表 2.7.6.39-10　各評価時点における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
Week 1	プラセボ群	281	-3.25 (0.288)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	286	-3.21 (0.284)	0.04	0.923
Week 2	プラセボ群	286	-4.92 (0.343)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	291	-4.77 (0.338)	0.15	0.746
Week 4	プラセボ群	286	-6.52 (0.393)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	292	-6.88 (0.387)	-0.35	0.502
Week 6	プラセボ群	286	-7.60 (0.419)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	292	-7.84 (0.413)	-0.24	0.669

総括報告書 Table 15.2.3.1.2（5.3.5.1-10）から引用

⑤ CGI-S 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 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 2.7.6.39-11 に示す。

各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量では、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。

表 2.7.6.39-11　各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
Week 1	プラセボ群	281	-0.47 (0.045)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	286	-0.40 (0.044)	0.06	0.293
Week 2	プラセボ群	286	-0.82 (0.061)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	291	-0.82 (0.060)	-0.00	0.973
Week 3	プラセボ群	286	-1.07 (0.069)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	292	-1.08 (0.067)	-0.01	0.935
Week 4	プラセボ群	286	-1.25 (0.073)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	292	-1.20 (0.072)	0.05	0.625
Week 5	プラセボ群	286	-1.28 (0.079)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	292	-1.36 (0.077)	-0.08	0.431
Week 6	プラセボ群	286	-1.46 (0.085)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	292	-1.46 (0.083)	0.01	0.962

総括報告書 Table 15.2.4.1.2（5.3.5.1-10）から引用

（4）安全性及び探索的項目の結果

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 2.7.6.39-12 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 64.4%（192/298 例）及び Lu AA21004 5 mg 群では 69.9%（209/299 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 50.7%（151/298 例）及び Lu AA21004 5 mg 群では 54.5%（163/299 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 7.7%（23/298 例）及び Lu AA21004 5 mg 群では 9.4%（28/299 例）であった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.3%（4/298 例）及び Lu AA21004 5 mg 群では 2.3%（7/299 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 3.0%（9/298 例）及び Lu AA21004 5 mg 群では 3.0%（9/299 例）であった。

表 2.7.6.39-12　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=298)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=299)
すべての有害事象 すべての有害事象（件数）		192 (64.4) 502	209 (69.9) 553
因果関係	否定できない なし	151 (50.7) 41 (13.8)	163 (54.5) 46 (15.4)
程度	軽度 中等度 高度	89 (29.9) 80 (26.8) 23 (7.7)	91 (30.4) 90 (30.1) 28 (9.4)
死亡		0	0
重篤な有害事象		4 (1.3)	7 (2.3)
中止に至った有害事象		9 (3.0)	9 (3.0)

例数（%）
総括報告書 Table 12.b、Table 15.3.1.5、Table 15.3.1.6、Table 15.3.1.7（5.3.5.1-10）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 2.7.6.39-13 に示す。

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

表 2.7.6.39-13　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=298)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=299)
有害事象発現例数	192 (64.4)	209 (69.9)
胃腸障害		
悪心	28 (9.4)	57 (19.1)
下痢	21 (7.0)	34 (11.4)
口内乾燥	19 (6.4)	25 (8.4)
腹痛	3 (1.0)	12 (4.0)
便秘	6 (2.0)	9 (3.0)
消化不良	10 (3.4)	5 (1.7)
嘔吐	4 (1.3)	8 (2.7)
全身障害および投与局所様態		
疲労	7 (2.3)	5 (1.7)
易刺激性	7 (2.3)	3 (1.0)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	5 (1.7)	7 (2.3)
尿路感染	5 (1.7)	6 (2.0)
上気道感染	6 (2.0)	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症		
偶発的過量投与	3 (1.0)	8 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (1.7)	7 (2.3)
神経系障害		
頭痛	45 (15.1)	51 (17.1)
浮動性めまい	22 (7.4)	19 (6.4)
傾眠	10 (3.4)	11 (3.7)
精神障害		
不眠症	9 (3.0)	6 (2.0)
うつ病	5 (1.7)	7 (2.3)
初期不眠症	4 (1.3)	6 (2.0)
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	7 (2.3)	4 (1.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c、Table 15.3.1.2（5.3.5.1-10）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 2.7.6.39-14 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 2.7.6.39-14　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	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/06/24 20[redacted]/08/04	穿刺部位感染	20[redacted]/07/11 （18）	20[redacted]/07/20	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	黒人 女性 1[redacted]歳	20[redacted]/07/03 20[redacted]/08/06	自然流産	20[redacted]/08/24 （53）	20[redacted]/08/28	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]/07/04 20[redacted]/07/30	喉頭癌	20[redacted]/07/17 （14）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/07/30 20[redacted]/08/13	子宮外妊娠	20[redacted]/08/30 （32）	20[redacted]/08/30	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/06/12 -	損傷	20[redacted]/06/12 （1）	20[redacted]/06/20	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/04/30 20[redacted]/06/10	脳血管発作	20[redacted]/06/14 （46）	継続中	関連なし	高度	投与量変更せず	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/06/27 20[redacted]/07/13	帯状疱疹	20[redacted]/07/11 （15）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/08/07 20[redacted]/09/16	腎細胞癌	20[redacted]/09/18 （43）	20[redacted]/10/27	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	黒人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/05/13 20[redacted]/06/24	薬物過敏症	20[redacted]/07/16 （65）	20[redacted]/07/19	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/07/19 20[redacted]/08/26	結腸癌	20[redacted]/09/10 （54）	継続中	関連なし	高度	投与量変更せず	未回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	黒人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/07/02 20[redacted]/08/05	痙攣	20[redacted]/07/29 （28）	20[redacted]/07/29	関連なし	高度	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（5.3.5.1-10）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 2.7.6.39-15 に示す。

