表 2.7.6.31-22　中止に至った有害事象の一覧（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	嘔吐 [a]	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	悪心 [a] 下痢 [a]	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	便秘 自殺念慮 [a]	関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	悪心 下痢 [a] 上腹部痛 傾眠	たぶん関連あり たぶん関連あり 関連あるかもしれない たぶん関連あり

a. 中止に至った有害事象
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.2.1.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b、16.2 Appendix 2（5.3.5.1-2）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、自殺念慮の Q1 及び Q2 で「はい」と解答した被験者の割合は、スクリーニング時及びベースライン時には、Lu AA21004 10 mg 群で最も高く、プラセボ群と 5 mg 群では同程度であった〔総括報告書 Table 12.k（5.3.5.1-2）〕。

4）中止後症状

後観察期間（投与終了 1 及び 2 週後）における DESS 合計スコア（平均値）は、すべての投与群において Week 9 と Week 10 で同程度であった〔総括報告書 Table 12.l（5.3.5.1-2）〕。

5）臨床検査

PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者の割合を表 2.7.6.31-23 に示す。

Lu AA21004 5 又は 10 mg 群で 5%以上の頻度で発現したものは、トリグリセリド（Lu AA21004 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 7.6%及び 11.7%、以下同順）、ヘモグロビン（1.7%及び 6.6%）、ヘマトクリット（1.7%及び 5.0%）及び好酸球（0.8%及び 5.0%）であった。

尿検査では、いずれの群でも臨床的に問題となる所見はみられなかった。尿検査項目に関連する有害事象は 3 例（Lu AA21004 5 mg 群 1 例、10 mg 群 2 例）で報告されたが、いずれも軽度であった〔総括報告書 16.2.7.2a、16.2 Appendix 2（5.3.5.1-2）〕。

表 2.7.6.31-23　PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者（安全性データの解析対象集団、投与期間）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)
血液生化学検査				
アルブミン	≤2.5 g/dL	0	0	0
AST	≥3×ULN	0	0	2 (1.7)
ALT	≥3×ULN	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
アルカリホスファターゼ	≥3×ULN	0	0	0
総ビリルビン	≥34.2 µmol/L	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)
クレアチニン	≥1.5×ULN	0	0	0
クレアチンキナーゼ	≥2×ULN	4 (3.3)	5 (4.2)	2 (1.7)
尿酸	≤0.7×LLN ≥1.3×ULN	2 (1.6) 0	2 (1.7) 1 (0.8)	0 1 (0.8)
糖	≤0.7×LLN 又は ≥2.5×ULN	0	0	0
カリウム	≤3.0 mEq/L ≥5.5 mEq/L	0 0	0 0	2 (1.7) 1 (0.8)
ナトリウム	≤125 mEq/L 又は ≥155 mEq/L	0	0	0
カルシウム	≤0.8×LLN ≥1.2×ULN	0 0	0 0	0 0
トリグリセリド	≥1.5×ULN	13 (10.7)	9 (7.6)	14 (11.7)
総コレステロール	≥1.5×ULN	1 (0.8)	0	1 (0.8)
HDL コレステロール	≥1.5×ULN	0	0	0
LDL コレステロール	≥1.5×ULN	0	4 (3.4)	2 (1.7)
血液学的検査				
赤血球	≤0.9×LLN ≥1.1×ULN	1 (0.8) 0	2 (1.7) 0	4 (3.3) 0
白血球	≤2.8×10^3/µL ≥16×10^3/µL	3 (2.5) 0	1 (0.8) 0	1 (0.8) 0
ヘモグロビン	≤0.9×LLN	5 (4.1)	2 (1.7)	8 (6.6)
ヘマトクリット	≤0.9×LLN	2 (1.6)	2 (1.7)	6 (5.0)
血小板	≤75×10^3/µL ≥700×10^3/µL	1 (0.8) 0	0 0	0 0
好中球	≤15%	0	0	0
好酸球	≥10%	0	1 (0.8)	6 (5.0)
好塩基球	≥5%	0	0	0
リンパ球	≤10% ≥80%	1 (0.8) 0	1 (0.8) 0	0 0
単球	≥20%	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.q、Table 12.r（5.3.5.1-2）から引用

6）バイタルサイン、体重及び心電図

PCS の基準に該当するバイタルサイン又は体重を示した被験者の割合を表 2.7.6.31-24 に示す。

Lu AA21004 5 又は 10 mg 群で 5%以上の頻度で発現したものはなかった。

表 2.7.6.31-24　PCS の基準に該当するバイタルサイン又は体重を示した被験者（安全性データの解析対象集団、投与期間）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)
収縮期血圧	≤90 mmHg かつ≤-20 mmHg の変化	1 (0.8)	3 (2.5)	0
	≥180 mmHg かつ≥20 mmHg の変化	0	0	1 (0.8)
拡張期血圧	≤50 mmHg かつ≤-15 mmHg の変化	3 (2.4)	2 (1.7)	1 (0.8)
	≥105 mmHg かつ≥15 mmHg の変化	1 (0.8)	5 (4.2)	5 (4.1)
脈拍数	≤50 bpm かつ≤-15 bpm の変化	1 (0.8)	1 (0.8)	0
	≥120 bpm かつ≥15 bpm の変化	0	0	0
体重	≤-7%の変化	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
	≥7%の変化	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)

例数（%）
総括報告書 Table 12.t（5.3.5.1-2）から引用

PCS の基準に該当する心電図パラメータを示した被験者の割合を表 2.7.6.31-25 に示す。いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現したものは、PR 間隔（<120 msec）のみであった。

表 2.7.6.31-25　PCS の基準に該当する心電図パラメータを示した被験者（安全性データの解析対象集団、投与期間）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)
PR 間隔	<120 msec	5 (4.1)	5 (4.2)	7 (5.8)
	≥250 msec	0	0	0
RR 間隔	<500 msec かつ≤-200 msec の変化	0	0	0
	>1200 msec かつ≥200 msec の変化	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
QRS 間隔	<40 msec	0	0	0
	>150 msec	1 (0.8)	0	0
QT 間隔	<280 msec 又は>500 msec	0	0	0
QTcF 間隔	<340 msec かつ<-60 msec の変化 又は >500 msec かつ>60 msec の変化	0	0	0
QTcB 間隔	<340 msec かつ<-60 msec の変化 又は >500 msec かつ>60 msec の変化	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.u（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.31.3 結論

（1）有効性

・日本人の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 及び 10 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の主解析（ANCOVA）において、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアは、プラセボ群と比べて Lu AA21004 5 及び 10 mg 群で数値的に減少した。

・日本人の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 及び 10 mg を 8 週間投与したとき、副次評価項目（MADRS 反応率、MADRS 寛解率）において、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群ではプラセボ群と比べて数値的に高かった。また、副次評価項目（HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量、CGI-I スコア、SDS 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 群ではプラセボ群と比べて数値的に低かった。

（2）安全性

・日本人の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 及び 10 mg を 8 週間投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。最も発現頻度の高い有害事象は悪心であった。

2.7.6.32 国内第 3 相二重盲検比較試験（10、20 mg）（CCT-004 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-3

2.7.6.32.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.32-1 に示す。

表 2.7.6.32-1　試験の概要

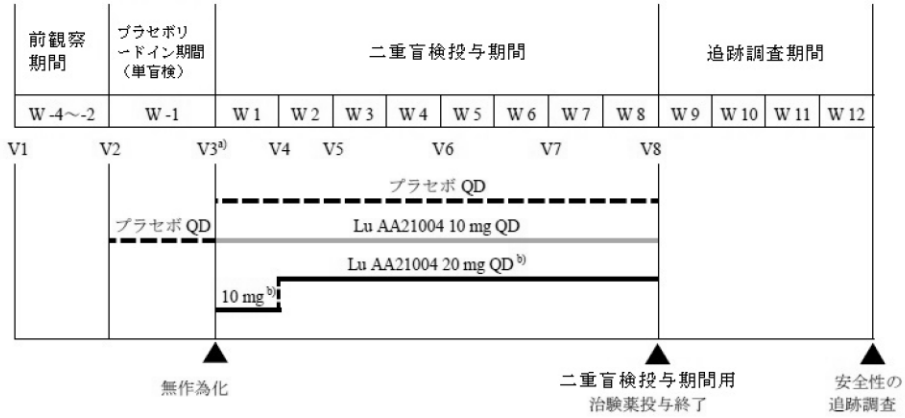
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 日本人の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（10 又は 20 mg）を 8 週間投与したときの有効性を評価する。 **副目的** ・日本人の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・日本人の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの認知機能に対する影響を評価する。 **その他の目的** 日本人の大うつ病性障害患者を対象として、母集団薬物動態解析により Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中薬物動態を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者をプラセボ群、Lu AA21004 10 又は 20 mg 群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検投与期間は 8 週間とした。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 a. 無作為化は二重盲検投与期間開始時の来院日〔VISIT 3（Day -1）、ベースライン〕に実施する。被験者はその翌日（Day 1）から二重盲検投与期間用治験薬の服薬を開始する。 b. 最初の 1 週間は 10 mg を投与し、2 週目以降 20 mg に増量する。
実施施設数	64 施設（日本）

