表 2.7.6.41-2　試験スケジュール

	スクリーニング	二重盲検投与期間						
		ベースライン					終了/中止 [a]	追跡調査 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	
Week	-2	0	1	2	4	6	8	12
Day	-14	0	7	14	28	42	56	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） [d]	X							
SCID	X							
既往歴、被験者背景、身長、腹囲	X							
精神疾患の既往歴	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 [e]	X	X			X		X	
薬物動態評価用採血 [f]					X		X	
妊娠検査 [g]	X	X	X	X	X	X	X	
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 [h]	X	X	X	X	X	X	X	X [i]
併用薬		X [j]	X	X	X	X	X	X
無作為化		X						
MADRS	X [k]	X	X	X	X	X	X	
HAM-A		X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	
SDS		X				X	X	
ASEX		X	X	X	X	X	X	
WPAI		X					X	
CPFQ		X					X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付		X [l]	X	X	X	X		
治験薬の返却及び管理			X	X	X	X	X	

a. 中止した被験者（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、投与終了（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. DSM-IV-TR による診断は、スクリーニングの初期（MedAvante 社による評価の前）には実施医療機関で行った。
e. 臨床検査は、ベースライン時、Visit 5 及び投与終了時（又は中止時）は絶食下で実施した。スクリーニング時に尿中薬物検査を実施した。
f. 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。
g. 妊娠検査はすべての女性被験者に対して行い、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。他の Visit では通常の妊娠検査（尿中 hCG）を実施した。
h. 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。
i. 早期に中止した被験者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、未回復の有害事象、及び重篤な有害事象を調査した。
j. 継続中のすべての併用薬の使用状況を調査した。
k. スクリーニングの初期に、実施医療機関は MADRS を指標として大うつ病性障害の程度を評価し、初期適格性を決定した。実施医療機関の評価は、MedAvante 社の評価の前に実施し、同日には実施しないこととした。
l. 治験薬は無作為化後 Day 1 に初回投与した。

2.7.6.41.2 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 2.7.6.41-3 に示す。

469 例が無作為化され、完了例は 385 例であった。中止例は 84 例であり、主な中止理由は、PTE 又は有害事象及び自発的な中止であった。

最大の解析対象集団は 434 例、安全性データの解析対象集団は 465 例であった。

表 2.7.6.41-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 15 mg 群	全体
無作為化例	160 (100)	157 (100)	152 (100)	469 (100)
完了	133 (83.1)	131 (83.4)	121 (79.6)	385 (82.1)
中止	27 (16.9)	26 (16.6)	31 (20.4)	84 (17.9)
中止理由				
PTE 又は有害事象	6 (3.8)	8 (5.1)	12 (7.9)	26 (5.5)
肝機能検査値異常	0	0	0	0
有効性の欠如	4 (2.5)	2 (1.3)	0	6 (1.3)
服薬不遵守	2 (1.3)	0	1 (0.7)	3 (0.6)
治験実施計画書からの逸脱	4 (2.5)	3 (1.9)	3 (2.0)	10 (2.1)
自発的な中止	2 (1.3)	6 (3.8)	10 (6.6)	18 (3.8)
追跡不能	7 (4.4)	7 (4.5)	3 (2.0)	17 (3.6)
その他	2 (1.3)	0	2 (1.3)	4 (0.9)
最大の解析対象集団	149 (93.1)	143 (91.1)	142 (93.4)	434 (92.5)
安全性データの解析対象集団	160 (100.0)	154 (98.1)	151 (99.3)	465 (99.1)

例数（%）
総括報告書 Table 10.b（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-4 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 2.7.6.41-4　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=160)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=157)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=152)	全体 (n=469)
性別	男性	52 (32.5)	44 (28.0)	44 (28.9)	140 (29.9)
	女性	108 (67.5)	113 (72.0)	108 (71.1)	329 (70.1)
年齢（歳）		46.2 (11.79)	45.2 (11.94)	43.8 (13.51)	45.1 (12.44)
人種	白人	124 (77.5)	115 (73.2)	109 (71.7)	348 (74.2)
	黒人	35 (21.9)	39 (24.8)	38 (25.0)	112 (23.9)
	アジア人	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)	6 (1.3)
	アメリカ／アラスカ先住民	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (0.6)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	20 (12.5)	16 (10.2)	18 (11.8)	54 (11.5)
	その他	140 (87.5)	141 (89.8)	134 (88.2)	415 (88.5)
体重（kg）		89.14 (24.010)	87.74 (23.914)	86.49 (23.154)	87.81 (23.678)
身長（cm）		168.85 (10.407)	167.35 (9.523)	167.52 (9.789)	167.92 (9.920)
BMI（kg/m^2）		31.14 (7.533)	31.29 (8.063)	30.78 (7.752)	31.07 (7.771)
現在のエピソードに対する薬剤治療	有	147 (91.9)	148 (94.3)	129 (84.9)	424 (90.4)
	無	11 (6.9)	9 (5.7)	20 (13.2)	40 (8.5)
MADRS 合計スコア		33.4 (4.53)	34.1 (4.07)	33.7 (4.51)	33.7 (4.37)
HAM-A 合計スコア		20.0 (6.14)	20.1 (5.77)	19.5 (5.42)	19.9 (5.78)
CGI-S スコア		4.7 (0.61)	4.7 (0.56)	4.6 (0.59)	4.7 (0.59)

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 15.1.9.1（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-5 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-12.87、Lu AA21004 10 mg 群では-13.66、15 mg 群では-13.36 であった。Lu AA21004 10 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値はそれぞれ-0.79 及び-0.49 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差は認められなかった。Lu AA21004 10 及び 15 mg 群のいずれでも、あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止した。

表 2.7.6.41-5　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	126	-12.87 (1.043)	-	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	123	-13.66 (1.064)	-0.79 (1.488)	-3.71, 2.14	0.597
Lu AA21004 15 mg 群	113	-13.36 (1.087)	-0.49 (1.501)	-3.44, 2.46	0.745

総括報告書 Table 11.f（5.3.5.1-12）から引用

2）副次評価項目

Lu AA21004 10 及び 15 mg 群のいずれにおいても、階層的手順の 1 番目である投与 8 週時点（MMRM）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）で統計学的に有意な差が認められなかった。このため、いずれの群でもあらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止し、副次評価項目の結果ではすべて有意水準を調整していない。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

① MADRS 反応率

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.41-6 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 15 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.232 及び 1.212 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-6　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	149	49 (32.9)	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	143	54 (37.8)	1.232	0.396
Lu AA21004 15 mg 群	142	53 (37.3)	1.212	0.435

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（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-7 に示す。

投与 8 週時点における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 10 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.09 及び-0.05 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-7　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	127	2.65 (0.105)	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	123	2.56 (0.107)	-0.09	0.554
Lu AA21004 15 mg 群	114	2.60 (0.110)	-0.05	0.739

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（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-8 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 15 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.291 及び 1.116 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-8　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	33 (22.1)	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	143	38 (26.6)	1.291	0.352
Lu AA21004 15 mg 群	142	34 (23.9)	1.116	0.694

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（5.3.5.1-12）から引用

④ SDS 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果（投与 8 週時点）を表 2.7.6.41-9 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 及び 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 の各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.92 及び 0.69 であり、いずれの群でも p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-9　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	77	-9.38 (0.877)	-	-
Lu AA21004 10 mg 群	74	-10.30 (0.959)	-0.92	0.464
Lu AA21004 15 mg 群	62	-8.69 (0.990)	0.69	0.600

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（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-10 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 及び 15 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差の p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-10　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	147	-4.75(0.612)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	140	-5.26(0.626)	-0.51	0.558
	Lu AA21004 15 mg 群	136	-4.60(0.632)	0.15	0.861
Week 2	プラセボ群	143	-7.13(0.707)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	137	-7.31(0.724)	-0.18	0.856
	Lu AA21004 15 mg 群	133	-7.85(0.730)	-0.72	0.477
Week 4	プラセボ群	137	-11.03(0.880)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	128	-11.21(0.906)	-0.18	0.883
	Lu AA21004 15 mg 群	125	-10.89(0.914)	0.14	0.910
Week 6	プラセボ群	131	-11.62(0.953)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	126	-13.54(0.976)	-1.92	0.159
	Lu AA21004 15 mg 群	119	-12.45(0.991)	-0.83	0.546
Week 8	プラセボ群	126	-12.87(1.043)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	123	-13.66(1.064)	-0.79	0.597
	Lu AA21004 15 mg 群	113	-13.36(1.087)	-0.49	0.745

総括報告書 Table 15.2.1.1.5（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-11 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 及び 15 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差の p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-11　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	147	-0.39 (0.058)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	140	-0.43 (0.060)	-0.04	0.646
	Lu AA21004 15 mg 群	136	-0.36 (0.061)	0.03	0.692
Week 2	プラセボ群	142	-0.70 (0.072)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	138	-0.72 (0.074)	-0.02	0.816
	Lu AA21004 15 mg 群	133	-0.68 (0.075)	0.02	0.868
Week 4	プラセボ群	137	-1.07 (0.090)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	128	-1.05 (0.093)	0.02	0.852
	Lu AA21004 15 mg 群	125	-1.14 (0.094)	-0.07	0.578
Week 6	プラセボ群	131	-1.22 (0.104)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	126	-1.36 (0.107)	-0.13	0.363
	Lu AA21004 15 mg 群	119	-1.32 (0.108)	-0.10	0.487
Week 8	プラセボ群	127	-1.44 (0.114)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	123	-1.47 (0.117)	-0.04	0.811
	Lu AA21004 15 mg 群	114	-1.50 (0.119)	-0.06	0.715

総括報告書 Table 15.2.3.1.5（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-12 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 及び 15 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差の p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.41-12　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	147	-3.07 (0.388)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	140	-3.35 (0.398)	-0.27	0.622
	Lu AA21004 15 mg 群	136	-3.37 (0.402)	-0.29	0.596
Week 2	プラセボ群	142	-4.59 (0.442)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	137	-5.09 (0.452)	-0.50	0.425
	Lu AA21004 15 mg 群	133	-4.78 (0.456)	-0.19	0.763
Week 4	プラセボ群	136	-6.70 (0.497)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	128	-7.36 (0.512)	-0.65	0.357
	Lu AA21004 15 mg 群	125	-6.41 (0.517)	0.30	0.679
Week 6	プラセボ群	131	-7.38 (0.528)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	126	-7.80 (0.542)	-0.42	0.576
	Lu AA21004 15 mg 群	119	-7.14 (0.551)	0.25	0.744
Week 8	プラセボ群	127	-7.99 (0.578)	-	-
	Lu AA21004 10 mg 群	123	-8.07 (0.591)	-0.07	0.929
	Lu AA21004 15 mg 群	114	-8.02 (0.605)	-0.02	0.977

総括報告書 Table 15.2.2.1.5（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-13 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 71.3%（114/160 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 77.3%（119/154 例）及び 15 mg 群では 78.1%（118/151 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 51.3%（82/160 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 65.6%（101/154 例）及び 15 mg 群では 66.2%（100/151 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 5.6%（9/160 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 7.8%（12/154 例）及び 15 mg 群では 7.9%（12/151 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 10 mg 群ではいずれも 0.6%（1/160 例及び 1/154 例）で、15 mg 群では 0%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%（7/160 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 5.2%（8/154 例）及び 15 mg 群では 7.9%（12/151 例）であった。

