表 2.7.6.35-11　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

		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=139)
すべての有害事象		60 (42.9)	55 (39.3)	79 (56.4)	58 (41.7)
すべての有害事象（件数）		120	110	159	122
因果関係	否定できない	39 (27.9)	43 (30.7)	59 (42.1)	47 (33.8)
	なし	21 (15.0)	12 (8.6)	20 (14.3)	11 (7.9)
程度	軽度	23 (16.4)	28 (20.0)	32 (22.9)	30 (21.6)
	中等度	33 (23.6)	22 (15.7)	39 (27.9)	21 (15.1)
	高度	4 (2.9)	5 (3.6)	8 (5.7)	7 (5.0)
死亡		0	0	0	0
重篤な有害事象		2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)
中止に至った有害事象		2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (3.6)

例数（%）
総括報告書 Table 12.a（5.3.5.1-6）から引用

② 有害事象の分析

全試験期間にいずれかの投与群で 2%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.35-12 に示す。

Lu AA21004 1、5 又は 10 mg 群で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、鼻咽頭炎、頭痛及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.35-12　いずれかの投与群で 2%以上の頻度で発現した有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象 器官別大分類 基本語	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=139)
有害事象発現例数	60 (42.9)	55 (39.3)	79 (56.4)	58 (41.7)
心臓障害				
頻脈	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
耳および迷路障害				
回転性めまい	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (2.9)	3 (2.2)
胃腸障害				
悪心	6 (4.3)	11 (7.9)	22 (15.7)	18 (12.9)
下痢	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	4 (2.9)
口内乾燥	3 (2.1)	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.2)
便秘	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)
上腹部痛	5 (3.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
全身障害および投与局所様態				
疲労	0	3 (2.1)	5 (3.6)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	8 (5.7)	5 (3.6)	7 (5.0)	3 (2.2)
インフルエンザ	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (3.6)	2 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	5 (3.6)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)
神経系障害				
頭痛	11 (7.9)	9 (6.4)	16 (11.4)	7 (5.0)
浮動性めまい	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (3.6)	9 (6.5)
傾眠	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.2)
鎮静	0	0	3 (2.1)	0
精神障害				
落ち着きのなさ	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	1 (0.7)	0	3 (2.1)	2 (1.4)
血管障害				
高血圧	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.b（5.3.5.1-6）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 2.7.6.35-13 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 例に発現した膵炎であった。

表 2.7.6.35-13　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[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	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	その他 男性 6[redacted] 歳	20[redacted]/05/15 20[redacted]/06/29	浮動性めまい	20[redacted]/06/23 （40）	20[redacted]/06/29	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 男性 5[redacted] 歳	20[redacted]/05/21 20[redacted]/07/20	膵炎	20[redacted]/06/13 （24）	20[redacted]/06/27	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 1 mg 群	白人 女性 4[redacted] 歳	20[redacted]/12/03 -	高血圧クリーゼ	20[redacted]/12/11 （9）	20[redacted]/12/11	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 5[redacted] 歳	20[redacted]/05/26 20[redacted]/07/21	頻脈	20[redacted]/05/26 （1）	20[redacted]/05/29	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人 女性 5[redacted] 歳	20[redacted]/12/16 20[redacted]/02/05	膵炎	20[redacted]/02/04 （51）	20[redacted]/03/09	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/03/27 20[redacted]/05/19	自殺企図	20[redacted]/05/19 （54）	20[redacted]/05/19	関連なし	中等度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004 又はプラセボ

総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1（5.3.5.1-6）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 2.7.6.35-14 に示す。

Lu AA21004 1、5 又は 10 mg 群で 2 例以上で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、Lu AA21004 1 mg 群の 1 例（悪心及び頭痛）であり、プラセボ群、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群ではみられなかった。

表 2.7.6.35-14　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象 器官別大分類 基本語	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=139)
有害事象発現例数	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (3.6)
胃腸障害	1 (0.7)	2 (1.4)	0	4 (2.9)
悪心	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7)
上腹部痛	0	1 (0.7)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0	0	0
膵炎	0	0	0	1 (0.7)
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.7)	0	0
疲労	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	0	1 (0.7)	0	0
頭痛	0	1 (0.7)	0	0
精神障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
不眠症	0	0	1 (0.7)	0
自殺念慮	1 (0.7)	0	0	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.8（5.3.5.1-6）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者数の推移に、プラセボ群と Lu AA21004 群の間に明らかな違いはみられなかった〔総括報告書 Table 12.d（5.3.5.1-6）〕。

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）の平均値は概ね基準値内であり、ベースラインからの変化量は小さく、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。異常値を示した被験者の割合は、投与群間で概ね同程度であった。

5）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図パラメータについては、投与群間で臨床的に問題となる変化及び安全性上問題となる傾向はみられなかった。

2.7.6.35.3 結論

（1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与したとき、あらかじめ規定した最初の階層的手順である、主要評価項目の投与 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では、Lu AA21004 10 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。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与したとき、あらかじめ規定した 2 番目の階層的手順である、投与 8 週時点の SDS 合計スコアでは、プラセボ群との差の p 値に統計学的に有意な差はみられなかった。したがって、以降の階層的手順は中止した。2 番目の階層的手順以降の評価項目については、有意水準の調整はしていないため、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群との差の p 値は名目上の p 値である。
- 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、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目では、SDS 合計スコアを除いたほとんどの項目において、プラセボ群との差の名目上の p 値は 0.05 未満であった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 1 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目及びほとんどの副次評価項目では、プラセボ群との差の名目上の 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 1、5 及び 10 mg を 8 週間投与したとき、悪心の発現頻度はプラセボ群に比べ Lu AA21004 群で高かったが、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.36 海外第 3 相二重盲検比較試験（15、20 mg）（13267A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-7

2.7.6.36.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.36-1 に示す。

表 2.7.6.36-1　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（15 及び 20 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、MADRS 合計スコアの変化量に基づき、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有効性を、反応率、CGI-I スコア、寛解率及び SDS 合計スコアに基づき、プラセボを対照として評価する。 ・ベースライン時の不安症状が強い（HAM-A スコアに基づく）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不安症状への影響を、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性機能への影響を、ASEX スコアに基づき、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 の中止後症状を、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 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、デュロキセチンを 8 週間投与したときの有効性及び安全性を、Lu AA21004 と同様の評価項目に基づき、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、健康関連 QOL 及び様々な分野での機能に関連する満足度を、Q-LES-Q（SF）を用いて、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、仕事の生産性を、WPAI スケールを用いて、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、デュロキセチン及びプラセボの自殺念慮及び自殺行動への影響を、C-SSRS を用いて評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、生物学的パラメータ（例：mRNA レベル、遺伝子変異体、内因性蛋白質／代謝物濃度）と臨床的特性（疾患の症状、薬物応答性及び有害事象）との関連性を探索する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の曝露量と薬力学的パラメータ（有効性、安全性及び忍容性）との関連性を評価する。

