3 (4.30)	4.30 (0.86)	4.05 (0.73)
縫線核	108.3 (6.37)	97.2 (7.01)	6.52 (1.10)	5.40 (1.26)
前頭前皮質	89.9 (18.2)	77.2 (17.7)	3.12 (2.53)	2.26 (2.53)

平均値（標準誤差）
総括報告書 Panel 21（5.3.4.1-4）から引用



総括報告書 Panel 24（5.3.4.1-4）から引用

図 2.7.6.28-1　Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率（左線条体）



総括報告書 Panel 25（5.3.4.1-4）から引用

図 2.7.6.28-2　Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率（右線条体）

（6）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.28-12 に示す。

有害事象の発現頻度は、コホート 1 の白人及び日本人ではいずれも 67%（4/6 例）、コホート 2 の白人では 33%（2/6 例）及び日本人では 17%（1/6 例）、コホート 3 の白人では 86%（6/7 例）及び日本人では 71%（5/7 例）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、コホート 1 の白人では 4 例及び日本人では 3 例、コホート 2 の白人では 0 例及び日本人では 1 例、コホート 3 の白人では 4 例及び日本人では 5 例でみられた。有害事象の程度は、コホート 1 の日本人 1 例でみられた高度の有害事象（血管迷走神経性失神）及びコホート 3 の日本人 1 例でみられた高度の有害事象（悪心及び嘔吐）を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は、コホート 3 の日本人 1 例でみられた。

表 2.7.6.28-12　有害事象の概略

		コホート 1 (5 mg)		コホート 2 (2.5 mg)		コホート 3 (20 mg)	
		白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=7)	日本人 (n=7)
すべての有害事象		4 (67)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	6 (86)	5 (71)
すべての有害事象（件数）		15	7	2	1	10	16
因果関係	否定できない	4	3	0	1	4	5
	なし	0	1	2	0	4	1
程度	軽度	4 (67)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	6 (86)	4 (57)
	中等度	0	1 (17)	0	0	0	1 (14)
	高度	0	1 (17)	0	0	0	1 (14)
重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0	0	1 (14)

例数（%）
総括報告書 Panel 30、Table 34.1、Table 34.2、Table 34.3、Listing 15（5.3.4.1-4）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.28-13 に示す。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、霧視、眼充血、悪心、嘔吐、及び頭痛であった。

表 2.7.6.28-13　すべての有害事象

有害事象	コホート 1（5 mg）		コホート 2（2.5 mg）		コホート 3（20 mg）	
器官別大分類 基本語	白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=7)	日本人 (n=7)
有害事象発現例数	4 (67)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	6 (86)	5 (71)
眼障害	2 (33)	1 (17)	0	0	2 (29)	0
霧視	2 (33)	1 (17)	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	2 (29)	0
胃腸障害	2 (33)	1 (17)	0	1 (17)	1 (14)	4 (57)
悪心	2 (33)	1 (17)	0	1 (17)	1 (14)	2 (29)
下痢	0	0	0	0	1 (14)	1 (14)
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (29)
便秘	0	0	0	0	0	1 (14)
口内乾燥	1 (17)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (14)	1 (14)
適用部位血腫	0	0	0	0	1 (14)	0
疲労	0	0	0	0	0	1 (14)
発熱	0	0	0	0	0	1 (14)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (14)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (14)	0
神経系障害	4 (67)	4 (67)	1 (17)	0	1 (14)	2 (29)
頭痛	4 (67)	3 (50)	0	0	1 (14)	2 (29)
浮動性めまい	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0	1 (14)	0
血管迷走神経性失神	0	1 (17)	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (14)	1 (14)
異常な夢	0	0	0	0	0	1 (14)
悪夢	0	0	0	0	0	1 (14)
緊張	0	0	0	0	1 (14)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (17)	0	1 (14)	1 (14)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (14)
鼻出血	0	0	1 (17)	0	1 (14)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	0	0	0	0	1 (14)
水疱	0	0	0	0	0	1 (14)
多汗症	1 (17)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (14)
血管障害	1 (17)	0	0	0	0	0
ほてり	1 (17)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 31、Table 30（5.3.4.1-4）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象は、コホート 3 の日本人 1 例でみられた発疹及び水疱であった。これらの中止に至った有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

2 例に PCS に該当する数値（血液学的検査項目で 4 回、血液生化学検査項目で 1 回）がみられた。その他、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図について、平均値、中央値ともに臨床的に問題となる変化はみられなかった。バイタルサインでは、PCS に該当する数値が 11 例に 17 回みられ、例数はコホート 1、2 よりもコホート 3 で多かった。

2.7.6.28.3 結論

（1）薬物動態及び薬力学的作用

- 白人及び日本人の健康成人男性に、Lu AA21004 2.5、5 又は 20 mg を反復投与したとき、E_{max} は日本人の前頭前皮質（77.2%）を除き、すべての領域で 80%を上回った。
- 白人及び日本人の健康成人男性に、Lu AA21004 2.5、5 又は 20 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ及びすべての脳領域における 5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の相関に、有意な人種差はみられなかった。
- 白人及び日本人の健康成人男性に、Lu AA21004 2.5、5 又は 20 mg を反復投与したとき、Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータに明らかな人種差はみられなかったが、Lu AA34443 の曝露量は白人に比べ日本人で有意に大きかった。

（2）安全性

- 白人及び日本人の健康成人男性に、Lu AA21004 2.5、5 又は 20 mg を反復投与したときの忍容性は良好であり、Lu AA21004 の安全性プロファイルは白人及び日本人で類似していた。

2.7.6.29 海外第 1 相 CSF 中の神経伝達物質濃度に対する影響検討試験（124 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.4.1-5

2.7.6.29.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.29-1 に示す。

表 2.7.6.29-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の単回及び反復投与が薬力学的パラメータ〔脳脊髄液（CSF）中及び血漿中の 5-HT 及び 5-HIAA〕に及ぼす影響を検討する。 **副目的** · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態を検討する。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の単回及び反復投与が薬力学的パラメータ（CSF 中及び血漿中のノルエピネフリン、ドパミン、アセチルコリン及びヒスタミン）に及ぼす影響を検討する。また、全血中 5-HT 濃度を測定する。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の単回及び反復投与が薬力学的パラメータ〔血漿中／血清中及び CSF 中の HVA、DOPAC、MHPG、VMA、コルチゾール、BDNF（脳由来神経栄養因子）、アロプレグナノロン、DHEAS、オキシトシン、プロラクチン、CRH（CRF）、グルタミン酸、グリシン及びニューロペプチド Y〕に及ぼす影響を検討する。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の単回及び反復投与したときの薬力学的パラメータ（唾液中コルチゾール並びに尿中 5-HT、ノルエピネフリン、DOPAC、VMA 及びノルメタネフリン）を検討する。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、無作為化、プラセボ対照、単盲検反復投与試験である。 被験者は Day -2 に入院し、Day 16 に退院した。Day -1 にすべての被験者にプラセボを単回投与し、ベースラインの薬力学的作用を評価した。被験者を Lu AA21004 20 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2:1 の比で無作為に割り付けた。Day 1～14 に Lu AA21004 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与した。Day 17 及び 44 に電話による安全性の追跡調査を実施した。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人男性 **選択基準** (1) 治験実施計画書の内容を理解し、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。 (2) 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書に、被験者又は代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 健康な成人男性。 (4) 同意取得時及び治験薬初回投与時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下である者。 (5) スクリーニング時に体重が 50 kg 以上かつ BMI が 19～32 kg/m^2 である者。 (6) 不妊手術を受けておらず、妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性の場合、同意取得時から治験薬の最終投与 6 週後までの適切な避妊の実施に同意した者。適切な避妊とは失敗率が 1%以下のものとした。

表 2.7.6.29-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** (1)　入院（Day -2）前 45 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (2)　過去に治験で、又は治療行為として Lu AA21004 の投与を受けた者。 (3)　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。 (4)　コントロール不良で臨床的に問題となる神経系疾患、心血管系疾患、肺疾患、中枢神経系疾患、肝疾患、造血器系疾患、腎疾患、代謝系疾患、消化器系疾患、内分泌系疾患、又は試験への参加や試験結果に影響を与える可能性がある重度のアレルギー、喘息、低酸素症、高血圧、痙攣発作、アレルギー性皮疹やその他の異常の現病歴又は既往を有する者。 (5)　以下のいずれかに該当する者。 · DSM-IV-TR で定義される何らかの精神疾患を有する者。 · DSM-IV-TR で定義される躁病若しくは軽躁病エピソード、統合失調症又は他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病を含む）、精神遅滞、器質性精神疾患又は一般身体疾患による精神疾患又はそれらの既往を有する者。 · 臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）又はその既往を有する者。 · 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、ハンチントン病等）を有する者。 · 第 2 軸障害を有する者。 (6)　Lu AA21004 製剤のいずれかの成分に対して過敏症の既往を有する者。 (7)　スクリーニング又は入院（Day -2）時の尿中薬物検査の結果が陽性であった者。 (8)　スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）若しくはアルコール乱用（1 日あたり 4 単位を超えるアルコール摂取）の既往を有する者、又は試験期間中にそれらの使用を控える意思のない者。アルコール 1 単位はビール 1/2 パイント、スピリッツ 1 シングルショット、ワイン 1 グラス。 (9)　併用禁止の一覧表に示されている薬剤、補助食品又は食品を摂取した者。 (10)　試験期間中又は治験薬の最終投与後 6 週までに、パートナーの妊娠を希望する者、又は精子提供を予定している者。 (11)　薬物の吸収に影響を及ぼす可能性がある胃腸障害を有する又は 6 ヵ月以内の既往〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、1 週間に 2 回以上の胸焼け、腹腔内手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術及び単純虫垂切除術を除く）〕を有する者。 (12)　癌（皮膚の基底細胞癌及びステージ 1 の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、本治験薬の初回投与時点で寛解から 5 年未満の者。 (13)　スクリーニング時の検査で HBs 抗原、HCV 抗体が陽性の者、又は HIV 感染歴がある者。 (14)　入院（Day -2）前 28 日以内に、ニコチンを含有する何らかの製品（タバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンガムを含むが、これらに限らない）を使用した者又は試験期間中にこれらの製品を控える意思のない者。 (15)　スクリーニング又は入院（Day -2）時のコチニン検査の結果が陽性であった者。 (16)　末梢静脈からの採血が困難な者。 (17)　初回投与開始前 30 日以内に 450 mL を超える献血（プラスマフェレシスを含む）を行った若しくは出血があった者、又は血液製剤の投与を受けた者。 (18)　スクリーニング又は入院（Day -2）時の心電図で、臨床的に問題となる異常が認められた者。臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた者の組入れには、治験責任医師による承認及び署名を得ることとした。 (19)　スクリーニング又は入院時（Day -2）の臨床検査で異常が認められ、臨床的に問題となる何らかの基礎疾患が疑われる者、又は ALT 若しくは AST が基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える者。 (20)　入院（Day -2）前 30 日以内に CSF の採取を受けた者。 (21)　スクリーニング前 1 年以内に SSRI、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、抗精神病薬、三環系抗うつ薬又は気分安定薬を服用した者。 (22)　CSF の採取に使用される麻酔薬や由来成分、又は腰椎穿刺に使用されるその他の薬剤に対して過敏症の既往を有する者。

