

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

— 線維筋痛症に伴う疼痛 —

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表	5
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 線維筋痛症	6
2.5.1.2 線維筋痛症に対する治療	8
2.5.1.3 社会的背景	9
2.5.1.4 薬理学的分類及び作用機序	9
2.5.1.5 臨床開発計画	10
2.5.1.5.1 国内における開発の経緯	10
2.5.1.5.2 海外における開発の経緯	11
2.5.1.6 国内及び海外試験データの取り扱い	12
2.5.1.7 本剤の臨床的な位置付け	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.4 有効性の概括評価	16
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略	16
2.5.4.2 試験デザイン	17
2.5.4.3 対象集団	17
2.5.4.4 有効性評価項目	18
2.5.4.5 統計手法	19
2.5.4.6 有効性成績	19
2.5.4.6.1 国内プラセボ対照試験 (評価試験)	19
2.5.4.6.2 国内継続長期試験 (評価試験)	28
2.5.4.6.3 海外臨床試験 (参考試験)	28
2.5.4.7 部分集団解析の概要	30
2.5.4.8 鎮痛効果に対する抗うつ作用の影響	31
2.5.4.9 有効性評価のまとめ	33
2.5.5 安全性の概括評価	34
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略	34
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約	34
2.5.5.3 有害事象	35
2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象	35
2.5.5.3.1.1 国内プラセボ対照試験 (評価試験)	35
2.5.5.3.1.2 国内継続長期試験 (評価試験)	37
2.5.5.3.1.3 国内プラセボ対照試験, 継続長期試験併合	39
2.5.5.3.1.4 線維筋痛症と他の適応疾患で発現した有害事象の比較	40
2.5.5.3.2 重篤な有害事象	40

2.5.5.3.2.1	死亡	40
2.5.5.3.2.2	その他の重篤な有害事象	40
2.5.5.3.2.3	その他の重要な有害事象	41
2.5.5.3.3	特記すべき有害事象	41
2.5.5.3.3.1	痙攣	41
2.5.5.3.3.2	肝機能障害, 肝炎, 及び黄疸	42
2.5.5.3.3.3	幻覚, セロトニン症候群, SIADH, Stevens-Johnson 症候群, アナフィラキシー 反応, 高血圧クリーゼ, 及び尿閉	42
2.5.5.4	有害事象の予防, 軽減, 管理方法	42
2.5.5.4.1	特定の集団	43
2.5.5.4.1.1	デュロキセチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者	43
2.5.5.4.1.2	モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中の患者	43
2.5.5.4.1.3	肝障害のある患者	43
2.5.5.4.1.4	腎障害のある患者	43
2.5.5.4.1.5	緑内障又は眼内圧亢進のある患者	43
2.5.5.4.1.6	前立腺肥大症など排尿困難のある患者	44
2.5.5.4.1.7	高血圧又は心疾患のある患者	44
2.5.5.4.1.8	過度のアルコール摂取者	44
2.5.5.4.1.9	自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者, 自殺念慮のある患者	44
2.5.5.4.1.10	躁うつ病患者	44
2.5.5.4.1.11	脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者	45
2.5.5.4.1.12	衝動性が高い併存障害を有する患者	45
2.5.5.4.1.13	てんかんなどの痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者	45
2.5.5.4.1.14	出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者	45
2.5.5.4.1.15	高齢者	45
2.5.5.4.1.16	小児など	46
2.5.5.4.1.17	妊婦, 産婦, 授乳婦	46
2.5.5.4.1.18	過量投与の患者	46
2.5.5.4.2	特定の有害事象	47
2.5.5.4.2.1	離脱症状	47
2.5.5.4.2.2	精神機能の障害	47
2.5.5.5	市販後データ	47
2.5.5.5.1	国内市販後データ	47
2.5.5.5.2	海外での市販後使用状況	48
2.5.5.6	安全性評価のまとめ	48
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	49
2.5.6.1	ベネフィット	49
2.5.6.1.1	線維筋痛症に対する鎮痛効果	49

2.5.6.1.2	線維筋痛症の随伴症状に対する効果	51
2.5.6.1.3	1日1回投与による効果発現	54
2.5.6.1.4	長期投与時の安全性及び有効性	54
2.5.6.2	リスク	55
2.5.6.2.1	全般的な安全性	55
2.5.6.2.2	痙攣, 肝機能障害, 肝炎, 黄疸, 幻覚, セロトニン症候群, SIADH, Stevens-Johnson 症候群, アナフィラキシー反応, 高血圧クリーゼ, 及び尿閉	56
2.5.6.2.3	離脱症状	56
2.5.6.2.4	精神機能の障害	56
2.5.6.3	申請する用法・用量	57
2.5.6.3.1	通常用量の設定根拠	57
2.5.6.3.2	初期用量及び漸増方法の設定根拠	58
2.5.6.3.3	投与時期の設定根拠	58
2.5.6.4	結論	58
2.5.7	参考文献	60
2.5.7.1	製品開発の根拠	60
2.5.7.2	生物薬剤学に関する概括評価	61
2.5.7.3	臨床薬理に関する概括評価	61
2.5.7.4	有効性の概括評価	61
2.5.7.5	安全性の概括評価	61
2.5.7.6	ベネフィットとリスクに関する結論	61

略号一覧表

5-HT	セロトニン
ACR	米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology)
ADL	患者の日常生活動作 (Activities of Daily Living)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BDI-II	Beck 抑うつ調査-II (Beck Depression Inventory-II)
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
BPI	簡易疼痛調査一覧 (Brief Pain Inventory)
CGI 改善度	医師による改善に関する包括印象度 (Clinical Global Impression of Improvement)
C _{max}	最高血漿中濃度
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
EULAR	欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism)
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
FIQ	線維筋痛症質問票 (Fibromyalgia Impact Questionnaire)
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO	モノアミン酸化酵素
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures approach
NA	ノルアドレナリン
NRS	Numeric Rating Scale
PGI 改善度	患者による改善に関する包括印象度 (Patient Global Impressions of Improvement)
PS	Performance Status
PT	基本語 (Preferred Term)
QOL	生活の質 (Quality of Life)
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SIADH	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SNRI	セロトニン・ノルアドレナリン再吸収阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor)
SOC	器官別大分類 (System Organ Class)
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
SS	臨床症候重症度 (Symptom Severity)
WOCF	Worst Observation Carried Forward
WPI	広範囲疼痛指数 (Widespread Pain Index)
最悪疼痛スコア	24 時間最悪疼痛重症度スコア週平均値
平均疼痛スコア	24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