表 2.7.6.36-1　試験の概要（続き）

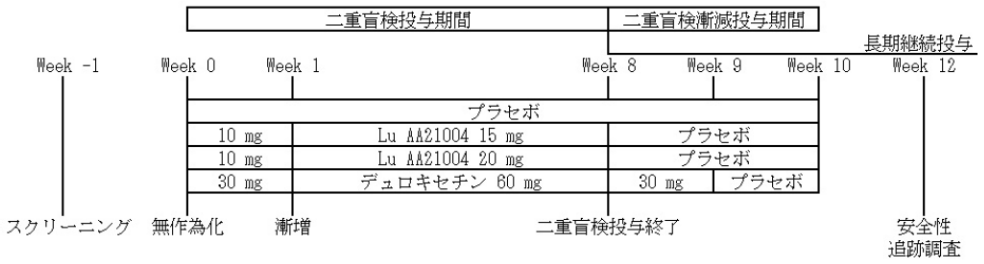
項　　目	内　　容
試験デザイン	本試験は、第 3 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬参照、固定用量、並行群間比較試験である。 被験者をプラセボ群、Lu AA21004 15 mg 群、Lu AA21004 20 mg 群、デュロキセチン群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検投与期間は 8 週間とし、中止後症状を評価するため、その後 2 週間の二重盲検漸減投与期間を設定した。二重盲検投与期間後 4 週目に安全性の追跡調査（来院又は電話）を実施した（13267B 試験に参加した被験者を除く）。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	72 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) 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（反復性）である者（分類コード 296.3x）。現在の大うつ病エピソードは MINI により評価する。 (4) MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (5) CGI-S スコアが 4 以上である者。 (6) 現在の大うつ病エピソードが 3 ヵ月を超えて持続している者。 (7) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性。 (8) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者。 · 試験期間中に適切な避妊法（インプラント、注入剤、経口避妊薬の併用、IUD、禁欲、男性パートナーの精管切除術など失敗率が 1%未満であるもの）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。 (9) 規定された許容期間内での来院が可能な者。 **除外基準** (1) 過去に本試験に参加したことがある者。 (2) 治験実施医療機関の従業員又はその近親者。 (3) 妊娠中又は授乳中の女性。 (4) 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する過敏症の既往を有する者。 (5) 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 剤をそれぞれ 6 週間以上投与しても、うつ症状に効果がみられなかったと判断された者。 (6) 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。 (7) 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良症、又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症を有する者。 (8) DSM-IV-TR の診断基準による不安障害を有する者（MINI により評価する）。 (9) DSM-IV-TR の診断基準による躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患による精神障害を含む）又はそれらの既往を有する者。 (10) DSM-IV-TR の診断基準によるアルコール又はその他の物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の既往を有し、スクリーニング前に寛解から 2 年未満の者。 (11) 大うつ病性障害に優先して治療が必要な疾患、又は治験薬投与に影響を与える／服薬遵守の妨げとなる何らかの疾患を有する者。

表 2.7.6.36-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準(続き)	(12) 中等度若しくは高度の頭部外傷の既往を有する者、又は他の神経学的障害若しくは中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性が高い全身性疾患の既往を有する者。 (13) 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。 (14) 臨床的に問題となる不安定な疾患〔例：神経学的／神経変性疾患、心血管系障害、発作性疾患／脳症、うっ血性心不全、心肥大、不整脈、徐脈（脈拍数 50 bpm 未満）、呼吸器疾患、肝機能障害、腎機能障害、代謝疾患、内分泌疾患、消化管疾患、血液学的疾患、感染症、免疫学的疾患、皮膚及び皮下組織疾患、性病等〕を有する者。 (15) 慢性肝疾患を有する者。 (16) 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る者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が少なくとも 1 回以上必要になると予想される者。 (17) 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された者。 (18) 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。 (19) スクリーニング時において臨床的に問題のあるバイタルサインの異常があった者。 (20) 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安全性へのリスクがあると判断された者、又は以下に該当した者。 · 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 · 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 · AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者 · プロトロンビン時間（INR）が基準値上限の 1.5 倍を超える者 (21) スクリーニング時に以下のいずれか一つ以上の条件を満たす者。 · 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心電図の異常を認める者 · PR 間隔が 250 msec を超える者 · QRS 間隔が 130 msec を超える者 · Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTcF 間隔が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超える者 (22) 治験責任医師又は治験分担医師により、安全性、忍容性若しく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。 (23) 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。 (24) 明らかな自殺リスクを有する者、MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上の者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に自殺企図があった者。 (25) 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。 (26) スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は反復経頭蓋磁気刺激を受けた者。 (27) スクリーニング時の TSH が基準値外である者。 (28) 過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (29) MADRS 合計スコアが 42 以上である者（ドイツのみ適用）。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 15、20 mg、デュロキセチン 60 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。Lu AA21004 15 及び 20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与した。デュロキセチン群の第 1 週目は 30 mg を投与した。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 15、20 mg 群及びプラセボ群ではプラセボを 2 週間投与した。デュロキセチン群は第 1 週目には 30 mg に漸減し、第 2 週目にはプラセボを投与した。 いずれの期間も、Lu AA21004、デュロキセチン又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を、可能であれば朝に経口投与した。

表 2.7.6.36-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	**有効性** 主要評価項目 MADRS 合計スコア 重要な副次評価項目 · CGI-I 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 以下になった場合又は CGI-S スコアが 2 以下の場合と定義した） · SDS 合計スコア及び各項目スコア その他の副次評価項目 · HAM-A 合計スコア · CGI-S スコア · Q-LES-Q（SF）合計スコア及び Item 16 スコア · WPAI サブスケールスコア · HEAQ **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） · 性機能障害（ASEX を用いた評価） · 中止後症状（DESS を用いた評価）
解析方法	**解析対象集団** · 治験薬投与集団： 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 · 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、1 回以上の MADRS 合計スコアを有するすべての被験者 **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、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、経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用した。MMRM では、投与群、施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの MADRS 合計スコア及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした混合効果モデルを適用した。欠測のメカニズムとしてはランダムな欠測を仮定し、観察値（OC データ）を用いて解析した。共分散構造は無構造を指定した。推定値の精度を上げるため、デュロキセチン群のデータもモデルに含めた。 (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 CGI-I スコア及び SDS 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に解析した。投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率では、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)　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 MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） 2. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率 3. 投与 8 週時点における CGI-I スコア（MMRM） 4. ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の被験者における、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（MMRM） 5. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率 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（MMRM）

表 2.7.6.36-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法(続き)	(4)　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 MADRS 合計スコア、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。 (5)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5%（ただし階層的手順では 2.5%） · 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 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は、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投与群ごとに算出した。また、基準値外の値及び PCS を示した被験者数を集計した。 (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」と回答した被験者数の割合を投与群ごとに算出した。 (4)　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。 (5)　DESS 合計スコア 治験薬投与集団のうち、二重盲検投与期間を完了し、二重盲検漸減投与期間に移行した全例を対象に、DESS 合計スコア（全 43 症状のうち、前回の評価以降新たに発現又は既存症状が悪化した症状と回答した項目数）について、要約統計量を投与群ごとに算出した。また、投与群及び施設を固定効果、投与 8 週時点の DESS 合計スコアを共変量とした ANCOVA を用いて投与群間で比較した。

表 2.7.6.36-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 600 例（各投与群 150 例） **設定根拠** 有意水準を Lu AA21004 各投与群 2.5%、全体 5%とし、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 9.5 とし、投与 8 週時点における Lu AA21004 各投与群とプラセボ群との差 3.5 を仮定したとき、LuAA21004 のいずれかの投与群で 85%以上の検出力で検出できる被験者数は 1 群 120 例である。中止率を 20%と仮定して、合計 600 例（1 投与群 150 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月 20 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 22 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 2.7.6.36-2 に示す。

表 2.7.6.36-2　試験スケジュール

	スクリーニング	二重盲検投与期間						二重盲検漸減投与期間		追跡調査[b]
		ベースライン					終了/中止[a]			
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9[c]	10
Week	-1	0	1	2	4	6	8	9	10	12
Day	-10～-2	0	7	14	28	42	56	63	70	84
同意取得	X									
選択／除外基準	X	X								
診断（DSM-IV-TR）	X									
MINI	X									
被験者背景	X									
身長、腹囲		X								
既往歴、精神疾患／神経学的疾患の既往歴、家族歴、外傷的な出来事	X									
診察	X						X			
喫煙歴、飲酒歴	X									
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X			
体重		X			X		X			
臨床検査	X				X		X			
薬物動態評価用採血					X		X			
遺伝子発現プロファイリング、mRNA	X				X		X			
代謝学、プロテオミクス	X				X		X			
妊娠検査[d]	X				X		X			
12 誘導心電図	X				X		X			
有害事象		X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	X[e]	X[f]
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
無作為化		X								
MADRS、CGI-S	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-A		X	X	X	X	X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X			
Q-LES-Q (SF)、WPAI		X					X			
SDS		X				X	X			
HEA		X					X			
ASEX		X	X	X	X	X	X			
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DESS							X[e]	X[e]	X[e]	
治験薬の交付		X[g]	X	X	X	X	X[h]	X		
治験薬の返却及び管理			X	X	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. 継続投与試験に参加した被験者を除き、投与終了（又は中止）4 週後に来院又は電話連絡による安全性の追跡調査を実施した。
c. Visit 9 では、継続投与試験に参加可能な被験者は、継続投与試験のベースライン評価を実施した。
d. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性に対し、血清中 hCG を測定した。
e. 有害事象の評価は DESS 評価の前に実施した。中止した被験者には DESS 評価を実施しなかった。
f. 新たに発現した重篤な有害事象及び未回復の有害事象のみを調査した。
g. 治験薬の服用は Day 1（Visit 2 の翌日）から開始した。
h. 二重盲検漸減投与期間の治験薬（1 週間）は中止した被験者にも交付した。

