表 2.7.6.46-12　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団 2、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=119)
精神障害	4 (3.4)
激越	1 (0.8)
初期不眠症	1 (0.8)
言葉もれ	1 (0.8)
自殺念慮	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)
乳房痛	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)
口腔咽頭不快感	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.7)
多汗症	1 (0.8)
寝汗	1 (0.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.3_Table 3.1.2.4（5.3.5.2-1）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

OCT-001 試験の投与期間に死亡例はみられなかった。

OCT-001 試験の投与期間に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.46-13 に、重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.46-14 に示す。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、回転性めまい（1 例）であった。

表 2.7.6.46-13　重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団 2、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=119)
有害事象発現例数	4 (3.4)
耳および迷路障害	
回転性めまい	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	
憩室炎	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	
硬膜下血腫	1 (0.8)
精神障害	
大うつ病	1 (0.8)
自殺念慮	1 (0.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.46-14　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名[a] ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/09/29 20[redacted]/03/05	胃炎	20[redacted]/08/14 （–46）	20[redacted]/08/15	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			悪心	20[redacted]/08/22 （–38）	20[redacted]/09/17	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			肝機能異常	20[redacted]/08/31 （–29）	20[redacted]/12/21	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			悪心	20[redacted]/09/29 （1）	20[redacted]/10/06	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			胃炎	20[redacted]/10/30 （32）	20[redacted]/01/02	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			歯肉炎	20[redacted]/01/19 （113）	20[redacted]/01/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			憩室炎	20[redacted]/03/04 （158）	20[redacted]/03/19	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			蕁麻疹	20[redacted]/03/10 （164）	-	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[b] ［一般名］	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
憩室炎	ロキソプロフェン	－	今回コンピュータ断層撮影検査により大腸憩室症の所見を認めたが、大腸憩室炎の既往を有し、以前より合併していた可能性が高いと考える。また、今回の横行結腸の憩室炎が発現するまでの治験薬投与期間や、被験者の年齢から、患者背景に起因する偶発症と考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004 投与期間に発現した有害事象

b. 併用薬のうち、最初の重篤な有害事象の発現日前日の時点で投与していた薬剤又は継続中である薬剤

総括報告書 16.2.4.3、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.2-1）及び 16.2.4.2、16.2.4.5、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.46-14　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 [a] ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/09/27 20[redacted]/09/25	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20[redacted]/06/04 （252）	20[redacted]/08/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			硬膜下血腫	20[redacted]/09/25 （365）	20[redacted]/12/13	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬 [b] ［一般名］	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
－	ベンズブロマロン ウルソデオキシコール酸	－	二重盲検投与開始 1 年 1 ヵ月後（長期継続投与開始 1 年後）に慢性硬膜下血腫と診断された症例である。転倒等、何らかの頭部外傷に起因したものと考えられ、報告医の見解どおり本治験薬との関連はないと考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004 投与期間に発現した有害事象

b. 併用薬のうち、最初の重篤な有害事象の発現日前日の時点で投与していた薬剤又は継続中である薬剤

総括報告書 16.2.4.3、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.2-1）及び 16.2.4.2、16.2.4.5（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.46-14　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名[a] ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/12/16 20[redacted]/12/12	下痢	20[redacted]/10/30 （–47）	20[redacted]/12/29	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			血便排泄	20[redacted]/11/09 （–37）	20[redacted]/11/09	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	20[redacted]/01/10 （26）	20[redacted]/01/16	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			頭痛	20[redacted]/03/10 （86）	20[redacted]/06/21	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			便秘	20[redacted]/03/10 （86）	20[redacted]/04/13	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			嘔吐	20[redacted]/04/16 （123）	20[redacted]/04/17	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			回転性めまい	20[redacted]/04/16 （123）	20[redacted]/04/17	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			便秘	20[redacted]/06/14 （182）	20[redacted]/09/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			そう痒症	20[redacted]/07/01 （199）	20[redacted]/08/22	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[b] ［一般名］	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
－	－	現時点では因果関係は否定できない。ただし発現から消失までの時系列的な経緯、本人の訴え、他院での検査結果等から、治験薬との因果関係の可能性は低いと考える。もともと合併症にめまい症を認めていたことから、今回それが増悪した可能性が高いと考える。	搬送先病院における臨床検査やMRI、コンピュータ断層撮影検査所見で脳に異常を認めていないことから、中枢性のめまいは否定されている。発現した事象は被験者の合併症や原疾患の影響が考えられる。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004 投与期間に発現した有害事象

b. 併用薬のうち、最初の重篤な有害事象の発現日前日の時点で投与していた薬剤又は継続中である薬剤

総括報告書 16.2.4.3、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.2-1）及び 16.2.4.2、16.2.4.5、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.46-14　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 [a] ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 4[redacted] 歳	20[redacted]/02/23 20[redacted]/03/21	悪心	20[redacted]/12/29 （–56）	20[redacted]/06/29	たぶん関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			消化不良	20[redacted]/12/29 （–56）	20[redacted]/06/29	たぶん関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			上腹部痛	20[redacted]/12/29 （–56）	20[redacted]/06/29	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	20[redacted]/01/01 （–53）	20[redacted]/01/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			頭痛	20[redacted]/01/01 （–53）	20[redacted]/02/21	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	20[redacted]/02/20 （–3）	20[redacted]/02/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			自殺念慮	20[redacted]/02/27 （5）	20[redacted]/06/29	関連なし	中等度	重篤	増量 投与中止	回復
			大うつ病	20[redacted]/02/27 （5）	20[redacted]/06/29	関連なし	中等度	重篤	増量 投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬 [b] ［一般名］	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
－	－	－	長期継続投与試験へ移行し、本治験薬 10 mg 投与開始後も、被験者自身は大うつ病の状態は良いと感じていたが、職場で同僚から被験者には会社で居場所はないとの言葉を受け、自殺念慮及びうつ症状の悪化が発現した。今回の事象は、この同僚から受けた言葉を契機に発現したと考えられる。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Lu AA21004 投与期間に発現した有害事象

b. 併用薬のうち、最初の重篤な有害事象の発現日前日の時点で投与していた薬剤又は継続中である薬剤

総括報告書 16.2.4.3、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.2-1）及び 16.2.4.2、16.2.4.5、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

② 中止に至った有害事象

OCT-001 試験の投与期間に発現した、中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）を表 2.7.6.46-15 に、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.46-16 に示す。

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。治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び心電図 QT 延長が各 1 例、並びに悪心及び食欲減退が 1 例（同一被験者に発現）であった。

表 2.7.6.46-15　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団 2、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=119)
有害事象発現例数	11 (9.2)
胃腸障害	3 (2.5)
悪心	2 (1.7)
下痢	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)
憩室炎	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)
硬膜下血腫	1 (0.8)
臨床検査	3 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (0.8)
食欲減退	1 (0.8)
精神障害	2 (1.7)
激越	1 (0.8)
大うつ病	1 (0.8)
自殺念慮	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)
子宮内膜症	1 (0.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.o、16.1.9.3_Table 3.1.2.7（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.46-16　中止に至った有害事象の一覧（安全性データの解析対象集団 2、投与期間）

被験者識別コード	CCT-003 試験の投与群	有害事象名 ［基本語］	因果関係
[redacted]	プラセボ	悪心	関連あるかもしれない
		胃炎	関連あるかもしれない
		歯肉炎	関連なし
		憩室炎 [a]	関連なし
		蕁麻疹	関連なし
[redacted]	プラセボ	消化不良	関連あるかもしれない
		子宮内膜症 [a]	関連なし
[redacted]	プラセボ	上腹部痛	関連なし
		鼻咽頭炎	関連なし
		鼻咽頭炎	関連なし
		季節性アレルギー	関連なし
		鼻咽頭炎	関連なし
		鼻咽頭炎	関連なし
		激越 [a]	関連なし

表 2.7.6.46-16　中止に至った有害事象の一覧（安全性データの解析対象集団 2、投与期間）（続き）

被験者識別コード	CCT-003 試験の投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	プラセボ	嚥下障害 心電図 QT 延長 [a]	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ	悪心 食欲減退 [a] 鼻咽頭炎 悪心 [a] 傾眠	たぶん関連あり 関連あるかもしれない 関連なし たぶん関連あり たぶん関連あり
[redacted]	プラセボ	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [a] アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ	鼻咽頭炎 自殺念慮 悪心 [a]	関連なし 関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 硬膜下血腫 [a]	関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg	傾眠 嘔吐 下痢 [a]	関連あるかもしれない 関連なし 関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg	体重増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [a]	関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg	大うつ病 [a] 自殺念慮 [a]	関連なし 関連なし

a. 中止に至った有害事象
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.p、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.2-1）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者数の割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。OCT-001 試験の投与期間に投与された被験者では具体的な自殺念慮がある被験者はなく、CCT-003 試験を含めた 60 週の投与期間で自殺行為はみられなかった〔総括報告書 Table 12.h（5.3.5.2-1）〕。

4）臨床検査

Lu AA21004 投与期間に PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者の割合を表 2.7.6.46-17 に示す。5%以上の頻度で発現したものは、トリグリセリド増加（18.5%）、ヘモグロビン減少（8.4%）、ヘマトクリット減少（7.6%）及び好酸球増加（6.7%）であった。

尿検査では、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

表 2.7.6.46-17　PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者（安全性データの解析対象集団 2、Lu AA21004 投与期間）

検査項目	PCS の基準	全体 (n=119)
血液生化学検査		
アルブミン	≤2.5g/dL	0
AST	≥3×ULN	1 (0.8)
ALT	≥3×ULN	1 (0.8)
アルカリホスファターゼ	≥3×ULN	0
総ビリルビン	≥2 mg/dL	2 (1.7)
クレアチニン	≥1.5×ULN	0
クレアチンキナーゼ	≥2×ULN	3 (2.5)
尿酸	≤0.7×ULN ≥1.3×ULN	3 (2.5) 3 (2.5)
糖	≤0.7×LLN 又は ≥2.5×ULN	0
カリウム	≤3.0 mEq/L	1 (0.8)
ナトリウム	≤125mEq/L 又は ≥155mEq/L	0
カルシウム	≤0.8×LLN 又は ≥1.2×ULN	0
トリグリセリド	≥1.5×ULN	22 (18.5)
総コレステロール	≥1.5×ULN	1 (0.8)
HDL コレステロール	≥1.5×ULN	0
LDL コレステロール	≥1.5×ULN	5 (4.2)
血液学的検査		
赤血球	≤0.9×LLN	5 (4.2)
白血球	$\leq 2.8\times10^3/\mu L$	5 (4.2)
ヘモグロビン	≤0.9×LLN	10 (8.4)
ヘマトクリット	≤0.9×LLN	9 (7.6)
血小板	$\leq 75\times10^3/\mu L$ 又は $\geq 700\times10^3/\mu L$	0
好中球	≤15%	0
好酸球	≥10%	8 (6.7)
好塩基球	≥5%	0
リンパ球	≤10%	1 (0.8)
単球	≥20%	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.r、Table 12.s、16.1.9.3_Table 3.2.1.1.4.1、16.1.9.3_Table 3.2.1.1.4.2（5.3.5.2-1）より引用