表 2.7.6.41-13　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=160)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=154)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)
すべての有害事象		114 (71.3)	119 (77.3)	118 (78.1)
すべての有害事象（件数）		328	373	398
因果関係	否定できない	82 (51.3)	101 (65.6)	100 (66.2)
	なし	32 (20.0)	18 (11.7)	18 (11.9)
程度	軽度	36 (22.5)	51 (33.1)	48 (31.8)
	中等度	69 (43.1)	56 (36.4)	58 (38.4)
	高度	9 (5.6)	12 (7.8)	12 (7.9)
死亡		0	0	0
重篤な有害事象		1 (0.6)	1 (0.6)	0
中止に至った有害事象		7 (4.4)	8 (5.2)	12 (7.9)

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-14 に示す。

Lu AA21004 10 又は 15 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、便秘、下痢、嘔吐、鼓腸、頭痛及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.41-14　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=160)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=154)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)
有害事象発現例数	114 (71.3)	119 (77.3)	118 (78.1)
胃腸障害			
悪心	17 (10.6)	47 (30.5)	51 (33.8)
口内乾燥	11 (6.9)	24 (15.6)	8 (5.3)
便秘	6 (3.8)	16 (10.4)	14 (9.3)
下痢	10 (6.3)	10 (6.5)	15 (9.9)
嘔吐	4 (2.5)	7 (4.5)	18 (11.9)
鼓腸	4 (2.5)	10 (6.5)	5 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	8 (5.0)	5 (3.2)	4 (2.6)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	8 (5.0)	6 (3.9)	3 (2.0)
神経系障害			
頭痛	29 (18.1)	24 (15.6)	25 (16.6)
浮動性めまい	15 (9.4)	6 (3.9)	12 (7.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c、Table 15.3.1.2.1（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-15 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。

その他に、有害事象の調査期間外に発現した重篤な有害事象として、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例で自然流産（治験薬の最終投与から 39 日後に発現）が報告された。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.41-15　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 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	黒人 女性 5[redacted] 歳	20[redacted]/08/04 20[redacted]/08/25	腰髄神経根障害	20[redacted]/08/08 （5）	20[redacted]/09/20	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/10/11 20[redacted]/12/07	自殺念慮	20[redacted]/12/08 （59）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1.1（5.3.5.1-12）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 2.7.6.41-16 に示す。

Lu AA21004 10 又は 15 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、プラセボ群では 3 例（1 例で皮膚乾燥及びそう痒症、1 例で泣き及び怒り、並びに 1 例で腹部不快感、不眠症及びうつ病）、Lu AA21004 10 mg 群では 2 例（1 例で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋肉疲労、浮動性めまい及び慢性閉塞性肺疾患、並びに 1 例で悪心及び易刺激性）及び Lu AA21004 15 mg 群では 3 例（1 例で眼乾燥、霧視、悪心、上腹部痛、関節痛、浮動性めまい、頭痛及び不眠症、1 例で悪心、嘔吐及び紅斑性皮疹、並びに 1 例で悪心及び頭痛）であった〔総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.5.1-12）〕。

表 2.7.6.41-16　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 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=160)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=154)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=151)
有害事象発現例数	7 (4.4)	8 (5.2)	12 (7.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.7)
貧血	0	0	1 (0.7)
眼障害	0	0	1 (0.7)
眼乾燥	0	0	1 (0.7)
霧視	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (0.6)	4 (2.6)	7 (4.6)
悪心	0	3 (1.9)	7 (4.6)
嘔吐	0	1 (0.6)	1 (0.7)
腹部不快感	1 (0.6)	0	0
上腹部痛	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.6)	0
易刺激性	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0	0
過量投与	1 (0.6)	0	0
臨床検査	0	2 (1.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	0
血圧上昇	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)	1 (0.7)
関節痛	0	0	1 (0.7)
筋肉疲労	0	1 (0.6)	0
神経系障害	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)
浮動性めまい	0	1 (0.6)	1 (0.7)
頭痛	0	0	2 (1.3)
緊張性頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0
泣き	1 (0.6)	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.6)	0	0
精神障害	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)
不眠症	1 (0.6)	0	1 (0.7)
自殺念慮	1 (0.6)	1 (0.6)	0
怒り	1 (0.6)	0	0
うつ病	1 (0.6)	0	0
パニック発作	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7)
月経過多	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.6)	1 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.6)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	2 (1.3)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0
そう痒症	1 (0.6)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.7)
斑状皮疹	0	0	1 (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.8（5.3.5.1-12）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、ベースライン時の質問に「はい」と回答した被験者は、プラセボ群では 32 例、Lu AA21004 10 mg 群では 21 例及び 15 mg 群では 23 例であった。試験期

間中の質問に「はい」と回答した被験者は、プラセボ群では 2 例、Lu AA21004 10 及び 15 mg 群では各 1 例であった〔総括報告書 Table 12.j（5.3.5.1-12）〕。

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 30.6%（11/36 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 33.3%（14/42 例）及び 15 mg 群では 39.0%（16/41 例）であった〔総括報告書 Table 12.h（5.3.5.1-12）〕。

5）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、投与群間で問題となる違いはみられなかった。

6）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、投与群間で問題となる違いはみられなかった。

7）妊娠

有害事象の調査期間外（最終投与 30 日を越える）であったが、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例で妊娠が報告された。

本被験者は Day 17 に妊娠検査（血清）で陽性であったため、同日に試験を中止し、治験薬の服用を中止した。重度の痙攣を伴う月経出血の 3 週間後の Day 56 に、超音波検査により部分的な流産が確認されたため、被験者は子宮内膜掻爬術の処置を受けた。本被験者は、2 度の自然流産の既往を有していた。自然流産の有害事象は重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.41.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 15 mg を 8 週間投与したとき、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では、Lu AA21004 10 及び 15 mg 群ともにプラセボ群との間に有意な差は認められず、各副次評価項目についても、Lu AA21004 10 及び 15 mg 群ともにプラセボ群との間に差はみられなかった。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 及び 15 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。

2.7.6.42 海外第 3 相高齢者対象二重盲検比較試験（5 mg）（12541A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-13

2.7.6.42.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.42-1 に示す。

表 2.7.6.42-1　試験の概要

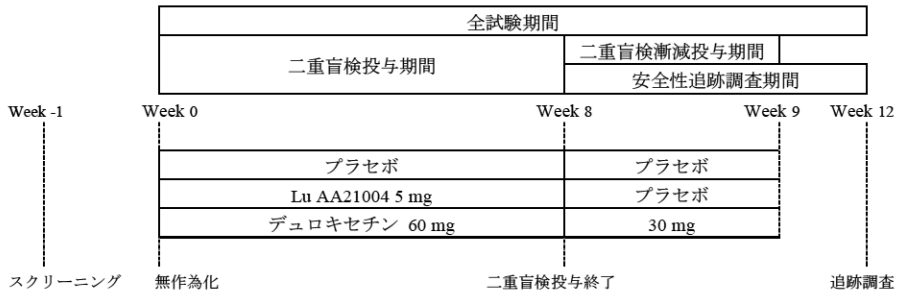
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 mg）を 8 週間投与したときの有効性を、HAM-D24 合計スコアの変化量に基づき、プラセボを対照として評価する。 **副目的** · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を、プラセボを対照として評価する。 · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの HAM-D24 合計スコアの反応率を、プラセボを対照として評価する。 · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として､Lu AA21004 を 8 週間投与したときの MADRS 合計スコアの寛解率を、プラセボを対照として評価する。 · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの健康関連 QOL 及びヘルスケアリソースの利用度への影響を評価する。 · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 と同様の評価項目を用いて、デュロキセチンの有効性及び安全性を、プラセボを対照として評価する。 · 高齢の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。 · 高齢の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、プラセボを対照として検討する。 · 高齢の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の認知機能への影響を、プラセボを対照として検討する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬参照、固定用量、並行群間比較試験である。 被験者をプラセボ群、Lu AA21004 5 mg 群又はデュロキセチン群のいずれかに 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、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（来院又は電話）を実施した。 試験デザイン図を以下に示す。 
実施施設数	81 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 大うつ病性障害患者 **選択基準** (1)　同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　試験の各手順が始まる前に、同意書に署名した者。 (3)　年齢が 65 歳以上の男性又は女性。

表 2.7.6.42-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(4) 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）。 (5) 60 歳までに 1 回以上の大うつ病エピソードの既往を有する者。 (6) 現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 4 週間以上持続している者。 (7) MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (8) 試験期間をとおして第三者（成人）と定期的にコンタクトをとることに合意した入院又は外来患者（カナダのみ適用）。 **除外基準** (1) Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 未満である者（スクリーニング時のみ）。 (2) 以下のいずれかに該当する者： · DSM-IV-TR により定義される何らかの不安障害を有する者（MINI により評価する）。 · DSM-IV-TR により定義される躁病若しくは軽躁病エピソード、統合失調症若しくは他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、一般身体疾患による精神疾患を含む）の合併又は既往を有する者。 · 過去 6 ヵ月以内に DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）を有する者。 · 臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者。 · 神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 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。 (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 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) 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。 (8) 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。 (9) 重度の薬物アレルギー若しくは過敏症の既往を有する者、又はデュロキセチンに対し過敏症の既往を有する者。 (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) 慢性肝疾患を有する者。 (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、感染症、新生物又は代謝障害等）。 (13) 過去 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する者。 (14) 治験責任医師又は治験分担医師により、バイタルサインに臨床的に問題となる異常があると判断された者。 (15) スクリーニング時の臨床検査値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（カナダでは ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える者、ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者、又はクレアチニンが基準値上限を超える者）。 (16) スクリーニング時の TSH が基準値外である者。 (17) スクリーニング時の心電図検査で臨床的に問題のある異常が認められた者。 (18) 治験責任医師又は治験分担医師により、本試験における安全性、忍容性若しくは有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある疾患に罹患している、又は影響を及ぼす可能性がある薬剤の投与を受けていると判断された者。 (19) 治験責任医師又は治験分担医師により、治験実施計画書の遵守が困難、又はその他何らかの理由で不適格と判断された者。 (20) 治験実施医療機関の従業員又はその近親者。 (21) 過去に本試験に参加したことがある者。 (22) 過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。

表 2.7.6.42-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(23) スクリーニング時から過去 30 日又は当該薬剤の半減期の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に、他の治験薬の投与を受けた者。 (24) 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。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 mg、又はデュロキセチン 60 mg を 8 週間投与した。 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群及び Lu AA21004 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。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 HAM-D24 合計スコア 副次評価項目 · HAM-D24 各項目スコア · HAM-D17 合計スコア · HAM-D6 サブスケールスコア · HAM-D-ANX サブスケールスコア · HAM-D-MAIER サブスケールスコア · MADRS 合計スコア及び各項目スコア · MADRS6 サブスケールスコア · HAM-A 合計スコア及び各項目スコア · CGI-S 及び CGI-I スコア · GDS 合計スコア及び各項目スコア · LSEQ 合計スコア及び各項目スコア · RAVLT 合計スコア及び各項目スコア · DSST サブスケールスコア · 反応率（反応とは HAM-D24、MADRS 若しくは HAM-D17 の各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 以下になった場合と定義する） · 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合、HAM-D17 合計スコアが 7 以下になった場合又は CGI-S スコアが 2 以下になった場合と定義する） · HAM-D24 反応までの期間 · HAM-D17 反応までの期間 · MADRS 反応までの期間 **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 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） **生活の質** · Health Status Questionnaire-12 · HEA 質問票により評価したヘルスケアリソースの利用度 **薬物動態及び薬力学的作用** Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の母集団薬物動態及び薬力学的作用
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、ベースライン後少なくとも 1 回以上の HAM-D24 合計スコアのデータを有するすべての被験者

