表 2.7.6.30-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
精神運動亢進	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
坐骨神経痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
昏迷	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
振戦	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
稽留流産	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
精神障害	15 (9.9)	11 (7.6)	11 (7.4)	18 (12.0)	55 (9.3)
不眠症	2 (1.3)	4 (2.8)	4 (2.7)	9 (6.0)	19 (3.2)
自殺念慮	4 (2.6)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.3)	10 (1.7)
うつ病	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	7 (1.2)
神経過敏	2 (1.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (0.8)
異常な夢	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	3 (0.5)
攻撃性	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)
不安	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	3 (0.5)
リビドー減退	0	0	0	3 (2.0)	3 (0.5)
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
激越	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.3)
離人症	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
抑うつ気分	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
落ち着きのなさ	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
自殺企図	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
アルコール乱用	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
不安障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
解離性障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
リビド消失	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
パニック発作	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
涙ぐむ	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
思考異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.0)	7 (1.2)
夜間頻尿	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
頻尿	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎仙痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
腎臓痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
尿閉	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
尿臭異常	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	3 (2.1)	0	5 (3.3)	9 (1.5)
月経困難症	0	3 (2.1)	0	1 (0.7)	4 (0.7)
乳房痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
射精遅延	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
勃起不全	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
不規則月経	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
不正子宮出血	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	4 (2.8)	4 (2.7)	4 (2.7)	13 (2.2)
口腔咽頭痛	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)	4 (0.7)
呼吸困難	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (0.5)
咳嗽	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
喘息	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
鼻閉	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
窒息感	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)

表 2.7.6.30-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.0)	11 (7.6)	15 (10.1)	12 (8.0)	44 (7.4)
多汗症	2 (1.3)	5 (3.5)	4 (2.7)	3 (2.0)	14 (2.4)
そう痒症	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.0)
全身性そう痒症	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (0.8)
蕁麻疹	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (0.7)
寝汗	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
発疹	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.5)
湿疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
脱毛症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
紅斑	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚変色	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	2 (1.4)	4 (2.7)	6 (1.0)
高血圧	0	0	0	3 (2.0)	3 (0.5)
血腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
ほてり	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.2.1（5.3.5.1-1）から引用

治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を表 2.7.6.30-18 に示す。

Lu AA21004 5、10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心、口内乾燥、頭痛及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.30-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
有害事象発現例数	61 (40.4)	68 (47.2)	72 (48.6)	85 (56.7)	286 (48.2)
心臓障害	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	8 (1.3)
動悸	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)	4 (0.7)
頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	4 (2.6)	2 (1.4)	3 (2.0)	6 (4.0)	15 (2.5)
回転性めまい	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	8 (1.3)
耳鳴	2 (1.3)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (1.0)
耳管閉塞	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
聴覚過敏	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
眼障害	0	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.0)
霧視	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
視力障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
眼の異常感	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
調節障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	24 (15.9)	40 (27.8)	40 (27.0)	56 (37.3)	160 (27.0)
悪心	10 (6.6)	24 (16.7)	27 (18.2)	36 (24.0)	97 (16.4)
下痢	6 (4.0)	6 (4.2)	5 (3.4)	4 (2.7)	21 (3.5)
口内乾燥	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (4.1)	9 (6.0)	21 (3.5)
便秘	2 (1.3)	6 (4.2)	5 (3.4)	7 (4.7)	20 (3.4)
上腹部痛	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	8 (1.3)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.4)	0	5 (3.3)	8 (1.3)
腹部不快感	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (1.0)
消化不良	0	2 (1.4)	0	4 (2.7)	6 (1.0)
腹部膨満	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (0.5)
胃炎	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.5)
腹痛	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
鼓腸	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
舌発疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.3)	6 (4.2)	11 (7.4)	12 (8.0)	34 (5.7)
疲労	2 (1.3)	5 (3.5)	3 (2.0)	5 (3.3)	15 (2.5)
口渇	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	4 (0.7)
無力症	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
倦怠感	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.5)
胸部不快感	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
熱感	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
予想外の治療反応	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
易刺激性	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
粘膜乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
不活発	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	3 (2.0)	0	3 (0.5)
肝機能異常	0	0	3 (2.0)	0	3 (0.5)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	3 (2.1)	0	4 (2.7)	9 (1.5)
気管支炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
気道感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
消化管感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.30-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	4 (2.6)	4 (2.8)	4 (2.7)	1 (0.7)	13 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
血中尿酸増加	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
白血球数減少	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
心電図 QT 短縮	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
眼圧上昇	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
体重増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	6 (4.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (1.5)
食欲減退	1 (0.7)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	5 (0.8)
食欲亢進	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.3)
高血糖	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
低血糖症	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (4.0)	12 (2.0)
筋力低下	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
四肢痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
関節痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
四肢不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋痙縮	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
筋緊張	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
筋攣縮	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
頚部痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	23 (15.2)	27 (18.8)	24 (16.2)	33 (22.0)	107 (18.0)
頭痛	14 (9.3)	9 (6.3)	12 (8.1)	15 (10.0)	50 (8.4)
浮動性めまい	4 (2.6)	6 (4.2)	5 (3.4)	10 (6.7)	25 (4.2)
傾眠	2 (1.3)	7 (4.9)	7 (4.7)	6 (4.0)	22 (3.7)
鎮静	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.0)	6 (1.0)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)
錯感覚	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.3)
注意力障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
体位性めまい	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
味覚異常	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
片頭痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
精神運動亢進	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
昏迷	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
稽留流産	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)

表 2.7.6.30-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
精神障害	11 (7.3)	5 (3.5)	8 (5.4)	14 (9.3)	38 (6.4)
不眠症	1 (0.7)	0	3 (2.0)	7 (4.7)	11 (1.9)
うつ病	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.8)
神経過敏	2 (1.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (0.8)
異常な夢	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	3 (0.5)
攻撃性	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)
不安	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	3 (0.5)
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
自殺念慮	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
激越	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.3)
抑うつ気分	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
リビドー減退	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.3)
不安障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
離人症	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
解離性障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
リビド消失	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
自殺企図	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
涙ぐむ	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
思考異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
頻尿	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)	4 (0.7)
乳房痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
射精遅延	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
勃起不全	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
不正子宮出血	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.5)
呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
鼻漏	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
窒息感	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	9 (6.3)	12 (8.1)	7 (4.7)	30 (5.1)
多汗症	2 (1.3)	5 (3.5)	4 (2.7)	2 (1.3)	13 (2.2)
全身性そう痒症	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (0.8)
寝汗	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (0.5)
発疹	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.3)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
脱毛症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
高血圧	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.3)
ほてり	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

総括報告書改訂版 1 16.1.9.3.2_Table 3.1.2.4（5.3.5.1-1）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

① 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.30-19 に、重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.30-20 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、Lu AA21004 20 mg 群の 1 例でみられた自殺企図及び自殺念慮並びに他の 1 例でみられた稽留流産であった。