表 2.7.6.29-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準（続き）</td><td>(23) 明らかな脊椎変性（脊柱側弯症又は脊柱後弯症）があり、治験責任医師又は治験分担医師により腰椎穿刺に問題があると判断された者。
(24) 臨床的に問題となる腰痛又は外傷の既往を有する者。
(25) 穿刺する部位に感染が認められた者。
(26) 重大な出血若しくは血液凝固障害の既往を有する者、又はスクリーニング時の検査で血小板数が 130 × 10^9 /L 未満若しくは PT-INR が 1.3 を超える者。
(27) C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動の項目のいずれかの質問に対して「はい」と回答した者。
(28) スクリーニング又は入院（Day -2）時の検査で、起立時の血圧低下（3 分空けて測定した仰臥位及び立位の収縮期血圧の差）が 20 mmHg 以上の者。
(29) スクリーニング又は入院（Day -2）時の検査で、安静時の仰臥位収縮期血圧が 90 mmHg 以下若しくは 140 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 50 mmHg 以下若しくは 90 mmHg 以上、また安静時の脈拍数又は心拍数（12 誘導心電図上）が 45 bpm 未満又は 100 bpm を超える者。測定は 2 回までとした。
(30) マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。
(31) 英語又はその他の言語の同意文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は各投与群で以下のとおり投与した。治験薬はいずれも 1 日 1 回経口投与した。
<table>
<tr><th></th><th>Day -1</th><th>Day 1～14</th></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td rowspan="2">プラセボカプセル
単回投与</td><td>プラセボカプセル</td></tr>
<tr><td>Lu AA21004 20 mg 群</td><td>Lu AA21004 20 mg
速放錠 [a]</td></tr>
</table>
a. Lu AA21004 の速放錠は、プラセボカプセルと識別不能となるようカプセル封入した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の薬物動態学的パラメータ
薬力学的作用
5-HT、5-HIAA、ノルエピネフリン、ドパミン、アセチルコリン、ヒスタミン、HVA、DOPAC、MHPG、VMA、コルチゾール、BDNF、アロプレグナノロン、DHEAS、オキシトシン、プロラクチン、CRH（CRF）、グルタミン酸、グリシン、ニューロペプチド Y 及びノルメタネフリンの薬力学的パラメータ
安全性
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、神経学的検査及び C-SSRS</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
· 薬物動態データの解析対象集団：
安全性データの解析対象集団のうち、少なくとも 1 つ以上の薬物動態学的パラメータの算出が可能な血漿中薬物濃度データを有するすべての被験者
· 薬力学的データの解析対象集団：
安全性データの解析対象集団のうち、少なくとも 1 つ以上の薬力学的パラメータの評価が可能な血漿中、血清中、CSF 中又は尿中濃度データを有するすべての被験者
· 安全性データの解析対象集団：
試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者
薬物動態の解析
薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{24}、C_{max}、t_{max} 及び CL/F）の要約統計量を算出した。また、Day 1 投与前の血漿サンプルを用いて、[^{14}C]-Lu AA21004 の血漿蛋白結合率を測定し、要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.29-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**薬力学的作用の解析** 薬力学的データの解析対象集団を対象として、以下のバイオマーカーの濃度の要約統計量を投与群ごとに算出した。 ・血漿中／血清中及び CSF 中 5-HT、5-HIAA、ノルエピネフリン、ドパミン、HVA、DOPAC、MHPG、VMA、アセチルコリン、ヒスタミン、コルチゾール、BDNF、アロプレグナノロン、DHEAS、オキシトシン、プロラクチン、CRH（CRF）、グルタミン酸、グリシン及びニューロペプチド Y 濃度 ・全血中 5-HT 濃度 ・唾液中コルチゾール濃度 ・尿中 5-HT、ノルエピネフリン、DOPAC、VMA 及びノルメタネフリン濃度及び排泄量 以下のバイオマーカーの薬力学的パラメータの要約統計量を投与群ごとに算出した。 ・血漿中／血清中及び CSF 中の 5-HT、5-HIAA、ノルエピネフリン、ドパミン、アセチルコリン、ヒスタミン、HVA、DOPAC、MHPG、VMA、コルチゾール、BDNF、アロプレグナノロン、DHEAS、オキシトシン、プロラクチン、CRH（CRF）、グルタミン酸、グリシン及びニューロペプチド Y の $AUEC_{24}$、E_{max}、E_{max} に達するまでの時間、Day 1 及び 14 における $AUEC_{24}$ 及び E_{max} の Day -1 からの最大変化率 ・全血中 5-HT の $AUEC_{24}$、E_{max}、E_{max} に達するまでの時間、Day 1 及び 14 における $AUEC_{24}$ 及び E_{max} の Day -1 からの最大変化率 ・唾液中コルチゾールの $AUEC_{24}$、E_{max}、E_{max} に達するまでの時間、Day 1 及び 14 における $AUEC_{24}$ 及び E_{max} の Day -1 からの最大変化率 ・尿中 5-HT、ノルエピネフリン、DOPAC、VMA 及びノルメタネフリンの Ae_{24}% **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。投与群ごと（Lu AA21004 20 mg 群又はプラセボ群）及び全体の有害事象の発現件数、例数及び発現頻度を集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 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、他の要因も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。 (2)　臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 臨床検査値について、基準値外の値を示した被験者を集計した。さらに、事前に設定した異常値を示した被験者の一覧表を作成した。バイタルサインについて、一覧表を作成し、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。さらに、事前に設定した異常値を示した被験者の一覧表を作成した。12 誘導心電図について、一覧表を作成し、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。さらに、事前に設定した異常値を示した被験者数を集計した。
計画被験者数	15 例
試験期間	試験開始日：2011 年 3 月 14 日（最初の被験者の同意日） 試験終了日：2011 年 6 月 11 日（最後の被験者の最終来院／面会日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.29-2 に示す。

表 2.7.6.29-2　試験スケジュール

	前観察期間		投与、観察、追跡調査期間									
	スクリーニング		投与／観察期間						終了	中止 [a]	追跡調査 [b]	追跡調査 [b]
Day	-30～-3	-2	-1	1	2～10	11～13	14	15	16		17 (+1 day)	44 (±1 day)
同意取得	X											
選択／除外基準	X	X										
既往歴／被験者背景	X	X										
現病歴	X	X										
身長、体重 [c]	X	X							X	X		
診察	X	X							X	X		
バイタルサイン [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 誘導心電図	X	X					X		X	X		
臨床検査 [e]	X	X							X	X		
免疫学的検査	X											
神経学的検査	X	X							X	X		
尿中薬物／アルコール／コチニンスクリーニング	X	X										
腰部 X 線 [f]	X											
C-SSRS	X	X							X	X		
薬物動態、薬力学的作用、蛋白結合率評価用採血 [g]			X	X	X	X	X	X				
薬力学的作用評価用採尿 [h]			X	X	X		X	X				
薬力学的作用、プロテオミクス評価用 CSF 採取 [i]			X	X	X		X	X				
CSF 細胞数 [j]			X		X		X	X				
CSF カテーテル先端培養 [k]					X			X				
唾液中コルチゾール [l]			X	X	X		X	X				
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与			X	X	X	X	X					
夜間絶食 [m]		X	X	X	X		X	X	X			
CYP 遺伝子多型検討用採血				X								

a. 中止した被験者は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。

b. Day 17（+1 day）及び 44（±1 day）に、終了又は中止時以降新たに発現した有害事象／重篤な有害事象、及び終了又は中止時以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。

c. 身長は Day -30～-3 にのみ測定した。

d. バイタルサイン（呼吸数、体温、脈拍及び仰臥位血圧）は、Day -30～-3、Day -2、並びに Day -1、1 及び 14 の投与前、投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に測定した。さらに、Day -2～16 の朝及び終了及び中止時に測定した。起立時の血圧は Day -30～-3 及び Day -2 に測定した。

e. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は、Day -30～-3、Day -2 及び終了及び中止時に実施した。PT/INR、PTT 及び脂質関連項目は、Day -30～-3 にのみ実施した。

f. 腰椎穿刺ができない被験者を除外するため、スクリーニング前 12 ヵ月以内に腰部 X 線検査を実施した被験者を除き、Day -30～3 に腰部 X 線検査を実施した。

g. 薬物動態評価のため、Day 1 及び 14 の投与前、投与 1、2、4、8、12、16 及び 24 時間後、さらに Day 11、12 及び 13 の投与前に各 4 mL 採血した。血漿中 Lu AA21004 の蛋白結合率評価のため、Day 1 の投与前にのみ 10 mL 採血した。薬力学的作用評価のため、Day -1、1 及び 14 の投与前、投与 1、2、4、8、12、16 及び 24 時間後に 15 mL 採血した。

h. 薬力学的作用評価のため、Day -1、1 及び 14 の投与前、投与 0～4、4～8、8～12、12～16、16～24 時間後に蓄尿した（投与前検体は Day -1 及び 14 のみ）。

i. 薬力学的作用評価のため、Day -1、1 及び 14 の投与前、投与 1、2、4、8、12、16 及び 24 時間後に CSF を約 6.5 mL 採取した。また、プロテオミクス評価のための CSF（2 mL）を同時点に採取した。なお、Day -1 の投与 24 時間後は Day 1 の投与前に該当する。

j. CSF 細胞数検査は、Day -1 及び 14 の投与前検体採取時のカテーテル挿入時、並びに Day 2 及び 15 のカテーテル除去時に実施した（2 mL サンプル）。

k. CSF の硬膜外カテーテル先端培養は、Day 2 及び Day 15 のカテーテル除去後に実施した。

l. 唾液サンプルは Day -1、1 及び 14 の投与前、投与 1、2、4、8、12、16 及び 24 時間後に 1～2 mL を採取した。なお、Day -1 の投与 24 時間後は Day 1 の投与前に該当する。
m.CSF 採取日、臨床検査実施日、薬物動態／薬力学的作用評価日（Day -2、-1、1、2、14、15 及び 16）の前日の夜間は 8 時間以上の絶食とした。

