

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

— 線維筋痛症に伴う疼痛 —

第 1 部

(8) 添付文書(案)の設定根拠

添付文書(案)は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。(新薬承認情報提供時に追記)

塩野義製薬株式会社

目次

目次.....	2
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠.....	3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠.....	5
1.8.2.1 通常用量.....	5
1.8.2.2 初期用量及び漸増方法.....	11
1.8.2.3 投与時期.....	12
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠.....	13

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

線維筋痛症は、原因不明の全身の疼痛とともに、不眠やうつ病などの精神神経症状、口腔内乾燥感やドライアイなどのシェーグレン症候群様症状の他、過敏性大腸炎や膀胱炎など、多様な症状を呈する難治性疾患である。本疾患は、過去に非関節性リウマチ、心因性リウマチ、結合組織炎など各種病名で呼ばれていたが、1990年に米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) が疾患の定義及び分類基準を提案し、線維筋痛症の病名が国際的に用いられるようになった。この分類基準 (ACR1990 分類基準) は、「3ヶ月以上続く上半身、下半身、体軸部を含めた広範囲の疼痛」と「18ヶ所の圧痛点のうち、11ヶ所以上に圧痛を認めること」の2項目から構成され、国内外で診断に用いられている (表 1.8.1-1)。

表 1.8.1-1 線維筋痛症分類基準 (米国リウマチ学会, 1990 年)

下記の基準をともに満たす患者を線維筋痛症と診断する。

- 1) 3ヶ月以上持続する広範囲*に及ぶ疼痛を認める。
* 右・左半身、上・下半身、体軸部 (頸椎、前胸部、胸椎、腰椎)
- 2) 触診 (4 kg/cm² の圧力で施行) により、18ヶ所の圧痛点*のうち11ヶ所以上において疼痛を認める。
* ①両側後頭部、②両側頸椎下方部、③両側僧帽筋上縁部、④両側棘上筋、⑤両側第2肋骨、⑥両側外側上顆、⑦両側臀部、⑧両側大転子部、⑨両側膝関節部

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、主要解析である簡易疼痛調査一覧 (Brief Pain Inventory: BPI) 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 [Mixed-effects Model Repeated Measures approach (MMRM 解析), 調整平均値 ± 標準誤差] は、デュロキセチン群で -1.90 ± 0.23 、プラセボ群で -1.58 ± 0.23 であり、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して改善したが、群間に有意差は認められなかった。しかし、副次解析では、Last Observation Carried Forward (LOCF) により欠測値を補完した最終変化量 (共分散分析) において、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p = 0.0408$)。時点別の MMRM 解析では、投与後 14 週以外の全ての評価時点 (2 週, 4 週, 6 週, 10 週) で、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (図 1.8.1-1 参照)。また、臨床的に意義のある改善指標と考えられる BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率及び 50%改善率では、いずれもデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p = 0.0130$, $p = 0.0318$)。その他、副次評価項目のうち疼痛に関する評価項目では、BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み), 24 時間最悪疼痛重症度スコア週平均値, FIQ (痛み) スコア, SF-36 (体の痛み) の 6 項目で、投与後 14 週にデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた ($p = 0.0126$, $p = 0.0092$, $p = 0.0083$, $p = 0.0232$, $p = 0.0148$, $p = 0.0002$)。

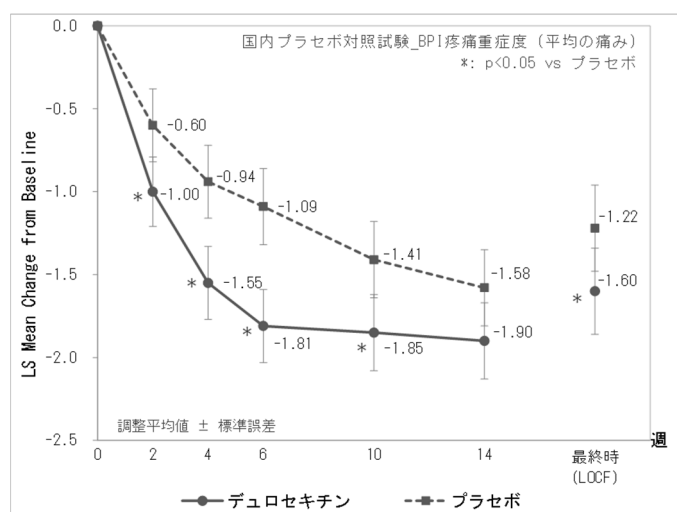
継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が、投与後 2 週から 50 週までの全ての評価時点で、ベースラインと比較して有意に改善した。

海外プラセボ対照試験では、4 試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF) のうち 2 試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ) でデュロキセチン 60 mg 群 (1 日 1 回投与) の有効性が評価

