略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	Area under the concentration-time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_t	Area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
BID	Bis in die（1 日 2 回）
BMI	Body mass index（体格指数）
CCDS	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
C_{max}	Maximum observed concentration（最高血中濃度）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DESS	Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms（中止後発現徴候及び症状）
EM	Extensive metabolizer（代謝能が高い人）
HDL	High-density lipoprotein（高比重リポ蛋白）
HLGT	High level group terms（高位グループ語）
HLT	High level terms（高位語）
IM	Intermediate metabolizer（代謝能が EM と PM の中間型の人）
LDL	Low-density lipoprotein（低比重リポ蛋白）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
NEC	Not elsewhere classified（他に分類されない）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
PCS	Potentially clinically significant
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PM	Poor metabolizer（代謝能が低い人）
PSUR	Periodic safety update report（定期的安全性最新報告書）
PTE	Pretreatment event
QTc	QT interval corrected by heart rate（心拍数で補正した QT 間隔）
QTcB	QT interval corrected by Bazett’s formula（Bazett 法を用いて補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔）
QTcNi	QT interval corrected by individual formula（個別の被験者データを用いて補正した QT 間隔）
SDLP	Standard Deviation of Lateral Position（走行位置のずれの標準偏差）
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）
SMQ	Standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）
UM	Ultra-extensive metabolizer（EM よりも著しく代謝能が高い人）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

（1）安全性評価に用いた臨床試験

Lu AA21004 の安全性評価は、健康成人又は健康高齢者を対象に実施した国内第 1 相試験 5 試験（CPH-001、CPH-002、CPH-003、CPH-004 試験及び Vortioxetine-1001 試験）並びに大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第 2/3 相国際共同試験 1 試験（CCT-002 試験）、国内第 3 相試験 3 試験（CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）の計 9 試験を評価資料とし、検討した。また、海外第 1 相試験 24 試験並びに海外第 2 及び第 3 相試験 18 試験の計 42 試験を参考資料とし、検討した（2.7.6）。

Lu AA21004 の薬物動態、薬力学的プロファイルは日本人及び外国人被験者間で類似しており、さらに有害事象の発現状況に明らかな民族差は認められなかったことから、CCT-002 試験は国際共同試験で実施した。日本人と日本人以外の集団の結果を比較検討した結果、両集団の有害事象の発現頻度に大きな違いはみられず（2.7.4.5.1（3））、日本人での安全性評価にあたり、日本人以外の集団を含めて評価することは妥当と考えた。したがって、CCT-002 試験の安全性は日本人以外の集団を含む全集団の結果を示す。

短期投与の安全性は、短期投与試験（CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験）の各試験結果に加え、試験デザイン及び投与期間が類似していることから、短期投与試験 3 試験を併合解析（「短期投与試験併合」）し、評価した。長期投与の安全性は、CCT-003 試験の継続投与試験である OCT-001 試験結果に基づき評価した。上記 4 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

すべての評価資料及び参考資料の個々の安全性成績は 2.7.6 に示す。

表 2.7.4.1-1　CCT-002、CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験の概要

試験番号	試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象例数	添付資料番号
短期投与試験				
CCT-002	第 2/3 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg） 投与中止期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	安全性データの解析対象集団 プラセボ群：151 例 Lu AA21004 5 mg 群：144 例 Lu AA21004 10 mg 群：148 例 Lu AA21004 20 mg 群：150 例	5.3.5.1-1
CCT-003	第 3 相、国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 後観察期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	安全性データの解析対象集団 プラセボ群：124 例 Lu AA21004 5 mg 群：119 例 Lu AA21004 10 mg 群：122 例	5.3.5.1-2
CCT-004	第 3 相、国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定用量	プラセボリードイン期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、1 週間投与 二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg）	安全性データの解析対象集団 プラセボ群：161 例 Lu AA21004 10 mg 群：165 例 Lu AA21004 20 mg 群：163 例	5.3.5.1-3
長期投与試験				
OCT-001	第 3 相、国内、非盲検、可変用量、CCT-003 試験からの継続投与	第 1～2 週目は Lu AA21004 10 mg を、第 3～52 週目は Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	安全性データの解析対象集団 280 例 安全性データの解析対象集団 2 119 例	5.3.5.2-1

（2）安全性の解析方法

CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の安全性の解析対象集団は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は、CCT-002 及び CCT-003 試験では、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者、CCT-004 試験では、二重盲検投与期間用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者とした。

「短期投与試験併合」の安全性の解析対象集団は、短期投与試験 3 試験の「安全性データの解析対象集団」を併合した。有害事象は各試験の二重盲検投与期間用治験薬を投与開始後に発現した有害事象を併合した。

長期投与試験（OCT-001 試験）は CCT-003 試験の継続投与試験であり、安全性の解析対象集団は、「安全性データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団 2」の 2 種類を設けた。「安全性データの解析対象集団」の定義は、CCT-003 試験又は OCT-001 試験において、Lu AA21004 を少なくとも 1 回以上投与された被験者、「安全性データの解析対象集団 2」の定義は、「安全性データの解析対象集団」のうち、OCT-001 試験の治験薬を投与された全例とした。安全性の評価項目の解析対象集団及びデータ収集を図 2.7.4.1-1 及び図 2.7.4.1-2 に示す。有害事象の解析対象集団は「安全性データの解析対象集団」、臨床検査値、バイタルサイン並びに身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析対象集団は「安全性データの解析対象集団 2」とした。OCT-001 試験に移行した被験者のうち、CCT-003 試験においてプラセボ群の場合、最大 52 週間の安全性データの収集となり、CCT-003 試験において Lu AA21004 群の場合、最大 60 週間の安全性データの収集となる。

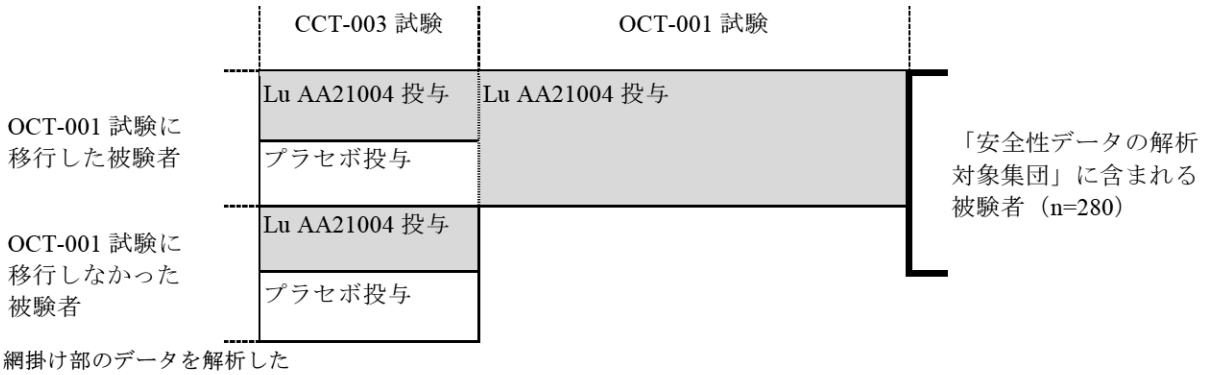


図 2.7.4.1-1　OCT-001 試験の有害事象の解析対象集団及びデータ収集

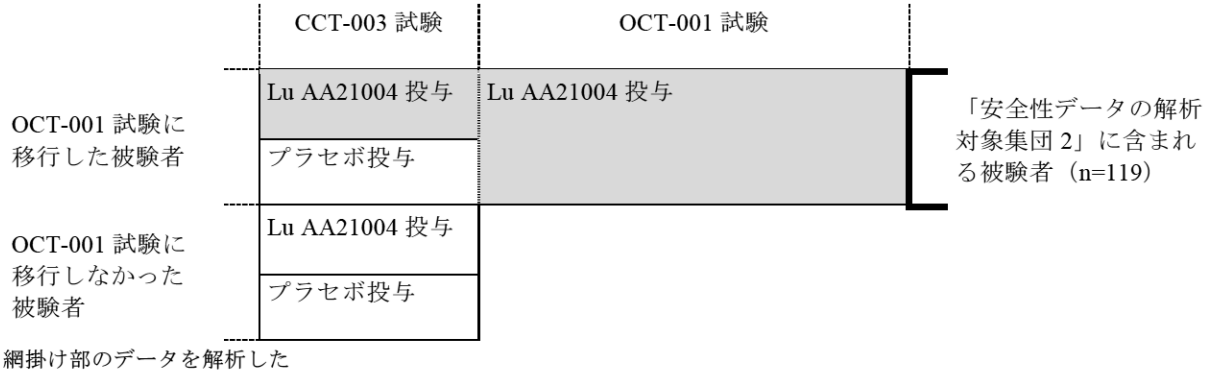


図 2.7.4.1-2　OCT-001 試験の臨床検査値、バイタルサイン並びに身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析対象集団及びデータ収集

同一の被験者において、同一の器官別大分類又は基本語の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類又は基本語に 1 例として計上した。程度別有害事象の集計では、同一の被験者において、同一の器官別大分類又は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。発現時期別有害事象の集計では、同一の被験者において、同一の器官別大分類又は基本語の事象が複数回発現した場合、該当する発現時期のカテゴリそれぞれに 1 例として計上した。

OCT-001 試験に移行した被験者のうち、CCT-003 試験においてプラセボ群の場合、OCT-001 試験の治験薬投与後に発現した有害事象、合併症[1]又は PTE[2]の悪化を有害事象として収集し、発現時期別有害事象の集計では、OCT-001 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした。CCT-003 試験において Lu AA21004 群の場合、CCT-003 試験の治験薬投与後に発現した有害事象、合併症又は PTE の悪化を有害事象として収集し、発現時期別有害事象の集計では、CCT-003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした。