5）バイタルサイン、体重及び心電図

Lu AA21004 投与期間に PCS の基準に該当するバイタルサイン及び体重を示した被験者の割合を表 2.7.6.46-18 に示す。

5%以上の頻度で発現したものは、体重増加（28.6%）、体重減少（9.2%）、拡張期血圧上昇（6.7%）及び拡張期血圧低下（5.0%）であった。PCS の基準に該当する体重増加〔ベースライン（Lu AA21004 投与開始時）から≥7%増〕が 34 例、体重減少〔ベースライン（Lu AA21004 投与開始時）から≤7%減〕が 11 例みられた。そのうち、有害事象として報告されたのは 10 例（8.4%）であった。体重について、CCT-003 試験のベースラインからの平均変化量は経時的に増加し、投与 60 週目には+1.98 kg となった。体重増加によって中止した被験者はいなかった〔総括報告書 12.6（5.3.5.2-1）〕。

表 2.7.6.46-18　PCS の基準に該当するバイタルサイン及び体重を示した被験者（安全性データの解析対象集団 2、Lu AA21004 投与期間）

検査項目	PCS の基準	全体 (n=119)
収縮期血圧	≤90 mmHg 及び≤20 mmHg の低下 ≥180 mmHg 及び≥20 mmHg の上昇	3 (2.5) 1 (0.8)
拡張期血圧	≤50 mmHg 及び≤15 mmHg の低下 ≥105 mmHg 及び≥15 mmHg の上昇	6 (5.0) 8 (6.7)
脈拍数	≥120 bpm 及び≥15 bpm の増加	1 (0.8)
体重	≤7%の減少 ≥7%の増加	11 (9.2) 34 (28.6)

例数（%）
総括報告書 Table 12.u（5.3.5.2-1）より引用

Lu AA21004 投与期間に PCS に該当する心電図パラメータを示した被験者の割合を表 2.7.6.46-19 に示す。5%以上の頻度で発現したものは PR 間隔延長（≥250 msec）であった。

表 2.7.6.46-19　PCS の基準に該当する心電図パラメータを示した被験者（安全性データの解析対象集団 2、Lu AA21004 投与期間）

検査項目	PCS の基準	全体 (n=119)
PR 間隔	<120 msec ≥250 msec	1 (0.8) 11 (9.2)
RR 間隔	>1200 msec かつ変化量 [a] が≥200 msec	4 (3.4)
QRS 間隔	>150 msec	1 (0.8)
QT 間隔	>500 msec	1 (0.8)

例数（%）
a. ベースライン（Lu AA21004 投与開始時）から算出
総括報告書 Table 12.w（5.3.5.2-1）より引用

6）妊娠

試験期間中（OCT-001 試験の投与開始 202 日後）に 1 例で妊娠陽性反応がみられ、OCT-001 試験の投与開始 210 日後に試験を中止した（最終投与日：OCT-001 試験の投与開始 201 日後）。当該被験者は 37 週目に健康児を出産した。Lu AA21004 の投与期間は 257 日間であり、CCT-003 試験では Lu AA21004 10 mg、OCT-001 試験では Lu AA21004 10 及び 20 mg の投与を受けた。

2.7.6.46.3 結論

（1）有効性

・日本人の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 52 週間投与したときの MADRS 合計スコアに基づく、うつ症状の改善効果は投与期間を通して維持された。

（2）安全性

・日本人の大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 52 週間投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.7.6.47 海外第 2 相長期継続投与試験（5～10 mg）（11492C 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.2-2

2.7.6.47.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.47-1 に示す。

表 2.7.6.47-1　試験の概要

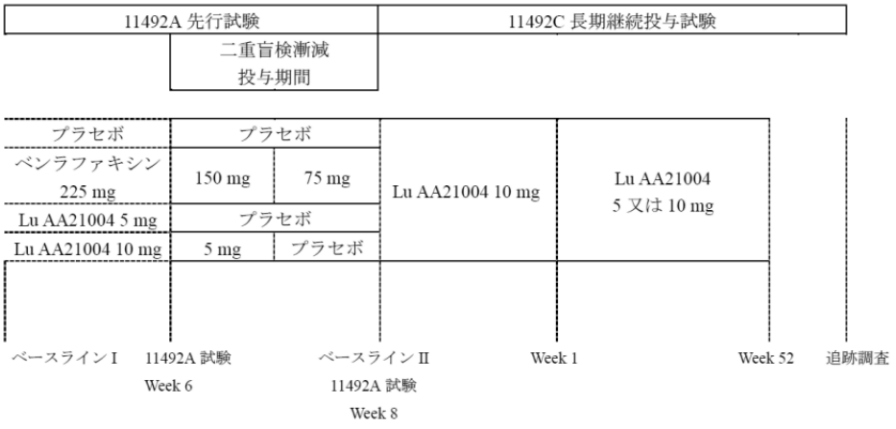
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 11492A 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 又は 10 mg）を可変用量で長期（52 週間）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 **副目的** 11492A 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの治療効果を評価する。 **その他の目的** · 11492A 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの健康関連 QOL への影響を、SF-36 アキュート版（振り返り期間が過去 1 週間）及び EuroQol スケールを用いて評価する。 · 11492A 試験を完了した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 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の母集団薬物動態を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 2 相、国際共同、多施設共同、非盲検、可変用量、長期継続投与試験である。 11492A 試験の二重盲検漸減投与期間終了後、Lu AA21004 10 mg を 1 週間投与し、以降は治験責任医師又は治験分担医師の判断により、可変用量（5 又は 10 mg）で 51 週間投与した。 52 週間の投与終了（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。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	28 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) 11492A 試験とは別に、本試験参加のための同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2) 11492A 試験とは別に、本試験参加のための同意書に署名した者。 (3) 本試験への組入れ前に、11492A 試験を完了（Visit 10：二重盲検漸減投与期間終了時）した者。 (4) 11492A 試験組入れ時の 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。

表 2.7.6.47-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5)　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、男性用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、不妊手術（子宮摘出術）を受けた者。 · 性交渉を行わない者。 (6)　11492A 試験の Visit 8 に実施した心電図検査、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者。 **除外基準** (1)　11492A 試験の除外基準のいずれかに該当する者。 （ただし、以下の除外基準は除く。除外基準 10：高血圧症患者又は高血圧症の治療を受けている者、除外基準 15：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、除外基準 21：過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。） (2)　11492A 試験の期間中に、大うつ病性障害以外の精神障害（躁病、双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害）と診断された者。 (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、又は MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者。 (4)　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。 (5)　11492A 試験の期間中に発現した、治験薬との因果関係が否定できないと判断された臨床的に問題のある中等度又は高度の有害事象が持続している者。 (6)　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又は使用している者。
用法・用量及び投与期間	1 週目は Lu AA21004 10 mg を投与した。その後は Lu AA21004 5 又は 10 mg を 51 週間投与した。治験薬は 1 日 1 回、経口投与した。
評価項目	**有効性** · MADRS 合計スコア · MADRS6 スコア · HAM-D24 合計スコア · HAM-D17 合計スコア · HAM-D-ANX スコア · HAM-D6 スコア · 反応率（反応とは MADRS 合計スコアが 11492A 試験のベースラインから 50%以上減少した場合、HAM-D24 合計スコアが 11492A 試験のベースラインから 50%以上減少した場合と定義する） · 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下の場合と定義する） **安全性** · 有害事象（52 週以降の追跡調査期間では、新たに発現した重篤な有害事象のみを評価した） · 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 **健康関連 QOL** · MOS SF-36 サブスケールスコア · EuroQol 各項目スコア、効用値及び健康状態スコア **薬物動態** · 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

表 2.7.6.47-1　試験の概要（続き）

解析方法	**ベースラインの定義** ベースライン I：11492A 試験のベースライン ベースライン II：11492C 試験のベースライン **解析対象集団** · 治験薬投与集団： 11492C 試験期間中に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 · 最大の解析対象集団： 治験薬投与集団のうち、ベースライン II 時に加えベースライン II 後少なくとも 1 回以上、11492C 試験期間中の MADRS 合計スコアのデータを有する被験者 **有効性の解析** 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点（OC）における MADRS 及び HAM-D17 合計スコアについて、観測値並びにベースライン I 及び II からの変化量の要約統計量を算出した。各評価時点（OC）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率の要約統計量を算出した。 **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。 (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（I 及び 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。
計画被験者数	約 150 例（11492A 試験を完了した被験者）
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 19 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 19 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 2.7.6.47-2 に示す。

表 2.7.6.47-2　試験スケジュール

	ベースライン II												終了/中止 [a]	追跡調査 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Week	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52	56
Day	1	7	14	28	56	84	112	140	168	196	252	308	364	392
同意取得 [c]	X													
選択／除外基準 [c]	X													
組入れ [c]	X													
薬物動態評価用採血	X			X	X	X		X		X	X	X	X	
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-D24	X			X					X				X	
SF-36；EuroQol	X	X	X		X					X	X		X	
有害事象 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]
臨床検査 [e]	X			X	X	X		X		X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図 [e]	X			X		X			X		X		X	
診察	X			X		X			X		X		X	
治験薬の用量変更（必要時）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠検査 [f]	X			X	X	X		X		X	X	X	X	
前治療薬／併用薬 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の返却及び管理		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

a. 中止した被験者は中止時検査を実施した。自発的な中止により中止した被験者は、治験薬の返却及び管理の情報のみ記録した。

b. 終了（又は中止）4 週後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ている場合を除き、電話による調査を可とした。自発的な中止により中止した被験者に対しても、安全性の追跡調査を実施したが、医療記録にのみ記録することとした（eCRF には記録せず）。

c. 人口統計学的データ、身長及び既往歴は、11492A 試験のデータを使用した。11492A 試験から持続している有害事象及び併用薬のデータは、11492C 試験に移行された。

d. 新たに発現した重篤な有害事象のみ評価した。

e. 組入れには 11492A 試験の Visit 8 のデータを用い、ベースライン II で新規に収集したデータをベースラインとした。

f. 妊娠する可能性のある女性にのみ実施した。

2.7.6.47.2 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 2.7.6.47-3 に示す。

11492A 試験を完了した 360 例のうち 74 例が組み入れられた。そのうち完了例は 54 例であった。中止例は 20 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。治験薬投与集団及び最大の解析対象集団はともに 74 例であった。