2.7.6.36.2 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 2.7.6.36-3 に、被験者の内訳を表 2.7.6.36-4 に示す。

608 例が無作為化され、607 例に治験薬が投与された。そのうち完了例は 506 例であった。中止例は 101 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 607 例、最大の解析対象集団は 604 例であった。

表 2.7.6.36-3　解析対象集団の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 15 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群	デュロキセチン群	全体
無作為化例	158	152	151	147	608
治験薬投与集団	158	151	151	147	607
最大の解析対象集団	158	149	151	146	604

例数

総括報告書 Panel 11（5.3.5.1-7）から引用

表 2.7.6.36-4　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	プラセボ群 (n=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=147)	全体 (n=607)
完了	133 (84.2)	117 (77.5)	125 (82.8)	131 (89.1)	506 (83.4)
中止	25 (15.8)	34 (22.5)	26 (17.2)	16 (10.9)	101 (16.6)
中止理由					
有害事象	7 (4.4)	10 (6.6)	17 (11.3)	7 (4.8)	41 (6.8)
有効性の欠如	6 (3.8)	8 (5.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	17 (2.8)
服薬不遵守	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	5 (3.2)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	11 (1.8)
自発的な中止	6 (3.8)	6 (4.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	16 (2.6)
追跡不能	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	4 (0.7)
その他	0	5 (3.3)	3 (2.0)	2 (1.4)	10 (1.6)

例数（%）

総括報告書 Panel 12（5.3.5.1-7）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 2.7.6.36-5 及び表 2.7.6.36-6 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 2.7.6.36-5　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=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=147)	全体 (n=607)
性別	男性	48 (30.4)	54 (35.8)	60 (39.7)	45 (30.6)	207 (34.1)
	女性	110 (69.6)	97 (64.2)	91 (60.3)	102 (69.4)	400 (65.9)
年齢（歳）		48.13 (13.11)	47.02 (14.61)	46.15 (13.43)	45.57 (13.55)	46.74 (13.68)
人種	白人	156 (98.7)	150 (99.3)	146 (96.7)	144 (98.0)	596 (98.2)
	黒人	2 (1.3)	0	2 (1.3)	3 (2.0)	7 (1.2)
	アジア人	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
	その他	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	3 (0.5)
身長（cm）		169.0 (9.2)	168.7 (9.6)	169.6 (9.7)	168.5 (8.7)	168.9 (9.3)
体重（kg）		77.1 (17.5)	73.1 (14.7)	74.4 (14.9)	74.8 (17.5)	74.9 (16.2)
BMI（kg/m^2）		27.0 (6.0)	25.7 (4.7)	25.8 (4.2)	26.3 (5.6)	26.2 (5.2)

平均値（標準偏差）、性別及び人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 17、Table 15（5.3.5.1-7）から引用

表 2.7.6.36-6　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=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=149)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=146)
MADRS 合計スコア	31.5 (3.6)	31.8 (3.4)	31.2 (3.4)	31.2 (3.5)
CGI-S スコア	4.9 (0.7)	4.9 (0.6)	4.8 (0.7)	4.8 (0.7)
HAM-A 合計スコア	20.8 (6.6)	21.3 (6.8)	20.4 (6.9)	20.5 (6.7)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Panel 18（5.3.5.1-7）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果（投与 8 週時点）を表 2.7.6.36-7 に示す。

投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-11.70、Lu AA21004 15 mg 群では-17.23、20 mg 群では-18.79 及びデュロキセチン群では-21.15 であった。Lu AA21004 15 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-5.53 及び-7.09 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。

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-9.45 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-7　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、MMRM）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ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	130	-11.70 (0.76)	-	-	-
Lu AA21004 15 mg 群	118	-17.23 (0.79)	-5.53 (1.09)	-7.66, -3.40	<0.0001
Lu AA21004 20 mg 群	125	-18.79 (0.78)	-7.09 (1.08)	-9.21, -4.97	<0.0001
デュロキセチン群	131	-21.15 (0.77)	-9.45 (1.07)	-11.55, -7.35	<0.0001 [a]

a. デュロキセチン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 Panel 25（5.3.5.1-7）から引用

2）重要な副次評価項目

階層的手順で設定したすべての手順で統計学的に有意な差がみられており、重要な副次評価項目の結果ではすべて有意水準を調整している。

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 2.7.6.36-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 2.80 及び 3.36 であり、いずれの群でも統計学的に有意であった。

デュロキセチン群でのオッズ比は 5.94 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-8　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	p 値
プラセボ群	158	51 (32.3)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群	149	85 (57.0)	2.80	<0.0001
Lu AA21004 20 mg 群	151	93 (61.6)	3.36	<0.0001
デュロキセチン群	146	108 (74.0)	5.94	<0.0001 [a]

a. デュロキセチン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 86（5.3.5.1-7）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 2.7.6.36-9 に示す。

投与 8 週時点における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.69 及び-0.95 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。

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-1.12 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-9　投与 8 週時点における CGI-I スコア（最大の解析対象集団、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	130	2.86 (0.09)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群	118	2.18 (0.09)	-0.69	<0.0001
Lu AA21004 20 mg 群	125	1.92 (0.09)	-0.95	<0.0001
デュロキセチン群	131	1.75 (0.09)	-1.12	<0.0001 [a]

a. デュロキセチン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 78（5.3.5.1-7）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 2.7.6.36-10 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 2.32 及び 2.65 であり、いずれの群でも統計学的に有意であった。

デュロキセチン群でのオッズ比は 5.01 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-10　投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	反応例数（%）	オッズ比	p 値
プラセボ群	158	30 (19.0)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群	149	52 (34.9)	2.32	0.0016
Lu AA21004 20 mg 群	151	58 (38.4)	2.65	0.0002
デュロキセチン群	146	79 (54.1)	5.01	<0.0001 [a]

a. デュロキセチン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 94（5.3.5.1-7）から引用

④ SDS 合計スコア

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 2.7.6.36-11 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では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-3.24 及び-3.92 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差がみられた。

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-6.93 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-11　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	81	-4.46 (0.82)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群	65	-7.70 (0.89)	-3.24	0.0054
Lu AA21004 20 mg 群	80	-8.38 (0.85)	-3.92	0.0005
デュロキセチン群	79	-11.39 (0.85)	-6.93	<0.0001 [a]

a. デュロキセチン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 105（5.3.5.1-7）から引用

3）その他の副次評価項目

① MADRS 合計スコア

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果を表 2.7.6.36-12 に示す。

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では、Lu AA21004 15 mg 群の投与 4 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。同様に、Lu AA21004 20 mg 群及びデュロキセチン群では投与 2 週時点以降で、いずれも p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-12　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、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	157	-3.28 (0.31)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	148	-2.76 (0.33)	0.52	0.2328
	Lu AA21004 20 mg 群	150	-2.71 (0.32)	0.57	0.1879
	デュロキセチン群	145	-3.22 (0.33)	0.06	0.8880
Week 2	プラセボ群	152	-6.13 (0.48)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	148	-6.45 (0.50)	-0.32	0.6407
	Lu AA21004 20 mg 群	141	-7.78 (0.50)	-1.65	0.0162
	デュロキセチン群	143	-8.71 (0.50)	-2.58	0.0002
Week 4	プラセボ群	146	-9.02 (0.60)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	136	-11.64 (0.62)	-2.62	0.0023
	Lu AA21004 20 mg 群	135	-12.55 (0.63)	-3.53	<0.0001
	デュロキセチン群	141	-13.80 (0.62)	-4.78	<0.0001
Week 6	プラセボ群	135	-10.63 (0.71)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	123	-15.20 (0.74)	-4.57	<0.0001
	Lu AA21004 20 mg 群	127	-16.21 (0.74)	-5.58	<0.0001
	デュロキセチン群	135	-18.43 (0.72)	-7.80	<0.0001
Week 8	プラセボ群	130	-11.70 (0.76)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	118	-17.23 (0.79)	-5.53	<0.0001
	Lu AA21004 20 mg 群	125	-18.79 (0.78)	-7.09	<0.0001
	デュロキセチン群	131	-21.15 (0.77)	-9.45	<0.0001