デュロキセチン塩酸塩（以下、デュロキセチン）は、Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) に分類される化合物である。本剤は、下行性疼痛抑制経路の神経伝達物質であるセロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NA) の再取り込みを阻害することで、脊髄及び脊髄上位の伝達経路において、シナプス間隙の 5-HT 及び NA 濃度をともに増加させ、下行性疼痛抑制系を活性化し、鎮痛効果をもたらすと考えられている。

海外では既に線維筋痛症の患者を対象に臨床試験が実施され、デュロキセチンはプラセボと比較して有意な鎮痛効果を示し、安全性についても特に問題がないことが確認されている。その結果、米国を始めとする 35 ヶ国 (2014 年 4 月現在) で線維筋痛症に対する適応を取得している。一方、国内では、「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、デュロキセチンは線維筋痛症に対して医療上の必要性が高い薬剤と判断され、厚生労働省から開発が要請された。

以下に示す開発根拠の下、デュロキセチンの線維筋痛症に対する国内での開発を実施した。

2.5.1.1 線維筋痛症

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 [1, 2]。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 [3]。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 2.5.1-1) [1, 4]。また、2010 年には、ACR から予備診断基準 (ACR2010 予備診断基準) が提案されている。この ACR2010 予備診断基準では、患者が自己評価した疼痛を有する体の範囲 (Widespread Pain Index: WPI) と線維筋痛症に随伴する症状 (Symptom Severity: SS) を指数化し、線維筋痛症の診断に随伴症状が加味されている (表 2.5.1-2) [1, 5]。

表 2.5.1-1 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

表 2.5.1-2 線維筋痛症予備診断基準 (米国リウマチ学会, 2010 年)

下記の基準をいずれも満たす患者を線維筋痛症と診断する。

- 1) 広範囲疼痛指数 (Widespread Pain Index: WPI) が 7 以上かつ症候重症度 (Symptom Severity: SS) が 5 以上. 又は WPI が 3 以上 6 以下かつ SS が 9 以上.
- 2) 症状が少なくとも 3 ヶ月, 同程度で存在する.
- 3) 他の疼痛を示す疾患ではない.

WPI: 以下 19 ヶ所のからだの部位のうち, 過去 1 週間で痛みを感じた部位数 (スコア: 0~19).

右顎, 左顎, 右肩, 左肩, 右上腕, 左上腕, 右前腕, 左前腕, 胸部, 腹部, 右大腿, 左大腿, 右下腿, 左下腿, 頸部, 上背部, 下背部, 右臀部, 左臀部.

SS: 以下 2 種類のスコアの合計 (スコア: 0~12).

- a) 「疲労感」, 「起床時不快感」, 及び「認知症状」について, 過去 1 週間の重症度を下記の基準に従って評価し, それぞれスコア化する.

0=問題なし, 1=軽度, 2=中等度, 3=重度.

- b) 下記の一般的な身体症候の中から該当する症候を数える. その症候数を下記の基準に従って評価し, スコア化する.

0 = なし, 1 = 少数, 2 = 中等度, 3 = 多数.

筋肉痛, 過敏性腸症候群, 疲労感・疲れ, 思考・記憶障害, 筋力低下, 頭痛, 腹痛・腹部痙攣, しびれ・刺痛, めまい, 睡眠障害, うつ, 便秘, 上部腹痛, 嘔気, 神経質, 胸痛, 視力障害, 発熱, 下痢, ドライマウス, かゆみ, 喘鳴, レイノー症状, 蕁麻疹, 耳鳴り, 嘔吐, 胸やけ, 口腔内潰瘍, 味覚障害, 痙攣, ドライアイ, 息切れ, 食欲低下, 発疹, 光線過敏, 難聴, あざが出来やすい, 抜け毛, 頻尿, 排尿痛, 膀胱痙攣.

線維筋痛症は, 体の広範な部位の筋骨格系の慢性疼痛と多様な随伴症状を呈する疾患であるが, 疼痛については体軸部に集中する傾向があり, びまん性の強いこわばりをしばしば伴う. また, 日差・日内変動があり, 外傷や手術といった外的要因や離婚, 死別, 経済的困窮などの生活環境のストレスに伴う心因性の要因によって悪化することがある [1, 3, 6]. 疼痛は症状の進行に伴って, 体幹部や肩関節から全身の筋, 関節などの結合組織に広がり, それに応じて疼痛の程度も激しくなる. 疼痛の発症機序についてはほとんど解明されていないが, 5-HT 系と NA 系の機能障害が関与しており, 下行性疼痛抑制経路の異常によって痛みが増強すると考えられている [7].

疼痛以外の症状については, 表 2.5.1-3 のように, 微熱, 疲労感, 倦怠感などの身体的徴候, 四肢のしびれ, 手指のふるえ, 眩暈などの神経学的徴候, 抑うつ症状, 不安感, 睡眠障害などの精神的徴候といった様々な臨床症状が報告されている. 臨床症状に関して, 人種間, 民族間の差異が認められるとの報告はないが, 欧米と比較して本邦では, 乾燥症状 (薬剤性ではない), 疲労・倦怠感, 抑うつ, 頭痛・頭重感, 不安感の出現頻度が高いことが明らかとなっている [3]. また, 疲労・倦怠感について検討した国内の報告によれば, 疲労の程度の客観的指標である Performance Status (PS: 0~9) は線維筋痛症の患者で平均 6.0 ± 2.4 であり, 一般的に慢性疲労症候群の患者で PS が 3 以上とされていることから, 激しい疲労・倦怠感を自覚していることが伺える [1].

これらの全身に及ぶ激しい疼痛や多様な臨床症状は長期間継続することから, 患者の日常生活動作 (Activities of Daily Living: ADL) や生活の質 (Quality of Life: QOL) は著しく低下し, 重

症例 (6.1%, ステージ V) では日常生活を送ることが不可能な状況となる (表 2.5.1-4)[2, 8]. 線維筋痛症の QOL 低下について検討した海外の報告によれば, その程度は関節リウマチ患者より低く, 全身性エリテマトーデス患者と同程度とされている [9].