表 2.7.6.30-19　重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
有害事象発現例数	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	8 (1.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
胃腸炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
失神	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
稽留流産	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
自殺企図	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (0.3)
うつ病	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
腎仙痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書改訂版 1 Table 12.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	日本人 男性 4[redacted]歳	20[redacted]/01/21 20[redacted]/02/17	自殺念慮	20[redacted]/02/17 （28）	20[redacted]/03/17	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
				自殺企図	20[redacted]/02/19 （30）	20[redacted]/02/20	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				企図的過量投与	20[redacted]/02/19 （30）	20[redacted]/02/20	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬 [a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS F	－	治験薬の中止時点において、臨床上重要な自殺念慮の悪化を認めており、その 2 日後に被験者が自殺目的で衝動的に過量服用を行っていることから、発現した事象は原疾患の自然経過に伴うものであると考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白色人種（又は白人、ヒスパニックを含む） 男性 5[redacted] 歳	20[redacted]/07/05 20[redacted]/08/30	腎仙痛	20[redacted]/07/08 （4）	20[redacted]/07/09	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
				疲労	20[redacted]/07/25 （21）	20[redacted]/08/08	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				偶発的過量投与	20[redacted]/08 （-）	-	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
足骨折 ヘリコバクター性胃炎 椎間板突出	－	－	被験者は関連する病歴（lingual titubation、reflux gastritis）を有し、毎日アルコール摂取している喫煙者であり、治験薬投与前より腎疝痛を訴えていた。治験責任医師は治験薬との関連はなしと判断している。他の要因も認められず、治験開始前より存在していたと考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.7.4、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	白色人種（又は白人、ヒスパニックを含む） 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/07/19 20[redacted]/09/14	悪心	20[redacted]/07/19 （1）	20[redacted]/08/09	たぶん関連あり	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				多汗症	20[redacted]/08/18 （31）	20[redacted]/10/05	たぶん関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				嘔吐	20[redacted]/08/25 （38）	20[redacted]/09/07	たぶん関連あり	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				食欲減退	20[redacted]/08/25 （38）	20[redacted]/09/15	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				嘔吐	20[redacted]/09/08 （52）	20[redacted]/09/15	たぶん関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				失神	20[redacted]/09/19 （63）	20[redacted]/09/20	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
頭蓋内動脈瘤	－	－	頭蓋内動脈瘤などの既往を有し、元喫煙者であり、治験薬の最終投与から 5 日後、子宮内避妊器具を装着後、失神を発現した。治験薬との時間的関連性はないと考えられた。治験責任医師の見解では、治験薬との関連はないと判断されており、治験責任医師と同様に考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	白色人種（又は白人、ヒスパニックを含む） 男性 4[redacted] 歳	20[redacted]/04/12 20[redacted]/06/11	うつ病	20[redacted]/04/30 （19）	20[redacted]/05/13	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				アルコール乱用	20[redacted]/05/09 （28）	20[redacted]/05/09	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				交通事故	20[redacted]/06/15 （65）	20[redacted]/06/15	関連なし	中等度	非重篤	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	重篤	投与量変更せず	回復
				アルコール乱用	20[redacted]/06/15 （65）	20[redacted]/06/15	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	－	－	本剤がアルコール乱用によるうつ病を発症することは、作用機序から考えられず、またこれまでの本剤の安全性情報からも本剤によるものと考えられないことから、治験責任医師の見解と同様、治験薬との因果関係は関連なしと考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	アジア人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/11/29 20[redacted]/01/20	不眠症	20[redacted]/11/29 （1）	-	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				胃腸炎	20[redacted]/12/01 （3）	20[redacted]/12/06	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				浮動性めまい	20[redacted]/12/08 （10）	20[redacted]/12/11	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				胃腸炎	20[redacted]/01/11 （44）	20[redacted]/01/14	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	－	－	ウイルス感染症によるものであり、治験責任医師の見解と同様、治験薬との因果関係は関連なしと考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	日本人 男性 2[redacted] 歳	20[redacted]/05/22 20[redacted]/06/23	胃炎	20[redacted]/05/24 （3）	20[redacted]/07/13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				下痢	20[redacted]/05/24 （3）	20[redacted]/06/10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				湿疹	20[redacted]/05/25 （4）	-	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				鼻咽頭炎	20[redacted]/06/03 （13）	-	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				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	重篤	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	重篤	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	重篤	投与量変更せず	回復
				企図的過量投与	20[redacted]/07/06 （46）	20[redacted]/07/11	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	デキストロメトルファン臭化水素酸塩 ジフルプレドナート ロラタジン ロキソプロフェンナトリウム ポビドンヨード	2011/06/21 に発現した自殺企図 VISIT 5（20[redacted]/6/18 実施）から 20[redacted]/6/21 の自殺企図発現まで、被験者の精神状態に関連する大きなイベントはなかったが、慢性的な金銭的不安や体調の不良があったことを確認した。本試験中止（2011/6/24）から 20[redacted]/6/28 の自殺企図発現までには、慢性的な金銭的不安や体調の不良に加え、発現当日に親からの援助を拒否されており、精神的な負担も増加したと考えられる。また、本試験中止時において処方した薬剤を服用中での事象発現であった。それらのことから治験薬以外の要因によって発現した可能性もあると考えられ、治験薬服用による可能性は低いと判断するが、20[redacted]/6/21 及び 20[redacted]/6/22 に発現した自殺企図は治験薬服薬中での出来事であり、	20[redacted]/06/21 に発現した自殺企図 MADRS スコアはスクリーニング時で 37 から VISIT 5 では 24、自殺念慮の項目はスクリーニング時から VISIT 4 までがいずれも"2"、VISIT 5 が"0"と、治験薬の投与に伴い多少の改善傾向がみられていたが、その 1 週間後に MADRS スコアが 58 と急激に増悪し、試験を中止した。うつ病の初発から 4 年以上が経過し、過去には大量服薬、アルコール多飲による自殺企図歴が 2 回ある。また、試験中の MADRS スコア「感情を持てないこと」は、VISIT 2 及び VISIT 3 ではともに"4"、VISIT 4 が"0"、VISIT 5 が"2"と安定していないことから、被験者は周囲の状況等に影響を受けやすいことが推察される。 さらに、VISIT 5 から試験中止までに被験者には金銭的不安がみられている。また、試験中止後も両親から金銭的

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

既往歴 ［基本語］	併用薬 [a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
		20[redacted]/6/28 の自殺企図発現と一連の事象であるとしていることから、最終的な判断として治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。 20[redacted]/06/21 に発現した自殺念慮 自殺企図の発現時において、自殺念慮は持続しており、当該事象が自殺企図の発現要因であることから、当該事象と自殺企図における治験薬との因果関係には一貫性があると考えられるため、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。 20[redacted]/07/06 に発現した自殺企図 発現当日に被験者が家族とのトラブルによって精神的負担がかなり増したことがきっかけとなっていると考えられる。また、治験薬の最終服用から 13 日が経過しており、時間的に明白な相関関係はないと考えられるため、治験薬との因果関係は「関係はなし」と判断した。	援助を拒否されたことにより、自殺企図を再度発現している。 以上のことから、被験者自身の金銭的不安等の要因がきっかけとなった可能性が高いと考える。 20[redacted]/06/21 に発現した自殺念慮 薬物の大量服薬による自殺企図について被験者の話によれば、家族に生計援助を拒否されたこと、学校の自主退学等の理由から家族と喧嘩となり、その後一度薬物を服用した。被験者自身の金銭的不安等から事象が発現する前の 1～2 週間に計 4 回自殺を企図した。これらを考えると、被験者は不安定な精神状態にあったと考えられる。このような精神的状況の下で、発現同日の家族との喧嘩が引き金になり、衝動的に薬物を大量服薬したと思われる。治験薬の最終投与から 13 日後に発現したため、治験薬との関連はなしと考える。 20[redacted]/07/06 に発現した自殺企図 自殺念慮の程度は、最初の自殺企図の評価にみられるように VISIT 2（二重盲検期間に入った日）から VISIT 5 までの期間中、C-SSRS による評価では"1"と安定していた。試験中止時にスコアは急速に"5"に悪化した。したがって、事象発現前後で発生した金銭的な懸念が直接的な引き金となった可能性が高い。 自殺念慮は、治験薬の投与中止後も持続し、入院治療が必要であることを考えると、深刻であると評価された。しかし、家族からの生計援助を拒否されたことで金銭的な懸念がさらに高まったほか、学校の自主退学についての家族との喧嘩が自殺念慮を悪化させたと考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白色人種（又は白人、ヒスパニックを含む） 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/04/12 20[redacted]/05/17	疲労	20[redacted]/04/12 （1）	20[redacted]/04/26	たぶん関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				四肢痛	20[redacted]/04/13 （2）	20[redacted]/04/14	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				不眠症	20[redacted]/05/03 （22）	20[redacted]/05/23	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				乳房痛	20[redacted]/05/12 （31）	20[redacted]/05/17	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				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	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
乳癌 胃炎 B 型肝炎	－	－	発現が治験薬投与終了後、約 4 週経過しているものの、詳細情報が得られておらず、治験薬との関連を完全に否定することはできない。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	白色人種（又は白人、ヒスパニックを含む） 女性 4[redacted] 歳	20[redacted]/09/20 20[redacted]/11/14	筋骨格痛	20[redacted]/09/22 （3）	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				疲労	20[redacted]/10/01 （12）	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				気管支炎	20[redacted]/10/01 （12）	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				筋硬化症	20[redacted]/11/14 （56）	-	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				腎盂腎炎	20[redacted]/11/27 （69）	-	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				血栓性静脈炎	20[redacted]/12/03 （75）	-	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
虫垂炎 慢性扁桃炎	アモキシシリン ETORICOXIB スルピリン水和物	－	投与中止期間（二重盲検投与期間終了13日経過後）、中等度の強い痛みを感じていた。治験薬との時間的関連性はないと考えられた。治験責任医師の見解では、治験薬との関連はないと判断された。他の要因によるものと考えられ、治験責任医師の見解と同様、治験薬との因果関係は関連なしと考える。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書改訂版 1 16.2.1.1、16.2.4.6、16.2.4.7、16.2.5.1.1、16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

② 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）を表 2.7.6.30-21 に、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.30-22 に示す。

Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群で合計 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、悪心、便秘、頭痛及び自殺念慮であった。