[1]先行するCCT-003試験の同意取得時に有する疾患（CCT-003試験の合併症と同一）

[2]先行するCCT-003試験の同意取得後、CCT-003試験の治験薬投与開始までに生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（CCT-003試験のPTEと同一）

臨床検査値及びバイタルサインのベースラインは、CCT-003 試験においてプラセボ群の場合、OCT-001 試験の治験薬投与開始時とし、CCT-003 試験において Lu AA21004 群の場合、CCT-003 試験の治験薬投与開始時とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における二重盲検投与期間用治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-2 に示す。また、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の結果をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-1、表 2.7.4.8-付録-2 及び表 2.7.4.8-付録-3 に示す。

「短期投与試験併合」において、二重盲検投与期間用治験薬が投与されたのは、プラセボ群では 436 例、Lu AA21004 5 mg 群では 263 例、10 mg 群では 435 例及び 20 mg 群では 313 例であった。

二重盲検投与期間用治験薬の投与期間（平均値）は、それぞれ 52.6 日、53.0 日、53.2 日及び 52.7 日であった。

表 2.7.4.1-2　二重盲検投与期間用治験薬の投与期間（短期投与試験併合）

	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 [a] (n=313)
投与期間（日）				
平均値	52.6	53.0	53.2	52.7
標準偏差	11.17	9.71	9.97	10.96
中央値	56.0	56.0	56.0	56.0
（最小値、最大値）	（1、60）	（3、62）	（3、62）	（2、68）
投与期間別例数（%）				
1～7 日	10 (2.3)	1 (0.4)	7 (1.6)	7 (2.2)
8～14 日	6 (1.4)	4 (1.5)	7 (1.6)	4 (1.3)
15～28 日	17 (3.9)	11 (4.2)	11 (2.5)	9 (2.9)
29～42 日	7 (1.6)	6 (2.3)	10 (2.3)	9 (2.9)
43～56 日	321 (73.6)	198 (75.3)	324 (74.5)	233 (74.4)
57 日以上	75 (17.2)	43 (16.3)	76 (17.5)	51 (16.3)

a. 増量前の Lu AA21004 10 mg を投与した期間を含む
CTD 用解析 Table 1.2.1.1（5.3.5.3-2）から引用

（2）長期投与試験

OCT-001 試験における治験薬の投与期間及び最大投与量別の例数をそれぞれ表 2.7.4.1-3 及び表 2.7.4.1-4 に示す。

OCT-001 試験において、治験薬が投与されたのは、119 例であった。

治験薬の投与期間（平均値）は 315.0 日であった。

最大投与量別の例数の割合は、一度でも Lu AA21004 20 mg を服用した被験者は 57.1%、Lu AA21004 10 mg であった被験者は 42.9%であった。

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与期間（OCT-001 試験）

	全体 (n=119)
投与期間（日）	
平均値	315.0
標準偏差	92.38
中央値	363.0
（最小値、最大値）	（26、372）
投与期間別例数（%）	
1～28 日	2 (1.7)
29～56 日	1 (0.8)
57～84 日	1 (0.8)
85～112 日	1 (0.8)
113～140 日	5 (4.2)
141～168 日	6 (5.0)
169～196 日	4 (3.4)
197～224 日	2 (1.7)
225～252 日	4 (3.4)
253～280 日	3 (2.5)
281～308 日	0
309～336 日	0
337～364 日	63 (52.9)
365 日以上	27 (22.7)

OCT-001 試験での投与開始日を起点とした投与期間であり、先行試験である CCT-003 試験の投与期間は含まれていない
総括報告書 16.1.9.3_Table 1.3.1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.1-4　最大投与量別の例数（OCT-001 試験）

	Lu AA21004	
投与量	10 mg	20 mg
例数（%）	51（42.9）	68（57.1）

OCT-001 試験中に投与された Lu AA21004 の最大投与量とした
CTD 用解析 Table 1.2.1.2（5.3.5.3-2）から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-5 に示す。また、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験の結果をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-4、表 2.7.4.8-付録-5 及び表 2.7.4.8-付録-6 に示す。

「短期投与試験併合」における性別の割合は、男性が 47.2%（43.7%～50.0%）及び女性が 52.8%（50.0%～56.3%）であり、年齢（平均値）は 41.4 歳（40.4～42.1 歳）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

CCT-003 試験における CYP2D6 の表現型を表 2.7.4.1-6 に示す。CYP2D6 表現型は、EM が 76.5%～78.9%及び IM が 16.3%～21.0%であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-5　人口統計学的特性及びその他の特性（短期投与試験併合）

		プラセボ群 (n=440)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=438)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=318)	全体 (n=1459)
性別	男性	210 (47.7)	115 (43.7)	219 (50.0)	145 (45.6)	689 (47.2)
	女性	230 (52.3)	148 (56.3)	219 (50.0)	173 (54.4)	770 (52.8)
年齢（歳）		40.4 (11.17)	41.8 (11.72)	41.7 (11.19)	42.1 (11.67)	41.4 (11.39)
BMI（kg/m^2）		23.30 (4.385)	23.94 (4.768)	23.66 (4.763)	23.68 (4.558)	23.61 (4.609)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
無作為化例
CTD 用解析 Table 1.1.1.1（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.4.1-6　CYP2D6 の表現型（CCT-003 試験）

		プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=123)	全体 (n=366)
CYP2D6 表現型	UM	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.1)
	EM	96 (77.4)	91 (76.5)	97 (78.9)	284 (77.6)
	IM	21 (16.9)	25 (21.0)	20 (16.3)	66 (18.0)
	PM	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	NC	5 (4.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	11 (3.0)

例数（%）、NC（No call）：不明
無作為化例
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

（2）長期投与試験

OCT-001 試験における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-7 に示す。

性別の割合は、男性が 56.3%及び女性が 43.7%であり、年齢（平均値）は 39.5 歳であった。

表 2.7.4.1-7　人口統計学的特性及びその他の特性（OCT-001 試験）

		全体 (n=119)
性別	男性	67 (56.3)
	女性	52 (43.7)
年齢（歳）		39.5 (11.18)
体重（kg）		61.05 (13.371)
BMI（kg/m^2）		22.17 (3.479)

平均値（標準偏差）、性別は例数（%）
最大の解析対象集団 2
総括報告書 16.1.9.3_Table 1.2.1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験及び OCT-001 試験では有害事象の因果関係、程度及び収集期間を以下のとおり定義した。「短期投与試験併合」でも同様とした。

有害事象の因果関係の定義を表 2.7.4.2-1 に示す。「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義した。

表 2.7.4.2-1　有害事象の因果関係

	定義
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あるいは可能性は低いものの考えられる場合
関連なし	当該被験薬との時間的に明白な相関関係がない又は基礎疾患、合併症、併用薬及び他の薬剤が原因と考えられる場合*（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない）

*CCT-004 試験：当該被験薬との時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合

有害事象の程度は、3 段階〔軽度（一過性で容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障をきたす程度のもの）、高度（通常の活動を不可能にする程度のもの）〕に分類した。

有害事象の収集期間は、CCT-002 試験では二重盲検投与期間開始から投与中止期間終了までとした。CCT-003 試験では二重盲検投与期間開始から後観察期間終了までとし、OCT-001 試験に参加する被験者は OCT-001 試験の治験薬投与前日までとした。CCT-004 試験ではプラセボリードイン期開始から二重盲検投与期間終了までとした。OCT-001 試験では OCT-001 試験の治験薬投与開始から投与終了までとした。

（1）有害事象の発現頻度

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-2 に、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示す。また、「短期投与試験併合」、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-7、表 2.7.4.8-付録-8、表 2.7.4.8-付録-9 及び表 2.7.4.8-付録-10 に示す。

「短期投与試験併合」における有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 57.3%（250/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 66.9%（176/263 例）、10 mg 群では 61.8%（269/435 例）及び 20 mg 群では 62.3%（195/313 例）であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現頻度（短期投与試験併合）

	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
短期投与試験併合	250 (57.3)	176 (66.9)	269 (61.8)	195 (62.3)

例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.2.1（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現頻度（CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験）

	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群
CCT-002 試験	(n=151) 97 (64.2)	(n=144) 96 (66.7)	(n=148) 93 (62.8)	(n=150) 106 (70.7)
CCT-003 試験	(n=124) 78 (62.9)	(n=119) 80 (67.2)	(n=122) 93 (76.2)	－ －
CCT-004 試験	(n=161) 75 (46.6)	－ －	(n=165) 83 (50.3)	(n=163) 89 (54.6)

例数（%）
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.1（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.1（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 3.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示す。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.8-付録-11 に示す。

有害事象の発現頻度は、80.7%（226/280 例）であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

	全体 (n=280)
OCT-001 試験	226 (80.7)

例数（%）
総括報告書 16.1.9.3_Table 3.1.1.2（5.3.5.2-1）から引用

（2）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

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における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を表 2.7.4.2-5 に、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における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を表 2.7.4.2-6 に示す。また、「短期投与試験併合」、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-12、表 2.7.4.8-付録-13、表 2.7.4.8-付録-14 及び表 2.7.4.8-付録-15 に示す。

「短期投与試験併合」における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 29.6%（129/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 44.5%（117/263 例）、10 mg 群では 46.0%（200/435 例）及び 20 mg 群では 46.0%（144/313 例）であった。

表 2.7.4.2-5　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（短期投与試験併合）

	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
短期投与試験併合	129 (29.6)	117 (44.5)	200 (46.0)	144 (46.0)