表 2.7.6.32-1　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) 治験の内容を理解し、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 に基づく主診断が反復性の大うつ病性障害である者（分類コード 296.3x）。 (4) 性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である者。 (5) 前観察期間開始時に、現在の大うつ病エピソードの持続期間が 3 ヵ月以上、12 ヵ月以下である者。 (6) 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、HAM-D17 合計スコアが 18 以上、かつ CGI-S スコアが 4 以上である者。 (7) 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** (1) 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〔精神疾患簡易構造化面接法（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。 · 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。 · DSM-IV-TR により定義される II 軸障害を有する者。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 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。 (6) 二重盲検期開始時の MADRS 合計スコアがプラセボリードイン期開始時から 25%以上改善又は悪化した者。 (7) プラセボリードイン期において、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。 (8) 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、若しくは本治験中にこれらの治療を受ける予定がある者。

表 2.7.6.32-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(9) 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、若しくは試験期間中にこれらの治療を開始する予定のある者。 (10) 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。 (11) 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試験期間中に予定されている者。 (12) 甲状腺機能障害に対し、薬物治療を実施している者。 (13) 婦人科疾患に対し、ホルモン療法を実施している者。 (14) 本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、又は試験期間中に併用禁止薬による治療が必要な者。 (15) 過去にボルチオキセチンの投与を受けたことがある者。 (16) 過去に Lu AA21004 の試験（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。 (17) 臨床的に問題となる慢性肝疾患を有する者。 (18) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (19) 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。 (20) 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。 (21) 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。 (22) 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。 (23) 妊娠している又は授乳中の女性。 (24) 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。 (25) 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	プラセボリードイン期間（単盲検）：プラセボを 1 週間投与した。 二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 20 mg 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。 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。

表 2.7.6.32-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	**有効性** 主要評価項目 ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 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 副次評価項目 ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 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） ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 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 以下になった場合と定義する） ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 8 週時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 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 ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 8 週時点（LOCF）における DSST スコアのベースラインからの変化量 ・二重盲検投与期間用治験薬の投与 8 週時点（LOCF）における PDQ-5 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 誘導心電図及び体重 ・自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS 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、二重盲検投与期間用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 ・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： 二重盲検投与期間用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 **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、投与後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経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用し、二重盲検投与期間用治験薬の投与 8 週時点におけるプラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。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。用量の多重性の調整については Holm の多重比較法を用いた。すなわち、プラセボと 2 つの用量の比較に対応する帰無仮説に対する p 値を P_1、P_2 とした。P_1、P_2 を小さい順に並べ替えたものを $P^{(1)}$、$P^{(2)}$とし、対応する帰無仮説を $H^{(1)}$、$H^{(2)}$とした上で、以下の手順に従って検定を行った。 ステップ 1： $P^{(1)} > 0.025$ の場合、帰無仮説 $H^{(1)}$、$H^{(2)}$をいずれも保留して検定手順を終了する。 $P^{(1)} \leqq 0.025$ の場合、帰無仮説 $H^{(1)}$を棄却してステップ 2 に進む。 ステップ 2： $P^{(2)} > 0.05$ の場合、帰無仮説 $H^{(2)}$を保留する。$P^{(2)} \leqq 0.05$ の場合、帰無仮説 $H^{(2)}$を棄却する。

表 2.7.6.32-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	2)　副解析 感度分析の考え方から、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、症例及び症例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。また、最大の解析対象集団を対象として、二重盲検投与期間用治験薬の投与 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（投与 8 週時点（LOCF）－ベースライン）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 の各投与群との比較を行った。 3)　層別解析 最大の解析対象集団を対象とし、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、以下の各層別項目の層ごとに、主解析同様の MMRM を適用し、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 の各投与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 (2)　副次評価項目 最大の解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。 · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率について、ベースラインの MADRS 合計スコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて解析した。 · 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 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、投与群を固定効果、ベースラインの HAM-D17 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し解析した。 · 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアについて、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 モデルを適用し解析した。 · 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-S 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 モデルを適用し解析した。 · 投与 8 週時点（LOCF）における SDS 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、投与群を固定効果、ベースラインの SDS スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し解析した。 · 投与 8 週時点（LOCF）における DSST 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、投与群を固定効果、ベースラインの DSST スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し解析した。 · 投与 8 週時点（LOCF）における PDQ-5 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、投与群を固定効果、ベースラインの PDQ-5 スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し解析した。 (3)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5%（両側検定） · 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。

表 2.7.6.32-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	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 ・当該被験薬との時間的に明白な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬及び併用処置等の他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。 「二重盲検投与期間」：二重盲検投与期間用治験薬投与開始から二重盲検投与期間用治験薬投与終了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）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、異常値及び PCS について、頻度集計を行った。 (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。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 480 例（各投与群 160 例） **設定根拠** MADRS 合計スコアの変化量について、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の差を 3.5 と仮定すると、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の比較を 2 標本 t 検定で行う際、本計画被験者数によりそれぞれ 80%以上の検出力が確保できる。また、MADRS 合計スコアの変化量について、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の差を 3.0 と仮定すると、本計画被験者数により、80%以上の確率で Lu AA21004 10 又は 20 mg 群のいずれかとプラセボ群との差を検出することができる。これらの検出力は、MADRS 合計スコアの変化量の共通の標準偏差を 9.5 と仮定し、有意水準 2.5%（両側）で算出した。
試験期間	試験開始日：2015 年 4 月 10 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 3 月 16 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.32-2 に示す。

表 2.7.6.32-2　試験スケジュール

	前観察期間	プラセボリードイン期間[a]	二重盲検投与期間						追跡調査期間
VISIT	1	2	3	4	5	6	7	8/ET[c]	追跡調査[d]
Week[b]	-4～-2	-1	0	1	2	4	6	8/ET[c]	12[d]
Day[b]	-32～-12	-8	-1	7	14	28	42	56/ET[c]	84[d]
同意取得	X[e]								
選択／除外基準	X	X[f]	X[f]						
被験者背景・既往歴・薬剤歴	X								
大うつ病性障害の診断	X								
大うつ病エピソードの調査	X								
診察	X	X	X					X	
体重・身長[g]	X	X	X			X		X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	
合併症	X								
臨床検査[h]	X	X	X			X		X	
妊娠検査[i]	X	X	X			X		X	(-)
尿中薬物スクリーニング検査	X	X							
薬物動態評価のための採血						X		(X)	
ファーマコゲノミクス検討用採血[j]		(X)							
12 誘導心電図	X	X	X			X		X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	
PTE、有害事象[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	(-)
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-D	X	X	X					X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I[l]			X	X	X	X	X	X	
SDS		X	X					X	
DSST[m]		X	X	X				X	
PDQ-5		X	X	X				X	
QIDS-J		X	X	X	X	X	X	X	
無作為化			X						
治験薬の交付[n]		X	X	X	X	X	X		
治験薬の回収／回収治験薬の管理／服薬状況			X	X	X	X	X	X	

ET = early termination

a. プラセボリードイン期間用治験薬の投与は、単盲検にて実施した。

b. 二重盲検投与期間開始時の来院日（VISIT 3、ベースライン）を Week 0（Day -1）として起算した。Day -1 の翌日は Day 1 とした。許容範囲は予定来院日からのずれとして記載した。

c. プラセボリードイン期間又は二重盲検投与期間に試験を中止した被験者に対しては、中止時の検査のため、可能な限り中止を決定した日から 7 日以内に来院するよう要請し、VISIT 8 と同一の評価（薬物動態解析のための採血を除く）を実施した。

d. 安全性の追跡調査を実施した。また、プラセボリードイン期間又は二重盲検投与期間中に試験を中止した症例については、治験薬最終投与 28（±5）日後に実施した。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 VISIT 8（治験薬の投与を中止した場合には中止時検査）において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（妊娠の可能性のある女性のみ）について確認した。

e. 併用禁止薬のウォッシュアウトを含むすべての試験手順に先立ち、同意を取得した。VISIT 1 の許容範囲より前の同意取得も可とした。

f. 選択／除外基準は、VISIT 2 及び VISIT 3 に情報を更新した。
g. 身長は VISIT 1 のみ測定した。
h. 臨床検査は、VISIT 2、3、8 又は中止時は絶食下で検査を実施し、他の VISIT でも可能な限り絶食下で実施した。
i. 妊娠検査は、妊娠の可能性のある女性のみ実施した。
j. ファーマコゲノミクス検討用採血は、本試験の参加のための同意とは別に、ファーマコゲノミクス検討用検体の採取に同意した被験者のみ実施した。ファーマコゲノミクス検討のための検体として、VISIT 2 又はそれ以降、試験期間中の可能な限り早い時点に採血を行った。
k. プラセボリードイン期間用治験薬投与前は PTE、投与後は有害事象を収集した。
l. CGI-I は、VISIT 3 と比較して評価した。ただし、VISIT 3 又はそれ以前の中止時においては、VISIT 2 と比較して評価した。
m. DSST について、本番の評価に先立ち、練習問題を実施した。
n. VISIT 2 ではプラセボリードイン期間用治験薬を交付した。VISIT 3 では二重盲検投与期間用治験薬［内箱①］、VISIT 4～7 では二重盲検投与期間用治験薬［内箱②］からそれぞれ次の来院日までの必要かつ十分な数の治験薬を交付した。

2.7.6.32.2 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 2.7.6.32-3 に示す。

493 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 453 例であった。プラセボ群 1 例が、無作為化されたが二重盲検投与期間用治験薬の投与に至らなかった。中止例は 39 例であった。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。

最大の解析対象集団は 489 例、安全性データの解析対象集団は 489 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 476 例であった。