2.7.6.29.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.29-3 に示す。

31 例がスクリーニングされ、そのうち 17 例（Lu AA21004 20 mg 群 12 例、プラセボ群 5 例）が無作為化された。無作為化例のうち、15 例が試験を完了し、Lu AA21004 20 mg 群の 2 例が中止した。中止理由はいずれも有害事象であった。

治験薬が投与された 17 例全例を安全性及び薬力学的データの解析対象集団とし、Lu AA21004 が投与された 12 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.29-3　被験者の内訳

	Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群
スクリーニング	31	
治験薬投与例	12	5
完了	10 (83.3)	5 (100)
中止	2 (16.7)	0
中止理由		
有害事象	2	0
安全性データの解析対象集団	12 (100)	5 (100)
薬物動態データの解析対象集団	12 (100)	0
薬力学的データの解析対象集団	12 (100)	5 (100)

例数（%）
総括報告書 Table 10.a、Table 10.b（5.3.4.1-5）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.29-4 に示す。

被験者背景に、投与群間の明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.29-4　被験者背景

		Lu AA21004 20 mg 群 (n=12)	プラセボ群 (n=5)	全体 (n=17)
年齢（歳）		34.3 (11.19)	34.8 (10.71)	34.4 (10.71)
人種	白人	9 (75.0)	4 (80.0)	13 (76.5)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (25.0)	1 (20.0)	4 (23.5)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	3 (25.0)	0	3 (17.6)
	その他	9 (75.0)	5 (100.0)	14 (82.4)
体重（kg）		81.8 (8.84)	79.9 (7.52)	81.3 (8.29)
身長（cm）		176.8 (5.88)	175.9 (8.15)	176.6 (6.37)
BMI（kg/m^2）		26.2 (2.85)	25.8 (1.92)	26.1 (2.56)

平均値（標準偏差）、人種及び民族のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 11.b（5.3.4.1-5）から引用

（3）薬物動態の結果

Lu AA21004 20 mg を反復投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.29-5 に示す。

Day 14 の Lu AA21004 の C_{max}（平均値）及び AUC_{24}（平均値）は、Day 1 に比べおよそ 5～6 倍であった。薬物動態学的パラメータは、過去の試験結果と類似していた。

Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 14 までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 11.4.1.3（5.3.4.1-5）〕。

Day 1 の投与前に採取した検体に[^{14}C]-Lu AA21004（500 ng/mL）を添加し、平衡透析法により血漿蛋白結合率を算出した結果、蛋白結合率（平均値）は 98.3%であった〔総括報告書 11.4.1.4（5.3.4.1-5）〕。

表 2.7.6.29-5　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	CL/F (L/h)
Day 1	n	12	12	12	11	NC
	平均値	8.0 (4.0-23.8) [a]	4.9	89	92	NC
	標準偏差	NC	0.704	12.3	9.7	NC
	%CV	NC	14	14	11	NC
Day 14	n	10	10	10	10	10
	平均値	8.0 (4.0-24.0) [a]	26.6	531	531	40.3
	標準偏差	NC	6.33	144.7	144.8	10.79
	%CV	NC	24	27	27	27

NC：算出せず
a. 中央値（最小値-最大値）
総括報告書 Table 11.d、Table 11.e（5.3.4.1-5）から引用

（4）薬力学的作用の結果

全体的に、CSF 中及び血漿中の神経伝達物質及びホルモン濃度に被験者間で大きなばらつきがみられた。また、CSF 中及び血漿中のドパミン、アロプレグナノロン及び DOPAC 濃度はほとんどの測定値が定量下限未満であったため、薬力学的パラメータを算出できなかった。さらに、アセチルコリン、CRH（CRF）及びオキシトシンについては、測定法がバリデートされなかったため、結果が得られなかった。

1）5-HT

CSF 中 5-HT の薬力学的パラメータを表 2.7.6.29-6 に、また E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率を表 2.7.6.29-7 に示す。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中 5-HT の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 43.43%及び 41.40%であった。Day 14 では、それぞれ 156.71%及び 175.55%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-22.01%及び-4.86%であり、Day 14 ではそれぞれ 123.98%及び-3.12%であった。

表 2.7.6.29-6　CSF 中 5-HT の薬力学的パラメータ

		Lu AA21004 20 mg 群			プラセボ群		
		Time to E_{max} (h)	E_{max} (pg/mL)	$AUEC_{24}$ (h*pg/mL)	Time to E_{max} (h)	E_{max} (pg/mL)	$AUEC_{24}$ (h*pg/mL)
Day -1	n	11	11	11	5	5	5
	平均値	4.30	116.60	987.71	7.13	67.74	509.77
	標準偏差	5.890	293.721	1898.94	10.624	94.396	199.658
	%CV	137.1	251.9	192.3	149.0	139.4	39.2
Day 1	n	11	11	11	5	5	5
	平均値	17.32	35.46	627.78	6.92	24.10	497.40
	標準偏差	7.177	13.172	164.679	8.225	14.030	302.720
	%CV	41.45	37.1	26.2	118.9	58.2	60.9
Day 14	n	9	9	9	5	5	5
	平均値	3.02	59.80	1165.73	4.94	51.46	444.88
	標準偏差	3.576	16.524	290.389	6.964	33.647	24.908
	%CV	118.3	27.6	24.9	141.0	65.4	5.6

総括報告書 Table 11.g、Table 11.h、Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）から引用

表 2.7.6.29-7　CSF 中 5-HT の薬力学的パラメータの変化率

		E_{max} の Day -1 からの変化率（%）		$AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（%）	
		Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群	Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群
Day 1	n	11	5	11	5
	平均値	43.43	-22.01	41.40	-4.86
	標準偏差	81.488	45.497	50.819	25.349
	%CV	187.6	-207	122.8	-522
Day 14	n	8	5	8	5
	平均値	156.71	123.98	175.55	-3.12
	標準偏差	117.500	216.960	66.139	32.191
	%CV	75.0	175.0	37.7	-1033

総括報告書 Table 11.g、Table 11.h（5.3.4.1-5）から引用

血漿中 5-HT の薬力学的パラメータを表 2.7.6.29-8 に、また E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率を表 2.7.6.29-9 に示す。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、血漿中 5-HT の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ-1.00%及び6.23%であった。Day 14 では、それぞれ-61.18%及び-53.13%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 16.98%及び 2.39%であり、Day 14 ではそれぞれ 6.57%及び 7.81%であった。

表 2.7.6.29-8　血漿中 5-HT の薬力学的パラメータ

		Lu AA21004 20 mg 群			プラセボ群		
		Time to E_{max} (h)	E_{max} (pg/mL)	$AUEC_{24}$ (h*pg/mL)	Time to E_{max} (h)	E_{max} (pg/mL)	$AUEC_{24}$ (h*pg/mL)
Day -1	n	10	10	10	4	4	4
	平均値	12.65	273800	4183024	7.26	231500	3854399
	標準偏差	9.409	111197	1362135	7.984	98083.3	1728230
	%CV	74.4	40.6	32.6	109.9	42.4	44.8
Day 1	n	6	6	6	4	4	4
	平均値	4.86	247667	4224058	14.42	251250	3912292
	標準偏差	7.253	136695	2028835	11.146	63615.4	2083773
	%CV	149.3	55.2	48.0	77.3	25.3	53.3
Day 14	n	9	9	9	5	5	5
	平均値	9.11	94233.3	1718863	8.40	242200	3858350
	標準偏差	10.080	40258.4	530633	6.986	115103	2212719
	%CV	110.6	42.7	30.9	83.2	47.5	57.35

総括報告書 Table 11.i、Table 11.j、Table 15.2.3.1（5.3.4.1-5）から引用

表 2.7.6.29-9　血漿中 5-HT の薬力学的パラメータの変化率

		E_{max} の Day -1 からの変化率（%）		$AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（%）	
		Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群	Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群
Day 1	n	6	4	6	4
	平均値	-1.00	16.98	6.23	2.39
	標準偏差	6.986	34.560	26.67	21.417
	%CV	-698	203.5	428.1	895.8
Day 14	n	8	4	8	4
	平均値	-61.18	6.57	-53.13	7.81
	標準偏差	12.393	14.834	14.464	22.352
	%CV	-20.3	225.9	-27.2	286.3

総括報告書 Table 11.i、Table 11.j、Table 15.2.3.1（5.3.4.1-5）から引用

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、全血中 5-HT の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 2.85%及び-0.33%であった。Day 14 では、それぞれ-63.86%及び-64.57%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 16.06%及び 5.81%であり、Day 14 ではそれぞれ 14.92%及び 19.46%であった〔総括報告書 11.4.2.1（5.3.4.1-5）〕。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 及び 14 の投与 24 時間後までの 5-HT の尿中排泄量の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 27.51%及び 17.08%であった。プラセボ群では、それぞれ 26.81%及び-0.48%であった〔総括報告書 11.4.2.2（5.3.4.1-5）〕。

2）5-HIAA

CSF 中 5-HIAA の薬力学的パラメータを表 2.7.6.29-10 に、また E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率を表 2.7.6.29-11 に示す。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中 5-HIAA の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 3.11%及び-2.72%であった。Day 14 では、それぞれ-23.70%及び-19.1%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 4.50%及び 6.34%であり、Day 14 ではそれぞれ-6.99%及び-5.84%であった。

表 2.7.6.29-10　CSF 中 5-HIAA の薬力学的パラメータ

		Lu AA21004 20 mg 群			プラセボ群		
		Time to E_{max} (h)	E_{max} (ng/mL)	$AUEC_{24}$ (h*ng/mL)	Time to E_{max} (h)	E_{max} (ng/mL)	$AUEC_{24}$ (h*ng/mL)
Day -1	n	12	12	12	5	5	5
	平均値	14.16	29.87	620.61	19.78	34.30	718.14
	標準偏差	10.710	8.231	182.391	8.877	12.270	247.082
	%CV	75.6	27.6	29.4	44.9	35.8	34.4
Day 1	n	12	12	12	5	5	5
	平均値	6.24	31.13	636.14	19.00	36.98	774.95
	標準偏差	8.960	9.567	246.071	10.621	18.346	319.860
	%CV	143.5	30.7	38.7	55.9	49.6	41.3
Day 14	n	9	9	9	5	5	5
	平均値	11.70	20.18	429.23	9.90	30.16	644.24
	標準偏差	10.576	4.935	99.575	9.592	8.768	206.121
	%CV	90.4	24.5	23.2	96.9	29.1	32.0