表 2.7.6.30-21　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)	全体 (n=593)
有害事象発現例数	6 (4.0)	2 (1.4)	8 (5.4)	8 (5.3)	24 (4.0)
心臓障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (3.3)	10 (1.7)
悪心	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	6 (1.0)
便秘	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)
腹痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
鼓腸	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
嘔吐	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.5)
無力症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
倦怠感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
粘膜乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
肝機能異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.3)
感染性腸炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
四肢痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
神経系障害	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (0.7)
頭痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
傾眠	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
精神障害	3 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.0)
自殺念慮	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)
うつ病	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (0.3)
激越	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
自殺企図	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.3)
腎臓痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
尿閉	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.3)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書改訂版 1 Table 12.m（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.30-22　中止に至った有害事象の一覧（安全性データの解析対象集団、投与期間）

被験者識別コード	投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	プラセボ群	自殺企図	関連なし
		企図的過量投与	関連なし
		自殺念慮 [a]	関連なし
[redacted]	プラセボ群	激越 [a]	関連あるかもしれない
		不安障害	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	うつ病 [a]	関連なし
		下痢	関連なし
		頭痛	関連なし
[redacted]	プラセボ群	腹痛 [a]	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	浮動性めまい	関連あるかもしれない
		ウイルス性気道感染 [a]	関連なし
[redacted]	プラセボ群	感染性腸炎 [a]	関連なし
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	悪心	たぶん関連あり
		頭痛	たぶん関連あり
		回転性めまい [a]	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	悪心	たぶん関連あり
		悪心 [a]	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	自殺念慮 [a]	関連あるかもしれない
		下痢	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	倦怠感 [a]	関連あるかもしれない
		頭痛 [a]	関連あるかもしれない
		悪心 [a]	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	全身性そう痒症	関連あるかもしれない
		全身性そう痒症 [a]	関連あるかもしれない
		血腫	関連なし
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	肝機能異常 [a]	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	うつ病 [a]	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	第一度房室ブロック	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	粘膜乾燥 [a]	たぶん関連あり
		皮膚灼熱感 [a]	たぶん関連あり
		便秘 [a]	たぶん関連あり
		四肢痛 [a]	たぶん関連あり
		傾眠 [a]	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	悪心 [a]	関連あるかもしれない
		上腹部痛	関連あるかもしれない
		便秘	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	自殺企図 [a]	関連あるかもしれない
		企図的過量投与	関連なし
		自殺企図	関連なし
		自殺念慮 [a]	関連あるかもしれない
		下痢	関連あるかもしれない
		胃炎	関連あるかもしれない
		湿疹	関連なし
		鼻咽頭炎	関連なし
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	腎臓痛 [a]	関連なし
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	悪心	たぶん関連あり
		頭痛	たぶん関連あり
		全身性そう痒症	関連あるかもしれない
		リビド消失	たぶん関連あり
		鼓腸 [a]	たぶん関連あり
		便秘 [a]	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	アルコール性肝疾患 [a]	関連なし
[redacted]	Lu AA21004 20 mg 群	悪心 [a]	関連あるかもしれない

表 2.7.6.30-22　中止に至った有害事象の一覧（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	Lu AA21004 20 mg	浮動性めまい [a]	関連あるかもしれない
		無力症 [a]	関連あるかもしれない
		無力症 [a]	関連あるかもしれない
		悪心 [a]	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 20 mg	悪心	関連あるかもしれない
		悪心 [a]	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 20 mg	便秘 [a]	たぶん関連あり
		嘔吐 [a]	たぶん関連あり
		頭痛 [a]	たぶん関連あり
		尿閉 [a]	たぶん関連あり
		上腹部痛 [a]	たぶん関連あり

a. 中止に至った有害事象
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書改訂版 1 16.2.7.1（5.3.5.1-1）から引用

3）自殺念慮及び自殺行動

C-SSRS を用いた評価で、自殺念慮及び自殺行動の各質問に「はい」と回答した被験者数の割合に、プラセボ群と Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群との間で大きな違いはみられなかった〔総括報告書改訂版 1 Table 12.h（5.3.5.1-1）〕。

4）中止後症状

投与中止期間（投与終了 1 及び 2 週後）における DESS 合計スコア（平均値）では、プラセボ群と Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群との間で臨床的に問題となる違いはみられなかった〔総括報告書改訂版 1 Table 12.j（5.3.5.1-1）〕。

5）臨床検査

血液生化学検査及び血液学的検査では、臨床検査値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に、プラセボ群と Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群との間で臨床的に問題となる違いはみられなかった。

PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者の割合を表 2.7.6.30-23 に示す。

Lu AA21004 5、10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現したものは、LDL コレステロール（Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群でそれぞれ 5.5%、7.6%及び 9.8%）であった。

尿検査では、いずれの群でも臨床的に問題があるとは判断されず、有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.6.30-23　PCS の基準に該当する臨床検査値を示した被験者（安全性データの解析対象集団、投与期間）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)
血液生化学検査					
アルブミン	≤2.5 g/dL	0	0	0	0
AST	≥3×ULN	0	0	1 (0.7)	0
ALT	≥3×ULN	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
アルカリホスファターゼ	≥3×ULN	0	0	0	0
総ビリルビン	≥2 mg/dL	1 (0.7)	2 (1.4)	0	2 (1.4)
クレアチニン	≥1.5×ULN	0	0	0	0
クレアチンキナーゼ	≥2×ULN	3 (2.1)	4 (2.9)	3 (2.1)	3 (2.1)
尿酸	≤0.7×LLN	0	0	0	0
	≥1.3×ULN	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
糖	≤0.7×LLN 又は ≥2.5×ULN	0	0	0	0
カリウム	≤3.0 mEq/L	0	1 (0.7)	0	0
	≥5.5 mEq/L	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.4)	5 (3.5)
ナトリウム	≤125 mEq/L 又は ≥155 mEq/L	0	0	0	0
カルシウム	≤0.8×LLN	0	0	0	1 (0.7)
	≥1.2×ULN	0	0	0	0
トリグリセリド	≥1.5×ULN	4 (3.0)	3 (2.4)	4 (3.1)	2 (1.5)
総コレステロール	≥1.5×ULN	0	1 (0.8)	0	0
HDL コレステロール	≥1.5×ULN	0	3 (2.4)	2 (1.5)	4 (3.0)
LDL コレステロール	≥1.5×ULN	9 (6.7)	7 (5.5)	10 (7.6)	13 (9.8)
血液学的検査					
赤血球	≤0.9×LLN	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0
	≥1.1×ULN	0	0	0	1 (0.7)
白血球	$\leq 2.8\times10^3/\mu L$	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)
	$\geq 16\times10^3/\mu L$	1 (0.7)	0	0	0
ヘモグロビン	≤0.9×LLN	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.5)
ヘマトクリット	≤0.9×LLN	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
血小板	$\leq 75\times10^3/\mu L$ 又は $\geq 700\times10^3/\mu L$	0	0	0	0
好中球	≤15%	0	0	0	0
好酸球	≥10%	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
好塩基球	≥5%	0	0	0	0
リンパ球	≤10%	0	0	1 (0.7)	0
	≥80%	0	0	0	0
単球	≥20%	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書改訂版 1 Table 12.o、Table 12.p（5.3.5.1-1）から引用

6）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図パラメータ（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に、プラセボ群と Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群との間で臨床的に問題となる違いはみられなかった。

PCS の基準に該当するバイタルサイン又は体重を示した被験者の割合を表 2.7.6.30-24 に示す。

Lu AA21004 5、10 又は 20 mg 群で 5%以上の頻度で発現したものはなかった。

表 2.7.6.30-24　PCS の基準に該当するバイタルサイン又は体重を示した被験者（安全性データの解析対象集団、投与期間）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)
収縮期血圧	≤90 mmHg かつ≤-20 mmHg の変化	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
	≥180 mmHg かつ≥20 mmHg の変化	0	0	1 (0.7)	0
拡張期血圧	≤50 mmHg かつ≤-15 mmHg の変化	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
	≥105 mmHg かつ≥ 15 mmHg の変化	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (0.7)
脈拍数	≤50 bpm かつ≤-15 bpm の変化	0	0	0	0
	≥120 bpm かつ≥15 bpm の変化	0	0	0	1 (0.7)
体重	≤-7%の変化	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	≥7%の変化	2 (1.4)	1 (0.7)	0	4 (2.8)

例数（%）
総括報告書改訂版 1 Table 12.r（5.3.5.1-1）から引用

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を表 2.7.6.30-25 に示す。いずれかの投与群で 5%以上の頻度で発現したものはなかった。

表 2.7.6.30-25　PCS の基準に該当する心電図パラメータを示した被験者（安全性データの解析対象集団、投与期間）

検査項目	PCS の基準	プラセボ群 (n=151)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=144)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=148)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=150)
心拍数	≤50 bpm かつ≤-15 bpm の変化	0	0	1 (0.7)	0
	≥120 bpm かつ≥15 bpm の変化	0	0	0	0
PR 間隔	<120 msec	5 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (2.8)
	≥250 msec	1 (0.7)	0	0	0
RR 間隔	<500 msec かつ≤-200 msec の変化	0	0	0	0
	>1200 msec かつ≥200 msec の変化	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)
QRS 間隔	<40 msec	0	0	0	0
	>150 msec	0	0	2 (1.4)	0
QT 間隔	<280 msec 又は>500 msec	0	0	0	0
QTcF 間隔	<340 msec かつ<-60 msec の変化 又は >500 msec かつ>60 msec の変化	0	0	0	0
QTcB 間隔	<340 msec かつ<-60 msec の変化 又は >500 msec かつ>60 msec の変化	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書改訂版 1 Table 12.s（5.3.5.1-1）から引用