表 2.7.6.32-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群	全体
無作為化例	164	165	164	493
治験薬投与に至らず	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
完了	149 (90.9)	152 (92.1)	152 (92.7)	453 (91.9)
中止	14 (8.5)	13 (7.9)	12 (7.3)	39 (7.9)
中止理由				
PTE 又は有害事象	4 (28.6)	6 (46.2)	7 (58.3)	17 (43.6)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (7.1)	0	0	1 (2.6)
追跡不能	1 (7.1)	0	0	1 (2.6)
自発的な中止	6 (42.9)	4 (30.8)	4 (33.3)	14 (35.9)
有効性の欠如	1 (7.1)	0	0	1 (2.6)
服薬不遵守	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (8.3)	3 (7.7)
その他	0	2 (15.4)	0	2 (5.1)
最大の解析対象集団	161 (98.2)	165 (100.0)	163 (99.4)	489 (99.2)
治験実施計画書に適合した対象集団	158 (96.3)	162 (98.2)	156 (95.1)	476 (96.6)
安全性データの解析対象集団	161 (98.2)	165 (100.0)	163 (99.4)	489 (99.2)

例数（%）

総括報告書 15.1_Table 1.1.5、Table 1.1.6.2.3（5.3.5.1-3）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 2.7.6.32-4 に示す。

被験者背景及び他の基準値の特性については、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.32-4　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=164)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=164)	全体 (n=493)
性別	男性	92 (56.1)	93 (56.4)	84 (51.2)	269 (54.6)
	女性	72 (43.9)	72 (43.6)	80 (48.8)	224 (45.4)
年齢	50 歳以下	136 (82.9)	136 (82.4)	126 (76.8)	398 (80.7)
	50 歳以上	28 (17.1)	29 (17.6)	38 (23.2)	95 (19.3)
年齢（歳）		39.5 (10.47)	40.0 (10.58)	40.4 (11.31)	40.0 (10.78)
体重（kg）		62.44 (12.218)	61.97 (12.958)	61.54 (12.006)	61.98 (12.382)
身長（cm）		166.5 (8.51)	165.2 (9.04)	164.5 (7.86)	165.4 (8.51)
BMI（kg/m^2）		22.44 (3.450)	22.56 (3.560)	22.65 (3.594)	22.55 (3.530)
MADRS 合計スコア（ベースライン）	30 以下	94 (57.7)	90 (54.5)	93 (56.7)	277 (56.3)
	31 以上	69 (42.3)	75 (45.5)	71 (43.3)	215 (43.7)
MADRS 合計スコア（ベースライン）		30.5 (3.87)	30.8 (3.73)	30.6 (3.62)	30.6 (3.73)
CGI-S スコア（ベースライン）		4.5 (0.63)	4.5 (0.63)	4.5 (0.61)	4.5 (0.62)
SDS 合計スコア（ベースライン）		13.9 (6.22)	14.0 (6.00)	14.8 (5.47)	14.2 (5.91)

平均値（標準偏差）
性別、年齢（50 歳以下、50 歳以上）、MADRS 合計スコア（ベースライン）（30 以下、31 以上）は例数（%）
総括報告書 15.1_Table 1.2.1.1（5.3.5.1-3）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 を用いた解析結果を表 2.7.6.32-5 に示す。

投与 8 週時点の 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-12.37、Lu AA21004 10 mg 群では-15.03 及び 20 mg 群では-15.45 であった。Lu AA21004 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の点推定値は、それぞれ-2.66 及び-3.07 であり、統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.32-5　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、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	-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

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として、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、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り、主解析の結果の安定性が確認された。

また、最大の解析対象集団を対象として、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 ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.32-6 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-11.83、Lu AA21004 10 mg 群では-14.52 及び 20 mg 群では-14.86 であった。Lu AA21004 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の点推定値は、それぞれ-2.69 及び-3.03 であり、主解析と同様、いずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.32-6　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、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	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

総括報告書 15.1_Table 2.1.3.1、Table 2.1.3.2（5.3.5.1-3）から引用

③ 層別解析

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、層別解析の結果を表 2.7.6.32-7 に示す。

表 2.7.6.32-7　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、MMRM）

		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	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	-5.30, -1.08
		Lu AA21004 20 mg 群	126	-15.96 (0.781)	-3.41	-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	-5.35, 5.12
		Lu AA21004 20 mg 群	38	-13.67 (1.609)	-2.09	-6.97, 2.79
性別	男性	プラセボ群	92	-12.56 (0.972)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	93	-14.75 (0.951)	-2.19	-4.87, 0.48
		Lu AA21004 20 mg 群	84	-15.51 (1.005)	-2.95	-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	-6.20, -0.34
		Lu AA21004 20 mg 群	80	-15.35 (0.993)	-3.20	-6.06, -0.33
ベースライン時の MADRS 合計スコア	30 以下	プラセボ群	94	-11.39 (0.880)	-	-
		Lu AA21004 10 mg 群	90	-14.22 (0.896)	-2.83	-5.31, -0.35
		Lu AA21004 20 mg 群	93	-14.52 (0.874)	-3.13	-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	-5.82, 0.63
		Lu AA21004 20 mg 群	71	-16.69 (1.171)	-3.16	-6.46, 0.15

a. 無作為化例数

総括報告書 15.1_Table 1.2.1.1、Table 2.4.8.1、Table 2.4.8.2、Table 2.4.8.3（5.3.5.1-3）から引用

2）副次評価項目

① 投与 8 週時点（LOCF）における 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 2.7.6.32-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 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 1.621 及び 1.788 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群で統計学的に有意であった。

表 2.7.6.32-8　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	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

総括報告書 15.1_Table 2.2.1.2（5.3.5.1-3）から引用

② 投与 8 週時点（LOCF）における 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 2.7.6.32-9 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 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 1.839 及び 1.700 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群で統計学的に有意であった。

表 2.7.6.32-9　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	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

総括報告書 15.1_Table 2.2.2.2（5.3.5.1-3）から引用

③ 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 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 HAM-D17 合計スコアの解析結果を表 2.7.6.32-10 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 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の点推定値は、それぞれ-1.81 及び-1.79 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群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 2.7.6.32-10　投与 8 週時点における HAM-D17 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	153	-8.38 (0.541)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	163	-10.19 (0.524)	-1.81 (0.753)	-3.290, -0.332	0.0165
Lu AA21004 20 mg 群	158	-10.17 (0.532)	-1.79 (0.759)	-3.278, -0.295	0.0190

総括報告書 15.1_Table 2.2.3.1、Table 2.2.3.2（5.3.5.1-3）から引用

④ 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 CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.32-11 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 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の点推定値は、それぞれ-0.36 及び-0.39 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群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 2.7.6.32-11　投与 8 週時点における CGI-I スコア（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	161	2.77 (0.085)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	165	2.42 (0.084)	-0.36 (0.120)	-0.590, -0.121	0.0031
Lu AA21004 20 mg 群	162	2.38 (0.085)	-0.39 (0.120)	-0.629, -0.158	0.0011

総括報告書 15.1_Table 2.2.4.1、Table 2.2.4.2（5.3.5.1-3）から引用

⑤ 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-S 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 CGI-S スコアの解析結果を表 2.7.6.32-12 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）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 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の点推定値は、それぞれ-0.23 及び-0.29 であり、Lu AA21004 20 mg 群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 2.7.6.32-12　投与 8 週時点における 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、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	161	-1.19 (0.088)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	165	-1.42 (0.087)	-0.23 (0.123)	-0.474, 0.011	0.0609
Lu AA21004 20 mg 群	162	-1.48 (0.087)	-0.29 (0.124)	-0.537, -0.051	0.0179

総括報告書 15.1_Table 2.2.5.1、Table 2.2.5.2（5.3.5.1-3）から引用

⑥ 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

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアの変化量の解析結果を表 2.7.6.32-13 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 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の点推定値は、それぞれ-1.34 及び-1.57 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群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 2.7.6.32-13　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	153	-2.85 (0.447)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	163	-4.20 (0.432)	-1.34 (0.621)	-2.564, -0.122	0.0311
Lu AA21004 20 mg 群	158	-4.43 (0.440)	-1.57 (0.628)	-2.807, -0.339	0.0126

総括報告書 15.1_Table 2.2.6.1、Table 2.2.6.2（5.3.5.1-3）から引用

⑦ 投与 8 週時点（LOCF）における DSST 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 DSST スコアの解析結果を表 2.7.6.32-14 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における DSST スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 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の点推定値は、それぞれ-0.79 及び-0.11 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.32-14　投与 8 週時点における DSST 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	161	4.92 (0.632)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	163	4.13 (0.628)	-0.79 (0.893)	-2.539, 0.968	0.3793
Lu AA21004 20 mg 群	162	4.80 (0.629)	-0.11 (0.891)	-1.862, 1.641	0.9011

総括報告書 15.1_Table 2.2.7.1、Table 2.2.7.2（5.3.5.1-3）から引用

⑧ 投与 8 週時点（LOCF）における PDQ-5 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 PDQ-5 スコアの変化量の解析結果を表 2.7.6.32-15 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における PDQ-5 スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 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の点推定値は、それぞれ-0.87 及び-1.27 であり、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群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 2.7.6.32-15　投与 8 週時点における PDQ-5 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	161	-1.41 (0.234)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	165	-2.28 (0.231)	-0.87 (0.329)	-1.512, -0.218	0.0089
Lu AA21004 20 mg 群	162	-2.69 (0.234)	-1.27 (0.332)	-1.922, -0.619	0.0001

