サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

CTD 第 2 部　資料概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

2.7.6 目次

2.7.6 個々の試験のまとめ..... 2.7.6-10
2.7.6.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 2.7.6-28
2.7.6.1.1 食事の影響試験（カプセル剤） 2.7.6-28
2.7.6.1.2 海外食事の影響試験（カプセル剤） 2.7.6-32
2.7.6.1.3 静脈内及び経口投与（カプセル剤） 2.7.6-37
2.7.6.1.4 マスバランス試験（[14C]-標識体，錠剤)..... 2.7.6-42
2.7.6.2 比較BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験..... 2.7.6-46
2.7.6.2.1 比較BA試験（ゼラチン20 mgカプセル vs HPMC 20 mgカプセル)..... 2.7.6-46
2.7.6.2.2 比較BA 試験（10 mm径20 mg錠剤 vs 7.5 mm径20 mg錠剤） 2.7.6-50
2.7.6.2.3 BE 試験（シオノギ10 mgカプセル vs リリー10 mgカプセル)..... 2.7.6-53
2.7.6.2.4 BE 試験（リリー10 mgカプセル vs リリー20 mgカプセル)..... 2.7.6-58
2.7.6.2.5 BE 試験（リリー10 mgカプセル vs リリー20 mgカプセル)..... 2.7.6-62
2.7.6.2.6 BE 試験（リリー10 mgカプセル vs リリー5 mgカプセル） 2.7.6-66
2.7.6.2.7 BE 試験（リリー10 mgカプセル vs リリー5 mgカプセル） 2.7.6-70
2.7.6.2.8 BE 試験［リリー20 mgカプセル（10%ペレット）vs リリー60 mgカプセル（20%ペレット)］ 2.7.6-76
2.7.6.2.9 パイロットBE試験（錠剤 vs カプセル剤)..... 2.7.6-80
2.7.6.3 臨床薬物動態（PK）試験..... 2.7.6-85
2.7.6.3.1 第1相単回投与試験（カプセル剤及び錠剤)..... 2.7.6-85
2.7.6.3.2 第1相反復投与試験（カプセル剤）20 mg食後1日1回7日間 2.7.6-90
2.7.6.3.3 第1相反復投与試験（カプセル剤）40 mg食後1日1回7日間 2.7.6-97
2.7.6.3.4 第1相反復投与試験（カプセル剤）60 mg食後1日1回7日間 2.7.6-105
2.7.6.3.5 第1相単回，反復投与試験（カプセル剤）日本人と外国人（白人）とのPK比較 2.7.6-112
2.7.6.3.6 第1相単回，反復投与試験（カプセル剤）代謝物測定 2.7.6-122
2.7.6.3.7 第1相反復投与試験（カプセル剤） 2.7.6-132
2.7.6.3.8 第1相単回投与試験（錠剤） 2.7.6-138
2.7.6.3.9 第1相反復投与試験（錠剤）20 mg 1日1回7日間 2.7.6-142
2.7.6.3.10 高齢者におけるPK試験..... 2.7.6-146
2.7.6.3.11 海外高齢者におけるPK試験 2.7.6-150
2.7.6.3.12 中等度肝硬変患者におけるPK試験 2.7.6-154
2.7.6.3.13 末期腎臓病患者におけるPK試験 2.7.6-159
2.7.6.3.14 授乳婦におけるPK試験..... 2.7.6-164
2.7.6.3.15 デシプラミンとの薬物相互作用試験..... 2.7.6-169
2.7.6.3.16 ロラゼパムとの薬物相互作用試験 2.7.6-176
2.7.6.3.17 テオフィリンとの薬物相互作用試験..... 2.7.6-194

2.7.6.3.18　フルボキサミンとの薬物相互作用試験-1..... 2.7.6-199
2.7.6.3.19　フルボキサミンとの薬物相互作用試験-2..... 2.7.6-208
2.7.6.3.20　パロキセチンとの薬物相互作用試験..... 2.7.6-215
2.7.6.3.21　胃内pH及び活性炭の影響試験 2.7.6-222
2.7.6.3.22　エタノールとの相互作用試験 2.7.6-228
2.7.6.4　薬力学（PD）及びPK/PD 試験 2.7.6-236
2.7.6.4.1　PETを用いた薬力学的検討 2.7.6-236
2.7.6.4.2　血小板セロトニン取り込み阻害作用の検討..... 2.7.6-240
2.7.6.4.3　QT間隔に影響を及ぼすデュロキセチンの検討試験 2.7.6-245
2.7.6.5　申請適応症に関する比較対照試験 2.7.6-255
2.7.6.5.1　第3相試験（優越性試験）..... 2.7.6-255
2.7.6.5.2　第3相試験（比較試験)..... 2.7.6-300
2.7.6.5.3　第2相試験（海外プラセボ対照試験-1a)..... 2.7.6-384
2.7.6.5.4　第2相試験（海外プラセボ対照試験-1b)..... 2.7.6-399
2.7.6.5.5　第3相試験（海外プラセボ対照試験-2a)..... 2.7.6-414
2.7.6.5.6　第3相試験（海外プラセボ対照試験-2b)..... 2.7.6-434
2.7.6.5.7　第3相試験（海外プラセボ対照試験-3a)..... 2.7.6-455
2.7.6.5.8　第3相試験（海外プラセボ対照試験-3b)..... 2.7.6-473
2.7.6.5.9　第3相試験（海外プラセボ対照試験-4a)..... 2.7.6-491
2.7.6.5.10　第3相試験（海外プラセボ対照試験-4b)..... 2.7.6-519
2.7.6.5.11　第3相試験（海外パロキセチン対照試験)..... 2.7.6-546
2.7.6.5.12　第3相試験（海外エスシタロプラム対照試験)..... 2.7.6-567
2.7.6.5.13　第3相試験（海外ベンラファキシン対照試験-1）..... 2.7.6-576
2.7.6.5.14　第3相試験（海外ベンラファキシン対照試験-2）..... 2.7.6-583
2.7.6.5.15　第4相試験（海外高齢者試験）..... 2.7.6-590
2.7.6.5.16　第3相試験（海外再燃予防試験）..... 2.7.6-613
2.7.6.6　申請適応症に関する非対照試験 2.7.6-645
2.7.6.6.1　第2相試験（オープンラベル試験）..... 2.7.6-645
2.7.6.6.2　第3相試験（長期投与試験）..... 2.7.6-673
2.7.6.6.3　第3相試験（海外長期投与試験）..... 2.7.6-723
2.7.6.7　その他の臨床試験..... 2.7.6-752
2.7.6.7.1　後期第2相試験（イミプラミン対照試験)..... 2.7.6-752
2.7.6.7.2　第3相試験（ミアンセリン対照試験)..... 2.7.6-769
2.7.6.7.3　第3相試験（トラゾドン対照試験）..... 2.7.6-786
2.7.6.7.4　前期第2相試験（精神科オープン試験-1)..... 2.7.6-802
2.7.6.7.5　前期第2相試験（心療内科オープン試験)..... 2.7.6-812
2.7.6.7.6　後期第2相試験（精神科オープン試験-2)..... 2.7.6-822

2.7.6.7.7　第3相試験（精神科長期投与試験）..... 2.7.6-831
2.7.6.7.8　第3相試験（精神科長期投与試験（継続））..... 2.7.6-851
2.7.6.7.9　第3相試験（心療内科長期投与試験）..... 2.7.6-860
2.7.6.7.10　第3相試験（精神科高齢者試験-1）..... 2.7.6-874
2.7.6.7.11　第3相試験（精神科高齢者試験-2）..... 2.7.6-887
2.7.6.7.12　第3相試験（心療内科高齢者試験）..... 2.7.6-899
2.7.6.7.13　第2相試験（海外プラセボ対照試験-5）..... 2.7.6-911
2.7.6.7.14　第2相試験（海外プラセボ対照試験-6）..... 2.7.6-920

2.7.6 略号一覧表

略号	略号内容
2DCT	Two Digit Cancellation Test
5-HT	セロトニン
ABNM	abnormal
ACE	アンジオテンシン変換酵素
AMDP	精神症状評価尺度
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
APTS	Automated performance test system
ASEX	アリゾナ性経験指標 (尺度)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12hr}$	投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48hr}$	投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$ Ratio	代謝物の $AUC_{0\text{-}\infty}$/未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$	定常状態における投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}t}$	投与後 0 から最終測定可能時間までの一次モーメント曲線下面積
BA	生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ)
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BE	生物学的同等性
BID	1 日 2 回
Cav	平均血漿中濃度
CFFT	critical flicker fusion threshold
CGI-改善度	臨床的全般改善度
CGI-重症度	臨床的全般重症度
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
Clast	最終測定可能時間の血漿中濃度
CLss/F	定常状態における見かけの全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度

略号	略号内容
Cmax,ss	定常状態における最高血漿中濃度
Cmin	最小血漿中濃度
CSFQ	Change in Sexual Function Questionnaire
CT	コンピュータ断層撮影
CV	変動係数
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450 (チトクローム P450)
DASB	3-アミノ-4-(2-ジメチルアミノメチルフェニルスルファニル)-ベンゾニトリル
DLX	デュロキセチン
DSM-III-R	精神疾患の分類と診断の手引き，改訂第 3 版
DSM-IV	精神疾患の分類と診断の手引き，第 4 版
DSST	digit symbol substitution test
DWR	delayed word recall
EC_{50}	50%有効濃度
ECG	心電図
Emax	maximal effect
EQ5D	Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension
Euro QOL	Euro Quality of Life
EWPS	Endicott Work Productivity Scale
F	生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ)
FAS	最大の解析対象集団
GBR	ベネフィットとリスクを加味した有用性
GDS	高齢者うつ病評価尺度
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-A	ハミルトン不安評価尺度
HAM-D	Hamilton のうつ病評価尺度
HAM-D 21	Hamilton のうつ病評価尺度 21 項目 : 01 抑うつ気分，02 罪業感，03 自殺，04 入眠障害，05 熟眠障害，06 早朝睡眠障害，07 仕事と活動，08 精神運動抑制，09 精神運動興奮，激越，10 精神的不安，11 身体的不安，12 身体症状，消化器系，13 身体症状，一般的，14 生殖器症状，15 心気症，16 体重減少，17 病識，18 日内変動，19 現実感喪失・離人症，20 妄想症状，21 強迫症状
HAM-D17	Hamilton のうつ病評価尺度 17 項目：上記の内 01～17
HAM-D5	Hamilton のうつ病評価尺度主要 5 項目：上記のうち 01,02,10,11,16
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HPMC	ヒプロメロース

略号	略号内容
ICU	集中治療室
IM	塩酸イミプラミン
IRB	治験審査委員会
ITT	割付け通りの解析対象集団
IWR	immediate word recall
LNST	Letter-Number Sequencing Test
LOCF	Last Observation Carried Forward
λ	消失速度定数
λz	終末相の消失速度定数
M.I.N.I.	精神疾患簡易構造化面接法
MADRS	モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度
MAO	モノアミンオキシダーゼ
MAT	平均吸収時間
MC	平均変化量の解析
MCRT	multiple choice reaction time
MedDRA	国際医薬用語集
MI	塩酸ミアンセリン
MMRM	混合効果モデルの反復測定データ分析
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	核磁気共鳴映像法
MRT	平均滞留時間
NEC	他に分類されない
NOS	他に特定されない
PAR	塩酸パロキセチン水和物
PBO	プラセボ
PD	薬力学
PET	陽電子放出断層撮像
PGI-SF	Patient Global Impression of Sexual Function
PGI-改善度	Patient’s Global Impression of Improvement
PHQ	Patient Health Questionnaire
PK	薬物動態
PLI	プラセボリードイン
PLO	プラセボリードアウト
PM	poor metabolizer
PPP	主要評価項目解析対象例
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団

略号	略号内容
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PTF	ピーク-トラフ変動率
QD	1 日 1 回
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
Q-LES-Q-SF	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
QOL	Quality of Life
QTc	補正 QT 時間
QTcF	Fridericia の補正 QT
SAE	重篤有害事象
SDS	シーハン機能障害評価尺度
SDST	Symbol Digit Substitution Test
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SIGH-D	ハミルトンうつ病評価尺度のための構造化面接指針
SNRI	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SpO_2	動脈血酸素分圧
SQ-SS	Symptom Questionnaire, Somatic Subscale
SSI	身体症状項目
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2}$ (β)	β 相 (消失相) における消失半減期
$t_{1/2}\lambda z$	消失相半減期
TEAE	有害事象
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
TR	塩酸トラゾドン
$UR_{0\text{-}24hr}$	投与後 24 時間までの尿中排泄率
$UR_{0\text{-}48hr}$	投与後 48 時間までの尿中排泄率
V/F	見かけの分布容積
VAS	視覚的アナログスケール
Vd/F	見かけの分布容積
Vdss/F	見かけの定常状態分布容積
VEN	ベンラファキシン
VLRT	Verbal Learning and Recall Test
Vss	定常状態分布容積
Vss/F	見かけの定常状態分布容積
Vz	消失相分布容積
Vz/F	見かけの消失相分布容積

略号	略号内容
$V_{\lambda z}$	消失相分布容積
$V_{\lambda z}$/F	見かけの消失相分布容積
WBC	白血球
Xp	レントゲン写真
Zung SDS	Zung self-rating depression scale

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験のまとめの一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

臨床試験一覧表と個々の試験の概要を，第 5 部の試験報告書添付文書と同じ順序で記載した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
生物薬剤学に関する試験											
バイオアベイラビリティ(BA) に関する試験											
食事の影響試験											
食事の影響試験 (カプセル剤)	[redacted]08A2015	5.3.1.1-01	デュロキセチンを腸溶性カプセルにより空腹時，食後の両条件下で単回経口投与し，バイオアベイラビリティを比較検討することとした.	非盲検 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 20 mg (10 mg 含有カプセル剤) 朝空腹時又は朝食後単回,経口投与	8	健康成人 男性	単回投与を 2 回	国内	評価	2.7.6.1.1
海外食事の影響試験 (カプセル剤)	F1J-LC-SBAA	5.3.1.1-02	デュロキセチンを腸溶性カプセルにより朝空腹時，朝食後，夜就寝時 (空腹) の条件下で単回経口投与し，バイオアベイラビリティの比較,及び投与時間の影響を検討することとした.	非盲検 4 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 40 mg (20 mg 含有カプセル剤) 朝あるいは夜空腹時又は朝食後単回,経口投与	14	健康成人 女性	単回投与を 4 回	海外	評価	2.7.6.1.2
静脈内及び経口投与 (カプセル剤)	F1J-LC-HMBI	5.3.1.1-03	デュロキセチンを静脈内及び経口投与し，デュロキセチンのヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティを検討することとした.	非盲検単回投与又は非盲検 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 0.8 mg，10 mg (注射用溶液) 空腹時単回，静脈内投与 60 mg (60 mg 含有カプセル剤) 空腹時単回，経口投与	10	健康成人 男女	単回投与を 2 回	海外	評価	2.7.6.1.3
マスバランス試験 (^{14}C- 標識体，錠剤)	F1J-LC-SAAZ	5.3.1.1-04	^{14}C 標識体を含むデュロキセチン腸溶性錠剤を健康成人に経口投与し，デュロキセチンのヒトにおける吸収，分布，代謝及び排泄を検討することとした.	非盲検試験	^{14}C 標識体を含むデュロキセチンとして 20.2 mg (腸溶性錠剤) 空腹時単回，経口投与	4	健康成人 男女	単回投与	海外	評価	2.7.6.1.4

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験											
比較 BA 試験 (ゼラチン 20 mg カプセル vs HPMC 20 mg カプセル)	[redacted]10A201G	5.3.1.2-01	デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填のゼラチンカプセルと HPMC カプセルをクロスオーバー法により，朝食後単回経口投与し，両カプセル剤の BA を比較検討することとした.	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 20 mg 20 mg 含有カプセル剤 (ゼラチンカプセル剤 1 カプセル，HPMC カプセル剤 1 カプセル) 朝空腹時単回，経口投与	16	健康成人男性	単回投与を 2 回	国内	評価	2.7.6.2.1
比較 BA 試験 (10 mm 径 20 mg 錠剤 vs7.5 mm 径 20 mg 錠剤)	[redacted]26A2012	5.3.1.2-02	デュロキセチン 20 mg 含有の 10 mm 径腸溶性錠剤と 7.5 mm 径腸溶性錠剤をクロスオーバー法により，朝食後単回経口投与し，両錠剤の BA を比較検討することとした.	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 20 mg (20 mg 10 mm 径腸溶性錠剤, 20 mg 7.5 mm 径腸溶性錠剤) 朝食後単回，経口投与	8	健康成人男性	単回投与を 2 回	国内	参考	2.7.6.2.2
BE 試験 (シオノギ 10 mg カプセル vs リリー10 mg カプセル)	[redacted]23A2018	5.3.1.2-03	デュロキセチン 10 mg 含有カプセル剤 (塩野義製剤) と 10 mg 含有カプセル剤 (リリー社製剤) の生物学的同等性を検討することとした.	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 10 mg (10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤) シオノギ製剤 1 カプセル, リリー製剤 1 カプセル 朝空腹時単回，経口投与	20	健康成人男性	単回投与を 2 回	国内	評価	2.7.6.2.3
BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー 20 mg カプセル)	[redacted]24A201A	5.3.1.2-04 5.3.1.2-05	デュロキセチン 10 mg 含有カプセル剤 (リリー社製剤) 2 カプセルと 20 mg 含有カプセル剤 (リリー社製剤) 1 カプセルの生物学的同等性を検討することとした.	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 20 mg (10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤) (20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤) 10 mg カプセル剤 2 カプセル，20 mg カプセル剤 1 カプセル，朝空腹時単回，経口投与	20	健康成人男性	単回投与を 2 回	国内	評価	2.7.6.2.4 2.7.6.2.5

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー5 mg カプセル)	[redacted]25A201B	5.3.1.2-06 5.3.1.2-07	デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 1 カプセルと 5 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 2 カプセルの生物学的同等性を検討することとした.	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 10 mg (10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤) (5 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤) 5 mg カプセル剤 2 カプセル 10 mg カプセル剤 1 カプセル 朝空腹時単回，経口投与	20	健康成人男性	単回投与を 2 回	国内	評価	2.7.6.2.6 2.7.6.2.7
BE 試験 [リリー20 mg カプセル (10%ペレット) vs リリー60 mg カプセル (20%ペレット)]	F1J-LC-HMBG	5.3.1.2-08	デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 3 カプセル (リリー社製剤) と 60 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 1 カプセル (リリー社製剤) の生物学的同等性を検討することとした.	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	デュロキセチン 60 mg (20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤) (60 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤) 20 mg カプセル剤 3 カプセル，60 mg カプセル剤 1 カプセル，朝空腹時単回，経口投与	26	健康成人男女	単回投与を 2 回	海外	評価	2.7.6.2.8
パイロット BE 試験 (錠剤 vs カプセル剤)	F1J-LC-HMAO	5.3.1.2-09	Part 1 : デュロキセチン 20 mg 含有の腸溶性錠剤と腸溶性顆粒充填カプセル剤の生物学的同等性を検討する．及び腸溶性錠剤の吸収性に及ぼす投与時間 (夜就寝時投与と朝投与) の影響を検討することとした. Part 2 : 5 mg カプセル剤 4 カプセルと 20 mg カプセル剤 1 カプセルの生物学的同等性を検討する．及び腸溶性顆粒充填カプセル剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討することとした.	非盲検クロスオーバー試験	Part 1 : デュロキセチン 20 mg (20mg 腸溶性錠剤，20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤) 腸溶性錠剤 1 錠，20 mg カプセル剤 1 カプセル 空腹時単回，経口投与 Part 2 : デュロキセチン 20 mg (5 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤，20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤) 20 mg カプセル剤 1 カプセル，5 mg カプセル剤 4 カプセル 朝空腹時単回，経口投与	15	健康成人男性	単回投与を 2 回	海外	評価	2.7.6.2.9

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
臨床薬理に関する試験											
健康被験者における PK 試験											
第 1 相単回投与試験 (カプセル剤及び錠剤)	[redacted]07A2014	5.3.3.1-01	健康成人男性被験者にデュロキセチン腸溶性顆粒充填カプセル剤を単回経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討するとともに，腸溶性錠剤との薬物動態を比較検討することとした.	単盲検，単回及びクロスオーバー試験，プラセボ対照	デュロキセチン 10，20，40 mg 又はプラセボ (10 mg 含有カプセル剤又はプラセボ) (20 mg 含有錠剤又はプラセボ) 10，20，40 mg (カプセル剤)，20 mg (錠剤) 朝食後単回，経口投与	10	健康成人男性	単回投与又は単回投与を 2 回	国内	評価	2.7.6.3.1
第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 20 mg 食後 1 日 1 回 7 日間	[redacted]09A2016	5.3.3.1-02	健康成人男性被験者にデュロキセチンとして 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.	単盲検プラセボ対照	デュロキセチン 1 回 20 mg 又はプラセボ (10 mg 含有カプセル剤又はプラセボ) 1 日 1 回朝食後，経口投与	8	健康成人男性	7 日間	国内	評価	2.7.6.3.2
第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 40 mg 食後 1 日 1 回 7 日間	[redacted]03A2019	5.3.3.1-03	健康成人男性被験者にデュロキセチンとして 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.	単盲検プラセボ対照	デュロキセチン 1 回 40 mg 又はプラセボ (20 mg 含有カプセル剤又はプラセボ) 1 日 1 回朝食後，経口投与	8	健康成人男性	7 日間	国内	評価	2.7.6.3.3
第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 60 mg 食後 1 日 1 回 7 日間	[redacted]10A201E	5.3.3.1-04	健康成人男性被験者にデュロキセチンとして 60 mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.	単盲検プラセボ対照	デュロキセチン 1 回 60 mg 又はプラセボ (20 mg 含有カプセル剤又はプラセボ) 1 日 1 回朝食後，経口投与	8	健康成人男性	7 日間	国内	評価	2.7.6.3.4

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
第 1 相単回，反復投与試験 (カプセル剤) 日本人と外国人(白人)との PK 比較	F1J-FW-SBAZ	5.3.3.1-05	日本人と白人における単回及び反復投与後のデュロキセチンの体内動態の比較を検討することとした.	Part A：二重盲検 3 期クロスオーバー試験 Part B：単盲検プラセボ対照反復投与	Part A： デュロキセチン 20，40，60 mg (20 mg カプセル剤又はプラセボ) 空腹時単回，経口投与 Part B： デュロキセチン 20 mg 及び 40 mg 1 日 2 回又はプラセボ (20 mg カプセル剤又はプラセボ) 食後反復投与 (最終投与は空腹)，経口投与	Part A 日本人:25 白人 :26 Part B 日本人:20 白人 :21	健康成人 男女	Part A： 単回 Part B： 5 日間	海外	評価	2.7.6.3.5
第 1 相単回，反復投与試験 (カプセル剤) 代謝物測定	F1J-LC-HMBN	5.3.3.1-06	60 mg 単回投与時及び 60 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復投与時の定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態の評価，60 mg 1 日 2 回投与時の朝投与後と夜投与後の定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態の比較，及びデュロキセチンと 2 つの主要代謝物との血漿中濃度の関係を調べることとした.	非盲検試験	デュロキセチン 1 回 60 mg (60 mg 含有カプセル剤) 1 日 1 回及び 1 日 2 回 朝食後反復，経口投与	12	健康成人 男女	単回投与 8 日間 (1 日 1 回反復) 7.5 日間 (1 日 2 回反復)	海外	評価	2.7.6.3.6
第 1 相反復投与試験 (カプセル剤)	F1J-LC-HMAR	5.3.3.1-07	健康被験者における 80 mg までの投与量における 1 日 2 回反復投与時の安全性及びデュロキセチンの薬物動態を検討することとした.	単盲検プラセボ対照比較試験	デュロキセチン 20，40，60，80 mg 漸増法又はプラセボ 1 日 2 回反復経口投与 (20 mg 含有カプセル剤又はプラセボ) 1 日 2 回反復，経口投与	14	健康成人 男女	デュロキセチン :20 日間 プラセボ :22 日間	海外	評価	2.7.6.3.7
第 1 相単回投与試験 (錠剤)	[redacted]04A2010	5.3.3.1-08	健康成人男性被験者にデュロキセチンを単回経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.	単盲検プラセボ対照比較試験	デュロキセチン (腸溶性錠剤又はプラセボ) 2.5，5，10，20，40，60 mg 腸溶性錠剤又はプラセボ 朝食後単回，経口投与， 20，40 mg 腸溶性錠剤又はプラセボ空腹時単回，経口投与	24	健康成人 男性	単回投与	国内	参考	2.7.6.3.8

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
第 1 相反復投与試験 (錠剤) 20 mg 食後 1 日 1 回 7 日間	[redacted]29A2013	5.3.3.1-09	健康成人男性被験者におけるデュロキセチン 7 日間反復投与時の忍容性，デュロキセチンの薬物動態及びセロトニンの再取り込み阻害作用を指標とした臨床薬理学的作用を検討することとした.	単盲検プラセボ対照比較試験	デュロキセチン (腸溶性錠剤又はプラセボ) 1 回 20 mg 又はプラセボ 20 mg 又はプラセボ 1 日 1 回朝食後反復，経口投与	8	健康成人 男性	7 日間	国内	参考	2.7.6.3.9
内因性要因を検討した PK 試験											
高齢者における PK 試験	[redacted]23A201C	5.3.3.3-01	健康な高齢者及び非高齢者にデュロキセチンを朝食後に単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の比較検討することとした.	非盲検並行群間試験	デュロキセチン 10 mg (10 mg 含有カプセル剤) 朝食後単回，経口投与	12	健康成人 男性 高齢者 非高齢者	単回投与	国内	評価	2.7.6.3.10
海外高齢者における PK 試験	F1J-LC-SAAY	5.3.3.3-02	健康高齢者におけるデュロキセチン 40 mg 単回経口投与後の薬物動態を評価し，非高齢者との比較を行うこととした.	非盲検並行群間試験	デュロキセチン 40 mg (20 mg 含有カプセル剤) 朝朝空腹時単回，経口投与	24	健康成人 女性 高齢者 非高齢者	単回投与	海外	評価	2.7.6.3.11
中等度肝硬変患者における PK 試験	F1J-LC-HMAX	5.3.3.3-03	健康成人被験者と中等度肝硬変患者におけるデュロキセチン 20 mg 単回経口投与後の薬物動態を比較することとした.	非盲検並行群間試験	デュロキセチン 20 mg (20 mg 含有カプセル剤) 朝空腹時単回，経口投与	13	中等度肝硬変患者 男女(Child-Pugh B score 7～9) 健康成人 男女	単回投与	海外	評価	2.7.6.3.12
末期腎臓病患者における PK 試験	F1J-LC-HMBJ	5.3.3.3-04	デュロキセチンの薬物動態に及ぼす末期腎臓病の影響を評価する．末期腎臓病患者におけるデュロキセチン 60 mg 単回投与の安全性を評価することとした.	非盲検並行群間試験	デュロキセチン 60 mg (20 mg 含有カプセル剤) 朝空腹時単回，経口投与	24	末期腎臓病患者 男女 健康成人 男女	単回投与	海外	評価	2.7.6.3.13

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
授乳婦における PK 試験	F1J-EW-SBCS	5.3.3.3-05	授乳中の女性における血漿中及び乳汁中のデュロキセチンの薬物動態を検討することとした.	非盲検試験	デュロキセチン 40 mg (20 mg カプセル剤) 1 日 2 回食後反復，経口投与	6	健康成人女性	3.5 日間	海外	評価	2.7.6.3.14
外因性要因を検討した PK 試験											
デシプラミンとの薬物相互作用試験	F1J-LC-HMAZ	5.3.3.4-01	デシプラミンの薬物動態に及ぼすデュロキセチンの影響及びデュロキセチンの初回量を 40 mg 1 日 2 回としたときの忍容性を検討することとした.	非盲検試験	デシプラミン投与 : 1 日目と 21 日目に 50 mg (50 mg 錠) 空腹時単回, 経口投与 デュロキセチン投与 : 40 mg (20 mg 含有カプセル剤) 1 日 2 回 6 日間投与後, 60 mg 1 日 2 回 15 日間投与. 40 mg 1 日 2 回投与で忍容性が得られない被験者の場合には，20 mg 1 日 2 回を最大 5 回まで投与，経口	17	健康成人男女	デュロキセチン： 1 日 2 回 21 日間 デジプラミン：単回投与	海外	評価	2.7.6.3.15
ロラゼパムとの薬物相互作用試験	F1J-BD-HMBD	5.3.3.4-02	ロラゼパムの薬物動態及び薬効に及ぼす定常状態におけるデュロキセチンの影響を検討することとした.	二重盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験	デュロキセチン投与 : 60 mg (20 mg 含有カプセル剤) 又はプラセボを 1 日目から 3 日目まで 1 日 2 回食後投与, 4 日目朝空腹時投与，4 日目夜食後投与, 5 日目から 7 日目まで 1 日 2 回食後投与，8 日目朝空腹時，経口投与 ロラゼパム投与 : 5 日目から 7 日目まで 2 mg (2 mg 錠) を 1 日 2 回食後投与後，8 日目に 2 mg を朝空腹時投与，経口	16	健康成人男女	デュロキセチン又はプラセボ : 7.5 日間 ロラゼパム : 3.5 日間	海外	評価	2.7.6.3.16

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
テオフィリンとの薬物相互作用試験	F1J-BD-HMBF	5.3.3.4-03	テオフィリンの薬物動態に及ぼすデュロキセチンの影響を検討することとした.	単盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験	テオフィリン投与：各期の 5 日目のデュロキセチン朝投与 4 時間後にアミノフィリン 250 mg (テオフィリンとして 197.5 mg) を 5 ml 溶解剤で 30 分間点滴静脈内投与 デュロキセチン投与 : 60 mg (20 mg 含有カプセル剤) 又はプラセボ を 1 日目から 2 日目まで 1 日 2 回食後投与, 3 日目から 5 日目まで朝空腹時投与 (3，4 日目夜食後投与，5 日目夜投与なし)	11	健康成人男性	デュロキセチン又はプラセボ：1 日 2 回 4.5 日間反復投与 テオフィリン：2 回投与 (各期 1 回ずつ，単回投与)	海外	評価	2.7.6.3.17
フルボキサミンとの薬物相互作用試験-1	F1J-LC-HMCC	5.3.3.4-04	経口投与後のデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響を検討することとした.	非盲検クロスオーバー試験	デュロキセチン投与： 経口投与は朝に 60 mg (20 mg 含有カプセル剤) を空腹時単回投与. 静脈内投与は朝空腹時に 10 mg (10 mg 溶液) を 30 分点滴静脈内投与 フルボキサミン投与： 1 日目に 50 mg (50 mg 錠) を空腹時単回投与し, その後 100 mg を 1 日 1 回, 少なくとも 16 日間空腹時反復，経口投与	16	健康成人男性 喫煙者	デュロキセチン：単回投与 フルボキサミン：17 日間	海外	評価	2.7.6.3.18
フルボキサミンとの薬物相互作用試験-2	F1J-LC-HMDS	5.3.3.4-05	遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損している健康被験者 (CYP2D6 poor metabolizer) においてデュロキセチンとフルボキサミンとの併用投与した時のデュロキセチンの薬物動態を評価することとした.	非盲検反復投与試験	デュロキセチン投与 : 40 mg (20 mg 含有カプセル剤) を 1 日 2 回 18 日間食後反復投与後，19 日目の朝 40 mg を食後経口投与 フルボキサミン投与：5～23 日間 フルボキサミンとして，5 日目の夜より 1 日 1 回投与開始. 5, 6 日目 50 mg (50 mg 錠)，7～21 日目 100 mg，22，23 日目 50 mg 1 日 1 回夕食後反復	15	遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損している健康成人男女	23 日間	海外	評価	2.7.6.3.19

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
パロキセチンとの薬物相互作用試験	F1J-FW-SBAG	5.3.3.4-06	定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響を評価することとした.	非盲検反復投与2期試験	デュロキセチン投与:1日量40 mg (20 mg含有カプセル剤) を第1期の1～5日目及び第2期の12～16日目に1日1回投与 パロキセチン投与：1日量20 mg (20 mg錠) を第2期の1～20日目に1日1回投与 デキストロメトルファン投与：約25 mg (8.3 ml；臭化水素酸デキストロメトルファンシロップ剤 15 mg/5mL) を以下の3つの特定日に単回投与 ①デュロキセチン初回投与前，②第1期の 5 日目におけるデュロキセチン投与後，③第2期の12日目におけるデュロキセチン投与前，経口投与	14	健康成人男性	第1期：デュロキセチン単独投与5日間 第2期：パロキセチン反復投与20日間 (内，5日間はデュロキセチンとの併用期間) 休薬期間：各期の間に最低4日間	海外	評価	2.7.6.3.20
胃内pH及び活性炭の影響試験	F1J-FW-HMBB	5.3.3.4-07	デュロキセチンの吸収に及ぼす胃内 pH の上昇の影響を検討することとした.	非盲検 4期クロスオーバー試験	A：デュロキセチン40 mg (20 mg含有カプセル) 単独，朝空腹時経口投与 B：デュロキセチン40 mg朝空腹時単回投与の1時間前にファモチジン 40 mg (20 mg錠剤) を空腹時単回，経口投与 C：デュロキセチン40 mg朝空腹時単回投与の15分前，2時間後，4時間後にMylanta® (水酸化アルミニウム400 mg，水酸化マグネシウム400 mg混和物) 20 mlを空腹時経口投与 D：デュロキセチン40 mg朝空腹時単回投与 2 時間後に Charcodte®水和物 (活性炭 50 g) を懸濁液として空腹時単回，経口投与	14	健康成人男女	単回投与	海外	評価	2.7.6.3.21

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
エタノールとの相互作用試験	F1J-LC-HMBA	5.3.3.4-08	デュロキセチンとエタノールとの併用投与における安全性の検討，及びエタノールによる認知機能及び精神運動性機能への影響に対するデュロキセチンの作用を検討することとした.	単盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験	A : デュロキセチン 60 mg (20 mg 含有カプセル剤) をアルコール飲料併用下で食後単回，経口投与 B : デュロキセチン 60 mg をノンアルコール飲料併用下で食後単回, 経口投与 C : プラセボカプセル剤をアルコール飲料併用下で食後単回，経口投与	16	健康成人男女	デュロキセチン：単回 エタノール：単回 各期の休薬期間は 3～10 日間	海外	評価	2.7.6.3.22
健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験											
PET を用いた薬力学的検討	[redacted]05A201F	5.3.4.1-01	健康成人男性被験者を対象として, [^{11}C]-DASB を用いた PET 検査により，デュロキセチンの視床におけるセロトニントランスポーター占有率に関して用量，血漿中濃度との関係 (5～60 mg)，及び経時的変化 (60 mg) を検討することとした.	非盲検試験	PartA : デュロキセチン 5, 20, 40, 60 mg (5 mg 及び 20 mg 含有カプセル剤) 朝食後単回，経口投与 PartB : デュロキセチン 60 mg (20 mg 含有カプセル剤) 朝食後 1 日 1 回反復，経口投与	17	健康成人男性	単回又は 7 日間	国内	評価	2.7.6.4.1
血小板セロトニン取り込み阻害作用の検討	[redacted]21A2017	5.3.4.1-02	健康成人男性被験者を対象にデュロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，血小板へのセロトニン取込み阻害作用を指標として薬動力学的作用の検討，同時に薬物の未変化体及び代謝物についての薬物動態の検討，加えて，自覚症状・他覚所見，臨床検査，生理学的検査によりその忍容性も検討することとした.	単盲検プラセボ対照比較試験	デュロキセチン 1 回 20 mg (10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤又はプラセボ) 1 日 1 回朝食後反復，経口投与	8	健康成人男性	7 日間	国内	参考	2.7.6.4.2

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
QT 間隔に影響を及ぼすデュロキセチンの検討試験	F1J-LC-HMCG	5.3.4.1-03	デュロキセチンを過剰投与した時の RR 間隔で補正した平均 QT 間隔がプラセボ投与時と異ならないこと (平均の差として<10 msec) を確認することとした.	二重盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験	デュロキセチン又はプラセボ：1 日 2 回 20 又は 22 日間反復，経口投与．1 回用量として 60 mg，120mg，160mg，200mg を 4 日間ごとに漸増経口投与 (20 及び 30 mg 含有カプセル剤又はプラセボ) モキシフロキサシン：400 mg (400 mg 錠) を単回，経口投与	117	健康成人女性	20 又は 22 日間	海外	評価	2.7.6.4.3
申請適応症に関する比較対照試験											
優越性試験	[redacted]12A2027	5.3.5.1-01 (申請時) 5.3.5.1-17 (2008 年 12 月 3 日改訂)	うつ病・うつ状態を対象とした LY248686 の有効性について，5 mg 群に対する 40 mg 群及び 60 mg 群の優越性を検討し，用量反応関係を推定することとした．また，3 群間における安全性を比較検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	1 日 1 回朝食後に経口投与 5 mg 群：第 1～8 週 40 mg 群：第 1～8 週 60 mg 群：第 1 週 40 mg，第 2～8 週 60 mg に強制増量	5 mg : 149 40 mg : 152 60 mg : 150	うつ病・うつ状態	8 週間	国内	評価	2.7.6.5.1
比較試験	[redacted]16A203C	5.3.5.1-02	うつ病・うつ状態を対象とした LY248686 40 mg 及び 60 mg 群の併合群 (以下, LY248686 併合群) の有効性について，プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20～40 mg 群に対する非劣性を検証することとした.	二重盲検並行群間比較試験	1 日 2 回朝食後及び夕食後経口投与 各群共通：第 1 週 PBO，第 8～9 週漸減投与 DLX 40 mg 群：第 2 週 20 mg，第 3～7 週 40 mg に強制増量 DLX 60 mg 群：第 2 週 20 mg，第 3 週 40 mg，第 4～7 週 60 mg に強制増量 PBO 群：第 2～7 週 PBO PAR 群：第 2 週 10 mg，第 3 週 20 mg に強制増量，第 4～7 週は 20～40 mg の用量範囲で適宜増減	DLX40 mg：91 DLX60 mg：84 PBO：156 PAR：164	うつ病・うつ状態	治療期：7 週間 漸減期：2 週間	国内	評価	2.7.6.5.2

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
海外 PBO 対照-1a	F1J-MC-HMAQa	5.3.5.1-03	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20～60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ比較対照として検討することとした. また, 対照薬としてフルオキセチンを用いることによりに既存薬である SSRI 型抗うつ薬との有効性の比較について予備検討を行うこととした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：20～60 mg 1 日 2 回 PBO FLX：20mg 1 日 1 回	DLX：70 PBO：70 FLX：33	大うつ病性障害	8 週間 (漸増期)	海外	参考	2.7.6.5.3
海外 PBO 対照-1b	F1J-MC-HMAQb	5.3.5.1-04	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20～60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ比較対照により検討することとした. また, 対照薬としてフルオキセチンを用いることにより, 既存薬である SSRI 型抗うつ薬との有効性の比較について予備検討を行うこととした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：20～60 mg 1 日 2 回 PBO FLX：20mg 1 日 1 回	DLX：82 PBO：75 FLX：37	大うつ病性障害	8 週間 (漸増期)	海外	参考	2.7.6.5.4
海外 PBO 対照-2a	F1J-MC-HMATa	5.3.5.1-05	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20 mg 又は 40 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチンを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：20mg 1 日 2 回 DLX：40mg 1 日 2 回 PBO PAR：20mg 1 日 1 回	DLX20 mg：91 DLX40 mg：84 PBO：90 PAR：89	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.5
海外 PBO 対照-2b	F1J-MC-HMATb	5.3.5.1-06	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20 mg 又は 40 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチンを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：20mg 1 日 2 回 DLX：40mg 1 日 2 回 PBO PAR：20mg 1 日 1 回	DLX20 mg：86 DLX40 mg：91 PBO：89 PAR：87	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.6

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
海外 PBO 対照-3a	F1J-MC-HMBHa	5.3.5.1-07	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (60 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg PBO	DLX : 123 PBO : 122	大うつ病性障害	9 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.7
海外 PBO 対照-3b	F1J-MC-HMBHb	5.3.5.1-08	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (60 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg PBO	DLX : 128 PBO : 139	大うつ病性障害	9 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.8
海外 PBO 対照-4a	F1J-MC-HMAYa	5.3.5.1-09	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (40 mg 又は 60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチンを比較対照として検討することとした. 更に，26 週間の継続投与を行い長期投与時の有効性と安全性を検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：40mg 1 日 2 回 DLX：60mg 1 日 2 回 PBO PAR：20mg 1 日 1 回	DLX40 mg：95 DLX60 mg：93 PBO：93 PAR：86	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.9
海外 PBO 対照-4b	F1J-MC-HMAYb	5.3.5.1-10	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (40 mg 又は 60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチンを比較対照として検討することとした. 更に，26 週間の継続投与を行い長期投与時の有効性と安全性を検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：40mg 1 日 2 回 DLX：60mg 1 日 2 回 PBO PAR：20mg 1 日 1 回	DLX40 mg：93 DLX60 mg：103 PBO：99 PAR：97	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.10

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
海外 PAR 対照	F1J-AA-HMCV	5.3.5.1-11	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与 (60 mg の 1 日 1 回投与) とパロキセチン投与 (20 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を検討することとした. なお, 有効性に関してはパロキセチンに対するデュロキセチンの非劣性を検証することとした.	二重盲検 並行群間 比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg PAR：20 mg	DLX : 238 PAR : 240	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.11
海外 ESC 対照	F1J-US-HMCR (Acute) (Extension)	5.3.5.1-12.1 5.3.5.1-12.2	大うつ病におけるデュロキセチン (60 mg 1 日 1 回投与) とエスシタロプラム (10 mg 1 日 1 回投与) の有効性 (投与開始 2 週後における非劣性) 及び安全性を検討することとした.	二重盲検 並行群間 比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg PBO ESC：10 mg	DLX : 273 PBO : 137 ESC : 274	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.12
海外 VEN 対照-1	F1J-MC-HMBU	5.3.5.1-13	大うつ病におけるデュロキセチン (60 mg, 90 mg 又は 120 mg の 1 日 1 回投与) とベンラファキシン (150 mg 又は 225 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を検討することとした.	二重盲検 並行群間 比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60～120 mg VEN：150～225 mg	DLX : 166 VEN : 166	大うつ病性障害	6 週間 (固定用量期)	海外	参考	2.7.6.5.13
海外 VEN 対照-2	F1J-MC-HMCQ	5.3.5.1-14	大うつ病におけるデュロキセチン (60 mg, 90 mg 又は 120 mg の 1 日 1 回投与) とベンラファキシン (75 mg, 150 mg 又は 225 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を検討することとした.	二重盲検 並行群間 比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg VEN：75 mg VEN：150 mg	DLX：164 VEN75 mg：169 VEN150 mg：171	大うつ病性障害	6 週間 (固定用量期)	海外	参考	2.7.6.5.14

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
海外高齢者	F1J-MC-HMBV	5.3.5.1-15	65 歳以上の高齢者を対象に，大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (60 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg PBO	DLX : 207 PBO : 104	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.5.15
海外再燃予防	F1J-MC-HMBC	5.3.5.1-16	大うつ病患者において，12 週間のデュロキセチン投与 (60 mg の 1 日 1 回投与) が有効であった被験者を対象に，デュロキセチン (60 mg の 1 日 1 回投与) の抗うつ効果の持続期間 (うつ症状の再発) についてプラセボを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	1 日 1 回経口投与 DLX：60 mg PBO	DLX : 136 PBO : 142	大うつ病性障害	急性期治療期：12 週間 継続治療期：26 週間	海外	参考	2.7.6.5.16
申請適応症に関する非対照試験											
オープンラベル	[redacted]06A203B	5.3.5.2-01	うつ病・うつ状態を対象として，デュロキセチン 1 日 60 mg の短期投与時 (第 I 期，4 週間) における有効性及び安全性を検討することとした．また，第 I 期後の最長 48 週間 (第 II 期) にわたって投与される症例と第 I 期のみ投与される症例から構成される全症例について，第 I 期と第 II 期を含む全期間での安全性及び有効性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 第 1 期：第 1 週 40 mg，第 2 週 40 mg 又は 60 mg，第 3～4 週 60 mg に強制増量 第 2 期：60 mg (最大 48 週間)	50	うつ病・うつ状態	第 1 期：4 週間 第 2 期：48 週間	国内	評価	2.7.6.6.1

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
長期投与	[redacted]15A203D	5.3.5.2-02	多施設共同試験により，うつ病･うつ状態を対象として，デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の長期投与時における安全性及び有効性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 40 mg 群：第 1 週 20 mg，第 2～6 週 40 mg に強制増量 60 mg 群:第 1 週 20 mg, 第 2 週 40 mg, 第 3～6 週 60 mg に強制増量 第 7～52 週は両群ともに 40 mg 又は 60 mg の用量範囲で適宜増減	40 mg：108 60 mg：107	うつ病・うつ状態	治療期：最大 52 週間 漸減期：1 又は 2 週間	国内	評価	2.7.6.6.2
海外長期投与	F1J-MC-HMAU	5.3.5.2-03	大うつ病におけるデュロキセチン長期投与時 (40 mg 又は 60 mg の 1 日 2 回投与) の安全性及び有効性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 2 回 DLX：40～60 mg	1282	大うつ病性障害	52 週間	海外	参考	2.7.6.6.3
申請適応症に関するその他の試験											
IM 対照	[redacted]05A2023	5.3.5.4-01	うつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性をイミプラミンを対照として比較検討し，至適用量を決定することした.	二重盲検並行群間比較試験	DLX：10～30 mg 1 日 1 回朝食後経口投与 IM：25～75 mg 1 日 2 回朝食後及び就寝前経口投与	DLX：89 IM：88	うつ病・うつ状態	6 週間	国内	参考	2.7.6.7.1
MI 対照	[redacted]37A2034	5.3.5.4-02	うつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性，安全性をミアンセリンを対照として比較検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	DLX：15～30 mg 1 日 1 回朝食後経口投与 MI：10～20 mg 1 日 3 回毎食後経口投与	DLX：121 MI：113	うつ病・うつ状態	4 週間	国内	参考	2.7.6.7.2
TR 対照	[redacted]38A2031	5.3.5.4-03	うつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性をトラゾドンを対照として比較検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	DLX:5～15 mg 1 日 1 回朝食後経口投与 TR：25～50 mg 1 日 3 回毎食後経口投与	DLX：106 TR：104	うつ病・うつ状態	4 週間	国内	参考	2.7.6.7.3
精神オープン-1	[redacted]17A2021	5.3.5.4-04	うつ病，うつ状態に対する有効性，安全性並びに臨床用量を探索的に検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 10 mg，最高用量 30 mg の fixed-flexible 法	83	うつ病・うつ状態	6 週間	国内	参考	2.7.6.7.4
心療内科オープン	[redacted]30A2022	5.3.5.4-05	うつ病，うつ状態に対する有効性及び安全性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 5 mg，最高用量 20 mg の fixed-flexible 法	78	うつ病・うつ状態	4 週間	国内	参考	2.7.6.7.5

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a)]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
精　神オープン-2	[redacted]26A2025	5.3.5.4-06	うつ病，うつ状態に対する有効性及び安全性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 10 mg，最高用量 30 mg の fixed-flexible 法	55	うつ病・うつ状態	6 週間	国内	参考	2.7.6.7.6
精神科長期投与	[redacted]42A2035	5.3.5.4-07	精神科領域におけるうつ病，うつ状態に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 10 mg，最高用量 40 mg の fixed-flexible 法	429	うつ病・うつ状態	52 週間	国内	参考	2.7.6.7.7
精神科長期投与 (継続)	[redacted]42A2035A	5.3.5.4-08	精神科領域の長期投与試験並びに高齢者の臨床試験の終了後に，継続提供の要望があった被験者における継続投与後の安全性及び有効性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 10 mg，最高用量 40 mg の fixed-flexible 法	16	うつ病・うつ状態	規定せず	国内	参考	2.7.6.7.8
心療内科長期投与	[redacted]43A2032	5.3.5.4-09	心療内科領域でのうつ病，うつ状態に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量5 又は10 mg, 最高用量30 mg の fixed-flexible 法	73	うつ病・うつ状態	52 週間	国内	参考	2.7.6.7.9
精神科高齢者-1	[redacted]11A2036	5.3.5.4-10	高齢者のうつ病，うつ状態に対する本剤の有効性及び安全性，及び体内動態を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 10 mg，最高用量 30 mg の fixed-flexible 法	45	うつ病・うつ状態 (高齢者)	6 週間	国内	参考	2.7.6.7.10
精神科高齢者-2	[redacted]14A2038	5.3.5.4-11	高齢者のうつ病，うつ状態に対する本剤の有効性及び安全性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 10 mg，最高用量 30 mg の fixed-flexible 法	24	うつ病・うつ状態 (高齢者)	6 週間	国内	参考	2.7.6.7.11
心療内科高齢者	[redacted]12A2033	5.3.5.4-12	高齢者のうつ病，うつ状態に対する本剤の有効性及び安全性を検討することとした.	非盲検試験	1 日 1 回朝食後経口投与 初期用量 5 mg，最高用量 20 mg の fixed-flexible 法	20	うつ病・うつ状態 (高齢者)	4 週間	国内	参考	2.7.6.7.12

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 (続き)

試験の略名	治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	実施地域	資料分類	2.7.6 項の見出し番号
海外 PBO 対照-5	F1J-MC-HMAH	5.3.5.4-13	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：20～30 mg 1 日 1 回 PBO	DLX：89 PBO：88	大うつ病性障害	10 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.7.13
海外 PBO 対照-6	F1J-MC-HMAI	5.3.5.4-14	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (5 mg, 10 mg 又は 20 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ及びクロミプラミン (朝 50 mg，夕 100 mg の 1 日 2 回投与) 比較対照として検討することとした.	二重盲検並行群間比較試験	経口投与 DLX：5 mg 1 日 1 回 DLX：10 mg 1 日 1 回 DLX：20 mg 1 日 1 回 PBO クロミプラミン：朝 50mg 夕 100mg (計 150mg)	DLX5 mg：130 DLX10 mg：129 DLX20 mg：131 PBO：126 クロミプラミン：132	大うつ病性障害	8 週間 (急性期治療期)	海外	参考	2.7.6.7.14

DLX：デュロキセチン，PBO：プラセボ，PAR：パロキセチン，FLX：フルオキセチン，ESC：エスシタロプラム，VEN：ベンラファキシン，IM：イミプラミン，MI：ミアンセリン，TR：トラゾドン

a)：被験者数は，登録例数とする.

2.7.6.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験

2.7.6.1.1 食事の影響試験 (カプセル剤)

添付資料 5.3.1.1-01

2.7.6.1.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1.1-1 及び表 2.7.6.1.1-2 に示す.

表 2.7.6.1.1-1　食事の影響試験 (カプセル剤)　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]08A2015
目　的	デュロキセチンを空腹時，食後の両条件下 (クロスオーバーデザイン) により単回経口投与し，生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ) (BA) を比較検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験 (単回)
対　象	日本人健康成人男性 (28～50 歳)
症　例　数	目標症例数：8 例 投与：8 例 (1 群各 4 例，2 群)，完了：7 例，薬物動態評価対象：7 例，安全性評価対象：空腹時投与の 7 例及び食後投与の 8 例
使　用　薬　剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CP3001)
用　法　・　用　量	デュロキセチンとして 20 mg を，朝空腹時また朝食後に単回経口投与.
投　与　期　間	Step 1，Step 2 に各 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位･立位血圧，臥位･立位脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査,血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中薬物濃度測定：デュロキセチン未変化体 ・尿中薬物濃度測定：デュロキセチン未変化体，デュロキセチン代謝物 *N*-脱メチル体
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，空腹時及び食後投与における最高血漿中濃度 (Cmax)，最高血漿中濃度到達時間 (Tmax)，投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}48hr}$)，β 相 (消失相) の消失半減期 [$t_{1/2}(\beta)$]，投与後 48 時間までの累積尿中排泄量 ($Ae_{0\text{-}48hr}$)，投与後 48 時間までの尿中排泄率 ($UR_{0\text{-}48hr}$) を算出した．クロスオーバー分散分析 (ANOVA) により，空腹時及び食後投与の間の差を統計的に判定した (検定の有意水準は両側 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.1.1-2　観察・検査項目及び実施時期

投与日

投与前日		投与日														
時刻		投与前 7:30～8:30	8:30	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00
経過時間				0		2		4		6		8		10		12
	入院→															
投薬				○												
食事			○[a)]				○							○		
診察		○				○		○		○		○		○		○
臨床検査:血液		○														
:尿		○														
生理学的検査		○				○		○		○		○		○		○
心電図		○														
血漿中薬物濃度		○				○		○		○		○		○		○
尿中薬物濃度		○		←→		←→		←→		←→		←→				←→

○ 実施，a)　空腹時投与の場合はなし，↔ 蓄尿

投与後 1 日，投与後 2 日，投与後 7 日，投与後 14 日，投与後 21 日

	投与後 1 日								投与後 2 日	投与後 7 日	投与後 14 日	投与後 21 日
時刻	8:00	9:00	9:30	12:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	-	-	-
経過時間		24		27	30	32	34	36	48		step2 のみ	
	→退院											
投薬												
食事			○	○			○					
診察		○							○	○	○	
臨床検査:血液		○							○	○	○	○
:尿		○							○	○	○	○
生理学的検査		○		○	○	○	○	○	○	○	○	
心電図		○							○			
血漿中薬物濃度		○							○			
尿中薬物濃度	→	←→										

○ 実施，↔ 蓄尿

2.7.6.1.1.2 試験成績

薬物動態

試験途中に 1 例が Step 1 (食後投与) 終了後に家庭の事情により脱落した．薬物動態パラメータとして，被験者ごとのデュロキセチン血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}48hr}$ を算出した．被験者ごとの血漿中濃度推移に対し，2-コンパートメントモデルを適用したあてはめ計算により $t_{1/2}(\beta)$ を推定した．デュロキセチン及び代謝物の *N*-脱メチル体の $Ae_{0\text{-}48hr}$ 並びに $UR_{0\text{-}48hr}$ をそれぞれ算出した．表 2.7.6.1.1-3 に，1 例の脱落例を除く 7 例のデュロキセチン薬物動態パラメータの平均値と標準偏差及び食事の影響についてクロスオーバーデザインに基づく分散分析結果の有意確率及び Cmax, $AUC_{0\text{-}48hr}$ それぞれの空腹時の母平均値に対する比 (食後/空腹時) と比の 90%信頼区間を示す．表 2.7.6.1.1-4 に 1 例の脱落例を含めたデュロキセチン及びデュロキセチン代謝物の *N*-脱メチル体の $Ae_{0\text{-}48hr}$ 及び $UR_{0\text{-}48hr}$ の平均値と標準偏差を示す．食後投与のデュロキセチン Cmax は空腹時に比べ高い値を示し，検定の結果，有意差

が認められたが，AUC 及びその他のパラメータには有意な食事の影響は認められなかった．分散分析により求めた Cmax，AUC それぞれの空腹時の母平均値に対する比 (食後/空腹時) と比の 90%信頼区間は 1.28 (1.07~1.52)及び 1.18 (0.88~1.59) であった. 代謝物 *N*-脱メチル体の $Ae_{0\text{-}48hr}$ 及び $UR_{0\text{-}48hr}$ についても空腹時と食後投与との間で大きな差はみられなかった. デュロキセチンの血漿中濃度は食後投与で増大する傾向を示し, 食事の影響は否定できないが, AUC の比は 1.18 であり増大は 18%と大きなものではなく，また比の 90%信頼区間は 1 を含んでいることから，デュロキセチンの BA に及ぼす食事の影響の程度そのものは小さいと考えられた.

表 2.7.6.1.1-3　食事の影響試験におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax [a)] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ [a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$Ae_{0\text{-}48hr}$ [b)] (μg)
20　-空腹時-	8.53 ± 4.12	5.7 ± 0.8	116.33 ± 58.16	9.01 ± 1.42	11.36 ± 7.04
20　　-食後-	10.97 ± 6.17	6.0 ± 0.0	133.82 ± 66.72	9.27 ± 0.79	11.93 ± 6.06
有意確率	p = 0.0422*	p = 0.2856	p = 0.1427	p = 0.7171	p = 0.9499
比 [c)] (比の 90%信頼区間)	1.28 (1.07~1.52)		1.18 (0.88~1.59)		

算術平均値 ± 標準偏差，n = 7，p : 有意確率，* : 有意差あり (p<0.05)
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示
c) 幾何平均値の比 (食後/空腹時)

表 2.7.6.1.1-4　デュロキセチン及びデュロキセチン代謝物 *N*-脱メチル体の $Ae_{0\text{-}48hr}$ 及び $UR_{0\text{-}48hr}$

投与条件	デュロキセチン		代謝物 *N*-脱メチル体	
	$Ae_{0\text{-}48hr}$ [a)] (μg)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)	$Ae_{0\text{-}48hr}$ (μg)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)
空腹時	11.36 ± 7.04 (n = 7)	0.05 ± 0.03 (n = 7)	2.56 ± 2.65 (n = 7)	0.01 ± 0.01 (n = 7)
食後	11.32 ± 5.87 (n = 8)	0.05 ± 0.03 (n = 8)	2.81 ± 3.31 (n = 8)	0.01 ± 0.02 (n = 8)

算術平均値 ± 標準偏差
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

安全性

治験薬が投与された空腹時 7 例，食後 8 例を安全性の評価対象例とした．自覚症状，他覚所見として観察された症状は，眠気，頭がぼやっとする感じ，頭痛・頭重感等であったが，いずれも処置を要さず，空腹，食後の両条件下とも問題となる所見は認められなかった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．心電図 (12 誘導) に被験者 No.16 の空腹時の投与前が境界値 (不完全右脚ブロック：正常) である以外はすべて正常範囲内であった．血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査に異常変動は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

以上より，空腹時及び食後の両条件下で安全性に特に問題はなかった.

2.7.6.1.1.3 結論

健康成人男性志願者 8 例を対象にデュロキセチン 20 mg を空腹時，食後の両条件下で単回経口投与 (クロスオーバー法) し，薬物動態及び安全性を比較検討した．その結果，薬物動態については，デュロキセチンの BA に対する食事の影響の程度は小さいものと考えられた．また，安全性について，空腹時及び食後の両条件下において特に問題はなかった.

2.7.6.1.2 海外食事の影響試験 (カプセル剤)

添付資料 5.3.1.1-02

2.7.6.1.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1.2-1 及び表 2.7.6.1.2-2 に示す.

表 2.7.6.1.2-1 海外食事の影響試験 (カプセル剤) 試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	F1J-LC-SBAA
目的	デュロキセチンを朝空腹時，朝食後，夜就寝時 (空腹) の条件下 (クロスオーバーデザイン) で単回経口投与し，BA を比較検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験 (単回)
対象	外国人健康成人女性 (18～50 歳)
症例数	目標症例数：12 例 登録：14 例，投与：13 例，完了：12 例 (1 群各 3 例の 4 群)，脱落：1 例，薬物動態評価対象：12 例，安全性評価対象：13 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT11439)
用法・用量	デュロキセチンとして 40 mg を，朝空腹時 1 (1 回目)，朝食後，夜就寝時 (空腹)，朝空腹時 2 (2 回目) に各単回経口投与．朝空腹時 1 と朝空腹時 2 は投与日を変えて実施 (その他の投与条件は同じとした).
投与期間	各期 1 回 (計 4 回)，休薬期間：各 1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位･立位血圧，臥位･立位脈拍数)，診察，有害事象，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠チェック) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして空腹時及び食後投与における Cmax，Tmax，投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)，終末相の消失速度定数 (λz) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) を求め，朝空腹時と朝食後投与との間，あるいは朝空腹時と夜就寝時 (空腹) との間の差を統計的に判定した (検定の有意水準は 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した

表 2.7.6.1.2-2 観察・検査項目及び実施時期

観察・検査時期 (hr)																			
項目	スクリーニング	投与前日	投与前	0	1	2	4	6	8	10	12	13	16	22	30	38	48	72	試験終了後
投薬				↑[a]															
診察	○																		○
臨床検査		○																	○
生理学的検査				○			○				○								○
心電図	○																		○
血漿中薬物濃度				○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	

○ 実施，a) 朝食後投与の場合，食後 15 分以内に投与

2.7.6.1.2.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.1.2-3 に，デュロキセチンの薬物動態パラメータ及び食事の影響，投与時間の影響について統計解析を行った結果 (有意確率) を示す．統計解析の結果，2 つの朝空腹時投与はほぼ同じ結果が得られた．

Cmax，$AUC_{0-\infty}$は朝食後投与と朝空腹時投与との間で有意差は認められなかった．朝食後投与の Tmax は朝空腹時投与に比べ延長し，有意差が認められた．朝食後投与における血漿中濃度の λz は空腹時に比べ大きく，有意差が認められた．Cmax 及び AUC の比とその 90%信頼区間について，朝空腹時 (1, 2 のデータ併合) に対する朝食後の結果を表 2.7.6.1.2-4 に示す．Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$それぞれの空腹時の母平均値に対する比 (食後/空腹時) と比の 90%信頼区間は 0.88 (0.78~1.00)，0.87 (0.77~0.98)及び 0.87 (0.78~0.97) であった．Cmax 及び AUC の各 90%信頼区間の下限値は 0.8 を僅かに下回る程度であり，BA に及ぼす食事の影響の程度は小さいことが示唆された．

夜就寝時 (空腹) 投与の Cmax，$AUC_{0-\infty}$は朝空腹時投与に比べ有意に低く，Tmax は有意に延長した．朝空腹時 (1, 2 のデータ併合) に対する夜就寝時の結果を表 2.7.6.1.2-5 に示す．Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$それぞれの空腹時の母平均値に対する比 (夜就寝時/空腹時) と比の 90%信頼区間は 0.72 (0.64~0.82)，0.80 (0.71~0.90) 及び 0.81 (0.72~0.90) であった．この結果から，デュロキセチン薬物動態に及ぼす投与時間の影響が示唆された．

表 2.7.6.1.2-3　デュロキセチンの食事の影響, 投与時間の影響試験における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	朝空腹時 1	朝食後	夜就寝時 (空腹)	朝空腹時 2	朝空腹 a) vs. 朝食後 有意確率	朝空腹 a) vs. 就寝時 有意確率
Cmax b) (ng/mL)	27.5 (30)	24.1 (47)	19.6 (35)	25.9 (36)	p = 0.405	p = <0.001
Tmax c) (hr)	6.0 (4.0 -10.0)	10.0 (6.0-16.1)	10.0 (4.0-16.0)	6.0 (1.0-10.0)	p = <0.001	p = <0.001
AUC_{0-t} b) (ng·hr/mL)	448.1 (34)	384.6 (42)	364.2 (42)	440.0 (41)		
$AUC_{0-\infty}$ b) (ng·hr/mL)	464.3 (32)	402.3 (41)	381.7 (40)	456.7 (41)	p = 0.060	p = 0.005
λz (hr^{-1})	0.058 (23)	0.070 (25)	0.064 (17)	0.061 (21)	p = 0.004	p = 0.368
$t_{1/2}$ d) (hr)	11.9 (8.2-17.5)	9.8 (5.9-14.1)	10.8 (8.1-16.3)	11.3 (8.0-14.9)		

算術平均値 (変動係数)，n = 12，p : 有意確率
a) 朝空腹時 1，2 データを統合 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示
c) 中央値 (最小値-最大値) d) 調和平均 (最小値-最大値)

表 2.7.6.1.2-4　Cmax 及び AUC の比とその 90%信頼区間 [朝空腹時 (1，2 のデータ併合) に対する朝食後]

評価パラメータ	朝空腹時の母平均に対する比 a)	比の 90%信頼区間
Cmax	0.88	0.78 ～ 1.00
AUC_{0-t}	0.87	0.77 ～ 0.98
$AUC_{0-\infty}$	0.87	0.78 ～ 0.97

a) 幾何平均値の比 (食後/空腹時)

表 2.7.6.1.2-5　Cmax 及び AUC の比とその 90%信頼区間 [朝空腹時 (1，2 のデータ併合) に対する夜就寝時]

評価パラメータ	朝空腹時の母平均に対する比 a)	比の 90%信頼区間
Cmax	0.72	0.64 ～ 0.82
AUC_{0-t}	0.80	0.71 ～ 0.90
$AUC_{0-\infty}$	0.81	0.72 ～ 0.90

a) 幾何平均値の比 (夜就寝時/空腹時)

安全性

試験に参加した 14 症例の内，1 例は顔面神経麻痺のため第 1 回目の投薬前に脱落した．服薬を開始した 13 例の内，1 例が 2 回の投薬後に度重なる試験手順無視のため，治験主催者の判断で 3 回目以降の投薬を中止したが, 2 回の投薬が終了しているため安全性評価の対象に加えた．表 2.7.6.1.2-6 に発現した有害事象の一覧を示す．10 例で悪心，7 例で傾眠，9 例で無力症がみられた．合計 50 回の投薬で悪心は計 34 件報告され，また 3 例で 5 件の嘔吐が報告された．有害事象は朝空腹時，朝食後，夜就寝時 (空腹) の各投与で同程度発生した．表 2.7.6.1.2-7 に朝空腹時，朝食後，夜就寝時 (空腹) の各投与における治験薬と関連のある有害事象発現例数及び発現件数を示す．朝空腹時投与，朝食後投与，夜就寝時 (空腹) の各投与間で有害事象発現内容に大きな違いはみられなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) に異常変動は認められなかった．

生理学的検査項目の血圧に有意な変動が認められたが，日内変動で説明できる程度であった．

バイタルサイン，体重及び心電図について，データからは臨床的に意味のある変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.1.2-6　有害事象の一覧

有害事象項目	発現例数	発現件数	治験薬に関連した 有害事象の発現件数
腹痛	2	2	2
異常な夢	1	1	1
事故による外傷	2	2	0
弱視	2	2	2
無力症	9	12	11
悪寒	1	1	1
下痢	3	4	4
浮動性めまい	4	6	3
口内乾燥	2	2	2
月経困難症	1	1	0
消化不良	1	1	1
頭痛	5	6	5
不眠症	2	2	2
不正子宮出血	1	1	0
粘膜障害	1	1	1
筋痛	1	1	0
散瞳	1	2	2
悪心	10	34	33
疼痛	2	4	0
静脈炎	1	2	0
多尿	1	1	1
そう痒症	1	1	1
鼻炎	1	1	1
傾眠	7	23	23
発汗	2	3	0
味覚異常	1	2	2
思考異常	1	1	1
頻尿	2	4	4
尿意切迫	2	4	4
嘔吐	3	5	5

COSTART

表 2.7.6.1.2-7　各投与における有害事象の一覧

有害事象項目	朝空腹時 1		朝食後		夜就寝時 (空腹時)		朝空腹時 2	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
腹痛	1	1			1	1		
異常な夢	1	1						
弱視							2	2
無力症	3	3	4	4	3	3	1	1
悪寒	1	1						
下痢	1	1			2	2	1	1
浮動性めまい	2	2			1	1		
口内乾燥							2	2
消化不良			1	1				
頭痛	2	2	1	1	1	1	1	1
不眠症	1	1			1	1		
粘膜障害					1	1		
散瞳	1	1					1	1
悪心	8	10	5	7	5	8	8	8
多尿							1	1
そう痒症			1	1				
鼻炎							1	1
傾眠	4	4	6	7	5	6	6	6
味覚異常			1	1			1	1
思考異常			1	1				
頻尿	1	1			1	1	2	2
尿意切迫	1	1			1	1	2	2
嘔吐	1	1			2	4		

COSTART

2.7.6.1.2.3 結論

外国人健康成人女性 13 例を対象に, デュロキセチン 40 mg を朝空腹時, 朝食後, 夜就寝時 (空腹) の条件下で単回経口投与 (クロスオーバーデザイン) し，薬物動態に及ぼす食事の影響，投与時刻の影響並びに安全性を検討した．その結果，朝食後投与の Cmax，$AUC_{0-\infty}$は朝空腹時投与との間に有意な差は認められず，デュロキセチンの BA に及ぼす食事の影響の程度は小さいものと考えられた．夜就寝時 (空腹) 投与の Cmax，$AUC_{0-\infty}$は朝空腹時投与に比べ有意に低く，Tmax は有意に延長し，デュロキセチン薬物動態に及ぼす投与時間の影響が示唆されたが，有害事象発現内容に大きな違いはみられなかった．また，報告された有害事象はいずれも軽度で一過性のものであった．

2.7.6.1.3 静脈内及び経口投与 (カプセル剤)

添付資料 5.3.1.1-03

2.7.6.1.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1.3-1 及び表 2.7.6.1.3-2 に示す.

表 2.7.6.1.3-1　静脈内及び経口投与 (カプセル剤) 試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMBI
目　的	デュロキセチンを静脈内及び経口投与し，デュロキセチンのヒトにおける絶対的 BA を検討することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検単回投与もしくは無作為化非盲検クロスオーバー試験
対　象	外国人健康成人男女 (21～58 歳)
症例数	目標症例数：Part A：2 例，Part B：最大 10 例 投与：10 例，完了：10 例，薬物動態評価対象：10 例，安全性評価対象：10 例
使用薬剤	静脈内投与用：デュロキセチン 0.8，10 mg 含有 (ロット番号：CT19808) 経口投与用：デュロキセチン 60 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT17676)
用法・用量	Part A：男女 2 例にデュロキセチンとして 0.8 mg を空腹時 30 分点滴静脈内投与．1 週間休薬後に同一症例にデュロキセチンとして 60 mg を空腹時経口投与. Part B：男女 8 例 (男性：4 例，女性：4 例) にクロスオーバーデザインでデュロキセチンとして 10 mg の空腹時 30 分点滴静脈内投与あるいはデュロキセチンとして 60 mg の空腹時経口投与を 2 期にわけて各 1 回ずつ実施.
投与期間	Part A：計 2 日，休薬期間　：　1 週間 Part B：計 2 日，休薬期間　：　2 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，体温，呼吸数)，診察，有害事象，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査) ・血漿中薬物濃度測定：デュロキセチン未変化体，代謝物：4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，未変化体及び代謝物の Cmax，Tmax，$AUC_{0-\infty}$，全身クリアランス (CL)，見かけの全身クリアランス (CL/F)，消失相分布容積 ($V_{\lambda z}$)，見かけの消失相分布容積 ($V_{\lambda z}/F$)，$t_{1/2}$，絶対的 BA 及び未変化体に対する代謝物の AUC 比 (AUC Ratio) を算出した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.1.3-2　観察・検査項目及び実施時期

観察・検査時期 (hr)																				
項目	スクリーニング	第 1 期及び第 2 期																		
		投与前日	投与前	0	0.5	0.75	1	1.5	2	4	6	8	10	12	14	24	36	48	72	72 以降
投薬				○ a)																
診察	○																			○ b)
臨床検査	○		○ c)																○ d)	
生理学的検査	○	○	○		○ e)						○			○				○ f)		
血漿中薬物濃度			○		○ g)	○ g)	○ g)	○ g)	○	○	○	○	○	○	○ h)	○	○	○	○	

○ 実施 a) 朝空腹時 30 分間点滴静脈内投与又は経口投与 b) 試験終了時に実施 c) 第 1 期のみ実施
d) 第 2 期のみ実施 e) 点滴投与時のみ実施 f) 退院時に実施 g) 点滴投与時のみ実施 h) 経口投与時のみ実施

2.7.6.1.3.2 試験成績

薬物動態

静脈内投与における忍容性，安全性，及び薬物動態プロファイルが特定可能な血漿中薬物濃度を得るための必要投与量の確認を目的として Part A の試験を実施した．その後，デュロキセチンの絶対的 BA を求めることを目的として Part B の試験を実施した．デュロキセチン未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-3 (Part A)，表 2.7.6.1.3-4 (Part B) に示す．Part B の静脈内投与における CL は 35.9 L/hr，$V_{\lambda z}$は 546 L であり，デュロキセチンのヒトにおける体内分布は大きいことが示唆された．$t_{1/2}$は 11.0 時間であった．同じく Part B の経口投与における CL/F は 83.4 L/hr，$V_{\lambda z}/F$ は 1450 L，$t_{1/2}$は 12.9 時間であった．静脈内及び経口投与の AUC から算出したデュロキセチン経口投与における絶対的 BA は 31.8～80.2%の範囲を示し，平均で 50.2%であった．絶対的 BA における被験者間のばらつきは 2.5 倍程度であった．この絶対的 BA のばらつきが血漿中デュロキセチン濃度の被験者間のばらつきに寄与している可能性が考えられる．

デュロキセチン代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-5 (Part A), 表 2.7.6.1.3-6 (Part B) に示す．初回通過効果の影響により，デュロキセチン経口投与後の 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの Cmax，$AUC_{0-\infty}$は静脈内投与時の値に比べ大きい値を示した．

表 2.7.6.1.3-3　Part A のデュロキセチン静脈内及び経口投与におけるデュロキセチン未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デュロキセチン 0.8 mg 静脈内投与	デュロキセチン 60 mg 経口投与
Cmax (ng/mL)[a)]	2.05 (1.2 - 2.9)	59.3 (42.9 - 75.7)
Tmax (hr)	0.50 (0.50 - 0.50)	5.00 (4.00 - 6.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)[a)]	8.25 (6.90 - 9.60)	888 (654 - 1122)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)[a)]	12.6 (9.91 - 15.2)	907 (677 - 1136)
CL or CL/F (L/hr)	66.7 (52.6 - 80.8)	70.7 (52.8 - 88.6)
$V_{\lambda z}$ or $V_{\lambda z}$/F (L)	553 (466 - 640)	1045 (869 - 1220)
$t_{1/2}$ (hr)	6.21 (4.00 - 8.42)	10.48 (9.55 - 11.4)

算術平均値 (範囲), n = 2

a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.1.3-4　Part B のデュロキセチン静脈内及び経口投与におけるデュロキセチン未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時静脈内投与	空腹時経口投与
Cmax (ng/mL)[a)]	34.1 (43)	52.3 (67)
Tmax (hr)[b)]	0.50 (0.50 - 0.80)	4.00 (4.00 - 8.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)[a)]	281 (27)	906 (64)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)[a)]	293 (26)	949 (64)
CL or CL/F (L/hr)	35.9 (23)	83.4 (47)
$V_{\lambda z}$ or $V_{\lambda z}$/F (L)	546 (24)	1450 (48)
$t_{1/2}$ (hr)[c)]	11.0 (7.59 - 16.5)	12.9 (7.70 - 21.0)
BA (%)[c)]	---	50.2 (31.8 - 80.2)

算術平均値 (CV%), n = 8

a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

b) 中央値 (範囲) c) 算術平均値 (範囲)

表 2.7.6.1.3-5　Part A のデュロキセチン静脈内及び経口投与におけるデュロキセチン代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デュロキセチン 0.8 mg 静脈内投与	デュロキセチン 60 mg 経口投与
代謝物 : 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド		
Cmax (ng/mL)	3.28 (2.3 - 4.3)	440 (346.2 - 532.9)
Tmax (hr)	6.00 (6.00 - 6.00)	5.00 (4.00 - 6.00)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	108 (95.0 - 121)	8265 (6679 - 9851)
$t_{1/2}$ (hr)	21.5 (19.9 - 23.1)	12.0 (11.7 - 12.3)
代謝物 : 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート		
Cmax (ng/mL)	1.94 (1.7 - 2.2)	259 (227.4 - 290.6)
Tmax (hr)	4.00 (4.00 - 4.00)	5.00 (4.00 - 6.00)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	70.11 (31.05 - 109.17)	3673 (3128 - 4218)
$t_{1/2}$ (hr)	23.3 (11.4 - 35.1)	11.8 (10.7 - 13.0)

算術平均値 (範囲), n = 2

表 2.7.6.1.3-6　Part B のデュロキセチン静脈内及び経口投与におけるデュロキセチン代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デュロキセチン 10 mg 静脈内投与	デュロキセチン 60 mg 経口投与
代謝物 : 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド		
Cmax (ng/mL)	46.3 (40)	381 (38)
Tmax (hr)[a)]	9.00 (4.00 - 24.00)	5.00 (4.00 - 12.08)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1680 (86)	9000 (84)
$t_{1/2}$ (hr)[b)]	17.5 (10.6 -37.7)	15.3 (10.2 - 31.1)
AUC Ratio[c)]	3.43 (67)	6.50 (49)
代謝物 : 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート		
Cmax (ng/mL)	32.8 (50)	286 (41)
Tmax (hr)[a)]	6.00 (4.00 - 12.00)	5.00 (4.00 - 10.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	746 (29)	4194 (26)
$t_{1/2}$ (hr)[b)]	14.2 (9.27 - 24.6)	12.8 (8.55 - 21.2)
AUC Ratio[c)]	1.86 (32)	4.02 (52)

算術平均値 (CV%), n = 8
a) 中央値 (範囲) b) 算術平均値 (範囲) c) 未変化体に対する代謝物の AUC 比

安全性

デュロキセチン静脈内投与では 10 例中 7 例で計 15 件の有害事象が観察された (悪心 4 件, 頭痛 4 件, 嘔吐 2 件, 傾眠 2 件, 下痢 1 件, 胸部絞扼感 1 件, ほてり 1 件). デュロキセチン経口投与では 10 例中 9 例で計 29 件の有害事象が観察された (悪心 7 件, 浮動性めまい 4 件, 下痢 3 件, 頭痛 2 件, 心拍数増加 2 例, 動悸 2 件, 嘔吐 2 件, 上腹部痛 1 件, 食欲減退 1 件, 注意力障害 1 件, 不眠症 1 件, 発疹 1 件, 不活発 1 件, 傾眠 1 件). 投与中止例はなかった. 表 2.7.6.1.3-7 に有害事象の一覧を示す.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン －

臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) に異常変動は認められなかった.
生理学的検査値 (バイタルサイン) に異常変動は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.1.3-7　有害事象の一覧

有害事象の項目	静脈内投与　(n = 10)	経口投与　(n = 10)
有害事象発現例数	7	9
悪心	4	7
浮動性めまい	0	4
下痢	1	3
頭痛	4[a)]	2
心拍数増加	0	2
動悸	0	2
嘔吐	2	2
上腹部痛	0	1
食欲減退	0	1
注意力障害	0	1
不眠症	0	1
発疹	0	1
不活発	0	1
傾眠	2	1
胸部絞扼感	1[a)]	0
ほてり	1	0
計	15	29

a) 胸部絞扼感 及び 頭痛 の各 1 件は 0.8 mg 静脈内投与時に発現

MedDRA (Ver. 3.3)

2.7.6.1.3.3 結論

Part B における静脈内及び経口投与の AUC から算出したデュロキセチン経口投与における絶対的 BA は 31.8～80.2%の範囲であり，平均で 50.2%であった．静脈内投与により推定された $V_{\lambda z}$ は平均で 546 L であり，デュロキセチンの体内分布の大きいことが示唆された．

デュロキセチン静脈内投与 (0.8 又は 10 mg) では，経口投与 (60 mg) と同様に十分な忍容性が認められた．静脈内投与と経口投与で報告数が多かった有害事象は消化器系並びに中枢神経系に関係するものであったが，重篤な事象はなく，臨床検査値と生理学的検査値に異常変動は認められなかった．

2.7.6.1.4 マスバランス試験 ([^{14}C]-標識体，錠剤)

添付資料 5.3.1.1-04

2.7.6.1.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1.4-1 及び表 2.7.6.1.4-2 に示す.

表 2.7.6.1.4-1　マスバランス試験 ([^{14}C]-標識体，錠剤)　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-SAAZ
目　的	[^{14}C]-標識体を含むデュロキセチン腸溶性錠剤を健康成人に経口投与し，デュロキセチンのヒトにおける吸収，分布，代謝及び排泄を検討することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検試験 (単回)
対　象	外国人健康成人男女 (44～48 歳)，男性 3 例，女性 1 例
症例数	目標症例数：4 例 投与 ： 4 例，完了：4 例，PK 評価対象：4 例
使用薬剤	デュロキセチン 20.2 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT12593) 100.6 μCi [^{14}C]-標識体を含む
用法・用量	[^{14}C]-標識体を含むデュロキセチンとして 20.2 mg を空腹時単回経口投与
投与期間	1 日
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数)，心電図 (12 誘導)，有害事象，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠チェック) ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体濃度測定及び代謝物の検索 ・血漿，尿及び糞中放射能濃度測定，呼気中 $^{14}CO_2$ 測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，血漿中デュロキセチン未変化体及び総放射能濃度の Cmax，Tmax，$AUC_{0-\infty}$，投与後 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t})，CL/F，見かけの消失相分布容積 (Vz/F)，$t_{1/2}$ 及び尿中及び糞中の放射能排泄率を算出した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.1.4-2　観察・検査項目及び実施時期

観察・検査時期 (hr)																							
項目	スクリーニング	投与前	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	36	48	72	96	120	144	192	216	240	試験終了後
投薬			↑																				
診察			○																				○
臨床検査	○	○																					○
生理学的検査	○	○	○			○				○			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図 (12 誘導)	○																						○
血漿中薬物濃度 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血漿中放射能濃度		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
呼気中放射能濃度		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○										
尿中放射能濃度 b, c)		↔	↔				↔		↔			↔		↔	↔	d)							
糞中放射能濃度 c)		↔	e)																				

○ 実施

a) デュロキセチン未変化体濃度の測定と併せて，代謝物の検索を実施
b) 投与前の 0～24 hr，投与後 0～4 hr，4～8 hr，8～16 hr，16～24 hr，24～36 hr，36～48 hr 蓄尿
c) 放射能濃度の測定と併せて，代謝物の検索を実施
d) 投与後 48 hr 以降，24 hr 毎の蓄尿を行い，放射能濃度が定量下限になるまで測定
e) 放射能濃度が定量下限になるまで測定

2.7.6.1.4.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.1.4-3 に血漿中デュロキセチン及び放射能濃度の薬物動態パラメータを示す．血漿中デュロキセチンの $AUC_{0-\infty}$は放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$の約 3%であり，吸収されたデュロキセチンのほとんどが代謝を受けることが示された．また，血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ (120 時間) はデュロキセチンの $t_{1/2}$ (10.3 時間) と比較して長かった．

ヒト血漿中代謝物を調べた結果，主代謝物は 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドであり，その他の代謝物として，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート，5,6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイドが存在したが，その他の代謝物はほとんど認められなかった．なお，投与後 10 時間における血漿抽出物中放射能に対するこれら各代謝物及びデュロキセチンの割合は，4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド:47%, 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート：22%，5,6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド：14%，6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイド：13%，デュロキセチン：4%であった．

呼気中の放射能濃度は極めて低かった．表 2.7.6.1.4-4 に投与後 312 時間までの放射能の累積糞中及び尿中排泄率 (%) を示す．投与された放射能の 72.0%が尿中に，また 18.5%が糞中に回収された．糞中及び尿中にデュロキセチンは殆ど存在せず，代謝物として存在することが確認された．

これらの結果から，投与されたデュロキセチンのほとんどは代謝を受け代謝物の主たる排泄

経路は尿中排泄であることが示された．また投与された放射能の 72.0%が尿中へ排泄されたことから，デュロキセチンの消化管からの吸収は良好であると考えられる．

表 2.7.6.1.4-3　血漿中デュロキセチン及び放射能濃度に関する薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
デュロキセチン	23.5[a)] (60)	6.0 (4.0 - 16.0)	236[a)] (71)	257[a)] (71)	10.3 (6.75 - 13.6)	119 (68)	1787 (71)
放射能濃度 [b)]	274 (6)	6.0 (6.0 - 6.0)	7774 (25)	8770 (25)	120 (104 - 141)		
デュロキセチン/放射能濃度の比率(%)	8.5 (61)	—	2.8 (52)	2.7 (52)	—	—	—

算術平均値 (変動係数%あるいは範囲)，n = 4，Tmax：中央値 (範囲)，$t_{1/2}$ は調和平均 (範囲)，— ：算出せず
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示 b) 放射能単位は ng 当量で表示

表 2.7.6.1.4-4　放射能の累積糞中及び尿中排泄率 (%)

糞 (0-312 時間)	尿 (0-312 時間)	合計 (0-312 時間)
18.54 ± 0.87	71.95 ± 1.07	90.50 ± 0.35

算術平均値 ± 標準偏差，n = 4

安全性

表 2.7.6.1.4-5 に治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の一覧を示す. 4 例中 2 例で計 6 件の有害事象 (悪心 1 件，頭痛 1 件，嘔吐 1 件，傾眠 1 件，発汗 1 件，不眠 1 件) が観察され，その内不眠はデュロキセチンとはおそらく無関係であると判断された．デュロキセチンとの因果関係が否定されなかった有害事象は，投与後 3 時間以内に認められたが，いずれも軽度のものであった．脱落例はなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，生理学的検査値 (バイタルサイン) 及び心電図検査結果に異常変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.1.4-5　治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の一覧

有害事象項目	発現例数	発現件数
頭痛	1	1
悪心	1	1
傾眠	1	1
発汗	1	1
嘔吐	1	1

COSTART

2.7.6.1.4.3 結論

外国人健康成人男女 4 例を対象に，[^{14}C]-標識体を含むデュロキセチン腸溶性錠剤の単回経口投与 (投与量 20.2 mg) を行った結果，忍容性が認められた．

血漿中デュロキセチンの $AUC_{0-\infty}$は放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$の約 3%であった．デュロキセチンは吸収された後，代謝を受け，代謝物のほとんどは抱合体の形で尿中に排泄された．投与された放射能の 72.0%が尿中へ排泄されたことから，デュロキセチンの消化管からの吸収は良好であると考えられる．

重篤な有害事象はなく，デュロキセチンとの因果関係が否定されなかった 5 件の有害事象は，いずれも軽度のものであった．臨床検査値，生理学的検査値及び心電図検査結果に異常変動は認められなかった．

2.7.6.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験

2.7.6.2.1 比較 BA 試験 (ゼラチン 20 mg カプセル vs HPMC 20 mg カプセル)

添付資料 5.3.1.2-01

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.1-1 及び表 2.7.6.2.1-2 に示す.

表 2.7.6.2.1-1 比較 BA 試験 (ゼラチン 20 mg カプセル vs HPMC 20 mg カプセル)
試験方法の概略

項 目	内 容
治験計画書番号	[redacted]10A201G
目 的	デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填のゼラチンカプセルとヒプロメロース (HPMC) カプセルをクロスオーバー法により，朝食後単回経口投与し，両カプセル剤の BA を比較検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験 (単回)
対 象	日本人健康成人男性 (20～40 歳)
症 例 数	目標症例数：16 例 投与：16 例 (1 群各 8 例，2 群)， 完了：16 例， 薬物動態評価対象：16 例，安全性評価対象：16 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 ゼラチンカプセル (包装品の製造番号 : CF3035), HPMC カプセル (包装品の製造番号 : CF3036)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg を，時期を変えて朝食後に単回経口投与
投与期間	各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (坐位血圧，坐位脈拍数，呼吸数，体温，体重)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査,血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}48hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，消失相半減期 ($t_{1/2}\lambda z$) を算出した．Cmax，AUC について ANOVA を行い，ゼラチンカプセルと HPMC カプセルとの間の平均値の差の 90%信頼区間及び差の 90%信頼区間のゼラチンカプセルの平均値に対する割合を求めた (検定の有意水準は 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した 結果を掲載した.

表 2.7.6.2.1-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)																					
	事前健診	前日	投与前	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	22	23	24	36	46	47	48
投薬				○																	
診察	○	○	○							○		○			○				○		
臨床検査	○	○	○												○						
生理学的検査	○	○	○							○				○			○				○
体重	○	○	○												○				○		
心電図	○		○													○				○	
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○			○
尿中薬物テスト	○																				
胸部レントゲン	○																				

○ 実施

第 2 期　投与後経過時間 (hr)																					
	前日	投与前	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	22	23	24	36	46	47	48	8 日目
投薬			○																		
診察	○	○							○		○			○				○			○
臨床検査		○												○							○
生理学的検査		○							○				○			○				○	○
体重		○												○				○			○
心電図		○													○				○		○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○			○	

○ 実施

2.7.6.2.1.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性 16 例を対象に, 20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填の HPMC カプセル剤 [以下，HPMC カプセル，(試験製剤)] とゼラチンカプセル剤 [以下，ゼラチンカプセル，(標準製剤)] の両カプセル剤の比較 BA を, クロスオーバー試験 (1 群 8 例, 2 剤 2 期) により実施した．薬物動態パラメータとして，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により投与後 48 時間までの $AUC_{0\text{-}48hr}$ と無限大時間までの $AUC_{0\text{-}\infty}$を算出した．被験者ごとの消失相の血漿中濃度推移に対しモデルに依存しない方法により $t_{1/2}\lambda z$ を算出した．表 2.7.6.2.1-3 に薬物動態パラメータを示す．両カプセル剤の BA は，Cmax，$AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を評価パラメータとし，分散分析により評価した．表 2.7.6.2.1-4，表 2.7.6.2.1-5，表 2.7.6.2.1-6 に，分散分析により得られた結果を示す．Cmax，$AUC_{0\text{-}48hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$いずれも製剤間に有意な差はなく，両カプセル剤の平均値の差はゼラチンカプセルの平均値の ± 20%以内にあった．以上の結果は生物学的同等性の判定基準を満たした．

表 2.7.6.2.1-3　20 mg 含有 HPMC カプセルとゼラチンカプセルとの比較 BA 試験における薬物動態パラメータ

カプセル	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}\lambda z$ (hr)
HPMC カプセル	13.3 ± 6.1	5.9 ± 0.7	192.0 ± 90.2	205.7 ± 98.0	10.67 ± 2.67
ゼラチンカプセル	12.5 ± 4.5	5.7 ± 1.0	185.8 ± 76.1	198.0 ± 81.1	10.56 ± 2.01

算術平均値 ± 標準偏差，n = 16，a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.2.1-4　20 mg 含有 HPMC カプセルとゼラチンカプセルとの比較 BA 試験における Cmax の分散分析結果

Cmax	
製剤間の p 値	0.3565
観察した製剤間の平均値差 (HPMC カプセル － ゼラチンカプセル)	0.756
平均値の差の 90%信頼区間	-0.64 ～ 2.15
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-5.13 ～ 17.23

表 2.7.6.2.1-5　20 mg 含有 HPMC カプセルとゼラチンカプセルとの比較 BA 試験における $AUC_{0\text{-}48hr}$ の分散分析結果

$AUC_{0\text{-}48hr}$	
製剤間の p 値	0.5738
観察した製剤間の平均値差 (HPMC カプセル － ゼラチンカプセル)	6.238
平均値の差の 90%信頼区間	-12.84 ～ 25.31
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-6.91 ～ 13.63

表 2.7.6.2.1-6　20 mg 含有 HPMC カプセルとゼラチンカプセルとの比較 BA 試験における $AUC_{0\text{-}\infty}$ の分散分析結果

$AUC_{0\text{-}\infty}$	
製剤間の p 値	0.5249
観察した製剤間の平均値差 (HPMC カプセル － ゼラチンカプセル)	7.713
平均値の差の 90%信頼区間	-13.12 ～ 28.54
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-6.62 ～ 14.41

安全性

有害事象は，ゼラチンカプセル投与群では 16 例中 6 例に 13 件，HPMC カプセル投与群では 16 例中 5 例に 10 件認められた．ゼラチンカプセル投与群における有害事象及び副作用の発現率は，ともに 37.5% (6/16 例) であった．一方，HPMC カプセル投与群における有害事象及び副作用の発現率は，それぞれ 31.3% (5/16 例) 及び 18.8% (3/16 例) であった．両製剤間の有害事象の発現率に大きな差は認められなかった．ゼラチンカプセル投与群における有害事象は，鎮静 4 件，熱感及び体温上昇が各 2 件，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，心窩部不快感，食欲減退，倦怠感及び浮動性めまいが各 1 件と，計 13 件みられた．一方，HPMC カプセル投与群における有害事象は，鎮静及び体温上昇が各 2 件，血圧低下，血圧上昇，口渇，浮動性めまい，鼻咽頭炎及び倦怠感が各 1 件と，計 10 件認められた．有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されたものは, HPMC カプセル投与後に認められた体温上昇と鼻咽頭炎のみであった．大部分の有害事象 (自他覚症状) は，投与開始後約 3～6 時間以内に発現したが，24 時間以内に回復した．以上の有害事象は，全て軽度で一過性なものであり，無処置にて回復しており，臨床的に問題となるものは認められなかった．

なお，有害事象の集計には MedDRA Ver.6.1 を用いた．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査 (坐位血圧，坐位脈拍数，呼吸数，体温) はいずれの検査項目においても，ゼラチンカプセル投与群と HPMC カプセル投与群との間で，変動に一定の傾向は認められず，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

心電図 (12 誘導) に臨床的に意味のある変動はなかった．臨床検査値に問題となる変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

以上より，ゼラチンカプセル投与群，HPMC カプセル投与群どちらも安全性に特に問題はなかった．

2.7.6.2.1.3 結論

薬物動態パラメータ (Cmax，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$) において，差の 90% 信頼区間の標準製剤 (ゼラチンカプセル) の平均値に対する割合は，それぞれ-5.13～17.23%，-6.91～13.63%及び-6.62～14.41%の範囲であり，その範囲内に 0 を含みかつ ± 20%以内であった．また，各製剤間の薬物動態パラメータを比較した結果，いずれも p 値は＞0.05 (クロスオーバー分散分析) であり，製剤間に有意差はなかった．これらのことから，ゼラチンカプセルと HPMC カプセルの BA は同等と考えられる．なお，以上の結果は生物学的同等性（BE）の判定基準を満たしており，これらのことから，ゼラチンカプセルと HPMC カプセル両製剤の BE が示された．

2.7.6.2.2 比較 BA 試験 (10 mm 径 20 mg 錠剤 vs 7.5 mm 径 20 mg 錠剤)

添付資料 5.3.1.2-02

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.2-1 及び表 2.7.6.2.2-2 に示す.

表 2.7.6.2.2-1 比較 BA 試験 (10 mm 径 20 mg 錠剤 vs 7.5 mm 径 20 mg 錠剤) 試験方法の概略

項 目	内 容
治験計画書番号	[redacted]26A2012
目 的	デュロキセチン 20 mg 含有の 10 mm 径腸溶性錠剤と 7.5 mm 径腸溶性錠剤をクロスオーバー法により，朝食後単回経口投与し，両錠剤の比較 BA を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験 (単回)
対 象	日本人健康成人男性 (39～51 歳)
症 例 数	目標症例数：8 例 投与：8 例 (1 群各 4 例，2 群)，完了：8 例，薬物動態評価対象：8 例，安全性評価対象：8 例
使 用 薬 剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10 mm 径腸溶性錠剤 (包装品の製造番号：CP2144), デュロキセチン 20 mg 含有 7.5 mm 径腸溶性錠剤 (包装品の製造番号：CP2142)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg (各錠剤) を，時期を変えて朝食後に単回経口投与.
投与期間	各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定 ・尿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，ノンコンパートメント解析法を用い，Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}48hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$ の算出，コンパートメントモデルあてはめ計算による $t_{1/2}(\beta)$ の推定，及び $UR_{0\text{-}48hr}$ をそれぞれ算出した．$t_{1/2}(\beta)$ 以外の薬物動態パラメータについてクロスオーバー分散分析を行った (検定の有意水準は 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.2.2-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)																				
	事前健診	前日	投与前	0	2	3	4	6	8	10	12	14	21	24	26	30	32	34	36	48
投薬				○																
診察 a)	○		○		○	○	○	○		○				○						○
自覚症状 a)			○		○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)	○		○											○						○
生理学的検査 a)	○		○		○		○	○	○	○	○			○		○			○	○
心電図	○	○												○						○
血漿中薬物濃度			○		○		○	○	○	○	○	○	○	○					○	○
尿中薬物濃度			○	←																→

○ 実施，↔ ：0-2，2-4，4-6，6-8，8-12，12-24，24-48 hr の各時間間隔で蓄尿
a) 投与 4 日目に事後検査あり

第 2 期　投与後経過時間 (hr)																			
	前日	投与前	0	2	3	4	6	8	10	12	14	21	24	26	30	32	34	36	48
投薬			○																
診察 a)		○		○	○	○	○		○				○						○
自覚症状 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 b)		○											○						○
生理学的検査 a)		○		○		○	○	○	○	○			○		○			○	○
心電図	○												○						○
血漿中薬物濃度		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○					○	○
尿中薬物濃度		○	←																→

○ 実施，↔ ：0-2，2-4，4-6，6-8，8-12，12-24，24-48 hr の各時間間隔で蓄尿
a) 投与 4 日目，7 日目に事後検査あり b) 投与 4 日目，7 日目，14 日目に事後検査あり

2.7.6.2.2.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性 8 例を対象に，製剤の検討 (デュロキセチン 20 mg 含有の腸溶性錠剤，10 mm 径錠と 7.5 mm 径錠の比較 BA 試験，食後投与) をクロスオーバー試験により実施し，10 mm 径錠と 7.5 mm 径錠の両製剤の体内動態を検討した．薬物動態パラメータとして，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}48hr}$ を算出した．被験者ごとの血漿中濃度推移に対し 2-コンパートメントモデル適用による解析から $t_{1/2}(\beta)$ を推定した．デュロキセチンの $UR_{0\text{-}48hr}$ を算出した．表 2.7.6.2.2-3 に $t_{1/2}(\beta)$ 以外の薬物動態パラメータについてクロスオーバー分散分析を行った結果 (有意確率) を示す．

いずれのパラメータも両製剤間に有意差は認められず，10 mm 径錠と 7.5 mm 径錠の間の BA に差はないことが明らかとなった．7.5 mm 径錠の Tmax のばらつきは 10 mm 径錠と同程度で大

きかった.

表 2.7.6.2.2-3　腸溶性錠剤 20 mg 錠 (10 mm 径錠及び 7.5 mm 径錠) 食後単回投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax [b)] (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)
10 mm 径錠	11.18 ± 6.99	11.0 ± 8.1 (6～24)	155.67 ± 91.68	15.42 ± 4.63[c)]	0.11 ± 0.04
7.5 mm 径錠	10.48 ± 4.57	10.1 ± 5.2 (6～21)	151.00 ± 75.09	13.25 ± 1.97[c)]	0.15 ± 0.09
有意確率	p = 0.6035	p = 0.5717	p = 0.7133	―	p = 0.1638

算術平均値 ± 標準偏差，n = 8，p：有意確率，―：計算せず
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) Tmax (　) 内は最小値～最大値
c) n = 6 (他の 2 例については算出できず)

安全性

自覚的な症状として眠気，ぼーっとする感じ，頭痛・頭重感を中心とする症状の訴えが認められた．これらの症状は，10 mm 径錠と 7.5 mm 径錠の両製剤間で差は認められなかった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査 (臥位･立位血圧，臥位･立位脈拍数，呼吸数，体温) に，投薬によると考えられる異常変動は認められなかった.

心電図 (12 誘導) 及び臨床検査値に，投薬によると考えられる異常変動は認められず，安全性に特に問題はなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.2.2.3 結論

いずれのパラメータも両製剤間に有意差は認められず，10 mm 径錠と 7.5 mm 径錠の間の BA に差はないことが明らかとなった. ただし, Tmax のばらつきを改善する目的で作成した 7.5 mm 径錠の Tmax のばらつきは 10 mm 径錠と同程度で大きく，剤形調整による効果はみられなかった.

2.7.6.2.3 BE 試験 (シオノギ 10 mg カプセル vs リリー10 mg カプセル)

添付資料 5.3.1.2-03

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.3-1 及び表 2.7.6.2.3-2 に示す.

表 2.7.6.2.3-1 BE 試験 (シオノギ 10 mg カプセル vs リリー10 mg カプセル) 試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	[redacted]23A2018
目的	デュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (塩野義製剤) と 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) の BE を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性 (25～43 歳)
症例数	目標症例数：20 例 投与：20 例 (1 群各 10 例，2 群)，完了：19 例，薬物動態評価対象：19 例，安全性評価対象：19 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 塩野義製剤 (包装品の製造番号：CP4141)，リリー社製剤 (包装品の製造番号：CP4158)
用法・用量	デュロキセチンとして 10 mg を，朝空腹時単回経口投与.
投与期間	各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，ノンコンパートメント解析法を用い，Cmax，投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24hr}$) を算出した．Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ についてクロスオーバーANOVA を行い，検出力 (1-β) 及び最小検出差 [Δ(%)] の値より，両カプセル剤の BE を判定した (検定の有意水準は 5～10%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.2.3-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)														
	事前健診	前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬				○										
診察 a)	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 a)			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)	○		○											○
生理学的検査 a)	○		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○	○												○
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 3 日後 (72 hr) も測定

第 2 期　投与後経過時間 (hr)													
	前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬			○										
診察 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)		○											○
生理学的検査 a)		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○												○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 3 日後 (72 hr) 及び 7 日後 (168 hr) も測定

2.7.6.2.3.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性 20 例を対象に, 米国イーライリリー社で製造したデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，リリー社製剤 10 mg カプセル剤) 1 カプセルと塩野義製薬株式会社で製造したデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下, 塩野義製剤 10 mg カプセル剤) 1 カプセルとの間の BE をクロスオーバー試験 (1 群 10 例，2 剤 2 期) により検証した．BE の評価は，Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を評価パラメータとし，試験実施当時の評価基準である 1-β，Δ(%) による方法 (昭和 55 年 5 月 30 日，薬審第 718 号通知) を用いて行った．

試験途中で被験者 1 例が脱落した．また，他の被験者 1 例では両製剤において投与後の全時間を通して血漿中濃度が定量限界未満であった．これらの被験者を除く計 19 例又は計 18 例での各種薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-3，表 2.7.6.2.3-4 に示す．計 19 例又は計 18 例から得られたデータを用いてそれぞれ BE を評価した．計 19 例でのデータについて分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.3-5，表 2.7.6.2.3-6 に，計 18 例でのデータについて分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.3-7，表 2.7.6.2.3-8 にそれぞれ示す．Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以上，20%以下であり，BE の判定基準を満たした．

表 2.7.6.2.3-3　BE 試験 (リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル，塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における薬物動態パラメータ　― 19 例 ―

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)[a)]
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	4.77 ± 2.41	46.60 ± 23.60
塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	5.30 ± 2.71	51.69 ± 27.12

算術平均値 ± 標準偏差，n = 19，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.3-4　BE 試験 (リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル，塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における薬物動態パラメータ　― 18 例 ―

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	Cmax (ng/mL)[a)]
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	5.04 ± 2.17	49.19 ± 21.33
塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	5.59 ± 2.46	54.56 ± 24.76

算術平均値 ± 標準偏差，n = 18，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.3-5　BE 試験 (リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル，塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における Cmax の分散分析結果 ― 計 19 例のデータ ―

Cmax	
製剤間の p 値	0.0821
観察した製剤間の平均値差 (リリー社製剤 － 塩野義製剤)	-0.526
平均値の差の 90%信頼区間	-1.01 ～ -0.04
平均値の差の 90%信頼区間(%) (塩野義製剤の平均値に対する割合)	-19.14 ～ -0.73
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	15.8
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.945

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.3-6　BE 試験 (リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル，塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果　― 計 19 例のデータ ―

$AUC_{0\text{-}24hr}$	
製剤間の p 値	0.0494
観察した製剤間の平均値差 (リリー社製剤 － 塩野義製剤)	-5.082
平均値の差の 90%信頼区間	-9.13～ -1.03
平均値の差の 90%信頼区間(%) (塩野義製剤の平均値に対する割合)	-17.67 ～ -2.00
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	13.4
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.987

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.3-7　BE 試験 (リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル，塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における Cmax の分散分析結果　― 計 18 例のデータ ―

Cmax	
製剤間の p 値	0.0875
観察した製剤間の平均値差 (リリー社製剤 － 塩野義製剤)	-0.555
平均値の差の 90%信頼区間	-1.07 ～ -0.04
平均値の差の 90%信頼区間(%) (塩野義製剤の平均値に対する割合)	-19.18 ～ -0.69
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	15.9
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.943

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.3-8　BE 試験 (リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル，塩野義製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果　― 計 18 例のデータ ―

$AUC_{0\text{-}24hr}$	
製剤間の p 値	0.0579
観察した製剤間の平均値差 (リリー社製剤 － 塩野義製剤)	-5.365
平均値の差の 90%信頼区間	-9.66～ -1.07
平均値の差の 90%信頼区間(%) (塩野義製剤の平均値に対する割合)	-17.71 ～ -1.96
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	13.5
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.986

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

安全性

被験者 1 例は投与第 1 期のリリー社製剤投与 10 時間後に頭重感が出現するとともに二次的に気分不良，食欲不振，顔面蒼白，下痢などの症状も出現し，さらに痔疾の再発により手術を希望したため，治験を中止した．主な有害事象として，塩野義製剤及びリリー社製剤のいずれを投与した場合も，眠気，口渇，倦怠感，脱力感，頭がぼやっとする，集中力の低下，頭重感，便秘，鼻閉，眼がしょぼしょぼする，下痢などの症状が認められ，これらは投薬によるものと考えられた．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位血圧, 臥位脈拍数, 呼吸数, 体温), 心電図 (12 誘導) 及び臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.2.3.3 結論

Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以上，20%以下であり，BE の判定基準を満たした．これらのことから米国イーライリリー社で製造したデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 1 カプセルと塩野義で製造したデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 1 カプセルとは生物学的に同等と判定した．

2.7.6.2.4 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー20 mg カプセル)

添付資料 5.3.1.2-04

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.4-1 及び表 2.7.6.2.4-2 に示す.

表 2.7.6.2.4-1 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー20 mg カプセル) 試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	[redacted]24A201A
目的	デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 2 カプセルと 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 1 カプセルの BE を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性 (27～48 歳)
症例数	目標症例数：20 例 投与：20 例 (1 群各 10 例，2 群)，完了：17 例，薬物動態評価対象：17 例，安全性評価対象：10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤投与の 18 例, 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 投与の 19 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4158), デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4159)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg を，朝空腹時単回経口投与.
投与期間	各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，ノンコンパートメント解析法を用い，Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した. Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ についてクロスオーバーANOVA を行い，1-β，Δ(%) を算出し，両カプセル剤の BE を判定した (検定の有意水準は両側 5～10%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.2.4-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)														
	事前健診	前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬				○										
診察 a)	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 a)			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)	○		○											○
生理学的検査 a)	○		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○	○												○
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 2 日後 (48 hr)，3 日後 (72 hr) も測定

第 2 期　投与後経過時間 (hr)													
	前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬			○										
診察 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)		○											○
生理学的検査 a)		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○												○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 2 日後 (48 hr)，3 日後 (72 hr)，7 日後 (168 hr) も測定

2.7.6.2.4.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性 20 例を対象に, 米国イーライリリー社製造製剤 (以下, リリー社製剤) のデュロキセチン 20 mg 含有の 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，20 mg カプセル剤) 1 カプセル (試験製剤) とデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，10 mg カプセル剤) 2 カプセル (標準製剤) との間の同等性をクロスオーバー試験 (1 群 10 例，2 剤 2 期) により検証した．BE の評価は，Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を評価パラメータとし，試験実施当時の評価基準である 1-β，Δ(%) による方法 (昭和 55 年 5 月 30 日，薬審第 718 号通知) を用いて行った．

脱落例 3 例を除く計 17 例での各種薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-3 に示す．計 17 例から得られた Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を用いてそれぞれ BE を評価した. 計 17 例でのデータについて分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.4-4，表 2.7.6.2.4-5 にそれぞれ示す．Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以下，20%以上であり，BE の判定基準を満たさなかった．

表 2.7.6.2.4-3　BE 試験 (リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル，10 mg カプセル剤 2 カプセル) における薬物動態パラメータ

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)[a)]
リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル	13.03 ± 5.37	130.48 ± 56.39
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 2 カプセル	12.52 ± 4.00	123.90 ± 44.54

算術平均値 ± 標準偏差，n = 17，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.4-4　BE 試験 (リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル，10 mg カプセル剤 2 カプセル) における Cmax の分散分析結果　― 計 17 例のデータ ―

Cmax	
製剤間の p 値	0.6910
観察した製剤間の平均値差 (20 mg カプセル剤 × 1 － 10 mg カプセル剤 × 2)	0.509
平均値の差の 90%信頼区間	-1.84 ～ 2.86
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-14.71 ～ 22.84
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	32.2
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.416

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.4-5　BE 試験 (リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル，10 mg カプセル剤 2 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果　― 計 17 例のデータ ―

$AUC_{0\text{-}24hr}$	
製剤間の p 値	0.6261
観察した製剤間の平均値差 (20 mg カプセル剤 × 1 － 10 mg カプセル剤 × 2)	6.572
平均値の差の 90%信頼区間	-15.79 ～ 28.93
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-12.74 ～ 23.35
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	30.9
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.444

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

安全性

10 mg カプセル剤 2 カプセル, 20 mg カプセル剤 1 カプセル投与時ともに, 頭重感, 頭がぼやっとするなどの自覚症状が出現し，両製剤間に発現した症状の頻度，程度に特に違いは認められなかった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図 (12 誘導) 及び臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.2.4.3 結論

Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以下，20%以上であり，BE の判定基準を満たさなかった. これらのことからリリー社製剤のデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 2 カプセルとデュロキセチン 20 mg 含有 10%腸溶顆粒充填カプセル剤 1 カプセルとは生物学的に同等と判定するには至らず，追加試験が必要と判断した.

2.7.6.2.5 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー20 mg カプセル)

添付資料 5.3.1.2-05

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.5-1 及び表 2.7.6.2.5-2 に示す.

表 2.7.6.2.5-1 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー20 mg カプセル) ― 追加試験 ― 試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	[redacted]24A201A
目的	デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 2 カプセルと 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 1 カプセルの BE を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性 (24～47 歳)
症例数	目標症例数：20 例 投与：20 例 (1 群各 10 例，2 群)，完了：20 例， 薬物動態評価対象：20 例，安全性評価対象：20 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4158) デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4159)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg を朝空腹時単回経口投与.
投与期間	各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査,血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，ノンコンパートメント解析法を用い，Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した. BE が証明出来なかった初回試験と本試験のデータを統合し，クロスオーバーANOVA を行った. 1-β，Δ(%) を算出し，両カプセル剤の BE を判定した (検定の有意水準は両側 5～10%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.2.5-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)														
	事前健診	前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬				○										
診察 [a)]	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 [a)]			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 [a)]	○		○											○
生理学的検査 [a)]	○		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○	○												○
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 2 日後 (48 hr)，3 日後 (72 hr) も測定

第 2 期　投与後経過時間 (hr)													
	前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬			○										
診察 [a)]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 [a)]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 [a)]		○											○
生理学的検査 [a)]		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○												○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 2 日後 (48 hr)，3 日後 (72 hr)，7 日後 (168 hr) も測定

2.7.6.2.5.2 試験成績

薬物動態

既に，米国イーライリリー社製造製剤 (以下，リリー社製剤) のデュロキセチン 20 mg 含有 10%腸溶顆粒充填カプセル剤 (以下, 20 mg カプセル剤) 1 カプセル (試験製剤) とデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 (以下, 10 mg カプセル剤) 2 カプセル (標準製剤) との間の BE 試験を，日本人健康成人男性 20 例を対象に，クロスオーバーデザイン (1 群 10 例, 2 剤 2 期) により実施した. 試験実施当時の評価基準である 1-β, Δ(%) による BE の判定方法 (昭和 55 年 5 月 30 日，薬審第 718 号通知) に従い，Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ についてクロスオーバー分散分析を行った. その結果, Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の 1-β, Δ(%) は BE の判定基準を満たさず, 両製剤の BE 証明には至らなかった. そのため, 別の日本人健康成人男性被験者 20 例を対象に, 同デザインによる追加試験を実施した．試験途中での脱落例はなかった.

初回試験 17 例と追加試験 20 例における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ のデータを統合し，1-β，Δ(%) を算出した．初回試験と追加試験を統合した計 37 例での各種薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-3 に示す．計 37 例の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を用いてそれぞれ BE を評価した．分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.5-4, 表 2.7.6.2.5-5 にそれぞれ示す．Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β, Δ(%) はそれぞれ 0.8 以上，20%以下であり，BE の判定基準を満たした.

表 2.7.6.2.5-3　BE 試験 (リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル，10 mg カプセル剤 2 カプセル) における薬物動態パラメータ ― 統合データ (37 例) ―

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)[a)]
リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル	12.50 ± 6.13	132.40 ± 66.40
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 2 カプセル	12.64 ± 5.44	132.62 ± 64.89

算術平均値 ± 標準偏差，n = 37，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.5-4　BE 試験 (リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル，10 mg カプセル剤 2 カプセル) における Cmax の分散分析結果 ― 統合データ (37 例) ―

Cmax	
製剤間の p 値	0.8667
観察した製剤間の平均値差 (20 mg カプセル剤 × 1 － 10 mg カプセル剤 × 2)	-0.137
平均値の差の 90%信頼区間	-1.37 ～ 1.09
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-10.82 ～ 8.65
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	16.6
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.921

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.5-5　BE 試験 (リリー社製剤 20 mg カプセル剤 1 カプセル, 10 mg カプセル剤 2 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果 ― 統合データ (37 例) ―

$AUC_{0\text{-}24hr}$	
製剤間の p 値	0.9800
観察した製剤間の平均値差 (20 mg カプセル剤 × 1 － 10 mg カプセル剤 × 2)	-0.211
平均値の差の 90%信頼区間	-11.49～ 11.07
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-8.66 ～ 8.35
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	14.5
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.971

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

安全性

追加試験において, 10 mg カプセル剤 2 カプセル, 20 mg カプセル剤 1 カプセル投与時ともに，眠気，頭重感，頭がぼやっとする，腹部不快感，脱力感などの自覚症状が出現し，両製剤間に発現した症状の頻度，程度に特に違いは認められなかった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図 (12 誘導) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．臨床検査値については，20 mg カプセル 1 カプセル投与の 1 例に投与 24 時間以降で ALT (GPT) の異常値が認められ，デュロキセチンとの因果関係が「可能性小」と判定された．この被験者は脂肪肝の傾向があり，常時高値で変動しやすいことが窺えた．その他の被験者については臨床検査値に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.2.5.3 結論

初回試験 17 例と追加試験 20 例における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ のデータを統合し，クロスオーバー分散分析を行った結果，Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以上，20%以下であり，BE の判定基準を満たした．この結果より，リリー社製剤のデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 2 カプセルとデュロキセチン 20 mg 含有 10%腸溶顆粒充填カプセル剤 1 カプセルとは生物学的に同等と判定した.

2.7.6.2.6 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー5 mg カプセル)

添付資料 5.3.1.2-06

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.6-1 及び表 2.7.6.2.6-2 に示す.

表 2.7.6.2.6-1 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー5 mg カプセル) 試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	[redacted]25A201B
目的	デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 1 カプセルと 5 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 2 カプセルの BE を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性 (27～48 歳)
症例数	目標症例数：20 例 投与：20 例 (1 群各 10 例，2 群), 完了：20 例，薬物動態評価対象：20 例，安全性評価対象：20 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4158) デュロキセチン 5 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4157)
用法・用量	デュロキセチンとして 10 mg を，朝空腹時単回経口投与.
投与期間	各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，診察, 自覚症状，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査,血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，ノンコンパートメント解析法を用い，Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した. Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ についてクロスオーバーANOVA を行い，1-β 及び Δ(%) を算出し，両カプセル剤の BE を判定した (検定の有意水準は 5～10%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.2.6-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)														
	スクリーニング	投与前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬				○										
診察 a)	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 a)			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)	○		○											○
生理学的検査 a)	○		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○	○												○
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 3 日後 (72 hr) も測定

第 2 期　投与後経過時間 (hr)													
	投与前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬			○										
診察 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 a)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 a)		○											○
生理学的検査 a)		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○												○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 3 日後 (72 hr) 及び 7 日後 (168 hr) も測定

2.7.6.2.6.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性 20 例を対象に, 米国イーライリリー社製造製剤 (以下, リリー社製剤) のデュロキセチン 5 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 (以下, 5 mg カプセル剤) 2 カプセル (試験製剤) とデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 (以下, 10 mg カプセル剤) 1 カプセル (標準製剤) との間の BE 試験を，クロスオーバーデザイン (1 群 10 例，2 剤 2 期) により実施した．試験実施当時の評価基準である 1-β，[Δ(%)] による BE の判定方法 (昭和 55 年 5 月 30 日，薬審第 718 号通知) に従い，Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ についてクロスオーバー分散分析を行った．試験途中での脱落例はなかった．

20 例における各種薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-3 に示す．分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.6-4，表 2.7.6.2.6-5 にそれぞれ示す．Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) は 0.8 以下，20%以上であり，BE の判定基準を満たさなかった．

表 2.7.6.2.6-3　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における薬物動態パラメータ

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)[a)]
リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル	7.15 ± 3.39	72.01 ± 41.04
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	7.07 ± 4.59	65.28 ± 41.68

算術平均値 ± 標準偏差，n = 20，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.6-4　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における Cmax の分散分析結果

Cmax	
製剤間の p 値	0.9294
観察した製剤間の平均値差 (5 mg カプセル剤 × 2 －10 mg カプセル剤 × 1)	0.080
平均値の差の 90%信頼区間	-1.47 ～ 1.63
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-20.83 ～ 23.11
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	37.5
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.321

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.6-5　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果

$AUC_{0\text{-}24hr}$	
製剤間の p 値	0.4116
観察した製剤間の平均値差 (5 mg カプセル剤 × 2 －10 mg カプセル剤 × 1)	6.728
平均値の差の 90%信頼区間	-7.15～ 20.61
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-10.95 ～ 31.57
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	36.3
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.339

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

安全性

10 mg カプセル剤 1 カプセル，5 mg カプセル剤 2 カプセル投与時ともに，眠気，頭重感，口渇，倦怠感などの自覚症状が出現し，両製剤間に発現した症状の頻度，程度に特に違いは認められなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図 (12 誘導) 及び臨床検査値に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.2.6.3 結論

Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以下，20%以上であり，BE の判定基準を満たさなかった．これらのことからリリー社製剤のデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 1 カプセルとデュロキセチン 5 mg 含有 5%腸溶顆粒充填カプセル剤 2 カプセルとは生物学的に同等と判定するには至らず，追加試験が必要と判断した．

2.7.6.2.7 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー5 mg カプセル)

添付資料 5.3.1.2-07

2.7.6.2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.7-1 及び表 2.7.6.2.7-2 に示す.

表 2.7.6.2.7-1 BE 試験 (リリー10 mg カプセル vs リリー5 mg カプセル)

― 追加試験-1，-2 ― 試験方法の概略

項 目	内 容
治験計画書番号	[redacted]25A201B
目的	デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 1 カプセルと 5 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤 (リリー社製剤) 2 カプセルの BE を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性 (22～47 歳)
症例数	目標症例数：20 例×2 回 追加試験-1：投与：20 例 (1 群各 10 例，2 群), 完了：20 例, 薬物動態評価対象：20 例, 安全性評価対象：20 例 追加試験-2：投与：20 例 (1 群各 10 例，2 群), 完了：20 例, 薬物動態評価対象：20 例, 安全性評価対象：20 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4158) デュロキセチン 5 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP4157)
用法・用量	追加試験-1，-2：デュロキセチンとして 10 mg を朝空腹時単回経口投与.
投与期間	追加試験-1，-2：各期 1 回 (計 2 回)，休薬期間：1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，診察, 自覚症状, 心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査,血液生化学的検査，尿検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した．BE が証明出来なかった初回試験と追加試験のデータを統合し，クロスオーバーANOVA を行い，1-β 及び Δ(%) を算出し，両カプセル剤の BE を判定した．検定の有意水準は両側 5～10%とした.
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	追加試験-1：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 追加試験-2：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.2.7-2　観察・検査項目及び実施時期

第 1 期　投与後経過時間 (hr)														
	スクリーニング	投与前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬				○										
診察 [a)]	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 [a)]			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 [a)]	○		○											○
生理学的検査 [a)]	○		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○	○												○
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 3 日後 (72 hr) も測定

第 2 期　投与後経過時間 (hr)													
	投与前日	投与前	0	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
投薬			○										
診察 [a)]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状 [a)]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 [a)]		○											○
生理学的検査 [a)]		○				○	○	○	○	○			○
心電図	○												○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○		○	○

○ 実施，a) 投与 3 日後 (72 hr) 及び 7 日後 (168 hr) も測定

2.7.6.2.7.2 試験成績

薬物動態

既に，米国イーライリリー社製造製剤 (以下，リリー社製剤) のデュロキセチン 5 mg 含有 5% 腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，5 mg カプセル剤) 2 カプセル (試験製剤) とデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，10 mg カプセル剤) 1 カプセル (標準製剤) との間の BE 試験は，日本人健康成人男性 20 例を対象に，クロスオーバーデザイン (1 群 10 例，2 剤 2 期) により実施した. 試験実施当時の評価基準である 1-β, Δ(%) による BE の判定方法 (昭和 55 年 5 月 30 日，薬審第 718 号通知) に従い，Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ についてクロスオーバー分散分析を行った. その結果，Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の 1-β, Δ(%) は BE の判定基準を満たさず，両製剤の BE 証明には至らなかった．そのため，別の日本人健康成人男性被験者を対象に，同デザインによる追加試験を実施した.

追加試験-1 として，日本人健康成人男性 20 例を対象に，10 mg カプセル剤 1 カプセルと 5 mg カプセル剤 2 カプセルとの間の BE をクロスオーバー試験 (1 群 10 例, 2 剤 2 期) により行った. 試験途中での脱落例はなかった.

初回試験 20 例と追加試験 20 例における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ のデータを統合し，1-β, Δ(%) を

算出した．初回試験と追加試験を統合した計 40 例での各種薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-3 に示す．計 40 例の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を用いてそれぞれ BE を評価した．分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.7-4，表 2.7.6.2.7-5 にそれぞれ示す．Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以下，20%以上であった．この結果より，両剤の BE を証明するために，さらなる追加試験が必要となった．なお，試験実施当時には追加試験数の制限はガイドラインになかったことから，2 度の追加試験を実施し併合することは妥当と判断した．

表 2.7.6.2.7-3　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ ― 統合データ (40 例) ―

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)[a)]
リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル	6.21 ± 3.11	65.72 ± 36.54
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	6.22 ± 4.17	61.71 ± 40.55

算術平均値 ± 標準偏差，n = 40，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.7-4　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における Cmax の分散分析結果　― 統合データ (40 例) ―

Cmax	
製剤間の p 値	0.9834
観察した製剤間の平均値差 (5 mg カプセル剤 × 2 －10 mg カプセル剤 × 1)	-0.011
平均値の差の 90%信頼区間	-0.88 ～ 0.85
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-14.09 ～ 13.75
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	23.7
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.656

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.7-5　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果　― 統合データ (40 例) ―

	$AUC_{0\text{-}24hr}$
製剤間の p 値	0.3742
観察した製剤間の平均値差 (5 mg カプセル剤 ×2 －10 mg カプセル剤 ×1)	4.011
平均値の差の 90%信頼区間	-3.51 ～ 11.53
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-5.69 ～ 18.69
α=0.05，1-β=0.80 としたときの Δ(%)	20.8
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.769

α : 有意水準，Δ(%)： 最小検出差，1-β : 検出力

追加試験-2 として, 日本人健康成人男性 20 例を対象に, 10 mg カプセル剤 1 カプセルと 5 mg カプセル剤 2 カプセルとの間の BE をクロスオーバー試験 (1 群 10 例, 2 剤 2 期) により行った. 試験途中での脱落例はなかった.

初回試験 20 例と 2 回の追加試験 40 例における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ のデータを統合し，検出力，最小検出差を算出した. 初回試験と 2 回の追加試験を統合した計 60 例での各種薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-6 に示す. 計 60 例の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を用いてそれぞれ BE を評価した. 分散分析により得られた結果を表 2.7.6.2.7-7, 表 2.7.6.2.7-8 にそれぞれ示す. Cmax, $AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) はそれぞれ 0.8 以上，20%以下であり，BE の判定基準を満たした.

表 2.7.6.2.7-6　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

― 統合データ (60 例) ―

製剤	Cmax (ng/mL)[a)]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)[a)]
リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル	6.11 ± 3.08	64.71 ± 36.65
リリー社製剤 10 mg カプセル剤 1 カプセル	6.05 ± 3.68	60.32 ± 37.85

算術平均値 ± 標準偏差，n = 60，a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示

表 2.7.6.2.7-7　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における Cmax の分散分析結果 ― 統合データ (60 例) ―

Cmax	
製剤間の p 値	0.8615
観察した製剤間の平均値差 (5 mg カプセル剤 ×2 －10 mg カプセル剤 ×1)	0.064
平均値の差の 90%信頼区間	-0.55 ～ 0.67
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-9.04 ～ 11.15
α=0.05，1-β=0.8 としたときの Δ(%)	17.2
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.903

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

表 2.7.6.2.7-8　BE 試験 (リリー社製剤 5 mg カプセル剤 2 カプセル, 10 mg カプセル剤 1 カプセル) における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分散分析結果 ― 統合データ (60 例) ―

$AUC_{0\text{-}24hr}$	
製剤間の p 値	0.1809
観察した製剤間の平均値差 (5 mg カプセル剤 ×2 －10 mg カプセル剤 ×1)	4.382
平均値の差の 90%信頼区間	-1.03 ～ 9.79
平均値の差の 90%信頼区間(%) (標準製剤の平均値に対する割合)	-1.70 ～ 16.23
α=0.05，1-β=0.8 としたときの Δ (%)	15.3
α=0.05，Δ=20%としたときの 1-β	0.956

α : 有意水準，Δ(%)：最小検出差，1-β : 検出力

安全性

いずれの追加試験においても，10 mg カプセル剤 1 カプセル，5 mg カプセル剤 2 カプセル投与時ともに，眠気，口渇，頭重感，頭がぼやっとする，腹部不快感などの自覚症状が出現し，両製剤間に発現した症状の頻度，程度に特に違いは認められなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図 (12 誘導) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．臨床検査値については，5 mg カプセル剤 2 カプセル投与の 1 例に投与 24 時間以降で好酸球増多が認められたが，デュロキセチンとの因果関係は「不明」と判定された．その他の被験者については臨床検査値に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.2.7.3 結論

初回試験 20 例と 2 回の追加試験 40 例における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ のデータを統合し，クロスオーバー分散分析を行った結果，Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 共に，1-β，Δ(%) は 0.8 以上，20%以下であった．この結果より，リリー社製剤のデュロキセチン 10 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 1 カプセルとデュロキセチン 5 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 2 カプセルとは生物学的に同等と判定した．

2.7.6.2.8 BE 試験 [リリー20 mg カプセル (10%ペレット) vs リリー60 mg カプセル (20%ペレット)]

添付資料 5.3.1.2-08

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.8-1 及び表 2.7.6.2.8-2 に示す.

表 2.7.6.2.8-1 BE 試験 [リリー20 mg カプセル (10%ペレット) vs リリー60 mg カプセル (20%ペレット)] 試験方法の概略

項 目	内 容
治験計画書番号	F1J-LC-HMBG
目 的	デュロキセチン 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤 3 カプセルと 60 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤 1 カプセルの BE を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対 象	外国人健康成人男女 (22～65 歳), 男性 6 例, 女性 20 例
症例数	目標症例数：22 例 投与：26 例 (1 群各 13 例の 2 群), 完了：25 例, 薬物動態評価対象：25 例, 安全性評価対象：25 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT17675) デュロキセチン 60 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT17676)
用法・用量	デュロキセチンとして 60 mg を, 朝空腹時単回経口投与
投与期間	各期 1 回 (計 2 回), 休薬期間：1～3 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧, 臥位・立位脈拍数, 呼吸数, 体温), 診察, 自覚症状, 心電図 (12 誘導), 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 妊娠検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして, ノンコンパートメント解析法を用い, Cmax, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$を算出した. クロスオーバーANOVA により, 平均値の比の信頼区間を算出し, 両カプセル剤の BE を判定した (検定の有意水準は両側 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は, 添付資料中に記載はないが, 資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.2.8-2　観察・検査項目及び実施時期

	第 1 期　投与後経過時間 (hr)															
	事前健診	投与前日	投与前	0	1	2	4	6	8	10	12	14	24	34	48	72
投薬				○												
診察	○															
自覚症状			○		○		○	○	○	○	○		○	○	○	○
臨床検査	○	○														
生理学的検査		○	○					○			○		○			
心電図	○	○	○					○								
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 実施

	第 2 期　投与後経過時間 (hr)															
	投与前日	投与前	0	1	2	4	6	8	10	12	14	24	34	48	72
投薬			○												
診察 [a)]															
自覚症状		○		○		○	○	○	○	○		○	○	○	○
臨床検査 [a)]	○														○
生理学的検査 [a)]	○	○					○			○		○			○
心電図 [a)]	○						○								○
血漿中薬物濃度		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 実施，a) 事後検査あり

2.7.6.2.8.2 試験成績

薬物動態

外国人健康成人 26 例 (男性 6 例, 女性 20 例) を対象に, 米国イーライリリー社製造製剤 60 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下, 60 mg カプセル剤) 1 カプセル (試験製剤) と 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下, 20 mg カプセル剤) 3 カプセル (標準製剤) の処方及び含量が異なる 2 種のカプセル剤の BE を，絶食条件下でのクロスオーバー試験により評価した．試験途中に 1 例の脱落があったため，最終的に合計 25 例のデータを得た．BE の評価は，Cmax，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$を評価パラメータとし，分散分析により両製剤の幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を推定した．両製剤の薬物動態パラメータの幾何平均値，幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を表 2.7.6.2.8-3 に示す.

分散分析の結果，Cmax，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$共に両製剤の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内にあり, 20 mg カプセル剤 3 カプセルと 60 mg カプセル剤 1 カプセルとは生物学的に同等と判定した.

表 2.7.6.2.8-3　BE 試験 (60 mg 1 カプセル，20 mg 3 カプセル) におけるデュロキセチン薬物動態パラメータの幾何平均値，幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間

薬物動態パラメータ [a)]	60 mg 1 カプセル	20 mg 3 カプセル	幾何平均値 の比 [b)]	比の 90% 信頼区間
Cmax (ng/mL)	49.60	48.65	1.02	(0.96, 1.09)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	822.2	805.9	1.02	(0.96, 1.09)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	846.5	835.0	1.01	(0.95, 1.08)

a) 幾何平均 (n = 25)，デュロキセチン遊離塩基の値として表示 b) 試験製剤 / 標準製剤

安全性

25 例中 23 例で計 65 件の有害事象が報告された．発現数が多い事象として悪心が 14 件，下痢が 13 件報告され，その他の事象として頭痛が 7 件，浮動性めまいが 6 件，傾眠が 6 件報告された．殆どが軽度で 4 時間以内の一時的なものであった．表 2.7.6.2.8-4 に有害事象の発現例数の一覧を示す.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位･立位血圧，臥位･立位脈拍数，呼吸数，体温)，心電図 (12 誘導) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．臨床検査値に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.2.8-4　有害事象の発現例数の一覧

有害事象項目	男性被験者 (n = 5)	女性被験者 (n = 20)
下痢	3 (60%)	10 (50%)
頭痛	1 (20%)	6 (30%)
悪心	2 (40%)	12 (60%)
開口障害	0	1 (5%)
浮動性めまい	0	6 (30%)
傾眠	1 (20%)	5 (25%)
無力症	1 (20%)	2 (10%)
嘔吐	1 (20%)	1 (5%)
頻尿	0	1 (5%)
血管拡張	0	1 (5%)
複視	0	1 (5%)
不眠症	0	2 (10%)
食欲不振	0	2 (10%)
口内乾燥	0	2 (10%)
鼻炎	0	1 (5%)
片頭痛	0	1 (5%)
腹痛	0	2 (10%)

COSTART

2.7.6.2.8.3 結論

BE 試験により, デュロキセチン 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤 3 カプセルと 60 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤 1 カプセルは生物学的に同等と判定した. 生理学的検査値, 心電図 及び臨床検査値に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった. 有害事象は下痢と悪心の報告が被験者の 50%以上と多かったが，軽度で一時的なものであった.

2.7.6.2.9 パイロット BE 試験 (錠剤 vs カプセル剤)

添付資料 5.3.1.2-09

2.7.6.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2.9-1 に示す.

表 2.7.6.2.9-1 パイロット BE 試験 (錠剤 vs カプセル剤) 試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	F1J-LC-HMAO
目的	腸溶性錠剤の吸収性に及ぼす投与時間 (夜就寝時投与と朝投与) の影響，腸溶性錠剤と腸溶性顆粒充填カプセル剤の BE，5 mg カプセル剤 4 カプセルと 20 mg カプセル剤 1 カプセルの BE，及び腸溶性顆粒充填カプセル剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験 (単回)
対象	健康成人男性 (35～53 歳)
症例数	目標症例数：Part 1：6 例，Part 2：8 例 投与：15 例，完了：14 例 (Part 1：6 例，Part 2：8 例), 薬物動態評価対象：13 例 (Part 1：6 例，Part 2：7 例)，安全性評価対象：14 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性錠剤 (包装品の製造番号：CT03157), デュロキセチン 5 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT03338) デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT03155)
用法・用量	Part 1：以下の 3 群を無作為化クロスオーバー法により投与した. A：デュロキセチンとして 20 mg (錠剤) を朝空腹時経口投与 B：デュロキセチンとして 20 mg (錠剤) を夜就寝時 (空腹) 経口投与 C：デュロキセチンとして 20 mg (20 mg カプセル剤 1 カプセル) を朝空腹時経口投与 Part 2：以下の 4 群を無作為化クロスオーバー法により投与した. D：デュロキセチンとして 20 mg (20 mg カプセル剤 1 カプセル) を朝空腹時経口投与 E：デュロキセチンとして 20 mg (5 mg カプセル剤 4 カプセル) を朝空腹時経口投与 F：デュロキセチンとして 20 mg (20 mg カプセル剤 1 カプセル) を朝食直前経口投与 G：デュロキセチンとして 20 mg (5 mg カプセル剤 4 カプセル) を朝食直前経口投与
投与期間	各期単回投与
観察・検査項目	・臨床検査，生理学的検査 (肺動脈血圧)，有害事象 ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体 Part 1 における採血ポイントは治験薬投与直前，投与後 1.5，3，5，7，9，11，13，16，20，24，30，42，54，60，72 時間，計 16 ポイントとした. Part 2 における採血ポイントは治験薬投与直前，投与後 1.5，3，5，7，9，12，18，24，30，40，60 時間，計 12 ポイントとした.
検定・解析方法	薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析法を用い，各投与群のデュロキセチン血漿中濃度から Cmax，Tmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，$t_{1/2}$，Vz/F を算出した．統計的検定は実施しなかった．なお，得られた薬物動態パラメータの Cmax と AUC の値を用い，各製剤間 BE 並びに食事の影響について塩野義製薬株式会社で独自に解析 (平均値の比較及びクロスオーバー分散分析) を行い，その結果を記載した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

2.7.6.2.9.2 試験成績

薬物動態

20 mg 含有腸溶性錠剤 (以下，20 mg 錠剤) と 20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，20 mg カプセル) 1 カプセルを空腹時投与した後の両製剤の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-2 に示す．20 mg 錠剤 1 錠と 20 mg カプセル剤 1 カプセルとの間の予備的 BE 試験の結果，Cmax，AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の平均値の差は，いずれも 20 mg 錠剤の平均値の ± 20%以内であった．クロスオーバー分散分析の結果，20 mg 錠剤の平均値に対する 20 mg カプセル剤の平均値の比 (比の 90%信頼区間) は Cmax : 0.89 (0.72～1.10)，AUC_{0-t} : 1.08 (0.87～1.35)，$AUC_{0-\infty}$: 1.04 (0.89～1.22) であり，$AUC_{0-\infty}$については同等と判定された．

表 2.7.6.2.9-2　BE 試験 (20 mg カプセル，20 mg 錠剤) におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20 mg カプセル剤 (n = 6)	20 mg 錠剤 (n = 6)	製剤間 a)の平均値の差 c)	平均値 b)に対する差の割合(%)c)	平均値 b)の比 c)	比の 90%信頼区間 c)	判定結果
Tmax (hr)	6.0 ± 1.1	5.0 ± 0.0	―	―			
Cmax d) (ng/mL)	9.3 ± 2.2	10.9 ± 4.7	-1.6	-14.7	0.89	0.72～1.10	非同等
AUC_{0-t} d) (ng·hr/mL)	113.8 ± 44.9	106.1 ± 45.6	7.7	7.3	1.08	0.87～1.35	非同等
$AUC_{0-\infty}$ d) (ng·hr/mL)	150.1 ± 55.4	145.5 ± 58.1	4.6	3.2	1.04	0.89～1.22	同等
$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	10.1 ± 1.5	10.3 ± 5.8	―	―			

算術平均値 ± 標準偏差，―: 計算せず
a) 20 mg カプセル剤 - 20 mg 錠剤 b) 20 mg 錠剤 c) 塩野義製薬株式会社が独自に算出した
d) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

20 mg カプセル 1 カプセルと 5 mg 含有 5%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，5 mg カプセル) 4 カプセルを空腹時投与した後の両製剤の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-3 に示す．20 mg カプセル剤 1 カプセルと 5 mg カプセル剤 4 カプセルとの間の予備的 BE 試験の結果, Cmax, AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の平均値の差は，いずれも 20 mg カプセル剤の平均値の ± 20%以内であった．クロスオーバー分散分析の結果，20 mg カプセル剤 1 カプセルの平均値に対する 5 mg カプセル剤 4 カプセルの平均値の比 (比の 90%信頼区間) は Cmax : 0.98 (0.79～1.22), AUC_{0-t} : 0.95 (0.67～1.35), $AUC_{0-\infty}$: 0.99 (0.75～1.30) であった．

表 2.7.6.2.9-3　BE 試験 (5 mg 4 カプセル，20 mg 1 カプセル) におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5 mg カプセル 4 カプセル (n = 7)	20 mg カプセル 1 カプセル (n = 7)	製剤間 a)の平均値の差 c)	平均値 b)に対する差の割合(%)c)	平均値 b)の比 c)	比の 90% 信頼区間 c)	判定結果
Tmax (hr)	4.7 ± 0.8	5.6 ± 1.0	—	—			
Cmax d) (ng/mL)	10.2 ± 4.3	10.7 ± 5.4	-0.5	-4.7	0.98	0.79～1.22	非同等
AUC_{0-t} d) (ng·hr/mL)	100.4 ± 64.3	108.0 ± 76.3	-7.6	-7.0	0.95	0.67～1.35	非同等
$AUC_{0-\infty}$ d) (ng·hr/mL)	136.6 ± 75.5	142.0 ± 85.8	-5.4	-3.8	0.99	0.75～1.30	非同等
$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	8.3 ± 3.2	9.0 ± 4.2	—	—			

算術平均値 ± 標準偏差，—：計算せず
a) 5 mg カプセル剤 - 20 mg カプセル剤 b) 20 mg カプセル剤 c) 塩野義製薬株式会社が独自に算出した
d) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

20 mg 錠剤を朝空腹時あるいは夜就寝時 (空腹) に投与した後の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-4 に示す．夜就寝時 (空腹) の Tmax は朝空腹時投与に比べ遅れ，Cmax 及び AUC は低下がみられた．

表 2.7.6.2.9-4　20 mg 錠剤の朝空腹時あるいは夜就寝時 (空腹) 投与におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20 mg 錠剤 1 錠 朝空腹時投与	20 mg 錠剤 1 錠 夜就寝時 (空腹) 投与
Tmax (hr)	5.0 ± 0.0	8.3 ± 2.1
Cmax (ng/mL)a)	10.9 ± 4.7	6.2 ± 1.9
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)a)	106.1 ± 45.6	68.3 ± 30.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)a)	145.5 ± 58.1	104.9 ± 44.4
$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	10.3 ± 5.8	9.8 ± 3.9

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

20 mg カプセル 1 カプセルの朝食直前投与における薬物動態パラメータを同カプセル朝空腹時投与の値と併せて表 2.7.6.2.9-5 に示す．20 mg カプセル剤 1 カプセルの朝空腹時投与に比し，朝食直前投与における Tmax は幾分遅れる傾向がみられ，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$には増大がみられた．クロスオーバー分散分析の結果，朝空腹時投与の平均値に対する朝食直前投与の平均値の比 (比の 90%信頼区間) は Cmax : 0.90 (0.72～1.11)，AUC_{0-t} : 1.25 (0.89～1.77)，$AUC_{0-\infty}$: 1.29 (0.98～1.69) であった．

表 2.7.6.2.9-5　20 mg カプセル 1 カプセルの朝食直前あるいは朝空腹時投与における
デュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20 mg カプセル 朝食直前 (n = 7)	20 mg カプセル 朝空腹時 (n = 7)	平均値の差 [a,c)]	平均値 [b)]に対する差の割合 (%)[c)]	平均値 [b)]の比 [c)]	比の 90% 信頼区間 [c)]
Tmax (hr)	8.7 ± 2.4	5.6 ± 1.0	—	—		
Cmax[d)] (ng/mL)	9.0 ± 3.3	10.7 ± 5.4	-1.7	-15.9	0.90	0.72～1.11
AUC_{0-t}[d)] (ng·hr/mL)	120.9 ± 63.4	108.0 ± 76.3	12.9	11.9	1.25	0.89～1.77
$AUC_{0-\infty}$[d)] (ng·hr/mL)	167.7 ± 63.6	142.0 ± 85.8	25.7	18.1	1.29	0.98～1.69
$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	10.3 ± 2.6	9.0 ± 4.2	—	—		

算術平均値 ± 標準偏差，—：計算せず
a) 朝食直前 - 朝空腹時 b) 朝空腹時 c) 塩野義製薬株式会社が独自に算出した
d) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

5 mg カプセル 4 カプセルの朝食直前投与における薬物動態パラメータを同カプセル朝空腹時投与の値と併せて表 2.7.6.2.9-6 に示す．5 mg カプセル剤 4 カプセルの朝空腹時投与に比し，朝食直前投与における Tmax は幾分遅れる傾向がみられ，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に増大がみられた．クロスオーバー分散分析の結果，朝空腹時投与の平均値に対する朝食直前投与の平均値の比 (比の 90%信頼区間) は Cmax：0.89 (0.72～1.11)，AUC_{0-t}：1.43 (1.01～2.02)，$AUC_{0-\infty}$：1.29 (0.98～1.70) であった．

表 2.7.6.2.9-6　5 mg カプセル 4 カプセルの朝食直前あるいは朝空腹時投与における
デュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5 mg カプセル 4 カプセル 朝食直前 (n = 7)	5 mg カプセル 4 カプセル 朝空腹時 (n = 7)	平均値の差 [a,c)]	平均値 [b)]に対する差の割合 (%)[c)]	平均値 [b)]の比 [c)]	比の 90% 信頼区間 [c)]
Tmax (hr)	8.6 ± 3.5	4.7 ± 0.8	—	—		
Cmax[d)] (ng/mL)	9.1 ± 4.0	10.2 ± 4.3	-1.1	-10.8	0.89	0.72～1.11
AUC_{0-t}[d)] (ng·hr/mL)	126.6 ± 56.0	100.4 ± 64.3	26.2	26.1	1.43	1.01～2.02
$AUC_{0-\infty}$[d)] (ng·hr/mL)	162.9 ± 60.1	136.6 ± 75.5	26.3	19.3	1.29	0.98～1.70
$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	9.7 ± 1.3	8.3 ± 3.2	—	—		

算術平均値 ± 標準偏差，—：計算せず
a) 朝食直前 - 朝空腹時 b) 朝空腹時 c) 塩野義製薬株式会社が独自に算出した
d) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

安全性

被験者 1 例は試験初期において医師の判断により試験を中止し，この被験者への投薬は行われなかった．有害事象が認められた被験者数は，腹痛 1 例，無力症 1 例，下痢 6 例，頭痛 1 例，不眠症 1 例，悪心 1 例，悪心及び嘔吐 1 例，傾眠 1 例，振戦 1 例，血管拡張 1 例であった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン －

バイタルサイン検査及び臨床検査の結果，臨床上問題となる変化はみられなかった．表 2.7.6.2.9-7 に有害事象の一覧を示す．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.2.9-7　有害事象の一覧

有害事象の項目	発現例数
腹痛	1
無力症	1
下痢	6
頭痛	1
不眠症	1
悪心	1
悪心及び嘔吐	1
傾眠	1
振戦	1
血管拡張	1

COSTART

2.7.6.2.9.3 結論

1 群あたりの被験者数が少なく試験精度は十分でないため，比の 90%信頼区間は同等性の判定基準である 0.80～1.25 を満たさず非同等と判定されたが，20 mg 錠剤 1 錠と 20 mg カプセル剤 1 カプセル及び 20 mg カプセル剤 1 カプセルと 5 mg カプセル剤 4 カプセルの各製剤における平均血漿中濃度時間推移及び製剤間の平均値の差の大きさから判断して，錠剤とカプセル剤との間並びにカプセル剤間は生物学的に同等と推察される．

20 mg 錠剤を朝空腹時あるいは夜就寝時 (空腹) に投与した後の薬物動態パラメータを調べた結果，夜就寝時 (空腹) の Tmax は朝空腹時投与に比べ遅れ，Cmax 及び AUC は低下がみられ，投与時刻の薬物動態に及ぼす影響が窺えた．

20 mg カプセル剤及び 5 mg カプセル剤を用いた各食事の影響試験では，Cmax，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ それぞれの比の 90%信頼区間の上限値が大きいことより，食後で増大する傾向が示唆されたが，Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$ の朝食直前投与と朝空腹時投与の間の平均値の差は朝空腹時投与の平均値の ±20%以内であり BA に及ぼす食事の影響は大きくないと考える．

本試験においてデュロキセチンの忍容性には問題はなく，臨床上問題となる異常及び重篤な有害事象はみられなかった．

2.7.6.3 臨床薬物動態 (PK) 試験

2.7.6.3.1 第 1 相単回投与試験 (カプセル剤及び錠剤)

添付資料 5.3.3.1-01

2.7.6.3.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.1-1 及び表 2.7.6.3.1-2 に示す.

表 2.7.6.3.1-1　第 1 相単回投与試験 (カプセル剤及び錠剤)　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]07A2014
目　的	健康成人男性被験者にデュロキセチン腸溶性顆粒充填カプセル剤を単回経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討するとともに，腸溶性錠剤との薬物動態を比較検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験及び無作為化単盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験 (単回)
対　象	日本人健康成人男性 (26～52 歳)
症例数	目標症例数：10 例 登録：10 例，完了：10 例，薬物動態評価対象：10 例，安全性評価対象：10 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP3001) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性錠剤 (包装品の製造番号：CP2142) デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CP3002) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性錠剤と識別不能なプラセボ錠剤 (包装品の製造番号：CP2141)
用法・用量	・カプセル剤：10 mg，20 mg，40 mg ・錠剤：20 mg Step 1 (10 mg)，Step 3 (40 mg)：カプセル剤を 10 例 (実薬 8 例，プラセボ 2 例) に朝食後単回経口投与 ・Step 2-1，Step 2-2 (20 mg)：カプセル剤，錠剤を 2 群各 5 例 (各群 実薬 4 例，プラセボ 1 例) クロスオーバー法により，朝食後単回経口投与
投与期間	各期 1 回 (計 4 回)，Step 1 と Step 2-1 との間の休薬期間は 2 週間，その他の Step 間の休薬期間は 1 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，タッピング試験，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査) ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体 (カプセル剤 40 mg 食後単回経口投与時のみ) ・尿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体 (カプセル剤 40 mg 食後単回経口投与時のみ) ・*ex vivo* 血清たん白結合率測定
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，ノンコンパートメント解析により Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}48hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$ を算出した．被験者ごとの血漿中濃度推移に対し，1 次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算より $t_{1/2}(\beta)$ を推定した．$UR_{0\text{-}48hr}$ を算出した．20 mg 投与におけるカプセル剤と錠剤の薬物動態比較をクロスオーバーANOVA により判定した (検定の有意水準は 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.1-2　観察・検査項目及び実施時期

Step 1 (10 mg)

	投与後経過時間 (hr)																
	投与前	0	2	3	4	5	6	8	10	12	24	27	30	32	34	36	48
入院	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
投薬		○															
診察 a)	○		○		○		○	○	○	○	○						○
自覚症状 a)	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
タッピング試験	○				○						○						
臨床検査 a)	○										○						○
内分泌学的検査	○				○					○	○						○
生理学的検査 a)	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○										○						○
血漿中薬物濃度	○		○		○		○	○	○	○	○						○
尿中薬物濃度	○	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

○ 実施

a) 投与後 7 日目 (168 hr) も測定

Step 2 (20 mg), Step 3 (40 mg)

	投与後経過時間 (hr)																
	投与前	0	2	3	4	5	6	8	10	12	24	27	30	32	34	36	48
入院	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
投薬		○															
診察 a)	○		○		○		○	○	○	○	○						○
自覚症状 a)	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
タッピング試験	○				○						○						
臨床検査 b)	○										○						○
内分泌学的検査	○						○			○	○						○
生理学的検査 a)	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○										○						○
血漿中薬物濃度	○			○		○	○	○	○	○	○						○
血清たん白 c) 結合率							○										
尿中薬物濃度	○	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

○ 実施

a) Step 3 のみ，投与後 14 日目 (336 hr) も測定

b) Step 3 のみ，投与後 14 日目 (336 hr) 及び 21 日目 (504 hr) も測定

c) Step 3 のみ

2.7.6.3.1.2 試験成績

薬物動態

デュロキセチンとして 10 mg, 20 mg 及び 40 mg を腸溶性顆粒充填カプセル剤により朝食後に単回投与した時のデュロキセチン薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-3 に示す．デュロキセチンとして 20 mg を腸溶性錠剤により食後単回投与した時のデュロキセチン薬物動態パラメータを腸溶性顆粒充填カプセル剤の結果と併せて表 2.7.6.3.1-4 に示す．カプセル剤及び錠剤の食後単回投与におけるデュロキセチン代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}48hr}$ を表 2.7.6.3.1-5 に示す．40 mg 投与後 6 時間におけるデュロキセチンの *ex vivo* 血清たん白結合率 (平衡透析法により測定) を表 2.7.6.3.1-6 に示す．

デュロキセチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}48hr}$ は 10～40 mg の投与量の範囲で投与量の増加に伴い増大した．Tmax の平均値は投与量に依らず，ほぼ一定であった．また $t_{1/2}(\beta)$ も投与量に依らずほぼ一定であることから，40 mg までの投与量範囲において消失過程は線形であることが示唆された．デュロキセチンの $UR_{0\text{-}48hr}$ は 0.5%以下であった．

20 mg 腸溶性錠剤単回投与のデュロキセチン Cmax，$AUC_{0\text{-}48hr}$，Tmax，$t_{1/2}(\beta)$ を腸溶性顆粒充填カプセル剤で 20 mg 投与したときの各パラメータと比較した結果，両製剤間に有意な差はなかったが, カプセル剤では錠剤に比べ被験者間での Tmax のばらつきを抑えることができた (カプセル剤：6～10 時間，錠剤：5～24 時間)．このことから，以後の臨床試験に用いる剤形として，腸溶性顆粒充填カプセル剤を選択することとした．

N-脱メチル体の $UR_{0\text{-}48hr}$ はデュロキセチンの半分以下であった．

デュロキセチンの *ex vivo* 血清たん白結合率は 6 例で測定可能であり，平均値で 98.34% (標準偏差 0.38) であった．

表 2.7.6.3.1-3　腸溶性顆粒充填カプセル剤による食後単回投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ (カプセル剤)

投与量 (mg)	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax [b)] (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)
10	12.08 ± 10.09	7.8 ± 2.3 (6～12)	155.51 ± 94.64	12.75 ± 5.88[c)]	0.13 ± 0.11
20	18.31 ± 10.89	7.5 ± 1.4 (6～10)	259.33 ± 141.84	15.34 ± 5.87	0.16 ± 0.13
40	38.65 ± 19.46	6.9 ± 2.0 (5～10)	551.75 ± 239.64	10.56 ± 2.86	0.17 ± 0.15

剤形 ： カプセル剤，算術平均値 ± 標準偏差，n = 8
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) Tmax の ( ) 内は最小値～最大値
c) n = 6 (他の 2 例におけるデータについては，適切な算出出来ず)

表 2.7.6.3.1-4　腸溶性錠剤あるいは腸溶性顆粒充填カプセル剤食後単回投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

剤形	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax [b)] (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)
錠剤	16.99 ± 9.55	9.9 ± 6.2 (5～24)	244.25 ± 107.15	12.25 ± 3.56 [c)]	0.13 ± 0.07
カプセル剤	18.31 ± 10.89	7.5 ± 1.4 (6～10)	259.33 ± 141.84	15.34 ± 5.87	0.16 ± 0.13
有意確率	p = 0.2814	p = 0.3232	p = 0.4964	p = 0.3873	―

投与量 : 20 mg，算術平均値 ± 標準偏差，n = 8，p : 有意確率，― : 計算せず
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) Tmax の ( ) 内は最小値～最大値
c) n = 6 (他の 2 例におけるデータについては，適切な算出出来ず),

表 2.7.6.3.1-5　デュロキセチン食後単回投与時の代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}48hr}$

投与量 (mg) (剤形)	10 (カプセル)	20 (カプセル)	20 (錠剤)	40 (カプセル)
$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.04	0.03 ± 0.03	0.04 ± 0.03

算術平均値 ± 標準偏差，n = 8

表 2.7.6.3.1-6　腸溶性顆粒充填カプセル剤 40 mg 食後単回投与におけるデュロキセチンの血清たん白結合率

投与後時間	血清たん白結合率 (%)
6 時間	98.34 ± 0.38[a)]

算術平均値 ± 標準偏差
n = 6 (他の 2 例におけるデータについては，非結合型濃度が定量限界未満のため，結合率は算出せず)

安全性

デュロキセチン投与群において，睡眠，眠気，頭がぼーっとする感じ，頭痛，頭重感などの症状が認められたが，いずれも処置を要さず，問題となる所見は認められなかった．臨床検査値については，異常変動が 5 例に 6 件 (Prolactin 上昇 1 件, Cortisol 上昇 1 件, 好酸球上昇 2 件, 単球上昇 1 件) 認められ，いずれもデュロキセチンとの因果関係は否定されなかったが，追跡調査において正常化した．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

生理学的検査値 (臥位･立位血圧，臥位･立位脈拍数，呼吸数，体温) 及び心電図 (12 誘導) に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.3.1.3 結論

健康成人男性被験者 10 例 (うちプラセボ 2 例) を対象に，デュロキセチンを腸溶性顆粒充填カプセル剤で 10 mg，20 mg 及び 40 mg を朝食後に単回投与し，忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討するとともに，腸溶性錠剤との薬物動態を比較検討した．結果，デュロキセチン 40 mg までの忍容性は良好と考えられた．また，薬物動態の検討において，デュロキセチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}48hr}$ は投与量の増加に伴いに増大し，腸溶性錠剤で認められた Tmax の被験者間での大きなバラツキは腸溶性顆粒充填カプセル剤で改善されることを確認した.

2.7.6.3.2 第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 20 mg 食後 1 日 1 回 7 日間

添付資料 5.3.3.1-02

2.7.6.3.2.1 試験方法

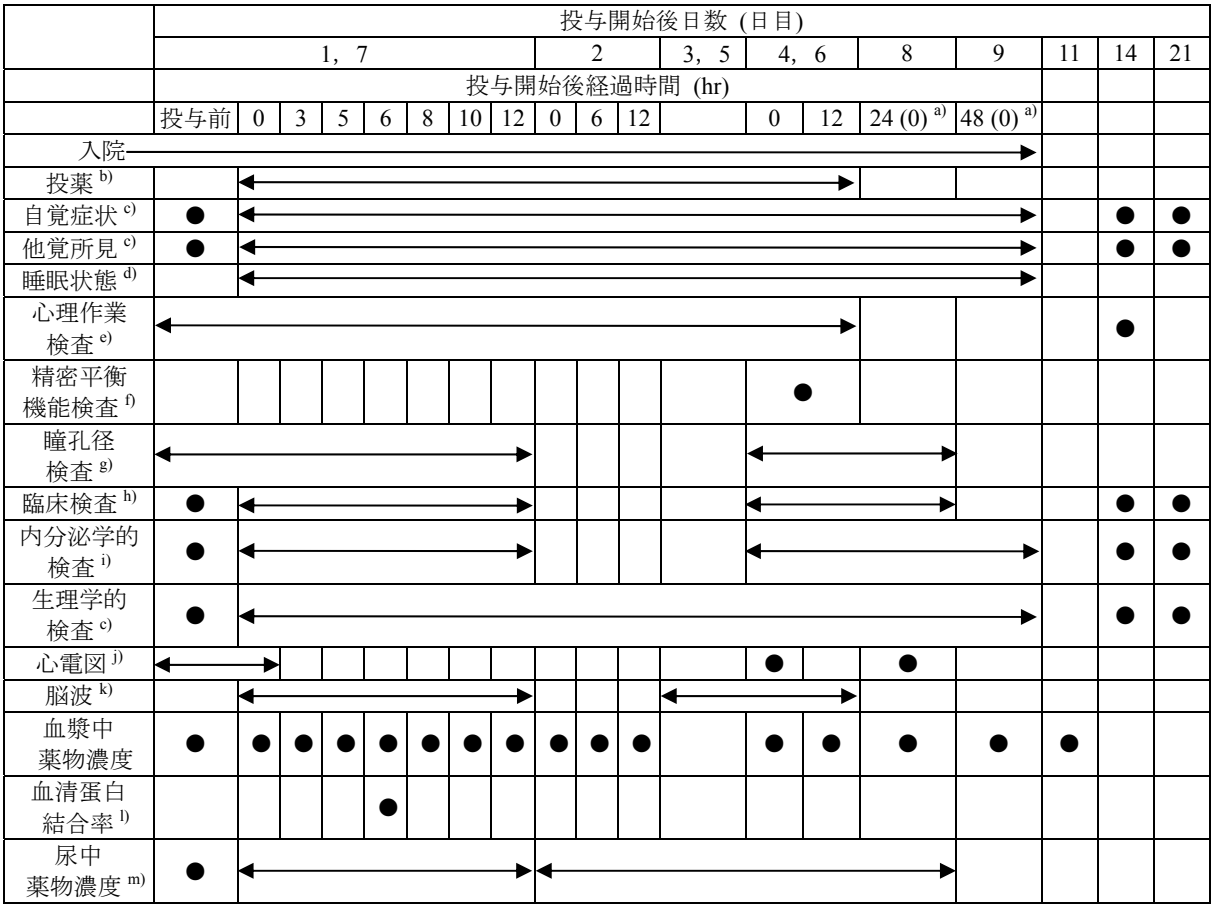
試験方法の概略を表 2.7.6.3.2-1 及び表 2.7.6.3.2-2 に示す.

表 2.7.6.3.2-1　第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 20 mg 食後 1 日 1 回 7 日間　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]09A2016
目　的	健康成人男性被験者にデュロキセチン腸溶性顆粒充填カプセル剤を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (反復)
対　象	日本人健康成人男性 (25～47 歳)
症例数	目標症例数：8 例 登録：8 例，完了：8 例，薬物動態評価対象：8 例，安全性評価対象：8 例
使用薬剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP3001) デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CP3002)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg を 8 例 (実薬 6 例，プラセボ 2 例) に 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与
投与期間	7 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温，体重)，診察，自覚症状，心電図 (12 誘導)，脳波，心理作業検査 (タッピング検査，内田クレペリン検査，メモリードラム検査，フリッカー値，反応時間，ビジュアルビジランスタスク，遅延見本合わせ)，瞳孔径検査，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査) ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体 ・尿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体 ・*ex vivo* 血清たん白結合率測定
検定・解析方法	投与 1 日目と投与 7 日目における薬物動態パラメータとして Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}(\beta)$，1～7 日の投与後 24 時間までの尿中排泄率 ($UR_{0\text{-}24hr}$) を算出した．投与 1 日目と投与 7 日目の薬物動態比較を paired t 検定により判定した (検定の有意水準は両側 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.2-2　観察・検査項目及び実施時期



a) 最終投与後経過時間　　b) 1～7 日目朝食後投与　　c) 1～9，14 及び 21 日目の各日経時検査
d) 1～9 日目の毎朝　　e) スクリーニング，投与前日，4，5，6，7，14 日目随時 1 回検査
f) スクリーニング及び 6 日目随時 1 回検査
g) 投与前日．1，4 日目：投与後 5 時間．8 日目：最終投与後 29 時間
h) 1，4，8，14 及び 21 日目の各日経時検査　　i) 1，4，7，8，9，14 及び 21 日目の各日経時検査
j) 投与前日，1，4，8 日目　　k) スクリーニング．4～7 日目：投与後 5 又は 6 hr　　l) 1，7 日目投与後 6 hr
m) 1，7 日目：0～12 hr，12～24 hr 蓄尿．2～6，8 日目：0～24 hr，各蓄尿

2.7.6.3.2.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性を対象に，デュロキセチンの反復投与後の薬物動態を調べることを目的に，デュロキセチンとして 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与した．薬物動態パラメータとして投与 1 日目及び 7 日目それぞれについて，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した．更に被験者ごとの血漿中濃度推移に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを適用したあてはめ計算を行い，$t_{1/2}(\beta)$ を算出した．反復投与 1～7 日の各投与における $UR_{0\text{-}24hr}$ をそれぞれ算出した. 薬物動態パラメータ及び投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test,

有意確率) を表 2.7.6.3.2-3 に示す．デュロキセチンの Tmax，$t_{1/2}(\beta)$ 及び $UR_{0\text{-}24hr}$ には，平均値の差の検定の結果，投与 1 日目と 7 日目の間に有意な差はなかった．代謝物 *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ及び投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test, 有意確率) を表 2.7.6.3.2-4 に示す．*N*-脱メチル体の Tmax 及び $t_{1/2}(\beta)$ には，平均値の差の検定の結果，投与 1 日目と 7 日目の間に有意な差はなかった．投与 1 日目のデュロキセチン平均血漿中濃度推移に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算を行い，得られた薬物速度論パラメータより 1 日 1 回 7 日間反復投与における血漿中デュロキセチン濃度予測を行った．予測曲線と投与 2 日目以降の血漿中濃度の平均値はほぼ一致したことより，デュロキセチン 20 mg 1 日 1 回初回投与時の薬物動態は 7 日間の反復投与期間中に変化していないと考えられる．また，投与 6，7 日目投与前及び 7 日目投与後 24 時間後における血漿中トラフ濃度を表 2.7.6.3.2-5 に示す．血漿中トラフ濃度の平均値はほぼ一定であることより，デュロキセチンの薬物動態は 7 日目には定常状態に達していると考えられる．

反復投与における初回及び最終回投与後 6 時間の *ex vivo* 血清たん白結合率 (平衡透析法により測定) を表 2.7.6.3.2-6 に示す. 初回投与後 6 時間における血清たん白結合率は全例の非結合型濃度が定量限界未満のため測定出来なかったが，最終回投与後 6 時間における血清たん白結合率は 3 例で測定可能であり，平均値として 96.86% (標準偏差 0.24) であった．

表 2.7.6.3.2-3　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
20 (Day 1)	13.57 ± 4.40	6.2 ± 1.0	139.56 ± 27.40	12.30 ± 3.11	0.10 ± 0.02
20 (Day 7)	16.24 ± 4.95	6.0 ± 0.0	205.32 ± 45.34	12.09 ± 2.58	0.10 ± 0.03
有意確率	p = 0.0538	p = 0.6952	p = 0.0014*	p = 0.8039	p = 0.8053

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p : 有意確率，* : 有意差あり (P<0.05)
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.2-4　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時の代謝物 *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

デュロキセチン投与量(mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
20 (Day 1)	2.52 ± 0.73	7.6 ± 1.7	31.30 ± 13.68	19.48 ± 10.74	0.04 ± 0.03
20 (Day 7)	4.52 ± 0.85	6.4 ± 0.9	75.45 ± 17.42	21.22 ± 5.74	0.07 ± 0.04
有意確率	p = 0.0014*	p = 0.2080	p = 0.0001*	p = 0.7840	p = 0.0093*

平均値 ± 標準偏差，n = 5 (他の 1 例は，すべての時間において *N*-脱メチル体濃度が定量限界未満のため，算出せず)，p：有意確率，*：有意差あり (p<0.05)

表 2.7.6.3.2-5　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの投与 6，7 日目投与前及び 7 日目投与後 24 時間後におけるデュロキセチン血漿中トラフ濃度

投与日 (hr)[a)]	血漿中トラフ濃度 (ng/mL)[b)]
6　(120)	4.69 ± 1.10
7　(144)	4.37 ± 1.11
7　(168)	4.64 ± 1.13

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6
a) 投与開始からの時間 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.2-6　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与におけるデュロキセチンの *ex vivo* 血清たん白結合率

	血清たん白結合率 (%)
初回投与　投与後 6 時間	—
最終回投与　投与後 6 時間	96.86 ± 0.24[a)]

—：全例，非結合型濃度が定量限界未満のため，算出せず，
a) 平均値 ± 標準偏差，n = 3 (他の 3 例は非結合型濃度が定量限界未満のため，算出せず)

安全性

- 自覚症状，他覚所見 -

初回投与後から最終投与終了 48 時間 (投与開始後 9 日目) までの間に訴えのあった症状は眠気，感冒，頭痛，頭がボーっとする，頭重感，めまい，ぼんやり感，ふらつき感，脱力感，下痢，軟便，全身倦怠感，集中力の低下，口渇 (感)であった．このうち，眠気，頭痛，頭重感という訴えが多く，眠気は 1～4 日目で全ての被験者 (プラセボ含む) が訴えた．また，頭痛，頭重感は 2 日目 8 例中 5 例 (内プラセボ 1 例) の被験者が訴えた．他の症状は

一過性に認められたものであった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

- 生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重)-

実薬投与群，プラセボ投与群ともに投薬によると考えられる異常変動は認められなかった.

- 心電図 (12 誘導) -

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，全ての測定結果は正常範囲内であった.

- 脳波 -

実薬投与群，プラセボ投与群ともに投薬によると考えられる異常変動は認められなかった.

- 臨床検査 -

(血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)

実薬投与被験者 1 例で，尿潜血，尿沈査赤血球の変化が認められ，デュロキセチンとの因果関係は否定できなかった．その他の被験者においては投薬起因性の異常変動は認められなかった.

(内分泌学的検査)

実薬投与群，プラセボ投与群ともに投薬によると考えられる異常変動は認められなかった.

- 心理作業検査 -

1) タッピング検査

実薬投与群における 2 例，プラセボ投与群における 2 例の被験者で，試験前の成績を下回っていた. その他の被験者では各施行日においても, 特に抑制的な影響は認められなかった.

2) 内田クレペリン検査

a) 平均作業量

実薬投与群とプラセボ投与群に差は見られず，デュロキセチンの影響は少ないものと考えられた.

b) 作業量動揺率

反復投与時に，プラセボ投与群における 1 例に高い傾向がみられた.

c) 初頭努力

反復投与時に，実薬投与群における 5 例，プラセボ投与群における 2 例に高い傾向がみられた.

d) 平均誤謬率

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，いずれの施行時において高誤謬率を示した例はなかった．

3) メモリードラム検査

反復投与時に，実薬投与群における 2 例，プラセボ投与群における 1 例で成績の向上がみられた．一方，実薬投与群における 2 例，プラセボ投与群における 1 例で成績の低下がみられた．

4) フリッカー値

実薬投与群とプラセボ投与群に差異はみられず，デュロキセチンによる抑制的な作用は認められなかった．

5) 反応時間

反復投与時に，実薬投与群における 1 例で僅かに延長したが，その他の被験者では延長は認められず，デュロキセチンは反応時間に対して抑制的な影響はもたらさないものと考えられた．

6) ビジュアルビジランスタスク

a) 反応時間

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，投与前に比べ反復投与中で反応時間は短縮する傾向が認められた．

b) 総誤反応数

反復投与中に実薬投与群で，2 例に誤反応数の増加，4 例に誤反応数の減少がみられた．プラセボ投与群では反復投与中に誤反応数の減少がみられた．

7) 遅延見本合わせ

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，投与前と反復投与中で反応時間に差は認められなかった．

- 瞳孔径検査 -

瞳孔径に関するデュロキセチンの影響はないと考えられた．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.2.3 結論

デュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の Tmax 及び $t_{1/2}(\beta)$ には，投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果，有意な差はなかった．デュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}24hr}$ はどちらも極めて低いものの，投与期間中ほぼ一定であり，20 mg 1 日 1 回 7 日間食後反復投与の期間中，デュロキセチンの薬物動態に大きな変化はないものと考えられる．投与 6，7 日目投与前及び 7 日目投与 24 時間後におけるデュロキセチンの血漿中トラフ濃度平均値はほぼ一定であることより，デュロキセチン薬物動態は投与 7 日目には定常状態に達していると考えられる．

自他覚所見として眠気，頭痛，頭重感などの訴えがあったが，生理学的検査，心電図，脳波，臨床検査値，心理作業検査については，デュロキセチンに起因すると考えられる異常値は認められなかった．したがって，これまでに実施した国内第 1 相試験において発現した症状と同様であり，安全性 (忍容性) において問題はないと考えられる．

2.7.6.3.3 第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 40 mg 食後 1 日 1 回 7 日間

添付資料 5.3.3.1-03

2.7.6.3.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.3-1 及び表 2.7.6.3.3-2 に示す.

表 2.7.6.3.3-1　第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 40 mg 食後 1 日 1 回 7 日間　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]03A2019
目　的	健康成人男性被験者にデュロキセチンとして 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (反復)
対　象	日本人健康成人男性 (29～55 歳)
症例数	目標症例数：8 例 登録：8 例，完了：8 例，薬物動態評価対象：8 例，安全性評価対象：8 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CP6015) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CP6016)
用法・用量	デュロキセチンとして 40 mg を 8 例 (実薬 6 例，プラセボ 2 例) に 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与
投与期間	7 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温，体重)，診察，自覚症状，眠気度調査，心電図 (12 誘導)，脳波，心理作業検査 (タッピング検査，内田クレペリン検査，メモリードラム検査，フリッカー値，反応時間，ビジュアルビジランスタスク，遅延見本合わせ)，瞳孔径検査，精密平衡機能検査 (直立時重心動揺，運動指標追跡，純音聴力)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査) ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体 ・尿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体 ・*ex vivo* 血清たん白結合率測定
検定・解析方法	薬物動態解析として，投与 1 日目及び 7 日目における薬物動態パラメータ Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}(\beta)$，及び投与 1～7 日目の $UR_{0\text{-}24hr}$ を算出した．投与 1 日目と投与 7 日目における薬物動態比較を paired t 検定により判定した (検定の有意水準は 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.3-2　観察・検査項目及び実施時期

	前日スクリーニング	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
治験薬投与		●	●	●	●	●	●	●
自覚症状		0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12
他覚所見		0,3,5,6,8,10,12	0,6,8	0,6,8	0,6,8	0,6,8	0,6,8	0,6,8
眠気度調査 (SSS[a])		0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12	0,3,5,6,8,10,12
睡眠状態チェック表		0	0	0	0	0	0	0
血液学的検査	●	0			0			
血液生化学的検査	●	0			0			
内分泌学的検査		0,6,12			0,6,12			0,6,12
尿検査	●	0			0			
血圧･体温･脈拍数･呼吸数･体重[b]		0,3,5,6,8,10,12	0,6,12	0,6,12	0,6,12	0,6,12	0,6,12	0,6,12
心理作業検査								
タッピング検査		●[c]			● (4～7日目の投与4時間後に2回実施)			
内田クレペリン検査		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
メモリードラム		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
フリッカー値		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
反応時間		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
ビジュアルビジランスタスク		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
遅延見本合わせ		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
生理学的検査								
脳波		●[c]			●(4～7日目の投与5又は6時間後に1回実施)			
心電図		0		0		0		
精密平衡機能検査								
直立時重心動揺		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
運動視標追跡		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
純音聴力		●[c]			● (4～6日目に1回実施)			
瞳孔径検査		0,5			● (4～6日目の投与5時間後に1回実施)			
蛋白結合		6						6
血漿中薬物濃度		0,3,5,6,8,10,12	0		0			0,3,5,6,8,10,12
尿中薬物濃度		0～12,12～24	0～24	0～24	0～24	0～24	0～24	0～12,12～24

●：該当する日に実施

a) Stanford Sleepiness Scale

b) 体重測定については血圧等測定時に1日1回実施

c) 治験薬投与時との比較のための投与前値 (1ヵ月以内可)

表 2.7.6.3.3-2　観察・検査項目及び実施時期 (続き)

	8 日目	9 日目	11 日目	14 日目	検査別採血量 (mL)	検査別採血回数 (回)
治験薬投与						
自覚症状	24,27,29,30, 32,34,36	48				
他覚所見	24,30,32	48		●		
眠気度調査 (SSS)[a)]	24,27,29,30, 32,34,36	48				
睡眠状態チェック表	24	48				
血液学的検査	24			●	25	5
血液生化学的検査	24			●	50	5
内分泌学的検査	24	48		●	36	12
尿検査	24			●		
血圧･体温･脈拍数･呼吸数･体重[b)]	24	48		●		
心理作業検査						
タッピング検査						
内田クレペリン検査				●		
メモリードラム						
フリッカー値						
反応時間						
ビジュアルビジランスタスク						
遅延見本合わせ						
生理学的検査						
脳波						
心電図	24					
精密平衡機能検査						
直立時重心動揺						
運動視標追跡						
純音聴力						
瞳孔径検査	29	53[d)]				
蛋白結合					6	2
血漿中薬物濃度	24	48	100		76	19
尿中薬物濃度	24～48					

●：該当する日に実施

a) Stanford Sleepiness Scale

b) 体重測定については血圧等測定時に 1 日 1 回実施

d) 8 日目に異常のみられた場合のみ実施

2.7.6.3.3.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性を対象に，デュロキセチンの反復投与後の薬物動態を調べることを目的に，デュロキセチンとして 40 mg (20 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与した．薬物動態パラメータとして投与 1 日目及び 7 日目それぞれについて，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した．更に被験者ごとの血漿中濃度推移に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを適用したあてはめ

計算を行い，$t_{1/2}(\beta)$ を算出した．投与 1～7 日目の各投与後のデュロキセチンの $UR_{0\text{-}24hr}$ を算出した．薬物動態パラメータ及び投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test, 有意確率) を表 2.7.6.3.3-3 に示す．投与 7 日目における Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与 1 日目に比べ増大し，有意差が認められた．投与 1 日目と 7 日目とで Tmax，$t_{1/2}(\beta)$ 及び $UR_{0\text{-}24hr}$ には，平均値の差の検定を行った結果，有意な差はなかった．代謝物 *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ及び投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test，有意確率) を表 2.7.6.3.3-4 に示す．投与 1 日目と 7 日目で平均値の差の検定を行った結果，Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $UR_{0\text{-}24hr}$ に有意差が認められたが，$t_{1/2}(\beta)$ に有意な差はなかった．投与 1 日目のデュロキセチン平均血漿中濃度推移に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算を行い，得られた薬物速度論パラメータより 1 日 1 回 7 日間反復投与における血漿中デュロキセチン濃度予測を行った．予測曲線と最終 7 日目の血漿中濃度の平均値はほぼ一致したことより，デュロキセチン 40 mg 1 日 1 回初回投与時の薬物動態は 7 日間の反復投与期間中に変化していないと考えられる．また，投与 7 日目投与前及び 7 日目投与後 24 時間後におけるデュロキセチンの血漿中トラフ濃度を表 2.7.6.3.3-5 に示す．血漿中トラフ濃度の平均値はほぼ一定であることより，デュロキセチンの薬物動態は 7 日目には定常状態に達していると考えられる．

1 日目及び 7 日目の投与後 6 時間の *ex vivo* 血清たん白結合率 (平衡透析法により測定) を表 2.7.6.3.3-6 に示す. 初回投与の投与後 6 時間における血清たん白結合率は 2 例で測定可能であり，平均値で 98.98%，最終回投与の投与後 6 時間における血清たん白結合率は 4 例で測定可能であり，平均値で 98.90% (標準偏差 0.12) であった．

表 2.7.6.3.3-3　デュロキセチン 40 mg (20 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax[a] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$[a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
40 (Day 1)	22.17 ± 12.67	6.7 ± 2.9	254.15 ± 151.73	13.78 ± 6.82	0.12 ± 0.07
40 (Day 7)	31.50 ± 16.81	5.8 ± 1.2	426.76 ± 263.55	17.26 ± 2.25	0.15 ± 0.07
有意確率	p = 0.0248*	p = 0.3165	p = 0.0238*	p = 0.2979	p = 0.1350

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p：有意確率，*：有意差あり (p<0.05)
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.3-4　デュロキセチン 40 mg (20 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時の代謝物 *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

デュロキセチン投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$[a] (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
40 (Day 1)	3.12 ± 1.27	8.0 ± 2.2	46.48 ± 21.15	30.55 ± 21.99	0.04 ± 0.03
40 (Day 7)	6.97 ± 3.60	5.5 ± 1.6	284.13 ± 221.05	25.36 ± 9.42	0.07 ± 0.04
有意確率	p = 0.0122*	p = 0.0021*	p = 0.0341*	p = 0.6695	p = 0.0267*

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p：有意確率，*：有意差あり (p<0.05)
a) n = 5 (他の 1 例は算出出来ず)

表 2.7.6.3.3-5　デュロキセチン 40 mg (20 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの投与 7 日目投与前及び 7 日目投与後 24 時間後におけるデュロキセチン血漿中トラフ濃度

投与日 (hr)[a)]	血漿中トラフ濃度 (ng/mL)[b)]
7　(144)	10.29 ± 7.04
7　(168)	11.20 ± 8.43

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6
a) 投与開始からの時間 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.3-6　デュロキセチン 40 mg (20 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時の初回投与及び 7 日目投与後 6 時間におけるデュロキセチンの *ex vivo* 血清たん白結合率

	血清たん白結合率 (%)
初回投与　投与後 6 時間	98.98[a)]
最終回投与　投与後 6 時間	98.90 ± 0.12[b)]

a) 算術平均値，n = 2 (他の 4 例は非結合型濃度が定量限界未満のため，算出せず)
b) 算術平均値 ± 標準偏差，n = 4 (他の 2 例は非結合型濃度が定量限界未満のため，算出せず)

安全性

- 自覚症状，他覚所見 -

有害事象は実薬投与群で全 6 例に発現し，発現件数は 50 件であった．また，プラセボ投与群全 2 例に発現し，発現件数は 15 件であった．主な有害事象は，実薬投与群で眠気 5 件，軟便 4 件，頭痛 3 件，ぼんやり感 3 件，嘔気 3 件，腹部不快感 3 件，立ち直り障害 3 件であった．プラセボ投与群においても，実薬投与群と同様に多種類発現し，両群で発現した有害事象は，眠気，持続力低下，頭痛，ぼんやり感，口渇，軟便，下痢，腹部不快感，眼のショボツキであった．

有害事象の程度は，中等度のものが実薬投与群で 2 例に 4 件あり，1 例は下痢 (デュロキセチンとの因果関係は「関連の可能性あり」)，もう 1 例は注意集中障害，倦怠感，脱力感 (すべて「おそらく関連あり」)，プラセボ投与群では頚部のつっぱり感の 1 例であった．この 3 例以外は両群とも全て軽度であり，高度のものは 1 例もなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

- 生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重) -

実薬投与群及びプラセボ投与群の変動に一定の傾向は認められなかった．また，全ての項目について臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

- 心電図 (12 誘導) -

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，全ての測定結果は正常範囲内であった．

- 脳波 -

実薬投与群，プラセボ投与群ともに投薬によると考えられる異常変動は認められなかった．

- 臨床検査 -

(血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査)

実薬投与群及びプラセボ投与群のいずれの被験者においても，治験期間中に異常値を示す検査項目があったが，その変動幅は小さく，生理的変動範囲内のものと考えられ，追跡調査時には正常に回復していた．実薬投与群，プラセボ投与群ともに臨床的に問題となるものはないと判断された．

- 精密平衡機能検査 -

1) 直立時重心動揺

実薬投与群の 3 例において立ち直り障害が投与中に出現又は悪化した．このうち，検査時に眠気が 2 例に発現した．このうちの 1 例は眠気と立ち直り障害はデュロキセチンとの関連性なしと判定された．眠気が発現した他の 1 例は眠気と立ち直り障害はデュロキセチンとの関連の可能性ありと判定された．残る 1 例については，検査時の眠気，めまい，ふらつき，脱力感などの症状は発現しておらず，デュロキセチンとの関連は不明と判定された．

2) 運動指標追跡

実薬投与群及びプラセボ投与群は，いずれも正常範囲内と判断され，特に問題はないと判断された．

3) 純音聴力

プラセボ投与群の 1 例に異常が認められたが，実薬投与群では全て正常範囲内であった．

- 心理作業検査 -

1) タッピング検査

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，いずれの検査時期においても成績向上傾向が認められたが，投与前後で意味のある変化はなかった．

2) 内田クレペリン検査

a) 平均作業量

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，殆どの被験者において，投与前を上回っていた．

b) 作業量動揺率

実薬投与群で，投与前後での変化は認められず，デュロキセチン投与による影響は少ないと考えられた．

c) 初頭努力

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，低い傾向がみられたが，いずれも軽度であり，デュロキセチン投与による影響は少ないと考えられた．

d) 平均誤謬率

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，いずれの施行時において高誤謬率を示した例はなかった．

以上の結果から，デュロキセチン投与による内田クレペリン検査への影響は少ないと考えられた．

3) メモリードラム検査

デュロキセチン投与によるメモリードラム検査への影響はないと考えられた．

4) フリッカー値

実薬投与群，プラセボ投与群とも，殆ど変化はみられず，デュロキセチンによるフリッカー値への抑制的な影響はないと考えられた．

5) 反応時間

反復投与時に，投与 5 日目でデュロキセチン投与群の全例に延長傾向が見られ，そのうち 2 例は有意であったが，プラセボ投与群でも不変及び延長傾向であったことから，反応時間に対する影響はないと考えられた．

6) ビジュアルビジランスタスク (反応時間，総誤反応数)

実薬投与群 2 例に，投与前に比べ反復投与中で反応時間又は総誤反応数が増加する傾向がみられたが，検査時間帯に本検査に影響を及ぼすような精神身体的疲労や注意の持続性に関する有害事象が発現していないことから，反応時間の延長はデュロキセチン投与に基づくものではないと考えられた．

7) 遅延見本合わせ

プラセボ投与群と比較し，実薬投与群が遅延見本合わせに対して影響を及ぼすような結果は示さなかった．

- 瞳孔径検査 -

プラセボ投与群と比較し，実薬投与群に一定の傾向が認められないことから，瞳孔径に関するデュロキセチンの影響はないと考えられた．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.3.3 結論

デュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の $t_{1/2}(\beta)$ には，投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果，有意な差はなかった．デュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}24hr}$ はどちらも極めて低いものの，投与期間中ほぼ一定であった．40 mg 1 日 1 回 7 日間食後反復投与の期間中，デュロキセチンの薬物動態に大きな変化はないものと考えられる．また，投与 7 日目投与前及び 7 日目投与後 24 時間後におけるデュロキセチンの血漿中トラフ濃度平均値はほぼ一定であることより，デュロキセチン薬物動態は 7 日目には定常状態に達していると考えられる．

中等度の有害事象として実薬投与群に 2 例，プラセボ投与群に 1 例発現したが，いずれも処置をせず改善した．その他の有害事象は，全て軽度であり，重篤な有害事象は発現しなかった．生理学的検査，心電図，脳波，臨床検査値，精密平衡機能検査，心理作業検査についても，特に問題となる結果は認められなかった．したがって，安全性 (忍容性) において特に問題とすべき点はなかった．

2.7.6.3.4 第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 60 mg 食後 1 日 1 回 7 日間

添付資料 5.3.3.1-04

2.7.6.3.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.4-1 及び表 2.7.6.3.4-2 に示す.

表 2.7.6.3.4-1　第 1 相反復投与試験 (カプセル剤) 60 mg 食後 1 日 1 回 7 日間

試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]10A201E
目　　的	健康成人男性被験者にデュロキセチンとして 60 mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (反復)
対　　象	日本人健康成人男性 (20～26 歳)
症　例　数	目標症例数：8 例 登録：8 例 ， 完了：8 例，薬物動態評価対象：8 例，安全性評価対象：8 例
使　用　薬　剤	デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CF2055) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CF2056)
用法・用量	デュロキセチンとして 60 mg を 8 例 (実薬 6 例，プラセボ 2 例) に 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与
投　与　期　間	7 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温，体重)，診察，自覚症状，眠気度調査，心電図 (12 誘導)，脳波，心理作業検査 (タッピング検査，フリッカー値，反応時間，ビジュアルビジランスタスク)，瞳孔径検査，精密平衡機能検査 (直立時重心動揺，運動指標追跡，純音聴力)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査) ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体
検定・解析方法	薬物動態解析として，投与 1 日目と投与 7 日目における薬物動態パラメータ Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$t_{1/2}(\beta)$ を算出した．投与 1 日目と投与 7 日目との間の薬物動態比較を paired t 検定により判定した (検定の有意水準は 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.4-2　観察・検査項目及び実施時期

試験日数	事前検査 i)	投与前々日	投与前日	1日目							2～6日目							
投与後時間				0	3	5	6	8	10	12	0	3	4	5	6	8	10	12
診察(問診)	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●				●	●		
眠気度調査			●				●								●			
臨床検査	●	●		●							●a)							
内分泌的検査				●			●			●	●a)				●a)			●a)
血圧・脈拍数・呼吸数・体温	●			●	●	●	●	●	●	●	●				●			●
体重	●	●		●							●							
心電図	●			●							●b)							
脳波	●	●j)												●d)				
精密平衡機能検査	●	●									●(4～6日目に1回)							
タッピング試験		●											●c)					
フリッカー値			●								●(4～6日目に1回)							
反応時間			●								●(4～6日目に1回)							
ビジュアルビジランスタスク		●j)									●(4～6日目に1回)							
瞳孔径検査			●			●								●e)				
血漿中薬物濃度				●	●	●	●	●	●	●	●f)							
胸部レントゲン	●																	
尿中薬物テスト	●																	

試験日数	7日目							8～9日目											10	11	14
投与後時間	0	3	5	6	8	10	12	22	24	27	29	30	32	34	36	46	48	53	54	日目	日目	日目
診察(問診)	●			●	●				●			●	●				●			●	●	●
眠気度調査				●								●							●	●		
臨床検査									●													●
内分泌的検査	●			●			●		●								●					●
血圧・脈拍数・呼吸数・体温	●			●			●		●								●			●	●	●
体重	●							●								●				●	●	●
心電図									●													●
瞳孔径検査											●							●g)				
血漿中薬物濃度	●	●	●	●	●	●	●		●								●			●h)	●h)	

注)投与後時間：0は「投与前」を示す.

a)：4日目に実施
b)：3・5日目に実施
c)：4～7日目に2回実施
d)：4～7日目の投与5又は6時間後に実施
e)：4～6日目に1回実施
f)：2・4日目に実施
g)：8日目に異常のみられた場合
h)：0時間後に実施
i)：１ヵ月以内に実施
j)：投与前々日又は投与前日のいずれかに1回実施

2.7.6.3.4.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性を対象に，デュロキセチンの反復投与後の薬物動態を調べることを目的に，デュロキセチンとして 60 mg (20 mg カプセル剤 3 カプセル) 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与した．薬物動態パラメータとして投与 1 日目及び 7 日目それぞれについて，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した．更に被験者ごとの血漿中濃度推移に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデル適用によるあてはめ計算を行い，$t_{1/2}(\beta)$ を算出した．薬物動態パラメータ及び投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test, 有意確率) を表 2.7.6.3.4-3 に示す．投与 7 日目の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 7 日目に比べ増大し，平均値の差の検定の結果，有意差が認められた．Tmax，$t_{1/2}(\beta)$ には有意な差はなかった．投与 1 日目のデュロキセチン平均血漿中濃度推移に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算を行い，得られた薬物速度論パラメー

タより 1 日 1 回 7 日間反復投与における血漿中デュロキセチン濃度予測を行った．予測曲線と最終 7 日目の血漿中濃度の平均値はほぼ一致したことより，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回初回投与時の薬物動態は 7 日間の反復投与期間中に変化していないと考えられる．また，投与 7 日目投与前及び 7 日目投与 24 時間後におけるデュロキセチンの血漿中トラフ濃度を表 2.7.6.3.4-4 に示す．血漿中トラフ濃度の平均値はほぼ一定であることより，デュロキセチンの薬物動態は 7 日目には定常状態に達していると考えられる．

表 2.7.6.3.4-3　60 mg (20 mg カプセル剤 3 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmaxa) (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)
60 (Day 1)	46.2 ± 25.7	5.8 ± 1.2	519.1 ± 267.4	13.46 ± 5.03
60 (Day 7)	68.1 ± 20.8	5.7 ± 0.5	895.8 ± 344.3	13.18 ± 2.26
有意確率	p = 0.0137*	p = 0.7412	p = 0.0060*	p = 0.9192

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p：有意確率，*：有意差あり (p<0.05)
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.4-4　デュロキセチン 60 mg (20 mg カプセル剤 3 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの投与 7 日目投与前及び 7 日目投与 24 時間後におけるデュロキセチン血漿中トラフ濃度

投与日 (hr)[a)]	血漿中トラフ濃度 (ng/mL)[b)]
7　(144)	20.1 ± 10.0
7　(168)	20.4 ± 9.2

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6
a) 投与開始からの時間 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

安全性

- 有害事象 -

デュロキセチン投与群及びプラセボ投与群でみられた有害事象を，因果関係別に表 2.7.6.3.4-5 に，程度別に表 2.7.6.3.4-6 に，また発現日別に表 2.7.6.3.4-7 に示す．

実薬投与群では 6 例中 6 例 (21 件) に，プラセボ投与群では 2 例中 1 例 (1 件) に有害事象が認められ，いずれも治験薬との関連性が否定されなかったが，投与中止に至る有害事象や重篤な有害事はみられなかった．主な有害事象は，実薬投与群では，眠気 3 例 7 件，悪心 3 例 6 件，胃不快感，悪寒，顎関節障害，頭痛，頭重感，ふらふら感，ほてり，体温上昇が各 1 例 1 件であった．プラセボ投与群では，眠気 1 例 1 件であった．

中等度と判定された有害事象は，実薬投与群の 2 例の被験者における頭痛，眠気が各 1 件で，その他 20 件 (実薬投与群 19 件，プラセボ投与群 1 件) は全て軽度であった．

また発現時期について，多くの有害事象が投与開始初期に認められた．実薬投与群では投与1日目に胃腸障害が4例 (悪心3例3件，胃不快感1例1件) ，眠気が2例2件，悪寒，顎関節障害，頭重感，ほてりが各1例1件に認められた．このうち胃不快感及び顎関節障害 各1例1件以外は3日目までに消失した．2日目以降に発現した有害事象は，眠気3例5件，悪心1例3件，頭痛，ふらふら感，体温上昇 各1例1件であった．また，プラセボ投与群では眠気が1例(1件) みられた．

表 2.7.6.3.4-5　有害事象 (治験薬との因果関係別発現例数及び件数)

投与群			デュロキセチン投与群 n = 6					プラセボ投与群 n = 2				
有害事象因果関係			明らかに関連性あり	関連性が高い	関連性が有り得る	おそらく関連性なし	合計	明らかに関連性あり	関連性が高い	関連性が有り得る	おそらく関連性なし	合計
器官別大分類		下層語										
症状	胃腸障害	悪心	1 (4)	2 (2)			3 (6)					
		胃不快感		1 (1)			1 (1)					
	全身障害及び投与局所様態	悪寒			1 (1)		1 (1)					
	筋骨格系及び結合組織障害	顎関節障害			1 (1)		1 (1)					
	神経系障害	頭痛				1 (1)	1 (1)					
		頭重感			1 (1)		1 (1)					
		眠気			2 (4)	2 (3)	3 (7)			1 (1)		1 (1)
		ふらふら感			1 (1)		1 (1)					
	血管障害	ほてり			1 (1)		1 (1)					
検査	臨床検査	体温上昇				1 (1)	1 (1)					
合計			1 (4)	3 (3)	4 (9)	3 (5)	6 (21)			1 (1)		1 (1)

表中数字：例数 (件数)

MedDRA (Ver.5.1)

表 2.7.6.3.4-6　有害事象 (程度別発現例数及び件数)

投与群			デュロキセチン投与群 n = 6		プラセボ投与群 N = 2	
有害事象程度			軽度	中等度	軽度	中等度
器官別大分類		下層語				
症状	胃腸障害	悪心	3 (6)			
		胃不快感	1 (1)			
	全身障害及び投与局所様態	悪寒	1 (1)			
	筋骨格系及び結合組織障害	顎関節障害	1 (1)			
	神経系障害	頭痛		1 (1)		
		頭重感	1 (1)			
		眠気	3 (6)	1 (1)	1 (1)	
		ふらふら感	1 (1)			
	血管障害	ほてり	1 (1)			
検査	臨床検査	体温上昇	1 (1)			
合計			6 (19)	2(2)	1 (1)	

表中数字：例数 (件数)

MedDRA (Ver.5.1)

表 2.7.6.3.4-7　有害事象 (発現日別発現例数及び件数)

投与群			デュロキセチン投与群 n = 6							プラセボ投与群 n = 2
有害事象発現日			1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	7 日目	9 日目	10 日目	1 日目
器官別大分類		下層語								
症状	胃腸障害	悪心	3 (3)	1 (1)	1 (1)		1 (1)			
		胃不快感	1 (1)							
	全身障害及び投与局所様態	悪寒	1 (1)							
	筋骨格系及び結合組織障害	顎関節障害	1 (1)							
	神経系障害	頭痛						1 (1)		
		頭重感	1 (1)							
		眠気	2 (2)	1 (1)			1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
		ふらふら感				1 (1)				
	血管障害	ほてり	1 (1)							
検査	臨床検査	体温上昇			1 (1)					
合計			6 (10)	2 (2)	1 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)

表中数字：例数 (件数)

MedDRA (Ver.5.1)

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

- 生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温，体重)-

実薬投与群及びプラセボ投与群の変動に一定の傾向は認められなかった．また，全ての項目について臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

- 心電図 (12 誘導) -

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，臨床的に問題となる異常変動は認められなかった．

- 脳波 -

実薬投与群，プラセボ投与群ともに投薬によると考えられる異常変動は認められなかった．

- 臨床検査

(血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査)

実薬投与群及びプラセボ投与群のいずれの被験者においても，基準値からの逸脱が散見されたが，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

- 精密平衡機能検査 -

1) 直立時重心動揺

実薬投与群の 1 例において立ち直り障害が投与中に悪化したが，動揺軌跡距離は数値的に10%未満の変動であり，臨床的に意味のある変動ではなかった．デュロキセチンの中枢系機能と末梢系機能への影響は少ないものと考えられた．

2) 運動指標追跡

実薬投与群及びプラセボ投与群は，いずれも正常範囲内と判断され，デュロキセチンの中枢系機能への影響は殆どないものと考えられた．

3) 純音聴力

実薬投与群及びプラセボ投与群に，臨床的に意味のある変化は認められず，デュロキセチンの聴覚系に対する影響は殆どないものと考えられた．

- 心理作業検査 -

1) タッピング検査

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，いずれの検査時期に成績向上傾向が認められたが，投与前後で意味のある変化はなかった．

2) フリッカー値

実薬投与群，プラセボ投与群ともに，臨床的に意味のある変動はみられず，デュロキセチンによるフリッカー値への抑制的な影響は少ないと考えられた．

3) 反応時間

実薬投与群及びプラセボ投与群に，臨床的に意味のある変動はみられず，デュロキセチンによる反応時間への影響は少ないと考えられた．

4) ビジュアルビジランスタスク (反応時間，総誤反応数)

実薬投与群及びプラセボ投与群に，臨床的に意味のある変動はみられず，デュロキセチンによる反応時間と総誤反応数の変動に対する影響は少ないと考えられた．

- 瞳孔径検査 -

プラセボ投与群と比較し，実薬投与群に一定の傾向が認められないことから，瞳孔径に関するデュロキセチンの影響は少ないと考えられた．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.4.3 結論

デュロキセチンの Tmax 及び $t_{1/2}(\beta)$ には，投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果，有意な差はなかった．60 mg 1 日 1 回 7 日間朝食後反復投与の期間中，デュロキセチンの薬物動態に大きな変化はないものと考えられる．投与 7 日目投与前及び 7 日目投与 24 時間後におけるデュロキセチンの血漿中トラフ濃度平均値はほぼ一定であることより，デュロキセチン薬物動態は投与 7 日目には定常状態に達していると考えられる．

投与初期における忍容性は良好であるとは言い難いが，投与を継続することにより有害事象

の発現頻度も少なくなった．したがって，開始用量を考慮する必要はあると考えられるが，デュロキセチン 60 mg の投与を行うことについては，安全性上特に大きな問題はないと考えられる．

2.7.6.3.5 第 1 相単回，反復投与試験 (カプセル剤) 日本人と外国人 (白人) との PK 比較

添付資料 5.3.3.1-05

2.7.6.3.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.5-1 及び表 2.7.6.3.5-2 に示す.

表 2.7.6.3.5-1　第 1 相単回，反復投与試験 (カプセル剤) 日本人と外国人 (白人) との PK 比較試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-FW-SBAZ
目　　的	主要目的：日本人と白人における単回投与後のデュロキセチンの体内動態の比較を検討することとした. 副次目的：日本人及び白人における反復投与後のデュロキセチンの体内動態及び安全性の検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化二重盲検，3 期クロスオーバー試験 (単回，Part A) 及び無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (反復，PartB)
対　　象	Part A：日本人健康成人男女 (20～31 歳)，白人健康成人男女 (20～47 歳) Part B：日本人健康成人男女 (20～34 歳)，白人健康成人男女 (19～48 歳)
症　例　数	目標症例数：Part A：48 例，Part B：40 例 Part A：日本人：25 例 (男性 10 例，女性 15 例) に投与，23 例が完了．白人：26 例 (男性 12 例，女性 14 例) に投与，23 例が完了. Part B：日本人：20 例 (男性 14 例，女性 6 例) に投与，20 例が完了．白人：21 例 (男性 15 例，女性 6 例) に投与，20 例が完了.
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT22750) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CT22752)
用法・用量	Part A：デュロキセチンとして 20 mg，40 mg あるいは 60 mg を朝空腹時に単回経口投与 Part B：デュロキセチンとして 20 mg，40 mg あるいはプラセボを朝と夜の 1 日 2 回 5 日間反復経口投与 (1 日目～4 日目食後投与，5 日目空腹時投与)
投与期間	Part A：3 用量を 4 日間隔 (3 期) Part B：5 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (坐位血圧，坐位心拍数，体温)，体重，診察，有害事象，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査) ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した. Part A：血漿中デュロキセチン濃度データから，Cmax，Tmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F，Vz/F，平均滞留時間 (MRT)，及び体重当たりの投与量で補正した Cmax，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，Vz/F を 算出した. Part B：投与開始 5 日目の血漿中デュロキセチン濃度データから，定常状態における最高血漿中濃度 (Cmax,ss)，最小血漿中濃度 (Cmin)，ピーク-トラフ変動率 (PTF)，Tmax，平均血漿中濃度 (Cav)，投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$)，定常状態における投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau,ss}$)，λz，$t_{1/2}$，定常状態における見かけの全身クリアランス (CLss/F)，見かけの定常状態分布容積 (Vss/F)，MRT 及び体重当たりの投与量で補正した Cmax，$AUC_{0-\tau}$，CLss/F，Vss/F を 算出し，日本人と白人における薬物動態パラメータを比較した. 統計解析として，線形混合効果モデルにより Cmax，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F，Vz/F，CLss/F，Vss/F における人種間での平均の比とその 90%信頼区間を算出した．Tmax は Wilcoxon の符号付き順位和検定により人種差を評価した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.5-2　観察・検査項目及び実施時期

Part A

項目	スクリーニング [a)]	第 1～3 期 (hr)													試験終了時
		投与前日	0	1	2	4	6	8	10	12	24	36	48	72	
デュロキセチン投薬			○												
診察	○														○
坐位血圧，坐位心拍数，体温	○	○	○								○				○
体重	○														
臨床検査		○													○
血漿中デュロキセチン濃度 [b)]				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

a) 心電図 (12 誘導) 測定あり　b) 2 期，3 期には投与前にも実施

Part B

項目	スクリーニング	投与前日	観察・検査時期 (日)					試験終了時
			1	2	3	4	5	
デュロキセチン投薬 [a)]			○	○	○	○	○	
診察	○							○
坐位血圧, 坐位心拍数，体温 [b)]	○	○	○			○	○	○
体重	○							
心電図 [c)]	○	○					○	
臨床検査		○						○
血漿中デュロキセチン濃度 [d)]					○	○	○	

a) 1～4 日目は午前 8 時と午後 8 時に投与．5 日目は午前 8 時のみ投与
b) スクリーニング，入院時，1 日目の投与前，投与後 6 hr，4 日目入院時，5 日目投与後 6 hr，24 hr (試験終了時) に実施
c) 5 日目の投与前及び投与後 24 時間 (試験終了時) に実施
d) 3 及び 4 日目の朝投与前，5 日目の 0 (投与前)，投与後 1，2，4，6，8，10，12，14，24，36，48，72 hr に測定

2.7.6.3.5.2 試験成績

薬物動態

日本人及び白人健康成人男女被験者を対象に，日本人と白人の薬物動態比較を目的に，20 mg 含有 20%腸溶性顆粒充填カプセル剤を用い, デュロキセチン 20 mg, 40 mg あるいは 60 mg を朝空腹時に単回投与，20 mg あるいは 40 mg を朝と夜の 1 日 2 回 5 日間反復投与 (1 日目～4 日目 : 食後投与，5 日目 : 空腹時投与) した．単回投与における日本人と白人の薬物動態パラメータ (Cmax，Tmax，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vz/F) と，Tmax 及び $t_{1/2}$ を除くそれら薬物動態パラメータについて体重補正 (Cmax, $AUC_{0-\infty}$は投与量/体重による補正) した値及び両人種間の差の検定結果を表 2.7.6.3.5-3 に示す.

20 mg，40 mg 各反復投与 5 日目における日本人と白人における薬物動態パラメータ (Cmax,ss，Tmax，$AUC_{0-\infty,ss}$，$t_{1/2}$，CLss/F 及び Vss/F) と，Tmax 及び $t_{1/2}$ を除くそれら薬物動態パラメータについて体重補正 (Cmax,ss，$AUC_{0-\infty,ss}$ は投与量/体重による補正) した値及び両人種間の差の検定結果を表 2.7.6.3.5-4 に示す.

単回及び反復投与における日本人の血漿中デュロキセチン濃度は白人に比べ幾分高く推移し，Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は日本人で高めとなったが，両人種間で統計的な差はみられなかった．$t_{1/2}$ は日本人，白人共に単回及び反復投与で変わらず，ほぼ同じ値を示し，両人種間で統計的な有意差はみられなかった．単回投与における Tmax には両人種間で統計的に有意差が認められたが，中央値及び最小値と最大値に両人種間で大きな違いはなかった．反復投与における Tmax には両人種間で統計的に有意差がみられなかったことから, Tmax に両人種間で本質的な差はないと思われる. 単回及び反復投与における Tmax 及び $t_{1/2}$ を除く薬物動態パラメータについて体重補正を行った結果, 人種間での差は小さくなった. このことより，Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$の人種間での違いは白人における体重が日本人に比べ重いことに起因していると考えられた．これらのことより，デュロキセチンの薬物動態には日本人と白人との間で大きな差はないと考えられる.

表 2.7.6.3.5-3　デュロキセチン単回投与における薬物動態パラメータ及び統計解析結果

薬物動態パラメータ	投与量 (mg)	白人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	日本人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	幾何平均の比 日本人/白人 (比の 90% CI)	幾何平均における差の p 値
Cmax (ng/mL)	20	13.7 (43.0) 12.5 (10.8，14.4)	16.6 (39.2) 14.7 (12.8，17.0)	1.18 (0.97，1.43)	0.164
	40	26.6 (39.8) 25.5 (22.2，29.3)	32.2 (46.5) 30.0 (26.2，34.5)		
	60	43.3 (43.2) 38.7 (33.6，44.6)	51.3 (49.5) 45.6 (39.6，52.5)		
Tmax (hr)	20	6.0 (2.0，8.0)[a)]	6.0 (2.0，8.0)[a)]	—	0.181[b)] 0.008[b)*] 0.016[b)*]
	40	6.0 (2.0，6.0)[a)]	6.0 (4.0，8.0)[a)]	—	
	60	6.0 (2.0，6.0)[a)]	6.0 (4.0，8.0)[a)]	—	
$AUC_{0-\infty}$ (ng· hr/mL)	20	202 (69.2) 169 (141，203)	239 (56.2) 207 (172，248)	1.22 (0.95，1.58)	0.194
	40	426 (64.5) 370 (308，443)	509 (67.0) 452 (377，541)		
	60	647 (50.6) 584 (486，702)	888 (71.8) 714 (595，857)		
$t_{1/2}$ (hr)	20	9.63 (6.69，19.9)[a)] 9.67 (8.98，10.4)	9.92 (7.14，16.5)[a)] 10.5 (9.72，11.2)	1.08 (0.98，1.19)	0.195
	40	9.66 (7.15，17.6)[a)] 9.95 (9.27，10.7)	10.2 (8.03，17.4)[a)] 10.8 (10.0，11.5)		
	60	9.45 (6.96，14.9)[a)] 10.1 (9.41，10.9)	10.6 (7.38，18.9)[a)] 10.9 (10.2，11.8)		
CL/F (L/hr)	20	129 (48.3) 118 (98.4，142)	109 (55.6) 96.9 (80.6，116)	0.82 (0.63，1.06)	0.194
	40	124 (53.2) 108 (90.3，130)	108 (52.6) 88.5 (73.9，106)		
	60	116 (50.0) 103 (85.5，123)	93.8 (55.5) 84.0 (70.0，101)		
Vz/F (L)	20	1780 (44.0) 1648 (1423，1909)	1510 (43.4) 1459 (1261，1689)	0.89 (0.72，1.08)	0.314
	40	1700 (39.3) 1551 (1346，1789)	1590 (47.3) 1374 (1192，1583)		
	60	1580 (38.4) 1497 (1295，1731)	1420 (43.3) 1326 (1148，1532)		
Cmax, norm [(ng/mL) /(mg/kg)]	20	47.2 (38.5) 43.8 (38.3，50.1)	47.9 (34.7) 43.0 (37.6，49.1)	0.98 (0.82，1.18)	0.861
	40	46.6 (39.8) 44.6 (39.2，50.7)	46.5 (41.9) 43.7 (38.5，49.7)		
	60	50.3 (40.8) 45.0 (39.5，51.4)	48.5 (43.9) 44.2 (38.7，50.4)		
$AUC_{0-\infty}$, norm [(ng·hr/mL) /(mg/kg)]	20	690 (63.1) 591 (499，699)	682 (50.2) 601 (508，710)	1.02 (0.81，1.28)	0.907
	40	738 (60.4) 646 (548，762)	721 (59.6) 657 (557，774)		
	60	743 (45.9) 681 (576，804)	829 (64.9) 692 (586，817)		

表 2.7.6.3.5-3　デュロキセチン単回投与における薬物動態パラメータ及び統計解析結果 (続き)

薬物動態パラメータ	投与量 (mg)	白人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	日本人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	幾何平均の比 日本人/白人 (比の 90% CI)	幾何平均における差の p 値
CL/F norm [(L/hr)/kg]	20	1.82 (45.5) 1.69 (1.43，2.00)	1.81 (47.5) 1.66 (1.41，1.97)	0.98 (0.78，1.24)	0.907
	40	1.76 (51.0) 1.55 (1.31，1.83)	1.79 (47.4) 1.52 (1.29，1.79)		
	60	1.64 (47.0) 1.47 (1.24，1.74)	1.56 (48.6) 1.45 (1.22，1.71)		
Vz/F norm (L/kg)	20	25.3 (42.7) 23.5 (20.6，27.0)	25.1 (36.4) 25.0 (21.9，28.7)	1.06 (0.88，1.28)	0.577
	40	24.3 (39.0) 22.2 (19.5，25.3)	26.4 (40.4) 23.6 (20.7，26.9)		
	60	22.5 (38.0) 21.4 (18.7，24.5)	24.0 (40.4) 22.8 (19.9，26.0)		

薬物動態パラメータ (Cmax，$AUC_{0-\infty}$，Cmax, norm，$AUC_{0-\infty}$, norm) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
CI : 信頼区間，norm : 体重補正値，p : 有意確率，* : 有意差あり (p<0.05)
a) 中央値 (最小値，最大値) b) Wilcoxon の符号付き順位和検定による p 値

表 2.7.6.3.5-4　デュロキセチン 1 日 2 回反復投与 5 日目における薬物動態パラメータ及び統計解析結果

薬物動態パラメータ	投与量 (mg/回)	白人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	日本人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	幾何平均の比 日本人/白人 (比の 90% CI)	幾何平均における差の p 値
Cmax,ss (ng/mL)	20	23.1 (56.3) 20.5 (14.8，28.3)	28.6 (41.5) 26.7 (19.3，36.8)	1.30 (0.82，2.05)	0.337
	40	52.2 (67.4) 44.0 (31.8，60.8)	83.2 (97.3) 66.5 (48.1，91.9)	1.51 (0.96，2.39)	0.135
Tmax (hr)	20	6.0 (2.0，8.0)[a)]	6.0 (4.0，6.0)[a)]	—	0.999[b)]
	40	6.0 (2.0，6.0)[a)]	6.0 (4.0，8.0)[a)]	—	0.654[b)]
$AUC_{0-\tau,ss}$ (ng· hr/mL)	20	201 (62.9) 172 (122，241)	237 (44.3) 219 (156，307)	1.28 (0.79，2.06)	0.395
	40	441 (66.6) 378 (269，530)	766 (104) 597 (426，838)	1.58 (0.98，2.55)	0.115
$t_{1/2}$ (hr)	20	11.1 (8.02，12.6)[a)] 10.6 (9.69，11.6)	12.2 (9.60，13.7)[a)] 11.7 (10.7，12.8)	1.11 (0.97，1.26)	0.185
	40	11.3 (9.15，13.9)[a)] 11.0 (10.1，12.0)	12.5 (9.88，14.9)[a)] 12.2 (11.1，13.3)	1.11 (0.97，1.26)	0.192
CLss/F (L/hr)	20	134 (53.4) 117 (83.1，164)	99.1 (44.8) 91.4 (65.2，128)	0.78 (0.49，1.27)	0.395
	40	122 (56.1) 106 (75.5，149)	75.5 (36.4) 67.0 (47.8，94.0)	0.63 (0.39，1.02)	0.115
Vss/F (L)	20	1960 (41.8) 1784 (1332，2389)	1630 (34.5) 1548 (1156，2073)	0.87 (0.57，1.31)	0.564
	40	1860 (45.2) 1681 (1256，2252)	1300 (36.7) 1175 (877，1573)	0.70 (0.46，1.06)	0.151

表 2.7.6.3.5-4　デュロキセチン 1 日 2 回反復投与 5 日目における薬物動態パラメータ及び統計解析結果果 (続き)

薬物動態パラメータ	投与量 (mg/回)	白人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	日本人 算術平均 (CV%) 幾何平均 (90% CI)	幾何平均の比 日本人/白人 (比の 90% CI)	幾何平均における差の p 値
Cmax,ss norm [(ng/mL) /(mg/kg)]	20	79.0 (48.8) 72.2 (52.6，99.1)	85.8 (34.3) 81.4 (59.3，112)	1.13 (0.72，1.76)	0.654
	40	94.5 (63.5) 80.7 (58.8，111)	141 (108) 108 (78.4，148)	1.33 (0.85，2.08)	0.284
$AUC_{0-\tau,ss}$, norm [(ng·hr/mL) /(mg/kg)]	20	683 (55.6) 604 (435，840)	711 (36.7) 668 (481，927)	1.10 (0.69，1.76)	0.718
	40	798 (62.6) 693 (499，963)	1300 (115) 966 (695，1341)	1.39 (0.88，2.22)	0.235
CLss/F norm [(L/hr)/kg]	20	1.85 (48.4) 1.65 (1.19，2.30)	1.61 (44.4) 1.50 (1.08，2.08)	0.91 (0.57，1.44)	0.718
	40	1.64 (55.7) 1.44 (1.04，2.00)	1.18 (37.5) 1.04 (0.75，1.44)	0.72 (0.45，1.14)	0.235
Vss/F norm (L/kg)	20	27.2 (37.5) 25.3 (19.1，33.6)	26.5 (33.4) 25.4 (19.1，33.7)	1.00 (0.67，1.50)	0.993
	40	25.3 (45.7) 22.9 (17.3，30.4)	20.3 (35.6) 18.2 (13.7，24.1)	0.79 (0.53，1.18)	0.334

薬物動態パラメータ (Cmax,ss，$AUC_{0-\tau,ss}$，Cmax,ss, norm，$AUC_{0-\tau,ss}$, norm) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，CI : 信頼区間，norm : 体重補正値，p : 有意確率
a) 中央値 (最小値，最大値) b) Wilcoxon の符号付き順位和検定による p 値

安全性

単回投与では，日本人被験者 24 例中 19 例に 104 件の有害事象が報告され，75 件は治験薬との関連がある有害事象であった. 白人被験者 24 例中 23 例に 188 件の有害事象が報告され，132 件が治験薬との関連がある有害事象であった. 表 2.7.6.3.5-5 に単回投与における治験薬が関連した有害事象を示す. 治験薬が関連した有害事象は, 両人種において 20 mg よりも 40 mg あるいは 60 mg で多くみられた．40 mg と 60 mg 投与時における有害事象に差はほとんどみられなかった．ほとんどの有害事象が軽度あるいは中等度であり，後遺症はなく回復した．両人種で頻度の高かった有害事象は，悪心，頭痛，下痢，浮動性めまい，嘔吐，疲労であった．

反復投与では，日本人被験者 20 例中 17 例に 69 件の有害事象が報告され，61 件は治験薬に関連すると考えられる有害事象であった．白人被験者 21 例中 19 例に 115 件の有害事象が報告され，105 件は治験薬に関連すると考えられる有害事象であった．表 2.7.6.3.5-6 に反復投与における治験薬が関連した有害事象を示す．全ての事象が軽度あるいは中等度であり，ほとんどが後遺症はなく回復した．人種間で治験薬との関連のある有害事象の報告数に明らかな差はないと思われた．頻度の高かった有害事象は，頭痛，浮動性めまい，疲労，悪心，注意力障害，嘔吐，傾眠，不眠症及び下痢であった．また曝露量の高かった被験者 2 例 (日本人 1 例，白人 1 例) の有害事象の種類，頻度，重症度は他の被験者と同様であり，高い曝露

量が安全性及び忍容性に影響するという結果は認められなかった.

被験者 1 例が採血用カニューレの留置部位痛により試験を中止したが，この有害事象は治験薬との関連はないと考えられた.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査において認められた異常値は臨床上問題となる変化ではないと考えられた．心電図及び生理学的検査 (バイタルサイン) の結果，臨床上問題となる所見は両人種間でみられなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

本試験において，日本人と白人との間に安全性及び忍容性に明らかな違いはみられなかった.

表 2.7.6.3.5-5　デュロキセチン単回投与における治験薬に関連した有害事象の集計

有害事象	日本人							白人						
	総件数	20 mg		40 mg		60 mg		総件数	20 mg		40 mg		60 mg	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数		例数	件数	例数	件数	例数	件数
悪心	23	2	4	7	7	9	12	33	8	9	8	11	13	13
頭痛	15	4	4	4	6	5	5	21	7	7	5	6	7	8
下痢	10	2	2	3	4	3	4	20	6	6	6	8	6	6
浮動性めまい	1	0	0	0	0	1	1	8	2	2	3	3	3	3
嘔吐	8	0	0	4	4	3	4	9	0	0	1	1	5	8
疲労	2	0	0	0	0	2	2	8	3	3	3	3	2	2
熱感	1	0	0	0	0	1	1	4	0	0	1	1	3	3
多汗	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	2	2	2
霧視	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1	2	2	1	1
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
びくびく感	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
食欲不振	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
灼熱感	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
不眠症	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
嗜眠	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
動悸	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
冷汗	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	5	1	1	1	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0
頻回排便	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	3	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
計	75		12		29		34	132		30		47		55

MedDRA (Ver.6.0)

表 2.7.6.3.5-6　デュロキセチン反復投与における治験薬に関連した有害事象の集計

有害事象	日本人							白人						
	総件数	20 mg		40 mg		Placebo		総件数	20 mg		40 mg		Placebo	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数		例数	件数	例数	件数	例数	件数
頭痛	5	1	1	3	3	1	1	13	4	6	5	6	1	1
浮動性めまい	4	2	2	2	2	0	0	6	2	2	4	4	0	0
疲労	7	4	4	3	3	0	0	6	1	2	4	4	0	0
悪心	8	1	4	4	4	0	0	11	3	3	4	8	0	0
注意力障害	2	0	0	1	1	1	1	6	1	1	2	3	1	2
嘔吐	1	0	0	1	1	0	0	5	0	0	4	5	0	0
多幸気分	1	0	0	1	1	0	0	4	1	1	0	0	1	3
睡眠障害	1	1	1	0	0	0	0	4	2	3	1	1	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	3
不眠症	3	0	0	1	1	1	2	3	2	2	1	1	0	0
あくび	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	2	0	0
食欲不振	1	0	0	1	1	0	0	2	2	2	0	0	0	0
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0
下痢	4	2	2	2	2	0	0	2	1	1	1	1	0	0
鼓腸	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
不安	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
便秘	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
消化不良	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
高揚状態	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
活力増進	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
ゆったり感	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
過覚醒	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1

表 2.7.6.3.5-6　デュロキセチン反復投与における治験薬に関連した有害事象の集計 (続き)

有害事象	日本人							白人						
	総件数	20 mg		40 mg		Placebo		総件数	20 mg		40 mg		Placebo	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数		例数	件数	例数	件数	例数	件数
嗜眠	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
筋痛	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
胃不快感	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
多汗	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
口渇	2	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
協調運動異常	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
熱感	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	12	2	4	2	4	2	4	0	0	0	0	0	0	0
思考異常	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	61		23		26		12	105		46		46		13

MedDRA (Ver.6.0)

2.7.6.3.5.3 結論

単回及び反復投与における日本人の血漿中デュロキセチン濃度は白人に比べ幾分高く推移したが，Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値に統計的な有意差はみられなかった．Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$ の人種間での違いは白人における体重が日本人に比べ重いことに起因していると考えられた．Tmax，$t_{1/2}$ は日本人，白人共に単回及び反復投与で変わらず，ほぼ同じ値を示した．以上のことより，デュロキセチンの体内動態には日本人と白人との間で大きな差はないと考えられる．

人種間で安全性及び忍容性について有意な差はみられなかった．

2.7.6.3.6 第 1 相単回，反復投与試験 (カプセル剤) 代謝物測定

添付資料 5.3.3.1-06

2.7.6.3.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.6-1 及び表 2.7.6.3.6-2 に示す.

表 2.7.6.3.6-1　第 1 相単回，反復投与試験 (カプセル剤) 代謝物測定　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMBN
目　的	60 mg 単回投与時及び 60 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復投与時の定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態の評価, 60 mg 1 日 2 回投与時の朝投与後と夜投与後の定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態の比較，及びデュロキセチンと 2 つの主要代謝物との血漿中濃度の関係を調べることとした.
試験デザイン	単一施設非盲検試験 (単回，1 日 1 回及び 1 日 2 回の反復投与試験)
対　象	健康成人男女 (23～61 歳)
症例数	目標症例数：最大 16 例 投与：12 例，完了：単回投与期 12 例 (男性 6 例，女性 6 例)，反復投与[1 日 1 回投与期及び 2 回投与期 11 例 (男性 5 例，女性 6 例)]，薬物動態評価対象：単回投与期 12 例，反復投与 11 例
使用薬剤	デュロキセチン 60 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CT17676)
用法・用量	デュロキセチンとして 60 mg を食後単回経口投与，1 日 1 回又は 1 日 2 回食後反復経口投与
投与期間	1 日 (単回投与)，8 日間 (1 日 1 回反復)，7.5 日間 (1 日 2 回反復)
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，体温，呼吸数)，心電図，診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) 遺伝子多型検査，妊娠検査)，有害事象 ・血漿中デュロキセチン及び代謝物 (4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート) 各濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い，血漿中デュロキセチン及び代謝物濃度データから，Tmax，Cmax，Cmin，Cav，$AUC_{0-\infty}$，$AUC_{0-\tau}$，CL/F，見かけの分布容積 (Vd/F)，消失速度定数 (λ)，$t_{1/2}$，PTF を算出した. 統計解析として, 混合効果モデルにより薬物動態パラメータに及ぼす投与期の影響を評価した. Tmax は Wilcoxon の符号付き順位和検定により評価した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.6-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前日	観察・検査時期 (日)				
			1	2～3	4～11	12～19	20～24
デュロキセチン投薬 a)			○		○	○	
診察	○						○
生理学的検査 b) (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数，体温，呼吸数)	○	○	○			○	○
心電図 c)	○	○				○	○
臨床検査 d)	○	○					○
血漿中デュロキセチン及び代謝物濃度 e)			○	○	○	○	○

a) デュロキセチン投与は 1 日目に単回 (朝) 投与，4～11 日目に 1 日 1 回 (朝) 反復投与，12～19 日目に 1 日 2 回 (朝及び夜) 反復投与
b) スクリーニング，投与前日 (投与 1 日目の 4，6，8 時間後に対応する時刻)，1 日目 (投与前，投与約 4，6，8 時間後)，19 日目 (投与 1 日目の 4，6，8 時間後に対応する時刻)，24 日目 (又は最終来院時) に実施
c) スクリーニング，投与前日 (19 日目の 4，6，8 時間後に対応する時刻)，19 日目 (朝投与約 4，6，8 時間後) 及び 22 日目に実施
d) スクリーニング，投与前日の入院時，22 日目に実施
e) 単回投与期：投与 0 (投与前)，1，2，4，6，8，12，18，24，34，48，72 時間後に採血
1 日 1 回投与期：10 日目の投与前，11 日目の投与 0 (投与前)，1，2，4，6，8，12，18，24 時間後に採血
1 日 2 回投与期：17 及び 18 日目の朝投与前，18 日目の夜投与 0 (投与前)，1，2，4，6，8，12 時間後，19 日目の朝投与 0 (投与前)，1，2，4，6，8，12，18，24，34，48，72，96，120 時間後に採血

2.7.6.3.6.2 試験成績

薬物動態

単回投与，1 日 1 回反復投与，1 日 2 回反復投与のいずれも朝投与におけるデュロキセチン及び代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの各薬物動態パラメータを男性被験者群と女性被験者群とに分けて，表 2.7.6.3.6-3，表 2.7.6.3.6-4，表 2.7.6.3.6-5 に示す．また，1 日 2 回反復投与の朝投与と夜投与におけるデュロキセチン及び代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの各薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.6-6，表 2.7.6.3.6-7，表 2.7.6.3.6-8 に示す．デュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータの投与 8 日目朝投与と投与 7 日目夜投与との間の統計解析結果を表 2.7.6.3.6-9，表 2.7.6.3.6-10 に示す．

表 2.7.6.3.6-3　デュロキセチン 60 mg 単回及び反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	性別	単回投与 (女性 n = 6，男性 n = 6)	1 日 1 回反復投与 (女性 n = 6，男性 n = 5)	1 日 2 回反復投与 (女性 n = 6，男性 n = 5)
Tmax[a)]	女性	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，8.00)	6.00 (6.00，8.00)
(hr)	男性	6.00 (2.00，6.00)	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，8.00)
Cmax	女性	69.5 (43)	112 (26)	201 (37)
(ng/mL)	男性	42.7 (36)	61.9 (32)	76.1 (35)
AUC	女性	1079 (43)[b)]	1567 (30)[c)]	1931 (42)[c)]
(ng·hr/mL)	男性	612 (63)[b)]	706 (31)[c)]	709 (31)[c)]
$t_{1/2}$[d)]	女性	11.5 (9.69，13.2)	—	12.6 (10.8，14.3)
(hr)	男性	9.85 (8.57，13.3)	—	10.8 (10.1，12.8)

算術平均 [CV (%)]，薬物動態パラメータ (Cmax，AUC) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
— : 算出せず
a) 中央値 (最小値，最大値) b) $AUC_{0-\infty}$ c) $AUC_{0-\tau}$ d) 調和平均 (最小値，最大値)

表 2.7.6.3.6-4　デュロキセチン 60 mg 単回及び反復投与時の代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	性別	単回投与 (女性 n = 6，男性 n = 6)	1 日 1 回反復投与 (女性 n = 6，男性 n = 5)	1 日 2 回反復投与 (女性 n = 6，男性 n = 5)
Tmax[a)]	女性	6.00 (4.00，8.00)	6.00 (6.00，6.00)	6.00 (6.00，6.00)
(hr)	男性	6.00 (4.00，8.00)	6.00 (6.00，6.00)	6.00 (4.00，6.00)
Cmax	女性	503 (33)	508 (42)	716 (45)
(ng/mL)	男性	353 (40)	452 (13)	585 (11)
AUC	女性	9847 (46)[b)]	7965 (48)[c)]	7269 (51)[c)]
(ng·hr/mL)	男性	5203 (32)[b)]	5772 (12)[c)]	5502 (16)[c)]
$t_{1/2}$[d)]	女性	12.6 (9.79，17.1)	—	15.3 (12.0，19.9)
(hr)	男性	11.0 (10.2，12.7)	—	12.6 (10.7，14.9)

算術平均 [CV (%)]，— : 算出せず
a) 中央値 (最小値，最大値) b) $AUC_{0-\infty}$，c) $AUC_{0-\tau}$ d) 調和平均 (最小値，最大値)

表 2.7.6.3.6-5　デュロキセチン 60 mg 単回及び反復投与時の代謝物 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチンサルフェートの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	性別	単回投与 (女性 n = 6，男性 n = 6)	1 日 1 回反復投与 (女性 n = 6，男性 n = 5)	1 日 2 回反復投与 (女性 n = 6，男性 n = 5)
Tmax[a)] (hr)	女性	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，6.00)
	男性	6.00 (4.00，8.00)	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，6.00)
Cmax (ng/mL)	女性	277 (21)	278 (21)	392 (30)
	男性	252 (69)	278 (34)	379 (29)
AUC (ng·hr/mL)	女性	3468 (26)[b)]	3302 (21)[c)]	3451 (27)[c)]
	男性	2890 (65)[b)]	3010 (37)[c)]	3330 (26)[c)]
$t_{1/2}$[d)] (hr)	女性	10.8 (9.62，11.8)	—	14.2 (11.4，18.7)
	男性	9.64 (8.27，13.1)	—	11.2 (9.55，15.1)

算術平均 [CV (%)]，—：算出せず
a) 中央値 (最小値，最大値) b) $AUC_{0-\infty}$ c) $AUC_{0-\tau}$ d) 調和平均 (最小値，最大値)

表 2.7.6.3.6-6　デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与，朝投与及び夜投与における デュロキセチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	朝投与 全被験者 (n = 11)	夜投与 全被験者 (n = 11)
Tmax (hr)[a)]	6.00 (4.00，8.00)	6.00 (4.00，8.00)
Cmax (ng/mL)	144 (59)	120 (64)
Cmin (ng/mL)	85.2 (70)	79.3 (67)
Cav (ng/mL)	115 (63)	103 (66)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1376 (63)	1241 (66)

算術平均 [CV (%)]，薬物動態パラメータ (Cmax，Cmin，Cav，$AUC_{0-\tau}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示 a) 中央値 (最小値，最大値)

表 2.7.6.3.6-7　デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与，朝投与及び夜投与における 代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	朝投与 全被験者 (n = 11)	夜投与 全被験者 (n = 11)
Tmax (hr)[a)]	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，8.00)
Cmax (ng/mL)	656 (37)	570 (43)
Cmin (ng/mL)	432 (56)	372 (57)
Cav (ng/mL)	539 (44)	485 (47)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	6466 (44)	5816 (47)

算術平均 [CV (%)]，a) 中央値 (最小値，最大値)

表 2.7.6.3.6-8　デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与，朝投与及び夜投与における代謝物 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	朝投与 全被験者 (n = 11)	夜投与 全被験者 (n = 11)
Tmax (hr)[a)]	6.00 (4.00，6.00)	6.00 (4.00，8.00)
Cmax (ng/mL)	386 (28)	313 (24)
Cmin (ng/mL)	199 (28)	188 (35)
Cav (ng/mL)	283 (25)	252 (28)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3396 (25)	3025 (28)

算術平均 [CV (%)]，a) 中央値 (最小値，最大値)

表 2.7.6.3.6-9　デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与におけるデュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータの朝投与と夜投与との間の統計解析結果

薬物動態 パラメータ	幾何平均		幾何平均の比 (夜投与 / 朝投与)	幾何平均の比の 90%信頼区間	p 値
	投与 8 日目 朝投与	投与 7 日目 夜投与			
デュロキセチン					
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)[a)]	1209.0	1068.7	0.88	(0.83，0.94)	0.0040*
CL/F (L/hr)	49.6	56.1	1.13	(1.07，1.20)	0.0040*
Cmax (ng/mL)[a)]	125.4	101.9	0.81	(0.75，0.88)	0.0011*
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド					
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	5428.4	4795.2	0.88	(0.84，0.92)	0.0008*
Cmax (ng/mL)	523.9	428.2	0.82	(0.75，0.89)	0.0048*
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート					
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3085.4	2721.3	0.88	(0.83，0.93)	0.0030*
Cmax (ng/mL)	335.7	280.1	0.83	(0.77，0.91)	0.0074*

p : 有意確率，* : 有意差あり (p <0.05)，a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.6-10　デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与におけるデュロキセチン及び代謝物の Tmax の朝投与と夜投与との間の統計解析結果

薬物動態パラメータ	中央値 (最小値，最大値)		朝投与と夜投与の差	Wicoxon の符号付き順位和検定	p 値
	投与 8 日目 朝投与	投与 7 日目 夜投与			
デュロキセチン					
Tmax (hr)	6 (4, 8)	6 (4, 8)	0.0 (-2, 4)	2.00	0.50
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド					
Tmax (hr)	6 (4, 6)	6 (4, 8)	0.0 (0.0, 2)	7.50	0.063
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート					
Tmax (hr)	6 (4, 6)	6 (4, 8)	0.0 (-2, 4)	4.50	0.31

p : 有意確率

女性被験者におけるデュロキセチン及び代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの血漿中濃度は男性被験者に比べ高く推移し, Cmax, AUC に性差が認められた. 一方, Tmax, $t_{1/2}$ に性差はみられなかった．デュロキセチンの女性における CL/F は男性に比べ小さいことが示唆された．その理由の一つとして，デュロキセチンの主要な代謝酵素である CYP1A2 の活性が女性に比べ男性で高いこと [1] が影響していると考えられる．代謝物の投与 7, 8 日目における $AUC_{0-\tau}$ は単回投与の $AUC_{0-\infty}$ と近い値であり, 代謝物の生成量は単回と反復投与で変わらないと考えられる．1 日 2 回反復投与の投与 7，8 日目におけるデュロキセチン及び代謝物の Cmax, $AUC_{0-\tau}$ は朝投与と夜投与の間で有意差が認められたが，Cmax の幾何平均の比 (夜投与/朝投与) の 90%信頼区間は 0.70～1.43 の範囲に，$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均の比 (夜投与/朝投与) の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲にそれぞれ入っていた．また，デュロキセチン及び代謝物の Tmax は朝投与と夜投与の間で有意差は認められなかった．この結果より，デュロキセチン反復投与における薬物動態に及ぼす投与時間の影響は大きくないと考えられた.

安全性

本試験期間中に 45 種類の有害事象が観察された．頻度の高い有害事象は頭痛 (21 件)，不眠症(22 件)，悪心 (22 件) であった．有害事象のほとんどは治験薬に関連すると考えられた．表 2.7.6.3.6-11 に本試験で発現した有害事象発現例数と発現件数を示す．単回，反復 (1 日 1 回又は 1 日 2 回) の 3 投与期間において，有害事象の報告数に顕著な差がみられた．悪心がみられた症例数は，60 mg 初回投与後には 12 例中 8 例，60 mg 1 日 1 回反復投与の期間には 11 例中 3 例，60 mg 1 日 2 回反復投与時には 11 例中 5 例であった. 60 mg 1 日 2 回投与で悪心が報告された被験者 5 例は，最終の投与から 24 時間以上が経過した後も悪心がみられた．60 mg 1 日 2 回投与で嘔吐が報告された被験者についても, 最終の投与から 24 時間以上が経過した後も嘔吐がみられた．不眠症は 60 mg 1 日 2 回投与期にのみ報告され，11 症例中全てに観察された．不眠症のほとんどが投与初日あるいは 2 日目の夜に報告された. 頭痛は 1 日 1 回投与期に 11 症例中 3 例，1 日 2 回投与期に 11 症例中 6 例に報告された. 表 2.7.6.3.6-12 に各投与期間における有害事象発

現例数を示す.

表 2.7.6.3.6-11　有害事象発現例数と発現件数

有害事象項目	発現例数	発現件数
腹痛	3	4
食欲不振	2	3
無力症	4	6
激越	1	1
不安	1	1
弱視	1	1
痙攣	1	1
便秘	1	1
悪寒	2	2
下痢	2	7
浮動性めまい	3	4
消化不良	1	1
うつ病	1	1
斑状出血	1	1
浮腫	2	3
おくび	1	1
鼻出血	1	1
鼓腸	1	1
頭痛	7	21
単純ヘルペス	1	1
筋緊張亢進	1	2
高血圧	1	1
不眠症	11	22
インポテンス	1	1
下肢痙攣	1	2
臨床検査異常	1	1
リビドー減退	1	1
不正子宮出血	1	2
片頭痛	1	2
筋痛	1	1
悪心	10	22
神経過敏	1	1
乏尿	1	1
錯感覚	3	4
そう痒症	1	1
疼痛	2	2
咽頭炎	1	1
発疹	2	2
傾眠	3	3
発汗	1	2
副鼻腔炎	1	1
攣縮	1	1
尿異常	1	2
血管拡張	3	4
嘔吐	4	8

COSTART

表 2.7.6.3.6-12　各投与期における有害事象発現例数

有害事象項目	単回投与	1 日 1 回 反復投与	1 日 2 回 反復投与	総発現例数
腹痛	0	2	1	3
食欲不振	1	1	0	2
無力症	2	2	1	4
激越	0	1	0	1
弱視	0	1	0	1
痙攣	0	0	1	1
便秘	0	1	0	1
悪寒	1	0	1	2
下痢	2	1	0	2
浮動性めまい	1	2	1	3
消化不良	0	1	0	1
うつ病	0	1	0	1
おくび	0	1	0	1
鼓腸	0	0	1	1
頭痛	3	3	6	7
不眠症	0	0	11	11
インポテンス	0	1	0	1
リビドー減退	0	1	0	1
不正子宮出血	0	1	0	1
片頭痛	0	0	1	1
筋痛	0	0	1	1
悪心	8	3	5	10
神経過敏	0	0	1	1
乏尿	0	0	1	1
錯感覚	1	1	2	3
そう痒症	0	0	1	1
疼痛	0	0	1	1
発疹	0	0	1	1
傾眠	0	3	0	3
発汗	0	1	0	1
攣縮	0	0	1	1
尿異常	0	1	0	1
血管拡張	1	2	0	3
嘔吐	2	1	2	4

COSTART

被験者 1 例が非協力的であり試験中止となった．この被験者には無力症及び悪心がみられた．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査の結果，臨床上問題となる所見はみられなかった．

臥位の血圧及び脈拍数を調べた結果，定常状態において血圧の高値 (148/90 mmHg) が観察されたが，それを除いては正常範囲内であった．血圧と脈拍数の起立性の変化 (臥位-立位) を調

べた結果，血圧及び脈拍ともに臥位-立位の平均値が負であることから，起立効果は起こりにくいと考えられた．また被験者には起立性の変化に伴う症状はみられなかった．投与前日と初回投与後 (1 日目) の血圧及び脈拍数を比較した結果，臥位の収縮期血圧に有意な変化はみられなかった．一方，初回投与後 6 時間の臥位の拡張期血圧に平均 7.2 mmHg の増加がみられた．しかしながら，初回投与後 8 時間の臥位の拡張期血圧には平均 8.0 mmHg の減少がみられた．脈拍数は 6 時間で平均 6 bpm 減少し，8 時間で平均 9.3 bpm 増加した．定常状態においては，投与後 8 時間の脈拍数にのみ 8.1 bpm の有意な増加がみられた．起立効果について調べた結果，1 日目の投与 6 時間後の拡張期血圧に 8.5 mmHg の臨床的に明らかな変化がみられた．定常状態においては，収縮期血圧に 36 mmHg の増加がみられた．拡張期血圧の最も大きな増加は 16 mmHg であり，脈拍数の最も大きな増加は 22 bpm であった．

心電図の結果，回帰又は Bazett 補正した QT 間隔は，女性において 450 msec を，男性において 430 msec を超える症例は観察されなかった．投与前と投与 19 日目の補正 QT 時間 (QTc) 変化を調べた結果，投与後 6 時間及び 8 時間において回帰補正した QTc に有意な減少が認められた (それぞれ $p = 0.0012$ 及び $p = 0.026$)．デュロキセチン投与後の回帰補正した QTc の増加の最大値は 23 msec であり，減少の最大値は 32 msec であった．一方，定常状態における心拍数について変化は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.6.3 結論

単回投与，1 日 1 回反復投与，1 日 2 回反復投与におけるデュロキセチン及び代謝物の薬物動態を調べた結果，女性被験者におけるデュロキセチン及び代謝物 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの血漿中濃度は男性被験者に比べ高く推移し，Cmax，AUC に性差が認められたが，Tmax，$t_{1/2}$ に性差はみられなかった．デュロキセチンの女性における BA は男性に比べ高いことが示唆された．その理由の一つとして，デュロキセチンの主要な代謝酵素である CYP1A2 の活性が女性に比べ男性で高いこと [1)]が影響していると考えられる．代謝物の定常状態における $AUC_{0-\tau}$ は単回投与の $AUC_{0-\infty}$とほぼ一致し，代謝物の生成量は単回と反復投与で変わらないと考えられる．1 日 2 回反復投与の定常状態におけるデュロキセチンあるいは代謝物の薬物動態パラメータは朝投与と夜投与でほぼ等しい値を示し有意な差はみられず，この結果から，デュロキセチンの薬物動態への投与時間の影響は大きくないものと考えられる．

頻度の高い有害事象は，頭痛，不眠症，悪心であった．悪心は初回投与後に頻繁に報告され，一方，不眠症は 1 日 2 回反復投与時にのみ報告された．両有害事象は投与回数が増えるに従い減少した．デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与により，臥位の脈拍数に増加の傾向がみられたものの，ほとんどの生理学的検査値に臨床上有意な影響はなかった．またデュロキセチン 60 mg 1 日 2 回反復投与による QTc への大きな影響もみられなかった．

参考文献：

1) Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE. Racial and gender differences in *N*-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. Clin Pharmacol Ther. 1992; 52: 643-58.

2.7.6.3.7 第 1 相反復投与試験 (カプセル剤)

添付資料 5.3.3.1-07

2.7.6.3.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.7-1 及び表 2.7.6.3.7-2 に示す.

表 2.7.6.3.7-1　第 1 相反復投与試験 (カプセル剤)　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-BD-HMAR
目　　的	主要目的：健康被験者における 80 mg までの投与量における 1 日 2 回反復投与時の安全性及びデュロキセチンの薬物動態を検討することとした. 副次目的：デュロキセチンの急な投薬中止の影響及び薬物動態における投与量比例性について検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照試験 (反復)
対　　象	健康成人男女 (23～43 歳)
症　例　数	目標症例数：14 例 登録：14 例 [デュロキセチン 12 例 (男性 6 例，女性 6 例)，プラセボ 2 例 (男性 1 例，女性 1 例)]，完了：14 例 (デュロキセチン 12 例，プラセボ 2 例)
使 用 薬 剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT13116) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CT13118)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg，40 mg，60 mg 及び 80 mg を漸増法にて 1 日 2 回反復経口投与あるいは各投与におけるプラセボ反復投与.
投 与 期 間	デュロキセチン：20 日間，プラセボ：22 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数，体温，体重)，心電図 (12 誘導)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，肝機能検査，妊娠検査)，診察，有害事象 ・血漿中デュロキセチン未変化体濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として, 薬物動態パラメータはコンパートメントモデル解析法を用い, 血漿中デュロキセチン濃度データから，Cmin，Cmax，Tmax，投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}12hr}$)，CL/F，Vss/F，$t_{1/2}$ を算出した. 統計解析として，定常状態に達しているか否かを，各投与量群の朝投与前の血漿中濃度を用いて反復測定のある分散分析により評価した．薬物動態パラメータの投与量比例性及び性差の比較を反復測定のある 2 元配置分散分析により評価し，順序効果を考慮した t-検定により検定した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.7-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前日	観察・検査時期 (日)						
			1～2	3～8	9～14	15～19	20	21～22	23 又は試験終了時
デュロキセチン又はプラセボ投薬 a)			○	○	○	○	○	○	
診察	○								○
臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数 b)	○		○	○	○	○	○	○	○
体温，身長，体重	○								○c)
心電図 d)	○		○	○	○	○	○	○	○
臨床検査 e)	○		○						○
妊娠検査	○	○							○
尿中薬物検査	○	○							
肝機能検査 f)				○	○	○	○		
血漿中デュロキセチン濃度 g)				○	○	○	○	○	

a) 投与方法　1～2 日目：20 mg 又はプラセボ 1 日 2 回，3～8 日目：40 mg 又はプラセボ 1 日 2 回，9～14 日目：60 mg 又はプラセボ 1 日 2 回，15～19 日目：80 mg 又はプラセボ 1 日 2 回，20 日目：80 mg 又はプラセボ 1 日 1 回朝投与 (夜はプラセボ投与)，21～22 日目：プラセボ 1 日 2 回 ．カプセルの数は 1 回の投与で 4 カプセルになるよう調整した
b) スクリーニング，朝投与後 0，3，6 時間，23 日目の退院前に実施
c) 身長を除く
d) スクリーニング，朝投与前，朝投与後 6 時間，試験終了時に実施
e) スクリーニング，1 日目の投与前，23 日目の退院前に実施
f) 4，8，12，16，20 日目の朝投与前に実施
g) 8，14，20 日目の 0 (朝投与前)，朝投与後 2，4，5，6，8，12 (夜投与前) 時間に採血．6，7，12，13，18，19 日目の朝投与前に採血．21 日目の 0 (朝投与前)，12 時間 (夜投与前) に採血．22 日目の 0 (朝投与前)，朝投与後 12，24 時間に採血

2.7.6.3.7.2 試験成績

薬物動態

外国人健康成人男女被験者を対象に，デュロキセチンの漸増反復投与を行い，薬物動態を調べた．20 mg 含有 10%腸溶性顆粒充填カプセル剤 (以下，20 mg カプセル剤) を用い，デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回 2 日間，次に 40 mg 1 日 2 回 6 日間，次に 60 mg 1 日 2 回 6 日間，次に 80 mg 1 日 2 回 5.5 日間，次にプラセボを 1 日 2 回 2.5 日間反復経口投与した．40 mg 1 日 2 回，60 mg 1 日 2 回，80 mg 1 日 2 回投与のそれぞれ各投与最終日となる 6 日目におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.7-3 に示す．

40 mg 1 日 2 回，60 mg 1 日 2 回反復投与のそれぞれ各投与最終日における Cmin，Cmax，$AUC_{0\text{-}12hr}$ に投与量比例性がみられたが，80 mg 1 日 2 回反復投与では比例性以上の高い値を示した．女性被験者群の血漿中濃度は男性被験者群に比べ高く推移し，Cmin，Cmax，$AUC_{0\text{-}12hr}$ の各値は男性被験者群の 2 倍あるいはそれ以上であった．Tmax，$t_{1/2}$ は両群で変わらなかった．

表 2.7.6.3.7-3　デュロキセチン 40 mg，60 mg，80 mg 1 日 2 回反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (日)[a)]	薬物動態パラメータ	全被験者 (n = 12)	男性被験者 (n = 6)	女性被験者 (n = 6)
40 mg (8)	Cmin (ng/mL)[b)]	35.3 ± 21.8	21.6 ± 7.3	49.0 ± 23.4
	Cmax (ng/mL)[b)]	54.0 ± 26.7	41.5 ± 12.4	66.5 ± 32.2
	Tmax (hr)	6.8 ± 2.0	5.8 ± 0.4	7.7 ± 2.6
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)[b)]	482 ± 267	335 ± 103	628 ± 308
60 mg (14)	Cmin (ng/mL)[b)]	56.7 ± 44.6	38.2 ± 10.8	75.2 ± 58.6
	Cmax (ng/mL)[b)]	86.3 ± 42.4	66.8 ± 20.7	105.8 ± 51.1
	Tmax (hr)	6.8 ± 2.4	6.7 ± 1.0	6.8 ± 3.4
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)[b)]	759 ± 392	544 ± 122	974 ± 460
80 mg (20)	Cmin (ng/mL)[b)]	93.7 ± 60.9	54.8 ± 16.0	132.6 ± 65.4
	Cmax (ng/mL)[b)]	140.9 ± 81.2	97.2 ± 34.6	184.5 ± 93.3
	Tmax (hr)	6.8 ± 2.1	6.2 ± 1.5	7.5 ± 2.5
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)[b)]	1322 ± 819	846 ± 289	1798 ± 921
	$t_{1/2}$ (hr)	11.6 ± 1.5	11.1 ± 1.3	12.0 ± 1.7

算術平均値 ± 標準偏差，20 mg 1 日 2 回反復投与時の血漿中薬物濃度は測定せず
a) 反復投与開始日からの経過日数 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

安全性

本試験期間中，14 症例中 11 例の被験者に 89 件の有害事象が報告された．死亡例あるいは重篤な有害事象はなかった．最も頻度の高い有害事象は不眠症であり，投与量の増加に従い，有害事象の頻度は明らかに増加した．60 mg 1 日 2 回あるいはそれ以下の投与では，有害事象の頻度はプラセボと同程度であった．80 mg 1 日 2 回投与時に有害事象の著しい増加がみられたが，これは主に不眠症の増加に起因していた．表 2.7.6.3.7-4 に初回投与時あるいは投与後における有害事象の発現件数を示す．性別ごとに有害事象を調べた結果，男性は 4 例，女性は 7 例で有害事象が報告された．女性は 80 件の有害事象が報告され，男性においては 9 件の有害事象が報告された．不眠症は全ての女性 7 例で 30 件 (うち 17 件は 80 mg 投与時) 報告されたが，男性では報告されなかった．表 2.7.6.3.7-5 に男女別の有害事象発現件数を示す．

– 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 –

臨床検査の結果，臨床的に重要な異常値は報告されなかった．血圧測定の結果，臥位及び立位血圧とも臨床上問題となる所見はみられなかった．心拍数測定の結果，臥位の心拍数に臨床上問題となる所見はみられなかった．一方，立位の心拍数において心拍数の有意な増加が認められた．この作用は 1 日 80 mg を投与すると顕著になると考えられ，ノルエピネフリンの再取り込み阻害に関係している可能性が考えられる．心電図測定の結果は正常であると考えられた．

生理学的検査値あるいは ECG パラメータと血漿中デュロキセチン濃度との関係を調べた結果，立位の心拍数と血漿中デュロキセチン濃度に相関が認められた (Emax = 19.6 bpm，EC_{50} =

71.8 ng/mL).