7）妊娠

Lu AA21004 20 mg 群の 1 例で妊娠が報告され、試験を中止した。当該被験者はその後、稽留流産した。この稽留流産は重篤な有害事象として報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された（表 2.7.6.30-20 参照）。

2.7.6.30.3 結論

（1）有効性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の主解析（ANCOVA）では、Lu AA21004 5、10 及び 20 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 8 週間投与したとき、主要評価項目のその他の解析（MMRM）では、多重性を考慮していないものの、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 8 週間投与したとき、一部の副次評価項目（MADRS 反応率、CGI-I スコア、CGI-S スコアのベースラインからの変化量及び SDS 合計スコアのベースラインからの変化量）では、プラセボ群に比べ Lu AA21004 10 及び 20 mg 群の有効性が示唆された。

（2）安全性

- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 8 週間投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。Lu AA21004 5、10 又は 20 mg 群で最も発現頻度の高い有害事象は悪心であった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 8 週間投与終了した後の忍容性は良好であり、臨床的に問題となる中止後症状はみられなかった。
- 大うつ病性障害患者に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を 8 週間投与したとき、臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図で臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.31 国内第 3 相二重盲検比較試験（5、10 mg）（CCT-003 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.5.1-2

2.7.6.31.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.31-1 に示す。

表 2.7.6.31-1　試験の概要

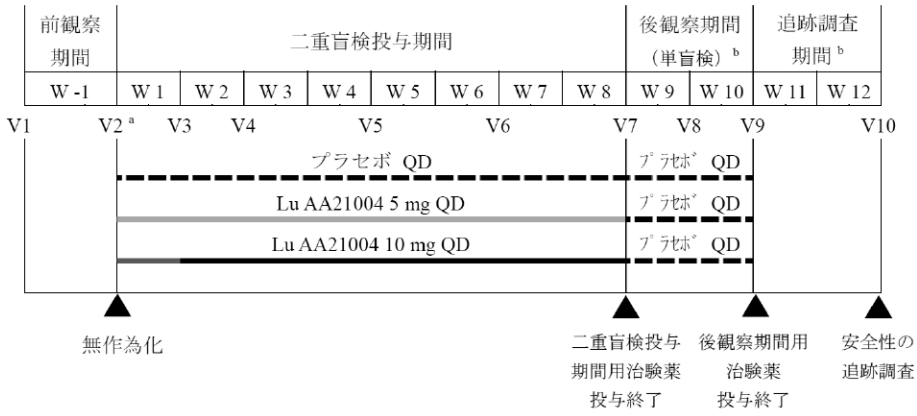
項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 日本人の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004（5 及び 10 mg）を 8 週間投与したときの有効性を評価する。 **副目的** 日本人の大うつ病性障害患者を対象として、Lu AA21004 を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 **その他の目的** 母集団薬物動態解析のため、Lu AA21004 及び代謝物 Lu AA34443、Lu AA39835 の血漿中薬物濃度を測定する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、並行群間比較試験である。被験者をプラセボ群、Lu AA21004 5、10 mg 群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。8 週間の二重盲検投与期間後、中止後症状を評価するため、2 週間の単盲検の後観察期間を設定した。二重盲検投与期間後 4 週目に安全性の追跡調査（来院又は電話）を実施した。試験デザインの概要を以下に示す。  W：Week（週）、V：VISIT（来院）、QD：1 日 1 回 a. 無作為化は投与開始前日（Day-1）に実施する。被験者は翌日（Day 1）から服薬を開始する。 b. 本試験に引き続き長期継続投与試験（OCT-001 試験）に参加する被験者については、本試験の後観察期間及び追跡調査期間の調査は実施しない。
実施施設数	57 施設（日本）
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) 試験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 試験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者。 (3) DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害である者（分類コード 296.2x 及び 296.3x）。 (4) 性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である者。 (5) 現在の大うつ病エピソードが前観察期間開始時に 3 ヵ月以上持続している者。 (6) 前観察期間開始時及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 26 以上である者。 (7) 前観察期間開始時及びベースライン時に CGI-S スコアが 4 以上である者。

表 2.7.6.31-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(8)　避妊治療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、同意取得時から追跡調査期間終了まで、日常的に適切な避妊の実施に同意した者。 **除外基準** (1)　次のいずれか 1 つ以上の条件を満たす者。 · DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者（MINI により評価する）。ただし、DSM-IV-TR により定義される不安障害の診断基準を満たしていない限り、不安症状を併発する者でも適格とした。 · DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む）の合併又は既往を有する者。 · DSM-IV-TR により定義される物質関連障害（ニコチン及びカフェインを除く）の合併又は既往を有する者。前観察期間開始時及びベースライン時の尿中薬物検査の結果が陽性である者。 · 臨床的に問題となる神経学的障害（てんかんを含む）の合併又は既往を有する者。 · 神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病等）を有する者。 · 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR の II 軸に該当する障害を有する者。 (2)　慢性肝疾患を有する者。 (3)　重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (4)　肝機能障害、腎機能障害又は心血管、肺、消化管、内分泌、神経学的、リウマチ性、免疫学的、感染性、新生物、皮膚及び皮下組織疾患又は代謝障害等の臨床的に問題となる不安定な疾患を有する者。 (5)　現在及び過去のうつ病エピソードに対し、2 種類以上の抗うつ薬を十分量かつそれぞれ 6 週間以上投与しても治療効果が得られなかったと治験責任医師又は治験分担医師に判断された者。 (6)　前観察期間開始から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法若しくは経頭蓋反復磁気刺激を受けた者、又は試験期間中にこれらの療法を行う予定がある者。 (7)　特別な認知行動療法、心理療法を現在受けている、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。 (8)　明らかな自殺リスクを有する者、前観察期間開始時又はベースライン時の MADRS の Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者、又は前観察期間開始時から過去 6 ヵ月以内に自殺企図があった者。 (9)　治験薬投与開始前の所定の期間に併用禁止薬を服用していた者、又は試験期間中にいずれかの併用禁止薬による治療が必要となることが予測される者。 (10)　治験薬投与開始前 12 週間以内（Day -84～）に他の治験薬の投与を受けた者。 (11)　前観察期間開始時及びベースライン時において治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のあるバイタルサイン異常があると判断された者 (12)　前観察期間開始時及びベースライン時において治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題のある心電図異常があると判断された者。 (13)　前観察期間開始時の臨床検査値においていずれかの項目が基準値の範囲外を示し、治験責任医師又は治験分担医師が安全性に潜在的なリスクを有すると判断した者。 (14)　妊娠している又は授乳中の女性。 (15)　同意取得時から本試験の追跡調査期間終了までに妊娠を希望する女性。 (16)　過去に本試験に参加したことがある者又は過去に実施された試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (17)　治験責任医師又は治験分担医師により、本試験における安全性、忍容性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある疾患に罹患、又は薬剤を服用していると判断された者。 (18)　治験責任医師又は治験分担医師により、その他の何らかの理由で不適格と判断された者。

表 2.7.6.31-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量及び投与期間	二重盲検投与期間：Lu AA21004 5、10 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。 後観察期間（単盲検）：プラセボを 2 週間投与した。 いずれの期間も、Lu AA21004 又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に、経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率（反応とは MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合と定義する） · 投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合と定義する） · 投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 · 投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア · 投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量 その他の評価項目 · 各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における MADRS 反応率 · 各評価時点における MADRS 寛解率 · 各評価時点における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量 · 各評価時点における CGI-I スコア · 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** · 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、体重及び診察 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価） · 中止後症状（DESS を用いた評価） **その他** · Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の血漿中濃度 · 薬物代謝酵素（CYP2D6 及び CYP2C19）の遺伝子多型解析
解析方法	**解析対象集団** · 最大の解析対象集団： 無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 · 治験実施計画書に適合した対象集団： 最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者 · 安全性データの解析対象集団： 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** (1)　主要評価項目 1）　主解析 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量〔投与 8 週時点（LOCF）－ベースライン〕について、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。多重性の調整については、Fisher の least significant difference 法を用いて行った。すなわち、上記モデルのもと投与群について Overall F 検定を実施したうえで、有意であった場合に限り、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、各投与群間の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の比較及び Lu AA21004 5 mg 群と Lu AA21004 10 mg 群の比較を行うこととした。