Lu AA21004 5 mg 群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象はなかった。

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、プラセボ群の 2 例（1 例で膿疱性皮疹及び斑状皮疹並びに 1 例で呼吸困難及び狭心症）であり、Lu AA21004 5 mg 群ではみられなかった。

表 2.7.6.39-15 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=298)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=299)
有害事象発現例数	9 (3.0)	9 (3.0)
心臓障害	1 (0.3)	0
狭心症	1 (0.3)	0
胃腸障害	3 (1.0)	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)	0
悪心	0	1 (0.3)
消化性潰瘍	1 (0.3)	0
嘔吐	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)
帯状疱疹	0	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3)
損傷	0	1 (0.3)
臨床検査	0	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.3)
体重増加	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0
喉頭癌	1 (0.3)	0
神経系障害	0	3 (1.0)
痙攣	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.3)
傾眠	0	1 (0.3)
精神障害	3 (1.0)	1 (0.3)
激越	0	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	0
うつ病	1 (0.3)	0
自殺念慮	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0
呼吸困難	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.8（5.3.5.1-10）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた全試験期間における評価では、ベースライン時に自殺念慮の Q1 で「はい」と回答した被験者の割合は、プラセボ群に比べ Lu AA21004 5 mg 群で高かったが、意味のあ

る差ではないと考えられた。6 週間の二重盲検投与期間では、投与群間に明らかな違いはみられなかった〔総括報告書 Table 12.f（5.3.5.1-10）〕。

4）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、ベースライン時の平均値は概ね基準値内であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。いずれの投与群においても、すべての評価時点でベースラインからの変化量は小さかった。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、体重及び身体所見

バイタルサイン及び体重については､投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。身体所見については、いずれの投与群においても、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

6）妊娠

3 例（プラセボ群 2 例、Lu AA21004 5 mg 群 1 例）の妊娠が報告された。プラセボ群の 2 例は重篤な有害事象（自然流産及び子宮外妊娠）として報告された（表 2.7.6.39-14 参照）。Lu AA21004 5 mg 群の 1 例は、自宅で実施した妊娠検査で陽性であった。本被験者は 18 日前に中止しており、追跡不能であった。

2.7.6.39.3 結論

（1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 mg を 6 週間投与したとき、主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても、プラセボ群と比べて Lu AA21004 5 mg 群で明らかな差はみられなかった。

（2）安全性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 mg を 6 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 mg を 6 週間投与したとき、最も発現頻度の高い有害事象は悪心であり、次いで頭痛であった。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比べて Lu AA21004 5 mg 群で 2 倍であった。

2.7.6.40 海外第 3 相二重盲検比較試験（2.5、5 mg）（304 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-11

2.7.6.40.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.40-1 に示す。

表 2.7.6.40-1　試験の概要

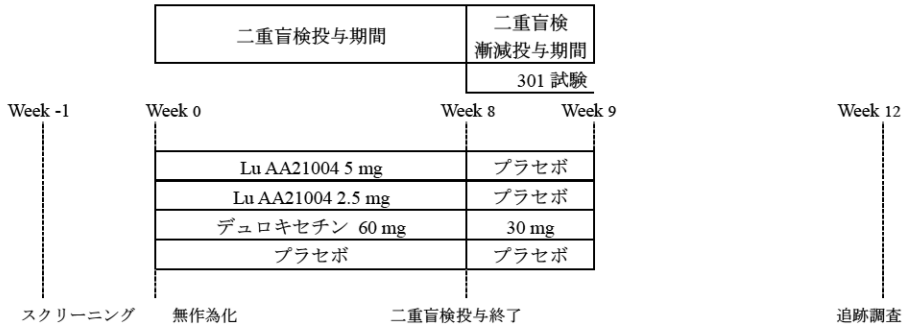
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（2.5 及び 5 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照として評価する。 **副目的** ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における反応率を、プラセボを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの寛解率を、プラセボを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 のうつ、不安及び障害への影響を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 のヘルスケアリソースの利用度への影響を評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の投与期間中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、デュロキセチンを投与したときの有効性を、プラセボを対照として Lu AA21004 と同様のパラメータを用いて評価する。 **探索的目的** ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の睡眠への影響を検討する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の性機能への影響を検討する。 ・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、実薬参照、固定用量、並行群間比較試験である。 被験者をプラセボ群、Lu AA21004 2.5、5 mg 群又は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、1 週間の二重盲検漸減投与期間を設定した。二重盲検投与期間後 4 週目に安全性の追跡調査（電話）を実施した（301 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	47 施設（海外）