総括報告書 Table 11.n、Table 11.o（5.3.4.1-5）から引用

表 2.7.6.29-11　CSF 中 5-HIAA の薬力学的パラメータの変化率

		E_{max} の Day -1 からの変化率（%）		$AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（%）	
		Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群	Lu AA21004 20 mg 群	プラセボ群
Day 1	n	12	5	12	5
	平均値	3.11	4.50	-2.72	6.34
	標準偏差	9.305	12.186	26.941	7.702
	%CV	299.2	270.7	-992	121.4
Day 14	n	9	5	9	5
	平均値	-23.70	-6.99	-19.1	-5.84
	標準偏差	16.335	26.980	27.384	27.494
	%CV	-68.9	-386	-143	-471

総括報告書 Table 11.n、Table 11.o、Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）から引用

血漿中 5-HIAA の薬力学的パラメータを表 2.7.6.29-12 に示す。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中 5-HIAA の E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた〔総括報告書 11.4.2.3（5.3.4.1-5）〕。

表 2.7.6.29-12　血漿中 5-HIAA の薬力学的パラメータ

		Lu AA21004 20 mg 群			プラセボ群		
		Time to E_{max} (h)	E_{max} (ng/mL)	$AUEC_{24}$ (h*ng/mL)	Time to E_{max} (h)	E_{max} (ng/mL)	$AUEC_{24}$ (h*ng/mL)
Day 1	n	12	12	12	5	5	5
	平均値	13.02	7.25	140.01	15.13	6.97	145.92
	標準偏差	10.992	1.113	23.633	9.886	1.282	28.844
	%CV	84.5	15.4	16.9	65.3	18.4	19.8
Day 14	n	10	10	10	5	5	5
	平均値	16.80	6.90	143.69	18.40	7.10	140.40
	標準偏差	7.005	1.402	30.049	5.367	1.301	25.305
	%CV	41.7	20.3	20.9	29.2	18.3	18.0

総括報告書 Table 11.p、Table 11.q（5.3.4.1-5）から引用

3）DOPAC

CSF 中及び血漿中 DOPAC 濃度は、ほとんどの検体で定量下限未満であったため、薬力学的パラメータを算出できなかった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 及び 14 の投与 24 時間後までの DOPAC の尿中排泄量の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 37.20%及び 57.24%であった。プラセボ群では、それぞれ 32.39%及び-14.20%であった〔総括報告書 11.4.2.4（5.3.4.1-5）〕。

4）HVA

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中 HVA の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 18.74%及び 16.38%であった。Day 14 では、それぞれ 18.84%及び 26.07%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 3.29%及び 11.96%であり、Day 14 ではそれぞれ-4.84%及び-2.06%であった〔総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）〕。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中 HVA の E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた〔総括報告書 11.4.2.5（5.3.4.1-5）〕。

5）ノルエピネフリン

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中ノルエピネフリンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 13.47%及び 16.76%であった。Day 14 では、それぞれ 2.36%及び 0.73%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 4.25%及び 10.96%であり、Day 14 ではそれぞれ-14.23%及び-11.08%であった〔総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）〕。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、血漿中ノルエピネフリンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ-8.83%及び 10.41%であった。Day 14 では、それぞれ-42.24%及び-28.84%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 1.87%及び-3.20%であり、Day 14 ではそれぞれ-31.66%及び-26.08%であった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 及び 14 の投与 24 時間後までのノルエピネフリンの尿中排泄量の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 38.96%及び 22.93%であった。プラセボ群では、それぞれ 49.68%及び-15.44%であった〔総括報告書 11.4.2.6（5.3.4.1-5）〕。

6）MHPG

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中 MHPG の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 0.81%及び 2.24%であった。Day 14 では、それぞれ-6.85%及び-5.11%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-3.63%及び-1.44%であり、Day 14 ではそれぞれ-7.25%及び-2.81%であった。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中 MHPG の E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた〔総括報告書 11.4.2.7（5.3.4.1-5）〕。

7）VMA

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中 VMA の E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 及び 14 の投与 24 時間後までの VMA の尿中排泄量の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 43.75%及び 7.73%であった。プラセボ群では、それぞれ 68.23%及び-16.68%であった〔総括報告書 11.4.2.8（5.3.4.1-5）〕。

8）ノルメタネフリン

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 及び 14 の投与 24 時間後までのノルメタネフリンの尿中排泄量の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 37.55%及び 8.31%であった。プラセボ群では、それぞれ 35.68%及び-10.71%であった〔総括報告書 11.4.2.9（5.3.4.1-5）〕。

9）BDNF

CSF 中の BDNF 濃度は、ほとんどの検体で定量下限未満であったため、薬力学的パラメータを算出できなかった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、血清中 BDNF の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ-5.72%及び-10.63%であった。Day 14 では、それぞれ-0.79%及び-14.18%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-9.43%及び 18.15%であり、Day 14 ではそれぞれ 1.95%及び 16.08%であった〔総括報告書 11.4.2.10（5.3.4.1-5）〕。

10）コルチゾール

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中コルチゾールの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 13.92%及び 16.54%であった。Day 14 では、それぞれ 11.45%及び 7.03%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-7.76%及び 2.21%であり、Day 14 ではそれぞれ-1.02%及び-6.46%であった。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 14 の血漿中コルチゾールの E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも Day 1 に比べわずかに低い値であった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、唾液中コルチゾールの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 13.56%及び 20.57%であった。Day 14 では、それぞれ-22.71%及び-21.66%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-1.57%及び-8.54%であり、Day 14 ではそれぞれ-16.93%及び-20.36%であった〔総括報告書 11.4.2.11（5.3.4.1-5）〕。

11）DHEAS

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中 DHEAS の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 10.44%及び 1.50%であった。Day 14 では、それぞれ-5.30%及び 4.71%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 9.84%及び 9.18%であり、Day 14 ではそれぞれ 46.40%及び 22.85%であった。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中 DHEAS の E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた〔総括報告書 11.4.2.12（5.3.4.1-5）〕。

12）グルタミン酸

CSF 中グルタミン酸濃度は、ほとんどの検体で定量下限未満であったため、薬力学的パラメータを算出できなかった。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中グルタミン酸の E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた〔総括報告書 11.4.2.13（5.3.4.1-5）〕。

13）グリシン

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中グリシンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 13.83%及び 12.46%であった。Day 14 では、それぞれ 7.42%及び 3.89%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 4.96%及び 9.05%であり、Day 14 ではそれぞれ 22.38%及び 16.50%であった〔総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）〕。

Day -1 の検体が輸送中の紛失により測定できなかったため、薬力学的パラメータの変化率を算出できなかったが、Day 1 及び 14 の血漿中グリシンの E_{max}（平均値）及び $AUEC_{24}$（平均値）は、いずれの投与群でも類似していた〔総括報告書 11.4.2.14（5.3.4.1-5）〕。

14）ヒスタミン

CSF 中ヒスタミン濃度は多くの検体で定量下限未満であったため、薬力学的パラメータの変化率は一部の被験者でしか算出できなかった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中ヒスタミンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ-3.86%及び 20.59%であった。Day 14 では、それぞれ 32.71%及び 44.61%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-31.04%及び 50.97%であり、Day 14 ではそれぞれ-24.77%及び 53.29%であった〔総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）〕。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、血漿中ヒスタミンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 13.14%及び 24.11%であった。Day 14 では、それぞれ 18.75%及び 44.64%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 61.52%及び 9.81%であり、Day 14 ではそれぞれ 23.90%及び 7.40%であった〔総括報告書 11.4.2.15、Table 15.2.3.1（5.3.4.1-5）〕。

15）ニューロペプチド Y

CSF 中及び血清中ニューロペプチド Y 濃度は、多くの検体で定量下限未満であったため、薬力学的パラメータの変化率は一部の被験者でしか算出できなかった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中ニューロペプチド Y の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 45.67%及び 94.41%であった。Day 14 では、それぞれ 33.60%及び 29.80%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 29.01%及び 55.65%であり、Day 14 ではそれぞれ 10.63%及び 39.20%であった〔総括報告書 Table 15.2.3.2（5.3.4.1-5）〕。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、血清中ニューロペプチド Y の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 11.24%及び 8.96%であった。Day 14 では、それぞれ 34.02%及び 19.06%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ 35.21%及び 32.32%であり、Day 14 ではそれぞれ 32.07%及び 43.88%であった〔総括報告書 11.4.2.16（5.3.4.1-5）〕。

16）プロラクチン

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、CSF 中プロラクチンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ-15.16%及び-9.89%であった。Day 14 では、それぞれ 24.69%及び 41.34%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-0.25%及び-2.57%であり、Day 14 ではそれぞれ 1.00%及び 2.77%であった。

Lu AA21004 20 mg 群の Day 1 では、血清中プロラクチンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、それぞれ 7.48%及び 8.55%であった。Day 14 では、それぞれ 20.59%及び 11.07%であった。プラセボ群の Day 1 では、それぞれ-0.72%及び-3.63%であり、Day 14 ではそれぞれ-6.13%及び 2.43%であった〔総括報告書 11.4.2.17、Table 15.2.3.1（5.3.4.1-5）〕。

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.29-13 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 20 mg 群では 91.7%（11/12 例）及びプラセボ群では 80.0%（4/5 例）であった。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、Lu AA21004 20 mg 群では 50.0%（6/12 例）及びプラセボ群では 20.0%（1/5 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 20 mg 群では 16.7%（2/12 例）及びプラセボ群では 0%であった。

表 2.7.6.29-13　有害事象の概略

		Lu AA21004 20 mg 群 (n=12)	プラセボ群 (n=5)
すべての有害事象		11 (91.7)	4 (80.0)
すべての有害事象（件数）		38	5
因果関係	否定できない	6 (50.0)	1 (20.0)
	なし	5 (41.7)	3 (60.0)
程度	軽度	10 (83.3)	4 (80.0)
	中等度	1 (8.3)	0
	高度	0	0
重篤な有害事象		0	0
中止に至った有害事象		2 (16.7)	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.b、Table 15.3.1.4、Table 15.3.1.7（5.3.4.1-5）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.29-14 に示す。