総括報告書 15.1_Table 2.2.8.1、Table 2.2.8.2（5.3.5.1-3）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.32-16 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 46.6%（75/161 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 50.3%（83/165 例）及び 20 mg 群では 54.6%（89/163 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 16.8%（27/161 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 35.2%（58/165 例）及び 20 mg 群では 36.2%（59/163 例）であった。

有害事象の程度は、ほとんど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 0%、Lu AA21004 10 mg 群では 0.6%（1/165 例）及び 20 mg 群では 1.2%（2/163 例）であった。

死亡は、Lu AA21004 20 mg 群で 2 例にみられた。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.6%（1/161 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 0.6%（1/165 例）及び 20 mg 群では 1.8%（3/163 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 2.5%（4/161 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 3.6%（6/165 例）及び 20 mg 群では 3.7%（6/163 例）であった。

表 2.7.6.32-16　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

		プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
すべての有害事象		75 (46.6)	83 (50.3)	89 (54.6)	247 (50.5)
すべての有害事象（件数）		104	121	153	378
因果関係	否定できない	27 (16.8)	58 (35.2)	59 (36.2)	144 (29.4)
	なし	48 (29.8)	25 (15.2)	30 (18.4)	103 (21.1)
程度	軽度	63 (39.1)	76 (46.1)	77 (47.2)	216 (44.2)
	中等度	12 (7.5)	6 (3.6)	10 (6.1)	28 (5.7)
	高度	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)
死亡		0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
重篤な有害事象		1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (1.0)
中止に至った有害事象 [a]		4 (2.5)	6 (3.6)	6 (3.7)	16 (3.3)

例数（%）

a. 当該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 15.1_Table 3.1.1（5.3.5.1-3）から引用

② 有害事象の分析

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.32-17 に示す。

Lu AA21004 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、嘔吐、上咽頭炎及び傾眠であった。

表 2.7.6.32-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
有害事象発現例数	75 (46.6)	83 (50.3)	89 (54.6)	247 (50.5)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
右脚ブロック	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
動悸	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.6)
回転性めまい	0	1 (0.6)	1(0.6)	2 (0.4)
耳鳴	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
眼障害	0	0	3 (1.8)	3 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
眼乾燥	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
角膜炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
胃腸障害	14 (8.7)	43(26.1)	44 (27.0)	101 (20.7)
悪心	1 (0.6)	21 (12.7)	25 (15.3)	47 (9.6)
嘔吐	0	9 (5.5)	6 (3.7)	15 (3.1)
下痢	1 (0.6)	7 (4.2)	3 (1.8)	11 (2.2)
便秘	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (3.7)	9 (1.8)
腹部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (3.1)	7 (1.4)
上腹部痛	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (1.0)
腹部膨満	0	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (0.8)
消化不良	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
齲歯	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
口内乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
胃炎	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
口内炎	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
腹痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
軟便	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
口の錯感覚	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.5)	4 (2.4)	4 (2.5)	12 (2.5)
口渇	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (0.8)
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
胸部不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
胸痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
異常感	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
異物感	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
免疫系障害	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.8)
季節性アレルギー	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症	39 (24.2)	27 (16.4)	24 (14.7)	90 (18.4)
上咽頭炎	26 (16.1)	23 (13.9)	21 (12.9)	70 (14.3)
胃腸炎	3 (1.9)	0	3 (1.8)	6 (1.2)
咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (0.8)
インフルエンザ	2 (1.2)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1(0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
帯状疱疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
口腔ヘルペス	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
肛門膿瘍	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
細菌性食中毒	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
バルトリン腺膿瘍	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.32-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
歯肉炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
ムンプス	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.9)	4 (2.4)	5 (3.1)	12 (2.5)
挫傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
転倒	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
事故	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
麻酔合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
眼瞼挫傷	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
手骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
裂傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
四肢損傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
肉離れ	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
くも膜下出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
熱傷	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
臨床検査	5 (3.1)	6 (3.6)	9 (5.5)	20 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.8)
血中トリグリセリド増加	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
肝機能検査異常	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
肝機能検査値上昇	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
尿中血陽性	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血小板数増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
体重増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)
食欲減退	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
脂質異常症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (1.2)
背部痛	2 (1.2)	1 (0.6)	0	3 (0.6)
筋骨格痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
筋肉痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
関節周囲炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
神経系障害	13 (8.1)	14 (8.5)	17 (10.4)	44 (9.0)
傾眠	6 (3.7)	7 (4.2)	11 (6.7)	24 (4.9)
頭痛	3 (1.9)	5 (3.0)	3 (1.8)	11 (2.2)

表 2.7.6.32-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
浮動性めまい	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)
アカシジア	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
意識変容状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
前向性健忘	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
脳出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
味覚異常	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
頭部不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
失神	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
精神障害	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	7 (1.4)
初期不眠症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
不眠症	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
故意の自傷行為	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
中期不眠症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
睡眠発作	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
腎結石症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
頻尿	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (1.2)	1 (0.6)	0	3 (0.6)
不規則月経	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
前立腺炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.5)	7 (1.4)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (0.8)
呼吸困難	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過換気	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.7)	3 (1.8)	11 (6.7)	20 (4.1)
そう痒症	0	0	5 (3.1)	5 (1.0)
発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (1.0)
湿疹	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
寝汗	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
皮膚炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
潮紅	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.1_Table 3.1.2.1（5.3.5.1-3）から引用

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現した治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を表 2.7.6.32-18 に示す。

Lu AA21004 10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心、嘔吐及び傾眠であった。

表 2.7.6.32-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
有害事象発現例数	27 (16.8)	58 (35.2)	59 (36.2)	144 (29.4)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
右脚ブロック	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
動悸	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.6)
回転性めまい	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
耳鳴	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
胃腸障害	8 (5.0)	39 (23.6)	39 (23.9)	86(17.6)
悪心	1 (0.6)	20 (12.1)	25 (15.3)	46 (9.4)
嘔吐	0	9 (5.5)	4 (2.5)	13 (2.7)
便秘	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.1)	8 (1.6)
下痢	0	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (1.6)
腹部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (3.1)	7 (1.4)
腹部膨満	0	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (0.8)
上腹部痛	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.6)
消化不良	3 (1.9)	0	0	3 (0.6)
口内乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
胃炎	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
胃腸障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
口の錯感覚	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.5)	4 (2.4)	3 (1.8)	11 (2.2)
口渇	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (0.8)
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
胸部不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
胸痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
異常感	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
異物感	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
胃腸炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
臨床検査	2 (1.2)	5 (3.0)	5 (3.1)	12 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
肝機能検査値上昇	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
尿中血陽性	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
血小板数増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
食欲減退	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
神経系障害	10 (6.2)	13(7.9)	17 (10.4)	40 (8.2)
傾眠	6 (3.7)	7 (4.2)	11 (6.7)	24 (4.9)
頭痛	2 (1.2)	5 (3.0)	3(1.8)	10 (2.0)
浮動性めまい	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)

表 2.7.6.32-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
アカシジア	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
脳出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
味覚異常	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
頭部不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
精神障害	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (1.0)
初期不眠症	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
不眠症	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
中期不眠症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
睡眠発作	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
不規則月経	1(0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	3 (1.8)	7 (4.3)	11 (2.2)
そう痒症	0	0	3 (1.8)	3 (0.6)
発疹	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)
寝汗	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
皮膚炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
潮紅	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.1_Table 3.1.2.4（5.3.5.1-3）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

① 死亡、その他の重篤な有害事象

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現した死亡症例一覧を表 2.7.6.32-19 に示す。

死亡は、Lu AA21004 20 mg 群のくも膜下出血（1 例）及び脳出血（1 例）であった。くも膜下出血は治験薬との因果関係はなし、脳出血は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.32-20 に、重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.32-21 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、Lu AA21004 20 mg 群でみられた死亡例の脳出血以外はなかった。

表 2.7.6.32-19　死亡症例一覧（二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 [a] 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 [b] （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人 女性 4[redacted] 歳	20[redacted]/9/21 20[redacted]/10/18	脳出血	20[redacted]/10/31 (41)	20[redacted]/11/01	関連あるかもしれない	高度	重篤	該当せず	死亡