例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.2.2（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.4.2-6　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（CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験）

	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群
CCT-002 試験	(n=151) 61 (40.4)	(n=144) 68 (47.2)	(n=148) 72 (48.6)	(n=150) 85 (56.7)
CCT-003 試験	(n=124) 41 (33.1)	(n=119) 49 (41.2)	(n=122) 70 (57.4)	－ －
CCT-004 試験	(n=161) 27 (16.8)	－ －	(n=165) 58 (35.2)	(n=163) 59 (36.2)

例数（%）
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.1（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.1（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 3.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における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を表 2.7.4.2-7 に示す。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.8-付録-16 に示す。

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、56.1%（157/280 例）であった。

表 2.7.4.2-7　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（OCT-001 試験）

	全体 (n=280)
OCT-001 試験	157 (56.1)

例数（%）
総括報告書 16.1.9.3_Table 3.1.1.2（5.3.5.2-1）から引用

（3）程度別の有害事象の発現頻度

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における程度別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-8 に、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における程度別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示す。また、「短期投与試験併合」、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-17、表 2.7.4.8-付録-18、表 2.7.4.8-付録-19 及び表 2.7.4.8-付録-20 に示す。

「短期投与試験併合」における高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 2.7%（7/263 例）、10 mg 群では 1.6%（7/435 例）及び 20 mg 群では 2.9%（9/313 例）であった。いずれかの Lu AA21004 群で 1%以上に発現した高度の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-8　程度別の有害事象の発現頻度（短期投与試験併合）

	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
軽度	188 (43.1)	132 (50.2)	207 (47.6)	136 (43.5)
中等度	57 (13.1)	37 (14.1)	55 (12.6)	50 (16.0)
高度	5 (1.1)	7 (2.7)	7 (1.6)	9 (2.9)

例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.2.5（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.4.2-9　程度別の有害事象の発現頻度（CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験）

		プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群
CCT-002 試験		(n=151)	(n=144)	(n=148)	(n=150)
	軽度	57 (37.7)	62 (43.1)	46 (31.1)	59 (39.3)
	中等度	36 (23.8)	28 (19.4)	41 (27.7)	40 (26.7)
	高度	4 (2.6)	6 (4.2)	6 (4.1)	7 (4.7)
CCT-003 試験		(n=124)	(n=119)	(n=122)	－
	軽度	68 (54.8)	70 (58.8)	85 (69.7)	－
	中等度	9 (7.3)	9 (7.6)	8 (6.6)	－
	高度	1 (0.8)	1 (0.8)	0	－
CCT-004 試験		(n=161)	－	(n=165)	(n=163)
	軽度	63 (39.1)	－	76 (46.1)	77 (47.2)
	中等度	12 (7.5)	－	6 (3.6)	10 (6.1)
	高度	0	－	1 (0.6)	2 (1.2)

例数（%）
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.1（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.1（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 3.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における程度別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示す。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.8-付録-21 に示す。

高度の有害事象の発現頻度は 1.1%（3/280 例）であった。1%以上に発現した高度の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-10　程度別の有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

	全体 (n=280)
軽度	186 (66.4)
中等度	37 (13.2)
高度	3 (1.1)

例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.6.1（5.3.5.3-2）から引用

（4）程度別の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

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における程度別の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を表 2.7.4.2-11 に、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における程度別の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を表 2.7.4.2-12 に示す。また、「短期投与試

験併合」、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-22、表 2.7.4.8-付録-23、表 2.7.4.8-付録-24 及び表 2.7.4.8-付録-25 に示す。

「短期投与試験併合」における高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.5%（2/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0.8%（2/263 例）、10 mg 群では 0.7%（3/435 例）及び 20 mg 群では 1.6%（5/313 例）であった。

表 2.7.4.2-11　程度別の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（短期投与試験併合）

	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
軽度	103 (23.6)	92 (35.0)	157 (36.1)	104 (33.2)
中等度	24 (5.5)	23(8.7)	40 (9.2)	35 (11.2)
高度	2 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.7)	5 (1.6)

例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.2.6（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.4.2-12　程度別の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（CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験）

		プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群
CCT-002 試験		(n=151)	(n=144)	(n=148)	(n=150)
	軽度	42 (27.8)	49 (34.0)	42 (28.4)	52 (34.7)
	中等度	17 (11.3)	17 (11.8)	27 (18.2)	29 (19.3)
	高度	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (2.7)
CCT-003 試験		(n=124)	(n=119)	(n=122)	－
	軽度	38 (30.6)	43 (36.1)	63 (51.6)	－
	中等度	3 (2.4)	6 (5.0)	7 (5.7)	－
	高度	0	0	0	－
CCT-004 試験		(n=161)	－	(n=165)	(n=163)
	軽度	23 (14.3)	－	52 (31.5)	52 (31.9)
	中等度	4 (2.5)	－	6 (3.6)	6 (3.7)
	高度	0	－	0	1 (0.6)

例数（%）
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.2.6（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.2.6（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 3.1.2.6（5.3.5.1-3）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における程度別の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を表 2.7.4.2-13 に示す。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.8-付録-26 に示す。

高度の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 0.4%（1/280 例）であった。

表 2.7.4.2-13　程度別の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（OCT-001 試験）

	全体 (n=280)
軽度	136 (48.6)
中等度	20 (7.1)
高度	1 (0.4)

例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.6.2（5.3.5.3-2）から引用

（5）発現時期別の有害事象の発現頻度

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における発現時期別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-14 に、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における発現時期別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示す。また、「短期投与試験併合」、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-27、表 2.7.4.8-付録-28、表 2.7.4.8-付録-29 及び表 2.7.4.8-付録-30 に示す。

「短期投与試験併合」において 1～7 日ではプラセボ群と比較して Lu AA21004 群で有害事象の発現頻度が高かったが〔プラセボ群 18.3%（80/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群 33.8%（89/263 例）、10 mg 群 32.2%（140/435 例）、20 mg 群 33.5%（105/313 例）〕、Lu AA21004 群間では投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった。その他の時期では投与群間で発現頻度に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-14　発現時期別の有害事象の発現頻度（短期投与試験併合）

	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
1～7 日	(n=436)	(n=263)	(n=435)	(n=313)
	80 (18.3)	89 (33.8)	140 (32.2)	105 (33.5)
8～14 日	(n=428)	(n=262)	(n=428)	(n=307)
	78 (18.2)	44 (16.8)	69 (16.1)	52 (16.9)
15～28 日	(n=420)	(n=258)	(n=421)	(n=302)
	67 (16.0)	54 (20.9)	78 (18.5)	49 (16.2)
29～42 日	(n=404)	(n=247)	(n=411)	(n=294)
	51 (12.6)	36 (14.6)	49 (11.9)	35 (11.9)
43～56 日	(n=396)	(n=241)	(n=401)	(n=286)
	52 (13.1)	35 (14.5)	50 (12.5)	42 (14.7)
57 日以降	(n=104)	(n=72)	(n=104)	(n=70)
	41 (39.4)	37 (51.4)	44 (42.3)	27 (38.6)

上段：カテゴリ例数、下段：発現例数（%）
CTD 用解析 Table 2.1.2.9.1（5.3.5.3-2）から引用

表 2.7.4.2-15　発現時期別の有害事象の発現頻度（CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験）

		プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 20 mg 群
CCT-002 試験		(n=151)	(n=144)	(n=148)	(n=150)
	1～7 日	(n=151)	(n=144)	(n=148)	(n=150)
		37 (24.5)	46 (31.9)	54 (36.5)	62 (41.3)
	8～14 日	(n=147)	(n=143)	(n=143)	(n=147)
		26 (17.7)	31 (21.7)	32 (22.4)	26 (17.7)
	15～28 日	(n=146)	(n=139)	(n=141)	(n=145)
		25 (17.1)	29 (20.9)	31 (22.0)	31 (21.4)
	29～42 日	(n=141)	(n=132)	(n=138)	(n=139)
		19 (13.5)	23 (17.4)	19 (13.8)	16 (11.5)
	43～56 日	(n=135)	(n=129)	(n=133)	(n=134)
		19 (14.1)	19 (14.7)	16 (12.0)	24 (17.9)
	57～70 日	(n=133)	(n=127)	(n=132)	(n=131)
		25 (18.8)	23 (18.1)	18 (13.6)	27 (20.6)
	71 日以降	(n=38)	(n=38)	(n=38)	(n=38)
		3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.3)
CCT-003 試験		(n=124)	(n=119)	(n=122)	－
	1～7 日	(n=124)	(n=119)	(n=122)	－
		22 (17.7)	43 (36.1)	45 (36.9)	－
	8～14 日	(n=121)	(n=119)	(n=122)	－
		26 (21.5)	13 (10.9)	20 (16.4)	－
	15～28 日	(n=117)	(n=119)	(n=120)	－
		22 (18.8)	25 (21.0)	28 (23.3)	－
	29～42 日	(n=113)	(n=115)	(n=116)	－
		19 (16.8)	13 (11.3)	14 (12.1)	－
	43～56 日	(n=113)	(n=112)	(n=113)	－
		20 (17.7)	16 (14.3)	23 (20.4)	－
	57～70 日	(n=80)	(n=75)	(n=81)	－
		11 (13.8)	13 (17.3)	22 (27.2)	－
	71 日以降	(n=13)	(n=8)	(n=12)	－
		1 (7.7)	0	1 (8.3)	－
CCT-004 試験		(n=161)	－	(n=165)	(n=163)
	1～7 日	(n=161)	－	(n=165)	(n=163)
		21 (13.0)	－	41 (24.8)	43 (26.4)
	8～14 日	(n=160)	－	(n=163)	(n=160)
		26 (16.3)	－	17 (10.4)	26 (16.3)
	15～28 日	(n=157)	－	(n=160)	(n=157)
		20 (12.7)	－	19 (11.9)	18 (11.5)
	29～42 日	(n=150)	－	(n=157)	(n=155)
		13 (8.7)	－	16 (10.2)	19 (12.3)
	43～56 日	(n=148)	－	(n=155)	(n=152)
		13 (8.8)	－	11 (7.1)	18 (11.8)
	57 日以降	(n=24)	－	(n=21)	(n=25)
		3 (12.5)	－	2 (9.5)	0