表 2.7.6.31-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	2)　副解析 ・最大の解析対象集団を対象として、各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）による解析を行った。すなわち、MADRS 合計スコアの変化量を従属変数、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした以下の混合効果モデルを適用し、各評価時点における各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 なお、自由度の調整には Satterthwaite の方法を用い、被験者内の共分散構造には各被験者内で共通、かつ無構造を仮定した。 ・治験実施計画書に適合した対象集団を対象として、主解析と同様の解析を実施し、被験者及び被験者データの取扱い方法の違いによる結果の安定性を検討した。 3)　層別解析 最大の解析対象集団を対象とし、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、以下の各層別項目の層ごとに、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 年齢、性別、ベースライン時の MADRS 合計スコア、大うつ病の現在のエピソードのタイプ、現在のエピソードに対する薬剤治療 (2)　副次評価項目 最大の解析対象集団を対象として、以下の集計を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率について、投与群ごとに頻度集計を実施し、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。投与 8 週時点（LOCF）におけるそれぞれ MADRS 反応率及び MADRS 寛解率を従属変数、投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析を行い、プラセボ群に対する Lu AA21004 の各投与群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの HAM-D17 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し、各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアについて、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアを従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの CGI-S スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し、各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。 ・投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの SDS 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し、各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。

表 2.7.6.31-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(3)　その他の評価項目 最大の解析対象集団を対象として、MADRS 合計スコアについて、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（各評価時点－ベースライン）について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、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を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し、各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群の最小二乗平均値の投与群間差（Lu AA21004 の各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群と Lu AA21004 の各投与群との比較を行った。 (4)　有意水準、信頼係数 · 有意水準：5% · 信頼係数：95%（両側推測） **安全性の解析** 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 二重盲検投与期間用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。有害事象の発現頻度等を、投与群ごとに集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象が複数回発現した場合、その器官別大分類に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の事象が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、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。 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 ・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） 「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。治験薬との因果関係が否定できない有害事象と「関連なし」の事象が同一の被験者において発現した場合、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のカテゴリに 1 例として計上した。 「投与期間」：二重盲検投与期間用治験薬投与開始（VISIT 2）から治験薬投与終了（VISIT 9）又は中止時検査まで〔長期継続試験（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〕の期間 (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、バイタルサイン、体重及び心電図パラメータの実測値及び変化量（各評価時点－ベースライン時又は前観察期間開始時）について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出した。また、PCS について、頻度集計を実施した。 (3)　C-SSRS 各評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の各質問に「はい」と回答した被験者の割合を投与群ごとに算出した。 (4)　DESS 安全性データの解析対象集団のうち、後観察期間用治験薬を投与された全例を対象に、各評価時点において、DESS 合計スコア（全 43 症状のうち、前回の評価以降新たに発現又は既存症状が悪化した症状と回答した項目数）の要約統計量を投与群ごとに算出した。

表 2.7.6.31-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数及び設定根拠	**計画被験者数** 無作為化例として 360 例（1 投与群 120 例） **設定根拠** MADRS 合計スコアの変化量の共通の標準偏差を 8.2、Lu AA21004 各投与群（5 又は 10 mg 群）とプラセボ群の差を 3.0 と仮定し、有意水準 5%（両側）で、Lu AA21004 各投与群（5 又は 10 mg 群）とプラセボ群の比較を 2 標本 t 検定で行う際、80%の検出力を確保できる被験者数として、360 例（1 投与群 120 例）を設定した。なお、このとき Overall F 検定における検出力は 83%となる。
試験期間	試験開始日：2011 年 5 月 13 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2012 年 12 月 21 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 2.7.6.31-2 に示す。

表 2.7.6.31-2　試験スケジュール

	前観察期間	二重盲検投与期間						後観察期間（単盲検）[a]		追跡調査期間[a]
VISIT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Week	-	-	1	2	4	6	8	9	10	12
Day[b]	-7	-1[c]	7	14	28	42	56[d]	63[e]	70[e]	84[f]
同意取得	X[g]									
選択／除外基準	X	X[h]								
診断	X									
被験者背景／既往歴	X									
前治療薬	X									
診察	X						X			
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重・身長[i]	X	X			X		X			
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
合併症	X	X								
臨床検査[j]	X	X			X		X			
妊娠検査（hCG）[k]	X	X			X		X			(-)
薬物動態評価用採血					X		X			
尿中薬物スクリーニング検査	X	X								
12 誘導心電図	X	X			X		X			
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(-)
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DESS								X	X	
MADRS	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-D		X			X		X			
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X			
SDS		X			X		X			
IWRS へのアクセス		X					X			
無作為化		X								
治験薬の交付		X	X	X	X	X	X[l]	X		
治験薬の回収／服薬状況の確認			X	X	X	X	X	X	X	
CYP 遺伝子多型検討用採血		X								

a. 本試験に続き、OCT-001 試験に参加する被験者については本試験の後観察期間及び追跡調査期間の調査は実施しなかった。
b. VISIT の来院日はベースライン（Day -1）を基準とした。
c. ベースライン VISIT。無作為化前に中止した被験者については、PTE の評価を実施した。その他の検査・観察項目については治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に実施した。
d. 8 週間の二重盲検投与期間中に試験を中止した被験者に対しては、可能な限り早い時期に来院し、VISIT 7 と同一の評価（薬物動態解析のための採血及び後観察期間用治験薬の処方を除く）を実施した。
e. 後観察期間中に試験を中止した被験者に対しては、可能な限り早い時期に来院し、抗うつ薬の治療を開始する場合は、治療を開始する前に被験者を来院させ、VISIT 8 又は 9 と同一の評価・観察項目を実施した。
f. 安全性の追跡調査を二重盲検投与期間終了 4 週後に実施した。また、二重盲検投与期間中に試験を中止した被験者については、治験薬最終投与後 4 週目に実施した。追跡調査は来院又は電話による調査のいずれも可とした。追跡調査では VISIT 9（治験薬の投与を中止した場合には中止時の来院）において継続中の有害事象の転帰、追跡調査期間中に新たに発現した重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び妊娠（妊娠する可能性のある女性のみ）について確認した。
g. 併用禁止薬のウォッシュアウトを含むすべての試験手順に先立ち、同意を取得した。
h. ベースライン時に情報を更新した。
i. 身長は VISIT 1 のみ測定した。
j. VISIT 2、7 又は中止時は絶食下で検査を実施し、他の VISIT でも可能な限り絶食下で実施した。
k. 妊娠する可能性のある女性。VISIT 1 及び 7 又は中止時については血清 hCG、VISIT 2 及び 5 は尿中 hCG 検査を実施。
l. 本試験に続き、OCT-001 試験に参加する被験者については、後観察期間用治験薬は処方しなかった。

2.7.6.31.2 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 2.7.6.31-3 に示す。

366 例が無作為化され、二重盲検投与期間用治験薬の投与完了例は 338 例であった。中止例は 28 例であり、主な中止理由は、PTE 又は有害事象及び自発的な中止であった。

無作為化例のうち、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例（他の臨床試験にも重複登録の疑い）は、すべての解析対象集団から除外された。

最大の解析対象集団及び安全性データの解析対象集団はいずれも 365 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 355 例であった。

表 2.7.6.31-3　被験者の内訳（無作為化例）

	プラセボ群	Lu AA21004 5 mg 群	Lu AA21004 10 mg 群	全体
無作為化例	124	119	123	366
完了	113 (91.1)	112 (94.1)	113 (91.9)	338 (92.3)
中止	11 (8.9)	7 (5.9)	10 (8.1)	28 (7.7)
中止理由				
PTE 又は有害事象	6 (54.5)	3 (42.9)	4 (40.0)	13 (46.4)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)
追跡不能	1 (9.1)	0	0	1 (3.6)
自発的な中止	3 (27.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	8 (28.6)
有効性の欠如	1 (9.1)	2 (28.6)	1 (10.0)	4 (14.3)
服薬不遵守	0	0	1 (10.0)	1 (3.6)
最大の解析対象集団	124 (100.0)	119 (100.0)	122 (99.2)	365 (99.7)
治験実施計画書に適合した対象集団	118 (95.2)	117 (98.3)	120 (97.6)	355 (97.0)
安全性データの解析対象集団	124 (100.0)	119 (100.0)	122 (99.2)	365 (99.7)

例数（%）
総括報告書 Table 10.a、Table 11.a（5.3.5.1-2）から引用

（2）被験者背景及び他の基準値の特性

被験者背景及び他の基準値の特性を表 2.7.6.31-4 に示す。

プラセボ群では女性の割合が高かったが、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群では女性の割合が低かった。身長及び体重は、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群に比べプラセボ群で低かった。CYP2D6 表現型は、95%以上の被験者で EM 又は IM であった。UM は各投与群の 1 又は 2 例であり、PM は Lu AA21004 10 mg の 1 例のみであった。

