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 2.7.6.37-15 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みられなかった。

表 2.7.6.37-15　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<br>性別<br>年齢 | 治験薬<br>投与開始日<br>最終投与日 | 有害事象名<br>［基本語］ | 発現日<br>（投与後日数） | 消失日 | 因果関係 | 程度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Lu AA21004<br>15 mg 群 | 白人<br>女性<br>6[redacted] 歳 | 20[redacted]/01/21<br>20[redacted]/02/10 | ストレス骨折 | 20[redacted]/02/10<br>（21） | 継続中 | 関連なし | 高度 | 投与中止 | 軽快 |
| [redacted] | Lu AA21004<br>15 mg 群 | 白人<br>男性<br>4[redacted] 歳 | 20[redacted]/03/24<br>20[redacted]/05/15 | 自殺念慮 | 20[redacted]/05/16<br>（54） | 20[redacted]/05/21 | 関連なし | 高度 | 投与量変更せず | 回復 |

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1.1（5.3.5.1-8）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 2.7.6.37-16 に示す。

Lu AA21004 15 又は 20 mg 群で最も発現頻度の高い中止に至った有害事象は悪心であり、Lu AA21004 15 mg 群の 5 例及び 20 mg 群の 8 例に発現した。

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 2 例（1 例でびくびく感、不安及びうつ病、並びに 1 例で動悸、霧視、食欲亢進、浮動性めまい、振戦、気分動揺及び呼吸困難）、Lu AA21004 15 mg 群では 2 例（1 例で悪心、下痢及び浮動性めまい並びに 1 例で悪心、易刺激性及び胸部不快感）、20 mg 群では 3 例（1 例で悪心、冷感、頭痛及びほてり、1 例で回転性めまい、悪心、易刺激性及び睡眠障害、並びに 1 例で便秘、口内乾燥、上腹部痛及び頭痛）及びデュロキセチン群では 2 例（1 例で便秘、口内乾燥及び疲労、並びに 1 例で悪心、嘔吐、浮動性めまい、頭痛及び落ち着きのなさ）であった〔総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.5.1-8）〕。

表 2.7.6.37-16　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）

| 有害事象名<br>器官別大分類<br>基本語 | プラセボ群<br>(n=159) | Lu AA21004<br>15 mg 群<br>(n=147) | Lu AA21004<br>20 mg 群<br>(n=154) | デュロキセチン群<br>(n=150) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 5 (3.1) | 14 (9.5) | 14 (9.1) | 11 (7.3) |
| 心臓障害 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 動悸 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 眼障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 6 (4.1) | 10 (6.5) | 5 (3.3) |
| 悪心 | 0 | 5 (3.4) | 8 (5.2) | 2 (1.3) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 3 (2.0) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) |
| 下痢 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 1 (0.7) |
| 易刺激性 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 冷感 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| びくびく感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 |
| 裂傷 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| ストレス骨折 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 心エコー像異常 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 | 0 |

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.8（5.3.5.1-8）から引用

表 2.7.6.37-16　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）（続き）

| 有害事象名<br>器官別大分類<br>基本語 | プラセボ群<br>(n=159) | Lu AA21004<br>15 mg 群<br>(n=147) | Lu AA21004<br>20 mg 群<br>(n=154) | デュロキセチン群<br>(n=150) |
|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 3 (2.0) |
| 浮動性めまい | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 2 (1.3) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) |
| 鎮静 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) |
| 振戦 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 3 (1.9) | 2 (1.4) | 2 (1.3) | 3 (2.0) |
| 不安 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) |
| うつ病 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 大うつ病 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 気分動揺 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 睡眠障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 排尿躊躇 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| ほてり | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.8（5.3.5.1-8）から引用

### 3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価では、自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者の割合は、ベースライン時はプラセボ群と Lu AA21004 15 及び 20 mg 群間で同程度であった。試験期間中は、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群で「はい」と回答した被験者が各 1 例みられ、プラセボ群ではみられなかった。自殺企図又は自殺既遂はなかった〔総括報告書 Table 12.j（5.3.5.1-8）〕。

### 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 36.2%（21/58 例）、Lu AA21004 15 及び 20 mg 群ではいずれも 35.6%（16/45 例）及びデュロキセチン群では 53.2%（25/47 例）であった〔総括報告書 Table 12.h（5.3.5.1-8）〕。

### 5）中止後症状

二重盲検漸減投与期間（二重盲検投与期間終了 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、プラセボ群と Lu AA21004 15 及び 20 mg 群との間に統計学的に有意な差はみられなかった〔総括報告書 Table 15.2.8.3（5.3.5.1-8）〕。

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、すべての投与群においてPCSに該当する項目がみられたが、その発現頻度は投与群間で同程度であり、問題となる違いもみられなかった。

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については、すべての投与群においてPCSに該当する項目がみられたが、その発現頻度は投与群間で同程度であり、問題となる違いもみられなかった。

## 2.7.6.37.3 結論

### （1）有効性

- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 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 20 mg群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は-2.75であり、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 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、Lu AA21004 15 mg群とプラセボ群との間には、投与2週時点では統計学的に有意な差がみられたが、投与8週時点では差は認められなかった。二重盲検投与期間中、Lu AA21004 15 mg群のMADRS合計スコアはプラセボ群と比べて常に大きな減少を示した。
- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 15及び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、CGI-Iスコア、MADRS寛解率、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群とも、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差の名目上のp値は0.05以上であった。
- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 20 mgを8週間投与したとき、MADRS反応率はプラセボ群と比べてLu AA21004 20 mg群で数値上高かった。
- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 15及び20 mgを8週間投与したとき、SDS合計スコアはプラセボ群と比べて数値上改善がみられた。

### （2）安全性

- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 15及び20 mgを8週間投与したときの臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。
- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 15及び20 mgを8週間投与したときのLu AA21004中止後症状は、DESS合計スコアを用いた評価結果が示すように、良好であった。
- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 15及び20 mgを8週間投与したとき、性機能障害の発現頻度にLu AA21004 15及び20 mg群とプラセボ群との間で明らかな差はみられなかった。
- 大うつ病性障害患者にLu AA21004 15及び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。