各試験の最初の列：試験全体の例数、上段：カテゴリ例数、下段：発現例数（%）
CCT-002 試験：総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.2.9（5.3.5.1-1）から引用
CCT-003 試験：総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.2.9（5.3.5.1-2）から引用
CCT-004 試験：総括報告書 15.1_Table 3.1.2.9.1（5.3.5.1-3）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における発現時期別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示す。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.8-付録-31 に示す。

有害事象の発現頻度が最も高かった時期は、1～90 日で 77.5%（217/280 例）であった。

表 2.7.4.2-16　発現時期別の有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

	全体 (n=280)
1～90 日	(n=280) 217 (77.5)
91～180 日	(n=116) 61 (52.6)
181～270 日	(n=112) 51 (45.5)
271～360 日	(n=99) 39 (39.4)
361 日以降	(n=90) 26 (28.9)

上段：カテゴリ例数、下段：発現例数（%）
総括報告書 16.1.9.3_Table 3.1.2.13（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（1）比較的よくみられる有害事象

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」におけるいずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった有害事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

Lu AA21004 群で 5%以上の発現頻度であった有害事象は、悪心（プラセボ群 4.8%、Lu AA21004 5 mg 群 17.5%、10 mg 群 19.1%、20 mg 群 19.8%、以下同順）、下痢（5.7%、6.5%、6.0%、2.6%）、上咽頭炎（14.9%、18.3%、13.3%、13.4%）、頭痛（7.3%、9.5%、6.7%、8.3%）及び傾眠（3.9%、5.3%、6.0%、5.4%）であった。Lu AA21004 群で、最も発現頻度が高かった有害事象は、Lu AA21004 5 mg 群では上咽頭炎、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群では悪心であった。

表 2.7.4.2-17　いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
胃腸障害				
悪心	21 (4.8)	46 (17.5)	83 (19.1)	62 (19.8)
下痢	25 (5.7)	17 (6.5)	26 (6.0)	8 (2.6)
便秘	9 (2.1)	8 (3.0)	11 (2.5)	14 (4.5)
嘔吐	6 (1.4)	5 (1.9)	13 (3.0)	12 (3.8)
口内乾燥	5 (1.1)	3 (1.1)	7 (1.6)	10 (3.2)
上腹部痛	9 (2.1)	3 (1.1)	8 (1.8)	4 (1.3)
腹部不快感	4 (0.9)	3 (1.1)	4 (0.9)	8 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2 (0.5)	6 (2.3)	7 (1.6)	5 (1.6)
口渇	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	0
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	65 (14.9)	48 (18.3)	58 (13.3)	42 (13.4)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.4)	6 (2.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (0.2)	6 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	6 (1.4)	2 (0.8)	10 (2.3)	1 (0.3)
神経系障害				
頭痛	32 (7.3)	25 (9.5)	29 (6.7)	26 (8.3)
傾眠	17 (3.9)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)
精神障害				
不眠症	3 (0.7)	6 (2.3)	6 (1.4)	9 (2.9)
自殺念慮	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	2 (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.2.3（5.3.5.3-2）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における 2%以上の発現頻度であった有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。

5%以上の発現頻度であった有害事象は、悪心（26.4%）、下痢（10.7%）、嘔吐（5.0%）、季節性アレルギー（5.4%）、上咽頭炎（30.0%）、頭痛（10.0%）、傾眠（9.3%）及び自殺念慮（5.0%）であった。最も発現頻度が高かった有害事象は上咽頭炎であった。

表 2.7.4.2-18　2%以上の発現頻度であった有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
胃腸障害	
悪心	74 (26.4)
下痢	30 (10.7)
嘔吐	14 (5.0)
便秘	11 (3.9)
腹部不快感	7 (2.5)
上腹部痛	7 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	12 (4.3)
倦怠感	7 (2.5)
異常感	6 (2.1)
免疫系障害	
季節性アレルギー	15 (5.4)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	84 (30.0)
インフルエンザ	6 (2.1)
臨床検査	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (4.3)
体重増加	11 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.2)
肝機能検査異常	8 (2.9)
血中トリグリセリド増加	7 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	6 (2.1)
神経系障害	
頭痛	28 (10.0)
傾眠	26 (9.3)
浮動性めまい	11 (3.9)
精神障害	
自殺念慮	14 (5.0)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.6.3（5.3.5.3-2）から引用

（2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」におけるいずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

Lu AA21004 群で 5%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（プラセボ群 4.6%、Lu AA21004 5 mg 群 16.7%、10 mg 群 18.6%、20 mg 群 19.5%、以下同順）、頭痛（4.8%、6.5%、5.1%、5.8%）及び傾眠（3.7%、5.3%、6.0%、5.4%）であった。いずれの Lu AA21004 群においても、最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は悪心であった。

表 2.7.4.2-19　いずれかの投与群で 2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
胃腸障害				
悪心	20 (4.6)	44 (16.7)	81 (18.6)	61 (19.5)
下痢	10 (2.3)	13 (4.9)	18 (4.1)	7 (2.2)
便秘	8 (1.8)	8 (3.0)	9 (2.1)	12 (3.8)
嘔吐	3 (0.7)	5 (1.9)	10 (2.3)	9 (2.9)
口内乾燥	5 (1.1)	3 (1.1)	7 (1.6)	10 (3.2)
腹部不快感	3 (0.7)	3 (1.1)	3 (0.7)	8 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	6 (1.4)	2 (0.8)	10 (2.3)	0
神経系障害				
頭痛	21 (4.8)	17 (6.5)	22 (5.1)	18 (5.8)
傾眠	16 (3.7)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	6 (1.4)	8 (3.0)	11 (2.5)	12 (3.8)
精神障害				
不眠症	2 (0.5)	1 (0.4)	5 (1.1)	7 (2.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.2.4（5.3.5.3-2）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における 2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-20 に示す。

5%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（24.3%）、下痢（7.1%）、傾眠（8.9%）及び頭痛（6.1%）であった。最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は悪心であった。

表 2.7.4.2-20　2%以上の発現頻度であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
胃腸障害	
悪心	68 (24.3)
下痢	20 (7.1)
嘔吐	9 (3.2)
便秘	6 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	8 (2.9)
臨床検査	
体重増加	8 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.1)
肝機能検査異常	6 (2.1)
神経系障害	
傾眠	25 (8.9)
頭痛	17 (6.1)
浮動性めまい	11 (3.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.6.4（5.3.5.3-2）から引用

2.7.4.2.1.2 死亡

評価資料及び参考資料における死亡例一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-21 及び表 2.7.4.2-22 に示す。死亡例の詳細は 2.7.6 に示す。

評価資料における死亡例は、2 例であり、CCT-004 試験の Lu AA21004 20 mg 群のくも膜下出血（1 例）及び脳出血（1 例）であった。

くも膜下出血は 6[redacted] 歳女性で、二重盲検期用治験薬の投与 35 日目に発現し、その 3 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

脳出血は 4[redacted] 歳女性で、二重盲検期用治験薬の投与 41 日目に発現し、その 1 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は否定できず、「関連あるかもしれない」と判断された。

その他の試験では死亡例はみられなかった。

参考資料における死亡例[3]は、11984A 試験の胆嚢癌、11985A 試験の膵癌及び 11984B 試験の交通事故、偶発的死亡（各 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。偶発的死亡は 11984A 試験完了後、継続投与試験の 11984B 試験の治験薬を服用前に発現した。

[3]本申請の臨床データパッケージ以外の試験での死亡例は含まない。

表 2.7.4.2-21　死亡例一覧（評価資料）

CCT-004 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人/女性/4[redacted] 歳	脳出血	20[redacted]/10/31 (41)	20[redacted]/11/01	関連あるかもしれない	高度	該当せず	死亡
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人/女性/6[redacted] 歳	くも膜下出血	20[redacted]/12/23 (35)	20[redacted]/12/26	関連なし	高度	投与中止	死亡

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.2-22　死亡例一覧（参考資料）

11984A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/7[redacted] 歳	胆嚢癌	20[redacted]/12/04（39）	20[redacted]/12/12	関連なし	高度	投与中止	死亡

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Listing 5、Listing 6（5.3.5.1-5）から引用

11985A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	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]	—[a]	白人/男性/4[redacted] 歳	膵癌	20[redacted]/05/07（26）	20[redacted]/01/16	関連なし	高度	投与中止	死亡

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 非盲検期間中に発現、非盲検期間では Lu AA21004 5 又は 10 mg を投与
b. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Listing 3、Listing 5（5.3.5.1-14）から引用

11984B 試験

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/男性/5[redacted] 歳	交通事故	20[redacted]/06/06（225）	20[redacted]/06/06（死亡日）	関連なし	高度	投与中止	-
[redacted]	白人/男性/6[redacted] 歳	偶発的死亡[b]	20[redacted]/09/03（55）	20[redacted]/09/03（死亡日）	関連なし	高度	投与中止	-

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 11984A 試験の投与開始日を 1 日目として起算
b. 11984B 試験の治験薬を服用前に発現
総括報告書 Listing 4、Narratives of Deaths（5.3.5.2-3）から引用

