（3）有効性の結果

1）HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（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 2.7.6.49-6 に示す。

投与 52 週時点（OC）における HAM-D24 合計スコアの DBB からの変化量（平均値）は-23.7、OLB からの変化量（平均値）は-10.0 であった。

表 2.7.6.49-6　各評価時点における HAM-D24 合計スコアの DBB 及び OLB からの変化量（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	DBB からの変化量	OLB からの変化量
Week 1	304 試験の投与群	371	-13.8 (8.61)	-1.0 (6.63)
	305 試験の投与群	434	-15.5 (8.79)	-1.2 (3.74)
	全体	805	-14.7 (8.75)	-1.1 (5.27)
Week 2	304 試験の投与群	379	-15.9 (8.64)	-3.2 (7.14)
	305 試験の投与群	443	-17.5 (8.63)	-3.0 (5.06)
	全体	822	-16.8 (8.67)	-3.1 (6.10)
Week 4	304 試験の投与群	370	-17.2 (8.63)	-4.6 (8.24)
	305 試験の投与群	435	-19.3 (8.11)	-4.8 (5.91)
	全体	805	-18.3 (8.41)	-4.7 (7.07)
Week 8	304 試験の投与群	333	-18.7 (8.37)	-6.3 (8.27)
	305 試験の投与群	419	-21.0 (8.03)	-6.5 (6.70)
	全体	752	-19.9 (8.25)	-6.5 (7.43)
Week 12	304 試験の投与群	307	-18.8 (8.40)	-6.4 (9.30)
	305 試験の投与群	408	-21.9 (7.82)	-7.5 (7.38)
	全体	715	-20.6 (8.21)	-7.0 (8.27)
Week 16	304 試験の投与群	283	-19.2 (8.99)	-7.0 (9.13)
	305 試験の投与群	388	-22.7 (7.86)	-8.3 (7.89)
	全体	671	-21.2 (8.52)	-7.7 (8.45)
Week 20	304 試験の投与群	268	-20.1 (8.03)	-7.5 (8.93)
	305 試験の投与群	371	-23.4 (7.78)	-9.0 (8.15)
	全体	639	-22.0 (8.04)	-8.4 (8.51)
Week 24	304 試験の投与群	252	-19.6 (8.74)	-7.1 (9.27)
	305 試験の投与群	361	-23.7 (7.67)	-9.2 (8.57)
	全体	613	-22.0 (8.38)	-8.3 (8.92)
Week 28	304 試験の投与群	240	-20.2 (8.68)	-7.6 (9.40)
	305 試験の投与群	359	-24.3 (7.68)	-9.8 (8.45)
	全体	599	-22.6 (8.34)	-8.9 (8.91)
Week 36	304 試験の投与群	218	-20.3 (8.59)	-7.8 (9.79)
	305 試験の投与群	350	-24.7 (7.72)	-10.2 (8.45)
	全体	568	-23.0 (8.35)	-9.3 (9.05)
Week 44	304 試験の投与群	201	-20.2 (9.12)	-7.9 (10.14)
	305 試験の投与群	339	-25.0 (7.72)	-10.7 (8.65)
	全体	540	-23.2 (8.58)	-9.6 (9.32)
Week 52	304 試験の投与群	187	-20.7 (8.42)	-8.2 (9.36)
	305 試験の投与群	335	-25.4 (7.52)	-11.1 (8.41)
	全体	522	-23.7 (8.18)	-10.0 (8.86)
最終来院時 [a]	304 試験の投与群	382	-18.2 (9.54)	-5.5 (10.22)
	305 試験の投与群	447	-24.3 (8.31)	-9.9 (8.65)
	全体	829	-21.5 (9.40)	-7.9 (9.66)

平均値（標準偏差）

a. 最終来院時とは、完了／中止を問わず各被験者の最後の来院時を示す。

総括報告書 Table 15.2.1.1（5.3.5.2-4）から引用

2）MADRS 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 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.49-7 に示す。

投与 52 週時点（OC）における MADRS 合計スコアの DBB からの変化量（平均値）は-23.2、OLB からの変化量（平均値）は-9.5 であった。

表 2.7.6.49-7　投与 4、24、52 週時点における MADRS 合計スコアの DBB 及び OLB からの変化量（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	DBB からの変化量	OLB からの変化量
Week 4	304 試験の投与群	375	-17.5 (8.52)	-4.6 (8.67)
	305 試験の投与群	443	-18.7 (7.55)	-4.5 (6.10)
	全体	818	-18.2 (8.03)	-4.5 (7.38)
Week 24	304 試験の投与群	270	-19.5 (8.58)	-6.8 (9.99)
	305 試験の投与群	372	-22.9 (7.02)	-8.7 (8.57)
	全体	642	-21.5 (7.89)	-7.9 (9.24)
Week 52	304 試験の投与群	192	-20.8 (8.45)	-8.0 (10.24)
	305 試験の投与群	334	-24.6 (6.34)	-10.4 (7.91)
	全体	526	-23.2 (7.41)	-9.5 (8.90)
最終来院時 [a]	304 試験の投与群	375	-18.1 (9.53)	-5.1 (10.91)
	305 試験の投与群	443	-23.5 (7.39)	-9.3 (8.33)
	全体	818	-21.0 (8.86)	-7.4 (9.81)

平均値（標準偏差）

a. 最終来院時とは、完了／中止を問わず各被験者の最後の来院時を示す。

総括報告書 Table 15.2.3.1（5.3.5.2-4）から引用

3）HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 4、24、52 週時点（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 2.7.6.49-8 に示す。

投与 52 週時点（OC）における HAM-A 合計スコアの DBB からの変化量（平均値）は-13.9、OLB からの変化量（平均値）は-6.6 であった。

表 2.7.6.49-8　投与 4、24、52 週時点における HAM-A 合計スコアの DBB 及び OLB からの変化量（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	DBB からの変化量	OLB からの変化量
Week 4	304 試験の投与群	375	-9.1 (6.07)	-2.8 (5.48)
	305 試験の投与群	443	-10.9 (6.92)	-2.9 (4.80)
	全体	818	-10.1 (6.60)	-2.9 (5.12)
Week 24	304 試験の投与群	270	-10.2 (6.72)	-4.1 (6.49)
	305 試験の投与群	372	-13.8 (6.79)	-5.8 (6.31)
	全体	642	-12.3 (6.98)	-5.1 (6.44)
Week 52	304 試験の投与群	192	-11.4 (6.63)	-5.1 (6.53)
	305 試験の投与群	335	-15.4 (6.58)	-7.4 (6.14)
	全体	527	-13.9 (6.87)	-6.6 (6.38)
最終来院時 [a]	304 試験の投与群	375	-9.7 (6.81)	-3.4 (6.82)
	305 試験の投与群	443	-14.7 (7.05)	-6.7 (6.33)
	全体	818	-12.4 (7.37)	-5.2 (6.76)

平均値（標準偏差）

a. 最終来院時とは、完了／中止を問わず各被験者の最後の来院時を示す。

総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.2-4）から引用

4）CGI-S 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 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 2.7.6.49-9 に示す。

投与 52 週時点（OC）における CGI-S スコアの DBB からの変化量（平均値）は-2.81、OLB からの変化量（平均値）は-1.33 であった。

表 2.7.6.49-9　投与 4、24、52 週時点における CGI-S スコアの DBB 及び OLB からの変化量（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	DBB からの変化量	OLB からの変化量
Week 4	304 試験の投与群	375	-1.91 (1.177)	-0.50 (1.109)
	305 試験の投与群	443	-2.08 (1.297)	-0.56 (0.901)
	全体	818	-2.00 (1.245)	-0.53 (1.002)
Week 24	304 試験の投与群	270	-2.21 (1.184)	-0.84 (1.326)
	305 試験の投与群	372	-2.62 (1.246)	-1.09 (1.263)
	全体	642	-2.45 (1.236)	-0.98 (1.295)
Week 52	304 試験の投与群	192	-2.50 (1.144)	-1.11 (1.397)
	305 試験の投与群	335	-2.99 (1.137)	-1.46 (1.167)
	全体	527	-2.81 (1.163)	-1.33 (1.266)
最終来院時 [a]	304 試験の投与群	375	-2.09 (1.271)	-0.68 (1.401)
	305 試験の投与群	443	-2.80 (1.251)	-1.28 (1.219)
	全体	818	-2.47 (1.308)	-1.00 (1.338)

平均値（標準偏差）

a. 最終来院時とは、完了／中止を問わず各被験者の最後の来院時を示す。

総括報告書 Table 15.2.5.1（5.3.5.2-4）から引用

5）SDS 合計スコア

投与 24、52 週時点における（OC）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 2.7.6.49-10 に示す。