表 2.5.1-3 線維筋痛症の臨床症状

1. 主要症状
- 全身の慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛 - びまん性のこわばり
2. 随伴症状
身体症状: 微熱, 疲労感, 倦怠感, 手指のこわばり, 手指の腫脹, 関節痛, Raynaud 現象, 盗汗, 過敏性腸症候群, 動悸, 乾燥症状, 呼吸苦, 嚥下障害, 間質性膀胱炎, 生理不順, 月経困難症, 体重の変動, 寒暖不耐症, 顎関節症, 低血圧, 各種アレルギー症状, 僧帽弁逸脱症, 恥骨部痛など 神経症状: 四肢のしびれ, 手指のふるえ, 眩暈, 耳鳴, 難聴, 羞明, 視力障害, 筋力低下, 筋脱力感, 下肢静止不能症候群など 精神症状: 抑うつ症状, 不安感, 焦燥感, 睡眠障害 (不眠, 仮眠), 集中力低下, 注力低下, 健忘, 記憶力障害, 起床時の不快感など

表 2.5.1-4 線維筋痛症の重症度分類

重症度分類			QOL	疼痛部位	圧痛の程度
ステージ分類	臨床病像	頻度 (%)			
ステージ I	米国リウマチ学会 (ACR) 診断基準の 18ヶ所の圧痛点のうち 11ヶ所以上で痛みがあるが, 日常生活に重大な影響を及ぼさない.	44	痛みはあるが普通の生活ができる	体幹部	圧痛 (4 kg/cm ²)
ステージ II	手足の指など末端部に痛みが広がり, 不眠, 不安感, うつ状態が続く. 日常生活が困難.	31			
ステージ III	激しい痛みが持続し, 爪や髪への刺激, 温度・湿度変化など軽微な刺激で激しい痛みが全身に広がる. 自力での生活は困難.	9.8	痛みのため普通の生活が困難	体幹部から末梢部痛	軽度の圧痛
ステージ IV	痛みのため自力で体を動かせず, ほとんど寝たきり状態に陥る. 自分の体重による痛みで, 長時間同じ姿勢で寝たり座ったりできない.	9.1	寝たきりであるが眠れない	全身痛	触痛・自発痛
ステージ V	激しい全身の痛みとともに, 膀胱や直腸の障害, 口の渇き, 目の乾燥など全身に症状がでる. 通常の日常生活は不可能.	6.1			

2.5.1.2 線維筋痛症に対する治療

線維筋痛症の治療方法は, 薬物治療と非薬物治療に分けられるが, 一般的には薬物治療が主体である. 国内の線維筋痛症診療ガイドライン 2013 [1] では, 抗うつ薬 [三環系抗うつ薬, SNRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)], 抗痙攣薬, 下向性疼痛抑制系神経賦活剤 (ノイロトロピン[®]) などが, 線維筋痛症の疼痛に対する治療薬として挙げられている. これらのうち, 国内で線維筋痛症に伴う疼痛に対して適応を有する薬剤は, プレガバリンのみである.

米国では, 線維筋痛症に対してデュロキセチン, ミルナシプラン, 及びプレガバリンの 3 剤が承認されている. また, 欧州では, 線維筋痛症に対して承認された薬剤はないが, 欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism: EULAR) の線維筋痛症ガイドライン [10] では, 二重盲検比較試験で有効性が認められたデュロキセチンやミルナシプランなどの抗うつ薬, ト

ラマドール、トロピセトロン、プラミペキソール、プレガバリンが推奨されている。

一方、非薬物療法は、国内の線維筋痛症診療ガイドラインでエビデンスが高く評価されている認知行動療法や有酸素運動療法の他、温熱療法やカイロプラクティックなどの代替療法が推奨されている。これらの非薬物療法は、薬物療法との併用が望ましいとされている [11]。

以上のように、線維筋痛症に対して治療の主体となる薬物療法では、国内外で類似した薬剤が推奨されているものの、本邦で承認された薬剤はプレガバリンのみであり、国内の保険診療下での治療選択肢は限定されている。

2.5.1.3 社会的背景

厚生労働省の研究班が 2004 年に実施した線維筋痛症の全国疫学調査では、本邦における有病率は人口比 1.7%であり、患者数は約 200 万人と推定されている。また、患者の男女比（男性：女性）は 1：4.8、平均年齢は 51.5 ± 16.9 歳であり、中高年の女性に優位に発症する疾患である。本疾患の遺伝的要因は明らかにされていないが、本邦では 4.1%が家族歴を有していた。また、臨床経過は、過去 1 年間の治癒が 1.5%に過ぎず、軽快が 51.9%、不変が 37.2%、悪化が 2.6%にみられ、本疾患の治癒は困難であることが示唆された。ADL の状況は、半数が正常又はほぼ正常、残り半数に何らかの障害が認められ、34.0%が休職、休学に至っており、その期間は平均 3.2 ± 4.8 年であった [2, 12]。

近年、線維筋痛症診療ガイドラインなどが策定され、本邦における線維筋痛症の認識は高まっている。しかし、線維筋痛症は全身の激しい痛み以外に微熱や倦怠感など多様な臨床症状を伴うことから、関節リウマチや膠原病などの他の疾患が疑われ、臨床検査や X 線検査を実施しても異常が認められないため、確定診断に至らず的確な治療がなされない場合も多い [13]。確定診断までに平均 3.9 ± 2.8 診療科を受診し、平均 4.3 ± 7.4 年の期間を要しているとの報告もあり [1]、本邦における疾患の認知度、及び患者の治療満足度は十分とは言えない状況にある。加えて、保険適用を有する治療薬が限られていることが線維筋痛症の治療の大きな妨げとなっていることから、本疾患に対して有効かつ安全な薬剤の早急な開発が強く望まれている。

2.5.1.4 薬理学的分類及び作用機序

デュロキセチンは、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* で 5-HT 及び NA の再取り込みをともに強く阻害し、SNRI に分類される化合物である。

5-HT と NA は脳及び脊髄の下行性疼痛抑制経路のニューロンを介して内因性の鎮痛機序に関与していると考えられている [14]。線維筋痛症の発症機序についてはほとんど解明されていないが、本疾患には 5-HT 系と NA 系の機能障害が関与しており、下行性疼痛抑制経路の異常による痛みの増強が推測されている [15]。

線維筋痛症のすべての側面を反映させた動物モデルは存在しないが、デュロキセチンは、ホルマリン及びカプサイシン疼痛持続相、炎症性疼痛モデル、複数の神経障害性疼痛モデルなどの広範な疼痛動物モデルにおいてアロディニア及び痛覚過敏等の疼痛症状に対し鎮痛作用を示した。また、線維筋痛症の機序の一部として下行性疼痛抑制系の異常による痛みの増強が推測されているが、デュロキセチンの鎮痛作用メカニズムは 5-HT 及び NA の再取り込み阻害作用に

- 10 -

(B)

との機構からの助言を踏まえ、長期試験として、国内第3相継続長期試験を実施することとした。

(2) 第3相プラセボ対照試験

線維筋痛症患者を対象にデュロキシセチン 60 mg のプラセボに対する優越性を検証し、線維筋痛症に対する本剤の有効性及び安全性評価を目的とした国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) を実施した。

本試験では、線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験で 60 mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善を示し、米国では線維筋痛症に対して通常用量 60 mg で承認されていること、健康成人を対象とした第1相試験では日本人と外国人 (白人) との間で C_{max} 及び AUC に有意差が認められていないことから、デュロキシセチンの用量を 60 mg に設定した。また、試験デザインは、海外の承認申請に用いられた海外プラセボ対照試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ, HMEF) を参考にした。