総括報告書 Panel 25（5.3.5.1-7）から引用

② HAM-A 合計スコア

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 2.7.6.36-13 に示す。

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では、Lu AA21004 15 mg 群の投与 6 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、いずれも 0.05 未満であった。

Lu AA21004 20 mg 群では投与 4 週時点以降で、デュロキセチン群では投与 2 週時点以降で、いずれも p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-13　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、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	157	-1.68 (0.30)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	148	-1.45 (0.32)	0.22	0.5966
	Lu AA21004 20 mg 群	150	-1.52 (0.31)	0.15	0.7129
	デュロキセチン群	145	-2.17 (0.31)	-0.49	0.2460
Week 2	プラセボ群	152	-3.86 (0.39)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	148	-3.74 (0.40)	0.13	0.8147
	Lu AA21004 20 mg 群	141	-4.30 (0.40)	-0.43	0.4284
	デュロキセチン群	143	-5.43 (0.40)	-1.57	0.0043
Week 4	プラセボ群	146	-5.52 (0.44)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	135	-6.49 (0.46)	-0.98	0.1190
	Lu AA21004 20 mg 群	135	-7.27 (0.46)	-1.76	0.0052
	デュロキセチン群	141	-8.31 (0.45)	-2.79	<0.0001
Week 6	プラセボ群	135	-6.30 (0.49)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	123	-8.51 (0.52)	-2.21	0.0018
	Lu AA21004 20 mg 群	127	-9.40 (0.51)	-3.09	<0.0001
	デュロキセチン群	135	-11.05 (0.50)	-4.75	<0.0001
Week 8	プラセボ群	130	-7.05 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	118	-9.60 (0.57)	-2.55	0.0012
	Lu AA21004 20 mg 群	125	-11.14 (0.57)	-4.09	<0.0001
	デュロキセチン群	131	-12.52 (0.56)	-5.47	<0.0001

総括報告書 Panel 30（5.3.5.1-7）から引用

③ CGI-S スコア

各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果を表 2.7.6.36-14 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 15 mg 群の投与 4 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。

Lu AA21004 20 mg 群及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降では、いずれも p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.36-14　各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、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	157	-0.25 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	148	-0.22 (0.04)	0.03	0.5451
	Lu AA21004 20 mg 群	150	-0.22 (0.04)	0.04	0.5070
	デュロキセチン群	145	-0.23 (0.04)	0.02	0.7085
Week 2	プラセボ群	152	-0.57 (0.06)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	148	-0.61 (0.07)	-0.04	0.6709
	Lu AA21004 20 mg 群	141	-0.78 (0.07)	-0.20	0.0272
	デュロキセチン群	143	-0.89 (0.07)	-0.32	0.0005
Week 4	プラセボ群	146	-1.00 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	136	-1.26 (0.08)	-0.25	0.0295
	Lu AA21004 20 mg 群	135	-1.40 (0.09)	-0.40	0.0008
	デュロキセチン群	141	-1.58 (0.08)	-0.58	<0.0001
Week 6	プラセボ群	135	-1.16 (0.10)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	123	-1.78 (0.10)	-0.62	<0.0001
	Lu AA21004 20 mg 群	127	-1.89 (0.10)	-0.73	<0.0001
	デュロキセチン群	135	-2.21 (0.10)	-1.05	<0.0001
Week 8	プラセボ群	130	-1.30 (0.11)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	118	-2.12 (0.11)	-0.82	<0.0001
	Lu AA21004 20 mg 群	125	-2.39 (0.11)	-1.08	<0.0001
	デュロキセチン群	131	-2.66 (0.11)	-1.35	<0.0001

総括報告書 Panel 28（5.3.5.1-7）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

二重盲検投与期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.36-15 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 50.6%（80/158 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 57.0%（86/151 例）、20 mg 群では 66.2%（100/151 例）及びデュロキセチン群では 65.3%（96/147 例）であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 3.8%（6/158 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 2.6%（4/151 例）、20 mg 群では 7.3%（11/151 例）及びデュロキセチン群では 6.8%（10/147 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 15 mg 群ではいずれも 0%、20 mg 群では 0.7%（1/151 例）並びにデュロキセチン群では 2.0%（3/147 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 4.4%（7/158 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 6.6%（10/151 例）、20 mg 群では 11.3%（17/151 例）及びデュロキセチン群では 4.8%（7/147 例）であった。

表 2.7.6.36-15　有害事象の概略（治験薬投与集団、二重盲検投与期間）

		プラセボ群 (n=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=147)
すべての有害事象		80 (50.6)	86 (57.0)	100 (66.2)	96 (65.3)
すべての有害事象（件数）		150	191	213	240
程度	軽度	41 (25.9)	37 (24.5)	40 (26.5)	42 (28.6)
	中等度	33 (20.9)	45 (29.8)	49 (32.5)	44 (29.9)
	高度	6 (3.8)	4 (2.6)	11 (7.3)	10 (6.8)
死亡		0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	1 (0.7)	3 (2.0)
中止に至った有害事象		7 (4.4)	10 (6.6)	17 (11.3)	7 (4.8)

例数（%）
総括報告書 Table 152、Table 156、Section 10.1.2（5.3.5.1-7）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 2.7.6.36-16 に示す。

Lu AA21004 15 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、頭痛、下痢、口内乾燥及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.36-16　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=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=147)
有害事象発現例数	80 (50.6)	86 (57.0)	100 (66.2)	96 (65.3)
悪心	16 (10.1)	40 (26.5)	48 (31.8)	45 (30.6)
頭痛	12 (7.6)	16 (10.6)	19 (12.6)	16 (10.9)
下痢	6 (3.8)	6 (4.0)	11 (7.3)	9 (6.1)
口内乾燥	5 (3.2)	5 (3.3)	9 (6.0)	14 (9.5)
浮動性めまい	10 (6.3)	7 (4.6)	8 (5.3)	15 (10.2)
疲労	4 (2.5)	6 (4.0)	5 (3.3)	8 (5.4)
多汗症	6 (3.8)	5 (3.3)	0	11 (7.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 36（5.3.5.1-7）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 2.7.6.36-17 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 群の 1 例に発現した血圧低下及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.36-17　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 20 mg 群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/10/25 20[redacted]/11/29	血圧低下	20[redacted]/11/19 （26）	20[redacted]/11/19	関連あるかもしれない	軽度	投与量変更せず	回復
				浮動性めまい	20[redacted]/11/19 （26）	20[redacted]/11/19	関連あるかもしれない	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/03/09 20[redacted]/05/03	故意の自傷行為	20[redacted]/05/12 （65）	20[redacted]/05/12	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/12/04 20[redacted]/01/28	膣出血	20[redacted]/12/20 （17）	20[redacted]/12/23	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/03/08 20[redacted]/05/02	企図的過量投与	20[redacted]/03/24 （17）	20[redacted]/03/24	関連なし	軽度	なし	回復
				自傷行動	20[redacted]/03/24 （17）	20[redacted]/03/24	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人 女性 7[redacted]歳	20[redacted]/03/30 20[redacted]/06/01	腰椎骨折	20[redacted]/05/21 （53）	20[redacted]/06/14	関連なし	高度	投与中止	回復したが後遺症あり

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

総括報告書 Listing 12、Narrative of Serious Adverse Events – Lu AA21004 20 mg Group、Narrative of Serious Adverse Events – Duloxetine Group（5.3.5.1-7）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 2.7.6.36-18 に示す。