投与 52 週時点（OC）における SDS 合計スコアの DBB からの変化量（平均値）は-13.2、OLB からの変化量（平均値）は-5.9 であった。

表 2.7.6.49-10　投与 24、52 週時点における SDS 合計スコアの DBB 及び OLB からの変化量（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	投与群	n	DBB からの変化量	n	OLB からの変化量
Week 24	304 試験の投与群	213	-9.5 (8.39)	240	-2.0 (7.84)
	305 試験の投与群	264	-12.3 (8.12)	279	-5.1 (7.39)
	全体	477	-11.1 (8.35)	519	-3.7 (7.75)
Week 52	304 試験の投与群	137	-11.4 (7.83)	151	-4.4 (7.38)
	305 試験の投与群	233	-14.3 (8.22)	246	-6.8 (7.24)
	全体	370	-13.2 (8.18)	397	-5.9 (7.38)
最終来院時 [a]	304 試験の投与群	221	-10.0 (8.53)	248	-2.4 (7.94)
	305 試験の投与群	271	-13.9 (8.30)	288	-6.5 (7.61)
	全体	492	-12.1 (8.62)	536	-4.6 (8.01)

平均値（標準偏差）

a. 最終来院時とは、完了／中止を問わず各被験者の最後の来院時を示す。

総括報告書 Table 15.2.7.1（5.3.5.2-4）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

301 試験の全試験期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.49-11 に示す。

有害事象の発現頻度は、70.6%（589/834 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、49.5%（413/834 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、9.8%（82/834 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、3.5%（29/834 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、6.0%（50/834 例）であった。

表 2.7.6.49-11　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

		全体 (n=834)
すべての有害事象 すべての有害事象（件数）		589 (70.6) 2117
因果関係	否定できない なし	413 (49.5) 176 (21.1)
程度	軽度 中等度 高度	187 (22.4) 320 (38.4) 82 (9.8)
死亡		0
重篤な有害事象		29 (3.5)
中止に至った有害事象		50 (6.0)

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.5.2-4）から引用

② 有害事象の分析

301 試験の全試験期間に 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.49-12 に示す。

5%以上の頻度で発現した有害事象は、下痢、悪心、鼻咽頭炎、上気道感染、浮動性めまい及び頭痛であった。

表 2.7.6.49-12　5%以上の頻度で発現した有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=834)
有害事象発現例数	589 (70.6)
胃腸障害	
下痢	60 (7.2)
悪心	127 (15.2)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	82 (9.8)
上気道感染	53 (6.4)
神経系障害	
浮動性めまい	57 (6.8)
頭痛	103 (12.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c（5.3.5.2-4）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

301 試験の全試験期間に死亡例はみられなかった。

301 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 2.7.6.49-13 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、上室性頻脈、虚血性脳卒中、発作性頻脈、うつ病及び大うつ病（各 1 例）であった。

表 2.7.6.49-13　重篤な有害事象発現症例一覧（全試験期間）

被験者 識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人 女性 7[redacted]歳	20[redacted]/08/29 20[redacted]/09/15	虚血性脳卒中	20[redacted]/09/16 （19）	継続中	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/07/18 20[redacted]/01/18	関節炎	20[redacted]/01/19 （186）	20[redacted]/01/23	関連なし	中等度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/10/02 20[redacted]/11/26	憩室炎	20[redacted]/11/26 （56）	20[redacted]/11/30	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/08/01 20[redacted]/12/18	人工流産	20[redacted]/12/23 （145）	20[redacted]/12/23	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]/09/05 20[redacted]/05/14	自殺念慮	20[redacted]/10/25 （51）	20[redacted]/10/28	関連なし	高度	なし	回復
			自殺企図	20[redacted]/05/03 （241）	20[redacted]/05/03	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/12/05 20[redacted]/12/03	股関節部骨折	20[redacted]/12/06 （2）	20[redacted]/12/13	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/09/09 20[redacted]/03/07	心房細動	20[redacted]/02/19 （164）	20[redacted]/03/05	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/06/18 20[redacted]/06/16	上部消化管出血	20[redacted]/05/02 （319）	20[redacted]/05/06	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	黒人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/08/15 20[redacted]/12/05	錯乱状態	20[redacted]/12/06 （114）	20[redacted]/12/07	関連なし	中等度	投与中止	回復
			嘔吐	20[redacted]/12/06 （114）	20[redacted]/12/07	関連なし	中等度	投与中止	回復
			頭痛	20[redacted]/12/06 （114）	20[redacted]/12/07	関連なし	中等度	投与中止	回復

表 2.7.6.49-13　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 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 5[redacted]歳	20[redacted]/08/15 20[redacted]/08/13	上室性頻脈	20[redacted]/04/09 （238）	20[redacted]/04/09	関連あるかもしれない	高度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/10/15 20[redacted]/01/03	貧血	20[redacted]/11/19 （36）	20[redacted]/11/25	関連なし	中等度	なし	回復
			大腿骨骨折	20[redacted]/11/18 （35）	20[redacted]/03/09	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			腓骨骨折	20[redacted]/11/18 （35）	20[redacted]/03/09	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			脛骨骨折	20[redacted]/11/18 （35）	20[redacted]/04/09	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			頻脈	20[redacted]/11/19 （36）	20[redacted]/11/23	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/07/16 －	虫垂炎	20[redacted]/01/13 （182）	20[redacted]/01/15	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/12/09 20[redacted]/12/10	閉塞性臍ヘルニア	20[redacted]/04/04 （117）	20[redacted]/04/04	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 2[redacted]歳	20[redacted]/07/31 20[redacted]/09/04	インフルエンザ	20[redacted]/08/25 （26）	20[redacted]/08/28	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	黒人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/09/12 20[redacted]/09/09	子宮出血	20[redacted]/12/09 （89）	20[redacted]/01/05	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/09/30 20[redacted]/09/28	四肢膿瘍	20[redacted]/06/09 （253）	20[redacted]/07/15	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 3[redacted]歳	20[redacted]/07/02 20[redacted]/06/30	胆石症	20[redacted]/01/27 （210）	20[redacted]/02/11	関連なし	中等度	治験薬変更	回復

表 2.7.6.49-13　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 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 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/04/10 20[redacted]/04/08	デュプイトラン拘縮	20[redacted]/02/17 （314）	20[redacted]/02/20	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/06/26 20[redacted]/08/01	大腿骨頚部骨折	20[redacted]/08/01 （37）	20[redacted]/08/07	関連なし	中等度	投与中止	回復
			末梢性浮腫	20[redacted]/08/09 （45）	20[redacted]/09	関連なし	中等度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/05/06 20[redacted]/01/19	インフルエンザ	20[redacted]/08/19 （106）	20[redacted]/08/25	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/02/12 20[redacted]/02/10	発作性頻脈	20[redacted]/06/18 （127）	20[redacted]/07/01	関連あるかもしれない	高度	治験薬変更	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/06/18 20[redacted]/09/21	うつ病	20[redacted]/09/23 （98）	20[redacted]/10/21	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
[redacted]	アジア人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/06/02 20[redacted]/11/19	自殺念慮	20[redacted]/08/05 （65）	20[redacted]/08/15	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	アジア人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/06/05 20[redacted]/08/23	大うつ病	20[redacted]/08 （58）	20[redacted]/09/21	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	アジア人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/05/16 20[redacted]/05/13	発熱	20[redacted]/08/17 （94）	20[redacted]/09/07	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	アジア人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/06/10 20[redacted]/06/11	心筋梗塞	20[redacted]/12/10 （184）	20[redacted]/12/17	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]/07/02 20[redacted]/06/24	冠動脈疾患	20[redacted]/12/16 （168）	継続中	関連なし	中等度	なし	未回復
			肺高血圧症	20[redacted]/01/20 （203）	継続中	関連なし	軽度	投与量変更せず	未回復

表 2.7.6.49-13　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 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 5[redacted]歳	20[redacted]/07/22 20[redacted]/07/21	半月板障害	20[redacted]/04/15 （268）	20[redacted]/05/19	関連なし	高度	投与量変更 せず	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/07/07 20[redacted]/10/26	アルコール乱用	20[redacted]/10/19 （105）	20[redacted]/12/16	関連なし	高度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.2、15.3.3.2、16.2.5（5.3.5.2-4）から引用

② 中止に至った有害事象

301 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 2.7.6.49-14 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（8 例）、傾眠（4 例）、浮動性めまい、うつ病（各 3 例）、下痢、嘔吐、転倒・転落、注意力障害、頭痛、錯乱状態（各 2 例）であった。ほとんどが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