表 2.7.6.42-1　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 95%信頼区間を算出した。投与群及び施設を固定効果、ベースラインの 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 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 MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア、DSST スコア（symbols、correct、errors）、RAVLT 合計スコア及び各項目スコアのベースラインからの変化量並びに CGI-I スコアについて、主要評価項目と同様に解析した。各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率については、ベースラインの各合計スコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を行った。 (3)　第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため、有意水準 5%で以下の階層的手順に従って検定した。統計学的に有意な差が認められなかった場合、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 2. 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 3. 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 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 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 (4)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5% · 信頼係数：95% **安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を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、同一の有害事象が複数回発現した場合、最も高い程度に 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 を示した被験者数を集計した。 (3)　C-SSRS 各評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の各質問に「はい」と回答した被験者の割合を投与群ごとに算出した。

表 2.7.6.42-1　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** 450 例（各投与群 150 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 8 と仮定し、Lu AA21004 群とプラセボ群との比較を ANCOVA により有意水準 5%で検定を行うとき、投与 8 週時点での Lu AA21004 群とプラセボ群との差 2.64 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 群 150 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月 5 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 3 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 2.7.6.42-2 に示す。

表 2.7.6.42-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン					終了/中止[a]	追跡調査
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8
Week	-1	0	1	2	4	6	8	12
Day	-7	0	7	14	28	42	56	84
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X[b]						
既往歴（社会歴、病歴、精神疾患既往歴、神経学的既往歴）	X							
被験者背景	X							
診断（DSM-IV-TR）	X							
MMSE 及び MINI	X							
無作為化		X						
身長		X						
体重		X		X	X		X	
HAM-D24		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	
GDS 短縮版（15 項目）（患者報告アウトカム）		X					X	
LSEQ（患者報告アウトカム）		X	X	X	X		X	
認知機能検査（DSST、RAVLT）		X					X	
HSQ-12		X		X	X		X	
HEA		X					X	
薬物動態評価用採血				X	X		X	
有害事象		X[c]	X	X	X	X	X	X[d]
臨床検査	X			X	X		X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X			X	X		X	
診察	X			X	X		X	
C-SSRS[e]		X	X	X	X	X	X	
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X[f]	
治験薬の返却及び管理			X	X	X	X	X	X

a. スウェーデンでは二重盲検投与終了（又は中止）1 週後に Visit を追加設定し、有害事象、バイタルサイン、心電図、診察、体重、臨床検査値の評価を実施した。

b. 選択／除外基準は、ベースライン時に再度評価した。

c. 有害事象は、ベースライン時の症状及び徴候を調査した。

d. 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調査した。

e. C-SSRS の評価には、ベースライン時は「ベースライン時」のバージョン、その後の評価時点では「前回の来院から」のバージョンを用いた。C-SSRS が導入された時点ですでに組み入れられていた被験者には特定のバージョンを用い、その後の評価時点では「前回の来院から」のバージョンを用いた。

f. 治験薬は、二重盲検漸減投与期間の治験薬は中止した被験者にも交付した。

2.7.6.42.2 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 2.7.6.42-3 に、被験者の内訳を表 2.7.6.42-4 に示す。

453 例が無作為化され、452 例に治験薬が投与された。そのうち完了例は 392 例であった。中止例は 60 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 452 例、最大の解析対象集団は 448 例であった。

表 2.7.6.42-3　解析対象集団の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	デュロキセチン群
無作為化例	145	157	151
治験薬投与集団	145	156	151
最大の解析対象集団	145	155	148

例数
総括報告書 Panel 12（5.3.5.1-13）から引用

表 2.7.6.42-4　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	プラセボ群 (n=145)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=156)	デュロキセチン群 (n=151)	全体 (n=452)
完了	128 (88.3)	136 (87.2)	128 (84.8)	392 (86.7)
中止	17 (11.7)	20 (12.8)	23 (15.2)	60 (13.3)
中止理由				
有害事象	6 (4.1)	10 (6.4)	15 (9.9)	31 (6.9)
有効性の欠如	7 (4.8)	2 (1.3)	0	9 (2.0)
治験実施計画書からの逸脱	3 (2.1)	3 (1.9)	2 (1.3)	8 (1.8)
自発的な中止	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (1.1)
追跡不能	0	0	2 (1.3)	2 (0.4)
その他	0	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.1)

例数（%）
施設を層別因子とした条件付きロジスティック回帰分析を用い、投与群を比較した。
総括報告書 Panel 13（5.3.5.1-13）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 2.7.6.42-5 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 2.7.6.42-5　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=145)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=156)	デュロキセチン群 (n=151)
性別	男性	55 (37.9)	49 (31.4)	51 (33.8)
	女性	90 (62.1)	107 (68.6)	100 (66.2)
年齢（歳）		70.3 (4.4)	70.5 (4.8)	70.9 (5.5)
人種	白人 [a]	139 (95.9)	145 (92.9)	144 (95.4)
	黒人	4 (2.8)	8 (5.1)	6 (4.0)
	アジア人	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.7)
	その他	1 (0.7)	2 (1.3)	0
身長（cm）		166.4 (9.3)	167.3 (8.8)	166.1 (9.3)
体重（kg）		76.9 (16.2)	77.9 (15.9)	76.7 (16.4)
BMI（kg/m^2）		27.7 (5.1)	27.8 (5.4)	27.6 (5.1)
HAM-D24 合計スコア [b]		29.4 (5.1)	29.2 (5.0) [c]	28.5 (4.9) [d]
MADRS 合計スコア [b]		30.3 (3.2)	30.7 (3.6) [c]	30.4 (3.1) [d]
HAM-A 合計スコア [b]		19.5 (5.7)	19.9 (5.8) [c]	19.2 (6.5) [d]
CGI-S スコア [b]		4.7 (0.7)	4.8 (0.7) [c]	4.7 (0.8) [d]

平均値（標準偏差）、性別及び人種のカテゴリは例数（%）

a. ヒスパニックを含む。

b. 最大の解析対象集団を対象とした。

c. n=155

d. n=148

総括報告書 Panel 18、Panel 19、Table 17（5.3.5.1-13）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

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について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.42-6 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-10.3 及び Lu AA21004 5 mg 群では-13.7 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-3.32 であり、統計学的に有意な差が認められた。

投与 6 週時点では統計学的に有意な差が認められたが、投与 4 週時点では統計学的に有意な差は認められなかった。あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止した。

デュロキセチン群では、投与 4 週時点以降、プラセボ群との差の p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.42-6　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（標準誤差）	p 値
Week 8	プラセボ群	145	-10.3 (0.76)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-13.7 (0.74)	-3.32 (1.01)	0.0011
	デュロキセチン群	148	-15.8 (0.75)	-5.48 (1.03)	<0.0001 [b]
Week 6	プラセボ群	145	-10.2 (0.71)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-12.3 (0.69)	-2.13 (0.94)	0.0240
	デュロキセチン群	148	-14.4 (0.70)	-4.22 (0.96)	<0.0001 [b]
Week 4	プラセボ群	145	-8.99 (0.64)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-10.1 (0.62)	-1.06 (0.85)	0.2134
	デュロキセチン群	148	-12.3 (0.63)	-3.30 (0.86)	0.0002 [b]
Week 2	プラセボ群	145	-6.66 (0.53)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-6.95 (0.51)	-0.28 (0.70)	0.6879 [a]
	デュロキセチン群	148	-7.91 (0.52)	-1.25 (0.72)	0.0827 [b]
Week 1	プラセボ群	145	-3.62 (0.41)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	-4.04 (0.40)	-0.42 (0.55)	0.4482 [a]
	デュロキセチン群	147	-3.48 (0.41)	0.14 (0.56)	0.7971 [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 34（5.3.5.1-13）から引用

2）副次評価項目

階層的手順の 3 番目である Lu AA21004 5 mg 群での投与 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（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。

① MADRS 合計スコア

各評価時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-7 に示す。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 mg 群の投与 4 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、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 2.7.6.42-7　各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
Week 1	プラセボ群	145	-4.22 (0.43)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	-4.23 (0.42)	-0.01	0.9874
	デュロキセチン群	147	-3.84 (0.42)	0.38	0.5070
Week 2	プラセボ群	145	-6.86 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-7.40 (0.53)	-0.54	0.4604
	デュロキセチン群	148	-8.95 (0.54)	-2.09	0.0047
Week 4	プラセボ群	145	-9.64 (0.65)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-11.5 (0.63)	-1.88	0.0306
	デュロキセチン群	148	-13.7 (0.64)	-4.02	<0.0001
Week 6	プラセボ群	145	-11.3 (0.72)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-14.0 (0.70)	-2.66	0.0057
	デュロキセチン群	148	-16.7 (0.71)	-5.36	<0.0001
Week 8	プラセボ群	145	-11.2 (0.77)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-15.5 (0.75)	-4.29	<0.0001
	デュロキセチン群	148	-18.0 (0.76)	-6.83	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 70（5.3.5.1-13）から引用

② HAM-A 合計スコア

各評価時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-8 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 5 mg 群の投与 6 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、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 2.7.6.42-8　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	145	-2.27 (0.33)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	-2.14 (0.32)	0.13	0.7705
	デュロキセチン群	147	-1.76 (0.33)	0.51	0.2533
Week 2	プラセボ群	145	-3.39 (0.38)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-3.75 (0.37)	-0.36	0.4797
	デュロキセチン群	148	-4.51 (0.38)	-1.12	0.0301
Week 4	プラセボ群	145	-4.94 (0.47)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-5.73 (0.46)	-0.79	0.2050
	デュロキセチン群	148	-7.13 (0.46)	-2.19	0.0006
Week 6	プラセボ群	145	-5.78 (0.51)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-7.25 (0.49)	-1.47	0.0300
	デュロキセチン群	148	-8.40 (0.50)	-2.63	0.0001
Week 8	プラセボ群	145	-5.74 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-8.09 (0.54)	-2.35	0.0015
	デュロキセチン群	148	-9.28 (0.54)	-3.54	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 82（5.3.5.1-13）から引用

③ CGI-S スコア

各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-9 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 群の投与 6 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、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 2.7.6.42-9　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	145	-0.25 (0.05)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	-0.27 (0.05)	-0.02	0.7315
	デュロキセチン群	147	-0.21 (0.05)	0.04	0.5607
Week 2	プラセボ群	145	-0.50 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-0.58 (0.07)	-0.09	0.3421
	デュロキセチン群	148	-0.73 (0.07)	-0.23	0.0125
Week 4	プラセボ群	145	-0.88 (0.09)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-1.05 (0.08)	-0.17	0.1390
	デュロキセチン群	148	-1.44 (0.09)	-0.56	<0.0001
Week 6	プラセボ群	145	-1.02 (0.10)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-1.40 (0.09)	-0.38	0.0039
	デュロキセチン群	148	-1.78 (0.10)	-0.76	<0.0001
Week 8	プラセボ群	145	-1.03 (0.11)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	-1.63 (0.10)	-0.60	<0.0001
	デュロキセチン群	148	-2.05 (0.11)	-1.02	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 89（5.3.5.1-13）から引用