既往歴及び合併症［基本語］ （開始日）	前治療薬及び併用薬［一般名］ （開始日－終了日）
慢性胃炎（2013/-/-） 胃食道逆流性疾患（2013/-/-）	Eszopiclone（20[redacted]/7/12－20[redacted]/7/26） Hyoscine butylbromide（20[redacted]/-/-－20[redacted]/10/-） Magnesium oxide（20[redacted]/-/-－20[redacted]/10/-） Dobutamine hydrochloride（20[redacted]/10/31－20[redacted]/11/1） Dopamine hydrochloride（20[redacted]/10/31－20[redacted]/11/1）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 二重盲検投与期間用治験薬

b. 投与後日数は二重盲検投与期間用治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
脳出血に至った要因を特定できる情報がなく、治験薬服用中に発現した事象であることから、治験薬との因果関係は否定できず、「関連あるかもしれない」と判断する。 20[redacted]/11/21 に入手した他院レターをもっても本事象の原因は不明であることから、他院レター入手後においても因果関係に関する上記見解に変更はない。 また、治験薬・併用薬の服用中止の判断前に服用を中止していた状況であり「変更せず」が正しいことが判明したため、治験薬・併用薬の事象発現後の措置を「中止」から「変更せず」に変更した。 治験薬は Visit6 朝（20[redacted]/10/18）まで服用したことは確認できているが、Visit6 に処方した治験薬は回収できず実際の最終服薬日は不明である。 20[redacted]/11/08 及び20[redacted]/11/21 入手の他院レターに加え、下記の当該被験者背景も含め治験薬との因果関係を検討したが、脳出血に至った要因は不明であり、治験薬服用中に発現した事象であることから、治験薬との因果関係は否定できず「関連あるかもしれない」と判断した。 ＜被験者背景＞ · 喫煙、飲酒の状況 喫煙歴なし、飲酒は週に数回（夫の晩酌に付き合い、一口飲む程度） · 合併症、既往歴、併用薬など 逆流性食道炎、慢性胃炎の合併症があり、オメプラゾール（治験参加に伴い使用中止）、酸化マグネシウム、ブスコパンにて治療継続していた。既往歴はなく、高血圧や凝固異常と診断された経験やそれらに対する薬剤服用経験はない。 · 事象発現前の症状・徴候有無、事象前日の激しい運動の有無 当該被験者の夫を通して、事象発現と同時に激しい頭痛と吐き気を訴えたことを確認したが、治験のための当院受診時では本事象に関する症状、徴候等はなかった。また、事象前日の激しい運動の有無は不明である。 · くも膜下出血等の家族歴有無 不明	脳出血については、原因は不明であり、本剤以外の他要因は報告されていない。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過
20[redacted]/09/06　同意取得、Visit1 実施。 20[redacted]/09/14　Lu AA21004　プラセボ錠服用開始。 20[redacted]/09/21　Lu AA21004　DB 錠服用開始。 20[redacted]/10/31　他院脳神経外科医より被験者が脳出血で入院したと連絡あり。 20[redacted]/11/04　新聞のお悔やみ欄より 11/1 に亡くなったことを知る。 20[redacted]/11/08　当該被験者の夫と連絡が繋がり死亡までの経緯について以下の通り聴取。20[redacted]/10/31 午前 3 時頃、当該被験者は激しい頭痛と吐き気を訴えトイレに行きそこで意識を失う。すぐ救急車を呼び脳神経外科病院へ搬送。他院医師より出血量が多く厳しい状況である旨伝達され、翌日（20[redacted]/11/1）に永眠となった。 また、他院医師より、他院レターの返送があり以下を確認した。 事象名は「脳出血（左前頭葉）」であり、20[redacted]/10/31 発症。搬入時手術適応なく保存的加療（イノバン、ドブポンを持続静脈内投与）実施。20[redacted]/11/1　午前 8 時 50 分永眠となった。 20[redacted]/11/21　他院医師より、他院レターの返送があり以下を確認した。 20[redacted]/10/31 午前 3 時突然頭痛を訴え嘔吐、その後意識レベル低下あり。救急隊接触時 JCSIII-300、左瞳孔拡大、両側対光反射消失。搬送中自発呼吸停止。頭部 CT にて左前頭葉に脳出血を認めた。脳出血の原因は不明。

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 [a] 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 [b] （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人 女性 6[redacted] 歳	20[redacted]/11/19 20[redacted]/12/23	くも膜下出血	20[redacted]/12/23 (35)	20[redacted]/12/26	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

既往歴及び合併症［基本語］ （開始日）	前治療薬及び併用薬［一般名］ （開始日－終了日）	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
変形性関節症（20[redacted]/-/-） 歯周病（20[redacted]/10/-） 高血圧（20[redacted]/11/4） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（20[redacted]/11/4） 感覚鈍麻（20[redacted]/-/-） 感覚鈍麻（20[redacted]/2/-）	Felbinac（20[redacted]/10/22－20[redacted]/12/26） Hyaluronate sodium（20[redacted]/10/22－20[redacted]/12/26） Epinephrine（20[redacted]/12/23－20[redacted]/12/23） Dopamine hydrochloride（20[redacted]/12/23－20[redacted]/12/26） Carbazochrome sodium sulfonate（20[redacted]/12/23－20[redacted]/12/25） Tranexamic acid（20[redacted]/12/23－20[redacted]/12/25） Famotidine（20[redacted]/12/25－20[redacted]/12/25）	事象名：20[redacted] 年 1 月 13 日に受領した他院レターより、「くも膜下出血」とする。なお、頭部 CT（20[redacted] 年 12 月 23 日）にて広範な低酸素脳症と脳梗塞を確認したが、くも膜下出血に伴う所見と考える。 発現日:20[redacted] 年 12 月 23 日に症状が発現したため、「20[redacted] 年 12 月 23 日」とする。 転帰・転帰日：「20[redacted] 年 12 月 26 日」をもって「死亡」と判断する。 治験薬との因果関係：当事象は脳動脈瘤や脳動静脈奇形などの血管病変が基礎疾患として見られる場合に発症する事象であり、治験薬との因果関係は否定できると考える。該当被験者の合併症である高血圧症については危険因子となり得たと考える。なお、20[redacted] 年 1 月 13 日に受領した他院レターには、当該被験者の脳動脈瘤や脳動静脈奇形などの血管病変の有無の情報はなかったが、他院レター入手後においても因果関係に関する上記見解に変更はない。	くも膜下出血について、当該被験者は、高血圧を合併する高齢者であり、事象発現に患者背景が関与した可能性が考えられ、治験薬との関連性は否定できると考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 二重盲検投与期間用治験薬

b. 投与後日数は二重盲検投与期間用治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過
20[redacted]/11/04　同意取得、前観察期開始。Visit1 血圧値（163/91 mmHg）。
20[redacted]/11/11　プラセボリードイン期開始。Visit2 血圧値（164/83 mmHg）。血圧が高値傾向のため、血圧チェック。座位 157/89 mmHg（11：38）、起立時 183/100 mmHg（11：39）。座位 156/89 mmHg（11：41）、起立時 171/94 mmHg（11：42）。座位 151/91 mmHg（11：45）、起立時 176/96 mmHg（11：46）。
20[redacted]/11/12　プラセボリードイン期治験薬服薬開始。
20[redacted]/11/18　二重盲検期開始。Visit3 血圧値（161/89 mmHg）。
20[redacted]/11/19　二重盲検期治験薬服薬開始。
20[redacted]/11/26　Visit4 血圧値（157/86 mmHg）。
20[redacted]/12/02　Visit5 血圧値（159/91 mmHg）。
20[redacted]/12/16　Visit6 血圧値（167/92 mmHg）。
20[redacted]/12/28　Visit7 予定であったが来院されないため、被験者へ電話連絡。被験者の夫より 20[redacted]/12/23 に自宅で倒れ他院へ救急搬送、20[redacted]/12/26 にくも膜下出血にて死亡した旨聴取した。したがって本試験中止となる。治験薬は 20[redacted]/12/23 まで服薬したことを確認。
20[redacted]/01/13　救急搬送先の他院よりレターを入手。右記経過を確認。20[redacted]/12/23：自宅で倒れ心肺停止。蘇生後、救急搬送。頭部 CT にてくも膜下出血及び、広範な低酸素脳症と脳梗塞を確認。止血剤及び昇圧剤の点滴注射開始。20[redacted]/12/26：くも膜下出血のため死亡。診断名：くも膜下出血。

表 2.7.6.32-20　重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
有害事象発現例数	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
麻酔合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
くも膜下出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
意識変容状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
脳出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.1_Table 3.1.2.8（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.32-21　重篤な有害事象発現症例一覧（二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 [a] 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 [b] （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	日本人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/02/03 20[redacted]/03/29	腎結石症	20[redacted]/03/10 (37)	20[redacted]/07/07	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				前立腺炎	20[redacted]/02/17 (15)	20[redacted]/04/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴及び合併症［基本語］ （開始日）	前治療薬及び併用薬［一般名］ （開始日－終了日）	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
脂質異常症（20[redacted]/-/-）	Herbal pollen nos（20[redacted]/2/18－継続中） Naftopidil（20[redacted]/2/18－継続中）	－	腎結石症について、当該被験者は、腎結石症の既往を有する5[redacted]歳の男性であり、事象発現に患者背景が関与した可能性が考えられ、治験薬との関連性は否定できると考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 二重盲検投与期間用治験薬

b. 投与後日数は二重盲検投与期間用治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬[a] 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日[b] （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	日本人 男性 4[redacted] 歳	20[redacted]/07/16 20[redacted]/09/05	意識変容状態	20[redacted]/09/05 (52)	20[redacted]/09/05	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
				事故	20[redacted]/07/17 (2)	20[redacted]/07/17	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				手骨折	20[redacted]/07/17 (2)	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快