主要評価項目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)] で、デュロキシセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証することはできなかった。しかし、最終評価時 (14 週) 以外の全ての評価時点、及び Last Observation Carried Forward (LOCF) により欠測値を補完した BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析) では、デュロキシ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 (2.5.4.6.1 参照)。また、安全性に特筆すべき問題は認められなかった (2.5.5.3.1.1 参照)。

(3) 第3相継続長期試験

ICH E1 ガイドラインに基づき、先行するプラセボ対照試験を完了した被験者を対象に、デュロキシセチン 60 mg の長期投与時の安全性及び有効性評価を目的とした国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) を実施した。

その結果、長期投与時の安全性に特筆すべき問題は認められず (2.5.5.3.1.2 参照)、有効性では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が長期にわたり改善した (2.5.4.6.2 参照)。

2.5.1.5.2 海外における開発の経緯

海外では、米国イーライリリー社によって、20 年 月 から線維筋痛症患者を対象に、第2相プラセボ対照試験 (Protocol No. HMBO) が実施され、その後、第3相プラセボ対照試験の3

試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ, HMEF), 第3相長期試験の1試験 (Protocol No. HMEH) が実施された (図 2.5.1-1 参照).

その結果, デュロキセチン (60 mg QD) の有効性及び安全性が示され, 米国イーライリリー社は2000年1月に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) へ承認申請し, 2008年6月に線維筋痛症の適応 (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の1試験 (Protocol No. HMGG) が実施され, デュロキセチンの低用量 (30 mg) 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.

欧州では, 2000年1月に承認申請したが, 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) から線維筋痛症に対するデュロキセチンのベネフィット/リスクに否定的な見解が出され, 不承認となった [17]. プレガバリン, ミルナシプランも同様に承認申請されたが, いずれも不承認となっており [18, 19], 欧州で線維筋痛症の適応を有する薬剤はない.

現在では, デュロキセチンは線維筋痛症を適応症として, 米国をはじめとする海外 35 ヶ国 (2014年4月現在) で承認されている.

図 2.5.1-1 国内外の線維筋痛症に対する開発の経緯図 (第2相以降)

	Protocol No.	添付資料番号
国内	V9331	[5.3.5.1-01]
	V9332	[5.3.5.2-01]
海外	HMBO	[5.3.5.1-02]
	HMCA	[5.3.5.1-03]
	HMCJ	[5.3.5.1-04]
	HMEF	[5.3.5.1-05]
	HMEH	[5.3.5.2-02]
	HMGG	[5.3.5.1-06]

2.5.1.6 国内及び海外試験データの取り扱い

(1) 生物薬剤学及び臨床薬理に関する臨床データの利用

デュロキセチンは2000年1月にうつ病・うつ状態を効能・効果として申請しており, 申請に用いた国内外の生物薬剤学及び臨床薬理試験が全てであり, 追加成績はない.

(2) 有効性及び安全性に関する臨床データの利用

「線維筋痛症に伴う疼痛」を効能・効果とする, デュロキセチンの製造販売承認事項一部変更承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-5 に示した.

線維筋痛症患者を対象に実施した国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331), 及び国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) を評価資料とし, 日本人線維筋痛症患者におけるデュロキセチンの有効性及び安全性を評価した.

また, 線維筋痛症患者を対象に海外で実施した臨床試験のうち, 米国の承認申請に用いられた5試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF, HMEH), 及び承認申請後に実施した製造販売後臨床試験1試験 (Protocol No. HMGG) を参考資料とした.

表 2.5.1-5 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

評価 /参考	試験区分			Protocol No. (添付資料番号)	治験薬, 投与方法	投与期間
評価	国内	第3相	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	V9331 (5.3.5.1-01)	1日1回朝食後経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD プラセボ	治療期 14 週間 漸減期 1 週間
評価	国内	第3相長期	非盲検 V9331 から継続	V9332 (5.3.5.2-01)	1日1回朝食後経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD	治療期 50 週間 漸減期 2 週間
参考	海外	第2相	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	HMBO (5.3.5.1-02)	1日2回 (朝夕) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg BID プラセボ	治療期 12 週間
参考	海外	第3相	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	HMCA (5.3.5.1-03)	1日2回 (朝夕) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD デュロキシセチン 60 mg BID プラセボ	治療期 12 週間 漸減期 1 週間
参考	海外	第3相	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	HMCJ (5.3.5.1-04)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD ^a デュロキシセチン 120 mg QD デュロキシセチン 20/60 mg QD ^b プラセボ ^a	急性治療期 15 週間 継続治療期 13 週間 継続期 28 週間 漸減期 2 週間
参考	海外	第3相	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	HMEF (5.3.5.1-05)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 60/120 mg QD ^c プラセボ ^d	急性治療期 27 週間 (固定用量 13 週間, 可変用量 14 週間) 継続期 29 週間 漸減期 2 週間
参考	海外	製造販売後	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	HMGG (5.3.5.1-06)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 30 mg QD プラセボ	治療期 12 週間 漸減期 1 週間
参考	海外	第3相長期	二重盲検	HMEH (5.3.5.2-02)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD ^e デュロキシセチン 120 mg QD ^e	非盲検期 8 週間 二重盲検期 52 週間 漸減期 2 週間

QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与.

a 継続期では 120 mg QD 投与.

b 急性治療期では 20 mg QD 投与, 継続治療期では 60 mg QD 投与, 継続期では 120 mg QD 投与.

c 急性治療期 (固定用量) では 60 mg QD 投与, 急性治療期 (可変用量) では 60 mg QD 投与で効果が認められない場合, 盲検下で 120 mg QD まで増量投与.

d 継続期では 60 mg QD 投与.

e 非盲検期では 60 mg QD 投与.

2.5.1.7 本剤の臨床的な位置付け

線維筋痛症は, 全身性の疼痛とともに多様な症状を呈する疾患であり, 発現状況や重症度は患者によって異なる. 確立された治療方法はなく, 個々の患者の症状に合った最適な治療を選択する必要がある. 国内の線維筋痛症診療ガイドラインでは, 線維筋痛症に伴う疼痛に対して, 抗うつ薬 (三環系抗うつ薬, SNRI, SSRI), 抗痙攣薬, ノイロトロピン[®]など, 様々な治療薬が挙げられているが, 本疾患の適応を有する薬剤はプレガバリンのみであり, 国内での保険診療下での治療選択肢は限られている.