表 2.7.6.47-3　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	11492A 試験の投与群				全体
	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	ベンラファキシン群	
組入れ例	15	20	15	24	74
完了	12 (80.0)	13 (65.0)	11 (73.3)	18 (75.0)	54 (73.0)
中止	3 (20.0)	7 (35.0)	4 (26.7)	6 (25.0)	20 (27.0)
中止理由					
有害事象	1 (6.7)	2 (10.0)	0	2 (8.3)	5 (6.8)
有効性の欠如	0	2 (10.0)	0	2 (8.3)	4 (5.4)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (6.7)	1 (4.2)	2 (2.7)
自発的な中止	0	0	2 (13.3)	1 (4.2)	3 (4.1)
追跡不能	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
その他	2 (13.3)	2 (10.0)	1 (6.7)	0	5 (6.8)
治験薬投与集団	15	20	15	24	74
最大の解析対象集団	15	20	15	24	74

例数（%）
総括報告書 Panel 9、Panel 10（5.3.5.2-2）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 2.7.6.47-4 及び表 2.7.6.47-5 に示す。

被験者背景及び他の基準値の特性は、11492A 試験と同様であった。

表 2.7.6.47-4　被験者背景及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

		11492A 試験の投与群				全体
		プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=20)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=15)	ベンラファキシン群 (n=24)	(n=74)
性別	男性	5 (33.3)	7 (35.0)	6 (40.0)	11 (45.8)	29 (39.2)
	女性	10 (66.7)	13 (65.0)	9 (60.0)	13 (54.2)	45 (60.8)
年齢（歳）		44.9 (8.7)	43.9 (13.7)	41.5 (10.7)	46.7 (11.8)	44.5 (11.5)
人種	白人	15 (100.0)	20 (100.0)	15 (100.0)	24 (100.0)	74 (100.0)
身長（cm）		167 (10.1)	168.1 (7.6)	170.1 (9.1)	168.8 (9.1)	168.5 (8.8)
体重（kg）	ベースライン I	76.7 (11.8)	72.9 (15.2)	71.8 (15.0)	76.3 (17.0)	74.5 (15.0)
	ベースライン II	76.9 (12.1)	72.9 (15.3)	72.5 (15.0)	75.0 (16.9)	74.3 (15.0)
BMI（kg/m^2）	ベースライン I	27.8 (5.8)	25.8 (5.3)	24.8 (4.6)	26.6 (4.5)	26.3 (5.0)
	ベースライン II	27.9 (5.9)	25.8 (5.5)	25.1 (4.7)	26.1 (4.4)	26.2 (5.0)

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 12、Panel 13、Table 11、Table 12（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.6.47-5　被験者背景及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

		11492A 試験の投与群				全体
		プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=20)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=15)	ベンラファキシン群 (n=24)	(n=74)
MADRS 合計スコア	ベースライン I	33.5 (2.6)	33.8 (2.7)	33.8 (2.5)	33.8 (3.4)	33.7 (2.8)
	ベースライン II	14.1 (11.5)	12.6 (7.8)	9.1 (7.4)	7.9 (6.4)	10.7 (8.4)
HAM-D17 合計スコア	ベースライン I	25 (4.1)	24 (5.5)	25.1 (4.3)	23.7 (3.9)	24.4 (4.5)
	ベースライン II	11.3 (7.3)	10.3 (5.5)	7.5 (6.2)	6.5 (5.1)	8.7 (6.1)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 13、Table 14、Table 15 及び総括報告書改訂版 1 Table 2（5.3.5.2-2）から引用

（3）有効性の結果

① MADRS 合計スコア

各評価時点（OC）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）の解析結果を表 2.7.6.47-6 に示す。投与 52 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-28.20、ベースライン II からの変化量（平均値）は-4.33 であった。

表 2.7.6.47-6　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、OC）

評価時点	n	ベースライン I からの変化量	n	ベースライン II からの変化量
Week 0	74	-23.05 (8.57)	0	-
Week 1	74	-23.78 (8.02)	74	-0.73 (3.34)
Week 2	74	-25.28 (7.86)	74	-2.23 (5.10)
Week 4	73	-25.93 (6.83)	73	-2.89 (6.18)
Week 8	73	-26.75 (6.57)	73	-3.71 (6.84)
Week 12	72	-26.46 (7.38)	72	-3.28 (7.13)
Week 16	69	-27.20 (7.65)	69	-4.41 (7.64)
Week 20	63	-27.67 (6.68)	63	-4.52 (7.23)
Week 24	63	-27.86 (5.54)	63	-4.70 (6.55)
Week 28	62	-27.37 (6.04)	62	-4.18 (7.27)
Week 36	59	-27.10 (6.61)	59	-3.76 (8.74)
Week 44	56	-28.80 (6.26)	56	-5.45 (7.91)
Week 52	55	-28.20 (7.26)	55	-4.33 (9.24)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 32、Table 33（5.3.5.2-2）から引用

② HAM-D17 合計スコア

各評価時点（OC）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）の解析結果を表 2.7.6.47-7 に示す。投与 52 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-19.02、ベースライン II からの変化量（平均値）は-3.12 であった。

表 2.7.6.47-7　各評価時点における HAM-D17 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、OC）

評価時点	n	ベースライン I からの変化量	n	ベースライン II からの変化量
Week 0	73	-15.78 (6.99)	0	-
Week 4	72	-17.88 (5.93)	73	-2.25 (5.05)
Week 24	68	-18.25 (6.00)	69	-2.58 (5.09)
Week 52	59	-19.02 (7.53)	59	-3.12 (7.45)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 74、Table75（5.3.5.2-2）から引用

③ MADRS 反応率

各評価時点（OC）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.47-8 に示す。

投与 52 週時点（OC）における全体の MADRS 反応率は 93%であった〔総括報告書 9.2.2（5.3.5.2-2）〕。

表 2.7.6.47-8　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	11492A 試験の投与群	n	反応例数（%）
Week 0	プラセボ群	15	9 (60.00)
	Lu AA21004 5 mg 群	20	14 (70.00)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	12 (80.00)
	ベンラファキシン群	24	21 (87.50)
Week 1	プラセボ群	15	11 (73.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	20	15 (75.00)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	12 (80.00)
	ベンラファキシン群	24	21 (87.50)
Week 2	プラセボ群	15	11 (73.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	20	16 (80.00)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	13 (86.67)
	ベンラファキシン群	24	22 (91.67)
Week 4	プラセボ群	15	14 (93.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	19	15 (78.95)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	13 (86.67)
	ベンラファキシン群	24	24 (100.00)
Week 8	プラセボ群	15	14 (93.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	19	16 (84.21)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	15 (100.00)
	ベンラファキシン群	24	22 (91.67)
Week 12	プラセボ群	15	14 (93.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	18	14 (77.78)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	15 (100.00)
	ベンラファキシン群	24	21 (87.50)
Week 16	プラセボ群	15	14 (93.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	16	15 (93.75)
	Lu AA21004 10 mg 群	14	14 (100.00)
	ベンラファキシン群	24	20 (83.33)
Week 20	プラセボ群	14	13 (92.86)
	Lu AA21004 5 mg 群	15	14 (93.33)
	Lu AA21004 10 mg 群	12	12 (100.00)
	ベンラファキシン群	22	21 (95.45)

総括報告書 Table 42（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.6.47-8　各評価時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、OC）（続き）

評価時点	11492A 試験の投与群	n	反応例数（%）
Week 24	プラセボ群	14	13 (92.86)
	Lu AA21004 5 mg 群	15	14 (93.33)
	Lu AA21004 10 mg 群	13	13 (100.00)
	ベンラファキシン群	21	20 (95.24)
Week 28	プラセボ群	14	13 (92.86)
	Lu AA21004 5 mg 群	14	13 (92.86)
	Lu AA21004 10 mg 群	13	13 (100.00)
	ベンラファキシン群	21	19 (90.48)
Week 36	プラセボ群	14	11 (78.57)
	Lu AA21004 5 mg 群	13	12 (92.31)
	Lu AA21004 10 mg 群	12	11 (91.67)
	ベンラファキシン群	20	19 (95.00)
Week 44	プラセボ群	13	10 (76.92)
	Lu AA21004 5 mg 群	13	12 (92.31)
	Lu AA21004 10 mg 群	11	11 (100.00)
	ベンラファキシン群	19	19 (100.00)
Week 52	プラセボ群	12	10 (83.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	13	12 (92.31)
	Lu AA21004 10 mg 群	11	11 (100.00)
	ベンラファキシン群	19	18 (94.74)

総括報告書 Table 42（5.3.5.2-2）から引用

④ MADRS 寛解率

各評価時点（OC）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.47-9 に示す。

投与 52 週時点（OC）における全体の MADRS 寛解率は 82%であった〔総括報告書 9.2.2（5.3.5.2-2）〕。

表 2.7.6.47-9　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	11492A 試験の投与群	n	反応例数（%）
Week 0	プラセボ群	15	8 (53.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	20	7 (35.00)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	9 (60.00)
	ベンラファキシン群	24	19 (79.17)
Week 1	プラセボ群	15	10 (66.67)
	Lu AA21004 5 mg 群	20	10 (50.00)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	9 (60.00)
	ベンラファキシン群	24	19 (79.17)
Week 2	プラセボ群	15	10 (66.67)
	Lu AA21004 5 mg 群	20	11 (55.00)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	9 (60.00)
	ベンラファキシン群	24	21 (87.50)
Week 4	プラセボ群	15	10 (66.67)
	Lu AA21004 5 mg 群	19	11 (57.89)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	9 (60.00)
	ベンラファキシン群	24	17 (70.83)
Week 8	プラセボ群	15	11 (73.33)
	Lu AA21004 5 mg 群	19	14 (73.68)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	14 (93.33)
	ベンラファキシン群	24	20 (83.33)

総括報告書 Table 44（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.6.47-9　各評価時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、OC）（続き）