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

「短期投与試験併合」における重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.2-23 に、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-32、表 2.7.4.8-付録-33 及び表 2.7.4.8-付録-34 に示す。なお、CCT-002、CCT-003、CCT-004 試験及び OCT-001 試験では、自殺関連事象のうち、自殺既遂、具体的な計画を伴う自殺念慮、自殺企図のような積極的な自殺行為及び自殺を意図した自傷行為を重篤な有害事象として収集した。

「短期投与試験併合」における重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.7%（3/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.1%（3/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 1.9%（6/313 例）であった。

表 2.7.4.2-23　重篤な有害事象の発現頻度（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	3 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)	6 (1.9)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	0	2 (0.6)
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
麻酔合併症	0	0	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.4)	0	0
交通事故	0	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	0	0	0
再発乳癌	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	0	2 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)
意識変容状態	0	0	1 (0.2)	0
脳血腫	0	1 (0.4)	0	0
脳出血	0	0	0	1 (0.3)
失神	0	1 (0.4)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.3)
稽留流産	0	0	0	1 (0.3)
精神障害	1 (0.2)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
うつ病	0	0	1 (0.2)	0
自殺行為	0	0	1 (0.2)	0
自殺念慮	0	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
腎結石症	1 (0.2)	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.2.8（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.2-24 に示す。

重篤な有害事象の発現頻度は 2.1%（6/280 例）であった。

表 2.7.4.2-24　重篤な有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	6 (2.1)
耳および迷路障害	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)
脳挫傷	1 (0.4)
交通事故	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
脳血腫	1 (0.4)
くも膜下出血	1 (0.4)
精神障害	2 (0.7)
大うつ病	1 (0.4)
自殺行為	1 (0.4)
自殺念慮	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.3_Table 3.1.2.12（5.3.5.2-1）から引用

評価資料及び参考資料における重篤な有害事象発現例一覧（死亡を除く）をそれぞれ表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示す。評価資料における重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 に示す。

評価資料における治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を除く）は 4 例にみられ、CCT-002 試験の Lu AA21004 20 mg 群での自殺企図及び自殺念慮（1 例）並びに稽留流産（1 例）、CCT-003 試験の Lu AA21004 10 mg 群での自殺行為（1 例）、OCT-001 試験の期間中に発現した回転性めまい（1 例）であった。

参考資料における治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 44 例にみられた。

表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象発現例一覧（評価資料）

CCT-002 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	日本人/男性/4[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/02/19（30）	20[redacted]/02/20	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白色人種/男性/5[redacted]歳	腎仙痛	20[redacted]/07/08（4）	20[redacted]/07/09	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白色人種/女性/3[redacted]歳	失神	20[redacted]/09/19（63）	20[redacted]/09/20	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白色人種/男性/4[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/04/30（19）	20[redacted]/05/13	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
			うつ病	20[redacted]/06/15（65）	20[redacted]/06/30	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人/女性/2[redacted]歳	胃腸炎	20[redacted]/01/11（44）	20[redacted]/01/14	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人/男性/2[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/06/21（31）	20[redacted]/06/28	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
			自殺念慮	20[redacted]/06/21（31）	20[redacted]/09/09	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
			自殺企図	20[redacted]/07/06（46）	20[redacted]/07/11	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白色人種/女性/4[redacted]歳	稽留流産	20[redacted]/06/05（55）	20[redacted]/06/05	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白色人種/女性/4[redacted]歳	腎盂腎炎	20[redacted]/11/27（69）	－	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象発現例一覧（評価資料）（続き）

CCT-003 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	日本人/女性/5[redacted]歳	再発乳癌	20[redacted]/09/10（76）	20[redacted]/10/19	関連なし	高度	該当せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	日本人/男性/3[redacted]歳	くも膜下出血	20[redacted]/08/24（42）	20[redacted]/11/07	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			交通事故	20[redacted]/08/24（42）	20[redacted]/08/24	関連なし	高度	投与中止	回復
			脳血腫	20[redacted]/08/24（42）	20[redacted]/11/07	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
			脳挫傷	20[redacted]/08/24（42）	20[redacted]/11/07	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	日本人/女性/2[redacted]歳	自殺行為	20[redacted]/07/15（17）	20[redacted]/07/16	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. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 16.1.7.2、16.2.4.2、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

CCT-004 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	日本人/男性/5[redacted]歳	腎結石症	20[redacted]/03/10（37）	20[redacted]/07/07	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	日本人/男性/4[redacted]歳	意識変容状態	20[redacted]/09/05（52）	20[redacted]/09/05	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人/男性/4[redacted]歳	麻酔合併症	20[redacted]/10/18（7）	20[redacted]/10/20	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 15.2.1（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象発現例一覧（評価資料）（続き）

OCT-001 試験（OCT-001 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	日本人/女性/4[redacted]歳	憩室炎	20[redacted]/03/04（158）	20[redacted]/03/19	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	日本人/男性/3[redacted]歳	硬膜下血腫	20[redacted]/09/25（365）	20[redacted]/12/13	関連なし	中等度	投与中止	回復
[redacted]	日本人/女性/4[redacted]歳	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	投与量変更せず	回復
[redacted]	日本人/男性/4[redacted]歳	自殺念慮	20[redacted]/02/27（5）	20[redacted]/06/29	関連なし	中等度	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	増量 投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. OCT-001 試験の投与開始日を 1 日目として起算

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

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）

111 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	白人/男性/6[redacted]歳	出血性腸憩室	20[redacted]/08/10（34）	20[redacted]/09/05	関連なし	高度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 15.3.2.2（5.3.3.3-2）より引用

117 試験

被験者識別コード	コホート	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	2	白人/女性/1[redacted]歳	外傷性骨折	20[redacted]/06/22（35）	継続中	関連なし	高度	投与量変更せず	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.3.4-1）から引用

[redacted] 試験

被験者番号	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/4[redacted]歳	自然流産	20[redacted]/07/27（59）	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし	－

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Listing 8、Listing 11（5.3.3.4-4）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

102 試験

被験者識別コード	投与順序	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	I	白人/女性/2[redacted]歳	胸部不快感	20[redacted]/07/27（26）	20[redacted]/07/28	関連あるかもしれない	中等度	該当せず	回復
			呼吸困難	20[redacted]/07/27（26）	20[redacted]/07/28	関連あるかもしれない	中等度	該当せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 第 2 期の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.3.4-6）から引用

11492A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人/女性/6[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/09/06（8）	20[redacted]/09/14	関連あるかもしれない	高度	投与中止	－
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人/女性/2[redacted]歳	水痘	20[redacted]/05/07（40）	20[redacted]/05/21	関連なし	中等度	投与中止	－
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/男性/3[redacted]歳	脳新生物	20[redacted]/05/21（10）	－	関連なし	中等度	投与中止	－

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 4、Narratives of Serious Adverse Events –Lu AA21004 10 mg Group、Narratives of Serious Adverse Events –Venlafaxine Group（5.3.5.1-4）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

11984A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	アジア人/女性/4[redacted]歳	腺筋症	20[redacted]/09/04（23）	20[redacted]/09/09	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/3[redacted]歳	セロトニン症候群	20[redacted]/08/22（1）	20[redacted]/08/29	たぶん関連あり	中等度	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/2[redacted]歳	肺塞栓症	20[redacted]/11/03（39）	－	関連なし	中等度	なし	軽快
[redacted]	Lu AA21004 2.5 mg 群	アジア人/男性/4[redacted]歳	自殺念慮	20[redacted]/01/05（40）	－	関連なし	中等度	投与中止	未回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/6[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/10/13（13）	20[redacted]/10/20	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/7[redacted]歳	胆汁うっ滞性黄疸	20[redacted]/11/27（32）	－	関連なし	中等度	投与中止	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/2[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/12/20（39）	20[redacted]/12/23	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人/男性/4[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/12/25（34）	20[redacted]/01/17	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人/男性/3[redacted]歳	骨盤骨折	20[redacted]/12/29（21）	－	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/女性/4[redacted]歳	セロトニン症候群	20[redacted]/05/20（1）	20[redacted]/05/25	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/男性/2[redacted]歳	中耳滲出液	20[redacted]/12/16（35）	－	関連なし	高度	なし	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 6、Narratives of Other Serious Adverse Events-Placebo、Narrative of Other Serious Adverse Events-Duloxetine、Narrative of Other Serious Adverse Events-Lu AA21004 2.5 mg、Narrative of Other Serious Adverse Events-Lu AA21004 5 mg、Narrative of Other Serious Adverse Events-Lu AA21004 10 mg（5.3.5.1-5）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

305 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	その他/男性/6[redacted]歳	浮動性めまい	20[redacted]/06/23（40）	20[redacted]/06/29	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/男性/5[redacted]歳	膵炎	20[redacted]/06/13（24）	20[redacted]/06/27	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 1 mg 群	白人/女性/4[redacted]歳	高血圧クリーゼ	20[redacted]/12/11（9）	20[redacted]/12/11	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/5[redacted]歳	頻脈	20[redacted]/05/26（1）	20[redacted]/05/29	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人/女性/5[redacted]歳	膵炎	20[redacted]/02/04（51）	20[redacted]/03/09	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人/女性/2[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/05/19（54）	20[redacted]/05/19	関連なし	中等度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-6）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