Lu AA21004 20 mg 群で 4 例以上で発現した有害事象は、悪心、嘔吐、腰椎穿刺後症候群、背部痛及び頭痛であった。

表 2.7.6.29-14　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	Lu AA21004 20 mg 群 (n=12)	プラセボ群 (n=5)
有害事象発現例数	11 (91.7)	4 (80.0)
胃腸障害	6 (50.0)	0
悪心	5 (41.7)	0
嘔吐	4 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	0
胸部不快感	1 (8.3)	0
圧痛	1 (8.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (50.0)	2 (40.0)
腰椎穿刺後症候群	6 (50.0)	2 (40.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (50.0)	1 (20.0)
背部痛	6 (50.0)	0
筋骨格硬直	1 (8.3)	0
筋肉痛	0	1 (20.0)
神経系障害	6 (50.0)	1 (20.0)
頭痛	4 (33.3)	1 (20.0)
浮動性めまい	1 (8.3)	0
錯感覚	1 (8.3)	0
緊張性頭痛	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0
多汗症	1 (8.3)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.4.1-5）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象は、Lu AA21004 20 mg 群の 2 例でみられ、1 例では緊張性頭痛、他の 1 例では背部痛、嘔吐、腰椎穿刺後症候群及び筋骨格硬直であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、1 例でみられた緊張性頭痛であった。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.29.3 結論

（1）薬物動態及び薬力学的作用

- 健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、C_{max} 及び AUC_{24} は過去の薬物動態試験の結果と類似していた。
- 健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、薬力学的パラメータに大きなばらつきがみられたが、このばらつきは試験デザイン（被験者数が少なかった等）によるものと考えられた。

・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、CSF 中 5-HT の $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、Day 1 では 41.40%、Day 14 では 175.55%であった。CSF 中 5-HT の E_{max} でも同程度の変化がみられた。プラセボを反復投与したとき、CSF 中 5-HT に一貫した変化はみられなかった。
・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、血漿及び全血中 5-HT の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、Day 14 では E_{max} がそれぞれ-61.18%及び-63.86%であり、$AUEC_{24}$ がそれぞれ-53.13%及び-64.57%であった。Day 1 ではほとんど変化がみられなかった。プラセボを反復投与したときの血漿及び全血中 5-HT に一貫した変化はみられなかった。
・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、CSF 中 5-HIAA の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、Day 14 ではそれぞれ-23.70%及び-19.1%であった。プラセボを反復投与したとき、CSF 中 5-HIAA の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、Day 14 ではそれぞれ-6.99%及び-5.84%であった。Day 1 ではほとんど変化がみられなかった。
・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、CSF 中プロラクチンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、Day 14 ではそれぞれ 24.69%及び 41.34%であった。血清中プロラクチンの E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の Day -1 からの変化率（平均値）は、Day 14 ではそれぞれ 20.59%及び 11.07%であった。プラセボを反復投与したとき、CSF 又は血清中のプロラクチンに一貫した変化はみられなかった。
・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、他の薬力学的パラメータについては一貫した変化はみられず、Lu AA21004 20 mg 群とプラセボ群の間で明らかな違いはみられなかった。
・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、血漿中 Lu AA21004 の曝露量と 5-HT の E_{max} 及び $AUEC_{24}$ の変化率に明確な関係はみられなかったが、これは 5-HT トランスポーターとの結合が飽和したためであると考えられる。

（2）安全性

・健康成人男性に Lu AA21004 20 mg を反復投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.7.6.30 国際共同第 2/3 相用量設定試験（5、10、20 mg）（CCT-002 試験：評価資料）：添付資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.30.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.30-1 に示す。

表 2.7.6.30-1　試験の概要

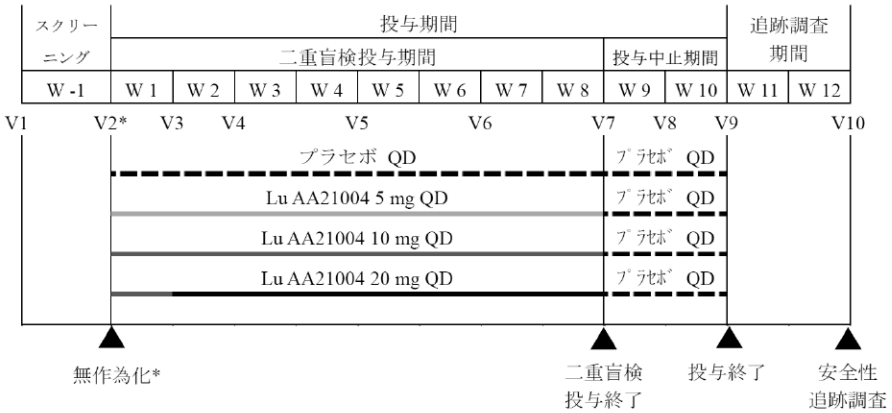
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、3 用量の Lu AA21004（5、10 及び 20 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照とし、MADRS を指標として評価する。 **副目的** · 大うつ病性障害患者を対象として、3 用量の Lu AA21004 を 8 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照とし、その他の有効性評価指標に基づいて評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、3 用量の Lu AA21004 を 8 週間投与したときの自覚的機能障害に対する効果を、プラセボを対照として評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、投与期間中の Lu AA21004 の安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 **その他の目的** · 大うつ病性障害患者を対象として、3 用量の Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、3 用量の Lu AA21004 を 8 週間投与したときの不安症状に対する効果を、プラセボを対照として評価する。 · 投与を中止した後の中止後症状を評価する。 · Lu AA21004 又はプラセボの投与が自殺念慮及び自殺行動に及ぼす影響を検討する。 · 母集団薬物動態解析のため、大うつ病性障害患者における Lu AA21004 及び代謝物 Lu AA34443、Lu AA39835 の血漿中濃度を測定する。
試験デザイン	本試験は、第 2/3 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、並行群間比較試験である。 被験者をプラセボ群、Lu AA21004 5、10 又は 20 mg 群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。8 週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、2 週間の単盲検の投与中止期間を設定した。二重盲検投与期間後 4 週目に安全性の追跡調査（来院又は電話）を実施した。試験デザインの概要を以下に示す。  W：Week（週）、V：VISIT（来院）、QD：1 日 1 回 * 無作為化は投与開始前日（Day -1）に実施する。被験者は翌日（Day 1）から服薬を開始する。
実施施設数	90 施設（日本、ヨーロッパ、アジア／オセアニア）

表 2.7.6.30-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準	**対象** 大うつ病性障害患者 **選択基準** (1) 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。 (2) 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。 (3) 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）。 (4) 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。 (5) 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。 (6) 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。 (7) 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。 (8) 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した者。 **除外基準** (1) 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。 · 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）。 · 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。 (2) 慢性肝疾患を有する者。 (3) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (4) 肝機能障害、腎機能障害、又は心血管疾患、肺疾患、消化管疾患、内分泌疾患、神経学的疾患、リウマチ性疾患、免疫学的疾患、感染症、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。 (5) 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。 (6) 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。 (7) 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。 (8) 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。 (9) 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。 (10) 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。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 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。 (14) 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。

表 2.7.6.30-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(15) 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。 (16) 過去に本試験に参加したことがある者。 (17) 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。 (18) 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。 (19) 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、又は薬剤を服用していると判断された者。 (20) 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。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 5、10、20 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。 Lu AA21004 20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与した。 投与中止期間（単盲検）：プラセボを 2 週間投与した。 いずれの期間も、Lu AA21004 又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 · 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 副次評価項目 · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率（反応とは MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合と定義する） · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 点以下になった場合と定義する） · 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア · 投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量 その他の評価項目 · 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 · 各評価時点における MADRS 反応率 · 各評価時点における MADRS 寛解率 · 各評価時点における CGI-I スコア · 各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量 **安全性** · 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び診察 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） · 中止後症状（DESS を用いた評価） **薬物動態** · Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の血漿中濃度
解析方法	**解析対象集団** · 最大の解析対象集団： 無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 · 治験実施計画書に適合した対象集団： 最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者 · 安全性データの解析対象集団： 治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者

表 2.7.6.30-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**有効性の解析** (1)　主要評価項目 1) 主解析 最大の解析対象集団を対象として、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〔投与 8 週時点（LOCF）－ベースライン〕について、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、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共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群との比較を行った。多重性の調整は、Dunnett-Hsu の多重比較法を用いて行った。 2) 副解析 治験実施計画書に適合した対象集団を対象として、主解析と同様の解析を実施し、被験者及び被験者データの取扱い方法の違いによる結果の安定性を検討した。 3) その他の解析 最大の解析対象集団を対象として、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、経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用した。すなわち、MADRS 合計スコア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、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混合効果モデルを適用し、各評価時点におけるプラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、自由度の調整には Satterthwaite の方法を用い、被験者内の共分散構造には各被験者内で共通、かつ無構造を仮定した。 4) 日本人又は日本人以外を対象とした解析 最大の解析対象集団のうち、日本人のみ又は日本人以外を対象として、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、主解析と同様の解析を実施した。 5) 層別解析 最大の解析対象集団を対象とし、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、以下の各層別項目の層ごとに、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 年齢、性別、ベースライン時の MADRS 合計スコア、大うつ病のエピソードのタイプ、現在のエピソードに対する薬剤治療の有無、HAM-A 合計スコア (2)　副次評価項目 最大の解析対象集団を対象として、以下の集計を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率について、投与群ごとに頻度集計を実施し、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率を従属変数、投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析を行い、プラセボ群に対する Lu AA21004 各投与群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群との比較を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率について、投与群ごとに頻度集計を実施し、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率を従属変数、投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析を行い、プラセボ群に対する Lu AA21004 各投与群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群との比較を行った。

表 2.7.6.30-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	・投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアについて、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアを従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの CGI-S スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群との比較を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における SDS 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 SDS 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群との比較を行った。 (3)　その他の評価項目 最大の解析対象集団を対象として、MADRS 合計スコアについて、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、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、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、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 モデルを適用し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 各投与群との比較を行った。ただし、多重性の調整は行っていない。 (4)　有意水準、信頼係数 ・有意水準：5% ・信頼係数：95%（両側推測） **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等を、投与群ごとに集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の事象が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の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。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の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。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 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又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）