## 2.7.6.38 海外第 3 相二重盲検比較試験（10、20 mg）（316 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-9

### 2.7.6.38.1 試験方法

#### （1）概要

試験の概要を表 2.7.6.38-1 に示す。

表 2.7.6.38-1　試験の概要

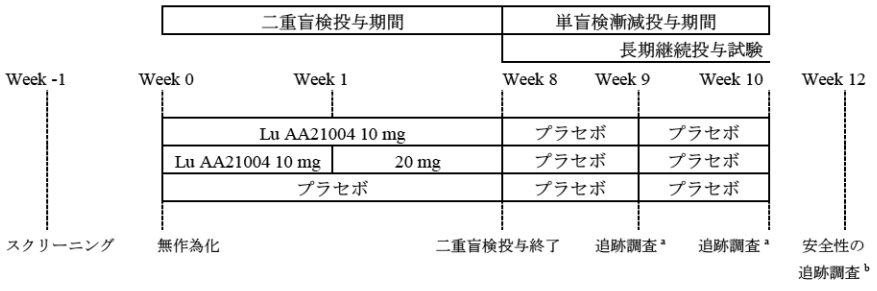
| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 試験の目的 | **主目的**<br>大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（10 及び 20 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、MADRS 合計スコアの変化量に基づき、プラセボを対照として評価する。<br>**副目的**<br>· 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの有効性を他のパラメータに基づき、プラセボを対照として評価する。<br>· 不安症状を有する大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときのうつ症状への影響を、プラセボを対照として評価する。<br>· 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。<br>· 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、プラセボを対照として評価する。<br>· 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。<br>· 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。<br>**その他の目的**<br>· 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。<br>· 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。<br>· 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。<br>· 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 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。<br>· 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 及びプラセボの認知機能及び身体的機能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、固定用量、並行群間比較試験である。<br>被験者をプラセボ群、Lu AA21004 10、20 mg 群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。8 週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、2 週間の単盲検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。<br><br><br>a. 中止後症状の評価のための来院<br>b. 長期継続投与試験（314 試験）に参加した被験者を除く |
| 実施施設数 | 37 施設（海外） |

表 2.7.6.38-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 対象及び選択／除外基準 | **対象**<br>大うつ病性障害患者<br>**選択基準**<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(7) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性。<br>(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。<br>**除外基準**<br>(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。<br>(2) 過去に本試験に参加したことがある者。<br>(3) 過去に Lu AA21004 の試験に参加したことがある者。<br>(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。<br>(5) 以下のいずれかに該当する者。<br>· 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）。<br>· 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。<br>· 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）。<br>· 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。<br>· 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。<br>· 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。<br>(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。<br>(7) スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は反復経頭蓋磁気刺激を受けた者。<br>(8) 現在、認知行動療法若しくは組織的心理療法を受けている者、又は試験期間中にこれらの療法を開始する予定のある者。<br>(9) 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。<br>(10) 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。<br>(11) 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。<br>(12) 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)]。<br>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。 |

表 2.7.6.38-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 対象及び選択／除外基準(続き) | (13) 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。<br>(14) 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、又は以下に該当した者。<br>· 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超えた者。<br>· 血清総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた者。<br>· 血清中の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超えた者。<br>(15) 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。<br>(16) 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。<br>(17) 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。<br>(18) 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。<br>(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。 |
| 用法・用量及び投与期間 | 二重盲検投与期間：Lu AA21004 10、20 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。Lu AA21004 20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与した。<br>単盲検漸減投与期間：プラセボを 2 週間投与した。<br>いずれの期間も、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**<br>主要評価項目<br>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<br>副次評価項目<br>· 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）<br>· 投与 8 週時点における CGI-I スコアの平均値<br>· 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<br>· 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）<br>· 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<br>**安全性**<br>· 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<br>· 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）<br>· 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<br>· 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<br>**その他**<br>· 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<br>· 各評価時点における MADRS 反応率<br>· 各評価時点における CGI-I スコアの平均値<br>· 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<br>· 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<br>· 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<br>· 各評価時点における MADRS 寛解率<br>· 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 |

表 2.7.6.38-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 評価項目(続き) | · 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（$AUC_{\tau}$、$C_{avg}$、$C_{max}$）と PD パラメータ（有効性、忍容性及び安全性）との関連性<br>· 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価）<br>· 投与 8 週時点における CPFQ 合計スコアのベースラインからの変化量 |
| 解析方法 | **解析対象集団**<br>· 最大の解析対象集団：<br>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 つ以上有する被験者<br>· 安全性データの解析対象集団：<br>無作為化例のうち、二重盲検投与期間用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者<br>**有効性の解析**<br>(1)　主要評価項目<br>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。<br>(2)　副次評価項目<br>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。<br>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。<br>(3)　第一種の過誤の調整<br>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。<br>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）<br>2. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率<br>3. 投与 8 週時点における CGI-I スコアの平均値（MMRM）<br>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）<br>5. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率<br>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）<br>(4)　その他の評価項目<br>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。<br>(5)　有意水準、信頼係数<br>· 有意水準：5%（ただし階層的手順では 2.5%）<br>· 信頼係数：95%（両側推測） |

表 2.7.6.38-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 解析方法(続き) | **安全性の解析**<br>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。<br>(1)　有害事象<br>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。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、該当する発現時期のカテゴリそれぞれに 1 例として計上した。<br>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。<br>たぶん関連あり<br>・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<br>関連あるかもしれない<br>・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<br>関連なし<br>・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）<br>「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。<br>(2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図<br>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 について、頻度集計を実施した。12 誘導心電図については、事前に設定した基準値外の PCS を集計した。<br>(3)　C-SSRS<br>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。<br>(4)　ASEX<br>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。<br>(5)　DESS<br>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、単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**<br>450 例（各投与群 150 例）<br>**設定根拠**<br>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との比較を 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 450 例（1 投与群 150 例）を設定した。 |
| 試験期間 | 試験開始日：2010 年 7 月 15 日（最初の被験者の同意取得日）<br>試験終了日：2012 年 1 月 17 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 2.7.6.38-2 に示す。

