表 2.7.6.43-18　二重盲検投与期間の各評価時点における CGI-I スコア（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	2	-	-	-
	Lu AA21004 群	1	-	-	-
Week 2	プラセボ群	5	-	-	-
	Lu AA21004 群	6	-	-	-
Week 4	プラセボ群	14	-	-	-
	Lu AA21004 群	8	-	-1.00	0.2722
Week 8	プラセボ群	8	4.98 (0.20)	-	-
	Lu AA21004 群	13	4.98 (0.12)	-0.00	1.0000
Week 12	プラセボ群	16	5.08 (0.66)	-	-
	Lu AA21004 群	8	5.58 (1.32)	0.50	0.8075
Week 16	プラセボ群	6	-	-	-
	Lu AA21004 群	2	-	-	-
Week 20	プラセボ群	4	-	-	-
	Lu AA21004 群	7	-	-	-
Week 24	プラセボ群	32	4.33 (0.19)	-	-
	Lu AA21004 群	32	4.02 (0.21)	-0.32	0.2569
Week 28	プラセボ群	33	3.88 (0.19)	-	-
	Lu AA21004 群	29	3.88 (0.22)	0.00	0.9932
Week 32	プラセボ群	19	4.21 (0.15)	-	-
	Lu AA21004 群	20	3.41 (0.18)	-0.80	0.0062
Week 36	プラセボ群	8	4.05 (0.64)	-	-
	Lu AA21004 群	11	4.05 (0.69)	-0.00	1.0000
Week 40	プラセボ群	9	4.26 (0.59)	-	-
	Lu AA21004 群	7	2.26 (0.77)	-2.00	0.1915
Week 44	プラセボ群	5	4.28 (0.25)	-	-
	Lu AA21004 群	11	3.61 (0.16)	-0.67	0.1835
Week 48	プラセボ群	5	-	-	-
	Lu AA21004 群	8	-	1.00	-
Week 52	プラセボ群	6	2.44 (0.00)	-	-
	Lu AA21004 群	14	3.44 (0.00)	1.00	<0.0001
Week 56	プラセボ群	5	4.16 (0.37)	-	-
	Lu AA21004 群	7	3.88 (0.25)	-0.29	0.6134
Week 60	プラセボ群	4	3.44 (0.61)	-	-
	Lu AA21004 群	9	3.77 (0.34)	0.33	0.6749
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 157（5.3.5.1-14）から引用

⑦ SDS 合計スコア

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における SDS 合計スコアのベースライン I からの変化量（平均値）は、-10.54 であった〔総括報告書 Table 250（5.3.5.1-14）〕。

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における SDS 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 2.7.6.43-19 に、SDS 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 2.7.6.43-20 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における SDS 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-0.67 であり、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.43-19　二重盲検投与期間の各評価時点における SDS 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 4	プラセボ群	152	-10.6 (0.64)	-	-
	Lu AA21004 群	157	-11.2 (0.64)	-0.64	0.4292
Week 12	プラセボ群	132	-11.3 (0.66)	-	-
	Lu AA21004 群	139	-13.4 (0.65)	-2.03	0.0155
Week 24	プラセボ群	111	-11.8 (0.68)	-	-
	Lu AA21004 群	124	-11.4 (0.66)	0.35	0.6831
Week 36	プラセボ群	51	-11.7 (1.11)	-	-
	Lu AA21004 群	65	-12.5 (0.93)	-0.82	0.5694
Week 48	プラセボ群	23	-15.1 (1.76)	-	-
	Lu AA21004 群	34	-14.1 (1.16)	1.04	0.6400
Week 64	プラセボ群	7	-	-	-
	Lu AA21004 群	6	-	-	-

総括報告書 Table 333（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-20　二重盲検投与期間の各評価時点における SDS 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 4	プラセボ群	158	1.30 (0.52)	-	-
	Lu AA21004 群	172	0.36 (0.50)	-0.95	0.1414
Week 12	プラセボ群	140	0.51 (0.56)	-	-
	Lu AA21004 群	150	-2.16 (0.56)	-2.66	0.0002
Week 24	プラセボ群	118	0.14 (0.58)	-	-
	Lu AA21004 群	135	-0.53 (0.57)	-0.67	0.3642
Week 36	プラセボ群	53	1.19 (0.95)	-	-
	Lu AA21004 群	75	-1.17 (0.77)	-2.36	0.0518
Week 48	プラセボ群	23	-1.09 (1.83)	-	-
	Lu AA21004 群	40	-1.54 (1.13)	-0.45	0.8454
Week 64	プラセボ群	7	-2.33 (5.62)	-	-
	Lu AA21004 群	10	-1.29 (3.70)	1.04	0.8901

総括報告書 Table 334（5.3.5.1-14）から引用

⑧ HAM-A 合計スコア

非盲検期間の投与 12 週時点（OC）における HAM-A 合計スコアのベースライン I からの変化量（平均値）は、-15.85 であった〔総括報告書 Table 87（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-A 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 2.7.6.43-21 に、HAM-A 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 2.7.6.43-22 に示す。

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における HAM-A 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-1.12 であり、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.43-21　二重盲検投与期間の各評価時点における HAM-A 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 4	プラセボ群	192	-15.2 (0.45)	-	-
	Lu AA21004 群	202	-16.5 (0.44)	-1.33	0.0151
Week 12	プラセボ群	163	-15.3 (0.48)	-	-
	Lu AA21004 群	175	-17.0 (0.47)	-1.68	0.0040
Week 24	プラセボ群	136	-16.1 (0.48)	-	-
	Lu AA21004 群	158	-17.3 (0.45)	-1.17	0.0436
Week 36	プラセボ群	66	-16.8 (0.58)	-	-
	Lu AA21004 群	90	-18.2 (0.48)	-1.41	0.0408
Week 48	プラセボ群	29	-18.2 (0.88)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-18.2 (0.57)	-0.00	0.9983
Week 60	プラセボ群	12	-20.4 (2.41)	-	-
	Lu AA21004 群	19	-17.2 (1.59)	3.25	0.2465
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 144（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-22　二重盲検投与期間の各評価時点における HAM-A 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 4	プラセボ群	192	2.18 (0.44)	-	-
	Lu AA21004 群	202	0.81 (0.43)	-1.37	0.0103
Week 12	プラセボ群	163	1.98 (0.47)	-	-
	Lu AA21004 群	175	0.15 (0.45)	-1.83	0.0014
Week 24	プラセボ群	136	0.89 (0.50)	-	-
	Lu AA21004 群	158	-0.23 (0.46)	-1.12	0.0612
Week 36	プラセボ群	66	0.17 (0.55)	-	-
	Lu AA21004 群	90	-1.54 (0.45)	-1.71	0.0102
Week 48	プラセボ群	29	-0.17 (0.80)	-	-
	Lu AA21004 群	52	-0.93 (0.51)	-0.77	0.4173
Week 64	プラセボ群	12	-2.95 (3.13)	-	-
	Lu AA21004 群	19	0.01 (1.91)	2.96	0.4085
Week 64	プラセボ群	3	-	-	-
	Lu AA21004 群	3	-	-	-

総括報告書 Table 145（5.3.5.1-14）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

非盲検期間及び二重盲検投与期間に発現した有害事象の概略をそれぞれ表 2.7.6.43-23 及び表 2.7.6.43-24 に示す。

有害事象の発現頻度は、非盲検期間では 70.6%（451/639 例）、二重盲検投与期間においてプラセボ群では 63.5%（122/192 例）、Lu AA21004 群では 62.3%（127/204 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、非盲検期間では 58.1%（371/639 例）、二重盲検投与期間においてプラセボ群では 32.3%（62/192 例）、Lu AA21004 群では 28.4%（58/204 例）であった。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、非盲検期間では 12.5%（80/639 例）、二重盲検投与期間においてプラセボ群では 9.4%（18/192 例）、Lu AA21004 群では 10.3%（21/204 例）であった。

死亡例は、非盲検期間の 1 例でみられた。重篤な有害事象の発現頻度は、非盲検期間では 2.2%（14/639 例）、二重盲検投与期間においてプラセボ群では 2.1%（4/192 例）、Lu AA21004 群では 3.4%（7/204 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、非盲検期間では 8.6%（55/639 例）、二重盲検投与期間においてプラセボ群では 1.0%（2/192 例）、Lu AA21004 群では 6.9%（14/204 例）であった。