された。これらの2試験において、デュロキセチン群は、主要解析の共分散分析によるBPI疼痛重症度(平均の痛み)の最終変化量(LOCF)で、プラセボ群に対する有意な改善を示した(HMCA: $p=0.001$, HMCJ: $p=0.022$)。現在では、米国を始めとする諸外国(計37ヶ国, 2015年1月現在)で、デュロキセチンは線維筋痛症に対する適応(用法・用量: 1日1回60mg)を取得し、標準療法に位置付けられている。

以上のとおり、国内外の臨床試験から、デュロキセチンは線維筋痛症に伴う疼痛を改善し、長期投与における鎮痛効果の持続も確認された。したがって、効能・効果を線維筋痛症に伴う疼痛とすることが妥当と判断した。

図 1.8.1-1 BPI疼痛重症度(平均の痛み)の変化量の推移(国内プラセボ対照試験)



M5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1, M5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.3 より引用。

[投与後2週, 4週, 6週, 10週, 14週] MMRM 解析。

固定効果: 投与群, 評価時点, 投与群と評価時点の交互作用。

共変量: ベースラインのBPI疼痛重症度(平均の痛み), 及び大うつ病性障害合併の有無。

誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)。

[最終時 (LOCF)] 共分散分析。

固定効果: 投与群。

共変量: ベースラインのBPI疼痛重症度(平均の痛み), 及び大うつ病性障害合併の有無。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

「線維筋痛症に伴う疼痛」を効能・効果としたデュロキセチンの用法・用量(案)を以下に示した。

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。

1.8.2.1 通常用量

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、デュロキセチン又はプラセボを15週間(治療期14週間、漸減期1週間)投与し、デュロキセチン60 mgの線維筋痛症に対する有効性及び安全性を評価した。主要評価項目の主要解析であるBPI疼痛重症度(平均の痛み)の最終変化量(MMRM解析、調整平均値±標準誤差)は、デュロキセチン群で -1.90 ± 0.23 、プラセボ群で -1.58 ± 0.23 であり、群間に有意差は認められなかった。しかし、最終評価時(14週)を除く全ての評価時点(2週、4週、6週、10週)で、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した(表1.8.2-1参照)。また、副次解析のLOCFにより欠測値を補完した最終変化量(共分散分析)は、デュロキセチン群で -1.60 ± 0.26 、プラセボ群で -1.22 ± 0.26 であり、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した(表1.8.2-2参照)。さらに、BPI疼痛重症度(平均の痛み)の30%改善率、50%改善率は、いずれもデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、副次評価項目では、PGI改善度、CGI改善度、FIQ、BPI機能障害の程度、SF-36などの複数の項目で、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した。

表 1.8.2-1 BPI疼痛重症度(平均の痛み)の変化量：MMRM解析(国内プラセボ対照試験)

評価時点	投与群	観測値		変化量		プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p値	
ベースライン	プラセボ	195	6.13 (1.35)				
	デュロキセチン	191	6.05 (1.29)				
2週	プラセボ	185	5.30 (1.82)	-0.60 (0.22)			
	デュロキセチン	180	4.85 (1.75)	-1.00 (0.21)	-0.40 [-0.71, -0.09]	0.0113	
4週	プラセボ	174	4.95 (1.80)	-0.94 (0.22)			
	デュロキセチン	173	4.25 (1.79)	-1.55 (0.22)	-0.61 [-0.94, -0.27]	0.0005	
6週	プラセボ	161	4.78 (1.76)	-1.09 (0.23)			
	デュロキセチン	169	3.98 (1.88)	-1.81 (0.22)	-0.72 [-1.07, -0.37]	<0.0001	
10週	プラセボ	151	4.46 (1.90)	-1.41 (0.23)			
	デュロキセチン	167	3.95 (2.00)	-1.85 (0.23)	-0.44 [-0.82, -0.06]	0.0226	
14週	プラセボ	147	4.33 (1.97)	-1.58 (0.23)			
	デュロキセチン	163	3.88 (1.84)	-1.90 (0.23)	-0.32 [-0.70, 0.06]	0.0988	

M5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1 より引用。

MMRM解析。

固定効果: 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用。

共変量: ベースラインのBPI疼痛重症度(平均の痛み)、及び大うつ病性障害合併の有無。

誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured)。

表 1.8.2-2 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析, LOCF)(国内プラセボ対照試験)

投与群	ベースライン		最終評価時 (14 週)		変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	195	6.13 (1.35)	195	4.55 (2.02)	-1.22 (0.26)		
デュロキシセチン	191	6.05 (1.29)	191	4.13 (1.94)	-1.60 (0.26)	-0.38 [-0.74, -0.02]	0.0408

M5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.3 より引用.

共分散分析.

固定効果: 投与群.