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、13 例（1 例で錯乱状態、泣き、浮動性めまい、失神、転倒・転落、注意力障害、異常行動、傾眠、涙ぐむ及び振戦、1 例で鼓腸、びくびく感及び悪心、1 例で傾眠、浮動性めまい及び悪心、1 例で体重減少及び下痢、1 例で錯乱状態、嘔吐及び頭痛、1 例で注意力障害及び傾眠、1 例で下痢及び嘔吐、1 例で大腿骨頚部骨折、浮動性めまい、転倒・転落、末梢性浮腫及び外傷後疼痛、1 例で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び視力障害、1 例で不眠症及び尿閉、1 例で胃潰瘍及び悪心、1 例で半月板障害及び血栓症並びに 1 例で心電図 QT 延長及びウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群）であった〔総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.5.2-4）〕。

表 2.7.6.49-14　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=834)
有害事象発現例数	50 (6.0)
心臓障害	2 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.1)
眼障害	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)
胃腸障害	14 (1.7)
上腹部痛	1 (0.1)
下痢	2 (0.2)
口内乾燥	1 (0.1)
消化不良	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)
悪心	8 (1.0)
嘔吐	2 (0.2)
全身障害および投与局所様態	3 (0.4)
びくびく感	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	4 (0.5)
憩室炎	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.1)
乳腺炎	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.4)
転倒・転落	2 (0.2)
大腿骨頚部骨折	1 (0.1)
半月板障害	1 (0.1)
外傷後疼痛	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.g、Table 15.3.1.12（5.3.5.2-4）から引用

表 2.7.6.49-14　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）（続き）

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=834)
臨床検査	7 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
心電図 QT 延長	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
白血球数減少	1 (0.1)
体重増加	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
関節炎	1 (0.1)
神経系障害	9 (1.1)
泣き	1 (0.1)
注意力障害	2 (0.2)
浮動性めまい	3 (0.4)
頭痛	2 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.1)
記憶障害	1 (0.1)
傾眠	4 (0.5)
失神	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
精神障害	14 (1.7)
異常行動	1 (0.1)
激越	1 (0.1)
アルコール乱用	1 (0.1)
不安	1 (0.1)
錯乱状態	2 (0.2)
うつ病	3 (0.4)
抑うつ症状	1 (0.1)
幻聴	1 (0.1)
軽躁	1 (0.1)
不眠症	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.1)
涙ぐむ	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
咽喉絞扼感	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.1)
人工流産	1 (0.1)
血管障害	2 (0.2)
高血圧	1 (0.1)
血栓症	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.g、Table 15.3.1.12（5.3.5.2-4）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、OLB 時に自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者の割合に、304 又は 305 試験の投与群間で明らかな違いはみられなかった〔総括報告書 Table 15.2.8.1（5.3.5.2-4）〕。

4）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、ベースラインからの変化量は小さかった。PCS を示した項目もみられたが、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

5）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサインのベースラインからの変化量は小さかった。最もよくみられた PCS の基準に該当する検査値を示した項目は、7%以上の体重変化であり、18.6%（155/834 例）にみられた。このうち、4.3%（36/834 例）は体重増加の有害事象として報告され、1 例が中止した。また、1.2%（10/834 例）は体重減少の有害事象として報告され、1 例が中止した。体重増加及び体重減少のほとんどが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

心電図パラメータについて、PCS の基準に該当する検査値を示した被験者は少なく、ほとんどが一過性で 1 回のみの発現であり、有害事象ではなかった。心電図に関連する重篤な有害事象として、心房細動及び上室性頻脈が報告され、心房細動の 1 例は中止した。また、心電図に関連する非重篤な有害事象として、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が報告された。当該被験者は中止に至ったが、治験薬との因果関係はなしと判断された。

6）妊娠

7 例が妊娠し、そのうち 2 例が出産した。1 例は自然分娩により、1 例は帝王切開により健康児を出産した。3 例は人工流産し、そのうち 1 例の人工流産は重篤な有害事象として報告された（表 2.7.6.49-13）。他の 2 例は追跡不能であった。

2.7.6.49.3 結論

（1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5 及び 10 mg を 52 週間投与したとき、HAM-D24 合計スコア、MADRS 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、不安症状及び全身症状の改善効果は、投与期間を通じて維持された。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5 及び 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軽減がみられた。

（2）安全性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 2.5、5 及び 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。

2.7.6.50 海外第 3 相長期継続投与試験（15～20 mg）（13267B 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.2-5

2.7.6.50.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.50-1 に示す。

表 2.7.6.50-1　試験の概要

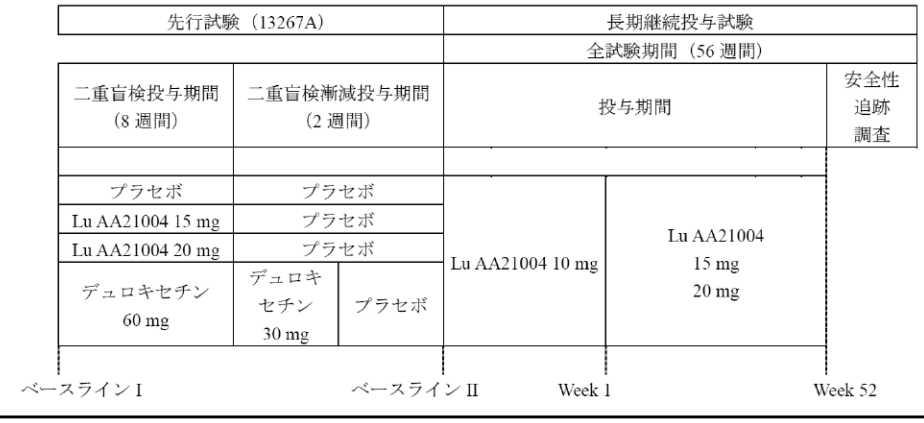
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（15 又は 20 mg）を長期投与（52 週間）したときの安全性及び忍容性を検討する。 **副目的** 先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を長期投与したときの治療効果を、MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコアに基づき、検討する。 **その他の目的** ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の健康関連 QOL と満足度への影響を、様々な分野の機能に関連する Q-LES-Q (SF)を用いて評価する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の健康関連 QOL への影響を、障害に関連する SDS 合計スコアに基づき、評価する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の健康関連 QOL への影響を、ヘルスケアリソースの利用度に関連する HEA 質問票を用いて評価する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の健康関連 QOL への影響を、EQ-5D を用いて評価する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の仕事の生産性を、WPAI を用いて評価する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の性機能への影響を、ASEX スコアに基づき、評価する。 ・先行試験（13267A）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、C-SSRS を用いて評価する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 の母集団薬物動態を検討する。 ・先行試験（13267A）を完了した大うつ病性障害患者を対象として、生物学的パラメータ（例：mRNA レベル、遺伝的変異体、内因性蛋白質及びその代謝物濃度）と臨床的特性（疾患の症状、薬物応答性及び有害事象など）との関連性を探索する。
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、可変用量、長期継続投与試験である。13267A 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（15 又は 20 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。 

表 2.7.6.50-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
実施施設数	22 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)　先行試験（13267A）とは別に、本試験参加のための同意書に署名した者。被験者が同意書に署名するまでは、試験に関連する各手順を開始することができないものとした。 (3)　本試験への組入れ前に、先行試験（13267A）を完了（Visit 9 及び Week 10 終了時）した者。 (4)　先行試験（13267A）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（反復性）であった者（分類コード 296.3x）。 (5)　女性の場合、以下のいずれかに該当する者。 ・試験期間中に妊娠しないように努め、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、男性パートナーの精管切除術など失敗率が 1%未満であるもの）を用いることに同意した者。 ・ベースライン時点で閉経後 2 年以上経過した者、ベースライン前に不妊手術（子宮摘出術）を受けた者。 (6)　規定された許容期間内での来院が可能な者。 (7)　治験責任医師又は治験分担医師の臨床的判断により、52 週間の Lu AA21004 継続投与が必要とされる者。 **除外基準** (1)　過去に本試験に参加したことがある者。 (2)　先行試験（13267A）の期間中に、大うつ病性障害以外の精神障害（例：躁病、双極性障害、又は統合失調症）と診断された者。 (3)　先行試験（13267A）の期間中に、臨床的に問題となる不安定な疾患〔例：神経学的／神経変性疾患、心血管系障害、発作性疾患／脳症、うっ血性心不全、心肥大、不整脈、徐脈（脈拍数 50 bpm 未満）、呼吸器疾患、肝機能障害、腎機能障害、代謝疾患、内分泌疾患、消化管疾患、血液学的疾患、感染症、免疫学的疾患、皮膚及び皮下組織疾患、性病等〕を有する者。 (4)　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 以上の者。 (5)　先行試験（13267A）から持続する中等度又は高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められ、治験責任医師又は治験分担医師により安全性にリスクを有すると判断された者。 (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少なくとも 1 回以上必要になると予想される者。 (7)　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。 (8)　先行試験（13267A）の試験完了時（Visit 7 及び Week 8 終了時）に臨床的に問題となるバイタルサインの異常を認め、治験責任医師又は治験分担医師が安全性にリスクを有すると判断した者。 (9)　先行試験（13267A）の試験完了時（Visit 7 及び Week 8 終了時）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が安全性にリスクを有すると判断した者、又は以下に該当した者。 ・血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 ・総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 ・ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍を超える者