Lu AA21004 15 又は 20 mg 群で 2%以上の頻度で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（悪心、嘔吐、上腹部痛、おくび、落ち着きのなさ、睡眠障害、頭痛、味覚異常、嗅覚錯誤、多汗症及び心血管系自律神経機能検査異常）、Lu AA21004 15 mg 群では 7 例（1 例で腹部不快感及び下痢、1 例で悪心及び頭痛、1 例で悪心及び性機能不全、1 例で悪心及び抑うつ症状、1 例で顔面浮腫及びアレルギー性皮膚炎、1 例で不安及び振戦並びに 1 例で悪心、嘔吐及び頭痛）、20 mg 群で 2 例（1 例で悪心及び頭痛、並びに 1 例で悪心及び嘔吐）及びデュロキセチン群で 3 例（1 例で浮動性めまい及び注意力障害、1 例で悪心及び浮動性めまい、並びに 1 例で悪心及び頭痛）であった〔総括報告書 Listing 10（5.3.5.1-7）〕。

表 2.7.6.36-18　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 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン 群 (n=147)
有害事象発現例数	7 (4.4)	10 (6.6)	17 (11.3)	7 (4.8)
胃腸障害	3 (1.9)	6 (4.0)	11 (7.3)	3 (2.0)
悪心	1 (0.6)	5 (3.3)	10 (6.6)	3 (2.0)
腹痛	0	0	1 (0.7)	0
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
腹部不快感	0	1 (0.7)	0	0
上腹部痛	2 (1.3)	0	0	0
下痢	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
おくび	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	3 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
無オルガズム症	0	0	1 (0.7)	0
緊張	0	0	1 (0.7)	0
不安	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
錯乱状態	1 (0.6)	0	0	0
抑うつ症状	0	1 (0.7)	0	0
解離	0	0	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.7)	0
顔面浮腫	0	1 (0.7)	0	0
易刺激性	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.7)	0
過敏症	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)
頭痛	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
アカシジア	1 (0.6)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (0.7)
浮動性めまい	0	0	0	2 (1.4)
味覚異常	1 (0.6)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 176（5.3.5.1-7）から引用

表 2.7.6.36-18　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 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=158)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=151)	デュロキセチン群 (n=147)
嗅覚錯誤	1 (0.6)	0	0	0
振戦	0	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
勃起増強	0	0	1 (1.7)	0
性機能不全	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0
多汗症	1 (0.6)	0	0	0
全身性そう痒症	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.7)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.7)
腰椎骨折	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.6)	0	0	0
心血管系自律神経機能検査異常	1 (0.6)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 176（5.3.5.1-7）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、自殺行動及び自殺念慮の各質問に「はい」と回答した被験者の割合に、投与群間で明らかな違いはみられなかった〔総括報告書 Panel 43（5.3.5.1-7）〕。

4）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、全試験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 44.4%（12/27 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 55.0%（22/40 例）、20 mg 群では 65.7%（23/35 例）及びデュロキセチン群では 43.9%（18/41 例）であった〔総括報告書 Panel 47（5.3.5.1-7）〕。

5）中止後症状

二重盲検漸減投与期間（投与終了 1 及び 2 週後）における DESS 合計スコアの投与 8 週時点からの変化量では、すべての投与群で、二重盲検投与期間終了時から投与終了 1 週後にかけて DESS 合計スコアの増加がみられ、Lu AA21004 20 mg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な増加がみられた。投与終了 2 週後には、デュロキセチン群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な増加がみられたが、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群ではプラセボ群との間には統計学的に有意な差はみられなかった〔総括報告書 Table 186、Table 187、Table 188（5.3.5.1-7）〕。

6）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、すべての投与群で PCS に該当した被験者の割合は低かった。

7）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図パラメータについては、臨床的に問題となる変化はみられず、すべての投与群で PCS に該当した被験者の割合は低かった。

2.7.6.36.3 結論

（1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 8 週間投与したとき、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では、Lu AA21004 15 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。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 8 週間投与したとき、重要な副次評価項目（MADRS 反応率、MADRS 寛解率、CGI-I スコア、SDS 合計スコア）では、Lu AA21004 15 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みられた。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 8 週間投与したとき、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量では、プラセボ群に対して大きな群間差（投与 8 週時点の Lu AA21004 15 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：それぞれ-5.53 及び-7.09）がみられ、Lu AA21004 20 mg 群では、投与 2 週時点以降で有意な差がみられた。

（2）安全性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 8 週間投与したとき、性機能への影響はみられなかった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 8 週間投与したとき、C-SSRS を用いた自殺念慮及び自殺行動の評価で、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 8 週間投与したとき、一時的に中止後症状のわずかな増加がみられた。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 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。

2.7.6.37 海外第 3 相二重盲検比較試験（15、20 mg）（315 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-8

2.7.6.37.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.37-1 に示す。

表 2.7.6.37-1　試験の概要

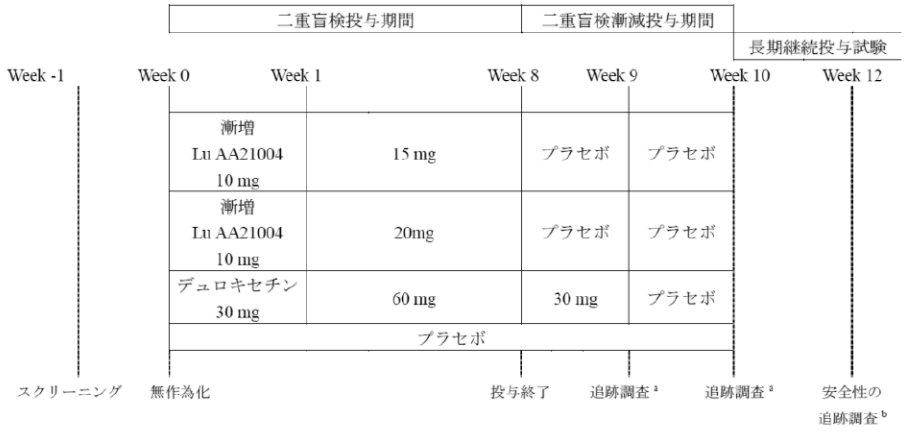
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（15 及び 20 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、MADRS 合計スコアの変化量に基づき、プラセボを対照として評価する。 **副目的** · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの有効性を、他のパラメータに基づき、プラセボを対照として評価する。 · 不安症状を有する大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときのうつ症状への影響を、プラセボを対照として評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの被験者の機能への影響を、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性機能への影響を、デュロキセチン及び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 の投与期間における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 の中止後症状を評価する。 **その他の目的** · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの不安症状への影響を、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、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の母集団薬物動態を評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004、デュロキセチン及びプラセボの自殺念慮及び自殺行動への影響を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、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 15、20 mg 群、デュロキセチン群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。8 週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、2 週間の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（電話）を実施した。試験デザインの概要を以下に示す。  a. 中止後症状の評価のための来院 b. 長期継続投与試験（314 試験）に参加した被験者を除く

表 2.7.6.37-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
実施施設数	58 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) 治験実施計画書を理解し、要件を遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 試験手順が行われる前に、同意説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾書に、被験者又は代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病性障害（反復性）である者（分類コード 296.3x）。現在の大うつ病エピソードの診断は SCID により評価する。 (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) スクリーニング時及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (6) スクリーニング時及びベースライン時の CGI-S スコアが 4 以上である者。 (7) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性。 (8) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意した者。 **除外基準** (1) 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他の治験薬の投与を受けた者。 (2) 過去に本試験に参加したことがある者。 (3) 過去に Lu AA21004 の試験に参加したことがある者。 (4) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本試験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者。 (5) 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（SCID により評価する）。 · DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患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 により定義されるアルコール又はその他の物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の既往を有し、スクリーニング時点で完全寛解から 2 年未満の者（ベースライン時の尿中薬物検査の結果が陰性であること）。 · 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。 (6) 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 剤をそれぞれ 6 週間以上投与しても、うつ症状に効果がみられなかったと判断された者。 (7) 過去又は現在の大うつ病性障害エピソードでデュロキセチンによる治療に反応しなかった者。 (8) スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は反復経頭蓋磁気刺激を受けた者。 (9) 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。 (10) 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 以上の者、又は過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者。 (11) 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。 (12) 妊娠中又は授乳中の女性。同意取得前、試験期間中又は試験終了後 30 日以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性。