評価時点	11492A 試験の投与群	n	反応例数（%）
Week 12	プラセボ群	15	12 (80.00)
	Lu AA21004 5 mg 群	18	12 (66.67)
	Lu AA21004 10 mg 群	15	14 (93.33)
	ベンラファキシン群	24	18 (75.00)
Week 16	プラセボ群	15	13 (86.67)
	Lu AA21004 5 mg 群	16	11 (68.75)
	Lu AA21004 10 mg 群	14	13 (92.86)
	ベンラファキシン群	24	19 (79.17)
Week 20	プラセボ群	14	12 (85.71)
	Lu AA21004 5 mg 群	15	10 (66.67)
	Lu AA21004 10 mg 群	12	12 (100.00)
	ベンラファキシン群	22	18 (81.82)
Week 24	プラセボ群	14	12 (85.71)
	Lu AA21004 5 mg 群	15	13 (86.67)
	Lu AA21004 10 mg 群	13	13 (100.00)
	ベンラファキシン群	21	18 (85.71)
Week 28	プラセボ群	14	11 (78.57)
	Lu AA21004 5 mg 群	14	10 (71.43)
	Lu AA21004 10 mg 群	13	11 (84.62)
	ベンラファキシン群	21	17 (80.95)
Week 36	プラセボ群	14	10 (71.43)
	Lu AA21004 5 mg 群	13	10 (76.92)
	Lu AA21004 10 mg 群	12	10 (83.33)
	ベンラファキシン群	20	16 (80.00)
Week 44	プラセボ群	13	10 (76.92)
	Lu AA21004 5 mg 群	13	11 (84.62)
	Lu AA21004 10 mg 群	11	10 (90.91)
	ベンラファキシン群	19	19 (100.00)
Week 52	プラセボ群	12	8 (66.67)
	Lu AA21004 5 mg 群	13	10 (76.92)
	Lu AA21004 10 mg 群	11	10 (90.91)
	ベンラファキシン群	19	17 (89.47)

総括報告書 Table 44（5.3.5.2-2）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

11492C 試験の投与期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.47-10 に示す。

有害事象の発現頻度は、86.5%（64/74 例）であった。治験薬との因果関係がたぶん関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、29.7%（22/74 例）、関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、56.8%（42/74 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、10.8%（8/74 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、1.4%（1/74 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、6.8%（5/74 例）であった。

表 2.7.6.47-10　有害事象の概略（治験薬投与集団、投与期間）

		11492A 試験の投与群				全体
		プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=20)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=15)	ベンラファキシン群 (n=24)	(n=74)
すべての有害事象		14 (93.3)	16 (80.0)	13 (86.7)	21 (87.5)	64 (86.5)
すべての有害事象（件数）		73	38	45	62	218
因果関係	たぶん関連あり	9 (60.0)	5 (25.0)	1 (6.7)	7 (29.2)	22 (29.7)
	関連あるかもしれない	7 (46.7)	13 (65.0)	8 (53.3)	14 (58.3)	42 (56.8)
	関連なし	11 (73.3)	9 (45.0)	12 (80.0)	14 (58.3)	46 (62.2)
程度	軽度	12 (80.0)	11 (55.0)	10 (66.7)	17 (70.8)	50 (67.6)
	中等度	11 (73.3)	11 (55.0)	9 (60.0)	11 (45.8)	42 (56.8)
	高度	2 (13.3)	1 (5.0)	1 (6.7)	4 (16.7)	8 (10.8)
死亡		0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
中止に至った有害事象		1 (6.7)	2 (10.0)	0	2 (8.3)	5 (6.8)

例数（%）
総括報告書 Panel 23、Table 304、Table 305、Table 306、Table 307、Table 308、Table 309、10.4（5.3.5.2-2）から引用

② 有害事象の分析

11492C 試験の投与期間に 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.47-11 に示す。

10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、鼻咽頭炎、体重増加及び頭痛であった。

表 2.7.6.47-11　5%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬投与集団、投与期間）

有害事象 基本語	
有害事象発現例数	64 (86.5)
悪心	20 (27.0)
鼻咽頭炎	17 (23.0)
体重増加	14 (18.9)
頭痛	10 (13.5)
下痢	6 (8.1)
浮動性めまい	5 (6.8)
疲労	5 (6.8)
不眠症	5 (6.8)
胃腸炎	4 (5.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 24（5.3.5.2-2）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

11492C 試験の全試験期間に死亡例はみられなかった。

11492C 試験の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 2.7.6.47-12 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.47-12　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	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日[a] 最終投与日[a]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）[b]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人 女性 4[redacted] 歳	20[redacted]/06/28 20[redacted]/06/13	甲状腺炎	20[redacted]/05/28 （336）	20[redacted]/06/16	関連なし	高度	投与量変更せず	－

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
－：データなし
a. 11492C 試験の投与開始日／最終投与日
b. 11492C 試験の投与開始日からの投与後日数
総括報告書 Listing 4、Narratives of Serious Adverse Events（5.3.5.2-2）から引用

② 中止に至った有害事象

11492C 試験の投与期間に発現した、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.47-13 に示す。2 例以上で発現した中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.47-13　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、投与期間）

有害事象 基本語	11492A 試験の投与群				全体
	プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=20)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=15)	ベンラファキシン群 (n=24)	(n=74)
有害事象発現例数	1 (6.7)	2 (10.0)	0	2 (8.3)	5 (6.8)
胃腸炎	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
悪心	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
抑うつ気分	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.4)
大うつ病	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
体重増加	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 28（5.3.5.2-2）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）の平均値については、臨床的に問題となる変化はなく、PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者はほとんどみられなかった。

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 の基準に該当する検査値を示した被験者はほとんどみられなかった。52 週時点におけるベースライン II からの体重の平均変化量は、被験者全体で 2.2 kg であった。

2.7.6.47.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 52 週間投与したとき、MADRS を用いて評価したうつ症状の改善効果は、ベースライン II から 52 週時点まで維持された。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5 又は 10 mg を 52 週間投与したとき、Lu AA21004 の長期投与に特有な有害事象はみられなかった。

2.7.6.48 海外第 3 相長期継続投与試験（2.5～10 mg）（11984B 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.2-3

2.7.6.48.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.48-1 に示す。

表 2.7.6.48-1　試験の概要

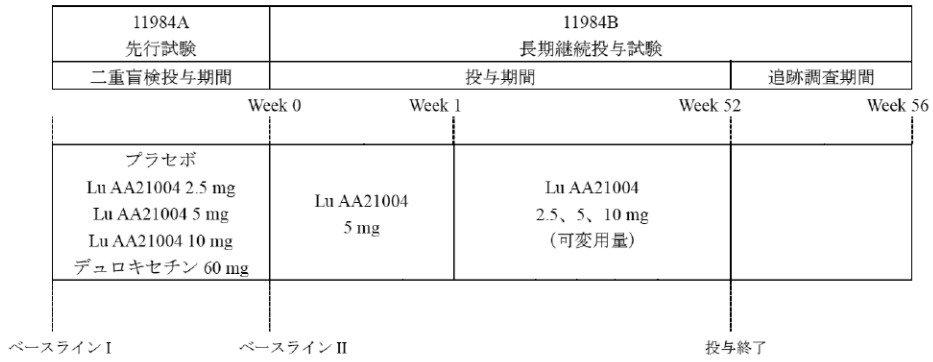
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 11984A 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（2.5、5 又は 10 mg）を長期投与（52 週間）したときの安全性及び忍容性を評価する。 **副目的** · 11984A 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を長期投与したときの治療効果の持続性を評価する。 · 11984A 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の母集団薬物動態及び薬力学を評価する。 · 11984A 試験を完了した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健康関連 QOL、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。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、国際共同、多施設共同、非盲検、固定・可変用量、長期継続投与試験である。 11984A 試験の二重盲検投与期間終了後、Lu AA21004 5 mg を 1 週間投与し、以降は治験責任医師又は治験分担医師の判断により、可変用量（2.5、5 又は 10 mg）で 51 週間投与した。52 週間の投与終了（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。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	92 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)　11984A 試験とは別に、本試験参加のための同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　11984A 試験とは別に、本試験参加のための同意書に署名した者。 (3)　本試験への組入れ前に、11984A 試験を完了（Visit 7：Week 8）した者。 (4)　11984A 試験への組入れ時の DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病性障害であった者。 (5)　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、不妊手術（子宮摘出術）を受けた者。 · 性交渉を行わない者。 (6)　治験責任医師又は治験分担医師の臨床的判断により、12 ヵ月間の Lu AA21004 継続投与が必要とされる者。

表 2.7.6.48-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** (1) 11984A 試験の除外基準のいずれかに該当する者。 （ただし、以下の除外基準は除く。除外基準 7：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、除外基準 9：慢性肝疾患を有する者、除外基準 11：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、除外基準 17: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。除外基準 22：過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者）。 (2) 11984A 試験の期間中に、大うつ病性障害以外の精神障害（躁病、双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害）と診断された者。 (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、又は MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者。 (4) 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。 (5) 11984A 試験の期間中に発現した、治験薬との因果関係が否定できないと判断された臨床的に問題のある中等度又は高度の有害事象が持続している者。 (6) 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又は使用している者。
用法・用量及び投与期間	第 1 週目は Lu AA21004 5 mg を投与した。その後は Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg を 51 週間投与した。 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。
評価項目	**有効性** · MADRS 合計スコア · HAM-D24 合計スコア · HAM-A 合計スコア · CGI-S スコア · 反応率（反応とは MADRS 合計スコア、HAM-D24 合計スコア又は HAM-D17 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） · 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下又は CGI-S スコアが 2 以下になった場合と定義する） · MADRS 合計スコアが 22 以上の被験者の割合 **健康関連 QOL、障害及びヘルスケアリソースの利用度** · MOS SF-36 サブスケールスコア · SDS 合計スコア及び各項目スコア · HEA 質問票スコア **安全性** 有害事象（52 週以降の追跡調査期間では、新たに発現した重篤な有害事象及び未回復の有害事象のみを評価した）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び身体所見
解析方法	**ベースラインの定義** ベースライン I：11984A 試験のベースライン ベースライン II：11984B 試験のベースライン **解析対象集団** · 治験薬投与集団： ベースライン II 後に治験薬を少なくとも 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 II 後に少なくとも 1 回以上の MADRS 合計スコアのデータを有するすべての被験者 **有効性の解析** MADRS 合計スコア、HAM-D24 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコアについて、各評価時点（OC）ごとに観測値並びにベースライン I 及び II からの変化量の要約統計量を算出した。 反応率及び寛解率について、各評価時点ごとに要約統計量を算出した。

表 2.7.6.48-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**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、同一の事象が試験期間中に複数回発現した場合、その事象に 1 例として計上し、また程度ごとの集計では最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因の可能性も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に相関関係がない又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群ごとに算出した。また、基準値外の値及び PCS を示した被験者数を集計した。
計画被験者数	本試験は継続試験として計画されたため、計画被験者数を設定しなかった。
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 26 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 23 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 2.7.6.48-2 に示す。