表 2.7.6.43-23　有害事象の概略（治験薬投与集団、非盲検期間）

		n=639
すべての有害事象		451 (70.6)
すべての有害事象（件数）		1398
因果関係	否定できない	371 (58.1)
程度	軽度	136 (21.3)
	中等度	235 (36.8)
	高度	80 (12.5)
死亡		1
重篤な有害事象		14 (2.2)
中止に至った有害事象		55 (8.6)

例数（%）
総括報告書 Panel 46、Table 376、Table 378、Listing 5（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-24　有害事象の概略（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)
すべての有害事象		122 (63.5)	127 (62.3)
すべての有害事象（件数）		349	364
因果関係	否定できない	62 (32.3)	58 (28.4)
程度	軽度	43 (22.4)	42 (20.6)
	中等度	61 (31.8)	64 (31.4)
	高度	18 (9.4)	21 (10.3)
死亡		0	0
重篤な有害事象		4 (2.1)	7 (3.4)
中止に至った有害事象		2 (1.0)	14 (6.9)

例数（%）
総括報告書 Panel 52、Table 410、Table 412、Listing 5（5.3.5.1-14）から引用

② 有害事象の分析

非盲検期間に 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.43-25 に、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 2.7.6.43-26 に示す。

非盲検期間に 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心及び頭痛であった。

二重盲検投与期間に Lu AA21004 群で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、頭痛及び鼻咽頭炎であった。

表 2.7.6.43-25　5%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬投与集団、非盲検期間）

有害事象名 基本語	n=639
有害事象発現例数	451 (70.6)
悪心	164 (25.7)
頭痛	117 (18.3)
鼻咽頭炎	52 (8.1)
浮動性めまい	44 (6.9)
口内乾燥	41 (6.4)
偶発的過量投与	37 (5.8)
不眠症	36 (5.6)
疲労	32 (5.0)

例数（%）
MedDRA/J (Ver.[redacted])
総括報告書 Panel 46、Panel 47（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-26　いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象（最大の解析対象集団、二重盲検投与期間）

有害事象名 基本語	プラセボ群 (n=192)	Lu AA21004 群 (n=204)
有害事象発現例数	122 (63.5)	127 (62.3)
頭痛	25 (13.0)	25 (12.3)
鼻咽頭炎	27 (14.1)	22 (10.8)
悪心	6 (3.1)	18 (8.8)
偶発的過量投与	15 (7.8)	16 (7.8)
インフルエンザ	10 (5.2)	14 (6.9)
胃腸炎	6 (3.1)	11 (5.4)

例数（%）
MedDRA/J (Ver.[redacted])
総括報告書 Panel 52、Panel 53（5.3.5.1-14）から引用

2）死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡症例一覧を表 2.7.6.43-27 に示す。

死亡は、非盲検期間に 1 例（膵癌）でみられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

この他に、スクリーニング期間に 2 例で死亡（いずれも自殺既遂）がみられた〔総括報告書 10.2.1（5.3.5.1-14）〕。

非盲検期間及び二重盲検投与期間に発現した重篤な有害事象発現症例一覧をそれぞれ表 2.7.6.43-28 及び表 2.7.6.43-29 に示す。また、追跡調査期間に発現した重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.43-30 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、非盲検期間に 1 例でみられたセロトニン症候群、二重盲検投与期間にプラセボ群の 1 例でみられた胆石症及び Lu AA21004 群の 1 例でみられた胃炎、追跡調査期間にプラセボ群の 1 例でみられたうつ病であった。

表 2.7.6.43-27　死亡症例一覧

被験者識別コード	投与期間（投与群）	人種 性別 年齢	治験薬[a] 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日／死亡日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	非盲検期間 (-)	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/04/12 20[redacted]/05/23	胃腸炎	20[redacted]/04/14 (3)	20[redacted]/04/18	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
				ほてり	20[redacted]/04/15 (4)	20[redacted]/04/23	たぶん関連あり	高度	非重篤	なし	回復
				筋挫傷	20[redacted]/04/16 (5)	20[redacted]/04/17	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
				腹痛	20[redacted]/04/26 (15)	20[redacted]/04/28	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
				膵癌	20[redacted]/05/07 (26)	20[redacted]/01/16	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
				悪心	20[redacted]/05/18 (37)	20[redacted]/05/29	関連あるかもしれない	高度	非重篤	なし	回復

表 2.7.6.43-27　死亡症例一覧（続き）

既往歴 [b] ［基本語］	合併症 [d] ［基本語］	併用薬 ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の有無	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する 治験依頼者の見解
fracture of left hip [c] right tennis elbow [c] fracture of T7 [c]	アレルギー性鼻炎 背部痛 2 型糖尿病	アセトアミノフェン アトルバスタチンカルシウム水和物 GLUCOPHAGE /00082701/ ASAPHEN	－	あり	－	膵癌は、本剤の治験薬概要書には掲載されていない。膵癌は膵臓の悪性新生物である。多くの場合、膵癌は初期の症状がみられず、後にみられる症状は非特異的であり、多様である。それゆえに膵癌は進行するまで診断されないことが多い。当該被験者では、Lu AA21004 投与のおよそ 1 ヵ月後に診断されたため、治験薬投与と本事象との時間的な関係は示唆されない。膵癌と診断されるまでの数ヵ月～数年に多くの膵癌患者に糖尿病が発現することから、当該被験者の 20[redacted] 年の糖尿病の診断は、膵癌の初期徴候を示唆している。治験責任医師及び治験依頼者は、治験薬との因果関係は示唆されないと評価した。

処置・経過

当該被験者は Lu AA21004 投与後 26 日目に、疲労、極度の消耗及び進行性の背部痛（右側）を発現した。有害事象の発現日の肝機能検査値は増加（ALT：120 IU / L、GGT：154 IU / L）し、中等度の悪心及び高度の嘔吐を発現した。その後、背部痛が軽減し、食欲が減退した。肝機能検査値は、中止日にさらに増加（ALT：798 IU / L、AST：89 IU / L、GGT：1080 IU / L、ALP：220 IU / L）した。有害事象発現の 18 日後、腹部骨盤スキャンにより、28.3 mm × 27 mm × 27 mm の膵腫瘍の可能性が示され、これによりウィルスン管が軽度拡張し、胆管の直径は 1 cm であった。スキャンでは、腹腔周囲及び後腹膜に最大 9 mm のアデノパシーがみられ、肺左下葉に 2 つの結節も検出された。内部超音波検査及び生体組織検査では、静脈の閉塞を伴う膵臓腺癌と診断され、おそらく手術不能であろうと判断された。当該被験者は有害事象発現から 255 日後に膵癌により死亡した。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004

b. 病歴のうち、回復した事象

c. Verbatim

d. 病歴のうち、未回復の事象

総括報告書 Listing 3、Listing 5、Narratives of Deaths –Open-label（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-28　重篤な有害事象発現症例一覧（非盲検期間）

被験者識別コード	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]	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/03/22 20[redacted]/06/13	腹痛	20[redacted]/05/04 （44）	20[redacted]/05/10	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/04/12 20[redacted]/05/23	膵癌	20[redacted]/05/07 （26）	20[redacted]/01/16	関連なし	高度	投与中止	死亡
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/04/12 20[redacted]/07/23	脂腺癌	20[redacted]/05/- （20）	20[redacted]/03/25	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/04/16 20[redacted]/04/18	セロトニン症候群	20[redacted]/04/16 （1）	20[redacted]/04/20	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/05/03 20[redacted]/07/23	椎間板突出	20[redacted]/05/18 （16）	20[redacted]/05/27	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	アジア人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/06/25 20[redacted]/07/12	気管支炎	20[redacted]/07/08 （14）	20[redacted]/08/06	関連なし	中等度	投与中止	回復
			膀胱炎	20[redacted]/07/11 （17）	20[redacted]/08/06	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/06/26 20[redacted]/02/04	うつ病	20[redacted]/06/26 （1）	20[redacted]/08/14	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	アジア人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/08/21 -	偶発的過量投与	20[redacted]/10/02 （43）	20[redacted]/10/02	関連なし	軽度	投与中止	回復
			アルコール乱用	20[redacted]/10/02 （43）	20[redacted]/10/03	関連なし	軽度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/08/16 20[redacted]/07/21	低血糖症	20[redacted]/09/27 （43）	20[redacted]/09/27	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/09/18 20[redacted]/10/13	自殺企図	20[redacted]/10/14 （27）	20[redacted]/10/14	関連なし	高度	投与中止	回復

