表 2.7.6.33-7　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、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	p 値
Week 1	プラセボ群	105	-5.04 (0.50)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	107	-5.26 (0.49)	-0.22	0.7489
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-5.86 (0.51)	-0.82	0.2377
	ベンラファキシン群	112	-4.50 (0.48)	0.54	0.4142
Week 2	プラセボ群	105	-8.87 (0.70)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-10.63 (0.69)	-1.77	0.0619
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-10.77 (0.71)	-1.91	0.0497
	ベンラファキシン群	112	-10.31 (0.67)	-1.45	0.1224
Week 3	プラセボ群	105	-10.70 (0.81)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-14.86 (0.80)	-4.16	0.0002
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-14.24 (0.83)	-3.54	0.0019
	ベンラファキシン群	112	-14.76 (0.79)	-4.06	0.0002
Week 4	プラセボ群	105	-13.06 (0.89)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-17.11 (0.88)	-4.04	0.0009
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-17.71 (0.90)	-4.65	0.0002
	ベンラファキシン群	112	-17.39 (0.86)	-4.32	0.0003
Week 5	プラセボ群	105	-14.05 (0.97)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-19.55 (0.96)	-5.49	<0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-18.91 (0.99)	-4.86	0.0004
	ベンラファキシン群	112	-19.73 (0.94)	-5.68	<0.0001
Week 6	プラセボ群	105	-14.50 (1.03)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-20.40 (1.01)	-5.90	<0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-20.20 (1.04)	-5.70	<0.0001
	ベンラファキシン群	112	-20.92 (0.99)	-6.42	<0.0001

総括報告書 Table 42（5.3.5.1-4）から引用

② HAM-D17 合計スコア

各評価時点（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の解析結果を表 2.7.6.33-8 に示す。

各評価時点（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（最小二乗平均値）では、投与 6 週時点の Lu AA21004 5 及び 10 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-4.16 及び-4.23 であり、投与 2 週時点以降 6 週時点までの各評価時点での p 値は 0.05 未満であった。ベンラファキシン群では投与 6 週時点のプラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は-3.85 であり、投与 3 週時点以降 6 週時点までの各評価時点での p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.33-8　各評価時点における 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）

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	105	-3.32 (0.39)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	107	-4.04 (0.39)	-0.72	0.1809
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-4.10 (0.40)	-0.79	0.1524
	ベンラファキシン群	111	-3.13 (0.38)	0.18	0.7316
Week 2	プラセボ群	105	-6.29 (0.54)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-7.76 (0.54)	-1.47	0.0466
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-7.95 (0.56)	-1.66	0.0285
	ベンラファキシン群	111	-6.96 (0.53)	-0.67	0.3619
Week 3	プラセボ群	105	-7.66 (0.60)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-10.80 (0.60)	-3.14	0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-10.46 (0.61)	-2.80	0.0009
	ベンラファキシン群	111	-9.78 (0.59)	-2.12	0.0093
Week 4	プラセボ群	105	-9.06 (0.65)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-12.27 (0.64)	-3.21	0.0003
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-12.46 (0.66)	-3.41	0.0002
	ベンラファキシン群	111	-11.29 (0.63)	-2.23	0.0113
Week 5	プラセボ群	105	-9.40 (0.69)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-13.57 (0.68)	-4.17	<0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-13.09 (0.70)	-3.69	0.0001
	ベンラファキシン群	111	-12.74 (0.67)	-3.34	0.0004
Week 6	プラセボ群	105	-9.79 (0.73)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-13.95 (0.72)	-4.16	<0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-14.01 (0.74)	-4.23	<0.0001
	ベンラファキシン群	111	-13.63 (0.71)	-3.85	0.0001

総括報告書 Table 88（5.3.5.1-4）から引用

③ MADRS 反応率

各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.33-9 に示す。

各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群の投与 4 週時点以降の、プラセボ群との投与群間差の 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。

表 2.7.6.33-9　各評価時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF）

評価時点	投与群	n	反応例数（%）	p 値 [a]	p 値 [b]
Week 1	プラセボ群	105	4 (3.81)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	107	5 (4.67)	0.755	1.000
	Lu AA21004 10 mg 群	99	7 (7.07)	0.303	0.363
	ベンラファキシン群	112	2 (1.79)	0.364	0.433
Week 2	プラセボ群	105	20 (19.05)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	18 (16.67)	0.650	0.722
	Lu AA21004 10 mg 群	99	23 (23.23)	0.464	0.496
	ベンラファキシン群	112	21 (18.75)	0.955	1.000
Week 3	プラセボ群	105	29 (27.62)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	44 (40.74)	0.044	0.060
	Lu AA21004 10 mg 群	99	39 (39.39)	0.075	0.102
	ベンラファキシン群	112	48 (42.86)	0.019	0.023
Week 4	プラセボ群	105	38 (36.19)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	61 (56.48)	0.003	0.004
	Lu AA21004 10 mg 群	100	57 (57.00)	0.003	0.003
	ベンラファキシン群	112	69 (61.61)	0.000	0.000
Week 5	プラセボ群	105	46 (43.81)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	68 (62.96)	0.005	0.006
	Lu AA21004 10 mg 群	100	64 (64.00)	0.004	0.005
	ベンラファキシン群	112	78 (69.64)	0.000	0.000
Week 6	プラセボ群	105	47 (44.76)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	72 (66.67)	0.001	0.002
	Lu AA21004 10 mg 群	100	68 (68.00)	0.001	0.001
	ベンラファキシン群	112	81 (72.32)	0.000	0.000

a. χ 二乗検定
b. Fisher の正確確率検定
総括報告書 Table 122（5.3.5.1-4）から引用

④ MADRS 寛解率

各評価時点（LOCF）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.33-10 に示す。

各評価時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 5 mg 群の投与 5 週時点以降及び Lu AA21004 10 mg 群の投与 4 週時点以降の、プラセボ群との投与群間差の p 値は 0.05 未満であった。ベンラファキシン群では投与 4 週時点以降の p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.33-10　各評価時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF）

評価時点	投与群	n	寛解例数（%）	p 値 [a]	p 値 [b]
Week 1	プラセボ群	105	2 (1.90)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	107	1 (0.93)	0.550	0.620
	Lu AA21004 10 mg 群	99	2 (2.02)	0.953	1.000
	ベンラファキシン群	112	0	0.142	0.233
Week 2	プラセボ群	105	5 (4.76)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	4 (3.70)	0.701	0.746
	Lu AA21004 10 mg 群	99	7 (7.07)	0.484	0.560
	ベンラファキシン群	112	8 (7.14)	0.460	0.572
Week 3	プラセボ群	105	8 (7.62)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	17 (15.74)	0.066	0.088
	Lu AA21004 10 mg 群	99	15 (15.15)	0.089	0.121
	ベンラファキシン群	112	17 (15.18)	0.081	0.092
Week 4	プラセボ群	105	15 (14.29)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	25 (23.15)	0.098	0.115
	Lu AA21004 10 mg 群	100	31 (31.00)	0.004	0.005
	ベンラファキシン群	112	29 (25.89)	0.034	0.042
Week 5	プラセボ群	105	24 (22.86)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	43 (39.81)	0.008	0.008
	Lu AA21004 10 mg 群	100	39 (39.00)	0.012	0.015
	ベンラファキシン群	112	48 (42.86)	0.002	0.002
Week 6	プラセボ群	105	28 (26.67)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	53 (49.07)	0.001	0.001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	49 (49.00)	0.001	0.001
	ベンラファキシン群	112	62 (55.36)	0.000	0.000

a. χ 二乗検定
b. Fisher の正確確率検定
総括報告書 Table 128（5.3.5.1-4）から引用

⑤ CGI-S スコア

各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.33-11 に示す。

各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）では、Lu AA21004 5 mg 群の投与 2 週時点以降、Lu AA21004 10 mg 群の投与 3 週時点以降の、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の投与 3 週時点以降の p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.33-11　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、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	p 値
Week 1	プラセボ群	105	-0.43 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	107	-0.49 (0.07)	-0.06	0.5171
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-0.57 (0.07)	-0.14	0.1393
	ベンラファキシン群	111	-0.40 (0.07)	0.02	0.7906
Week 2	プラセボ群	105	-0.85 (0.09)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-1.11 (0.09)	-0.26	0.0361
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-1.10 (0.09)	-0.25	0.0509
	ベンラファキシン群	111	-1.09 (0.09)	-0.24	0.0521
Week 3	プラセボ群	105	-1.10 (0.11)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-1.67 (0.11)	-0.57	0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	99	-1.68 (0.11)	-0.57	0.0002
	ベンラファキシン群	111	-1.66 (0.11)	-0.56	0.0001
Week 4	プラセボ群	105	-1.39 (0.12)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-2.00 (0.12)	-0.61	0.0002
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-2.02 (0.12)	-0.63	0.0002
	ベンラファキシン群	111	-2.04 (0.12)	-0.65	<0.0001
Week 5	プラセボ群	105	-1.54 (0.13)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-2.32 (0.13)	-0.78	<0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-2.26 (0.14)	-0.72	0.0001
	ベンラファキシン群	111	-2.35 (0.13)	-0.81	<0.0001
Week 6	プラセボ群	105	-1.55 (0.14)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	-2.45 (0.14)	-0.90	<0.0001
	Lu AA21004 10 mg 群	100	-2.51 (0.15)	-0.95	<0.0001
	ベンラファキシン群	111	-2.58 (0.14)	-1.02	<0.0001