13267A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白人/女性/4[redacted]歳	血圧低下	20[redacted]/11/19（26）	20[redacted]/11/19	関連あるかもしれない	軽度	投与量変更せず	回復
			浮動性めまい	20[redacted]/11/19（26）	20[redacted]/11/19	関連あるかもしれない	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白人/女性/4[redacted]歳	故意の自傷行為	20[redacted]/05/12（65）	20[redacted]/05/12	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/女性/3[redacted]歳	腟出血	20[redacted]/12/20（17）	20[redacted]/12/23	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/女性/6[redacted]歳	企図的過量投与	20[redacted]/03/24（17）	20[redacted]/03/24	関連なし	軽度	なし	回復
			自傷行動	20[redacted]/03/24（17）	20[redacted]/03/24	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/女性/7[redacted]歳	腰椎骨折	20[redacted]/05/21（53）	20[redacted]/06/14	関連なし	高度	投与中止	回復したが後遺症あり

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 12、Narratives of Serious Adverse Events-Lu AA21004 20 mg Group、Narratives of Serious Adverse Events-Duloxetine Group（5.3.5.1-7）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

315 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 15 mg 群	白人/女性/6[redacted]歳	ストレス骨折	20[redacted]/02/10（21）	継続中	関連なし	高度	投与中止	軽快
[redacted]	Lu AA21004 15 mg 群	白人/男性/4[redacted]歳	自殺念慮	20[redacted]/05/16（54）	20[redacted]/05/21	関連なし	高度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-8）から引用

316 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人/女性/2[redacted]歳	腎感染	20[redacted]/11/23（26）	20[redacted]/12/15	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	黒人/女性/4[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/03/11（14）	20[redacted]/03/11	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-9）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

303 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	白人/男性/4[redacted]歳	穿刺部位感染	20[redacted]/07/11（18）	20[redacted]/07/20	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	黒人/女性/1[redacted]歳	自然流産	20[redacted]/08/24（53）	20[redacted]/08/28	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/男性/5[redacted]歳	喉頭癌	20[redacted]/07/17（14）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/2[redacted]歳	子宮外妊娠	20[redacted]/08/30（32）	20[redacted]/08/30	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/男性/3[redacted]歳	損傷	20[redacted]/06/12（1）	20[redacted]/06/20	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/男性/5[redacted]歳	脳血管発作	20[redacted]/06/14（46）	継続中	関連なし	高度	投与量変更せず	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/6[redacted]歳	帯状疱疹	20[redacted]/07/11（15）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/6[redacted]歳	腎細胞癌	20[redacted]/09/18（43）	20[redacted]/10/27	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	黒人/女性/5[redacted]歳	薬物過敏症	20[redacted]/07/16（65）	20[redacted]/07/19	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/男性/5[redacted]歳	結腸癌	20[redacted]/09/10（54）	継続中	関連なし	高度	投与量変更せず	未回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	黒人/男性/4[redacted]歳	痙攣	20[redacted]/07/29（28）	20[redacted]/07/29	関連なし	高度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver. [redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-10）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

304 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/2[redacted]歳	人工流産	20[redacted]/09/11（45）	20[redacted]/09/11	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/男性/5[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/06/13（17）	20[redacted]/11/17	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/男性/6[redacted]歳	冠動脈疾患	20[redacted]/10/09（43）	継続中	関連なし	高度	投与中止	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/4[redacted]歳	頭部損傷	20[redacted]/08/06（8）	20[redacted]/08/08	関連なし	高度	投与中止	回復
			痙攣	20[redacted]/08/06（8）	20[redacted]/08/06	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/4[redacted]歳	心房細動	20[redacted]/11/05（28）	20[redacted]/11/05	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/男性/6[redacted]歳	急性心筋梗塞	20[redacted]/06/04（28）	20[redacted]/06/06	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/男性/3[redacted]歳	パニック発作	20[redacted]/07/05（18）	20[redacted]/07/06	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver. [redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-11）から引用

317 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	黒人/女性/5[redacted]歳	腰髄神経根障害	20[redacted]/08/08（5）	20[redacted]/09/20	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白人/女性/2[redacted]歳	自殺念慮	20[redacted]/12/08（59）	継続中	関連なし	高度	投与中止	未回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-12）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

12541A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/7[redacted]歳	胆管癌	20[redacted]/06/15（104）	－	関連なし	高度	なし	未回復
[redacted]	プラセボ群	黒人/男性/6[redacted]歳	一過性脳虚血発作	20[redacted]/06/12（71）	20[redacted]/06/12	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/7[redacted]歳	股関節部骨折	20[redacted]/07/29（62）	－	関連なし	高度	投与量変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/6[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/07/29（12）	－	関連あるかもしれない	高度	投与中止	軽快
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白人/女性/6[redacted]歳	大うつ病	20[redacted]/04/18（16）	20[redacted]/05/05	たぶん関連あり	高度	投与中止	回復
[redacted]	デュロキセチン群	白人/男性/6[redacted]歳	前立腺癌	20[redacted]/09/01（16）	－	関連なし	高度	なし	未回復

MedDRA/J (Ver. [redacted])

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Panel 40、Listing 8、Narratives of Serious Adverse Events-Placebo、Narrative of Serious Adverse Event-Lu AA21004 5 mg、Narrative of Serious Adverse Event-Duloxetine 60 mg（5.3.5.1-13）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

11985A 試験

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

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 非盲検期間中に発現、非盲検期間では Lu AA21004 5 又は 10 mg を投与

b. 治験薬（非盲検期間に発現した有害事象は非盲検用治験薬、二重盲検期開始以降に発現した有害事象は二重盲検期用治験薬）投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 6、Narratives of Other Serious Adverse Events – Open-label、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Placebo、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Lu AA21004（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

11985A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	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]	－[a]	白人/女性/6[redacted]歳	ストレス心筋症	20[redacted]/01/08（84）	－	関連なし	中等度	投与中止	軽快
[redacted]	－[a]	白人/女性/4[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/11/06（2）	20[redacted]/12/16	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	アジア人/女性/3[redacted]歳	インフルエンザ	20[redacted]/08/14（106）	20[redacted]/08/17	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
			上気道感染	20[redacted]/08/23（115）	20[redacted]/08/28	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
			鼻咽頭炎	20[redacted]/09/01（124）	20[redacted]/09/03	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/4[redacted]歳	アルコール中毒	20[redacted]/10/13（146）	20[redacted]/10/14	関連なし	中等度	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/6[redacted]歳	意識消失	20[redacted]/02/25（173）	20[redacted]/02/25	関連なし	高度	なし	回復
			関節脱臼	20[redacted]/02/25（173）	20[redacted]/02/25	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/3[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/05/12（230）	20[redacted]/06/08	たぶん関連あり	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/女性/4[redacted]歳	胆石症	20[redacted]/02/04（93）	20[redacted]/04/07	関連あるかもしれない	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	プラセボ群	白人/男性/3[redacted]歳	上肢骨折	20[redacted]/04/09（157）	－	関連なし	高度	投与量変更せず	未回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/男性/3[redacted]歳	交通事故	20[redacted]/09/03（203）	20[redacted]/09/03	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/女性/3[redacted]歳	アルコール中毒	20[redacted]/10/13（224）	20[redacted]/10/14	関連なし	中等度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 非盲検期間中に発現、非盲検期間では Lu AA21004 5 又は 10 mg を投与

b. 治験薬（非盲検期間に発現した有害事象は非盲検用治験薬、二重盲検期開始以降に発現した有害事象は二重盲検期用治験薬）投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 6、Narratives of Other Serious Adverse Events – Open-label、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Placebo、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Lu AA21004（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

11985A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	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]	Lu AA21004 群	白人/男性/5[redacted] 歳	レンサ球菌感染	20[redacted]/08/07（108）	20[redacted]/09/10	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/女性/4[redacted] 歳	交通事故	20[redacted]/03/19（317）	20[redacted]/03/19	関連なし	高度	投与量変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/男性/3[redacted] 歳	社会的入院	20[redacted]/11/13（141）	20[redacted]/12/24	関連なし	軽度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	アジア人/女性/2[redacted] 歳	不全流産	20[redacted]/02/11（114）	20[redacted]/03/30	関連なし	高度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/男性/5[redacted] 歳	胃炎	20[redacted]/07/19（255）	－	たぶん関連あり	高度	投与量変更せず	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 非盲検期間中に発現、非盲検期間では Lu AA21004 5 又は 10 mg を投与

b. 治験薬（非盲検期間に発現した有害事象は非盲検用治験薬、二重盲検期開始以降に発現した有害事象は二重盲検期用治験薬）投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 6、Narratives of Other Serious Adverse Events – Open-label、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Placebo、Narratives of Other Serious Adverse Events – Double-blind Lu AA21004（5.3.5.1-14）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

13926A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人/女性/3[redacted]歳	うつ病	20[redacted]/07/21（25）	20[redacted]/08/08	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
			うつ病	20[redacted]/08/08（43）	20[redacted]/09/04	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
			うつ病	20[redacted]/09/04（70）	20[redacted]/10/31	関連あるかもしれない	中等度	投与中止	回復
			うつ病	20[redacted]/10/31（127）	20[redacted]/10/31	関連あるかもしれない	軽度	投与中止	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人/女性/1[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/03/11（7）	20[redacted]/03/13	たぶん関連あり	高度	なし	回復
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人/女性/3[redacted]歳	肺臓炎	20[redacted]/06/25（14）	20[redacted]/06/26	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/男性/2[redacted]歳	精索静脈瘤	20[redacted]/09/05（27）	20[redacted]/10/04	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/女性/2[redacted]歳	靭帯捻挫	20[redacted]/09/04（5）	20[redacted]/09/21	関連なし	軽度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/男性/6[redacted]歳	頭位性回転性めまい	20[redacted]/08/31（1）	20[redacted]/09/01	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/女性/4[redacted]歳	無力症	20[redacted]/01/25（44）	20[redacted]/01/27	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/女性/3[redacted]歳	大うつ病	20[redacted]/02/21（71）	20[redacted]/03/01	関連なし	高度	投与量変更せず	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/女性/2[redacted]歳	企図的過量投与	20[redacted]/01/21（21）	20[redacted]/01/21	関連なし	高度	投与中止	回復
			自殺企図	20[redacted]/01/21（21）	20[redacted]/01/21	関連なし	高度	投与中止	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 7（5.3.5.1-15）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