表 2.7.6.31-4　被験者背景及び他の基準値の特性（無作為化例）

		プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=123)	全体 (n=366)
性別	男性	57 (46.0)	69 (58.0)	69 (56.1)	195 (53.3)
	女性	67 (54.0)	50 (42.0)	54 (43.9)	171 (46.7)
年齢（歳）		37.6 (10.67)	38.8 (10.85)	38.8 (10.99)	38.4 (10.83)
体重（kg）		60.86 (12.690)	62.18 (11.357)	62.11 (15.883)	61.71 (13.441)
身長（cm）		163.9 (8.46)	165.7 (8.45)	165.6 (8.51)	165.1 (8.49)
BMI（kg/m^2）		22.57 (4.016)	22.59 (3.366)	22.42 (4.306)	22.53 (3.911)
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)
エピソードのタイプ	単一性	76 (61.3)	70 (58.8)	68 (55.3)	214 (58.5)
	反復性	48 (38.7)	49 (41.2)	55 (44.7)	152 (41.5)
現在のエピソードに対する薬剤治療の有無	有	74 (59.7)	68 (57.1)	68 (55.3)	210 (57.4)
	無	50 (40.3)	51 (42.9)	55 (44.7)	156 (42.6)
MADRS 合計スコア		32.5 (4.50)	32.2 (4.81)	32.5 (4.93)	32.4 (4.74)
HAM-D 合計スコア		21.5 (4.48)	20.9 (4.12)	21.2 (4.43)	21.2 (4.34)
CGI-S スコア		4.6 (0.69)	4.5 (0.65)	4.5 (0.64)	4.5 (0.66)
SDS 合計スコア		15.4 (5.45)	15.5 (6.12)	15.2 (5.97)	15.4 (5.83)

平均値（標準偏差）、性別、CYP2D6 表現型、エピソードのタイプ及び現在のエピソードに対する薬剤治療の有無は例数（%）
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

① 主解析

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、Overall F 検定の結果を表 2.7.6.31-5 に示す。

投与群全体の効果に対する p 値が 0.05 を上回ったため、帰無仮説は棄却されなかった。よって、計画した解析はこの段階で中止した。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

表 2.7.6.31-5　Overall F 検定の結果（最大の解析対象集団、LOCF）

	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
Over All					
Model	3	1928.63	642.88	6.907	0.0002
Error	360	33505.40	93.07		
Corrected Total	363	35434.03			
TYPE III					
投与群	2	248.62	124.31	1.336	0.2643
ベースライン時の MADRS 合計スコア	1	1702.76	1702.76	18.295	<0.0001

総括報告書 Table 11.h（5.3.5.1-2）から引用

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.6.31-6 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-13.81、Lu AA21004 5 mg 群では-15.84 及び 10 mg 群では-14.85 であった。Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-2.03 及び-1.04 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.31-6　投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	123	-13.81 (0.870)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	-15.84 (0.885)	-2.03 (1.241)	-4.467, 0.413	0.1031
Lu AA21004 10 mg 群	122	-14.85 (0.874)	-1.04 (1.233)	-3.461, 1.387	0.4008

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2（5.3.5.1-2）から引用

② 副解析

各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析を行った結果（投与 8 週時点）を表 2.7.6.31-7 に示す。

投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-14.50、Lu AA21004 5 mg 群では-16.33 及び 10 mg 群では-15.36 であった。Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-1.83 及び-0.86 であり、主解析と同様、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.31-7　投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、MMRM）

投与群	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
		点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	-14.50 (0.850)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	-16.33 (0.853)	-1.83 (1.204)	-4.20, 0.54	0.1301
Lu AA21004 10 mg 群	-15.36 (0.844)	-0.86 (1.198)	-3.22, 1.49	0.4722

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

また、治験実施計画書に適合した対象集団を対象として、主解析と同様の解析を行った結果、主解析と同様の結果であった。

③ 層別解析

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、層別解析の結果を表 2.7.6.31-8 に示す。

表 2.7.6.31-8　部分集団を対象とした投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF）

		投与群	n	平均値（標準偏差）	プラセボ群との平均値の差	
					点推定値	95% CI
年齢	50 歳以下	プラセボ群	108	-14.3 (9.16)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	101	-14.9 (10.10)	-0.6	-3.24, 2.02
		Lu AA21004 10 mg 群	105	-14.1 (10.01)	0.1	-2.48, 2.70
	51 歳以上	プラセボ群	15	-10.8 (11.28)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	18	-20.8 (10.51)	-10.0	-17.72, -2.23
		Lu AA21004 10 mg 群	17	-19.6 (7.13)	-8.8	-15.52, -2.06
性別	男性	プラセボ群	57	-15.5 (9.51)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	69	-14.4 (9.56)	1.1	-2.27, 4.49
		Lu AA21004 10 mg 群	69	-14.4 (9.23)	1.2	-2.15, 4.48
	女性	プラセボ群	66	-12.3 (9.23)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	50	-17.6 (11.17)	-5.2	-8.99, -1.48
		Lu AA21004 10 mg 群	53	-15.6 (10.60)	-3.2	-6.84, 0.37
ベースライン時の MADRS 合計スコア	30 以下	プラセボ群	50	-12.9 (8.07)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	54	-11.9 (8.33)	0.9	-2.26, 4.13
		Lu AA21004 10 mg 群	47	-12.2 (9.43)	0.7	-2.84, 4.22
	31 以上	プラセボ群	73	-14.5 (10.31)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	65	-18.9 (10.83)	-4.4	-8.00, -0.88
		Lu AA21004 10 mg 群	75	-16.6 (9.74)	-2.1	-5.38, 1.14
エピソードのタイプ	単一性	プラセボ群	75	-15.7 (9.85)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	70	-15.8 (10.29)	-0.1	-3.44, 3.17
		Lu AA21004 10 mg 群	68	-15.8 (9.49)	-0.2	-3.38, 3.03
	反復性	プラセボ群	48	-11.0 (8.11)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	49	-15.7 (10.52)	-4.7	-8.53, -0.94
		Lu AA21004 10 mg 群	54	-13.7 (10.20)	-2.8	-6.41, 0.89
現在のエピソードに対する薬物治療	有	プラセボ群	74	-11.7 (8.85)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	68	-13.6 (9.84)	-1.8	-4.92, 1.28
		Lu AA21004 10 mg 群	68	-12.5 (9.91)	-0.8	-3.90, 2.33
	無	プラセボ群	49	-17.0 (9.57)	-	-
		Lu AA21004 5 mg 群	51	-18.7 (10.36)	-1.7	-5.67, 2.26
		Lu AA21004 10 mg 群	54	-17.9 (8.93)	-0.9	-4.53, 2.71

総括報告書 Table 11.m（5.3.5.1-2）から引用

2）副次評価項目

① MADRS 反応率

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率の解析結果を表 2.7.6.31-9 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.588 及び 1.282 であり、いずれの群でも統計学的に有意でなかった。

表 2.7.6.31-9　投与 8 週時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	反応例数（%）	オッズ比	95% CI	p 値
プラセボ群	123	49 (39.8)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	61 (51.3)	1.588	0.954, 2.643	0.0753
Lu AA21004 10 mg 群	122	56 (45.9)	1.282	0.772, 2.128	0.3377

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.1.1、Table 2.2.1.2（5.3.5.1-2）から引用

② MADRS 寛解率

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率の解析結果を表 2.7.6.31-10 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.471 及び 1.435 であり、いずれの群でも統計学的に有意でなかった。

表 2.7.6.31-10　投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	寛解例数（%）	オッズ比	95% CI	p 値
プラセボ群	123	27 (22.0)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	35 (29.4)	1.471	0.822, 2.635	0.1939
Lu AA21004 10 mg 群	122	35 (28.7)	1.435	0.802, 2.566	0.2234

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.2.1、Table 2.2.2.2（5.3.5.1-2）から引用

③ HAM-D17 合計スコア

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 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 2.7.6.31-11 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-1.15 及び-0.14 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.31-11　投与 8 週時点における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボとの最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	122	-8.40 (0.578)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	-9.56 (0.586)	-1.15 (0.824)	-2.775, 0.465	0.1617
Lu AA21004 10 mg 群	121	-8.54 (0.580)	-0.14 (0.820)	-1.747, 1.476	0.8687

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.3.1、Table 2.2.3.2（5.3.5.1-2）から引用

④ CGI-I スコア

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.31-12 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-0.22 及び-0.09 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.31-12　投与 8 週時点における CGI-I スコア（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボとの最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	123	2.66 (0.099)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	2.44 (0.100)	-0.22 (0.141)	-0.495, 0.059	0.1229
Lu AA21004 10 mg 群	122	2.57 (0.099)	-0.09 (0.140)	-0.366, 0.183	0.5135