総括報告書 Table 112（5.3.5.1-4）から引用

⑥ CGI-I スコア

各評価時点（LOCF）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.33-12 に示す。

各評価時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 5 mg 群の投与 2 週時点以降、Lu AA21004 10 mg 群の投与 1 週時点以降の、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の投与 3 週時点以降の p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.33-12　各評価時点における CGI-I スコア（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	p 値
Week 1	プラセボ群	105	3.49 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	107	3.35 (0.08)	-0.14	0.2053
	Lu AA21004 10 mg 群	99	3.26 (0.09)	-0.24	0.0416
	ベンラファキシン群	111	3.53 (0.08)	0.04	0.7313
Week 2	プラセボ群	105	3.16 (0.10)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	2.72 (0.10)	-0.43	0.0010
	Lu AA21004 10 mg 群	99	2.80 (0.10)	-0.35	0.0089
	ベンラファキシン群	111	2.93 (0.09)	-0.23	0.0828
Week 3	プラセボ群	105	2.86 (0.10)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	2.34 (0.10)	-0.52	0.0002
	Lu AA21004 10 mg 群	99	2.50 (0.11)	-0.36	0.0137
	ベンラファキシン群	111	2.40 (0.10)	-0.46	0.0010
Week 4	プラセボ群	105	2.74 (0.11)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	2.22 (0.11)	-0.51	0.0008
	Lu AA21004 10 mg 群	100	2.19 (0.11)	-0.55	0.0004
	ベンラファキシン群	111	2.27 (0.11)	-0.46	0.0022
Week 5	プラセボ群	105	2.65 (0.12)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	2.14 (0.12)	-0.51	0.0015
	Lu AA21004 10 mg 群	100	2.18 (0.12)	-0.47	0.0043
	ベンラファキシン群	111	2.09 (0.11)	-0.55	0.0005
Week 6	プラセボ群	105	2.64 (0.12)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	108	2.05 (0.12)	-0.58	0.0003
	Lu AA21004 10 mg 群	100	2.04 (0.12)	-0.60	0.0003
	ベンラファキシン群	111	1.96 (0.12)	-0.67	<0.0001

総括報告書 Table 118（5.3.5.1-4）から引用

⑦ HAM-A 合計スコア

各評価時点（LOCF）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 2.7.6.33-13 に示す。

各評価時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群の投与 3 週時点以降の、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の投与 4 週時点以降の p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.33-13　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、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	p 値
Week 1	プラセボ群	101	-2.72 (0.43)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	101	-3.04 (0.44)	-0.32	0.5817
	Lu AA21004 10 mg 群	94	-3.46 (0.45)	-0.74	0.2142
	ベンラファキシン群	106	-2.24 (0.43)	0.48	0.4085
Week 2	プラセボ群	101	-4.93 (0.57)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	102	-5.79 (0.58)	-0.86	0.2694
	Lu AA21004 10 mg 群	94	-6.33 (0.60)	-1.40	0.0785
	ベンラファキシン群	106	-5.03 (0.57)	-0.09	0.9033
Week 3	プラセボ群	101	-6.42 (0.63)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	102	-8.71 (0.64)	-2.29	0.0077
	Lu AA21004 10 mg 群	94	-8.15 (0.66)	-1.73	0.0477
	ベンラファキシン群	106	-8.02 (0.63)	-1.60	0.0597
Week 4	プラセボ群	101	-7.41 (0.68)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	102	-9.94 (0.69)	-2.53	0.0061
	Lu AA21004 10 mg 群	95	-10.25 (0.70)	-2.84	0.0025
	ベンラファキシン群	106	-9.53 (0.67)	-2.12	0.0203
Week 5	プラセボ群	101	-7.74 (0.71)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	102	-11.32 (0.72)	-3.58	0.0002
	Lu AA21004 10 mg 群	95	-10.69 (0.73)	-2.95	0.0027
	ベンラファキシン群	106	-10.60 (0.70)	-2.86	0.0028
Week 6	プラセボ群	101	-8.41 (0.74)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	102	-11.71 (0.75)	-3.30	0.0011
	Lu AA21004 10 mg 群	95	-11.41 (0.77)	-3.00	0.0034
	ベンラファキシン群	106	-11.29 (0.73)	-2.88	0.0039

総括報告書 Table 106（5.3.5.1-4）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

全試験期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.33-14 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 61.0%（64/105 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 69.4%（75/108 例）、10 mg 群では 75.0%（75/100 例）及びベンラファキシン群では 76.1%（86/113 例）であった。二重盲検投与期間に発現し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 48.6%（51/105 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 61.1%（66/108 例）、10 mg 群では 68.0%（68/100 例）及びベンラファキシン群では 69.0%（78/113 例）であった。

二重盲検投与期間に発現し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 3.8%（4/105 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 6.5%（7/108 例）、10 mg 群では 6.0%（6/100 例）及びベンラファキシン群では 12.4%（14/113 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、プラセボ群及び Lu AA21004 5 mg 群では 0%、10 mg 群では 2.0%（2/100 例）並びにベンラファキシン群では 0.9%（1/113 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 3.8%（4/105 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 2.8%（3/108 例）、10 mg 群では 7.0%（7/100 例）及びベンラファキシン群では 14.2%（16/113 例）であった。

表 2.7.6.33-14　有害事象の概略（治験薬投与集団、全試験期間）

		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)
すべての有害事象		64 (61.0)	75 (69.4)	75 (75.0)	86 (76.1)
すべての有害事象（件数）		213	222	258	339
因果関係 [a]	否定できない	51 (48.6)	66 (61.1)	68 (68.0)	78 (69.0)
	なし	33 (31.4)	26 (24.1)	27 (27.0)	23 (20.4)
程度 [a]	軽度	40 (38.1)	52 (48.1)	52 (52.0)	60 (53.1)
	中等度	48 (45.7)	46 (42.6)	46 (46.0)	54 (47.8)
	高度	4 (3.8)	7 (6.5)	6 (6.0)	14 (12.4)
死亡		0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	2 (2.0)	1 (0.9)
中止に至った有害事象		4 (3.8)	3 (2.8)	7 (7.0)	16 (14.2)

例数（%）
a. 二重盲検投与期間に発現した有害事象を集計した。
総括報告書 Panel 47、Panel 48、Table 281、Table 282、Table 283、Table 284、10.7（5.3.5.1-4）から引用

② 有害事象の分析

二重盲検投与期間にいずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.33-15 に示す。

二重盲検投与期間に Lu AA21004 5 又は 10 mg 群で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、頭痛及び多汗症であった。

表 2.7.6.33-15　いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬投与集団、二重盲検投与期間）

有害事象名 基本語	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	ベンラファキシン群
有害事象発現例数	64 (61.0)	73 (67.6)	74 (74.0)	85 (75.2)
悪心	10 (9.5)	32 (29.6)	38 (38.0)	38 (33.6)
頭痛	26 (24.8)	23 (21.3)	25 (25.0)	32 (28.3)
多汗症	2 (1.9)	3 (2.8)	10 (10.0)	17 (15.0)
嘔吐	1 (1.0)	2 (1.9)	9 (9.0)	4 (3.5)
口内乾燥	7 (6.7)	8 (7.4)	8 (8.0)	19 (16.8)
下痢	5 (4.8)	9 (8.3)	7 (7.0)	5 (4.4)
浮動性めまい	8 (7.6)	7 (6.5)	7 (7.0)	14 (12.4)
鼻咽頭炎	9 (8.6)	8 (7.4)	7 (7.0)	4 (3.5)
疲労	6 (5.7)	4 (3.7)	6 (6.0)	11 (9.7)
不眠症	5 (4.8)	7 (6.5)	6 (6.0)	14 (12.4)
便秘	1 (1.0)	1 (0.9)	3 (3.0)	11 (9.7)
霧視	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	6 (5.3)
無オルガスム症	0	0	0	7 (6.2)
射精遅延 [a]	0	0	0	4 (7.8)
勃起不全 [a]	0	0	0	4 (7.8)
振戦	3 (2.9)	5 (4.6)	0	6 (5.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 男性に特有の有害事象（%の母数は各投与群の男性被験者の総数）
総括報告書 Panel 49（5.3.5.1-4）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

① 死亡、その他の重篤な有害事象

全試験期間に死亡例はみられなかった。

全試験期間に発現した重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.33-16 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 10 mg 群の 1 例に発現したうつ病であった。

表 2.7.6.33-16　重篤な有害事象発現症例一覧（全試験期間）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人 女性 6[redacted] 歳	20[redacted]/08/30 20[redacted]/09/09	うつ病	20[redacted]/09/06 （8）	20[redacted]/09/14	関連あるかもしれない	高度	投与中止	－
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/03/29 20[redacted]/05/06	水痘	20[redacted]/05/07 （40）	20[redacted]/05/21	関連なし	中等度	投与中止	－
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 男性 3[redacted] 歳	20[redacted]/05/12 20[redacted]/05/21	脳新生物	20[redacted]/05/21 （10）	－	関連なし	中等度	投与中止	－

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Listing 4、Narratives of Serious Adverse Events –Lu AA21004 10 mg Group、Narratives of Serious Adverse Events –Venlafaxine Group（5.3.5.1-4）から引用

② 中止に至った有害事象

全試験期間に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.33-17 に示す。

Lu AA21004 5 又は 10 mg 群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は､悪心であった。

同一被験者で複数の中止に至った有害事象が発現した被験者は、プラセボ群では 1 例（浮動性めまい及び泣き）、Lu AA21004 10 mg 群では 2 例（1 例で悪心、頭痛、体位性めまい及び全身性そう痒症並びに 1 例で易刺激性、悪心、不眠症及び緊張）及びベンラファキシン群では 6 例（1 例で嘔吐、悪心、初期不眠症、抑うつ気分及び不眠症、1 例で口内乾燥、悪心、多汗症、浮動性めまい、頭痛及び不眠症、1 例でインフルエンザ及び扁桃炎、1 例で上腹部痛及び悪心、1 例で倦怠感、睡眠の質低下、振戦、多汗症、霧視及びパニック発作並びに 1 例で複視、現実感消失及び関節硬直）であった〔総括報告書 Listing 2（5.3.5.1-4）〕。