共変量: ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み), 及び大うつ病性障害合併の有無.

安全性では, 有害事象発現率は, デュロキシセチン群で 76.3% (148/194 例), プラセボ群で 62.8% (123/196 例) であり, デュロキシセチン群で発現率 5%以上の主な有害事象は, 傾眠, 悪心, 便秘, 鼻咽頭炎, 口渇, 食欲減退, 浮動性めまいであった. 有害事象の多くは, 程度が軽度で, 転帰は回復又は軽快であり, 安全性に特筆すべき問題は認められなかった (表 1.8.2-3 参照).

表 1.8.2-3 有害事象 (発現率 2%以上) の一覧 (国内プラセボ対照試験)

器官別大分類 基本語	プラセボ	デュロキシセチン
評価例数	196	194
発現例数	123	148
発現率 (%)	62.8	76.3
心臓障害	2 (1.0)	6 (3.1)
動悸	1 (0.5)	5 (2.6)
耳及び迷路障害	1 (0.5)	5 (2.6)
回転性めまい	0	4 (2.1)
胃腸障害	42 (21.4)	83 (42.8)
悪心	9 (4.6)	42 (21.6)
便秘	8 (4.1)	29 (14.9)
下痢	7 (3.6)	8 (4.1)
嘔吐	4 (2.0)	7 (3.6)
上腹部痛	4 (2.0)	6 (3.1)
腹部不快感	5 (2.6)	5 (2.6)
腹部膨満	1 (0.5)	4 (2.1)
口内炎	3 (1.5)	4 (2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	14 (7.1)	32 (16.5)
口渇	7 (3.6)	14 (7.2)
倦怠感	6 (3.1)	9 (4.6)
無力症	0	4 (2.1)
肝胆道系障害	4 (2.0)	6 (3.1)
肝機能異常	4 (2.0)	5 (2.6)
感染症及び寄生虫症	43 (21.9)	43 (22.2)
鼻咽頭炎	29 (14.8)	26 (13.4)
臨床検査	20 (10.2)	23 (11.9)
血中ビリルビン増加	4 (2.0)	5 (2.6)
γ-GTP 増加	4 (2.0)	4 (2.1)
代謝及び栄養障害	3 (1.5)	13 (6.7)
食欲減退	1 (0.5)	13 (6.7)
筋骨格系及び結合組織障害	7 (3.6)	14 (7.2)
背部痛	4 (2.0)	2 (1.0)
神経系障害	33 (16.8)	71 (36.6)
傾眠	21 (10.7)	51 (26.3)

器官別大分類 基本語	プラセボ	デュロキシセチン
評価例数	196	194
発現例数	123	148
発現率 (%)	62.8	76.3
浮動性めまい	2 (1.0)	11 (5.7)
頭痛	6 (3.1)	9 (4.6)
精神障害	9 (4.6)	5 (2.6)
不眠症	5 (2.6)	2 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害	23 (11.7)	16 (8.2)
そう痒症	2 (1.0)	5 (2.6)
発疹	2 (1.0)	4 (2.1)
湿疹	8 (4.1)	1 (0.5)
蕁麻疹	4 (2.0)	0

M5.3.5.1-01 表 12-4 より引用.

例数 (%).

国内プラセボ対照試験に続く、国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、デュロキシセチンを 52 週間 (治療期 50 週間, 漸減期 2 週間) 投与し、デュロキシセチン長期投与時の安全性及び有効性を評価した. BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、継続長期試験開始時と比較して、投与後 2 週以降の全ての評価時点で有意に改善した (表 1.8.2-4 参照).

安全性では、有害事象発現率は 92.6% (138/149 例) であり、発現率が 5%以上の主な有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、便秘、悪心、体重増加、口渇、背部痛、回転性めまい、季節性アレルギー、不眠症、浮動性めまい、上腹部痛、倦怠感、頭痛であり、有害事象の多くは、程度が軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であった. また、長期投与による有害事象の発現率増加や新たな有害事象の発現はなく、長期投与時の安全性に特筆すべき問題は認められなかった (表 1.8.2-5 参照).