表 2.7.6.48-2　試験スケジュール

	ベースライン II	投与期間											終了/中止 [a]	追跡調査 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Week	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52	56
Day	0	7	14	28	56	84	112	140	168	196	252	308	364	392
同意取得	X													
被験者背景、身長	X [c]													
既往歴（社会歴、病歴、精神疾患既往歴、神経学的既往歴）	X [c,d]													
選択／除外基準	X													
薬物動態評価用採血	X[e]			X	X	X		X		X	X	X	X	
MADRS	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-D24、HAM-A、CGI-S	X[e]			X					X				X	
SF-36 [f]	X[e]	X							X				X	
SDS、HEA	X[e]								X				X	
有害事象	X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]
臨床検査用採血	X[e]			X	X	X		X		X	X	X	X	
バイタルサイン	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X[e]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X[e]			X		X			X		X		X	
診察	X[e]			X		X			X		X		X	
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬用量変更可能		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の返却及び管理		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
前治療薬／併用薬	X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]
妊娠検査 [i]	X[e]			X	X	X		X		X	X	X	X	
月経周期データ [j]	X[e]			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. 安全性の追跡調査は、最終来院以降に重篤な有害事象が発現した場合を除き、電話連絡による実施を可能とした。
c. 11984A 試験の Visit 7 のデータをベースライン II のデータとした。
d. 社会歴は、患者レベルで関連あると判断された場合のみ報告した。
e. 11984A 試験の Visit 7 のデータを 11984B 試験のベースライン II のデータとした。
f. Week 0 ではバージョン 2（アキュート版）を使用した〔11984A 試験のデータを転送〕、Week 1、24 及び 52 ではバージョン 1（4 週リコール）を用いた。
g. 未回復の有害事象及び継続中の併用薬は、11984A 試験から引き継がれた。
h. 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評価した。
i. 妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性にのみ実施した。
j. 月経周期データは、該当する場合のみ確認した。

2.7.6.48.2 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 2.7.6.48-3 に示す。

11984A 試験を完了した 605 例のうち、535 例に治験薬が投与された。そのうち完了例は 328 例であった。中止例は 207 例であり、主な中止理由は、自発的な中止及び有害事象であった。最大の解析対象集団は 535 例であった。

表 2.7.6.48-3　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	11984A 試験の投与群					全体
	プラセボ群	Lu AA21004 2.5 mg 群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	デュロキセチン群	
治験薬投与集団	105	114	107	106	103	535
完了	58 (55.2)	71 (62.3)	69 (64.5)	66 (62.3)	64 (62.1)	328 (61.3)
中止	47 (44.8)	43 (37.7)	38 (35.5)	40 (37.7)	39 (37.9)	207 (38.7)
中止理由						
有害事象	11 (10.5)	8 (7.0)	4 (3.7)	8 (7.5)	11 (10.7)	42 (7.9)
有効性の欠如	4 (3.8)	8 (7.0)	8 (7.5)	8 (7.5)	7 (6.8)	35 (6.5)
治験実施計画書からの逸脱	4 (3.8)	3 (2.6)	4 (3.7)	1 (0.9)	4 (3.9)	16 (3.0)
治験実施計画書違反	2 (1.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	6 (1.1)
自発的な中止	14 (13.3)	11 (9.6)	11 (10.3)	15 (14.2)	10 (9.7)	61 (11.4)
追跡不能	5 (4.8)	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.8)	3 (2.9)	15 (2.8)
その他	7 (6.7)	7 (6.1)	9 (8.4)	5 (4.7)	4 (3.9)	32 (6.0)
最大の解析対象集団	105	114	107	106	103	535

例数（%）
総括報告書 Panel 12、Panel 13、Table 2、Table 8（5.3.5.2-3）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 2.7.6.48-4 及び表 2.7.6.48-5 に示す。

性別及び年齢については、いずれも 11984A 試験の被験者背景及び他の基準値の特性と明らかな違いはみられなかった。

身長、体重及び BMI の平均値については、ベースライン I とベースライン II の間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

本試験に参加した被験者のベースライン I における MADRS 合計スコアの平均値は 31.9 であったが、ベースライン II では 13.5 に低下していた。

表 2.7.6.48-4　被験者背景及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

		11984A 試験の投与群					全体
		プラセボ群 (n=105)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=114)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=107)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=106)	デュロキセチン群 (n=103)	(n=535)
性別	男性	32 (30.5)	32 (28.1)	41 (38.3)	38 (35.8)	26 (25.2)	169 (31.6)
	女性	73 (69.5)	82 (71.9)	66 (61.7)	68 (64.2)	77 (74.8)	366 (68.4)
年齢（歳）		43.7 (12.4)	46.2 (11.5)	44.2 (12.7)	45.2 (13.3)	45.5 (11.8)	45.7 (12.3)
人種	白人 [a]	90 (85.7)	93 (81.6)	84 (78.5)	87 (82.1)	82 (79.6)	436 (81.5)
	黒人	0	0	1 (0.9)	2 (1.9)	0	3 (0.6)
	アジア人	15 (14.3)	20 (17.5)	22 (20.6)	17 (16.0)	20 (19.4)	94 (17.6)
	その他	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	2 (0.4)
身長（cm）		166.9 (8.6)	165.0 (8.3)	167.5 (11.1)	167.3 (9.1)	165.0 (8.9)	166.3 (9.3)
体重（kg）	ベースライン I	71.5 (18.0)	71.1 (16.0)	73.1 (18.6)	72.6 (15.5)	70.9 (16.2)	71.8 (16.9)
	ベースライン II	72.0 (18.0)	71.4 (16.0)	73.3 (18.5)	72.6 (15.6)	70.8 (15.9)	72.0 (16.8)
BMI（kg/m^2）	ベースライン I	25.6 (5.7)	26.1 (5.6)	25.8 (5.3)	25.9 (5.0)	26.0 (5.2)	25.9 (5.4)
	ベースライン II	25.8 (5.7)	26.2 (5.7)	25.9 (5.3)	25.9 (5.1)	25.9 (5.1)	25.9 (5.4)

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。

総括報告書 Panel 16、Panel 17、Table 13、Table 14（5.3.5.2-3）から引用

表 2.7.6.48-5　被験者背景及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

		11984A 試験の投与群					全体
		プラセボ群 (n=105)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=114)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=107)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=106)	デュロキセチン群 (n=103)	(n=535)
MADRS 合計スコア	ベースライン I	31.6 (4.0)	31.7 (4.2)	32.6 (4.5)	31.8 (3.7)	31.7 (4.0)	31.9 (4.1)
	ベースライン II	15.5 (9.2)	13.7 (8.5)	13.4 (9.2)	12.7 (8.5)	12.3 (7.6)	13.5 (8.7)
HAM-D24 合計スコア	ベースライン I	29.4 (5.0)	29.7 (6.1)	31.4 (5.5)	30.6 (5.3)	30.5 (5.4)	30.3 (5.5)
	ベースライン II	15.1 (8.8)	14.0 (8.7)	13.3 (9.5)	12.6 (8.5)	12.1 (7.6)	13.4 (8.7)
HAM-A 合計スコア	ベースライン I	22.6 (5.2)	22.5 (6.7)	23.4 (6.1)	23.7 (6.4)	23.0 (6.1)	23.0 (6.1)
	ベースライン II	12.0 (6.9)	11.8 (7.5)	10.4 (8.1)	10.6 (6.9)	10.2 (6.6)	11.0 (7.2)
CGI-S スコア	ベースライン I	4.7 (0.7)	4.8 (0.7)	4.8 (0.8)	4.7 (0.7)	4.8 (0.7)	4.8 (0.7)
	ベースライン II	3.0 (1.3)	2.8 (1.3)	2.7 (1.2)	2.6 (1.1)	2.7 (1.1)	2.7 (1.2)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Panel 18、Table 29（5.3.5.2-3）から引用

（3）有効性の結果

1）MADRS 合計スコア

各評価時点（OC）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 2.7.6.48-6 に示す。

投与 52 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-26.13、ベースライン II からの変化量（平均値）は-7.35 であった。

表 2.7.6.48-6　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、OC）

評価時点	n	ベースライン I からの変化量	ベースライン II からの変化量
Week 1	487	-18.48 (8.88)	-0.42 (4.41)
Week 2	500	-19.58 (8.70)	-1.34 (5.73)
Week 4	512	-21.05 (8.35)	-2.77 (6.20)
Week 8	466	-22.65 (8.23)	-4.23 (6.99)
Week 12	445	-23.35 (7.99)	-4.89 (7.45)
Week 16	422	-24.46 (7.55)	-5.70 (7.64)
Week 20	400	-24.43 (7.54)	-5.87 (7.91)
Week 24	387	-25.17 (6.95)	-6.55 (7.76)
Week 28	385	-25.41 (7.01)	-6.76 (8.04)
Week 36	365	-25.00 (7.54)	-6.33 (8.71)
Week 44	344	-25.46 (7.56)	-6.67 (8.73)
Week 52	329	-26.13 (7.35)	-7.35 (8.21)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 64、Table 65（5.3.5.2-3）から引用

2）HAM-D24 合計スコア

各評価時点（OC）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.48-7 に示す。

投与 52 週時点（OC）における HAM-D24 合計スコアのベースライン I からの変化量（平均値）は-24.32、ベースライン II からの変化量（平均値）は-6.86 であった。

表 2.7.6.48-7　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、OC）

評価時点	n	ベースライン I からの変化量	ベースライン II からの変化量
Week 4	513	-19.65 (8.47)	-2.82 (6.40)
Week 24	410	-22.93 (7.89)	-5.81 (7.56)
Week 52	342	-24.32 (8.64)	-6.86 (8.45)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 72、Table 73（5.3.5.2-3）から引用

3）HAM-A 合計スコア

各評価時点（OC）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 2.7.6.48-8 に示す。

投与 52 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-17.88、ベースライン II からの変化量（平均値）は-5.44 であった。

表 2.7.6.48-8　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、OC）

評価時点	n	ベースライン I からの変化量	n	ベースライン II からの変化量
Week 4	511	-13.78 (7.42)	513	-1.82 (5.32)
Week 24	408	-16.32 (7.32)	410	-4.19 (6.42)
Week 52	340	-17.88 (7.78)	342	-5.44 (7.08)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 80、Table 81（5.3.5.2-3）から引用

4）CGI-S スコア

各評価時点（OC）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 2.7.6.48-9 に示す。

投与 52 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 -3.09、ベースライン II からの変化量（平均値）は-1.00 であった。