表 2.7.6.33-17　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、全試験期間）

有害事象名 基本語	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)
有害事象発現例数	4 (3.8)	3 (2.8)	7 (7.0)	16 (14.2)
悪心	0	0	3 (3.0)	4 (3.5)
うつ病	0	0	1 (1.0)	0
体位性めまい	0	0	1 (1.0)	0
鼓腸	0	0	1 (1.0)	0
頭痛	0	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (2.7)
不眠症	0	0	1 (1.0)	3 (2.7)
易刺激性	0	0	1 (1.0)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (1.0)	0
緊張	0	0	1 (1.0)	0
水痘	0	0	1 (1.0)	0
嘔吐	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.9)
無オルガスム症	0	0	0	1 (0.9)
脳新生物	0	0	0	1 (0.9)
泣き	1 (1.0)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.9)
現実感消失	0	0	0	1 (0.9)
下痢	0	1 (0.9)	0	0
複視	0	0	0	1 (0.9)
浮動性めまい	1 (1.0)	0	0	2 (1.8)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.9)
消化不良	1 (1.0)	0	0	0
射精遅延 [a]	0	0	0	1 (2.0)
心電図 ST 部分下降	0	1 (0.9)	0	0
疲労	1 (1.0)	0	0	0
多汗症	0	0	0	2 (1.8)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.9)
初期不眠症	0	0	0	1 (0.9)
顎の骨折	0	0	0	1 (0.9)
関節硬直	0	0	0	1 (0.9)
倦怠感	0	0	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (0.9)
パニック発作	0	0	0	1 (0.9)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.9)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.9)
頻脈	1 (1.0)	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (0.9)
霧視	0	0	0	1 (0.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 男性に特有の有害事象（%の母数は各投与群の男性被験者の総数）
総括報告書 Panel 58（5.3.5.1-4）から引用

3）臨床検査

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、投与前後に臨床的に問題となる変化はなく、投与群間で差はなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図パラメータについては、投与前後に臨床的に問題となる変化はなく、投与群間で差はなかった。

2.7.6.33.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 6 週間投与したとき、有効性の主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量では、いずれの群もプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められたが、投与 1 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量では、いずれの群も統計学的に有意な差は認められなかった。

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 6 週間投与したとき、副次評価項目である HAM-D17 合計スコア、CGI-I 及び CGI-S スコア並びに HAM-A 合計スコアでは、いずれの群もプラセボ群との差の p 値は 0.05 未満であった。これらのうち、Lu AA21004 10 mg 群の CGI-I スコアでは、投与 1 週時点よりプラセボ群との差の p 値は 0.05 未満であった。

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 6 週間投与したときの MADRS 反応率及び MADRS 寛解率では、いずれの群でもプラセボ群との差の p 値は 0.05 未満であった。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 6 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.34 海外第 3 相二重盲検比較試験（2.5、5、10 mg）（11984A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-5

2.7.6.34.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.34-1 に示す。

表 2.7.6.34-1　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 8 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。 **副目的** ・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、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 8 週間投与したときの各評価時点の有効性を、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、Lu AA21004 を 8 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 8 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。 ・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、Lu AA21004 を投与したときの 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 を投与したときの疲労に及ぼす影響を、FSS を用いて評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、デュロキセチンを投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照として Lu AA21004 と同様の評価項目を用いて評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの健康関連 QOL、障害及びヘルスケアリソースの利用度に及ぼす影響を評価する。 ・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）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の母集団薬物動態及び薬力学を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの性機能に及ぼす影響を、ASEX スケールを用いて評価する。 **探索的目的** ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの生物学的パラメータ（mRNA レベル、遺伝的変異、内因性代謝産物濃度）と臨床像（病的症状、薬物応答、潜在的な有害事象）との関連性を探索的に検討する。

表 2.7.6.34-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン	本試験は、第 3 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 2.5、5、10 mg 群又はデュロキセチン群のいずれかに 1:1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検投与期間は 8 週間とし、その後 1 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（11984B 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	100 施設（海外）
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)　試験の各手順が始まる前に、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者（分類コード 296.xx）。 (4)　現在の大うつ病エピソードが 3 ヵ月以上持続している者。 (5)　MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (6)　年齢が 18 歳以上 75 歳以下である男性又は女性。 (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。 · ベースライン時までに閉経後 2 年以上経過した者、不妊手術（子宮摘出術）を受けた者。 · 性交渉を行わない者。 (8)　試験期間を通して第三者（成人）と定期的にコンタクトすることに合意した入院又は外来患者（チェコのみ適用）。 **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）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）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。

表 2.7.6.34-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(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、MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者、又は過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者。 (3) 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。 (4) 併用禁止の一覧表に示されている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。 (5) 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。 (6) 現在、認知行動療法若しくは組織的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。 (7) 眼圧が高い者、又は急性狭隅角緑内障のリスクを有する者。 (8) 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、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。 (9) 慢性肝疾患を有する者。 (10) 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。 (11) 現在のエピソードを含め、過去にデュロキセチンによる治療に反応しなかった者。 (12) 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、又はデュロキセチンに対し過敏症の既往を有する者。 (13) 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、ALT 若しくはビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者、AST が基準値上限の 3 倍を超える者、又はクレアチニンが基準値上限を超える者（クレアチニンについてはカナダのみ適用）。 (14) スクリーニング時の TSH が基準値外である者。 (15) 心電図検査で臨床的に問題のある異常が認められた者。 (16) 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、忍容性若しく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。 (17) 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 倍の期間内（いずれか長い方）に他の治験薬の投与を受けた者。 (18) 妊娠中又は授乳中の女性。 (19) 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。 (20) 治験実施医療機関の従業員又はその家族。 (21) 過去に本試験に参加したことがある者。 (22) 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：Lu AA21004 2.5、5、10 mg、デュロキセチン 60 mg 又はプラセボを固定用量で 8 週間投与した。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 2.5、5、10 mg 群又はプラセボ群ではプラセボを 1 週間投与し、デュロキセチン群ではデュロキセチン 30 mg を 1 週間投与した。 治験薬は 1 日 1 回、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 · MADRS6 サブスケールスコア · MADRSi 各項目スコア · HAM-D24 合計スコア · HAM-D17 合計スコア · HAM-D6 サブスケールスコア · HAM-D-ANX サブスケールスコア · HAM-D-MAIER サブスケールスコア · HAM-Di 各項目スコア · HAM-A 合計スコア

表 2.7.6.34-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	· HAM-A single item score i 各項目スコア · CGI-S スコア · CGI-I スコア · HAD-D サブスケールスコア及び HAD-A サブスケールスコア · FSS 合計スコア · 反応率（反応とは MADRS 合計スコア、HAM-D24 合計スコア若しくは 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、HAM-D17 合計スコアが 7 以下又は 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 合計スコアが一度ベースラインから 20%以上減少した状態が投与 8 週時点まで維持され、かつ投与 8 週時点で 50%以上減少した場合と定義する） · 寛解維持率（寛解維持とは MADRS 合計スコアが一度 10 以下となった状態が投与 8 週時点まで維持された場合と定義する） · MADRS 反応時間（MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少するまでの時間） · MADRS 寛解時間（MADRS 合計スコアが 10 以下になるまでの時間） · MADRS 反応維持時間（MADRS 合計スコアがベースラインから 20%以上減少した状態が投与 8 週時点まで維持され、かつ投与 8 週時点で 50%以上減少するまでの時間） **健康関連 QOL、障害、経済性** · MOS SF-36 サブスケールスコア · SDS 合計スコア及びサブスケールスコア · HEA 質問票 **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、体重及び身体所見 · 性機能障害（ASEX スケールを用いた評価）
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、ベースライン及びベースライン後少なくとも 1 回以上の MADRS 合計スコアのデータを有する被験者 **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 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、投与群ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。投与群及び施設を固定因子、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 各投与群及びデュロキセチン群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び 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、投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコア、HAM-D17 合計スコア、CGI-S スコア及び HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様の解析を行った。CGI-I では、各来院時の絶対スコアについて ANCOVA モデルを用いた解析を行い、ベースライン時の CGI-S スコアで調整した。 また、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率は、ベースラインスケール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により解析した。

表 2.7.6.34-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(3)　第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため、Lu AA21004 の 5 及び 10 mg 群について投与群ごとに有意水準 2.5%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、以降の手順は中止することとした。 1. 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 2. 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 3. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率 4. 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア 5. ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の部分集団を対象とした、HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 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 7. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率 (4)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5%（階層的手順は 2.5%） · 信頼係数：95% **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 treatment-emergent adverse event（以下、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。 (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。 (3)　ASEX ASEX スコアに基づき、ベースライン時に性機能障害がなく、試験期間中に新たに性機能障害を発現した被験者（ベースライン以降の ASEX の合計スコアが 19 以上、5 項目中 3 項目以上のスコアが 4 以上、又はいずれかの項目のスコアが 5 以上）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** 770 例（各投与群 154 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 10.1 と仮定し、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群との比較を標準的な t 検定、有意水準 5%で行うとき、Lu AA21004 群とプラセボ群との差 3.5 を 80%以上の検出力で検出できる被験者数として、合計 770 例（1 群 154 例）を設定した。

表 2.7.6.34-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月 26 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 2 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 2.7.6.34-2 に示す。