表 1.8.2-4 各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (国内継続長期試験)

評価時点	観測値		変化量	
	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準誤差)	95%信頼区間 ^a
ベースライン ^b	148	4.54 (1.99)		
2 週	148	3.87 (1.89)	-0.67 (1.27)	[-0.88, -0.46]
4 週	145	3.50 (2.04)	-1.01 (1.39)	[-1.23, -0.78]
8 週	148	3.50 (2.01)	-1.04 (1.56)	[-1.29, -0.79]
12 週	147	3.53 (2.20)	-1.00 (1.69)	[-1.28, -0.72]
16 週	146	3.45 (2.17)	-1.09 (1.77)	[-1.38, -0.80]
20 週	141	3.35 (2.02)	-1.20 (1.82)	[-1.50, -0.90]
24 週	140	3.39 (2.18)	-1.15 (1.60)	[-1.42, -0.88]
28 週	134	3.32 (2.10)	-1.19 (1.59)	[-1.46, -0.91]
32 週	130	3.22 (2.03)	-1.28 (1.51)	[-1.55, -1.02]
36 週	129	3.12 (2.03)	-1.36 (1.57)	[-1.64, -1.09]
40 週	125	3.21 (2.27)	-1.34 (1.76)	[-1.65, -1.02]
44 週	124	3.22 (2.22)	-1.32 (1.70)	[-1.63, -1.02]
48 週	124	3.20 (2.17)	-1.35 (1.66)	[-1.65, -1.06]
50 週	115	3.27 (2.34)	-1.31 (1.70)	[-1.63, -1.00]

M5.3.5.2-01 Table 14.2.1.1.1 より引用.

a t 検定に基づく 95%信頼区間.

b 継続長期試験開始時.

表 1.8.2-5 有害事象 (発現率 2%以上) の一覧 (国内継続長期試験)

器官別大分類 基本語	デュロキセチン
評価例数	149
発現例数	138
発現率 (%)	92.6
全体	138 (92.6)
心臓障害	6 (4.0)
動悸	4 (2.7)
耳及び迷路障害	13 (8.7)
回転性めまい	9 (6.0)
耳鳴	3 (2.0)
胃腸障害	75 (50.3)
便秘	27 (18.1)
悪心	22 (14.8)
上腹部痛	8 (5.4)
腹部不快感	5 (3.4)
齲歯	5 (3.4)
胃炎	4 (2.7)
口内炎	4 (2.7)
嘔吐	4 (2.7)
腹部膨満	3 (2.0)
下痢	3 (2.0)
胃食道逆流性疾患	3 (2.0)
過敏性腸症候群	3 (2.0)
歯周病	3 (2.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	35 (23.5)
口渇	11 (7.4)
倦怠感	8 (5.4)
薬剤離脱症候群	5 (3.4)
異常感	4 (2.7)
浮腫	3 (2.0)
免疫系障害	10 (6.7)
季節性アレルギー	9 (6.0)
感染症及び寄生虫症	86 (57.7)
鼻咽頭炎	58 (38.9)
膀胱炎	6 (4.0)
インフルエンザ	6 (4.0)
咽頭炎	5 (3.4)
口腔ヘルペス	5 (3.4)
気管支炎	4 (2.7)
爪囲炎	4 (2.7)
上気道感染	4 (2.7)
胃腸炎	3 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	3 (2.0)
鼻炎	3 (2.0)
傷害、中毒及び処置合併症	25 (16.8)
挫傷	6 (4.0)
靱帯捻挫	5 (3.4)
臨床検査	35 (23.5)
体重増加	14 (9.4)
γ-GTP 増加	7 (4.7)
血中トリグリセリド増加	4 (2.7)
血中ビリルビン増加	3 (2.0)
代謝及び栄養障害	8 (5.4)

器官別大分類 基本語	デュロキシセチン
食欲減退	3 (2.0)
筋骨格系及び結合組織障害	32 (21.5)
背部痛	10 (6.7)
関節痛	4 (2.7)
関節周囲炎	4 (2.7)
筋骨格硬直	3 (2.0)
神経系障害	55 (36.9)
傾眠	34 (22.8)
浮動性めまい	9 (6.0)
頭痛	8 (5.4)
精神障害	17 (11.4)
不眠症	9 (6.0)
悪夢	3 (2.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	19 (12.8)
喘息	5 (3.4)
アレルギー性鼻炎	5 (3.4)
口腔咽頭痛	4 (2.7)
皮膚及び皮下組織障害	30 (20.1)
汗疹	7 (4.7)
湿疹	5 (3.4)
蕁麻疹	4 (2.7)
皮下出血	3 (2.0)
そう痒症	3 (2.0)
血管障害	6 (4.0)
高血圧	6 (4.0)

M5.3.5.2-01 表 12-4 より引用。
例数 (%)。

海外プラセボ対照試験 4 試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF) では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (LOCF) において、プラセボ群に対する有意な改善は、全ての 60 mg QD 群で認められた (HMCA: $p < 0.001$, HMCJ: $p = 0.022$) (表 1.8.2-6 参照)。

安全性では、海外プラセボ対照試験 4 試験併合の有害事象発現率は、デュロキシセチン群で 88.8% (778/876 例)、プラセボ群で 79.4% (425/535 例) であった。デュロキシセチン群の発現率が 10%以上で、プラセボ群と比較して発現率が有意に高い有害事象は、悪心、頭痛、口内乾燥、不眠症、便秘、疲労、下痢、浮動性めまいであった (表 1.8.2-7 参照)。海外プラセボ対照試験でみられた有害事象は、国内プラセボ対照試験で発現した有害事象と類似しており、発現率でも大きな差は認められなかった。