表 2.7.6.40-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準	**対象** 大うつ病性障害患者 **選択基準** (1) DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病性障害である者（分類コード 296.xx）。 (2) スクリーニング時点で、現在の大うつ病エピソードが 3 ヵ月以上持続している者。 (3) MADRS 合計スコアが 22 以上である者。 (4) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下である男性又は女性。 (5) 治験実施計画書を理解し、要件を遵守することが可能である者。 (6) 妊娠する可能性のある女性又は性機能に問題のない男性の場合、スクリーニング時から治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで、適切な避妊を行うことに同意した者。妊娠する可能性のない女性とは、不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮）を受けた者、閉経後 2 年以上経過した者とした。適切な避妊法とは、ダブルバリア型避妊（性交時に 2 種類のバリア型避妊を同時に用いる）とした。許容される避妊法は、IUD、男性用コンドーム、女性用コンドーム、ペッサリー及び子宮頸管キャップとした。ペッサリー及び子宮頸管キャップは、いずれも殺精子クリーム又はゼリーとの併用とした。ホルモン避妊薬を使用している女性は、ホルモン避妊薬とバリア型避妊の併用とした。 (7) 試験の各手順が始まる前に、同意書に署名した者。 **除外基準** (1) 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) 過去に実施された試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (3) 治験実施医療機関の従業員、又は本試験の実施に関与する従業員の近親者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）。 (4) 以下のいずれかに該当する者。 · DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を有する者（MINI により評価する）。 · DSM-IV-TR により定義される躁病若しくは軽躁病エピソード､統合失調症若しくは他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、一般身体疾患による精神疾患を含む）の合併又は既往を有する者。 · 過去 6 ヵ月以内に DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）を有する者（スクリーニング時の尿中薬物検査は陰性であること）。 · 臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者。 · 神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病等）を有する者。 · 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある II 軸障害を有する者。 (5) デュロキセチンに対する過敏症の既往を有する者。 (6) 併用禁止薬を使用していた者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が 1 回以上必要になると予想される者。 (7) 妊娠中又は授乳中の女性。 (8) 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。 (9) 治験責任医師又は治験分担医師により、適切な抗うつ薬 2 剤を 6 週間以上投与しても、うつ症状に効果がみられなかったと判断された者。 (10) 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。 (11) スクリーニング時に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。 (12) スクリーニング時に眼圧上昇の合併若しくは既往を有する者、又は急性狭隅角緑内障のリスクを有する者。 (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、感染症、皮膚及び皮下組織疾患又は代謝障害等）。 (14) 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。 (15) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える者。

表 2.7.6.40-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(16) 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。 (17) 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。 (18) 過去にデュロキセチンの治療に対して反応しなかった者。 (19) 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。 (20) スクリーニング時の検査において TSH の値が基準値外であり、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。 (21) 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。 (22) 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。 (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) 過去に本試験に参加したことがある者。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 2.5、5 mg、デュロキセチン 60 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 群及びプラセボ群ではプラセボを 1 週間投与した。デュロキセチン群ではデュロキセチン 30 mg を 1 週間投与した。 いずれの期間も治験薬は 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（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 副次評価項目 · 各評価時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における 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） · HAM-D24 反応維持率(反応維持とは HAM-D24 合計スコアが一度ベースラインから 20%以上減少した状態が投与 6 週まで維持され、かつ投与 8 週時点で 50%以上減少した場合と定義する） · 投与 8 週時点における MADRS 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合と定義する） · 各評価時点における MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-I スコア、CGI-S スコア及び MADRS-S スコアのベースラインからの変化量 · SDS 合計スコア · HEA 質問票により評価したヘルスケアリソースの利用度 **探索的** · LSEQ スコア · 性機能障害（ASEX を用いた評価） · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） **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
解析方法	**解析対象集団** · 最大の解析対象集団： 無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、有効性の主要評価項目に関してベースライン後のデータを少なくとも 1 つ以上有するすべての被験者 · 安全性データの解析対象集団： 無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者

表 2.7.6.40-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**有効性の解析** (1)　主要評価項目 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量について、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 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。 (2)　副次評価項目 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点（LOCF）における HAM-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、投与 8 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について、主要評価項目と同様に解析した。 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率については、ベースラインのスコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析により、プラセボ群に対する Lu AA21004 各投与群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。 (3)　第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため、有意水準 5%で、以下の階層的手順に従って検定した。統計学的に有意な差が認められなかった場合は、以降の手順は中止することとした。 1. 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 2. 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 反応率 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 3. 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 4. ベースライン時の HAM-A 合計スコアが 20 以上の部分集団における投与 8 週時点（LOCF）の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 5. 投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 6. 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率 （Lu AA21004 5 mg vs プラセボ） 7. 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 （Lu AA21004 2.5 mg vs プラセボ） (4)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5% · 信頼係数：95%（両側推測） **安全性及び探索的項目の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現例数及び発現頻度等を、投与群ごとに集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の事象が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。