④ CGI-I スコア

各評価時点（LOCF）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.42-10 に示す。

各評価時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 5 mg 群の投与 4 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、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 2.7.6.42-10　各評価時点における CGI-I スコア（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
Week 1	プラセボ群	145	3.63 (0.06)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	3.56 (0.06)	-0.07	0.3965
	デュロキセチン群	147	3.62 (0.06)	-0.00	0.9645
Week 2	プラセボ群	145	3.30 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	3.10 (0.07)	-0.19	0.0546
	デュロキセチン群	148	3.04 (0.07)	-0.26	0.0111
Week 4	プラセボ群	145	2.97 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	2.72 (0.08)	-0.24	0.0288
	デュロキセチン群	148	2.46 (0.08)	-0.51	<0.0001
Week 6	プラセボ群	145	2.85 (0.09)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	2.54 (0.09)	-0.32	0.0077
	デュロキセチン群	148	2.26 (0.09)	-0.60	<0.0001
Week 8	プラセボ群	145	2.91 (0.10)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	2.35 (0.09)	-0.56	<0.0001
	デュロキセチン群	148	2.07 (0.10)	-0.84	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 94（5.3.5.1-13）から引用

⑤ RAVLT 合計スコア及び各項目スコア

投与 8 週時点（OC）における RAVLT 合計スコア及び各項目スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-11 に示す。

投与 8 週時点（OC）における Immediate memory list AI、Immediate memory list AII、Acquisition 及び Longer delayed memory list AV では、Lu AA21004 5 mg 群及びデュロキセチン群と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。Recognition_true positive では、Lu AA21004 5 mg 群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値は 0.05 未満であった。Recognition_false positive では、デュロキセチン群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値は 0.05 未満であった。

表 2.7.6.42-11　投与 8 週時点における RAVLT 合計スコア及び各項目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、OC、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
Immediate memory list AI	プラセボ群	144	0.7920 (0.1529)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	1.2238 (0.1491)	0.4319	0.0352
	デュロキセチン群	144	1.3853 (0.1517)	0.5933	0.0045
Immediate memory list AII	プラセボ群	144	0.6871 (0.1605)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	1.3185 (0.1562)	0.6315	0.0034
	デュロキセチン群	144	1.2943 (0.1589)	0.6072	0.0055
Immediate memory list AIII	プラセボ群	144	0.7802 (0.1587)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	0.9553 (0.1549)	0.1752	0.4097
	デュロキセチン群	144	1.0344 (0.1574)	0.2542	0.2386
Acquisition	プラセボ群	144	2.3127 (0.3702)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	3.4539 (0.3610)	1.1412	0.0216
	デュロキセチン群	144	3.7193 (0.3671)	1.4066	0.0054
Immediate memory list BI	プラセボ群	144	0.1988 (0.1364)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	0.3984 (0.1332)	0.1995	0.2745
	デュロキセチン群	143	0.5226 (0.1357)	0.3238	0.0817
Short delayed memory list AIV	プラセボ群	144	1.0356 (0.1927)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	1.4095 (0.1878)	0.3739	0.1479
	デュロキセチン群	143	1.3564 (0.1917)	0.3208	0.2227
Longer delayed memory list AV	プラセボ群	144	0.9442 (0.1734)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	1.4155 (0.1689)	0.4713	0.0427
	デュロキセチン群	143	1.5844 (0.1724)	0.6401	0.0070
Recognition_true positive	プラセボ群	144	0.7644 (0.1560)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	1.2146 (0.1521)	0.4502	0.0313
	デュロキセチン群	144	1.1560 (0.1548)	0.3916	0.0651
Recognition_false positive	プラセボ群	144	0.04589 (0.3237)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	152	-0.09828 (0.3160)	-0.1442	0.7389
	デュロキセチン群	143	-1.2613 (0.3221)	-1.3072	0.0032

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 142～150（5.3.5.1-13）から引用

⑥ DSST スコア（symbols）

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（symbols）のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-12 に示す。

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（symbols）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 2.8611 であり、p 値は 0.05 未満であった。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 0.9541 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.42-12　投与 8 週時点における DSST スコア（symbols）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	144	1.3151 (0.9154)	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	153	4.1762 (0.8894)	2.8611	0.0196
デュロキセチン群	144	2.2693 (0.9076)	0.9541	0.4430

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 151（5.3.5.1-13）から引用

⑦ DSST スコア（correct）

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（correct）のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-13 に示す。

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（correct）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 2.7938 であり、p 値は 0.05 未満であった。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 0.7739 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.42-13　投与 8 週時点における DSST スコア（correct）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	144	1.5110 (0.9151)	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	153	4.3048 (0.8889)	2.7938	0.0225
デュロキセチン群	144	2.2848 (0.9070)	0.7739	0.5337

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 152（5.3.5.1-13）から引用

⑧ DSST スコア（errors）

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（errors）のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.42-14 に示す。

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（errors）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 0.04917 であり、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 -0.02615 であり、p 値は 0.05 以上であった。

表 2.7.6.42-14　投与 8 週時点における DSST スコア（errors）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	144	-0.06995 (0.08798)	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	153	-0.02078 (0.08551)	0.04917	0.6751
デュロキセチン群	144	-0.09610 (0.08722)	-0.02615	0.8269

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 153（5.3.5.1-13）から引用

⑨ MADRS 反応率

各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.42-15 に示す。

各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 5 mg 群の投与 6 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 4 週時点以降で、プラセボ群に対するオッズ比の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.42-15　各評価時点における 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）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	オッズ比	p 値
Week 1	プラセボ群	145	0.05 (0.02)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	0.04 (0.02)	1.14	0.8043
	デュロキセチン群	147	0.04 (0.02)	1.33	0.6064
Week 2	プラセボ群	145	0.14 (0.03)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.14 (0.03)	0.95	0.8910
	デュロキセチン群	148	0.21 (0.03)	0.55	0.0887
Week 4	プラセボ群	145	0.26 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.34 (0.04)	0.66	0.1246
	デュロキセチン群	148	0.45 (0.04)	0.38	0.0005
Week 6	プラセボ群	145	0.34 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.48 (0.04)	0.48	0.0058
	デュロキセチン群	148	0.62 (0.04)	0.25	<0.0001
Week 8	プラセボ群	145	0.36 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.60 (0.04)	0.33	<0.0001
	デュロキセチン群	148	0.71 (0.04)	0.19	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 107、Table 108（5.3.5.1-13）から引用

⑩ MADRS 寛解率

各評価時点（LOCF）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.42-16 に示す。

各評価時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 5 mg 群の投与 8 週時点のみ及びデュロキセチン群の投与 4 週時点以降で、プラセボ群に対するオッズ比の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

表 2.7.6.42-16　各評価時点における 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）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	オッズ比	p 値
Week 1	プラセボ群	145	0.03 (0.01)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	154	0.02 (0.01)	1.68	0.4559
	デュロキセチン群	147	0.01 (0.01)	1.99	0.3601
Week 2	プラセボ群	145	0.06 (0.02)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.07 (0.02)	0.78	0.6173
	デュロキセチン群	148	0.07 (0.02)	0.89	0.8177
Week 4	プラセボ群	145	0.15 (0.03)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.19 (0.03)	0.75	0.3986
	デュロキセチン群	148	0.25 (0.03)	0.46	0.0185
Week 6	プラセボ群	145	0.20 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.29 (0.04)	0.57	0.0564
	デュロキセチン群	148	0.37 (0.04)	0.36	0.0006
Week 8	プラセボ群	145	0.21 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	155	0.34 (0.04)	0.47	0.0090
	デュロキセチン群	148	0.47 (0.04)	0.24	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
総括報告書 Table 121、Table 122（5.3.5.1-13）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 2.7.6.42-17 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 64.1%（93/145 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 64.1%（100/156 例）及びデュロキセチン群では 80.1%（121/151 例）であった。二重盲検投与期間に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 48.3%（70/145 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 51.9%（81/156 例）及びデュロキセチン群では 72.2%（109/151 例）であった。

二重盲検投与期間に発現した有害事象の程度は、ほとんどが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 4.8%（7/145 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 5.8%（9/156 例）及びデュロキセチン群では 6.0%（9/151 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 2.8%（4/145 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0.6%（1/156 例）及びデュロキセチン群では 0.7%（1/151 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 4.1%（6/145 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 6.4%（10/156 例）及びデュロキセチン群では 9.9%（15/151 例）であった。

表 2.7.6.42-17　有害事象の概略（治験薬投与集団、全試験期間）

		プラセボ群 (n=145)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=156)	デュロキセチン群 (n=151)
すべての有害事象		93 (64.1)	100 (64.1)	121 (80.1)
すべての有害事象（件数）		222	273	392
因果関係 [a]	否定できない	70 (48.3)	81 (51.9)	109 (72.2)
	なし	38 (26.2)	39 (25.0)	30 (19.9)
程度 [a]	軽度	69 (47.6)	65 (41.7)	91 (60.3)
	中等度	47 (32.4)	62 (39.7)	66 (43.7)
	高度	7 (4.8)	9 (5.8)	9 (6.0)
死亡		0	0	0
重篤な有害事象		4 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.7)
中止に至った有害事象		6 (4.1)	10 (6.4)	15 (9.9)

例数（%）

a. 二重盲検投与期間に発現した有害事象を集計した。

総括報告書 Panel 34、Panel 35、Table 198、Table 199、Table 200、Table 201、10.1.1（5.3.5.1-13）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 2.7.6.42-18 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、頭痛、浮動性めまい、疲労、便秘、口内乾燥及び下痢であった。

表 2.7.6.42-18　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 基本語	プラセボ群 (n=145)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=156)	デュロキセチン群 (n=151)
有害事象発現例数	89 (61.4)	97 (62.2)	118 (78.1)
悪心	12 (8.3)	34 (21.8)	50 (33.1)
頭痛	25 (17.2)	18 (11.5)	18 (11.9)
浮動性めまい	10 (6.9)	14 (9.0)	14 (9.3)
疲労	5 (3.4)	11 (7.1)	16 (10.6)
便秘	6 (4.1)	10 (6.4)	21 (13.9)
口内乾燥	7 (4.8)	10 (6.4)	33 (21.9)
下痢	10 (6.9)	8 (5.1)	14 (9.3)
食欲減退	2 (1.4)	7 (4.5)	8 (5.3)
多汗症	4 (2.8)	6 (3.8)	16 (10.6)
傾眠	3 (2.1)	4 (2.6)	16 (10.6)
射精遅延 [a]	0	0	3 (5.9)
勃起不全 [a]	0	0	3 (5.9)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 男性に特有の有害事象（%の母数は各投与群の男性の総数）

総括報告書 Panel 36、Table 194（5.3.5.1-13）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 2.7.6.42-19 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、プラセボ群の 1 例に発現したうつ病及び Lu AA21004 5 mg 群の 1 例に発現した大うつ病であった。