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.3.7-4　有害事象の発現件数

有害事象項目	プラセボ	デュロキセチン 1 日 2 回反復投与						総発現件数
		20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	休薬期間	計	
	n = 2	n = 12						n = 14
腹痛	0	0	0	0	1	0	1	1
異常な夢	0	0	0	0	0	4	4	4
便秘	0	0	3	0	0	0	3	3
口内乾燥	2	1	0	0	0	0	1	3
月経困難症	0	0	0	0	1	0	1	1
インフルエンザ症候群	0	0	1	0	0	0	1	1
頭痛	0	2	1	1	1	5	10	10
高血圧	0	0	1	0	0	0	1	1
不眠症	2	0	3	7	17	1	28	30
白帯下	0	0	1	0	0	0	1	1
倦怠感	1	0	0	0	0	0	0	1
散瞳	0	0	0	0	3	0	3	3
悪心	1	2	2	1	1	0	6	7
咽頭炎	1	0	0	0	0	0	0	1
体位性低血圧	0	1	0	0	1	1	3	3
発疹	1	0	3	0	0	0	3	4
睡眠障害	0	0	3	0	0	0	3	3
傾眠	0	0	0	1	0	0	1	1
発汗	0	0	0	0	0	1	1	1
頻脈	0	0	0	0	2	0	2	2
尿路感染	0	1	0	0	0	0	1	1
回転性めまい	0	0	0	3	2	0	5	5
嘔吐	0	2	0	0	0	0	2	2
計	8	9	18	13	29	12	81	89

COSTART

表 2.7.6.3.7-5　男女別の有害事象発現件数

有害事象項目	男性被験者（n＝7）		女性被験者（n＝7）	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
腹痛	0	0	1	1
異常な夢	0	0	4	4
便秘	1	1	2	2
口内乾燥	0	0	2	3
月経困難症	0	0	1	1
インフルエンザ症候群	0	0	1	1
頭痛	2	2	4	8
高血圧	1	1	0	0
不眠症	0	0	7	30
白帯下	0	0	1	1
倦怠感	0	0	1	1
散瞳	0	0	3	3
悪心	1	1	4	6
咽頭炎	0	0	1	1
体位性低血圧	1	1	1	2
発疹	0	0	4	4
睡眠障害	0	0	2	3
傾眠	0	0	1	1
発汗	0	0	1	1
頻脈	1	2	0	0
尿路感染	0	0	0	1
回転性めまい	0	0	1	5
嘔吐	1	1	1	1
計	-	9	-	80

COSTART

2.7.6.3.7.3 結論

40 mg 1 日 2 回，60 mg 1 日 2 回反復投与のそれぞれ各投与最終日における Cmin，Cmax，$AUC_{0\text{-}12hr}$ に投与量比例性がみられたが，80 mg 1 日 2 回反復投与最終日における Cmin，Cmax，$AUC_{0\text{-}12hr}$ は比例性以上の高い値を示した．女性被験者群の血漿中濃度は男性被験者群に比べ高く推移し，Cmin，Cmax，$AUC_{0\text{-}12hr}$ の各値は男性被験者群の 2 倍あるいはそれ以上であった．Tmax，$t_{1/2}$ は両群で変わらなかった．

健康被験者において，デュロキセチン投与の安全性及び忍容性が確認された．男性ではほとんど有害事象は観察されなかった．一方，女性では男性よりも多くの有害事象が報告され，特に 80 mg 1 日 2 回投与で報告された．不眠症が最も頻度の高い有害事象であった．

立位の心拍数の増加が観察され，血漿中デュロキセチン濃度との関係が認められた (Emax = 19.6 bpm，EC_{50} = 71.8 ng/mL).

2.7.6.3.8 第 1 相単回投与試験 (錠剤)

添付資料 5.3.3.1-08

2.7.6.3.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.8-1，表 2.7.6.3.8-2 及び表 2.7.6.3.8-3 に示す.

表 2.7.6.3.8-1　第 1 相単回投与試験 (錠剤)　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]04A2010
目　的	健康成人男性被験者にデュロキセチンを単回経口投与し，その忍容性，薬物動態及び臨床薬理学的作用を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (単回)
対　象	日本人健康成人男性 (23～58 歳)
症例数	目標症例数：24 例 登録：24 例，完了：24 例，薬物動態評価対象：24 例，安全性評価対象：24 例
使用薬剤	デュロキセチン 2.5 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT01224) デュロキセチン 5 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT01225) デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT01226) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT01227) デュロキセチン 40 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT01228) デュロキセチン 60 mg 含有腸溶性錠剤　(包装品の製造番号：CT01229) デュロキセチン腸溶性錠剤と識別不能なプラセボ錠剤　(包装品の製造番号：CT01230)
用法・用量	・デュロキセチンとして 2.5～60 mg を 24 例 (実薬 20 例，プラセボ 4 例) に朝食後又は朝空腹時単回経口投与，詳細は表 2.7.6.3.8-2 に示す.
投与期間	1 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温)，診察，自覚症状，眠気度調査，心電図 (12 誘導)，心理作業検査 (タッピング検査)，瞳孔径検査，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査) ・血漿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体 ・尿中薬物濃度：デュロキセチン未変化体，代謝物 *N*-脱メチル体
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$t_{1/2}(\beta)$，$UR_{0\text{-}48hr}$ を算出した．同一被験者，同投与量の食後投与と空腹時投与での薬物動態比較を paired t 検定により判定した (検定の有意水準は 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.3.8-2　投与量，投与方法

群	試験 (投与量)	投与条件	被験者例数
A	Study 1-1 (2.5 mg)	食後	4 例
B	Study 1-2 (5 mg)	食後	4 例
C	Study 1-3 (10 mg)	食後	各 8 例 (内プラセボ 2 例)
	Study 1-5 (40 mg)	食後	
	Study 1-7 (40 mg)	空腹時	
D	Study 1-4 (20 mg)	食後	各 8 例 (内プラセボ 2 例)
	Study 1-6 (60 mg)	食後	
	Study 1-8 (20 mg)	空腹時	

表 2.7.6.3.8-3　観察・検査項目及び実施時期

検査項目	Study 1-1～1-3	Study 1-4	Study 1-5～1-8
他覚所見 (診 察)	投与前 投与 2，3，4，6，24 時間後 7 日目，14 日目	投与前 投与 2，3，4，6，8，24 時間後 7 日目，14 日目	投与前 投与 2，3，4，6，8，24，48 時間後 7 日目，14 日目
自覚症状 (精神身体症状)	投与前 投与 2，3，4，6，12，24 時間後 7 日目，14 日目	投与前 投与 2，3，4，6，8，10，12，14，24，27 時間後 7 日目，14 日目	投与前 投与 2，3，4，6，8，10，12，14，24，27，30，32，34，36，48 時間後 7 日目，14 日目
眠気度調査 (SSS)	各スタディの自覚症状のチェックと一緒に調査 (7，14 日目を除く)		
睡眠状態	入院中の毎朝 (被験者自身によるチェック)		
臥位・立位血圧・心拍数・呼吸数・体温	投与前 投与 2，4，6，12，24 時間後 7 日目，14 日目	投与前 投与 2，4，6，8，10，12，14，24，27 時間後 7 日目，14 日目	投与前 投与 2，4，6，8，10，12，14，24，27，30，32，34，36，48 時間後 7 日目，14 日目
心電図 (12 誘導)	投与前日，投与 24 時間後		
心理作業検査 (タッピング検査)	1 施行 1 分で 3 回をワンセットとして投与前及び投与 4，24 時間後に実施 (Study 1-1～1-8)		
瞳孔径検査	投与前及び投与 5 時間後 (Study 1-3～1-8)		
排尿回数	投与 8 日前から投与 6 日後まで毎日 (Study 1-1～1-6)		
尿量	投与 2 日前から投与 1 日後まで毎日 (Study 1-1～1-6)		

表 2.7.6.3.8-3　観察・検査項目及び実施時期 (続き)

<table>
<tr><td>臨床検査</td><td colspan="2">Study 1-1～1-4</td><td>Study 1-5～1-8</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td colspan="2">投与前
投与 24 時間後，7 日目，14 日目
(3 mL 採血)</td><td>投与前
投与 24，48 時間後，7 日目，14 日目
(3 mL 採血)</td></tr>
<tr><td>赤沈</td><td colspan="2">投与前
投与 24 時間後，7 日目，14 日目
(2 mL 採血)</td><td>投与前
投与 24，48 時間後，7 日目，14 日目
(2 mL 採血)</td></tr>
<tr><td>血液生化学検査</td><td colspan="2">投与前
投与 24 時間後，7 日目，14 日目
(10 mL 採血)</td><td>投与前
投与 24，48 時間後，7 日目，14 日目
(10 mL 採血)</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td colspan="2">投与前
投与 24 時間後，7 日目，14 日目
(10 mL 採尿)</td><td>投与前
投与 24，48 時間後，7 日目，14 日目
(10 mL 採尿)</td></tr>
<tr><td>内分泌学的検査</td><td colspan="2">投与前
投与 4，12，24 時間後
(3 mL 採血)</td><td>投与前
投与 4，12，24，48 時間後
(3 mL 採血)</td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度</td><td>Study 1-3

投与前
投与 1，2，3，4，6，8，12，24，48 時間後
(4 mL 採血)</td><td>Study 1-4

投与前
投与 2，4，6，8，10，12，14，24，48 時間後
(4 mL 採血)</td><td>Study 1-5～1-8
投与前
投与 2，4，6，8，10，12，14，21，24，36，48 時間後
(4 mL 採血)</td></tr>
<tr><td>尿中薬物濃度</td><td colspan="3">投与前，投与 0～2，2～4，4～6，6～8，8～12，12～24，24～48 時間後蓄尿</td></tr>
</table>

2.7.6.3.8.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性を対象に，腸溶性錠剤の単回投与におけるデュロキセチン薬物動態を調べることを目的に，2.5 mg，5 mg，10 mg，20 mg，40 mg 及び 60 mg の 6 用量についてデュロキセチンを朝食後あるいは朝空腹時に経口投与した．10～60 mg 投与における被験者ごとの血漿中濃度実測値から求めた Cmax，Tmax，台形法により算出した $AUC_{0\text{-}48hr}$，$UR_{0\text{-}48hr}$ を表 2.7.6.3.8-4 に示す．代謝物 *N*-脱メチル体の投与後 48 時間までの $UR_{0\text{-}48hr}$ を表 2.7.6.3.8-5 に示す．なお，2.5 mg 及び 5 mg 投与時の血漿中薬物濃度は測定していない．

10～60 mg 投与において，いずれの被験者においても投与後 48 時間までのデュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}48hr}$ は投与量の 1%未満と低く，デュロキセチンは未変化体及び代謝物 *N*-脱メチル体として尿中にほとんど排泄されないことが示された．食後投与では，Tmax が 4～24 時間と被験者間におけるばらつきが大きく，吸収が極端に遅延する症例がみられ，吸収速度の安定性に問題があることが判明した．

表 2.7.6.3.8-4　単回投与時 (錠剤) のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与条件	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax [b)] (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)
10	食後	5.14 ± 3.41	13.0 ± 8.9 (4～24)	83.83 ± 72.78	0.11 ± 0.07
20	食後	8.52 ± 2.74	9.3 ± 7.8 (4～24)	117.80 ± 22.03	0.10 ± 0.06
40	食後	16.86 ± 6.01	17.0 ± 8.4 (4～24)	250.97 ± 157.94	0.11 ± 0.07
60	食後	25.47 ± 6.68	14.3 ± 10.6 (4～24)	327.39 ± 83.25	0.10 ± 0.05
20	空腹	12.03 ± 4.58	4.3 ± 0.8 (4～6)	122.00 ± 54.05	0.07 ± 0.05
40	空腹	31.61 ± 22.20	5.0 ± 1.1 (4～6)	485.01 ± 434.25	0.21 ± 0.14

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) Tmax の ( ) 内は最小値～最大値

表 2.7.6.3.8-5　単回投与時 (錠剤) の代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}48hr}$

投与量 (mg)	投与条件	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)
10	食後	0.03 ± 0.02
20	食後	0.03 ± 0.03
40	食後	0.03 ± 0.04
60	食後	0.04 ± 0.02
20	空腹	0.01 ± 0.01
40	空腹	0.06 ± 0.05

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6

安全性

自覚的な症状として眠気，頭がぼーっとする感じ，頭痛，頭重感が中心であったが，デュロキセチンの忍容性は 40 mg 投与まで良好であった．60 mg 投与時には 40 mg 以下の投与では認められなかった嘔気，食欲不振が認められた．

眠気度調査では実薬投与群では用量依存的に眠気が強くなる傾向を示した．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査値，生理学的検査 (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重)，心理作業検査，瞳孔径検査についてはデュロキセチン投与により処置を要する異常値は認められなかった．心電図 (12 誘導) には投薬によると考えられる異常変動は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.8.3 結論

デュロキセチンの忍容性は 40 mg 投与まで良好であり，40 mg までの用量内での反復投与試験に進むことに問題はないと考えられた．しかし，錠剤径が大きい (10 mm) ことによる胃排出の遅れに起因すると考えられる Tmax のバラツキが生じるという問題点も明らかとなった．錠剤径を小さくするなど製剤上の検討を行った後で反復投与を実施することが妥当と考えられた．

2.7.6.3.9 第 1 相反復投与試験 (錠剤) 20 mg 1 日 1 回 7 日間

添付資料 5.3.3.1-09

2.7.6.3.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.9-1 及び表 2.7.6.3.9-2 に示す.

表 2.7.6.3.9-1　第 1 相反復投与試験 (錠剤) 20 mg 1 日 1 回 7 日間　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]29A2013
目　的	健康成人男性被験者におけるデュロキセチン 7 日間反復投与時の忍容性，デュロキセチンの薬物動態及びセロトニン (5-HT) の再取り込み阻害作用を指標とした臨床薬理学的作用を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (反復)
対　象	健康成人男性 (25～48 歳)
症例数	目標症例数：8 例 投与 : 8 例，完了 : 8 例 (実薬 6 例，プラセボ 2 例)，薬物動態評価対象 : 8 例，安全性評価対象 : 8 例
使用薬剤	20 mg 含有腸溶性錠剤 (包装品の製造番号：CP2142) デュロキセチン腸溶性錠剤と識別不能なプラセボ錠剤 (包装品の製造番号：CP2141)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg 又はプラセボ錠剤を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与.
投与期間	7 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温，体重)，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌学的検査)，診察，自覚症状，睡眠状態，脳波，精密平衡機能検査，心理作業検査，瞳孔径検査 ・5-HT 再取り込み阻害評価 ・血漿中デュロキセチン未変化体及び *N*-脱メチル体濃度，尿中デュロキセチン未変化体及び *N*-脱メチル体濃度
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして，AUC，Cmax，Tmax，$t_{1/2}(\beta)$を算出した．またデュロキセチン及び *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}24hr}$ を算出した．薬物動態パラメータについて，対応のある t 検定による評価を行った (検定の有意水準は 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.3.9-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前	観察・検査時期 (日)									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10～
デュロキセチン又はプラセボ投薬			○	○	○	○	○	○	○			
身長・体重・診察	○											
自覚症状・他覚所見 a)			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
睡眠状態			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温 b)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図 c)	○	○	○			○				○		
脳波						○	○	○	○			
精密平衡機能検査			○					○				
臨床検査 d)	○		○			○				○		○
内分泌学的検査			○			○			○	○	○	○e)
心理作業検査及び瞳孔径検査		○	○f)			○	○	○	○	○		○
血漿中デュロキセチン及び *N*-脱メチル体濃度 g)			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿中デュロキセチン及び *N*-脱メチル体濃度 h)			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
5-HT 再取り込み阻害評価 i)		○	○	○		○	○		○	○	○	○

a) 自覚症状：1 日目の投与前，投与後 2，4，6，8，10，12，14 時間，2～8 日目の投与前，投与後 2，3，4，6，8，10，12 時間，最終投与後 48 時間 (9 日目)，14，28 日目に実施．他覚所見：1 日目の投与前，投与後 2，4，6，8，10，12 時間，2～8 日目の投与前，投与後 4，8 時間，最終投与後 48 時間 (9 日目)，14，28 日目に実施

b) 1 日目の投与前，投与後 2，4，6，8，10，12 時間，2～7 日目の投与前，投与後 6，12 時間，最終投与後 24 (8 日目)，48 時間 (9 日目)，14，28 日目に実施

c) 投与前日，1，4 日目投与前，最終投与後 48 時間 (8 日目)

d) 1 日目の投与前，4 日目，8 日目，14，28 日目

e) 14，28 日目

f) 瞳孔径検査のみ

g) 1 日目：投与前，投与後 2，4，6，8，10，12，14，21 時間，2 日目：投与前，投与後 4，12 時間
3～6 日目：投与前，投与後 12 時間，7 日目：投与前，投与後 3，5，6，8，10，12，14，21 時間
8 日目：最終投与後 24，36 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，11，14 日目

h) 1 日目：投与後 0～12，12～24 時間，2～6 日目：0～24 時間，7 日目：投与後 0～12，12～24 時間
8，9 日目：0～24 時間

i) 投与前：投与 24，20 時間前，1，2 日目：投与前，投与後 4 時間，4，5，7 日目：投与前
8 日目：最終投与後 24 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，11 日目：最終投与後 100 時間
14 日目：最終投与後 168 時間

2.7.6.3.9.2 試験成績

薬物動態

日本人健康成人男性を対象に，腸溶性錠剤の反復投与における薬物動態を調べることを目的に，デュロキセチン 20 mg (7.5 mm 径錠) を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与した．薬物動態パラメータとして投与 1 日目及び 7 日目それぞれについて，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した．更に被験者ごとの血漿中濃度推移に対し 2-コンパートメントモデル適用により解析して $t_{1/2}(\beta)$ を算出した．反復投与 1 日目及び 7 日目それぞれについて，デュロキセチン及びその代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}24hr}$ をそれぞれ算出した．デュロキセチンの薬物動態パラメータ及び投与 1 日目と 7 日目における平均値の差の検定結果 (対応のある t 検定，有意確率) を表 2.7.6.3.9-3 に示す．投与 1 日目と 7 日目における代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}24hr}$ を表 2.7.6.3.9-4 に示す．

表 2.7.6.3.9-3　腸溶性錠剤食後反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax[b)] (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
20 (Day 1)	15.59 ± 5.50	6.0 ± 4.0 (4～14)	155.14 ± 52.78	16.09 ± 8.76 [c)]	0.17 ± 0.07
20 (Day 7)	20.93 ± 6.23	5.0 ± 1.1 (4～6)	262.18 ± 62.51	14.54 ± 2.31	0.20 ± 0.07
有意確率	p = 0.1226	p = 0.5177	p = 0.0035*	p = 0.6051	—

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p：有意確率，—：計算せず，*：有意差あり (p<0.05)
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) Tmax の ( ) 内は最小値～最大値 c) n = 5 (他の 1 例は算出出来ず)

表 2.7.6.3.9-4　腸溶性錠剤食後反復投与時の代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}24hr}$

投与量 (mg)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
20 (Day 1)	0.04 ± 0.03
20 (Day 7)	0.07 ± 0.03

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6

投与 1 日目に被験者 1 例に Tmax が 14 時間と他の被験者に比べ吸収の遅れがみられた．1 日 1 回の反復投与により血漿中濃度推移は蓄積傾向を示し最終 7 日目の Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1 日目に比べ増大し，$AUC_{0\text{-}24hr}$ には平均値の差の検定結果，有意差が認められた．Tmax，$t_{1/2}(\beta)$ には，有意な差はなかった．

有効性（血小板 5-HT 取り込み阻害作用の検討）

プラセボ投与例において，血小板 5-HT 取り込み阻害作用にはほとんど変化は認められなかった．一方，デュロキセチン投与 6 例中 5 例はデュロキセチンの血漿中への出現に対応し，初回投与 4 時間後に 80～90%以上の阻害効果が認められ，この効果は以後の服薬期間中を通じて持

続していた．血漿中濃度の出現が遅れた被験者においては，初回投与 4 時間後では全く取り込み阻害作用は認められなかったが，24 時間後では他の 5 例と同程度の取り込み阻害効果が認められ，以後の推移は他の 5 例と同様であった．

服薬中止後の 5-HT 取り込み阻害効果については，その減衰は血漿中濃度の減衰に比べ，はるかに緩やかで，服薬終了 4 日後に投与開始前の取り込み速度の約 50%程度となり，7 日後にようやく baseline に戻る推移を示した．

安全性

デュロキセチン投与群で認められた自他覚所見は，眠気，頭痛・頭重感，頭がぼやっとする感じの訴えがあった．これらの症状のうち，眠気についてはデュロキセチン投与群，プラセボ群のいずれの被験者においても一時的に認められた．また，頭痛・頭重感はデュロキセチン投与群に 6 例中 4 例で，プラセボ群においても 2 例中 2 例の被験者が訴えた．頭がぼやっとするという訴えはデュロキセチン投与群に 6 例中 1 例で，プラセボ群においても 2 例中 1 例の被験者が訴えた．残りの症状 (気分不快，悪心，口渇，腹部不快感，頚部の突っ張り) についてはデュロキセチン投与群の被験者 1 例で，投与 4 日目の 6 時間後より出現し，その翌日まで持続していた．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査値，生理学的検査 (バイタルサイン)，心電図検査，心理作業検査及び瞳孔径についてもデュロキセチンに起因すると思われる異常は認められなかった．特に，薬剤の影響が現れやすいとされている内田クレペリン試験において，デュロキセチンは被験者の作業に影響を与えず，従来の抗うつ薬と比較して，精神抑制作用が少ないことが示された．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.9.3 結論

錠剤で実施した単回及び比較 BA 試験の結果に比べ，新たな精神身体症状も認められず，デュロキセチンは今回実施した用量においては忍容性が高いことが示された．これらのことを総合して，以降の臨床試験を進めることに問題はないと判断された．ただし，今回の試験では，Tmax の被験者間におけるばらつきが大きいことが示され，血漿中濃度の個人差による効果発現の差が生じる可能性が示唆された．臨床効果の発現時期も薬剤の評価項目の 1 つであることを考えると，今後の臨床試験結果に影響を及ぼすことにもなりかねないため，他の剤形での検討が今後必要であると考えられる．

2.7.6.3.10 高齢者における PK 試験

添付資料 5.3.3.3-01

2.7.6.3.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.10-1 及び表 2.7.6.3.10-2 に示す.

表 2.7.6.3.10-1　高齢者における PK 試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]23A201C
目　的	健康な高齢者及び非高齢者にデュロキセチンを朝食後に単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の比較検討することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検並行群間試験 (単回)
対　象	日本人高齢者男性 (67～77 歳), 非高齢者男性 (20～30 歳)
症　例　数	目標症例数：12 例 (高齢者 6 例, 非高齢者 6 例) 登録：12 例 (高齢者 6 例, 非高齢者 6 例), 完了：12 例, 薬物動態評価対象：12 例, 安全性評価対象：12 例
使　用　薬　剤	デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CF 6014)
用法・用量	デュロキセチンとして 10 mg を朝食開始後 30 分に経口投与
投　与　期　間	1 日間 (単回投与)
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数), 診察, 自覚症状, 心電図, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 内分泌学的検査) ・血漿中, 尿中デュロキセチン未変化体及び代謝物 *N*-脱メチル体濃度, *ex vivo* 及び *in vitro* 血清たん白結合率
検定・解析方法	薬物動態パラメータとして, Cmax, Tmax, $AUC_{0\text{-}48hr}$, $t_{1/2}(\beta)$ 及び $UR_{0\text{-}48hr}$ を算出し, *ex vivo* 及び *in vitro* 血清たん白結合率を求めた. デュロキセチンの薬物動態パラメータについて, 指標ごとに高齢者群, 非高齢者群間変動の有意性を Student t-Test の適用により評価した (検定の有意水準は両側 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は, 添付資料中に記載はないが, 資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.10-2　観察・検査項目及び実施時期

観察・検査項目	投与前日	観察・検査時期 (時間)												7 日後
		-1	0	2	3	4	5	6	8	10	12	24 (1 日後)	48 (2 日後)	
投薬			○											
自覚症状		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
Stanford Sleepiness Scale		○		○		○		○	○	○	○	○	○	
睡眠状態		○										○	○	
他覚所見		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
体温，呼吸数，血圧，脈拍数		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
体重		○										○	○	○
心電図		○						○				○		○
臨床検査		○										○	○	○
24 時間クレアチニンクリアランス	24 時間蓄尿													
内分泌学的検査			○			○					○	○	○	
血漿中濃度		○			○		○	○	○	○	○	○	○	
Ex vivo 血清たん白結合率 (採血)		○						○						
尿中濃度		○	0～2 時間蓄尿		2～4 時間蓄尿		4～6 時間蓄尿		6～8 時間蓄尿	8～12 時間蓄尿		12～24 時間蓄尿	24～48 時間蓄尿	

2.7.6.3.10.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.10-3 に高齢者群及び非高齢者群におけるデュロキセチン薬物動態パラメータを示す (代謝物 *N*-脱メチル体の尿中排泄率も併せて示す).

表 2.7.6.3.10-3　高齢者群及び非高齢者群 (日本人男性) の薬物動態比較試験におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

群	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}48hr}$[a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}48hr}$ (%)	$UR_{0\text{-}48hr}$[b)] (%)
高齢者	7.65 ± 2.92	7.5 ± 1.2	135.96 ± 69.60	15.99 ± 5.10	0.19 ± 0.11	0.02 ± 0.03
非高齢者	6.05 ± 3.30	7.2 ± 2.0	84.67 ± 52.24	10.12 ± 1.14[c)]	0.11 ± 0.09	0.02 ± 0.05
有意確率	p = 0.3954	p = 0.7387	p = 0.1794	p = 0.0571	p = 0.1763	p = 0.8485

投与量：10 mg，算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p：有意確率
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示 b) 代謝物 *N*-脱メチル体の尿中排泄率 c) n=4 (他の 2 例は算出出来ず)

検定の結果いずれのパラメータについても高齢者群と非高齢者群との間に有意な差は認められなかったが，平均値としては，高齢者群では非高齢者群に比べ Cmax で約 1.3 倍，$AUC_{0\text{-}48hr}$ で約 1.6 倍にそれぞれ増大し，$t_{1/2}(\beta)$ は約 1.6 倍長くなる傾向を示した．デュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の $UR_{0\text{-}48hr}$ は高齢者群，非高齢者群ともに投与量の 1%未満と低かった．

高齢者群及び非高齢者群の投与後 6 時間における *ex vivo* 血清たん白結合率を測定した結果，いずれの被験者も非結合型濃度が定量限界未満のため，結合率は算出出来なかったが，別途，高齢者群及び非高齢者群の投与前血清を用い，*in vitro* 血清たん白結合率を測定した．表 2.7.6.3.10-4 に高齢者群及び非高齢者群の *in vitro* におけるデュロキセチン血清たん白結合率を示す．結合率に両群の間で差はみられなかった．

表 2.7.6.3.10-4　高齢者群及び非高齢者群の *in vitro* におけるデュロキセチン血清たん白結合率

群	血清たん白結合率 (%)
高齢者	98.35 ± 0.31
非高齢者	98.67 ± 0.22
有意確率	p = 0.0686

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p：有意確率

安全性

有害事象が認められた症例は，高齢者群で 5/6 例，非高齢者群で 5/6 例であった．また，発現件数は，それぞれの群で 18 件，13 件であった．高齢者群，非高齢者群に共通に認められた有害事象は，眠気，頭痛，倦怠感，軟便であった．

高齢者群でのみ発現した症状は，集中できない，本が読めない，腹部不快感，下痢，体のほてり，下半身のほてりであった．非高齢者群でのみ認められた症状は，頭重痛，ぼんやり感，じっとしていられない，脱力感，嘔吐であった．このうち程度が中等度と判定された症状は，高齢者群では有害事象として取り上げられた項目 18 件のうち眠気，腹部不快感の 2 件，非高齢者群では 13 件のうち頭痛と嘔吐の 2 件であった．高齢者群において認められた眠気，腹部不快感は，特に処置をせず発現 2 時間後に消失し，非高齢者群で認められた頭痛も処置することなく，翌日消失した．また，非高齢者群で認められた嘔吐は，退院後，帰宅途中に電車の中で発現しており，乗物酔いの可能性も考えられるが，薬剤の関連も否定できない．以上のように，高齢者群と非高齢者群の間に発現した症状は，非高齢者において現在までに認められている症状と質的，量的な違いはなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査については，有害事象として取り上げられた項目は，高齢者群で「尿沈渣陽性 (白血球)」，「尿沈渣陽性 (扁平上皮)」，「プロラクチン上昇」，非高齢者群では「総ビリルビン上昇」であった．いずれも「軽度」で，特に処置を要せず回復しており，関連性は「多分関連あり」

と判定された．その他の検査項目については，いずれも生理学的変動範囲内の変化であり，臨床的に問題となるものはなかった．

「血圧」，「脈拍数」，「体温」，「呼吸数」のバイタルサイン及び「体重」においては，デュロキセチンに起因する異常変動は認められなかった．また，「心電図」においても，デュロキセチンによる影響は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.10.3 結論

デュロキセチンの薬物動態を健康な高齢者，非高齢者の 2 群で比較検討を行った結果，薬物動態パラメータには両群の間で統計学的に有意な差は認められなかったが，血漿中濃度は高齢者群において若干高めに推移した．高齢者群において消失半減期が有意ではないものの約 1.6 倍長くなる傾向を示したことから，高齢者群に反復投与する場合には血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる．

高齢者群で認められた自他覚所見は，いずれも「中程度」，「軽度」で治療を要することなく回復しており，高齢者に対するデュロキセチン 10 mg 単回投与の安全性に問題はないと考えられる．

2.7.6.3.11 海外高齢者における PK 試験

添付資料 5.3.3.3-02

2.7.6.3.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.11-1 及び表 2.7.6.3.11-2 に示す.

表 2.7.6.3.11-1　海外高齢者における PK 試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-SAAY
目　的	健康高齢者におけるデュロキセチン 40 mg 単回経口投与後の薬物動態を評価し，非高齢者との比較を行うこととした.
試験デザイン	単一施設非盲検並行群間試験 (単回).
対　象	外国人健康女性 (高齢者：65～77 歳，非高齢者：32～50 歳)
症例数	目標症例数：24 例 (高齢者 12 例，非高齢者 12 例) 投与：24 例，完了：24 例 (1 群各 12 例，2 群)，薬物動態評価対象：24 例，安全性評価対象：24 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT11439)
用法・用量	デュロキセチンとして 40 mg を朝空腹時単回経口投与.
投与期間	1 日
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数，呼吸数，体温)，体重，診察，治療歴，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，有害事象. ・血漿中デュロキセチン濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した．単回投与後の Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，CL/F，Vz/F，λz，$t_{1/2}$ を算出した. 統計解析として，高齢者と非高齢者との間の差を統計的に評価した．検定の有意水準は両側 5%とした.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.11-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前日	投与前	観察・検査時期 (hr)														試験終了時
				0	1	2	4	6	8	10	12	13	16	22	30	38	48	72	
投薬				○															
診察	○																		○
臨床検査	○	○																	○
生理学的検査	○		○				○				○							○	
体重	○																		
心電図	○																		○
薬物濃度				○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	

2.7.6.3.11.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.11-3 に，健康な外国人女性の高齢者群及び非高齢者群におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータを統計解析した結果 (有意確率) を示す．平均値としては，Cmax は高齢者群と非高齢者群でほぼ同じ値を示した．AUC は高齢者群が非高齢者に比べ約 1.2 倍に増大したが，Tmax とともに両群間の間に有意な差は認められなかった．血漿中濃度の λz は高齢者群が非高齢者群に比べ小さく有意差が認められ，$t_{1/2}$ は高齢者群で約 1.4 倍長くなる傾向を示したことより，高齢者に反復投与する場合には血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる．

表 2.7.6.3.11-3　健康な外国人女性の高齢者群及び非高齢者群におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

群	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax[b)] (hr)	AUC_{0-t}[a)] (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$[a)] (ng·hr/mL)	λz	$t_{1/2}$[c)] (hr)
高齢者	49.4 ± 15.9	5.00 (0.99～6.00)	824.53 ± 306.23	866.86 ± 335.17	0.049 ± 0.013	14.0 (9.8～26.7)
非高齢者	49.8 ± 18.9	3.99 (2.00～4.00)	677.70 ± 332.12	699.29 ± 341.89	0.072 ± 0.019	9.7 (6.9～14.7)
有意確率	p = 0.958	p = 0.139	p = 0.272	p = 0.238	p = 0.003	—

投与量 : 40 mg，算術平均値 ± 標準偏差，各群 n = 12，p : 有意確率，— : 計算せず
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示 b) 中央値 (最小値～最大値) c) 調和平均 (最小値～最大値)

安全性

表 2.7.6.3.11-4 に本試験で発現した有害事象を示す．治験薬投与時に被験者 24 例中 21 例において 41 件の有害事象が報告された．全ての有害事象が軽度と考えられた．12 件の悪心及び 11 件の頭痛が報告され，これらは他の有害事象よりも多かった．表 2.7.6.3.11-5 に高齢者群と非高齢者群との有害事象の比較結果を示す．悪心及び頭痛は高齢者群と非高齢者群との間で頻度に差は認められなかった．浮動性めまいは高齢者でわずかに頻度が高く，下痢はわずかに非高齢

者群で頻度が高かった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

高齢者群の投与前の立位血圧が非高齢者群に比べ高かったこと (それぞれ 132 mmHg，119 mmHg, p = 0.047), 高齢者群の投与前の呼吸数が非高齢者群よりも高かったこと (それぞれ 17.7/分，16.5/分，p = 0.05) 以外は，高齢者群と非高齢者群の間でバイタルサインに有意な差は認められなかった．臨床検査，生理学的検査及び心電図の結果，臨床上問題となる変化は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.3.11-4　有害事象

有害事象	発現被験者数	発現件数
腹痛	1	1
背部痛	1	1
下痢	3	4
浮動性めまい	4	4
月経困難症	2	2
頭痛	10	11
高血圧	3	3
下肢痙攣	1	1
悪心	12	12
嘔吐	1	2

COSTART

表 2.7.6.3.11-5　高齢者群及び非高齢者群の有害事象

非高齢者群			高齢者群		
有害事象	発現被験者数	発現件数	有害事象	発現被験者数	発現件数
浮動性めまい	1	1	浮動性めまい	3	3
悪心	6	6	悪心	6	6
高血圧	2	2	高血圧	1	1
頭痛	4	5	頭痛	6	6
下痢	2	3	下痢	1	1
腹痛	1	1	嘔吐	1	2
月経困難症	2	2	下肢痙攣	1	1
			背部痛	1	1

COSTART

2.7.6.3.11.3 結論

外国人健康高齢女性 12 例及び非高齢者 12 例を対象に，デュロキセチン 40 mg を食後に単回経口投与し，薬物動態の評価及び群間での薬物動態を比較した．その結果，血漿中濃度の λz は高齢者群が非高齢者群に比べ小さく有意差が認められ，$t_{1/2}$ は高齢者群で長くなる傾向を示した．その他の薬物動態パラメータに関して有意な差は認められなかった．報告された有害事象はいずれも軽度であり，高齢者群と非高齢者群の間に大きな差はなかった．

2.7.6.3.12 中等度肝硬変患者における PK 試験

添付資料 5.3.3.3-03

2.7.6.3.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.12-1 及び表 2.7.6.3.12-2 に示す.

表 2.7.6.3.12-1　中等度肝硬変患者における PK 試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMAX
目　的	健康成人被験者と中等度肝硬変患者におけるデュロキセチン 20 mg 単回経口投与後の薬物動態を比較することとした.
試験デザイン	多施設非盲検並行群間試験 (単回).
対　象	中等度肝硬変患者 (Child-Pugh B score 7～9，20～60 歳)，健康成人 (24～63 歳)
症例数	目標症例数：各群 6～8 例 登録：13 例，完了：13 例，薬物動態評価対象：12 例 [1 群各 6 例 (男性：5 例，女性：1 例)，2 群]
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT15688)
用法・用量	デュロキセチンとして 20 mg を朝空腹時単回経口投与.
投与期間	単回投与
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数)，心電図，診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査，CYP2D6 遺伝子多型検査)，有害事象 ・血漿中デュロキセチン未変化体及び代謝物 (4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート) 濃度 ・*in vitro* 血漿たん白結合率測定
検定・解析方法	薬物動態解析として，ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した．単回投与後の Cmax，Tmax，λz，$t_{1/2}$，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$AUMC_{0-t}$，MRT，CL/F，Vz/F を算出した. 統計解析として，*in vitro* 血漿たん白結合率及び薬物動態パラメータを混合効果モデルにより解析した (検定の有意水準は 5%)．生理学的検査及び心電図測定結果について混合効果モデルに解析した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.12-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前日	投与前	観察・検査時期 (hr)														試験終了後
				0	1	2	3	4	6	8	12	18	24	36	48	72	96	120	
投薬				○															
診察	○																		○
臨床検査	○	○																	○
生理学的検査	○	○	○					○			○								○
心電図	○		○					○											○
薬物濃度				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[a)]	○[a)]	

a) 中等度肝硬変患者のみ測定

2.7.6.3.12.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.12-3 に，中等度肝硬変患者及び健康成人被験者を対象に，デュロキセチン 20 mg (20 mg カプセル) を単回投与した後の血漿中デュロキセチンの薬物動態パラメータを示す．表 2.7.6.3.12-4 に，デュロキセチン薬物動態パラメータの健康成人と中等度肝硬変患者との間の統計解析結果を示す．幾何平均に対する比の 90%信頼区間を用いた検定の結果，中等度肝硬変患者は健康成人と比較して Cmax には有意な差は認められなかったものの，中等度肝硬変患者の $AUC_{0-\infty}$は約 5 倍に増大し有意差が認められた. また $t_{1/2}$ も約 3 倍に延長し有意差が認められた.

中等度肝硬変患者及び健康成人被験者より採取した血漿に [^{14}C]-デュロキセチンを添加して超遠心法により測定した *in vitro* 血漿たん白結合率を表 2.7.6.3.12-5 に示す．中等度肝硬変患者における平均結合率は 93.1%，健康成人における平均結合率は 90.7%であった．両群の間で有意な差はなく (p = 0.42)，デュロキセチンの血漿たん白結合は中等度肝硬変による影響を受けないことが示された.

表 2.7.6.3.12-3 健康成人及び中等度肝硬変患者における単回投与後のデュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n = 6)	中等度肝硬変患者 (n = 6)
Tmax (hr)	3.5 (3.0～6.0)	6.0 (3.0～18.0)
Cmax (ng/mL)	13.8 (79)	14.6 (27)
	11.92[a)]	14.17[a)]
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	268 (146)	775 (29)
	167.33[a)]	738.27[a)]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	370 (164)	1027 (42)[b)]
	199.53[a)]	943.09[a,b)]
$t_{1/2}$ (hr)	13.5 (8.7～49.0)	47.8 (24.9～98.0)[b)]
	15.35[a)]	51.33[a,b)]

投与量 : 20 mg，算術平均 [CV (%)]，薬物動態パラメータ (Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，Tmax : 中央値 (最小値～最大値)，$t_{1/2}$: 調和平均 (最小値～最大値)

a) 幾何平均の値 b) n = 5 (他の 1 例においては，消失相が明確でなく算出不能であったため．)

表 2.7.6.3.12-4　デュロキセチン薬物動態パラメータの健康成人と中等度肝硬変患者との間の統計解析結果

薬物動態パラメータ		幾何平均	幾何平均の比 中等度肝硬変患者/健康成人	幾何平均の 比の 90%信頼区間	p 値
Cmax (ng/mL)	中等度肝硬変患者 健康成人	14.17 11.92	1.19	(0.72,　1.97)	0.5569
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	中等度肝硬変患者 健康成人	738.27 167.33	4.41	(2.10,　9.29)	0.0037*
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	中等度肝硬変患者 健康成人	943.09 199.53	4.73	(1.99,　11.22)	0.0124*
$t_{1/2}$ (hr)	中等度肝硬変患者 健康成人	51.33 15.35	3.34	(2.20,　5.08)	0.0015*

薬物動態パラメータ (Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，p：有意確率
*：有意差あり (p <0.05)

表 2.7.6.3.12-5　健康成人及び中等度肝硬変患者における [^{14}C]-デュロキセチンの *in vitro* 血漿たん白結合率

	健康成人 (n = 7)	中等度肝硬変患者 (n = 6)	p 値
血漿たん白結合率	90.7% (62.6%～98.7%)	93.1% (88.3%～96.2%)	0.42

算術平均値 (最小値～最大値)，p：有意確率

安全性

表 2.7.6.3.12-6 にデュロキセチン投与後の有害事象を，表 2.7.6.3.12-7 に治験薬に関連すると考えられる有害事象を示す．デュロキセチン投与時に中等度肝硬変患者 6 例全てに有害事象がみられ，計 35 件の有害事象が報告された．このうち治験薬に関連すると考えられる有害事象は 5 例でみられた 25 件であった．健康成人 7 例に有害事象は報告されなかった．有害事象は中等度肝硬変患者において比較的高い頻度で発生したが，この原因がデュロキセチンに起因するものか疾患に起因するものか判断するのは難しかった．悪心，嘔吐，腹痛は投与後数日間続くことから，これらの有害事象は薬剤に起因するというよりは疾患に起因すると考えられる．

表 2.7.6.3.12-6　デュロキセチン投与後の有害事象

	中等度肝硬変患者 (n = 6)		健康成人 (n = 7)	
有害事象	被験者数	発現件数	被験者数	発現件数
腹痛	1	1	0	0
無力症	2	2	0	0
下痢	2	4	0	0
浮動性めまい	3	5	0	0
消化不良	2	2	0	0
鼻出血	1	1	0	0
頭痛	3	3	0	0
悪心	5	7	0	0
傾眠	1	1	0	0
嘔吐	3	9	0	0
計	6[a)]	35[b)]	0[a)]	0[b)]

a) 有害事象が 1 件以上報告された被験者数
b) 全被験者で報告された有害事象件数

COSTART

表 2.7.6.3.12-7　デュロキセチンに関連する可能性のある有害事象

	中等度肝硬変患者 (n = 6)		健康成人 (n = 7)	
有害事象	被験者数	発現件数	被験者数	発現件数
無力症	2	2	0	0
下痢	1	3	0	0
浮動性めまい	2	4	0	0
消化不良	1	1	0	0
頭痛	2	2	0	0
悪心	5	6	0	0
傾眠	1	1	0	0
嘔吐	3	6	0	0
計	5[a)]	25[b)]	0[a)]	0[b)]

a) 有害事象が 1 件以上報告された被験者数
b) 全被験者で報告された有害事象件数

COSTART

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査の結果，健康成人で臨床上問題となる変化は認められなかった．また中等度肝硬変患者では投与前値が異常値を示していたが，デュロキセチン投与により大きな変化は認められなかった．血圧及び心拍数に軽度の上昇が認められ，その頻度は中等度肝硬変患者において高い傾向を示したが，臨床上問題となる変化ではないと考えられた．また投与後の QTc 間隔に臨床上問題となる変化は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.12.3 結論

外国人中等度肝硬変患者及び健康成人被験者を対象に，デュロキセチン 20 mg を空腹時条件下で単回経口投与し，両者の薬物動態を比較した．その結果，中等度肝硬変患者において健康成人と比較して，Cmax には有意な差は認められなかったものの，$AUC_{0-\infty}$は約 5 倍に増大し，また $t_{1/2}$ も約 3 倍に延長し，それぞれ有意差が認められた．

中等度肝硬変患者において有害事象の発現頻度は高くなる傾向が認められたが，重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.13 末期腎臓病患者における PK 試験

添付資料 5.3.3.3-04

2.7.6.3.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.13-1 及び表 2.7.6.3.13-2 に示す.

表 2.7.6.3.13-1　末期腎臓病患者におけるにおける PK 試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMBJ
目　的	主要目的：デュロキセチンの薬物動態に及ぼす末期腎臓病の影響を評価する．末期腎臓病患者におけるデュロキセチン 60 mg 単回投与の安全性を評価することとした. 副次目的：主要代謝物の薬物動態に及ぼす末期腎臓病の影響を評価することとした.
試験デザイン	多施設非盲検並行群間試験 (単回).
対　象	血液透析を必要とする末期腎臓病患者 (26～55 歳)，健康成人 (19～61 歳)
症例数	目標症例数：各群最大 12 例 登録：24 例，完了：24 例 [1 群 12 例 (男性：10 例，女性：2 例)，2 群]，薬物動態評価対象：24 例，安全性評価対象：24 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CT15688)
用法・用量	デュロキセチンとして 60 mg を朝空腹時単回経口投与.
投与期間	1 日
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，体温，呼吸数)，体重，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査，腎糸球体濾過速度測定[b])，診察，有害事象 ・血漿中デュロキセチン未変化体及び代謝物 (4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート) 濃度 ・*in vitro* 血漿たん白結合率測定
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した．単回投与後の Cmax，Tmax，λz，$t_{1/2}$，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$AUMC_{0-t}$，MRT，CL/F，Vz/F を算出した. 統計解析として，混合効果モデルにより血漿中たん白結合率及び薬物動態パラメータを解析した (検定の有意水両側 5%)．生理学的検査及び心電図測定結果について混合効果モデルにより解析した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.
b) 健康成人は 24 時間尿量及び尿中クレアチニン濃度測定.

表 2.7.6.3.13-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前	観察・検査時期 (hr)																試験終了後
			0	2	4	6	8	12	14	24	36	54	58	72	102	106	120	144	
投薬			↑																
診察	○	○																	○
臨床検査	○	○[a)]								○[b,c)]									○
臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数		○				○		○											○
体重		○																	○
体温，呼吸数	○	○																	○
心電図	○	○				○													○
薬物濃度			○	○	○	○	○		○	○	○	○[d)]	○[e)]	○	○[d)]	○[e)]	○	○	

a) スクリーニングから 2 週間以内の場合は実施せず，b) 妊娠検査を除く，
c) 健康成人被験者は，24 時間尿量及び尿中クレアチニン濃度測定，d) 透析前，e) 透析後

2.7.6.3.13.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.13-3 に外国人末期腎臓病患者及び健康成人 (クレアチニンクリアランス≥75 mL/min) を対象に，デュロキセチンとして 60 mg (20 mg カプセル 3 カプセル) を単回投与した後の血漿中デュロキセチンの薬物動態パラメータを示す．表 2.7.6.3.13-4 に，デュロキセチン薬物動態パラメータの健康成人と末期腎臓病患者との間の統計解析結果を示す．幾何平均に対する比の 90%信頼区間を用いた検定の結果, 末期腎臓病患者において健康成人と比較して $t_{1/2}$ には有意な差は認められなかったものの，Cmax，$AUC_{0-\infty}$はいずれも約 2 倍に増大し，それぞれ有意差が認められた．

末期腎臓病患者及び健康成人被験者より採取した血漿に [^{14}C]-デュロキセチンを添加して超遠心法により測定した *in vitro* 血漿たん白結合率を表 2.7.6.3.13-5 に示す．末期腎臓病患者における平均結合率は 95.7%，健康成人における平均結合率は 96.5%であり，両群の間で有意な差はなく (p = 0.135)，デュロキセチンの血漿たん白結合は末期腎臓病による影響を受けないことが示された．

表 2.7.6.3.13-3　健康成人及び末期腎臓病患者における単回投与後のデュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n = 12)	末期腎臓病患者 (n = 12)
Tmax (hr)	4.07 (4.00～8.00)	5.00 (4.00～8.00)
Cmax (ng/mL)	34.4 (53)	73.4 (52)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	672 (92)	1483 (81)
$t_{1/2}$ (hr)	12.8 (9.0～26.3)	11.2 (7.5～34.9)

算術平均 [CV (%)]，薬物動態パラメータ (Cmax，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
投与量 : 60 mg，Tmax : 中央値 (最小値～最大値)，$t_{1/2}$: 調和平均 (最小値～最大値)

表 2.7.6.3.13-4　デュロキセチン薬物動態パラメータの健康成人と末期腎臓病患者との間の統計解析結果

薬物動態パラメータ		幾何平均	幾何平均の比 末期腎臓病患者 / 健康成人	幾何平均の 比の 90% 信頼区間	p 値
Cmax (ng/mL)	末期腎臓病患者 健康成人	65.88 30.59	2.15	(1.50, 3.10)	0.0015*
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	末期腎臓病患者 健康成人	1163.86 535.77	2.17	(1.35, 3.50)	0.0105*
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	末期腎臓病患者 健康成人	1198.54 554.08	2.16	(1.35, 3.46)	0.0100*
$t_{1/2}$ (hr)	末期腎臓病患者 健康成人	12.89 13.32	0.97	(0.71, 1.31)	0.8517

薬物動態パラメータ (Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
p : 有意確率，* : 有意差あり ($p<0.05$)

表 2.7.6.3.13-5　健康成人及び末期腎臓病患者における [^{14}C]-デュロキセチンの *in vitro* 血漿たん白結合率

パラメータ	健康成人 (n = 12)	末期腎臓病患者 (n = 12)	p 値
血漿たん白結合率	96.5% (94.0%～97.9%)	95.7% (92.3%～96.9%)	0.135

算術平均値 (最小値～最大値)，p : 有意確率

安全性

表 2.7.6.3.13-6 にデュロキセチン投与後の有害事象を示す．24 症例中 22 例の被験者に計 22 件の有害事象が報告された．末期腎臓病患者 1 例については，凝固による血液透析の不具合を

改善するため，外科的処置が必要であった (凝固障害として分類)．これは治験薬に関連する有害事象ではないと考えた．

表 2.7.6.3.13-7 に治験薬に関連する可能性のある有害事象を示す．治験薬に関連する有害事象である悪心，下痢，嘔吐は末期腎臓病患者において健康成人よりも頻度が高いと考えられた．悪心及び嘔吐は投与前の末期腎臓病患者であまり観察されないことから，悪心及び嘔吐は治験薬に関連する有害事象であることが示唆された．

表 2.7.6.3.13-6　デュロキセチン投与後の有害事象

	末期腎臓病患者 (n = 12)		健康成人 (n = 12)	
有害事象	被験者数	発現件数	被験者数	発現件数
腹痛	1	1	1	1
凝固障害	1	1	0	0
下痢	4	4	1	1
浮動性めまい	1	1	1	1
悪心	4	4	1	1
発疹	1	1	0	0
傾眠	1	1	1	1
外科手術手技	1	1	0	0
嘔吐	3	3	0	0

COSTART

表 2.7.6.3.13-7　デュロキセチンに関連する可能性のある有害事象

	末期腎臓病患者 (n = 12)		健康成人 (n = 12)	
有害事象	被験者数	発現件数	被験者数	発現件数
腹痛	0	0	1	1
下痢	4	4	1	1
浮動性めまい	1	1	1	1
悪心	4	4	1	1
傾眠	1	1	1	1
嘔吐	3	3	0	0

COSTART

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査の結果，末期腎臓病患者において投与前と比較し，臨床上問題のある変化はみられなかった．

投与後 6 時間あるいは 12 時間において血圧のわずかな上昇が末期腎臓病患者及び健康成人に認められた．しかしながら，これらの変動は，臨床上問題になるものではないと考えられる．また Cmax と起立性血圧変化との間に相関は認められなかった．

末期腎臓病患者及び健康成人においてデュロキセチン投与後の QTc 間隔に有意な変化は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.3.13.3 結論

外国人末期腎臓病患者及び健康成人を対象に，デュロキセチン 60 mg を空腹時条件下で単回経口投与し，両者の薬物動態を比較した．その結果，末期腎臓病患者において健康成人と比較して $t_{1/2}$ には有意な差は認められなかったものの，Cmax，AUC はいずれも約 2 倍に増大し，それぞれ有意差が認められた.

末期腎臓病患者において悪心，下痢，嘔吐の発現頻度は高くなる傾向が認められたが，重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.3.14 授乳婦における PK 試験

添付資料 5.3.3.3-05

2.7.6.3.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.14-1 及び表 2.7.6.3.14-2 に示す.

表 2.7.6.3.14-1　授乳婦における PK 試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-EW-SBCS
目　　的	主要目的：授乳中の女性における血漿中及び乳汁中のデュロキセチンの薬物動態を検討することとした. 副次目的：デュロキセチン反復投与時の薬物濃度の乳汁/血漿比を評価し，母親がデュロキセチン治療を受けた場合に，新生児が乳汁を介して摂取する薬物量を検討することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検試験 (反復).
対　　象	出産後少なくとも 12 週間を経過した授乳中の健康女性 (22～35 歳)
症　例　数	目標症例数：6 例 登録：6 例，完了：6 例，薬物動態評価対象：6 例，安全性評価対象：6 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CT515188)
用法・用量	デュロキセチンとして 40 mg を，1 日 2 回食後反復経口投与 (4 日目は朝投与のみ).
投与期間	3.5 日間投与
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・坐位血圧，臥位・坐位脈拍数)，体重，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査)，診察，うつ病評価尺度 (エジンバラ産後うつ病質問表，BDI-II)，有害事象 ・血漿中及び乳汁中デュロキセチン濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した．4 日目朝投与後の定常状態における薬物動態パラメータ (Cmax,ss，Tmax，$AUC_{0\text{-}12,ss}$，Cav,ss，CL/F) を算出した．さらに乳児が乳汁から摂取する薬物量について推定した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.14-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	入院時	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目 [投与後経過時間 (hr)]							試験終了後
						0	1	2	3	6	9	12	
投薬			○	○	○	○							
診察	○	○											○
臨床検査	○	○			○								○
臥位・坐位血圧, 臥位・坐位脈拍数	○	○			○								○
体重	○	○											○
体温		○			○								○
心電図	○												○
妊娠検査	○	○											○
うつ進行度	○		○[a)]		○[a)]								○[a)]
血漿中濃度						○	○	○	○	○	○	○	
乳汁中濃度						○	○	○	○	○	○	○	

a) BDI-II のみ

2.7.6.3.14.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.14-3 に授乳中の健康女性を対象に，デュロキセチンとして 40 mg を 1 日 2 回 3 日間経口投与し，4 日目の朝投与後の血漿中及び乳汁中デュロキセチンの薬物動態パラメータを示す．乳汁中濃度は血漿中に比べ低く，乳汁中の Cmax,ss は血漿中の Cmax,ss の 1/3 (算術平均の比) であった．血漿中 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ に対する乳汁中 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ の比を表 2.7.6.3.14-4 に示す．乳汁中 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ は血漿中 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ の 1/4 (幾何平均の比) であった．

乳児の 1 日摂取量を推定した結果を表 2.7.6.3.14-5 に示す．また体重当たりに換算した乳児の 1 日摂取量を推定した結果を表 2.7.6.3.14-6 に示す．1 日摂取量は約 7 μg (範囲：4～15 μg) であり，母体の投与量 (80 mg) の約 10000 分の 1 であった．また体重当たりの推定摂取量は約 2 μg/kg/day であり，母体の投与量の 0.14%であった．

表 2.7.6.3.14-3　血漿中及び乳汁中における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	算術平均値 ± 標準偏差 [CV (%)]	
	乳汁 (n = 6)	血漿 (n = 6)
Cmax,ss (ng/mL)	19.2 ± 10.4 (54.3)	57.9 ± 23.6 (40.8)
Tmax (hr)	3.11 (0.00-5.65)[a)]	6.00 (6.00-9.00)[a)]
$AUC_{0\text{-}12,ss}$ (ng·hr/mL)	138 ± 82.5 (59.9)	510 ± 216 (42.4)
Cav,ss (ng/mL)[b)]	11.9 ± 7.10 (59.7)	42.5 ± 18.0 (42.4)
CL/F (L/hr)	―	97.9 ± 60.0 (61.3)

薬物動態パラメータ (Cmax,ss，Cav,ss，$AUC_{0\text{-}12,ss}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，― : 算出せず
a) 中央値 (範囲) b) Cav,ss = $AUC_{0\text{-}12,ss}$ / Tlast (Tlast : 最終測定可能時間)

表 2.7.6.3.14-4　血漿中 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ に対する乳汁中 $AUC_{0\text{-}12,ss}$ の比

試料	n	$AUC_{0\text{-}12,ss}$ の幾何平均 (ng·hr/mL)	幾何平均の比 (乳汁/血漿)	比の 90%信頼区間
乳汁	6	115.4	0.249	0.176～0.354
血漿	6	463.0		

$AUC_{0\text{-}12,ss}$ はデュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.14-5　乳児の推定摂取量 (µg/day)

	摂取量 (µg/day)	母体の投与量に対する乳汁量の割合 (%)
算術平均	7.41	0.00926
標準偏差	4.55	0.00569
範囲	3.63-15.3	0.00453-0.0191

摂取量はデュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.14-6　体重当たりに換算した乳児の推定摂取量 (µg/kg/day)

	摂取量 (µg/kg/day)	母体の投与量に対する乳汁量の割合 (%)
算術平均	1.72	0.141
標準偏差	1.03	0.0818
範囲	0.590-3.05	0.0570-0.249

摂取量はデュロキセチン遊離塩基の値として表示

安全性

有害事象は 35 件報告され，6 症例の全ての被験者において少なくとも 1 件の有害事象が報告された．表 2.7.6.3.14-7 にデュロキセチンに関連する可能性のある有害事象を示す．治験薬と関連する可能性がある有害事象で最も頻度が高かったのは，浮動性めまい，悪心，疲労であった．報告された全ての有害事象は 1 件を除き軽度であった．1 症例の被験者で 4 日目の朝に観察された頭痛は中等度のものであり，パラセタモールの投薬が行われ，4.5 時間以内には改善が認められた．

表 2.7.6.3.14-7　デュロキセチンに関連する可能性のある有害事象

有害事象	被験者数	発現件数
浮動性めまい	4	5
悪心	3	5
疲労	2	4
失見当識	2	2
睡眠障害	1	2
下腹部痛	1	1
食欲不振	1	1
口内乾燥	1	1
咽喉乾燥	1	1
異常感	1	1
頭痛	1	1
心拍数増加	1	1
不眠症	1	1
散瞳	1	1
斑状皮疹	1	1
そう痒性皮疹	1	1
振戦	1	1

MedDRA (Ver.8.0)

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査の結果，正常範囲外の値が認められる場合があったが，臨床上問題となる変化ではないと判断した．生理学的検査の結果，投与前と比較し投与 3 日目の血圧は上昇し，心拍数はわずかに増加した．全ての被験者において試験終了後の血圧は正常範囲内であった．心電図及びうつ病評価尺度を測定した結果，臨床上問題となる変化はみられなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.14.3 結論

授乳中の健康女性におけるデュロキセチンの薬物動態は，他の試験における健康女性の薬物

動態と同様であった．乳汁中のデュロキセチンの $AUC_{0\text{-}12,ss}$ は血漿中の 4 分の 1 であった．乳児が摂取する推定量は母体の投与量に比べ約 10000 分の 1 であり，体重当たりに換算した場合では約 0.14%であった．授乳中の健康女性で観察された有害事象は，他の試験において健康女性に観察されたものと同様であった．

2.7.6.3.15 デシプラミンとの薬物相互作用試験

添付資料 5.3.3.4-01

2.7.6.3.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.15-1 及び表 2.7.6.3.15-2 に示す.

表 2.7.6.3.15-1　デシプラミンとの薬物相互作用試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMAZ
目　　的	主要目的：デシプラミンの薬物動態に及ぼすデュロキセチンの影響及びデュロキセチンの初回量を 40 mg 1 日 2 回としたときの忍容性を検討することとした. 副次目的：60 mg 1 日 2 回投与時の定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態，及びその性差について検討することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検試験 (反復).
対　　象	健康成人 (21～63 歳)
症　例　数	目標症例数：最大 18 例 登録：17 例，完了：14 例 (男性 7 例，女性 7 例)，デシプラミン薬物動態評価対象：13 例 (男性 6 例，女性 7 例)，デュロキセチン薬物動態評価対象：14 例 (男性 7 例，女性 7 例)
使 用 薬 剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号：CT15688) デシプラミン　50 mg 錠　(包装品の製造番号：3000251)
用 法 ・ 用 量	デシプラミン：1 日目と 21 日目に 50 mg 空腹時単回経口投与 デュロキセチン：40 mg 1 日 2 回 6 日間投与後，60 mg 1 日 2 回 15 日間投与．40 mg 1 日 2 回投与で忍容性が得られない被験者の場合には，20 mg 1 日 2 回を最大 5 回まで投与．デュロキセチン単独投与では食事の制限は設けず.
投 与 期 間	デュロキセチン：21 日間 デシプラミン：2 回投与
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，妊娠検査)，心電図，診察，有害事象 ・血漿中デュロキセチン濃度，血漿中デシプラミン濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法により算出した．デシプラミンについては Cmax，Tmax，λz，$t_{1/2}$，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，Vz/F を算出し，デュロキセチンについては定常状態における Cmax，Tmax，$AUC_{0-\tau}$，CL/F，Cmin，Cav を算出した． 統計解析として，デシプラミン，デュロキセチンの薬物動態パラメータ及び安全性の評価指標を混合効果モデルにより解析した (検定の有意水準は両側 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.15-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	観察・検査時期 (日)												試験終了後
	1	2～7	8～13	14～17	18	19	20	21	22～26	27	28	29	
デシプラミン投薬	○							○					
デュロキセチン投薬			○[a)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]		
生理学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○[c)]	○	○	○	○
診察													○
臨床検査	○				○					○		○	
心電図	○						○	○			○	○	
血漿中デシプラミン濃度	○[d)]	○[d)]						○[e)]	○[e)]	○[e)]	○[e)]	○	
血漿中デュロキセチン濃度							○[f)]	○[f)]					

a) 40 mg 1 日 2 回 (ただし，40 mg 1 日 2 回の忍容性が得られない被験者の場合は，20 mg 1 日 2 回を最大 5 回まで投与を行う)
b) 60 mg 1 日 2 回
c) 22 日測定
d) 1 日目の投与前 (0)，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144 時間に測定
e) 21 日目の投与前 (0)，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144，168，192 時間に測定
f) 20 日目及び 21 日目の投与前 (0)，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12 時間に測定

2.7.6.3.15.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.15-3 に，単独投与時及び併用投与時のデシプラミンの薬物動態パラメータを示す．表 2.7.6.3.15-4 に，Tmax を除くデシプラミンの薬物動態パラメータについて，単独投与時及びデュロキセチン併用投与時における幾何平均，幾何平均の比 (デュロキセチン併用投与時/単独投与時)，比の 90%信頼区間，及び p 値を示す．デシプラミンの薬物動態に関しては Tmax 以外のパラメータに単独投与時とデュロキセチン併用投与時との間に有意差が認められ，デュロキセチン併用時のデシプラミンの Cmax 及び AUC は単独投与時に比べてそれぞれ 1.69 倍，2.94 倍に増大した. このことから, デュロキセチンは CYP2D6 の阻害作用をもつことが示唆された．表 2.7.6.3.15-5 に定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータを示す．表 2.7.6.3.15-6 に，デュロキセチンの薬物動態パラメータ (AUC，Cmax，及び CL/F) について，単独投与時及びデシプラミン併用投与時における幾何平均，幾何平均の比 (デシプラミン併用投与時/単独投与時)，比の 90%信頼区間，及び p 値を示す．定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態に関してはいずれのパラメータにも有意な差はなく，デシプラミン単回併用投与による影響を受けないことが示された．

表 2.7.6.3.15-3　デシプラミン単独投与時及びデュロキセチン併用投与時におけるデシプラミンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デシプラミン単独 (n = 13)	デュロキセチン併用 (n = 13)
Tmax (hr)	6.00 (3.00～8.05)	6.00 (3.00～12.23)
Cmax (ng/mL)	17.9 (38)	30.0 (34)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	569 (65)	1547 (40)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	623 (71)	1672 (43)
$t_{1/2}$ (hr)	24.6 (11.8～53.7)	44.0 (28.8～81.9)

投与量 : デュロキセチン 60 mg (1 日 2 回), デシプラミン 50 mg 単回
算術平均 [CV (%)]. Tmax : 中央値 (最小値～最大値), $t_{1/2}$: 平均値 (最小値～最大値)

表 2.7.6.3.15-4　デシプラミン単独投与時及びデュロキセチン併用投与時におけるデシプラミン薬物動態パラメータの幾何平均，幾何平均の比 (デュロキセチン併用投与時/単独投与時), 比の 90%信頼区間，及び p 値

薬物動態パラメータ	デシプラミン単独 (n = 13)	デュロキセチン併用 (n = 13)	幾何平均の比 a)	比の 90% 信頼区間	p 値
Cmax (ng/mL)	16.8	28.4	1.69	(1.58, 1.81)	<0.0001*
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	485.2	1426.5	2.94	(2.56, 3.37)	<0.0001*
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	522.1	1522.0	2.92	(2.55, 3.34)	<0.0001*
$t_{1/2}$ (hr)	22.4	41.6	1.86	(1.69, 2.05)	<0.0001*

p : 有意確率, * : 有意差あり
a) 対数変換値に基づいて解析を実施

表 2.7.6.3.15-5　デュロキセチン単独投与時及びデシプラミン併用投与時におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デュロキセチン単独 (n = 14)	デシプラミン併用 (n = 14)
Tmax (hr)	5.00 (3.00～8.05)	4.00 (3.00～6.00)
Cmax (ng/mL)[a)]	128 (54)	136 (64)
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)[a)]	1196 (56)	1292 (63)

投与量 : デュロキセチン 60 mg (1 日 2 回), デシプラミン 50 mg 単回
算術平均 [CV (%)]. Tmax : 中央値 (最小値～最大値)
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示.

表 2.7.6.3.15-6　デュロキセチン単独投与時及びデシプラミン併用投与時におけるデュロキセチン薬物動態パラメータの幾何平均，幾何平均の比 (デシプラミン併用投与時/単独投与時), 比の 90%信頼区間，及び p 値

薬物動態パラメータ	デュロキセチン単独 (n = 14)	デシプラミン併用 (n = 14)	幾何平均の比 [a)]	比の 90%信頼区間	p 値
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1020.7	1045.7	1.02	(0.94, 1.11)	0.61
Cmax (ng/mL)	111.1	110.7	1.00	(0.91, 1.09)	0.95
CL/F	58.8	57.5	0.98	(0.90, 1.06)	0.63

薬物動態パラメータ ($AUC_{0-\tau}$, Cmax) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，p : 有意確率
a) 対数変換値に基づいて解析を実施

安全性

16 例の被験者のうち 12 例の被験者にデュロキセチンに関連すると考えられる有害事象がみられた．表 2.7.6.3.15-7 にデュロキセチンと関連する可能性のある有害事象を示す．デュロキセチン 40 mg から 20 mg に減量が必要だった被験者は 1 例のみであり，この被験者は初回投与 60 分後に嘔吐が認められた．女性被験者 1 例にデュロキセチンに関連する有害事象が認められ投与を中止した．この被験者は投与後 5 日間にわたって，倦怠感，神経過敏，思考異常が続いた．また仕事及び運転中の集中力の欠如が認められた．全ての症状はデュロキセチン投与中止後 48 時間以内に対症療法の必要なく改善した．全症例における有害事象において頻度が高かったのは，無力症，悪心，神経過敏，傾眠，頭痛であった．ほとんどの有害事象が 40 mg 1 日 2 回投与時に観察された．悪心及び嘔吐も 40 mg 1 日 2 回投与時に観察された．複数回の悪心を観察した被験者が存在した．また悪心の大多数 (>80%) は初回投与後 3 日以内に発現した．有害事象の報告数は 40 mg から 60 mg への増量によりほとんど変化しなかった．2 例の被験者においては異常な夢により 60 mg 1 日 2 回投与を中止した．表 2.7.6.3.15-8 にデシプラミンと関連する有害事象を示す．デシプラミン単独投与時とデュロキセチン併用投与時と比較し，併用投与時に頻脈が 1 件観察されたが，デシプラミンに関連する可能性のある有害事象の頻度はあまり変わらないと考えられた．表 2.7.6.3.15-9 にデュロキセチンと関連する可能性のある有害事象を性別に示す．有害事象は男性よりも女性で起こりやすい傾向が認められた．特に頭痛，悪心，無力症，神経過敏が女性で起こりやすい傾向があった．有害事象が認められなかった被験者数は，女性では 9 例中 1 例であったのに対し，男性では 7 例中 3 例であった．被験者 1 例に治験薬に関連する思考異常がみられ試験中止となった．

表 2.7.6.3.15-7　デュロキセチンと関連する可能性のある有害事象

有害事象	デュロキセチン (40 mg)	デュロキセチン (60 mg)	デュロキセチン (60 mg) + デシプラミン (50 mg)
異常な夢	0	2	0
射精異常	1	0	0
視覚異常	0	1	0
弱視	1	0	0
食欲不振	1	0	0
無力症	5	3	0
色盲	1	0	0
咳嗽増加	0	1	0
浮動性めまい	0	2	1
口内乾燥	2	0	0
多幸症	1	0	0
頭痛	3	4	0
食欲亢進	1	0	0
不眠症	1	1	0
リビドー減退	2	0	0
肝機能検査	0	1	0
倦怠感	1	0	0
散瞳	1	0	0
悪心	5	0	0
神経過敏	4	1	0
傾眠	3	1	0
味覚倒錯	2	0	0
思考異常	2	0	0
振戦	2	1	0
開口障害	0	0	0
尿異常	1	1	0
嘔吐	1	0	0

COSTART

表 2.7.6.3.15-8　デシプラミンと関連する有害事象

有害事象	デシプラミン単独	デュロキセチン +デシプラミン
咳嗽増加	1	0
鼻炎	1	0
排尿困難	1	0
頭痛	2	0
頻脈	0	1
浮動性めまい	1	1

COSTART

表 2.7.6.3.15-9　性別のデュロキセチンと関連する可能性のある有害事象

有害事象	男性 (n = 7)		女性 (n = 9)	
	被験者数	件数	被験者数	件数
異常な夢	0	0	2	2
射精異常	1	1	0	0
視覚異常	0	0	1	1
弱視	1	1	0	0
食欲不振	0	0	2	2
無力症	2	2	4	13
色盲	1	1	0	0
咳嗽増加	1	1	0	0
浮動性めまい	1	1	2	2
口内乾燥	0	0	2	2
多幸症	1	1	0	0
頭痛	1	1	4	9
食欲亢進	0	0	1	1
不眠症	0	0	1	2
リビドー減退	1	1	1	1
肝機能検査	1	1	0	0
倦怠感	0	0	1	1
散瞳	0	0	1	1
悪心	1	1	4	7
神経過敏	0	0	4	9
傾眠	2	2	2	3
味覚倒錯	0	0	2	2
思考異常	1	1	1	1
振戦	1	1	2	2
尿異常	1	1	1	1
嘔吐	0	0	1	1
件数/被験者数の平均	2.6		7.0	

COSTART

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

被験者 1 例において, AST 及び ALT の上昇がデュロキセチン最終投与日の測定値から観察された (投与前：AST = 19，ALT = 17，投与最終日：AST = 201，ALT = 78)．この被験者は症状の変化を伴っておらず, また試験終了後 16 日目の検査値は正常範囲内であった (AST = 24, ALT = 32)．肝代謝酵素の上昇はデュロキセチンに関連する可能性のある有害事象として分類された．

心電図検査の結果，臨床上問題となる変化は認められなかった．生理学的検査の結果，デシプラミン単独投与時と比較し，デュロキセチン併用時に臥位収縮期及び拡張期血圧の上昇 (それぞれ 11 及び 5 mmHg) 及び立位心拍数のわずかな増加 (7 bpm) が認められた．またデュロキセチン単独投与時と比較し，デシプラミン併用時に立位心拍数の増加 (11 bpm) が認められた．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.15.3 結論

デュロキセチン併用時のデシプラミンの Cmax 及び AUC は単独投与時に比べてそれぞれ 1.69 倍，2.94 倍に増大した．このことから，デュロキセチンは CYP2D6 の阻害作用をもつことが示唆された．一方，定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態に関しては，デシプラミン単回併用投与による影響を受けないことが示された．またデュロキセチン単独投与時及びデシプラミン単回併用投与時の忍容性が確認された．

2.7.6.3.16 ロラゼパムとの薬物相互作用試験

添付資料 5.3.3.4-02

2.7.6.3.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.16-1 及び表 2.7.6.3.16-2 に示す.

表 2.7.6.3.16-1　ロラゼパムとの薬物相互作用試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-BD-HMBD
目　的	主要目的：ロラゼパムの薬物動態及び薬効に及ぼす定常状態におけるデュロキセチンの影響を検討することとした. 副次目的:精神運動性機能及び認知能に及ぼす定常状態におけるデュロキセチンの影響の検討,及びデュロキセチン単独及びロラゼパム併用投与時の安全性を確認することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化二重盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験
対　象	健康成人 (男性 26～44 歳，女性 21～45 歳)
症　例　数	目標症例数：16 例 登録：16 例，完了：16 例 (男性 8 例，女性 8 例)
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤　(包装品の製造番号:CT00330030) デュロキセチン 20 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CT00330029) ロラゼパム 2 mg 錠　(包装品の製造番号：G2378A)
用法・用量	・デュロキセチン 60 mg 又はプラセボ を 1 日目から 3 日目まで 1 日 2 回食後投与，4 日目朝空腹時投与，4 日目夜食後投与，5 日目から 7 日目まで 1 日 2 回食後投与，8 日目朝空腹時投与 ・ロラゼパムを 5 日目から 7 日目まで 2 mg を 1 日 2 回食後投与後，8 日目に 2 mg を朝空腹時投与
投与期間	デュロキセチン又はプラセボ：7.5 日間 ロラゼパム：3.5 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数)，体温，身長，体重)，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査)，診察，有害事象 ・血漿中デュロキセチン濃度，血漿中ロラゼパム濃度 ・薬力学検査：4 日目及び 8 日目の朝投与 6 時間後における immediate word recall (IWR) 及び delayed word recall (DWR)．4，5，8 日目の朝投与 3，6，12 時間後及び 5 日目の投与前における critical flicker fusion threshold (CFFT)，multiple choice reaction time (MCRT)，digit symbol substitution test (DSST)，bond and lader visual analogue scale (B&L VAS)
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い，各期ロラゼパムについて 8 日目の血漿中濃度データから，デュロキセチンについては 4 日目と 8 日目の血漿中濃度データから，定常状態における Cmax，Cmin，Tmax，Cav，$AUC_{0-\tau}$，$t_{1/2}$，CL/F，PTF を算出した. 統計解析として，ロラゼパムの薬物動態パラメータに及ぼすデュロキセチン併用投与の影響を分散分析により評価した．また 2 群間での薬効の比較を分散分析により評価した．薬力学検査結果を分散分析により投与群間で比較した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.16-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前日	第 1 期及び第 2 期 (日)								試験終了後 [a]
			1	2	3	4	5	6	7	8	
ロラゼパム投薬							○	○	○	○	
デュロキセチン又はプラセボ投薬			○	○	○	○	○	○	○	○	
診察	○	○									○[b]
臥位･立位血圧，臥位･立位心拍数	○	○	○[c]	○[c]	○[c]	○[c]	○[c]	○[c]	○[c]	○[c]	○[b]
体温，身長，体重	○	○									○[d]
心電図	○	○	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[b]
臨床検査	○	○				○	○				○
血漿中ロラゼパム濃度									○[f]	○[g]	
血漿中デュロキセチン濃度					○[f]	○[h]			○[f]	○[g]	
IWR，DWR		○				○[i]				○[i]	
CFFT，MCRT，DSST，B&L VAS		○				○[j]	○[k]			○[j]	

a) 第 1 期終了後，少なくとも 10 日間の washout 期間を設定
b) 第 1 期終了後，及び第 2 期の 10 日目
c) 朝投与後 0，6，12 時間に測定
d) 第 2 期の 10 日目 (身長測定は除外，心電図は退院前)
e) 朝投与後 0，6 時間に測定
f) 夕投与前に測定
g) 投与後 0，1，2，3，4，6，8，12，24，36，48 時間に測定
h) 投与後 0，2，3，6，8，12 時間に測定
i) 投与後 6 時間に測定
j) 投与後 3，6，12 時間に測定
k) 投与後 0，3，6，12 時間に測定

2.7.6.3.16.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.16-3 に，ロラゼパムの薬物動態パラメータを示す．表 2.7.6.3.16-4 に，ロラゼパムの薬物動態パラメータについて，ロラゼパム単独投与時及びデュロキセチン併用投与時における幾何平均，幾何平均の比 (デュロキセチン併用投与時/単独投与時)，及び比の 90%信頼区間を示す．ロラゼパムでは，Cmax，$AUC_{0-\tau}$ 及び $t_{1/2}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ 1.04～1.27，1.00～1.16，1.01～1.21 であった．

表 2.7.6.3.16-5 にデュロキセチンの薬物動態パラメータを示す．表 2.7.6.3.16-6 に，デュロキセチンの薬物動態パラメータについて，デュロキセチン単独投与時及びロラゼパム併用投与時における幾何平均，幾何平均の比 (ロラゼパム併用投与時/単独投与時)，及び比の 90%信頼区間を示す．デュロキセチンでは，Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.90

～1.17，0.96～1.14 であった．

これらの結果から，デュロキセチン及びロラゼパムを併用投与したときの両薬物の定常状態における薬物動態パラメータはそれぞれを単独投与した場合と比べて差はなく，両者には薬物動態の点からみて臨床的に重要な相互作用はないことが示唆された．

表 2.7.6.3.16-3　ロラゼパムを単独投与あるいはデュロキセチンと併用投与したときのロラゼパムの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ロラゼパム単独	デュロキセチン併用
Tmax (hr)	2 (1～4)	1 (0.933～4)
Cmax (ng/mL)	42.9 (24)	49.8 (26)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	378 (34)	409 (34)
$t_{1/2}$ (hr)	15.8 (8.04～28.8)	17.4 (9.43～30.3)

投与量：デュロキセチン 60 mg，ロラゼパム 2 mg
算術平均 [CV (%)]，あるいは算術平均 (最小値～最大値)，n = 16，Tmax：中央値 (最小値～最大値)

表 2.7.6.3.16-4　ロラゼパムを単独投与あるいはデュロキセチンと併用投与したときのロラゼパムの薬物動態パラメータの幾何平均，幾何平均の比 (デュロキセチン併用投与時/単独投与時)，比の 90%信頼区間

薬物動態 パラメータ	ロラゼパム 単独 (n = 16)	デュロキセチン 併用 (n = 16)	幾何平均 の比 [a)]	幾何平均の比の 90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	41.74	48.06	1.151	(1.041，1.273)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	357	385.6	1.08	(1.003，1.164)
$t_{1/2}$ (hr)	15.05	16.59	1.102	(1.006，1.207)

a) 対数変換値に基づいて解析を実施

表 2.7.6.3.16-5　デュロキセチンを単独投与あるいはロラゼパムと併用投与したときのデュロキセチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デュロキセチン単独	ロラゼパム併用
Tmax (hr)	6 (3～8)	6 (3～8)
Cmax (ng/mL)[a)]	115 (50)	115 (44)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)[a)]	995 (40)	1042 (42)

投与量：デュロキセチン 60 mg，ロラゼパム 2 mg
算術平均 [CV (%)]，n = 16，Tmax：中央値 (最小値～最大値)
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.16-6　デュロキセチンを単独投与あるいはロラゼパムと併用投与したときのデュロキセチンの薬物動態パラメータの幾何平均，幾何平均の比 (ロラゼパム併用投与時/単独投与時)，比の 90%信頼区間

薬物動態 パラメータ	デュロキセチン 単独 (n = 16)	ロラゼパム 併用 (n = 16)	幾何平均 の比 [a)]	幾何平均の比の 90%信頼区間
Cmax (ng/mL)[b)]	103.7	106.4	1.026	(0.8972，1.173)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)[b)]	920.7	965.2	1.048	(0.9629，1.141)

a) 対数変換値に基づいて解析を実施 b) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

薬力学検査

ロラゼパムとデュロキセチン併用による薬力学的相互作用を検討した．薬力学に及ぼす影響の検討として，1 日目~4 日目のデュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与時及び 5 日目~8 日目のデュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与時の中枢神経系への影響を以下の方法により，4 日目 (投与後 3，5.75 及び 12 時間)，5 日目 (投与前，投与後 3，6 及び 12 時間)，8 日目 (投与後 3，5.75 及び 12 時間) にそれぞれ評価し，4 日目のデュロキセチンとプラセボとの間, 及び 5 日目と 8 日目の (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間の差を統計的に解析した (t 検定).

ビジュアルアナログスケール (以下，VAS) 評価

- alertness score，contentedness score，calmness score

精神運動検査

- Critical Flicker Fusion Threshold Test
- Digit Symbol Substitution Test
- Multiple Choice Reaction Time
  (motor reaction time，recognition reaction time，total reaction time)

以下の記憶力検査について, 4 日目 (投与後 5.75 時間), 8 日目 (投与後 5.75 時間) に評価し，4 日目のデュロキセチンとプラセボとの間, 及び 8 日目の (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間の差を統計的に解析した (t 検定).

- Immediate Word Recall
- Delayed Word Recall

表 2.7.6.3.16-7，表 2.7.6.3.16-8 及び表 2.7.6.3.16-9 に VAS (alertness score，contentedness score，calmness score) の各結果を示す.

alertness score では, 4 日目, いずれの時間でプラセボとの間に有意差がみられた (3 時間:+50%, p≤0.047，5.75 時間：+67%，p≤0.009，12 時間：+56%，p≤0.01)．5 日目，(デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で，投与後 3 時間に有意差 (+25%，p≤0.008) がみられたが，8 日目はいずれの時間にも有意差はみられなかった.

contentedness score では，4 日目，デュロキセチンはプラセボに比し増大がみられ，いずれの

時間にも有意差がみられた (3 時間 : +44%, p≤0.031, 5.75 時間 : +43%, p≤0.005, 12 時間 : +54%, p≤0.016). 5 日目, (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で, 投与後 3, 6 及び 12 時間に有意差がみられた (3 時間 : +31%, p≤0.011, 6 時間 : +39%, p≤0.002, 12 時間 : +35%, p≤0.001). 8 日目は 12 時間にのみ有意差がみられた (+29%, p≤0.038).

calmness score では, 4, 5 及び 8 日目の全ての時間で有意差はみられなかった.

表 2.7.6.3.16-10 に Critical Flicker Fusion Threshold Test の結果を示す. 4, 5 及び 8 日目の全ての時間で有意差はみられなかった.

表 2.7.6.3.16-11 に Digit Symbol Substitution Test の結果を示す. 4 日目, デュロキセチンはプラセボに比しスコア減少が観察され, 投与後 3 及び 12 時間にプラセボとの間で有意差がみられた (3 時間 : -9%, p≤0.002, 12 時間 : -12%, p≤0.001). 5 日目, (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) の間で, 投与後 3, 6 及び 12 時間に有意差がみられた (3 時間 : -15%, p≤0.0001, 6 時間 : -11%, p≤0.006, 12 時間 : -8%, p≤0.004). 8 日目は投与後 3 及び 12 時間に有意差がみられた (3 時間 : -8%, p≤0.013, 12 時間 : -8%, p≤0.025).

表 2.7.6.3.16-12, 表 2.7.6.3.16-13 及び表 2.7.6.3.16-14 に Multiple Choice Reaction Time (motor reaction time, recognition reaction time, total reaction time) の結果を示す.

motor reaction time では, 4 日目, デュロキセチンとプラセボとの間に有意差はみられなかった. 5 日目, (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で, 投与後 3 及び 6 時間に有意差がみられた (3 時間 : +28%, p≤0.006, 6 時間 : +27%, p≤0.0001). 8 日目, (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で, 投与後 3 及び 12 時間に有意差がみられた (3 時間 : +18%, p≤0.003, 12 時間 : +12%, p≤0.02).

recognition reaction time では, 4 日目, デュロキセチンとプラセボとの間に有意差はみられなかった. 5 日目 (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で有意差はみられなかった. 8 日目 (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で, 投与後 5.75 時間に有意差がみられた (+4%, p≤0.039).

total reaction time では, 4 日目, デュロキセチンとプラセボとの間で 12 時間に有意差がみられた (+4%, p≤0.048). 5 日目, (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で, 投与後 3 及び 6 時間に有意差がみられた (3 時間 : +13%, p≤0.027, 6 時間 : +14%, p≤0.0001). 8 日目, (デュロキセチン+ロラゼパム) と (プラセボ+ロラゼパム) との間で, 投与後 3, 5.75 及び 12 時間に有意差がみられた (3 時間 : +10%, p≤0.004, 5.75 時間 : +8%, p≤0.031, 12 時間 : +7%, p≤0.036).

表 2.7.6.3.16-15 及び表 2.7.6.3.16-16 に Immediate Word Recall, Delayed Word Recall の結果を示す. Immediate Word Recall 及び Delayed Word Recall には 4 日目, 8 日目いずれも有意差はみられなかった.

以上の結果から, VAS の評価では, alertness score 及び contentedness score にデュロキセチンとロラゼパムの併用による薬力学に及ぼす影響 (鎮静作用の増強) が確認されたが, 併用の初日である 5 日目に比べ, デュロキセチンとロラゼパム両薬剤の薬物動態が共に定常状態に達している 8 日目において, 薬力学に及ぼす影響は消失あるいは軽減した. Digit Symbol Substitution Test 及び Multiple Choice Reaction Time (motor reaction time, recognition reaction time, total reaction time)

にデュロキセチンとロラゼパムの併用による薬力学に及ぼす影響がみられ，鎮静作用の増強が確認された．なお，Critical Flicker Fusion Threshold Test においては，デュロキセチンとロラゼパムの併用による影響はみられなかった．記憶力検査では，デュロキセチンとロラゼパムの併用で変化はみられず，ロラゼパムの健忘作用に対しデュロキセチンは影響しないことが明らかとなった．

表 2.7.6.3.16-7　薬力学解析 [VAS (alertness score)] の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：mm)	プラセボ (単位：mm)		
4[a)]	3	N	16	16		
		算術平均値	40.31	26.76	+50%	0.047
		標準偏差	20.23	18.66		
		最小値	7.8	7		
		最大値	74.1	81.6		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	39.48	23.56	+67%	0.009
		標準偏差	20.66	19.27		
		最小値	4.7	4		
		最大値	71.2	85.3		
	12	N	16	16		
		算術平均値	37.53	24.01	+56%	0.010
		標準偏差	20.38	20.98		
		最小値	4.6	4.4		
		最大値	76	87.3		
5[b)]	0	N	16	16		
		算術平均値	38.76	26.03	+49%	0.003
		標準偏差	22.03	20.66		
		最小値	5.6	3.4		
		最大値	72.2	83.8		
	3	N	16	16		
		算術平均値	57.24	45.83	+25%	0.008
		標準偏差	17.89	17.64		
		最小値	26.2	15.3		
		最大値	84.6	80.2		
	6	N	16	16		
		算術平均値	51.63	42.15	+22%	0.066
		標準偏差	20.13	19.63		
		最小値	12	9		
		最大値	82.3	75.6		
	12	N	16	16		
		算術平均値	38.78	32.34	+20%	0.053
		標準偏差	19.89	21.41		
		最小値	5.2	3.6		
		最大値	72.4	72		
8[b)]	3	N	16	16		
		算術平均値	45.27	43.55	+4%	0.711
		標準偏差	19.6	18.38		
		最小値	6.1	13.6		
		最大値	77.7	74.7		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	43.79	44.58	-2%	0.814
		標準偏差	16.15	16.6		
		最小値	5.3	13		
		最大値	64.8	71.9		
	12	N	16	16		
		算術平均値	34.33	28.86	+19%	0.161
		標準偏差	20.04	23.39		
		最小値	4.9	3		
		最大値	87.4	78		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-8　薬力学解析 [VAS (contentedness score)] の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：mm)	プラセボ (単位：mm)		
4[a)]	3	N	16	16		
		算術平均値	30.24	20.95	+44%	0.031
		標準偏差	13.77	15.52		
		最小値	7.4	5.8		
		最大値	57.2	57.8		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	30.34	21.13	+43%	0.005
		標準偏差	15.48	17.47		
		最小値	9.2	3.4		
		最大値	68.8	74.2		
	12	N	16	16		
		算術平均値	30.08	19.58	+54%	0.016
		標準偏差	15.29	18.21		
		最小値	2.8	4		
		最大値	56.8	74		
5[b)]	0	N	16	16		
		算術平均値	28.85	21.21	+36%	0.024
		標準偏差	14.25	17.96		
		最小値	5.4	3.2		
		最大値	65	76		
	3	N	16	16		
		算術平均値	31.48	24	+31%	0.011
		標準偏差	10.78	16.4		
		最小値	10.8	3.4		
		最大値	53.8	68.2		
	6	N	16	16		
		算術平均値	31.01	22.25	+39%	0.002
		標準偏差	12.94	15.85		
		最小値	7.2	3		
		最大値	60.4	69.2		
	12	N	16	16		
		算術平均値	29.24	21.58	+35%	0.001
		標準偏差	13.41	16.56		
		最小値	7.6	3.2		
		最大値	63.6	69		
8[b)]	3	N	16	16		
		算術平均値	30.65	26.09	+17%	0.170
		標準偏差	12.85	16.61		
		最小値	5.4	4.2		
		最大値	56.4	57.4		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	30.88	26.96	+15%	0.285
		標準偏差	11.96	15.17		
		最小値	8	6.8		
		最大値	55.4	57		
	12	N	16	16		
		算術平均値	27.86	21.58	+29%	0.038
		標準偏差	16.15	17.83		
		最小値	4	3.2		
		最大値	72.2	68.2		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-9　薬力学解析 [VAS (calmness score)] の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：mm)	プラセボ (単位：mm)		
4[a)]	3	N	16	16	+4%	0.780
		算術平均値	27.69	26.5		
		標準偏差	17.87	19.84		
		最小値	4.5	6		
		最大値	66	73.5		
	5.75	N	16	16	+34%	0.090
		算術平均値	33	24.69		
		標準偏差	24.85	25.49		
		最小値	4.5	5		
		最大値	78.5	87.5		
	12	N	16	16	+13%	0.370
		算術平均値	30.16	26.69		
		標準偏差	20.07	25.38		
		最小値	5	3.5		
		最大値	78	94		
5[b)]	0	N	16	16	+11%	0.269
		算術平均値	24.97	22.47		
		標準偏差	14.73	16.36		
		最小値	4	3.5		
		最大値	59	67.5		
	3	N	16	16	-1%	0.974
		算術平均値	21.44	21.59		
		標準偏差	10.75	22.63		
		最小値	7.5	4		
		最大値	52	94		
	6	N	16	16	-12%	0.414
		算術平均値	22.41	25.47		
		標準偏差	11.41	22.3		
		最小値	5.5	10		
		最大値	45.5	96		
	12	N	16	16	-7%	0.630
		算術平均値	22.69	24.38		
		標準偏差	14.17	20.77		
		最小値	1.5	4		
		最大値	52.5	74.5		
8[b)]	3	N	16	16	-2%	0.921
		算術平均値	26.47	26.94		
		標準偏差	18.15	22.94		
		最小値	6.5	5.5		
		最大値	75.5	86.5		
	5.75	N	16	16	-4%	0.887
		算術平均値	27.78	28.63		
		標準偏差	13.77	22.33		
		最小値	4.5	7		
		最大値	50	80.5		
	12	N	16	16	+13%	0.485
		算術平均値	28.31	25.16		
		標準偏差	20.98	23.47		
		最小値	5	3.5		
		最大値	90	85		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-10　薬力学解析 (Critical Flicker Fusion Threshold Test) の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：hz)	プラセボ (単位：hz)		
4[a)]	3	N	16	16	-2%	0.351
		算術平均値	32.78	33.46		
		標準偏差	2.516	3.274		
		最小値	27.4	27.1		
		最大値	36.6	39.2		
	5.75	N	16	16	-1%	0.805
		算術平均値	32.83	33.03		
		標準偏差	2.522	2.52		
		最小値	27.4	28.9		
		最大値	38	37.3		
	12	N	16	16	-1%	0.722
		算術平均値	32.49	32.75		
		標準偏差	2.603	2.655		
		最小値	27.4	27.4		
		最大値	36.5	36.9		
5[b)]	0	N	16	16	+2%	0.132
		算術平均値	33.59	32.8		
		標準偏差	2.749	2.856		
		最小値	28.3	27.1		
		最大値	38.7	37		
	3	N	16	16	+1%	0.825
		算術平均値	31.93	31.74		
		標準偏差	3.005	2.858		
		最小値	24.5	25		
		最大値	36.4	36.1		
	6	N	16	16	-0.2%	0.925
		算術平均値	32.09	32.14		
		標準偏差	2.415	2.652		
		最小値	28.2	27.7		
		最大値	37.2	36.8		
	12	N	16	16	-1%	0.693
		算術平均値	32.31	32.54		
		標準偏差	2.553	2.926		
		最小値	27.7	26.7		
		最大値	38.8	36.7		
8[b)]	3	N	16	16	-1%	0.324
		算術平均値	33.59	32.85		
		標準偏差	2.934	3.191		
		最小値	28.8	25.9		
		最大値	41.3	39.3		
	5.75	N	16	16	-0.2%	0.900
		算術平均値	33.32	33.39		
		標準偏差	2.48	3.456		
		最小値	29	26.5		
		最大値	38.4	38.9		
	12	N	16	16	-1%	0.621
		算術平均値	33.07	33.34		
		標準偏差	2.497	3.134		
		最小値	28.4	27.2		
		最大値	39.1	37.6		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-11　薬力学解析 (Digit Symbol Substitution Test) の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン	プラセボ		
4[a)]	3	N	16	16		
		算術平均値	91	100.1	-9%	0.002
		標準偏差	23.52	25.56		
		最小値	40	50		
		最大値	120	131		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	93.81	98.5	-5%	0.142
		標準偏差	24.89	29.41		
		最小値	40	48		
		最大値	139	142		
	12	N	16	16		
		算術平均値	85.88	97.56	-12%	0.001
		標準偏差	21.09	34.87		
		最小値	39	42		
		最大値	115	146		
5[b)]	0	N	16	16		
		算術平均値	93.31	97.94	-5%	0.163
		標準偏差	24.51	30.63		
		最小値	40	43		
		最大値	137	144		
	3	N	16	16		
		算術平均値	73.81	86.63	-15%	0.000
		標準偏差	18.32	25.2		
		最小値	40	50		
		最大値	100	129		
	6	N	16	16		
		算術平均値	83.56	94.19	-11%	0.006
		標準偏差	23.67	27.58		
		最小値	39	53		
		最大値	133	136		
	12	N	16	16		
		算術平均値	90.75	98.88	-8%	0.004
		標準偏差	22.38	31.59		
		最小値	42	54		
		最大値	124	148		
8[b)]	3	N	16	16		
		算術平均値	86.63	94.06	-8%	0.013
		標準偏差	23.04	29.44		
		最小値	38	49		
		最大値	125	141		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	91.5	96.06	-5%	0.139
		標準偏差	25.45	29.8		
		最小値	42	46		
		最大値	133	141		
	12	N	16	16		
		算術平均値	90.5	98.69	-8%	0.025
		標準偏差	24.65	27.63		
		最小値	44	54		
		最大値	134	145		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-12　薬力学解析 [Multiple Choice Reaction Time (motor reaction time)] の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：ms)	プラセボ (単位：ms)		
4[a)]	3	N	16	16		
		算術平均値	266.5	257.5	+4%	0.368
		標準偏差	53.84	64.53		
		最小値	178	157		
		最大値	355	359		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	260.3	249.8	+4%	0.377
		標準偏差	48.75	80.21		
		最小値	174	111		
		最大値	328	402		
	12	N	16	16		
		算術平均値	257.4	241.2	+7%	0.241
		標準偏差	57.92	69.6		
		最小値	165	139		
		最大値	352	390		
5[b)]	0	N	16	16		
		算術平均値	271.4	242.1	+12%	0.002
		標準偏差	71.82	75.74		
		最小値	171	109		
		最大値	411	382		
	3	N	16	16		
		算術平均値	356.1	278.4	+28%	0.006
		標準偏差	129.6	84.62		
		最小値	199	151		
		最大値	616	451		
	6	N	16	16		
		算術平均値	336.4	265.1	+27%	0.000
		標準偏差	129.8	90.21		
		最小値	170	124		
		最大値	568	423		
	12	N	16	16		
		算術平均値	274.9	253.6	+8%	0.075
		標準偏差	88.67	75.13		
		最小値	143	121		
		最大値	458	391		
8[b)]	3	N	16	16		
		算術平均値	325.9	275.1	+18%	0.003
		標準偏差	93.47	81.51		
		最小値	166	130		
		最大値	524	406		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	318.3	283.4	+12%	0.060
		標準偏差	102.1	80.97		
		最小値	195	155		
		最大値	583	404		
	12	N	16	16		
		算術平均値	295.2	263.8	+12%	0.020
		標準偏差	82.67	81.6		
		最小値	154	143		
		最大値	449	414		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-13　薬力学解析 [Multiple Choice Reaction Time (recognition reaction time)] の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：ms)	プラセボ (単位：ms)		
4[a)]	3	N	16	16		
		算術平均値	334.1	327.8	+2%	0.244
		標準偏差	30.42	28.69		
		最小値	291	286		
		最大値	397	372		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	338.4	329.6	+3%	0.490
		標準偏差	32.39	37.24		
		最小値	295	270		
		最大値	408	395		
	12	N	16	16		
		算術平均値	344.6	337.3	+2%	0.405
		標準偏差	38.44	44.13		
		最小値	297	293		
		最大値	449	459		
5[b)]	0	N	16	16		
		算術平均値	328.6	320.6	+3%	0.370
		標準偏差	33.37	27.48		
		最小値	295	282		
		最大値	419	376		
	3	N	16	16		
		算術平均値	379.5	358.4	+6%	0.232
		標準偏差	45.26	53.7		
		最小値	319	296		
		最大値	498	483		
	6	N	16	16		
		算術平均値	355.5	337.6	+5%	0.098
		標準偏差	40.81	39.99		
		最小値	288	286		
		最大値	438	435		
	12	N	16	16		
		算術平均値	334.8	326	+3%	0.314
		標準偏差	26.97	34.49		
		最小値	295	268		
		最大値	402	422		
8[b)]	3	N	16	16		
		算術平均値	345.4	334.4	+3%	0.310
		標準偏差	37.73	39.22		
		最小値	276	286		
		最大値	407	413		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	345.1	331.9	+4%	0.039
		標準偏差	42.4	34.15		
		最小値	304	294		
		最大値	467	432		
	12	N	16	16		
		算術平均値	333.4	325.7	+2%	0.486
		標準偏差	40	44.39		
		最小値	293	267		
		最大値	437	422		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-14　薬力学解析 [Multiple Choice Reaction Time (total reaction time)] の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン (単位：ms)	プラセボ (単位：ms)		
4[a)]	3	N	16	16		
		算術平均値	600.4	585.5	+3%	0.156
		標準偏差	65.16	79.32		
		最小値	495	465		
		最大値	719	699		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	598.6	579.4	+3%	0.277
		標準偏差	61.44	94.38		
		最小値	485	412		
		最大値	687	730		
	12	N	16	16		
		算術平均値	602	578.4	+4%	0.048
		標準偏差	72.34	83.13		
		最小値	486	456		
		最大値	700	704		
5[b)]	0	N	16	16		
		算術平均値	600	562.6	+7%	0.001
		標準偏差	76.71	84.25		
		最小値	473	413		
		最大値	748	716		
	3	N	16	16		
		算術平均値	720.4	636.9	+13%	0.027
		標準偏差	165.4	100.5		
		最小値	492	479		
		最大値	1114	802		
	6	N	16	16		
		算術平均値	686.6	602.8	+14%	0.000
		標準偏差	133.9	110.7		
		最小値	515	416		
		最大値	926	787		
	12	N	16	16		
		算術平均値	609.9	579.5	+5%	0.065
		標準偏差	100.7	76.45		
		最小値	466	423		
		最大値	804	683		
8[b)]	3	N	16	16		
		算術平均値	671.3	609.3	+10%	0.004
		標準偏差	111.4	93.13		
		最小値	515	432		
		最大値	930	717		
	5.75	N	16	16		
		算術平均値	663.4	615.4	+8%	0.031
		標準偏差	126.7	92.6		
		最小値	523	467		
		最大値	986	743		
	12	N	16	16		
		算術平均値	628.7	589.6	+7%	0.036
		標準偏差	98.47	93.4		
		最小値	476	466		
		最大値	886	724		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-15　薬力学解析 (Immediate Word Recall Test) の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン	プラセボ		
4[a)]	5.75	N	16	16	0%	1.000
		算術平均値	59.75	59.75		
		標準偏差	8.071	8.528		
		最小値	45	44		
		最大値	72	74		
8[b)]	5.75	N	16	16	+1%	0.767
		算術平均値	51.5	50.75		
		標準偏差	13.63	12.29		
		最小値	25	25		
		最大値	69	73		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

表 2.7.6.3.16-16　薬力学解析 (Delayed Word Recall Test) の要約

投与日	時間 (hr)	要約統計量	処理		プラセボとの間の変化率	t 検定の p-値
			デュロキセチン	プラセボ		
4[a)]	5.75	N	16	16	-0.2%	0.732
		算術平均値	13.31	13.34		
		標準偏差	2.496	2.279		
		最小値	10	10		
		最大値	16	16		
8[b)]	5.75	N	16	16	-11%	0.333
		算術平均値	8.25	9.313		
		標準偏差	4.919	4.191		
		最小値	1.000	1.000		
		最大値	16	16		

a) デュロキセチン (あるいはプラセボ) の単独投与 b) デュロキセチン (あるいはプラセボ) とロラゼパムの併用投与

安全性

治験薬との関連性が疑われる 30 種類の有害事象が計 221 件報告された．高度な有害事象はなかった．表 2.7.6.3.16-17 に 1 日目から 4 日目まで (ロラゼパム非併用時) に報告された治験薬に関連する可能性のある有害事象を性別に示す．1 日目から 4 日目までの治験薬との関連性が疑われる有害事象は，デュロキセチン及びプラセボ投与において，それぞれ 62 件及び 6 件報告された．頻度が高かった有害事象は，傾眠，悪心，頭痛であった．有害事象のほとんどはデュロキセチン投与時に認められた．有害事象は男性よりも女性において発現頻度が高く (男性 24 件，女性 44 件)，特に便秘及び頭痛はデュロキセチン投与時，女性においてのみ報告された．表 2.7.6.3.16-18 に 5 日目から 8 日目まで (ロラゼパム併用時) に報告された治験薬に関連する可能性のある有害事象を性別に示す．ロラゼパムを併用投与する 5 日目から 8 日目までの有害事象において発現頻度が高かったのは，傾眠及び体位性頻脈であった．ロラゼパムとプラセボの併用投与よりもロラゼパムとデュロキセチンの併用投与時に有害事象の発現頻度は増加し，男性において傾眠，女性において体位性頻脈及び低血圧が増加した．

表 2.7.6.3.16-17　1 日目から 4 日目までに報告された性別の治験薬に関連する可能性のある有害事象

有害事象	男性				女性			
	プラセボ		デュロキセチン		プラセボ		デュロキセチン	
	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数
腹痛	0	0	0	0	0	0	1	2
食欲不振	0	0	2	2	0	0	2	2
無力症	0	0	1	1	1	1	1	1
便秘	0	0	0	0	0	0	3[a)]	3[b)]
消化不良	0	0	1	1	0	0	0	0
湿疹	1	1	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1	5
不眠症	0	0	0	0	0	0	2	2
倦怠感	0	0	0	0	0	0	2	3
悪心	0	0	4	5	0	0	4	5
発疹	0	0	1	1	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1	1	0	0
傾眠	1	1	4	10	1	1	6	13
頻脈[c)]	0	0	0	0	0	0	1	2
味覚倒錯	0	0	0	0	0	0	1	1
振戦	0	0	0	0	0	0	1	1
血管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1	1
計		3		21		3		41

a) 2 例の被験者においては投与前からみられた　b) 2 件は投与前からみられた　c) 体位性

COSTART

表 2.7.6.3.16-18　5 日目から 8 日目までに報告された性別の治験薬に関連する可能性のある有害事象

有害事象	男性				女性			
	プラセボ+ロラゼパム		デュロキセチン+ロラゼパム		プラセボ+ロラゼパム		デュロキセチン+ロラゼパム	
	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数
腹痛	0	0	0	0	1	1	1	1
異常歩行	0	0	1	1	0	0	0	0
弱視	0	0	2	2	1	1	0	0
健忘	1	1	1	1	0	0	0	0
無力症	1	1	3	3	1	1	3	3
複視	0	0	0	0	0	0	1	1
浮動性めまい	1	1	1	2	0	0	0	0
湿疹	1	1	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1	1	0	0	0	0	1	1
しゃっくり	2	3	1	2	0	0	0	0
不眠症	1	1	0	0	0	0	1	1
片頭痛	0	0	0	0	1	1	0	0
悪心	0	0	0	0	2	2	2	2
眼振	0	0	1	1	0	0	0	0
体位性低血圧	0	0	2	2	0	0	1	3
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1	2
発疹	0	0	0	0	1	1	0	0
傾眠	8	15	8	24	7	20	8	22
頻脈 [a)]	4	5	3	5	3	6	4	10
腱性拘縮	0	0	0	0	0	0	1	1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1	1
計		29		43		33		48

a) 体位性

COSTART

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査，生理学的検査 (バイタルサイン) 及び心電図の結果，臨床上問題となる変化は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.16.3 結論

デュロキセチン及びロラゼパムを併用投与したときの両薬物の定常状態における薬物動態パラメータはそれぞれを単独投与した場合と比べて差はなく，両者には薬物動態の点からみて臨床的に重要な相互作用はないことが示唆された．

デュロキセチンとロラゼパムの併用による薬力学に及ぼす影響を検討した結果，鎮静作用の増強が確認された．Critical Flicker Fusion Threshold Test においては，デュロキセチンとロラゼパ

ムの併用による影響はみられなかった．記憶力検査では，デュロキセチンとロラゼパムの併用で変化はみられず，ロラゼパムの健忘作用に対しデュロキセチンは影響しないことが明らかとなった．

デュロキセチン単独投与及びロラゼパムとの併用投与における安全性及び忍容性が示唆された．

2.7.6.3.17 テオフィリンとの薬物相互作用試験

添付資料 5.3.3.4-03

2.7.6.3.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.17-1 及び表 2.7.6.3.17-2 に示す.

表 2.7.6.3.17-1　テオフィリンとの薬物相互作用試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-BD-HMBF
目　　的	主要目的：テオフィリンの薬物動態に及ぼすデュロキセチンの影響を検討することとした. 副次目的：テオフィリンの尿中代謝物推移に及ぼすデュロキセチンの影響，及び併用投与時の安全性及び忍容性を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験 (反復)
対　　象	健康成人男性 (23～46 歳)
症　例　数	目標症例数：10 例 登録：11 例，完了：10 例，薬物動態評価対象：10 例
使用薬剤	･デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号:CT00340647) ・デュロキセチン腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CT00340648) ・アミノフィリン 250 mg (テオフィリンとして 197.5 mg)，5 mL 溶解剤 (包装品の製造番号：CT00340570)
用法・用量	・テオフィリン：各期の 5 日目のデュロキセチン朝投与 4 時間後にアミノフィリン 250 mg を 30 分間点滴静脈内投与 ・デュロキセチン 60 mg 又はプラセボ を 1 日目から 2 日目まで 1 日 2 回食後投与，3 日目から 5 日目まで朝空腹時投与 (3，4 日目夜食後投与，5 日目夜投与なし)
投与期間	デュロキセチン又はプラセボ：1 日 2 回 4.5 日間反復投与 テオフィリン：2 回投与 (各期 1 回ずつ，単回投与)
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数，体温，身長，体重)，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，診察，有害事象 ・血漿中デュロキセチン濃度，血漿及び尿中テオフィリン及び代謝物 (1-メチル キサンチン，3-メチル キサンチン，1,3-ジメチル尿酸) 濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い算出した．テオフィリンについては Cmax，Tmax，λz，$t_{1/2}$，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，CL，定常状態分布容積 (Vss)，投与後 72 時間までの尿中排泄率，代謝 CL を算出した. 統計解析として，テオフィリンの薬物動態パラメータを分散分析により解析し，デュロキセチンの影響を評価した (検定の有意水準は 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した

表 2.7.6.3.17-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	第 1 期及び第 2 期 (日)[a)]							試験終了後
		投与前日	1	2	3	4	5	6	
テオフィリン投薬[b)]							↑		
デュロキセチン 又はプラセボ投薬[c)]			↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑		
診察	○	○							○[d)]
臥位･立位血圧, 臥位･立位心拍数	○						○[e)]	○[e)]	
体温，身長，体重	○								○[f)]
心電図[g)]	○						○	○	
臨床検査[h)]		○						○	○
血漿中テオフィリン濃度[i)]							○	○	○
尿中テオフィリン濃度[j)]							○	○	○
血漿中デュロキセチン濃度[k)]					○	○	○		

a) 第 1 期のテオフィリン投与から次のテオフィリン投与まで少なくとも 17 日間の休薬期間設定
b) 5 日目，デュロキセチン投与 4 時間後に 30 分間点滴静脈内投与
c) 1，2 日目は食後投与，3，4，5 日目の朝は空腹時投与 (4，5 日目の夜は食後投与)
d) 投与第 2 期の 7 日目から 10 日目の間に測定
e) 両薬剤投与後 0，6，12 時間に測定 (6 日目退院前に測定)
f) 投与第 2 期の 7 日目から 10 日目の間に実施 (身長はスクリーニング時のみ)
g) 5 日目デュロキセチン朝投与後 0，6 時間に測定 (6 日目退院前に測定)
h) 投与前日，6 日目及び投与第 2 期の 7 日目から 10 日目の間に測定
i) 5 日目投与前 (0)，投与後 0.25，0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48，72 時間に測定
j) 5 日目投与後 0-8，8-24，24-48，48-72 時間で蓄尿し測定
k) 朝投与前に測定

2.7.6.3.17.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.17-3 にテオフィリン単独投与あるいはデュロキセチン併用投与したときのテオフィリンの薬物動態パラメータ，幾何平均の比，幾何平均の比の 90%信頼区間，及びテオフィリン単独投与時とデュロキセチン併用投与時との間の p 値を示す．表 2.7.6.3.17-4 にテオフィリン単独投与あるいはデュロキセチン併用投与したときのテオフィリン，テオフィリンの代謝物である 3-メチル キサンチン，1-メチル キサンチン，1,3-ジメチル尿酸の各尿中総排泄量，及びテオフィリン単独投与時とデュロキセチン併用投与時との間の p 値を示す．

統計解析の結果，デュロキセチン投与の有無によりテオフィリンの薬物動態パラメータに有意な変化はみられなかった．また，テオフィリン，代謝物の 3-メチル キサンチン，1-メチル キサンチン，1,3-ジメチル尿酸のいずれの尿中総排泄量にも有意な変化はみられなかった．これらの結果から，デュロキセチンはテオフィリンのような CYP1A2 の基質の代謝には影響しないことが示唆された．

表 2.7.6.3.17-3　テオフィリン単独投与あるいはデュロキセチン併用投与したときのテオフィリンの薬物動態パラメータ，幾何平均の比，幾何平均の比の 90%信頼区間，及びテオフィリン単独投与時とデュロキセチン併用投与時との間の p 値

薬物動態パラメータ	算術平均 [CV (%)]		幾何平均の比	90%信頼区間	p 値
	テオフィリン単独 (n = 10)	テオフィリン + デュロキセチン (n = 10)			
Tmax (hr)	0.48[a)] (0.32, 1.00)	0.49[a)] (0.45，1.00)	—	—	—
Cmax (μg/mL)	7.21 (17)	7.83 (21)	1.07	0.92-1.25	0.4081
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	67.9 (23)	72.4 (20)	1.07	1.00-1.15	0.0970
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	68.9 (23)	73.5 (20)	1.07	1.01-1.15	0.0793
CL (L/hr)	3.00 (22)	2.78 (18)	0.93	0.87-0.99	0.0793
Vss (L)	38.2 (29)	36.6 (24)	0.97	0.85-1.10	0.6480
λz (hr^{-1})	0.0645 (28)	0.0624 (18)	—	—	—
$t_{1/2}$ (hr)	11.4[b)] (6.52, 15.8)	11.5[b)] (8.64, 16.6)	1.02	0.86-1.21	0.8498

—：算出せず，p：有意確率
a) 中央値 (最小値, 最大値) b) 平均値 (最小値, 最大値)

表 2.7.6.3.17-4　テオフィリン単独投与あるいはデュロキセチン併用投与したときのテオフィリン，テオフィリン代謝物の尿中総排泄量，及びテオフィリン単独投与時とデュロキセチン併用投与時との間の p 値

	算術平均 [CV (%)]		p 値
	テオフィリン単独 (n = 10)	テオフィリン + デュロキセチン (n = 10)	
テオフィリン (mg)	38.2 (27)	37.6 (34)	0.76
3-メチル キサンチン (mg)	24.0 (72)	28.0 (100)	0.46
1-メチル キサンチン (mg)	72.3 (41)	64.9 (43)	0.09
1,3-ジメチル尿酸 (mg)	118.2 (13)	118.0 (14)	0.95

p：有意確率

安全性

表 2.7.6.3.17-5 に初回投与後に報告された有害事象を，表 2.7.6.3.17-6 に治験薬と関連する有害事象を示す．5 種類の治験薬との関連性が考えられる有害事象が 9 件報告された．いずれの有害事象も軽度あるいは中等度であった．試験の早期に 4 例の被験者で 8 件有害事象が報告された．8 件のうち 5 件 (下痢，悪心，2 件の発疹，頭痛) は同じ被験者によるものであり，第 1 期の 1 日目に起こった．この被験者は，悪心以外の頭痛及び発疹が投与前に発生しており，投薬

日以前にウイルス感染していた可能性が考えられたため，2 日目に試験中止になった．残り 3 件の有害事象は 3 例の被験者において報告されたものであり，いずれも頻脈であった．この頻脈はテオフィリン投与終了後 30 分以内に発現した．頻脈はプラセボ併用群及びデュロキセチン単独投与時に認められないことから，テオフィリンとデュロキセチンとの相互作用により起こることが考えられた．

表 2.7.6.3.17-5　初回投与後に報告された有害事象

有害事象	被験者数	発現件数
下痢	1	1
悪心	1	1
発疹	1	2
頭痛	1	1
頻脈	3	3
計	-	8

COSTART

表 2.7.6.3.17-6　治験薬と関連する有害事象

有害事象	プラセボ + テオフィリン		デュロキセチン + テオフィリン		被験者数の合計
	発現件数	被験者数	発現件数	被験者数	
下痢	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	3	3	3
計	0	0	3	3	3

COSTART

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

試験が中止となった 1 例を除いて，臨床検査値において臨床上問題となる変動は試験期間中に認められなかった．

デュロキセチンとテオフィリンとの併用投与時の立位心拍数の平均はテオフィリン単独投与時に比べ有意に高かった．立位と臥位での収縮期血圧の差はデュロキセチン併用投与時においてプラセボ併用投与と比べ有意に大きかった．また臥位の拡張期血圧はデュロキセチン併用投与時においてプラセボ併用投与と比べ有意に高かった．しかしながら，臨床上問題となる変化は認められなかった．心電図検査の結果，デュロキセチン併用投与時においてテオフィリン投与 6 時間後の心拍数は有意に増加し，PR 間隔及び QRS 間隔の有意な減少が認められた．しかしながら，生理学的検査 (バイタルサイン) 及び心電図の結果から，臨床上安全性に問題となる変化は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.3.17.3 結論

デュロキセチン投与の有無によりテオフィリンの薬物動態は変化せず，また代謝物である 3-メチル キサンチン，1-メチル キサンチン，1,3-ジメチル尿酸のいずれの尿中総排泄量も変化しなかった．これらの結果から，デュロキセチンはテオフィリンのような CYP1A2 の基質の代謝には影響しないことが示唆された．またデュロキセチンとテオフィリンとの併用投与時の忍容性が示唆された.

2.7.6.3.18 フルボキサミンとの薬物相互作用試験-1

添付資料 5.3.3.4-04

2.7.6.3.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.18-1 及び表 2.7.6.3.18-2 に示す.

表 2.7.6.3.18-1　フルボキサミンとの薬物相互作用試験-1　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMCC
目　的	主要目的：経口投与後のデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響を検討することとした. 副次目的：デュロキセチンとフルボキサミン併用投与時の安全性の検討，及び経口投与時と静脈内投与時のデュロキセチンの PK データを用いて，フルボキサミンとの相互作用の機構を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対　象	健康成人男性喫煙者 (19～55 歳)
症例数	目標症例数：最大 18 例 登録：16 例，投与：14 例，完了：14 例，薬物動態評価対象：14 例 (フルボキサミン併用群：13 例)，安全性評価対象：14 例
使用薬剤	デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT20349) 及び 10 mg 溶液 (ロット番号 CT22786) ・フルボキサミン 50 mg 錠 (包装品の製造番号：92094)
用法・用量	デュロキセチンとして経口投与は朝に 60 mg を空腹時単回投与. 静脈内投与は朝空腹時に 10 mg を 30 分単回点滴静脈内投与. フルボキサミンを 1 日目に 50 mg を空腹時単回投与し，その後 100 mg を 1 日 1 回，少なくとも 16 日間空腹時反復経口投与.
投与期間	4 週間
観察・検査項目	・生理学的検査 (坐位血圧，坐位心拍数，体重，体温)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，診察，心電図，有害事象， ・血漿中デュロキセチン未変化体及び代謝物 (4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート) 濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い，デュロキセチン及び代謝物の各期の血漿中濃度データから，Cmax，Tmax，λz，$t_{1/2}$，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$を算出した．さらにデュロキセチンについては，CL/F，Vz/F，MRT，平均吸収時間 (MAT)，生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ) (F) を算出した．また代謝物と未変化体との AUC 比 [代謝物の $AUC_{0-\infty}$/未変化体の $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty}$ Ratio)] も算出した. 統計解析として，薬物動態パラメータについて混合効果モデルを用いた分散分析により評価した (検定の有意水準は両側 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.18-2　観察・検査項目及び実施時期

項目		スクリーニング	投与前	第 1 期 (1 日目)	第 2 期 (5 日目)	第 3 期 (8～19 日目)	第 4 期 (20～24 日目)	試験終了後
1 群 (n=4)	フルボキサミン投薬					○	○	
	デュロキセチン投薬			○ (静脈内投与)	○ (経口)	○ (静脈内投与)	○ (経口)	
2 群 (n=4)	フルボキサミン投薬					○	○	
	デュロキセチン投薬			○ (経口)	○ (静脈内投与)	○ (静脈内投与)	○ (経口)	
3 群 (n=3)	フルボキサミン投薬					○	○	
	デュロキセチン投薬			○ (静脈内投与)	(経口)	○ (経口)	○ (静脈内投与)	
4 群 (n=3)	フルボキサミン投薬					○	○	
	デュロキセチン投薬			○ (経口)	○ (静脈内投与)	○ (経口)	○ (静脈内投与)	
坐位血圧，坐位心拍数		○		○[a)]	○[a)]	○[a)]	○[a)]	○[b)]
心電図		○	○[c)]					○[b)]
臨床検査[d)]		○		○	○	○	○	
血漿中デュロキセチン及び代謝物濃度				○[e)]	○[e)]	○[e)]	○[e)]	

a) デュロキセチン投与前，投与 4，24 時間後に実施
b) 退院時に実施
c) 来院時に実施
d) スクリーニング時，第 1 期及び 3 期のデュロキセチン投与前，第 2 期及び 4 期のデュロキセチン投与後の最終 PK 測定時点に実施
e) 経口投与後は 0，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，48，72 時間に測定．フルボキサミン併用投与時には 96，120 時間後にも測定
静脈内投与後は 0，30，40，50 分，1，2，4，8，12，16，28，48，72 時間に測定．フルボキサミン併用投与時には 96，120 時間後にも測定

2.7.6.3.18.2 試験成績

薬物動態

デュロキセチンを単独経口投与及びフルボキサミン併用経口投与したときのデュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.18-3 に示す．フルボキサミン併用投与によりデュロキセチンの AUC，Cmax は増大及び $t_{1/2}$ は延長し，CL/F 及び Vz/F は減少した．代謝物については，フルボキサミン併用投与により AUC の増大及び $t_{1/2}$ の延長，Cmax の低下がみられた．経口投与したデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響を分散分析により評価した結果を表 2.7.6.3.18-4 に示す．幾何平均の比の平均 (90%信頼区間) は，$AUC_{0-\infty}$において 5.60 (4.59～6.84)，Cmax において 2.41 (1.93～3.00) であり，フルボキサミン併用投与により増大しそれぞれ有意差が認められた．また，フルボキサミン併用投与により $t_{1/2}$ は約 3 倍に延長し有意差が認められた．

表 2.7.6.3.18-3　デュロキセチン単独群及びフルボキサミン併用群における経口投与後のデュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	算術平均 [CV (%)]	
	デュロキセチン単独群 (n = 14)	フルボキサミン併用群 (n = 13)[a)]
デュロキセチン		
Tmax[b)] (hr)	4.50 (2.52-6.00)	5.00 (3.00-10.00)
Cmax (ng/mL)	36.4 (50.2)	82.2 (34.8)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	561 (54.6)	2860 (59.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	576 (53.1)	3120 (63.7)
CL/F (L/hr)	133 (56.0)	30.3 (85.2)
Vz/F (L)	1930 (41.9)	912 (41.6)
λz (hr^{-1})	0.0676 (18.0)	0.0298 (40.8)
$t_{1/2}$[c)] (hr)	10.5 (7.69-13.7)	26.8 (12.8-42.6)
F[c)] (%)	42.8 (18.5-71.2)	81.9 (52.7-100)
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド		
Tmax[b)] (hr)	5.00 (3.00-8.00)	6.00 (4.00-24.00)
Cmax (ng/mL)	443 (35.5)	301 (45.5)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7400 (42.1)	12400 (36.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	7500 (42.6)	13500 (39.9)
λz (hr^{-1})	0.0614 (12.8)	0.0277 (38.4)
$t_{1/2}$[c)] (hr)	11.5 (9.06-14.6)	28.5 (13.6-46.0)
$AUC_{0-\infty}$ Ratio[d)]	9.44 (58.2)	3.66 (78.3)
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート		
Tmax[b)] (hr)	4.00 (3.00-8.00)	6.00 (3.00-10.00)
Cmax (ng/mL)	292 (26.5)	205 (38.9)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	3800 (27.8)	6410 (27.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	3830 (27.6)	6850 (28.8)
λz (hr^{-1})	0.0710 (18.5)	0.0291 (42.9)
$t_{1/2}$[c)] (hr)	10.0 (6.46-13.2)	27.4 (11.7-39.7)
$AUC_{0-\infty}$ Ratio[d)]	5.76 (57.2)	2.21 (76.5)

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示.

a) 1 例はパラメータの推定精度が低いため，除外

b) 中央値 (範囲)

c) 算術平均 (範囲)

d) 代謝物の $AUC_{0-\infty}$/未変化体の $AUC_{0-\infty}$

表 2.7.6.3.18-4　分散分析による経口投与したデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響の評価

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間	平均の差に対する p 値
	フルボキサミン併用群	デュロキセチン単独群			
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)/mg	43.1	8.2	5.25	4.43-6.23	<0.0001*
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)/mg	47.6	8.5	5.60	4.59-6.84	<0.0001*
Cmax (ng/mL)	79.3	32.9	2.41	1.93-3.00	<0.0001*
Tmax (hr)	6.3 (3.0-10.0)a)	4.3 (2.5-6.0)a)	1.5b)	—	0.02c)*

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
—：算出せず, p：有意確率, *：有意差あり
a) 幾何平均 (範囲) b) 被験者ごとの Tmax の差の中央値 c) Wilcoxon の符号付き順位和検定から得られた p 値

デュロキセチンを単独静脈内投与及びフルボキサミンと併用静脈内投与したときのデュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.18-5 に示す．フルボキサミン併用投与によりデュロキセチンの AUC は増大，$t_{1/2}$ は延長し，CL は減少した．代謝物については，フルボキサミン併用投与により AUC 増大及び $t_{1/2}$ に延長がみられた．静脈内投与したデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響を分散分析により評価した結果を表 2.7.6.3.18-6 に示す．幾何平均の比の平均 (90%信頼区間) は，$AUC_{0-\infty}$において 2.70 (2.21～3.30) であり，フルボキサミン併用投与により増大し有意差が認められた．一方，Cmax においては 0.84 (0.68～1.05) であり，有意差は認められなかった．またフルボキサミン併用投与により $t_{1/2}$ は約 3 倍に延長し有意差が認められた．

表 2.7.6.3.18-5　デュロキセチン単独群及びフルボキサミン併用群における静脈内投与後のデュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	算術平均 [CV(%)]	
	デュロキセチン単独群 (n = 14)	フルボキサミン併用群 (n = 13) [a)]
デュロキセチン		
Tmax [b)] (hr)	0.50 (0.50-2.00)	0.5 (0.50-4.00)
Cmax (ng/mL)	33.9 (54.7)	26.8 (34.7)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	205 (29.4)	568 (54.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	216 (27.6)	609 (55.5)
CL (L/hr)	49.0 (22.7)	22.3 (60.4)
Vz (L)	639 (18.4)	599 (21.7)
λz (hr^{-1})	0.0773 (19.8)	0.0368 (56.1)
$t_{1/2}$ [c)] (hr)	9.26 (6.4-11.6)	23.4 (7.89-39.8)
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド		
Tmax [b)] (hr)	8.00 (4.00-12.00)	16.00 (8.00-28.03)
Cmax (ng/mL)	43.8 (42.2)	42.7 (43.3)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1200 (53.0)	2200 (38.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1250 (52.1)	2410 (41.6)
λz (hr^{-1})	0.0515 (14.4)	0.0294 (42.5)
$t_{1/2}$ [c)] (hr)	13.7 (10.0-16.6)	27.6 (13.1-46.7)
$AUC_{0-\infty}$ Ratio [d)]	3.52 (33.7)	2.91 (55.1)
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート		
Tmax [b)] (hr)	8.00 (4.00-12.00)	12.00 (8.00-16.00)
Cmax (ng/mL)	27.8 (31.8)	24.9 (29.1)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	587 (29.8)	1060 (26.5)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	626 (29.1)	1140 (27.7)
λz (hr^{-1})	0.0624 (16.3)	0.0304 (42.5)
$t_{1/2}$ [c)] (hr)	11.4 (8.31-16.9)	26.4 (12.3-44.7)
$AUC_{0-\infty}$ Ratio [d)]	2.09 (26.6)	1.62 (49.1)

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
a) 1 例はパラメータに信頼性が無いため，除外
b) 中央値 (範囲)
c) 算術平均 (範囲)
d) 代謝物の $AUC_{0-\infty}$/未変化体の $AUC_{0-\infty}$

表 2.7.6.3.18-6　分散分析による静脈内投与したデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響の評価

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間	平均の差に対するp値
	フルボキサミン併用群	デュロキセチン単独群			
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)/mg	52.1	19.8	2.63	2.22-3.12	<0.001*
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)/mg	56.6	21.0	2.70	2.21-3.30	<0.001*
Cmax (ng/mL)	25.1	29.6	0.84	0.68-1.05	0.208
Tmax (hr)	1.68 (0.5-4.0)a)	0.68 (0.50-2.00)a)	0.75b)	—	0.0284c)*

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
—：算出せず, p：有意確率, *：有意差あり
a) 幾何平均 (範囲) b) 被験者ごとの Tmax の差の中央値 c) Wilcoxon の符号付き順位和検定から得られた p 値

デュロキセチンの BA に及ぼすフルボキサミンの影響を分散分析により評価した結果を表 2.7.6.3.18-7 に示す．フルボキサミン併用投与時のデュロキセチンの BA は，約 80%であった．一方，デュロキセチン単独投与時のデュロキセチンの BA は，約 40%であった．フルボキサミン併用投与によりデュロキセチンの BA は，約 2 倍増加することが認められた．

表 2.7.6.3.18-7　分散分析によるデュロキセチンの BA に及ぼすフルボキサミンの影響の評価

投与群	薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間	平均の差に対するp値
		経口	静脈内投与			
デュロキセチン単独群	AUC_{0-t}a) (ng·hr/mL)/mg	8.2	19.8	0.41	0.35-0.49	<0.0001*
	$AUC_{0-\infty}$a) (ng·hr/mL)/mg	8.5	21.0	0.41	0.33-0.49	<0.0001*
フルボキサミン併用群	AUC_{0-t}a) (ng·hr/mL)/mg	43.1	52.1	0.83	0.70-0.98	0.069
	$AUC_{0-\infty}$a) (ng·hr/mL)/mg	47.6	56.6	0.84	0.69-1.03	0.150

a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示
p：有意確率, *：有意差あり

以上の結果，フルボキサミンは経口投与時のデュロキセチンの AUC，Cmax 上昇，BA 増加及び $t_{1/2}$ を延長させた．またフルボキサミンは静脈内投与時のデュロキセチンの AUC 上昇及び $t_{1/2}$ を延長させ，Cmax は変化させないことが認められた．これらの結果から，フルボキサミンは，デュロキセチンの初回通過効果及び代謝を阻害することが示唆された．

安全性

表 2.7.6.3.18-8 に投与後 24 時間以内に報告された有害事象を示す．有害事象のほとんどがデュロキセチン単独投与を行った試験前半に報告された．経口投与と静脈内投与での報告数は同等であった．デュロキセチン単独投与時に多く起こった有害事象は悪心，水様便，静脈穿刺部位内出血，浮動性めまい，傾眠であった．フルボキサミン併用投与時に複数の症例で報告された有害事象は静脈穿刺部位内出血のみであり，これは採血の施行によるものと考えられる．フルボキサミン単独投与時に複数の症例で報告された有害事象は，下痢とリビドー亢進であった．1 例の CYP2D6 poor metabolizer (PM) 被験者においては，第 1 期のデュロキセチン静脈内投与後に軽度な浮動性めまいが報告され，これが唯一デュロキセチンに関連する有害事象であった．また，PM の被験者においてデュロキセチン経口投与時及びフルボキサミン併用時において有害事象は報告されなかった．高濃度のデュロキセチンが観察された 2 例 (フルボキサミン併用時のデュロキセチン経口投与後の Cmax > 100 ng/mL) においては，デュロキセチンとフルボキサミン併用時の有害事象は静脈穿刺部位外傷のみであった．

表 2.7.6.3.18-8　投与後 24 時間以内に出現した全ての有害事象

有害事象	デュロキセチン 経口	デュロキセチン 静脈内	デュロキセチン経口+フルボキサミン	デュロキセチン静脈内+フルボキサミン	フルボキサミン単独初回投与 (0-24 時間)	フルボキサミン単独2回目投与 (24-48 時間)	計
下痢	1	0	1	0	2	0	4
消化不良	0	1	0	1	0	0	2
痔出血	0	0	0	0	0	1	1
悪心	4	3	0	0	0	0	7
水様便	2	1	0	0	0	0	3
嘔吐	0	1	0	0	0	0	1
適用部位紅斑	1	0	0	0	0	0	1
活力増進	0	0	0	0	0	1	1
疲労	0	0	1	0	0	0	1
注入部位疼痛	0	0	0	1	0	0	1
注入部位熱感	0	1	0	0	0	0	1
異物感	1	0	0	0	0	0	1
静脈穿刺部位内出血	1	2	0	2	0	0	5
静脈穿刺部位疼痛	0	0	0	1	0	0	1
静脈穿刺部位腫脹	0	0	0	1	0	0	1
せつ	0	0	0	0	0	1	1
食欲減退	0	0	0	0	1	0	1
筋痙縮	1	0	0	0	1	1	3
注意力障害	0	0	0	0	1	0	1
浮動性めまい	1	3	0	0	0	0	4
頭痛	0	1	0	0	1	0	2
精神的機能障害	0	1	0	0	0	0	1
傾眠	2	0	0	0	0	0	2
高揚状態	0	1	0	0	0	0	1
不眠症	1	1	1	0	0	0	3
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	2
神経過敏	1	0	0	0	0	2	1
尿臭異常	0	1	0	0	0	0	1
計	16	17	3	6	6	6	54

MedDRA (Ver.5.0)

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査値の変化に及ぼすデュロキセチンの影響は認められなかった．1 例において 3 回目のデュロキセチン投与前にビリルビンとクレアチニンのわずかな上昇 (それぞれ 1.4 mg/dL, 1.4 mg/dL) が認められた．退院時にはビリルビンは正常範囲内になり，クレアチニンには変化は認められなかった．

生理学的検査 (バイタルサイン) の結果，投与 4 時間後の臥位収縮期血圧の上昇 (約 10 mmHg) が, 特に単独投与あるいはフルボキサミン併用時のデュロキセチン経口投与時において認められた．しかしながらこの血圧の上昇がデュロキセチンに関連するものか否かは不明であ

る．拡張期血圧及び脈拍数にはデュロキセチン投与による変化は認められなかった．また試験期間中の血圧の急激な上昇は認められなかった．心電図には，臨床上問題となる変化は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.18.3 結論

フルボキサミンは経口投与時のデュロキセチンの AUC，Cmax の上昇，BA 増加及び Tmax，$t_{1/2}$ を延長させた．またフルボキサミンは静脈内投与時のデュロキセチンの AUC の増大及び Tmax，$t_{1/2}$ を延長させ，Cmax は変化させないことが認められた．これらの結果から，フルボキサミンは，デュロキセチンの初回通過効果及び代謝を阻害することが示唆された．

本試験において，デュロキセチン経口及び静脈内投与時の忍容性が確認された．またデュロキセチン単独投与時に比べフルボキサミン併用投与時において有害事象は少なかった．

2.7.6.3.19 フルボキサミンとの薬物相互作用試験-2

添付資料 5.3.3.4-05

2.7.6.3.19.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.19-1 及び表 2.7.6.3.19-2 に示す.

表 2.7.6.3.19-1　フルボキサミンとの薬物相互作用試験-2　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMDS
目　的	主要目的:遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損している健康被験者 {CYP2D6 poor metabolizer (PM)} においてデュロキセチンとフルボキサミンとの併用投与した時のデュロキセチンの薬物動態を評価することとした. 副次目的：CYP2D6 PM においてデュロキセチンとフルボキサミンとの併用投与した時の安全性を評価することとした.
試験デザイン	多施設共同非盲検反復投与試験
対　象	遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損している健康成人男女 (21～59 歳)
症　例　数	目標症例数：最低 7 例 登録例数：15 例 (男性 5 例，女性 10 例) 完了例数：14 例 (男性 4 例，女性 10 例) 薬物動態評価対象：デュロキセチン単独群 14 例，フルボキサミン併用群 13 例 (男性 3 例，女性 10 例)，安全性評価対象：15 例
使　用　薬　剤	・デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT506723, CT508669) ・フルボキサミン 50 mg 錠 (包装品の製造番号：116704A，02H20-PG3)
用 法 ・ 用 量	・デュロキセチン投与：1～19 日目 デュロキセチンとして，40 mg を 1 日 2 回食後経口投与し，19 日目の朝食後経口投与をもって投与を終了. ・フルボキサミン投与：5～23 日目 フルボキサミンとして，5 日目の夜より 1 日 1 回投与開始．5 日目と 6 日目は 1 回 50 mg，7 日目～21 日目は 1 回 100 mg，22 日目と 23 日目は 1 回 50 mg.
投　与　期　間	23 日間投与
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・坐位血圧，臥位・坐位心拍数，体温)，体重，心電図，診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査)，有害事象 ・血漿中デュロキセチン及び代謝物 (4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド, 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート) 濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として, 薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い算出した. デュロキセチン及び代謝物の血漿中濃度データから，Cmax，Tmax，最終測定可能時間の血漿中濃度 (Clast)，Cmin，Cav，$AUC_{0-\tau}$，CL/F を算出した. 統計解析として，混合効果モデルによりデュロキセチン及び代謝物の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ に及ぼすフルボキサミン併用時の影響を最小二乗法による幾何平均値，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出し評価した．血圧，脈拍及び心電図の結果より要約統計量を算出した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治　験　期　間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.19-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	投与前	観察・検査時期 (日)										試験終了時
			-1	1 - 3	4	5	6	7 - 17	18	19	20, 21	22, 23	
フルボキサミン投与 (1 日 1 回投与)						○ 50 mg	○ 50 mg	○ 100 mg	○ 100 mg	○ 100 mg	○ 100 mg	○ 50 mg	
デュロキセチン投与 (40 mg 1 日 2 回投与)				○	○	○	○	○	○	○			
生理学的検査	○	○	○	○	○[a)]	○	○	○	○	○[a)]	○	○	○
心電図	○	○	○			○				○			○
臨床検査	○	○			○				○				○
血漿中デュロキセチン及び代謝物濃度				○[b)]	○[b)]	○[c)]	○[b)]	○[b)]	○[b)]	○[c)]			

a) 4 日目と 19 日目はデュロキセチン朝投与 2，4，6 時間後に実施
b) 朝のデュロキセチン投与直前に採血を実施
c) 朝のデュロキセチン投与直前及び投与後 2，4，6，8，10，12 時間後に採血を実施

2.7.6.3.19.2 試験成績

薬物動態

デュロキセチン単独投与時 (5 日目) 及びフルボキサミン併用投与時 (19 日目) における血漿中デュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.19-3 に示す．また混合効果モデルによりデュロキセチン及び代謝物の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ に及ぼすフルボキサミン併用投与の影響を評価した結果を表 2.7.6.3.19-4 に示す．フルボキサミン併用投与によりデュロキセチン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 5.7 倍及び 6.4 倍に増大した．一方，フルボキサミン併用投与により 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.47 倍及び 0.49 倍に減少した．また 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.38 倍及び 0.39 倍に減少した．代謝物の排泄は主に腎排泄によるものであり，この腎排泄にフルボキサミンは影響しないことから，代謝物の低下は代謝物の生成に及ぼすフルボキサミンの影響によるものと考えられた．

表 2.7.6.3.19-3　健康な CYP2D6 PM におけるデュロキセチン単独投与時及びフルボキサミン併用投与時の定常状態におけるデュロキセチン及び代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均 [CV (%)]		
	デュロキセチン	4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド	5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート
デュロキセチン単独投与時 [a)]			
Cmax (ng/mL)	112 (57.4)	179 (44.8)	160 (25.3)
Clast (ng/mL)	73.9 (64.2)	133 (57.2)	116 (25.4)
Cmin (ng/mL)	69.6 (65.5)	125 (54.0)	101 (23.5)
Cav (ng/mL)	90.4 (57.9)	154 (47.7)	129 (25.5)
Tmax (hr)[b)]	6.00 (2.00-10.07)	6.00 (0.00-12.00)	6.00 (0.00-12.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1080 (58.0)	1840 (47.7)	1540 (25.4)
CL/F (L/hr)	37.1 (58.0)	—	—
フルボキサミン併用投与時 [c)]			
Cmax (ng/mL)	650 (36.8)	82.0 (67.8)	61.1 (72.6)
Clast (ng/mL)	550 (40.1)	78.4 (73.4)	60.2 (73.6)
Cmin (ng/mL)	517 (38.5)	67.7 (62.4)	41.7 (66.1)
Cav (ng/mL)	587 (37.0)	74.1 (64.6)	50.5 (69.3)
Tmax (hr)[b)]	6.00 (0.00-11.83)	10.00 (0.00-12.00)	11.87 (10.00-12.02)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	7000 (36.9)	884 (64.8)	603 (69.4)
CL/F (L/hr)	5.71 (36.9)	—	—
$AUC_{0-\tau}$ Ratio[d)]	6.24 (47.1)	—	—

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，Clast，Cmin，Cav，$AUC_{0-\tau}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，— : 算出せず
a) n = 14
b) 中央値 (範囲)
c) n = 13
d) $AUC_{0-\tau}$ Ratio = フルボキサミン併用投与時の $AUC_{0-\tau}$ / デュロキセチン単独投与時の $AUC_{0-\tau}$

表 2.7.6.3.19-4　健康な CYP2D6 PM におけるデュロキセチン及び代謝物の Cmax 及び AUC_{τ} に及ぼすフルボキサミン併用投与の影響

薬物動態パラメータ	最小二乗法による幾何平均		幾何平均の比 [a)] (90%信頼区間)
	デュロキセチン 単独投与時	フルボキサミン 併用投与時	
デュロキセチン			
Cmax (ng/mL)	111.82	638.39	5.71 (4.63-7.04)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1079.00	6900.77	6.40 (5.13-7.97)
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド			
Cmax (ng/mL)	179.35	83.53	0.47 (0.35-0.61)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1841.09	901.14	0.49 (0.37-0.64)
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート			
Cmax (ng/mL)	160.03	60.61	0.38 (0.28-0.52)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1542.39	602.09	0.39 (0.29-0.52)

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，$AUC_{0-\tau}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
a) フルボキサミン併用投与時 / デュロキセチン単独投与時

喫煙者は 2 例という限られたデータではあるが，デュロキセチンの薬物動態に及ぼす喫煙の影響を検討した．喫煙者の血漿中濃度推移は非喫煙者の血漿中濃度推移のばらつきの範囲内に含まれていることから，非喫煙者と喫煙者との間で薬物動態に大きな違いはないと考えられた．

男性では女性に比べデュロキセチンの血漿中濃度推移は低い傾向がみられるが，男性の血漿中濃度推移は女性の血漿中濃度推移のばらつきの範囲内に含まれていた．

安全性

表 2.7.6.3.19-5 にデュロキセチン投与開始以降の全投与期間中に報告された有害事象を示す．本試験に参加した被験者 15 例中 15 例において 170 件の有害事象が報告された．主な有害事象は，悪心，傾眠，浮動性めまい，口内乾燥，頭痛，不眠症，振戦，便秘であった．多くの有害事象 (95 件) はデュロキセチン単独投与中時の 1～5 日目に報告され，主なものは悪心，傾眠，口内乾燥，頭痛，不眠症，浮動性めまいであった．5 日目までに被験者はデュロキセチンへの忍容性が高くなり，有害事象の発現件数は減少した．また，フルボキサミン併用によりデュロキセチン未変化体の Cmax 及び AUC が上昇するにも関わらず，併用時の有害事象は単独投与時に比べ大きく増加することはなかった．さらに 12 日目以降，有害事象の新規発現件数は減少した．13～19 日目に報告された有害事象の主なものは振戦と浮動性めまいであった．フルボキサミン単独投与時の有害事象は 3 件のみ報告された．

表 2.7.6.3.19-5　投与期間中に報告された有害事象

有害事象	デュロキセチン (1～5 日目)		デュロキセチン+フルボキサミン (5～12 日目)		デュロキセチン+フルボキサミン (13～19 日目)		フルボキサミン漸減期		計	
	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数
悪心	16	8	2	2	2	2	0	0	20	8
傾眠	11	7	3	3	1	1	0	0	15	7
浮動性めまい	6	6	3	2	5	3	0	0	14	8
口内乾燥	10	8	3	2	1	1	0	0	14	10
頭痛	10	6	2	2	1	1	1	1	14	7
不眠症	7	5	4	4	0	0	0	0	11	6
振戦	2	1	3	3	6	5	0	0	11	7
便秘	2	25	3	3	1	1	0	0	6	6
疲労	1	1	3	3	0	0	0	0	4	4
食欲不振	3	3	0	0	0	0	0	0	3	3
味覚異常	1	1	2	2	0	0	0	0	3	3
ほてり	2	1	1	1	0	0	0	0	3	2
斑状出血	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1
散瞳	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2
睡眠障害	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
血管拡張術	1	1	1	1	0	0	0	0	2	1
腹痛	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
上腹部痛	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
激越	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
弱視	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
無力症	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
背部痛	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
結膜充血	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
挫傷	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
食欲減退	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
歯科治療	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
皮膚炎	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
注意力障害	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
体位性めまい	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
消化不良	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
排尿困難	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
耳痛	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
おくび	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
便量減少	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1

表 2.7.6.3.19-5　投与期間中に報告された有害事象 (続き)

有害事象	デュロキセチン (1～5 日目)		デュロキセチン+フルボキサミン (5～12 日目)		デュロキセチン+フルボキサミン (13～19 日目)		フルボキサミン漸減期		計	
	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数
潮紅	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
胃炎	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
血腫	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
多汗症	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
裂傷	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
流涙増加	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
嗜眠	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
倦怠感	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
不規則月経	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
筋痙縮	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
鼻閉	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
神経過敏	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
起立性低血圧	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
錯感覚	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
立毛	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
頻尿	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
落ち着きのなさ	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
口内炎	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
失神	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
頻脈	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
尿失禁	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
霧視	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
視覚障害	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
嘔吐	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
計	95	15	44	12	28	12	3	2	170	15

MedDRA (Ver.6.1)

1 例の被験者において有害事象である起立性低血圧がみられ，試験中止となった．この被験者は 9 日目に起立性症状と診断された．15 日目にデュロキセチン投与を中止し，フルボキサミン投与は 2 日間の漸減を経た後中止した. この被験者に対して約 2 週間の適切な処置が行われ，回復が認められた．この被験者はスクリーニング時の生理学的検査の結果から起立性頻脈を罹患していた可能性があり，デュロキセチンとフルボキサミンの併用投与により増悪したものと考えられた.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

本試験期間中，参加した被験者において生理学的検査 (バイタルサイン)，臨床検査及び心電図の結果，臨床上問題となる変化は認められなかった．生理学的検査の結果，本試験開始前に比べデュロキセチンとフルボキサミンの併用投与時に脈拍が 7～13 bpm 増加することが認められた．血圧については本試験開始前と比べ，デュロキセチン単独及びフルボキサミン併用投与時においてほとんど変化はみられなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.19.3 結論

フルボキサミン併用投与によりデュロキセチンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 5.7 倍及び 6.4 倍に増大した．一方，フルボキサミン併用投与により 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.47 倍及び 0.49 倍に減少した．また 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.38 倍及び 0.39 倍に減少した．代謝物の排泄は主に腎排泄によるものであり，この腎排泄にフルボキサミンは影響しないことから，代謝物濃度の低下は代謝物の生成に及ぼすフルボキサミンの影響によるものと考えられた．デュロキセチンの薬物動態に及ぼす喫煙の影響を検討した結果，血漿中濃度推移は非喫煙者の血漿中濃度推移の範囲内に含まれていることから，非喫煙者と喫煙者との間で薬物動態に大きな違いはないと考えられた．デュロキセチンの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果，男性では女性に比べデュロキセチンの血漿中濃度推移は低い傾向がみられるが，男性の血漿中濃度推移は女性の血漿中濃度推移の範囲内に含まれていることから，男性と女性との間で薬物動態に大きな違いはないと考えられた．

以上の結果より，CY2D6 PM である健康成人男女においてデュロキセチンとフルボキサミン併用投与時の忍容性が示唆された．

2.7.6.3.20 パロキセチンとの薬物相互作用試験

添付資料 5.3.3.4-06

2.7.6.3.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.20-1 及び表 2.7.6.3.20-2 に示す.

表 2.7.6.3.20-1　パロキセチンとの薬物相互作用試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-FW-SBAG
目　的	主要目的：定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響を評価することとした. 副次目的：デュロキセチンとパロキセチンの併用投与時の安全性を評価することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検反復投与試験
対　象	健康成人男性 (21～27 歳)
症例数	目標症例数：8～12 例 登録例数：14 例，投与例数：12 例，完了例数：10 例，薬物動態評価対象例数：10 例 (デュロキセチン単独投与)，9 例 (パロキセチン併用)，安全性評価対象例数：12 例
使用薬剤	・デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a]腸溶顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT19715) ・パロキセチン 20 mg 錠 (包装品の製造番号：BN023522) ・デキストロメトルファン：臭化水素酸デキストロメトルファンシロップ剤 15 mg/5 mL (包装品の製造番号：BN00121)
用法・用量	・デュロキセチンとして，1 日量 40 mg を第 1 期の 1～5 日目及び第 2 期の 12～16 日目に 1 日 1 回投与. ・パロキセチンとして，1 日量 20 mg を第 2 期の 1～20 日目に 1 日 1 回投与. ・デキストロメトルファンとして，約 25 mg (8.3 mL) を以下の 3 つの特定日に単回投与. ①デュロキセチン初回投与前 ②第 1 期の 5 日目におけるデュロキセチン投与後 ③第 2 期の 12 日目におけるデュロキセチン投与前
投与期間	第 1 期：デュロキセチン単独投与 5 日間 第 2 期：パロキセチン反復投与 20 日間 (内，5 日間はデュロキセチンとの併用期間) 休薬期間：各期の間に最低 4 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，臥位心拍数，体温)，診察，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，有害事象 ・薬物動態解析として，血漿中デュロキセチン濃度 ・薬力学解析として，尿中デキストロメトルファン及び代謝物 (デキストロファン) 濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い，デュロキセチンの血漿中濃度データから，定常状態における Cmax，Tmax，Cav，$AUC_{0-\tau}$，CL/F，Vz/F，$t_{1/2}$，PTF を算出した. 薬力学解析として CYP2D6 による代謝活性を検討するため，デキストロメトルファン及び代謝物の尿中濃度から未変化体と代謝物との比を算出した. 統計解析として，Tmax を除く薬物動態パラメータを混合効果モデルにより解析し，デュロキセチンの薬物動態パラメータに及ぼすパロキセチン併用投与の影響を評価した．Tmax についてはノンパラメトリック法により解析し，Wilcoxon の符号付き順位和検定により評価した．血漿中トラフ濃度を混合効果モデルにより解析し，デュロキセチンの血漿中濃度が定常状態に達しているかを判断した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.20-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	第 1 期開始前	第 1 期 (日)	第 1 期終了後	第 2 期開始前	第 2 期 (日)			第 2 期終了後
			1～5			1～11	12～16	17～20	
パロキセチン投薬						○	○	○	
デュロキセチン投薬			○				○		
デキストロメトルファン投薬 a)		○	○				○		
診察	○	○			○				○
血圧, 臥位心拍数	○	○	○b)	○	○		○c)		○
心電図	○								
臨床検査	○	○			○		○d)		
血漿中デュロキセチン濃度			○e)				○f)		
尿中デキストロメトルファン及び代謝物濃度 g)		○	○				○		

a) デュロキセチン初回投与前，第 1 期の 5 日目におけるデュロキセチン投与後，第 2 期の 12 日目におけるデュロキセチン投与前に単回経口投与
b) 5 日目のデュロキセチン投与前及び投与後 3，6，9，12，24，48 時間に測定
c) 16 日目のデュロキセチン投与前及び投与後 3，6，9，12，24，48，72 時間に測定
d) 第 2 期の 12 日目におけるデュロキセチン投与前
e) 3 日目及び 4 日目のデュロキセチン投与前をトラフ値として測定. 5 日目のデュロキセチン投与前及び投与後 1, 2，4，6，8，10，12，24，36，48，72 時間後に測定
f) 14 及び 15 日目のデュロキセチン投与前をトラフ値として測定．16 日目のデュロキセチン投与前及び投与後 1, 2，4，6，8，10，12，24，36，48，72，96，120 時間後に測定.
g) デキストロメトルファン投与後 8 時間採尿を実施し測定

2.7.6.3.20.2 試験成績

薬物動態

デュロキセチン単独投与時及びパロキセチン併用投与時の定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.20-3 に示した．また混合効果モデルを用いてデュロキセチンの薬物動態パラメータに及ぼすパロキセチン併用投与の影響を評価した結果を表 2.7.6.3.20-4 に示した. パロキセチン存在下において, 定常状態におけるデュロキセチンの Cmax, $AUC_{0-\tau}$，Cav はそれぞれ 1.60 倍，1.59 倍，1.59 倍の増大を示し，$t_{1/2}$ は 1.26 倍の延長を示し，CL/F は 0.63 倍の減少を示し，それぞれ有意差が認められた．一方，PTF については有意な差は認められなかった．以上の結果，デュロキセチンの定常状態における薬物動態にパロキセチン併用投与は統計的に有意な影響を及ぼすことが示された.

表 2.7.6.3.20-3　デュロキセチン単独投与時及びパロキセチン併用投与時の定常状態における
デュロキセチンの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	算術平均 [CV(%)]	
	デュロキセチン 単独投与時 (n = 10)	パロキセチン 併用投与時 (n = 9)
Tmax[a)] (hr)	6.00 (2.00-8.00)	6.00 (4.00-8.00)
Cmax (ng/mL)	35.2 (23.8)	55.7 (17.9)
Cav (ng/mL)	20.7 (33.2)	32.5 (26.2)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	497 (33.2)	780 (26.2)
CL/F (L/hr)	88.3 (31.4)	54.8 (28.5)
Vz/F (L)	1249 (22.9)	977 (18.3)
$t_{1/2}$[b)] (hr)	9.85 (7.57-13.0)	12.5 (10.7-15.6)
PTF (%)	133 (23.2)	125 (19.3)

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，Cav，$AUC_{0-\tau}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
PTF = (Cmax-Cmin) × 100/Cav
a) 中央値 (範囲)，b) 調和平均 (範囲)

表 2.7.6.3.20-4　定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータに及ぼすパロキセチン
併用投与の影響の評価

薬物動態 パラメータ	幾何平均		幾何平均 の比	幾何平均の比の 90%信頼区間	平均の差 の p 値
	デュロキセチン 単独投与時 (n = 10)	パロキセチン 併用投与時 (n = 9)			
Cmax (ng/mL)	34.32	54.85	1.60	1.36-1.88	0.001*
Cav (ng/mL)	19.76	31.45	1.59	1.27-1.99	0.002*
$t_{1/2}$ (hr)	10.01	12.60	1.26	1.11-1.43	0.005*
CL/F (L/hr)	84.41	52.99	0.63	0.50-0.79	0.002*
PTF (%)	130	123	0.95	0.81-1.11	0.571
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	474	755	1.59	1.27-1.99	0.002*
Tmax (hr)	6.0 (2.0-8.0)[a)]	6.0 (4.0-8.0)[a)]	0.0[b)]	—	0.999[c)]

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，Cav，$AUC_{0-\tau}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
PTF = (Cmax-Cmin)×100/Cav，— : 算出せず，p : 有意確率，* : 有意差あり (p<0.05)
a) 中央値 (範囲) b) 中央値の差 c) Wilcoxon の符号付き順位検定から得られた p 値

また，代謝物であるジヒドロジオール異性体，6-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート及び 4-ヒドロキシ デュロキセチ

ン グルクロナイドについて，デュロキセチン投与後 24 時間にわたりデュロキセチン単独投与群とパロキセチン併用投与群との間で代謝プロファイルの違いはみられなかったことから，デュロキセチンの代謝プロファイルに及ぼすパロキセチン併用投与による影響はないと考えられた．

安全性

表 2.7.6.3.20-5 に治験薬投与後に報告された有害事象を示す．12 例に 99 件の有害事象が報告され，内 88 件が治験薬に関連するものであった．頻度の高かった有害事象は傾眠，食欲不振，悪心であった．表 2.7.6.3.20-6 にデュロキセチン単独投与時の有害事象を，表 2.7.6.3.20-7 にパロキセチン単独投与時の有害事象を，表 2.7.6.3.20-8 にパロキセチンとデュロキセチン併用投与時の有害事象を示す．デュロキセチン単独投与期間中に 58 件の有害事象が発現し，内 50 件が治験薬に関連したものであった．パロキセチン単独投与期間中に 18 件の有害事象が発現し，全て治験薬に関連したものであった．デュロキセチンとパロキセチン併用投与時における有害事象は 23 件発現し，内 6 件が治験薬に関連したものであった．デュロキセチン単独投与時と比較し，パロキセチン併用投与時の有害事象発現件数は少ないものであった．

表 2.7.6.3.20-5　治験薬投与後に報告された有害事象

有害事象名	発現例数	発現件数
傾眠	8	19
食欲不振	9	17
悪心	9	17
斑状出血	4	8
あくび	4	7
無力症	5	6
鼻炎	2	3
下痢	2	2
浮動性めまい	2	2
不眠症	2	2
神経過敏	2	2
血清 GPT (ALT) 増加	2	2
錯乱	1	1
咳嗽増加	1	1
口内乾燥	1	1
頭痛	1	1
注射部位疼痛	1	1
疼痛	1	1
咽頭炎	1	1
血清 GOT (AST) 増加	1	1
睡眠障害	1	1
発汗	1	1
口渇	1	1
血管拡張	1	1

COSTART

表 2.7.6.3.20-6　デュロキセチン単独投与時 (第 1 期) の有害事象

有害事象名	発現例数	発現件数
食欲不振	9	14
傾眠	7	12
悪心	8	11
斑状出血	2	5
無力症	4	4
不眠症	2	2
あくび	2	2
下痢	1	1
浮動性めまい	1	1
口内乾燥	1	1
注射部位疼痛	1	1
神経過敏	1	1
咽頭炎	1	1[a)]
鼻炎	1	1
睡眠障害	1	1

a) デュロキセチン投与前のデキストロメトルファン投与時にみられた

COSTART

表 2.7.6.3.20-7　パロキセチン単独投与時 (第 2 期) の有害事象

有害事象名	発現例数	発現件数
傾眠	4	5
悪心	3	4
あくび	2	4
食欲不振	1	1
無力症	1	1
錯乱	1	1
血清 GPT (ALT) 増加	1	1
神経過敏	1	1

COSTART

表 2.7.6.3.20-8　パロキセチンとデュロキセチン併用投与時 (第 2 期) の有害事象

有害事象名	発現例数	発現件数
斑状出血	2	3
傾眠	2	2
悪心	2	2
食欲不振	1	2
鼻炎	1	2
血清 GPT (ALT) 増加	1	1
無力症	1	1
咳嗽増加	1	1
下痢	1	1
浮動性めまい	1	1
頭痛	1	1
疼痛	1	1
血清 GOT (AST) 増加	1	1
発汗	1	1
口渇	1	1
血管拡張	1	1
あくび	1	1

COSTART

発現した有害事象の程度は，軽度が 60 件 (内 41 件が治験薬に関連)，中等度が 36 件 (内 30 件が治験薬に関連)，又は高度が 3 件 (全て治験薬に関連) であった．12 例中 10 例が試験を完了した．参加した被験者の内 1 例が有害事象 (疲労感，不眠症，傾眠) のため試験を第 1 期で中止した．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン －

臨床検査の結果，3 例においてトランスアミナーゼの軽度の上昇が認められた．これらの症例は臨床上問題ないと考え投薬を継続した．2 例について投与期間中もトランスアミナーゼの軽度の上昇が続いたが，これらの変化は試験終了後のフォローアップ中に回復した．その他の被験者における臨床検査値の変化については臨床上問題となるものはみられなかった．生理学的検査の結果，2 期間における血圧は同様と考えられた．心拍数は第 1 期に比べ第 2 期で高く，特にデュロキセチン投与後 6，9，12，72 時間において高いものであった．しかし，動悸などの臨床症状を伴うものではなく，また顕著な増加ではなかったため，臨床上問題ないものと考えられた．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.3.20.3 結論

パロキセチン存在下におけるデュロキセチンの定常状態における$AUC_{0-\tau}$の増大 (1.59倍) は，*in vitro* 試験においてデュロキセチンの代謝に CYP2D6 が部分的に関与するという事実と一致した．しかし，パロキセチン存在下におけるデュロキセチンの AUC の増大は 2 倍以下であったことから，パロキセチン併用投与による影響は臨床上大きな問題とはならないと考えられた．したがって，CYP2D6 による薬物代謝が阻害されるような要因が存在する場合においても，曝露量を変化させるためにデュロキセチンの投与量を調節するといった臨床的な処置を行う必要はないものと考えられた．また，本試験において，選択した投与量でのデュロキセチンとパロキセチン併用投与時の安全性及び忍容性が示唆された．

2.7.6.3.21 胃内 pH 及び活性炭の影響試験

添付資料 5.3.3.4-07

2.7.6.3.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.21-1 及び表 2.7.6.3.21-2 に示す.

表 2.7.6.3.21-1　胃内 pH 及び活性炭の影響試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-FW-HMBB
目　的	主要目的：デュロキセチンの吸収に及ぼす胃内 pH の上昇の影響を検討することとした. 副次目的：デュロキセチンの吸収に及ぼす活性炭の影響を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験 (単回).
対　象	健康成人男女 (21～38 歳)
症例数	目標症例数：12 例 登録例数：14 例 (全て男性)，完了例数：12 例，薬物動態評価対象例数各期：14 例 (ファモチジン併用群のみ：12 例)，安全性評価対象例数各期：14 例
使用薬剤	・デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT16508) ・ファモチジン 20 mg 錠 (包装品の製造番号：Y5853) ・Mylanta®：5 mL 中，水酸化アルミニウム 400 mg，水酸化マグネシウム 400 mg 及びシメチコン 40 mg を含む合剤 (包装品の製造番号：CLF036) ・Charcodote®液剤：活性炭 200 mg/mL を含む懸濁剤 (包装品の製造番号：1-15210)
用法・用量	以下の 4 期を無作為化クロスオーバー法を用いて割り付けて実施. A 期：デュロキセチン 40 mg を朝空腹時単回経口投与. B 期：ファモチジン 40 mg を朝空腹時単回経口し，1 時間経過後にデュロキセチン 40 mg を空腹時単回経口投与. C 期：Mylanta® 20 mL をデュロキセチン投与 15 分前に朝空腹時単回経口投与し，デュロキセチン 40 mg を空腹時単回経口投与．デュロキセチン投与 2 時間後及び 4 時間後に Mylanta® を各々20 mL 空腹時単回経口投与 (Mylanta® として，計 60 mL). D 期：デュロキセチン 40 mg を朝空腹時単回経口投与し，Charcodote® 液剤 250 mL (活性炭として，50 g) をデュロキセチン投与 2 時間後に空腹時単回経口投与.
投与期間	各期デュロキセチン単回投与 (計 4 期)
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位血圧，臥位心拍数，体温)，診察，体重，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査)，有害事象 ・血漿中デュロキセチン濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析法を用い，各投与群のデュロキセチンの血漿中濃度データから，Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，CL/F，Vz/F，λz 及び $t_{1/2}$ を算出した. 統計解析として，Tmax を除くデュロキセチンの薬物動態パラメータについて，線形混合効果モデルを用いて解析を行った．Tmax については Friedman 検定あるいは適切と判断した場合には Wilcoxon の符号付き順位和検定を行った (検定の有意水準は両側 5～10%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.21-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	各期 (hr)															試験終了後
		-24～-2	-1	-0.25	0	1	2	4	6	8	10	12	24	36	48	72	
A 期																	
デュロキセチン					○												
B 期																	
デュロキセチン					○												
ファモチジン			○														
C 期																	
デュロキセチン					○												
Mylanta®				○			○	○									
D 期																	
デュロキセチン					○												
Charcodote®							○										
診察	○	○															○
臥位血圧，心拍数	○	○														○	○
心電図	○																○
臨床検査	○	○															○
血漿中デュロキセチン濃度					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

2.7.6.3.21.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.21-3 に，それぞれの条件下におけるデュロキセチン血漿中濃度の薬物動態パラメータを示す．デュロキセチンの薬物動態パラメータ Cmax，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ について線形混合効果モデルにより投与法の間での差の有無を評価した．Tmax については Friedman 検定により投与法の間での差の有無を評価した．検定の有意水準は両側 5%とした．表 2.7.6.3.21-4 に，デュロキセチン薬物動態パラメータの投与法の間での差の検定結果を示す．

検定の結果，ファモチジンあるいは制酸剤 (Mylanta®) を併用した場合にはいずれのパラメータについてもデュロキセチン単独投与時との間で統計的に有意な差は認められなかった．このことからデュロキセチンの吸収はファモチジンあるいは制酸剤による胃内 pH 変化の影響を受けないことが示された．一方，活性炭を併用した場合，すべてのパラメータで有意な差がみられ (Cmax：$p = 0.001$，Tmax：$p = 0.027$，$AUC_{0-\infty}$：$p = 0.001$，$t_{1/2}$：$p = 0.020$)，活性炭の併用によりデュロキセチン血漿中濃度の Cmax 及び AUC は本剤単独投与時に比べ算術平均値で 68%及び 65%に低下し，$t_{1/2}$ は 0.91 倍に短縮した．

表 2.7.6.3.21-3　デュロキセチンを単独投与あるいは各種薬剤と併用投与したときのデュロキセチンの薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)[a)]	Tmax (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)[a)]	$t_{1/2}$ (hr)
デュロキセチン単独	14	22.0 (57.3)	8.0 (4.0～10.0)	447 (91.2)	10.3 (30.6)
ファモチジン併用	12	15.9 (41.8)	8.0 (4.0～10.0)	306 (41.6)	9.49 (17.5)
制酸剤併用	14	22.9 (44.7)	8.0 (6.0～10.0)	459 (80.0)	10.1 (25.9)
活性炭併用	14	15.0 (85.8)	6.0 (4.0～8.0)	290 (116)	9.41 (22.4)

投与量：デュロキセチン 40 mg，ファモチジン 40 mg，制酸剤 (Mylanta®) 20 mL を 3 回，活性炭 50 g
算術平均 [CV (%)]．Tmax：中央値 (最小値～最大値)
a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

表 2.7.6.3.21-4　デュロキセチン薬物動態パラメータの投与法の間での差の検定結果

薬物動態パラメータ	DLX 単独	ファモチジン併用	制酸剤併用	活性炭併用	p 値		
					DLX 単独 vs ファモチジン併用	DLX 単独 vs 制酸剤併用	DLX 単独 vs 活性炭併用
Tmax[a, b)] (hr)	8.0 (4.0, 10.0)	8.0 (4.0, 10.0)	8.0 (6.0, 10.0)	6.0 (4.0, 8.0)	0.999	0.180	0.027*
Cmax[c)] (ng/mL)	21.44 (15.50, 27.38)	17.81 (11.76, 23.87)	22.47 (16.53, 28.41)	14.69 (8.75, 20.63)	0.056	0.555	0.001*
$AUC_{0-\infty}$[c)] (ng·hr/mL)	419.56 (226.52, 612.61)	383.22 (188.99, 577.45)	454.04 (261.00, 647.08)	269.44 (76.40, 462.48)	0.282	0.278	0.001*
$t_{1/2}$[c)] (hr)	10.57 (9.11, 12.03)	9.97 (8.47, 11.47)	10.29 (8.83, 11.75)	9.27 (7.82, 10.73)	0.295	0.602	0.020*

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，$AUC_{0-\infty}$) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示
DLX：デュロキセチン，p：有意確率，*：有意差あり ($p<0.05$)
a) 中央値 (最小値～最大値) b) Friedman 検定による投与法の間での差の有無の評価 c) 幾何平均 (95% 信頼区間)

安全性

本試験において，14 例に 82 件の有害事象が報告された．2 例の被験者が有害事象のため試験を中止した．1 例は第 3 期 (デュロキセチン + 活性炭) を投薬終了後に試験中止となった．この被験者の場合，軽度から中等度の下痢が 4 件，軽度の食欲不振が 1 件，軽度の便秘が 1 件報告され，全て治験薬の関連性が疑われた．なお，発現した有害事象は全て試験中止後に回復し

た．一方の 1 例については，第 3 期の 4 日目に試験を中止したものである．中止に至るまでに第 2 期のデュロキセチン投与 18 時間後に失神を認め，夜中に眩暈，意識喪失を起こした．この有害事象は回復までに 1 分間を要し，中等度でかつ治験薬の因果関係が疑われた．さらにこの被験者は第 3 期に移行し，デュロキセチンと活性炭の投薬を受けたが，この期の 4 日目に静脈穿刺の不快により試験中止となった. なお, 発現した全ての有害事象は試験中止後に回復した．表 2.7.6.3.21-5 に本試験 (計 4 期) における有害事象発現例数とその件数を示す．表 2.7.6.3.21-6 にデュロキセチン単独投与時における有害事象発現例数とその件数を，表 2.7.6.3.21-7 にデュロキセチンとファモチジンの併用投与時における有害事象発現例数とその件数を，表 2.7.6.3.21-8 にデュロキセチンと制酸剤の併用投与時における有害事象発現例数とその件数を，表 2.7.6.3.21-9 にデュロキセチンと活性炭の併用投与時における有害事象発現例数とその件数をそれぞれ示す.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査, 生理学的検査 (バイタルサイン) 及び心電図の結果, 臨床上問題となる変化は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.3.21-5　本試験 (計 4 期) における有害事象発現例数とその件数

有害事象項目	総発現例数	総発現件数
下痢	12	25
疼痛	6	9
斑状出血	5	8
悪心	3	6
異常便	5	5
発疹	2	4
傾眠	3	3
インフルエンザ症候群	3	3
食欲不振	2	2
便秘	2	2
頻尿	1	2
腹痛	1	1
無力症	1	1
浮動性めまい	1	1
発熱	1	1
鼓腸	1	1
胃腸障害	1	1
血尿	1	1
不眠症	1	1
メレナ	1	1
口腔内潰瘍形成	1	1
咽頭炎	1	1
そう痒症	1	1
失神	1	1
計	-	82

COSTART

表 2.7.6.3.21-6　デュロキセチン単独投与時における有害事象発現例数とその件数

有害事象項目	総発現例数	総発現件数
下痢	5	7
疼痛	3	3
発疹	1	2
悪心	2	2
斑状出血	1	1
食欲不振	1	1
無力症	1	1
浮動性めまい	1	1
発熱	1	1
失神	1	1
計	-	20

COSTART

表 2.7.6.3.21-7　デュロキセチンとファモチジン併用投与時における有害事象発現例数とその件数

有害事象項目	総発現例数	総発現件数
下痢	2	3
斑状出血	2	3
疼痛	2	2
悪心	1	1
インフルエンザ症候群	1	1
不眠症	1	1
メレナ	1	1
頻尿	1	1
計	-	13

COSTART

表 2.7.6.3.21-8　デュロキセチンと制酸剤併用投与時における有害事象発現例数とその件数

有害事象項目	総発現例数	総発現件数
下痢	10	14
斑状出血	2	3
疼痛	2	2
傾眠	1	1
悪心	1	1
食欲不振	1	1
腹痛	1	1
鼓腸	1	1
胃腸障害	1	1
血尿	1	1
そう痒症	1	1
発疹	1	1
咽頭炎	1	1
計	-	29

COSTART

表 2.7.6.3.21-9　デュロキセチンと活性炭併用投与時における有害事象発現例数とその件数

有害事象項目	総発現例数	総発現件数
異常便	5	5
疼痛	2	2
悪心	2	2
インフルエンザ症候群	2	2
便秘	2	2
下痢	1	1
斑状出血	1	1
傾眠	2	2
発疹	1	1
口腔内潰瘍形成	1	1
頻尿	1	1
計	-	20

COSTART

2.7.6.3.21.3 結論

ファモチジン併用時に Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はデュロキセチン単独投与時に比べやや低下したものの，統計的に有意な差は認められなかった．制酸剤併用時の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はデュロキセチン単独投与時と変わらず，統計的に有意な差は認められなかった．これらの結果から，デュロキセチンの吸収に及ぼすファモチジンあるいは制酸剤による胃内 pH 変化の影響は小さいものと考えられる．

一方，活性炭を併用した場合，すべてのパラメータで有意な差がみられ，活性炭の併用によりデュロキセチン血漿中濃度は低下し，$t_{1/2}$ は短くなることが示された．

本試験において，デュロキセチン単独あるいはファモチジン，制酸剤又は活性炭との併用投与における忍容性が示唆された．

2.7.6.3.22 エタノールとの相互作用試験

添付資料 5.3.3.4-08

2.7.6.3.22.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3.22-1 及び表 2.7.6.3.22-2 に示す.

表 2.7.6.3.22-1　エタノールとの相互作用試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMBA
目　的	主要目的：デュロキセチンとエタノールとの併用投与における安全性の検討，及びエタノールによる認知機能及び精神運動性機能への影響に対するデュロキセチンの作用を検討することとした. 副次目的：認知機能及び精神運動性機能に及ぼすデュロキセチン単回投与の影響を検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験 (単回).
対　象	健康成人男女 (21～58 歳)
症例数	目標症例数：最大 18 例 登録例数：16 例 (男性 6 例，女性 10 例)，完了例数：13 例，薬物動態評価対象例数：14 例 (男性 4 例，女性 10 例)，安全性評価対象例数：16 例
使用薬剤	・デュロキセチン 20 mg 含有 10%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT15688) ・デュロキセチンプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CT16525) ・アルコール飲料：ウォッカ (アルコール度 50 %) と清涼飲料との 1:4 の混合液 ・ノンアルコール飲料：水と清涼飲料との 1:4 の混合液
用法・用量	以下の 3 群を無作為化クロスオーバー法にて実施 A 群：デュロキセチンとして 60 mg を食後単回経口投与し，4 時間経過後にアルコール飲料を経口投与 B 群：デュロキセチンとして 60 mg を食後単回経口投与し，4 時間経過後にノンアルコール飲料を経口投与 C 群：デュロキセチンプラセボ製剤を食後単回経口投与し，4 時間経過後にアルコール飲料を経口投与 各期の休薬期間は 3～10 日間とした.
投与期間	各群単回投与 (計 3 群)
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数)，心電図，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，妊娠検査)，診察，有害事象 ・血漿中デュロキセチン及び血中エタノール濃度 ・Automated Performance Test System (APTS)，アルコール効果スケール
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物の曝露量を検討するため，血中エタノール濃度データから，Cmax，Tmax を算出した. 統計解析として，APTS とアルコール効果スケールスコアの評価を Wilcoxon の符号付き順位検定及び分散分析により実施した.
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.3.22-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	エタノールテスト	第 1～3 期 (hr)											試験終了後
			入院時	-2	-1	0	4	4.5	4.75[a)]	5.5	5.75[b)]	6	退院時	
デュロキセチン (プラセボ) 投薬						●								
アルコール飲料服用		●					●							
ノンアルコール飲料服用							●							
診察														●
臨床検査	●	●											●	●
臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数	●	●	●		●							●	●	●
心電図	●	●			●							●		●
血漿中デュロキセチン濃度									●		●			
血中エタノール濃度		●[c)]							●		●			
Alcohol Effects Scale，APTS		●		●		●		●		●				

a) アルコール飲料服用後 0.75 hr
b) アルコール飲料服用後 1.75 hr
c) アルコール飲料服用後，0.33，0.67，1，1.5，2，2.5 hr に測定

2.7.6.3.22.2 試験成績

薬物動態

表 2.7.6.3.22-3 に血中エタノール濃度を，表 2.7.6.3.22-4 に血漿中デュロキセチン濃度を示す．アルコール飲料とデュロキセチンを服用後の血中エタノール濃度はアルコール飲料とプラセボを服用した場合に比べ低い値を示し，0.75 時間と 1.75 時間の血中エタノール濃度を比較し，高い値を選択し比較した場合，両群間に有意差が認められた ($p = 0.03$)．一方，ノンアルコール飲料とデュロキセチンを服用した場合と，アルコール飲料とデュロキセチンを服用した場合の血漿中デュロキセチン濃度には両群間で差はみられなかった．

表 2.7.6.3.22-3　アルコール飲料とプラセボあるいはデュロキセチンを服用後の血中エタノール濃度

アルコール飲料摂取後 0.75, 1.75 時間における血中エタノール濃度 (mg/dL)						
	アルコール飲料とプラセボの服用			アルコール飲料とデュロキセチンの服用		
	0.75 時間	1.75 時間	高値 a)	0.75 時間	1.75 時間	高値 a)
Mean	95	85	97	77	82	87
CV%	12	16	11	21	19	16

a) : 0.75 時間と 1.75 時間のエタノール濃度を比較し，高い値を選択

表 2.7.6.3.22-4　ノンアルコール飲料あるいはアルコール飲料とデュロキセチンを服用後の血漿中デュロキセチン濃度

飲料摂取後 0.75, 1.75 時間における血漿中デュロキセチン濃度 (ng/mL)[a)]				
	ノンアルコール飲料とデュロキセチンの服用		アルコール飲料とデュロキセチンの服用	
	0.75 時間	1.75 時間	0.75 時間	1.75 時間
Mean	19.3	22.4	19.7	23.0
CV%	96	76	112	82

a) デュロキセチン遊離塩基の値として表示

安全性

各投与方法における APTS のベースラインからアルコール飲料摂取 0.5 時間後もしくは 1.5 時間後のいずれか高い方の値との差について，その結果を表 2.7.6.3.22-5 に示す．アルコール飲料+プラセボ投与群では，grammatical reasoning，pattern comparison 及び reaction time を除く項目で統計学的に有意な変化がみられた．アルコール飲料+デュロキセチン投与群では，grammatical reasoning と pattern comparison を除く項目で統計学的に有意な変化がみられたが，その変化量はアルコール飲料+プラセボ投与群もしくはエタノールテスト時に比べて小さいものであった．ノンアルコール飲料+デュロキセチン投与群は全ての項目において有意な変化はみられなかった．

次に，エタノールの影響に対するデュロキセチンの作用を検討するために，アルコール飲料+デュロキセチン投与群の変化量とアルコール飲料+プラセボ投与群の変化量の差を表 2.7.6.3.22-6 に示す．その結果，いずれの評価項目においても有意な差は認められなかった．この結果から，デュロキセチンはエタノールの作用を悪化させないことが示された．

表 2.7.6.3.22-5　APTS 結果 (ベースラインと最大効果を示す時点の値との差)

評価項目	投与方法	ベースラインからの差の平均	標準誤差	p 値
ARNUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	1.86	1.31	0.1627
	アルコール飲料+デュロキセチン	1.39	1.31	0.2932
	アルコール飲料+プラセボ	2.46	1.36	0.0763
	エタノールテスト	5.14	1.23	0.0001[a)]
CSNUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	2.75	1.90	0.1532
	アルコール飲料+デュロキセチン	7.68	1.90	0.0002[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	5.15	1.97	0.0115[a)]
	エタノールテスト	11.08	1.78	<0.00005[a)]
MANUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	0.89	0.95	0.3527
	アルコール飲料+デュロキセチン	3.12	0.95	0.0019[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	3.50	0.99	0.0008[a)]
	エタノールテスト	6.33	0.92	<0.00005[a)]
MKNUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	1.86	1.79	0.3053
	アルコール飲料+デュロキセチン	6.83	1.79	0.0004[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	7.88	1.86	0.0001[a)]
	エタノールテスト	13.32	1.68	<0.00005[a)]
NTPAR	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	1.04	3.40	0.7620
	アルコール飲料+デュロキセチン	8.77	3.53	0.0163[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	8.35	3.53	0.0219[a)]
	エタノールテスト	10.77	3.29	0.0019[a)]
PCNUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	1.89	2.37	0.4288
	アルコール飲料+デュロキセチン	0.250	2.37	0.9165
	アルコール飲料+プラセボ	1.81	2.46	0.4663
	エタノールテスト	14.40	2.22	<0.00005[a)]
RTNUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	-1.43	0.89	0.1164
	アルコール飲料+デュロキセチン	-1.89	0.89	0.0392[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	-1.423	0.93	0.1314
	エタノールテスト	1.11	0.86	0.2044
SBNUMC	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	1.36	1.42	0.3434
	アルコール飲料+デュロキセチン	4.65	1.42	0.0019[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	4.38	1.47	0.0044[a)]
	エタノールテスト	8.80	1.37	<0.00005[a)]
TTPAR	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	4.75	3.21	0.1447
	アルコール飲料+デュロキセチン	6.82	3.21	0.0382[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	8.65	3.33	0.0121[a)]
	エタノールテスト	13.09	3.00	0.0001[a)]

a) $p<0.05$

ARNUMC : grammatical reasoning number of correct responses
CSNUMC : code substitution number of correct responses
MANUMC : mathematical processing number of correct responses
MKNUMC : manikin number of correct responses
NTPAR : nondominant hand tapping number of alternate pairs
PCNUMC : pattern comparison number of correct responses
RTNUMC : reaction time number of correct responses
SBNUMC : sternberg number of correct responses
TTPAR : two-hand tapping number of alternate pairs

表 2.7.6.3.22-6　ATPS におけるエタノールの影響に対するデュロキセチンの作用

評価項目	変化量の差 (「アルコール飲料+デュロキセチン」 -「アルコール飲料+プラセボ」)	標準誤差	p 値
ARNUMC	-1.07	1.89	0.5743
CSNUMC	2.52	2.73	0.3601
MANUMC	-0.38	1.37	0.7824
MKNUMC	-1.05	2.59	0.6859
NTPAR	0.42	4.99	0.9328
PCNUMC	-1.56	3.42	0.6507
RTNUMC	-0.47	1.29	0.7171
SBNUMC	0.27	2.05	0.8954
TTPAR	-1.83	4.62	0.6935

表 2.7.6.3.22-7 に各投与方法におけるアルコール効果スケールの平均スコアを示す．アルコール飲料+プラセボ投与群及びアルコール飲料+デュロキセチン投与群において鎮静作用の増加が有意に認められた (p<0.05)．次に，アルコール飲料+プラセボ投与群とアルコール飲料+デュロキセチン投与群のスコアの差について，アルコール飲料摂取前のスコアの差に基づいて比較した結果を表 2.7.6.3.22-8 に示す．その結果，デュロキセチンはエタノールの刺激作用を有意に減少させることが認められた (p<0.05)．一方，鎮静作用に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.3.22-7　エタノール服用後 0.5 及び 1.5 時間におけるアルコール効果スケールの平均スコア

サブスケール	投与方法	アルコール飲料摂取前の平均値	飲料摂取後	
			0.5 時間	1.5 時間
鎮静作用	エタノールテスト	1.40	2.96[a)]	3.44[a)]
	アルコール飲料+プラセボ	1.80	2.47[a)]	3.04[a)]
	アルコール飲料+デュロキセチン	0.97	1.50[a)]	2.49[a)]
	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	0.86	1.40	1.65
刺激作用	エタノールテスト	3.37	4.65[a)]	3.78
	アルコール飲料+プラセボ	2.86	3.47	2.93
	アルコール飲料+デュロキセチン	3.36	3.26	2.65
	ノンアルコール飲料+デュロキセチン	2.99	3.16	2.83

a) エタノール服用前との差の p 値が<0.05.

表 2.7.6.3.22-8　アルコール効果スケールの平均変化量

サブスケール	0.5 時間後の平均変化量	左記の p 値	1.5 時間後の平均変化量	左記の p 値
鎮静作用	0.23	0.79	-0.30	0.42
刺激作用	0.73	0.03	0.84	0.04

本試験に参加した 16 例中 12 例にデュロキセチンに関連するものと考えられた有害事象が発現した．その有害事象を表 2.7.6.3.22-9 に示す．デュロキセチンとエタノール併用時にデュロキセチン単独よりも多くの被験者で嘔吐と頭痛が認められた．これらの有害事象については，デュロキセチンとの関連は否定できないものの，エタノールが主に関係していると考えられた．

本試験中に発現した投与群毎の有害事象を表 2.7.6.3.22-10 に示す．下痢はデュロキセチン投与時にのみ報告された．デュロキセチンとエタノール併用時に報告された有害事象はエタノール単独及びプラセボ製剤併用時と同程度であった．

表 2.7.6.3.22-9　デュロキセチンと関連する可能性のある有害事象

有害事象名	デュロキセチン ＋ アルコール飲料		デュロキセチン ＋ ノンアルコール飲料	
	発現例数	件数	発現例数	件数
下痢	3	3	4	4
浮動性めまい	1	2	0	0
頭痛	5	5	0	0
散瞳	0	0	1	1
悪心	4	4	4	4
失神	1	1	0	0
嘔吐	4	4	0	0
振戦	0	0	1	1
発疹	1	1	0	0
口内乾燥	1	1	0	0
味覚倒錯	0	0	1	1
神経過敏	1	1	0	0
悪寒	1	1	0	0

COSTART

表 2.7.6.3.22-10　本試験中に発現した有害事象

有害事象	エタノールテスト	デュロキセチン+ノンアルコール飲料	プラセボ+アルコール飲料	デュロキセチン+アルコール飲料
	発現例数	発現例数	発現例数	発現例数
頭痛	9	0	6	5
疼痛	1	0	1	0
腹痛	1	0	1	0
下痢	0	4	0	3
悪心	2	5	0	4
嘔吐	3	0	2	5
傾眠	1	0	0	0
散瞳	0	1	0	0
振戦	0	1	0	0
神経過敏	0	0	0	1
口内乾燥	0	0	0	1
悪寒	0	0	0	1
咽頭炎	1	0	0	1
浮動性めまい	0	0	0	1
失神	0	0	0	1
消化不良	0	0	1	0
発疹	0	0	0	1
味覚倒錯	0	1	0	0

COSTART

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査の結果, 臨床上問題となる臨床検査値の変化は認められなかった. 生理学的検査 (バイタルサイン) 及び心電図の結果，臨床上問題となる所見は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.3.22.3 結論

アルコール飲料とデュロキセチンを服用後の血中エタノール濃度はアルコール飲料とプラセボを服用した場合に比べ低い値を示した．一方，ノンアルコール飲料とデュロキセチンを服用した場合と，アルコール飲料とデュロキセチンを服用した場合の血漿中デュロキセチン濃度は同程度であった.

アルコール飲料とプラセボ投与群及びアルコール飲料とデュロキセチン併用投与群は，いずれも ATPS 及びアルコール効果スケールにおける多くの評価項目で有意な減少が認められた. したがって，デュロキセチンの投与がエタノールによる認知機能及び精神運動性機能の低下を悪化させることはないものと考えられた.

デュロキセチンとアルコール飲料併用時に報告された有害事象はアルコール飲料とプラセボ

併用時と同程度であった．デュロキセチンとアルコール飲料を併用した際には，デュロキセチンとノンアルコール飲料の場合よりも嘔吐と頭痛が若干多く発現したが，デュロキセチンとの関連は否定できないものの，エタノールが主に関係しているものと考えられた．臨床検査，生理学的検査及び心電図の結果，臨床上の問題となる変化あるいは所見は認められなかった．

2.7.6.4 薬力学 (PD) 及び PK/PD 試験

2.7.6.4.1 PET を用いた薬力学的検討

添付資料 5.3.4.1-01

2.7.6.4.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4.1-1 及び表 2.7.6.4.1-2 に示す.

表 2.7.6.4.1-1 PET を用いた薬力学的検討 試験方法の概略

項 目	内 容
治験計画書番号	[redacted]05A201F
目的	健康成人男性被験者を対象として, [^{11}C]-3-アミノ-4-(2-ジメチルアミノメチルフェニルスルファニル)-ベンゾニトリル (DASB) を用いた陽電子放出断層撮像 (PET) 検査により, デュロキセチンの視床における 5-HT トランスポーター占有率に関して用量，血漿中濃度との関係 (5～60 mg)，及び経時的変化 (60 mg) を検討することとした.
試験デザイン	単一施設非盲検試験 (単回又は反復)
対象	健康成人男性 (20～28 歳)
症例数	目標症例数：15 例 登録：17 例 (Part A 14 例，Part B 3 例)，薬力学的解析評価対象：15 例
使用薬剤	デュロキセチン 5 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号 : CF3025)，20 mg 含有 20%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CF3026)
用法・用量	Part A (単回投与試験) デュロキセチンとして 5 mg，20 mg，40 mg 及び 60 mg をそれぞれ朝食後に単回経口投与. Part B (反復投与試験) 60 mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与.
投与期間	Part A：単回投与，Part B：7 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧・臥位・立位脈拍数・呼吸数・体温)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，体重，診察，自覚症状，心電図，心理検査 ・血漿中デュロキセチン濃度 ・PET 検査，MRI 検査
検定・解析方法	薬力学的解析として，時間放射線曲線からモデル解析を行い[^{11}C]-DASB の結合能を算出した. デュロキセチン投与前後での[^{11}C]-DASB 結合量の減少量 (占有率) から 5-HT トランスポーター占有率を算出した. 用量及び血漿中デュロキセチン濃度と 5-HT トランスポーター占有率との関係を調べた (Part A). 最終服薬後の 5-HT トランスポーター占有率及び血漿中デュロキセチン濃度の経時的変化から，服薬パターンの検討を行った (Part A 60 mg，Part B).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した

表 2.7.6.4.1-2　観察・検査項目及び実施時期

Part A

試験日数	スクリーニング	投与前	投与前日	1 日目				2 日目			3 日目			8 日目
投与後時間				0	6	7.5	10	24	25	26.5	48	53	54.5	
PET 検査		○			○				○[a]			○[a]		
血漿中薬物濃度			○		○	○			○[a]	○[a]		○[a]	○[a]	
診察 (問診)	○	○	○	○	○		○	○			○[a]			○
臨床検査	○		○					○						○
臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温	○		○	○	○		○	○			○[a]			○
体重	○		○	○				○			○[a]			○
心電図	○		○					○						○
MRI 検査		○												
心理検査		○												

a) 60 mg 投与群のみ実施

Part B

試験日数	スクリーニング	投与前	投与前日	1-7 日目				8 日目	9 日目			10 日目		14 日目
投与後時間				0	6	7.5	10	24	48	49	50.5	78	79.5	
PET 検査		○			○[a]					○		○		
血漿中薬物濃度			○		○[a]	○[a]				○	○	○	○	
診察 (問診)	○	○	○	○[b]	○[b]		○[b]	○	○					○
臨床検査	○		○					○						○
臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温	○		○	○[b]	○[b]		○[b]	○	○					○
体重	○		○	○[b]				○	○					○
心電図	○		○					○						○
MRI 検査		○												
心理検査		○												

a) 7 日目のみ実施　b) 1，3，5 日目に実施

2.7.6.4.1.2 試験成績

有効性

Part A (5～60 mg 単回投与，各投与量 3 例，計 12 例) において，デュロキセチンの視床における 5-HT トランスポーター占有率は，43.6～81.8%の範囲で，用量及び血漿中濃度依存的に増加した. 臨床効果が期待される 5-HT トランスポーター占有率の有効域に関しては明確ではないが，SSRI のパロキセチンやシタロプラム等で治療中の線条体における 5-HT トランスポーター占有率は，約 80%であったと報告されている [1,2]. なお，本治験の占有率の測定部位は視床であり線

条体とは異なるが，測定部位による占有率の差異はないとされている [3].

デュロキセチンの場合，個々の被験者の血漿中濃度のばらつきを勘案し，Part A の用量/占有率曲線から推測すると，5-HT トランスポーター占有率は，40 mg 以上の用量において，推定有効域と考えられる約 80%に到達する可能性が高くなり, 臨床効果が期待できるものと思われた.

Part B (60 mg 7 日間反復投与，3 例) において，最終投与の 7 日目投与後 24 時間の時点で，5-HT トランスポーター占有率は 77.9%と比較的高い値を示したことから，デュロキセチンの投与回数として 1 日 1 回は妥当であると考えられた.

安全性

Part A：

有害事象は，40 mg 及び 60 mg 群においてそれぞれ 4 例中 3 例にみられ，いずれもデュロキセチンとの因果関係が否定されなかったが，軽度で，無処置にて回復した．認められた有害事象は，40 mg 群では悪心 3 例 3 件，嘔吐及び浮動性めまいが各々1 例 1 件，60 mg 群では眠気が 2 例 2 件，悪心，胃不快感が 1 例 1 件であった．症状に関する有害事象はいずれも投与日に発現し，同日中にすべて回復した．なお，5 mg 及び 20 mg 群では有害事象は認められなかった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

有害事象は，尿中ブドウ糖陽性が 1 例 1 件であった．心電図及び生理学的検査 (バイタルサイン) で有害事象は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

Part B：

有害事象は全 3 例にみられ，いずれもデュロキセチンとの因果関係が否定されなかったが，軽度で無処置にて回復し，また中止症例はみられなかった．認められた有害事象は，悪心 2 例 3 件，倦怠感，頭痛及び眠気がそれぞれ 1 例 1 件であった．なお，症状に関する有害事象は，いずれも投与初期 (投与開始後 3 日目まで) に発現したが, 発現日と同日にすべて回復しており，投与を継続しても認められなくなった.

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

有害事象は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例 1 件であった．心電図及び生理学的検査 (バイタルサイン) で有害事象は認められなかった.

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった.

以上の結果より，単回投与の 40 mg 及び 60 mg 群，並びに反復投与の 60 mg 群において有害

事象がみられたが，いずれも軽度で無処置にて回復し，また反復投与では投与継続にもかかわらず症状に関する有害事象は認められなくなったことからも，デュロキセチン 60 mg/日までの投与を行うことは，安全性上特に問題はないと考えられた．

なお，有害事象の集計には MedDRA Ver.7.0 を用いた．

2.7.6.4.1.3 結論

健康成人男性志願者を対象として，[^{11}C]-DASB を用いた PET 検査により，デュロキセチンの視床における 5-HT トランスポーター占有率に関して, 用量, 血漿中濃度との関係 (5～60 mg 単回投与)，及び経時的変化 (60 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与) を検討した．

5～60 mg 単回投与において, デュロキセチンの 5-HT トランスポーター占有率は 43.6～81.8%, 近似曲線からの推測値は 38.8～88.4%の範囲で，用量及び血漿中濃度と共に増加した．デュロキセチンの場合，Part A の用量/占有率曲線から推測すると，5-HT トランスポーター占有率は，40 mg 以上の用量において，推定有効域と考えられる 約 80%に到達する可能性が高くなり，臨床効果が期待できるものと思われた．

また 60 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与において, 最終投与 7 日目投与後 24 時間の時点で, 5-HT トランスポーター占有率は 77.9%と比較的高い値を示したことから，デュロキセチンの投与回数として 1 日 1 回は妥当であると考えられた．

参考文献：

1) Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [^{11}C]DASB PET imaging study. Am J Psychiatry. 2001; 158: 1843-9.

2) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [^{11}C]DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry. 2004; 161: 826-35.

3) Takano A, Suhara T, Ichiyama T, Yasuno F, Suzuki K. Time coure of in vivo 5-HTT transporter occupancy by fluvoxamine, J Clin Psychopharmacol 2006;26:188-91.

2.7.6.4.2 血小板セロトニン取り込み阻害作用の検討

添付資料 5.3.4.1-02

2.7.6.4.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4.2-1 及び表 2.7.6.4.2-2 に示す.

表 2.7.6.4.2-1 血小板 5-HT 取り込み阻害作用の検討 試験方法の概略

項 目	内 容
治験計画書番号	[redacted]21A2017
目 的	健康成人男性被験者を対象にデュロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，血小板への 5-HT 取込み阻害作用を指標として薬動力学的作用の検討，同時に薬物の未変化体及び代謝物についての薬物動態の検討，加えて，自覚症状・他覚所見，臨床検査，生理学的検査によりその忍容性も検討することとした.
試験デザイン	単一施設無作為化単盲検プラセボ対照比較試験 (反復)
対 象	健康成人男性 (20～30 歳)
症 例 数	目標症例数 : 8 例 登録 : 8 例 (実薬 6 例，プラセボ 2 例)，完了 : 8 例，薬物動態評価対象 : 6 例，PK/PD 評価対象 : 6 例，安全性評価対象 : 8 例
使用薬剤	・デュロキセチン 10 mg 含有 5%[a]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号 : CP4120) ・デュロキセチン 10 mg 含有腸溶性顆粒充填カプセル剤と識別不能なプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号 : CP4121)
用法・用量	1 日 1 回朝食後にデュロキセチンとして 20 mg 又はプラセボを 7 日間経口投与
投与期間	7 日間
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位脈拍数，呼吸数，体温，体重)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，診察，自覚症状，眠気度調査，睡眠状態，心電図，脳波 ・血漿中及び尿中デュロキセチン未変化体及び *N*-脱メチル体濃度，*ex vivo* 血清たん白結合率 ・血小板 5-HT 阻害作用，血中 5-HT 濃度
検定・解析方法	薬動力学解析として，血小板の 5-HT 取り込み能を *in vitro* で測定し，Michaelis-Menten の式で解析した．また，デュロキセチン存在下及び非存在下で測定した 5-HT 阻害速度を Lineweaver-Burk plot し，阻害作用が競合的なものか否か検討した．得られたデータを用いて阻害能を計算し，薬物動態との関係や *in vitro* 実験で得られた結果との関係を検討し，考察した. 薬物動態解析として，血漿中デュロキセチン，*N*-脱メチル体濃度の時間的推移から被験者個々の測定値ならびにその平均値について，モデル解析により Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$t_{1/2}$ の各パラメータ及び $UR_{0\text{-}24hr}$，*ex vivo* 血清たん白結合率を算出した. 統計解析として，薬物動態パラメータ及び尿中排泄量について，1 日目と 7 日目の差をパラメータごとに対応のある t 検定により評価した (検定の有意水準は両側 5%).
治験総括医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した.

表 2.7.6.4.2-2　観察・検査項目及び実施時期

観察・検査項目	実施時期 (日)									
	スクリーニング	-2 又は-1	1	2～6	7	8	9	11	14	21
自覚症状 a)	○		○	○	○	○	○		○	○
他覚所見 b)	○		○	○	○	○	○		○	○
身長	○									
眠気度調査 c)			○	○	○	○	○			
睡眠状態 d)			○	○	○	○	○			
血圧・脈拍数・呼吸数・体温・体重 e)	○		○	○	○	○	○		○	○
心電図 f)	○	○	○	○		○				
脳波 g)		○		○	○					
臨床検査 h)	○		○			○			○	
血漿中薬物濃度 i)			○	○	○	○	○	○		
尿中薬物濃度 j)			○	○	○					
血清たん白結合率 k)			○		○					
5-HT 取込み阻害作用 l)		○	○	○	○	○	○	○	○	
血中 5-HT 濃度 m)		○	○	○	○	○	○	○		

a) 1～7 日目：投与前，投与後 3，5，6，8，10，12 時間，8 日目：最終投与後 24，27，29，30，32，34，36 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，14 日目，21 日目
b) 1 日目：投与前，投与後 3，5，6，8，10，12 時間，2～7 日目：投与前，投与後 6，8 時間，8 日目：最終投与後 24，30，32 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，14 日目，21 日目
c) 1～7 日目：投与前，投与後 3，5，6，8，10，12 時間，8 日目：最終投与後 24，27，29，30，32，34，36 時間，9 日目：最終投与後 48 時間
d) 1～9 日目の毎朝
e) 1 日目：投与前，投与後 3，5，6，8，10，12 時間，2～7 日目：投与前，投与後 6，12 時間，8 日目：最終投与後 24 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，14 日目，21 日目
f) 投与前日，1，4，8 日目：投与前，投与後 24 時間
g) 投与前 (服薬時と比較のための投与前値)，4～7 日目の投与後 5，6 時間 (1 日 2 名ずつ実施)
h) 1 日目 (投与前)，8 日目，14 日目
i) 1，7 日目：投与前，投与後 3，5，6，8，10，12 時間，2，4 日目：投与前，8 日目：最終投与後 24 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，11 日目：最終投与後 100 時間
j) 1，7 日目：投与後 0～12，12～24 時間蓄尿，2～6 日目：0～24 時間蓄尿
k) 1，7 日目：投与後 6 時間
l) 投与前：投与 48 時間又は 24 時間前，1 日目：投与前，投与後 3，6 時間，2，4 日目：投与前，7 日目：投与前，投与後 6 時間，8 日目：最終投与後 24 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，11 日目：最終投与後 100 時間，14 日目：最終投与後 172 時間
m) 投与前：投与 48 時間又は 24 時間前，1 日目：投与後 3，6 時間，2，4 日目：投与前，7 日目：投与前，投与後 6 時間，8 日目：最終投与後 24 時間，9 日目：最終投与後 48 時間，11 日目：最終投与後 100 時間

2.7.6.4.2.2 試験成績

有効性（血小板の 5-HT 取り込み阻害作用）及び血清たん白結合率

Ex vivo 条件下の血小板における 5-HT 取り込み阻害率を指標として，デュロキセチンの薬動力学を検討した結果，血小板への [^{3}H]-5-HT の取り込みは血漿中未変化体濃度の増加と共に強

く阻害され, 初回投与の 3 時間後及び 6 時間後には, それぞれ実薬投与 6 例の平均値として 58.8%及び 93.7%の [^{3}H]-5-HT 取り込み阻害率が観察され，また反復投与期間中には次回投与前(投与 24 時間後) でも 82.3～86.9%の取り込み阻害が認められた. この強い [^{3}H]-5-HT 取り込み阻害作用は反復投与終了から 2 日後でも 72.0%の取り込み阻害率が持続し，更に投与 7 日目の血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}(\beta)$ (16.48 ± 4.76 時間，表 2.7.6.4.2-3) から判断して，デュロキセチンが体内からほとんど消失したと考えられる投与終了から 7 日後においてもなお 28.4%の阻害率が認められた．このことから，デュロキセチンが 1 日 1 回の投与で抗うつ効果を発揮することを支持するものであると考えられる．また，これらの結果は，*ex vivo* におけるデュロキセチンの 5-HT 再吸収部位への結合親和性の高さを示すものと考えられる.

薬物動態

薬物動態パラメータとして初回投与及び投与 7 日目それぞれについて，被験者ごとの血漿中濃度実測値から Cmax，Tmax を求め，台形法により $AUC_{0\text{-}24hr}$ を算出した．更に被験者ごとの血漿中濃度に対し，一次吸収過程の 2-コンパートメントモデルを適用した解析より $t_{1/2}(\beta)$ を算出した．反復投与 1～7 日の各投与後 24 時間 $UR_{0\text{-}24hr}$ をそれぞれ算出した．薬物動態パラメータ及び初回投与と投与 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test, 有意確率) を表 2.7.6.4.2-3 に示す．デュロキセチンの血漿中濃度推移は反復投与により上昇し，投与 7 日目の Cmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は初回投与時に比べ増大した．初回投与と投与 7 日目との間で Cmax，Tmax，$AUC_{0\text{-}24hr}$ に有意差が認められた．$t_{1/2}(\beta)$ 及び $UR_{0\text{-}24hr}$ には，有意な差はなかった.

代謝物 *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ及び初回投与と投与 7 日目における平均値の差の検定結果 (paired t-test，有意確率) を表 2.7.6.4.2-4 に示す．*N*-脱メチル体の血漿中濃度推移は反復投与により上昇し，投与 7 日目の Cmax，AUC は初回投与時に比べ増大し，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は初回投与と投与 7 日目との間で有意差が認められたが，Cmax，Tmax 及び $UR_{0\text{-}24hr}$ には，有意な差はなかった.

反復投与における初回及び最終回投与後 6 時間の *ex vivo* 血清たん白結合率 (平衡透析法により測定) を表 2.7.6.4.2-5 に示す. 初回投与後 6 時間における血清たん白結合率は 1 例のみ測定可能であり，98.10%であった．最終回投与後 6 時間における血清たん白結合率は 4 例で測定可能であり，平均値として 96.73% (標準偏差 1.86) であった.

表 2.7.6.4.2-3　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [a)] (ng·hr/mL)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
20 (Day 1)	16.77 ± 5.25	5.7 ± 0.5	190.66 ±59.90	14.69 ± 4.21	0.07 ± 0.05
20 (Day 7)	22.98 ± 6.97	7.0 ± 1.1	307.82 ± 99.98	16.48 ± 4.76	0.08 ± 0.03
有意確率	p = 0.0031*	p = 0.0429*	p = 0.0014*	p = 0.4643	p = 0.3548

算術平均値 ± 標準偏差，n = 6，p : 有意確率，* : 有意差あり (p<0.05
a) デュロキセチン塩酸塩の値として表示)

表 2.7.6.4.2-4　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与時の代謝物 *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

デュロキセチン投与量(mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$UR_{0\text{-}24hr}$ (%)
20 (Day 1)	2.21 ± 1.20	8.7 ± 1.6	24.13 ± 24.51	15.64[a)]	0.01 ± 0.01
20 (Day 7)	3.51 ± 2.53	8.7 ± 1.0	60.73 ± 46.13	14.84 ± 2.67[b)]	0.02 ± 0.03
有意確率	p = 0.0629	p = 1.0000	p = 0.0119*	—	p = 0.1576

算術平均値 ± 標準偏差，n = 5 (1 例はすべての時間において血漿中濃度が定量限界未満のため，算出せず)
p : 有意確率，— : 計算せず，* : 有意差あり (p<0.05)
a) n = 2 (他の 3 例は算出出来ず) b) n = 3 (他の 2 例は算出出来ず)

表 2.7.6.4.2-5　デュロキセチン 20 mg (10 mg カプセル剤 2 カプセル) 1 日 1 回 7 日間食後反復投与におけるデュロキセチンの血清たん白結合率

	血清たん白結合率 (%)
初回投与　投与後 6 時間	98.10[a)]
最終回投与　投与後 6 時間	96.73 ± 1.86[b)]

a) n = 1 (他の 5 例は非結合型濃度が定量限界未満のため，算出せず)
b) 算術平均値 ± 標準偏差，n = 4 (他の 2 例は非結合型濃度が定量限界未満のため，算出せず)

安全性

発現した症状は眠気，脱力感，頭がボーっとする感じ，頭が熱い感じ，便秘であった．これら症状はいずれも軽度であり，特に問題と考えられる症状は認められなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査値については 1 名の被験者において，7 日間投与終了翌日の検査で尿沈渣白血球が

15～20/毎視野，投与終了 7 日目で 5～8/毎視野で認められた．尿路感染症などに罹患していた可能性があるが，デュロキセチンとの因果関係は不明と判断された．生理学的検査 (バイタルサイン) 及び心電図検査についてはデュロキセチンに起因すると考えられる異常値は認められなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.6.4.2.3 結論

健康成人男性 8 名を対象にデュロキセチン 20 mg 及びプラセボを 7 日間反復投与し，薬動力学，薬物動態，忍容性を検討した．

デュロキセチン及び代謝物 *N*-脱メチル体の血漿中濃度推移は反復投与により上昇し，投与 7 日目の Cmax，AUC は初回投与時に比べ増大を示したが，Tmax，$t_{1/2}(\beta)$ 及び値は低いものの $UR_{0\text{-}24hr}$ は反復投与期間中ほぼ一定であり，薬物動態に大きな変化はないと考えられる．

血小板 5-HT 取り込み阻害率は反復投与期間中 50～90%程度認められた．この阻害作用は血中濃度消失後も少なくとも 7 日間は持続することが明らかとなった．このことは，*ex vivo* におけるデュロキセチンの 5-HT 再吸収部位への結合親和性の高さを示すものと考えられる．また，デュロキセチンが 1 日 1 回の投与で抗うつ効果を発揮することを指示するものであると考えられる．

精神症状として今までの試験で認められた以外の症状の発現はなく，20 mg 7 日間反復投与時の忍容性は良好であると考えられた．

2.7.6.4.3 QT 間隔に影響を及ぼすデュロキセチンの検討試験

添付資料 5.3.4.1-03

2.7.6.4.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4.3-1 及び表 2.7.6.4.3-2 に示す.

表 2.7.6.4.3-1　QT 間隔に影響を及ぼすデュロキセチンの検討試験　試験方法の概略

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-LC-HMCG
目　的	主要目的：デュロキセチンを過剰投与した時の RR 間隔で補正した平均 QT 間隔がプラセボ投与時と異ならないこと (平均の差として<10 msec) を確認することとした. 副次目的：デュロキセチン過剰投与時の安全性と忍容性を確認し，起立効果及び血行力学的変化に対するデュロキセチン曝露との関係を調べることとした.
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験.
対　象	健康成人女性 (19.7～73.1 歳)
症例数	目標症例数：最低 90 例 参加例数：117 例 割付例数：投与群 1 と投与群 3 計 63 例，投与群 2 と投与群 4 計 54 例 試験完了例数：70 例 (途中中止例数：47 例)
使用薬剤	・デュロキセチン 20 mg 含有 20%[a)]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT508913) ・デュロキセチン 30 mg 含有 20%[a)]腸溶性顆粒充填カプセル剤 (包装品の製造番号：CT506724, CT508914) ・デュロキセチンプラセボカプセル剤 (包装品の製造番号：CT506725，CT508915，CT510373) ・モキシフロキサシン (Avelox®) 400 mg 錠 (包装品の製造番号：54004N8).
用法・用量	以下の 4 投与群へ無作為割付を行った. 投与群 1：デュロキセチン投与 (A→B)*→プラセボ投与→休薬 (A→B)*→モキシフロキサシン投与→休薬 C 投与群 2：プラセボ投与→デュロキセチン投与 (A→B)*→休薬 (A→B)*→モキシフロキサシン投与→休薬 C 投与群 3：モキシフロキサシン投与→休薬 C→デュロキセチン投与 (A→B)*→プラセボ投与→休薬 (A→B)* 投与群 4：モキシフロキサシン投与→休薬 C→プラセボ投与→デュロキセチン投与 (A→B)*→休薬 (A→B)* *：本試験で死亡例が確認された後，治験実施計画書の改訂を行い，投与方法及び休薬期間の変更 (A→B) を実施した. ・デュロキセチン投与 A (計 20 日間)： 以下の手順で強制増量及び強制減量投与を行った. デュロキセチンとして，①1 回 60 mg 1 日 2 回 4 日間，②1 回 120 mg 1 日 2 回投与 4 日間，③1 回 160 mg 1 日 2 回投与 4 日間，④1 回 200 mg 1 日 2 回 4 日間，⑤1 回 120 mg 1 日 2 回投与 2 日間，⑥1 回 60 mg 1 日 2 回投与 2 日間. ・デュロキセチン投与 B (計 22 日間)： 以下の手順で強制増量及び強制減量投与を行った. デュロキセチンとして，①1 回 60 mg 1 日 2 回 4 日間，②1 回 120 mg 1 日 2 回投与 4 日間，③1 回 160 mg 1 日 2 回投与 4 日間，④1 回 200 mg 1 日 2 回 4 日間，⑤1 回 160 mg 1 日 2 回投与 2 日間，⑥1 回 120 mg 1 日 2 回投与 2 日間，⑦1 回 60 mg 1 日 2 回投与 2 日間. ・デュロキセチンプラセボ投与 (計 20 日間) ・モキシフロキサシン投与 (計 1 日間)： モキシフロキサシンとして，400 mg を 1 日 1 回単回投与した. ・休薬 A は 4 日間，休薬 B は 14 日間，休薬 C は 3 日間とした.
投与期間	治験薬投与期間として A：41 日間，B：43 日間 (試験期間として A：49 日間，B：61 日間)
観察・検査項目	・生理学的検査 (臥位・立位血圧，臥位・立位心拍数，体温)，体重，心電図 (ECG)，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査)，診察，精神医学的検査，有害事象 ・血漿中デュロキセチン及び代謝物 (4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド，5-ヒドロ

	キシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート) 濃度
検定・解析方法	薬物動態解析として，薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した．デュロキセチン及び代謝物の血漿中濃度データから，Cmax，Clast，Cmin，Cav，Tmax，AUC_{0-t}，CL/F を算出した． 統計解析として，デュロキセチン 200 mg 1 日 2 回投与とプラセボ投与について，Fridericia の補正 QT (QTcF) に関しベースラインからの変化量について混合効果モデルを用いた分散分析により評価し，デュロキセチンとプラセボの差について最小二乗法による平均値と 90 %信頼区間を評価時点毎に示した．副次評価として，ベースラインからの RR の変化を共変量とした混合効果モデルを用いた共分散分析及び individual corrected QT (QTcI) を目的変数とした混合効果モデルを用いた分散分析の結果より，デュロキセチンとプラセボのベースラインからの QT 変化量を比較した．また，モキシフロキサシンとプラセボとの比較についても同様な方法で評価した． デュロキセチン投与及びプラセボ投与における立位，臥位，起立性脈拍及び血圧について混合効果モデルを用いた分散分析により解析した (検定の有意水準は 5%).
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

a) 主薬顆粒の原薬濃度は，添付資料中に記載はないが，資料概要 3.2.P.5.4 を調査した結果を掲載した．

表 2.7.6.4.3-2　観察・検査項目及び実施時期

	診察	生理学的検査	臨床検査	ECG (安全性評価)	補正 QT 時間 (QTc)-ECG	血漿中デュロキセチン及び代謝物濃度
スクリーニング	●	●	●	●		
治験薬投与前(ベースライン)		●	●	●	●	
モキシフロキサシン投与		●	●	●	●[a)]	
デュロキセチン投与 A/B (プラセボ投与 A/B)						
120 mg 投与 1 日目		●	●			
120 mg 投与 2 日目		●				
120 mg 投与 3 日目		●				
120 mg 投与 4 日目		●		●		
240 mg 投与 1 日目		●				
240 mg 投与 2 日目		●				
240 mg 投与 3 日目		●				
240 mg 投与 4 日目		●		●		
320 mg 投与 1 日目		●	●			
320 mg 投与 2 日目		●				
320 mg 投与 3 日目		●				
320 mg 投与 4 日目		●		●	●[b)]	●[b)]
400 mg 投与 1 日目		●	●			
400 mg 投与 2 日目		●				
400 mg 投与 3 日目		●				
400 mg 投与 4 日目		●		●	●[b)]	●[b)]
320 mg 投与 1 日目 [c)]		●				
320 mg 投与 2 日目 [c)]		●				
240 mg 投与 1 日目		●				
240 mg 投与 2 日目		●				
120 mg 投与 1 日目		●				
120 mg 投与 2 日目		●				
休薬期 A/B						
試験終了時	●	●	●			

a) モキシフロキサシン投与後 2，6 時間に実施 b) デュロキセチン 320 mg 及び 400 mg の 4 日目最終投与後 2，6，10，12 時間に測定 c) デュロキセチン投与 B (プラセボ投与 B) のみ実施

2.7.6.4.3.2 試験成績

薬物動態

デュロキセチン160 mg 1日2回投与 (以下, 320 mg 投与と記す) 及び200 mg 1日2回投与 (以下，400 mg 投与と記す) における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4.3-3 に示す.

320 mg 投与時のデュロキセチン Cav 値は 298 ng/mL，400 mg 投与時は 388 ng/mL であり，投与量として 25%の増量に対し Cav 値の増加は 30%であった．デュロキセチンに対する 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの比は，320 mg 投与時ではそれぞれ 2.56，1.99 であり，400 mg 投与時ではそれぞれ 2.35，1.83 であった．デュロキセチンに対する 2 つの代謝物の比は投与群間で同様であった.

表 2.7.6.4.3-3　320 mg 投与時及び 400 mg 投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均 [CV(%)]					
	320 mg (160 mg 1 日 2 回) (n = 92)			400 mg (200 mg 1 日 2 回) (n = 82)		
	デュロキセチン	4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド	5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート	デュロキセチン	4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド	5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート
Cmax (ng/mL)	374 (49.9)	938 (38.9)	752 (31.6)	490 (49.5)	1110 (37.6)	887 (31.2)
Clast (ng/mL)	273 (55.9)	736 (42.8)	577 (33.5)	364 (52.9)	893 (41.6)	701 (32.9)
Cmin (ng/mL)	266 (56.3)	710 (43.5)	533 (34.7)	348 (54.5)	863 (42.2)	643 (34.8)
Cav (ng/mL)	298 (51.9)	764 (40.1)	593 (31.6)	388 (50.8)	912 (38.5)	709 (31.0)
Tmax[a)] (hr)	6.17 (2.08-10.33)	6.17 (2.08-12.37)	6.17 (2.08-12.12)	6.17 (2.08-12.20)	6.15 (2.07-12.17)	6.17 (2.08-12.20)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	3900 (52.2)	10100 (40.3)	7780 (31.6)	5090 (51.1)	12000 (38.8)	9320 (31.2)
CL/F (L/hr)	44.3 (51.9)	—	—	42.5 (51.0)	—	—

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，Clast，Cmin，Cav，AUC_{0-t}) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，— : 算出せず a) 中央値 (範囲)

次に喫煙の有無の影響を考察するため，デュロキセチン 320 mg 投与及び 400 mg 投与における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4.3-4 に示す．喫煙者に対する非喫煙者のデュロキセチン Cav の比は 320 mg 及び 400 mg 投与においてそれぞれ 2.11 及び 2.17 であった. しかしながら，喫煙者のデュロキセチンの血漿中濃度は非喫煙者の血漿中濃度のばらつきの範囲内に含まれることから，喫煙者を非喫煙者集団と区別する必要はないと考えられた．一方，デュロキセチンに対する 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドの Cav の比は，喫煙者及び非喫煙者において, 320 mg 投与ではそれぞれ 4.34 及び 2.41, 400 mg 投与ではそれぞれ 4.34 及び 2.16 であった．また，デュロキセチンに対する 5-ヒドロキシ-6-メトキシ デュロキセチン サルフェートの Cav の比は，喫煙者及び非喫煙者において，160 mg 投与ではそれぞれ 3.64 及び 1.85，200 mg 投与ではそれぞれ 3.50 及び 1.67 であった．これらの結果には，デュロキセチンの主要な代謝酵

素である CYP1A2 の喫煙による誘導 [1] が寄与している可能性が考えられる.

表 2.7.6.4.3-4　320 mg 投与時及び 400 mg 投与時の喫煙者及び非喫煙者の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均 [CV(%)]					
	喫煙者 a)			非喫煙者 b)		
	デュロキセチン	4-ヒドロキシデュロキセチン グルクロナイド	5-ヒドロキシ 6-メトキシデュロキセチン サルフェート	デュロキセチン	4-ヒドロキシデュロキセチン グルクロナイド	5-ヒドロキシ 6-メトキシデュロキセチン サルフェート
320 mg (160 mg 1 日 2 回)						
Cmax (ng/mL)	195 (31.9)	828 (23.7)	712 (28.5)	405 (44.4)	952 (40.3)	757 (32.1)
Clast (ng/mL)	141 (42.1)	596 (32.8)	488 (34.3)	295 (50.6)	755 (43.3)	588 (33.0)
Cmin (ng/mL)	137 (41.8)	587 (33.9)	480 (34.1)	288 (50.9)	727 (44.1)	539 (34.7)
Cav (ng/mL)	153 (34.9)	664 (27.2)	557 (29.7)	323 (46.2)	778 (41.2)	597 (31.9)
Tmax c) (hr)	6.18 (2.17-10.12)	6.27 (2.17-10.20)	6.18 (2.17-10.10)	6.17 (2.08-10.33)	6.17 (2.08-12.37)	6.17 (2.08-12.12)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1990 (35.0)	8660 (27.5)	7250 (29.4)	4240 (46.4)	10200 (41.4)	7850 (31.9)
CL/F (L/hr)	86.7 (34.6)	—	—	40.8 (46.2)	—	—
400 mg (200 mg 1 日 2 回)						
Cmax (ng/mL)	254 (33.7)	1050 (25.9)	862 (24.3)	537 (42.7)	1120 (39.1)	890 (32.2)
Clast (ng/mL)	182 (41.7)	794 (37.1)	639 (30.9)	401 (44.9)	908 (42.1)	710 (33.1)
Cmin (ng/mL)	170 (41.6)	771 (35.5)	616 (28.5)	384 (46.3)	877 (43.0)	647 (35.7)
Cav (ng/mL)	196 (35.6)	851 (27.7)	686 (23.7)	426 (43.4)	921 (39.8)	712 (32.0)
Tmax c) (hr)	6.17 (2.10-10.13)	6.17 (2.15-10.13)	6.19 (2.15-10.15)	6.17 (2.08-12.2)	6.13 (2.07-12.17)	6.17 (2.08-12.20)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2560 (36.2)	11200 (28.3)	9000 (24.1)	5600 (43.5)	12100 (40.1)	9360 (32.2)
CL/F (L/hr)	84.2 (36.0)	—	—	38.6 (43.5)	—	—

デュロキセチン薬物動態パラメータ (Cmax，Clast，Cmin，Cav，AUC_{0-t}) はデュロキセチン遊離塩基の値として表示，— : 算出せず

a) 320 mg : n = 10，400 mg : n = 10 b) 320 mg : n = 82，400 mg : n = 72 c) 中央値 (範囲)

QT 間隔への影響

デュロキセチン 400 mg 投与後の QTcF とプラセボ投与後のものについて，陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg 投与時の QTcF と共に表 2.7.6.4.3-5 に示す.

デュロキセチン 400 mg 投与後，QTcF は短縮した．デュロキセチン 400 mg 投与時とプラセボ投与時の QTcF を比較した結果, 各時点におけるベースラインからの平均変化量の差について，その両側 90%信頼区間の上限は 10 msec より小さく, 臨床上問題となる QTcF の延長を示唆するものではなかった．40 歳以上の被験者においても同様の結果であった.

なお，モキシフロキサシン 400 mg 投与時の QTcF はプラセボ投与群に対して投与 2 時間後及び 6 時間後において統計学的に有意な延長を示した (各々，6.7 msec，p<0.0001，2.7 msec，

p=0.0186).

また，QTcF 及びベースラインからの QTcF の変化量について血漿中デュロキセチン濃度との関係を調べた結果，QTcF 及びベースラインからの QTcF の変化量について血漿中デュロキセチン濃度との間に明確な関係は認められなかった.

表 2.7.6.4.3-5　デュロキセチン 400 mg 投与時の QTcF に対する影響

治験薬投与後 経過時間	治験薬	評価対象 例数	QTcF の 平均変化量 (msec)	平均変化量の差 (90%信頼区間)	p 値
2 時間後	デュロキセチン	84	-1.0	-3.0 (-5.2, -0.8)	0.0258*
	プラセボ	92	2.0		
6 時間後	デュロキセチン	84	-4.2	-6.4 (-8.6, -4.2)	<0.0001*
	プラセボ	92	2.1		
10 時間後	デュロキセチン	84	-0.9	-3.5 (-5.7, -1.3)	0.0089*
	プラセボ	91	2.6		
12 時間後	デュロキセチン	84	-1.8	-5.1 (-7.3, -2.9)	0.0002*
	プラセボ	91	3.3		
40 歳以上の被験者集団における結果					
2 時間後	デュロキセチン	40	-4.4	-3.9 (-7.1, -0.8)	0.0419*
	プラセボ	45	-0.5		
6 時間後	デュロキセチン	40	-6.9	-7.9 (-11.0, -4.7)	<0.0001*
	プラセボ	45	1.0		
10 時間後	デュロキセチン	40	-2.3	-4.2 (-7.4, -1.1)	0.0282*
	プラセボ	45	2.0		
12 時間後	デュロキセチン	40	-4.5	-6.0 (-9.2, -2.9)	0.0021*
	プラセボ	44	1.5		
モキシフロキサシン 400 mg 投与時の QTcF に対する影響					
2 時間後	モキシフロキサシン	97	9.0	6.7 (4.8, 8.6)	<0.0001*
	プラセボ	97	2.3		
6 時間後	モキシフロキサシン	96	4.3	2.7 (0.8, 4.5)	0.0186*
	モキシフロキサシン	97	1.6		

p : 有意確率，* : 有意差あり (p<0.05)

安全性

本試験中では全例に有害事象がみられ計 1776 件発現し，殆どのものが軽度～中等度のものであった．1776 件中 1274 件が治験薬との関連性が疑われたものであった．治験薬別 (モキシフロキサシンを除く) 各投与量投与日毎に治験薬との関連性が疑われた有害事象を表 2.7.6.4.3-6，表 2.7.6.4.3-7，表 2.7.6.4.3-8 及び表 2.7.6.4.3-9 に示す．主なものは，頭痛，悪心，不眠症，浮動性めまい，傾眠，便秘であった．なお，本試験で発現した有害事象は，別途実施された健康成人を対象としたデュロキセチンの高用量投与試験でみられたものと同様であった.

表 2.7.6.4.3-6　デュロキセチン投与期 (投与群 1 及び 3) における試験薬と関連する可能性のある有害事象の報告件数

有害事象	デュロキセチン 1 日量 120 mg				デュロキセチン 1 日量 240 mg				デュロキセチン 1 日量 320 mg				デュロキセチン 1 日量 400 mg				デュロキセチン漸減時 a) 1 日量				計
																	240 mg		120 mg		
	投与日				投与日				投与日				投与日				投与日				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	
腹痛							1		1	1		1									4
異常な夢	1		1																1	4	7
食欲不振	2		1		2																5
便秘	3		1	6	2	2	2	3	1	1	1	2			1		1	2			28
食欲減退	10	3	2	1	1	1					1										19
下痢	3																				3
浮動性めまい	10	3		2			1	2	3	2		1	1	2				1			28
体位性めまい		1			1		2	1		2		1							1		9
口内乾燥	5	3	1				3	1											1		14
疲労	6				1				1				1								9
頭痛	5		2	3			2			1		1	3		2		3	1		1	23
多汗症	5		2						1												8
不眠症	4	7	1	1	4	1			2	2			1	2			1				26
易刺激性								1						1							2
中期不眠症	2	3	1		1					1											8
散瞳	2		1			1	1			1											6
悪心	28	3	4	1	2	1				1	1	1								2	44
寝汗		1																	1		2
悪夢																					0
動悸	2	1		1					1		1			1					1		8
落ち着きのなさ	2				2				1	1											6
睡眠障害	4														1						5
傾眠	13	2	1	1	2		2		2	2	1			1	2				1		30
振戦	4	2			1				1	1	1	2	1	2	1		1				17
回転性めまい				1	1	1			1												4
霧視	2	1	1									1			1					1	7
嘔吐	7	2									1										10
計	120	32	19	17	20	7	13	8	15	16	7	10	7	9	8	0	6	4	6	8	332

a) プラセボの漸減は，120 mg 1 日 2 回で 2 日間，60 mg 1 日 2 回で 2 日間

MedDRA (Ver.6.1)

表 2.7.6.4.3-7　プラセボ投与期 (投与群 1 及び 3) における試験薬と関連する可能性のある有害事象の報告件数

有害事象	120 mg プラセボ				240 mg プラセボ				320 mg プラセボ				400 mg プラセボ				プラセボ漸減時 a)						休薬期間 b)				計
																	320 mg		240 mg		120 mg						
	投与日				投与日				投与日				投与日				投与日						経過日				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2	1	2	3	4	
腹痛	1				1																						2
異常な夢	1		2	1	1	1		1		1									1			1					10
食欲不振																											0
便秘	1			1		1								1			1										6
食欲減退				1			1				1																3
下痢					1																						1
浮動性めまい		1	2	1	2	2																					8
体位性めまい					1																						1
口内乾燥					1	1		1	1																		4
疲労	1										1								1				1				4
頭痛	5	5	6	6	1	1	1	2		2	1	3	4	1	1	5			3	1	2					1	51
多汗症				1																							1
不眠症			2		1		1																				4
易刺激性	1	1	1						1		1								1								6
中期不眠症									1	1				1					1								4
散瞳																											0
悪心	1	2	4	2	3						1				1							1			1		16
寝汗		1	2																								3
悪夢	2	3	1			1																	1	1			9
動悸		1																									1
落ち着きのなさ																											0
睡眠障害											1		1		1												3
傾眠													1														1
振戦																											0
回転性めまい																						1					1
霧視																											0
嘔吐				1	1																						2
計	13	14	20	14	13	7	3	4	3	4	6	3	6	3	3	5	1	0	7	1	3	3	2	1	1	1	141

a) 漸減は，160 mg プラセボで 2 日間，120 mg プラセボで 2 日間，60 mg プラセボで 2 日間
b) 14 日間の休薬期間の最初の 4 日間

MedDRA (Ver.6.1)

表 2.7.6.4.3-8　プラセボ投与期 (投与群 2 及び 4) における試験薬と関連する可能性のある有害事象の報告件数

有害事象	120 mg プラセボ				240 mg プラセボ				320 mg プラセボ				400 mg プラセボ				プラセボ漸減時 a)				計
																	240 mg		120 mg		
	投与日				投与日				投与日				投与日				投与日				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	
腹痛		1					1		1												3
異常な夢	1						1										1				3
不安		1																			1
無力症											1										1
胸痛	1		1			1				1	1										5
便秘		1																			1
食欲減退									1								1				2
浮動性めまい	1		1		2						1	3	1	1					1	1	12
体位性めまい																1					1
口内乾燥		1										1									2
消化不良	1	1	1	1	1		1	1		2						1					10
疲労	1	1	1			1	1		1				1				1			1	9
異常感		1		1																	2
頭痛	3		1	3	2		1			1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	24
不眠症	1	1	1		1								1	1						1	7
易刺激性	1	1					1														3
不正子宮出血									1												1
中期不眠症											1	1					1			1	2
筋攣縮																					0
散瞳	1																				1
悪心	3		1	1	1						1									1	10
寝汗																					0
悪夢																					0
疼痛				1																	2
動悸	2	1				1									1	1					6
錯感覚	2		1		1									1							5
頻尿	3									1									1		5
悪寒										1											1
睡眠障害	2																				2
傾眠	2			1				1	1			1			1		1		2	2	12
耳鳴												1					1				2
振戦		1								1	1			1							4
霧視																					0
嘔吐											1						1			1	3
計	25	11	8	8	8	3	6	2	5	7	9	8	4	5	4	5	8	1	5	10	142

a) プラセボの漸減は，120 mg 1 日 2 回で 2 日間，60 mg 1 日 2 回で 2 日間

MedDRA (Ver.6.1)

表 2.7.6.4.3-9　デュロキセチン投与期 (投与群 2 及び 4) における試験薬と関連する可能性のある有害事象の報告件数

有害事象	デュロキセチン 1 日量 120 mg				デュロキセチン 1 日量 240 mg				デュロキセチン 1 日量 320 mg				デュロキセチン 1 日量 400 mg				デュロキセチン漸減時 [a] 1 日量						休薬期間 [b]				計
																	320 mg		240 mg		120 mg						
	投与日				投与日				投与日				投与日				投与日						経過日				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2	1	2	3	4	
腹痛	1															1				1							3
異常な夢	1	1								2												2	6	1			13
不安	1	1				1						1												1	2		7
無力症	5																						1				6
胸痛					1																		1				2
便秘	2		1	1		3	2	2	1		1		1	2			1										17
食欲減退	7	2				2	1																				12
浮動性めまい	6	2	2				1						1	1		1						1	1	1	2	1	20
体位性めまい	1				1							1	1														4
口内乾燥	1	1	2	1	1	3		1	1	1		1	1				1		1								16
消化不良	1			1							1																3
疲労	2	1	1	2	1	1	1			1	1		1			1			1		1			1			16
異常感	2																						1				3
頭痛	6	1	1		3		1		1	2	1			2		2			1		2	1	2	1	1	1	29
不眠症	6	6	2	1		2	1	3	3	2	1	1		2											1		31
易刺激性							1					1												1			3
不正子宮出血						1							1						1	1	1						5
中期不眠症		1												1		1											3
筋攣縮		1					1				1										1			1			5
散瞳		3	1																		1						5
悪心	16	1		2				1					1		1					1		1	2	2	3	2	33
寝汗	1				1																		1	1	1		5
悪夢																	1		1					1	1	1	5
疼痛							1																1	1			3
動悸	1	2	1										2														6
錯感覚		1					1																				2
頻尿												1															1
悪寒		2	1																	1							4
睡眠障害	3	1		1	1																						6
傾眠	5	2	3	1	1	2	1																				15
耳鳴		1					1						1														3
振戦	5	2		1				2			1			1	1				1						1		15
霧視	4		2		1																						7
嘔吐										1			1													1	3
計	77	32	17	11	11	15	13	9	6	9	7	6	11	9	2	6	3	0	6	4	6	5	16	12	12	6	311

a) 漸減は，160 mg 1 日 2 回で 2 日間，120 mg 1 日 2 回で 2 日間，60 mg 1 日 2 回で 2 日間，b) 14 日間の休薬期間の最初の 4 日間　　MedDRA (Ver.6.1)

15 例の被験者が有害事象のため試験を中止した．プラセボ投与期間中に 4 例，デュロキセチン 120 mg，240 mg，320 mg 及び 400 mg 投与期間中にそれぞれ 4 例，2 例，2 例及び 2 例，モキシフロキサシン投与後 1 例が中止となった．有害事象の発現は血漿中デュロキセチン濃度に依存するというよりも，被験者の自覚的な経験に依存しており，また，中止の理由とデュロキセチンの投与量との間に明らかな関係は認められなかった．

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

臨床検査及び心電図について臨床上問題となる変化は認められなかった. デュロキセチン 120 mg (60 mg 1 日 2 回投与) の初回投与時において臥位血圧の上昇が認められたが，その後は安定し投与依存的な増加も認められなかった．一方，心拍数及び血圧においてデュロキセチン投与量依存的な変化がみられたが無症候性であり，投薬終了後には回復した．起立効果に関連する有害事象により本試験を中止した 3 例について，そのバイタルサインは起立効果の判断基準を超えるものではなかった．

－ 死亡及び重篤な有害事象 －

本試験において被験者 1 例 (19 歳白人女性) の自殺による死亡が報告された．被験者は投与群 3 に割付けられていた. 投薬はプラセボ投与 4 日目まで行われ, その日に死亡が報告された．死亡までに軽度から中等度の有害事象が報告されており，いずれの有害事象も治験薬との関連性が疑われていた．食欲減退及びペニシリンアレルギー以外の有害事象は回復した．情緒は安定しており，明らかなうつの兆候も認められなかった．死亡までの間，食欲不振が続いたものの，被験者の様子に変化は認められなかった．治験責任医師の判断によると本重篤有害事象と治験薬との因果関係は否定された．

2.7.6.4.3.3 結論

本試験にてデュロキセチンの過量投与時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した結果，デュロキセチンの 1 回量として 200 mg までの 1 日 2 回経口投与は，臨床的に問題となる QTcF の延長を惹起しないことが示唆された．また，本試験において，デュロキセチン過剰投与時の安全性が示唆された．

参考文献：

1) Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, Davies DS. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. Br J Clin Pharmacol. 1988; 26: 363-72.

2.7.6.5 申請適応症に関する比較対照試験

2.7.6.5.1 第 3 相試験 (優越性試験)

添付資料 5.3.5.1-17

2.7.6.5.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示す.