表 2.7.6.40-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因の可能性も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に相関関係がない、又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図については、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試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 スコアが 19 以上、各項目のスコアのうち 3 つが 4 以上、各項目のスコアのいずれかが 5 以上）の割合を投与群ごとに算出した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 560 例（各投与群 140 例） **設定根拠** HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量において、共通の標準偏差を 9.5 と仮定し、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群との比較を 2 標本 t 検定、有意水準 5%（両側）で行うとき、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の差 3.5 を 85%以上の検出力で検出できる被験者数として、1 群 140 例（計 560 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：2008 年 4 月 10 日 試験終了日：2008 年 12 月 30 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.40-2 に示す。

表 2.7.6.40-2　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	
Week	-1	0	1	2	4	6	8	9	12
Day	-7	0	7	14	28	42	56	63	84
同意取得	X								
選択／除外基準	X	X[c]							
診断（DSM-IV-TR）	X								
既往歴、被験者背景、身長、腹囲	X								
うつ病歴	X								
月経周期データ[d]	X				X		X		
診察	X						X		
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X		
体重	X	X			X		X		
臨床検査	X[e]	X			X		X		
妊娠検査[f]	X	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
薬剤歴	X								
併用薬の調査	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X
MINI	X								
無作為化		X							
HAM-D24	X	X	X	X	X	X	X		
MADRS	X	X	X	X	X	X	X		
HAM-A		X	X	X	X	X	X		
CGI-S		X	X	X	X	X	X		
CGI-I			X	X	X	X	X		
SDS		X	X	X		X	X		
HEA		X					X		
MADRS-S		X	X		X		X		
LSEQ			X		X	X	X		
ASEX		X	X	X	X	X	X		
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	
IVRS コンタクト	X	X		X	X	X	X		
治験薬の交付		X[h]		X	X	X			
二重盲検漸減投与期間用治験薬の交付							X[i]		
治験薬の返却及び管理			X	X	X	X	X	X	X[i]

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. 継続投与試験への参加者を除き、終了（又は中止）4 週後に電話連絡による安全性の追跡調査を実施した。
c. 選択／除外基準は、ベースライン時に再度評価した。
d. 月経周期データは、妊娠する可能性のある女性のみ確認した。
e. 臨床検査では、ベースライン時までに尿中薬物検査結果が陰性であることを確認した。
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投与終了時（又は中止時）に血清中 hCG を測定した。その他、通常の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。
h. 治験薬は Day 1 に初回投与した。1 日 1 回 1 錠を、可能であれば朝に投与した。
i. 治験薬の返却及び管理は、継続投与試験に参加しなかった被験者及び中止した被験者にのみ実施した。

2.7.6.40.2 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 2.7.6.40-3 に示す。

611 例が無作為化され、完了例は 451 例であった。中止例は 152 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 597 例、安全性データの解析対象集団は 603 例であった。

表 2.7.6.40-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 2.5 mg 群	Lu AA21004 5 mg 群	デュロキセチン群	全体
無作為化例	153	153	153	152	611
完了	120 (78.4)	99 (64.7)	122 (79.7)	110 (72.4)	451 (73.8)
中止	31 (20.3)	50 (32.7)[a]	31 (20.3)	40 (26.3)	152 (24.9)
治験薬未投与例	2 (1.3)	4 (2.6)	0	2 (1.3)	8 (1.3)
中止理由					
有害事象	7 (4.6)	7 (4.6)	12 (7.8)	17 (11.2)	43 (7.0)
有効性の欠如	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	5 (0.8)
服薬不遵守	3 (2.0)	4 (2.6)	0	2 (1.3)	9 (1.5)
治験実施計画書からの逸脱	5 (3.3)	7 (4.6)	2 (1.3)	5 (3.3)	19 (3.1)
自発的な中止	6 (3.9)	12 (7.8)	5 (3.3)	6 (3.9)	29 (4.7)
追跡不能	8 (5.2)	19 (12.4)	8 (5.2)	11 (7.2)	46 (7.5)
その他	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	8 (1.3)
最大の解析対象集団	149 (97.4)	146 (95.4)	153 (100)	149 (98.0)	597 (97.7)
安全性データの解析対象集団	151 (98.7)	149 (97.4)	153 (100)	150 (98.7)	603 (98.7)

例数（%）

a. 1 例は、無作為化後中止となったが、症例報告書に必要事項が記載されていないため中止理由は不明。

総括報告書 Table 10.a、Figure 10 a、Table 15.1.4（5.3.5.1-11）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 2.7.6.40-4 に示す。