表 2.7.6.42-19　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 7[redacted]歳	20[redacted]/03/04 20[redacted]/04/28	胆管癌	20[redacted]/06/15 （104）	－	関連なし	高度	なし	未回復
[redacted]	プラセボ群	黒人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/04/03 20[redacted]/05/28	一過性脳虚血発作	20[redacted]/06/12 （71）	20[redacted]/06/12	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 7[redacted]歳	20[redacted]/05/29 20[redacted]/07/22	股関節部骨折	20[redacted]/07/29 （62）	－	関連なし	高度	投与量変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/07/18 20[redacted]/07/28	うつ病	20[redacted]/07/29 （12）	－	関連あるかもしれない	高度	投与中止	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/04/03 20[redacted]/04/20	大うつ病	20[redacted]/04/18 （16）	20[redacted]/05/05	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/08/17 20[redacted]/10/12	前立腺癌	20[redacted]/09/01 （16）	－	関連なし	高度	なし	未回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 40、Listing 8、Narratives of Serious Adverse Events-Placebo、Narrative of Serious Adverse Event-Lu AA21004 5 mg、Narrative of Serious Adverse Event-Duloxetine 60 mg（5.3.5.1-13）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 2.7.6.42-20 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、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 2 例（1 例で平衡障害及び浮動性めまい並びに 1 例で記憶障害、転導性、抑うつ気分及び浮動性めまい）、Lu AA21004 5 mg 群では 3 例（1 例で悪心及び嘔吐、1 例で腹部不快感、食欲減退及び下痢並びに 1 例で口内乾燥及び大うつ病）、デュロキセチン群では 6 例（1 例で狭心症、不眠症、上腹部痛及び多汗症、1 例で筋骨格硬直、無力症及び霧視、1 例で浮動性めまい及び悪心、1 例で浮動性めまい、嗜眠及び悪心、1 例で下痢及び悪心並びに 1 例で傾眠、口内乾燥、頭痛及び悪心）であった〔総括報告書 Listing 5（5.3.5.1-13）〕。

表 2.7.6.42-20　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 基本語	プラセボ群 (n=145)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=156)	デュロキセチン群 (n=151)
有害事象発現例数	6 (4.1)	10 (6.4)	15 (9.9)
悪心	0	3 (1.9)	7 (4.6)
腹部不快感	0	1 (0.6)	0
無力症	0	1 (0.6)	1 (0.7)
便秘	0	1 (0.6)	0
食欲減退	0	1 (0.6)	1 (0.7)
下痢	0	1 (0.6)	1 (0.7)
浮動性めまい	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (2.0)
口内乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.7)
不眠症	0	1 (0.6)	1 (0.7)
大うつ病	0	1 (0.6)	0
全身性そう痒症	0	1 (0.6)	0
嘔吐	0	1 (0.6)	0
上腹部痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)
狭心症	0	0	1 (0.7)
平衡障害	1 (0.7)	0	0
抑うつ気分	1 (0.7)	0	0
うつ病	1 (0.7)	0	0
転導性	1 (0.7)	0	0
薬効欠如	1 (0.7)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.7)
頭痛	0	0	1 (0.7)
多汗症	0	0	1 (0.7)
嗜眠	0	0	1 (0.7)
記憶障害	1 (0.7)	0	0
筋痙縮	0	0	1 (0.7)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.7)
動悸	0	0	1 (0.7)
傾眠	1 (0.7)	0	1 (0.7)
尿閉	0	0	1 (0.7)
霧視	0	0	1 (0.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 41（5.3.5.1-13）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に「はい」と回答した被験者の割合に、投与群間で臨床的に問題となる違いはみられなかった〔総括報告書 Panel 43、Panel 44（5.3.5.1-13）〕。

4）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

5）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図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なかった。また、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.42.3 結論

（1）有効性

- 高齢の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 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。投与 6 週時点においても、Lu AA21004 5 mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められたが、投与 4 週時点ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められず、以降の階層的手順は中止した。
- 高齢の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 mg を 8 週間投与したとき、副次評価項目（MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア、CGI-I スコア、MADRS 反応率及び MADRS 寛解率）の解析における、Lu AA21004 5 mg 群のプラセボ群との差の名目上の p 値は 0.05 未満であった。
- 高齢の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 mg を 8 週間投与したとき、DSST 及び RAVLT に基づく認知機能に改善がみられた。

（2）安全性

- 高齢の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 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。

2.7.6.43 海外第 3 相再燃予防試験（11985A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-14

2.7.6.43.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.43-1 に示す。

表 2.7.6.43-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 及び 10 mg）を投与したときの大うつ病性障害の再燃に対する予防効果を評価する。 **副目的** · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの有効性を評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の投与を中止したときの中止後症状を評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの健康関連 QOL、機能障害及びヘルスケアリソースの利用度に及ぼす影響を評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの疲労に及ぼす影響を、FSS を用いて評価する。 · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の母集団薬物動態及び薬力学的作用を評価する。 **探索的目的** · 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの、生物学的パラメータ（mRNA、遺伝的変異又は内因性代謝物）と臨床的特性（症状、薬物応答性又は有害事象等）との関連を探索的に検討する。

表 2.7.6.43-1　試験の概要（続き）

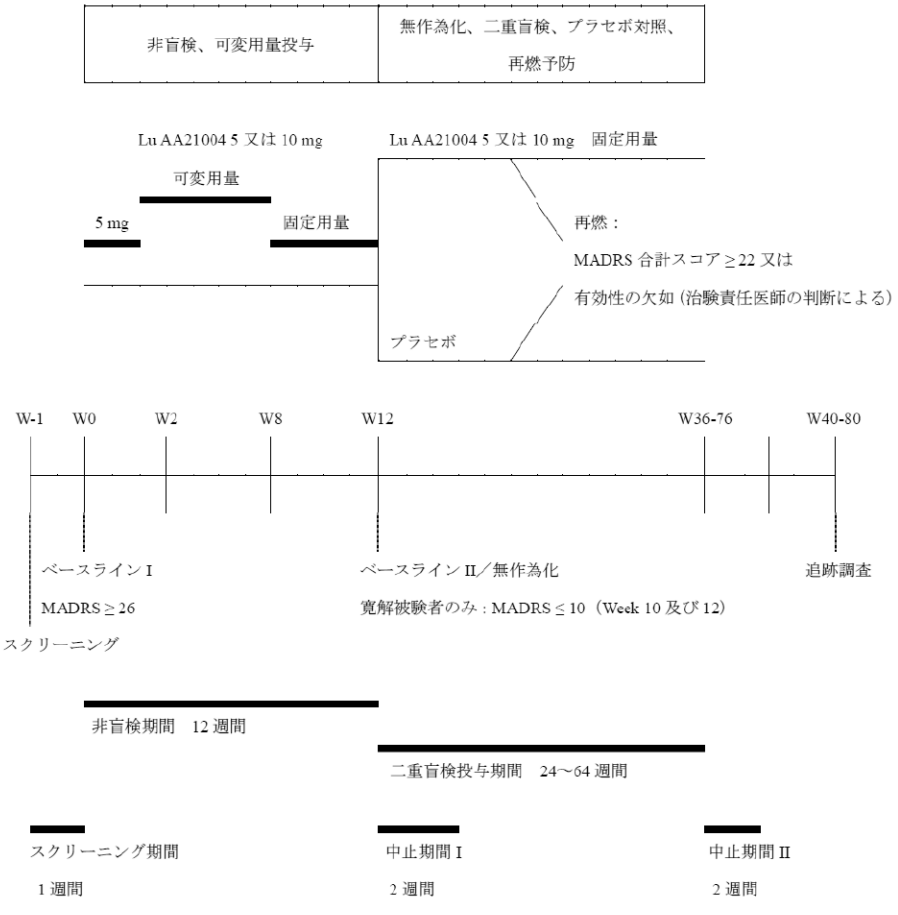
項　　目	内　　容
試験デザイン	本試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、再燃予防試験である。 本試験は 12 週間の非盲検期間及び 24～64 週間の二重盲検投与期間からなる。 非盲検期間では Lu AA21004 を 5 又は 10 mg の用量で 12 週間投与した。非盲検期間の投与 10 及び 12 週後に寛解（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下となった場合と定義する）が認められた被験者のみが、プラセボ群又は Lu AA21004 群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられ、二重盲検投与期間に移行した。二重盲検投与期間に移行しなかった被験者は、非盲検期間の投与終了又は中止後 4 週目に安全性の追跡調査（来院又は電話）を実施した。 24～64 週間の二重盲検投与期間に大うつ病性障害の再燃（再燃とは MADRS 合計スコアが 22 以上、又は治験責任医師又は治験分担医師により有効性の欠如と判断された場合と定義する）が認められた被験者は中止した。二重盲検投与期間の投与開始後 1 及び 2 週目（中止期間 I）、並びに二重盲検投与期間の投与終了後 1 及び 2 週目（中止期間 II）に、中止後症状を評価した。二重盲検投与期間の投与終了後又は中止後 4 週目に安全性の追跡調査（来院又は電話）を実施した。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	66 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 大うつ病性障害患者 **選択基準** (1)　同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　試験の各手順が始まる前に、同意書に署名した者。 (3)　DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病性障害である者（分類コード 296.xx）。 (4)　現在の大うつ病エピソードが 4 週間以上持続している者。 (5)　現在のエピソード以前に 1 回以上の大うつ病エピソードがあった者。 (6)　MADRS 合計スコアが 26 以上である者。

表 2.7.6.43-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(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（経口／全身の避妊薬、IUD、ペッサリーと殺精子剤の併用、男性コンドームと殺精子剤の併用）を用いることに同意した者。 · ベースライン時までに、閉経後 2 年以上経過した者。 · ベースライン時までに、不妊手術を受けた者。 · ベースライン時までに、子宮摘出術を受けた者。 · 男性パートナーを持たない者。 **除外基準** (1)　以下のいずれかに該当する者。 · DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を有する者（MINI により評価する）。 · DSM-IV-TR により定義される躁病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。 · 過去 6 ヵ月以内に DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）を有する者。 · 臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者。 · 神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病等）を有する者。 · 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある II 軸障害を有する者。 (2)　治験責任医師又は治験分担医師により、明らかな自殺リスクを有すると判断された者、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。 (3)　治験責任医師又は治験分担医師により、適切な抗うつ薬 2 剤を 6 週間以上投与しても、うつ症状に効果がみられなかったと判断された者。 (4)　併用禁止の一覧表に示されている併用禁止薬を使用していた者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が 1 回以上必要になると予想される者。 (5)　スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法を受けた者。 (6)　現在、認知行動療法若しくは組織的心理療法を受けている者、又は試験期間中にこれらの療法を開始する予定のある者。 (7)　臨床的に問題となる不安定な疾患を有する者（例：肝機能障害、腎機能障害、心血管疾患、肺疾患、消化管疾患、内分泌疾患、神経学的疾患、感染症、新生物、皮膚若しくは皮下組織疾患又は代謝障害等）。 (8)　バイタルサインに臨床的に問題となる異常が認められた者。 (9)　重度の薬物アレルギー、過敏症又は臨床的に問題となる乳糖不耐症を有する者。 (10)　スクリーニング時の臨床検査において基準値外の値を示す項目が 1 つ以上あり、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題があると判断された者、ALT 若しくは総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍、AST が基準値上限の 3 倍又はクレアチニンが基準値上限を超えた者（カナダのみ）。 (11)　スクリーニング時の検査において TSH が基準値外である者。 (12)　心電図検査で臨床的に問題のある異常が認められた者。 (13)　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。 (14)　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。 (15)　妊娠中又は授乳中の女性。 (16)　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。 (17)　治験実施医療機関の従業員又はその近親者。 (18)　過去に本試験に参加したことがある者。 (19)　過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 **無作為化の基準** 投与 10 及び 12 週後に寛解が認められた者（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下となった場合と定義した）。