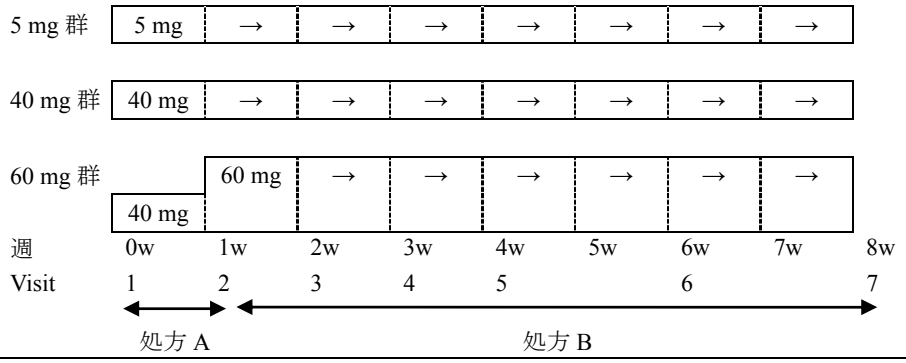
表 2.7.6.5.1-1　第 3 相試験 (優越性試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]12A2027
目　　的	多施設共同二重盲検群間比較試験により，うつ病・うつ状態を対象としたデュロキセチンの有効性について, 5 mg 群に対する 40 mg 群及び 60 mg 群の優越性を検討し，用量反応関係を推定し，また 3 群間における安全性を比較検討することとした.
種類(デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ・大うつ病性障害・単一エピソード ・大うつ病性障害・反復性 2. 選択基準： ① 投与前の HAM-D17 合計評点が 19 点以上，かつ，抑うつ気分のスコアが 2 点以上 ② 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ③ 性別，入院・外来：不問 3. 除外基準： ① 急性狭隅角緑内障，前立腺肥大症による尿うっ滞，尿閉，眼内圧亢進等のある患者 ② 心不全，心筋梗塞，狭心症，不整脈 (発作性頻脈，刺激伝導障害等) 等の心疾患のある患者 ③ 現在治療中の重篤[*1]な肝[*2]，腎機能障害のある患者又は造血器障害のある患者 ④ 癌・悪性腫瘍の合併症又は既往のある患者 ⑤ 妊娠している患者[*3]又は授乳中の患者 ⑥ 薬物アレルギーのある患者，又はその既往のある患者 ⑦ 治験薬投与前 2 週間以内に MAO 阻害薬を服用した患者 ⑧ 治験薬投与前 2 週間以内に気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム) を服用した患者 ⑨ 現在のエピソードに対して，前治療薬[*4]又は前治療法[*5]の効果が認められている患者 ⑩ 現在，鎮痛薬にて治療中の患者 ⑪ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑫ 過去 1 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者, 又は他の治験薬を投与中の患者 ⑬ 統合失調症 (精神分裂病)，てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ⑭ 器質的脳障害によるうつ病・うつ状態の患者 ⑮ 甲状腺機能障害，糖尿病，膠原病及びホルモン補充療法を受けている等のホルモン機能異常のある患者 ⑯ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 [HAM-D (自殺の項目) のスコアが 4 点] ⑰ 難治性うつ病 (現在のエピソードに対し，抗うつ薬による治療[*6]を 2 種類以上

表 2.7.6.5.1-1　第 3 相試験 (優越性試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
対象疾患 選択基準 除外基準	行ったが，それぞれ効果不十分) の基準を満たすと治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 ⑱ 人格障害，精神遅滞と治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者 ⑲ DSM-IV に規定されたアルコール依存又はアルコール乱用のある患者 ⑳ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 *1 重　篤 :『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)』を参考とした *2 肝 障 害：急性の肝障害 (肝炎等) 及び重度な肝硬変 (Child-Pugh 分類の Grade C) を含む *3 妊娠している患者：妊娠の可能性が疑われると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合，妊娠確認検査 (血中又は尿中 HCG) を実施した *4 前治療薬：治験薬投与開始 2 週間前より治験薬投与開始時までに使用された，うつ病・うつ状態を適応症とする薬剤 *5 前治療法：治験薬投与開始 2 週間前より治験薬投与開始時までに実施された，電気ショック療法，高照度光療法，認知療法 *6 治　療 ：適切な用量を用いた最低 4 週間の治療
症 例 数	目標症例数：450 例 (1 群 150 例) 登録症例数：451 例 (5 mg 群 149 例，40 mg 群 152 例，60 mg 群 150 例) 解析対象例数： 有効性解析対象例数：FAS (Full Analysis Set) 436 例 (5 mg 群 144 例，40 mg 群 147 例，60 mg 群 145 例) PPS (Per Protocol Set) 396 例 (5 mg 群 133 例，40 mg 群 136 例，60 mg 群 127 例) 安全性解析対象例数：438 例 (5 mg 群 143 例，40 mg 群 148 例，60 mg 群 147 例)
症例数の設定根拠	イーライ・リリー社が実施したプラセボ対照比較試験で，1 回 5 mg 投与の 1 試験 [1]，1 回 40 mg 投与の 2 試験 [添付資料 : 5.3.5.1-05，5.3.5.1-06] 及び 1 回 60 mg 投与の 2 試験 [添付資料：5.3.5.1-07，5.3.5.1-08] の計 5 試験における HAM-D17 合計評点の変化量のデータから，5 mg を基準としたときの 60 mg 及び 40 mg の効果サイズ (2 群の平均差/標準偏差) はそれぞれ 0.40 及び 0.29 と推定された．本試験においてもこれらの効果サイズが再現されることを仮定した．いま，精神科領域での第 3 相二重盲検群間比較試験 (対照薬：塩酸ミアンセリン) におけるデュロキセチン群での HAM-D17 合計評点の変化量の標準偏差の値 9 が，本試験でも再現されると仮定すると，上記の効果サイズは 60 mg と 5 mg の間の平均差が 3.6 であること，40 mg と 5 mg の間の平均差が 2.6 であることに相当する． 上記の効果サイズのもとで，1 群 150 例の症例数の試験によって，60 mg 群の 5 mg 群に対する優越性の検定 (有意水準 0.025 の片側 t 検定) では 92%の検出力を期待できる．40 mg 群の 5 mg 群に対する優越性の検定における期待検出力は 67%である．なお，若干名の症例が除外される場合，1 群 150 例の症例数によって，60 mg 群の 5 mg 群に対する優越性の検定では 80%以上の検出力が確保される．一方，40 mg の 5 mg 群に対する優越性の検定では 60%以上の検出力が確保される．
使 用 薬 剤	1．被験薬： ①デュロキセチンカプセル剤 : 1 カプセル中にデュロキセチンとして 5 mg 又は 20 mg を含有する腸溶性顆粒を充填した濃い褐色で，ボディとキャップの接合部に無色のバンドシールを施した不透明な硬カプセル剤 ②デュロキセチンのプラセボ：デュロキセチンカプセル剤と識別不能のプラセボ 2．対照薬：デュロキセチンの 1 日 5 mg 投与群を対照群 (シュードプラセボ) とした．

表 2.7.6.5.1-1　第 3 相試験 (優越性試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>
1．投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与
2．投与量：5 mg 群，40 mg 群，60 mg 群の 3 群とも，1 回カプセル数が 3 カプセルとなるようにプラセボで数を調整した．
<table>
<tr><th></th><th>第 1 週 (処方 A)</th><th>第 2～8 週 (処方 B)</th></tr>
<tr><td>5 mg 群</td><td>1 日 5 mg[a)]</td><td>1 日 5 mg[a)]</td></tr>
<tr><td>40 mg 群</td><td>1 日 40 mg[b)]</td><td>1 日 40 mg[b)]</td></tr>
<tr><td>60 mg 群</td><td>1 日 40 mg[b)]</td><td>1 日 60 mg[c)]</td></tr>
</table>
a) デュロキセチンカプセル 5 mg 1 カプセル ＋ プラセボ 2 カプセル
b) デュロキセチンカプセル 20 mg 2 カプセル ＋ プラセボ 1 カプセル
c) デュロキセチンカプセル 20 mg 3 カプセル


</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>8 週間</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>
1．併用禁止薬
〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕
① 抗うつ薬
② 抗不安薬
③ 睡眠薬 (「4．併用可能睡眠薬」以外)
④ 抗精神病薬
⑤ 抗パーキンソン病薬
⑥ 抗けいれん薬
⑦ 気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム)
⑧ セロトニン又はノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤
塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン®等)
メシル酸ジメトチアジン (ミグリステン®)
酒石酸イフェンプロジル (セロクラール®等)
5-HT_3 阻害薬 (ゾフラン®等)
5-HT_4 刺激薬 (ガスモチン®等)
5-$HT_{1B/1D}$ 受容体作動薬 (イミグラン®等)
アドレナリン作動薬 (ノルアドレナリン®等)
⑨ 鎮痛薬 (ただし，有害事象の処置としての使用は可とした)
〔安全性上問題となる薬剤〕
⑩ MAO 阻害薬 (エフピー®)
⑪ チオリダジン (メレリル®)
2．併用禁止療法
① 電気ショック療法
② 高照度光療法：医療機器として認可されている光照射装置を用いた療法を指す．
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1-1　第 3 相試験 (優越性試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>③ 認知療法　　：Beck や Freeman の認知療法等狭義の認知療法を指し，通常の外来診療で行われている広義の認知療法は禁止としなかった.
3．併用注意薬
① 降圧剤 (中枢性交感神経抑制剤)(塩酸クロニジン等)
② 蛋白結合率の高い薬剤 (ワルファリン®)
③ CYP1A2 の阻害薬 (キノロン系抗菌剤等)
④ CYP2D6 の阻害薬及び基質となる薬剤 (硫酸キニジン®，プロノン錠®等)
⑤ アルコール
4．併用可能睡眠薬
トリアゾラム (ハルシオン®等)
ブロチゾラム (レンドルミン®等)
ロルメタゼパム (エバミール®，ロラメット®)
塩酸リルマザホン (リスミー®)
ゾピクロン (アモバン®等)</td></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，VAS，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍数，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>観察・検査時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>開始前</th><th colspan="5">投与中</th><th>投与終了時</th><th>投与終了後</th></tr>
<tr><td></td><td>Visit 1</td><td>Visit 2</td><td>Visit 3</td><td>Visit 4</td><td>Visit 5</td><td>Visit 6</td><td>Visit 7</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1 週</td><td>2 週</td><td>3 週</td><td>4 週</td><td>6 週</td><td>8 週又は中止時</td><td>10 週 a)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>(7 日目)</td><td>(14 日目)</td><td>(21 日目)</td><td>(28 日目)</td><td>(42 日目)</td><td>(56 日目)</td><td>(70 日目)</td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D,VAS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧 (座位)
脈拍数</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査
体重，心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
</table>
a) 投与終了後又は中止後 2 週間における新たな有害事象の有無を調査し，被験者が来院しない場合でも，電話，FAX，E-mail 等の方法により確認を行った.
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)及び評価基準</td><td>1．有効性
・HAM-D
投与開始前，投与中 (1，2，3，4，6 週) 及び投与終了時 (8 週又は投与中止時) に各症状の程度を判定した.
・VAS
疼痛に関する 6 項目 (全般的な痛み，頭痛，背部痛，肩部痛，全般的な痛みによる日常生活への支障，目が覚めている間に痛みを有した時間) について，投与開始前，投与中 (1，2，3，4，6 週) 及び投与終了時 (8 週又は投与中止時) に患者自身が評価した.
2．安全性
・投与開始から終了まで及び投与終了後 2 週間の有害事象発現の有無を調査した.有害事象については，種類，重篤度，程度，転帰，治験薬の処置，治験薬以外の処置を調査し，治験薬との因果関係を評価した．同様に，臨床検査及び生理学的検査を実施し，その値の正常・異常を評価し，検査値異常変動の有無を評価した.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1-1　第 3 相試験 (優越性試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
検定・解析方法	有効性：有効性の解析では，すべての評価指標について，① 40 mg 群対 5 mg 群，② 60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間で比較検定を行った．また，3 群のそれぞれで平均値と標準偏差を算出した．一部の評価指標については，用量上のトレンド検定を行った． 経時反復測定データの欠測の取り扱いとして，欠測補完を行う解析と欠測補完を行わない解析を実施した．欠測補完を行う場合は，Last Observation Carried Forward (LOCF) 法を用い，欠測した時点以前で，かつ最も近い時点での測定値で代用した．欠測補完を行わない場合は，実際に利用可能な観測値のみを用いた． 安全性：有害事象及び副作用の発現率について，2 群間 (60 mg 群と 5 mg 群，及び 40 mg 群と 5 mg 群) で比較検討した. 有害事象発現率及び副作用発現率は，発現例数が安全性解析対象例数に占める割合とし，有害事象及び副作用の発現率を比較した．比較には Fisher 正確検定を用いた．臨床検査値及び生理学的検査値は，投与群別に，投与前後における要約統計量 (例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値) を提示した．順序カテゴリー値は，判定分布を投与群ごとに提示し，個々の症例の変化についてはプロットにて提示した．
医学専門家	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 合計 81 施設
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月

〔対照群の選択理由〕

本領域の国内治験の環境は，プラセボ群を設けることに対して，医療機関側では薬効評価を行うにあたり対照薬としてプラセボを用いた比較試験が妥当であると認識されていたが，自殺を引き起こす可能性が高いうつ病患者に対してプラセボを投与することは倫理的に好ましくないと考える医師も多かった．そのため，実施可能性を考慮し，治療効果がみられないと判断した低用量 (シュードプラセボ：1 日 5 mg) を対照群として選択した．

なお，5 mg については，国内で実施された臨床試験 (任意漸増法：fixed-flexible 法) [添付資料 5.3.5.4-03，5.3.5.4-05，5.3.5.4-09，5.3.5.4-12] のうち，デュロキセチン 1 日量 5 mg を初期用量とした症例の最終全般改善度改善率が 5 mg/日において 23.4% (48/205 例) と低かったこと，また海外で実施された臨床試験 (1 日 1 回 5 mg，8 週間投与) [添付資料 5.3.5.4-14] において，5 mg 群の主要評価指標 HAM-D17 変化量が -10.15 と，プラセボ群の-10.18 と比較して有意差がなかったことから (p= 0.928)，デュロキセチン 5 mg 群をシュードプラセボと位置付けた．

〔用量の設定根拠〕

国内の第 3 相臨床試験 [添付資料 5.3.5.4-02] において，デュロキセチン 15～30 mg/日の用量範囲で塩酸ミアンセリン 30～60 mg/日に対して非劣性を検証できなかった等，デュロキセチンの低用量での有効性を十分に証明することができなかった．また，海外ではより高用量での試験がなされ，米国での申請時の通常用法・用量が 60 mg/日であったことから，国内においてもより高い用量での有効性及び安全性の評価を行うこととなった．

したがって，本試験ではこれまで国内で実施した臨床試験の最低用量である 5 mg 群に対して 40 mg 及び 60 mg の優越性を検討し，また用量反応関係を推定することから，3 群を設定した．

なお，先に実施した第 1 相 60 mg 7 日間反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-04] の結果より，投与初期における忍容性は十分でなく，安全面を考え本試験の初期用量は 40 mg に設定した．

2.7.6.5.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における症例数の構成を図 2.7.6.5.1-1 に示す．

割付けられた症例は，451 例 (5 mg 群 149 例，40 mg 群 152 例，60 mg 群 150 例) であった．有効性解析対象は，治験実施計画書に適合した集団 (PPS) と最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，FAS を主要解析対象集団とした．FAS の症例数は割付症例 451 例から GCP 不遵守例 8 例，投与後未観測例 7 例の計 15 例を除外した 436 例であった．PPS の症例数は FAS から不適格例 3 例，処置違反例 37 例の計 40 例を除外した 396 例であった．安全性評価対象例は GCP 不遵守例 8 例と未投与例 5 例の計 13 例を除外した 438 例であった．

なお，008 組 2 番 (5 mg 群) の割付に対して 008 組 4 番 (60 mg 群) が誤って処方された症例は，安全性での群分けは有効性とは異なり，実際に服薬した用量の群として取り扱うことがデュロキセチンの安全性を適切に評価する上で妥当と判断して 60 mg 群として集計した．このため，安全性解析対象集団は実際の暴露量では 5 mg 群 143 例，40 mg 群 148 例，60 mg 群 147 例であった．

不採用例の内訳を表 2.7.6.5.1-2 に示す．

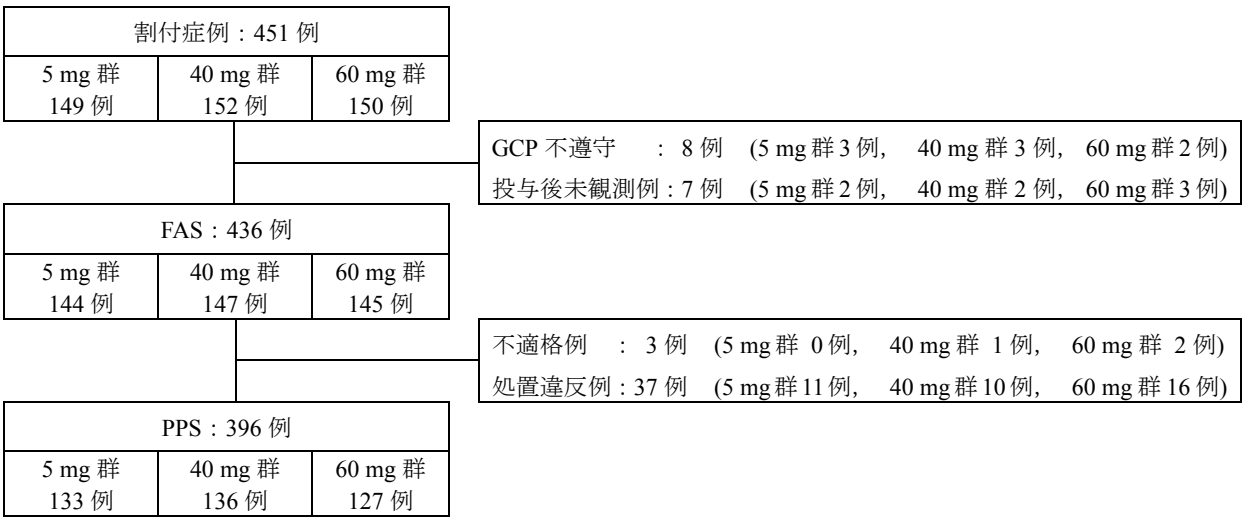


図 2.7.6.5.1-1 症例の構成

表 2.7.6.5.1-2　有効性解析対象における症例の分類及び取り扱い

投与群	症例番号	症例 (不採用) 分類	不採用理由	FAS	PPS
5 mg	008 組 2 番	処置違反例	8 組 2 番に割付られたが 8 組 4 番を処方	○	×
	010 組 2 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	032 組 4 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	044 組 3 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	054 組 3 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	066 組 3 番	GCP 不遵守例	カルテの閲覧ができず，データの信頼性の担保が不可	×	×
	066 組 5 番	GCP 不遵守例	カルテの閲覧ができず，データの信頼性の担保が不可	×	×
	082 組 2 番	GCP 不遵守例	080 組 3 番と同一症例 (ほぼ同時期に別の医療機関で治験)	×	×
	092 組 6 番	投与後未観測例	患者の申し出により未投与であったため未観測	×	×
	100 組 3 番	処置違反例	終了時の HAM-D 評価日の許容幅超過	○	×
	114 組 4 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	147 組 2 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	149 組 1 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	153 組 5 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価日の許容幅超過	○	×
	159 組 5 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	161 組 5 番	投与後未観測例	患者の申し出により未投与であったため未観測	×	×
40 mg	044 組 5 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価日の許容幅超過	○	×
	066 組 2 番	GCP 不遵守例	カルテの閲覧ができず，データの信頼性の担保が不可	×	×
	066 組 6 番	GCP 不遵守例	カルテの閲覧ができず，データの信頼性の担保が不可	×	×
	080 組 3 番	GCP 不遵守例	082 組 2 番と同一症例 (ほぼ同時期に別の医療機関で治験)	×	×
	092 組 3 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	097 組 2 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	104 組 5 番	投与後未観測例	患者の申し出により未投与であったため未観測	×	×
	130 組 2 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	132 組 5 番	処置違反例	全期間の未服薬率 33.3%	○	×
	134 組 3 番	処置違反例	全期間の未服薬率 40.0%	○	×
	136 組 2 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	147 組 5 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	151 組 5 番	投与後未観測例	割付時以降の HAM-D 評価未実施	×	×
	153 組 2 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	162 組 1 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	164 組 6 番	不適格例	後日除外基準疾患 (器質的脳障害：頭蓋内腫瘤) と判定	○	×
60 mg	020 組 5 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	030 組 1 番	不適格例	除外基準疾患 (糖尿病) を合併	○	×
	036 組 1 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	038 組 6 番	投与後未観測例	患者の申し出により未投与であったため未観測	×	×
	046 組 3 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価日の許容幅超過	○	×
	066 組 1 番	GCP 不遵守例	カルテの閲覧ができず，データの信頼性の担保が不可	×	×
	066 組 4 番	GCP 不遵守例	カルテの閲覧ができず，データの信頼性の担保が不可	×	×
	068 組 3 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価の未実施	○	×
	072 組 3 番	投与後未観測例	割付後の心電図検査結果より医師が不適当と判断	×	×
	078 組 2 番	不適格例	後日除外基準疾患 (糖尿病) が確定	○	×
	085 組 6 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	086 組 6 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	087 組 4 番	処置違反例	全期間の未服薬率 33.3%	○	×
	090 組 3 番	処置違反例	投与前検査後に併用禁止薬使用	○	×
	100 組 5 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	106 組 4 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	114 組 3 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×
	118 組 1 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	118 組 3 番	処置違反例	全期間の未服薬率 33.3%	○	×
	145 組 1 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価日の許容幅超過，併用禁止薬使用	○	×
	153 組 1 番	処置違反例	中止時の HAM-D 評価日の許容幅超過，併用禁止薬使用	○	×
	179 組 1 番	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
	180 組 2 番	投与後未観測例	割付時以降の HAM-D 評価未実施	×	×

○：採用，×：不採用

また，中止時期と理由を表 2.7.6.5.1-3 に示す.

投与期間が治験期間 8 週間 (53～56 日) を完了した症例は，358 例 (5 mg 群 127 例，40 mg 群 125 例，60 mg 群 106 例) であり，未完了例は 93 例 (5 mg 群 22 例，40 mg 群 27 例，60 mg 群 44 例) であった. なお, 未完了例の中には, 未投与例が 5 例 (5 mg 群 2 例, 40 mg 群 1 例, 60 mg 群 2 例) あったため，実際に治験薬に暴露された症例は，446 例 [5 mg 群 147 例 (60 mg が投与された 008 組 2 番を含む)，40 mg 群 151 例，60 mg 群 148 例] であった.

中止の理由は，各群とも「有害事象発現」が多く，その数は高用量程増える傾向にあり，各群とも 1 週目に有害事象による中止例が多かった (ただし，「1 週未満」の投与量は，40 mg 群及び 60 mg 群とも同じ 1 日 40 mg であった). 次いで，「患者の申し出」，「効果不十分・悪化」が多く，「患者の申し出」は各群とも治験の前半に多く，「効果不十分・悪化」は 5 mg 群では「4 週以上」の終盤に多くなり，40 mg 群はどの期間とも少なく，60 mg 群は全期間を通じて多かった.

表 2.7.6.5.1-3　中止理由の内訳

投与期間		中止理由	5 mg 群		40 mg 群		60 mg 群	
			例数	%	例数	%	例数	%
評価対象例			149	100.0	152	100.0	150	100.0
中止なし			127	85.2	125	82.2	106	70.7
中止あり	8 週未満	来院せず	1	0.7	3	2.0	3	2.0
		患者の申し出	5	3.4	5	3.3	4	2.7
		有害事象発現	7	4.7	12	7.9	22	14.7
		効果不十分・悪化	5	3.4	3	2.0	10	6.7
		その他	4	2.7	4	2.6	5	3.3
		合計	22	14.8	27	17.8	44	29.3
中止あり例の内訳	1 週未満	来院せず	0	0.0	0	0.0	1	0.7
		患者の申し出	3 [a)]	2.0	2 [b)]	1.3	1 [b)]	0.7
		有害事象発現	3	2.0	9	5.9	14	9.3
		効果不十分・悪化	0	0.0	1	0.7	0	0.0
		その他	0	0.0	0	0.0	2 [b)]	1.3
		小計	6	4.0	12	7.9	18	12.0
	1 週以上～2 週未満	来院せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		患者の申し出	1	0.7	0	0.0	2	1.3
		有害事象発現	2	1.3	2	1.3	2	1.3
		効果不十分・悪化	0	0.0	0	0.0	2	1.3
		その他	1	0.7	0	0.0	1	0.7
		小計	4	2.7	2	1.3	7	4.7
	2 週以上～4 週未満	来院せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		患者の申し出	0	0.0	2	1.3	0	0.0
		有害事象発現	0	0.0	1	0.7	2	1.3
		効果不十分・悪化	0	0.0	0	0.0	4	2.7
		その他	0	0.0	2	1.3	1	0.7
		小計	0	0.0	5	3.3	7	4.7
	4 週以上～8 週未満	来院せず	1	0.7	3	2.0	2	1.3
		患者の申し出	1	0.7	1	0.7	1	0.7
		有害事象発現	2	1.3	0	0.0	4	2.7
		効果不十分・悪化	5	3.4	2	1.3	4	2.7
		その他	3	2.0	2	1.3	1	0.7
		小計	12	8.1	8	5.3	12	8.0

a) 未投与例 2 例を含む
b) 未投与例 1 例を含む

(2) 患者背景因子

有効性解析対象集団 FAS における患者背景因子の分布を表 2.7.6.5.1-4 に示す.

3 群間の症例分布に有意差が認められたのは「入院・外来」の項目であり，60 mg の「入院」例が 4 例 (2.8%) と 5 mg 群の 0 例 (0.0%), 40 mg 群の 1 例 (0.7%) に比べ多かった (p=0.0910). この分布の偏りは症例数の構成率が非常に小さいため，有効性に与える影響はほとんどないと考えられた．その他の項目は，各群ともほぼ均等に分布していた.

表 2.7.6.5.1-4 背景因子の分布 (FAS)

項目	カテゴリー	5 mg 群		40 mg 群		60 mg 群		両側 p 値 [a)]
		例数	%	例数	%	例数	%	
評価対象		144	100.0	147	100.0	145	100.0	
性	男	71	49.3	72	49.0	73	50.3	Pe=0.9776
	女	73	50.7	75	51.0	72	49.7	
DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害, 単一エピソード	101	70.1	102	69.4	99	68.3	Pe=0.9483
	大うつ病性障害，反復性	43	29.9	45	30.6	46	31.7	
入院・外来	入院	0	0.0	1	0.7	4	2.8	Pe=0.0910
	外来	144	100.0	146	99.3	141	97.2	
既往症	無	100	69.4	110	74.8	101	69.7	Pe=0.5142
	有	44	30.6	37	25.2	44	30.3	
合併症	無	75	52.1	79	53.7	73	50.3	Pe=0.8466
	有	69	47.9	68	46.3	72	49.7	
投与前 HAM-D17	～19 点	28	19.4	20	13.6	14	9.7	Pk=0.7392
	20 点～24 点	68	47.2	78	53.1	84	57.9	
	25 点～29 点	33	22.9	34	23.1	38	26.2	
	30 点～	15	10.4	15	10.2	9	6.2	
	例数	144		147		145		
	平均値	23.3		23.6		23.5		
	標準偏差	3.9		4.1		3.7		
	最小値	19.0		19.0		19.0		
	中央値	22.0		23.0		23.0		
	最大値	33.0		40.0		40.0		
投与前 HAM-D5	～4 点	0	0.0	0	0.0	0	0.0	Pk=0.5396
	5 点～9 点	85	59.0	79	53.7	77	53.1	
	10 点～	59	41.0	68	46.3	68	46.9	
	例数	144		147		145		
	平均値	9.3		9.3		9.3		
	標準偏差	1.9		2.0		2.0		
	最小値	5.0		5.0		5.0		
	中央値	9.0		9.0		9.0		
	最大値	15.0		15.0		16.0		
年齢	20 歳～29 歳	33	22.9	33	22.4	33	22.8	Pk=0.7460
	30 歳～39 歳	53	36.8	59	40.1	51	35.2	
	40 歳～49 歳	35	24.3	32	21.8	31	21.4	
	50 歳～64 歳	21	14.6	22	15.0	26	17.9	
	65 歳～69 歳	2	1.4	1	0.7	4	2.8	
	例数	144		147		145		
	平均値	37.9		37.8		38.7		
	標準偏差	10.5		9.9		11.3		
	最小値	20.0		20.0		20.0		
	中央値	37.0		36.0		37.0		
	最大値	66.0		67.0		68.0		

表 2.7.6.5.1-4　背景因子の分布 (FAS) (続き)

項目	カテゴリー	5 mg 群		40 mg 群		60 mg 群		両側 p 値 [a)]
		例数	%	例数	%	例数	%	
初発年齢	～19 歳	3	2.1	6	4.1	6	4.1	Pk=0.9214
	20 歳～29 歳	41	28.5	39	26.5	44	30.3	
	30 歳～39 歳	51	35.4	55	37.4	45	31.0	
	40 歳～49 歳	29	20.1	25	17.0	28	19.3	
	50 歳～59 歳	17	11.8	17	11.6	17	11.7	
	60 歳～69 歳	2	1.4	2	1.4	5	3.4	
	不明	1	0.7	3	2.0	0	0.0	
	例数 [b)]	143		144		145		
	平均値	35.7		35.3		35.6		
	標準偏差	10.4		10.5		11.4		
	最小値	15.0		16.0		14.0		
	中央値	35.0		35.0		34.0		
	最大値	66.0		66.0		66.0		
病相回数	初回	101	70.1	102	69.4	99	68.3	Pk=0.7518
	2 回	20	13.9	22	15.0	26	17.9	
	3～7 回	16	11.1	15	10.2	13	9.0	
	8 回以上	1	0.7	2	1.4	5	3.4	
	不明	6	4.2	6	4.1	2	1.4	
前治療薬	無	127	88.2	128	87.1	126	86.9	Pe=0.9501
	有	17	11.8	19	12.9	19	13.1	
前治療法	無	144	100.0	147	100.0	145	100.0	Pe=1.0000
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

a) Pe は Fisher 正確検定，Pk は Kruskal-Wallis 検定による p 値を示す.
b) 不明例は初発年齢の要約統計量算出から除外.

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点の終了時における変化量 (LOCF) (FAS)

主要評価指標である HAM-D17 合計評点の終了時変化量 (LOCF) を 40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間で比較した結果を表 2.7.6.5.1-5 に示す.

HAM-D17 合計評点の終了時変化量の平均値は，5 mg 群 -14.2，40 mg 群 -15.0，60 mg 群 -13.2 と 3 群ほぼ同じ値であった．また，終了時変化量の平均値の差は，40 mg 群対 5 mg 群 -0.69，60 mg 群対 5 mg 群 1.06 であり，終了時変化量において 40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった.

なお，5 mg，40 mg 及び 60 mg の用量反応関係をみるため，HAM-D17 合計評点の変化量を用いて用量上のトレンド検定を行ったが，有意でなかった (p=0.3490).

表 2.7.6.5.1-5　HAM-D17 合計評点の終了時変化量 (LOCF) の群間比較 (FAS)

	平均±標準偏差			両側 p 値	
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	40 mg 群-5 mg 群	60 mg 群-5 mg 群
症例数	144	147	145		
HAM-D17 合計評点の変化量 (点)	-14.2 ± 7.8	-15.0 ± 8.2	-13.2 ± 9.3	0.4338	0.2294

共分散分析，共変量：性，病型分類，投与開始前 HAM-D17 合計評点，前治療薬の有無，治験実施医療機関

(b) 主要評価項目の副次解析 (HAM-D17 合計評点の欠測補完を行わない解析)

上記主要評価項目で用いた終了時の値は，LOCF 法に基づく欠測補完が組み込まれた指標であるため，実際に投与 8 週後の値が得られていない被験者については中止時の値が代用され，LOCF 法によって比較バイアスの生じることが懸念された．このため欠測補完を行わない解析を主要評価項目の副次解析として実施した．

1) HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾きの群間比較

HAM-D17 合計評点の単位時間 (/週) あたりの変化の傾きを 40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.1-6 に示す．

単位時間 (/週) あたりの変化の傾きは，5 mg 群 -1.677/週，40 mg 群 -1.920/週，60 mg 群 -1.870/週であり，2 群間の傾きの差は，40 mg 群対 5 mg 群 -0.244/週，60 mg 群対 5 mg 群 -0.193/週であった．

単位時間 (/週) あたりの変化の傾きにおいて，40 mg 群は 5 mg 群に比べ有意に早い HAM-D 評点の減少を示した (p=0.0192)．一方 60 mg 群と 5 mg 群の間には有意差は認められなかった．

表 2.7.6.5.1-6 HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き (/週) の群間比較 (FAS)

	推定値±標準誤差			両側 p 値	
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	40 mg 群-5 mg 群	60 mg 群-5 mg 群
HAM-D17 合計評点の傾き (/週)	-1.677 ± 0.0731	-1.920 ± 0.0740	-1.870 ± 0.0787	0.0192 (片側 p 値 : 0.0096)	0.0725

共変量：考慮せず

2) HAM-D17 合計評点の観察週ごとの変化量の群間比較

観察週ごとに，HAM-D17 合計評点の変化量を 40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.1-7 に示す．

観察週ごとの変化量において，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に，すべての観察週で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.5.1-7 HAM-D17 合計評点の観察週ごとの変化量の群間比較 (FAS)

観察週	5 mg 群		40 mg 群		60 mg 群		両側 p 値	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	40 mg 群 -5 mg 群	60 mg 群 -5 mg 群
0	144	23.3 ± 3.9	147	23.6 ± 4.1	145	23.5 ± 3.7	—	—
1	144	17.3 ± 5.5	146	17.9 ± 5.2	143	18.1 ± 5.3	0.3742	0.1983
2	138	14.1 ± 5.8	135	13.9 ± 5.9	126	14.5 ± 5.9	0.7657	0.5741
3	136	12.5 ± 6.0	133	11.7 ± 6.0	120	12.0 ± 6.4	0.2793	0.6761
4	136	11.0 ± 6.1	131	9.9 ± 6.0	117	10.1 ± 6.1	0.1018	0.4828
6	130	9.5 ± 6.4	126	8.2 ± 5.8	110	8.5 ± 6.1	0.0689	0.4611
8	124	7.5 ± 5.9	125	6.8 ± 5.8	106	6.7 ± 6.0	0.1204	0.4646

共分散分析，共変量：性，病型分類，投与開始前 HAM-D17，前治療薬の有無，治験実施医療機関 (変量効果)

(B) 副次評価項目

(a) HAM-D5 合計評点の終了時における変化量 (LOCF) (FAS)

HAM-D5 合計評点の終了時変化量 (LOCF) を 40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間で比較した結果を表 2.7.6.5.1-8 に示す.

終了時変化量の平均値は，5 mg 群 -6.0，40 mg 群 -6.2，60 mg 群 -5.6 と 3 群ほぼ同じ値であった．また，終了時変化量の平均値の差は，40 mg 群対 5 mg 群 -0.22，60 mg 対 5 mg 群 0.43 であり，終了時変化量において，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった.

なお，用量上のトレンド検定において，有意性は認められなかった (p=0.4077).

表 2.7.6.5.1-8 HAM-D5 合計評点の終了時変化量 (LOCF) の要約統計量 (FAS)

	平均値±標準偏差			両側 p 値	
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	40 mg 群-5 mg 群	60 mg 群-5 mg 群
症例数	144	147	145		
HAM-D5 合計評点の変化量 (点)	-6.0 ± 3.2	-6.2 ± 3.5	-5.6 ± 4.0	0.6064	0.3052

共変量：考慮せず

(b) HAM-D17 の各項目の終了時における変化量 (LOCF) の群間比較 (FAS)

HAM-D17 の各項目における，HAM-D 評点の終了時変化量 (LOCF) を 40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 対 5 mg 群の 2 群間で比較した.

終了時変化量において，「入眠障害」の項目で 40 mg 群は 5 mg 群に比べ有意な HAM-D 評点の減少を示した (p=0.0287). その他の項目では，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった.

なお，「身体症状，消化器系」の 60 mg 群対 5 mg 群の項目において，両側 p 値が 0.0314 と 0.05 より小さい値を示したが，調整済み平均値の差が正の値であるため片側 p 値は 0.9843 となり，有意差は認められなかった.

(c) 反応率，寛解率 (FAS)

終了時 (LOCF) 及び観察週ごとの反応率と寛解率を 40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 対 5 mg 群の 2 群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.1-9 に示す.

終了時 (LOCF) における反応率と寛解率は 40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．観察週ごとでみると，各群とも観察週が長くなるほど高くなり，40 mg 群及び 60 mg 群が 5 mg 群より若干高い値を示した．また，いずれの観察週も，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に，有意差は認められなかった.

表 2.7.6.5.1-9　反応率と寛解率の観察週ごとの群間比較 (FAS)

観察週	群	症例数	反応例数	反応率	両側 p 値 [a)]	寛解例数	寛解率	両側 p 値 [a)]
1	5 mg 群	144	20	13.9		4	2.8	
	40 mg 群	146	18	12.3	0.7303	1	0.7	0.2123
	60 mg 群	143	20	14.0	1.0000	3	2.1	1.0000
2	5 mg 群	138	49	35.5		13	9.4	
	40 mg 群	135	50	37.0	0.8025	11	8.1	0.8315
	60 mg 群	126	51	40.5	0.4468	6	4.8	0.1601
3	5 mg 群	136	61	44.9		23	16.9	
	40 mg 群	133	73	54.9	0.1134	26	19.5	0.6367
	60 mg 群	120	68	56.7	0.0618	23	19.2	0.7446
4	5 mg 群	136	79	58.1		32	23.5	
	40 mg 群	131	91	69.5	0.0573	41	31.3	0.1710
	60 mg 群	117	77	65.8	0.2435	37	31.6	0.1593
6	5 mg 群	130	88	67.7		52	40.0	
	40 mg 群	126	98	77.8	0.0920	56	44.4	0.5272
	60 mg 群	110	82	74.5	0.2577	49	44.5	0.5131
8	5 mg 群	124	98	79.0		64	51.6	
	40 mg 群	125	101	80.8	0.7538	69	55.2	0.6122
	60 mg 群	106	89	84.0	0.3976	64	60.4	0.1867
終了時	5 mg 群	144	102	70.8		64	44.4	
	40 mg 群	147	106	72.1	0.8968	71	48.3	0.5572
	60 mg 群	145	96	66.2	0.4478	67	46.2	0.8135

a) Fisher 正確検定：5 mg 群との比較

(d)　疼痛 6 項目の各項目における VAS の終了時変化量 (LOCF) の群間比較 (FAS)

疼痛 6 項目の各項目における, VAS の終了時変化量 (LOCF) を 40 mg 群対 5 mg 群, 60 mg 対 5 mg 群の 2 群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.1-10 に示す.

終了時変化量において,「全般的な痛み」の項目では，40 mg 群は 5 mg 群に比べ有意な VAS の減少を示した (p=0.0295).「全般的な痛みによる日常生活への支障」の項目では，40 mg 群は 5 mg 群に比べ有意な VAS の減少を示した (p=0.0171)．その他の項目においては, 40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった.

表 2.7.6.5.1-10　各疼痛 VAS の終了時変化量 (LOCF) の群間比較 (FAS)

	平均値±標準偏差			両側 p 値 [a)]	
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	40 mg 群-5 mg 群	60 mg 群-5 mg 群
症例数 / 疼痛項目	144	147	145		
全般的な痛み	-9.0 ± 26.2	-16.0 ± 26.4	-11.9 ± 29.2	0.0295	0.3667
頭痛	-9.8 ± 27.3	-14.7 ± 27.2	-11.4 ± 29.8	0.1371	0.6255
背部痛	-8.9 ± 23.1	-10.3 ± 25.8	-4.6 ± 22.6	0.6080	0.1283
肩部痛	-13.4 ± 26.1	-15.2 ±26.6	-10.3 ± 23.9	0.5588	0.2988
全般的な痛みによる日常生活への支障	-7.1 ± 26.8	-15.1 ± 27.6	-9.9 ± 30.8	0.0171	0.4093
目が覚めている間に痛みを有した時間	-12.6 ± 30.1	-16.2 ± 29.8	-13.7 ± 30.5	0.3079	0.7419

a) 共変量:考慮せず

(4) 安全性

(A) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用を種類 (MedDRA 器官別大分類，基本語) 別程度別に表 2.7.6.5.1-11 に示す.

有害事象は，5 mg 群では 143 例中に 126 例 (88.1%) 478 件，40 mg 群では 148 例中に 141 例 (95.3%) 666 件，60 mg 群では 147 例中に 142 例 (96.6%) 589 件発現した.

40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較において，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群に比べ有意に発現率が高かった (それぞれ p=0.0326，p=0.0073). なお，40 mg 群と 60 mg 群の有害事象発現率は，同程度であった.

5% 以上発現した主な有害事象は，5 mg 群では，口渇が 36 例 (25.2%) 38 件，傾眠が 33 例 (23.1%) 37 件, 頭痛が 31 例 (21.7%) 36 件, 悪心が 27 例 (18.9%) 29 件, 鼻咽頭炎が 26 例 (18.2%) 28 件，下痢が 17 例 (11.9%) 20 件，上腹部痛，背部痛及びトリグリセライド増加が各 10 例 (7.0%) それぞれ 12 件，14 件，11 件，胃不快感，ALT (GPT) 増加，上気道の炎症及び不眠症が各 9 例 (6.3%) 各 9 件であった.

40 mg 群では, 悪心が 71 例 (48.0%) 80 件, 傾眠が 58 例 (39.2%) 62 件, 頭痛が 39 例 (26.4%) 46 件，口渇が 37 例 (25.0%) 38 件，鼻咽頭炎が 35 例 (23.6%) 37 件，便秘が 23 例 (15.5%) 24 件，下痢が 20 例 (13.5%) 23 件，倦怠感が 15 例 (10.1%) 15 件，トリグリセライド増加及び浮動性めまいが各 14 例 (9.5%) それぞれ 14 件，16 件，食欲不振が 13 例 (8.8%) 13 件，嘔吐が 11 例 (7.4%) 14 件，背部痛及び食欲減退が各 9 例 (6.1%) それぞれ 9 件，10 件，多汗症及び排尿困難が各 8 例 (5.4%) それぞれ 9 件，8 件であった.

60 mg 群では, 悪心が 56 例 (38.1%) 61 件, 口渇が 49 例 (33.3%) 52 件, 傾眠が 48 例 (32.7%) 52 件，頭痛が 42 例 (28.6%) 48 件，便秘が 24 例 (16.3%) 24 件，鼻咽頭炎が 18 例 (12.2%) 21 件，下痢が 17 例 (11.6%) 19 件，浮動性めまい及び食欲減退が各 12 例 (8.2%) 各 12 件，食欲不振が 9 例 (6.1%) 9 件，倦怠感及び ALT (GPT) 増加が各 8 例 (5.4%) 各 8 件であった.

40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較検定 (Fisher 正確検定) で有意差が認められた有害事象は，40 mg 群では，悪心，便秘，排尿困難，傾眠，あくび，多汗症及び食欲不振であった (それぞれ p=0.0000，p=0.0005，p=0.0071，p=0.0036，p=0.0298，p=0.0364，p=0.0432). 60 mg 群では，悪心，便秘及び食欲減退であった (それぞれ p=0.0004，p=0.0003，p=0.0309).

また，有害事象を程度別にみると，各群の発現頻度は 5 mg 群では 143 例中に「軽度」が 114 例 (79.7%) 378 件,「中等度」が 53 例 (37.1%) 99 件,「高度」が 1 例 (0.7%) 1 件，40 mg 群では 148 例中に「軽度」が 133 例 (89.9%) 548 件,「中等度」が 66 例 (44.6%) 118 件,「高度」が 0 例 (0.0%) 0 件，60 mg 群では 147 例中に「軽度」が 135 例 (91.8%) 459 件,「中等度」が 66 例 (44.9%) 127 件,「高度」が 3 例 (2.0%) 3 件であった．40 mg 群と 60 mg 群で発現した有害事象の程度は，同様のものであった.

転帰別にみると, 5 mg 群では 478 件中に「回復」が 407 件 (85.1%),「軽快」が 33 件 (6.9%),「不変」が 26 件 (5.4%),「悪化」が 1 件 (0.2%),「死亡」が 0 件 (0.0%),「不明」が 11 件 (2.3%), 40 mg 群では 666 件中に「回復」が 609 件 (91.4%),「軽快」が 34 件 (5.1%),「不変」が 19

件 (2.9%),「悪化」が 3 件 (0.5%),「死亡」が 0 件 (0.0%),「不明」が 1 件 (0.2%), 60 mg 群では 589 件中に「回復」が 508 件 (86.2%),「軽快」が 55 件 (9.3%),「不変」が 13 件 (2.2%),「悪化」が 1 件 (0.2%),「死亡」が 0 件 (0.0%),「不明」が 12 件 (2.0%) であった.

「悪化」した有害事象は, 5 mg 群では傾眠が 1 件, 40 mg 群では, ALT (GPT) 増加, ALP 増加, 体重減少が各 1 件の 3 件, 60 mg 群では易刺激性が 1 件であった.「死亡」は 1 例も発現しなかった.「不明」は 5 mg 群では 11 件 (4 例), 40 mg 群では 1 件 (1 例), 60 mg 群では 12 件 (4 例) であり, 不明になった理由は, 全例が「以降の来院なし」であった.

副作用は, 5 mg 群では 143 例中に 108 例 (75.5%) 325 件, 40 mg 群では 148 例中に 133 例 (89.9%) 527 件, 60 mg 群では 147 例中に 135 例 (91.8%) 464 件発現した.

40 mg 群対 5 mg 群, 60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較において, 40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群に比べ有意に発現率が高かった (それぞれ p=0.0017, p=0.0002). なお, 40 mg 群と 60 mg 群の副作用発現率は, 同程度であった.

5% 以上発現した主な副作用は, 5 mg 群では口渇が 36 例 (25.2%) 38 件, 傾眠が 31 例 (21.7%) 35 件, 悪心が 26 例 (18.2%) 27 件, 頭痛が 23 例 (16.1%) 28 件, 下痢, ALT (GPT) 増加が各 9 例 (6.3%) それぞれ 12 件, 9 件及び上腹部痛 8 例 (5.6%) 8 件であった.

40 mg 群では, 悪心が 65 例 (43.9%) 73 件, 傾眠が 57 例 (38.5%) 61 件, 口渇が 37 例 (25.0%) 38 件, 頭痛が 29 例 (19.6%) 33 件, 便秘が 23 例 (15.5%) 24 件, 下痢が 18 例 (12.2%) 20 件, 倦怠感及び食欲不振が各 13 例 (8.8%) 各 13 件, トリグリセライド増加及び浮動性めまいが各 11 例 (7.4%) それぞれ 11 件, 13 件, 食欲減退が 9 例 (6.1%) 10 件, 排尿困難が 8 例 (5.4%) 8 件であった.

60 mg 群では, 悪心が 56 例 (38.1%) 59 件, 口渇が 49 例 (33.3%) 52 件, 傾眠が 47 例 (32.0%) 50 件, 頭痛が 29 例 (19.7%) 33 件, 便秘が 24 例 (16.3%) 24 件, 下痢が 16 例 (10.9%) 17 件, 食欲減退が 11 例 (7.5%) 11 件, 浮動性めまいが 10 例 (6.8%) 10 件, 及び食欲不振, ALT (GPT) 増加が各 8 例 (5.4%) 各 8 件であった. 40 mg 群と 60 mg 群で発現した副作用の種類は, 同様のものであった.

40 mg 群対 5 mg 群, 60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較検定 (Fisher 正確検定) で有意差が認められた有害事象は, 40 mg 群では, 悪心, 便秘, 傾眠, 排尿困難, 多汗症, 食欲減退, あくび, 食欲不振, 倦怠感であった (それぞれ p=0.0000, p=0.0002, p=0.0021, p=0.0071, p=0.0146, p=0.0196, p=0.0298, p=0.0432, p=0.0432). 60 mg 群では, 悪心, 便秘及び食欲減退であった (それぞれ p=0.0002, p=0.0001, p=0.0054).

また, 副作用を程度別にみると, 各群の発現頻度は 5 mg 群では 143 例中に「軽度」が 102 例 (71.3%) 281 件,「中等度」が 26 例 (18.2%) 44 件,「高度」が 0 例 (0.0%) 0 件, 40 mg 群では 148 例中に「軽度」が 126 例 (85.1%) 461 件,「中等度」が 47 例 (31.8%) 66 件,「高度」が 0 例 0 件 (0.0%), 60 mg 群では 147 例に「軽度」が 128 例 (87.1%) 386 件,「中等度」が 48 例 (32.7%) 76 件,「高度」が 2 例 (1.4%) 2 件であった.

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
評価対象例数		148 例				147 例				143 例				148 例				147 例				143 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
発現例数		133	66	0	141	135	66	3	142	114	53	1	126	126	47	0	133	128	48	2	135	102	26	0	108
発現件数		548	118	0	666	459	127	3	589	378	99	1	478	461	66	0	527	386	76	2	464	281	44	0	325
発現頻度 (%)		89.9	44.6	0	95.3	91.8	44.9	2	96.6	79.7	37.1	0.7	88.1	85.1	31.8	0	89.9	87.1	32.7	1.4	91.8	71.3	18.2	0	75.5
器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)																								
心臓障害	(小計)	5.4	1.4	0.0	6.1	4.8	0.7	0.0	5.4	3.5	0.0	0.0	3.5	4.7	0.7	0.0	4.7	4.1	0.7	0.0	4.8	3.5	0.0	0.0	3.5
		8 (8)	2 (2)	0 (0)	9 (10)	7 (10)	1 (1)	0 (0)	8 (11)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	7 (8)	6 (8)	1 (1)	0 (0)	7 (9)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
	動悸	4.1	0.0	0.0	4.1	2.7	0.0	0.0	2.7	2.8	0.0	0.0	2.8	3.4	0.0	0.0	3.4	2.7	0.0	0.0	2.7	2.8	0.0	0.0	2.8
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	頻脈	1.4	1.4	0.0	2.7	2.7	0.7	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	2.0	2.0	0.7	0.0	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第一度房室ブロック	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
耳および迷路障害	(小計)	4.1	0.0	0.0	4.1	3.4	1.4	0.0	4.8	1.4	0.0	0.0	1.4	3.4	0.0	0.0	3.4	2.7	0.7	0.0	3.4	1.4	0.0	0.0	1.4
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (8)	2 (2)	0 (0)	7 (10)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	4 (7)	1 (1)	0 (0)	5 (8)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
	耳鳴	3.4	0.0	0.0	3.4	1.4	0.7	0.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.7	2.7	0.0	0.0	2.7	1.4	0.7	0.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	耳不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	耳痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	メニエール病	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	乗物酔い	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	回転性めまい	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
眼障害	(小計)	2.7	0.0	0.0	2.7	3.4	1.4	0.0	4.8	1.4	1.4	0.0	2.8	2.7	0.0	0.0	2.7	3.4	0.7	0.0	4.1	0.7	0.7	0.0	1.4
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	眼乾燥	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	調節障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	霧視	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	視力低下	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼の異常感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼瞼痙攣	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	アレルギー性結膜炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	光視症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	硝子体出血	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼そう痒症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	(小計)	55.4	26.4	0.0	66.2	49.7	24.5	1.4	63.3	31.5	14.0	0.0	42.0	50.0	24.3	0.0	61.5	46.9	21.8	0.7	61.2	27.3	11.2	0.0	35.7
		82 (127)	39 (46)	0 (0)	98 (173)	73 (105)	36 (43)	2 (2)	93 (150)	45 (71)	20 (28)	0 (0)	60 (99)	74 (106)	36 (42)	0 (0)	91 (148)	69 (96)	32 (38)	1 (1)	90 (135)	39 (55)	16 (20)	0 (0)	51 (75)
	悪心	36.5	12.8	0.0	48.0	29.9	8.8	0.0	38.1	14.7	4.2	0.0	18.9	31.8	12.8	0.0	43.9	29.9	8.2	0.0	38.1	14.7	3.5	0.0	18.2
		54 (59)	19 (21)	0 (0)	71 (80)	44 (48)	13 (13)	0 (0)	56 (61)	21 (23)	6 (6)	0 (0)	27 (29)	47 (52)	19 (21)	0 (0)	65 (73)	44 (47)	12 (12)	0 (0)	56 (59)	21 (22)	5 (5)	0 (0)	26 (27)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(胃腸障害)	下痢	11.5	2.7	0.0	13.5	10.9	0.7	0.0	11.6	9.8	2.1	0.0	11.9	10.8	2.0	0.0	12.2	10.2	0.7	0.0	10.9	4.9	1.4	0.0	6.3
		17 (19)	4 (4)	0 (0)	20 (23)	16 (18)	1 (1)	0 (0)	17 (19)	14 (17)	3 (3)	0 (0)	17 (20)	16 (17)	3 (3)	0 (0)	18 (20)	15 (16)	1 (1)	0 (0)	16 (17)	7 (10)	2 (2)	0 (0)	9 (12)
	便秘	8.8	7.4	0.0	15.5	8.2	8.2	0.0	16.3	1.4	2.1	0.0	3.5	8.8	7.4	0.0	15.5	8.2	8.2	0.0	16.3	1.4	1.4	0.0	2.8
		13 (13)	11 (11)	0 (0)	23 (24)	12 (12)	12 (12)	0 (0)	24 (24)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	5 (5)	13 (13)	11 (11)	0 (0)	23 (24)	12 (12)	12 (12)	0 (0)	24 (24)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)
	嘔吐	6.8	0.7	0.0	7.4	2.7	2.0	0.0	4.8	1.4	2.1	0.0	2.8	4.1	0.7	0.0	4.7	2.0	2.0	0.0	4.1	0.7	1.4	0.0	2.1
		10 (13)	1 (1)	0 (0)	11 (14)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	4 (5)	6 (9)	1 (1)	0 (0)	7 (10)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
	上腹部痛	3.4	0.0	0.0	3.4	2.7	2.0	0.0	4.8	2.8	4.2	0.0	7.0	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	2.0	0.0	4.1	2.8	2.8	0.0	5.6
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	4 (5)	3 (3)	0 (0)	7 (8)	4 (6)	6 (6)	0 (0)	10 (12)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (4)	3 (3)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	8 (8)
	胃不快感	2.7	0.7	0.0	3.4	2.0	2.0	0.0	4.1	5.6	0.7	0.0	6.3	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.7	0.0	2.0	4.2	0.7	0.0	4.9
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	6 (6)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	9 (9)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)
	腹痛	0.7	0.7	0.0	1.4	2.0	0.0	0.7	2.7	2.8	0.7	0.0	3.5	0.7	0.7	0.0	1.4	2.0	0.0	0.7	2.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	腹部膨満	2.7	0.7	0.0	3.4	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.7	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	消化不良	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
	口内炎	0.7	2.0	0.0	2.7	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	2.0	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腹部不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.7	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.7	0.0	2.1
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	胃炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
	歯痛	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(胃腸障害)	裂肛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	おくび	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	歯肉炎	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	十二指腸潰瘍	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	嚥下障害	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腸炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	食中毒	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯肉痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	舌炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	食道炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口腔内不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口腔内痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	流涎過多	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口唇のひび割れ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(胃腸障害)	肛門出血	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心窩部不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	歯不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	(小計)	35.1	3.4	0.0	37.8	38.8	4.1	0.0	41.5	29.4	0.7	0.0	30.1	35.1	2.0	0.0	37.2	38.1	3.4	0.0	40.8	28.7	0.0	0.0	28.7
		52 (65)	5 (5)	0 (0)	56 (70)	57 (72)	6 (6)	0 (0)	61 (78)	42 (55)	1 (1)	0 (0)	43 (56)	52 (64)	3 (3)	0 (0)	55 (67)	56 (70)	5 (5)	0 (0)	60 (75)	41 (49)	0 (0)	0 (0)	41 (49)
	口渇	25.0	0.0	0.0	25.0	31.3	2.0	0.0	33.3	25.2	0.0	0.0	25.2	25.0	0.0	0.0	25.0	31.3	2.0	0.0	33.3	25.2	0.0	0.0	25.2
		37 (38)	0 (0)	0 (0)	37 (38)	46 (49)	3 (3)	0 (0)	49 (52)	36 (38)	0 (0)	0 (0)	36 (38)	37 (38)	0 (0)	0 (0)	37 (38)	46 (49)	3 (3)	0 (0)	49 (52)	36 (38)	0 (0)	0 (0)	36 (38)
	倦怠感	8.8	1.4	0.0	10.1	4.8	0.7	0.0	5.4	4.2	0.0	0.0	4.2	8.1	0.7	0.0	8.8	4.1	0.7	0.0	4.8	2.8	0.0	0.0	2.8
		13 (13)	2 (2)	0 (0)	15 (15)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	12 (12)	1 (1)	0 (0)	13 (13)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
	無力症	2.7	0.7	0.0	3.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.7	0.7	0.0	3.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	易刺激性	1.4	0.7	0.0	2.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.7	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	発熱	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	2.0	0.0	0.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	胸部不快感	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	異常感	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	熱感	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	悪寒	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(全身障害および投与局所様態)	疲労	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	冷感	0.7	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	空腹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腫瘤	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腋窩痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	呼吸性ため息	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
免疫系障害	(小計)	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	季節性アレルギー	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	(小計)	15.5	10.8	0.0	25.7	8.2	6.1	0.0	13.6	10.5	14.7	0.0	23.8	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		23 (25)	16 (16)	0 (0)	38 (41)	12 (12)	9 (12)	0 (0)	20 (24)	15 (16)	21 (23)	0 (0)	34 (39)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	鼻咽頭炎	15.5	8.1	0.0	23.6	6.8	6.1	0.0	12.2	9.1	9.8	0.0	18.2	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		23 (25)	12 (12)	0 (0)	35 (37)	10 (10)	9 (11)	0 (0)	18 (21)	13 (14)	14 (14)	0 (0)	26 (28)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽頭炎	0.0	1.4	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ウイルス性腸炎	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(感染症および寄生虫症)	膀胱炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	毛包炎	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	インフルエンザ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	急性気管支炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	齲歯	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃腸炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	麦粒腫	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	膿疱性皮疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿路感染	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	(小計)	2.7	0.7	0.0	3.4	0.7	2.0	0.0	2.7	0.0	0.7	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		4 (6)	1 (1)	0 (0)	5 (7)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	転倒	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	挫傷	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	処置による疼痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	節足動物刺傷	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(傷害，中毒および処置合併症)	背部損傷	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	足骨折	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	(小計)	27.7	1.4	0.0	28.4	22.4	2.7	0.0	23.1	25.9	0.7	0.0	25.9	25.0	1.4	0.0	25.7	17.0	0.7	0.0	17.0	22.4	0.7	0.0	22.4
		41 (83)	2 (2)	0 (0)	42 (85)	33 (59)	4 (4)	0 (0)	34 (63)	37 (82)	1 (3)	0 (0)	37 (85)	37 (74)	2 (2)	0 (0)	38 (76)	25 (48)	1 (1)	0 (0)	25 (49)	32 (68)	1 (3)	0 (0)	32 (71)
	トリグリセライド増加	9.5	0.0	0.0	9.5	2.0	1.4	0.0	3.4	7.0	0.0	0.0	7.0	7.4	0.0	0.0	7.4	2.0	0.7	0.0	2.7	4.9	0.0	0.0	4.9
		14 (14)	0 (0)	0 (0)	14 (14)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	10 (11)	0 (0)	0 (0)	10 (11)	11 (11)	0 (0)	0 (0)	11 (11)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)
	ALT (GPT) 増加	4.7	0.0	0.0	4.7	5.4	0.0	0.0	5.4	5.6	0.7	0.0	6.3	4.7	0.0	0.0	4.7	5.4	0.0	0.0	5.4	5.6	0.7	0.0	6.3
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	9 (9)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	9 (9)
	AST (GOT) 増加	4.1	0.0	0.0	4.1	3.4	0.0	0.0	3.4	3.5	0.7	0.0	4.2	4.1	0.0	0.0	4.1	3.4	0.0	0.0	3.4	3.5	0.7	0.0	4.2
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (6)
	γ-GTP 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	3.4	0.0	0.0	3.4	4.2	0.7	0.0	4.9	1.4	0.0	0.0	1.4	3.4	0.0	0.0	3.4	4.2	0.7	0.0	4.9
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)
	CK 増加	2.7	0.7	0.0	3.4	2.7	0.0	0.0	2.7	2.8	0.0	0.0	2.8	2.0	0.7	0.0	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	2.1
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	白血球数増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0	4.9	0.0	0.0	4.9	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	2.8	0.0	0.0	2.8
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	血糖増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.7	0.0	0.0	2.7	2.1	0.0	0.0	2.1	2.0	0.0	0.0	2.0	2.7	0.0	0.0	2.7	2.1	0.0	0.0	2.1
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	ALP 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0	2.8	0.0	0.0	2.8	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0	2.8	0.0	0.0	2.8
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	血圧上昇	2.0	0.7	0.0	2.7	0.7	0.7	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	2.0	0.7	0.0	2.7	0.7	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	尿酸増加	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	3.5	0.0	0.0	3.5	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	3.5	0.0	0.0	3.5
		1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(臨床検査)	尿潜血陽性	1.4	0.0	0.0	1.4	2.0	0.0	0.0	2.0	2.1	0.0	0.0	2.1	0.7	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	LDH 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	総コレステロール増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体重減少	2.0	0.0	0.0	2.0	0.7	0.7	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿蛋白陽性	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	リンパ球数減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	2.1	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	好中球数増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	2.1	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	総ビリルビン増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	2.1
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	血糖減少	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	好酸球数増加	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ヘモグロビン減少	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	赤血球数減少	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血小板数増加	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中カリウム減少	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(臨床検査)	血圧低下	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尿糖陽性	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ヘマトクリット減少	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	リンパ球数増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	好中球数減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	白血球数減少	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	好塩基球数増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中クロール減少	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	最低血圧上昇	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	最高血圧低下	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中ナトリウム減少	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図異常	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図異常 QRS 波	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	単球数減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(臨床検査)	単球数増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	総蛋白減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図 ST-T	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	部分下降	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ウロビリノゲン陽性	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	(小計)	12.2	3.4	0.0	15.5	12.2	2.0	0.0	14.3	3.5	1.4	0.0	4.9	12.2	3.4	0.0	15.5	11.6	1.4	0.0	12.9	2.1	1.4	0.0	3.5
		18 (19)	5 (6)	0 (0)	23 (25)	18 (18)	3 (3)	0 (0)	21 (21)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	18 (19)	5 (6)	0 (0)	23 (25)	17 (17)	2 (2)	0 (0)	19 (19)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)
	食欲不振	8.8	0.0	0.0	8.8	6.1	0.0	0.0	6.1	1.4	1.4	0.0	2.8	8.8	0.0	0.0	8.8	5.4	0.0	0.0	5.4	1.4	1.4	0.0	2.8
		13 (13)	0 (0)	0 (0)	13 (13)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	9 (9)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	13 (13)	0 (0)	0 (0)	13 (13)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)
	食欲減退	3.4	2.7	0.0	6.1	6.1	2.0	0.0	8.2	2.1	0.0	0.0	2.1	3.4	2.7	0.0	6.1	6.1	1.4	0.0	7.5	0.7	0.0	0.0	0.7
		5 (6)	4 (4)	0 (0)	9 (10)	9 (9)	3 (3)	0 (0)	12 (12)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (6)	4 (4)	0 (0)	9 (10)	9 (9)	2 (2)	0 (0)	11 (11)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	脱水	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	栄養障害	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	(小計)	8.1	6.1	0.0	13.5	10.9	4.8	0.7	15.6	12.6	1.4	0.0	12.6	5.4	0.7	0.0	5.4	5.4	0.7	0.7	6.1	7.0	0.7	0.0	7.0
		12 (15)	9 (11)	0 (0)	20 (26)	16 (18)	7 (8)	1 (1)	23 (27)	18 (26)	2 (3)	0 (0)	18 (29)	8 (9)	1 (1)	0 (0)	8 (10)	8 (9)	1 (1)	1 (1)	9 (11)	10 (11)	1 (1)	0 (0)	10 (12)
	背部痛	3.4	2.7	0.0	6.1	2.7	1.4	0.7	4.8	7.0	0.7	0.0	7.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.7	1.4	4.2	0.0	0.0	4.2
		5 (5)	4 (4)	0 (0)	9 (9)	4 (5)	2 (2)	1 (1)	7 (8)	10 (13)	1 (1)	0 (0)	10 (14)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)
	筋骨格硬直	2.0	1.4	0.0	3.4	4.1	0.0	0.0	4.1	1.4	0.0	0.0	1.4	2.0	0.0	0.0	2.0	2.7	0.0	0.0	2.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(筋骨格系および結合組織障害)	肩部痛	2.0	1.4	0.0	3.4	0.7	0.7	0.0	1.4	2.8	0.0	0.0	2.8	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4
		3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	筋痛	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	2.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	関節痛	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	顎関節症候群	0.7	0.7	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	四肢痛	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腱鞘炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	骨痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	側腹部痛	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋攣縮	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頚部痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	骨炎	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	関節周囲炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋緊張	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(筋骨格系および結合組織障害)	椎間板突出	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋骨格不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
神経系障害	(小計)	59.5	10.8	0.0	64.9	52.4	12.9	0.0	59.2	40.6	8.4	0.0	44.1	56.1	3.4	0.0	58.1	48.3	8.8	0.0	53.7	35.7	4.9	0.0	39.2
		88 (129)	16 (17)	0 (0)	96 (146)	77 (109)	19 (22)	0 (0)	87 (131)	58 (85)	12 (12)	0 (0)	63 (97)	83 (119)	5 (5)	0 (0)	86 (124)	71 (94)	13 (16)	0 (0)	79 (110)	51 (74)	7 (7)	0 (0)	56 (81)
	傾眠	39.2	0.0	0.0	39.2	32.0	0.7	0.0	32.7	22.4	0.7	0.0	23.1	38.5	0.0	0.0	38.5	31.3	0.7	0.0	32.0	21.0	0.7	0.0	21.7
		58 (62)	0 (0)	0 (0)	58 (62)	47 (51)	1 (1)	0 (0)	48 (52)	32 (36)	1 (1)	0 (0)	33 (37)	57 (61)	0 (0)	0 (0)	57 (61)	46 (49)	1 (1)	0 (0)	47 (50)	30 (34)	1 (1)	0 (0)	31 (35)
	頭痛	18.2	9.5	0.0	26.4	19.7	9.5	0.0	28.6	16.1	5.6	0.0	21.7	16.9	2.7	0.0	19.6	14.3	6.1	0.0	19.7	12.6	3.5	0.0	16.1
		27 (31)	14 (15)	0 (0)	39 (46)	29 (32)	14 (16)	0 (0)	42 (48)	23 (28)	8 (8)	0 (0)	31 (36)	25 (29)	4 (4)	0 (0)	29 (33)	21 (22)	9 (11)	0 (0)	29 (33)	18 (23)	5 (5)	0 (0)	23 (28)
	浮動性めまい	9.5	0.0	0.0	9.5	6.8	1.4	0.0	8.2	4.9	0.0	0.0	4.9	7.4	0.0	0.0	7.4	5.4	1.4	0.0	6.8	3.5	0.0	0.0	3.5
		14 (16)	0 (0)	0 (0)	14 (16)	10 (10)	2 (2)	0 (0)	12 (12)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	11 (13)	0 (0)	0 (0)	11 (13)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	10 (10)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
	体位性めまい	1.4	0.0	0.0	1.4	2.0	0.7	0.0	2.7	3.5	1.4	0.0	4.2	1.4	0.0	0.0	1.4	2.0	0.7	0.0	2.7	2.8	0.7	0.0	3.5
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	6 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)
	感覚減退	4.1	0.0	0.0	4.1	1.4	0.0	0.0	1.4	2.1	0.0	0.0	2.1	2.7	0.0	0.0	2.7	1.4	0.0	0.0	1.4	2.1	0.0	0.0	2.1
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
	注意力障害	1.4	0.0	0.0	1.4	3.4	0.0	0.0	3.4	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	3.4	0.0	0.0	3.4	1.4	0.0	0.0	1.4
		2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	振戦	3.4	0.0	0.0	3.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.7	0.0	0.0	2.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	味覚異常	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.7	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	過眠症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(神経系障害)	健忘	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	咀嚼障害	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	精神的機能障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	片頭痛	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ミオクローヌス	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	錯感覚	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	失神	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	脳腫瘤	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	(小計)	4.1	2.7	0.0	5.4	5.4	3.4	0.0	8.2	4.2	7.0	0.7	10.5	4.1	2.0	0.0	4.7	4.1	2.0	0.0	6.1	2.1	4.9	0.0	6.3
		6 (7)	4 (6)	0 (0)	8 (13)	8 (10)	5 (5)	0 (0)	12 (15)	6 (6)	10 (10)	1 (1)	15 (17)	6 (6)	3 (4)	0 (0)	7 (10)	6 (8)	3 (3)	0 (0)	9 (11)	3 (3)	7 (7)	0 (0)	9 (10)
	不眠症	2.7	2.7	0.0	4.7	0.0	0.7	0.0	0.7	1.4	4.9	0.0	6.3	2.7	2.0	0.0	4.1	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	3.5	0.0	3.5
		4 (5)	4 (5)	0 (0)	7 (10)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	7 (7)	0 (0)	9 (9)	4 (4)	3 (4)	0 (0)	6 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	5 (5)
	中期不眠症	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	2.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	2.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	不安	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	情動障害	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(精神障害)	初期不眠症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	故意の自傷行為	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	気分変動	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	異常な夢	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	早朝覚醒	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	易興奮性	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	軽躁	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	リビドー減退	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	悪夢	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	徘徊癖	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	自殺念慮	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	チック	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害	(小計)	8.8	0.7	0.0	9.5	1.4	1.4	0.0	2.7	2.1	0.0	0.0	2.1	8.8	0.7	0.0	9.5	0.7	1.4	0.0	2.0	2.1	0.0	0.0	2.1
		13 (13)	1 (1)	0 (0)	14 (14)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	13 (13)	1 (1)	0 (0)	14 (14)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	排尿困難	4.7	0.7	0.0	5.4	1.4	1.4	0.0	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	4.7	0.7	0.0	5.4	0.7	1.4	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		7 (7)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(腎および尿路障害)	頻尿	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	2.1	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	2.1
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	尿閉	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	夜間頻尿	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿失禁	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	(小計)	0.7	1.4	0.0	2.0	1.4	2.0	0.0	3.4	2.1	0.7	0.0	2.8	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4
		1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	2 (3)	3 (4)	0 (0)	5 (7)	3 (3)	1 (2)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	月経困難症	0.7	1.4	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (4)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	射精障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	月経障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	不正子宮出血	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	性器出血	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	勃起不全	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	(小計)	9.5	1.4	0.0	10.1	4.1	2.7	0.0	6.8	6.3	6.3	0.0	11.9	8.1	0.0	0.0	8.1	3.4	1.4	0.0	4.8	0.7	0.7	0.0	1.4
		14 (15)	2 (2)	0 (0)	15 (17)	6 (7)	4 (5)	0 (0)	10 (12)	9 (9)	9 (9)	0 (0)	17 (18)	12 (12)	0 (0)	0 (0)	12 (12)	5 (6)	2 (2)	0 (0)	7 (8)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	上気道の炎症	0.0	1.4	0.0	1.4	0.7	0.7	0.0	1.4	3.5	2.8	0.0	6.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	2 (3)	5 (5)	4 (4)	0 (0)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	あくび	4.1	0.0	0.0	4.1	3.4	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0	0.0	4.1	3.4	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	アレルギー性鼻炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	2.1	0.0	2.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	鼻漏	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	発声障害	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	呼吸困難	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻出血	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	過換気	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻閉	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽喉頭疼痛	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咳嗽	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽喉乾燥	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽頭不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	(小計)	6.8	0.7	0.0	6.8	8.8	2.0	0.0	10.9	2.8	0.7	0.0	3.5	5.4	0.0	0.0	5.4	4.8	1.4	0.0	6.1	0.7	0.7	0.0	1.4
		10 (11)	1 (1)	0 (0)	10 (12)	13 (16)	3 (3)	0 (0)	16 (19)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	8 (9)	0 (0)	0 (0)	8 (9)	7 (9)	2 (2)	0 (0)	9 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	多汗症	5.4	0.0	0.0	5.4	3.4	0.0	0.0	3.4	0.7	0.0	0.0	0.7	4.7	0.0	0.0	4.7	3.4	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		8 (9)	0 (0)	0 (0)	8 (9)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	そう痒症	0.0	0.7	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(皮膚および皮下組織障害)	皮脂欠乏性湿疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	紅斑	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	寝汗	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	発疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ざ瘡	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	冷汗	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	アトピー性皮膚炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	接触性皮膚炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	皮膚乾燥	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	湿疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	皮下出血	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	紅色汗疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	蕁麻疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外科および内科処置	(小計)	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.1-11　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (投与中) (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群				40 mg 群				60 mg 群				5 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
(外科および内科処置)	抜歯	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	(小計)	6.8	0.0	0.0	6.8	2.7	0.7	0.0	3.4	1.4	0.0	0.0	1.4	5.4	0.0	0.0	5.4	2.7	0.7	0.0	3.4	0.7	0.0	0.0	0.7
		10 (12)	0 (0)	0 (0)	10 (12)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (9)	0 (0)	0 (0)	8 (9)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ほてり	4.7	0.0	0.0	4.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	4.1	0.0	0.0	4.1	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	起立性低血圧	1.4	0.0	0.0	1.4	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	1.4	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	低血圧	1.4	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	高血圧	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	末梢冷感	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

有害事象及び副作用に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.

(B) 治験薬投与終了 (中止) 後 2 週間の有害事象及び副作用

本試験においては，投与終了 (中止) 翌日から 2 週後までの 14 日間に，新たに発現あるいは増悪した有害事象 (副作用) を別途調査した.

有害事象は, 5 mg 群では 141 例中に 46 例 (32.6%), 40 mg 群では 146 例中に 51 例 (34.9%), 60 mg 群では 143 例中に 49 例 (34.3%) 発現した.

2% 以上発現した主な有害事象は，5 mg 群では，悪心が 8 例 (5.7%)，傾眠が 6 例 (4.3%)，鼻咽頭炎及び頭痛が各 5 例 (3.5%)，便秘が 4 例 (2.8%)，トリグリセライド増加及び浮動性めまいが各 3 例 (2.1%) であり, 40 mg 群では, 悪心が 10 例 (6.8%), 浮動性めまいが 7 例 (4.8%), 頭痛が 6 例 (4.1%)，傾眠及び便秘が各 5 例 (3.4%)，鼻咽頭炎，倦怠感，嘔吐，体位性めまい及び排尿困難が各 4 例 (2.7%), トリグリセライド増加及び発熱が各 3 例 (2.1%) であり, 60 mg 群では, 悪心及び頭痛が各 6 例 (4.2%), 鼻咽頭炎が 4 例 (2.8%), 回転性めまい, 便秘, 嘔吐, 倦怠感及び浮動性めまいが各 3 例 (2.1%) であった.

40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較検定 (Fisher 正確検定) で有意差が認められた有害事象はなかった.

副作用は，5 mg 群では 141 例中に 16 例 (11.3%)，40 mg 群では 146 例中に 25 例 (17.1%), 60 mg 群では 143 例中に 28 例 (19.6%) 発現した.

2% 以上発現した主な副作用は, 5 mg 群ではトリグリセライド増加が 3 例 (2.1%) であり，40 mg 群では，悪心が 6 例 (4.1%)，頭痛及び浮動性めまいが各 3 例 (2.1%) であり，60 mg 群では，頭痛が 5 例 (3.5%)，悪心が 3 例 (2.1%) であった.

40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較検定 (Fisher 正確検定) で有意差が認められた副作用はなかった.

(C) 有害事象及び副作用発現の推移

有害事象の発現時期を 0～1 週，1～2 週，2～4 週，4～8 週に 4 区分し，5 mg 群，40 mg 群，60 mg 群のいずれかの群で 5% 以上発現した主な有害事象について, 発現時期を表 2.7.6.5.1-12 に示した.

有害事象の発現は，各群とも第 1 週目 (0～1 週) に多く，5 mg 群では 32.6% (156/478 件), 40 mg 群では 45.3% (302/666 件)，60 mg 群では 49.2% (290/589 件) であった．第 2 週目は約 10% に下がり，観察時期の長さと評価症例数を加味してみると，その後は次第に減少した．副作用についても，同様の傾向がみられた.

表 2.7.6.5.1-12　有害事象の投与開始後からの発現週 (投与中)

器官別大分類	基本語	5 mg 群					40 mg 群					60 mg 群				
		0～1	1～2	2～4	4～8	件数	0～1	1～2	2～4	4～8	件数	0～1	1～2	2～4	4～8	件数
	合計	156	63	99	160	478	302	69	109	186	666	290	64	100	135	589
胃腸障害	悪心	15	4	6	4	29	64	6	4	6	80	54	4	2	1	61
	下痢	6	3	5	6	20	10	3	5	5	23	11	2	4	2	19
	便秘	2	0	1	2	5	12	8	3	1	24	13	5	5	1	24
	嘔吐	1	0	2	2	5	3	2	4	5	14	6	0	1	0	7
	上腹部痛	6	0	1	5	12	0	1	2	2	5	5	1	1	1	8
	胃不快感	7	0	0	2	9	3	1	0	1	5	4	0	1	1	6
全身障害及び投与局所様態	口渇	28	5	2	3	38	28	3	6	1	38	42	5	4	1	52
	倦怠感	1	2	2	3	8	12	3	0	0	15	5	3	0	0	8
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	4	8	7	9	28	5	5	9	18	37	1	1	5	14	21
臨床検査	トリグリセライド増加	1	1	1	8	11	0	0	4	10	14	0	0	1	4	5
	ALT (GPT) 増加	1	1	0	7	9	0	0	0	7	7	0	0	1	7	8
代謝及び栄養障害	食欲不振	4	0	0	0	4	13	0	0	0	13	7	1	1	0	9
	食欲減退	1	0	1	1	3	7	0	2	1	10	11	0	0	1	12
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	2	4	4	4	14	0	2	3	4	9	1	2	1	4	8
神経系障害	傾眠	22	3	7	5	37	50	3	5	4	62	39	6	6	1	52
	頭痛	16	5	9	6	36	16	8	11	11	46	21	5	10	12	48
	浮動性めまい	3	1	2	1	7	8	1	2	5	16	6	1	3	2	12
精神障害	不眠症	2	3	2	2	9	2	0	4	4	10	0	0	1	0	1
腎及び尿路障害	排尿困難	0	0	0	0	0	6	1	1	0	8	1	0	2	1	4
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	上気道の炎症	0	1	4	4	9	0	0	1	1	2	0	0	1	2	3
皮膚及び皮下組織障害	多汗症	0	0	1	0	1	4	0	0	5	9	3	1	1	0	5

注) 0～1 は 1 週未満，1～2 は 1 週以上 2 週未満，2～4 は 2 週以上 4 週未満，4～8 は 4 週以上を示す.
合計欄は，本試験でみられたすべての有害事象の合計を示す.

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な有害事象

(a)　投与中のその他の重篤な有害事象及び副作用

投与中におけるその他の重篤な有害事象及び副作用の個々の詳細な経過を表 2.7.6.5.1-13 に示す．なお，以下の情報は，総括報告書，重篤な有害事象に関する報告等に基づいて記載した.

重篤な有害事象は，投与中には 5 mg 群に 143 例中 1 例 (0.7%) 1 件，40 mg 群に 148 例中 1 例 (0.7%) 1 件, 60 mg 群に 147 例中 4 例 (2.7%) 5 件 発現した. 40 mg 群対 5 mg 群, 60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較検定 (Fisher 正確検定) において, 40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．各有害事象の転帰は，60 mg 群の「故意の自傷行為」の「不変」以外はすべて「回復」であった.

重篤な副作用は，投与中には 60 mg 群に 1 例 (0.7%) 1 件 発現したのみであった．2 群間の比較において，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった.

表 2.7.6.5.1-13　その他の重篤な有害事象 (投与中)

＜5 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時 投与量	投与後 発現日 (日)	持続 時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
147 組 2 番	5 mg 群	男 28	170 cm 86 kg	自殺念慮 [希死念慮の増悪]	5 mg/日	10	8	高度	関連なし	中止	回復
〔既往歴〕なし 〔合併症〕なし											
〔併用薬〕ホリゾン，ソラナックス，レンドルミン											
〔経過〕 1日目＊：治験薬による治療開始 11日目＊：希死念慮の増悪のために治療中止 18日目＊：希死念慮は消失した. 32日目＊：希死念慮消失のまま推移している.											
〔治験担当医師のコメント〕 治験薬開始前より希死念慮，不安焦燥感の症状が増悪する可能性があった．治験薬の投与期間が約 1 週間と短く，薬効発揮前に症状が悪化したと考えるので，関連なしと判断する.											

a)　読み替え後の事象名，　[　　] 内は症例報告書の事象名

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

＜40 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
164 組 6 番	40 mg 群	女 60	不明 56.9 kg	脳腫瘤 [頭蓋内腫瘤の増悪]	40 mg/日	56 b)	88	中等度	関連なし	終了後のため該当せず	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕頭蓋内腫瘤 (左脳実質外腫瘤)

〔併用薬〕なし

〔経過〕

－1日目*：夫の自営会社の倒産が約 5ヶ月前*にあり，以降，抑うつ気分，意欲の低下，焦燥感，集中力の低下，判断力の低下，不眠等の抑うつ状態のため，当院初診した．軽い物忘れ等の訴えもあったが，意思疎通性保たれ，理解力も維持されていた．また，器質的脳障害を疑わせる神経症状は全く認め得なかった．

1日目*：同意を取得し，治験を開始

57日目*：うつ症状は改善し，規定の期間で治験終了 (治験コンプライアンス良好)．自分の名前を思い出せないとの健忘症状が明瞭化した．また，意思疎通製の低下も推定された．

58日目*：治験薬に代わり，ドグマチール投与開始

64日目*：抑うつ症状等の精神症状がほぼ消失し，治癒段階に至ったことで，健忘症状，意思疎通性の低下が残存したため，合併する器質性脳障害を疑い，後方支援病院 脳神経外科を紹介し受診．同日脳 MRI を施行し，脳実質外腫瘍を診断され即日入院となった．

65日目*：脳神経外科担当専門医との電話での応答で初診時の症状から器質性脳障害の存在を推定することは困難であるとの回答を得た．

144日目*：脳神経外科主治医 (専門医) から文書にて，回復され就業復帰された旨回答を得た．

〔治験担当医師のコメント〕
腫瘤の直径は 4 cm であり，少なくとも 1 年以上前，おそらく 2～3 年前に発生していたと専門医 (脳神経外科) の判断を得たため (因果関係なしと判断した).

a) 読み替え後の事象名， [ ] 内は症例報告書の事象名　　b) 投与開始日から診断までの日数

＜60 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
060 組 5 番	60 mg 群	男 36	176 cm 83.6 kg	故意の自傷行為 [リストカット]	60 mg/日	17	24	中等度	関連なし	中止	不変

〔既往歴〕突発性難聴
〔合併症〕高脂血症

〔併用薬〕グッドミン，ロラメット，アローゼン，リピトール，新ビオフェルミン S

〔経過〕

1 日目*：治験開始

17 日目*：自宅にてロラメットを 1 日分通常通り服用後，入眠できず眠りたいと思いリストカットを行った．

18 日目*：自宅にてロラメットを 1 日分通常通り服用後，入眠できず眠りたいと思いリストカットを行った．

19 日目*：治験薬を 1 日分通常通り服用．
14 時頃来院し，診察時，左橈骨頚手背側に 4 ヵ所切開痕を認めた．いずれも長さ 3 cm，深さ 1 mm にも達しない程度．「眠れなくて行った. 死にたいという気持ちはあるが具体的行動に移せない．死にたくて行ったのではない．1 年前にもリストカット行っている」と被験者より訴えあり．
本試験を中止し，一般診療へ移行した．

〔治験担当医師のコメント〕
治験終了後もリストカットを行っている．治験薬との因果関係はないと判断されたため，一般診療にて経過は観察するが，治験としての追跡は不要である．よって 40日目*時点での転帰は不変とする．

a) 読み替え後の事象名， [ ] 内は症例報告書の事象名

*投与開始日を基準に日数に置き換 え
*新薬承認情報提供時に置き換 え

＜60 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
106 組 4 番	60 mg 群	男 36	不明 72 kg	十二指腸潰瘍 [十二指腸潰瘍]	60 mg/日	11	7	高度	関連なし	中止	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕なし

〔併用薬〕なし

〔経過〕
約10日目＊：初旬頃より，心窩部痛出現．違和感を覚えていた．
11日目＊：夕食後入浴中に左側腹部痛生じ，疼痛強くなり救急車にて病院受診となる．外来検査にて十二指腸潰瘍指摘され，出血を認めたためそのまま入院となる．
17日目＊：消化管内視鏡検査し軽快みられた．
21日目＊：退院

〔治験担当医師のコメント〕
ヘリコバクターピロリ菌に感染していた可能性が高く薬剤性の潰瘍とは考えにくいとおもわれる．

a) 読み替え後の事象名，　[　] 内は症例報告書の事象名

＜60 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
145 組 1 番	60 mg 群	男 27	159 cm 62 kg	腹痛 [腹痛]	60 mg/日	32	29	高度	関連あるかもしれない	中止	回復

〔既往歴〕顔面打撲 (骨折)，低髄圧症候群，胃炎，裂肛
〔合併症〕脂肪腫 (左ソ径部)

〔併用薬〕ブロプレス

〔経過〕
－1日目＊：同意取得．血圧　137/84 mmHg
1日目＊：治験薬投与開始
14日目＊：血圧上昇 (161/97 mmHg) のため併用薬ブロプレス 4 mg を投与開始
28日目＊：血圧上昇 (137/78 mmHg) は治験開始前レベルの値に降下した．ブロプレスの投与は継続した．血圧上昇は非重篤な有害事象と考える．
32日目＊： 13 時，昼食「しゃけ弁当 (ほか弁)」を食べた．
14 時頃，腹痛 (下痢・嘔吐なし) が出現した．
17:30 [redacted]病院救急外来を受診し，入院した．腹部 CT 検査を実施したが，痛みの原因は不明であった．
21:00 腹痛のためブスコパン+プリンペランを投与した．
33日目＊：持続点滴でソルデム 3A 500 mL×4 (ガスター2A)/日を投与開始した．胃内視鏡検査を行ったが，痛みの病変は認められなかった．検査後，頭痛・めまいが出現しメイロン投与した．頭痛のためロキソニン+マーズレンを内服，腹痛のためソセゴンを投与した．
34日目＊：腹部エコーの結果，肝臓・胆嚢・胆道・膵臓・腎臓・脾臓に異常は見られなかった．頭部 CT を実施したが異常所見は見られていない．これら一連の検査結果から腹痛をきたす明らかな疾患は認められなかった．
35日目＊：頭痛のためロキソニン +マーズレンを内服，嘔気出現しプリンペランを投与した．
36日目＊：腹痛のため，ブスコパンを 2 回投与した．
37日目＊：嘔吐があり，プリンペランを投与した．
38日目＊：持続点滴でソルデム 3A 500 mL×4 (ガスター2A)/日は継続している．
44日目＊：[redacted]病院を退院
61日目＊：腹痛回復

〔治験担当医師のコメント〕
[redacted]病院救急外来を受診し，入院した．胃内視鏡，腹部 CT，腹部エコー等検査を実施したが，腹痛をきたす明らかな疾患は認めていない．

a) 読み替え後の事象名，　[　] 内は症例報告書の事象名

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

＜60 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 [a)]	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
157 組 1 番	60 mg 群	男 34	180 cm 63.6 kg	食欲減退 [食欲低下]	60 mg/日	41	21	中等度	関連なし	中止	回復
				体重減少 [るいそう]	60 mg/日	41	21	中等度	関連なし	中止	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕なし

〔併用薬〕ナウゼリン

〔経過〕

−1日目＊：治験参加の同意取得．体重　63.6 kg
1日目＊：治験薬服薬開始．嘔気発現．ナウゼリン服薬で消失した．
2日目＊：嘔気発現．ナウゼリン服薬で消失した．
41日目＊：うつ症状に改善がみられたため，患者が医師に相談せず，自己判断により農作業を始めたが，猛暑に負け，食欲低下，るいそうとなった．
45日目＊：来院時　(Visit 6) に体調不良を訴えた．56 日＊までの治験薬を処方した．
53日目＊：治験薬服薬終了
54~56日目＊：朝食を摂取できないため，治験薬を服薬しなかった．
59日目＊：来院時　(Visit 7) に，内科的診断が必要と診断し，他院を紹介．紹介先の病院にて，任意入院することとなった．体重 58.0 kg，脈拍数 108 回/分，血圧 112/78
61日目＊：食欲低下，るいそうが回復
133日目＊：退院

〔治験担当医師のコメント〕

54~56日目＊朝食を摂取できないため，治験薬を服薬していない．夏ばてに由るものであり因果関係はないと判断した．

a) 読み替え後の事象名，　[　] 内は症例報告書の事象名

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(b) 投与終了 (中止) 後 2 週間のその他の重篤有害事象及び副作用

最終投与終了 (中止) 後 2 週間に発現した重篤な有害事象及び副作用の個々の詳細な経過を表 2.7.6.5.1-14 に示す.

有害事象は，5 mg 群に 141 例中 0 例 (0.0%) 0 件，40 mg 群に 146 例中 1 例 (0.7%) 2 件，60 mg 群に 143 例中 1 例 (0.7%) 1 件 発現した．これらはすべて副作用と判定された.

表 2.7.6.5.1-14 その他の重篤な有害事象一覧表 (投与後)

＜40 mg 群＞

症例番号	投与群	性別/年齢(歳)	身長/体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
054 組 5 番	40 mg 群	女 31 歳	161.0 cm 46 kg	①自殺企図 [自殺企図]	－	最終投与後 6 日目	1	軽度	関連あるかもしれない	治験終了後発現のため該当せず	回復
				②自殺企図 [自殺企図]	－	最終投与後 13 日目	2	高度	関連あるかもしれない	治験終了後発現のため該当せず	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕なし

〔併用薬〕
① レンドルミン，ブルフェン，PL，ムコスタ，パナシッド，メジコン，ムコソルバン，トレドミン，リスミー，レキソタン
② レンドルミン，ブルフェン，PL，ムコスタ，パナシッド，メジコン，ムコソルバン，トレドミン，リスミー，レキソタン，マイスリー，ロヒプノール，デパス

〔経過〕
1日目＊：治験薬服薬開始
56日目＊：治験薬服薬終了． 8 週間の治験薬服薬でうつ症状は改善していた.
62日目＊：切り替えた薬剤に効果がなく，うつ状態となり，掃除機のコードのひもを首にまいた.
69日目＊：前日の夜，外出先から夫に電話し口論となった．これまでにも口論はあったが，ここまでひどく罵られたことはなかった．そのため，帰宅するのが嫌で，外をフラフラし，AM2:00 前帰宅．鍵がかかっていたので壊して中に入った.「自分なんていなくてもいいんだ, 何もかも嫌になり死んでしまいたい」と思い，AM2:00 頃，マイスリー4 錠，ロヒプノール 4 錠，デパス 10 錠を服薬．意識障害にて救急車で[redacted]病院に搬送．意識レベルは JCSⅡ-10．同病院へ入院する．ポタコール R 500 mL×4，トリフリード 500 mL×2 を点滴.
70日目＊： AM6:00 意識鮮明．ポタコール R 500 mL×2 を点滴．CT，X 線写真，採血検査し退院.
同日 AM11:30 当クリニック受診し，事象判明．搬送先の採血検査結果は特記事項なし.
処方：トリプタノール (25) 4T, 4×毎食後・就寝前，ヒルナミン (5) 2T, 2×朝・夕食後屯用，ベゲタミン B 1T, 1×就寝前，ドグマチール (50) 3T, 3×毎食後
71日目＊：上肢，膝に赤色発疹発現
73日目＊：当クリニック来院. 72日目＊に担当医よりドグマチール中止の指示を受け, 今朝より, ドグマチールは服薬していない．入眠困難のため，リスミー (2) 1T, 1×就寝前を処方した.
76日目＊：[redacted]病院を受診し，CT，X 線写真には問題なしと報告を受けたとの事.
77日目＊：当クリニック来院．自殺念慮及びイライラはまだ続いているが，うつ症状は少し落ち着いている.

〔治験担当医師のコメント〕
① うつ病による自己否定による感情からの自殺企図と考えられるが，治験薬終了後 6 日目に生じているため，因果関係がないともいえない.
② 夫婦ゲンカが自殺企図のきっかけと考えられるが，治験薬終了後 13 日目に生じているため，因果関係がないともいえない.

a) 読み替え後の事象名， [ ] 内は症例報告書の事象名

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

＜60 mg 群＞

症例番号	投与群	性別/年齢(歳)	身長/体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
153 組 1 番	60 mg 群	男 35 歳	不明 66 kg	アルコール性肝疾患 [アルコール性肝障害の悪化]	40 mg/日	最終投与後 10 日目	15	高度	関連あるかもしれない	中止後発現のため該当せず	軽快

〔既往歴〕なし
〔合併症〕アルコール依存症，アルコール性肝障害，高尿酸血症，高脂血症

〔併用薬〕アモバン

〔経過〕
－4日目＊：[redacted] 受診し，アルコール依存症とアルコール性肝障害について相談
－1日目＊：治験参加の同意取得，血液検査実施
1日目＊：治験薬服薬開始
3日目＊：治験薬服薬終了．4日目＊～13日目＊までの治験薬は破棄していた．
6日目＊：患者来院 (Visit 2)
8日目＊：[redacted] 病院を受診し，15日目＊の入院予約を入れた．
10日目＊：治験開始時の血液検査結果より，除外基準に抵触することが判明
13日目＊：患者に治験終了を伝えた．患者より，15日目＊に[redacted]病院に入院するとの報告を受けた．血液検査実施．
15日目＊：患者が[redacted]病院に入院
17日目＊：血液検査の結果，アルコール性肝障害の悪化が判明
27日目＊：来院し，服薬状況についての情報を得た．血液検査実施．アルコール性肝障害の悪化が軽快したと判断．その後，来院なし．

〔治験担当医師のコメント〕
患者はもともと「アルコール性肝障害」があったが，本人がそれを偽り，治験参加となった．治験とほぼ同時期に 2 つの医療機関を受診する等，患者の言動にはまとまりがかけていた．また，飲酒量は本人の申告以外には知ることは不可能であり，不明である．そのため，治験薬と「アルコール性肝障害の悪化」との因果関係の判断は不能であると考える．しかしながら，完全には否定できないため，「関連あるかもしれない」とせざるを得ない．

a) 読み替え後の事象名，［ ］内は症例報告書の事象名

(F) その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は，「死亡例及び重篤有害事象例以外で投与中止の原因となった有害事象」と定義した．

デュロキセチンを投与中に発現したその他の重要な有害事象は，悪心が 5 mg 群に 1 例 (0.7%)，40 mg 群に 7 例 (4.7%)，60 mg 群に 9 例 (6.1%) と 40 mg 群，60 mg 群に多く認められ，食欲減退も 5 mg 群には 1 例も認められず，40 mg 群に 3 例 (2.0%)，60 mg 群に 1 例 (0.7%) と 40 mg 群，60 mg 群に多く認められた．その他の有害事象は 2 例以下の発現であり，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に差はなかった．

デュロキセチンを投与中に発現したその他の重要な副作用は，悪心が 5 mg 群に 1 例 (0.7%)，40 mg 群に 7 例 (4.7%)，60 mg 群に 9 例 (6.1%) と 40 mg 群，60 mg 群に多く認められ，食欲減退も 5 mg 群では認められず，40 mg 群に 3 例 (2.0%)，60 mg 群に 1 例 (0.7%) 認められた．

(G) 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

有害事象及び副作用 (臨床検査値異常変動) の発現率を表 2.7.6.5.1-15 に示す．

有害事象 (臨床検査値異常変動) は，5 mg 群で 143 例中 35 例 (24.5%)，40 mg 群で 148 例中 35 例 (23.6%)，60 mg 群で 147 例中 32 例 (21.8%) に発現した．また，3 群とも同様な発現

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

頻度であり，40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群での 2 群間の比較検定 (Fisher 正確検定) において有意差は認められなかった (それぞれ p=0.8916，p=0.6762).

副作用 (臨床検査値異常変動) は，5 mg 群で 143 例中 29 例 (20.3%)，40 mg 群で 148 例中 31 例 (20.9%)，60 mg 群で 147 例中 24 例 (16.3%) に発現した．また，60 mg 群の頻度が低いものの, 40 mg 群ともに 5 mg 群との 2 群間に有意差は認められなかった (それぞれ p=1.0000, p=0.4480).

バイタルサインは，平均値でみると各群とも投与群間及び投与前後で，大きな変動はみられなかった．心電図は，各群とも投与群間及び投与前後で大きな変動はみられなかった.

表 2.7.6.5.1-15　有害事象及び副作用 (臨床検査値異常変動) の発現状況 (投与中)

	5 mg 群			40 mg 群			60 mg 群			両側 p 値 (Fisher 正確検定)	
	例数	%	95% 信頼区間	例数	%	95% 信頼区間	例数	%	95% 信頼区間	40 mg 対 5 mg	60 mg 対 5 mg
評価対象	143			148			147			1.0000	1.0000
有害事象 (全体)	126	88.1	(81.6, 92.9)	141	95.3	(90.5, 98.1)	142	96.6	(92.2, 98.9)	0.0326	0.0073
症状	119	83.2	(76.1, 88.9)	139	93.9	(88.8, 97.2)	137	93.2	(87.8, 96.7)	0.0051	0.0101
検査異常変動	37	25.9	(18.9, 33.9)	42	28.4	(21.3, 36.4)	34	23.1	(16.6, 30.8)	0.6930	0.6822
・臨床検査	35	24.5	(17.7, 32.4)	35	23.6	(17.1, 31.3)	32	21.8	(15.4, 29.3)	0.8916	0.6762
・生理学的検査	5	3.5	(1.1, 8.0)	11	7.4	(3.8, 12.9)	5	3.4	(1.1, 7.8)	0.1984	1.0000
副作用 (全体)	108	75.5	(67.6, 82.3)	133	89.9	(83.8, 94.2)	135	91.8	(86.2, 95.7)	0.0017	0.0002
症状	100	69.9	(61.7, 77.3)	130	87.8	(81.5, 92.6)	129	87.8	(81.3, 92.6)	0.0002	0.0003
検査異常変動	32	22.4	(15.8, 30.1)	38	25.7	(18.9, 33.5)	25	17.0	(11.3, 24.1)	0.5836	0.3011
・臨床検査	29	20.3	(14.0, 27.8)	31	20.9	(14.7, 28.4)	24	16.3	(10.7, 23.3)	1.0000	0.4480
・生理学的検査	4	2.8	(0.8, 7.0)	10	6.8	(3.3, 12.1)	2	1.4	(0.2, 4.8)	0.1698	0.4427

2.7.6.5.1.3 結論

うつ病・うつ状態を対象として，デュロキセチンの有効性について 5 mg (シュードプラセボ) 群に対する 40 mg 群及び 60 mg 群の優越性を検討した.

主要評価指標である HAM-D17 合計評点の終了時における変化量 (LOCF) の平均値は，5 mg 群 -14.2，40 mg 群 -15.0，60 mg 群 -13.2 であり，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．また，HAM-D17 合計評点の終了時における変化量 (LOCF) の 5 mg 群，40 mg 群，60 mg 群の 3 用量上のトレンド検定では，有意性は認められなかった．すなわち，デュロキセチンの用量と HAM-D17 合計評点の終了時における変化量の間で用量相関は認められなかった.

対照とした 5 mg 群と被験薬群との間に有意差が見出せなかったが, 欠測補完を行わない解析では, HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き (1 週あたりの傾き) は 5 mg 群 -1.677/週, 40 mg 群 -1.920/週，60 mg 群 -1.870/週であった．2 群間の傾きの差は，40 mg 群対 5 mg 群 -0.244/週，60 mg 群対 5 mg 群 -0.193/週であり，40 mg 群は 5 mg に比べ有意に早い HAM-D17 合計評点の減少を示した (p=0.0192)．一方，60 mg 群と 5 mg 群の間には有意差は認められなかった.

HAM-D17 合計評点の観察週ごとの平均値は，3 群とも投与期間が長くなるに従い小さい値と

なり，3 週目以降では 40 mg 群及び 60 mg 群が 5 mg 群より小さい値となった．最終の 8 週目の平均値は，5 mg 群 7.5，40 mg 群 6.8，60 mg 群 6.7 であった．観察週ごとの変化量の群間比較では，すべての観察週において，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．

副次評価項目である HAM-D5 合計評点の終了時における変化量 (LOCF) の平均値は，5 mg 群 -6.0，40 mg 群 -6.2，60 mg 群 -5.6 であり，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．

終了時 (LOCF) における反応率と寛解率は，5 mg 群，40 mg 群，60 mg 群それぞれで 70.8%，72.1%，66.2%及び 44.4%，48.3%，46.2%であり，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．

疼痛 VAS の終了時変化量 (LOCF) の平均値は, 各疼痛項目とも 40 mg 群が大きく, 5 mg 群，60 mg 群はほぼ同じ値であった．終了時変化量 (LOCF) の群間比較において，「全般的な痛み」及び「全般的な痛みによる日常生活への支障」の項目では, 40 mg 群は 5 mg 群に比べ有意な VAS の減少を示した (それぞれ p=0.0295，p=0.0171)．その他の項目においては，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群との間に有意差は認められなかった．

安全性に関しては，有害事象発現率は，5 mg 群では 88.1% (126/143 例)，40 mg 群では 95.3% (141/148 例)，60 mg 群では 96.6% (142/147 例) であり，40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較において, 40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群に比べ有意に発現率が高かった (それぞれ p=0.0326，p=0.0073)．なお，40 mg 群と 60 mg 群の有害事象発現率は，同程度であった．

主な有害事象 (5%以上発現) は，5 mg 群では口渇，傾眠，頭痛，悪心，鼻咽頭炎，下痢，上腹部痛，背部痛，トリグリセライド増加，胃不快感，ALT (GPT) 増加，上気道の炎症，不眠症，40 mg 群では悪心，傾眠，頭痛，口渇，鼻咽頭炎，便秘，下痢，倦怠感，トリグリセライド増加，浮動性めまい，食欲不振，嘔吐，排尿困難，背部痛，食欲減退，多汗症，60 mg 群では悪心，口渇，傾眠，頭痛，便秘，鼻咽頭炎，下痢，浮動性めまい，食欲減退，食欲不振，倦怠感，ALT (GPT) 増加であった．40 mg 群と 60 mg 群で発現した有害事象の種類は，同様のものであった．対 5 mg 群との 2 群間の検討では，40 mg 群は 5 mg 群に比べ，悪心，便秘，排尿困難，傾眠, あくび, 多汗症及び食欲不振が有意に多く発現し (それぞれ p=0.0000, p=0.0005, p=0.0071, p=0.0036，p=0.0298，p=0.0364，p=0.0432)，60 mg 群では 5 mg 群に比べ，悪心，便秘，及び食欲減退が有意に多く発現した (それぞれ p=0.0004，p=0.0003，p=0.0309)．

有害事象の程度は, 5 mg 群では 143 例中に「軽度」が 114 例 (79.7%)，「中等度」が 53 例 (37.1%)，「高度」が 1 例 (0.7%)，40 mg 群では 148 例中に「軽度」が 133 例 (89.9%)，「中等度」が 66 例 (44.6%)，「高度」が 0 例 (0.0%)，60 mg 群では 147 例中に「軽度」が 135 例 (91.8%)，「中等度」が 66 例 (44.9%)，「高度」が 3 例 (2.0%) であった．「高度」な有害事象は，5 mg 群で自殺念慮が 1 例 (1 件)，40 mg 群で 0 例 (0 件)，60 mg 群で腹痛が 1 例 (1 件)，十二指腸潰瘍が 1 例 (1 件)，背部痛が 1 例 (1 件) 計 3 例 (3 件) 発現した．重篤な有害事象は，5 mg 群で自殺念慮が 1 例 (1 件)，40 mg 群で脳腫瘤が 1 例 (1 件)，60 mg 群で故意の自傷行為が 1 例 (1 件)，十二指腸潰瘍が 1 例 (1 件), 腹痛が 1 例 (1 件), 食欲減退及び体重減少が 1 例 (各 1 件) 計 4 例 (5 件) 発現した．40 mg 群と 60 mg 群で発現した有害事象の程度は，同様のものであった．

副作用発現率は，5 mg 群では 75.5% (108/143 例)，40 mg 群では 89.9% (133/148 例)，60 mg 群では 91.8% (135/147 例) であり，40 mg 群対 5 mg 群，60 mg 群対 5 mg 群の 2 群間の比較において，40 mg 群及び 60 mg 群とも 5 mg 群に比べ有意に発現率が高かった (それぞれ p=0.0017, p=0.0002)．なお，40 mg 群と 60 mg 群の副作用発現率は，同程度であった．

主な副作用 (5%以上発現) は，5 mg 群では口渇，傾眠，悪心，頭痛，下痢，ALT (GPT) 増加，上腹部痛，40 mg 群では，悪心，傾眠，口渇，頭痛，便秘，下痢，倦怠感，食欲不振，トリグリセライド増加，浮動性めまい，食欲減退，排尿困難，60 mg 群では，悪心，口渇，傾眠，頭痛，便秘，下痢，食欲減退，浮動性めまい，食欲不振，ALT (GPT) 増加であった．40 mg 群と 60 mg 群で発現した副作用の種類は，同様のものであった．対 5 mg 群との 2 群間の検討では，40 mg 群は 5 mg 群に比べ，悪心，便秘，傾眠，排尿困難，多汗症，食欲減退，あくび，食欲不振及び倦怠感が有意に多く発現し (それぞれ p=0.0000，p=0.0002, p=0.0021, p=0.0071, p=0.0146, p=0.0196，p=0.0298，p=0.0432，p=0.0432)，60 mg 群では，悪心，便秘及び食欲減退が有意に多く発現した (それぞれ p=0.0002，p=0.0001，p=0.0054).

副作用の程度は, 5 mg 群では 143 例中に「軽度」が 102 例 (71.3%)，「中等度」が 26 例 (18.2%)，「高度」が 0 例 (0.0%)，40 mg 群では 148 例中に「軽度」が 126 例 (85.1%)，「中等度」が 47 例 (31.8%)，「高度」が 0 例 (0.0%)，60 mg 群では 147 例に「軽度」が 128 例 (87.1%)，「中等度」が 48 例 (32.7%)，「高度」が 2 例 (1.4%) であった．「高度」の副作用は 60 mg 群のみに腹痛が 1 例 (1 件)，背部痛が 1 例 (1 件) 計 2 例 (2 件) 発現した．重篤な副作用は 60 mg 群のみに腹痛が 1 例 (1 件) 発現した. 40 mg 群と 60 mg 群で発現した副作用の程度は, 同様のものであった．

死亡例は発現しなかったが，重篤な有害事象は 8 例 10 件 (5 mg 群 1 例 1 件，40 mg 群 2 例 3 件，60 mg 群 5 例 6 件) に発現した．このうち，デュロキセチンと因果関係のある有害事象 (副作用) は，本剤投与中に 60 mg 群 1 例にみられた腹痛及び本剤投与終了後に 40 mg 群 1 例に 2 度みられた自殺企図と 60 mg 群 1 例にみられたアルコール性肝疾患であった．これらはいずれも「関連あるかもしれない」と判断された．

以上の結果, うつ病・うつ状態の患者に対し, 一部の有効性副次評価指標でデュロキセチン 40 mg 群あるいは 60 mg 群が 5 mg 群に比べ優れていることが認められた．しかし，主要評価指標である HAM-D17 合計評点の投与開始から投与終了時までの変化量等多くの評価指標において有意差が認められず，デュロキセチンの有効性は十分に示されなかった．安全性は 40 mg 群及び 60 mg 群とも有害事象及び副作用が 5 mg 群に比べ有意に多く発現したが, その程度は軽度のものが多く，40 mg 群，60 mg 群に特に大きな問題はなかった．

2.7.6.5.2 第 3 相試験 (比較試験)

2.7.6.5.2.1 試験方法

添付資料 5.3.5.1-02

試験方法の概要を表 2.7.6.5.2-1 に示す.

表 2.7.6.5.2-1　第 3 相試験 (比較試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]16A203C
目　　的	多施設共同二重盲検群間比較試験により，うつ病・うつ状態を対象とした デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg 群の併合群 (以下，デュロキセチン併合群) の有効性について，プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20～40 mg 群に対する非劣性を検証することとした.
種類 (デザイン)	二重盲検比較試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1．対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ・大うつ病性障害，単一エピソード ・大うつ病性障害，反復性 2．選択基準： ① 投与前の HAM-D の 17 項目の合計評点が 19 点以上，かつ，抑うつ気分のスコアが 2 点以上 ② 年齢：20 歳以上 65 歳未満 ③ 性別，入院・外来：不問 3．除外基準： Visit 1 (仮登録) 及び Visit 2 (本登録) において，下記の基準のいずれかに該当する患者は除外する．なお，⑩は Visit 1 (仮登録) のみ，⑰は Visit 2 (本登録) のみの基準とする. ① 急性狭隅角緑内障，眼内圧亢進，前立腺肥大症等による尿うっ滞，尿閉のある患者 ② 重篤[*1]な肝[*2]・腎・血液・循環器障害のある患者 ③ 悪性腫瘍 (癌) のある患者，又はその既往のある患者 ④ 妊婦，授乳婦又は妊娠[*3]している可能性のある患者 ⑤ 薬物アレルギーのある患者，又はその既往のある患者 ⑥ 出血傾向又は出血性素因のある患者 ⑦ 今回の病相に対して電気けいれん療法の治療歴のある患者 ⑧ 今回の病相に対してデュロキセチン又はパロキセチンを服用した患者 ⑨ 過去の病相に対してデュロキセチン及びパロキセチンに対して治療効果がなかった患者 ⑩ Visit 1 (仮登録) の来院前 1 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者，又は他の治験薬を投与中の患者 ⑪ 統合失調症，てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ⑫ 器質的脳障害によるうつ病・うつ状態の患者 ⑬ 甲状腺機能障害，糖尿病，膠原病及びホルモン補充療法を受けている等のホルモン機能異常のある患者 ⑭ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 [HAM-D (自殺の項目) のスコアが 3 点又は 4 点)，又は自殺念慮，自殺企図の既往のある患者 ⑮ 人格障害，精神遅滞又は難治性うつ病と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 ⑯ DSM-IV に規定された物質依存又は物質乱用のある患者 (ただし，ニコチン関連障害は登録可能)

表 2.7.6.5.2-1　第 3 相試験 (比較試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
対象疾患 選択基準 除外基準	⑰ Visit 1 (仮登録) から Visit 2 (本登録) の期間に, 併用禁止薬を使用又は併用禁止療法を実施した患者 ⑱ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 *1 重　篤：『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)』のグレード 3 を参考とする *2 肝障害：急性の肝障害 (肝炎等) 及び重度な肝硬変 (Child-Pugh 分類の Grade C) を含む *3 妊　娠：Visit 1 (仮登録) に，妊娠可能な女性被験者のみ妊娠確認検査 (血中又は尿中 HCG) を実施する
症　例　数	目標症例数：400 例 (デュロキセチン 40 mg 群 67 例，デュロキセチン 60 mg 群 67 例， プラセボ群 133 例，パロキセチン群 133 例) 本登録症例数：509 例 割付症例数：495 例 (デュロキセチン 40 mg 群 91 例，デュロキセチン 60 mg 群 84 例， プラセボ群 156 例，パロキセチン群 164 例) 解析対象例数： 有効性解析対象例数： Full Analysis Set (FAS)；440 例 (デュロキセチン 40 mg 群 73 例， デュロキセチン 60 mg 群 74 例，プラセボ群 145 例，パロキセチン群 148 例) Per Protocol Set (PPS)；415 例 (デュロキセチン 40 mg 群 69 例， デュロキセチン 60 mg 群 69 例，プラセボ群 135 例，パロキセチン群 142 例) FAS (初期割付 50 例を含む)；489 例 (デュロキセチン 40 mg 群 89 例， デュロキセチン 60 mg 群 82 例，プラセボ群 155 例，パロキセチン群 163 例) 安全性解析対象例数：495 例 (デュロキセチン 40 mg 群 91 例， デュロキセチン 60 mg 群 84 例，プラセボ群 156 例，パロキセチン群 164 例)
症例数の 設定根拠	本試験では，1 週間のプラセボリードイン期を設け，投与開始後 1 週をベースラインとし，投与開始後 7 週までの HAM-D17 合計評点の変化量を主要解析で用いる．デュロキセチンの 40 mg 群と 60 mg 群の併合群，すなわちデュロキセチン併合群のプラセボ群に対する優越性を検証するために必要な症例数として目標症例数を設定した． ＜デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する優越性の検証のための必要症例数＞ •デュロキセチン併合群における HAM-D17 合計評点の変化量の平均値 (標準偏差) の想定値：-10.0 (7.5) 優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-01] では，プラセボリードイン期を設けることなく，投与開始直後から投与開始後 8 週までにおける HAM-D17 合計評点の変化量を主要エンドポイントとした．その結果，平均値 (標準偏差) は 40 mg 群で-15.0 (8.1)，60 mg 群で-13.1 (9.4) であった．しかし，その HAM-D17 合計評点の変化のうち，投与開始直後の 1 週間の変化は薬剤の効果よりもプラセボ効果の寄与が大きく，投与開始後 1 週から 8 週までの変化が薬剤の効果を反映していると考えた．実際に，優越性試験において投与開始後 1 週から 8 週までにおける HAM-D17 合計評点の変化量の平均値 (標準偏差) は 40 mg 群で-10.1 (6.0)，60 mg 群で-9.0 (7.7) であり，これらの群を併合した場合の平均値 (標準偏差) は-9.6 (6.9) であった．これより，本試験での最終評価時点である投与開始後 7 週におけるデュロキセチン併合群での HAM-D17 合計評点の変化量を-10.0 と想定した．また，標準偏差は 40 mg 群と 60 mg 群を併合した場合には 6.9 であったが，群間で標準偏差が幾分異なっていたことを考慮して，60 mg 群の標準偏差に近い 7.5 をデュロキセチン併合群における標準偏差の想定値とした． •プラセボ群における HAM-D17 合計評点の変化量の平均値 (標準偏差) の想定値：-7.0 (7.5) 優越性試験において，シュードプラセボである 5 mg 群で投与開始後 1 週から 8 週までにおける HAM-D17 合計評点の変化量の平均値 (標準偏差) は-8.5 (6.1) で

表 2.7.6.5.2-1　第 3 相試験 (比較試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
症例数の設定根拠	あり，40 mg 群と 60 mg 群との間に有意差は認められなかった．その理由として，プラセボ効果が偶然に高く発現したことが考えられた．そして，本試験でのプラセボ群における HAM-D17 合計評点の変化量の平均値を想定するにあたって，優越性試験での 5 mg 群の成績を用いることは適切ではないと考えた．そこで，海外で実施されたデュロキセチンの臨床試験，特に本試験と同様に 60 mg の 1 日 1 回投与で実施され，プラセボ群との間で有意差が認められた海外プラセボ対照試験-3a 及び-3b [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08] の 2 試験の成績に基づいて検討した．投与開始後 1 週から 7 週までにおける HAM-D17 合計評点の変化量について，二つの試験での平均値はプラセボ群で-4.2，デュロキセチン群で-7.1 であった．この結果を参考とし，本試験でのプラセボ群とデュロキセチン併合群との間で HAM-D17 合計評点の変化量における平均値の差を 3.0 と想定した．上記でデュロキセチン併合群における HAM-D17 合計評点の変化量の想定値が-10.0 であったことから，プラセボ群での HAM-D17 合計評点の変化量を-7.0 と想定した．プラセボ群で投与開始後 1 週から投与開始後 7 週までにおける HAM-D17 合計評点の変化量の標準偏差は，海外プラセボ対照試験-3a 及び-3b の 2 試験の成績から利用できなかったため，デュロキセチン併合群の標準偏差と等しいと想定した． •目標症例数：主要解析対象集団の症例として 400 例 [デュロキセチン併合群 (40 mg 群と 60 mg 群で各 67 例)，プラセボ群，パロキセチン群の各 133 例] HAM-D17 合計評点の変化量の平均値及び標準偏差についての上記の想定の下，プラセボ群とデュロキセチン併合群との間で HAM-D17 合計評点の変化量における平均値の差を t 検定で検出するために必要な症例数を算出した．その結果，有意水準を片側 0.025，検出力を 90%とするときに，1 群あたりの必要症例数は 133 例と試算された．したがって，4 群全体での目標症例数は，主要解析対象集団の症例として 400 例とした．なお，デュロキセチン併合群での症例数が 134 例であるため，40 mg 群と 60 mg 群では各群 67 例とした．
使 用 薬 剤	1．被験薬 ①デュロキセチンカプセル剤：1 カプセル中にデュロキセチンとして 20 mg を含有する腸溶性顆粒を充填した濃い褐色で，ボディとキャップの接合部に無色のバンドシールを施した不透明な硬カプセル剤 ②デュロキセチンのプラセボ：デュロキセチンカプセル剤と識別不能のプラセボ 2．対照薬 ①パロキセチンフィルムコート錠：1 錠中に，塩酸パロキセチン水和物として 11.38 mg 含有する帯紅白色円形のフィルムコート錠 ②パロキセチンのプラセボ：パロキセチンフィルムコート錠と識別不能のプラセボ
用 法・用 量	1．投与方法：1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与 2．投与量：デュロキセチン 40 mg 群 (DLX40 群)，60 mg 群 (DLX60 群)，パロキセチン群 (PAR 群) 及びプラセボ群 (PBO 群) の 4 群とも，朝食後は 3 カプセル，夕食後は 4 錠となるようにプラセボで数を調整した． 〔用量の増減規定〕 <u>安全性に特に問題がないと治験責任医師又は分担医師が判断した場合</u> ・CGI-改善度が軽度改善以下[*1] の場合，1 段階ずつ増量[*2] した． ・CGI-改善度が中等度改善以上[*3] の場合，同用量を継続[*4] するが，1 段階ずつ増量[*2] することも可とした． ただし，増量する際には，増量前の処方を 7 日間以上服薬していなければならない． *1：軽度改善，不変，やや悪化，悪化又は重篤に悪化 *2：処方 B→D (Visit 5 のみ)，C→D 又は D→E *3：著明改善又は中等度改善 *4：処方 B→C (Visit 5 のみ)，C→C，D→D 又は E→E <u>安全性に問題があると治験責任医師又は分担医師が判断した場合</u> ・増量することが困難と治験責任医師又は分担医師が判断した場合は，同用量を

表 2.7.6.5.2-1　第 3 相試験 (比較試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>
継続した.
・同用量を継続することも困難と治験責任医師又は分担医師が判断した場合は，1 段階ずつ減量*5 した.
*5：E→D 又は D→C．ただし処方 C からの減量は不可.
<table>
<tr><th></th><th>週 (Visit)</th><th>処方</th><th>DLX40 群</th><th>DLX60 群</th><th>PAR 群</th><th>PBO 群</th></tr>
<tr><td rowspan="6">治療期</td><td>第 1 週 (Visit 2-3)</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td rowspan="6">プラセボ</td></tr>
<tr><td>第 2 週 (Visit 3-4)</td><td>処方 A</td><td>20 mg/日</td><td>20 mg/日</td><td>10 mg/日</td></tr>
<tr><td>第 3 週 (Visit 4-5)</td><td>処方 B</td><td>40 mg/日</td><td>40 mg/日</td><td>20 mg/日</td></tr>
<tr><td>第 4-7 週 (Visit 5-8)</td><td>処方 C</td><td>40 mg/日</td><td>60 mg/日</td><td>20 mg/日</td></tr>
<tr><td>第 4-7 週 (Visit 5-8)</td><td>処方 D</td><td>40 mg/日</td><td>60 mg/日</td><td>30 mg/日</td></tr>
<tr><td>第 5-7 週 (Visit 6-8)</td><td>処方 E</td><td>40 mg/日</td><td>60 mg/日</td><td>40 mg/日</td></tr>
<tr><td rowspan="8">漸減期</td><td rowspan="8">Visit 8-9</td><td>漸減用 B-Ⅰ薬</td><td>20 mg/日</td><td>20 mg/日</td><td>プラセボ</td><td rowspan="8">プラセボ</td></tr>
<tr><td>漸減用 C-Ⅰ薬</td><td>20 mg/日</td><td>40 mg/日</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>漸減用 C-Ⅱ薬</td><td>プラセボ</td><td>20 mg/日</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>漸減用 D-Ⅰ薬</td><td>20 mg/日</td><td>40 mg/日</td><td>20 mg/日</td></tr>
<tr><td>漸減用 D-Ⅱ薬</td><td>プラセボ</td><td>20 mg/日</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>漸減用 E-Ⅰ薬</td><td>20 mg/日</td><td>40 mg/日</td><td>30 mg/日</td></tr>
<tr><td>漸減用 E-Ⅱ薬</td><td>プラセボ</td><td>20 mg/日</td><td>20 mg/日</td></tr>
</table>
漸減期の処方は，終了時 (又は中止時) の処方が B の場合 B-I，C の場合 C-I 及び C-II，D の場合 D-I 及び D-II，E の場合 E-I 及び E-II とした.
</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>9 週間 (治療期；7 週間，漸減期；2 週間)</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>
1．併用禁止薬
下記の薬剤及びそれらと同等の効果を有する一般用医薬品の使用について，Visit 1 より Visit 9 まで禁止した.
〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕
① 抗うつ薬
② 抗不安薬
③ 睡眠薬 (次ページ“併用可能睡眠薬”以外)
④ 抗精神病薬
⑤ 抗パーキンソン病薬
⑥ 抗てんかん薬
⑦ 気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム)
⑧ セロトニン又はノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤
塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン®等)
メシル酸ジメトチアジン (ミグリステン®)
酒石酸イフェンプロジル (セロクラール®等)
5-HT_3 阻害薬 (ゾフラン®等)
5-HT_4 刺激薬 (ガスモチン®等)
5-$HT_{1B/1D}$ 受容体作動薬 (イミグラン®等)
アドレナリン作動薬 (ノルアドレナリン®等)
⑨ セントジョーンズワート
⑩ 鎮痛薬* (ただし，有害事象の処置としての使用は可とした)
〔安全性上問題となる薬剤〕
⑪ MAO 阻害薬 ** (エフピー®)
⑫ チオリダジン (メレリル®)
⑬ ピモジド (オーラップ®)
⑭ 抗血栓薬 (ワーファリン®，アスピリン®，バファリン錠®等)
* 鎮痛薬　：Visit 2～9 のみ併用禁止とし，有害事象の処置及び検査時の鎮痛目的として，ロキソニン®，ボルタレン®，アセトアミノフェン®等の使用は可とした.
* * MAO 阻害薬　：Visit 3 (治験薬割付) 前 2 週より治験薬投与終了後 2 週までの投与は禁止とした.
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.2-1　第 3 相試験 (比較試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>2. 併用禁止療法
① 電気けいれん療法
② 高照度光療法 : 医療機器として認可されている光照射装置を用いた療法を指した.
③ 認知療法 : Beck や Freeman の認知療法など狭義の認知療法を指し，通常の外来診療で行われている広義の認知療法は禁止としなかった.
3. 併用注意薬
① 降圧剤 [中枢性交感神経抑制剤] (塩酸クロニジン等)
② 蛋白結合率の高い薬剤 (クロフィブラート等)
③ CYP1A2 の阻害薬 (シメチジン等)
④ CYP2D6 の阻害薬及び基質となる薬剤 (硫酸キニジン®，プロノン錠®等)
⑤ セロトニン前駆物質 (L-トリプトファン，5-ヒドロキシトリプトファン等) 含有製剤，又は食品等
⑥ トラマドール
⑦ リネゾリド
⑧ 酒石酸メトプロロール
⑨ リファンピシン
⑩ ホスアンプレナビルとリトナビルの併用時
⑪ ジゴキシン
⑫ 非ステロイド性抗炎症剤
⑬ アルコール
4. 併用可能睡眠薬
トリアゾラム (ハルシオン®等)
ブロチゾラム (レンドルミン®等)
ロルメタゼパム (エバミール®，ロラメット®)
塩酸リルマザホン (リスミー®)
ゾピクロン (アモバン®等)</td></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>背景因子，服薬状況，HAM-D，VAS，CGI-改善度，自他覚所見，有害事象，血圧 (坐位)・脈拍数，臨床検査，心電図，体重</td></tr>
<tr><td>観察・検査時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>前観察期</th><th colspan="6">治療期</th><th>漸減期 1)</th></tr>
<tr><th></th><th>開始前</th><th>開始前</th><th colspan="5"></th><th>終了時又は中止時</th><th>終了時又は中止時</th></tr>
<tr><th></th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th><th>Visit 3</th><th>Visit 4</th><th>Visit 5</th><th>Visit 6</th><th>Visit 7</th><th>Visit 8</th><th>Visit 9</th></tr>
<tr><th></th><th>-2～-1 週</th><th>0 週</th><th>1 週</th><th>2 週</th><th>3 週</th><th>4 週</th><th>5 週</th><th>7 週</th><th>9 週</th></tr>
<tr><th></th><th>仮登録</th><th>本登録</th><th>割付</th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>同意</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子 3)</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-改善度</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>自他覚所見</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●2)</td></tr>
<tr><td>血圧 (坐位)
脈拍数</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査
心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.2-1　第 3 相試験 (比較試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
観察・検査時期	1) : プラセボ (1 週目) 又は処方 A にて中止の場合，漸減期投与は不要. 処方 B にて中止の場合，漸減期終了時の来院は，治療期最終投与後の 1 週. 処方 C，D 又は E にて中止の場合，漸減期終了時の来院は，治療期最終投与後の 2 週. 2) : 処方 B，C，D 又は E にて中止するも止むを得ず漸減期投与を行わなかった場合，中止後 2 週間 (B の場合のみ 1 週間) における新たな有害事象の有無を調査し，被験者が来院しない場合でも，電話，FAX，E-mail 等の方法により確認を行った. 3) : DSM-IV の診断には M.I.N.I.を用いた.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1．有効性の評価 有効性の評価は，うつ病の指標であるハミルトンうつ病評価尺度の構造化面接指針 (SIGH-D : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale) を使用してうつ病・うつ状態の改善度を評価した．主要評価項目は HAM-D17 合計評点とし，その指標は割付時から割付後 6 週 (終了時) までの HAM-D17 合計評点の変化量，すなわち，割付後 6 週 (終了時又は中止時) の値から割付時の値を引いた変化量とした. また，副次評価項目を① HAM-D5 合計評点，② HAM-D17 項目の各評点，③ 疼痛 6 項目の各 Visual Analog Scales (VAS) 評点，④ 反応率と寛解率，⑤ 臨床全般改善度 (CGI-改善度) の改善率とした. 2．安全性の評価 プラセボリードイン期より漸減期終了日まで有害事象発現の有無を調査した．なお，割付後 2 週以降服薬して中止するもやむを得ず漸減期投与を行わなかった場合，中止後 2 週間 (処方 B の場合のみ 1 週間) までを調査期間とした．有害事象については，種類，重篤度，程度，転帰，治験薬の処置，治験薬以外の処置を調査し，治験薬との因果関係を評価した．同様に，臨床検査及び生理学的検査を実施し，その値の正常・異常を評価し，検査値異常変動の有無を評価した.
検定・解析方法	1．有効性の解析 有効性の解析では，特にデュロキセチン 40 mg 群とデュロキセチン 60 mg 群を併合して 1 つの群 (以下，デュロキセチン併合群) として扱った．主要解析対象集団である FAS を対象に主要評価項目の解析と副次評価項目のすべての解析を行い，副次解析対象集団である PPS 及び FAS (初期割付 50 例を含む) に基づく解析は主要評価項目の解析のみとした．4 群のそれぞれで平均値と標準偏差を算出するが，デュロキセチン併合群に基づく比較・検定の対象になる項目については，デュロキセチン併合群でも平均値と標準偏差を算出した. 経時反復測定データの欠測の取り扱いとして，欠測補完を行う解析と欠測補完を行わない解析を実施した．欠測補完を行う場合は，Last Observation Carried Forward (LOCF) 法を用い，欠測した時点以前で，かつ最も近い時点での測定値で代用した．欠測補完を行わない場合は，実際に利用可能な観測値のみを用いた. 2．安全性の解析 安全性解析対象集団を対象に，有害事象及び副作用 (因果関係を否定できない有害事象) の発現率について，4 群間又はデュロキセチン併合群を用いた 3 群間で比較した．検定の有意水準は両側 0.05 とした．また，有害事象と副作用の種類ごとに発現例数を集計し，解析対象集団に占める割合を算出した．比較には Fisher 正確検定を用いた．臨床検査及び生理学的検査で，連続値で観測される検査項目については投与前後での要約統計量を，順序カテゴリー値で観測される検査項目については分布を，投与群ごとに算出した.
医学専門家	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他　計 87 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月

〔プラセボ群の設定根拠〕

不活性な治療を受ける群であるプラセボ群を本試験に組み込むことにより，実際の，又は見かけの疾病の進行に対する被験薬の薬理作用以外の全ての潜在的な影響，すなわち自然変動，被験者・治験実施医師の期待，試験に参加していることによる効果，使用した他の治療の効果，診断・評価への主観的要素の影響等を，プラセボ群の効果として同定することができる．更に，実薬群の効果とプラセボ群の効果を比較することで，被験薬の薬理作用をより直接に評価することができる．

また，プラセボ群を置くことによって試験の内的妥当性を確保できるので，実薬群とプラセボ群の間で効果の差が証明された場合，外的な証拠を参照することなく，その差を被験薬の有効性のエビデンスとして解釈可能である．

〔対照薬：パロキセチンの選択理由〕

国内におけるうつ病の治療指針では，SSRI と SNRI は並列で記載され，両薬剤の区別はされておらず，対照薬は SNRI ではなく SSRI であっても，適切であると考えられる．近年，うつ病治療において SSRI 及び SNRI が主流となりつつあり，2000 年に承認された抗うつ薬パロキセチンは，その SSRI の一つとして有用性が高く評価され，国際的に汎用されている．また，国内で市販されている SNRI (ミルナシプラン) 及び SSRI (フルボキサミン, パロキセチン) の海外におけるプラセボ対照試験成績において，プラセボに対する優越性が最も安定して検証されている．更に，国内で市販されている抗うつ薬のうち，売上及び処方数がいずれもトップであり (2006 年度)，米国イーライ・リリー社が実施したいくつかのデュロキセチンの海外臨床試験において，対照薬として使用されていることから，対照薬として選択した．

〔用量の設定根拠〕

① 被験薬 (デュロキセチン)

国内で実施したうつ病・うつ状態の患者を対象とした第 3 相二重盲検群間比較試験 (デュロキセチン 40 mg，60 mg の 5 mg (シュードプラセボ) に対する優越性試験) [添付資料 5.3.5.1-01] (以下，優越性試験) において，主要評価項目を用いた HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾きの解析については，40 mg 群において 5 mg に対する有意差がみられたものの，主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量については 5 mg に対する有意差はみられなかった．一方，60 mg 群においては，主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量では 5 mg に対する有意差はみられず，HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾きについても 5 mg に対する有意差はみられなかったが，傾きは大きく，有効性を示唆する結果が得られた．

また，健常成人を対象とした PET 試験 [添付資料 5.3.4.1-01] において，セロトニントランスポーター占有率は，40 mg 以上の用量において，推定有効域と考えられる約 80% に到達する可能性が高くなり，臨床効果が期待できるものと考えられた．

海外では，第 3 相臨床試験として，投与量を 40～120 mg/日以上に設定したプラセボ対照比較試験が 6 試験 [添付資料 5.3.5.1-05，5.3.5.1-06，5.3.5.1-07，5.3.5.1-08，5.3.5.1-09，5.3.5.1-10] 実施され，4 試験で HAM-D17 合計評点の変化量を指標とした有効性において，デュロキセチ

ンのプラセボ投与群に対する優越性を証明することができ, 通常用量が 40～60 mg/日として承認されている.

以上のことから，HAM-D17 合計評点の変化量を指標としてプラセボ群に対する優越性を検証し，また SSRI に分類されるパロキセチンに対する非劣性の検証，安全性の検討等を目的として，デュロキセチン 40～60 mg/日の有効性を更に検討することとし，本試験での用量として 40 mg 及び 60 mg を採択した.

初期用量については，国内で実施した優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-01] において，40 mg 群及び 60 mg 群ともに安全性では特に問題はなかったものの，有効性の主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量について, 40 mg 群及び 60 mg 群ともに 5 mg 群に対する優越性は示されなかった．その理由として，投与開始後 1 週未満において，有害事象による中止例は 40 mg 群に 5.9% (9/152 例), 60 mg 群に 9.3% (14/150 例) であり, いずれも 5 mg 群の 2.0% (3/149 例) と比較して多く，40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量 40 mg が高かったことが原因と推測された．その結果，40 mg 群及び 60 mg 群の効果が十分に発揮される前に投与中止に至った症例の割合が高くなり，このことが適正な薬効評価を妨げた原因の一つと考えられた.

以上のことから，本試験では被験者の安全性に配慮して，初期用量として優越性試験の 40 mg から 20 mg に低く設定した.

② 対照薬 (パロキセチン)

パロキセチンの添付文書において，用法・用量について下記の通り規定されている.

「投与は 1 回 10～20 mg より開始し，原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する．なお，症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する.」

したがって，本試験では初期用量として 10 mg を選択し，割付後第 2 週に 20 mg へ強制増量後, 第 3 週以降は漸増法により被験者の状況に応じて 20～40 mg/日の範囲内で適宜増減できることとした.

〔非劣性マージンの設定根拠〕

非劣性マージンをパロキセチン群とプラセボ群における HAM-D17 合計評点の変化量の群間差に基づいて検討した．国内ではパロキセチンとプラセボとの間の差に関する情報がなかったため, 海外で実施された臨床試験の成績を利用した. そして, それらの成績に基づいて HAM-D17 合計評点の変化量の群間差について 95%信頼区間を算出し，その下限を非劣性マージンの目安とすることを検討した.

パロキセチンの申請資料で報告されていた 11 個の海外臨床試験の成績に基づいて，プラセボ群における HAM-D17 合計評点の変化量の群間差を推定するために，メタアナリシスの方法を適用した．その際に HAM-D17 合計評点の変化量の群間差は投与開始時をベースラインとした場合と投与開始後 1 週をベースラインとした場合で等しいと仮定した．メタアナリシスの方法として，症例数及び HAM-D17 合計評点の変化量の平均値と標準誤差に DerSimonian and Laird [1] の変量効果法を適用し，HAM-D17 合計評点の変化量の群間差における併合推定値を求めた．その結果，群間差の併合推定値は 4.87 と算出された．この併合推定値の約 1/2 である 2.5 を非劣

性マージンと設定した．この 2.5 は併合推定値の 95%信頼区間の下限である 3.65 より 1 以上小さい値であり，デュロキセチン群での標準偏差の想定値 7.5 の 1/3 に相当する．

〔前観察期の設定根拠〕

前観察期を設定することにより，投与開始前の検査結果を踏まえて本試験に適切な被験者を選択でき，本試験参加前に併用禁止薬を服用していた又は併用禁止療法を実施していた場合であっても，その持ち越し効果を排除することができる．また，本登録前に，仮登録時を併せて被験者を 2 回診断することで，より適切な被験者の選択が可能となる．

〔治療期投与開始後 1 週のプラセボ投与の設定根拠〕

プラセボ効果はすべての投与群で同様に発現すると考えられ，うつ症状の改善は薬剤の効果かプラセボ効果によるものか判別することは難しい．したがって，治療期投与開始時 (Visit 2) の HAM-D17 合計評点をベースラインとすることは，薬効評価にあたってバイアスをもたらすことが危惧される．また，先に実施した優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-01] では，投与開始後 1 週間における HAM-D17 合計評点の減少の程度が，その後の期間と比較して大きかった．その原因の一つとして，治験に参加するという環境の変化が薬効発現に大きく影響したものと推察された．したがって，単盲検下で被験者の本登録後に 1 週間のプラセボ投与期間を設け，その直後の時点 (Visit 3) をベースラインとすれば，プラセボ効果を軽減できると考えられ，より適切な薬効評価が可能となる．

〔漸減投与の設定根拠〕

デュロキセチンは海外添付文書，パロキセチンは海外・国内添付文書において，投与を中止する場合は，離脱症状の発現を抑えるために突然中止するのではなく，漸減する旨が記載されている．したがって，デュロキセチン群及びパロキセチン群では，被験者の安全性を考慮して投与終了又は中止後に漸減投与することとした．

〔解析対象集団〕

本試験の計画時は，本登録された症例から「GCP 不遵守例」,「割付前中止例」,「割付後未投与例」,「割付後未観測例」,「中止・脱落例」,「早期寛解例」を除外した解析対象集団を「主要解析対象集団」として定義した．

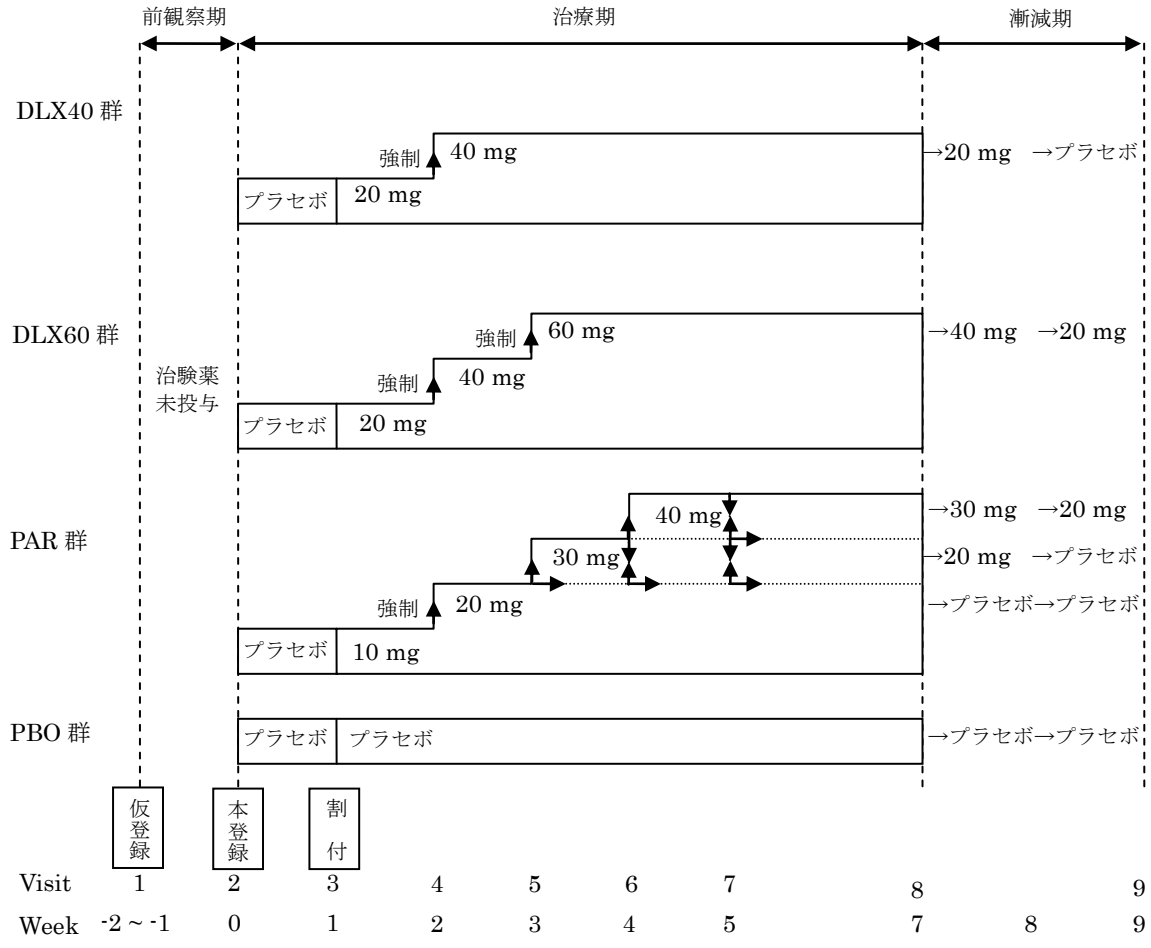
しかし，本試験の第 1 回効果安全性評価委員会において，試験開始から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに割付けられた 50 例は, 誤った割付プログラムの下で割付けられたことが報告された (以下,「初期割付 50 例 」). 割付は臨床試験において科学的に重要な要素の一つであることから，計画どおり割付けられなかった初期割付 50 例については, 有効性の主要解析対象集団から除外することとした．

また，本試験の開鍵前に実施した盲検化レビューに先立ち，中止・脱落の状況を検討したところ，治療期全体での中止・脱落率は優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-01] と比較して低かった．そのため「中止・脱落例」を除いた「主要解析対象集団」を用いることよりも，検証的試験で

一般的に用いられている FAS を主要解析対象集団とすることが, ICH-E9 ガイドラインの観点からも望ましいと考えられた．なお，投与開始後 1 週の割付時において HAM-D17 合計評点が 7 点未満の症例を「早期寛解例」としていたが，より適切な表現として「割付時寛解例」に変更した．

したがって，有効性解析対象は，割付例から初期割付 50 例を除き，更に割付後未投与例，割付後未観測例, 割付時寛解例 (投与開始後 1 週の割付時において HAM-D17 合計評点が 7 点未満の症例) を除いたものを FAS とし，これを主要解析対象集団とした．FAS から不適格例及び処置違反例を除いたものを副次解析対象集団 1 である PPS とし, 割付例から初期割付 50 例を除かず割付後未投与例，割付後未観測例，割付時寛解例を除いたものを副次解析対象集団 2 である FAS (初期割付 50 例を含む) とした．

〔治験デザイン〕



2.7.6.5.2.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における症例の構成を図 2.7.6.5.2-1 に示す.

仮登録 613 例から中止・脱落した症例 104 例 (選択・除外基準不適格 66 例，治験継続が好ましくない症状発現・悪化 5 例，同意の撤回 17 例，その他 16 例) を除く 509 例が本登録された．なお，本登録例のうち 1 例 (登録番号：2AS04) は，仮登録 (Visit 1) から本登録 (Visit 2) の間に誤ってプラセボを服薬したことから，割付前中止例に分類されたため，集計上は本登録例に含めた.

本登録例から GCP 不遵守例 0 例，割付前中止例 14 例を除き，割付けられた症例は 495 例 (デュロキセチン 40 mg 群 91 例，デュロキセチン 60 mg 群 84 例，プラセボ群 156 例，パロキセチン群 164 例) であった.

主要解析対象集団 FAS は，割付例 495 例から初期割付 50 例を除き，更に割付後未投与例 0 例，割付後未観測例 4 例及び割付時寛解例 1 例の計 5 例を除外した 440 例であった．FAS の採用率について，両側有意水準 0.15 で投与群間で不均衡が認められたが (P=0.0674)，不採用率はデュロキセチン 40 mg 群で 2.2%，デュロキセチン 60 mg 群で 2.4%，プラセボ群で 0.6%，パロキセチン群で 0.0%であり，群間で大きく異なるものではなかった.

副次解析対象集団 1 である PPS は，FAS から不適格例 0 例及び処置違反例 25 例を除外した 415 例であった．副次解析対象集団 2 である FAS (初期割付 50 例を含む) は，割付例 495 例から割付後未投与例 0 例，割付後未観測例 5 例 (このうち 1 例は初期割付 50 例に該当) 及び割付時寛解例 1 例の計 6 例を除外した 489 例であった.

また，割付例 495 例のうち，割付後に治験薬を全く服薬していない症例 (割付後未投与例) はなく，割付けられた全症例 495 例を安全性評価対象集団として採用した.

不採用例の内訳を表 2.7.6.5.2-2 に示す.

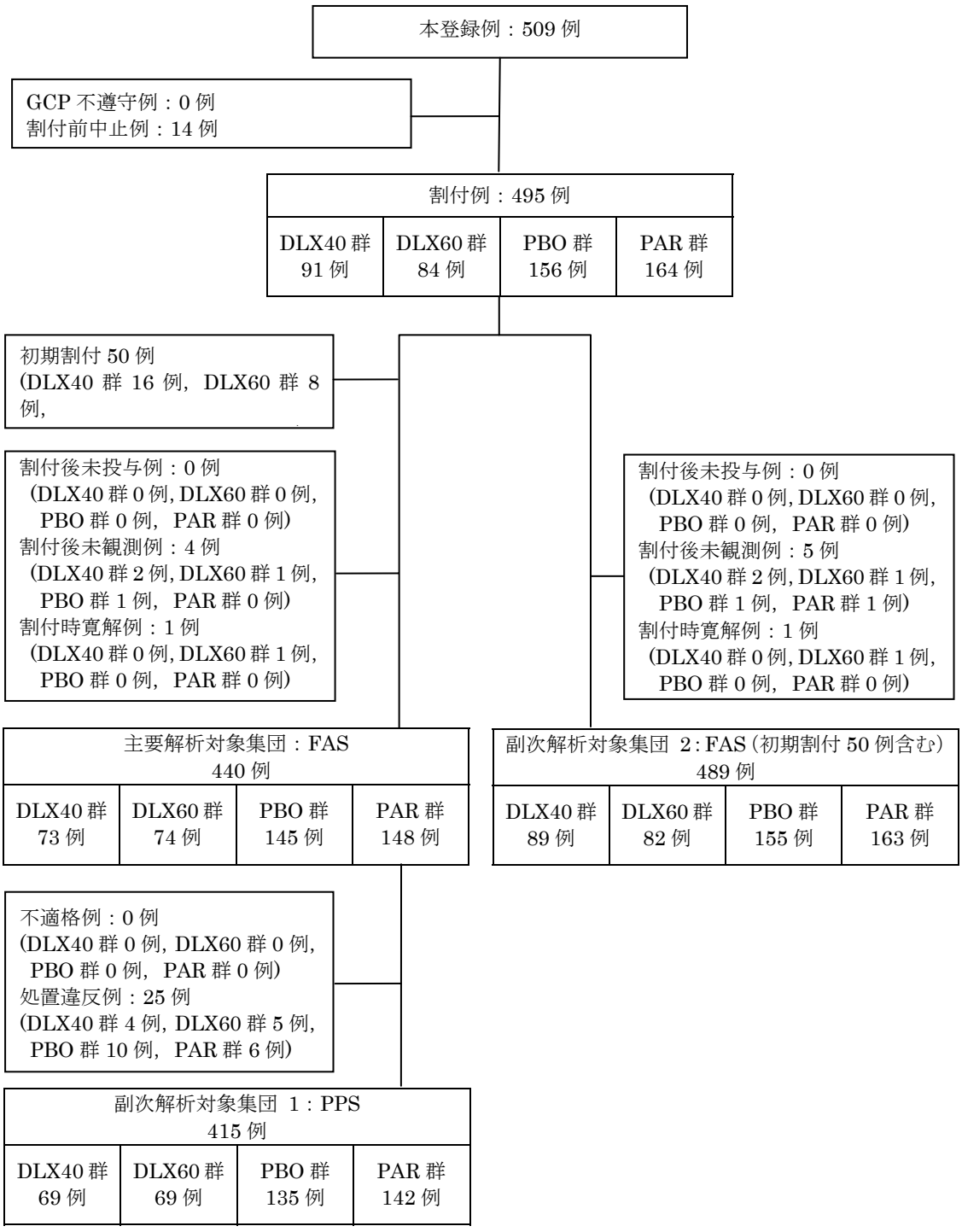


図 2.7.6.5.2-1　症例の構成

表 2.7.6.5.2-2　有効性評価不採用症例の詳細

投与群	割付組番 (登録番号)	症例 (不採用) 分類	不採用理由	FAS	PPS	FAS (初期割付 50 例を含む)
割付前中止	― (1AB03)	割付前中止例	プラセボ投与後未観測により割付前に中止	×	×	×
	― (1BE11)	割付前中止例	プラセボ投与後未観測により割付前に中止	×	×	×
	― (1BF05)	割付前中止例	プラセボ投与後未観測により割付前に中止	×	×	×
	― (1CP01)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (1CQ01)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (1CT02)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (1CU03)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (1DP06)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (2AM06)	割付前中止例	プラセボ投与後未観測により割付前に中止	×	×	×
	― (2AS04)	割付前中止例	仮登録～本登録にプラセボ服薬のため， 割付前に中止	×	×	×
	― (2CF01)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (2DA07)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (2DQ08)	割付前中止例	プラセボ服薬観測後，割付前に中止	×	×	×
	― (2DR04)	割付前中止例	プラセボ投与後未観測により割付前に中止	×	×	×
DLX40 群	034 組 6 番 (2AS03)	処置違反例	併用禁止薬使用	―	―	○
	051 組 6 番 (1BC05)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	083 組 5 番 (1BU01)	処置違反例	割付後 2～3 週の夕食後用に漸減用 D-II 薬を服薬	○	×	○
	087 組 1 番 (1BW01)	処置違反例	併用禁止薬使用	―	―	○
	100 組 1 番 (2CC06)	割付後未観測例	処方 A 投与後未観測	×	×	×
	107 組 2 番 (1CG06)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	134 組 4 番 (1CV04)	割付後未観測例	処方 A 投与後未観測	×	×	×
	149 組 6 番 (1DD03)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
DLX60 群	041 組 6 番 (1AX04)	処置違反例	治療期終了時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	044 組 4 番 (1AY02)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	056 組 3 番 (1BE03)	処置違反例	併用禁止薬使用	―	―	○
	087 組 2 番 (1BW04)	割付後未観測例	処方 A 投与後未観測	×	×	×
	124 組 1 番 (1CQ02)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○

表 2.7.6.5.2-2　有効性評価不採用症例の詳細 (続き)

投与群	割付組番 (登録番号)	症例 (不採用) 分類	不採用理由	FAS	PPS	FAS (初期割付 50 例を含む)
(DLX60 群)	144 組 1 番 (2DA09)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	174 組 4 番 (2DJ08)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	185 組 2 番 (1DP07)	割付時寛解例	割付時の HAM-D17 合計評点が 4 点	×	×	×
PBO 群	004 組 6 番 (1AB07)	処置違反例	治療期終了時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	005 組 2 番 (1AC04)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	006 組 2 番 (1AC05)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	009 組 4 番 (1AE02)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	049 組 1 番 (1BB05)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	078 組 5 番 (2BR03)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	080 組 6 番 (1BS02)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	084 組 1 番 (1BU06)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	137 組 1 番 (2CX04)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	174 組 6 番 (2DJ07)	割付後未観測例	処方 A 投与後未観測	×	×	×
	176 組 1 番 (1DK05)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
PAR 群	015 組 2 番 (2AH05)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施, 併用禁止薬使用	○	×	○
	030 組 3 番 (1AQ06)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	055 組 2 番 (1BE10)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	059 組 4 番 (1BG02)	処置違反例	併用禁止薬使用	－	－	○
	060 組 6 番 (1BG06)	割付後未観測例	処方 A 投与後未観測	－	－	×
	061 組 1 番 (1BH07)	処置違反例	中止時の HAM-D 評価未実施	○	×	○
	073 組 6 番 (2BP02)	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×	○
	133 組 6 番 (1CV05)	処置違反例	治療期終了時の HAM-D 評価未実施	○	×	○

○：採用，×：不採用，－：初期割付 50 例

投与期間が治験実施計画書で規定した 9 週間 (治療期：7 週間，漸減期：2 週間) であった終了例 (治療期終了例かつ漸減期終了例) は 423 例 (デュロキセチン 40 mg 群 78 例，デュロキセチン 60 mg 群 71 例，プラセボ群 140 例，パロキセチン群 134 例) であり，9 週未満の中止・脱落例 (治療期終了例かつ漸減期中止・脱落例，及び治療期中止・脱落例) は 72 例 (デュロキセチン 40 mg 群 13 例，デュロキセチン 60 mg 群 13 例，プラセボ群 16 例，パロキセチン群 30 例)

であった．そのうち，割付後の治療期における中止時期と理由を表 2.7.6.5.2-3 に示す．

各群ともに治療期における主な中止の理由は「有害事象発現」で，有害事象による中止例の割合ではデュロキセチン併合群は 3.4%で，パロキセチン群の 7.3%に比べて低かった．

また，漸減期における中止理由は，いずれの投与群も，治療期を完了した症例における漸減期投与中に中止した症例においては「有害事象」が多く，漸減投与をしなかった症例においては「被験者による漸減投与拒否」が多い傾向にあった．

表 2.7.6.5.2-3　割付後の治療期における中止までの期間と中止理由の集計【割付けられた全症例】

	中止までの期間	中止理由	DLX 併合群		DLX40 群		DLX60 群		PBO 群		PAR 群	
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
評価対象例			175	100.0	91	100.0	84	100.0	156	100.0	164	100.0
中止なし			157	89.7	81	89.0	76	90.5	142	91.0	142	86.6
中止あり		来院せず	2	1.1	2	2.2	0	0.0	2	1.3	1	0.6
		被験者の申し出	4	2.3	2	2.2	2	2.4	5	3.2	5	3.0
		有害事象発現	6	3.4	3	3.3	3	3.6	5	3.2	12	7.3
		効果不十分・悪化	2	1.1	0	0.0	2	2.4	1	0.6	3	1.8
		その他	4	2.3	3	3.3	1	1.2	1	0.6	1	0.6
		合計	18	10.3	10	11.0	8	9.5	14	9.0	22	13.4
中止あり例の内訳	1 週以下	来院せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		被験者の申し出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		有害事象発現	2	1.1	1	1.1	1	1.2	1	0.6	2	1.2
		効果不十分・悪化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
		その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
		合計	2	1.1	1	1.1	1	1.2	1	0.6	4	2.4
	1 週超 2 週以下	来院せず	1	0.6	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		被験者の申し出	1	0.6	1	1.1	0	0.0	1	0.6	3	1.8
		有害事象発現	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.4
		効果不十分・悪化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
		その他	1	0.6	0	0.0	1	1.2	1	0.6	0	0.0
		合計	3	1.7	2	2.2	1	1.2	2	1.3	8	4.9
	2 週超 4 週以下	来院せず	1	0.6	1	1.1	0	0.0	2	1.3	0	0.0
		被験者の申し出	3	1.7	1	1.1	2	2.4	2	1.3	1	0.6
		有害事象発現	4	2.3	2	2.2	2	2.4	2	1.3	4	2.4
		効果不十分・悪化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
		その他	2	1.1	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		合計	10	5.7	6	6.6	4	4.8	6	3.8	6	3.7
	4 週超 6 週以下	来院せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		被験者の申し出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.3	1	0.6
		有害事象発現	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.3	1	0.6
		効果不十分・悪化	1	0.6	0	0.0	1	1.2	1	0.6	0	0.0
		その他	1	0.6	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		合計	2	1.1	1	1.1	1	1.2	5	3.2	2	1.2
	6 週超	来院せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
		被験者の申し出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		有害事象発現	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
		効果不十分・悪化	1	0.6	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
		その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		合計	1	0.6	0	0.0	1	1.2	0	0.0	2	1.2

中止までの期間：割付からの期間を示す．

(2) 患者背景因子

主要解析対象集団 FAS における患者背景因子の分布を表 2.7.6.5.2-4 に示す.

投与群間に不均衡が認められた項目はなく，各投与群ともほぼ均等に分布していた.

表 2.7.6.5.2-4 背景因子の分布【FAS】

項目	カテゴリー	DLX 併合群		DLX40 群		DLX60 群		PBO 群		PAR 群		両側 P 値 [a)]
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
評価対象例		147	100.0	73	100.0	74	100.0	145	100.0	148	100.0	
性	男	80	54.4	38	52.1	42	56.8	79	54.5	81	54.7	Pe=0.9558
	女	67	45.6	35	47.9	32	43.2	66	45.5	67	45.3	
DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害, 単一エピソード	88	59.9	45	61.6	43	58.1	89	61.4	92	62.2	Pe=0.9469
	大うつ病性障害, 反復性	59	40.1	28	38.4	31	41.9	56	38.6	56	37.8	
割付時 HAM-D17 合計評点	7 点未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	Pk=0.9027
	7 点以上 15 点未満	9	6.1	5	6.8	4	5.4	10	6.9	12	8.1	
	15 点以上 20 点未満	47	32.0	22	30.1	25	33.8	47	32.4	51	34.5	
	20 点以上 23 点未満	48	32.7	24	32.9	24	32.4	47	32.4	44	29.7	
	23 点以上	43	29.3	22	30.1	21	28.4	41	28.3	41	27.7	
	例数	147		73		74		145		148		
	平均値	20.5		20.6		20.4		20.4		20.4		
	標準偏差	4.2		4.4		4.1		4.2		4.8		
	最小値	7.0		10.0		7.0		7.0		8.0		
	中央値	21.0		21.0		20.5		20.0		20.0		
	最大値	34.0		34.0		30.0		32.0		35.0		
割付時 HAM-D5 合計評点	5 点未満	7	4.8	3	4.1	4	5.4	5	3.4	7	4.7	Pk=0.8943
	5 点以上 10 点未満	106	72.1	54	74.0	52	70.3	103	71.0	101	68.2	
	10 点以上	34	23.1	16	21.9	18	24.3	37	25.5	40	27.0	
	例数	147		73		74		145		148		
	平均値	8.1		8.1		8.0		8.2		7.9		
	標準偏差	2.0		2.0		2.0		1.9		2.3		
	最小値	3.0		3.0		3.0		3.0		1.0		
	中央値	8.0		8.0		8.0		8.0		8.0		
	最大値	13.0		12.0		13.0		12.0		14.0		
年齢	20 歳以上 30 歳未満	32	21.8	15	20.5	17	23.0	28	19.3	30	20.3	Pk=0.9367
	30 歳以上 40 歳未満	50	34.0	28	38.4	22	29.7	55	37.9	54	36.5	
	40 歳以上 50 歳未満	46	31.3	22	30.1	24	32.4	40	27.6	50	33.8	
	50 歳以上 65 歳未満	19	12.9	8	11.0	11	14.9	22	15.2	14	9.5	
	例数	147		73		74		145		148		
	平均値	38.5		37.9		39.0		38.7		37.9		
	標準偏差	9.7		9.3		10.1		10.5		9.6		
	最小値	21.0		21.0		21.0		20.0		20.0		
	中央値	38.0		38.0		39.0		37.0		38.0		
	最大値	64.0		64.0		60.0		64.0		64.0		
初発年齢	20 歳未満	9	6.1	6	8.2	3	4.1	8	5.5	9	6.1	Pk=0.8957
	20 歳以上 30 歳未満	38	25.9	15	20.5	23	31.1	48	33.1	39	26.4	
	30 歳以上 40 歳未満	46	31.3	28	38.4	18	24.3	39	26.9	50	33.8	
	40 歳以上 50 歳未満	38	25.9	17	23.3	21	28.4	33	22.8	41	27.7	
	50 歳以上 60 歳未満	15	10.2	6	8.2	9	12.2	12	8.3	8	5.4	
	60 歳以上	1	0.7	1	1.4	0	0.0	5	3.4	1	0.7	
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

表 2.7.6.5.2-4　背景因子の分布【FAS】 (続き)

項目	カテゴリー	DLX 併合群		DLX40 群		DLX60 群		PBO 群		PAR 群		両側 P 値 [a)]
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
(初発年齢)	例数	147		73		74		145		148		(Pk=0.8957)
	平均値	35.6		35.5		35.8		35.3		34.9		
	標準偏差	10.9		10.5		11.3		11.3		10.2		
	最小値	12.0		16.0		12.0		16.0		14.0		
	中央値	36.0		36.0		36.0		34.0		34.0		
	最大値	63.0		63.0		58.0		63.0		64.0		
病相回数	初回	88	59.9	45	61.6	43	58.1	89	61.4	92	62.2	Pk=0.9458
	2 回	38	25.9	18	24.7	20	27.0	32	22.1	32	21.6	
	3 回以上 7 回以下	21	14.3	10	13.7	11	14.9	22	15.2	22	14.9	
	8 回以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4	0	0.0	
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4	
今回発現時期	0 週間以上 2 週間未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	Pk=0.8009
	2 週間以上 4 週間未満	13	8.8	9	12.3	4	5.4	12	8.3	11	7.4	
	4 週間以上 8 週間未満	24	16.3	11	15.1	13	17.6	20	13.8	26	17.6	
	8 週間以上	110	74.8	53	72.6	57	77.0	112	77.2	111	75.0	
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	0	0.0	
入院・外来	入院	2	1.4	1	1.4	1	1.4	1	0.7	0	0.0	Pe=0.3847
	外来	145	98.6	72	98.6	73	98.6	144	99.3	148	100.0	
重要な既往症	なし	114	77.6	53	72.6	61	82.4	107	73.8	114	77.0	Pe=0.4540
	あり	33	22.4	20	27.4	13	17.6	38	26.2	34	23.0	
合併症	なし	41	27.9	19	26.0	22	29.7	47	32.4	55	37.2	Pe=0.3845
	あり	106	72.1	54	74.0	52	70.3	98	67.6	93	62.8	

a) DLX40 群，DLX60 群，PBO 群，PAR 群の 4 群間における群間比較の P 値を示す．(Pk : Kruskal-Wallis 検定，Pe : Fisher 正確検定)

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) までの変化量の群間比較【FAS】

最小化割付で用いた因子である割付時の HAM-D17 合計評点，性，病型分類及び，治験実施医療機関 (変量効果) の 4 項目を共変量とした混合効果モデルに基づく共分散分析により, HAM-D17 合計評点 (LOCF) の割付時から割付後 6 週 (終了時) までの変化量を投与群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.2-5 に示す.

主要解析対象集団 FAS における主要解析では，主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は，デュロキセチン併合群-10.2±6.1，プラセボ群-8.3±5.8 であり，デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p=0.0051).

デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する優越性が検証されたので，次に閉手順に従って，デュロキセチン併合群のパロキセチン群に対する非劣性を検討した.

パロキセチン群の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は-9.4±6.9 であり，デュロキセチン併合群がパロキセチン群より数値で優っていた.

主要解析の共分散分析モデルに基づくデュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95%信頼区間は, -0.65±0.68 及び (-1.99, 0.70) で

あった．信頼区間の上限 0.70 が非劣性マージンである 2.5 より小さかったことから，デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して，劣らない有効性を示した*.

*: HAM-D17 合計評点の変化量について，パロキセチン群とプラセボ群との間に有意差がみられず，デュロキセチン併合群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった.

なお，他の副次解析対象集団においても，同様の結果が得られた.

表 2.7.6.5.2-5　HAM-D17 合計評点 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) までの変化量の群間比較 (デュロキセチン併合群の利用)【FAS】

	平均値±標準偏差		
	DLX 併合群	PBO 群	PAR 群
症例数	147	145	148
HAM-D 合計評点の変化量 (点)	-10.2±6.1	-8.3±5.8	-9.4±6.9

	調整済み平均差	両側 p 値 a)	95%信頼区間	
			下限	上限
DLX 併合群 -PBO 群	-1.93	0.0051	-3.28	-0.58
DLX 併合群 -PAR 群	-0.65	—	-1.99	0.70
PAR 群 -PBO 群	-1.29	0.0623	-2.64	0.07

a)：共分散分析 (混合効果モデル) に基づく解析
HAM-D17 合計評点の変化量：割付後 6 週 (終了時) - 割付時
共変量：性，病型分類，割付時 HAM-D17 合計評点，治験実施医療機関 (変量効果)

次に副次解析として，上記デュロキセチン併合群と同様の共分散分析により，HAM-D17 合計評点 (LOCF) の割付時から割付後 6 週 (終了時) までの変化量をデュロキセチンの用量群別に投与群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.2-6 に示す.

HAM-D17 合計評点 (LOCF) の変化量の平均値の差は，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群 -2.17，デュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群 -1.70 であり，いずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (それぞれ P=0.0103，P=0.0440)．また，デュロキセチン 60 mg 群対デュロキセチン 40 mg 群の平均値の差は 0.47 で有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.2-6　HAM-D17 合計評点 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) までの変化量の群間比較 (デュロキセチン 40 mg 群と 60 mg 群の利用)【FAS】

	平均値±標準偏差		
	DLX40 群	DLX60 群	PBO 群
症例数	73	74	145
HAM-D 合計評点の変化量 (点)	-10.5±5.7	-10.0±6.4	-8.3±5.8

	調整済み平均差	両側 p 値 a)	95%信頼区間	
			下限	上限
DLX40 群 -PBO 群	-2.17	0.0103	-3.83	-0.52
DLX60 群 -PBO 群	-1.70	0.0440	-3.35	-0.05
DLX60 群 -DLX40 群	0.47	0.6256	-1.43	2.38

a)：共分散分析 (混合効果モデル) に基づく解析 (p 値の多重性調整なし)
HAM-D17 合計評点の変化量：割付後 6 週 (終了時) - 割付時
共変量：性，病型分類，割付時 HAM-D17 合計評点，治験実施医療機関 (変量効果)

(b) 主要評価項目の副次解析 (HAM-D17 合計評点の欠測補完を行わない解析)

主要評価項目で用いた割付後 6 週 (終了時) の値は, LOCF 法により欠測補完された指標であるため, 実際に割付後 6 週 (終了時) の値が得られていない被験者については割付後 6 週 (終了時) 以前で, かつ最も近い時点での測定値が代用され, LOCF 法によって比較バイアスの生じることが懸念された. このため欠測補完を行わない利用可能なデータに基づく解析を主要評価項目の副次解析として実施した.

1) デュロキセチン併合群における割付後 6 週時 (終了時) までの HAM-D17 合計評点の変化量の群間比較 (混合効果モデル)【FAS】

経時的に観測された HAM-D17 合計評点の変化量を応答, 投与群, 時点, 投与群×時点交互作用を固定効果, 被験者を変量効果, 性, 病型分類, 割付時 HAM-D17 合計評点, 治験実施医療機関 (変量効果) を共変量とする混合効果モデルをあてはめたとき, 割付時から割付後 6 週 (終了時) での HAM-D17 合計評点の変化量を投与群間で比較した. その結果を表 2.7.6.5.2-7 に示す.

HAM-D17 合計評点の変化量の平均値の群間差は, デュロキセチン併合群対プラセボ群で -1.92 であり, デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する有意差がみられた (P=0.0007). また, デュロキセチン併合群対パロキセチン群で HAM-D17 合計評点の変化量の平均値の群間差は-0.27, その 95%信頼区間は (-1.38,0.83) であり, 信頼区間の上限が非劣性マージン Δ (= 2.5) より小さかった.

表 2.7.6.5.2-7 混合効果モデルの解析による割付後 6 週 (終了時) の HAM-D17 合計評点の変化量の群間比較 (デュロキセチン併合群の利用)【FAS】

比較対	差の推定値	標準誤差	両側 P 値 [a)]	95%信頼区間	
				下限	上限
DLX 併合群-PBO 群	-1.92	0.56	0.0007	-3.02	-0.81
DLX 併合群-PAR 群	-0.27	0.56	-	-1.38	0.83

a) : 混合効果モデルに基づく解析
共変量 : 性, 病型分類, 割付時 HAM-D17 合計評点, 治験実施医療機関 (変量効果)

2) HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾きの群間比較 (混合効果モデル)【FAS】

経時観測値に時間変化の傾きを含む混合効果モデルをあてはめ, HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き (週あたりの HAM-D17 合計評点の変化量) を投与群間で比較した結果を表 2.7.6.5.2-8 に示す.

HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾きの推定値は, デュロキセチン併合群で -1.846/週, プラセボ群で -1.457/週であり, 2 群間の傾きの差は -0.389/週であり, デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する有意差がみられた (P=0.0013).

また, パロキセチン群における時間上の変化の傾きの推定値は -1.723/週であり, デュロキセチン併合群とパロキセチン群の 2 群間の傾きの差は -0.123/週であり, 群間で

有意差はみられなかった.

追加解析として，パロキセチン群とプラセボ群を比較した．その結果，パロキセチン群とプラセボ群の 2 群間の傾きの差は -0.266/週であり，パロキセチン群のプラセボ群に対する有意差がみられた (P=0.0280).

表 2.7.6.5.2-8　HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き (/週) の群間比較 (デュロキセチン併合群の利用)【FAS】

比較対	差の推定値	標準誤差	自由度	t 値	両側 P 値 a)	95%信頼区間	
						下限	上限
DLX 併合群-PBO 群	-0.389	0.121	1650	-3.22	0.0013	-0.625	-0.152
DLX 併合群-PAR 群	-0.123	0.121	1650	-1.01	0.3110	-0.360	0.115
PAR 群-PBO 群	-0.266	0.121	1650	-2.20	0.0280	-0.504	-0.029

変数	カテゴリー	推定値	標準誤差	自由度	t 値	両側 P 値 a)	95%信頼区間	
							下限	上限
切片	DLX 併合群	20.003	0.375	1650	53.31	<.0001	19.267	20.739
	PBO 群	20.028	0.378	1650	53.02	<.0001	19.287	20.769
	PAR 群	19.965	0.374	1650	53.33	<.0001	19.231	20.700
傾き	DLX 併合群	-1.846	0.085	1650	-21.65	<.0001	-2.013	-1.679
	PBO 群	-1.457	0.085	1650	-17.07	<.0001	-1.624	-1.290
	PAR 群	-1.723	0.086	1650	-20.07	<.0001	-1.892	-1.555

a)：混合効果モデルに基づく解析
共変量：なし

3)　HAM-D17 合計評点の割付後の観察週ごとの変化量の群間比較 (混合効果モデル)【FAS】

観察週ごとの HAM-D17 合計評点の要約統計量を表 2.7.6.5.2-9 に示す．また，HAM-D17 合計評点の変化量の経時反復測定データへ，投与群，時点，投与群×時点交互作用を固定効果，被験者を変量効果，性，病型分類，割付時 HAM-D17 合計評点，治験実施医療機関 (変量効果) を共変量とする混合効果モデルをあてはめたとき，観察週ごとの HAM-D17 合計評点の変化量を投与群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.2-10 に示す.

観察週ごとに，デュロキセチン併合群対プラセボ群の 2 群比較において，割付後 2 週以降すべての観察週で有意差がみられた (P≤0.0411). また，デュロキセチン併合群対パロキセチン群の 2 群比較においては，すべての観察週で有意差はみられなかった.

追加解析として，パロキセチン群とプラセボ群を比較した．その結果，割付後 3 週以降のすべての観察週において，これらの群間で有意差がみられた (P≤0.0433).

表 2.7.6.5.2-9　HAM-D17 合計評点の観察週ごとの要約統計量【FAS】

割付群	DLX 併合群			DLX40 群			DLX60 群			PBO 群			PAR 群		
観察週	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差
前観察期	147	23.4	3.5	73	23.4	3.5	74	23.4	3.6	145	23.0	3.3	148	22.9	3.3
本登録時	147	22.5	2.9	73	22.7	3.1	74	22.3	2.7	145	22.7	3.3	148	22.5	3.4
割付時	147	20.5	4.2	73	20.6	4.4	74	20.4	4.1	145	20.4	4.2	148	20.4	4.8
割付後 1 週	145	18.1	4.3	72	18.0	4.6	73	18.1	4.1	145	18.3	5.3	148	18.0	5.1
割付後 2 週	139	15.4	5.3	69	15.7	5.4	70	15.1	5.3	143	16.6	5.8	141	15.8	5.9
割付後 3 週	139	13.9	5.8	69	14.0	5.5	70	13.8	6.2	137	14.7	6.0	137	13.7	6.2
割付後 4 週	136	11.6	5.7	67	11.7	5.5	69	11.5	5.9	137	13.5	6.2	132	12.3	6.5
割付後 6 週	132	9.6	5.4	66	9.3	5.1	66	9.8	5.8	131	11.2	5.9	128	9.6	6.3

表 2.7.6.5.2-10　HAM-D17 合計評点の観察週ごとの変化量の群間比較 (デュロキセチン併合群の利用)【FAS】

観察週	比較対	推定値	標準誤差	両側 P 値 [a)]	95%信頼区間	
					下限	上限
割付後 1 週	DLX 併合群-PBO 群	-0.28	0.55	0.6096	-1.35	0.79
	DLX 併合群-PAR 群	0.04	0.54	0.9349	-1.02	1.11
	PAR 群-PBO 群	-0.32	0.55	0.5526	-1.39	0.75
割付後 2 週	DLX 併合群-PBO 群	-1.32	0.55	0.0166	-2.41	-0.24
	DLX 併合群-PAR 群	-0.41	0.55	0.4557	-1.50	0.67
	PAR 群-PBO 群	-0.91	0.55	0.0981	-1.99	0.17
割付後 3 週	DLX 併合群-PBO 群	-1.14	0.56	0.0411	-2.23	-0.05
	DLX 併合群-PAR 群	-0.01	0.56	0.9854	-1.10	1.08
	PAR 群-PBO 群	-1.13	0.56	0.0433	-2.22	-0.03
割付後 4 週	DLX 併合群-PBO 群	-2.23	0.56	<.0001	-3.32	-1.14
	DLX 併合群-PAR 群	-0.85	0.56	0.1309	-1.94	0.25
	PAR 群-PBO 群	-1.39	0.56	0.0134	-2.48	-0.29
割付後 6 週	DLX 併合群-PBO 群	-1.92	0.56	0.0007	-3.02	-0.81
	DLX 併合群-PAR 群	-0.27	0.56	0.6267	-1.38	0.83
	PAR 群-PBO 群	-1.64	0.57	0.0037	-2.75	-0.54

a)：混合効果モデルに基づく解析
共変量：性，病型分類，割付時 HAM-D17 合計評点，治験実施医療機関 (変量効果)

更に，デュロキセチンの用量群別に投与群間で比較した．その結果を表 2.7.6.5.2-11 に示す．

デュロキセチンの各用量群での比較においては，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群では割付後 4，6 週に有意差がみられた (それぞれ P=0.0031，P=0.0024)．デュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群では割付後 2，4，6 週に有意差がみられた (それぞれ P=0.0228，P=0.0004，P=0.0122)．また，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群，及びデュロキセチン 40 mg 群対デュロキセチン 60 mg 群の 2 群間比較においては，すべての観察週で有意差はみられなかった．

表 2.7.6.5.2-11　HAM-D17 合計評点の観察週ごとの変化量の群間比較 (デュロキセチン 40 mg 群と 60 mg 群の利用)【FAS】

観察週	比較対	推定値	標準誤差	両側 P 値 [a)]	95%信頼区間	
					下限	上限
割付後 1 週	DLX40 群-PBO 群	-0.38	0.67	0.5673	-1.70	0.93
	DLX40 群-PAR 群	-0.06	0.67	0.9282	-1.37	1.25
	DLX60 群-PBO 群	-0.18	0.67	0.7923	-1.49	1.14
	DLX60 群-PAR 群	0.15	0.67	0.8252	-1.16	1.46
	DLX60 群-DLX40 群	0.21	0.77	0.7885	-1.31	1.73
割付後 2 週	DLX40 群-PBO 群	-1.10	0.68	0.1048	-2.43	0.23
	DLX40 群-PAR 群	-0.19	0.68	0.7794	-1.52	1.14
	DLX60 群-PBO 群	-1.54	0.68	0.0228	-2.87	-0.21
	DLX60 群-PAR 群	-0.63	0.68	0.3519	-1.96	0.70
	DLX60 群-DLX40 群	-0.44	0.79	0.5756	-1.98	1.10
割付後 3 週	DLX40 群-PBO 群	-1.00	0.68	0.1428	-2.34	0.34
	DLX40 群-PAR 群	0.13	0.68	0.8537	-1.21	1.46
	DLX60 群-PBO 群	-1.27	0.68	0.0621	-2.60	0.06
	DLX60 群-PAR 群	-0.14	0.68	0.8331	-1.48	1.19
	DLX60 群-DLX40 群	-0.27	0.79	0.7322	-1.81	1.27
割付後 4 週	DLX40 群-PBO 群	-2.03	0.69	0.0031	-3.38	-0.69
	DLX40 群-PAR 群	-0.65	0.69	0.3485	-2.00	0.70
	DLX60 群-PBO 群	-2.43	0.68	0.0004	-3.76	-1.09
	DLX60 群-PAR 群	-1.04	0.68	0.1279	-2.38	0.30
	DLX60 群-DLX40 群	-0.40	0.79	0.6170	-1.95	1.16
割付後 6 週	DLX40 群-PBO 群	-2.10	0.69	0.0024	-3.46	-0.75
	DLX40 群-PAR 群	-0.46	0.69	0.5079	-1.82	0.90
	DLX60 群-PBO 群	-1.73	0.69	0.0122	-3.09	-0.38
	DLX60 群-PAR 群	-0.09	0.69	0.8984	-1.44	1.27
	DLX60 群-DLX40 群	0.37	0.80	0.6425	-1.19	1.93

a)：混合効果モデルに基づく解析
共変量：性，病型分類，割付時 HAM-D17 合計評点，治験実施医療機関 (変量効果)

(B)　副次評価項目

(a)　HAM-D5 合計評点の観察週ごとの変化量の群間比較【FAS】

HAM-D5 合計評点 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) での変化量の要約統計量を表 2.7.6.5.2-12 に示す．また，観察週ごとに HAM-D5 合計評点の変化量を各用量群別に投与群間で比較した結果を表 2.7.6.5.2-13 に示す.

HAM-D5 合計評点の観察週ごとの変化量において，割付後 2 週以降及び最終観察時にデュロキセチン併合群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，デュロキセチン併合群はプラセボ群に対して有意に大きかった．また，デュロキセチン併合群対パロキセチン群の 2 群間比較においては, いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでいた.

デュロキセチンの各用量群での比較においては，割付後 2，4，6 週及び最終観察時にデュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，デュロキセチン 60 mg 群はプラセボ群に対して有意に大きかった．デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでいた．また，デュロキ

セチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間比較においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでいた．

追加解析として，パロキセチン群とプラセボ群を比較した．その結果，割付後 6 週のみパロキセチン群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，パロキセチン群はプラセボ群に対して有意に大きく，最終観察時点では群間で有意差はみられなかった．

表 2.7.6.5.2-12　HAM-D5 合計評点 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) での変化量の要約統計量【FAS】

割付群	DLX 併合群	DLX40 群	DLX60 群	PBO 群	PAR 群
症例数	147	73	74	145	148
平均値	-4.4	-4.3	-4.4	-3.6	-4.0
標準偏差	2.8	2.6	2.9	2.7	3.0

HAM-D5 合計評点の変化量：割付後 6 週 (終了時) -割付時

表 2.7.6.5.2-13　観察週ごとの HAM-D5 合計評点の変化量の群間比較【FAS】

観察週	比較対 (-PBO 群)	変化量の差 a)	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	変化量の差 a)	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 1 週	DLX 併合群	-0.26±0.188	-0.63	0.11	DLX 併合群	-0.25±0.187	-0.62	0.12
	DLX40 群	-0.28±0.231	-0.73	0.18	DLX40 群	-0.27±0.231	-0.72	0.19
	DLX60 群	-0.25±0.230	-0.70	0.21	DLX60 群	-0.24±0.230	-0.69	0.21
	PAR 群	-0.01±0.187	-0.38	0.36				
割付後 2 週	DLX 併合群	-0.62±0.248	-1.11	-0.13	DLX 併合群	-0.25±0.249	-0.74	0.24
	DLX40 群	-0.53±0.305	-1.13	0.07	DLX40 群	-0.16±0.306	-0.76	0.44
	DLX60 群	-0.71±0.304	-1.31	-0.12	DLX60 群	-0.34±0.304	-0.94	0.26
	PAR 群	-0.37±0.247	-0.86	0.12				
割付後 3 週	DLX 併合群	-0.59±0.289	-1.16	-0.02	DLX 併合群	-0.15±0.289	-0.72	0.41
	DLX40 群	-0.54±0.354	-1.24	0.16	DLX40 群	-0.10±0.354	-0.80	0.59
	DLX60 群	-0.64±0.353	-1.33	0.05	DLX60 群	-0.20±0.353	-0.90	0.49
	PAR 群	-0.44±0.290	-1.01	0.13				
割付後 4 週	DLX 併合群	-0.95±0.316	-1.58	-0.33	DLX 併合群	-0.38±0.319	-1.01	0.25
	DLX40 群	-0.69±0.390	-1.46	0.08	DLX40 群	-0.11±0.392	-0.88	0.66
	DLX60 群	-1.21±0.386	-1.97	-0.45	DLX60 群	-0.63±0.388	-1.40	0.13
	PAR 群	-0.58±0.319	-1.20	0.05				
割付後 6 週	DLX 併合群	-0.85±0.321	-1.48	-0.22	DLX 併合群	-0.10±0.323	-0.73	0.54
	DLX40 群	-0.75±0.393	-1.52	0.02	DLX40 群	0.00±0.395	-0.77	0.78
	DLX60 群	-0.95±0.393	-1.72	-0.18	DLX60 群	-0.19±0.395	-0.97	0.58
	PAR 群	-0.75±0.323	-1.39	-0.12				
最終観察時点	DLX 併合群	-0.78±0.330	-1.43	-0.13	DLX 併合群	-0.32±0.328	-0.96	0.32
	DLX40 群	-0.77±0.405	-1.57	0.03	DLX40 群	-0.31±0.403	-1.10	0.48
	DLX60 群	-0.79±0.403	-1.58	-0.00	DLX60 群	-0.33±0.401	-1.12	0.46
	PAR 群	-0.46±0.329	-1.11	0.19				

a)：平均差±標準誤差

(b)　HAM-D17 の各項目における観察週ごとの変化量の群間比較【FAS】

観察週ごとに, HAM-D17 の各項目における HAM-D 評点の変化量を各用量群別に投与群間で比較した.

HAM-D17 の各項目の観察週ごとの変化量において, デュロキセチン併合群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間がゼロを含まず有意差がみられた項目は,「抑うつ気分」の割付後 2 週以降及び最終観察時,「仕事と活動」の割付後 6 週及び最終観察時,「入眠障害」の割付後 1 週以降及び最終観察時,「罪業感」の割付後 1，2，4，6 週及び最終観察時,「精神的不安」の割付後 2 週以降及び最終観察時,「精神運動興奮, 激越」の割付後 4 週であり, いずれもデュロキセチン併合群の方が有意に大きかった．一方，デュロキセチン併合群対パロキセチン群の平均値の差の 95%信頼区間がゼロを含まず有意差がみられたのは,「精神的不安」の割付後 1 週であり，デュロキセチン併合群の変化量が大きかった.

デュロキセチンの各用量群での比較において，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間がゼロを含まず有意差がみられたのは,「抑うつ気分」の割付後 2 週以降及び最終観察時,「仕事と活動」の割付後 6 週及び最終観察時,「入眠障害」の割付後 1，2 週及び最終観察時,「罪業感」の割付後 1 週,「精神的不安」の割付後 1～4 週であり，デュロキセチン 40 mg 群の変化量が大きかった．デュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間がゼロを含まず有意差がみられたのは,「抑うつ気分」の割付後 4 週以降及び最終観察時,「入眠障害」の 2～4 週及び最終観察時,「罪業感」の割付後 2 週以降及び最終観察時,「自殺」の割付後 2 週,「精神的不安」の割付後 3，4 週及び最終観察時であり，デュロキセチン 60 mg 群の変化量が大きかった.

一方，デュロキセチン 40 mg 群対パロキセチン群の平均値の差の 95%信頼区間がゼロを含まず有意差がみられたのは,「抑うつ気分」の割付後 2 週,「熟眠障害」の最終観察時,「精神的不安」の割付後 1 週であり，デュロキセチン 40 mg 群の変化量が大きかった.

デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の平均値の差で有意差がみられた項目はなかった.

(c)　疼痛 6 項目の各項目における観察週ごとの変化量の群間比較【FAS】

疼痛 6 項目の各項目 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) での変化量の要約統計量を表 2.7.6.5.2-14 に示す．また，最終観察時点において，疼痛 6 項目の各項目における変化量を各用量群別に投与群間で比較した結果を表 2.7.6.5.2-15 に示す.

デュロキセチン併合群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間にゼロを含まず，有意差がみられた項目は,「全般的な痛み」において割付後 4, 6 週,「頭痛」において割付後 2, 4 週及び最終観察時,「肩部痛」において割付後 2 週,「目が覚めている間に痛みを有した時間」 (以下,「痛みを有した時間」と記載した) において割付後 2 週以降及び最終観察時で，デュロキセチン併合群の変化量が大きかった．また，デュロキセチン併合群対パロキセチン群の 2 群間比較においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでおり有意差はみられなかった.

デュロキセチンの各用量群での比較においては，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群

の平均値の差の 95%信頼区間にゼロを含まず，有意差がみられた項目は，「全般的な痛み」の割付後 6 週及び最終観察時，「頭痛」の割付後 2 週，「肩部痛」の割付後 6 週及び最終観察時，「全般的な痛みによる日常生活への支障」(以下，「日常生活への支障」と記載した) の割付後 3，6 週及び最終観察時，「痛みを有した時間」の割付後 2 週以降及び最終観察時で，デュロキセチン 40 mg 群の変化量が大きかった．デュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群との間で有意差がみられた項目はなかった．一方，デュロキセチン 40 mg 群対パロキセチン群の 2 群間比較において，95%信頼区間はゼロを含まず有意差がみられた項目は，「痛みを有した時間」の割付後 2 週及び最終観察時で，デュロキセチン 40 mg 群の変化量が大きかった．デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の平均値の差で有意差がみられた項目はなかった．

追加解析として，パロキセチン群とプラセボ群を比較した．その結果，「全般的な痛み」の割付後 3，4 週，及び「肩部痛」の割付後 4 週において，パロキセチン群対プラセボ群の平均値の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，これらの群間で有意差がみられたものの，最終観察時点では評価した 6 項目の全てにおいて，群間で有意差はみられなかった．

表 2.7.6.5.2-14　疼痛 6 項目の各項目 (LOCF) の割付後 6 週 (終了時) での変化量の要約統計量【FAS】

割付群		DLX 併合群		DLX40 群		DLX60 群		PBO 群		PAR 群	
症例数		147		73		74		145		148	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
VAS 変化量 (mm)	全般的な痛み	-12.3	23.7	-14.6	21.9	-9.9	25.2	-7.2	21.3	-10.8	26.3
	頭痛	-12.3	22.0	-11.7	22.3	-12.8	21.8	-6.5	23.4	-9.4	23.8
	背部痛	-6.4	22.1	-8.6	20.3	-4.3	23.7	-4.4	19.8	-5.8	20.4
	肩部痛	-9.5	20.1	-11.4	18.9	-7.6	21.2	-4.6	21.8	-9.5	25.6
	全般的な痛みによる日常生活への支障	-9.8	23.8	-13.6	24.1	-6.2	23.1	-4.9	22.0	-8.3	27.6
	目が覚めている間に痛みを有した時間	-15.1	24.9	-18.5	23.8	-11.7	25.7	-6.6	24.4	-10.4	27.3

疼痛 6 項目の各項目：割付後 6 週 (終了時) -割付時の変化量

表 2.7.6.5.2-15　疼痛 6 項目の各項目における最終観察時点の変化量の群間比較【FAS】

疼痛項目	比較対 (-PBO 群)	変化量の差 [a)]	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	変化量の差	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
全般的な痛み	DLX 併合群	-5.01±2.793	-10.50	0.48	DLX 併合群	-1.44±2.779	-6.90	4.02
	DLX40 群	-7.39±3.423	-14.12	-0.66	DLX40 群	-3.82±3.411	-10.52	2.89
	DLX60 群	-2.66±3.407	-9.36	4.03	DLX60 群	0.91±3.396	-5.77	7.58
	PAR 群	-3.57±2.788	-9.05	1.91				
頭痛	DLX 併合群	-5.76±2.700	-11.07	-0.45	DLX 併合群	-2.91±2.687	-8.19	2.37
	DLX40 群	-5.21±3.315	-11.72	1.31	DLX40 群	-2.36±3.303	-8.85	4.13
	DLX60 群	-6.31±3.300	-12.79	0.18	DLX60 群	-3.46±3.288	-9.92	3.00
	PAR 群	-2.85±2.696	-8.15	2.45				

表 2.7.6.5.2-15　疼痛 6 項目の各項目における最終観察時点の変化量の群間比較【FAS】 (続き)

疼痛項目	比較対 (-PBO 群)	変化量の差	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	変化量の差	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
背部痛	DLX 併合群	-2.04±2.433	-6.82	2.75	DLX 併合群	-0.57±2.421	-5.33	4.19
	DLX40 群	-4.21±2.982	-10.07	1.65	DLX40 群	-2.74±2.972	-8.58	3.10
	DLX60 群	0.11±2.968	-5.72	5.94	DLX60 群	1.57±2.958	-4.24	7.39
	PAR 群	-1.47±2.429	-6.24	3.31				
肩部痛	DLX 併合群	-4.90±2.651	-10.11	0.31	DLX 併合群	-0.02±2.637	-5.21	5.16
	DLX40 群	-6.81±3.250	-13.20	-0.42	DLX40 群	-1.93±3.239	-8.30	4.43
	DLX60 群	-3.02±3.235	-9.38	3.34	DLX60 群	1.86±3.224	-4.48	8.20
	PAR 群	-4.88±2.646	-10.08	0.32				
全般的な痛みによる日常生活への支障	DLX 併合群	-4.94±2.879	-10.60	0.72	DLX 併合群	-1.56±2.865	-7.19	4.07
	DLX40 群	-8.67±3.521	-15.59	-1.74	DLX40 群	-5.28±3.509	-12.18	1.61
	DLX60 群	-1.27±3.505	-8.15	5.62	DLX60 群	2.11±3.493	-4.75	8.98
	PAR 群	-3.38±2.875	-9.03	2.27				
目が覚めている間に痛みを有した時間	DLX 併合群	-8.50±2.997	-14.39	-2.61	DLX 併合群	-4.63±2.982	-6.90	4.02
	DLX40 群	-11.96±3.668	-19.17	-4.75	DLX40 群	-8.09±3.656	-10.52	2.89
	DLX60 群	-5.09±3.652	-12.27	2.09	DLX60 群	-1.22±3.639	-5.77	7.58
	PAR 群	-3.87±2.992	-9.75	2.01				

a)：平均差±標準誤差

(d)　反応率，寛解率【FAS】

各観察週における反応率及び寛解率を表 2.7.6.5.2-16 に示す．また，反応率及び寛解率について各用量群別に投与群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.5.2-17 及び表 2.7.6.5.2-18 に示す．

観察週ごとの反応率において，割付後 4，6 週及び最終観察時にデュロキセチン併合群対プラセボ群の反応率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，デュロキセチン併合群はプラセボ群に対して有意に大きかった．また，デュロキセチン併合群対パロキセチン群の反応率の差の 95%信頼区間は，いずれの週でもゼロを含んでおり有意差はみられなかった．

一方，観察週ごとの寛解率においては，割付後 6 週及び最終観察時にデュロキセチン併合群とプラセボ群における寛解率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，デュロキセチン併合群で有意に大きかった．また，デュロキセチン併合群対パロキセチン群における寛解率の差の 95%信頼区間は，いずれの週でもゼロを含んでおり有意差はみられなかった．

デュロキセチンの各用量群を用いた比較では，反応率において，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群における反応率の差の 95%信頼区間は，割付後 4，6 週及び最終観察時にゼロを含まず，デュロキセチン 40 mg で有意に大きかった．また，デュロキセチン 60 mg 群はプラセボ群に対して，割付後 4 週に反応率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず有意に大きかった．デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間比較においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでおり，有意差はみられなかった．

一方，寛解率では，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群の 2 群比較においては，いずれの週でも寛解率の差の 95%信頼区間はゼロを含んでおり有意差がみられなかった．割付後 6 週及び最終観察時に，デュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群における寛解率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，デュロキセチン 60 mg 群で有意に大きかった．また，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間比較においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでおり，有意差はみられなかった．

追加解析として，パロキセチン群とプラセボ群を比較した．その結果，反応率及び寛解率ともに，割付後 4，6 週及び最終観察時において，パロキセチン群対プラセボ群の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，これらの観察週で群間に有意差がみられた．

表 2.7.6.5.2-16　観察週ごとの反応率及び寛解率【FAS】

割付群	観察週	症例数	反応例数	反応率	寛解例数	寛解率
DLX 併合群	割付後 1 週	145	1	0.7	2	1.4
	割付後 2 週	139	18	12.9	7	5.0
	割付後 3 週	139	36	25.9	15	10.8
	割付後 4 週	136	56	41.2	26	19.1
	割付後 6 週	132	77	58.3	49	37.1
	最終観察時点	147	80	54.4	50	34.0
DLX40 群	割付後 1 週	72	1	1.4	2	2.8
	割付後 2 週	69	7	10.1	3	4.3
	割付後 3 週	69	16	23.2	5	7.2
	割付後 4 週	67	28	41.8	11	16.4
	割付後 6 週	66	42	63.6	24	36.4
	最終観察時点	73	42	57.5	24	32.9
DLX60 群	割付後 1 週	73	0	0.0	0	0.0
	割付後 2 週	70	11	15.7	4	5.7
	割付後 3 週	70	20	28.6	10	14.3
	割付後 4 週	69	28	40.6	15	21.7
	割付後 6 週	66	35	53.0	25	37.9
	最終観察時点	74	38	51.4	26	35.1
PBO 群	割付後 1 週	145	4	2.8	3	2.1
	割付後 2 週	143	15	10.5	9	6.3
	割付後 3 週	137	29	21.2	12	8.8
	割付後 4 週	137	34	24.8	18	13.1
	割付後 6 週	131	55	42.0	31	23.7
	最終観察時点	145	56	38.6	32	22.1
PAR 群	割付後 1 週	148	3	2.0	3	2.0
	割付後 2 週	141	18	12.8	8	5.7
	割付後 3 週	137	36	26.3	17	12.4
	割付後 4 週	132	55	41.7	34	25.8
	割付後 6 週	128	75	58.6	46	35.9
	最終観察時点	148	78	52.7	49	33.1

反応率：HAM-D17 合計評点が，割付時の 1/2 以下に低下した症例の割合
寛解率：HAM-D17 合計評点が，7 点未満に低下した症例の割合

表 2.7.6.5.2-17　観察週ごとの反応率の差の群間比較【FAS】

観察週	比較対 (-PBO 群)	反応率 (%) の差 a)	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	反応率 (%) の差 a)	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 1 週	DLX 併合群	-2.1±1.52	-5.1	0.9	DLX 併合群	-1.3±1.35	-4.0	1.3
	DLX40 群	-1.4±1.94	-5.2	2.4	DLX40 群	-0.6±1.80	-4.2	2.9
	DLX60 群	-2.8±1.36	-5.4	-0.1	DLX60 群	-2.0±1.16	-4.3	0.2
	PAR 群	-0.7±1.79	-4.2	2.8				
割付後 2 週	DLX 併合群	2.5±3.83	-5.0	10.0	DLX 併合群	0.2±4.00	-7.7	8.0
	DLX40 群	-0.3±4.45	-9.1	8.4	DLX40 群	-2.6±4.59	-11.6	6.4
	DLX60 群	5.2±5.05	-4.7	15.1	DLX60 群	2.9±5.18	-7.2	13.1
	PAR 群	2.3±3.80	-5.2	9.7				
割付後 3 週	DLX 併合群	4.7±5.10	-5.3	14.7	DLX 併合群	-0.4±5.29	-10.7	10.0
	DLX40 群	2.0±6.16	-10.1	14.1	DLX40 群	-3.1±6.32	-15.5	9.3
	DLX60 群	7.4±6.43	-5.2	20.0	DLX60 群	2.3±6.58	-10.6	15.2
	PAR 群	5.1±5.13	-4.9	15.2				
割付後 4 週	DLX 併合群	16.4±5.61	5.4	27.3	DLX 併合群	-0.5±6.02	-12.3	11.3
	DLX40 群	17.0±7.07	3.1	30.8	DLX40 群	0.1±7.40	-14.4	14.6
	DLX60 群	15.8±6.97	2.1	29.4	DLX60 群	-1.1±7.30	-15.4	13.2
	PAR 群	16.8±5.66	5.8	27.9				
割付後 6 週	DLX 併合群	16.3±6.08	4.4	28.3	DLX 併合群	-0.3±6.11	-12.2	11.7
	DLX40 群	21.7±7.32	7.3	36.0	DLX40 群	5.0±7.35	-9.4	19.4
	DLX60 群	11.0±7.51	-3.7	25.8	DLX60 群	-5.6±7.53	-20.3	9.2
	PAR 群	16.6±6.13	4.6	28.6				
最終観察時点	DLX 併合群	15.8±5.76	4.5	27.1	DLX 併合群	1.7±5.81	-9.7	13.1
	DLX40 群	18.9±7.06	5.1	32.7	DLX40 群	4.8±7.09	-9.1	18.7
	DLX60 群	12.7±7.08	-1.1	26.6	DLX60 群	-1.4±7.11	-15.3	12.6
	PAR 群	14.1±5.76	2.8	25.4				

反応率：HAM-D17 合計評点が，割付時の 1/2 以下に低下した症例の割合
a)：平均差±標準誤差

表 2.7.6.5.2-18　観察週ごとの寛解率の差の群間比較【FAS】

観察週	比較対 (-PBO 群)	寛解率 (%) の差 a)	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	寛解率 (%) の差 a)	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 1 週	DLX 併合群	-0.7±1.53	-3.7	2.3	DLX 併合群	-0.6±1.51	-3.6	2.3
	DLX40 群	0.7±2.27	-3.7	5.2	DLX40 群	0.8±2.26	-3.7	5.2
	DLX60 群	-2.1±1.18	-4.4	0.2	DLX60 群	-2.0±1.16	-4.3	0.2
	PAR 群	-0.0±1.66	-3.3	3.2				
割付後 2 週	DLX 併合群	-1.3±2.75	-6.6	4.1	DLX 併合群	-0.6±2.69	-5.9	4.6
	DLX40 群	-1.9±3.19	-8.2	4.3	DLX40 群	-1.3±3.13	-7.5	4.8
	DLX60 群	-0.6±3.44	-7.3	6.2	DLX60 群	0.0±3.39	-6.6	6.7
	PAR 群	-0.6±2.81	-6.1	4.9				
割付後 3 週	DLX 併合群	2.0±3.57	-5.0	9.0	DLX 併合群	-1.6±3.85	-9.2	5.9
	DLX40 群	-1.5±3.95	-9.2	6.2	DLX40 群	-5.2±4.20	-13.4	3.1
	DLX60 群	5.5±4.83	-3.9	15.0	DLX60 群	1.9±5.04	-8.0	11.8
	PAR 群	3.6±3.71	-3.6	10.9				

表 2.7.6.5.2-18　観察週ごとの寛解率の差の群間比較【FAS】 (続き)

観察週	比較対 (-PBO 群)	寛解率 (%) の差 a)	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	寛解率 (%) の差 a)	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 4 週	DLX 併合群	6.0±4.44	-2.7	14.7	DLX 併合群	-6.6±5.08	-16.6	3.3
	DLX40 群	3.3±5.37	-7.2	13.8	DLX40 群	-9.3±5.91	-20.9	2.3
	DLX60 群	8.6±5.74	-2.7	19.9	DLX60 群	-4.0±6.26	-16.3	8.2
	PAR 群	12.6±4.78	3.3	22.0				
割付後 6 週	DLX 併合群	13.5±5.61	2.5	24.5	DLX 併合群	1.2±5.97	-10.5	12.9
	DLX40 群	12.7±6.99	-1.0	26.4	DLX40 群	0.4±7.28	-13.8	14.7
	DLX60 群	14.2±7.03	0.4	28.0	DLX60 群	1.9±7.32	-12.4	16.3
	PAR 群	12.3±5.64	1.2	23.3				
最終観察時点	DLX 併合群	11.9±5.21	1.7	22.2	DLX 併合群	0.9±5.50	-9.9	11.7
	DLX40 群	10.8±6.49	-1.9	23.5	DLX40 群	-0.2±6.72	-13.4	12.9
	DLX60 群	13.1±6.53	0.3	25.9	DLX60 群	2.0±6.76	-11.2	15.3
	PAR 群	11.0±5.18	0.9	21.2				

寛解率：HAM-D17 合計評点が，7 点未満に低下した症例の割合
a)：平均差±標準誤差

(e)　CGI-改善度の改善率【FAS】

CGI-改善度が「著明改善」又は「中等度改善」である症例の全症例に占める割合 (%) を「改善率」,「著明改善」である症例の全症例に占める割合 (%) を「著明改善率」とし，各投与群における観察週ごとの CGI-改善度の改善率, 及び著明改善率を表 2.7.6.5.2-19 に示す. また，投与群間で CGI-改善度の改善率，及び著明改善率を比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.5.2-20，表 2.7.6.5.2-21 に示す.

観察週ごとの CGI-改善度の改善率において，割付後 3 週以降及び最終観察時にデュロキセチン併合群対プラセボ群における改善率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，デュロキセチン併合群で有意に大きかった．一方，デュロキセチン併合群対パロキセチン群における改善率の差の 95%信頼区間は，いずれの週でもゼロを含んでおり有意差はみられなかった.

デュロキセチンの各用量群を用いた比較では，割付後 6 週及び最終観察時にデュロキセチン 40 mg 群はプラセボ群に対して改善率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，有意に大きかった．また，割付後 4 週及び最終観察時にデュロキセチン 60 mg 群はプラセボ群に対して改善率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，有意に大きかった．一方，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間比較においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでおり有意差はみられなかった.

追加解析として，パロキセチン群とプラセボ群との間で改善率を比較した．その結果，割付後 2 週以降及び最終観察時において，パロキセチン群対プラセボ群の改善率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず群間で有意差がみられた.

また，観察週ごとの CGI-改善度の著明改善率の差において，デュロキセチン 40 mg 群対プラセボ群はいずれの週でも有意差はみられなかったが，割付後 6 週及び最終観察時にデ

ュロキセチン 60 mg 群はプラセボ群に対して著明改善率の差の 95%信頼区間はゼロを含まず，有意に大きかった．一方，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間比較においては，いずれの週でも 95%信頼区間はゼロを含んでおり有意差はみられなかった．

表 2.7.6.5.2-19　観察週ごとの CGI-改善度の改善率及び著明改善率【FAS】

割付群	観察週	症例数	改善率 (%)	著明改善率 (%)	著明改善	中等度改善
DLX 併合群	割付後 1 週	145	9.0	0.7	1	12
	割付後 2 週	139	28.1	3.6	5	34
	割付後 3 週	139	45.3	10.1	14	49
	割付後 4 週	136	57.4	20.6	28	50
	割付後 6 週	132	72.0	34.8	46	49
	最終観察時点	147	67.3	31.3	46	53
DLX40 群	割付後 1 週	72	9.7	1.4	1	6
	割付後 2 週	69	24.6	4.3	3	14
	割付後 3 週	69	44.9	7.2	5	26
	割付後 4 週	67	55.2	17.9	12	25
	割付後 6 週	66	75.8	28.8	19	31
	最終観察時点	73	69.9	26.0	19	32
DLX60 群	割付後 1 週	73	8.2	0.0	0	6
	割付後 2 週	70	31.4	2.9	2	20
	割付後 3 週	70	45.7	12.9	9	23
	割付後 4 週	69	59.4	23.2	16	25
	割付後 6 週	66	68.2	40.9	27	18
	最終観察時点	74	64.9	36.5	27	21
PBO 群	割付後 1 週	145	9.7	1.4	2	12
	割付後 2 週	143	21.0	4.9	7	23
	割付後 3 週	137	32.1	10.2	14	30
	割付後 4 週	137	42.3	13.9	19	39
	割付後 6 週	131	55.0	24.4	32	40
	最終観察時点	145	51.0	22.8	33	41
PAR 群	割付後 1 週	148	9.5	2.0	3	11
	割付後 2 週	141	32.6	4.3	6	40
	割付後 3 週	137	51.1	11.7	16	54
	割付後 4 週	132	59.8	20.5	27	52
	割付後 6 週	129	69.8	40.3	52	38
	最終観察時点	148	64.2	36.5	54	41

改善率：CGI-改善度 が「著明改善」又は「中等度改善」である症例の全症例に占める割合
著明改善率：CGI-改善度 が「著明改善」である症例の全症例に占める割合

表 2.7.6.5.2-20　観察週ごとの CGI-改善度の改善率の差の群間比較【FAS】

観察週	比較対 (-PBO 群)	改善率 (%) の差 [a)]	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	改善率 (%) の差 [a)]	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 1 週	DLX 併合群	-0.7±3.41	-7.4	6.0	DLX 併合群	-0.5±3.38	-7.1	6.1
	DLX40 群	0.1±4.27	-8.3	8.4	DLX40 群	0.3±4.24	-8.0	8.6
	DLX60 群	-1.4±4.04	-9.4	6.5	DLX60 群	-1.2±4.02	-9.1	6.6
	PAR 群	-0.2±3.44	-6.9	6.5				
割付後 2 週	DLX 併合群	7.1±5.11	-2.9	17.1	DLX 併合群	-4.6±5.49	-15.3	6.2
	DLX40 群	3.7±6.21	-8.5	15.8	DLX40 群	-8.0±6.52	-20.8	4.8
	DLX60 群	10.4±6.51	-2.3	23.2	DLX60 群	-1.2±6.81	-14.5	12.2
	PAR 群	11.6±5.21	1.4	21.9				

表 2.7.6.5.2-20　観察週ごとの CGI-改善度の改善率の差の群間比較【FAS】 (続き)

観察週	比較対 (-PBO 群)	改善率 (%) の差 a)	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	改善率 (%) の差 a)	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 3 週	DLX 併合群	13.2±5.81	1.8	24.6	DLX 併合群	-5.8±6.01	-17.5	6.0
	DLX40 群	12.8±7.20	-1.3	26.9	DLX40 群	-6.2±7.36	-20.6	8.2
	DLX60 群	13.6±7.17	-0.4	27.6	DLX60 群	-5.4±7.33	-19.7	9.0
	PAR 群	19.0±5.84	7.5	30.4				
割付後 4 週	DLX 併合群	15.0±5.98	3.3	26.7	DLX 併合群	-2.5±6.02	-14.3	9.3
	DLX40 群	12.9±7.40	-1.6	27.4	DLX40 群	-4.6±7.42	-19.2	9.9
	DLX60 群	17.1±7.26	2.8	31.3	DLX60 群	-0.4±7.29	-14.7	13.9
	PAR 群	17.5±6.00	5.7	29.3				
割付後 6 週	DLX 併合群	17.0±5.85	5.5	28.5	DLX 併合群	2.2±5.62	-8.8	13.2
	DLX40 群	20.8±6.84	7.4	34.2	DLX40 群	6.0±6.65	-7.0	19.0
	DLX60 群	13.2±7.19	-0.9	27.3	DLX60 群	-1.6±7.02	-15.3	12.2
	PAR 群	14.8±5.94	3.2	26.4				
最終観察時点	DLX 併合群	16.3±5.67	5.2	27.4	DLX 併合群	3.2±5.52	-7.7	14.0
	DLX40 群	18.8±6.79	5.5	32.1	DLX40 群	5.7±6.66	-7.4	18.7
	DLX60 群	13.8±6.93	0.2	27.4	DLX60 群	0.7±6.81	-12.7	14.0
	PAR 群	13.2±5.72	1.9	24.4				

改善率：CGI-改善度 が「著明改善」又は「中等度改善」である症例の全症例に占める割合
a)：平均差±標準誤差

表 2.7.6.5.2-21　観察週ごとの CGI-改善度の著明改善率の差の群間比較【FAS】

観察週	比較対 (-PBO 群)	著明改善率 (%) の差 a)	95%信頼区間		比較対 (-PAR 群)	著明改善率 (%) の差 a)	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
割付後 1 週	DLX40 群	0.0±1.69	-3.3	3.3	DLX40 群	-0.6±1.80	-4.2	2.9
	DLX60 群	-1.4±0.97	-3.3	0.5	DLX60 群	-2.0±1.16	-4.3	0.2
割付後 2 週	DLX40 群	-0.5±3.05	-6.5	5.4	DLX40 群	0.1±2.99	-5.8	5.9
	DLX60 群	-2.0±2.69	-7.3	3.2	DLX60 群	-1.4±2.62	-6.5	3.7
割付後 3 週	DLX40 群	-3.0±4.05	-10.9	5.0	DLX40 群	-4.4±4.16	-12.6	3.7
	DLX60 群	2.6±4.76	-6.7	12.0	DLX60 群	1.2±4.85	-8.3	10.7
割付後 4 週	DLX40 群	4.0±5.54	-6.8	14.9	DLX40 群	-2.5±5.85	-14.0	8.9
	DLX60 群	9.3±5.88	-2.2	20.8	DLX60 群	2.7±6.18	-9.4	14.8
割付後 6 週	DLX40 群	4.4±6.72	-8.8	17.5	DLX40 群	-11.5±7.05	-25.3	2.3
	DLX60 群	16.5±7.12	2.5	30.4	DLX60 群	0.6±7.43	-14.0	15.2
最終観察時点	DLX40 群	3.3±6.20	-8.9	15.4	DLX40 群	-10.5±6.48	-23.2	2.2
	DLX60 群	13.7±6.59	0.8	26.6	DLX60 群	0.0±6.85	-13.4	13.4

著明改善率：CGI-改善度 が「著明改善」である症例の全症例に占める割合
a)：平均差±標準誤差

(4) 安全性

(A) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の種類 (MedDRA 器官別大分類，基本語) 別程度別発現頻度を表 2.7.6.5.2-22 に示す.

有害事象は，安全性解析対象集団 495 例中 418 例 (84.4%) に 1702 件，投与群別についてはデュロキセチン併合群では 175 例中 153 例 (87.4%) に 633 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 80 例 (87.9%) に 328 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 73 例 (86.9%) に 305 件，プラセボ群では 156 例中 122 例 (78.2%) に 430 件，パロキセチン群では 164 例中 143 例 (87.2%) に 639 件発現した.

10% 以上発現した主な有害事象は，デュロキセチン併合群では悪心 (26.9%)，傾眠 (22.9%)，頭痛 (19.4%)，鼻咽頭炎 (15.4%)，口渇 (11.4%)，便秘 (10.3%)，デュロキセチン 40 mg 群では傾眠 (22.0%)，悪心 (19.8%)，鼻咽頭炎及び頭痛 (17.6%)，口渇 (12.1%)，浮動性めまい (11.0%)，デュロキセチン 60 mg 群では悪心 (34.5%)，傾眠 (23.8%)，頭痛 (21.4%)，便秘 (14.3%)，鼻咽頭炎 (13.1%)，不眠症 (11.9%)，口渇 (10.7%)，プラセボ群では鼻咽頭炎 (22.4%)，頭痛 (16.7%)，傾眠 (12.2%) であった．パロキセチン群では悪心 (24.4%)，傾眠 (23.2%)，頭痛及び鼻咽頭炎 (17.7%)，便秘 (15.9%)，口渇 (10.4%)であった．有害事象の種類については，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群及びパロキセチン群のいずれの投与群でも，同様のものであった.

デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群との間で種類別の有害事象発現率を比較した結果，プラセボ群に比して有意に高かった有害事象は，デュロキセチン併合群では，悪心，口渇，傾眠，体位性めまい (それぞれ P＜0.0001，P=0.0131，P=0.0141，P=0.0393)，デュロキセチン 40 mg 群では，悪心，胃不快感，口渇，傾眠，浮動性めまい，体位性めまい，咽喉頭疼痛，BUN 増加(それぞれ P=0.0321，P=0.0410，P=0.0185，P=0.0477，P=0.0340，P=0.0044，P=0.0267，P=0.0177)，デュロキセチン 60 mg 群では，悪心，便秘，口渇，食欲減退，食欲不振，傾眠，不眠症，排尿困難，血圧上昇 (それぞれ P＜0.0001, P=0.0111, P=0.0493, P=0.0210, P=0.0419, P=0.0271, P=0.0272, P=0.0419, P=0.0210) であった.

また，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群とパロキセチン群との間で種類別の有害事象発現率を比較した結果，パロキセチン群に比して有意に高かった有害事象は，デュロキセチン 40 mg 群では硬便，BUN 増加 (それぞれ P=0.0445，P=0.0155)，デュロキセチン 60 mg 群では尿酸増加 (P=0.0463) であった．デュロキセチン併合群ではすべての事象について有意差はみられなかった.

各投与群における程度別発現頻度は，デュロキセチン併合群では 175 例中に「軽度」が 141 例 (80.6%) 452 件，「中等度」が 78 例 (44.6%) 180 件，「高度」が 1 例 (0.6%) 1 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中に「軽度」が 72 例 (79.1%) 243 件，「中等度」が 39 例 (42.9%) 85 件，「高度」が 0 例 (0.0%) 0 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中に「軽度」が 69 例 (82.1%) 209 件，「中等度」が 39 例 (46.4%) 95 件，「高度」が 1 例 (1.2%) 1 件発現した．また，プラ

セボ群では 156 例中に「軽度」が 107 例 (68.6%) 320 件，「中等度」が 61 例 (39.1%) 110 件，「高度」が 0 例 (0.0%) 0 件，パロキセチン群では 164 例中に「軽度」が 132 例 (80.5%) 476 件，「中等度」が 77 例 (47.0%) 156 件，「高度」が 3 例 (1.8%) 7 件発現した．有害事象の程度については，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群及びパロキセチン群のいずれの投与群でも，同様のものであった．

「高度」な有害事象は，デュロキセチン 60 mg 群に「自殺企図」が 1 例 1 件，パロキセチン群に「自殺企図」，「肺炎」，「肝機能異常，ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加，γ-GTP 増加及び LDH 増加」が各々1 例 1 件に発現した．

転帰別発現頻度は，デュロキセチン併合群では 175 例中に「回復」が 150 例 (85.7%) 552 件，「軽快」が 34 例 (19.4%) 46 件，「不変」が 17 例 (9.7%) 24 件，「悪化」が 7 例 (4.0%) 7 件，「不明」が 2 例 (1.1%) 4 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中に「回復」が 78 例 (85.7%) 295 件，「軽快」が 18 例 (19.8%) 23 件，「不変」が 6 例 (6.6%) 7 件，「悪化」が 2 例 (2.2%) 2 件，「不明」が 1 例 (1.1%) 1 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中に「回復」が 72 例 (85.7%) 257 件，「軽快」が 16 例 (19.0%) 23 件，「不変」が 11 例 (13.1%) 17 件，「悪化」が 5 例 (6.0%) 5 件，「不明」が 1 例 (1.2%) 3 件であった．また，プラセボ群では 156 例中に「回復」が 116 例 (74.4%) 366 件，「軽快」が 31 例 (19.9%) 44 件，「不変」が 7 例 (4.5%) 8 件，「悪化」が 5 例 (3.2%) 6 件，「不明」が 2 例 (1.3%) 6 件，パロキセチン群 164 例中に「回復」が 139 例 (84.8%) 563 件，「軽快」が 40 例 (24.4%) 60 件，「不変」が 9 例 (5.5%) 12 件，「悪化」が 3 例 (1.8%) 3 件，「不明」が 1 例 (0.6%) 1 件であった．なお，死亡例は発現しなかった．

悪化した有害事象は，デュロキセチン 40 mg 群に CK 増加及び γ-GTP 増加が各々1 件，デュロキセチン 60 mg 群にトリグリセライド増加が 2 件，γ-GTP 増加，体重減少及び体重増加が各々1 件であった．不変の有害事象は，デュロキセチン 40 mg 群に γ-GTP 増加が 2 件，口渇，尿酸増加，筋骨格硬直，不眠症及び多汗症が各々1 件，デュロキセチン 60 mg 群に ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加，γ-GTP 増加及び不眠症が各々2 件，脂肪肝，トリグリセライド増加，体重減少，LDH 増加，筋骨格痛，頻尿，勃起不全，多汗症，高血圧が各々1 件であった．転帰が不明の有害事象は，デュロキセチン 40 mg 群に感覚鈍麻が 1 件，デュロキセチン 60 mg 群に総ビリルビン増加，尿酸増加，総コレステロール増加が各々1 件であった．

副作用は，安全性解析対象集団 495 例中 381 例 (77.0%) に 1349 件，投与群別ではデュロキセチン併合群では 175 例中 143 例 (81.7%) に 507 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 75 例 (82.4%) に 264 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 68 例 (81.0%) に 243 件発現した．また，プラセボ群では 156 例中 108 例 (69.2%) に 324 件，パロキセチン群では 164 例中 130 例 (79.3%) に 518 件発現した．

10% 以上発現した主な副作用は，デュロキセチン併合群では悪心 (26.3%)，傾眠 (21.1%)，頭痛 (17.7%)，デュロキセチン 40 mg 群では傾眠 (22.0%)，悪心 (18.7%)，頭痛 (15.4%)，口渇 (12.1%)，浮動性めまい (11.0%)，デュロキセチン 60 mg 群では悪心 (34.5%)，傾眠及び頭痛 (20.2%)，便秘 (13.1%)であった．また，プラセボ群では頭痛 (14.7%)，傾眠 (11.5%)であった．パロキセチン群では悪心 (22.6%)，傾眠 (22.0%)，便秘及び頭痛 (15.9%)，口渇 (10.4%)

であった．副作用の種類については，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群及びパロキセチン群のいずれの投与群でも，同様のものであった．

デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群との間で種類別の副作用発現率を比較した結果，プラセボ群に比して有意に高かった副作用は，デュロキセチン併合群では，悪心，口渇，傾眠 (それぞれ P=0.0001，P=0.0498，P=0.0259)，デュロキセチン 40 mg 群では，悪心，胃不快感，口渇，BUN 増加，傾眠，浮動性めまい，体位性めまい (それぞれ P=0.0498, P=0.0410, P=0.0185, P=0.0490, P=0.0431, P=0.0340, P=0.0110)，デュロキセチン 60 mg 群では，悪心，便秘，食欲不振 (それぞれ P<0.0001，P=0.0208，P=0.0419) であった．

また，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群とパロキセチン群との間で種類別の副作用発現率を比較した結果，パロキセチン群に比して有意に高かった副作用は，デュロキセチン 40 mg 群では，硬便，BUN 増加 (それぞれ P=0.0445，P=0.0445)，デュロキセチン 60 mg 群では，悪心，尿酸増加(それぞれ P=0.0493，P=0.0463)であった．デュロキセチン併合群では有意差がみられた副作用はなかった．

各投与群における程度別発現頻度は，デュロキセチン併合群では 175 例中に「軽度」が 132 例 (75.4%) 393 件，「中等度」が 57 例 (32.6%) 113 件，「高度」が 1 例 (0.6%) 1 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中に「軽度」が 67 例 (73.6%) 210 件，「中等度」が 29 例 (31.9%) 54 件，「高度」が 0 例 (0.0%) 0 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中に「軽度」が 65 例 (77.4%) 183 件，「中等度」が 28 例 (33.3%) 59 件，「高度」が 1 例 (1.2%) 1 件発現した．また，プラセボ群では 156 例中に「軽度」が 95 例 (60.9%) 257 件，「中等度」が 45 例 (28.8%) 67 件，「高度」が 0 例 (0.0%) 0 件，パロキセチン群では 164 例中に「軽度」が 122 例 (74.4%) 407 件，「中等度」が 60 例 (36.6%) 105 件，「高度」が 2 例 (1.2%) 6 件発現した．副作用の程度については，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群及びパロキセチン群のいずれの投与群でも，同様のものであった．

「高度」な副作用は，デュロキセチン 60 mg 群に「自殺企図」が 1 例 1 件，パロキセチン群に「自殺企図」，「肝機能異常，ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加，γ-GTP 増加及び LDH 増加」が各々1 例 1 件であった．

転帰別発現頻度は，デュロキセチン併合群では 175 例中に「回復」が 138 例 (78.9%) 444 件，「軽快」が 30 例 (17.1%) 38 件，「不変」が 12 例 (6.9%) 14 件，「悪化」が 7 例 (4.0%) 7 件，「不明」が 2 例 (1.1%) 4 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中に「回復」が 72 例 (79.1%) 234 件，「軽快」が 18 例 (19.8%) 22 件，「不変」が 4 例 (4.4%) 5 件，「悪化」が 2 例 (2.2%) 2 件，「不明」が 1 例 (1.1%) 1 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中に「回復」が 66 例 (78.6%) 210 件，「軽快」が 12 例 (14.3%) 16 件，「不変」が 8 例 (9.5%) 9 件，「悪化」が 5 例 (6.0%) 5 件，「不明」が 1 例 (1.2%) 3 件であった．また，プラセボ群では 156 例中に「回復」が 99 例 (63.5%) 273 件，「軽快」が 24 例 (15.4%) 35 件，「不変」が 4 例 (2.6%) 5 件，「悪化」が 4 例 (2.6%) 5 件，「不明」が 2 例 (1.3%) 6 件，パロキセチン群 164 例中に「回復」が 124 例 (75.6%) 452 件，「軽快」が 37 例 (22.6%) 55 件，「不変」が 6 例 (3.7%) 7 件，「悪化」が 3 例 (1.8%) 3 件，「不明」が 1 例 (0.6%) 1 件であった．なお，死亡例は発現しなかった．

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
評価対象例数		175 例				91 例				84 例				175 例				91 例				84 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
発現例数		141	78	1	153	72	39	0	80	69	39	1	73	132	57	1	143	67	29	0	75	65	28	1	68
発現件数		452	180	1	633	243	85	0	328	209	95	1	305	393	113	1	507	210	54	0	264	183	59	1	243
発現率 (%)		80.6	44.6	0.6	87.4	79.1	42.9	0.0	87.9	82.1	46.4	1.2	86.9	75.4	32.6	0.6	81.7	73.6	31.9	0.0	82.4	77.4	33.3	1.2	81.0
器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)																								
心臓障害	(小計)	3.4	2.3	0.0	5.1	4.4	1.1	0.0	5.5	2.4	3.6	0.0	4.8	3.4	1.7	0.0	4.6	4.4	1.1	0.0	5.5	2.4	2.4	0.0	3.6
		6 (6)	4 (4)	0 (0)	9 (10)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	4 (5)	6 (6)	3 (3)	0 (0)	8 (9)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	3 (4)
	動悸	0.6	2.3	0.0	2.9	1.1	1.1	0.0	2.2	0.0	3.6	0.0	3.6	0.6	1.7	0.0	2.3	1.1	1.1	0.0	2.2	0.0	2.4	0.0	2.4
		1 (1)	4 (4)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	頻脈	2.9	0.0	0.0	2.9	3.3	0.0	0.0	3.3	2.4	0.0	0.0	2.4	2.9	0.0	0.0	2.9	3.3	0.0	0.0	3.3	2.4	0.0	0.0	2.4
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	洞性不整脈	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳および迷路障害	(小計)	3.4	0.6	0.0	4.0	4.4	1.1	0.0	5.5	2.4	0.0	0.0	2.4	2.9	0.6	0.0	3.4	4.4	1.1	0.0	5.5	1.2	0.0	0.0	1.2
		6 (9)	1 (1)	0 (0)	7 (10)	4 (7)	1 (1)	0 (0)	5 (8)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (8)	1 (1)	0 (0)	6 (9)	4 (7)	1 (1)	0 (0)	5 (8)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	回転性めまい	1.7	0.6	0.0	2.3	2.2	1.1	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2	1.7	0.6	0.0	2.3	2.2	1.1	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	耳鳴	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	耳痛	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	耳管閉塞	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	(小計)	1.7	0.6	0.0	2.3	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	1.2	0.0	2.4	1.7	0.6	0.0	2.3	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	1.2	0.0	2.4
		3 (4)	1 (1)	0 (0)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	調節障害	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	眼精疲労	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼瞼痙攣	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	眼痛	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼充血	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼の異常感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	羞明	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	霧視	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼そう痒症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	(小計)	37.7	17.7	0.0	48.0	35.2	15.4	0.0	46.2	40.5	20.2	0.0	50.0	37.1	14.3	0.0	46.3	34.1	13.2	0.0	44.0	40.5	15.5	0.0	48.8
		66 (91)	31 (47)	0 (0)	84 (138)	32 (42)	14 (18)	0 (0)	42 (60)	34 (49)	17 (29)	0 (0)	42 (78)	65 (89)	25 (37)	0 (0)	81 (126)	31 (40)	12 (15)	0 (0)	40 (55)	34 (49)	13 (22)	0 (0)	41 (71)
	悪心	20.6	8.6	0.0	26.9	14.3	7.7	0.0	19.8	27.4	9.5	0.0	34.5	20.6	7.4	0.0	26.3	14.3	6.6	0.0	18.7	27.4	8.3	0.0	34.5
		36 (40)	15 (20)	0 (0)	47 (60)	13 (13)	7 (7)	0 (0)	18 (20)	23 (27)	8 (13)	0 (0)	29 (40)	36 (40)	13 (18)	0 (0)	46 (58)	13 (13)	6 (6)	0 (0)	17 (19)	23 (27)	7 (12)	0 (0)	29 (39)
	便秘	6.9	3.4	0.0	10.3	4.4	2.2	0.0	6.6	9.5	4.8	0.0	14.3	6.9	2.3	0.0	9.1	4.4	1.1	0.0	5.5	9.5	3.6	0.0	13.1
		12 (14)	6 (6)	0 (0)	18 (20)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	6 (6)	8 (10)	4 (4)	0 (0)	12 (14)	12 (14)	4 (4)	0 (0)	16 (18)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	8 (10)	3 (3)	0 (0)	11 (13)
	下痢	6.3	0.6	0.0	6.9	6.6	0.0	0.0	6.6	6.0	1.2	0.0	7.1	6.3	0.6	0.0	6.9	6.6	0.0	0.0	6.6	6.0	1.2	0.0	7.1
		11 (11)	1 (1)	0 (0)	12 (12)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	11 (11)	1 (1)	0 (0)	12 (12)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (6)
	上腹部痛	2.3	3.4	0.0	5.7	2.2	4.4	0.0	6.6	2.4	2.4	0.0	4.8	2.3	2.9	0.0	5.1	2.2	4.4	0.0	6.6	2.4	1.2	0.0	3.6
		4 (4)	6 (6)	0 (0)	10 (10)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	9 (9)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	胃不快感	4.0	0.6	0.0	4.6	7.7	0.0	0.0	7.7	0.0	1.2	0.0	1.2	4.0	0.0	0.0	4.0	7.7	0.0	0.0	7.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		7 (8)	1 (1)	0 (0)	8 (9)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	嘔吐	0.6	2.9	0.0	3.4	1.1	2.2	0.0	3.3	0.0	3.6	0.0	3.6	0.0	2.3	0.0	2.3	0.0	2.2	0.0	2.2	0.0	2.4	0.0	2.4
		1 (1)	5 (5)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	消化不良	0.6	1.7	0.0	2.3	0.0	1.1	0.0	1.1	1.2	2.4	0.0	3.6	0.6	1.7	0.0	2.3	0.0	1.1	0.0	1.1	1.2	2.4	0.0	3.6
		1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
	硬便	1.7	0.6	0.0	2.3	2.2	1.1	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2	1.7	0.6	0.0	2.3	2.2	1.1	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	腹部膨満	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	おくび	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口内炎	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	腹痛	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口唇炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腸炎	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃アトニー	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	歯肉炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯痛	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	下腹部痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	齲歯	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	血便排泄	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	痔核	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口唇乾燥	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口腔内不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯周炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心窩部不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口の感覚鈍麻	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口の錯感覚	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	(小計)	17.1	2.3	0.0	19.4	16.5	3.3	0.0	19.8	17.9	1.2	0.0	19.0	16.6	1.7	0.0	18.3	16.5	3.3	0.0	19.8	16.7	0.0	0.0	16.7
		30 (33)	4 (5)	0 (0)	34 (38)	15 (16)	3 (4)	0 (0)	18 (20)	15 (17)	1 (1)	0 (0)	16 (18)	29 (31)	3 (4)	0 (0)	32 (35)	15 (16)	3 (4)	0 (0)	18 (20)	14 (15)	0 (0)	0 (0)	14 (15)
	口渇	9.7	1.7	0.0	11.4	9.9	2.2	0.0	12.1	9.5	1.2	0.0	10.7	8.6	1.1	0.0	9.7	9.9	2.2	0.0	12.1	7.1	0.0	0.0	7.1
		17 (17)	3 (3)	0 (0)	20 (20)	9 (9)	2 (2)	0 (0)	11 (11)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	9 (9)	15 (15)	2 (2)	0 (0)	17 (17)	9 (9)	2 (2)	0 (0)	11 (11)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)
	倦怠感	4.0	0.0	0.0	4.0	2.2	0.0	0.0	2.2	6.0	0.0	0.0	6.0	4.0	0.0	0.0	4.0	2.2	0.0	0.0	2.2	6.0	0.0	0.0	6.0
		7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
	異常感	1.1	0.6	0.0	1.7	2.2	1.1	0.0	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.6	0.0	1.7	2.2	1.1	0.0	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	疲労	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	胸部不快感	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	熱感	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	熱感および冷感	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	易刺激性	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	末梢冷感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	無力症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	悪寒	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	薬剤離脱症候群	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	びくびく感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	浮腫	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	末梢性浮腫	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	発熱	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	圧迫感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	顎下腫瘤	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	異物感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	(小計)	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	1.2	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	肝機能異常	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	脂肪肝	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫系障害	(小計)	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	季節性アレルギー	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	動物アレルギー	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	(小計)	8.6	12.0	0.0	19.4	9.9	13.2	0.0	20.9	7.1	10.7	0.0	17.9	1.1	1.1	0.0	2.3	1.1	2.2	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2
		15 (17)	21 (23)	0 (0)	34 (40)	9 (10)	12 (14)	0 (0)	19 (24)	6 (7)	9 (9)	0 (0)	15 (16)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	鼻咽頭炎	8.0	8.6	0.0	15.4	9.9	9.9	0.0	17.6	6.0	7.1	0.0	13.1	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		14 (15)	15 (17)	0 (0)	27 (32)	9 (10)	9 (11)	0 (0)	16 (21)	5 (5)	6 (6)	0 (0)	11 (11)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	気管支炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	膀胱炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃腸炎	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	陰部ヘルペス	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中耳炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽頭炎	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	クラミジア感染	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	感染性下痢	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	インフルエンザ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	肺炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	扁桃炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	上気道感染	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽喉頭炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口腔ヘルペス	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	(小計)	1.1	0.6	0.0	1.7	1.1	1.1	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	挫傷	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	熱傷	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頚部損傷	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	医療機器破損	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	四肢損傷	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯牙破折	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	(小計)	41.7	1.7	0.0	41.7	41.8	2.2	0.0	41.8	41.7	1.2	0.0	41.7	37.1	1.1	0.0	37.1	37.4	2.2	0.0	37.4	36.9	0.0	0.0	36.9
		73 (138)	3 (5)	0 (0)	73 (143)	38 (71)	2 (4)	0 (0)	38 (75)	35 (67)	1 (1)	0 (0)	35 (68)	65 (121)	2 (4)	0 (0)	65 (125)	34 (62)	2 (4)	0 (0)	34 (66)	31 (59)	0 (0)	0 (0)	31 (59)
	ALT (GPT) 増加	6.3	0.6	0.0	6.9	4.4	1.1	0.0	5.5	8.3	0.0	0.0	8.3	5.7	0.6	0.0	6.3	4.4	1.1	0.0	5.5	7.1	0.0	0.0	7.1
		11 (11)	1 (1)	0 (0)	12 (12)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	10 (10)	1 (1)	0 (0)	11 (11)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)
	総ビリルビン増加	5.7	0.0	0.0	5.7	6.6	0.0	0.0	6.6	4.8	0.0	0.0	4.8	5.7	0.0	0.0	5.7	6.6	0.0	0.0	6.6	4.8	0.0	0.0	4.8
		10 (11)	0 (0)	0 (0)	10 (11)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	10 (11)	0 (0)	0 (0)	10 (11)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	CK 増加	5.1	0.6	0.0	5.7	5.5	1.1	0.0	6.6	4.8	0.0	0.0	4.8	4.0	0.6	0.0	4.6	4.4	1.1	0.0	5.5	3.6	0.0	0.0	3.6
		9 (10)	1 (1)	0 (0)	10 (11)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	γ-GTP 増加	4.6	1.1	0.0	5.7	4.4	1.1	0.0	5.5	4.8	1.2	0.0	6.0	4.6	0.6	0.0	5.1	4.4	1.1	0.0	5.5	4.8	0.0	0.0	4.8
		8 (8)	2 (2)	0 (0)	10 (10)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	9 (9)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	AST (GOT) 増加	4.0	0.6	0.0	4.6	3.3	1.1	0.0	4.4	4.8	0.0	0.0	4.8	3.4	0.6	0.0	4.0	3.3	1.1	0.0	4.4	3.6	0.0	0.0	3.6
		7 (7)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	トリグリセライド増加	4.6	0.0	0.0	4.6	2.2	0.0	0.0	2.2	7.1	0.0	0.0	7.1	4.6	0.0	0.0	4.6	2.2	0.0	0.0	2.2	7.1	0.0	0.0	7.1
		8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	血圧上昇	4.0	0.0	0.0	4.0	2.2	0.0	0.0	2.2	6.0	0.0	0.0	6.0	3.4	0.0	0.0	3.4	2.2	0.0	0.0	2.2	4.8	0.0	0.0	4.8
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	尿酸増加	4.0	0.0	0.0	4.0	3.3	0.0	0.0	3.3	4.8	0.0	0.0	4.8	4.0	0.0	0.0	4.0	3.3	0.0	0.0	3.3	4.8	0.0	0.0	4.8
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	白血球数増加	4.0	0.0	0.0	4.0	4.4	0.0	0.0	4.4	3.6	0.0	0.0	3.6	2.3	0.0	0.0	2.3	2.2	0.0	0.0	2.2	2.4	0.0	0.0	2.4
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	体重減少	3.4	0.0	0.0	3.4	3.3	0.0	0.0	3.3	3.6	0.0	0.0	3.6	2.9	0.0	0.0	2.9	3.3	0.0	0.0	3.3	2.4	0.0	0.0	2.4
		6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (7)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	ウロビリノゲン陽性	2.9	0.0	0.0	2.9	1.1	0.0	0.0	1.1	4.8	0.0	0.0	4.8	2.9	0.0	0.0	2.9	1.1	0.0	0.0	1.1	4.8	0.0	0.0	4.8
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	総コレステロール増加	2.3	0.0	0.0	2.3	2.2	0.0	0.0	2.2	2.4	0.0	0.0	2.4	2.3	0.0	0.0	2.3	2.2	0.0	0.0	2.2	2.4	0.0	0.0	2.4
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	BUN 増加	2.3	0.0	0.0	2.3	4.4	0.0	0.0	4.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0	0.0	1.7	3.3	0.0	0.0	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿潜血陽性	2.3	0.0	0.0	2.3	3.3	0.0	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2	2.3	0.0	0.0	2.3	3.3	0.0	0.0	3.3	1.2	0.0	0.0	1.2
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血糖減少	1.7	0.0	0.0	1.7	1.1	0.0	0.0	1.1	2.4	0.0	0.0	2.4	1.7	0.0	0.0	1.7	1.1	0.0	0.0	1.1	2.4	0.0	0.0	2.4
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	LDH 増加	1.7	0.0	0.0	1.7	1.1	0.0	0.0	1.1	2.4	0.0	0.0	2.4	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	好中球数増加	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尿蛋白陽性	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ALP 増加	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2	1.7	0.0	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	血糖増加	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血圧低下	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	CK 減少	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	リンパ球数減少	1.1	0.0	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中クロール減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	LDH 減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血中カリウム減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	BUN 減少	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	心電図異常	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	好酸球数増加	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿糖陽性	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ヘマトクリット減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ヘモグロビン減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	心拍数増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	リンパ球数増加	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	好中球数減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	赤血球数減少	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体重増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中クレアチニン増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血中カリウム増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	トリグリセライド減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体温上昇	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図QT補正間隔延長	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図QT延長	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	グリコヘモグロビン増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	単球数増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血小板数減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	白血球数減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	(小計)	5.1	1.1	0.0	6.3	3.3	0.0	0.0	3.3	7.1	2.4	0.0	9.5	4.6	1.1	0.0	5.7	3.3	0.0	0.0	3.3	6.0	2.4	0.0	8.3
		9 (9)	2 (2)	0 (0)	11 (11)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	8 (8)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	10 (10)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)
	食欲減退	3.4	0.6	0.0	4.0	2.2	0.0	0.0	2.2	4.8	1.2	0.0	6.0	2.9	0.6	0.0	3.4	2.2	0.0	0.0	2.2	3.6	1.2	0.0	4.8
		6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)
	食欲不振	1.1	0.6	0.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	1.2	0.0	3.6	1.1	0.6	0.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	1.2	0.0	3.6
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	脂質代謝障害	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	脱水	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	食欲亢進	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	(小計)	8.0	6.3	0.0	12.6	11.0	4.4	0.0	14.3	4.8	8.3	0.0	10.7	4.6	4.6	0.0	7.4	5.5	3.3	0.0	7.7	3.6	6.0	0.0	7.1
		14 (16)	11 (12)	0 (0)	22 (28)	10 (12)	4 (4)	0 (0)	13 (16)	4 (4)	7 (8)	0 (0)	9 (12)	8 (9)	8 (8)	0 (0)	13 (17)	5 (6)	3 (3)	0 (0)	7 (9)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	6 (8)
	筋骨格痛	3.4	2.9	0.0	6.3	5.5	2.2	0.0	7.7	1.2	3.6	0.0	4.8	1.7	1.7	0.0	3.4	3.3	1.1	0.0	4.4	0.0	2.4	0.0	2.4
		6 (6)	5 (5)	0 (0)	11 (11)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	6 (6)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	背部痛	4.0	2.3	0.0	5.7	5.5	2.2	0.0	7.7	2.4	2.4	0.0	3.6	2.3	1.7	0.0	3.4	2.2	2.2	0.0	4.4	2.4	1.2	0.0	2.4
		7 (7)	4 (4)	0 (0)	10 (11)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	3 (4)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	6 (7)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (3)
	筋骨格硬直	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頚部痛	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	四肢痛	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	関節周囲炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋緊張	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	関節痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋力低下	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腱鞘炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋骨格不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	(小計)	36.0	14.3	0.0	44.0	39.6	14.3	0.0	48.4	32.1	14.3	0.0	39.3	33.7	12.6	0.0	41.7	37.4	13.2	0.0	46.2	29.8	11.9	0.0	36.9
		63 (83)	25 (36)	0 (0)	77 (119)	36 (48)	13 (21)	0 (0)	44 (69)	27 (35)	12 (15)	0 (0)	33 (50)	59 (77)	22 (30)	0 (0)	73 (107)	34 (44)	12 (18)	0 (0)	42 (62)	25 (33)	10 (12)	0 (0)	31 (45)
	傾眠	19.4	3.4	0.0	22.9	17.6	4.4	0.0	22.0	21.4	2.4	0.0	23.8	18.3	2.9	0.0	21.1	17.6	4.4	0.0	22.0	19.0	1.2	0.0	20.2
		34 (36)	6 (6)	0 (0)	40 (42)	16 (18)	4 (4)	0 (0)	20 (22)	18 (18)	2 (2)	0 (0)	20 (20)	32 (34)	5 (5)	0 (0)	37 (39)	16 (18)	4 (4)	0 (0)	20 (22)	16 (16)	1 (1)	0 (0)	17 (17)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	頭痛	9.1	10.3	0.0	19.4	8.8	8.8	0.0	17.6	9.5	11.9	0.0	21.4	9.1	8.6	0.0	17.7	8.8	6.6	0.0	15.4	9.5	10.7	0.0	20.2
		16 (17)	18 (24)	0 (0)	34 (41)	8 (8)	8 (12)	0 (0)	16 (20)	8 (9)	10 (12)	0 (0)	18 (21)	16 (17)	15 (20)	0 (0)	31 (37)	8 (8)	6 (10)	0 (0)	14 (18)	8 (9)	9 (10)	0 (0)	17 (19)
	浮動性めまい	6.9	1.1	0.0	8.0	8.8	2.2	0.0	11.0	4.8	0.0	0.0	4.8	6.9	1.1	0.0	8.0	8.8	2.2	0.0	11.0	4.8	0.0	0.0	4.8
		12 (13)	2 (2)	0 (0)	14 (15)	8 (9)	2 (2)	0 (0)	10 (11)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	12 (13)	2 (2)	0 (0)	14 (15)	8 (9)	2 (2)	0 (0)	10 (11)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	体位性めまい	4.6	0.0	0.0	4.6	7.7	0.0	0.0	7.7	1.2	0.0	0.0	1.2	4.0	0.0	0.0	4.0	6.6	0.0	0.0	6.6	1.2	0.0	0.0	1.2
		8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	感覚鈍麻	1.7	0.0	0.0	1.7	3.3	0.0	0.0	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0	0.0	1.7	3.3	0.0	0.0	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	味覚異常	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		1 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (4)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	振戦	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
		2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
	片頭痛	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	健忘	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頚腕症候群	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	注意力障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	構語障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	蟻走感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頭部不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	精神的機能障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	失神	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	突発的睡眠	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	顔面痙攣	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	(小計)	3.4	9.7	0.6	13.7	3.3	7.7	0.0	11.0	3.6	11.9	1.2	16.7	2.9	8.0	0.6	11.4	3.3	6.6	0.0	9.9	2.4	9.5	1.2	13.1
		6 (6)	17 (18)	1 (1)	24 (25)	3 (3)	7 (7)	0 (0)	10 (10)	3 (3)	10 (11)	1 (1)	14 (15)	5 (5)	14 (14)	1 (1)	20 (20)	3 (3)	6 (6)	0 (0)	9 (9)	2 (2)	8 (8)	1 (1)	11 (11)
	不眠症	1.1	8.0	0.0	9.1	1.1	5.5	0.0	6.6	1.2	10.7	0.0	11.9	0.6	6.9	0.0	7.4	1.1	4.4	0.0	5.5	0.0	9.5	0.0	9.5
		2 (2)	14 (14)	0 (0)	16 (16)	1 (1)	5 (5)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	9 (9)	0 (0)	10 (10)	1 (1)	12 (12)	0 (0)	13 (13)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	8 (8)	0 (0)	8 (8)
	不安	0.6	0.6	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	1.2	0.0	2.4	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	気分変動	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	1.1	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	1.1	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	激越	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	早朝覚醒	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	幻視	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中期不眠症	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	自殺企図	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	1.2	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	1.2
		0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	怒り	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	抑うつ気分	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	初期不眠症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	男性オルガズム障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	気分動揺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	悪夢	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	パニック発作	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	睡眠障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	自殺念慮	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害	(小計)	3.4	0.0	0.0	3.4	1.1	0.0	0.0	1.1	6.0	0.0	0.0	6.0	2.9	0.0	0.0	2.9	1.1	0.0	0.0	1.1	4.8	0.0	0.0	4.8
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	排尿困難	1.7	0.0	0.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	3.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	頻尿	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尿失禁	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	残尿	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	膀胱不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
生殖系および乳房障害	(小計)	2.9	2.3	0.0	5.1	3.3	2.2	0.0	5.5	2.4	2.4	0.0	4.8	2.9	1.1	0.0	4.0	3.3	0.0	0.0	3.3	2.4	2.4	0.0	4.8
		5 (6)	4 (5)	0 (0)	9 (11)	3 (4)	2 (2)	0 (0)	5 (6)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	4 (5)	5 (6)	2 (3)	0 (0)	7 (9)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	4 (5)
	月経困難症	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	2.2	0.0	2.2	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
	勃起不全	1.1	0.6	0.0	1.7	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	1.2	0.0	2.4	1.1	0.6	0.0	1.7	1.1	0.0	0.0	1.1	1.2	1.2	0.0	2.4
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	射精障害	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	男性性機能不全	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	乳房障害	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	射精不能	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	不規則月経	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	(小計)	4.6	4.6	0.0	8.6	6.6	5.5	0.0	11.0	2.4	3.6	0.0	6.0	3.4	0.6	0.0	4.0	5.5	0.0	0.0	5.5	1.2	1.2	0.0	2.4
		8 (9)	8 (9)	0 (0)	15 (18)	6 (7)	5 (6)	0 (0)	10 (13)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	5 (5)	6 (7)	1 (1)	0 (0)	7 (8)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	咽喉頭疼痛	0.6	2.9	0.0	3.4	1.1	4.4	0.0	5.5	0.0	1.2	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	5 (5)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	息詰まり感	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	1.2	0.0	1.2	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	1.2	0.0	1.2
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	咳嗽	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	呼吸困難	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	過換気	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	あくび	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	上気道の炎症	0.6	0.6	0.0	0.6	1.1	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (2)	0 (0)	1 (3)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	アレルギー性気管支炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	痰貯留	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻閉	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	アレルギー性鼻炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻漏	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽喉頭不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	(小計)	8.0	4.6	0.0	12.6	8.8	2.2	0.0	11.0	7.1	7.1	0.0	14.3	6.9	1.7	0.0	8.6	7.7	0.0	0.0	7.7	6.0	3.6	0.0	9.5
		14 (14)	8 (8)	0 (0)	22 (22)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	10 (10)	6 (6)	6 (6)	0 (0)	12 (12)	12 (12)	3 (3)	0 (0)	15 (15)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	8 (8)
	多汗症	4.6	0.0	0.0	4.6	4.4	0.0	0.0	4.4	4.8	0.0	0.0	4.8	4.6	0.0	0.0	4.6	4.4	0.0	0.0	4.4	4.8	0.0	0.0	4.8
		8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	接触性皮膚炎	0.6	1.1	0.0	1.7	0.0	1.1	0.0	1.1	1.2	1.2	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	湿疹	0.6	0.6	0.0	1.1	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	発疹	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	ざ瘡	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	冷汗	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	寝汗	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	そう痒症	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	皮膚のつっぱり感	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	光線性皮膚症	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	全身性そう痒症	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	蕁麻疹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	(小計)	1.1	0.6	0.0	1.7	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	1.2	0.0	1.2	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ほてり	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	1.1	2.2	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	高血圧	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	低血圧	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象												副作用											
		DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群				DLX 併合群				DLX40 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	起立性低血圧	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

有害事象及び副作用に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
評価対象例数		156 例				164 例				156 例				164 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
発現例数		107	61	0	122	132	77	3	143	95	45	0	108	122	60	2	130
発現件数		320	110	0	430	476	156	7	639	257	67	0	324	407	105	6	518
発現率 (%)		68.6	39.1	0.0	78.2	80.5	47.0	1.8	87.2	60.9	28.8	0.0	69.2	74.4	36.6	1.2	79.3
器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)																
心臓障害	(小計)	4.5	0.6	0.0	5.1	6.7	0.0	0.0	6.7	3.8	0.0	0.0	3.8	5.5	0.0	0.0	5.5
		7 (8)	1 (1)	0 (0)	8 (9)	11 (12)	0 (0)	0 (0)	11 (12)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	9 (10)	0 (0)	0 (0)	9 (10)
	動悸	2.6	0.6	0.0	3.2	1.8	0.0	0.0	1.8	2.6	0.0	0.0	2.6	1.8	0.0	0.0	1.8
		4 (5)	1 (1)	0 (0)	5 (6)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	頻脈	1.3	0.0	0.0	1.3	4.9	0.0	0.0	4.9	0.6	0.0	0.0	0.6	3.7	0.0	0.0	3.7
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)
	洞性不整脈	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
耳および迷路障害	(小計)	1.3	0.0	0.0	1.3	4.9	0.6	0.0	4.9	1.3	0.0	0.0	1.3	4.9	0.6	0.0	4.9
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	8 (9)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	8 (9)
	回転性めまい	0.6	0.0	0.0	0.6	1.8	0.6	0.0	1.8	0.6	0.0	0.0	0.6	1.8	0.6	0.0	1.8
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (4)
	耳鳴	0.6	0.0	0.0	0.6	2.4	0.0	0.0	2.4	0.6	0.0	0.0	0.6	2.4	0.0	0.0	2.4
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	耳痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	耳管閉塞	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
眼障害	(小計)	2.6	0.0	0.0	2.6	1.8	0.6	0.0	2.4	2.6	0.0	0.0	2.6	1.2	0.0	0.0	1.2
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	4 (5)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	調節障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	眼精疲労	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼瞼痙攣	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼充血	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼の異常感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	羞明	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	霧視	1.9	0.0	0.0	1.9	0.6	0.0	0.0	0.6	1.9	0.0	0.0	1.9	0.6	0.0	0.0	0.6
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	眼そう痒症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	(小計)	21.2	10.9	0.0	29.5	39.6	19.5	0.0	50.6	20.5	10.3	0.0	28.2	35.4	17.7	0.0	46.3
		33 (50)	17 (18)	0 (0)	46 (68)	65 (101)	32 (45)	0 (0)	83 (146)	32 (48)	16 (17)	0 (0)	44 (65)	58 (92)	29 (40)	0 (0)	76 (132)
	悪心	7.1	2.6	0.0	9.6	18.9	7.3	0.0	24.4	7.1	2.6	0.0	9.6	17.1	7.3	0.0	22.6
		11 (11)	4 (4)	0 (0)	15 (15)	31 (34)	12 (13)	0 (0)	40 (47)	11 (11)	4 (4)	0 (0)	15 (15)	28 (31)	12 (13)	0 (0)	37 (44)
	便秘	2.6	1.9	0.0	4.5	9.8	6.1	0.0	15.9	2.6	1.9	0.0	4.5	9.8	6.1	0.0	15.9
		4 (4)	3 (3)	0 (0)	7 (7)	16 (17)	10 (11)	0 (0)	26 (28)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	7 (7)	16 (17)	10 (11)	0 (0)	26 (28)
	下痢	4.5	1.9	0.0	6.4	7.9	1.8	0.0	9.1	3.8	1.9	0.0	5.8	6.7	1.8	0.0	8.5
		7 (13)	3 (3)	0 (0)	10 (16)	13 (15)	3 (3)	0 (0)	15 (18)	6 (12)	3 (3)	0 (0)	9 (15)	11 (12)	3 (3)	0 (0)	14 (15)
	上腹部痛	3.8	3.2	0.0	6.4	3.7	0.6	0.0	4.3	3.8	2.6	0.0	5.8	3.0	0.6	0.0	3.7
		6 (6)	5 (5)	0 (0)	10 (11)	6 (7)	1 (1)	0 (0)	7 (8)	6 (6)	4 (4)	0 (0)	9 (10)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	6 (7)
	胃不快感	1.9	0.0	0.0	1.9	3.7	1.2	0.0	4.9	1.9	0.0	0.0	1.9	3.7	1.2	0.0	4.9
		3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	6 (7)	2 (2)	0 (0)	8 (9)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	6 (7)	2 (2)	0 (0)	8 (9)
	嘔吐	1.3	0.0	0.0	1.3	2.4	3.0	0.0	5.5	1.3	0.0	0.0	1.3	1.8	3.0	0.0	4.9
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	9 (9)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	8 (8)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	消化不良	1.3	0.6	0.0	1.9	1.2	0.0	0.0	1.2	1.3	0.6	0.0	1.9	1.2	0.0	0.0	1.2
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	硬便	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腹部膨満	0.6	0.6	0.0	1.3	1.8	0.6	0.0	2.4	0.6	0.6	0.0	1.3	1.8	0.0	0.0	1.8
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	おくび	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口内炎	0.6	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2	0.6	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (3)
	腹痛	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	口唇炎	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (2)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	2 (3)
	腸炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃アトニー	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯肉炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯痛	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	下腹部痛	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	齲歯	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	血便排泄	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	痔核	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口唇乾燥	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口腔内不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	歯周炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心窩部不快感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口の感覚鈍麻	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口の錯感覚	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	(小計)	8.3	3.8	0.0	10.3	20.7	2.4	0.0	22.6	8.3	1.9	0.0	9.6	20.7	2.4	0.0	22.6
		13 (15)	6 (10)	0 (0)	16 (25)	34 (44)	4 (5)	0 (0)	37 (49)	13 (15)	3 (7)	0 (0)	15 (22)	34 (44)	4 (5)	0 (0)	37 (49)
	口渇	3.8	0.0	0.0	3.8	10.4	0.0	0.0	10.4	3.8	0.0	0.0	3.8	10.4	0.0	0.0	10.4
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	17 (17)	0 (0)	0 (0)	17 (17)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	17 (17)	0 (0)	0 (0)	17 (17)
	倦怠感	1.9	1.9	0.0	3.8	6.1	1.2	0.0	7.3	1.9	1.3	0.0	3.2	6.1	1.2	0.0	7.3
		3 (3)	3 (3)	0 (0)	6 (6)	10 (10)	2 (2)	0 (0)	12 (12)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	10 (10)	2 (2)	0 (0)	12 (12)
	異常感	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.6	0.0	1.8	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.6	0.0	1.8
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	疲労	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸部不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	熱感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	熱感および冷感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	易刺激性	0.0	0.6	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	末梢冷感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	無力症	0.0	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2
		0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	胸痛	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	悪寒	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	薬剤離脱症候群	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	びくびく感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	浮腫	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	末梢性浮腫	1.3	1.9	0.0	3.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	1.3	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	3 (3)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	発熱	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	圧迫感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	顎下腫瘤	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	異物感	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
肝胆道系障害	(小計)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	肝機能異常	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
	脂肪肝	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫系障害	(小計)	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	季節性アレルギー	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	動物アレルギー	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	(小計)	10.9	12.8	0.0	23.7	9.8	12.8	0.6	22.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2
		17 (18)	20 (21)	0 (0)	37 (39)	16 (16)	21 (25)	1 (1)	36 (42)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	鼻咽頭炎	10.3	12.2	0.0	22.4	9.1	9.1	0.0	17.7	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		16 (17)	19 (20)	0 (0)	35 (37)	15 (15)	15 (17)	0 (0)	29 (32)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	気管支炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	膀胱炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃腸炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	陰部ヘルペス	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中耳炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽頭炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	鼻炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	クラミジア感染	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	感染性下痢	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	インフルエンザ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	肺炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	扁桃炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	上気道感染	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咽喉頭炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口腔ヘルペス	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	(小計)	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	挫傷	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	熱傷	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頚部損傷	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	医療機器破損	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	四肢損傷	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	歯牙破折	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
臨床検査	(小計)	35.9	1.3	0.0	35.9	39.6	1.8	0.6	39.6	32.7	0.0	0.0	32.7	32.9	1.8	0.6	32.9
		56 (116)	2 (4)	0 (0)	56 (120)	65 (133)	3 (5)	1 (4)	65 (142)	51 (93)	0 (0)	0 (0)	51 (93)	54 (106)	3 (5)	1 (4)	54 (115)
	ALT (GPT) 増加	4.5	0.0	0.0	4.5	6.1	1.2	0.6	7.9	3.8	0.0	0.0	3.8	5.5	1.2	0.6	7.3
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	13 (13)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	9 (9)	2 (2)	1 (1)	12 (12)
	総ビリルビン増加	7.1	0.0	0.0	7.1	3.0	0.0	0.0	3.0	6.4	0.0	0.0	6.4	3.0	0.0	0.0	3.0
		11 (12)	0 (0)	0 (0)	11 (12)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	10 (11)	0 (0)	0 (0)	10 (11)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
	CK 増加	5.1	0.0	0.0	5.1	3.0	0.0	0.0	3.0	3.2	0.0	0.0	3.2	1.8	0.0	0.0	1.8
		8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	γ-GTP 増加	1.9	0.0	0.0	1.9	4.3	0.6	0.6	5.5	1.3	0.0	0.0	1.3	3.7	0.6	0.6	4.9
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	7 (7)	1 (1)	1 (1)	9 (9)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	6 (6)	1 (1)	1 (1)	8 (8)
	AST (GOT) 増加	2.6	0.0	0.0	2.6	5.5	0.0	0.6	6.1	1.9	0.0	0.0	1.9	4.9	0.0	0.6	5.5
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	9 (9)	0 (0)	1 (1)	10 (10)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	8 (8)	0 (0)	1 (1)	9 (9)
	トリグリセライド増加	5.8	0.6	0.0	6.4	5.5	0.0	0.0	5.5	5.1	0.0	0.0	5.1	5.5	0.0	0.0	5.5
		9 (9)	1 (1)	0 (0)	10 (10)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	9 (9)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	9 (9)
	血圧上昇	0.6	0.0	0.0	0.6	1.8	0.6	0.0	2.4	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.6	0.0	1.8
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (6)	1 (1)	0 (0)	4 (7)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (5)	1 (1)	0 (0)	3 (6)
	尿酸増加	5.1	0.0	0.0	5.1	0.6	0.0	0.0	0.6	5.1	0.0	0.0	5.1	0.6	0.0	0.0	0.6
		8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	白血球数増加	1.9	0.6	0.0	2.6	4.3	0.0	0.0	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
	体重減少	1.3	0.0	0.0	1.3	6.7	0.0	0.0	6.7	1.3	0.0	0.0	1.3	4.9	0.0	0.0	4.9
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	11 (11)	0 (0)	0 (0)	11 (11)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	8 (8)
	ウロビリノゲン陽性	1.3	0.0	0.0	1.3	4.9	0.0	0.0	4.9	1.3	0.0	0.0	1.3	4.3	0.0	0.0	4.3
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (9)	0 (0)	0 (0)	8 (9)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)
	総コレステロール増加	3.2	0.0	0.0	3.2	1.2	0.0	0.0	1.2	2.6	0.0	0.0	2.6	1.2	0.0	0.0	1.2
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	BUN 増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿潜血陽性	2.6	0.0	0.0	2.6	3.7	0.0	0.0	3.7	2.6	0.0	0.0	2.6	2.4	0.0	0.0	2.4
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	血糖減少	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	LDH 増加	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.6	0.6	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.6	0.6
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	好中球数増加	2.6	0.6	0.0	3.2	3.7	0.0	0.0	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	1.8
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	尿蛋白陽性	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	ALP 増加	0.6	0.0	0.0	0.6	2.4	0.6	0.0	3.0	0.6	0.0	0.0	0.6	2.4	0.6	0.0	3.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)
	血糖増加	3.8	0.0	0.0	3.8	2.4	0.0	0.0	2.4	3.2	0.0	0.0	3.2	2.4	0.0	0.0	2.4
		6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (7)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	血圧低下	4.5	0.0	0.0	4.5	0.6	0.0	0.0	0.6	4.5	0.0	0.0	4.5	0.6	0.0	0.0	0.6
		7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	CK 減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	リンパ球数減少	1.3	0.6	0.0	1.9	3.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	血中クロール減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	LDH 減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血中カリウム減少	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	BUN 減少	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	心電図異常	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	好酸球数増加	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	1.8
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	尿糖陽性	1.9	0.0	0.0	1.9	2.4	0.0	0.0	2.4	1.3	0.0	0.0	1.3	2.4	0.0	0.0	2.4
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	ヘマトクリット減少	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ヘモグロビン減少	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心拍数増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	リンパ球数増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	好中球数減少	1.3	0.0	0.0	1.3	0.6	0.0	0.0	0.6	1.3	0.0	0.0	1.3	0.6	0.0	0.0	0.6
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	赤血球数減少	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体重増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中クレアチニン増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血中カリウム増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	トリグリセライド減少	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体温上昇	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図 QT 補正間隔延長	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	心電図 QT 延長	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	グリコヘモグロビン増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	単球数増加	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血小板数減少	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	白血球数減少	1.9	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	(小計)	1.3	0.6	0.0	1.9	4.9	1.2	0.0	6.1	1.3	0.0	0.0	1.3	4.9	1.2	0.0	6.1
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	10 (10)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	10 (10)
	食欲減退	0.6	0.0	0.0	0.6	3.7	0.6	0.0	4.3	0.6	0.0	0.0	0.6	3.7	0.6	0.0	4.3
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)
	食欲不振	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	脂質代謝障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	脱水	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	食欲亢進	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	(小計)	14.7	4.5	0.0	16.7	9.1	2.4	0.0	11.0	7.7	3.2	0.0	9.6	6.1	1.8	0.0	7.9
		23 (32)	7 (8)	0 (0)	26 (40)	15 (18)	4 (5)	0 (0)	18 (23)	12 (18)	5 (6)	0 (0)	15 (24)	10 (12)	3 (3)	0 (0)	13 (15)
	筋骨格痛	2.6	0.0	0.0	2.6	3.0	1.2	0.0	4.3	1.3	0.0	0.0	1.3	1.2	0.6	0.0	1.8
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	背部痛	6.4	1.3	0.0	7.7	3.7	1.8	0.0	4.9	3.2	1.3	0.0	4.5	2.4	1.2	0.0	3.7
		10 (11)	2 (2)	0 (0)	12 (13)	6 (8)	3 (3)	0 (0)	8 (11)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	4 (6)	2 (2)	0 (0)	6 (8)
	筋骨格硬直	4.5	1.3	0.0	5.1	1.8	0.0	0.0	1.8	3.2	1.3	0.0	3.8	1.2	0.0	0.0	1.2
		7 (7)	2 (2)	0 (0)	8 (9)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	6 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	頚部痛	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	四肢痛	1.9	0.6	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	0.6	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	関節周囲炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋緊張	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	関節痛	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋力低下	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	筋痛	1.3	0.6	0.0	1.9	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	重感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腱鞘炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	筋骨格不快感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	(小計)	21.2	10.3	0.0	29.5	36.6	13.4	0.0	44.5	20.5	9.0	0.0	28.2	35.4	10.4	0.0	40.9
		33 (51)	16 (26)	0 (0)	46 (77)	60 (89)	22 (34)	0 (0)	73 (123)	32 (49)	14 (23)	0 (0)	44 (72)	58 (85)	17 (24)	0 (0)	67 (109)
	傾眠	10.9	1.3	0.0	12.2	20.1	3.0	0.0	23.2	10.3	1.3	0.0	11.5	20.1	1.8	0.0	22.0
		17 (17)	2 (2)	0 (0)	19 (19)	33 (33)	5 (5)	0 (0)	38 (38)	16 (16)	2 (2)	0 (0)	18 (18)	33 (33)	3 (3)	0 (0)	36 (36)
	頭痛	8.3	9.0	0.0	16.7	10.4	9.1	0.0	17.7	7.7	7.7	0.0	14.7	9.1	7.9	0.0	15.9
		13 (18)	14 (23)	0 (0)	26 (41)	17 (19)	15 (26)	0 (0)	29 (45)	12 (17)	12 (21)	0 (0)	23 (38)	15 (17)	13 (20)	0 (0)	26 (37)
	浮動性めまい	3.8	0.0	0.0	3.8	5.5	0.0	0.0	5.5	3.8	0.0	0.0	3.8	5.5	0.0	0.0	5.5
		6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	9 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (12)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	9 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (12)
	体位性めまい	0.6	0.0	0.0	0.6	3.7	0.0	0.0	3.7	0.6	0.0	0.0	0.6	3.7	0.0	0.0	3.7
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	6 (6)
	感覚鈍麻	2.6	0.6	0.0	3.2	2.4	0.6	0.0	3.0	2.6	0.0	0.0	2.6	2.4	0.6	0.0	3.0
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	味覚異常	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	振戦	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	3.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
	片頭痛	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	健忘	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	頚腕症候群	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	注意力障害	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	構語障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	蟻走感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	頭部不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	精神的機能障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	失神	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	突発的睡眠	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	顔面痙攣	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
精神障害	(小計)	3.2	5.8	0.0	9.0	6.1	8.5	0.6	14.6	2.6	4.5	0.0	7.1	4.9	8.5	0.6	13.4
		5 (5)	9 (11)	0 (0)	14 (16)	10 (10)	14 (14)	1 (1)	24 (25)	4 (4)	7 (9)	0 (0)	11 (13)	8 (8)	14 (14)	1 (1)	22 (23)
	不眠症	0.0	3.8	0.0	3.8	1.2	4.9	0.0	6.1	0.0	3.2	0.0	3.2	0.0	4.9	0.0	4.9
		0 (0)	6 (6)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	8 (8)	0 (0)	10 (10)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	8 (8)	0 (0)	8 (8)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	不安	0.6	0.6	0.0	1.3	1.2	0.6	0.0	1.8	0.6	0.0	0.0	0.6	1.2	0.6	0.0	1.8
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	気分変動	0.6	0.6	0.0	1.3	0.6	0.6	0.0	1.2	0.6	0.6	0.0	1.3	0.6	0.6	0.0	1.2
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	激越	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	早朝覚醒	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	幻視	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中期不眠症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	自殺企図	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	怒り	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	抑うつ気分	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	初期不眠症	0.0	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2	0.0	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	男性オルガズム障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	気分動揺	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	悪夢	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	パニック発作	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	睡眠障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	自殺念慮	0.6	0.6	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害	(小計)	3.2	0.0	0.0	3.2	3.7	0.6	0.0	4.3	3.2	0.0	0.0	3.2	3.7	0.6	0.0	4.3
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)
	排尿困難	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.6	0.0	3.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)
	頻尿	1.9	0.0	0.0	1.9	1.2	0.0	0.0	1.2	1.9	0.0	0.0	1.9	1.2	0.0	0.0	1.2
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	尿失禁	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	残尿	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	膀胱不快感	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	(小計)	0.6	1.3	0.0	1.9	1.8	3.0	0.0	4.3	0.6	0.6	0.0	1.3	1.8	2.4	0.0	3.7
		1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	5 (6)	0 (0)	7 (9)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	4 (5)	0 (0)	6 (8)
	月経困難症	0.0	1.3	0.0	1.3	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	1.8	0.0	1.8
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (4)
	勃起不全	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	射精障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	男性性機能不全	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	乳房障害	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	射精不能	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	不規則月経	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	(小計)	1.3	0.6	0.0	1.9	5.5	1.8	0.0	7.3	1.3	0.6	0.0	1.9	4.9	0.6	0.0	5.5
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	9 (9)	3 (4)	0 (0)	12 (13)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	9 (9)
	咽喉頭疼痛	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.6	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	息詰まり感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	咳嗽	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	呼吸困難	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.2
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	過換気	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	あくび	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	2.4
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	上気道の炎症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	アレルギー性気管支炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	痰貯留	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻閉	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	アレルギー性鼻炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻漏	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	咽喉頭不快感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	(小計)	3.2	2.6	0.0	5.8	6.7	2.4	0.0	9.1	2.6	1.3	0.0	3.8	6.1	1.8	0.0	7.9
		5 (6)	4 (4)	0 (0)	9 (10)	11 (11)	4 (5)	0 (0)	15 (16)	4 (5)	2 (2)	0 (0)	6 (7)	10 (10)	3 (3)	0 (0)	13 (13)
	多汗症	1.3	0.0	0.0	1.3	3.7	1.2	0.0	4.9	1.3	0.0	0.0	1.3	3.7	1.2	0.0	4.9
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	8 (8)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	8 (8)
	接触性皮膚炎	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	湿疹	0.6	0.6	0.0	1.3	1.8	0.6	0.0	2.4	0.6	0.6	0.0	1.3	1.2	0.0	0.0	1.2
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	発疹	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.6
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	ざ瘡	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	冷汗	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	寝汗	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	そう痒症	1.3	0.6	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	皮膚のつっぱり感	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	光線性皮膚症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	全身性そう痒症	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	蕁麻疹	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.5.2-22　有害事象及び副作用の程度の内訳及び発現頻度 (続き)

		有害事象								副作用							
		PBO 群				PAR 群				PBO 群				PAR 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
血管障害	(小計)	1.9	0.6	0.0	2.6	1.8	0.0	0.0	1.8	0.6	0.6	0.0	1.3	1.8	0.0	0.0	1.8
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	ほてり	0.6	0.6	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	高血圧	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	低血圧	0.6	0.0	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	起立性低血圧	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

有害事象及び副作用に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.