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

表 2.7.6.40-4　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=153)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=153)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=153)	デュロキセチン群 (n=152)	p 値
性別	男性	60 (39.2)	55 (35.9)	47 (30.7)	61 (40.1)	0.389
	女性	93 (60.8)	98 (64.1)	106 (69.3)	91 (59.9)	
年齢（歳）		42.6 (13.76)	42.6 (12.85)	43.1 (13.89)	42.7 (14.38)	0.830
人種	白人[a]	121 (79.1)	112 (73.2)	108 (70.6)	111 (73.0)	0.742
	黒人	28 (18.3)	35 (22.9)	40 (26.1)	36 (23.7)	
	アジア人	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	
	アメリカンインディアン／アラスカ先住民	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	35 (22.9)	21 (13.7)	19 (12.4)	28 (18.4)	0.183
	その他	118 (77.1)	132 (86.3)	133 (86.9)	123 (80.9)	
体重（kg）		84.22 (20.144)	85.08 (24.126)	88.61 (25.779)	87.44 (20.695)	0.135
身長（cm）		168.98 (9.141)	169.50 (9.385)	167.98 (9.833)	170.37 (9.624)	0.236
BMI（kg/m^2）		29.58 (7.263)	29.48 (7.479)	31.38 (8.846)	30.14 (6.773)	0.035
現在のエピソードのタイプ[b]	単一性	31 (20.5)[c]	32 (21.5)[d]	26 (17.0)	32 (21.3)[e]	-
	反復性	120 (79.5)[c]	117 (78.5)[d]	127 (83.0)	118 (78.7)[e]	-
現在のエピソードに対する薬剤治療[b]	有	94 (62.3)[c]	84 (56.4)[d]	98 (64.1)	92 (61.3)[e]	-
	無	26 (17.2)[c]	33 (22.1)[d]	29 (19.0)	26 (17.3)[e]	-
HAM-D24 合計スコア		29.5 (6.05)	29.8 (5.42)	29.8 (5.58)	28.7 (5.08)	0.419
MADRS 合計スコア		30.0 (4.39)	29.8 (4.61)	30.1 (4.51)	29.4 (4.31)	0.785
HAM-A 合計スコア		18.8 (5.53)	19.3 (5.22)[f]	18.7 (5.74)	17.4 (5.47)	0.076
CGI-S スコア		4.5 (0.62)	4.6 (0.62)[f]	4.6 (0.65)	4.5 (0.67)	0.712

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=151
d. n=149
e. n=150
f. n=152
総括報告書 Table 10.b、Table 10.c、Table 10.d（5.3.5.1-11）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.40-5 に示す。

投与 8 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-10.50、Lu AA21004 2.5 mg 群では-12.04 及び 5 mg 群では-11.08 であった。Lu AA21004 2.5 及び 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-1.54 及び-0.58 であり、

Lu AA21004 5 mg 群では統計学的に有意な差は認められなかった。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た。

投与 8 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、デュロキセチン群では-13.47 であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-2.96 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.40-5　投与 8 週時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、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	149	-10.50 (0.757)	-	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-12.04 (0.744)	-1.54 (1.038)	-3.58, 0.50	0.138 [a]
Lu AA21004 5 mg 群	153	-11.08 (0.737)	-0.58 (1.036)	-2.61, 1.46	0.577
デュロキセチン群	149	-13.47 (0.750)	-2.96 (1.047)	-5.02, -0.91	0.005 [b]

a. あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
b. 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 15.2.1.1.2（5.3.5.1-11）から引用

2）副次評価項目

階層的手順の 1 番目である Lu AA21004 5 mg 群での投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（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た。このため、副次評価項目の結果ではすべて有意水準を調整していない。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

① CGI-I スコア

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.40-6 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 2.5 及び 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では-0.06 及び 5 mg 群では-0.16 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-0.40 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.40-6　投与 8 週時点における CGI-I スコア（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
プラセボ群	149	2.79 (0.098)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	146	2.73 (0.096)	-0.06	0.680
Lu AA21004 5 mg 群	153	2.63 (0.095)	-0.16	0.230
デュロキセチン群	149	2.39 (0.097)	-0.40	0.003

総括報告書 Table 15.2.5.1.2（5.3.5.1-11）から引用

② SDS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.40-7 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 2.5 及び 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、2.5 mg 群では 0.37 及び 5 mg 群では 0.23 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-2.09 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.40-7　投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
プラセボ群	130	-6.83 (0.638)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	122	-6.46 (0.640)	0.37	0.672
Lu AA21004 5 mg 群	123	-6.59 (0.641)	0.23	0.790
デュロキセチン群	114	-8.91 (0.672)	-2.09	0.021

総括報告書 Table 15.2.9.1.2（5.3.5.1-11）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 2.7.6.40-8 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 2.5 及び 5 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.347 及び 1.045 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

デュロキセチン群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.970 であり、p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.40-8　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	149	34 (22.8)	-	-
Lu AA21004 2.5 mg 群	146	42 (28.8)	1.347	0.272
Lu AA21004 5 mg 群	153	36 (23.5)	1.045	0.875
デュロキセチン群	149	56 (37.6)	1.970	0.010

総括報告書 Table 15.2.2.2.13（5.3.5.1-11）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 2.7.6.40-9 に示す。