表 2.7.6.38-2　試験スケジュール

| | スクリーニング | 二重盲検投与期間 | | | | | | 単盲検漸減投与期間 | | 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 | 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 | X | | | | | | | | | |
| 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[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 | | | |
| CPFQ | | 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 | | | | |
| 単盲検漸減投与期間用治験薬の交付 | | | | | | | X | 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を除く）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 7 又は投与終了時（又は中止時）は絶食下で実施した。Visit 1 に尿中薬物検査を実施した。
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. 追跡調査は、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、及び重篤な有害事象を調査した。
i. 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。
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、二重盲検投与期間を完了し、継続投与試験に参加しなかった被験者を対象に、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。

## 2.7.6.38.2 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 2.7.6.38-3 に示す。

462 例が無作為化され、完了例は 385 例であった。中止例は 77 例であり、主な中止理由は、追跡不能及び有害事象であった。

最大の解析対象集団は 457 例、安全性データの解析対象集団は 462 例であった。

表 2.7.6.38-3　被験者の内訳（無作為化例）

| | プラセボ群 | Lu AA21004 10 mg 群 | Lu AA21004 20 mg 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 無作為化例 | 157 | 155 | 150 | 462 |
| 完了 | 139 (88.5) | 124 (80.0) | 122 (81.3) | 385 (83.3) |
| 中止 | 18 (11.5) | 31 (20.0) | 28 (18.7) | 77 (16.7) |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 2 (1.3) | 9 (5.8) | 7 (4.7) | 18 (3.9) |
| 肝機能検査値異常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 有効性の欠如 | 1 (0.6) | 3 (1.9) | 1 (0.7) | 5 (1.1) |
| 服薬不遵守 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 2 (0.4) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 5 (3.3) | 9 (1.9) |
| 自発的な中止 | 5 (3.2) | 7 (4.5) | 3 (2.0) | 15 (3.2) |
| 追跡不能 | 7 (4.5) | 7 (4.5) | 10 (6.7) | 24 (5.2) |
| その他 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 4 (0.9) |
| 最大の解析対象集団 | 155 (98.7) | 154 (99.4) | 148 (98.7) | 457 (98.9) |
| 安全性データの解析対象集団 | 157 (100) | 155 (100) | 150 (100) | 462 (100) |

例数（%）
総括報告書 Table 10.b（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-4 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 2.7.6.38-4　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=157) | Lu AA21004 10 mg 群 (n=155) | Lu AA21004 20 mg 群 (n=150) | 全体 (n=462) |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 47 (29.9) | 37 (23.9) | 43 (28.7) | 127 (27.5) |
| | 女性 | 110 (70.1) | 118 (76.1) | 107 (71.3) | 335 (72.5) |
| 年齢（歳） | | 42.3 (11.61) | 43.1 (12.04) | 43.1 (13.09) | 42.8 (12.23) |
| 人種 | 白人 | 120 (76.4) | 106 (68.4) | 97 (64.7) | 323 (69.9) |
| | 黒人 | 37 (23.6) | 43 (27.7) | 49 (32.7) | 129 (27.9) |
| | アメリカ／アラスカ先住民 | 0 | 4 (2.6) | 1 (0.7) | 5 (1.1) |
| | アジア人 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 3 (0.6) |
| | ハワイ先住民／その他 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.4) |
| 民族 | ヒスパニック／ラテン・アメリカ人 | 17 (10.8) | 10 (6.5) | 10 (6.7) | 37 (8.0) |
| | その他 | 140 (89.2) | 145 (93.5) | 140 (93.3) | 425 (92.0) |
| 体重（kg） | | 88.28 (23.290) | 89.00 (23.076) | 87.08 (23.582) | 88.13 (23.277) |
| 身長（cm） | | 167.46 (9.265) | 166.86 (9.199) | 167.92 (9.194) | 167.41 (9.210) |
| BMI（$kg/m^2$） | | 31.31 (7.262) | 31.92 (7.779) | 30.84 (7.836) | 31.36 (7.622) |
| 現在のエピソードに対する薬剤治療 | 有 | 47 (29.9) | 33 (21.3) | 45 (30.0) | 125 (27.1) |
| | 無 | 110 (70.1) | 122 (78.7) | 105 (70.0) | 337 (72.9) |
| MADRS 合計スコア | | 32.0 (3.99) | 32.3 (4.52) | 32.4 (4.30) | 32.2 (4.27) |
| HAM-A 合計スコア | | 17.8 (5.41) | 18.5 (5.25) | 18.9 (5.64) | 18.4 (5.44) |
| CGI-S スコア | | 4.5 (0.55) | 4.5 (0.55) | 4.5 (0.54) | 4.5 (0.55) |

平均値（標準偏差）、性別、人種、民族、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 15.1.9.2、Table 15.1.8（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-5 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-10.77、Lu AA21004 10 mg 群では-12.96 及び 20 mg 群では-14.41 であった。Lu AA21004 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 10 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-2.19 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。Lu AA21004 10 mg 群については、あらかじめ規定した階層的手順は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-3.64 であり、統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.38-5　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 | 139 | -10.77 (0.807) | - | - | - |
| Lu AA21004 10 mg 群 | 124 | -12.96 (0.832) | -2.19 (1.151) | -4.45, -0.08 | 0.058 |
| Lu AA21004 20 mg 群 | 122 | -14.41 (0.845) | -3.64 (1.161) | -5.92, -1.35 | 0.002 |

総括報告書 Table 11.f（5.3.5.1-9）から引用

### 2）副次評価項目

Lu AA21004 10 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 2.7.6.38-6 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.290 及び 1.639 であり、いずれの群でも統計学的に有意ではなかった。Lu AA21004 20 mg 群については、あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止した。