(B)　治療期終了 (中止) 後２週間における有害事象及び副作用の発現状況

治療期終了 (中止) 後に漸減すべきだが漸減完了しなかった症例における漸減期の有害事象は，デュロキセチン併合群で 21 例中 4 例 (19.0%) に 4 件，デュロキセチン 40 mg 群では 10 例中 2 例 (20.0%) に 2 件，デュロキセチン 60 mg 群では 11 例中 2 例 (18.2%) に 2 件発現した．また，プラセボ群では 16 例中 1 例 (6.3%) に 1 件発現し，パロキセチン群では発現しなかった．いずれの投与群においても，2 例以上発現した有害事象はなかった．

治療期終了 (中止) 後に漸減すべきだが漸減完了しなかった症例における漸減期の副作用は, プラセボ群では 16 例中 1 例 (6.3%) に 1 件発現し, その他の投与群では発現しなかった．

治療期終了 (中止) 後に漸減期の投与を完了した症例における漸減期の有害事象は, デュロキセチン併合群では 154 例中 66 例 (42.9%) に 133 件，デュロキセチン 40 mg 群では 81 例中 39 例 (48.1%) に 87 件，デュロキセチン 60 mg 群では 73 例中 27 例 (37.0%) に 46 件発現した．また，プラセボ群では 140 例中 52 例 (37.1%) に 105 件，パロキセチン群では 136 例中 68 例 (50.0%) に 147 件発現した．5% 以上発現した主な有害事象は，デュロキセチン併合群では ALT (GPT) 増加 (6.5%)，デュロキセチン 40 mg 群では浮動性めまい (7.4%)，デュロキセチン 60 mg 群では ALT (GPT) 増加 (8.2%) であった．また，パロキセチン群では鼻咽頭炎 (7.4%), ALT (GPT) 増加及び AST (GOT) 増加 (6.6%), 悪心 (5.9%), γ-GTP 増加 (5.1%) であった．プラセボ群では 5% 以上発現した有害事象はなかった．

治療期終了 (中止) 後に漸減期の投与を完了した症例における漸減期の副作用は, デュロキセチン併合群では 154 例中 59 例 (38.3%) に 111 件, デュロキセチン 40 mg 群では 81 例中 37 例 (45.7%) に 76 件，デュロキセチン 60 mg 群では 73 例中 22 例 (30.1%) に 35 件発現した．また，プラセボ群では 140 例中 42 例 (30.0%) に 73 件，パロキセチン群では 136 例中 57 例 (41.9%) に 118 件発現した．5% 以上発現した主な副作用は，デュロキセチン併合群では ALT (GPT) 増加 (5.8%), デュロキセチン 40 mg 群では浮動性めまい (7.4%), デュロキセチン 60 mg 群では ALT (GPT) 増加 (6.8%) であった．また，パロキセチン群では ALT (GPT) 増加及び AST (GOT) 増加 (5.9%) ，悪心 (5.1%)であった．プラセボ群では 5% 以上発現した副作用はなかった．

(C)　有害事象及び副作用発現の推移

割付後からの有害事象の発現時期を 1 週以下，1 週超 2 週以下，2 週超 4 週以下，4 週超 6 週以下，6 週超に区分し，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，及びデュロキセチン 60 mg 群のいずれかの投与群において，10%以上発現した主な有害事象の発現時期の内訳を表 2.7.6.5.2-23 に示す．

いずれの投与群とも，週あたりの有害事象発現例数は次第に減少した．また，各投与群における主な有害事象においても，同様の傾向を示した．

副作用についても，有害事象と同様に，いずれの投与群とも，観察週あたりの副作用発現例数は次第に減少した．また，各投与群における主な副作用においても，同様の傾向を示した．

表 2.7.6.5.2-23　10%以上発現した主な有害事象の投与開始後からの発現週

		DLX 併合群					DLX40 群					DLX60 群					PBO 群					PAR 群				
評価対象例数		175 例					91 例					84 例					156 例					164 例				
割付後発現時期		1 週以下	1 週超 2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 6 週以下	6 週超	1 週以下	1 週超 2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 6 週以下	6 週超	1 週以下	1 週超 2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 6 週以下	6 週超	1 週以下	1 週超 2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 6 週以下	6 週超	1 週以下	1 週超 2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 6 週以下	6 週超
有害事象発現例数		84	64	97	43	66	49	30	51	19	39	35	34	46	24	27	48	46	74	45	49	77	73	75	42	69
有害事象発現件数		141	99	189	68	136	72	50	89	31	86	69	49	100	37	50	75	61	134	59	101	149	119	140	69	162
有害事象発現例発現率 (%)		48.0	36.6	55.4	24.6	37.7	53.8	33.0	56.0	20.9	42.9	41.7	40.5	54.8	28.6	32.1	30.8	29.5	47.4	28.8	31.4	47.0	44.5	45.7	25.6	42.1
器官別大分類	基本語																									
胃腸障害	悪心	16.6%	5.1%	6.3%	1.1%	2.9%	9.9%	3.3%	4.4%	1.1%	3.3%	23.8%	7.1%	8.3%	1.2%	2.4%	6.4%	1.3%	0.6%	0.6%	0.6%	10.4%	6.1%	3.0%	1.8%	6.1%
		29 (30)	9 (9)	11 (14)	2 (2)	5 (5)	9 (9)	3 (3)	4 (4)	1 (1)	3 (3)	20 (21)	6 (6)	7 (10)	1 (1)	2 (2)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	17 (18)	10 (10)	5 (5)	3 (3)	10 (11)
	便秘	3.4%	1.1%	4.6%	1.7%	0.6%	3.3%	1.1%	1.1%	1.1%	0.0%	3.6%	1.2%	8.3%	2.4%	1.2%	0.0%	1.3%	2.6%	0.6%	0.0%	2.4%	4.3%	6.1%	3.7%	0.6%
		6 (6)	2 (2)	8 (8)	3 (3)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	7 (7)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	7 (7)	10 (10)	6 (6)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	口渇	4.6%	2.9%	3.4%	0.6%	0.0%	6.6%	3.3%	2.2%	0.0%	0.0%	2.4%	2.4%	4.8%	1.2%	0.0%	0.6%	1.9%	0.6%	0.6%	0.0%	4.3%	3.7%	2.4%	0.0%	0.0%
		8 (8)	5 (5)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	6 (6)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	3.4%	2.3%	8.0%	2.3%	2.3%	3.3%	1.1%	13.2%	2.2%	3.3%	3.6%	3.6%	2.4%	2.4%	1.2%	3.2%	1.9%	7.1%	8.3%	3.2%	3.7%	3.0%	2.4%	4.3%	6.1%
		6 (6)	4 (4)	14 (14)	4 (4)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	12 (12)	2 (2)	3 (3)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	5 (5)	3 (3)	11 (11)	13 (13)	5 (5)	6 (6)	5 (5)	4 (4)	7 (7)	10 (10)
神経系障害	頭痛	4.6%	5.7%	6.9%	2.9%	2.9%	4.4%	4.4%	6.6%	2.2%	3.3%	4.8%	7.1%	7.1%	3.6%	2.4%	4.5%	3.8%	5.1%	5.8%	3.8%	9.8%	6.1%	5.5%	2.4%	3.0%
		8 (8)	10 (10)	12 (12)	5 (5)	5 (6)	4 (4)	4 (4)	6 (6)	2 (2)	3 (4)	4 (4)	6 (6)	6 (6)	3 (3)	2 (2)	7 (7)	6 (6)	8 (11)	9 (10)	6 (7)	16 (16)	10 (10)	9 (10)	4 (4)	5 (5)
	傾眠	8.0%	6.9%	8.0%	0.6%	0.6%	9.9%	9.9%	4.4%	0.0%	0.0%	6.0%	3.6%	11.9%	1.2%	1.2%	3.8%	4.5%	2.6%	1.3%	0.0%	7.9%	9.8%	4.9%	0.0%	0.6%
		14 (14)	12 (12)	14 (14)	1 (1)	1 (1)	9 (9)	9 (9)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	10 (10)	1 (1)	1 (1)	6 (6)	7 (7)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	13 (13)	16 (16)	8 (8)	0 (0)	1 (1)
	浮動性めまい	2.3%	1.1%	1.1%	0.0%	4.0%	3.3%	1.1%	1.1%	0.0%	6.6%	1.2%	1.2%	1.2%	0.0%	1.2%	0.0%	0.6%	1.9%	0.0%	1.3%	1.8%	0.0%	1.2%	0.6%	3.0%
		4 (4)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	5 (6)
精神障害	不眠症	1.7%	2.3%	0.0%	3.4%	1.7%	1.1%	2.2%	0.0%	2.2%	1.1%	2.4%	2.4%	0.0%	4.8%	2.4%	1.3%	0.6%	1.3%	0.6%	0.0%	1.2%	1.2%	0.0%	0.6%	3.0%
		3 (3)	4 (4)	0 (0)	6 (6)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	5 (5)

有害事象に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.
割付後発現時期：割付日を起算日 (1 日) とする.

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な有害事象及び副作用

漸減期を含めた投与中及び投与終了後の全期間において発現したその他の重篤な有害事象及び副作用の概略を表 2.7.6.5.2-24 に示す.

その他の重篤な有害事象は，デュロキセチン併合群では 175 例中 1 例 (0.6%)，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 0 例 (0.0%)，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 1 例 (1.2%)，プラセボ群では 156 例中 0 例 (0.0%)，パロキセチン群では 164 例中 4 例 (2.4%) に発現した.

デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群の 2 群間の比較において，いずれの投与群ともプラセボ群との間に有意差はみられなかった．また，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間の比較においても，いずれの投与群ともパロキセチン群との間に有意差はみられなかった.

その他の重篤な副作用は，デュロキセチン併合群では 175 例中 1 例 (0.6%)，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 0 例 (0.0%)，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 1 例 (1.2%)，プラセボ群では 156 例中 0 例 (0.0%)，パロキセチン群では 164 例中 2 例 (1.2%) に発現した.

副作用についても同様に，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群とも，プラセボ群及びパロキセチン群との間に有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.2-24　その他の重篤な有害事象

＜割付前中止＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 [a)]	発現時投与量	投与後発現日 (日) [b)]	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
2AM 組 06 番	－ (割付前)	男 35	不明 89.0 kg	自殺企図 [自殺企図]	－ (前日までプラセボ服用)	－ (割付前)	0	高度	関連なし	中止	回復
〔既往歴〕高尿酸血症，花粉症 〔合併症〕小児喘息，虫垂炎，自殺企図											
〔併用薬〕アモバンテス，アレロック，セレスタミン											
〔経過〕 1日目＊：プラセボ服薬開始. 3日目＊： 3 時 25 分：付き合っている女性に「薬を飲んでから行く」と電話し，その後ハルシオン 58.5 錠，レンドルミン D (服薬量不明) を服薬し自殺を図った. 4 時 20 分：女性宅に着き，メモを持ってきてくれと話すが，呂律がなかなか回らない状態．その後，寝込んでしまったため救急車を要請した. 4 時 45 分：救急隊到着時，動脈血酸素飽和度 (SpO_2)：80%台のため，酸素 5 L/m 開始. 5 時 30 分：病院到着．血圧 (BP)：124/80											

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(続き)

〔経過〕
5 時 40 分：血圧 (BP)：124/80，脈拍 (P)：72，動脈血酸素飽和度 (SpO_2)：99%，内服より時間が経過しているため胃洗浄は実施せず入院となる．
9 時 00 分：傾眠状態は回復し，動けるようになった．
14 時 50 分：死にたいから薬を持ってこいと次の手を考えている．
21 時 00 分：入眠中．
22 時 40 分：診察時の状態は安定し，問診の結果，自殺願望も消失したことを確認し[redacted]病院へ転院となった．
3日目＊：[redacted]病院を退院．

〔治験担当医師のコメント〕
仕事上の悩みと女性との別離が起因となって発現した事象と思われる．本登録後のプラセボ服薬期間中に発生した事象であり，治験薬との因果関係は否定できると考える．

a) 読み替え後の事象名，［ ］内は症例報告書の事象名　b) 処方 A 投与開始日を 1 日として計算

＜デュロキセチン 60 mg 群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日) b)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
144 組 1 番	DLX 60 群	男 28	170.3 cm 56.1 kg	自殺企図 [自殺企図]	60 mg/日	21	17	高度	関連あるかもしれない	中止	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕右低音障害型難聴，食物アレルギー
〔併用薬〕レンドルミン D，アデホスコーワ顆粒，メチコバール錠

〔経過〕
－14日目＊：Visit 1 (仮登録)．
－7日目＊：Visit 2 (本登録)．プラセボ服薬開始．
1日目＊：Visit 3 (割付)．処方 A 服薬開始．
8日目＊：Visit 4．処方 B 服用開始．
15日目＊：Visit 5．処方 C 服薬開始．
21日目＊：自殺企図発現．治験薬と睡眠薬　(レンドルミン D 錠，マイスリー) を大量服薬．
22日目＊：治験中止．自殺企図は軽快している．
38日目＊：抑うつ症状は寛解レベルにまで達している．自殺企図は回復している．

〔治験担当医師のコメント〕
抑うつ状態は順調に改善していたが，交際中の女性とのトラブルが生じ，そのことがストレッサーとなって生じた自殺企図であると考えられる．治験薬との関連の可能性は低いものと考えられる．

a) 読み替え後の事象名，［ ］内は症例報告書の事象名　b) 処方 A 投与開始日を 1 日として計算

＜パロキセチン群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日) b)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
13 組 2 番	PAR 群	男 50	不明 63 kg	頚腕症候群 [頚椎症性神経根症の悪化]	0 mg/日 (プラセボ)	1	56	中等度	関連なし	中止	不変

〔既往歴〕なし
〔合併症〕歯槽膿漏，完全右脚ブロック，頚椎症性神経根症
〔併用薬〕リスミー，ロキソニン，メチコバール，ソレトン，マーズレン ES，モーラス，アドフィード，ノイロトロピン特号

〔経過〕
－13日目＊：うつ病の診断を受け，同意取得の上，治験に参加．肩こりが認められていた．
－7日目＊：治験開始．Placebo 服薬開始．肩こりの訴えが継続している．
1日目＊：処方 A 服薬開始．肩こりが酷いとの訴えがあり，ロキソニン処方し経過観察となる．痛みを強く感じることにより眠れないとのこと．
3日目＊：夜に肩や首の痛みが強く，左肩部が動かない，左手しびれもあり，ロキソニンで症状改善しないとの電話連絡があった．

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(続き)

〔経過〕

4日目＊：整形外科受診．「頚椎症性神経根症」と診断を受ける．遠赤外線療法及び牽引療法の実施のため週 3 回通院となる．
8日目＊：処方 B 服用開始．頚椎症性神経根症は整形外科通院後に緩和するものの，夜再び肩の痛みが出現．
15日目＊：処方 D 服用開始．頚椎症性神経根症の改善が認められない．
17日目＊：整形外科による治療に専念したいとの希望のため治験中止 (漸減期投与実施せず)．同日入院 [redacted]病院) となり，薬物療法，併用療法を受ける．
23日目＊：神経根ブロックを受け，数日中は症状緩和する．
30日目＊：[redacted]病院退院．
36日目＊：当院受診．頚椎症性神経根症の症状に大きな変化は認めていない．
45日目＊：頚椎症性神経根症の痛みが再燃したため，[redacted] 病院入院し，神経根ブロックを受け，数日中は症状緩和する．翌日退院．
57日目＊：当院受診．頚椎症性神経根症の症状に大きな変化は認めていない．
72日目＊：当院受診．頚椎症性神経根症の症状に大きな変化は認めていない．

〔治験担当医師のコメント〕

頚椎症性神経根症の発症メカニズムから考えると，治験開始後の短い時間で器質的変化が生じ，症状が発現するとは考え難い．本症例は頚椎症性神経根症を合併しており，治験中に合併症が偶発的に悪化したものと考え，治験薬及び治験手順との因果関係は否定する．治験を中止して，各種療法を実施したにも関わらず，症状の根源的な改善は認めていないことから，治験としての追跡調査を不要と判断し，整形外科における一般診療において治療を継続する．

a) 読み替え後の事象名， [ ] 内は症例報告書の事象名　b) 処方 A 投与開始日を 1 日として計算

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日) b)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
15 組 2 番	PAR 群	男 44	173.8 cm 86 kg	自殺企図 [自殺企図]	－	43	3	高度	関連あるかもしれない	中止	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕高脂血症，高尿酸血症
〔併用薬〕リスミー，ハルシオン

〔経過〕

約11年前＊：詐欺にあい，約 3000 万円の借金．不眠・抑うつ気分の出現．
約2ヶ月前＊：抑うつ気分，睡眠障害の悪化 (大うつ病性障害の発症開始)．
－14日目＊：治験参加への同意取得・仮登録．(HAMD スコア 23 点)
－7日目＊：本登録．夜よりプラセボ投与開始．(HAMD スコア 22 点)
1日目＊：夜より処方 A 投与開始．(HAMD スコア 22 点)
8日目＊：夜より処方 B 投与開始．(HAMD スコア 18 点)
15日目＊：夜より処方 D 投与開始．(HAMD スコア 22 点)
22日目＊：夜より処方 E 投与開始．(HAMD スコア 21 点)
29日目＊：夜より処方 E 投与開始．(HAMD スコア 25 点)
43日目＊： Visit8 の来院予定日であったが，被験者来院せず．被験者宅へ電話連絡したところ，「風邪を引き頭が痛くて起きることができなかった」とのこと．翌日の来院を促し，被験者は了解．飲酒の後，知人から入手した睡眠薬 (薬剤名不明) を 20～30 錠服用し，自殺を図る．
44日目＊：午前 3 時頃，朦朧としているところ被験者の家族に発見され，救急搬送．尿中よりベンゾジアゼピン検出，ラクテック (500 mL) による輸液開始．被験者の覚醒時に「1 週間前に金銭問題に起因した家族内トラブルがあり，自殺を企図した」と聴取.被験者の傾眠状態は継続．歯冠歯折あり．
45日目＊：傾眠状態改善．不眠時にリスミー (2 mg)，ベンゾジアゼピン (5 mg) 頓用．
46日目＊：問診時の態度は落ち着いており，問診の結果から自殺念慮は改善と判断．

〔治験担当医師のコメント〕

金銭トラブルとこれに起因した家族内不和による心的負担の加重によって，短絡反応的に自殺企図に至ったと思われるが，治験薬服薬中の事象であるため，治験薬との因果関係を完全には否定できないと判断する．

a) 読み替え後の事象名， [ ] 内は症例報告書の事象名　b) 処方 A 投与開始日を 1 日として計算

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

その他の重篤な有害事象一覧 (投与終了後)

＜パロキセチン群＞

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 [a)]	発現時投与量	投与後発現日 (日) [b)]	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
113 組 1 番	PAR 群	男 64	157 cm 47.6 kg	肝機能異常 [肝機能障害]	―	7	13	高度	おそらく関連あり	終了後のため該当せず	回復
				AST 増加 [AST 上昇]			13	高度			回復
				ALT 増加 [ALT 上昇]			13	高度			回復
				LDH 増加 [LDH 上昇]			4	高度			回復
				γ-GTP 増加 [γ-GTP 上昇]			6	高度			回復

〔既往歴〕胆石

〔合併症〕高脂血症，肝血管腫，脂肪肝

〔併用薬〕ハルシオン

〔経過〕

－15日目＊：仮登録.

－8日目＊：本登録．夕よりプラセボ服薬開始.

－7日目＊：悪心，食欲低下，口渇，焦燥感が出現.

1日目＊：悪心，食欲低下が回復．夕より処方 A 服薬開始.

2日目＊朝：悪心，食欲低下，倦怠感出現.

5日目＊朝：悪心のため服薬中止.

6日目＊ 10:00：被験者より電話にて服薬中止の連絡があり，受診を促すが患者都合で来院できなかった.

7日目＊ 9:00 ：被験者来院し，悪心のため治験中止．焦燥感回復.

夕 ：ドグマチール 50 mg，ルボックス 25 mg 内服.

21:00：ハルシオン 0.5 mg 内服.

8日目＊ 朝 ：ドグマチール 50 mg，ルボックス 25 mg 内服.

昼 ：ロキソニン 60 mg，ムコスタ 100 mg 内服.

12:00：治験中止時 (7日目＊) の臨床検査値より「肝機能障害」を認める.
AST 396，ALT 228，総ビリルビン 0.9，γ-GTP 354，ALP 263，LDH 322，トリグリセライド 780，血糖 144.

14:00：治験分担 (担当) 医師より当院内科へ紹介．院内にて臨床検査実施.
AST 347，ALT 255，LDH 271，γ-GTP 429，トリグリセライド 985，血糖 128．心電図，胸・腹部レントゲン実施にて異常なし．腹部エコー・腹部 CT 検査実施にて，脂肪肝・肝血管腫あり.

16:00：経過観察，点滴治療を要するため入院となった．ドグマチール，ルボックス，ロキソニン，ムコスタは中止.

19:00：持続点滴開始 (ソリタ T3 1000 mL/日，ネオラミン・スリービー 10 mL/日)，ネオファーゲン注 40 mL/日施行.

9日目＊ 7:00：院内にて臨床検査実施.
AST 250，ALT 200，LDH 267，γ-GTP 411．ソリタ T3 1500 mL/日，ネオラミン・スリービー注 10 mL/日，ネオファーゲン 40 mL/日にて，引き続き点滴加療 (11日目＊まで).

11日目＊ 7:00：院内にて臨床検査実施.
AST 114，ALT 126，LDH 174，γ-GTP 396.

夕 ：持続点滴終了となり食事開始．ルボックス 25 mg 内服.

12日目＊ ：ルボックス 50 mg (分 2・朝夕) 内服開始．悪心，食欲低下，倦怠感，口渇が回復.

13日目＊ 7:00：院内にて臨床検査実施.
AST 47，ALT 68，LDH 148，γ-GTP 294．ネオファーゲン注終了.

14:00：突然けいれん*が出現．顔から下肢にかけて間代性にあり．硬直性なし．意識レベル低下なく清明．神経学的所見異常なし．セルシン 5 mg を静注，フェノバール 50 mg 筋注にて投与するも効果なし．アレビアチン 250 mg + 生食 15 mL 静注投与にてけいれん発作治まる．その後発作なし．脳 CT，脳波検査実施するも異常なし.

14日目＊ 7:00：院内にて臨床検査実施．AST 51，ALT 59，LDH 162，γ-GTP 282.

11:00：脳 MRI 実施にて異常なし.

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(続き)

昼　：神経内科受診．神経内科医所見：脳 CT・脳波・脳 MRI は全く異常なく，一回の発作で経口抗てんかん薬を投与するのは肝障害の件もあり必要ないと考える．
15日目＊ 朝　：治験責任医師より内科担当医へ病状確認する．臨床検査値は順調に低下し，肝機能障害の治療は終了．
14:00：2 回目のけいれん発作*あり．アレビアチン 250 mg＋ 生食 15 mL 静注．フェノバール 250 mg を 2 回筋注するが改善なし．セルシン 5 mg 静注後にけいれん発作消失．その後発作なし．
16日目＊ ：アレビアチン 250 mg＋生食 15 mL 静注 (17日目＊まで)にてけいれん発作なく経過 (18日目＊朝まで).
18日目＊ ：アレビアチン 250 mg＋ 生食 15 mL 静注.
14:00：3 回目のけいれん発作*あり．セルシン 5 mg 静注し，5 分後消失．脳波検査実施.
19日目＊ 昼　：定期時に投与のアレビアチンは効果なく中止．ソナコン 5 mg 内服開始.
13:00：4 回目のけいれん発作*あり．セルシン 5 mg 静注し，5 分後消失.
夕　：ルボックス中止．トレドミン 25 mg 内服.
20日目＊ 朝　：トレドミン 50 mg (分 2・朝夕) 内服開始．院内にて臨床検査実施.
AST 22，ALT 23，LDH 135，γ-GTP 196，トリグリセライド 131，血糖 100.
21日目＊ 14:00：5 回目のけいれん発作あり．ソナコン 5 mg 頓用内服し，10 分後消失.
15:00：神経内科受診．神経内科医所見：13日目＊, 18日目＊の脳波ではいずれも異常所見なく，器質的な異常に伴うけいれん発作*の可能性は低い．精神科医師との相談を勧める．内科担当医と治験分担 (担当) 医師が話し合いの上，24日目＊に退院決まる.
22日目＊ 朝　：ソナコン 5 mg 服用したが，昼に中止してソナコン 4 mg (分 2・朝夕) 内服開始.
14:00：6 回目のけいれん発作*あり．生食 1 mL 筋注し，10 分後消失．その後発作なし.
21:00：ハルシオン 0.5 mg 中止．ハルシオン 0.25 mg，リスミー 2 mg 開始.
24日目＊ 12:00：23日目＊, 24日目＊ともにけいれん発作なく経過．退院となる.

〔治験担当医師のコメント〕
肝機能障害：被験者は合併症として脂肪肝を有していたこと及びアルコールを常飲していたことから，肝機能障害への影響は全くないとは言い切れない．しかしながら，治験中止後，肝機能値に改善が認められ，実施検査所見からも治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断する.
けいれん発作：脳 MRI，脳 CT，生化学検査では，けいれん発作の要因となる所見は全くなく，また脳波上もてんかん波は全く認めない．当院の神経内科医にも診察をお願いしたが，症状，経過並び検査所見より，けいれん発作については身体的要因よりも精神的要因の可能性が極めて高いとの見解であった．また，6 回目のけいれん発作の際，当院の神経内科医の見解もあり，生理食塩水を筋注したところ，速やかに症状が消退している．以上より，治験薬との因果関係は関連なしと判断する.
なお，いずれの事象に関しても，治験手順との因果関係は関連なしと判断する.

a) 読み替え後の事象名，　[　] 内は症例報告書の事象名　　b) 処方 A 投与開始日を 1 日として計算
* けいれん発作は重篤有害事象発生報告書に記載されているが，治験実施計画書で規定された調査期間外であったため集計からは除いた.

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日) b)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
156 組 6 番	PAR 群	女 32	158 cm/ 40.8 kg	肺炎 [肺炎]	－	58	41	高度	関連なし	終了後のため該当せず	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕なし
〔併用薬〕レンドルミン D，リスミー，テーリア EV

〔経過〕
－14日目＊：仮登録.
－7日目＊：本登録．プラセボ投与開始.
1日目＊：割付．処方 A 投与開始.
58日目＊：漸減期終了日の来院時に有害事象の確認をしたところ，54日目＊より咳嗽が発現したことを確認した．治験期間は本日で終了となるが，有害事象の転帰を確認するため，2 週後に来院することとなった.
60日目＊：午前 10 時頃，本人より電話連絡があり，58日目＊診察後，感冒治療を目的に [redacted] 病院を受診したところ，肺炎の診断を受け即入院となった.

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(続き)

〔経過〕 69日目*：被験者は入院中であるが，外出許可を得て当院を受診．入院による回復状況等の報告を受けた． 76日目*：被験者が当院を受診. 73日目*に退院したこと，入院中の検査結果について，また引き続き治療のため，現在はムコソルバン 45 mg/日，ムコダイン 1500 mg/日を毎食後に服用しているとの報告を受けた． 99日目*：被験者が[redacted]病院受診後，当院を受信．肺炎は寛解し終診したとの報告を受けた．
〔治験担当医師のコメント〕 入院先の医師の診断は，市中感染による肺炎との診断であった．抗生物質投与によって改善をみたため薬剤の影響は否定されており，今回の重篤な有害事象と治験薬との因果関係はなしと判断する．

a) 読み替え後の事象名，［ ］内は症例報告書の事象名　　b) 処方 A 投与開始日を 1 日として計算

(F) その他の重要な有害事象及び副作用

その他の重要な有害事象及び副作用は,「死亡及び重篤な有害事象以外で，漸減期を含めて投与中止の原因となった有害事象 (副作用)」と定義した.

重要な有害事象は，デュロキセチン併合群では 175 例中 7 例 (4.0%) に 11 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 4 例 (4.4%) に 6 件，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 3 例 (3.6%) に 5 件，プラセボ群では 156 例中 5 例 (3.2%) に 8 件，パロキセチン群では 164 例中 10 例 (6.1%) に 20 件に発現した.

デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群対プラセボ群の 2 群間で重要な有害事象の発現率を比較した結果，いずれの群においてもプラセボ群との間に有意差はみられなかった．また，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群対パロキセチン群の 2 群間で重要な有害事象の発現率を比較した結果，いずれの投与群ともパロキセチン群との間に有意差はみられなかった.

2 例以上発現した主な重要な有害事象は，デュロキセチン 40 mg 群では浮動性めまいが 2 例 (2.2%) 2 件，パロキセチン群では嘔吐，頭痛及び悪心が 3 例 (1.8%) 3 件であった．デュロキセチン 60 mg 群及びプラセボ群では，2 例以上発現した重要な有害事象はなかった.

重要な副作用は，デュロキセチン併合群では 175 例中 5 例 (2.9%) に 9 件，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 4 例 (4.4%) に 6 件, デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 1 例 (1.2%) に 3 件，プラセボ群では 156 例中 3 例 (1.9%) に 5 件，パロキセチン群では 164 例中 10 例 (6.1%) に 19 件に発現した.

副作用についても有害事象と同様に，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群ともプラセボ群及びパロキセチン群との間に有意差はみられなかった.

2 例以上発現した主な重要な副作用は，デュロキセチン 40 mg 群では浮動性めまいが 2 例 (2.2%) 2 件，パロキセチン群では嘔吐，頭痛及び悪心が 3 例 (1.8%) 3 件であった．デュロキセチン 60 mg 群及びプラセボ群では 2 例以上発現した重要な副作用はなかった.

*投与開始日を基準に日数に置き換え
*新薬承認情報提供時に置き換え

(G) 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

有害事象及び副作用 (臨床検査値異常変動) の発現率を表 2.7.6.5.2-25 に示す.

有害事象のうち「臨床検査値異常変動」は，デュロキセチン併合群では 175 例中 64 例 (36.6%)，デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 34 例 (37.4%)，デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 30 例 (35.7%)，プラセボ群では 156 例中 51 例 (32.7%)，パロキセチン群では 164 例中 50 例 (30.5%) に発現した．臨床検査値異常変動の発現率について，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群においても，プラセボ群及びパロキセチン群との間で有意差はみられなかった.

副作用のうち「臨床検査値異常変動」は, デュロキセチン併合群では 175 例中 57 例 (32.6%), デュロキセチン 40 mg 群では 91 例中 30 例 (33.0%), デュロキセチン 60 mg 群では 84 例中 27 例 (32.1%)，プラセボ群では 156 例中 46 例 (29.5%)，パロキセチン群では 164 例中 44 例 (26.8%) に発現した．臨床検査値異常変動の発現率について，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg，デュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群においても，プラセボ群及びパロキセチン群との間に有意差はみられなかった.

バイタルサイン (血圧，脈拍数) 及び体重は，平均値でみると各投与群とも，投与前後で大きな変動はみられなかった．心電図は，投与前後で大きな変動はみられなかった.

表 2.7.6.5.2-25　有害事象及び副作用 (臨床検査値異常変動) の発現状況

											両側P値 (Fisher正確検定)		
	DLX 併合群		DLX40 群		DLX60 群		PBO 群		PAR 群		対 PBO 群 対 PAR 群		
	例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	95%信頼区間	DLX 併合群	DLX 40 群	DLX 60 群
評価対象例数	175		91		84		156		164				
有害事象 (全体)	153 (87.4)	(81.6, 92.0)	80 (87.9)	(79.4, 93.8)	73 (86.9)	(77.8, 93.3)	122 (78.2)	(70.9, 84.4)	143 (87.2)	(81.1, 91.9)	0.0281 1.0000	0.0617 1.0000	0.1194 1.0000
有害事象 (臨床検査異常変動)	64 (36.6)	(29.4, 44.2)	34 (37.4)	(27.4, 48.1)	30 (35.7)	(25.6, 46.9)	51 (32.7)	(25.4, 40.7)	50 (30.5)	(23.5, 38.1)	0.4890 0.2516	0.4890 0.2695	0.6690 0.4732
副作用 (全体)	143 (81.7)	(75.2, 87.1)	75 (82.4)	(73.0, 89.6)	68 (81.0)	(70.9, 88.7)	108 (69.2)	(61.4, 76.4)	130 (79.3)	(72.3, 85.2)	0.0100 0.5857	0.0243 0.6227	0.0658 0.8675
副作用 (臨床検査異常変動)	57 (32.6)	(25.7, 40.1)	30 (33.0)	(23.5, 43.6)	27 (32.1)	(22.4, 43.2)	46 (29.5)	(22.5, 37.3)	44 (26.8)	(20.2, 34.3)	0.5547 0.2852	0.5710 0.3161	0.6625 0.3784

2.7.6.5.2.3 結論

うつ病・うつ状態の患者を対象として，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群，プラセボ群及びパロキセチン群 (20～40 mg) の HAM-D17 合計評点の変化量について，デュロキセチン併合群におけるプラセボ群に対する優越性及びパロキセチン群に対する非劣性を検討した．併せて，副次評価項目である HAM-D5 合計評点の変化量，疼痛 6 項目の各項目の評点の変化量，反応率，寛解率及び CGI-改善度の改善率について検討した．なお，特に断らない限り LOCF による最終観察時の結果を示した．

主要解析として，FAS における HAM-D17 合計評点の割付時から割付後 6 週 (終了時) までの変化量をデュロキセチン併合群とプラセボ群の 2 群間で比較した．その結果，主要解析対象集団 FAS における主要解析では，主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は，デュロキセチン併合群-10.2±6.1，プラセボ群-8.3±5.8 であり，デュロキセチン併合群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p=0.0051).

また，パロキセチン群の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は-9.4±6.9 であり，デュロキセチン併合群がパロキセチン群より数値で優っていた．主要解析の共分散分析モデルに基づくデュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95%信頼区間は，-0.65±0.68 及び (-1.99, 0.70) であった．信頼区間の上限 0.70 が非劣性マージン 2.5 より小さかったことから，デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して，劣らない有効性を示した*.

*: HAM-D17 合計評点の変化量について，パロキセチン群とプラセボ群との間に有意差がみられず，デュロキセチン併合群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった．

副次解析として， HAM-D5 合計評点の変化量，反応率，寛解率及び CGI-改善度の改善率のいずれの項目についても，デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で有意差がみられた．更に，疼痛 6 項目の各項目の変化量のうち，「頭痛」及び「痛みを有した時間」の 2 項目についても，デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で有意差がみられた．

また，デュロキセチン併合群がパロキセチン群より高い有効性を示した項目を検討した．HAM-D17 合計評点の変化量については，デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で割付後 2 週以降から有意差がみられた (P≤0.0411) のに対し，パロキセチン群では割付後 3 週以降で有意差がみられた (P≤0.0433)．更に，HAM-D5 合計評点の変化量及び疼痛 6 項目のうち上記 2 項目の変化量については，デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で有意差がみられたのに対し，パロキセチン群とプラセボ群との間では，HAM-D5 合計評点の変化量及び疼痛 6 項目のいずれの項目の変化量についても有意差はみられなかった．

デュロキセチン 40 mg 群とデュロキセチン 60 mg 群の比較を行った結果，デュロキセチン 40 mg 群がデュロキセチン 60 mg 群より高い有効性を示した評価項目は，HAM-D17 合計評点の変化量，反応率，CGI-改善度の改善率及び疼痛 6 項目のうち「全般的な痛み」，「肩部痛」，「日常生活への支障」，「痛みを有した時間」の 4 項目の変化量であった．

HAM-D17 合計評点の変化量については，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群でもプラセボ群に対する優越性が検証され (それぞれ P=0.0103, P=0.0440),

また，各投与量群間で有意差はみられなかったものの，デュロキセチン 40 mg 群の方がデュロキセチン 60 mg 群に比べて絶対値として若干大きかった．反応率については，デュロキセチン 40 mg 群とプラセボ群との間で有意差がみられたが，デュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群との間では有意差はみられなかった．また，CGI-改善度の改善率については，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群でもプラセボ群との間で有意差がみられ，デュロキセチン 40 mg 群の方がデュロキセチン 60 mg 群より絶対値として高かった．更に，疼痛 6 項目のうち上記 4 項目の変化量については，デュロキセチン 40 mg 群とプラセボ群との間で有意差がみられたが，デュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群との間では疼痛 6 項目のいずれの項目でも有意差はみられなかった．

一方，デュロキセチン 60 mg 群の方がデュロキセチン 40 mg 群より高い有効性を示した評価項目は，HAM-D5 合計評点の変化量，寛解率及び CGI-改善度の著明改善率であった．これらの項目は，デュロキセチン 40 mg 群とプラセボ群との間で有意差はみられなかったが，デュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群との間では有意差がみられた．

安全性解析対象集団において，有害事象発現率はデュロキセチン併合群では 87.4% (153/175 例)，デュロキセチン 40 mg 群では 87.9% (80/91 例)，デュロキセチン 60 mg 群では 86.9% (73/84 例)，プラセボ群では 78.2% (122/156 例)，パロキセチン群では 87.2% (143/164 例) であり，デュロキセチン 40 mg 群とデュロキセチン 60 mg 群の有害事象発現率は同程度であり，程度や種類についても同様のものであった．なお，有害事象発現率の群間比較の結果，デュロキセチン併合群はプラセボ群に比べて有意に高かった (P=0.0281) が，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群でもプラセボ群との間で有意差はみられなかった. また, デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群でもパロキセチン群との間で有意差はみられなかった．発現時期別にみると，いずれの投与群とも有害事象発現例数は投与期間が長くなるに従い次第に減少した．

副作用発現率はデュロキセチン併合群では 81.7% (143/175 例)，デュロキセチン 40 mg 群では 82.4% (75/91 例), デュロキセチン 60 mg 群では 81.0% (68/84 例), プラセボ群では 69.2% (108/156 例)，パロキセチン群では 79.3% (130/164 例) であり，デュロキセチン 40 mg 群とデュロキセチン 60 mg 群の副作用発現率は同程度であり, 程度や種類についても同様のものであった. なお，副作用発現率の群間比較の結果，デュロキセチン併合群及びデュロキセチン 40 mg 群はプラセボ群に比べて有意に高かった (それぞれ P=0.0100，P=0.0243) が ，デュロキセチン 60 mg 群ではプラセボ群との間で有意差はみられなかった．

有害事象及び副作用の発現頻度がデュロキセチン併合群ではプラセボ群と比較して有意に高かったものの，その程度はほとんどが軽度又は中等度で，転帰は回復又は軽快がほとんどであり，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群，デュロキセチン 60 mg 群に特に大きな問題はなかった．一方，デュロキセチン併合群，デュロキセチン 40 mg 群及びデュロキセチン 60 mg 群のいずれの投与群とも，有害事象及び副作用の発現頻度はパロキセチン群と比較して同程度であり，程度や種類についても同様のものであった．

重篤な有害事象は，6 例 10 件 (割付前中止：1 例 1 件，デュロキセチン 60 mg 群：1 例 1 件，

パロキセチン群：4 例 8 件) に発現した．その内訳は，割付前中止例及びデュロキセチン 60 mg 群に「自殺企図」が各 1 例 1 件，パロキセチン群に「自殺企図」，「肺炎」，「頚腕症候群」，「肝機能障害」，「ALT (GPT) 増加」，「AST (GOT) 増加」，「γ-GTP 増加」，「LDH 増加」が各々1 例 1 件であった．治験薬との因果関係は，デュロキセチン 60 mg 群及びパロキセチン群の自殺企図は「関連あるかもしれない」，肝機能異常，ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加，γ-GTP 増加，LDH 増加は「おそらく関連あり」，それ以外は「関連なし」と判断された．

なお，死亡例は発現しなかった．

以上の結果より，うつ病・うつ状態に対するデュロキセチン 40～60 mg の有効性が示され，また安全性も特に問題となるものはなかったことより，本剤は臨床上有用な薬剤であると考えられた．

参考文献：

1) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Trials 1986; 7: 177-88.

2.7.6.5.3 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1a)

添付資料 5.3.5.1-03

2.7.6.5.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.3-1 に示す.

表 2.7.6.5.3-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1a) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAQa
目　　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20～60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ比較対照として検討することとした．また，対照薬としてフルオキセチン (20 mg の 1 日 1 回投与) を用いることによりに既存薬である SSRI 型抗うつ薬との有効性の比較について予備検討を行うこととした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18～65 歳の外来患者. 被験者は，非精神病性大うつ病の単一エピソード又は，反復性エピソードの DSM-IV 基準に合致し，現在のエピソードの持続期間が 2 週間以上で精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.：Mini-International Neuropsychiatric Interview) による確認が行われており，Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症　例　数	計画例数：薬剤割り付前症例数 175 例を以下の 3 群に割り付けることとした. デュロキセチン投与群　：70 症例 フルオキセチン投与群　：35 症例 プラセボ投与群　：70 症例 実施例数：薬剤割り付前症例数 173 例 デュロキセチン投与群　：70 症例 フルオキセチン投与群　：33 症例 プラセボ投与群　：70 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースラインからの変化量に関して，プラセボとデュロキセチンの差「3.25」を 65%の検出力で検出する為に必要な症例数を 135 例とした．この場合，標準偏差を 7，両側有意水準を 0.05 とした. エントリーした症例のうち，有効性評価対象例となる症例数を 75%と想定，割り付前症例数を約 180 症例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 10 mg 及び 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：フルオキセチンとして 20 mg 含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (2～10 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (10 週間)：急性期治療期 (治験薬投与期) 1. プラセボリードイン期 (1 週間)：スクリーニングを終えたすべての被験者に対して二重盲検下にて全例に対してプラセボ 1 週間投与を行い，Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割り付を実施した. ①デュロキセチン投与群 ②フルオキセチン投与群 ③プラセボ投与群

表 2.7.6.5.3-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1a) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>2. 漸増期 (8 週間) : 割り付けられた投与群にて治験薬を 1 日 2 回朝 4 カプセル・夕 3 カプセルの投与を行った (ダブルダミー法). 治験薬の用量調節は規定された方法に基づき実施した．ただし，デュロキセチン投与群以外は用量調節を行わないものとした．
①デュロキセチン投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg，1 日 2 回を開始量とし，1 回 30 mg (1 日量 60 mg), 1 回 40 mg (1 日量 80 mg), 1 回 60 mg (1 日量 120 mg) と増量規定に基づいて任意漸増を行った．なお，Visit 7 以降の増量を禁止した．
②フルオキセチン投与群
投与方法：フルオキセチンとして 1 日 1 回 20 mg の投与を行った．
③プラセボ投与群
投与方法：プラセボの投与を行った．
3. プラセボリードアウト期 (1 週間) : 上記増量期 3 群すべての被験者に対して二重盲検下にてプラセボ投与を行った．

第 3 期 (1 週間) : 無治療期
すべての被験者に対して第 2 期終了後のフォローアップを実施した．</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 10 週間 (治験期間として 12 週間, 実薬投与期間として 8 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="11">第 2 期</td><td>第 3 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>PLI</td><td colspan="9">漸増期</td><td>PLO</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-2</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>心拍数・血圧
(仰臥位・起立時)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17 (医師)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17 (被験者)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>SF-36</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Arizona Sexual Experience Scale</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物血漿中濃度</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.3-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1a) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 主要有効性評価項目は HAM-D17 合計評点とした．副次的評価項目は HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) とした．その他の副次的評価項目はモンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A : Hamilton Anxiety Rating Scale)，Clinical Global Impressions of Severity scale (CGI-重症度)，Clinical Global Impressions of Improvement scale (CGI-改善度)，Patient's Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度)，HAM-D17 副次評点とした． 2. 安全性 試験中止率，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，アリゾナ性経験尺度 (ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale) により評価した． 3. その他 (1) QOL (Quality of Life) について Short Form-36 Health Survey (SF-36) により評価した． (2) 母集団薬物動態解析
検定・解析方法	すべての有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った． 有効性解析： 有効性の解析では，治療，治験責任医師，ベースライン評点 (共変量) を組み入れた共分散分析 (ANCOVA) により治療群間の差を比較した．主要な治療比較法としては，デュロキセチンとプラセボ間で ANCOVA の最小二乗平均値に基づく対比較を行った．反応率及び寛解率は Fisher の正確検定にて評価した．治験薬の投与開始から最初に反応及び寛解までの期間を示す推移曲線を，Kaplan-Meier 法により推定し，治療群間の差をログランク検定及び Wilcoxon 検定により評価した． 有効性に関する連続データも，尤度に基づく混合モデル反復測定データ解析法により解析した．このモデルには，治療，治験責任医師，来院時期，治験責任医師×治療の交互作用，ベースライン値及び来院時期×ベースライン値の交互作用を含めた． 安全性解析： 安全性に関する連続変数は，治療及び治験責任医師を組み入れた分散分析 (ANOVA) モデルで解析し，安全性カテゴリー評価項目は Fisher の正確検定で解析した． 有効性と安全性の解析では，治療群間の差を両側有意水準 0.05 で検定した． 人口統計学的要因又は，ベースラインの症状で定義したサブグループの影響を，治療，治験責任医師，サブグループ，サブグループ×治療の交互作用を組み入れた ANOVA モデルで評価した． 統計学的解析上, 治験実施医療機関に関し無作為に割り付けられた患者が 10 例未満であった医療機関は 1 つにまとめて単一医療機関として取り扱った．この取り扱いを行った上で, 単一医療機関として無作為化患者数の合計が 10 例に満たない場合，当該症例を症例の摘出が最も少なかった医療機関の症例として組み入れることとした．
医療機関数	[redacted] 他 合計 8 施設
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
実施国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.3.2 試験成績

(1) 症例の内訳

試験における各期の症例数及び構成を図 2.7.6.5.3-1 に示す．また，任意漸増を実施したデュロキセチン投与群の最終的な 1 日投与量の分布を表 2.7.6.5.3-2 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 275 例であった．第 2 期において割り付を受けた症例 173 例は，デュロキセチン投与群 70 例，プラセボ投与群 70 例，フルオキセチン投与群 33 例という内訳であった．第 2 期におけるプラセボリードイン期及び治験薬漸増期を完遂した症例はデュロキセチン投与群 46 例，プラセボ投与群 46 例，フルオキセチン投与群 21 例であり，第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期を完遂した症例は各々42 例, 45 例及び 20 例であった.

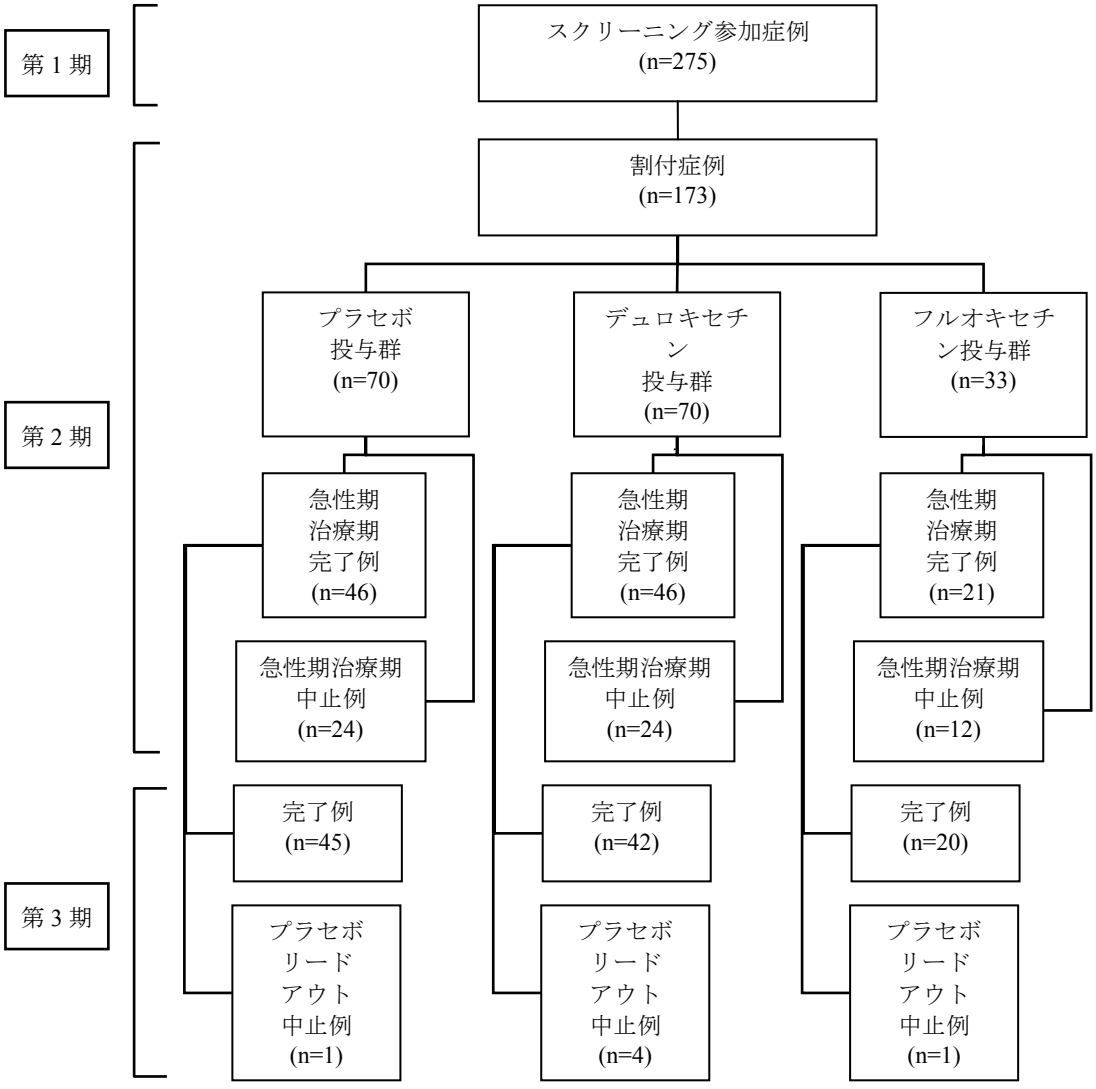


図 2.7.6.5.3-1　症例の構成

表 2.7.6.5.3-2　デュロキセチン最終 1 日投与量の内訳

デュロキセチン最終投与 1 日投与量	症例数 (%)
40 mg	7 (10.0)
60 mg	7 (10.0)
80 mg	3 (　4.3)
120 mg	53 (75.7)

第 2 期のプラセボリードイン期及び治験薬漸増期において本試験を中止した症例，並びに第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.3-3 に示す.

表 2.7.6.5.3-3　試験中止症例の内訳

第 2 期プラセボリードイン期及び治験薬漸増期									
中止理由	プラセボ群 (n=70)		デュロキセチン群 (n=70)		フルオキセチン群 (n=33)		合計 (n=173)		p 値*
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
有害事象	3	4.3	7	10.0	1	3.0	11	6.4	0.417
効果不十分 (医師又は，被験者の判断)	10	14.3	2	2.9	3	9.1	15	8.7	0.047
フォローアップ不能	6	8.6	1	1.4	2	6.1	9	5.2	0.147
同意撤回	3	4.3	9	12.9	5	15.2	17	9.8	0.099
プロトコール違反	2	2.9	5	7.1	1	3.0	8	4.6	0.572
第 2 期プラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期									
有害事象	0	0.0	4	8.7	0	0.0	4	3.5	0.071
プロトコール違反	1	2.2	0	0.0	1	4.8	2	1.8	0.338

*: p 値は Fisher の正確検定で算出

第 2 期のプラセボリードイン期及び治験薬漸増期において本試験の中止率について上記 3 群間を比較したところ，有意な差がみられた項目はなかった．しかし，プラセボ投与群とデュロキセチン投与群において，効果不十分を中止理由とした症例数でみた場合，有意な差がみられた (p=0.031).

第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期においても本試験の中止率には有意な差がみられた項目はなかった.

有効性解析対象集団並びに安全性解析対象集団は特に断らない限り，第 2 期のプラセボリードイン期で割り付が行われた 173 例を ITT 集団とした．有効性解析のうち，有効性評価指標 HAM-D17 (医師評価) の合計評点の解析に際しては，次の 3 条件をすべて満たす被験者を Qualified Patients 集団として規定した．すなわち，①Visit 3 における HAM-D17 合計評点が 14 以上であること，②Visit 2 から Visit 3 における HAM-D17 合計評点の低下が 30%以下であること，③Visit 3 後に少なくとも 1 つ以上の HAM-D17 合計評点評価値があること．なお，上記の 3 条件を満たさない被験者は Nonqualified Patients 集団とし，Qualified Patients 集団と Nonqualified

Patients 集団を合算した集団を All Randomized Patients 集団とした.

(2) 患者背景因子

ITT 解析対象集団 173 例の背景因子を表 2.7.6.5.3-4 に示す.

性別及び年齢は，男性 62 名，女性 111 名，平均年齢 41.43 歳 (中央値 42.64，18.74～65.03)，平均身長 170.00 cm (中央値 170.18，137.16～198.12)，平均体重 78.72 kg (中央値 76.73，49.49～138.47) であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長について有意差はみられなかったが，体重に関しては有意な差 (p=0.024) がみられデュロキセチン投与群において高いものであった.

表 2.7.6.5.3-4　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ群 (n=70)		デュロキセチン群 (n=70)		フルオキセチン群 (n=33)		合計 (n=173)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	7	10.0	3	4.3	4	12.1	14	8.1
	西アジア系	1	1.4	1	1.4	0	0.0	2	1.2
	白人	57	81.4	62	88.6	24	72.7	143	82.7
	東南アジア系	2	2.9	2	2.9	0	0.0	4	2.3
	ヒスパニック系	2	2.9	2	2.9	3	9.1	7	4.0
	その他	1	1.4	0	0.0	2	6.1	3	1.7
年齢 (歳)	平均値	41.35		42.33		39.69		41.43	
	中央値	42.25		43.85		39.87		42.64	
	標準偏差	13.18		10.80		10.45		11.74	
	最小値	19.56		18.74		19.68		18.74	
	最大値	65.02		62.70		60.53		65.02	
性別	女性	48	68.6	44	62.9	19	57.6	111	64.2
	男性	22	31.4	26	37.1	14	42.4	62	35.8
身長 (cm)	平均値	169.31		169.31		172.95		170.00	
	中央値	170.18		170.18		172.72		170.18	
	標準偏差	9.30		9.53		9.80		9.55	
	最小値	137.16		149.86		154.94		137.16	
	最大値	190.50		193.04		198.12		198.12	
体重 (kg)	平均値	74.72		82.95		78.27		78.72	
	中央値	72.19		81.04		75.36		76.73	
	標準偏差	16.29		19.95		18.15		18.47	
	最小値	49.94		49.49		49.94		49.49	
	最大値	124.40		138.47		116.22		138.47	

(3) 有効性

(A) 主要評価項目

(a) HAM-D17 合計評点

Qualified Patients 集団における HAM-D17 (医師評価) 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.3-5 に，共分散分析の最小二乗法による対比較の結果を

表 2.7.6.5.3-6 に示す.

ベースライン値には Visit 1 から Visit 3 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始時期に最も近い値を用い，最終時時点の値には Visit 4 から Visit 11 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始から最も離れた値を用いた.

ベースラインからの変化量はプラセボ投与群，デュロキセチン投与群，フルオロキセチン投与群で各々-6.61，-8.27，-6.59 であった．デュロキセチン投与群は最も大きな変化量を示したが，最小二乗法によるプラセボ投与群との対比較の結果は有意なものではなかった (p=0.146).

表 2.7.6.5.3-5　HAM-D17 (医師評価) 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群	フルオロキセチン群
		n=57	n=56	n=27
ベースライン	平均値	20.56	19.64	19.19
	標準偏差	3.81	3.30	3.41
	中央値	21.0	19.5	18.0
	最小値	14.0	14.0	15.0
	最大値	29.0	27.0	27.0
最終時点	平均値	13.95	11.38	12.59
	標準偏差	7.29	7.88	8.00
	中央値	14.0	10.0	12.0
	最小値	1.0	0.0	0.0
	最大値	29.0	30.0	31.0
変化量	平均値	-6.61	-8.27	-6.59
	標準偏差	6.21	7.50	8.23
	中央値	-7.0	-8.0	-9.0
	最小値	-20.0	-23.0	-19.0
	最大値	8.0	9.0	15.0
	最小二乗法による平均値	-6.53	-8.49	-7.07

表 2.7.6.5.3-6　HAM-D17 (医師評価) 合計評点の平均変化量の差 (共分散分析)

	最小二乗法による平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
デュロキセチン群 - プラセボ群	-1.96	(-4.60 ， 0.69)	0.146
デュロキセチン群 - フルオキセチン群	-1.42	(-4.70 ， 1.86)	0.393
フルオキセチン群 - プラセボ群	-0.53	(-3.84 ， 2.77)	0.750

(B)　副次評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

All Randomized Patients 集団における HAM-D17 (医師評価) 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.3-7 に，共分散分析の最小二乗法による対比較の結果を表 2.7.6.5.3-8 に示す.

ベースラインからの変化量はプラセボ投与群，デュロキセチン投与群，フルオロキセチン投与群で各々-6.08，-7.87，-6.09 であった．デュロキセチン投与群は最も大きな変化量を示したが，最小二乗法によるプラセボ投与群との対比較の結果は有意なものではなかった (p=0.066).

表 2.7.6.5.3-7　HAM-D17 (医師評価) 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群	フルオロキセチン群
		n=66	n=68	n=33
ベースライン	平均値	19.44	18.47	17.88
	標準偏差	4.59	4.06	4.31
	中央値	20.0	19.0	17.0
	最小値	9.0	9.0	8.0
	最大値	29.0	27.0	27.0
最終時点	平均値	13.36	10.60	11.79
	標準偏差	7.15	7.52	7.62
	中央値	13.5	8.5	11.0
	最小値	1.0	0.0	0.0
	最大値	29.0	30.0	31.0
変化量	平均値	-6.08	-7.87	-6.09
	標準偏差	6.14	6.98	7.55
	中央値	-6.0	-7.0	-7.0
	最小値	-20.0	-23.0	-19.0
	最大値	8.0	9.0	15.0
	最小二乗法による平均値	-5.96	-8.08	-6.58

表 2.7.6.5.3-8　HAM-D17 (医師評価) 合計評点の平均変化量の差 (共分散分析)

	最小二乗法による平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
デュロキセチン群 - プラセボ群	-2.12	(-4.39 ， 0.14)	0.066
デュロキセチン群 - フルオキセチン群	-1.50	(-4.27 ， 1.27)	0.288
フルオキセチン群 - プラセボ群	-0.63	(-3.44 ， 2.18)	0.660

なお，Qualified Patients 集団及び All Randomized Patients 集団において反復測定データの解析を行いプラセボ投与群との対比較を行った結果，治験薬投与 8 週後のベースラインからの変化量は有意なものであった (p=0.033，p=0.009)．図 2.7.6.5.3-2 に All Randomized Patients 集団における各 Visit 毎の最小二乗法によるベースラインからの平均変化量の推移を示す.

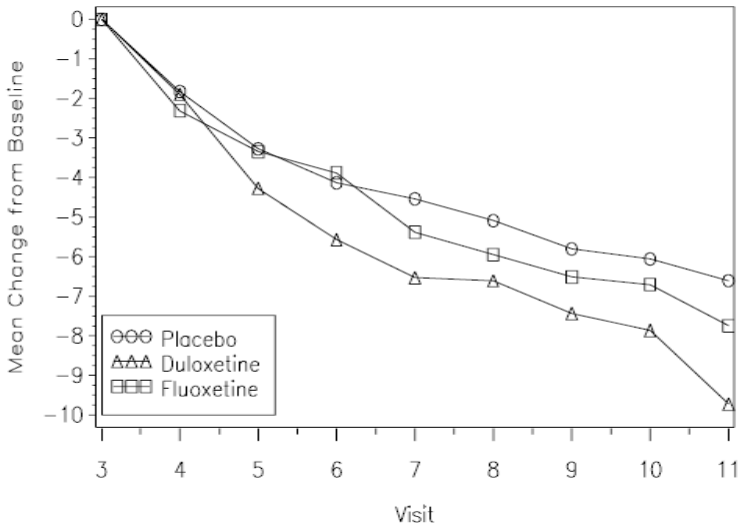


図 2.7.6.5.3-2　HAM-D17 (医師評価) 合計評点の平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(b)　反応率と寛解率

All Randomized Patients 集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.3-9 及び表 2.7.6.5.3-10 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン投与群 49% (33/68 例), プラセボ投与群 36% (24/66 例), フルオキセチン投与群 45% (15/33 例)であったが, 有意差は認められなかった.

また, 寛解率についてはデュロキセチン投与群 43% (29/68 例), プラセボ投与群 27% (18/66 例), フルオキセチン投与群 30% (10/33 例) であったが, 有意差は認められなかった.

表 2.7.6.5.3-9　反応率

	症例数	反応率	p 値 (Fisher の正確検定)	
			対プラセボ	対デュロキセチン
プラセボ投与群	66	36% (24/66)		
デュロキセチン投与群	68	49% (33/68)	p=0.167	
フルオキセチン投与群	33	45% (15/33)	p=0.393	p=0.834

表 2.7.6.5.3-10　寛解率

	症例数	寛解率	p 値 (Fisher の正確検定)	
			対プラセボ	対デュロキセチン
プラセボ投与群	66	27% (18/66)		
デュロキセチン投与群	68	43% (29/68)	p=0.072	
フルオキセチン投与群	33	30% (10/33)	p=0.815	p=0.279

(c) HAM-D17 副次評点

All Randomized Patients 集団を対象に HAM-D17 の副次評点 5 項目に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.3-11 に示す.

副次評点 5 項目のうち，デュロキセチン投与群がプラセボ投与群に対して有意な改善傾向を示した項目は Maier であった (p=0.030) が，有意ではないもののデュロキセチン投与群がプラセボ投与群に対して改善傾向を示した項目は，Core Factor 及び Retardation であった.

表 2.7.6.5.3-11 HAM-D17 副次評点の平均変化量

	投与群	症例数	ベースライン値		変化量			対比較	
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	最小二乗法による平均変化量	対プラセボ	対デュロキセチン
Anxiety	プラセボ群	66	6.17	1.71	-2.03	2.13	-1.81		
	デュロキセチン群	68	5.40	2.00	-2.13	2.80	-2.35	p=0.188	
	フルオキセチン群	33	5.61	2.19	-1.48	2.99	-1.61	p=0.691	p=0.137
Core Factor	プラセボ群	66	7.79	2.41	-2.83	3.47	-2.80		
	デュロキセチン群	68	7.49	2.61	-3.75	3.46	-3.85	P=0.059	
	フルオキセチン群	33	7.45	2.25	-3.30	3.09	-3.46	p=0.332	p=0.572
Maier	プラセボ群	66	9.97	2.91	-3.48	3.71	-3.31		
	デュロキセチン群	68	9.09	3.02	-4.47	4.16	-4.73	p=0.030	
	フルオキセチン群	33	9.27	2.49	-3.27	3.84	-3.47	p=0.840	p=0.114
Retardation	プラセボ群	66	7.27	2.13	-2.41	3.03	-2.44		
	デュロキセチン群	68	7.16	2.00	-3.32	3.03	-3.26	p=0.083	
	フルオキセチン群	33	6.79	1.87	-2.76	2.44	-3.00	p=0.356	p=0.665
Sleep	プラセボ群	66	3.30	1.79	-0.71	1.76	-0.71		
	デュロキセチン群	68	3.46	1.67	-1.18	2.18	-1.11	p=0.195	
	フルオキセチン群	33	2.64	1.73	-1.09	2.24	-1.47	p=0.047	p=0.339

(4) 安全性

(A) 有害事象

(a) 種類別有害事象の発現頻度

第 2 期漸増期において発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) と頻度を表 2.7.6.5.3-12 に示す.

治験薬の割り付が行われた 173 例のうち, 150 例 (86.7%) の症例で有害事象が発現した.

プラセボ投与群に比べデュロキセチン投与群で不眠症及び無力症の発現頻度が有意に高いものであった.

10%以上の被験者で発現した有害事象は，デュロキセチン投与群で口内乾燥 頭痛，不眠症，傾眠，発汗，無力症，鼻炎，浮動性めまい，下痢，悪心，便秘，食欲不振，プラセボ投与群で頭痛，口内乾燥，鼻炎，悪心，下痢，傾眠，消化不良，フルオキセチン投与群では頭痛，下痢，口内乾燥，傾眠，悪心，無力症，便秘，消化不良，鼻炎であった.

発現した有害事象の程度は，殆どが軽度若しくは中等度であり，高度の発現頻度は投与

群間で有意差はみられなかった.

また，性差に因るものと考えられる有害事象として，発汗及び無力症がみられた．これらはいずれも男性でのみプラセボ投与群に対してデュロキセチン投与群の方が有意に発現頻度が高いものであった (p=0.005，p=0.011).

表 2.7.6.5.3-12　有害事象の発現頻度

	プラセボ群	デュロキセチン群	フルオキセチン群	合計
症例数	n=70	n=70	n=33	n=173
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	58 (82.9)	62 (88.6)	30 (90.9)	150 (86.7)
全身障害				
(小計)	31 (44.3)	31 (44.3)	21 (63.6)	83 (48)
頭痛	22 (31.4)	14 (20)	11 (33.3)	47 (27.2)
無力症	3 (4.3)	12 (17.1)	5 (15.2)	20 (11.6)
腹痛	5 (7.1)	3 (4.3)	3 (9.1)	11 (6.4)
疼痛	2 (2.9)	4 (5.7)	3 (9.1)	9 (5.2)
胸痛	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (3)	5 (2.9)
背部痛	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (3)	4 (2.3)
感染	2 (2.9)	0 (0)	2 (6.1)	4 (2.3)
事故による外傷	0 (0)	1 (1.4)	2 (6.1)	3 (1.7)
悪寒	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0)	3 (1.7)
発熱	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0)	3 (1.7)
新生物	1 (1.4)	0 (0)	1 (3)	2 (1.2)
外科手術手技	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	2 (1.2)
偶発的過量投与	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
アレルギー反応	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
嚢胞	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
注射部位出血	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
頚部痛	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
頚部強剛	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
心血管系障害				
(小計)	16 (22.9)	14 (20)	3 (9.1)	33 (19.1)
動悸	5 (7.1)	3 (4.3)	1 (3)	9 (5.2)
高血圧	4 (5.7)	3 (4.3)	1 (3)	8 (4.6)
血管拡張	3 (4.3)	4 (5.7)	0 (0)	7 (4)
片頭痛	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (3)	6 (3.5)
頻脈	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	2 (1.2)
低血圧	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
末梢血管疾患	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
体位性低血圧	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
失神	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
消化器系障害				
(小計)	33 (47.1)	39 (55.7)	20 (60.6)	92 (53.2)
口内乾燥	12 (17.1)	21 (30)	7 (21.2)	40 (23.1)
下痢	7 (10)	10 (14.3)	10 (30.3)	27 (15.6)
悪心	9 (12.9)	9 (12.9)	6 (18.2)	24 (13.9)
便秘	4 (5.7)	8 (11.4)	5 (15.2)	17 (9.8)
消化不良	7 (10)	4 (5.7)	5 (15.2)	16 (9.2)
食欲不振	3 (4.3)	7 (10)	2 (6.1)	12 (6.9)
鼓腸	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (9.1)	6 (3.5)
嘔吐	3 (4.3)	1 (1.4)	1 (3)	5 (2.9)
食欲亢進	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (3)	4 (2.3)

表 2.7.6.5.3-12　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ群	デュロキセチン群	フルオキセチン群	合計
口渇	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	2 (1.2)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
唾液分泌亢進	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
口内炎	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
歯の障害	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
内分泌系障害				
(小計)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)
糖尿病	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
血液及びリンパ系障害				
(小計)	0 (0)	2 (2.9)	2 (6.1)	4 (3.9)
斑状出血	0 (0)	1 (1.4)	2 (6.1)	3 (1.7)
リンパ節症	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
代謝及び栄養障害				
(小計)	5 (7.1)	3 (4.3)	3 (9.1)	11 (6.4)
体重減少	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (3)	4 (2.3)
体重増加	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)	3 (1.7)
クレアチンホスホキナーゼ	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
脱水	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
高コレステロール血症	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
末梢性浮腫	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
血清 GOT 増加	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
筋骨格系障害				
(小計)	8 (11.4)	3 (4.3)	3 (9.1)	14 (8.1)
筋痛	4 (5.7)	1 (1.4)	0 (0)	5 (2.9)
関節痛	1 (1.4)	0 (0)	2 (6.1)	3 (1.7)
下肢痙攣	2 (2.9)	0 (0)	1 (3)	3 (1.7)
攣縮	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0)	3 (1.7)
関節障害	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
神経系障害				
(小計)	21 (30)	36 (51.4)	16 (48.5)	73 (42.2)
傾眠	7 (10)	13 (18.6)	7 (21.2)	27 (15.6)
不眠症	5 (7.1)	14 (20)	3 (9.1)	22 (12.7)
浮動性めまい	5 (7.1)	11 (15.7)	2 (6.1)	18 (10.4)
不安	4 (5.7)	3 (4.3)	1 (3)	8 (4.6)
神経過敏	4 (5.7)	3 (4.3)	1 (3)	8 (4.6)
思考異常	3 (4.3)	0 (0)	3 (9.1)	6 (3.5)
激越	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (3)	5 (2.9)
振戦	0 (0)	2 (2.9)	2 (6.1)	4 (2.3)
筋緊張亢進	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3)	3 (1.7)
リビドー減退	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)	3 (1.7)
異常な夢	1 (1.4)	0 (0)	1 (3)	2 (1.2)
アカシジア	0 (0)	0 (0)	2 (6.1)	2 (1.2)
錯乱	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	2 (1.2)
情動不安定	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
錯感覚	0 (0)	1 (1.4)	1 (3)	2 (1.2)
頬舌症候群	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
中枢神経刺激	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
歯車様固縮	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
離人症	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
うつ病	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
薬物依存	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
多幸症	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
リビドー亢進	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)

表 2.7.6.5.3-12　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ群	デュロキセチン群	フルオキセチン群	合計
多発性硬化症	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
眼振	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
反射亢進	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
呼吸器系障害				
(小計)	20 (28.6)	19 (27.1)	9 (27.3)	48 (27.7)
鼻炎	12 (17.1)	11 (15.7)	5 (15.2)	28 (16.2)
咽頭炎	4 (5.7)	6 (8.6)	3 (9.1)	13 (7.5)
咳嗽増加	2 (2.9)	3 (4.3)	1 (3)	6 (3.5)
副鼻腔炎	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0)	4 (2.3)
呼吸困難	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0)	3 (1.7)
喉頭炎	0 (0)	2 (2.9)	1 (3)	3 (1.7)
あくび	0 (0)	2 (2.9)	1 (3)	3 (1.7)
気管支炎	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
過換気	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
肺障害	0 (0)	1 (1.4)	1 (3)	2 (1.2)
皮膚及び皮膚付属器系障害				
(小計)	10 (14.3)	19 (27.1)	4 (12.1)	33 (19.1)
発汗	6 (8.6)	13 (18.6)	3 (9.1)	22 (12.7)
発疹	4 (5.7)	2 (2.9)	0 (0)	6 (3.5)
そう痒症	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (3)	4 (2.3)
単純ヘルペス	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (1.2)
ざ瘡	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
脱毛症	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
皮膚障害	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
特殊感覚器系障害				
(小計)	5 (7.1)	7 (10)	4 (12.1)	16 (9.2)
弱視	3 (4.3)	4 (5.7)	3 (9.1)	10 (5.8)
耳鳴	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0)	3 (1.7)
耳の障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	2 (1.2)
味覚倒錯	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (1.2)
眼の障害	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
眼出血	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
散瞳	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
味覚消失	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
尿生殖器系障害				
(小計)	7 (10)	10 (14.3)	5 (15.2)	22 (12.7)
頻尿	3 (4.3)	3 (4.3)	2 (6.1)	8 (4.6)
射精異常	0 (0)	3 (4.3)	2 (6.1)	5 (2.9)
インポテンス	0 (0)	5 (7.1)	0 (0)	5 (2.9)
無オルガスム症	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	2 (1.2)
月経困難症	1 (1.4)	0 (0)	1 (3)	2 (1.2)
乳房痛	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
膀胱炎	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
白帯下	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (0.6)
月経障害	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
卵管炎	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
尿失禁	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
尿路感染	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
尿意切迫	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.6)
腟出血	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)

(B) 死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(C) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例はみられなかった.

(D) 投与中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した症例は 15 例であった．中止した 15 例のうち，11 例は第 2 期漸増期に中止，4 例は第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期において中止したものであった．各治験薬投与群ごとに投与中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.3-13 に示す．なお，各投与群間において有意な差は見出されなかった.

表 2.7.6.5.3-13　試験中止の原因となった有害事象一覧

	プラセボ群 (n=70)		デュロキセチン群 (n=70)		フルオキセチン群 (n=33)		合計 (n=173)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
有害事象中止例の合計	3	4.3	7	10.0	1	3.0	11	6.4
多発性硬化症	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	0.6
卵管炎	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	0.6
傾眠	1	1.4	0	0.0	1	3.0	2	1.2
錯乱	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6
消化不良	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6
高血圧	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6
インポテンス	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6
神経過敏	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6
動悸	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6
発疹	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	0.6

(E) 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン

本試験で実施された臨床検査において臨床的に問題となるものはみられなかった．肝機能値 (AST，ALT，GGT，ALP) についても，基準値の上限の 3 倍を超える異常値を示した被験者はみられなかった.

バイタルサインに関しては，体重，拡張期血圧及び心拍数についてプラセボ投与群とデュロキセチン投与群間で有意な差 (p=0.010，p=0.041，p=0.042) がみられたが臨床的に問題となるものはみられなかった.

性機能を評価するアリゾナ性経験尺度 (ASEX) の評点に関しては，投与開始前後で有意な差はみられなかった.

2.7.6.5.3.3 結論

本試験において，デュロキセチン投与群は，主要有効性評価項目である HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの変化について数値上の改善が認められたが，プラセボ投与群との比較で有意な差は認められなかった．

本試験中の安全性に関して，死亡や重篤な有害事象は認められなかった．発現した有害事象のうち無力症及び不眠症については，デュロキセチン投与群はプラセボ投与群に対して有意な差が認められた．なお，発現した有害事象の程度は一般的に軽度又は，中等度のものであった．

本試験の結果より，デュロキセチンは DSM-IV 分類の大うつ病患者において，8 週間にわたる最大 1 日量 120 mg までの投与で，有効性，安全性及び十分な忍容性がある薬剤であることが示唆された．

2.7.6.5.4 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1b)

添付資料 5.3.5.1-04

2.7.6.5.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.4-1 に示す.

表 2.7.6.5.4-1 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1b) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAQb
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20～60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ比較対照により検討することとした．また，対照薬としてフルオキセチン (20 mg の 1 日 1 回投与) を用いることにより，既存薬である SSRI 型抗うつ薬との有効性の比較について予備検討を行うこととした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18～65 歳の外来患者. 選択基準：被験者は，非精神病性大うつ病の単一エピソード又は反復性エピソードの DSM-IV 基準に合致し，現在のエピソード持続期間が 2 週間以上で精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I. : Mini-International Neuropsychiatric Interview) による確認が行われており，Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上，本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 175 例を以下の 3 群に割り付けることとした. デュロキセチン投与群　：70 症例 フルオキセチン投与群　：35 症例 プラセボ投与群　：70 症例 実施例数：薬剤割り付け前症例数 194 例 デュロキセチン投与群　：82 症例 フルオキセチン投与群　：37 症例 プラセボ投与群　：75 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースラインからの変化量に関して，プラセボとデュロキセチンの差「3.25」を 65%の検出力で検出する為に必要な症例数を 135 例とした．この場合，標準偏差を 7，両側有意水準 0.05 とした. エントリーした症例のうち，有効性評価対象例となる症例数を 75%と想定，割り付け前症例数を約 180 症例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 10 mg 及び 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：フルオキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (2～10 日間) : スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (10 週間) : 急性期治療期 (治験薬投与期) 1. プラセボリードイン期 (1 週間) : スクリーニングを終えたすべての被験者に対して二重盲検下にて全例に対してプラセボ 1 週間投与を行い, Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割り付けを実施した. ①デュロキセチン投与群 ②フルオキセチン投与群 ③プラセボ投与群

表 2.7.6.5.4-1 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1b) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>2. 漸増期 (8 週間) : 割り付けられた投与群にて治験薬を 1 日 2 回朝 4 カプセル・夕 3 カプセルの投与を行う (ダブルダミー法). 治験薬の用量調節は規定された方法に基づき実施した. ただし, デュロキセチン投与群以外は用量調節を行わないものとした.
①デュロキセチン投与群
投与方法 : デュロキセチンとして, 1 回 20 mg, 1 日 2 回を開始量とし, 1 回 30 mg (1 日量 60 mg), 1 回 40 mg (1 日量 80 mg), 1 回 60 mg (1 日量 120 mg) と増量規定に基づいて任意漸増した. なお, Visit 7 以降の増量を禁止した.
②フルオキセチン投与群
投与方法 : フルオキセチンとして 1 日 1 回 20 mg の投与を行った.
③プラセボ投与群
投与方法 : プラセボの投与を行った.
3. プラセボリードアウト期 (1 週間) : 上記増量期 3 群すべての被験者に対して二重盲検下にてプラセボ投与を行った.
第 3 期 (1 週間) : 無治療期
すべての被験者に対して第 2 期終了後のフォローアップを実施した.</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>治験薬投与期間として 10 週間 (治験期間として 12 週間, 実薬投与期間として 8 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">観察時期
観察項目</th><th rowspan="2">第 1 期</th><th colspan="12">第 2 期</th><th rowspan="2">第 3 期</th><th rowspan="2">投与中止時</th></tr>
<tr><th>PLI</th><th colspan="9">漸増期*</th><th>PLO</th></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-2</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>心拍数・血圧
(仰臥位・起立時)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17 (医師)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17 (被験者)</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>SF-36</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Arizona Sexual Experience Scale</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物血漿中濃度</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.4-1 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-1b) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 主要評価項目は HAM-D17 の合計評点とした．副次的評価項目は HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) とした．その他の副次的評価項目はモンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale)，Clinical Global Impression of Severity Scale (CGI-重症度)，Clinical Global Impression of Improvement scale (CGI-改善度)，Patient's Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度)，HAM-D17 副次評点とした． 2. 安全性 安全性は，試験中止率，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，アリゾナ性経験尺度 (ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale) により評価した． 3. その他 1) QOL (Quality of Life) について Short Form-36 Health Survey (SF-36) により評価した． 2) 母集団薬物動態解析
検定・解析方法	すべての有効性及び安全性の解析は ITT (intent-to-treat) 集団を対象に行った． 有効性解析：有効性の解析では，治療，治験責任医師及びベースライン評点 (共変量) を組み入れた共分散分析 (ANCOVA) により治療群間の差を比較した．主要な治療群間比較法としては ANCOVA の最小 2 乗法に基づき，デュロキセチンとプラセボの間で対比較を行った． 反応率と寛解率は Fisher の正確検定により評価した．治療開始から初期反応や初期寛解出現までの時間曲線は Kaplan-Meier 法により推定し，治療群間の差はログランク検定及び Wilcoxon 検定により評価した． 有効性に関する連続データは，尤度に基づく混合効果の反復測定データの解析により評価した．このモデルには治療，治験責任医師，来院時期，治療×治験責任医師の交互作用，ベースライン評点及び来院時期×ベースライン値の交互作用を含めた． 安全性解析：安全性に関する連続変数は，治療及び治験責任医師を要因に含めた，分散分析 (ANOVA) モデルで解析し，安全性カテゴリー評価項目は Fisher の正確検定で解析した． 有効性と安全性の解析では治療群間の差は両側有意水準 0.05 で検定した． 人口統計学的要因又はベースライン病状で定義したサブグループの影響は，治療，試験責任医師，サブグループ，治療×サブグループの交互作用を要因とする ANOVA モデルで評価した． 統計学的解析上，治験実施施設に関し無作為割り付けで 10 症例以下の施設は集めて一つの施設として扱った．もしこの扱いにおいても無作為割り付け症例が 10 例に満たない場合は，これらの症例は症例の摘出が最も少なかった施設の症例として組み入れることとした．
医療機関数	[redacted] 他　合計 11 医療機関
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
実施国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.4.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及び構成を図 2.7.6.5.4-1 に示す．また，任意漸増を実施したデュロキセチン投与群の最終的な 1 日投与量の分布を表 2.7.6.5.4-2 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 308 例であった．第 2 期において割り付けを受けた症例 194 例の内訳は，デュロキセチン投与群 82 例，プラセボ投与群 75 例，フルオキセチン投与群 37 例であった. 第 2 期におけるプラセボリードイン期及び治験薬漸増期を完遂した症例はデュロキセチン投与群 57 例，プラセボ投与群 44 例，フルオキセチン投与群 23 例であり，第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期を完遂した症例はそれぞれ 52 例, 39 例及び 20 例であった.

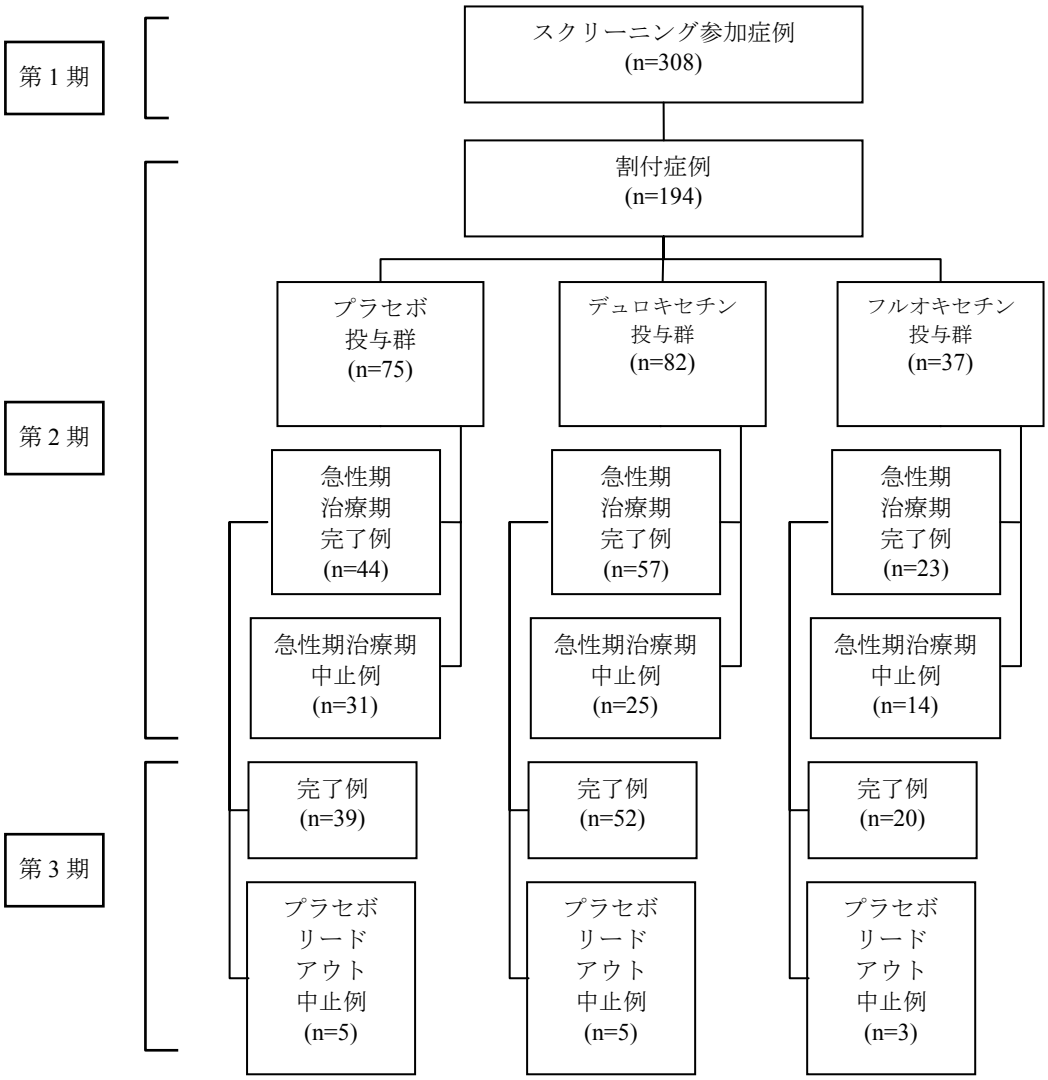


図 2.7.6.5.4-1　症例の構成

表 2.7.6.5.4-2　デュロキセチン投与群最終 1 日投与量

デュロキセチン最終 1 日投与量	症例数 (%)
40 mg	9 (11.0)
60 mg	5 (6.1)
80 mg	2 (2.4)
120 mg	66 (80.5)

第 2 期のプラセボリードイン期及び治験薬漸増期における中止例，並びに第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期における中止例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.4-3 に示す.

表 2.7.6.5.4-3　試験中止症例の内訳

第 2 期プラセボリードイン期及び漸増期									
中止理由	プラセボ群 (n=75)		デュロキセチン群 (n=82)		フルオキセチン群 (n=37)		合計 (n=194)		p 値*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
有害事象	5	6.7	8	9.8	3	8.1	16	8.2	0.839
効果不十分 (医師又は被験者の判断)	7	9.3	4	4.9	2	5.4	13	6.7	0.566
フォローアップ不能	6	8.0	1	1.2	5	13.5	12	6.2	0.015
同意撤回	8	10.7	5	6.1	1	2.7	14	7.2	0.334
医師の判断	1	1.3	1	1.2	0	0.0	2	1.0	---
プロトコール違反	4	5.3	6	7.3	3	8.1	13	6.7	0.807
第2期リードアウト期及び第3期無治療期									
中止理由	プラセボ群 (n=44)		デュロキセチン群 (n=57)		フルオキセチン群 (n=23)		合計 (n=124)		p値*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
有害事象	0	0.0	1	1.8	0	0.0	1	0.8	---
効果不十分 (医師又は被験者の判断)	1	2.3	1	1.8	0	0.0	2	1.6	
フォローアップ不能	3	6.8	0	0.0	0	0.0	3	2.4	
同意撤回	0	0.0	2	3.5	1	4.3	3	2.4	
治験依頼者の判断	1	2.3	0	0.0	1	4.3	2	1.6	
プロトコール違反	0	0.0	1	1.8	1	4.3	2	1.6	

*：p 値は Fisher の正確検定で算出

第 2 期のプラセボリードイン期及び治験薬漸増期における試験中止率について上記 3 群を比較したところ，フォローアップ不能が中止理由であった事例に有意差がみられたが (p=0.015)，それ以外に有意な差がみられた項目はなかった．第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期の無治療期における中止率についても有意差はみられなかった.

有効性解析対象集団並びに安全性解析対象集団は特に断りのない限り，第 2 期のプラセボリードイン期で割り付けが行われた 194 例を ITT 集団とした．有効性解析のうち，有効性評価指

標 HAM-D17 (医師評価) 合計評点の解析に際しては，次の 3 条件をすべて満たす被験者を Qualified Patients 集団として規定した．①Visit 3 における HAM-D17 合計評点が 14 以上，②Visit 2 から Visit 3 における HAM-D17 合計評点の低下が 30%以下，③Visit 3 後に少なくとも 1 つ以上の HAM-D17 合計評点評価値があること．なお，上記の 3 条件を満たさない被験者は Nonqualified Patients 集団とし, Qualified Patients 集団と Nonqualified Patients 集団を合算した集団を All Randomized Patients 集団とした．

(2) 患者背景因子

ITT 解析対象集団 194 例の背景因子を表 2.7.6.5.4-4 に示す．

性別及び年齢は，男性 65 名，女性 129 名，平均年齢 40.41 歳 (中央値 40.68，18.85～64.39)，平均身長 169.09 cm (中央値 167.64，149.86～210.82)，平均体重 84.72 kg (中央値 81.49，44.49～192.50) であった．

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長について有意差はみられなかった．

表 2.7.6.5.4-4　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ群 (n=75)		デュロキセチン群 (n=82)		フルオキセチン群 (n=37)		合計 (n=194)	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
人種	アフリカ系	5	6.7	6	7.3	3	8.1	14	7.2
	白人	68	90.7	72	87.8	34	91.9	174	89.7
	ヒスパニック系	2	2.7	4	4.9	0	0.0	6	3.1
年齢	平均値	41.39		39.86		39.65		40.41	
	中央値	41.22		40.42		40.34		40.68	
	標準偏差	11.81		9.80		12.75		11.17	
	最小値	19.64		19.99		18.85		18.85	
	最大値	64.39		60.18		64.27		64.39	
性別	女性	50	66.7	56	68.3	23	62.2	129	66.5
	男性	25	33.3	26	31.7	14	37.8	65	33.5
身長	平均値	169.47		167.92		170.94		169.09	
	中央値	167.64		167.64		170.18		167.64	
	標準偏差	10.56		10.13		9.16		10.14	
	最小値	152.40		149.86		157.48		149.86	
	最大値	210.82		195.58		190.50		210.82	
体重	平均値	86.60		82.47		85.93		84.72	
	中央値	82.17		80.59		80.81		81.49	
	標準偏差	25.32		18.96		22.47		22.24	
	最小値	49.03		44.49		53.57		44.49	
	最大値	192.50		125.30		143.01		192.50	

(3) 有効性

(A) 主要評価項目

(a) HAM-D17 合計評点

Qualified Patients 集団における HAM-D17 (医師評価) 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量及び共分散分析の最小二乗法による対比較の結果を表 2.7.6.5.4-5 及び表 2.7.6.5.4-6 に示す.

ベースライン値には Visit 1 から Visit 3 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始時期に最も近い値を用い，最終時点の値には Visit 4 から Visit 11 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始から最も離れた値を用いた.

ベースラインからの変化量はプラセボ投与群，デュロキセチン投与群，フルオキセチン投与群でそれぞれ-6.76，-6.80，-7.03 であった．デュロキセチン投与群はプラセボ投与群より大きな変化量を示したが，最小二乗法によるプラセボ投与群との対比較の結果は有意なものではなかった (p=0.963).

表 2.7.6.5.4-5 HAM-D17 (医師評価) 合計評点の平均変化量

		プラセボ群	デュロキセチン群	フルオキセチン群
ベースライン	症例数	55	61	30
	平均値	20.42	19.90	21.43
	標準偏差	4.12	4.20	3.64
	中央値	20.0	19.0	21.0
	最小値	15.0	14.0	16.0
	最大値	31.0	34.0	28.0
最終時点	平均値	13.65	13.10	14.40
	標準偏差	7.06	8.68	7.50
	中央値	14.0	11.0	15.5
	最小値	0.0	0.0	2.0
	最大値	29.0	39.0	29.0
変化量	平均値	-6.76	-6.80	-7.03
	標準偏差	6.66	7.20	7.19
	中央値	-5.0	-8.0	-6.5
	最小値	-21.0	-22.0	-20.0
	最大値	4.0	10.0	8.0
	最小二乗法による平均値	-6.91	-6.85	-7.20

表 2.7.6.5.4-6 HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法による平均変化量の差	両側95%信頼区間	p値
デュロキセチン群-プラセボ群	0.06	(-2.37，2.48)	0.963
デュロキセチン群-フルオキセチン群	0.35	(-2.59，3.30)	0.814
フルオキセチン群-プラセボ群	-0.29	(-3.26，2.68)	0.845

(B) 副次評価項目

(a) HAM-D17 合計評点

All Randomized Patients 集団における HAM-D17 (医師評価) 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.4-7 に，共分散分析の最小二乗法による対比較の結果を表 2.7.6.5.4-8 に示した.

ベースラインからの変化量はプラセボ投与群，デュロキセチン投与群，フルオキセチン投与群でそれぞれ-5.79，-6.25，-7.05 であった．デュロキセチン投与群はプラセボ投与群より大きな変化量を示したが，最小二乗法によるプラセボ投与群との対比較の結果は有意なものではなかった (p=0.681).

表 2.7.6.5.4-7 HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群	フルオキセチン群
		n=72	n=81	n=37
ベースライン	平均値	18.32	17.88	20.03
	標準偏差	5.62	5.24	4.57
	中央値	18.5	18.0	20.0
	最小値	0.0	7.0	10.0
	最大値	31.0	34.0	28.0
最終時点	平均値	12.53	11.63	12.97
	標準偏差	7.74	8.49	7.74
	中央値	12.0	10.0	14.0
	最小値	0.0	0.0	0.0
	最大値	29.0	39.0	29.0
変化量	平均値	-5.79	-6.25	-7.05
	標準偏差	7.34	7.12	6.64
	中央値	-5.0	-8.0	-7.0
	最小値	-21.0	-22.0	-20.0
	最大値	20.0	10.0	8.0
	最小二乗法による平均値	-5.73	-6.17	-6.30

表 2.7.6.5.4-8 HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法よる平均変化量の差	両側 95%信頼区間	p 値
デュロキセチン群 - プラセボ群	-0.44	(-2.55，1.67)	0.681
デュロキセチン群 - フルオキセチン群	0.13	(-2.48，2.73)	0.924
フルオキセチン群 - プラセボ群	-0.57	(-3.21，2.08)	0.673

なお，Qualified Patients 集団及び All Randomized Patients 集団において反復測定データの解析を行いプラセボ投与群との対比較を行った結果，各 Visit における平均変化量に有意な差はみられなかった．図 2.7.6.5.4-2 に All Randomized Patients 集団における各 Visit での最小二乗法によるベースラインからの平均変化量の推移を示す.

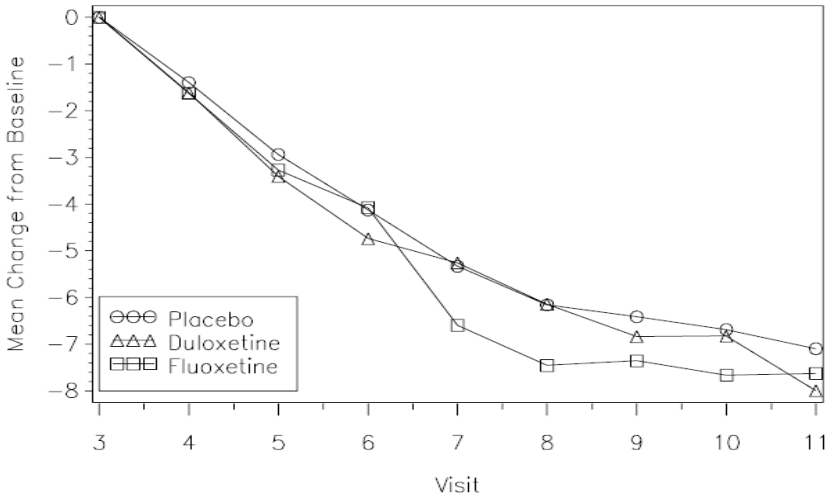


図 2.7.6.5.4-2　HAM-D17 合計評点平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(b)　反応率と寛解率

All Randomized Patients 集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における HAM-D17 合計評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.4-9 及び表 2.7.6.5.4-10 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン投与群 49% (40/81 例), プラセボ投与群 39% (28/72 例), フルオキセチン投与群 41% (15/37 例) で, デュロキセチン投与群が最も高い反応を示したが, 有意差は認められなかった.

また, 寛解率についてはデュロキセチン投与群 40% (32/81 例), プラセボ投与群 29% (21/72 例), フルオキセチン投与群 30% (11/37 例) で, デュロキセチン投与群が最も高い値を示したが, 有意差は認められなかった.

表 2.7.6.5.4-9　反応率

治療群	症例数	反応率	Fisherの正確検定	
			対プラセボ	対デュロキセチン
プラセボ群	72	39% (28/72)		
デュロキセチン群	81	49% (40/81)	p=0.254	
フルオキセチン群	37	41% (15/37)	p=1.00	p=0.429

表 2.7.6.5.4-10　寛解率

治療群	症例数	寛解率	Fisherの正確検定	
			対プラセボ	対デュロキセチン
プラセボ群	72	29% (21/72)		
デュロキセチン群	81	40% (32/81)	p=0.233	
フルオキセチン群	37	30% (11/37)	p=1.00	p=0.410

(c) HAM-D17 副次評点

All Randomized Patients 集団を対象に HAM-D17 副次評点の 5 項目に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.4-11 に示す.

副次評点の 5 項目において，投与群間で有意な改善を示した項目はみられなかったが，Sleep 以外のすべての項目でデュロキセチン投与群の平均変化量は数値的にはプラセボ投与群を上回った.

表 2.7.6.5.4-11 HAM-D17 副次評点の平均変化量

サブファクター	治療群	症例数	ベースライン		変化量			対比較	
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	最小二乗法による平均変化量	対プラセボ	対デュロキセチン
Anxiety	プラセボ群	72	5.63	2.20	-1.44	2.46	-1.31		
	デュロキセチン群	81	5.33	1.90	-1.64	2.51	-1.64	p=0.419	
	フルオキセチン群	37	6.05	2.15	-1.81	3.22	-1.89	p=0.269	p=0.632
Core Factor	プラセボ群	72	7.50	2.50	-2.82	3.51	-2.96		
	デュロキセチン群	81	7.85	2.60	-3.46	3.72	-3.41	p=0.388	
	フルオキセチン群	37	8.38	2.03	-3.97	3.10	-3.58	p=0.347	p=0.795
Maier	プラセボ群	72	9.24	2.94	-3.26	4.33	-3.38		
	デュロキセチン群	81	9.49	2.63	-3.84	4.00	-3.81	p=0.481	
	フルオキセチン群	37	10.14	2.32	-4.38	4.07	-3.93	p=0.468	p=0.865
Retardation	プラセボ群	72	6.76	1.95	-2.47	2.88	-2.50		
	デュロキセチン群	81	6.96	2.02	-2.90	3.00	-2.84	p=0.424	
	フルオキセチン群	37	7.68	1.60	-3.19	2.41	-2.83	p=0.536	p=0.990
Sleep	プラセボ群	72	3.19	1.93	-0.92	2.29	-0.78		
	デュロキセチン群	81	2.69	1.80	-0.57	1.80	-0.68	p=0.716	
	フルオキセチン群	37	3.24	1.98	-0.57	1.39	-0.34	p=0.195	p=0.309

(4) 安全性

(A) 有害事象

(a) 有害事象の発現頻度

第 2 期漸増期において発現した有害事象 (TEAEs：Treatment-Emergent Adverse Events) とその発現頻度を表 2.7.6.5.4-12 に示す.

治験薬の割り付けが行われた 194 例のうち，160 例 (82.5%) で有害事象が発現した.

プラセボ投与群に比べデュロキセチン投与群において無力症，悪心及び発汗の発現頻度が有意に高かった.

10%以上の被験者で発現した有害事象は，デュロキセチン投与群で口内乾燥，無力症，悪心，発汗，下痢，頭痛，不眠症，便秘，鼻炎，傾眠，不安，プラセボ投与群で鼻炎，口内乾燥，頭痛，フルオキセチン投与群では無力症，口内乾燥，頭痛，不眠症，背部痛，鼻炎，下痢，悪心，発汗，リビドー減退，腹痛，激越，であった.

発現した有害事象の程度は，ほとんどが軽度若しくは中等度のものであり，高度な有害事象の発現頻度については投与群間で有意差はみられなかった.

また，性差によるものと考えられる有害事象では，デュロキセチン投与群の女性被験者

において無力症, 悪心及び発汗の発現頻度はプラセボ投与群に対して有意に高く (p=0.037, p=0.037，p=0.001)，一方，背部痛の発現頻度は有意に低い (p=0.050) ものであった.

表 2.7.6.5.4-12　有害事象の発現頻度

症例数	プラセボ群 (n=75)	デュロキセチン群 (n=82)	フルオキセチン群 (n=37)	合計 (n=194)
	発現頻度 (%)	発現頻度 (%)	発現頻度 (%)	発現頻度 (%)
有害事象発現例数	55 (73.3)	73 (89.0)	32 (86.5)	160 (82.5)
全身障害				
(小計)	27 (36.0)	39 (47.6)	23 (62.2)	89 (45.9)
無力症	5 (6.7)	17 (20.7)	9 (24.3)	31 (16.0)
頭痛	9 (12.0)	13 (15.9)	7 (18.9)	29 (14.9)
背部痛	7 (9.3)	5 (6.1)	6 (16.2)	18 (9.3)
腹痛	2 (2.7)	2 (2.4)	5 (13.5)	9 (4.6)
インフルエンザ症候群	5 (6.7)	3 (3.7)	1 (2.7)	9 (4.6)
疼痛	3 (4.0)	3 (3.7)	3 (8.1)	9 (4.6)
感染	1 (1.3)	6 (7.3)	0 (0)	7 (3.6)
悪寒	1 (1.3)	3 (3.7)	1 (2.7)	5 (2.6)
事故による外傷	2 (2.7)	1 (1.2)	1 (2.7)	4 (2.1)
発熱	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (5.4)	4 (2.1)
外科手術手技	1 (1.3)	3 (3.7)	0 (0)	4 (2.1)
偶発的過量投与	2 (2.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
アレルギー反応	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
体臭	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
胸痛	1 (1.3)	0 (0)	1 (2.7)	2 (1.0)
顔面浮腫	1(1.3)	0 (0)	1 (2.7)	2 (1.0)
膿瘍	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
嚢胞	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
口臭	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ホルモン値変動	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
頚部痛	1(1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
頚部強剛	1(1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
予想外治療効果	1(1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
心血管系障害				
(小計)	7 (9.3)	10 (12.2)	6 (16.2)	23 (11.9)
血管拡張	0 (0)	5 (6.1)	3 (8.1)	8 (4.1)
高血圧	3 (4.0)	1 (1.2)	1 (2.7)	5 (2.6)
動悸	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (2.7)	4 (2.1)
片頭痛	2 (2.7)	1 (1.2)	0 (0)	3 (1.5)
頻脈	0 (0)	2 (2.4)	1 (2.7)	3 (1.5)
不整脈	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
消化器系障害				
(小計)	21 (28.0)	48 (58.5)	16 (43.2)	85 (43.8)
口内乾燥	11 (14.7)	19 (23.2)	7 (18.9)	37 (19.1)
下痢	7 (9.3)	14 (17.1)	5 (13.5)	26 (13.4)
悪心	4 (5.3)	17 (20.7)	5 (13.5)	26 (13.4)
便秘	5 (6.7)	13 (15.9)	1 (2.7)	19 (9.8)
消化不良	2 (2.7)	7 (8.5)	1 (2.7)	10 (5.2)
嘔吐	1 (1.3)	5 (6.1)	0 (0)	6 (3.1)
食欲亢進	2 (2.7)	3 (3.7)	0 (0)	5 (2.6)
食欲不振	0 (0)	3 (3.7)	1 (2.7)	4 (2.1)
胃腸障害	0 (0)	4 (4.9)	0 (0)	4 (2.1)
血性下痢	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)

表 2.7.6.5.4-12　有害事象の発現頻度 (続き)

症例数	プラセボ群 (n=75)	デュロキセチン群 (n=82)	フルオキセチン群 (n=37)	合計 (n=194)
胃腸炎	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
直腸障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
口渇	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.5)
舌浮腫	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
歯の障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
血液及びリンパ系障害				
(小計)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
リンパ節症	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
代謝及び栄養障害				
(小計)	2 (2.7)	3 (3.7)	1 (2.7)	6 (3.1)
体重増加	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (2.7)	3 (1.5)
全身性浮腫	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
体重減少	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
筋骨格系障害				
(小計)	8 (10.7)	11 (13.4)	3 (8.1)	22 (11.3)
筋痛	4 (5.3)	5 (6.1)	2 (5.4)	11 (5.7)
攣縮	3 (4.0)	2 (2.4)	0 (0)	5 (2.6)
関節痛	2 (2.7)	1 (1.2)	1 (2.7)	4 (2.1)
下肢痙攣	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
滑液包炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
関節障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腱鞘炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
神経系障害				
(小計)	22 (29.3)	42 (51.2)	18 (48.6)	82 (42.3)
不眠症	6 (8.0)	13 (15.9)	7 (18.9)	26 (13.4)
傾眠	4 (5.3)	10 (12.2)	2 (5.4)	16 (8.2)
不安	3 (4.0)	9 (11.0)	1 (2.7)	13 (6.7)
リビドー減退	2 (2.7)	5 (6.1)	5 (13.5)	12 (6.2)
激越	6 (8.0)	1 (1.2)	4 (10.8)	11 (5.7)
浮動性めまい	4 (5.3)	4 (4.9)	3 (8.1)	11 (5.7)
神経過敏	2 (2.7)	5 (6.1)	1 (2.7)	8 (4.1)
思考異常	2 (2.7)	4 (4.9)	1 (2.7)	7 (3.6)
異常な夢	0 (0)	2 (2.4)	2 (5.4)	4 (2.1)
筋緊張亢進	0 (0)	2 (2.4)	2 (5.4)	4 (2.1)
振戦	0 (0)	4 (4.9)	0 (0)	4 (2.1)
無感情	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (2.7)	3 (1.5)
健忘	2 (2.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
錯感覚	2 (2.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
アカシジア	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
運動過多	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
会話障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸器系障害				
(小計)	19 (25.3)	21 (25.6)	8 (21.6)	48 (24.7)
鼻炎	16 (21.3)	10 (12.2)	5 (13.5)	31 (16.0)
咽頭炎	3 (4.0)	5 (6.1)	3 (8.1)	11 (5.7)
副鼻腔炎	3 (4.0)	1 (1.2)	3 (8.1)	7 (3.6)
あくび	0 (0)	4 (4.9)	0 (0)	4 (2.1)
鼻出血	3 (4.0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)
肺障害	3 (4.0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)
喉頭痙攣	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
喘息	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

表 2.7.6.5.4-12　有害事象の発現頻度 (続き)

症例数	プラセボ群 (n=75)	デュロキセチン群 (n=82)	フルオキセチン群 (n=37)	合計 (n=194)
気管支炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
咳嗽増加	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸困難	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸障害	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚及び皮膚付属器系障害				
(小計)	6 (8.0)	21 (25.6)	8 (21.6)	35 (18.0)
発汗	3 (4.0)	16 (19.5)	5 (13.5)	24 (12.4)
発疹	2 (2.7)	2 (2.4)	0 (0)	4 (2.1)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.5)
脱毛症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
剥脱性皮膚炎	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
真菌性皮膚炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
単純ヘルペス	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
爪の障害	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	1 (0.5)
皮下結節	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
特殊感覚器系障害				
(小計)	8 (10.7)	10 (12.2)	2 (5.4)	20 (10.3)
弱視	2 (2.7)	4 (4.9)	1 (2.7)	7 (3.6)
結膜炎	1 (1.3)	2 (2.4)	0 (0)	3 (1.5)
耳痛	2 (2.7)	1 (1.2)	0 (0)	3 (1.5)
耳鳴	1 (1.3)	2 (2.4)	0 (0)	3 (1.5)
角膜病変	0 (0)	1 (1.2)	1 (2.7)	2 (1.0)
味覚倒錯	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
難聴	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
耳の障害	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
眼の障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
緑内障	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
尿生殖器系障害				
(小計)	7 (9.3)	10 (12.2)	2 (5.4)	19 (9.8)
頻尿	3 (4.0)	2 (2.4)	1 (2.7)	6 (3.1)
月経困難症	2 (2.7)	1 (1.2)	0 (0)	3 (1.5)
月経障害	0 (0)	3 (3.7)	0 (0)	3 (1.5)
無オルガスム症	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
乳房痛	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
尿路感染	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
射精異常	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
排尿困難	0 (0)	0 (0)	1(2.7)	1 (0.5)
インポテンス	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
月経過多	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
不正子宮出血	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
多尿	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
尿異常	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

(B) 死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(C) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の発現は 2 例 3 件であり，その詳細を表 2.7.6.5.4-13 に示す.

いずれの事象もプラセボ投与群での発現であった．なお，治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された.

表 2.7.6.5.4-13 重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
118-2818	50/女	プラセボ投与群	60 日	嚢胞	高度	無	入院
119-2915	64/女	プラセボ投与群	20 日	腹痛	高度	無	入院
				胃腸炎	高度		

(D) 試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止するに至った症例は 17 例であった．中止した 17 例のうち，16 例は第 2 期漸増期，1 例は第 2 期のプラセボリードアウト期及び第 3 期において中止した．第 2 期の漸増期において試験中止となった有害事象と発現頻度を投与群毎に表 2.7.6.5.4-14 に示す．なお，各投与群間に有意差は認められなかった.

表 2.7.6.5.4-14 試験中止の原因となった有害事象一覧 (第 2 期漸増期)

	プラセボ群		デュロキセチン群		フルオキセチン群		合計	
	n=75		n=82		n=37		n=194	
有害事象中止例の合計	5	6.7	8	9.8	3	8.1	16	8.2
悪心	0	0.0	3	3.7	0	0	3	3.7
激越	1	1.3	0	0	1	2.7	2	1.8
頭痛	2	2.7	0	0	0	0	2	2.7
嘔吐	1	1.3	1	1.2	0	0	2	1.3
脱毛症	0	0	1	1.2	0	0	1	1.2
無力症	0	0	1	1.2	0	0	1	1.2
嚢胞	1	1.3	0	0	0	0	1	1.3
顔面浮腫	0	0	0	0	1	2.7	1	2.7
高血圧	0	0	0	0	1	2.7	1	2.7
傾眠	0	0	1	1.2	0	0	1	1.2
思考異常	0	0	1	1.2	0	0	1	1.2

(E)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン

本試験の臨床検査項目 (血液学的検査, 尿検査及び血液生化学的検査) で変動がみられたが, いずれも臨床的に問題となるものではなかった.

肝機能検査値については, 最終時点におけるデュロキセチン群の ALP 値にプラセボ投与群より有意な上昇がみられ, ALT においても上昇がみられたが, 臨床的に意味のあるものではなかった. デュロキセチン投与群第 2 期漸増期 8 週目に, AST 及び ALT の上昇が 1 例でみられたが, 基準値の 2 倍以内であり, 最終時点では正常に回復していた.

バイタルサインに関しては, 治験期間中, プラセボ投与群とデュロキセチン投与群間で体重, 仰臥時及び起立時の収縮期血圧, 心拍数等に有意差がみられた時期があったが, 治験終了時には投与群間に有意差はみられなかった.

性機能を評価するアリゾナ性経験尺度 (ASEX) の評点に関しては, 投与開始前後で有意差はみられなかった.

2.7.6.5.4.3 結論

本試験において, デュロキセチン投与群は, 主要有効性評価項目である HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの変化について数値上の改善が認められたが, プラセボ投与群に対して有意なものではなかった.

本試験中に死亡例はみられなかったが, 重篤な有害事象がプラセボ投与群において 2 例発現した. 発現した有害事象のうち, プラセボ投与群と比較してデュロキセチン投与群では無力症, 悪心及び発汗の発現率が有意に高かった. なお, 発現した有害事象の程度は一般的に軽度又は中等度であった.

本試験の結果より, デュロキセチンは DSM-IV 分類の大うつ病患者において, 8 週間にわたる最大 1 日量 120 mg までの投与で, 総じて, プラセボに対して有意ではなかったが数値上で高い有効性を示し, 安全で十分な忍容性がある薬剤であることが示唆された.

2.7.6.5.5 第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2a)

添付資料 5.3.5.1-05

2.7.6.5.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.5-1 に示す.

表 2.7.6.5.5-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2a) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMATa
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20 mg 及び 40 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチン (20 mg の 1 日 1 回投与) を比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は，本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) のスコアが 4 以上，本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬物割付前症例 356 例を以下の 4 群に割付けることとした. デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与群　：89 症例 デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　：89 症例 パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群　：89 症例 プラセボ投与群　：89 症例 実施例数：薬物割付前症例 354 例 デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与群　：91 症例 デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　：84 症例 パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群　：89 症例 プラセボ投与群　：90 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目であるHAM-D17の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン40 mg 1日2回投与群の差「3.25」を83%の検出力で検出するために必要な症例数を1群80例，計320例とした．この場合，標準偏差を7，有意水準を0.05として両側検定を行うものとした. エントリーした症例のうち，有効性評価対象例となる症例数を90%と想定，割付前症例数を1群89例，計356例とした. 更に，本試験と同一内容で別途実施している治験計画書番号 F1J-MC-HMAT (Study Group B) の試験結果と併合することで，パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群に対するデュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群の非劣性を，80%の検出力で検討することにした (HAM-D17 の合計評点のベースラインからの平均変化量について, 非劣性マージンを 2.2，信頼区間を片側 97.5%とした場合).
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：パロキセチンとして 20 mg 含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 2 期で構成されていた. 第 1 期 (5～9 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (11 週間)：プラセボ期 (1 週間)，急性期治療期 (8 週間) 及びプラセボ期 (2 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. プラセボ期 (1 週間) 全症例に対して二重盲検下で 1 週間のプラセボ投与を行い，Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割付を実施した.

表 2.7.6.5.5-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2a) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>①デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg を 1 日 2 回，計 40 mg の投与.
②デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 40 mg を 1 日 2 回，計 80 mg の投与.
③パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群
投与方法：パロキセチンとして，1 日 1 回 20 mg の投与.
④プラセボ投与群
投与方法：プラセボを投与.
急性期治療期 (8 週間)
割付けられた薬剤にて 8 週間 (Visit 4～Visit 8) 投与した.
ただし，デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群に限り被験者が忍容性を示さなかった場合，Visit 5 まで 20 mg 1 日 2 回投与へ減量を可とするが，それ以降は 40 mg 1 日 2 回の固定用量とした.
プラセボ期 (2 週間)
全症例に対してプラセボの投与へ切り替え．2 週間の観察を実施した (Visit 11).</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 11 週間 (治験期間として 12 週間，実薬投与期間として 8 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">観察時期
観察項目</th><th rowspan="2">第 1 期</th><th colspan="8">第 2 期</th><th rowspan="2">投与中止時</th></tr>
<tr><th>プラセボ期</th><th colspan="3">急性期治療期</th><th colspan="3">急性期治療期</th><th>プラセボ期</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th colspan="2">減量可</th><th colspan="3">固定用量</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>−1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>11</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Arizona Sexual Experience Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Somatic Symptom Inventory</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Health Resource Utilization Measure</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>QOL in Depression Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.5-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2a) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 主要有効性評価項目は HAM-D17 の合計評点とした．副次的評価項目は HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合)，反応維持までの期間，寛解維持までの期間とした．その他の副次的評価項目は HAM-D17 の副次評点及び各項目，モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS：Montgomery and Asberg Depression Rating Scale，Clinical Global Impressions of Severity scale (CGI-重症度), Patient's Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度), ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A：Hamilton Anxiety Rating Scale)，Somatic Symptom Inventory (SSI)，疼痛に対する多角的評価 (VAS：Visual Analog Scales) とした． 2. 安全性 試験中止率, 治験薬投与中に発現した有害事象, 試験中止の原因となった有害事象, 臨床検査，バイタルサイン，心電図 (ECG)，アリゾナ性経験尺度 (ASEX：Arizona Sexual Experiences Scale) に関するデータ収集と報告により安全性を評価した． 3. その他 生活の質の評価として，Quality of Life in Depression (QLD) スケール及び医療資源利用コスト (Health Resource Utilization) を用いて評価した．
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った． 有効性解析： 有効性に関する連続変数は，尤度に基づく反復測定データの解析法により評価した．このモデルには，治療，来院時期，治験実施施設，ベースラインスコア，治療及びベースラインスコア×来院時期との交互作用を含めた．治療，治験責任医師，ベースラインスコアを要因に含めた共分散モデルの解析も行った．主要有効性の比較は，反復測定データの解析法を用いて，デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群とプラセボ投与群間で行った．反応率及び寛解率を Fisher の正確検定により評価した．反応及び寛解までの期間を示す時間曲線を，Kaplan-Meier 法により推定し，投与群間の差をログランク検定及び Wilcoxon 検定により評価した． 人口統計学的要因又はベースラインの疾患状態により規定するサブグループの HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの変化量に対する影響を，ベースラインスコア，治療，治験責任医師，サブグループ，治療×サブグループを要因に含めた共分散分析により評価した． 安全性解析： 安全性に関する連続変数は上述の反復測定データの解析又は治療と治験責任医師の要因を含めた共分散分析により解析した．安全性に関するカテゴリ評価項目は Fisher の正確検定で解析した． 有効性と安全性解析では，投与群間の差を両側有意水準 0.05 で検定した． なお，統計学的解析上，ベースライン時及びベースライン後 (Visit 4～Visit 8) に 1 つ以上の HAM-D17 合計評点が得られた無作為化患者が 8 例未満の治験実施施設をまとめて単一施設として取り扱った．この取り扱いを行った上で，単一施設として無作為化患者数の合計が 8 例に満たない場合，当該症例を症例の摘出が最も少ない施設の症例として組み入れることとした．
医療機関数	[redacted] 他 合計 22 医療機関
治 験 期 間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
実 施 国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.5.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びその構成を図 2.7.6.5.5-1 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 587 例であった．第 2 期において割付を受けた症例 354 例は，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群 91 例，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 84 例，プラセボ投与群 90 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 89 例という内訳であった．第 2 期における急性期治療期を完遂した症例はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 63 例, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 58 例，プラセボ投与群 62 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 60 例，第 2 期を完遂した症例はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 61 例，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 56 例，プラセボ投与群 61 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 58 例であった.

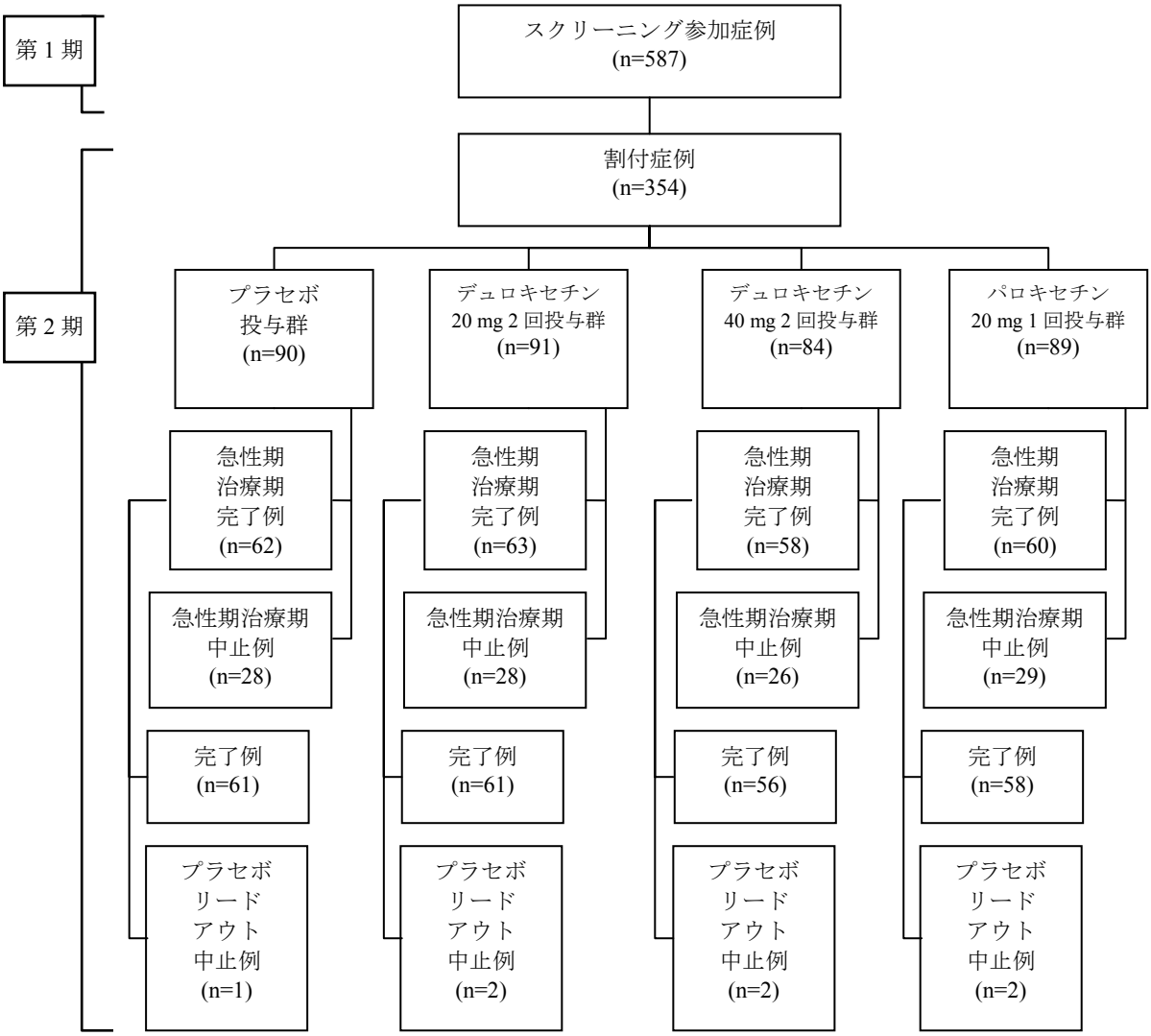


図 2.7.6.5.5-1　症例の構成

第 2 期 (Visit 3～Visit 8) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.5-2 に示す.

効果不十分を理由に試験を中止した症例の数は，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 20 mg 2 回投与群においては, パロキセチン 20 mg 1 回投与群やプラセボ群より少なく，特にデュロキセチン投与群とプラセボ投与群との間には有意差がみられた (デュロキセチン 20 mg 2 回投与群：p=0.005，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群：p=0.003). また頻度的にもデュロキセチンが高用量ほど低い数値を示していた.

有害事象による中止例の割合は，両デュロキセチン投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群において多くみられ，プラセボ投与群との間で有意差がみられた (デュロキセチン 20 mg 2 回投与群：p=0.048，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群：p=0.007，パロキセチン 20 mg 投与群：p=0.048). また，頻度的にもデュロキセチンが高用量ほど多いものであった.

表 2.7.6.5.5-2　試験中止症例の内訳

	プラセボ投与群 (n=90)		デュロキセチン 20 mg 2 回 投与群 (n=91)		デュロキセチン 40 mg 2 回 投与群 (n=84)		パロキセチン 20 mg 投与群 (n=89)		合計 (n=354)		プラセボ 対 デュロキセチン 40 mg 2 回投与群
中止理由	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	p 値*
有害事象	3	3.30	11	12	13	15	10	11	37	10	0.007
同意撤回	6	6.70	7	7.70	9	11	5	5.60	27	7.60	0.422
フォローアップ不能	3	3.30	5	5.50	1	1.20	2	2.20	11	3.10	---
効果不十分 (医師又は被験者の判断)	12	13	2	2.20	1	1.20	6	6.70	21	5.90	0.003
プロトコール違反	3	3.30	3	3.30	2	2.40	6	6.70	14	4.00	1.00
医師の判断	1	1.10	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.28	---
中止例総数	28	31	28	31	26	31	29	33	111	31	1.00

*: p 値は Fisher の正確検定で算出

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat Population (ITT) 解析対象集団，すなわち，第 2 期における割付後治験薬の投与を受けた症例 (計 354 例) から構成されるものとした.

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 354 例の背景因子を表 2.7.6.5.5-3 に示す.

性別及び年齢は，男性 136 名，女性 218 名，平均年齢 43.66 歳 (中央値 42.52，18.02～82.20 歳)，平均身長 169.44 cm (中央値 167.64，144.78～200.66 cm)，平均体重 83.63 kg (中央値 81.27，44.49～155.27 kg) であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長について有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-3　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ投与群 (n=90)		デュロキセチン 20 mg 2 回投与群 (n=91)		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 (n=84)		パロキセチン 20 mg 投与群 (n=89)		合計 (n=354)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	12	13.3	9	9.9	12	14.3	8	9	41	11.6
	西アジア系	0	0.0	3	3.3	0	0.0	0	0.0	3	0.8
	白人	71	78.9	75	82.4	68	81	73	82	287	81.1
	東南アジア系	1	1.1	1	1.1	2	2.4	1	1.1	5	1.4
	ヒスパニック系	6	6.7	3	3.3	2	2.4	6	6.7	17	4.8
	その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.3
年齢	平均値	43.18		43.36		43.68		44.43		43.66	
	中央値	42.21		42.86		44.42		42.38		42.52	
	標準偏差	14.49		15.25		14.05		14.65		14.57	
	最小値	18.89		18.02		18.34		19.11		18.02	
	最大値	80.59		77.03		77.79		82.20		82.20	
性別	女性	59	65.6	62	68.1	51	60.7	46	51.7	218	61.6
	男性	31	34.4	29	31.9	33	39.3	43	48.3	136	38.4
身長	平均値	168.35		168.29		170.00		171.22		169.44	
	中央値	167.64		167.64		170.18		170.18		167.64	
	標準偏差	11.36		10.91		11.25		10.45		11.02	
	最小値	147.32		144.78		147.32		152.40		144.78	
	最大値	200.66		195.58		193.04		193.04		200.66	
体重	平均値	82.06		81.65		87.20		83.88		83.63	
	中央値	80.36		79.00		87.17		80.81		81.27	
	標準偏差	23.17		20.37		21.32		22.77		21.95	
	最小値	46.31		47.67		44.49		51.76		44.49	
	最大値	154.36		145.28		138.92		155.27		155.27	

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

本試験の主要評価は, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群のプラセボ投与群に対する Visit 8 における HAM-D17 合計評点のベースラインからの変化量について反復測定データの解析法によって検討することであった. ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから各 Visit までの平均変化量について, 反復測定データの解析の結果を表 2.7.6.5.5-4 に，更に Visit 毎の平均変化量の推移を図 2.7.6.5.5-2 に示す.

デュロキセチン両投与群とプラセボ投与群間に有意な差はみられなかった．しかしデュロキセチン投与群の Visit 8 (最終時点) における HAM-D17 合計評点は数値的には用量に依存して低下していた．HAM-D17 合計評点の改善はプラセボ投与群と比較して，数値的にデュロキセチン両投与群とパロキセチン 20 mg 1 回投与群で優れていた. パロキセチン 20 mg

1 回投与群の Visit 8 における HAM-D17 合計評点の改善は，プラセボ投与群より有意に優っていた(p=0.007).

表 2.7.6.5.5-4　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (反復測定データの解析)

Visit		評価例数	最小二乗法による平均値	最小二乗法による平均変化量	p 値		
					対①	対②	対③
4	①プラセボ投与群	89	15.85	-1.74			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	16.13	-1.45	0.685		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	81	16.14	-1.44	0.682	0.988	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	86	15.58	-2.00	0.710	0.439	0.442
5	①プラセボ投与群	87	14.77	-2.82			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	83	14.27	-3.31	0.539		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	75	14.38	-3.20	0.642	0.894	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	80	13.05	-4.53	0.036	0.138	0.114
6	①プラセボ投与群	79	13.92	-3.66			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	77	12.90	-4.69	0.266		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	70	12.98	-4.60	0.319	0.930	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	76	13.07	-4.51	0.360	0.849	0.921
7	①プラセボ投与群	68	12.60	-4.98			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	67	11.48	-6.11	0.216		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	63	11.85	-5.73	0.420	0.684	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	66	11.80	-5.78	0.381	0.721	0.956
8	①プラセボ投与群	62	12.80	-4.78			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	65	11.41	-6.18	0.143		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	61	11.28	-6.31	0.116	0.896	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	62	10.18	-7.40	0.007	0.202	0.261

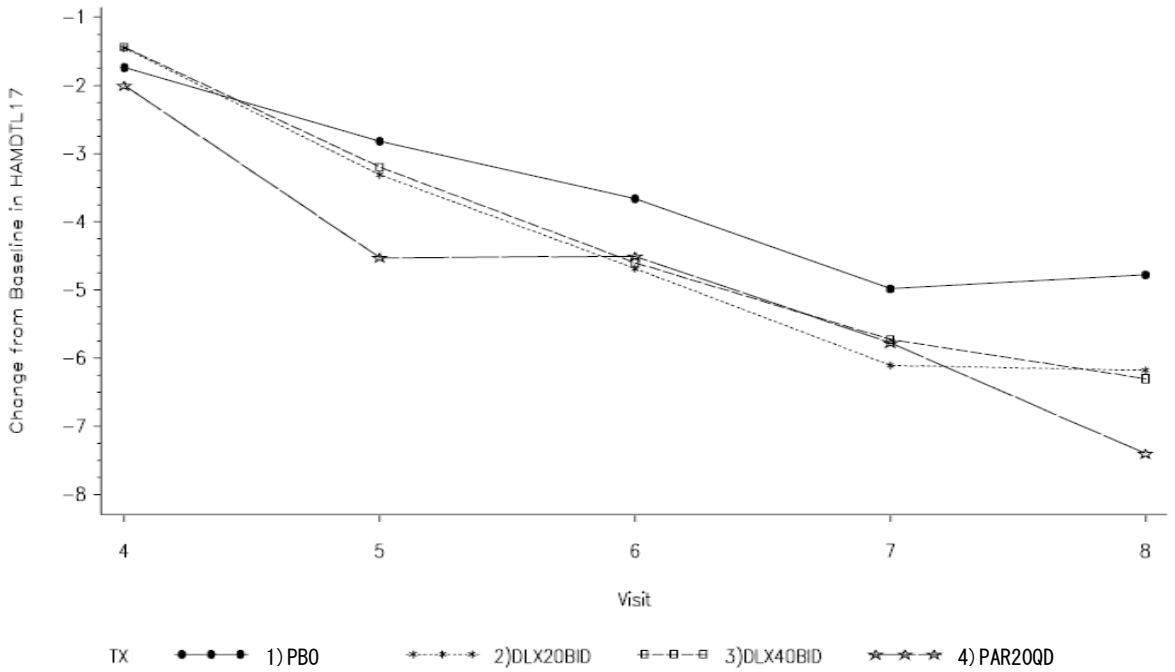


図 2.7.6.5.5-2　HAM-D17 合計評点平均変化量の推移 (反復測定データ解析)

(B) 副次的評価項目

本試験におけるベースライン値には Visit 1 から Visit 3 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始時期に最も近い値を用い，最終時点の値には Visit 4 から Visit 8 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始から最も離れた値を用いた．

(a) HAM-D17 合計評点の平均変化量

ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.5-5 と表 2.7.6.5.5-6 に示す．

デュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかったが，数値的には用量依存的に改善を示した．また，パロキセチン 20 mg 1 回投与群も同様にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった．

表 2.7.6.5.5-5 HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ投与群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群
		n=89	n=90	n=81	n=87
ベースライン	平均値	17.79	17.47	17.44	17.97
	標準偏差	4.73	5.20	5.16	5.87
	中央値	18.0	18.0	18.0	18.0
	最小値	6.0	3.0	6.0	2.0
	最大値	29.0	28.0	29.0	27.0
最終時点	平均値	13.51	12.04	11.90	11.77
	標準偏差	6.76	6.31	6.63	7.68
	中央値	13.0	11.0	11.0	11.0
	最小値	0.0	0.0	1.0	0.0
	最大値	28.0	28.0	31.0	32.0
変化量	平均値	-4.28	-5.42	-5.54	-6.20
	標準偏差	6.89	7.12	6.68	6.97
	中央値	-4.0	-5.5	-5.0	-6.0
	最小値	-21.0	-22.0	-24.0	-21.0
	最大値	14.0	22.0	9.0	16.0
	最小二乗法による平均値	-4.14	-5.30	-5.59	-5.96

表 2.7.6.5.5-6 HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法による平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
デュロキセチン 20 mg 2 回投与群－プラセボ投与群	-1.17	(-3.05，0.71)	0.222
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－プラセボ投与群	-1.46	(-3.38，0.47)	0.138
パロキセチン 20 mg 1 回投与群　－プラセボ投与群	-1.83	(-3.72，0.06)	0.058
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	-0.29	(-2.21，1.63)	0.768
デュロキセチン 20 mg 2 回投与群－パロキセチン 20 mg 1 回投与群	0.66	(-1.23，2.55)	0.493
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－パロキセチン 20 mg 1 回投与群	0.37	(-1.57，2.31)	0.707

(b) 反応率と寛解率

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評

点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.5-7 及び表 2.7.6.5.5-8 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 27% (24/90 例), デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 35% (28/81 例), パロキセチン 20 mg 1 回投与群 44% (38/87 例) 及びプラセボ投与群 27% (24/89 例) であり, デュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ群に対して有意な差はみられなかったが, パロキセチン 20 mg 1 回投与群とプラセボ投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群とデュロキセチン 20 mg 2 回投与群の間には両方とも有意な差がみられ, いずれもパロキセチン 20 mg 1 回投与群の方が優れていた (p=0.027, p=0.019).

寛解率はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 24% (22/90 例), デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 28% (23/81 例), パロキセチン 20 mg 1 回投与群 36% (31/87 例) 及びプラセボ投与群 20% (18/89 例) であり, デュロキセチン 20 mg 投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ群に対して有意な差はみられなかったが数値的に用量に依存して寛解率の上昇がみられた. 一方, パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対し有意に優れていた (p=0.029).

表 2.7.6.5.5-7 反応率

	症例数	反応率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ群	89	27% (24/89)			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	27% (24/90)	1.00		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	81	35% (28/81)	0.319	0.318	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	44% (38/87)	0.027	0.019	0.269

表 2.7.6.5.5-8 寛解率

	症例数	寛解率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ群	89	20% (18/89)			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	24% (22/90)	0.591		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	81	28% (23/81)	0.281	0.604	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	36% (31/87)	0.029	0.139	0.327

(c) HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety, Core Factor, Maier, Retardation, Sleep) のうち, Core Factor に関して, ベースラインから最終時点までの平均変化量について各投与群の統計量を表 2.7.6.5.5-9 に示す.

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は, Anxiety/Somatization, Core Factor, Maier の各副次評点の改善において (それぞれ p=0.037, p=0.022 及び p=0.012), デュロキセチン 20 mg 2

回投与群は, Core Factor, Maier, Retardation の各副次評点の改善において (それぞれ p=0.020, p=0.037 及び p=0.006), いずれもプラセボ投与群に比べ有意に優れていた.

パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に比べ, Core Factor, Maier, Retardation の各副次評点の改善において有意に優れていた (それぞれ p=0.003, p=0.002 及び p=0.007).

Core Factor について, デュロキセチン 20 mg 2 回投与群, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれにおいてもプラセボ投与群に対して有意に優れていた (それぞれ p=0.045, p=0.018 及び p=0.050).

表 2.7.6.5.5-9 HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

	投与群	症例数	ベースライン値		変化量		最小二乗法による平均変化量	対比較		
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		対①	対②	対③
Core Factor	①プラセボ投与群	89	7.22	2.46	-2.03	3.65	-1.87			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	6.88	2.58	-2.84	3.33	-2.81	0.045		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	81	7.06	2.35	-3.06	3.17	-3.01	0.018	0.668	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	7.53	2.78	-3.14	3.64	-2.80	0.050	0.981	0.655

(d) 疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.5-10 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれもプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-10 疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	89	-0.51	22.08	-1.0	-67.0	80.0	-3.25			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	-3.97	25.82	-3.0	-78.0	94.0	-1.41	0.573		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	80	-4.05	25.14	-3.0	-60.0	93.0	-4.76	0.647	0.311	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	-5.43	26.55	-2.0	-76.0	92.0	-7.58	0.181	0.059	0.397

(e) 疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.5-11 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれもプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-11　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	89	-0.02	25.33	0.0	-75.0	83.0	-0.86			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	-6.02	29.99	-1.0	-99.0	81.0	-3.13	0.462		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	80	-4.01	23.53	-1.0	-62.0	67.0	-5.74	0.123	0.409	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	-2.59	23.93	-1.0	-83.0	72.0	-3.80	0.342	0.828	0.541

(f)　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.5-12 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれもプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-12　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	89	-2.35	25.13	0.0	-75.0	82.0	-2.43			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	-3.31	24.82	0.0	-83.0	69.0	-1.53	0.768		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	80	-0.44	17.68	0.0	-61.0	49.0	-1.93	0.871	0.899	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	-4.22	16.67	-1.0	-53.0	61.0	-4.87	0.426	0.283	0.344

(g)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.5-13 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれもプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-13　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	89	-0.78	19.95	0.0	-78.0	63.0	-0.05			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	2.06	21.77	0.0	-71.0	80.0	2.13	0.408		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	80	-3.30	16.77	0.0	-76.0	34.0	-3.63	0.187	0.033	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	-3.26	18.30	0.0	-62.0	52.0	-2.95	0.274	0.055	0.803

(h)　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.5-14 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれもプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-14　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	89	-0.82	20.39	0.0	-66.0	66.0	-0.42			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	-0.99	22.12	0.0	-80.0	64.0	0.85	0.651		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	80	1.88	20.07	0.0	-52.0	66.0	0.11	0.855	0.798	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	-3.67	22.71	0.0	-80.0	99.0	-3.86	0.223	0.096	0.172

(i)　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.5-15 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群のいずれもプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-15　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	89	-4.53	26.75	-3.0	-96.0	75.0	-4.75			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	-0.16	25.92	0.0	-63.0	89.0	1.50	0.092		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	80	0.03	32.17	-0.5	-97.0	95.0	-1.35	0.372	0.454	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	87	-7.29	30.66	-2.0	-84.0	99.0	-7.78	0.415	0.013	0.094

(4)　安全性

(A)　曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬毎の投与日数を表 2.7.6.5.5-16 に示す.

平均投与日数はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群で 47.00 日，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 45.73 日，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 45.92 日，プラセボ投与群で 47.86 日であり投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.875).

表 2.7.6.5.5-16　治験薬投与日数 (ITT 解析対象集団)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
症例数	90	91	84	89	354
治験薬投与日数					
平均値	47.86	47.00	45.73	45.92	46.64
標準偏差	16.70	18.09	18.40	17.10	17.52
中央値	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00
最小値	0.00	2.00	0.00	3.00	0.00
最大値	65.00	67.00	62.00	60.00	67.00

第 2 期急性期治療期において治験薬を一時的に減量した症例数を表 2.7.6.5.5-17 に示す.

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は治験薬投与開始 2 週間以内に 8.5%の被験者が治験薬の一時的な減量が必要となり，プラセボ投与群に比べ有意なものであった (p=0.005).

表 2.7.6.5.5-17　治験薬を一時減量した症例の分布

	評価例数	一時的に減量した症例数(%)	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	90	0 (0.0%)			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	90	0 (0.0%)			
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	82	7 (8.5%)	0.005	0.005	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	89	7 (7.9%)	0.007	0.007	1.000

(B) 有害事象

有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) の発現頻度を表 2.7.6.5.5-18 に示す.

治験薬の割付が行われた 354 例のうち，287 例 (81.1%) の症例において有害事象が発現した.

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で頭痛，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群で頭痛，不眠症，口内乾燥，傾眠，便秘，悪心，食欲不振，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で頭痛，悪心，便秘，下痢，口内乾燥，鼻炎，無力症，不眠症，食欲不振，疼痛，神経過敏，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で頭痛，悪心，口内乾燥，傾眠，無力症，鼻炎，疼痛であった.

プラセボ投与群に比べデュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群において発現頻度が有意に多い有害事象は，悪心 (DLX 40 mg 2 回 : p<0.001)，便秘 (DLX 40 mg 2 回 : p=0.021), 口内乾燥 (DLX 40 mg 2 回 : p=0.034), 下痢 (DLX 40 mg 2 回 : p=0.042), 不眠症 (DLX 20 mg 2 回 : p=0.050)，傾眠 (DLX 20 mg 2 回 : p=0.028)，食欲不振 (DLX 20 mg 2 回 : p=0.033, DLX 40 mg 2 回 : p=0.015)，神経過敏 (DLX 40 mg 2 回 : p=0.008) 及び発汗 (DLX 40 mg 2 回 : p=0.030)であった．有害事象の程度の多くは軽度から中等度であった．重篤に分類される被験薬関連の有害事象出現率については治療群間で有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.5-18 有害事象の発現頻度

	プラセボ群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
	n=90	n=91	n=84	n=89	n=354
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	63 (70.0)	78 (85.7)	75 (89.3)	71 (79.8)	287 (81.1)
全身障害					
(小計)	34 (37.8)	40 (44.0)	47 (56.0)	43 (48.3)	164 (46.3)
頭痛	21 (23.3)	22 (24.2)	23 (27.4)	25 (28.1)	91 (25.7)
無力症	7 (7.8)	7 (7.7)	11 (13.1)	11 (12.4)	36 (10.2)
疼痛	7 (7.8)	3 (3.3)	9 (10.7)	9 (10.1)	28 (7.9)
背部痛	5 (5.6)	2 (2.2)	2 (2.4)	3 (3.4)	12 (3.4)
腹痛	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (7.1)	2 (2.2)	10 (2.8)
予想外治療効果	2 (2.2)	4 (4.4)	1 (1.2)	3 (3.4)	10 (2.8)
胸痛	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.4)	3 (3.4)	9 (2.5)
事故による外傷	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.8)	3 (3.4)	8 (2.3)
頚部強剛	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (1.7)
感染	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (1.4)
頚部痛	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (1.4)
発熱	0 (0.0)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
インフルエンザ症候群	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
臨床検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
膿瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外科手術手技	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
心血管系障害					
(小計)	5 (5.6)	10 (11.0)	6 (7.1)	9 (10.1)	30 (8.5)
動悸	1 (1.1)	4 (4.4)	0 (0.0)	5 (5.6)	10 (2.8)

表 2.7.6.5.5-18　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
	n=90	n=91	n=84	n=89	n=354
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
片頭痛	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (1.4)
血管拡張	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)	5 (1.4)
高血圧	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.1)
低血圧	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
心電図異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
体位性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
頻脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
消化器系障害					
(小計)	34 (37.8)	40 (44.0)	53 (63.1)	40 (44.9)	167 (47.2)
悪心	5 (5.6)	10 (11.0)	22 (26.2)	13 (14.6)	50 (14.1)
便秘	6 (6.7)	11 (12.1)	16 (19.0)	8 (9.0)	41 (11.6)
口内乾燥	4 (4.4)	12 (13.2)	12 (14.3)	12 (13.5)	40 (11.3)
下痢	7 (7.8)	6 (6.6)	16 (19.0)	8 (9.0)	37 (10.5)
食欲不振	2 (2.2)	10 (11.0)	10 (11.9)	4 (4.5)	26 (7.3)
消化不良	4 (4.4)	3 (3.3)	5 (6.0)	3 (3.4)	15 (4.2)
嘔吐	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (6.0)	4 (4.5)	14 (4.0)
鼓腸	5 (5.6)	1 (1.1)	3 (3.6)	4 (4.5)	13 (3.7)
食欲亢進	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	6 (1.7)
嚥下障害	2 (2.2)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)
歯の障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	5 (1.4)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.4)	4 (1.1)
胃炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
直腸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
おくび	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害					
(小計)	0 (0)	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝及び栄養障害					
(小計)	3 (3.3)	0 (0)	3 (3.6)	3 (3.4)	9 (3.4)
体重増加	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (1.1)
体重減少	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (0.8)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
血清 GPT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
筋骨格系障害					
(小計)	5 (5.6)	9 (9.9)	11 (13.1)	6 (6.7)	31 (8.8)
筋痛	4 (4.4)	4 (4.4)	4 (4.8)	3 (3.4)	15 (4.2)
攣縮	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (4.8)	1 (1.1)	8 (2.3)
関節痛	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.2)	2 (2.2)	6 (1.7)
関節障害	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.1)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.5-18　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
	n=90	n=91	n=84	n=89	n=354
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
神経系障害					
(小計)	22 (24.4)	41 (45.1)	35 (41.7)	39 (43.8)	137 (38.7)
不眠症	5 (5.6)	14 (15.4)	10 (11.9)	8 (9.0)	37 (10.5)
傾眠	3 (3.3)	12 (13.2)	8 (9.5)	12 (13.5)	35 (9.9)
浮動性めまい	6 (6.7)	9 (9.9)	8 (9.5)	6 (6.7)	29 (8.2)
神経過敏	1 (1.1)	7 (7.7)	9 (10.7)	6 (6.7)	23 (6.5)
リビドー減退	2 (2.2)	1 (1.1)	8 (9.5)	6 (6.7)	17 (4.8)
不安	2 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.6)	3 (3.4)	11 (3.1)
錯感覚	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (4.8)	1 (1.1)	8 (2.3)
思考異常	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	7 (2.0)
振戦	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	2 (2.2)	7 (2.0)
感覚鈍麻	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.5)	6 (1.7)
うつ病	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.1)
神経症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.2)	4 (1.1)
異常な夢	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (0.8)
離人症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.8)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.2)	3 (0.8)
激越	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
失調	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
情動不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
運動過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (0.6)
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
薬物依存	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
多幸症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋緊張亢進	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
協調運動障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神発達遅滞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
注視痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
人格障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
睡眠障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器系障害					
(小計)	9 (10.0)	18 (19.8)	15 (17.9)	16 (18.0)	58 (16.4)
鼻炎	8 (8.9)	8 (8.8)	11 (13.1)	10 (11.2)	37 (10.5)
咳嗽増加	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.2)	2 (2.2)	7 (2.0)
あくび	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.2)	6 (1.7)
呼吸困難	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (1.1)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (0.8)
喘息	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (0.6)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
胸膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.5-18　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
	n=90	n=91	n=84	n=89	n=354
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
皮膚及び皮膚付属器系障害					
(小計)	3 (3.3)	9 (9.9)	11 (13.1)	11 (12.4)	34 (9.6)
発汗	1 (1.1)	7 (7.7)	7 (8.3)	5 (5.6)	20 (5.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	4 (1.1)
発疹	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.1)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
魚鱗癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
特殊感覚器系障害					
(小計)	2 (2.2)	5 (5.5)	8 (9.5)	13 (14.6)	28 (7.9)
弱視	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (4.8)	5 (5.6)	12 (3.4)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	4 (4.5)	6 (1.7)
視覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (0.8)
結膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (0.8)
眼の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
羞明	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚消失	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿生殖器系障害					
(小計)	10 (11.1)	6 (6.6)	14 (16.7)	12 (13.5)	42 (11.9)
射精異常	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (6.0)	2 (2.2)	9 (2.5)
頻尿	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (3.4)	8 (2.3)
尿路感染	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	6 (1.7)
月経困難症	2 (2.2)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)
無オルガスム症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)	4 (1.1)
インポテンス	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	4 (1.1)
月経障害	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
腟出血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

(C) 死亡例

本試験においてデュロキセチン 40 mg 2 回投与群に 1 例の死亡がみられた (被験者コード 035-4418，77 歳男性)．その詳細を表 2.7.6.5.5-19 に示す．デュロキセチン服薬開始 60 日目に心肺停止により死亡したものである．なお，治験担当医師による被験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.6.5.5-19 重篤有害事象 (死亡例)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
035-4418	77/男	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	60 日	心停止	高度	無	死亡

(D) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 2 例 2 件であり，その詳細を表 2.7.6.5.5-20 に示す．2 例共，重篤有害事象は割付前に発現したものであった．

表 2.7.6.5.5-20 重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
021-3008	23/女	割付前	不明	喘息	軽度	無	入院
002-1130	18/女	割付前	不明	ケトーシス	不明	無	入院

(E) 試験中止の原因となった有害事象

第 2 期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止に至った症例は 37 例であった．各治験薬投与群で試験中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.5-21 に示す．試験中止の原因となった有害事象の発現は，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意に多いものであった (それぞれ p=0.048, p=0.007 及び p=0.048)．

表 2.7.6.5.5-21　試験中止の原因となった有害事象一覧

	プラセボ群 (n=90)		デュロキセチン 20 mg 2 回投与群 (n=91)		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 (n=84)		パロキセチン 20 mg 1 回投与群 (n=89)		合計 (n=354)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
中止例の合計	3	3.3	11	12.1	13	15.5	10	11.2	37	10.5
悪心	0	0	2	2.2	2	2.4	1	1.1	5	1.4
神経過敏	0	0	3	3.3	1	1.2	1	1.1	5	1.4
無力症	0	0	1	1.1	1	1.2	1	1.1	3	0.8
便秘	1	1.1	1	1.1	1	1.2	0	0	3	0.8
傾眠	0	0	0	0	2	2.4	1	1.1	3	0.8
浮動性めまい	1	1.1	1	1.1	0	0	0	0	2	0.6
不眠症	0	0	1	1.1	1	1.2	0	0	2	0.6
疼痛	1	1.1	0	0	0	0	1	1.1	2	0.6
発疹	0	0	0	0	1	1.2	1	1.1	2	0.6
離人症	0	0	1	1.1	0	0	0	0	1	0.3
下痢	0	0	0	0	1	1.2	0	0	1	0.3
頭痛	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1	0.3
高血圧	0	0	1	1.1	0	0	0	0	1	0.3
インポテンス	0	0	0	0	1	1.2	0	0	1	0.3
臨床検査異常	0	0	0	0	1	1.2	0	0	1	0.3
リビドー亢進	0	0	0	0	1	1.2	0	0	1	0.3
思考異常	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1	0.3
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1	0.3
体重増加	0	0	0	0	0	0	1	1.1	1	0.3

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図

本試験において実施された各種検査項目について，被験薬の投与前後の変化を検討した．

(a)　生化学的検査

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では ALT 値がプラセボ投与群に対して有意に増加していた．デュロキセチン 20 mg 2 回投与群では AST 値がプラセボ投与群に対して有意に増加し，CPK (クレアチンフォスフォキナーゼ) 値も有意に増加した．パロキセチン 20 mg 1 回投与群では BUN 値がプラセボ投与群に対して有意に増加していた．しかし，これらの所見は臨床的に問題となるものではなかった．

(b)　血液学的検査

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では好塩基球数がプラセボ投与群に対して有意に増加していた．パロキセチン 20 mg 1 回投与群では白血球数がプラセボ投与群に対して有意に増加していた．しかし，これらの所見は臨床的に問題となるものではなかった．

(c)　肝機能試験

デュロキセチン両投与群でプラセボ投与群に対していくつかの肝酵素値 (AST 又は ALT) の上昇が有意なものとしてみられたが，基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例はなく，また異常なビリルビン値の上昇を伴う症例はみられなかった．

(d) バイタルサイン，心電図

仰臥時の心拍数においてデュロキセチン両投与群とプラセボ投与群間では差はなかったが，パロキセチン 20 mg 1 回投与群とプラセボ投与群の比較では，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で有意な上昇がみられた．収縮期血圧及び拡張期血圧において，デュロキセチン両投与群とプラセボ投与群間で有意な差はなかったが，パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して拡張期血圧が有意に高いものであった (p=0.007).

体重に関しては，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群ではプラセボ投与群に対して有意な減少がみられた．

異常心電図の出現率は，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群ではプラセボ投与群に対して有意に減少していた．一方，パロキセチン 20 mg 1 回投与群ではデュロキセチン 40 mg 2 回投与群に対して有意な増加がみられた．

2.7.6.5.5.3 結論

本試験の結果，デュロキセチン投与群は主要有効性評価項目である HAM-D17 合計評点について，デュロキセチンのいずれの用量においても有意に優れていることを示すことは出来なかった．一方，パロキセチン 20 mg 1 回投与群は有意にプラセボ投与群より優れていた．

本試験中の安全性に関しては，死亡例が 1 例みられたが，治験薬との関連はなかった．他の重篤な有害事象はデュロキセチン投与群ではみられなかった．デュロキセチン投与群でみられた有害事象で，プラセボ投与群より有意に多かったものは，悪心，便秘，口内乾燥，下痢，不眠症，傾眠，食欲不振，神経過敏及び発汗であった．有害事象の程度は軽度から中等度のものであった．

以上の結果より，デュロキセチンは DSM-IV 診断による大うつ病の治療に総じて有効であると示唆された．すなわち，デュロキセチン投与群は主要有効性評価項目に関し，プラセボ投与群と比較して有意な改善は示さなかったが，数値的に優れた改善効果を示していた．安全性に関する結果より，デュロキセチンの 20 mg 2 回投与及び 40 mg 2 回投与は，安全で十分な忍容性があることが示された．

2.7.6.5.6 第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2b)

添付資料 5.3.5.1-06

2.7.6.5.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.6-1 に示す.

表 2.7.6.5.6-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2b) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMATb
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20 mg 及び 40 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチン (20 mg の 1 日 1 回投与) を比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上，本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症　例　数	計画例数：薬剤割付前症例数 356 例を以下の 4 群に割付けることとした. デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与群　: 89 症例 デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　: 89 症例 パロキセチン　20 mg 1 日 1 回投与群　: 89 症例 プラセボ投与群　: 89 症例 実施例数：薬剤割付症例数 353 例 デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与群　: 86 症例 デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　: 91 症例 パロキセチン　20 mg 1 日 1 回投与群　: 87 症例 プラセボ投与群　: 89 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群の差「3.25」を 83%の検出力で検出する為に必要な症例数を 1 群 80 例，計 320 例とした．この場合，標準偏差を 7，有意水準を 0.05 として両側検定を行うものとした. エントリーした症例のうち，有効性評価対象例となる症例数を 90%と想定，割付前症例数を 1 群 89 例，計 356 例とした. 更に，本試験と同一内容で別途実施している治験計画書番号 F1J-MC-HMAT (Study Group A) の試験結果と併合することで, パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群に対するデュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群の非劣性を，80%の検出力で検討することにした (HAM-D17 の合計評点のベースラインからの平均変化量について用い，非劣性マージンを 2.2，信頼区間を片側 97.5%とした場合).
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：パロキセチンとして 20 mg 含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 2 期で構成されていた. 第 1 期 (5～9 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (11 週間)：プラセボ期 (1 週間)，急性期治療期 (8 週間) 及びプラセボ期 (2 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした.

表 2.7.6.5.6-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2b) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>プラセボ期 (1 週間)
全症例に対して二重盲検下で 1 週間のプラセボ投与を行い，Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割付を実施.
①デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg を 1 日 2 回，計 40 mg の投与.
②デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 40 mg を 1 日 2 回，計 80 mg の投与.
③パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群
投与方法：パロキセチンとして，1 日 1 回 20 mg の投与.
④プラセボ投与群
投与方法：プラセボを投与.
急性期治療期 (8 週間)
割付けられた薬剤にて 8 週間 (Visit 4～Visit 8) 投与した.
ただし，デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群に限り被験者が忍容性を示さなかった場合，Visit 5 まで 20 mg 1 日 2 回投与へ減量を可とするが，それ以降は 40 mg 1 日 2 回の固定用量とした.
プラセボ期 (2 週間)
全症例に対してプラセボの投与へ切り替え．2 週間の観察を実施した (Visit 9).</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 11 週間 (治験期間として 12 週間, 実薬投与期間として 8 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="7">第 2 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td><td>プラセボ期</td><td colspan="5">急性期治療期</td><td>プラセボ期</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td><td></td><td colspan="2">減量可</td><td colspan="3">固定用量</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>11</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Arizona Sexual Experience Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Somatic Symptom Inventory</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Health Resource Utilization Measure</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>QOL in Depression Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.6-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-2b) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 主要有効性評価項目は HAM-D17 の合計評点とした. 副次的評価項目は HAM-D17 に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50% 以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合), 反応維持までの期間, 寛解維持までの期間とした. その他の副次的評価項目は HAM-D17 の副次評点及び各項目, モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, Clinical Global Impressions of Severity scale (CGI-重症度), Patient's Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度), ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A : Hamilton Anxiety Rating Scale), Somatic Symptom Inventory (SSI), 疼痛に対する多角的評価 (VAS : Visual Analog Scales) とした. 2. 安全性 試験中止率, 治験薬投与中に発現した有害事象, 試験中止の原因となった有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 心電図 (ECG), アリゾナ性経験尺度 (ASEX : Arizona Sexual Experiences Scale) に関するデータ収集と報告により安全性を評価した. 3. その他 生活の質の評価として, Quality of Life in Depression (QLD) スケール及び医療資源利用コスト (Health Resource Utilization) を用いて評価した.
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った. 有効性解析 : 有効性に関する連続変数は, 尤度に基づく反復測定データの解析法により評価した. このモデルには, 治療, 来院時期, 治験実施施設, ベースライン評点, 治療及びベースライン評点×来院時期との交互作用を含めた. 治療, 治験責任医師, ベースライン評点を要因に含めた共分散モデルの解析も行った. 主要有効性の比較は, 反復測定データの解析法を用いて, デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群とプラセボ投与群間で行った. 反応率及び寛解率を Fisher の正確検定により評価した. 反応及び寛解までの期間を示す時間曲線を, Kaplan-Meier 法により推定し, 投与群間の差をログランク検定及び Wilcoxon 検定により評価した. 人口統計学的要因又はベースラインの疾患状態により規定するサブグループの HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの変化量に対する影響を, ベースライン評点, 治療, 治験責任医師, サブグループ, 治療×サブグループを要因に含めた共分散分析により評価した. 安全性解析 : 安全性に関する連続変数は上述の反復測定データの解析法又は治療と治験責任医師の要因を含めたモデルの共分散分析により解析した. 安全性に関するカテゴリー評価項目は Fisher の正確検定で解析した. 有効性と安全性解析では, 投与群間の差を両側有意水準 0.05 で検定した. なお, 統計学的解析上, ベースライン時及びベースライン後 (Visit 4～Visit 8) に 1 つ以上の HAM-D17 合計評点が得られた無作為化患者が 8 例未満の治験実施施設をまとめて単一施設として取り扱った. この取り扱いを行った上で, 単一施設として無作為化患者数の合計が 8 例に満たない場合, 当該症例を症例の摘出が最も少ない施設の症例として組み入れることとした.
医療機関数	[redacted] 他 合計 22 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
実施国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.6.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びの構成を図 2.7.6.5.6-1 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 527 例であった．第 2 期において割付を受けた症例 353 例は，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群 86 例，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 91 例，プラセボ投与群 89 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 87 例という内訳であった．第 2 期における急性期治療期を完遂した症例はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 55 例, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 53 例，プラセボ投与群 52 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 49 例，第 2 期を完遂した症例はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 53 例，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 52 例，プラセボ投与群 52 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 49 例であった.

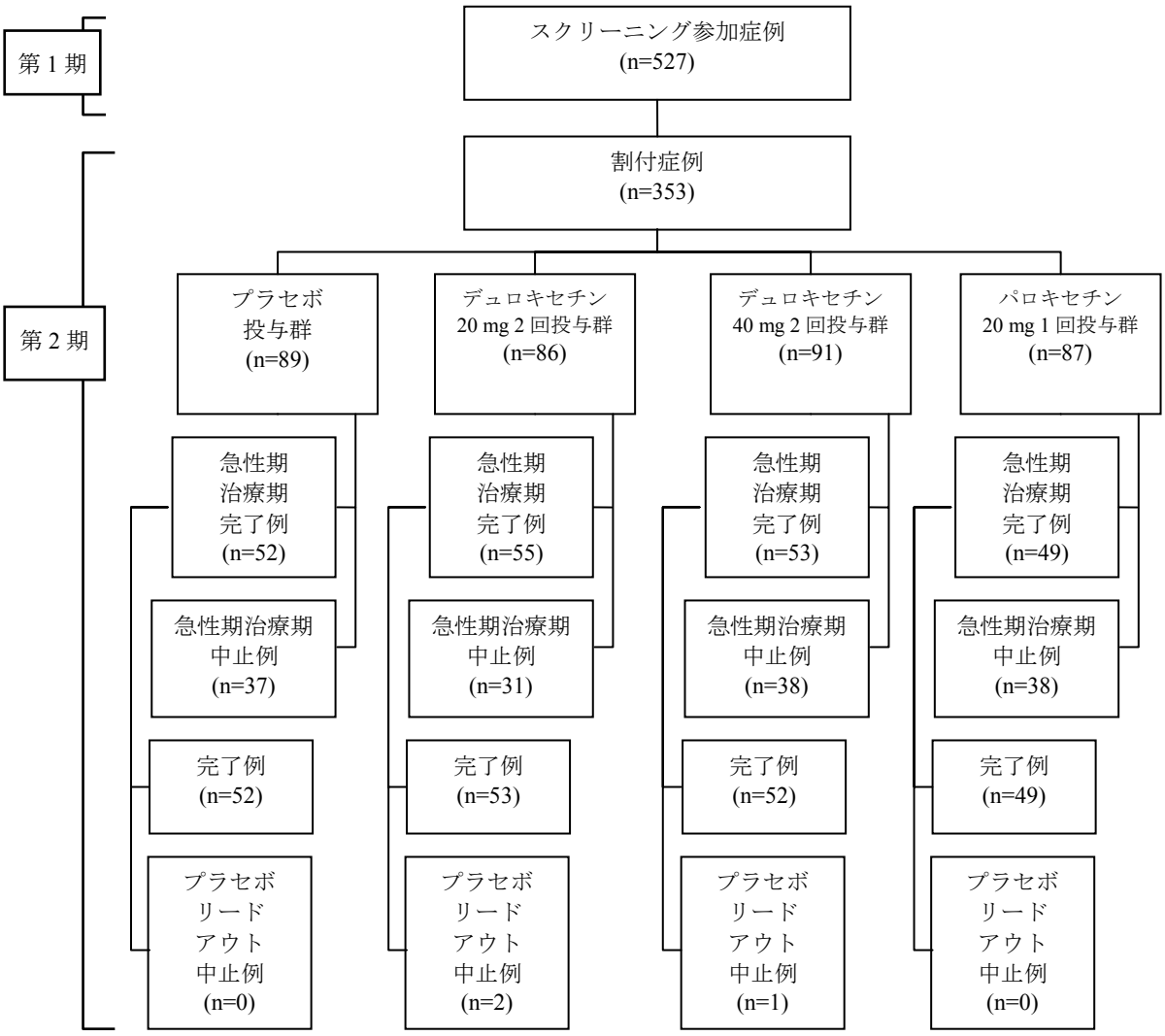


図 2.7.6.5.6-1　症例の構成

第 2 期 (Visit 3～Visit 8) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.6-2 に示す.

表 2.7.6.5.6-2　試験中止症例の内訳

中止理由	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群 (n=86)		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 (n=91)		プラセボ投与群 (n=89)		パロキセチン 20 mg 投与群 (n=87)		合計 (n=353)		プラセボ投与群 対 デュロキセチン 40 mg 2 回投与群
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	p 値*
効果不十分	10	12	6	6.6	23	26	11	13	50	14	<0.001
有害事象	10	12	14	15	8	9.0	8	9.2	40	11	0.256
同意撤回	5	5.8	9	9.9	3	3.4	6	6.9	23	6.5	0.133
フォローアップ不能	3	3.5	3	3.3	2	2.2	7	8.0	15	4.2	1.00
プロトコール違反	3	3.5	5	5.5	0	0.0	5	5.7	13	3.7	0.059
医師の判断	0	0.0	1	1.1	1	1.1	1	1.1	3	0.85	--
中止例総数	31	36	38	42	37	42	38	44	144	41	1.00

*: p 値は Fisher の正確検定で算出

第 2 期における本試験の中止率 (中止例総数) を上記の 4 投与群間で比較したところ, 同様であった．有意な差がみられた項目は効果不十分を中止の理由としたもので，プラセボ投与群は他の実薬群に比べ有意に高いものであった．デュロキセチン 20 mg 2 回投与群とデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で効果不十分による中止率が低用量であるデュロキセチン 20 mg 2 回投与群で多くみられたが，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群と有意な差はみられなかった (p=0.299).

有害事象による中止率は 4 投与群間で有意な差はみられなかった.

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat (ITT) 解析対象集団，すなわち，第 2 期における割付後治験薬の投与を受けた症例 (計 353 例) から構成されるものとした.

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 353 例の背景因子を表 2.7.6.5.6-3 に示す.

性別及び年齢は，男性 136 名，女性 217 名，平均年齢 40.50 歳 (中央値 40.29，18.20～78.21 歳)，平均身長 170.03 cm (中央値 167.64，139.70～200.66 cm)，平均体重 83.18 kg (中央値 79.00，43.58～194.31 kg) であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長について有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.6-3　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ投与群 (n=89)		デュロキセチン 20 mg 2 回投与群 (n=86)		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 (n=91)		パロキセチン 20 mg 1 回投与群 (n=87)		合計 (n=353)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	8	9.0	4	4.7	5	5.5	9	10.3	26	7.4
	西アジア系	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	0.6
	白人	74	83.1	72	83.7	77	84.6	64	73.6	287	81.3
	東南アジア系	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	ヒスパニック系	6	6.7	9	10.5	9	9.9	12	13.8	36	10.2
	その他	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	0.3
年齢	平均値	40.14		40.69		40.89		40.25		40.50	
	中央値	41.28		40.05		40.83		39.25		40.29	
	標準偏差	12.94		10.04		11.90		11.02		11.50	
	最小値	20.07		20.56		18.20		19.18		18.20	
	最大値	78.21		70.60		68.87		64.02		78.21	
性別	女性	57	64.0	48	55.8	56	61.5	56	64.4	217	61.5
	男性	32	36.0	38	44.2	35	38.5	31	35.6	136	38.5
身長	平均値	170.84		170.66		169.45		169.19		170.03	
	中央値	170.18		167.64		167.64		170.18		167.64	
	標準偏差	9.69		9.66		10.72		9.79		9.97	
	最小値	152.40		152.40		139.70		149.86		139.70	
	最大値	198.12		200.66		195.58		193.04		200.66	
体重	平均値	80.22		81.61		82.19		88.75		83.18	
	中央値	77.86		78.09		81.95		79.00		79.00	
	標準偏差	18.93		20.33		20.87		28.97		22.74	
	最小値	45.40		51.76		43.58		45.40		43.58	
	最大値	153.91		165.26		155.72		194.31		194.31	

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

本試験の主要評価は, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群のプラセボ投与群に対する Visit 8 における HAM-D17 合計評点のベースラインからの変化量について反復測定データの解析法によって検討することである. ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから各 Visit までの平均変化量について，反復測定データの解析の結果を表 2.7.6.5.6-4 に，更に Visit 毎の平均変化量の推移を図 2.7.6.5.6-2 に示す.

最小二乗法による平均変化量について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は Visit 5 から Visit 8 の間，プラセボ投与群に対して有意な変化を示した．また，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群は Visit 6 から Visit 8 の間，プラセボ投与群に対して有意な変化を示した．パロキセチン 20 mg 1 回投与群は，Visit 5 から Visit 7 の間，プラセボ投与群に対して有意な変化を示したが，Visit 8 では有意な変化を示さなかった．なお，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は Visit 8 においてパロキセチン 20 mg 1 回投与群に対して有意な変化を示した.

表 2.7.6.5.6-4　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (反復測定データの解析)

Visit		評価例数	最小二乗法による平均値	最小二乗法による平均変化量	p 値		
					対①	対②	対③
4	①プラセボ投与群	88	16.67	-1.10			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	16.88	-0.89	0.752		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	16.16	-1.61	0.445	0.285	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	16.20	-1.57	0.485	0.315	0.951
5	①プラセボ投与群	81	15.50	-2.27			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	77	14.24	-3.53	0.136		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	78	13.17	-4.61	0.006	0.204	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	75	13.75	-4.02	0.039	0.564	0.491
6	①プラセボ投与群	76	14.14	-3.64			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	73	12.12	-5.66	0.038		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	71	11.50	-6.27	0.007	0.529	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	70	11.23	-6.54	0.003	0.370	0.788
7	①プラセボ投与群	65	13.36	-4.42			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	64	10.80	-6.97	0.012		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	65	9.31	-8.46	<0.001	0.143	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	62	11.03	-6.74	0.023	0.821	0.093
8	①プラセボ投与群	54	12.78	-4.99			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	59	10.35	-7.42	0.034		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	55	9.16	-8.61	0.002	0.293	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	54	11.56	-6.22	0.285	0.293	0.037

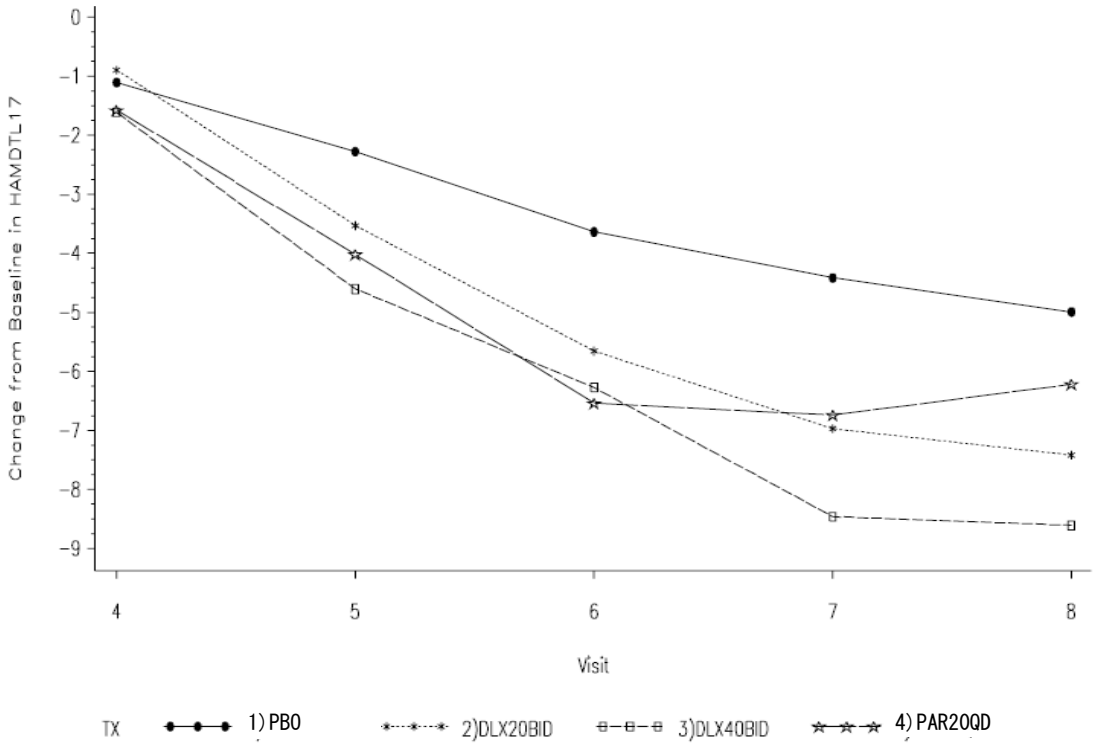


図 2.7.6.5.6-2　HAM-D17 合計評点平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(B) 副次評価項目

本試験におけるベースライン値には Visit 1 から Visit 3 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始時期に最も近い値を用い，最終時点の値には Visit 4 から Visit 8 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始から最も離れた値を用いた.

(a) HAM-D17 合計評点の平均変化量

ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.6-5 と表 2.7.6.5.6-6 に示す.

デュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な差が認められた (p=0.022，p=0.003). 一方，パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な差を示さなかった (p=0.150).

表 2.7.6.5.6-5 HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ 投与群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群
		n=88	n=84	n=86	n=84
ベースライン	平均値	17.19	18.63	18.06	17.65
	標準偏差	5.11	5.85	4.52	5.13
	中央値	17.0	18.5	18.0	17.0
	最小値	4.0	5.0	8.0	3.0
	最大値	30.0	32.0	31.0	28.0
最終時点	平均値	13.03	11.46	10.34	11.60
	標準偏差	8.21	8.02	7.35	8.67
	中央値	14.0	11.0	7.5	12.0
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	33.0	30.0	30.0	31.0
変化量	平均値	-4.16	-7.17	-7.72	-6.06
	標準偏差	6.42	7.97	7.67	8.12
	中央値	-4.0	-7.0	-7.0	-6.5
	最小値	-22.0	-28.0	-23.0	-19.0
	最大値	11.0	11.0	15.0	19.0
	最小二乗法による平均値	-3.67	-6.08	-6.77	-5.18

表 2.7.6.5.6-6　HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法よる 平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
デュロキセチン 20 mg 2 回投与群－ プラセボ投与群	-2.41	(-4.47，-0.35)	0.022
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－ プラセボ投与群	-3.11	(-5.15，-1.06)	0.003
パロキセチン 20 mg 1 回投与群　－ プラセボ投与群	-1.51	(-3.56，0.55)	0.150
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－ デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	-0.70	(-2.76，1.37)	0.508
デュロキセチン 20 mg 2 回投与群－ パロキセチン 20 mg 1 回投与群	-0.90	(-2.98，1.18)	0.395
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－ パロキセチン 20 mg 1 回投与群	-1.60	(-3.66，0.47)	0.129

(b)　反応率と寛解率

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.6-7 及び表 2.7.6.5.6-8 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 44% (37/84 例), デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 51% (44/86 例), パロキセチン 20 mg 1 回投与群 40% (34/84 例) 及びプラセボ投与群 31% (27/88 例) であり, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意に反応率が高いものであった.

寛解率はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群 35% (29/84 例), デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 50% (43/86 例), パロキセチン 20 mg 1 回投与群 37% (31/84 例) 及びプラセボ投与群 30% (26/88 例) であり, デュロキセチン 40 mg 2 回投与群はデュロキセチン 20 mg 2 回及びプラセボ投与群に対して有意に寛解率が高いものであった.

表 2.7.6.5.6-7　反応率

	評価 例数	反応率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	31% (27/88)			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	44% (37/84)	0.083		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	51% (44/86)	0.009	0.362	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	40% (34/84)	0.204	0.755	0.170

表 2.7.6.5.6-8　寛解率

	評価例数	寛解率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	30% (26/88)			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	35% (29/84)	0.516		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	50% (43/86)	0.008	0.045	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	37% (31/84)	0.334	0.872	0.091

(c)　HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety，Core Factor，Maier，Retardation，Sleep) のうち，Core Factor に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量について各投与群の統計量を表 2.7.6.5.6-9 に示す.

副次評点 5 項目のうち，Anxiety については，実薬 3 群すべてプラセボ投与群よりも有意な改善を示した．Core Factor については，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な改善を示した. Maier については，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な改善を示した．Retardation については，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な改善を示したが，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な差を示さなかった.

表 2.7.6.5.6-9　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

	投与群	症例数	ベースライン値		変化量		最小二乗法による平均変化量	対比較		
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		対①	対②	対③
Core Factor	①プラセボ投与群	88	7.43	2.64	-2.02	3.39	-1.86			
	②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	8.05	2.53	-3.37	3.53	-3.02	0.023		
	③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	7.36	2.14	-3.40	3.14	-3.21	0.008	0.705	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	7.65	2.43	-3.00	3.87	-2.67	0.110	0.500	0.290

(d)　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.6-10 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群がプラセボ投与群に対して有意に低下していた (p=0.048).

表 2.7.6.5.6-10　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	-3.20	27.17	0.0	-84.0	75.0	-3.38			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	-6.44	23.30	-4.0	-81.0	65.0	-4.45	0.710		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	-10.34	22.52	-7.5	-68.0	46.0	-9.07	0.048	0.113	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-8.06	20.26	-3.0	-63.0	55.0	-8.60	0.071	0.155	0.872

(e)　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.6-11 に示す.

ベースラインからの変化量は各投与群共に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.6-11　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	-6.17	25.39	0.0	-96.0	50.0	-4.66			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	-3.36	22.70	0.0	-61.0	64.0	-3.45	0.677		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	-7.99	24.03	-3.5	-64.0	65.0	-6.75	0.470	0.260	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	-3.40	23.08	-0.5	-64.0	66.0	-6.18	0.603	0.353	0.847

(f)　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.6-12 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群がプラセボ投与群に対して低下する傾向がみられたが，有意なものではなかった (p=0.094).

表 2.7.6.5.6-12　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	-1.19	25.30	0.0	-80.0	90.0	-2.06			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	-6.88	21.83	-2.0	-98.0	59.0	-4.37	0.414		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	-8.31	24.05	-1.0	-98.0	66.0	-6.77	0.094	0.396	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-3.36	20.01	-2.0	-66.0	68.0	-4.50	0.387	0.964	0.422

(g)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.6-13 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群がプラセボ投与群に対して低下する傾向がみられたが，有意なものではなかった (p=0.081).

表 2.7.6.5.6-13　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	-2.40	20.09	0.0	-68.0	52.0	-1.44			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	-2.07	19.53	-0.5	-58.0	63.0	-1.76	0.899		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	-7.97	21.61	-1.0	-68.0	62.0	-5.85	0.081	0.110	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	-2.71	22.95	0.0	-78.0	88.0	-1.74	0.907	0.992	0.107

(h)　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.6-14 に示す.

ベースラインからの変化量は各投与群共に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.6-14　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	-3.38	26.49	0.0	-99.0	71.0	-3.49			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	-1.94	26.44	-1.0	-87.0	93.0	-0.06	0.261		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	-4.90	25.39	-1.0	-92.0	70.0	-4.72	0.687	0.130	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-3.29	20.77	-1.0	-77.0	62.0	-3.82	0.915	0.223	0.769

(i)　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.6-15 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群がプラセボ投与群に対して低下する傾向がみられたが，有意なものではなかった (p=0.078). しかし，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群に対しては有意な低下がみられた (p=0.043).

表 2.7.6.5.6-15　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	88	-1.95	30.33	0.0	-87.0	87.0	-4.02			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	-8.18	31.49	-5.0	-95.0	100.0	-2.83	0.787		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	86	-10.99	32.23	-8.0	-98.0	96.0	-11.71	0.078	0.043	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	84	-8.10	32.52	-1.0	-92.0	97.0	-8.79	0.269	0.172	0.496

(4)　安全性

(A)　曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬ごとの投与日数を表 2.7.6.5.6-16 に示す.

平均投与日数はデュロキセチン 20 mg 2 回投与群で 46.2 日，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 44.1 日，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 45.1 日，プラセボ投与群で 44.4 日であり 4 投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.879).

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与日数 (ITT 解析対象集団)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
症例数	89	86	91	87	353
平均値	44.44	46.22	44.14	45.14	44.97
標準偏差	19.73	18.21	21.60	18.39	19.49
中央値	55.00	56.00	55.00	56.00	56.00
最小値	4.00	2.00	1.00	2.00	1.00
最大値	106.00	65.00	115.00	64.00	115.00

第 2 期急性期治療期において治験薬を一時的に減量した症例数を表 2.7.6.5.6-17 に示す.

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は治験薬投与開始 2 週間以内に 22%の被験者が治験薬の一時的な減量が必要となり，他の 3 投与群に比べ有意なものであった.

表 2.7.6.5.6-17　治験薬を一時減量した症例の分布

	評価例数	一時的に減量した症例数 (%)	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	87	1 (1.1%)			
②デュロキセチン 20 mg 2 回投与群	84	6 (7.1%)	0.061		
③デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	88	19 (22%)	<0.001	0.009	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	86	5 (5.8%)	0.117	0.765	0.004

(B)　有害事象

(a)　有害事象の発現頻度

有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) の発現頻度を表 2.7.6.5.6-18 に示す.

治験薬の割付が行われた 353 例のうち，286 例 (81.0%) の症例において有害事象が発現した.

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で鼻炎，頭痛，疼痛，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群で悪心，不眠症，傾眠，頭痛，口内乾燥，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で悪心，不眠症，頭痛，浮動性めまい，口内乾燥，発汗，傾眠，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で悪心，便秘，頭痛，下痢，浮動性めまい， 食欲不振であった.

プラセボ投与群に比べデュロキセチン 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群において発現頻度が有意に多いものであった有害事象は，悪心，不眠症，傾眠，浮動性めまい，口内乾燥，発汗，食欲不振，事故による外傷であった．パロキセチン 20 mg 1 回投与群に比べデュロキセチン 40 mg 2 回投与群は不眠症の発現頻度が有意に高かったが，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群での有害事象には有意な発現頻度の増加はなかった.

表 2.7.6.5.6-18　有害事象の発現頻度

	プラセボ投与群	DLX20 mg 2 回投与群	DLX40 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	計
	n=89	n=86	n=91	n=87	n=353
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	61 (68.5)	73 (84.9)	76 (83.5)	76 (87.4)	286 (81.0)
全身障害					
(小計)	31 (34.8)	38 (44.2)	36 (39.6)	30 (34.5)	135 (38.2)
頭痛	10 (11.2)	12 (14.0)	17 (18.7)	10 (11.5)	49 (13.9)
疼痛	10 (11.2)	6 (7.0)	3 (3.3)	6 (6.9)	25 (7.1)
無力症	2 (2.2)	8 (9.3)	9 (9.9)	4 (4.6)	23 (6.5)
背部痛	6 (6.7)	7 (8.1)	3 (3.3)	3 (3.4)	19 (5.4)
腹痛	2 (2.2)	6 (7.0)	4 (4.4)	3 (3.4)	15 (4.2)
事故による外傷	0 (0.0)	5 (5.8)	2 (2.2)	3 (3.4)	10 (2.8)
頚部痛	0 (0.0)	4 (4.7)	3 (3.3)	0 (0.0)	7 (2.0)
アレルギー反応	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (1.4)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)	5 (1.4)
発熱	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
外科手術手技	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.1)
インフルエンザ症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (0.6)
光線過敏性反応	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
予想外治療効果	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
頚部強剛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心血管系障害					
(小計)	5 (5.6)	9 (10.5)	11 (12.1)	8 (9.2)	33 (9.3)
血管拡張	2 (2.2)	7 (8.1)	6 (6.6)	2 (2.3)	17 (4.8)
動悸	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.3)	8 (2.3)
高血圧	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.8)
体位性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
心室性不整脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化器系障害					
(小計)	22 (24.7)	37 (43.0)	50 (54.9)	43 (49.4)	152 (43.1)
悪心	2 (2.2)	19 (22.1)	23 (25.3)	14 (16.1)	58 (16.4)
口内乾燥	3 (3.4)	9 (10.5)	14 (15.4)	7 (8.0)	33 (9.3)
下痢	7 (7.9)	7 (8.1)	8 (8.8)	10 (11.5)	32 (9.1)
便秘	3 (3.4)	7 (8.1)	8 (8.8)	12 (13.8)	30 (8.5)
消化不良	6 (6.7)	3 (3.5)	6 (6.6)	6 (6.9)	21 (5.9)
食欲不振	1 (1.1)	4 (4.7)	10 (11.0)	3 (3.4)	18 (5.1)
嘔吐	1 (1.1)	6 (7.0)	5 (5.5)	3 (3.4)	15 (4.2)
鼓腸	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.6)	8 (2.3)
歯の障害	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.3)	0 (0.0)	6 (1.7)
食欲亢進	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.4)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.1)
食道狭窄	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.6)

表 2.7.6.5.6-18　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	DLX20 mg 2 回投与群	DLX40 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	計
	n=89	n=86	n=91	n=87	n=353
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
異常便	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
おくび	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
唾液分泌亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
潰瘍性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
内分泌系障害					
(小計)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害					
(小計)	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.1)
斑状出血	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (0.8)
代謝及び栄養障害					
(小計)	0 (0)	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (1.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系障害					
(小計)	7 (7.9)	9 (10.5)	9 (9.9)	8 (9.2)	33 (9.3)
筋痛	4 (4.5)	4 (4.7)	3 (3.3)	3 (3.4)	14 (4.0)
攣縮	1 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	7 (2.0)
関節障害	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (0.8)
関節炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
下肢痙攣	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
筋無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
腱障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害					
(小計)	22 (24.7)	43 (50.0)	45 (49.5)	34 (39.1)	144 (40.8)
不眠症	5 (5.6)	15 (17.4)	18 (19.8)	7 (8.0)	45 (12.7)
傾眠	2 (2.2)	15 (17.4)	10 (11.0)	7 (8.0)	34 (9.6)
浮動性めまい	5 (5.6)	4 (4.7)	15 (16.5)	9 (10.3)	33 (9.3)
リビドー減退	1 (1.1)	4 (4.7)	7 (7.7)	3 (3.4)	15 (4.2)
神経過敏	2 (2.2)	4 (4.7)	5 (5.5)	1 (1.1)	12 (3.4)
不安	0 (0.0)	4 (4.7)	3 (3.3)	4 (4.6)	11 (3.1)
錯感覚	4 (4.5)	1 (1.2)	2 (2.2)	4 (4.6)	11 (3.1)
異常な夢	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.2)	5 (5.7)	9 (2.5)
振戦	1 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.2)	3 (3.4)	9 (2.5)
思考異常	0 (0.0)	1 (1.2)	5 (5.5)	1 (1.1)	7 (2.0)
頬舌症候群	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.3)	2 (2.3)	6 (1.7)
健忘	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	4 (1.1)
激越	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
無感情	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)	3 (0.8)

表 2.7.6.5.6-18　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	DLX20 mg 2 回投与群	DLX40 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	計
	n=89	n=86	n=91	n=87	n=353
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
うつ病	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
アカシジア	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
筋緊張亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
神経痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
神経症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
回転性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
異常歩行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性脳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
嗜癖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
中枢神経刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
情動不安定	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
協調運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
人格障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
絶叫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
呼吸器系障害					
(小計)	23 (25.8)	13 (15.1)	16 (17.6)	17 (19.5)	69 (19.5)
鼻炎	15 (16.9)	7 (8.1)	5 (5.5)	7 (8.0)	34 (9.6)
咳嗽増加	5 (5.6)	3 (3.5)	3 (3.3)	4 (4.6)	15 (4.2)
咽頭炎	5 (5.6)	2 (2.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	10 (2.8)
副鼻腔炎	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)	6 (1.7)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	2 (2.3)	6 (1.7)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (3.4)	5 (1.4)
喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
気管支炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
喉頭痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚及び皮膚付属器系障害					
(小計)	7 (7.9)	12 (14.0)	15 (16.5)	9 (10.3)	43 (12.2)
発汗	0 (0.0)	8 (9.3)	11 (12.1)	6 (6.9)	25 (7.1)
発疹	3 (3.4)	1 (1.2)	4 (4.4)	0 (0.0)	8 (2.3)
そう痒症	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	7 (2.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
乾癬	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
小水疱水疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
特殊感覚器系障害					
(小計)	7 (7.9)	7 (8.1)	12 (13.2)	7 (8.0)	33 (9.3)
弱視	1 (1.1)	1 (1.2)	6 (6.6)	3 (3.4)	11 (3.1)
耳鳴	1 (1.1)	4 (4.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	8 (2.3)

表 2.7.6.5.6-18　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	DLX20 mg 2 回投与群	DLX40 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	計
	n=89	n=86	n=91	n=87	n=353
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
味覚倒錯	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (1.1)
耳痛	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
眼の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (0.8)
視覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (0.6)
結膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
眼乾燥	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
中耳炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
散瞳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿生殖器系障害					
(小計)	1 (1.1)	15 (17.4)	12 (13.2)	14 (16.1)	42 (11.9)
無オルガスム症	0 (0.0)	4 (4.7)	4 (4.4)	3 (3.4)	11 (3.1)
射精異常	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.2)	4 (4.6)	9 (2.5)
インポテンス	0 (0.0)	4 (4.7)	2 (2.2)	3 (3.4)	9 (2.5)
頻尿	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (2.2)	2 (2.3)	7 (2.0)
尿閉	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)
排尿障害	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
精巣上体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
予定外妊娠	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)

(C)　死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(D)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 5 例 8 件であり，その詳細を表 2.7.6.5.6-19 に示す．5 例 8 件のうち 3 例 3 件については割付前に発現したものであり，治験薬投与後に発現したのは 2 例 5 件であった．すべてデュロキセチン投与群においてみられたものであった．なお，治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された.

表 2.7.6.5.6-19　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
024-3313	57/女	割付前	N/A	嗜癖	不明	無	入院
025-3406	49/男	割付前	N/A	うつ病	不明	無	入院
011-2001	51/女	割付前	N/A	胸痛	高度	無	入院
028-3755	20/女	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	11 日	事故による外傷	高度	無	入院
				急性脳症候群	軽度	無	入院
				痙攣	軽度	無	入院
009-1805	41/男	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	28 日	離脱症候群	中等度	無	入院
				嗜癖	中等度	無	入院

(E)　試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止に至った症例は 40 例であった．中止した 40 例のうち，39 例は非重篤な有害事象により中止し，1 例が重篤有害事象によって中止した症例であった．

各治験薬投与群で試験中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.6-20 に示す．なお，各投与群間において有意な差は見出されなかった．

表 2.7.6.5.6-20　試験中止の原因となった有害事象一覧

	プラセボ群 (n=89)		DLX20 mg 2 回投与群 (n=86)		DLX40 mg 2 回投与群 (n=91)		PAR20 mg 1 回投与群 (n=87)		合計 (n=353)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
途中中止例の合計	8	9.0	10	11.6	14	15.4	8	9.2	40	11.3
悪心	0	0.0	2	2.3	2	2.2	1	1.1	5	1.4
傾眠	0	0.0	3	3.5	2	2.2	0	0.0	5	1.4
無力症	2	2.2	0	0.0	2	2.2	0	0.0	4	1.1
頭痛	1	1.1	1	1.2	0	0.0	1	1.1	3	0.8
不眠症	0	0.0	1	1.2	2	2.2	0	0.0	3	0.8
発疹	2	2.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	3	0.8
インポテンス	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	2	0.6
嗜癖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.3
激越	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	0.3
アカシジア	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	0.3
無オルガスム症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.3
下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.3
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
消化不良	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.3
幻覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.3
筋緊張亢進	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
神経過敏	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
体位性低血圧	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
発汗	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
失神	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
蕁麻疹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

本試験において実施された各種検査項目について，被験薬の投与前後の変化を検討した．

生化学的検査項目について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群がプラセボ投与群に対して有意な変化がみられた項目は，ナトリウム，AST，ALT，ALP であったが，検査値の上昇は小さいものであった．また，尿酸，総ビリルビンの検査値は減少したものの有意な変化であった．一方，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群の場合，AST，ALT，CPK 及び ALP の検査値の上昇は小さいものであったが有意な変化であった．総ビリルビン値は有意な減少を示した．しかしながら，これらの変化は臨床的に問題となるものではなかった．なお，ALT 及び AST に関し，基準値の上限の 3 倍を超える異常値を示した被験者はいずれの投与群にもみられなかった．

血液学検査及び尿検査項目について，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 40 mg 2 回投与群が有意な変化を示した項目は尿比重 (増加) であった．デュロキセチン 20 mg 2 回の場合はヘマトクリット及び MCV が有意な増加を示し，ヘモグロビン値は有意な減少を示した．しかしながら，これらの変化は臨床的に問題となるものではなかった．

バイタルサインについて，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 40 mg 2 回投与群は心拍数が有意に上昇した．拡張期及び収縮期血圧については，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は有意な変化はみられなかったが，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群では拡張期血圧の上昇が有意な変化としてみられた．しかしながら，これらの変化は臨床的に問題となるものではなかった．体重については，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な減少がみられたが，パロキセチン 20 mg 1 回投与群は有意ではないが減少の傾向がみられた．

ECG については，投与群間で有意な差はみられなかった．

2.7.6.5.6.3 結論

本試験の結果，デュロキセチン投与群は 20 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群のいずれにおいても，プラセボ投与群と比較して，主要評価項目である HAM-D17 合計評点において有意な改善が示された．一方，パロキセチン 20 mg 1 回投与群では，プラセボ投与群と比較して有意な差は認められなかった．

安全性に関し，本試験中に死亡した患者はみられなかった．重篤な有害事象を発現した患者が治験薬の割付後に 2 例認められた．プラセボ投与群に対してデュロキセチン 40 mg 2 回投与群が有意に高いものであった有害事象は (頻度の高い順に)，悪心，不眠症，浮動性めまい，口内乾燥，発汗，傾眠，食欲不振であった．また，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 20 mg 2 回投与群が有意に高いものであった有害事象は (頻度の高い順に)，悪心，不眠症，傾眠，発汗，事故による外傷であった．なお，デュロキセチン 20 mg 2 回投与群とパロキセチン 20 mg 1 回投与群間では，有害事象発現率に有意な差はみられなかった．

以上の結果，デュロキセチンを 8 週間にわたり固定用量で投与することにより，DSM-IV の定義による大うつ病患者の治療に対して有効であることを示している．この結果は，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で最も高いものであった．また，デュロキセチンは，20 mg 1 日 2 回及

び 40 mg 1 日 2 回の固定用量により安全に投与でき，かつ十分な忍容性が認められた．

2.7.6.5.7 第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3a)

添付資料 5.3.5.1-07

2.7.6.5.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.7-1 に示す.

表 2.7.6.5.7-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3a) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMBHa
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (60 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験
対象疾患選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上，本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 240 例を以下の 2 群に割り付けることとした. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：120 症例 プラセボ投与群　：120 症例 実施例数：薬剤割り付け症例数 245 例 デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：123 症例 プラセボ投与群　：122 症例
症例数の設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群間の差「2.73」を 80%の検出力で検出する為に必要な症例数を 1 群 120 例，計 240 例とした．この場合，標準偏差を 7，有意水準を 0.05 として両側検定を行うものとした. なお，設定した投与群間の差「2.73」は，過去に実施したデュロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与での結果と 40 mg 1 日 2 回投与における試験結果を線形補間法を用いて類推し，1 日 2 回投与法と 1 日 1 回投与法は同じ有効性を示すものと想定した.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤 対照薬：上記のプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 2 期で構成されていた. 第 1 期 (3～10 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. Visit 2 にて以下の投与群へ二重盲検無作為割り付けを実施した. ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして 60 mg，1 日 1 回の投与を開始. ②プラセボ投与群 投与方法：プラセボを投与. 第 2 期 (11 週間)：急性期治療期 (治験薬投与期) として，固定用量期 (9 週間) と終了期 (2 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. 被験者が投与された治験薬に対して忍容性を示さない場合，割り付け後 3 週間に限り，デュロキセチン 1 回 40 mg へ減量出来るものとし，最大 3 日間の同用量での投与を認めた．しかし，割り付け 3 週間後 (Visit 5) 以降はすべての症例において治験薬の減量は認めず，固定用量，すなわち，割り付けが行われた用量を投与した.

表 2.7.6.5.7-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3a) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>固定用量期 (9 週間)
割り付けられた薬剤群で 9 週間 (Visit 3～Visit 8) の観察を実施.
終了期 (2 週間)
①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群
投与方法：Visit 8 にてデュロキセチン投与からプラセボ投与へ切り替え，投与を終了.
②プラセボ投与群
投与方法：プラセボを投与のまま投与を終了.</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 11 週間 (治験期間として 12 週間，実薬投与期間として 9 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期

観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="6">第 2 期
固定用量期</td><td>終了期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>11</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Severity of Psychological Stressors</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Somatic Symptom Inventory</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>QOL in Depression Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1. 有効性
主要有効性評価項目は HAM-D17 の合計評点とした．副次的有効性評価項目は HAM-D17 に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び HAM-D17 に基づく寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) とした．その他の副次的有効性評価項目は HAM-D17 副次評点及び各項目，CGI-重症度，Patient’s Global Impressions of Improvement scale (PGI-改善度)，Somatic Symptom Inventory (SSI)，疼痛に対する多角的評価 (VAS) とした.

2. 安全性
併用薬，バイタルサイン，臨床検査，ECG 評価及び有害事象データの報告と収集により安全性を評価した.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.7-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3a) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った. 治療効果を両側有意水準 0.05 で評価し，交互作用を 0.10 で評価した．多重比較に対して多重性の調整は実施しなかった. 個々の評価項目からすべての合計評点を計算する際，個々の評価項目の一部が欠測している場合には，対応する合計評点も欠測とした．連続値で観測される有効性データは，尤度に基づく反復測定データの解析法により解析した．そのモデルには，治療，来院時期，治験実施施設，ベースライン評点，治療とベースライン評点及び来院時期との交互作用を含めた．特に規定しないかぎり，連続する評価項目の解析に共分散分析 (ANCOVA) モデルを使用する場合，モデルには，治療，治験責任医師，治療×治験責任医師の交互作用，ベースライン評点の要因を含めた．交互作用は有意水準 0.10 で検定した．交互作用が統計学的に有意ではない場合，治療効果は，交互作用を含めない ANCOVA モデルで検定した. なお，統計学的解析上，無作為化割り付け患者が 10 例未満の治験実施施設はまとめて単一施設として取り扱った．この取り扱いを行った上で，単一施設として無作為化割り付け患者数の合計が 10 例に満たない場合，当該症例を症例の摘出が最も少なかった施設の症例として組み入れることとした.
医療機関数	[redacted] 他 合計 18 医療機関
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
実施国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.7.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びの構成を図 2.7.6.5.7-1 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 341 例であった．第 2 期において割付を受けた症例 245 例は, デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 (以下, デュロキセチン 60 mg 投与群と記す) 123 例，プラセボ投与群 122 例という内訳であった．第 2 期における急性期治療期を完遂した症例はデュロキセチン 60 mg 投与群 80 例，プラセボ投与群 86 例，第 2 期の終了期を完遂した症例はデュロキセチン 60 mg 投与群 76 例，プラセボ投与群 84 例であった.

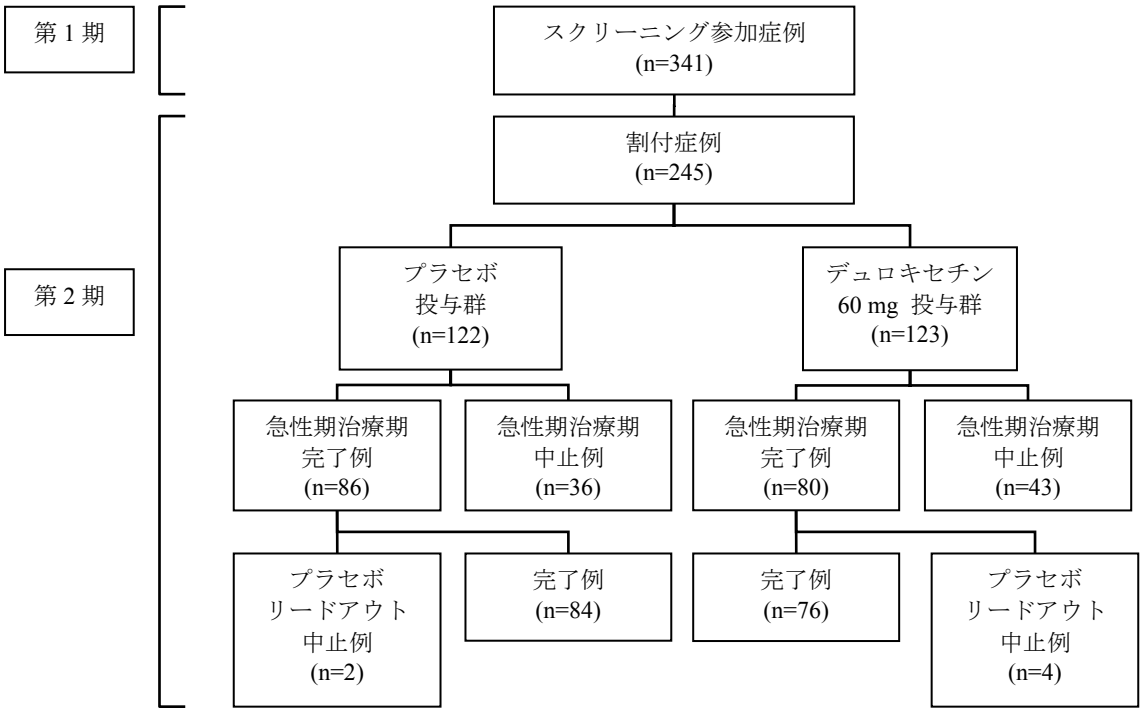


図 2.7.6.5.7-1　症例の構成

第 2 期 (Visit 3～Visit 8) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.7-2 に示す.

表 2.7.6.5.7-2　試験中止症例の内訳

中止理由	デュロキセチン 60 mg 投与群 (n=123)		プラセボ投与群 (n=122)		合計 (n=245)		プラセボ 対 デュロキセチン 60 mg
	例数	%	例数	%	例数	%	p 値*
効果不十分	4	3.3	10	8.2	14	5.7	0.107
有害事象	17	13.8	3	2.5	20	8.2	0.002
同意撤回	10	8.1	9	7.4	19	7.8	1.000
フォローアップ不能	8	6.5	9	7.4	17	6.9	0.807
プロトコール違反	3	2.4	4	3.3	7	2.9	0.722
医師の判断	1	0.8	1	0.8	2	0.8	
中止例総数	43	35.0	36	29.5	79	32.2	

*: p 値は Fisher の正確検定で算出

第 2 期における本試験の中止率 (中止例総数) について 2 投与群間で比較したところ, デュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に比べ高いものであったが有意なものではなかった. 中止理由別にみると，有意な差がみられた項目は有害事象を中止の理由としたもので，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に比べ有意に高いものであった (p=0.002).

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat (ITT) 解析対象集団，すなわち，第 2 期における割り付け後治験薬の投与を受けた症例 (計 245 例) から構成されるものとした.

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 245 例の背景因子を表 2.7.6.5.7-3 に示す.

性別及び年齢は, 男性 82 名, 女性 163 名, 平均年齢 42.39 歳 (中央値 41.74, 18.59～77.68) 歳, 平均身長 168.70 cm (中央値 167.64，137.16～203.20)，平均体重 84.56 kg (中央値 79.90，49.94～157.08) であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長及び体重について有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.7-3　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ投与群 (n=122)		デュロキセチン 60 mg 投与群 (n=123)		合計 (n=245)	
		例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	6	4.9	3	2.4	9	3.7
	白人	103	84.4	107	87.0	210	85.7
	東南アジア系	1	0.8	0	0.0	1	0.4
	ヒスパニック系	12	9.8	9	7.3	21	8.6
	その他	0	0.0	4	3.3	4	1.6
年齢	平均値	42.34		42.44		42.39	
	中央値	40.93		43.27		41.74	
	標準偏差	12.58		13.74		13.15	
	最小値	18.59		18.66		18.59	
	最大値	77.68		75.54		77.68	
性別	女性	83	68.0	80	65.0	163	66.5
	男性	39	32.0	43	35.0	82	33.5
身長	平均値	168.20		169.19		168.70	
	中央値	167.64		167.64		167.64	
	標準偏差	9.86		10.03		9.94	
	最小値	137.16		147.32		137.16	
	最大値	193.04		203.20		203.20	
体重	平均値	83.45		85.67		84.56	
	中央値	79.68		82.17		79.90	
	標準偏差	22.81		23.46		23.11	
	最小値	49.94		52.21		49.94	
	最大値	146.64		157.08		157.08	

(3)　有効性

本試験におけるベースライン値には Visit 1 から Visit 2 に観察された欠測のない評価値の中で治験薬投与開始時期に最も近い値を用い，最終時点の値には Visit 3 から Visit 8 に観察された欠測のない評価値の中で治験薬投与開始から最も離れた値を用いた.

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

本試験の主要評価は, デュロキセチン 60 mg 投与群のプラセボ投与群に対する HAM-D17 合計評点のベースラインからの変化量について反復測定データの解析法によって検討することである．ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから各 Visit までの平均変化量について，反復測定データの解析の結果を表 2.7.6.5.7-4 に，更に平均変化量の推移を Visit 毎に示したものを図 2.7.6.5.7-2 に示す.

最小二乗法による平均変化量について，デュロキセチン 60 mg 投与群は Visit 4 から Visit 8 の間，プラセボ投与群に対して有意な変化を示した ($p<0.001$).

表 2.7.6.5.7-4　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (反復測定データ解析)

Visit	固定用量期開始後	投与群	評価例数	最小二乗法による平均値	最小二乗法による平均変化量	p 値
						対①
3	1	①プラセボ投与群	115	18.77	-2.50	0.435
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	18.37	-2.89	
4	2	①プラセボ投与群	110	17.87	-3.39	<0.001
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	112	15.55	-5.72	
5	3	①プラセボ投与群	103	16.69	-4.58	<0.001
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	105	13.90	-7.37	
6	5	①プラセボ投与群	101	15.53	-5.74	<0.001
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	100	12.50	-8.76	
7	7	①プラセボ投与群	93	15.45	-5.82	<0.001
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	91	11.33	-9.93	
8	9	①プラセボ投与群	89	15.21	-6.05	<0.001
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	84	10.35	-10.91	

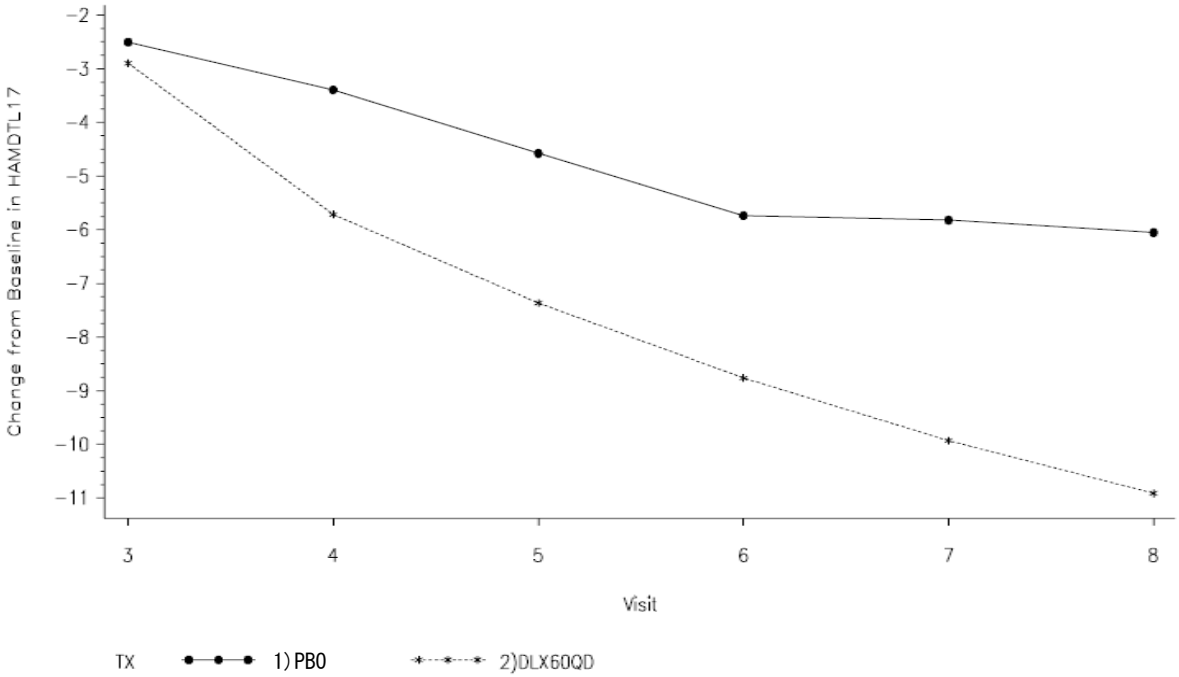


図 2.7.6.5.7-2　HAM-D17 合計評点の平均平均変化量の推移 (反復測定データ解析)

(B)　副次評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点の平均変化量

ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量について共分散分析を行った結果を表 2.7.6.5.7-5 に示す.

デュロキセチン 60 mg 投与群の平均変化量はプラセボ投与群に対して大きいものであり, 有意な差がみられた (p≤0.001).

表 2.7.6.5.7-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群
		n=115	n=121
ベースライン	平均値	21.09	21.50
	標準偏差	3.71	4.10
	中央値	21.0	21.0
	最小値	15.0	15.0
	最大値	31.0	36.0
最終時点	平均値	15.93	12.25
	標準偏差	7.04	7.65
	中央値	16.0	11.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	32.0	32.0
変化量	平均値	-5.16	-9.25
	標準偏差	6.91	7.27
	中央値	-5.0	-9.0
	最小値	-26.0	-32.0
	最大値	7.0	6.0
	最小二乗法による平均値	-5.67	-9.47

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法による平均変化量の差　　: -3.80
両側 95%信頼区間　　: (-5.55，-2.05)　　p≤0.001

(b)　反応率と寛解率

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.7-6 及び表 2.7.6.5.7-7 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン 60 mg 投与群 45% (55/121 例) 及びプラセボ投与群 23% (27/115 例) であり, デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に反応率が高いものであった(p<0.001).

寛解率はデュロキセチン 60 mg 投与群 31% (38/121 例) 及びプラセボ投与群 15% (17/115 例) であり，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に高い寛解率を示した.

表 2.7.6.5.7-6　反応率

	評価例数	反応率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値
①プラセボ投与群	115	23% (27/115)	<0.001
②デュロキセチン 40 mg 投与群	121	45% (55/121)	

表 2.7.6.5.7-7　寛解率

	評価例数	寛解率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値
①プラセボ投与群	115	15 % (17/115)	0.003
②デュロキセチン 40 mg 投与群	121	31% (38/121)	

(c)　HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety，Core Factor，Maier，Retardation，Sleep) のうち，Core Factor に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量について各投与群の統計量を表 2.7.6.5.7-8 に示す.

副次評点 5 項目すべてにおいてデュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意な改善を示した.

表 2.7.6.5.7-8　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

	投与群	症例数	ベースライン値		変化量		最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
Core Factor	①プラセボ投与群	115	9.15	2.08	-2.33	3.27	-2.48	<0.001
	②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	8.95	1.98	-4.47	3.47	-4.60	

(d)　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.7-9 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して有意に低下していた (p=0.019).

表 2.7.6.5.7-9　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	114	-1.33	24.26	-2.0	-75.0	71.0	-1.40	0.019
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-8.53	23.40	-7.0	-68.0	54.0	-8.31	

(e)　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価について評点のベース

ラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.7-10 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.148).

表 2.7.6.5.7-10　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	115	-2.67	30.20	-1.0	-86.0	91.0	-3.56	0.148
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-7.80	30.97	-2.0	-97.0	86.0	-8.13	

(f)　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.7-11 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して有意に低下していた (p=0.001).

表 2.7.6.5.7-11　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	115	-3.56	22.51	-1.0	-67.0	68.0	-2.78	0.001
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-11.99	23.07	-5.0	-78.0	89.0	-11.43	

(g)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.7-12 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して低下する傾向がみられたが，有意なものではなかった (p=0.065).

表 2.7.6.5.7-12　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	115	-1.70	22.85	0.0	-80.0	84.0	-2.30	0.065
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-7.46	22.75	0.0	-68.0	74.0	-6.81	

(h)　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.7-13 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間で有意な差はみられなかった(p=0.163).

表 2.7.6.5.7-13　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	115	-2.83	24.60	0.0	-99.0	67.0	-2.52	0.163
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-4.12	23.62	-1.0	-73.0	91.0	-6.11	

(i)　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.7-14 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して低下する傾向がみられたが，有意なものではなかった (p=0.085).

表 2.7.6.5.7-14　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	115	-8.19	25.80	-3.0	-81.0	68.0	-8.51	0.085
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-13.32	29.50	-7.0	-96.0	54.0	-13.95	

(4)　安全性

(A)　曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬ごとの投与日数を表 2.7.6.5.7-15 に示す.

平均投与日数はデュロキセチン 60 mg 投与群で 52.39 日，プラセボ投与群で 53.48 日であり両投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.627).

表 2.7.6.5.7-15　治験薬投与日数 (ITT 解析対象集団)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
症例数	122	123	245
治験薬投与日数			
平均値	53.48	52.39	52.93
標準偏差	18.77	19.63	19.18
中央値	63.00	63.00	63.00
最小値	1.00	1.00	1.00
最大値	74.00	74.00	74.00

第 2 期の Visit 3 ～ Visit 8 間で治験薬を一時的に減量した症例数を表 2.7.6.5.7-16 に示す.

デュロキセチン 60 mg 投与群は 14.6%の被験者において治験薬の一時的な減量が必要となり，プラセボ投与群に比べ有意に高いものであった (p=0.003).

表 2.7.6.5.7-16　治験薬を一時的に減量した症例 (ITT 解析対象集団)

	評価例数	一時的に減量した症例数(%)	対比較 (Fisher の正確検定) p 値
①プラセボ投与群	122	4 (3.3%)	0.003
②デュロキセチン 60 mg 投与群	123	18 (14.6%)	

(B)　有害事象

(a)　有害事象の発現頻度

有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) の発現頻度を表 2.7.6.5.7-17 に示す.

治験薬の割り付けが行われた 245 例のうち，210 例 (85.7%) の症例において有害事象が発現した.

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で鼻炎，頭痛，デュロキセチン 60 mg 投与群で悪心，口内乾燥，鼻炎，傾眠，浮動性めまい，頭痛，下痢，不眠症，食欲不振，便秘，無力症，咽頭炎，嘔吐であった.

プラセボ投与群に比べデュロキセチン 60 mg 投与群において発現頻度が有意に高いものであった有害事象は，悪心，口内乾燥，浮動性めまい，傾眠，下痢，不眠症，食欲不振，便秘，嘔吐，動悸，弱視，血管拡張，体重減少であった.

発現した有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度のものであり，高度と判断された有害事象についてその発現率に両投与群間で有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.7-17　有害事象の発現頻度

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=122	n=123	n=245
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	92 (75.4)	118 (95.9)	210 (85.7)
全身障害			
(小計)	52 (42.6)	55 (44.7)	107 (43.7)
頭痛	22 (18.0)	23 (18.7)	45 (18.4)
無力症	9 (7.4)	13 (10.6)	22 (9.0)
インフルエンザ症候群	6 (4.9)	8 (6.5)	14 (5.7)
疼痛	9 (7.4)	5 (4.1)	14 (5.7)
感染	6 (4.9)	6 (4.9)	12 (4.9)
腹痛	5 (4.1)	6 (4.9)	11 (4.5)
事故による外傷	5 (4.1)	6 (4.9)	11 (4.5)
背部痛	4 (3.3)	2 (1.6)	6 (2.4)
胸痛	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)
嚢胞	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
頚部痛	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
悪寒	2 (1.6)	0	2 (0.8)
発熱	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

表 2.7.6.5.7-17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=122	n=123	n=245
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
アレルギー反応	1 (0.8)	0	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ヘルニア	1 (0.8)	0	1 (0.4)
倦怠感	0	1 (0.8)	1 (0.4)
外科手術手技	0	1 (0.8)	1 (0.4)
予想外治療効果	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心血管系障害			
(小計)	7 (5.7)	20 (16.3)	27 (11.0)
動悸	1 (0.8)	9 (7.3)	10 (4.1)
血管拡張	1 (0.8)	8 (6.5)	9 (3.7)
片頭痛	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
高血圧	0	3 (2.4)	3 (1.2)
心血管障害	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
不整脈	0	1 (0.8)	1 (0.4)
徐脈	0	1 (0.8)	1 (0.4)
末梢血管障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
体位性低血圧	0	1 (0.8)	1 (0.4)
失神	0	1 (0.8)	1 (0.4)
頻脈	1 (0.8)	0	1 (0.4)
消化器系障害			
(小計)	35 (28.7)	94 (76.4)	129 (52.7)
悪心	11 (9.0)	57 (46.3)	68 (27.8)
口内乾燥	8 (6.6)	34 (27.6)	42 (17.1)
下痢	8 (6.6)	23 (18.7)	31 (12.7)
食欲不振	2 (1.6)	16 (13.0)	18 (7.3)
便秘	2 (1.6)	16 (13.0)	18 (7.3)
消化不良	6 (4.9)	9 (7.3)	15 (6.1)
嘔吐	2 (1.6)	13 (10.6)	15 (6.1)
鼓腸	3 (2.5)	4 (3.3)	7 (2.9)
歯の障害	0	4 (3.3)	4 (1.6)
おくび	0	3 (2.4)	3 (1.2)
胃腸障害	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
食欲亢進	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
アフタ性口内炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
噴門痙攣	1 (0.8)	0	1 (0.4)
嚥下障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
悪心と嘔吐	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歯周膿瘍	0	1 (0.8)	1 (0.4)
直腸障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
直腸出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
唾液腺腫大	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口内炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口渇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
潰瘍性口内炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
内分泌系障害			
(小計)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
糖尿病	0	1 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.7 17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=122	n=123	n=245
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
血液及びリンパ系障害			
(小計)	0	2 (1.6)	2 (0.8)
凝固時間延長	0	1 (0.8)	1 (0.4)
斑状出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害			
(小計)	3 (2.5)	13 (10.6)	16 (6.5)
体重減少	0	8 (6.5)	8(3.3)
末梢性浮腫	0	3 (2.4)	3(1.2)
体重増加	2 (1.6)	0	2(0.8)
浮腫	0	1 (0.8)	1(0.4)
全身性浮腫	1 (0.8)	0	1(0.4)
高カリウム血症	0	1 (0.8)	1(0.4)
ケトーシス	1 (0.8)	0	1(0.4)
筋骨格系障害			
(小計)	7 (5.7)	11 (8.9)	18(7.3)
筋痛	5 (4.1)	4 (3.3)	9 (3.7)
関節痛	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
攣縮	0	3 (2.4)	3 (1.2)
滑液包炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
関節障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
下肢痙攣	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害			
(小計)	40 (32.8)	82 (66.7)	122 (49.8)
浮動性めまい	10 (8.2)	25 (20.3)	35 (14.3)
傾眠	6 (4.9)	26 (21.1)	32 (13.1)
不眠症	7 (5.7)	19 (15.4)	26 (10.6)
神経過敏	6 (4.9)	10 (8.1)	16 (6.5)
リビドー減退	3 (2.5)	9 (7.3)	12(4.9)
錯感覚	6 (4.9)	6 (4.9)	12 (4.9)
異常な夢	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
不安	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
振戦	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.0)
中枢神経刺激	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)
情動不安定	0	3 (2.4)	3 (1.2)
激越	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
うつ病	2 (1.6)	0	2 (0.8)
多幸症	0	2 (1.6)	2 (0.8)
筋緊張亢進	0	2 (1.6)	2 (0.8)
思考異常	0	2 (1.6)	2 (0.8)
アカシジア	0	1 (0.8)	1 (0.4)
健忘	0	1 (0.8)	1 (0.4)
無感情	1 (0.8)	0	1 (0.4)
錯乱	0	1 (0.8)	1 (0.4)
敵意	1 (0.8)	0	1 (0.4)
運動過多	1 (0.8)	0	1 (0.4)
協調運動障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
躁的反応	1 (0.8)	0	1 (0.4)
精神発達遅滞	0	1 (0.8)	1 (0.4)
運動障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経症	0	1 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.7-17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=122	n=123	n=245
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
妄想反応	0	1 (0.8)	1 (0.4)
呼吸器系障害			
(小計)	44 (36.1)	49 (39.8)	93 (38.0)
鼻炎	30 (24.6)	27 (22.0)	57 (23.3)
咽頭炎	7 (5.7)	13 (10.6)	20 (8.2)
副鼻腔炎	7 (5.7)	4 (3.3)	11 (4.5)
咳嗽増加	4 (3.3)	6 (4.9)	10 (4.1)
あくび	0	5 (4.1)	5 (2.0)
呼吸困難	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.6)
肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
喘息	0	1 (0.8)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
鼻出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)
呼吸障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚及び皮膚付属器系障害			
(小計)	3 (2.5)	13 (10.6)	16(6.5)
発汗	0	5 (4.1)	5 (2.0)
発疹	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)
ざ瘡	0	2 (1.6)	2 (0.8)
皮膚乾燥	0	2 (1.6)	2 (0.8)
単純ヘルペス	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
接触性皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚メラノーマ	1 (0.8)	0	1 (0.4)
特殊感覚器系障害			
(小計)	6 (4.9)	20 (16.3)	26 (10.6)
弱視	0	9 (7.3)	9 (3.7)
耳鳴	4 (3.3)	3 (2.4)	7 (2.9)
視覚異常	0	2 (1.6)	2 (0.8)
眼の障害	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
耳痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
眼痛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
散瞳	0	1 (0.8)	1 (0.4)
中耳炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
網膜血管障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
視野欠損	0	1 (0.8)	1 (0.4)
尿生殖器系障害			
(小計)	9 (7.4)	19 (15.4)	28 (11.4)
射精異常	0	5 (4.1)	5 (2.0)
無オルガスム症	0	3 (2.4)	3 (1.2)
白帯下	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
不正子宮出血	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
腟炎	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
無月経	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
頻尿	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
排尿障害	0	2 (1.6)	2 (0.8)
流産	0	1 (0.8)	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
インポテンス	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎臓痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
閉経	0	1 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.7-17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=122	n=123	n=245
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
月経過多	0	1 (0.8)	1 (0.4)
月経障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
乏尿	0	1 (0.8)	1 (0.4)
卵管炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
予定外妊娠	0	1 (0.8)	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
腟出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)

(C)　死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(D)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 3 例 4 件でありすべてプラセボ投与群で発現したものであった．その詳細を表 2.7.6.5.7-18 に示す．なお，治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された.

表 2.7.6.5.7-18　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間 (割り付け後)	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
124-3403	77/女	プラセボ投与群	67 日	肺炎	高度	無	入院
				肺気腫	中等度	無	入院
129-3914	57/男	プラセボ投与群	50 日	胸痛	高度	有	入院
121-3118	46/女	プラセボ投与群	4 日	ヘルニア	高度	無	入院

(E)　試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止に至った症例は 20 例であった．中止した 20 例のうち，19 例は非重篤の事象により試験を中止し，1 例が重篤有害事象によって中止した症例であった.

治験薬投与群ごとに試験中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.7-19 に示す．有害事象を中止理由にした中止率は，デュロキセチン 60 mg 投与群の方がプラセボ投与群に対して有意に高かった (p=0.002).

表 2.7.6.5.7-19　試験中止の原因となった有害事象一覧

	プラセボ群 (N=122)		デュロキセチン 60 mg 投与群 (N=123)		合計 (N=245)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
途中中止例の合計	3	2.5	17	13.8	20	8.2
射精異常	0	0.0	3	2.4	3	1.2
片頭痛	0	0.0	2	1.6	2	0.8
発疹	0	0.0	2	1.6	2	0.8
傾眠	0	0.0	2	1.6	2	0.8
無オルガスム症	0	0.0	1	0.8	1	0.4
無力症	0	0.0	1	0.8	1	0.4
中枢神経刺激	0	0.0	1	0.8	1	0.4
浮動性めまい	0	0.0	1	0.8	1	0.4
ヘルニア	1	0.8	0	0.0	1	0.4
不眠症	1	0.8	0	0.0	1	0.4
躁的反応	1	0.8	0	0.0	1	0.4
悪心	0	0.0	1	0.8	1	0.4
錯感覚	0	0.0	1	0.8	1	0.4
予定外妊娠	0	0.0	1	0.8	1	0.4
嘔吐	0	0.0	1	0.8	1	0.4

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン

本試験において実施された生化学的検査項目の中で，ベースラインから最終時点までの平均変化量の差がプラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 投与群が有意な差を示した項目は，尿酸であった．しかし，検査値の減少は小さく，臨床的に問題となるものではなかった．なお，ALT 及び AST に関し，基準値の上限の 3 倍を超える異常値を示した被験者はいずれの投与群にもみられなかった．

血液学的検査の中で，ベースラインから最終時点までの平均変化量の差がプラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 投与群が有意な変化を示した項目は血小板数であった．しかし，その増加は臨床的に問題となるものではなかった．

バイタルサインのうち，収縮期血圧の変化量は，デュロキセチン 60 mg 投与群の方がプラセボ投与群に対して有意に低いものであったがその変化量は小さかった．心拍数及び拡張期血圧の変化量については両投与群において有意な変化はみられなかった．一方，体重の変化量については，デュロキセチン 60 mg 投与群の方がプラセボ投与群に対して有意な減少を示したが，その変化量は小さいものであった．

2.7.6.5.7.3 結論

本試験の結果，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群と比較して，有効性の主要評価項目であるベースラインから Visit 8 までの HAM-D17 合計評点の変化量について，有意な低下がみられた．HAM-D17 合計評点におけるデュロキセチン 60 mg 投与群の有効性は，割り付け 2 週間後から治験薬投与期間を通して $p<0.001$ であり，明らかに優れているものであった．

安全性に関し，本試験中に死亡した患者はみられなかった．また，重篤有害事象は 3 例 4 件発現したが，すべてプラセボ投与群の患者であった．プラセボ投与群と比較して，デュロキセチン 60 mg 投与群において有意に高頻度で報告された有害事象は，悪心，口内乾燥，浮動性めまい，傾眠，下痢，不眠症，食欲不振，便秘，嘔吐，動悸，弱視，血管拡張術，体重減少であった．なお，その有害事象の程度は軽度又は中等度のものであった．

以上の結果，デュロキセチンを 9 週間にわたり 1 日 1 回 60 mg で投与することにより，DSM-IV の定義による大うつ病の治療に対して有効であることを示している．本試験において，デュロキセチンは 1 日 1 回 60 mg の固定用量で安全に投与され，十分な忍容性が認められた．

2.7.6.5.8 第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3b)

添付資料 5.3.5.1-08

2.7.6.5.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.8-1 に示す.

表 2.7.6.5.8-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3b) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMBHb
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (60 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の合計スコアがそれぞれ 4 以上，本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点がそれぞれ 15 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 240 例を以下の 2 群に割り付けることとした. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：120 症例 プラセボ投与群　：120 症例 実施例数：薬剤割り付け症例数 267 例 デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：128 症例 プラセボ投与群　：139 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目であるHAM-D17の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン60 mg 1日1回投与群間の差「2.73」を80%の検出力で検出する為に必要な症例数を1群120例，計240例とした．この場合，標準偏差を7, 有意水準を0.05として両側検定を行うものとした. なお，設定した投与群間の差「2.73」は，過去に実施したデュロキセチン20 mg 1日1回投与での結果と40 mg 1日2回投与における試験結果を線形補間法を用いて類推し，1日2回投与法と1日1回投与法は同じ有効性を示すものと想定した.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤 対照薬：上記のプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 2 期で構成されていた. 第 1 期 (3～10 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. Visit 2 にて以下の投与群へ二重盲検無作為割り付けを実施した. ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして 60 mg，1 日 1 回の投与を開始. ②プラセボ投与群 投与方法：プラセボを投与. 第 2 期 (11 週間)：急性期治療期 (治験薬投与期) として，固定用量期 (9 週間) と終了期 (2 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. 被験者が投与された治験薬に対して忍容性を示さない場合，割り付け後 3 週間に限り，デュロキセチン 1 回 40 mg へ減量出来るものとし，最大 3 日間の同用量での投与を認めた．しかし，割り付け 3 週間後 (Visit 5) 以降はすべての症例において治験薬の減量は認めず，固定用量，すなわち，割り付けが行われた用量を投与した.

表 2.7.6.5.8-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3b) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>固定用量期 (9 週間)
割り付けられた薬剤群で 9 週間 (Visit 3～Visit 8) の観察を実施.
終了期 (2 週間)
①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群
投与方法：Visit 8 にてデュロキセチン投与からプラセボ投与へ切り替え，投与を終了.
②プラセボ投与群
投与方法：プラセボを投与のまま投与を終了.</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 11 週間 (治験期間として 12 週間，実薬投与期間として 9 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="7">第 2 期
固定用量期</td><td>終了期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>−1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>11</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Severity of Psychological Stressors</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Somatic Symptom Inventory</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>QOL in Depression Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1．有効性
主要有効性評価項目は HAM-D17 の合計評点とした．副次的有効性評価項目は HAM-D17 に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び HAM-D17 に基づく寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) とした．その他の副次的有効性評価項目は HAM-D17 副次評点及び各項目，CGI-重症度，Patient’s Global Impressions of Improvement scale (PGI-改善度)，Somatic Symptom Inventory (SSI)，疼痛に対する多角的評価 (VAS) とした．
2．安全性
併用薬，バイタルサイン，臨床検査，ECG 評価及び有害事象データの報告と収集により安全性を評価した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.8-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-3b) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った． 治療効果を両側有意水準 0.05 で評価し，交互作用を 0.10 で評価した．多重比較に対して多重性の調整は実施しなかった．個々の評価項目からすべての合計評点を計算する際，個々の評価項目の一部が欠測している場合には，対応する合計評点も欠測とした．連続値で観測される有効性データは，尤度に基づく反復測定データの解析法により評価した．そのモデルには，治療，来院時期，治験実施施設，ベースラインスコア，治療とベースラインスコア及び来院時期との交互作用を含めた．特に規定しないかぎり，連続する評価項目の解析に共分散分析 (ANCOVA) モデルを使用する場合，モデルには，治療，治験責任医師，治療×治験責任医師の交互作用，ベースラインスコアの要因を含めた．交互作用は有意水準 0.10 で検定した．交互作用が統計学的に有意ではない場合，治療効果は，交互作用を含めない ANCOVA モデルで検定した． なお，統計学的解析上，無作為化割り付け患者が 10 例未満の治験実施施設はまとめて単一施設として取り扱った．この取り扱いを行った上で，単一施設として無作為化割り付け患者数の合計が 10 例に満たない場合，当該症例を症例の摘出が最も少なかった施設の症例として組み入れることとした．
医療機関数	[redacted] 他　合計19医療機関 (契約医療機関数23施設)
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
実 施 国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.8.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及び構成を図 2.7.6.5.8-1 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 367 例であった．第 2 期において割り付けを受けた症例 267 例は，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン 60 mg 投与群と記す) 128 例，プラセボ投与群 139 例という内訳であった．第 2 期における固定用量期を完遂した症例はデュロキセチン 60 mg 投与群 78 例，プラセボ投与群 90 例，第 2 期の終了期を完遂した症例はデュロキセチン 60 mg 投与群 70 例，プラセボ投与群 87 例であった.

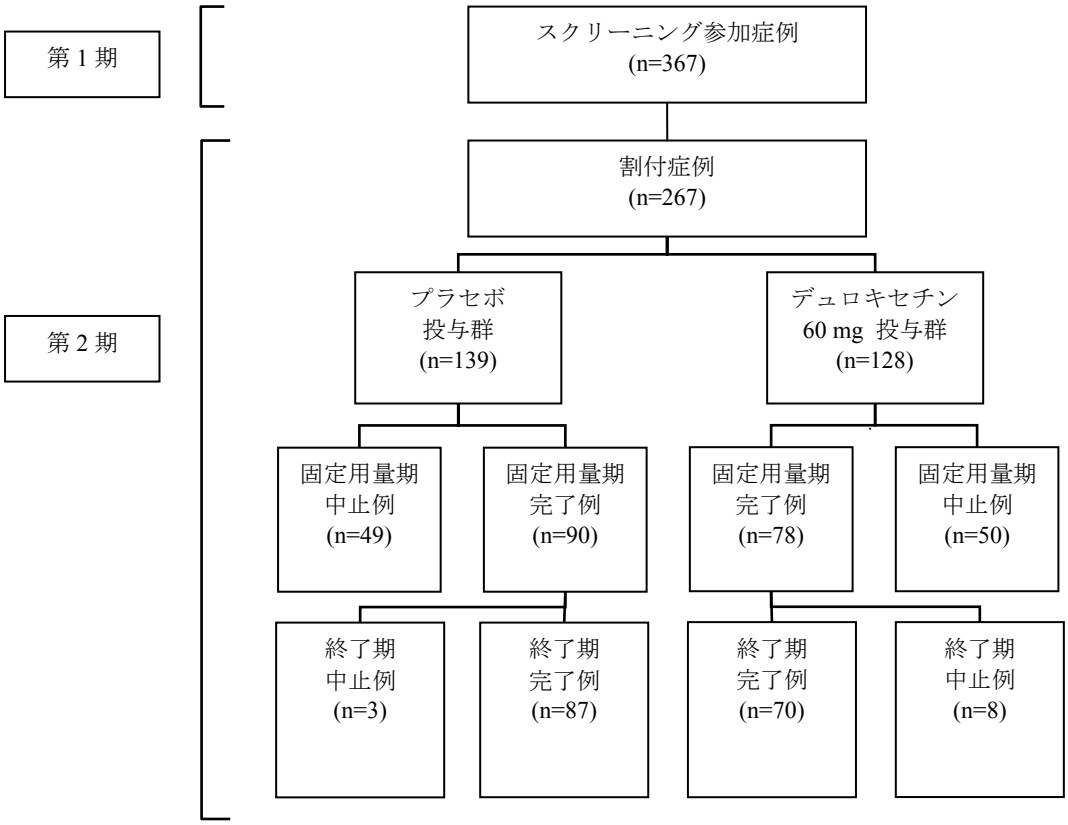


図 2.7.6.5.8-1　症例の構成

第 2 期 (Visit 3～Visit 8) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.8-2 に示す.