表 2.7.6.43-28　重篤な有害事象発現症例一覧（非盲検期間）（続き）

被験者識別コード	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]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/09/23 20[redacted]/07/15	肺炎	20[redacted]/11/04 （43）	20[redacted]/11/16	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/10/17 20[redacted]/07/21	非心臓性胸痛	20[redacted]/11/11 （26）	20[redacted]/11/25	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/10/17 20[redacted]/01/15	ストレス心筋症	20[redacted]/01/08 （84）	-	関連なし	中等度	投与中止	軽快
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/11/05 20[redacted]/02/10	うつ病	20[redacted]/11/06 （2）	20[redacted]/12/16	関連なし	高度	なし	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004

総括報告書 Listing 6、Narratives of Deaths –Open-label、Narratives of Other Serious Adverse Events – Open-label（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-29　重篤な有害事象発現症例一覧（二重盲検投与期間）

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	アジア人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/05/01 20[redacted]/07/24	インフルエンザ	20[redacted]/08/14 （106）	20[redacted]/08/17	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
				上気道感染	20[redacted]/08/23 （115）	20[redacted]/08/28	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	20[redacted]/09/01 （124）	20[redacted]/09/03	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/09/06 20[redacted]/07/14	意識消失	20[redacted]/02/25 （173）	20[redacted]/02/25	関連なし	高度	なし	回復
				関節脱臼	20[redacted]/02/25 （173）	20[redacted]/02/25	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/11/04 20[redacted]/07/24	胆石症	20[redacted]/02/04 （93）	20[redacted]/04/07	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/11/04 20[redacted]/04/29	上肢骨折	20[redacted]/04/09 （157）	-	関連なし	高度	投与量変更せず	未回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/02/14 20[redacted]/09/03	交通事故	20[redacted]/09/03 （203）	20[redacted]/09/03	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/03/04 20[redacted]/10/16	アルコール中毒	20[redacted]/10/13 （224）	20[redacted]/10/14	関連なし	中等度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/04/22 20[redacted]/06/15	レンサ球菌感染	20[redacted]/08/07 （108）	20[redacted]/09/10	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/05/07 20[redacted]/06/02	交通事故	20[redacted]/03/19 （317）	20[redacted]/03/19	関連なし	高度	投与量変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	Lu AA21004 群	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/06/26 20[redacted]/01/15	社会的入院	20[redacted]/11/13 （141）	20[redacted]/12/24	関連なし	軽度	なし	回復

表 2.7.6.43-29　重篤な有害事象発現症例一覧（二重盲検投与期間）（続き）

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]	Lu AA21004 群	アジア人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/10/21 20[redacted]/04/14	不全流産	20[redacted]/02/11 （114）	20[redacted]/03/30	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人 男性 5[redacted] 歳	20[redacted]/11/07 20[redacted]/08/04	胃炎	20[redacted]/07/19 （255）	-	たぶん関連あり	高度	投与量変更せず	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Lu AA21004 又はプラセボ
総括報告書 Listing 6、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Lu AA21004、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Placebo（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-30　重篤な有害事象発現症例一覧（追跡調査期間）

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 女性 4[redacted] 歳	20[redacted]/05/21 20[redacted]/10/08	アルコール中毒	20[redacted]/10/13 （146）	20[redacted]/10/14	関連なし	中等度	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ群	白人 女性 3[redacted] 歳	20[redacted]/09/25 20[redacted]/05/07	うつ病	20[redacted]/05/12 （230）	20[redacted]/06/08	たぶん関連あり	高度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Lu AA21004 又はプラセボ
総括報告書 Listing 6、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Placebo（5.3.5.1-14）から引用

② 中止に至った有害事象

非盲検期間及び二重盲検投与期間に発現した中止に至った有害事象をそれぞれ表 2.7.6.43-31 及び表 2.7.6.43-32 に示す。

非盲検期間において 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心、嘔吐、頭痛、疲労、妊娠、不安、浮動性めまい、上腹部痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、不眠症、嗜眠及びパニック発作であった。二重盲検投与期間に Lu AA21004 群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心及び鼻咽頭炎であった。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、非盲検期間において 15 例（1 例で悪心、変色便及び鼻乾燥、1 例で悪心、嘔吐、頭痛、浮動性めまい、上腹部痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ざ瘡及び食欲減退、1 例で悪心及び嘔吐、1 例で悪心、疲労及び下痢、1 例で多汗症、鼻咽頭炎、落ち着きのなさ、睡眠障害及び頻脈、1 例で悪心、疲労、リビドー減退及びあくび、1 例で頭痛、前立腺痛及び頻尿、1 例で悪心、嘔吐及び浮動性めまい、1 例で悪心及び嘔吐、1 例で悪心、頭痛、浮動性めまい、嗜眠、羞明、重感、傾眠及び霧視、1 例で筋骨格痛及び尿異常、1 例で気管支炎及び膀胱炎、1 例で悪心及び離人症、1 例で偶発的過量投与及びアルコール乱用並びに 1 例で下痢、不眠症及び胸部不快感）、二重盲検投与期間において Lu AA21004 群では 4 例（1 例で悪心、頭痛及び関節痛、1 例で疼痛及び全身性エリテマトーデス、1 例で横隔膜破裂、大腿骨骨折、仙骨骨折、交通事故及び脾臓うっ血、並びに 1 例で悪心及び嘔吐）であり、プラセボ群ではみられなかった〔総括報告書 Listing 7（5.3.5.1-14）〕。

表 2.7.6.43-31　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、非盲検期間）

有害事象名 基本語	n=639
有害事象発現例数	55 (8.6)
悪心	17 (2.7)
嘔吐	8 (1.3)
頭痛	5 (0.8)
疲労	4 (0.6)
妊娠[a]	2 (0.5)
不安	3 (0.5)
浮動性めまい	3 (0.5)
勃起不全[a]	1 (0.4)
前立腺痛[a]	1 (0.4)
上腹部痛	2 (0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
下痢	2 (0.3)
不眠症	2 (0.3)
嗜眠	2 (0.3)
パニック発作	2 (0.3)
偶発的過量投与	1 (0.2)
ざ瘡	1 (0.2)
アルコール乱用	1 (0.2)
食欲不振	1 (0.2)
気管支炎	1 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
離人症	1 (0.2)

表 2.7.6.43-31　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、非盲検期間）（続き）

有害事象名 基本語	n=639
心電図 QT 延長	1 (0.2)
変色便	1 (0.2)
胃炎	1 (0.2)
多汗症	1 (0.2)
臨床検査異常	1 (0.2)
リビドー減退	1 (0.2)
リビド消失	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)
鼻乾燥	1 (0.2)
鼻咽頭炎	1 (0.2)
膵癌	1 (0.2)
羞明	1 (0.2)
頻尿	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.2)
重感	1 (0.2)
セロトニン症候群	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.2)
睡眠障害	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
ストレス心筋症	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)
尿異常	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)
霧視	1 (0.2)
あくび	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 男性又は女性に特有の有害事象（%の母数は各投与群の男性又は女性被験者の総数）
総括報告書 Panel 59（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.6.43-32　中止に至った有害事象（最大の解析対象集団、二重盲検投与期間）

有害事象名 基本語	プラセボ群 n=192	Lu AA21004 群 n=204
有害事象発現例数	2 (1.0)	14 (6.9)
悪心	0	3 (1.5)
鼻咽頭炎	0	2 (1.0)
不全流産 [a]	0	1 (0.8)
妊娠 [a]	0	1 (0.8)
上腹部痛	0	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)
アルコール中毒	0	1 (0.5)
無オルガズム症	0	1 (0.5)
関節痛	0	1 (0.5)
横隔膜破裂	0	1 (0.5)
大腿骨骨折	0	1 (0.5)
仙骨骨折	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (0.5)
頭痛	0	1 (0.5)
疼痛	0	1 (0.5)
交通事故	0	1 (0.5)
脾臓うっ血	0	1 (0.5)
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.5)
嘔吐	0	1 (0.5)
うつ病	1 (0.5)	0
霧視	1 (0.5)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 女性に特有の有害事象（%の母数は各投与群の女性被験者の総数）
総括報告書 Panel 60（5.3.5.1-14）から引用