表 2.7.6.38-6　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 | 155 | 44 (28.4) | - | - |
| Lu AA21004 20 mg 群 | 148 | 58 (39.2) | 1.639 | 0.044 |
| Lu AA21004 10 mg 群 [a] | 154 | 52 (33.8) | 1.290 | 0.301 |

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。
総括報告書 Table 15.2.1.13.1（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-7 に示す。

Lu AA21004 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 10 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-0.20 であり、p 値は 0.05 以上であった。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-0.29 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.38-7　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 | 139 | 2.89 (0.090) | - | - |
| Lu AA21004 10 mg 群 | 124 | 2.69 (0.093) | -0.20 | 0.119 |
| Lu AA21004 20 mg 群 | 122 | 2.59 (0.094) | -0.29 | 0.024 |

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。
総括報告書 Table 15.2.4.1.5（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.665 及び 1.779 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.38-8　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 | 155 | 22 (14.2) | - | - |
| Lu AA21004 10 mg 群 | 154 | 33 (21.4) | 1.665 | 0.093 |
| Lu AA21004 20 mg 群 | 148 | 33 (22.3) | 1.779 | 0.059 |

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。
総括報告書 Table 15.2.1.14.1（5.3.5.1-9）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（最小二乗平均値）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 2.7.6.38-9 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 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 10 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-1.39、p 値は 0.05 以上であった。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-2.40、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.38-9　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 | 86 | -5.86 (0.771) | - | - |
| Lu AA21004 10 mg 群 | 89 | -7.25 (0.747) | -1.39 | 0.183 |
| Lu AA21004 20 mg 群 | 77 | -8.26 (0.794) | -2.40 | 0.025 |

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。
総括報告書 Table 15.2.6.1.5（5.3.5.1-9）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の解析結果を表 2.7.6.38-10 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では、Lu AA21004 10 mg 群の投与 4 及び 6 週時点で、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差の p 値は、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、p 値はいずれも 0.05 未満であった。

**表 2.7.6.38-10　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 | 154 | -4.40 (0.497) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 153 | -4.85 (0.498) | -0.45 | 0.519 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 144 | -4.66 (0.515) | -0.26 | 0.710 |
| Week 2 | プラセボ群 | 150 | -6.93 (0.610) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 149 | -8.16 (0.612) | -1.23 | 0.150 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 141 | -8.11 (0.630) | -1.18 | 0.175 |
| Week 4 | プラセボ群 | 146 | -9.05 (0.711) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 140 | -11.06 (0.720) | -2.01 | 0.046 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 136 | -11.80 (0.736) | -2.75 | 0.007 |
| Week 6 | プラセボ群 | 141 | -9.91 (0.752) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 130 | -12.89 (0.770) | -2.98 | 0.005 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 130 | -13.40 (0.781) | -3.49 | 0.001 |
| Week 8 | プラセボ群 | 139 | -10.77 (0.807) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 124 | -12.96 (0.832) | -2.19 | 0.058 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 122 | -14.41 (0.845) | -3.64 | 0.002 |

総括報告書 Table 15.2.1.1.5（5.3.5.1-9）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の解析結果を表 2.7.6.38-11 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 10 mg 群のすべての評価時点において、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 以上であった。Lu AA21004 20 mg 群の投与 4 及び 6 週時点では、p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.38-11　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 | 154 | -0.34 (0.049) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 153 | -0.34 (0.049) | 0.00 | 0.997 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 144 | -0.34 (0.051) | 0.00 | 0.963 |
| Week 2 | プラセボ群 | 150 | -0.50 (0.067) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 149 | -0.65 (0.067) | -0.15 | 0.103 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 141 | -0.64 (0.069) | -0.15 | 0.125 |
| Week 4 | プラセボ群 | 146 | -0.74 (0.079) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 140 | -0.93 (0.080) | -0.19 | 0.096 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 136 | -1.00 (0.082) | -0.26 | 0.022 |
| Week 6 | プラセボ群 | 141 | -0.90 (0.088) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 130 | -1.07 (0.090) | -0.17 | 0.183 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 130 | -1.19 (0.091) | -0.28 | 0.026 |
| Week 8 | プラセボ群 | 139 | -1.05 (0.095) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 124 | -1.19 (0.098) | -0.14 | 0.296 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 122 | -1.27 (0.100) | -0.22 | 0.114 |

総括報告書 Table 15.2.3.1.5（5.3.5.1-9）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の解析結果を表 2.7.6.38-12 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 10 mg 群の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 値はいずれも 0.05 以上であった。Lu AA21004 20 mg 群の投与 6 週時点以降では、p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.38-12　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 | 154 | -2.76 (0.332) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 153 | -2.66 (0.331) | 0.11 | 0.817 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 144 | -2.80 (0.343) | -0.04 | 0.932 |
| Week 2 | プラセボ群 | 150 | -3.83 (0.378) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 149 | -4.42 (0.377) | -0.60 | 0.259 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 141 | -4.67 (0.389) | -0.85 | 0.115 |
| Week 4 | プラセボ群 | 146 | -4.97 (0.427) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 140 | -5.42 (0.431) | -0.45 | 0.452 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 136 | -6.12 (0.441) | -1.15 | 0.060 |
| Week 6 | プラセボ群 | 141 | -5.47 (0.477) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 130 | -6.34 (0.487) | -0.87 | 0.199 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 130 | -7.31 (0.493) | -1.84 | 0.007 |
| Week 8 | プラセボ群 | 139 | -6.18 (0.483) | - | - |
| | Lu AA21004 10 mg 群 | 124 | -6.40 (0.497) | -0.22 | 0.754 |
| | Lu AA21004 20 mg 群 | 122 | -7.58 (0.505) | -1.40 | 0.045 |