表 2.7.6.5.8-2　試験中止症例の内訳

中止理由	デュロキセチン 60 mg 投与群 (n=128)		プラセボ投与群 (n=139)		合計 (n=267)		プラセボ 対 デュロキセチン 60 mg
	例数	%	例数	%	例数	%	p 値*
有害事象	16	12.5	6	4.3	22	8.2	0.024
効果不十分	7	5.5	19	13.7	26	9.7	0.037
フォローアップ不能	12	9.4	13	9.4	25	9.4	1.000
同意撤回	6	4.7	8	5.8	14	5.2	0.787
プロトコール違反	9	7.0	3	2.2	12	4.5	0.075
中止例総数	50	39.1	49	35.3	99	37.1	---

*: p 値は Fisher の正確検定で算出

第 2 期における本試験の中止率 (中止例総数) について両投与群間で比較したところ, デュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に比べ高いものであったが有意なものではなかった. 中止理由別にみると，有意な差がみられた項目は有害事象と効果不十分を中止の理由としたもので，有害事象の場合ではデュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に比べ有意に高いものであった (p=0.024). 一方，効果不十分を中止の理由としたものでは，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に比べ有意に低いものであった (p=0.037).

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat Population (ITT) 解析対象集団，すなわち，第 2 期における割り付け後治験薬の投与を受けた症例 (計 267 例) から構成されるものとした.

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 267 例の背景因子を表 2.7.6.5.8-3 に示す.

性別及び年齢は, 男性 83 名, 女性 184 名, 平均年齢 40.94 歳 (中央値 38.74, 19.17～82.87 歳), 平均身長 168.15 cm (中央値 167.64，147.32～193.04 cm)，平均体重 82.89 kg (中央値 79.45，45.40～168.89 kg) であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長及び体重について有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-3　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ投与群 (n=139)		デュロキセチン 60 mg 投与群 (n=128)		合計 (n=267)	
		例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	10	7.2	13	10.2	23	8.6
	東南アジア系	1	0.7	1	0.8	2	0.7
	白人	109	78.4	100	78.1	209	78.3
	ヒスパニック系	19	13.7	11	8.6	30	11.2
	その他	0	0.0	3	2.3	3	1.1
年齢	平均値	41.04		40.83		40.94	
	中央値	39.01		38.39		38.74	
	標準偏差	14.66		12.56		13.67	
	最小値	19.41		19.17		19.17	
	最大値	82.87		75.40		82.87	
性別	女性	99	71.2	85	66.4	184	68.9
	男性	40	28.8	43	33.6	83	31.1
身長	平均値	167.20		169.19		168.15	
	中央値	167.64		167.64		167.64	
	標準偏差	9.43		9.05		9.29	
	最小値	147.32		152.40		147.32	
	最大値	193.04		193.04		193.04	
体重	平均値	80.75		85.21		82.89	
	中央値	77.18		81.27		79.45	
	標準偏差	18.57		24.35		21.61	
	最小値	45.40		45.40		45.40	
	最大値	134.84		168.89		168.89	

(3)　有効性

本試験におけるベースライン値には Visit 1 から Visit 2 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始時期に最も近い値を用い，最終時点値には Visit 3 から Visit 8 に観察された欠測のない評価値の中で被験薬投与開始から最も離れた値を用いた.

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

本試験の主要評価は, デュロキセチン 60 mg 投与群のプラセボ投与群に対する HAM-D17 合計評点のベースラインからの変化量について反復測定データの解析法によって検討することであった．ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから各 Visit までの平均変化量について，反復測定データの解析の結果を表 2.7.6.5.8-4 に，更に平均変化量の推移を Visit 毎に示したものを図 2.7.6.5.8-2 に示す.

最小二乗法による平均変化量について，デュロキセチン 60 mg 投与群は Visit 7 及び Visit 8 において, プラセボ投与群に対して有意な変化を示した (それぞれ p=0.008 及び p=0.024).

表 2.7.6.5.8-4　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (反復測定データの解析)

Visit	固定用量期開始後	投与群	評価例数	最小二乗法による平均値	最小二乗法による平均変化量	p 値
						対①
3	1	①プラセボ投与群	136	17.83	-2.64	0.601
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	123	17.58	-2.89	
4	2	①プラセボ投与群	129	16.05	-4.43	0.071
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	109	14.93	-5.54	
5	3	①プラセボ投与群	122	14.42	-6.06	0.287
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	108	13.65	-6.82	
6	5	①プラセボ投与群	111	13.27	-7.20	0.116
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	98	11.89	-8.58	
7	7	①プラセボ投与群	97	12.78	-7.69	0.008
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	89	10.34	-10.14	
8	9	①プラセボ投与群	90	12.18	-8.29	0.024
		②デュロキセチン 60 mg 投与群	81	10.01	-10.46	

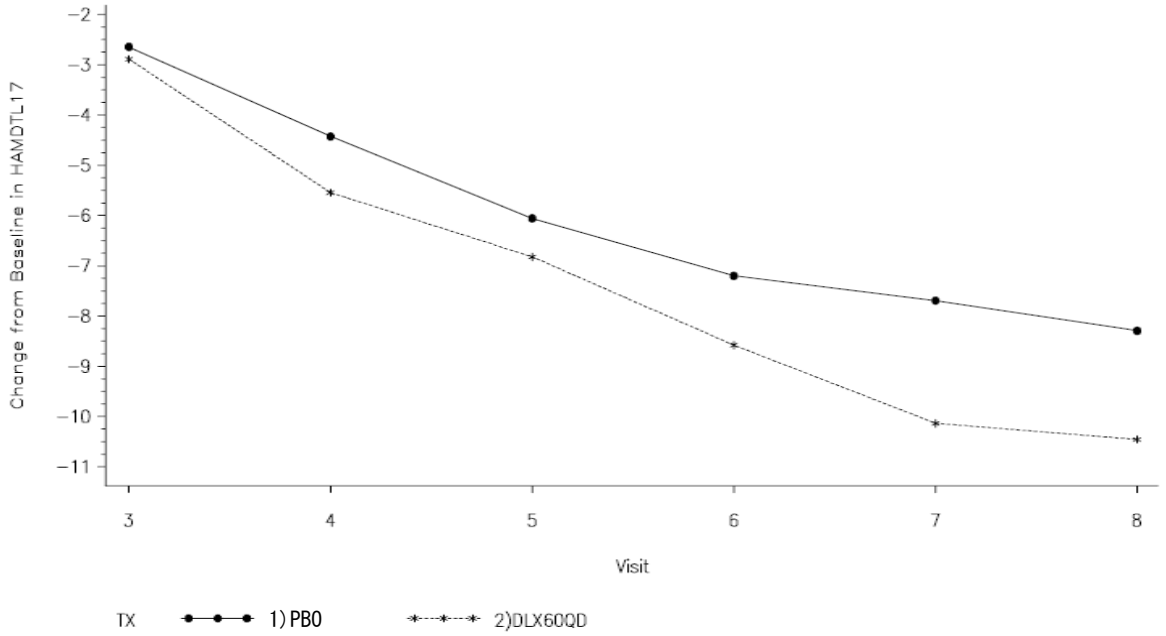


図 2.7.6.5.8-2　HAM-D17 合計評点の平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(B)　副次評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点の平均変化量

ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量について共分散分析を行った結果を表 2.7.6.5.8-5 に示す.

デュロキセチン 60 mg 投与群の平均変化量はプラセボ投与群に対して大きいものであり, 有意な差が認められた (p=0.048).

表 2.7.6.5.8-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群
		n=136	n=123
ベースライン	平均値	20.49	20.28
	標準偏差	3.42	3.32
	中央値	20.0	20.0
	最小値	15.0	15.0
	最大値	34.0	30.0
最終時点	平均値	13.25	11.37
	標準偏差	7.37	7.12
	中央値	14.0	10.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	31.0	32.0
変化量	平均値	-7.24	-8.90
	標準偏差	7.79	6.76
	中央値	-6.0	-10.0
	最小値	-29.0	-24.0
	最大値	7.0	5.0
	最小二乗法による平均値	-7.02	-8.75

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法よる平均変化量の差 ：-1.73
両側 95%信頼区間　　：(-3.45，-0.02)　　p=0.048

(b)　反応率と寛解率

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.8-6 及び表 2.7.6.5.8-7 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン 60 mg 投与群 50% (62/123 例) 及びプラセボ投与群 35% (48/136 例) であり, デュロキセチン 60 mg 投与群の反応率はプラセボ投与群に対して有意に高いものであった (p=0.017).

寛解率はデュロキセチン 60 mg 投与群 32% (39/123 例) 及びプラセボ投与群 24% (33/136 例) であり，デュロキセチン 60 mg 投与群の寛解率はプラセボ投与群に対して高いものであったが，有意ではなかった.

表 2.7.6.5.8-6　反応率

	評価例数	反応率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値
①プラセボ投与群	136	35% (48/136)	0.017
②デュロキセチン 60 mg 投与群	123	50% (62/123)	

表 2.7.6.5.8-7　寛解率

	評価例数	寛解率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値
①プラセボ投与群	136	24 % (33/136)	0.212
②デュロキセチン 60 mg 投与群	123	32% (39/123)	

(c)　HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety，Core Factor，Maier，Retardation，Sleep) のうち，Core Factor に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量について各投与群の統計量を表 2.7.6.5.8-8 に示す.

副次評点 5 項目のうち，Core Factor，Maier，Retardation の 3 項目においてデュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意な改善を示した (それぞれ p=0.002, p=0.007 及び p=0.011)．Anxiety 及び Sleep の 2 項目においてデュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して改善を示したが，有意差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-8　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

	投与群	症例数	ベースライン値		変化量		最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
Core Factor	①プラセボ投与群	136	8.47	1.68	-3.05	3.64	-3.02	0.002
	②デュロキセチン 60 mg 投与群	123	8.76	1.49	-4.59	3.33	-4.34	

(d)　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.8-9 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して有意に低下していた (p=0.037).

表 2.7.6.5.8-9　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	134	-6.36	23.29	-2.0	-70.0	42.0	-5.22	0.037
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-11.03	24.29	-7.0	-91.0	56.0	-10.39	

(e)　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.8-10 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-10　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	134	-7.93	28.36	-3.5	-96.0	95.0	-6.78	0.716
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-5.66	25.15	-1.0	-85.0	77.0	-7.74	

(f)　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.8-11 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-11　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	134	-7.69	20.88	-2.0	-75.0	43.0	-6.16	0.222
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-9.13	24.50	-2.0	-94.0	73.0	-8.98	

(g)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.8-12 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-12　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	133	-3.20	20.67	0.0	-67.0	71.0	-0.89	0.102
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-6.52	18.88	0.0	-67.0	54.0	-4.21	

(h)　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.8-13 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-13　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	133	-7.44	26.42	-1.0	-100.0	87.0	-5.43	0.927
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-4.06	28.89	-1.0	-96.0	100.0	-5.18	

(i)　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価についてスコアのベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.8-14 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.8-14　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 (p 値)
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		
①プラセボ投与群	133	-10.59	33.89	-2.0	-91.0	100.0	-8.13	0.535
②デュロキセチン 60 mg 投与群	121	-9.54	27.74	-7.0	-93.0	83.0	-10.11	

(4)　安全性

(A)　曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬ごとの投与日数を表 2.7.6.5.8-15 に示す.

平均投与日数はデュロキセチン 60 mg 投与群で 49.66 日, プラセボ投与群で 51.69 日であり両投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.438).

表 2.7.6.5.8-15　治験薬投与日数 (ITT 解析対象集団)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
症例数	139	128	267
治験薬投与日数			
平均値	51.69	49.66	50.72
標準偏差	19.07	21.57	20.30
中央値	63.00	63.00	63.00
最小値	3.00	1.00	1.00
最大値	72.00	73.00	73.00

第 2 期の Visit 3～8 間で治験薬を一時的に減量した症例数を表 2.7.6.5.8-16 に示す.

デュロキセチン 60 mg 投与群は，7.9%の症例が治験薬の一時的な減量が必要となり，プラセボ投与群に比べ有意に高いものであった (p=0.004).

表 2.7.6.5.8-16　治験薬を一時的に減量した症例 (ITT 解析対象集団)

	評価例数	一時的に減量した症例数 (%)	対比較 (Fisher の正確検定) p 値
①プラセボ投与群	139	1 (0.7%)	0.004
②デュロキセチン 60 mg 投与群	128	10 (7.9%)	

(B)　有害事象

(a)　有害事象の発現頻度

有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) の発現頻度を表 2.7.6.5.8-17 に示す.

治験薬の割り付けが行われた 267 例のうち，219 例 (82.0%) の症例において有害事象が発現した.

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で頭痛，鼻炎，不眠症，疼痛，悪心，デュロキセチン 60 mg 投与群で悪心，頭痛，口内乾燥，鼻炎，不眠症，浮動性めまい，無力症，便秘，食欲不振，下痢，傾眠であった.

プラセボ投与群に比べデュロキセチン 60 mg 投与群において発現頻度が有意に高いものであった有害事象は，悪心 (p<0.001)，口内乾燥 (p<0.001)，便秘 (p=0.019)，浮動性めまい (p=0.001)であった.

発現した有害事象の程度は殆どが軽度又は中等度のものであり，高度と判断された有害事象についてその発現率に両投与群間で有意な差がみられたものは悪心であった (p=0.024).

表 2.7.6.5.8-17　有害事象の発現頻度

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=139	n=128	n=267
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	108 (77.7)	111 (86.7)	219 (82.0)
全身障害			
(小計)	67 (48.2)	65 (50.8)	132 (49.4)
頭痛	31 (22.3)	33 (25.8)	64 (24.0)
無力症	10 (7.2)	18 (14.1)	28 (10.5)
疼痛	17 (12.2)	8 (6.3)	25 (9.4)
背部痛	9 (6.5)	8 (6.3)	17 (6.4)
インフルエンザ症候群	9 (6.5)	5 (3.9)	14 (5.2)
腹痛	7 (5.0)	5 (3.9)	12 (4.5)
事故による外傷	5 (3.6)	5 (3.9)	10 (3.7)
発熱	5 (3.6)	1 (0.8)	6 (2.2)
感染	4 (2.9)	2 (1.6)	6 (2.2)
アレルギー反応	2 (1.4)	3 (2.3)	5 (1.9)
頚部痛	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
予想外治療効果	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (1.1)
胸痛	2 (1.4)	0	2 (0.7)
悪寒	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
倦怠感	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
外科手術手技	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
頚部強剛	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心血管系障害			
(小計)	8 (5.8)	13 (10.2)	21 (7.9)
血管拡張	2 (1.4)	4 (3.1)	6 (2.2)
動悸	2 (1.4)	2 (1.6)	4 (1.5)
片頭痛	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
出血	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
高血圧	0	2 (1.6)	2 (0.7)
失神	0	2 (1.6)	2 (0.7)
体位性低血圧	1 (0.7)	0	1 (0.4)
頻脈	0	1 (0.8)	1 (0.4)
消化器系障害			
(小計)	53 (38.1)	79 (61.7)	132 (49.4)
悪心	16 (11.5)	38 (29.7)	54 (20.2)
口内乾燥	9 (6.5)	30 (23.4)	39 (14.6)
便秘	7 (5.0)	18 (14.1)	25 (9.4)
食欲不振	8 (5.8)	16 (12.5)	24 (9.0)
下痢	11 (7.9)	13 (10.2)	24 (9.0)
消化不良	13 (9.4)	9 (7.0)	22 (8.2)
嘔吐	8 (5.8)	7 (5.5)	15 (5.6)
食欲亢進	5 (3.6)	4 (3.1)	9 (3.4)
鼓腸	3 (2.2)	2 (1.6)	5 (1.9)
口渇	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)
胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
しぶり	2 (1.4)	0	2 (0.7)
歯の障害	0	2 (1.6)	2 (0.7)
胆石症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
小腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)
おくび	1 (0.7)	0	1 (0.4)
胃炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)

表 2.7.6.5.8-17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=139	n=128	n=267
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
舌炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0	1 (0.4)
悪心と嘔吐	0	1 (0.8)	1 (0.4)
直腸障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
直腸出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
口内炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
舌浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.4)
内分泌系障害			
(小計)	0	1(0.8)	1(0.4)
糖尿病	0	1(0.8)	1(0.4)
血液及びリンパ系障害			
(小計)	4 (2.9)	1 (0.8)	5 (1.9)
リンパ節症	1(0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
貧血	1(0.7)	0	1 (0.4)
斑状出血	1(0.7)	0	1 (0.4)
白血球減少症	1(0.7)	0	1 (0.4)
代謝及び栄養障害			
(小計)	5 (3.6)	8 (6.3)	13 (4.9)
体重減少	2 (1.4)	3 (2.3)	5 (1.9)
体重増加	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
ビリルビン血症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (0.4)
脱水	0	1 (0.8)	1 (0.4)
浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.4)
電解質異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)
高血糖	1 (0.7)	0	1 (0.4)
筋骨格系障害			
(小計)	15 (10.8)	12 (9.4)	27 (10.1)
筋痛	7 (5.0)	6 (4.7)	13 (4.9)
攣縮	2 (1.4)	4 (3.1)	6 (2.2)
関節痛	5 (3.6)	0	5 (1.9)
全身痙縮	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
関節障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)
下肢痙攣	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害			
(小計)	49 (35.3)	58 (45.3)	107 (40.1)
不眠症	19 (13.7)	21 (16.4)	40 (15.0)
浮動性めまい	4 (2.9)	19 (14.8)	23 (8.6)
傾眠	9 (6.5)	13 (10.2)	22 (8.2)
神経過敏	11 (7.9)	8 (6.3)	19 (7.1)
錯感覚	5 (3.6)	6 (4.7)	11 (4.1)
不安	8 (5.8)	2 (1.6)	10 (3.7)
異常な夢	3 (2.2)	5 (3.9)	8 (3.0)
リビドー減退	1 (0.7)	6 (4.7)	7 (2.6)
運動低下	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (2.2)
うつ病	2 (1.4)	3 (2.3)	5 (1.9)
思考異常	3 (2.2)	2 (1.6)	5 (1.9)
激越	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)

表 2.7.6.5.8-17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=139	n=128	n=267
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
無感情	2 (1.4)	2 (1.6)	4 (1.5)
振戦	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (1.1)
敵意	2 (1.4)	0	2 (0.7)
運動過多	0	2 (1.6)	2 (0.7)
筋緊張亢進	0	2 (1.6)	2 (0.7)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
異常歩行	1 (0.7)	0	1 (0.4)
健忘	1 (0.7)	0	1 (0.4)
失調	1 (0.7)	0	1 (0.4)
多幸症	1 (0.7)	0	1 (0.4)
顔面麻痺	0	1 (0.8)	1 (0.4)
知覚過敏	0	1 (0.8)	1 (0.4)
協調運動障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)
リビドー亢進	0	1 (0.8)	1 (0.4)
ニューロパシー	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経症	0	1 (0.8)	1 (0.4)
妄想反応	1 (0.7)	0	1 (0.4)
睡眠障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
呼吸器系障害			
(小計)	45 (32.4)	38 (29.7)	83 (31.1)
鼻炎	30 (21.6)	24 (18.8)	54 (20.2)
咽頭炎	10 (7.2)	8 (6.3)	18 (6.7)
副鼻腔炎	7 (5.0)	6 (4.7)	13 (4.9)
咳嗽増加	7 (5.0)	5 (3.9)	12 (4.5)
あくび	0	3 (2.3)	3 (1.1)
呼吸困難	0	1 (0.8)	1 (0.4)
鼻出血	0	1 (0.8)	1 (0.4)
喉頭炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)
皮膚及び皮膚付属器系障害			
(小計)	10 (7.2)	10(7.8)	20(7.5)
発疹	3 (2.2)	4(3.1)	7(2.6)
発汗	4 (2.9)	2(1.6)	6(2.2)
接触性皮膚炎	0	2(1.6)	2(0.7)
そう痒症	1 (0.7)	1(0.8)	2(0.7)
蕁麻疹	2 (1.4)	0	2(0.7)
皮膚乾燥	0	1(0.8)	1(0.4)
乾癬	0	1(0.8)	1(0.4)
皮膚肥厚	1 (0.7)	0	1 (0.4)
皮下結節	0	1(0.8)	1 (0.4)
特殊感覚器系障害			
(小計)	8 (5.8)	18 (14.1)	26 (9.7)
弱視	3 (2.2)	5 (3.9)	8 (3.0)
耳鳴	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (1.9)
視覚異常	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)
散瞳	0	2 (1.6)	2 (0.7)
結膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)
眼乾燥	0	1 (0.8)	1 (0.4)
耳痛	1 (0.7)	0	1 (0.4)

表 2.7.6.5.8-17　有害事象の発現頻度 (続き)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 60 mg 投与群	合計
	n=139	n=128	n=267
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
眼の障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
中耳炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)
味覚倒錯	0	1 (0.8)	1 (0.4)
視野欠損	0	1 (0.8)	1 (0.4)
尿生殖器系障害			
(小計)	16 (11.5)	9 (7.0)	25 (9.4)
頻尿	4 (2.9)	3 (2.3)	7 (2.6)
尿路感染	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
無オルガスム症	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (1.1)
月経困難症	3 (2.2)	0	3 (1.1)
膀胱炎	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
射精異常	1 (0.7)	0	1 (0.4)
乳房新生物	0	1 (0.8)	1 (0.4)
排尿困難	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血尿	0	1 (0.8)	1 (0.4)
インポテンス	0	1 (0.8)	1 (0.4)
白帯下	1 (0.7)	0	1 (0.4)
月経過多	1 (0.7)	0	1 (0.4)
不正子宮出血	1 (0.7)	0	1 (0.4)
夜間頻尿	1 (0.7)	0	1 (0.4)
多尿	1 (0.7)	0	1 (0.4)
前立腺障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)
予定外妊娠	1 (0.7)	0	1 (0.4)
尿意切迫	1 (0.7)	0	1 (0.4)
排尿障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
尿異常	0	1 (0.8)	1 (0.4)

(C)　死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(D)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 2 例 2 件であり，すべてデュロキセチン 60 mg 投与群で発現したものであった．その詳細を表 2.7.6.5.8-18 に示す．なお，治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された.

表 2.7.6.5.8-18　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間 (割り付け後)	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
122-3223	33/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	-5 日 (割り付け前)	腎結石	高度	無	入院
134-4410	35/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	72 日	乳癌	高度	無	その他

(E)　試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止に至った症例は 22 例であった．中止した 22 例全例が非重篤の事象により治験薬を中止した症例であった．

各治験薬投与群で投与中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.8-19 に示す．デュロキセチン 60 mg 投与群の方がプラセボ投与群に対して有害事象を理由とした中止率が有意に高かった (p=0.024).

表 2.7.6.5.8-19　試験中止の原因となった有害事象一覧

	プラセボ群 (n=139)		デュロキセチン 60 mg 投与群 (n=128)		合計 (n=267)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
途中中止例の合計	6	4.3	16	12.5	22	8.2
傾眠	2	1.4	2	1.6	4	1.5
無力症	0	0.0	2	1.6	2	0.7
悪心	1	0.7	1	0.8	2	0.7
異常歩行	1	0.7	0	0.0	1	0.4
食欲不振	0	0.0	1	0.8	1	0.4
無オルガスム症	0	0.0	1	0.8	1	0.4
不安	0	0.0	1	0.8	1	0.4
胆石症	0	0.0	1	0.8	1	0.4
呼吸困難	0	0.0	1	0.8	1	0.4
頭痛	0	0.0	1	0.8	1	0.4
高血圧	0	0.0	1	0.8	1	0.4
インポテンス	0	0.0	1	0.8	1	0.4
不眠症	0	0.0	1	0.8	1	0.4
発疹	0	0.0	1	0.8	1	0.4
失神	0	0.0	1	0.8	1	0.4
予定外妊娠	1	0.7	0	0.0	1	0.4
嘔吐	1	0.7	0	0.0	1	0.4

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン

本試験において実施された生化学的検査項目について，ベースラインから最終時点までの平均変化量の差がプラセボ投与群，デュロキセチン 60 mg 投与群の両群間で有意な差がみられた項目は，ALP と尿酸であった (それぞれ p=0.041 及び p=0.032). プラセボ投与群はデュロキセチン 60 mg 投与群に比べて，ALP では微減，尿酸では微増を示したが，どちらも臨床的に問題となるものではなかった．肝酵素値のうち，AST，ALT 及び GGT に関し，基準値の上限の 3 倍を超える異常値を示した症例がデュロキセチン 60 mg 投与群に 1 例みられた．

血液学的検査について，ベースラインから最終時点までの平均変化量の差がプラセボ投与群，デュロキセチン 60 mg 投与群の両投与群間で有意な差がみられた項目は好酸球数と血小板数であった (それぞれ p=0.008 及び p=0.036).

バイタルサインのうち，平均変化量についてプラセボ投与群，デュロキセチン 60 mg 投与群の両群間で有意な差がみられた項目は心拍数 (p=0.022)であり小さな増加を示した．体重，収縮期血圧，拡張期血圧の変化量については，両投与群間で有意な差はみられなかった．

2.7.6.5.8.3 結論

本試験の結果，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群と比較して，有効性の主要評価項目である HAM-D17 合計評点について，有意な改善がみられた．

安全性に関し，プラセボ投与群と比較して，デュロキセチン 60 mg 投与群において有意に高く発現した有害事象は，悪心，口内乾燥，便秘，浮動性めまいであった．なお，本試験中に死亡した患者はみられなかった．重篤有害事象は 2 例 2 件発現し，いずれもデュロキセチン 60 mg 投与群の患者において発現したものであったが，ともにデュロキセチンとの因果関係はなしと判定された．

以上の結果，デュロキセチンを 9 週間にわたり 1 日 1 回 60 mg で投与することにより，DSM-IV の定義による大うつ病の治療に対して有効であることを示している. 本試験において，デュロキセチンは 1 日 1 回 60 mg の固定用量で安全に投与され, 十分な忍容性が認められた．

2.7.6.5.9 第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4a)

添付資料 5.3.5.1-09

2.7.6.5.9.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.9-1 に示す.

表 2.7.6.5.9-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4a) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAYa
目　　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (40 mg 及び 60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチンを比較対照として検討することとした. さらに, 26 週間の継続投与を行い長期投与時の有効性と安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上であり, かつ 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症　例　数	計画例数：薬剤割付前症例数 356 例を以下の 4 群に割付けることとした. デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　：89 症例 デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群　：89 症例 パロキセチン　20 mg 1 日 1 回投与群　：89 症例 プラセボ投与群　：89 症例 実施例数：薬剤割付症例数 367 例 デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　：95 症例 デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群　：93 症例 パロキセチン　20 mg 1 日 1 回投与群　：86 症例 プラセボ投与群　：93 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目であるHAM-D17の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン60 mg 1日2回投与群の差「3.25」を83%の検出力で検出する為に必要な症例数を1群80例, 計320例とした. この場合, 標準偏差を7, 有意水準を0.05として両側検定を行うものとした. エントリーした症例のうち, 有効性評価対象例となる症例数を90%と想定, 割付前症例数を1群89例, 計356例とした. 更に, 本試験と同一内容で別途実施している治験計画書番号F1J-MC-HMAY (Study Group B) の試験結果と併合することで, パロキセチン20 mg 1日1回投与群に対するデュロキセチン60 mg 1日2回投与群の非劣性を80%の検出力で検出できる症例数に相当する (HAM-D17の合計評点のベースラインからの平均変化量について, 非劣性マージンを2.2, 信頼区間を片側97.5%として非劣性を検討する場合).
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：パロキセチンとして 20 mg 含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (5～9 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (9 週間)：プラセボ期 (1 週間) と急性期治療期 (8 週間) から構成され, すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. プラセボ期 (1 週間) 全症例に対して二重盲検下で 1 週間のプラセボ投与を行い, Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割付を実施した.

表 2.7.6.5.9-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4a) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>①デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群
投与方法 : デュロキセチンとして，1 回 20 mg 1 日 2 回 (1 日量 40 mg) より開始し 3 日間投与，その後 1 回 40 mg 1 日 2 回 (1 日量 80 mg) の投与を行った.
②デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群
投与方法 : デュロキセチンとして，1 回 20 mg 1 日 2 回 (1 日量 40 mg) より開始し 3 日間投与，その後，1 回 40 mg 1 日 2 回 (1 日量 80 mg) へ増量し 3 日間投与した後，1 回 60 mg 1 日 2 回 (1 日量 120 mg) の投与を行った.
③パロキセチン投与群
投与方法 : パロキセチンとして，1 日 1 回 20 mg の投与を行った.
④プラセボ投与群
投与方法 : プラセボの投与を行った.
急性期治療期 (8 週間)
割付けられた薬剤にて 8 週間 (Visit 4～Visit 8) の観察を実施した.
第 3 期 (28 週間) : 継続治療期 (26 週間) とプラセボ期 (2 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした.
継続治療期 (26 週間)
割付けられた薬剤にて 26 週間 (Visit 9～Visit 15) の観察を実施する.
ただし，Visit 8 における HAM-D17 合計評点がベースラインから少なくとも 30%以上減少した症例に限り本期へ移行出来るものとした.
プラセボ期 (2 週間)
継続治療期のすべての症例に対してプラセボの投与へ切り替え，2 週間の観察を実施した (Visit 16).</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 37 週間 (治験期間として 38 週間，実薬投与期間として 34 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="6">第 2 期</td><td colspan="2">第 3 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td><td>プラセボ期</td><td colspan="5">急性期治療期</td><td>継続治療期</td><td>プラセボ期</td><td></td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9-15</td><td>16</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過(週)</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>13-35</td><td>37</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[b]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[c]</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ASEX</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SSI</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[b]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[b]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Health Care Resource Utilization Scale</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td colspan="11">a:Visit 14 のみ実施，b:Visit 11 及び 14 のみ実施，c:Visit 11，14 及び 15 のみ実施</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.9-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4a) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性： 主要評価項目は HAM-D17 合計評点とした. 副次的評価項目は HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) とした．その他の副次的評価項目は HAM-D17 副次評点及び各項目，モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS)，CGI-重症度，PGI-改善度，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A：Hamilton Anxiety Rating Scale)，身体症状項目 (SSI)，疼痛に対する多角的評価 (VAS) とした．シーハン機能障害評価尺度 (SDS：Sheehan Disability Scale) 及び医療資源利用尺度コストも健康状態に関する解析に含めた. 2. 安全性： 試験中止率，治験薬投与中に発現した有害事象，試験中止の原因となった有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図 (ECG)，アリゾナ性経験尺度 (ASEX) に関するデータ収集と報告により安全性を評価した.
検定・解析方法	有効性及び安全性について特に規定がない限り，ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った．治療効果については両側有意水準 0.05 で評価した．多重比較に対する多重性の調整は実施しなかった．個々の項目からすべての合計評点を計算する際，個々の項目の一部が欠測している場合は，対応する合計評点も欠測とした．連続値で観測される有効性データは，尤度に基づく反復測定データの解析法により解析した. なお，統計学的解析上，ベースライン時及びベースライン後 (Visit 4～Visit 8) に 1 つ以上の HAM-D17 合計評点が得られた無作為化患者が 8 例未満の治験実施施設をまとめて単一施設として取り扱った．この取り扱いを行った上で，単一施設として無作為化患者数の合計が 8 例に満たない場合，当該症例を症例の摘出が最も少なか施設の症例として組み入れることとした.
医療機関数	[redacted] 他 合計21医療機関
治 験 期 間	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
実施国	ハンガリー共和国 (10 施設)，クロアチア共和国 (3 施設)，ルーマニア (3 施設)，ブルガリア共和国 (2 施設)，ポーランド共和国 (1 施設)，ロシア連邦 (1 施設)，スロバキア共和国 (1 施設)

2.7.6.5.9.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びその構成を第 1 期と第 2 期について図 2.7.6.5.9-1 に，第 3 期については図 2.7.6.5.9-2 に示す.

第 1 期において 440 例がスクリーニング対象となった．選択・除外基準を満たし治験薬の割付を受けた症例は 367 例であり，その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 95 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 93 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 86 例，プラセボ投与群 93 例であった．第 2 期の急性期治療期を完遂した症例は 318 例であり，その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 83 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 84 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 76 例，プラセボ投与群 75 例であった.

第 2 期の Visit 8 における HAM-D17 合計評点がベースラインから少なくとも 30%以上減少し，第 3 期の継続治療期へ移行した症例は 273 例であり，その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 70 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 75 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 70 例，プラセボ投与群 58 例であった.

第 3 期の継続治療期を完遂した症例は 222 例であり, その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 60 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 62 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 61 例，プラセボ投与群 39 例であった.

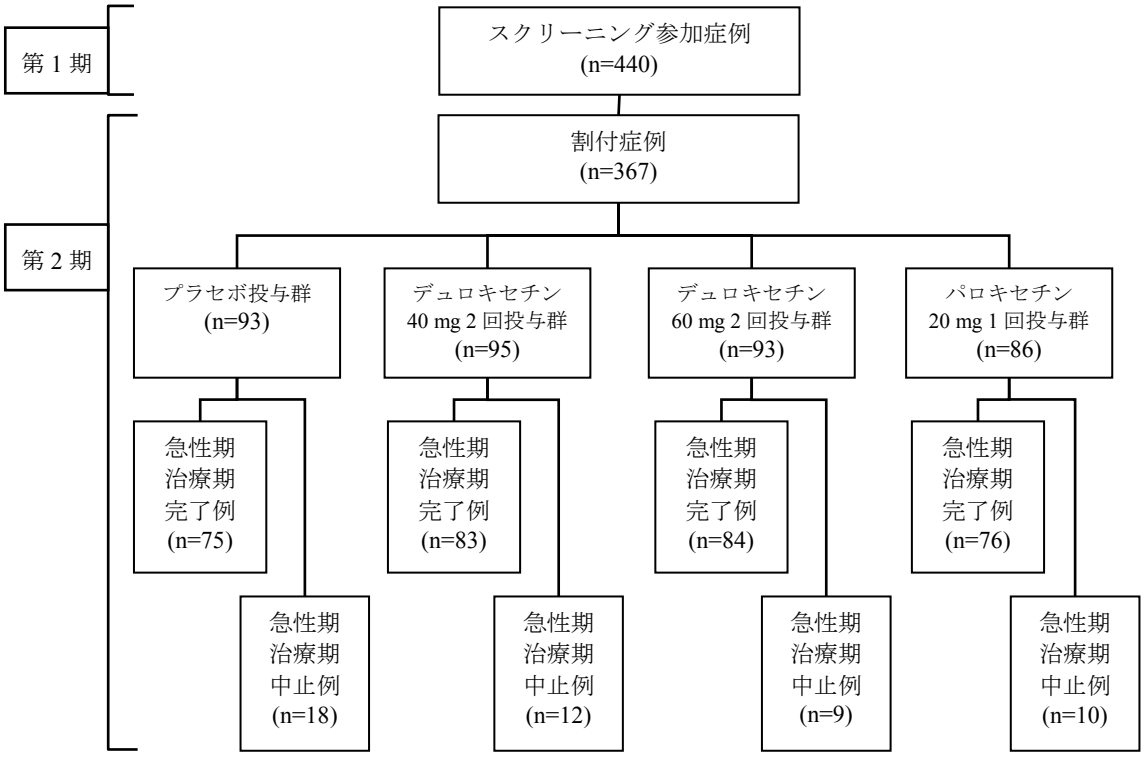


図 2.7.6.5.9-1　症例の構成 (第 1 期～第 2 期)

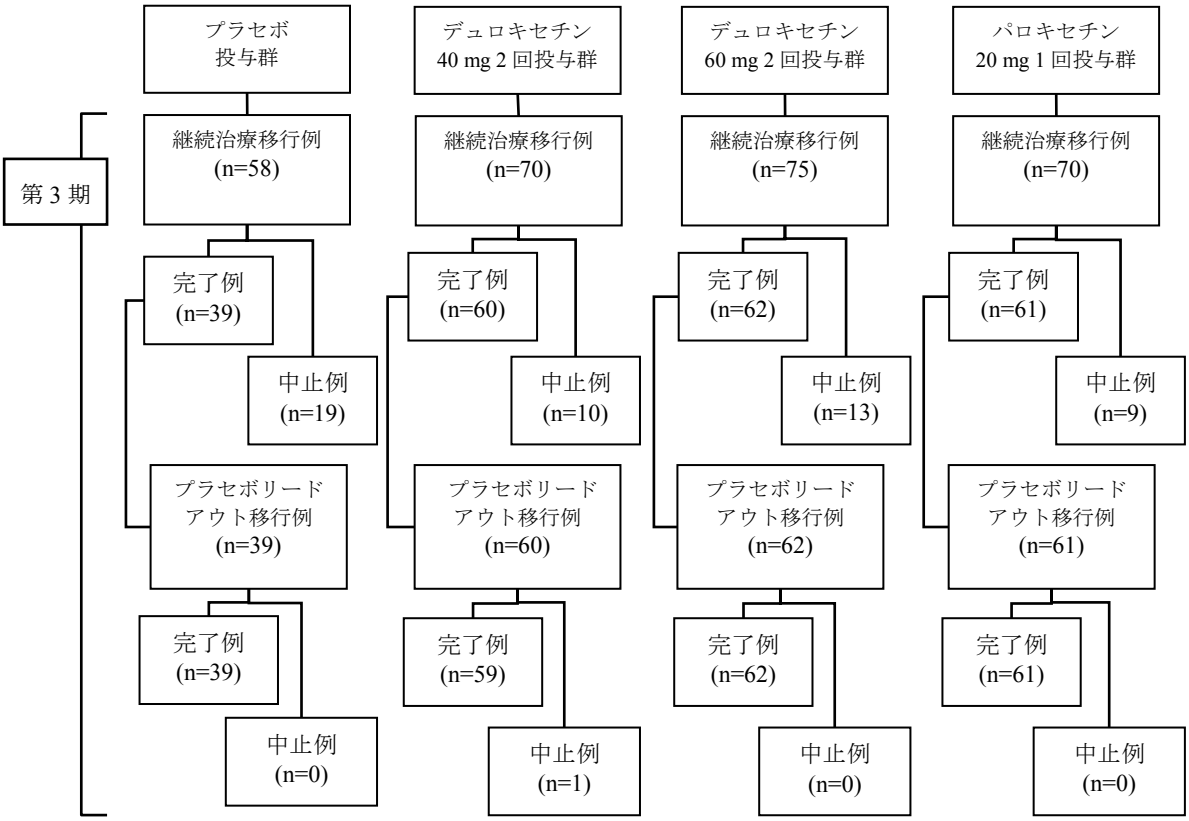


図 2.7.6.5.9-2　症例の構成 (第 3 期)

第 2 期の急性期治療期 (Visit 4～Visit 8) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.9-2 に示す.

表 2.7.6.5.9-2　試験中止症例の内訳 (急性期治療期)

中止理由	DLX40 mg 2 回投与群 (n=95)		DLX60 mg 2 回投与群 (n=93)		プラセボ 投与群 (n=93)		PAR20 mg 1 回投与群 (n=86)		合計 (n=367)		プラセボ 対 DLX60 mg 2 回投与群
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	P 値*
効果不十分	3	3.2	2	2.2	7	7.5	1	1.2	13	3.5	0.169
有害事象	4	4.2	3	3.2	3	3.2	3	3.5	13	3.5	1.00
同意撤回	4	4.2	3	3.2	2	2.2	3	3.5	12	3.3	1.00
フォローアップ不能	0	0.0	0	0.0	2	2.2	3	3.5	5	1.4	---
プロトコール違反	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	0.54	---
治験依頼者の判断	1	1.1	0	0.0	3	3.2	0	0.0	4	1.1	---
中止例総数	12	13	9	9.7	18	19	10	12	49	13	0.095

*: p 値は Fisher の正確検定で算出

第 2 期の急性期治療期における本試験の中止率 (中止例総数) について上記の 4 投与群間で比較したところ，プラセボ投与群はデュロキセチン 60 mg 2 回投与群に対して約 2 倍高いもので

あった．有害事象が原因となって中止した場合の中止率については 4 群間で同様なものであったが，効果不十分が原因となって中止した場合の中止率はプラセボ投与群が最も高いものであった．

なお，中止理由ごとに投与群間で中止率を比較した結果，有意な差がみられた中止理由はなかった．

次に第3期の継続治療期 (Visit 9～Visit 15) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.9-3 に示す．

表 2.7.6.5.9-3　試験中止症例の内訳 (継続治療期)

中止理由	DLX40 mg 2 回投与群 (n=70)		DLX60 mg 2 回投与群 (n=75)		プラセボ 投与群 (n=58)		PAR20 mg 1 回投与群 (n=70)		合計 (n=273)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
効果不十分	0	0.0	1	1.3	9	15.5	1	1.4	11	4.0
有害事象	2	2.9	4	5.3	3	5.2	2	2.9	11	4.0
同意撤回	3	4.3	1	1.3	2	3.4	1	1.4	7	2.6
フォローアップ不能	0	0.0	2	2.7	2	3.4	1	1.4	5	1.8
プロトコール違反	0	0.0	1	1.3	2	3.4	0	0.0	3	1.1
担当医師の判断	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4
死亡	1	1.4	1	1.3	1	1.7	0	0.0	3	1.1
期待効果充足(被験者)	3	4.3	2	2.7	0	0.0	4	5.7	9	3.3
期待効果充足 (被験者及び担当医師)	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4
中止例総数	10	14.3	13	17.3	19	32.8	9	12.9	51	18.7

第3期の継続治療期における本試験の中止率 (中止例総数) について上記の4投与群間で比較したところ，有害事象が原因となって中止した場合の中止率については 4 群間で同様なものであったが，効果不十分が原因となって中止した場合の中止率はプラセボ投与群が他の実薬群に比べて明らかに高いものであった．

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat Population (ITT) 解析対象集団，すなわち第 2 期における割付後治験薬の投与を受けた症例 (計 367 例) から構成されるものとした．

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 367 例の背景因子を表 2.7.6.5.9-4 に示す．

性別及び年齢は, 男性 100 名, 女性 267 名, 平均年齢 43.40 歳 (中央値 45.29, 19.32～74.42) 歳, 平均身長 167.74 cm (中央値 166.00，144.00～201.00)，平均体重 70.59 kg (中央値 70.00，37.00～131.00) であった．

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長及び体重について有意差はみられなかった．

表 2.7.6.5.9-4　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ投与群 (n=93)		DLX40 mg 2 回投与群 (n=95)		DLX60 mg 2 回投与群 (n=93)		PAR20 mg 1 回投与群 (n=86)		合計 (n=367)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	白人	93	100	95	100	92	98.9	86	100	366	99.7
	その他	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
年齢	平均値	43.67		43.09		44.72		42.00		43.40	
	中央値	45.26		45.32		46.10		44.32		45.29	
	標準偏差	12.16		11.14		10.71		10.58		11.17	
	最小値	19.75		19.32		20.90		21.25		19.32	
	最大値	74.42		64.46		74.38		61.94		74.42	
性別	女性	69	74.2	70	73.7	70	75.3	58	67.4	267	72.8
	男性	24	25.8	25	26.3	23	24.7	28	32.6	100	27.2
身長	平均値	167.05		168.44		167.24		168.23		167.74	
	中央値	165.00		168.00		167.00		166.50		166.00	
	標準偏差	9.59		9.04		8.57		9.11		9.07	
	最小値	150.00		153.00		144.00		153.00		144.00	
	最大値	194.00		189.00		190.00		201.00		201.00	
体重	平均値	68.02		70.95		72.96		70.43		70.59	
	中央値	68.00		70.00		69.00		70.00		70.00	
	標準偏差	14.90		14.84		17.99		14.97		15.78	
	最小値	45.00		37.00		44.00		45.00		37.00	
	最大値	103.00		122.00		131.00		125.00		131.00	

(3)　有効性

本試験におけるベースライン値には Visit 1 から Visit 3 に観察された欠測のない評価値の中で Visit 3 若しくはそれに最も近い値を用い，最終時点の値には Visit 4 から Visit 8 に観察された欠測のない評価値の中で Visit 3 から最も離れた値を用いた.

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

本試験の主要評価は, デュロキセチン 60 mg 2 回投与群のプラセボ投与群に対する Visit 8 における HAM-D17 合計評点のベースラインからの変化量について反復測定データの解析法によって検討することである. ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから各 Visit までの平均変化量について，反復測定データの解析の結果を表 2.7.6.5.9-5 に，更に最小二乗法による平均変化量を Visit ごとに示したものを図 2.7.6.5.9-3 に示す.

最小二乗法による平均変化量について，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群は Visit 6 から Visit 8 の間，プラセボ投与群に対して有意な変化を示した．また，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群は Visit 7 から Visit 8 の間，プラセボ投与群に対して有意な変化を示した．デュロキセチン投与群は Visit 7 と Visit 8 において用量依存的に平均変化量が大きくなる傾向がみられた.

表 2.7.6.5.9-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (反復測定データの解析)

Visit		評価例数	最小二乗法による平均値	最小二乗法による平均変化量	p 値		
					対①	対②	対③
4	①プラセボ投与群	93	18.04	-1.98			
	②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	18.58	-1.45	0.207		
	③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	18.21	-1.82	0.697	0.382	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	18.18	-1.85	0.754	0.358	0.946
5	①プラセボ投与群	92	15.44	-4.58			
	②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	90	15.59	-4.43	0.803		
	③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	89	14.96	-5.07	0.416	0.290	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	82	14.88	-5.15	0.357	0.246	0.900
6	①プラセボ投与群	90	13.65	-6.37			
	②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	88	13.16	-6.86	0.479		
	③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	87	11.42	-8.60	0.001	0.012	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	80	12.04	-7.98	0.023	0.114	0.384
7	①プラセボ投与群	84	12.36	-7.67			
	②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	85	10.61	-9.41	0.013		
	③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	86	9.01	-11.02	<0.001	0.022	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	77	9.88	-10.14	<0.001	0.309	0.224
8	①プラセボ投与群	76	11.25	-8.78			
	②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	85	9.02	-11.01	0.001		
	③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	84	7.94	-12.08	<0.001	0.122	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	76	8.35	-11.68	<0.001	0.347	0.569

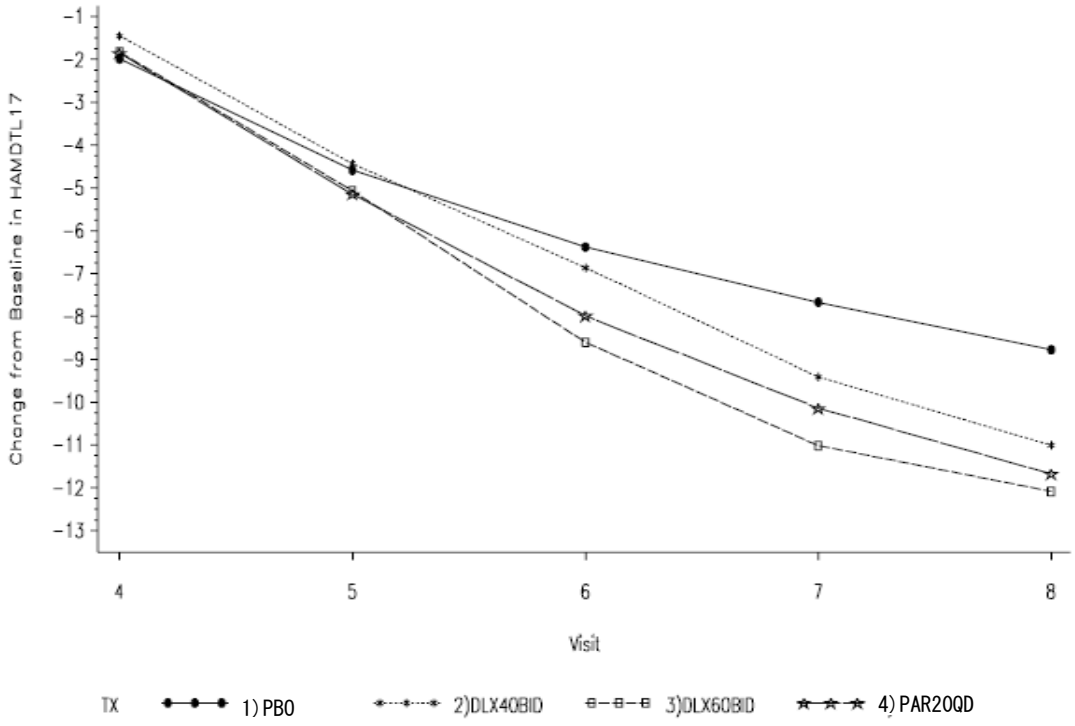


図 2.7.6.5.9-3　HAM-D17 合計評点平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(B) 副次評価項目

(a) HAM-D17 合計評点の平均変化量

ITT 解析対象集団における第 2 期の急性期治療期の HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-6，平均変化量の最小二乗法による解析を表 2.7.6.5.9-7 に示す.

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群の平均変化量はプラセボ投与群に対して有意な差が認められた (p=0.007, p≤0.001，p=0.001).

表 2.7.6.5.9-6 急性期治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ 投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群
		n=93	n=93	n=93	n=85
ベースライン	平均値	19.86	19.88	20.17	20.26
	標準偏差	3.58	3.54	3.41	4.14
	中央値	20.0	20.0	20.0	20.0
	最小値	10.0	13.0	13.0	12.0
	最大値	28.0	33.0	30.0	33.0
最終時点	平均値	11.75	9.60	8.85	9.20
	標準偏差	6.21	5.85	6.22	6.20
	中央値	11.0	8.0	7.0	8.0
	最小値	1.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	31.0	26.0	28.0	27.0
変化量	平均値	-8.11	-10.28	-11.32	-11.06
	標準偏差	5.26	5.78	6.29	5.93
	中央値	-9.0	-11.0	-12.0	-12.0
	最小値	-17.0	-21.0	-28.0	-24.0
	最大値	6.0	4.0	9.0	13.0
	最小二乗法 による平均値	-8.07	-10.22	-11.06	-10.83

表 2.7.6.5.9-7 急性期治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法 よる平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－プラセボ投与群	-2.15	(-3.73，-0.58)	0.007
デュロキセチン 60 mg 2 回投与群－プラセボ投与群	-2.99	(-4.56，-1.41)	<0.001
パロキセチン 20 mg 1 回投与群－プラセボ投与群	-2.76	(-4.37，-1.15)	0.001
デュロキセチン 60 mg 2 回投与群－デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	-0.83	(-2.40，0.74)	0.297
デュロキセチン 40 mg 2 回投与群－パロキセチン 20 mg 1 回投与群	0.61	(-1.00，2.22)	0.458
デュロキセチン 60 mg 2 回投与群－パロキセチン 20 mg 1 回投与群	-0.22	(-1.83，1.38)	0.784

第 3 期の継続治療期の HAM-D17 合計評点について，Visit 8 おける評価値をベースラインとして各 Visit 及び最終時点における平均変化量を表 2.7.6.5.9-8 に示す.

最終時点におけるデュロキセチン 40 mg 2 回投与群, デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群の平均変化量は有意なもの (p<0.001, p<0.001, p<0.001) で

あったが，プラセボ投与群は有意な差はみられなかった (p=0.187).

表 2.7.6.5.9-8　継続治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量

Visit		プラセボ投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群
ベースライン (Visit 8)	評価例数	58	70	75	70
	平均値	8.66	7.34	6.79	7.07
	標準偏差	3.57	3.32	3.63	3.81
	変化量	---	---	---	---
9	評価例数	58	70	74	70
	平均値	7.98	6.03	5.61	6.00
	標準偏差	4.68	3.78	3.59	3.76
	変化量	-0.67	-1.31	-1.22	-1.07
10	評価例数	57	70	71	69
	平均値	7.33	5.34	5.07	5.16
	標準偏差	4.67	4.12	3.96	3.76
	変化量	-1.28	-2.00	-1.86	-1.84
11	評価例数	55	69	68	68
	平均値	7.24	4.59	4.50	4.81
	標準偏差	5.10	3.42	3.44	4.25
	変化量	-1.31	-2.58	-2.46	-2.16
12	評価例数	45	68	66	65
	平均値	6.13	4.15	4.09	3.91
	標準偏差	4.30	3.70	3.86	3.66
	変化量	-2.31	-2.93	-2.80	-3.15
13	評価例数	44	64	63	64
	平均値	5.39	3.59	3.81	4.20
	標準偏差	4.86	3.29	3.43	4.43
	変化量	-2.98	-3.55	-3.00	-2.94
14	評価例数	41	61	62	63
	平均値	5.59	3.54	3.37	4.19
	標準偏差	5.17	3.44	3.18	4.28
	変化量	-2.93	-3.59	-3.40	-2.98
15	評価例数	39	60	62	61
	平均値	5.13	3.25	3.13	4.02
	標準偏差	4.33	3.29	3.44	4.28
	変化量	-3.26	-3.85	-3.65	-3.18
最終時点	評価例数	58	70	74	70
	平均値	7.62	3.96	3.91	4.23
	標準偏差	6.14	4.69	4.48	4.65
	変化量	-1.03	-3.39	-2.92	-2.84

長期投与時の薬効持続を検討するため，第 3 期の継続治療期の HAM-D17 合計評点に基づく経時推移を Kaplan-Meier 法にて推定した．第 2 期の急性期治療期のベースラインにおける合計評点を基準に，第 3 期の継続治療期の HAM-D17 合計評点が無効とするボーダーライン (ベースラインの合計評点から 30%未満の減少となる評点) に至るまでの期間について図 2.7.6.5.9-4 に示す.

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な薬効持続がみられた (ログランク検

定 : p=0.0016，p=0.0175，p=0.0017，Wilcoxon 検定 : p=0.0031，p=0.0228，p=0.0028)．なお，実薬群間で有意な差はみられなかった．

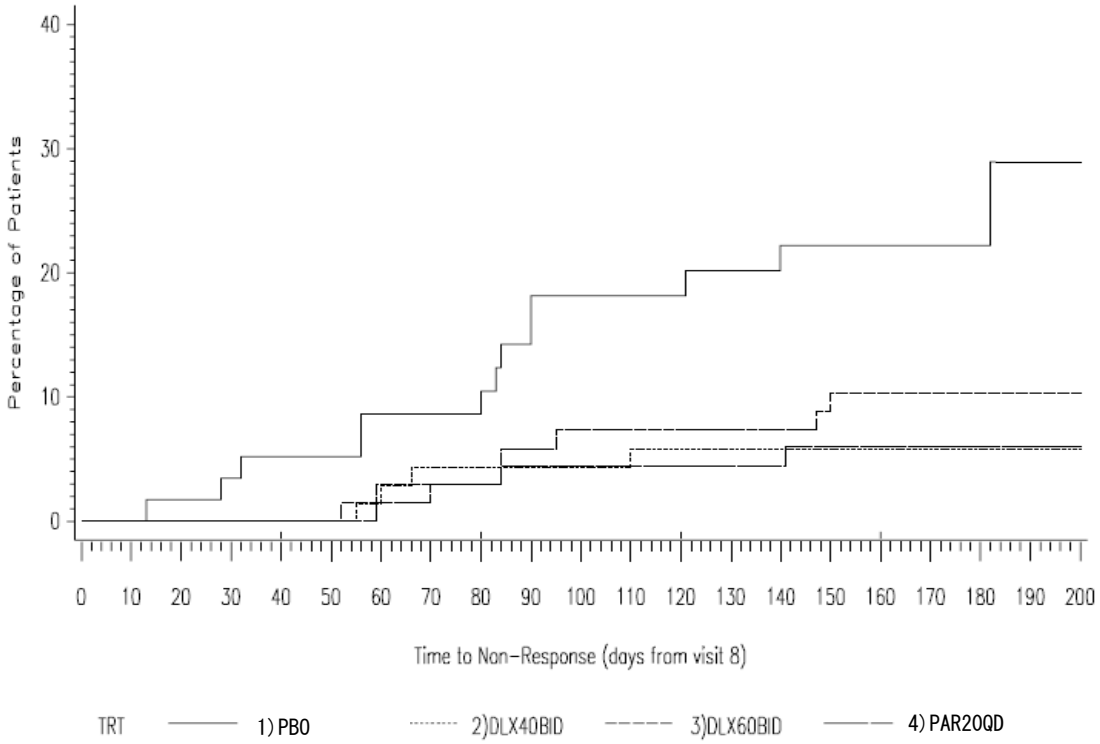


図 2.7.6.5.9-4　Kaplan-Meier 法による継続治療期 HAM-D17 合計評点の経時推移

(b)　反応率と寛解率

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.9-9 及び表 2.7.6.5.9-10 に示す．

最終時点における反応率はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 65% (60/93 例)，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 71% (66/93 例)，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 74% (63/85 例) 及びプラセボ投与群 44% (41/93 例) であり , デュロキセチン両投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意に反応率が高いものであった (デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 p=0.008，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 p<0.001，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 p<0.001)．

寛解率はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 46% (43/93 例)，60 mg 2 回投与群 52% (48/93 例)，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 44% (37/85 例) 及びプラセボ投与群 30% (28/93 例) であり，デュロキセチン両投与群はプラセボ投与群に対して有意に寛解率が高いものであった (デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 p=0.034, デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 p=0.004)．

表 2.7.6.5.9-9　反応率 (急性期治療期)

	評価例数	反応率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	44% (41/93)			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	65% (60/93)	0.008		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	71% (66/93)	<0.001	0.433	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	74% (63/85)	<0.001	0.195	0.737

表 2.7.6.5.9-10　寛解率 (急性期治療期)

	評価例数	寛解率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	30% (28/93)			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	46% (43/93)	0.034		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	52% (48/93)	0.004	0.558	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	44% (37/85)	0.086	0.764	0.297

(c)　HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety，Core Factor，Maier，Retardation，Sleep) のうち，Core Factor に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量について各投与群の統計量を表 2.7.6.5.9-11 に示す.

副次評点 5 項目のうち，Anxiety，Core Factor，Maier 及び Retardation については，デュロキセチン両投与群及びパロキセチン投与群共にプラセボ投与群に対し有意な改善を示した．Sleep については，デュロキセチン両投与群及びパロキセチン投与群共にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.9-11　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量 (急性期治療期)

	投与群	症例数	ベースライン値		変化量		最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		対①	対②	対③
Core Factor	①プラセボ投与群	93	7.11	1.89	-3.24	2.28	-3.32			
	②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	7.40	2.13	-4.30	2.40	-4.23	0.005		
	③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	7.22	2.08	-4.53	2.61	-4.55	<0.001	0.316	
	④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	7.49	2.09	-4.69	2.54	-4.58	<0.001	0.289	0.934

(d)　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-12 に示す.

ベースラインからの変化量について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 60 mg 2 回投与群共にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった (p=0.063, p=0.086) が，パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な低下がみられた (p=0.035).

表 2.7.6.5.9-12　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	-5.31	26.98	-3.0	-68.0	100.0	-6.46			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	-11.17	29.37	-9.0	-94.0	69.0	-12.53	0.063		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	-12.22	28.81	-9.0	-100.0	79.0	-12.06	0.086	0.885	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-16.04	25.72	-15.0	-100.0	82.0	-13.53	0.035	0.766	0.660

(e)　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-13 に示す.

ベースラインからの変化量について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 60 mg 2 回投与群共にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった (p=0.062, p=0.727) が，パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な低下がみられた (p=0.031).

表 2.7.6.5.9-13　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	-6.17	26.39	0.0	-82.0	91.0	-7.13			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	-13.29	28.42	-8.0	-97.0	72.0	-13.07	0.062		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	-5.43	27.27	-1.0	-70.0	90.0	-8.24	0.727	0.130	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-17.72	25.03	-14.0	-88.0	88.0	-14.20	0.031	0.729	0.071

(f)　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-14 に示す.

ベースラインからの変化量について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な低下がみられた (p=0.046，p=0.016) が，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった (p=0.060).

表 2.7.6.5.9-14　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	-3.24	21.51	-1.0	-50.0	89.0	-3.12			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	-8.25	24.57	-4.0	-75.0	94.0	-8.71	0.046		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	-6.98	20.29	-1.0	-67.0	59.0	-8.38	0.060	0.907	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-11.27	21.47	-9.0	-60.0	81.0	-10.00	0.016	0.651	0.572

(g)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-15 に示す.

ベースラインからの変化量について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な低下がみられた (p=0.031) が，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群共にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった (p=0.054，p=0.077).

表 2.7.6.5.9-15　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	-0.04	20.00	0.0	-45.0	87.0	-1.66			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	-7.68	20.72	-2.0	-91.0	69.0	-7.26	0.031		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	-6.65	23.69	-1.0	-81.0	77.0	-6.66	0.054	0.816	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-9.11	21.22	-4.0	-66.0	76.0	-6.40	0.077	0.746	0.922

(h)　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-16 に示す.

ベースラインからの変化量について，パロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な低下がみられた (p=0.011) が，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及び 60 mg 2 回投与群共にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった (p=0.075，p=0.084).

表 2.7.6.5.9-16　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	-7.25	25.48	-3.0	-80.0	65.0	-7.71			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	-11/83	26.96	-10.0	-87.0	72.0	-13.48	0.075		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	-13.59	29.59	-10.0	-100.0	67.0	-13.31	0.084	0.956	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-18.93	25.60	-17.0	-100.0	93.0	-16.17	0.011	0.421	0.389

(i)　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.9-17 に示す.

ベースラインからの変化量について，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群共にプラセボ投与群に対して有意な低下がみられた (p=0.025, p=0.043) が，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった (p=0.098).

表 2.7.6.5.9-17　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	症例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	93	-6.39	24.41	-4.0	-98.0	61.0	-6.63			
②デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	93	-12.26	28.50	-11.0	-78.0	86.0	-13.84	0.025		
③デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	93	-11.95	28.26	-7.0	-100.0	71.0	-11.95	0.098	0.554	
④パロキセチン 20 mg 1 回投与群	85	-15.75	24.55	-16.0	-81.0	93.0	-13.29	0.043	0.869	0.681

(j)　パロキセチンとの非劣性の検討

本試験では，本試験と同一の内容で実施した試験 [治験実施計画書番号　F1J-MC-HMAY (Study Group B) 2.7.6.5.10 項参照]の結果との併合解析により，デュロキセチン 60 mg 2 回投

与群とパロキセチン 20 mg 1 回投与群との非劣性の検討を行った．検討に際しては，第 2 期の急性期治療期の最終時点における HAM-D17 合計評点の平均値を用い，解析対象集団としては per-protocol 解析対象集団 (割付後少なくとも 4 週間の治験薬投与を受け，規定の服薬状況を満たし重大なプロトコール違反がみられなかった症例から構成される集団) を主要なものとし，ITT 解析対象集団と副次的なものとした．

表 2.7.6.5.9-18 に二試験の併合解析結果と本試験 (Study Group A) の非劣性検定の結果を示す．なお，Study Group B 単独の結果は当該試験においてプラセボ投与群に対するパロキセチン投与群の優越性が示されなかったため本表へ掲載しなかった．

表 2.7.6.5.9-18　非劣性に関する検定結果

試験群	解析対象	解析方法	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 対 パロキセチン 20 mg 1 回投与群		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 対 パロキセチン 20 mg 1 回投与群		パロキセチンのプラセボに対する絶対利得の半分値に基づく非劣性マージン
			最小二乗法による平均値の差 (DLX-PAR)	片側 97.5%信頼区間の上限	最小二乗法による平均値の差 (DLX-PAR)	片側 97.5%信頼区間の上限	
A and B	ITT	MMRM	-0.49	0.47	0.16	1.13	0.98
		MC	-0.54	0.60	0.27	1.44	0.86
A and B	Per-Protocol	MMRM	-0.52	0.46	0.21	1.19	1.00
		MC	-0.82	0.24	0.19	1.26	1.12
A	ITT	MMRM	-0.40	0.99	0.67	2.07	1.45
		MC	-0.22	1.38	0.61	2.22	1.38
A	Per-Protocol	MMRM	-0.40	0.99	0.61	2.00	1.48
		MC	-0.43	1.02	0.44	1.89	1.57

A：Study Group A，B：Study Group B，MC：平均変化量の解析，MMRM：混合モデル反復測定データの解析

Per-protocol 解析対象集団において，非劣性マージンを 2.2 とした場合，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 40 mg 2 回投与群共に平均変化量の解析及び混合モデル反復測定データの解析のいずれの解析方法でもパロキセチン 20 mg 1 回投与群に対する非劣性が示された．更に，パロキセチンのプラセボに対する絶対的な利得の半分値に基づく非劣性マージンにおいても，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群はパロキセチン投与群に対する非劣性が示された．

(4)　安全性

(A)　曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬ごとの投与日数について，第 2 期を表 2.7.6.5.9-19 に，第 3 期を表 2.7.6.5.9-20 に示す．

第 2 期における平均投与日数はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 52.15 日，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で 52.65 日，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 52.13 日，プラセボ投与群で 52.01 日であった．投与日数に関して平均値及び中央値は各投与群間で同様なものであった．

第 3 期における平均投与日数はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 174.44 日，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で 163.81 日，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 172.86 日，プラセボ投

与群で 155.74 日であった．投与日数に関して平均値及び中央値は各投与群間で同様なものであった．

表 2.7.6.5.9-19　第 2 期の治験薬投与日数 (ITT)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
症例数	93	95	93	86	367
治験薬投与日数					
平均値	52.01	52.15	52.65	52.13	52.23
標準偏差	11.34	13.13	12.23	11.92	12.14
中央値	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00
最小値	7.00	5.00	2.00	4.00	2.00
最大値	69.00	67.00	62.00	65.00	69.00

表 2.7.6.5.9-20　第 3 期の治験薬投与日数 (ITT)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
症例数	58	70	75	70	273
治験薬投与日数					
平均値	155.74	174.44	163.81	172.86	167.14
標準偏差	44.84	28.09	46.04	33.45	39.18
中央値	181.00	182.00	182.00	182.00	182.00
最小値	13.00	66.00	26.00	28.00	13.00
最大値	202.00	203.00	207.00	203.00	207.00

(B)　有害事象

(a)　有害事象の発現頻度

第 2 期の急性期治療期において発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAE) とその頻度を表 2.7.6.5.9-21 に示す．

治験薬の割付が行われた 367 例のうち，170 例 (46.3%) の症例において有害事象が発現した．

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で頭痛，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で便秘，悪心，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で便秘，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で悪心がみられた．

プラセボ投与群に比べ発現頻度が有意に多い有害事象は，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群の場合は便秘，多汗，傾眠，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群の場合は便秘，パロキセチン 20 mg 1 回投与群の場合は便秘，多汗，傾眠であった．第 2 期の急性期治療で発現した有害事象の程度は軽度若しくは中等度のものが大部分であり，有害事象の程度が高度のものの発現率に関して各投与群で有意な差はみられなかった．

第 3 期の継続治療期において発現した有害事象 (TEAE) とその頻度を表 2.7.6.5.9-22 に示す．

当期に移行した 273 例のうち，108 例 (39.6%) の症例において有害事象が発現した．

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群及びデュロキセチン両投与群には該当する事象はなく，パロキセチン 20 mg 1 回投与群において頭痛がみられた.

第 3 期の継続治療期で発現した有害事象の程度は軽度若しくは中等度のものが大部分であった.

表 2.7.6.5.9-21　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=93	n=95	n=93	n=86	n=367
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	35 (37.6)	49 (51.6)	47 (50.5)	39 (45.3)	170 (46.3)
心臓障害					
(小計)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	2 (2.3)	8 (2.2)
動悸	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.4)
期外収縮 NOS	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
頻脈 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害					
(小計)	0 (0)	2 (2.1)	0 (0)	1 (1.2)	3 (0.8)
耳鳴	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (0.8)
眼の障害					
(小計)	0 (0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0)	2 (0.5)
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
硝子体混濁	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害					
(小計)	11 (11.8)	25 (26.3)	23 (24.7)	20 (23.3)	79 (21.5)
便秘	0 (0.0)	12 (12.6)	15 (16.1)	6 (7.0)	33 (9.0)
悪心	6 (6.5)	12 (12.6)	5 (5.4)	10 (11.6)	33 (9.0)
口内乾燥	2 (2.2)	3 (3.2)	8 (8.6)	6 (7.0)	19 (5.2)
下痢 NOS	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.2)	3 (3.5)	8 (2.2)
嘔吐 NOS	3 (3.2)	2 (2.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	7 (1.9)
上腹部痛	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.4)
消化不良	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (0.8)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.5)
歯痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹痛 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
おくび	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態					
(小計)	2 (2.2)	5 (5.3)	4 (4.3)	4 (4.7)	15 (4.1)
疲労	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)	5 (1.4)
脱力	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	5 (1.4)
冷感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.5)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
熱感および冷感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
疼痛 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
発熱	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.9-21　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=93	n=95	n=93	n=86	n=367
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
肝胆道系障害					
(小計)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.2)	2 (0.5)
胆道仙痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アルコール性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症					
(小計)	4 (4.3)	4 (4.2)	4 (4.3)	3 (3.5)	15 (4.1)
尿路感染 NOS	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	4 (1.1)
急性膀胱炎 NOS	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.8)
インフルエンザ	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
副鼻腔炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症					
(小計)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0)	4 (1.1)
上顆炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
擦過傷 NOS	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査					
(小計)	1 (1.1)	6 (6.3)	5 (5.4)	2 (2.3)	14 (3.8)
体重減少	0 (0.0)	4 (4.2)	3 (3.2)	0 (0.0)	7 (1.9)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.2)	4 (1.1)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心拍数増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
代謝および栄養障害					
(小計)	0 (0)	3 (3.2)	3 (3.2)	0 (0)	6 (1.6)
食欲減退 NOS	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.4)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害					
(小計)	9 (9.7)	7 (7.4)	4 (4.3)	4 (4.7)	24 (6.5)
背部痛	5 (5.4)	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	10 (2.7)
関節痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	4 (1.1)
筋痛	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (1.1)
筋攣縮	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
頚部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.5)
関節炎 NOS	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)					
(小計)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.3)
肺腺癌 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
転移 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
神経系障害					
(小計)	14 (15.1)	10 (10.5)	14 (15.1)	16 (18.6)	54 (14.7)
頭痛 NOS	12 (12.9)	5 (5.3)	5 (5.4)	4 (4.7)	26 (7.1)

表 2.7.6.5.9-21　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=93	n=95	n=93	n=86	n=367
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
傾眠	0 (0.0)	2 (2.1)	7 (7.5)	5 (5.8)	14 (3.8)
振戦	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.8)	9 (2.5)
浮動性めまい	2 (2.2)	4 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	8 (2.2)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (0.5)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋緊張低下	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
片頭痛 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
錯感覚	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害					
(小計)	15 (16.1)	8 (8.4)	11 (11.8)	12 (14.0)	46 (12.5)
不眠症	7 (7.5)	5 (5.3)	5 (5.4)	3 (3.5)	20 (5.4)
無オルガスム症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)	1 (1.2)	5 (1.4)
リビド消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	3 (0.8)
落ち着きのなさ	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (0.8)
激越	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.5)
不安	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
不安障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
初期不眠症	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
パニック発作	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
異常な夢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
活動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
失見当識	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
軽躁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
神経過敏	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪夢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
パニック障害 NOS	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神病性障害 NOS	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
睡眠障害 NOS	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害					
(小計)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	4 (1.1)
頻尿	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (0.8)
尿閉	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害					
(小計)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.5)	7 (1.9)
射精遅延	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.5)
勃起不全 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (0.5)
無月経 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
乳房障害 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
射精障害 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
自発陰茎勃起	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
(小計)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.3)	1 (1.2)	7 (1.9)
呼吸困難 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
咽頭炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.9-21　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=93	n=95	n=93	n=86	n=367
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害					
(小計)	1 (1.1)	6 (6.3)	9 (9.7)	6 (7.0)	22 (6.0)
多汗	0 (0.0)	4 (4.2)	8 (8.6)	5 (5.8)	17 (4.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
貧毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.3)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
乾癬	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
社会環境					
(小計)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	1 (0.3)
タバコ乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害					
(小計)	0 (0)	1 (1.1)	3 (3.2)	2 (2.3)	6 (1.6)
高血圧 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)	4 (1.1)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血圧 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.9-22　有害事象の発現頻度 (継続治療期)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=58	n=70	n=75	n=70	n=273
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	21 (36.2)	27 (38.6)	33 (44.0)	27 (38.6)	108 (39.6)
心臓障害					
(小計)	0	0	2 (2.7)	2 (2.9)	4 (1.5)
動悸	0	0	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (1.1)
洞性徐脈	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
先天性，家族性および遺伝性障害					
(小計)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
ジルベール症候群	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
耳および迷路障害					
(小計)	1 (1.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.9)	5 (1.8)
耳鳴	1 (1.7)	0	0	1 (1.4)	2 ((0.7)
回転性めまい	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (0.7)
耳痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
内分泌障害					
(小計)	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
高プロラクチン血症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
眼の障害					
(小計)	1 (1.7)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
上強膜炎 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
眼刺激	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.5.9-22　有害事象の発現頻度 (継続治療期) (続き)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=58	n=70	n=75	n=70	n=273
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
胃腸障害					
(小計)	8 (13.8)	6 (8.6)	8 (10.7)	6 (8.6)	28 (10.3)
下痢 NOS	1 (1.7)	1 (1.4)	3 (4.0)	2 (2.9)	7 (2.6)
便秘	0	2 (2.9)	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.5)
鼓腸	0	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.4)	4 (1.5)
悪心	1 (1.7)	0	1 (1.3)	2 (2.9)	4 (1.5)
上腹部痛	2 (3.4)	1 (1.4)	0	0	3 (1.1)
歯痛	1 (1.7)	0	2 (2.7)	0	3 (1.1)
腹痛 NOS	1 (1.7)	0	0	1 (1.4)	2 (0.7)
口内乾燥	1 (1.7)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
嘔吐 NOS	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (0.7)
口唇症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
胃炎 NOS	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態					
(小計)	0	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (4.3)	5 (1.8)
胸痛	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
胸部圧迫感	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
疲労	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
悪寒	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
脱力	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
肝胆道系障害					
(小計)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症					
(小計)	5 (8.6)	5 (7.1)	7 (9.3)	5 (7.1)	22 (8.1)
ウイルス感染 NOS	1 (1.7)	4 (5.7)	1 (1.3)	2 (2.9)	8 (2.9)
インフルエンザ	1 (1.7)	0	0	2 (2.9)	3 (1.1)
急性気管支炎 NOS	0	0	2 (2.7)	0	2 (0.7)
鼻咽頭炎	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	2 (0.7)
子宮頚管炎 NOS	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
急性膀胱炎 NOS	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
子宮内膜炎 NOS	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
丹毒	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
卵巣炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
中耳炎 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
耳下腺炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
肺炎 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
副鼻腔炎 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
歯膿瘍	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症					
(小計)	0	0	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (1.1)
鎖骨骨折	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
交通事故	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
頭皮損傷 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
外傷性胸部損傷 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
臨床検査					
(小計)	4 (6.9)	6 (8.6)	4 (5.3)	8 (11.4)	22 (8.1)
体重増加	0	2 (2.9)	1 (1.3)	5 (7.1)	8 (2.9)
体重減少	2 (3.4)	2 (2.9)	0	2 (2.9)	6 (2.2)

表 2.7.6.5.9-22　有害事象の発現頻度 (継続治療期) (続き)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=58	n=70	n=75	n=70	n=273
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
血中ビリルビン増加	1 (1.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	3 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.4)	2 (0.7)
心電図異常 T 波	0	0	2 (2.7)	0	2 (0.7)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
心電図 ST 部分異常	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害					
(小計)	2 (3.4)	0	0	1 (1.4)	3 (1.1)
食欲不振	2 (3.4)	0	0	0	2 (0.7)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
(小計)	3 (5.2)	2 (2.9)	3 (4.0)	5 (7.1)	13 (4.8)
背部痛	2 (3.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)	5 (1.8)
頚部痛	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	3 (1.1)
関節痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
関節炎 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
筋攣縮	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
筋痛	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
仙腸骨炎	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
神経系障害					
(小計)	1 (1.7)	4 (5.7)	5 (6.7)	12 (17.1)	22 (8.1)
頭痛 NOS	0	2 (2.9)	2 (2.7)	8 (11.4)	12 (4.4)
浮動性めまい	1 (1.7)	0	2 (2.7)	2 (2.9)	5 (1.8)
傾眠	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (0.7)
注意力障害	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
過眠症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
活動亢進	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
神経根炎 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
鎮静	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
振戦	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
妊娠，産褥および周産期の状態					
(小計)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
妊娠 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
精神障害					
(小計)	9 (15.5)	3 (4.3)	8 (10.7)	5 (7.1)	25 (9.2)
不眠症	5 (8.6)	2 (2.9)	2 (2.7)	3 (4.3)	12 (4.4)
不安	3 (5.2)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	6 (2.2)
易刺激性	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.9)	4 (1.5)
緊張	2 (3.4)	0	0	1 (1.4)	3 (1.1)
自殺既遂	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	2 (0.7)
リビドー減退	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (0.7)
異常な夢	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
無オルガスム症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
転換性障害	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
抑うつ気分	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
うつ病の増悪	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
多幸気分	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.5.9-22　有害事象の発現頻度 (継続治療期) (続き)

	PBO 投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=58	n=70	n=75	n=70	n=273
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
大うつ病 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
神経過敏	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害					
(小計)	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害					
(小計)	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.7)
月経困難症	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
勃起不全 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
(小計)	1 (1.7)	4 (5.7)	0	2 (2.9)	7 (2.6)
咳嗽	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
喉頭炎 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
鼻閉	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
非心原性肺水腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
咽頭炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
鼻炎 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
鼻漏	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害					
(小計)	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (0.7)
そう痒症 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
脂漏	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
多汗	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
社会環境					
(小計)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
義歯使用者	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
外科および内科処置					
(小計)	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
手術 NOS	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.4)
血管障害					
(小計)	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	2 (0.7)
高血圧 NOS	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	2 (0.7)

(C)　死亡例

本試験において，第 3 期の継続治療期に 3 例の死亡例がみられ，その内訳はデュロキセチン 60 mg 2 回投与群 1 例，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 1 例，プラセボ投与群 1 例であった．その詳細を表 2.7.6.5.9-23 に示す．

デュロキセチン 60 mg 2 回投与群でみられた死亡例 (被験者コード 143-5313, 23 歳女性) は，デュロキセチン服薬開始 82 日目に自殺既遂により死亡したものである．なお，治験担当医師による治験薬との因果関係は否定されていた．

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群でみられた死亡例 (被験者コード 148-5809, 44 歳女性) は，デュロキセチン服薬開始 216 日目に発現した非心原性肺水腫により死亡したものである．なお，治験担当医師による治験薬との因果関係は否定されていた．

プラセボ投与群でみられた死亡例 (被験者コード 154-6409，53 歳女性) は，プラセボ服薬開始 222 日目に自殺既遂により死亡したものである．なお，治験担当医師による治験薬との因果関係は否定されていた．

表 2.7.6.5.9-23　重篤有害事象 (死亡例)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
154-6409	53/女	プラセボ投与群	222 日	自殺既遂	高度	無	死亡
148-5809	44/女	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	216 日	非心原性肺水腫	高度	無	死亡
143-5313	23/女	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	82 日	自殺既遂	高度	無	死亡

(D)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 4 例 6 件であり，その詳細を表 2.7.6.5.9-24 に示す．4 例 6 件のうち 1 例 2 件については第 2 期の急性期治療期にて発現したものであり，第 3 期の継続治療期に発現したものは 3 例 4 件であった．治験薬投与後に発現したのは 2 例 5 件であった．なお，治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された．

表 2.7.6.5.9-24　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
154-6418	44/女	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	24 日	肺腺癌 NOS	高度	無	入院
			25 日	転移 NOS	高度	無	その他
118-2809	46/女	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	108 日	うつ病の増悪	高度	無	入院
118-2815	44/女	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	149 日	大うつ病 NOS	高度	無	入院
153-6314	63/男	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	185 日	鎖骨骨折	高度	無	入院
				交通事故	高度	無	

(E)　試験中止の原因となった有害事象

第 2 期の急性期治療期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 13 例であった．このうち，12 例は非重篤の事象により中止し，1 例が重篤有害事象によって中止した症例であった．

治験薬投与群ごとに試験中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.9-25 に示す．なお，各投与群間において有意な差はみられなかった．

表 2.7.6.5.9-25　試験中止の原因となった有害事象一覧 (急性期治療期)

	プラセボ群 (n=93)		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 (n=95)		デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 (n=93)		パロキセチン 20 mg 1 回投与群 (n=86)		合計 (n=367)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
途中中止例の合計	3	3.2	4	4.2	3	3.2	3	3.5	13	3.5
頭痛 NOS	0	0.0	1	1.1	2	2.2	1	1.2	4	1.1
腹部膨満	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	0.3
浮動性めまい	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
疲労	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.3
心拍数増加	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
不眠症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	0.3
肺腺癌 NOS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	0.3
悪心	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	0.3
精神病性障害 NOS	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
嘔吐 NOS	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	0.3

第 3 期の継続治療期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 14 例であった．このうち，8 例は非重篤の事象により中止し，6 例が重篤有害事象 (死亡例 3 例，その他 3 例) によって中止した症例であった．

治験薬投与群ごとに投与中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.9-26 に示す．

表 2.7.6.5.9-26　試験中止の原因となった有害事象一覧 (継続治療期)

	プラセボ群 (n=58)		デュロキセチン 40 mg 2 回投与群 (n=70)		デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 (n=75)		パロキセチン 20 mg 1 回投与群 (n=70)		合計 (n=273)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
途中中止例の合計	4	6.9	3	4.3	5	6.7	2	2.9	14	5.1
上腹部痛	1	1.7	1	1.4	0	0.0	0	0.0	2	0.7
不安	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7
自殺既遂	1	1.7	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	0.7
うつ病の増悪	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	0.4
頭痛 NOS	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	0.4
過眠症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.4
高血圧 NOS	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	0.4
大うつ病 NOS	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	0.4
非心原性肺水腫	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	0.4
妊娠 NOS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.4
トランスアミナーゼ上昇	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	0.4

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

(a)　第 2 期急性期治療期

第 1 期のベースラインから第 2 期の急性期治療期の最終時点において観察された評価値を用いて評価を行った.

生化学的検査項目について，ベースラインから最終時点までの平均変化量の差をプラセボ投与群とデュロキセチン 60 mg 2 回投与群とで比較して有意な差がみられた項目は尿酸値であるが，検査値の減少は小さいものであった．一方，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群の場合では ALT 値及びコレステロール値の上昇，血糖値，尿酸値及びビリルビン値の低下が有意な変化としてみられたが，変化そのものは小さく臨床的に問題となるものではなかった．パロキセチン 20 mg 1 回投与群ではプラセボ投与群に対して AST 値，ALT 値及び CPK 値の上昇，血糖値，クレアチニン値及びビリルビン値の低下が有意な変化としてみられたが, 変化そのものは小さく臨床的に問題となるものではなかった. なお, ALT 及び AST に関し，基準値の上限の 3 倍を超える異常値を示した被験者はデュロキセチン投与群にはみられなかったが，パロキセチン 20 mg 1 回投与群において ALT が基準値上限の 5 倍を超える症例が 1 例みられた.

血液学検査及び尿検査項目について，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 2 回投与群が有意な変化を示した項目は MCH 値の上昇と異型リンパ球の減少であったが，臨床的に問題となるものではなかった.

バイタルサインについて，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 2 回投与群は心拍数が有意に上昇した.

ECG については，Fridericia の補正式を用いた QTc に基づいて検討した結果，ベースラインからの平均変化量はプラセボ投与群で 1.74 msec の延長，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 1.17 msec の短縮，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で 0.77 msec の延長，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 4.04 msec の延長であったが，プラセボ投与群に対して有意なものではなかった．デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で 1 例 (408.061 msec→477.187 msec)，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 1 例 (423.267 msec→460.983 msec) に QTc の延長がみられたが，発現率ではプラセボ投与群に対して有意な差がみられなかった (p=1.00，p=0.477).

(b)　第 3 期継続治療期

第 1 期のベースラインと第 3 期の継続治療期の Visit 9 から Visit 15 までに観察された評価値を用いて評価を行った.

生化学的検査項目，血液学検査及び尿検査項目について，ベースラインから継続治療期の最終観察点までの平均変化量の差に有意な変化がみられたものは, デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で GGT 値及び尿酸値の上昇，総タンパク値の減少，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン値，リンパ球数，尿比重値の低下であったが，臨床的に問題となるものではなかった.

バイタルサインについて，体重を除くすべての項目について有意な変化はみられなかった．体重に関してはデュロキセチン両投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群において

有意なベースラインからの増加がみられた (すべて p≤0.001).

ECG については，Fridericia の補正式を用いた QTc に基づいて検討した結果，ベースラインからの平均変化量はプラセボ投与群で 0.81 msec の短縮，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 1.73 msec の延長，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群で 0.81 msec の短縮，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 3.12 msec の延長であったが，ベースライン値に対して有意な変化ではなかった. 臨床的に問題となる恐れのある QTc の延長がみられた症例はなかった. なお，第 2 期の急性期治療期で問題となった症例，すなわち，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群での 1 例は 477.187 msec から 431.586 msec へ，パロキセチン 20 mg 1 回投与群での 1 例は 460.983 msec から 442.066 msec へ QTc が短縮した.

2.7.6.5.9.3 結論

本試験の結果，急性期治療期において，デュロキセチン両投与群 (40 mg1 日 2 回及び 60 mg1 日 2 回) は，プラセボ投与群と比較して，主要有効性評価項目である HAM-D17 合計評点は有意な改善が示された．また，パロキセチン投与群もプラセボ投与群と比べて有意に優れていた．HAM-D17 合計評点の平均値を指標として非劣性を検討したところ，デュロキセチン 60 mg1 日 2 回投与はパロキセチン投与に対して非劣性であることが示された.

継続治療期において，各実薬投与群の患者のうち，約 90%の患者は治験薬投与期間中 HAM-D17 合計評点の増加が 10%以下を維持した．また，Kaplan-Meier 法による推定を行った結果，各実薬投与群はプラセボ投与群と比べて，薬効持続の期間が有意に長いものであった.

急性期治療期における安全性に関し，死亡した患者は認められなかった．また，デュロキセチン投与患者では重篤な有害事象は認められなかった．発現した有害事象のうち便秘，多汗及び傾眠はプラセボ投与群と比較してデュロキセチン 60 mg 2 回投与群で有意に発現頻度の高い事象であった. また，便秘はプラセボ投与群と比較してデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で有意に発現頻度の高い事象であった.

継続治療期の安全性に関し，治験薬投与中に 3 例が死亡した. 患者 3 例 (すべてデュロキセチン 60 mg 2 回投与群患者) で合計 4 件の重篤な有害事象が発現したが，いずれの事象も治験薬との因果関係はないものと判断された.

以上の結果，DSM-IV の定義による大うつ病の急性期及び長期治療において，デュロキセチンは固定用量 (40 mg 1 日 2 回及び 60 mg 1 日 2 回) で 34 週間投与した場合でも有効かつ十分な忍容性を示す薬剤であることが示された.

2.7.6.5.10 第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4b)

添付資料 5.3.5.1-10

2.7.6.5.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.10-1 に示す.

表 2.7.6.5.10-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4b) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAYb
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (40 mg 及び 60 mg の 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性をプラセボとパロキセチン (20 mg の 1 日 1 回投与) を比較対照として検討することとした．さらに，26 週間の継続投与を行い長期投与時の有効性と安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は，本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上であり，かつ 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 356 例を以下の 4 群に割り付けることとした. デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　: 89 症例 デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群　: 89 症例 パロキセチン　20 mg 1 日 1 回投与群　: 89 症例 プラセボ投与群　: 89 症例 実施例数：薬剤割り付け症例数 392 例 デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群　: 93 症例 デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群　: 103 症例 パロキセチン　20 mg 1 日 1 回投与群　: 97 症例 プラセボ投与群　: 99 症例
症例数の設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群の差「3.25」を 83%の検出力で検出する為に必要な症例数を 1 群 80 例，計 320 例とした．この場合，標準偏差を 7，有意水準を 0.05 として両側検定を行うものとした. エントリーした症例のうち，有効性評価対象例となる症例数を 90%と想定，割り付け前症例数を 1 群 89 例，計 356 例とした. さらに，本試験と同一内容で別途実施している治験計画書番号 F1J-MC-HMAY (Study Group A) の試験結果と併合することで，パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群に対するデュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群の非劣性を，80%の検出力で検討することにした (HAM-D17 の合計評点のベースラインからの平均変化量について，非劣性マージンを 2.2，信頼区間を片側 97.5%とした場合).
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：パロキセチンとして 20 mg 含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (5～9 日間) : スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (9 週間) : プラセボ期 (1 週間) と急性期治療期 (8 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. プラセボ期 (1 週間) 全症例に対して二重盲検下で 1 週間のプラセボ投与を行い，Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割り付けを実施した.

表 2.7.6.5.10-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4b) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>①デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg 1 日 2 回 (1 日量 40 mg) より開始し 3 日間投与，その後 1 回 40 mg 1 日 2 回 (1 日量 80 mg) の投与を行った.
②デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群
投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg 1 日 2 回 (1 日量 40 mg) より開始し 3 日間投与，その後，1 回 40 mg 1 日 2 回 (1 日量 80 mg) へ増量し 3 日間投与した後, 1 回 60 mg 1 日 2 回 (1 日量 120 mg) の投与を行った.
③パロキセチン投与群
投与方法：パロキセチンとして，1 日 1 回 20 mg の投与を行った.
④プラセボ投与群
投与方法：プラセボの投与を行った.
急性期治療期 (8 週間)
割り付けられた薬剤にて 8 週間 (Visit 4～Visit 8) の観察を実施した.
第 3 期 (28 週間) : 継続治療期 (26 週間) とプラセボ期 (2 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした.
継続治療期 (26 週間)
割り付けられた薬剤にて 26 週間 (Visit 9～Visit 15) の観察を実施する.
ただし，Visit 8 における HAM-D17 合計評点がベースラインから少なくとも 30%以上減少した症例に限り本期へ移行出来るものとした.
プラセボ期 (2 週間)
継続治療期のすべての症例に対してプラセボの投与へ切り替え．2 週間の観察を実施した (Visit 16).</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 37 週間 (治験期間として 38 週間，実薬投与期間として 34 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期</th><th colspan="2" rowspan="2">第 1 期</th><th colspan="6">第 2 期</th><th colspan="2">第 3 期</th><th rowspan="2">投与中止時</th></tr>
<tr><th>観察項目</th><th>プラセボ期</th><th colspan="5">急性期治療期</th><th>継続治療期</th><th>プラセボ期</th></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9-15</td><td>16</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>13-35</td><td>37</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[b]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[c]</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ASEX</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SSI</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[b]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●[b]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Health Care Resource Utilization Scale</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
a: Visit 14 のみ実施，b: Visit 11 及び 14 のみ実施，c: Visit 11，14 及び 15 のみ実施
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.10-1　第 3 相試験 (海外プラセボ対照試験-4b) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性： 主要評価項目は HAM-D17 合計評点とした．副次的評価項目は HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) とした．その他の副次的評価項目は HAM-D17 副次評点及び各項目，モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS)，CGI-重症度，PGI-改善度，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A : Hamilton Anxiety Rating Scale)，身体症状項目 (SSI)，疼痛に関する多角的評価 (VAS) とした．シーハン機能障害評価尺度 (SDS：Sheehan Disability Scale) 及び医療資源利用尺度コストも健康状態に関する解析に含めた． 2. 安全性： 試験中止率，治験薬投与中に発現した有害事象，試験中止の原因となった有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図 (ECG)，アリゾナ性経験尺度 (ASEX) に関するデータ収集と報告により安全性を評価した．
検定・解析方法	有効性及び安全性について特に規定がない限り，ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った．治療効果については両側有意水準 0.05 で評価した．多重比較に対する多重性の調整は実施しなかった．個々の項目からすべての合計評点を計算する際，個々の項目の一部が欠測している場合は，対応する合計評点も欠測とした．連続値で観測される有効性データは，尤度に基づく反復測定データの解析法により評価した． なお，統計学的解析上，ベースライン時及びベースライン後 (Visit 4～Visit 8) に 1 つ以上の HAM-D17 合計評点が得られた無作為化患者が 8 例未満の治験実施施設をまとめて単一施設として取り扱った．この取り扱いを行った上で，単一施設として無作為化患者数の合計が 8 例に満たない場合，当該症例を症例の摘出が最も少ない施設の症例として組み入れることとした．
医療機関数	[redacted] 他　合計 21 医療機関 (契約施設数 22 医療機関)
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
実施国	ブルガリア共和国 (5 施設)，クロアチア共和国 (3 施設)，ハンガリー共和国 (3 施設)，ポーランド共和国 (2 施設)，ルーマニア (2 施設)，ロシア連邦 (5 施設)，スロバキア共和国 (2 施設)

2.7.6.5.10.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びその構成を第 1 期と第 2 期について図 2.7.6.5.10-1 に，第 3 期については図 2.7.6.5.10-2 に示す.

第 1 期において 480 例がスクリーニング対象となった．選択・除外基準を満たし治験薬の割り付けを受けた症例は 392 例であり，その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 93 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 103 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 97 例，プラセボ投与群 99 例であった．第 2 期の急性期治療期を完遂した症例は 349 例であり，その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 83 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 90 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 86 例，プラセボ投与群 90 例であった.

第 2 期の Visit 8 における HAM-D17 合計評点がベースラインから少なくとも 30%以上減少し，第 3 期の継続治療期へ移行した症例は 293 例であり，その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 71 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 81 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 70 例，プラセボ投与群 71 例であった.

第 3 期の継続治療期を完遂した症例は 243 例であり, その内訳はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 58 例，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群 62 例，パロキセチン 20 mg 1 回投与群 61 例，プラセボ投与群 62 例であった.

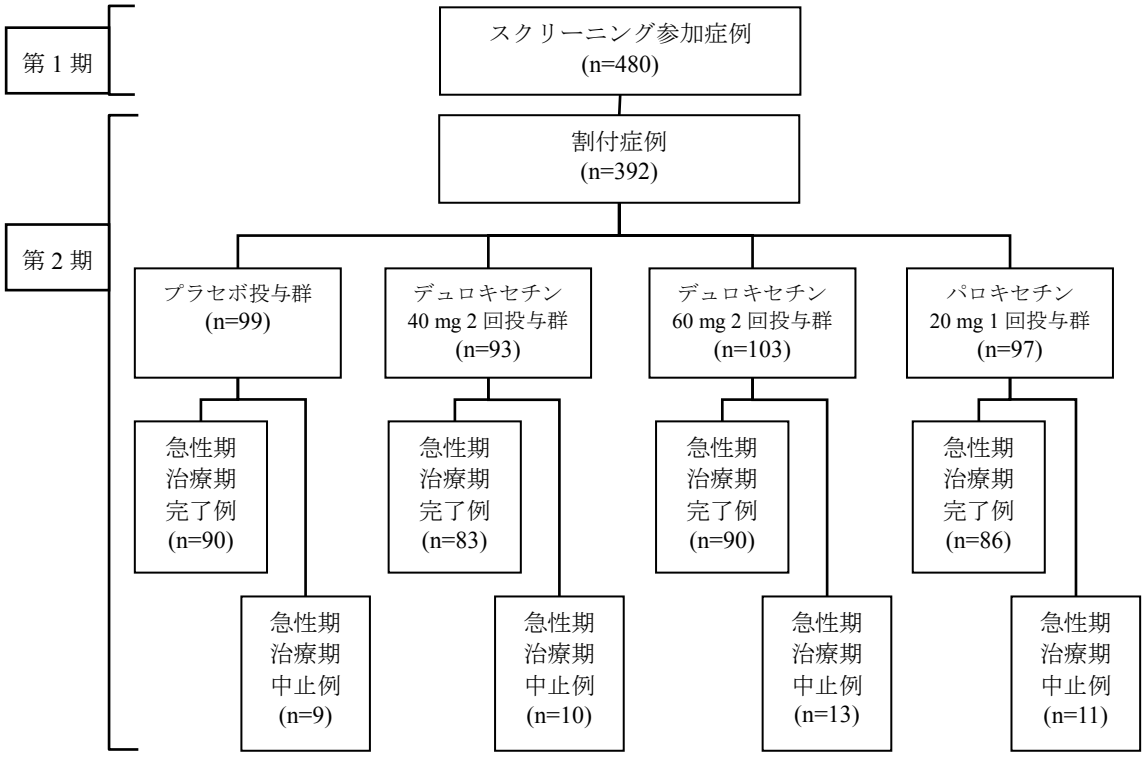


図 2.7.6.5.10-1　症例の構成 (第 1 期～第 2 期)

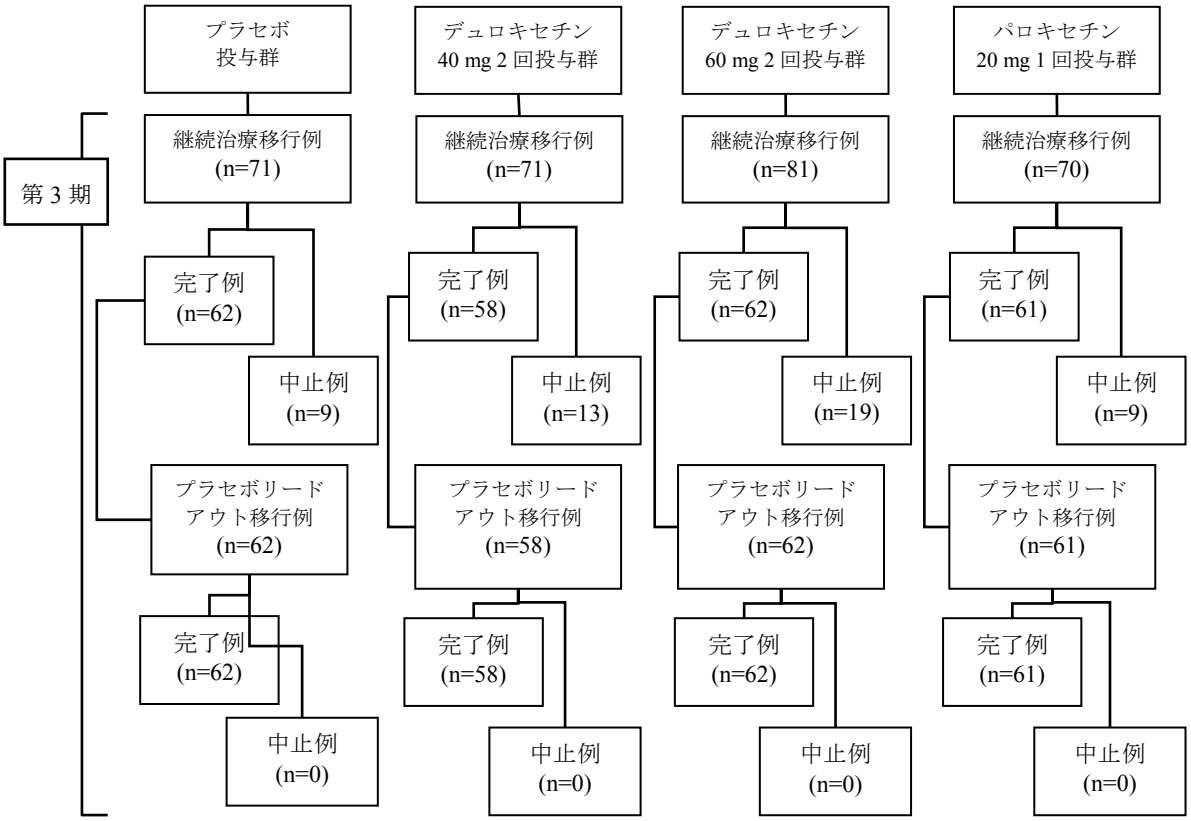


図 2.7.6.5.10-2　症例の構成 (第 3 期)

第 2 期の急性期治療期 (Visit 4～Visit 8) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.10-2 に示す.

表 2.7.6.5.10-2　試験中止症例の内訳 (急性期治療期)

	プラセボ投与群 (n=99)	DLX40 mg 2 回投与群 (n=93)	DLX60 mg 2 回投与群 (n=103)	PAR20 mg 1 回投与群 (n=97)	合計 (n=392)
中止理由	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
効果不十分	4 (4.0)	3 (3.2)	2 (1.9)	1 (1.0)	10 (2.6)
有害事象 (ただし，急性期治療期完了)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.9)	3 (3.1)	8 (2.0)
有害事象	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.9)	1 (1.0)	6 (1.5)
同意撤回	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.9)	2 (2.1)	6 (1.5)
プロトコール違反	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	1 (1.0)	5 (1.3)
フォローアップ不能	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	4 (1.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.97)	0 (0.0)	2 (0.51)
期待効果充足 (被験者及び担当医師)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.26)
期待効果充足 (被験者)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.26)
中止例総数	9 (9.1)	10 (11)	13 (13)	11 (11)	43 (11)

第2期の急性期治療期における本試験の中止率 (中止例総数) について上記の4投与群間で比較したところ，理由の如何を問わずほぼ類似した割合であった．有害事象で試験を中止した患者の割合は投与群間で有意差はなかった．プラセボ投与群では効果不十分により中止した患者の数は他の 3 群と比べて多かった．

次に第3期の継続治療期 (Visit 9～Visit 15) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.10-3 に示す．

表 2.7.6.5.10-3　試験中止症例の内訳 (継続治療期)

	プラセボ投与群 (n=71)	DLX40 mg 2 回 投与群 (n=71)	DLX60 mg 2 回 投与群 (n=81)	PAR20 mg 1 回 投与群 (n=70)	合計 (n=293)
中止理由	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (3.7)	0 (0.0)	6 (2.0)
期待効果充足 (被験者)	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.2)	1 (1.4)	6 (2.0)
期待効果充足 (被験者及び担当医師)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.4)	4 (1.4)
効果不十分	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (4.9)	2 (2.9)	8 (2.7)
フォローアップ不能	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.0)
同意撤回	4 (5.6)	3 (4.2)	6 (7.4)	4 (5.7)	17 (5.8)
担当医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
プロトコール違反	0 (0.0)	3 (4.2)	1 (1.2)	1 (1.4)	5 (1.7)
中止例総数	9 (12.7)	13 (18.3)	19 (23.5)	9 (12.9)	50 (17.1)

第3期の継続治療期における本試験の中止率 (中止例総数) について上記の4投与群間で比較したところ，有害事象が原因となって中止した場合の中止率については 4 群間で同様なものであったが，効果不十分が原因となって中止した場合の中止率はデュロキセチン 60 mg 2 回投与群で他の 3 群に比べて高いものであった．

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat Population (ITT) 解析対象集団，すなわち，第 2 期における割り付け後治験薬の投与を受けた症例 (計 392 例) から構成されるものとした

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 392 例の背景因子を表 2.7.6.5.10-4 に示す．

性別及び年齢は，男性 119 名，女性 273 名，平均年齢 45.20 歳 (中央値 45.94，20.10～76.74 歳)，平均身長 166.50 cm (中央値 165.00，147.00～192.00 cm)，平均体重 70.79kg (中央値 69.50，44.00～125.00 kg) であった．

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，身長，体重，性別及び人種について投与群間に有意な差はみられなかった．

表 2.7.6.5.10-4　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	プラセボ投与群 (n=99)		DLX 40 mg 2 回投与群 (n=93)		DLX 60 mg 2 回投与群 (n=103)		PAR 20 mg 1 回投与群 (n=97)		合計 (n=392)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	白人	99	100	93	100	103	100	97	100	392	100
	その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
性別	女性	65	65.7	62	66.7	77	74.8	69	71.1	273	69.6
	男性	34	34.3	31	33.3	26	25.2	28	28.9	119	30.4
年齢	例数	99		93		103		97		392	
	平均値	44.67		46.47		43.99		45.81		45.20	
	中央値	45.94		46.96		45.37		45.96		45.94	
	標準偏差	10.05		12.70		10.75		10.62		11.05	
	最小値	22.24		21.34		20.10		20.90		20.10	
	最大値	76.74		74.97		73.26		74.19		76.74	
身長 (cm)	例数	99		93		103		97		392	
	平均値	166.93		166.27		166.63		166.15		166.50	
	中央値	167.00		164.00		165.00		167.00		165.00	
	標準偏差	9.17		9.13		8.15		8.75		8.77	
	最小値	150.00		148.00		148.00		147.00		147.00	
	最大値	192.00		190.00		189.00		192.00		192.00	
体重 (kg)	例数	99		93		103		97		392	
	平均値	70.71		71.23		72.00		69.18		70.79	
	中央値	71.00		70.00		67.00		69.00		69.50	
	標準偏差	14.01		14.24		16.97		13.21		14.70	
	最小値	44.00		45.00		44.00		45.00		44.00	
	最大値	104.00		113.00		125.00		105.00		125.00	

(3)　有効性

本試験におけるベースライン値には Visit 1 から Visit 3 に観察された欠測のない評価値の中で Visit 3 若しくはそれに最も近い値を用い，最終観察点の値には Visit 4 から Visit 8 に観察された欠測のない評価値の中で Visit 3 から最も離れた値を用いた.

(A)　主要評価項目

HAM-D17 合計評点

本試験の主要評価は，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群のプラセボ投与群に対する Visit 8 における HAM-D17 合計評点のベースラインからの変化量について反復測定データの解析法によって検討することである．ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから各 Visit までの平均変化量について, 反復測定データの解析の結果を表 2.7.6.5.10-5 に, 更に最小二乗法による平均変化量を Visit 毎に示したものを図 2.7.6.5.10-3 に示す.

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群及びデュロキセチン 60 mg 2 回投与群共に Visit 8 においてプラセボ投与群より有意差をもって優れていた (p=0.045，p=0.014)．パロキセチン 20 mg 1 回投与群ではどの Visit においてもプラセボ投与群との間に有意差はみられなかった.

なお，本解析について施設間交互作用の有無を検定した結果，有意な交互作用がみられた(p=0.035)．そのため，本結果の解釈には注意が必要であった．

表 2.7.6.5.10-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (反復測定データの解析)

Visit		評価例数	最小二乗法による平均値	最小二乗法による平均変化量	p 値		
					対①	対②	対③
4	①プラセボ投与群	99	18.66	-2.34			
	②DLX 40 mg 2 回投与群	93	19.07	-1.93	0.330		
	③DLX 60 mg 2 回投与群	102	19.24	-1.75	0.151	0.664	
	④PAR 20 mg 1 回投与群	97	19.46	-1.54	0.053	0.347	0.600
5	①プラセボ投与群	97	15.98	-5.01			
	②DLX 40 mg 2 回投与群	90	16.15	-4.85	0.757		
	③DLX 60 mg 2 回投与群	100	16.09	-4.90	0.835	0.914	
	④PAR 20 mg 1 回投与群	94	16.22	-4.77	0.653	0.894	0.806
6	①プラセボ投与群	97	13.09	-7.91			
	②DLX 40 mg 2 回投与群	89	13.47	-7.53	0.529		
	③DLX 60 mg 2 回投与群	97	12.69	-8.31	0.503	0.197	
	④PAR 20 mg 1 回投与群	89	13.10	-7.89	0.976	0.554	0.489
7	①プラセボ投与群	94	11.35	-9.65			
	②DLX 40 mg 2 回投与群	85	10.88	-10.12	0.450		
	③DLX 60 mg 2 回投与群	94	10.34	-10.66	0.098	0.388	
	④PAR 20 mg 1 回投与群	89	10.88	-10.12	0.447	0.998	0.384
8	①プラセボ投与群	92	10.22	-10.77			
	②DLX 40 mg 2 回投与群	85	8.86	-12.14	0.045		
	③DLX 60 mg 2 回投与群	92	8.60	-12.40	0.014	0.698	
	④PAR 20 mg 1 回投与群	88	9.08	-11.92	0.089	0.746	0.470

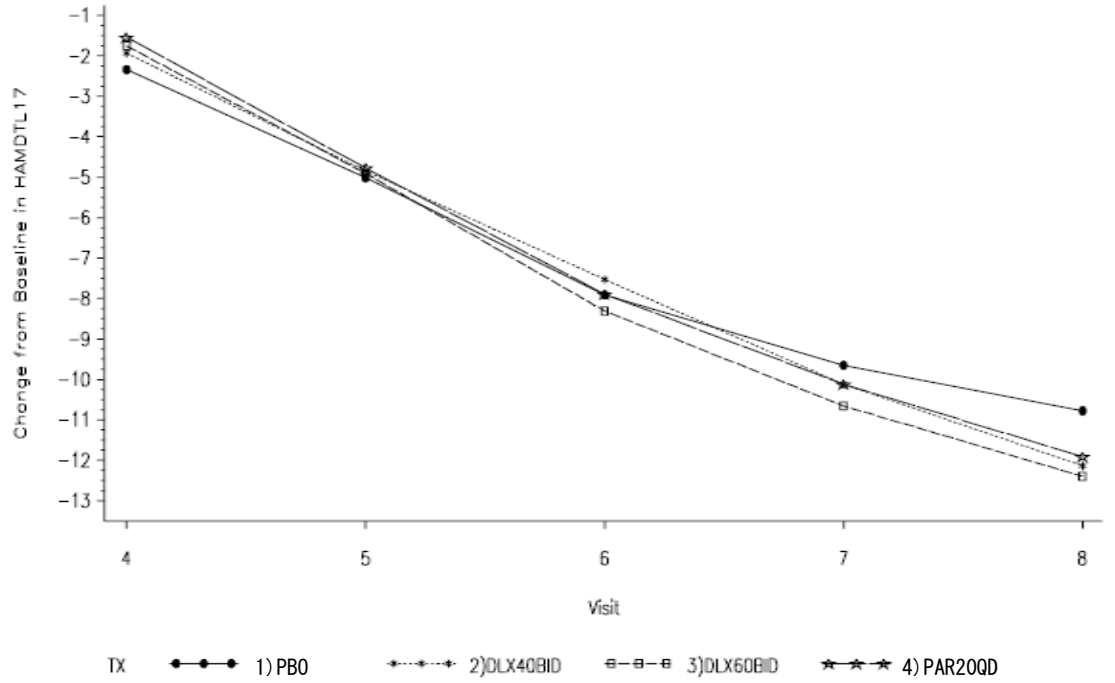


図 2.7.6.5.10-3　HAM-D17 合計評点の平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(B) 副次評価項目

(a) HAM-D17 合計評点の平均変化量

ITT 解析対象集団における第 2 期の急性期治療期の HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.10-6 に，平均変化量の最小二乗法による解析を表 2.7.6.5.10-7 に示す.

数値的に用量依存的な HAM-D17 合計評点の減少がみられたが，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群の 3 群はプラセボ投与群に比べ有意差はなかった．デュロキセチン 60 mg 2 回投与群ではプラセボ投与群に比べ改善傾向がみられた(p=0.054)．しかし，施設間交互作用が有意であるため(p<0.001)，本結果の解釈には注意が必要であった.

表 2.7.6.5.10-6 急性期治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量

		プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群
		n=99	n=93	n=102	n=97
ベースライン	平均値	20.58	21.30	21.38	21.03
	標準偏差	3.73	2.96	4.46	3.38
	中央値	20.0	21.0	21.0	21.0
	最小値	12.0	14.0	8.0	8.0
	最大値	34.0	32.0	39.0	29.0
最終時点	平均値	10.59	9.76	9.67	10.20
	標準偏差	5.52	5.86	6.60	6.48
	中央値	10.0	8.0	8.0	9.0
	最小値	1.0	1.0	0.0	0.0
	最大値	26.0	36.0	39.0	40.0
変化量	平均値	-9.99	-11.54	-11.72	-10.84
	標準偏差	5.75	5.99	5.78	7.00
	中央値	-10.0	-13.0	-12.0	-12.0
	最小値	-25.0	-22.0	-25.0	-22.0
	最大値	5.0	10.0	5.0	19.0
	最小二乗法による平均値	-10.13	-11.06	-11.64	-10.61

表 2.7.6.5.10-7 急性期治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法による平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
DLX 40 mg 2 回投与群－プラセボ投与群	-0.93	(-2.53,0.67)	0.253
DLX 60 mg 2 回投与群－プラセボ投与群	-1.52	(-3.06,0.02)	0.054
PAR 20 mg 1 回投与群－プラセボ投与群	-0.48	(-2.07,1.11)	0.552
DLX 60 mg 2 回投与群－DLX 40 mg 2 回投与群	-0.59	(-2.16,0.99)	0.466
DLX 40 mg 2 回投与群－PAR 20 mg 1 回投与群	-0.45	(-2.08,1.18)	0.586
DLX 60 mg 2 回投与群－PAR 20 mg 1 回投与群	-1.04	(-2.60,0.53)	0.194

第 3 期の継続治療期の HAM-D17 合計評点について，Visit 8 おける評価値をベースラインとして各 Visit 及び最終時点における平均変化量を表 2.7.6.5.10-8 に示す．4 群すべてにおいて最終時点における平均変化量は有意なものであった (4 群いずれも p<0.001) ．

表 2.7.6.5.10-8　継続治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量

投与群		ベースライン	Visit 9	Visit 10	Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	最終時点	95%CI		
											下限	上限	p 値
プラセボ投与群	例数	71	70	69	68	66	65	64	63	70			
	平均値	8.52	7.29	6.48	6.00	5.65	5.09	5.25	5.79	6.13			
	標準偏差	3.72	3.94	4.32	4.24	4.26	3.86	3.74	4.77	5.06			
	変化量	---	-1.17	-1.96	-2.37	-2.68	-3.23	-3.14	-2.57	-2.33	-3.34	-1.32	<.001
DLX 40 mg 2 回投与群	例数	71	70	68	64	63	61	60	59	70			
	平均値	7.85	6.27	5.07	4.59	4.48	4.33	4.55	4.19	4.56			
	標準偏差	3.76	3.96	3.29	3.40	4.00	3.36	4.07	3.25	3.86			
	変化量	---	-1.61	-2.79	-2.98	-3.03	-3.18	-2.97	-3.36	-3.33	-4.28	-2.38	<.001
DLX 60 mg 2 回投与群	例数	81	80	75	71	67	66	64	63	80			
	平均値	7.53	6.50	5.56	5.37	4.75	4.59	4.81	4.56	5.10			
	標準偏差	3.62	4.43	3.82	3.91	3.54	3.34	3.39	3.53	4.65			
	変化量	---	-1.08	-1.99	-2.20	-2.82	-3.02	-2.98	-3.32	-2.48	-3.45	-1.50	<.001
PAR 20 mg 1 回投与群	例数	70	70	68	67	65	64	63	61	70			
	平均値	7.70	6.09	5.07	4.54	4.08	3.70	3.63	3.44	4.06			
	標準偏差	3.70	4.75	3.88	3.76	3.40	3.16	3.12	3.14	4.32			
	変化量	---	-1.61	-2.53	-3.10	-3.54	-3.78	-3.73	-3.89	-3.64	-4.57	-2.71	<.001

長期投与時の薬効持続を検討するため，第 3 期の継続治療期の HAM-D17 合計評点に基づく経時推移を Kaplan-Meier 法にて推定した．第 2 期の急性期治療期のベースラインにおける合計評点を基準に，第 3 期の継続治療期の HAM-D17 合計評点が無効とするボーダーライン (ベースラインの合計評点から 30%未満の減少となる評点) に至るまでの期間について図 2.7.6.5.10-4 に示す．

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群はプラセボ投与群に対して有意差はみられなかった (ログランク検定：p=0.5795，p=0.1596，p=0.2053，Wilcoxon 検定：p=0.7641，p=0.2790，p=0.3456)．なお，実薬群間においても有意な差はみられなかった．

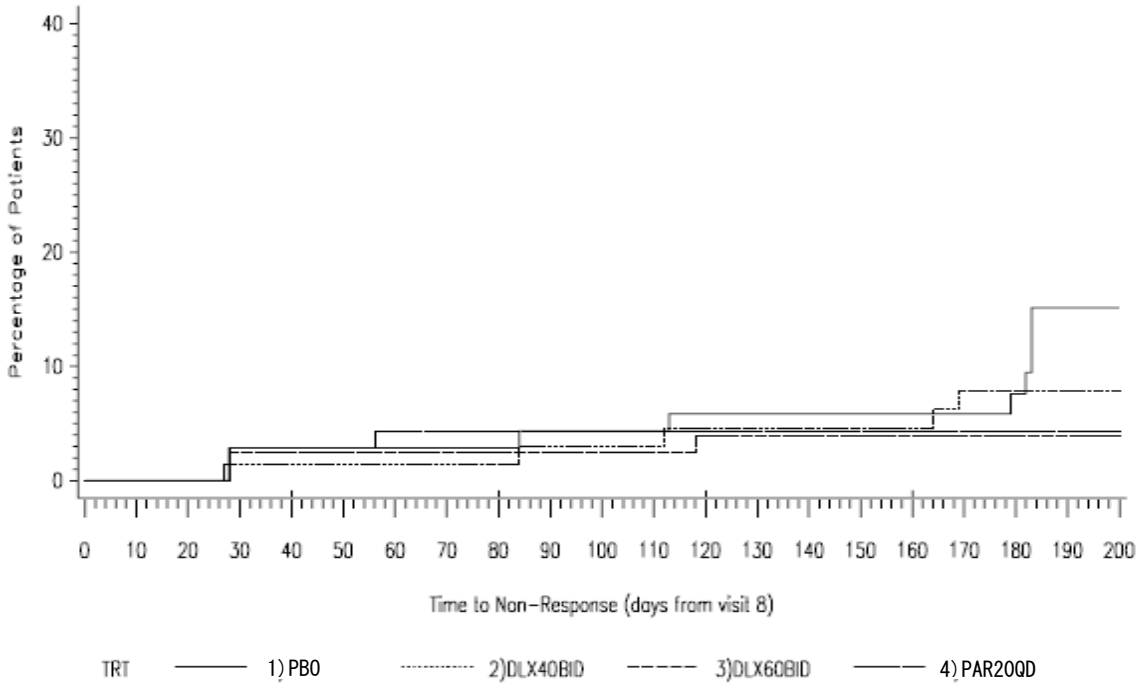


図 2.7.6.5.10-4　Kaplan-Meier 法による継続治療期 HAM-D17 合計評点の経時推移

(b)　HAM-D17 反応率及び寛解率

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) をそれぞれ表 2.7.6.5.10-9 及び表 2.7.6.5.10-10 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 65% (60/93 例), 60 mg 2 回投与群 68% (69/102 例), パロキセチン 20 mg 1 回投与群 61% (59/97 例) 及びプラセボ投与群 52% (51/99 例) であり, デュロキセチン 60 mg 2 回投与群はプラセボ投与群に対して有意に反応率が高いものであった(p=0.022).

寛解率はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群 44% (41/93 例), 60 mg 2 回投与群 40% (41/102 例), パロキセチン 20 mg 1 回投与群 43% (42/97 例) 及びプラセボ投与群 33% (33/99 例) であったが, デュロキセチン両投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群はいずれもプラセボ投与群との間に有意差はなかった.

表 2.7.6.5.10-9　反応率 (急性期治療期)

	評価例数	反応率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	52% (51/99)			
②DLX 40 mg 2 回投与群	93	65% (60/93)	0.080		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	68% (69/102)	0.022	0.653	
④PAR 20 mg 1 回投与群	97	61% (59/97)	0.199	0.654	0.375

表 2.7.6.5.10-10　寛解率 (急性期治療期)

	評価例数	寛解率	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
			対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	33% (33/99)			
②DLX 40 mg 2 回投与群	93	44% (41/93)	0.140		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	40% (41/102)	0.380	0.663	
④PAR 20 mg 1 回投与群	97	43% (42/97)	0.186	1.00	0.669

(c)　HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety，Core Factor，Maier，Retardation，Sleep) のうち，Core Factor に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量について各投与群の統計量を表 2.7.6.5.10-11 に示す.

副次評点 5 項目のうち，Maier においてはデュロキセチン 60 mg 2 回投与群ではプラセボ投与群に対し有意な改善を示した (p=0.014). しかし，Anxiety，Core Factor，Retardation 又は Sleep については，デュロキセチン両投与群及びパロキセチン 20 mg 1 回投与群共にプラセボ投与群に対して有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.10-11　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	評価例数	ベースライン値		変化量		最小二乗法による平均変化量	対比較 (Fisher の正確検定) p 値		
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	7.75	2.06	-4.31	3.00	-4.35			
②DLX 40 mg 2 回投与群	93	8.22	1.87	-5.11	2.87	-4.80	0.161		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	8.10	2.05	-5.12	2.73	-4.92	0.068	0.704	
④PAR 20 mg 1 回投与群	97	7.95	2.06	-4.68	3.45	-4.63	0.378	0.594	0.352

(d)　疼痛に対する多角的評価 (VAS)

ITT 解析対象集団を対象に第 2 期の急性期治療期における疼痛に対する多角的評価の 6 項目，すなわち，①全般的な痛みの評価，②頭痛の評価，③背部痛の評価，④肩部痛の評価，⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価及び⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価について，各評価評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.10-12，表 2.7.6.5.10-13，表 2.7.6.5.10-14，表 2.7.6.5.10-15，表 2.7.6.5.10-16 及び表 2.7.6.5.10-17 に示す.

平均変化量分析の結果，①全般的な痛みの評価においてデュロキセチン 40 mg 2 回投与群はプラセボ投与群より有意差をもって優れていた(p=0.014). ②頭痛の評価，③背部痛の評価及び④肩部痛の評価において, 投与群間に有意差はみられなかった. ③背部痛の評価，⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価及び⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価については用量依存的な改善がみられた．⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価においてデュロキセチン 60 mg 2 回投与群はプラセボ投与群より有意差をもって優れていた (p=0.014) .

なお，①全般的な痛みの評価，④肩部痛の評価，⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価及び⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価に関し，施設間交互作用が有意であるため (①p=0.036，④p=0.026，⑤p=0.007，⑥p=0.026) ，本結果の解釈には注意が必要であった.

表 2.7.6.5.10-12　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	-7.56	25.92	-5.0	-77.0	79.0	-6.20			
②DLX 40 mg 2 回投与群	92	-15.50	20.64	-11.0	-76.0	32.0	-13.97	0.014		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	-9.30	24.46	-9.0	-73.0	90.0	-11.67	0.066	0.456	
④PAR 20 mg 1 回投与群	96	-11.14	24.29	-9.0	-69.0	63.0	-12.19	0.052	0.576	0.863

表 2.7.6.5.10-13　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	-8.02	26.85	-5.0	-77.0	83.0	-7.76			
②DLX 40 mg 2 回投与群	92	-13.18	23.92	-10.5	-79.0	83.0	-10.70	0.318		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	-6.69	25.42	-3.5	-90.0	91.0	-7.79	0.991	0.320	
④PAR 20 mg 1 回投与群	96	-7.05	26.07	-4.5	-69.0	70.0	-8.74	0.737	0.510	0.743

表 2.7.6.5.10-14　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	-4.20	24.84	-1.0	-77.0	72.0	-6.26			
②DLX 40 mg 2 回投与群	92	-8.50	18.90	-6.0	-57.0	33.0	-8.25	0.446		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	-8.41	22.93	-4.0	-97.0	88.0	-9.16	0.252	0.721	
④PAR 20 mg 1 回投与群	96	-9.50	24.21	-7.0	-70.0	68.0	-10.09	0.136	0.479	0.714

表 2.7.6.5.10-15　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	-3.71	20.70	0.0	-68.0	62.0	-4.86			
②DLX 40 mg 2 回投与群	92	-5.53	17.94	-3.0	-51.0	69.0	-4.57	0.915		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	-4.56	21.94	0.0	-87.0	97.0	-7.21	0.376	0.337	
④PAR 20 mg 1 回投与群	96	-7.64	21.24	-5.0	-75.0	68.0	-7.86	0.276	0.247	0.813

表 2.7.6.5.10-16　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	-7.29	26.92	-3.0	-79.0	62.0	-5.96			
②DLX 40 mg 2 回投与群	92	-12.76	22.45	-9.5	-79.0	39.0	-11.40	0.096		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	-9.63	26.08	-6.0	-89.0	92.0	-11.41	0.079	0.996	
④PAR 20 mg 1 回投与群	96	-10.74	24.22	-9.5	-82.0	80.0	-10.75	0.135	0.845	0.834

表 2.7.6.5.10-17　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量 (急性期治療期)

投与群	例数	変化量					最小二乗法による平均変化量	対比較 p 値		
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値		対①	対②	対③
①プラセボ投与群	99	-6.00	26.37	-3.0	-69.0	68.0	-5.93			
②DLX 40 mg 2 回投与群	92	-13.79	21.09	-11.0	-76.0	38.0	-12.10	0.069		
③DLX 60 mg 2 回投与群	102	-11.65	27.44	-5.5	-94.0	92.0	-13.84	0.014	0.60	
④PAR 20 mg 1 回投与群	96	-11.29	26.04	-11.5	-68.0	78.0	-11.09	0.120	0.767	0.399

(4) 安全性

(A) 曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬ごとの投与日数について，第 2 期を表 2.7.6.5.10-18 に，第 3 期を表 2.7.6.5.10-19 に示す.

第 2 期における平均投与日数はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 53.15 日，60 mg 2 回投与群で 54.07 日，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 54.08 日，プラセボ投与群で 54.56 日であった．投与日数に関して平均値及び中央値は各投与群間で同様なものであった.

第 3 期における平均投与日数はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で 168.38 日，60 mg 2 回投与群で 160.84 日，パロキセチン 20 mg 1 回投与群で 172.46 日，プラセボ投与群で 171.79 日であった．投与日数に関して平均値及び中央値は各投与群間で同様なものであった.

表 2.7.6.5.10-18　第 2 期の治験薬投与日数 (ITT)

		プラセボ投与群	DLX 40 mg 2 回投与群	DLX 60 mg 2 回投与群	PAR 20 mg 1 回投与群	合計
例数		99	93	103	97	392
曝露期間 (日数)	平均値	54.56	53.15	54.07	54.08	53.98
	中央値	14.00	5.00	7.00	8.00	5.00
	標準偏差	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00
	最小値	64.00	63.00	108.00	72.00	108.00
	最大値	8.17	11.11	12.17	9.93	10.43

表 2.7.6.5.10-19　第 3 期の治験薬投与日数 (ITT)

		プラセボ投与群	DLX 40 mg 2 回投与群	DLX 60 mg 2 回投与群	PAR 20 mg 1 回投与群	合計
例数		71	71	81	70	293
曝露期間 (日数)	平均値	171.79	168.38	160.84	172.46	168.10
	中央値	28.00	26.00	21.00	27.00	21.00
	標準偏差	182.00	182.00	182.00	182.00	182.00
	最小値	212.00	221.00	214.00	208.00	221.00
	最大値	35.53	42.88	47.68	35.81	41.13

(B) 有害事象

(a) 有害事象の発現頻度

第 2 期の急性期治療期において発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) とその頻度を表 2.7.6.5.10-20 に示す.

治験薬の割り付けが行われた 392 例のうち，137 例 (34.9%) の症例において有害事象が発現した.

10%以上の発現率を示した有害事象は各投与群のいずれにおいてもみられなかった.

デュロキセチン 60 mg 2 回投与群では不眠症，悪心の発現がプラセボ投与群に比べ有意差をもって多くみられた (p=0.029, p=0.019).

パロキセチン 20 mg 1 回投与群では不眠症，傾眠の発現がプラセボ投与群に比べ有意差

をもって多くみられた (p=0.014, p=0.028).

デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では上腹部痛の発現がデュロキセチン 60 mg 2 回投与群より有意差をもって多くみられた (p=0.049).

第 2 期の急性期治療で発現した有害事象の程度は軽度若しくは中等度のものが大部分であり，高度であった有害事象の発現率に関しては各投与群で有意な差はみられなかった.

第 3 期の継続治療期において発現した有害事象 (TEAEs) とその頻度を表 2.7.6.5.10-21 に示す.

当期に移行した 293 例のうち，75 例 (25.6%) の症例において有害事象が発現した.

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群及びデュロキセチン両投与群には該当する事象はなく，パロキセチン 20 mg 1 回投与群において頭痛 NOS がみられた.

第 3 期の継続治療期で発現した有害事象の程度は軽度若しくは中等度のものが大部分であった.

表 2.7.6.5.10-20　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=99	n=93	n=103	n=97	n=392
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	29 (29.3)	39 (41.9)	34 (33.0)	35 (36.1)	137 (34.9)
心臓障害					
(小計)	2 (2.0)	1 (1.1)	4 (3.9)	2 (2.1)	9 (2.3)
頻脈 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	5 (1.3)
徐脈 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
洞性不整脈	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害					
(小計)	3 (3.0)	2 (2.2)	0 (0)	1 (1.0)	6 (1.5)
耳鳴	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
回転性めまい	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.8)
眼の障害					
(小計)	1 (1.0)	3 (3.2)	0 (0)	2 (2.1)	6 (1.5)
霧視	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
眼乾燥 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
散瞳	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
視覚障害 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
胃腸障害					
(小計)	10 (10.1)	20 (21.5)	16 (15.5)	19 (19.6)	65 (16.6)
悪心	1 (1.0)	6 (6.5)	9 (8.7)	6 (6.2)	22 (5.6)
便秘	5 (5.1)	4 (4.3)	4 (3.9)	2 (2.1)	15 (3.8)
口内乾燥	1 (1.0)	3 (3.2)	3 (2.9)	3 (3.1)	10 (2.6)
上腹部痛	1 (1.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	3 (3.1)	8 (2.0)
嘔吐 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (2.9)	2 (2.1)	6 (1.5)
腹痛 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (3.1)	5 (1.3)
下痢 NOS	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.3)

表 2.7.6.5.10-20　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=99	n=93	n=103	n=97	n=392
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	4 (1.0)
腹部膨満	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
裂肛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
胃炎 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性膵炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態					
(小計)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.1)	6 (1.5)
疲労	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.8)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
脱力	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害					
(小計)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
胆石症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症					
(小計)	4 (4.0)	1 (1.1)	0 (0)	2 (2.1)	7 (1.8)
ウイルス感染 NOS	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
急性膀胱炎 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
慢性気管支炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症					
(小計)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査					
(小計)	2 (2.0)	5 (5.4)	3 (2.9)	1 (1.0)	11 (2.8)
体重減少	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
体重増加	1 (1.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図 PR 短縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能検査 NOS 異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害					
(小計)	2 (2.0)	4 (4.3)	1 (1.0)	2 (2.1)	9 (2.3)
食欲不振	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	5 (1.3)
食欲減退 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲亢進 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血糖症 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害					
(小計)	5 (5.1)	1 (1.1)	2 (1.9)	4 (4.1)	12 (3.1)
背部痛	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.9)	2 (2.1)	6 (1.5)
四肢痛	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.10-20　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=99	n=93	n=103	n=97	n=392
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
関節炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
骨痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腰部椎間板病変	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋硬直	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
筋痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
骨関節炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害					
(小計)	6 (6.1)	6 (6.5)	12 (11.7)	10 (10.3)	34 (8.7)
頭痛 NOS	6 (6.1)	2 (2.2)	5 (4.9)	5 (5.2)	18 (4.6)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (2.9)	5 (5.2)	9 (2.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.0)	2 (2.1)	6 (1.5)
振戦	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (0.8)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
精神発達遅滞，程度不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
精神障害					
(小計)	0 (0)	10 (10.8)	12 (11.7)	9 (9.3)	31 (7.9)
不眠症	0 (0.0)	3 (3.2)	6 (5.8)	6 (6.2)	15 (3.8)
緊張	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.3)
不安	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
歯ぎしり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
活動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病の増悪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
大うつ病 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
中期不眠症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神病性障害 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
思考異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害					
(小計)	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (2.9)	1 (1.0)	7 (1.8)
頻尿	1 (1.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
腎結石 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.10-20　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=99	n=93	n=103	n=97	n=392
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
生殖系および乳房障害					
(小計)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.9)	0 (0)	5 (1.3)
乳房障害 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳房痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
射精障害 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経過多	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
性機能不全 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
(小計)	4 (4.0)	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.0)	6 (1.5)
咽頭炎	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
鼻炎 NOS	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
呼吸障害 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害					
(小計)	2 (2.0)	2 (2.2)	3 (2.9)	2 (2.1)	9 (2.3)
多汗	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.9)	2 (2.1)	6 (1.5)
そう痒症 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害					
(小計)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.9)	1 (1.0)	6 (1.5)
高血圧 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.8)
潮紅	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ほてり NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血圧 NOS	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.10-21　有害事象の発現頻度 (継続治療期)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=71	n=71	n=81	n=70	n=293
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	16 (22.5)	18 (25.4)	25 (30.9)	16 (22.9)	75 (25.6)
血液およびリンパ系障害					
(小計)	0	2 (2.8)	0	0	2 (0.7)
貧血 NOS	0	2 (2.8)	0	0	2 (0.7)
心臓障害					
(小計)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.2)	0	4 (1.4)
頻脈 NOS	0	1 (1.4)	1 (1.2)	0	2 (0.7)
洞性徐脈	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
上室性期外収縮	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害					
(小計)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.4)
回転性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (1.0)
耳痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
眼の障害					
(小計)	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
結膜炎	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
胃腸障害					
(小計)	5 (7.0)	4 (5.6)	5 (6.2)	0	14 (4.8)
悪心	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.2)	0	5 (1.7)
腹痛 NOS	0	1 (1.4)	1 (1.2)	0	2 (0.7)
便秘	0	1 (1.4)	1 (1.2)	0	2 (0.7)
下痢 NOS	0	2 (2.8)	0	0	2 (0.7)
歯痛	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0	2 (0.7)
嘔吐 NOS	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
上腹部痛	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
口内乾燥	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
小腸炎	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
腸炎	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
胃潰瘍	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態					
(小計)	3 (4.2)	2 (2.8)	0	0	5 (1.7)
発熱	2 (2.8)	0	0	0	2 (0.7)
無力症	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
胸痛	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
疲労	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
脱力	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
肝胆道系障害					
(小計)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
胆道仙痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症					
(小計)	1 (1.4)	4 (5.6)	4 (4.9)	7 (10.0)	16 (5.5)
ウイルス感染 NOS	0	1 (1.4)	0	3 (4.3)	4 (1.4)
尿路感染 NOS	0	1 (1.4)	2 (2.5)	0	3 (1.0)
気管支炎 NOS	0	0	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (0.7)
インフルエンザ	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.7)
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (0.7)
急性気管支炎 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)

表 2.7.6.5.10-21　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=71	n=71	n=81	n=70	n=293
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
肺炎 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
扁桃炎 NOS	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症					
(小計)	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
背部損傷 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
臨床検査					
(小計)	3 (4.2)	4 (5.6)	6 (7.4)	3 (4.3)	16 (5.5)
体重増加	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.5)	2 (2.9)	7 (2.4)
体重減少	2 (2.8)	2 (2.8)	2 (2.5)	0	6 (2.0)
肝機能検査 NOS 異常	0	0	2 (2.5)	0	2 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
尿中血陽性	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
体温上昇	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害					
(小計)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (0.7)
食欲亢進 NOS	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
高血糖 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害					
(小計)	4 (5.6)	2 (2.8)	5 (6.2)	0	11 (3.8)
関節痛	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)	0	3 (1.0)
筋痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
頚部痛	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0	2 (0.7)
背部痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
骨痛	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
関節腫脹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
筋痙攣	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
四肢痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
脊椎症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
滑膜炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
神経系障害					
(小計)	3 (4.2)	4 (5.6)	4 (4.9)	10 (14.3)	21 (7.2)
頭痛 NOS	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (4.9)	7 (10.0)	15 (5.1)
腕神経叢病変	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
浮動性めまい	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
肋間神経痛	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
鎮静	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
傾眠	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
振戦	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
精神障害					
(小計)	3 (4.2)	3 (4.2)	6 (7.4)	1 (1.4)	13 (4.4)
不眠症	1 (1.4)	0	3 (3.7)	1 (1.4)	5 (1.7)
不安	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.2)	0	4 (1.4)
うつ病	2 (2.8)	0	0	0	2 (0.7)
短期記憶喪失	0	1 (1.4)	1 (1.2)	0	2 (0.7)

表 2.7.6.5.10-21　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=71	n=71	n=81	n=70	n=293
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
攻撃性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
激越	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
うつ病の増悪	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
不快気分	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
易興奮性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
軽躁	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
リビドー亢進	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
緊張	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
(小計)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	4 (1.4)
咳嗽	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
アレルギー性鼻炎 NOS	2 (2.8)	0	0	0	2 (0.7)
鼻漏	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
喘息 NOS	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
咽頭炎	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害					
(小計)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (0.7)
酒さ	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.3)
多汗	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
外科および内科処置					
(小計)	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
抜歯 NOS	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
血管障害					
(小計)	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	4 (1.4)
高血圧 NOS	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	3 (1.0)
血腫 NOS	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)

(C)　死亡例

第 2 期の急性治療期及び第 3 期の継続治療期のいずれにおいても死亡例はみられなかった.

(D)　その他の重篤な有害事象

本試験において発現した重篤な有害事象は 5 例 5 件であり，そのうち第 2 期の急性期治療期にて発現したものは 3 例 3 件, 第 3 期の継続治療期にて発現したものは 2 例 2 件であった. その詳細を表 2.7.6.5.10-22 に示す．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された.

表 2.7.6.5.10-22　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
127-3708	45/女	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	0 日	乳房新生物 NOS	高度	無	その他
135-4511	45/女	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	54 日	背部痛	高度	無	入院
156-6601	36/女	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	0 日	大うつ病 NOS	中等度	無	入院
122-3206	32/女	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	77 日	うつ病の増悪	高度	無	入院
147-5707	50/女	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	191 日	レンサ球菌性扁桃炎	高度	無	入院

(E)　投与中止の原因となった有害事象

第 2 期の急性期治療期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 14 例であった．このうち，11 例は非重篤の事象により中止し，3 例が重篤な有害事象によって中止した症例であった．治験薬投与群ごとに試験中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.10-23 に示す．なお，各投与群間において有意な差はみられなかった．

表 2.7.6.5.10-23　試験中止の原因となった有害事象一覧 (急性期治療期)

	プラセボ投与群	デュロキセチン 40 mg 2 回投与群	デュロキセチン 60 mg 2 回投与群	パロキセチン 20 mg 1 回投与群	合計
	(n=99)	(n=93)	(n=103)	(n=97)	(n=392)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象中止例	2 (2.0)	4 (4.3)	4 (3.9)	4 (4.1)	14 (3.6)
悪心	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
乳房新生物 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
胆石症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病の増悪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
大うつ病 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神病性障害 NOS	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)

第 3 期の継続治療期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 6 例であった．治験薬投与群ごとに投与中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.10-24 に示す．

表 2.7.6.5.10-24　試験中止の原因となった有害事象一覧 (継続治療期)

	プラセボ投与群	DLX40 mg 2 回投与群	DLX60 mg 2 回投与群	PAR20 mg 1 回投与群	合計
	n=71	n=71	n=81	n=70	n=293
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象中止例	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (3.7)	0	6 (2.0)
不安	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
うつ病の増悪	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
易興奮性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
軽躁	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

(a)　第 2 期急性期治療期

第 1 期のベースラインから第 2 期の急性期治療期の最終時点において観察された評価値を用いて評価を行った.

生化学的検査項目については，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群では，AST，ALT 及びカリウムの各値が，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では ALP，カリウム及び総タンパクの各値が, それぞれプラセボ投与群に比べて有意な上昇を示していた. パロキセチン 20 mg 1 回投与群では尿酸の値が，僅かな変化ではあったが，プラセボ投与群に比べ有意差をもって低下していた. なお, これらの各上昇や低下は臨床的に問題となるものではなかった. 肝臓機能検査において，AST，GGT，ALP 又はビリルビンの各異常値の発現率について，投与群間で有意差はなかった.

血液学検査及び尿検査項目については，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群では MCH, MCV 及び血小板数の各値がプラセボ投与群に比べて，有意差をもって上昇していた. デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では MCV 及び血小板数の各値がプラセボ投与群に比べて, 有意差をもって上昇し，ヘマトクリットは低下していた．これらの変化は臨床的に問題となるものではなかった.

バイタルサインについては，プラセボ投与群に比べデュロキセチン 60 mg 2 回投与群では体重の減少が, パロキセチン 20 mg 1 回投与群に比べデュロキセチン 40 mg 2 回投与群では心拍数の上昇が有意差をもってみられた．また，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群では収縮期血圧の上昇がパロキセチン 20 mg 1 回投与群と比べて有意差をもってみられた．しかし，これらの変化は小さく，臨床的に問題となるものではなかった.

ECG については，Fridericia の補正式を用いた QTc に基づいて検討した結果，QTcF のベースラインから最終時点への平均変化量はデュロキセチン 60 mg 2 回投与群では-1.71 msec ，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では 0.03 msec であった．これらの変化はプラセボ投与群との間に有意差はみられなかった．QTcF がベースラインから 30 msec 以上に延長し，治験薬投与後の値が男性で 450 msec 以上，女性で 470 msec 以上の値を示した患者はいずれの投与群でもみられなかった.

心電図異常の発現率はデュロキセチン 60 mg 2 回投与群で最も少なかったが，投与群間には有意差はみられなかった．

(b) 第 3 期継続治療期

第 1 期のベースラインと第 3 期の継続治療期の Visit 9 から Visit 15 までに観察された評価値を用いて評価を行った．

生化学的検査項目，血液学検査及び尿検査項目に関して，ベースラインから継続治療期の最終観察点までの平均変化量の差が有意な変化であったものは次のとおりであった．デュロキセチン 60 mg 2 回投与群では好酸球，リンパ球，MCHC，カリウム及びナトリウムの上昇がみられ，AST，MCV 及び総タンパクの低下がみられた．デュロキセチン 40 mg 2 回投与群では MCHC の上昇がみられ，ヘマトクリット，MCH 及び MCV の低下がみられた．プラセボ投与群では好酸球の上昇がみられ，重炭酸及びヘマトクリットの低下がみられた．これらの変化量はいずれも小さく臨床的に問題となるものではなかった．

肝機能異常の分析では，3 例の患者 (2 例はパロキセチン 20 mg 1 回投与群，1 例はプラセボ投与群) でビリルビンの異常高値がみられた．

バイタルサイン及び体重については，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で収縮期血圧の上昇が，パロキセチン 20 mg 1 回投与群では体重と心拍数の上昇がそれぞれ有意差をもってみられた．

ECG については，Fridericia の補正式を用いた QTc に基づいて検討した結果，デュロキセチン 40 mg 2 回投与群で QTcF は 0.28 msec の短縮を示し，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群では 4.12 msec の短縮を示した．デュロキセチン 60 mg 2 回投与群の QTcF 短縮はベースライン値に対して有意であった．臨床的に問題となる恐れのある QTc の延長がみられた症例はなかった．心電図異常の発現率はプラセボ投与群では，他の実薬 3 投与群より高いものであった．

2.7.6.5.10.3 結論

本試験の結果，急性期治療期においてデュロキセチンの 40 mg 2 回投与群及び 60 mg 2 回投与群は，主要評価項目である HAM-D17 合計評点に関しプラセボ投与群と比較し有意に優れていた．パロキセチン投与群ではプラセボ群との間に有意な差はみられなかった．なお，HAM-D17 合計評点を含む本試験の有効性評価において，治療×医師の交互作用が有意なものとして認められたため，本試験の有効性評価の解釈には注意を要するものであった．

急性期治療期の安全性に関し，治験中の死亡例はみられなかった．重篤有害事象はパロキセチン群で 2 例及びデュロキセチン 60 mg 2 回投与群で 1 例にみられ，いずれも試験を中止した．なお，いずれの事象も因果関係は否定された．有害事象では悪心，不眠症がデュロキセチン 60 mg 2 回投与群でプラセボ投与群より有意差をもって多くみられた．

有害事象の上腹部痛がデュロキセチン 40 mg 2 回投与群で，デュロキセチン 60 mg 2 回投与群より有意差をもって多くみられた．

継続治療期における安全性に関し，当該期間中に死亡例はみられなかった．重篤な有害事象

は 2 例みられ，1 例はデュロキセチン 40 mg 2 回投与群に，他の 1 例はデュロキセチン 60 mg 2 回投与群にみられたが，いずれの事象も因果関係は否定された．

以上の結果，デュロキセチンは，DMS-IV 診断の大うつ病患者への 8 週間の急性期治療と 26 週間の継続治療において，安全で十分な忍容性のある薬剤であることが示唆された．

2.7.6.5.11 第 3 相試験 (海外パロキセチン対照試験)

添付資料 5.3.5.1-11

2.7.6.5.11.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.11-1 に示す.

表 2.7.6.5.11-1　第 3 相試験 (海外パロキセチン対照試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-AA-HMCV
目　　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与 (60 mg の 1 日 1 回投与) とパロキセチン投与 (20 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を検討することとした. なお，有効性に関してはパロキセチンに対するデュロキセチンの非劣性を検証することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の男女で入院もしくは外来患者. 被験者は，非精神病性大うつ病の単一エピソード又は反復性エピソードの DSM-IV 基準に合致し，本試験における来院 1 回目と 2 回目において Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) の評点が 4 以上，かつ 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 15 以上であることとした.
症　例　数	計画例数：薬剤割付前症例数 480 例を以下の 2 群に割付けることとした. デュロキセチン投与群　：240 症例 パロキセチン投与群　：240 症例 実施例数：薬剤割り付け症例数 478 例 デュロキセチン投与群　：238 症例 パロキセチン投与群　：240 症例
症例数の 設定根拠	有効性に関してパロキセチンに対するデュロキセチンの非劣性を証明するため，以下を根拠として症例数を設定した. 主要評価項目であるHAM-D17の合計評点のベースラインからの平均変化量を用い，パロキセチンに対するデュロキセチンの非劣性検定の検出力は非劣性マージンを2.2，有意水準を片側97.5%とするとき約90%となる．非劣性マージンとして採用した値2.2は，過去にEli Lilly社が実施したデュロキセチンの4試験より用いた値である. また，変化量の標準偏差は7とした. 割り付けが行われた症例のうち，実際に主要評価項目解析対象例 (PPP) となる割合を91%と想定し，割り付け時1群240例と設定した.
使 用 薬 剤	被験薬：デュロキセチンとして 30 mg 含有するカプセル剤及びそのプラセボ 対照薬：パロキセチンとして 10 mg 含有するカプセル剤及びそのプラセボ
用 法・用 量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (3～14 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. Visit 2 にて以下の投与群へ二重盲検無作為割り付けを実施した. ①デュロキセチン投与群 投与方法：デュロキセチンとして，1 日 1 回 60 mg の投与. ②パロキセチン投与群 投与方法：パロキセチンとして，1 日 1 回 20 mg の投与. 第 2 期 (8 週間)：急性期治療期 (治験薬投与期) 割り付けけられた薬剤にて 8 週間 (Visit 3～Visit 7) の観察を実施. 初回投与量はデュロキセチン投与群で 60 mg/日，パロキセチン投与群で 20 mg/日としたが，投与開始 2 週間に限り，被験者が投与された治験薬に対して忍容性を示さない場合，半量に減量出来るものとした. 投与開始 2 週以降はすべての症例において治験薬の減量は認めず，固定用量，すなわち，デュロキセチン投与群は 60 mg/日，パロキセチン投与群は 20 mg/日とした.

表 2.7.6.5.11-1　第 3 相試験 (海外パロキセチン対照試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>第 3 期 (1 週間) : 治験薬減量期
休薬症候の発現を防ぐため, 漸減法にて治験薬投与を行い, 投与を終了した.</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 8 週間 (治験期間として 10 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="5">第 2 期</td><td>第 3 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td><td colspan="2">減量可</td><td colspan="3">固定用量</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>疼痛に対する多角的評価 (VAS)</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>身体的苦痛の程度 (SSI)</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>肝機能検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及 び 評 価 基 準</td><td>1. 有効性
主要有効性評価項目は治験実施計画書適合集団 {Per-Protocol Populatiuon (PPP)} を対象として, ベースラインから最終時点までの HAM-D17 の合計評点の平均変化量とした.
副次的評価項目は Intent to Treat (ITT) 集団を対象として, 以下の評価項目を設定した.
①HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (ベースラインから最終時点までの変化量がベースライン値より少なくとも 50%減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における HAM-D17 合計評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合)
②ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A：Hamilton Anxiety Rating Scale)
③Clinical Global Impressions of Severity scale (CGI-重症度)
④Patient’s Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度)
⑤身体症状項目 (SSI)
⑥6 項目で構成される疼痛に対する多角的評価 (VAS)

2. 安全性
有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図を評価対象とした.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.11-1　第 3 相試験 (海外パロキセチン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
検定・解析方法	主要評価項目の解析法として, HAM-D17 合計評点の平均値を補正した 97.5%片側信頼区間 (共変量としてベースライン評点を用いた ANCOVA の最小二乗平均値, モデルの要因には治療と施設を含めて計算) を用い，デュロキセチン投与群がパロキセチン投与群に対し非劣性であるかどうかを判断した．97.5%片側信頼区間上限値が 2.2 未満である場合に非劣性であると判断した．なお，主要項目は PPP 集団により解析を行った． 副次的有効性の解析は，HAM-D17 合計評点と副次評点 (Anxiety/Somatization，retardation，sleep，core factor，maier)，HAM-A，CGI-重症度，SSI 平均評点，6 項目の疼痛に対する多角的評価 (VAS：①全般的な痛みの評価，②頭痛の評価，③背部痛の評価，④肩部痛の評価，⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価，⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価)，PGI-改善度を用いて行った．各副次的有効性評価項目については，共分散分析によりベースラインから LOCF による最終時点までの平均変化量を測定し，混合効果モデルによる反復測定データの解析法 (MMRM) により，すべての来院時の最小二乗平均値評点を測定し，Kaplan-Meier 法 (Wilcoxon 検定，ログランク検定を含む) 及び Cox 回帰法により，イベント発現までの時間 (反応率，寛解率) を評価した． 安全性の解析は, 治験薬投与によって発現した有害事象 (Treatment Emergent Adverse Events: TEAE)，第 3 期の用量漸減期間で発現し治験薬の投与中止の原因となった有害事象，臨床検査値の変化，バイタルサイン，心電図に関して評価した．安全性の解析には，Fisher の正確検定又は，独立変数として治療と治験責任医師を含む分散分析モデルのいずれかを用いた．
医療機関数	[redacted] 他 合計 20 医療機関
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
実施国	中華人民共和国，中華民国，大韓民国，ブラジル連邦共和国

2.7.6.5.11.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及び構成を図 2.7.6.5.11-1 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 672 例であった．第 2 期において割り付けが実施された症例 478 例の内訳は，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン投与群と記す) 238 例，パロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群 (以下，パロキセチン投与群と記す) 240 例であった．第 2 期を完遂した症例はデュロキセチン投与群 166 例，パロキセチン投与群 183 例であった.

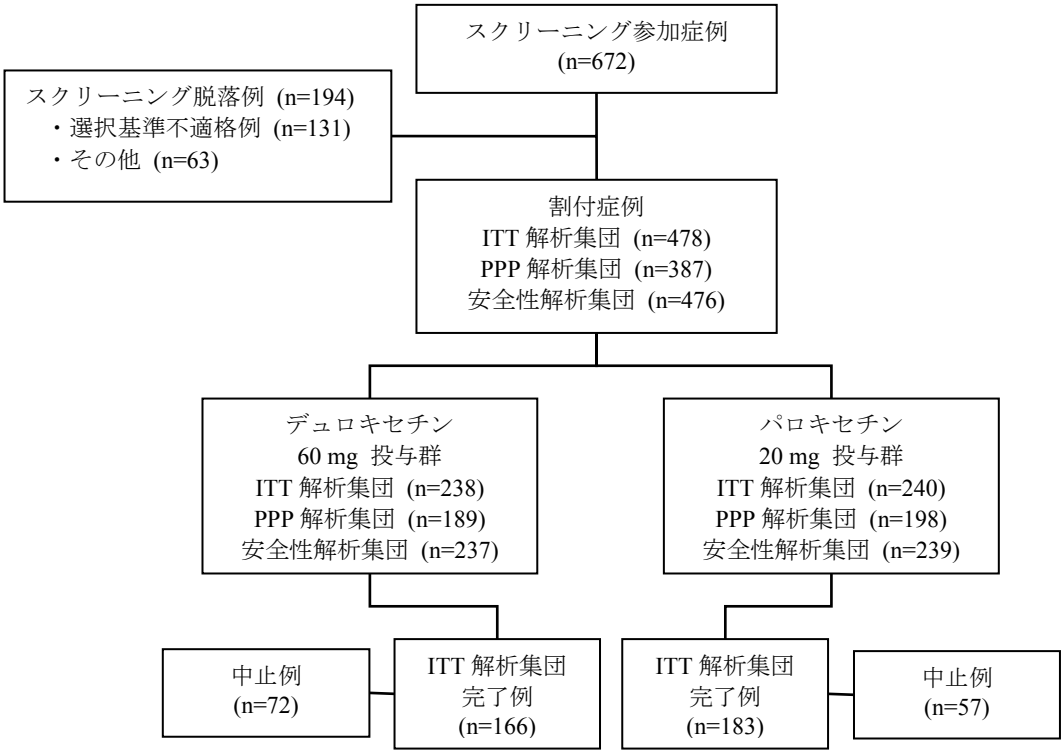


図 2.7.6.5.11-1 症例の構成

第 2 期において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.11-2 に示す.

表 2.7.6.5.11-2　第 2 期における試験中止症例の内訳

中止理由	デュロキセチン投与群 (n=238)		パロキセチン投与群 (n=240)		合計 (n=478)		p 値*
	例数	%	例数	%	例数	%	
有害事象	20	8.4	17	7.1	37	7.7	0.6118
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---
フォローアップ不能	4	1.7	3	1.3	7	1.5	0.7237
プロトコール違反	4	1.7	5	2.1	9	1.9	1.0000
同意撤回	42	17.6	26	10.8	68	14.2	0.0364
医師の判断	1	0.4	4	1.7	5	1.0	0.3724
治験依頼者の判断	0	0.0	0	0.0	0	0.0	---
効果不十分	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1.0000
親族・介護者の判断	0	0.0	1	0.4	1	0.2	1.0000

*: p 値は Fisher の直正確検定で算出

第 2 期において本試験の中止理由について上記二群間を比較したところ，被験者自らの同意撤回による中止について有意な差がみられた (p=0.0364)．しかし，それ以外の項目ではデュロキセチン投与群とパロキセチン投与群において有意な差がみられた項目はなかった．

有効性解析対象集団は Per-Protocol Population (PPP) 解析対象集団と Intent to Treat Population (ITT) 解析対象集団の 2 つの解析対象集団を定義した．すなわち，PPP 解析対象集団は，第 2 期の Visit 5 までの試験期間において服薬遵守状況が良好であり，かつ重大なプロトコール違反がみられなかった症例から構成されるものとし，ITT 解析対象集団は割り付け後治験薬の投与を受けた症例から構成されるものとした．PPP 解析対象集団としてデュロキセチン投与群 189 例，パロキセチン投与群 198 例，ITT 解析対象集団としてデュロキセチン投与群 238 例，パロキセチン投与群 240 例であった．

安全性解析対象集団は，第 2 期における割り付け後，治験薬を少なくとも 1 回以上服薬し，その後少なくとも 1 回の観察が行われた症例から構成され，デュロキセチン投与群 237 例，パロキセチン投与群 239 例の計 476 例であった．

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 478 例と PPP 解析対象集団 387 例の背景因子を各々表 2.7.6.5.11-3 と表 2.7.6.5.11-4 に示す．

ITT 解析対象集団における性別及び年齢は，男性 145 名，女性 333 名，平均年齢 38.5 歳 (中央値 36.5，18～85 歳)，平均身長 162.1 cm (中央値 162.0，143～187 cm)，平均体重 59.3 kg (中央値 58.0，37～131 kg) であった．

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，性別，人種，身長について有意差はみられなかったが，体重に関してはデュロキセチン投与群で有意に高かった (p=0.042).

PPP 解析対象集団における性別及び年齢は，男性 124 名，女性 263 名，平均年齢 37.4 歳 (中央値 35.0，18～78 歳)，平均身長 162.6 cm (中央値 162.0，143～186 cm)，平均体重 59.7 kg (中央値 59.0，37～131 kg) であった．

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，年齢，人種，身長について有意差はみられなかったが，体重及び性別に関してはデュロキセチン投与群において有意な差がみられた (p=0.0370，p=0.0496).

表 2.7.6.5.11-3　背景因子の分布 (ITT)

項目①	項目②	デュロキセチン投与群 (n=238)		パロキセチン投与群 (n=240)		合計 (n=478)	
		例数	%	例数	%	例数	%
人種	白人	17	7.1	11	4.6	28	5.9
	アフリカ系	2	0.8	1	0.4	3	0.6
	ヒスパニック系	2	0.8	4	1.7	6	1.3
	東アジア系	216	90.8	219	91.3	435	91.0
	西アジア系	1	0.4	5	2.1	6	1.3
年齢	平均値	39.0		38.0		38.5	
	中央値	38.0		34.0		36.5	
	標準偏差	13.95		15.27		14.62	
	最小値	18		18		18	
	最大値	85		78		85	
性別	女性	156	65.5	177	73.8	333	69.7
	男性	82	34.5	63	26.3	145	30.3
身長	平均値	162.2		162.0		162.1	
	中央値	162.0		162.0		162.0	
	標準偏差	8.21		7.09		7.66	
	最小値	143		145		143	
	最大値	187		186		187	
体重	平均値	60.2		58.3		59.3	
	中央値	59.5		57.0		58.0	
	標準偏差	9.99		10.85		10.47	
	最小値	41		37		37	
	最大値	93		131		131	

表 2.7.6.5.11-4　背景因子の分布 (PPP)

項目①	項目②	デュロキセチン投与群 (n=189)		パロキセチン投与群 (n=198)		合計 (n=387)	
		例数	%	例数	%	例数	%
人種	白人	15	7.9	9	4.5	24	6.2
	アフリカ系	2	1.1	1	0.5	3	0.8
	ヒスパニック系	2	1.1	3	1.5	5	1.3
	東アジア系	169	89.4	181	91.4	350	90.4
	西アジア系	1	0.5	4	2.0	5	1.3
年齢	平均値	37.5		37.4		37.4	
	中央値	37.0		33.0		35.0	
	標準偏差	12.78		15.02		13.95	
	最小値	18		18		18	
	最大値	72		78		78	
性別	女性	119	63.0	144	72.7	263	68.0
	男性	70	37.0	54	27.3	124	32.0
身長	平均値	162.8		162.3		162.6	
	中央値	162.0		162.0		162.0	
	標準偏差	7.97		7.07		7.52	
	最小値	143		145		143	
	最大値	184		186		186	
体重	平均値	60.8		58.5		59.7	
	中央値	60.0		57.5		59.0	
	標準偏差	9.90		11.01		10.53	
	最小値	42		37		37	
	最大値	93		131		131	

(3)　有効性

本試験における評価値及び欠測値の取り扱いについては以下の通りとした.

ベースライン値とは，第 2 期の割り付け直前に観測された値，すなわち Visit 2 で観測された値とした.

最終観察時点の値とは，第 2 期の治験薬投与 8 週間に観測された最後の値とし，第 2 期を完遂した場合，Visit 7 で観測された値とした．第 2 期の途中で治験薬を中止した場合は，Last Observation Carried Forward (LOCF) に基づき，中止前の最後の観測値を最終時点値として代用して解析を行った.

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

PPP 解析対象集団における治験薬投与 8 週間の HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-5 に示す．なお，参考のため，ITT 解析対象集団における結果を表 2.7.6.5.11-6 に示す.

PPP 解析対象集団における調整後平均変化量は，デュロキセチン投与群で-13.12，パロキセチン投与群で-12.73 と同程度であった．片側 97.5%信頼区間の上限は 0.71 であり，想定した非劣性マージン 2.2 より小さいことが示されたため，主要評価項目においてデュロキセチンはパロキセチンに対する非劣性を示すことが出来た．また，ITT 解析対象集団にお

いても同様の結果を示した.

なお，PPP 及び ITT 解析対象集団共に有意な施設間交互作用はみられなかった (両集団共に p>0.10).

表 2.7.6.5.11-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (PPP)

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=189	n=198
調整後平均変化量	-13.12	-12.73
標準誤差	0.451	0.439
調整後平均変化量の信頼区間	-14.01，-12.23	-13.59，-11.87
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		-0.39
調整後平均変化量の差に関する片側 97.5%信頼区間		-∞，0.71
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-1.49，0.71
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.4879
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.4914
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.4763
施設間交互作用に対する検定		p=0.8334

表 2.7.6.5.11-6　HAM-D17 合計評点の平均変化量 (ITT)

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-11.74	-11.77
標準誤差	0.493	0.474
調整後平均変化量の信頼区間	-12.71，-10.77	-12.70，-10.84
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		0.03
調整後平均変化量の差に関する片側 97.5%信頼区間		-∞，1.25
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-1.19，1.25
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.9601
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.9604
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.6292
施設間交互作用に対する検定		p=0.8997

(b)　HAM-D17 合計評点反復測定データの解析

副次的な評価として, ITT 解析対象集団における HAM-D17 合計評点について反復測定データ解析を行った結果を表 2.7.6.5.11-7 に示す. 第 2 期 8 週間のすべての Visit における最小二乗法による平均変化量に関し，両投与群で有意な差はみられなかった (p=0.5778).

表 2.7.6.5.11-7　HAM-D17 合計評点の反復測定データの解析 (ITT)

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	11.73	11.94
標準誤差	0.296	0.283
調整後平均変化量の信頼区間	11.14，12.31	11.38，12.49
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		-0.21
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-0.95，0.53
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.5778
施設間交互作用に対する検定 (Type III)		p=0.6328

(B)　副次評価項目

副次評価項目の解析はすべて ITT 解析対象集団を用いて行った.

HAM-D17 の副次評点について，表 2.7.6.5.11-8 に各調査項目の構成を示す.

表 2.7.6.5.11-8　HAM-D17 副次評点の項目

副次評点名	構成因子：HAM-D17 調査項目
Anxiety/Somatization 副次評点	精神的不安，身体的不安，身体症状/消化器系，身体症状/一般的，心気症，病識
Retardation 副次評点	抑うつ気分，仕事と活動，精神運動抑制，生殖器症状
Sleep 副次評点	入眠障害，熟眠障害，早朝睡眠障害
Core 副次評点	抑うつ気分，罪業感，自殺，仕事と活動，精神運動抑制
Maier 副次評点	抑うつ気分，罪業感，仕事と活動，精神運動抑制， 精神運動興奮 (激越)，精神的不安

(a)　HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団における HAM-D17 副次評点のうち，Core Factor 副次評点についてベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-9 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-5.14 と-5.16 と有意な低下を示した (両群共に p<0.0001). しかし，調整後平均変化量の差 (0.02) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-9　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-5.14	-5.16
標準誤差	0.200	0.192
調整後平均変化量の信頼区間	-5.53，-4.75	-5.53，-4.78
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		0.02
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-0.48，0.51
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.9506
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.9513
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.8864
施設間交互作用に対する検定		p=0.9943

(b)　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-10 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-12.31 と-10.87 と有意な低下を示した (両群共に p<0.0001). しかし，調整後平均変化量の差 (-1.44) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-10　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-12.31	-10.87
標準誤差	1.775	1.703
調整後平均変化量の信頼区間	-15.80，-8.82	-14.22，-7.53
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		-1.44
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-5.82，2.94
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.5190
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.5187
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.1001
施設間交互作用に対する検定		p=0.4097

(c)　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-11 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-12.23 と-11.95 と有意な低下を示した (両群共に p<0.0001). しかし，調整後平均変化量の差 (-0.29) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-11　疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-12.23	-11.95
標準誤差	1.730	1.659
調整後平均変化量の信頼区間	-15.63，-8.83	-15.21，-8.69
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		-0.29
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-4.56，3.99
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.8957
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.8951
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.4400
施設間交互作用に対する検定		p=0.2088

(d)　疼痛に対する多角的評価③背部痛に対する評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-12 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-7.00 (p<0.0001) と-4.89 (p=0.0014) と有意な低下を示した．しかし，調整後平均変化量の差 (-2.11) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-12　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-7.00	-4.89
標準誤差	1.583	1.520
調整後平均変化量の信頼区間	-10.11，-3.89	-7.88，-1.90
p 値	<0.0001	0.0014
調整後平均変化量の差		-2.11
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-6.02，1.80
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.2897
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.2889
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.1262
施設間交互作用に対する検定		p=0.3691

(e)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-13 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-6.05 (p=0.0001) と-6.00 (p<0.0001) と有意な低下を示した．しかし，調整後平均変化

量の差 (-0.05) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-13　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-6.05	-6.00
標準誤差	1.575	1.510
調整後平均変化量の信頼区間	-9.15，-2.96	-8.97，-3.03
p 値	0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		-0.05
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-3.93，3.83
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.9796
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.9796
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.2923
施設間交互作用に対する検定		p=0.6523

(f)　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な疼痛による日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な疼痛による日常生活への支障の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-14 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-14.31 と-14.97 と有意な低下を示した (p<0.0001). しかし，調整後平均変化量の差 (0.66) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-14　疼痛に対する多角的評価⑤全般的な疼痛による日常生活への支障の評価の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-14.31	-14.97
標準誤差	1.834	1.761
調整後平均変化量の信頼区間	-17.92，-10.71	-18.43，-11.51
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		0.66
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-3.87，5.19
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.7749
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.7746
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.3608
施設間交互作用に対する検定		p=0.3701

(g)　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.5.11-15

に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン投与群及びパロキセチン投与群の各々において，-13.25 と-12.42 と有意な低下を示した (p<0.0001). しかし，調整後平均変化量の差 (-0.83) は有意なものではなかった.

表 2.7.6.5.11-15　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
調整後平均変化量	-13.25	-12.42
標準誤差	1.847	1.775
調整後平均変化量の信頼区間	-16.88，-9.62	-15.91，-8.93
p 値	<0.0001	<0.0001
調整後平均変化量の差		-0.83
調整後平均変化量の差に関する両側 95%信頼区間		-5.39，3.74
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を加味しない場合)		p=0.7224
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type II 平方和で加味する場合)		p=0.7207
2 群間の差に対する検定 (施設間交互作用を Type III 平方和で加味する場合)		p=0.1746
施設間交互作用に対する検定		p=0.1930

(h)　反応率と寛解率

(h)-1　反応率の検討

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) を表 2.7.6.5.11-16 に示す.

数値的にはパロキセチン投与群の方が反応率が高い (65.4%) ものであったが，デュロキセチン投与群との差は有意なものではなかった (p=0.2959).

表 2.7.6.5.11-16　反応率

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
反応した例数 (%)	144 (60.5)	157 (65.4)
調整後オッズ比		1.26
調整後オッズ比に関する両側 95%信頼区間		0.86，1.85
2 群間の差に対する検定 (Fisher の正確検定)		p=0.2959

(h)-2　寛解率の検討

ITT 解析対象集団を対象に HAM-D17 合計評点を指標とする寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) を表 2.7.6.5.11-17 に示す.

寛解率は，デュロキセチン投与群で 49.2%，パロキセチン投与群で 50.4%であり，両群間

で有意な差はみられなかった (p=0.8546).

表 2.7.6.5.11-17　寛解率

統計量	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=238	n=240
寛解した例数 (%)	117 (49.2)	121 (50.4)
調整後オッズ比		1.06
調整後オッズ比に関する両側 95%信頼区間		0.73，1.54
2 群間の差に対する検定 (Fisher の正確検定)		p=0.8546

(4)　安全性

(A)　曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬ごとの投与日数と 1 日当りの投与量 (カプセル数) を表 2.7.6.5.11-18 に示す.

平均投与日数はデュロキセチン投与群で 46.0 日, パロキセチン投与群で 49.6 日であり両群で同様のものであった.

1 日当りの投与量についても同様で，デュロキセチン投与群で 1 カプセルにデュロキセチン 30 mg 含有する治験薬を 1.93 カプセル，パロキセチン投与群で 1 カプセルにパロキセチン 10 mg 含有する治験薬を 1.97 カプセル服用しており両群で同様のものであった.

表 2.7.6.5.11-18　治験薬投与日数 (ITT)

	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
症例数	235	236
治験薬投与日数		
平均値	46.0	49.6
標準偏差	19.29	15.96
中央値	56.0	56.0
最小値	2	2
最大値	76	85
1 日当りの投与量 (カプセル数)		
平均値	1.93	1.97
標準偏差	0.188	0.107
中央値	2.00	2.00
最小値	1.1	1.1
最大値	2	2

(B)　有害事象

(a)　有害事象の発現頻度

安全性解析対象集団を対象に第 2 期に発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAE) の発現頻度を表 2.7.6.5.11-19 に示す.

少なくとも 1 つ以上の有害事象が発現した症例は，デュロキセチン投与群で 185 例 (78.1%)，パロキセチン投与群は 168 例 (70.3%) とデュロキセチン投与群で多かったが，有意な差ではなかった (p=0.0596). 両投与群で 5%以上の発現がみられた事象は，悪心と動悸であった．これらの発現率は，デュロキセチン投与群では発現率は各々37.1%と 9.3%，パロキセチン投与群では 24.7%と 4.2%であり，デュロキセチン投与群の方が有意に高かった (悪心:p=0.0040，動悸:p=0.0287).

表 2.7.6.5.11-19　第 2 期に発現した有害事象の発現頻度

	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=237	n=239
	症例数 (%)	症例数 (%)
血液およびリンパ系障害		
(小計)	2 (0.8)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)
心臓障害		
(小計)	23 (9.7)	11 (4.6)
動悸	22 (9.3)	10 (4.2)
洞性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害		
(小計)	2 (0.8)	7 (2.9)
耳鳴	2 (0.8)	6 (2.5)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.4)
眼の障害		
(小計)	20 (8.4)	19 (7.9)
霧視	16 (6.8)	16 (6.7)
視覚障害	1 (0.4)	3 (1.3)
閉塞隅角緑内障	1 (0.4)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)
斜視	1 (0.4)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害		
(小計)	124 (52.3)	115 (48.1)
悪心	88 (37.1)	59 (24.7)
口内乾燥	41 (17.3)	29 (12.1)
便秘	35 (14.8)	27 (11.3)
嘔吐	19 (8.0)	14 (5.9)
胃不快感	5 (2.1)	3 (1.3)
消化不良	3 (1.3)	3 (1.3)
腹痛	3 (1.3)	1 (0.4)
下痢	2 (0.8)	12 (5.0)
胃腸障害	2 (0.8)	5 (2.1)
上腹部痛	2 (0.8)	4 (1.7)
胃炎	2 (0.8)	0 (0.0)
舌痛	2 (0.8)	0 (0.0)
胃酸過多	1 (0.4)	2 (0.8)
腹部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)
呼気臭	1 (0.4)	0 (0.0)
痔核	1 (0.4)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (1.3)

表 2.7.6.5.11-19　第 2 期に発現した有害事象の発現頻度 (続き)

	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=237	n=239
	症例数 (%)	症例数 (%)
腸雑音異常	0 (0.0)	1 (0.4)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態		
(小計)	39 (16.5)	41 (17.2)
無力症	13 (5.5)	9 (3.8)
疲労	12 (5.1)	14 (5.9)
悪寒	5 (2.1)	3 (1.3)
胸部不快感	4 (1.7)	5 (2.1)
発熱	4 (1.7)	2 (0.8)
疼痛	2 (0.8)	4 (1.7)
胸痛	2 (0.8)	3 (1.3)
冷感	2 (0.8)	1 (0.4)
顔面浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.8)	0 (0.0)
異物感	1 (0.4)	2 (0.8)
口渇	1 (0.4)	1 (0.4)
不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面痛	0 (0.0)	1 (0.4)
異常感	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)
腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症		
(小計)	16 (6.8)	6 (2.5)
鼻咽頭炎	8 (3.4)	5 (2.1)
インフルエンザ	2 (0.8)	1 (0.4)
咽頭炎	2 (0.8)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.4)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)
ウイルス性心筋炎	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症		
(小計)	2 (0.8)	1 (0.4)
企図的誤用	1 (0.4)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.4)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査		
(小計)	4 (1.7)	5 (2.1)
体重減少	1 (0.4)	2 (0.8)
体重増加	1 (0.4)	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.4)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.4)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図異常	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.11-19　第 2 期に発現した有害事象の発現頻度 (続き)

	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=237	n=239
	症例数 (%)	症例数 (%)
代謝および栄養障害		
(小計)	40 (16.9)	36 (15.1)
食欲不振	21 (8.9)	17 (7.1)
食欲減退	18 (7.6)	19 (7.9)
食欲亢進	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		
(小計)	13 (5.5)	7 (2.9)
肩部痛	4 (1.7)	0 (0.0)
背部痛	3 (1.3)	3 (1.3)
筋痛	2 (0.8)	2 (0.8)
筋攣縮	2 (0.8)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)
胸壁痛	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	2 (0.8)
神経系障害		
(小計)	100 (42.2)	95 (39.7)
浮動性めまい	50 (21.1)	44 (18.4)
頭痛	27 (11.4)	29 (12.1)
傾眠	27 (11.4)	27 (11.3)
鎮静	10 (4.2)	11 (4.6)
振戦	6 (2.5)	6 (2.5)
過眠症	2 (0.8)	3 (1.3)
錯感覚	2 (0.8)	2 (0.8)
感覚鈍麻	2 (0.8)	1 (0.4)
灼熱感	2 (0.8)	0 (0.0)
味覚異常	2 (0.8)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.4)	1 (0.4)
運動緩慢	1 (0.4)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.4)	0 (0.0)
ジストニー	1 (0.4)	0 (0.0)
筋緊張亢進	1 (0.4)	0 (0.0)
嗅覚減退	1 (0.4)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.4)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
単麻痺	1 (0.4)	0 (0.0)
ジスキネジー	0 (0.0)	1 (0.4)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.4)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)
妊娠，産褥および周産期の状態		
(小計)	1 (0.4)	1 (0.4)
妊娠	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害		
(小計)	35 (14.8)	24 (10.0)
不安	10 (4.2)	6 (2.5)
不眠症	10 (4.2)	6 (2.5)
リビドー減退	4 (1.7)	2 (0.8)
激越	4 (1.7)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	3 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.11-19　第 2 期に発現した有害事象の発現頻度 (続き)

	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=237	n=239
	症例数 (%)	症例数 (%)
初期不眠症	2 (0.8)	1 (0.4)
悪夢	2 (0.8)	1 (0.4)
睡眠障害	2 (0.8)	1 (0.4)
自殺企図	2 (0.8)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.4)	2 (0.8)
リビド消失	1 (0.4)	1 (0.4)
緊張	1 (0.4)	1 (0.4)
思考異常	1 (0.4)	1 (0.4)
歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)
多幸気分	1 (0.4)	0 (0.0)
無オルガスム症	0 (0.0)	1 (0.4)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.4)
現実感消失	0 (0.0)	1 (0.4)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.4)
絶望感	0 (0.0)	1 (0.4)
気力低下	0 (0.0)	1 (0.4)
チック	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害		
(小計)	11 (4.6)	3 (1.3)
排尿困難	5 (2.1)	2 (0.8)
頻尿	3 (1.3)	1 (0.4)
排尿躊躇	3 (1.3)	0 (0.0)
排尿異常	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		
(小計)	8 (3.4)	7 (2.9)
勃起不全	3 (1.3)	0 (0.0)
射精遅延	1 (0.4)	2 (0.8)
希発月経	1 (0.4)	1 (0.4)
射精障害	1 (0.4)	0 (0.0)
乳汁漏出症	1 (0.4)	0 (0.0)
夢精	1 (0.4)	0 (0.0)
精液漏	1 (0.4)	0 (0.0)
無月経	0 (0.0)	2 (0.8)
月経障害	0 (0.0)	1 (0.4)
持続勃起症	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
(小計)	16 (6.8)	10 (4.2)
あくび	6 (2.5)	6 (2.5)
咽喉頭疼痛	4 (1.7)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.4)	2 (0.8)
息詰まり	1 (0.4)	0 (0.0)
過換気	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.4)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)
息詰まり感	0 (0.0)	1 (0.4)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.4)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.11-19　第 2 期に発現した有害事象の発現頻度 (続き)

	デュロキセチン投与群 (60 mg 1 日 1 回)	パロキセチン投与群 (20 mg 1 日 1 回)
	n=237	n=239
	症例数 (%)	症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		
(小計)	19 (8.0)	15 (6.3)
多汗症	12 (5.1)	11 (4.6)
冷汗	4 (1.7)	2 (0.8)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置		
(小計)	1 (0.4)	0 (0.0)
子宮摘出	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害		
(小計)	4 (1.7)	5 (2.1)
末梢冷感	2 (0.8)	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)	2 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.4)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.4)
収縮期高血圧	0 (0.0)	1 (0.4)

(C)　死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(D)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 4 例 5 件で，すべてデュロキセチン投与群にみられたものであった．その詳細を表 2.7.6.5.11-20 に示す．なお，治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された.

表 2.7.6.5.11-20　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
101/1033	24/女	デュロキセチン	59 日	ウイルス性心筋炎	高度	無	入院
106/1518	37/女	デュロキセチン	2 日	自殺企図	高度	無	入院，その他の理由，生命の危険
303/3221	38/女	デュロキセチン	36 日	自殺企図	高度	無	入院
306/3513	23/男	デュロキセチン	不明	斜視	中等度	無	入院
				斜視	高度	無	入院

(E)　試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止に至った症例は 37 例であった．有害事象の詳細を表 2.7.6.5.11-21 に示す．37 例で発現した 45 件の有害事象のうち，デュロキセチン投与群が 20 例 (8.4%) 26 件，パロキセチン投与群が 17 例 (7.1%) 19 件であった．両投与群における中止率は有意な差はみられなかった (Fisher の正確検定 p=0.6118).

表 2.7.6.5.11-21　試験中止の原因となった有害事象一覧

事象名	デュロキセチン投与群 (n=238)		パロキセチン投与群 (n=240)	
	症例数	%	症例数	%
途中中止例の合計	20	8.4	17	7.1
悪心	5	2.1	5	2.1
鎮静	2	0.8	0	0.0
嘔吐	1	0.4	2	0.8
無力症	1	0.4	1	0.4
頭痛	1	0.4	1	0.4
霧視	1	0.4	1	0.4
激越	1	0.4	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1	0.4	0	0.0
閉塞隅角緑内障	1	0.4	0	0.0
不安	1	0.4	0	0.0
ジストニー	1	0.4	0	0.0
不眠症	1	0.4	0	0.0
リビドー減退	1	0.4	0	0.0
自殺企図	1	0.4	0	0.0
ウイルス性心筋炎	1	0.4	0	0.0
無月経	0	0.0	1	0.4
食欲不振	0	0.0	1	0.4
神経過敏	0	0.0	1	0.4
動悸	0	0.0	1	0.4
睡眠障害	0	0.0	1	0.4
傾眠	0	0.0	1	0.4
口渇	0	0.0	1	0.4

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

本試験において実施された臨床検査で，投与群間におけるベースラインから最終時点までの平均変化量の差が有意であった項目は，赤血球，ヘマトクリット，ヘモグロビン，白血球，好中球，尿比重であった．これらの差は小さいものであり，臨床的に問題となる変化ではないが，最小二乗法による平均値では赤血球，ヘマトクリット及びヘモグロビンが，デュロキセチン投与群に対しパロキセチン投与群で大きく減少していた．すなわち，赤血球 : -0.080 v.s. -0.017 TI/L (p=0.0155), ヘマトクリット : -0.011 v.s. -0.004 (p=0.0071), ヘモグロビン : -0.1930 v.s. -0.0404 mL/L-F (p=0.0028) であった．大きな変化ではなかったが，その他に有意な差がみられたものは，白血球 : p=0.0266，好中球:p=0.0466，尿比重 : p=0.0419 であった．

心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧，体重等の各バイタルサインでは，投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.6239，p=0.6182，p=0.4792，p=0.6793).

ECG についても，投与群間で有意な差はみられなかった (p>0.05).

2.7.6.5.11.3 結論

本試験の結果，HAM-D17 評点変化における調整後平均値の差の 97.5%片側信頼区間の上限値は 0.71 であった (事前に想定した非劣性マージンの 2.2 より小さい) ため，大うつ病患者の治療においてデュロキセチンはパロキセチンに対し非劣性であることが示された.

安全性に関して，本試験中に死亡例はみられなかった．重篤有害事象及び有害事象の発現例数に関して，両投与群に有意な差は認められなかった．重篤有害事象は 2 例 4 件発現し，いずれもデュロキセチン投与群でみられた．両投与群で最もよくみられた有害事象は悪心であった．パロキセチン投与群と比較してデュロキセチン投与群で悪心及び動悸の発現率が有意に高かった.

以上の結果，デュロキセチンは，DMS-IV 診断の大うつ病患者への 8 週間の急性期治療において，有効かつ十分な忍容性を示す薬剤であることが示された.

2.7.6.5.12 第 3 相試験 (海外エスシタロプラム対照試験)

急性期治療期：添付資料 5.3.5.1-12.1

継続治療期　：添付資料 5.3.5.1-12.2

2.7.6.5.12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.12-1 に示す.

表 2.7.6.5.12-1　第 3 相試験 (海外エスシタロプラム対照試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-US-HMCR (a)
目　的	大うつ病におけるデュロキセチン (60 mg の 1 日 1 回投与) とエスシタロプラム (10 mg の 1 日 1 回投与) の有効性 (投与開始 2 週後における非劣性) 及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI−重症度) の評点が 4 以上，Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) の合計評点が 22 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 675 例を以下の 3 群に割り付けることとした. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　: 270 症例 エスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与群　: 270 症例 プラセボ投与群　: 135 症例 実施例数：684 例を以下の 3 群へ割り付けた. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　: 273 症例 エスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与群　: 274 症例 プラセボ投与群　: 137 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目は，治験薬投与開始後8週間の効果発現，すなわち，HAM-D17のMaier副次評点 (項目1：depressed mood，項目2：guilt，項目7：work and activities，項目8：retardation，項目9：agitation，項目10：psychic anxietyの合計評点) について，その変化量がベースラインから20%以上低下した症例の割合 (効果発現率) とした. 本試験においては，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群における効果発現率についての非劣性を検証する為に必要な症例数を設定した. すなわち，過去に実施された試験 (HMAT-A試験及びHMAT-B試験) の結果を併合解析した結果を用いて治験薬投与開始2週間後における効果発現率について, エスシタロプラム投与群を40%とし，デュロキセチン投与群はエスシタロプラム投与群よりも2.5%高いものとして見積もり，非劣性マージンを-10%，片側97.5%信頼区間とした非劣性検定において，80%の検出力を得るためには1群あたり250例の症例が見込まれた. なお，本試験においては割り付け後の脱落率を約7%として見積もり，実薬投与群で1群270例，プラセボ投与群で135例，計675例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 30 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：エスシタロプラムとして 10 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 2 期で構成されていた. 第 1 期 (3〜10 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施.

表 2.7.6.5.12-1　第 3 相試験 (海外エスシタロプラム対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
用 法・用 量	第 2 期 (33 週間) : プラセボリードイン期 (1 週間), 急性期治療期 (8 週間) と継続治療期 (24 週間) から構成され, すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. プラセボリードイン期 (1 週間) 全症例に対して二重盲検下で 1 週間のプラセボ投与を行い, Visit 3 にて以下の各投与群へ無作為割り付けを実施した. ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 投与方法 : Visit 3 よりデュロキセチンとして 60 mg を 1 日 1 回の投与を開始. ②エスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与群 投与方法 : Visit 3 よりエスシタロプラムとして 10 mg を 1 日 1 回の投与を開始. ③プラセボ投与群 投与方法 : Visit 3 より 1 日 1 回プラセボの投与を開始. 急性期治療期 (8 週間) 割り付けられた薬剤群で 8 週間 (Visit 4～Visit 9) の観察を実施. 継続治療期 (24 週間) 割り付けられた薬剤群で 24 週間 (Visit 10～Visit 15) の観察を実施した. ただし, 各々の症例への治療の最適化の為, Visit 9, Visit 10, Visit 11 以降の Visit において以下の条件を満たす場合には実薬投与群においては割り付けられた薬剤の増量を, プラセボ投与群においては実薬投与群への再割り付けを実施した. Visit 9　: HAM-D17 合計評点が 10 以上である場合 Visit 10　: HAM-D17 合計評点が 9 以上である場合 Visit 11 以降　: HAM-D17 合計評点が 8 以上である場合 〈最適化方法〉 ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 割り付けられた薬剤の増量. 1 : デュロキセチン 90 mg 1 日 1 回へ増量. 2 : 1 で効果がみられない場合, デュロキセチン 120 mg 1 日 1 回へ増量. ②エスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与群 割り付けられた薬剤の増量. エスシタロプラム 20 mg 1 日 1 回へ増量. ③プラセボ投与群 デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群又はエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与群へ再割り付け実施.
投 与 期 間	治験薬投与期間として 33 週間 (治験期間として 34 週間, 実薬投与期間として 32 週間)

表 2.7.6.5.12-1　第 3 相試験 (海外エスシタロプラム対照試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">観察時期
観察項目</th><th colspan="2" rowspan="2">第 1 期</th><th colspan="8">第 2 期</th></tr>
<tr><th>PLI</th><th colspan="6">急性期治療期</th><th>継続治療期</th></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10 - 15</td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-2</td><td>-1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>12 - 32</td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Patient Health Questionnaire 13-item physical scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HADS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Satisfaction with Study Drug</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CSFQ</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>EWPS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Q-LES-Q-SF</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Resource Utilization</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●[a]</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td colspan="11">a: Visit 10, 13 及び中止時に実施</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>
1. 有効性：
主要評価は，HAM-D17の副次評点「Maier (項目1 : depressed mood，項目2 : guilt，項目7 : work and activities，項目8 : retardation，項目9 : agitation，項目10 : psychic anxiety)」について20%低下を達成，若しくはその後もその程度を維持又は更に低下した患者の割合によって評価した.
副次的評価は，HAM-D17の合計評点及びその副次評点，CGI-重症度，PGI-改善度，HAM-A合計評点とその副次評点として評価した.

2. 安全性と忍容性：
安全性と忍容性は，試験中止率，重篤な有害事象，治験薬投与によって発現した有害事象 (Treatment-emergent adverse events: TEAE)，(Changes in Sexual Functioning Questionnaire に基づく) 性的機能の変化，臨床検査，バイタルサインにより評価した.

3. その他：
健康状態について，治療に対する満足度のカテゴリ変化に加えて，Sheehan Disability Scale (SDS)，Endicott Work Productivity Scale (EWPS)，Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-SF) のベースラインからの平均変化量により評価した.
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.12-1　第 3 相試験 (海外エスシタロプラム対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った． 治療効果を両側有意水準 0.05 で評価した．多重比較に対して多重性の調整は実施しなかった．個々の項目からすべての合計評点を計算する際，個々の項目の一部が欠測している場合は，対応する合計評点も欠測とした．離散値である効果発現 (抗うつ作用) の解析は，主要解析として擬似尤度に基づくカテゴリ反復測定データの解析法を，副次解析として Kaplan-Meier survival 解析法を用いて解析した．連続値で観測される有効性データは，尤度に基づく反復測定データの解析法により解析し，欠測データは LOCF (last observation carried forward) を用いて分散分析を行った．有意差検定は，最小二乗平均値を対比させるタイプ III の平方和に基づいて行った．カテゴリデータは Fisher の正確検定により解析した．
医療機関数	計37医療機関
治 験 期 間	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月
実施国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.12.2 試験成績

(1)　症例の内訳

第 2 期において割り付けを受けた症例は 684 例であり，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン 60 mg 投与群と記す) 273 例，エスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与群 (以下，エスシタロプラム 10 mg 投与群と記す) 274 例，プラセボ投与群 137 例という内訳であった．第 2 期の急性期治療期を完遂した症例数は 511 例であり，デュロキセチン 60 mg 投与群 195 例, エスシタロプラム 10 mg 投与群 216 例, プラセボ投与群 100 例という内訳であった．第 2 期の継続治療期を完遂した症例は 280 例であり，デュロキセチン 60 mg 投与群 105 例，エスシタロプラム 10 mg 投与群 124 例，プラセボ投与群 15 例，実薬投与群へ再割り付けが行われた症例 36 例という内訳であった．

有効性及び安全性解析対象集団は Intent to Treat Population (ITT) 解析対象集団，すなわち，第 2 期における治験薬の割り付けを受けた症例 (計 684 例) から構成されるものとした．

(2)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　治験薬投与開始 2 週後の効果発現率

治験薬投与 2 週間後における HAM-D17 の Maier 副次評点 (項目 1 : depressed mood，項目 2 : guilt，項目 7 : work and activities，項目 8 : retardation，項目 9 : agitation，項目 10 : psychic anxiety の合計評点) の変化量がベースラインから 20%以上低下した症例の割合 (効果発現率) は，デュロキセチン投与群 43%，エスシタロプラム投与群 35%，プラセボ投与群 22%であった．各々を対比較した結果，デュロキセチン投与群とプラセボ投与群で有意な差がみられ ($p \leq 0.001$)，エスシタロプラム投与群とプラセボ投与群でも有意な差がみられた ($p \leq 0.01$).

更に，MMRM (mixed model repeated measures : 混合モデル反復測定データ) カテゴリ解析を行った結果，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群の差に関して有意な差は認められず (p=0.097), デュロキセチン投与群の効果発現率はエスシタロプラム投与群に対して非劣性であることが示された.

MMRM 解析による投与群の主効果と，Kaplan-Meier 法に基づく効果発現の副次的比較では，エスシタロプラム投与群のそれに対しデュロキセチン投与群は有意に優れていた (主効果では p=0.026，Kaplan-Meier 法では p=0.032). 急性期治療期全体を通じて持続的に効果発現基準を満たす患者の割合は，プラセボ投与群と比較してデュロキセチン投与群の方が急性期治療期のすべての来院時 (割り付け 1 週後，2 週後，3 週後，4 週後，6 週後，8 週後) で有意に高いものであり (p≤0.05)，プラセボ投与群と比較してエスシタロプラム投与群の方が，最終時点 (割り付け 8 週後) を除くすべての来院時で有意に高いものであった. HAM-D17 副次評点 Maier の平均変化量をみると，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群はどちらも，急性期治療期のすべての観察点において，プラセボ投与群と比べて有意に大きいものであった (p≤0.05).

(B) 副次評価項目

(a) HAM-D17 評点

急性期治療期の HAM-D17 合計評点のベースラインからの平均変化量は，デュロキセチン投与群とプラセボ投与群の比較では割り付け 2 週後，3 週後，6 週後，8 週後で有意な改善がみられ (p≤0.05)，エスシタロプラム投与群とプラセボ投与群の比較では割り付け 2 週後，割り付け 6 週後で有意な改善がみられた.

継続治療期の最終時点 (8 ヵ月) における HAM-D17 合計評点の平均変化量は，プラセボ投与群と比較して，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群は有意な改善 (p≤0.05) がみられた. 最終時点における HAM-D17 の副次評点 Sleep を比較すると，デュロキセチン投与群よりもエスシタロプラム投与群の方が有意な改善がみられた. 最終時点における HAM-D17 合計評点, 又は HAM-D17 の副次評点 Maier, core, retardation/somatization, or Anxiety/Somatization について，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群の間で有意な差はみられなかった.

(b) 反応率と寛解率

急性期治療期の割り付け 8 週後における HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%減少した症例の全体に占める割合) は，デュロキセチン投与群で 49%，エスシタロプラム投与群で 45%，プラセボ投与群で 37%であった. 寛解率 (割り付け 8 週後における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) は，デュロキセチン投与群で 40%，エスシタロプラム投与群で 33%，プラセボ投与群で 28%であった. 反応率も寛解率も共に投与群間で有意な差はみられなかった.

継続治療期の最終時点 (8 ヵ月) における反応率又は寛解率について，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群の間に有意な差はみられなかった.

(3) 安全性

(A) 有害事象

(a) 有害事象の発現頻度

本試験で発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAEs) について，第 2 期の急性期治療期の 8 週間と第 2 期の計 8 ヵ月間 (急性期治療期と継続治療期の併合期間) の各々について検討した．

第 2 期の急性期治療期においてみられた有害事象で，プラセボ投与群と比較してデュロキセチン投与群で有意に高頻度で発現した有害事象は，悪心，口内乾燥，食欲減退，多汗症，嘔吐，無オルガスム症，あくび，鎮静であった．プラセボ投与群と比較してエスシタロプラム投与群で有意に高頻度に報告された有害事象は，無オルガスム症のみであった．エスシタロプラム投与群と比較してデュロキセチン投与群で，有意に高頻度に発現した有害事象は，悪心，口内乾燥，嘔吐，あくび，易刺激性 (いらいら感) であった．悪心が最も高頻度に報告された有害事象で，デュロキセチン投与群，エスシタロプラム投与群，プラセボ投与群で各々24%，12%，9%であった．

第 2 期の 8 ヵ月間においてみられた有害事象で，プラセボ投与群と比較してデュロキセチン投与群で有意に高頻度に発現したものは，頭痛，悪心，口内乾燥，多汗症，食欲減退，嘔吐，無オルガスム症，あくび，異常な夢，鎮静であった．プラセボ投与群と比較してエスシタロプラム投与群で有意に高頻度に発現したものは，下痢，無オルガスム症，四肢痛，体重増加であった．エスシタロプラム投与群と比較してデュロキセチン投与群で有意に高頻度に発現したものは，悪心，口内乾燥，嘔吐，あくび，寝汗であった．

(B) 死亡例

本試験において，エスシタロプラム投与群で死亡例が 1 例みられた．原因は不整脈 (報告事象名：特発性不整脈) であった．

(C) その他の重篤な有害事象

本試験において，その他の重篤な有害事象は 13 例 18 件 (死亡 1 例を含む) に発現した．13 例のうち，デュロキセチン投与群が 7 例，エスシタロプラム投与群が 3 例，プラセボ投与群が 2 例，治験薬割り付け前に発現したものが 1 例であった．その詳細を表 2.7.6.5.12-2 に示す．

表 2.7.6.5.12-2　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間 (割り付け後)	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
306-1511	44/男	デュロキセチン投与群	40 日	激越	高度	無	入院
315-2405	38/女	デュロキセチン投与群	24 日	腹痛	高度	有	入院
			34 日	便秘	不明	有	入院
315-2423	25/女	プラセボ投与群	13 日	転倒	不明	無	入院
				背部痛	高度	無	入院
316-2513	43/女	エスシタロプラム投与群	52 日	うつ病	高度	有	入院
321-3005	45/女	プラセボ投与群	18 日	うっ血性心不全	不明	無	入院
				心室機能不全	不明	無	入院
			不明	高血圧	高度	無	入院
328-3701	52/女	エスシタロプラム投与群	54 日	不整脈	高度	有	死亡
303-1223	56/女	デュロキセチン投与群	271 日	潰瘍性出血	不明	無	入院
303-1234	50/女	デュロキセチン投与群	228 日	蜂巣炎	高度	無	入院
304-1303	43/女	エスシタロプラム投与群	不明	片頭痛	不明	無	入院
314-2301	24/男	デュロキセチン投与群	122 日	アルコール症	不明	無	入院
				希死念慮を有するうつ病	高度	無	入院
316-2521	48/女	デュロキセチン投与群	37 日	慢性閉塞性気道疾患増悪	不明	無	入院
326-3527	42/女	デュロキセチン投与群	71 日	肩甲骨骨折	不明	無	入院
326-3538	30/女	治験薬割り付け前	-	うつ病	不明	無	入院

(D)　試験中止の原因となった有害事象

第 2 期の治験薬割り付け後から急性期治療期 (Visit 3～Visit 9) において発現した有害事象による試験中止率に関して，実薬投与群とプラセボ投与群との間に有意な差はみられなかった (デュロキセチン投与群 7.3%，プラセボ投与群 5.8%，p=0.680；エスシタロプラム投与群 5.1%，プラセボ投与群 5.8%，p=0.817) なお，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群との間に有意な差はみられなかった (p=0.294).

第2期の治験薬割り付け後から継続治療期 (Visit 3～Visit 15) において発現した有害事象による試験中止率に関して，デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群，デュロキセチン投与群とプラセボ投与群，エスシタロプラム投与群とプラセボ投与群の各々において有意な差はみられなかった (デュロキセチン投与群 13%，エスシタロプラム投与群 12%，プラセボ投与群 10%).

各投与群での第 2 期の治験薬割り付け後から継続治療期で投与中止となった有害事象とその頻度を表 2.7.6.5.12-3 に示す.

表 2.7.6.5.12-3　試験中止の原因となった有害事象

	デュロキセチン投与群	エスシタロプラム投与群
	症例数	症例数
悪心	9	0
疲労	4	0
勃起不全	2	2
頭痛	2	0
浮動性めまい	2	0
不安	2	0
血圧上昇	2	0
高血圧	0	2
射精遅延	0	2
リビドー減退	0	2
動悸	0	2
妊娠	0	2

(E)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

第 2 期の急性期治療期において，実薬投与群とプラセボ投与群との間で，臨床検査値の平均変化量における統計学的有意差がいくつか認められたが，その差はベースラインそのものの値に比べると小さいものであり，また標準偏差と比べても小さいものであったことから，その差はばらつきの範囲内であった．プラセボ又はデュロキセチン投与群では，肝酵素値が Covance 正常基準値上限の 3 倍に達した患者はみられなかった．エスシタロプラム投与群では，肝酵素値が Covance 正常基準値上限の 3 倍に達した患者が 2 例みられた．

臥位の心拍数又は収縮期/拡張期血圧のベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は，いずれの実薬群でもプラセボ投与群に対する統計学的有意差は認められなかった．デュロキセチン投与群ではプラセボ投与群に対して，ベースラインからエンドポイントまでの統計学的に有意な体重減少が観察された (-1.01kg 対-0.11kg，p=0.024)．デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群との間，実薬投与群のいずれかとプラセボ投与群との間で，バイタルサインや体重の異常発生頻度における有意差はエンドポイント及びいかなる時点でも認められなかった．持続性高血圧は計 3 例 (デュロキセチン投与群 1 例，エスシタロプラム投与群 1 例，プラセボ投与群 1 例) に認められた．

第 2 期の継続治療期において，実薬投与群とプラセボ投与群との間で，臨床検査値の平均変化量における統計学的有意差がいくつか認められたが，その差はベースラインそのものの値に比べると小さいものであり，また標準偏差と比べても小さいものであったことから，その差はばらつきの範囲内であった．肝酵素値が Covance 正常基準値上限の 3 倍に達した患者は計 9 例みられた (エスシタロプラム投与群 6 例，デュロキセチン投与群 3 例)．デュロキセチン投与群 3 例のうち 2 例は，追跡調査で肝炎の血清検査が陽性であった．治験を完了したデュロキセチン投与群の残り 1 例は，デュロキセチン投与継続中に肝酵素濃度が低下した．エスシタロプラム投与群 6 例のうち，1 例は肝炎の血清検査が陽性であり，2 例は肝酵素上昇に感染又はアルコール使用の関与が疑われた．残り 3 例のうちの 2 例はエスシタロプラム投

与継続中に肝酵素濃度が低下し，1 例は肝酵素上昇により治験を中止した．臥位の心拍数又は拡張期血圧のベースラインからエンドポイント (最高 8 ヵ月) までの平均変化量は, いずれの実薬群でもプラセボと比較して統計学的有意差は認められなかった.

デュロキセチン投与群ではプラセボ投与群に対して，ベースラインからエンドポイントまでの統計学的に有意な座位の収縮期血圧上昇が観察された (2.5 mmHg 上昇対 0.5 mmHg 減少, p=0.02)．エスシタロプラム投与群ではプラセボ投与群に対して，ベースラインからエンドポイントまでの統計学的に有意な座位の収縮期血圧上昇が観察されなかった (エスシタロプラム投与群では 0.2 mmHg 上昇)．持続性高血圧は計 8 例 (デュロキセチン投与群 4 例，エスシタロプラム投与群 3 例，プラセボ投与群 1 例) に認められた．エスシタロプラム投与群ではプラセボ投与群とに対して，ベースラインからエンドポイントまでの統計学的に有意な体重増加が観察された (1.0kg 対-0.1kg，p=0.08．なお，エスシタロプラム投与群とデュロキセチン投与群との間では p=0.03)．デュロキセチン投与群ではプラセボ投与群に対して，ベースラインからエンドポイントまでの統計学的に有意な体重変化が観察されなかった (デュロキセチン投与群 0.0 kg 変化).

2.7.6.5.12.3 結論

本試験の結果，治験薬投与開始 2 週間後の HAM-D17 の Maier 副次評点に基づく抗うつ作用の効果発現率においてデュロキセチン投与群はエスシタロプラム投与群に対して非劣性であることが示された．8 ヵ月の長期にわたる投与においても，デュロキセチン投与群は HAM-D17 に基づく抗うつ作用の評価でエスシタロプラム投与群とほぼ同様な効果を示した.

安全性に関し，本試験中に死亡した患者はエスシタロプラム投与群で 1 例みられた．その他の重篤な有害事象を発現した症例は，13 例 18 件 (死亡 1 例を含む) であった.

デュロキセチン投与群とエスシタロプラム投与群では有害事象のプロファイルが異なり，デュロキセチン投与群では投与開始初期の忍容性に係わるものが多かったが，エスシタロプラム投与群では長期にわたる体重増加に係わるものが多かった.

以上の結果，デュロキセチンを 8 ヵ月にわたり 1 日 1 回 60 mg を開始投与量として 1 日 1 回 90 mg 若しくは 120 mg まで増量して投与することにより，DSM-IV の定義による大うつ病の治療に対して有効かつ安全であることが示された.

2.7.6.5.13 第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-1)

添付資料 5.3.5.1-13

2.7.6.5.13.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.13-1 に示す.

表 2.7.6.5.13-1　第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-1)の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMBU
目　的	大うつ病におけるデュロキセチン (60 mg, 90 mg 又は 120 mg の 1 日 1 回投与) とベンラファキシン (150 mg 又は 225 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は，本試験における来院 1 回目に Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) 合計評点が 18 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 320 例を以下の 2 群に割り付けることとした. デュロキセチン投与群　：160 症例 ベンラファキシン投与群　：160 症例 実施例数：332 例を以下の 2 群へ割り付けが行われた. デュロキセチン投与群　：166 症例 ベンラファキシン投与群　：166 症例
症例数の 設定根拠	主要評価は，Global Benefit-Risk (GBR) 尺度を用いた．GBR尺度はHAM-D17合計評点に基づく寛解状態 (評価時点におけるHAM-D17合計評点が7以下) の達成状態と精神症状評価尺度 (AMDP：Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) によって構成され，8カテゴリにおいて「5 (最良の状態)，4，3，1，-1，-3，-4，-5 (最悪の状態)」と配点する尺度である. 本試験では治験薬投与開始6週間のGBR尺度について，デュロキセチン60 mg投与群のベンラファキシン150 mg投与群に対する優越性を検証する為に必要な症例数を設定した. すなわち，治験薬投与開始6週後のGBR尺度についてデュロキセチン60 mg投与群とベンラファキシン150 mg投与群との差0.74を両側0.05，少なくとも80%の検出力が得られる症例数として1群288例が見込まれた．本試験における優越性の検証は，別途実施する試験 (治験計画書番号：F1J-MC-HMCQ) 結果との併合にて行うことを計画したため，本試験においては，1群144例，更に割り付け後の脱落率を10%として見積もり，各群160例，計320例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 30 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：ベンラファキシンとして 75 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 4 期で構成されていた. 第 1 期 (3～9 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (6 週間)：固定用量期 二重盲検下にて薬剤の無作為割り付けを行い投与. ①デュロキセチン投与群 投与方法：Visit 2 (割り付け直後)～Visit 7 (割り付け 6 週間後) の間，デュロキセチンとして 60 mg を 1 日 1 回の投与を行った. ②ベンラファキシン投与群 投与方法：Visit 2 (割り付け直後) ～Visit 7 (割り付け 6 週間後) の間，ベンラファキシンとして 75 mg を開始量として 1 日 1 回の投与を 2 週間, その後 150 mg 1 日 1 回へ増量し 4 週間の投与を行った.

表 2.7.6.5.13-1　第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-1)の試験方法 (続き)

項　目	内　容
	第 3 期 (6 週間) : 用量漸増期 割り付けられた薬剤で二重盲検下にて 6 週間 (Visit 8～Visit 10) の投与を行った. ただし，各々の症例への治療の最適化の為，Visit 7，Visit 8，Visit 9 において治験担当医師の判断で投与量の増量を出来るものとした．ただし，減量は禁じた. 増量方法 ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 1 : デュロキセチン 90 mg 1 日 1 回へ増量. 2 : 1 で効果がみられない場合，デュロキセチン 120 mg 1 日 1 回へ増量. ②ベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与群 ベンラファキシン 225 mg 1 日 1 回へ増量. 第 4 期 (3 週間) : 用量漸減期 割り付けられた薬剤を二重盲検下にて用量の漸減を行った (Visit 301～Visit 303).
投 与 期 間	治験薬投与期間として 14 週間 (治験期間として 16 週間)

検査・観察時期

観察時期 / 観察項目	第 1 期		第 2 期					第 3 期			第 4 期			投与中止時
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	301	302	303	
治験薬投与経過(週)	−1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	
背景因子	●													
体重	●									●			●	●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●
Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.	●													
HAM-D17	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●
HAM-A		●					●			●				●
CGI-重症度		●	●	●	●	●	●	●	●	●				●
PGI-改善度			●	●	●	●	●	●	●	●				●
SF-36		●					●			●				●
QOL Depression Scale		●					●			●				●
EuroQOL		●					●			●				●
SDS		●					●			●				●
Patient Health Questionnaire		●					●			●				●
Resource Use and Hospitalization		●					●			●				●
VLRT		●					●			●			●	●
SDST		●					●			●			●	●
2DCT		●					●			●			●	●
LNST		●					●			●			●	●
AMDP-5		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CSFQ		●					●			●				●
Pittsburgh Sleep Quality Index		●					●			●				●
併用薬	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
随伴症状/有害事象	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査	●						●			●				●
生化学的検査	●						●			●				●
尿検査	●									●				
ECG	●						●			●				●
服薬状況			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●

表 2.7.6.5.13-1　第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-1)の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性： 本試験の主要エンドポイントは，大うつ病に対するデュロキセチン 1 日 1 回 60 mg 投与とベンラファキシン 1 日 1 回 150 mg 投与について第 2 期の GBR 尺度，すなわち，HAM-D17 合計評点に基づく寛解状態の達成状態と精神症状評価尺度 (AMDP) によって構成された尺度を用いた． 主要評価項目は HAM-D17 合計評点，副次評価項目は HAM-D17 副次評点 (Core Factor，Maier，Anxiety/Somatization，Retardation/Somatization，Sleep) と抑うつ気分項目 (項目 1)，HAM-D17 合計評点に基づく反応率と寛解率，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A : Hamilton Anxiety Rating Scale), Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度)，Patient's Global Impressions of Improvement (PGI-改善度)，HAM-D17 副次評点である Maier 評点が 30%改善した状態の持続した最初の来院までの期間，HAM-D17 合計評点が 7 以下になった最初の来院までの期間，認知に関する複合スコアとした． 副次エンドポイントは第 2 期と第 3 期の併合期間における GBR 尺度の解析及び HAM-D17 合計評点の非劣性解析とした． なお，主要及び副次エンドポイントは別途実施した試験 (治験計画書番号：F1J-MC-HMCQ) のデータと併合した上で解析した． 2. 安全性： 安全性評価項目は，重篤有害事象 (SAE)，試験中止の理由となった有害事象，試験治療下で発現した有害事象 (TEAE : Treatment-emergent adverse events)，バイタルサイン, 心電図 (ECG), 臨床検査, AMDP-5 による有害事象, Change in Sexual Function Questionnaire (CSFQ)，Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)とした． 3. 生活の質： 生活の質に関する評価項目は, Short Form-36 Health Survey (SF-36), Quality of Life in Depression Scale (QLDS)，Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension (EQ5D)，Sheehan Disability Scale (SDS) とした．なお，治験実施計画書に従って，Patient Health Questionnaire (PHQ) の身体的要素と医療資源利用コストの結果及び入院モジュール (hospitalization module) は本報告書には含めないこととした．
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った． 治療効果を両側有意水準 p=0.05 で評価し，交互作用は有意水準 p=0.10 で評価した．なお，多重比較に対して多重性の調整は実施しなかった． 有効性に関する連続するデータの解析には，分散分析 (ANOVA) 又は共分散分析 (ANCOVA) を用いた． 非劣性検定に際しては HAM-D17 合計評点についてベースラインから最終時点までの変化を ANCOVA モデルで解析した．デュロキセチン投与群とベンラファキシン投与群の平均変化量の差について 97.5%片側信頼区間 (CI) を設定した．すなわち，97.5%CI の上限が 1.15 以下の場合，デュロキセチンはベンラファキシンに対し非劣性であることを示すものであった．非劣性マージンの 1.15 は，Rudolph と Feiger の研究 (1999 年) で報告されたプラセボに対するベンラファキシンの絶対利得の半分値に基づくものであった． 安全性データの解析には，ANOVA モデル又は ANCOVA モデル，及び Fisher の正確検定により行った．
医療機関数	計35医療機関
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
実施国	オーストリア共和国，オーストラリア連邦，ドイツ連邦共和国，フランス共和国，スペイン，イタリア共和国，英国

2.7.6.5.13.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験の第 2 期において割り付けを受けた症例は 332 例であり，デュロキセチン投与群及びベンラファキシン投与群共に 166 例であった．本試験を完了した症例は 254 例であり，デュロキセチン投与群 118 例，ベンラファキシン投与群 136 例という内訳であった．本試験に参加した被験者の性別は女性が大半を占め，人種は白人が大半を占めていた．年齢は 19 歳から 82 歳で平均年齢 44 歳であった．

有害事象による試験中止率は，ベンラファキシン投与群 (第 2 期：5.4%，第 2 期と第 3 期との併合期間：8.4%) よりも，デュロキセチン投与群 (第 2 期：11.4%，第 2 期と第 3 期との併合期間：13.3%) の方が多かったが，有意なものではなかった．

ベンラファキシン投与群では，デュロキセチン投与群と比べて，第 3 期に増量した患者の割合が高かったが，その差は両投与群で有意なものではなかった．

(2) 有効性

(A) 主要評価項目

(a) Global Benefit-Risk (GBR) 尺度

本試験及び別途実施した試験 (治験計画書番号：F1J-MC-HMCQ) の第 2 期の GBR 尺度を併合することによって求めた結果，ベンラファキシン投与群の方がデュロキセチン投与群よりも優れていたが，その差は有意なものではなかった．

(B) 副次評価項目

(a) Global Benefit-Risk (GBR) 尺度

第 2 期及び第 3 期の GBR 尺度に関して両試験を併合解析した結果, ベンラファキシン投与群の方がデュロキセチン投与群よりも優れていたが, その差は有意なものではなかった．また，両投与群について，すべての治験期間中の GBR スコアはマイナスであり，本試験では利益がリスクを上回らなかったことを示していた．

(b) HAM-D17

HAM-D17 合計評点に関して, 第 2 期又は第 2 期と第 3 期の併合期間を対象に両試験を併合解析した結果，ベンラファキシン投与群に対するデュロキセチン投与群の非劣性を示すことは出来なかった．

第 2 期における本試験の HAM-D17 合計評点の最小二乗法による平均値の変化について，両投与群間に有意な差はみられなかった (デュロキセチン投与群：-11.32，ベンラファキシン投与群：-12.03)．また，反応率 (デュロキセチン投与群：53.5%，ベンラファキシン投与群：55.5%) と寛解率 (デュロキセチン投与群：30.8%，ベンラファキシン投与群：34.1%) にも，投与群間で有意な差はみられなかった．

第 2 期と第 3 期の併合期間における本試験の HAM-D17 合計評点の最小二乗法による平均値の変化 (デュロキセチン投与群：-12.75，ベンラファキシン投与群：-14.30，p=0.048),

HAM-D17 副次評点の Anxiety/Somatization 及び HAM-D17 の項目 1 において，ベンラファキシン投与群がデュロキセチン投与群に対して有意に優れていた．しかし，それ以外のいずれの副次評価項目については両投与群に有意な差はみられなかった．ベンラファキシン投与群では，デュロキセチン投与群と比べて反応率に関して有意に優れていたが (デュロキセチン投与群：60.4%，ベンラファキシン投与群：71.3%，p=0.046)，寛解率に関しては両投与群で有意な差はみられなかった (デュロキセチン投与群：44.0%，ベンラファキシン投与群：50.6%).

(3) 安全性

(A) 有害事象

(a) 有害事象の発現頻度

本試験で発現した有害事象 (TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events) を第 2 期及び第 2 期と第 3 期の併合期間の各々について検討した．

1 件以上の有害事象を認めた症例の割合は, 第 2 期及び第 2 期と第 3 期の併合期間の各々において両投与群間で同程度であった．第 2 期及び第 2 期と第 3 期の併合期間の各々において, いずれの有害事象についても両投与群間で有意な差はみられなかった. 表 2.7.6.5.13-2 に，第 2 期と第 3 期の併合期間において高頻度で報告された有害事象を示す．なお，第 2 期単独でも併合期間と同様のパターンであった．

表 2.7.6.5.13-2 高頻度に発現した有害事象

	デュロキセチン投与群 (60-120 mg 1 日 1 回)	ベンラファキシン投与群 (150-225 mg 1 日 1 回)
悪心	43.4%	41.6%
頭痛	21.1%	26.5%
多汗症	16.9%	19.9%
便秘	15.1%	18.1%
口内乾燥	15.1%	17.5%
浮動性めまい	13.9%	12.0%
嘔吐	11.4%	10.2%
下痢	11.4%	9.0%
傾眠	7.2%	11.4%
不眠症	7.2%	9.6%

(B) 死亡例

本試験において，死亡例はみられなかった．

(C) その他の重篤な有害事象

本試験の第 2 期と第 3 期において，重篤な有害事象を発現した症例は，ベンラファキシン投与群で 5 例 (3.0%)，デュロキセチン投与群で 1 例報告された．

その詳細を表 2.7.6.5.13-3 に示す．

表 2.7.6.5.13-3　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間 (割り付け後)	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
202-2202	51/女	ベンラファキシン投与群	35 日	うつ病	不明	有	入院
202-2220	32/女	ベンラファキシン投与群	7 日	腎嚢胞破裂	不明	無	入院
202-2224	19/女	ベンラファキシン投与群	28 日	熱性感染症	不明	無	入院
302-3209	41/男	ベンラファキシン投与群	54 日	自殺念慮	高度	無	入院
500-5002	44/男	デュロキセチン投与群	26 日	大うつ病	不明	無	入院
				自殺念慮	不明	無	
706-7604	44/男	ベンラファキシン投与群	31 日	骨痛	不明	有	入院
				複視	不明	有	
				眼部腫脹	不明	有	
				片頭痛	高度	有	
				丘疹	不明	有	
				羞明	不明	有	

(D)　試験中止の原因となった有害事象

本試験の第 2 期と第 3 期の併合期間で試験中止の原因となった有害事象のうち，最も高頻度であった事象は，悪心であった (デュロキセチン投与群 : 4.2%, ベンラファキシン : 1.8%).

試験中止の原因となった有害事象に関して両投与群で有意な差はみられなかった．なお，第 2 期単独の場合でも同様のパターンであった.

第 4 期においては，不眠症及び疲労の発現がデュロキセチン投与群に比べベンラファキシン投与群の方が有意に多かった.

(E)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

本試験の第 2 期及び第 2 期と第 3 期の併合期間において，バイタルサイン (心拍数と血圧) 又は体重に関して臨床的に問題となる変化はみられなかった．また，両投与群で有意な差はみられなかった.

臨床検査値について投与群間で有意な変化がいくつかの項目でみられたが，いずれの変化も臨床的に問題となるものではなかった．臨床的に問題となる QTcF 間隔の変化 [(ベースライン後の値と比べて) 30 msec 以上 QTcF が延長し，ベースライン後の値が男性で 450 msec 以上，女性で 470 msec 以上] は，第 2 期又は第 3 期のいずれの時点でもみられなかった．第 2 期と第 3 期のいずれの時点でも，心電図異常や心拍数の異常に有意な差はみられなかった.

2.7.6.5.13.3 結論

本試験の結果，主要評価項目である第 2 期 (6 週間) を対象とした GBR 尺度において，デュロキセチン 1 日 1 回 60 mg 投与はベンラファキシン 1 日 1 回 150 mg 投与より有意に優れていることを示せなかった．

また，安全性に関しては，本試験中に死亡例はみられなかった．重篤有害事象は 6 例にみられ，ベンラファキシン投与群で多いものであった．有害事象の発現頻度は両投与群で有意な差はみられなかった．

以上の結果，デュロキセチンは DSM-IV 診断による大うつ病の治療において，総じてベンラファキシンに対してほぼ同程度の有効性と安全性を示す薬剤であることが示唆された．

2.7.6.5.14 第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-2)

添付資料 5.3.5.1-14

2.7.6.5.14.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.14-1 に示す.

表 2.7.6.5.14-1 第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-2) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMCQ
目　的	大うつ病におけるデュロキセチン (60 mg，90 mg 又は 120 mg の 1 日 1 回投与) とベンラファキシン (75 mg，150 mg 又は 225 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は，本試験における来院 1 回目に Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) 合計評点が 18 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 480 例を以下の 3 群に割り付けることとした. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：160 症例 ベンラファキシン 75 mg 1 日 1 回投与群　：160 症例 ベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与群　：160 症例 実施例数：504 例を以下の 3 群へ割り付けた. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：164 症例 ベンラファキシン 75 mg 1 日 1 回投与群　：169 症例 ベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与群　：171 症例
症例数の設定根拠	主要評価は，Global Benefit-Risk (GBR) 尺度を用いた．GBR尺度はHAM-D17合計評点に基づく寛解状態 (評価時点におけるHAM-D17合計評点が7以下) の達成状態と精神症状評価尺度 (AMDP：Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) によって構成され，8カテゴリにおいて「5 (最良の状態)，4，3，1，-1，-3，-4，-5 (最悪の状態)」と配点する尺度である. 本試験では治験薬投与開始6週間のGBR尺度について，デュロキセチン60 mg投与群のベンラファキシン150 mg投与群に対する優越性を検証するために必要な症例数を設定した. すなわち, 治験薬投与開始6週後のGBR尺度についてデュロキセチン60 mg投与群とベンラファキシン150 mg投与群との差0.74を両側0.05，少なくとも80%の検出力が得られる症例数として1群288例が見込まれた．本試験における優越性の検証は，別途実施する試験 (治験計画書番号：F1J-MC-HMBU) 結果との併合にて行うことを計画したため，本試験においては，1群144例，更に割り付け後の脱落率を10%として見積もり，1群160例とした．更に本試験では同症例数のベンラファキシン75 mg投与群を加えたため，計480例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 30 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ 対照薬：ベンラファキシンとして 75 mg を含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 4 期で構成されていた. 1．第 1 期 (3～9 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施 2．第 2 期 (6 週間)：固定用量期 二重盲検下にて以下の各投与群へ無作為に割り付けた. ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 デュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回投与. ②ベンラファキシン 75 mg 1 日 1 回投与群 ベンラファキシン 75 mg を 1 日 1 回投与. ③ベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与群 投与開始 2 週間はベンラファキシン 75 mg を 1 日 1 回投与，その後

表 2.7.6.5.14-1 第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-2) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>150 mg に増量して 1 日 1 回投与.
3. 第 3 期 (6 週間) : 用量漸増期
割り付けられた薬剤で二重盲検下にて 6 週間 (Visit 8～Visit 10) の投与を行った.
ただし，各々の症例への治療の最適化のため，Visit 7，Visit 8，Visit 9 において治験担当医師の判断で投与量の増量を出来るものとした．なお，減量は禁じた.
①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群
1) デュロキセチン 90 mg 1 日 1 回へ増量.
2) 1)で効果がみられない場合，更にデュロキセチン 120 mg 1 日 1 回へ増量.
②ベンラファキシン 75 mg 1 日 1 回投与群
1) ベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回へ増量.
2) 1)で効果がみられない場合，更にベンラファキシン 225 mg 1 日 1 回へ増量.
③ベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与群
ベンラファキシン 225 mg 1 日 1 回へ増量.
4. 第 4 期 (漸減期) (3 週間) : 用量漸減期
割り付けられた薬剤を二重盲検下にて用量の漸減を行った (Visit 301～Visit 303).</td></tr>
<tr><td>投　与　期　間</td><td>治験薬投与期間として 14 週間 (治験期間として 16 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="5">第 2 期</td><td colspan="3">第 3 期</td><td colspan="3">第 4 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>301</td><td>302</td><td>303</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過(週)</td><td>−1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>10</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>Diagnosis of DSM-IV Major Depressive Disorder: M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SF-36</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>QOL Depression Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>EuroQOL</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Patient Health Questionnaire</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Resource Use and Hospitalization</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>VLRT</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDST</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>2DCT</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>LNST</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>AMDP-5</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>CSFQ</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Pittsburgh Sleep Quality Index</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.14-1 第 3 相試験 (海外ベンラファキシン対照試験-2) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性： 本試験の主要エンドポイントは，大うつ病に対するデュロキセチン 1 日 1 回 60 mg 投与とベンラファキシン 1 日 1 回 150 mg 投与について第 2 期の GBR 尺度，すなわち, HAM-D17 合計評点に基づく寛解状態の達成状態と精神症状評価尺度 (AMDP) によって構成された尺度を用いた. 主要評価項目は HAM-D17 合計評点, 副次評価項目は HAM-D17 副次評点 (Core Factor，Maier，Anxiety/Somatization，Retardation/Somatization，Sleep) と抑うつ気分項目 (項目 1), HAM-D17 合計評点に基づくに反応率と寛解率，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A：Hamilton Anxiety Rating Scale)，Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度)，Patient's Global Impressions of Improvement (PGI-改善度)，HAM-D17 副次評点である Maier 評点が継続して 30%以上改善した状態となった最初の来院までの期間, HAM-D17 合計評点が 7 以下になった最初の来院までの期間，認知に関する複合スコアとした. 副次エンドポイントは第 2 期と第 3 期の併合期間における GBR 尺度の解析及び HAM-D17 合計評点の非劣性解析とした. なお，主要及び副次エンドポイントは別途実施した試験 (治験計画書番号：F1J-MC-HMBU)のデータと併合した上で解析した. 2. 安全性： 安全性評価項目は，重篤有害事象 (SAE)，試験中止の理由となった有害事象，試験治療下で発現した有害事象 (TEAE：Treatment-emergent adverse events)，バイタルサイン，心電図 (ECG)，臨床検査，AMDP-5 による有害事象，Change in Sexual Function Questionnaire (CSFQ)，Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) とした. 3. 生活の質： 生活の質に関する評価項目は，Short Form-36 Health Survey (SF-36)，Quality of Life in Depression Scale (QLDS)，Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension (EQ5D)，Sheehan Disability Scale (SDS) とした．なお，治験実施計画書に従って，Patient Health Questionnaire (PHQ) の身体的要素と医療資源利用コストの結果及び入院モジュール (hospitalization module) は本報告書には含めないこととした.
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った. 治療効果を両側有意水準 0.05 で評価し, 交互作用は有意水準 0.10 で評価した. なお, 多重比較に対して多重性の調整は実施しなかった. 有効性に関する連続するデータの解析には，分散分析 (ANOVA) 又は共分散分析 (ANCOVA) を用いた. 非劣性検定に際しては HAM-D17 合計評点についてベースラインから最終時点までの変化を ANCOVA モデルで解析した．デュロキセチン投与群とベンラファキシン投与群の平均変化量の差について 97.5%片側信頼区間 (CI) を設定した．すなわち，97.5%CI の上限が 1.15 以下の場合，デュロキセチンはベンラファキシンに対し非劣性であることを示すものであった．非劣性マージンの 1.15 は，Rudolph と Feiger の研究 (1999 年) で報告されたプラセボに対するベンラファキシンの絶対利得の半分値に基づくものであった. 安全性データの解析には，ANOVA モデル又は ANCOVA モデル，及び Fisher の正確検定により行った.
医療機関数	32 医療機関
治 験 期 間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
実 施 国	アメリカ合衆国，カナダ

2.7.6.5.14.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及び構成を図 2.7.6.5.14-1 に示す．スクリーニングを終えた被験者 504 症例のうち，164 症例をデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群に，169 症例をベンラファキシン 75 mg 1 日 1 回投与群に，171 症例をベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与群に無作為に割り付けた．各群の試験完遂症例数は，それぞれ 96 例，122 例及び 115 例であった．

被験者の多くは白人女性であり，平均年齢は 42 歳 (18～85 歳) であった．

デュロキセチン投与群は，ベンラファキシン投与群と比較して第 2 期に試験を中止する患者数が多かったが，有意ではなかった．しかし，第 2 期と第 3 期のデータを併合した場合，有意にデュロキセチン投与群が多かった．

両群間の差は有意ではなかったが，有害事象による試験中止率は，ベンラファキシン投与群 (第 2 期 : 75 mg 投与群 7.7%，150 mg 投与群 7.0%，第 2 期と第 3 期との併合期間 : 75 ～ 225 mg 投与群 8.3%，150 ～225 mg 投与群 9.9%) よりも，デュロキセチン投与群 (第 2 期 : 12.8%，第 2 期と第 3 期との併合期間 : 15.9%) の方が多かった．

ベンラファキシン両投与群は，デュロキセチン投与群と比べて，第 3 期に増量した患者の割合が高かったが，その差は両投与群で有意なものではなかった．

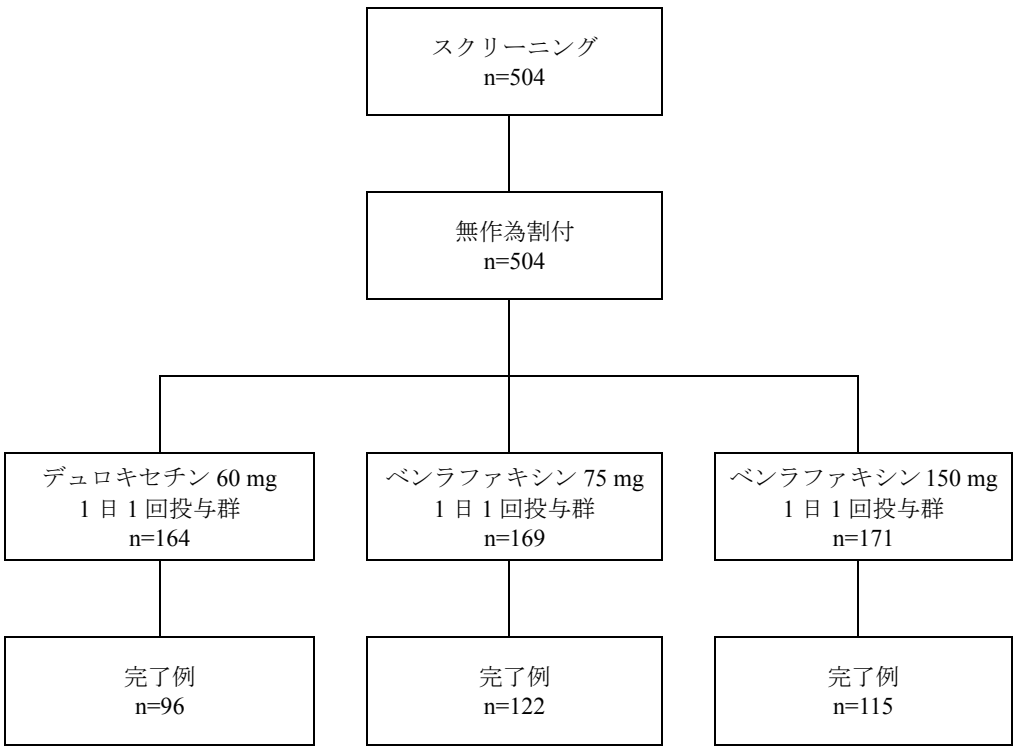


図 2.7.6.5.14-1 症例の構成

(2) 有効性

(A) 主要評価項目

(a) Global Benefit-Risk (GBR) 尺度

本試験及び別途実施した試験 (治験計画書番号 : F1J-MC-HMBU)の第 2 期の GBR 尺度を併合することによって求めた結果，ベンラファキシン投与群の方がデュロキセチン投与群よりも優れていたが，その差は有意なものではなかった.

(B) 副次評価項目

(a) Global Benefit-Risk (GBR) 尺度

第 2 期及び第 3 期の GBR 尺度に関して両試験を併合解析した結果, ベンラファキシン投与群の方がデュロキセチン投与群よりも優れていたが, その差は有意なものではなかった. また，両投与群について，すべての治験期間中の GBR スコアはマイナスであり，本試験では利益がリスクを上回らなかったことを示していた.

(b) HAM-D17

HAM-D17 合計評点に関して, 第 2 期又は第 2 期と第 3 期の併合期間を対象に両試験を併合解析した結果，ベンラファキシン投与群に対するデュロキセチン投与群の非劣性を示すことは出来なかった.

第 2 期における本試験の HAM-D17 合計評点の最小二乗法による平均値の変化について, 両投与群間で有意な差はみられなかった (デュロキセチン投与群 : -10.76，ベンラファキシン 75 mg 投与群 : -10.73，ベンラファキシン 150 mg 投与群 : -11.02). また，反応率 (デュロキセチン投与群 : 49.7%，ベンラファキシン 75 mg 投与群 : 48.8%，ベンラファキシン 150 mg 投与群 : 53.6%) 及び寛解率 (デュロキセチン投与群 : 32.1%，ベンラファキシン 75 mg 投与群 : 30.7%，ベンラファキシン 150 mg 投与群 : 36.1%) も，投与群間で有意な差はみられなかった.

第 2 期と第 3 期の併合期間における本試験の HAM-D17 合計評点の最小二乗法による平均値について両投与群間で有意な差はみられなかった (デュロキセチン投与群 : -12.76，ベンラファキシン 75～225 mg 投与群 : -13.31, ベンラファキシン 150～225 mg 投与群 : -13.30). また, 反応率 (デュロキセチン投与群 : 64.8%, ベンラファキシン 75～225 mg 投与群 : 68.1%, ベンラファキシン 150～225 mg 投与群 : 66.9%) 及び寛解率 (デュロキセチン投与群 : 52.2%, ベンラファキシン 75～225 mg 投与群 : 45.8%, ベンラファキシン 150～225 mg 投与群 : 50.0%) も同様に有意な差はみられなかった.

(3) 安全性

(A) 有害事象

本試験で 1 件以上認めた有害事象 (TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events) が発現した症例の割合は，第 2 期及び第 2 期と第 3 期の併合期間の各々において同程度であった.

本試験の第 2 期と第 3 期の併合期間において発現した有害事象に関して，デュロキセチン

投与群とベンラファキシン両投与群でその発現率に有意な差がみられた有害事象を表 2.7.6.5.14-2 に示す．なお，第 2 期単独でも併合期間の場合と同様のパターンであった．

表 2.7.6.5.14-2　有意差がみられた有害事象とその発現頻度

	投与群		
	デュロキセチン 60-120 mg 1 日 1 回投与群	ベンラファキシン 75-225 mg 1 日 1 回投与群	ベンラファキシン 150-225 mg 1 日 1 回投与群
悪心	44.5%	31.4%*	31.6%*
食欲減退	15.9%	7.1%*	9.4%
下痢	14.6%	5.9%*	11.1%
嘔吐	9.1%	4.7%	3.5%*
あくび	9.1%	2.4%**	2.9%*
頻尿	5.5%	6.5%	1.2%*
中期不眠症	4.9%	0.6%*	2.9%
無力症	3.0%	1.2%	0%*
神経過敏	0%	3.6%*	0.6%

*p≤0.05 for the comparison with DLX 60-120 mg QD
**p≤0.01 for the comparison with DLX 60-120 mg QD

(B)　死亡例

本試験において死亡例はみられなかった．

(C)　その他の重篤な有害事象

本試験で発現した重篤有害事象は 4 例 4 件であった．その内訳は，第 2 期と第 3 期においてベンラファキシン投与群では 2 例，デュロキセチン投与群では 1 例，第 4 期終了後にベンラファキシン投与群に 1 例みられた．その詳細を表 2.7.6.5.14-3 に示す．

表 2.7.6.5.14-3　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間 (割り付け後)	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
002-0211	59/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	108 日	失神	不明	無	入院
031-3113	33/男	ベンラファキシン 75 mg 投与群	6 日	腎結石症	不明	無	入院
404-4407	55/女	ベンラファキシン 150 mg 投与群	88 日	くも膜下出血	高度	無	入院
025-2500	56/女	ベンラファキシン 150 mg 投与群	114 日	リウマチ性多発筋痛	不明	有	障害

(D)　試験中止の原因となった有害事象

本試験の第 2 期と第 3 期の併合期間において，不眠症を試験中止の理由とした症例の割合については投与群間で有意な差がみられた (デュロキセチン 60～120 mg 投与群 : 0%，ベンラファキシン 75～225 mg 投与群 : 0%，ベンラファキシン 150～225 mg 投与群 : 2.3%)．また，

試験中止の理由となった有害事象で最も多いのは悪心であった (デュロキセチン 60～120 mg 投与群：3.0%，ベンラファキシン 75～225 mg 投与群：2.4%，ベンラファキシン 150～225 mg 投与群：1.8%)．なお，第 2 期単独の場合でも同様なパターンであった．

漸減期 (第 4 期) において, 有害事象により試験中止に至った症例数について投与群間で有意な差はみられなかったが，有害事象別にみた場合，浮動性めまい，悪心及び嘔吐が原因で中止した症例数はベンラファキシン投与群がデュロキセチン投与群より有意に多いものであった．

(E)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

本試験の第 2 期及び第 2 期と第 3 期の併合期間において，バイタルサイン (心拍数と血圧) に関して臨床的に問題となる変化はみられなかった．また，両投与群で有意な差はみられなかった．ベンラファキシン 75～225 mg 投与群で，デュロキセチン投与群より拡張期血圧が有意に上昇した症例が多くみられた (第 2 期　デュロキセチン投与群 : 0.57, ベンラファキシン 75～225 mg 投与群 : 2.43, p=0.034, 第 2 期と第 3 期の併合期間　デュロキセチン投与群 : 0.13, ベンラファキシン 75～225 mg 投与群：2.25，p=0.017)．

臨床検査値について投与群間で有意な変化がみられたが，臨床的に問題となるものではなかった．

第 2 期と第 3 期において臨床的に問題となる QTcF 間隔の変化 [(ベースライン後の値と比べて) 30 msec 以上 QTcF が延長し，ベースライン後の値が男性で 450 msec 以上，女性で 470 msec 以上] がデュロキセチン投与群で 1 例みられた．

なお，第 2 期と第 3 期のいずれの時点でも，心電図異常や心拍数の異常所見に有意差はみられなかった．

2.7.6.5.14.3 結論

本試験の結果，主要評価項目である第 2 期 (6 週間) を対象とした GBR 尺度において，デュロキセチン 1 日 1 回 60 mg 投与はベンラファキシン 1 日 1 回 150 mg 投与より有意に優れていることを示せなかった．

また，安全性に関しては，本試験中に死亡例はみられなかった．重篤有害事象は 4 例にみられ，ベンラファキシン投与群で多いものであった．有害事象の発現頻度について，本試験を通じて両群同程度であったが，ベンラファキシン群に対してデュロキセチン投与群で有意に多くみられた事象は，悪心，食欲減退，下痢，嘔吐，あくび，頻尿，中期不眠症，無力症，神経過敏であった．

以上の結果，デュロキセチンは DSM-IV 診断による大うつ病の治療において，総じてベンラファキシンに対してほぼ同程度の有効性と安全性を示す薬剤であることが示唆された．

2.7.6.5.15 第 4 相試験 (海外高齢者試験)

添付資料 5.3.5.1-15

2.7.6.5.15.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.15-1 に示す.

表 2.7.6.5.15-1　第 4 相試験 (海外高齢者試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMBV (a)
目　的	65 歳以上の高齢者を対象に，大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (60 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 65 歳以上の外来患者. 被験者は，痴呆症の合併がない，もしくは Mini-Mental State Examination (MMSE) 評点が 20 以上である軽度の痴呆症であることとし，本試験における来院 1 回目と 2 回目に 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 18 以上であることとした.
症　例　数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 300 例を以下の 2 群に割り付けることとした. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：200 症例 プラセボ投与群　：100 症例 実施例数：薬剤割り付け症例数 311 例 デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群　：207 症例 プラセボ投与群　：104 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目である VLRT (Verval Learning and Recall Test)，SDST (Symbol Digit Substitution Test)，2DCT (Two Digit Cancellation Test)及び LNST (Letter-Number Sequencing Test)の 4 つの認知力テストの評点を合算した複合認知評点 (0 点～51 点) に関して，治療効果 (effect size)を約 0.35 (実薬投与群の平均値とプラセボ投与群の平均値の差を標準偏差で割ったもの)とし，両側有意水準 0.05 を用いて 80%の検出力で検出する為に必要な症例数を t 検定 2 群モデルを用いて求めた．なお，本試験にエントリーした被験者の 95%が評価対象となるものと想定し，デュロキセチン投与群 200 例，プラセボ投与群 100 例，計 300 例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 30 mg を含有するカプセル剤 対照薬：上記のプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (5～9 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (9 週間)：プラセボ期 (1 週間)，急性期治療期 (8 週間) から構成され，すべて二重盲検下にて投与を行うものとした. プラセボ期 (1 週間) 全症例に対して二重盲検下で 1 週間のプラセボ投与を行い，Visit 3 にて以下の投与群へ無作為割り付けを実施. ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして，1 回 60 mg を 1 日 1 回，計 60 mg の投与. ②プラセボ投与群 投与方法：プラセボを投与. 急性期治療期 (8 週間) 割り付けられた薬剤にて 8 週間 (Visit 4～Visit 7) 投与.

表 2.7.6.5.15-1　第 4 相試験 (海外高齢者試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>第 3 期 (1 週間) : 減量期
全症例に対してプラセボの投与を実施．ただし，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群は 4 日間 30 mg 1 日 1 回へ減量した後，プラセボ投与に切替え (Visit 8).</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 10 週間 (治験期間として 11 週間，実薬投与期間として 8 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="5">第 2 期</td><td>第 3 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>プラセボ期</td><td colspan="4">急性期治療期 (固定用量)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>−1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>9</td><td>10</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・仰臥位及び立位血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>DSM-IV Checklist</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>GDS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>MMSE</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>VLRT</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDST</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>2DCT</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>LNST</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SF-36</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及 び 評 価 基 準</td><td>1．有効性
主要評価は，VLRT (Verbal Learning and Recall Test)，SDST (Symbol Digit Substitution Test)，2DCT (Two Digit Cancellation Test)及び LNST (Letter-Number Sequencing Test) の 4 種類の認知力テストの評点を合算した複合認知評点とした．
副次評価は，高齢者うつ病評価尺度 (GDS：Geriatric Depression Scale)，17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点，HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合)，HAM-D17 に基づく寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合)，HAM-D17 副次評点，Mini-Mental State Examination (MMSE)，疼痛に対する多角的評価 (VAS：Visual Analog Scales)，Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) 及び 36 項目の Short-Form 36 Health Survey (SF-36) とした．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.15-1　第 4 相試験 (海外高齢者試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	2. 安全性 安全性に関する評価は，試験中止率，治験薬投薬中に発現した有害事象，バイタルサイン (仰臥位及び立位血圧，心拍数) と体重，臨床検査，心電図 (ECG)，試験中止の理由となった有害事象とした.
検定・解析方法	有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った. 治療効果を両側有意水準 0.05 で評価した. 多重比較に対して多重性の調整は実施しなかった．個々の項目からすべての合計評点を計算する際，個々の項目の一部が欠測している場合は，対応する合計評点も欠測とした．連続値で観測される有効性データは平均変化量の解析，複数回測定された評価項目については尤度に基づく反復測定データの解析により検討した. 有効性の解析には，ANCOVA モデル，Fisher の正確検定，Kaplan-Meier 法，Wilcoxon 検定，ログランク検定を用いた. 安全性の解析には，ANCOVA モデル及び Fisher の正確検定を用いた.
医療機関数	[redacted] 他 合計 40 医療機関 (契約施設として 47 医療機関)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
実施国	アメリカ合衆国

2.7.6.5.15.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びその構成を図 2.7.6.5.15-1 に示す.

第 1 期のスクリーニング期における対象は 467 例であった．そのうち，311 例が選択基準に合致し，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン 60 mg 投与群と記す) へ 207 例, プラセボ投与群へ 104 例が無作為に割り付けられた. 本試験を完了したのは, 242 例 (デュロキセチン 60 mg 投与群：162 例，プラセボ投与群：80 例) であった.

急性期治療期 (第 2 期) に本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.5.15-2 に示す. 本試験の中止率を比較したところ，プラセボ投与群 (23.1%) はデュロキセチン 60 mg 投与群 (21.7%) よりわずかに多かった．投与を中止した理由は，プラセボ群では効果不十分が 9.6%, 有害事象が 8.7%及び同意撤回が 2.9%であった．デュロキセチン 60 mg 投与群では主な理由は有害事象が 9.7%，同意撤回が 6.8%及び効果不十分が 2.9%であった．効果不十分による理由で試験を中止した症例の割合についてはプラセボ投与群とデュロキセチン 60 mg 投与群の間に有意な差がみられた (p=0.026).

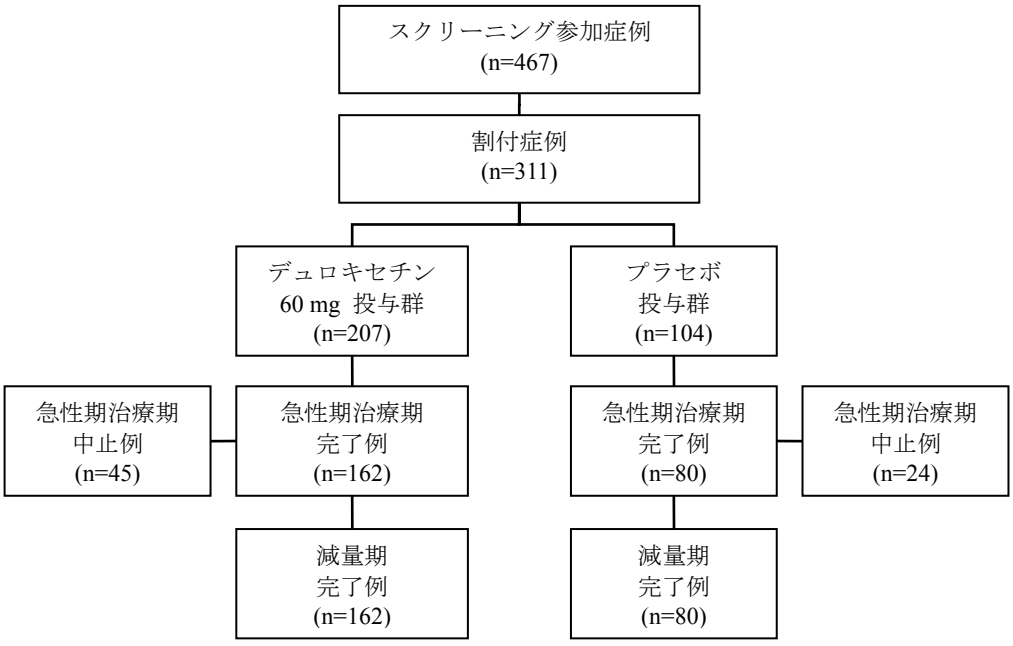


図 2.7.6.5.15-1　症例の構成

表 2.7.6.5.15-2　試験中止症例の内訳

	プラセボ群 (n=104)		デュロキセチン群 (n=207)		合計 (n=311)		p 値*
中止理由	例数	%	例数	%	例数	%	
有害事象	9	8.7	20	9.7	29	9.3	0.839
同意撤回	3	2.9	14	6.8	17	5.5	0.193
効果不十分	10	9.6	6	2.9	16	5.1	0.026
医師の判断	1	1.0	2	1.0	3	1.0	1.00
プロトコール違反	0	0.0	2	1.0	2	0.6	0.553
フォローアップ不能	1	1.0	1	0.5	2	0.6	1.00
中止例総数	24	23.1	45	21.7	69	22.2	0.775

*:p 値は Fisher の正確検定で算出

(2)　患者背景因子

ITT 解析対象集団 311 例の背景因子を表 2.7.6.5.15-3 に示す.

平均年齢は 72.87 歳 (中央値 : 72.07, 65.01～89.75 歳), 平均身長は 166.17 cm (中央値 : 165.10, 132.08～193.04 cm), 平均体重は 79.85 kg (中央値 : 78.54, 36.77～138.47 kg) であった. 合併症については, 血管系疾患の合併症が 36.0%の症例に, 関節炎の合併症が 55.3%の症例に, 糖尿病の合併症が 14.8%の症例にみられ, このいずれかの合併症に罹患していた症例は全体の 74.9%であった. 人種, 年齢, 性別, 身長, 体重, 血管系疾患の合併, 糖尿病の合併, 関節炎の合併, 又はいずれかの合併症について, 両投与群間に有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.15-3　背景因子の分布 (ITT)

項目 (1)		項目 (2)	プラセボ群 (n=104)		デュロキセチン群 (n=207)		合計 (n=311)	
			例数	%	例数	%	例数	%
人種		アフリカ系	4	3.8	13	6.3	17	5.5
		西アジア系	0	0.0	1	0.5	1	0.3
		白人	82	78.8	161	77.8	243	78.1
		ヒスパニック系	17	16.3	31	15.0	48	15.4
		その他	1	1.0	1	0.5	2	0.6
年齢		平均値	73.33		72.63		72.87	
		中央値	72.54		71.57		72.07	
		標準偏差	5.73		5.65		5.67	
		最小値	65.07		65.01		65.01	
		最大値	88.80		89.75		89.75	
性別		女性	60	57.7	125	60.4	185	59.5
		男性	44	42.3	82	39.6	126	40.5
身長		平均値	166.47		166.02		166.17	
		中央値	166.37		165.10		165.10	
		標準偏差	10.31		10.01		10.10	
		最小値	144.78		132.08		132.08	
		最大値	193.04		190.50		193.04	
体重		平均値	79.66		79.95		79.85	
		中央値	79.68		77.63		78.54	
		標準偏差	18.75		17.70		18.03	
		最小値	36.77		40.86		36.77	
		最大値	138.02		138.47		138.47	
合併症	血管系	なし	60	57.7	139	67.1	199	64.0
		あり	44	42.3	68	32.9	112	36.0
	糖尿病	なし	93	89.4	172	83.1	265	85.2
		あり	11	10.6	35	16.9	46	14.8
	関節炎	なし	49	47.1	90	43.5	139	44.7
		あり	55	52.9	117	56.5	172	55.3
	上記のいずれか	なし	26	25.0	52	25.1	78	25.1
		あり	78	75.0	155	74.9	233	74.9

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

本試験の主要評価は，VLRT，SDST，2DTC 及び LNST の 4 種類の認知力テストの評点を合算した複合認知評点を用いて，ベースラインから最終時点までの平均変化量をデュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群との間で比較することである．ITT 解析対象集団における複合認知評点の平均変化量とその差について表 2.7.6.5.15-4 に示す.