表 2.7.6.50-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(10) 先行試験（13267A）の試験完了時（Visit 7 及び Week 8 終了時）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を認める者 · PR 間隔が 250 msec を超える者 · QRS 間隔が 130 msec を超える者 · Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTcF 間隔が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超える者 (11) 治験実施医療機関の従業員又はその近親者。 (12) 妊娠中又は授乳中の女性。 (13) 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 Lu AA21004 に対する過敏症の既往を有する者。 (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。ただし、死別カウンセリングは除く。 (15) 治験責任医師又は治験分担医師により、治験実施計画書の遵守が困難、又はその他何らかの理由で不適格と判断された者。
用法・用量及び投与期間	第 1 週目は Lu AA21004 10 mg を投与した。その後は Lu AA21004 15 又は 20 mg を 51 週間投与した。 治験薬は 1 日 1 回 1 錠を服用した。
評価項目	**有効性** · MADRS 合計スコア · HAM-A 合計スコア · CGI-S スコア · MADRS 反応率（反応とは MADRS 合計スコアがベースライン I から 50%以上減少した場合と定義する） · MADRS 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） **健康関連 QOL 及び機能全般** · SDS 合計スコア及び各項目スコア · Q-LES-Q（SF）合計スコア及び Item 16 スコア · EQ-5D utility と VAS スコア · WPAI サブスケールスコア **経済性** HEA 質問票により評価したヘルスケアリソースの利用度 **安全性** · 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び身体所見 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） · 性機能障害（ASEX を用いた評価） **薬物動態及び薬力学的作用** 母集団薬物動態及び薬力学的作用 **探索的バイオマーカー** 遺伝子発現プロファイリング、メタボロミクス、遺伝薬理学
解析方法	**ベースラインの定義** ベースライン I：13267A 試験のベースライン ベースライン II：13267B 試験のベースライン **解析対象集団** · 治験薬投与集団： 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、MADRS 合計スコアに関してベースライン II 後のデータを少なくとも 1 つ以上有する被験者

表 2.7.6.50-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**有効性の解析** MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア、SDS 合計スコア、MADRS 反応率及び MADRS 寛解率について、各評価時点（OC）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 本試験における治験薬投与開始後に発現した事象又は治験薬投与開始前に発現し、ベースライン II 時に未回復であり、治験薬投与開始後に悪化した事象を 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。 (3)　C-SSRS 各評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の各質問に「はい」と回答した被験者数及び割合を算出した。 (4)　ASEX ASEX スコアに基づき、ベースライン II 時に性機能障害がなく、投与期間中に新たに性機能障害を発現した被験者（ASEX 合計スコアが 19 以上、各項目のスコアのいずれかが 5 以上、各項目のスコアのうち 3 つが 4 以上）の割合を算出した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 300 例 **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：20[redacted]年[redacted]月 15 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 28 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 2.7.6.50-2 に示す。

表 2.7.6.50-2　試験スケジュール

	ベースライン II	投与期間											終了	追跡調査[a]
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[b]													
既往歴	X[b]													
選択／除外基準	X													
薬物動態評価用採血	X			X		X		X		X	X	X	X	
遺伝子発現プロファイリング、mRNA	X			X		X				X			X	
メタボロミクス、プロテオミクス	X			X		X				X			X	
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-A	X			X					X				X	
CGI-S	X			X					X				X	
SDS	X					X			X		X		X	
Q-LES-Q (SF)	X					X			X		X		X	
WPAI	X					X			X		X		X	
EQ-5D	X					X			X		X		X	
HEA	X					X			X		X		X	
PTE、有害事象	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X			X		X		X		X	X	X	X	X[c]
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	X			X		X			X		X		X	
診察	X			X		X			X		X		X	
妊娠検査	X			X		X		X		X	X	X	X	
ASEX	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS	X	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		
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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

a. 中止した被験者は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。

b. 被験者背景、身長及び既往歴のデータは、13267A 試験から引き継がれた。未回復の有害事象及び前治療薬／併用薬は、治験責任医師又は治験分担医師が再度聴取した。

c. 臨床検査は、終了時（又は中止時）（Visit 13 及び Week 52 終了時）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。

2.7.6.50.2 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 2.7.6.50-3 に示す。

13267A 試験を完了した被験者のうち、71 例に治験薬が投与された。そのうち完了例は 47 例であった。中止例は 24 例であり、主な中止理由は、その他及び有害事象であった。最大の解析対象集団は 71 例であった。

表 2.7.6.50-3　被験者の内訳（治験薬投与集団）

	13267A 試験の投与群				全体
	プラセボ群	Lu AA21004 15 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群	デュロキセチン群	
治験薬投与集団	21	13	18	19	71
完了	14 (66.7)	8 (61.5)	12 (66.7)	13 (68.4)	47 (66.2)
中止	7 (33.3)	5 (38.5)	6 (33.3)	6 (31.6)	24 (33.8)
中止理由					
有害事象	3 (14.3)	1 (7.7)	0	3 (15.8)	7 (9.9)
有効性の欠如	1 (4.8)	0	2 (11.1)	1 (5.3)	4 (5.6)
服薬不遵守	0	1 (7.7)	1 (5.6)	1 (5.3)	3 (4.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	1 (5.3)	1 (1.4)
自発的な中止	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.4)
その他	3 (14.3)	3 (23.1)	2 (11.1)	0	8 (11.3)
最大の解析対象集団	21	13	18	19	71

例数（%）
総括報告書 Panel 10、Panel 11（5.3.5.2-5）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 2.7.6.50-4 及び表 2.7.6.50-5 に示す。

体重及び BMI の平均値には、13267A 試験の投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。

ベースライン II における MADRS 合計スコアは、プラセボ群及び Lu AA21004 15 mg 群と比べ、Lu AA21004 20 mg 群及びデュロキセチン群で低かった。

表 2.7.6.50-4　被験者背景及び他の基準値の特性（治験薬投与集団）

		13267A 試験の投与群				全体
		プラセボ群 (n=21)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=13)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=18)	デュロキセチン群 (n=19)	(n=71)
性別	男性	3 (14.3)	4 (30.8)	5 (27.8)	6 (31.6)	18 (25.4)
	女性	18 (85.7)	9 (69.2)	13 (72.2)	13 (68.4)	53 (74.6)
年齢（歳）		43.52 (11.78)	46.31 (12.20)	42.39 (14.96)	44.74 (12.63)	44.07 (12.74)
人種	白人	21 (100)	13 (100)	17 (94.4)	19 (100)	70 (98.6)
	その他	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.4)
身長（cm）	ベースライン I	169.3 (7.9)	170.3 (10.9)	168.4 (8.3)	171.7 (9.3)	169.9 (8.9)
体重（kg）	ベースライン I	78.1 (21.9)	77.3 (18.3)	77.1 (18.2)	79.0 (13.9)	77.9 (18.0)
	ベースライン II	77.6 (22.0)	76.8 (18.1)	77.4 (18.8)	78.2 (14.2)	77.5 (18.2)
BMI（kg/m^2）	ベースライン I	27.2 (7.4)	26.5 (5.0)	27.0 (5.3)	26.9 (4.9)	26.9 (5.8)
	ベースライン II	27.0 (7.5)	26.3 (4.9)	27.0 (5.4)	26.6 (5.1)	26.8 (5.8)

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 14、Table 9、Table 10（5.3.5.2-5）から引用