13926A 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/女性/5[redacted]歳	不安	20[redacted]/06/02（38）	20[redacted]/06/04	関連なし	中等度	なし	回復
			不安	20[redacted]/06/08（44）	20[redacted]/06/15	関連なし	中等度	なし	回復
[redacted]	ベンラファキシン群	アジア人/女性/2[redacted]歳	自殺企図	20[redacted]/07/13（5）	20[redacted]/07/13	関連なし	高度	投与中止	回復
			自殺企図	20[redacted]/07/18（10）	20[redacted]/08/30	関連なし	高度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 7（5.3.5.1-15）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

318 試験

被験者識別コード	投与群	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/女性/4[redacted]歳	狭心症	20[redacted]/10/22（13）	20[redacted]/10/23	関連なし	中等度	投与量変更せず	回復
			うつ病	20[redacted]/11/02（24）	継続中	関連なし	中等度	投与量変更せず	軽快
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/男性/4[redacted]歳	不安	20[redacted]/08/01（80）	継続中	関連なし	中等度	投与量変更せず	軽快
			うつ病	20[redacted]/08/01（80）	継続中	関連なし	中等度	投与量変更せず	軽快
[redacted]	Lu AA21004 群	白人/男性/4[redacted]歳	腎結石症	20[redacted]/07/23（46）	20[redacted]/07/25	関連あるかもしれない	高度	投与中止	回復
[redacted]	エスシタロプラム群	白人/女性/5[redacted]歳	腸間膜静脈血栓症	20[redacted]/04/18（21）	継続中	関連あるかもしれない	高度	投与量変更せず	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.1-16）から引用

11492C 試験（11492C 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/4[redacted]歳	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]）
a. [redacted]試験の投与開始日を 1 日目として起算
総括報告書 Listing 4、Narratives of Serious Adverse Events（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

11984B 試験（11984B 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/6[redacted]歳	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	－
[redacted]	白人/女性/5[redacted]歳	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	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	－

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 11984A 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 5、Narratives of Other Serious Adverse Events（5.3.5.2-3）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

11984B 試験（11984B 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/男性/4[redacted]歳	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	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	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	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/女性/3[redacted]歳	虫垂炎	20[redacted]/09/24（301）	20[redacted]/09/29	関連なし	高度	なし	－

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 11984A 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 5、Narratives of Other Serious Adverse Events（5.3.5.2-3）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

301 試験（301 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/7[redacted]歳	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	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	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	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	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	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	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	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	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
[redacted]	白人/女性/5[redacted]歳	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

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 301 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.2-4）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

301 試験（301 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/4[redacted]歳	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	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	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	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	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	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	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
[redacted]	白人/男性/6[redacted]歳	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

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 301 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.2-4）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

301 試験（301 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/6[redacted]歳	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	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	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	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	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	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	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	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	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
[redacted]	白人/女性/5[redacted]歳	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	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]）

a. 301 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.2-4）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

13267B 試験（13267B 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/4[redacted]歳	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]）

a. 13267B 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Listing 6、Narratives of Serious Adverse Events（5.3.5.2-5）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

314 試験（314 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	黒人/女性/3[redacted]歳	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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
[redacted]	白人/女性/2[redacted]歳	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	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

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 314 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.2-6）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

314 試験（314 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/7[redacted]歳	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	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	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	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	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	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	腹痛	20[redacted]/01/11（202）	20[redacted]/01/14	関連なし	高度	なし	回復
[redacted]	白人/女性/4[redacted]歳	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	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	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

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 314 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.2-6）から引用

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象発現例一覧（参考資料）（続き）

314 試験（314 試験の期間中に発現した被験者のみ）

被験者識別コード	人種/性別/年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[a]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	白人/女性/5[redacted]歳	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	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	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	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	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	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
[redacted]	白人/女性/2[redacted]歳	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. 314 試験の投与開始日を 1 日目として起算

総括報告書 Table 15.3.2.2（5.3.5.2-6）から引用

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）中止に至った有害事象

1）短期投与試験

「短期投与試験併合」における中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.2-27 に示す。また、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験における中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別の詳細をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-35、表 2.7.4.8-付録-36 及び表 2.7.4.8-付録-37 に示す。

「短期投与試験併合」における中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 3.2%（14/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 2.3%（6/263 例）、10 mg 群では 4.1%（18/435 例）及び 20 mg 群では 4.5%（14/313 例）であった。

いずれかの Lu AA21004 群で 1%以上の発現頻度であった中止に至った有害事象は、嘔吐（プラセボ群 0.2%、Lu AA21004 5 mg 群 0%、10 mg 群 0.9%、20 mg 群 1.3%、以下同順）及び悪心（0%、0.4%、0.7%、1.3%）であった。

表 2.7.4.2-27　中止に至った有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	14 (3.2)	6 (2.3)	18 (4.1)	14 (4.5)
心臓障害	0	0	1 (0.2)	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	2 (0.5)	1 (0.4)	9 (2.1)	10 (3.2)
嘔吐	1 (0.2)	0	4 (0.9)	4 (1.3)
悪心	0	1 (0.4)	3 (0.7)	4 (1.3)
便秘	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
下痢	0	0	2 (0.5)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.3)
腹痛	1 (0.2)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	1 (0.3)
鼓腸	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
無力症	0	0	0	1 (0.3)
倦怠感	0	0	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	4 (0.9)	0	0	0
上咽頭炎	2 (0.5)	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
交通事故	0	1 (0.4)	0	0
くも膜下出血	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.2)	0
四肢痛	0	0	1 (0.2)	0

表 2.7.4.2-27　中止に至った有害事象（短期投与試験併合）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
神経系障害	2 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.9)	2 (0.6)
頭痛	1 (0.2)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
アカシジア	1 (0.2)	0	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.2)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.4)	0	0
傾眠	0	0	1 (0.2)	0
精神障害	6 (1.4)	0	4 (0.9)	1 (0.3)
自殺念慮	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
不眠症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
激越	1 (0.2)	0	0	0
睡眠発作	1 (0.2)	0	0	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	0	2 (0.6)
腎臓痛	0	0	0	1 (0.3)
尿閉	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4)	2 (0.5)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.2)	0
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.2.7（5.3.5.3-2）から引用

2）長期投与試験

OCT-001 試験における中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.2-28 に示す。

中止に至った有害事象の発現頻度は、7.1%（20/280 例）であった。

1%以上の発現頻度であった中止に至った有害事象は、悪心（1.4%）及び下痢（1.1%）であった。

表 2.7.4.2-28　中止に至った有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	20 (7.1)
胃腸障害	7 (2.5)
悪心	4 (1.4)
下痢	3 (1.1)
嘔吐	1 (0.4)
胆肝道系障害	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)
交通事故	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)
臨床検査	3 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)
心電図 QT 延長	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
食欲減退	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.4)
精神障害	3 (1.1)
自殺念慮	2 (0.7)
激越	1 (0.4)
大うつ病	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)
子宮内膜症	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.6.5（5.3.5.3-2）から引用

（2）Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象

Lu AA21004 の非臨床試験成績、作用機序及び類薬で注目されている有害事象に基づき、その他の重要な有害事象として、痙攣、自殺念慮／自殺行動、セロトニン症候群、SIADH／低ナトリウム血症、出血、消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、腹部不快感等）、中枢系の有害事象（傾眠、浮動性めまい、倦怠感等）、性機能障害及び他害行為について検討した。これらの事象を Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象とした。

Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象の定義を表 2.7.4.2-29 に示す。

表 2.7.4.2-29　Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象の定義

Lu AA21004 投与で注意すべき有害事象	定義
痙攣	SMQ「痙攣」（狭域）に分類される基本語
自殺念慮／自殺行動	SMQ「自殺／自傷」（狭域）に分類される基本語
セロトニン症候群	基本語「セロトニン症候群」
SIADH／低ナトリウム血症	SMQ「低ナトリウム血症／SIADH」（狭域）に分類される基本語
出血	SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（狭域）に分類される基本語
消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、腹部不快感等）	HLGT「消化管徴候および症状」、HLT「下痢（感染性を除く）」、HLT「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」及び HLT「胃炎（感染性を除く）」の下位に属する基本語
中枢系の有害事象（傾眠、浮動性めまい、倦怠感等）	HLT「意識障害 NEC」、HLT「神経学的徴候および症状 NEC」及び HLT「無力症」の下位に属する基本語
性機能障害	HLT「性機能および生殖能障害 NEC」、HLT「性機能不全 NEC」、HLT「性衝動障害」、HLT「性欲障害」、HLT「勃起および射精の状態および障害」及び HLT「オルガズム障害」の下位に属する基本語並びに基本語「外陰腟不快感」、「外陰腟乾燥」、「外陰腟感覚鈍麻」、「外陰腟痛」及び「不十分な腟の潤滑」
他害行為	SMQ「敵意／攻撃性」（広域）に分類される基本語

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

1）痙攣

抗うつ薬では痙攣の発現リスクがあることが報告されている[1]。Lu AA21004 の非臨床のイヌ 13 週反復投与毒性試験では、ヒトに 20 mg/日を投与したときの推定曝露量の AUC で約 5 倍の用量において痙攣がみられたが、「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、痙攣に関連する有害事象はみられなかった。