表 2.7.6.48-9　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、OC）

評価時点	n	ベースライン I からの変化量	n	ベースライン II からの変化量
Week 4	512	-2.34 (1.29)	513	-0.31 (0.89)
Week 24	410	-2.84 (1.19)	410	-0.79 (1.18)
Week 52	342	-3.09 (1.20)	342	-1.00 (1.22)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 88、Table 89（5.3.5.2-3）から引用

5）MADRS 反応率

各評価時点（OC）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.48-10 に示す。

投与 52 週時点（OC）における MADRS 反応率は、94.22%であった。

表 2.7.6.48-10　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	n	反応率（%）
Week 0	535	62.80 (48.38)
Week 1	487	63.86 (48.09)
Week 2	500	69.80 (45.96)
Week 4	512	76.56 (42.40)
Week 8	466	82.62 (37.94)
Week 12	445	83.37 (37.28)
Week 16	422	88.15 (32.36)
Week 20	400	88.25 (32.24)
Week 24	387	92.51 (26.36)
Week 28	385	92.47 (26.43)
Week 36	365	90.14 (29.86)
Week 44	344	91.86 (27.38)
Week 52	329	94.22 (23.36)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 96（5.3.5.2-3）から引用

6）MADRS 寛解率

各評価時点（OC）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.48-11 に示す。

投与 52 週時点（OC）における MADRS 寛解率は、82.98%であった。

表 2.7.6.48-11　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	n	寛解率（%）
Week 0	535	42.24 (49.44)
Week 1	487	41.89 (49.39)
Week 2	500	44.00 (49.69)
Week 4	512	54.69 (49.83)
Week 8	466	65.67 (47.53)
Week 12	445	66.97 (47.09)
Week 16	422	73.22 (44.33)
Week 20	400	74.00 (43.92)
Week 24	387	78.29 (41.28)
Week 28	385	79.22 (40.63)
Week 36	365	76.44 (42.50)
Week 44	344	80.23 (39.88)
Week 52	329	82.98 (37.64)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 102（5.3.5.2-3）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

11984B 試験の投与期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.48-12 に示す。

有害事象の発現頻度は、72.7%（389/535 例）であった。治験薬との因果関係がたぶん関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、43.0%（230/535 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、19.3%（103/535 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、8.2%（44/535 例）であった。

死亡例は 1 例にみられた（他、11984A 試験完了後、11984B 試験の治験薬を服用前に 1 例みられた）。重篤な有害事象の発現頻度は、3.0%（16/535 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、7.3%（39/535 例）であった。

表 2.7.6.48-12　有害事象の概略（治験薬投与集団、投与期間）

		全体 (n=535)
すべての有害事象		389 (72.7)
すべての有害事象（件数）		1436
因果関係	たぶん関連あり	230 (43.0)
	関連あるかもしれない	103 (19.3)
	関連なし	263 (49.2)
程度	軽度	287 (53.6)
	中等度	254 (47.5)
	高度	44 (8.2)
死亡 [a]		1
重篤な有害事象		16 (3.0)
中止に至った有害事象		39 (7.3)

例数（%）
a. 全試験期間に発現した有害事象を集計した。
総括報告書 Table 212、Table 219、Table 220、Table 221、Table 225、Table 226、Table 227、10.2.1（5.3.5.2-3）から引用

② 有害事象の分析

11984B 試験の投与期間に 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.48-13 に示す。

10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、頭痛及び鼻咽頭炎であった。

表 2.7.6.48-13　5%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬投与集団、投与期間）

有害事象 基本語	全体 (n=535)
有害事象発現例数	389 (72.7)
悪心	106 (19.8)
頭痛	82 (15.3)
鼻咽頭炎	56 (10.5)
不眠症	38 (7.1)
浮動性めまい	34 (6.4)
体重増加	31 (5.8)
偶発的過量投与	29 (5.4)
インフルエンザ	27 (5.0)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 26（5.3.5.2-3）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 死亡及びその他の重篤な有害事象

11984B 試験の全試験期間に発現した死亡症例一覧を表 2.7.6.48-14 に示す。

死亡は、1 例（交通事故）でみられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。また、11984A 試験完了後、11984B 試験の治験薬を服用前に 1 例（偶発的死亡）が発現した。偶発的死亡の症例一覧を表 2.7.6.48-15 に示す。

11984B 試験の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 2.7.6.48-16 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、自殺念慮（3 例）、うつ病（2 例）、月経過多、自殺企図、胸痛、唾液腺の良性新生物、及び疱疹状皮膚炎（各 1 例）であった。

表 2.7.6.48-14　死亡症例一覧（全試験期間）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日[a] 最終投与日[a]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）[b]	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人 男性 5[redacted] 歳	20[redacted]/10/25 -	便秘	20[redacted]/12/20 （57）	20[redacted]/12/25	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	-
			感覚鈍麻	20[redacted]/12/20 （57）	20[redacted]/12/25	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	治験薬変更	-
			リビドー減退	20[redacted]/12/20 （57）	20[redacted]/12/23	たぶん関連あり	軽度	非重篤	なし	-
			全身性そう痒症	20[redacted]/12/20 （57）	20[redacted]/03/25	たぶん関連あり	中等度	非重篤	治験薬変更	-
			鼻閉	20[redacted]/12/27 （64）	20[redacted]/01/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	-
			気管支炎	20[redacted]/02/13 （112）	20[redacted]/03/05	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	-
			疲労	20[redacted]/02/24 （123）	20[redacted]/03/05	関連なし	中等度	非重篤	なし	-
			口腔咽頭痛	20[redacted]/03/05 （132）	20[redacted]/03/26	関連なし	軽度	非重篤	なし	-
			交通事故	20[redacted]/06/06 （225）	20[redacted]/06/06 （死亡日）	関連なし	高度	重篤	投与中止	-

既往歴[c] ［基本語］	合併症[e] ［基本語］	併用薬[f] ［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
surgery on base of prostate (bladder)[d]	背部痛 頚部痛 口腔咽頭痛 膀胱刺激症状 頭痛 全身性そう痒症 霧視	ナプロキセン XATRAL/00975301/ TYLENOL REGULAR TYLENOL/00020001/	-	有	-	時間的な相関関係は示唆されない。本被験者は、当該事象発現前の 6 ヵ月間、Lu AA21004 の投与を受けていた。症例報告書に基づくと、本被験者は自殺ではなく、浮動性めまい又は運転能力に影響を与える可能性のある他の有害事象はなかった。実施医療機関では、事故の原因が被験者にはないとの報告を受けている。

表 2.7.6.48-14　死亡症例一覧（全試験期間）（続き）

処置・経過
被験者（11984A 試験における投与群：デュロキセチン群）は、本試験の投与後 1 日目に中等度の全身性そう痒症を発現し、全身性そう痒症は 96 日間持続した。また、同日に軽度のリビドー減退、軽度の便秘及び中等度の感覚鈍麻（腕及び手）を発現し、これらの事象はそれぞれ、4 日間、6 日間及び 6 日間持続した。当該被験者は、全身性のそう痒の既往を有していた。すべての来院時において、白血球数／好酸球数は許容範囲内であった。治験薬との因果関係について医師は、全身性そう痒症及びリビドー減退はたぶん関連あり、便秘及び感覚鈍麻は関連あるかもしれないと判断した。全身性そう痒症に対して Claritin、便秘に対して Green Tea capsules が処方された。これらの事象はすべて回復したが、投与後 169 日目の交通事故（高度）により死亡したため、試験を中止した。被験者は浮動性めまい又は回転性めまいの既往は有さず、アルコール常用の報告もなかった。被験者は、霧視による影響があることを報告していた。交通事故は、他の運転者が原因であった。医師は、原因は「事故」であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

-：データなし

a. 11984A 試験の投与開始日／最終投与日

b. 11984A 試験の投与開始日からの投与後日数

c. 病歴のうち、回復した事象

d. Verbatim

e. 病歴のうち、未回復の事象

f. 併用薬のうち、重篤な有害事象の発現日前日の時点で投与していた薬剤又は継続中である薬剤

総括報告書 Listing 4、Narratives of Deaths（5.3.5.2-3）から引用

表 2.7.6.48-15　死亡症例一覧（11984B 試験の治験薬服用前）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日[a] 最終投与日[a]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）[b]	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人 男性 6[redacted] 歳	20[redacted]/7/11 -	偶発的死亡	20[redacted]/9/3 （55）	20[redacted]/9/3 （死亡日）	関連なし	高度	重篤	投与中止	-

既往歴[c] ［基本語］	合併症[d] ［基本語］	併用薬[f] ［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
-	SCAR OF CORNEA OF THE LEFT EYE[e] 角膜瘢痕	GIDAZEPAM セルトラリン	-	有	-	時間的な相関関係は示唆されない。被験者は 11984A 試験の治験薬投与にて良い治療をされているようであった。11984B 試験の治験薬は未開封で施設に返却された。よって、被験者は 11984A 試験の治験薬のみの投与を受けた。責任医師によると、服薬状況は良かったと評価されている。事故当日の MADRS スコアによると自殺思考は示されていなかった。11984A 試験では、めまいや失神の有害事象はなく、転落の理由は不明である。

処置・経過

被験者（11984A 試験における投与群：Lu AA21004 2.5 mg 群）は、11984B 試験のベースラインの最初の日に 4 階のバルコニーから転落し死亡した。11984B 試験の治験薬を処方されていたが、服用していなかった。被験者には関連する病歴又は自殺企図の病歴はなかった。11984A 試験では、めまい、失神、転倒を示唆する有害事象は報告されていなかった。MADRS 合計スコアが 15（自殺項目のスコアは 0）であったので、自殺は予想外だった。責任医師は、被験者の精神衛生状態は良好で、本事象と治験薬の因果関係は関連なしと判断し、「高所から転落した事故の結果である」という見解である。剖検の結果、死体、血液、尿の毒性検査でエチルアルコールは検出されなかった。被験者はこの事故のため、治験中止となった。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