プレガバリンは, 中枢神経系の電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへ選択的に結合して, 神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ, 興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられている. 一方, デュロキシセチンは, 脊

髄及び脊髄上位の伝達経路において、シナプス間隙の 5-HT 及び NA の再取り込み阻害作用による下行性疼痛抑制系の賦活によって、鎮痛効果を示すと考えられている。そのため、承認されている薬剤（プレガバリン）と作用機序が異なるデュロキセチンが、線維筋痛症に伴う疼痛の適応を取得することは、新たな治療選択肢として本疾患の治療に貢献できると考える。

デュロキセチンは、既に米国を始めとする諸外国で線維筋痛症に対する適応を取得しており、EULAR の線維筋痛症ガイドラインでも推奨され [10]、海外では標準療法に位置付けられている。また、国内では、線維筋痛症診療ガイドラインで海外臨床試験の結果をもとにデュロキセチンが治療薬の一つに挙げられており、「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」では、医療上の必要性が高い薬剤と判断されている。

以上の医療上の背景に加え、国内臨床試験において、デュロキセチンが線維筋痛症に伴う疼痛、及び随伴症状を改善し、患者の QOL 向上が確認されたことから、デュロキセチンは国内で線維筋痛症に対する第一選択薬の 1 つになると考える。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する概括評価については、うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載している。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する概括評価については、うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載している。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

デュロキシセチンの線維筋痛症に対する有効性を評価するため、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) を評価資料とし、海外プラセボ対照試験4試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF) を参考資料とした。さらに、用量の検討では、製造販売後臨床試験 1 試験 (Protocol No. HMGG) も参考資料とした。

また、線維筋痛症に対する長期投与時の有効性 (効果の持続) を評価するため、国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) を評価資料とし、海外長期試験 1 試験 (Protocol No. HMEH) を参考資料とした (表 2.5.4-1 参照)。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験区分			Protocol No. (添付資料番号)	治験薬、投与方法	投与期間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	国内	V9331 (5.3.5.1-01)	1日1回朝食後経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD プラセボ	治療期 14 週間 漸減期 1 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第2相	海外	HMBO (5.3.5.1-02)	1日2回 (朝夕) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg BID プラセボ	治療期 12 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	海外	HMCA (5.3.5.1-03)	1日2回 (朝夕) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD デュロキシセチン 60 mg BID プラセボ	治療期 12 週間 漸減期 1 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	海外	HMCJ (5.3.5.1-04)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD ^a デュロキシセチン 120 mg QD デュロキシセチン 20/60 mg QD ^b プラセボ ^a	急性治療期 15 週間 継続治療期 13 週間 継続期 28 週間 漸減期 2 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	海外	HMEF (5.3.5.1-05)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 60/120 mg QD ^c プラセボ	急性治療期 27 週間 (固定用量 13 週間, 可変用量 14 週間) 継続期 29 週間 漸減期 2 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	製造販売後	海外	HMGG (5.3.5.1-06)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 30 mg QD プラセボ	治療期 12 週間 漸減期 1 週間
非盲検 V9331 から継続	第3相長期	国内	V9332 (5.3.5.2-01)	1日1回朝食後経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD	治療期 50 週間 漸減期 2 週間
二重盲検	第3相長期	海外	HMEH (5.3.5.2-02)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキシセチン 60 mg QD ^d デュロキシセチン 120 mg QD ^d	非盲検期 8 週間 二重盲検期 52 週間 漸減期 2 週間

QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与。

a 継続期では 120 mg QD 投与。

b 急性治療期では 20 mg QD 投与, 継続治療期では 60 mg QD 投与, 継続期では 120 mg QD 投与。

c 急性治療期 (固定用量) では 60 mg QD 投与, 急性治療期 (可変用量) では 60 mg QD 投与で効果が認められない場合, 盲検下で 120 mg QD まで増量投与。

d 非盲検期では 60 mg QD 投与。

2.5.4.2 試験デザイン

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) は、前観察期 1～2 週間、治療期 14 週間 (2 週間の漸増投与含む)、漸減期 1 週間、後観察期 1 週間の 4 期 (計 17～18 週間) で構成された。前観察期終了後、組み入れ基準を満たした被験者を、デュロキシセチン群又はプラセボ群に無作為に割り付け、治療期に二重盲検下で 14 週間投与した後に 1 週間の漸減投与を実施した。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) は、治療期 50 週間 (2 週間の漸増投与含む)、漸減期 2 週間、後観察期 1 週間の 3 期 (計 53 週間) で構成された。本試験では、プラセボ対照試験で漸減期を終了した被験者を対象に、デュロキシセチンを 52 週間投与した。

海外プラセボ対照試験 4 試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF) では、組み入れ基準を満たした被験者を、デュロキシセチン群又はプラセボ群に無作為に割り付け、治療期には二重盲検下で 12～28 週間投与した。また、HMCJ 試験及び HMEF 試験では、最長 58 週間投与した。海外長期試験 (Protocol No. HMEH) では、非盲検下で 30 mg を 1 週間、60 mg を 7 週間投与後、60 mg 群又は 120 mg 群に無作為に割り付け、二重盲検下で 52 週間投与した。いずれの海外臨床試験でも投与開始時は漸増投与を実施し、投与終了時は海外第 2 相プラセボ対照試験 (Protocol No. HMBO) を除いて漸減投与を実施した。

各試験デザインの詳細は 2.7.3.1.3、及び 2.7.6 に示した。

2.5.4.3 対象集団

国内外で線維筋痛症患者を対象に実施したプラセボ対照試験では、ACR1990 分類基準 (3 ヶ月以上持続する広範囲にわたる疼痛、及び 18 ヶ所の圧痛点のうち 11 ヶ所以上に疼痛を認める) を満たすことに加え、試験開始時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者を対象とした。その他、有効性評価への影響を避けるため、線維筋痛症以外の疾患に伴う痛みを有する患者やリウマチ性関節炎、炎症性関節炎、感染性関節炎などを有する患者は対象から除外した。

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) の人口統計学的特性を表 2.5.4-2 に示した。

男女の割合は、デュロキシセチン群で男性 17.8%、女性 82.2%、プラセボ群で男性 15.9%、女性 84.1%であり、男性に比べて女性の割合が高かった。平均年齢はデュロキシセチン群で 47.8 ± 12.0 歳、プラセボ群 49.5 ± 11.7 歳であった。これらの結果は、厚生労働省の研究班が 2004 年に実施した線維筋痛症の全国疫学調査の結果と類似していた。線維筋痛症の罹病期間 (中央値) は、デュロキシセチン群で 3.3 年、プラセボ群で 4.1 年であった。また、デュロキシセチン群とプラセボ群との間で人口統計学的特性を比較した結果、平均体重はデュロキシセチン群で重く、平均年齢はプラセボ群で高かった。その他の項目では、デュロキシセチン群とプラセボ群との間で差はみられなかった。