複合認知評点について，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に改善されていた (p=0.013).

表 2.7.6.5.15-4　複合認知評点の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		98	194
ベースライン	平均値	23.12	22.95
	標準偏差	6.80	6.67
	中央値	22.5	22.9
	最小値	8.3	7.2
	最大値	48.3	42.8
最終時点	平均値	23.94	24.94
	標準偏差	6.67	7.59
	中央値	23.6	24.9
	最小値	9.2	5.3
	最大値	46.7	44.3
変化量	平均値	0.82	1.99
	標準偏差	3.97	4.10
	中央値	0.9	2.1
	最小値	-11.7	-8.7
	最大値	13.5	13.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法よる平均変化量の差 ：1.19
両側 95%信頼区間　　：(0.25，2.12)　　p=0.013

(B)　副次評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

ITT 解析対象集団を対象に，HAM-D17 合計評点についてベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-5 に示す.

ベースラインから最終時点までの変化では，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に改善されていた (p≤0.001).

図 2.7.6.5.15-2 に反復測定データの解析によって求めた Visit 毎の最小二乗法による平均変化量の推移を示す．Visit 6 及び Visit 7 において，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 投与群は有意な改善を示した (p<0.001，p<0.001)

表 2.7.6.5.15-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		102	201
ベースライン	平均値	18.94	18.76
	標準偏差	4.52	4.83
	中央値	19.0	19.0
	最小値	7.0	6.0
	最大値	29.0	37.0
最終時点	平均値	15.11	12.21
	標準偏差	6.65	6.60
	中央値	15.0	12.0
	最小値	1.0	0.0
	最大値	33.0	34.0
変化量	平均値	-3.83	-6.54
	標準偏差	5.84	7.04
	中央値	-3.5	-6.0
	最小値	-19.0	-25.0
	最大値	10.0	14.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法よる平均変化量の差 ：-2.78
両側 95%信頼区間　　：(-4.26, -1.29)　　p≤0.001

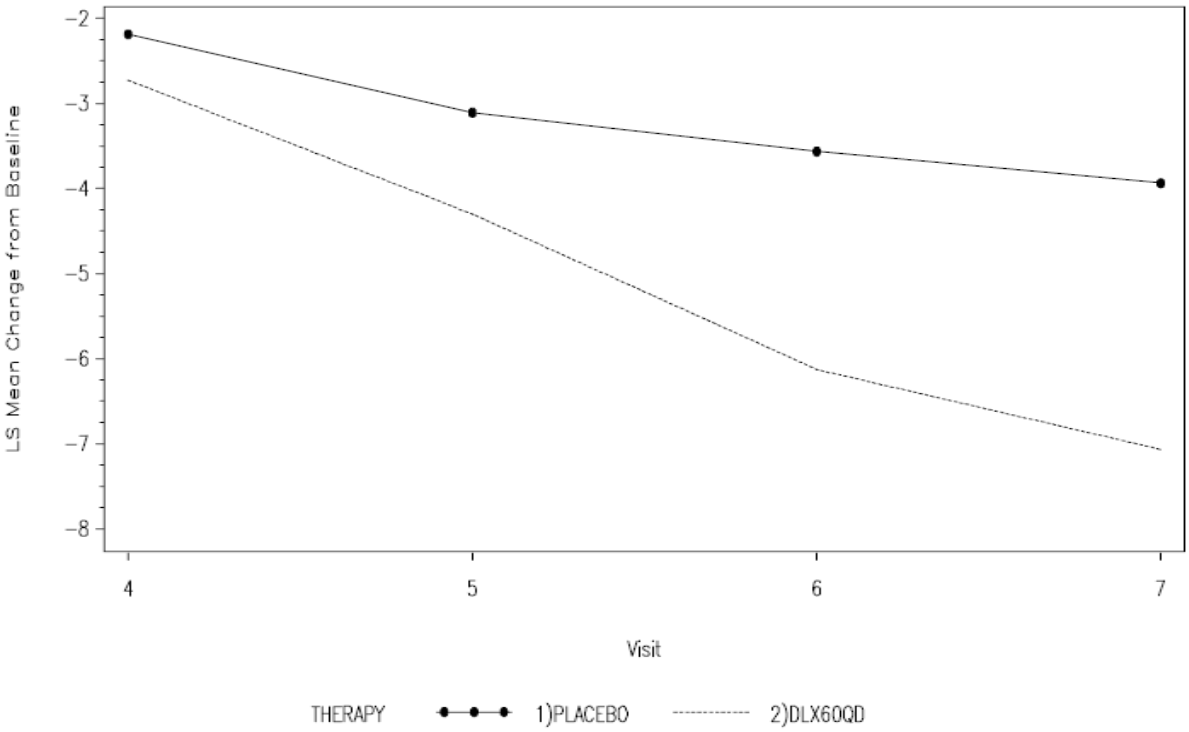


図 2.7.6.5.15-2　HAM-D17 合計評点の平均変化量の推移 (反復測定データの解析)

(b) 反応率

ITT 解析対象集団を対象に，HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) を表 2.7.6.5.15-6 に示す．デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に優れていた (p<0.001).

表 2.7.6.5.15-6 反応率

投与群	評価例数	反応率	p 値
		症例数 (%)	
プラセボ投与群	102	19 (19)	p<0.001
デュロキセチン 60 mg 投与群	201	75 (37)	

(c) 寛解率

ITT 解析対象集団を対象に, 寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) を表 2.7.6.5.15-7 に示す．デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に優れていた (p=0.014).

表 2.7.6.5.15-7 寛解率

投与群	評価例数	寛解率	p 値
		症例数 (%)	
プラセボ投与群	102	15 (15)	p=0.014
デュロキセチン 60 mg 投与群	201	55 (27)	

(d) HAM-D17 副次評点

ITT 解析対象集団を対象に，HAM-D17 の副次評点 5 項目 (Anxiety/Somatization，Core Factor，Maier，Retardation，Sleep) のうち，Core Factor に関して，ベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-8 に示す．各副次評点の平均変化量の解析の結果，Anxiety/Somatization，Retardation，Maier 及び Core Factor サブスケールにおいて，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に優れていた (p=0.002，p≤0.001，p≤0.001，p≤0.001).

表 2.7.6.5.15-8　HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	6.91	7.34
	標準偏差	2.90	2.54
	中央値	7.0	7.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	13.0	15.0
最終時点	平均値	5.72	4.11
	標準偏差	3.62	3.01
	中央値	6.0	4.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	14.0	13.0
変化量	平均値	-1.20	-3.23
	標準偏差	2.91	3.12
	中央値	-1.0	-3.0
	最小値	-9.0	-11.0
	最大値	6.0	6.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法による平均変化量の差 ：-1.84
両側 95%信頼区間　　：(-2.52，-1.15)　　p≤0.001

(e)　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-9 に示す.

ベースラインからの変化量について，両投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.161).

表 2.7.6.5.15-9　疼痛に対する多角的評価①全般的な痛みの評価の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	33.69	30.50
	標準偏差	28.59	25.93
	中央値	27.5	27.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	99.0	98.0
最終時点	平均値	31.69	24.79
	標準偏差	32.49	26.42
	中央値	18.0	15.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0
変化量	平均値	-2.00	-5.71
	標準偏差	28.45	28.14
	中央値	0.0	-2.0
	最小値	-77.0	-85.0
	最大値	96.0	95.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法による平均変化量の差 ：-4.34
両側 95%信頼区間　　：(-10.41，1.73)　　p=0.161

(f) 疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-10 に示す.

ベースラインからの変化量には両投与群間で有意な差がみられなかった (p=0.731).

表 2.7.6.5.15-10 疼痛に対する多角的評価②頭痛の評価の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	12.99	13.12
	標準偏差	19.13	20.68
	中央値	4.5	3.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	89.0	94.0
最終時点	平均値	13.0	12.97
	標準偏差	22.64	21.18
	中央値	3.0	3.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	93.0	100.0
変化量	平均値	0.01	-0.15
	標準偏差	17.59	21.76
	中央値	0.0	0.0
	最小値	-43.0	-86.0
	最大値	67.0	84.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法よる平均変化量の差 : 0.77
両側 95%信頼区間 : (-3.66, 5.21) p=0.731

(g) 疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-11 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して有意に低下が大きかった (p=0.008).

表 2.7.6.5.15-11　疼痛に対する多角的評価③背部痛の評価の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	28.99	24.20
	標準偏差	29.30	27.54
	中央値	23.5	13.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	97.0
最終時点	平均値	28.68	18.28
	標準偏差	30.73	24.85
	中央値	17.0	5.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	96.0
変化量	平均値	-0.31	-5.93
	標準偏差	25.88	23.89
	中央値	0.0	-1.0
	最小値	-85.0	-90.0
	最大値	64.0	61.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法による平均変化量の差 ：-7.12
両側 95%信頼区間　　：(-12.39，-1.86)　　p=0.008

(h)　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-12 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間で有意な差はみられなかった (p=0.833).

表 2.7.6.5.15-12　疼痛に対する多角的評価④肩部痛の評価の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	25.64	18.13
	標準偏差	31.53	23.49
	中央値	11.0	7.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	98.0
最終時点	平均値	23.00	17.82
	標準偏差	28.68	25.13
	中央値	10.0	5.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0
変化量	平均値	-2.64	-0.31
	標準偏差	26.00	23.74
	中央値	0.0	0.0
	最小値	-87.0	-80.0
	最大値	80.0	100.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法による平均変化量の差 ：-0.57
両側 95%信頼区間　　：(-5.87，4.73)　　p=0.833

(i) 疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-13 に示す.

ベースラインからの変化量は両投与群間で有意な差はみられなかった(p=0.187).

表 2.7.6.5.15-13 疼痛に対する多角的評価⑤全般的な痛みによる日常生活への支障の評価の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	30.59	25.50
	標準偏差	31.47	27.91
	中央値	20.5	15.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	98.0
最終時点	平均値	29.27	21.75
	標準偏差	33.21	27.28
	中央値	14.0	9.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0
変化量	平均値	-1.31	-3.75
	標準偏差	29.34	26.24
	中央値	0.0	-1.0
	最小値	-95.0	-81.0
	最大値	69.0	85.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法よる平均変化量の差 ：-3.99
両側 95%信頼区間 ：(-9.94，1.95) p=0.187

(j) 疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価

ITT 解析対象集団における疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価について評点のベースラインから最終時点までの平均変化量とその差を表 2.7.6.5.15-14 に示す.

ベースラインからの変化量はデュロキセチン 60 mg 投与群がプラセボ投与群に対して有意に低下が大きかった (p=0.028).

表 2.7.6.5.15-14　疼痛に対する多角的評価⑥目が覚めている間に痛みを有した時間の評価の平均変化量

	統計量	プラセボ群	デュロキセチン群
		n=102	n=201
ベースライン	平均値	36.12	35.01
	標準偏差	32.58	31.08
	中央値	31.5	27.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0
最終時点	平均値	36.11	27.27
	標準偏差	35.64	29.78
	中央値	24.5	15.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0
変化量	平均値	-0.01	-7.74
	標準偏差	26.94	31.74
	中央値	0.0	-3.0
	最小値	-89.0	-100.0
	最大値	86.0	82.0

デュロキセチン 60 mg 投与群とプラセボ投与群の対比較結果
最小二乗法よる平均変化量の差 ：-7.35
両側 95%信頼区間　　：(-13.89，-0.81)　　p=0.028

(4) 安全性

(A) 曝露量

ITT 解析対象集団における治験薬毎の投与日数を表 2.7.6.5.15-15 に示す.

デュロキセチン 60 mg 投与群の平均投与日数は 47.90 日, プラセボ投与群では 48.28 日であった. 両群の平均投与日数は類似しており, 有意な差はみられなかった (p=0.797).

表 2.7.6.5.15-15 治験薬投与日数 (ITT)

		プラセボ群	デュロキセチン群	合計	p値
評価例数		104	207	311	
投与日数 (日)	平均値	48.28	47.90	48.03	p=0.797
	標準偏差	16.42	17.88	17.38	
	最大値	67	75	75	
	中央値	56	55	55	
	最小値	4	0	0	

(B) 有害事象の発現頻度

第 2 期の急性期治療期において発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Event: TEAE) とその頻度を表 2.7.6.5.15-16 に示す.

治験薬の割り付けが行われた 311 例のうち, 212 例 (68.2%) の症例において有害事象が発現した. そのうち, デュロキセチン 60 mg 投与群では 207 例中 145 例 (70.0%) に, プラセボ投与群では 104 例中 67 例 (64.4%) に有害事象が発現した.

プラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 投与群で有意に発現率が高かった有害事象は, 口内乾燥, 悪心及び下痢であった. 一方, プラセボ投与群でデュロキセチン 60 mg 投与群に対して有意に発現率が高かった有害事象は関節痛及び上気道感染であった.

デュロキセチン 60 mg 投与群で 10%以上の発現率を示した有害事象は口内乾燥, 悪心及び便秘であった. なお, 発現した有害事象の程度は軽度又は中程度のものが大半であった.

重篤な有害事象の発現率に関し, 両投与群間で有意な差はみられなかった.

表 2.7.6.5.15-16 有害事象の発現頻度 (急性期治療期)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
有害事象発現例数	67 (64.4%)	145 (70.0%)	212 (68.2%)
心臓障害			
(小計)	4 (3.8%)	3 (1.4%)	7 (2.3%)
動悸	2 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
第一度房室ブロック	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
心房拡張	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
心室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.5.15-16　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
耳および迷路障害			
(小計)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
内分泌障害			
(小計)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高プロラクチン血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
眼の障害			
(小計)	2 (1.9%)	5 (2.4%)	7 (2.3%)
霧視	1 (1.0%)	4 (1.9%)	5 (1.6%)
眼精疲労	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
胃腸障害			
(小計)	21 (20.2%)	77 (37.2%)	98 (31.5%)
口内乾燥	2 (1.9%)	30 (14.5%)	32 (10.3%)
悪心	4 (3.8%)	26 (12.6%)	30 (9.6%)
便秘	5 (4.8%)	21 (10.1%)	26 (8.4%)
下痢	2 (1.9%)	17 (8.2%)	19 (6.1%)
嘔吐	1 (1.0%)	9 (4.3%)	10 (3.2%)
消化不良	2 (1.9%)	3 (1.4%)	5 (1.6%)
鼓腸	1 (1.0%)	4 (1.9%)	5 (1.6%)
軟便	2 (1.9%)	3 (1.4%)	5 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
上腹部痛	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
腹部膨満	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
おくび	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
歯肉炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
慢性膵炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃不快感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
全身障害および投与局所様態			
(小計)	6 (5.8%)	29 (14.0%)	35 (11.3%)
疲労	3 (2.9%)	13 (6.3%)	16 (5.1%)
無力症	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
悪寒	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
予想外の薬剤治療効果	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
発熱	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
胸痛	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
歩行異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
倦怠感	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
疼痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸性ため息	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.5.15-16　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
感染症および寄生虫症			
(小計)	17 (16.3%)	16 (7.7%)	33 (10.6%)
上気道感染	6 (5.8%)	1 (0.5%)	7 (2.3%)
副鼻腔炎	3 (2.9%)	3 (1.4%)	6 (1.9%)
尿路感染	3 (2.9%)	2 (1.0%)	5 (1.6%)
鼻咽頭炎	2 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (1.3%)
気管支炎	2 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
インフルエンザ	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
鼻炎	0 (0.0%)	2 (1.0%)	2 (0.6%)
クロストリジウム性大腸炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
真菌感染	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚真菌感染	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
細菌性性器感染	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
喉頭炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
中耳炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肺炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
歯感染	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
創傷感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
傷害，中毒および処置合併症			
(小計)	4 (3.8%)	10 (4.8%)	14 (4.5%)
挫傷	2 (1.9%)	4 (1.9%)	6 (1.9%)
転倒	1 (1.0%)	5 (2.4%)	6 (1.9%)
足関節部骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
擦過傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
企図的過量投与	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
四肢損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
膝蓋骨骨折	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚裂傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
上肢骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
創傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
臨床検査			
(小計)	2 (1.9%)	6 (2.9%)	8 (2.6%)
体重減少	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血圧上昇	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中テストステロン増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
心電図 ST 部分異常	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝酵素上昇	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害			
(小計)	8 (7.7%)	14 (6.8%)	22 (7.1%)
食欲減退	3 (2.9%)	6 (2.9%)	9 (2.9%)
食欲不振	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
食欲亢進	2 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
糖尿病	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
インスリン非依存性糖尿病	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)

表 2.7.6.5.15-16　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
脱水	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
痛風	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
高コレステロール血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高血糖	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
低カリウム血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害			
(小計)	20 (19.2%)	19 (9.2%)	39 (12.5%)
背部痛	4 (3.8%)	6 (2.9%)	10 (3.2%)
四肢痛	5 (4.8%)	5 (2.4%)	10 (3.2%)
関節痛	5 (4.8%)	2 (1.0%)	7 (2.3%)
筋痛	2 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (1.3%)
関節炎	2 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
頚部痛	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
滑液包炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
線維筋痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
筋痙縮	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
筋緊張	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
骨関節炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
顎痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	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)			
(小計)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
基底細胞癌	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
膀胱癌	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
神経系障害			
(小計)	11 (10.6%)	51 (24.6%)	62 (19.9%)
頭痛	7 (6.7%)	15 (7.2%)	22 (7.1%)
浮動性めまい	3 (2.9%)	17 (8.2%)	20 (6.4%)
傾眠	1 (1.0%)	11 (5.3%)	12 (3.9%)
嗜眠	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
鎮静	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
過眠症	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
振戦	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
注意力障害	0 (0.0%)	2 (1.0%)	2 (0.6%)
味覚異常	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
健忘	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
失調	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
手根管症候群	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ねごと	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.5.15-16　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
精神障害			
(小計)	12 (11.5%)	27 (13.0%)	39 (12.5%)
不眠症	5 (4.8%)	8 (3.9%)	13 (4.2%)
不安	1 (1.0%)	6 (2.9%)	7 (2.3%)
神経過敏	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.3%)
易刺激性	2 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
リビドー減退	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
落ち着きのなさ	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
うつ病	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
異常な夢	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
激越	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
怒り	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
無感情	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
錯乱状態	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
泣き	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
失見当識	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
拒絶症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
自殺念慮	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
涙ぐむ	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
腎および尿路障害			
(小計)	1 (1.0%)	15 (7.2%)	16 (5.1%)
頻尿	0 (0.0%)	6 (2.9%)	6 (1.9%)
排尿躊躇	0 (0.0%)	6 (2.9%)	6 (1.9%)
排尿困難	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
尿失禁	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
尿閉	0 (0.0%)	2 (1.0%)	2 (0.6%)
膀胱障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害			
(小計)	2 (1.9%)	4 (1.9%)	6 (1.9%)
勃起不全	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
乳房圧痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
射精遅延	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
前立腺炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
(小計)	8 (7.7%)	8 (3.9%)	16 (5.1%)
咳嗽	1 (1.0%)	4 (1.9%)	5 (1.6%)
咽喉頭疼痛	2 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (1.3%)
呼吸困難	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
副鼻腔うっ血	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
喘息	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肺ラ音	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
副鼻腔分泌過多	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
呼吸障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
くしゃみ	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
あくび	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.5.15-16　有害事象の発現頻度 (急性期治療期) (続き)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害			
(小計)	2 (1.9%)	18 (8.7%)	20 (6.4%)
多汗症	1 (1.0%)	5 (2.4%)	6 (1.9%)
寝汗	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
発疹	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
冷汗	0 (0.0%)	2 (1.0%)	2 (0.6%)
ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
接触性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
外科および内科処置			
(小計)	2 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
手根管除圧	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
抜歯	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
三叉神経切断	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血管障害			
(小計)	0 (0.0%)	8 (3.9%)	8 (2.6%)
高血圧	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
起立性低血圧	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.0%)
潮紅	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
ほてり	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)

(C) 試験中止の原因となった有害事象

第 2 期の急性期治療期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 29 例であった．その内訳は，デュロキセチン 60 mg 投与群で 20 例，プラセボ投与群で 9 例であった．試験中止の原因となった有害事象を表 2.7.6.5.15-17 に示す.

試験中止の原因となった有害事象のうち，悪心はデュロキセチン 60 mg 投与群に対しプラセボ投与群が有意に高い発現率であった (p=0.044).

表 2.7.6.5.15-17　試験中止の原因となった有害事象一覧 (急性期治療期)

	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=104	n=207	n=311
	症例数　(%)	症例数　(%)	症例数　(%)
有害事象中止例数	9 (8.7)	20 (9.7)	29 (9.3)
悪心	4 (3.8)	1 (0.5)	5 (1.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.0)
発疹	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.6)
不安	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
インスリン非依存性糖尿病	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
下痢	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
易刺激性	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
四肢痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
動悸	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
上肢骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

(D) 死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(E) その他の重篤な有害事象

第 2 期の急性期治療期において重篤な有害事象は 5 例にみられた．その内訳は，デュロキセチン 60 mg 投与群で 1 例，プラセボ投与群で 4 例にみられた．詳細を表 2.7.6.5.15-18 に示す.

なお，治験薬割り付け前の第 1 期に発現した重篤な有害事象は 2 例にみられ，デュロキセチン 60 mg 投与群に割り付けられた症例であった.

表 2.7.6.5.15-18　重篤有害事象 (その他)

症例番号	年齢/性別	治験薬投与群	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間 (割り付け後)	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
114-2408	78/女	プラセボ投与群	不明	慢性膵炎	中等度	無	入院
			不明	自殺念慮	中等度	無	
			4 日	胸痛	中等度	無	
116-2650	69/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	30 日	企図的過量投与	中等度	無	その他
135-4503	78/女	プラセボ投与群	31 日	四肢痛	高度	無	入院
			27 日	膝蓋骨骨折	高度	無	
			55 日	膀胱癌	高度	無	入院・障害
135-4506	85/女	プラセボ投与群	11 日	高血糖	高度	無	入院
139-4907	77/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	-2 日	胸痛	高度	有	入院
141-5101	77/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	-2 日	悪心	中等度	有	入院
150-6026	80/男	プラセボ投与群	62 日	股関節部骨折	高度	無	入院

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

(F)　臨床検査

第 2 期の急性期治療期において，生化学的検査のうち，ALP 値，コレステロール値及び血糖値がデュロキセチン 60 mg 投与群で有意な上昇がみられた (p=0.017，p=0.004，p=0.001). 血液学的検査ではデュロキセチン 60 mg 投与群で好塩基球の有意な減少 (p=0.010) がみられ，プロラクチンの有意な増加 (p<0.001) がみられた．ALT 値，AST 値，GGT 値及びビリルビン値の変動及び異常値の発現について，両投与群間に有意な差はみられなかった.

(G)　バイタルサイン

第 2 期の急性期治療期において，プラセボ群と比べて有意な体重の減少及び有意な起立時の収縮期血圧の変化がデュロキセチン 60 mg 投与群でみられた (p=0.009，p=0.017).

(H)　ECG

第 2 期の急性期治療期において，ベースラインから最終時点における QTcF 間隔の最小二乗法による平均値の変化は，デュロキセチン 60 mg 投与群で-2.26，プラセボ投与群で-1.60 であった．これらの変化は有意なものではなかった．しかし，デュロキセチン 60 mg 投与群でみられた 1 例の QTcF 間隔の変化は臨床的に問題となるものであった．なお，当該症例は本試験を完了した.

2.7.6.5.15.3 結論

高齢者 (65 歳以上) のうつ病患者において，デュロキセチン 60 mg 投与群はプラセボ投与群に比べて複合認知評点が有意に改善した．複合認知評点の構成因子の一つである VLRT 評点ではデュロキセチン 60 mg 群がプラセボ投与群より有意に優れていた．デュロキセチン 60 mg 投与群では，HAM-D17 によるうつ症状がプラセボ投与群に比べて有意に改善した．

本試験中に死亡例はなく，治験薬割り付け後，5 例に重篤な有害事象がみられた (1 例：デュロキセチン 60 mg 投与群，4 例：プラセボ投与群)．有害事象の発現率は両群共に同程度であったが，プラセボ投与群に対してデュロキセチン 60 mg 投与群で有意に発現率が高かった有害事象は，口内乾燥，悪心，下痢であった．

以上の結果，デュロキセチンは 65 歳以上の高齢者の大うつ病患者において，有効かつ安全で忍容性が高い薬剤であることが示唆された．

2.7.6.5.16 第 3 相試験 (海外再燃予防試験)

添付資料 5.3.5.1-16

2.7.6.5.16.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.16-1 に示す.

表 2.7.6.5.16-1 第 3 相試験 (海外再燃予防試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMBC
目　的	大うつ病患者において, 12 週間のデュロキセチン投与 (60 mg の 1 日 1 回投与) が有効であった被験者を対象に, デュロキセチン (60 mg の 1 日 1 回投与) の抗うつ効果の持続期間 (うつ症状の再燃) についてプラセボを比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験
対象疾患選択基準	対象疾患：大うつ病 DMS-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impression of Severity (CGI-重症度) のスコアが 4 以上であり, かつ 17 項目ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D17： 17-item Hamilton Rating Scale for Depression)の合計評点が 18 以上であることとした.
症例数	計画例数：薬剤割り付け前症例数 490 例を以下の 2 群に割り付けることとした. デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 ：245 例 プラセボ投与群 ：245 例 実施例数：薬剤割り付け症例数 278 例 デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 ：136 例 プラセボ投与群 ：142 例
症例数の設定根拠	過去に実施されたフルオキセチンを用いた試験 (Study B1Y-MC-HCIZ) の結果では 25 週間のプラセボ投与による再燃率は 57%であり, その際のドロップアウト率は約 26%であった. 本試験では 26 週間の継続投与において, プラセボでの再燃率 57%, デュロキセチン投与の再燃率が 35%であれば有意なものとした. 再燃率に関して, 57%対 35%を 90%の検出力, 両側有意水準 0.05 でログランク検定を用いて検出するのに必要な症例数を計 245 例とした. 急性期治療期に参加した被験者の 50%が継続治療期に移行するものとして予測し, 急性期治療期の開始時に必要な登録患者数を 490 名とした.
使用薬剤	治験薬：デュロキセチン 30 mg を含有するカプセル剤 対照薬：プラセボカプセル
用法・用量	本試験は以下の 5 期で構成されていた. 第 1 期 (5～10 日間)：スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (12 週間)：急性期治療期 オープンラベルにて 12 週間, デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与. 効果がみられた症例に対して, Visit 8 にて以下の投与群へ二重盲検無作為割り付けを実施. ①デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 ②プラセボ投与群 第 3 期 (26 週間)：継続治療期 Visit 8 にて割り付けられた薬剤を 26 週間又はうつ症状が再燃するまで投与.

表 2.7.6.5.16-1 第 3 相試験 (海外再燃予防試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>第 4 期 (オプション：12 週間)：レスキュー治療期
第 3 期 (継続治療期) 中にうつ症状が再燃した被験者は本レスキュー治療期に移行できるオプションを用意した．盲検性を確保した上で，継続治療期でプラセボの投与を受けていた被験者はデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与を，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与を受けていた被験者はデュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与を受けるものとした．本レスキュー治療期は最高 12 週間又は治験終了時までとした．
第 5 期 (1 週間)：フォローアップ期
最初の 3 日間は 1/2 量に減量して投与，その後は無投与とした．</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 39 週間 (治験期間として 40 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="3">第 2 期</td><td colspan="4">第 3 期</td><td colspan="3">第 4 期</td><td colspan="2">第 5 期</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3-6</td><td>7</td><td>8</td><td>9-16</td><td>17</td><td>再燃時</td><td>第 3 期終了時</td><td>301-304</td><td>305</td><td>第 4 期終了時</td><td>401</td><td>第 5 期終了時</td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>-1</td><td>0</td><td>1-7</td><td>10</td><td>12</td><td>13-34</td><td>38</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身長</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>M.I.N.I.</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●[a]</td><td>●[a]</td><td>●[a]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAMD-17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>VAS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>SQ-SS</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>QLDS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>V14</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>SDS</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>V14</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-SF</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>V14</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td>V5</td><td></td><td>●</td><td>V14</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血中薬物濃度測定</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>V14[b]</td><td></td><td></td><td>●[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
a：Visit 8 における CGI-重症度の評点に比べてが 2 点以上高くなった場合に実施.
b：限定した一部の施設にて実施.
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1．有効性：
評価項目は HAM-D17 合計評点，HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (ベースラインから最終時点までに 50%低下) 及び寛解率 (最終時点のスコアが 7 以下)，HAM-D17 副次評点及び各項目，CGI-重症度，PGI-改善度，SQ-SS (Symptom Questionnaire, Somatic Subscale)，疼痛に対する多角的評価 (VAS) とした．
主要な有効性評価項目は，第 3 期 (継続治療期) におけるうつ症状の再燃までの時間とした．すなわち，被験者が再燃基準 (連続する 2 回の来院時において，DMS-IV による大うつ病診断基準に合致，かつ CGI-重症度のスコアが</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.16-1 第 3 相試験 (海外再燃予防試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	Visit 8 に比べ少なくとも 2 ポイント以上悪化) を満たすまでの時間とした. 2. 安全性： 試験中止率，有害事象，バイタルサイン (仰臥位血圧及び心拍数) 及び体重，臨床検査，PGI-SF (Patient Global Impression of Sexual Function) により安全性を評価した. 3. 生活の質： Quality of Life in Depression Scale (QLDS) 及びシーハン機能障害評価尺度 (SDS：Sheehan Disability Scale) で評価を行った.
検定・解析方法	すべての解析は ITT (intent-to-treat) 集団を対象に行った. 本試験の主要な目的は継続治療期における 2 群間比較であった．投与群内の統計解析は急性期治療期，レスキュー治療期及びフォローアップ期で行った. 検定は両側検定とし，有効性の群間比較検定の有意水準を 0.05，交互作用検定の有意水準を 0.10 とした. 継続治療期での再燃に至る時間について，デュロキセチン投与群とプラセボ投与群の群間比較にはログランク検定を用いた．デュロキセチン投与群とプラセボ投与群における HAM-D17 合計評点，PGI–改善度，疼痛に対する多角的評価 (VAS) 指標及び SQ-SS の群間比較には反復測定データの解析を用いた. 急性期治療期及びレスキュー治療期におけるデュロキセチン投与群又はプラセボ投与群各群の HAM-D17 反応率及び寛解率は反復測定データの解析法を用いて検討した. レスキュー治療期におけるデュロキセチン投与群又はプラセボ投与群各群の再燃に至る時間は Kaplan-Meier 法により解析した. 安全性評価項目は Fisher の正確検定又は ANOVA モデルにより解析した.
医療機関数	[redacted] 他 合計 25 医療機関
治 験 期 間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
実 施 国	アメリカ合衆国，フランス共和国，スペイン，イタリア共和国

2.7.6.5.16.2 試験成績

(1) 症例の内訳

(A) 第 2 期 (急性期治療期)

本試験における第 1 期 (スクリーニング期) 及び第 2 期 (急性期治療期) の症例数及びその構成を図 2.7.6.5.16-1 に示す.

スクリーニング期における対象は 681 例であった．148 例が選択基準不適格例又は治験参加辞退例であった．残りの 533 例が急性期治療期に移行し，12 週間，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与を受けた.

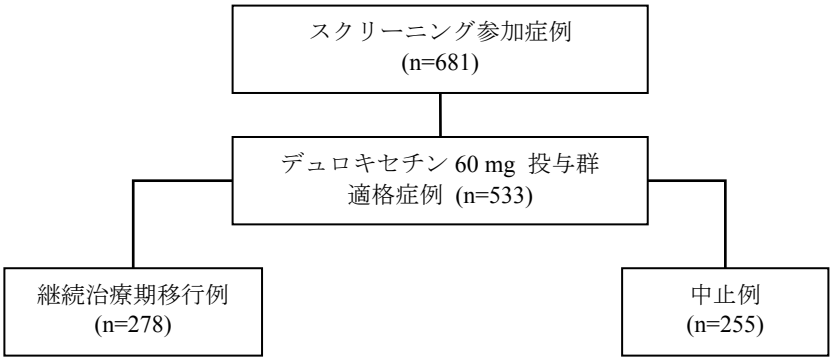


図 2.7.6.5.16-1 スクリーニング期及び急性期治療期における症例の構成

(B) 第 3 期 (継続治療期)

第 3 期 (継続治療期) の症例数及びその構成を図 2.7.6.5.16-2 に示す.

急性期治療期を完遂し，本試験の実施計画書に規定された継続治療期への移行基準，すなわち，DSM-IV で定義された大うつ病の診断基準に合致しないこと，HAM-D17 合計評点が 9 以下であること，CGI-重症度が 2 以下であることの 3 点をすべて満たした症例は 280 例 (52.53%) であった．このうち，278 例が継続治療期へ移行し，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群に 136 例，プラセボ投与群に 142 例を無作為に割り付けた.

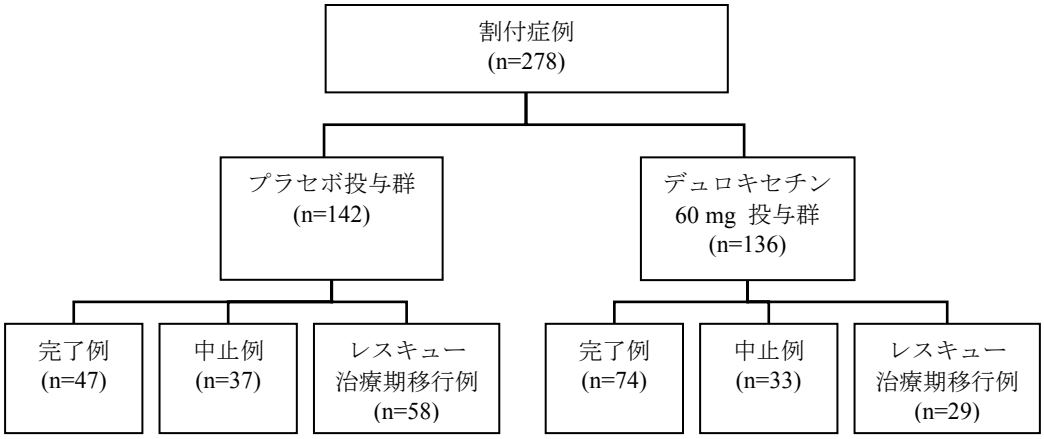


図 2.7.6.5.16-2　継続治療期における症例の構成

(C)　第 4 期 (レスキュー治療期)

継続治療期へ移行した 278 例中，87 例がレスキュー治療期へ移行した．その内訳は，プラセボ投与群 58 例，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群 29 例であった．

(D)　第 5 期 (フォローアップ期)

フォローアップ期の 3 日間は 1/2 量の減量投与とし，プラセボ投与，30 mg 1 日 1 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与の 3 種の群とした．当期には継続治療期から 130 例，レスキュー治療期から 70 例，合計 200 例が移行し，そのうち 193 例 (96.5%) が当期を終了した．

(2)　患者背景因子

(A)　第 2 期 (急性期治療期)

急性期治療期での被験者 533 例の背景因子を表 2.7.6.5.16-2 に示す．

被験者の平均年齢は 43.39 歳，人種の大部分は白人であり，性別では女性が多かった．

表 2.7.6.5.16-2　急性期治療期被験者の背景因子

項目 (1)	項目 (2)	DLX60QD (n=533)	
		例数	%
人種	アフリカ系	34	6.4
	西アジア系	1	0.2
	白人	479	89.9
	東南アジア系	2	0.4
	ヒスパニック系	14	2.6
	その他	3	0.6
年齢	平均値	43.39	
	中央値	43.17	
	標準偏差	12.72	
	最小値	18.53	
	最大値	76.08	
性別	女性	383	71.9
	男性	150	28.1
身長	平均値	167.60	
	中央値	167.00	
	標準偏差	9.72	
	最小値	144.00	
	最大値	208.00	
	不明	2 例	
体重	平均値	82.13	
	中央値	78.60	
	標準偏差	22.32	
	最小値	41.60	
	最大値	176.90	
	不明	1 例	

(B)　第 3 期 (継続治療期)

継続治療期での被験者 278 例の背景因子を表 2.7.6.5.16-3 に示す.

群間で身長に有意差がみられたが，年齢，性別，人種及び体重に差はみられなかった．平均年齢は 45.22 歳，人種の大部分は白人であり，性別では女性が多かった.

表 2.7.6.5.16-3　継続治療期被験者の背景因子

項目 (1)	項目 (2)	プラセボ群 (n=142)		DLX60QD (n=136)		合計 (n=278)	
		例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	8	5.6	5	3.7	13	4.7
	白人	132	93.0	128	94.1	260	93.5
	東南アジア系	0		1	0.7	1	0.4
	ヒスパニック系	1	0.7	2	1.5	3	1.1
	その他	1	0.7	0		1	0.4
年齢	平均値	44.76		45.71		45.22	
	中央値	46.16		46.34		46.34	
	標準偏差	11.85		12.69		12.26	
	最小値	19.04		19.90		19.04	
	最大値	74.09		76.08		76.08	
性別	女性	110	77.5	92	67.6	202	72.7
	男性	32	22.5	44	32.4	76	27.3
身長	平均値	165.80		168.51		167.13	
	中央値	164.00		168.00		167.00	
	標準偏差	9.87		10.01		10.01	
	最小値	144.00		149.00		144.00	
	最大値	208.00		197.00		208.00	
体重	平均値	80.87		83.34		82.07	
	中央値	77.20		80.00		79.45	
	標準偏差	22.18		22.13		22.15	
	最小値	47.60		43.60		43.60	
	最大値	170.40		165.10		170.40	

(C)　第 4 期 (レスキュー治療期)

レスキュー治療期での被験者 87 例の平均年齢は 44.15 歳，人種の大部分は白人であり，性別では女性が多かった.

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　再燃に至る時間

継続治療期における Kaplan-Meier 法による再燃に至る時間の評価を図 2.7.6.5.16-3 に示す.

ログランク検定では p=0.004, 実施国別に層別化したログランク検定では p=0.002 であり，再燃に至る時間はデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群ではプラセボ投与群より有意に優れていた (再燃に至る時間が長い). 再燃した被験者数を Fisher の正確検定により比較した結果を表 2.7.6.5.16-4 に示す. その結果，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群では再燃数がプラセボ投与群より有意に少なかった (p=0.042).

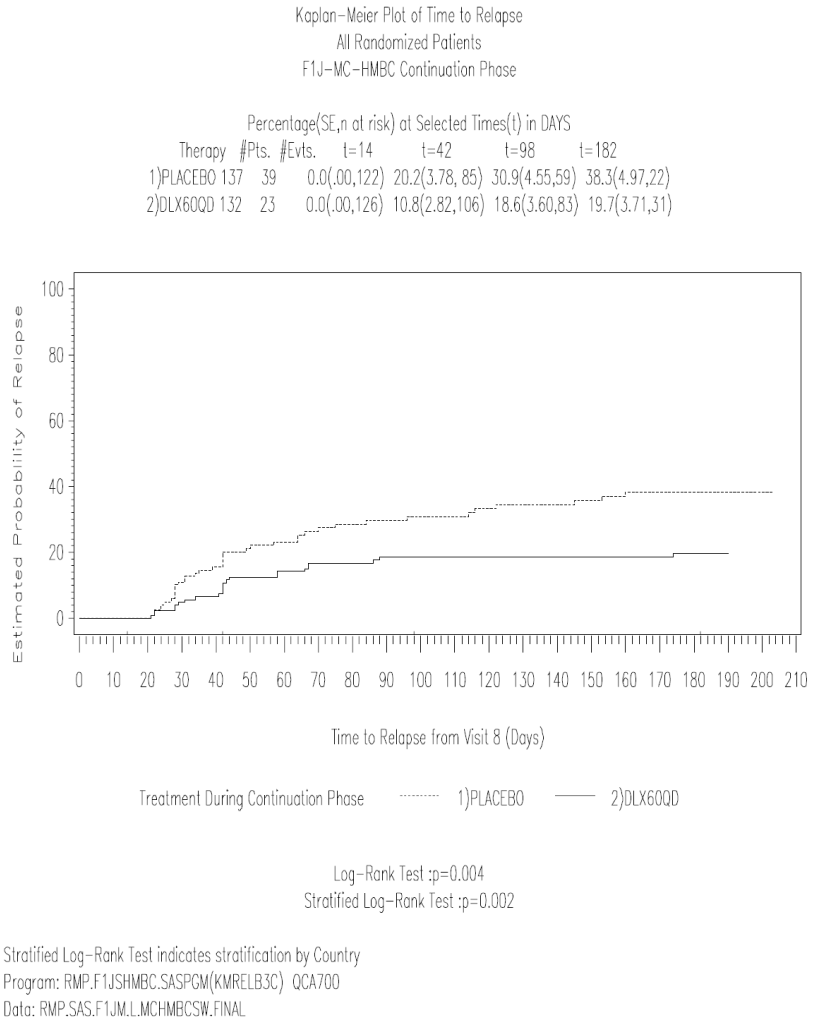


図 2.7.6.5.16-3　Kaplan-Meier 法による再燃に至る時間の評価

表 2.7.6.5.16-4　再燃した被験者数の比較結果

治療群	症例数	再燃例		p 値 Fisher の正確検定 (両側)
		例数	%	
プラセボ群	137	39	28.5	0.042
DLX60QD	132	23	17.4	

(B)　副次的評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

継続投与期における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量及び平均変化量の最小二乗法による解析の結果を各々, 表 2.7.6.5.16-5 と表 2.7.6.5.16-6 に示す.

ベースラインから最終時点までの HAM-D17 合計評点の変化はデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群ではプラセボ投与群より有意に優れていた($p \leq 0.001$).

表 2.7.6.5.16-5　継続治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量

	統計量	プラセボ投与群	DLX60QD
		137	132
ベースライン	平均値	4.61	4.84
	標準偏差	2.42	2.40
	中央値	4.0	5.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	9.0	9.0
最終時点	平均値	12.42	7.76
	標準偏差	8.21	7.35
	中央値	13.0	4.5
	最小値	0.0	0.0
	最大値	32.0	28.0
変化量	平均値	7.82	2.92
	標準偏差	8.10	7.12
	中央値	7.0	0.0
	最小値	-7.0	-6.0
	最大値	27.0	22.0
	最小二乗法による平均値	7.90	3.04

表 2.7.6.5.16-6　継続治療期 HAM-D17 合計評点の平均変化量の差

	最小二乗法よる 平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
DLX60QD - プラセボ投与群	-4.86	(-6.62, -3.11)	p≤0.001

(b)　HAM-D17 副次評点

継続治療期における HAM-D17 副次評点 5 項目 (Anxiety, Core Factor, Maier, Retardation, Sleep) のうち，Core Factor についてベースラインから最終時点までの平均変化量及び平均変化量の最小二乗法による解析の結果を表 2.7.6.5.16-7 と表 2.7.6.5.16-8 に示す.

平均変化量の分析では 5 項目すべてにおいて，ベースラインから最終時点までの平均変化量はデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群ではプラセボ投与群より有意に優れていた (すべて p≤0.001).

表 2.7.6.5.16-7　継続治療期 HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量

	統計量	プラセボ投与群	DLX60QD
		137	132
ベースライン	平均値	0.93	0.97
	標準偏差	1.14	1.13
	中央値	1.0	1.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	5.0	4.0
最終時点	平均値	4.50	2.53
	標準偏差	3.65	3.41
	中央値	4.0	1.0
	最小値	0.0	0.0
	最大値	12.0	13.0
変化量	平均値	3.57	1.56
	標準偏差	3.67	3.43
	中央値	3.0	0.0
	最小値	-3.0	-4.0
	最大値	12.0	11.0
	最小二乗法による平均値	3.63	1.62

表 2.7.6.5.16-8　継続治療期 HAM-D17 副次評点 Core Factor の平均変化量の差

	最小二乗法よる 平均変化量の差	両側 95% 信頼区間	p 値
DLX60QD - プラセボ投与群	-2	(-2.81 , -1.2)	p≤0.001

(c)　疼痛に対する多角的評価 (VAS)

疼痛に対する多角的評価 (VAS) の 6 項目について, ベースラインから最終時点までの平均変化量の結果を表 2.7.6.5.16-9 に示す.

ベースラインから最終時点までの平均変化量について，すべての項目でデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群はプラセボ投与群より有意に優れていた (p=0.003, p≤0.001, p=0.003, p≤0.001, p≤0.001, p=0.001).

表 2.7.6.5.16-9　疼痛に対する多角的評価 (VAS) の平均変化量

	統計量	VAS-①		VAS-②		VAS-③	
		プラセボ群	DLX60 QD	プラセボ群	DLX60 QD	プラセボ群	DLX60 QD
		n=137	n=132	n=137	n=132	n=137	n=132
ベースライン	平均値	17.68	15.80	11.78	10.61	14.31	13.25
	標準偏差	23.81	19.40	19.43	16.79	23.24	19.48
	中央値	7.0	9.0	2.0	3.0	3.0	3.0
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	100.0	94.0	93.0	98.0	97.0	93.0
最終時点	平均値	26.72	18.26	23.13	12.52	23.13	14.87
	標準偏差	26.19	22.75	25.98	19.97	27.88	23.54
	中央値	21.0	11.0	11.0	3.0	9.0	2.5
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	100.0	89.0	100.0	95.0	100.0	91.0
変化量	平均値	9.04	2.45	11.35	1.90	8.82	1.62
	標準偏差	24.06	20.03	27.95	20.69	24.41	18.05
	中央値	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-53.0	-72.0	-63.0	-98.0	-45.0	-62.0
	最大値	78.0	75.0	100.0	95.0	92.0	77.0
最小二乗法による平均変化量と対比較	平均変化量	9.75	2.50	11.67	1.52	8.69	1.08
	変化量の差	-7.25		-10.15		-7.61	
	両側 95%信頼区間	(-11.98 , -2.52)		(-15.21 , -5.09)		(-12.57 , -2.65)	
	p 値	0.003		≤0.001		0.003	

	統計量	VAS-④		VAS-⑤		VAS-⑥	
		プラセボ群	DLX60 QD	プラセボ群	DLX60 QD	プラセボ群	DLX60 QD
		n=137	n=132	n=137	n=132	n=137	n=132
ベースライン	平均値	10.93	11.48	12.97	12.67	18.57	20.23
	標準偏差	20.75	19.55	21.84	20.93	26.04	25.73
	中央値	0.0	2.0	3.0	2.5	6.0	7.0
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	96.0	90.0	91.0	87.0	100.0	100.0
最終時点	平均値	18.99	11.28	26.35	17.35	32.96	24.36
	標準偏差	25.77	18.92	27.90	23.75	32.01	27.84
	中央値	4.0	2.0	15.0	4.5	28.0	12.0
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	99.0	89.0	100.0	91.0	100.0	100.0
変化量	平均値	8.05	-0.20	13.38	4.67	14.39	4.13
	標準偏差	23.04	17.55	26.71	20.38	29.39	23.37
	中央値	0.0	0.0	6.0	0.0	5.0	0.0
	最小値	-67.0	-79.0	-57.0	-81.0	-91.0	-61.0
	最大値	88.0	55.0	90.0	67.0	100.0	82.0
最小二乗法による平均変化量と対比較	平均変化量	7.57	-0.55	13.0	4.09	13.67	4.06
	変化量の差	-8.12		-8.91		-9.61	
	両側 95%信頼区間	(-12.57 , -3.67)		(-14.11 , -3.72)		(-15.46 , -3.76)	
	p 値	≤0.001		≤0.001		0.001	

①全般的な痛み，②頭痛，③背部痛，④肩部痛，⑤全般的な痛みによる日常生活への支障，⑥目が覚めている間に痛みを有した時間

(4) 安全性

(A) 急性期治療期

(a) 有害事象

本試験の急性期治療期において発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events : TEAE) の頻度を表 2.7.6.5.16-10 に示す．急性期治療期にエントリーした 553 例のうち 440 例 (82.6%) に有害事象が発現した．10%以上の頻度で発現した有害事象は，悪心，頭痛，口内乾燥，傾眠，不眠症及び浮動性めまいであった．発現した有害事象の程度は，軽度又は中等度のものが大半であった．

表 2.7.6.5.16-10 有害事象の発現頻度 (急性期治療期)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
有害事象発現例数	440 (82.6%)
血液およびリンパ系障害	
(小計)	3 (0.6%)
貧血 NOS	1 (0.2%)
赤血球大小不同症	1 (0.2%)
リンパ節症	1 (0.2%)
心臓障害	
(小計)	21 (3.9%)
動悸	17 (3.2%)
心房細動	1 (0.2%)
第二度房室ブロック	1 (0.2%)
洞性頻脈	1 (0.2%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.2%)
先天性，家族性および遺伝性障害	
(小計)	1 (0.2%)
皮様嚢腫 NOS	1 (0.2%)
耳および迷路障害	
(小計)	10 (1.9%)
耳痛	3 (0.6%)
耳鳴	3 (0.6%)
中耳内分泌液	1 (0.2%)
聴覚過敏	1 (0.2%)
鼓膜障害 NOS	1 (0.2%)
回転性めまい	1 (0.2%)
眼の障害	
(小計)	16 (3.0%)
霧視	5 (0.9%)
眼乾燥 NOS	3 (0.6%)
散瞳	3 (0.6%)
眼瞼痙攣	2 (0.4%)
眼出血 NOS	1 (0.2%)
網膜剥離	1 (0.2%)
視力低下	1 (0.2%)
視覚障害 NOS	1 (0.2%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
胃腸障害	
(小計)	306 (57.4%)
悪心	191 (35.8%)
口内乾燥	96 (18.0%)
下痢 NOS	53 (9.9%)
便秘	42 (7.9%)
嘔吐 NOS	28 (5.3%)
上腹部痛	17 (3.2%)
消化不良	17 (3.2%)
鼓腸	17 (3.2%)
腹痛 NOS	7 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	4 (0.8%)
歯痛	4 (0.8%)
嚥下障害	3 (0.6%)
痔核	3 (0.6%)
下腹部痛	2 (0.4%)
腹部膨満	1 (0.2%)
痙性結腸	1 (0.2%)
おくび	1 (0.2%)
食中毒 NOS	1 (0.2%)
胃刺激症状	1 (0.2%)
消化器痛 NOS	1 (0.2%)
消化器不調	1 (0.2%)
歯肉出血	1 (0.2%)
歯肉痛	1 (0.2%)
口唇乾燥	1 (0.2%)
軟便	1 (0.2%)
口腔内痛	1 (0.2%)
口腔そう痒症	1 (0.2%)
直腸周囲膿瘍	1 (0.2%)
レッチング	1 (0.2%)
胃不快感	1 (0.2%)
口内炎	1 (0.2%)
水様便	1 (0.2%)
全身障害および投与局所様態	
(小計)	99 (18.6%)
疲労	31 (5.8%)
嗜眠	14 (2.6%)
びくびく感	13 (2.4%)
無力症	12 (2.3%)
インフルエンザ様疾患	7 (1.3%)
異常感	5 (0.9%)
発熱	5 (0.9%)
口渇	5 (0.9%)
胸痛	4 (0.8%)
悪寒	4 (0.8%)
予想外の薬剤治療効果	4 (0.8%)
熱感	2 (0.4%)
冷感	1 (0.2%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
異常高熱	1 (0.2%)
局所の炎症	1 (0.2%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)
不活発	1 (0.2%)
温度変化不耐症	1 (0.2%)
口渇感減少	1 (0.2%)
免疫系障害	
(小計)	2 (0.4%)
動物アレルギー	1 (0.2%)
季節性アレルギー	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	
(小計)	67 (12.6%)
鼻咽頭炎	20 (3.8%)
上気道感染 NOS	8 (1.5%)
インフルエンザ	6 (1.1%)
ウイルス性胃腸炎 NOS	4 (0.8%)
単純ヘルペス	4 (0.8%)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.6%)
副鼻腔炎 NOS	3 (0.6%)
歯感染	3 (0.6%)
尿路感染 NOS	3 (0.6%)
外耳炎 NOS	2 (0.4%)
顎膿瘍	1 (0.2%)
虫垂炎	1 (0.2%)
気管支感染	1 (0.2%)
急性気管支炎 NOS	1 (0.2%)
蜂巣炎	1 (0.2%)
足真菌感染 NOS	1 (0.2%)
せつ	1 (0.2%)
胃腸炎 NOS	1 (0.2%)
性器感染	1 (0.2%)
壊死性筋膜炎 NOS	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (0.2%)
気道感染 NOS	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎 NOS	1 (0.2%)
歯膿瘍	1 (0.2%)
ウイルス性上気道感染 NOS	1 (0.2%)
腟感染 NOS	1 (0.2%)
傷害，中毒および処置合併症	
(小計)	22 (4.1%)
転倒	3 (0.6%)
節足動物咬傷	2 (0.4%)
関節捻挫	2 (0.4%)
四肢損傷 NOS	2 (0.4%)
非偶発的過量投与	2 (0.4%)
軟骨損傷	1 (0.2%)
脳振盪	1 (0.2%)
頭部損傷	1 (0.2%)
関節脱臼	1 (0.2%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
裂傷	1 (0.2%)
下肢骨折 NOS	1 (0.2%)
筋損傷 NOS	1 (0.2%)
筋挫傷	1 (0.2%)
処置後痛	1 (0.2%)
肋骨骨折	1 (0.2%)
皮膚裂傷	1 (0.2%)
腱損傷	1 (0.2%)
熱傷	1 (0.2%)
歯牙損傷	1 (0.2%)
臨床検査	
(小計)	21 (3.9%)
体重増加	6 (1.1%)
血圧上昇	3 (0.6%)
体温上昇	3 (0.6%)
体重減少	2 (0.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)
血中カルシウム増加	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2%)
収縮期血圧上昇	1 (0.2%)
血中プロラクチン増加	1 (0.2%)
凝固時間 NOS 延長	1 (0.2%)
心拍数増加	1 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	
(小計)	63 (11.8%)
食欲減退 NOS	33 (6.2%)
食欲不振	22 (4.1%)
食欲亢進 NOS	6 (1.1%)
脱水	1 (0.2%)
インスリン非依存性糖尿病	1 (0.2%)
糖尿病 NOS	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
(小計)	81 (15.2%)
背部痛	20 (3.8%)
関節痛	17 (3.2%)
筋痙攣	11 (2.1%)
筋痛	10 (1.9%)
四肢痛	7 (1.3%)
筋攣縮	5 (0.9%)
筋骨格硬直	5 (0.9%)
頚部痛	5 (0.9%)
重感	3 (0.6%)
側腹部痛	2 (0.4%)
筋骨格痛	2 (0.4%)
骨関節炎 NOS	2 (0.4%)
顎痛	2 (0.4%)
腱炎	2 (0.4%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
腋窩腫瘤	1 (0.2%)
滑液包炎	1 (0.2%)
胸壁痛	1 (0.2%)
椎間板ヘルニア	1 (0.2%)
関節拘縮	1 (0.2%)
関節硬直	1 (0.2%)
関節腫脹	1 (0.2%)
筋肉疲労	1 (0.2%)
筋痙縮	1 (0.2%)
筋硬直	1 (0.2%)
神経系障害	
(小計)	235 (44.1%)
頭痛	108 (20.3%)
傾眠	72 (13.5%)
浮動性めまい	54 (10.1%)
振戦	32 (6.0%)
鎮静	15 (2.8%)
錯感覚	13 (2.4%)
過眠症	6 (1.1%)
感覚鈍麻	5 (0.9%)
注意力障害	4 (0.8%)
味覚異常	4 (0.8%)
筋緊張亢進	4 (0.8%)
開口障害	4 (0.8%)
緊張性頭痛	3 (0.6%)
健忘	1 (0.2%)
平衡障害 NOS	1 (0.2%)
脳血管障害 NOS	1 (0.2%)
意識レベルの低下	1 (0.2%)
夢幻状態	1 (0.2%)
ジスキネジー	1 (0.2%)
意識消失	1 (0.2%)
記憶障害	1 (0.2%)
片頭痛 NOS	1 (0.2%)
ミオクローヌス	1 (0.2%)
口の錯感覚	1 (0.2%)
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)
感覚障害 NOS	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	1 (0.2%)
トンネル状視野	1 (0.2%)
妊娠，産褥および周産期の状態	
(小計)	1 (0.2%)
妊娠 NOS	1 (0.2%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
精神障害	
(小計)	155 (29.1%)
不眠症	56 (10.5%)
不安	33 (6.2%)
中期不眠症	17 (3.2%)
リビドー減退	12 (2.3%)
異常な夢	10 (1.9%)
落ち着きのなさ	10 (1.9%)
無オルガスム症	9 (1.7%)
神経過敏	9 (1.7%)
歯ぎしり	6 (1.1%)
初期不眠症	6 (1.1%)
オルガスム異常	6 (1.1%)
激越	5 (0.9%)
易刺激性	4 (0.8%)
自殺企図	4 (0.8%)
泣き	3 (0.6%)
うつ病	3 (0.6%)
現実感消失	3 (0.6%)
自殺念慮	3 (0.6%)
錯乱状態	2 (0.4%)
失見当識	2 (0.4%)
悪夢	2 (0.4%)
自殺既遂	1 (0.2%)
解離	1 (0.2%)
高揚状態	1 (0.2%)
多幸気分	1 (0.2%)
易興奮性	1 (0.2%)
症状限定パニック発作	1 (0.2%)
リビド消失	1 (0.2%)
強迫性障害	1 (0.2%)
緊張	1 (0.2%)
思考異常	1 (0.2%)
腎および尿路障害	
(小計)	22 (4.1%)
頻尿	11 (2.1%)
排尿困難	2 (0.4%)
多尿	2 (0.4%)
尿閉	2 (0.4%)
膀胱不快感	1 (0.2%)
膀胱炎 NOS	1 (0.2%)
夜間頻尿	1 (0.2%)
蛋白尿	1 (0.2%)
ストレス性尿失禁	1 (0.2%)
排尿躊躇	1 (0.2%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
生殖系および乳房障害	
(小計)	37 (6.9%)
勃起不全 NOS	13 (2.4%)
射精遅延	12 (2.3%)
月経困難症	3 (0.6%)
射精障害 NOS	3 (0.6%)
射精不能	2 (0.4%)
外陰腟乾燥	2 (0.4%)
月経過多	1 (0.2%)
月経障害 NOS	1 (0.2%)
不規則月経	1 (0.2%)
不正子宮出血	1 (0.2%)
骨盤痛 NOS	1 (0.2%)
腟分泌物	1 (0.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
(小計)	66 (12.4%)
あくび	16 (3.0%)
咽喉頭疼痛	15 (2.8%)
咳嗽	9 (1.7%)
気管支炎 NOS	7 (1.3%)
鼻閉	5 (0.9%)
鼻漏	4 (0.8%)
副鼻腔分泌過多	3 (0.6%)
副鼻腔うっ血	3 (0.6%)
咽喉絞扼感	3 (0.6%)
咽喉乾燥	2 (0.4%)
咽頭疾患 NOS	2 (0.4%)
気道うっ血	2 (0.4%)
喘息 NOS	1 (0.2%)
呼吸困難	1 (0.2%)
喉頭障害 NOS	1 (0.2%)
口腔咽頭腫脹	1 (0.2%)
湿性咳嗽	1 (0.2%)
呼吸障害 NOS	1 (0.2%)
鼻炎 NOS	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	
(小計)	76 (14.3%)
多汗	37 (6.9%)
発疹 NOS	10 (1.9%)
寝汗	7 (1.3%)
そう痒症	7 (1.3%)
挫傷	3 (0.6%)
ざ瘡 NOS	2 (0.4%)
脱毛症	2 (0.4%)
丘疹	2 (0.4%)
皮膚異常臭	2 (0.4%)
蕁麻疹 NOS	2 (0.4%)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.2%)
冷汗	1 (0.2%)

表 2.7.6.5.16-10　有害事象の発現頻度 (急性期治療期)　(続き)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)
顔面浮腫	1 (0.2%)
光線過敏性反応 NOS	1 (0.2%)
全身性そう痒症	1 (0.2%)
皮膚灼熱感	1 (0.2%)
社会環境	
(小計)	1 (0.2%)
閉経	1 (0.2%)
外科および内科処置	
(小計)	3 (0.6%)
抜歯 NOS	2 (0.4%)
病変部切除	1 (0.2%)
口腔手術 NOS	1 (0.2%)
血管障害	
(小計)	31 (5.8%)
潮紅	18 (3.4%)
高血圧 NOS	8 (1.5%)
低血圧 NOS	3 (0.6%)
血腫 NOS	1 (0.2%)
熱射病	1 (0.2%)
起立性低血圧	1 (0.2%)

(b)　死亡例

死亡例はデュロキセチン 60 mg 投与群 1 例 (被験者コード 601-6127，38 歳男性) にみられ，表 2.7.6.5.16-11 に示す．デュロキセチン服薬開始 16 日目に自殺既遂により死亡したものである．なお，治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.6.5.16-11　重篤有害事象 (死亡例) (急性期治療期)

症例番号	年齢/性別	治験薬	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由	試験中止の有無
601-6127	38/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	16 日	自殺既遂	高度	無	死亡	有

(c) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した症例は 14 例 18 件であり, その詳細を表 2.7.6.5.16-12 に示す.

表 2.7.6.5.16-12 重篤有害事象 (その他) (急性期治療期)

症例番号	年齢/性別	治験薬	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由	試験中止の有無
304-3429	39/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	11 日	自殺企図	高度	有	入院	有
401-4116	52/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	4 日	不安	高度	無	入院	有
				うつ病	高度	無		
402-4204	29/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	54 日	自殺企図	高度	無	入院	有
501-5104	66/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	20 日	心房細動	高度	有	入院	有
600-6010	50/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	7 日	異常感	高度	有	入院	無
			11 日	脳血管障害 NOS	軽度	有		
601-6106	59/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	12 日	錯乱状態	高度	有	入院	無
				浮動性めまい	高度	有		
601-6109	28/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	15 日	皮膚裂傷	高度	無	入院	無
601-6140	30/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	28 日	虫垂炎	高度	無	入院	無
603-6334	48/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	75 日	自殺念慮	高度	無	入院	無
606-6630	24/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	20 日	自殺企図	中等度	無	入院	有
607-6732	50/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	67 日	壊死性筋膜炎 NOS	高度	無	入院	無
				直腸周囲膿瘍	高度	無		
608-6804	41/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	-1 日	不安定狭心症	高度	無	入院	有
608-6806	23/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	45 日	自殺念慮	高度	無	入院	有
703-7301	39/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	70 日	胸痛	高度	無	入院	無

(d) 試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 60 例 (11.3%) であった．60 例のうち，52 例は非重篤な有害事象により中止したものであった．中止となった有害事象とその発現頻度を表 2.7.6.5.16-13 に示す.

表 2.7.6.5.16-13　試験中止の原因となった有害事象一覧 (急性期治療期)

	DLX60QD
	n=533
	例数 (%)
有害事象中止例数	60 (11.3%)
悪心	11 (2.1%)
傾眠	4 (0.8%)
自殺企図	3 (0.6%)
嘔吐 NOS	3 (0.6%)
不安	2 (0.4%)
疲労	2 (0.4%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.4%)
不眠症	2 (0.4%)
リビドー減退	2 (0.4%)
そう痒症	2 (0.4%)
鎮静	2 (0.4%)
振戦	2 (0.4%)
激越	1 (0.2%)
不安定狭心症	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)
第二度房室ブロック	1 (0.2%)
便秘	1 (0.2%)
下痢 NOS	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.2%)
ジスキネジー	1 (0.2%)
排尿困難	1 (0.2%)
射精障害 NOS	1 (0.2%)
勃起不全 NOS	1 (0.2%)
顔面浮腫	1 (0.2%)
びくびく感	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (0.2%)
頭痛	1 (0.2%)
嗜眠	1 (0.2%)
ミオクローヌス	1 (0.2%)
発疹 NOS	1 (0.2%)
落ち着きのなさ	1 (0.2%)
自殺念慮	1 (0.2%)
多汗	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	1 (0.2%)
蕁麻疹 NOS	1 (0.2%)

(e)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

肝臓酵素の異常値がみられたが一過性であり，その程度は高いものではなかった．ALT/AST 値は 1 例においてビリルビンの上昇と連動していたが，臨床的に問題となるものではなかった．その他にアルブミン，カルシウム，GGT，無機リン，ナトリウム，総タンパク及び尿酸が有意に減少，ALP，ALT 及び CPK が有意に増加したが，臨床的に問題となるものではなかった．血液学的検査において，ヘマトクリット及び MCV が有意な減少を，好塩基球，好酸球，MCHC 及び血小板数は有意な増加を，尿比重は有意な変化を示したが，いずれの項目も臨床的に問題となり得るものではなかった．

仰臥位の収縮期血圧と心拍数の上昇がみられたが，臨床的に問題となるものではなかっ

た．ECG の異常所見の頻度は低く，臨床的に意義のある QTcF を示した例はなかった．

(B) 継続治療期

(a) 有害事象

本試験の継続治療期において発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events : TEAE) の頻度を表 2.7.6.5.16-14 に示す．

継続治療期において割り付けを受けた 278 例のうち，180 例 (64.7%) に有害事象が発現した．その内訳は，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群では 136 例のうち 82 例 (60.3%) に有害事象が発現し，プラセボ投与群では 142 例のうち 98 例 (69.0%) に有害事象が発現した．発現率において両投与群間に有意差はみられなかった．

5%以上の頻度で発現した有害事象はデュロキセチン投与群で頭痛，浮動性めまい，悪心，関節痛，プラセボ投与群で頭痛，浮動性めまい，不安，関節痛，背部痛，不眠症であった．発現した有害事象の頻度は軽度又は中等度のものが大半であった．

表 2.7.6.5.16-14　有害事象の発現頻度 (継続治療期)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	98 (69.0%)	82 (60.3%)	180 (64.7%)
心臓障害			
(小計)	4 (2.8%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
動悸	4 (2.8%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
頻脈 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
耳および迷路障害			
(小計)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
耳圧迫感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
耳痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
眼の障害			
(小計)	2 (1.4%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
結膜炎	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)
虹彩炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
硝子体剥離	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
糖尿病性網膜症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
霧視	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
胃腸障害			
(小計)	18 (12.7%)	27 (19.9%)	45 (16.2%)
悪心	5 (3.5%)	8 (5.9%)	13 (4.7%)
下痢 NOS	5 (3.5%)	5 (3.7%)	10 (3.6%)
消化不良	2 (1.4%)	3 (2.2%)	5 (1.8%)
歯痛	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
便秘	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
口内乾燥	2 (1.4%)	2 (1.5%)	4 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
腹痛 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
大腸炎 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
胃炎 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.5.16-14　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
消化器不調	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
嘔吐 NOS	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
下腹部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
変色便	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
鼓腸	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
単径ヘルニア NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
水様便	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
全身障害および投与局所様態			
(小計)	15 (10.6%)	12 (8.8%)	27 (9.7%)
無力症	5 (3.5%)	6 (4.4%)	11 (4.0%)
疲労	2 (1.4%)	2 (1.5%)	4 (1.4%)
末梢性浮腫	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
悪寒	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
発熱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
胸部不快感	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
胸痛	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
ヘルニア NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
疼痛 NOS	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
肝胆道系障害			
(小計)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
胆石症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
免疫系障害			
(小計)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
複合アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症			
(小計)	26 (18.3%)	27 (19.9%)	53 (19.1%)
副鼻腔炎 NOS	3 (2.1%)	6 (4.4%)	9 (3.2%)
上気道感染 NOS	4 (2.8%)	6 (4.4%)	10 (3.6%)
インフルエンザ	5 (3.5%)	4 (2.9%)	9 (3.2%)
鼻咽頭炎	4 (2.8%)	4 (2.9%)	8 (2.9%)
ウイルス性胃腸炎 NOS	2 (1.4%)	2 (1.5%)	4 (1.4%)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
胃腸炎 NOS	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
肺炎 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
疥癬寄生	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
歯膿瘍	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
歯感染	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)
気管炎 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
ウイルス性上気道感染 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
細菌性膣炎 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
膣真菌症 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
耳感染 NOS	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
真菌性性器感染 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
女性性器感染 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
尿路感染 NOS	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
膣炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.5.16-14　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
傷害，中毒および処置合併症			
(小計)	2 (1.4%)	5 (3.7%)	7 (2.5%)
足関節部骨折	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
関節捻挫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
筋挫傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
歯牙損傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
手首関節骨折	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
節足動物咬傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
四肢損傷 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
臨床検査			
(小計)	9 (6.3%)	7 (5.1%)	16 (5.8%)
体重増加	2 (1.4%)	5 (3.7%)	7 (2.5%)
子宮内膜生検	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
子宮内膜生検正常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
収縮期血圧上昇	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
乳房生検	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
血中プロラクチン増加	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
妊娠反応陽性	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
体重減少	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
代謝および栄養障害			
(小計)	4 (2.8%)	8 (5.9%)	12 (4.3%)
食欲不振	3 (2.1%)	4 (2.9%)	7 (2.5%)
食欲亢進 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
脱水	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
糖尿病 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
過体重	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害			
(小計)	25 (17.6%)	17 (12.5%)	42 (15.1%)
関節痛	8 (5.6%)	7 (5.1%)	15 (5.4%)
背部痛	8 (5.6%)	6 (4.4%)	14 (5.0%)
筋痙攣	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
四肢痛	3 (2.1%)	2 (1.5%)	5 (1.8%)
尾骨痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
関節拘縮	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
関節硬直	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
筋骨格硬直	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
頚部痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
脊椎障害 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
線維筋痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
椎間板ヘルニア	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
筋痛	4 (2.8%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)
骨関節炎 NOS	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
骨粗鬆症 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.5.16-14　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
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)			
(小計)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
良性腺腫 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
舌新生物 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
神経系障害			
(小計)	36 (25.4%)	29 (21.3%)	65 (23.4%)
頭痛	14 (9.9%)	13 (9.6%)	27 (9.7%)
浮動性めまい	12 (8.5%)	8 (5.9%)	20 (7.2%)
過眠症	1 (0.7%)	3 (2.2%)	4 (1.4%)
錯感覚	3 (2.1%)	2 (1.5%)	5 (1.8%)
健忘	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
群発頭痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
味覚異常	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
筋緊張亢進	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
記憶障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
傾眠	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
平衡障害 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
手根管症候群	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
注意力障害	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
体位性めまい	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
意識消失	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
口の錯感覚	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
パーキンソン病 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
坐骨神経痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
振戦	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
精神障害			
(小計)	31 (21.8%)	24 (17.6%)	55 (19.8%)
中期不眠症	2 (1.4%)	6 (4.4%)	8 (2.9%)
不安	11 (7.7%)	5 (3.7%)	16 (5.8%)
易刺激性	5 (3.5%)	4 (2.9%)	9 (3.2%)
初期不眠症	5 (3.5%)	3 (2.2%)	8 (2.9%)
抑うつ気分	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)
不眠症	8 (5.6%)	2 (1.5%)	10 (3.6%)
異常な夢	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
無オルガスム症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
気晴らし食い	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
うつ病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
失見当識	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
幻聴	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
軽躁	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
気分動揺	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
パニック発作	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
自殺念慮	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
歯ぎしり	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
解離	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
早朝覚醒	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
リビドー亢進	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
神経過敏	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.5.16-14　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
悪夢	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
落ち着きのなさ	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
緊張	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
思考異常	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
腎および尿路障害			
(小計)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
蛋白尿	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
膀胱痙縮	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
頻尿	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
腎不全 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
尿失禁	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害			
(小計)	3 (2.1%)	7 (5.1%)	10 (3.6%)
月経困難症	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
月経過多	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
無月経 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
勃起不全 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
不正子宮出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
乳房出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
乳汁漏出症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
卵巣嚢胞	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
(小計)	14 (9.9%)	15 (11.0%)	29 (10.4%)
咳嗽	3 (2.1%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
副鼻腔うっ血	3 (2.1%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)
鼻閉	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)
気管支炎 NOS	4 (2.8%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)
カタル	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
呼吸困難	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
労作性呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
過換気	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
鼻炎 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔障害 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
喘息 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
鼻出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
喉頭炎 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
咽喉頭疼痛	4 (2.8%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)
気道うっ血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
上気道うっ血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害			
(小計)	12 (8.5%)	5 (3.7%)	17 (6.1%)
多汗	4 (2.8%)	3 (2.2%)	7 (2.5%)
発疹 NOS	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (0.7%)
ざ瘡 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
そう痒症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.1%)
挫傷	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
湿疹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
寝汗	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
全身性そう痒症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.5.16-14　有害事象の発現頻度 (継続治療期)　(続き)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚小結節	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
外科および内科処置			
(小計)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
歯科手術 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
抜歯 NOS	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
網膜剥離修復	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
血管障害			
(小計)	7 (4.9%)	1 (0.7%)	8 (2.9%)
潮紅	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)
高血圧 NOS	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
低血圧 NOS	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
起立性低血圧	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

(b)　死亡例

継続治療期における死亡例はなかった.

(c)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群で 5 例 (3.7%), プラセボ投与群で 2 例 (1.4%) の 7 例にみられ, 表 2.7.6.5.16-15 に示す.

表 2.7.6.5.16-15　重篤有害事象 (その他) (継続治療期)

症例番号	年齢/性別	治験薬	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由	試験中止の有無
302-3217	42/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	170 日	腟出血	軽度	無	入院	無
303-3310	47/男	デュロキセチン 60 mg 投与群	172 日	胆石症	高度	有	入院	有
601-6126	24/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	140 日	自殺念慮	高度	無	入院	無
605-6517	51/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	85 日	胃食道逆流性疾患	高度	無	入院	有
606-6638	34/女	デュロキセチン 60 mg 投与群	124 日	手首関節骨折	高度	無	入院	無
700-7011	51/男	プラセボ投与群	265 日	関節痛	高度	無	入院	無
705-7523	29/女	プラセボ投与群	101 日	卵巣嚢胞	高度	無	入院	無

(d) 試験中止の原因となった有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 10 例であった．その内訳は，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群で 5 例 (3.7%)，プラセボ投与群で 5 例 (3.5%) であった．有害事象と発現頻度の内訳を表 2.7.6.5.16-16 に示す.

表 2.7.6.5.16-16　試験中止の原因となった有害事象一覧 (継続治療期)

症例数	プラセボ群	DLX60QD	合計
	n=142	n=136	n=278
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象中止例数	5 (3.5%)	5 (3.7%)	10 (3.6%)
不安	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
背部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
胆石症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
痙性結腸	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
射精不能	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
軽躁	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
不眠症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
錯感覚	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

(e) 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

肝臓酵素の異常値がみられたが一過性であり，その程度は低いものであった．ビリルビンの上昇を伴う ALT 及び AST の上昇はみられず, 臨床的に問題となるものではなかった.

ベースラインから最終時点において両投与群間で GGT，CPK 及び ALP に有意な変動がみられたがいずれも臨床的に問題となるものではなかった.

仰臥位の収縮期血圧について，両投与群間で有意な変動がみられたが，臨床的に問題となるものではなかった.

ECG の異常所見又は QTcF 所見に投与群間差はみられなかった.

(C) レスキュー治療期

(a) 有害事象

本試験のレスキュー治療期に発現した有害事象 (Treatment-Emergent Adverse Events: TEAE) の頻度を表 2.7.6.5.16-17 に示す.

レスキュー治療期に移行した 87 例のうち，55 例 (63.2%) に有害事象が発現した．その内訳は，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群では 58 例のうち 39 例 (67.2%) に有害事象が発現し，デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群では 29 例のうち 16 例 (55.2%) に有害事象が発現した.

5%以上の頻度で発現した有害事象は，デュロキセチン 60 mg 投与群で下痢，背部痛，便秘，疲労，鼻咽頭炎，上気道感染 NOS，頭痛，四肢痛及び咽喉頭疼痛，デュロキセチン 120 mg 投与群で不眠症，消化不良，悪心，歯内療法及びインフルエンザ様疾患であった．発現した有害事象の程度は，軽度又は中等度のものが大半であった.

表 2.7.6.5.16-17　有害事象の発現頻度 (レスキュー治療期)

症例数	DLX60QD	DLX60BID	合計
	n=58	n=29	n=87
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	39 (67.2%)	16 (55.2%)	55 (63.2%)
血液およびリンパ系障害			
(小計)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
リンパ節症	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
心臓障害			
(小計)	2 (3.4%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
右脚ブロック	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
洞性徐脈	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
頻脈 NOS	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
眼の障害			
(小計)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
複視	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
眼乾燥 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
霧視	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
胃腸障害			
(小計)	10 (17.2%)	8 (27.6%)	18 (20.7%)
下痢 NOS	5 (8.6%)	1 (3.4%)	6 (6.9%)
便秘	3 (5.2%)	1 (3.4%)	4 (4.6%)
消化不良	2 (3.4%)	2 (6.9%)	4 (4.6%)
悪心	2 (3.4%)	2 (6.9%)	4 (4.6%)
口内乾燥	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.3%)
切迫排便	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
鼓腸	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
排便回数増加	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
口唇乾燥	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
軟便	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
嘔吐 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
全身障害および投与局所様態			
(小計)	4 (6.9%)	3 (10.3%)	7 (8.0%)
疲労	3 (5.2%)	1 (3.4%)	4 (4.6%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (2.3%)
嗜眠	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
感染症および寄生虫症			
(小計)	14 (24.1%)	3 (10.3%)	17 (19.5%)
鼻咽頭炎	3 (5.2%)	1 (3.4%)	4 (4.6%)
上気道感染 NOS	3 (5.2%)	1 (3.4%)	4 (4.6%)
ウイルス性胃腸炎 NOS	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
インフルエンザ	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
肺炎 NOS	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
膀胱感染 NOS	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
麦粒腫	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
爪真菌感染 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
咽頭炎	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
尿路感染 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
傷害，中毒および処置合併症			
(小計)	4 (6.9%)	1 (3.4%)	5 (5.7%)
擦過傷	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
関節捻挫	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
靱帯損傷 NOS	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
処置後痛	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
肋骨骨折	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.5.16-17　有害事象の発現頻度 (レスキュー治療期)　(続き)

症例数	DLX60QD	DLX60BID	合計
	n=58	n=29	n=87
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚裂傷	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
臨床検査			
(小計)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
代謝および栄養障害			
(小計)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
食欲減退 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
高脂血症 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
筋骨格系および結合組織障害			
(小計)	8 (13.8%)	3 (10.3%)	11 (12.6%)
背部痛	3 (5.2%)	1 (3.4%)	4 (4.6%)
四肢痛	3 (5.2%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)
筋痙縮	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.3%)
筋攣縮	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
頚部痛	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
足底筋膜炎	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
神経系障害			
(小計)	7 (12.1%)	1 (3.4%)	8 (9.2%)
頭痛	3 (5.2%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)
傾眠	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
浮動性めまい	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
錯感覚	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
振戦	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
精神障害			
(小計)	4 (6.9%)	5 (17.2%)	9 (10.3%)
不安	2 (3.4%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
不眠症	0 (0.0%)	3 (10.3%)	3 (3.4%)
多幸気分	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
リビドー減退	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
オルガスム異常	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
パニック発作	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
緊張	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
腎および尿路障害			
(小計)	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.3%)
頻尿	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.3%)
排尿困難	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
(小計)	7 (12.1%)	1 (3.4%)	8 (9.2%)
咽喉頭疼痛	3 (5.2%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)
気管支炎 NOS	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
気管支痙攣 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
鼻出血	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
アレルギー性鼻炎 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
鼻炎 NOS	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害			
(小計)	2 (3.4%)	2 (6.9%)	4 (4.6%)
多汗	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.3%)
嚢胞性ざ瘡	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.1%)
挫傷	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.5.16-17　有害事象の発現頻度 (レスキュー治療期)　(続き)

症例数	DLX60QD	DLX60BID	合計
	n=58	n=29	n=87
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
外科および内科処置			
(小計)	2 (3.4%)	2 (6.9%)	4 (4.6%)
歯内療法	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (2.3%)
膀胱吊り上げ術	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
胆嚢切除	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)

(b)　死亡例

レスキュー治療期では死亡例はなかった.

(c)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はみられなかった.

(d)　投与中止の原因となった有害事象

有害事象により被験薬の投与を中止した症例はみられなかった.

(e)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

肝機能に関する異常値がみられた症例でビリルビン値の上昇を伴う症例はみられなかった.

デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群では，カリウム値，尿酸値，及び MCV の低下，MCHC 及び血小板数の上昇がみられ有意な変動であった．デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群では，ALP 及び赤血球数の上昇がみられ，有意な変動であった．しかし，いずれの変動も臨床的に問題となるものではなかった.

デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与群では仰臥位の収縮期血圧と拡張期血圧の有意な低下がみられたが，その程度は臨床的に問題となるものではなかった.

ECG の異常所見の頻度は低く，臨床的に意義のある QTcF を示した例はなかった.

(D)　フォローアップ期

(a)　有害事象

フォローアップ期に移行した 200 例のうち，48 例 (24.0%) に有害事象が発現した．その内訳は，デュロキセチン 30 mg 1 日 1 回投与群 (継続期由来) 76 例のうち 23 例 (30.3%)，デュロキセチン 30 mg 1 日 1 回投与群 (レスキュー治療期由来) 47 例のうち 13 例 (27.7%)，デュロキセチン 30 mg 1 日 2 回投与群 (レスキュー治療期由来) 23 例のうち 10 例 (43.5%)，プラセボ投与群 54 例のうち 2 例 (3.7%) であった.

2.7.6.5.16.3 結論

本試験の結果，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与は，6 ヵ月の継続治療を行う維持治療として有効であることが明らかとなった．主要有効性評価項目において，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群はプラセボ投与群と比較して有意差がみられ，デュロキセチンによる効果の維持がプラセボより優れていることを示していた．

デュロキセチンは治験記間中，十分な忍容性と安全性を示した．急性期治療期において死亡例が 1 例みられたが治験薬との関連性は否定された．重篤な有害事象は 15 例にみられ，60 例が有害事象により試験を中止した．有害事象の大部分は投与開始直後の数週間に発現したが，投与の継続により減少した．継続治療期における重篤な有害事象の出現，有害事象による投与中止，又は有害事象の発現について，両群間に有意差はなかった．レスキュー治療期における重篤な有害事象の出現及び有害事象による試験中止例はみられなかった．

以上の結果，デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与は，有害事象による少数の試験中止例，低頻度の有害事象がみられたが，維持治療として有効かつ安全であることが示唆された．

2.7.6.6 申請適応症に関する非対照試験

2.7.6.6.1 第 2 相試験 (オープンラベル試験)

添付資料 5.3.5.2-01

2.7.6.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に示す.

表 2.7.6.6.1-1　第 2 相試験 (オープンラベル試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]06A203B
目　　的	うつ病・うつ状態を対象として，デュロキセチン 1 日 60 mg の短期投与時 (第 I 期，4 週間) における有効性及び安全性を検討することとした．また，第 I 期後の最長 48 週間 (第 II 期) にわたって投与される症例と第 I 期のみ投与される症例から構成される全症例について，第 I 期と第 II 期を含む全期間での安全性及び有効性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1．対象疾患：うつ病，うつ状態 DSM-IV 分類の下記基準に該当する患者を対象とした. ・大うつ病性障害・単一エピソード ・大うつ病性障害・反復性 2．選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 (第 I 期同意取得時) ② 性別，入院・外来：不問 3．除外基準： ① 急性狭隅角緑内障，前立腺肥大症による尿うっ滞，尿閉，眼内圧亢進等のある患者 ② 心不全，心筋梗塞，狭心症，不整脈 (発作性頻脈，刺激伝達障害等) 等の心疾患のある患者 ③ 現在治療中の重篤[注 1)] な肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ④ 癌・悪性腫瘍の合併症又は既往のある患者 ⑤ 妊娠している患者[注 2)] 又は授乳中の患者 ⑥ 薬物アレルギーの患者，又はその既往のある患者 ⑦ 治験薬投与前 2 週間以内に MAO 阻害薬を服用した患者 ⑧ 治験薬投与前 2 週間以内に気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム等) を服用した患者 ⑨ 治験薬投与前 2 週間以内にうつ病・うつ状態に対する前治療薬[注 3)] 又は前治療法[注 4)] の効果が認められている患者 ⑩ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑪ 過去 1 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者，又は他の治験薬を投与中の患者 ⑫ 統合失調症及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ⑬ 器質的脳障害によるうつ病・うつ状態の患者 ⑭ 甲状腺機能障害，糖尿病，膠原病及びホルモン補充療法を受けている等のホルモン機能異常のある患者 ⑮ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D 自殺の項目のスコアが 4 点) ⑯ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

表 2.7.6.6.1-1　第 2 相試験 (オープンラベル試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>対象疾患
選択基準
除外基準</td><td>注 1) 重篤：『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)』を参考とした
注 2) 妊娠している患者：妊娠の可能性が疑われると治験責任 (分担) 医師が判断した場合，妊娠確認検査 (血中又は尿中 HCG) を実施した．
注 3) 前治療薬：治験薬投与開始 2 週間前より治験薬投与開始時までに使用された，うつ病・うつ状態を適応症とする薬剤
注 4) 前治療法：治験薬投与開始 2 週間前より治験薬投与開始時までに実施された，電気ショック療法，高照度光療法，認知療法</td></tr>
<tr><td>症　例　数</td><td>目標症例数：50 例
投与症例数：50 例 (28 週超投与例数：23 例，52 週間投与例数：16 例)
有効性評価対象症例数：Full Analysis Set (FAS) 50 例，Per Protocol Set (PPS) 41 例
安全性評価対象症例数：50 例</td></tr>
<tr><td>症例数の
設定根拠</td><td>全投与期間での副作用発現率に焦点をあてて，第 I 期のみの投与症例と第 I 期から第 II 期へ移行した投与症例の合計症例数として設定した．
これまでに実施された国内及び海外の長期投与試験における有害事象発現率は，国内の心療内科領域 (5-30 mg/日) [添付資料番号：5.3.5.4-09] で 77.8% (56/72 例)，精神科領域 (10-40 mg/日) で 81.9% (349/426 例) [添付資料番号：5.3.5.4-07]，米国での臨床試験 (80 mg 又は 120 mg/日) [添付資料番号：5.3.5.2-03] で 91.4% (1169/1279 例) であった．本試験の 1 日投与量は 60 mg であり，上記の 3 試験の 1 日投与量と有害事象発現率の関係を考慮して，本試験における有害事象発現率を 85%と見積った．また，長期投与試験における副作用発現率は，国内の心療内科領域で 61.1% (44/72 例)，精神科領域で 59.2% (252/426 例) であったことから，本試験での副作用発現率をこれらの発現率よりも約 10%高い，70%と想定した．有害事象と副作用のそれぞれの発現率の推定精度 (標準誤差) を想定発現率の 10%と仮定して，算出した症例数を下記に示す．

推定精度 (標準誤差) を想定発現率の 10%としたときの算出症例数
<table><tr><th></th><th>標準誤差</th><th>算出症例数</th></tr><tr><td>有害事象 (想定発現率：85%)</td><td>8.50 %</td><td>18 例</td></tr><tr><td>副作用 (想定発現率：70%)</td><td>7.00 %</td><td>43 例</td></tr></table>
副作用の想定発現率に基づく症例数は有害事象のそれよりも十分大きく算定されたため，副作用の場合で算出した症例数を用いると，有害事象の発現率も比較的高い精度で推定される．本試験では，副作用発現率の推定精度を想定発現率の 10%とするための算出症例数 43 例に，更に推定精度の上昇を見込んで 7 例を付加して，治験実施症例数を 50 例と計画した．</td></tr>
<tr><td>使 用 薬 剤</td><td>被験薬：1 カプセル中に デュロキセチン (腸溶性顆粒) として 20 mg を含有する，濃い褐色で，ボディとキャップの接合部に無色のバンドシールを施した不透明な硬カプセル剤</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>1．用法：1 日 1 回朝食後に経口投与
2．投与量：初期用量 40 mg/日，1 週後又は 2 週後に 60 mg/日に増量
3．投与方法：第 I 期 4 週間，第 II 期最長 48 週間 (合計 52 週間) として，第 I 期は初期用量 1 日 40 mg を 1 週間投与した後，1 日 60 mg を 3 週間投与した．なお，安全性に問題がある場合には，1 日 40 mg 投与期間を更に 1 週間 (計 2 週間) 延長することを許容した．第 I 期終了後に，第 I 期において安全性に問題がなく，症状の改善傾向がみられた被験者に対して，第 II 期の継続投与に移行する同意を再取得し，第 II 期は 1 日 60 mg を最長 48 週間 (合計 52 週間) 投与した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6.1-1　第 2 相試験 (オープンラベル試験) の試験方法 (続き)

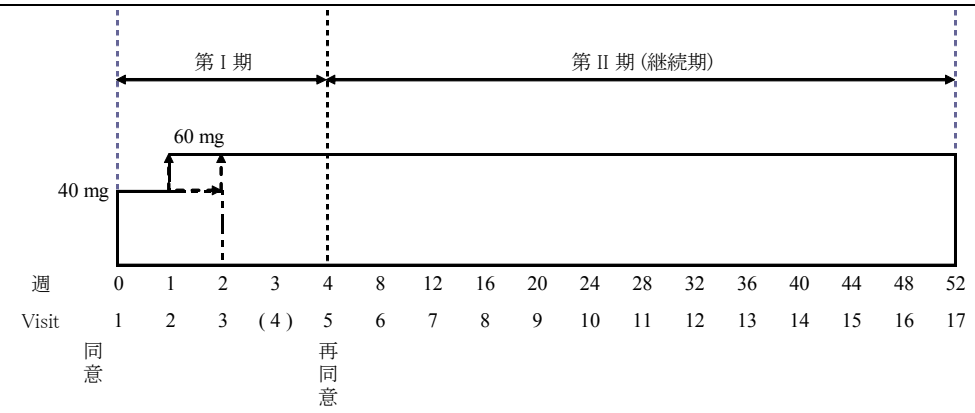
項　目	内　容
用 法・用 量	
投 与 期 間	第 I 期 4 週間，第 II 期 48 週間 (合計 52 週間)
併用薬・併用療法	1. 併用禁止薬 〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕 ① 抗うつ薬 ② 抗不安薬 ③ 睡眠薬 (“併用可能な睡眠薬”以外) ④ 抗精神病薬 ⑤ 抗パーキンソン病薬 ⑥ 抗けいれん薬 ⑦ 気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム) ⑧ セロトニン又はノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤 塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン等®) メシル酸ジメトチアジン (ミグリステン®) 酒石酸イフェンプロジル (セロクラール等®) 5-HT_3 阻害薬 (ゾフラン®等) 5-HT_4 刺激薬 (ガスモチン®等) 5-$HT_{1B/1D}$ 受容体作動薬 (イミグラン®等) 〔安全性上問題となる薬剤〕 ① MAO 阻害薬 (エフピー®) ② チオリダジン (メレリル®) 2. 併用禁止療法 ① 電気ショック療法 ② 高照度光療法：医療機器として認可されている光照射装置を用いた療法を指す. ③ 認知療法　：Beck や Freeman の認知療法等狭義の認知療法を指し，通常の外来診療で行われている広義の認知療法は禁止としない. 3. 併用可能な睡眠薬 ① ベンゾジアゼピン系 トリアゾラム (ハルシオン®等) ブロチゾラム (レンドルミン®等) ロルメタゼパム (エバミール®，ロラメット®) 塩酸リルマザホン (リスミー®) フルニトラゼパム (サイレース®，ロヒプノール®等) ニメタゼパム (エリミン®) エスタゾラム (エスタゾラム®，ユーロジン®)

表 2.7.6.6.1-1　第 2 相試験 (オープンラベル試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>ニトラゼパム (ベンザリン®，ネルボン®等)
フルラゼパム (インスミン®，ベノジール®等)
ハロキサゾラム (ソメリン®)
クアゼパム (ドラール®)
② 非ベンゾジアゼピン系
ゾピクロン (アモバン®等)</td></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>背景因子，服薬状況，HAM-D，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>観察・検査時期</td><td>〔第 I 期〕
<table>
<tr><td>実施時期</td><td colspan="2">開始前</td><td colspan="3">投与中</td><td>投与終了時</td><td>終了後</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td><td>1週</td><td>2週</td><td>3週*</td><td>4週又は中止時</td><td>6週**</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td colspan="2">1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>-</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>(●)</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>(●)</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>(●)</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>(●)</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血圧・脈拍</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>(●)</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>(●)</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
</table>
* ：3 週の評価・観察については，40 mg を 2 週間投与した場合は必須とした.
** : 第 II 期に移行しない場合又は中止した場合，最終投与後 2 週間における新たな有害事象の有無を調査し，被験者が来院しない場合でも，電話，FAX，E-mail 等の方法により確認を行った.
〔第 II 期〕
<table>
<tr><td>実施時期</td><td>継続前</td><td colspan="11">投与中</td><td>投与終了時</td><td>終了後</td></tr>
<tr><td></td><td>4週</td><td>8週</td><td>12週</td><td>16週</td><td>20週</td><td>24週</td><td>28週</td><td>32週</td><td>36週</td><td>40週</td><td>44週</td><td>48週</td><td>52週又は中止時</td><td>54週***</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>-</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血圧・脈拍</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
</table>
*** : 第 II 期投与終了後又は中止後 2 週間における新たな有害事象の有無を調査し，被験者が来院しない場合でも，電話，FAX，E-mail 等の方法により確認を行った.</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1. 有効性
Hamilton うつ病評価尺度 (HAM-D) の 17 項目の評点を評価した.
2. 安全性
自覚症状及び他覚所見を調査して有害事象の有無を確認するとともに，臨床検査及び生理学的検査を実施してその値の正常・異常を評価し，それらの異常変動の有無を評価した．更に，それらの有害事象について，程度，治験薬との因果関係，重篤度等について評価した.</td></tr>
<tr><td>検定・解析方法</td><td>有効性：有効性の主要な解析対象集団は FAS とした．検定はすべて両側とし，有意水準は 0.05 とした．比率の信頼区間は信頼度 95%の両側とし，Clopper-Pearson 法で推定した．主要評価項目の解析は対応のある t 検定を用いて，投与前と投与終了時の HAM-D17 合計評点を比較した．また，投</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6.1-1　第 2 相試験 (オープンラベル試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
検定・解析方法	与前及び投与後の各観察週において，対応のある t 検定を用いて投与前と各観察週の間を比較した． なお, 投与終了時の値が得られていない被験者については, Last Observation Carried Forward (LOCF) 法に基づき，投与終了時以前で，かつ最も近い時点での測定値で代用した． 安全性：安全性の解析対象集団において有害事象と副作用の発現症例を集計し，解析対象集団に占める割合とその 95%信頼区間を求めた．また，有害事象と副作用の種類ごとに発現症例数，発現件数を集計し，解析対象集団に占める割合を算出した．臨床検査及び生理学的検査で，定量値で観測される検査項目について，各観測週での症例数，平均値，標準偏差を算出し，定性値で観測される検査項目について，投与開始前と投与後の各観測週で 2 元表を作成した．
医学専門家	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 合計 14 施設
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月

〔用量の設定根拠〕

国内において，ミアンセリン対照試験 [添付資料 5.3.5.4-02] でデュロキセチン 15～30 mg/日の用量範囲で塩酸ミアンセリン 30～60 mg/日に対する非劣性を検証できなかった等，デュロキセチンの低用量での有効性を十分に証明することができなかった．また，米国では申請時の通常用法・用量が 60 mg/日であった．以上のことから，国内においてもデュロキセチンの高用量 (60 mg/日) 使用時における有効性及び安全性を検討する必要があると考えた．

また，投与開始用量の設定にあたっては，第 1 相反復試験 (1 日 60 mg 投与) [添付資料 5.3.3.1-04] において，投与初期に胃腸障害等の有害事象がみられ，投与初期における忍容性が良好とは言い難かったことから，1 日 40 mg とした．

2.7.6.6.1.2 試験成績

(1)　症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.6.1-1 に示す．

50 例について治験を実施した．有効性解析対象集団は，治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) 及び最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，主解析対象集団を FAS とした．

FAS は，集積症例から GCP 不遵守例，投与後未観測例を除外した集団，PPS は，FAS から不適格例，未投与例，処置違反例を除外した集団とした．

登録されたすべての症例のうち，GCP 不遵守例及び投与後未観測例はなく，FAS は 50 例であった．このうち未投与例はなく，PPS は FAS 50 例から不適格例 2 例及び処置違反例 7 例の合計 9 例を除く 41 例であった．

また，安全性解析対象集団は，集積症例から GCP 不遵守例及び未投与例を除外した集団としたところ，除外例はなく，登録例全例の 50 例であった．

解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.6.1-2 に示す．

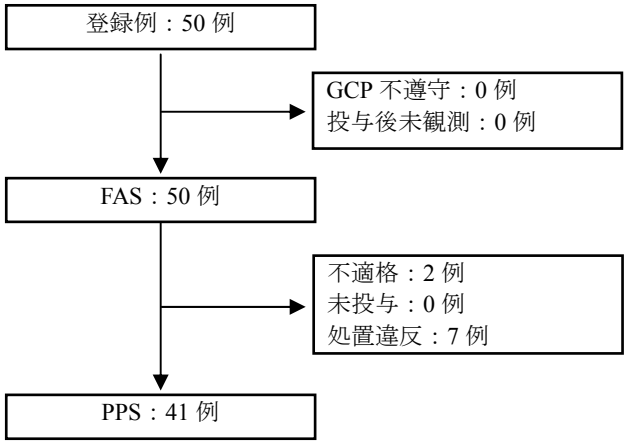


図 2.7.6.6.1-1　有効性解析対象の構成 (第 I 期，第 II 期共通)

表 2.7.6.6.1-2　有効性評価の解析不採用例の内訳 (第 I 期，第 II 期共通)

症例番号	不採用分類	不採用理由	FAS	PPS
F00202	不適格例	対象外疾患 (うつ病反復性・部分寛解)	○	×
F00301	処置違反例	第 II 期中止時の HAM-D (全項目) 観察時期の許容幅超過	○	×
F00302	処置違反例	全期間の未服薬率 41.7%	○	×
F00810	処置違反例	第 II 期中止時の HAM-D (全項目) 未実施	○	×
F00901	処置違反例	第 I 期終了時の HAM-D (全項目) 観察時期の許容幅超過	○	×
F00902	処置違反例	全期間の未服薬率 33.3%	○	×
F00903	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
F01401	処置違反例	併用禁止薬使用	○	×
F01403	不適格例	除外基準抵触	○	×

○：採用，×：不採用

投与中止の理由と投与期間の内訳を表 2.7.6.6.1-3 に示す.

本試験に組み入れられた症例は，第 I 期 50 例，第 II 期 35 例であった．そのうち，第 I 期 4 週間投与を完了した症例は 40 例，第 I 期に引き続いて第 II 期 48 週間投与を完了した症例は 16 例であった．なお，本試験に組み入れられた 50 例のうち，28 週を超えて投与した症例は，28 週以下で中止した 22 例と第 II 期に移行しない 5 例を除いた 23 例 (46.0%) であり, 52 週間投与した症例は 16 例 (32.0%) であった.

表 2.7.6.6.1-3　投与中止の理由と投与期間

投与中止の理由	症例数	投与期間				
		1 週以下	1 週超 4 週以下	4 週超 8 週以下	8 週超 28 週以下	28 週超
来院せず	2	0	0	0	0	2
被験者の申し出	7	0	0	1	3	3
有害事象発現	9	6	0	0	2	1
効果不十分・悪化	3	1	1	0	1	0
治癒	4	0	0	1	2	1
その他	4	2	0	0	2	0
合計	29	9	1	2	10	7

(2) 患者背景因子

有効性の主要解析対象集団である FAS 50 例での患者背景因子を表 2.7.6.6.1-4 に示す.

表 2.7.6.6.1-4 背景因子の分布 (第 I 期，第 II 期共通) (FAS)

特性	カテゴリ	症例数	%
評価対象		50	100.0
性	男	34	68.0
	女	16	32.0
年齢	～19 歳	0	0.0
	20～29 歳	17	34.0
	30～39 歳	18	36.0
	40～49 歳	11	22.0
	50～64 歳	3	6.0
	65 歳～	1	2.0
	平均値	35.4	
	標準偏差	9.8	
	最小値	20	
	中央値	34	
	最大値	68	
入院・外来	入院	0	0.0
	外来	50	100.0
初発年齢	～19 歳	3	6.0
	20～29 歳	18	36.0
	30～39 歳	21	42.0
	40～49 歳	6	12.0
	50～64 歳	2	4.0
	65 歳～	0	0.0
	平均値	32.4	
	標準偏差	9.2	
	最小値	16	
	中央値	33	
	最大値	63	
病相回数	初回	30	60.0
	2 回	11	22.0
	3～7 回	7	14.0
	8 回以上	1	2.0
	不明	1	2.0
今回発病時期	0～2 週間未満	0	0.0
	2～4 週間未満	7	14.0
	4～8 週間未満	9	18.0
	8 週間以上	33	66.0
	不明	1	2.0
病相回数	初回	30	60.0
	2 回	11	22.0
	3～7 回	7	14.0
	8 回以上	1	2.0
	不明	1	2.0
今回発病時期	0～2 週間未満	0	0.0
	2～4 週間未満	7	14.0
	4～8 週間未満	9	18.0
	8 週間以上	33	66.0
	不明	1	2.0
DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	30	60.0
	大うつ病性障害・反復エピソード	20	40.0
既往症	なし	21	42.0
	あり	29	58.0
合併症	なし	36	72.0
	あり	14	28.0

表 2.7.6.6.1-4　背景因子の分布 (第 I 期，第 II 期共通) (FAS) (続き)

特性	カテゴリ	症例数	%
前治療薬	なし	29	58.0
	あり	21	42.0
前治療法	なし	50	100.0
	あり	0	0.0
投与前 HAM-D17	～19	22	44.0
	20～24	23	46.0
	25～29	4	8.0
	30～	1	2.0
	平均値	19.5	
	標準偏差	4.1	
	最小値	9	
	中央値	20	
	最大値	30	
投与前 HAM-D5	～4	2	4.0
	5～9	34	68.0
	10～	14	28.0
	平均値	8.2	
	標準偏差	2.2	
	最小値	3	
	中央値	8	
	最大値	12	

(3)　有効性

(A)　第 I 期における主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点の変化量 (第 I 期)(FAS)

HAM-D17 合計評点及び投与開始前から第 I 期投与終了時への変化量を表 2.7.6.6.1-5 に示す.

HAM-D17 合計評点における投与前に対する第 I 期投与終了時の変化量 (平均値±標準偏差) は-8.8 ± 6.9 となり，HAM-D17 合計評点は有意に減少した (p<0.0001).

表 2.7.6.6.1-5　HAM-D17 合計評点及びその変化量 (第 I 期) (FAS)

評価項目	統計量	観察週		変化量
		投与前	終了時 [a)]	終了時－投与前
HAM-D17 変化量	症例数 [b)]	50	50	50
	平均値	19.5	10.7	-8.8
	標準偏差	4.1	6.8	6.9
	最大値	30.0	31.0	12.0
	中央値	20.0	10.0	-9.0
	最小値	9.0	1.0	-23.0
	検定結果の p 値 [c)]			<.0001
	平均値の 95%信頼区間上限	20.6	12.6	-6.9
	平均値の 95%信頼区間下限	18.4	8.8	-10.7

a) 終了時は中止時を含む.　b) 投与前と終了時がともに観測されている症例が対象
c) 検定法は対応のある正規分布に基づく t 検定

(b) HAM-D17 合計評点の観察週別変化量 (第 I 期)(FAS)

HAM-D17 合計評点について，各観察週における投与開始前からの変化量を表 2.7.6.6.1-6 に示す.

HAM-D17 合計評点の観察週別変化量 (平均値±標準偏差) は，投与期間が長くなるに従って大きくなり，第 I 期投与開始後 4 週には-11.0 ± 5.3 となり，HAM-D17 合計評点は投与前に対して各観察週において有意に減少した (p≤0.0001).

表 2.7.6.6.1-6 HAM-D17 合計評点の観察週別変化量 (第 I 期) (FAS)

評価項目	観察週	1	2	3	4
	症例数	50	41	11	39
HAM-D17 変化量 a)	平均値	-3.9	-8.0	-9.9	-11.0
	標準偏差	5.1	4.7	5.5	5.3
	検定結果の p 値 b)	<.0001	<.0001	0.0001	<.0001
	平均値の 95%信頼区間上限	-2.5	-6.6	-6.7	-9.4
	平均値の 95%信頼区間下限	-5.3	-9.4	-13.1	-12.7

a) 変化量=各観察週－投与前
b) 検定法は対応のある t 検定

なお，有効性解析対象集団 (PPS) の結果は，いずれも主要解析対象集団 (FAS) と同様の傾向であった.

(B) 第 I 期における副次評価項目

(a) HAM-D5 合計評点の変化量 (第 I 期)(FAS)

HAM-D17 の評価項目のうち, うつ状態評価の主要な項目である「抑うつ気分」,「罪業感」,「自殺」,「仕事と活動」,「精神運動抑制」の 5 項目を HAM-D5 とした.

HAM-D5 合計評点及び投与開始前から第 I 期投与終了時への変化量を表 2.7.6.6.1-7 に示す.

HAM-D5 合計評点 (平均値±標準偏差) は, 投与前に 8.2 ± 2.2, 第 I 期投与終了時 (LOCF) に 4.4 ± 3.3 で，変化量 (平均値±標準偏差) が-3.8 ± 3.1 となり，投与前に対して第 I 期投与終了時に有意に減少した (p<0.0001).

表 2.7.6.6.1-7 HAM-D5 合計評点及びその変化量 (第 I 期) (FAS)

評価項目	統計量	観察週		変化量
		投与前	終了時 a)	終了時－投与前
	症例数 b)	50	50	50
HAM-D5 変化量	平均値	8.2	4.4	-3.8
	標準偏差	2.2	3.3	3.1
	最大値	12.0	13.0	4.0
	中央値	8.0	4.0	-4.0
	最小値	3.0	0.0	-11.0
	検定結果の p 値 c)			<.0001
	平均値の 95%信頼区間上限	8.8	5.3	-3.0
	平均値の 95%信頼区間下限	7.6	3.5	-4.6

a) 終了時は中止時を含む. b) 投与前と終了時がともに観測されている症例が対象. c) 検定法は対応のある t 検定

(b) HAM-D の項目別評点 (第 I 期)(FAS)

HAM-D17 の項目別評点の平均値は，それぞれ投与前から第 I 期投与終了時にかけて，投与期間が長くなるに従って減少傾向を示した.

(c) 反応率，寛解率 (第 I 期)(FAS)

観察週別の反応率及び寛解率の推移を表 2.7.6.6.1-8 に示す.

反応率は，投与期間が長くなるとともに徐々に高くなり，第 I 期投与終了時 (LOCF) で 52.0% (26/50 例) であった．寛解率は，投与期間が長くなるとともに徐々に高くなり，第 I 期投与終了時 (LOCF) で 30.0% (15/50 例) であった.

表 2.7.6.6.1-8 反応率，寛解率の推移 (第 I 期) (FAS)

	観察週				
	1	2	3	4	終了時 a)
症例数	50	41	11	39	50
反応例数	5	16	5	25	26
反応率 (%)	10.0	39.0	45.5	64.1	52.0
95%信頼区間上限	21.8	55.5	76.6	78.8	66.3
95%信頼区間下限	3.3	24.2	16.7	47.2	37.4
寛解例数	3	6	3	15	15
寛解率 (%)	6.0	14.6	27.3	38.5	30.0
95%信頼区間上限	16.5	29.2	61.0	55.4	44.6
95%信頼区間下限	1.3	5.6	6.0	23.4	17.9

a) 終了時は中止時を含む

有効性解析対象集団 (PPS) を解析対象として, HAM-D5 合計評点の変化量について検討したところ，主要解析対象集団 (FAS) と同様の傾向であった.

(C) 第 I 期+第 II 期における主要評価項目

(a) HAM-D17 合計評点の変化量 (第 I 期+第 II 期)(FAS)

HAM-D17 合計評点及び第 I 期投与開始前から第 II 期投与終了時への変化量を表 2.7.6.6.1-9 に示す.

HAM-D17 合計評点における第 I 期投与前に対する第 II 期投与終了時の変化量 (平均値±標準偏差) は-11.0 ± 7.8 となり，HAM-D17 合計評点は有意に減少した ($p<0.0001$).

表 2.7.6.6.1-9　HAM-D17 合計評点及びその変化量 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

評価項目	統計量	観察週		変化量
		投与前	終了時 a)	終了時－投与前
	症例数 b)	50	50	50
HAM-D17 変化量	平均値	19.5	8.5	-11.0
	標準偏差	4.1	7.7	7.8
	最大値	30.0	31.0	12.0
	中央値	20.0	7.0	-13.0
	最小値	9.0	0.0	-24.0
	検定結果の p 値 c)			<.0001
	平均値の 95%信頼区間上限	20.6	10.6	-8.9
	平均値の 95%信頼区間下限	18.4	6.3	-13.2

a) 終了時は中止時を含む.　b) 投与前と終了時がともに観測されている症例が対象
c) 検定法は対応のある t 検定

(b)　HAM-D17 合計評点の観察週別変化量 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

各観察週における HAM-D17 合計評点及び第 I 期投与前からの変化量を表 2.7.6.6.1-10 に示す.

HAM-D17 合計評点の観察週別変化量 (平均値±標準偏差) は投与期間が長くなるに従って大きくなる傾向にあり, 第 II 期投与終了時である 52 週には-13.9 ± 4.1 となり, HAM-D17 合計評点は第 I 期投与前に対して各観察週において有意に減少した (p≤0.0001).

表 2.7.6.6.1-10　HAM-D17 合計評点の観察週別合計評点及び変化量 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

HAM-D17 変化量										
観察週	開始前	1	2	3	4	8	12	16	20	24
症例数	50	50	41	11	39	35	31	29	28	24
合計評点										
平均値	19.5	15.6	12.0	11.4	9.1	7.6	7.8	6.9	6.3	5.7
標準偏差	4.1	6.1	6.1	5.1	5.8	5.7	6.2	4.5	4.6	4.7
変化量 a)										
平均値	―	-3.9	-8.0	-9.9	-11.0	-12.2	-11.8	-12.8	-13.4	-14.3
標準偏差	―	5.1	4.7	5.5	5.3	5.0	6.1	4.7	4.5	4.5
検定結果の p 値 b)		<.0001	<.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
平均値の 95%信頼区間上限		-2.5	-6.6	-6.7	-9.4	-10.5	-9.7	-11.0	-11.7	-12.5
平均値の 95%信頼区間下限		-5.3	-9.4	-13.1	-12.7	-13.9	-14.0	-14.5	-15.0	-16.0

HAM-D17 変化量 a)								
観察週	28	32	36	40	44	48	52	
症例数	23	21	22	19	18	15	16	
合計評点								
平均値	4.9	4.5	4.3	4.8	6.5	7.2	6.3	
標準偏差	4.1	3.6	3.8	3.6	5.6	6.2	5.2	
変化量								
平均値	-15.0	-15.6	-15.9	-15.7	-13.9	-13.1	-13.9	
標準偏差	3.9	3.6	3.8	3.6	5.0	5.1	4.1	
検定結果の p 値 b)	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
平均値の 95%信頼区間上限	-13.5	-14.1	-14.3	-14.1	-11.7	-10.5	-11.9	
平均値の 95%信頼区間下限	-16.6	-17.2	-17.4	-17.3	-16.2	-15.7	-15.9	

a) 変化量=各観察週－投与前
b) 検定法は対応のある t 検定

有効性解析対象集団 (PPS) の結果は，いずれも主要解析対象集団 (FAS) と同様の傾向であった.

(D) 第 I 期+第 II 期における副次評価項目

(a) HAM-D5 合計評点の変化量 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

HAM-D5 合計評点及び第 I 期投与開始前から第 II 期投与終了時への変化量を表 2.7.6.6.1-11 に示す.

HAM-D5 合計評点 (平均値±標準偏差) は，第 I 期投与前は 8.2 ± 2.2，第 II 期投与終了時 (LOCF) は 3.3 ± 3.4 で，変化量 (平均値±標準偏差) は-4.9 ± 3.5 となり，第 I 期投与前に対して第 II 期投与終了時に有意に減少した (p<0.0001).

表 2.7.6.6.1-11 HAM-D5 合計評点及びその変化量 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

評価項目	統計量	観察週		変化量
		投与前	終了時 [a)]	終了時－投与前
HAM-D5 変化量	症例数 [b)]	50	50	50
	平均値	8.2	3.3	-4.9
	標準偏差	2.2	3.4	3.5
	最大値	12.0	13.0	4.0
	中央値	8.0	2.0	-6.0
	最小値	3.0	0.0	-12.0
	検定結果の p 値 [c)]			<.0001
	平均値の 95%信頼区間上限	8.8	4.2	-3.9
	平均値の 95%信頼区間下限	7.6	2.3	-5.9

a) 終了時は中止時を含む. b) 投与前と終了時がともに観測されている症例が対象
c) 検定法は対応のある t 検定

(b) HAM-D の項目別評点 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

HAM-D17 の項目別の平均値は，それぞれ第 I 期投与開始後 4 週までは減少が大きく，それ以降はそれぞれ大きな変動はなかった.

(c) 反応率，寛解率 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

観察週別の反応率及び寛解率を表 2.7.6.6.1-12 に示す.

反応率は，投与 4 週後で 64.1% (25/39 例) まで上昇し，それ以降投与期間が長くなるとともに徐々に高くなり，第 I 期投与開始後 32 週で 100.0% (21/21 例) となり，それ以降は 90%前後を推移した. 第 II 期投与終了時である 52 週の反応率は 87.5% (14/16 例) であった.

寛解率は，第 I 期投与開始後 4 週で 38.5% (15/39 例) まで上昇し，それ以降投与期間が長くなるとともに徐々に高くなり，第 I 期投与開始後 36 週で 77.3% (17/22 例) となり，それ以降は 50%前後を推移した．第 II 期投与終了時である 52 週の寛解率は 56.3% (9/16 例) であった.

表 2.7.6.6.1-12　反応率の推移 (第 I 期+第 II 期) (FAS)

	観察週																
	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	終了時 a)
症例数	50	41	11	39	35	31	29	28	24	23	21	22	19	18	15	16	50
反応例数	5	16	5	25	23	19	20	22	21	22	21	21	18	16	14	14	32
反応率 (%)	10.0	39.0	45.5	64.1	65.7	61.3	69.0	78.6	87.5	95.7	100.0	95.5	94.7	88.9	93.3	87.5	64.0
95%信頼区間上限	21.8	55.5	76.6	78.8	80.9	78.2	84.7	91.7	97.3	99.9	100.0	99.9	99.9	98.6	99.8	98.4	77.1
95%信頼区間下限	3.3	24.2	16.7	47.2	47.8	42.2	49.2	59.0	67.6	78.1	83.9	77.2	74.0	65.3	68.1	61.7	49.2
症例数	50	41	11	39	35	31	29	28	24	23	21	22	19	18	15	16	50
寛解例数	3	6	3	15	15	14	14	17	15	14	14	17	11	8	7	9	22
寛解率 (%)	6.0	14.6	27.3	38.5	42.9	45.2	48.3	60.7	62.5	60.9	66.7	77.3	57.9	44.4	46.7	56.3	44.0
95%信頼区間上限	16.5	29.2	61.0	55.4	60.6	64.0	67.5	78.5	81.2	80.3	85.4	92.2	79.7	69.2	73.4	80.2	58.7
95%信頼区間下限	1.3	5.6	6.0	23.4	26.3	27.3	29.4	40.6	40.6	38.5	43.0	54.6	33.5	21.5	21.3	29.9	30.0

a) 終了時は中止時を含む

有効性解析対象集団 (PPS) を解析対象として, HAM-D5 合計評点の変化量について検討したところ，主要解析対象集団 (FAS) と同様の傾向であった.

(4)　安全性

(A)　第 I 期における有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の種類 (MedDRA 器官別大分類，基本語) 及び程度別発現頻度を表 2.7.6.6.1-13 に示す.

有害事象は 50 例中 45 例 (90.0%) に 161 件発現した.

5%以上発現した主な有害事象は, 悪心が 27 例 (54.0%) 29 件, 傾眠が 25 例 (50.0%) 26 件, 口渇が 15 例 (30.0%) 15 件，便秘が 7 例 (14.0%) 7 件，嘔吐及び頭痛が各 5 例 (10.0%) 5 件, 下痢が 4 例 (8.0%) 6 件，鼻咽頭炎が 4 例 (8.0%) 5 件，倦怠感，ALT (GPT) 増加，トリグリセライド増加，尿潜血陽性，食欲減退，浮動性めまい及び多汗症が各 3 例 (6.0%) 3 件 であった.

程度については,「軽度」が 40 例 (80.0%) 126 件,「中等度」が 20 例 (40.0%) 35 件であった.「高度」な有害事象は認められなかった.

なお，5%以上発現した主な「中等度」の有害事象は，悪心が 11 例 (22.0%) 11 件，便秘が 4 例 (8.0%) 4 件，鼻咽頭炎が 3 例 (6.0%) 4 件，傾眠が 3 例 (6.0%) 3 件であった．程度別発現件数の構成比率は,「軽度」が 78.3% (126/161 件),「中等度」が 21.7% (35/161 件) であった.

また, 有害事象の転帰については, 161 件中「回復」が 156 件 (96.9%),「軽快」が 2 件 (1.2%),「不変」が 2 件 (1.2%),「悪化」が 0 件 (0.0%),「死亡」が 0 件 (0.0%),「不明」が 1 件 (0.6%) であり，多くが「回復」であった.「不変」の有害事象は口渇，多汗症の各 1 件で，不変となった理由はそれぞれ「他剤を服用しているから」,「軽度のため追跡不要と判断」であった.「不明」の有害事象は頻脈の 1 件であり，不明になった理由は「自覚症状改善のため未測定」であった.

副作用は，50 例中 44 例 (88.0%) に 140 件発現した．

5%以上発現した主な副作用は，悪心が 27 例 (54.0%) 29 件，傾眠が 24 例 (48.0%) 25 件，口渇が 15 例 (30.0%) 15 件，便秘が 6 例 (12.0%) 6 件，嘔吐及び頭痛が 5 例 (10.0%) 5 件，下痢が 4 例 (8.0%) 6 件，倦怠感，ALT (GPT) 増加，食欲減退，浮動性めまい及び多汗症が 3 例 (6.0%) 3 件であった．

程度については，「軽度」が 40 例 (80.0%) 114 件，「中等度」が 18 例 (36.0%) 26 件であった．「高度」な副作用は発現しなかった．

なお，5%以上発現した主な「中等度」の副作用は，悪心が 11 例 (22.0%) 11 件，便秘が 4 例 (8.0%) 4 件であった．程度別発現件数の構成比率は，「軽度」が 81.4% (114/140 件)，「中等度」が 18.6% (26/140 件) であった．

表 2.7.6.6.1-13　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
評価対象例数		50 例				50 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
発現例数		40	20	0	45	40	18	0	44
発現件数		126	35	0	161	114	26	0	140
発現率 (%)		80.0	40.0	0.0	90.0	80.0	36.0	0.0	88.0
器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)								
心臓障害	(小計)	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	頻脈	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
胃腸障害	(小計)	48.0	30.0	0.0	62.0	48.0	30.0	0.0	62.0
		24 (35)	15 (21)	0 (0)	31 (56)	24 (34)	15 (20)	0 (0)	31 (54)
	悪心	34.0	22.0	0.0	54.0	34.0	22.0	0.0	54.0
		17 (18)	11 (11)	0 (0)	27 (29)	17 (18)	11 (11)	0 (0)	27 (29)
	便秘	6.0	8.0	0.0	14.0	4.0	8.0	0.0	12.0
		3 (3)	4 (4)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	6 (6)
	嘔吐	8.0	2.0	0.0	10.0	8.0	2.0	0.0	10.0
		4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)
	下痢	8.0	0.0	0.0	8.0	8.0	0.0	0.0	8.0
		4 (6)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	4 (6)
	上腹部痛	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	4.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	下腹部痛	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	消化不良	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	歯肉腫脹	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	痔核	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胃不快感	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	口内炎	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.6.1-13　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
全身障害および投与局所様態	(小計)	40.0	0.0	0.0	40.0	40.0	0.0	0.0	40.0
		20 (21)	0 (0)	0 (0)	20 (21)	20 (21)	0 (0)	0 (0)	20 (21)
	口渇	30.0	0.0	0.0	30.0	30.0	0.0	0.0	30.0
		15 (15)	0 (0)	0 (0)	15 (15)	15 (15)	0 (0)	0 (0)	15 (15)
	倦怠感	6.0	0.0	0.0	6.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	冷感	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	発熱	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
免疫系障害	(小計)	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	季節性アレルギー	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	(小計)	2.0	6.0	0.0	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	3 (4)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻咽頭炎	2.0	6.0	0.0	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	3 (4)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	(小計)	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼の擦過傷	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	(小計)	18.0	0.0	0.0	18.0	12.0	0.0	0.0	12.0
		9 (16)	0 (0)	0 (0)	9 (16)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (7)
	ALT (GPT) 増加	6.0	0.0	0.0	6.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	トリグリセライド増加	6.0	0.0	0.0	6.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	尿潜血陽性	6.0	0.0	0.0	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	CK 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血糖増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	LDH 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	BUN 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尿蛋白陽性	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ウロビリノゲン陽性	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	(小計)	6.0	4.0	0.0	10.0	6.0	4.0	0.0	10.0
		3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (5)
	食欲減退	4.0	2.0	0.0	6.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)

表 2.7.6.6.1-13　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	食欲不振	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	2.0	0.0	4.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害	(小計)	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	背部痛	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
神経系障害	(小計)	58.0	8.0	0.0	64.0	58.0	6.0	0.0	62.0
		29 (37)	4 (4)	0 (0)	32 (41)	29 (37)	3 (3)	0 (0)	31 (40)
	傾眠	44.0	6.0	0.0	50.0	44.0	4.0	0.0	48.0
		22 (23)	3 (3)	0 (0)	25 (26)	22 (23)	2 (2)	0 (0)	24 (25)
	頭痛	10.0	0.0	0.0	10.0	10.0	0.0	0.0	10.0
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
	浮動性めまい	4.0	2.0	0.0	6.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	振戦	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	注意力障害	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	体位性めまい	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	感覚減退	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ミオクローヌス	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口の錯感覚	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
精神障害	(小計)	4.0	4.0	0.0	8.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	活動性低下	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	初期不眠症	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	易刺激性	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	中期不眠症	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腎および尿路障害	(小計)	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	終末尿滴下	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
生殖系および乳房障害	(小計)	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	月経困難症	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	不規則月経	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.6.1-13　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
皮膚および皮下組織障害	(小計)	6.0	0.0	0.0	6.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	多汗症	6.0	0.0	0.0	6.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
血管障害	(小計)	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	蒼白	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ほてり	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

事象に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.

(B)　第 I 期+第 II 期における有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の種類及び程度別発現頻度を表 2.7.6.6.1-14 に示す.

有害事象は 50 例中 48 例 (96.0%) に 327 件発現した.

5%以上発現した主な有害事象は，悪心が 28 例 (56.0%) 34 件，傾眠が 25 例 (50.0%) 26 件，鼻咽頭炎が 19 例 (38.0%) 27 件，口渇が 17 例 (34.0%) 17 件，頭痛が 11 例 (22.0%) 15 件，便秘が 9 例 (18.0%) 11 件，下痢が 8 例 (16.0%) 12 件，嘔吐が 7 例 (14.0%) 9 件，トリグリセライド増加が 7 例 (14.0%) 8 件，浮動性めまいが 6 例 (12.0%) 8 件，倦怠感及び ALT (GPT) 増加が各 5 例 (10.0%) 5 件，冷感，血糖増加及び多汗症が各 4 例 (8.0%) 4 件，尿蛋白陽性が 4 例 (8.0%) 5 件，咳嗽が 3 例 (6.0%) 7 件，感覚減退が 3 例 (6.0%) 6 件，尿潜血陽性が 3 例 (6.0%) 5 件，上腹部痛及び背部痛が 3 例 (6.0%) 4 件，AST (GOT) 増加，ウロビリノゲン陽性，食欲不振，食欲減退及び筋痛が各 3 例 (6.0%) 3 件であった.

程度については，「軽度」が 44 例 (88.0%) 231 件，「中等度」が 33 例 (66.0%) 96 件であった.「高度」な有害事象は認められなかった.

なお，5%以上発現した主な「中等度」の有害事象は，鼻咽頭炎が 14 例 (28.0%) 22 件，悪心が 12 例 (24.0%) 13 件，便秘が 6 例 (12.0%) 7 件，上腹部痛及び頭痛が各 3 例 (6.0%) 4 件，傾眠が 3 例 (6.0%) 3 件であった．程度別発現件数の構成比率は，「軽度」が 70.6% (231/327 件)，「中等度」が 29.4% (96/327 件) であった.

また，有害事象の転帰については，327 件中「回復」が 303 件 (92.7%)，「軽快」が 16 件 (4.9%)，「不変」が 3 件 (0.9%)，「悪化」が 1 件 (0.3%)，「死亡」が 0 件 (0.0%)，「不明」が 4 件 (1.2%) であり，多くが「回復」であった.「悪化」した有害事象は，CK 増加が 1 件で，悪化となった理由は「うつの改善に伴う運動開始によるもので因果関係はないため，追跡不要と判断」であった.「不変」の有害事象は，口渇，尿潜血陽性，多汗症が各 1 件で，不変となった理由はそれぞれ「他剤を服用しているから」，「臨床的に問題ない誘因によるものと判断し追跡不要」，「軽度のため追跡不要と判断」であった.「不明」の有害事象は，鉄欠乏性貧血，頻脈，

トリグリセライド増加，CK 増加が各 1 件で，不明になった理由は，頻脈は「自覚症状改善のため未測定」，CK 増加は「軽度のため追跡不要と判断」，その他の 2 件は「以降の来院なし」であった．

副作用は，50 例中 47 例 (94.0%) に 216 件発現した．

5%以上発現した主な副作用は，悪心が 28 例 (56.0%) 33 件，傾眠が 24 例 (48.0%) 25 件，口渇が 17 例 (34.0%) 17 件，頭痛が 9 例 (18.0%) 12 件，便秘が 8 例 (16.0%) 10 件，下痢が 6 例 (12.0%) 8 件，嘔吐が 5 例 (10.0%) 6 件，ALT (GPT) 増加，トリグリセライド増加及び浮動性めまいが各 5 例 (10.0%) 5 件，多汗症が 4 例 (8.0%) 4 件，上腹部痛及び背部痛が各 3 例 (6.0%) 4 件，冷感，倦怠感，AST (GOT) 増加，血糖増加，尿蛋白陽性，食欲不振及び食欲減退が各 3 例 (6.0%) 3 件であった．

程度については，「軽度」が 44 例 (88.0%) 167 件，「中等度」が 24 例 (48.0%) 49 件であった．「高度」な副作用は発現しなかった．

なお，5%以上発現した主な「中等度」の副作用は，悪心が 12 例 (24.0%) 13 件，便秘が 6 例 (12.0%) 7 件，上腹部痛及び頭痛が各 3 例 (6.0%) 4 件であった．程度別発現件数の構成比率は，「軽度」が 77.3% (167/216 件)，「中等度」が 22.7% (49/216 件) であった．

表 2.7.6.6.1-14　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期+第 II 期)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
評価対象例数		50 例				50 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
発現例数		44	33	0	48	44	24	0	47
発現件数		231	96	0	327	167	49	0	216
発現率 (%)		88.0	66.0	0.0	96.0	88.0	48.0	0.0	94.0
器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)								
血液およびリンパ系障害	(小計)	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	鉄欠乏性貧血	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
心臓障害	(小計)	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	頻脈	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
耳および迷路障害	(小計)	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	耳漏	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害	(小計)	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	結膜出血	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胃腸障害	(小計)	52.0	36.0	0.0	66.0	50.0	34.0	0.0	64.0
		26 (49)	18 (31)	0 (0)	33 (80)	25 (41)	17 (28)	0 (0)	32 (69)

表 2.7.6.6.1-14　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期+第 II 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	悪心	38.0	24.0	0.0	56.0	36.0	24.0	0.0	56.0
		19 (21)	12 (13)	0 (0)	28 (34)	18 (20)	12 (13)	0 (0)	28 (33)
	便秘	8.0	12.0	0.0	18.0	6.0	12.0	0.0	16.0
		4 (4)	6 (7)	0 (0)	9 (11)	3 (3)	6 (7)	0 (0)	8 (10)
	下痢	16.0	0.0	0.0	16.0	12.0	0.0	0.0	12.0
		8 (12)	0 (0)	0 (0)	8 (12)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	6 (8)
	嘔吐	10.0	4.0	0.0	14.0	8.0	2.0	0.0	10.0
		5 (7)	2 (2)	0 (0)	7 (9)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	5 (6)
	上腹部痛	0.0	6.0	0.0	6.0	0.0	6.0	0.0	6.0
		0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	3 (4)
	胃不快感	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	4.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	下腹部痛	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	消化不良	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	歯肉腫脹	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	舌炎	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	痔核	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口内炎	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
全身障害および投与局所様態	(小計)	46.0	4.0	0.0	46.0	44.0	0.0	0.0	44.0
		23 (29)	2 (3)	0 (0)	23 (32)	22 (26)	0 (0)	0 (0)	22 (26)
	口渇	34.0	0.0	0.0	34.0	34.0	0.0	0.0	34.0
		17 (17)	0 (0)	0 (0)	17 (17)	17 (17)	0 (0)	0 (0)	17 (17)
	倦怠感	10.0	0.0	0.0	10.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	冷感	6.0	2.0	0.0	8.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		3 (3)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	胸痛	2.0	2.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	熱感	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	発熱	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
免疫系障害	(小計)	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	季節性アレルギー	0.0	4.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	(小計)	12.0	30.0	0.0	40.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		6 (6)	15 (26)	0 (0)	20 (32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻咽頭炎	10.0	28.0	0.0	38.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		5 (5)	14 (22)	0 (0)	19 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	単純ヘルペス	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 2.7.6.6.1-14　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期+第 II 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	インフルエンザ	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	白色癬	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	癜風	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	(小計)	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	眼の擦過傷	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	(小計)	40.0	2.0	0.0	42.0	30.0	2.0	0.0	32.0
		20 (47)	1 (3)	0 (0)	21 (50)	15 (28)	1 (3)	0 (0)	16 (31)
	トリグリセライド増加	14.0	0.0	0.0	14.0	10.0	0.0	0.0	10.0
		7 (8)	0 (0)	0 (0)	7 (8)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
	ALT (GPT) 増加	10.0	0.0	0.0	10.0	10.0	0.0	0.0	10.0
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
	血糖増加	8.0	0.0	0.0	8.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	尿蛋白陽性	8.0	0.0	0.0	8.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		4 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	AST (GOT) 増加	6.0	0.0	0.0	6.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	尿潜血陽性	6.0	0.0	0.0	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		3 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ウロビリノゲン陽性	6.0	0.0	0.0	6.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	総コレステロール増加	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	CK 増加	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	LDH 増加	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	γ-GTP 増加	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	ヘマトクリット減少	2.0	2.0	0.0	4.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	ヘモグロビン減少	2.0	2.0	0.0	4.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	総ビリルビン増加	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	BUN 増加	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	好酸球数増加	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	赤血球数減少	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
代謝および栄養障害	(小計)	8.0	4.0	0.0	12.0	8.0	4.0	0.0	12.0
		4 (5)	2 (2)	0 (0)	6 (7)	4 (5)	2 (2)	0 (0)	6 (7)

表 2.7.6.6.1-14　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期+第 II 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	食欲不振	4.0	2.0	0.0	6.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	食欲減退	4.0	2.0	0.0	6.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	食欲亢進	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	(小計)	10.0	2.0	0.0	12.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		5 (6)	1 (2)	0 (0)	6 (8)	2 (3)	1 (2)	0 (0)	3 (5)
	背部痛	4.0	2.0	0.0	6.0	4.0	2.0	0.0	6.0
		2 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (4)
	筋痛	4.0	2.0	0.0	6.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	関節痛	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	(小計)	60.0	20.0	0.0	66.0	60.0	16.0	0.0	64.0
		30 (54)	10 (11)	0 (0)	33 (65)	30 (45)	8 (9)	0 (0)	32 (54)
	傾眠	44.0	6.0	0.0	50.0	44.0	4.0	0.0	48.0
		22 (23)	3 (3)	0 (0)	25 (26)	22 (23)	2 (2)	0 (0)	24 (25)
	頭痛	16.0	6.0	0.0	22.0	12.0	6.0	0.0	18.0
		8 (11)	3 (4)	0 (0)	11 (15)	6 (8)	3 (4)	0 (0)	9 (12)
	浮動性めまい	10.0	2.0	0.0	12.0	8.0	2.0	0.0	10.0
		5 (7)	1 (1)	0 (0)	6 (8)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)
	感覚減退	6.0	2.0	0.0	6.0	4.0	2.0	0.0	4.0
		3 (5)	1 (1)	0 (0)	3 (6)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (3)
	体位性めまい	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	2.0	0.0	4.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	振戦	4.0	0.0	0.0	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	注意力障害	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頭部不快感	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	精神的機能障害	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ミオクローヌス	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	緊張性頭痛	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	口の錯感覚	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
精神障害	(小計)	8.0	4.0	0.0	12.0	6.0	2.0	0.0	8.0
		4 (5)	2 (2)	0 (0)	6 (7)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	4 (5)
	易刺激性	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	2.0	0.0	4.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	活動性低下	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	早朝覚醒	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

表 2.7.6.6.1-14　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期+第 II 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	初期不眠症	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	不眠症	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	中期不眠症	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腎および尿路障害	(小計)	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	2.0	0.0	4.0
		1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	排尿困難	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	終末尿滴下	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
生殖系および乳房障害	(小計)	2.0	2.0	0.0	4.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	1 (3)	0 (0)	2 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	子宮頚管ポリープ	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	月経困難症	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	不規則月経	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	子宮頚部出血	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	(小計)	4.0	2.0	0.0	6.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		2 (13)	1 (1)	0 (0)	3 (14)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
	咳嗽	4.0	2.0	0.0	6.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		2 (6)	1 (1)	0 (0)	3 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	咽頭不快感	4.0	0.0	0.0	4.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	咽喉頭疼痛	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	湿性咳嗽	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻漏	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	(小計)	12.0	6.0	0.0	18.0	8.0	2.0	0.0	10.0
		6 (6)	3 (5)	0 (0)	9 (11)	4 (4)	1 (2)	0 (0)	5 (6)
	多汗症	8.0	0.0	0.0	8.0	8.0	0.0	0.0	8.0
		4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	膿疱性ざ瘡	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	皮膚嚢腫	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	発汗障害	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	湿疹	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0
		0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)

表 2.7.6.6.1-14　種類・程度別有害事象及び副作用発現頻度 (第 I 期+第 II 期) (続き)

		有害事象				副作用			
		DLX60 mg 群				DLX60 mg 群			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	発疹	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	蕁麻疹	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害	(小計)	8.0	2.0	0.0	8.0	6.0	0.0	0.0	6.0
		4 (5)	1 (1)	0 (0)	4 (6)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	ほてり	4.0	0.0	0.0	4.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	潮紅	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	蒼白	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.0
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	神経原性ショック	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

事象に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.

(C)　有害事象及び副作用の週別発現状況

有害事象の投与開始後からの発現時期を，1 週以下，1 週超 4 週以下，4 週超 8 週以下，8 週超 28 週以下，28 週超に 5 区分して表 2.7.6.6.1-15 に示す.

有害事象の多くは，投与開始 1 週以内に多く発現し，2 週目以降は減少傾向を示し，投与期間が長くなっても発現頻度が高くなるような傾向はなかった．また，主な有害事象である悪心，鼻咽頭炎，傾眠，口渇，頭痛においても，同様の傾向を示した.

副作用についても，同様の傾向を示した.

表 2.7.6.6.1-15　有害事象及び副作用の投与開始後からの発現週

	件数	発現週				
		1 週以下	1 週超 4 週以下	4 週超 8 週以下	8 週超 28 週以下	28 週超
有害事象発現件数	327	109	51	18	79	70
副作用発現件数	216	102	38	6	31	39

発現週に観察時期の許容幅を適用しない (1 週以下は 7 日目までに相当)
集計対象は投与期間中に発現した有害事象

(D)　治験薬投与終了 (中止) 後 2 週間の有害事象及び副作用

本試験においては，投与終了 (中止) 翌日から 2 週後までの 14 日間に，新たに発現あるいは増悪した有害事象及び副作用を別途調査した.

有害事象は 50 例中 27 例 (54.0% : 95%信頼区間 39.3～68.2%) に，副作用は 50 例中 17 例 (34.0% : 95%信頼区間 21.2～48.8%) に発現した.

5%以上発現した主な有害事象は，浮動性めまいが 10 例 (20.0%)，悪心が 7 例 (14.0%)，鼻咽頭炎が 6 例 (12.0%)，頭痛が 5 例 (10.0%)，傾眠が 4 例 (8.0%)，嘔吐，感覚減退及び不眠症が各 3 例 (6.0%) であった．また，5%以上発現した主な副作用は，浮動性めまいが 8 例

(16.0%)，頭痛が 5 例 (10.0%)，悪心及び不眠症が各 3 例 (6.0%) であった．

(E) 死亡例

死亡例は発現しなかった．

(F) その他の重篤な有害事象及び副作用

投与中に，その他の重篤な有害事象及び副作用は認められなかった．

投与終了 (中止) 後 2 週間に発現したその他の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.6.1-16 に示す．なお，以下の情報は，総括報告書，重篤な有害事象に関する報告等に基づいて記載した．

アルコール症が 50 例中 1 例 (2.0%) に 1 件発現し，転帰は「軽快」であった．治験薬との因果関係は否定された．重篤な副作用は，認められなかった．

表 2.7.6.6.1-16　その他の重篤な有害事象 (投与終了後)

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 [a)]	発現時 投与量	投与後 発現日 (日)[b)]	持続 時間 (日)	程度	治験薬 との関 連性	治験薬 の処置	転帰
F01101	男 53	160 cm 53 kg	アルコール症 [アルコール依存症の再発]	－	最終 投与後 5 日目	27	軽度	関連なし	終了後 のため 該当せず	軽快
〔既往歴〕高血圧症，胃炎，胃癌 〔合併症〕腰背痛，アルコール性肝障害										
〔併用薬〕ロヒプノール，レンドルミン										
〔経過〕 －1日目＊：9:00 頃受診： うつ病ではないかと被験者本人が判断して，精神神経科を受診． 治験責任医師が診察にあたりうつ病と診断し，治験への参加と治験薬の服用の確認をとり，同意説明文書に基づき治験責任医師，治験コーディネーターが説明を行った． 同意説明文書の内容と説明に理解いただき，治験責任医師との再度の診察にて参加を表明し同意説明文書に署名した．被験者登録を行った． 治験実施計画書に従い所定の検査を実施した． 被験薬 LY248686，1 日量 40 mg を一週間分処方 (翌朝[redacted] の服用開始)．被験者の状態から併用薬としてロヒプノール (1 mg) 1 tab×7 日，レンドルミン (0.25 mg) 1 tab×7 日を処方した． HAM-D 評価　20 点 7日目＊：9:00 頃受診： 外来受診，服薬状況・症状確認し良好に推移していること，治験の継続の被験者確認が得られたので治験継続とした． HAM-D 評価　13 点 治験薬を 60 mg に増量して 1 週間分処方 (翌朝[redacted] の服用開始) し，帰宅した． 14:00 頃： 治験依頼者の直接閲覧を実施した．その結果，胃癌による胃切除手術が 約9年前＊に施行されていたことが判明． 治験責任医師は，治験実施計画書の除外基準に抵触することを知り，治験参加の中止と治験薬の服用の中止を決定した．										

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6.1-16　その他の重篤な有害事象 (投与終了後) (続き)

〔経過〕 (続き)

この決定に従って，被験者自宅に治験コーディネーターが電話して明日からの服薬の中止と治験参加の中止についてお伝えして被験者本人の同意を得た.
中止の検査を実施するために14日目＊の外来受診予約時間に来院を約束した.また，来院時に服用しなかった治験薬を持参することの確認も行った.

12日目＊：A 病院へ被験者本人より電話をして「アルコールを切りたいので入院したい」
15 時 18 分入院 (個室)
アルコール口臭，不安症状，嘔気等を認める.
点滴静注施行：
①ソルラクト TMR 500 mL+ノイファーゲン 20 mL/1A (×7TD)
②ソルマルト 500 mL+ネオプラミール 1A (×5TD)

13日目＊：不安症状を訴えるが次第に改善傾向となる (15:00 過ぎになると不安症状が強くなるとの本人の弁)
嘔気の改善とともに食事摂取可能になった
アルコール口臭 (-) にて観察病棟 (四人部屋) へ転出

24日目＊：離脱症状としては，目立つものは認められない
精神的/身体的には少しずつ改善傾向と思われる

38日目＊：退院

〔治験担当医師のコメント〕
治験中止の連絡が契機となり，アルコール依存症が再発したと考えられ，治験薬との関連はない.

a)　読み替え後の事象名，　[　] 内は症例報告書の事象名

(G)　その他の重要な有害事象及び副作用

他の重要な有害事象及び副作用を，「重篤な有害事象以外で投与中止の原因となった有害事象 (副作用)」と定義した.

(a)　第 I 期における他の有害事象及び副作用

他の重要な有害事象は 50 例中 7 例 (14.0%) に認められた．その内訳は，悪心，傾眠が各 2 例 (4.0%)，嘔吐，食欲不振，食欲減退，浮動性めまい，活動性低下，易刺激性が各 1 例 (2.0%) に発現した.

また，他の重要な副作用は 6 例 (12.0%) に認められた．その内訳は，悪心，傾眠が各 2 例 (4.0%)，嘔吐，食欲不振，食欲減退，浮動性めまい，易刺激性が各 1 例 (2.0%) に発現した.

(b)　第 I 期+第 II 期における他の有害事象及び副作用

他の重要な有害事象は 50 例中 9 例 (18.0%) に認められた．その内訳は，悪心が 3 例 (6.0%), 傾眠が 2 例 (4.0%) に発現したが, それら以外に 2 例以上発現したものはなかった.

また, 他の重要な副作用は 8 例 (16.0%) に認められた. その内訳は, 悪心が 3 例 (6.0%), 傾眠が 2 例 (4.0%) に発現したが，それら以外に 2 例以上発現したものはなかった.

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(H)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

(a)　第 I 期における有害事象及び副作用 (臨床検査値異常変動)

有害事象 (臨床検査値異常変動) は, 50 例中 9 例 (18.0%:95%信頼区間 8.6～31.4%) に, 副作用 (臨床検査値異常変動) は，50 例 6 例 (12.0% : 95%信頼区間 4.5～24.3%) に発現した．なお，生理学的検査については，有害事象及び副作用は認められなかった.

重篤又は高度な有害事象及び副作用は認められなかった.

バイタルサインは，平均値でみると投与前後で，大きな変動はみられなかった．心電図は，投与前後で大きな変動はみられなかった.

(b)　第 I 期+第 II 期における有害事象及び副作用 (臨床検査値異常変動)

有害事象 (臨床検査値異常変動) は, 50 例中 21 例 (42.0%:95%信頼区間 28.2～56.8%) に, 副作用 (臨床検査値異常変動) は，50 例中 16 例 (32.0% : 95%信頼区間 19.5～46.7%) に発現した．なお，生理学的検査については，有害事象及び副作用は認められなかった.

重篤又は高度な有害事象及び副作用は認められなかった.

バイタルサインは, 平均値でみると投与前後で大きな変動はみられなかった. 心電図は, 投与前後で大きな変動はみられなかった.

2.7.6.6.1.3 中間検討

中間検討は，治験依頼者 (塩野義製薬株式会社) が医学専門家の助言を得て，下記の症例を対象に行った．第一回中間検討においては，予定された最初の 25 例を越えた 27 例について検討し (20[redacted] 年[redacted] 月), 第二回中間検討においては, 登録された全症例 50 例について検討した (20[redacted] 年[redacted] 月). これら症例の成績は, 第 I 期 4 週間におけるデータを用いて集計した. この時点では, 継続投与中あるいは調査中のために完全に固定されていないデータもあり，治験終了時点までのデータ固定の過程で変更される可能性があるデータも含んでいた.

なお，第一回及び第二回中間検討の結果は，第 I 期の最終解析の結果とほぼ同じであった.

以下に中間検討の結果を示した.

(1)　第 1 回中間検討

登録された 27 例について，有効性に関しては，投与開始前から第 I 期投与終了時への HAM-D17 合計評点の変化量の平均値±標準偏差は-7.9 ± 5.4 であり，投与前に対して第 I 期投与終了時に減少傾向を示した.

また，安全性に関しては，有害事象の発現率は 85.2% (23/27 例) であり，副作用の発現率は 81.5% (22/27 例) であった．主な副作用は，悪心，傾眠が 30%以上と高く，次いで口渇が 20%以上，嘔吐，頭痛，下痢が 10%以上と高かった．有害事象及び副作用の発現率はこれまでに国内で実施されたうつ病・うつ状態を対象とした第 2 相及び第 3 相臨床試験の全体の副作用発現率 47.1% (514/1092 例) と比較して高かったが，その内容は高度なものは 1 例もなく，ほとんどが軽度であり，これ以降の治験を引き続いて進めることに問題がないと判断された.

(2) 第 2 回中間検討

登録された全 50 例について，有効性に関しては，投与開始前から第 I 期投与終了時への HAM-D17 合計評点の変化量の平均値±標準偏差は-8.8 ± 6.9 であり，投与前に対して第 I 期投与終了時に減少傾向がみられた．

また，安全性に関しては，有害事象の発現率は 88.0% (44/50 例) であり，副作用の発現率は 86.0% (43/50 例) であった．主な副作用は，悪心，傾眠が 40%以上と高く，次いで口渇が 30%，便秘，嘔吐，頭痛が 10%以上と高かった．それらの程度は高度なものは 1 例もなく，悪心以外はほとんどが軽度であった．

以上のように，第 1 回中間検討と同傾向の成績であり，これ以降の治験を引き続いて進めることに問題がないと判断された．

2.7.6.6.1.4 結論

本試験は，うつ病・うつ状態を対象として，初期用量デュロキセチン 40 mg/日，維持用量 60 mg/日の短期投与時 (第 I 期，4 週間) における有効性及び安全性を検討し，更に，長期投与 (最長 48 週間，第 II 期) し，全期間 (最長 52 週間) での有効性及び安全性を検討した．有効性に関する主評価指標は，HAM-D17 合計評点の投与前値から投与後値への変化量とした．本試験に組み入れられた 50 例のうち，28 週を超えて投与した症例は 23 例 (46.0%)，52 週間投与した症例は 16 例 (32.0%) であった．

(1) 有効性

FAS 解析対象集団 (50 例) で，有効性における主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量の平均値±標準偏差は，第 I 期 (短期投与) では-8.8 ± 6.9，第 I 期と第 II 期を合わせた全期間 (長期投与) では-11.0 ± 7.8 となり，各投与期終了時の HAM-D17 合計評点はいずれも第 I 期投与前と比較して有意に減少した ($p<0.0001$)．また，観察週別にみても，第 I 期投与前に対して各観察週において有意に減少した ($p\leq0.0001$)．

上記より，HAM-D17 の合計評点の推移においてほぼ安定した抗うつ効果を示したことから，本薬はうつ病・うつ状態に対して臨床上有効であることが推察された．

(2) 安全性

安全性解析対象集団 (50 例) において，第 I 期 (短期投与) における有害事象及び副作用はそれぞれ 50 例中 45 例 (90.0%) に 161 件，50 例中 44 例 (88.0%) に 140 件発現した．また，第 I 期と第 II 期を合わせた全期間 (長期投与) における有害事象及び副作用は，それぞれ 50 例中 48 例 (96.0%) に 327 件，50 例中 47 例 (94.0%) に 216 件認められた．第 I 期において 10%以上発現した主な有害事象は，悪心，傾眠，口渇，便秘，嘔吐，頭痛で，第 II 期で新たに発現した有害事象の種類や程度は，第 I 期と比較して特記すべきものはみられなかった．また，第 I 期において 10%以上発現した主な副作用も，悪心，傾眠，口渇，便秘，嘔吐，頭痛で，第 II 期で新た

に出現した副作用の種類や程度は，第 I 期と比較して特記すべきものはみられなかった．

有害事象及び副作用の大半は軽度であり，投与 4 週までに発現してそれ以降投与期間が長くなっても発現率が高くなる傾向はみられなかった．

重篤な有害事象は，投与終了後にアルコール症が 50 例中に 1 例 1 件認められたが，本薬との因果関係は関連なしと判断された．

上記より，有害事象及び副作用の発現率は高かったものの，これまでに本薬の治験で得られた報告と，副作用の種類，程度においても特記すべき相違はみられず，長期投与した場合でも安全性において特に問題はないと考えられた．

結論として，デュロキセチンは 60 mg/日の短期投与によって抗うつ効果を示すとともに安全性に特に問題はなく，長期投与した場合においても，有害事象の発現頻度が増加したり新たに特異な有害事象が発現することはなく，また，ほぼ安定した抗うつ効果が得られた．これらのことから，本薬はうつ病治療で再発予防のために必要といわれている継続投与やその後の維持療法にも適しており，うつ病疾患の慢性化，遷延化を防ぐために有用な薬剤であると考えられた．

2.7.6.6.2 第 3 相試験 (長期投与試験)

2.7.6.6.2.1 試験方法

添付資料 5.3.5.2-02

試験方法の概要を表 2.7.6.6.2-1 に示す.

表 2.7.6.6.2-1　第 3 相試験 (長期投与試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]15A203D
目　　的	多施設共同試験により，うつ病・うつ状態を対象として，デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の長期投与時における安全性及び有効性を検討することとした. 1. 安全性の検討 有害事象及び副作用の発現率について検討することとした. 2. 有効性の検討 Hamilton のうつ病評価尺度 17 項目 (HAM-D17) 合計評点の投与終了時から投与開始前の値を引いた変化量を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ・大うつ病性障害，単一エピソード ・大うつ病性障害，反復性 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 75 歳未満 (同意取得時) ② 性別，入院・外来：不問 3. 除外基準： ① 急性狭隅角緑内障，眼内圧亢進，尿うっ滞・尿閉のある患者 ② 現在治療中の重篤 a)な肝 b)・腎・血液・循環器障害のある患者 ③ 悪性腫瘍 (癌) のある患者，又はその既往のある患者 ④ 妊婦，授乳婦又は妊娠 c)している可能性のある患者 ⑤ 薬物アレルギーのある患者，又はその既往のある患者 ⑥ 治験薬投与開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬を服用した患者 ⑦ 治験薬投与開始前 2 週間以内に気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム) を服用した患者 ⑧ 現在のエピソードに対して，前治療薬 d) 又は前治療法 e) の効果が認められている患者 ⑨ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑩ 治験薬投与開始前 1 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者，又は他の治験薬を投与中の患者 ⑪ 統合失調症，てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ⑫ 器質的脳障害によるうつ病・うつ状態の患者 ⑬ 甲状腺機能障害，糖尿病，膠原病及びホルモン機能異常によるうつ病・うつ状態の患者 ⑭ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 [HAM-D (自殺の項目) のスコアが 3 点又は 4 点]，又は自殺念慮，自殺企図の既往のある患者 ⑮ DSM-IV に規定された物質依存又は物質乱用のある患者 (ただし，ニコチン関連障害は登録可能) ⑯ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

表 2.7.6.6.2-1　第 3 相試験 (長期投与試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>対象疾患
選択基準
除外基準</td><td>a) 重　篤 ： 『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)』を参考とする
b) 肝 障 害 ： 急性の肝障害 (肝炎等) 及び重度な肝硬変 (Child-Pugh 分類の Grade C) を含む
c) 妊　娠 ： 投与開始前 (Visit 1) に, 妊娠可能な女性被験者のみ妊娠確認検査 (血中又は尿中 HCG) を実施する
d) 前治療薬： 治験薬投与開始前 2 週間以内に使用された，うつ病・うつ状態を適応症とする薬剤
e) 前治療法： 治験薬投与開始前 2 週間以内に実施された，電気けいれん療法，高照度光療法，認知療法</td></tr>
<tr><td>症　例　数</td><td>目標症例数：150 例　　登録症例数：215 例
有効性解析対象症例数：Full Analysis Set (FAS) 215 例
安全性解析対象症例数：215 例</td></tr>
<tr><td>症例数の設定根拠</td><td>本試験の目標症例数は，副作用発現率の精度管理の観点から設定した．
これまでに実施された長期投与試験における副作用発現率は，国内の第 2 相臨床試験オープンラベル試験 (初期用量 40 mg, 固定用量 60 mg, 最大 52 週間投与) で 94.0% (47/50 例) であった．また，投与期間を 8 週間とする第 3 相優越性試験での副作用発現率は 40 mg 群で 90.0% (135/150 例)，60 mg 群で 91.9% (137/149 例) であった．これらの結果より，本試験において 40 mg と 60 mg のそれぞれに割付けられた症例の集団での発現率はほぼ等しいと仮定し，本試験における全体の副作用発現率をオープンラベル試験と同じ 94.0%と想定した．このとき，副作用発現率の 95%信頼区間長を 10%未満に制御するように本試験の症例数を算出した結果, 必要症例数は 140 例と試算された．副作用発現率を 94.0% (132/140 例) と想定するとき，その 95%信頼区間は (89.1%，97.5%) となり，信頼区間長は 8.4%である．不採用例の発生を考慮して，目標症例数を 150 例と設定した．
なお，国内のオープンラベル試験 (50 例) における半年以上継続例 23 例の割合は 46.0% (23/50 例) であり，半年に満たなかった非継続例の 27 例のうち安全性に起因したものは 9 例であった．本試験はオープンラベル試験に比して初期用量が低いこと及び 60 mg 群では投与開始後 6 週以降に減量 (60 mg→40 mg) を認めていることにより，安全性に起因する非継続例の割合は小さくなり，本試験での半年以上継続例の割合はオープンラベル試験よりも高くなると考えられた．オープンラベル試験で安全性に起因する非継続例が 4 例に半減したと想定すると，半年以上継続例は 28 例 [23+(9-4)] となり，その割合は 56.0% (28/50 例) であった．本試験での半年以上継続例の割合を 56%と想定すると，その症例数は 78 例 (140×0.56) と見込まれた．</td></tr>
<tr><td>使 用 薬 剤</td><td>被験薬：
1 カプセル中にデュロキセチンとして 20 mg を含有する，キャップが淡赤白色，ボディが微黄白色の不透明な硬カプセルに腸溶顆粒を充てんした硬カプセル剤</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>1．投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与
2．投与量：本試験は治療期 (最大 52 週間) 及び漸減期 (1 又は 2 週間) の 2 期からなる．初期用量は 20 mg とし，治療期では 40 mg 群の場合は第 1 週 20 mg，第 2～6 週 40 mg, 60 mg 群の場合は第 1 週 20 mg, 第 2 週 40 mg, 第 3～6 週 60 mg の固定用量とした．また，第 7～52 週は両投与群ともに増量・減量規定に基づき，40 mg 又は 60 mg の用量範囲で任意に増減投与可とした．漸減期では，20 mg/週ずつ減量することとした．
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">治療期</th><th colspan="2">漸減期</th></tr>
<tr><th></th><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3～6 週</th><th>第 7～52 週</th><th>第 53 週</th><th>第 54 週</th></tr>
<tr><td>40 mg 群</td><td>20 mg
(1 カプセル)</td><td>40 mg
(2 カプセル)</td><td>40 mg
(2 カプセル)</td><td>40～60 mg の用量範囲で増量・減量規定に基づき任意に増減可</td><td>20 mg
(1 カプセル)</td><td></td></tr>
<tr><td>60 mg 群</td><td>20 mg
(1 カプセル)</td><td>40 mg
(2 カプセル)</td><td>60 mg
(3 カプセル)</td><td></td><td>40 mg
(2 カプセル)</td><td>20 mg
(1 カプセル)</td></tr>
</table>
〔増量・減量規定〕
40 mg 投与時
・治験責任 (分担) 医師が安全性上特に問題がなく，かつ CGI-改善率が軽度改善</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6.2-1　第 3 相試験 (長期投与試験) の試験方法 (続き)

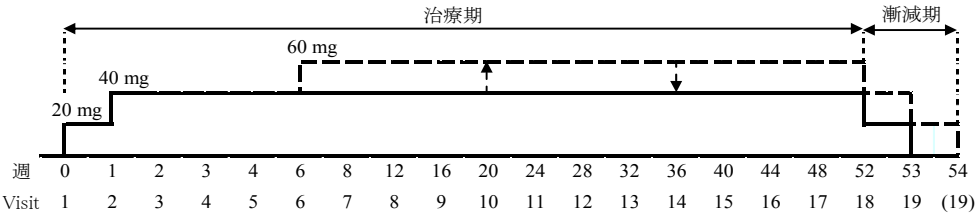
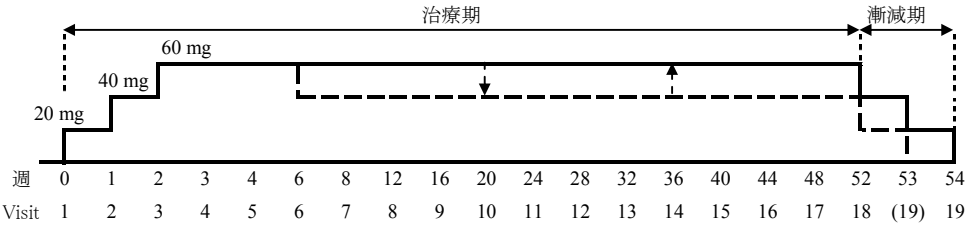
項　目	内　容
(用 法・用 量)	以下[注 1)]と判断した場合は，60 mg に増量した. ・治験責任 (分担) 医師が安全性上特に問題がなく，かつ CGI-改善率が中等度改善以上[注 2)]と判断した場合は，60 mg に増量することも可とした. ただし，40 mg の継続投与について安全性上困難であると判断した場合は投与を中止することとし (20 mg への減量は不可)，漸減期へ移行した. <u>60 mg 投与時</u> ・治験責任 (分担) 医師が 60 mg の継続投与について安全性上困難であると判断した場合は，40 mg に減量した. 注 1) 軽度改善，不変，やや悪化，悪化又は重篤に悪化 注 2) 著明改善又は中等度改善 【40 mg 群】  【60 mg 群】 
投 与 期 間	治療期：最大 52 週間，漸減期：1 又は 2 週間 (合計最大 54 週間)
併用薬・併用療法	1．併用禁止薬 〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕 ① 抗うつ薬 ② 抗不安薬 ③ 睡眠薬 (「併用可能な睡眠薬」以外) ④ 抗精神病薬 ⑤ 抗パーキンソン病薬 ⑥ 抗てんかん薬 ⑦ 気分安定薬 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム) ⑧ セロトニン又はノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤 塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン等®) メシル酸ジメトチアジン (ミグリステン®) 酒石酸イフェンプロジル (セロクラール等®) 5-HT_3 阻害薬 (ゾフラン®等) 5-HT_4 刺激薬 (ガスモチン®等) 5-$HT_{1B/1D}$ 受容体作動薬 (イミグラン®等) アドレナリン作動薬 (ノルアドレナリン®等) ⑨ セントジョーンズワート 〔安全性上問題となる薬剤〕 ① MAO 阻害薬 (エフピー®) ② チオリダジン (メレリル®)

表 2.7.6.6.2-1　第 3 相試験 (長期投与試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>2. 併用禁止療法
① 電気けいれん療法
② 高照度光療法 : 医療機器として認可されている光照射装置を用いた療法を指した.
③ 認知療法　: Beck や Freeman の認知療法など狭義の認知療法を指し，通常の外来診療で行われている広義の認知療法は禁止としなかった.
3. 併用注意薬
① 降圧剤〔中枢性交感神経抑制剤〕(塩酸クロニジン等)
② 蛋白結合率の高い薬剤 (ワーファリン等)
③ CYP1A2 の阻害薬 (シメチジン等)
④ CYP2D6 の阻害薬及び基質となる薬剤 (硫酸キニジン®，プロノン錠®等)
⑤ セロトニン前駆物質 (L-トリプトファン，5-ヒドロキシトリプトファン等) 含有製剤，又は食品等
⑥ トラマドール (トラマール®)
⑦ リネゾリド (ザイボックス®)
⑧ アルコール
4. 併用可能な睡眠薬
① ベンゾジアゼピン系
トリアゾラム (ハルシオン®等)
ブロチゾラム (レンドルミン®等)
ロルメタゼパム (エバミール®，ロラメット®)
塩酸リルマザホン (リスミー®)
フルニトラゼパム (サイレース®，ロヒプノール®等)
ニメタゼパム (エリミン®)
エスタゾラム (エスタゾラム®，ユーロジン®)
ニトラゼパム (ベンザリン®，ネルボン®等)
フルラゼパム (インスミン®，ベノジール®等)
ハロキサゾラム (ソメリン®)
クアゼパム (ドラール®)
② 非ベンゾジアゼピン系
ゾピクロン (アモバン®等)
③ 一般用医薬品 (睡眠改善薬)</td></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>背景因子，服薬状況，HAM-D，CGI-改善率，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>観察・検査時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">実施時期</th><th colspan="18">治療期</th><th>漸減期 1)</th></tr>
<tr><th rowspan="2">開始前</th><th colspan="16">投与中 (週)</th><th>終了時又は中止時</th><th>終了時又は中止時</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>12</th><th>16</th><th>20</th><th>24</th><th>28</th><th>32</th><th>36</th><th>40</th><th>44</th><th>48</th><th>52週</th><th>53又は54週</th></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子2)</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-改善率</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>自他覚所見</td><td>←</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>→</td></tr>
<tr><td>有害事象3)</td><td></td><td>←</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>→</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧・脈拍</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6.2-1　第 3 相試験 (長期投与試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
観察・検査時期	1)：治療期最終投与量が 20 mg の場合は，漸減期投与は行わない 治療期最終投与量が 40 mg の場合は，漸減期終了時の来院は，漸減期投与開始後 1 週 (53 週) 治療期最終投与量が 60 mg の場合は，漸減期終了時の来院は，漸減期投与開始後 2 週 (54 週) 2)：DSM-IV 診断には M.I.N.I.を用いた． 3)：治療期の途中で中止し，治療期最終投与量が 40 mg 又は 60 mg であるが止むを得ず漸減期投与を行わなかった場合は，治療期投与中止後 1 週間 (最終投与量 40 mg の場合) 又は 2 週間 (最終投与量 60 mg の場合) に発現した有害事象を調査した．ただし，被験者が来院しない場合でも，電話，FAX，E-mail 等の方法により確認を行った． なお，治療期最終投与量が 20 mg にて中止した場合は，その後の有害事象の調査は不要とした．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1．有効性の評価 ・HAM-D 投与開始前から治療期投与開始後 52 週時まで，HAM-D のための構造化面接指針 (SIGH-D) を用いて，HAM-D17 項目の症状の程度を判定する． 各観測時期の HAM-D17 合計評点を基に，投与開始前からの HAM-D17 変化量，HAM-D5 (HAM-D17 項目の 1，2，10，11，16 の計 5 項目) 合計評点及び投与開始前からの変化量，反応率 (HAM-D17 合計評点が開始前の 1/2 以下になった症例の率), 寛解率 (HAM-D17 合計評点が 7 点未満になった症例の率) を算出した． ・CGI-改善率 投与開始前と比較した被験者の症状の改善度について，治療期投与終了時までを 7 段階で判定し，改善率 (著明改善及び中等度改善と判定された症例の率) を検討した． 2．安全性の評価 治験薬投与開始から漸減期投与終了時までの自覚症状・他覚所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図及び体重を調査し，有害事象の有無を確認した．有害事象がみられた場合，その種類，程度，発現日，治験薬の処置，治験薬以外の処置，転帰等を確認した． また，発現した有害事象と治験薬との因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，関連なしの 4 段階で判定した．なお，関連なし以外に判定された有害事象を，副作用として取り扱った．
検定・解析方法	1．有効性の解析 有効性の主要な解析対象集団は FAS とした．検定はすべて両側とし，有意水準は 0.05 とした．比率の信頼区間は両側 95%の信頼度とし，Clopper-Pearson 法で推定した．主要評価項目の解析は対応のある t 検定を用いて，投与開始前と投与終了時の HAM-D17 合計評点を比較した．また，投与開始前及び投与開始後の各観測週において，対応のある t 検定を用いて投与開始前と各観測週の間を比較した． なお，投与終了時の値が得られていない被験者については，Last Observation Carried Forward (LOCF) 法に基づき，投与終了時以前で，かつ最も近い時点での測定値を代用した． 2．安全性の解析 安全性の解析対象集団において有害事象と副作用の発現症例を集計し，解析対象集団に占める割合とその 95%信頼区間を求めた．また，有害事象と副作用の種類ごとに発現症例数，発現件数を集計し，解析対象集団に占める割合を算出した．臨床検査及びバイタルサインで，定量値で観測される検査項目について，各観測週での症例数，平均値，標準偏差を算出し，定性値で観測される検査項目について，投与開始前と投与開始後の各観測週で 2 元表を作成した．
医学専門家	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他 合計 28 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月

〔投与デザインについて〕

海外においては，通常用量が 40～60 mg/日として承認されている．一方，国内で実施した優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-01]では，主要評価指標である HAM-D17 合計評点の投与開始から投与終了時までの変化量等多くの評価指標について，本剤 40 mg 群あるいは 60 mg 群と 5 mg (シュードプラセボ) 群の間で有意差はみられなかった．しかし，一部の有効性副次評価指標で有意差が見られ，本剤 40 mg 群あるいは 60 mg 群がシュードプラセボ群より優れていた．また，健康成人を対象とした陽電子放出断層撮影 (PET) 試験 [添付資料 5.3.4.1-01]において，セロトニントランスポーター占有率が推定有効域と考えられる 80%に確実に達するためには，少なくとも 40 mg 以上の用量が望ましいと考えられた. 以上の結果より, 本剤の至適用量は 40～60 mg/日と考えられ，本試験の用量として 40 mg 及び 60 mg を設定した.

なお，デュロキセチンの開発における本試験の位置付けは，その用量範囲における長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的としている．したがって，割付けられた各群の用量を 52 週間固定して継続投与するのではなく，有効性・安全性データに基づく増量・減量規定を満たすならば，投与開始後 7～52 週で 40 mg 又は 60 mg のいずれの用量でも投与可とした.

ただし，同時期に実施した第 3 相プラセボ対照二重盲検群間比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]と同様に，本試験においても 40 mg 及び 60 mg の各用量の急性期 (投与開始後 6 週間) における有効性を検討するため, 無作為割付けを行い, 投与開始後 6 週までの用量は固定用量とした.

〔初期用量 (20 mg) について〕

海外において, 第 2 週以降の用量 (60～120 mg) は同一であるが, 初期用量 (第 1 週) が 30 mg 又は 60 mg と異なる 2 群を用いた臨床試験 (投与期間: 12 週間) が行われ [1)]，各々の投与群の安全性が検討された．その結果，第 2 週以降にみられた有害事象発現率はほぼ同じであったものの，第 1 週にみられた有害事象 (悪心) の発現率は各々16.4%，32.9%であり，また中止率は各々12%，18%となり，初期用量が低い方が安全性上好ましい結果が得られた.

したがって，本試験での初期用量は被験者の安全性に配慮して，20 mg とした.

〔漸減期投与の設定根拠〕

デュロキセチンは海外添付文書において，投与を中止する場合は，離脱症状の発現を抑えるために突然中止するのではなく，漸減する旨が記載されている．そのため，治療期最終投与量が 40 mg 以上の場合は，被験者の安全性を考慮して治療期投与終了又は中止後に漸減期を設けた.

2.7.6.6.2.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.6.2-1 に示す.

割付症例は 215 例 (40 mg 群 108 例，60 mg 群 107 例) であり，GCP 不遵守例及び投与後未観測例はなく，最大解析対象集団 (FAS) は 215 例であった．FAS から，不適格例 5 例及び処置違

反例 23 例の計 28 例を除いた治験実施計画書適合集団 (PPS) は，187 例 (40 mg 群 95 例，60 mg 群 92 例) であった．なお，未投与例はなかった．

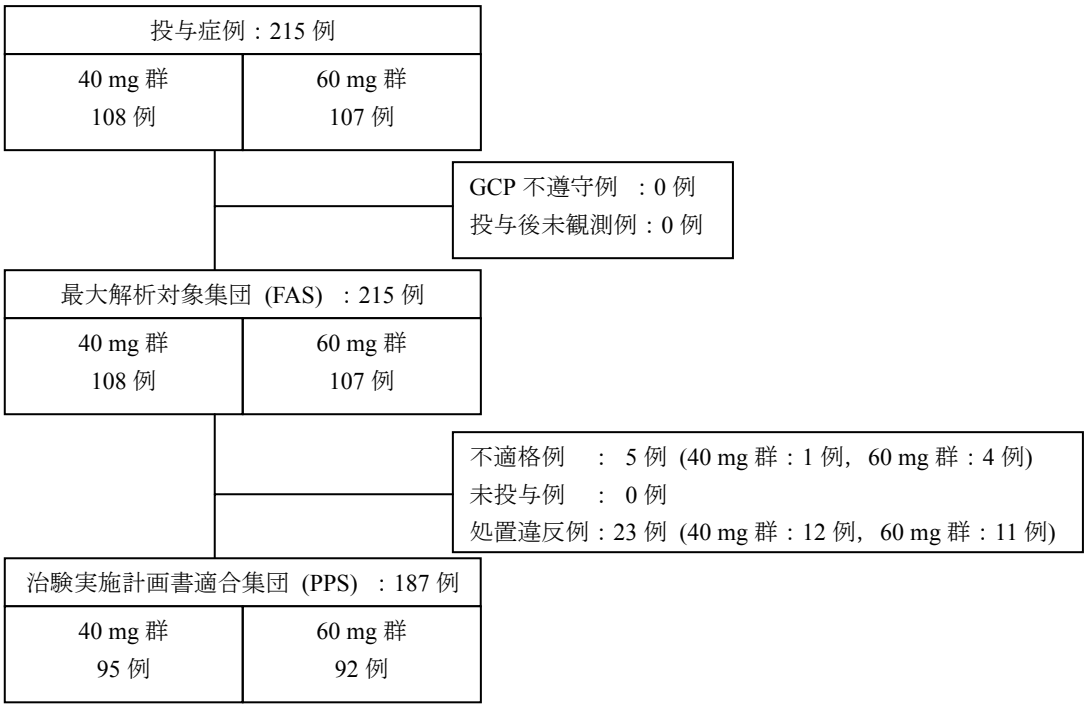


図 2.7.6.6.2-1 症例の構成

治療期における中止時期と中止理由を表 2.7.6.6.2-2 に示す．

投与症例 215 例 (40 mg 群 108 例，60 mg 群 107 例) のうち，治療期 (52 週間) を完了した症例は 148 例 (40 mg 群 81 例，60 mg 群 67 例) であり，52 週間未満の中止脱落例は 67 例 (40 mg 群 27 例，60 mg 群 40 例) であった．

併合群の治療期における中止理由は，有害事象発現による中止例が治験全期間を通じて最も多かった．また，併合群の漸減期における中止理由は，被験者による漸減投与拒否による中止例が最も多かった．

なお，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より投与を開始した 1 例 (症例番号：1AD08) に妊娠を認め，その時点 (投与開始後 16 週時) で投与を中止した．被験者が妊娠を認識した際の妊娠期間は 5 週，出産予定日は不明であった．その後の経過観察でも母子ともに順調に経過， 投与後 364日目＊ に正常出産にて男児を出産し，母子ともに健康に問題ないことが確認された．出産後，出産当日に非重篤の有害事象「羊水混濁」及び出産 4 日後に重篤の有害事象「術後創合併症」が確認されたが，それぞれ「回復 (発現後 8 日目)」及び「軽快 (発現後 4 日目)」し，治験薬との因果関係はなしと判断された (いずれの事象も調査期間終了後に発現したため，集計対象外とした).

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6.2-2　中止までの期間と中止理由の内訳 [割付けられた全症例]

	投与期間(週)	中止理由	40 mg 群		60 mg 群		併合群	
			例数	%	例数	%	例数	%
評価対象例			108	100.0	107	100.0	215	100.0
中止なし			81	75.0	67	62.6	148	68.8
治療期中止例		対象条件不適	0	-	5	4.7	5	2.3
		来院せず	1	0.9	3	2.8	4	1.9
		被験者の申し出	8	7.4	11	10.3	19	8.8
		有害事象発現	11	10.2	12	11.2	23	10.7
		効果不十分・悪化	3	2.8	3	2.8	6	2.8
		治癒	1	0.9	3	2.8	4	1.9
		その他	3	2.8	3	2.8	6	2.8
		合計	27	25.0	40	37.4	67	31.2
治療期中止例の内訳	1 週以下	対象条件不適	0	-	1	0.9	1	0.5
		来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者の申し出	4	3.7	1	0.9	5	2.3
		有害事象発現	7	6.5	2	1.9	9	4.2
		効果不十分・悪化	0	-	0	-	0	-
		治癒	0	-	0	-	0	-
		その他	1	0.9	0	-	1	0.5
		合計	12	11.1	4	3.7	16	7.4
	1 週超 2 週以下	対象条件不適	0	-	2	1.9	2	0.9
		来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者の申し出	1	0.9	1	0.9	2	0.9
		有害事象発現	0	-	1	0.9	1	0.5
		効果不十分・悪化	0	-	0	-	0	-
		治癒	0	-	0	-	0	-
		その他	0	-	0	-	0	-
		合計	1	0.9	4	3.7	5	2.3
	2 週超 6 週以下	対象条件不適	0	-	1	0.9	1	0.5
		来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者の申し出	1	0.9	1	0.9	2	0.9
		有害事象発現	0	-	4	3.7	4	1.9
		効果不十分・悪化	0	-	1	0.9	1	0.5
		治癒	0	-	0	-	0	-
		その他	0	-	0	-	0	-
		合計	1	0.9	7	6.5	8	3.7
	6 週超 16 週以下	対象条件不適	0	-	1	0.9	1	0.5
		来院せず	0	-	1	0.9	1	0.5
		被験者の申し出	1	0.9	1	0.9	2	0.9
		有害事象発現	2	1.9	2	1.9	4	1.9
		効果不十分・悪化	0	-	0	-	0	-
		治癒	1	0.9	0	-	1	0.5
		その他	1	0.9	0	-	1	0.5
		合計	5	4.6	5	4.7	10	4.7
	16 週超 28 週以下	対象条件不適	0	-	0	-	0	-
		来院せず	0	-	1	0.9	1	0.5
		被験者の申し出	0	-	1	0.9	1	0.5
		有害事象発現	1	0.9	0	-	1	0.5
		効果不十分・悪化	1	0.9	0	-	1	0.5
		治癒	0	-	0	-	0	-
		その他	1	0.9	3	2.8	4	1.9
		合計	3	2.8	5	4.7	8	3.7

表 2.7.6.6.2-2　中止までの期間と中止理由の内訳 [割付けられた全症例] (続き)

	投与期間(週)	中止理由	40 mg 群		60 mg 群		併合群	
			例数	%	例数	%	例数	%
治療期中止例の内訳	28 週超 40 週以下	対象条件不適	0	-	0	-	0	-
		来院せず	1	0.9	0	-	1	0.5
		被験者の申し出	0	-	4	3.7	4	1.9
		有害事象発現	1	0.9	1	0.9	2	0.9
		効果不十分・悪化	2	1.9	2	1.9	4	1.9
		治癒	0	-	3	2.8	3	1.4
		その他	0	-	0	-	0	-
		合計	4	3.7	10	9.3	14	6.5
	40 週超 52 週以下	対象条件不適	0	-	0	-	0	-
		来院せず	0	-	1	0.9	1	0.5
		被験者の申し出	1	0.9	2	1.9	3	1.4
		有害事象発現	0	-	2	1.9	2	0.9
		効果不十分・悪化	0	-	0	-	0	-
		治癒	0	-	0	-	0	-
		その他	0	-	0	-	0	-
		合計	1	0.9	5	4.7	6	2.8
	52 週超	対象条件不適	0	-	0	-	0	-
		来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者の申し出	0	-	0	-	0	-
		有害事象発現	0	-	0	-	0	-
		効果不十分・悪化	0	-	0	-	0	-
		治癒	0	-	0	-	0	-
		その他	0	-	0	-	0	-
		合計	0	-	0	-	0	-
漸減期中止例		来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者による漸減期投与拒否	3	2.8	1	0.9	4	1.9
		重篤な副作用等が発生	0	-	0	-	0	-
		その他	1	0.9	1	0.9	2	0.9
		合計	4	3.7	2	1.9	6	2.8
漸減期中止例の内訳	1 週超 2 週以下 [1)]	来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者による漸減期投与拒否	0	-	0	-	0	-
		重篤な副作用等が発生	0	-	0	-	0	-
		その他	0	-	0	-	0	-
		合計	0	-	0	-	0	-
	2 週超 [2)]	来院せず	0	-	0	-	0	-
		被験者による漸減期投与拒否	3	2.8	1	0.9	4	1.9
		重篤な副作用等が発生	0	-	0	-	0	-
		その他	1	0.9	1	0.9	2	0.9
		合計	4	3.7	2	1.9	6	2.8

1) 最終投与量が 40 mg の場合
2) 最終投与量が 60 mg の場合

(2) 患者背景因子

FAS 215 例の背景因子を表 2.7.6.6.2-3 に示す.

いずれの背景因子においても 40 mg 群と 60 mg 群との間に有意差はみられず，群間でバランスの崩れはみられなかった.

表 2.7.6.6.2-3 背景因子の分布 [FAS]

特性	カテゴリー	40 mg		60 mg		併合		両側 P 値 (40 mg と 60 mg の比較)
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	
評価対象		108		107		215		
性別	男	59	54.6	56	52.3	115	53.5	Pe=0.7851
	女	49	45.4	51	47.7	100	46.5	
年齢	20 歳～29 歳	32	29.6	24	22.4	56	26.0	Pk=0.8311
	30 歳～39 歳	36	33.3	51	47.7	87	40.5	
	40 歳～49 歳	24	22.2	23	21.5	47	21.9	
	50 歳～64 歳	15	13.9	7	6.5	22	10.2	
	65 歳～74 歳	1	0.9	2	1.9	3	1.4	
	例数	108		107		215		
	平均値	37.1		36.2		36.7		
	標準偏差	10.6		9.3		10.0		
	最小値	22.0		21.0		21.0		
	中央値	35.5		35.0		35.0		
	最大値	68.0		72.0		72.0		
年代	20 歳～64 歳	107	99.1	105	98.1	212	98.6	Pe=0.6215
	65 歳～74 歳	1	0.9	2	1.9	3	1.4	
入院・外来	入院	0	0.0	1	0.9	1	0.5	Pe=0.4977
	外来	108	100.0	106	99.1	214	99.5	
合併症の有無	なし	32	29.6	31	29.0	63	29.3	Pe=1.0000
	あり	76	70.4	76	71.0	152	70.7	
既往症の有無	なし	81	75.0	85	79.4	166	77.2	Pe=0.5160
	あり	27	25.0	22	20.6	49	22.8	
前治療薬の有無	なし	53	49.1	55	51.4	108	50.2	Pe=0.7856
	あり	55	50.9	52	48.6	107	49.8	
前治療法の有無	なし	108	100.0	107	100.0	215	100.0	Pe=1.0000
	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
初発年齢	～19 歳	7	6.5	10	9.3	17	7.9	Pk=0.4909
	20 歳～29 歳	39	36.1	37	34.6	76	35.3	
	30 歳～39 歳	35	32.4	38	35.5	73	34.0	
	40 歳～49 歳	18	16.7	17	15.9	35	16.3	
	50 歳～64 歳	8	7.4	4	3.7	12	5.6	
	65 歳～74 歳	1	0.9	1	0.9	2	0.9	
	例数	108		107		215		
	平均値	33.2		32.2		32.7		
	標準偏差	10.5		10.0		10.3		
	最小値	14.0		14.0		14.0		
	中央値	31.0		31.0		31.0		
	最大値	67.0		71.0		71.0		
病相回数	初回	59	54.6	52	48.6	111	51.6	Pk=0.9419
	2 回	21	19.4	34	31.8	55	25.6	
	3～7 回	18	16.7	11	10.3	29	13.5	
	8 回以上	5	4.6	3	2.8	8	3.7	

表 2.7.6.6.2-3　背景因子の分布 [FAS] (続き)

特性	カテゴリー	40 mg		60 mg		併合		両側 P 値 (40 mg と 60 mg の比較)
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	
	不明	5	4.6	7	6.5	12	5.6	
今回発病時期	0～2 週間未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	Pk=0.7099
	2～4 週間未満	9	8.3	8	7.5	17	7.9	
	4～8 週間未満	7	6.5	10	9.3	17	7.9	
	8 週間以上	91	84.3	87	81.3	178	82.8	
	不明	1	0.9	2	1.9	3	1.4	
DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害, 単一エピソード	59	54.6	52	48.6	111	51.6	Pe=0.4141
	大うつ病性障害, 反復性	49	45.4	55	51.4	104	48.4	
投与開始前の HAM-D17 合計評点	～19 点	40	37.0	43	40.2	83	38.6	Pk=0.8057
	20 点～24 点	45	41.7	40	37.4	85	39.5	
	25 点～29 点	17	15.7	18	16.8	35	16.3	
	30 点～	6	5.6	6	5.6	12	5.6	
	例数	108		107		215		
	平均値	21.1		20.7		20.9		
	標準偏差	4.8		5.3		5.1		
	最小値	7.0		8.0		7.0		
	中央値	21.0		21.0		21.0		
	最大値	34.0		33.0		34.0		
投与開始前の HAM-D5 合計評点	～4 点	4	3.7	8	7.5	12	5.6	Pk=0.9386
	5 点～9 点	67	62.0	59	55.1	126	58.6	
	10 点～	37	34.3	40	37.4	77	35.8	
	例数	108		107		215		
	平均値	8.3		8.2		8.3		
	標準偏差	2.1		2.4		2.3		
	最小値	3.0		2.0		2.0		
	中央値	8.0		9.0		8.0		
	最大値	12.0		13.0		13.0		

※　40 mg 群と 60 mg 群間で検定した．Pe は Fisher 正確検定，Pk は Kruskal-Wallis 検定による P 値を示す.
※　前治療薬，前治療法：割付時以前に投薬されていた治療薬，割付時以前に行われていた治療法.
※　病相回数は今回を含む.

(3)　有効性

(A)　HAM-D17 合計評点の変化量

FAS における投与終了時 (又は中止時) 及び投与開始後 6 週時の HAM-D17 合計評点の変化量を表 2.7.6.6.2-4 及び表 2.7.6.6.2-5 に示す.

HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 併合群で投与終了時 (又は中止時) は -12.6 ± 8.4 であった. 投与開始後 6 週時での変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 40 mg 群で-7.0 ± 6.0, 60 mg 群で-7.9 ± 5.7 であった.

投与開始後 6 週時の HAM-D17 合計評点の変化量の平均値を両投与群で t 検定により比較した結果，有意差はみられなかった (p=0.2536).

表 2.7.6.6.2-4　HAM-D17 合計評点 (LOCF) の投与終了時 (又は中止時) での変化量 [FAS]

投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
							下限	上限
40 mg 群	108	-12.2	8.5	-27.0	-14.0	11.0	-13.8	-10.6
60 mg 群	107	-13.1	8.3	-29.0	-14.0	13.0	-14.7	-11.5
併合群	215	-12.6	8.4	-29.0	-14.0	13.0	-13.8	-11.5

HAM-D17 合計評点の変化量：投与終了時 (又は中止時) - 投与前値

表 2.7.6.6.2-5　HAM-D17 合計評点 (LOCF) の投与開始後 6 週時での変化量 [FAS]

投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間		P 値 (40 mg 群及び 60 mg 群の平均値の比較)
							下限	上限	
40 mg 群	108	-7.0	6.0	-21.0	-7.0	11.0	-8.1	-5.8	0.2536
60 mg 群	107	-7.9	5.7	-22.0	-8.0	5.0	-9.0	-6.8	
併合群	215	-7.4	5.9	-22.0	-8.0	11.0	-8.2	-6.6	

HAM-D17 合計評点の変化量：投与開始後 6 週時 (LOCF) - 投与前値

また, 投与開始前と投与開始後の各観測週の HAM-D17 合計評点を対応のある t 検定を用いて比較した結果について，表 2.7.6.6.2-6 に示す.

併合群における HAM-D17 合計評点 (平均値 ± 標準偏差) は，投与開始前で 20.9 ± 5.1，投与終了時 (又は中止時) で 8.2 ± 7.8 となり，投与開始後 1 週以降の全ての観測週で投与開始前に比べて有意に減少していた ($p<0.0001$). 投与開始後 6 週では 40 mg 群が 12.7 ± 5.2，60 mg 群が 12.2 ± 5.5 となり，投与開始後 1 週以降の全ての観測週で HAM-D17 合計評点の平均値が投与開始前 (40 mg 群：21.1 ± 4.8，60 mg 群：20.7 ± 5.3) に比べていずれの群においても有意に減少した (それぞれ $p<0.0001$).

表 2.7.6.6.2-6　HAM-D17 合計評点の投与開始前と投与開始後の各観測週との比較 [FAS]

投与群	観測週	症例数	平均値	標準偏差	投与開始前との比較		
					平均差	標準偏差	P 値
40 mg 群	投与開始前	108	21.1	4.8	-	-	-
	投与後 1 週	103	19.0	5.4	-2.0	3.6	<.0001
	投与後 2 週	96	16.2	5.5	-4.8	4.2	<.0001
	投与後 3 週	95	14.9	5.2	-6.0	4.5	<.0001
	投与後 4 週	95	13.6	5.3	-7.3	4.7	<.0001
	投与後 6 週	95	12.7	5.2	-8.1	5.0	<.0001
	投与後 8 週	92	11.4	5.3	-9.5	5.4	<.0001
	投与後 12 週	91	10.1	4.9	-10.6	5.5	<.0001
	投与後 16 週	89	9.3	5.1	-11.6	5.9	<.0001
	投与後 20 週	87	8.7	4.8	-12.2	6.0	<.0001
	投与後 24 週	88	8.5	4.9	-12.4	6.2	<.0001
	投与後 28 週	87	8.3	5.4	-12.6	6.6	<.0001
	投与後 32 週	85	7.6	5.2	-13.4	6.3	<.0001
	投与後 36 週	83	7.5	5.1	-13.6	6.7	<.0001
	投与後 40 週	82	6.7	5.0	-14.2	6.2	<.0001
	投与後 44 週	82	6.7	5.1	-14.2	6.1	<.0001

表 2.7.6.6.2-6　HAM-D17 合計評点の投与開始前と投与開始後の各観測週との比較 [FAS] (続き)

投与群	観測週	症例数	平均値	標準偏差	投与開始前との比較		
					平均差	標準偏差	投与群
	投与後 48 週	81	6.6	5.5	-14.3	6.5	<.0001
	投与後 52 週	79	5.8	5.0	-15.2	6.0	<.0001
	投与後 6 週 (LOCF)	108	14.1	6.4	-7.0	6.0	<.0001
	投与終了時	108	8.9	8.2	-12.2	8.5	<.0001
60 mg 群	投与開始前	107	20.7	5.3	-	-	-
	投与後 1 週	106	18.3	6.0	-2.4	3.4	<.0001
	投与後 2 週	102	16.2	6.0	-4.2	4.3	<.0001
	投与後 3 週	97	14.4	5.5	-6.1	5.0	<.0001
	投与後 4 週	94	13.3	5.3	-7.4	5.3	<.0001
	投与後 6 週	92	12.2	5.5	-8.4	5.5	<.0001
	投与後 8 週	90	11.3	6.0	-9.4	5.5	<.0001
	投与後 12 週	91	10.1	5.5	-10.6	5.8	<.0001
	投与後 16 週	87	9.0	5.6	-11.9	5.7	<.0001
	投与後 20 週	86	8.8	5.5	-12.1	6.0	<.0001
	投与後 24 週	84	8.2	5.8	-12.7	6.8	<.0001
	投与後 28 週	83	7.6	5.3	-13.4	5.9	<.0001
	投与後 32 週	77	7.4	5.3	-13.5	6.3	<.0001
	投与後 36 週	76	6.6	5.1	-14.4	6.0	<.0001
	投与後 40 週	73	6.3	5.1	-14.6	5.7	<.0001
	投与後 44 週	69	6.2	4.9	-14.8	6.4	<.0001
	投与後 48 週	68	5.8	5.0	-15.4	6.2	<.0001
	投与後 52 週	67	5.1	4.5	-16.0	6.3	<.0001
	投与後 6 週 (LOCF)	107	12.9	6.3	-7.9	5.7	<.0001
	投与終了時	107	7.6	7.4	-13.1	8.3	<.0001
併合群	投与開始前	215	20.9	5.1	-	-	-
	投与後 1 週	209	18.6	5.7	-2.2	3.5	<.0001
	投与後 2 週	198	16.2	5.8	-4.5	4.2	<.0001
	投与後 3 週	192	14.6	5.3	-6.1	4.7	<.0001
	投与後 4 週	189	13.4	5.3	-7.3	5.0	<.0001
	投与後 6 週	187	12.5	5.3	-8.3	5.2	<.0001
	投与後 8 週	182	11.3	5.6	-9.5	5.4	<.0001
	投与後 12 週	182	10.1	5.2	-10.6	5.6	<.0001
	投与後 16 週	176	9.2	5.3	-11.8	5.8	<.0001
	投与後 20 週	173	8.7	5.1	-12.2	6.0	<.0001
	投与後 24 週	172	8.4	5.3	-12.6	6.5	<.0001
	投与後 28 週	170	7.9	5.3	-13.0	6.3	<.0001
	投与後 32 週	162	7.5	5.2	-13.5	6.3	<.0001
	投与後 36 週	159	7.1	5.1	-14.0	6.3	<.0001
	投与後 40 週	155	6.6	5.0	-14.4	6.0	<.0001
	投与後 44 週	151	6.5	5.0	-14.5	6.2	<.0001
	投与後 48 週	149	6.2	5.3	-14.8	6.4	<.0001
	投与後 52 週	146	5.5	4.8	-15.6	6.1	<.0001
	投与後 6 週 (LOCF)	215	13.5	6.3	-7.4	5.9	<.0001
	投与終了時 (LOCF)	215	8.2	7.8	-12.6	8.4	<.0001

※　P 値は対応のある t 検定 (投与開始前と投与開始後でともに観測されている症例が対象)

※　投与終了時は投与終了時 (又は中止時)

(B) HAM-D5 合計評点の変化量

FAS における投与終了時 (又は中止時) 及び投与開始後 6 週時の HAM-D5 合計評点の変化量を，それぞれ表 2.7.6.6.2-7 及び表 2.7.6.6.2-8 に示す.

投与終了時 (又は中止時) において HAM-D5 合計評点の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は併合群で-5.4 ± 3.6 であった. 投与開始後 6 週時においては, 40 mg 群で-2.9 ± 2.7, 60 mg 群で-3.1 ± 2.5 であった.

表 2.7.6.6.2-7 HAM-D5 合計評点 (LOCF) の投与終了時 (又は中止時) での変化量[FAS]

投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
							下限	上限
40 mg 群	108	-5.3	3.6	-12.0	-6.0	3.0	-5.9	-4.6
60 mg 群	107	-5.5	3.7	-12.0	-6.0	8.0	-6.2	-4.8
併合群	215	-5.4	3.6	-12.0	-6.0	8.0	-5.9	-4.9

HAM-D5 合計評点の変化量：投与終了時 (又は中止時) - 投与前値

表 2.7.6.6.2-8 HAM-D5 合計評点 (LOCF) の投与開始後 6 週時での変化量 [FAS]

投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
							下限	上限
40 mg 群	108	-2.9	2.7	-10.0	-3.0	3.0	-3.4	-2.4
60 mg 群	107	-3.1	2.5	-11.0	-3.0	5.0	-3.6	-2.7
併合群	215	-3.0	2.6	-11.0	-3.0	5.0	-3.4	-2.7

HAM-D5 合計評点の変化量：投与開始後 6 週時 (LOCF) - 投与前値

(C) HAM-D17 の項目別評点 (FAS)

HAM-D17 の項目別平均値は，それぞれ投与開始前から投与終了時まで徐々に減少した.

(D) 反応率，寛解率 (FAS)

反応率について，投与開始後 6 週時及び投与終了時 (又は中止時) における反応率を表 2.7.6.6.2-9 に，観察週別反応率を表 2.7.6.6.2-10 に示す．また，寛解率については，投与開始後 6 週時及び投与終了時 (又は中止時) における寛解率を表 2.7.6.6.2-11 に，観察週別寛解率を表 2.7.6.6.2-12 に示す.

反応率は，投与開始後 1 週以降は投与期間が長くなるとともに徐々に高くなった．投与開始後 6 週時での反応率は併合群で 32.6% (70/215 例), 40 mg 群で 27.8% (30/108 例), 60 mg 群で 37.4% (40/107 例) であり, 投与終了時 (又は中止時) での反応率は併合群で 67.0% (144/215 例) であった.

寛解率は，投与開始後 1 週以降は投与期間が長くなるとともに徐々に高くなった．投与開始後 6 週時での寛解率は併合群で 14.9% (32/215 例)，40 mg 群で 13.0%が (14/108 例)，60 mg 群で 16.8% (18/107 例) であり，投与終了時 (又は中止時) での寛解率は併合群で 54.0% (116/215 例) であった.

表 2.7.6.6.2-9　投与開始後 6 週時及び投与終了時 (又は中止時) における反応率 (LOCF) [FAS]

投与群	観測週	症例数	反応例数	反応率 (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
40 mg 群	投与後 6 週時	108	30	27.8	19.6	37.2
	投与終了時	108	70	64.8	55.0	73.8
60 mg 群	投与後 6 週時	107	40	37.4	28.2	47.3
	投与終了時	107	74	69.2	59.5	77.7
併合群	投与後 6 週時	215	70	32.6	26.3	39.3
	投与終了時	215	144	67.0	60.3	73.2

反応率：HAM-D17 の合計評点が，開始前の 1/2 以下に低下した症例を「反応例」と定義し，反応例が対象集団に占める割合 (%)

※　投与終了時は投与終了時 (又は中止時)

表 2.7.6.6.2-10　各観測週における反応率 [FAS]

投与開始後観測週	40 mg 群					60 mg 群					併合群				
	症例数	反応例数	反応率(%)	95% 信頼区間		症例数	反応例数	反応率(%)	95% 信頼区間		症例数	反応例数	反応率(%)	95% 信頼区間	
				下限	上限				下限	上限				下限	上限
1 週	103	3	2.9	0.6	8.3	106	3	2.8	0.6	8.0	209	6	2.9	1.1	6.1
2 週	96	11	11.5	5.9	19.6	102	13	12.7	7.0	20.8	198	24	12.1	7.9	17.5
3 週	95	13	13.7	7.5	22.3	97	19	19.6	12.2	28.9	192	32	16.7	11.7	22.7
4 週	95	20	21.1	13.4	30.6	94	26	27.7	18.9	37.8	189	46	24.3	18.4	31.1
6 週	95	30	31.6	22.4	41.9	92	37	40.2	30.1	51.0	187	67	35.8	29.0	43.2
8 週	92	42	45.7	35.2	56.4	90	43	47.8	37.1	58.6	182	85	46.7	39.3	54.2
12 週	91	51	56.0	45.2	66.4	91	51	56.0	45.2	66.4	182	102	56.0	48.5	63.4
16 週	89	57	64.0	53.2	73.9	87	54	62.1	51.0	72.3	176	111	63.1	55.5	70.2
20 週	87	55	63.2	52.2	73.3	86	55	64.0	52.9	74.0	173	110	63.6	55.9	70.8
24 週	88	57	64.8	53.9	74.7	84	59	70.2	59.3	79.7	172	116	67.4	59.9	74.4
28 週	87	62	71.3	60.6	80.5	83	59	71.1	60.1	80.5	170	121	71.2	63.7	77.9
32 週	85	58	68.2	57.2	77.9	77	58	75.3	64.2	84.4	162	116	71.6	64.0	78.4
36 週	83	62	74.7	64.0	83.6	76	59	77.6	66.6	86.4	159	121	76.1	68.7	82.5
40 週	82	63	76.8	66.2	85.4	73	60	82.2	71.5	90.2	155	123	79.4	72.1	85.4
44 週	82	60	73.2	62.2	82.4	69	56	81.2	69.9	89.6	151	116	76.8	69.3	83.3
48 週	81	63	77.8	67.2	86.3	68	57	83.8	72.9	91.6	149	120	80.5	73.3	86.6
52 週	79	62	78.5	67.8	86.9	67	58	86.6	76.0	93.7	146	120	82.2	75.0	88.0
投与終了時	108	70	64.8	55.0	73.8	107	74	69.2	59.5	77.7	215	144	67.0	60.3	73.2

反応率：HAM-D17 の合計評点が，開始前の 1/2 以下に低下した症例を「反応例」と定義し，反応例が対象集団に占める割合 (%) とする

※　投与終了時は投与終了時 (又は中止時)

表 2.7.6.6.2-11　投与開始後 6 週時及び投与終了時 (又は中止時) における寛解率 (LOCF) [FAS]

投与群	観測週	症例数	寛解例数	寛解率 (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
40 mg 群	投与後 6 週時	108	14	13.0	7.3	20.8
	投与終了時	108	55	50.9	41.1	60.7
60 mg 群	投与後 6 週時	107	18	16.8	10.3	25.3
	投与終了時	107	61	57.0	47.1	66.5
併合群	投与後 6 週時	215	32	14.9	10.4	20.4
	投与終了時	215	116	54.0	47.0	60.8

寛解率:HAM-D17 の合計評点が, 7 点未満になった症例を「寛解例」と定義し, 寛解例が対象集団に占める割合 (%)
※　投与終了時は投与終了時 (又は中止時)

表 2.7.6.6.2-12　各観測週における寛解率 [FAS]

投与開始後観測週	40 mg 群					60 mg 群					併合群				
	症例数	寛解例数	寛解率(%)	95% 信頼区間		症例数	寛解例数	寛解率(%)	95% 信頼区間		症例数	寛解例数	寛解率(%)	95% 信頼区間	
				下限	上限				下限	上限				下限	上限
1 週	103	3	2.9	0.6	8.3	106	3	2.8	0.6	8.0	209	6	2.9	1.1	6.1
2 週	96	5	5.2	1.7	11.7	102	6	5.9	2.2	12.4	198	11	5.6	2.8	9.7
3 週	95	6	6.3	2.4	13.2	97	10	10.3	5.1	18.1	192	16	8.3	4.8	13.2
4 週	95	11	11.6	5.9	19.8	94	12	12.8	6.8	21.2	189	23	12.2	7.9	17.7
6 週	95	14	14.7	8.3	23.5	92	17	18.5	11.1	27.9	187	31	16.6	11.6	22.7
8 週	92	19	20.7	12.9	30.4	90	21	23.3	15.1	33.4	182	40	22.0	16.2	28.7
12 週	91	23	25.3	16.7	35.5	91	29	31.9	22.5	42.5	182	52	28.6	22.1	35.7
16 週	89	31	34.8	25.0	45.7	87	36	41.4	30.9	52.4	176	67	38.1	30.9	45.7
20 週	87	31	35.6	25.6	46.6	86	37	43.0	32.4	54.2	173	68	39.3	32.0	47.0
24 週	88	36	40.9	30.5	51.9	84	36	42.9	32.1	54.1	172	72	41.9	34.4	49.6
28 週	87	41	47.1	36.3	58.1	83	40	48.2	37.1	59.4	170	81	47.6	39.9	55.4
32 週	85	43	50.6	39.5	61.6	77	37	48.1	36.5	59.7	162	80	49.4	41.4	57.3
36 週	83	42	50.6	39.4	61.8	76	40	52.6	40.8	64.2	159	82	51.6	43.5	59.6
40 週	82	49	59.8	48.3	70.4	73	39	53.4	41.4	65.2	155	88	56.8	48.6	64.7
44 週	82	47	57.3	45.9	68.2	69	37	53.6	41.2	65.7	151	84	55.6	47.3	63.7
48 週	81	49	60.5	49.0	71.2	68	42	61.8	49.2	73.3	149	91	61.1	52.8	68.9
52 週	79	51	64.6	53.0	75.0	67	47	70.1	57.7	80.7	146	98	67.1	58.9	74.7
投与終了時	108	55	50.9	41.1	60.7	107	61	57.0	47.1	66.5	215	116	54.0	47.0	60.8

寛解率:HAM-D17 の合計評点が, 7 点未満になった症例を「寛解例」と定義し, 寛解例が対象集団に占める割合 (%) とする
※　投与終了時は投与終了時 (又は中止時)

(E)　投与増量例における改善率 (FAS)

本試験では，投与開始後 6 週までは 1 日 40 mg 又は 60 mg の固定用量 (初期用量を 20 mg とし，1 週ごとに 20 mg ずつ増量した) を投与したが，それ以降は 1 日 40 mg 又は 60 mg の用量で任意に増減した．40 mg 群において，40 mg から 60 mg への増量例 (増量時：非改善) における最終観察時の改善例数及び改善率を表 2.7.6.6.2-13 に示す.

40 mg から 60 mg へ増量した 36 例のうち, 最終観察時点で 21 例 (58.3%) に改善がみられた.

表 2.7.6.6.2-13　投与増量例における改善率 (投与開始後 6 週時) [FAS]

投与群	40 mg → 60 mg への増量例 (増量時：非改善)	最終観察時の改善例	改善率 (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
40 mg 群	36	21	58.3	40.8	74.5
投与群	60 mg → 40 mg への減量例 (減量時：非改善)	最終観察時の改善例	改善率 (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
60 mg 群	3	3	100.0	29.2	100.0

※　増量例 (増量時：非改善) ：40 mg → 60 mg への初回の増量時に CGI-I が「軽度改善」以下であった症例
※　減量例 (減量時：非改善) ：60 mg → 40 mg への初回の減量時に CGI-I が「軽度改善」以下であった症例
※　最終観察時の改善例：「増量例 (増量時：非改善)」あるいは「減量例 (減量時：非改善)」のうち，最終観察時の CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」であった症例
※　改善率：「最終観察時の改善例」が「増量例 (増量時：非改善)」あるいは「減量例 (減量時：非改善)」に占める割合

(4)　安全性

(A)　投与終了時における有害事象及び副作用発現率

有害事象及び副作用を種類 (MedDRA 器官別大分類，基本語) 別程度別に表 2.7.6.6.2-14 に示す.

有害事象は 215 例中 210 例 (97.7%) に 1582 件発現した.

発現率が 5%以上であった有害事象は, 鼻咽頭炎 115 例 (53.5%) 207 件, 悪心 71 例 (33.0%) 91 件，傾眠 66 例 (30.7%) 79 件，頭痛 50 例 (23.3%) 74 件，口渇 48 例 (22.3%) 53 件，下痢 38 例 (17.7%) 48 件, トリグリセライド増加 31 例 (14.4%) 38 件, 便秘 30 例 (14.0%) 35 件, 体重減少 29 例 (13.5%) 29 件，CK 増加 28 例 (13.0%) 28 件，上腹部痛 23 例 (10.7%) 28 件, ALT (GPT) 増加 20 例 (9.3%) 25 件, 浮動性めまい 19 例 (8.8%) 24 件, 体重増加 17 例 (7.9%) 18 件，倦怠感 16 例 (7.4%) 19 件，AST (GOT) 増加 16 例 (7.4%) 23 件，背部痛 16 例 (7.4%) 18 件，不眠症 15 例 (7.0%) 15 件，尿酸増加 14 例 (6.5%) 16 件，ウロビリノゲン陽性 14 例 (6.5%) 16 件，胃不快感 13 例 (6.0%) 15 件，総ビリルビン増加 13 例 (6.0%) 22 件，白血球数増加 13 例 (6.0%) 13 件, 総コレステロール増加 12 例 (5.6%) 12 件, 腹部膨満 11 例 (5.1%) 12 件，食欲減退 11 例 (5.1%) 13 件であった.

なお，40 mg 群及び 60 mg 群の有害事象の発現率は，それぞれ 98.1% (106/108 例)，97.2% (104/107 例) であり，発現率は同程度であった.

程度は「軽度」が 187 例 (87.0%) 937 件,「中等度」が 166 例 (77.2%) 645 件であり,「高度」の事象はなかったが，重篤な有害事象として，投与中に「虫垂炎及び腹膜炎」,「腎結石除去及び腎盂腎炎」,「アトピー性皮膚炎」,「尿管結石」が各 1 例 (計 4 例 6 件) 発現した. なお，調査期間終了後 (集計対象外) に「自殺既遂」及び「術後創合併症」が各 1 例 (計 2 例 2 件) 発現した. 重篤な有害事象は，治験担当医師により，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された.

転帰は「回復」が 209 例 (97.2%) 1447 件,「軽快」が 48 例 (22.3%) 63 件,「不変」が 25 例 (11.6%) 34 件,「悪化」が 26 例 (12.1%) 29 件,「不明」が 7 例 (3.3%) 9 件あり,「死亡」は発現しなかった.

副作用は併合群 215 例中 200 例 (93.0%) に 1061 件発現した.

発現率が 5%以上であった副作用は, 悪心 69 例 (32.1%) 88 件, 傾眠 63 例 (29.3%) 75 件, 口渇 48 例 (22.3%) 53 件, 頭痛 47 例 (21.9%) 71 件, 下痢 34 例 (15.8%) 44 件, 便秘 29 例 (13.5%) 34 件, トリグリセライド増加 28 例 (13.0%) 35 件, ALT (GPT) 増加 19 例 (8.8%) 24 件, 浮動性めまい 19 例 (8.8%) 23 件, 上腹部痛 18 例 (8.4%) 23 件, 体重減少 18 例 (8.4%) 18 件, AST (GOT) 増加 15 例 (7.0%) 22 件, CK 増加 14 例 (6.5%) 14 件, 不眠症 14 例 (6.5%) 14 件, 総ビリルビン増加 13 例 (6.0%) 22 件, 尿酸増加 13 例 (6.0%) 14 件, 体重増加 13 例 (6.0%) 13 件, 倦怠感 12 例 (5.6%) 15 件, 胃不快感 12 例 (5.6%) 14 件, ウロビリノゲン陽性 12 例 (5.6%) 14 件, 腹部膨満 11 例 (5.1%) 12 件, 総コレステロール増加 11 例 (5.1%) 11 件であった.

程度は「軽度」が 175 例 (81.4%) 746 件,「中等度」が 118 例 (54.9%) 315 件であり,「高度」の副作用はなかった. また, 重篤な副作用はなかった.

転帰は「回復」が 199 例 (92.6%) 958 件,「軽快」が 37 例 (17.2%) 49 件,「不変」が 20 例 (9.3%) 28 件,「悪化」が 16 例 (7.4%) 18 件,「不明」が 6 例 (2.8%) 8 件であり,「死亡」は発現しなかった.

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
発現例数		93	83	0	106	94	83	0	104	187	166	0	210	88	59	0	98	87	59	0	102	175	118	0	200
発現件数		492	326	0	818	445	319	0	764	937	645	0	1582	395	167	0	562	351	148	0	499	746	315	0	1061
発現例発現率 (%)		86.1	76.9	0.0	98.1	87.9	77.6	0.0	97.2	87.0	77.2	0.0	97.7	81.5	54.6	0.0	90.7	81.3	55.1	0.0	95.3	81.4	54.9	0.0	93.0
器官別大分類	基本語																								
血液およびリンパ系障害	(小計)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	貧血	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	リンパ節炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
心臓障害	(小計)	6.5 7 (7)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (8)	1.9 2 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	3.7 4 (5)	4.2 9 (10)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	5.1 11 (13)	6.5 7 (7)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (8)	0.9 1 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	3.7 8 (9)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	4.7 10 (12)
	動悸	5.6 6 (6)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (7)	1.9 2 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	3.7 4 (5)	3.7 8 (9)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	4.7 10 (12)	5.6 6 (6)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (7)	0.9 1 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	3.3 7 (8)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	4.2 9 (11)
	頻脈	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
耳および迷路障害	(小計)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	2.8 3 (5)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.7 5 (7)	3.3 7 (9)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	4.7 10 (12)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	2.8 3 (5)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.7 5 (7)	3.3 7 (9)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	4.7 10 (12)
	回転性めまい	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (5)	1.4 3 (5)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 4 (6)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (5)	1.4 3 (5)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 4 (6)
	耳鳴	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 4 (4)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 4 (4)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)
	メニエール病	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
眼障害	(小計)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.9 1 (1)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.5 1 (1)	1.9 4 (6)	0.0 0 (0)	2.3 5 (7)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	角膜炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	眼精疲労	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	結膜出血	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	結膜炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	アレルギー性結膜炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	結膜充血	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
胃腸障害	(小計)	44.4 48 (82)	39.8 43 (81)	0.0 0 (0)	67.6 73 (163)	38.3 41 (68)	41.1 44 (70)	0.0 0 (0)	63.6 68 (138)	41.4 89 (150)	40.5 87 (151)	0.0 0 (0)	65.6 141 (301)	40.7 44 (73)	29.6 32 (59)	0.0 0 (0)	58.3 63 (132)	36.4 39 (61)	32.7 35 (54)	0.0 0 (0)	57.0 61 (115)	38.6 83 (134)	31.2 67 (113)	0.0 0 (0)	57.7 124 (247)
	悪心	22.2 24 (30)	17.6 19 (24)	0.0 0 (0)	38.0 41 (54)	18.7 20 (25)	11.2 12 (12)	0.0 0 (0)	28.0 30 (37)	20.5 44 (55)	14.4 31 (36)	0.0 0 (0)	33.0 71 (91)	22.2 24 (30)	16.7 18 (23)	0.0 0 (0)	37.0 40 (53)	18.7 20 (25)	9.3 10 (10)	0.0 0 (0)	27.1 29 (35)	20.5 44 (55)	13.0 28 (33)	0.0 0 (0)	32.1 69 (88)
	下痢	16.7 18 (23)	4.6 5 (7)	0.0 0 (0)	20.4 22 (30)	9.3 10 (11)	5.6 6 (7)	0.0 0 (0)	15.0 16 (18)	13.0 28 (34)	5.1 11 (14)	0.0 0 (0)	17.7 38 (48)	16.7 18 (23)	3.7 4 (6)	0.0 0 (0)	19.4 21 (29)	9.3 10 (11)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	12.1 13 (15)	13.0 28 (34)	3.3 7 (10)	0.0 0 (0)	15.8 34 (44)
	便秘	7.4 8 (9)	5.6 6 (7)	0.0 0 (0)	13.0 14 (16)	4.7 5 (6)	11.2 12 (13)	0.0 0 (0)	15.0 16 (19)	6.0 13 (15)	8.4 18 (20)	0.0 0 (0)	14.0 30 (35)	6.5 7 (8)	5.6 6 (7)	0.0 0 (0)	12.0 13 (15)	4.7 5 (6)	11.2 12 (13)	0.0 0 (0)	15.0 16 (19)	5.6 12 (14)	8.4 18 (20)	0.0 0 (0)	13.5 29 (34)
	上腹部痛	3.7 4 (4)	9.3 10 (12)	0.0 0 (0)	12.0 13 (16)	3.7 4 (4)	5.6 6 (8)	0.0 0 (0)	9.3 10 (12)	3.7 8 (8)	7.4 16 (20)	0.0 0 (0)	10.7 23 (28)	3.7 4 (4)	8.3 9 (11)	0.0 0 (0)	11.1 12 (15)	0.9 1 (1)	4.7 5 (7)	0.0 0 (0)	5.6 6 (8)	2.3 5 (5)	6.5 14 (18)	0.0 0 (0)	8.4 18 (23)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	胃不快感	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	3.7 4 (4)	5.6 6 (7)	0.0 0 (0)	8.4 9 (11)	1.9 4 (4)	4.7 10 (11)	0.0 0 (0)	6.0 13 (15)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	3.7 4 (4)	5.6 6 (7)	0.0 0 (0)	8.4 9 (11)	1.9 4 (4)	4.2 9 (10)	0.0 0 (0)	5.6 12 (14)
	口内炎	0.9 1 (4)	2.8 3 (6)	0.0 0 (0)	3.7 4 (10)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.5 1 (4)	2.3 5 (9)	0.0 0 (0)	2.8 6 (13)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (4)	0.0 0 (0)	0.9 2 (4)
	腹部膨満	2.8 3 (3)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	3.7 4 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.7 5 (6)	3.3 7 (8)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	5.1 11 (12)	2.8 3 (3)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	3.7 4 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.7 5 (6)	3.3 7 (8)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	5.1 11 (12)
	嘔吐	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	5.6 6 (7)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	6.5 7 (9)	3.7 8 (9)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	4.7 10 (12)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	5.6 6 (7)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	6.5 7 (9)	3.7 8 (9)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.2 9 (11)
	歯痛	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	3.7 8 (9)	0.0 0 (0)	3.7 8 (9)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	齲歯	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	3.7 8 (8)	0.0 0 (0)	3.7 8 (8)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	腹痛	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	1.4 3 (3)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 2 (2)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)
	食中毒	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	胃炎	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.5 1 (1)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	腹部不快感	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	消化不良	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)
	歯肉炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	痔核	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	痔瘻	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	口唇炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	鼓腸	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	胃腸障害	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	歯肉出血	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	腹膜炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	逆流性食道炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	胃運動低下	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	便通不規則	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
全身障害および投与局所様態	(小計)	33.3 36 (45)	9.3 10 (13)	0.0 0 (0)	38.9 42 (58)	30.8 33 (43)	9.3 10 (10)	0.0 0 (0)	39.3 42 (53)	32.1 69 (88)	9.3 20 (23)	0.0 0 (0)	39.1 84 (111)	31.5 34 (41)	7.4 8 (10)	0.0 0 (0)	37.0 40 (51)	29.0 31 (41)	7.5 8 (8)	0.0 0 (0)	35.5 38 (49)	30.2 65 (82)	7.4 16 (18)	0.0 0 (0)	36.3 78 (100)
	口渇	20.4 22 (24)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	21.3 23 (25)	23.4 25 (28)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	23.4 25 (28)	21.9 47 (52)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	22.3 48 (53)	20.4 22 (24)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	21.3 23 (25)	23.4 25 (28)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	23.4 25 (28)	21.9 47 (52)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	22.3 48 (53)
	倦怠感	6.5 7 (8)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	9.3 10 (13)	4.7 5 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	5.6 12 (13)	2.8 6 (6)	0.0 0 (0)	7.4 16 (19)	5.6 6 (7)	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	7.4 8 (11)	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	4.7 10 (11)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	5.6 12 (15)
	発熱	1.9	1.9	0.0	3.7	1.9	1.9	0.0	3.7	1.9	1.9	0.0	3.7	0.0	0.9	0.0	0.9	0.9	0.9	0.0	1.9	0.5	0.9	0.0	1.4

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	8 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
	末梢冷感	1.9 2 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 6 (6)	1.9 2 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 6 (6)
	悪寒	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.4 3 (3)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.4 3 (3)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)
	胸部不快感	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	異常感	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	易刺激性	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	末梢性浮腫	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	不快感	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	無力症	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	胸痛	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	疲労	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	熱感	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	空腹	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	異物感	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
感染症および寄生虫症	(小計)	24.1	46.3	0.0	57.4	29.0	48.6	0.0	63.6	26.5	47.4	0.0	60.5	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		26 (31)	50 (89)	0 (0)	62 (120)	31 (33)	52 (95)	0 (0)	68 (128)	57 (64)	102 (184)	0 (0)	130 (248)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	鼻咽頭炎	22.2 24 (28)	36.1 39 (70)	0.0 0 (0)	49.1 53 (98)	26.2 28 (29)	43.0 46 (80)	0.0 0 (0)	57.9 62 (109)	24.2 52 (57)	39.5 85 (150)	0.0 0 (0)	53.5 115 (207)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	上気道感染	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	1.4 3 (4)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	2.3 5 (7)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	ウイルス性胃腸炎	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 2 (2)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	咽頭炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	胃腸炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	帯状疱疹	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	インフルエンザ	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	ヘルペスウイルス感染	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	麦粒腫	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	外耳炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	ウイルス性気管支炎	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	虫垂炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	膀胱炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	感染性下痢	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	せつ	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	腎盂腎炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	扁桃炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	尿道炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	腟カンジダ症	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	ウイルス性上気道感染	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
傷害，中毒および処置合併症	(小計)	1.9 2 (2)	7.4 8 (12)	0.0 0 (0)	8.3 9 (14)	2.8 3 (3)	7.5 8 (9)	0.0 0 (0)	9.3 10 (12)	2.3 5 (5)	7.4 16 (21)	0.0 0 (0)	8.8 19 (26)	0.9 1 (1)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (3)
	挫傷	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.5 1 (1)	2.3 5 (5)	0.0 0 (0)	2.3 5 (6)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	処置による疼痛	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.5 1 (1)	1.9 4 (5)	0.0 0 (0)	2.3 5 (6)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	手骨折	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	企図的薬剤誤用	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)
	節足動物刺傷	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	転倒	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	熱疲労	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	損傷	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	企図的過量投与	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	関節捻挫	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	熱傷	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	半月板障害	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	靭帯損傷	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	剥離骨折	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
臨床検査	(小計)	63.0 68 (197)	8.3 9 (14)	0.0 0 (0)	63.9 69 (211)	58.9 63 (172)	8.4 9 (15)	0.0 0 (0)	60.7 65 (187)	60.9 131 (369)	8.4 18 (29)	0.0 0 (0)	62.3 134 (398)	57.4 62 (166)	6.5 7 (11)	0.0 0 (0)	57.4 62 (177)	49.5 53 (139)	6.5 7 (13)	0.0 0 (0)	51.4 55 (152)	53.5 115 (305)	6.5 14 (24)	0.0 0 (0)	54.4 117 (329)
	トリグリセライド増加	18.5 20 (26)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	18.5 20 (26)	10.3 11 (12)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	10.3 11 (12)	14.4 31 (38)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	14.4 31 (38)	16.7 18 (24)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	16.7 18 (24)	9.3 10 (11)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	9.3 10 (11)	13.0 28 (35)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	13.0 28 (35)
	体重減少	15.7 17 (17)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	17.6 19 (19)	7.5 8 (8)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	9.3 10 (10)	11.6 25 (25)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	13.5 29 (29)	9.3 10 (10)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	11.1 12 (12)	4.7 5 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	7.0 15 (15)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	8.4 18 (18)
	CK 増加	9.3 10 (10)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	10.2 11 (11)	15.0 16 (16)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	15.9 17 (17)	12.1 26 (26)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	13.0 28 (28)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	8.4 9 (9)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	8.4 9 (9)	6.5 14 (14)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 14 (14)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	ALT (GPT) 増加	9.3 10 (14)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	10.2 11 (15)	8.4 9 (10)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	8.4 9 (10)	8.8 19 (24)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	9.3 20 (25)	9.3 10 (14)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	9.3 10 (14)	8.4 9 (10)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	8.4 9 (10)	8.8 19 (24)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	8.8 19 (24)
	AST (GOT) 増加	7.4 8 (15)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	8.3 9 (16)	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	7.0 15 (22)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	7.4 16 (23)	7.4 8 (15)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	7.4 8 (15)	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	7.0 15 (22)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	7.0 15 (22)
	総ビリルビン増加	6.5 7 (14)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 7 (14)	5.6 6 (8)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	5.6 6 (8)	6.0 13 (22)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.0 13 (22)	6.5 7 (14)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 7 (14)	5.6 6 (8)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	5.6 6 (8)	6.0 13 (22)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.0 13 (22)
	体重増加	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	8.4 9 (10)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	9.3 10 (11)	7.4 16 (17)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	7.9 17 (18)	5.6 6 (6)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	5.6 6 (6)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	5.6 12 (12)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	6.0 13 (13)
	尿酸増加	5.6 6 (8)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	7.4 8 (10)	4.7 5 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	5.1 11 (13)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	6.5 14 (16)	4.6 5 (6)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	6.5 7 (8)	4.7 5 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	4.7 10 (11)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	6.0 13 (14)
	ウロビリノゲン陽性	9.3 10 (12)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	10.2 11 (13)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	6.0 13 (15)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 14 (16)	7.4 8 (10)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	8.3 9 (11)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	5.1 11 (13)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 12 (14)
	白血球数増加	7.4 8 (8)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	7.4 8 (8)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.7 5 (5)	5.6 12 (12)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	6.0 13 (13)	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	3.7 8 (8)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	4.2 9 (9)
	総コレステロール増加	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	6.5 7 (7)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	7.5 8 (8)	4.7 10 (10)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	5.6 12 (12)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	5.6 6 (6)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	4.2 9 (9)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	5.1 11 (11)
	γ-GTP 増加	5.6 6 (9)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	5.6 6 (9)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	4.2 9 (12)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	4.2 9 (12)	4.6 5 (8)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	4.6 5 (8)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	3.7 8 (11)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	3.7 8 (11)
	尿糖陽性	4.6	0.0	0.0	4.6	4.7	0.0	0.0	4.7	4.7	0.0	0.0	4.7	2.8	0.0	0.0	2.8	4.7	0.0	0.0	4.7	3.7	0.0	0.0	3.7

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (7)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	10 (12)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (7)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	8 (10)
	尿潜血陽性	3.74 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	3.74 (5)	4.75 (6)	0.91 (1)	0.00 (0)	4.75 (7)	4.29 (11)	0.51 (1)	0.00 (0)	4.29 (12)	2.83 (3)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.83 (3)	3.74 (4)	0.91 (1)	0.00 (0)	3.74 (5)	3.37 (7)	0.51 (1)	0.00 (0)	3.37 (8)
	ALP 増加	4.65 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.65 (7)	4.75 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (5)	4.710 (12)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.710 (12)	4.65 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.65 (7)	4.75 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (5)	4.710 (12)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.710 (12)
	血圧上昇	2.83 (3)	0.91 (1)	0.00 (0)	2.83 (4)	4.75 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (7)	3.78 (10)	0.51 (1)	0.00 (0)	3.78 (11)	2.83 (3)	0.91 (1)	0.00 (0)	2.83 (4)	4.75 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (7)	3.78 (10)	0.51 (1)	0.00 (0)	3.78 (11)
	好酸球数増加	4.65 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.65 (5)	4.75 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (5)	4.710 (10)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.710 (10)	4.65 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.65 (5)	1.92 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.92 (2)	3.37 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	3.37 (7)
	尿蛋白陽性	2.83 (3)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.83 (3)	6.57 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	6.57 (7)	4.710 (10)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.710 (10)	1.92 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.92 (2)	6.57 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	6.57 (7)	4.29 (9)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.29 (9)
	血糖増加	2.83 (3)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.83 (3)	2.83 (4)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.83 (4)	2.86 (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.86 (7)	1.92 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.92 (2)	2.83 (4)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.83 (4)	2.35 (6)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.35 (6)
	ヘモグロビン減少	0.91 (1)	1.92 (2)	0.00 (0)	2.83 (3)	1.92 (2)	1.92 (2)	0.00 (0)	3.74 (4)	1.43 (3)	1.94 (4)	0.00 (0)	3.37 (7)	0.91 (1)	1.92 (2)	0.00 (0)	2.83 (3)	1.92 (2)	1.92 (2)	0.00 (0)	3.74 (4)	1.43 (3)	1.94 (4)	0.00 (0)	3.37 (7)
	LDH 増加	0.91 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.91 (1)	4.75 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (5)	2.86 (6)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.86 (6)	0.91 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.91 (1)	4.75 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.75 (5)	2.86 (6)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.86 (6)
	ヘマトクリット減少	1.92 (2)	0.91 (1)	0.00 (0)	2.83 (3)	1.92 (2)	0.91 (1)	0.00 (0)	2.83 (3)	1.94 (4)	0.92 (2)	0.00 (0)	2.86 (6)	1.92 (2)	0.91 (1)	0.00 (0)	2.83 (3)	1.92 (2)	0.91 (1)	0.00 (0)	2.83 (3)	1.94 (4)	0.92 (2)	0.00 (0)	2.86 (6)
	血中カリウム増加	1.92 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.92 (2)	2.83 (3)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.83 (3)	2.35 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	2.35 (5)	1.92 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.92 (2)	1.92 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.92 (2)	1.94 (4)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.94 (4)
	好中球数増加	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	3.74 (4)	0.91 (1)	0.00 (0)	4.75 (5)	1.94 (4)	0.51 (1)	0.00 (0)	2.35 (5)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.91 (1)	0.00 (0)	0.91 (1)	0.00 (0)	0.51 (1)	0.00 (0)	0.51 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	赤血球数減少	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 4 (4)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 4 (4)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)
	BUN 減少	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	リンパ球数減少	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	1.4 3 (3)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	単球数増加	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	血小板数増加	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (4)
	心電図 T 波振幅減少	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)
	血圧低下	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	BUN 増加	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	血中クロール減少	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	血中カリウム減少	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	血中プロラクチン増加	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	血中ナトリウム減少	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	C-反応性蛋白増加	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	心電図異常	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	心電図 QT 延長	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	心拍数増加	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	リンパ球数増加	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	好中球数減少	0.9	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5	0.9	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	血小板数減少	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	前立腺特異性抗原増加	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	総蛋白減少	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	白血球数減少	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	骨髄球数増加	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
代謝および栄養障害	(小計)	5.6 6 (6)	4.6 5 (10)	0.0 0 (0)	9.3 10 (16)	4.7 5 (5)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	7.5 8 (8)	5.1 11 (11)	3.7 8 (13)	0.0 0 (0)	8.4 18 (24)	4.6 5 (5)	4.6 5 (10)	0.0 0 (0)	8.3 9 (15)	3.7 4 (4)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	4.2 9 (9)	3.7 8 (13)	0.0 0 (0)	7.4 16 (22)
	食欲減退	3.7 4 (4)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	5.6 6 (8)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.7 5 (5)	3.7 8 (8)	1.9 4 (5)	0.0 0 (0)	5.1 11 (13)	2.8 3 (3)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	4.6 5 (7)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	2.8 6 (6)	1.9 4 (5)	0.0 0 (0)	4.2 9 (11)
	脱水	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)
	食欲不振	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	高尿酸血症	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	高コレステロール血症	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	食欲亢進	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	テタニー	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	高脂血症	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	(小計)	4.65 (5)	8.39 (11)	0.0 0 (0)	12.013 (16)	10.311 (16)	9.310 (17)	0.0 0 (0)	17.819 (33)	7.416 (21)	8.819 (28)	0.0 0 (0)	14.932 (49)	0.0 0 (0)	6.57 (7)	0.0 0 (0)	6.57 (7)	5.66 (6)	2.83 (3)	0.0 0 (0)	8.49 (9)	2.86 (6)	4.710 (10)	0.0 0 (0)	7.416 (16)
	背部痛	0.0 0 (0)	4.65 (5)	0.0 0 (0)	4.65 (5)	4.75 (5)	6.57 (8)	0.0 0 (0)	10.311 (13)	2.35 (5)	5.612 (13)	0.0 0 (0)	7.416 (18)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	1.92 (2)	0.91 (1)	0.0 0 (0)	2.83 (3)	0.92 (2)	1.43 (3)	0.0 0 (0)	2.35 (5)
	関節痛	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	2.83 (3)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	3.74 (5)	1.43 (3)	1.94 (4)	0.0 0 (0)	2.86 (7)	0.0 0 (0)	0.91 (1)	0.0 0 (0)	0.91 (1)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.92 (2)	0.51 (1)	0.0 0 (0)	1.43 (3)
	筋骨格硬直	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.91 (1)	2.83 (4)	0.0 0 (0)	3.74 (5)	0.51 (1)	2.35 (6)	0.0 0 (0)	2.86 (7)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	1.92 (2)	0.91 (1)	1.92 (2)	0.0 0 (0)	2.83 (3)	0.51 (1)	1.94 (4)	0.0 0 (0)	2.35 (5)
	筋痙縮	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.92 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.92 (4)	0.92 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.92 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	筋痛	2.83 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.83 (3)	0.0 0 (0)	0.91 (1)	0.0 0 (0)	0.91 (1)	1.43 (3)	0.51 (1)	0.0 0 (0)	1.94 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	四肢痛	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	関節炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	頚部痛	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	筋肉疲労	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	筋骨格不快感	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
神経系障害	(小計)	43.5 47 (72)	27.8 30 (41)	0.0 0 (0)	61.1 66 (113)	45.8 49 (67)	25.2 27 (38)	0.0 0 (0)	57.9 62 (105)	44.7 96 (139)	26.5 57 (79)	0.0 0 (0)	59.5 128 (218)	39.8 43 (68)	24.1 26 (37)	0.0 0 (0)	56.5 61 (105)	44.9 48 (65)	23.4 25 (35)	0.0 0 (0)	56.1 60 (100)	42.3 91 (133)	23.7 51 (72)	0.0 0 (0)	56.3 121 (205)
	傾眠	25.9 28 (32)	6.5 7 (8)	0.0 0 (0)	30.6 33 (40)	24.3 26 (31)	7.5 8 (8)	0.0 0 (0)	30.8 33 (39)	25.1 54 (63)	7.0 15 (16)	0.0 0 (0)	30.7 66 (79)	25.0 27 (31)	4.6 5 (6)	0.0 0 (0)	28.7 31 (37)	24.3 26 (31)	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	29.9 32 (38)	24.7 53 (62)	5.6 12 (13)	0.0 0 (0)	29.3 63 (75)
	頭痛	10.2 11 (15)	14.8 16 (21)	0.0 0 (0)	23.1 25 (36)	14.0 15 (15)	15.0 16 (23)	0.0 0 (0)	23.4 25 (38)	12.1 26 (30)	14.9 32 (44)	0.0 0 (0)	23.3 50 (74)	9.3 10 (14)	13.9 15 (20)	0.0 0 (0)	21.3 23 (34)	14.0 15 (15)	14.0 15 (22)	0.0 0 (0)	22.4 24 (37)	11.6 25 (29)	14.0 30 (42)	0.0 0 (0)	21.9 47 (71)
	浮動性めまい	7.4 8 (8)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	11.1 12 (13)	5.6 6 (10)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (11)	6.5 14 (18)	2.8 6 (6)	0.0 0 (0)	8.8 19 (24)	7.4 8 (8)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	11.1 12 (13)	5.6 6 (9)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (10)	6.5 14 (17)	2.8 6 (6)	0.0 0 (0)	8.8 19 (23)
	体位性めまい	3.7 4 (5)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	3.7 4 (5)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	3.3 7 (8)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	3.3 7 (9)	3.7 4 (5)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	3.7 4 (5)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	3.3 7 (8)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	3.3 7 (9)
	感覚鈍麻	2.8 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 4 (4)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	3.7 8 (8)	2.8 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 4 (4)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	3.7 8 (8)
	振戦	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	2.8 6 (6)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 6 (6)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	2.3 5 (5)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)
	味覚異常	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.7 5 (5)	1.4 3 (3)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	1.4 3 (3)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)
	健忘	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	頭部不快感	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	片頭痛	0.9	0.0	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.5	0.5	0.0	0.9	0.9	0.0	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.9	0.5	0.5	0.0	0.9

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	アカシジア	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	意識変容状態	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	意識消失	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	坐骨神経痛	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	会話障害	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	強直性痙攣	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
精神障害	(小計)	5.6 6 (7)	14.8 16 (18)	0.0 0 (0)	19.4 21 (25)	5.6 6 (8)	12.1 13 (15)	0.0 0 (0)	17.8 19 (23)	5.6 12 (15)	13.5 29 (33)	0.0 0 (0)	18.6 40 (48)	3.7 4 (5)	12.0 13 (15)	0.0 0 (0)	14.8 16 (20)	5.6 6 (8)	10.3 11 (12)	0.0 0 (0)	15.9 17 (20)	4.7 10 (13)	11.2 24 (27)	0.0 0 (0)	15.3 33 (40)
	不眠症	0.9 1 (1)	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	7.4 8 (8)	0.9 1 (1)	5.6 6 (6)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	0.9 2 (2)	6.0 13 (13)	0.0 0 (0)	7.0 15 (15)	0.9 1 (1)	6.5 7 (7)	0.0 0 (0)	7.4 8 (8)	0.9 1 (1)	4.7 5 (5)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	0.9 2 (2)	5.6 12 (12)	0.0 0 (0)	6.5 14 (14)
	不安	0.9 1 (1)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	初期不眠症	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.5 1 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (5)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.5 1 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (5)
	情動障害	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (4)
	悪夢	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.5 1 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.5 1 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (3)
	中期不眠症	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	落ち着きのなさ	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	自傷行動	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	怒り	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	抑うつ気分	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.5	0.0	0.5
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	幻聴	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	リビドー減退	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	躁病	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	気分変動	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	強迫観念	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	パニック反応	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	身体表現性消化管系障害	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	自殺企図	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
腎および尿路障害	(小計)	4.6 5 (5)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	4.7 5 (5)	4.7 5 (5)	0.0 0 (0)	9.3 10 (10)	4.7 10 (10)	3.3 7 (7)	0.0 0 (0)	7.9 17 (17)	4.6 5 (5)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	5.6 6 (6)	4.7 5 (5)	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	8.4 9 (9)	4.7 10 (10)	2.3 5 (5)	0.0 0 (0)	7.0 15 (15)
	頻尿	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	2.8 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.7 5 (5)	1.9 4 (4)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	3.3 7 (7)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	2.8 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	4.7 5 (5)	1.9 4 (4)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 6 (6)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	排尿困難	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 4 (4)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 6 (6)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.9 4 (4)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 6 (6)
	残尿	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	尿管結石	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	尿失禁	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
生殖系および乳房障害	(小計)	0.9 1 (2)	4.6 5 (5)	0.0 0 (0)	5.6 6 (7)	1.9 2 (2)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	4.7 5 (5)	1.4 3 (4)	3.7 8 (8)	0.0 0 (0)	5.1 11 (12)	0.9 1 (2)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	3.7 4 (5)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.4 3 (4)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	3.3 7 (8)
	機能障害性子宮出血	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)
	前立腺炎	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	射精障害	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	子宮内膜肥厚	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	乳汁漏出症	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	閉経期症状	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	不規則月経	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	不正子宮出血	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	性機能不全	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
	勃起不全	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	(小計)	3.7 4 (6)	5.6 6 (8)	0.0 0 (0)	7.4 8 (14)	1.9 2 (2)	5.6 6 (12)	0.0 0 (0)	7.5 8 (14)	2.8 6 (8)	5.6 12 (20)	0.0 0 (0)	7.4 16 (28)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	1.9 4 (4)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 6 (7)
	咳嗽	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (5)	0.0 0 (0)	2.8 3 (6)	0.5 1 (1)	0.9 2 (5)	0.0 0 (0)	1.4 3 (6)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	喘息	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.5 1 (1)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	0.9 2 (4)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	咽喉頭疼痛	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	あくび	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	上気道の炎症	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	咽喉頭不快感	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	鼻出血	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	鼻漏	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	呼吸困難	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	過換気	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
皮膚および皮下組織障害	(小計)	11.1	12.0	0.0	21.3	8.4	11.2	0.0	15.9	9.8	11.6	0.0	18.6	9.3	6.5	0.0	14.8	7.5	2.8	0.0	9.3	8.4	4.7	0.0	12.1
		12 (14)	13 (14)	0 (0)	23 (28)	9 (9)	12 (14)	0 (0)	17 (23)	21 (23)	25 (28)	0 (0)	40 (51)	10 (10)	7 (7)	0 (0)	16 (17)	8 (8)	3 (3)	0 (0)	10 (11)	18 (18)	10 (10)	0 (0)	26 (28)
	多汗症	5.6	0.9	0.0	6.5	2.8	0.0	0.0	2.8	4.2	0.5	0.0	4.7	5.6	0.9	0.0	6.5	2.8	0.0	0.0	2.8	4.2	0.5	0.0	4.7

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	9 (9)	1 (1)	0 (0)	10 (10)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	9 (9)	1 (1)	0 (0)	10 (10)
	湿疹	0.0 0 (0)	4.6 5 (6)	0.0 0 (0)	4.6 5 (6)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	2.8 6 (7)	0.0 0 (0)	3.3 7 (8)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	寝汗	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 4 (4)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 4 (5)	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 4 (4)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 4 (5)
	そう痒症	1.9	0.9	0.0	2.8	1.9	0.0	0.0	1.9	1.9	0.5	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	1.9	0.9	0.0	0.0	0.9
		2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	発疹	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (4)	0.5 1 (1)	1.9 4 (4)	0.0 0 (0)	1.9 4 (5)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	蕁麻疹	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	0.0 0 (0)	2.3 5 (5)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	冷汗	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	0.5 1 (1)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	嵌入爪	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.5 1 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	ざ瘡	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	皮膚炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	アトピー性皮膚炎	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	皮膚乾燥	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	発汗障害	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	皮脂欠乏性湿疹	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	脂漏性皮膚炎	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0	0.9	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

表 2.7.6.6.2-14　種類及び程度別の有害事象及び副作用発現率 (続き)

		有害事象												副作用											
		40 mg 群				60 mg 群				併合群				40 mg 群				60 mg 群				併合群			
評価対象例数		108 例				107 例				215 例				108 例				107 例				215 例			
程度		軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計	軽度	中等度	高度	小計
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	全身性そう痒症	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
外科および内科処置	(小計)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
	腎結石除去	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)
血管障害	(小計)	5.6 6 (6)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	6.5 7 (7)	2.8 3 (3)	2.8 3 (4)	0.0 0 (0)	5.6 6 (7)	4.2 9 (9)	1.9 4 (5)	0.0 0 (0)	6.0 13 (14)	3.7 4 (4)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	4.6 5 (5)	2.8 3 (3)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	4.7 5 (6)	3.3 7 (7)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	4.7 10 (11)
	起立性低血圧	2.8 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	3.7 4 (4)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 2 (3)	1.4 3 (3)	1.4 3 (4)	0.0 0 (0)	2.8 6 (7)	1.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	2.8 3 (3)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.0 0 (0)	0.9 1 (2)	0.9 2 (2)	0.9 2 (3)	0.0 0 (0)	1.9 4 (5)
	ほてり	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	1.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.9 2 (2)	1.4 3 (3)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	1.4 3 (3)
	低血圧	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.9 2 (2)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 2 (2)
	高血圧	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)
	蒼白	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.9 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.5 1 (1)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)	0.0 0 (0)

有害事象及び副作用に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す.

(B) 投与開始後 6 週間における有害事象及び副作用発現率

投与開始後 6 週時における有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.6.2-15 に示す.

有害事象発現率は 40 mg 群で 88.9% (96/108 例), 60 mg 群で 87.9% (94/107 例) であり，両群の発現率の差は 1.0%と小さく，更に，発現率の差の 95%信頼区間に 0 を含むことから群間差はみられなかった. また, 副作用発現率においても 40 mg 群で 81.5% (88/108 例), 60 mg 群で 85.0% (91/107 例) であり，両群の発現率の差は 3.5%と小さく，群間差はみられなかった.

表 2.7.6.6.2-15 有害事象及び副作用の発現率 (投与開始後 6 週)

	40 mg 群			60 mg 群			併合群			発現率の差と95%信頼区間	
	例数	%	95%信頼区間	例数	%	95%信頼区間	例数	%	95%信頼区間	発現率の差	95%信頼区間
評価対象例数	108			107			215				
有害事象 (全体)	96	88.9	(81.4, 94.1)	94	87.9	(80.1, 93.4)	190	88.4	(83.3, 92.3)	-1.0	(-9.6, 7.5)
有害事象 (臨床検査値異常変動)	30	27.8	(19.6, 37.2)	22	20.6	(13.4, 29.5)	52	24.2	(18.6, 30.5)	-7.2	(-18.6, 4.2)
副作用 (全体)	88	81.5	(72.9, 88.3)	91	85.0	(76.9, 91.2)	179	83.3	(77.6, 88.0)	3.6	(-6.4, 13.5)
副作用 (臨床検査値異常変動)	27	25.0	(17.2, 34.3)	18	16.8	(10.3, 25.3)	45	20.9	(15.7, 27.0)	-8.2	(-19.0, 2.6)

発現率の差：60 mg-40 mg

(C) 有害事象及び副作用発現の推移

5%以上発現した主な有害事象の発現時期の内訳を表 2.7.6.6.2-16 に示す.

有害事象の多くは，投与開始 1 週以内に発現し，2 週目以降は減少傾向を示し，長期投与することで，有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった．長期間投与を継続した症例に，発現した有害事象の種類に特記すべきものはみられなかった.

副作用においても同様の傾向を示した.