総括報告書 Table 15.2.2.1.5（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-13 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 62.4%（98/157 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 73.5%（114/155 例）及び 20 mg 群では 68.7%（103/150 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 53.5%（84/157 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 63.2%（98/155 例）及び 20 mg 群では 56.7%（85/150 例）であった。有害事象の程度は、ほとんど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 5.1%（8/157 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 7.7%（12/155 例）及び 20 mg 群では 5.3%（8/150 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、プラセボ群及び Lu AA21004 20 mg 群ではいずれも 0%並びに 10 mg 群では 1.3%（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 1.3%（2/157 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 5.2%（8/155 例）及び 20 mg 群では 4.7%（7/150 例）であった。

**表 2.7.6.38-13　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=157) | Lu AA21004 10 mg 群 (n=155) | Lu AA21004 20 mg 群 (n=150) |
|---|---|---|---|---|
| すべての有害事象 | | 98 (62.4) | 114 (73.5) | 103 (68.7) |
| すべての有害事象（件数） | | 290 | 403 | 316 |
| 因果関係 | 否定できない | 84 (53.5) | 98 (63.2) | 85 (56.7) |
| | なし | 14 (8.9) | 16 (10.3) | 18 (12.0) |
| 程度 | 軽度 | 43 (27.4) | 40 (25.8) | 38 (25.3) |
| | 中等度 | 47 (29.9) | 62 (40.0) | 57 (38.0) |
| | 高度 | 8 (5.1) | 12 (7.7) | 8 (5.3) |
| 死亡 | | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 中止に至った有害事象 | | 2 (1.3) | 8 (5.2) | 7 (4.7) |

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-14 に示す。

Lu AA21004 10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、下痢、便秘、嘔吐、疲労、ウイルス性上気道感染、頭痛及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.38-14　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<br>器官別大分類<br>基本語 | プラセボ群<br>(n=157) | Lu AA21004<br>10 mg 群<br>(n=155) | Lu AA21004<br>20 mg 群<br>(n=150) |
|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 98 (62.4) | 114 (73.5) | 103 (68.7) |
| 胃腸障害 | | | |
| 悪心 | 8 (5.1) | 42 (27.1) | 44 (29.3) |
| 下痢 | 14 (8.9) | 20 (12.9) | 11 (7.3) |
| 便秘 | 4 (2.5) | 12 (7.7) | 9 (6.0) |
| 嘔吐 | 3 (1.9) | 9 (5.8) | 8 (5.3) |
| 口内乾燥 | 15 (9.6) | 7 (4.5) | 7 (4.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 疲労 | 9 (5.7) | 9 (5.8) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 9 (5.7) | 10 (6.5) | 5 (3.3) |
| 神経系障害 | | | |
| 頭痛 | 17 (10.8) | 24 (15.5) | 24 (16.0) |
| 浮動性めまい | 9 (5.7) | 13 (8.4) | 9 (6.0) |

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-15 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 例に発現した自殺企図であった。

表 2.7.6.38-15　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<br>性別<br>年齢 | 治験薬<br>投与開始日<br>最終投与日 | 有害事象名<br>［基本語］ | 発現日<br>（投与後日数） | 消失日 | 因果関係 | 程度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Lu AA21004<br>10 mg 群 | 白人<br>女性<br>2[redacted] 歳 | 20[redacted]/10/29<br>20[redacted]/12/09 | 腎感染 | 20[redacted]/11/23<br>（26） | 20[redacted]/12/15 | 関連なし | 高度 | 投与中止 | 回復 |
| [redacted] | Lu AA21004<br>10 mg 群 | 黒人<br>女性<br>4[redacted] 歳 | 20[redacted]/02/26<br>20[redacted]/03/08 | 自殺企図 | 20[redacted]/03/11<br>（14） | 20[redacted]/03/11 | 関連あるかもしれない | 高度 | 投与中止 | 回復 |

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1.1（5.3.5.1-9）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 2.7.6.38-16 に示す。

Lu AA21004 10 又は 20 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、疲労、頭痛であった。

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 10 mg 群では 4 例（1 例で悪心及び疲労、1 例で悪心、下痢、嘔吐、悪寒、頭痛及び多汗症、1 例で末梢性浮腫、糖尿病、排尿困難及び全身性そう痒症、並びに 1 例で悪心及び頭痛）及び 20 mg 群では 1 例（筋肉痛及び浮動性めまい）であった〔総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.5.1-9）〕。

表 2.7.6.38-16　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）

| 有害事象名<br>器官別大分類<br>基本語 | プラセボ群<br>(n=157) | Lu AA21004<br>10 mg 群<br>(n=155) | Lu AA21004<br>20 mg 群<br>(n=150) |
|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 2 (1.3) | 8 (5.2) | 7 (4.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 3 (1.9) | 3 (2.0) |
| 悪心 | 0 | 3 (1.9) | 2 (1.3) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 下痢 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 4 (2.6) | 2 (1.3) |
| 疲労 | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 悪寒 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 腎感染 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 神経系障害 | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 1 (0.7) |
| 頭痛 | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 排尿困難 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.6) | 3 (1.9) | 0 |
| 水疱性皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.7) |

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.8（5.3.5.1-9）から引用

### 3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価では、自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者の割合は、ベースライン時では投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、自殺既遂はみられなかった〔総括報告書 Table 12.j（5.3.5.1-9）〕。

### 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 28.0%（14/50 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 46.9%（23/49 例）及び 20 mg 群では 41.7%（20/48 例）であった〔総括報告書 Table 12.h（5.3.5.1-9）〕。

### 5）中止後症状

Lu AA21004 10 又は 20 mg 群の投与終了後 1 及び 2 週目における DESS 合計スコアでは、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群とも、すべての評価時点で DESS 合計スコアにプラセボ群との間で統計学的に有意な差はみられなかった〔総括報告書 Table 12.1（5.3.5.1-9）〕。

### 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、すべての投与群において PCS がみられたが、その発現頻度は投与群間で同程度であり、問題となる変化もみられなかった。

### 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については、すべての投与群において PCS がみられたが、その発現頻度は投与群間で同程度であり、問題となる変化もみられなかった。