海外臨床試験の人口統計学的特性は 2.7.3.3.1.2 に示した。

表 2.5.4-2 被験者の人口統計学的特性 (国内プラセボ対照試験, FAS)

	投与群	プラセボ	デュロキセチン
	評価例数	195	191
性別 [例数 (%)]	男性	31 (15.9)	34 (17.8)
	女性	164 (84.1)	157 (82.2)
年齢 (歳)	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	49.5 [11.7]	47.8 [12.0]
身長 (cm)	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	159.61 [7.76]	159.41 [7.40]
体重 (kg)	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	56.28 [10.47]	58.00 [11.23]
線維筋痛症の罹病期間 (年)	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	5.7 [6.6]	5.5 [5.9]
	中央値	4.1	3.3
圧痛点数	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	15.5 [2.3]	15.4 [2.3]
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	6.13 [1.35]	6.05 [1.29]
FIQ 総スコアのベースライン	例数	195	191
	平均値 [標準偏差]	56.82 [16.14]	55.95 [16.25]

M5.3.5.1-01 Table 14.1.2.より引用。

2.5.4.4 有効性評価項目

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を主要評価項目とした。BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、24 時間前から今までの平均の痛みに対して、被験者が 0 (痛くない)～10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階で評価した。海外では BPI 疼痛重症度が鎮痛効果の指標として汎用されており、海外プラセボ対照試験 3 試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ, HMEF) の主要評価項目も BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) であった。

なお、海外の第 2 相プラセボ対照試験 (Protocol No. HMBO) の主要評価項目は線維筋痛症質問票 (Fibromyalgia Impact Questionnaire: FIQ) スコアであり、海外第 3 相プラセボ対照試験 3 試験のうち 2 試験 (Protocol No. HMCJ, HMEF) では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) とともに患者による改善に関する包括印象度 (Patient Global Impressions of Improvement: PGI 改善度) も主要評価項目であった。

副次評価項目では、線維筋痛症は全身性の疼痛を主症状とすることから、鎮痛効果の評価指標として BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み), 及び患者日誌により 11 点 Numeric Rating Scale (NRS) で評価した 24 時間平均疼痛重症度スコア, 24 時間最悪疼痛重症度スコアも用いた。また、本疾患は疼痛とともに多様な症状を呈することから、PGI 改善度, 医師による改善に関する包括印象度 (Clinical Global Impression of Improvement: CGI 改善度), 日常生活動作への支障を評価する BPI 機能障害の程度, 疾患特異的に開発された FIQ, QOL の包括的尺度で国際的に汎用されている Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), 精神症状の改善を評価する Beck 抑うつ調査-II (Beck Depression Inventory-II: BDI-II) を用いて、線維筋痛症の随伴症状に対する効果を評価した。

各試験の有効性評価項目の詳細は 2.7.3.1.5, 及び 2.7.6 に示した。

2.5.4.5 統計手法

有効性の解析対象集団は、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、主要解析対象集団を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS) とし、治療期登録例から GCP 不遵守例、未投与例、及び投与後未観測例を除外した集団と定義した。国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では FAS、海外臨床試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF, HMGG, HMEH) では Intent-to-treat (ITT) とした。

主要評価項目については、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、主要解析に MMRM 解析を用いて、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインから投与後 14 週までの最終変化量について、プラセボ群に対するデュロキシセチン群の優越性を検証した。具体的には、治験薬投与後の規定評価時点で得られた利用可能な全てのデータを用い、応答変数を BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量とし、固定効果を投与群、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用とし、共変量をベースラインの 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とし、誤差分散の共分散構造を無構造 (unstructured) とした線形モデルをあてはめた。このモデルのもとで、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量を、デュロキシセチン群とプラセボ群との間で比較した。有意水準は両側 0.05 とした。副次解析として、共分散分析により、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量を群間で比較した。このとき、投与後 14 週の値が得られていない場合は、LOCF により欠測値を補完した。その他、改善率に対する解析 (Mantel-Haenszel 検定)、イベント発生までの時間変数の解析 (層別ログランク検定) を実施し、さらに、大うつ病性障害合併の有無が有効性に及ぼす影響を共分散分析及びパス解析を用いて検討した。国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、継続試験開始時から投与後 50 週までの各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量について、平均値の 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目については、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、SF-36 (共分散分析) を除き MMRM 解析を用い、国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、平均値の 95%信頼区間を算出した。

海外第 2 相プラセボ対照試験 (Protocol No. HMBO) では、主要評価項目の主要解析に MMRM 解析を、海外第 3 相プラセボ対照試験 3 試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ, HMEF) では、共分散分析を用い、欠測値は LOCF で補完した。また、製造販売後臨床試験 (Protocol No. HMGG) では共分散分析を用い、欠測値は Modified Baseline Observation Carried Forward (Modified BOCF) で補完した。

2.5.4.6 有効性成績

2.5.4.6.1 国内プラセボ対照試験 (評価試験)

(1) 主要評価項目

MMRM 解析による各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を表 2.5.4-3 に、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) を表 2.5.4-4 に示した。

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、デュロキシセチン群で -1.90 ± 0.23 、プラセボ群で -1.58 ± 0.23 であり、投与群間に有

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。

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 ($p = 0.0408$)。

表 2.5.4-3 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 2.5.4-4 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。

最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が、ベースラインから 30%以上又は 50%以上減少した症例の割合 (30%改善率, 50%改善率), 及び持続改善 (最終評価時以前, 及び最終評価時の 2 時点とともにベースラインから 30%以上減少し, かつ, この間も 20%以上の減少が持続) を示した症例の割合 (持続改善率) を表 2.5.4-5 に示した。

30%改善率はデュロキセチン群で 50.3%, プラセボ群で 37.9%, 50%改善率はデュロキセチン群で 34.6%, プラセボ群で 24.6%であり, 30%改善率, 50%改善率ともに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 (各々 $p = 0.0130$, $p = 0.0318$). また, 持続改善率はデュロキセチン群で 42.9%, プラセボ群で 30.8% 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高かった ($p = 0.0139$).

表 2.5.4-5 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (国内プラセボ対照試験)

	投与群	例数	改善例数 (%)	プラセボとの比較	
				p 値	相対リスク比 [95%信頼区間]
30%改善	プラセボ	195	74 (37.9)	0.0130	1.33 [1.06, 1.68]
	デュロキセチン	191	96 (50.3)		
50%改善	プラセボ	195	48 (24.6)	0.0318	1.41 [1.03, 1.92]
	デュロキセチン	191	66 (34.6)		
持続改善	プラセボ	195	60 (30.8)	0.0139	1.39 [1.07, 1.82]
	デュロキセチン	191	82 (42.9)		

M5.3.5.1-01 Table 14.2.2.より引用.