表 2.7.6.50-5　被験者背景及び他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

		13267A 試験の投与群				全体
		プラセボ群 (n=21)	Lu AA21004 15 mg 群 (n=13)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=18)	デュロキセチン群 (n=19)	(n=71)
MADRS 合計スコア	ベースライン I	31.1 (4.1)	32.1 (2.1)	31.0 (2.5)	30.6 (3.9)	31.1 (3.3)
	ベースライン II	21.7 (9.4)	18.2 (6.2)	11.2 (9.5)	13.4 (10.3)	16.2 (10.0)
HAM-A 合計スコア	ベースライン I	22.7 (7.3)	20.8 (5.6)	22.7 (6.3)	22.1 (6.0)	22.2 (6.3)
	ベースライン II	15.0 (6.5)	11.4 (3.8)	8.7 (5.1)	11.8 (8.1)	11.9 (6.6)
CGI-S スコア	ベースライン I	4.5 (0.5)	4.6 (0.5)	4.7 (0.7)	4.7 (0.7)	4.6 (0.6)
	ベースライン II	3.8 (1.2)	3.2 (0.9)	2.4 (1.3)	2.6 (1.4)	3.0 (1.3)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Panel 16（5.3.5.2-5）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 2.7.6.50-6 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-26.0、ベースライン II からの変化量（平均値）は-10.9 であった。

表 2.7.6.50-6　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	70	-15.9 (9.28)	-0.77 (4.44)
Week 2	70	-17.2 (8.58)	-2.16 (5.79)
Week 4	71	-20.3 (7.44)	-5.31 (6.00)
Week 8	69	-21.7 (7.38)	-6.88 (8.11)
Week 12	64	-23.1 (6.42)	-7.83 (9.09)
Week 16	59	-23.8 (7.15)	-8.41 (9.10)
Week 20	55	-23.9 (7.31)	-8.76 (9.74)
Week 24	51	-24.7 (6.17)	-9.25 (9.10)
Week 28	50	-25.8 (5.04)	-10.6 (9.49)
Week 36	48	-25.6 (6.31)	-10.8 (9.43)
Week 44	47	-25.6 (6.42)	-10.4 (9.33)
Week 52	47	-26.0 (6.44)	-10.9 (9.99)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 32、Table 34（5.3.5.2-5）から引用

2）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 2.7.6.50-7 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-17.8、ベースライン II からの変化量（平均値）は-7.85 であった。

表 2.7.6.50-7　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	ベースライン II からの変化量
Week 4	71	-13.3 (7.60)	-3.00 (5.32)
Week 24	56	-15.2 (7.42)	-4.89 (6.81)
Week 52	47	-17.8 (7.24)	-7.85 (7.49)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 39、Table 41（5.3.5.2-5）から引用

3）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 2.7.6.50-8 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 -3.13、ベースライン II からの変化量（平均値）は-1.49 であった。

表 2.7.6.50-8　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	ベースライン II からの変化量
Week 4	71	-2.20 (1.24)	-0.58 (0.92)
Week 24	56	-2.82 (1.19)	-1.18 (1.35)
Week 52	47	-3.13 (0.95)	-1.49 (1.46)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 45、Table 47（5.3.5.2-5）から引用

4）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 2.7.6.50-9 に示す。

投与 52 週時点（OC）における MADRS 反応率は、93.6%であった。

表 2.7.6.50-9　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	反応例数（%）
Week 0	71	34 (47.9)
Week 1	70	36 (51.4)
Week 2	70	44 (62.9)
Week 4	71	54 (76.1)
Week 8	69	57 (82.6)
Week 12	64	57 (89.1)
Week 16	59	52 (88.1)
Week 20	55	50 (90.9)
Week 24	51	48 (94.1)
Week 28	50	48 (96.0)
Week 36	48	46 (95.8)
Week 44	47	43 (91.5)
Week 52	47	44 (93.6)

総括報告書 Table 49（5.3.5.2-5）から引用

5）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 2.7.6.50-10 に示す。

投与 52 週時点（OC）における MADRS 寛解率は、80.9%であった。

表 2.7.6.50-10　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	寛解例数（%）
Week 0	71	23 (32.4)
Week 1	70	25 (35.7)
Week 2	70	31 (44.3)
Week 4	71	42 (59.2)
Week 8	69	44 (63.8)
Week 12	64	48 (75.0)
Week 16	59	42 (71.2)
Week 20	55	44 (80.0)
Week 24	51	40 (78.4)
Week 28	50	44 (88.0)
Week 36	48	40 (83.3)
Week 44	47	40 (85.1)
Week 52	47	38 (80.9)

総括報告書 Table 51（5.3.5.2-5）から引用

6）SDS 合計スコア

各評価時点（OC）における SDS 合計スコアの解析結果を表 2.7.6.50-11 に示す。

投与 52 週時点（OC）における SDS 合計スコア（平均値）は、4.85 であった。

表 2.7.6.50-11　各評価時点における SDS 合計スコア（最大の解析対象集団、OC）

評価時点	n	SDS 合計スコア
Week 0	47	13.21 (7.87)
Week 12	50	8.12 (7.08)
Week 24	39	7.31 (7.43)
Week 36	35	6.03 (7.21)
Week 52	34	4.85 (5.84)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Table 57（5.3.5.2-5）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

13267B 試験の投与期間に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.50-12 に示す。

有害事象の発現頻度は、78.9%（56/71 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、9.9%（7/71 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%（1/71 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、9.9%（7/71 例）であった。

表 2.7.6.50-12　有害事象の概略（治験薬投与集団、投与期間）

		全体 （n=71）
すべての有害事象		56 (78.9)
すべての有害事象（件数）		268
程度	軽度	45 (63.4)
	中等度	38 (53.5)
	高度	7 (9.9)
死亡		0
重篤な有害事象		1 (1.4)
中止に至った有害事象		7 (9.9)

例数（%）
総括報告書 Panel 22、Table 88、10.3（5.3.5.2-5）から引用

② 有害事象の分析

13267B 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 2.7.6.50-13 に示す。

13267B 試験の投与期間に 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、浮動性めまい、頭痛及び鼻咽頭炎であった。

表 2.7.6.50-13　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）

有害事象名 基本語	全体 （n=71）
有害事象発現例数	56 (78.9)
悪心	22 (31.0)
浮動性めまい	14 (19.7)
頭痛	14 (19.7)
鼻咽頭炎	9 (12.7)
不眠症	7 (9.9)
偶発的過量投与	5 (7.0)
口内乾燥	5 (7.0)
副鼻腔炎	5 (7.0)
ウイルス性上気道感染	5 (7.0)
上腹部痛	4 (5.6)
不安	4 (5.6)
下痢	4 (5.6)
変形性関節症	4 (5.6)
嘔吐	4 (5.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 23（5.3.5.2-5）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

13267B 試験の全試験期間に死亡例はみられなかった。

13267B 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 2.7.6.50-14 に示す。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.50-14　重篤な有害事象発現症例一覧（全試験期間）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/04/28 20[redacted]/04/26	胆石症	20[redacted]/09/26 （152）	20[redacted]/11/17	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Listing 6、Listing 9、Narratives of Serious Adverse Events（5.3.5.2-5）から引用

② 中止に至った有害事象

13267B 試験の投与期間に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.50-15 に示す。

2 例以上で発現した中止に至った有害事象は、悪心であった。

同一被験者で複数の中止に至った有害事象が発現した被験者は 2 例（1 例でうつ病及び不眠症並びに 1 例で急性胆嚢炎及び胆石症）であった〔総括報告書 Listing 5（5.3.5.2-5）〕。

表 2.7.6.50-15　中止に至った有害事象（治験薬投与集団、投与期間）

有害事象名 基本語	全体 （n=71）
有害事象発現例数	7 (9.9)
悪心	2 (2.8)
急性胆嚢炎	1 (1.4)
胆石症	1 (1.4)
うつ病	1 (1.4)
頭痛	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)
妊娠 [a]	1 (1.9) [a]
全身性そう痒症	1 (1.4)

例数（%）
a. 女性に特有の有害事象（%の分母は女性被験者の総数）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Panel 26（5.3.5.2-5）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

13267B 試験の全試験期間に、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は、4 例であった〔総括報告書 Panel 27（5.3.5.2-5）〕。

4）性機能障害

被験者全体の ASEX スコア（平均値）は、ベースライン II 時では 19.79、52 週時では 18.60 であり、13267B 試験の投与期間中に変動はみられなかった。ASEX スコアに基づき、ベースライン II 時に性機能障害がなく、13267B 試験の投与期間中に新たに性機能障害を発現した被験者の割合は 51.6%（16/31 例）であった〔総括報告書 Table 101、Table 104（5.3.5.2-5）〕。

5）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）の平均値については、臨床的に問題となる変化はみられず、PCS を示した被験者も少なかった。

6）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、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 を示した被験者も少なかった。

7）妊娠

1 例で妊娠がみられた。Lu AA21004 15 mg の初回投与から約 3 ヵ月後に妊娠が判明し、1 ヵ月後に治験薬の投与を中止した。当該被験者は、その後健康児を出産した。

2.7.6.50.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 52 週間投与したとき、MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア及び CGI-S スコアに基づく有効性には投与期間を通じて改善がみられた。