3）臨床検査

非盲検期間及び二重盲検投与期間では、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なく、PCS を示した被験者の割合は低かった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

非盲検期間及び二重盲検投与期間では、バイタルサイン、体重及び心電図については、臨床的に問題となる変化はなく、PCS を示した被験者の割合は低かった。

5）妊娠

二重盲検投与期間において、4 例（Lu AA21004 群）の妊娠が報告された。1 例の妊娠は投与 16 週時点に報告された。当該被験者は試験を中止し、人工妊娠中絶を受けた。他の 1 例の妊娠は治験薬の投与 9 ヵ月後に報告された。当該被験者は試験を中止し、人工妊娠中絶を受けた。他の 1 例の妊娠は試験終了の来院時に報告された。胎児は、妊娠初期の 3 ヵ月間に Lu AA21004 の曝露を受けた。当該被験者は、健康男児を出産した。他の 1 例では、二重盲検投与期間開始の約 1 ヵ月後に被験者は妊娠に気づいたが、試験の継続を希望していたため、治験責任医師又は治験分担医師に相談することなく人工妊娠中絶を受けた。当該被験者は、人工妊娠中絶の約 2 ヵ月後の来院時に、beta-hCG 検査が陽性となり、試験を中止した。

2.7.6.43.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者にLu AA21004 5及び10 mgを投与したとき、大うつ病性障害に対する再燃リスクが有意に低下した。再燃リスクは、Lu AA21004群と比べてプラセボ群では2倍であり、再燃までの時間において、プラセボ群と比べてLu AA21004群で統計学的に有意に優れていた。

・大うつ病性障害患者にLu AA21004 5及び10 mgを12週間非盲検下で投与したとき、抗うつ効果がみられ、24～64週間の二重盲検投与期間でも維持された。

・大うつ病性障害患者にLu AA21004 5及び10 mgを投与したとき、健康関連QOL及び機能障害について、有益な影響がみられた。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者にLu AA21004 5及び10 mgを長期投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.44 海外第 3 相ベンラファキシンに対する非劣性試験（13926A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-15

2.7.6.44.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.44-1 に示す。

表 2.7.6.44-1　試験の概要

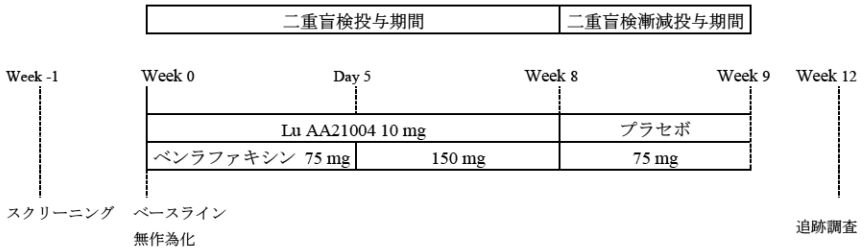
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（10 mg）を 8 週間投与したときの MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ベンラファキシン（150 mg）に対する非劣性を検証する。 **副目的** ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの各評価時点における有効性を、ベンラファキシンを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性を、ベンラファキシンを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの反応率を、ベンラファキシン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、ベンラファキシン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に対する有効性を、HAM-A 合計スコアに基づき、ベンラファキシンを対照として評価する。 ・大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの健康関連 QOL、障害及びヘルスケアリソース利用度に及ぼす影響を、ベンラファキシン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 又はベンラファキシンを 8 週間投与したときの母集団薬物動態を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ベンラファキシン対照、固定用量、並行群間比較試験である。 被験者を Lu AA21004 群又はベンラファキシン群に 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。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	31 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 大うつ病性障害患者 **選択基準** (1)　同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　同意書に署名した者。 (3)　規定された許容期間内での来院が可能な者。 (4)　精神科病院に入院している又は組入れ時に精神医学的な症状で外来を受診している者。

表 2.7.6.44-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5) DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病性障害（反復性）である者（分類コード 296.3x）。現在の大うつ病エピソードは MINI により評価する。 (6) MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (7) CGI-S スコアが 4 以上である者。 (8) 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。 (9) 年齢が 18 歳以上（韓国は 19 歳以上）65 歳以下の男性又は女性。 (10) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者。 · 試験期間中に適切な避妊法（インプラント、注入剤、経口避妊薬の併用、IUD、禁欲、パートナーの精管切除術など失敗率が 1%未満のもの）を用いることに同意した者。 · スクリーニング前に、閉経後 2 年以上経過した者。 · スクリーニング前に、不妊手術を受けた者。 · スクリーニング前に、子宮摘出術を受けた者。 **除外基準** (1) 過去に本試験に参加したことがある者。 (2) 治験実施医療機関の従業員、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。 (3) 妊娠中又は授乳中の女性。 (4) 重度の薬物アレルギー若しくは過敏症の既往を有する者、又は治験薬若しくはその賦形剤に対する過敏症の既往を有する者。 (5) フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良症又はスクラーゼ－イソマルターゼ欠損症を有する者。 (6) 現在のエピソードを含め、過去にベンラファキシンによる治療に反応しなかった者。 (7) 重大な心室性不整脈（NYHA 分類で III 又は IV 度の左心室不全等）又はコントロール不良の高血圧のリスクを有する者。 (8) 治験責任医師又は治験分担医師により、適切な抗うつ薬 2 剤を 6 週間以上投与しても、うつ症状に効果がみられなかったと判断された者。 (9) DSM-IV-TR の診断基準による不安障害を有する者（MINI により評価する）。 (10) 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、パーソナリティ障害、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。 (11) DSM-IV-TR により定義されるアルコール及び物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の既往を有し、完全寛解からスクリーニング時までに 2 年未満の者。 (12) 大うつ病性障害に優先して治療が必要な疾患、又は治験薬投与に影響を与える／服薬遵守の妨げとなる何らかの疾患を有する者。 (13) 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、又はスクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者。 (14) 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。 (15) 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。 (16) 中等度又は高度の頭部外傷、又は中枢神経機能への影響があると治験責任医師又は治験分担医師により判断された神経学的障害若しくは全身疾患の既往を有する者。 (17) 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に 5 年未満の者。 (18) 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、うっ血性心不全、心肥大、不整脈、徐脈（脈拍数 50 bpm 未満）、発作障害、脳症、性病、心血管疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、内分泌疾患、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、代謝障害、又は眼圧上昇若しくは急性狭隅角緑内障のリスクを有する者〕。 (19) 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若しくは使用している者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が 1 回以上必要になると予想される者。

表 2.7.6.44-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(20) 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。 (21) スクリーニング時において臨床的に問題のあるバイタルサインの異常があった者。 (22) 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 · 血清総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える · 血清中の ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍を超える (23) スクリーニング時の検査において、TSH が基準値外であった者。 (24) スクリーニング時に以下のいずれか 1 つ以上の条件を満たす者。 · 治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題があると判断された心電図の異常あり · PR 間隔が 250 msec を超える · QRS 間隔が 130 msec を超える · Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTcF 間隔が 450 msec を超える（男性）又は 470 msec を超える（女性） (25) 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。 (26) 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。 (27) 過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与した。ベンラファキシン群では、75 mg を 4 日間投与し、残りの二重盲検投与期間に 150 mg を投与した。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 群ではプラセボを投与した。ベンラファキシン群では 75 mg を投与した。いずれの投与群も二重盲検漸減投与期間は 1 週間とした。 いずれの期間も、Lu AA21004、ベンラファキシン又はプラセボは 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 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 · 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 · 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 · 各評価時点（LOCF）における CGI-I 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 · 各評価時点（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） · 各評価時点（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） · 各評価時点（LOCF）における MADRS 各項目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 寛解率（寛解とは CGI-S スコアが 2 以下になった場合と定義する） · 各評価時点（LOCF）における CGI-I 反応率（反応とは CGI-I スコアが 2 以下になった場合と定義する） 健康関連 QOL · SDS 合計スコアのベースラインからの変化量 · Q-LES-Q (SF)スコアのベースラインからの変化量 · HEA 質問票 **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び身体所見