Mantel-Haenszel 検定.

層別因子: BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満, 6 以上), 及び大うつ病性障害の合併の有無.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインから 30%以上又は 50%以上の減少を最初に認めた時間, 及び持続改善を認めた時間を表 2.5.4-6 に示した.

30%改善までの時間の中央値は, デュロキセチン群で 6.00 週, プラセボ群で 13.57 週であり, デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短かった ($p = 0.0046$). 50%改善までの時間の中央値は, いずれの投与群も有効性評価期間を超えて推定されたために算出できなかったが, デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短かった ($p = 0.0065$). さらに, 持続改善までの時間の中央値は, デュロキセチン群で 10.14 週, プラセボ群で 14.14 週であり, デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短かった ($p = 0.0075$).

表 2.5.4-6 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 改善までの時間 (国内プラセボ対照試験)

	投与群	例数	打ち切り例数	中央値 (週) [95%信頼区間]	p 値
30%改善	プラセボ	195	101	13.57 [10.00, ---]	0.0046
	デュロキセチン	191	74	6.00 [4.00, 6.29]	
50%改善	プラセボ	195	134	--- [14.14, ---]	0.0065
	デュロキセチン	191	106	--- [10.00, ---]	
持続改善	プラセボ	195	121	14.14 [14.00, ---]	0.0075
	デュロキセチン	191	95	10.14 [6.00, ---]	

M5.3.5.1-01 Table 14.2.3 より引用.

層別ログランク検定.

層別因子: BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満, 6 以上), 及び大うつ病性障害の合併の有無.

(2) 副次評価項目

副次評価項目のうち, 投与後 14 週における PGI 改善度を表 2.5.4-7, CGI 改善度を表 2.5.4-8, 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値 (以下, 平均疼痛スコア), 24 時間最悪疼痛重症度スコア週平均値 (以下, 最悪疼痛スコア), BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み), FIQ スコア, 及び BPI 機能障害の程度の最終変化量 (MMRM 解析) を表 2.5.4-9 に示した.

1 (とても良くなった) から 7 (とても悪くなった) の 7 段階でスコア化された投与後 14 週の PGI 改善度 (調整平均値 ± 標準誤差) は、デュロキシセチン群で 2.83 ± 0.16 , プラセボ群で 3.32 ± 0.16 であり、デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p = 0.0003$)。また, 1 (とても良くなった) から 7 (とても悪くなった) の 7 段階でスコア化された CGI 改善度 (調整平均値 ± 標準誤差) は、デュロキシセチン群で 2.83 ± 0.15 , プラセボ群で 3.27 ± 0.16 であり、デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p = 0.0012$)。

表 2.5.4-7 投与後 14 週の PGI 改善度 (国内プラセボ対照試験)

投与群	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
				調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	147	3.08 (1.15)	3.32 (0.16)		
デュロキシセチン	163	2.61 (1.24)	2.83 (0.16)	-0.49 [-0.76, -0.22]	0.0003

M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.1.1 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: 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)。

PGI 改善度のスコア化: 1 (とても良くなった), 2 (良くなった), 3 (少し良くなった), 4 (変化なし), 5 (少し悪くなった), 6 (悪くなった), 7 (とても悪くなった)。

表 2.5.4-8 投与後 14 週の CGI 改善度 (国内プラセボ対照試験)

投与群	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
				調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	147	3.02 (1.20)	3.27 (0.16)		
デュロキシセチン	163	2.61 (1.20)	2.83 (0.15)	-0.44 [-0.71, -0.18]	0.0012

M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.3 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: 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)。

CGI 改善度のスコア化: 1 (とても良くなった), 2 (良くなった), 3 (少し良くなった), 4 (変化なし), 5 (少し悪くなった), 6 (悪くなった), 7 (とても悪くなった)。

平均疼痛スコアの最終変化量 (MMRM 解析) は、デュロキシセチン群で -1.82 ± 0.18 , プラセボ群で -1.48 ± 0.18 であり、群間に有意差は認められなかった。一方、最悪疼痛スコアの最終変化量 (MMRM 解析) は、デュロキシセチン群で -1.81 ± 0.19 , プラセボ群で -1.34 ± 0.19 であり、デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p = 0.0232$)。

BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み) の最終変化量 (MMRM 解析) では、いずれの項目でもデュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (各々 $p = 0.0126$, $p = 0.0092$, $p = 0.0083$)。

FIQ 総スコアの最終変化量 (MMRM 解析) は、デュロキシセチン群で -18.41 ± 2.57 , プラセボ群で -13.05 ± 2.65 であり、デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p = 0.0073$)。また、10 項目のサブスケールのうち、運動機能障害、気分の良さ、仕事・家事を

休む日数、痛み、疲労、不安、抑うつ状態の 7 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 (各々 $p=0.0160$, $p=0.0082$, $p=0.0270$, $p=0.0148$, $p=0.0479$, $p=0.0114$, $p=0.0129$).

BPI 機能障害の程度の最終変化量 (MMRM 解析) では、気分・情緒、対人関係、生活を楽しむことの 3 項目と、7 項目の平均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 (各々 $p=0.0057$, $p=0.0264$, $p=0.0119$, $p=0.0222$).

表 2.5.4-9 副次評価項目の最終変化量 (MMRM 解析)(国内プラセボ対照試験)