なお、米国の承認申請は、海外プラセボ対照試験 4 試験と長期試験 1 試験 (Protocol No. HMEH) の臨床試験成績をもって行われ、その結果、線維筋痛症に対する適応 (用法・用量: 1 日 1 回 60 mg) を取得した。承認後は、製造販売後臨床試験 1 試験 (Protocol No. HMGG) を実施し、デュロキシセチンの低用量 (30 mg) での有効性を検討したが、プラセボとの間に有意差は認められなかった。

表 1.8.2-6 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量：共分散分析 (LOCF) (海外プラセボ対照試験)

Protocol No.	投与群	ベースライン		最終評価時 ^a	変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
HMBO	プラセボ	102	6.11 (1.72)	5.42 (2.29)	-0.67 (0.22)		
	60 mg BID	100	6.13 (1.79)	4.68 (2.57)	-1.43 (0.22)	-0.76 [-1.35, -0.17]	0.012
HMCA	プラセボ	118	6.47 (1.47)	5.22 (2.36)	-1.16 (0.21)		
	60 mg QD	116	6.38 (1.41)	3.97 (2.45)	-2.39 (0.22)	-1.23 [-1.82, -0.64]	<0.001
	60 mg BID	114	6.36 (1.60)	3.94 (2.29)	-2.40 (0.22)	-1.24 [-1.83, -0.65]	<0.001
HMCJ	プラセボ	139	6.57 (1.70)	5.19 (2.52)	-1.38 (0.20)		
	20/60 mg QD ^b	77	6.74 (1.62)	4.74 (2.37)	-1.92 (0.27)	-0.53 [-1.16, 0.10]	0.097
	60 mg QD	144	6.46 (1.41)	4.51 (2.28)	-2.00 (0.20)	-0.62 [-1.15, -0.09]	0.022
	120 mg QD	142	6.41 (1.59)	4.18 (2.44)	-2.31 (0.20)	-0.93 [-1.45, -0.40]	<0.001
HMEF	プラセボ	167	6.45 (1.47)	5.34 (2.43)	-1.13 (0.19)		
	60/120 mg QD ^c	158	6.59 (1.51)	4.94 (2.38)	-1.62 (0.20)	-0.49 [-0.99, 0.01]	0.053

M5.3.5.1-02 Table HMBO.14.3.19., M5.3.5.1-03 Table HMCA.11.7., M5.3.5.1-04 Table HMCJ.11.9.,
M5.3.5.1-05 Table MEF.11.5.より引用.

共分散分析.

a HMBO: 投与後 12 週, HMCA: 投与後 12 週, HMCJ: 投与後 15 週, HMEF: 投与後 27 週.

b 20 mg QD 投与.

c 投与後 13 週までは 60 mg QD 投与, その後の 27 週までは 60 mg QD 投与で効果が認められない場合, 盲検下で 60 mg BID まで増量投与.

表 1.8.2-7 デュロキシセチン群で発現率 5%以上, かつプラセボ群と比較して発現率が有意に高い有害事象の一覧 (海外プラセボ対照試験 4 試験併合)

	プラセボ	デュロキシセチン	p 値
評価例数	535	876	
発現例数	425	778	
発現率 (%)	79.4	88.8	<0.001
悪心	61 (11.4)	257 (29.3)	<0.001
頭痛	64 (12.0)	175 (20.0)	<0.001
口内乾燥	28 (5.2)	159 (18.2)	<0.001
不眠症	49 (9.2)	127 (14.5)	0.003
便秘	19 (3.6)	127 (14.5)	<0.001
疲労	38 (7.1)	118 (13.5)	<0.001
下痢	42 (7.9)	102 (11.6)	0.018
浮動性めまい	36 (6.7)	96 (11.0)	0.011
傾眠	15 (2.8)	84 (9.6)	<0.001
多汗症	6 (1.1)	60 (6.8)	<0.001
食欲減退	3 (0.6)	57 (6.5)	<0.001

M5.3.5.3 Table 2.7.4.9., Table APP.2.7.4.32 より引用.

例数 (%).

以上のとおり, 国内外の臨床試験から, デュロキシセチン 1 日 1 回 60 mg 投与によって線維筋痛症に伴う疼痛, 及び随伴症状の改善が認められ, 用法・用量範囲内の使用において, 安全性かつ忍容性に大きな問題は認められなかった. したがって, 日本人の線維筋痛症患者に対する通常用量は 60 mg が妥当と判断した.