表 2.7.6.30-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。治験薬との因果関係が否定できない有害事象と「関連なし」の事象が同一の被験者において発現した場合、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のカテゴリに 1 例として計上した。 「投与期間」：二重盲検投与期間用治験薬投与開始（VISIT 2）から治験薬投与終了（VISIT 9）又は中止時検査までの期間 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査、バイタルサイン、体重及び心電図パラメータの実測値及び変化量（各評価時点－ベースライン時又はスクリーニング時）について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出した。また、基準値外の値及び PCS について、頻度集計を実施した。 (3)　C-SSRS 各評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の各質問に「はい」と回答した被験者の割合を投与群ごとに算出した。 (4)　DESS 安全性データの解析対象集団のうち、投与中止期間中に治験薬を投与されたすべての被験者を対象に、各評価時点において、DESS 合計スコア（全 43 症状のうち、前回の評価以降新たに発現又は既存症状が悪化した症状と回答した項目数）の要約統計量を投与群ごとに算出した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 無作為化例として 600～615 例（各投与群約 150 例）、そのうち少なくとも 20%の日本人患者を含む。 **設定根拠** MADRS 合計スコアの変化量の共通の標準偏差を 8.2、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群との差を 3.0 と仮定し、有意水準 5%（両側）を Dunnett の方法で調整した上で、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群の比較を 2 標本 t 検定で行う際、85%以上の検出力を確保できる被験者数として、本計画被験者数を設定した。
試験期間	試験開始日：2010 年 11 月 18 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2012 年 4 月 25 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.30-2 に示す。

表 2.7.6.30-2　試験スケジュール

	スクリーニング	投与期間								追跡調査期間 [c]
		二重盲検投与期間					終了時 [a]	投与中止期間 [b]		
VISIT	1	2[d]	3	4	5	6	7	8	9	10
Week	－	－	1	2	4	6	8	9	10	12
Day[e]	-7	-1	7	14	28	42	56	63	70	84
同意取得	X[f]									
選択／除外基準	X	X[g]								
診断（DSM-IV-TR）	X									
MINI	X									
被験者背景	X									
既往歴	X									
薬剤歴	X									
合併症	X	X								
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重、身長 [h]	X	X			X		X			
診察	X						X			
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X	X			X		X			
臨床検査 [i]	X	X			X		X			
尿中薬物スクリーニング検査	X									
妊娠検査 [j]	X	X			X		X			(-)[c]
薬物動態評価用採血 [k]					X		X			
PTE、有害事象	X[l]	X[l]	X	X	X	X	X	X[n]	X[n]	(-)[c]
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DESS								X	X	
MADRS	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-A		X			X		X			
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X			
SDS		X			X		X			
IVRS/IWRS へのアクセス	X[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	
無作為化		X								
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の投与			X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の返却及び管理の記録			X	X	X	X	X	X	X	

a. 8 週間の二重盲検投与期間中に試験を中止した被験者は、可能な限り速やかに来院し、VISIT 7 と同一の評価（薬物動態評価用採血を除く）を実施した。
b. 2 週間の投与中止期間中に試験を中止した被験者は、可能な限り速やかに来院し、VISIT 8/9 と同一の評価を実施した。
c. 安全性の追跡調査を二重盲検投与期間終了 4 週後（二重盲検投与期間中に中止した被験者は、治験薬の最終投与 4 週後）に実施した。追跡調査は来院又は電話による調査のいずれも可とした。追跡調査では投与終了時点で継続中の有害事象の転帰、追跡調査期間中に新たに発現した重篤な有害事象／特に注目すべき有害事象及び妊娠（妊娠する可能性のある女性被験者のみ）について確認した。自発的な中止により中止した被験者についても安全性の追跡調査を実施したが、データ保護の規制上、記録は診療録にのみ記載し eCRF では収集しない。
d. ベースライン VISIT
e. VISIT の来院日はベースライン（Day-1）を基準とする。
f. 併用禁止薬のウォッシュアウトを含むすべての治験手順に先立ち、同意を取得した。
g. ベースライン時に情報を更新した。
h. 身長は VISIT 1 のみ測定した。
i. VISIT 2 及び 7 又は中止時の臨床検査は絶食下で実施し、他の VISIT でも可能な限り絶食下で実施した。

j. 妊娠する可能性のある女性被験者のみ実施した。血清 hCG 妊娠検査を VISIT 1 及び 7 に、尿中 hCG 妊娠検査を VISIT 2 及び 5 に実施した。
k. 無作為化例から 2 回採血を実施した（VISIT 5 及び 7、各 1 回ずつ）。臨床検査用の採血時にあわせて血漿試料を採取した。採血日及び採血時刻を記録するとともに、採血前の 2 回の服薬時間を聴取し、eCRF に記録した。
l. PTE の評価
m. VISIT 1 に先立って同意を取得した場合は、VISIT 1 の許容範囲にかかわらず、同意取得後に IVRS/IWRS にアクセスした。
n. VISIT 8 及び 9 では DESS に先立って有害事象の評価を行った。ただし、DESS の評価において治験責任医師又は治験分担医師が新たな有害事象と判断した事象については、別途有害事象としても記録した。

2.7.6.30.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.30-3 に示す。

600 例が無作為化され、二重盲検投与期間用治験薬の投与完了例は 527 例であった。中止例は 73 例であり、このうち 6 例は治験薬投与前に中止した。主な中止理由は、PTE 又は有害事象及び自発的な中止であった。

無作為化例のうち、Lu AA21004 10 mg 群の 2 例（治験薬未投与）及び Lu AA21004 20 mg 群の 4 例（治験薬未投与）並びにプラセボ群の 1 例（他の臨床試験にも重複登録の疑い）は、すべての解析対象集団より除外された〔総括報告書改訂版 1 11.1（5.3.5.1-1）〕。

最大の解析対象集団及び安全性データの解析対象集団はいずれも 593 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 548 例であった。

表 2.7.6.30-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群	全体
無作為化例	152	144	150	154	600
完了	136 (89.5)	127 (88.2)	132 (88.0)	132 (85.7)	527 (87.8)
中止 [a]	16 (10.5)	17 (11.8)	18 (12.0)	22 (14.3)	73 (12.2)
中止理由					
PTE 又は有害事象	6 (37.5)	2 (11.8)	9 (50.0)	9 (40.9)	26 (35.6)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	1 (6.3)	1 (5.9)	0	4 (18.2)	6 (8.2)
追跡不能	1 (6.3)	2 (11.8)	4 (22.2)	2 (9.1)	9 (12.3)
自発的な中止	3 (18.8)	9 (52.9)	3 (16.7)	4 (18.2)	19 (26.0)
試験中止	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	1 (4.5)	1 (1.4)
有効性の欠如	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.1)	2 (9.1)	8 (11.0)
服薬不遵守	3 (18.8)	1 (5.9)	0	0	4 (5.5)
その他	0	0	0	0	0
最大の解析対象集団	151 (99.3)	144 (100.0)	148 (98.7)	150 (97.4)	593 (98.8)
治験実施計画書に適合した対象集団	140 (92.1)	136 (94.4)	135 (90.0)	137 (89.0)	548 (91.3)
安全性データの解析対象集団	151 (99.3)	144 (100.0)	148 (98.7)	150 (97.4)	593 (98.8)

例数（%）

a. 治験薬未投与例を含む。

総括報告書改訂版 1 Table 10.a、Table 11.a（5.3.5.1-1）から引用

（2）被験者背景及び他の基準値の特性

被験者背景及び他の基準値の特性を表 2.7.6.30-4 に示す。

Lu AA21004 5 mg 群では男性の割合が低く、10 mg 群では体重及び BMI が高かったが、その他の基準値では、投与群間で明らかな違いはみられなかった。日本人は全体で 129 例（21.5%）が含まれた。

表 2.7.6.30-4　被験者背景及び他の基準値の特性（無作為化例）

		プラセボ群 (n=152)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=150)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=154)	全体 (n=600)
性別	男性	61 (40.1)	46 (31.9)	57 (38.0)	61 (39.6)	225 (37.5)
	女性	91 (59.9)	98 (68.1)	93 (62.0)	93 (60.4)	375 (62.5)
年齢（歳）		43.6 (11.57)	44.2 (11.89)	45.7 (10.90)	44.0 (11.79)	44.4 (11.54)
人種	白人	104 (68.4)	101 (70.1)	104 (69.3)	105 (68.2)	414 (69.0)
	アジア人	48 (31.6)	43 (29.9)	46 (30.7)	49 (31.8)	186 (31.0)
体重（kg）	n	152	144	147	149	592
		69.70 (16.901)	70.57 (18.214)	73.37 (19.014)	70.21 (18.189)	70.95 (18.095)
身長（cm）		167.1 (8.75)	167.2 (9.64)	167.5 (9.40)	167.5 (9.61)	167.3 (9.33)
BMI（kg/m^2）	n	152	144	147	149	592
		24.82 (5.129)	25.06 (5.432)	25.93 (5.462)	24.82 (5.206)	25.15 (5.313)
エピソードのタイプ	単一性	51 (33.6)	55 (38.2)	49 (32.7)	49 (31.8)	204 (34.0)
	反復性	101 (66.4)	89 (61.8)	101 (67.3)	105 (68.2)	396 (66.0)
現在のエピソードに対する薬剤治療の有無	有	73 (48.0)	60 (41.7)	69 (46.0)	75 (48.7)	277 (46.2)
	無	79 (52.0)	84 (58.3)	81 (54.0)	79 (51.3)	323 (53.8)
MADRS 合計スコア	n	152	144	147	149	592
		31.6 (3.56)	31.6 (3.67)	31.8 (4.02)	31.7 (3.73)	31.7 (3.74)
CGI-S スコア	n	152	144	147	149	592
		4.7 (0.66)	4.7 (0.65)	4.7 (0.66)	4.7 (0.65)	4.7 (0.65)
SDS 合計スコア	n	132	116	119	121	488
		18.2 (5.28)	17.9 (6.27)	18.5 (5.42)	18.2 (5.70)	18.2 (5.65)
HAM-A 合計スコア	n	152	144	148	150	594
		18.6 (6.83)	18.9 (6.55)	18.8 (6.66)	18.5 (6.12)	18.7 (6.53)

平均値（標準偏差）、性別、人種、エピソードのタイプ及び現在のエピソードに対する薬剤治療の有無は例数（%）
総括報告書改訂版 1 Table 11.c、Table 11.d（5.3.5.1-1）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

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 2.7.6.30-5 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）の 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。Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.61、-1.69 及び-1.82 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.30-5　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（最大の解析対象集団、LOCF、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 [a]	p 値 [a]
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

a. 多重性の調整には Dunnett-Hsu の多重比較法を用いた。
総括報告書改訂版 1 Table 11.h（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として、主解析と同様の解析を行った結果、主解析と同様の結果であった。

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 を用いて解析を行った結果（投与 8 週時点）を表 2.7.6.30-6 に示す。

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（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。Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.67、-2.15 及び-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、プラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.30-6　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（最大の解析対象集団、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
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