2）自殺念慮／自殺行動

大うつ病性障害患者での自殺リスクは一般人口と比較して高く、大うつ病性障害はそれ自体に自殺の発現リスクがある疾患である。

「短期投与試験併合」における自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象を表 2.7.4.2-30 に示す。なお、CCT-002、CCT-003 及び CCT-004 試験で C-SSRS を用いて自殺念慮、自殺行動及びそれらの重症度を評価しており、その結果は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3）に示した。

自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.4%（6/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.5%（4/263 例）、10 mg 群では 2.3%（10/435 例）及び 20 mg 群では 1.0%（3/313 例）であった。

表 2.7.4.2-30　自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	6 (1.4)	4 (1.5)	10 (2.3)	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
企図的過量投与	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
精神障害	6 (1.4)	4 (1.5)	10 (2.3)	3 (1.0)
自殺念慮	6 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.3)	2 (0.6)
故意の自傷行為	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)
自殺行為	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.2（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象を表 2.7.4.2-31 に示す。なお、OCT-001 試験で C-SSRS を用いて自殺リスクの評価を行っており、その結果は第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.2-1）に示した。

自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象の発現頻度は、5.7%（16/280 例）であった。

表 2.7.4.2-31　自殺念慮／自殺行動に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	16 (5.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
企図的過量投与	1 (0.4)
精神障害	15 (5.4)
自殺念慮	14 (5.0)
故意の自傷行為	1 (0.4)
自殺行為	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.2（5.3.5.3-2）から引用

3）セロトニン症候群

セロトニン系への機能亢進作用を有する薬剤はセロトニン症候群発現の原因薬剤となることが報告されている[2]。

「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、セロトニン症候群はみられなかった。

4）SIADH／低ナトリウム血症

SSRI では、SIADH 又は低ナトリウム血症が発現することが報告されており、機序は明らかではないが、セロトニン受容体の関与が示唆されている[3]。

「短期投与試験併合」及び OCT-001 試験では、SIADH／低ナトリウム血症に関連する有害事象はみられなかった。

5）出血

セロトニンは血小板の凝集に関与していることから、セロトニン再取り込み阻害作用を介して血小板凝集が抑制され、出血傾向を示す可能性がある[4][5]。

「短期投与試験併合」における出血に関連する有害事象を表 2.7.4.2-32 に示す。

出血に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 1.1%（3/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 1.0%（3/313 例）であった。

表 2.7.4.2-32　出血に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	5 (1.1)	3 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.0)
胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
血便排泄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.6)
挫傷	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.4)	0	0
眼瞼挫傷	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.4)	2 (0.5)	0
尿中血陽性	0	1 (0.4)	2 (0.5)	0
神経系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
脳血腫	0	1 (0.4)	0	0
脳出血	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (0.2)	0
血腫	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.5（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における出血に関連する有害事象を表 2.7.4.2-33 に示す。

出血に関連する有害事象の発現頻度は、3.6%（10/280 例）であった。

表 2.7.4.2-33　出血に関連する有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	10 (3.6)
胃腸障害	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.4)
挫傷	2 (0.7)
脳挫傷	1 (0.4)
くも膜下出血	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.4)
外傷性血腫	1 (0.4)
臨床検査	4 (1.4)
尿中血陽性	4 (1.4)
神経系障害	1 (0.4)
脳血腫	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
皮下出血	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.5（5.3.5.3-2）から引用

6）消化器系の有害事象（悪心、嘔吐、腹部不快感等）

SSRI 等のセロトニン作動性の薬剤では、よくみられる作用として消化器系の副作用がある[6]。

「短期投与試験併合」における消化器系の有害事象を表 2.7.4.2-34 に示す。

消化器系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 16.5%（72/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 28.9%（76/263 例）、10 mg 群では 30.3%（132/435 例）及び 20 mg 群では 30.0%（94/313 例）であった。いずれかの Lu AA21004 群で 5%以上の発現頻度であった消化器系の有害事象は、悪心（プラセボ群 4.8%、Lu AA21004 5 mg 群 17.5%、10 mg 群 19.1%、20 mg 群 19.8%、以下同順）及び下痢（5.7%、6.5%、6.0%、2.6%）であった。

表 2.7.4.2-34　消化器系の有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	72 (16.5)	76 (28.9)	132 (30.3)	94 (30.0)
胃腸障害	72 (16.5)	76 (28.9)	132 (30.3)	94 (30.0)
悪心	21 (4.8)	46 (17.5)	83 (19.1)	62 (19.8)
下痢	25 (5.7)	17 (6.5)	26 (6.0)	8 (2.6)
便秘	9 (2.1)	8 (3.0)	11 (2.5)	14 (4.5)
嘔吐	6 (1.4)	5 (1.9)	13 (3.0)	12 (3.8)
上腹部痛	9 (2.1)	3 (1.1)	8 (1.8)	4 (1.3)
腹部不快感	4 (0.9)	3 (1.1)	4 (0.9)	8 (2.6)
消化不良	3 (0.7)	3 (1.1)	6 (1.4)	4 (1.3)
腹部膨満	0	3 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.0)
胃炎	1 (0.2)	2 (0.8)	4 (0.9)	1 (0.3)
腹痛	3 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
慢性胃炎	0	1 (0.4)	0	0
軟便	1 (0.2)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.6（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における消化器系の有害事象を表 2.7.4.2-35 に示す。

消化器系の有害事象の発現頻度は、42.5%（119/280 例）であった。5%以上の発現頻度であった消化器系の有害事象は、悪心（26.4%）、下痢（10.7%）及び嘔吐（5.0%）であった。

表 2.7.4.2-35　消化器系の有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 基本語	全体 (n=280)
全体	119 (42.5)
胃腸障害	119 (42.5)
悪心	74 (26.4)
下痢	30 (10.7)
嘔吐	14 (5.0)
便秘	11 (3.9)
腹部不快感	7 (2.5)
上腹部痛	7 (2.5)
消化不良	4 (1.4)
胃炎	4 (1.4)
腹部膨満	2 (0.7)
慢性胃炎	1 (0.4)
嚥下障害	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.4)
胃十二指腸炎	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.6（5.3.5.3-2）から引用

7）中枢系の有害事象（傾眠、浮動性めまい、倦怠感等）

SSRI 等のセロトニン作動性の薬剤では、よくみられる作用として中枢系の副作用がある[6]。

「短期投与試験併合」における中枢系の有害事象を表 2.7.4.2-36 に示す。

中枢系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 7.6%（33/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 12.5%（33/263 例）、10 mg 群では 11.5%（50/435 例）及び 20 mg 群では 12.1%（38/313 例）であった。いずれかの Lu AA21004 群で 5%以上の発現頻度であった中枢系の有害事象は、傾眠（プラセボ群 3.9%、Lu AA21004 5 mg 群 5.3%、10 mg 群 6.0%、20 mg 群 5.4%）であった。

表 2.7.4.2-36 中枢系の有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	33 (7.6)	33 (12.5)	50 (11.5)	38 (12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.1)	7 (2.7)	10 (2.3)	8 (2.6)
疲労	2 (0.5)	6 (2.3)	7 (1.6)	5 (1.6)
倦怠感	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
無力症	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
不活発	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	28 (6.4)	27 (10.3)	43 (9.9)	31 (9.9)
傾眠	17 (3.9)	14 (5.3)	26 (6.0)	17 (5.4)
浮動性めまい	7 (1.6)	9 (3.4)	14 (3.2)	12 (3.8)
鎮静	1 (0.2)	2 (0.8)	0	3 (1.0)
頭部不快感	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.2)	0
昏迷	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.7（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験における中枢系の有害事象を表 2.7.4.2-37 に示す。

中枢系の有害事象の発現頻度は、16.8%（47/280 例）であった。5%以上の発現頻度であった中枢系の有害事象は傾眠（9.3%）であった。

表 2.7.4.2-37　中枢系の有害事象（OCT-001 試験）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	全体 (n=280)
全体	47 (16.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.6)
倦怠感	7 (2.5)
疲労	3 (1.1)
神経系障害	41 (14.6)
傾眠	26 (9.3)
浮動性めまい	11 (3.9)
体位性めまい	3 (1.1)
意識変容状態	1 (0.4)
意識消失	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.8.1.7（5.3.5.3-2）から引用

8）性機能障害

三環系抗うつ薬、SSRI 等の抗うつ薬では、性機能障害を起こす可能性がある[7]。

「短期投与試験併合」における性機能障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2-38 に示す。

性機能障害に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0%、Lu AA21004 5 mg 群では 0%、10 mg 群では 0%及び 20 mg 群では 1.9%（6/313 例）であった。

表 2.7.4.2-38　性機能障害に関連する有害事象（短期投与試験併合）

有害事象名 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=436)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=263)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=435)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=313)
全体	0	0	0	6 (1.9)
精神障害	0	0	0	4 (1.3)
リビドー減退	0	0	0	3 (1.0)
リビドー消失	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (0.6)
射精遅延	0	0	0	1 (0.3)
勃起不全	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
CTD 用解析 Table 2.1.7.1.8（5.3.5.3-2）から引用

OCT-001 試験では、性機能障害に関連する有害事象はみられなかった。

9）他害行為

うつ病では、うつ病の症状として攻撃性、衝動性、不安、焦燥などが発現することが報告されている[8]。

「短期投与試験併合」における他害行為に関連する有害事象を表 2.7.4.2-39 に示す。

他害行為に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1.1%（5/436 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0.4%（1/263 例）、10 mg 群では 0.9%（4/435 例）及び 20 mg 群では 0.6%（2/313 例）であった。