1.8.2.2 初期用量及び漸増方法

うつ病・うつ状態の患者を対象とした優越性試験 (Protocol No. A2027) では、投与開始 1 週間未満の有害事象発現による中止例は、5 mg 群と比較して 40 mg 群及び 60 mg 群が多かった。これは、40 mg 群及び 60 mg 群の投与後 1 週間の用量である 40 mg が、初期用量としては高かったことが原因と推測した。

そこで、うつ病・うつ状態の患者を対象としたプラセボ対照試験 (Protocol No. A203C) では、初期用量を 20 mg に設定した結果、投与開始 1 週間の有害事象による中止率は、優越性試験 (Protocol No. A2027) と比較して低かった (表 1.8.2-8 参照)。このように、初期用量を 40 mg から 20 mg にすることで、投与開始 1 週間の忍容性が改善した。

表 1.8.2-8 投与開始 1 週間の有害事象による中止率 [うつ病・うつ状態の患者を対象とした優越性試験 (Protocol No. A2027) 及び比較試験 (Protocol No. A203C)]

	投与群	初期用量	例数 ^a	投与後 1 週間	
				有害事象中止例	有害事象発現例
優越性試験 (うつ病・うつ状態) (A2027)	40 mg	40 mg (1 週間)	152	10 (6.6%)	124 (81.6%)
	60 mg	40 mg (1 週間)	151	15 (9.9%)	127 (84.1%)
		計	303	25 (8.3%)	251 (82.8%)
プラセボ対照試験 (うつ病・うつ状態) (A203C)	40 mg	20 mg (1 週間)	91	1 (1.1%)	49 (53.8%)
	60 mg	20 mg (1 週間)	84	1 (1.2%)	35 (41.7%)
		計	175	2 (1.1%)	84 (48.0%)

a 処方した投与群に基づく例数。

[うつ病・うつ状態を効能・効果とした製造販売承認申請資料 2.7.3 表 2.7.3.4-2]

上記の結果を踏まえ、線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験でも、投与初期の有害事象発現を抑え、中止・脱落例を少なくするため、初期用量を 20 mg とした。その結果、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、投与開始 1 週間の有害事象による中止率は、デュロキシセチン群で 2.6% (5/194 例)、プラセボ群で 1.5% (3/196 例) であり、デュロキシセチン群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった (表 1.8.2-9 参照)。

表 1.8.2-9 投与開始 1 週間の有害事象発現による中止率 [線維筋痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331)]

投与群	初期用量	例数	投与開始 1 週間	
			有害事象中止例	有害事象発現例
プラセボ	プラセボ	196	3 (1.5%)	43 (21.9%)
デュロキシセチン	20 mg (1 週間)	194	5 (2.6%)	83 (42.8%)

J_SAR_FM_CTD_TAB2_7_3_4_3 より引用。

また、線維筋痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、初期用量 20 mg を 1 週間投与した後、1 週間ごとに 20 mg ずつ 60 mg まで漸増した。その結果、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、投与開始 2 週後にプラセボ群と比較して有意に改善し ($p=0.0113$)、投与後の速やかな鎮痛効果が認められた (表 1.8.2-1 参照)。

以上より、初期用量として 20 mg を 1 週間投与し、その後は 1 週間以上の間隔を空けて 20 mg

ずつ漸増することが妥当と判断した。

1.8.2.3 投与時期

線維筋痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験では、デュロキシセチンを1日1回朝食後に投与したところ、線維筋痛症に伴う疼痛、及び随伴症状の改善が確認された。

第1相臨床試験で、投与時間及び食事の影響を検討した結果、以下に示すとおり、投与時間が薬物動態や安全性に及ぼす影響は小さく、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の程度も小さいことが示唆された。しかし、他の投与条件下での臨床試験成績が得られていないことから、臨床試験での設定に基づき、用法として朝食後投与の規定を設けることが妥当と判断した。

[投与時間の影響]

外国人健康成人女性を対象とした第1相臨床試験 (Protocol No. SBAA) において、デュロキシセチン 40 mg を朝空腹時又は夜就寝時 (空腹) に単回投与したところ、夜就寝時 (空腹) 投与では朝空腹時投与と比較して、 T_{max} は延長し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は低下した。また、朝空腹時投与と夜就寝時 (空腹) 投与との間で有害事象発現例数及び発現件数に大きな違いはみられなかった。このことから、安全性に及ぼす投与時間の影響は小さいことが示唆された。

また、外国人健康成人男女を対象とした第1相臨床試験 (Protocol No. HMBN) において、デュロキシセチン 60 mg を1日2回食後に反復投与し、定常状態における薬物動態パラメータを朝投与時と夜投与時との間で比較した。その結果、デュロキシセチン及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は朝投与時と夜投与時との間で有意差が認められたが、 C_{max} の幾何平均の比 (夜投与時/朝投与時) 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 (夜投与時/朝投与時) の 90%信頼区間は 0.80~1.25 の範囲にそれぞれ入っていた。このことから、薬物動態に及ぼす投与時間の影響は大きなものではないと考えられた。