表 2.7.6.6.2-16　5%以上発現した主な有害事象の発現時期

投与群	40 mg 群									60 mg 群									併合群								
投与後発現時期	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計
症例数	108	96	95	94	89	86	82	77	108	107	103	101	93	88	82	73	67	107	215	199	196	187	177	168	155	144	215
有害事象発現例数	69	42	55	70	56	56	46	29	106	57	47	57	59	58	51	49	21	104	126	89	112	129	114	107	95	50	210
有害事象発現件数	141	60	87	157	122	115	97	39	818	99	87	106	107	122	108	95	40	764	240	147	193	264	244	223	192	79	1582
有害事象発現例発現率 (%)	63.9	43.8	57.9	74.5	62.9	65.1	56.1	37.7	98.1	53.3	45.6	56.4	63.4	65.9	62.2	67.1	31.3	97.2	58.6	44.7	57.1	69.0	64.4	63.7	61.3	34.7	97.7
器官別大分類																											
基本語																											
胃腸障害																											
悪心	24.1	7.3	3.2	7.4	3.4	3.5	3.7	1.3	38.0	13.1	6.8	4.0	3.2	3.4	2.4	2.7	1.5	28.0	18.6	7.0	3.6	5.3	3.4	3.0	3.2	1.4	33.0
	26 (26)	7 (7)	3 (3)	7 (8)	3 (3)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	41 (54)	14 (14)	7 (7)	4 (5)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	30 (37)	40 (40)	14 (14)	7 (8)	10 (11)	6 (6)	5 (5)	5 (5)	2 (2)	71 (91)
下痢	10.2	1.0	4.2	5.3	2.2	3.5	3.7	0.0	20.4	8.4	2.9	1.0	2.2	1.1	0.0	2.7	0.0	15.0	9.3	2.0	2.6	3.7	1.7	1.8	3.2	0.0	17.7
	11 (11)	1 (1)	4 (4)	5 (6)	2 (2)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	22 (30)	9 (9)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	16 (18)	20 (20)	4 (4)	5 (5)	7 (8)	3 (3)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	38 (48)
便秘	1.9	3.1	5.3	3.2	3.4	0.0	0.0	0.0	13.0	2.8	2.9	7.9	3.2	0.0	1.2	1.4	0.0	15.0	2.3	3.0	6.6	3.2	1.7	0.6	0.6	0.0	14.0
	2 (2)	3 (3)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (16)	3 (3)	3 (3)	8 (8)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	16 (19)	5 (5)	6 (6)	13 (13)	6 (6)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	30 (35)
上腹部痛	1.9	0.0	5.3	2.1	2.2	2.3	3.7	0.0	12.0	0.0	0.0	1.0	2.2	2.3	2.4	5.5	0.0	9.3	0.9	0.0	3.1	2.1	2.3	2.4	4.5	0.0	10.7
	2 (2)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	13 (16)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (3)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	10 (12)	2 (2)	0 (0)	6 (6)	4 (4)	4 (5)	4 (4)	7 (7)	0 (0)	23 (28)
胃不快感	2.8	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	3.7	3.7	1.0	1.0	2.2	2.3	1.2	0.0	0.0	8.4	3.3	0.5	0.5	1.1	1.7	0.6	0.0	0.0	6.0
	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	9 (11)	7 (7)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	13 (15)
腹部膨満	2.8	0.0	1.1	1.1	1.1	0.0	0.0	0.0	5.6	0.9	1.9	1.0	1.1	0.0	1.2	0.0	0.0	4.7	1.9	1.0	1.0	1.1	0.6	0.6	0.0	0.0	5.1
	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	11 (12)

表 2.7.6.6.2-16　5%以上発現した主な有害事象の発現時期 (続き)

投与群	40 mg 群									60 mg 群									併合群								
投与後発現時期	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計
全身障害および投与局所様態																											
口渇	6.5	6.3	3.2	5.3	1.1	2.3	1.2	0.0	21.3	8.4	6.8	9.9	0.0	1.1	1.2	0.0	0.0	23.4	7.4	6.5	6.6	2.7	1.1	1.8	0.6	0.0	22.3
	7 (7)	6 (6)	3 (3)	5 (5)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	23 (25)	9 (9)	7 (7)	10 (10)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	25 (28)	16 (16)	13 (13)	13 (13)	5 (5)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	48 (53)
倦怠感	2.8	1.0	0.0	2.1	5.6	2.3	0.0	0.0	9.3	0.9	1.0	0.0	1.1	1.1	1.2	0.0	1.5	5.6	1.9	1.0	0.0	1.6	3.4	1.8	0.0	0.7	7.4
	3 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	10 (13)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	6 (6)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	16 (19)
感染症および寄生虫症																											
鼻咽頭炎	3.7	1.0	16.8	14.9	13.5	26.7	19.5	5.2	49.1	2.8	3.9	13.9	17.2	12.5	30.5	32.9	3.0	57.9	3.3	2.5	15.3	16.0	13.0	28.6	25.8	4.2	53.5
	4 (4)	1 (1)	16 (16)	14 (16)	12 (12)	23 (27)	16 (18)	4 (4)	53 (98)	3 (3)	4 (4)	14 (14)	16 (17)	11 (12)	25 (28)	24 (29)	2 (2)	62 (109)	7 (7)	5 (5)	30 (30)	30 (33)	23 (24)	48 (55)	40 (47)	6 (6)	115 (207)
臨床検査																											
トリグリセライド増加	0.9	1.0	6.3	2.1	5.6	3.5	6.1	3.9	18.5	0.0	1.9	0.0	2.2	2.3	1.2	6.8	0.0	10.3	0.5	1.5	3.1	2.1	4.0	2.4	6.5	2.1	14.4
	1 (1)	1 (1)	6 (6)	2 (2)	5 (5)	3 (3)	5 (5)	3 (3)	20 (26)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	5 (5)	0 (0)	11 (12)	1 (1)	3 (3)	6 (6)	4 (4)	7 (7)	4 (4)	10 (10)	3 (3)	31 (38)
体重減少	0.9	2.1	2.1	3.2	10.1	1.2	1.2	0.0	17.6	0.9	1.0	2.0	4.3	1.1	1.2	0.0	0.0	9.3	0.9	1.5	2.0	3.7	5.6	1.2	0.6	0.0	13.5
	1 (1)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	9 (9)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	19 (19)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (10)	2 (2)	3 (3)	4 (4)	7 (7)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	29 (29)
CK 増加	0.0	0.0	0.0	2.1	1.1	3.5	6.1	0.0	10.2	0.0	2.9	0.0	3.2	3.4	0.0	5.5	6.0	15.9	0.0	1.5	0.0	2.7	2.3	1.8	5.8	2.8	13.0
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	11 (11)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	17 (17)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	3 (3)	9 (9)	4 (4)	28 (28)
ALT (GPT) 増加	2.8	1.0	2.1	1.1	2.2	1.2	2.4	2.6	10.2	0.0	1.0	0.0	0.0	3.4	3.7	1.4	1.5	8.4	1.4	1.0	1.0	0.5	2.8	2.4	1.9	2.1	9.3
	3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (3)	2 (2)	11 (15)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	9 (10)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	5 (6)	4 (4)	3 (4)	3 (3)	20 (25)
AST (GOT) 増加	2.8	0.0	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.6	8.3	0.0	0.0	1.0	1.1	3.4	1.2	1.4	0.0	6.5	1.4	0.0	1.0	1.6	2.8	1.8	1.9	1.4	7.4

表 2.7.6.6.2-16　5%以上発現した主な有害事象の発現時期 (続き)

投与群	40 mg 群									60 mg 群									併合群								
投与後発現時期	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計
	3 (3)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (2)	2 (2)	9 (16)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	5 (6)	3 (4)	3 (3)	2 (2)	16 (23)
総ビリルビン増加	0.0	3.1	3.2	1.1	2.2	2.3	2.4	1.3	6.5	0.0	3.9	1.0	2.2	1.1	0.0	0.0	0.0	5.6	0.0	3.5	2.0	1.6	1.7	1.2	1.3	0.7	6.0
	0 (0)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	7 (14)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	0 (0)	7 (7)	4 (4)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	13 (22)
体重増加	0.0	1.0	0.0	0.0	2.2	1.2	3.7	0.0	6.5	0.0	0.0	0.0	0.0	6.8	3.7	2.7	0.0	9.3	0.0	0.5	0.0	0.0	4.5	2.4	3.2	0.0	7.9
	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	10 (11)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	8 (8)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	17 (18)
尿酸増加	0.0	1.0	0.0	5.3	1.1	1.2	2.4	0.0	7.4	0.0	0.0	0.0	2.2	1.1	0.0	1.4	3.0	5.6	0.0	0.5	0.0	3.7	1.1	0.6	1.9	1.4	6.5
	0 (0)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	6 (6)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	14 (16)
ウロビリノゲン陽性	0.0	4.2	2.1	1.1	3.4	1.2	0.0	2.6	10.2	0.0	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8	0.0	2.5	2.0	0.5	1.7	0.6	0.0	1.4	6.5
	0 (0)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	11 (13)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	14 (16)
白血球数増加	0.0	1.0	2.1	2.1	1.1	1.2	1.2	0.0	7.4	0.0	1.9	0.0	1.1	0.0	0.0	2.7	0.0	4.7	0.0	1.5	1.0	1.6	0.6	0.6	1.9	0.0	6.0
	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	13 (13)
総コレステロール増加	0.9	0.0	0.0	2.1	1.1	0.0	0.0	0.0	3.7	0.0	0.0	1.0	0.0	1.1	3.7	2.7	1.5	7.5	0.5	0.0	0.5	1.1	1.1	1.8	1.3	0.7	5.6
	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	8 (8)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	12 (12)
代謝および栄養障害																											
食欲減退	0.9	0.0	0.0	3.2	2.2	2.3	0.0	0.0	5.6	0.9	1.0	1.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	4.7	0.9	0.5	0.5	2.7	1.1	1.2	0.0	0.0	5.1
	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (5)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	11 (13)
筋骨格系および結合組織障害																											
背部痛	0.0	0.0	0.0	1.1	1.1	1.2	2.4	0.0	4.6	0.0	0.0	3.0	2.2	3.4	2.4	2.7	1.5	10.3	0.0	0.0	1.5	1.6	2.3	1.8	2.6	0.7	7.4
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	11 (13)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	4 (4)	1 (1)	16 (18)

表 2.7.6.6.2-16　5%以上発現した主な有害事象の発現時期 (続き)

投与群	40 mg 群									60 mg 群									併合群								
投与後発現時期	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計	1週以下	1週超2週以下	2週超6週以下	6週超16週以下	16週超28週以下	28週超40週以下	40週超52週以下	52週超	小計
神経系障害																											
傾眠	18.5	8.3	0.0	8.5	2.2	2.3	0.0	0.0	30.6	12.1	9.7	4.0	6.5	3.4	2.4	1.4	0.0	30.8	15.3	9.0	2.0	7.5	2.8	2.4	0.6	0.0	30.7
	20 (20)	8 (8)	0 (0)	8 (8)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	33 (40)	13 (13)	10 (10)	4 (4)	6 (6)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	33 (39)	33 (33)	18 (18)	4 (4)	14 (14)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	66 (79)
頭痛	9.3	2.1	2.1	8.5	9.0	1.2	0.0	5.2	23.1	7.5	8.7	3.0	5.4	4.5	6.1	1.4	3.0	23.4	8.4	5.5	2.6	7.0	6.8	3.6	0.6	4.2	23.3
	10 (10)	2 (2)	2 (2)	8 (8)	8 (8)	1 (2)	0 (0)	4 (4)	25 (36)	8 (8)	9 (9)	3 (3)	5 (5)	4 (5)	5 (5)	1 (1)	2 (2)	25 (38)	18 (18)	11 (11)	5 (5)	13 (13)	12 (13)	6 (7)	1 (1)	6 (6)	50 (74)
浮動性めまい	4.6	0.0	0.0	2.1	1.1	2.3	1.2	2.6	11.1	2.8	0.0	0.0	1.1	3.4	0.0	2.7	3.0	6.5	3.7	0.0	0.0	1.6	2.3	1.2	1.9	2.8	8.8
	5 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	12 (13)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	7 (11)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	3 (3)	4 (4)	19 (24)
精神障害																											
不眠症	0.0	1.0	1.1	2.1	2.2	1.2	1.2	0.0	7.4	2.8	0.0	1.0	1.1	0.0	1.2	1.4	0.0	6.5	1.4	0.5	1.0	1.6	1.1	1.2	1.3	0.0	7.0
	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	8 (8)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	15 (15)

有害事象に関するカラムは，上段に発現率 (%)，下段に例数 (件数) を示す

(D) 死亡例

投与中に死亡例は確認されなかったが，調査期間終了後 (集計対象外) に自殺既遂が 1 件 (1 例) 確認された．詳細を表 2.7.6.6.2-17 に示した．

なお，本事象は，治験担当医師により，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

表 2.7.6.6.2-17 死亡例 [調査期間終了後 (集計対象外)] (1 例) の詳細

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度 b)	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
1AK11	男 43	163 cm 70 kg	自殺既遂 [自殺既遂]	0 mg	381	－	－	関連なし	投与終了後発現	死亡

〔既往歴〕なし
〔合併症〕慢性胃炎，尿潜血

〔併用薬〕パルレオン，カロナール，ゼストロミン，ブチキノン，ペロリック，ペラプリン，キサフロール，ソレルモン，チスタニン，アントマイリン，ドグマチール，ノリトレン，アシノン 75，ガスモチン，メニタジン

〔経過〕

約1年3ヶ月前＊：大うつ病性障害発症 (反復性).
－1日目＊：同意取得にて治験参加．HAM-D 25 点，うち自殺に関する項目：1 点.
1日目＊：デュロキセチン 20 mg 服薬開始.
7日目＊：HAM-D 22 点，うち自殺に関する項目：1 点.
8日目＊：デュロキセチン 40 mg 服薬開始.
14日目＊：HAM-D 22 点，うち自殺に関する項目：1 点.
15日目＊：デュロキセチン 60 mg 服薬開始.
84日目＊：服薬開始より 12 週間経過．HAM-D 16 点，うち自殺に関する項目：0 点.
161日目＊：服薬開始より 24 週間経過．HAM-D 7 点，うち自殺に関する項目：0 点.
366日目＊：治療期終了にて漸減期に移行．服薬開始より 52 週間経過．HAM-D 5 点，うち自殺に関する項目：0 点.
367日目＊：漸減期投与開始.
378日目＊：漸減期投与終了.
381日目＊：勤務先の会社屋上 (18 階) より飛び降り自殺し，死亡が確認された．(「自殺既遂」が発現)
384日目＊：被験者の父から連絡があり，381日目＊に飛び降り自殺した旨の連絡を受ける．具体的な内容として，以下の内容を聴取した.
当日の朝 6:00 に電話にて話したところ，元気そうであったが，会社では上司と喧嘩したり，離婚も借金も重く悩んでいた．また，別居した妻のことと子供のことを心配していた．前日 22 時以降に退社し，翌朝 4 時に会社へ行った．その直後に勤務先の会社屋上 (18 階) より飛び降り自殺し，死亡が確認された.

〔治験担当医師のコメント〕
本被験者は，52 週間に亘る長期投与を終え，HAM-D も 25 点→5 点，自殺に関する項目も 1 点→0 点と順調に推移し，投与終了後の漸減期 (2 週間) も無事終えていた．また 366日目＊ に来院した際も HAM-D に変化なく，自殺企図を思わせるような要因も全く見受けられなかったこと，自殺直前に父親と電話で話した内容から，会社に対する不満やプライベートな問題で重く悩んでいたことが推察される．
また以前から上司との確執や自分の待遇の悪さも含め，会社に対する不満や憤りを漏らしていたが，本年 [redacted] 月以降に配置転換の辞令が下り，本人もとても喜んでいた矢先のことであり，最後の場所として会社を選んだ経緯からも，最終来院日以降に会社にてトラブルを含め，何らかのイベントが発生したことと推測される．
以上の経緯が今回の事象に大きく関与しているものと思われ，本事象と治験薬の因果関係は関連なしと判断する．

a) 読み替え後の事象名，[ ] 内は症例報告書記載の事象名
b) －：治験終了後に発症した有害事象のため，程度の判定なし

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

(E)　その他の重篤な有害事象及び副作用

投与中に発現した重篤な有害事象は，40 mg 群において「虫垂炎及び腹膜炎」，「腎結石除去及び腎盂腎炎」が計 2 例 (計 4 件) に，60 mg 群において「アトピー性皮膚炎」，「尿管結石」が計 2 例 (計 2 件) に認められた．これらの詳細を表 2.7.6.6.2-18 に示した．

なお，調査期間終了後 (集計対象外) に発現した重篤な有害事象は，60 mg 群において「術後創合併症」が 1 例 (1 件) に認められた．この詳細を表 2.7.6.6.2-19 に示した．

発現した重篤な有害事象は，いずれも治験担当医師により，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

表 2.7.6.6.2-18　重篤な有害事象発現例 [投与中] (4 例) の詳細

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
1AW09	女 38	167 cm 54.5 kg	虫垂炎 [虫垂炎]	60 mg	255	105	中等度	関連なし	中止	回復
			腹膜炎 [腹膜炎]	60 mg	255	105	中等度	関連なし	中止	回復
〔既往歴〕なし 〔合併症〕肩こり										
〔併用薬〕レンドルミン，リスミー，ロヒプノール，アモバン，クラビット，プルゼニド，酸化マグネシウム，リンデロン DP 軟膏，プロペト軟膏，ポンタールカプセル										
〔経過〕 －1日目＊：同意取得にて治験参加． 1日目＊：デュロキセチン 20 mg 服薬開始． 9日目＊：デュロキセチン 40 mg 服薬開始． 47日目＊：デュロキセチン 60 mg 服薬開始． 255日目＊：虫垂炎を発症し，A 病院へ入院．腹膜炎を併発． (最終服薬日：253日目＊，漸減期未実施) (261日目＊に被験者の夫から被験者の入院を確認) 256日目＊：腹膜炎のため，手術を実施． 260日目＊：うつ症状に対する薬 (薬剤名不明) の服用を開始． 267日目＊：被験者退院． 271日目＊：被験者本人より容態について聴取．点滴・消毒の為，現在 B 病院へ通院中． 微熱 (38 度) あり． 359日目＊：被験者来院，追跡調査実施． 被験者来院にて診察を実施した 359日目＊を回復確認の転帰日とする． 手術後に「幻聴」が発現し，消失した旨を被験者より聴取した．										
〔治験担当医師のコメント〕 虫垂炎：感染によるものであり，治験薬との関連はない． 腹膜炎：感染によるものであり，治験薬との関連はない．										

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
1AN05	男 54	167 cm 67.6 kg	腎結石除去 [左右腎結石除去]	60 mg	343	29	中等度	関連なし	継続	軽快
			腎盂腎炎 [腎盂腎炎]	60 mg	362	10	中等度	関連なし	継続	軽快
〔既往歴〕なし 〔合併症〕腎結石										
〔併用薬〕ハルシオン，サイレース，レンドルミン，ハルンナート，ハルーリン，ミノマイシン，ムコスタ，メイラックス，ラキソベロン，フェナゾックス，コスパノン，ノイエル，メイアクト MS，クラビット，セフゾン，ヴィーン D，5%グルコース液，ソリタ T3，フルマリン注，ソセゴン注										

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

〔経過〕
約8年前＊：左右腎結石.
約4年前＊：一旦左腎結石のみとなる．内科医より治療の必要はないと言われ，以後定期検診のみ実施.
約2年前＊：左右腎結石.
－1日目＊：同意取得にて治験参加.
1日目＊：デュロキセチン 20 mg 服薬開始.
8日目＊：デュロキセチン 40 mg 服薬開始.
43日目＊：デュロキセチン 60 mg 服薬開始.
311日目＊：発熱，下腹部痛が発現.
313日目＊：A病院受診 (エコー検診) し，前立腺炎と診断され，腎結石の周囲に感染している旨の説明を受ける.
334日目＊：CT 検査結果，A 病院の担当医より腎結石の破砕が必要と言われ，B 病院を紹介される.
343日目＊：B 病院に入院.
344日目＊：B 病院にて腎結石の破砕処置 (ESWL) 実施.
349日目＊：B 病院退院.
362日目＊：発熱.
363日目＊：B 病院へ入院．発熱は続いている．担当医は腎盂腎炎であると診断.
365日目＊：B 病院にて腎結石，腎盂腎炎ともに経過観察中.
368日目＊：漸減期投与開始．B 病院にてカテーテル抜去.
369日目＊：DP ステント抜去.
371日目＊：B 病院退院.
378日目＊：漸減期投与終了.
383日目＊：B 病院受診．残石の破砕処置実施.

〔治験担当医師のコメント〕
腎結石除去：B 病院の担当医より，腎結石周囲に感染があるため腎結石の破砕処置を行う必要があるとの判断がなされ，B 病院にて入院，処置を実施することとなった．治験の継続については，本人の希望と原疾患の状況から，治験の中止・中断は行わず治験薬を継続投与することとした．腎結石は合併症であり，感染は偶発的なものと考える．このため，腎結石除去と治験薬との因果関係は無いものと判断する.
腎盂腎炎：B 病院の担当医より，344日目＊の破砕処置にて確認されていた大きい石はすべて破砕できたものの細かな石は残っている旨，担当医より連絡を受けている．また，B 病院の担当医は本左腎結石の破砕処置，腎盂腎炎は偶発的なものであり，治験薬との関連はないと判断している．腎盂腎炎は合併症である腎結石から偶発的に発症したものであり，本治験薬との因果関係は無いものと判断する.

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 [a)]	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
1AX05	男 23	163 cm 47.8 kg	アトピー性皮膚炎 [アトピー性皮膚炎の悪化]	60 mg	71	52	中等度	関連なし	中止	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕アトピー性皮膚炎
〔併用薬〕ネオマレルミン TR，アレロック，ボアラ軟膏，ロコイド軟膏，プロペト，リンデロン DP，アイピーディ，セファメジン α，強力ネオミノファーゲンシー，アモバン，アタラックス P，ヒルドイドソフト，ポララミン

〔経過〕
治験開始前 ：アトピー性皮膚炎 (合併症) のため，A 皮膚科受診．過去にアトピー性皮膚炎治療のための入院歴あり.
－1日目＊：同意取得にて治験開始.
1日目＊：デュロキセチン20 mg 服薬開始.
8日目＊: デュロキセチン 40 mg 服薬開始.
15日目＊: デュロキセチン 60 mg 服薬開始.
71日目＊: アトピー性皮膚炎悪化.
84日目＊: アトピー性皮膚炎悪化により，A 皮膚科より他の皮膚科受診するようすすめられていることを被験者から聴取.
96日目＊：アトピー性皮膚炎悪化によりB 病院の皮膚科受診.

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

100日目＊：アトピー性皮膚炎悪化の治療のため入院.
102日目＊：B 病院に入院された旨を電話にて被験者から聴取.
103日目＊：被験者が外出許可を得て来院し治験中止．中止時検査実施.
104日目＊：漸減期投与開始.
109日目＊：被験者が外出許可を得て来院.
115日目＊：入院延長 (■月初旬退院予定) の旨，被験者より電話にて聴取.
116日目＊：漸減期投与終了.
148日目＊：情報提供依頼書が皮膚科医師より返送され，被験者が 122日目＊に退院された旨確認.「アトピー性皮膚炎の悪化」は回復とのこと.
162日目＊：被験者来院.「アトピー性皮膚炎の悪化」の回復を確認． Visit 19 規定検査実施.

〔治験担当医師のコメント〕
過去にアトピー性皮膚炎の入院治療歴があり，今回の症状悪化が特に治験薬によるものであるとは考えにくい．また，皮膚科担当医師からも治験薬の影響を示唆する見解報告を受けていない．治験薬との因果関係はないと考える.

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
1AK03	男 42	169 cm 60 kg	尿管結石 [右尿管結石]	60 mg	149	3	中等度	関連なし	継続	回復

〔既往歴〕なし
〔合併症〕脂肪肝，高 TG 血症

〔併用薬〕カロナール，キサフロール，トーワチーム，チスタニン，シーサール，ゼストロミン，ボルタレン，ブスコパン，インテバン，ロピオン，スパスメックス，パルレオン

〔経過〕
－1日目＊：同意取得にて治験開始.
1日目＊：デュロキセチン 20 mg 服薬開始.
8日目＊：デュロキセチン 40 mg 服薬開始.
15日目＊：デュロキセチン 60 mg 服薬開始.
149日目＊：デュロキセチン朝服薬．激しい背部痛が出現．A 病院救急外来受診．超音波，レントゲン検査実施．結果，右尿管結石との診断．結石の位置は右尿管の先端．排石，鎮痛改善目的にて生理食塩水中にブスコパン 20 mg を混入の輸液による点滴処置を実施．また，鎮痛改善目的にてボルタレン坐薬 50 mg を投与．排石確認できず，経過観察目的も兼ね，A 病院入院となった.
150日目＊：A 病院入院中．鎮痛改善目的にてインテバン坐薬 50 mg，ロピオン 50 mg を投与.
151日目＊：結石の排出見られたため退院．スパスメックス 15 mg 服用を開始.
160日目＊：スパスメックス 15 mg 服用を終了.
365日目＊：漸減期投与開始.
378日目＊：漸減期投与終了.

〔治験担当医師のコメント〕
治験薬投与開始以前及び以後とも自覚症状の訴えはなく，尿検査等も異常なしであった.
149日目＊に激しい背部痛あり他院を受診し検査を行った結果，右尿管結石と診断された．尿路結石の既往歴なし．治験薬概要書の情報からも本剤によって引き起こされたとは考えられず治験薬投与期間と事象の発現が時間的にも乖離しており経過等から考察した結果，本事象と治験薬との因果関係はないと考える.

a) 読み替え後の事象名，[ ] 内は症例報告書記載の事象名

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6.2-19　重篤な有害事象発現例 [調査期間終了後 (集計対象外)] (1 例) の詳細

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度 b)	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
1AD08	女 27	158 cm 74.2 kg	術後創合併症 [会陰創離開]	60 mg	368	4	－	関連なし	投与終了後発現	軽快
〔既往歴〕自然流産 1 回 〔合併症〕なし										
〔併用薬〕ハルシオン，ユーロジン，バファリンプラス，スルガム，メチスタ，フロモックス，サワシリン										
〔経過〕 －1日目＊：同意取得にて治験参加．参加時に妊娠検査実施し，陰性．うつ病に伴う不眠に対し，ハルシオン 0.25 mg/日，ユーロジン 2 mg/日 (～83日目＊まで) 投与開始． 1日目＊：デュロキセチン 20 mg 服薬開始． 8日目＊：デュロキセチン 40 mg 服薬開始． 15日目＊：デュロキセチン 60 mg 服薬開始． 112日目＊：妊娠 5 週であることが判明した為，倫理的側面および安全性を考慮し治験中止．漸減期投与は実施せず，外来にてフォロー． 168日目＊：外来受診．母子ともに順調に経過． 196日目＊：外来受診．母子ともに順調に経過． 224日目＊：外来受診．母子ともに順調に経過． 259日目＊：外来受診．母子ともに順調に経過． 294日目＊：外来受診．母子ともに順調に経過．出産予定日が 360日目＊であることを確認． 329日目＊：外来受診．母子ともに順調に経過． 364日目＊：正常出産にて男児を出産．同日より授乳開始．新生児への異常なし．アプガースコア 1 分：8 点 5 分：9 点．出生時身長 47.3 cm，出生時体重 2888 g．非重篤事象として「羊水混濁 (未知)」を認める (処置なし)． 368日目＊：「会陰創離開」発現．処置として生食洗浄，外来フォロー実施． 371日目＊：「会陰創離開」軽快．「羊水混濁」回復．										
〔治験担当医師のコメント〕 羊水混濁も会陰創離開も出産に伴うものであり，治験薬との関連はないと考える．										

a) 読み替え後の事象名，[ ] 内は症例報告書記載の事象名
b) －：治験終了後に発症した有害事象のため，程度の判定なし

(F)　他の重要な有害事象及び副作用

他の重要な有害事象及び副作用を，「死亡及び重篤な有害事象以外で投与中止の原因となった有害事象 (副作用)」と定義した．

投与開始後最長 54 週間において，重要な有害事象は 215 例中 21 例 (9.8%) 36 件に認められた．中止の原因となった事象の主なものは，不安が 3 例 (1.4%)，動悸，胃不快感，末梢冷感及び傾眠が各 2 例 (0.9%) であった．また，重要な副作用は 215 例中 18 例 (8.4%) 33 件に認められた．中止の原因となった主な事象は，動悸，胃不快感，末梢冷感及び傾眠が各 2 例 (0.9%) であった．

なお，強直性痙攣は 1 例発現し，治験薬との関連はあるかもしれないと判断されたが，発現日と同日に回復した．

(G)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

215 例中，臨床検査に関する有害事象は 121 例 (56.3%) に，副作用は 104 例 (48.4%) に発現した．

バイタルサイン各項目の平均値は，投与前後で大きな変動はなかった．心電図は，投与前後で大きな変動はみられなかった．

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.6.2.3 結論

本試験は，うつ病・うつ状態を対象として，デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の長期投与時における安全性及び有効性を検討した.

FAS (215 例) において, 有効性の主要評価指標である投与終了時 (又は中止時) から投与前値の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は，併合群-12.6 ± 8.4 であった．同様に投与開始後 6 週時での変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 40 mg 群で-7.0 ± 6.0, 60 mg 群で-7.9 ± 5.7 であった．いずれの群においても HAM-D17 合計評点は投与開始前と比較して有意に減少した (P<0.0001). なお, 投与開始後 6 週時 (LOCF) における 40 mg 群と 60 mg 群との変化量の差は-0.9 であり，群間に有意差はみられなかった.

HAM-D17 合計評点の観察週別変化量は, いずれの投与群においても投与期間が長くなるに従って絶対値が大きくなる傾向にあり, HAM-D17 合計評点は 1 週以降の各観察週において投与開始前に比較して有意に減少した (P<0.0001)．なお，HAM-D5 合計評点についても，HAM-D17 合計評点と同様な結果であった.

以上の結果より, デュロキセチンは 40～60 mg/日の長期投与 (治療期最大 52 週間) において，うつ病・うつ状態の被験者に対する抗うつ効果が維持されていることが確認された.

有害事象は 215 例中 210 例 (97.7%) に 1582 件発現した．発現率が 5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎 115 例 (53.5%) 207 件，悪心 71 例 (33.0%) 91 件，傾眠 66 例 (30.7%) 79 件，頭痛 50 例 (23.3%) 74 件，口渇 48 例 (22.3%) 53 件，下痢 38 例 (17.7%) 48 件，トリグリセライド増加 31 例 (14.4%) 38 件，便秘 30 例 (14.0%) 35 件，体重減少 29 例 (13.5%) 29 件，CK 増加 28 例 (13.0%) 28 件，上腹部痛 23 例 (10.7%) 28 件，ALT (GPT) 増加 20 例 (9.3%) 25 件，浮動性めまい 19 例 (8.8%) 24 件，体重増加 17 例 (7.9%) 18 件，倦怠感 16 例 (7.4%) 19 件，AST (GOT) 増加 16 例 (7.4%) 23 件, 背部痛 16 例 (7.4%) 18 件, 不眠症 15 例 (7.0%) 15 件, 尿酸増加 14 例 (6.5%) 16 件，ウロビリノゲン陽性 14 例 (6.5%) 16 件，胃不快感 13 例 (6.0%) 15 件，総ビリルビン増加 13 例 (6.0%) 22 件，白血球数増加 13 例 (6.0%) 13 件，総コレステロール増加 12 例 (5.6%) 12 件，腹部膨満 11 例 (5.1%) 12 件，食欲減退 11 例 (5.1%) 13 件であった.

程度は「軽度」が 187 例 (87.0%) 937 件,「中等度」が 166 例 (77.2%) 645 件であり,「高度」の有害事象は認められなかった.

転帰は「回復」が 209 例 (97.2%) 1447 件,「軽快」が 48 例 (22.3%) 63 件,「不変」が 25 例 (11.6%) 34 件,「悪化」が 26 例 (12.1%) 29 件,「不明」が 7 例 (3.3%) 9 件あり,「死亡」は発現しなかった.

重篤な有害事象として，投与中に「虫垂炎及び腹膜炎」,「腎結石除去及び腎盂腎炎」,「アトピー性皮膚炎」,「尿管結石」が各 1 例 (計 4 例 6 件) 発現した．なお，調査期間終了後 (集計対象外) に「自殺既遂」及び「術後創合併症」が各 1 例 (計 2 例 2 件) 発現した．重篤な有害事象は，治験担当医師により，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された.

有害事象により投与を中止した症例は 215 例中 23 例 (10.7%) に認められた．中止の原因となった事象 (39 件) の主なものは，不安が 3 例 (1.4%)，動悸，胃不快感，末梢冷感及び傾眠が各 2 例 (0.9%) であった．

有害事象の多くは投与開始後 1 週以内に発現し，2 週目以降は減少傾向を示し，長期間投与することで有害事象発現率が高くなる傾向は認められなかった．長期間投与を継続した症例で，発現した有害事象の種類に特記すべきものはみられなかった．なお，投与開始後 6 週 (又は 6 週以前の中止時) までの 40 mg 群及び 60 mg 群の有害事象の発現率は，それぞれ 88.9% (96/108 例)，87.9% (94/107 例) であり，同程度であった．

以上のことから，本剤の長期投与における安全性に特に大きな問題はないと考えられた．

結論として，デュロキセチンは 40～60 mg/日の投与によって，うつ病・うつ状態の被験者に最大 52 週間 (治療期) にわたり安定した抗うつ効果を示し，安全性においても最大 54 週間の投与中 (治療期+漸減期) に特に大きな問題はみられなかった．これらのことから，本剤はうつ症状の改善を目的とした急性期治療，うつ病の再発予防のために必要といわれている継続投与，及びその後の維持療法にも適しており，うつ病疾患の慢性化，遷延化を防ぐために有用な薬剤であると考えられた．

参考文献：

1) ：Eli Lilly and Company Clinical Study Report. Clinical Study Number F1J-US-HMBZ: Open-Label Treatment with Duloxetine Hydrochloride Once-Daily Dosing for Evaluation of Stabilization Dose in Patients with Major Depression. Date of approved report: 24 February 2005.

2.7.6.6.3 第 3 相試験 (海外長期投与試験)

添付資料 5.3.5.2-03

2.7.6.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6.3-1 に示す.

表 2.7.6.6.3-1　第 3 相試験 (海外長期投与試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAU
目　的	大うつ病におけるデュロキセチン長期投与時 (40 mg 又は 60 mg の 1 日 2 回投与) の安全性及び有効性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験
対 象 疾 患 選 択 基 準	対象疾患：大うつ病 DSM-IV による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来患者. 被験者は, 本試験における来院 1 回目と 2 回目に Clinical Global Impressions of Severity (CGI-重症度) のスコアが 3 以上であることとした.
症 例 数	計画例数：治験薬投与症例として，約 1000 例とした. そのうち，6 ヵ月間の治験薬投与を受ける症例を少なくとも 300 例，12 ヵ月の投与を受ける症例を 100 例とした 実施例数 : 治験薬投与症例数 1282 例 (うち，3 例は治験薬投与後のデータ欠測により評価症例から除外)
症例数の 設定根拠	統計学的根拠によって算出されたものではなく，長期投与時の評価に必要と考えられる最小限の症例数として約 1000 例と見積もった.
使 用 薬 剤	被験薬 : デュロキセチンとして 20 mg を含有するカプセル剤
用 法・用 量	本試験は以下の 3 期で構成されていた. 第 1 期 (3～8 日間) : スクリーニング期 すべての被験者に対してスクリーニングを実施. 第 2 期 (52 週間) : 治療期 Visit 2 よりデュロキセチン 40 mg 1 日 2 回を開始量として投与を開始した. 被験者が忍容性を示さなかった場合，Visit 3 まで 20 mg 1 日 2 回へ減量を可としたが，Visit 4 以降は 40 mg 1 日 2 回へ戻すこととした．なお，Visit 3 から Visit 18 の間，被験者に対する抗うつ治療を最適化するため，被験者への有効性と忍容性と担当医師が判断した上で投与量を 40 mg 1 日 2 回又は 60 mg 1 日 2 回に調整できるものとした. 第 3 期 (2 週間) : 無治療期 全症例に対して治験薬の投与を終了し，2 週間の観察を実施した (Visit 19).
投 与 期 間	治験薬投与期間として 52 週間 (治験期間として 55 週間)

表 2.7.6.6.3-1　第 3 相試験 (海外長期投与試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td>第 1 期</td><td></td><td colspan="9">第 2 期 (治療期)</td><td>第 3 期</td><td>投与中止時</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8-12</td><td>13</td><td>14-17</td><td>18</td><td>19</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>−1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8-24</td><td>28</td><td>32-44</td><td>52</td><td>54</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重・心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>問診</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>DSM-IV Checklist</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Beck Depression Inventory-II</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Sheehan Disability Scale</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生化学的検査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1．安全性
試験中止率，有害事象，バイタルサイン，心電図 (ECG)，臨床検査に関するデータ収集と報告により検討した．

2．有効性
a) 長期投与におけるデュロキセチンの効果について,ベースラインから最終時点までの変化を，Clinical Global Impression of Severity scale (CGI-重症度)，17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17)，Patient Global Impression of Improvement scale(PGI-改善度)及び Beck Depression Inventory-II (BDI-II)の各項目について検討した．
b) 生活の質について，Sheehan Disability Scale (SDS) を用いて検討した．
c) デュロキセチンのポピュレーションファーマコキネティクスの検討を行った．</td></tr>
<tr><td>検定・解析方法</td><td>すべての有効性及び安全性について ITT (intent-to-treat) 集団を対象に解析を行った．
有効性は，CGI-重症度，HAM-D17，BDI-II 及び SDS についてベースラインから最終時点までの変化を測定した．PGI-改善度，HAM-D17 の反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体にしめる割合)，寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) については最終時点のスコアを測定した．平均変化量解析は paired T test を用いた．
安全性は，バイタルサイン及び臨床検査値についてはベースラインから最終時点までの変化を測定した．</td></tr>
<tr><td>医療機関数</td><td>[redacted] 他 合計 52 医療機関</td></tr>
<tr><td>治 験 期 間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月</td></tr>
<tr><td>実 施 国</td><td>アルゼンチン共和国，ブラジル連邦共和国，カナダ，コロンビア共和国，メキシコ合衆国，アメリカ合衆国，ベネズエラ・ボリバル共和国</td></tr>
</table>

2.7.6.6.3.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験には 1489 名が参加し，1282 例が登録された．このうち 3 例は，登録後の評価データが欠測であったため解析対象から除外した．したがって，本試験の安全性と有効性は 1279 例を対象に実施された．

1279 例中 553 例が第 2 期 (治療期) を完了した．このうち 540 例が第 3 期の Visit 19 を完了した．

第 2 期 (治療期) において，本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.6.3-2 に示す．

中止例の総数は 726 例 (56.8%) であり，その内訳は有害事象による中止が 217 例 (17.0%)，同意撤回による中止が 131 例 (10.2%)，フォローアップ不能による中止が 119 例 (9.3%) 及び効果不十分による中止が 76 例 (5.9%) であった．

表 2.7.6.6.3-2 試験中止症例の内訳

	デュロキセチン群 (n=1279)	
中止理由	例数	%
有害事象	217	17.0
死亡	1	0.1
効果不十分 (医師又は被験者の判断)	76	5.9
フォローアップ不能	119	9.3
同意撤回	131	10.2
治験依頼者の判断	41	3.2
医師の判断	12	0.9
服薬不遵守	84	6.6
その他	5	0.4
プロトコール違反	40	3.1

(2) 患者背景因子

解析対象 1279 例の背景因子について，表 2.7.6.6.3-3 に示す．

性別及び年齢は大うつ病を対象とした他のデュロキセチン試験の患者背景と類似していた．患者のほとんどは女性 (72.6%) であり，平均年齢は 44.39 歳であった．しかし，他の試験との相違は人種でみられ，ヒスパニック系が 45.7%と約半数を占め，次いで 42.4%の白人であった．

表 2.7.6.6.3-3　背景因子の分布

項目 (1)	項目 (2)	デュロキセチン群 (n=1279)
		値 (%)
年齢	評価対象例数	1279
	平均値	44.39
	中央値	43.98
	標準偏差	13.20
	最小値	18.13
	最大値	87.41
身長 (cm)	評価対象例数	1274
	平均値	162.38
	中央値	162.00
	標準偏差	9.00
	最小値	127.00
	最大値	193.00
	不明	3
体重 (kg)	評価対象例数	1274
	平均値	70.27
	中央値	67.00
	標準偏差	17.41
	最小値	38.00
	最大値	173.00
	不明	3
人種	評価対象例数	1279
	アフリカ系	35 (2.7)
	西アジア系	4 (0.3)
	白人	542 (42.4)
	東/東南アジア	2 (0.2)
	ヒスパニック系	584 (45.7)
	その他	112 (8.8)
性別	評価対象例数	1279
	女性	928 (72.6)
	男性	351 (27.4)

(3)　安全性

(A)　曝露量

解析対象集団における治験薬投与日数を表 2.7.6.6.3-4 に示す.

デュロキセチンの平均投与日数は 230.79 日であった．少なくとも 365 日間デュロキセチンの投与を受けた症例は 520 例であった.

表 2.7.6.6.3-4　治験薬投与日数

項目	デュロキセチン群 (n=1279)
評価対象例数	1279
平均値 (日)	230.79
中央値 (日)	267.00
標準偏差 (日)	156.77
最小値 (日)	0.00
最大値 (日)	473.00

(B)　主要評価項目

(a)　有害事象

第 2 期 (治療期) において発現した有害事象 (TEAE) とその発現頻度を表 2.7.6.6.3-5 に示す.

1279 例のうち，1169 例 (91.4%) の症例において有害事象が発現した．10%以上の頻度でみられた有害事象は, 悪心 (435 例, 34.0%), 不眠症 (400 例, 31.3%), 頭痛 (389 例, 30.4%), 傾眠 (381 例, 29.8%), 口内乾燥 (300 例, 23.5%), 浮動性めまい (298 例, 23.3%), 便秘 (273 例，21.3%)，多汗 (192 例，15.0%)，不安 (186 例，14.5%)，下痢 (174 例，13.6%)及び疲労 (134 例，10.5%)であった．有害事象の程度は軽度又は中等度のものが大半 (53.6%) であった.

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
有害事象発現例数	1169 (91.4)
血液およびリンパ系障害	
(小計)	23 (1.8)
貧血 NOS	10 (0.8)
白血球減少症 NOS	4 (0.3)
血小板減少症	3 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.1)
低色素性貧血	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
リンパ節症	1 (0.1)
リンパ球減少症	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.1)
好中球増加症	1 (0.1)
血小板異常 NOS	1 (0.1)
心臓障害	
(小計)	90 (7.0)
動悸	37 (2.9)
頻脈 NOS	31 (2.4)
狭心症	5 (0.4)
洞性徐脈	4 (0.3)
徐脈 NOS	3 (0.2)
心粗動	2 (0.2)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
期外収縮 NOS	2 (0.2)
心筋虚血	2 (0.2)
心室性期外収縮	2 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1)
不整脈 NOS	1 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)
心停止	1 (0.1)
冠状動脈粥状硬化症	1 (0.1)
チアノーゼ NOS	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
洞性頻脈	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)
発作性頻脈 NOS	1 (0.1)
心室肥大	1 (0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	
(小計)	1 (0.1)
色素性母斑	1 (0.1)
耳および迷路障害	
(小計)	41 (3.2)
回転性めまい	14 (1.1)
耳鳴	10 (0.8)
耳痛	9 (0.7)
耳の障害 NOS	2 (0.2)
聴力低下	2 (0.2)
耳閉感	2 (0.2)
聴覚障害	1 (0.1)
聴覚過敏	1 (0.1)
メニエール病	1 (0.1)
耳圧迫感	1 (0.1)
鼓膜穿孔	1 (0.1)
前庭障害 NOS	1 (0.1)
内分泌障害	
(小計)	4 (0.3)
甲状腺機能低下症	2 (0.2)
甲状腺障害 NOS	1 (0.1)
甲状腺中毒症	1 (0.1)
眼障害	
(小計)	78 (6.1)
霧視	36 (2.8)
羞明	7 (0.5)
眼痛	6 (0.5)
弱視 NOS	5 (0.4)
結膜炎 NOS	5 (0.4)
眼の障害 NOS	3 (0.2)
視覚異常 NOS	3 (0.2)
眼精疲労	2 (0.2)
散瞳	2 (0.2)
視覚障害 NOS	2 (0.2)
調節障害	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
眼瞼痙攣	1 (0.1)
充血した眼	1 (0.1)
結膜充血	1 (0.1)
眼乾燥 NOS	1 (0.1)
眼球突出症 NOS	1 (0.1)
眼出血 NOS	1 (0.1)
眼刺激	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)
黄斑ジストロフィー	1 (0.1)
黄斑症	1 (0.1)
光視症	1 (0.1)
翼状片	1 (0.1)
胃腸障害	
(小計)	850 (66.5)
悪心	435 (34.0)
口内乾燥	300 (23.5)
便秘	273 (21.3)
下痢 NOS	174 (13.6)
嘔吐 NOS	116 (9.1)
上腹部痛	88 (6.9)
消化不良	69 (5.4)
腹痛 NOS	41 (3.2)
胃炎 NOS	31 (2.4)
咽喉頭疼痛	24 (1.9)
鼓腸	20 (1.6)
腹部膨満	16 (1.3)
歯痛	16 (1.3)
嚥下障害	8 (0.6)
胃食道逆流性疾患	7 (0.5)
歯肉炎	7 (0.5)
痔核	7 (0.5)
唾液欠乏	6 (0.5)
大腸炎 NOS	6 (0.5)
おくび	6 (0.5)
軟便	6 (0.5)
歯の障害 NOS	6 (0.5)
口臭	5 (0.4)
過敏性腸症候群	5 (0.4)
流涎過多	5 (0.4)
咽喉刺激感	5 (0.4)
腹部不快感	4 (0.3)
胃腸障害 NOS	4 (0.3)
嚥下痛	4 (0.3)
しぶり	4 (0.3)
舌障害 NOS	4 (0.3)
下腹部痛	3 (0.2)
消化管刺激症状	3 (0.2)
直腸出血	3 (0.2)
頬舌症候群	2 (0.2)
咽喉乾燥	2 (0.2)
消化器不調	2 (0.2)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
舌痛	2 (0.2)
過酸症	2 (0.2)
口唇乾燥	2 (0.2)
食道障害 NOS	2 (0.2)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
呼気臭 NEC	1 (0.1)
便習慣変化 NOS	1 (0.1)
口唇のひび割れ	1 (0.1)
結腸出血	1 (0.1)
憩室 NOS	1 (0.1)
便失禁	1 (0.1)
白色便	1 (0.1)
胃拡張	1 (0.1)
胃粘膜びらん	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)
消化管運動障害 NOS	1 (0.1)
舌炎	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	1 (0.1)
しゃっくり	1 (0.1)
鼠径ヘルニア NOS	1 (0.1)
腸運動過剰	1 (0.1)
腸閉塞 NOS	1 (0.1)
腹腔内出血 NOS	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)
食道炎 NOS	1 (0.1)
口腔内痛	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)
出血性直腸炎	1 (0.1)
潰瘍性直腸炎	1 (0.1)
肛門周囲そう痒症	1 (0.1)
直腸瘤	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)
唾液変性	1 (0.1)
舌苔	1 (0.1)
舌変色 NOS	1 (0.1)
舌浮腫	1 (0.1)
舌潰瘍	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	
(小計)	380 (29.7)
疲労	134 (10.5)
悪寒	56 (4.4)
無力症	40 (3.1)
胸痛	40 (3.1)
インフルエンザ様疾患	40 (3.1)
脱力	24 (1.9)
口渇	21 (1.6)
発熱	19 (1.5)
疼痛 NOS	14 (1.1)
予想外の薬剤治療効果	13 (1.0)
異常感	10 (0.8)
嗜眠	10 (0.8)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
浮腫 NOS	8 (0.6)
転倒	6 (0.5)
びくびく感	6 (0.5)
衰弱	5 (0.4)
倦怠感	5 (0.4)
下肢浮腫	4 (0.3)
熱感	3 (0.2)
熱感および冷感	3 (0.2)
胸部圧迫感	2 (0.2)
胸部絞扼感	2 (0.2)
冷感	2 (0.2)
上肢浮腫	2 (0.2)
不調	2 (0.2)
不活発	2 (0.2)
胸部不快感	1 (0.1)
寒冷不耐症	1 (0.1)
歩行困難	1 (0.1)
活力増進	1 (0.1)
疲労増悪	1 (0.1)
ヘルニア NOS	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
肝胆道系障害	
(小計)	6 (0.5)
胆石症	2 (0.2)
肝臓うっ血	2 (0.2)
肝腫大	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)
免疫系障害	
(小計)	18 (1.4)
季節性アレルギー	10 (0.8)
過敏症 NOS	8 (0.6)
感染症および寄生虫症	
(小計)	279 (21.8)
インフルエンザ	84 (6.6)
鼻咽頭炎	46 (3.6)
咽頭炎 NOS	34 (2.7)
尿路感染 NOS	31 (2.4)
気管支炎 NOS	21 (1.6)
副鼻腔炎 NOS	17 (1.3)
上気道感染 NOS	9 (0.7)
歯膿瘍	7 (0.5)
ウイルス性胃腸炎 NOS	6 (0.5)
感染 NOS	6 (0.5)
扁桃炎 NOS	6 (0.5)
膀胱炎 NOS	5 (0.4)
耳感染 NOS	5 (0.4)
単純ヘルペス	5 (0.4)
肺炎 NOS	5 (0.4)
歯感染	5 (0.4)
胃腸炎 NOS	4 (0.3)
帯状疱疹	4 (0.3)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
喉頭炎 NOS	3 (0.2)
下気道感染 NOS	3 (0.2)
皮膚真菌感染 NOS	3 (0.2)
膣炎	3 (0.2)
膣真菌症 NOS	3 (0.2)
ウイルス感染 NOS	3 (0.2)
膿瘍 NOS	2 (0.2)
膀胱感染 NOS	2 (0.2)
蜂巣炎	2 (0.2)
C 型肝炎	2 (0.2)
中耳炎 NOS	2 (0.2)
腸管寄生虫感染	2 (0.2)
気道感染 NOS	2 (0.2)
膣感染 NOS	2 (0.2)
水痘	2 (0.2)
アメーバ症 NOS	1 (0.1)
急性気管支炎 NOS	1 (0.1)
眼感染 NOS	1 (0.1)
真菌感染 NOS	1 (0.1)
皮膚せつ (性器を除く)	1 (0.1)
感染性歯肉炎 NOS	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染 NOS	1 (0.1)
膿痂疹 NOS	1 (0.1)
限局性感染	1 (0.1)
肺感染 NOS	1 (0.1)
麻疹	1 (0.1)
縦隔洞膿瘍	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)
慢性中耳炎 NOS	1 (0.1)
乳頭腫ウイルス感染 NOS	1 (0.1)
骨盤内炎症性疾患 NOS	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1)
腎盂腎炎 NOS	1 (0.1)
卵管炎 NOS	1 (0.1)
疥癬寄生	1 (0.1)
皮膚および皮下組織膿瘍 NOS	1 (0.1)
皮膚感染 NOS	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)
ウイルス性扁桃炎 NOS	1 (0.1)
齲歯 NOS	1 (0.1)
尿道分泌物 NOS	1 (0.1)
非特異性尿道炎	1 (0.1)
創傷感染 NEC	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	
(小計)	77 (6.0)
事故 NOS	17 (1.3)
交通事故	9 (0.7)
四肢損傷 NOS	7 (0.5)
関節捻挫	5 (0.4)
筋挫傷	5 (0.4)
処置後痛	5 (0.4)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
背部損傷 NOS	4 (0.3)
股関節部骨折	3 (0.2)
損傷 NOS	3 (0.2)
下肢骨折 NOS	3 (0.2)
肋骨骨折	3 (0.2)
上肢骨折 NOS	3 (0.2)
熱傷 NOS	2 (0.2)
上顆炎	2 (0.2)
骨盤骨折 NOS	2 (0.2)
頭部損傷	2 (0.2)
非偶発的過量投与	2 (0.2)
擦過傷 NOS	1 (0.1)
アルコール中毒	1 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.1)
薬物毒性 NOS	1 (0.1)
手骨折	1 (0.1)
頭蓋内損傷 NOS	1 (0.1)
関節脱臼 NEC	1 (0.1)
裂傷	1 (0.1)
多発性外傷	1 (0.1)
筋損傷 NOS	1 (0.1)
軟部組織損傷 NOS	1 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)
外傷性胸部損傷 NOS	1 (0.1)
臨床検査	
(小計)	107 (8.4)
体重増加	48 (3.8)
体重減少	32 (2.5)
肝機能検査 NOS 異常	4 (0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)
血中リン増加	2 (0.2)
拡張期血圧上昇	2 (0.2)
血圧上昇	2 (0.2)
体温上昇	2 (0.2)
心電図異常 NOS	2 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)
心拍数不整	2 (0.2)
トランスアミナーゼ NOS 上昇	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)
血便	1 (0.1)
血圧異常	1 (0.1)
結腸内視鏡検査	1 (0.1)
心電図異常 QRS 群	1 (0.1)
心電図 QT 補正間隔延長	1 (0.1)
心電図 QT 延長	1 (0.1)
心電図 T 波逆転	1 (0.1)
胃洗浄	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
心拍数増加	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)
代謝および栄養障害	
(小計)	263 (20.6)
食欲不振	104 (8.1)
食欲減退 NOS	104 (8.1)
食欲亢進 NOS	50 (3.9)
高コレステロール血症	10 (0.8)
糖尿病 NOS	4 (0.3)
高血糖 NOS	4 (0.3)
炭水化物欲求	3 (0.2)
過体重	3 (0.2)
高脂血症 NOS	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.2)
肥満	2 (0.2)
多飲症	2 (0.2)
インスリン非依存性糖尿病	1 (0.1)
食物不耐性 NOS	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
高カルシウム血症	1 (0.1)
過食	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
(小計)	216 (16.9)
背部痛	72 (5.6)
関節痛	37 (2.9)
四肢痛	34 (2.7)
筋痛	24 (1.9)
頚部痛	23 (1.8)
筋痙攣	16 (1.3)
筋痙縮	9 (0.7)
筋攣縮	5 (0.4)
骨関節炎 NOS	5 (0.4)
関節炎 NOS	4 (0.3)
筋緊張	4 (0.3)
末梢腫脹	4 (0.3)
頚部痙縮	3 (0.2)
関節硬直	3 (0.2)
顎痛	3 (0.2)
腱炎	3 (0.2)
軟骨炎	2 (0.2)
椎間板ヘルニア	2 (0.2)
関節腫脹	2 (0.2)
骨減少症	2 (0.2)
関節リウマチ	2 (0.2)
腱障害 NOS	2 (0.2)
骨痛	1 (0.1)
骨棘	1 (0.1)
滑液包炎	1 (0.1)
椎間板障害 NOS	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
関節障害 NOS	1 (0.1)
限局性骨関節炎	1 (0.1)
筋肉疲労	1 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)
筋力低下 NOS	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
頚部硬直	1 (0.1)
病的骨折	1 (0.1)
足底筋膜炎	1 (0.1)
多発性関節炎	1 (0.1)
重感	1 (0.1)
腫脹 NOS	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス	1 (0.1)
顎関節痛	1 (0.1)
顎関節障害 NOS	1 (0.1)
腱鞘炎	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	
(小計)	14 (1.1)
子宮類線維症	4 (0.3)
乳房新生物 NOS	2 (0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (0.2)
基底細胞癌	1 (0.1)
乳房腫瘤 NOS	1 (0.1)
結腸癌 NOS	1 (0.1)
肺扁平上皮癌，病期不明	1 (0.1)
皮膚悪性黒色腫，病期不明	1 (0.1)
前立腺腺腫	1 (0.1)
神経系障害	
(小計)	840 (65.7)
頭痛 NOS	389 (30.4)
傾眠	381 (29.8)
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	298 (23.3)
振戦	120 (9.4)
味覚異常	55 (4.3)
錯感覚	52 (4.1)
注意力障害	22 (1.7)
過眠症	21 (1.6)
記憶障害	20 (1.6)
片頭痛 NOS	20 (1.6)
感覚鈍麻	12 (0.9)
ミオクローヌス発作 NOS	10 (0.8)
鎮静	10 (0.8)
健忘	8 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	7 (0.5)
ジスキネジー	6 (0.5)
不随意性筋収縮	6 (0.5)
下肢静止不能症候群	6 (0.5)
失神	6 (0.5)
味覚消失	4 (0.3)
アカシジア	4 (0.3)
体位性めまい	4 (0.3)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
頭部不快感	4 (0.3)
手根管症候群	3 (0.2)
顔面神経麻痺	3 (0.2)
歩行異常 NOS	3 (0.2)
筋緊張亢進	3 (0.2)
舌の感覚鈍麻	3 (0.2)
口周囲異常感覚	3 (0.2)
感覚障害 NOS	3 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	3 (0.2)
斜頚	3 (0.2)
開口障害	3 (0.2)
認知障害 NEC	2 (0.2)
協調運動異常 NOS	2 (0.2)
発声障害	2 (0.2)
運動過多症候群	2 (0.2)
運動機能障害 NOS	2 (0.2)
口の錯感覚 NOS	2 (0.2)
嗅覚錯誤	2 (0.2)
坐骨神経痛	2 (0.2)
緊張性頭痛	2 (0.2)
血管迷走神経性発作	2 (0.2)
視野欠損 NOS	2 (0.2)
無動 (症)	1 (0.1)
失調	1 (0.1)
脳損傷 (分娩時を除く)	1 (0.1)
灼熱感 NOS	1 (0.1)
脳血管障害 NOS	1 (0.1)
痙攣 NOS	1 (0.1)
認知症 NOS	1 (0.1)
異常感覚 NEC	1 (0.1)
神経系障害	
構語障害	1 (0.1)
筋緊張低下	1 (0.1)
活動亢進	1 (0.1)
精神的機能障害 NOS	1 (0.1)
単麻痺	1 (0.1)
筋無力症候群	1 (0.1)
不全麻痺	1 (0.1)
パーキンソニズム	1 (0.1)
腓骨神経麻痺	1 (0.1)
暗点	1 (0.1)
会話障害	1 (0.1)
舌の麻痺	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)
トンネル状視野	1 (0.1)
妊娠，産褥および周産期の状態	
(小計)	12 (0.9)
妊娠 NOS	11 (0.9)
妊娠合併症 NOS	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279) 症例数 (%)
精神障害	
(小計)	644 (50.4)
不眠症	400 (31.3)
不安 NEC	186 (14.5)
リビドー減退	52 (4.1)
悪夢	32 (2.5)
易刺激性	31 (2.4)
抑うつ気分	29 (2.3)
神経過敏	29 (2.3)
初期不眠症	27 (2.1)
睡眠障害 NOS	27 (2.1)
異常な夢	19 (1.5)
中期不眠症	19 (1.5)
激越	16 (1.3)
泣き	16 (1.3)
自殺念慮	16 (1.3)
落ち着きのなさ	13 (1.0)
うつ病 NOS	12 (0.9)
無オルガスム症	11 (0.9)
軽躁	11 (0.9)
思考異常	10 (0.8)
リビド消失	9 (0.7)
ストレス症状	9 (0.7)
自殺企図	7 (0.5)
怒り	6 (0.5)
情動障害 NOS	6 (0.5)
強迫性障害	6 (0.5)
無感情	5 (0.4)
歯ぎしり	5 (0.4)
緊張	5 (0.4)
神経性過食症	4 (0.3)
うつ病の増悪	4 (0.3)
気分動揺	4 (0.3)
パニック発作	4 (0.3)
攻撃性	3 (0.2)
気晴らし食い	3 (0.2)
錯乱	3 (0.2)
早朝覚醒	3 (0.2)
対象 NEC への恐怖	3 (0.2)
感情の平板化	3 (0.2)
リビドー亢進	3 (0.2)
躁病	3 (0.2)
強迫観念	3 (0.2)
自尊心低下	3 (0.2)
社会逃避行動	3 (0.2)
異常行動 NOS	2 (0.2)
死別反応	2 (0.2)
興味の減少	2 (0.2)
離人症	2 (0.2)
現実感消失	2 (0.2)
失見当識	2 (0.2)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
解離性障害 NOS	2 (0.2)
多幸気分	2 (0.2)
絶望感	2 (0.2)
自己否定気分	2 (0.2)
幻聴	2 (0.2)
気力低下	2 (0.2)
病的思考	2 (0.2)
パニック反応	2 (0.2)
広場恐怖症	1 (0.1)
快感消失	1 (0.1)
精神緩慢	1 (0.1)
強迫行為	1 (0.1)
転換性障害	1 (0.1)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.1)
転導性	1 (0.1)
気分変調性障害	1 (0.1)
高揚状態	1 (0.1)
罪責感	1 (0.1)
フラッシュバック	1 (0.1)
全般性不安障害	1 (0.1)
幻覚 NOS	1 (0.1)
幻視	1 (0.1)
演技性人格障害	1 (0.1)
敵意	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)
故意の自傷行為	1 (0.1)
自発発語の減少	1 (0.1)
大うつ病 NOS	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)
広場恐怖を伴うパニック障害	1 (0.1)
妄想症	1 (0.1)
被害妄想	1 (0.1)
早漏	1 (0.1)
談話促迫	1 (0.1)
睡眠時遊行症	1 (0.1)
身体化障害	1 (0.1)
チック	1 (0.1)
腎および尿路障害	
(小計)	108 (8.4)
多尿	26 (2.0)
頻尿	25 (2.0)
排尿困難	23 (1.8)
尿閉	14 (1.1)
排尿困難	7 (0.5)
夜間頻尿	4 (0.3)
尿失禁	4 (0.3)
尿路障害 NOS	3 (0.2)
尿変色	3 (0.2)
膀胱しぶり	3 (0.2)
腎結石 NOS	2 (0.2)
失禁 NOS	2 (0.2)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
乏尿	2 (0.2)
腎仙痛	2 (0.2)
膀胱脱	1 (0.1)
遺尿	1 (0.1)
血尿	1 (0.1)
排尿異常	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
膿尿	1 (0.1)
腎障害 NOS	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.1)
尿道痙攣	1 (0.1)
尿道狭窄 NOS	1 (0.1)
排尿躊躇	1 (0.1)
尿検査異常 NOS	1 (0.1)
悪臭尿	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	
(小計)	155 (12.1)
射精不能	34 (2.7)
勃起不全 NOS	32 (2.5)
射精障害 NOS	16 (1.3)
月経過多	12 (0.9)
月経困難症	11 (0.9)
性機能不全 NOS	11 (0.9)
乳汁漏出症	7 (0.5)
月経障害 NOS	7 (0.5)
オルガスム異常	7 (0.5)
無月経 NOS	6 (0.5)
乳房痛	6 (0.5)
機能性子宮出血	6 (0.5)
不規則月経	3 (0.2)
卵巣嚢胞	3 (0.2)
腟分泌物	3 (0.2)
性交困難 NOS	2 (0.2)
前立腺障害 NOS	2 (0.2)
乳房分泌	1 (0.1)
乳房圧痛	1 (0.1)
子宮内膜増殖症	1 (0.1)
性器浮腫 NOS	1 (0.1)
外性器痛	1 (0.1)
乳腺炎	1 (0.1)
骨盤痛 NOS	1 (0.1)
陰茎障害 NOS	1 (0.1)
頻発月経	1 (0.1)
早発閉経	1 (0.1)
月経前症候群	1 (0.1)
持続勃起症	1 (0.1)
逆行性射精症	1 (0.1)
精巣痛	1 (0.1)
子宮頚管障害 NOS	1 (0.1)
子宮痛	1 (0.1)
腟出血	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279) 症例数 (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
(小計)	124 (9.7)
咳嗽	30 (2.3)
あくび	23 (1.8)
呼吸困難 NOS	22 (1.7)
鼻炎 NOS	17 (1.3)
アレルギー性鼻炎 NOS	9 (0.7)
鼻閉	8 (0.6)
鼻漏	7 (0.5)
副鼻腔うっ血	7 (0.5)
喘息 NOS	6 (0.5)
鼻出血	3 (0.2)
湿性咳嗽	3 (0.2)
咳嗽増悪	2 (0.2)
呼吸障害 NOS	2 (0.2)
胸壁痛	1 (0.1)
慢性閉塞性気道疾患	1 (0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.1)
気管支分泌過多	1 (0.1)
喀血	1 (0.1)
嗄声	1 (0.1)
鼻乾燥	1 (0.1)
鼻閉塞	1 (0.1)
肺うっ血	1 (0.1)
季節性鼻炎	1 (0.1)
くしゃみ	1 (0.1)
いびき	1 (0.1)
喀痰増加	1 (0.1)
咽頭分泌物増加	1 (0.1)
声帯肥厚	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	
(小計)	292 (22.8)
多汗	192 (15.0)
そう痒症 NOS	29 (2.3)
寝汗	24 (1.9)
発疹 NOS	19 (1.5)
脱毛症	9 (0.7)
ざ瘡 NOS	7 (0.5)
冷湿	7 (0.5)
皮膚乾燥	6 (0.5)
挫傷	5 (0.4)
蕁麻疹 NOS	4 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.2)
アトピー性皮膚炎	3 (0.2)
爪の障害 NOS	3 (0.2)
立毛	3 (0.2)
乾癬	3 (0.2)
皮膚変色	3 (0.2)
皮膚異常臭	3 (0.2)
皮膚炎 NOS	2 (0.2)
湿疹 NOS	2 (0.2)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
眼瞼浮腫	2 (0.2)
脂漏	2 (0.2)
皮膚障害 NOS	2 (0.2)
皮下結節	2 (0.2)
接触性皮膚炎	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎 NOS	1 (0.1)
脂漏性湿疹	1 (0.1)
紅斑	1 (0.1)
結節性紅斑	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
毛髪変色	1 (0.1)
毛髪障害 NOS	1 (0.1)
過角化	1 (0.1)
多毛症	1 (0.1)
挫傷発生の増加傾向	1 (0.1)
嵌入爪	1 (0.1)
神経皮膚炎	1 (0.1)
光線過敏性反応 NOS	1 (0.1)
色素沈着障害 NOS	1 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)
膿皮症	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)
小水疱性皮疹	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
脂腺嚢腫	1 (0.1)
皮疹	1 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
皮膚刺激	1 (0.1)
皮膚潰瘍 NOS	1 (0.1)
くも状母斑	1 (0.1)
社会環境	
(小計)	9 (0.7)
閉経	3 (0.2)
家庭内ストレス NOS	2 (0.2)
タバコ乱用	2 (0.2)
禁煙	1 (0.1)
身体的暴行	1 (0.1)
外科および内科処置	
(小計)	38 (3.0)
手術 NOS	11 (0.9)
抜歯 NOS	7 (0.5)
歯科手術 NOS	4 (0.3)
乳房美容外科手術	2 (0.2)
鼻手術 NOS	2 (0.2)
子宮頚部手術 NOS	1 (0.1)
胆嚢切除	1 (0.1)
結腸切除 NOS	1 (0.1)
歯内療法	1 (0.1)
頬部除皺術	1 (0.1)
胃手術 NOS	1 (0.1)
ヘルニア修復 NOS	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-5　有害事象の発現頻度 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 (n=1279)
	症例数 (%)
子宮摘出 NOS	1 (0.1)
関節手術 NOS	1 (0.1)
乳突洞削開	1 (0.1)
卵巣摘除 NOS	1 (0.1)
卵管摘除	1 (0.1)
縫合	1 (0.1)
歯修復	1 (0.1)
卵管結紮	1 (0.1)
血管手術	1 (0.1)
血管障害	
(小計)	146 (11.4)
高血圧 NOS	66 (5.2)
ほてり NOS	18 (1.4)
低血圧 NOS	15 (1.2)
潮紅	13 (1.0)
体位性低血圧	11 (0.9)
血腫 NOS	7 (0.5)
末梢冷感	7 (0.5)
起立性低血圧	4 (0.3)
静脈瘤 NOS	4 (0.3)
血管拡張	4 (0.3)
斑状出血	3 (0.2)
蒼白	3 (0.2)
静脈炎 NOS	3 (0.2)
動静脈瘻	1 (0.1)
拡張期高血圧	1 (0.1)
出血 NOS	1 (0.1)
網状皮斑	1 (0.1)
点状出血	1 (0.1)

(b)　死亡例

本試験において 1 例 (症例番号:102-1208) の死亡例がみられた. その詳細を表 2.7.6.6.3-6 に示す.

偶発的な事故であり，列車に接触し心停止を起こしたことによる死亡であった．患者はこの事故の前日にデュロキセチンの投与が開始されていた.

表 2.7.6.6.3-6　重篤有害事象 (死亡)

症例番号	年齢/性別	SAE 発現に至るまでの治験薬投与期間	事象名	程度	因果関係	SAE 事由
102-1208	44/男	1 日	事故 NOS	高度	無	死亡
			心停止	高度	無	

(c) その他の重篤な有害事象

本試験で発現した重篤な有害事象 (死亡例を含む) は 64 例 81 件みられた. 発現した重篤有害事象の種類と頻度について表 2.7.6.6.3-7 に示す.

2 例以上にみられた事象は自殺念慮，自殺企図，事故，股関節部骨折，狭心症，不安，胆石症，錯乱，うつ病の増悪，うつ病，躁病及び非偶発的過量投与であった．重篤な有害事象の発現や特徴に明確な傾向はみられなかった．デュロキセチン投与約 40 日後位に 4～10 例の症例が重篤な有害事象を発現した. 発現に明確な減少や増加傾向はみられなかった. それぞれの事象が少数ずつ発現しているため，重篤な有害事象の特徴を考察することは困難であった．したがって，本試験において，デュロキセチンの長期投与により，重篤な有害事象が増加するリスク，又は特徴的な事象が発現するリスクを示すようなことは示唆されなかった.

表 2.7.6.6.3-7　重篤有害事象の一覧

	デュロキセチン群 n=1279
	症例数 (%)
重篤有害事象発現例数	64 (5.0)
自殺念慮	7 (0.5)
自殺企図	7 (0.5)
事故 NOS	3 (0.2)
股関節部骨折	3 (0.2)
狭心症	2 (0.2)
不安 NEC	2 (0.2)
胆石症	2 (0.2)
錯乱	2 (0.2)
うつ病の増悪	2 (0.2)
うつ病 NOS	2 (0.2)
躁病	2 (0.2)
非偶発的過量投与	2 (0.2)
腹痛 NOS	1 (0.1)
異常行動 NOS	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
急性ストレス反応	1 (0.1)
激越	1 (0.1)
アルコール中毒	1 (0.1)
怒り	1 (0.1)
基底細胞癌	1 (0.1)
心停止	1 (0.1)
脳血管障害 NOS	1 (0.1)
子宮頚部手術 NOS	1 (0.1)
胸痛	1 (0.1)
慢性閉塞性気道疾患	1 (0.1)
結腸切除 NOS	1 (0.1)
結腸癌 NOS	1 (0.1)
妊娠合併症 NOS	1 (0.1)
転換性障害	1 (0.1)
冠状動脈粥状硬化症	1 (0.1)
認知症 NOS	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-7　重篤有害事象の一覧 (続き)

	デュロキセチン群 n=1279
	症例数 (%)
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	1 (0.1)
心電図異常 NOS	1 (0.1)
子宮内膜増殖症	1 (0.1)
骨盤骨折 NOS	1 (0.1)
胃炎 NOS	1 (0.1)
過敏症 NOS	1 (0.1)
高血圧 NOS	1 (0.1)
軽躁	1 (0.1)
不眠症	1 (0.1)
腹腔内出血 NOS	1 (0.1)
下肢骨折 NOS	1 (0.1)
肺扁平上皮癌，病期不明	1 (0.1)
皮膚悪性黒色腫，病期不明	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
心筋虚血	1 (0.1)
卵巣摘除 NOS	1 (0.1)
卵巣嚢胞	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
腎盂腎炎 NOS	1 (0.1)
卵管摘除	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス	1 (0.1)
血小板減少症	1 (0.1)
上肢骨折 NOS	1 (0.1)
子宮類線維症	1 (0.1)
腟出血	1 (0.1)

(d)　試験中止の原因となった有害事象

第 2 期 (治療期) において，有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 218 例 (17.0%) であった．詳細を表 2.7.6.6.3-8 に示す．

解析対象例に対して 0.5%以上の頻度で発現した有害事象は，悪心，傾眠，嘔吐，軽躁，妊娠，浮動性めまい，不眠症及び高血圧であった．ほとんどの事象は試験の開始初期に発現したものであった．

表 2.7.6.6.3-8　試験中止の原因となった有害事象一覧 (第 2 期)

	デュロキセチン群 n=1279
	症例数 (%)
有害事象中止例数	218 (17.0)
悪心	19 (1.5)
傾眠	18 (1.4)
嘔吐 NOS	12 (0.9)
軽躁	10 (0.8)
妊娠 NOS	10 (0.8)

表 2.7.6.6.3-8　試験中止の原因となった有害事象一覧 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 n=1279
	症例数 (%)
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	8 (0.6)
不眠症	8 (0.6)
高血圧 NOS	7 (0.5)
不安 NEC	5 (0.4)
下痢 NOS	5 (0.4)
自殺企図	5 (0.4)
激越	4 (0.3)
頭痛 NOS	4 (0.3)
神経過敏	4 (0.3)
上腹部痛	3 (0.2)
無力症	3 (0.2)
便秘	3 (0.2)
勃起不全 NOS	3 (0.2)
胃炎 NOS	3 (0.2)
過敏症 NOS	3 (0.2)
オルガスム異常	3 (0.2)
自殺念慮	3 (0.2)
狭心症	2 (0.2)
胸痛	2 (0.2)
排尿困難	2 (0.2)
疲労	2 (0.2)
躁病	2 (0.2)
非偶発的過量投与	2 (0.2)
強迫性障害	2 (0.2)
発疹 NOS	2 (0.2)
悪寒	2 (0.2)
鎮静	2 (0.2)
性機能不全 NOS	2 (0.2)
振戦	2 (0.2)
事故 NOS	1 (0.1)
調節障害	1 (0.1)
ざ瘡 NOS	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
アルコール中毒	1 (0.1)
怒り	1 (0.1)
食欲不振	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
脳血管障害 NOS	1 (0.1)
慢性閉塞性気道疾患	1 (0.1)
痙攣 NOS	1 (0.1)
協調運動異常 NOS	1 (0.1)
衰弱	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)
消化不良	1 (0.1)
心電図異常 NOS	1 (0.1)
心電図 T 波逆転	1 (0.1)

表 2.7.6.6.3-8　試験中止の原因となった有害事象一覧 (第 2 期)　(続き)

	デュロキセチン群 n=1279
	症例数 (%)
高揚状態	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
便失禁	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
C 型肝炎	1 (0.1)
演技性人格障害	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)
聴力低下	1 (0.1)
低血圧 NOS	1 (0.1)
感染 NOS	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)
リビドー減退	1 (0.1)
肝機能検査 NOS 異常	1 (0.1)
大うつ病 NOS	1 (0.1)
月経過多	1 (0.1)
中期不眠症	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
心筋虚血	1 (0.1)
早漏	1 (0.1)
乾癬	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)
皮膚障害 NOS	1 (0.1)
社会逃避行動	1 (0.1)
皮下結節	1 (0.1)
多汗	1 (0.1)
頻脈 NOS	1 (0.1)
血小板減少症	1 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)

－ 臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査 －

(e)　バイタルサイン

第 2 期 (治療期) における, ベースラインから最終観察時までの各バイタルサインの平均変化量を表 2.7.6.6.3-9 に示す.

血圧に関しては有意な変化はみられなかった．有意な変化がみられたのは，立位と仰臥位の心拍数の上昇及び体重の増加であった (立位心拍数 : $p<0.001$, 仰臥位心拍数 : $p<0.001$, 体重 : $p<0.001$)．しかし，これらの変化の程度は，別途定義した臨床的に問題となる恐れのある変化 (収縮期血圧 : 90 mm Hg 以下かつ 20 mm Hg 以上の低下，180 mm Hg 以上かつ 20 mm Hg 以上の上昇，拡張期血圧 : 50 mm Hg 以下かつ 15 mm Hg 以上の低下，105 mm Hg 以上かつ 15 mm Hg 以上の上昇，心拍数 : 50 bpm 以下かつ 15bpm 以上の低下，120 bpm 以

上かつ 15 bpm 以上の増加，体重：10 kg 以上の低下，10 kg 以上の増加) を呈した例数が少数であることから臨床的に問題となるものではなかった.

解析対象 1279 例中 79 例が収縮期又は拡張期における持続的高血圧 (仰臥時収縮期血圧が 140 mm Hg 以上であり，かつベースラインより 10 mm Hg 以上の上昇が 3 回の連続する来院時にみられた場合，若しくは仰臥時拡張期血圧が 90 mm Hg 以上であり，かつベースラインより 10 mm Hg 以上の上昇が 3 回の連続する来院時にみられた場合) の定義を満たしていた. そのうち 39 例は投与を継続中にベースラインのレベルに戻るか又はそれより低下した．なお，拡張期における持続的高血圧の定義を満たした症例は 42 例であった.

表 2.7.6.6.3-9　各バイタルサインの平均変化量 (第 2 期)

	項目		拡張期血圧 (立位時)	拡張期血圧 (仰臥時)	心拍数 (立位時)	心拍数 (仰臥時)	収縮期血圧 (立位時)	収縮期血圧 (仰臥時)	体重
ベースライン	評価例数		1279	1279	1279	1279	1279	1279	1279
	平均値		78.1	76.9	77.5	73.8	119.4	119.4	70.2
	標準偏差		10.2	10.1	9.7	9.2	15.3	15.0	17.4
最終時点	評価例数		1222	1222	1222	1222	1222	1222	1222
	平均値		78.3	77.0	79.0	75.6	119.6	119.6	71.3
	標準偏差		10.7	10.5	10.3	9.5	15.2	15.3	17.4
変化量	平均値		0.17	0.04	1.42	1.77	0.17	0.27	1.12
	標準偏差		10.69	10.98	11.56	10.50	14.11	14.04	4.51
	t 値		0.54	0.13	4.30	5.89	0.43	0.67	8.70
	自由度		1221	1221	1221	1221	1221	1221	1221
	95% CI	下限	-0.43	-0.58	0.77	1.18	-0.62	-0.52	0.87
		上限	0.77	0.66	2.07	2.36	0.97	1.06	1.38
	p 値		0.587	0.898	<0.001	<0.001	0.666	0.503	<0.001

(f)　臨床検査・生理学的検査

第 2 期 (治療期) における各臨床試験項目のベースラインから最終観察時までの平均変化量について有意な上昇又は増加がみられた項目は, ALP 値 (p<0.001), AST 値 (p=0.005), 総ビリルビン値 (p=0.004)，カルシウム値 (p<0.001)，コレステロール値 (p<0.001)，BUN 値 (p=0.015)，クレアチニン値 (p<0.001)，血糖値 (p<0.001)，無機リン (p<0.001)，好塩基球 (p<0.001)，好酸球 (p<0.001)，MCHC 値 (p=0.010)及び血小板数 (p<0.001)であった．一方，有意な減少がみられた項目は，総タンパク (p<0.001)，桿状核球数 (p=0.004)，ヘマトクリット値 (p<0.001)，ヘモグロビン (p<0.001)，リンパ球 (p=0.008)，MCV 値 (p=0.005)，多核球 (p=0.009)，白血球数 (p=0.005)，赤血球数 (p<0.001)であった．しかし，これらの変化の程度は臨床的に問題となるものではなかった.

次に, 第 2 期 (治療期) において発現した臨床検査値異常の一覧を表 2.7.6.6.3-10 に示す.

2%以上の頻度で異常高値を示した項目は，ALP 値，ALT 値，AST 値，桿状核球数，BUN 値，カルシウム値，コレステロール値，CPK 値，好酸球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン，MCH 値，MCHC 値，単球数，無機リン値，多核球数，総タンパク値及び白血球数であった．2%以上の頻度で異常低値を示した項目は，アルブミン値，BUN 値，カルシウム

値，コレステロール値，リンパ球数，MCHC 値，血糖値，無機リン値，総ビリルビン値，総タンパク値，尿比重及び尿酸値であった．2%以上の頻度で臨床検査値異常を示した項目は，尿ケトン及び尿タンパクであった．

表 2.7.6.6.3-10　臨床検査値異常の一覧 (第 2 期)

検査項目	異常	デュロキセチン群		
		評価症例数	異常値発現例数	(%)
アルブミン	LOW	1142	133	(11.6)
	HIGH	1178	9	(0.8)
ALP 値	LOW	1175	12	(1.0)
	HIGH	1171	26	(2.2)
ALT 値	LOW	1180	5	(0.4)
	HIGH	1170	47	(4.0)
AST 値	LOW	1176	9	(0.8)
	HIGH	1171	41	(3.5)
桿状核球	LOW	788	0	(0.0)
	HIGH	769	24	(3.1)
好塩基球	LOW	890	0	(0.0)
	HIGH	883	13	(1.5)
BUN	LOW	1171	35	(3.0)
	HIGH	1174	59	(5.0)
カルシウム	LOW	1146	103	(9.0)
	HIGH	1163	71	(6.1)
コレステロール	LOW	1152	57	(4.9)
	HIGH	1177	29	(2.5)
CK-MB	LOW	1	0	(0.0)
CK-MB (相対値)	LOW	1	0	(0.0)
	HIGH	1	0	(0.0)
CPK	LOW	1181	4	(0.3)
	HIGH	1173	80	(6.8)
クレチニン	LOW	1176	12	(1.0)
	HIGH	1175	10	(0.9)
好酸球	LOW	968	0	(0.0)
	HIGH	947	25	(2.6)
GGT	LOW	1180	13	(1.1)
	HIGH	1178	11	(0.9)
ヘマトクリット	LOW	1139	16	(1.4)
	HIGH	1130	28	(2.5)
ヘモグロビン	LOW	1132	15	(1.3)
	HIGH	1118	32	(2.9)
リンパ球	LOW	1147	25	(2.2)
	HIGH	1140	12	(1.1)
尿沈渣異常	ABNM	1	0	(0.0)
尿沈渣，赤血球	ABNM	4	0	(0.0)
尿沈渣，白血球	ABNM	3	0	(0.0)
MCH	LOW	1130	12	(1.1)
	HIGH	1126	35	(3.1)
MCHC	LOW	1127	25	(2.2)
	HIGH	1133	48	(4.2)
MCV	LOW	1131	8	(0.7)
	HIGH	1135	12	(1.1)
単球	LOW	1113	0	(0.0)
	HIGH	1092	33	(3.0)
血糖	LOW	1117	182	(16.3)
	HIGH	1170	17	(1.5)
無機リン	LOW	1160	54	(4.7)
	HIGH	1173	87	(7.4)
血小板	LOW	1120	10	(0.9)
	HIGH	1137	8	(0.7)
多核球	LOW	1147	13	(1.1)
	HIGH	1134	39	(3.4)
赤血球	LOW	1146	15	(1.3)
	HIGH	1142	9	(0.8)
総ビリルビン	LOW	1027	295	(28.7)
	HIGH	1169	15	(1.3)

表 2.7.6.6.3-10　臨床検査値異常の一覧 (第 2 期)　(続き)

検査項目	異常	デュロキセチン群		
		評価症例数	異常値発現例数	(%)
総タンパク	LOW	1137	139	(12.2)
	HIGH	1149	56	(4.9)
尿ケトン	ABNM	18	1	(5.6)
尿素窒素	ABNM	17	0	(0.0)
尿タンパク	ABNM	18	2	(11.1)
尿比重	LOW	16	1	(6.3)
	HIGH	18	0	(0.0)
尿酸	LOW	1172	28	(2.4)
	HIGH	1177	13	(1.1)
白血球	LOW	1150	9	(0.8)
	HIGH	1141	27	(2.4)

(g)　心電図

第 2 期 (治療期) において，心電図異常を示した症例は評価対象 760 例中 118 例 (15.5%) であった.

QT 間隔の評価を一部の実施施設 (3 施設) の症例 126 例を対象に行った．その結果，ベースラインから最終時点までの QTcF の平均変化量 (0.52 msec) は有意な変化ではなかった.

本試験全体を通じて，臨床的に問題となる恐れのある QTcF 間隔異常 (男性：投与後 30 msec 以上の延長かつ 450 msec，女性：投与後 30 msec 以上の延長かつ 470 msec) の発現率は評価対象 114 例中 2 例 (1.8%) であった.

(4)　有効性

(A)　副次的評価項目

(a)　HAM-D17　反応率及び寛解率

HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が 7 以下であった症例の全体に占める割合) を検討した.

反応率は 79% (917/1160 例)，寛解率は 69% (805/1160 例)といずれにおいても高い率を示し，明らかな効果を示した.

(b)　HAM-D17 合計評点

HAM-D17 合計評点について，ベースラインから最終時点までの平均変化量を表 2.7.6.6.3-11 に示す.

その平均変化量には有意な差 ($p<0.001$) がみられ改善効果を示した．しかし，本結果は時間経過効果，プラセボ効果及びデュロキセチンの効果が混合されたものであるため，解釈には注意を要する.

表 2.7.6.6.3-11　HAM-D17 合計評点の平均変化量

	ベースライン	Visit 7	Visit 13	Visit 18	最終時点
評価例数	1278	1003	701	568	1161
平均値	22.46	8.67	5.03	4.08	8.20
標準偏差	5.42	6.27	5.25	4.67	8.31
変化量	---	-13.85	-17.25	-18.43	-14.20

2.7.6.6.3.3 結論

デュロキセチンの 52 週間にわたる長期投与は，40～60 mg 1 日 2 回投与において安全で十分な忍容性を有するものと考えられた. 本試験は DSM-IV 診断による 18 歳以上の大うつ病患者への長期投与に対し，デュロキセチンは安全である事が示唆された.

2.7.6.7 その他の臨床試験

2.7.6.7.1 後期第 2 相試験 (イミプラミン対照試験)

添付資料 5.3.5.4-01

2.7.6.7.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.1-1 に示す.

表 2.7.6.7.1-1　後期第 2 相試験 (イミプラミン対照試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]05A2023
目　　的	うつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性をイミプラミンを対照として比較検討し，至適用量を決定することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1.対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-III-R 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病・単一エピソード ② 大うつ病・反復性 ③ 双極性障害・うつ病性 投与前の HAM-D の項目 No.1～17 の合計点が 17 点以上とした. 2.選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 (原則として本剤投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：原則として初発あるいは今回発症後未治療の患者 3.除外基準： ① 精神分裂病及びてんかんを有する患者 ② 器質的脳障害によるうつ状態の患者 ③ 自殺傾向の著しい患者 ④ 緑内障のある患者 ⑤ 甲状腺機能低下症等の重篤なホルモン代謝異常のある患者 ⑥ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，もしくはアレルギー性疾患の既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬を治験薬投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ 本試験開始前にリチウム薬を服用していた患者 ⑪ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑫ その他，治験担当医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：デュロキセチン (DLX) 群 100 例 イミプラミン (IM) 群 100 例 合計 200 例 実施例数：デュロキセチン群 89 例，イミプラミン群 88 例 合計 177 例
症例数の 設定根拠	本試験の目標症例数設定については，デュロキセチンの改善率 (最終全般改善度で中等度改善以上の率) を 65%，イミプラミンの改善率を 50%，有意水準を 0.05 及び検出率を 0.8 と想定した．Hamilton のうつ病評価尺度 (HAM-D) 評点を評価指標として，7 時点の推移データに反復測定値の分散分析を適用し，有意水準を 0.05，検出率 0.8 で処理効果を検出するのに必要な症例数を算出した．各観測時点の HAM-D の分散・共分散も前期第 2 相試験の成績から計算した値を用いた結果，イミプラミン群の HAM-D 評点の平均値が初期でのみ等しく 2 時点目以降で 3 点の差が付くとしたときに，処理効果を検出するのに必要な例数は 83 例であった．また，初期で等しく，2 時点目から 4 時点目での差が 2 点，5 時点目以降の差が 4 点とした場合に処理効果の検出に必要な例数は 100 例であった．更に，前と後の観測値だけを用いて交互作用を検出する場合には，後の観測値に 4 点の差があるとき，検出するための症例数は約 80 例となった.

表 2.7.6.7.1-1　後期第 2 相試験 (イミプラミン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
使 用 薬 剤	被験薬：デュロキセチンとして 10 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤 対照薬：イミプラミン 25 mg を含有する錠剤
用 法・用 量	1.投与方法：1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与 (ただし，朝食後にデュロキセチン群には被験薬を，就寝前は対照薬のプラセボを投与) 2.投与量：デュロキセチン群 1 日 10～30 mg，イミプラミン群 1 日 50～150 mg (分 2) 3.使用薬剤：開始時は処方 A (本剤 10 mg 投与) を使用した．増量する場合は処方 B (本剤 20 mg 投与)，処方 C (本剤 30 mg 投与) の順に使用した． 4.処方内容： 朝食後　就寝前 処方 A： デュロキセチン群　■○　○　■；デュロキセチン 10 mg カプセル イミプラミン群　□●　●　□；デュロキセチンプラセボカプセル 処方 B： デュロキセチン群　■■ ○○　○○　●；イミプラミン 25 mg 錠 イミプラミン群　□□ ●●　●●　○；イミプラミンプラセボ錠 処方 C： デュロキセチン群　■■■ ○○○　○○○ イミプラミン群　□□□ ●●●　●●●
投 与 期 間	6 週間
併用薬・併用療法	1.併用禁止薬 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤の併用を禁止した． ① 精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗不安薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等) ② 抗コリン作用を有する薬剤 ③ 降圧剤 (降圧利尿剤，ACE 阻害剤は除く) ④ 抗不整脈剤 ⑤ セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (バルビツレート，MAO 阻害薬等) ⑥ トリプトファン ⑦ 他の治験薬 2.併用禁止療法 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した． ① 電気けいれん療法 ② 高照度光療法 ③ 認知療法 3.併用可能薬 やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で下記の薬剤の併用は可とした． ① ビタミン剤 ② 感冒薬 (抗コリン作用を有する薬剤は除く) ③ 胃腸薬 (抗コリン作用を有する鎮けい剤，抗潰瘍剤は除く) ④ 睡眠薬 (短時間作用型－フルニトラゼパム，ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン)
検査・観察項目	背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍数，体重，心電図

表 2.7.6.7.1-1　後期第 2 相試験 (イミプラミン対照試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期
観察項目</th><th>投与開始前</th><th colspan="5">投与中</th><th>投与終了時
6 週後
(又は投与中止時)</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>1 週後</th><th>2 週後</th><th>3 週後</th><th>4 週後</th><th>5 週後</th><th></th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/副作用</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td colspan="3">●a)</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数/体重</td><td>●</td><td></td><td colspan="3">●a)</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
a) : 原則として 3 週後としたが，実施困難な場合，2 週後又は 4 週後に実施
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>
1.有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した.
・全般重症度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常, 軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した.
・全般改善度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) より判定した.
・最終全般改善度
投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した.
2.安全性
・概括安全度
投与終了時 (又は中止時) に治験薬に起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動などを勘案して，以下により判定した.
1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし)
2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった)
3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，処置により投与継続可能であった)
4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため，投与中止あるいは中止すべきであった)
5.判定不能
・副作用
観察された自他覚症状及び検査値異常変動は以下の 1～5 により, 治験薬との因果関係を判定した．判定のうち 5 以外を治験薬による副作用とした.
1.明らかに関連性あり　2.関連性が高い　3.関連性が有り得る
4.おそらく関連性なし　5.関連性なし
3.有用度
最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用, かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した.
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.1-1　後期第 2 相試験 (イミプラミン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
	4.効果発現時期 投与開始時を起点とし，担当医師の判断で中等度以上の改善が認められたと思われる日を効果発現時期とした.
検定・解析方法	・最終全般改善度，概括安全度，有用度の薬剤群間の比較には，Wilcoxon 順位和検定あるいは Fisher の直接確率計算法を適用した. ・最終全般改善度の改善率 (著明改善又は改善と判定された割合) を指標として，デュロキセチンのイミプラミンに対する臨床的同等性の検定 (非劣性の検定) を実施した．このとき，非劣性マージンを 10%として，有意水準は片側 0.05 とした. ・薬剤ごとの週別全般改善度と 1 日投与量との用量反応関係の評価には，漸増用量方式に配慮して Chuang (1987) の方法を適用した．すなわち，1 日投与量ごとに累積改善率 (それ以下の用量で「改善」以上と判定される症例の割合) のノンパラメトリック推定値を算出し，その推定値を応答変数，1 日投与量を説明変数とするロジスティックモデルをあてはめ，用量反応関係の有無及び各用量における累積改善率の 95%信頼区間を求める. 検定の有意水準は 0.05 とした.
治験総括医師	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 合計 52 施設
治 験 期 間	19[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 19[redacted] 年 [redacted] 月

〔対照薬の選定理由〕

イミプラミンは，現在市販されている三環系抗うつ薬の中でうつ病の治療薬として広く汎用されている標準的な抗うつ薬である．また，新しい抗うつ薬の臨床用量を推定する時の基準薬として最も多く使用されており，評価が確立されていることから本試験でも対照薬として選定した.

〔用量の設定根拠〕

① 対照薬 (イミプラミン)

承認用量は 25～200 mg/日であるが，一般的な常用量は 30～150 mg/日とされており，これまでにイミプラミンが比較試験に用いられている用量は 50～200 mg/日であった. 今回の試験は用量設定試験であり，原則として初発例を対象とすること，また副作用による中止・脱落症例を少なくすることを考慮し，初期用量はイミプラミンの承認初期用量 25～75 mg/日の 75 mg/日より低用量の 50 mg/日として，50～150 mg/日に設定した.

② 被験薬 (デュロキセチン)

精神科領域における前期第 2 相試験 [添付資料番号 : 5.3.5.4-04] は，10 mg/日を初期用量とし，最高用量 30 mg/日として臨床試験を実施した．その結果，1 日 10～30 mg の用量幅で既存の抗うつ薬と同程度の有効性を示し，安全性についても従来の抗うつ薬で報告されている種類の副作用 (消化器症状など) が認められるのみで, 用量を上げることによって特に問題となる副作用は認められなかった.

以上より，前期第 2 相試験で設定した用量域 (10～30 mg/日) と同用量に設定した.

2.7.6.7.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験に登録された症例は 177 例であったが, そのうちの 1 例 (デュロキセチン群) は治験薬管理の院内規定において不遵守があったこと，及び治験担当医師以外の医師によって実施されたことより，治験外の症例として取り扱うこととなった．その結果，集積症例は 176 例となった．集積症例における症例の構成を図 2.7.6.7.1-1 に示す.

治験実施例数 176 例のうち 1 例は治験薬を全く服用していなかったことが判明したためすべての解析から除外し，175 例 (デュロキセチン群 88 例，イミプラミン群 87 例) を解析対象例とした．有効性解析対象 (PPS) は 149 例，安全性解析対象は 162 例であった．表 2.7.6.7.1-2 に解析から除外された症例の除外理由を示す．有効性解析対象からの除外率はデュロキセチン群 8.0% (7/88 例), イミプラミン群 21.8% (19/87 例) で, イミプラミン群に除外例が多かった (直接確率計算 p=0.0110). その原因は服薬期間が 1 週間未満の症例がイミプラミン群に多かったためであり，その理由はほとんどが副作用又は症状の悪化のためであった.

なお，実施例数は目標症例数 (1 群 100 例) に達しなかったが，予定した治験実施期間終了時点までに実施された症例数で想定した水準の精度で解析が可能であると考えられたので，その時点で治験を終了した.

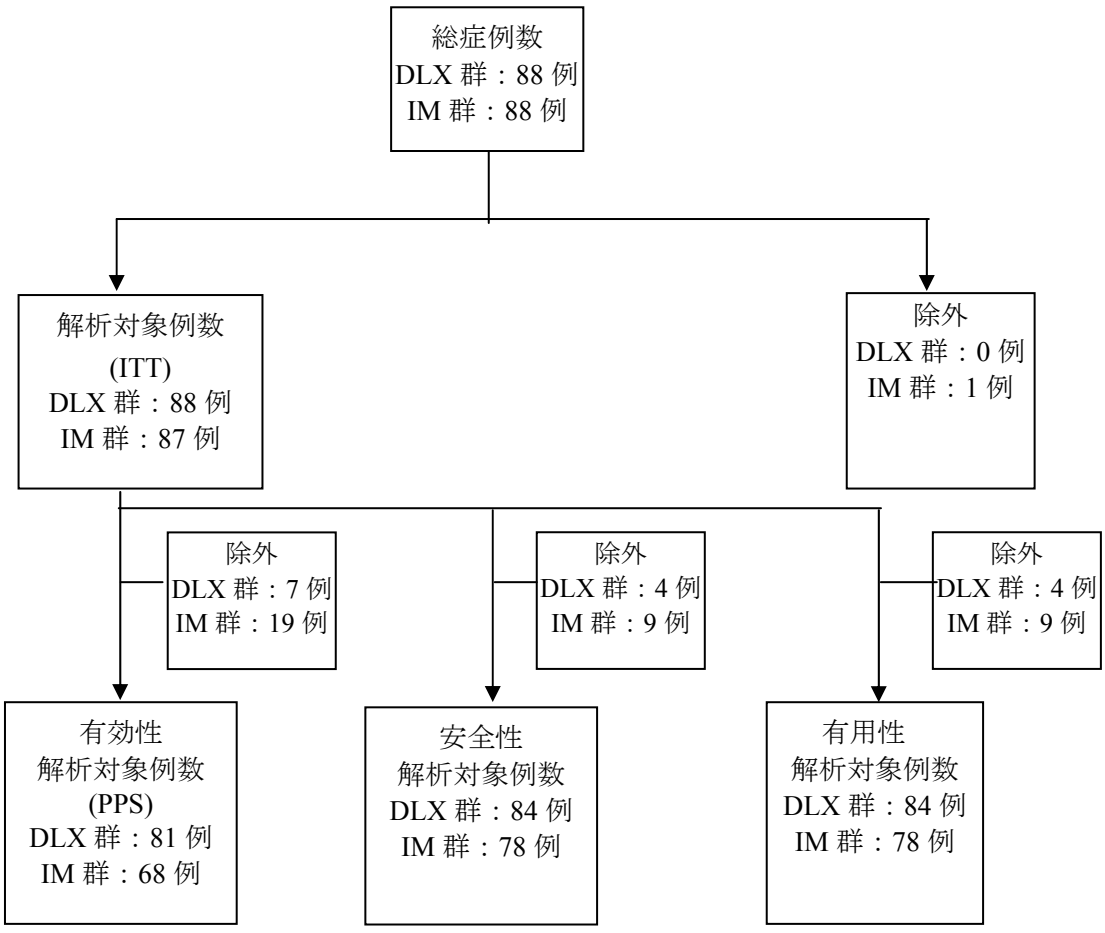


図 2.7.6.7.1-1 症例の構成

表 2.7.6.7.1-2　解析対象からの除外症例の内訳

逸脱の分類		例数		採否 a)		
	逸脱の内容	DLX 群	IM 群	有効性	安全性	有用性
服薬違反	服薬なし	0	1	×	×	×
	服薬遵守違反	0	1	×	○	○
観察違反	初診後来院なし (副作用なし)	3	4	×	×	×
	初診後来院なし (追跡調査で副作用ありと判明)	0	2	×	○	○
	服薬 1 週間未満 (副作用あり)	3	7	×	○	○
	服薬 1 週間未満 (副作用なし)	1	3	×	×	×
	服薬 1 週間未満 (症状悪化)	0	1	×	×	○
	観察時期のずれ	0	1	○	×	×
選択基準違反	対象外疾患 (気分変調症)	0	1	×	○	×
不採用例の合計			DLX 群	7	4	4
			IM 群	20	10	10

a) ○：採用，×：不採用

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.1-3 に示す.

未完了例はデュロキセチン群では 44 例 57 件で，その主な理由は「来院せず」が 15 件,「患者・保護者からの申し入れ」が 14 件,「症状悪化」が 7 件,「症状不変」及び「副作用の発現」が 6 件であった．一方，イミプラミン群では 49 例 67 件で，その主な理由は「患者・保護者からの申し入れ」が 18 件,「副作用の発現」が 14 件,「来院せず」が 11 件,「症状悪化」が 8 件,「終了 全快」が 5 件であった.

表 2.7.6.7.1-3　未完了例の内訳

	DLX 群	IM 群
症例数 (件数)	44 例 (57 件)	49 例 (67 件)
中止・脱落理由		
来院せず	15	11
患者・保護者からの申し入れ	14	18
終了　全快	2	5
終了　軽快	2	3
症状不変	6	4
症状悪化	7	8
新たな疾患の併発	1	0
症状の躁転	1	0
副作用の発現	6	14
自殺	0	1
その他	3	3

(2) 患者背景

解析対象 175 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.1-4 に示す.

これら背景因子の構成比率は薬剤群間で不均衡はなかった．また，これら以外の背景因子の構成比率についても同様であった.

表 2.7.6.7.1-4 背景因子の分布 (解析対象例)

項　目	カテゴリ	DLX 群	IM 群	カイ二乗検定
性	男性	45	42	$\chi^2 = 0.052$
	女性	43	45	ρ= 0.820
年齢 (歳)	20 未満	0	1	$\chi^2 = 2.417$
	20 – 29	19	15	ρ= 0.878
	30 – 39	15	16	
	40 – 49	21	23	
	50 – 59	22	18	
	60 – 69	9	12	
	70 以上	2	2	
身体的既往	なし	50	56	$\chi^2 = 1.863$
	あり	37	31	ρ= 0.394
	不明	1	0	
精神的既往	なし	62	63	$\chi^2 = 0.014$
	あり	26	24	ρ= 0.905
病型分類	大うつ病･単一エピソード	42	50	$\chi^2 = 5.005$
(DSM-III-R)	大うつ病・反復性	43	30	ρ= 0.171
	双極性障害・うつ病性	3	6	
	気分変調症	0	1	
HAM-D17	19 以下	12	17	$\chi^2 = 1.583$
	20～24	33	31	ρ= 0.663
	25～29	21	22	
	30 以上	22	17	
前治療薬	なし	55	45	$\chi^2 = 1.658$
	あり	33	42	ρ= 0.198

(3) 有効性

(A) 最終全般改善度

PPS 及び ITT における最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.1-5 に示す.

最終全般改善度の分布及び改善率は PPS，ITT ともに薬剤群間に有意差は認められなかった．PPS における改善率はデュロキセチン群 60.5% (49/81 例)，イミプラミン群 60.3% (41/68 例) であった.

非劣性検定結果は PPS ではイミプラミン群に対する非劣性は確認できなかった (Pn=0.1006) が，ITT ではイミプラミン群に対する非劣性を確認することができた (Pn=0.007).

有効性評価対象除外率及び除外理由を表 2.7.6.7.1-6 に示す．PPS と ITT の両解析結果の違いについて検討したところ，早期に中止・脱落したために PPS から除外された割合が両薬剤間で不均衡となり，除外率に有意差 (Pe=0.0110) が生じたことが影響したものと考えられた.

試験開始早期に PPS から除外された症例はデュロキセチン群 7 例, イミプラミン群 19 例でイミプラミン群に多く，除外理由は初診以後来院せず，服薬 1 週間未満，観察遵守違反，対象外疾患であった．そのうち，服薬期間が 1 週間未満で除外した症例の中止理由の内訳を表 2.7.6.7.1-7 に示す．内訳は，副作用発現のため，患者／保護者からの申し入れ，症状不変/悪化，自殺であり，副作用及び症状不変/悪化が主たる原因であった．この点を考慮すると，これら PPS からの除外例を含んだ ITT 解析結果が実地臨床における有効性反応をよりよく反映していると考えられた．

表 2.7.6.7.1-5　最終全般改善度

	PPS			ITT		
判定	DLX 群	IM 群	検定 b)	DLX 群	IM 群	検定 b)
著明改善	22	18	Pw=0.7377	22	18	Pw= 0.738
改善	27	23		27	23	
軽度改善	13	8		13	8	
不変	13	11		13	11	
やや悪化	3	3		3	3	
悪化	3	5		3	5	
重篤に悪化	0	0		0	0	
判定不能	0	0		7	19	
合計	81	68		88	87	
改善率 a)	60.5%	60.3%	Pe=1.0000	55.7%	47.1%	Pe= 0.291
改善率の 95%信頼区間	49.0～71.2%	47.7～72.0%				
改善率の差	+0.2%		Pn=0.1006	+8.6		Pn= 0.007
改善率の差の 90%信頼区間	－13.0～13.4%			－3.9～21.0%		

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合
b) Pw：Wilcoxon 順位和検定，Pe：Fisher の直接確率計算，Pn：非劣性マージンを 10%とする非劣性検定

表 2.7.6.7.1-6　有効性評価対象除外率及び除外理由

	DLX 群	IM 群
有効性評価対象例	81	68
有効性評価不採用例	7	19
除外率 %	8.0	21.8
直接確率	p= 0.0110	
〔除外理由〕		
初診以後来院せず	3	6
服薬 1 週間未満	4	11
観察遵守違反	0	1
対象外疾患	0	1

表 2.7.6.7.1-7　服薬 1 週間未満例の中止理由の内訳

中止理由の内訳	DLX 群	IM 群
副作用発現のため	3	5
患者／保護者からの申し入れ	1	2
症状不変／悪化	0	3
自殺	0	1
合　計	4	11

(B) 週別全般改善度〔用量反応性〕

薬剤群別に，週別全般改善度と 1 日投与量との用量反応関係を評価した．このとき，漸増用量方式に配慮して Chuang (1987) の方法を適用し，用量反応関係の有無及び各用量における累積改善率の 95%信頼区間を求めた．その結果，デュロキセチン群，イミプラミン群ともに，有意な用量反応性が認められた (p 値はいずれも near 0). デュロキセチン群の累積改善率の推定値 (95%信頼区間の下限と上限) は 10 mg で 28.5% (19.7%，39.4%)，20 mg で 51.3% (37.3%，65.0%)，30 mg で 73.5% (59.1%，84.3%) であり，イミプラミン群の累積改善率の推定値は 50 mg で 25.0% (15.9%, 37.0%), 100 mg で 45.6% (32.5%, 59.3%), 150 mg で 67.8% (51.3%, 80.8%) であった.

あてはめたロジスティック・モデルに基づいて，40%，50%，60%の累積改善率を示すのに必要な用量を逆推定して求めたところ, デュロキセチンの用量の推定値 (95%信頼区間の下限と上限) はそれぞれ 15.3 mg (10.8 mg, 19.8 mg), 19.5 mg (14.9 mg, 24.1 mg), 23.7 mg (18.4 mg, 28.9 mg), イミプラミンの用量の推定値はそれぞれ 87.6 mg (61.8 mg, 113.5 mg), 109.6 mg (82.5 mg，136.7 mg)，131.6 mg (100.5 mg，162.6 mg) であった．この結果，これらの累積改善率に対応させたときのデュロキセチン群とイミプラミン群の用量比は，ほぼ 1 : 5 であった.

(C) HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.1-8 に示す.

投与開始時と 6 週後における HAM-D17 の合計評点の平均値は，デュロキセチン群が開始時 26.0，6 週後 7.5，イミプラミン群が開始時 25.1，6 週後 8.0 であり，途中経過も含めて両群ともほぼ同様に減少した.

表 2.7.6.7.1-8 HAM-D 合計評点の推移

週	0 週目		1 週目		2 週目		3 週目		4 週目		5 週目		6 週目	
	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群
週別評価例数	81	68	77	64	65	56	57	46	48	39	40	35	45	36
欠測例数	0	0	4	4	7	6	7	6	9	9	11	10	0	3
HAM-D17 (平均)	26.0	25.1	21.2	21.1	16.9	17.7	14.7	13.8	13.4	11.6	10.8	9.0	7.5	8.0
±S.D.	5.9	6.1	7.6	7.9	8.7	7.9	8.1	8.5	8.8	7.0	8.2	6.7	6.0	6.4
HAM-D21 (平均)	28.4	27.5	23.1	23.0	18.4	19.3	15.9	14.8	14.5	12.4	11.5	9.6	8.1	8.5
±S.D.	7.0	7.4	8.5	8.8	9.4	9.0	8.9	9.2	9.6	7.6	9.0	7.2	6.6	6.7
HAM-D5 (平均)	9.7	9.0	7.7	7.9	6.3	6.8	5.5	5.1	4.8	4.6	3.8	3.4	2.6	3.0
±S.D.	2.4	2.5	3.1	3.1	3.5	3.4	3.3	3.7	3.3	3.4	3.5	3.1	2.6	3.0

(D) 反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.1-9 に示す.

反応率は両群とも 3 週後以降に 40%以上となり，6 週後にデュロキセチン群で 80.0% (36/45

例)，イミプラミン群で 75.0% (27/36 例) を示した．

寛解率も両群ともほぼ同様に推移し，6 週後ではデュロキセチン群で 53.3% (24/45 例)，イミプラミン群で 47.2% (17/36 例) であった．両群間の反応率及び寛解率に有意差はなかった．

表 2.7.6.7.1-9　反応率，寛解率の推移

週	0 週目		1 週目		2 週目		3 週目		4 週目		5 週目		6 週目	
	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群	DLX 群	IM 群
観測例数	81	68	77	64	65	56	57	46	48	39	40	35	45	36
反応例数	0	0	6	9	19	12	23	24	26	22	28	27	36	27
反応率 (%)	0.00	0.00	7.79	14.06	29.23	21.43	40.35	52.17	54.17	56.41	70.00	77.14	80.00	75.00
検定結果 直接確率			p=0.278		p=0.405		p=0.241		p=1.000		p=0.603		p=0.603	
寛解例数	0	0	3	2	8	4	9	9	12	10	11	16	24	17
寛解率 (%)	0.00	0.00	3.90	3.13	12.31	7.14	15.79	19.57	25.00	25.64	27.50	45.71	53.33	47.22
検定結果 直接確率			p=1.000		p=0.380		p=0.795		p=1.000		p=0.148		p=0.657	

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合

(4)　安全性

(A)　副作用 (自他覚症状)

(a)　種類別発現頻度

副作用 (自他覚症状) の種類別発現頻度を表 2.7.6.7.1-10 に示す．

副作用発現率はデュロキセチン群 50.0% (42/84 例) 81 件，イミプラミン群 64.1% (50/78 例) 112 件であった．デュロキセチン群の発現率が低かったが，その差は有意ではなかった (Pe=0.0818).

デュロキセチン群でみられた主な症状は，口渇 14 件，便秘及び眠気が各 9 件，頭痛 5 件，頭重 (感) 及び悪心が各 4 件，立ちくらみ，嘔吐，下痢が各 3 件などであった．

イミプラミン群でみられた主な症状は，口渇 30 件，便秘 14 件，眠気 12 件，排尿障害 6 件，ふらつき (感) 5 件，悪心 4 件，視力調節障害，起立性低血圧及び食欲不振が各 3 件などであった．

抗コリン作用による副作用の発現率は，デュロキセチン群が 27.4% (23/84 例)，イミプラミン群が 47.4% (37/78 例) であり，両群間で有意な差が認められた (p=0.0095)．また，循環器系の副作用はイミプラミン群のみで 5 例発現し (発現率 6.4%)，デュロキセチン群 (発現率 0%) とで有意な差が認められた (p=0.0242).

表 2.7.6.7.1-10　副作用 (自他覚症状) の種類別発現頻度

	全体	DLX 群	IM 群	検定結果 [a)]
評価対象例	162	84	78	
副作用発現症例	92	42 (50.0%)	50 (64.1%)	0.0818
抗コリン系	60	23 (27.4%)	37 (47.4%)	0.0095*
口渇	44	14 (16.7%)	30 (38.5%)	0.0025*
尿閉	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
排尿困難	4	2 (2.4%)	2 (2.6%)	1.0000
排尿障害	8	2 (2.4%)	6 (7.7%)	0.1558
便秘	23	9 (10.7%)	14 (17.9%)	0.2600
視力調節障害	5	2 (2.4%)	3 (3.8%)	0.6725
中枢神経系	29	16 (19.0%)	13 (16.7%)	0.8379
ジストニア	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
ろれつが回らない	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
意識喪失	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
振戦	2	0 (0.0%)	2 (2.6%)	0.2303
手指振戦	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
頭痛	6	5 (6.0%)	1 (1.3%)	0.2119
頭重 (感)	6	4 (4.8%)	2 (2.6%)	0.6829
頭部しびれ感	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
めまい	4	2 (2.4%)	2 (2.6%)	1.0000
立ちくらみ	5	3 (3.6%)	2 (2.6%)	1.0000
ふらつき (感)	7	2 (2.4%)	5 (6.4%)	0.2631
小股歩行	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
精神症状	22	10 (11.9%)	12 (15.4%)	0.6473
眠気	21	9 (10.7%)	12 (15.4%)	0.4838
神経質	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
不安	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
緊張感	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
循環器系	5	0 (0.0%)	5 (6.4%)	0.0242*
起立性低血圧	3	0 (0.0%)	3 (3.8%)	0.1094
心悸亢進	2	0 (0.0%)	2 (2.6%)	0.2303
消化器系	23	11 (13.1%)	12 (15.4%)	0.8223
嘔気	3	2 (2.4%)	1 (1.3%)	1.0000
悪心	8	4 (4.8%)	4 (5.1%)	1.0000
嘔吐	4	3 (3.6%)	1 (1.3%)	0.6214
下痢	4	3 (3.6%)	1 (1.3%)	0.6214
胸やけ	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
食欲不振	4	1 (1.2%)	3 (3.8%)	0.3525
腹痛	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
胃不快感	2	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1.0000
胃痛	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
上腹部痛	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
心窩部痛	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
腹部膨満感	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
味覚異常	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
サブイレウス	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
その他	10	5 (6.0%)	5 (6.4%)	1.0000
湿疹	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
発汗	2	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1.0000
発熱	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815

表 2.7.6.7.1-10　副作用 (自他覚症状) の種類別発現頻度 (続き)

	全体	DLX 群	IM 群	検定結果 a)
鼻閉	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
発疹	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000
倦怠 (感)	2	1 (1.2%)	1 (1.3%)	1.0000
口臭	1	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0.4815
固定 (薬) 疹	1	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1.0000

a) Fisher の直接確率計算　　*：p<0.05

(b)　副作用（自他覚症状）の程度別発現頻度

程度別の副作用種類別発現頻度を表 2.7.6.7.1-11 に示す.

デュロキセチン群で高度と判定されたものは 5 件 (悪心，嘔吐，眠気，食欲不振，便秘の各 1 件) であったが，いずれも消失した．一方，イミプラミン群で高度と判定されたものは 12 件 (口渇が 3 件，視力調節障害，胸やけ，食欲不振，神経質，排尿障害，発熱，倦怠 (感)，立ちくらみ，口臭の各 1 件) であり，口渇，口臭の各 1 件を除き消失した.

また, 抗コリン作用による副作用を程度別に見た場合, デュロキセチン群では軽度 21 件, 中等度 9 件，高度 1 件，イミプラミン群では軽度 26 件，中等度 25 件，高度 5 件であり，イミプラミン群に比べデュロキセチン群は軽症である傾向が認められた (p=0.0507).

表 2.7.6.7.1-11　副作用 (自他覚症状) の程度別発現頻度

群	DLX 群				IM 群				検定結果 a)
程度	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計	
副作用発現件数	50	28	5	83	51	51	12	114	
抗コリン系	21	9	1	31	26	25	5	56	Z=－1.954
口渇	10	5	0	15	12	15	3	30	p=0.0507
尿閉	0	0	0	0	0	1	0	1	
排尿困難	2	0	0	2	1	1	0	2	
排尿障害	2	0	0	2	4	1	1	6	
便秘	5	4	1	10	8	6	0	14	
視力調節障害	2	0	0	2	1	1	1	3	
中枢神経系	11	8	0	19	10	6	1	17	Z=－0.092
ジストニア	1	0	0	1	0	0	0	0	p=0.9268
ろれつが回らない	0	1	0	1	0	0	0	0	
意識喪失	0	0	0	0	1	0	0	1	
振戦	0	0	0	0	1	1	0	2	
手指振戦	0	0	0	0	0	1	0	1	
頭痛	2	3	0	5	1	0	0	1	
頭重	2	2	0	4	0	2	0	2	
頭部しびれ感	0	0	0	0	1	0	0	1	
めまい	1	1	0	2	2	0	0	2	
立ちくらみ	2	1	0	3	1	0	1	2	
ふらつき	2	0	0	2	3	2	0	5	
小股歩行	1	0	0	1	0	0	0	0	
精神症状	5	5	1	11	8	4	1	13	Z=0.717
眠気	5	3	1	9	8	4	0	12	p=0.4731
神経質	0	0	0	0	0	0	1	1	
不安	0	1	0	1	0	0	0	0	
緊張感	0	1	0	1	0	0	0	0	

表 2.7.6.7.1-11　副作用 (自他覚症状) の程度別発現状況 (続き)

群	DLX 群				IM 群				検定結果 a)
程度	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計	
循環器系	0	0	0	0	1	4	0	5	－
起立性低血圧	0	0	0	0	1	2	0	3	
心悸亢進	0	0	0	0	0	2	0	2	
消化器系	9	5	3	17	5	11	2	18	Z=0.973
嘔気	1	1	0	2	1	0	0	1	p=0.3304
悪心	2	1	1	4	1	4	0	5	
嘔吐	1	1	1	3	0	1	0	1	
下痢	2	1	0	3	1	0	0	1	
胸やけ	0	0	0	0	0	0	1	1	
食欲不振	0	0	1	1	0	2	1	3	
腹痛	0	0	0	0	0	1	0	1	
胃不快感	1	0	0	1	1	0	0	1	
胃痛	0	0	0	0	0	2	0	2	
上腹部痛	1	0	0	1	0	0	0	0	
心窩部痛	0	1	0	1	0	0	0	0	
腹部膨満感	0	0	0	0	0	1	0	1	
味覚異常	0	0	0	0	1	0	0	1	
サブイレウス	1	0	0	1	0	0	0	0	
その他	4	1	0	5	1	1	3	5	Z=－2.041
湿疹	0	0	0	0	1	0	0	1	p=0.0413*
発汗	0	1	0	1	0	1	0	1	
発熱	0	0	0	0	0	0	1	1	
鼻閉	1	0	0	1	0	0	0	0	
発疹	1	0	0	1	0	0	0	0	
倦怠 (感)	1	0	0	1	0	0	1	1	
口臭	0	0	0	0	0	0	1	1	
固定 (薬) 疹	1	0	0	1	0	0	0	0	

a) Wilcoxon 順位和検定　　*：$p<0.05$

(B)　副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

治験薬との関連性が否定できなかった臨床検査及び生理学的検査 (バイタルサイン及び心電図検査) の異常変動発現状況をそれぞれ表 2.7.6.7.1-12，表 2.7.6.7.1-13 に示す.

臨床検査値の異常変動はデュロキセチン群では 66 例中 28 例 (42.4%)，イミプラミン群で 59 例中 25 例 (42.4%) でみられた．デュロキセチン群において 3 件以上の異常変動のみられた検査項目は，血糖の 6 件，尿沈渣白血球の 5 件，GPT 及びトリグリセライドの各 4 件，白血球数，GOT，総コレステロール，尿酸及び尿沈渣赤血球の各 3 件であった．一方，イミプラミン群において 3 件以上の異常変動のみられた検査項目は，トリグリセライド及び血糖の各 5 件，GPT，γ-GTP 及び総コレステロールの各 4 件，好酸球，単球，Al-P，クレアチニン及び尿蛋白の各 3 件であった.

生理学的所見の異常変動はデュロキセチン群の 71 例中 3 例 (4.2%) に対し，イミプラミン群では 56 例中 10 例 (17.9%) であり，イミプラミン群での発現頻度が有意に高かった (p=0.0169)．項目別には脈拍数の異常がイミプラミン群に多かった.

表 2.7.6.7.1-12　副作用 (臨床検査値) の異常変動発現状況

項目	合計	DLX 群		IM 群		検定結果 (直接確率)
異常変動なし	72	38		34		p=1.0000
異常変動あり	53	28		25		
		評価例数	異常変動あり	評価例数	異常変動あり	
赤血球数	1	64	1	55	0	p=1.0000
血色素量	2	64	2	55	0	p=0.4986
ヘマトクリット値	1	64	1	55	0	p=1.0000
血小板数	1	64	1	55	0	p=1.0000
白血球数	4	64	3	55	1	p=0.6230
好酸球	4	56	1	44	3	p=0.3174
好中球	3	56	2	44	1	p=1.0000
好塩基球	1	56	1	45	0	p=1.0000
リンパ球	1	57	1	46	0	p=1.0000
単球	4	57	1	46	3	p=0.3220
GOT	4	66	3	56	1	p=0.6239
GPT	8	66	4	56	4	p=1.0000
Al-P	4	65	1	52	3	p=0.3216
LDH	3	62	1	56	2	p=0.6033
γ-GTP	5	65	1	51	4	p=0.1674
総ビリルビン	2	64	1	53	1	p=1.0000
総蛋白	2	63	2	53	0	p=0.4994
総コレステロール	7	64	3	53	4	p=0.6999
トリグリセライド	9	50	4	41	5	p=0.7262
血糖	11	55	6	45	5	p=1.0000
BUN	4	65	2	56	2	p=1.0000
クレアチニン	5	64	2	55	3	p=0.6612
尿酸	5	55	3	49	2	p=1.0000
Na	2	63	0	56	2	p=0.2193
K	2	62	1	56	1	p=1.0000
Cl	2	63	0	56	2	p=0.2193
尿糖	2	58	2	45	0	p=0.5031
尿蛋白	5	58	2	45	3	p=0.6511
尿潜血	2	58	2	44	0	p=0.5046
尿沈渣赤血球	3	51	3	43	0	p=0.2474
尿沈渣白血球	7	51	5	43	2	p=0.4476

表 2.7.6.7.1-13　副作用 (生理学的検査所見) の異常変動発現状況

項目	合計	DLX 群		IM 群		検定結果 (直接確率)
異常変動なし	114	68		46		p=0.0169*
異常変動あり	13	3		10		
		評価例数	異常変動あり	評価例数	異常変動あり	
血圧 (座位)	5	66	2	50	3	p=0.6505
血圧 (立位)	6	34	2	30	4	p=0.4069
脈拍数	6	63	1	49	5	p=0.0845+
心電図異常	2	46	0	38	1	p=0.4524
体重	1	61	0	48	2	p=0.1916

+ : p<0.10,　* : p<0.05

(C)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.1-14 に示す.

概括安全度の分布及び安全率 (「ほぼ安全である」以上の割合) は両群間で有意差が認められた (Pw=0.0074，Pe=0.0177)．両群の安全率は，それぞれデュロキセチン群 83.3% (70/84 例)，イミプラミン群 66.7% (52/78 例) であった．

表 2.7.6.7.1-14　概括安全度

判定	DLX 群	IM 群	検定結果 b)
安全である	36	21	Pw=0.0074
ほぼ安全である	34	31	
安全性にやや問題あり	8	14	
安全性に問題がある	6	12	
合計	84	78	
安全率 a) %	83.3	66.7	Pe=0.0177
95%信頼区間 %	73.6～90.6	55.1～76.9	

a) 安全率：「安全である」，「ほぼ安全である」と判定された症例の割合
b) Pw：Wilcoxon 順位和検定　　Pe：Fisher の直接確率計算

(D)　死亡例

本試験において死亡例が 2 例あったが，治験薬との因果関係は否定された．いずれもイミプラミン群の症例であり，1 例は 61 歳の女性患者で肺動脈血栓塞栓症による急性肺炎様症状による死亡，他の 1 例は 61 歳男性患者で自殺による死亡であった．表 2.7.6.7.1-15 に詳細を示す．

表 2.7.6.7.1-15　死亡例の詳細 (その 1)

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	体重 (kg)	有害事象名	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
47 組 3 番	IM 群	女 61	52.3	肺動脈血栓塞栓症による急性肺炎様症状	100 mg/日	23	約 半日	－	－	中止	死亡

【既往歴】なし
【合併症】なし

【併用薬】ブロチゾラム，フルニトラゼパム

【経過】
約3ヶ月前＊：目がちらつくとの症状で眼科受診．
－41日目＊：脳神経外科を受診するも所見なし．
－4日目＊：物が飲み込みにくいとの症状で耳鼻科を受診，脳神経の一時的麻痺と診断される．
－3日目＊：内科を受診．肺左葉の所見として横隔膜のひきつり，肋膜の石灰化が認められた．
1日目＊：治験実施病院精神科を受診．治験薬を服薬開始．
内科での胸部 X 線，胃カメラ，血液検査で異常を認めず，また耳鼻科受診でも異常を認めなかったので精神科受診となる．主訴は嚥下困難，食欲低下，喀痰排出，唾液分泌．
8日目＊: 1 週目で主訴が改善した．
19日目＊: 3 週目より口渇が発現した．程度は軽度であるが，薬剤との関係は明らかに関係ありと判断された．
24日目＊朝：粥は飲めないで吐き出している．脳神経知覚麻痺による嚥下困難がひどくなっている．
夜：息が浅く荒くなり息苦しいとの訴えあり．X 線写真検査後自力でベッドに戻った折，呼吸困難，チアノーゼが出現，人工呼吸をしたが心停止に至った．

【治験担当医師のコメント】
病理解剖報告の結果，直接的な死亡原因は肺動脈血栓塞栓症による急性肺炎様の症状を来たし喀痰の窒息にて死亡したことが裏付けられる．また，脳神経知覚麻痺による嚥下困難が直接的な死亡原因でないことも病理解剖の結果より明らかになった．治験薬との因果関係はないと考える．

－：副作用としての判定せず

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.7.1-15　死亡例の詳細 (その 2)

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	体重 (kg)	有害事象名	発現時 投与量	投与後 発現日 (日)	持続 時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
43 組 4 番	IM 群	男 61	63	自殺	50 mg/日	3	－	－	関連性なし	－	死亡
【既往歴】心疾患 【合併症】心房細動											
【併用薬】ラニラピッド											
【経過】 1日目＊：治験薬を服薬開始 3日目＊朝：ベッドの横に手拭いを巻き縊死する.											
【治験担当医師のコメント】 投与期間が短く治験薬との関係はないと考える．うつ病患者ではよくあること.											

－：副作用としての判定せず

(E)　その他の重篤な副作用

その他の重篤な副作用は認められなかった.

2.7.6.7.1.3 結論

PPS 解析では，最終全般改善度に基づいた改善率はデュロキセチン群が 60.5% (49/81 例) とイミプラミン群が 60.3% (41/68 例) であり，非劣性マージンを 10%とした非劣性の検定で本剤のイミプラミンに対する非劣性を検証できなかった (P=0.1006)．しかしながら，ITT 解析における改善率は, デュロキセチン群が 55.7% (49/88 例) とイミプラミン群が 47.1% (41/87 例) であり, 検定の結果, 非劣性を検証できた (p=0.007). 両解析結果の相違について検討した結果, PPS 解析においては両群の除外率に差があり，その主因は有害事象，症状の悪化による早期脱落例によることが明らかになった．これら早期脱落例を含んだ ITT 解析の結果の方が臨床の場での有効性をより適切に反映しているものと考えられ，ITT 解析において非劣性が検証できたことは，本剤がイミプラミンに比べ同等以上の効果を有することを示していると判断した.

1 日投与量に対する累積改善率 (それ以下の用量で改善以上となる確率) の用量反応関係の有無を判定した結果，デュロキセチン群，イミプラミン群の両薬剤群において，有意な用量反応関係が認められた．逆推定によって本剤とイミプラミンの用量比を求めたところ，ほぼ 1：5 となり, イミプラミンの 1 日通常用量である 50～150 mg に相当する本剤の用量は 10～30 mg と推定された.

安全性に関しては, 副作用発現率はデュロキセチン群 50.0% (42/84 例), イミプラミン群 64.1% (50/78 例) であり，このうち，抗コリン系副作用の発現率は，デュロキセチン群が 27.1 (23/85 例)，イミプラミン群が 47.4 (37/78 例) で，両群間で有意な差が認められた (p=0.0092)．また，循環器系の副作用はイミプラミン群のみで 5 例発現し (発現率=6.4%), デュロキセチン群 (発現率=0%) と比して有意な差が認められた (p=0.0234).

概括安全度における安全率 (「安全である」と「ほぼ安全である」と判定された症例の割合) は，デュロキセチン群とイミプラミン群でそれぞれ 83.3% (70/84 例) と 66.7% (52/78 例) となり, デ

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

ュロキセチン群はイミプラミン群に比して安全率が有意に高かった (P=0.0177).

また，本試験においては 2 例の死亡例があり，1 例は肺動脈血栓塞栓症による急性肺炎様症状にて死亡した症例，1 例は自殺にて死亡した症例で，いずれもイミプラミン群の症例であった.

以上のことから, 本剤とイミプラミンのいずれにおいても有意な用量･反応関係が認められ，その用量比は約 1 : 5 であることが確認された．この結果，イミプラミンの 1 日通常臨床用量である 100～150 mg に相当する本剤の 1 日通常臨床用量は 20～30 mg と推察された．また，本剤とイミプラミンの 1 日通常臨床用量を使用した際の安全性は本剤で高く，特に抗コリン系及び循環器系の副作用の発現が少ないことが期待できた.

2.7.6.7.2 第 3 相試験 (ミアンセリン対照試験)

添付資料 5.3.5.4-02

2.7.6.7.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.2-1 に示す.

表 2.7.6.7.2-1　第 3 相試験 (ミアンセリン対照試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]37A2034
目　　的	うつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性，安全性をミアンセリンを対照として比較検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病性障害・単一エピソード ② 大うつ病性障害・反復性 ③ 気分変調性障害 ④ 双極 I 型障害・最も新しいエピソードがうつ病 ⑤ 双極 II 型障害・軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード 投与前の HAM-D の項目 No.1～17 の合計点が 17 点以上かつ抑うつ気分のスコアが 2 点以上とした. 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 (治験薬投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：初発あるいは今回発症後未治療の患者 やむを得ず抗うつ薬もしくは向精神薬 (併用禁止薬) にて治療中の患者を対象とする場合 1 週間の休薬期間を設けた. 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D (自殺の項目) のスコアが 4 点) ④ 急性狭 [隅] 角緑内障，排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者 ⑤ 現在治療中の甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑥ 現在治療中の心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬を治験薬投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ リチウム薬を治験薬投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑪ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑫ 今回病相の治療にミアンセリンが投与された患者 ⑬ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑭ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑮ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：各群 100 例　計 200 例 実施例数：デュロキセチン (DLX)　群 121 例 ミアンセリン (MI)　群 113 例　計 234 例
症例数の 設定根拠	被験薬 (デュロキセチン群) と対照薬 (ミアンセリン群) の各群の目標症例数は 100 例 (合計 200 例) とした. 有意水準を 0.05 として，改善率をデュロキセチンで 60%及びミアンセリンで 40%としたとき，直接確率計算法によって，その差を 80%と 70%の検出力で検出できる例数は，それぞれ 108 例と 85 例である．これより，若干の脱落を見込んで上記の差を

表 2.7.6.7.2-1　第 3 相試験 (ミアンセリン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
症例数の設定根拠	70%以上の検出力で示しうる例数として 100 例を設定した．なお，デュロキセチンでの想定改善率 60%は後期第 2 相試験 (用量設定試験) での改善率で，ミアンセリンの想定改善率 40%は公表論文[1)] 中でもっとも低い改善率に基づいた 41.6%が再現された場合を想定している．なお，非劣性マージンを 10%としたハンディキャップ方式に基づく非劣性検証で，デュロキセチン群の改善率を 60%及びミアンセリン群の改善率を 52.5%としたとき，80%の信頼度で非劣性のいえる例数は 100 例であると判断した．なお，ミアンセリンでの想定改善率 52.5%は，公表論文での平均的な改善率である．
使 用 薬 剤	被験薬：デュロキセチンとして 5 mg，10 mg 及び 20 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤及びプラセボ 対照薬：ミアンセリンを 10 mg 含有する錠剤及びプラセボ
用 法・用 量	1．投与方法：1 日 3 回毎食後に経口投与 (ただし，デュロキセチン群の昼食後と夕食後はプラセボカプセルのみを投与) 2．投与量　：デュロキセチン：1 日 15～30 mg ミアンセリン：1 日 30～60 mg 3．使用薬剤　：開始時は処方 A (デュロキセチン 15 mg) を使用した． 増量する場合は処方 B (デュロキセチン 30 mg) を使用した． 4．処方内容　： 朝食後　昼食後　夕食後 処方 A：デュロキセチン群 (15 mg/日)　■◆○　○　○ ミアンセリン群 (30 mg/日)　□◇●　●　● 処方 B：デュロキセチン群 (30 mg/日)　◆▲○○　○○　○○ ミアンセリン群 (60 mg/日)　◇△●●　●●　●● ■：デュロキセチン 5 mg カプセル　□：デュロキセチン 5 mg プラセボカプセル ◆：デュロキセチン 10 mg カプセル　◇：デュロキセチン 10 mg プラセボカプセル ▲：デュロキセチン 20 mg カプセル　△：デュロキセチン 20 mg プラセボカプセル ●：ミアンセリン 10 mg 錠　○：ミアンセリン プラセボ錠
投 与 期 間	4 週間
併用薬・併用療法	1．併用禁止薬 〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕 ① 精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗不安薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等) ② セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤 塩酸シプロヘプタジン，メシル酸ジメトチアジン，酒石酸イフェンプロジル，スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等 〔安全性に対する配慮〕 ③ テルフェナジン，アステミゾール 〔その他〕 ④ 他の治験薬 2．併用注意薬 ① アルコール ② 降圧剤 (クロニジン等) 3．併用禁止療法 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した． ① 電気けいれん療法 ② 高照度光療法 ③ 認知療法 4．併用可能な精神神経用薬 やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲でベンゾジアゼピン系睡眠薬の併用は可とした．
検査・観察項目	背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害

表 2.7.6.7.2-1　第 3 相試験 (ミアンセリン対照試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期
観察項目</th><th>投与開始前</th><th colspan="3">投与中</th><th>投与終了時
4 週後
(又は投与中止時)</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>1 週後</th><th>2 週後</th><th>3 週後</th><th></th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生理学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>
1. 有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D 21 項目の程度 (評点) を判定した.
・全般重症度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した.
・全般改善度
投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した.
・最終全般改善度
投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した.
2. 安全性
・概括安全度
投与終了時に治験薬に起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した.
1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし)
2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった)
3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，処置により投与継続可能であった)
4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため，投与を中止あるいは中止すべきであった)
5.判定不能
・有害事象
観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外をデュロキセチンによる副作用とした.
3. 有用度
最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用，かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した.
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.2-1　第 3 相試験 (ミアンセリン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	4. 効果発現時期 投与開始時を起点とし，治験責任医師又は治験分担医師の判断で改善以上の効果が認められたと思われる日を効果発現時期とした.
検定・解析方法	・有効性 : 最終全般改善度の改善率 (「著明改善」及び「改善」した症例の割合) について非劣性マージン (Δ) を 10%とした非劣性検定及び最終全般改善度判定の分布を Wilcoxon の順位和検定によって薬剤群間で比較した．また，薬剤群間で改善率を直接確率計算法で比較した. ・安全性 : 概括安全度の安全率を直接確率計算法によって，概括安全度の分布を Wilcoxon の順位和検定によって，薬剤群間でそれぞれ比較した. ・有用性 : 有用度の有用率を直接確率計算法で，有用度判定の分布を Wilcoxon の順位和検定によって，薬剤群間でそれぞれ比較した. ・背景因子 : 直接確率計算法，Wilcoxon の順位和検定，あるいはカイ二乗検定で薬剤群間の　均一性を点検した. ・有意水準 : 背景因子では両側 0.15，非劣性検定では片側 0.05，それ以外では両側 0.05 とした. 有効性に関する解析計画において，割付けを明らかにする前に，主要な解析対象集団を FAS にすること，主要な解析を改善率についての非劣性の検定とすること，更に，盲検下レビューの結果に基づき，その非劣性検定において，性別と投与前の HAM-D17 項目合計点による層別を考慮した Mantel-Haenszel 型の非劣性検定を用いることに確定した.
医学専門家	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他 合計 59 施設
治 験 期 間	19[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月

〔対照薬の選定理由〕

ミアンセリンは，その有効性，安全性が確認され，広く汎用されている四環系抗うつ薬である．デュロキセチンは三環系抗うつ薬，四環系抗うつ薬の範疇には属さない抗うつ薬であるが，精神科領域における後期第 2 相試験 [添付資料 5.3.5.4-01] で三環系抗うつ薬 (イミプラミン) との比較試験を実施しているため，四環系抗うつ薬のミアンセリンを対照薬として選定した.

〔用量の設定根拠〕

① 対照薬 (ミアンセリン)

ミアンセリンの承認用量は 30～60 mg であり，初期用量を 30 mg，最大用量を 60 mg と設定した.

② 被験薬 (デュロキセチン)

後期第 2 相試験として実施したイミプラミンを対照とした二重盲検比較試験 [添付資料 5.3.5.4-01] の成績から，ロジスティックモデルを用いて用量反応性を検討した結果，デュロキセチンとイミプラミンとの対応量は約 1 : 5 と推定された．一方，ミアンセリンとイミプラミンの用量比が 1 : 2.5 であった [2)] ことから，デュロキセチンとミアンセリンの用量比を 1 : 2 と算定した．したがって，ミアンセリンの承認用量から算定されるデュロキセチンの初期用量を 15 mg，最大用量を 30 mg と設定した.

2.7.6.7.2.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.2-1 に示す.

実施例数は 234 例 (デュロキセチン群 121 例，ミアンセリン群 113 例) であった．すべての症例を完全例と不完全例に分類し，更に不完全例を下記の①～⑧に分類した上で，解析上の症例の取り扱いを決定した．その結果，完全例は 176 例 (デュロキセチン群 87 例，ミアンセリン群 89 例)，不完全例は 58 例 (デュロキセチン群 34 例，ミアンセリン群 24 例) であった．不完全例の分類と取り扱いを表 2.7.6.7.2-2 に示す.

有効性解析対象は，治験実施計画書に適合した集団 (PPS) と最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，FAS を主要解析対象集団とした．不完全例分類のうち①～④に該当する症例は有効性解析対象から除外し，PPS は完全例，FAS は完全例に不完全例分類⑤～⑧に該当する症例を加えた集団とした．また，安全性解析対象からは不完全例の分類①GCP 不遵守例及び③未服薬例を除外した．その結果，解析対象例は，有効性 215 例，安全性 228 例であった．各解析対象集団での採用例と不採用例の構成率について，デュロキセチン群とミアンセリン群との間に有意水準 0.15 で，有意差は認められなかった.

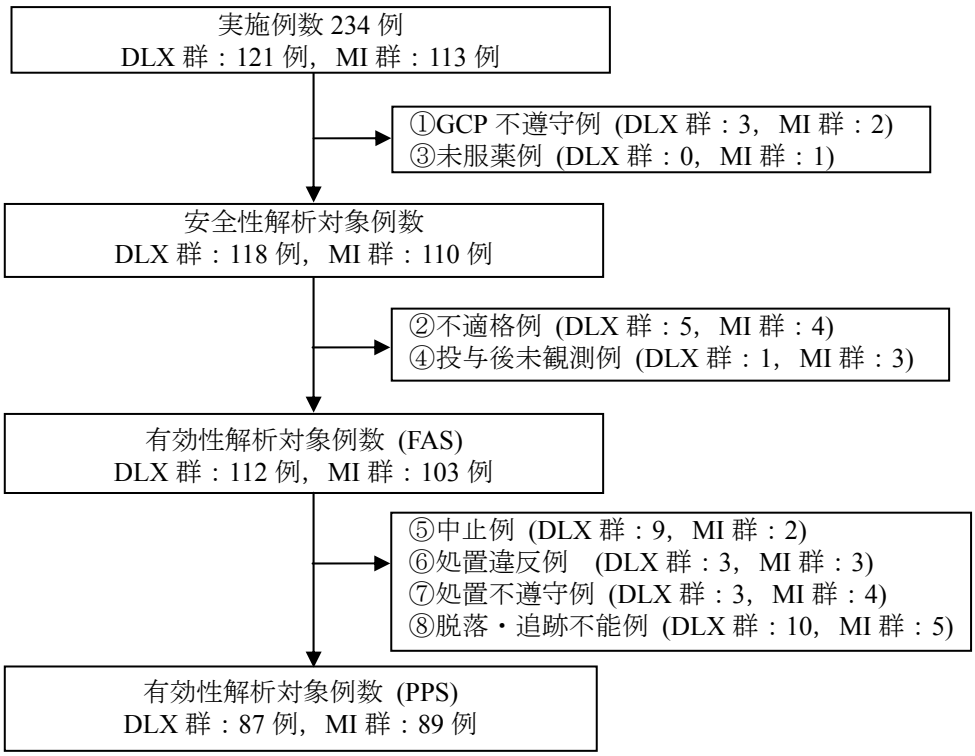


図 2.7.6.7.2-1 症例の構成

表 2.7.6.7.2-2　有効性解析対象における症例の分類及び取り扱い

症例の分類		例数			採否 a)	
		全体	DLX 群	MI 群	FAS	PPS
実施例数		234	121	113	－	－
完全例		176	87	89	○	○
不完全例		58	34	24	－	－
①GCP 不遵守	虚偽の報告	4	2	2	×	×
	原資料なし (カルテ紛失)	1	1	0	×	×
②不適格	選択基準逸脱 (HAM-D17 合計評点が 17 点未満)	1	0	1	×	×
	選択基準逸脱 (70 歳以上)	1	0	1	×	×
	選択基準逸脱 (前治療薬違反)	3	1	2	×	×
	除外基準抵触 (リチウム薬使用)	2	2	0	×	×
	除外基準抵触 (今回病相に対照薬投与歴あり)	2	2	0	×	×
③未服薬	治験薬を全く服薬せず	1	0	1	×	×
④投与後未観測	初診以後来院せず	2	1	1	×	×
	初診以後来院せず (副作用のため)	1	0	1	×	×
	自殺企図のため評価不能	1	0	1	×	×
⑤中止 b)	中止時の評価実施せず	1	0	1	○	×
	評価時期違反 (開始時の評価を開始 2 週間前に評価)	1	1	0	○	×
	服薬不良 (50%以下)	1	0	1	○	×
	併用禁止薬併用	1	1	0	○	×
	患者の都合で評価できず	4	4	0	○	×
	患者の都合で適切な時期に評価できず	4	4	0	○	×
⑥処置違反 (医師の違反)	投与規定違反 (5 日目に増量)	1	0	1	○	×
	投与規定違反 (無効でも 2 週間以上増量せず)	1	1	0	○	×
	投与規定違反 (減量後無効)	1	0	1	○	×
	併用薬違反 (抗不安薬併用)	1	0	1	○	×
	併用薬違反 (他の治験薬使用)	1	1	0	○	×
	診察時評価欠落	1	1	0	○	×
⑦処置不遵守 (患者の不遵守)	観察・検査違反 (4 週後来院せず)	3	0	3	○	×
	観察・検査違反 (3 週後来院せず)	1	1	0	○	×
	服薬違反 (開始時評価から 4 日後に服薬開始)	1	0	1	○	×
	服薬違反 (4 週目服薬せず)	2	2	0	○	×
⑧脱落・追跡不能	治験薬投与開始後 7 日未満で打ち切り	15	10	5	○	×

a) ○：採用，×：除外
b) 投与開始後 7 日以上，28 日未満に打切られた症例のうち，不完全例の区分⑥処置違反，⑦処置不遵守に該当する症例

28 日未満の未完了例 61 例 (デュロキセチン群 30 例，ミアンセリン群 31 例) の中止・脱落理由と中止・脱落時期別の症例数を表 2.7.6.7.2-3 に示す.

中止・脱落理由は「患者 (又は代諾者を含む) からの申し入れ」が最も多く，両群あわせて 27 例 (デュロキセチン群 14 例，ミアンセリン群 13 例)，次いで「有害事象」が 12 例 (デュロキセチン群 3 例，ミアンセリン群 9 例) であった． 7 日未満で中止・脱落になった症例が 31 例 (デュロキセチン群 15 例，ミアンセリン群 16 例) と全体のほぼ半数で，投与期間が長くなるにつれて減少した.

これらの症例でみられた有害事象は，自殺企図の 2 例 (ミアンセリン群・症例番号 62-1，80-3) 以外は，眠気，口渇，めまい，頭痛等であり，これらは投与を継続した他の症例でもみられた

一般的な症状であった.

表 2.7.6.7.2-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	中止・脱落時期 (投与開始からの日数) 別例数									
	DLX 群					MI 群				
	～7 日	8～14 日	15～21 日	22 日～	合計	～7 日	8～14 日	15～21 日	22 日～	合計
患者からの申し入れ	9	5	0	0	14	8	3	2	0	13
症状悪化	1	0	0	0	1	1	0	2	0	3
症状不変	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
有害事象	2	1	0	0	3	6	3	0	0	9
新たな疾患の併発	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
症状の躁転	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
来院せず	3	3	2	0	8	1	0	1	1	3
その他	0	1	1	0	2	0	0	1	0	1
合計	15	10	5	0	30	16	8	6	1	31

(2)　患者背景

有効性の主解析対象集団 (FAS) 215 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.2-4 に示す.

性別，年齢，病型分類の構成比に薬剤群間で不均衡はなかった．また，これら以外の背景因子の構成比率についても同様であった.

表 2.7.6.7.2-4　背景因子の分布 (FAS)

項目	カテゴリー	症例数 (構成比%)			検定結果 [a)]
		全体 n=215	DLX 群 n=112	MI 群 n=103	
性	男	120 (55.8)	65 (58.0)	55 (53.4)	Pe=0.5826
	女	95 (44.2)	47 (42.0)	48 (46.6)	
年齢	20 歳以上 30 歳未満	54 (25.1)	29 (25.9)	25 (24.3)	Pw=0.4392
	30 歳以上 40 歳未満	50 (23.3)	28 (25.0)	22 (21.4)	
	40 歳以上 50 歳未満	41 (19.1)	22 (19.6)	19 (18.4)	
	50 歳以上 60 歳未満	48 (22.3)	22 (19.6)	26 (25.2)	
	60 歳以上	22 (10.2)	11 (9.8)	11 (10.7)	
	平均値±標準偏差	41.7±13.1	40.9±12.9	42.5±13.2	
合併症	有	32 (14.9)	15 (13.4)	17 (16.5)	Pe=0.5684
	無	183 (85.1)	97 (86.6)	86 (83.5)	
身体的既往	有	97 (45.1)	46 (41.1)	51 (49.5)	Pe=0.2207
	無	118 (54.9)	66 (58.9)	52 (50.5)	
精神科的既往	有	31 (14.5)	16 (14.4)	15 (14.6)	Pe=1.0000
	無	183 (85.5)	95 (85.6)	88 (85.4)	
	不明	1	1	0	
前治療薬 (内訳)	有	70 (33.2)	36 (33.0)	34 (33.3)	Pe=1.0000
	無	141 (66.8)	73 (67.0)	68 (66.7)	
	不明	4	3	1	
	抗うつ薬	60	30	30	
	抗不安薬	51	29	22	
	向精神薬	71	35	36	
	抗精神病薬	5	3	2	

表 2.7.6.7.2-4　背景因子の分布 (FAS) (続き)

項目	カテゴリー	症例数 (構成比%) 全体 n=215		DLX 群 n=112		MI 群 n=103		検定結果 a)
前治療法	有	31	(14.6)	17	(15.3)	14	(13.7)	Pe=0.8464
	無	182	(85.4)	94	(84.7)	88	(86.3)	
	不明	2		1		1		
DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	110	(51.2)	58	(51.8)	52	(50.5)	Pc=0.9281
	大うつ病性障害･反復性	74	(34.4)	39	(34.8)	35	(34.0)	
	気分変調性障害	25	(11.6)	12	(10.7)	13	(12.6)	
	双極 I 型障害	3	(1.4)	1	(0.9)	2	(1.9)	
	双極 II 型障害	3	(1.4)	2	(1.8)	1	(1.0)	
HAM-D17	20 点未満	61	(28.6)	33	(29.7)	28	(27.5)	Pw=0.6184
	20 点以上 30 点未満	119	(55.9)	62	(55.9)	57	(55.9)	
	30 点以上	33	(15.5)	16	(14.4)	17	(16.7)	
	不採用	2		1		1		
	平均値±標準偏差	23.4±5.3		23.4±5.3		23.3±5.3		

a) Pe：直接確率計算，Pw：Wilcoxon 順位和検定，Pc：カイ二乗検定

(3)　有効性

(A)　最終全般改善度

主解析対象集団である FAS の 215 例及び副次的解析対象集団である PPS の 176 例における最終全般改善度を表 2.7.6.7.2-5 に示す.

FAS での改善率はデュロキセチン群 61.6% (69/112 例), ミアンセリン群 68.9% (71/103 例) であり，PPS での改善率はデュロキセチン群 72.4% (63/87 例)，ミアンセリン群 76.4% (68/89 例) であった．最終全般改善度判定の分布及び改善率について，FAS，PPS ともに薬剤群間で有意差は認められなかった.

非劣性検定の結果を表 2.7.6.7.2-6 に示す．ここに，盲検下レビューにおいて最終全般改善度判定に影響を及ぼす因子であることが示唆された「性別」と「投与前の HAM-D 17 項目合計評点」の因子カテゴリーを組み合わせて 4 つの層を構成し，Mantel-Haenszel 型の非劣性検定 (非劣性マージン：10%，有意水準：片側 0.05) を行った．その結果，デュロキセチン群のミアンセリン群に対する非劣性を検証することはできなかった (Pn=0.3897). PPS においても同様であった (Pn=0.2974).

表 2.7.6.7.2-5　最終全般改善度

判定	FAS			PPS		
	DLX 群	MI 群	検定結果 b)	DLX 群	MI 群	検定結果 b)
著明改善	34	34	Pw=0.4331	32	34	Pw=0.6958
改善	35	37		31	34	
軽度改善	17	10		12	9	
不変	11	9		6	7	
やや悪化	6	5		5	4	
悪化	2	1		1	1	
重篤に悪化	0	0		0	0	
判定不能	0	0		0	0	
評価不能	7	7		0	0	
合計	112	103		87	89	
改善率 a) %	61.6	68.9	Pe=0.3162	72.4	76.4	Pe=0.6057
95%信頼区間 %	51.9～70.6	59.1～77.7		61.8～81.5	66.2～84.8	

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合
b) Pw：Wilcoxon 順位和検定，Pe：直接確率計算

表 2.7.6.7.2-6　非劣性の検定

評価因子カテゴリー	DLX 群		MI 群		検定結果 a)
	症例数	改善以上	症例数	改善以上	
FAS					
男性，HAM-D17<22	34	24 (70.6%)	33	26 (78.8%)	Pn=0.3897
男性，HAM-D17 ≥ 22	31	22 (71.0%)	22	13 (59.1%)	
女性，HAM-D17 < 22	20	11 (55.0%)	18	16 (88.9%)	
女性，HAM-D17 ≥ 22	27	12 (44.4%)	30	16 (53.3%)	
合計	112	69 (61.6%)	103	71 (68.9%)	
改善率の差 %		−8.5			
90%信頼区間 %		−18.9～1.9			
PPS					
男性，HAM-D17 < 22	29	22 (75.9%)	30	25 (83.3%)	Pn=0.2974
男性，HAM-D17 ≥ 22	24	20 (83.3%)	16	11 (68.8%)	
女性，HAM-D17<22	15	11 (73.3%)	16	16 (100.0%)	
女性，HAM-D17 ≥ 22	19	10 (52.6%)	27	16 (59.3%)	
合計	87	63 (72.4%)	89	68 (76.4%)	
改善率の差 %	−7.7				
90%信頼区間 %	−17.9～2.5				

a) Pn：Mantel-Haenszel 型の非劣性検定 (非劣性マージン：10%，有意水準：片側 0.05)

(B)　HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.2-7 に示す.

投与前と投与 4 週後における HAM-D17 の合計評点の平均値は，デュロキセチン群が投与前 23.4，4 週後 8.7，ミアンセリン群が投与前 23.3，4 週後 6.9 でほぼ同様に推移した.

投与前後の観測値がそろった症例について，投与開始前と投与終了時の HAM-D 合計評点の変化量を比較し，その結果を表 2.7.6.7.2-8 に示す.

HAM-D5，HAM-D17 及び HAM-D21 ともに投与前後の変化量の平均値は両薬剤群間で有意

な差は認められなかった.

表 2.7.6.7.2-7　HAM-D 合計評点の推移

HAM-D 項目		HAM-D 評点合計の平均値及び標準偏差　(　) 内：例数									
		DLX 群					MI 群				
		投与前 (111)	1 週 (105)	2 週 (92)	3 週 (84)	4 週 (81)	投与前 (102)	1 週 (97)	2 週 (90)	3 週 (82)	4 週 (76)
HAM-D5	平均値	9.3	6.9	5.5	4.3	3.3	9.2	6.9	5.1	3.9	2.8
	標準偏差	2.4	2.8	3.1	3.3	3.1	2.3	3.1	3.6	3.1	2.6
HAM-D17	平均値	23.4	17.6	13.5	10.6	8.7	23.3	16.9	12.6	9.8	6.9
	標準偏差	5.3	7.1	7.2	8.1	7.7	5.3	7.1	8.1	7.5	5.9
HAM-D21	平均値	25.6	19.1	14.8	11.6	9.5	25.6	18.5	13.7	10.7	7.6
	標準偏差	5.9	7.7	8.0	8.9	8.4	5.9	7.8	8.7	8.3	6.3

表 2.7.6.7.2-8　HAM-D の合計評点の変化量の比較

群		DLX 群	MI 群	検定結果 [b)]
症例数 [a)]		105	96	－
HSM-D の合計評点の差 平均値±標準偏差	HAM-D5	-5.1±3.5	-5.3±3.6	Pt=0.6757
	HAM-D17	-12.1±8.9	-13.5±7.7	Pt=0.2377
	HAM-D21	-13.2±9.4	-14.9±8.6	Pt=0.1642

a) 前後の観測値のそろった症例
b) Pt；Welch の t 検定

(C)　反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.2-9 に示す.

4 週後の反応率はデュロキセチン群 67.4% (58/86 例)，ミアンセリン群 76.9% (60/78 例) であった．4 週後の寛解率はデュロキセチン群 47.7% (41/86 例)，ミアンセリン群 56.4% (44/78 例) であった．両群間の反応率及び寛解率は 2 週後，4 週後とも統計学的に有意差は認められなかった.

表 2.7.6.7.2-9　反応率，寛解率の推移

週	1 週		2 週		3 週		4 週	
薬剤	DLX 群	MI 群	DLX 群	MI 群	DLX 群	MI 群	DLX 群	MI 群
症例数	112	103	97	91	86	84	86	78
反応例数	21	19	36	41	53	52	58	60
反応率 (%) [a)]	18.8	18.4	37.1	45.1	61.6	61.9	67.4	76.9
検定 [c)]	Pe=1.0000		Pe=0.3005		Pe=1.0000		Pe=0.2234	
寛解例数	3	6	16	20	30	34	41	44
寛解率 (%) [b)]	2.7	5.8	16.5	22.0	34.9	40.5	47.7	56.4
検定 [c)]	Pe=0.3167		Pe=0.3597		Pe=0.5270		Pe=0.2776	

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合
c) Pe：直接確率計算

(4) 安全性

(A) 副作用 (自他覚症状)

(a) 種類別発現頻度

自他覚症状において有害事象及び副作用と判断された項目のうち，有害事象が両薬剤群あわせて 5 例以上発現した症状の内訳を表 2.7.6.7.2-10 に示す.

有害事象発現率はデュロキセチン群 55.9% (66/118 例), ミアンセリン群 77.3% (85/110 例), 副作用発現率はデュロキセチン群 50.8% (60/118 例), ミアンセリン群 71.8% (79/110 例) であった. 有害事象, 副作用発現率とも, 両薬剤群間で有意差が認められ (有害事象 : Pe=0.0007, 副作用 : Pe=0.0017), デュロキセチン群の発現率が有意に低かった.

副作用の内訳は，眠気 (デュロキセチン群 33 例, ミアンセリン群 49 例), 以下同様に, 口渇 (14 : 27), 便秘 (8 : 20), ふらつき感 (5 : 15), 頭重 (9 : 9), 嘔気 (14 : 5), 倦怠感 (7 : 12), 食欲不振 (10 : 2), 調節異常 (4 : 8), 嘔吐 (6 : 4), 頭痛 (5 : 5), めまい (4 : 7), 立ちくらみ (3 : 7), 下痢 (4 : 3), 排尿障害 (4 : 1) 等であった. このうち，眠気，口渇，便秘，ふらつき感の発現率はミアンセリン群の方がデュロキセチン群に比して有意に高く，食欲不振はデュロキセチン群での発現率がミアンセリン群に比して有意に高かった.

表 2.7.6.7.2-10 有害事象 (自他覚症状) の種類別発現頻度

症状	DLX 群 (n=118)		MI 群 (n=110)		検定結果 a)	
	有害事象発現例数	副作用発現症数	有害事象発現例数	副作用発現例数	有害事象	副作用
発現例数 (発現率)	66 (55.9)	60 (50.8)	85 (77.3)	79 (71.8)	Pe=0.0007	Pe=0.0017
眠気	33	33	50	49	Pe=0.0087*	Pe=0.0127*
口渇	14	14	28	27	Pe=0.0101*	Pe=0.0155*
便秘	9	8	21	20	Pe=0.0114*	Pe=0.0142*
ふらつき感	6	5	18	15	Pe=0.0084*	Pe=0.0176*
嘔気	14	14	6	5	Pe=0.1038	Pe=0.0558
倦怠感	7	7	13	12	Pe=0.1595	Pe=0.2313
頭重	9	9	9	9	Pe=1.0000	Pe=1.0000
調節異常	4	4	11	8	Pe=0.0603	Pe=0.2407
立ちくらみ	3	3	11	7	Pe=0.0256*	Pe=0.2030
食欲不振	11	10	2	2	Pe=0.0199*	Pe=0.0350*
めまい	4	4	9	7	Pe=0.1555	Pe=0.3622
嘔吐	6	6	5	4	Pe=1.0000	Pe=0.7499
頭痛	5	5	6	5	Pe=0.7624	Pe=1.0000
かぜ症候群	4	0	5	0	Pe=0.7417	－
下痢	5	4	3	3	Pe=0.7231	Pe=1.0000
しびれ感	2	1	3	3	Pe=0.6743	－
排尿障害	4	4	1	1	Pe=0.3710	Pe=0.3710
腹痛	2	2	3	1	Pe=0.6743	－

a) Pe : 直接確率計算, * : $p<0.05$

－ : 両群合わせて発現例数が 5 例未満は検定を実施せず

(b) 程度別発現頻度

程度別の有害事象発現件数を表 2.7.6.7.2-11，高度所見を示した症状別発現件数を表 2.7.6.7.2-12 に示す.

両薬剤群ともにほぼ 90%は軽度～中等度であった．両薬剤群とも眠気が多く，デュロキセチン群 5 件，ミアンセリン群 7 件であった．その他の症状は 1～3 件で，薬剤群間で一定の傾向はみられなかった．転帰が悪化した症例は両群ともになく，不変の症例はデュロキセチン群が 9 件，ミアンセリン群が 21 件であった.

有害事象の発現時期は両薬剤群ともに同様の傾向で，50～60%は投与開始から 1 週間以内に発現し，70%以上は 2 週間以内に発現した．副作用も同様で，投与期間が長くなるにつれて増加する傾向は認められなかった.

表 2.7.6.7.2-11 有害事象 (自他覚症状) の程度別発現件数

	群	発現件数 (構成比%)			
		軽度	中等度	高度	合計
有害事象	DLX 群	117 (60.6)	57 (29.5)	19 (9.8)	193 (100)
	MI 群	145 (55.8)	87 (33.5)	28 (10.8)	260 (100)
副作用	DLX 群	100 (58.8)	52 (30.6)	18 (10.6)	170 (100)
	MI 群	108 (52.2)	74 (35.7)	25 (12.1)	207 (100)

注：同一症例で同じ症状が断続して複数回観察された場合は，その都度 1 件として集計した.

表 2.7.6.7.2-12 程度「高度」の有害事象 (自他覚症状) 発現状況

有害事象	DLX 群 (n=118)				MI 群 (n=110)			
	軽度～高度の合計		高度		軽度～高度の合計		高度	
	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし
アカシジア	3	0	2	0	0	0	0	0
ふらつき感	5	1	1	0	15	3	1	0
口渇	16	0	2	0	29	1	3	0
心悸亢進	0	0	0	0	1	0	1	0
食欲不振	10	1	1	0	0	0	0	0
眠気	35	0	5	0	50	1	7	0
嘔気	15	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	6	0	1	0	0	0	0	0
下痢	4	1	2	0	0	0	0	0
便秘	8	1	1	0	20	1	1	0
内分泌障害	0	1	0	1	0	0	0	0
胸部圧迫感	1	0	1	0	0	0	0	0
体重増加	1	0	1	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	5	2	2	0
頭重	0	0	0	0	9	0	2	0
めまい	0	0	0	0	7	2	1	0
立ちくらみ	0	0	0	0	7	4	1	0
頻脈	0	0	0	0	1	0	1	0
自殺企図	0	0	0	0	1	1	1	1
不眠	0	0	0	0	2	0	1	0
発熱	0	0	0	0	0	2	0	1
倦怠感	0	0	0	0	12	1	3	0

表 2.7.6.7.2-12　程度「高度」の有害事象 (自他覚症状) 発現状況 (続き)

有害事象	DLX 群 (n=118)				MI 群 (n=110)			
	軽度～高度の合計		高度		軽度～高度の合計		高度	
	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1	0	1
合計	－	－	18	1	－	－	25	3

注：同一症例で同じ症状が断続して複数回観察された場合は，その都度 1 件として集計した.

(B)　有害事象 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

臨床検査値及び生理学的検査（バイタルサイン及び心電図検査）の異常変動発現状況を表 2.7.6.7.2-13 に示す．異常変動発現率は，デュロキセチン群 29.7% (35/118 例)，ミアンセリン群 42.7% (47/110 例) であった．そのうち，治験薬によると考えられた異常変動発現率は，デュロキセチン群 12.7% (15/118 例)，ミアンセリン群 30.9% (34/110 例) で，デュロキセチン群の発現率が有意に低かった (Pe=0.0011).

表 2.7.6.7.2-13　臨床検査・生理学的検査の異常変動発現率

群	症例数	有害事象		検定結果 a)	副作用		検定結果 a)
		発現例数	発現率 %		発現例数	発現率 %	
DLX 群	118	35	29.7	Pe=0.0529	15	12.7	Pe=0.0011
MI 群	110	47	42.7		34	30.9	

a) Pe：直接確率計算

臨床検査項目及び生理学的検査項目ごとの異常変動発現状況を表 2.7.6.7.2-14 に示す.

治験薬との因果関係が否定されなかった異常変動のうち，GOT 上昇 (デュロキセチン群 : 1 例，ミアンセリン群 : 14 例)，GPT 上昇 (デュロキセチン群 : 3 例，ミアンセリン群 : 18 例) 及び γ-GTP 上昇 (デュロキセチン群 : 2 例，ミアンセリン群 : 12 例) の発現率はいずれもデュロキセチン群が有意に低く (それぞれ Pe=0.0003，Pe=0.0004，Pe=0.0050)，それ以外の検査項目では薬剤間に有意な差は認められなかった．これらの異常変動はデュロキセチン群，ミアンセリン群ともにそのほとんどが軽度又は中等度であった．高度と判定された項目はデュロキセチン群は体重増加の 1 例で，ミアンセリン群は GPT 上昇の 1 例，GOT 上昇，γ-GTP 上昇及びトリグリセライド上昇の各 1 例であった.

表 2.7.6.7.2-14　臨床検査・生理学的所見の異常変動発現状況

検査項目			DLX 群 (n=18)			MI 群 (n=110)		
			評価例数	有害事象例数	副作用例数 a)	評価例数	有害事象例数	副作用例数 a)
血液学的検査	赤血球数	減少	107	0	0	103	2	1
	血色素量	減少	107	1	1	103	1	0
	ヘマトクリット値	減少	107	0	0	103	1	0
	血小板数	減少	107	0	0	103	1	0
		増加	107	0	0	103	1	1

表 2.7.6.7.2-14　臨床検査・生理学的所見の異常変動発現状況 (続き)

検査項目			DLX 群 (n=18)			MI 群 (n=110)		
			評価例数	有害事象例数	副作用例数 a)	評価例数	有害事象例数	副作用例数 a)
血液学的検査	白血球	減少	107	2	1	103	2	1
		増多	107	1	1	103	3	2
	好酸球	減少	103	1	1	95	0	0
		増多	103	2	1	95	3	3
	好中球	減少	103	1	1	95	0	0
		増多	103	1	1	95	0	0
	好塩基球	減少	103	0	0	95	1	1
		増多	103	0	0	95	1	1
	リンパ球	減少	103	1	1	95	2	2
		増多	103	1	1	95	0	0
	単球	増多	103	1	1	95	1	0
血液生化学検査	GOT b)	上昇	107	2	1	103	15	14
	GPT b)	上昇	107	5	3	103	19	18
	ALP	上昇	105	0	0	101	3	3
	LDH	上昇	106	3	2	103	4	4
	γ-GTP b)	上昇	107	2	2	103	12	12
	CPK	上昇	102	3	2	101	1	0
		低下	102	1	1	101	0	0
	血清総ビリルビン	上昇	107	3	2	102	1	1
	血清総蛋白	減少	107	2	1	102	2	0
	血清総コレステロール	上昇	105	1	0	103	4	3
	トリグリセライド	上昇	101	11	3	101	18	7
	血糖	上昇	99	5	1	98	3	0
	BUN	低下	107	1	0	103	0	0
	クレアチニン		106	0	0	101	0	0
	尿酸	上昇	105	0	0	100	2	2
	血清 Na	低下	106	1	1	101	0	0
	血清 Cl	低下	106	1	1	101	0	0
尿検査	尿糖	陽性	107	1	0	101	3	1
	尿蛋白	増加	107	0	0	101	1	1
	ウロビリノーゲン	陽性	107	1	0	101	1	1
	尿潜血	陽性	107	2	0	101	4	3
生理学的検査	血圧	上昇	107	1	1	102	1	0
	脈拍数	増加	108	1	1	102	0	0
	体重	減少	107	2	0	101	0	0
		増加	107	1	1	101	1	1
	心電図	異常	107	2	1	101	2	2

a)「関連性なし」以外の症例数

b) 薬剤群間で発現率に有意差が認められた項目の検定結果 (直接確率計算)

GOT 上昇　　：有害事象 Pe=0.0007，副作用 Pe=0.0003

GPT 上昇　　：有害事象 Pe=0.0020，副作用 Pe=0.0004

γ-GTP 上昇　：有害事象 Pe=0.0050，副作用 Pe=0.0050

(C)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.2-15 に示す.

概括安全度の分布は両薬剤群間で有意差が認められた (Pw=0.0091). また，安全率 (「安全

である」の割合) は，デュロキセチン群 39.0% (46/118 例)，ミアンセリン群 22.7% (25/110 例) で，両薬剤群間に有意差が認められた (Pe=0.0099).

表 2.7.6.7.2-15　概括安全度

判　定	DLX 群	MI 群	検定結果 [b)]
安全である	46	25	Pw=0.0091
ほぼ安全である	46	55	
安全性にやや問題あり	7	9	
安全性に問題がある	13	18	
判定不能	0	0	
評価不能	6	3	
合計	118	110	
安全率 [a)] %	39.0	22.7	Pe=0.0099
95%信頼区間 %	30.1～48.4	15.3～31.7	

a) 「安全である」と判定された症例の割合
b) Pw：Wilcoxon 順位和検定，Pe：直接確率計算

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.7.2-16 に示す．自殺企図 2 例がミアンセリン群に認められたが，ミアンセリンとの因果関係についてはいずれも不明と判断された.

表 2.7.6.7.2-16　その他の重篤な有害事象 (その 1)

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	体重 (kg)	有害事象名 [a)]	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
62-1	MI 群	女 28	43.5	自殺企図〔自殺企図(飛び降り)〕	30 mg/日	7	14	高度	関連性なし	中止	軽快
〔既往歴〕なし 〔合併症〕なし											
〔併用薬〕レンドルミン											
〔経過〕 1日目＊：治験薬投与開始 (投与量 30 mg/日，服薬期間 7 日間) 7日目＊：服薬終了 夕食後 2 階の窓から階下コンクリート地面に頭から落下．頭蓋骨骨折，急性硬膜外血腫，頚椎骨折を来たして，近医総合病院脳外科 ICU に入院，緊急手術となる． 21日目＊：患者の家族によると，現在も入院中であるが，生命を脅かす状態は脱し，回復にむかっているとのことである.											
〔治験担当医師のコメント〕 患者は治験開始前に自殺企図歴があり，投与開始前 HAM-D 評点が 40 点と重症のうつ病であった．自殺念慮は軽減しており，治験導入は可能と考えて開始，入院後緊張感，焦燥感，寂しさが高まり 2 日間で退院後，8日目＊の 1 週間の follow 受診前日に自殺企図を起こした．治験薬との因果関係は明らかでないが，①効果があったとはいえないこと，②病勢が悪化したこと，③入院が苦痛であったこと，また来院することにも抵抗があったことが関連していると考えられる．したがって，治験薬との関連はないとはいえない. なお，上記の見解については，担当医師のその後の検討により，治験薬との関連性は「なし」に変更された.											

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.7.2-16　その他の重篤な有害事象 (その 1) (続き)

〔医学専門家のコメント〕
自殺念慮自体うつ病患者が主要精神症状として有しているものであり，治験薬が自殺念慮を助長したと考えるよりは，抑制することができなかったと考えるのが妥当である．このため，因果関係については不明とするのが妥当と考える．本症例は，病態に付随する事象であるため，開鍵するよりも治験を依頼している責任医師及び分担医師に注意を再度喚起するよう連絡すべきであると判断した．

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名

表 2.7.6.7.2-16　その他の重篤な有害事象 (その 2)

症例番号	投与群	性別 年齢 (歳)	体重 (kg)	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
80-3	MI 群	男 50	70.0	自殺企図 〔自殺企図〕	60 mg/日	12	9	高度	関連性が有り得る	中止	軽快

〔既往歴〕なし
〔合併症〕なし

〔併用薬〕なし

〔経過〕
－1日目＊：参加同意を取得．この時，自殺念慮は認めず,HAM-D 合計点 35 点，全般重症度は重症であった．
1日目＊：治験薬投与開始(投与量：30 mg/日 7 日間，60 mg/日 4 日間　服薬期間：11 日間)
7日目＊：第1週評価では HAM-D 合計点 31 点であり，全般改善度が不変のため，処方 B (ミアンセリン 60 mg/日) に増量した．
11日目＊：服薬終了
12日目＊午前 5 時：左頚部深さ 4 mm，左胸部上部 5 mm，下部 10 mm の切創を認め，左胸部下部が胸腔内に達し，血気胸の状態で当該医療機関の救命センターに搬送された．直ちにチェストドレンを挿入し，経過良好であった．
21日目＊：自殺念慮及び切創が回復した．

〔治験担当医師のコメント〕
本症例では自殺念慮を治験開始時には認められなかった．治験薬との因果関係は「関連性が有り得る」と判断した．

〔医学専門家のコメント〕
自殺念慮自体うつ病患者が主要精神症状として有しているものであるため，治験薬との因果関係は低いと考えられるが，投与中の出来事であるため，治験薬との因果関係については不明とするのが妥当と考えられる．

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名

2.7.6.7.2.3 結論

四環系抗うつ薬，ミアンセリンの承認用量 (30～60 mg/日) とデュロキセチンの 15～30 mg/日の有効性と安全性を二重盲検法により比較した．

有効性に関しては，FAS において最終全般改善度判定における改善率はデュロキセチン群 61.6% (69/112 例)，ミアンセリン群 68.9% (71/103 例) で，対照薬に対してデュロキセチンの非劣性は検証できなかった．

安全性に関しては，有害事象発現率はデュロキセチン群 55.9% (66/118 例)，ミアンセリン群 77.3% (85/110 例)，副作用発現率はデュロキセチン群 50.8% (60/118 例)，ミアンセリン群 71.8% (79/110 例) であり，有害事象発現率，副作用発現率ともにデュロキセチンは対照薬より有意に低かった．特に抗コリン作用に基づくと考えられる口渇，便秘の発現頻度が有意に低く，眠気，ふらつき感，GOT 上昇，GPT 上昇，γ-GTP 上昇の発現頻度についても同様に有意に低かったこ

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

とから, デュロキセチンはミアンセリンに比して安全性の高い薬剤であると考えられた. また, 両薬剤群ともにほぼ 90%の有害事象は軽度～中等度であり，有害事象の発現時期は両薬剤群ともに同様の傾向で，50～60%は投与開始から 1 週間以内に発現し，70%以上は 2 週間以内に発現した．副作用も同様で，投与期間が長くなるにつれて増加する傾向は認められなかった．

また，概括安全度における安全率 (「安全である」と判定された症例の割合) は，デュロキセチン群 39% (46/118 例)，ミアンセリン群 22.7% (25/110 例) で，デュロキセチン群の安全率が有意に高かった (Pe=0.0099).

以上の結果から，うつ病，うつ状態の患者に対して，デュロキセチン 15 又は 30 mg/日，1 日 1 回投与は，四環系抗うつ薬であるミアンセリン 30 又は 60 mg/日，1 日 3 回投与に対して，最終全般改善度の改善率を指標とする非劣性検定では非劣性は検証できなかったが，安全性に優れた抗うつ薬であることが確認できた．

参考文献：

1) 遠藤俊吉，三浦貞則，村崎光邦，上島国利，長谷川和夫，牛島定信 他：うつ病・うつ状態に対する新しい抗うつ薬塩酸ミルナシプランの臨床評価　塩酸ミアンセリンを対照薬とした第 III 相臨床試験．臨床評価，23，39-64，1995.
2) 中野哲男, 国元健一郎 他: 二重盲検法による Mianserin と Imipramine の抗うつ作用の比較. 精神医学，22，309-23，1980.

2.7.6.7.3 第 3 相試験 (トラゾドン対照試験)

添付資料 5.3.5.4-03

2.7.6.7.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.3-1 に示す.

表 2.7.6.7.3-1　第 3 相試験 (トラゾドン対照試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]38A2031
目　　的	うつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性をトラゾドンを対照として比較検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間実薬対照比較試験
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病・単一エピソード ② 大うつ病・反復性 ③ 気分変調性障害 ④ 特定不能のうつ病性障害 ⑤ 適応障害・抑うつ気分を伴うもの 投与前の HAM-D の項目 No.1～17 の合計点が 17 点以上とした. 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 (原則として治験薬投与期間中は変更しないことが望ましい) 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D (自殺の項目) のスコアが 4 点) ④ 急性狭〔隅〕角緑内障，排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者 ⑤ 重篤な甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑥ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬を治験薬投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ リチウム薬を治験薬投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑪ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑫ 今回病相の治療にトラゾドンが投与された患者 ⑬ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑭ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑮ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：各群 100 例　合計 200 例 実施例数：デュロキセチン (DLX) 群　106 例 トラゾドン (TR) 群　104 例　合計 210 例
症例数の設定根拠	デュロキセチンの第 2 相試験成績及び対照薬の公表成績 [1)] を参考に，最終全般改善度の改善率をデュロキセチン 63%，トラゾドン 55%と想定し，有意水準 0.05，許容差 10%とするハンディキャップ方式によって検出力 80%で非劣性を検証するために必要となる症例数は 91 例と算出された. 除外例の発生を 10%と見込んで予定例数を各群 100 例に設定した.
使 用 薬 剤	被験薬:デュロキセチンとして 5 mg 又は 10 mg を含有する腸溶性顆粒剤充てんカプセル剤及びプラセボ 対照薬：トラゾドン 25 mg を含有する錠剤及びプラセボ

表 2.7.6.7.3-1　第 3 相試験 (トラゾドン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
用 法・用 量	1. 投与方法：1 日 3 回毎食後に経口投与 (ただし，デュロキセチン群は朝食後に実薬を，昼食後及び夕食後にプラセボカプセルを投与)
用 法・用 量	2. 投与量：デュロキセチン；5 又は 15 mg/日 (分 1), トラゾドン；75 又は 150 mg/日 (分 3) 3. 使用薬剤：開始時は処方 A を使用した．増量する場合は処方 B を使用した． 4. 処方内容： 朝食後　昼食後　夕食後 処方 A：デュロキセチン群　■○　○　○ トラゾドン群　□●　●　● 処方 B：デュロキセチン群　■◆○○　○○　○○ トラゾドン群　□◇●●　●●　●● ■：デュロキセチン 5 mg カプセル，　□：デュロキセチン 5 mg プラセボカプセル ◆：デュロキセチン 10 mg カプセル，　◇：デュロキセチン 10 mg プラセボカプセル ●：トラゾドン 25 mg 錠　○：トラゾドンプラセボ錠
投 与 期 間	4 週間
併用薬･併用療法	1. 併用禁止薬 〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕 ① 精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗不安薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等) ② セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤 塩酸シプロヘプタジン，メシル酸ジメトチアジン，酒石酸イフェンプロジル，スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等 〔安全性に対する配慮〕 ③ 降圧利尿薬及び ACE 阻害薬以外の降圧薬 ④ 抗不整脈薬 ⑤ ジゴキシン，フェニトイン，ワーファリン 〔その他〕 ⑥ 他の治験薬 2. 併用禁止療法 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した． ① 電気けいれん療法 ② 高照度光療法 ③ 認知療法 3. 併用注意薬 やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で下記の薬剤の併用は可とした． ① 短時間 (超短時間) 作用型の睡眠薬－ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン，ゾピクロン，トリアゾラム ② 降圧利尿薬及び ACE 阻害薬
検査・観察項目	背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図

表 2.7.6.7.3-1　第 3 相試験 (トラゾドン対照試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">観察時期
観察項目</th><th rowspan="2">投与開始前</th><th colspan="3">投与中</th><th>投与終了時
4 週後
(又は投与中止時)</th></tr>
<tr><th>1 週後</th><th>2 週後</th><th>3 週後 a)</th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>身体・精神症状</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生理学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
a) : 可能な場合に限り実施
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>
1. 有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D 21 項目の程度 (評点) を判定した.
・身体・精神症状
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに症状 (42 項目) の程度を 5 段階 (正常，軽症，中等症，重症，極めて重症) により判定した.
・全般重症度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した.
・全般改善度
投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した.
・最終全般改善度
投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した.
2. 安全性
・概括安全度
投与終了時に治験薬に起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した.
1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし)
2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった)
3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，処置により投与継続可能であった)
4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため，投与を中止あるいは中止すべきであった)
5.判定不能
・有害事象
観察された自他覚症状及び検査値異常変動と治験薬との因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外を治験薬による副作用とした.
3. 有用度
最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用，かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.3-1　第 3 相試験 (トラゾドン対照試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
	非常に好ましくない，判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始時を起点とし，治験責任医師又は治験分担医師の判断で「改善」以上の効果が認められたと思われる日を効果発現時期とした.
検定・解析方法	・有効性 : 最終全般改善度の改善率 (「著明改善」及び「改善」した症例の割合) について非劣性マージン (Δ) を 10%とした非劣性検定及び最終全般改善度判定の分布を Wilcoxon の順位和検定によって薬剤群間で比較した．また，参考として，直接確率計算法を適用して改善率を薬剤群間で比較した. ・安全性 : 概括安全度の安全率を直接確率計算法によって，概括安全度の分布を Wilcoxon の順位和検定によって，薬剤群間でそれぞれ比較した. ・有用性 : 有用度判定の分布を Wilcoxon の順位和検定で，薬剤群間でそれぞれ比較した．参考として，直接確率計算法を適用して有用率を薬剤群間で比較した. ・背景因子 : 直接確率計算法，Wilcoxon の順位和検定，あるいはカイ二乗検定で薬剤群間の均一性を点検した. ・有意水準 : 背景因子では両側 0.15，非劣性検定では片側 0.05，それ以外では両側 0.05 とした．有効性に関する解析計画において，割付けを明らかにする前に，主要な解析対象集団を FAS にすること，主要な解析を改善率についての非劣性の検定とすること，更に，盲検下レビューの結果に基づき, その非劣性検定において, 前治療薬の有無と投与前の HAM-D5 項目合計点による層別を考慮した Mantel-Haenszel 型の非劣性検定を用いることに確定した.
医学専門家	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 合計 44 施設
治 験 期 間	19[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月

〔対照薬の選定理由〕

トラゾドンは従来の抗うつ薬に比べて安全性が高く，うつ病，うつ状態の治療によく用いられている薬物であり，抗うつ薬の分類としては，三環系・四環系抗うつ薬の範疇に属さない．この薬剤特性を考慮し，対照薬として選択した.

〔用量の設定根拠〕

① 対照薬 (トラゾドン)

トラゾドンの承認用量の初期用量は 75～100 mg/日，最大用量は 200 mg/日であるが，治験調整委員会で検討の結果，試験用量としては初期用量 75 mg/日，増量時用量 150 mg/日とすることになった.

② 被験薬 (デュロキセチン)

後期第 2 相試験としてイミプラミンを対照に実施した二重盲検比較試験 [添付資料 5.3.5.4-01] の成績から，ロジスティックモデルを用いて用量反応性を検討した結果，デュロキセチンとイミプラミンとの用量比は約 1 : 5 と推定された．一方，トラゾドンとイミプラミンの対応用量比はほぼ 2 : 1 とされている [2)]．この用量比を参考にすると，デュロキセチンとトラゾドンとの用量比はほぼ 1 : 10 と推定される.

これに対応するデュロキセチンの用量は推定される対応比から，1/10 量の初期用量 7.5 mg，増量時用量 15 mg と算出される．しかし，心療内科領域での前期第 2 相試験 [添付資料 5.3.5.4-05] の結果から，5 mg/日で効果が期待できると考えられたので，初期用量としては 5 mg/日に設定した．

2.7.6.7.3.2　試験成績

(1)　症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.3-1 に示す．

実施例数は 210 例 (デュロキセチン群 106 例，トラゾドン群 104 例) であった．すべての症例を完全例と不完全例に分類し，更に不完全例を下記の①～⑧に分類した上で，解析上の症例の取り扱いを決定した．その結果，完全例は 152 例 (デュロキセチン群 76 例，トラゾドン群 76 例)，不完全例は 58 例 (デュロキセチン群 30 例，トラゾドン群 28 例) であった．不完全例の分類と取り扱いを表 2.7.6.7.3-2 に示す．

有効性解析対象は，治験実施計画書に適合した集団 (PPS) と最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，FAS を主要解析対象集団とした．不完全例分類のうち①～④に該当する症例は有効性解析対象から除外し，PPS は完全例，FAS は完全例に不完全例分類⑤～⑧に該当する症例を加えた集団とした．また，安全性解析対象からは不完全例の分類①GCP 不遵守例及び③未服薬例を除外した．その結果，有効性解析対象は 194 例，安全性解析対象は 208 例とした．解析対象からの除外率に群間差はなかった．

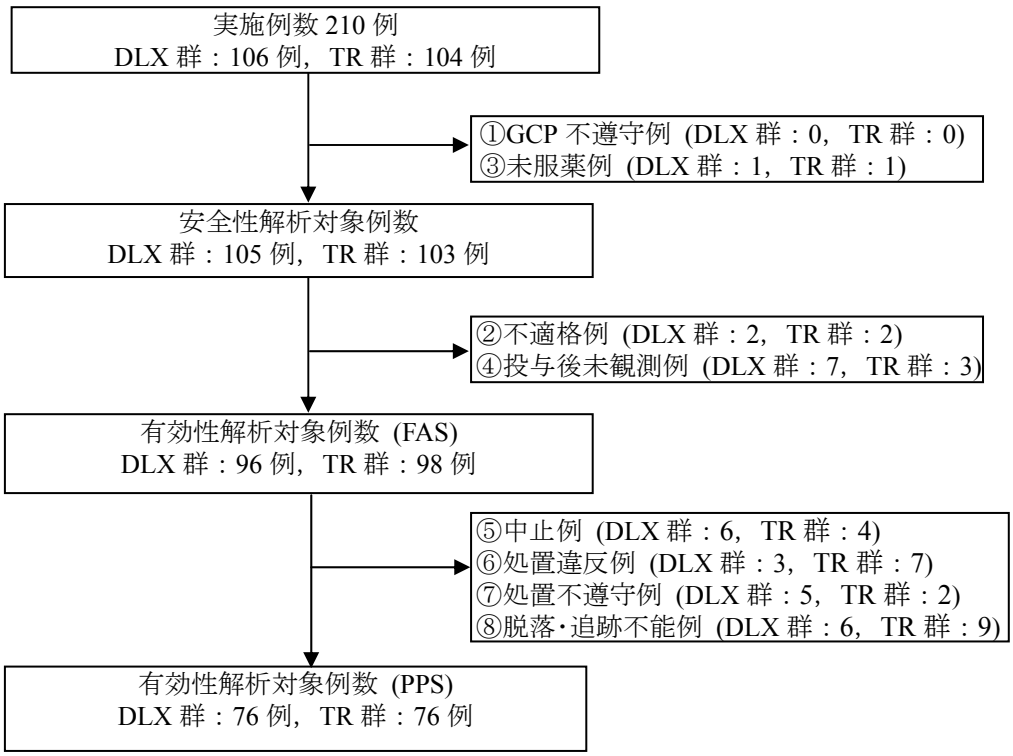


図 2.7.6.7.3-1　症例の構成

表 2.7.6.7.3-2　有効性解析対象における症例の分類及び取り扱い

症例分類		症例数			採否 a)	
		全体	DLX 群	TR 群	FAS	PPS
実施例数		210	106	104	－	－
完全例		152	76	76	○	○
不完全例		58	30	28	－	－
①GCP 不遵守	同意，IRB の審査・承認，契約なし	0	0	0	×	×
②不適格	選択基準逸脱 (HAM-D17 の合計評点が 17 点未満)	3	2	1	×	×
	除外基準違反 (今回病相に対照薬の投与歴あり)	1	0	1	×	×
③未服薬	治験薬を全く服用せず	2	1	1	×	×
④投与後未観測	投与開始後の観測データなし	10	7	3	×	×
⑤中止	7 日以上 28 日未満で医師の判断で打ち切られた症例で⑥，⑦に該当	10	6	4	○	×
⑥処置違反 (医師の違反)	増量規定違反 (15 日以上処方 A 投与で 2 週間後の全般改善度が「不変」以下で増量せず)	4	1	3	○	×
	処方 B に増量後，減量されたが，最終全般改善度が「軽度改善」以下	3	1	2	○	×
	投与期間超過 (4 週間以上)	2	1	1	○	×
	併用禁止薬使用	1	0	1	○	×
⑦処置不遵守 (患者の不遵守)	服薬不遵守	2	1	1	○	×
	来院・受診時期不遵守	5	4	1	○	×
⑧脱落・追跡不能	治験薬投与開始後 7 日未満で打切り	15	6	9	○	×

a) ○：採用，×：除外

28 日未満の未完了例 68 例 (デュロキセチン群 35 例，トラゾドン群 33 例) の中止・脱落理由と中止・脱落時期別の症例数を表 2.7.6.7.3-3 に示す.

中止・脱落理由は「患者からの申し入れ」が最も多く，両群あわせて 27 例，次いで「症状悪化」が 11 例,「有害事象」が 10 例であった．7 日未満の症例が 35 例 (デュロキセチン群 18 例，トラゾドン群 17 例) と，未完了例全体のほぼ半数を占めた．両薬剤群の中止・脱落の頻度はほぼ同じで，理由別内訳及び中止・脱落時期の分布もほぼ同様であった.

表 2.7.6.7.3-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	中止脱落時期 (投与開始からの日数) 別例数									
	DLX 群					TR 群				
	～7	8～14	15～21	22～	合計	～7	8～14	15～21	22～	合計
患者からの申し入れ	6	8	2	1	17	7	3	0	0	10
症状悪化	3	0	1	0	4	4	1	2	0	7
症状不変	2	0	1	0	3	0	0	1	0	1
有害事象	2	1	0	0	3	3	2	2	0	7
新たな疾患の併発	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
軽快	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
来院せず	4	1	1	0	6	2	0	0	0	2
その他	0	0	0	0	0	1	2	0	3	6
合計	18	10	5	2	35	17	8	5	3	33

(2) 患者背景

有効性の主解析対象集団 (FAS) 194 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.3-4 に示す.

性別，年齢，病型分類の構成比に薬剤群間で不均衡はなかった.

HAM-D17 合計評点の分布に不均衡が認められ (Pw=0.0466) デュロキセチン群が低い傾向であったが，HAM-D5 合計評点の分布には不均衡は認められなかった．また，表 2.7.6.7.3-4 に示した背景因子以外の構成比率はいずれの因子でも薬剤群間で不均衡は認められなかった.

表 2.7.6.7.3-4 背景因子の分布 (FAS)

項目	カテゴリー	例数 (構成比%)			検定結果 a)
		全体 n=194	DLX 群 n=96	TR 群 n=98	
性	男	94 (48.5)	49 (51.0)	45 (45.9)	Pe=0.5656
	女	100 (51.5)	47 (49.0)	53 (54.1)	
年齢	20 歳以上 30 歳未満	42 (21.6)	26 (27.1)	16 (16.3)	Pw=0.3811
	30 歳以上 40 歳未満	37 (19.1)	17 (17.7)	20 (20.4)	
	40 歳以上 50 歳未満	42 (21.6)	16 (16.7)	26 (26.5)	
	50 歳以上 60 歳未満	46 (23.7)	24 (25.0)	22 (22.4)	
	60 歳以上	27 (13.9)	13 (13.5)	14 (14.3)	
	平均値±標準偏差	43.2±13.7	42.4±14.4	44.1±13.1	
合併症	有	76 (39.2)	36 (37.5)	40 (40.8)	Pe=0.6613
	無	118 (60.8)	60 (62.5)	58 (59.2)	
既往歴	有	104 (53.6)	49 (51.0)	55 (56.1)	Pe=0.5648
	無	90 (46.4)	47 (49.0)	43 (43.9)	
前治療薬	有	54 (28.3)	26 (27.7)	28 (28.9)	Pe=0.8736
	無	137 (71.7)	68 (72.3)	69 (71.1)	
	不明	3	2	1	
(内訳)	向精神薬	47	21	26	
	抗うつ薬	33	15	18	
	抗不安薬	30	13	17	
	抗精神病薬	0	0	0	
前治療法	有	11 (5.9)	4 (4.4)	7 (7.2)	Pe=0.5388
	無	177 (94.1)	87 (95.6)	90 (92.8)	
	不明	6	5	1	
(内訳)	精神療法	4	1	3	
	簡易精神療法	3	1	2	
	自律訓練法	1	0	1	
	精神分析療法	0	0	0	
	カウンセリング	3	2	1	
	糖尿病食事療法	1	1	0	
DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	78 (40.2)	38 (39.6)	40 (40.8)	Pc=0.6459
	大うつ病性障害・反復性	50 (25.8)	22 (22.9)	28 (28.6)	
	気分変調性障害	29 (14.9)	18 (18.8)	11 (11.2)	
	特定不能のうつ病性障害	18 (9.3)	9 (9.4)	9 (9.2)	
	適応障害・抑うつ気分を伴うもの	19 (9.8)	9 (9.4)	10 (10.2)	
HAM-D17	20 点未満	42 (21.6)	24 (25.0)	18 (18.4)	Pw=0.0466
	20 点以上 25 点未満	67 (34.5)	37 (38.5)	30 (30.6)	
	25 点以上 30 点未満	44 (22.7)	19 (19.8)	25 (25.5)	
	30 点以上	41 (21.1)	16 (16.7)	25 (25.5)	
	平均±標準偏差	24.6±5.9	23.7±5.4	25.4±6.3	

a) Pw：Wilcoxon 順位和検定　Pe：直接確率計算　Pc：カイ二乗検定

(3) 有効性

(A) 最終全般改善度

主解析対象集団である FAS の 194 例及び副次的解析対象集団である PPS の 152 例における最終全般改善度判定結果を表 2.7.6.7.3-5 に示す．FAS での改善率はデュロキセチン群 49.0% (47/96 例)，トラゾドン群 45.9% (45/98 例)，PPS での改善率はデュロキセチン群 55.3% (42/76 例)，トラゾドン群 59.2% (45/76 例) であった．最終全般改善度判定の分布及び改善率について，FAS，PPS ともに薬剤群間で有意差は認められなかった．

FAS 及び PPS における非劣性検定の結果を表 2.7.6.7.3-6 に示す．非劣性の検定では，盲検下レビューにおいて最終全般改善度判定に影響を及ぼすことが示唆された「前治療薬の有無」と「投与前の HAM-D5 合計評点」のカテゴリーを組み合わせて 3 層に層別した上で，Mantel-Haenszel 型の非劣性検定を適用した．その結果，FAS ではデュロキセチン群のトラゾドン群に対する非劣性が証明された (Pn=0.0421)．このため，同じ層別のもとで Mantel-Haenszel 法による優越性検定を行ったが，有意差は認められなかった (p=0.7586)．一方，FAS の場合と異なり，PPS ではトラゾドン群に対するデュロキセチン群の非劣性は検証できなかった (Pn=0.3044).

なお，割付けを明らかにした際に，基線因子 (投与前の HAM-D17 合計評点と投与前の HAM-D21 合計評点) の分布において FAS でのデュロキセチン群とトラゾドン群間で不均衡が認められたため，これらの項目カテゴリーで層別した Mantel-Haenszel 型の非劣性検定も追加実施した．投与前 HAM-D17 合計評点で調整した場合，非劣性検定は有意でなかったが p 値は 0.0682 で小さかった．また，投与前 HAM-D21 合計評点で調整した場合も，非劣性検定は有意でなかったが p 値は 0.0512 と小さかった．すなわち，これらの因子の不均衡が結果に及ぼす影響は小さかった．

表 2.7.6.7.3-5　最終全般改善度

判定	FAS			PPS		
	DLX 群	TR 群	検定結果 [b]	DLX 群	TR 群	検定結果 [b]
著明改善	16	22	Pw=0.7702	15	22	Pw=0.2411
改善	31	23		27	23	
軽度改善	19	23		16	18	
不変	14	13		9	7	
やや悪化	5	5		4	4	
悪化	6	5		4	2	
重篤に悪化	1	0		1	0	
判定不能	0	0		0	0	
評価不能	4	7		0	0	
合計	96	98		76	76	
改善率 [a] %	49.0	45.9	Pe=0.7738	55.3	59.2	Pe=0.7431
95%信頼区間 %	38.6～59.4	35.8～56.3		43.4～66.7	47.3～70.4	

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合，
b) Pw：Wilcoxon 順位和検定，Pe：直接確率計算

表 2.7.6.7.3-6　非劣性の検定

評価因子カテゴリー	DLX 群		TR 群		検定結果 a)
	症例数	改善以上	症例数	改善以上	
FAS					
前治療薬なし，HAM-D5<11	47	30 (63.8%)	45	31 (68.9%)	Pn=0.0421
前治療薬なし，HAM-D5≥11	21	9 (42.9%)	24	7 (29.2%)	
前治療薬あり	28	8 (28.6%)	29	7 (24.1%)	
合計	96	47 (49.0%)	98	45 (45.9%)	
改善率の差 (%)	+2.1				
90%信頼区間 (%)	−8.9～13.1				
PPS					
前治療薬なし，HAM-D5<11	43	28 (65.1%)	39	31 (79.5%)	Pn=0.3044
前治療薬なし，HAM-D5≥11	14	7 (50.0%)	18	7 (38.9%)	
前治療薬あり	19	7 (36.8%)	19	7 (36.8%)	
合計	76	42 (55.3%)	76	45 (59.2%)	
改善率の差 (%)	−6.3				
90%信頼区間 (%)	−18.8～6.1				

a) Pn：Mantel-Haenszel 型の非劣性検定 (非劣性マージン：10%，有意水準：片側 0.05)

非劣性の検証において，PPS での検定結果と FAS での検定結果が相違した原因とその臨床的意義を検討するために，FAS のうち PPS から除外された症例の分類と最終全般改善度を表 2.7.6.7.3-7 に示す.

PPS から除外された症例数の内訳はデュロキセチン群 20 例，トラゾドン群 22 例で，除外率に不均衡は認められなかった．これらの除外例の中に改善例 (「著明改善」又は「改善」と判定された症例) は 5 例含まれ，すべてデュロキセチン群の症例であった．このことが，FAS と PPS の間での検定結果の相違に繋がった.

除外理由別にみると，不完全理由の症例分類で処置不遵守例に分類される症例がデュロキセチン群 5 例，トラゾドン群 2 例あり，このうち最終全般改善度判定で「著明改善」又は「改善」と判定された症例がデュロキセチン群に 4 例含まれていた．すなわち，処置不遵守例を PPS から除外したことが，FAS と PPS の間での検定結果の相違に最も強く関与していた．処置不遵守の内容は主として最終全般改善度判定時期が規定の時期から 4 日以上遅れたために PPS から除外されたものであり，臨床的にはこれらの症例の有効性評価が否定されるべき性質のものではないと判断された．したがって，これらを除いた PPS における解析結果が FAS における解析結果の臨床的意義及びその妥当性を否定するものではないと考えた.

表 2.7.6.7.3-7　FAS のうち PPS から除外された症例の最終全般改善度

不完全症例の分類	群	判定									合計	
		著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	判定不能	評価不能	改善 a)	非改善 b)
中止	DLX 群			1	2		1			2	0	6
	TR 群						1			3	0	4
処置違反	DLX 群		1	2							1	2
	TR 群			3	2	1				1	0	7
処置不遵守	DLX 群	1	3		1						4	1
	TR 群			2							0	2
脱落・追跡不能	DLX 群				2	1	1			2	0	6
	TR 群				4		2			3	0	9
合計	DLX 群	1	4	3	3	0	1	0	0	8	5	15
	TR 群	0	0	5	2	1	1	0	0	13	0	22

a) 改善：「著明改善」又は「改善」と判定された症例
b) 非改善：「著明改善」又は「改善」以外と判定された症例

(B)　HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.3-8 に示す.

投与開始時と 4 週後における HAM-D17 の合計評点の平均値は，デュロキセチン群が開始時 23.7，4 週後 11.1，トラゾドン群が開始時 25.4，4 週後 11.2 であった.

投与開始時と投与終了時の HAM-D5，HAM-D17，HAM-D21 の評点がそろっていた症例における変化量の比較結果を表 2.7.6.7.3-9 に示す.

変化量については，HAM-D5，HAM-D17，HAM-D21 のいずれにおいても群間差は認められなかった.

表 2.7.6.7.3-8　HAM-D 合計評点の推移

HAM-D		HAM-D 評点合計の平均値及び標準偏差　(　)：例数									
		DLX 群					TR 群				
		投与前 (96)	1 週 (91)	2 週 (75)	3 週 (55)	4 週 (65)	投与前 (98)	1 週 (91)	2 週 (74)	3 週 (52)	4 週 (70)
HAM-D5	平均値	9.0	7.8	6.6	4.7	4.0	9.4	7.6	5.6	4.5	3.9
	標準偏差	2.8	3.3	3.7	3.7	3.3	3.1	3.5	3.7	3.7	3.5
HAM-D17	平均値	23.7	20.5	17.5	13.3	11.1	25.4	20.9	15.4	12.9	11.2
	標準偏差	5.4	7.5	7.5	7.9	7.4	6.3	8.1	8.5	8.2	8.1
HAM-D21	平均値	26.0	22.4	19.5	14.7	12.2	27.9	23.1	17.2	14.2	12.4
	標準偏差	6.6	8.6	9.2	9.2	8.6	7.5	9.3	9.9	9.3	9.1

表 2.7.6.7.3-9　HAM-D の合計評点の変化量の比較

	DLX 群			TR 群			検定結果 b)
	症例数 a)	差の平均値	標準偏差	症例数	差の平均値	標準偏差	
HAM-D5	92	-3.7	3.6	91	-4.2	3.8	Pt=0.3408
HAM-D17	92	-9.6	8.2	91	-10.5	9.8	Pt=0.5236
HAM-D21	92	-10.5	9.2	91	-11.5	10.6	Pt=0.5323

a) 前後の観測値のそろった症例
b) Pt：Welchのt検定

(C) 反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.3-10 に示す.

反応率は，各観察時点とも群間差は認められず，4 週後ではデュロキセチン群 59.2%，トラゾドン群 57.5%であった．寛解率も同様に群間差は認められず，4 週後ではデュロキセチン群 23.9%，トラゾドン群 39.7%であった.

表 2.7.6.7.3-10 反応率，寛解率の推移

週	1 週		2 週		3 週		4 週	
薬剤	DLX 群	TR 群	DLX 群	TR 群	DLX 群	TR 群	DLX 群	TR 群
症例数	94	97	76	76	59	54	71	73
反応例数	6	9	15	25	28	27	42	42
反応率 (%)[a)]	6.4	9.3	19.7	32.9	47.5	50.0	59.2	57.5
検定 c)	Pe=0.5928		Pe=0.0967		Pe=0.8515		Pe=0.8672	
寛解例数	3	3	3	10	12	11	17	29
寛解率 (%)[b)]	3.2	3.1	3.9	13.2	20.3	20.4	23.9	39.7
検定 [c)]	Pe=1.0000		Pe=0.0785		Pe=1.0000		Pe=0.0502	

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合，　c) Pe：直接確率計算

(4) 安全性

(A) 副作用 (自他覚症状)

(a) 種類別発現頻度

自他覚症状において有害事象及び副作用と判断された項目のうち，有害事象が両薬剤群あわせて 5 例以上発現した症状の内訳を表 2.7.6.7.3-11 に示す.

有害事象発現率はデュロキセチン群 56.2% (59/105 例)，トラゾドン群 57.3% (59/103 例)，副作用発現率はデュロキセチン群 46.7% (49/105 例)，トラゾドン群 49.5% (51/103 例) で，有害事象発現率，副作用発現率とも両薬剤群間で有意差は認められなかった.

観察された副作用 (自他覚症状) はすべて予測されたものであった. 主な副作用 (自他覚症状) は両群ともに眠気，嘔気，口渇，便秘，めまいであったが，両群の副作用の種類及び発現頻度に差はみられなかった.

表 2.7.6.7.3-11　有害事象 (自他覚症状) の種類別発現頻度

	DLX 群 (n=105)		TR 群 (n=103)		検定結果 [a)]	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数 (発現率)	59 (56.2%)	49 (46.7%)	59 (57.3%)	51 (49.5%)	Pe=1.0000	Pe=0.7814
眠気	12	10	13	13	Pe=0.8337	Pe=0.5140
嘔気	12	12	12	10	Pe=1.0000	Pe=0.8224
口渇	9	9	15	15	Pe=0.1982	Pe=0.1982
便秘	7	5	9	7	Pe=0.6124	Pe=0.5667
下痢	9	6	5	3	Pe=0.4078	Pe=0.4983
めまい	4	4	8	8	Pe=0.2492	Pe=0.2492
頭痛	6	4	4	3	Pe=0.7479	Pe=1.0000
腹痛	7	6	3	3	Pe=0.3319	Pe=0.4983
多汗	4	3	4	2	Pe=1.0000	Pe=1.0000
腹部膨満感	4	4	4	4	Pe=1.0000	Pe=1.0000
かぜ症候群	6	0	2	0	Pe=0.2796	－
胸痛	2	1	5	4	Pe=0.2772	Pe=0.2097
頭重	3	1	4	3	Pe=0.7199	－
胃もたれ感	3	2	3	3	Pe=1.0000	Pe=0.6814
排尿障害	2	2	4	4	Pe=0.4429	Pe=0.4429
ほてり	4	3	2	2	Pe=0.6830	Pe=1.0000
頻尿	3	3	3	3	Pe=1.0000	Pe=1.0000
呼吸困難	1	0	4	4	Pe=0.2097	－
食欲不振	3	3	2	0	Pe=1.0000	－
心悸亢進	2	2	3	3	Pe=0.6814	Pe=0.6814
味覚異常	4	3	1	1	Pe=0.3690	－
眼精疲労	2	2	3	3	Pe=0.6814	Pe=0.6814

a) Pe：直接確率計算，　*：$p<0.05$
－：両群合わせて発現例数が 5 例未満は検定を実施せず

(b)　程度別発現頻度

程度別の有害事象発現件数を表 2.7.6.7.3-12 に示す.

デュロキセチン群では 90%以上が軽度又は中等度であったのに対し，トラゾドン群では約 80%であり，トラゾドン群の方が高度所見を示した症例が多かった．有害事象のうち，高度所見を示した症状はデュロキセチン群では 5.7% (9/159 件)，トラゾドン群では 18.9% (33/175 件) であった．同様に，副作用のうち高度所見を示した症状は，デュロキセチン群では 7.7% (9/117 件)，トラゾドン群では 22.8% (31/136 件) であった.

高度所見を示した症状の詳細を表 2.7.6.7.3-13 に示す．薬剤群間で特に違いがみられた症状は「口渇」で，デュロキセチン群が 22.2% (2/9 件)，トラゾドン群が 53.3% (8/15 件) であった.

これらの有害事象はデュロキセチン群，トラゾドン群ともにほとんどが消失し，不変はデュロキセチン群 13 件，トラゾドン群 30 件，悪化はデュロキセチン群 0 件，トラゾドン群 1 件であった．また，悪化した症状はトラゾドン群の「嘔気」が 1 件であった.

有害事象の約 50%は投与開始から 1 週間以内に発現し，約 70%強は 2 週間以内に発現した．この傾向は両薬剤群とも同様であった.

副作用の発現時期も同様の傾向であり，投与期間が長くなるにつれて増加するということはなかった.

表 2.7.6.7.3-12　有害事象 (自他覚症状) の程度別発現件数

	群	発現件数 (構成比%)			
		軽度	中等度	高度	合計
有害事象	DLX 群	94 (59.1)	56 (35.2)	9 (5.7)	159
	TR 群	89 (50.9)	53 (30.3)	33 (18.9)	175
副作用	DLX 群	58 (49.6)	50 (42.7)	9 (7.7)	117
	TR 群	64 (47.1)	41 (30.1)	31 (22.8)	136

注：同一症例で同じ症状が断続して複数回観察された場合は，その都度 1 件として集計した.

表 2.7.6.7.3-13　程度「高度」の有害事象 (自他覚症状) 発現状況

症状	DLX 群 (n=105)				TR 群 (n=103)			
	軽度～高度の合計		高度		軽度～高度の合計		高度	
	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし	関連なし以外	関連なし
背 (部) 痛	1	0	0	0	1	0	1	0
腰痛	1	0	0	0	1	0	1	0
頭痛	4	2	0	0	3	1	1	0
頭重	1	2	0	0	3	1	2	0
しびれ感	2	0	0	0	2	0	1	0
冷感	1	3	1	0	1	0	0	0
歩行異常	0	0	0	0	1	0	1	0
めまい	4	0	0	0	9	0	3	0
口渇	9	0	2	0	15	0	8	0
心悸亢進	2	0	0	0	3	0	1	0
眼痛	0	0	0	0	2	0	1	0
嘔気	12	0	1	0	10	3	3	0
下痢	6	3	0	0	3	4	0	1
便秘	6	2	3	0	8	2	2	0
腹部膨満感	5	0	1	0	4	0	0	0
頻尿	3	0	0	0	3	0	1	0
発熱	0	2	0	0	0	1	0	1
疲労	0	0	0	0	3	1	2	0
倦怠感	1	0	1	0	2	0	1	0
ほてり	3	1	0	0	2	0	2	0
合計	―	―	9	0	―	―	31	2

注：同一症例で同じ症状が断続して複数回観察された場合は，その都度 1 件として集計した.

(B)　有害事象 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

臨床検査値及び生理学的検査 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動発現状況を表 2.7.6.7.3-14 に示す．異常変動発現率はデュロキセチン群 25.7% (27/105 例)，トラゾドン群 32.0% (33/103 例) であり，群間差はなかった (Pe=0.3595)．治験薬との関連性が否定できなかった異常変動のうち主なものは，GPT 上昇 (デュロキセチン群 : 3 例，トラゾドン群 : 4 例),

尿潜血陽性 (デュロキセチン群 : 2 例，トラゾドン群 : 4 例)，好酸球増多 (デュロキセチン群 : 4 例，トラゾドン群 : 1 例)，血糖値上昇 (デュロキセチン群 : 1 例，トラゾドン群 : 3 例)，GOT 上昇 (デュロキセチン群 : 3 例，トラゾドン群 : 1 例) であった．これら異常変動の程度は，デュロキセチン群，トラゾドン群ともほとんどが軽度又は中等度であった．高度と判定されたのはデュロキセチン群では血糖上昇と尿糖陽性の各 1 例で，治験薬との関連性は有り得ると判定された．一方，トラゾドン群では CPK 上昇及び尿潜血陽性の各 1 例で，いずれも治験薬との関連性は否定された．

表 2.7.6.7.3-14　臨床検査・生理学的検査の異常変動発現状況

群			DLX 群			TR 群		
安全性解析対象例数			105			103		
異常変動発現例数 (発現率)			27 (25.7%)			33 (32.0%)		
検査項目			評価例数 [a)]	有害事象例数	副作用例数 [b)]	評価例数 [a)]	有害事象例数	副作用例数 [b)]
血液学検査	赤血球数	減少	93	1	1	97	2	2
	血色素量	減少	93	2	1	97	2	1
	ヘマトクリット値	減少	93	1	1	97	1	0
		増加	93	0	0	97	1	0
	血小板数	減少	93	0	0	97	1	1
	白血球数	減少	93	2	2	97	1	0
		増加	93	1	0	97	3	2
	好酸球	減少	90	0	0	94	1	1
		増多	90	4	4	94	1	1
	好中球	減少	90	0	0	94	1	1
		増多	90	0	0	94	2	2
	好塩基球		90	0	0	94	0	0
	リンパ球	減少	90	0	0	94	2	1
		増多	90	0	0	94	1	1
	単球	減少	90	0	0	94	1	1
		増多	90	0	0	94	1	1
血液生化学検査	GOT	上昇	93	4	3	97	4	1
	GPT	上昇	93	4	3	97	8	4
	ALP	上昇	91	1	1	96	0	0
	LDH	上昇	92	1	1	97	0	0
	γ-GTP	上昇	92	2	1	97	2	0
	CPK	上昇	89	2	1	92	2	1
	総ビリルビン	上昇	92	2	1	97	3	2
	血清総蛋白	減少	93	0	0	94	1	0
		上昇	93	0	0	94	1	1
	血清総コレステロール	上昇	92	1	1	96	4	1
	トリグリセライド	低下	91	1	0	96	0	0
		上昇	91	1	1	96	3	2
	血糖値	上昇	88	1	1	94	7	3
	BUN	上昇	93	2	1	97	0	0
	クレアチニン		92	0	0	96	0	0
	尿酸		88	0	0	92	0	0
	血清 Na	上昇	92	1	0	96	0	0
	血清 K	低下	92	1	1	96	0	0
		上昇	92	0	0	96	1	0
	血清 Cl	上昇	92	1	0	96	0	0
尿検査	尿糖	陽性	87	2	2	89	2	1
	尿蛋白		87	0	0	89	0	0
	ウロビリノーゲン	陽性	87	0	0	89	0	0
	尿潜血	陽性	87	4	2	89	5	4

表 2.7.6.7.3-14　臨床検査・生理学的検査の異常変動発現状況 (続き)

群			DLX 群			TR 群		
検査項目			評価例数 a)	有害事象例数	副作用例数 b)	評価例数 a)	有害事象例数	副作用例数 b)
生理学的検査	血圧	低下	90	1	0	92	0	0
		上昇	90	1	0	92	1	1
	脈拍数	減少	92	0	0	95	1	1
	心電図	異常	89	1	1	94	1	1

a) 投与前後に検査が実施され，異常変動の評価が可能であった症例数
b) 「関連性なし」以外の症例数

(C)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.3-15 に示す.

概括安全度の分布及び安全率の群間差は認められなかった．安全率は，デュロキセチン群 32.4% (34/105 例)，トラゾドン群 39.8% (41/103 例) であった.

表 2.7.6.7.3-15　概括安全度

判　定	DLX 群	TR 群	検定結果 a)
安全である	34	41	Pw=0.6790
ほぼ安全である	42	34	
安全性にやや問題あり	9	9	
安全性に問題がある	9	12	
判定不能	1	0	
評価不能	10	7	
合計	105	103	
安全率 b) %	32.4	39.8	Pe=0.3125
95%信頼区間 %	23.6～42.2	30.3～49.9	

a) Pw：Wilcoxon 順位和検定,　Pe：直接確率計算
b) 安全率：「安全である」と判定された症例の割合

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な副作用

その他の重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.6.7.3.3 結論

最終全般改善度の改善率を指標とする非劣性検定の結果，主解析対象集団である FAS における改善率はデュロキセチン群 49.0%，トラゾドン群 45.9%となり，デュロキセチンの対照薬トラゾドンに対する非劣性が検証された (Pn=0.0421).

安全性に関しては，有害事象発現率はデュロキセチン群 56.2% (59/105 例)，トラゾドン群 57.3% (59/103 例)，副作用発現率はデュロキセチン群 46.7% (49/105 例)，トラゾドン群

49.5%(51/103 例)であった．いずれかの群で 5 例以上発現した有害事象は，眠気，嘔気，口渇，便秘，下痢，めまい，頭痛，腹痛，かぜ症候群，胸痛であり，両薬剤群間で種類，発現頻度とも類似していたものの，デュロキセチン群では 90%以上の有害事象が軽度又は中等度であったのに対し，トラゾドン群では約 80%であり，トラゾドン群の方が高度所見を示した症例が多かった．また，有害事象の約 50%は投与開始から 1 週間以内に発現し，約 70%強は 2 週間以内に発現した．この傾向は両薬剤群とも同様であった．副作用の発現時期も同様の傾向であり，投与期間が長くなるにつれて増加するということはなかった．

概括安全度における安全率はデュロキセチン群 32.4% (34/105 例), トラゾドン群 39.8% (41/103 例)で，群間差は認められなかった．また，死亡例及び重篤な有害事象はなかった．

以上の結果，うつ病，うつ状態の患者に対して，デュロキセチンは安全性に特に問題はなく，1 日 1 回 5～15 mg の投与でトラゾドンの 1 日 75～150 mg (分 3) と同程度の効果を示すことが確認された．

参考文献：

1) 並木正義，鈴木仁一，奥瀬哲：内科におけるうつ病，うつ状態に対する新しい抗うつ薬 KB-831 の臨床効果．薬理と治療，17，257-70，1989．
2) 村崎光邦，栗原雅直，高橋良，伊藤斉，森温理，長谷川和夫 他：新規抗うつ薬KB-831 (トラゾドン) のうつ病に対する臨床効果．臨床評価，18 (2)，251-77，1990．

2.7.6.7.4 前期第 2 相試験 (精神科オープン試験-1)

添付資料 5.3.5.4-04

2.7.6.7.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.4-1 に示す.

表 2.7.6.7.4-1　前期第 2 相試験 (精神科オープン試験-1) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]17A2021
目　　的	うつ病，うつ状態に対する有効性，安全性並びに臨床用量を探索的に検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (Fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-III-R 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病・単一エピソード ② 大うつ病・反復性 ③ 双極性障害・うつ病性 投与前の HAM-D の項目 No.1～17 の合計点が 17 点以上とした. 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院・外来：不問 (原則としてデュロキセチン投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：原則として初発あるいは今回発症後未治療の患者 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかんを有する患者 ② 器質的脳障害によるうつ状態の患者 ③ 自殺傾向の著しい患者 ④ 甲状腺機能低下症等の重篤なホルモン代謝異常のある患者 ⑤ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑥ 薬物アレルギーの患者，もしくはアレルギー性疾患の既往のある患者 ⑦ MAO 阻害薬あるいはリチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑧ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑨ その他，治験担当医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：80 例，実施例数：83 症例
症例数の 設定根拠	主要背景因子別の検討が可能と考えられる症例数として 80 例を設定した.
使用薬剤	被験薬： デュロキセチンとして 10 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用法・用量	1 日 1 回 10～30 mg を朝食後に経口投与. 10 mg/日より開始し，第 2 週目以降は患者の症状に応じて増量又は減量．増量幅は 10 mg/日とし各用量段階では 1 週間以上同一の用量を維持した.

表 2.7.6.7.4-1　前期第 2 相試験 (精神科オープン試験-1) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>6 週間．ただし，6 週間以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した．</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>1．併用禁止薬
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤の併用を禁止した．
① 精神神経用薬 (抗うつ薬，抗不安薬，抗精神病薬等)
② 抗コリン作用を有する薬剤
③ 降圧剤 (降圧利尿剤，ACE 阻害剤は除く)
④ セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる
薬剤 (バルビツレート，MAO 阻害薬，トリプトファン等)
⑤ 他の治験薬
2．併用禁止療法
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した．
① 電気けいれん療法
② 高照度光療法
③ 認知療法
3．併用可能薬
やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で下記の薬剤の併用は可とした．
① ビタミン剤
② 感冒薬 (抗コリン作用を有する薬剤は除く)
③ 胃腸薬 (抗コリン作用を有する鎮けい剤，抗潰瘍剤は除く)
④ 睡眠薬 (短時間作用型－フルニトラゼパム，ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン)</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td>投与開始前</td><td colspan="5">投　与　中</td><td>投与終了時
6週後
(又は投与中止時)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1週後</td><td>2週後</td><td>3週後</td><td>4週後</td><td>5週後</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>医師用評価尺度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/副作用</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td colspan="3">●a)</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数/体重</td><td>●</td><td></td><td colspan="3">●a)</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>心　電　図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
a)：原則として 3 週後とするが，実施困難な場合，2 週後又は 4 週後に実施
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1．有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した．
・全般重症度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した．
・全般改善度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) より判定した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.4-1　前期第 2 相試験 (精神科オープン試験-1) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目　　) 及び評価基準	・最終全般改善度 投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を, 投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した. 2. 安全性 ・概括安全度 投与終了時にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して, 以下により判定した. 1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし) 2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが, 何ら処置せずに投与継続可能であった) 3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが, 処置により投与継続可能であった) 4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため, 投与中止あるいは中止すべきであった) 5.判定不能 ・副作用 観察された自他覚症状は以下の 1～4 により, 検査値異常変動は以下の 1～5 により, デュロキセチンとの因果関係を判定した. 判定のうち 5 以外を本剤による副作用とした. 1.明らかに関連性あり　2.関連性が高い　3.関連性が有り得る 4.おそらく関連性なし　5.関連性なし 3. 有用度 最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用, かなり有用, やや有用, 有用とは思わない, やや好ましくない, かなり好ましくない, 非常に好ましくない, 判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始前を起点とし, 担当医師の判断で中等度以上の改善が認められたと思われる日を効果発現時期とした. 5. 至適用量 患者ごとの至適用量を担当医師が判定した.
検定・解析方法	全般改善度, HAM-D 等の経時的に観察される項目の経時変動の評価には繰り返し測定値の分散分析を用いた. また, 最終全般改善度, 概括安全度, 有用度の用量反応関係の評価にはロジスティック回帰解析を用いた. 検定の有意水準は 0.05 とした.
治験総括医師	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 合計 17 施設
治 験 期 間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

〔用量の設定根拠〕

錠剤 (2.5～60 mg) 及びカプセル剤 (10～40 mg) を用いた第 1 相単回投与試験 [添付資料 5.3.3.1-08 及び 5.3.3.1-01] 及び 1 日 1 回 20 mg 7 日間の反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-02] を実施した結果, 重篤な副作用も臨床検査値の異常変動も認められず, 忍容性が確認された. また, 米国においても, 前期第 2 相試験で 20 mg を初期用量として患者の状態を確認しながら 10～30 mg の範囲で投与量を調整が行われた.

以上のことより, 1 日 10 mg を初期用量として, 患者の状態を確認しながら 10 mg ずつ増量することとし, 最高用量は 1 日 30 mg と設定した. また, 反復投与したときの血中濃度の推移

より投与後 7 日目で定常状態にあることが示唆されたため，少なくとも 1 週間は同一用量を維持することとした.

2.7.6.7.4.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.4-1 に示す.

また，解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.7.4-2 に示す．集積された 83 例のうち，初診以後来院がなかった 4 例，服薬期間が 1 週間未満であった 1 例及び治験開始前にリチウム薬を服薬しており除外基準抵触となった 1 例の合計 6 例をすべての解析対象から除外した．残る 77 例が解析対象例で，有効性及び安全性の解析対象はそれぞれ 69 例，75 例であった.

また，6 週間の投与完了症例は 39 例で，中止・脱落症例は 44 例であった.

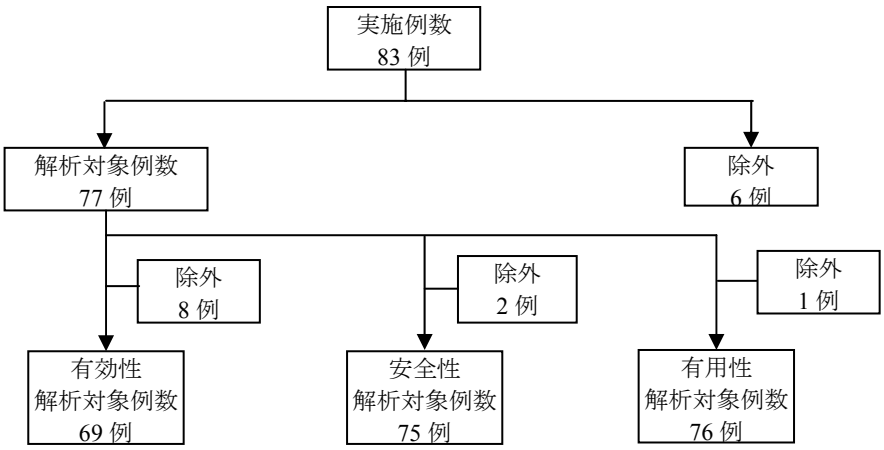


図 2.7.6.7.4-1　症例の構成

表 2.7.6.7.4-2　解析対象からの除外症例の内訳

逸脱の分類	逸脱の内容	例数	採否 a)		
			有効性	安全性	有用性
初診以後来院なし		4	×	×	×
除外基準抵触	治験開始前リチウム薬服用	1	×	×	×
投与期間不足 (1 週間未満)	服薬期間 1 週間未満	1	×	×	×
	中止・脱落 (副作用なし，症状悪化)	2	×	×	○
	中止・脱落 (副作用あり)	4	×	○	○
除外基準抵触	精神分裂病の疑い (副作用あり)	1	×	○	○
	精神分裂病の疑い b)	1	×	○	×
不採用例の合計			14	8	7

a) ○：採用，×：不採用

b) 臨床検査値の異常変動があり，概括安全度の判定で担当医と中央委員会の見解が一致せず，有用性判定は「判定不能」とし，解析対象から除外することになった.

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.4-3 に示す.

未完了例は 44 例 51 件で，その主な理由は「来院せず」が 18 件,「患者/保護者からの申し入れ」が 12 件,「症状不変」及び「症状悪化」が各 5 件であった.

表 2.7.6.7.4-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	症状不変	症状悪化	副作用の発現	症状の躁転	患者/保護者からの申し入れ	来院せず	その他	終了軽快	終了全快
件数	5	5	5	1	12	18	1	2	2

(2)　患者背景

解析対象 77 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.4-4 に示す.

表 2.7.6.7.4-4　背景因子の分布 (解析対象例)

背景因子		例数		背景因子		例数	
性	男性	37	(48.1%)	併発疾患	無	65	(84.4%)
	女性	40	(51.9%)		有	12	(15.6%)
年齢	20 歳未満	1	(1.3%)	精神的既往	無	52	(67.5%)
	20～29 歳	12	(15.6%)		有	25	(32.5%)
	30～39 歳	15	(19.5%)	HAM-D17	19 点以下	15	(19.5%)
	40～49 歳	19	(24.7%)	の合計評点	20～29 点	45	(58.4%)
	50～59 歳	16	(20.8%)		30 点以上	17	(22.1%)
	60～64 歳	6	(7.8%)		平均値	24.5	
	65 歳以上	8	(10.4%)		標準偏差	5.3	
	平均値	44.8			最大値	38.0	
	標準偏差	13.8			中央値	24.0	
	最大値	69.0			最小値	15.0	
	中央値	45.0		病型分類	大うつ病・単一エピソード	41	(53.2%)
	最小値	19.0			大うつ病・反復性	28	(36.4%)
				(DSM-III-R)	双極性障害・うつ病性	7	(9.1%)
					抑うつ気分を伴う適応障害	1	(1.3%)

(3)　有効性

(A)　最終全般改善度

最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.4-5 に示す.

最終全般改善度の改善率は 52.2% (36/69 例) であった.

表 2.7.6.7.4-5　最終全般改善度

著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	やや悪化	合計	判定不能	改善率 a)	95%信頼区間
12 (17.4%)	24 (34.8%)	16 (23.2%)	12 (17.4%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	69	8	52.2%	39.8～64.4%

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合

(B)　HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.4-6 に示す.

HAM-D17 の合計評点の平均値は投与開始前の 24.8 から 6 週後には 9.4 まで減少し, うつ病症状の改善効果を示した.

表 2.7.6.7.4-6　HAM-D 合計評点の推移

評価時期		開始時	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後
例数		69	66	57	45	43	41	36
HAM-D の合計評点 平均値±標準偏差	HAM-D5	9.3±2.2	7.7±2.5	6.4±2.9	5.6±3.1	5.1±3.3	4.2±3.4	3.6±3.3
	HAM-D17	24.8±5.3	20.6±6.2	17.6±7.4	15.4±7.6	13.7±8.4	11.7±8.4	9.4±6.9
	HAM-D21	26.9±5.6	22.2±6.7	18.9±7.9	16.5±8.0	14.5±8.9	12.5±8.9	10.1±7.5

(C)　反応率，寛解率

1 週目から 6 週目までの各週で HAM-D 評点がすべて観測されていた完備症例 (24 例) に基づく反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.4-7 に示す.

6 週後の反応率は 70.8%，寛解率は 33.3%であった.

表 2.7.6.7.4-7　反応率，寛解率の推移 (完備例)

評価時期	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後
例数	24	24	24	24	24	24
反応例数	1	7	9	13	14	17
反応率 a) %	4.2	29.2	37.5	54.2	58.3	70.8
寛解例数	0	1	3	4	5	8
寛解率 b) %	0.0	4.2	12.5	16.7	20.8	33.3

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合

(4)　安全性

(A)　副作用 (自他覚症状)

副作用の程度別発現頻度を表 2.7.6.7.4-8 に示す.

副作用は安全性解析対象 75 例中 29 例 (38.7%) で観察された．抗コリン作用による副作用としては口渇 5 件，便秘 6 件，排尿困難及び排尿障害が各 1 件みられた．その他，悪心，嘔気，眠気，頭痛等が 1～4 件にみられた.

症状の程度が高度と判定されたものは悪心，胃痛，下肢不安症，焦燥感，不安の各 1 件であったが，いずれも転帰は消失又は軽快であった．

また，投与量との関係では，10 mg 投与時の発現が 23 件で過半数を占め，投与量の増加に伴う副作用の発現頻度の増加はみられなかった．

表 2.7.6.7.4-8　副作用 (自他覚症状) の程度別発現状況

副作用の種類 発現例数：29例	合計	程度		
		軽度	中等度	高度
発現件数	45	23	17	5
消化器系				
嘔気	2	0	2	0
悪心	4	1	2	1
吐き気	1	1	0	0
嘔吐	1	0	1	0
口渇	5	4	1	0
下痢	2	1	1	0
胃痛	3	2	0	1
便秘	6	6	0	0
腹部膨満感	1	1	0	0
小計	25	16	7	2
精神症状				
アカシジア	1	0	1	0
下肢不安症	1	0	0	1
眠気	2	0	2	0
焦燥感	1	0	0	1
不安	1	0	0	1
小計	6	0	3	3
中枢末梢神経系				
頭痛	2	0	2	0
頭重（感）	1	1	0	0
立ちくらみ	1	0	1	0
小計	4	1	3	0
循環器系				
息切れ	1	1	0	0
心悸亢進	1	0	1	0
動悸	1	1	0	0
小計	3	2	1	0
その他				
排尿困難	1	1	0	0
排尿障害	1	1	0	0
そう痒感	1	1	0	0
発疹	1	1	0	0
倦怠（感）	1	0	1	0
四肢灼熱感	1	0	1	0
脱力（感）	1	0	1	0
小計	7	4	3	0

(B) 副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

臨床検査値及び生理学的検査値 (バイタルサイン･心電図検査) の異常変動発現状況をそれぞれ表 2.7.6.7.4-9 及び表 2.7.6.7.4-10 に示す.

臨床検査値異常変動症例は 64.0% (48/75 例) で，デュロキセチンとの因果関係が否定出来ない異常変動は，血液学的検査で 12 件，白血球分画 12 件，肝機能検査 4 件，腎機能検査 2 件，その他血液生化学検査 8 件，その他 5 件の合計 43 件であった.

また，生理学的検査において，関連性が有り得ると評価された心電図異常については，治験終了後正常に復していた.

表 2.7.6.7.4-9 臨床検査値の異常変動発現例数

臨床検査項目	異常変動例数	検査例数	因果関係				
			関連性なし	おそらく関連性なし	関連性が有り得る	関連性が高い	明らかに関連性あり
赤血球増加	3	53	3				
赤血球減少	1	53		1			
血色素量増加	4	54	3	1			
血色素量減少	6	54	4	2			
ヘマトクリット値増加	6	54	4	2			
ヘマトクリット値減少	3	54	1	2			
血小板数増加	3	53	2		1		
白血球増多	6	53	3	3			
白血球減少	1	53	1				
小 計	33		21	11	1	0	0
好酸球増多	3	44	1	2			
好酸球減少	4	44	3		1		
好中球増加	6	44	2	3	1		
好中球減少	1	44	1				
好塩基球増加	3	44	2	1			
好塩基球減少	1	44		1			
リンパ球増加	3	44	3				
リンパ球減少	6	44	4	2			
単球増多	4	44	3	1			
単球減少	1	44	1				
小 計	32		20	10	2	0	0
GOT上昇	1	54			1		
GOT減少	2	54	2				
GPT上昇	2	54		1	1		
Al-P上昇	1	54		1			
Al-P低下	2	54	2				
LDH上昇	2	50	2				
LDH低下	3	50	3				
γ-GTP減少	1	54	1				
血清ビリルビン上昇	3	53	3				
小 計	17		13	2	2	0	0
BUN上昇	1	54			1		
血清クレアチニン低下	10	54	9	1			
小 計	11		9	1	1	0	0
血清総蛋白上昇	1	54	1				
血清総蛋白減少	5	54	2	3			

表 2.7.6.7.4-9　臨床検査値の異常変動発現例数 (続き)

臨床検査項目 (血液学的検査)	異常変動例数	検査例数	因果関係				
			関連性なし	おそらく関連性なし	関連性が有り得る	関連性が高い	明らかに関連性あり
血清コレステロール上昇	1	53	1				
血清コレステロール低下	1	53		1			
TG上昇	5	42	4	1			
TG低下	3	42	3				
血糖値上昇	4	39	2	2			
血糖値低下	2	39	1	1			
小 計	22		14	8	0	0	0
尿酸値低下	2	48	1		1		
血清クロール上昇	2	50	2				
血清クロール低下	2	50	1		1		
血清Free T3異常	1	13			1		
血清Free T4異常	1	16		1			
尿糖陽性	2	46	1	1			
尿蛋白増加	3	46	3				
尿潜血陽性	2	45	2				
顕微鏡的血尿	6	34	6				
尿中WBC増加	1	36	1				
小　計	22		17	2	3	0	0

表 2.7.6.7.4-10　生理学的検査の異常変動

生理学的検査項目	異常変動例数	因果関係				
		関連性なし	おそらく関連性なし	関連性が有り得る	関連性が高い	明らかに関連性あり
血圧上昇	1		1			
心電図異常	3	1		2		
小　計	4	1	1	2	0	0

(C)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.4-11 に示す．安全あるいはほぼ安全であると評価されたのは 73.3% (55/75 例) であった．

表 2.7.6.7.4-11　概括安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	合計	安全率 a)	95%信頼区間
36 (48.0 %)	19 (25.3 %)	12 (16.0 %)	8 (10.7 %)	75	48.0%	36.3 ～ 59.9 %

a) 安全率：「安全である」と判定された症例の割合

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった．

(E)　その他の重篤な副作用

重篤な副作用は認められなかった．

2.7.6.7.4.3 結論

精神科領域におけるうつ病，うつ状態患者 83 例に 1 日投与量 10～30 mg の用量範囲で投与した結果，最終全般改善度として 52.2% (36/69 例) の症例にうつ病症状の改善が得られ，本試験の目的であるうつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性が示唆された．

副作用発現率は 38.7% (29/75 例) で，主な発現症状の内訳は，消化器系が 25 件で，精神症状が 6 件，中枢末梢神経系が 4 件であった．抗うつ薬で最も重要とされる抗コリン系の副作用は口渇 5 件，便秘 6 件，排尿困難及び排尿障害が各 1 件の合計 13 件であった．また，概括安全度の評価対象 75 例のうち，安全あるいはほぼ安全であると評価されたのは 73.3% (55/75 例) であり，死亡例，重篤な有害事象は認められなかった．

以上より，精神科領域のうつ病，うつ状態に対し，安全性の高い抗うつ薬であることが期待された．

2.7.6.7.5 前期第 2 相試験 (心療内科オープン試験)

添付資料 5.3.5.4-05

2.7.6.7.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.5-1 に示す.

表 2.7.6.7.5-1　前期第 2 相試験 (心療内科オープン試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]30A2022
目　　的	うつ病，うつ状態に対する有効性及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (Fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-III-R 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病・単一エピソード ② 大うつ病・反復性 ③ 気分変調症 ④ 特定不能のうつ病性障害 ⑤ 抑うつ気分を伴う適応障害 投与前の HAM-D の項目 No.1～17 の合計点が 17 点以上とした. 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 (原則としてデュロキセチン投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：原則として初発あるいは今回発症後未治療の患者が望ましい. 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかんを有する患者 ② 重篤な器質的障害によるうつ状態の患者 ③ 自殺傾向の著しい患者 ④ 緑内障のある患者 ⑤ 甲状腺機能低下症等の重篤なホルモン代謝異常のある患者 ⑥ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギの患者，もしくはアレルギ性疾患の既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬あるいはリチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ 原則として本試験開始前 3 ヵ月以内に抗うつ薬による治療を行った患者 ⑪ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑫ 本試験開始時，すでに病勢が自然軽快中の患者 ⑬ 本試験開始直前の治療によりすでに症状が改善しつつある患者 ⑭ その他，治験担当医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：80 例，実施例数：78 症例
症例数の 設定根拠	(1) 推定精度からの検討 推定精度の面から，有効性の主要評価項目の一つである最終全般改善度の改善率 (改善以上の率) について，95%両側信頼区間の幅が 20%以下になる症例数を試算した. 精神科における前期第 2 相臨床試験の結果を考慮して，本試験における改善率を 60%あるいは 70%と想定したとき，症例数はそれぞれ 100 例と 91 例になった. しかしながら，本試験の探索的性質，相の観点及び許容性を考慮し，また，脱落による評価除外例が 10 例出ると仮定して，80 例及び 70 例のときの 95%両側信頼区間の幅を算出した.

表 2.7.6.7.5-1　前期第 2 相試験 (心療内科オープン試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>症例数の
設定根拠</td><td>
<table>
<tr><td>想定改善率</td><td colspan="3">60%</td><td colspan="3">70%</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>下限 (%)</td><td>上限 (%)</td><td>幅 (%)</td><td>下限 (%)</td><td>上限 (%)</td><td>幅 (%)</td></tr>
<tr><td>80</td><td>49.2</td><td>71.5</td><td>22.3</td><td>57.7</td><td>79.0</td><td>21.3</td></tr>
<tr><td>70</td><td>48.4</td><td>72.3</td><td>23.9</td><td>56.7</td><td>79.5</td><td>22.9</td></tr>
</table>
上記より，症例数を 80 例とした場合，想定改善率 60%及び 70%に対する信頼区間の幅は，それぞれ 22.3%と 21.3%，脱落により採用される症例数が 70 例となった場合には，23.9%と 22.9%となり，信頼区間の幅は 20%より若干広くなるが，この推定精度の低下は比較的小さいと考えられた.

(2) 検出力からの検討
HAM-D 17 項目の投与開始時評点及び内科領域で広く用いられている身体･精神症状評価尺度の投与開始時評点の合計点を指標として，投与開始時と投与終了時との差を，有意水準を 0.05，検出力を 0.8 とし，対応のある t 検定で検定するものとした.
このとき差の標準偏差を 10.0 とおいて，臨床的に意味があると考えられる差の平均を 5.0 としたとき，その差を検出するために必要な症例数は 27 例以上になり，症例数が 80 例であれば，その差の平均に対する検出力は，0.99 よりも大きくなる.
また，同じく対応のある t 検定を用いて，投与開始時と 1～4 週のいずれかの時点で，上記の差の平均 5.0 (差の標準偏差 10.0) を検出するものとした．この場合，4 回検定の多重性を考慮し有意水準を 0.05/4 として，検出力 0.80 以上で検出するのに必要は症例数は，約 40 例となった.
因みに同じ状況下での検出力は, 60 例で 0.956, 65 例で 0.969 であり, 75 例で 0.975, 80 例では 0.985 となった.

以上の様に，推定精度及び検出力の 2 つの観点から判断して，本試験の目標症例数を 80 例とした．この症例数のもとで，主要背景因子のカテゴリー別の検討も十分に可能と考えられる症例数とした.</td></tr>
<tr><td>使 用 薬 剤</td><td>被験薬：
デュロキセチンとして 5 mg 又は 10 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>1 日 1 回 5～20 mg を朝食後に経口投与.
5 mg/日より開始し，第 2 週目以降は患者の症状に応じて増量又は減量した．増量する場合は 5 mg→10 mg→ (15 mg：場合によっては) →20 mg/日とし，各用量段階では 1 週間以上同一の用量を維持した.</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>4 週間</td></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>1．併用禁止薬
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤の併用を禁止した.
① 精神神経用剤 (抗うつ薬，抗不安薬，抗精神病薬等)
② 抗コリン作用を有する薬剤
③ 降圧剤 (降圧利尿剤，ACE 阻害剤は除く)
④ 不整脈用剤
⑤ 抗けいれん剤
⑥ セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (バルビツレート，MAO 阻害薬，トリプトファン等)
⑦ デュロキセチンとの薬物相互作用が推定される薬剤
例えば血漿蛋白結合率の極めて高い薬剤 (ワーファリン，テオフィリン，ジギタリス製剤等)
⑧ 他の治験薬</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.5-1　前期第 2 相試験 (心療内科オープン試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>2. 併用可能薬
やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で下記の薬剤の併用は可とした.
① ビタミン剤
② 感冒薬 (抗コリン作用を有する薬剤は除く)
③ 胃腸薬 (抗コリン作用を有する鎮けい剤，抗潰瘍剤は除く)
④ 睡眠薬 (短時間作用型－フルニトラゼパム，ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン)
3. 併用療法
電気けいれん療法，高照度光療法，認知療法の併用は禁止した．それ以外の併用療法については試験期間中の新規の身体・心理療法は避け，投与前から行われているものについては必ず同一条件で行った.</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期
観察項目</th><th>投与開始前</th><th colspan="3">投与中</th><th>投与終了時
4 週後
(又は投与中止時)</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>1 週後</th><th>2 週後</th><th>3 週後 a)</th><th></th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>身体・精神症状</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生理学的検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
a): 可能な場合に限り実施
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1. 有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した.
・身体・精神症状
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに症状 (43 項目) の程度を 6 段階 (正常，軽症，中等症，重症，極めて重症，判定不能) により判定した.
・全般重症度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した.
・全般改善度
投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した.
・最終全般改善度
投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.5-1　前期第 2 相試験 (心療内科オープン試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	2. 安全性 ・概括安全度 投与終了時にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した. 1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし) 2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった) 3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，処置により投与継続可能であった) 4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため，投与を中止あるいは中止すべきであった) 5.判定不能 ・副作用 観察された自他覚症状は以下の 1～4 により，検査値異常変動は以下の 1～5 により，デュロキセチンとの因果関係を判定した．判定のうち 5 以外を本剤による副作用とした. 1.明らかに関連性あり　2.関連性が高い　3.関連性が有り得る 4.おそらく関連性なし　5.関連性なし 3. 有用度 最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用，かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始時を起点とし，担当医師の判断で中等度以上の改善が認められたと思われる日を効果発現時期とした. 5. 至適用量 患者ごとの至適用量を担当医師が判定した.
検定・解析方法	・最終全般改善度での改善率，概括安全度での安全率，有用度での有用率を点推定及び区間推定した. ・全般改善度，HAM-D 等の経時的に観察される項目の経時変動の評価には反復測定値の分散分析を適用し，投与開始時と各評価週との比較には Dunnett 型の多重比較検定を適用した. ・週別全般改善度と 1 日投与量との用量反応関係の評価には，漸増用量方式に配慮して Chuang (1987) の方法を適用した．すなわち，1 日投与量ごとに累積改善率 (それ以下の用量で「改善」以上と判定される割合) のノンパラメトリック推定値を算出し，その推定値を応答変数，1 日投与量を説明変数とするロジスティックモデルにあてはめ，用量反応関係の有無及び各用量における累積改善率の 95%信頼区間を求めた. 検定の有意水準は 0.05 とした.
治験総括医師	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他 合計 30 施設
治 験 期 間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

〔用量の設定根拠〕

第 1 相試験の単回投与試験 (10～40 mg), 食事による影響の試験及び 1 日 1 回 20 mg 7 日間の反復投与試験 [添付資料 5.3.1.1-01, 5.3.3.1-01 及び 5.3.3.1-02] 及び実施中であった精神科領域における前期第 2 相試験 [添付資料 5.3.5.4-04] の中間成績を参考とした．第 1 相試験において安全性に問題はなく，前期第 2 相試験 (初期用量 10 mg，1 日用量 10～30 mg) の中間成績におい

て，1 日 10～30 mg の用量幅で既存の抗うつ薬と同程度の有効性を示し，副作用についても特記すべきものはなかった．

以上のこと，及び内科領域では軽症の患者が多く，既存の抗うつ薬の投与量は一般的に精神科領域の半分程度と考えられていることも考慮して，本試験の初期用量は 1 日 5 mg，最高用量は 1 日 20 mg と設定した．

2.7.6.7.5.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.5-1 に示す．

また，解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.7.5-2 に示す．有効性解析対象は，集積された 78 例のうち，服薬期間が 1 週間未満の 6 例，wash out 期間不足の 2 例及び併用薬違反の 1 例 (1 週間未満の服薬) である合計 9 例を除く 69 例であった．また，安全性解析対象は服薬期間が 1 週間未満で副作用がみられなかった 1 例を除く 77 例であった．

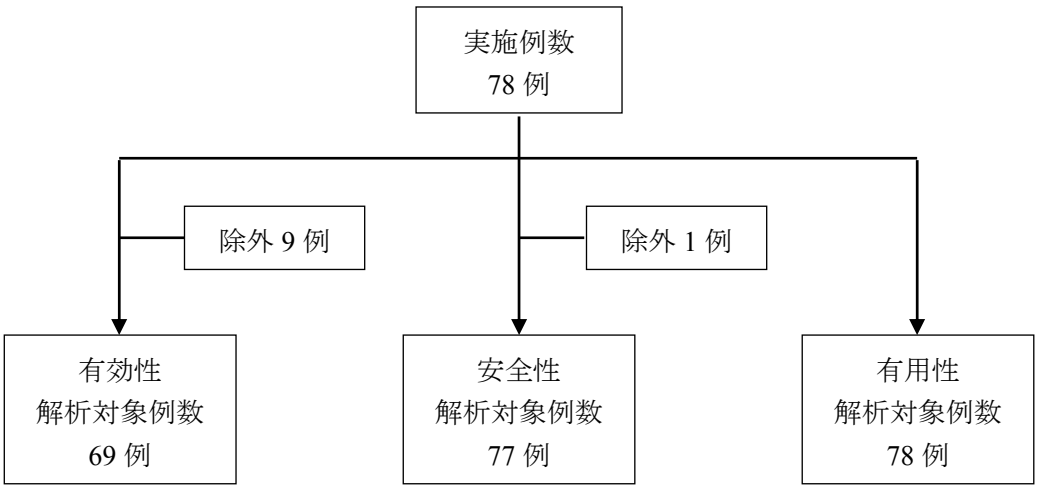


図 2.7.6.7.5-1 症例の構成

表 2.7.6.7.5-2 解析対象からの除外症例の内訳

逸脱の分類	逸脱の内容	例数	採否 a)		
			有効性	安全性	有用性
用法･用量違反	未完了 (1 週間未満，副作用あり)	5	×	○	○
	未完了 (1 週間未満，副作用なし)	1	×	×	○
除外基準抵触	前治療薬違反 (過去 3 ヵ月以内に抗うつ薬により治療)	3 b)	×	○	○
併用薬違反	抗不安薬使用 (投与期間中に新規併用，1 週目までの評価採用)	1	△	○	○
	抗不安薬使用 (投与期間中に新規併用，すべて不採用)	1	×	○	○
不採用例の合計			9	1	0

a) ○：採用，×：不採用，△：併用開始以前のデータは採用，併用後のデータは不採用
b) 1 例は未完了 (1 週間未満，副作用あり) と重複

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.5-3 に示す.

未完了例は 14 例で，その主な理由は「副作用の発現/新たな疾患の併発」が 4 例,「症状不変/症状悪化」が 3 例,「患者/保護者からの申し入れ」が 3 例であった.

表 2.7.6.7.5-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	症状不変	症状悪化	副作用の発現/新たな疾患の併発	臨床検査値の異常変動	症状の躁転	患者/保護者からの申し入れ	来院せず	その他	終了，軽快	終了，全快
例数	2	1	4	0	0	3	2	1	0	1

(2)　患者背景

解析対象 78 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.5-4 に示す.

表 2.7.6.7.5-4　背景因子の分布 (解析対象例)

項目	カテゴリー	例数	項目	カテゴリ	例数
性	男性	44 (56.4%)	前治療薬	なし	53 (67.9%)
	女性	34 (43.6%)		あり	25 (32.1%)
年齢（歳）	平均	44.3	HAM-D17	平均	24.9
	標準偏差	13.4	評点	標準偏差	6.0
	最大値	68.0		最大値	37.0
	中央値	45.0		中央値	24.5
	最小値	20.0		最小値	15.0
	例数	78		例数	78
	20 歳未満	0 (0.0%)		19 点以下	18 (23.1%)
	20～29	13 (16.7%)		20－29	42 (53.8%)
	30～39	19 (24.4%)		30 点以上	18 (23.1%)
	40～49	13 (16.7%)		不明	0 (　0.0%)
	50～59	24 (30.8%)	病型分類：	大うつ病・単一エピソード	25 (32.1%)
	60～64	5 (6.4%)	DSM-III-R	大うつ病・反復性	18 (23.1%)
	65 歳以上	4 (5.1%)		気分変調症	10 (12.8%)
	不明	0 (0.0%)		特定不能のうつ病性障害	13 (16.7%)
随伴症状	なし	49 (62.8%)		抑うつ気分を伴う適応障害	12 (15.4%)
	あり	29 (37.2%)		その他	0 (　0.0%)
精神的既往	なし	61 (78.2%)			
	あり	13 (16.7%)			
	未記載, 不明	4 (　5.1%)			

(3)　有効性

(A)　最終全般改善度

最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.5-5 に示す.

最終全般改善度の改善率は 63.8% (44/69 例) であった.

表 2.7.6.7.5-5　最終全般改善度

著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	合計	判定不能	改善率 a)	95%信頼区間
24 (34.8%)	20 (29.0%)	16 (23.2%)	7 (10.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	69	9	63.8%	51.3～75.0%

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と評価された症例の割合

(B)　HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値の推移を表 2.7.6.7.5-6 に示す.

HAM-D17 の合計評点の平均値は投与開始前の 24.8 から 4 週後には 9.6 まで減少し, うつ病症状の改善効果を示した.

表 2.7.6.7.5-6　HAM-D 合計評点の推移

評価時期		開始時	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
例数 a)		68	67	58	42	54
HAM-D の合計評点 平均値±標準偏差	HAM-D5	8.0±2.6	6.6 ±3.4	5.3±3.2	4.1±3.5	2.7±2.8
	HAM-D17	24.8±5.9	20.3±8.1	16.8±7.5	13.6±7.9	9.6±6.6
	HAM-D21	26.9±6.6	22.0±8.9	18.4±8.3	14.9±8.7	10.7±7.4

a) 例数：解析対象 69 例のうち投与開始時の観察が規定の±3 日を超えていた 1 例は，HAM-D に関する解析から除外

(C)　反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.5-7 に示す.