表 2.7.6.44-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
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 回以上投与された被験者 · 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等がない被験者 **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、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群及び施設を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、ベンラファキシン群と Lu AA21004 10 mg 群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、ベンラファキシン群と Lu AA21004 10 mg 群を比較した。分母の自由度は Kenward-Roger 近似法を用いて推定した。ベンラファキシン群と Lu AA21004 10 mg 群の最小二乗平均値の投与群間差について、両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンである+2.5 を下回った場合に、Lu AA21004 10 mg 群はベンラファキシン群に対して非劣性であるとした。 (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 スコアのベースラインからの変化量及び CGI-I スコアについて、ANCOVA を適用し、ベンラファキシン群と Lu AA21004 10 mg 群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。ANCOVA では、投与群及び施設を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした。CGI-I スコアの解析では、ベースライン時の CGI-S スコアをベースラインとした。各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率では、ベースラインのスコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析により、ベンラファキシン群に対する Lu AA21004 10 mg 群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。 (3)　健康関連 QOL 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点の SDS 合計スコアのベースラインからの変化量について、副次評価項目と同様に解析した。 (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 治験薬投与開始から治験実施計画書に規定された最終確認時まで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。 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。

表 2.7.6.44-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(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。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 410 例（各投与群 205 例） **設定根拠** 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において、共通の標準偏差を 9.0、Lu AA21004 群とベンラファキシン群との真の平均値の差を 0 と仮定し、非劣性マージンを+2.5 として、両側 95%信頼区間を用いて Lu AA21004 群のベンラファキシン群に対する非劣性を検証するとき、80%以上の検出力を確保できる被験者数として、合計 410 例（1 投与群 205 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 23 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 30 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 2.7.6.44-2 に示す。

表 2.7.6.44-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	二重盲検投与期間				終了/中止 [a]	二重盲検漸減投与期間	追跡調査 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9
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								
被験者背景／身長	X								
関連する病歴（既往歴、精神疾患の既往歴、精神疾患の家族歴）	X								
大うつ病エピソード歴	X								
MINI	X								
診断（DSM-IV-TR）	X								
選択／除外基準	X	X							
無作為化		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	X		
CGI-I			X	X	X	X	X		
Q-LES-Q (SF)		X					X		
SDS		X					X		
HEA		X					X		
PTE、有害事象 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]
臨床検査／尿検査	X				X		X		X[e]
バイタルサイン、体重、12誘導心電図	X				X		X		
診察	X						X		
薬物動態評価用採血、薬力学的作用評価用採血					X		X		
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X		
治験薬の返却			X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査 [f]	X				X		X		

a. 中止した被験者は、可能な限り速やかに来院し中止時検査を実施した。
b. 終了時（又は中止時）から 4 週間後に安全性の追跡調査を実施した。最終来院時以降に重篤な有害事象が認められた被験者又は最終来院時に臨床的に問題となる臨床検査値異常が認められた被験者を除き、電話連絡を可とした。
c. スクリーニング時に認められた臨床的に問題となるバイタルサイン、体重及び臨床検査値、並びに診察及び心電図で臨床的に問題となる所見又は異常は、有害事象として報告した。
d. 未回復の有害事象又は重篤な有害事象のみを対象とした。
e. 臨床検査／尿検査は、終了時（又は中止時）に臨床的に問題となる臨床検査値異常が認められた被験者を対象として実施した。
f. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性のみを対象とした。

2.7.6.44.2 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 2.7.6.44-3 に、被験者の内訳を表 2.7.6.44-4 に示す。

443 例が無作為化され、完了例は 337 例であった。中止例は 100 例であり、主な中止理由は有害事象及び自発的な中止であった。

治験薬投与集団は 437 例、最大の解析対象集団は 424 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 344 例であった。

表 2.7.6.44-3　解析対象集団の内訳（無作為化例）

	Lu AA21004 10 mg 群	ベンラファキシン群	全体
無作為化例	213	230	443
治験薬投与集団	211	226	437
最大の解析対象集団	209	215	424
治験実施計画書に適合した対象集団	180	164	344

例数
総括報告書 Panel 11（5.3.5.1-15）から引用

表 2.7.6.44-4　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	Lu AA21004 10 mg 群 （n=211）	ベンラファキシン群 （n=226）	全体 （n=437）
治験薬投与例			
完了	173 (82.0)	164 (72.6)	337 (77.1)
中止	38 (18.0)	62 (27.4)	100 (22.9)
中止理由			
有害事象	14 (6.6)	32 (14.2)	46 (10.5)
有効性の欠如	8 (3.8)	3 (1.3)	11 (2.5)
服薬不遵守	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.4)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.5)	5 (2.2)	6 (1.4)
自発的な中止	5 (2.4)	13 (5.8)	18 (4.1)
追跡不能	4 (1.9)	2 (0.9)	6 (1.4)
その他	4 (1.9)	3 (1.3)	7 (1.6)

例数（%）
総括報告書 Panel 12（5.3.5.1-15）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 2.7.6.44-5 及び表 2.7.6.44-6 に示す。

被験者背景及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.44-5　被験者背景及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

		Lu AA21004 10 mg 群 （n=211）	ベンラファキシン群 （n=226）	全体 （n=437）
年齢（歳）		39.60 (12.39)	40.65 (12.30)	40.14 (12.34)
性別	男性	88 (41.7)	87 (38.5)	175 (40.0)
	女性	123 (58.3)	139 (61.5)	262 (60.0)
人種	アジア人	211 (100)	226 (100)	437 (100)
身長（cm）		164.46 (9.03)	164.29 (8.35)	164.37 (8.68)
体重（kg）		62.70 (12.75)	62.43 (11.67)	62.56 (12.19)
BMI（kg/cm^2）		23.06 (3.54)	23.07 (3.60)	23.07 (3.57)

平均値（標準偏差）、性別及び人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 17、Table 9（5.3.5.1-15）から引用

表 2.7.6.44-6　被験者背景及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

	Lu AA21004 10 mg 群 （n=209）	ベンラファキシン群 （n=215）	全体 （n=424）
MADRS 合計スコア	32.27 (4.64)	32.29 (4.49)	32.28 (4.56)
HAM-A 合計スコア	20.58 (7.28)	21.12 (6.97)	20.85 (7.12)
CGI-S スコア	4.84 (0.71)	4.87 (0.69)	4.85 (0.70)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Panel 18（5.3.5.1-15）から引用

（3）有効性及び健康関連 QOL の結果

1）主要評価項目

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.44-7 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、Lu AA21004 10 mg 群では-19.36 及びベンラファキシン群では-18.16 であった。Lu AA21004 10 mg 群とベンラファキシン群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 10 mg 群－ベンラファキシン群）の点推定値は-1.20、95%信頼区間の上限は 0.63 であり、非劣性マージンである+2.5 を下回ったことから、Lu AA21004 10 mg 群のベンラファキシン群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.44-7　投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
Lu AA21004 10 mg 群	209	-19.36 (0.70)	-1.20 (0.93)	-3.03, 0.63	0.1989
ベンラファキシン群	215	-18.16 (0.68)	-	-	-

総括報告書 Panel 21（5.3.5.1-15）から引用

2）副次評価項目及び健康関連 QOL 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（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 2.7.6.44-8 に示す。

表 2.7.6.44-8　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）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
Week 1	Lu AA21004 10 mg 群	208	-4.69 (0.35)	0.02 (-0.92, 0.95)	0.9708
	ベンラファキシン群	211	-4.70 (0.35)	-	-
Week 2	Lu AA21004 10 mg 群	209	-9.68 (0.46)	-0.51 (-1.74, 0.71)	0.4093
	ベンラファキシン群	215	-9.16 (0.46)	-	-
Week 4	Lu AA21004 10 mg 群	209	-14.32 (0.56)	-0.57 (-2.05, 0.91)	0.4479
	ベンラファキシン群	215	-13.75 (0.55)	-	-
Week 6	Lu AA21004 10 mg 群	209	-16.99 (0.64)	-0.52 (-2.21, 1.16)	0.5416
	ベンラファキシン群	215	-16.47 (0.63)	-	-
Week 8	Lu AA21004 10 mg 群	209	-19.36 (0.70)	-1.20 (-3.03, 0.63)	0.1989
	ベンラファキシン群	215	-18.16 (0.68)	-	-

総括報告書 Table 44（5.3.5.1-15）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（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 2.7.6.44-9 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、Lu AA21004 10 mg 群では-2.26 及びベンラファキシン群では-2.12 であった。