既往歴及び合併症［基本語］（開始日）	前治療薬及び併用薬［一般名］（開始日－終了日）	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	Zolpidem tartrate（20[redacted]/6/17－継続中） Cefazolin sodium（20[redacted]/7/22－20[redacted]/7/22） Loxoprofen sodium（20[redacted]/7/22－20[redacted]/7/26） Rebamipide（20[redacted]/7/22－20[redacted]/7/26） Cefcapene pivoxil hydrochloride（20[redacted]/7/22－20[redacted]/7/22） Cefcapene pivoxil hydrochloride（20[redacted]/7/23－20[redacted]/7/24） Cefcapene pivoxil hydrochloride（20[redacted]/7/25－20[redacted]/7/25） Loxoprofen sodium（20[redacted]/7/11－20[redacted]/7/11） Paroxetine hydrochloride（20[redacted]/9/7－20[redacted]/9/24） Brotizolam（20[redacted]/9/7－20[redacted]/9/24）	－	意識変容状態については、当該被験者は、不眠症を合併し睡眠薬を併用しており、本剤投与前にも同様の症状がみられたとされていることから、事象発現に患者背景が関与した可能性が考えられ、治験薬との関連性は否定できると考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 二重盲検投与期間用治験薬

b. 投与後日数は二重盲検投与期間用治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬[a] 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日[b] （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人 男性 4[redacted] 歳	20[redacted]/10/12 20[redacted]/12/06	麻酔合併症	20[redacted]/10/18 (7)	20[redacted]/10/20	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				上咽頭炎	20[redacted]/10/08 (-4)	20[redacted]/10/13	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴及び合併症［基本語］ （開始日）	前治療薬及び併用薬［一般名］ （開始日－終了日）	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
頭痛（20[redacted]/-/-） 痔瘻（20[redacted]/9/15）	Sertraline hydrochloride（20[redacted]/9/5－20[redacted]/9/27） Zolpidem tartrate（20[redacted]/9/5－20[redacted]/9/27） Zolpidem tartrate（20[redacted]/9/28－20[redacted]/10/2） Acetylsalicylic acid/Aluminium glycinate/Magnesium carbonate（20[redacted]/10/8－20[redacted]/10/9） Loxoprofen sodium（20[redacted]/10/10－20[redacted]/11/12） Cefcapene pivoxil hydrochloride（20[redacted]/10/10－20[redacted]/10/31） Caffeine;Paracetamol;Promethazine methylene disalicylate;Salicylamide（20[redacted]/10/11－20[redacted]/10/13） Dequalinium chloride（20[redacted]/10/11－20[redacted]/10/12） Rebamipide（20[redacted]/10/20－20[redacted]/11/12） Cyanocobalamin;Pyridoxine hydrochloride;Thiamine disulfide（20[redacted]/10/18－20[redacted]/10/20） Calcium chloride dihydrate;Glucose;Potassium chloride;Sodium acetate;Sodium chloride（20[redacted]/10/18－20[redacted]/10/20） Carbohydrates nos;Potassium chloride;Sodium chloride;Sodium lactate（20[redacted]/10/18－20[redacted]/10/20） Diflucortolone valerate（20[redacted]/9/29－20[redacted]/10/10）	－	処置による疼痛については、合併症（痔瘻）に対する処置に伴って生じたものであり、本剤との関連は否定できると考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 二重盲検投与期間用治験薬

b. 投与後日数は二重盲検投与期間用治験薬の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

② 中止に至った有害事象

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.32-22 に、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.32-23 に示す。

Lu AA21004 10 及び 20 mg 群で合計 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は嘔吐であった。

表 2.7.6.32-22　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=163)	全体 (n=489)
有害事象発現例数	4 (2.5)	6 (3.6)	6 (3.7)	16 (3.3)
胃腸障害	0	3 (1.8)	5 (3.1)	8 (1.6)
嘔吐	0	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.2)
腹部不快感	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
悪心	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
くも膜下出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
神経系障害	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (0.8)
頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
アカシジア	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
意識変容状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
不眠症	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
睡眠発作	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.1_Table 3.1.2.7（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.32-23　中止に至った有害事象の一覧（二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

被験者識別コード	投与群	有害事象名 ［基本語］	因果関係
[redacted]	プラセボ群	頭痛*	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	アカシジア*	たぶん関連あり
[redacted]	プラセボ群	睡眠発作*	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	上咽頭炎* 上腹部痛	関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	不眠症*	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	嘔吐*	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	嘔吐*	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	頭痛* 悪心	関連あるかもしれない 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	嘔吐*	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	意識変容状態* 事故 手骨折	関連なし 関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	腹部不快感*	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	くも膜下出血*	関連なし

表 2.7.6.32-23　中止に至った有害事象の一覧（二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）（続き）

被験者識別コード	投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	嘔吐* 上咽頭炎	関連あるかもしれない 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	悪心*	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	嘔吐*	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	嘔吐*	たぶん関連あり

*中止に至った有害事象
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-3）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS において、自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者数の割合は、プラセボ群と比較して Lu AA21004 10 及び 20 mg 群で高くなる明らかな傾向はみられなかった〔総括報告書 表 12.f（5.3.5.1-3）〕。

4）臨床検査

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後にみられた PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者の割合を表 2.7.6.32-24 に示す。

Lu AA21004 10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現したのは、トリグリセリド（Lu AA21004 10 及び 20 mg 群でそれぞれ 7.9%及び 8.2%、以下同順）及びヘマトクリット（2.4%及び 5.0%）であった。

尿検査では、いずれの群でも臨床的に問題となる所見はなかった。

表 2.7.6.32-24　PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (N=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (N=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (N=163)
血液生化学検査				
アルブミン	≤2.5g/dL	(n=157) 0	(n=165) 0	(n=161) 0
AST	≥3×ULN	(n=157) 0	(n=165) 1 (0.6)	(n=161) 0
ALT	≥3×ULN	(n=157) 0	(n=165) 0	(n=161) 0
アルカリホスファターゼ	≥3×ULN	(n=157) 0	(n=165) 0	(n=161) 0
総ビリルビン	≥2mg/dL	(n=157) 2 (1.3)	(n=165) 1 (0.6)	(n=161) 1 (0.6)
クレアチニン	≥1.5×ULN	(n=157) 0	(n=165) 0	(n=161) 0
クレアチンキナーゼ	≥2×ULN	(n=157) 2 (1.3)	(n=165) 2 (1.2)	(n=161) 6 (3.7)
尿酸	≤0.7×LLN ≥1.3×ULN	(n=157) 0 2 (1.3)	(n=165) 1 (0.6) 1 (0.6)	(n=161) 1 (0.6) 1 (0.6)

表 2.7.6.32-24　PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）（続き）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (N=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (N=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (N=163)
糖		(n=154)	(n=165)	(n=159)
	≤0.7×LLN	0	0	0
	≥2.5×ULN	0	0	0
カリウム		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤3.0mEq/L	1 (0.6)	0	0
	≥5.5mEq/L	1 (0.6)	1 (0.6)	0
ナトリウム		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤125mEq/L	0	0	0
	≥155mEq/L	0	0	0
カルシウム		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤0.8×LLN	0	0	0
	≥1.2×ULN	0	0	0
トリグリセリド		(n=154)	(n=165)	(n=159)
	≥1.5×ULN	18 (11.7)	13 (7.9)	13 (8.2)
総コレステロール		(n=154)	(n=165)	(n=159)
	≥1.5×ULN	0	0	0
HDL コレステロール		(n=154)	(n=165)	(n=159)
	≥1.5×ULN	0	2 (1.2)	1 (0.6)
LDL コレステロール		(n=154)	(n=165)	(n=159)
	≥1.5×ULN	0	2 (1.2)	1 (0.6)
血液学的検査				
赤血球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤0.9×LLN	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
	≥1.1×ULN	0	0	0
白血球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤2.8×10^3/uL	2 (1.3)	0	0
	≥16×10^3/uL	0	0	0
ヘモグロビン		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤0.9×LLN	3 (1.9)	5 (3.0)	7 (4.3)
ヘマトクリット		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤0.9×LLN	4 (2.5)	4 (2.4)	8 (5.0)
血小板		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤75×10^3/uL	0	0	1 (0.6)
	≥700×10^3/uL	0	0	0
好中球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤15%	0	0	0
好酸球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≥10%	3 (1.9)	2 (1.2)	4 (2.5)
好塩基球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≥5%	0	0	0
リンパ球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≤10%	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
	≥80%	0	0	0
単球		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	≥20%	0	0	0

例数（%）
総括報告書 15.1_Table 3.3.1.1.4.1、Table 3.3.1.1.4.2、Table 3.3.1.1.4.3（5.3.5.1-3）から引用

5）バイタルサイン、体重及び心電図

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後にみられたPCSの基準に該当するバイタルサイン又は体重を示した被験者の割合を表2.7.6.32-25に示す。

Lu AA21004 10又は20 mg群で5%以上の頻度で発現したものはなかった。

表2.7.6.32-25　PCSの基準に該当するバイタルサイン又は体重を示した被験者（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

検査項目	PCSの基準	プラセボ群 (N=161)	Lu AA21004 10 mg群 (N=165)	Lu AA21004 20 mg群 (N=163)
収縮期血圧		(n=161)	(n=165)	(n=162)
	実測値が90以下かつ変化量[a]が-20以下	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
	実測値が180以上かつ変化量[a]が20以上	0	0	0
拡張期血圧		(n=161)	(n=165)	(n=162)
	実測値が50以下かつ変化量[a]が-15以下	1 (0.6)	3 (1.8)	0
	実測値が105以上かつ変化量[a]が15以上	1 (0.6)	0	3 (1.9)
脈拍数		(n=161)	(n=165)	(n=162)
	実測値が50以下かつ変化量[a]が-15以下	0	0	0
	実測値が120以上かつ変化量[a]が15以上	0	0	0
体重		(n=158)	(n=165)	(n=161)
	変化率[a]が-7%以下	0	0	1 (0.6)
	変化率[a]が7%以上	1 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.2)