[食事の影響]

日本人健康成人男性を対象とした第1相臨床試験 (Protocol No. A2015) において、食事の影響を検討した結果、食後投与時の C_{max} は空腹投与時に比べて有意に高い値を示したが、 T_{max} 、 AUC_{0-48hr} 、 $t_{1/2}(\beta)$ 、及び累積尿中排泄量では、食後投与時と空腹投与時との間に有意差は認められなかった。

外国人健康成人女性を対象とした第1相臨床試験 (Protocol No. SBAA) において、食事の影響を検討した結果、食後投与時の T_{max} は空腹投与時に比べて有意に延長したが、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ では、食後投与時と空腹投与時との間に有意差は認められなかった。また、パイロット BE 試験 (錠剤 vs カプセル剤)(Protocol No. HMAO) では、朝食直前投与と朝空腹投与との間の薬物動態を比較した結果、朝食直前投与時の T_{max} は朝空腹投与時に比べて有意に延長した。一方、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ では、朝食直前投与時と朝空腹投与時との平均値の差が、朝空腹投与時の平均値の $\pm 20\%$ 以内であった。

これらのことから、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の程度は小さいことが示唆された。

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し設定した。

なお, 今回の申請は, 製造販売承認事項一部変更承認申請であるため, 現行の添付文書から追記, 改訂した箇所を下線で示し, その設定根拠を記載した。また, 変更がない箇所は, 設定根拠の欄に「該当なし」と記載した。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】	該当なし
<p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <p>3. <u>線維筋痛症の診断は, 米国リウマチ学会の分類 (診断) 基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し, 確定診断された場合にのみ投与すること。</u></p>	線維筋痛症の診断が適切に実施されるよう, 注意喚起した。
<p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p><u>うつ病・うつ状態, 糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合,</u> 本剤の投与量は必要最小限となるよう, 患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。</p>	投与量の調整は, うつ病・うつ状態及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合のみに該当することから, 追記した。
【使用上の注意】	
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	該当なし
2. 重要な基本的注意	該当なし
3. 相互作用	該当なし
<p>4. 副作用</p> <p><u>うつ病・うつ状態</u></p> <p>国内臨床試験において, 安全性評価対象例 735 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 663 例 (90.2%) に認められた。主なものは, 悪心 269 例 (36.6%), 傾眠 228 例 (31.0%), 口渇 168 例 (22.9%), 頭痛 154 例 (21.0%), 便秘 102 例 (13.9%), 下痢 87 例 (11.8%), めまい 80 例 (10.9%), トリグリセリド上昇 56 例 (7.6%), 腹部痛 52 例 (7.1%), ALT (GPT) 上昇 51 例 (6.9%), 不眠 50 例 (6.8%), 倦怠感 45 例 (6.1%), AST (GOT) 上昇 38 例 (5.2%), 食欲減退 38 例 (5.2%) であった。 <u>(承認時)</u></p> <p><u>糖尿病性神経障害に伴う疼痛</u></p> <p>国内臨床試験において, 安全性評価対象例 507 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 374 例 (73.8%) に認められた。主なものは, 傾眠 106 例 (20.9%), 悪心 85 例 (16.8%), 高血糖 50</p>	国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した。