-：データなし

a. 11984A 試験の投与開始日／最終投与日

b. 11984A 試験の投与開始日からの投与後日数

c. 病歴のうち、回復した事象

d. 病歴のうち、未回復の事象

e. Verbatim

f. 併用薬のうち、重篤な有害事象の発現日前日の時点で投与していた薬剤又は継続中である薬剤

総括報告書 Narratives of Deaths（5.3.5.2-3）から引用

表 2.7.6.48-16　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	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日[a] 最終投与日[a]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）[b]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/07/06 20[redacted]/12/01	企図的過量投与	20[redacted]/11/26 （144）	20[redacted]/12/01	関連なし	中等度	投与中止	-
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/09/02 20[redacted]/12/11	うつ病	20[redacted]/12/11 （101）	20[redacted]/01/02	関連あるかもしれない	高度	投与中止	-
[redacted]	アジア人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/09/19 20[redacted]/09/23	自殺念慮	20[redacted]/09/10 （357）	20[redacted]/10/07	たぶん関連あり	高度	投与中止	-
[redacted]	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/10/10 20[redacted]/12/03	背部痛	20[redacted]/10/23 （379）	20[redacted]/10/26	関連なし	中等度	なし	-
			筋痙縮	20[redacted]/10/23 （379）	20[redacted]/10/26	関連なし	高度	投与量変更せず	-
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/10/03 20[redacted]/11/23	腎結石症	20[redacted]/12/05 （64）	20[redacted]/12/12	関連なし	中等度	投与量変更せず	-
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/10/28 20[redacted]/11/13	月経過多	20[redacted]/07/03 （249）	20[redacted]/08/05	関連あるかもしれない	中等度	治験薬変更	-
[redacted]	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/11/06 20[redacted]/04/10	自殺企図	20[redacted]/03/25 （140）	20[redacted]/03/25	関連あるかもしれない	高度	なし	-
[redacted]	アジア人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/08/28 20[redacted]/11/02	自殺念慮	20[redacted]/10/28 （427）	20[redacted]/11/07	たぶん関連あり	軽度	投与中止	-
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/09/11 20[redacted]/03/19	うつ病	20[redacted]/03/19 （190）	20[redacted]/04/16	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	-
[redacted]	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/11/04 20[redacted]/01/09	胸痛	20[redacted]/01/10 （68）	20[redacted]/01/10	関連あるかもしれない	高度	投与中止	-

表 2.7.6.48-16　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	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日[a] 最終投与日[a]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）[b]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/09/30 20[redacted]/11/20	唾液腺の良性新生物	20[redacted]/01/27 （120）	20[redacted]/03/17	関連あるかもしれない	軽度	投与量変更せず	-
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/10/14 20[redacted]/12/15	肺炎	20[redacted]/10/28 （380）	20[redacted]/11/13	関連なし	中等度	投与量変更せず	-
[redacted]	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/12/12 20[redacted]/03/11	自殺念慮	20[redacted]/03/11 （90）	20[redacted]/03/16	関連あるかもしれない	高度	投与中止	-
[redacted]	アジア人 男性 2[redacted]歳	20[redacted]/12/02 20[redacted]/05/26	混合性不安抑うつを伴う適応障害	20[redacted]/05/11 （161）	20[redacted]/06/22	関連なし	軽度	治験薬変更	-
[redacted]	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/12/09 20[redacted]/03/26	疱疹状皮膚炎	20[redacted]/03/26 （108）	20[redacted]/04/04	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	-
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/07/08 20[redacted]/04/28	うつ病	20[redacted]/04/21 （288）	20[redacted]/06/04	関連なし	高度	投与中止	-
[redacted]	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/10/25 -	交通事故	20[redacted]/06/06 （225）	20[redacted]/06/06	関連なし	高度	投与中止	-
[redacted]	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/11/28 20[redacted]/02/04	虫垂炎	20[redacted]/09/24 （301）	20[redacted]/09/29	関連なし	高度	なし	-

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
-：データなし
a. 11984A 試験の投与開始日／最終投与日
b. 11984A 試験の投与開始日からの投与後日数
総括報告書 Listing 5、Narratives of Deaths、Narratives of Other Serious Adverse Events（5.3.5.2-3）から引用

② 中止に至った有害事象

11984B 試験の全試験期間に発現した、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.48-17 に示す。

5 例以上に発現した中止に至った有害事象は、うつ病及び悪心であった。

同一被験者で複数の中止に至った有害事象がみられた被験者は 6 例（1 例で易刺激性及び緊張、1 例で企図的過量投与、単球数増加、好中球数減少及び白血球数減少、1 例で悪心、嘔吐、悪夢及び傾眠、1 例で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加、1 例で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中トリグリセリド増加、並びに 1 例で悪心、不安、激越、口内乾燥、不眠症及び動悸）であった〔総括報告書 Listing 2（5.3.5.2-3）〕。

表 2.7.6.48-17　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	全体 (n=535)
有害事象発現例数	41 (7.7)
うつ病	8 (1.5)
悪心	5 (0.9)
不安	4 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)
自殺念慮	3 (0.6)
胸痛	2 (0.4)
企図的過量投与	2 (0.4)
嘔吐	2 (0.4)
妊娠反応陽性 [a]	1 (0.3)
激越	1 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)
慢性胆嚢炎	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.2)
抑うつ症状	1 (0.2)
疱疹状皮膚炎	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.2)
疲労	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)
過覚醒	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.2)
悪夢	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)
全身性そう痒症	1 (0.2)
乾癬	1 (0.2)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 女性に特有の有害事象（%の母数は女性の被験者の総数）

総括報告書 Panel 33（5.3.5.2-3）から引用

表 2.7.6.48-17　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、全試験期間）（続き）

有害事象 基本語	全体 (n=535)
交通事故	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
緊張	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.2)
白血球数減少	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 女性に特有の有害事象（%の母数は女性の被験者の総数）
総括報告書 Panel 33（5.3.5.2-3）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）の平均値については、臨床的に問題となる変化はなく、PCS の基準に該当する検査値を示した被験者はほとんどみられなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図の平均値については、臨床的に問題となる変化はなく、PCS に該当する検査値を示した被験者はほとんどみられなかった。

5）妊娠

被験者の妊娠及び被験者のパートナーの妊娠が、各 1 例報告された。前者は投与 89 日目、後者は投与 127 日目に妊娠が判明したが、いずれも健康児を出産した。

2.7.6.48.3 結論

（1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5、10 mg を 52 週間投与したとき、MADRS 合計スコア、HAM-D24 合計スコア、HAM-A 合計スコア及び CGI-S スコアに基づくうつ症状の改善効果は、投与期間を通して維持された。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5、10 mg を 52 週間投与したとき、SDS 合計スコアに基づく障害の改善効果は、投与期間を通して維持された。

（2）安全性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg を 52 週間投与したとき、Lu AA21004 の長期投与に特有な有害事象はみられなかった。

2.7.6.49 海外第 3 相長期継続投与試験（2.5～10 mg）（301 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.2-4

2.7.6.49.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.49-1 に示す。

表 2.7.6.49-1　試験の概要

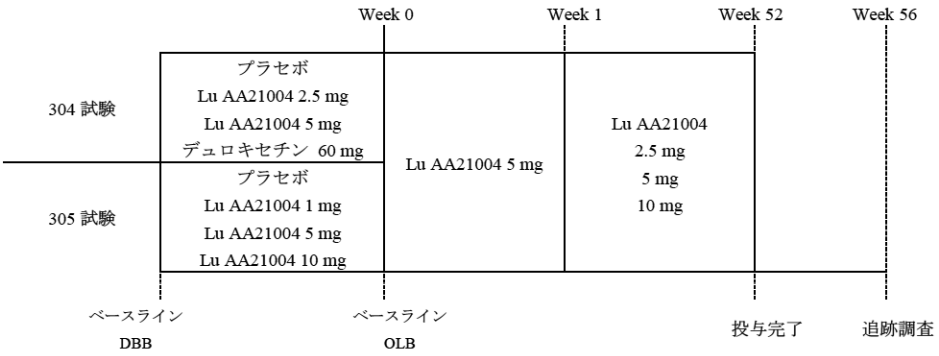
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 304 又は 305 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（2.5、5 又は 10 mg）を長期投与（52 週間）したときの安全性及び忍容性を評価する。 **副目的** · 304 又は 305 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を長期投与（52 週間）したときの治療効果の持続性を評価する。 · 304 又は 305 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 のうつ症状、不安症状、QOL、障害及びヘルスケアリソースの利用度に及ぼす影響を評価する。 **探索的目的** 304 又は 305 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 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、非盲検、可変用量、長期継続投与試験である。 304 又は 305 試験の二重盲検投与期間後、Lu AA21004 5 mg を 1 週間投与し、以降は治験責任医師又は治験分担医師の判断により、2.5、5、又は 10 mg で 51 週間投与した。52 週間の投与終了（又は中止）後 4 週目に安全性の追跡調査（電話）を実施した。試験デザインの概要を以下に示す。 
実施施設数	88 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) 本試験への組入れ前に、304 又は 305 試験の二重盲検投与期間を完了した者（ベースライン時の来院と 304 又は 305 試験完了時の来院は同一）。 (2) 304 又は 305 試験組入れ時の 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）。 (3) 治験実施計画書を理解し遵守することができる者。 (4) 治験責任医師又は治験分担医師により、12 ヵ月間の Lu AA21004 継続投与が必要と判断された者。 (5) 妊娠する可能性のある女性又は性機能に問題のない男性の場合、スクリーニング時から治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで、適切な避妊を行うことに同意した者。妊娠する可能性のない女性とは、不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮）を受けた者又は閉経後 2 年以上経過した者とした。 (6) 試験の各手順が始まる前に、同意文書に署名した者。

表 2.7.6.49-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** 304 又は 305 試験の組入れ時の除外基準（ただし、過去の試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者、眼圧上昇の合併若しくは既往を有する者、又は急性狭隅角緑内障のリスクを有する者を除く）に加えて、以下の除外基準を適用した。 (1) 304 又は 305 試験の期間中に、大うつ病性障害以外の精神障害（躁病、双極性障害、統合失調症又は他の精神病性障害）と診断された大うつ病性障害患者。 (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、又は MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者。 (3) 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。 (4) 304 又は 305 試験の期間中に発現した、治験薬との因果関係が否定できないと判断された臨床的に問題のある中等度又は高度の有害事象が持続している者。 (5) 併用禁止薬を使用していた又は使用している者。
用法・用量及び投与期間	第 1 週目は Lu AA21004 5 mg を投与した。その後は Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg を 51 週間投与した。 Lu AA21004 は 1 日 1 回 1 錠を、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。
評価項目	**主要評価項目** 安全性評価項目：有害事象（52 週以降の追跡調査期間では、投与終了後に発現したすべての有害事象、新たに発現した重篤な有害事象及び未回復の有害事象を評価した）、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、身体所見及び中止後症状 **副次評価項目** · 各評価時点（OC）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量 · 投与 4、24、52 週時点（OC）における MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量 **患者報告アウトカム及び経済性** · SF-36（8 つの下位尺度による評価） · SDS 合計スコア · HEA 質問票により評価したヘルスケアリソースの利用度 **探索的** 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価）
解析方法	**ベースラインの定義** DBB：304 又は 305 試験のベースライン OLB：301 試験のベースライン **解析対象集団** · 安全性データの解析対象集団： 301 試験で治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 有効性の解析 安全性データの解析対象集団のうち、OLB 後の有効性評価を少なくとも 1 回実施したすべての被験者を対象として、各評価時点（OC）における HAM-D24 合計スコア、MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア及び SDS 合計スコアの DBB 及び OLB からの変化量について、要約統計量を算出した。