例数（%）

a. ベースラインからの変化量又は変化率

総括報告書15.1_Table 3.3.2.1.3（5.3.5.1-3）から引用

二重盲検投与期間用治験薬投与開始後にみられたPCSの基準に該当する心電図パラメータを示した被験者の割合を表2.7.6.32-26に示す。

Lu AA21004 10又は20 mg群で5%以上の頻度で発現したものはなかった。

表 2.7.6.32-26　PCS の基準に該当する心電図パラメータを示した被験者（安全性データの解析対象集団、二重盲検投与期間用治験薬投与開始後）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (N=161)	Lu AA21004 10 mg 群 (N=165)	Lu AA21004 20 mg 群 (N=163)
PR 間隔		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	実測値が 120 未満	3 (1.9)	5 (3.0)	4 (2.5)
	実測値が 250 以上	1 (0.6)	0	0
RR 間隔		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	実測値が 500 未満かつ変化量 [a] が-200 以下	0	0	0
	実測値が 1200 を超えるかつ変化量 [a] が 200 以上	1 (0.6)	1 (0.6)	0
QRS 間隔		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	実測値が 40 未満	0	0	0
	実測値が 150 を超える	0	0	0
QT 間隔		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	実測値が 280 未満	0	0	0
	実測値が 500 を超える	0	1 (0.6)	0
QTcF 間隔		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	実測値が 340 未満かつ変化量 [a] が-60 未満	4 (2.5)	2 (1.2)	3 (1.9)
	実測値が 500 を超えるかつ変化量 [a] が 60 を超える	1 (0.6)	0	0
QTcB 間隔		(n=157)	(n=165)	(n=161)
	実測値が 340 未満かつ変化量 [a] が-60 未満	0	0	0
	実測値が 500 を超えるかつ変化量 [a] が 60 を超える	0	0	0

例数（%）
a. ベースラインからの変化量
総括報告書 15.1_Table 3.3.2.2.3（5.3.5.1-3）から引用

2.7.6.32.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 20 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目である投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の主解析（MMRM）では、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 20 mg を 8 週間投与したときの安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.7.6.33 海外第 2 相二重盲検比較試験（5、10 mg）（11492A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-4

2.7.6.33.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.33-1 に示す。

表 2.7.6.33-1　試験の概要

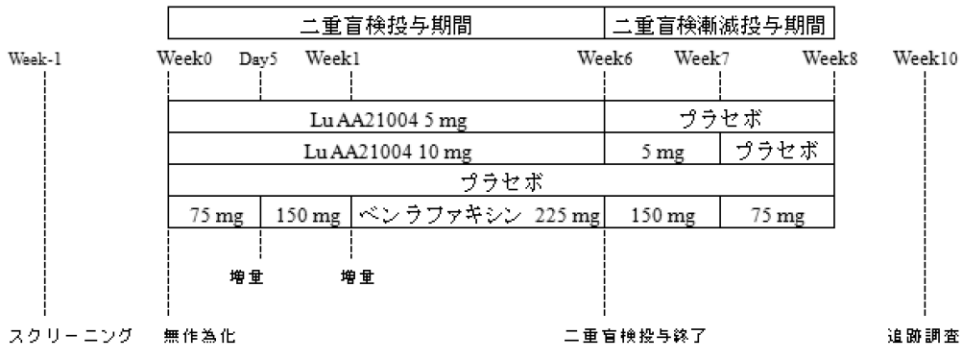
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 及び 10 mg）を 6 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 **副目的** ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 1 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、全試験期間において Lu AA21004 を投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの各評価時点における有効性を、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、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの MADRS 反応率を、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、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの MADRS 反応維持率を、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、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの MADRS 寛解率を、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、Lu AA21004 を投与したときの健康関連 QOL への影響を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの Lu AA21004（未変化体）及び Lu AA34443（主要代謝物）の母集団薬物動態を検討し、有効性、安全性及び忍容性と曝露量との関係を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの血小板中の 5-HT 濃度を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの治療反応性と遺伝子多型との相関を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 2 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬参照、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 mg 群又はベンラファキシン群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検投与期間は 6 週間とし、その後 2 週間の二重盲検漸減投与期間を設定した。二重盲検投与期間後 4 週目に安全性の追跡調査を実施した（11492C 試験に参加した被験者を除く）。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	49 施設（海外）

表 2.7.6.33-1　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) 同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2) 同意書に署名した者。 (3) DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病性障害であると診断された者（分類コード 296.xx）。 (4) 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 12 ヵ月未満持続している者。 (5) MADRS 合計スコアが 30 以上である者。 (6) 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性の外来患者。 (7) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者。 · 試験期間中適切な避妊法（経口／全身の避妊薬、IUD、ペッサリーと殺精子剤の併用、男性コンドームと殺精子剤の併用）を用いることに同意した者。 · 閉経後 2 年以上経過した者、スクリーニング前に不妊手術（子宮摘出術）を受けた者。 · 性交渉を行わない者。 **除外基準** (1) 以下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有する者（MINI により評価する）。 · DSM-IV-TR により定義される躁病若しくは軽躁病エピソード、統合失調症若しくは他の精神病性障害（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、一般身体疾患による精神疾患を含む）の合併又は既往を有する者。 · 過去 6 ヵ月以内に 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）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、多発性硬化症及びハンチントン病等）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 II 軸障害を有する者。 (2) 治験責任医師又は治験分担医師により、明らかな自殺リスクを有すると判断された者、又は MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者。 (3) 過去にベンラファキシンによる治療に反応しなかった者。 (4) 治験責任医師又は治験分担医師により、適切な抗うつ薬 2 剤を 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判断された者。 (5) 重度の薬物アレルギー若しくは過敏症の既往を有する者、又はベンラファキシンに対し過敏症の既往を有する者。 (6) 併用禁止薬を使用していた者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が 1 回以上必要になると予想される者。 (7) 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を受けた者。 (8) 現在、認知行動療法若しくは組織的心理療法を受けている者、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。 (9) 臨床的に問題となる不安定な疾患を有する者（例：肝機能障害、腎機能障害、心血管疾患、肺疾患、消化管疾患、内分泌疾患、神経学的疾患、感染症、新生物、皮膚及び皮下組織疾患又は代謝障害等）。 (10) 高血圧症患者又は高血圧症の治療を受けている者。 (11) バイタルサインに臨床的に問題となる異常が認められた者。 (12) スクリーニング時の臨床検査において基準値外の値を示す項目が 1 つ以上あり、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。 (13) 心電図検査で臨床的に問題のある異常が認められた者。 (14) 治験責任医師又は治験分担医師により、安全性、忍容性又は有効性の評価に影響を与える可能性がある疾患に罹患している、又は影響を及ぼす可能性がある薬剤の投与を受けていると判断された者。 (15) スクリーニング時から過去 30 日又は当該薬剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に他の治験薬の投与を受けた者。

表 2.7.6.33-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(16) 妊娠中又は授乳中の女性。 (17) 治験責任医師又は治験分担医師により、治験実施計画書の遵守が困難、又はその他何らかの理由で不適格と判断された者。 (18) 治験実施医療機関の従業員又はその家族。 (19) 強制的治療を受けている者。 (20) 過去に本試験に参加したことがある者。 (21) 過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5、10 mg 又はベンラファキシンを 6 週間投与した。Lu AA21004 は固定用量とし、ベンラファキシン群では Day 1～4 は 75 mg、Day 5～7 は 150 mg、Day 8 以降は 225 mg を投与した。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 5 mg 群及びプラセボ群はプラセボを 2 週間投与した。Lu AA21004 10 mg 群では 1 週目は Lu AA21004 5 mg、2 週目はプラセボを投与した。ベンラファキシン群では 1 週目はベンラファキシン 150 mg、2 週目はベンラファキシン 75 mg を投与した。 いずれの期間も、治験薬は可能であれば朝に経口投与した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 · MADRS 合計スコア 副次評価項目 · MADRS 各項目スコア及び合計スコア · MADRS6 合計スコア · MADRS-IVR スコア · HAM-D24 各項目スコア及び合計スコア · HAM-D17 合計スコア · HAM-D-ANX 合計スコア · HAM-D6 合計スコア · CGI-S 及び CGI-I スコア · HAM-A 各項目スコア及び合計スコア · Symptom Checklist 90-item-Revised サブスケール及び合計スコア · 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、HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合又は CGI-I スコアが 2 以下の場合と定義する） · 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下の場合、HAM-D17 合計スコアが 7 以下の場合又は CGI-S スコアが 2 以下の場合と定義する） · 反応維持率（反応維持とは MADRS 合計スコアが投与 1 週時点で一度ベースラインから 50%以上減少した状態が投与 6 週時点まで維持される場合と定義する） **健康関連 QOL** · MOS SF-36 サブスケールスコア · EQ-5D 及び EQ VAS スコア **安全性** · 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及び身体所見 **その他** · 薬物動態学的評価 · 血小板中の 5-HT 濃度の評価
解析方法	**解析対象集団** · 無作為化集団： 無作為化例 · 治験薬投与集団： 無作為化例のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 · 最大の解析対象集団： 治験薬投与集団のうち、ベースライン時及びベースライン後少なくとも 1 時点以上の MADRS 合計スコアのデータを有する被験者

表 2.7.6.33-1　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 最大の解析対象集団を対象として、投与 6 及び 1 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、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。投与群及び施設を固定効果、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 各投与群及びベンラファキシン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。 (2)　副次評価項目 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点（LOCF）における HAM-D17 の合計スコアのベースラインからの変化量、HAM-A の合計スコアのベースラインからの変化量、CGI-S スコアのベースラインからの変化量及び CGI-I スコアについて、主要評価項目と同様に解析した。CGI-I スコアについて、ベースラインの CGI-S スコアを用いて調整した。各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率及び寛解率について、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群との差を χ 二乗検定及び Fisher の正確確率検定により解析した。 副次評価項目の解析では多重性の調整は行わなかった。 (3)　第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため、有意水準 5%で以下の階層的手順に従って検定した。統計学的に有意な差が認められなかった場合は、以降の手順は中止することとした。 1. 投与 6 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（Lu AA21004 10 mg 群 vs プラセボ群） 2. 投与 6 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（Lu AA21004 5 mg 群 vs プラセボ群） 3. 投与 1 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（Lu AA21004 10 mg 群 vs プラセボ群） 4. 投与 1 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（Lu AA21004 5 mg 群 vs プラセボ群） (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** 治験薬投与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有害事象と定義した。有害事象の発現例数及び発現頻度等を、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。 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 · 時間的に相関関係がない又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「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。