本解析では、多重性を考慮しなかった。
総括報告書改訂版 1 Table 11.j（5.3.5.1-1）から引用

④ 日本人又は日本人以外を対象とした解析

投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、最大の解析対象集団のうち日本人のみ又は日本人以外を対象とした、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.30-7 に示す。

日本人のみでは、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（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。Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプ

ラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ 0.89、-2.74 及び-3.45 であった。

日本人以外では、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（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-14.20、Lu AA21004 5 mg 群では-15.25、10 mg 群では-15.57 及び 20 mg 群では-15.54 であった。Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-1.05、-1.37 及び-1.34 であった。

表 2.7.6.30-7　日本人又は日本人以外を対象とした、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（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

被験者	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 [a]	p 値 [a]
日本人のみ	プラセボ群	32	-13.30 (1.902)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	32	-12.42 (1.893)	0.89 (2.681)	-5.488, 7.261	0.9758
	Lu AA21004 10 mg 群	31	-16.04 (1.929)	-2.74 (2.720)	-9.204, 3.732	0.6207
	Lu AA21004 20 mg 群	33	-16.75 (1.865)	-3.45 (2.670)	-9.799, 2.895	0.4277
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)	-3.952, 1.853	0.7289
	Lu AA21004 10 mg 群	116	-15.57 (0.862)	-1.37 (1.214)	-4.231, 1.495	0.5380
	Lu AA21004 20 mg 群	116	-15.54 (0.862)	-1.34 (1.214)	-4.206, 1.520	0.5521

a. 多重性の調整には Dunnett-Hsu の多重比較法を用いた。
総括報告書改訂版 1 Table 11.k（5.3.5.1-1）から引用

⑤ 層別解析

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、層別解析の結果を表 2.7.6.30-8 に示す。

表 2.7.6.30-8　部分集団を対象とした投与 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（最大の解析対象集団、LOCF）

		投与群	n	平均（標準偏差）	プラセボ群との平均の差	
					点推定値	95% CI
年齢	50 歳以下	プラセボ群	99	-13.3 (8.68)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	93	-14.6 (9.94)	-1.2	-3.88, 1.43
		Lu AA21004 10 mg 群	85	-16.2 (9.93)	-2.9	-5.61, -0.20
		Lu AA21004 20 mg 群	95	-17.0 (10.63)	-3.7	-6.41, -0.92
	51 歳以上	プラセボ群	51	-15.2 (10.63)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	49	-14.5 (7.57)	0.6	-3.05, 4.30
		Lu AA21004 10 mg 群	62	-15.1 (9.38)	0.1	-3.64, 3.82
		Lu AA21004 20 mg 群	54	-13.8 (11.12)	1.4	-2.82, 5.61
性別	男性	プラセボ群	60	-13.2 (10.18)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	45	-13.6 (10.81)	-0.4	-4.47, 3.71
		Lu AA21004 10 mg 群	55	-14.9 (10.20)	-1.7	-5.44, 2.10
		Lu AA21004 20 mg 群	59	-14.3 (11.51)	-1.1	-5.01, 2.87
	女性	プラセボ群	90	-14.5 (8.85)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	97	-15.0 (8.31)	-0.5	-3.02, 1.93
		Lu AA21004 10 mg 群	92	-16.3 (9.38)	-1.8	-4.47, 0.86
		Lu AA21004 20 mg 群	90	-16.9 (10.40)	-2.4	-5.23, 0.45
ベースライン時の MADRS 合計スコア	30 以下	プラセボ群	70	-12.0 (8.17)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	63	-13.4 (8.96)	-1.4	-4.35, 1.52
		Lu AA21004 10 mg 群	65	-15.1 (7.10)	-3.1	-5.72, -0.50
		Lu AA21004 20 mg 群	67	-13.3 (9.33)	-1.3	-4.24, 1.67
	31 以上	プラセボ群	80	-15.7 (10.09)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	79	-15.4 (9.28)	0.2	-2.83, 3.25
		Lu AA21004 10 mg 群	82	-16.2 (11.35)	-0.6	-3.92, 2.75
		Lu AA21004 20 mg 群	82	-17.9 (11.67)	-2.2	-5.63, 1.15
エピソードのタイプ	単一性	プラセボ群	50	-12.8 (9.71)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	54	-15.1 (9.81)	-2.2	-6.04, 1.57
		Lu AA21004 10 mg 群	47	-17.9 (9.89)	-5.0	-8.98, -1.08
		Lu AA21004 20 mg 群	47	-14.8 (9.99)	-1.9	-5.92, 2.02
	反復性	プラセボ群	100	-14.5 (9.22)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	88	-14.2 (8.78)	0.3	-2.32, 2.88
		Lu AA21004 10 mg 群	100	-14.8 (9.48)	-0.2	-2.84, 2.38
		Lu AA21004 20 mg 群	102	-16.3 (11.29)	-1.8	-4.66, 1.07
現在のエピソードに対する薬物治療	有	プラセボ群	71	-12.5 (9.24)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	59	-13.7 (8.29)	-1.2	-4.27, 1.88
		Lu AA21004 10 mg 群	68	-15.5 (10.22)	-3.0	-6.29, 0.24
		Lu AA21004 20 mg 群	73	-14.0 (11.06)	-1.5	-4.88, 1.84
	無	プラセボ群	79	-15.3 (9.38)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	83	-15.2 (9.73)	0.1	-2.86, 3.08
		Lu AA21004 10 mg 群	79	-16.0 (9.27)	-0.7	-3.60, 2.26
		Lu AA21004 20 mg 群	76	-17.6 (10.49)	-2.3	-5.46, 0.85
ベースライン時の HAM-A 合計スコア	19 以下	プラセボ群	86	-14.0 (9.11)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	82	-15.8 (9.56)	-1.8	-4.60, 1.09
		Lu AA21004 10 mg 群	83	-16.0 (9.27)	-2.0	-4.78, 0.80
		Lu AA21004 20 mg 群	91	-16.8 (10.26)	-2.7	-5.62, 0.15
	20 以上	プラセボ群	64	-13.9 (9.83)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	60	-12.9 (8.38)	1.0	-2.27, 4.25
		Lu AA21004 10 mg 群	64	-15.4 (10.26)	-1.5	-5.05, 1.98
		Lu AA21004 20 mg 群	58	-14.4 (11.75)	-0.5	-4.38, 3.37

総括報告書改訂版 1 Table 11.1（5.3.5.1-1）から引用

2）副次評価項目

① MADRS 反応率

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.30-9 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.501、1.837 及び 1.604 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群では統計学的に有意であった。

表 2.7.6.30-9　投与 8 週時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF、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
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

総括報告書改訂版 1 Table 11.m（5.3.5.1-1）から引用

② MADRS 寛解率

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.30-10 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 0.899、1.142 及び 1.231 であり、いずれの群でも統計学的に有意でなかった。

表 2.7.6.30-10　投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、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
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

総括報告書改訂版 1 Table 11.n（5.3.5.1-1）から引用

③ CGI-I スコア

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.30-11 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.17、-0.27 及び-0.18 であり、10 mg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.30-11　投与 8 週時点における CGI-I スコアの解析結果（最大の解析対象集団、LOCF、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
プラセボ群	150	2.54 (0.087)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	142	2.37 (0.089)	-0.17 (0.124)	-0.418, 0.071	0.1633
Lu AA21004 10 mg 群	148	2.27 (0.088)	-0.27 (0.123)	-0.510, -0.026	0.0303
Lu AA21004 20 mg 群	150	2.36 (0.087)	-0.18 (0.123)	-0.419, 0.063	0.1477

総括報告書改訂版 1 Table 11.o（5.3.5.1-1）から引用

④ SDS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.30-12 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.19、-1.78 及び-1.06 であり、10 mg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.30-12　投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、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
プラセボ群	126	-6.20 (0.602)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	109	-6.38 (0.647)	-0.19 (0.884)	-1.925, 1.549	0.8316
Lu AA21004 10 mg 群	114	-7.97 (0.633)	-1.78 (0.873)	-3.494, -0.063	0.0421
Lu AA21004 20 mg 群	118	-7.26 (0.622)	-1.06 (0.865)	-2.762, 0.638	0.2202

総括報告書改訂版 1 Table 11.p（5.3.5.1-1）から引用

3）その他の評価項目

① MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（OC）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.30-13 に示す。

各評価時点（OC）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群のすべての評価時点で、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。Lu AA21004 20 mg 群の投与 6 及び 8 週時点（OC）では、プラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.30-13　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（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

評価時点	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	p 値
Week 1	プラセボ群	149	-3.00 (0.342)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	141	-3.04 (0.352)	-0.04	0.9334
	Lu AA21004 10 mg 群	146	-3.15 (0.346)	-0.15	0.7561
	Lu AA21004 20 mg 群	149	-3.14 (0.342)	-0.14	0.7729
Week 2	プラセボ群	145	-6.41 (0.485)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	140	-6.27 (0.493)	0.14	0.8394
	Lu AA21004 10 mg 群	143	-7.06 (0.488)	-0.65	0.3416
	Lu AA21004 20 mg 群	146	-6.71 (0.483)	-0.30	0.6596
Week 4	プラセボ群	141	-10.13 (0.620)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	137	-10.04 (0.629)	0.09	0.9179
	Lu AA21004 10 mg 群	135	-11.08 (0.634)	-0.95	0.2821
	Lu AA21004 20 mg 群	138	-11.21 (0.626)	-1.08	0.2191
Week 6	プラセボ群	137	-13.10 (0.704)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	129	-13.12 (0.726)	-0.02	0.9841
	Lu AA21004 10 mg 群	131	-15.05 (0.720)	-1.96	0.0529
	Lu AA21004 20 mg 群	134	-15.30 (0.712)	-2.20	0.0282
Week 8	プラセボ群	135	-15.09 (0.762)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	126	-15.56 (0.788)	-0.47	0.6712
	Lu AA21004 10 mg 群	132	-17.19 (0.770)	-2.10	0.0532
	Lu AA21004 20 mg 群	131	-17.35 (0.773)	-2.26	0.0379

総括報告書改訂版 1 Table 11.q、16.1.9.3.1_Table 2.3.1.3（5.3.5.1-1）から引用

② CGI-S スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（OC）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.30-14 に示す。

各評価時点（OC）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 mg 群のすべての評価時点で、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。Lu AA21004 10 及び 20 mg 群の投与 6 及び 8 週時点（OC）では、プラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.30-14　各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