## 2.7.6.38.3 結論

### （1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 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 20 mg 群とプラセボ群との間には、統計学的に有意な差が認められ、臨床的な改善は投与 4 週時点からみられた。階層的手順は MADRS 反応率検定後に中止となったため、以降の解析における p 値は名目上の p 値である。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 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、Lu AA21004 10 mg 群とプラセボ群との間には、投与 8 週時点で統計学的に有意な差はみられなかったが、投与 4 及び 6 週時点では、p 値は 0.05 未満であった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 20 mg を 8 週間投与したとき、CGI-I スコア、HAM-A 合計スコア及び SDS 合計スコアのベースラインからの変化量、並びに MADRS 反応率では、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。

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与したとき、ほとんどの副次評価項目で改善がみられた。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 20 mg を 8 週間投与したとき、安全性に関する新たな知見はなかった。
・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 20 mg を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 20 mg を 8 週間投与したときの Lu AA21004 中止後症状は、DESS 合計スコアを用いた評価結果が示すように、良好であった。

## 2.7.6.39 海外第 3 相二重盲検比較試験（5 mg）（303 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-10

### 2.7.6.39.1 試験方法

#### （1）概要

試験の概要を表 2.7.6.39-1 に示す。

表 2.7.6.39-1　試験の概要

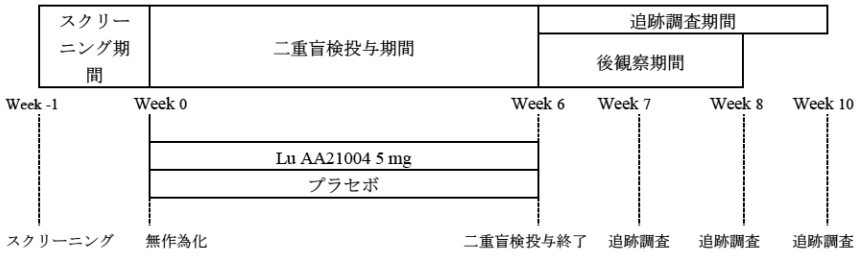
| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 試験の目的 | **主目的**<br>・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 mg）を 6 週間投与したときの最終評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。<br>・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 mg）を 6 週間投与したときの各評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。<br>**副目的**<br>・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの反応率を、プラセボを対照として評価する。<br>・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの寛解率を、プラセボを対照として評価する。<br>・大うつ病性障害患者を対象として､Lu AA21004 を 6 週間投与したときの反応維持率を、プラセボを対照として評価する。<br>・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。<br>・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。<br>・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 6 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。<br>・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。<br>**探索的目的**<br>・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の睡眠への影響を検討する。<br>・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、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。<br>被験者をプラセボ群又は Lu AA21004 群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。6 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 週間の後観察期間を設定した。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。<br><br> |
| 実施施設数 | 47 施設（海外） |

表 2.7.6.39-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 対象及び選択／除外基準 | **対象**<br>大うつ病性障害患者<br>**選択基準**<br>(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）。<br>(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。<br>(3) MADRS 合計スコアが 30 以上である者。<br>(4) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下である男性又は女性。<br>(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。<br>(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。<br>(7) 試験の各手順が始まる前に、同意書に署名した者。<br>**除外基準**<br>(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。<br>(2) 過去に実施された試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。<br>(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）。<br>(4) 以下のいずれかに該当する者。<br>· 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）。<br>· 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。<br>· 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。<br>· 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。<br>· 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。<br>· 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。<br>(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。<br>(6) 妊娠中又は授乳中の女性。<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>(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）。<br>(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。<br>(13) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える者。<br>(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。<br>(15) 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。<br>(16) 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。 |

表 2.7.6.39-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 対象及び選択／除外基準（続き） | (17) 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。<br>(18) 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。<br>(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。<br>(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。<br>(21) 過去に本試験に組み入れられたことがある者。 |
| 用法・用量及び投与期間 | Lu AA21004 5 mg 又はプラセボを 6 週間投与した。<br>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**<br>主要評価項目<br>· 投与 6 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<br>· 各評価時点（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<br>副次評価項目<br>· 各評価時点（LOCF）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）<br>· 投与 6 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）<br>· 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 5 週時点まで維持され、かつ投与 6 週時点で 50%以上減少した場合と定義する）<br>· 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<br>· 各評価時点（LOCF）における CGI-I スコア<br>· 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<br>· 各評価時点（LOCF）における MADRS-S 合計スコアのベースラインからの変化量<br>**経済性**<br>· SF-36（8 つの下位尺度による評価）<br>· SDS 合計スコア<br>· HEA 質問票により評価したヘルスケアリソースの利用度<br>**探索的**<br>· LSEQ スコア<br>· C-SSRS スコア<br>**安全性**<br>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 |
| 解析方法 | **解析対象集団**<br>· 最大の解析対象集団：<br>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<br>· 安全性データの解析対象集団：<br>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<br>**有効性の解析**<br>(1)　主要評価項目<br>最大の解析対象集団を対象として、投与 6 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について、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。投与群及び施設を固定因子、ベースラインの HAM-D24 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 5 mg 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。他の評価時点についても同様に解析した。 |