表 2.7.6.34-2　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]	追跡調査 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	
Week	–1	0	1	2	4	6	8	12
Day	–7	0	7	14	28	42	56	84
同意取得	X							
被験者背景	X							
既往歴、薬剤歴	X							
MINI 及び対応モジュール	X							
診断（DSM-IV-TR）	X							
身長、腹囲		X						
選択／除外基準	X	X[c]						
無作為化		X						
薬物動態評価用採血			X	X	X		X	
MADRS、HAM-D24 及び CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-A		X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	
HAD		X	X		X		X	
FSS		X		X	X		X	
SF-36（acute）		X		X	X		X	
SDS		X			X		X	
HEA		X					X	
有害事象		X[d]	X	X	X	X	X	X[e]
臨床検査	X		X	X	X		X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	
体重		X			X		X	
心電図	X			X	X		X	
診察	X			X	X		X	
ASEX[f]	X	X	X	X	X	X	X	
遺伝子発現プロファイリング	X		X		X		X	
メタボロミクス	X		X		X		X	
ファーマコジェネティクス（任意）	X							
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X[g]	
治験薬の返却			X	X	X	X	X	
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査 [h]	X				X		X	
月経周期データ [i]		X			X		X	

a. 中止した被験者は、中止後可能な限り速やかに、来院による中止時検査を実施した。
b. 11984B 試験に参加した被験者を除き、二重盲検投与終了（又は中止）4 週後に安全性の追跡調査を実施した。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。
c. 選択／除外基準は、ベースライン時に情報を更新した。
d. 有害事象は、ベースライン時の症状及び徴候を調査した。
e. 新たな重篤な有害事象及び未回復の有害事象を調査した。
f. ASEX の評価は、各地域で治験実施計画書の変更（SA01）が承認された後に組み入れられた被験者でのみ実施した。
g. 治験薬の交付は、継続投与試験（11984B 試験）に参加した被験者を除いた。
h. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性でのみ実施した。
i. 月経周期データは、女性のみ確認した。

2.7.6.34.2 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 2.7.6.34-3 に、被験者の内訳を表 2.7.6.34-4 に示す。

776 例が無作為化され、766 例に治験薬が投与された。そのうち完了例は 605 例であった。中止例は 161 例であり、主な中止理由は有害事象及び自発的な中止であった。

治験薬投与集団は 766 例、最大の解析対象集団は 755 例であった。

表 2.7.6.34-3　解析対象集団の内訳（無作為化集団）

	プラセボ群	Lu AA21004			デュロキセチン群	全体
		2.5 mg 群	5 mg 群	10 mg 群		
無作為化例	152	155	159	153	157	776
治験薬投与集団	148	155	157	151	155	766
最大の解析対象集団	145	155	155	151	149	755

総括報告書 Panel 12（5.3.5.1-5）から引用

表 2.7.6.34-4　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	プラセボ群 (n=148)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=157)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=155)	全体 (n=766)
完了	123 (83.1)	130 (83.9)	122 (77.7)	117 (77.5)	113 (72.9)	605 (79.0)
中止	25 (16.9)	25 (16.1)	35 (22.3)	34 (22.5)	42 (27.1)	161 (21.0)
中止理由						
有害事象	12 (8.1)	10 (6.5)	18 (11.5)	15 (9.9)	19 (12.3)	74 (9.7)
有効性の欠如	5 (3.4)	6 (3.9)	3 (1.9)	4 (2.6)	6 (3.9)	24 (3.1)
服薬不遵守	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.4)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.6)	11 (1.4)
自発的な中止	8 (5.4)	6 (3.9)	8 (5.1)	11 (7.3)	8 (5.2)	41 (5.4)
追跡不能	0	0	2 (1.3)	0	3 (1.9)	5 (0.7)
その他	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (0.4)

例数（%）

総括報告書 Panel 13（5.3.5.1-5）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 2.7.6.34-5 及び表 2.7.6.34-6 に示す。

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 2.7.6.34-5　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=148)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=157)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=155)
性別	男性	45 (30.4)	45 (29.0)	53 (33.8)	51 (33.8)	50 (32.3)
	女性	103 (69.6)	110 (71.0)	104 (66.2)	100 (66.2)	105 (67.7)
年齢（歳）		43.4 (12.5)	46 (12.5)	44.7 (13.1)	45.2 (13.1)	45.3 (12.0)
人種	白人	115 (77.7)	120 (77.4)	122 (77.7)	116 (76.8)	121 (78.1)
	黒人	0	0	2 (1.3)	3 (2.0)	0
	アジア人	33 (22.3)	34 (21.9)	33 (21.0)	32 (21.2)	33 (21.3)
	その他	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
身長 (cm)		166.2 (9.0)	165.0 (7.7)	166.3(10.4)	166.6 (8.8)	165.6 (8.8)
体重 (kg)		70.3 (17.9)	68.9 (15.4)	70.3 (17.2)	70.6 (15.3)	70.5 (16.1)
BMI (kg/m^2)		25.3 (5.6)	25.3 (5.4)	25.3 (5.0)	25.4 (4.9)	25.6 (5.1)
エピソードのタイプ	単一性	48 (32.4)	49 (31.6)	49 (31.2)	47 (31.1)	46 (29.7)

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（%）
総括報告書 Panel 18、Table 24、Table 27（5.3.5.1-5）から引用

表 2.7.6.34-6　被験者背景及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

	プラセボ群 (n=145)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=155)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=149)
MADRS 合計スコア	31.7 (4.3)	31.6 (4.0)	32.7 (4.8)	31.8 (3.9)	31.4 (4.2)
HAM-D24 合計スコア	29.8 (5.1)	29.6 (5.8)	31.3 (5.8)	30.4 (5.4)	29.9 (5.8)
HAM-A 合計スコア	23.1 (5.6)	22.2 (6.7) [a]	23.5 (6.2)	23.4 (6.3)	22.8 (6.4) [b]
CGI-S スコア	4.8 (0.7)	4.8 (0.7)	4.8 (0.7)	4.7 (0.7)	4.7 (0.7)
SDS 合計スコア	19.9 (5.8) [c]	19.4 (6.5) [d]	19.6 (6.2) [e]	19.6 (6.5) [f]	19.2 (5.9) [g]

平均値（標準偏差）
a. n=154
b. n=148
c. n=122
d. n=121
e. n=127
f. n=124
g. n=115
総括報告書 Panel 19、Table 31、Table 33（5.3.5.1-5）から引用

（3）有効性及び健康関連 QOL、障害、経済性の結果

1）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について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.34-7 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-14.8、Lu AA21004 2.5 mg 群では-16.2、5 mg 群では-16.5 及び 10 mg 群では-16.3 であった。Lu AA21004 5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-1.70 及び-1.50 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。あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止した。

デュロキセチン群では、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-16.8 であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗

平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-2.04 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-7　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	145	-14.8 (0.82)	-	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	155	-16.2 (0.79)	-1.38 (1.12)	-3.59, 0.82	0.2187 [a]
Lu AA21004 5 mg 群	155	-16.5 (0.80)	-1.70 (1.13)	-3.92, 0.51	0.1321
Lu AA21004 10 mg 群	151	-16.3 (0.80)	-1.50 (1.13)	-3.73, 0.72	0.1847
デュロキセチン群	149	-16.8 (0.81)	-2.04 (1.14)	-4.27, 0.20	0.0741 [a]

a. デュロキセチン群及び Lu AA21004 2.5 mg 群は、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 Panel 22（5.3.5.1-5）から引用

2）副次評価項目及び健康関連 QOL、障害、経済性の評価項目

Lu AA21004 5 及び 10 mg 群のいずれにおいても、階層的手順の 1 番目である投与 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（主要評価項目）で統計学的に有意な差が認められなかった。このため、いずれの群でもあらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止し、副次評価項目の結果ではすべて有意水準を調整していない。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

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 2.7.6.34-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 2.5、5 及び 10 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、2.5 mg 群では 1.34、5 mg 群では 1.41 及び 10 mg 群では 1.54 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.52 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-8　投与 8 週時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF）

投与群	n	反応例数（%）
プラセボ群	145	68 (46.90)
Lu AA21004 2.5 mg 群	155	84 (54.19)
Lu AA21004 5 mg 群	155	87 (56.13)
Lu AA21004 10 mg 群	151	87 (57.62)
デュロキセチン群	149	85 (57.05)

総括報告書 Table 186（5.3.5.1-5）から引用

投与群	オッズ比	p 値
プラセボ群	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	1.34	0.2023
Lu AA21004 5 mg 群	1.41	0.1370
Lu AA21004 10 mg 群	1.54	0.0664
デュロキセチン群	1.52	0.0765

総括報告書 Table 188（5.3.5.1-5）から引用

② 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 2.7.6.34-9 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 2.5、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では-0.20、5 mg 群では-0.20 及び 10 mg 群では-0.17 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-0.21 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-9　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	p 値
プラセボ群	145	2.52 (0.10)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	155	2.32 (0.10)	-0.20	0.1389
Lu AA21004 5 mg 群	154	2.32 (0.10)	-0.20	0.1436
Lu AA21004 10 mg 群	151	2.35 (0.10)	-0.17	0.2114
デュロキセチン群	149	2.31 (0.10)	-0.21	0.1271

総括報告書 Table 97（5.3.5.1-5）から引用

③ SDS 合計スコア

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の解析結果を表 2.7.6.34-10 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 2.5、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では-0.99、5 mg 群では-0.41 及び 10 mg 群では-1.70 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-1.80 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-10　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	p 値
プラセボ群	116	-6.11 (0.72)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	115	-7.10 (0.74)	-0.99	0.3186
Lu AA21004 5 mg 群	119	-6.52 (0.73)	-0.41	0.6748
Lu AA21004 10 mg 群	115	-7.81 (0.74)	-1.70	0.0871
デュロキセチン群	108	-7.91 (0.76)	-1.80	0.0768