評価時点	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
Week 1	プラセボ群	149	-0.20 (0.040)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	141	-0.26 (0.041)	-0.06 (0.058)	-0.171, 0.056	0.3187
	Lu AA21004 10 mg 群	146	-0.20 (0.041)	-0.00 (0.057)	-0.114, 0.111	0.9797
	Lu AA21004 20 mg 群	149	-0.19 (0.040)	0.02 (0.057)	-0.096, 0.128	0.7745
Week 2	プラセボ群	145	-0.54 (0.056)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	140	-0.58 (0.057)	-0.05 (0.081)	-0.204, 0.112	0.5671
	Lu AA21004 10 mg 群	143	-0.57 (0.057)	-0.04 (0.080)	-0.196, 0.119	0.6321
	Lu AA21004 20 mg 群	146	-0.56 (0.056)	-0.03 (0.080)	-0.183, 0.131	0.7440
Week 4	プラセボ群	142	-0.96 (0.074)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	137	-1.04 (0.075)	-0.08 (0.105)	-0.285, 0.128	0.4548
	Lu AA21004 10 mg 群	135	-1.08 (0.076)	-0.12 (0.106)	-0.330, 0.084	0.2444
	Lu AA21004 20 mg 群	138	-1.08 (0.075)	-0.12 (0.105)	-0.324, 0.089	0.2632
Week 6	プラセボ群	137	-1.30 (0.089)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	129	-1.39 (0.091)	-0.08 (0.127)	-0.332, 0.167	0.5160
	Lu AA21004 10 mg 群	131	-1.56 (0.091)	-0.26 (0.127)	-0.504, -0.007	0.0440
	Lu AA21004 20 mg 群	134	-1.57 (0.090)	-0.27 (0.126)	-0.518, -0.023	0.0323
Week 8	プラセボ群	135	-1.54 (0.095)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	126	-1.65 (0.098)	-0.11 (0.136)	-0.382, 0.154	0.4039
	Lu AA21004 10 mg 群	132	-1.84 (0.096)	-0.30 (0.135)	-0.567, -0.038	0.0252
	Lu AA21004 20 mg 群	131	-1.84 (0.096)	-0.30 (0.135)	-0.566, -0.036	0.0263

総括報告書改訂版 1 Table 11.u、16.1.9.3.1_Table 2.3.6.3（5.3.5.1-1）から引用

③ HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（OC）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.30-15 に示す。

各評価時点（OC）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 及び 20 mg 群のすべての評価時点で、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。Lu AA21004 10 mg 群の投与 8 週時点（OC）では、プラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.30-15　各評価時点における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

評価時点	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
Week 4	プラセボ群	146	-5.42 (0.424)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	139	-5.53 (0.435)	-0.11 (0.608)	-1.305, 1.082	0.8541
	Lu AA21004 10 mg 群	145	-5.76 (0.426)	-0.34 (0.601)	-1.525, 0.836	0.5663
	Lu AA21004 20 mg 群	144	-5.94 (0.427)	-0.52 (0.602)	-1.699, 0.666	0.3916
Week 8	プラセボ群	135	-8.19 (0.498)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	128	-8.19 (0.512)	-0.00 (0.714)	-1.408, 1.398	0.9946
	Lu AA21004 10 mg 群	132	-9.80 (0.504)	-1.62 (0.708)	-3.010, -0.227	0.0227
	Lu AA21004 20 mg 群	132	-9.12 (0.504)	-0.93 (0.708)	-2.325, 0.459	0.1886

総括報告書改訂版 1 Table 11.w、16.1.9.3.1_Table 2.3.9.3（5.3.5.1-1）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.30-16 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 64.2%（97/151 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 66.7%（96/144 例）、10 mg 群では 62.8%（93/148 例）及び 20 mg 群では 70.7%（106/150 例）であった。

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 40.4%（61/151 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 47.2%（68/144 例）、10 mg 群では 48.6%（72/148 例）及び 20 mg 群では 56.7%（85/150 例）であった。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 2.6%（4/151 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 4.2%（6/144 例）、10 mg 群では 4.1%（6/148 例）及び 20 mg 群では 4.7%（7/150 例）であった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群では 0.7%（1/151 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.4%（2/144 例）、10 mg 群では 1.4%（2/148 例）及び 20 mg 群では 2.0%（3/150 例）であった。

中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 4.0%（6/151 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.4%（2/144 例）、10 mg 群では 5.4%（8/148 例）及び 20 mg 群では 5.3%（8/150 例）であった。

表 2.7.6.30-16　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、投与期間）

		プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
すべての有害事象		97 (64.2)	96 (66.7)	93 (62.8)	106 (70.7)	392 (66.1)
すべての有害事象（件数）		193	240	240	282	955
因果関係	否定できない	61 (40.4)	68 (47.2)	72 (48.6)	85 (56.7)	286 (48.2)
	なし	36 (23.8)	28 (19.4)	21 (14.2)	21 (14.0)	106 (17.9)
程度	軽度	57 (37.7)	62 (43.1)	46 (31.1)	59 (39.3)	224 (37.8)
	中等度	36 (23.8)	28 (19.4)	41 (27.7)	40 (26.7)	145 (24.5)
	高度	4 (2.6)	6 (4.2)	6 (4.1)	7 (4.7)	23 (3.9)
死亡		0	0	0	0	0
重篤な有害事象		1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	8 (1.3)
中止に至った有害事象 [a]		6 (4.0)	2 (1.4)	8 (5.4)	8 (5.3)	24 (4.0)

例数（%）

a. 当該有害事象に対する処置として、治験薬の投与を中止した場合

総括報告書改訂版 1 Table 12.c（5.3.5.1-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.30-17 に示す。

Lu AA21004 5、10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、便秘、口内乾燥、鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい及び不眠症であった。

表 2.7.6.30-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
有害事象発現例数	97 (64.2)	96 (66.7)	93 (62.8)	106 (70.7)	392 (66.1)
心臓障害	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (2.7)	9 (1.5)
動悸	2 (1.3)	0	0	3 (2.0)	5 (0.8)
頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	6 (4.0)	5 (3.5)	5 (3.4)	6 (4.0)	22 (3.7)
耳鳴	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.0)	9 (1.5)
回転性めまい	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	9 (1.5)
聴覚過敏	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
耳痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳管障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳管閉塞	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
眼障害	3 (2.0)	4 (2.8)	3 (2.0)	2 (1.3)	12 (2.0)
霧視	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.5)
視力障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
眼の異常感	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
調節障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
眼痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
涙腺肥大	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
眼充血	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	36 (23.8)	44 (30.6)	44 (29.7)	60 (40.0)	184 (31.0)
悪心	11 (7.3)	26 (18.1)	27 (18.2)	37 (24.7)	101 (17.0)
下痢	14 (9.3)	7 (4.9)	6 (4.1)	5 (3.3)	32 (5.4)
便秘	3 (2.0)	6 (4.2)	5 (3.4)	8 (5.3)	22 (3.7)
口内乾燥	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (4.1)	9 (6.0)	21 (3.5)
嘔吐	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (4.0)	12 (2.0)
上腹部痛	4 (2.6)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	11 (1.9)
消化不良	0	3 (2.1)	3 (2.0)	4 (2.7)	10 (1.7)
腹部不快感	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (1.0)
腹痛	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	6 (1.0)
腹部膨満	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	4 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (0.7)
歯痛	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.7)
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
小腸炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
鼓腸	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
舌炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
舌発疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0)	11 (7.6)	16 (10.8)	15 (10.0)	48 (8.1)
疲労	2 (1.3)	6 (4.2)	4 (2.7)	5 (3.3)	17 (2.9)
口渇	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	4 (0.7)
無力症	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
倦怠感	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.5)
発熱	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.5)
胸部不快感	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
熱感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.3)
疼痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
脊椎痛	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.3)

表 2.7.6.30-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
予想外の治療反応	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
歩行障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
空腹	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
易刺激性	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
粘膜乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
小結節	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
非心臓性胸痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
不活発	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (0.8)
肝機能異常	0	0	3 (2.0)	0	3 (0.5)
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
胆嚢痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.3)
食物アレルギー	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	30 (19.9)	36 (25.0)	25 (16.9)	29 (19.3)	120 (20.2)
鼻咽頭炎	18 (11.9)	24 (16.7)	18 (12.2)	21 (14.0)	81 (13.7)
気管支炎	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (1.0)
胃腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (0.7)
インフルエンザ	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	4 (0.7)
気道感染	0	3 (2.1)	0	1 (0.7)	4 (0.7)
上気道感染	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (0.7)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)
急性扁桃炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
膀胱炎	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.3)
感染性腸炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
消化管感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
汗腺感染	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.0)	12 (2.0)
偶発的過量投与	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
挫傷	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.3)
企図的過量投与	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
耳部損傷	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
上顆炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
肉離れ	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
交通事故	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腱損傷	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
臨床検査	6 (4.0)	8 (5.6)	8 (5.4)	1 (0.7)	23 (3.9)
血中トリグリセリド増加	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	4 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)

表 2.7.6.30-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
血圧上昇	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.3)
血中尿酸増加	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.3)
白血球数減少	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心電図 QT 短縮	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
眼圧上昇	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
体重増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	7 (4.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (1.7)
食欲減退	1 (0.7)	4 (2.8)	0	1 (0.7)	6 (1.0)
食欲亢進	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
高血糖	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
低血糖症	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.6)	6 (4.2)	13 (8.8)	8 (5.3)	34 (5.7)
背部痛	3 (2.0)	2 (1.4)	6 (4.1)	1 (0.7)	12 (2.0)
関節痛	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	4 (0.7)
筋骨格痛	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (0.7)
四肢痛	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (0.7)
筋痙縮	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
筋緊張	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
筋力低下	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
頚部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.3)
骨痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
椎間板突出	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
四肢不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋攣縮	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
筋硬化症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
神経系障害	34 (22.5)	37 (25.7)	35 (23.6)	41 (27.3)	147 (24.8)
頭痛	21 (13.9)	16 (11.1)	19 (12.8)	23 (15.3)	79 (13.3)
浮動性めまい	5 (3.3)	7 (4.9)	8 (5.4)	10 (6.7)	30 (5.1)
傾眠	2 (1.3)	7 (4.9)	7 (4.7)	6 (4.0)	22 (3.7)
感覚鈍麻	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (1.2)
錯感覚	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.0)
鎮静	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.0)	6 (1.0)
片頭痛	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (0.5)
味覚異常	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
会話障害	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
自律神経失調	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
注意力障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
体位性めまい	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肋間神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)