表 2.7.6.43-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量及び投与期間	非盲検期間：Week 1～2 は Lu AA21004 5 mg を投与した。Week 3～8 は治験責任医師又は治験分担医師の判断により Lu AA21004 5 又は 10 mg を可変用量で投与した。Week 9～12 は Lu AA21004 5 又は 10 mg を固定用量で投与した。 二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 又は 10 mg（非盲検期間に決定した固定用量と同一用量）を最長 64 週間継続投与した。 いずれの期間も Lu AA21004 又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 二重盲検投与期間の開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの時間（再燃とは、MADRS 合計スコアが 22 以上又は治験責任医師又は治験分担医師により有効性の欠如と判断された場合と定義する） 副次評価項目 · MADRS 合計スコア · MADRS6 サブスコア · HAM-D17 合計スコア · HAM-D6 サブスコア · HAM-D-ANX サブスコア · HAM-A 合計スコア · CGI-S スコア及び CGI-I スコア · HAD-Depression サブスコア及び HAD-Anxiety サブスコア（患者報告アウトカム） · FSS 合計スコア（患者報告アウトカム） · 反応率（反応とは、MADRS 合計スコア若しくは HAM-D17 合計スコアがベースライン I から 50%以上減少した場合又は CGI-I スコアが 2 以下となった場合と定義する） · 寛解率（寛解とは、MADRS 合計スコアが 10 以下、HAM-D17 合計スコアが 7 以下又は CGI-S スコアが 2 以下となった場合と定義する） **健康関連 QOL、機能障害、経済性** · MOS SF-36 サブスケールスコア（患者報告アウトカム） · SDS 合計スコア及び各項目スコア（患者報告アウトカム） · HEA **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、体重、12 誘導心電図及び身体所見
解析方法	**ベースラインの定義** · ベースライン I：非盲検期間のベースライン · ベースライン II：二重盲検投与期間のベースライン **解析対象集団** · 治験薬投与集団： 非盲検期間に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 · 無作為化集団： 非盲検期間を完了し、無作為化され、二重盲検投与期間に移行した被験者 · 最大の解析対象集団： 非盲検期間を完了し、無作為化され、二重盲検投与期間に移行した被験者のうち、二重盲検投与期間に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 · 治験実施計画書に適合した対象集団： 最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がない被験者 **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、二重盲検投与期間の開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの時間について、Cox の比例ハザードモデルにより、Lu AA21004 群に対するプラセボ群のハザード比及び両側 95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier 曲線を作成した。 再燃するまでの時間の定義：（再燃した日－ベースライン II／無作為化日）＋1 日

表 2.7.6.43-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(2)　副次評価項目 非盲検期間の解析では、治験薬投与集団を対象として、OC データを用いて MADRS 合計スコアのベースライン I からの変化量、HAM-D17 合計スコアのベースライン I からの変化量、MADRS 反応率、MADRS 寛解率、CGI-S スコアのベースライン I からの変化量、CGI-I スコア、SDS 合計スコアのベースライン I からの変化量及び HAM-A 合計スコアのベースライン I からの変化量について、要約統計量を算出した。 二重盲検投与期間の解析では、最大の解析対象集団を対象として、OC データを用いて MADRS 合計スコアのベースライン I／ベースライン II からの変化量、HAM-D17 合計スコアのベースライン I／ベースライン II からの変化量、CGI-S スコアのベースライン I／ベースライン II からの変化量、SDS 合計スコアのベースライン I／ベースライン II からの変化量及び HAM-A 合計スコアのベースライン I／ベースライン II からの変化量について、共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、投与群ごとの要約統計量を算出し、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。ANCOVA では、各ベースライン及び施設で調整した。また、CGI-I スコアの ANCOVA による解析では、ベースライン II 時の CGI-S スコアを用いて調整した。MADRS 反応率及び MADRS 寛解率は、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群との差をχ二乗検定により解析した。 (3)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5% · 信頼係数：95%（両側推測） **安全性の解析** 非盲検期間は治験薬投与集団、二重盲検投与期間は最大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、非盲検期間は全体で、二重盲検投与期間は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、同一の事象が複数回発現した場合、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（LOCF 及び OC データ）の観測値及び治験薬投与集団におけるベースライン I 及び最大の解析対象集団におけるベースライン II からの変化量の要約統計量を算出した。さらに、基準値外の値及び PCS を示した被験者数を集計した。なお、臨床検査値及び体重については、最大の解析対象集団におけるベースライン I からの変化量の要約統計量も算出した。

表 2.7.6.43-1　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** 非盲検期間：650 例 二重盲検投与期間：420 例（各投与群 210 例） **設定根拠** 試験開始時の非盲検期間の計画被験者数は 500 例であったが、盲検化データのレビューにおいて試験期間中の再燃率が想定より低かったため、計画被験者数を 650 例に変更した。累積再燃率をプラセボ群では 20%、Lu AA21004 群では 10%と仮定し、Log-rank 検定により投与群間の差を有意水準 5%で検出するとき、420 例（1 投与群 210 例）で 91%の検出力が得られる。非盲検期間に組み入れられた被験者の 65%が二重盲検投与期間に移行すると仮定し、非盲検期間の被験者数としては 650 例を設定した。
試験期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月 14 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 7 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

非盲検期間の試験スケジュールを表 2.7.6.43-2 に、二重盲検投与期間の試験スケジュールを表 2.7.6.43-3 に示す。

表 2.7.6.43-2　試験スケジュール（非盲検期間）

	スクリーニング	ベースライン I	非盲検期間					完了	終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8		
Week	-1	0	2	4	6	8	10	12		
Day	-7	0	14	28	42	56	70	84		
同意取得	X									
被験者背景	X									
既往歴、薬剤歴	X									
MINI	X									
診断（DSM-IV-TR）	X									
選択／除外基準	X	X[c]								
身長、腹囲		X								
薬物動態評価用採血			X	X		X		X	X	
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-D17、HAM-A、HAD		X		X		X		X	X	
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X	
FSS		X	X			X		X	X	
SF-36、SDS		X		X		X		X	X	
HEA		X						X	X	
有害事象 [d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]
臨床検査	X		X	X		X		X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重		X		X		X		X	X	
12 誘導心電図、診察	X		X	X		X		X	X	
遺伝子発現プロファイリング、メタボロミクス	X		X	X				X	X	
前治療薬、併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
月経周期 [f]		X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査 [g]	X			X		X		X		
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の用量変更（必要時）			X	X	X	X				
治験薬の管理			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. 非盲検期間に中止した被験者は中止後 4 週目に安全性の追跡調査を実施した。最終来院以降に重篤な有害事象が発現した場合を除き、電話による調査を可とした。
c. 選択／除外基準は、ベースライン I 時に情報を更新した。
d. 有害事象は、ベースライン I 時の徴候及び症状を調査した。
e. 未回復の有害事象及び／又は重篤な有害事象のみ評価した。
f. 月経周期は、女性のみ確認した。
g. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性に対して、血清中 hCG を測定した。

表 2.7.6.43-3　試験スケジュール（二重盲検投与期間）

	ベースライン II／無作為化	二重盲検投与期間														終了/中止 [a]	中止後期間 II[b]	追跡調査 [c]
Visit	8	9	10	11	12	13	14 15	16	17 18	19	20 21	22	23 24	25	26			
Week（ベースライン I を基点）	12	13	14	16	20	24	28 32	36	40 44	48	52 56	60	64 68	72	76			
Week（ベースライン II を基点）	0	1	2	4	8	12	16 20	24	28 32	36	40 44	48	52 56	60	64			
無作為化基準	X																	
薬物動態評価用採血	X																	
MADRS、CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
HAM-D17	X		X	X		X		X		X		X		X	X	X		
HAM-A、HAD、FSS	X			X		X		X		X		X		X	X	X		
CGI-I	X															X		
SF-36、SDS	X			X		X		X		X		X			X	X		
HEA	X							X							X	X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]
臨床検査	X					X		X		X		X		X		X		
バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、診察	X					X		X		X		X		X		X		
前治療薬、併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
月経周期 [e]	X																	
妊娠検査 [f]	X					X		X		X		X		X				
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
治験薬の管理	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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. 試験を完了した被験者のみ実施した。

c. 二重盲検投与期間終了後又は中止後 4 週目に安全性の追跡調査を実施した。最終来院以降に重篤な有害事象が発現した場合を除き、電話による調査を可とした。

d. 未回復の有害事象及び／又は重篤な有害事象のみ評価した。

e. 月経周期は、女性のみ確認した。

f. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性に対して、血清中 hCG を測定した。オーストリアのみ試験期間を通して 1 ヵ月（来院）ごとに尿検査（尿中 hCG）を実施した。

2.7.6.43.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

非盲検期間における被験者の内訳を表 2.7.6.43-4 に示す。

639 例に治験薬が投与され、非盲検期間の完了例は 492 例であった。非盲検期間の中止例は 147 例であり、主な中止理由は、その他及び有害事象であった。

二重盲検投与期間における被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.43-5 及び表 2.7.6.43-6 に示す。

非盲検期間を完了した 492 例のうち、400 例が無作為化され二重盲検投与期間に移行し、完了例は 229 例であった。二重盲検投与期間の中止例は 171 例であった。最大の解析対象集団における主な中止理由は、有効性の欠如及びその他であった。最大の解析対象集団は 396 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 345 例であった。

表 2.7.6.43-4　被験者の内訳（治験薬投与集団、非盲検期間）

治験薬投与例	639
非盲検期間完了	492
非盲検期間中止	147
中止理由	
有害事象	49
有効性の欠如	33
その他	65
無作為化例	400
無作為化されなかった症例	92

例数
総括報告書 Panel 14（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-5　被験者の内訳（無作為化集団、二重盲検投与期間）

	プラセボ群	Lu AA21004 群	全体
無作為化例	194	206	400
二重盲検投与期間完了	104 (53.6)	125 (60.7)	229 (57.3)
二重盲検投与期間中止	90 (46.4)	81 (39.3)	171 (42.8)
最大の解析対象集団	192	204	396
治験実施計画書に適合した対象集団	167	178	345

例数（%）
総括報告書 Panel 15（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-6　中止理由（最大の解析対象集団、二重盲検投与期間）

	プラセボ群	Lu AA21004 群	全体
中止理由			
有害事象	5 (2.6)	16 (7.8)	21 (5.3)
有効性の欠如	52 (27.1)	28 (13.7)	80 (20.2)
服薬不遵守	3 (1.6)	4 (2.0)	7 (1.8)
治験実施計画書からの逸脱	11 (5.7)	8 (3.9)	19 (4.8)
自発的な中止	7 (3.6)	3 (1.5)	10 (2.5)
追跡不能	0	2 (1.0)	2 (0.5)
その他	10 (5.2)	18 (8.8)	28 (7.1)

例数（%）
総括報告書 Panel 17（5.3.5.1-14）から引用

（2）被験者背景及び他の基準値の特性

非盲検期間及び二重盲検投与期間における被験者背景及び他の基準値の特性を表2.7.6.43-7 及び表 2.7.6.43-8 に示す。

二重盲検投与期間における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 2.7.6.43-7　被験者背景及び他の基準値の特性（治験薬投与集団、非盲検期間）

		n=639
性別	男性	242 (37.9)
	女性	397 (62.1)
年齢（歳）		44.6 (12.4)
人種	白人	500 (78.2)
	黒人	13 (2.0)
	アジア人	120 (18.8)
	その他	6 (0.9)
体重（kg）		74.3 (18.8)
身長（cm）		167.4 (9.8)
BMI（kg/m^2）		26.4 (5.7)
エピソードのタイプ	単一性	0
	反復性	639 (100)
MADRS 合計スコア		32.3 (4.1)
HAM-D17 合計スコア		22.8 (4.5)
HAM-A 合計スコア		22.6 (6.6)

平均値（標準偏差）、性別、人種及びエピソードのタイプのカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 21、Panel 23、Table 13、Table 22（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-8　被験者背景及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団、二重盲検投与期間）