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.4.1、Table 2.2.4.2（5.3.5.1-2）から引用

⑤ SDS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.31-13 に示す。

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-2.11 及び-1.11 であり、5 mg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.31-13　投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボとの最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
プラセボ群	122	-2.91 (0.504)	-	-	-
Lu AA21004 5 mg 群	119	-5.01 (0.510)	-2.11 (0.717)	-3.517, -0.697	0.0035
Lu AA21004 10 mg 群	121	-4.02 (0.506)	-1.11 (0.714)	-2.517, 0.291	0.1200

総括報告書 16.1.9.2.2_Table 2.2.5.1、Table 2.2.5.2（5.3.5.1-2）から引用

3）その他の評価項目

① MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（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 2.7.6.31-14 に示す。

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では、Lu AA21004 5 及び 10 mg 群のすべての評価時点で、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.31-14　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、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボとの最小二乗平均値の差	p 値
Week 1	プラセボ群	122	-4.44 (0.459)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	119	-3.97 (0.465)	0.47	0.4715
	Lu AA21004 10 mg 群	121	-3.72 (0.461)	0.73	0.2652
Week 2	プラセボ群	119	-7.82 (0.595)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	119	-6.63 (0.595)	1.19	0.1581
	Lu AA21004 10 mg 群	120	-6.87 (0.593)	0.96	0.2563
Week 4	プラセボ群	116	-10.17 (0.724)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	117	-11.27 (0.721)	-1.10	0.2814
	Lu AA21004 10 mg 群	120	-10.42 (0.712)	-0.24	0.8109
Week 6	プラセボ群	113	-13.01 (0.814)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	112	-14.33 (0.818)	-1.32	0.2550
	Lu AA21004 10 mg 群	116	-13.70 (0.804)	-0.68	0.5498
Week 8	プラセボ群	113	-14.82 (0.849)	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	112	-16.60 (0.853)	-1.78	0.1404
	Lu AA21004 10 mg 群	113	-16.00 (0.849)	-1.17	0.3303

総括報告書 Table 11.s、16.1.9.2.2_Table 2.3.1.3（5.3.5.1-2）から引用

② CGI-S スコアのベースラインからの変化量

各評価時点（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 2.7.6.31-15 に示す。

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では、Lu AA21004 5 mg 群の投与 4 週時点を除いたすべての評価時点で、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。Lu AA21004 10 mg 群のすべての評価時点でも、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.31-15　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、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボとの最小二乗平均値の差		
				点推定値（標準誤差）	95% CI	p 値
Week 1	プラセボ群	122	-0.33 (0.048)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	119	-0.27 (0.048)	0.06 (0.068)	-0.071, 0.197	0.3559
	Lu AA21004 10 mg 群	121	-0.25 (0.048)	0.09 (0.068)	-0.047, 0.219	0.2021
Week 2	プラセボ群	119	-0.61 (0.062)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	119	-0.50 (0.062)	0.11 (0.087)	-0.058, 0.285	0.1944
	Lu AA21004 10 mg 群	120	-0.57 (0.061)	0.04 (0.087)	-0.129, 0.213	0.6275
Week 4	プラセボ群	116	-0.80 (0.083)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	117	-1.04 (0.082)	-0.23 (0.117)	-0.462, -0.004	0.0464
	Lu AA21004 10 mg 群	120	-0.90 (0.081)	-0.10 (0.116)	-0.326, 0.129	0.3962
Week 6	プラセボ群	113	-1.16 (0.091)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	112	-1.25 (0.092)	-0.09 (0.129)	-0.341, 0.168	0.5056
	Lu AA21004 10 mg 群	116	-1.25 (0.090)	-0.09 (0.128)	-0.340, 0.164	0.4918
Week 8	プラセボ群	113	-1.34 (0.096)	-	-	-
	Lu AA21004 5 mg 群	112	-1.55 (0.097)	-0.20 (0.136)	-0.471, 0.065	0.1375
	Lu AA21004 10 mg 群	113	-1.54 (0.096)	-0.20 (0.136)	-0.466, 0.069	0.1456

総括報告書 Table 11.x、16.1.9.2.2_Table 2.3.8.3（5.3.5.1-2）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.31-16 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 62.9%（78/124 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 67.2%（80/119 例）及び 10 mg 群では 76.2%（93/122 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 33.1%（41/124 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 41.2%（49/119 例）及び 10 mg 群では 57.4%（70/122 例）であった。

有害事象の程度は、ほとんど軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.8%（1/124 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0.8%（1/119 例）及び 10 mg 群では 0%であった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.8%（1/124 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 0.8%（1/119 例）及び 10 mg 群では 0.8%（1/122 例）であった。

中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 3.2%（4/124 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 3.4%（4/119 例）及び 10 mg 群では 3.3%（4/122 例）であった。

表 2.7.6.31-16　有害事象の概略（安全性データの解析対象集団、投与期間）

		プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
すべての有害事象		78 (62.9)	80 (67.2)	93 (76.2)	251 (68.8)
すべての有害事象（件数）		141	155	204	500
因果関係	否定できない	41 (33.1)	49 (41.2)	70 (57.4)	160 (43.8)
	なし	37 (29.8)	31 (26.1)	23 (18.9)	91 (24.9)
程度	軽度	68 (54.8)	70 (58.8)	85 (69.7)	223 (61.1)
	中等度	9 (7.3)	9 (7.6)	8 (6.6)	26 (7.1)
	高度	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
死亡		0	0	0	0
重篤な有害事象		1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
中止に至った有害事象 [a]		4 (3.2)	4 (3.4)	4 (3.3)	12 (3.3)

例数（%）

a. 当該有害事象に対する処置として、治験薬の投与を中止した場合

総括報告書 Table 12.c（5.3.5.1-2）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.31-17 に示す。

Lu AA21004 5 又は 10 mg 群で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、下痢、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛及び自殺念慮であった。

表 2.7.6.31-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
有害事象発現例数	78 (62.9)	80 (67.2)	93 (76.2)	251 (68.8)
心臓障害	2 (1.6)	0	2 (1.6)	4 (1.1)
頻脈	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
動悸	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	4 (3.4)	3 (2.5)	7 (1.9)
回転性めまい	0	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
耳鳴	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
乗物酔い	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (1.4)
眼精疲労	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
眼瞼痙攣	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
高眼圧症	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
視力障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	29 (23.4)	37 (31.1)	54 (44.3)	120 (32.9)
悪心	9 (7.3)	20 (16.8)	35 (28.7)	64 (17.5)
下痢	10 (8.1)	10 (8.4)	13 (10.7)	33 (9.0)
便秘	4 (3.2)	2 (1.7)	5 (4.1)	11 (3.0)
嘔吐	3 (2.4)	3 (2.5)	3 (2.5)	9 (2.5)
上腹部痛	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.3)	8 (2.2)
腹部不快感	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (1.6)
消化不良	0	0	3 (2.5)	3 (0.8)
胃炎	1 (0.8)	2 (1.7)	0	3 (0.8)
歯痛	0	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (0.8)
腹部膨満	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)
口内乾燥	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
血便排泄	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
口内炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
齲歯	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
心窩部不快感	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
痔核	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
流涎過多	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (5.6)	7 (5.9)	13 (10.7)	27 (7.4)
口渇	3 (2.4)	3 (2.5)	5 (4.1)	11 (3.0)
異常感	2 (1.6)	0	2 (1.6)	4 (1.1)
疲労	0	0	3 (2.5)	3 (0.8)
倦怠感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
胸部不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
胸痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
顔面痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
易刺激性	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
発熱	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.8)	2 (1.7)	0	3 (0.8)
肝機能異常	1 (0.8)	2 (1.7)	0	3 (0.8)
免疫系障害	3 (2.4)	1 (0.8)	0	4 (1.1)
季節性アレルギー	3 (2.4)	1 (0.8)	0	4 (1.1)
感染症および寄生虫症	27 (21.8)	27 (22.7)	23 (18.9)	77 (21.1)
鼻咽頭炎	21 (16.9)	24 (20.2)	17 (13.9)	62 (17.0)
胃腸炎	3 (2.4)	0	0	3 (0.8)

表 2.7.6.31-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
口腔ヘルペス	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)
咽頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
膀胱炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
喉頭炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
中耳炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
慢性中耳炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
歯冠周囲炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
歯周炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
水痘	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
ウイルス性発疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	2 (1.7)	4 (3.3)	8 (2.2)
交通事故	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
偶発的過量投与	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
節足動物咬傷	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
節足動物刺傷	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
熱射病	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
裂傷	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
処置によるめまい	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
臨床検査	12 (9.7)	11 (9.2)	15 (12.3)	38 (10.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (4.0)	5 (4.2)	1 (0.8)	11 (3.0)
血中トリグリセリド増加	5 (4.0)	3 (2.5)	0	8 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	3 (2.5)	4 (1.1)
肝機能検査異常	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (1.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
尿中血陽性	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
体重減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
体重増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
白血球数増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	5 (1.4)
食欲減退	0	2 (1.7)	0	2 (0.5)
脱水	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
脂質異常症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
高脂血症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.4)	1 (0.8)	6 (4.9)	10 (2.7)
背部痛	1 (0.8)	0	3 (2.5)	4 (1.1)
筋肉痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
筋肉疲労	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)