総括報告書 Table 264（5.3.5.1-5）から引用

④ 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 2.7.6.34-11 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 2.5、5 及び 10 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、2.5 mg 群では 0.96、5 mg 群では 1.13 及び 10 mg 群では 1.09

であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.05 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-11　投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF）

投与群	n	寛解例数（%）
プラセボ群	145	49 (33.79)
Lu AA21004 2.5 mg 群	155	51 (32.90)
Lu AA21004 5 mg 群	155	56 (36.13)
Lu AA21004 10 mg 群	151	54 (35.76)
デュロキセチン群	149	52 (34.90)

総括報告書 Table 203（5.3.5.1-5）から引用

投与群	オッズ比	p 値
プラセボ群	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	0.96	0.8651
Lu AA21004 5 mg 群	1.13	0.6258
Lu AA21004 10 mg 群	1.09	0.7178
デュロキセチン群	1.05	0.8563

総括報告書 Table 205（5.3.5.1-5）から引用

⑤ HAM-D17 合計スコア

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 2.7.6.34-12 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアでは、Lu AA21004 2.5、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では-1.16、5 mg 群では-1.58 及び 10 mg 群では-1.59 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-2.17 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.34-12　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	p 値
プラセボ群	145	-9.86 (0.63)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	155	-11.0 (0.61)	-1.16	0.1804
Lu AA21004 5 mg 群	155	-11.4 (0.61)	-1.58	0.0679
Lu AA21004 10 mg 群	151	-11.5 (0.62)	-1.59	0.0672
デュロキセチン群	149	-12.0 (0.62)	-2.17	0.0129

総括報告書 Table 62（5.3.5.1-5）から引用

⑥ CGI-S スコア

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の解析結果を表 2.7.6.34-13 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 2.5、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では-0.20、5 mg 群では-0.17 及び 10 mg 群では-0.20 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二

乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-0.18 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-13　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	p 値
プラセボ群	145	-1.64 (0.11)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	155	-1.83 (0.10)	-0.20	0.1741
Lu AA21004 5 mg 群	154	-1.81 (0.10)	-0.17	0.2285
Lu AA21004 10 mg 群	151	-1.83 (0.10)	-0.20	0.1794
デュロキセチン群	149	-1.82 (0.10)	-0.18	0.2247

総括報告書 Table 92（5.3.5.1-5）から引用

⑦ HAM-A 合計スコア

投与 8 週時点（LOCF）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 2.7.6.34-14 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）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 2.5、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では-0.30、5 mg 群では-1.12 及び 10 mg 群では-1.01 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-1.45 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.34-14　投与 8 週時点における 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、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	p 値
プラセボ群	145	-9.57 (0.63)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	154	-9.87 (0.61)	-0.30	0.7246
Lu AA21004 5 mg 群	155	-10.7 (0.61)	-1.12	0.1925
Lu AA21004 10 mg 群	151	-10.6 (0.62)	-1.01	0.2434
デュロキセチン群	148	-11.0 (0.62)	-1.45	0.0981

総括報告書 Table 85（5.3.5.1-5）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

全試験期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.34-15 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 62.2%（92/148 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 60.0%（93/155 例）、5 mg 群では 64.3%（101/157 例）、10 mg 群では 65.6%（99/151 例）及びデュロキセチン群では 71.0%（110/155 例）であった。二重盲検投与期間に発現し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 50.0%（74/148 例）、

Lu AA21004 2.5 mg 群では 45.2%（70/155 例）、5 mg 群では 49.7%（78/157 例）、10 mg 群では 55.0%（83/151 例）及びデュロキセチン群では 66.5%（103/155 例）であった。

二重盲検投与期間に発現し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 6.8%（10/148 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 5.2%（8/155 例）、5 mg 群では 9.6%（15/157 例）、10 mg 群では 7.3%（11/151 例）及びデュロキセチン群では 9.0%（14/155 例）であった。

死亡例は、Lu AA21004 5 mg 群の 1 例でみられた。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 2.0%（3/148 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 0.6%（1/155 例）、5 mg 群では 1.9%（3/157 例）、10 mg 群及びデュロキセチン群ではいずれも 1.3%（2/151 例及び 2/155 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 8.1%（12/148 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 6.5%（10/155 例）、5 mg 群では 10.8%（17/157 例）、10 mg 群では 9.3%（14/151 例）及びデュロキセチン群では 12.3%（19/155 例）であった。

表 2.7.6.34-15　有害事象の概略（治験薬投与集団、全試験期間）

		プラセボ群 (n=148)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=157)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=155)
すべての有害事象		92 (62.2)	93 (60.0)	101 (64.3)	99 (65.6)	110 (71.0)
すべての有害事象（件数）		252	221	239	277	390
因果関係 [a]	否定できない	74 (50.0)	70 (45.2)	78 (49.7)	83 (55.0)	103 (66.5)
	なし	41 (27.7)	47 (30.3)	45 (28.7)	46 (30.5)	39 (25.2)
程度 [a]	軽度	60 (40.5)	66 (42.6)	69 (43.9)	71 (47.0)	79 (51.0)
	中等度	54 (36.5)	48 (31.0)	46 (29.3)	47 (31.1)	75 (48.4)
	高度	10 (6.8)	8 (5.2)	15 (9.6)	11 (7.3)	14 (9.0)
死亡		0	0	1	0	0
重篤な有害事象		3 (2.0)	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)
中止に至った有害事象		12 (8.1)	10 (6.5)	17 (10.8)	14 (9.3)	19 (12.3)

例数（%）

a. 二重盲検投与期間に発現した有害事象を集計した。

総括報告書 Panel 32、Panel 33、Table 296、Table 297、Table 298、Table 299、10.2.1（5.3.5.1-5）から引用

② 有害事象の分析

二重盲検投与期間にいずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.34-16 に示す。

二重盲検投与期間に Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg 群で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心及び頭痛であった。

表 2.7.6.34-16　いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬投与集団、二重盲検投与期間）

有害事象名 基本語	プラセボ群 (n=148)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	 5 mg 群 (n=157)	 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=155)
有害事象発現例数	92 (62.2)	92 (59.4)	100 (63.7)	99 (65.6)	110 (71.0)
悪心	13 (8.8)	26 (16.8)	26 (16.6)	33 (21.9)	52 (33.5)
頭痛	24 (16.2)	22 (14.2)	16 (10.2)	19 (12.6)	22 (14.2)
下痢	10 (6.8)	7 (4.5)	3 (1.9)	8 (5.3)	7 (4.5)
嘔吐	5 (3.4)	6 (3.9)	6 (3.8)	7 (4.6)	11 (7.1)
浮動性めまい	10 (6.8)	7 (4.5)	5 (3.2)	6 (4.0)	25 (16.1)
口内乾燥	11 (7.4)	6 (3.9)	9 (5.7)	6 (4.0)	12 (7.7)
傾眠	5 (3.4)	5 (3.2)	4 (2.5)	5 (3.3)	11 (7.1)
鼻咽頭炎	6 (4.1)	12 (7.7)	11 (7.0)	4 (2.6)	3 (1.9)
便秘	6 (4.1)	3 (1.9)	5 (3.2)	3 (2.0)	10 (6.5)
疲労	3 (2.0)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (2.0)	8 (5.2)
多汗症	1 (0.7)	1 (0.6)	5 (3.2)	3 (2.0)	10 (6.5)
不眠症	6 (4.1)	8 (5.2)	11 (7.0)	3 (2.0)	13 (8.4)
食欲減退	2 (1.4)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	12 (7.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 34、Table 294（5.3.5.1-5）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

① 死亡、その他の重篤な有害事象

全試験期間の死亡症例一覧を表 2.7.6.34-17 に示す。

死亡例は、Lu AA21004 5 mg 群の 1 例（胆嚢癌）でみられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

全試験期間に発現した重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.34-18 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 5 及び 10 mg 群のうつ病、プラセボ群及びデュロキセチン群のセロトニン症候群で各 1 例に発現した。

表 2.7.6.34-17　死亡症例一覧（全試験期間）

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 （投与後日数）	消失日/死亡日	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 7[redacted] 歳	20[redacted]/10/27 20[redacted]/11/14	胆汁うっ滞性黄疸	20[redacted]/11/27 （32）	-	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
				胆嚢癌	20[redacted]/12/04 （39）	20[redacted]/12/12	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

既往歴 ［基本語］	合併症[b] ［基本語］	併用薬[c] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の有無	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
-	臍ヘルニア 高血圧性心疾患 本態性振戦 閉経 冠動脈疾患 1 型糖尿病 胆石症	Isodinit エナラプリル グリメピリド	-	あり	-	時間的な相関関係は示唆されない。スクリーニングの時点で肝酵素上昇が確認され、胆汁うっ滞性黄疸の徴候が現れていたが、その時点では臨床的に問題となるとは判断されなかった。本被験者は胆石症の合併症（20[redacted]年 5 月）を有しており、胆嚢癌による胆管の閉塞のために、投与 18 日後に中止した。本被験者は退院後、間もなく死亡した。