各評価時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 2.5 及び 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も、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 2.7.6.40-9　各評価時点における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、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	142	-2.63 (0.356)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	143	-2.98 (0.343)	-0.35	0.468
	Lu AA21004 5 mg 群	150	-2.55 (0.339)	0.08	0.876
	デュロキセチン群	147	-2.30 (0.346)	0.33	0.503
Week 2	プラセボ群	149	-3.82 (0.419)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-4.41 (0.412)	-0.59	0.303
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-3.76 (0.408)	0.06	0.915
	デュロキセチン群	149	-3.94 (0.415)	-0.12	0.834
Week 4	プラセボ群	149	-5.12 (0.457)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-5.10 (0.450)	0.02	0.980
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-4.25 (0.445)	0.87	0.167
	デュロキセチン群	149	-4.88 (0.454)	0.23	0.714
Week 6	プラセボ群	149	-5.84 (0.482)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-5.77 (0.474)	0.07	0.918
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-4.89 (0.469)	0.95	0.153
	デュロキセチン群	149	-6.15 (0.478)	-0.31	0.638
Week 8	プラセボ群	149	-5.75 (0.502)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-5.91 (0.494)	-0.16	0.815
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-5.29 (0.488)	0.46	0.499
	デュロキセチン群	149	-6.56 (0.498)	-0.80	0.248

総括報告書 Table 15.2.3.1.2（5.3.5.1-11）から引用

⑤ CGI-S 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 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 2.7.6.40-10 に示す。

各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 2.5 及び 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の p 値は 0.05 以上であった。

デュロキセチン群では、投与 1、6 及び 8 週時点でプラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.40-10　各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、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	142	-0.28 (0.055)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	143	-0.40 (0.053)	-0.12	0.103
	Lu AA21004 5 mg 群	150	-0.37 (0.053)	-0.10	0.205
	デュロキセチン群	147	-0.44 (0.054)	-0.16	0.030
Week 2	プラセボ群	149	-0.63 (0.071)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-0.65 (0.069)	-0.02	0.865
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-0.66 (0.069)	-0.03	0.743
	デュロキセチン群	149	-0.75 (0.070)	-0.12	0.215
Week 4	プラセボ群	149	-0.92 (0.086)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-0.92 (0.085)	0.00	0.999
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-0.90 (0.084)	0.03	0.827
	デュロキセチン群	149	-1.12 (0.085)	-0.20	0.092
Week 6	プラセボ群	149	-1.11 (0.094)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-1.08 (0.092)	0.03	0.789
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-1.08 (0.091)	0.03	0.816
	デュロキセチン群	149	-1.39 (0.093)	-0.28	0.031
Week 8	プラセボ群	149	-1.14 (0.103)	-	-
	Lu AA21004 2.5 mg 群	146	-1.21 (0.102)	-0.07	0.627
	Lu AA21004 5 mg 群	153	-1.17 (0.101)	-0.03	0.823
	デュロキセチン群	149	-1.56 (0.102)	-0.42	0.003

総括報告書 Table 15.2.4.1.2（5.3.5.1-11）から引用

（4）安全性及び探索的項目の結果

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 2.7.6.40-11 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 63.6%（96/151 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 64.4%（96/149 例）、5 mg 群では 70.6%（108/153 例）及びデュロキセチン群では 85.3%（128/150 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 48.3%（73/151 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 52.3%（78/149 例）、5 mg 群では 60.1%（92/153 例）及びデュロキセチン群では 78.7%（118/150 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。高度な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 9.3%（14/151 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 6.0%（9/149 例）、5 mg 群では 7.2%（11/153 例）及びデュロキセチン群では 10.7%（16/150 例）であった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.3%（2/151 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 0%、5 mg 群では 2.0%（3/153 例）及びデュロキセチン群では 1.3%（2/150 例）であった。

中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 5.3%（8/151 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 5.4%（8/149 例）、5 mg 群では 8.5%（13/153 例）及びデュロキセチン群では 10.7%（16/150 例）であった。

表 2.7.6.40-11　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=151)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=149)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=153)	デュロキセチン群 (n=150)
すべての有害事象		96 (63.6)	96 (64.4)	108 (70.6)	128 (85.3)
すべての有害事象（件数）		242	224	332	467
因果関係	否定できない	73 (48.3)	78 (52.3)	92 (60.1)	118 (78.7)
	なし	23 (15.2)	18 (12.1)	16 (10.5)	10 (6.7)
程度	軽度	41 (27.2)	49 (32.9)	39 (25.5)	47 (31.3)
	中等度	41 (27.2)	38 (25.5)	58 (37.9)	65 (43.3)
	高度	14 (9.3)	9 (6.0)	11 (7.2)	16 (10.7)
死亡		0	0	0	0
重篤な有害事象		2 (1.3)	0	3 (2.0)	2 (1.3)
中止に至った有害事象		8 (5.3)	8 (5.4)	13 (8.5)	16 (10.7)

例数（%）
総括報告書 Table12.a（5.3.5.1-11）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 2.7.6.40-12 に示す。

Lu AA21004 2.5 又は 5 mg 群で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、口内乾燥及び頭痛であった。