表 2.7.6.44-9　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）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
Week 1	Lu AA21004 10 mg 群	208	-0.46 (0.05)	-0.02 (-0.14, 0.11)	0.7730
	ベンラファキシン群	211	-0.44 (0.05)	-	-
Week 2	Lu AA21004 10 mg 群	209	-0.97 (0.06)	-0.04 (-0.20, 0.12)	0.6054
	ベンラファキシン群	215	-0.93 (0.06)	-	-
Week 4	Lu AA21004 10 mg 群	209	-1.53 (0.07)	-0.07 (-0.27, 0.13)	0.4819
	ベンラファキシン群	215	-1.46 (0.07)	-	-
Week 6	Lu AA21004 10 mg 群	209	-1.91 (0.08)	-0.02 (-0.24, 0.20)	0.8638
	ベンラファキシン群	215	-1.89 (0.08)	-	-
Week 8	Lu AA21004 10 mg 群	209	-2.26 (0.09)	-0.15 (-0.39, 0.09)	0.2282
	ベンラファキシン群	215	-2.12 (0.09)	-	-

総括報告書 Table 77（5.3.5.1-15）から引用

③ 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 2.7.6.44-10 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア（最小二乗平均値）は、Lu AA21004 10 mg 群では 1.99 及びベンラファキシン群では 2.14 であった。

表 2.7.6.44-10　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）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
Week 1	Lu AA21004 10 mg 群	208	3.30 (0.05)	-0.05 (-0.20, 0.09)	0.4614
	ベンラファキシン群	211	3.35 (0.05)	-	-
Week 2	Lu AA21004 10 mg 群	209	2.83 (0.06)	-0.00 (-0.16, 0.15)	0.9893
	ベンラファキシン群	215	2.83 (0.06)	-	-
Week 4	Lu AA21004 10 mg 群	209	2.37 (0.07)	-0.10 (-0.28, 0.07)	0.2535
	ベンラファキシン群	215	2.48 (0.07)	-	-
Week 6	Lu AA21004 10 mg 群	209	2.21 (0.07)	-0.08 (-0.27, 0.11)	0.4274
	ベンラファキシン群	215	2.28 (0.07)	-	-
Week 8	Lu AA21004 10 mg 群	209	1.99 (0.08)	-0.14 (-0.35, 0.06)	0.1743
	ベンラファキシン群	215	2.14 (0.08)	-	-

総括報告書 Table 83（5.3.5.1-15）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 2.7.6.44-11 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、Lu AA21004 10 mg 群では-11.38 及びベンラファキシン群では-10.56 であった。

表 2.7.6.44-11　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）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
Week 1	Lu AA21004 10 mg 群	208	-2.81 (0.30)	-0.31 (-1.11, 0.50)	0.4535
	ベンラファキシン群	211	-2.50 (0.30)	-	-
Week 2	Lu AA21004 10 mg 群	209	-5.26 (0.37)	0.42 (-0.57, 1.41)	0.4048
	ベンラファキシン群	215	-5.68 (0.37)	-	-
Week 4	Lu AA21004 10 mg 群	209	-8.49 (0.43)	-0.26 (-1.38, 0.87)	0.6552
	ベンラファキシン群	215	-8.24 (0.42)	-	-
Week 6	Lu AA21004 10 mg 群	209	-9.82 (0.45)	-0.26 (-1.46, 0.94)	0.6692
	ベンラファキシン群	215	-9.56 (0.45)	-	-
Week 8	Lu AA21004 10 mg 群	209	-11.38 (0.48)	-0.82 (-2.09, 0.45)	0.2065
	ベンラファキシン群	215	-10.56 (0.47)	-	-

総括報告書 Table 69（5.3.5.1-15）から引用

⑤ 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 2.7.6.44-12 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率は、Lu AA21004 10 mg 群では 66.5%及びベンラファキシン群では 61.4%であった。ベンラファキシン群に対するオッズ比は 1.25 であり、統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.44-12　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	反応例数（%）	オッズ比（95% CI）	p 値
Week 1	Lu AA21004 10 mg 群	208	6 (2.9)	0.60 (0.21, 1.67)	0.3239
	ベンラファキシン群	211	10 (4.7)	-	-
Week 2	Lu AA21004 10 mg 群	209	31 (14.8)	1.16 (0.67, 2.02)	0.5932
	ベンラファキシン群	215	28 (13.0)	-	-
Week 4	Lu AA21004 10 mg 群	209	77 (36.8)	0.86 (0.58, 1.27)	0.4442
	ベンラファキシン群	215	87 (40.5)	-	-
Week 6	Lu AA21004 10 mg 群	209	114 (54.5)	1.06 (0.73, 1.56)	0.7525
	ベンラファキシン群	215	114 (53.0)	-	-
Week 8	Lu AA21004 10 mg 群	209	139 (66.5)	1.25 (0.84, 1.86)	0.2716
	ベンラファキシン群	215	132 (61.4)	-	-

総括報告書 Table 86（5.3.5.1-15）から引用

⑥ 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 2.7.6.44-13 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率は、Lu AA21004 10 mg 群では 43.1%及びベンラファキシン群では 41.4%であった。ベンラファキシン群に対するオッズ比は 1.07 であり、統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.44-13　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	寛解例数（%）	オッズ比（95% CI）	p 値
Week 1	Lu AA21004 10 mg 群	208	2 (1.0)	0.50 (0.09, 2.76)	0.4262
	ベンラファキシン群	211	4 (1.9)	-	-
Week 2	Lu AA21004 10 mg 群	209	16 (7.7)	1.53 (0.69, 3.40)	0.2953
	ベンラファキシン群	215	11 (5.1)	-	-
Week 4	Lu AA21004 10 mg 群	209	35 (16.7)	0.93 (0.56, 1.55)	0.7830
	ベンラファキシン群	215	38 (17.7)	-	-
Week 6	Lu AA21004 10 mg 群	209	62 (29.7)	1.09 (0.71, 1.67)	0.6978
	ベンラファキシン群	215	60 (27.9)	-	-
Week 8	Lu AA21004 10 mg 群	209	90 (43.1)	1.07 (0.73, 1.58)	0.7305
	ベンラファキシン群	215	89 (41.4)	-	-

総括報告書 Table 92（5.3.5.1-15）から引用

⑦ 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 2.7.6.44-14 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（最小二乗平均値）は、Lu AA21004 10 mg 群では-7.59 及びベンラファキシン群では-6.56 であった。

表 2.7.6.44-14　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）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
Lu AA21004 10 mg 群	171	-7.59 (0.61)	-1.03 (-2.58, 0.53)	0.1950
ベンラファキシン群	173	-6.56 (0.60)	-	-

総括報告書 Table 100（5.3.5.1-15）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

二重盲検投与期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.44-15 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 59.2%（125/211 例）及びベンラファキシン群では 67.7%（153/226 例）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 50.2%（106/211 例）及びベンラファキシン群では 59.3%（134/226 例）であった。

ほとんどの有害事象の程度は、軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 1.4%（3/211 例）及びベンラファキシン群では 4.9%（11/226 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、Lu AA21004 10 mg 群では 0.5%（1/211 例）及びベンラファキシン群では 3.1%（7/226 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 6.6%（14/211 例）及びベンラファキシン群では 13.7%（31/226 例）であった。

表 2.7.6.44-15　有害事象の概略（治験薬投与集団、二重盲検投与期間）

		Lu AA21004 10 mg 群（n=211）	ベンラファキシン群（n=226）
すべての有害事象		125 (59.2)	153 (67.7)
すべての有害事象（件数）		325	425
因果関係	否定できない	106 (50.2)	134 (59.3)
程度	軽度	89 (42.2)	85 (37.6)
	中等度	33 (15.6)	57 (25.2)
	高度	3 (1.4)	11 (4.9)
死亡		0	0
重篤な有害事象		1 (0.5)	7 (3.1)
中止に至った有害事象		14 (6.6)	31 (13.7)

例数（%）

総括報告書 Table 189、Table 195、Table 196（5.3.5.1-15）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 2.7.6.44-16 に示す。

Lu AA21004 10 mg 群で最も発現頻度の高い有害事象は悪心であった。

表 2.7.6.44-16　いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬投与集団、二重盲検投与期間）

有害事象名 基本語	Lu AA21004 10 mg 群 （n=211）	ベンラファキシン群 （n=226）
有害事象発現例数	125 (59.2)	153 (67.7)
悪心	51 (24.2)	53 (23.5)
浮動性めまい	17 (8.1)	29 (12.8)
頭痛	17 (8.1)	15 (6.6)
口内乾燥	12 (5.7)	24 (10.6)
偶発的過量投与	10 (4.7)	12 (5.3)
食欲減退	10 (4.7)	23 (10.2)
便秘	9 (4.3)	18 (8.0)
不眠症	5 (2.4)	16 (7.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 29（5.3.5.1-15）から引用