処置・経過

20[redacted]/11/14　ビリルビン及び GGT 高値のため、中止。
20[redacted]/11/17　中止時検査を実施〔ビリルビン 60 µmol/L（PCS 高値）、GGT 334 U/L（PCS 高値）、ALT 88 U/L（PCS 高値）、AST 134 U/L（PCS 高値）、ALP 225 U/L（PCS 高値）〕。無症候性黄疸及び胆嚢周辺に局所圧痛あり。
20[redacted]/11/27　胆汁うっ滞性黄疸発現。入院し、手術（病理組織学的所見：胆嚢癌）を行い、退院。
20[redacted]/12/12　死亡。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Lu AA21004、デュロキセチン又はプラセボ
b. 既往歴のうち、継続中である事象
c. 併用薬／前治療薬のうち、継続中である薬剤
総括報告書 Listing 5、Listing 6、Narratives of Deaths – Lu AA21004 5 mg（5.3.5.1-5）から引用

表 2.7.6.34-18　重篤な有害事象発現症例一覧（全試験期間）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日/死亡日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	アジア人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/08/13 20[redacted]/08/22	腺筋症	20[redacted]/09/04 (23)	20[redacted]/09/09	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/08/22 20[redacted]/08/27	セロトニン症候群	20[redacted]/08/22 (1)	20[redacted]/08/29	たぶん関連あり	中等度	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/09/26 20[redacted]/11/03	肺塞栓症	20[redacted]/11/03 (39)	-	関連なし	中等度	なし	軽快
[redacted]	Lu AA21004 2.5 mg 群	アジア人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/11/27 20[redacted]/01/12	自殺念慮	20[redacted]/01/05 (40)	-	関連なし	中等度	投与中止	未回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/10/01 20[redacted]/10/12	うつ病	20[redacted]/10/13 (13)	20[redacted]/10/20	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 7[redacted]歳	20[redacted]/10/27 20[redacted]/11/14	胆汁うっ滞性黄疸	20[redacted]/11/27 (32)	-	関連なし	中等度	投与中止	軽快
				胆嚢癌	20[redacted]/12/04 (39)	20[redacted]/12/12	関連なし	高度	投与中止	死亡
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/11/12 20[redacted]/12/22	自殺企図	20[redacted]/12/20 (39)	20[redacted]/12/23	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/11/22 20[redacted]/12/29	うつ病	20[redacted]/12/25 (34)	20[redacted]/01/17	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/12/09 20[redacted]/12/29	骨盤骨折	20[redacted]/12/29 (21)	-	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	デュロキセチン 群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/05/20 20[redacted]/05/24	セロトニン症候群	20[redacted]/05/20 (1)	20[redacted]/05/25	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン 群	白人 男性 2[redacted]歳	20[redacted]/11/12 20[redacted]/01/13	中耳滲出液	20[redacted]/12/16 (35)	-	関連なし	高度	なし	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

総括報告書 Listing 6、Narrative of Deaths-Lu AA21004 5 mg、Narratives of Other Serious Adverse Events-Placebo、Narrative of Other Serious Adverse Event-Duloxetine、Narrative of Other Serious Adverse Event-Lu AA21004 2.5 mg、Narrative of Other Serious Adverse Event-Lu AA21004 5 mg、Narrative of Other Serious Adverse Event-Lu AA21004 10 mg（5.3.5.1-5）から引用

② 中止に至った有害事象

全試験期間に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.34-19 に示す。

Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg 群で 3 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心であった。

同一被験者で複数の中止に至った有害事象を発現した被験者は、プラセボ群では 3 例（1 例で悪心及び嘔吐、1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加並びに 1 例でうつ病及び不安）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 1 例（悪心、嘔吐及び便秘）、5 mg 群では 5 例（1 例で胆汁うっ滞性黄疸及び胆嚢癌、1 例で口内乾燥、霧視、多汗症、悪寒及び振戦、1 例で自殺企図及び企図的過量投与、1 例で胸部不快感、耳鳴及び悪心並びに 1 例で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加）、10 mg 群では 3 例（2 例で上腹部痛及び不安並びに 1 例で悪心及び嘔吐）及びデュロキセチン群では 8 例（1 例で悪心及び嘔吐、1 例で浮動性めまい、認知障害及び鎮静、1 例で頭痛、浮動性めまい、不眠症、悪心及び感情不安定、1 例で構語障害、浮動性めまい及び悪心、1 例で沈静、浮動性めまい、口内乾燥及び冷感、1 例で浮動性めまい、胸部不快感、着色尿、背部痛及び悪心、1 例で緊張、不眠症及び食欲減退並びに 1 例で頻脈及び血圧上昇）であった〔総括報告書 Listing 2（5.3.3.1-5）〕。

表 2.7.6.34-19　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、全試験期間）

有害事象名 基本語	プラセボ群 (n=148)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	 5 mg 群 (n=157)	 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=155)
有害事象発現例数	12 (8.1)	10 (6.5)	17 (10.8)	14 (9.3)	19 (12.3)
上腹部痛	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	0
不安	1 (0.7)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0
うつ病	2 (1.4)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0
悪心	2 (1.4)	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.3)	10 (6.5)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
胸痛	0	0	0	1 (0.7)	0
下痢	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
浮動性めまい	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	6 (3.9)
軽躁	0	0	0	1 (0.7)	0
骨盤骨折	0	0	0	1 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.7)	0
鎮静	0	0	0	1 (0.7)	3 (1.9)
感情不安定	0	0	0	0	1 (0.6)
激越	1 (0.7)	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0
裂肛	0	0	1 (0.6)	0	0
狭心症	0	1 (0.6)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0
無力症	0	1 (0.6)	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.6)	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.6)
徐脈	0	1 (0.6)	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
悪寒	0	0	1 (0.6)	0	0
着色尿	0	0	0	0	1 (0.6)
認知障害	0	0	0	0	1 (0.6)
便秘	0	1 (0.6)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (0.6)
口内乾燥	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
構語障害	0	0	0	0	1 (0.6)
疲労	0	0	1 (0.6)	0	0
冷感	0	0	0	0	1 (0.6)
胆嚢癌	0	0	1 (0.6)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	0	0
頭痛	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
心拍数減少	0	1 (0.6)	0	0	0
多汗症	0	0	1 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (0.6)	0	0	0
不眠症	0	0	2 (1.3)	0	3 (1.9)
企図的過量投与	0	0	1 (0.6)	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (0.6)	0	0
パニック発作	0	0	2 (1.3)	0	0
セロトニン症候群	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 40（5.3.5.1-5）から引用

表 2.7.6.34-19　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、全試験期間）（続き）

有害事象名 基本語	プラセボ群 (n=148)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=155)	 5 mg 群 (n=157)	 10 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=155)
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	0	0
自殺企図	0	0	1 (0.6)	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.6)
緊張	0	0	0	0	1 (0.6)
耳鳴	0	0	1 (0.6)	0	0
振戦	0	0	2 (1.3)	0	0
霧視	0	0	1 (0.6)	0	0
白血球数減少	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 40（5.3.5.1-5）から引用

3）性機能障害

ASEX スコアに基づき、ベースライン時に性機能障害がなく、二重盲検投与期間に新たに性機能障害を発現した被験者の割合は、プラセボ群では 50.0%（8/16 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 47.83%（11/23 例）、5 mg 群では 20.0%（3/15 例）、10 mg 群では 47.62%（10/21 例）及びデュロキセチン群では 60.0%（9/15 例）であった〔総括報告書 Panel 42（5.3.5.1-5）〕。

4）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ず、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

5）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重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ず、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.34.3 結論

（1）有効性

・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、あらかじめ規定した階層的手順の結果、主要評価項目及び重要な副次評価項目では、プラセボ群との間に差はみられなかった。実薬参照であるデュロキセチン群でもプラセボ群との間に差はみられなかったため、本試験は実薬の評価が適切に実施されない失敗した試験であると判断された。また、Lu AA21004 2.5 mg 群でもプラセボ群との間に差はみられなかった。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5 及び 10 mg を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.35 海外第 3 相二重盲検比較試験（1、5、10 mg）（305 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-6

2.7.6.35.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.35-1 に示す。

表 2.7.6.35-1　試験の概要

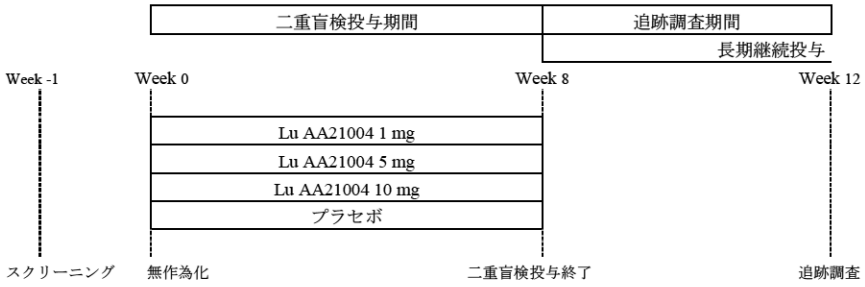
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（1、5 及び 10 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照として評価する。 **副目的** ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの反応率を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの寛解率を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 のうつ、不安、QOL 及び障害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 のヘルスケアリソースの利用度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、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の母集団薬物動態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 8 週間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。 **探索的目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 又はプラセボの自殺念慮及び自殺行動への影響を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、国際共同、多施設共同、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 1、5 又は 10 mg 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 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を実施した（電話）。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	62 施設（海外）
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) 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者（分類コード 296.xx）。 (2) 現在の大うつ病エピソードが 3 ヵ月以上持続している者。 (3) MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (4) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下である男性又は女性。