表 2.7.6.37-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準(続き)	(13) 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、血液学的疾患、感染症、皮膚及び皮下組織疾患又は代謝障害等）[注)]。 注）疼痛性障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、本試験の有効性評価に影響を及ぼす不安定な疾患とする。 (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) 眼圧上昇の既往若しくは合併がある、又は急性狭隅角緑内障のリスクを有する者。 (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、治験責任医師若しく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、又は以下に該当した者。 · 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超えた者。 · 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた者。 · AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超えた者。 (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) 治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に問題のあるバイタルサインの異常があると判断された者。 (19) 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。 (20) 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。 (21) 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。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 15、20 mg、デュロキセチン 60 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。Lu AA21004 15 及び 20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与した。デュロキセチン群の第 1 週目は 30 mg を投与した。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 15、20 mg 群及びプラセボ群ではプラセボを 2 週間投与した。デュロキセチン群は第 1 週目には 30 mg に漸減し、第 2 週目にはプラセボを投与した。 いずれの期間も、Lu AA21004、デュロキセチン又はプラセボは 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 MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率（反応とは MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合と定義する） · 投与 8 週時点における CGI-I スコアの平均値 · ベースライン時における HAM-A 合計スコアが 20 以上の被験者の、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 · 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） · 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 **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 · 試験期間中に新たに性機能障害を発現した被験者の割合（ASEX を用いた評価） · 各評価時点における ASEX 合計スコアのベースラインからの変化量 · Lu AA21004 投与中止から 1 及び 2 週間後に発現した有害事象及び二重盲検投与期間を終了した被験者における、DESS を用いて評価した中止後症状

表 2.7.6.37-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	**その他** · 各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における MADRS 反応率 · 各評価時点における CGI-I スコアの平均値 · 各評価時点における CGI-S のベースラインからの変化量 · ベースライン時における HAM-A 合計スコアが 20 以上の被験者の、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 · 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 MADRS 寛解率 · 各評価時点における SDS 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 · 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}）と PD パラメータ（有効性、忍容性及び安全性）との関連性 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価）
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、治験薬を少なくとも 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 つ有する被験者 · 安全性データの解析対象集団： 無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 **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 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用し、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。MMRM では、投与群、施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、及びベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした。欠測のメカニズムとしてはランダムな欠測を仮定し、観察値（OC データ）を用いて解析した。また、共分散構造は無構造を指定した。 (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 週時点における CGI-I スコア及び SDS 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に解析した。 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率では、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)　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 MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） 2. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率 3. 投与 8 週時点における CGI-I スコア（MMRM） 4. ベースライン時における HAM-A 合計スコアが 20 以上の被験者の、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM） 5. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率 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（MMRM） (4)　その他の評価項目 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点における MADRS 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に解析した。 (5)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5%（ただし階層的手順では 2.5%） · 信頼係数：95%（両側推測）

表 2.7.6.37-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として、以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。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は、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投与群ごとに算出した。また、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」と回答した被験者数の割合を投与群ごとに算出した。 (4)　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。 (5)　DESS 合計スコア 安全性データの解析対象集団のうち、二重盲検投与期間を完了し、二重盲検漸減投与期間に移行した全例を対象に、DESS 合計スコア（全 43 症状のうち、前回の評価以降新たに発現又は既存症状が悪化した症状と回答した項目数）について、要約統計量を投与群ごとに算出した。また、投与群及び施設を固定効果、投与 8 週時点の DESS 合計スコアを共変量とした ANCOVA を用いて投与群間で比較した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 600 例（各投与群 150 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 9.5 と仮定し、有意水準 2.5%（両側）で 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、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の差 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 600 例（1 投与群 150 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：2010 年 6 月 22 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2012 年 3 月 20 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.37-2 に示す。

表 2.7.6.37-2　試験スケジュール

	スクリーニング	二重盲検投与期間						二重盲検漸減投与期間		追跡調査[b]
		ベースライン					終了/中止[a]			
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Week	-1	0	1	2	4	6	8	9	10	12
Day	-7	0/-1	7	14	28	42	56	63	70	84
同意取得	X									
選択／除外基準	X	X[c]								
適格性チェックシートの記入	X									
診断（DSM-IV-TR）	X									
SCID	X									
既往歴、被験者背景、腹囲、身長、精神疾患（大うつ病エピソードを含む）の既往歴	X									
精神的外傷を与える出来事	X									
薬剤歴	X									
合併症	X	X[c]								
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[d]	X	X			X		X			
薬物動態評価用採血[e]					X		X			
妊娠検査[f]	X	X	X	X	X	X	X			
避妊の確認	X	X	X	X	X	X	X			
12 誘導心電図	X				X		X			
PTE、有害事象[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]
併用薬の調査[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]
無作為化		X								
MADRS SIGMA[j]	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-A SIGH-A[j]		X	X	X	X	X	X			
CGI-S[j]	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-I[j]			X	X	X	X	X			
DXV-MDD[k]	X									
MADRS（コンピュータによる質問）[k]	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-A（コンピュータによる質問）[k]		X		X			X			
SDS		X				X	X			
ASEX		X	X	X	X	X	X			
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DESS[l]							X	X	X	
IVRS による被験者識別コードの取得	X									
治験薬の交付		X[m]	X	X	X	X				
二重盲検漸減投与期間用治験薬の交付							X[n]	X		
治験薬の返却及び管理			X	X	X	X	X	X	X	

a. 中止した被験者（自発的な中止の場合は除く）は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。
b. 長期継続投与試験に参加した被験者を除き、二重盲検投与期間終了（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. 臨床検査は、Visit 2 及び Visit 7 又は中止時は絶食下で、Visit 5 は非絶食下で実施した。Visit 1 に尿中薬物検査結果が陰性であることを確認した。
e. 薬物動態評価のために、Visit 5 及び 7 の臨床検査用の採血時に併せて血漿試料を採取した。Visit 5 は当日、治験薬服薬後に採血を実施するよう推奨した。
f. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性に対して行い、Visit 1 及び投与終了時（又は中止時）に血清中 hCG を測定した。他の Visit では通常の妊娠検査（尿中 hCG）を実施した。
g. PTE の評価はスクリーニング開始日から治験薬初回投与日までに実施した。
h. 早期に中止した被験者（自発的な中止の場合は除く）及び長期継続投与試験に参加しなかった被験者を対象に、治験薬投与終了後に新たに発現した有害事象及び新たに使用した併用薬、未回復の有害事象、併用薬の使用状況、並びに重篤な有害事象を調査した。
i. 継続中のすべての併用薬の使用状況を調査した。
j. 各評価時点における CGI スコア及び MADRS スコア並びに Visit 2、Visit 4 及び Visit 7 の HAM-A スコアについては、専用のコンピュータを使用して医療従事者が入力した。
k. 被験者は専用のコンピュータによる DXV-MDD の評価を Visit 1 にのみ実施した。また、被験者は各評価時点における MADRS スコア並びに Visit 2、Visit 4 及び Visit 7 の HAM-A スコアについて、専用のコンピュータによる評価を実施した。
l. DESS による評価は有害事象の評価後に実施した。
m. 治験薬は無作為化後 Day 1 に初回投与した。
n. 早期に中止した被験者には、第 8 週目（二重盲検漸減投与期間）の治験薬を提供した。二重盲検漸減投与期間の治験薬を服用した被験者は、Visit 8 又は Week 12 より前に治験薬を返却した。