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 mg を 52 週間投与したとき、SDS 合計スコアに基づく健康関連 QOL 及び機能全般には投与期間を通じて改善がみられた。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 又は 20 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 15 又は 20 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。

2.7.6.51 海外第 3 相長期継続投与試験（15～20 mg）（314 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.5.2-6

2.7.6.51.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.51-1 に示す。

表 2.7.6.51-1　試験の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主目的
315、316 又は 317 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（15 又は 20 mg）を長期継続投与（52 週間）したときの安全性及び忍容性を評価する。
副目的
· 315、316 又は 317 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の持続性を評価する。
· 315、316 又は 317 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときのうつ症状、不安症状及び障害に対する有効性を評価する。
その他の目的
· 315、316 又は 317 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を投与したときの自殺念慮及び自殺行動を評価する。
· 315、316 又は 317 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 の母集団薬物動態を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>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。
315 及び 316 試験では漸減投与期間終了後（315 及び 316 試験の Week 10 終了後）、317 試験では二重盲検投与期間終了後（317 試験の Week 8 終了後）、Lu AA21004 10 mg を 1 週間投与し、以降は治験責任医師の判断により、可変用量（15 又は 20 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。
<table>
<tr><td>315、316、317 試験
Lu AA21004 10、15 若しくは 20 mg、デュロキセチン又はプラセボ</td><td colspan="13">Lu AA21004</td><td rowspan="2">投与なし</td></tr>
<tr><td>10 mg</td><td colspan="12">15 又は 20 mg（可変用量）</td></tr>
<tr><td>Weeks</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td><td>16</td><td>20</td><td>24</td><td>28</td><td>36</td><td>44</td><td>52</td><td>56</td></tr>
<tr><td>Visits</td><td>V1</td><td>V2</td><td>V3</td><td>V4</td><td>V5</td><td>V6</td><td>V7</td><td>V8</td><td>V9</td><td>V10</td><td>V11</td><td>V12</td><td>V13</td><td>追跡調査</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>143 施設（海外）</td></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準</td><td>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、315、316 又は 317 試験を完了した者（ベースライン時の来院と 317 試験の Week 8 及び 315 又は 316 試験の Week 10 の来院は同一）。
(2) 315、316 又は 317 試験の組入れ時の DSM-IV-TR の診断基準による主診断が大うつ病エピソード（反復性）である者（分類コード 296.3x）。
(3) 治験実施計画書を理解し、要件を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) 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。
(6) 試験の各手順が始まる前に、同意文書に署名した者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.51-1　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** 315、316 又は 317 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、眼圧上昇の合併又は既往を有する者、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) 315、316 又は 317 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) 315、316 又は 317 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者。 (6) 妊娠中又は授乳中の女性。同意取得前、試験期間中又は試験終了後 30 日以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性。
用法・用量及び投与期間	第 1 週目は Lu AA21004 10 mg を投与した。その後は Lu AA21004 15 又は 20 mg を 51 週間投与した。治験薬は 1 日 1 回 1 錠、可能であれば朝に経口投与した。
評価項目	**主要評価項目** · 有害事象（発現頻度 5%以上） · 重篤な有害事象 · 中止に至った有害事象 **安全性** · 有害事象 · バイタルサイン及び体重 · 12 誘導心電図 · 臨床検査 · 身体所見 **副次評価項目** 有効性 · 各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における HAM-A 合計スコア及び 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** · 各評価時点における SDS 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 **探索的評価項目** すべての評価時点における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** BODB：315、316 又は 317 試験のベースライン OLB：314 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： 試験に組み入れられ、投与期間に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 **有効性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として、各評価時点（OC）における MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア及び SDS 合計スコアについて、観測値並びに BODB 及び OLB からの変化量の要約統計量を算出した。

表 2.7.6.51-1　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、同一の基本語及び器官別大分類の事象が複数回発現した場合、最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因の可能性も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に相関関係がない又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量の一覧表を作成し、PCS に該当する値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を集計した。12 誘導心電図については、事前に設定した基準値外の PCS に該当する値を示した被験者数を集計した。 (3)　C-SSRS 各評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の各質問に「はい」と回答した被験者数の割合を算出した。
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 約 1000 例 **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：2010 年 9 月 7 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2013 年 5 月 31 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.51-2 に示す。

表 2.7.6.51-2　試験スケジュール

	ベースライン[a]	投与期間											終了/中止[b]	追跡調査[c]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13/NA	
Week	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52/NA	56
同意取得	X													
被験者背景、身長	X[d]													
既往歴	X[d]													
選択／除外基準	X													
診察	X[e]			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	
臨床検査[f]	X[e]			X		X		X		X	X	X	X	
薬物動態評価用採血[g]						X				X			X	
妊娠検査[h]	X[e]			X	X	X		X		X	X	X	X	
避妊の確認	X			X	X	X		X		X	X	X	X	
12 誘導心電図	X[e]			X		X			X		X		X	
MADRS	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-A	X[e]			X					X				X	
CGI-S	X[e]			X					X				X	
SDS	X[e]					X			X		X		X	
C-SSRS	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]
併用薬	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]
治験薬の交付	X[j]	X	X	X	X	X	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		
治験薬の返却及び管理		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

a. ベースラインは、315 及び 316 試験における Week 10、317 試験における Week 8 の来院と同日とした。
b. 試験を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では、治験薬の返却及び管理の情報のみ eCRF に記録した。
c. 追跡調査は、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、個人情報保護の規定に準じて医療記録にのみ記録することとした（eCRF には記載せず）。
d. 被験者背景、既往歴、併用薬、未回復の有害事象及び C-SSRS は、先行試験の最終来院時（315 及び 316 試験における Week 10、317 試験における Week 8）のデータを使用した。先行試験から持続している有害事象は本試験の合併症とした。先行試験において回復した有害事象のうち、重要な事象は本試験の既往歴とした。
e. 317 試験から本試験に参加した被験者は、317 試験における最終評価時の結果を本試験のベースラインのデータとした。315 及び 316 試験から本試験に参加した被験者は、本試験のベースライン時に評価を実施した。
f. 絶食時の検査は Visit 4 及び Visit 13（終了／中止）に実施した。
g. 薬物動態評価用として、3 度の来院（Visit 6、10 及び 13、各 1 回）で計 3 回血漿検体を採取した。血漿検体の採取は、臨床検査の採血と同じ時点で実施した。
h. 血清 hCG 検査はベースライン時及び終了／中止時に実施した。妊娠する可能性のある女性では、その他の来院時に尿検査（尿中 hCG）を実施した。
i. 治験薬投与後に発現した有害事象、未回復の有害事象及び重篤な有害事象について評価した。
j. 治験薬の初回投与はベースライン来院翌日の Day 1 とした。

2.7.6.51.2 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 2.7.6.51-3 に示す。

1075 例が本試験に組み入れられ、完了例は 538 例であった。中止例は 537 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。安全性データの解析対象集団は 1073 例であった。

表 2.7.6.51-3　被験者の内訳（組入れ例）

	315 試験から移行	316 試験から移行	317 試験から移行	全体
組入れ例	406	327	342	1075
治験薬未投与例	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)
治験薬投与例	404 (99.5)	327 (100.0)	342 (100.0)	1073 (99.8)
完了	191 (47.0)	175 (53.5)	172 (50.3)	538 (50.0)
中止	215 (53.0)	152 (46.5)	170 (49.7)	537 (50.0)
中止理由				
自発的な中止	53 (13.1)	48 (14.7)	41 (12.0)	142 (13.2)
有害事象	45 (11.1)	34 (10.4)	36 (10.5)	115 (10.7)
追跡不能	41 (10.1)	30 (9.2)	41 (12.0)	112 (10.4)
有効性の欠如	37 (9.1)	15 (4.6)	16 (4.7)	68 (6.3)
服薬不遵守	18 (4.4)	13 (4.0)	10 (2.9)	41 (3.8)
その他	12 (3.0)	6 (1.8)	18 (5.3)	36 (3.3)
治験実施計画書からの逸脱	9 (2.2)	6 (1.8)	7 (2.0)	22 (2.0)
肝酵素の上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
安全性データの解析対象集団	404 (99.5)	327 (100.0)	342 (100.0)	1073 (99.8)

例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.5.2-6）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 2.7.6.51-4 及び表 2.7.6.51-5 に示す。

被験者背景及び他の基準値の特性に、試験間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.51-4　被験者背景及び他の基準値の特性（組入れ例）