表 2.7.6.49-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象若しくは合併症が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。304 又は 305 試験から持続している有害事象は、本試験の治験薬投与開始後に程度が悪化した場合を除き、合併症として記録した。有害事象の発現例数及び発現頻度等を、先行試験の投与群ごと及び全体で集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の事象が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因の可能性も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に相関関係がない又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を先行試験の投与群ごと及び全体で算出した。また、PCS を示した被験者数及び被験者の割合を集計した。 (3)　C-SSRS 各評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の各質問に「はい」と回答した被験者の割合を投与群ごとに算出した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 計 840 例を組み入れる予定とした。 **設定根拠** 長期継続投与試験のため、被験者数の設定根拠はない。
試験期間	試験開始日：2008 年 6 月 17 日 試験終了日：2010 年 8 月 23 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.49-2 に示す。

表 2.7.6.49-2　試験スケジュール

	ベースライン	投与期間											終了/中止[a]	追跡調査[b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Week	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52	56
同意取得	X													
選択／除外基準	X													
被験者背景、身長	X[c]													
既往歴、合併症	X[c]													
診察	X[c]			X		X			X		X		X	
バイタルサイン	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査	X[c]			X	X	X		X		X	X	X	X	
妊娠検査[d]	X[c]			X	X	X		X		X	X	X	X	
12 誘導心電図	X[c]			X		X			X		X		X	
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]
薬剤歴	X[c]													
併用薬	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-D24	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MADRS	X[c]			X					X				X	
HAM-A	X[c]			X					X				X	
CGI-S	X[c]			X					X				X	
SF-36[f]	X[c]	X							X				X	
SDS	X[c]								X				X	
HEA	X[c]								X				X	
C-SSRS	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
IVRS へのアクセス	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の返却及び管理		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
投与量変更可能		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。自発的な中止により中止した被験者に対しては、治験薬の返却及び管理のみ eCRF に記録した。

b. 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。自発的な中止により中止した被験者に対しても、安全性の追跡調査を実施したが、個人情報保護の規制に準じて、医療記録にのみ記録することとした（eCRF には記録せず）。

c. 304 又は 305 試験の最終評価日のデータを本試験のベースライン（OLB）とした。304 又は 305 試験の最終来院時の各検査結果、薬剤歴、既往歴及び未回復の有害事象並びに併用薬は、治験責任医師又は治験分担医師によって、本試験開始前に医療記録及び eCRF に記録された。未回復の有害事象及び併用薬は、本試験の合併症及び併用薬として記録された。304 又は 305 試験で消失日又は終了日が定まっている有害事象及び併用薬は、既往歴及び薬剤歴として記録された。

d. 妊娠検査（血清 hCG）は、妊娠する可能性のある女性のみに対し、OLB 及び投与終了／中止時に実施し、他の Visit では通常の妊娠検査（尿中 hCG）を実施した。

e. 投与終了後に発現したすべての有害事象、未回復の有害事象及び重篤な有害事象について評価した。

f. OLB 時では SF-36（アキュート版）、投与 1、24 及び 52 週時点では SF-36（スタンダード版）を用いた。OLB 時に、304 試験から移行したすべての被験者が記入した。

2.7.6.49.2 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 2.7.6.49-3 に示す。

304 又は 305 試験を完了した被験者のうち、836 例が組み入れられた。そのうち完了例は 526 例であった。中止例は 310 例であり、主な中止理由は、自発的な中止及び追跡不能であった。

安全性データの解析対象集団は 834 例であった。

表 2.7.6.49-3　被験者の内訳（組入れ例）

	304 試験から移行	305 試験から移行	全体
組入れ例	387	449	836
完了	191 (49.4)	335 (74.6)	526 (62.9)
中止	196 (50.6)	114 (25.4)	310 (37.1)
治験薬未投与例	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
中止理由			
有害事象	27 (7.0)	22 (4.9)	49 (5.9) [a]
有効性の欠如	28 (7.2)	7 (1.6)	35 (4.2)
服薬不遵守	21 (5.4)	7 (1.6)	28 (3.3)
治験実施計画書からの逸脱	15 (3.9)	4 (0.9)	19 (2.3)
自発的な中止	31 (8.0)	50 (11.1)	81 (9.7)
追跡不能	50 (12.9)	9 (2.0)	59 (7.1)
その他	24 (6.2)	15 (3.3)	39 (4.7)
安全性データの解析対象集団	386 (99.7)	448 (99.8)	834 (99.8)

例数（%）

a. 有害事象により中止した被験者は 50 例（6.0%）であったが、有害事象を主な中止理由とした被験者は 49 例であった。

総括報告書 Table 10.a、Table 15.1.2（5.3.5.2-4）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 2.7.6.49-4 及び表 2.7.6.49-5 に示す。

304 試験から移行した被験者の BMI は、305 試験から移行した被験者に比べ大きかった。OLB 時の HAM-D24 及び MADRS 合計スコアは、DBB 時よりも低かった。

表 2.7.6.49-4　被験者背景及び他の基準値の特性（組入れ例）

		304 試験から移行 (n=387)	305 試験から移行 (n=449)	全体 (n=836)
性別	男性	138 (35.7)	172 (38.3)	310 (37.1)
	女性	249 (64.3)	277 (61.7)	526 (62.9)
年齢（歳）		43.8 (13.62)	47.0 (11.84)	45.5 (12.78)
人種	白人	289 (74.7)	404 (90.0)	693 (82.9)
	黒人	86 (22.2)	0	86 (10.3)
	アジア人	9 (2.3)	45 (10.0)	54 (6.5)
	ネイティブアメリカン／アラスカ先住民	2 (0.5)	0	2 (0.2)
	ハワイ先住民／その他太平洋先住民	1 (0.3)	0	1 (0.1)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	53 (13.7)	0	53 (6.3)
	その他	333 (86.0)	449 (100.0)	782 (93.5)
	不明	1 (0.3)	0	1 (0.1)

表 2.7.6.49-4　被験者背景及び他の基準値の特性（組入れ例）（続き）

	304 試験から移行 (n=387)	305 試験から移行 (n=449)	全体 (n=836)
体重（kg）	87.29 (23.568)	75.88 (16.420)	81.16 (20.829)
身長（cm）	169.06 (10.385)	168.94 (9.241)	169.00 (9.777)
BMI（kg/m^2）	30.65 (8.437)	26.50 (4.921)	28.41 (7.074)

平均値（標準偏差）、性別、人種及び民族のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 10.b、Table 15.1.4（5.3.5.2-4）から引用

表 2.7.6.49-5　被験者背景及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

		304 試験の投与群				305 試験の投与群				全体
		プラセボ群 (n=98)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=85)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=105)	デュロキセチン群 (n=98)	プラセボ群 (n=117)	Lu AA21004 1 mg 群 (n=111)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=109)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=111)	(n=834)
HAM-D24 合計スコア	DBB	N=98 29.8 (6.07)	N=85 30.4 (5.90)	N=103 29.6 (5.84)	N=96 28.6 (4.93)	N=117 32.6 (4.49)	N=110 32.7 (5.20)	N=109 32.2 (4.95)	N=111 33.0 (4.67)	N=829 31.2 (5.46)
	OLB	N=98 19.1 (10.43)	N=85 17.1 (9.48)	N=103 17.4 (9.45)	N=96 13.7 (8.35)	N=117 21.4 (8.95)	N=110 17.9 (9.47)	N=109 17.2 (9.03)	N=111 16.3 (8.53)	N=829 17.6 (9.41)
MADRS 合計スコア	DBB	N=97 30.3 (4.53)	N=82 29.8 (5.00)	N=101 29.7 (4.46)	N=95 29.3 (4.32)	N=116 30.4 (2.91)	N=110 30.3 (3.05)	N=108 30.7 (2.89)	N=109 31.2 (3.52)	N=818 30.3 (3.87)
	OLB	N=97 19.0 (10.88)	N=82 17.6 (10.01)	N=101 17.5 (9.76)	N=95 13.4 (9.19)	N=116 19.6 (8.59)	N=110 15.7 (8.28)	N=108 15.4 (8.02)	N=109 14.8 (7.84)	N=818 16.6 (9.24)
HAM-A 合計スコア	DBB	N=97 18.6 (5.83)	N=82 19.3 (5.75)	N=101 18.4 (5.93)	N=95 17.2 (5.46)	N=116 20.1 (6.98)	N=110 20.0 (6.46)	N=108 19.5 (6.95)	N=109 20.8 (6.81)	N=818 19.3 (6.40)
	OLB	N=97 13.2 (6.94)	N=82 13.0 (7.06)	N=101 12.3 (7.15)	N=95 9.8 (5.97)	N=116 13.9 (7.27)	N=110 12.1 (7.61)	N=108 11.4 (7.15)	N=109 11.1 (7.42)	N=818 12.1 (7.18)
CGI-S スコア	DBB	N=97 4.55 (0.629)	N=82 4.62 (0.678)	N=101 4.57 (0.669)	N=95 4.55 (0.681)	N=116 4.85 (0.826)	N=110 4.72 (0.756)	N=108 4.81 (0.751)	N=109 4.91 (0.776)	N=818 4.71 (0.738)
	OLB	N=97 3.40 (1.412)	N=82 3.32 (1.285)	N=101 3.23 (1.139)	N=95 2.72 (1.252)	N=116 3.69 (1.233)	N=110 3.31 (1.225)	N=108 3.16 (1.193)	N=109 3.03 (1.134)	N=818 3.24 (1.257)
SDS 合計スコア	DBB	N=58 19.9 (6.74)	N=46 17.4 (5.92)	N=56 18.5 (6.34)	N=61 18.1 (6.01)	N=74 20.6 (5.89)	N=66 20.5 (5.53)	N=72 19.9 (6.82)	N=59 20.4 (5.54)	N=492 19.5 (6.18)
	OLB	N=63 13.7 (7.23)	N=49 10.2 (7.26)	N=67 12.1 (7.74)	N=69 9.0 (6.53)	N=75 14.5 (7.54)	N=71 13.5 (7.74)	N=77 12.8 (7.63)	N=65 12.2 (7.46)	N=536 12.3 (7.56)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c、Table 11.d、Table 15.2.7.1（5.3.5.2-4）から引用