表 2.7.6.35-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5) 治験実施計画書を理解し、要件を遵守することが可能である者。 (6) 妊娠する可能性のある女性又は性機能に問題のない男性の場合、スクリーニング時から治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで、適切な避妊を行うことに同意した者。妊娠する可能性のない女性とは、不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮）を受けた者又は閉経後 2 年以上経過した者とした。 (7) 試験の各手順が始まる前に、同意書に署名した者。 **除外基準** (1) 他の治験薬をスクリーニング時から過去 30 日、又は当該治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に投与を受けた者。 (2) 過去に Lu AA21004 の投与を受けた者。 (3) 治験実施医療機関の従業員、又は本試験の実施に関与する従業員の近親者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）。 (4) 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（スクリーニング時の尿中薬物検査は陰性であること）。 · 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。 (5) 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。 (6) 妊娠中又は授乳中の女性。 (7) 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、MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者、又は過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者。 (8) 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。 (9) 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。 (10) 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。 (11) 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、リウマチ、免疫学的疾患、感染症、皮膚及び皮下組織疾患又は代謝障害等）。 (12) ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者。 (13) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える者。 (14) 癌（基底細胞癌及びステージ 1 の皮膚の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、寛解から治験薬の初回投与まで 5 年未満の者。 (15) 治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に問題となるバイタルサインの異常があると判断された者。 (16) 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。 (17) スクリーニング時の検査において TSH が基準値外であり、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。 (18) 心電図が中央測定機関の判読者により異常と判定され、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確認された者。 (19) 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のある何らかの疾患に罹患している、又は影響を与える薬剤の投与を受け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、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。 (21) 過去に本試験に参加したことがある者。

表 2.7.6.35-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量及び投与期間	Lu AA21004 1、5、10 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。 Lu AA21004 又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を、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 週時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 重要な副次評価項目 · 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 · 投与 8 週時点における CGI-I スコア · 投与 8 週時点における HAM-D24 反応率（反応とは HAM-D24 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） · ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の部分集団における、投与 8 週時点の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 · 投与 8 週時点における 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） その他の副次評価項目 · 各評価時点における HAM-D24 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 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 CGI-I スコア · 各評価時点における HAM-D24 反応率 · ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の部分集団における、各評価時点の HAM-D24 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 寛解率 · HAM-D24 反応維持率(反応維持とは HAM-D24 合計スコアが一度ベースラインから 20%以上減少した状態が投与 6 週時点まで維持され、かつ投与 8 週時点で 50%以上減少した場合と定義する） · 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 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 HAD スケールのベースラインからの変化量 · 各評価時点における SF-36 サブスケール（8 つの下位尺度による評価）のベースラインからの変化量 · HEA 質問票により評価したヘルスケアリソースの利用度 **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、体重及び身体所見 **探索的** · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） · Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の曝露量に関するパラメータ（AUC_{τ}、C_{avg}、C_{max}）及び PD パラメータ（有効性、忍容性及び安全性）との関連性
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、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、有効性の主要評価項目に関してベースライン後のデータを少なくとも 1 つ以上有するすべての被験者 · 安全性データの解析対象集団： 無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 **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、HAM-D24 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を適用し、投与群ごとに最小二乗平均値を算出し、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。欠測のメカニズムとして Missing at Random を仮定し、観察値（OC データ）を用いて解析した。また、共分散の構造は無構造を仮定した。

表 2.7.6.35-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(2)　重要な副次評価項目 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 SDS 合計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。 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率については、ベースラインの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により、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%信頼区間を算出した。 (3)　その他の副次評価項目 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点における HAM-A 合計スコア及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様に解析した。 (4)　第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため、Lu AA21004 の 5 及び 10 mg 群について有意水準 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 8 週時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） （Lu AA21004 10 mg vs プラセボ） 2. 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（MMRM） （Lu AA21004 10 mg vs プラセボ） 3. 投与 8 週時点における CGI-I スコア（MMRM） （Lu AA21004 10 mg vs プラセボ） 4. 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 反応率 （Lu AA21004 10 mg vs プラセボ） 5. ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の部分集団における投与 8 週時点の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） （Lu AA21004 10 mg vs プラセボ） 6. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率 （Lu AA21004 10 mg vs プラセボ） 7. 投与 8 週時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 8. 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（MMRM） （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 9. 投与 8 週時点における CGI-I スコア（MMRM） （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 10. 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 反応率 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 11. ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の部分集団における投与 8 週時点の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 12. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） (5)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5% · 信頼係数：95%（両側推測） **安全性及び探索的項目の解析** 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 治験薬投与開始後又は治験薬の最終投与後 30 日以内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。

表 2.7.6.35-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	たぶん関連あり ・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。 (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、PCS を示した被験者数及び被験者の割合を集計した。 (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。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 560 例（各投与群 140 例） **設定根拠** HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量において、共通の標準偏差を 9.5 と仮定し、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群との比較を 2 標本 t 検定、有意水準 5%（両側）で行うとき、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の差 3.5 を 85%以上の検出力で検出できる被験者数として、合計 560 例（1 投与群 140 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：2008 年 8 月 14 日 試験終了日：2009 年 8 月 13 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.35-2 に示す。

表 2.7.6.35-2　試験スケジュール

	スクリーニング	二重盲検投与期間						追跡調査[b]
		ベースライン					終了/中止[a]	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	
Week	-1	0	1	2	4	6	8	12
Day	-7	0	7	14	28	42	56	84
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X[c]						
診断（DSM-IV-TR）	X							
既往歴、被験者背景、身長、腹囲	X							
社会歴及び精神疾患既往歴	X							
薬剤歴	X							
合併症	X	X[c]						
月経周期データ[d]	X	X	X	X	X	X	X	
診察	X						X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X			X		X	
臨床検査[e]	X	X			X		X	
薬物動態評価用採血[f]					X		X	
妊娠検査[g]	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X				X		X	
PTE、有害事象		X[h]	X	X	X	X	X	X[i]
併用薬の調査		X[j]	X	X	X	X	X	X
MINI	X							
無作為化		X						
HAM-D24	X	X	X	X	X	X	X	
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-A		X	X	X	X	X	X	
CGI-S		X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	
HAD		X	X		X		X	
SF-36		X		X	X		X	
SDS		X	X	X		X	X	
HEA		X					X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	
IVRS コンタクト	X	X		X	X	X	X	
治験薬の交付		X		X	X	X		
治験薬の返却及び管理			X	X	X	X	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. 終了（又は中止）4 週後に電話連絡による安全性の追跡調査を実施した。
c. 選択／除外基準は、ベースライン時に再度評価した。
d. 月経周期データは、妊娠する可能性のある女性のみ確認した。
e. 絶食時の血液検査は、スクリーニング時（Visit 1）及び終了（又は中止）時（Visit 7）に実施した。血清脂質検査は、スクリーニング時及び終了（又は中止）時（Visit 7）に実施した。血糖検査は臨床検査を実施するすべての Visit で実施した。尿中薬物スクリーニングはスクリーニング時（Visit 1）のみ実施した。
f. 薬物動態評価用採血は、無作為化例から試験期間中に 2 回実施した（Visit 5 及び Visit 7、各 1 回）。いずれも臨床検査の採血と同時に実施し、正確な採取日時及び採取前 2 回の服薬時刻を記録した。
g. 妊娠する可能性のある女性に対し妊娠検査を実施した。尿中 hCG 検査は各 Visit に、血清中 hCG 検査はスクリーニング時及び Visit 7（又は中止時）に実施した。
h. PTE の評価を実施した。
i. 中止後に発現した有害事象、未回復の有害事象及び重篤な有害事象を評価した。
j. 併用薬は、継続中のすべての併用薬の使用状況を調査した。

2.7.6.35.2 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 2.7.6.35-3 に示す。

560 例が無作為化され、完了例は 505 例であった。中止例は 54 例であり、主な中止理由は、有効性の欠如及び自発的な中止であった。

最大の解析対象集団は 556 例、安全性データの解析対象集団は 559 例であった。

表 2.7.6.35-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 1 mg 群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	全体
無作為化例	140	140	140	140	560
完了	127 (90.7)	127 (90.7)	129 (92.1)	122 (87.1)	505 (90.2)
中止	13 (9.3)	13 (9.3)	11 (7.9)	17 (12.1)	54 (9.6)
治験薬未投与例	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
中止理由					
有害事象	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (3.6)	11 (2.0)
有効性の欠如	8 (5.7)	4 (2.9)	2 (1.4)	3 (2.1)	17 (3.0)
服薬不遵守	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.9)
自発的な中止	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.6)	7 (5.0)	16 (2.9)
追跡不能	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
その他	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)
最大の解析対象集団	139 (99.3)	139 (99.3)	139 (99.3)	139 (99.3)	556 (99.3)
安全性データの解析対象集団	140 (100)	140 (100)	140 (100)	139 (99.3)	559 (99.8)

例数（%）
総括報告書 Table 10.a、Table 15.1.4（5.3.5.1-6）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 2.7.6.35-4 に示す。