表 2.7.6.39-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 解析方法（続き） | (2)　副次評価項目<br>最大の解析対象集団を対象として、投与 6 週時点（LOCF）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並びに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。<br>投与 6 週時点（LOCF）における 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 5 mg 群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。<br>(3)　第一種の過誤の調整<br>第一種の過誤を調整するため、以下の階層的手順に従って解析した。<br>ステップ 1：Lu AA21004 5 mg 群について、投与 6 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を有意水準 5%で検定した。<br>ステップ 2：ステップ 1 で、Lu AA21004 5 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場合、以下の 2 つの階層的手順に従って有意水準 2.5%で検定することとした。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。<br>＜手順 1＞<br>1. 投与 5 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<br>2. 投与 4 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<br>3. 投与 3 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<br>4. 投与 2 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<br>5. 投与 1 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<br>＜手順 2＞<br>1. 投与 6 週時点（LOCF）における HAM-D24 反応率<br>2. 投与 6 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率<br>3. 投与 6 週時点（LOCF）における CGI-I スコア<br>4. ベースラインの HAM-A 合計スコアが 19 より大きい部分集団における投与 6 週時点（LOCF）の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量<br>5. 投与 6 週時点（LOCF）における MADRS-S 合計スコアのベースラインからの変化量<br>6. 投与 6 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<br>7. 投与 4 週時点（LOCF）における MADRS-S 合計スコアのベースラインからの変化量<br>8. 投与 1 週時点（LOCF）における MADRS-S 合計スコアのベースラインからの変化量<br>(4)　有意水準、信頼係数<br>· 有意水準：5%（ただしステップ 2 の階層的手順では 2.5%）<br>· 信頼係数：95%（両側推測）<br>**安全性及び探索的項目の解析**<br>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。<br>(1)　有害事象<br>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。<br>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 2.7.6.39-1　試験の概要（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 解析方法（続き） | たぶん関連あり<br>・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<br>関連あるかもしれない<br>・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<br>関連なし<br>・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）<br>「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。<br>(2)　臨床検査、バイタルサイン及び体重<br>臨床検査値、バイタルサイン及び体重については、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。<br>(3)　C-SSRS<br>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**<br>600 例（各投与群 300 例）<br>**設定根拠**<br>投与 1 週時点の 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 6.0 と仮定し、Lu AA21004 5 mg 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 5 mg 群とプラセボ群との差 1.5 を 85%以上の検出力で検出できる被験者数として、1 群 300 例（計 600 例）を設定した。 |
| 試験期間 | 試験開始日：2008 年 4 月 7 日<br>試験終了日：2008 年 11 月 12 日 |

## （2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.39-2 に示す。

表 2.7.6.39-2　試験スケジュール

| | スクリーニング | 二重盲検投与期間 | | | | | | | 後観察期間 | | 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 | | | |
| Week | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 |
| Day | -10～-2 | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 70 |
| 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 | | | | | | | | | | |
| 併用薬 | | X[d] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 月経周期データ[e] | X | X | X | X | | X | | X | | | |
| 診察 | X | | | | | | | X | | | |
| バイタルサイン | X | X | X | X | | X | | X | | | |
| 体重 | X | X | | | | X | | X | | | |
| 臨床検査 | X | X | | | | X | | X | | | |
| 妊娠検査[f] | X | X | X | X | | X | | X | | | |
| 12 誘導心電図 | X | | | | | X | | X | | | |
| 合併症 | X | X | | | | | | | | | |
| PTE、有害事象 | | X[g] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| MINI | X | | | | | | | | | | |
| 無作為化 | | X | | | | | | | | | |
| HAM-D24 | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| MADRS | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| HAM-A | | X | X | X | | X | | X | | | |
| CGI-S | | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| CGI-I | | | X | X | X | X | X | X | | | |
| MADRS-S | | X | X | | | X | | X | | | |
| SF-36 | | X | | X | | X | | X | | | |
| SDS | | X | X | X | | X | | X | | | |
| HEA | | X | | | | | | X | | | |
| LSEQ | | | X | | | X | | X | | | |
| C-SSRS | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| IVRS へのアクセス | X | X | | X | | X | | X | | | |
| 治験薬の交付 | | X | | X | | X | | | | | |
| 治験薬の返却及び管理 | | | X | X | X | X | X | X | | | |

a. 自発的な中止を除き、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。自発的に中止した被験者に対しても、安全性の追跡調査を実施したが、個人データ保護の規定に準じて、医療記録にのみ記録することとした（eCRF には記録せず）。
c. 選択／除外基準は、ベースライン時に再度評価した。
d. 継続中のすべての併用薬の使用状況を調査した。
e. 月経周期データは、妊娠する可能性のある女性に対し、来院時、必要に応じて正確な直近の月経開始日を確認した。
f. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性に対し、スクリーニング時及び終了時（又は中止時）に血清中 hCG を測定した。その他、定期的な妊娠検査として尿検査を実施した。
g. PTE の評価を実施した。

### 2.7.6.39.2 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 2.7.6.39-3 に示す。

600 例が無作為化され、完了例は 480 例であった。中止例は 117 例であり、主な中止理由は、追跡不能、自発的な中止及び有害事象であった。

最大の解析対象集団は 578 例、安全性データの解析対象集団は 597 例であった。

表 2.7.6.39-3　被験者の内訳（無作為化例）

| | プラセボ群 | Lu AA21004 5 mg 群 | 全体 |
|---|---|---|---|
| 無作為化例 | 300 | 300 | 600 |
| 完了 | 236 (78.7) | 244 (81.3) | 480 (80.0) |
| 中止 | 62 (20.7) | 55 (18.3) | 117 (19.5) |
| 治験薬未投与例 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 11 (3.7) | 9 (3.0) | 20 (3.3) |
| 有効性の欠如 | 6 (2.0) | 11 (3.7) | 17 (2.8) |
| 服薬不遵守 | 2 (0.7) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 11 (3.7) | 5 (1.7) | 16 (2.7) |
| 自発的な中止 | 12 (4.0) | 8 (2.7) | 20 (3.3) |
| 追跡不能 | 22 (7.3) | 17 (5.7) | 39 (6.5) |
| その他 | 0 | 3 (1.0) | 3 (0.5) |
| 最大の解析対象集団 | 286 (95.3) | 292 (97.3) | 578 (96.3) |
| 安全性データの解析対象集団 | 298 (99.3) | 299 (99.7) | 597 (99.5) |

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.4、Table 15.1.6（5.3.5.1-10）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 2.7.6.39-4 に示す。