表 2.7.6.31-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
筋緊張	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
頚部痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
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 (0.8)	0	0	1 (0.3)
再発乳癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
神経系障害	21 (16.9)	21 (17.6)	27 (22.1)	69 (18.9)
傾眠	9 (7.3)	7 (5.9)	12 (9.8)	28 (7.7)
頭痛	8 (6.5)	10 (8.4)	6 (4.9)	24 (6.6)
浮動性めまい	2 (1.6)	2 (1.7)	5 (4.1)	9 (2.5)
体位性めまい	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
味覚異常	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)
健忘	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
脳血腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
頭部不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
錯感覚	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
くも膜下出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
緊張性頭痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
精神障害	4 (3.2)	5 (4.2)	10 (8.2)	19 (5.2)
自殺念慮	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (6.6)	11 (3.0)
不眠症	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.1)
悪夢	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)
激越	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
初期不眠症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
自傷行動	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
自殺行為	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
排尿困難	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
月経困難症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
不規則月経	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (1.4)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
喘息	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.2)	7 (5.9)	5 (4.1)	16 (4.4)
発疹	0	4 (3.4)	1 (0.8)	5 (1.4)
そう痒症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
ざ瘡	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
紅斑	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
紅色汗疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
丘疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
痒疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

表 2.7.6.31-17　すべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
血管障害	0	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.1)
高血圧	0	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を表 2.7.6.31-18 に示す。

Lu AA21004 5 又は 10 mg 群で 5%以上の頻度で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心、下痢、傾眠及び頭痛であった。

表 2.7.6.31-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
有害事象発現例数	41 (33.1)	49 (41.2)	70 (57.4)	160 (43.8)
心臓障害	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)
頻脈	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	4 (3.4)	2 (1.6)	6 (1.6)
回転性めまい	0	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
乗物酔い	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
耳鳴	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
眼障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
視力障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	22 (17.7)	31 (26.1)	43 (35.2)	96 (26.3)
悪心	9 (7.3)	20 (16.8)	34 (27.9)	63 (17.3)
下痢	4 (3.2)	7 (5.9)	8 (6.6)	19 (5.2)
便秘	4 (3.2)	2 (1.7)	3 (2.5)	9 (2.5)
上腹部痛	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.3)	7 (1.9)
嘔吐	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	6 (1.6)
腹部不快感	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.1)
消化不良	0	0	3 (2.5)	3 (0.8)
口内乾燥	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
腹部膨満	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
心窩部不快感	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
胃炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
血便排泄	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
流涎過多	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
歯痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (5.6)	5 (4.2)	10 (8.2)	22 (6.0)
口渇	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (4.1)	10 (2.7)
異常感	2 (1.6)	0	2 (1.6)	4 (1.1)
疲労	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)
倦怠感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
胸部不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
発熱	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

表 2.7.6.31-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
肝機能異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	4 (3.2)	5 (4.2)	14 (11.5)	23 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (0.8)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)
肝機能検査異常	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)
血中トリグリセリド増加	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
体重増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
白血球数増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	2 (1.7)	0	2 (0.5)
食欲減退	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
高脂血症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
神経系障害	17 (13.7)	17 (14.3)	24 (19.7)	58 (15.9)
傾眠	8 (6.5)	7 (5.9)	12 (9.8)	27 (7.4)
頭痛	5 (4.0)	8 (6.7)	6 (4.9)	19 (5.2)
浮動性めまい	2 (1.6)	2 (1.7)	5 (4.1)	9 (2.5)
体位性めまい	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
味覚異常	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
頭部不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
錯感覚	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
精神障害	2 (1.6)	3 (2.5)	6 (4.9)	11 (3.0)
自殺念慮	1 (0.8)	0	3 (2.5)	4 (1.1)
不眠症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
悪夢	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)
激越	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
初期不眠症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
自傷行動	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
自殺行為	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
排尿困難	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	4 (3.4)	2 (1.6)	7 (1.9)
発疹	0	3 (2.5)	0	3 (0.8)
そう痒症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.5)
紅斑	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
丘疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
痒疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)

表 2.7.6.31-18　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
血管障害	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)
高血圧	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (0.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.2.2_Table 3.1.2.4（5.3.5.1-2）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

① 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.31-19 に、重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.31-20 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例で発現した自殺行為であった。

表 2.7.6.31-19　重篤な有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
有害事象発現例数	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
脳挫傷	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
交通事故	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
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 (0.8)	0	0	1 (0.3)
再発乳癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
脳血腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
くも膜下出血	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
精神障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
自殺行為	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.m（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.31-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	日本人 女性 5[redacted]歳	20[redacted]/06/27 20[redacted]/08/20	再発乳癌	20[redacted]/09/10 （76）	20[redacted]/10/19	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
乳癌	精製ヒアルロン酸ナトリウム ゾルピデム酒石酸塩	－	二重盲検投与期間完了 3 週後（後観察期間完了 6 日後）に、乳房のしこり及び微熱に気付いた。再検査の結果、再発性の乳癌と診断された。再発性の乳癌は偶発的に発見されたと考えられる。報告医の見解をふまえ、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書 16.1.7.2、16.2.4.2、16.2.4.5、16.2.4.6、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.31-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	日本人 男性 3[redacted] 歳	20[redacted]/07/14 20[redacted]/08/24	くも膜下出血	20[redacted]/08/24 （42）	20[redacted]/11/07	関連なし	高度	重篤	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	重篤	投与中止	回復
				脳血腫	20[redacted]/08/24 （42）	20[redacted]/11/07	関連なし	高度	重篤	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	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	ベンズブロマロン フルバスタチンナトリウム オルメサルタン　メドキソミル TETRYZOLINE HYDROCHLORIDE	－	自転車で横断歩道を走行中に信号無視の自動車にはねられた。偶発的な交通事故と考えられる。くも膜下出血、脳血腫、脳挫傷のいずれも交通事故が原因であり、治験薬との関連はないと考えられる。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書 16.1.7.2、16.2.4.2、16.2.4.5、16.2.4.6、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.31-20　重篤な有害事象発現症例一覧（投与期間）（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	日本人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/06/29 20[redacted]/08/23	悪心	20[redacted]/06/29 （1）	20[redacted]/08/09	たぶん関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				自殺念慮	20[redacted]/07/14 （16）	20[redacted]/08/09	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				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	重篤	投与量変更せず	回復
				裂傷	20[redacted]/07/15 （17）	20[redacted]/07/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	併用薬[a] ［一般名］	治験責任医師等のコメント	因果関係判断根拠に関する治験依頼者の見解
－	ゾルピデム酒石酸塩	－	治験薬投与開始 16 日後、突発的にリストカット（自殺行為）を行ったものであり、治験薬との関連は否定できないと考えられる。

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

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

総括報告書 16.1.7.2、16.2.4.2、16.2.4.5、16.2.4.6、16.2.5.1、16.2.7.2a、16.2.7.2b（5.3.5.1-2）から引用

② 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.31-21 に、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.31-22 に示す。

Lu AA21004 5 及び 10 mg 群で合計 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、下痢であった。

表 2.7.6.31-21　中止に至った有害事象（安全性データの解析対象集団、投与期間）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=124)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=119)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=122)	全体 (n=365)
有害事象発現例数	4 (3.2)	4 (3.4)	4 (3.3)	12 (3.3)
胃腸障害	1 (0.8)	0	3 (2.5)	4 (1.1)
下痢	0	0	2 (1.6)	2 (0.5)
嘔吐	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
悪心	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
交通事故	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
精神障害	2 (1.6)	0	1 (0.8)	3 (0.8)
自殺念慮	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
不眠症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.o（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.31-22　中止に至った有害事象の一覧（安全性データの解析対象集団、投与期間）

被験者識別コード	投与群	有害事象名 ［基本語］	因果関係
[redacted]	プラセボ群	嘔吐 [a] 血中トリグリセリド増加	たぶん関連あり 関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	自殺念慮 [a]	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	頭痛 不眠症 [a]	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	鼻咽頭炎 [a]	関連なし
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	交通事故 [a] くも膜下出血 脳血腫 脳挫傷	関連なし 関連なし 関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	鼻咽頭炎 肝機能異常 [a]	関連なし 関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	体位性めまい [a] 口渇 食欲減退	関連なし 関連なし 関連なし
[redacted]	Lu AA21004 5 mg 群	蕁麻疹 [a]	関連なし