2.7.6.37.2 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 2.7.6.37-3 に示す。

614 例が無作為化され、完了例は 470 例であった。中止例は 144 例であり、主な中止理由は、有害事象及び追跡不能であった。

安全性データの解析対象集団は 610 例、最大の解析対象集団は 591 例であった。

表 2.7.6.37-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 15 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群	デュロキセチン群	全体
無作為化例	161	147	154	152	614
完了	129 (80.1)	113 (76.9)	113 (73.4)	115 (75.7)	470 (76.5)
中止	32 (19.9)	34 (23.1)	41 (26.6)	37 (24.3)	144 (23.5)
中止理由					
有害事象	4 (2.5)	14 (9.5)	14 (9.1)	10 (6.6)	42 (6.8)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	0
有効性の欠如	9 (5.6)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	12 (2.0)
服薬不遵守	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	9 (1.5)
治験実施計画書からの逸脱	4 (2.5)	3 (2.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	12 (2.0)
自発的な中止	5 (3.1)	5 (3.4)	4 (2.6)	6 (3.9)	20 (3.3)
追跡不能	8 (5.0)	8 (5.4)	11 (7.1)	15 (9.9)	42 (6.8)
その他	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (1.9)	2 (1.3)	7 (1.1)
安全性データの解析対象集団	159 (98.8)	147 (100.0)	154 (100.0)	150 (98.7)	610 (99.3)
最大の解析対象集団	153 (95.0)	145 (98.6)	147 (95.5)	146 (96.1)	591 (96.3)

例数（%）
総括報告書 Table 10.b（5.3.5.1-8）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 2.7.6.37-4 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 2.7.6.37-4　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=161)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=147)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=154)	デュロキセチン群 (n=152)	全体 (n=614)
性別	男性	45 (28.0)	43 (29.3)	40 (26.0)	33 (21.7)	161 (26.2)
	女性	116 (72.0)	104 (70.7)	114 (74.0)	119 (78.3)	453 (73.8)
年齢（歳）		42.4 (12.55)	43.1 (12.28)	42.8 (12.40)	43.4 (12.24)	42.9 (12.35)
人種	白人	122 (75.8)	114 (77.6)	115 (74.7)	119 (78.3)	470 (76.5)
	黒人	37 (23.0)	31 (21.1)	36 (23.4)	32 (21.1)	136 (22.1)
	アメリカ／アラスカ先住民	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)
	アジア人	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.9)	1 (0.7)	7 (1.1)
	ハワイ先住民／その他	0	0	0	0	0
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	18 (11.2)	20 (13.6)	18 (11.7)	23 (15.1)	79 (12.9)
	その他	143 (88.8)	127 (86.4)	136 (88.3)	129 (84.9)	535 (87.1)
体重（kg）		88.61 (24.786)	87.42 (21.431)	87.44 (23.806)	87.16 (24.196)	87.67 (23.574)
身長（cm）		168.46 (9.757)	167.23 (8.254)	168.03 (9.530)	166.40 (9.851)	167.55 (9.395)
BMI（kg/m^2）		31.13 (7.882)	31.26 (7.476)	30.92 (7.633)	31.49 (8.448)	31.20 (7.855)
現在のエピソードに対する薬剤治療	有	45 (28.0)	36 (24.5)	39 (25.3)	42 (27.6)	162 (26.4)
	無	116 (72.0)	111 (75.5)	115 (74.7)	110 (72.4)	452 (73.6)
MADRS 合計スコア		31.6 (4.18)	31.9 (4.08)	32.0 (4.36)	32.9 (4.39)	32.1 (4.27)
HAM-A 合計スコア		17.0 (5.12)	17.5 (5.28)	17.8 (5.42)	18.4 (5.81)	17.7 (5.42)
CGI-S スコア		4.6 (0.58)	4.5 (0.55)	4.5 (0.60)	4.5 (0.60)	4.5 (0.58)

平均値（標準偏差）、性別、人種、民族及び現在のエピソードに対する薬剤治療のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 11.b、Table 15.1.8、Table 15.1.9.2（5.3.5.1-8）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果（投与 8 週時点）を表 2.7.6.37-5 に示す。

投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-12.83、Lu AA21004 15 mg 群では-14.30、20 mg 群では-15.57 及びデュロキセチン群では-16.90 であった。

Lu AA21004 15 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 15 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-1.48 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。
Lu AA21004 15 mg 群については、あらかじめ規定した階層的手順をこの段階で中止した。
Lu AA21004 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 20 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-2.75 であり、統計学的に有意な差が認められた。

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-4.07 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.37-5　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	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	129	-12.83 (0.834)	-	-	-
Lu AA21004 15 mg 群	113	-14.30 (0.890)	-1.48 (1.214)	-3.86, 0.91	0.224
Lu AA21004 20 mg 群	112	-15.57 (0.880)	-2.75 (1.206)	-5.12, -0.38	0.023
デュロキセチン群	115	-16.90 (0.884)	-4.07 (1.214)	-6.46, -1.69	<0.001 [a]

a. デュロキセチン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.f、Table 15.2.1.1.5（5.3.5.1-8）から引用

2）重要な副次評価項目

Lu AA21004 15 mg 群では、階層的手順の 1 番目である投与 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（MMRM）（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、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。

Lu AA21004 20 mg 群では、階層的手順の 2 番目である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率（副次評価項目）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 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 2.7.6.37-6 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.249 及び 1.257 であり、いずれの群でも統計学的に有意ではなかった。

デュロキセチン群でのオッズ比は 1.991 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.37-6　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	p 値
プラセボ群	153	60 (39.2)	-	-
Lu AA21004 20 mg 群	147	65 (44.2)	1.257	0.332
Lu AA21004 15 mg 群 [a]	145	64 (44.1)	1.249	0.348
デュロキセチン群	146	80 (54.8)	1.991	0.004 [b]

a. あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、有意水準の調整はしていない。
b. デュロキセチン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 15.2.1.13.1（5.3.5.1-8）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 2.7.6.37-7 に示す。

投与 8 週時点における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.12 及び-0.19 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-0.34 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.37-7　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	129	2.65 (0.096)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群 [a]	112	2.54 (0.102)	-0.12	0.400
Lu AA21004 20 mg 群 [a]	111	2.47 (0.101)	-0.19	0.177
デュロキセチン群	115	2.31 (0.101)	-0.34	0.014 [b]

a. あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、有意水準の調整はしていない。
b. デュロキセチン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 15.2.4.1.5（5.3.5.1-8）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 2.7.6.37-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.053 及び 1.192 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

デュロキセチン群でのオッズ比は 1.098 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.37-8　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	153	41 (26.8)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群 [a]	145	39 (26.9)	1.053	0.845
Lu AA21004 20 mg 群 [a]	147	43 (29.3)	1.192	0.503
デュロキセチン群	146	38 (26.0)	1.098	0.728 [b]

a. あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、有意水準の調整はしていない。
b. デュロキセチン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 15.2.1.14.1（5.3.5.1-8）から引用

④ SDS 合計スコア

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 2.7.6.37-9 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では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.05 及び-0.88 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-1.99 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.37-9　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	85	-7.68 (0.776)	-	-
Lu AA21004 15 mg 群 [a]	77	-7.73 (0.821)	-0.05	0.962
Lu AA21004 20 mg 群 [a]	77	-8.55 (0.810)	-0.88	0.427
デュロキセチン群	73	-9.66 (0.834)	-1.99	0.078 [b]

a. あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、有意水準の調整はしていない。
b. デュロキセチン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 15.2.6.1.5（5.3.5.1-8）から引用

3）その他の評価項目

① MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果を表 2.7.6.37-10 に示す。

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、Lu AA21004 15 mg 群の投与 2 週時点では、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。Lu AA21004 20 mg 群の投与 2、6 及び 8 週時点では、p 値はいずれも 0.05 未満であった（投与 8 週時点は主要評価項目）。