身長（平均値）に統計学的に有意な差がみられた（p=0.032）。その他の被験者背景及び他の基準値の特性に投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.39-4　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=300) | Lu AA21004 5 mg 群 (n=300) | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 136 (45.3) | 114 (38.0) | 0.067 |
| | 女性 | 164 (54.7) | 186 (62.0) | |
| 年齢（歳） | | 42.4 (12.70) | 42.5 (13.04) | 0.970 |
| 人種 | 白人[a] | 216 (72.0) | 209 (69.7) | 0.756 |
| | 黒人 | 78 (26.0) | 81 (27.0) | |
| | アジア人 | 4 (1.3) | 8 (2.7) | |
| | アメリカンインディアン／アラスカ先住民 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | |
| | ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民 | 0 | 1 (0.3) | |
| 民族 | ヒスパニック／ラテン・アメリカ人 | 36 (12.0) | 34 (11.3) | 0.507 |
| | その他 | 264 (88.0) | 266 (88.7) | |
| 体重（kg） | | 89.53 (23.326) | 86.63 (23.528) | 0.313 |
| 身長（cm） | | 170.36 (9.815) | 168.67 (9.815) | 0.032 |
| BMI（$kg/m^2$） | | 30.84 (7.675) | 30.48 (8.217) | 0.987 |
| 現在のエピソードのタイプ[b] | 単一性 | 50 (16.8)[c] | 59 (19.7)[d] | - |
| | 反復性 | 248 (83.2)[c] | 240 (80.3)[d] | - |
| 現在のエピソードに対する薬剤治療[b] | 有 | 189 (63.4)[c] | 194 (64.9)[d] | - |
| | 無 | 59 (19.8)[c] | 46 (15.4)[d] | - |
| HAM-D24 合計スコア | | 32.2 (5.50) | 32.7 (5.42) | 0.086 |
| MADRS 合計スコア | | 34.0 (3.41) | 34.1 (3.39) | 0.494 |
| HAM-A 合計スコア | | 19.5 (6.19) | 19.3 (5.24) | 0.509 |
| CGI-S スコア | | 4.8 (0.66) | 4.8 (0.68) | 0.500 |

平均値（標準偏差）、性別、人種及び民族のカテゴリは例数（%）
連続変数では投与群及び施設を固定因子とした ANOVA を用い、離散変数では施設で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、投与群を比較した。
a. ヒスパニックを含む
b. 安全性データの解析対象集団を対象とした
c. n=298
d. n=299
総括報告書 Table 10.b、Table 10.c、Table 10.d（5.3.5.1-10）から引用

## （3）有効性の結果

### 1）主要評価項目

投与 6 週時点（LOCF）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、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.39-5 に示す。

投与 6 週時点（LOCF）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-13.87 及び Lu AA21004 5 mg 群では-14.61 であった。Lu AA21004 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 5 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-0.74 であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.39-5　投与 6 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、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 | 286 | -13.87 (0.662) | - | - | - |
| Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | -14.61 (0.650) | -0.74 (0.887) | -2.48, -1.01 | 0.407 |

総括報告書 Table 15.2.1.1.2（5.3.5.1-10）から引用

階層的手順のステップ 1 である Lu AA21004 5 mg 群での投与 6 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（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、以降の結果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。

各評価時点（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の解析結果を表 2.7.6.39-6 に示す。

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）については、すべての評価時点で、プラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.39-6　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（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 | 281 | -6.03 (0.394) | - | - |
| | Lu AA21004 5 mg 群 | 286 | -5.96 (0.387) | 0.07 | 0.901 |
| Week 2 | プラセボ群 | 286 | -9.30 (0.505) | - | - |
| | Lu AA21004 5 mg 群 | 291 | -9.05 (0.496) | 0.26 | 0.701 |
| Week 3 | プラセボ群 | 286 | -11.05 (0.545) | - | - |
| | Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | -11.73 (0.536) | -0.68 | 0.356 |
| Week 4 | プラセボ群 | 286 | -12.33 (0.579) | - | - |
| | Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | -12.66 (0.568) | -0.33 | 0.670 |
| Week 5 | プラセボ群 | 286 | -13.11 (0.628) | - | - |
| | Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | -13.98 (0.617) | -0.87 | 0.304 |
| Week 6 | プラセボ群 | 286 | -13.87 (0.662) | - | - |
| | Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | -14.61 (0.650) | -0.74 | 0.407 |

総括報告書 Table 15.2.1.1.2（5.3.5.1-10）から引用

### 2）副次評価項目

#### ① MADRS 寛解率

投与 6 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.39-7 に示す。

投与 6 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 5 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.869 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.39-7　投与 6 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 | 286 | 92 (32.2) | - | - |
| Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | 85 (29.1) | 0.869 | 0.443 |

総括報告書 Table 11.b（5.3.5.1-10）から引用

② CGI-I スコア

投与 6 週時点（LOCF）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.39-8 に示す。

投与 6 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 5 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-0.04 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.39-8　投与 6 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） | プラセボとの最小二乗平均値の差 | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 286 | 2.61 (0.076) | - | - |
| Lu AA21004 5 mg 群 | 292 | 2.57 (0.075) | -0.04 | 0.688 |

総括報告書 Table 15.2.5.1.2（5.3.5.1-10）から引用

③ SDS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 6 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 2.7.6.39-9 に示す。

投与 6 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 5 mg 群－プラセボ群）の点推定値は-0.09 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.39-9　投与 6 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） | プラセボとの最小二乗平均値の差 | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 217 | -6.61 (0.548) | - | - |
| Lu AA21004 5 mg 群 | 220 | -6.69 (0.557) | -0.09 | 0.908 |

総括報告書 Table 15.2.9.1.2（5.3.5.1-10）から引用

④ 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（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 2.7.6.39-10 に示す。

各評価時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアでは、Lu AA21004 5 mg 群のすべての評価時点でプラセボ群との最小二乗平均値の差（Lu AA21004 5 mg 群－プラセボ群）の p 値は 0.05 以上であった。