被験者背景は投与群間で明らかな違いはみられなかった。有効性評価項目の基準値については、Lu AA21004 10 mg 群で高かったことを除き、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.35-4　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=140)	Lu AA21004 1 mg 群 (n=140)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=140)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=140)
性別	男性	54 (38.6)	47 (33.6)	53 (37.9)	55 (39.3)
	女性	86 (61.4)	93 (66.4)	87 (62.1)	85 (60.7)
年齢（歳）		46.4 (12.26)	45.4 (11.89)	47.3 (11.95)	46.4 (12.27)
人種	白人	120 (85.7)	129 (92.1)	120 (85.7)	114 (81.4)
	黒人	5 (3.6)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
	アジア人	14 (10.0)	8 (5.7)	17 (12.1)	23 (16.4)
	その他	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	3 (2.1)	0	0	1 (0.7)
	その他	137 (97.9)	140 (100)	140 (100)	139 (99.3)
体重（kg）		75.18 (14.924)	75.63 (17.276)	75.41 (17.022)	74.58 (15.190)
身長（cm）		168.70 (8.91)	168.56 (8.26)	168.56 (9.13)	168.70 (10.21)
BMI（kg/m^2）		26.36 (4.615)	26.53 (5.380)	26.41 (5.065)	26.16 (4.612)
HAM-D24 合計スコア		32.7 (4.40)	32.5 (5.13)	32.1 (5.04)	33.1 (4.77)
MADRS 合計スコア		30.6 (2.89)	30.4 (3.01)	30.6 (2.83)	31.6 (3.38)
HAM-A 合計スコア		19.7 (7.07)	20.0 (6.41)	19.4 (6.77)	21.1 (7.39)
CGI-S スコア		4.8 (0.80)	4.7 (0.73)	4.8 (0.73)	4.9 (0.76)
現在のエピソードのタイプ[a]	単一性	24 (17.1)	33 (23.6)	31 (22.1)	41 (29.5)
	反復性	116 (82.9)	107 (76.4)	109 (77.9)	98 (70.5)
現在のエピソードに対する薬剤治療[a]	有	99 (70.7)	86 (61.4)	93 (66.4)	83 (59.7)[b]
	無	17 (12.1)	21 (15.0)	16 (11.4)	15 (10.8)[b]

平均値（標準偏差）、性別、人種及び民族のカテゴリは例数（%）
a. 安全性データの解析対象集団を対象とした
b. n=139
総括報告書 Table 10.b、Table 10.c、Table 15.1.9.1（5.3.5.1-6）から引用

（3）有効性の結果

階層的手順の 2 番目である Lu AA21004 10 mg 群における投与 8 週時点の SDS 合計スコアのベースラインからの変化量で統計学的に有意な差がみられなかった。このため、あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止し、以降の手順で定めた評価項目の結果ではすべて有意水準を調整していない。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

1）主要評価項目

各評価時点における HAM-D24 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 2.7.6.35-5 に示す。

投与 8 週時点の HAM-D24 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-11.30、Lu AA21004 10 mg 群では-16.23、5 mg 群では-15.42 及び 1 mg 群では-14.82 であった。Lu AA21004 10、5 及び 1 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-4.93、-4.12 及び-3.52 であり、10 mg 群で、統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.35-5　投与 8 週時点における HAM-D24 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	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	128	-11.30 (0.738)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	122	-16.23 (0.755)	-4.93 (1.050)	-6.99, -2.86	<0.001
Lu AA21004 5 mg 群	129	-15.42 (0.743)	-4.12 (1.042)	-6.17, -2.08	<0.001[a]
Lu AA21004 1 mg 群	124	-14.82 (0.745)	-3.52 (1.043)	-5.57, -1.47	<0.001[b]

a. 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。
b. 1 mg 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 11.a（5.3.5.1-6）から引用

2）重要な副次評価項目

① 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 SDS 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 2.7.6.35-6 に示す。

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について、Lu AA21004 1、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、1 mg 群では-0.05、5 mg 群では-1.11、10 mg 群では-1.54 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.35-6　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、MMRM）

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
プラセボ群	94	-6.54 (0.716)	-	-
Lu AA21004 1 mg 群	90	-6.58 (0.729)	-0.05	0.963
Lu AA21004 5 mg 群	97	-7.65 (0.713)	-1.11	0.263
Lu AA21004 10 mg 群	83	-8.08 (0.756)	-1.54	0.135

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。
総括報告書 Table 15.2.9.2.5（5.3.5.1-6）から引用

② CGI-I スコア

各評価時点における CGI-I スコアについて、MMRM を用いて解析を行った結果（投与 8 週時点）を表 2.7.6.35-7 に示す。

投与 8 週時点の CGI-I スコアにおける、Lu AA21004 1、5 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、1 mg 群では-0.47、5 mg 群では-0.47、10 mg 群では-0.55 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.35-7　投与 8 週時点における CGI-I スコア（最大の解析対象集団、MMRM）

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
プラセボ群	128	2.84 (0.089)	-	-
Lu AA21004 1 mg 群	124	2.37 (0.090)	-0.47	<0.001
Lu AA21004 5 mg 群	129	2.37 (0.089)	-0.47	<0.001
Lu AA21004 10 mg 群	122	2.29 (0.091)	-0.55	<0.001

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。
総括報告書 Table 15.2.5.2.5（5.3.5.1-6）から引用

③ 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 2.7.6.35-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 寛解率における、Lu AA21004 1 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.753 であり、p 値は 0.05 以上であった。Lu AA21004 5 及び 10 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 2.056 及び 1.951 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.35-8　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	p 値
プラセボ群	139	23 (16.5)	-	-
Lu AA21004 1 mg 群	139	36 (25.9)	1.753	0.062
Lu AA21004 5 mg 群	139	40 (28.8)	2.056	0.015
Lu AA21004 10 mg 群	139	37 (26.6)	1.951	0.026

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。
総括報告書 Table 11.c（5.3.5.1-6）から引用

3）その他の副次評価項目

① HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における HAM-A 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を表 2.7.6.35-9 に示す。

各評価時点の HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 1 mg 群の投与 4 週時点以降、5 mg 群の投与 6 週時点以降、及び 10 mg 群の投与 4 週時点以降における、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.35-9　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、MMRM）

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	139	-1.58 (0.260)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	137	-1.27 (0.261)	0.31	0.390
	Lu AA21004 5 mg 群	138	-1.41 (0.261)	0.17	0.639
	Lu AA21004 10 mg 群	138	-1.56 (0.261)	0.02	0.948
Week 2	プラセボ群	138	-3.06 (0.343)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	138	-3.72 (0.343)	-0.66	0.172
	Lu AA21004 5 mg 群	135	-3.09 (0.346)	-0.03	0.954
	Lu AA21004 10 mg 群	135	-3.77 (0.347)	-0.71	0.141
Week 4	プラセボ群	135	-4.54 (0.416)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	133	-5.95 (0.418)	-1.40	0.017
	Lu AA21004 5 mg 群	135	-5.60 (0.418)	-1.06	0.071
	Lu AA21004 10 mg 群	127	-6.11 (0.425)	-1.56	0.008
Week 6	プラセボ群	134	-5.44 (0.471)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	130	-7.29 (0.475)	-1.86	0.005
	Lu AA21004 5 mg 群	129	-7.21 (0.476)	-1.77	0.008
	Lu AA21004 10 mg 群	126	-8.33 (0.483)	-2.89	<0.001
Week 8	プラセボ群	128	-5.98 (0.498)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	124	-8.08 (0.503)	-2.10	0.003
	Lu AA21004 5 mg 群	129	-8.11 (0.501)	-2.14	0.002
	Lu AA21004 10 mg 群	122	-8.86 (0.511)	-2.88	<0.001

総括報告書 Table 15.2.3.2.3（5.3.5.1-6）から引用

② CGI-S スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における CGI-S 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を表 2.7.6.35-10 に示す。

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では、Lu AA21004 1、5 及び 10 mg 群の投与 4 週時点以降における、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.35-10　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、MMRM）

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	139	-0.24 (0.044)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	137	-0.20 (0.045)	0.05	0.428
	Lu AA21004 5 mg 群	138	-0.22 (0.044)	0.02	0.689
	Lu AA21004 10 mg 群	138	-0.24 (0.044)	0.01	0.909
Week 2	プラセボ群	138	-0.46 (0.062)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	138	-0.58 (0.062)	-0.12	0.152
	Lu AA21004 5 mg 群	135	-0.61 (0.062)	-0.15	0.082
	Lu AA21004 10 mg 群	135	-0.60 (0.062)	-0.14	0.107
Week 4	プラセボ群	135	-0.75 (0.080)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	133	-1.07 (0.081)	-0.32	0.004
	Lu AA21004 5 mg 群	135	-1.10 (0.081)	-0.35	0.002
	Lu AA21004 10 mg 群	127	-1.06 (0.082)	-0.31	0.006
Week 6	プラセボ群	134	-0.96 (0.092)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	130	-1.41 (0.093)	-0.45	<0.001
	Lu AA21004 5 mg 群	129	-1.38 (0.093)	-0.42	0.001
	Lu AA21004 10 mg 群	126	-1.55 (0.094)	-0.60	<0.001
Week 8	プラセボ群	128	-1.12 (0.101)	-	-
	Lu AA21004 1 mg 群	124	-1.50 (0.102)	-0.39	0.007
	Lu AA21004 5 mg 群	129	-1.63 (0.101)	-0.52	<0.001
	Lu AA21004 10 mg 群	122	-1.74 (0.103)	-0.62	<0.001

総括報告書 Table 15.2.4.2.5（5.3.5.1-6）から引用

（4）安全性及び探索的評価の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

全試験期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.35-11 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 42.9%（60/140 例）、Lu AA21004 1 mg 群では 39.3%（55/140 例）、5 mg 群では 56.4%（79/140 例）及び 10 mg 群では 41.7%（58/139 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 27.9%（39/140 例）、Lu AA21004 1 mg 群では 30.7%（43/140 例）、5 mg 群では 42.1%（59/140 例）及び 10 mg 群では 33.8%（47/139 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。高度な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 2.9%（4/140 例）、Lu AA21004 1 mg 群では 3.6%（5/140 例）、5 mg 群では 5.7%（8/140 例）及び 10 mg 群では 5.0%（7/139 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 1.4%（2/140 例）、Lu AA21004 1 mg 群では 0.7%（1/140 例）、5 mg 群では 0.7%（1/140 例）及び 10 mg 群では 1.4%（2/139 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 1.4%（2/140 例）、Lu AA21004 1 mg 群では 2.1%（3/140 例）、5 mg 群では 0.7%（1/140 例）及び 10 mg 群では 3.6%（5/139 例）であった。