表 2.7.6.40-12　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 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=149)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=153)	デュロキセチン群 (n=150)
有害事象発現例数	96 (63.6)	96 (64.4)	108 (70.6)	128 (85.3)
全身障害および投与局所様態				
疲労	5 (3.3)	3 (2.0)	3 (2.0)	13 (8.7)
胃腸障害				
悪心	16 (10.6)	24 (16.1)	44 (28.8)	63 (42.0)
口内乾燥	11 (7.3)	16 (10.7)	16 (10.5)	40 (26.7)
下痢	13 (8.6)	7 (4.7)	14 (9.2)	19 (12.7)
便秘	11 (7.3)	6 (4.0)	6 (3.9)	18 (12.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	8 (5.3)
神経系障害				
頭痛	18 (11.9)	20 (13.4)	24 (15.7)	21 (14.0)
浮動性めまい	7 (4.6)	10 (6.7)	9 (5.9)	22 (14.7)
傾眠	6 (4.0)	3 (2.0)	9 (5.9)	20 (13.3)
精神障害				
不眠症	6 (4.0)	6 (4.0)	6 (3.9)	11 (7.3)
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	4 (2.6)	4 (2.7)	4 (2.6)	11 (7.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.b（5.3.5.1-11）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 2.7.6.40-13 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 5 mg 群の 1 例で発現した心房細動及びデュロキセチン群の 1 例で発現したパニック発作であった。

表 2.7.6.40-13　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 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	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/07/29 20[redacted]/08/28	人工流産	20[redacted]/09/11 （45）	20[redacted]/09/11	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]/05/28 20[redacted]/06/09	うつ病	20[redacted]/06/13 （17）	20[redacted]/11/17	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/08/28 20[redacted]/10/08	冠動脈疾患	20[redacted]/10/09 （43）	継続中	関連なし	高度	投与中止	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/07/30 20[redacted]/08/11	頭部損傷	20[redacted]/08/06 （8）	20[redacted]/08/08	関連なし	高度	投与中止	回復
				痙攣	20[redacted]/08/06 （8）	20[redacted]/08/06	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/10/09 20[redacted]/11/05	心房細動	20[redacted]/11/05 （28）	20[redacted]/11/05	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/05/08 20[redacted]/06/03	急性心筋梗塞	20[redacted]/06/04 （28）	20[redacted]/06/06	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/06/18 20[redacted]/07/04	パニック発作	20[redacted]/07/05 （18）	20[redacted]/07/06	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（5.3.5.1-11）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 2.7.6.40-14 に示す。

Lu AA21004 2.5 又は 5 mg 群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心及び自殺念慮であった。

同一被験者で複数の中止に至った有害事象がみられた被験者は、プラセボ群では 2 例（1 例で末梢性浮腫、体重増加及び霧視並びに 1 例で頭痛及び悪心）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 1 例（頭痛及び浮動性めまい）、5 mg 群では 1 例（不眠症及び落ち着きのなさ）、デュロキセチン群では 3 例（1 例でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、1 例で失見当識、悪心及び傾眠並びに 1 例でパニック発作及び大うつ病）であった〔総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.5.1-11）〕。

表 2.7.6.40-14　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=151)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=149)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=153)	デュロキセチン 群 (n=150)
有害事象発現例数	8 (5.3)	8 (5.4)	13 (8.5)	16 (10.7)
心臓障害	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.7)
心房細動	0	0	1 (0.7)	0
冠動脈疾患	0	0	1 (0.7)	0
眼障害	1 (0.7)	0	0	0
霧視	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (3.3)	5 (3.3)
悪心	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.3)	4 (2.7)
下痢	1 (0.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	1 (0.7)
嘔吐	0	1 (0.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)
疲労	0	0	0	1 (0.7)
易刺激性	1 (0.7)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (1.3)	0
頭部損傷	0	0	1 (0.7)	0
上肢骨折	0	0	1 (0.7)	0
臨床検査	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0
体重増加	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	3 (2.0)	1 (0.7)	0	4 (2.7)
傾眠	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)
頭痛	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
浮動性めまい	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.k、Table 15.3.1.8（5.3.5.1-11）から引用

表 2.7.6.40-14　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）（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=149)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=153)	デュロキセチン 群 (n=150)
精神障害	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (2.7)
不眠症	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
自殺念慮	0	2 (1.3)	0	0
不安	0	0	1 (0.7)	0
うつ病	1 (0.7)	0	0	0
失見当識	0	0	0	1 (0.7)
リビド消失	0	0	1 (0.7)	0
大うつ病	0	0	0	1 (0.7)
パニック発作	0	0	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.7)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	0	0
乳房分泌	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
多汗症	0	0	0	2 (1.3)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.k、Table 15.3.1.8（5.3.5.1-11）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、各質問に「はい」と回答した被験者数は、すべての投与群で試験期間を通して減少し、プラセボ群と Lu AA21004 2.5 及び 5 mg 群との間で明らかな違いはみられなかった〔総括報告書 Table 12.i（5.3.5.1-11）〕。

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 33.3%（14/42 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 51.0%（25/49 例）、5 mg 群では 37.5%（18/48 例）及びデュロキセチン群では 46.9%（23/49 例）であった〔総括報告書 Table 12.f（5.3.5.1-11）〕。

5）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースライン時及びベースラインからの変化量（平均値）は、概ね基準値内であり、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。尿検査（pH）の投与前後の平均値も基準値内であった。すべての臨床検査項目のシフトテーブルにおいて、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。