表 2.7.6.33-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、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、基準値外の値及び PCS を示した被験者数を集計した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 384 例（各投与群 96 例） **設定根拠** MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の共通の標準偏差を 9 と仮定し、投与 6 週時点（LOCF）での Lu AA21004 群とプラセボ群の差 3.7 を 80%以上の検出力で検出できる被験者数として、合計 384 例（各投与群 96 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 16 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 20 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.33-2 に示す。

表 2.7.6.33-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン						（終了／中止）[a]	二重盲検漸減投与期間[b]		追跡調査[c]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Week	–1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Day	–7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	70
同意取得	X										
選択／除外基準	X	X[d]									
無作為化		X									
被験者背景、身長	X										
既往歴、薬剤歴	X	X									
MINI	X										
妊娠検査[e]	X				X[f]				X[f]		
月経周期データ[e]	X										
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X			
MADRS-IVR	X	X						X			
HAM-D24；HAM-A		X	X	X	X	X	X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X	X			
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X			
SCL-90-R		X	X		X			X			
SF-36；EuroQoL		X	X					X			
有害事象		X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X		X	X	X	X	X	X			
体重	X							X			
診察	X		X	X				X			
12 誘導心電図	X			X				X			
臨床検査[i]	X		X	X				X			
薬物動態／5-HT／バイオマーカー評価用採血	X[j]		X	X				X			
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の返却			X	X	X	X	X	X	X	X	

a. 中止した被験者すべて（自発的な中止は除く）に来院による中止時検査を要請した。
b. 中止した被験者にも漸減投与を実施した。
c. 終了／中止の 4 週後に安全性の追跡調査を実施した。最終来院時に重篤な有害事象が発現している場合を除き、電話による調査を可とした。自発的な中止により中止した被験者に対しても、安全性の追跡調査を実施したが、個人データ保護の規定に準じて、医療記録にのみ記録することとした（eCRF には記録せず）。11492C 試験に参加した被験者の安全性の追跡調査は、11492C 試験の終了／中止後に実施した。
d. 選択／除外基準は、ベースライン時に情報を更新した。
e. 妊娠検査及び月経周期データの確認は、妊娠する可能性のある女性にのみ実施した。
f. オーストリアのみ試験期間を通じて 1 ヵ月ごとに実施した。
g. ベースライン時の症状及び徴候を調査した。
h. 未回復の有害事象及び／又は重篤な有害事象についてのみ評価した。
i. スクリーニング時の臨床検査結果を用いて、ベースライン時に適格性を評価した。
j. スクリーニング時には薬物動態評価用採血は実施しなかった。

2.7.6.33.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.33-3 に、被験者の内訳を表 2.7.6.33-4 に示す。

429 例が無作為化され、426 例に治験薬が投与された。そのうち完了例は 360 例であった。中止例は 66 例であり、主な中止理由は有害事象及び有効性の欠如であった。

治験薬投与集団は 426 例、最大の解析対象集団は 425 例であった。

表 2.7.6.33-3　解析対象集団の内訳（無作為化集団）

	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	ベンラファキシン群	全体
無作為化例	105	109	101	114	429
治験薬投与集団	105	108	100	113	426
最大の解析対象集団	105	108	100	112	425

総括報告書 Panel 8（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.6.33-4　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	プラセボ群 (n=105)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=108)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=100)	ベンラファキシン群 (n=113)	全体 (n=426)
完了	87 (82.9)	98 (90.7)	82 (82.0)	93 (82.3)	360 (84.5)
中止	18 (17.1)	10 (9.3)	18 (18.0)	20 (17.7)	66 (15.5)
中止理由					
有害事象	4 (3.8)	3 (2.8)	7 (7.0)	16 (14.2)	30 (7.0)
有効性の欠如	6 (5.7)	6 (5.6)	3 (3.0)	2 (1.8)	17 (4.0)
服薬不遵守	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.9)	2 (2.0)	0	3 (0.7)
自発的な中止	4 (3.8)	0	4 (4.0)	1 (0.9)	9 (2.1)
追跡不能	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (0.5)
その他	3 (2.9)	0	1 (1.0)	0	4 (0.9)

例数（%）

総括報告書 Panel 9（5.3.5.1-4）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 2.7.6.33-5 に示す。

ベンラファキシン群では女性の割合が 54.9%であり、他の投与群では約 65%であった。その他の被験者背景及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.33-5　被験者背景及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

		プラセボ群 (n=105)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=108)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=100)	ベンラファキシン群 (n=113)
性別	男性	36 (34.3)	38 (35.2)	34 (34.0)	51 (45.1)
	女性	69 (65.7)	70 (64.8)	66 (66.0)	62 (54.9)
年齢（歳）		42 (10.9)	43.8 (11.6)	42.3 (13.1)	45 (10.3)
人種	白人	98 (93.3)	101 (93.5)	89 (89.0)	104 (92.0)
	黒人	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
	アジア人	6 (5.7)	7 (6.5)	8 (8.0)	8 (7.1)
	その他	0	0	2 (2.0)	1 (0.9)
体重（kg）		75.2 (15.4)	72.9 (18.7)	71.7 (15.6)	75.4 (16.4)
身長（cm）		170 (8.9)	169.3 (10.0)	169.8 (9.6)	170.6 (9.3)
BMI（kg/m^2）		26 (5.1)	25.2 (5)	24.8 (4.8)	25.8 (4.7)
エピソードのタイプ	単一性	21 (20.0)	24 (22.2)	26 (26.0)	29 (25.7)
	反復性	84 (80.0)	84 (77.8)	74 (74.0)	84 (74.3)
MADRS 合計スコア [a]		33.9 (2.7)	34.1 (2.6)	34.0 (2.8)	34.2 (3.1) [b]
HAM-D17 合計スコア [a]		24.1 (4.4)	24.1 (4.4)	23.9 (4.9)	24.1 (4.2) [b]
HAM-A 合計スコア [a]		22.9 (5.9)	21.7 (6.2)	22.3 (5.6)	22.0 (5.5) [b]
CGI-S スコア [a]		5.1 (0.7)	5.2 (0.7)	5.2 (0.7)	5.2 (0.7) [b]

平均値（標準偏差）、性別、人種及びエピソードのタイプのカテゴリは例数（%）
a. 最大の解析対象集団を対象とした
b. n=112
総括報告書 Table 21、Table 24、Table 26、総括報告書改訂版 1 Panel 1（5.3.5.1-4）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

投与 6 週時点（LOCF）及び 1 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 2.7.6.33-6 に示す。

投与 6 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-14.50、Lu AA21004 10 及び 5 mg 群では、それぞれ-20.20 及び-20.40 であった。Lu AA21004 10 及び 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-5.70 及び-5.90 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差が認められた。投与 1 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-5.04、Lu AA21004 10 mg 群では-5.86 であった。Lu AA21004 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 10 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-0.82 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止した。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。投与 1 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、Lu AA21004 5 mg 群では-5.26 であった。Lu AA21004 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 5 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-0.22 であり、p 値は 0.05 以上であった。

投与 6 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、ベンラファキシン群では-20.92 であった。ベンラファキシン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ベンラファキシン群－プラセボ群）の点推定値は-6.42 であり、p 値は 0.05 未満であった。投与 1 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、ベンラファキシン群では-4.50 であった。ベンラファキシン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ベンラファキシン群－プラセボ群）の点推定値は 0.54 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.33-6　投与 6 及び 1 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）

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 6	プラセボ群	105	-14.50 (1.03)	-	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-20.20 (1.04)	-5.70 (1.42)	-8.49, -2.91	< 0.0001
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-20.40 (1.01)	-5.90 (1.39)	-8.64, -3.17	< 0.0001
Week 1	プラセボ群	105	-5.04 (0.50)	-	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-5.86 (0.51)	-0.82 (0.69)	-2.17, 0.54	0.2377 [a]
	Lu AA21004 5 mg 群	107	-5.26 (0.49)	-0.22 (0.67)	-1.54, 1.11	0.7489 [b]
Week 6	ベンラファキシン群	112	-20.92 (0.99)	-6.42 (1.38)	-9.13, -3.72	< 0.0001 [c]
Week 1	ベンラファキシン群	112	-4.50 (0.48)	0.54 (0.67)	-0.77, 1.85	0.4142 [c]

a. あらかじめ規定した階層的手順は中止した。
b. あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
c. ベンラファキシン群との比較はあらかじめ規定した階層的手順に含まれていない。
総括報告書 Table 42（5.3.5.1-4）から引用

2）副次評価項目

① MADRS 合計スコア

各評価時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.33-7 に示す。

各評価時点（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）では、Lu AA21004 5 mg 群では投与 3 週時点以降、Lu AA21004 10 mg 群では投与 2 週時点以降で、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差の p 値は 0.05 未満であった。ベンラファキシン群では投与 3 週時点以降で、p 値は 0.05 未満であった。