		プラセボ群 n=192	Lu AA21004 群 n=204
性別	男性	72 (37.5)	74 (36.3)
	女性	120 (62.5)	130 (63.7)
年齢（歳）		45.1 (12.1)	44.8 (12.4)
人種	白人	154 (80.2)	165 (80.9)
	黒人	2 (1.0)	4 (2.0)
	アジア人	34 (17.7)	32 (15.7)
	その他	2 (1.0)	3 (1.5)
体重（kg）		76.5 (20.5)	73.4 (18.1)
身長（cm）		167.8 (10.1)	167 (9.5)
BMI（kg/m^2）		27 (6.3)	26.1 (5.3)
エピソードのタイプ	単一性	0	0
	反復性	192 (100)	204 (100)

平均値（標準偏差）、性別、人種及びエピソードのタイプのカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 22、Table 19、Table 23（5.3.5.1-14）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃した被験者の割合を表2.7.6.43-9 に、再燃するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.43-1 に示す。

二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に、プラセボ群では 26.0%、Lu AA21004 群では13.2%が大うつ病性障害を再燃した。プラセボ群における再燃リスクは、Lu AA21004 群に比

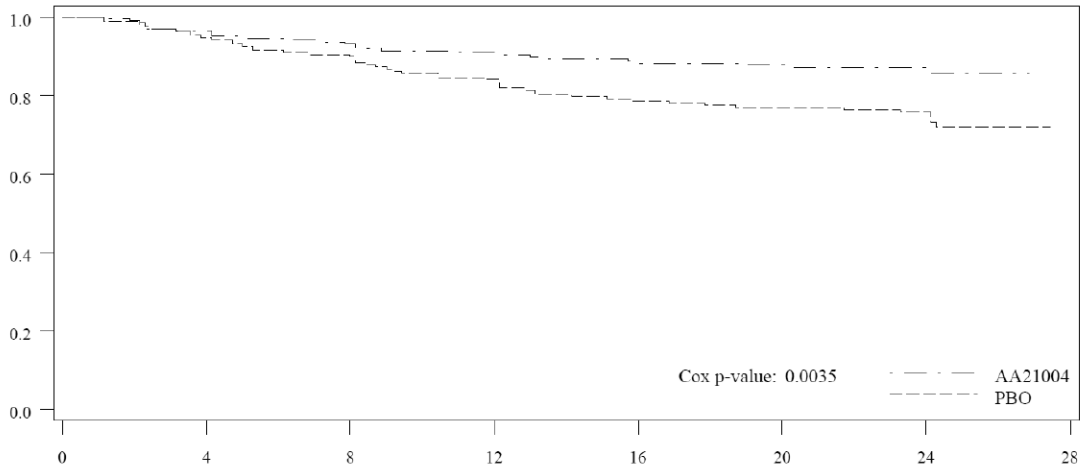
べて約 2 倍であった（ハザード比 2.01、p＝0.0035）。大うつ病性障害が再燃するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線において、投与 4 週時点以降、プラセボ群と Lu AA21004 群の差が徐々に大きくなった。

二重盲検投与期間の全期間内（投与開始後 64 週以内）に再燃した被験者の割合は、プラセボ群では 30.2%、Lu AA21004 群では 15.2%であり、プラセボ群のハザード比は 2.09 であった〔総括報告書 Panel 32、Panel 33（5.3.5.1-14）〕。

表 2.7.6.43-9　二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃した被験者の割合（最大の解析対象集団、Cox の比例ハザードモデル）

		再燃した被験者数（%）	ハザード比	95% CI	p 値
プラセボ群	n=192	50 (26.0)	2.01	1.26, 3.21	0.0035
Lu AA21004 群	n=204	27 (13.2)	-	-	-
全体	n=396	77 (19.4)	-	-	-

総括報告書 Panel 28（5.3.5.1-14）から引用



総括報告書 Panel 29（5.3.5.1-14）から引用

図 2.7.6.43-1　二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）

2）副次評価項目

① MADRS 合計スコア

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における MADRS 合計スコアのベースライン I からの変化量（平均値）は、-25.02 であった〔総括報告書 Table 62（5.3.5.1-14）〕。無作為化され、二重盲検投与期間に移行した被験者における MADRS 合計スコア（平均値）は、プラセボ群では 4.66、Lu AA21004 群では 4.89 であった〔総括報告書 Table 113（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における MADRS 合計スコアのベースライン I からの変化量の解析結果を表 2.7.6.43-10 に、MADRS 合計スコアのベースライン II からの変化量の解析結果を表 2.7.6.43-11 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における MADRS 合計スコアのベースライン II からの変化量では、Lu AA21004 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 群－プラセボ群）の点推定値は-2.06 であり、統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.43-10　二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 合計スコアのベースライン I からの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	191	-26.7 (0.33)	-	-
	Lu AA21004 群	201	-26.6 (0.32)	0.10	0.7941
Week 2	プラセボ群	189	-26.1 (0.40)	-	-
	Lu AA21004 群	202	-26.3 (0.39)	-0.19	0.6889
Week 4	プラセボ群	185	-24.6 (0.50)	-	-
	Lu AA21004 群	194	-26.5 (0.49)	-1.90	0.0017
Week 8	プラセボ群	169	-25.2 (0.53)	-	-
	Lu AA21004 群	184	-27.0 (0.50)	-1.81	0.0043
Week 12	プラセボ群	158	-24.6 (0.58)	-	-
	Lu AA21004 群	171	-27.0 (0.56)	-2.41	0.0007
Week 16	プラセボ群	142	-25.7 (0.45)	-	-
	Lu AA21004 群	161	-27.3 (0.42)	-1.65	0.0020
Week 20	プラセボ群	135	-25.9 (0.45)	-	-
	Lu AA21004 群	160	-26.8 (0.41)	-0.94	0.0746
Week 24	プラセボ群	132	-25.5 (0.56)	-	-
	Lu AA21004 群	151	-27.5 (0.52)	-1.98	0.0034
Week 28	プラセボ群	99	-26.2 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 群	119	-27.9 (0.49)	-1.63	0.0121
Week 32	プラセボ群	66	-25.8 (0.65)	-	-
	Lu AA21004 群	89	-27.6 (0.53)	-1.76	0.0234
Week 36	プラセボ群	47	-26.1 (0.74)	-	-
	Lu AA21004 群	69	-27.8 (0.55)	-1.68	0.0570
Week 40	プラセボ群	38	-28.7 (0.71)	-	-
	Lu AA21004 群	59	-28.8 (0.49)	-0.10	0.9004
Week 44	プラセボ群	28	-27.8 (0.85)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-28.0 (0.53)	-0.17	0.8610
Week 48	プラセボ群	24	-28.2 (1.11)	-	-
	Lu AA21004 群	41	-27.6 (0.78)	0.53	0.7050
Week 52	プラセボ群	17	-27.9 (1.42)	-	-
	Lu AA21004 群	33	-28.8 (0.91)	-0.92	0.6032
Week 56	プラセボ群	12	-27.6 (2.31)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-28.0 (1.52)	-0.45	0.8662
Week 60	プラセボ群	7	-32.1 (5.80)	-	-
	Lu AA21004 群	12	-25.7 (3.38)	6.37	0.3551
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 114（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-11　二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 合計スコアのベースライン II からの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	191	0.65 (0.29)	-	-
	Lu AA21004 群	201	0.64 (0.28)	-0.01	0.9763
Week 2	プラセボ群	189	1.20 (0.40)	-	-
	Lu AA21004 群	202	0.95 (0.38)	-0.25	0.5957
Week 4	プラセボ群	185	2.64 (0.47)	-	-
	Lu AA21004 群	194	0.69 (0.46)	-1.94	0.0007
Week 8	プラセボ群	169	2.07 (0.51)	-	-
	Lu AA21004 群	184	0.24 (0.49)	-1.83	0.0029
Week 12	プラセボ群	158	2.58 (0.56)	-	-
	Lu AA21004 群	171	0.12 (0.54)	-2.47	0.0004
Week 16	プラセボ群	142	1.43 (0.43)	-	-
	Lu AA21004 群	161	-0.26 (0.40)	-1.69	0.0010
Week 20	プラセボ群	135	1.19 (0.44)	-	-
	Lu AA21004 群	160	0.21 (0.40)	-0.99	0.0577
Week 24	プラセボ群	132	1.45 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 群	151	-0.62 (0.51)	-2.06	0.0020
Week 28	プラセボ群	99	0.77 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 群	119	-1.02 (0.49)	-1.78	0.0065
Week 32	プラセボ群	66	1.15 (0.64)	-	-
	Lu AA21004 群	89	-0.72 (0.53)	-1.87	0.0160
Week 36	プラセボ群	47	1.26 (0.71)	-	-
	Lu AA21004 群	69	-0.71 (0.54)	-1.96	0.0235
Week 40	プラセボ群	38	-0.82 (0.67)	-	-
	Lu AA21004 群	59	-1.33 (0.47)	-0.52	0.5097
Week 44	プラセボ群	28	0.19 (0.88)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-0.53 (0.54)	-0.72	0.4762
Week 48	プラセボ群	24	-0.54 (1.05)	-	-
	Lu AA21004 群	41	-0.64 (0.75)	-0.10	0.9427
Week 52	プラセボ群	17	-0.97 (1.33)	-	-
	Lu AA21004 群	33	-2.07 (0.88)	-1.10	0.5100
Week 56	プラセボ群	12	-0.17 (2.22)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-1.84 (1.44)	-1.67	0.5146
Week 60	プラセボ群	7	-5.50 (5.49)	-	-
	Lu AA21004 群	12	0.76 (3.29)	6.25	0.3588
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 115（5.3.5.1-14）から引用

② HAM-D17 合計スコア

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における HAM-D17 合計スコアのベースライン I からの変化量（平均値）は、-16.57 であった〔総括報告書 Table 71（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における HAM-D17 合計スコアのベースライン I からの変化量の解析結果を表 2.7.6.43-12 に、HAM-D17 合計スコアのベースライン II からの変化量の解析結果を表 2.7.6.43-13 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における HAM-D17 合計スコアのベースライン II からの変化量では、Lu AA21004 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 群－プラセボ群）の点推定値は-1.31 であり、統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.43-12　二重盲検投与期間の各評価時点における HAM-D17 合計スコアのベースライン I からの変化量（最大の解析対象集団、OC、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 2	プラセボ群	191	-17.0 (0.34)	-	-
	Lu AA21004 群	202	-17.8 (0.32)	-0.82	0.0439
Week 4	プラセボ群	185	-16.2 (0.41)	-	-
	Lu AA21004 群	193	-17.9 (0.40)	-1.61	0.0012
Week 12	プラセボ群	163	-16.0 (0.46)	-	-
	Lu AA21004 群	174	-18.1 (0.44)	-2.04	0.0003
Week 24	プラセボ群	136	-16.5 (0.46)	-	-
	Lu AA21004 群	157	-17.9 (0.42)	-1.43	0.0095
Week 36	プラセボ群	66	-17.5 (0.53)	-	-
	Lu AA21004 群	89	-19.4 (0.44)	-1.83	0.0046
Week 48	プラセボ群	29	-18.5 (0.85)	-	-
	Lu AA21004 群	51	-18.8 (0.57)	-0.37	0.7130
Week 60	プラセボ群	12	-19.4 (2.24)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-18.5 (1.47)	0.87	0.7427
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 126（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-13　二重盲検投与期間の各評価時点における HAM-D17 合計スコアのベースライン II からの変化量（最大の解析対象集団、OC、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 2	プラセボ群	191	1.50 (0.32)	-	-
	Lu AA21004 群	203	0.59 (0.30)	-0.91	0.0176
Week 4	プラセボ群	185	2.20 (0.39)	-	-
	Lu AA21004 群	194	0.47 (0.38)	-1.72	0.0002
Week 12	プラセボ群	163	2.26 (0.44)	-	-
	Lu AA21004 群	175	0.21 (0.43)	-2.05	0.0002
Week 24	プラセボ群	136	1.61 (0.46)	-	-
	Lu AA21004 群	158	0.30 (0.42)	-1.31	0.0171
Week 36	プラセボ群	66	0.73 (0.52)	-	-
	Lu AA21004 群	90	-1.22 (0.42)	-1.96	0.0016
Week 48	プラセボ群	29	0.34 (0.83)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-0.19 (0.53)	-0.53	0.5823
Week 60	プラセボ群	12	-0.95 (2.34)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-0.09 (1.46)	0.86	0.7523
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 127（5.3.5.1-14）から引用