6）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン及び体重については、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。身体所見に臨床的に意味のあるものはみられなかった。心電図パラメータの平均値及びその変化量は基準値内であり、投与群間で同程度であった。

2.7.6.40.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5 及び 5 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目及び副次評価項目において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。
・デュロキセチン群では、主要評価項目及び重要な副次評価項目において、プラセボ群との間に統計学的に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 2.5 及び 5 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。

2.7.6.41 海外第 3 相二重盲検比較試験（10、15 mg）（317 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-12

2.7.6.41.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.41-1 に示す。

表 2.7.6.41-1　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（10 及び 15 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、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。 **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（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の母集団薬物動態を評価する。 ・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。 ・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。 ・大うつ病性障害患者を対象として、仕事の生産性への影響を探索的に検討する。

表 2.7.6.41-1　試験の概要（続き）

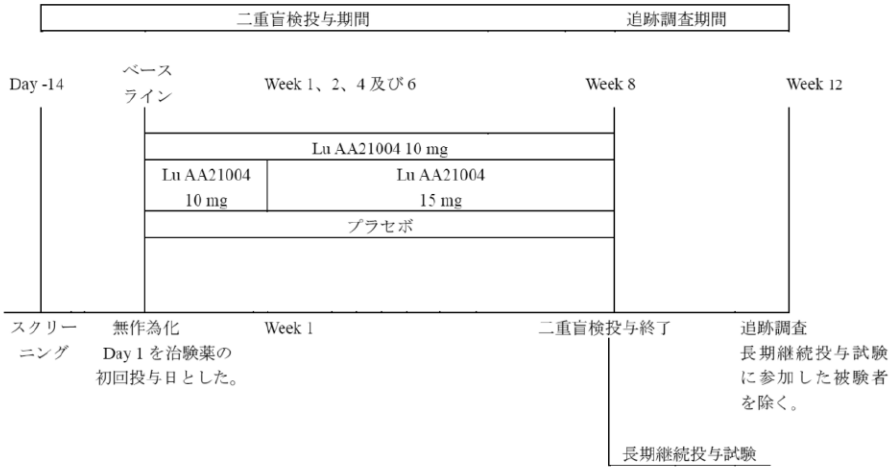
項　　目	内　　容
試験デザイン	本試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、並行群間比較試験である。 被験者をプラセボ群、Lu AA21004 10 又は 15 mg 群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。8 週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、二重盲検投与期間後 4 週目に安全性の追跡調査（電話）を実施した（314 試験に参加した被験者を除く）。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	65 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 大うつ病性障害患者 **選択基準** (1) 治験実施計画書を理解し、要件を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には中央測定機関の判読者によって実施される SCID を用いた。 (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) 中央測定機関の判読者による判定で、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。

表 2.7.6.41-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準(続き)	(5)　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)　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。 (8)　現在、認知行動療法若しくは組織的心理療法を受けている者、又は試験期間中にこれらの療法を開始する予定のある者。 (9)　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。 (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。 (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。 (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)]。 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。 (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)　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。 · 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 · 血清総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 · 血清中の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者 (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。 (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。 (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。 (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。 (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	Lu AA21004 10、15 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。Lu AA21004 15 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与した。Lu AA21004 又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。

表 2.7.6.41-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	**有効性** 主要評価項目 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 **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 スコア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 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） · 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 · 投与 8 週時点における WPAI サブ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** · 最大の解析対象集団： 無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、有効性の主要評価項目に関してベースライン後のデータを少なくとも 1 つ以上有する被験者 · 治験実施計画書に適合した対象集団： 最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がない被験者 · 安全性データの解析対象集団： 無作為化例のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 なお、1 施設（施設番号：7070）は治験実施の手順に問題があったため、当該施設の有効性データをすべての有効性の解析から除外することとし、当該施設の被験者は、最大の解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団から除外した。当該施設の被験者の安全性データは安全性の解析に含めることとしたが、C-SSRS 及び追加解析の対象からは除外した。 **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、共分散の構造は無構造を指定した。

表 2.7.6.41-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法(続き)	(2)　副次評価項目 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 寛解率は、ベースラインのスコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析により、プラセボ群に対する Lu AA21004 各投与群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。 (3)　その他の評価項目 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量及び 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。 (4)　第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため､Lu AA21004 の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 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 スコアの平均値 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 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 (5)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5%（階層的手順は 2.5%） · 信頼係数：95%（両側推測） **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として、以下の集計を行った。 (1)　有害事象 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又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 たぶん関連あり · 時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない · 時間的に相関関係が認められるが、他の要因の可能性も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし · 時間的に相関関係がない、又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。さらに、PCS を示した被験者数及び被験者の割合を集計した。臨床検査値について、基準値外の値の一覧表を作成した。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。 (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。

表 2.7.6.41-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法(続き)	(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 スコアが 19 以上、各項目のスコアのうち 3 つが 4 以上、各項目のスコアのいずれかが 5 以上）の割合を算出した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 450 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）で行うとき、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 8 月 11 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2012 年 6 月 4 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 2.7.6.41-2 に示す。