デュロキセチン群の投与 2、6 及び 8 週時点では、p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.37-10　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、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	149	-4.25 (0.466)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	144	-4.74 (0.475)	-0.48	0.459
	Lu AA21004 20 mg 群	144	-4.90 (0.472)	-0.65	0.321
	デュロキセチン群	146	-5.23 (0.475)	-0.98	0.136
Week 2	プラセボ群	152	-7.06 (0.591)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	133	-8.96 (0.623)	-1.90	0.026
	Lu AA21004 20 mg 群	142	-8.91 (0.606)	-1.86	0.027
	デュロキセチン群	139	-9.17 (0.615)	-2.11	0.013
Week 4	プラセボ群	147	-10.61 (0.719)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	126	-11.97 (0.765)	-1.36	0.193
	Lu AA21004 20 mg 群	129	-12.47 (0.751)	-1.86	0.073
	デュロキセチン群	128	-12.12 (0.759)	-1.51	0.149
Week 6	プラセボ群	135	-11.54 (0.780)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	117	-13.09 (0.832)	-1.55	0.172
	Lu AA21004 20 mg 群	121	-14.77 (0.816)	-3.22	0.004
	デュロキセチン群	121	-14.59 (0.824)	-3.05	0.007
Week 8	プラセボ群	129	-12.83 (0.834)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	113	-14.30 (0.890)	-1.48	0.224
	Lu AA21004 20 mg 群	112	-15.57 (0.880)	-2.75	0.023
	デュロキセチン群	115	-16.90 (0.884)	-4.07	<0.001

総括報告書 Table 15.2.1.1.5（5.3.5.1-8）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 2.7.6.37-11 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 15 及び 20 mg 群のいずれの群でも、すべての評価時点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 以上であった。

デュロキセチン群の投与 8 週時点では、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.37-11　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、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	149	-0.27 (0.050)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	144	-0.35 (0.051)	-0.07	0.296
	Lu AA21004 20 mg 群	144	-0.32 (0.051)	-0.04	0.546
	デュロキセチン群	146	-0.30 (0.051)	-0.03	0.678
Week 2	プラセボ群	151	-0.62 (0.067)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	133	-0.68 (0.071)	-0.06	0.544
	Lu AA21004 20 mg 群	142	-0.64 (0.069)	-0.02	0.841
	デュロキセチン群	138	-0.71 (0.070)	-0.09	0.376
Week 4	プラセボ群	147	-0.92 (0.086)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	126	-1.12 (0.092)	-0.20	0.108
	Lu AA21004 20 mg 群	129	-1.01 (0.090)	-0.09	0.464
	デュロキセチン群	128	-1.07 (0.091)	-0.14	0.250
Week 6	プラセボ群	134	-1.09 (0.095)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	117	-1.26 (0.102)	-0.17	0.234
	Lu AA21004 20 mg 群	120	-1.29 (0.100)	-0.20	0.147
	デュロキセチン群	121	-1.32 (0.100)	-0.23	0.102
Week 8	プラセボ群	129	-1.24 (0.103)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	112	-1.42 (0.111)	-0.19	0.216
	Lu AA21004 20 mg 群	111	-1.50 (0.110)	-0.26	0.086
	デュロキセチン群	115	-1.63 (0.109)	-0.40	0.008

総括報告書 Table 15.2.3.1.5（5.3.5.1-8）から引用

③ HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における 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 2.7.6.37-12 に示す。

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では、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群のいずれの群でも、すべての評価時点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 以上であった。

デュロキセチン群のすべての評価時点で、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.37-12　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	148	-2.74 (0.339)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	144	-2.24 (0.345)	0.49	0.302
	Lu AA21004 20 mg 群	144	-2.42 (0.343)	0.31	0.510
	デュロキセチン群	146	-2.41 (0.344)	0.33	0.491
Week 2	プラセボ群	151	-4.15 (0.408)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	133	-3.92 (0.430)	0.24	0.686
	Lu AA21004 20 mg 群	142	-4.55 (0.418)	-0.40	0.495
	デュロキセチン群	139	-4.29 (0.424)	-0.14	0.812
Week 4	プラセボ群	147	-5.38 (0.456)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	126	-5.71 (0.485)	-0.32	0.623
	Lu AA21004 20 mg 群	129	-5.93 (0.476)	-0.55	0.400
	デュロキセチン群	128	-5.64 (0.481)	-0.26	0.692
Week 6	プラセボ群	135	-5.63 (0.493)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	117	-6.46 (0.526)	-0.83	0.249
	Lu AA21004 20 mg 群	121	-6.75 (0.516)	-1.12	0.115
	デュロキセチン群	121	-6.17 (0.520)	-0.53	0.454
Week 8	プラセボ群	129	-6.58 (0.516)	-	-
	Lu AA21004 15 mg 群	113	-6.65 (0.550)	-0.07	0.928
	Lu AA21004 20 mg 群	112	-7.21 (0.544)	-0.63	0.399
	デュロキセチン群	115	-7.50 (0.545)	-0.92	0.218

総括報告書 Table 15.2.2.1.5（5.3.5.1-8）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 2.7.6.37-13 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 70.4%（112/159 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 73.5%（108/147 例）、20 mg 群では 81.2%（125/154 例）及びデュロキセチン群では 81.3%（122/150 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 52.8%（84/159 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 68.0%（100/147 例）、20 mg 群では 69.5%（107/154 例）及びデュロキセチン群では 75.3%（113/150 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 2.5%（4/159 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 5.4%（8/147 例）、20 mg 群では 7.1%（11/154 例）及びデュロキセチン群では 12.0%（18/150 例）であった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、Lu AA21004 20 mg 群及びデュロキセチン群ではいずれも 0%並びに 15 mg 群では 1.4%（2/147 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 3.1%（5/159 例）、Lu AA21004 15 mg 群では 9.5%（14/147 例）、20 mg 群では 9.1%（14/154 例）及びデュロキセチン群では 7.3%（11/150 例）であった。

表 2.7.6.37-13　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

		プラセボ群 (n=159)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=147)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=154)	デュロキセチン群 (n=150)
すべての有害事象		112 (70.4)	108 (73.5)	125 (81.2)	122 (81.3)
すべての有害事象（件数）		315	395	432	507
因果関係	否定できない	84 (52.8)	100 (68.0)	107 (69.5)	113 (75.3)
	なし	28 (17.6)	8 (5.4)	18 (11.7)	9 (6.0)
程度	軽度	53 (33.3)	37 (25.2)	50 (32.5)	43 (28.7)
	中等度	55 (34.6)	63 (42.9)	64 (41.6)	61 (40.7)
	高度	4 (2.5)	8 (5.4)	11 (7.1)	18 (12.0)
死亡		0	0	0	0
重篤な有害事象		0	2 (1.4)	0	0
中止に至った有害事象		5 (3.1)	14 (9.5)	14 (9.1)	11 (7.3)

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.5.1-8）から引用

② 有害事象の分析

全試験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 2.7.6.37-14 に示す。

Lu AA21004 15 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、口内乾燥、下痢、便秘、嘔吐、疲労、上気道感染、鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい及び不眠症であった。

表 2.7.6.37-14　いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=159)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=147)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=154)	デュロキセチン群 (n=150)
有害事象発現例数	112 (70.4)	108 (73.5)	125 (81.2)	122 (81.3)
胃腸障害				
悪心	18 (11.3)	52 (35.4)	51 (33.1)	55 (36.7)
口内乾燥	16 (10.1)	14 (9.5)	22 (14.3)	26 (17.3)
下痢	10 (6.3)	22 (15.0)	12 (7.8)	19 (12.7)
便秘	10 (6.3)	8 (5.4)	14 (9.1)	18 (12.0)
嘔吐	1 (0.6)	7 (4.8)	13 (8.4)	12 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	4 (2.5)	7 (4.8)	8 (5.2)	17 (11.3)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	11 (6.9)	5 (3.4)	8 (5.2)	7 (4.7)
鼻咽頭炎	10 (6.3)	6 (4.1)	9 (5.8)	5 (3.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	4 (2.5)	1 (0.7)	4 (2.6)	15 (10.0)
神経系障害				
頭痛	21 (13.2)	26 (17.7)	20 (13.0)	28 (18.7)
浮動性めまい	5 (3.1)	15 (10.2)	20 (13.0)	24 (16.0)
傾眠	5 (3.1)	3 (2.0)	6 (3.9)	12 (8.0)
精神障害				
不眠症	8 (5.0)	5 (3.4)	13 (8.4)	14 (9.3)
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	3 (1.9)	1 (0.7)	3 (1.9)	8 (5.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c、Table 15.3.1.2.1（5.3.5.1-8）から引用