③ MADRS 反応率

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における MADRS 反応率は、90.16%であった〔総括報告書 Table 179（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.43-14 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における MADRS 反応率は、プラセボ群では 91.67%、Lu AA21004 群では 98.01%であり、統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.43-14　二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	反応例数（%）	p 値
Week 0	プラセボ群	192	192 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	204	204 (100.0)	-
Week 1	プラセボ群	191	187 (97.91)	-
	Lu AA21004 群	201	196 (97.51)	0.795
Week 2	プラセボ群	189	179 (94.71)	-
	Lu AA21004 群	202	194 (96.04)	0.530
Week 4	プラセボ群	185	159 (85.95)	-
	Lu AA21004 群	194	186 (95.88)	0.001
Week 8	プラセボ群	169	149 (88.17)	-
	Lu AA21004 群	184	174 (94.57)	0.031
Week 12	プラセボ群	158	139 (87.97)	-
	Lu AA21004 群	171	164 (95.91)	0.008
Week 16	プラセボ群	142	131 (92.25)	-
	Lu AA21004 群	161	158 (98.14)	0.015
Week 20	プラセボ群	135	128 (94.81)	-
	Lu AA21004 群	160	155 (96.88)	0.372
Week 24	プラセボ群	132	121 (91.67)	-
	Lu AA21004 群	151	148 (98.01)	0.014
Week 28	プラセボ群	99	93 (93.94)	-
	Lu AA21004 群	119	117 (98.32)	0.087
Week 32	プラセボ群	66	62 (93.94)	-
	Lu AA21004 群	89	86 (96.63)	0.425
Week 36	プラセボ群	47	45 (95.74)	-
	Lu AA21004 群	69	68 (98.55)	0.350
Week 40	プラセボ群	38	38 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	59	59 (100.0)	-
Week 44	プラセボ群	28	28 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	52	52 (100.0)	-
Week 48	プラセボ群	24	24 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	41	40 (97.56)	0.441
Week 52	プラセボ群	17	16 (94.12)	-
	Lu AA21004 群	33	33 (100.0)	0.159
Week 56	プラセボ群	12	11 (91.67)	-
	Lu AA21004 群	19	18 (94.74)	0.735
Week 60	プラセボ群	7	7 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	12	11 (91.67)	0.433
Week 64	プラセボ群	3	2 (66.67)	-
	Lu AA21004 群	3	3 (100.0)	0.273

総括報告書 Table 180（5.3.5.1-14）から引用

④ MADRS 寛解率

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における MADRS 寛解率は、84.84%であった〔総括報告書 Table 191（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.43-15 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における MADRS 寛解率は、プラセボ群では 82.58%、Lu AA21004 群では 94.70%であり、統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.43-15　二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	寛解例数（%）	p 値
Week 0	プラセボ群	192	192 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	204	203 (99.51)	0.331
Week 1	プラセボ群	191	174 (91.10)	-
	Lu AA21004 群	201	185 (92.04)	0.738
Week 2	プラセボ群	189	167 (88.36)	-
	Lu AA21004 群	202	178 (88.12)	0.941
Week 4	プラセボ群	185	143 (77.30)	-
	Lu AA21004 群	194	170 (87.63)	0.008
Week 8	プラセボ群	169	129 (76.33)	-
	Lu AA21004 群	184	160 (86.96)	0.010
Week 12	プラセボ群	158	118 (74.68)	-
	Lu AA21004 群	171	151 (88.30)	0.001
Week 16	プラセボ群	142	116 (81.69)	-
	Lu AA21004 群	161	147 (91.30)	0.014
Week 20	プラセボ群	135	115 (85.19)	-
	Lu AA21004 群	160	145 (90.63)	0.150
Week 24	プラセボ群	132	109 (82.58)	-
	Lu AA21004 群	151	143 (94.70)	0.001
Week 28	プラセボ群	99	85 (85.86)	-
	Lu AA21004 群	119	111 (93.28)	0.070
Week 32	プラセボ群	66	54 (81.82)	-
	Lu AA21004 群	89	85 (95.51)	0.006
Week 36	プラセボ群	47	42 (89.36)	-
	Lu AA21004 群	69	68 (98.55)	0.028
Week 40	プラセボ群	38	36 (94.74)	-
	Lu AA21004 群	59	58 (98.31)	0.322
Week 44	プラセボ群	28	26 (92.86)	-
	Lu AA21004 群	52	49 (94.23)	0.809
Week 48	プラセボ群	24	23 (95.83)	-
	Lu AA21004 群	41	37 (90.24)	0.414
Week 52	プラセボ群	17	16 (94.12)	-
	Lu AA21004 群	33	30 (90.91)	0.692
Week 56	プラセボ群	12	9 (75.00)	-
	Lu AA21004 群	19	18 (94.74)	0.110
Week 60	プラセボ群	7	7 (100.0)	-
	Lu AA21004 群	12	11 (91.67)	0.433
Week 64	プラセボ群	3	2 (66.67)	-
	Lu AA21004 群	3	3 (100.0)	0.273

総括報告書 Table 192（5.3.5.1-14）から引用

⑤ CGI-S スコア

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における CGI-S スコアのベースライン I からの変化量（平均値）は、-2.96 であった〔総括報告書 Table 92（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の解析結果を表 2.7.6.43-16 に、CGI-S スコアのベースライン II からの変化量の解析結果を表 2.7.6.43-17 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における CGI-S スコアのベースライン II からの変化量では、Lu AA21004 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 群－プラセボ群）の点推定値は-0.38 であり、統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.43-16　二重盲検投与期間の各評価時点における CGI-S スコアのベースライン I からの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	191	-3.18 (0.05)	-	-
	Lu AA21004 群	201	-3.19 (0.05)	-0.02	0.7937
Week 2	プラセボ群	189	-3.08 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	202	-3.14 (0.06)	-0.06	0.4792
Week 4	プラセボ群	185	-2.89 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	194	-3.17 (0.07)	-0.27	0.0017
Week 8	プラセボ群	169	-2.95 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 群	184	-3.25 (0.07)	-0.30	0.0013
Week 12	プラセボ群	158	-2.88 (0.09)	-	-
	Lu AA21004 群	170	-3.22 (0.08)	-0.35	0.0013
Week 16	プラセボ群	142	-3.07 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	162	-3.34 (0.06)	-0.27	0.0010
Week 20	プラセボ群	135	-3.04 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	160	-3.25 (0.07)	-0.22	0.0131
Week 24	プラセボ群	132	-2.98 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 群	151	-3.37 (0.08)	-0.39	0.0001
Week 28	プラセボ群	99	-3.16 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 群	119	-3.43 (0.08)	-0.27	0.0075
Week 32	プラセボ群	66	-3.17 (0.10)	-	-
	Lu AA21004 群	89	-3.51 (0.08)	-0.34	0.0034
Week 36	プラセボ群	47	-3.21 (0.13)	-	-
	Lu AA21004 群	69	-3.45 (0.10)	-0.24	0.1287
Week 40	プラセボ群	38	-3.46 (0.13)	-	-
	Lu AA21004 群	59	-3.75 (0.09)	-0.29	0.0509
Week 44	プラセボ群	28	-3.38 (0.14)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-3.54 (0.09)	-0.16	0.3493
Week 48	プラセボ群	24	-3.35 (0.19)	-	-
	Lu AA21004 群	41	-3.60 (0.14)	-0.25	0.3094
Week 52	プラセボ群	17	-3.42 (0.20)	-	-
	Lu AA21004 群	33	-3.75 (0.13)	-0.34	0.1878
Week 56	プラセボ群	12	-3.10 (0.35)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-3.71 (0.22)	-0.61	0.1500
Week 60	プラセボ群	7	-4.03 (0.82)	-	-
	Lu AA21004 群	12	-3.14 (0.50)	0.88	0.3942
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 150（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-17　二重盲検投与期間の各評価時点における CGI-S スコアのベースライン II からの変化量（最大の解析対象集団、OC、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	191	0.08 (0.04)	-	-
	Lu AA21004 群	201	0.06 (0.04)	-0.02	0.6371
Week 2	プラセボ群	189	0.17 (0.06)	-	-
	Lu AA21004 群	202	0.12 (0.06)	-0.05	0.5023
Week 4	プラセボ群	185	0.35 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	194	0.08 (0.07)	-0.27	0.0011
Week 8	プラセボ群	169	0.27 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	184	-0.00 (0.07)	-0.28	0.0018
Week 12	プラセボ群	158	0.35 (0.09)	-	-
	Lu AA21004 群	170	0.03 (0.08)	-0.32	0.0023
Week 16	プラセボ群	142	0.15 (0.06)	-	-
	Lu AA21004 群	162	-0.11 (0.06)	-0.26	0.0008
Week 20	プラセボ群	135	0.19 (0.07)	-	-
	Lu AA21004 群	160	-0.02 (0.07)	-0.21	0.0127
Week 24	プラセボ群	132	0.24 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 群	151	-0.14 (0.08)	-0.38	0.0002
Week 28	プラセボ群	99	0.12 (0.08)	-	-
	Lu AA21004 群	119	-0.16 (0.07)	-0.28	0.0043
Week 32	プラセボ群	66	0.23 (0.09)	-	-
	Lu AA21004 群	89	-0.13 (0.08)	-0.36	0.0017
Week 36	プラセボ群	47	0.24 (0.13)	-	-
	Lu AA21004 群	69	-0.03 (0.10)	-0.27	0.0988
Week 40	プラセボ群	38	0.06 (0.13)	-	-
	Lu AA21004 群	59	-0.24 (0.09)	-0.30	0.0505
Week 44	プラセボ群	28	0.08 (0.15)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-0.05 (0.09)	-0.13	0.4552
Week 48	プラセボ群	24	0.00 (0.21)	-	-
	Lu AA21004 群	41	-0.01 (0.15)	-0.02	0.9514
Week 52	プラセボ群	17	-0.17 (0.22)	-	-
	Lu AA21004 群	33	-0.35 (0.14)	-0.18	0.5269
Week 56	プラセボ群	12	-0.03 (0.42)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-0.32 (0.27)	-0.29	0.5628
Week 60	プラセボ群	7	-0.62 (0.81)	-	-
	Lu AA21004 群	12	0.25 (0.48)	0.87	0.3791
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 151（5.3.5.1-14）から引用

⑥ CGI-I スコア

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における CGI-I スコア（平均値）は、1.46 であった〔総括報告書 Table 95（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.43-18 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 群－プラセボ群）の点推定値は-0.32 であり、統計学的に有意な差はみられなかった。