		315 試験から移行 (n=406)	316 試験から移行 (n=327)	317 試験から移行 (n=342)	全体 (n=1075)
性別	男性	104 (25.6)	86 (26.3)	95 (27.8)	285 (26.5)
	女性	302 (74.4)	241 (73.7)	247 (72.2)	790 (73.5)
年齢（歳）		43.8 (11.80)	44.0 (12.34)	45.7 (12.02)	44.5 (12.05)
人種	白人（ヒスパニックを含む）	315 (77.6)	240 (73.4)	258 (75.4)	813 (75.6)
	黒人	87 (21.4)	83 (25.4)	79 (23.1)	249 (23.2)
	アジア人	3 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	7 (0.7)
	ネイティブアメリカン／アラスカ先住民	0	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.5)
	ハワイ先住民／その他太平洋先住民	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
体重（kg）		89.41 (24.887)	89.04 (23.609)	87.76 (23.841)	88.77 (24.160)
身長（cm）		167.38 (9.438)	167.16 (9.246)	167.79 (9.691)	167.44 (9.456)
BMI（kg/m^2）		31.86 (8.329)	31.78 (7.770)	31.11 (8.010)	31.60 (8.061)
MADRS 合計スコア	BODB	32.2 (4.24)	32.4 (4.04)	33.9 (4.23)	32.8 (4.24)
	OLB	18.9 (10.05)	20.5 (10.17)	20.6 (11.81)	20.0 (10.70)
HAM-A 合計スコア	BODB	17.8 (5.31)	18.5 (5.28)	20.0 (5.72)	18.7 (5.51)
	OLB	11.2 (6.55) [a]	11.8 (6.31)	11.8 (7.06)	11.6 (6.65)
CGI-S スコア	BODB	4.5 (0.59)	4.5 (0.54)	4.7 (0.60)	4.6 (0.58)
	OLB	3.3 (1.18) [a]	3.4 (1.14)	3.2 (1.29)	3.3 (1.21)

平均値（標準偏差）、性別、人種のカテゴリは例数（%）

a. n = 404

総括報告書 Table 11.b、Table 11.c（5.3.5.2-6）から引用

表 2.7.6.51-5　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）

		315 試験から移行 (n=404)	316 試験から移行 (n=327)	317 試験から移行 (n=342)	全体 (n=1073)
SDS 合計スコア	BODB	18.8 (6.19) [a]	19.1 (5.80) [c]	20.5 (4.71) [e]	19.4 (5.72) [g]
	OLB	10.9 (8.03) [b]	11.9 (7.18) [d]	11.0 (7.65) [f]	11.3 (7.66) [h]

平均値（標準偏差）

a. n = 236、b. n = 271、c. n = 187、d. n = 222、e. n = 170、f. n = 201、g. n = 593、h. n = 694

総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.2-6）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 2.7.6.51-6 に示す。

投与 52 週時点(OC)における MADRS 合計スコアの BODB からの変化量(平均値)は-24.0、OLB からの変化量は-10.3 であった。

表 2.7.6.51-6　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（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	n	BODB からの変化量	OLB からの変化量
Week 1	1043	-15.7 (10.05)	-2.7 (6.32)
Week 2	1043	-17.6 (9.89)	-4.8 (7.50)
Week 4	1004	-19.0 (9.80)	-6.1 (8.50)
Week 8	936	-20.9 (9.41)	-7.9 (9.19)
Week 12	843	-21.6 (9.44)	-8.5 (9.55)
Week 16	777	-22.3 (9.16)	-9.1 (9.50)
Week 20	747	-22.7 (8.96)	-9.4 (10.03)
Week 24	697	-23.1 (8.84)	-9.7 (9.64)
Week 28	670	-23.0 (9.19)	-9.5 (10.20)
Week 36	617	-23.3 (9.07)	-9.7 (10.44)
Week 44	573	-24.0 (8.90)	-10.3 (10.70)
Week 52	534	-24.0 (9.08)	-10.3 (11.00)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 15.2.1.1（5.3.5.2-6）から引用

② 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（平均値）の解析結果を表 2.7.6.51-7 に示す。

投与 52 週時点(OC)における HAM-A 合計スコアの BODB からの変化量(平均値)は-12.5、OLB からの変化量は-4.8 であった。

表 2.7.6.51-7　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(安全性データの解析対象集団、OC)

評価時点	n	BODB からの変化量	OLB からの変化量
Week 4	1029	-9.8 (6.66)	-2.6 (4.98)
Week 24	742	-11.5 (6.64)	-4.2 (5.84)
Week 52	548	-12.5 (6.99)	-4.8 (6.52)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 15.2.2.1（5.3.5.2-6）から引用

③ 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（平均値）の解析結果を表 2.7.6.51-8 に示す。

投与 52 週時点（OC）における CGI-S スコアの BODB からの変化量（平均値）は-2.5、OLB からの変化量は-1.2 であった。

表 2.7.6.51-8　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（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	n	BODB からの変化量	OLB からの変化量
Week 4	1030	-1.8 (1.31)	-0.6 (0.99)
Week 24	743	-2.3 (1.23)	-1.0 (1.16)
Week 52	549	-2.5 (1.19)	-1.2 (1.32)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 15.2.3.1（5.3.5.2-6）から引用

④ SDS 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（OC）における SDS 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 2.7.6.51-9 に示す。

投与 52 週時点（OC）における SDS 合計スコアの BODB からの変化量（平均値）は-13.6、OLB からの変化量は-4.7 であった。

表 2.7.6.51-9　各評価時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（安全性データの解析対象集団、OC）

評価時点	n	BODB からの変化量	n	OLB からの変化量
Week 12	556	-11.1 (8.02)	650	-2.8 (6.69)
Week 24	427	-12.2 (8.22)	494	-3.9 (6.88)
Week 36	356	-12.7 (8.24)	414	-4.0 (7.37)
Week 52	322	-13.6 (8.21)	381	-4.7 (7.11)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.2-6）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

314 試験の全試験期間に発現した有害事象の概略を表 2.7.6.51-10 に示す。

有害事象の発現頻度は、79.6%（854/1073 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、21.1%（226/1073 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、43.6%（468/1073 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 8.9%（96/1073 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、2.7%（29/1073 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は 10.9%（117/1073 例）であった。

表 2.7.6.51-10　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

		全体 (n=1073)
すべての有害事象		854 (79.6)
すべての有害事象（件数）		3181
因果関係	たぶん関連あり	226 (21.1)
	関連あるかもしれない	468 (43.6)
	なし	160 (14.9)
程度	軽度	260 (24.2)
	中等度	498 (46.4)
	高度	96 (8.9)
死亡		0
重篤な有害事象		29 (2.7)
中止に至った有害事象		117 (10.9)

例数（%）
総括報告書 Table 12.c、Table 15.3.1.10、Table 15.3.1.12.1（5.3.5.2-6）から引用

② 有害事象の分析

314 試験の全試験期間に 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 2.7.6.51-11 に示す。

314 試験の全試験期間に 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。

表 2.7.6.51-11　5%以上の頻度で発現した有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=1073)
有害事象発現例数	854 (79.6)
胃腸障害	
悪心	258 (24.0)
下痢	80 (7.5)
嘔吐	68 (6.3)
便秘	65 (6.1)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	68 (6.3)
ウイルス性上気道感染	66 (6.2)
上気道感染	60 (5.6)
臨床検査	
体重増加	65 (6.1)
神経系障害	
頭痛	136 (12.7)
精神障害	
不眠症	56 (5.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.d（5.3.5.2-6）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

314 試験の全試験期間に死亡例はみられなかった。

314 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 2.7.6.51-12 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、自殺企図及び企図的過量投与 1 例（同一被験者に発現）、糖尿病及び不安 1 例（同一被験者に発現）、喘息 1 例、心房細動 1 例、胆嚢炎 1 例、自殺企図 1 例、及び自殺念慮 1 例であった。

表 2.7.6.51-12　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	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]	黒人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/09/09 20[redacted]/01/26	自然流産	20[redacted]/01/25 （139）	20[redacted]/01/25	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	黒人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/05/06 20[redacted]/05/04	自殺企図	20[redacted]/05/13 （374）	20[redacted]/05/13	関連あるかもしれない	高度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/12/09 20[redacted]/02/18	急性胆嚢炎	20[redacted]/02/09 （63）	20[redacted]/02/11	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/04/19 20[redacted]/04/16	眼窩周囲蜂巣炎	20[redacted]/02/17 （305）	20[redacted]/02/27	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/10/12 20[redacted]/01/06	足関節部骨折	20[redacted]/01/05 （86）	20[redacted]/04/13	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			手首関節骨折	20[redacted]/01/05 （86）	20[redacted]/04/13	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/01/29 20[redacted]/06/20	静脈炎	20[redacted]/03/10 （41）	20[redacted]/04/15	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 5[redacted]歳	20[redacted]/04/19 20[redacted]/01/08	肺炎	20[redacted]/01/08 （265）	20[redacted]/01/26	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/12/04 20[redacted]/05/19	乳癌第 1 期	20[redacted]/04/25 （143）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/01/14 20[redacted]/03/30	自殺念慮	20[redacted]/03/18 （65）	20[redacted]/03/23	関連あるかもしれない	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/04/07 20[redacted]/07/24	悪性黒色腫	20[redacted]/07/08 （93）	20[redacted]/08/03	関連なし	高度	投与中止	回復