4 週後の反応率は 72.2%，寛解率は 35.2%であった.

表 2.7.6.7.5-7　反応率，寛解率の推移

評価時期	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
例数	67	58	42	54
反応例数	6	16	24	39
反応率 a)　%	9.0	27.6	57.1	72.2
寛解例数	4	3	8	19
寛解率 b)　%	6.0	5.2	19.1	35.2

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合

b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合

(4)　安全性

(A)　副作用 (自他覚症状)

副作用の程度別発現頻度を表 2.7.6.7.5-8 に示す.

副作用は安全性解析対象 77 例中 21 例 (発現率 27.3%) 33 件に認められた.

主な副作用は，眠気 6 件，口渇 (感) 4 件，悪心，食欲不振，動悸，焦燥感，頭痛，不安及びめまいが各 2 件であった．副作用発現時の用量別にみると，初期用量である 5 mg 投与時の

発現が多かった.

副作用の程度は，軽度と判定されたものが 19 件と最も多く，中等度，高度と判定された副作用は，それぞれ 13 件と 1 件であった.

副作用発現により投与が中止された症例は 6 例あったが，転帰はいずれも消失であった.

表 2.7.6.7.5-8　副作用 (自他覚症状) の程度別発現状況

副作用の種類	発現件数	発現件数		
		軽度	中等度	高度
眠気	6 (7.8%)	3	3	0
悪心	2 (2.6%)	1	1	0
嘔吐	1 (1.3%)	0	1	0
口渇 (感)	4 (5.2%)	3	0	1
頭痛	2 (2.6%)	1	1	0
動悸	2 (2.6%)	1	1	0
めまい	2 (2.6%)	1	1	0
便秘	1 (1.3%)	1	0	0
焦燥感	2 (2.6%)	0	2	0
いらいら感	1 (1.3%)	0	1	0
発汗	1 (1.3%)	1	0	0
不安	2 (2.6%)	1	1	0
食欲不振	2 (2.6%)	2	0	0
胸部不快感	1 (1.3%)	1	0	0
四肢皮疹	1 (1.3%)	1	0	0
舌しびれ	1 (1.3%)	0	1	0
のぼせ (感)	1 (1.3%)	1	0	0
胃痛	1 (1.3%)	1	0	0
合計	33	19	13	1

(B)　副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

臨床検査，生理学的検査所見 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動発現状況を表 2.7.6.7.5-9 に示す.

臨床検査, 生理学的検査所見における異常変動は, 77 例中それぞれ 19 例 (発現率 24.7%) 39 件，1 例 (発現率 1.3%) 1 件に認められた．主なものは GPT 上昇 6 件，GOT 上昇 3 件であった．臨床検査値の異常変動のうち，デュロキセチンとの関連性が高い，関連性が有り得る及びおそらく関連性なしと判断された事象 (7 例 8 件) では，正常化 4 件，改善 3 件，不変 1 件で悪化例は認められなかった．また，生理学的検査の異常変動である頻脈 1 件は，投与終了後に正常に回復した.

表 2.7.6.7.5-9　臨床検査，生理学的検査所見の異常変動発現状況

異常変動項目	発現件数	異常変動項目	発現件数
赤血球数上昇	1	総コレステロール上昇	2
赤血球数下降	2	総蛋白上昇	1
ヘマトクリット値上昇	2	総ビリルビン上昇	1
ヘマトクリット値下降	2	血糖上昇	2
血色素量上昇	1	BUN 上昇	2
血色素量下降	2	Cl 上昇	1
白血球数下降	1	K 上昇	1
単球数減少	1	尿糖 (+)	1
血小板数減少	1	尿蛋白 (+)	1
GOT 上昇	3	尿沈渣白血球	1
GPT 上昇	6	尿沈渣円柱	1
γ-GTP 上昇	2	頻脈	1
LDH 低下	1		

(C)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.5-10 に示す．安全率は 55.8% (43/77 例) であった．

表 2.7.6.7.5-10　概括安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	合計	判定不能	安全率 a)	95%信頼区間
43 (55.8%)	24 (31.2%)	6 (7.8%)	4 (5.2%)	77	1	55.8%	44.1～67.2%

a) 安全率：「安全である」と判定された症例の割合

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった．

(E)　その他の重篤な副作用

重篤な副作用は認められなかった．

2.7.6.7.5.3 結論

心療内科領域におけるうつ病，うつ状態の患者 78 例に対し，1 日 5～20 mg の用量範囲でデュロキセチンを投与した結果，最終全般改善度判定では 63.8% (44/69 例) の症例に改善が認められた．

副作用発現率は自他覚症状が 27.3% (21/77 例) で，臨床検査・生理学的検査異常変動が 24.7% (19/77 例) であった．このうち，抗うつ薬で問題となる口渇，便秘等の抗コリン作用による副作用の発現頻度は 6.5% (5/77 例) であった．また，副作用の多くは投与初期に発現し，投与量の増加に伴う発現頻度の増加はみられなかった．

また，概括安全度の評価対象 77 例のうち，安全率は 55.8% (43/77 例)，ほぼ安全であるまで含めると 87.0% (67/77 例) であり，死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった．

以上の成績から，デュロキセチンは安全性に優れた抗うつ薬であり，うつ病，うつ状態の患者に対して，良好な改善効果が期待できることが示唆された．

2.7.6.7.6 後期第 2 相試験 (精神科オープン試験-2)

添付資料 5.3.5.4-06

2.7.6.7.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.6-1 に示す.

表 2.7.6.7.6-1　後期第 2 相試験 (精神科オープン試験-2) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]26A2025
目　的	うつ病，うつ状態に対する有効性及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (Fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-III-R 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病・単一エピソード ② 大うつ病・反復性 ③ 気分変調症 ④ 特定不能のうつ病性障害 ⑤ 双極性障害・うつ病性 投与前の HAM-D の項目 No.1～17 の合計点が 17 点以上とした. 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 (原則としてデュロキセチン投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：原則として初発あるいは今回発症後未治療の患者 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかんを有する患者 ② 脳器質障害によるうつ状態の患者 ③ 自殺傾向の著しい患者 ④ 緑内障のある患者 ⑤ 甲状腺機能障害等の重篤なホルモン代謝異常のある患者 ⑥ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，もしくはアレルギー性疾患の既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症の患者 ⑨ デュロキセチン投与前 2 週間以内に MAO 阻害薬を服用した患者 ⑩ 本試験開始前に炭酸リチウムを服用していた患者 ⑪ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑫ その他，治験担当医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：60 例　　実施例数：55 例
症例数の 設定根拠	HAMD 評点の最初の 17 項目の合計評点 (HAMD17) を指標として，投与前と試験終了時との差を対応のある t 検定で検定することを考え，有意水準を 0.05，検出力を 0.8 とした．このとき，差の標準偏差を 10.0 とおいて臨床的に意味があると考えられる差の平均 5.0 を検出するのに必要な症例数は 27 例以上である．その差の平均に対する検出力は，症例数が 75 例では，0.99 よりも大きくなる．視点を変えて，対応のある t 検定を用いて，投与前 (0 週) と 1，2，3，4，5，6 週のいずれかの時点で差の平均 5.0 (差の標準偏差 10.0) を検出することを考えた場合，6 回の検定が行われるため，検定の多重性を考慮して，有意水準を 0.05/6 とすると，その差を検出するための検出力は 30 例で 0.5828，40 例で 0.7426，60 例で 0.9168 となる.
使 用 薬 剤	被験薬：デュロキセチンとして 10 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用 法・用 量	1. 投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与 (ただし，担当医師の判断で分割投与可) 2. 投与量：1 日 10～30 mg，初期用量 10 mg，2 週目以降は症状に応じて増量又は減量するが，増 (減) 量幅は 10 mg，原則として 1 週間は同一用量を維持した. 6 週間．ただし 6 週以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した.

表 2.7.6.7.6-1　後期第 2 相試験 (精神科オープン試験-2) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>6 週間 (ただし，6 週間以前に寛解した場合はその時点で投与を終了する)</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>1．併用禁止薬
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤の併用を禁止した．
① 精神神経用薬 (抗うつ薬，抗不安薬，抗精神病薬，3．④以外の睡眠薬)
② 抗コリン作用を有する薬剤
③ 降圧剤 (降圧利尿剤，ACE 阻害剤は除く)
④ 抗不整脈剤
⑤ セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (バルビツレート，MAO 阻害薬等)
⑥ トリプトファン
⑦ 他の治験薬
2．併用禁止療法
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した．
① 電気けいれん療法
② 高照度光療法
③ 認知療法
3．使用可能薬
薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる下記の薬剤の併用を可とした．
① ビタミン剤
② 感冒薬 (抗コリン作用を有する薬剤は除く)
③ 胃腸薬 (抗コリン作用を有する鎮けい剤，抗潰瘍剤は除く)
④ 睡眠薬：超短時間作用型 (トリアゾラム，ゾピクロン)
短時間作用型　(ブロチゾラム，ロルメタゼパム，エチゾラム，塩酸リルマザホン)
ブロムワレリル尿素</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍数，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td>投与開始前</td><td colspan="5">投　与　中</td><td>投与終了時
6週後
(又は投与中止時)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1週後</td><td>2週後</td><td>3週後</td><td>4週後</td><td>5週後</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/副作用</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td colspan="3">●[a)]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>生理学的検査</td><td>●</td><td></td><td colspan="3">●[a)]</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
a)：原則として 3 週後としたが，実施困難な場合，2 週後又は 4 週後に実施</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1．有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した．
・全般重症度
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した．
・全般改善度
投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.6-1　後期第 2 相試験 (精神科オープン試験-2) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	・最終全般改善度 投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した. 2. 安全性 ・概括安全度 投与終了時 (又は中止・脱落時) にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した. 1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし) 2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった) 3.安全性にやや問題あり (副作用あるいは検査値異常が認められたが，処置により投与継続可能であった) 4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため，投与中止あるいは中止すべきであった) 5.判定不能 ・副作用 観察された自他覚症状は以下の 1～4 により，検査値異常変動は以下の 1～5 により，デュロキセチンとの因果関係を判定した. 判定のうち 5 以外を本剤による副作用とした. 1.明らかに関連性あり　2.関連性が高い　3.関連性が有り得る 4.おそらく関連性なし　5.関連性なし 3. 有用度 最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用，かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始前を起点とし，担当医師の判断で中等度以上の改善が認められたと思われる日を効果発現時期とした. 5. 至適用量 患者ごとの至適用量を担当医師が判定した.
検定・解析方法	・最終全般改善度での改善率，概括安全度での安全率，有用度での有用率を点推定及び区間推定した. ・全般改善度，HAM-D 等の経時的に観察される項目の経時変動の評価には反復測定値の分散分析を適用し，投与開始前と各評価週との比較には Dunnett 型の多重比較検定を適用した. ・週別全般改善度と 1 日投与量との用量反応関係の評価には，漸増用量方式に配慮して Chuang (1987) の方法を適用した．すなわち，1 日投与量ごとに累積改善率 (それ以下の用量で「改善」以上と判定される割合) のノンパラメトリック推定値を算出し，その推定値を応答変数，1 日投与量を説明変数とするロジスティックモデルをあてはめ，用量反応関係の有無及び各用量における累積改善率の 95%信頼区間を求めた. 検定の有意水準は 0.05 とした.
治験総括医師	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他 合計 21 施設
治 験 期 間	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月

〔用量の設定根拠〕

第 1 相試験の単回投与試験 (10～40 mg)，食事による影響の試験，1 日 1 回 20 mg 7 日間の反復投与試験 [添付資料：5.3.3.1-01，5.3.1.1-01，5.3.3.1-02] 及び実施中であった精神科領域にお

ける前期第 2 相試験 [添付資料：5.3.5.4-04] の中間成績を参考とした．第 1 相試験において安全性に問題はなく，前期第 2 相試験 (初期用量 10 mg，1 日用量 10～30 mg，6 週間投与) の中間成績において，1 日 10～30 mg の用量幅で既存の抗うつ薬と同程度の有効性を示し，副作用についても特記すべきものはなかった．

以上から，本試験の用法・用量は精神科領域の前期第 2 相試験に準じて同一用量に設定した．

2.7.6.7.6.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.6-1 に示す．

また，解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.7.6-2 に示す．集積された 55 例のうち，選択基準違反/除外基準抵触の 2 例，初診以降来院がなかった 3 例，服薬期間が 1 週間未満でかつ副作用の発現がなく，うつ症状の悪化がなかった 1 例の合計 6 例はすべての解析から除外し，残る 49 例を解析対象とした．そのうち，有効性解析対象は 43 例，安全性解析対象は 47 例であった．

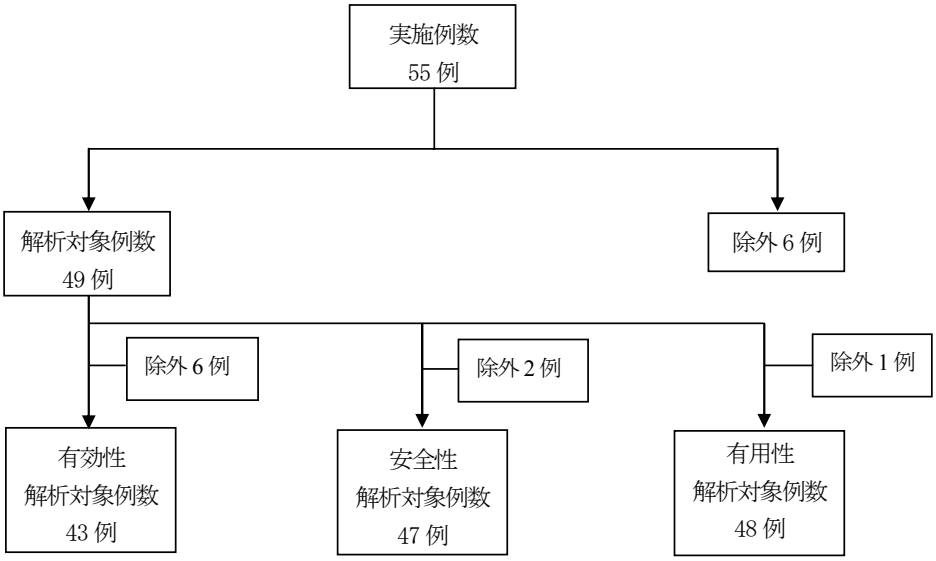


図 2.7.6.7.6-1 症例の構成

表 2.7.6.7.6-2 解析対象からの除外症例の内訳

逸脱の分類	逸脱の内容	例数	採否 a)		
			有効性	安全性	有用性
選択基準違反	対象外疾患 (非定型精神病)	1	×	×	×
除外基準抵触	リチウム薬使用	1	×	×	×
服薬期間不足	初診後来院せず	3	×	×	×
	服薬期間 1 週間未満 (副作用なし，悪化なし)	1	×	×	×
	服薬期間 1 週間未満 (副作用なし，悪化あり)	2	×	×	○
	服薬期間 1 週間未満 (副作用あり)	3	×	○	○
服薬違反	服薬遵守違反	1	×	○	×
不採用例の合計			12	8	7

a) ○：採用，×：不採用

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.6-3 に示す.

未完了例は 31 例 (38 件) で，その主な理由は「患者・保護者からの申し入れ」が 17 件，「症状不変」，「症状悪化」が各 6 件で，「副作用の発現」は 1 件であった.

表 2.7.6.7.6-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	31 例 (38 件)
終了　全快	1
症状不変	6
症状悪化	6
副作用の発現	1
患者・保護者からの申し入れ	17
来院せず	5
治験継続が困難	2

(2)　患者背景

解析対象 49 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.6-4 に示す.

表 2.7.6.7.6-4　背景因子の分布 (解析対象例)

項　　目	カテゴリー	例　数	項　　目	カテゴリー	例　数
性	男性	14 (28.6%)	精神的既往	なし	18 (36.7%)
	女性	35 (71.4%)		あり	31 (63.3%)
年齢 (歳)	平均	51.1	病型分類：DSM-III-R	大うつ病・単一エピソード	8 (16.3%)
	標準偏差	13.5		大うつ病・反復性	20 (40.8%)
	最大値	81.0		双極性障害・うつ病性	10 (20.4%)
	中央値	52.0		その他	11 (22.4%)
	最少値	22.0	HAMD-17評点	平均	25.9
	例数	49		標準偏差	5.6
	20歳未満	0 (0.0%)		最大値	40.0
	20～29	3 (6.1%)		中央値	24.0
	30～39	8 (16.3%)		最小値	16.0
	40～49	10 (20.4%)		例数	49
	50～59	11 (22.4%)		19点以下	6 (12.2%)
	60～64	8 (16.3%)		20～29点	32 (65.3%)
	65歳以上	9 (18.4%)		30点以上	11 (22.4%)
	不明	0 (0.0%)		不　明	0 (0.0%)

(3)　有効性

(A)　最終全般改善度

最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.6-5 に示す.

最終全般改善度の改善率は 53.5% (23/43 例) であった.

表 2.7.6.7.6-5　最終全般改善度

著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	合計	判定不能	改善率 a)	95%信頼区間
7 (16.3%)	16 (37.2%)	10 (23.3%)	5 (11.6%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	43	6	53.5%	37.7～68.8 %

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合

(B)　HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.6-6 に示す.

HAM-D17 の合計評点の平均値は，投与開始時の 25.5 から経時的に減少し，6 週後には 8.3 になった.

表 2.7.6.7.6-6　HAM-D 合計評点の推移

週		開始時	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後
例　　数		43	43	38	37	28	24	21
欠　　測		0	0	2	0	2	2	2
HAM-Dの合計評点 平均値±標準偏差	HAM-D5	9.9 ±2.6	7.8 ±3.1	7.0 ±3.5	5.8 ±3.7	4.6 ±2.8	3.4 ±2.2	3.2 ±1.8
	HAM-D17	25.5 ±5.3	20.4 ±6.9	18.4 ±8.5	15.1 ±8.3	13.1 ±6.4	10.4 ±5.9	8.3 ±5.1
	HAM-D21	27.0 ±5.9	21.4 ±7.3	19.3 ±9.1	15.8 ±8.8	13.8 ±6.8	10.8 ±6.2	8.6 ±5.3

(C)　反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.6-7 に示す.

6 週後における反応率は 71.4%，寛解率は 42.9%であった.

表 2.7.6.7.6-7　反応率，寛解率の推移

評価時期	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後
例数	43	38	37	28	24	21
反応例数	5	9	13	10	13	15
反応率 a)　%	11.6	23.7	35.1	35.7	54.2	71.4
寛解例数	0	2	7	5	6	9
寛解率 b)　%	0.0	5.3	18.9	17.9	25.0	42.9

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合

(D)　週別全般改善度〔用量反応関係〕

週別全般改善度と 1 日投与量との用量反応関係の評価には，漸増用量方式に配慮して Chuang (1987) の方法を適用し，用量反応関係の有無及び各用量における累積改善率の 95% 信頼区間を求めた．その結果，10～30 mg の間で用量と累積改善率の間に有意な用量反応性

が認められた (p 値は near 0). 各投与量における累積改善率の推定値は，10 mg で 17.8%，20 mg で 38.0%，30 mg で 63.3%であった.

(4) 安全性

(A) 副作用 (自他覚症状)

(a) 程度別発現頻度

副作用 (自他覚症状) の程度別発現頻度を表 2.7.6.7.6-8 に示す.

副作用は安全性解析対象 47 例中 16 例 (発現率 34.0%) 24 件に認められた. 主な症状は口渇 3 件，悪心，動悸，頭重 (感)，不眠 (症) が各 2 件であり，初期用量である 10 mg 投与時の発現が多かった.

症状の程度別でみると，軽度 14 件，中等度 4 件，高度 6 件で，全体の 58.3% (14/24 件) が軽度であった. 高度と判定された症状は不眠 (症) が 2 件，振戦，いらいら感，悪心，食思不振が各 1 件であったが，いずれの症状も転帰は消失であった.

表 2.7.6.7.6-8 副作用 (自他覚症状) の程度別発現頻度

	合 計	軽 度	中等度	高 度
抗コリン系	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口渇	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中枢神経系	8 (17.0%)	7 (14.9%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
船酔い症状	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭がぐるぐる回る	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
振戦	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
頭重 (感)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
両こめかみの痛み	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不安定歩行	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ふらつき (感)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神症状	5 (10.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	3 (6.4%)
眠気	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
いらいら感	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
睡眠障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
不眠 (症)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)
循環器系	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
動悸	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
消化器系	6 (12.8%)	3 (6.4%)	1 (2.1%)	2 (4.3%)
嘔気	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
悪心	2 (4.3%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
下痢	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲亢進	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食思不振	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
合 計 (件数)	24	14 (29.8%)	4 (8.5%)	6 (12.8%)

(B) 副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

治験薬との関連性が否定できなかった臨床検査及び生理学的検査所見 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動発現状況を表 2.7.6.7.6-9 に示す. 臨床検査値及び生理学的検査所見の異常変動は, 47 例中それぞれ 28 例 (発現率 59.6%) 74 件, 2 例 (発現率 4.3%) 2 件でみられた. このうち 13 例 (発現率 27.7%) 30 件でデュロキセチンとの関連性が否定できない異常変動が認められた. 主なものは, 好塩基球増多 (症) 及び LDH 上昇が各 3 件, 赤血球数減少, GPT 上昇及び BUN 上昇が各 2 件であった. 転帰は, 正常化 10 件, 改善 2 件, 不変 7 件で悪化例はなく, 不変の 7 件は程度が軽度であったことよりその後の追跡検査はなされなかった.

表 2.7.6.7.6-9 臨床検査値・生理学的検査所見の異常変動とデュロキセチンとの因果関係

異常変動項目	件数	デュロキセチンとの因果関係			
		明らかに関係あり	関連性が高い	関連性が有り得る	おそらく関連性なし
赤血球減少	2	0	0	0	2
白血球減少 (症)	1	0	0	1	0
白血球増多 (症)	1	0	0	0	1
血色素減少	1	0	0	0	1
血小板増加	1	0	0	0	1
好塩基球増多 (症)	3	0	0	0	3
好中球減少	1	0	0	0	1
好中球増加	1	0	0	0	1
GOT上昇	1	0	0	0	1
GPT上昇	2	0	0	1	1
アルカリフォスファターゼ低下	1	0	0	1	0
LDH上昇	3	0	0	1	2
血清ビリルビン上昇	1	0	0	1	0
BUN上昇	2	0	0	0	2
血清コレステロール上昇	1	0	0	0	1
トリグリセライド低下	1	0	0	0	1
血中尿酸上昇	1	0	0	0	1
血清総蛋白上昇	1	0	0	0	1
血清クロール低下	1	0	0	0	1
潜血	1	0	0	0	1
尿中RBC増加	1	0	0	0	1
尿中WBC増加	1	0	0	0	1
血圧低下	1	0	1	0	0
件　　数	30	0	1	5	24

(C) 概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.6-10 に示す.

安全率は 46.8% (22/47 例) であり, 95%信頼区間は 32.1～61.9%であった

表 2.7.6.7.6-10　概括安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	合計	判定不能	安全率 a)	95%信頼区間
22 (46.8%)	20 (42.6%)	3 (6.4%)	2 (4.3%)	47	2	46.8%	32.1～61.9%

a) 安全率：「安全である」と判定された症例の割合

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な副作用

その他の重篤な副作用は認められなかった.

2.7.6.7.6.3 結論

本試験の結果，デュロキセチンが精神科領域におけるうつ病，うつ状態の患者に対し，1 日 1 回 10～30 mg の用量幅で最終全般改善度が 53.5% (23/43 例) と良好な抗うつ効果を示すことが示唆された.

この効果は投与量に相関し，Chuang (1987) の方法で推定した 1 日投与量別の累積改善率は 10 mg でほぼ 20%，20 mg で 40%，30 mg で 60%であった.

安全性では，副作用発現率は 34.0% (16/47 例) で，その内訳は，口渇が 3 件，悪心，動悸，頭重 (感)，不眠 (症) が各 2 件等で，特に治療を必要とする副作用や，デュロキセチンの投与を中止する必要がある臨床検査値異常，生理学的検査所見異常も認められず，従来の抗うつ薬で問題となる抗コリン系副作用は口渇の 3 件 (6.4%) のみであった.

また，概括安全度の評価対象 47 例のうち，安全率は 46.8% (22/47 例)，ほぼ安全である以上の割合は 89.4% (42/47 例) であり，死亡例，重篤な副作用は認められなかった.

以上のことから，デュロキセチンは精神科領域におけるうつ病・うつ状態に対し，安全性が高い治療薬であることが示唆された.

2.7.6.7.7 第 3 相試験 (精神科長期投与試験)

添付資料 5.3.5.4-07

2.7.6.7.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.7-1 に示す.

表 2.7.6.7.7-1　第 3 相試験 (精神科長期投与試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]42A2035
目　　的	精神科領域におけるうつ病，うつ状態に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (Fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1．対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病性障害・単一エピソード ② 大うつ病性障害・反復性 ③ 気分変調性障害 ④ 双極 I 型障害・最も新しいエピソードがうつ病 ⑤ 双極 II 型障害・軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード 2．選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 3．除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D (自殺の項目) のスコアが 4 点) ④ 現在治療中の甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑤ 現在治療中の心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑥ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑦ MAO 阻害薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑧ リチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑨ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑩ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑪ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 なお，急性狭 [隅] 角緑内障･眼内圧亢進等のある患者，排尿困難･前立腺肥大症による尿うっ滞のある患者に投与する場合は，これらの症状の変化に十分注意しながら慎重に投与した.
症　例　数	計画例数：300 例，　実施例数：429 例
症例数の設定根拠	平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に準じて設定した.
使 用 薬 剤	被験薬： デュロキセチンとして 10 mg 及び 20 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用 法・用 量	投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与 投与量：初期用量を 10 mg/日として，最高用量 40 mg/日までの Fixed-flexible 投与法
投 与 期 間	26～52 週間 (途中の服薬中断可)

表 2.7.6.7.7-1　第 3 相試験 (精神科長期投与試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>1. 併用禁止薬
① 他の治験薬
・評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤はやむを得ない場合を除き，使用しないこととした.
① 精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等)
② セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤塩酸シプロヘプタジン，メシル酸ジメトチアジン，酒石酸イフェンプロジル，スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等
2. 併用可能な精神神経用薬
バルビツール酸系睡眠薬以外の睡眠薬は併用可とした．また，抗不安薬を併用する場合は可能な限り短期間，低用量で用いることとした.</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期
観察項目</th><th>投与
開始前</th><th colspan="13">投与中 (週後)</th><th>52 週後
又は中止時</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>2</th><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>16</th><th>20</th><th>24</th><th>28</th><th>32</th><th>36</th><th>40</th><th>44</th><th>48</th><th></th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数/体</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評　価　方　法
(項目)
及び評価基準</td><td>1. 有効性
・HAM-D
投与開始前，投与 1 (心療内科領域のみ実施)，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した.
・全般重症度
投与開始前，投与 1 (心療内科領域のみ実施)，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した.
・全般改善度
投与 1 (心療内科領域のみ実施)，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した.
・最終全般改善度
投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した.
2. 安全性
・概括安全度
投与終了時にデュロキセチンに起因したと考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した.
1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし)
2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった)
3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが，処置により投与継続可能であった)</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.7-1　第 3 相試験 (精神科長期投与試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
	4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため，投与中止あるいは中止すべきであった) 5.判定不能 ・有害事象 観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外を本剤による副作用とした．
検定・解析方法	・有効性：最終全般改善度について，それぞれのカテゴリー別の頻度を計数し，改善率 (「著明改善と改善」の割合) とその 95%信頼区間を算出した． ・安全性：概括安全度について，それぞれのカテゴリー別の頻度を計数し，概括安全度では安全率 (「安全である」の割合) とその 95%信頼区間を算出した． ・有用性：有用度について，有用率 (「極めて有用とかなり有用」の割合) とその 95%信頼区間を算出した．
医学専門家	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 計 93 施設
治 験 期 間	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

〔用量の設定根拠〕

第 1 相試験として実施した単回投与試験 (10～40 mg)，1 日 1 回 20 及び 40 mg の 7 日間反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-01, 5.3.3.1-02 及び 5.3.3.1-03] 及び精神科領域における前期第 2 相試験 (10～30 mg/日) [添付資料 5.3.5.4-04], 後期第 2 相試験 (10～30 mg/日) [添付資料 5.3.5.4-06] において，問題となる副作用は認められなかった．また，副作用は投与初期に現れ，用量を上げることによって新たに出現したと考えられる副作用は認められていないことから，10～40 mg/日の用量域で特に安全性に問題はないと考えられた．また，これまでに 30 mg/日を超える用量における有効性は確認できていないが，前期第 2 相試験，後期第 2 相試験のいずれの試験においても改善率に用量反応関係が認められ，前述の第 1 相試験の結果において安全性が確認されている 40 mg/日投与により更に高い有効率が期待された．

以上より，初期用量 10 mg/日，最高用量 40 mg/日に設定した．

2.7.6.7.7.2 試験成績

(1)　症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.7-1 に示す．

有効性解析対象集団として，治験実施計画書適合集団 (PPS) と最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，本試験における主解析対象集団は PPS とした．PPS は完全例，FAS は完全例に不完全例分類のうち，GCP 不遵守例，不適格例，未服薬例，投与後未観測例を除外した症例を加えた集団とした．また，不完全例の分類と取り扱いを表 2.7.6.7.7-2 に示す．

FAS は総症例数の 429 例から計 21 例 (不適格例 8 例, 未服薬例 2 例, 投与後未観測例 11 例) を

除く 408 例，PPS は FAS の 408 例から計 93 例 (中止例 48 例，処置違反例 9 例，処置不遵守例 15 例，脱落・追跡不能例 21 例) を除く 315 例とした．また，安全性解析対象集団は本試験に組み入れらた症例は 429 例から未服薬例の 2 例，及び症例取り扱いにおいて不適格例に分類されたが未服薬例にも該当する症例である 1 例の計 3 例を除外した 426 例とした．

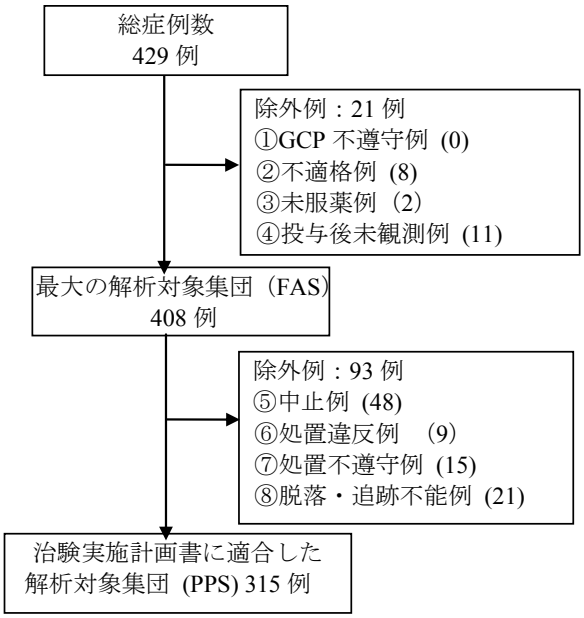


図 2.7.6.7.7-1　症例の構成

表 2.7.6.7.7-2　不完全例の分類と取り扱い

症例分類	詳細内容		該当症例番号	合計	採否	
					PPS	FAS
①GCP 不遵守例	同意，IRB の審査･承認，契約なし		該当例なし	0	×	×
②不適格例	病型分類違反 (精神分裂症の疑い)		A01601*	1	×	×
	除外基準抵触 (リチウム薬使用)		A00402，A06801，A06901，A07003，A09702，A09705，A10703	7	×	×
③未服薬例	未服薬 (治験薬に対する不安)		A00203	1	×	×
	投与開始前に薬剤性と考えられる肝炎の既往歴が判明し，服薬せず中止		A06401	1	×	×
④投与後未観測例	初診後来院せず		A00607，A01102，A03502，A03503，A03802，A06505，A07503，A07001，A09802	9	×	×
	投与開始後評価未実施		A00901，A06201	2	×	×
⑤中止例	投与 7 日以上 26 週未満	医師側の都合により，投与中止時に評価･観察未実施	A00102，A03002，A04003，A04801，A05202，A05203，A06802，A09504，A10303	9	×	○
		患者の都合により，用法･用量違反 (服薬率が全体の 50%未満)	A00611，A04316，A06203，A06912	4	×	○

表 2.7.6.7.7-2　不完全例の分類と取り扱い (続き)

症例分類	詳細内容		該当症例番号	合計	採否	
					PPS	FAS
		患者の都合により，投与中止時来院せず	A00202，A00601，A00605，A00608，A00618，A00619，A01105，A02105，A02312，A03603，A03703，A04103，A04324，A04512，A05101，A05102，A05703，A05806，A06204，A06504，A06804，A07008，A07301，A07801，A07802，A08502，A09506，A10301，A10402，A10804	30	×	○
		患者の都合により，中止時の評価不採用 (服薬率が 50%未満)	A03101，A05103，A05502，A06914，A07501	5	×	○
⑥処置違反例 (医師側の都合)	投与 26 週以上	評価観察日間が 56 日以上	A00602，A00609，A01402，A04001，A10202，A10203	6	×	○
		投与終了 (中止) 時に評価･観察未実施	A04902，A06905，A10603	3	×	○
⑦処置不遵守例 (患者の都合)	投与 26 週以上	評価･観察日間が 56 日以上	A03001	1	×	○
		投与終了 (中止) 時評価の実施時期不適切	A03601，A05404，A06302，	3	×	○
		投与終了 (中止) 時に来院せず	A00201，A00620，A02108，A04101，A04307，A06702，A06806，A10602，A10702	9	×	○
		終了 (中止) 時の評価不採用 (服薬率が 50%未満)	A06904，A07006	2	×	○
⑧脱落・追跡不能例	7 日未満で投与中止		A00105，A00111，A00204，A01001，A01201，A02004，A02106，A02705，A02805，A03005，A03105，A03501，A04315，A04507，A05701，A05809，A06202，A07803，A09302，A09503，A10104	21	×	○
合計				114		

*：この症例は，症例取り扱いにおいて不適格例に分類されたが，未服薬例，投与後未観測例にも該当する症例であり，すべての解析対象から除外された症例

a) ○：採用，×：不採用

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.7-3 に示す.

主な理由は,「患者/代諾者からの申し入れ」が 80 例と最も多く,「症状悪化」,「副作用の発現」がそれぞれ 36 例，33 例であった．打ち切り時期は，4 週未満が多く，以後減少した.

なお，打ち切り時期が不明であった 8 例は未服薬の 2 例のほかに途中から来院しなくなった等のために最終服薬時期が確認できなかった症例であった.

表 2.7.6.7.7-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	打ち切り時期						合計
	4週未満	4週以上 12週未満	12週以上 28週未満	28週以上 52週未満	52週 以上	不明	
症状不変	2	6	7	3	0	0	18
症状悪化	10	17	5	4	0	0	36
副作用の発現	21	7	4	1	0	0	33
患者/代諾者からの申し入れ	32	18	18	10	0	2	80
症状改善	1	1	12	13	0	0	27
症状の躁転	1	2	5	2	0	0	10
その他	9	9	12	10	0	6	46
合計	76	60	63	43	0	8	250

(2)　患者背景

PPS 解析対象 315 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.7-4 に示す.

表 2.7.6.7.7-4　背景因子の分布 (PPS)

項目	カテゴリー	症例数 (%)	項目	カテゴリー	症例数 (%)
性	男	182 (57.8)	前治療薬	有	228 (72.4)
	女	133 (42.2)		無	86 (27.3)
年齢	20歳未満	0 (0.0)		不明	1 (0.3)
	20歳以上30歳未満	41 (13.0)	(内訳)	抗うつ薬	200
	30歳以上40歳未満	81 (25.7)		抗不安薬	154
	40歳以上50歳未満	88 (27.9)		抗精神病薬	38
	50歳以上65歳未満	81 (25.7)		向精神薬	221
	65歳以上70歳未満	24 (7.6)	DSM-IV病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	120 (38.1)
	70歳以上	0 (0.0)		大うつ病性障害・反復性	115 (36.5)
身体的既往	有	148 (47.0)		気分変調性障害	62 (19.7)
	無	166 (52.7)		双極I型障害, 最も新しいエピソードがうつ病	8 (2.5)
	不明	1 (0.3)			
精神科的既往	有	47 (14.9)		双極II型障害 (軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード)	10 (3.2)
	無	267 (84.8)			
	不明	1 (0.3)	HAM-D17 項目	20点未満	172 (54.6)
現在治療中の他科疾患	有	86 (27.3)		20点以上25点未満	81 (25.7)
	無	228 (72.4)		25点以上30点未満	38 (12.1)
	不明	1 (0.3)		30点以上	24 (7.6)
前治療法	有	95 (30.2)		不採用	0 (0.0)
	無	210 (66.7)			
	不明	10 (3.2)			

(3)　有効性

(A)　全般改善度

最終全般改善度を投与期間別に表 2.7.6.7.7-5 に示す.

改善率は 61.3% (193/315 例) であった．6 ヵ月以上 (28 週間以上) 投与された症例は，177 例で，改善率は 85.3% (151/177 例) であった.

また，週別全般改善度の推移を表 2.7.6.7.7-6 に示す.

週別改善率は，12 週後 60.7% (148/244 例)，28 週後 80.9% (165/204 例)，52 週後 86.8% (66/76 例) であり，長期投与された症例での改善率は良好であった.

表 2.7.6.7.7-5　投与期間別最終全般改善度 (PPS)

判定	4 週未満	4～12 週未満	12～28 週未満	28～52 週未満	52 週以上	合計
著明改善	3	1	15	63	21	103
改善	2	3	18	41	26	90
軽度改善	6	9	10	14	6	45
不変	12	15	14	5	0	46
やや悪化	6	9	2	0	0	17
悪化	6	6	1	1	0	14
重篤に悪化	0	0	0	0	0	0
判定不能	0	0	0	0	0	0
合計	35	43	60	124	53	315
改善率 [a)] %	14.3	9.3	55.0	83.9	88.7	61.3

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と評価された症例の割合

表 2.7.6.7.7-6　週別全般改善度の推移 (PPS)

評価週 / 判定	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
著明改善	11	19	51	62	66	76	81	80	66	51	34	34	36	36
改善	67	80	85	86	94	85	80	85	56	45	45	36	31	30
軽度改善	74	97	76	62	44	37	33	27	20	18	16	12	11	9
不変	130	70	40	26	20	17	10	9	11	6	6	4	1	0
やや悪化	23	19	12	6	6	5	5	3	1	2	0	0	1	0
悪化	4	4	6	2	0	1	2	0	1	1	0	0	0	1
重篤に悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	309	289	270	244	230	221	211	204	155	123	102	86	80	76
改善率 [a)] %	25.2	34.3	50.4	60.7	69.6	72.9	76.3	80.9	78.7	78.0	77.5	81.4	83.8	86.8

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と評価された症例の割合

(B)　HAM-D 合計評点

投与中に 2 週間以上の服薬中断がなく，連続投与された症例の HAM-D17 合計評点の平均値の推移を表 2.7.6.7.7-7 に示す.

合計評点の平均値は，投与前の 19.1 から 4 週後 13.1，28 週 (6 ヵ月) 後 6.2，52 週 (1 年) 後 5.1 となり経時的に減少した.

表 2.7.6.7.7-7　HAM-D17 合計評点の推移 (PPS)

評価週	投与前	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	315	309	289	270	244	230	221	211	204	155	123	102	86	80	76
平均	19.1	15.3	13.1	10.8	8.8	7.6	7.0	6.7	6.2	6.4	6.3	6.2	5.3	4.9	5.1
標準偏差	7.0	7.6	7.6	8.0	7.6	6.7	6.8	6.5	6.2	6.7	6.3	6.1	5.4	5.1	5.6

(C) 反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.7-8 に示す.

反応率は評価週を追うごとに高くなった．寛解率についても同様であった.

なお，FAS についても同様の傾向がみられた.

表 2.7.6.7.7-8 反応率，寛解率の推移 (PPS)

評価週	症例数	反応率[a)]			寛解率[b)]		
		反応例数	反応率 (%)	95%信頼区間 (%)	寛解例数	寛解率 (%)	95%信頼区間 (%)
2週後	309	41	13.3	9.7～17.6	37	12.0	8.6～16.1
4週後	289	74	25.6	20.7～31.0	60	20.8	16.2～25.9
8週後	270	124	45.9	39.9～52.1	100	37.0	31.3～43.1
12週後	244	135	55.3	48.9～61.7	117	48.0	41.5～54.4
16週後	230	151	65.7	59.1～71.8	120	52.2	45.5～58.8
20週後	221	150	67.9	61.3～74.0	124	56.1	49.3～62.8
24週後	211	149	70.6	64.0～76.7	124	58.8	51.8～65.5
28週後	204	150	73.5	66.9～79.4	125	61.3	54.2～68.0
32週後	155	111	71.6	63.8～78.6	94	60.6	52.5～68.4
36週後	123	89	72.4	63.6～80.0	77	62.6	53.4～71.2
40週後	102	78	76.5	67.0～84.3	67	65.7	55.6～74.8
44週後	86	68	79.1	69.0～87.1	60	69.8	58.9～79.2
48週後	80	63	78.8	68.2～87.1	54	67.5	56.1～77.6
52週後	76	62	81.6	71.0～89.5	53	69.7	58.1～79.8
投与終了時 (又は中止時)	315	174	55.2	49.6～60.8	152	48.3	42.6～53.9

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合

(4) 安全性

(A) 有害事象及び副作用 (自他覚症状)

(a) 種類別有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.7.7-9 に示す.

有害事象の発現率は 74.2% (316/426 例)，副作用発現率は 52.3% (223/426 例) であった.

発現率が 5%以上の副作用は, 眠気 13.8% (59 例), 嘔気 13.8% (59 例), 口渇 13.4% (57 例), 便秘 7.7% (33 例)，食欲不振 7.3% (31 例)，腹痛 5.6% (24 例)，下痢 5.2% (22 例)，排尿障害 5.2% (22 例) であった.

長期投与試験で新たに有害事象 74 症状, 副作用 48 症状が観察された (表中「*」印参照). 副作用のうち, 錯乱 (1 例) と自殺企図 (4 例) 以外は一般的にみられる種類の症状であり, 発現例数は 1～3 例 (発現率 0.2～0.7%) であった. 抗コリン作用による副作用 (口渇 57 例, 便秘 33 例，排尿障害 22 例，排尿困難 1 例) の発現頻度は 26.5% (113/426 例) であった.

表 2.7.6.7.7-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況

		有害事象	副作用
評価例数		426	426
発現例数 (件数)		316 (1198)	223 (646)
発現率 (%)		74.2	52.3
器官分類	症状名	有害事象発現例数	副作用発現例数
皮膚・皮膚付属器障害	急性蕁麻疹	1*	0
	脱毛	1*	1*
	ざ瘡	2*	1*
	湿疹	9	2*
	白癬	7*	0
	かぶれ	1*	0
	そう痒（症）	12	7
	発赤	5*	3*
	丘疹	4*	2*
	発疹	7	4
	皮膚炎	6	1*
	皮膚肥厚	1*	0
	角化（症）	1*	0
	毛包炎（毛嚢炎）	1	0
筋・骨格系障害	関節炎	2*	1*
	関節痛	4*	0
	筋痙直	1*	1*
	筋肉痛	1	0
	背（部）痛	3*	2*
	背痛	1	0
	腰痛	18	1
	頚部痛	2*	0
	骨折	3	0
	肋骨骨折	1*	0
	ヘルニア	1*	0
	顎関節障害	2	0
	頚肩痛	1*	0
	坐骨神経痛	1*	0
中枢・末梢神経系障害	アカシジア	5	5
	多動	1*	1*
	平衡障害	1*	1*
	緊張亢進	1*	1*
	肩こり	3	2
	痙攣	2*	2*
	言語障害	2	2
	冷感	2	1
	感覚鈍麻	1*	0
	しゃっくり	1*	0
	振戦	3	3
	頭痛	34	21
	頭重（感）	14	11
	頭部圧迫感	1	1
	舌しびれ	2	0
	しびれ（感）	9	4
	尿失禁	3*	1*

表 2.7.6.7.7-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況 (続き)

器官分類	症状名	有害事象発現例数	副作用発現例数
(中枢・末梢神経系障害)	偏頭痛	1*	0
	めまい	16	15
	立ちくらみ	16	14
	ふらつき（感）	22	19
	攣縮	1*	0
	顔面攣縮	1*	0
自律神経系障害	口渇	61	57
	射精不能	2*	2*
	食欲亢進	2	2
	食欲不振	33	31
	心悸亢進	4	4
	調節異常	16	15
	多汗	9	4
	頻脈	2	2
	持続勃起	1*	0
視覚障害	角膜剥離	1*	0
	眼痛	1*	1*
	充血	1*	1*
	結膜炎	2*	0
	結膜出血	1*	0
	アレルギー性結膜炎	1	0
	視力異常	1	0
	白内障	1*	0
	眼球乾燥	2*	1*
	眼精疲労	1	0
	眼球重感	1*	1*
聴覚・前庭障害	耳鳴	4	2
	メニエル症候群	1*	0
	乗物酔い	1	1
その他の特殊感覚障害	味覚異常	4	3
精神障害	眠気	70	59
	健忘（症）	6*	0
	錯乱	1*	1*
	自殺企図	6*	4*
	神経過敏（症）	2	2
	焦躁感	1	1
	睡眠障害	1	1
	躁病反応	13*	13*
	不安	1	1
	不眠（症）	8	5
	浮遊感	1*	1*
	集中力障害	1	1
消化管障害	胃炎	3*	1*
	胃潰瘍	1*	0
	イレウス	1*	0
	齲歯	4*	0
	嚥下障害	1*	0
	嘔気	66	59
	嘔吐	17	16

表 2.7.6.7.7-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況 (続き)

器官分類	症状名	有害事象発現例数	副作用発現例数
(消化管障害)	下痢	42	22
	口唇炎	2*	1*
	口内炎	9*	1*
	痔核	2	0
	歯牙障害	2	0
	歯肉出血	1*	0
	消化不良	4*	3*
	胃膨満	1	0
	胃もたれ感	1	1
	食道炎	1*	0
	舌炎	1*	0
	腹痛	41	24
	便秘	42	33
	腹部膨満感	3	3
	下血	1*	0
	歯痛	6*	0
	歯肉（齦）炎	1*	0
	腸炎	4*	1*
	口腔嚢胞	1*	0
肝臓・胆管系障害	胆石症	1*	0
代謝・栄養障害	高脂血症	1*	0
内分泌障害	甲状腺機能低下（症）	1*	0
	男性乳房痛	1*	1*
心・血管障害（一般）	起立性低血圧	1*	0
心拍数・心リズム障害	不整脈	1*	1*
血管（心臓外）障害	両下腿痙直	1*	1*
呼吸器系障害	気管支炎	2*	0
	喉頭炎	1*	0
	呼吸困難	3	2
	咳	5	0
	肺炎	2*	0
	鼻炎	9	0
	くしゃみ過多	3*	0
	鼻汁	4	0
	鼻閉	1	0
	鼻出血	2	1*
	喘息	3*	1*
	喉頭痛	1*	1*
血小板・出血凝血障害	皮下出血	1*	0
泌尿器系障害	尿路感染	1	0
	排尿困難	2	1
	排尿障害	25	22
	膀胱炎	5	1*
	尿道結石	1*	0
	頻尿	2	0
男性生殖（器）障害	亀頭包皮炎	1*	0
	乳房硬結	1*	1*
	睾丸炎	1*	0
女性生殖（器）障害	月経異常	3	2

表 2.7.6.7.7-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況 (続き)

器官分類	症状名	有害事象発現例数	副作用発現例数
(女性生殖（器）障害)	白帯下	1*	0
	卵巣腫大	1*	1*
	乳腺炎	1*	0
一般的全身障害	あくび	2*	2*
	胸痛	1	1
	胸部圧迫感	1	1
	胸部絞扼感	1*	1*
	胸部痛	2*	1*
	胸部不快感	1	1
	胸苦しさ	1	0
	疼痛	3*	1*
	発熱	11	1*
	下肢異常感	1*	1*
	倦怠（感）	13	12
	気分不良	2	2
	浮腫	1*	0
	ほてり	9	6
	脱力（感）	2	1
	中毒症状	1*	0
	アレルギー	8*	0
	眼の感染	1*	0
適用部位障害	外耳炎	3*	1*
抵抗機構障害	咽頭炎	4*	0
	咽頭異和感	1*	1*
	咽頭痛	4	2
	咽頭閉塞感	1*	1*
	扁桃炎	2*	0
	上気道感染	22	1*
	口唇ヘルペス	1*	0
	化膿	2*	0
	かぜ症候群	86	1*
二次用語	損傷	6	0

*長期投与試験で新たに観察された有害事象・副作用

(b)　程度別有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象（自他覚症状）の症状の程度を表 2.7.6.7.7-10 に，有害事象の程度別発現頻度 (発現率 5%以上) を表 2.7.6.7.7-11 に示す.

有害事象・副作用のうち，90%以上が軽度又は中等度で，高度な症状は有害事象では 6.2% (74/1197 件)，副作用では 9.9% (64/646 件) であった.

高度な副作用症状は表 2.7.6.7.7-11 に示したもの以外に，皮膚炎，肩こり，立ちくらみ，ふらつき (感)，心悸亢進，眼球重感，不眠 (症)，嘔吐，口内炎，気分不良，錯乱 (各 1 件) 及び自殺企図 (2 件) があったが，転帰が「悪化」あるいは「死亡」であった副作用はいずれも自殺企図で，1 例は自殺当日に死亡し，他の 1 例は自殺企図後に敗血症により症状が悪化して死亡した症例であった.

表 2.7.6.7.7-10　有害事象 (自他覚症状) の程度別頻度

カテゴリー		有害事象 (構成比%)	副作用 (構成比%)
総発現件数		1198 件	646 件
程度	軽度	821 (68.5%)	371 (57.4%)
	中等度	303 (25.3%)	211 (32.7%)
	高度	74 (6.2%)	64 (9.9%)

表 2.7.6.7.7-11　有害事象 (自他覚症状) の程度別発現頻度 (発現率 5%以上)

症状名	有害事象				副作用			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
頭痛	24	10	3	37	14	4	3	21
ふらつき（感）	16	5	1	22	14	4	1	19
口渇	37	22	7	66	34	21	7	62
食欲不振	16	13	8	37	14	13	8	35
眠気	49	23	9	81	39	22	9	70
嘔気	50	23	9	82	42	22	9	73
下痢	32	19	3	54	13	11	2	26
腹痛	33	14	3	50	17	10	2	29
便秘	33	16	3	52	25	12	3	40
排尿障害	20	8	0	28	16	8	0	24
上気道感染	28	2	0	30	1	0	0	1
かぜ症候群	113	15	0	128	1	0	0	1

(B)　有害事象 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

臨床検査値・生理学的検査値 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動発現状況を表 2.7.6.7.7-12 に示す．異常変動発現率は 35.2% (150/426 例) であった．そのうち治験薬との関連性が考えられた異常変動 (副作用) 発現率は 20.9% (89/426 例) であった．

治験薬との関連性が考えられた異常変動のうち，発現頻度が 3%以上の項目は，CPK 上昇 4.5% (17 例)，GOT 上昇 4.4% (17 例)，体重減少 4.0% (15 例)，GPT 上昇 3.9% (15 例)，γ-GTP 上昇 3.7% (14 例)，トリグリセライド上昇 3.2% (12 例)，心電図異常 3.2% (10 例)であった．

高度の異常変動は，有害事象のうち 4.4% (16/364 件)，副作用のうち 3.1% (6/196 件)で，GOT 上昇，GPT 上昇，LDH 上昇，トリグリセライド上昇が各 1 件と CPK 上昇が 2 件であった．CPK 上昇の 1 例及び LDH 上昇例は追跡検査ができなかったが，他の 4 件はいずれも正常化又は改善傾向を示した．

表 2.7.6.7.7-12　有害事象 (臨床検査値・生理学的検査値の異常変動) 発現状況

		有害事象	副作用
評価例数		426	426
発現例数 (件数)		150 (364)	89 (196)
発現率 (%)		35.2	20.9
有害事象名	評価例数	有害事象発現例数	副作用発現例数
血液学的検査			
赤血球減少	384	4	2
血色素減少	384	7	2

表 2.7.6.7.7-12　有害事象 (臨床検査値・生理学的検査値の異常変動) 発現状況 (続き)

有害事象名	評価例数	有害事象発現例数	副作用発現例数
血色素増加	384	2	2
ヘマトクリット値減少	384	5	2
ヘマトクリット値増加	384	3	2
白血球減少 (症)	384	5	2
白血球増多 (症)	384	8	4
好中球増多 (症)	379	6	2
好酸球減少	379	2	1
好酸球増多 (症)	379	8	6
単球減少	380	1	0
単球増多 (症)	380	1	1
リンパ球減少	379	5	2
血小板増加	383	3	2
血液生化学的検査			
GOT上昇	384	27	17
GPT上昇	384	22	15
γ-GTP上昇	382	21	14
LDH低下	379	1	1
LDH上昇	379	14	10
アルカリフォスファターゼ上昇	374	9	8
血清ビリルビン上昇	375	6	4
CPK上昇	377	25	17
BUN低下	381	3	2
BUN上昇	381	3	2
血清クレアチニン低下	384	1	0
血清総蛋白減少	377	7	0
総コレステロール低下	384	2	0
総コレステロール上昇	384	14	3
トリグリセライド上昇	379	32	12
血糖値低下	357	1	0
血糖値上昇	357	10	3
血清尿酸上昇	379	6	3
血清ナトリウム上昇	381	1	1
血清カリウム低下	380	2	1
血清カリウム上昇	380	4	2
血清クロール上昇	381	1	1
尿検査			
尿蛋白増加	378	15	7
尿蛋白陽性	378	1	1
尿糖陽性	378	5	0
ウロビリノーゲン陽性	378	6	6
尿潜血陽性	377	11	3
生理学的検査			
血圧低下	381	2	2
血圧上昇	381	9	3
脈拍数増加	373	2	1
心電図異常	314	11	10
体重減少	374	25	15
体重増加	374	4	2

(C) 症状の発現時期

有害事象及び副作用（自他覚症状）の発現時期を表 2.7.6.7.7-13 に，有害事象（自他覚症状）の発現時期別頻度 (発現率が 5%以上) を表 2.7.6.7.7-14 に示す.

副作用のうち 56.1%が 4 週間未満に，74.7%が 11 週間までに発現した．6 ヵ月 (28 週間) 以降に発現した副作用は 44 件で全体の 6.8% (44/646 件) であり，副作用の多くは投与開始後早い時期に発現し，以後週を追うごとに減少した.

表 2.7.6.7.7-13　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の発現時期

カテゴリー		有害事象 (構成比%)	副作用 (構成比%)
総発現件数		1198 件	646 件
発現時期	4 週間未満	452 (37.7%)	362 (56.1%)
	4～11 週間	261 (21.8%)	120 (18.6%)
	12～27 週間	336 (28.1%)	120 (18.6%)
	28～51 週間	147 (12.3%)	43 (6.7%)
	52 週間以上	2 (0.2%)	1 (0.2%)

表 2.7.6.7.7-14　有害事象 (自他覚症状) の発現時期別頻度 (発現率 5%以上)

	有害事象						副作用					
症状名	4週未満	4週以上12週未満	12週以上28週未満	28週以上52週未満	52週以上	合計	4週未満	4週以上12週未満	12週以上28週未満	28週以上52週未満	52週以上	合計
頭痛	18	11	7	1	0	37	14	5	2	0	0	21
ふらつき感	8	8	5	1	0	22	7	8	3	1	0	19
口渇	35	11	18	2	0	66	35	10	15	2	0	62
食欲不振	28	5	2	2	0	37	27	4	2	2	0	35
眠気	48	12	18	3	0	81	41	10	16	3	0	70
嘔気	58	11	7	6	0	82	54	9	5	5	0	73
下痢	18	13	19	4	0	54	12	3	10	1	0	26
腹痛	19	10	11	10	0	50	16	3	5	5	0	29
便秘	21	12	15	4	0	52	19	6	11	4	0	40
排尿障害	14	5	8	1	0	28	12	5	6	1	0	24
上気道炎感染	8	7	12	3	0	30	1	0	0	0	0	1
かぜ症候群	12	24	51	40	1	128	0	0	0	1	0	1

(D) 概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.7-15 に示す．安全率は 35.0% (149/426 例) であった.

表 2.7.6.7.7-15　概括安全度

概括安全度						合計	安全率 a) %	95%信頼区間 下限～上限 %
安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	判定不能	評価不能			
149 (35.0)	115 (27.0)	70 (16.4)	63 (14.8)	0 (0.0)	29 (6.8)	426	35.0	30.4～39.7

a) 安全率：「安全である」と判定された症例の割合

(E) 死亡例

死亡例は 2 例認められた．詳細を表 2.7.6.7.7-16 に示す．

表 2.7.6.7.7-16 死亡例の詳細 (その 1)

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
A10301	女 60	153 cm 53.5 kg	自殺企図〔自殺 (既遂)〕	20 mg/日	47	8 時間	高度	関連性が有り得る	中止	死亡
【既往歴】うつ病 【合併症】高血圧症										
【併用薬】サイレース，ロラメット，トーワラート L，ノルバスク，セルベックス，酸化マグネシウム，ガスモチン，乳糖，ワッサー										
【経過】 1日目*: 1 日 10 mg の治験薬の投与を開始した． 8日目*: 治験開始 2 週目頃より表情が豊かになったり談話室を訪れたりと，うつ状態の部分的な改善傾向が認められた．一方，そわそわと落ち着きがなかったり，両下肢から腹部にかけてこみ上げてくるような違和感，異常感覚の訴えが，まれに (週に数回程度) みられた．3 週目より治験薬を 20 mg に増量した． 36日目*: 6 週目に治験薬を 30 mg に増量したところ，上記の異常感覚の訴えが頻繁になった． 43日目*: 7 週目に入り，治験薬によるアカシジアが疑われたため治験薬を 20 mg に減量したところ，上記症状の訴えの頻度は減少したが，完全にはなくならなかった． 47日目*: 10 時 20 分頃，病院自室の 2 階の窓から砂利の中庭に脚から飛び降りる．寛骨骨折，外傷性内臓破裂にて，他院に緊急搬送された．18 時 20 分ころ，同病院にて死亡した．										
【治験担当医師のコメント】 投薬開始直前には自殺企図や希死念慮は認められなかったが，6 週目より落ち付きがなかったり，異常感覚の訴え等が頻繁になった．直後の患者の話しでは「窓から飛び降りれば楽になれると思った」とのことであった．これは衝動的に飛び降りたものと推測されるが，治験薬がこの自殺企図を誘発した可能性は完全には否定できないと判断する．										

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名

表 2.7.6.7.7-16 死亡例の詳細 (その 2)

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
A10603	男 63	165 cm 64 kg	自殺企図〔自殺企図 (重症)〕	40 mg/日	195	23	高度	おそらく関連性なし	中止	悪化 (死亡)
【既往歴】高血圧，蛋白尿 【合併症】なし										
【併用薬】ベンザリン，アモバン，ゲンタシン，ヨーデル S										
【経過】 1日目*: 治験開始 196日目*: ガソリンをかけ，自殺企図．近医の整形外科で受診し，応急処置を受けて帰宅した．治験薬の投与は中止された． 197日目*: 午前 11 時，治験実施施設の外来受診．熱傷は全身の 15%程度で，気道熱傷の併発が疑われた．[redacted]医療センターへ搬送された．ICU の医師によれば，II～III 度の熱傷が約 15%で植皮術を要するため，1 ヵ月の入院治療を要するとのことであった． 219日目*: 感染症 (敗血症) を併発し死亡した										
【治験担当医師のコメント】 治験開始後の副作用もほとんどなく経過も順調であり，途中で外来通院治療に切り替えた．その後，社会的な要因 (家庭，近隣との関係，単身生活) より，突然発作的に自殺を企図したと考えられ，治験薬との因果関係は不明である．										

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名

*投与開始日を基準に日数に置き換え
*新薬承認情報提供時に置き換え

(F)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として自殺企図 4 例，錯乱 1 例，肝機能異常 1 例，入院を要した骨折，イレウス及び中毒症状等の計 16 例がみられた．詳細を表 2.7.6.7.7-17 に示す．

本試験における死亡例，その他の重篤な有害事象のうち，死亡例 (2 例)，自殺企図 (4 例)，錯乱 (1 例)，肝機能異常 (1 例) は厚生労働省へ「治験薬副作用・感染症症例報告書」にて報告した．

うつ病患者の 20～40%は自殺念慮を抱いており [1]，反復性うつ病の 15%は自殺を企てると言われている [2]．一般的に自殺企図は発症直後，回復期あるいは退院後の環境要因等のさまざまな要因によって惹起されることから，抗うつ薬との関連性については完全に否定できないものの類似の抗うつ薬での治療においてもしばしば発現する事象である [3]．海外において塩酸ミルナシプラン，プラセボ，三環系抗うつ薬及び選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) の自殺企図の発現頻度が調べられているが，これによると発現頻度はそれぞれ 1.2% (49/4006 例), 2.5% (10/394 例), 1.4% (13/940 例), 2.9% (10/344 例) と報告 [4]されている．今回，本試験に組み入れられた患者での自殺企図発現率は 1.4% (6/429 例) であり，これは前述のプラセボ，三環系抗うつ薬，SSRI での出現頻度と比べて低いものであった．また，錯乱については，抗うつ薬投与時に一般的に予測でき，類薬においても報告されている事象である．なお，低用量試験でみられた肝機能異常については，LDH 増加の転帰が検査未実施のため不明であったものの，他の肝機能検査項目は投与中止により正常化又は改善しており，全身状態にも問題がなかった．また，患者の自己判断による他の抗うつ薬，抗不安薬，睡眠薬の大量服用及びアルコール多飲の影響も考えられた．また，類薬においても肝機能異常を示唆する GOT，GPT 上昇がみられることがある．

以上より，上記の重篤な有害事象は，デュロキセチンに特異的な有害事象ではないと考えられる．

表 2.7.6.7.7-17　その他の重篤な有害事象

症例番号	性別 年齢 体重	有害事象 a)	程度 処置	投与量 発現時期 b)	転帰 転帰時期 c)	因果関係	担当医師コメント
A00102	女 26 歳 67.7 kg	自殺企図 〔自殺企図〕	高度 中止	30 mg/日 153 日	消失 4 日	おそらく 関連性なし	投与継続中に家庭内トラブルがあり，それを契機にうつ症状は悪化した．家庭内緊張は高まり，将来を悲観して，反応性に自殺に至ったものと思われる．治験薬が自殺企図を惹起した可能性は極めて低いものと判断する．
A01901	男 53 歳 73 kg	自殺企図 〔自殺企図〕	高度 中止	20 mg/日 42 日	消失 8 日	関連性なし	将来の社会復帰に対する不安が募り，うまく社会復帰可能かどうかわからず，自殺行為に及んだようである．
A04801	女 40 歳 43.3 kg	自殺企図 〔自殺企図 (急性薬物中毒)〕	高度 中止	40 mg/日 162 日	消失 3 日	関連性なし	患者はこれまで何度も自殺企図を起こしている．退院時のうつ症状は軽症であり，退院後特にかわったことはなかったが，もともと対人関係での問題を起こしやすく，適応不全の症状があり，退院そのものに不安をもっていた．将来への不安等，現実的意味合いの強い自殺企図と考えられた．
A06802	男 29 歳 73.0 kg	自殺企図 〔自殺企図〕	軽度 中止	30 mg/日 60 日	軽快 11 日	おそらく 関連性なし	うつ症状については，治療薬によって若干の軽快が認められていたが，面接時には自殺燃慮煮付いて常に否定していたため，自殺企図は予測していなかった．焦燥や衝動性が悪化したということはなく，明白な関連性はあるとはいえないが，薬剤との因果関係がある可能性は否定できない．
A04003	女 45 歳 55 kg	錯乱 〔錯乱状態〕	高度 中止	30 mg/日 166 日	軽快 1 日	おそらく 関連性なし	性格的には未熟であり，ヒステリー的要素も否定できない．現在の家庭環境が，夫側の親族に囲まれているため，逃避的な行動に至った可能性もあり．今回の入院について患者本人の後悔や今後の不安等はない．
A09505	男 30 歳 60.45 kg	肝機能異常					他院で処方された抗うつ薬，抗不安薬，睡眠薬を大量服薬していた． 治験中止後の血液検査で検査値が改善していることより本治験薬との関与が疑われたが，全身状態は特に問題がなかった．また，他の薬剤の大量服用も行っていること，またアルコールを多飲しているため，それらの影響も無視できない． 開始前→4 週→6 週(中止時)→8 週(追跡) GOT：29→33*→2837*→23 GPT：18→37*→2362*→55* T-Bil：0.4→ 0.7→2.3*→1.1* Al-P：237→296→454*→268 γ-GTP：215*→215*→497*→ 308* LDH：177→209*→2202*
		GOT 上昇 〔－〕	高度 中止	30 mg/日 42 日	正常化 14 日	関連性が 有り得る	
		GPT 上昇 〔－〕	高度 中止	30 mg/日 42 日	改善 14 日	関連性が 有り得る	
		T-Bil 上昇 〔－〕	中等度 中止	30 mg/日 42 日	改善 14 日	関連性が 有り得る	
		Al-P 上昇 〔－〕	軽度 中止	30 mg/日 42 日	正常化 14 日	関連性が 有り得る	
		γ-GTP 上昇 〔－〕	軽度 中止	30 mg/日 42 日	改善 14 日	関連性が 有り得る	
		LDH 上昇 〔－〕	高度 中止	30 mg/日 42 日	不明 14 日	関連性が 有り得る	

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名
b)服薬開始日からの期間　　c)有害事象発現日からの期間

表 2.7.6.7.7-17　その他の重篤な有害事象 (続き)

症例番号	性別 年齢 体重	有害事象 a) 〔イレウス〕	程度 処置	投与量 発現時期 b)	転帰 転帰時期 c)	因果関係	担当医師コメント
A02303	男 65 歳 46 kg	イレウス 〔イレウス〕	中等度 継続	10 mg/日 126 日	消失 15 日	関連性なし	下腹痛及び膨満がみられ，外科にてイレウスと診断され，転院．2 日間の経過観察により，症状はやや改善した．イレウスは 30 年前の腹膜炎以来，腸管の狭窄があったためである．
A06804	男 61 歳 61 kg	骨折 〔大腿骨骨頭置換術後部位下部骨折〕	高度 中止	40 mg/日 49 日	軽快 128 日	関連性なし	治験薬は朝 1 回の投与で，日中散歩をしているときにも，フラツキ等の症状もなかったが，夜中にベッドより転落し，骨折した．その後，軽快退院した．
A08201	男 57 歳 57 kg	口腔嚢胞 〔含歯性嚢胞〕	中等度 終了	20 mg/日 292 日	軽快 33 日	関連性なし	服薬中に偶発的に発症し，服薬終了後に[redacted]病院に入院し，手術を行って軽快した．
A08202	女 50 歳 37 kg	中毒症状 〔急性薬物中毒〕	軽度 継続	20 mg/日 85 日	軽快 1 日	関連性なし	急性薬物中毒は外泊中に夫とトラブルがあり口論し，不眠となり，家に残っていた薬を多めに服用し，救急車にて入院．翌日軽快し，特に問題なかった．
A10702	女 51 歳 61 kg	ヘルニア 〔椎間板ヘルニア〕	高度 中止	20 mg/日 347 日	軽快 25 日	関連性なし	椎間板ヘルニアのため，入院し手術を受けた．椎間板ヘルニアは外的要因によって起こった．
A00202	女 33 歳 48.0 kg	喘息 〔喘息〕	中等度 継続	10 mg/日 30 日	消失 13 日	おそらく 関連性なし	喘息の発作にて内科病院に入院．もともと喘息の既往があり，治験開始時は症状がなかったが，感冒の悪化により，喘息の症状が再発したと考えられる．
A01801	女 38 歳 49.0 kg	体重減少 〔体重減少〕	軽度 終了	10 mg/日 83 日	正常化 133 日	関連性なし	夫婦関係の問題等，葛藤的な状況に反応して，主病症状の悪化 (悪心，嘔吐，食欲不振) と共に，体重減少 (49.0 kg→42.0 kg) となり入院加療した. 以前より拒食に陥りやすい傾向があり，何らかの葛藤で食欲不振となり入院したことが数回ある．
A02103	男 64 歳 66 kg	下痢 〔下痢〕	中等度 中止	20 mg/日 183 日	消失 13 日	関連性なし	激しい水溶性下痢が発現．翌日に内科受診し入院．腸炎ビブリオによる感染性腸炎と診断され，抗菌剤による治療を受け，軽快退院した．
A04501	女 57 歳 65.5 kg	腹痛 〔胃痛〕	軽度 中止	30 mg/日 208 日	消失 13 日	おそらく 関連性なし	患者は胃部不快感を感じ，内視鏡検査のため近医を受診．その際，咽頭麻酔が原因と思われる嘔吐がみられた．患者はその後も気分がすぐれなかったため，入院し点滴を受け，翌日退院した．
A10102	男 57 歳 62 kg	躁病反応 〔躁転〕	中等度 中止	20 mg/日 28 日	消失 52 日	明らかに 関連性あり	躁状態になり，服薬中止後も改善しないため，医療保護入院となった．約 2 ヵ月後躁状態を抜け，うつ状態に移行．双極性の患者であり治験薬がより強く気分を持ち上げ躁転した．

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名
b)服薬開始日からの期間　　c)有害事象発現日からの期間

2.7.6.7.7.3 結論

うつ病・うつ状態の患者に対してデュロキセチンを長期投与した結果，有効性を総合的に評価した最終全般改善度の改善率は PPS において 61.3%(193/315 例)で, 6 ヵ月以上 (28 週以上) 投与された症例[177 例 (56.2%)]における改善率は 85.3% (151/177 例) であった．また，週別全般改善度も長期間投与された症例での改善率は週を追うごとに高くなり，長期投与した場合にも安定した抗うつ効果を示すことが確認された.

安全性については, 自他覚症状の有害事象発現率は 74.2% (316/426 例), 副作用発現率は 52.3% (223/426 例) であった．主な副作用症状は，眠気，嘔気，口渇，便秘，食欲不振，腹痛，下痢，排尿障害等であり，副作用は 4 週間未満での発現が最も多く，投与期間が長くなるにつれて副作用の発現頻度は減少した．発現した副作用は 90%以上が軽度又は中等度で，いずれも他の抗うつ薬でも認められている症状であり，デュロキセチンに特異な副作用はみられなかった．また，概括安全度の安全率 (「安全である」と判定された症例の割合) は 35.0% (149/426 例) であった.

以上の成績から，デュロキセチンは長期投与した場合でも安全性に問題はなく，有効性が維持されており，うつ病治療で再発予防のために必要といわれている継続療法及びその後の維持療法にも適していると考えられた.

参考文献：

1) Murphy B.,Kelleher M.J.：Does fluoxetine induce suicidal thoughts? Ir.J.Psychol.Med.,11，2：99-100,1994.

2) Guze,S.B.,Robins,E.：Suicide and primary affective disorders. Br.J.Psychiatry, 117：437-8,1970

3) 高橋祥友: うつ病の診断と治療の進歩 －うつ病と自殺－ 日医雑誌, 124, 1, 59-62, 2000.

4) 塩酸ミルナシプランの新医薬品情報公開資料

2.7.6.7.8 第 3 相試験 (精神科長期投与試験 (継続))

添付資料 5.3.5.4-08

2.7.6.7.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.8-1 に示す.

表 2.7.6.7.8-1　第 3 相試験 (精神科長期投与試験 (継続)) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]42A2035
目　的	精神科領域の長期投与試験並びに高齢者の臨床試験の終了後に，継続提供の要望があった被験者における継続投与後の安全性及び有効性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (Fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病性障害・単一エピソード ② 大うつ病性障害・反復性 ③ 気分変調性障害 ④ 双極 I 型障害・最も新しいエピソードがうつ病 ⑤ 双極 II 型障害・軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード 2. 選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 (先行試験の同意取得時) ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D (自殺の項目) のスコアが 4 点) ④ 現在治療中の甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑤ 現在治療中の心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑥ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑦ MAO 阻害薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑧ リチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑨ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑩ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑪ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 なお，急性狭 [隅] 角緑内障･眼内圧亢進等のある患者，排尿困難･前立腺肥大症による尿うっ滞のある患者に投与する場合は，これらの症状の変化に十分注意しながら慎重に投与した.
症　例　数	継続投与の症例数：16 例 (精神科領域の長期投与試験から移行した症例：15 例，高齢者の臨床試験から移行した症例：1 例)
症例数の設定根拠	本試験は被験者の要望による継続投与のため，症例数の設定はしなかった.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 10 mg 及び 20 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用法・用量	投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与 投与量：初期用量を 10 mg/日として，最高用量 40 mg/日までの Fixed-flexible 投与法
投与期間	規定せず
併用薬･併用療法	1. 併用禁止薬 ① 他の治験薬 ・評価に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤はやむを得ない場合を除き，使用しないこととした.

表 2.7.6.7.8-1　第 3 相試験 (精神科長期投与試験 (継続)) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>1) 精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等)
2) セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤
塩酸シプロヘプタジン, メシル酸ジメトチアジン, 酒石酸イフェンプロジル, スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等
2. 併用可能な精神神経用薬
バルビツール酸系睡眠薬以外の睡眠薬は併用可とした．また，抗不安薬を併用する場合は可能な限り短期間，低用量で用いることとした．</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期
観察項目</th><th>投与
開始前</th><th colspan="12">投与中 (週後)</th><th>52 週後
又は中止時</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>2</th><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>16</th><th>20</th><th>24</th><th>28</th><th>32</th><th>36</th><th>40</th><th>44</th><th>48</th><th></th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数/体重</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1. 有効性
・HAM-D
投与開始前，投与 2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した．
・全般重症度
投与開始前，投与 2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した．
・全般改善度
投与 2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した．
・最終全般改善度
投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した．
2. 安全性
・概括安全度
投与終了時にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した．
1.安全である　[副作用 (臨床検査，生理学的検査異常変動を含む) なし]
2.ほぼ安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査異常変動を含む) が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった]
3.安全性にやや問題あり　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査異常変動を含む) が認められたが，処置により投与継続可能であった]
4.安全性に問題がある　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査異常変動を含む) を認めたため，投与中止あるいは中止すべきであった]
5.判定不能</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.8-1　第 3 相試験 (精神科長期投与試験 (継続)) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	・有害事象 観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外を本剤による副作用とした．
検定・解析方法	・有効性：最終全般改善度について，それぞれのカテゴリー別の頻度を算出した． ・安全性：概括安全度について，それぞれのカテゴリー別の頻度を算出した．また，有害事象及び副作用の発現率を算出した． ・有用性：有用度について，有用率 (「極めて有用」+「かなり有用」の割合」) を算出した．
医学専門家	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他 計 8 施設
治 験 期 間	19[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

〔用量の設定根拠〕

第 3 相試験精神科領域の長期投与試験並びに高齢者試験 [添付資料 5.3.5.4-07，5.3.5.4-10] からの継続投与試験として実施するので，第 3 相試験終了時点での用量を継続し，その後の用量調節範囲も第 3 相試験の用量範囲と同じに設定した．

2.7.6.7.8.2 試験成績

(1)　症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.8-1 に示す．

解析対象集団として，治験実施計画書適合集団 (PPS) と最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，本試験における主解析対象集団は FAS とした．FAS は登録症例と同じく 16 例，PPS は FAS の 16 例から「処置不遵守 (終了時の観測値なし)」の 1 例を除く 15 例であった．また，安全性評価対象例は，継続投与に組み入れられた全症例である 16 例であった．

症例の取り扱いの採否を表 2.7.6.7.8-2 に示す．

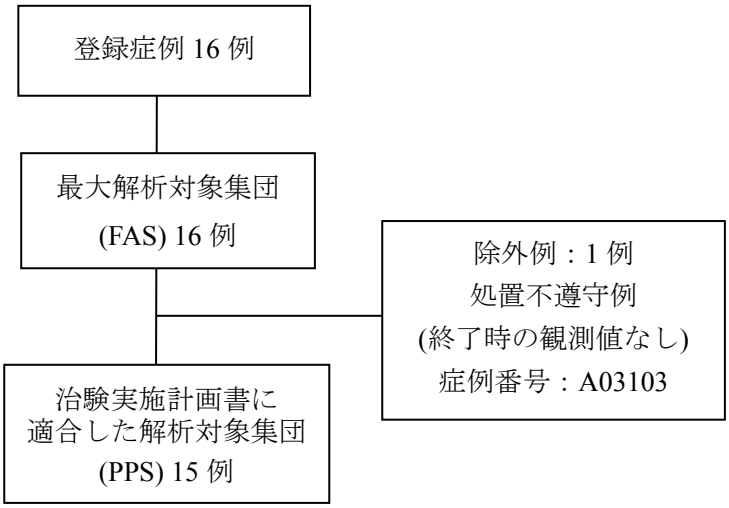


図 2.7.6.7.8-1　症例の構成

表 2.7.6.7.8-2　症例の取り扱いの採否

症例分類		内容及びその取り扱い	症例番号	計	採否 a)	
					PPS	FAS
処置不遵守	観察時期のずれ	症例取り扱い基準では,「規定の観察時期の前後 14 日以内を許容する. また 2 つの採用可能で評価可能な評価項目が存在する観察時点については, 規定の観察時期に近い方を採用し, 他方は不採用とする」である. 8 週後評価を規定 (12 週評価) の観察時期 6 日前に実施し, 12 週後評価を規定 (12 週評価) の観察時期 8 日後に実施したため, 8 週後評価を,「12 週後評価」として採用し, 12 週後評価を不採用とした.	A03108	2	○	○
		8 週後評価を規定 (12 週評価) の観察時期 5 日前に実施し, 12 週後評価を規定 (12 週評価) の観察時期の 14 日後に実施した. 上記と同様の症例取り扱い基準により, 規定 (12 週評価) の観察時期に近い 8 週後評価を「12 週後評価」として採用し, 12 週後の評価を不採用とした.	A03604			
	臨床検査未実施	最終服薬日から 65 日後に実施されており, 服薬終了日から前後 14 日以内に検査が実施されていないため, 全検査項目を不採用とした.	A03604	1	○	○
	終了時の観測値なし	3 週後以降来院しなかったため, 終了時の観測値 (HAM-D) がなく, 有効性の評価ができないため, PPS の解析対象から除外した.	A03103	1	×	○

a) ○：採用, ×：不採用

中止・脱落例は 1 例で, その理由は「継続投与開始 21 日以降来院せず (患者の都合により来院せず)」であった.

(2)　患者背景

FAS 解析対象 16 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.8-3 に示す.

表 2.7.6.7.8-3　背景因子の分布 (PPS)

項目	カテゴリー	症例数	割合 (%)
性	男	9	56.3
	女	7	43.8
年齢	20 歳以上 30 歳未満	2	12.5
	30 歳以上 40 歳未満	6	37.5
	40 歳以上 50 歳未満	5	31.3
	50 歳以上 60 歳未満	0	0
	60 歳以上	3	18.8
	平均値 (歳)	42.9	
	標準偏差 (歳)	14.2	
	中央値 (歳)	39	
	最小値 (歳)	24	
	最大値 (歳)	74	
病型分類 (DSM-IV)	大うつ病性障害・単一エピソード	3	18.8
	大うつ病性障害・反復性	7	43.8
	気分変調性障害	6	37.5
合併症	無	13	81.3
	有	3	18.8

(3) 有効性

(A) 最終全般改善度

FAS における 16 例の最終全般改善度を表 2.7.6.7.8-4 に示す．最終全般改善度の内訳は，著明改善 7 例，改善 8 例，軽度改善 1 例で，改善率は 93.8% (15/16 例) であった．

表 2.7.6.7.8-4 最終全般改善度 (FAS)

最終全般改善度								合計	改善以上	改善率
著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	判定不能			
7	8	1	0	0	0	0	0	16	15	93.8% (15/16)

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と評価された症例の割合

(4) 安全性

(A) 投与期間

先行する臨床試験から継続投与に移行した 16 例の投与期間別の内訳を表 2.7.6.7.8-5 に示す．継続投与に移行して 28 週以上投与された症例は 5 例 (31.3%) であった．なお，投与期間の最小値は 14 日，最大値は 882 日であった．

表 2.7.6.7.8-5 投与期間別症例数の内訳

項目	カテゴリー	症例数	割合 (%)
投与期間	4 週未満	3	18.8
	4 週以上 28 週未満	8	50.0
	28 週以上 52 週未満	1	6.3
	52 週以上	4	25.0
合計		16	100

(B) 有害事象及び副作用 (自他覚症状)

(a) 種類別有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現頻度を表 2.7.6.7.8-6 に示す．

有害事象発現率は 56.3% (9/16 例) に 46 件みられ，副作用は 37.5% (6/16 例) に 23 件みられた．主な有害事象は，口渇 6 件，かぜ症候群 4 件，腰痛 3 件，ふらつき (感)，多汗，鼻炎，眠気及び味覚異常が各 2 件であった．

表 2.7.6.7.8-6　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況

症状	有害事象	副作用
安全性評価対象例数	16	
発現例数	9	6
発現率 (%)	56.3	37.5
発現件数	46	23
口渇	6 (5)	5 (5)
かぜ症候群	4 (3)	0
腰痛	3 (1)	0
ふらつき (感)	2	2
多汗	2	2
鼻炎	2	0
眠気	2	2
味覚異常	2 (1)	2 (1)
めまい	1	0
咽頭異常感	1	0
下痢	1	0
感覚鈍麻	1	1
血中アルコール過多	1	0
倦怠 (感)	1	1
鼓腸放屁	1	1
口内炎	1	1
四肢熱感	1	1
歯周破壊	1	0
歯肉出血	1	0
消化不良	1	0
上気道感染	1	0
乗物酔い	1	0
舌苔	1	1
調節異常	1	1
頭痛	1	1
発疹	1	1
鼻閉	1	0
不眠 (症)	1	0
腹部膨満感	1	1
便秘	1	0
嘔気	1	0

( ) 内は同一症例に複数回発現した事象を 1 件としてカウントした件数

(b)　程度別有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現頻度を表 2.7.6.7.8-7 に示す.

高度の有害事象は，2 例に 6 件認められた．その内訳は，口渇，血中アルコール過多，鼓腸放屁，乗物酔い，腹部膨満感及び嘔気で，そのうちデュロキセチンとの因果関係が否定されなかったもの (副作用) は，口渇，鼓腸放屁及び腹部膨満感であった．なお，これら有害事象の症状は，転帰確認時には消失した.

表 2.7.6.7.8-7　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別頻度

	有害事象				副作用			
程度 [a)]	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
発現件数	37	3	6	46	17	3	3	23
口渇	5		1	6	4		1	5
かぜ症候群	4			4				0
腰痛	3			3				0
ふらつき (感)	2			2	2			2
多汗	1	1		2	1	1		2
鼻炎	2			2				0
眠気	1	1		2	1	1		2
味覚異常	2			2	2			2
めまい	1			1				0
咽頭異常感	1			1				0
下痢	1			1				0
感覚鈍麻		1		1		1		1
血中アルコール過多			1	1				0
倦怠 (感)	1			1	1			1
鼓腸放屁			1	1			1	1
口内炎	1			1	1			1
四肢熱感	1			1	1			1
歯周破壊	1			1				0
歯肉出血	1			1				0
消化不良	1			1				0
上気道感染	1			1				0
乗物酔い			1	1				0
舌苔	1			1	1			1
調節異常	1			1	1			1
頭痛	1			1	1			1
発疹	1			1	1			1
鼻閉	1			1				0
不眠 (症)	1			1				0
腹部膨満感			1	1			1	1
便秘	1			1				0
嘔気			1	1				0

a) 同一症例に同一症状が発現した場合は，症状の程度は最も悪い程度を採用した.

(C)　有害事象 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

(a)　種類別有害事象及び副作用の発現頻度

臨床検査値・生理学的検査値 (バイタルサイン・心電図検査) の種類別異常変動発現状況を表 2.7.6.7.8-8 に示す.

臨床検査値異常変動は 16 例中 4 例に 15 件認められた．いずれも治験薬との因果関係は否定されず，臨床検査値異常変動の発現率及び臨床検査値異常 (副作用) の発現率は，ともに 25.0% (4/16 例) であった.

高度の異常変動はなく，中等度の異常変動は「尿糖陽性」1 件のみであり，その他は軽度であった．また，転帰が「悪化」あるいは「不明」であったのは，患者が通院を中断し

て追跡調査を行えなかったもので，それぞれ「γ-GTP 上昇」が 1 件と「ヘマトクリット値上昇」,「トリグリセライド上昇」が各 1 件で，それ以外は回復あるいは改善した.

生理学的検査値の異常変動は認められなかった.

表 2.7.6.7.8-8　臨床検査値・生理学的検査値の異常変動の種類別発現状況

安全性評価対象例数			臨床検査値異常変動	臨床検査値異常 (副作用)
			16	
異常変動発現例数 異常変動発現率 (%) 異常変動発現件数			4 25.0 15	4 25.0 15
血液学的検査	白血球増多 (症)		1	1
	白血球分画	好中球増多 (症)	1	1
	血色素減少		1	1
	ヘマトクリット値減少		4 (2) [a)]	4 (2) [a)]
血液生化学検査	アルカリフォスファターゼ上昇		1	1
	γ-GTP 上昇		1	1
	CPK 上昇		1	1
	血清コレステロール上昇		1	1
	トリグリセライド上昇		2 (1) [b)]	2 (1) [b)]
	血糖値上昇		1	1
尿検査	尿糖陽性		1	1

( ) 内は同一症例に複数回発現した事象を 1 件としてカウントした件数
a) 2 例に 4 件発現，b) 1 例に 2 件発現

(D)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.8-9 に示す．安全率は 18.8% (3/16 例) であった.

表 2.7.6.7.8-9　概括安全度

概括安全度					合計	安全率 [a)]
安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	判定不能		
3	11	2	0	0	16	18.8% (3/16)

a) 安全率=「安全である」と判定された症例数/合計

(E)　死亡例

死亡例は認められなかった.

(F)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.7.8.3 結論

継続投与開始前までの精神科領域における長期投与試験 15 例の投与期間中央値は，196 日 (範囲：181～367 日) であり，高齢者対象試験 1 例の投与期間は 43 日であった．継続投与 16 例の本試験における投与期間は，最小値 14 日，最大値 882 日であった．最終全般改善度の改善率は FAS において 93.8% (15/16 例)，PPS において 93.3% (14/15 例) であり，継続投与移行前の改善率と同率であった．

また，安全性については，自他覚症状における有害事象発現率は 56.3% (9/16 例)，副作用発現率は 37.5% (6/16 例) で，副作用による投与中止例及び重篤な有害事象はなく，継続投与を行うことによる特異的な有害事象はみられなかった．

以上ことから，継続投与希望のうつ病及びうつ状態の患者に対して継続投与を実施した結果，デュロキセチンはうつ病及びうつ状態の患者において長期間投与した場合でも，安全性に問題はなく有効な薬剤であると考えられた．

2.7.6.7.9 第 3 相試験 (心療内科長期投与試験)

添付資料 5.3.5.4-09

2.7.6.7.9.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.9-1 に示す.

表 2.7.6.7.9-1　第 3 相試験 (心療内科長期投与試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]43A2032
目　的	心療内科領域でのうつ病，うつ状態に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (Fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1．対象疾患：うつ病・うつ状態 下記の DSM-IV 分類の基準に該当する患者を選択した. ① 大うつ病性障害・単一エピソード ② 大うつ病性障害・反復性 ③ 気分変調性障害 ④ 特定不能のうつ病性障害 ⑤ 適応障害・抑うつ気分を伴うもの 2．選択基準： ① 年齢：20 歳以上 70 歳未満 ② 性別：不問 ③ 入院･外来：不問 3．除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D (自殺の項目) のスコアが 4 点) ④ 急性狭角緑内障，排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者 ⑤ 重篤な甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑥ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ リチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑪ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者 ⑫ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑬ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：100 例，　実施例数：73 例
症例数の設定根拠	平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に準じて設定した.
使用薬剤	被験薬： デュロキセチンとして 5 mg，10 mg 及び 20 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用法・用量	投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与 投与量：　初期用量を 5 又は 10 mg/日として，最高用量 30 mg/日までの Fixed-flexible 投与法
投与期間	26～52 週間 (途中の服薬中断可)

表 2.7.6.7.9-1　第 3 相試験 (心療内科長期投与試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>1．併用禁止薬
〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕
① 精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等)
② セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤
塩酸シプロヘプタジン，メシル酸ジメトチアジン，酒石酸イフェンプロジル，スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等
〔安全性に対する配慮〕
③ 降圧利尿薬及び ACE 阻害薬以外の降圧薬
④ 抗不整脈薬
⑤ デュロキセチンとの薬物相互作用が推定される薬剤
ジゴキシン，フェニトイン，ワーファリン等
〔その他〕
⑥ 他の治験薬
2．併用禁止療法
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した．
① 電気けいれん療法
② 高照度光療法
③ 認知療法
3．併用可能な精神神経用薬
やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で下記の薬剤の併用は可とした．
短時間 (超短時間) 作用型の睡眠薬：
ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン，ゾピクロン，トリアゾラム</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍，体重，心電図</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th>観察時期
観察項目</th><th>投与
開始前</th><th colspan="9">投与中 (週後)</th><th>52 週後
又は中止</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>1, 2</th><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>16, 20, 24</th><th>28</th><th>32,36</th><th>40</th><th>44, 48</th><th></th></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>身体･精神症状</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1．有効性
・HAM-D
投与開始前，投与 1，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに HAM-D21 項目の程度 (評点) を判定した．
・身体・精神症状 (心療内科領域のみ実施)
投与開始前，投与 1，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに症状 (42 項目) の程度を 5 段階 (正常，軽症，中等症，重症，極めて重症) により判定した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.9-1　第 3 相試験 (心療内科長期投与試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	・全般重症度 投与開始前，投与 1 (心療内科領域のみ実施)，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに重症度を 6 段階 (正常，軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した． ・全般改善度 投与 1 (心療内科領域のみ実施)，2，4 週後，それ以降は投与終了時 (又は投与中止時) まで 4 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した． ・最終全般改善度 投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した． 2．安全性 ・概括安全度 投与終了時にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した． 1.安全である　(副作用あるいは検査値異常なし) 2.ほぼ安全である　(副作用あるいは検査値異常が認められたが, 何ら処置せずに投与継続可能であった) 3.安全性にやや問題あり　(副作用あるいは検査値異常が認められたが, 処置により投与継続可能であった) 4.安全性に問題がある　(副作用あるいは検査値異常のため, 投与中止あるいは中止すべきであった) 5.判定不能 ・有害事象 観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外を本剤による副作用とした．
検定・解析方法	・有効性：最終全般改善度について，それぞれのカテゴリー別の頻度を計数し，改善率(「著明改善」と「改善」)とそれらの 95%信頼区間を算出した． ・安全性：概括安全度について，それぞれのカテゴリー別の頻度を計数し，概括安全度では安全率(「安全である」)とそれらの 95%信頼区間を算出した． ・有用性：有用度について，有用率(「極めて有用」と「かなり有用」)とそれらの 95%信頼区間を算出した．
医学専門家	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 計 32 施設
治 験 期 間	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

〔用量の設定根拠〕

第 1 相試験として実施した単回投与試験 (10～40 mg)，1 日 1 回 20 及び 40 mg の 7 日間反復投与試験〔添付資料 5.3.3.1-01，5.3.3.1-02 及び 5.3.3.1-03〕及び精神科領域 (10～30 mg/日)，心療内科・内科領域 (5～20 mg/日) で実施した前期第 2 相試験〔添付資料 5.3.5.4-04，5.3.5.4-05〕において，問題となる副作用は認められなかった．また，心療内科・内科領域における前期第 2 相試験において 5 mg/日での有用性が確認されている．

以上より，初期用量 5 又は 10 mg/日，最高用量 30 mg/日に設定した．

2.7.6.7.9.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.9-1 に示す.

有効性解析対象集団として，治験実施計画書適合集団 (PPS) と最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団に分類した．PPS は完全例，FAS は完全例に不完全例分類のうち，GCP 不遵守例，不適格例，未服薬例，投与後未観測例を除外した症例を加えた集団とした．また，本試験における主解析対象集団は PPS とした．不完全例の分類と取り扱いを表 2.7.6.7.9-2 に示す.

FAS は総症例数の 73 例から計 5 例 (不適格例 1 例，未服薬例 1 例，投与後未観測例 3 例) を除く 68 例, PPS は FAS の 68 例から計 20 例 (中止例 8 例, 処置違反例 1 例, 処置不遵守例 5 例, 脱落・追跡不能例 6 例) を除く 48 例とした．また，安全性解析対象集団は本試験に登録された症例は 73 例のうち未服薬の 1 例を除いた 72 例となった.

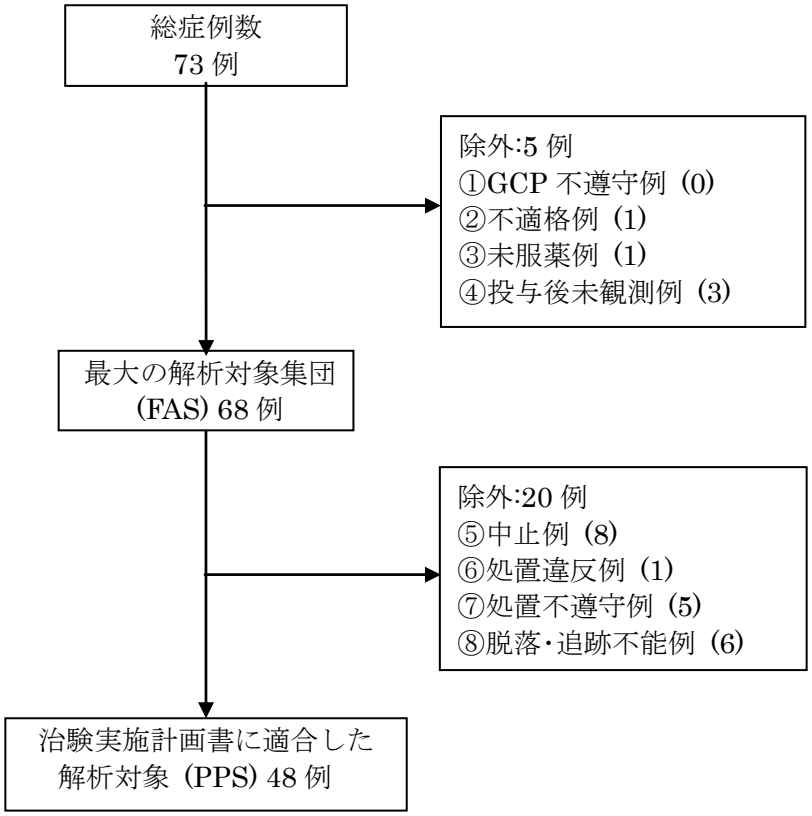


図 2.7.6.7.9-1　症例の構成

表 2.7.6.7.9-2　不完全例の分類と取り扱い

不完全例の分類	不完全例の詳細内容		該当症例番号	合計	採否 a)	
					PPS	FAS
①GCP 不遵守	同意，IRB の審査･承認，契約なし		該当例なし	0	×	×
②不適格例	選択基準違反 (年齢違反)		C02302	1	×	×
③未服薬例	同意撤回により未服薬		C01103	1	×	×
④投与後未観測例	初診後来院せず		C02702	1	×	×
	初診後来院せず (副作用のため)		C01301，C02301	2	×	×
⑤中止例	投与 7 日以上 26 週未満	医師側の都合により，中止時に評価･観察未実施	C01309	1	×	○
		患者の都合により，中止時来院せず	C00202，C01203，C01801，C02002，C03002，C04601	6	×	○
		患者の都合により，中止時の評価･観察不採用 (服薬率 50%未満)	C03001	1	×	○
⑥処置違反例 (医師の都合)	投与 26 週以上	治験開始前評価の実施時期不適切	C02704	1	×	○
⑦処置不遵守例 (患者の都合)	投与 26 週以上	用法･用量違反 (服薬率が全体の 50%未満)，かつ評価･観察日間が 56 日以上	C04602	1	×	○
		評価･観察日間が 56 日以上	C01101，C01303	2	×	○
		投与終了 (中止) 時評価の実施時期不適切かつ評価･観察日間が 56 日以上	C01305	1	×	○
		28 週以降の評価･観察不採用 (24 週後以降の服薬率 50%未満)	C02703	1	×	○
不完全例の分類	不完全例の詳細内容		該当症例番号	合計	採否 a)	
					PPS	FAS
⑧脱落・追跡不能例	7 日未満で投与中止		C00204，C00501，C01202，C01601，C02701，C04405	6	×	○
合計				25		

a) ○：採用，×：不採用

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.9-3 に示す.

未完了となった主な理由は，「患者からの申し入れ」が 20 例で最も多く，「副作用の発現」，「症状悪化」はそれぞれ 5 例，4 例であった．打ち切り時期は 4 週間未満の早期が多く，以後減少した．なお，打切り時期が不明の 1 例は，同意取得後服薬前に患者より同意撤回の申し入れがあった症例であった.

表 2.7.6.7.9-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	中止・脱落時期					合計
	4 週未満	4 週以上 12 週未満	12 週以上 28 週未満	28 週以上 52 週未満	不明	
症状不変	1	0	0	0	0	1
症状悪化	3	1	0	0	0	4
副作用の発現	4	1	0	0	0	5
患者からの申し入れ	7	6	3	3	1	20
症状改善	1	0	2	1	0	4
その他	3	1	1	0	0	5
合計	19	9	6	4	1	39

(2) 患者背景

PPS 解析対象 48 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.9-4 に示す.

表 2.7.6.7.9-4 背景因子の分布 (PPS)

項目	カテゴリー	症例数 (%)	項目	カテゴリー	症例数 (%)
性	男	25 (52.1)	DSM-IV	大うつ病性障害･単一エピソード	9 (18.8)
	女	23 (47.9)	病型分類	大うつ病性障害・反復性	6 (12.5)
年齢	20 歳未満	0 (0.0)		気分変調性障害	18 (37.5)
	20 歳以上 30 歳未満	7 (14.6)		特定不能のうつ病性障害	10 (20.8)
	30 歳以上 40 歳未満	14 (29.2)		適応障害･抑うつ気分を伴うもの	5 (10.4)
	40 歳以上 50 歳未満	12 (25.0)	既往歴	有	24 (50.0)
	50 歳以上 65 歳未満	12 (25.0)		無	23 (47.9)
	65 歳以上 70 歳未満	3 (6.3)		不明	1 (2.1)
	70 歳以上	0 (0.0)	前治療薬	有	35 (72.9)
合併症	有	24 (50.0)		無	12 (25.0)
	無	24 (50.0)		不明	1 (2.1)
	不明	0 (0.0)			
項目	カテゴリー	症例数 (%)	項目	カテゴリー	症例数 (%)
前治療法	有	12 (25.0)	HAM-D17	20 点未満	21 (43.8)
	無	36 (75.0)		20 点以上 25 点未満	12 (25.0)
	不明	0 (0.0)		25 点以上 30 点未満	6 (12.5)
				30 点以上	9 (18.8)
				不採用	0 (0.0)

(3) 有効性

(A) 全般改善度

最終全般改善度を投与期間別に表 2.7.6.7.9-5 に示す. 改善率は 56.3% (27/48 例) であった. 6 ヵ月以上 (28 週間以上) 投与された症例は 31 例で, 改善率は 71.0% (22/31 例) であった.

また, 週別全般改善度の推移を表 2.7.6.7.9-6 に示す. 週別改善率は, 12 週後 44.7% (17/38 例), 28 週後 63.6% (21/33 例), 52 週後 83.3% (20/24 例) であり, 長期投与された症例での改善率は良好であった.

表 2.7.6.7.9-5 投与期間別最終全般改善度 (PPS)

判定	4 週未満	4～12 週未満	12～28 週未満	28～52 週未満	52 週以上	合計
著明改善	0	0	3	4	7	14
改善	0	1	1	3	8	13
軽度改善	0	0	2	4	4	10
不変	3	2	0	1	0	6
やや悪化	2	2	0	0	0	4
悪化	1	0	0	0	0	1
重篤に悪化	0	0	0	0	0	0
判定不能	0	0	0	0	0	0
合計	6	5	6	12	19	48
改善率 [a)] %	0.0	20.0	66.7	58.3	78.9	56.3

a) 改善率 :「著明改善」又は「改善」と評価された症例の割合

表 2.7.6.7.9-6　週別全般改善度の推移 (PPS)

評価週 / 判定	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
著明改善	0	0	3	3	4	4	7	6	6	5	7	10	10	9	10
改善	1	4	7	12	13	18	14	15	15	18	14	11	10	11	10
軽度改善	13	19	17	14	13	13	12	10	11	7	6	4	6	4	4
不変	25	20	13	9	7	1	2	2	0	0	0	2	0	0	0
やや悪化	2	3	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪化	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
重篤に悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	41	46	43	41	38	36	35	33	33	30	27	27	26	24	24
改善率 [a)] %	2.4	8.7	23.3	36.6	44.7	61.1	60.0	63.6	63.6	76.7	77.8	77.8	76.9	83.3	83.3

a) 改善率：「著明改善」又は「改善」と評価された症例の割合

(B)　HAM-D 合計評点

投与中に 2 週間以上の服薬中断がなく，連続投与された症例の HAM-D17 合計評点の平均値の推移を表 2.7.6.7.9-7 に示す.

合計評点の平均値は，投与前の 21.4 から 4 週後 15.2，28 週 (6 ヵ月) 後 8.4，52 週 (1 年) 後 6.9 となり経時的に減少した.

表 2.7.6.7.9-7　HAM-D 合計評点の推移 (PPS)

評価週	投与前	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	48	41	46	43	41	38	36	35	33	33	30	27	27	26	24	24
平均	21.4	19.0	17.8	15.2	13.5	12.6	10.2	9.7	9.1	8.4	8.4	7.1	8.4	8.0	7.9	6.9
標準偏差	7.4	7.9	7.6	7.7	7.7	8.5	6.7	6.9	8.2	6.8	7.0	6.0	7.5	7.2	7.3	5.6

(C)　反応率，寛解率

反応率 (HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合) と寛解率 (HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合) の推移を表 2.7.6.7.9-8 に示す.

反応率は評価週を追うごとに高くなった．寛解率についても同様であった.

なお，FAS についても同様の傾向がみられた.

表 2.7.6.7.9-8　反応率，寛解率の推移 (PPS)

評価週	症例数	反応率 [a)]			寛解率 [b)]		
		反応例数	反応率 (%)	95%信頼区間 (%)	寛解例数	寛解率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 週後	41	3	7.3	1.5～19.9	0	0.0	0.0～8.6
2 週後	46	4	8.7	2.4～20.8	2	4.3	0.5～14.8
4 週後	43	10	23.3	11.8～38.6	6	14.0	5.3～27.9
8 週後	41	13	31.7	18.1～48.1	6	14.6	5.6～29.2
12 週後	38	16	42.1	26.3～59.2	8	21.1	9.6～37.3
16 週後	36	17	47.2	30.4～64.5	11	30.6	16.3～48.1
20 週後	35	19	54.3	36.6～71.2	13	37.1	21.5～55.1
24 週後	33	20	60.6	42.1～77.1	14	42.4	25.5～60.8
28 週後	33	23	69.7	51.3～84.4	15	45.5	28.1～63.6
32 週後	30	20	66.7	47.2～82.7	14	46.7	28.3～65.7
36 週後	27	19	70.4	49.8～86.2	15	55.6	35.3～74.5
40 週後	27	18	66.7	46.0～83.5	12	44.4	25.5～64.7
44 週後	26	17	65.4	44.3～82.8	10	38.5	20.2～59.4
48 週後	24	16	66.7	44.7～84.4	13	54.2	32.8～74.4
52 週後	24	17	70.8	48.9～87.4	12	50.0	29.1～70.9
投与終了時 (又は中止時)	48	25	52.1	37.2～66.7	19	39.6	25.8～54.7

a) 反応率：HAM-D17 の合計評点が開始時の 1/2 以下になった症例の割合
b) 寛解率：HAM-D17 の合計評点が 7 点未満になった症例の割合

(4)　安全性

(A)　有害事象及び副作用 (自他覚症状)

(a)　種類別有害事象及び副作用の発現頻度

有害事象及び副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.7.9-9 に示す.

有害事象の発現率は 72.2% (52/72 例)，副作用発現率は 48.6% (35/72 例) であった.

発現率が 5%以上の副作用は，眠気 15.3% (11/72 例)，口渇 8.3% (6/72 例)，食欲不振 8.3% (6/72 例)，嘔気 8.3% (6/72 例)，腹痛 5.6% (4/72 例) であった.

長期投与試験で新たに有害事象 31 症状, 副作用 15 症状が観察された (表中の「＊」印). これらの症状はいずれも一般的にみられる種類の症状であり，これら有害事象の発現頻度は 6 症状が 2 例 (2.8%), 25 症状が 1 例 (1.4%), 副作用の発現頻度はすべて各 1 例 (1.4%) であった.

また，抗コリン作用による副作用 (口渇 6 例，便秘 3 例，排尿障害 0 例) の発現頻度は 12.5% (9/72 例) であった.

表 2.7.6.7.9-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況

		有害事象	副作用
評価例数		72	72
発現例数 (件数)		52 (251)	35 (81)
発現率 (%)		72.2	48.6
器官分類	症状名	有害事象発現例数	副作用発現例数
皮膚・皮膚付属器障害	日光皮膚炎	1*	0
	ざ瘡	1*	0
	湿疹	2	0
	帯状疱疹	1*	0
	発疹	1	1
	皮膚炎	1	0
筋・骨格系障害	背 (部) 痛	2*	1*
	背痛	1	0
	腰痛	3	0
	頚部痛	2*	1*
中枢・末梢神経系障害	寡動 (症)	1*	1*
	肩こり	3	0
	冷感	2	1
	振戦	1	1
	頭痛	4	1
	頭重 (感)	4	2
	しびれ (感)	1	0
	めまい	5	2
	立ちくらみ	1	0
自律神経系障害	口渇	6	6
	失神	1	0
	食欲不振	6	6
	心悸亢進	4	0
	多汗	2	1
	頻脈	2	0
視覚障害	充血	1*	0
	結膜炎	1*	0
	アレルギー性結膜炎	1	0
	羞明	1	0
	眼精疲労	1	0
その他の特殊感覚障害	味覚異常	1	1
精神障害	眠気	11	11
	眠りすぎ	1*	0
	健忘 (症)	1*	0
	思考異常	2*	1*
	不眠 (症)	2	2
	集中力障害	1	1
消化管障害	胃炎	1*	1*
	胃潰瘍	2*	1*
	嚥下障害	1*	1*
	嘔気	11	6
	嘔吐	4	1

表 2.7.6.7.9-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現状況 (続き)

器官分類	症状名	有害事象発現例数	副作用発現例数
	下痢	6	3
	口内炎	2*	1*
	口内疼痛	1*	0
	消化不良	1*	1*
	胃もたれ感	3	1
	腹痛	9	4
	便秘	4	3
	腹部膨満感	1	0
	血便	1*	0
	歯痛	1*	0
肝臓・胆管系障害	右季肋部痛	1*	1*
代謝・栄養障害	高脂血症	1*	0
血管 (心臓外) 障害	脳虚血	1*	1*
呼吸器系障害	呼吸困難	2	0
	呼吸促進	2	0
	咳	2	0
	鼻炎	2	0
	鼻汁	3	1*
	鼻出血	1	0
	喘息	2*	0
	排尿障害	2	0
	頻尿	2	0
一般的全身障害	眼瞼浮腫	1*	1*
	顔面腫脹	1*	1*
	胸痛	2	0
	胸部圧迫感	5	1
	体重減少	1	1
	疼痛	1*	1*
	発熱	2	0
	意欲減退	1	0
	ほてり	5	2
	脱力 (感)	1	0
	アレルギー	1*	0
抵抗機構障害	咽頭痛	5	0
	ヘルペスウイルス感染症	1*	0
	上気道感染	1	0
	副鼻腔炎	1*	0
	かぜ症候群	21	0
二次用語	熱傷	1*	0
	食中毒	1*	0
	損傷	5	0

*長期投与試験で新たに観察された有害事象・副作用

(b) 程度別有害事象の発現頻度

有害事象（自他覚症状）の症状の程度を表 2.7.6.7.9-10 に，有害事象（自他覚症状）の程度別発現頻度 (発現率 2%以上) を表 2.7.6.7.9-11 に示す.

自他覚症状の程度は，90%以上が軽度又は中等度で，高度な症状は有害事象で 4.8% (12/251 件)，副作用 6.2% (5/81 件) であった.

高度な副作用症状は，口渇，食欲不振，嘔気の 3 件以外に発疹及び冷感の各 1 件で，いずれも消失又は軽快し，重篤なものではなかった.

表 2.7.6.7.9-10 有害事象 (自他覚症状) の程度別頻度

カテゴリー		有害事象 (構成比%)	副作用 (構成比%)
総発現件数		251 件	81 件
程度	軽度	163 (64.9%)	32 (39.5%)
	中等度	76 (30.3%)	44 (54.3%)
	高度	12 (4.8%)	5 (6.2%)

表 2.7.6.7.9-11 有害事象 (自他覚症状) の程度別発現頻度 (発現率 2%以上)

症状名	有害事象				副作用			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
めまい	4	2	0	6	1	1	0	2
口渇	1	5	1	7	1	5	1	7
食欲不振	3	2	1	6	3	2	1	6
眠気	8	6	0	14	7	6	0	13
嘔気	7	4	1	12	3	2	1	6
下痢	3	5	0	8	1	3	0	4
腹痛	9	3	0	12	1	3	0	4
胸部圧迫感	5	1	0	6	1	0	0	1
ほてり	4	2	0	6	1	2	0	3
かぜ症候群	29	4	0	33	0	0	0	0

(B) 有害事象 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

臨床検査値・生理学的検査値 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動発現状況を表 2.7.6.7.9-12 に示す.

検査値の異常変動発現率は 34.7% (25/72 例) で，そのうち治験薬との関連性が否定されなかった異常変動の発現率は 18.1% (13/72 例) であった.

検査値の異常変動のうち副作用は，GOT 上昇 4.7% (3/64 例)，GPT 上昇 7.8% (5/64 例)，γ-GTP 上昇 4.8% (3/63 例)，CPK 上昇 3.4% (2/58 例)，好酸球増多 (症) 3.2% (2/63 例)，心電図異常 4.1% (2/49 例) であった．これらの程度はいずれも軽度及び中等度の変化で，高度な異常変動はなかった．また，転帰が「悪化」したのは γ-GTP 上昇の 1 件のみで，その異常変動の程度は軽度であった.

臨床検査値及び生理学的検査値には，いずれの測定項目においても特記すべき変化は認められなかった.

表 2.7.6.7.9-12　有害事象 (臨床検査値・生理学的検査値の異常変動) 発現状況

		有害事象	副作用
評価例数		72	72
発現例数 (件数)		25 (87)	13 (26)
発現率 (%)		34.7	18.1
検査異常変動項目	評価例数	有害事象発現例数	副作用発現例数
血液検査			
赤血球減少	63	2	0
赤血球増加 (症)	63	2	0
血色素減少	63	3	0
血色素増加	63	1	0
ヘマトクリット値減少	63	3	0
ヘマトクリット値増加	63	1	0
白血球増多 (症)	63	3	1
好中球減少	63	1	0
好中球増多 (症)	63	2	1
好酸球増多 (症)	63	5	2
好塩基球増多 (症)	63	1	0
単球増多 (症)	63	2	0
リンパ球減少	63	1	1
リンパ球増多 (症)	63	1	0
血小板増加	63	1	0
血液生化学検査			
GOT 上昇	64	8	3
GPT 上昇	64	10	5
γ-GTP 上昇	63	6	3
アルカリフォスファターゼ上昇	64	4	1
CPK 上昇	58	4	2
BUN 上昇	63	1	1
血清総蛋白減少	63	1	0
総コレステロール上昇	64	1	1
トリグリセライド低下	60	1	0
トリグリセライド上昇	60	5	1
血糖値上昇	62	2	1
血清尿酸上昇	62	2	0
血清カリウム低下	63	2	1
血清クロール低下	63	1	0
尿検査			
尿蛋白増加	62	2	0
潜血反応陽性	62	2	0
生理学的検査			
血圧上昇	61	2	0
心電図異常	49	3	2

(C)　症状の発現時期

有害事象及び副作用（自他覚症状）の発現時期を表 2.7.6.7.9-13 に，有害事象（自他覚症状）の発現時期別頻度 (発現率が 2%以上) を表 2.7.6.7.9-14 に示す.

副作用症状の発現時期は 4 週間未満が 59.3%，11 週間までで 82.7%，6 ヵ月 (28 週間) 以降に発現した副作用は 4 件で全体の 4.9% (4/81 件) であった．副作用の多くは投与開始後の早

い時期に発現し，以後週を追うごとに減少した．28 週以降に発現した副作用は，冷感，集中力障害，下痢，消化不良が各 1 件みられたが，いずれもデュロキセチンに特異的な症状ではなかった．

表 2.7.6.7.9-13　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の発現時期

カテゴリー		有害事象 (構成比%)	副作用 (構成比%)
総発現件数		251 件	81 件
発現時期	4 週間未満	95 (37.8%)	48 (59.3%)
	4～11 週間	51 (20.3%)	19 (23.5%)
	12～27 週間	54 (21.5%)	10 (12.3%)
	28～52 週間	51 (20.3%)	4 (4.9%)

表 2.7.6.7.9-14　有害事象 (自他覚症状) の発現時期別頻度 (発現率 2%以上)

症状名	有害事象					副作用				
	4 週未満	4 週以上 12 週未満	12 週以上 28 週未満	28 週以上 52 週	合計	4 週未満	4 週以上 12 週未満	12 週以上 28 週未満	28 週以上 52 週	合計
めまい	1	1	3	1	6	1	0	1	0	2
口渇	5	2	0	0	7	5	2	0	0	7
食欲不振	4	2	0	0	6	4	2	0	0	6
眠気	9	3	2	0	14	9	3	1	0	13
嘔気	9	0	0	3	12	6	0	0	0	6
下痢	7	0	0	1	8	3	0	0	1	4
腹痛	5	2	2	3	12	3	1	0	0	4
胸部圧迫感	2	2	1	1	6	1	0	0	0	1
ほてり	2	2	2	0	6	1	1	1	0	3
かぜ症候群	5	8	7	13	33	0	0	0	0	0

(D)　概括安全度

概括安全度を表 2.7.6.7.9-15 に示す．安全率は 34.7% (25/72 例) であった．

表 2.7.6.7.9-15　概括安全度

概括安全度						合計	安全率 a) (%)	95%信頼区間 (%)
安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	判定不能	評価不能			
25	24	12	7	0	4	72	34.7	23.9～46.9

a) 安全率：「安全である」と判定された症例の割合

(E)　死亡例

死亡例は発現しなかった．

(F)　その他の重篤な有害事象

特記すべき重篤な有害事象はなかったが, 1 例 (C04402) は治験期間中に靭帯損傷がみられ入院を要したため重篤となったが，担当医師によって治験薬との「関連性なし」と判断された．詳細を表 2.7.6.7.9-16 に示す.

表 2.7.6.7.9-16　その他の重篤な有害事象

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
C04402	男 47	166 cm 65 kg	損傷〔靭帯損傷 (右足首)〕	30 mg/日	256	93	中等度	関連性なし	継続	軽快
【既往歴】頚椎症，筋痛症，口内炎 【合併症】糖尿病										
【併用薬】デパス，ハイペン，ドグマチール，リンラキサー，メチコバール，レンドルミン，ハイペン，ロキソニン，ブルフェン，レンドルミン，ナロンエース										
【経過】 1日目＊：治験薬投与開始 256日目＊：転倒で右足の靭帯を損傷した. 261日目＊：近医に入院しギプス固定にて加療を受けた. 272日目＊：退院										
【治験担当医師のコメント】 出勤時，玄関にて靴をはく際によろけて転倒して近医に入院 (右足の靭帯損傷) した．本有害事象は偶発的な事故によるもので「関連性はなし」と判断した．なお，本剤の投与は継続することとした.										

a) 読み替え後の事象名，〔 〕内は症例報告書の事象名

2.7.6.7.9.3 結論

うつ病・うつ状態の患者に対してデュロキセチンを長期投与した結果，有効性を総合的に評価した最終全般改善度の改善率は PPS において 56.3% (27/48 例) で, 6 ヵ月以上 (28 週以上) 投与された症例〔31 例 (64.6%)〕における改善率は 71.0% (22/31 例) であった．また，週別全般改善度も投与期間中，良好な改善率が維持されていた．これらのことより，長期投与した場合にも安定した抗うつ効果を示すことが確認された.

安全性については，自他覚症状の有害事象発現率は 72.2% (52/72 例)，副作用発現率は 48.6% (35/72 例) であった．主な副作用は眠気，口渇，食欲不振，嘔気，腹痛で 90%以上が軽度又は中等度であり，投与開始 4 週未満の早い時期に発現する例が多く，投与量の増加あるいは長期投与によって副作用の発現が増加することはなかった．また，概括安全度における安全率は 34.7% (25/72 例) であった.

以上の成績から，デュロキセチンは長期投与した場合にも，安全性について特に問題となる所見はみられず，有効性が維持されており，うつ病治療で再発予防のために必要といわれている継続療法及びその後の維持療法にも適していると考えられた.

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.7.10 第 3 相試験 (精神科高齢者試験-1)

添付資料 5.3.5.4-10

2.7.6.7.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.10-1 に示す.

表 2.7.6.7.10-1　第 3 相試験 (精神科高齢者試験-1) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]11A2036
目　　的	高齢者のうつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性，及び体内動態を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1．対象疾患：うつ病，うつ状態 下記の基準に該当する患者を選択した. ① DSM-IV 分類の 大うつ病性障害・単一エピソード 大うつ病性障害・反復性 気分変調性障害 双極 I 型障害，最も新しいエピソードがうつ病 双極 II 型障害・軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード ② 投与前の HAM-D17 の合計評点が 17 点以上 2．選択基準： ① 年齢：65 歳以上 ② 性別：不問 ③ 入院・外来：不問 (原則としてデュロキセチン投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：初発あるいは今回発症後未治療の患者が望ましいが，抗うつ薬もしくは向精神薬 (併用禁止薬) にて治療中の患者を対象とする場合，休薬期間を設けずに対象とすることができることとした. 3．除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 重篤な器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D の自殺スコアが 4 点) ④ 急性狭角緑内障，排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者 ⑤ 現在治療中の甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑥ 重篤な*心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ リチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑪ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑫ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑬ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 *：『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号』を参考とする
症　例　数	計画例数：50 例，実施例数：45 症例
症例数の設定根拠	「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」記載の必要症例数 100 例を精神科領域と心療内科・内科領域で集積するため，本試験では 50 例と設定した．因みに，高齢者に対してもこれまでの治験と同様に約 60%の改善率が得られると想定すると，50 例に対する改善率の 95%信頼限界は (46%，73%) となり，信頼幅は 27%となった．また，本試験においてもこれまでの治験と同様に約 10%の有効性不採用例が発生したとすると，45 例の有効性評価対象例に対する改善率の 95%

表 2.7.6.7.10-1　第 3 相試験 (精神科高齢者試験-1) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>症例数の
設定根拠</td><td>信頼限界は (45%，74%) となり，信頼幅は 29%となった.
なお，精神科領域における高齢者試験を更にもう 1 つ 20[redacted] 年[redacted] 月から開始した (治験実施計画書番号 [redacted]14A2038) ので，当初から予定していた心療内科・内科領域における高齢者試験 (治験実施計画書番号 [redacted]12A2033) とあわせて計 3 試験により 100 例を集積することとした.</td></tr>
<tr><td>使 用 薬 剤</td><td>デュロキセチンとして 10 mg 及び 20 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td>投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与
投与量：初期用量 10 mg/日，最高用量 30 mg/日 (Fixed-flexible 投与法)</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>6 週間</td></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>1．併用禁止薬
〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕
①精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗不安薬，抗精神病薬，抗けいれん薬等)
　ただし，抗不安薬，抗精神病薬を睡眠薬として使用する場合は除いた.
②セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤
　塩酸シプロヘプタジン，メシル酸ジメトチアジン，酒石酸イフェンプロジル，
　スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等.
〔安全性に対する配慮〕
デュロキセチン投与期間中に下記薬剤の新たな投薬を禁止した.
③降圧利尿薬及び ACE 阻害薬以外の降圧薬
④抗不整脈薬
　ただし，デュロキセチン投与前より③，④を服用している患者は，本剤投与期間中に用法・用量を変更しなければ併用可能とした.
〔その他〕
⑤他の治験薬
2．併用禁止療法
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した.
①電気けいれん療法
②高照度光療法
③認知療法
3．併用可能な精神神経用薬
やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で睡眠薬の併用は可とした.
ただし，中・長時間作用型の睡眠薬は低用量で使用することとした.</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍数，体重，心電図，血漿中薬物濃度</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td>投与開始前</td><td colspan="5">投与中</td><td>投与終了時
6 週後
(又は投与中止時)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1 週後</td><td>2 週後</td><td>3 週後</td><td>4 週後</td><td>5 週後</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td colspan="5" rowspan="2">担当医が必要とした場合</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>体重/心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度の測定</td><td></td><td colspan="6">←　投与期間中に 4 回以内　→</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.10-1　第 3 相試験 (精神科高齢者試験-1) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 ・HAM-D 投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D 21 項目の程度 (評点) を判定した. ・全般重症度 投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常, 軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した. ・全般改善度 投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した. ・最終全般改善度 投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した. 2. 安全性 ・概括安全度 投与終了時 (又は中止時) にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した. 1.安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む) なし] 2.ほぼ安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む) が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった] 3.安全性にやや問題あり　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む)が認められたが，処置により投与継続可能であった] 4.安全性に問題がある　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む)を認めたため，投与を中止，あるいは中止すべきであった] 5.判定不能 ・有害事象 観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち，関連性なし以外をデュロキセチンによる副作用とした. 3. 有用度 最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用，かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始前を起点とし，治験責任医師又は治験分担医師の判断で改善以上の効果が認められたと思われる日を効果発現時期とした. 5. 至適用量 患者ごとの至適用量を治験責任医師又は治験分担医師が判定した.
検定・解析方法	最終全般改善度の改善率，概括安全度の安全率，有用度の有用率及び有害事象発現率について，95%信頼区間を推定した.
医学専門家	[redacted]
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 合計 13 施設
治 験 期 間	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

〔用量の設定根拠〕

国内で第 I 相臨床試験として非高齢者を対象とした単回投与試験 (10～40 mg), 1 日 1 回 20 mg, 40 mg 7 日間連続投与による反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-01～5.3.3.1-03] が実施され, 40 mg/日までの忍容性が確認されていること，また，精神科領域において 20 歳以上 70 歳未満を対象として実施した第 2 相臨床試験 [添付資料 5.3.5.4-01，5.3.5.4-04，5.3.5.4-06] の試験成績より，安全性において非高齢者と差はないと考えられることから，第 2 相臨床試験と同様，初期用量を 10 mg/日とし，増量する場合は 1 週間以上同一用量を維持し，最高用量を 30 mg/日に設定した．ただし，高齢者では，非高齢者と比較して血漿中薬物 (未変化体) 濃度が高くなることが予測されるため，30 mg/日以上の投与をする場合は原則として 20 mg/日が不十分で，かつ安全性に問題がないと考えられる場合と設定した．

2.7.6.7.10.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.10-1 に示す．

45 例について治験を実施した．有効性解析対象集団は，治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) 及び最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，主解析対象集団を PPS とした．

FAS は, 集積症例から GCP 不遵守例, 不適格例, 未服薬例, 投与後未観測例を除外した集団, PPS は，FAS から処置違反例，処置不遵守例，脱落・追跡不能例，中止例を除外した集団とした．

PPS は，FAS44 例から中止例 2 例，脱落・追跡不能例 5 例の合計 7 例を除く 37 例であった．

また, 安全性解析対象集団は集積症例から GCP 不遵守例及び未服薬例を除外した集団としたところ，除外例はなく 45 例であった．

解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.7.10-2 に示す．

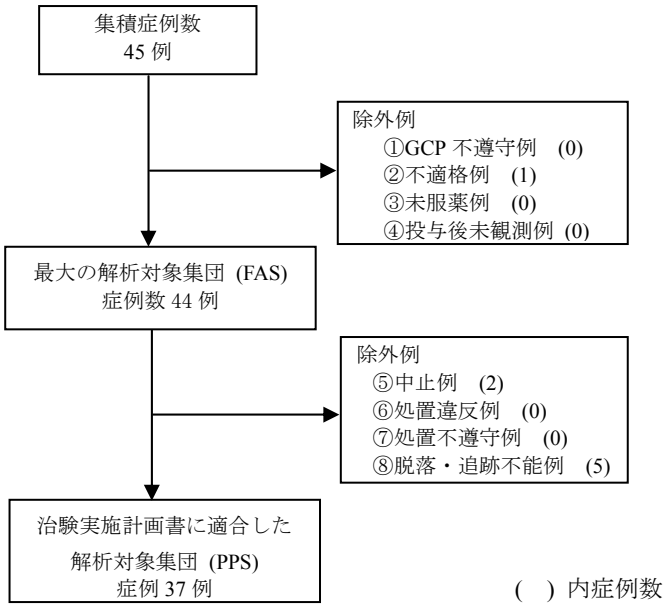


図 2.7.6.7.10-1 症例の構成

表 2.7.6.7.10-2　解析対象からの除外症例の内訳

症例分類	症例番号	詳細	有効性解析対象集団	
			PPS	FAS
不適格例	B00610	過去にデュロキセチンを服薬していた	×	×
中止例	B00304	40 mg/日を処方	×	○
	B00606	投与 10 日後に左半身麻痺を主症状とする脳梗塞発病のため，治験を中止し，他院にて入院．中止時 (2 週目) 来院せず，評価実施せず	×	○
脱落・追跡不能例	B00402	服薬が 7 日未満	×	○
	B00501	初診以降，来院せず (電話で確認)	×	○
	B00613	服薬が 7 日未満	×	○
	B00615	服薬が 7 日未満	×	○
	B01302	服薬が 7 日未満	×	○

○：採用　×：不採用

未完了例の内訳を表 2.7.6.7.10-3 に示す.

未完了例は 18 例で，その主な理由は「副作用の発現」が 6 例，「患者/代諾者からの申し入れ」が 3 例であった.

表 2.7.6.7.10-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	終了，全快	終了，軽快	症状不変	症状悪化	副作用の発現	新たな疾患の併発	症状の躁転	患者/代諾者からの申し入れ	来院せず	その他
例数	2	0	1	1	6	1	0	3	2	2

(2)　患者背景

有効性の主解析対象集団である PPS 37 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.10-4 に示す.

表 2.7.6.7.10-4　背景因子の分布 (PPS)

項目	カテゴリー	症例数	(%)	項目	カテゴリー	症例数	(%)
性	男	6	16.2	前治療法	有	14	37.8
	女	31	83.8		無	23	62.2
年齢	65歳以上70歳未満	13	35.1	DSM-IV病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	13	35.1
	70歳以上75歳未満	17	45.9		大うつ病性障害・反復性	19	51.4
	75歳以上80歳未満	7	18.9		気分変調性障害	3	8.1
	80歳以上	0	0.0		双極I型障害・最も新しいエピソードがうつ病	1	2.7
身体的既往	有	17	45.9				
	無	20	54.1		双極II型障害	1	2.7
精神的既往	有	7	18.9	HAM-D17	20点未満	5	13.5
	無	30	81.1		20点以上30点未満	19	51.4
前治療薬	有	23	62.2		30点以上	13	35.1
	無	14	37.8		不採用	0	0.0

(3) 有効性

(A) 最終全般改善度

最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.10-5 に示す.

PPS における最終全般改善度の改善率 (「著明改善」+「改善」の割合) は 56.8% (21/37 例) であった.

表 2.7.6.7.10-5 最終全般改善度 (PPS)

最終全般改善度									合計	改善率(%) (95%信頼区間)
著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	判定不能	評価不能		
12 (32.4)	9 (24.3)	7 (18.9)	8 (21.6)	0	1 (2.7)	0	0	0	37	56.8 (39.5～72.9)

改善率=100×「著明改善」又は「改善」と判定された症例数/合計

(B) HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.10-6 に示す.

HAM-D17 合計評点の平均値は，週を追うごとに減少し，第 4 週には投与開始前の 1/2 以下に減少した.

表 2.7.6.7.10-6 HAM-D 評点の合計評点の推移 (PPS)

観察項目	観察時期	投与開始前	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週
	評価例数	37	37	34	32	30	28	28
HAM-D17	平均値	26.8	23.1	19.1	15.9	13.3	12.0	10.1
	標準偏差	6.1	7.4	6.9	8.1	7.4	7.9	7.1
HAM-D21	平均値	28.2	24.5	20.4	16.8	14.1	12.7	10.6
	標準偏差	6.3	7.6	7.2	8.5	7.8	8.3	7.4
HAM-D5	平均値	9.3	8.1	6.7	5.6	4.6	4.0	3.3
	標準偏差	3.2	3.4	3.2	3.6	3.3	3.2	3.0

(C) 反応率，寛解率

反応率 (評価週ごとに HAM-D17 の合計点が投与開始前の 1/2 以下になった症例の比率) 及び寛解率 (評価週ごとに HAM-D17 の合計点が 7 点未満になった症例の比率) の推移を表 2.7.6.7.10-7 に示す.

反応率は第 1 週 10.8% (4/37 例) ，第 4 週 50.0% (15/30 例) を示し，第 6 週には 57.1% (16/28 例) となった．寛解率は第 1 週 2.7% (1/37 例) を示し，その後漸次増加し，第 6 週には 39.3% (11/28 例) となった.

表 2.7.6.7.10-7　反応率，寛解率の推移 (PPS)

評価時期	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週
症例数	37	34	32	30	28	28
反応例数	4	6	11	15	16	16
反応率 (%)	10.8	17.6	34.4	50.0	57.1	57.1
95%信頼区間	3.0～25.4	6.8～34.5	18.6～53.2	31.3～68.7	37.2～75.5	37.2～75.5
寛解例数	1	2	6	8	8	11
寛解率 (%)	2.7	5.9	18.8	26.7	28.6	39.3
95%信頼区間	0.1～14.2	0.7～19.7	7.2～36.4	12.3～45.9	13.2～48.7	21.5～59.4

(D)　体内動態

39 例で血漿中薬物濃度を測定した. 図 2.7.6.7.10-2 に非線形混合効果モデルによるあてはめ結果から得られた母集団平均血漿中濃度推定曲線を，実測値と重ねて示す.

被験者個々の測定値を投与量で割ることにより補正した結果，10～30 mg の各投与量における血漿中濃度に大きな違いは認められず，投与量に対して明らかな非線形性は認められなかった.

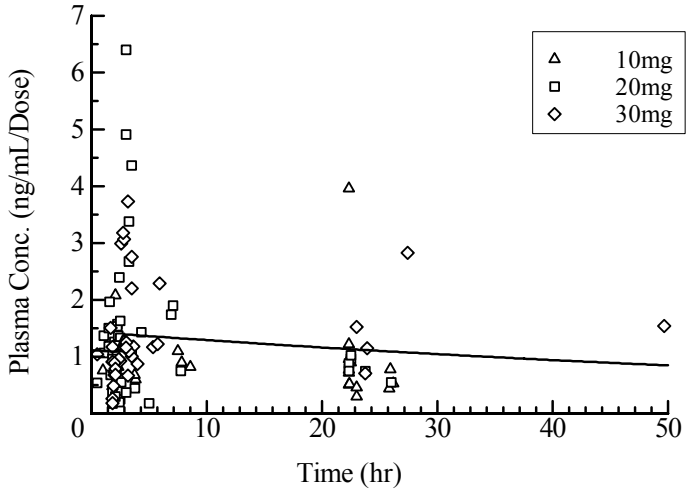


図 2.7.6.7.10-2　血漿中薬物濃度

(4)　安全性

(A)　有害事象及び副作用 (自他覚症状)

(a)　種類別発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数を表 2.7.6.7.10-8 に示す.

自他覚症状の有害事象は 57.8% (26/45 例) 60 件, 副作用は 46.7% (21/45 例) 45 件であった.

副作用の主なものは嘔気 8 例，嘔吐 4 例，口渇 4 例，便秘 3 例，腹部膨満感 3 例であった．抗コリン作用によると思われる副作用は，口渇，便秘のみであった.

表 2.7.6.7.10-8　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数

器官分類	事象名	発現例数	
		有害事象	副作用
発現例数		26	21
皮膚・皮膚付属器障害	湿疹	2	0
中枢・末梢神経系障害	片側不全麻痺	1	0
	筋強剛	1	1
	もうろう状態	1	1
	振戦	1	1
	頭痛	1	1
	頭重（感）	1	1
	舌のもつれ	1	1
	立ちくらみ	1	1
自律神経系障害	口渇	4	4
	食欲亢進	1	1
	食欲不振	2	2
	心悸亢進	1	1
	多汗	1	1
視覚障害	眼内異和感	1	1
	結膜充血	1	0
精神障害	眠気	1	1
	不眠（症）	2	2
消化管障害	嘔気	9	8
	嘔吐	5	4
	胃もたれ感	1	1
	腹痛	1	0
	便秘	4	3
	腹部膨満感	3	3
	タール便	1	1
呼吸器系障害	鼻汁	1	0
一般的全身障害	胸苦しさ	1	1
	発熱	1	0
	倦怠（感）	1	1
	気分不良	1	1
	ほてり	1	1
	脱力（感）	1	1
抵抗機構障害	上気道感染	3	0
	かぜ症候群	2	0
合計		60	45

有害事象の分析において，同一症例で同じ有害事象が複数回発現した場合，その都度 1 件として計上した.

(b)　程度別発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数を表 2.7.6.7.10 -9 に示す.

自他覚症状の有害事象 60 件のうち，軽度及び中等度は 56 件で，高度が 4 件であった．高度の内容は，片側不全麻痺，多汗，タール便，倦怠 (感) が各 1 件であった．片側不全麻痺については脳梗塞に起因する症状で，入院を要したことから重篤な有害事象と判定され

たが，デュロキセチンとの「関連性なし」と判断された．残り 3 件はデュロキセチンと関連性は否定されなかった．なお，高度な有害事象の転帰は片側不全麻痺の「不変」以外，すべて「消失」であった．

抗コリン作用による副作用と考えられる口渇 4 件は，いずれも軽度で，便秘 3 件のうち 2 件は軽度，のこり 1 件は中等度であった．

また，副作用の転帰は，消失 39 件，軽快 3 件，不変 3 件であった．不変の症例 (口渇，食欲不振，便秘) は，追跡調査ができなかった症例であった．

表 2.7.6.7.10-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数

器官別大分類	事象名	有害事象				副作用			
		軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
皮膚障害	湿疹	2	0	0	2	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	片側不全麻痺	0	0	1	1	0	0	0	0
	筋強剛	0	1	0	1	0	1	0	1
	もうろう状態	1	0	0	1	1	0	0	1
	振戦	1	0	0	1	1	0	0	1
	頭痛	0	1	0	1	0	1	0	1
	頭重（感）	0	1	0	1	0	1	0	1
	舌のもつれ	1	0	0	1	1	0	0	1
	立ちくらみ	0	1	0	1	0	1	0	1
自律神経系障害	口渇	4	0	0	4	4	0	0	4
	食欲亢進	0	1	0	1	0	1	0	1
	食欲不振	1	1	0	2	1	1	0	2
	心悸亢進	0	1	0	1	0	1	0	1
	多汗	0	0	1	1	0	0	1	1
視覚障害	眼内異和感	1	0	0	1	1	0	0	1
	結膜充血	0	1	0	1	0	0	0	0
精神症状	眠気	1	0	0	1	1	0	0	1
	不眠（症）	0	2	0	2	0	2	0	2
消化管障害	嘔気	5	4	0	9	5	3	0	8
	嘔吐	2	3	0	5	2	2	0	4
	胃もたれ感	1	0	0	1	1	0	0	1
	腹痛	0	1	0	1	0	0	0	0
	便秘	3	1	0	4	2	1	0	3
	腹部膨満感	1	2	0	3	1	2	0	3
	タール便	0	0	1	1	0	0	1	1
呼吸器系障害	鼻汁	1	0	0	1	0	0	0	0
一般的全身障害	胸苦しさ	0	1	0	1	0	1	0	1
	発熱	0	1	0	1	0	0	0	0
	倦怠（感）	0	0	1	1	0	0	1	1
	気分不良	0	1	0	1	0	1	0	1
	ほてり	0	1	0	1	0	1	0	1
	脱力（感）	0	1	0	1	0	1	0	1
抵抗機構障害	上気道感染	1	2	0	3	0	0	0	0
	かぜ症候群	1	1	0	2	0	0	0	0
合計		27	29	4	60	21	21	3	45

有害事象の分析において，同一症例で同じ有害事象が複数回発現した場合，その都度 1 件として計上した．

(B)　有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査) の種類別発現件数を表 2.7.6.7.10-10 に示す.

臨床検査値・生理学的検査所見 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動は 57.8% (26/45 例) , 副作用は 42.2% (19/45 例) であった.

臨床検査値・生理学的検査所見の異常変動は 62 件みられ, デュロキセチンとの関連性を否定できない副作用は 43 件あったが, いずれにおいても高度なものはなかった.

また, 副作用の転帰は, 正常化 25 件, 改善 5 件, 不変 4 件, 悪化 2 件, 不明 7 件であった. 転帰「悪化」の事象は, γ-GTP 上昇と体重減少であった.

表 2.7.6.7.10-10　有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査) の種類別発現件数

事象名	検査例数	有害事象発現例数	副作用発現例数
症例数		26	19
GOT上昇	43	4	4
GPT上昇	43	3	3
ウロビリノーゲン陽性	42	3	2
γ-GPT上昇	43	1	1
アルカリフォスファターゼ上昇	43	1	1
LDH上昇	41	1	1
CPK上昇	43	3	3
血糖値上昇	33	1	0
総コレステロール上昇	43	1	0
血中ナトリウム上昇	43	1	1
血中尿酸上昇	41	1	1
血清カリウム低下	43	2	2
血清クロール低下	43	2	1
血清総蛋白減少	43	2	2
血中ナトリウム低下	43	1	0
尿糖陽性	42	3	2
BUN低下	43	1	1
トリグリセライド上昇	41	4	1
赤血球減少	43	2	1
ヘマトクリット値減少	43	2	1
ヘモグロビン減少	43	1	0
好酸球減少	43	1	1
単球減少	43	1	1
好酸球増多	43	2	2
白血球減少	43	2	1
好中球増多	43	1	0
リンパ球減少	43	1	0
好塩基球増多	43	2	1
血小板減少	43	1	1
尿潜血陽性	42	1	0
心電図異常	42	3	3
血圧上昇	44	1	1
血圧低下	44	2	1
体重減少	42	4	3

(C)　概括安全度

概括安全度の内訳を表 2.7.6.7.10-11 に示す．安全率は 37.8% (17/45 例) であった．

なお，評価不能例を除いた場合の安全率は 38.6% (17/44 例) であった．

表 2.7.6.7.10-11　概括安全度

概括安全度						合計	安全率①(%)［95%信頼区間］	安全率②(%)［95%信頼区間］
安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	判定不能	評価不能			
17 (37.8)	16 (35.6)	4 (8.9)	7 (15.6)	0 (0.0)	1 (2.2)	45	37.8 [23.8-53.5]	38.6 [24.4-54.5]

安全率①=100×「安全である」と判定された症例数/合計
安全率②=100× (「安全である」と判定された症例数－判定不能－評価不能) / (合計－判定不能－評価不能)
( )，[ ] : %

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象「片側不全麻痺」が 1 例発現した. その詳細を表 2.7.6.7.10-12 に示す.

表 2.7.6.7.10-12　その他の重篤な有害事象

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 [a)]	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
B00606	女 71	150 cm 52 kg	片側不全麻痺〔左半身麻痺〕	20 mg/日	10	120	高度	関連性なし	中止	軽快

〔既往歴〕なし
〔合併症〕高血圧症

〔併用薬〕ノルバスク

〔経過〕
1．治験薬の投与期間
　1日目＊ から 10日目＊(10 回服用)
2．有害事象の発現経緯
　7日目＊：軽度の口渇が出現したが，うつ病像は中等度の重症度を呈していたので総合的に考慮し，デュロキセチンは 20 mg/日に増量した.
　10日目＊：夕方より左半身のシビレを訴え，その後，左半身の麻痺が出現したため，H 病院に入院したとの家族からの連絡があった．当日 H 病院で脳 CT を施行したが，低吸収域 (-) であった.
　12日目＊: 左半身麻痺，左顔面の軽度の麻痺が持続し，脳 CT (-) ，血液生化学検査異常なく，脳動脈硬化を背景とした老人性の疾患の出現と考えられ，デュロキセチンによるものではないと判断された.
　62日目＊：口渇は消失したが，左半身麻痺の症状は不変であることを確認
　129日目＊：左半身麻痺の軽快を確認

〔治験担当医師のコメント〕
10日目＊ 夕方より左半身のシビレを訴え，その後左半身の麻痺が出現したため，内科に入院したと家族からの連絡があった．内科の H 病院で脳 CT を施行したが異常はなかったことから，脳動脈硬化を背景とした老人性の疾患の出現と考えられ，本剤によるものではないと判断された.

a) 読み替え後の事象名，〔 〕 内は症例報告書の事象名

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.7.10.3 結論

高齢者に対する有効性と安全性を検討した．

有効性については，最終全般改善度の改善率は 56.8% (21/37 例)であった．

安全性については，自他覚症状の有害事象発現率は 57.8% (26/45 例) で，副作用発現率は 46.7% (21/45 例) であった．主たる副作用は，嘔気 8 件，嘔吐 4 件，口渇 4 件，便秘 3 件，腹部膨満感 3 件であった．抗コリン作用による副作用は，口渇，便秘のみであった．程度が高度であったのは多汗，タール便，倦怠感が各 1 件で，いずれも転帰は消失が確認された．また，臨床検査値及び生理学的検査所見の有害事象発現率は 57.8% (26/45 例) で, 副作用発現率は 42.2% (19/45 例) であった．副作用の主なものは，GOT 上昇 4 件，GPT 上昇，CPK 上昇，心電図異常及び体重減少各 3 件であった．重篤有害事象として，片側不全麻痺を示した 1 例があったが，デュロキセチンとの関連性は否定された．以上のように本試験で認められた副作用は非高齢者を対象として認められたものと比べ，程度，種類に大きな違いはなかった．なお，概括安全度の安全率は 37.8% (17/45 例) であった．

薬物動態については，血漿中薬物濃度は，10～30 mg の投与量範囲では，投与量に対して非線形性は認められなかった．

以上の結果から，デュロキセチンは，高齢者のうつ病・うつ状態に対して非高齢者と同じ用量域で臨床効果が期待でき，安全性についても特に問題はなかった．

2.7.6.7.11 第 3 相試験 (精神科高齢者試験-2)

添付資料 5.3.5.4-11

2.7.6.7.11.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.11-1 に示す.

表 2.7.6.7.11-1　第 3 相試験 (精神科高齢者試験-2) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	■14A2038
目　　的	高齢者のうつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病，うつ状態 下記の基準に該当する患者を選択した. ① DSM-IV 分類の 大うつ病性障害・単一エピソード 大うつ病性障害・反復性 気分変調性障害 双極 I 型障害・最も新しいエピソードがうつ病 双極 II 型障害・軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード ② 投与前の HAM-D17 の合計評点が 17 点以上 2. 選択基準： ① 年齢：65 歳以上 ② 性別：不問 ③ 入院・外来：不問 (原則として本剤投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：初発あるいは今回発症後未治療の患者が望ましいが，抗うつ薬もしくは向精神薬 (併用禁止薬) にて治療中の患者を対象とする場合，休薬期間を設けずに対象とすることができることとした. 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 重篤な器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 (HAM-D の自殺スコアが 4 点) ④ 急性狭〔隅〕角緑内障，排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者 ⑤ 現在治療中の甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑥ 重篤な*心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ リチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑪ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑫ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑬ その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者 *:『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号』を参考とする
症　例　数	計画例数：30 例，実施例数：24 症例
症例数の 設定根拠	別途実施中の精神科領域における治験 (治験実施計画書番号 ■11A2036) 及び心療内科・内科領域における治験 (治験実施計画書番号 ■12A2033) と併せて，「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」記載の必要症例数 100 例を集積するため，本試験は 30 例と設定した.
使 用 薬 剤	デュロキセチンとして 10 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用 法・用 量	投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与 投与量：初期用量 10 mg/日，最高用量 30 mg/日 (Fixed-flexible 投与法)

表 2.7.6.7.11-1　第 3 相試験 (精神科高齢者試験-2) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>6 週間</td></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>1．併用禁止薬
〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕
①精神神経用薬
抗うつ薬，リチウム薬，抗不安薬，抗精神病薬，抗けいれん薬，中長期型の睡眠薬
②セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤
塩酸シプロヘプタジン，メシル酸ジメトチアジン，酒石酸イフェンプロジル，スピペロン，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体等
〔安全性に対する配慮〕
デュロキセチン投与期間中に下記薬剤の新たな投薬を禁止した.
③降圧利尿薬及び ACE 阻害薬以外の降圧薬
④抗不整脈薬
ただし，デュロキセチン投与前より③，④を服用している患者は，デュロキセチン投与期間中に用法・用量を変更しなければ併用可能とした.
〔その他〕
⑤他の治験薬
2．併用禁止療法
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した.
①電気けいれん療法
②高照度光療法
③認知療法
3．併用可能な精神神経用薬
やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で次の薬剤の併用は可とした.
短時間 (超短時間) 作用型の睡眠薬
－ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン，ゾピクロン，トリアゾラム</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍数，体重，心電図，血漿中薬物濃度</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td>投与開始前</td><td colspan="5">投与中</td><td>投与終了時
6 週後
(又は投与中止時)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1 週後</td><td>2 週後</td><td>3 週後</td><td>4 週後</td><td>5 週後</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td colspan="5" rowspan="2">担当医が必要と判断した場合</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>体重/心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度の測定</td><td></td><td colspan="6">←　投与期間中に 4 回以内　→</td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1．有効性
・HAM-D
投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D 21 項目の程度 (評点)を判定した.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.11-1　第 3 相試験 (精神科高齢者試験-2) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	・全般重症度 投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常, 軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した. ・全般改善度 投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した. ・最終全般改善度 投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した. 2. 安全性 ・概括安全度 投与終了時にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した. 1.安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む) なし] 2.ほぼ安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む) が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった] 3.安全性にやや問題あり　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む)が認められたが，処置により投与継続可能であった] 4.安全性に問題がある　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む)を認めたため，投与を中止，あるいは中止すべきであった] 5.判定不能 ・有害事象 観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外をデュロキセチンによる副作用とした. 3. 有用度 最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用, かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始前を起点とし，治験責任医師又は治験分担医師の判断で改善以上の効果が認められたと思われる日を効果発現時期とした. 5. 至適用量 患者ごとの至適用量を治験責任医師又は治験分担医師が判定した.
検定・解析方法	最終全般改善度の改善率，概括安全度の安全率，有用度の有用率及び有害事象発現率について，95%信頼区間を推定した.
医学専門家	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他 合計 13 施設
治 験 期 間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

〔用量の設定根拠〕

国内で第 I 相臨床試験として非高齢者を対象とした単回投与試験 (10～40 mg), 1 日 1 回 20 mg, 40 mg 7 日間連続投与による反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-01～5.3.3.1-03] が実施され，40 mg/

日までの忍容性が確認されていること，また，精神科領域において 20 歳以上 70 歳未満を対象として実施した第 2 相臨床試験 [添付資料 5.3.5.4-01，5.3.5.4-04，5.3.5.4-06] の試験成績より，安全性において非高齢者と差はないと考えられることから，第 2 相臨床試験と同様，初期用量を 10 mg/日とし，増量する場合は 1 週間以上同一用量を維持し，最高用量を 30 mg/日に設定した．ただし，高齢者では，非高齢者と比較して血漿中薬物 (未変化体) 濃度が高くなることが予測されるため，30 mg/日以上の投与をする場合は原則として 20 mg/日が不十分で，かつ安全性に問題がないと考えられる場合と設定した．

2.7.6.7.11.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.11-1 に示す．

24 例について治験を実施した．有効性解析対象集団は，治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) 及び最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，主解析対象集団を PPS とした．

FAS は，集積症例から GCP 不遵守例，不適格例，未服薬例，投与後未観測例を除外した集団，PPS は，FAS から処置違反例，処置不遵守例，脱落・追跡不能例，中止例を除外した集団とした．

PPS は，FAS24 例から中止例 2 例，処置違反例 1 例，脱落・追跡不能例 5 例の合計 8 例を除く 16 例であった．

また，安全性解析対象集団は集積症例から GCP 不遵守例及び未服薬例を除外した集団としたところ，除外例はなく 24 例であった．解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.7.11-2 に示す．

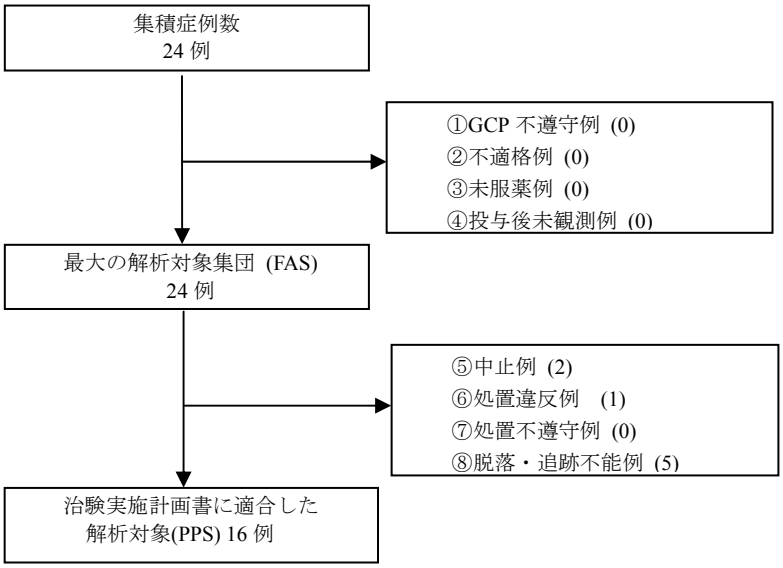


図 2.7.6.7.11-1 症例の構成

表 2.7.6.7.11-2　解析対象からの除外症例の内訳

症例分類	症例番号	詳細理由	服薬日数	有効性解析集団	
				PPS	FAS
中止例	E00301	症状悪化のため服薬 12 日間で投与中止 10～12 日に抗うつ薬デプロメール服薬	12 日	×	○
	E00303	服薬 35 日間で投与中止 抗不安薬ハイロング・デパス服薬	35 日	×	○
処置違反例	E01101	投与期間を超えて 49 日間服薬	49 日	×	○
脱落・追跡不能例	E00901	激越症状が治験薬服薬直後より出現し，悪化したため投与中止	2 日	×	○
	E01001	症状悪化のため，服薬 4 日間で中止	4 日	×	○
	E01002	症状悪化のため，服薬 3 日間で中止	3 日	×	○
	E01003	症状悪化のため，服薬 3 日間で中止	3 日	×	○
	E01004	症状悪化のため，服薬 4 日間で中止	4 日	×	○

○：採用　×：不採用

未完了の内訳を表 2.7.6.7.11-3 に示す.

未完了例は 11 例で，その主な理由は「症状悪化」8 例であった.

表 2.7.6.7.11-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	終了，全快	終了，軽快	症状不変	症状悪化	副作用の発現	新たな疾患の併発	症状の躁転	患者/代諾者からの申し入れ	来院せず	その他
例数	0	0	0	8	0	0	0	2	0	1

(2)　患者背景

有効性の主解析対象集団である PPS 16 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.11-4 に示す.

表 2.7.6.7.11-4　背景因子の分布 (解析対象例)

項目	カテゴリー	症例数 (%)	項目	カテゴリー	症例数 (%)
性	男	3 (18.8)	前治療法	有	7 (43.8)
	女	13 (81.3)		無	9 (56.3)
年齢	65 歳以上 70 歳未満	5 (31.3)	DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	9 (56.3)
	70 歳以上 75 歳未満	4 (25.0)		大うつ病性障害・反復性	5 (31.3)
	75 歳以上 80 歳未満	5 (31.3)		気分変調性障害	2 (12.5)
	80 歳以上	2 (12.5)		双極 I 型障害・最も新しいエピソードがうつ病	0 (0.0)
身体的既往	有	12 (75.0)			
	無	4 (25.0)		双極 II 型障害	0 (0.0)
精神的既往	有	0 (0.0)	HAM-D17	20 点未満	5 (31.3)
	無	16 (100.0)		20 点以上 30 点未満	9 (56.3)
	不明	0 (0.0)		30 点以上	2 (12.5)
前治療薬	有	13 (81.3)		不採用	0 (0.0)
	無	3 (18.8)			

(3) 有効性

(A) 最終全般改善度

最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.11-5 に示す.

PPS における最終全般改善度の改善率 (「著明改善」+「改善」の割合) は 56.3% (9/16 例) であった.

表 2.7.6.7.11-5 最終全般改善度 (PPS)

最終全般改善度									合計	改善率 (%) [95%信頼区間]
著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	判定不能	評価不能		
6 (37.5)	3 (18.8)	3 (18.8)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16	56.3 [29.9～80.2]

改善率=100× (著明改善又は改善と判定された症例) /合計, ( ) , [ ] : %

(B) HAM-D 合計評点

HAM-D 合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.11-6 に示す.

HAM-D17 の合計評点の平均値は, 週を追うごとに評点の減少が認められた.

表 2.7.6.7.11-6 HAM-D 合計評点の推移 (PPS)

評価時期		投与開始前	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週
症例数		16	16	15	15	14	12	12
HAM-D17	平均値	24.438	21.000	17.933	15.467	13.571	9.417	7.917
	標準偏差	6.683	8.884	7.235	8.088	11.594	7.868	7.115
HAM-D21	平均値	26.188	22.438	19.067	16.000	14.143	9.750	8.250
	標準偏差	7.332	9.688	7.759	8.315	12.322	7.933	7.225
HAM-D5	平均値	9.250	7.938	6.600	5.533	4.857	3.083	2.417
	標準偏差	3.416	3.820	2.971	3.314	4.849	2.811	2.610

(C) 反応率, 寛解率

反応率 (評価週ごとに HAM-D17 の合計点が投与開始前の 1/2 以下になった症例の比率) 及び寛解率 (評価週ごとに HAM-D17 の合計点が 7 点未満になった症例の比率) の推移を表 2.7.6.7.11-7 に示す.

反応率は第 3 週に 40.0%, 寛解率は第 4 週に 35.7%を示し, 第 6 週にはいずれも 58.3% (7/12 例) となった.

表 2.7.6.7.11-7　反応率，寛解率の推移 (PPS)

評価時期	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週
症例数	16	15	15	14	12	12
反応例数	2	2	6	8	8	7
反応率 (%)	12.5	13.3	40.0	57.1	66.7	58.3
95%信頼区間	1.6～38.3	1.7～40.5	16.3～67.7	28.9～82.3	34.9～90.1	27.7～84.8
寛解例数	2	2	2	5	6	7
寛解率 (%)	12.5	13.3	13.3	35.7	50.0	58.3
95%信頼区間	1.6～38.3	1.7～40.5	1.7～40.5	12.8～64.9	21.1～78.9	27.7～84.8

(D)　体内動態

集積された 24 例のうち，血漿中薬物濃度採血の文書同意が 19 例の被験者から得られ，結果的に 11 例から採血した．採血した症例のうち 1 例 (E01501) は代諾者による同意であったため，測定データは除外して 10 例のデータで解析を行った．図 2.7.6.7.11-2 に被験者個々の薬物濃度測定値を投与量で割ることにより換算した値を示す．

その結果，10～30 mg の各投与量における血漿中濃度に大きな違いは認められず，投与量に対して明らかな非線形性は認められなかった．

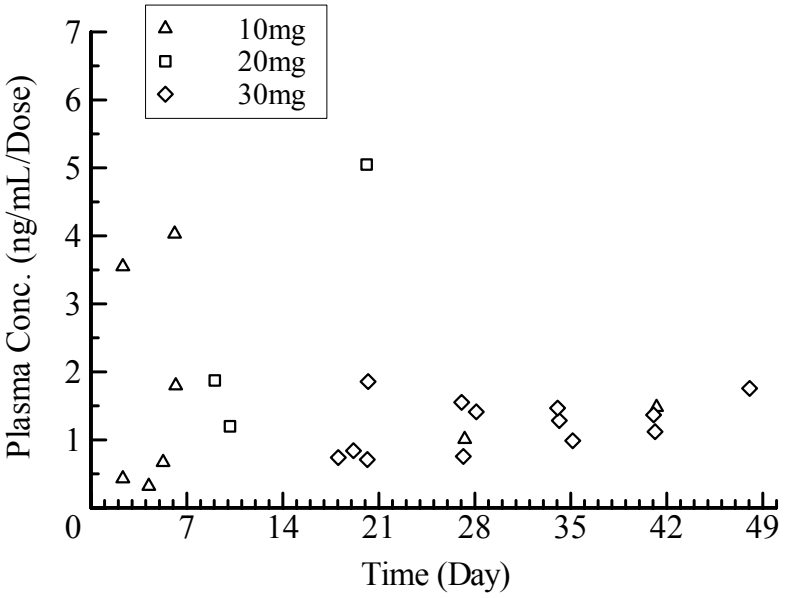


図 2.7.6.7.11-2　血漿中薬物濃度

(4) 安全性

(A) 有害事象及び副作用 (自他覚症状)

(a) 種類別発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数を表 2.7.6.7.11-8 に示す.

自他覚症状の有害事象は 54.2% (13/24 例) , 副作用は 41.7% (10/24 例) であった.

主な副作用は, 頭重 (感) 4 例, 口渇, 眠気, 便秘は各 3 例, 振戦, 頭痛, 譫妄各 2 例であった. また, 抗コリン作用によると思われる副作用は口渇 3 件, 便秘 3 件, 排尿障害 1 件であった.

表 2.7.6.7.11-8 有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数

器官別大分類	事象名	有害事象 発現例数	副作用 発現例数
症例数		13 例	10 例
中枢・末梢神経系障害	激越	1	1
	振戦	2	2
	頭痛	2	2
	頭重 (感)	4	4
	しびれ (感)	1	1
	ふらつき (感)	1	1
自律神経系障害	口渇	3	3
	失神	1	1
	食欲不振	1	1
	調節異常	1	1
視覚障害	飛蚊症	1	0
聴覚・前庭障害	耳鳴	1	1
精神障害	眠気	4	3
	譫妄	2	2
消化管障害	嘔気	1	1
	下痢	1	0
	便秘	3	3
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	心筋梗塞	1	1
泌尿器系障害	排尿障害	1	1
一般的全身障害	発熱	1	0
二次用語	咬刺傷	1	0
	損傷	1	0

有害事象の分析において, 同一症例で同じ有害事象が複数回発現した場合, その都度 1 件として計上した.

(b) 程度別発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数を表 2.7.6.7.11 -9 に示す.

自他覚症状の有害事象は 37 件で, 治験薬と関連性が否定できない副作用は 30 件であった. 高度と判定された副作用は激越の 1 件のみで, この激越は表 2.7.6.7.11-12 に示す重篤有害事象（心筋梗塞）を発現した症例に併発した症状であり転帰は「軽快」が確認された.

また, 副作用の転帰は,「消失」22 件,「軽快」4 件,「不変」4 件で, 悪化した例はなかった. 転帰が「不変」であった症状 (「頭痛」1 件,「口渇」2 件,「排尿障害」1 件) は, 追跡調査ができず「消失」又は「軽快」に至るまで確認できなかった.

表 2.7.6.7.11-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数

器官別大分類	事象名	有害事象				副作用			
		軽度	中等度	高度	例数	軽度	中等度	高度	例数
中枢・末梢神経系障害	激越	0	0	1	1	0	0	1	1
	振戦	1	1	0	2	1	1	0	2
	頭痛	2	0	0	2	2	0	0	2
	頭重 (感)	4	0	0	4	4	0	0	4
	しびれ (感)	0	1	0	1	0	1	0	1
	ふらつき (感)	0	1	0	1	0	1	0	1
自律神経系障害	口渇	0	3	0	3	0	3	0	3
	失神	0	1	0	1	0	1	0	1
	食欲不振	0	1	0	1	0	1	0	1
	調節異常	0	1	0	1	0	1	0	1
視覚障害	飛蚊症	1	0	0	1	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	耳鳴	0	1	0	1	0	1	0	1
精神障害	眠気	3	0	1	4	3	0	0	3
	譫妄	2	1	0	2	2	1	0	2
消化管障害	嘔気	1	0	0	1	1	0	0	1
	下痢	2	0	0	1	0	0	0	0
	便秘	3	0	0	3	3	0	0	3
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	心筋梗塞	0	1	0	1	0	1	0	1
泌尿器系障害	排尿障害	1	0	0	1	1	0	0	1
一般的全身障害	発熱	1	0	0	1	0	0	0	0
二次用語	咬刺傷	1	0	0	1	0	0	0	0
	損傷	1	0	0	1	0	0	0	0
合　計		23	12	2	13	17	12	1	10

有害事象の分析において，同一症例で同じ有害事象が複数回発現した場合，その都度 1 件として計上した.

(B)　有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査) の種類別発現件数を表 2.7.6.7.11-10 に示す.

臨床検査値・生理学的検査所見 (バイタルサイン・心電図検査) の異常変動は 45.8% (11/24 例) ，副作用は 33.3% (8/24 例) であった.

治験薬との関連性が否定できない主な臨床検査値・生理学的検査所見の異常変動は，BUN 上昇，尿潜血陽性，体重減少が各 3 例，総コレステロール上昇，血中尿酸上昇，血圧上昇，心電図異常が各 2 例であった.

表 2.7.6.7.11-10　有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査) の種類別発現件数

事象名	例数	有害事象 発現例数	副作用 発現例数
症例数		11 例	8 例
GOT 上昇	22	1	1
GPT 上昇	22	2	1
総ビリルビン上昇	21	1	1
LDH 上昇	22	1	1
CPK 上昇	21	2	1
総コレステロール上昇	22	2	2
血中尿酸上昇	22	2	2
血清カリウム低下	22	1	1
尿糖陽性	21	2	1
BUN 上昇	22	3	3
血清総蛋白上昇	22	1	1
トリグリセライド上昇	21	1	0
ケトン尿	1	1	1
血色素増加	22	1	1
赤血球増加	22	1	1
ヘマトクリット値増加	22	1	1
尿蛋白増加	21	1	1
尿潜血陽性	21	3	3
体重減少	22	3	3
血圧上昇	22	2	2
脈拍数増加	24	1	1
心電図異常	23	2	2
合 計		35	31

(C)　概括安全度

概括安全度の内訳を表 2.7.6.7.11-11 に示す．安全率は 20.8% (5/24 例) であった．

なお，評価不能例を除いた場合の安全率は 26.3% (5/19 例) であった．

表 2.7.6.7.11-11　概括安全度

概括安全度						合計	安全率① (%) [95%信頼区間]	安全率② (%) [95%信頼区間]
安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	判定不能	評価不能			
5 (20.8)	9 (37.5)	3 (12.5)	2 (8.3)	0 (0.0)	5 (20.8)	24	20.8 [7.1～42.2]	26.3 [9.1～51.2]

安全率①=100×「安全である」と判定された症例数/合計

安全率②=100×「安全である」と判定された症例数/ (合計－判定不能－評価不能)

( )，[ ] : %

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった．

(E) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として,「心筋梗塞」が 1 例発現した．この事象は未知で入院を要したもので，表 2.7.6.7.11-12 に詳細を示す.

表 2.7.6.7.11-12 重篤な有害事象発現症例

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日 (日)	持続時間 (日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
E00901	女 67	149 cm 41 kg	心筋梗塞 〔心筋梗塞〕	－	中止 1 日後	25	中等度	関連性が有り得る	中止	軽快
〔既往歴〕なし 〔合併症〕結節性多発性動脈炎										
〔併用薬〕レンドルミン，バファリン〔小児用〕，ユベラニコチネート，セルベックス										
〔経過〕 1日目＊：朝食後，治験薬を服薬した．その後，外出したが，まもなくそわそわして歩き回りじっと座っていられない等の焦燥が強まり，激越が出現した． 2日目＊：朝食後，治験薬を服薬した．焦燥が更に悪化し，赤鉛筆をかみ砕く等の激越状態となった．食欲は低下し，昼以降は全く水も取りたくない状態となった．夜間はレンドルミンを服薬せず，激越の症状のため，一睡もできない状態となった． 3日目＊：治験薬を服薬せずに来院した．診察時は焦燥，激越の症状軽減していたが，本人は倦怠感，ふらつきを訴えていたため，治験離脱となった. 3日目＊の検査で CPK 高値，LDH 高値，心電図異常 (R 波の増高不良，陰性 T 波) が認められたため，総合病院の受診を指示した．受診した病院にて冠動脈造影が施行され，左回旋枝 (LCX) の閉塞による心筋梗塞と診断された． 28日目＊：冠動脈拡張形成術を施し，CPK 値は 1515→61 と正常化したことを確認した．										
〔治験担当医師のコメント〕 「自他覚症状」 患者は約6年前＊に結節性多発性動脈炎と診断され治療を受けていた．心筋梗塞の直接原因は,結節性多発性動脈炎と考えられる．ただし，服薬後に激越症状が出現し，安静が保てず，食事・水分摂取量が低下し，脱水傾向が生じたことが，心筋梗塞発症に間接的に関与していると考えられた． 激越に関しては，治験薬投与直後から出現し，服薬 2 日目に赤鉛筆を噛砕く行動がみられ，服薬中止後軽減していることから，治験薬との関連性が高いと考えられる． せん妄に関しては，本人は行動を覚えていないことから，一過性のせん妄を呈したと考えられる． 「臨床検査及び生理学的検査」 赤血球増加，血色素量増加，ヘマトクリット値増加，コレステロール値増加，LDH 上昇，総蛋白上昇，BUN 上昇については，激越症状が出現し，水分摂取量が低下したと考えられ，間接的に「因果関係あり」と考えられる． GOT，LDH，CPK，心電図異常については，心筋梗塞の所見である．										

a) 読み替え後の事象名，〔 〕 内は症例報告書の事象名

2.7.6.7.11.3 結論

高齢者に対する有効性と安全性を検討した.

有効性については，最終全般改善度の改善率は 56.3% (9/16 例) であった.

安全性については，自他覚症状の有害事象発現率は 54.2% (13/24 例) で，副作用発現率は 41.7% (10/24 例) であった．主たる副作用は，頭重 (感) 4 例，口渇，眠気，便秘は各 3 例，振戦，頭痛，譫妄各 2 例であった．抗コリン作用によると思われる副作用は口渇 3 件，便秘 3 件，排尿障害 1 件であった. 高度と判定された副作用は激越の 1 件のみであり, 軽快が確認された．また，臨床検査値及び生理学的検査所見の有害事象発現率は 45.8% (11/24 例)，副作用発現率

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

は 33.3% (8/24 例) であった．副作用の主なものは，BUN 上昇，尿潜血陽性，体重減少が各 3 例，総コレステロール上昇，血中尿酸上昇，血圧上昇，心電図異常が各 2 例であった．重篤な有害事象としては，心筋梗塞が 1 例みられた．この症例は激越症状を呈し，食事・水分摂取の低下により脱水傾向がみられたこと，また，過去に結節性多発性動脈炎の治療歴があることから，これらの要因に基づく心筋梗塞と考えられたものの，治験薬との因果関係は否定できなかった．以上のように，本試験で認められた副作用は非高齢者を対象とする他の治験で認められたものと程度や内容に大きな違いはなかった．なお，概括安全度の安全率は 20.8% (5/24 例) であった．

薬物動態については，血漿中薬物濃度は，10～30 mg の投与量範囲では，投与量に対して非線形性は認められなかった．

以上の結果から，デュロキセチンは，高齢者のうつ病・うつ状態に対して非高齢者と同じ用量域で臨床効果が期待でき，安全性についても特に問題はなかった．

2.7.6.7.12 第 3 相試験 (心療内科高齢者試験)

添付資料 5.3.5.4-12

2.7.6.7.12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.12-1 に示す.

表 2.7.6.7.12-1　第 3 相試験 (心療内科高齢者試験) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	[redacted]12A2033
目　的	高齢者のうつ病，うつ状態に対するデュロキセチンの有効性及び安全性を検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同非盲検試験 (fixed-flexible 法)
対象疾患 選択基準 除外基準	1. 対象疾患：うつ病，うつ状態 ① DSM-IV 分類の 大うつ病性障害・単一エピソード 大うつ病性障害・反復性 気分変調性障害 特定不能のうつ病性障害 適応障害，抑うつ気分を伴うもの ② 投与前の HAM-D17 の合計評点が 17 点以上 2. 選択基準： ① 年齢：65 歳以上 ② 性別：不問 ③ 入院・外来：不問 (原則としてデュロキセチン投与期間中は変更しないことが望ましい) ④ 治療歴：初発あるいは今回発症後未治療の患者が望ましい 3. 除外基準： ① 精神分裂病及びてんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往を有する患者 ② 重篤な器質的脳障害の患者 ③ 治験の進行が困難と考えられる自殺傾向の著しい患者 [HAM-D (自殺項目) のスコアが 4 点] ④ 急性狭角緑内障，排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者 ⑤ 重篤な甲状腺機能低下症等のホルモン機能異常のある患者 ⑥ 重篤な心，肝，腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者 ⑦ 薬物アレルギーの患者，あるいはその既往のある患者 ⑧ 前立腺肥大症による尿うっ滞の患者 ⑨ MAO 阻害薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑩ リチウム薬をデュロキセチン投与前 2 週間以内に服用した患者 ⑪ 過去にデュロキセチンが投与された患者 ⑫ 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 ⑬ その他，治験責任医師又は治験担当医師が不適当と判断した患者
症　例　数	計画例数：50 例，実施例数：20 症例
症例数の設定根拠	「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に記載の必要症例数 100 例を精神科領域と心療内科・内科領域で集積するため，本試験では 50 例と設定した．因みに，高齢者に対してもこれまでの治験と同様に約 60%の改善率が得られると想定すると，50 例に対する改善率の 95%信頼限界は (46%，73%) となり，信頼幅は 27%となった．また，本試験においてもこれまでの治験と同様に約 10%の有効性評価不採用例が発生したとすると，45 例の有効性評価対象例に対する改善率の 95%信頼限界は (45%，74%) となり，信頼幅は 29%となった.
使用薬剤	デュロキセチンとして 5 mg，10 mg 及び 20 mg を含有する腸溶性顆粒充てんカプセル剤
用法・用量	投与方法：1 日 1 回朝食後に経口投与 投与量：初期用量 5 mg/日，最高用量 20 mg/日 (Fixed-flexible 投与法)

表 2.7.6.7.12-1　第 3 相試験 (心療内科高齢者試験) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>4 週間</td></tr>
<tr><td>併用薬･併用療法</td><td>1. 併用禁止薬
〔薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤〕
①精神神経用薬 (抗うつ薬，リチウム薬，抗不安薬，抗精神病薬，抗けいれん薬 等)
②セロトニンあるいはノルアドレナリンの代謝系/作動系に影響を及ぼすと考えられる薬剤
塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン)，メシル酸ジメトチアジン (ミグリステン)，酒石酸イフェンプロジル (セロクラール)，スピペロン (スピロピタン)，MAO 阻害薬，バルビツール酸誘導体 等
〔安全性に対する配慮〕
デュロキセチン投与期間中に下記薬剤の新たな投薬を禁止した.
③降圧利尿薬及び ACE 阻害薬以外の降圧薬
④抗不整脈薬
ただし，デュロキセチン投与前より③，④を服用している患者は，本剤投与期間中に用法・用量を変更しなければ併用可能とした.
⑤本薬との薬物相互作用が推定される薬剤
ジゴキシン，フェニトイン，ワーファリン等
〔その他〕
⑥他の治験薬
2. 併用禁止療法
薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の療法の併用を禁止した.
①電気けいれん療法
②高照度光療法
③認知療法
3. 併用可能な精神神経用薬
やむを得ない場合，薬効評価に影響を及ぼさないと考えられる範囲で次の睡眠薬の併用は可とした.
短時間 (超短時間) 作用型の睡眠薬：
ブロチゾラム，ロルメタゼパム，塩酸リルマザホン，ゾピクロン，トリアゾラム</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>背景因子，服薬状況，併用薬/併用療法，HAM-D，全般重症度，全般改善度，有害事象，臨床検査，血圧・脈拍数，体重，心電図，血漿中薬物濃度</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td>投与開始前</td><td colspan="3">投与中</td><td>投与終了時
4 週後
(又は投与中止時)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1 週後</td><td>2 週後</td><td>3 週後 a)</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>身体・精神症状</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>全般改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>併用薬/併用療法</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧/脈拍数/心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度の測定</td><td></td><td colspan="3">← 投与期間中に 3 回以内 →</td><td></td></tr>
<tr><td>総合評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr>
</table>
a) 可能な場合に限り実施する
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.12-1　第 3 相試験 (心療内科高齢者試験) の試験方法 (続き)

項　目	内　容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 ・HAM-D 投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに HAM-D 21 項目の程度 (評点) を判定した. ・全般重症度 投与開始前より終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに重症度を 6 段階 (正常, 軽度，中等度，重症，極めて重症，判定不能) により判定した. ・全般改善度 投与終了時 (又は中止時) まで 1 週ごとに投与開始前と比較した改善度を 8 段階 (著明改善，改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化，判定不能) により判定した. ・最終全般改善度 投与終了時 (又は中止時) に投与期間を通じての改善度を，投与開始前の病態と比較して上記全般改善度の 8 段階により判定した. 2. 安全性 ・概括安全度 投与終了時にデュロキセチンに起因すると考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動等を勘案して，以下により判定した. 1.安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む) なし] 2.ほぼ安全である　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む) が認められたが，何ら処置せずに投与継続可能であった] 3.安全性にやや問題あり　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む)が認められたが，処置により投与継続可能であった] 4.安全性に問題がある　[副作用 (臨床検査, 生理学的検査所見異常変動を含む)を認めたため，投与を中止，あるいは中止すべきであった] 5.判定不能 ・有害事象 観察された自他覚症状及び検査値異常変動とデュロキセチンとの因果関係を 5 段階 (明らかに関連性あり，関連性が高い，関連性が有り得る，おそらく関連性なし，関連性なし) により判定した．判定のうち関連性なし以外をデュロキセチンによる副作用とした. 3. 有用度 最終全般改善度と概括安全度を総合的に判断して 8 段階 (極めて有用，かなり有用，やや有用，有用とは思わない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくない，判定不能) により判定した. 4. 効果発現時期 投与開始前を起点とし，治験責任医師又は治験分担医師の判断で改善以上の効果が認められたと思われる日を効果発現時期とした. 5. 至適用量 患者ごとの至適用量を治験責任医師又は治験分担医師が判定した.
検定・解析方法	最終全般改善度の改善率，概括安全度の安全率，有用度の有用率及び有害事象発現率について，95%信頼区間を推定した.
医学専門家	[redacted]
代表施設名及び施設数	[redacted] 他　合計 21 施設
治 験 期 間	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

〔用量の設定根拠〕

初期用量に関しては，前期第 2 相試験 [添付資料 5.3.5.4-05] で 5 mg/日と設定した結果，4 週間 5 mg/日を投与した症例は 69 例中 19 例あり，そのうち 16 例に改善 (うち 14 例は著明改善) が認められた．これより有効性と安全性の両者を加味すると 5 mg/日が妥当であると考えられた．

また，最高用量に関して高齢者では，非高齢者と比較して血漿中薬物 (未変化体) 濃度が高くなることが予測されたが，第 I 相臨床試験として非高齢者を対象とした単回投与試験 (10～40 mg)，1 日 1 回 20 mg，40 mg 7 日間連続投与による反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-01～5.3.3.1-03] が実施され，40 mg/日までの忍容性が確認されていること，前期第 2 相試験 [添付資料 5.3.5.4-05] までの試験成績より安全性において非高齢者と大きな違いはないと考えられたことから，20 mg/日に設定した．

2.7.6.7.12.2 試験成績

(1) 症例の内訳

症例の構成を図 2.7.6.7.12-1 に示す．

目標症例数を 50 症例と設定したが，治験開始後の症例集積の進捗状況が芳しくなく，高齢者試験の状況を分析したところ，高齢者でうつ病・うつ状態と診断される患者は，心療内科・内科領域よりも精神科領域に多いことが判明した．そこで，「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に準じて，高齢者を対象とした本試験と精神科領域の高齢者試験 [添付資料番号 5.3.5.4-10，5.3.5.4-11] と合わせて 100 症例を集積すれば，ガイドラインを充足すると判断し，心療内科領域における高齢者を対象とした本試験の治験期間を延長しないで終了した．結果，20 例について治験を実施した．

有効性解析対象集団は，治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) 及び最大の解析対象集団 (FAS) の 2 集団とし，主解析対象集団を PPS とした．

FAS は，集積症例から GCP 不遵守例，不適格例，未服薬例，投与後未観測例を除外した集団，PPS は，FAS から処置違反例，処置不遵守例，脱落・追跡不能例，中止例を除外した集団とした．

FAS は，未服薬例 1 例及び投与後未観測例 2 例を除く，17 例であった．また，PPS は FAS 17 例から，処置違反例 4 例，処置不遵守例 1 例の合計 5 例を除く 12 例であった．解析対象から除外した症例の内訳を表 2.7.6.7.12-2 に示す．

また，安全性解析対象集団は集積症例から GCP 不遵守例及び未服薬例を除外した集団とし，未服薬例 1 例を除いた 19 例とした．

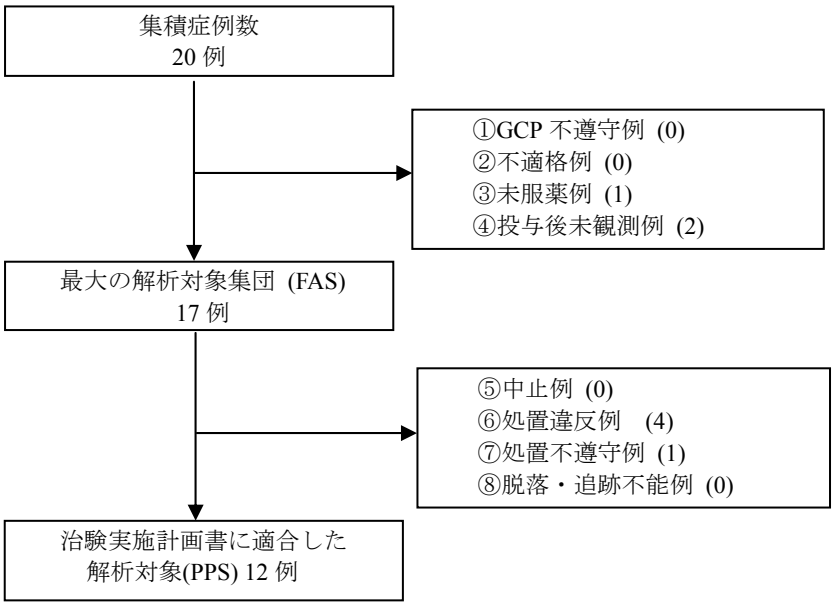


図 2.7.6.7.12-1　症例の構成

表 2.7.6.7.12-2　解析対象からの除外症例の内訳

症例分類	症例番号	詳細	有効性解析対象集団	
			PPS	FAS
未服薬例	D02701	家族からの反対により同意撤回 (治験薬未服薬)	×	×
投与後未観測例	D00101	投薬 2 日後に「倦怠感」が増強し，患者の申し出により中止．中止時の評価なし	×	×
	D00403	投薬 1 日後に「失神」が出現し緊急入院し，医師の判断で中止．中止時の評価なし	×	×
処置違反例	D00401	HAM-D，身体・精神症状の観察時期が 1 週目と 4 週目の期間が 21 日間開いた症例	×	○
	D02101	開始時 HAM-D が投与開始 5 日前に実施	×	○
	D02802	開始時以降の HAM-D 評価なし	×	○
	D02804	開始時の全般改善度，HAM-D，身体・精神症状が投与開始 9 日前に実施	×	○
処置不遵守例	D02801	ドグマチールを胃潰瘍の処置薬として他院にて 16 日間処方	×	○

○：採用　×：不採用

未完了の内訳を表 2.7.6.7.12-3 に示す．

未完了例は 5 例で，その理由は代諾者からの同意撤回の申し出 1 例，副作用発現 2 例，症状悪化 1 例及びその他医師の判断 (有害事象 ; 失神による入院，本薬との因果関係なし) による中止 1 例であった．

表 2.7.6.7.12-3　未完了例の内訳

中止・脱落理由	終了, 全快	終了, 軽快	症状不変	症状悪化	副作用の発現	新たな疾患の併発	症状の躁転	患者/代諾者からの申し入れ	来院せず	その他
例数	0	0	0	1	2	0	0	1	0	1

(2)　患者背景

PPS 12 例の主な背景因子を表 2.7.6.7.12-4 に示す.

表 2.7.6.7.12-4　背景因子の分布 (解析対象例)

項目	カテゴリー	症例数 (%)	項目	カテゴリー	症例数 (%)
性	男	5 (41.7)	前治療薬 (抗精神病薬)	有	0 (0.0)
	女	7 (58.3)		無	12 (100.0)
年齢	65 歳以上 70 歳未満	4 (33.3)	前治療法	有	2 (16.7)
	70 歳以上 75 歳未満	6 (50.0)		無	9 (75.0)
	75 歳以上 80 歳未満	2 (16.7)		不明	1 (8.3)
	80 歳以上	0 (0.0)	DSM-IV 病型分類	大うつ病性障害・単一エピソード	9 (75.0)
合併症	有	9 (75.0)		大うつ病性障害・反復性	0 (0.0)
	無	3 (25.0)		気分変調性障害	1 (8.3)
身体的既往	有	9 (75.0)		特定不能のうつ病性障害	1 (8.3)
	無	3 (25.0)		適応障害・抑うつ気分を伴うもの	1 (8.3)
精神的既往	有	0 (0.0)	HAM-D17	20 点未満	4 (33.3)
	無	11 (91.7)		20 点以上 30 点未満	4 (33.3)
	不明	1 (8.3)		30 点以上	4 (33.3)
前治療薬 (向精神薬)	有	5 (41.7)		不採用	0 (0.0)
	無	7 (58.3)			
前治療薬 (抗うつ薬)	有	2 (16.7)			
	無	10 (83.3)			
前治療薬 (抗不安薬)	有	3 (25.0)			
	無	9 (75.0)			

(3)　有効性

(A)　最終全般改善度

最終全般改善度の結果を表 2.7.6.7.12-5 に示す.

PPS での最終全般改善度の改善率 (「著明改善」+「改善」) は 50.0% (6/12 例) であった.

表 2.7.6.7.12-5　最終全般改善度 (PPS)

対象	最終全般改善度									合計	改善率 (95%信頼区間)
	著明改善	改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	判定不能	評価不能		
PPS	2 (16.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	50.0 (21.1～78.9)

改善率=100×「著明改善+改善」と判定された症例数/合計 (%)

(B) HAM-D 合計評点

HAM-D の合計評点の平均値推移を表 2.7.6.7.12-6 に示す.

HAM-D17 の合計評点の平均値は，週を追うごとに低下し，最終的には投与開始時の評点の半分以下となった.

表 2.7.6.7.12-6 HAM-D 合計評点の推移 (PPS)

評価時期		投与開始時	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
症例数		12	12	11	11	11
HAM-D17	平均値	24.3	20.1	17.9	14.7	11.6
	標準偏差	7.0	6.4	4.8	5.7	6.3
HAM-D21	平均値	25.9	21.5	19.5	16.3	12.6
	標準偏差	7.8	7.0	5.4	6.3	6.3
HAM-D5	平均値	8.3	6.5	5.6	4.5	3.0
	標準偏差	3.8	3.0	3.4	3.0	2.8

(C) 反応率，寛解率

反応率 (評価週毎に HAM-D17 の合計点が投与開始前の 1/2 以下になった症例の比率) 及び寛解率 (評価週毎に HAM-D17 の合計点が 7 点未満になった症例の比率) の推移を表 2.7.6.7.12-7 に示す.

第 4 週には反応率は 45.5% (5/11 例) を示し，寛解率は 27.3% (3/11 例) であった.

表 2.7.6.7.12-7 反応率，寛解率の推移 (PPS)

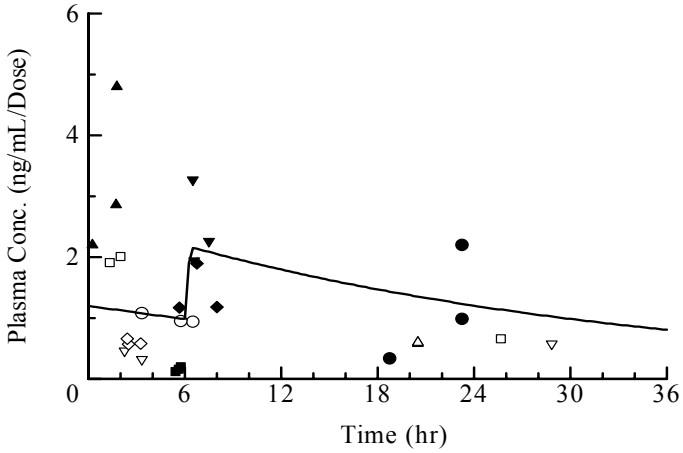
評価時期	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
症例数	12	11	11	11
反応例数	0	0	3	5
反応率 (%)	0.0	0.0	27.3	45.5
寛解例数	0	0	1	3
寛解率 (%)	0.0	0.0	9.1	27.3

(D) 体内動態

図 2.7.6.7.12-2 に母集団 (10 例) における平均血漿中濃度曲線を示す．全体的に被験者個々の実測値のほぼ中間を推移した濃度推移が得られたが，例数が少なく信頼性は低い.

10 例から得られたデータを投与量で補正した値から判断して，いずれの被験者も投与期間中に薬物濃度が大きく変動することはなかった.

また，本試験の投与量内では投与量に対して血漿中濃度は明らかな非線形性は認められなかった.



注：プロット濃度は投与量で割ることにより比例換算した値

図 2.7.6.7.12-2　血漿中薬物濃度

(4)　安全性

(A)　有害事象及び副作用 (自他覚症状)

(a)　種類別発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数を表 2.7.6.7.12-8 に示す.

自他覚症状の有害事象は 63.2% (12/19 例), 副作用は 47.4% (9/19 例) であった.

主な副作用は，腹痛 3 例，食欲不振，嘔気，ほてりが各 2 例であった．また，抗コリン作用によると思われる副作用として口渇，便秘が各 1 例認められた.

表 2.7.6.7.12-8　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数

器官別大分類	事象名	発現例数	
		有害事象	副作用
中枢・末消神経系障害	肩こり	1	1
	振戦	1	0
	頭痛	2	1
	頭重 (感)	2	1
	めまい	1	1
	立ちくらみ	1	1
自律神経系障害	口渇	1	1
	失神	1	0
	食欲不振	2	2
視覚障害	眼の異常	1	1
	眼のちらつき	1	1
その他の特殊感覚障害	味覚異常	1	1
精神障害	眠気	1	1
	神経過敏 (症)	1	1
	不眠 (症)	1	1
消化管障害	嘔気	2	2
	腹痛	4	3
	便秘	1	1

表 2.7.6.7.12-8　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の種類別発現件数 (続き)

器官別大分類	事象名	発現例数	
		有害事象	副作用
泌尿器系障害	尿路感染	1	0
	膀胱炎	1	0
	頻尿	1	0
一般的全身障害	体重減少	1	1
	発熱	1	0
	ほてり	2	2
	脱力 (感)	1	1
抵抗機構障害	かぜ症候群	1	0

(b)　程度別発現頻度

有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数を表 2.7.6.7.12-9 に示す．自他覚症状の有害事象は 19 例中 12 例 (63.2%) に認められ，治験薬と因果関係が否定できない副作用は 9 例 (47.4%) であった．

「高度」の有害事象は「立ちくらみ」と「食欲不振」であった．「立ちくらみ」と「食欲不振」は同一症例で認められており，いずれも「関連性あり」であり，転帰はそれぞれ「軽快」と「消失」であった．なお，その他の症状はすべて「軽度」又は「中等度」であった．

また，有害事象の転帰は「消失」32 件，「軽快」3 件であり，「不変」及び「悪化」した例はなかった．

表 2.7.6.7.12-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数

器官別大分類	事象	軽度		中等度		高度		合計	
		関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし
中枢・末梢神経系障害	肩こり	1	0					1	0
	振戦	0	1					0	1
	頭痛	1	1					1	1
	頭重 (感)	1	1					1	1
	めまい	1	0					1	0
	立ちくらみ					1	0	1	0
自律神経系障害	口渇			1	0			1	0
	失神	0	1					0	1
	食欲不振	1	0			1	0	2	0
視覚障害	眼の異常	1	0					1	0
	眼のちらつき	1	0					1	0
その他の特殊感覚障害	味覚異常			1	0			1	0
精神障害	眠気	1	0					1	0
	神経過敏症			1	0			1	0
	不眠 (症)			1	0			1	0
消化管障害	嘔気	2	0					2	0
	腹痛	4	1					4	1
	便秘	1	0					1	0

表 2.7.6.7.12-9　有害事象及び副作用 (自他覚症状) の程度別発現件数 (続き)

器官別大分類	事象	軽度		中等度		高度		合計	
		関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし	関連性あり	関連性なし
泌尿器系障害	尿路感染	0	1					0	1
	膀胱炎			0	1			0	1
	頻尿	0	1					0	1
一般的全身障害	体重減少	1	0					1	0
	発熱			0	1			0	1
	ほてり	2	0					2	0
	脱力 (感)	1	0					1	0
抵抗機構障害	かぜ症候群	0	1					0	1
合計		19	8	4	2	2	0	25	10

同一被験者で同じ有害事象を複数回発現している場合は，発現の都度 1 件として集計した．
関連性あり：「1 明らかに関連性あり，2 関連性が高い，3 関連性があり得る，4 おそらく関連性なし」を集計

(B)　有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査)

有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査) の種類別発現発現件数を表 2.7.6.7.12-10 に示す．

いずれも「軽度」から「中等度」の変化であり，「高度」の異常変動はなかった．また，臨床検査値異常変動の 8 件は，「トリグリセライド上昇」(「不変」) を除き，いずれも追跡調査で正常化あるいは改善傾向が認められ，特に処置を要する異常変動ではなかった．

また，生理学的検査所見 (バイタルサイン・心電図検査) では異常変動はなかった．

表 2.7.6.7.12-10　有害事象及び副作用 (臨床検査・生理学的検査) の種類別発現件数

事象名	評価例数	発現例数	
		有害事象	副作用
CPK 上昇	10	1	1
血清クロール低下	14	1	1
血中ナトリウム低下	15	1	1
血糖値上昇	15	1	1
血清コレステロール上昇	15	1	0
トリグリセライド上昇	15	1	0
好酸球増多	14	1	1
尿潜血陽性	14	1	1

(C)　概括安全度

概括安全度の内訳を表 2.7.6.7.12-11 に示す．安全率は 26.3% (5/19 例) であった．

なお，評価不能例を除いた場合の安全率は 35.7% (5/14 例) であった．

表 2.7.6.7.12-11　概括安全度

概括安全度						合計	安全率① (95%信頼区間)	安全率② (95%信頼区間)
安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題がある	判定不能	評価不能			
5 (26.3)	3 (15.8)	4 (21.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (26.3)	19	26.3 (9.1%～51.2%)	35.7 (12.8%～64.9%)

安全率①=100×「安全である」と判定された症例数/合計 (%)
安全率②=100×「安全である」と判定された症例数/ (合計－判定不能－評価不能) (%)
(　) は 100×症例数/合計 (%)

(D)　死亡例

死亡例は発現しなかった.

(E)　その他の重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象が 1 例発現し，その詳細を表 2.7.6.7.12-12 に示す．この症例は入院したために重篤な有害事象という扱いをしたが，症状自体は重篤なものでなく，程度も軽度であった.

表 2.7.6.7.12-12　重篤な有害事象発現症例

症例番号	性別 年齢 (歳)	身長 体重	有害事象名 a)	発現時投与量	投与後発現日(日)	持続時間(日)	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
D00403	男 78	161.5 cm 52 kg	失神 〔欠神〕	5 mg	1	1	軽度	関連性なし	中止	消失
【既往歴】なし 【合併症】高血圧症										
【併用薬】なし										
【経過】 1日目＊：正午前，「陽光が眩しい」と言って，両眼をしばらく(2-3 分) 手指で圧迫していた．その後急に転倒し，意識レベルが低下したため，救急車で当院に搬送された．合併症の高血圧症を管理していた当院循環器科主治医が経過観察のため入院させたところ，入院後意識レベルは常態に復した.										
【治験担当医師のコメント】 服薬後，外出した際に「太陽の光がまぶしい」と言って両眼を両手で約 3～5 分間圧迫したところ，意識失って転倒したものの意識はすぐ回復したが，家人からの連絡により内科に緊急入院した．内科にて脳 MRI を含め諸検査に異常を認められず，眼球圧迫動作があったことから，Valsalva 反射による副交感神経過敏反応から生じた失神と判断した．入院を要したため「重篤」と判断した.										

a)　読み替え後の事象名，〔 〕 内は症例報告書の事象名

2.7.6.7.12.3 結論

心療内科・内科領域の高齢者に対する有効性と安全性を検討した.

有効性については，最終全般改善度の改善率は 50.0% (6/12 例) であった.

安全性については，自他覚症状の有害事象発現率は 63.2% (12/19 例) で ，副作用発現率は

＊投与開始日を基準に日数に置き換え
＊新薬承認情報提供時に置き換え

47.4% (9/19 例) であった．主たる副作用は，腹痛 3 例，食欲不振，嘔気，ほてりが各 2 例であった．また，抗コリン作用にもとづく副作用として口渇，便秘が各 1 例認められた．高度と判定された副作用は「立ちくらみ」と「食欲不振」であり，転帰はそれぞれ「軽快」と「消失」であった．また，臨床検査値及び生理学的検査所見の有害事象発現率は 26.3% (5/19 例)，副作用発現率は 21.1% (4/19 例) であった．重篤な有害事象として報告された，服薬 1 日目に失神により転倒した 1 例は，症状自体は重篤なものではないが入院を要したため「重篤な副作用」として扱われたものであった．なお，概括安全度の安全率は 26.3% (5/19 例) であった．

薬物動態については，血漿中薬物濃度は，5～20 mg の投与量範囲では，投与量に対して非線形性は認められなかった．

以上の結果から，本薬は，高齢者のうつ病・うつ状態に対して非高齢者と同じ用量域で臨床効果が期待でき，安全性についても特に問題はなかった．

2.7.6.7.13 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-5)

添付資料 5.3.5.4-13

2.7.6.7.13.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.13-1 に示す.

表 2.7.6.7.13-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-5) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAH
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (20 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験
対象疾患 選択基準	対象疾患：大うつ病 DSM-III-R による診断が大うつ病である 18 歳以上 72 歳以下の外来患者. 被験者は，17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 17 以上であることとした.
症例数	計画例数：166 例を以下の 2 群に割り付けることとした. デュロキセチン 20 mg 又は 30 mg 1 日 1 回投与群　：83 症例 プラセボ投与群　：83 症例 実施例数：177 例 デュロキセチン 20 mg 又は 30 mg 1 日 1 回投与群　：89 症例 プラセボ投与群　：88 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースライン (Visit 2) から最終時点 (Visit 12) までの平均変化量に関して，プラセボ投与群とデュロキセチン投与群の差を「3.50」，その標準偏差を 7.5 として，80%の検出力で検出するために必要な症例数を計 146 例とした．更に，途中脱落率を 12%と見積もり，計 166 例とした.
使用薬剤	被験薬：デュロキセチンとして 10 mg 及び 20 mg を含有する錠剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 4 期から構成された. 第 1 期 (5～9 日間)：プラセボ期 全症例に対して単盲検下でプラセボ投与を行うものとした. プラセボ投与後 (Visit 2) の HAM-D17 の合計評点が 17 未満もしくは 25%以上改善した症例は中止するものとした. 第 2 期 (10 週間)：急性期治療期 全症例に対して二重盲検下で以下の投与群へ無作為割り付けを実施し，10 週間の投与を行うものとした. ①デュロキセチン 20 mg 又は 30 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg を開始投与量として 1 日 1 回投与．効果不十分の場合には Visit 8 にて再割り付けを行い 1 回 30 mg に増量もしくは 1 回 20 mg の投与を行う. ②プラセボ投与群 投与方法：プラセボを投与. 第 3 期 (44 週間)：継続投与期 第 2 期終了時 (Visit 12) の HAM-D17 の合計評点がベースライン (Visit 2) に対して 50%以上改善した症例に限り，二重盲検下で割り付けけられた薬剤を継続投与が出来ることとした. 第 4 期 (2 週間)：漸減期 単盲検下にてデュロキセチン投与群の投与量の漸減を行うこととした.
投与期間	治験薬投与期間として 57 週間 (実薬投与期間として 54 週間)

表 2.7.6.7.13-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-5) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="2">第 2 期</td><td colspan="2">第 3 期</td><td colspan="2">第 4 期</td><td>フォローアップ時</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3-11</td><td>12</td><td>13-22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>0</td><td>1</td><td>2-10</td><td>11</td><td>15-51</td><td>55</td><td>56</td><td>57</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td>●[a]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胸部 X 線</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>CGI-改善度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>Zung SDS</td><td></td><td>●</td><td>●[d]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>GAF</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>QOL (SF-36)</td><td></td><td>●</td><td>●[c]</td><td>●</td><td>●[f]</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td>●[b]</td><td>●</td><td>●[e]</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="10">a：Visit 5 及び 8 のみ実施．b：Visit 5 及び 9 のみ実施．c：Visit 6 のみ実施．
d：Visit 3, 4 及び 5 のみ実施．e：Visit 14, 17 及び 20 のみ実施．f：Visit 15 及び 18 のみ実施．</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1．有効性
主要有効性評価項目は HAM-D17 の合計評点，モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS：Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) 及び Clinical Global Impressions of Severity and improvement (CGI-重症度及び改善度)とした．
副次的評価項目は，HAM-D21の合計評点，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A：Hamilton Anxiety Rating Scale)，Patient’s Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度)，Zung Self-Rating Depression Scale (Zung SDS)，HAM-D17 合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が6 以下であった症例の全体に占める割合)，MADRS合計評点に基づく反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として50%以上減少した症例の全体に占める割合) 及び寛解率 (最終時点における評点が11 以下であった症例の全体に占める割合) とした．
2．安全性
有害事象，臨床検査，バイタルサイン，胸部 X 線写真，心電図 (ECG)に関するデータ収集と報告により安全性を評価した．</td></tr>
<tr><td>検定・解析方法</td><td>有効性解析：
有効性の解析では，治療，治験責任医師を要因に含めた分散分析 (ANOVA) により治療群間の差を比較した．主要解析項目としては，第2期におけるHAM-D17合計評点に関してベースラインから最終時点までの変化量をデュロキセチンとプラセボ間で比較を行った．HAM-D17合計評点に基づく反応率及び寛解率はロジスティック回帰分析にて評価した．
安全性解析：
第 2 期における有害事象，試験中止率，臨床検査値異常変動発現率をカイ二乗検定にて解析した．バイタルサインについては，ANOVA により解析した．なお，第 3 期の安全性に関しての解析は特に規定しなかった．</td></tr>
<tr><td>医療機関数</td><td>[redacted] 他 合計 2 医療機関</td></tr>
<tr><td>治 験 期 間</td><td>19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月</td></tr>
<tr><td>実 施 国</td><td>アメリカ合衆国</td></tr>
</table>

2.7.6.7.13.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びその構成を図 2.7.6.7.13-1 に示す.

第 2 期の急性期治療期において割り付けを受けた症例は 177 例であった．その内訳は，デュロキセチン 20 mg 又は 30 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン投与群と記す) 89 例，プラセボ投与群 88 例であった. 第 2 期にて本試験を中止した症例は, デュロキセチン投与群 66 例, プラセボ投与群 64 例であった.

第 3 期の継続投与期に移行した症例は, デュロキセチン投与群 23 例, プラセボ投与群 24 例, 最終的に本試験を完了した症例は, デュロキセチン投与群 8 例, プラセボ投与群 10 例であった.

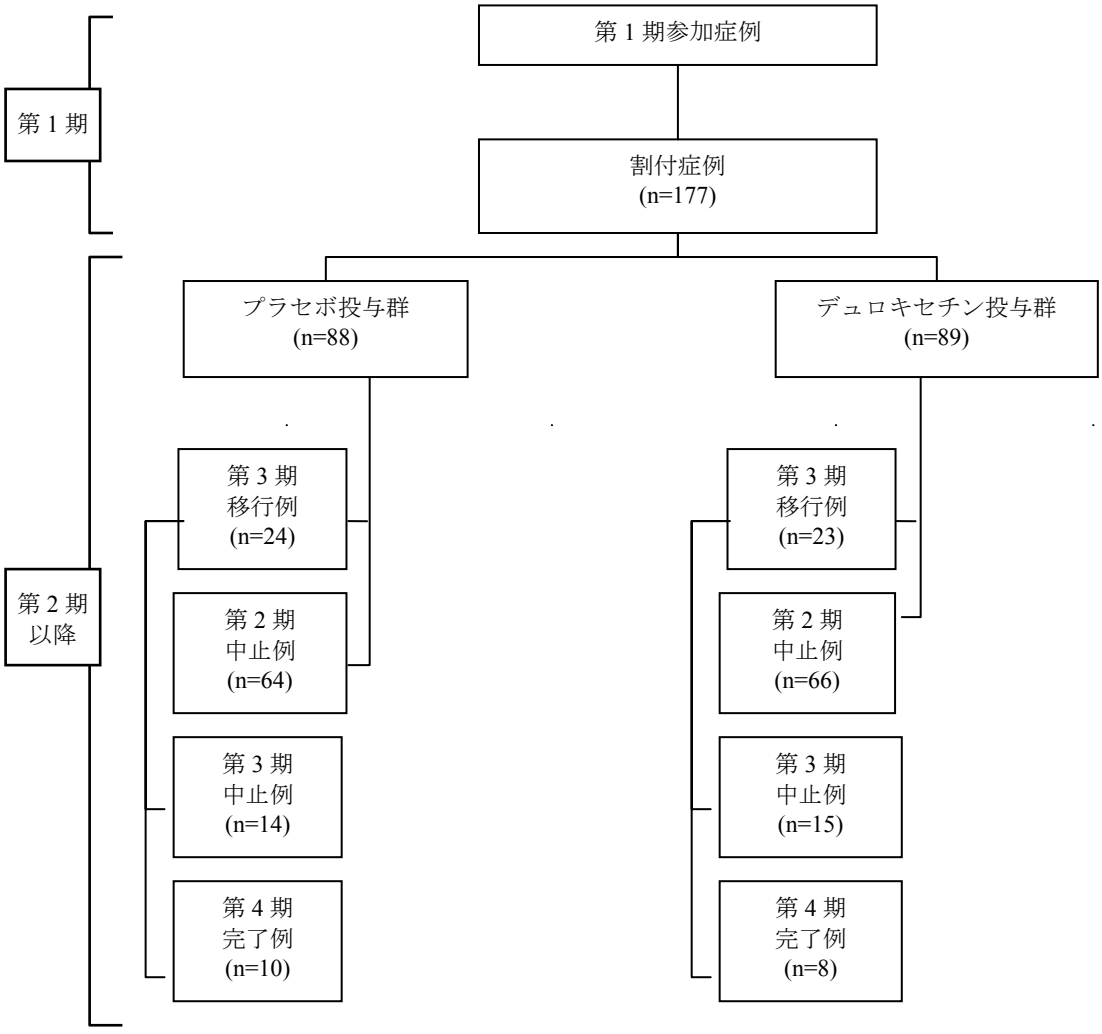


図 2.7.6.7.13-1　症例の構成

第2期 (Visit 3～Visit 12) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表2.7.6.7.13-2に示す.

中止理由として最も多かったのは,同意撤回であり,デュロキセチン投与群 12.4% (11/89 例), プラセボ投与群 10.2% (9/88 例)であった. 効果不十分 (被験者の判断) により本試験を中止した症例はデュロキセチン投与群で 0%, プラセボ投与群で 5.7% (5/88 例) であり, プラセボ投与群は有意に高いものであった (p=0.023). 有害事象を理由に試験を中止した症例の数は, デュロキセチン投与群 9.0% (8/89 例), プラセボ投与群 5.7% (5/88 例)であり, 実薬群で高いものであったが有意な差はみられなかった (p=0.399).

表 2.7.6.7.13-2　第 2 期中止症例の内訳

	プラセボ投与群 (n=88)		デュロキセチン投与群 (n=89)		合計 (n=177)		p 値
事由	例数	%	例数	%	例数	%	
有害事象	5	5.7	8	9.0	13	7.3	0.399
効果不十分 (被験者の判断)	5	5.7	0	0.0	5	2.8	0.023
効果不十分 (被験者及び医師の判断)	7	8.0	5	5.6	12	6.8	0.536
フォローアップ不能	2	2.3	8	9.0	10	5.6	0.053
同意撤回	9	10.2	11	12.4	20	11.3	0.654
選択基準違反	1	1.1	0	0.0	1	0.6	
プロトコール違反	3	3.4	5	5.6	8	4.5	0.479
継続投与条件不適合	33	37.5	29	32.6	62	35.0	0.493

第 2 期 (Visit 3～Visit 12) 及び第 3 期 (Visit 13～Visit 23) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.7.13-3 に示す. 中止理由として最も多かったのは, 同意撤回であり, デュロキセチン投与群 22.5% (20/89 例), プラセボ投与群 19.3% (17/88 例)であった. 効果不十分 (被験者の判断) により本試験を中止した症例はデュロキセチン投与群で 0%, プラセボ投与群で 6.8% (6/88 例) であり, プラセボ投与群は有意に高いものであった (p=0.012). 有害事象を理由に試験を中止した症例の数は, デュロキセチン投与群 12.4% (11/89 例), プラセボ投与群 5.7% (5/88 例) であり, 実薬群で高いものであったが有意な差はみられなかった (p=0.121).

表 2.7.6.7.13-3　第 2 期及び第 3 期中止症例の内訳

	プラセボ投与群 (n=88)		デュロキセチン投与群 (n=89)		合計 (n=177)		p 値
事由	例数	%	例数	%	例数	%	
有害事象	5	5.7	11	12.4	16	9.0	0.121
効果不十分 (被験者の判断)	6	6.8	0	0.0	6	3.4	0.012
効果不十分 (被験者及び医師の判断)	8	9.1	5	5.6	13	7.3	0.376
フォローアップ不能	2	2.3	8	9.0	10	5.6	0.053
同意撤回	17	19.3	20	22.5	37	20.9	0.606
選択基準違反	1	1.1	0	0.0	1	0.6	
プロトコール違反	5	5.7	8	7.9	13	7.3	
症状の再発	1	1.1	0	0.0	1	0.6	
継続投与条件不適合	33	37.5	29	32.6	62	35.0	0.493
プロトコール完遂例	10	11.4	8	9.0	18	10.2	0.601

有効性及び安全性解析対象集団は治験薬の割り付けを受けた 177 例から構成されるものとした.

(2)　患者背景因子

解析対象集団 177 例の背景因子を表 2.7.6.7.13-4 に示す.

年齢及び性別は，平均年齢 36.51 歳 (中央値 34.92，19.13～68.32 歳)，男性 75 名，女性 102 名であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，人種，年齢，性別について有意差はみられなかった.

表 2.7.6.7.13-4　背景因子の分布

項目		プラセボ投与群 (n=88)		デュロキセチン投与群						合計 (n=177)	
				20 mg 再割付無 (n=59)		20 mg 再割付後 20 mg (n=15)		20 mg 再割付後 30 mg (n=15)			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	5	5.7	6	10.2	0	0.0	3	20.0	14	7.9
	西アジア系	1	1.1	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	1.1
	白人	76	86.4	42	71.2	12	80.0	10	66.7	140	79.1
	東南アジア系	0	0.0	4	6.8	1	6.7	0	0.0	5	2.8
	ヒスパニック系	6	6.8	5	8.5	2	13.3	2	13.3	15	8.5
	その他	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6
年齢	平均値	37.51		34.36		39.88		35.73		36.51	
	中央値	36.29		30.61		40.12		35.80		34.92	
	標準偏差	10.28		10.32		7.67		10.46		10.19	
	最小値	19.13		19.56		29.07		21.01		19.13	
	最大値	61.32		68.32		51.87		58.70		68.32	
性別	女性	49	55.7	36	61.0	8	53.3	9	60.0	102	57.6
	男性	39	44.3	23	39.0	7	46.7	6	40.0	75	42.4

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量について，表 2.7.6.7.13-5 に示す.

デュロキセチン投与群の平均変化量 (-6.7) とプラセボ投与群 (-6.2)との間には有意な差はみられなかった (p=0.575).

表 2.7.6.7.13-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量

項目	プラセボ投与群	デュロキセチン投与群
	n=86	n=86
ベースライン	20.6±2.9	20.4±3.2
最終時点	14.4±6.9	13.7±6.8
変化量	-6.2±6.3	-6.7±5.7

(平均値±標準偏差)

(B) 副次的評価項目

(a) 反応率と寛解率

解析対象集団における HAM-D17 合計評点を指標とする反応率 (最終時点における評点がベースラインの評点を基準として 50%以上減少した症例の全体に占める割合) と寛解率 (最終時点における評点が 6 以下であった症例の全体に占める割合) を表 2.7.6.7.13-6 に示す.

最終時点における反応率はデュロキセチン投与群 32.6% (28/86 例), プラセボ投与群 29.1% (25/86 例) であり, 有意な差はみられなかった (p=0.625).

寛解率はデュロキセチン投与群 12.8% (11/86 例), プラセボ投与群 12.8% (11/86 例) であり, 有意な差はみられなかった (p=0.956).

表 2.7.6.7.13-6 反応率及び寛解率

項目	プラセボ投与群 (n=86)		デュロキセチン投与群 (n=86)		p 値
	例数	%	例数	%	
反応率	25	29.1	28	32.6	0.625
寛解率	11	12.8	11	12.8	0.956

(4) 安全性

(A) 有害事象

第 2 期において治験薬の割り付けが行われた 177 例のうち, 157 例 (88.7%) の症例で有害事象が発現した. その内訳は, デュロキセチン投与群で 81 例 (91.0%), プラセボ投与群で 76 例 (86.4%) であったが, その発現率について有意な差はみられなかった (p=0.329).

第 2 期でデュロキセチン投与群で有意に高い発現率を示した有害事象は, 腹痛 (10 例, 11.2%, プラセボ投与群 : 3 例, 3.4%, p=0.046), 悪心 (19 例, 21.3%, プラセボ投与群 : 8 例, 9.1%, p=0.023), 浮動性めまい (10 例, 11.2%, プラセボ投与群 : 3 例, 3.4%, p=0.046) であった.

第 3 期に移行した 47 例のうち, 37 例 (78.7%) の症例で有害事象が発現した. その内訳は, デュロキセチン投与群で 17 例 (73.9%), プラセボ投与群で 20 例 (83.3%)であったが, その発現率について有意な差はみられなかった (p=0.430).

第 4 期完了例において, デュロキセチン投与群で有意に高い発現率を示した有害事象は, 浮動性めまい (3 例, 37.5%, プラセボ投与群 : 0 例, 0%, p=0.034) であった.

(B) 死亡例

本試験において死亡例はみられなかった.

(C) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 20 例に 23 件みられた. 20 例中 17 例 (デュロキセチン投与群 9

例，プラセボ投与群 8 例) は治験実施計画書に規定した治験薬投与量を超えた偶発的過量投与であったが，過量投与による有害事象の発現はみられなかった．一方，20 例中 3 例 (デュロキセチン投与群 1 例，プラセボ投与群 2 例) は入院を伴う有害事象であった．その概略を表 2.7.6.7.13-7 に示す．

表 2.7.6.7.13-7　重篤有害事象 (その他)

症例番号	治験薬投与群	割付後経過日数	事象名
001-2301	DLX 20 mg	12	偶発的過量投与
001-2309	プラセボ	8	偶発的過量投与
001-2313	プラセボ	56	偶発的過量投与
001-2332	プラセボ	101	敵意
001-2333	DLX 20 mg	127-155	偶発的過量投与
001-2336	プラセボ	91-98	偶発的過量投与
001-2354	DLX 20 mg	24	偶発的過量投与
001-2366	プラセボ	---	事故による外傷
001-2372	プラセボ	17	偶発的過量投与
001-2375	DLX 20 mg	9	偶発的過量投与
002-1803	DLX 20 mg		偶発的過量投与
002-1806	DLX 30 mg	63	躁的反応
		投与中止 33 日後	躁的反応
002-1827	DLX 20 mg	53	偶発的過量投与
		63	偶発的過量投与
002-1837	DLX 20 mg	約 10 ヵ月	偶発的過量投与
002-1843	プラセボ	128-155	偶発的過量投与
002-1857	プラセボ	169-204	偶発的過量投与
002-1858	プラセボ	68	偶発的過量投与
		83	偶発的過量投与
002-1868	DLX 20 mg	71-99	偶発的過量投与
002-1875	プラセボ	55-60	偶発的過量投与
002-1885	DLX 20 mg	29	偶発的過量投与

(D)　試験中止の原因となった有害事象

第 2 期，第 3 期及び第 4 期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験の中止に至った症例は 16 例であった．各治験薬投与群における有害事象による中止率は，プラセボ投与群で 5.7% (5/88 例)，デュロキセチン投与群で 12.4% (11/89 例)であり，デュロキセチン投与群が高いものであった．

(E)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

第 2 期において，デュロキセチン群はプラセボ群に比べて，座位拡張期血圧，座位収縮期血圧，立位収縮期血圧の統計学的に有意な上昇が認められた．デュロキセチン群における座位拡張期血圧のベースライン及び変化量の平均値はそれぞれ 76.9 及び 4.0 であり，プラセボ群は 78.4 及び 0.0 であった．デュロキセチン群における座位収縮期血圧のベースライン及び変化量の平均値はそれぞれ 116.3 及び 3.2 であり，プラセボ群は 117.2 及び-1.2 であった．デュロキセチン群における立位収縮期血圧のベースライン及び変化量の平均値はそれぞれ 115.7 及び 3.6 であり，プラセボ群は 116.0 及び-0.2 であった．デュロキセチン群では，プラ

セボ群に比べて統計学的に有意な血圧の上昇がみられたが，変化の程度は臨床的に重要であるとは考えられなかった．

第 2 期において，臨床検査値の異常変動は，治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

2.7.6.7.13.3 結論

本試験の結果，デュロキセチン 20 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与について大うつ病の急性期治療における安全性が確認された．しかし，デュロキセチン 20 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与の有効性はプラセボ投与群に対し有意に優れているものではなかった．また，デュロキセチン投与開始 6 週後における無効例に対する増量効果についても確認することは出来なかった．

2.7.6.7.14 第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-6)

添付資料 5.3.5.4-14

2.7.6.7.14.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7.14-1 に示す.

表 2.7.6.7.14-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-6) の試験方法

項　目	内　容
治験計画書番号	F1J-MC-HMAI
目　的	大うつ病の急性期治療におけるデュロキセチン投与時 (5 mg，10 mg 又は 20 mg の 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性をプラセボ及びクロミプラミン (朝 50 mg, 夕 100 mg の 1 日 2 回投与) を比較対照として検討することとした.
種類 (デザイン)	多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ及び実薬対照比較試験
対 象 疾 患 選 択 基 準	対象疾患：大うつ病 DSM-III-R による診断が大うつ病である 18 歳以上の外来又は入院患者. 被験者は，17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) の合計評点が 18 以上であることとした.
症 例 数	計画例数：600 例を以下の 5 群に割り付けることとした. デュロキセチン 5 mg 1 日 1 回投与群　：120 症例 デュロキセチン 10 mg 1 日 1 回投与群　：120 症例 デュロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群　：120 症例 クロミプラミン 150 mg (朝 50 mg，夕 100 mg) 投与群：120 症例 プラセボ投与群　：120 症例 実施例数：648 例 デュロキセチン 5 mg 1 日 1 回投与群　：130 症例 デュロキセチン 10 mg 1 日 1 回投与群　：129 症例 デュロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群　：131 症例 クロミプラミン 150 mg (朝 50 mg，夕 100 mg) 投与群：132 症例 プラセボ投与群　：126 症例
症例数の 設定根拠	主要評価項目である HAM-D17 の合計評点のベースラインからの変化量に関してプラセボ投与群とデュロキセチン投与群の差「3.75」を 80%の検出力で検出するために必要な症例数に基づき約 600 例とした．この場合，標準偏差を 8.5，有意水準を 0.05 として両側検定を行うものとした.
使 用 薬 剤	被験薬：デュロキセチンとして 5 mg，10 mg 及び 20 mg を含有する錠剤及びプラセボ 対照薬：クロミプラミンとして 25 mg 及び 50 mg 含有するカプセル剤及びプラセボ
用法・用量	本試験は以下の 4 期で構成された. 第 1 期 (5～7 日間)：プラセボ期 全症例に対して単盲検下でプラセボ投与を行うものとした. 第 2 期 (8 週間)：急性期治療期 全症例に対して二重盲検下で以下の投与群へ無作為割り付けを実施し，8 週間の投与を行うものとした. ①デュロキセチン 5 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして，1 回 5 mg を 1 日 1 回投与. ②デュロキセチン 10 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして，1 回 10 mg を 1 日 1 回投与. ③デュロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群 投与方法：デュロキセチンとして，1 回 20 mg を 1 日 1 回投与. ④クロミプラミン 150 mg 投与群 投与方法：クロミプラミンとして，1 日 2 回，朝 50 mg，夕 100 mg の投与．なお，開始投与量は 25 mg 1 日 2 回とし，投与開始 4 日後より 50 mg 1 日 2 回へ増量，投与開始 7 日後より 1 日 2 回，朝 50 mg，夕 100 mg の投与とした.

表 2.7.6.7.14-1　第 2 相試験 (海外プラセボ対照試験-6) の試験方法 (続き)

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>⑤プラセボ投与群
投与方法：プラセボを投与.
第 3 期 (44 週間)：継続投与期
第 2 期終了時の HAM-D17 の合計評点がベースライン (Visit 3) に対して 50%以上減少し，かつ大うつ病に関する DSM-III-R 基準を満たさなくなった症例に限り，二重盲検下で割り付けられた薬剤を継続投与が出来ることとした.
第 4 期 (2 週間)：漸減期
二重盲検下で以下の手順に従って投与量の漸減を行うこととした.
①デュロキセチン投与群
投与方法：全てプラセボへ切替えて投与.
②クロミプラミン 150 mg 投与群
投与方法：1 日量として 100 mg，75 mg，50 mg へと漸減し投与.</td></tr>
<tr><td>投 与 期 間</td><td>治験薬投与期間として 55 週間 (実薬投与期間として 54 週間)</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td>観察時期
観察項目</td><td colspan="3">第 1 期</td><td colspan="2">第 2 期</td><td colspan="2">第 3 期</td><td>第 4 期</td><td>投与
中止時</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4-11</td><td>12</td><td>13-22</td><td>23</td><td>24</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与経過 (週)</td><td>0</td><td></td><td>1</td><td>2-8</td><td>9</td><td>13-49</td><td>53</td><td>55</td><td></td></tr>
<tr><td>背景因子</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心拍数・血圧</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●[a]</td><td>●</td><td>●[b]</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>ECG</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>胸部 X 線</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>DSM-III-R</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HAM-D17</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>MADRS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>HAM-A</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-重症度</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>CGI-改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>PGI-改善度</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>Zung SDS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>VAS</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>随伴症状/有害事象</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●[a]</td><td>●</td><td>●[b]</td><td>●</td><td></td><td>●</td></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td colspan="10">a：Visit 8 のみ実施．b：Visit 16 20 のみ実施.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目) 及び評価基準</td><td>1. 有効性
主要有効性評価項目は HAM-D17 の合計評点とした．副次的評価項目はモンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS：Montgomery and Asberg Depression Rating Scale，Clinical Global Impressions of Severity and improvement (CGI-重症度及び改善度)，ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A：Hamilton Anxiety Rating Scale)，Global Assessment of Function，Patient’s Global Impression of Improvement scale (PGI-改善度)，Zung Self-Rating Depression Scale (Zung SDS)，Visual Analog Scales (VAS) とした.
2. 安全性
有害事象，臨床検査，バイタルサイン，胸部 X 線写真，心電図 (ECG) に関するデータ収集と報告により安全性を評価した.</td></tr>
<tr><td>検定・解析方法</td><td>有効性及び安全性評価項目について，カイ二乗検定及び分散分析 (ANOVA) により解析を行った.</td></tr>
<tr><td>医療機関数</td><td>[redacted] 他 合計 54 医療機関</td></tr>
<tr><td>治 験 期 間</td><td>19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月</td></tr>
<tr><td>実 施 国</td><td>オーストリア共和国，ハンガリー共和国，ベルギー王国，オランダ王国，カナダ，ドイツ連邦共和国，スペイン，フィンランド共和国，ノルウェー王国，スウェーデン王国，英国，南アフリカ共和国，ポルトガル共和国</td></tr>
</table>

2.7.6.7.14.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験における各期の症例数及びその構成を図 2.7.6.7.14-1 に示す.

第 2 期の急性期治療期において割り付けを受けた症例は 648 例であった．割り付けを受けた症例の内，3 例は治験薬の投与を受けないまま中止したため，実際には 645 例に治験薬の投与が行われた．その内訳は，デュロキセチン 5 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン 5 mg 投与群と記す) 130 例，デュロキセチン 10 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン 10 mg 投与群と記す) 129 例，デュロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与群 (以下，デュロキセチン 20 mg 投与群と記す) 131 例，クロミプラミン 150 mg 投与群 131 例，プラセボ投与群 124 例であった.

第 3 期の継続投与期に移行した症例は 308 例，第 4 期の漸減期に移行した症例は 105 例であった.

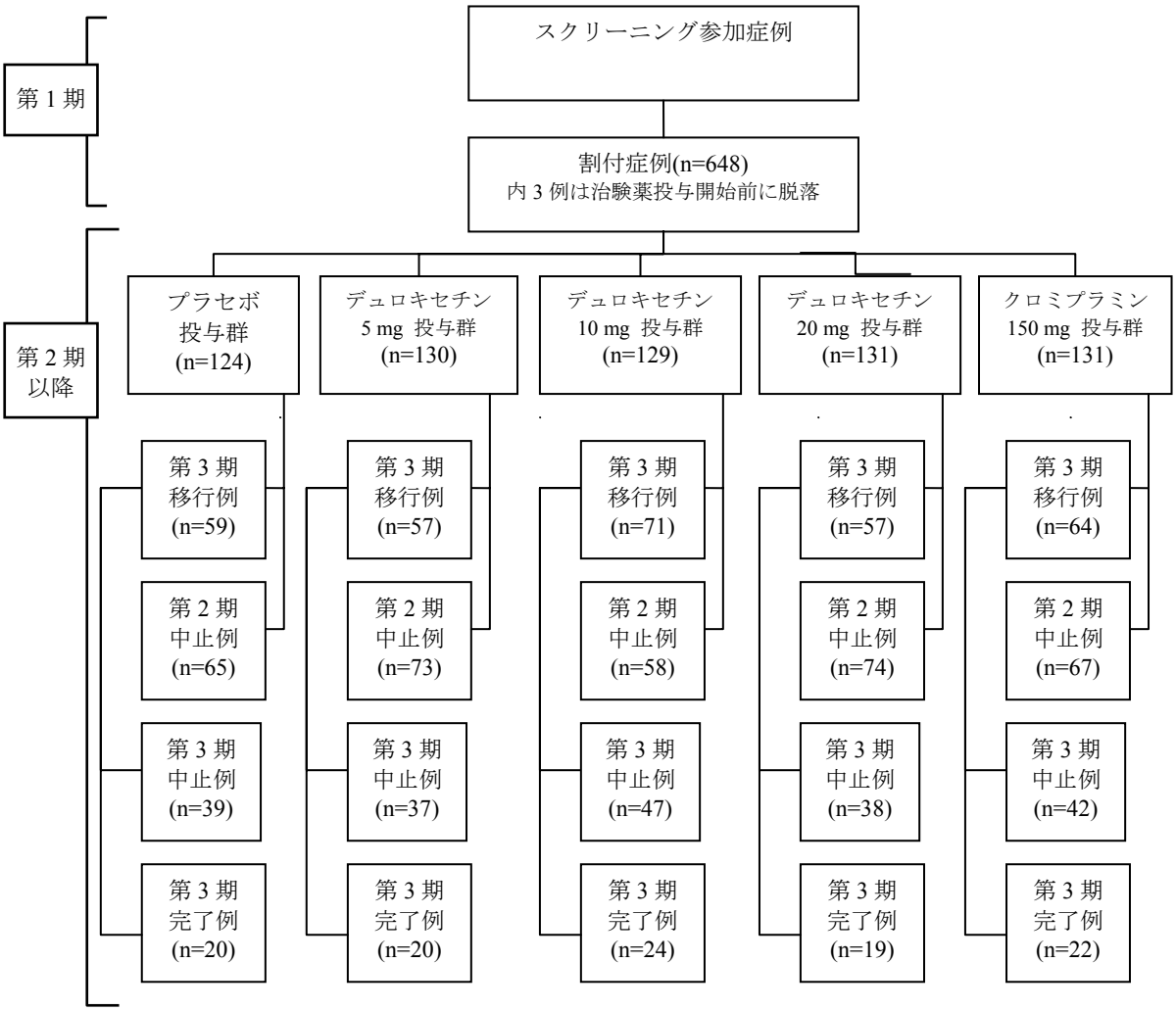


図 2.7.6.7.14-1 症例の構成

第2期 (Visit 4～Visit 12) において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表2.7.6.7.14-2に示す.

中止理由として最も多かったのは, 効果不十分 (被験者及び医師の判断) であり, デュロキセチン 5 mg 投与群 17.7% (23/130 例), デュロキセチン 10 mg 投与群 14.7% (19/129 例), デュロキセチン 20 mg 投与群 10.7% (14/131 例), クロミプラミン 150 mg 投与群 3.8% (5/131 例), プラセボ投与群 20.2% (25/124 例) であった. 有害事象を理由に試験を中止した症例の数は, デュロキセチン 5 mg 投与群 8.5% (11/130 例), デュロキセチン 10 mg 投与群 5.4% (7/129 例), デュロキセチン 20 mg 投与群 8.4% (11/131 例), クロミプラミン 150 mg 投与群 21.4% (28/131 例), プラセボ投与群 6.5% (8/124 例) であり, 実薬群で高かった.

表 2.7.6.7.14-2 第 2 期中止症例の内訳

	プラセボ投与群 (n=124)		DLX 5 mg 投与群 (n=130)		DLX 10 mg 投与群 (n=129)		DLX 20 mg 投与群 (n=131)		クロミプラミン 150 mg 投与群 (n=131)		合計 (n=645)	
事由	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	8	6.5	11	8.5	7	5.4	11	8.4	28	21.4	65	10.1
期待効果充足 (被験者の判断)	1	0.8	2	1.5	4	3.1	2	1.5	3	2.3	12	1.9
期待効果充足 (被験者及び医師の判断)	1	0.8	2	1.5	1	0.8	1	0.8	1	0.8	6	0.9
効果不十分 (被験者の判断)	4	3.2	3	2.3	2	1.6	7	5.3	3	2.3	19	2.9
効果不十分 (医師の判断)	1	0.8	4	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	0.8
効果不十分 (被験者及び医師の判断)	25	20.2	23	17.7	19	14.7	14	10.7	5	3.8	86	13.3
フォローアップ不能	6	4.8	2	1.5	1	0.8	5	3.8	5	3.8	19	2.9
被験者の転地	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	2	0.3
同意撤回	2	1.6	6	4.6	5	3.9	11	8.4	6	4.6	30	4.7
選択基準違反	1	0.8	1	0.8	1	0.8	0	0.0	1	0.8	4	0.6
プロトコール違反	0	0.0	1	0.8	2	1.6	2	1.5	4	3.1	9	1.4
症状の再発	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	0.2
医師の判断	1	0.8	2	1.5	3	2.3	0	0.0	1	0.8	7	1.1
不明	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.2
第 3 期移行条件不適合	14	11.3	13	10.0	10	7.8	15	11.5	5	3.8	57	8.8
第 2 期完了例	1	0.8	2	1.5	3	2.3	4	3.1	4	3.1	14	2.2
第 3 期移行例	59	47.6	57	43.8	71	55.0	57	43.5	64	48.9	308	47.8

第 3 期 (Visit 13～Visit 54) 及び第 4 期において本試験を中止した症例の内訳及びその理由を表 2.7.6.7.14-3 に示す. 中止理由として最も多かったのは, 期待効果充足：(被験者の判断)・(被験者及び医師の判断) であり 12.0% (37/308 例), デュロキセチン 5 mg 投与群 5.3% (3/57 例), デュロキセチン 10 mg 投与群 15.5% (11/71 例), デュロキセチン 20 mg 投与群 15.8% (9/57 例), クロミプラミン 150 mg 投与群 14.1% (9/64 例), プラセボ投与群 8.5% (5/59 例) であった. その他の主な中止理由は, 症状の再発 11.0% (34/308 例), プロトコール違反 8.4% (26/308 例), 有害事

象 7.5% (23/308 例) 及び効果不十分：(被験者の判断)・(医師の判断)・(被験者及び医師の判断) 5.8% (18/308 例) であった.

表 2.7.6.7.14-3　第 3 期及び第 4 期の中止症例の内訳

	プラセボ投与群 (n=59)		DLX 5 mg 投与群 (n=57)		DLX 10 mg 投与群 (n=71)		DLX 20 mg 投与群 (n=57)		クロミプラミン 150 mg 投与群 (n=64)		合計 (n=308)	
事由	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	3	5.1	3	5.3	3	4.2	5	8.8	9	14.1	23	7.5
期待効果充足 (被験者の判断)	2	3.4	2	3.5	6	8.5	6	10.5	3	4.7	19	6.2
期待効果充足 (被験者及び医師の判断)	3	5.1	1	1.8	5	7.0	3	5.3	6	9.4	18	5.8
効果不十分 (被験者の判断)	0	0.0	2	3.5	1	1.4	0	0.0	1	1.6	4	1.3
効果不十分 (医師の判断)	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.6
効果不十分 (被験者及び医師の判断)	4	6.8	3	5.3	3	4.2	2	3.5	0	0.0	12	3.9
フォローアップ不能	3	5.1	1	1.8	5	7.0	1	1.8	1	1.6	11	3.6
被験者の転地	0	0.0	1	1.8	2	2.8	2	3.5	1	1.6	6	1.9
同意撤回	1	1.7	4	7.0	4	5.6	5	8.8	4	6.3	18	5.8
選択基準違反	1	1.7	1	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.6
プロトコール違反	5	8.5	6	10.5	4	5.6	3	5.3	8	12.5	26	8.4
症状の再発	7	11.9	7	12.3	11	15.5	3	5.3	6	9.4	34	11.0
治験依頼者の判断	2	3.4	1	1.8	1	1.4	5	8.8	0	0.0	9	2.9
医師の判断	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.5	3	4.7	7	2.3
第 3 期継続条件不適合	4	6.8	5	8.8	2	2.8	1	1.8	0	0.0	12	3.9
完了例	20	33.9	20	35.1	24	33.8	19	33.3	22	34.4	105	34.1

有効性及び安全性解析対象集団は治験薬の割り付けを受けた 648 例から構成されるものとした.

(2)　患者背景因子

解析対象集団 648 例の背景因子を表 2.7.6.7.14-4 に示す.

年齢及び性別は，平均年齢 42.44 歳 (中央値 42.76，17.78～84.06 歳)，男性 212 名，女性 436 名であった.

各投与群間における患者背景因子について検討した結果，人種，年齢，性別について有意差はみられなかった.

表 2.7.6.7.14-4　背景因子の分布

項目		プラセボ 投与群 (n=126)		DLX 5 mg 投与群 (n=130)		DLX 10 mg 投与群 (n=129)		DLX 20 mg 投与群 (n=131)		クロミプラミン 150 mg 投与群 (n=132)		合計 (n=648)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
人種	アフリカ系	2	1.6	2	1.5	1	0.8	1	0.8	1	0.8	7	1.1
	西アジア系	1	0.8	2	1.5	1	0.8	2	1.5	0	0.0	6	0.9
	白人	120	95.2	120	92.3	124	96.1	123	93.9	121	91.7	608	93.8
	その他	3	2.4	6	4.6	3	2.3	5	3.8	10	7.6	27	4.2
年齢	平均値	41.35		43.14		42.45		41.53		43.67		42.44	
	中央値	41.73		43.14		43.60		40.52		44.60		42.76	
	標準偏差	12.36		12.16		10.10		11.45		12.11		11.66	
	最小値	20.48		17.78		18.93		20.15		19.16		17.78	
	最大値	72.44		84.06		68.05		66.59		75.97		84.06	
性別	女性	84	66.7	87	66.9	83	64.3	84	64.1	98	74.2	436	67.3
	男性	42	33.3	43	33.1	46	35.7	47	35.9	34	25.8	212	32.7

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

(a)　HAM-D17 合計評点

解析対象集団における HAM-D17 合計評点のベースラインから最終時点までの平均変化量について，表 2.7.6.7.14-5 に示す.

平均変化量に関しては，デュロキセチン 5 mg 投与群 (-10.15)，デュロキセチン 20 mg 投与群 (-11.82) 及びプラセボ投与群 (-10.18) との間には有意な差はみられなかった (各々 p=0.928, p=0.134). 一方, デュロキセチン 10 mg 投与群 (-12.43) 及びクロミプラミン 150 mg 投与群 (-12.53) はプラセボ投与群に対して有意に優れていた (各々p=0.038，p=0.030).

表 2.7.6.7.14-5　HAM-D17 合計評点の平均変化量

項目	プラセボ 投与群	DLX 5 mg 投与群	DLX 10 mg 投与群	DLX 20 mg 投与群	クロミプラミン 150 mg 投与群
	n=124	n=129	n=129	n=130	n=130
ベースライン	23.24±3.74	23.60±3.98	23.70±3.50	23.90±3.66	22.90±3.35
最終時点	13.06±8.90	13.45±9.47	11.26±8.84	12.08±8.81	10.37±8.65
変化量	-10.18±8.58	-10.15±8.74	-12.43±8.72	-11.82±8.12	-12.53±8.49

(平均値±標準偏差)

(4) 安全性

(A) 曝露量

第 2 期における治験薬毎の投与日数を表 2.7.6.7.14-6 に，第 3 期を表 2.7.6.7.14-7 に示す.

第 2 期における平均投与日数はデュロキセチン 5 mg 投与群で 44.18 日, 10 mg 投与群で 47.62 日，20 mg 投与群で 47.53 日，クロミプラミン 150 mg 投与群で 42.56 日，プラセボ投与群で 45.54 日であった.

第 3 期における平均投与日数はデュロキセチン 5 mg 投与群で 183.49 日，10 mg 投与群で 197.32 日，20 mg 投与群で 197.86 日，クロミプラミン 150 mg 投与群で 205.40 日，プラセボ投与群で 193.07 日であった.

表 2.7.6.7.14-6 第 2 期治験薬投与日数

	プラセボ 投与群	DLX 5 mg 投与群	DLX 10 mg 投与群	DLX 20 mg 投与群	クロミプラミン 150 mg 投与群	合計
症例数	126	130	129	131	132	648
平均値 (日)	45.54	44.18	47.62	47.53	42.56	45.48
中央値 (日)	55.00	55.00	56.00	56.00	55.00	56.00
標準偏差	16.85	17.10	16.11	15.98	19.82	17.30
最小値	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00
最大値	67.00	59.00	65.00	66.00	67.00	67.00

表 2.7.6.7.14-7 第 3 期治験薬投与日数

	プラセボ 投与群	DLX 5 mg 投与群	DLX 10 mg 投与群	DLX 20 mg 投与群	クロミプラミン 150 mg 投与群	合計
症例数	58	55	69	56	63	301
平均値 (日)	193.07	183.49	197.32	197.86	205.40	195.76
中央値 (日)	199.50	153.00	219.00	197.00	224.00	204.00
標準偏差	124.88	122.95	115.18	115.60	116.99	118.40
最小値	6.00	7.00	11.00	7.00	20.00	6.00
最大値	395.00	340.00	367.00	371.00	384.00	395.00

(B) 有害事象

第 2 期において治験薬の割り付けが行われた 648 例のうち，462 例 (71.3%) の症例で有害事象が発現した.

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で頭痛 (15.1%, 19/126 例) 及び口内乾燥 (11.1%, 14/126 例)，デュロキセチン 5 mg 投与群で頭痛 (16.2%, 21/130 例)，口内乾燥 (14.6%, 19/130 例)，悪心 (13.1%, 17/130 例) 及び動悸 (10.0%, 13/130 例)，デュロキセチン 10 mg 投与群で悪心 (18.6%, 24/129 例)，頭痛 (15.5%, 20/129 例) 及び口内乾燥 (13.2%, 17/129 例)，デュロキセチン 20 mg 投与群で悪心 (18.3%, 24/131 例)，口内

乾燥 (13.7%，18/131 例) 及び頭痛 (13.7%，18/131 例)，クロミプラミン 150 mg 投与群で口内乾燥 (47.0%，62/132 例)，振戦 (28.0%，37/132 例)，便秘 (27.3%，36/132 例)，悪心 (24.2%，32/132 例)，発汗 (24.2%，32/132 例)，浮動性めまい (23.5%，31/132 例)，傾眠 (21.2%，28/132 例)，頭痛 (17.4%，23/132 例) 及び体位性低血圧 (12.9%，17/132 例) であった．

第 3 期に移行した 308 例のうち，168 例 (54.5%) の症例において有害事象が発現した．

各投与群で 10%以上の発現頻度でみられた有害事象は，プラセボ投与群で鼻炎 (10.2%, 6/59 例)，デュロキセチン 5 mg 投与群でインフルエンザ症候群 (10.5%，6/57 例)，デュロキセチン 20 mg 投与群で感染 (12.3%，7/57 例) であった．なお，デュロキセチン 10 mg 投与群とクロミプラミン 150 mg 投与群では 10%以上の発現頻度でみられた有害事象はなかった．

(C) 死亡例

本試験において死亡例はみられなかった．

(D) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 49 例に 70 件みられた．その概略を表 2.7.6.7.14-8 に示す．なお，発現数について治験薬投与群間で有意な差はみられなかった．

表 2.7.6.7.14-8 重篤有害事象 (その他)

症例番号	治験薬投与群	SAE が発現した Visit	事象名
308-3321	割り付け前	2	うつ病
100-1002	プラセボ	3, 4	尿路感染
133-1162	プラセボ	5	外科手術手技
		4, 5	癌
205-2085	プラセボ	17	外科手術手技
208-2163	プラセボ	15	外科手術手技
		23	うつ病
243-2435	プラセボ	14-23	事故による外傷
300-3022	プラセボ	9, 10	偶発的過量投与
308-3327	プラセボ	16, 17	予定外妊娠
912-9231	プラセボ	11, 12, 13	うつ病
913-9251	プラセボ	10, 11, 12	外科手術手技
132-1146	DLX 5 mg	17	自殺企図
205-2108	DLX 5 mg	22, 23	予定外妊娠
208-2151	DLX 5 mg	16	無力症
303-3137	DLX 5 mg	5-7	予期外妊娠
		7	腟出血, 外科手術手技, 悪寒, 背部痛, 妊娠時障害
404-4046	DLX 5 mg	4	自殺企図
720-7214	DLX 5 mg	10, 11	外科手術手技
913-9275	DLX 5 mg	15, 16, 17	外科手術手技
915-9350	DLX 5 mg	4	企図的過量投与
133-1163	DLX 10 mg	15	外科手術手技
133-1171	DLX 10 mg	15	うつ病
201-2023	DLX 10 mg	13	うつ病
203-2051	DLX 10 mg	18	うつ病
204-2068	DLX 10 mg	10	うつ病

表 2.7.6.7.14-8　重篤有害事象 (その他) (続き)

症例番号	治験薬投与群	SAE が発現した Visit	事象名
205-2106	DLX 10 mg	5, 6, 7	不安
208-2154	DLX 10 mg	14	自殺企図
244-2476	DLX 10 mg	10-14	うつ病
301-3068	DLX 10 mg	16	偶発的過量投与
301-3072	DLX 10 mg	12	直腸障害
304-3171	DLX 10 mg	17	外科手術手技, 腹痛
306-3244	DLX 10 mg	8, 9, 11	偶発的過量投与
723-7261	DLX 10 mg	6-15	喀血
		16	外科手術手技
913-9241	DLX 10 mg	21	外科手術手技
131-1130	DLX 20 mg	8-11	不安, 激越
131-1133	DLX 20 mg	15	腹痛, 下痢, 悪心, 血清 GOT 増加, 血清 GPT 増加
133-1161	DLX 20 mg	15	外科手術手技，胆石症
134-1186	DLX 20 mg	12	自殺企図
205-2077	DLX 20 mg	11	うつ病
205-2091	DLX 20 mg	7	うつ病
205-2098	DLX 20 mg	8, 9, 10	人格障害，うつ病
205-2103	DLX 20 mg	8, 9	外科手術手技
300-3018	DLX 20 mg	22	外科手術手技
602-6204	DLX 20 mg	22	尿路感染, 血尿
723-7262	DLX 20 mg	8, 9	企図的過量投与, 不安
750-7509	DLX 20 mg	5-6, 8-12	うつ病
915-9352	DLX 20 mg	15	事故による外傷
301-3071	クロミプラミン	11	偶発的過量投与
303-3124	クロミプラミン	7	胆嚢炎, 胆管炎, 不整脈, ショック
803-8100	クロミプラミン	10	過量投与
913-9256	クロミプラミン	16, 17	高血圧

(E)　試験中止の原因となった有害事象

第 2 期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 65 例 (10.1%) であった. 各治験薬投与群における有害事象による中止率は, プラセボ投与群で 6.5% (8/124 例)，デュロキセチン 5 mg 投与群で 8.5% (11/130 例)，デュロキセチン 10 mg 投与群で 5.4% (7/129 例)，デュロキセチン 20 mg 投与群で 8.4% (11/131 例)，クロミプラミン 150 mg 投与群で 21.4% (28/131 例)であり，クロミプラミン 150 mg 投与群が最も高かった.

第 3 期及び第 4 期において有害事象により治験薬の投与を中止し，本試験を中止した症例は 23 例 (7.5%) であった．各治験薬投与群における有害事象による中止率は，プラセボ投与群で 5.1% (3/59 例)，デュロキセチン 5 mg 投与群で 5.3% (3/57 例)，デュロキセチン 10 mg 投与群で 4.2% (3/71 例), デュロキセチン 20 mg 投与群で 8.8% (5/57 例), クロミプラミン 150 mg 投与群で 14.1% (9/64 例)であり, 第 2 期同様, クロミプラミン 150 mg 投与群が最も高かった.

(F)　臨床検査・生理学的検査・バイタルサイン・心電図検査

第 2 期において, プラセボ投与群と比較して臨床検査値への影響 (最終値 - ベースライン) を与えたのは，ほとんどクロミプラミン 150 mg 投与群であった．デュロキセチン投与群にお

いても臨床検査値への影響が多少認められたものの，その大半に用量相関性は認められなかった．第 3 期において認められた臨床検査値の平均変化量及び極値について，臨床的に問題があると判断されたものはなかった．

第 2 期において，体重の平均変化量について投与群間に統計学的有意差はなかった．座位及び立位の心拍数の平均変化量について投与群間で統計学的有意差が認められた．クロミプラミン 150 mg 投与群では立位及び座位心拍数の平均値の増加が，その他の投与群では平均値の低下が認められた．立位及び座位の拡張期/収縮期血圧の平均変化量についてはプラセボ投与群との間に統計学的有意差を認めた投与群はなかった．なお，第 3 期及び第 4 期においては，全投与群で臨床的に重要な体重，心拍数及び血圧の変化はなかった．

第 2 期及び第 3 期において，デュロキセチンの各投与群の投与中の心電図異常の発現率は，プラセボ投与群よりも低かった．これらの所見は臨床的に重要でないと判断された．

2.7.6.7.14.3 結論

本試験の結果，大うつ病の急性期治療期に際して，デュロキセチンは 1 日 1 回投与で 1 日量 20 mg までの安全性が確認された．しかし，デュロキセチン 10 mg 投与群とクロミプラミン 150 mg 投与群はプラセボ投与群に対して有意に優れていたが，デュロキセチン 5 mg 投与群及び 20 mg 投与群はプラセボに対して優越性を示すことが出来ず，用量反応性を確認することは出来なかった．