使用上の注意 (案) の記載内容					設定根拠																
<p>例 (9.9%), 便秘 49 例 (9.7%), めまい 42 例 (8.3%), 倦怠感 34 例 (6.7%), 口渇 31 例 (6.1%), 頭痛 29 例 (5.7%), 下痢 24 例 (4.7%), ALT (GPT) 上昇 24 例 (4.7%), AST (GOT) 上昇 23 例 (4.5%), 嘔吐 21 例 (4.1%), γ-GTP 上昇 18 例 (3.6%), Al-P 上昇 17 例 (3.4%) であった. <u>(承認時)</u></p> <p><u>線維筋痛症に伴う疼痛</u></p> <p><u>国内臨床試験において, 安全性評価対象例 265 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 183 例 (69.1%) に認められた. 主なものは, 傾眠 69 例 (26.0%), 悪心 55 例 (20.8%), 便秘 42 例 (15.8%), 口渇 17 例 (6.4%), めまい 17 例 (6.4%), 倦怠感 15 例 (5.7%), 食欲減退 15 例 (5.7%), 体重増加 11 例 (4.2%), 頭痛 10 例 (3.8%), 不眠 10 例 (3.8%), 腹部痛 8 例 (3.0%), 下痢 8 例 (3.0%) であった. (承認時)</u></p>																					
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>3) 痙攣 (<u>0.13%</u>), 幻覚 (頻度不明^{*1}): 痙攣, 幻覚があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>4) 肝機能障害 (<u>0.1%未満</u>), 肝炎 (頻度不明^{*1}), 黄疸 (頻度不明^{*1}): AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, 総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害, 肝炎, 黄疸があらわれることがあるので, 適宜肝機能検査を行うとともに, 患者の症状を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと. [「禁忌」, 「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p>					既承認の国内臨床試験に, 線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験の成績も含めて, 副作用の発現頻度を再集計した.																
<p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p>					該当なし																
<p>(3) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて, 減量, 休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと.</p>					国内臨床試験で認められた副作用については報告件数, 因果関係等を評価した. 頻度については, 既承認の国内臨床試験に, 線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験の報告件数を加味し算出した.																
<table><tr><th>頻度 種類</th><th>5%以上</th><th>1~5% 未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{*1}</th></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td></td><td></td><td>発疹, そう痒, 蕁麻疹</td><td>接触性皮膚炎, 光線過敏反応, 血管浮腫, 皮膚血管炎</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>倦怠感</td><td>ほてり, 脱力感</td><td>発熱, 悪寒, 脱水</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠, 頭痛, めまい</td><td>不眠, 立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 浮遊</td><td>焦燥感, 気分高揚, 注意力障害, 錐体外路症状, 不安,</td><td>激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害,</td></tr></table>	頻度 種類	5%以上	1~5% 未満	1%未満		頻度不明 ^{*1}	過敏症 ^{注1}			発疹, そう痒, 蕁麻疹	接触性皮膚炎, 光線過敏反応, 血管浮腫, 皮膚血管炎	全身症状	倦怠感	ほてり, 脱力感	発熱, 悪寒, 脱水		精神神経系	傾眠, 頭痛, めまい	不眠, 立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 浮遊	焦燥感, 気分高揚, 注意力障害, 錐体外路症状, 不安,	激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害,
頻度 種類	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{*1}																	
過敏症 ^{注1}			発疹, そう痒, 蕁麻疹	接触性皮膚炎, 光線過敏反応, 血管浮腫, 皮膚血管炎																	
全身症状	倦怠感	ほてり, 脱力感	発熱, 悪寒, 脱水																		
精神神経系	傾眠, 頭痛, めまい	不眠, 立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 浮遊	焦燥感, 気分高揚, 注意力障害, 錐体外路症状, 不安,	激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害,																	

使用上の注意 (案) の記載内容					設定根拠
		感, 味覚異常	異常夢 (悪夢を含む), 頭がぼーっとする, 性欲減退, 躁病反応, 錯感覚, 無感情	歯軋り, 失見当識, 攻撃性, 怒り, 歩行障害, 開口障害, 下肢静止不能症候群	
消化器	悪心, <u>食欲減退</u> , 口渇, 便秘, 下痢	腹部痛, 嘔吐, 腹部膨満感, <u>腹部不快感</u> , <u>消化不良</u> , 胃炎	口内炎, 歯痛, 胃腸炎, 咽頭不快感	咽頭炎, 咽喉緊張, 口臭, 嚥下障害	
感覚器		耳鳴	視調節障害, 眼乾燥, 霧視	耳痛, 散瞳, 緑内障	
循環器		動悸, 頻脈, 血圧上昇, 起立性低血圧	上室性不整脈, 失神		
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, γ -GTP 上昇, 総ビリルビン上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇			
血液		赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少	鼻出血	異常出血 (斑状出血, 胃腸出血等), 白血球減少	
筋・骨格系		背部痛, 肩こり	関節痛, 筋痛	筋緊張, 筋痙攣	
泌尿器・生殖器		排尿困難, 性機能異常 (月経異常, 射精障害, 勃起障害等), 頻尿, 尿中アルブミン/クレアチニン比上昇	排尿障害, 血中クレアチニン上昇, <u>BUN 上昇</u>	尿流量減少, 多尿, 閉経期症状, 精巣痛	
代謝・内分泌		<u>高血糖</u> , <u>トリグリセリド 上昇</u> , 総コレステロール 上昇, 尿中蛋白陽性	血中カリウム減少	甲状腺機能低下, 低ナトリウム血症, 乳汁漏出症, 高プロラクチン血症, 血中カリウム上昇	
その他		発汗, 体重減少, 体重増加, CK (CPK) 上昇	浮腫, 冷感, 熱感, 呼吸苦, 胸痛, 冷汗, 咳嗽		
注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること. ※1: 自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明					
5. 高齢者への投与					該当なし

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	該当なし
7. 小児等への投与	該当なし
8. 過量投与	該当なし
9. 適用上の注意	該当なし
10. その他の注意	該当なし