表 2.7.6.51-12　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	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]/06/12 20[redacted]/01/04	急性胆嚢炎	20[redacted]/12/22 （194）	20[redacted]/12/28	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/09/23 20[redacted]/05/10	心房細動	20[redacted]/04/26 （217）	継続中	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更	未回復
[redacted]	白人 女性 7[redacted]歳	20[redacted]/04/06 20[redacted]/03/06	脳梗塞	20[redacted]/03/07 （337）	20[redacted]/03/08	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/04/01 20[redacted]/06/20	胆石症	20[redacted]/06/21 （82）	20[redacted]/06/26	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/06/01 20[redacted]/06/10	女性乳癌	20[redacted]/06/06 （6）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	黒人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/12/21 20[redacted]/10/05	複雑型片頭痛	20[redacted]/09/22 （277）	20[redacted]/09/26	関連なし	高度	なし	回復
			潜伏梅毒	20[redacted]/09/22 （277）	20[redacted]/09/26	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			一過性脳虚血発作	20[redacted]/09/22 （277）	20[redacted]/09/26	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/08/25 20[redacted]/08/28	子宮平滑筋腫	20[redacted]/11/01 （69）	継続中	関連なし	軽度	なし	未回復
[redacted]	白人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/01/13 20[redacted]/01/09	喘息	20[redacted]/02/06 （25）	20[redacted]/02/15	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/06/24 20[redacted]/06/28	腹痛	20[redacted]/01/11 （202）	20[redacted]/01/14	関連なし	高度	なし	回復

表 2.7.6.51-12　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	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]/02/02 -	自殺企図	20[redacted]/12/14 （317）	継続中	関連あるかもしれない	高度	投与中止	軽快
			企図的過量投与	20[redacted]/12/14 （317）	20[redacted]/12/14	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/02/01 20[redacted]/08/19	骨癌	20[redacted]/09/08 （220）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/03/10 20[redacted]/03/07	膿創	20[redacted]/11/17 （253）	20[redacted]/11/24	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/06/17 20[redacted]/01/20	糖尿病	20[redacted]/09/13 （89）	継続中	関連あるかもしれない	軽度	投与量変更せず	未回復
			不安	20[redacted]/10/03 （109）	20[redacted]/10/04	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/01/21 20[redacted]/07/19	食道破裂	20[redacted]/04/17 （88）	20[redacted]/04/27	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	白人 女性 2[redacted]歳	20[redacted]/06/04 20[redacted]/04/06	激越	20[redacted]/03/29 （300）	20[redacted]/03/30	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	白人 男性 2[redacted]歳	20[redacted]/06/15 20[redacted]/11/02	自殺企図	20[redacted]/06/18 （4）	20[redacted]/06/18	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	白人 女性 6[redacted]歳	20[redacted]/01/26 20[redacted]/02/22	女性乳癌	20[redacted]/02/22 （28）	継続中	関連なし	中等度	投与中止	軽快
[redacted]	黒人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/04/21 20[redacted]/04/18	肛門膿瘍	20[redacted]/05/29 （39）	20[redacted]/07/01	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復

表 2.7.6.51-12　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	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]/03/20 20[redacted]/11/17	胆嚢炎	20[redacted]/11/23 （249）	20[redacted]/12/19	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 先行試験の投与期間は含まない。

総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1（5.3.5.2-6）から引用

② 中止に至った有害事象

314 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 2.7.6.51-13 に示す。

314 試験の全試験期間に 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心、嘔吐、便秘、消化不良、鼓腸、疲労、体重増加、肝酵素上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、女性乳癌、頭痛、うつ病、不眠症及び激越であった。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 16 例（3 例で悪心及び嘔吐、1 例で不安及び肺気腫、1 例で疲労及び頭痛、1 例で鼓腸、食物渇望、食欲亢進、頭痛、注意力障害及びほてり、1 例で動悸及び高血圧、1 例で関節痛及び嵌入爪、1 例で異物感及び感情の平板化、1 例で企図的過量投与及び自殺企図、1 例で頭痛、不眠症及び現実感消失、1 例で偶発的過量投与及び肝酵素上昇、1 例で悪心、紅斑性皮疹、顔面腫脹、1 例でうつ病及び不眠症、1 例で悪心及び頭痛、並びに 1 例で悪心、疲労、頭痛及び睡眠の質低下）であった。

表 2.7.6.51-13　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=1073)
有害事象発現例数	117 (10.9)
心臓障害	2 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.1)
胃腸障害	48 (4.5)
悪心	29 (2.7)
嘔吐	11 (1.0)
便秘	3 (0.3)
消化不良	2 (0.2)
鼓腸	2 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)
下痢	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)
口唇腫脹	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (0.7)
疲労	5 (0.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)
異物感	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)
胆石症	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.1)
肺炎	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.4)
偶発的過量投与	1 (0.1)
企図的過量投与	1 (0.1)
肉離れ	1 (0.1)
スポーツ損傷	1 (0.1)
臨床検査	16 (1.5)
体重増加	6 (0.6)
肝酵素上昇	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)

表 2.7.6.51-13　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	全体 (n=1073)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)
食物渇望	1 (0.1)
食欲亢進	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.5)
関節痛	2 (0.2)
線維筋痛	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.5)
女性乳癌	2 (0.2)
骨癌	1 (0.1)
乳癌第 1 期	1 (0.1)
悪性黒色腫	1 (0.1)
神経系障害	14 (1.3)
頭痛	8 (0.7)
脳梗塞	1 (0.1)
注意力障害	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.1)
記憶障害	1 (0.1)
睡眠の質低下	1 (0.1)
鎮静	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)
精神障害	13 (1.2)
うつ病	4 (0.4)
不眠症	4 (0.4)
激越	2 (0.2)
不安	1 (0.1)
現実感消失	1 (0.1)
感情の平板化	1 (0.1)
躁病	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.3)
肺気腫	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.7)
水疱性皮膚炎	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)
嵌入爪	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)
紅斑性皮疹	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)

表 2.7.6.51-13　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、全試験期間）（続き）

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=1073)
血管障害	3 (0.3)
ほてり	1 (0.1)
高血圧	1 (0.1)
表在性静脈炎	1 (0.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.13.1（5.3.5.2-6）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」と回答した被験者は、ベースライン時では 1 例、314 試験の全試験期間では 2 例であった〔総括報告書 Table 12.v（5.3.5.2-6）から引用〕。

4）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの変化量（平均値）は小さく、基準値外の値がみられた被験者はまれであり、先行試験の投与群間で臨床的に問題となる違いはなかった。血液学的検査及び血液生化学検査において PCS の基準に該当する値を示した被験者がみられたが、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

5）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサインのベースラインからの変化量（平均値）は小さかった。主な PCS の基準に該当する所見は 7%以上の体重の変化であり、191 例（17.8%）にみられた。体重増加は 65 例（6.1%）、体重減少は 8 例（0.7%）に発現した。体重増加の有害事象のために 6 例が中止したが、体重減少のために中止した被験者はいなかった。

12 誘導心電図において、PCS の基準に該当する心電図パラメータを示した被験者の割合は低く、それらの被験者の多くは、PCS の基準に該当する心電図パラメータを示したのは 1 度のみと一時的であり、心電図に関連する有害事象として報告されなかった。重篤な有害事象は 1 例に発現した心房細動であった。

6）妊娠

314 試験の全試験期間に 10 例の妊娠例（うち、1 例はパートナーの妊娠例）が報告された。

妊娠例 10 例のうち 2 例は健康児を出産した。その他の 3 例は人工妊娠中絶、3 例（パートナーの妊娠 1 例を含む）は妊娠第 1 三半期中に自然流産、1 例は妊娠 34 週に死産となり、1 例は転帰不明であった。

2.7.6.51.3 結論

（1）有効性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 及び 20 mg を 52 週間長期投与したとき、MADRS 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、不安症状及び全身症状の改善効果は投与期間を通じて維持された。

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 及び 20 mg を 52 週間長期投与したとき、SDS 合計スコアに基づく QOL 及び機能全般が投与期間を通じて改善した。

（2）安全性

・大うつ病性障害患者に Lu AA21004 15 及び 20 mg を 52 週間長期投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。