2）死亡及びその他の重篤な有害事象

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 2.7.6.44-17 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例に発現した自殺企図及び他の Lu AA21004 10 mg 群の 1 例に発現したうつ病であった。

表 2.7.6.44-17　重篤な有害事象発現症例一覧（全試験期間）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬[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]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人 女性 3[redacted] 歳	20[redacted]/06/27 20[redacted]/08/08	うつ病	20[redacted]/07/21 （25）	20[redacted]/08/08	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
				うつ病	20[redacted]/08/08 （43）	20[redacted]/09/04	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
				うつ病	20[redacted]/09/04 （70）	20[redacted]/10/31	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
				うつ病	20[redacted]/10/31 （127）	20[redacted]/10/31	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人 女性 1[redacted] 歳	20[redacted]/03/05 20[redacted]/03/08	自殺企図	20[redacted]/03/11 （7）	20[redacted]/03/13	たぶん関連あり	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人 女性 3[redacted] 歳	20[redacted]/06/12 20[redacted]/08/07	肺臓炎	20[redacted]/06/25 （14）	20[redacted]/06/26	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 男性 2[redacted] 歳	20[redacted]/08/10 20[redacted]/09/06	精索静脈瘤	20[redacted]/09/05 （27）	20[redacted]/10/04	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/08/31 20[redacted]/10/22	靱帯捻挫	20[redacted]/09/04 （5）	20[redacted]/09/21	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 男性 6[redacted] 歳	20[redacted]/08/31 20[redacted]/09/12	頭位性回転性めまい	20[redacted]/08/31 （1）	20[redacted]/09/01	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 女性 4[redacted] 歳	20[redacted]/12/13 20[redacted]/02/07	無力症	20[redacted]/01/25 （44）	20[redacted]/01/27	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 女性 3[redacted] 歳	20[redacted]/12/13 20[redacted]/02/08	大うつ病	20[redacted]/02/21 （71）	20[redacted]/03/01	関連なし	高度	投与量変更せず	回復

表 2.7.6.44-17　重篤な有害事象発現症例一覧（全試験期間）（続き）

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]	ベンラファキシン群	アジア人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/01/01 20[redacted]/01/21	企図的過量投与	20[redacted]/01/21 （21）	20[redacted]/01/21	関連なし	高度	投与中止	回復
				自殺企図	20[redacted]/01/21 （21）	20[redacted]/01/21	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/04/26 20[redacted]/06/19	不安	20[redacted]/06/02 （38）	20[redacted]/06/04	関連なし	中等度	なし	回復
				不安	20[redacted]/06/08 （44）	20[redacted]/06/15	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/07/09 20[redacted]/07/15	自殺企図	20[redacted]/07/13 （5）	20[redacted]/07/13	関連なし	高度	投与中止	回復
				自殺企図	20[redacted]/07/18 （10）	20[redacted]/08/30	関連なし	高度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004 又はベンラファキシン

総括報告書 Listing 7、Narrative of Serious Adverse Events - Vortioxetine、Narrative of Serious Adverse Events - Venlafaxine Extended Release（5.3.5.1-15）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 2.7.6.44-18 に示す。

Lu AA21004 10 mg 群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心及びうつ病であった。

同一被験者で複数の中止に至った有害事象が発現した被験者は、Lu AA21004 10 mg 群では 4 例（1 例で悪心及び動悸、1 例で悪心、頻尿及び鎮静、1 例で悪心及び消化不良、並びに 1 例で関節痛及び胸痛）及びベンラファキシン群では 12 例（1 例で悪心、頻尿、食欲減退及び浮動性めまい、1 例で企図的過量投与及び自殺企図、1 例で動悸、疲労及び不眠症、1 例で無力症及び鼻咽頭炎、1 例で悪心、鎮静、複視及び浮動性めまい、1 例で悪心、食欲減退及び口内乾燥、1 例で悪心、頭痛、動悸、鎮静、無力症、浮動性めまい、口内乾燥及び疼痛、1 例で動悸、呼吸困難及び錯感覚、1 例で浮動性めまい及び多汗症、1 例で悪心及び嘔吐、1 例で動悸及び勃起不全、並びに 1 例で悪心及び頭痛）であった〔総括報告書 Listing 8（5.3.5.1-15）〕。

表 2.7.6.44-18　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、全試験期間）

有害事象名 基本語	Lu AA21004 10 mg 群 （n=211）	ベンラファキシン群 （n=226）
有害事象発現例数	14 (6.6)	32 (14.2)
悪心	7 (3.3)	11 (4.9)
うつ病	2 (0.9)	0
上腹部痛	1 (0.5)	0
関節痛	1 (0.5)	0
胸痛	1 (0.5)	0
消化不良	1 (0.5)	0
頭痛	1 (0.5)	2 (0.9)
軽躁	1 (0.5)	0
投薬過誤	1 (0.5)	0
動悸	1 (0.5)	4 (1.8)
頻尿	1 (0.5)	1 (0.4)
鎮静	1 (0.5)	2 (0.9)
裂肛	0	1 (0.4)
無力症	0	3 (1.3)
食欲減退	0	2 (0.9)
複視	0	1 (0.4)
浮動性めまい	0	6 (2.7)
口内乾燥	0	3 (1.3)
呼吸困難	0	1 (0.4)
排尿困難	0	1 (0.4)
勃起不全 [a]	0	2 (2.3)
疲労	0	2 (0.9)
多汗症	0	1 (0.4)
衝動行為	0	1 (0.4)
不眠症	0	1 (0.4)
企図的過量投与	0	2 (0.9)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)
疼痛	0	1 (0.4)
錯感覚	0	1 (0.4)
傾眠	0	2 (0.9)
自殺念慮	0	1 (0.4)
自殺企図	0	2 (0.9)
嘔吐	0	2 (0.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 男性に特有の有害事象（%の母数は各投与群の男性被験者の総数）
総括報告書 Panel 35（5.3.5.1-15）から引用

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、臨床的に問題となる変化はみられず、PCS を示した被験者数はわずかであり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図については、臨床的に問題となる変化はみられず、PCS を示した被験者数はわずかであり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.44.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与したとき、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量で、Lu AA21004 10 mg 群のベンラファキシン群に対する非劣性が検証された。

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与したとき、ほとんどの副次評価項目において、Lu AA21004 の有効性はベンラファキシンと同程度であった。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 10 mg を 8 週間投与したとき、Lu AA21004 の安全性及び忍容性は良好であり、ベンラファキシンよりも忍容性が高いと考えられた。

2.7.6.45 海外第 3 相性機能障害に対する影響検討試験（318 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-16

2.7.6.45.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.45-1 に示す。

表 2.7.6.45-1　試験の概要

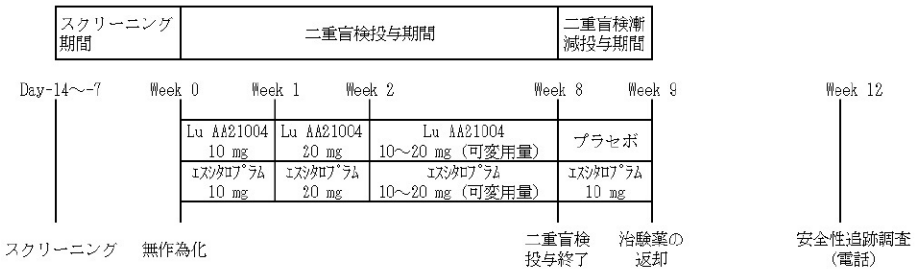
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、可変用量（10 又は 20 mg）の Lu AA21004 を 8 週間投与したときの性機能障害に対する影響を、エスシタロプラムを対照として評価する。 **副目的** 大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、Lu AA21004 又はエスシタロプラムを 8 週間投与したときの性機能障害に対する影響を評価時点ごとに評価する。 **その他の目的** ・大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、Lu AA21004 又はエスシタロプラムを投与したときの性機能障害に対する影響を、性機能に関する各種パラメータに基づき評価する。 ・大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、既存治療から Lu AA21004 又はエスシタロプラムへ切り替えたときの抗うつ効果の持続性を評価する。 ・大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、Lu AA21004 又はエスシタロプラムを 8 週間投与したときの被験者の自覚的気分状態に及ぼす影響を評価時点ごとに評価する。 ・大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、Lu AA21004 又はエスシタロプラムを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、Lu AA21004 又はエスシタロプラムを投与したときの自殺念慮及び自殺行動への影響を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、エスシタロプラム対照、可変用量、並行群間比較試験である。 被験者を Lu AA21004（10 又は 20 mg）群又はエスシタロプラム（10 又は 20 mg）群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検投与期間は 8 週間とし、その後 1 週間の二重盲検漸減投与期間を設定した。二重盲検投与期間の 4 週後に安全性の追跡調査（電話）を実施した。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	66 施設（海外）

表 2.7.6.45-1　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) 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 の診断基準により大うつ病性障害と診断され、スクリーニング時まで 8 週間以上 SSRI（citalopram、パロキセチン又はセルトラリン）の単剤療法を受けている者。大うつ病性エピソードは、MINI Version 6.0.0 により評価した。 (4) スクリーニング時及びベースライン時に、うつ病の病状が安定している（抑うつ症状について、臨床的に問題となる変動がない）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (5) スクリーニング時及びベースライン時の CGI-S のスコアが 3 以下である者。 (6) SSRI（citalopram、パロキセチン又はセルトラリン）の単剤療法に起因すると考えられる性機能障害が発現し、薬剤を変更することが適切であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (7) スクリーニング時及びベースライン時の CSFQ-14 合計スコアが 47 以下の男性、又は 41 以下の女性。 (8) 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性。 (9) 試験期間中に SSRI の単剤療法を中止することについて、ベースライン時に同意した者。 (10) 大うつ病エピソードの発現、又は SSRI 単剤の投与以前、2 週に 1 度以上の頻度で性的にアクティブ（性機能障害が改善すれば、性交、オーラルセックス、マスターベーション、性的な妄想や思考によりオーガズムに達することが見込める）な状態であった者。 (11) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意した者。 **除外基準** (1) スクリーニング時から過去 30 日、又は当該治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に他の治験薬の投与を受けた者。 (2) 過去に本試験に参加したことがある者。 (3) 過去に Lu AA21004 の試験に参加したことがある者。 (4) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本試験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者。 (5) SSRI 治療又は現在の大うつ病エピソード以外の他の要因（糖尿病や高血圧などの内科的疾患、他の薬剤、生殖器の器質的障害、アルコール依存症等）と関連する性機能障害を有する者。 (6) 性的にアクティブ（性機能障害が改善すれば、性交、オーラルセックス、マスターベーション、性的な妄想や思考によりオーガズムに達することが見込める）な状態とならない者、又は試験期間中に試験開始時よりも性的にアクティブな状態となる頻度の減少が見込まれる者。 (7) 男性の場合、過去 1 年以内に早漏の既往を有する者。 (8) SSRI による治療期間中に恋愛・婚姻に関する人間関係の重要な変化があった者、又は試験期間中にそれらの重要な変化が予定されている者。 (9) 試験期間中に、本人又は性的パートナーが性機能障害の治療を開始する予定がある者。

表 2.7.6.45-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(10) 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 Version 6.0.0 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、完全寛解からスクリーニング時まで 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。 (11) エスシタロプラムに対する過敏症を有する者。 (12) スクリーニング時から過去 8 週間以内に、精神安定剤（抗けいれん薬を含む）、抗精神病薬又は抗うつ薬（citalopram、パロキセチン又はセルトラリンの単剤療法を除く）の投与を受けた者。 (13) 併用禁止の一覧表に示される併用禁止薬を使用していた者、又は試験期間中に 1 回以上の併用禁止薬による治療が必要になると予想される者。 (14) 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経頭蓋反復磁気刺激を受けた者。 (15) スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に認知行動療法又は組織的心理療法を受けた者、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。 (16) 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。 (17) 妊娠中又は授乳中の女性。試験前、試験期間中又は試験終了後 30 日以内に妊娠又は卵子提供を予定している者。 (18) 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）[注)]。 注）糖尿病及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、本試験の性機能障害に対する評価に影響を及ぼす不安定な疾患とする。 (19) 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時まで 5 年未満の者。 (20) スクリーニング時の臨床検査において、基準値外の値を示す項目が 1 つ以上あり、治験責任医師又は治験分担医師により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。 · 血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍を超える · 血清総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える · 血清中の ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍を超える · ヘモグロビン A1c が 7.0%を超える (21) BMI が 35 を超えた者。 (22) 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のある異常があると判断された者。 (23) 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。 (24) 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。 (25) 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。

表 2.7.6.45-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 又はエスシタロプラムを 8 週間投与した。 第 1 週目は Lu AA21004 10 mg 又はエスシタロプラム 10 mg を投与し、1 週目の来院時にそれぞれ 20 mg に増量した。また、応答性及び忍容性に基づく治験責任医師の判断により、2、4 及び 6 週目の来院時に増量又は減量を可としたが、上限はすべて 20 mg とした。 二重盲検漸減投与期間：Lu AA21004 群ではプラセボを 1 週間投与した。エスシタロプラム群ではエスシタロプラム 10 mg を投与した。 いずれの期間も治験薬は 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。
評価項目	**性機能障害に対する影響及び有効性** 主要評価項目 · 投与 8 週時点における CSFQ-14 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 CSFQ-14 合計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 CSFQ-14 合計スコアが異常（女性 : 41 以下、男性 : 47 以下）であり、各評価時点における CSFQ-14 合計スコアが正常（女性 : 42 以上、男性 : 48 以上）となった被験者の割合 その他の評価項目 · 各評価時点における CSFQ-14 サブスコア〔5 項目（喜び、欲求／頻度、欲求／興味、性的興奮／勃起及びオーガズム／射精）及び性的反応周期における 3 つのフェーズ（欲求／性的興奮及びオーガズム／射精）〕のベースラインからの変化量 · 各評価時点における CSFQ-14 反応率（反応とは CSFQ-14 合計スコアがベースラインから 3 以上増加した場合と定義する） · 各評価時点における CGI-S 寛解（寛解とは CGI-S スコアが 2 以下となった場合と定義する）及び CGI-S 非寛解の被験者の CSFQ-14 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 · 各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における CGI-I スコアの平均値 · 投与 8 週時点における CGI-S 寛解率（寛解とは CGI-S スコアが 2 以下となった場合と定義する） · 各評価時点における Profile of Mood States 短縮版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自殺念慮及び自殺行動（C-SSRS を用いた評価） **安全性** · 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、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、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、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： 無作為化され、二重盲検投与期間用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者

表 2.7.6.45-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**性機能障害に対する影響及び有効性** (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 CSFQ-14 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、エスシタロプラム群と Lu AA21004 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を固定効果、CSFQ-14 合計スコアのベースライン値と評価時点の交互作用を共変量とし、共分散構造は無構造を指定した。 同様に、投与群、施設を固定効果、CSFQ-14 合計スコアのベースライン値を共変量とした ANCOVA による補助解析を実施した。ANCOVA では、LOCF 法及び OC データを用いた。 (2)　副次評価項目及びその他の評価項目 最大の解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 · 各評価時点における CSFQ-14 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。 · 各評価時点（LOCF）における CSFQ-14 合計スコアが正常範囲となった被験者の割合について、ベースライン値と投与群で調整したロジスティック回帰分析により解析した。 · 各評価時点における CSFQ-14 サブ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。 · 各評価時点（LOCF）における CSFQ-14 反応率について、ベースライン値と投与群で調整したロジスティック回帰分析により解析した。 · 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、主要評価項目と同様に解析した。 · 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 CGI-I スコアについて、主要評価項目と同様に解析した。 (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** 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。

表 2.7.6.45-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(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 を示した被験者数を集計した。臨床検査値については、基準値外の値を示した被験者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** 440 例（各投与群 220 例） **設定根拠** CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量の標準偏差を 8.5、脱落率を 15%と仮定し、Lu AA21004 群とエスシタロプラム群との比較を 2 標本 t 検定、有意水準 5%（両側）で行うとき、Lu AA21004 群とエスシタロプラム群との差 2.5 を 80%以上の検出力で検出できる被験者数として、合計 440 例（1 投与群 220 例）を設定した。
試験期間	試験開始日：2011 年 6 月 16 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2013 年 12 月 9 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）