投与群	ベースライン		投与後 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
平均疼痛スコア (患者日誌)	プラセボ	195	5.98 (1.39)	149	4.26 (1.96)	-1.48 (0.18)	
	デュロキセチン	191	5.79 (1.35)	166	3.76 (1.84)	-1.82 (0.18)	-0.33 [-0.70, 0.03] 0.0755
最悪疼痛スコア (患者日誌)	プラセボ	195	7.23 (1.28)	149	5.61 (2.13)	-1.34 (0.19)	
	デュロキセチン	191	7.05 (1.24)	166	4.98 (1.99)	-1.81 (0.19)	-0.47 [-0.88, -0.06] 0.0232
BPI 疼痛重症度							
最大の痛み	プラセボ	195	7.44 (1.40)	147	5.73 (2.19)	-1.35 (0.26)	
	デュロキセチン	191	7.36 (1.28)	163	5.11 (2.12)	-1.91 (0.26)	-0.56 [-0.99, -0.12] 0.0126
最小の痛み	プラセボ	195	4.46 (1.81)	147	3.24 (2.04)	-1.23 (0.22)	
	デュロキセチン	191	4.68 (1.70)	163	2.80 (1.79)	-1.72 (0.22)	-0.49 [-0.87, -0.12] 0.0092
現在の痛み	プラセボ	195	5.90 (1.69)	147	4.28 (2.22)	-1.20 (0.26)	
	デュロキセチン	191	5.99 (1.52)	163	3.72 (2.04)	-1.77 (0.26)	-0.57 [-1.00, -0.15] 0.0083
FIQ							
FIQ 総スコア	プラセボ	195	56.82 (16.14)	147	40.23 (19.09)	-13.05 (2.65)	
	デュロキセチン	191	55.95 (16.25)	163	34.66 (20.20)	-18.41 (2.57)	-5.35 [-9.26, -1.45] 0.0073
運動機能障害	プラセボ	195	3.85 (2.32)	147	2.99 (2.17)	-0.37 (0.26)	
	デュロキセチン	191	3.36 (2.35)	163	2.25 (2.00)	-0.84 (0.25)	-0.47 [-0.86, -0.09] 0.0160
気分の良さ	プラセボ	195	7.11 (2.73)	147	5.49 (2.87)	-0.79 (0.41)	
	デュロキセチン	191	7.17 (2.72)	163	4.79 (2.99)	-1.59 (0.40)	-0.80 [-1.39, -0.21] 0.0082
仕事・家事を休む日数	プラセボ	195	2.44 (2.79)	147	1.79 (2.44)	-0.48 (0.28)	
	デュロキセチン	191	2.33 (3.09)	163	1.30 (2.06)	-0.97 (0.27)	-0.49 [-0.93, -0.06] 0.0270
仕事・家事への支障	プラセボ	195	5.86 (2.39)	147	3.85 (2.45)	-1.69 (0.36)	
	デュロキセチン	191	5.86 (2.45)	163	3.40 (2.70)	-2.14 (0.35)	-0.45 [-0.97, 0.08] 0.0932
痛み	プラセボ	195	7.01 (1.67)	147	5.15 (2.33)	-1.76 (0.35)	
	デュロキセチン	191	6.83 (1.52)	163	4.44 (2.22)	-2.37 (0.34)	-0.62 [-1.11, -0.12] 0.0148
疲労	プラセボ	195	7.27 (2.08)	147	5.50 (2.62)	-1.45 (0.35)	
	デュロキセチン	191	7.08 (1.97)	163	4.83 (2.61)	-1.96 (0.34)	-0.52 [-1.03, 0.00] 0.0479
起床時の気分	プラセボ	195	6.81 (2.41)	147	4.65 (2.83)	-1.68 (0.39)	
	デュロキセチン	191	6.86 (2.40)	163	4.56 (2.89)	-1.80 (0.37)	-0.13 [-0.69, 0.44] 0.6618
こわばり	プラセボ	195	6.26 (2.56)	147	4.35 (2.64)	-1.59 (0.35)	
	デュロキセチン	191	6.20 (2.57)	163	3.80 (2.74)	-2.10 (0.34)	-0.51 [-1.03, 0.02] 0.0577
不安	プラセボ	195	5.43 (2.67)	147	3.36 (2.64)	-1.18 (0.36)	
	デュロキセチン	191	5.33 (2.59)	163	2.73 (2.54)	-1.86 (0.35)	-0.68 [-1.20, -0.15] 0.0114
抑うつ状態	プラセボ	195	4.79 (2.71)	147	3.11 (2.51)	-0.96 (0.35)	
	デュロキセチン	191	4.91 (2.76)	163	2.57 (2.56)	-1.62 (0.34)	-0.66 [-1.18, -0.14] 0.0129

投与群		ベースライン		投与後 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
BPI 機能障害の程度								
日常生活の	プラセボ	195	5.82 (2.31)	147	3.52 (2.55)	-1.76 (0.32)		
全般的活動	デュロキシセチン	191	5.82 (2.14)	163	2.99 (2.58)	-2.22 (0.31)	-0.46 [-0.98, 0.06]	0.0807
気分・情緒	プラセボ	195	5.33 (2.53)	147	3.16 (2.58)	-1.42 (0.33)		
	デュロキシセチン	191	5.65 (2.40)	163	2.61 (2.56)	-2.17 (0.32)	-0.75 [-1.29, -0.22]	0.0057
歩行能力	プラセボ	195	4.08 (2.85)	147	2.41 (2.48)	-1.29 (0.30)		
	デュロキシセチン	191	4.29 (2.73)	163	2.07 (2.31)	-1.67 (0.29)	-0.38 [-0.84, 0.09]	0.1114
通常の仕事	プラセボ	195	5.50 (2.46)	147	3.14 (2.57)	-1.76 (0.32)		
	デュロキシセチン	191	5.61 (2.42)	163	2.76 (2.53)	-2.18 (0.31)	-0.42 [-0.94, 0.09]	0.1081
対人関係	プラセボ	195	3.54 (2.97)	147	2.24 (2.49)	-0.53 (0.30)		
	デュロキシセチン	191	3.90 (2.89)	163	1.89 (2.35)	-1.09 (0.30)	-0.55 [-1.04, -0.07]	0.0264
睡眠	プラセボ	195	5.22 (2.91)	147	3.11 (2.82)	-1.57 (0.36)		
	デュロキシセチン	191	5.30 (2.81)	163	2.79 (2.74)	-1.82 (0.35)	-0.24 [-0.81, 0.32]	0.3959
生活を楽しむこ と	プラセボ	195	5.13 (2.75)	147	3.07 (2.76)	-1.24 (0.32)		
	デュロキシセチン	191	5.12 (2.65)	163	2.41 (2.47)	-1.90 (0.31)	-0.66 [-1.18, -0.15]	0.0119
7 項目の平均	プラセボ	195	4.95 (2.09)	147	2.95 (2.23)	-1.44 (0.27)		
	デュロキシセチン	191	5.10 (2.07)	163	2.50 (2.22)	-1.95 (0.27)	-0.52 [-0.96, -0.07]	0.0222

M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.4～Table 14.2.6.16, Table 14.2.9.2 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: ベースライン値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).

QOL の指標である SF-36 の最終変化量 (共分散分析) では, 8 項目の全てでデュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (表 2.5.4-10 参照).

表 2.5.4-10 SF-36 の最終変化量 (共分散分析, LOCF) (国内プラセボ対照試験)

下位尺度	投与群	ベースライン		最終評価時		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
身体機能	プラセボ	195	62.51 (19.82)	195	67.49 (20.61)	3.04 (2.15)		
	デュロキシセチン	191	63.72 (18.75)	191	72.62 (18.74)	7.40 (2.13)	4.36 [1.35, 7.37]	0.0046
日常役割機能 (身体)	プラセボ	195	49.13 (25.60)	195	54.74 (26.25)	0.44 (2.98)		
	デュロキシセチン	191	49.25 (25.57)	191	62.50 (25.29)	8.20 (2.96)	7.76 [3.57, 11.94]	0.0003
体の痛み	プラセボ	195	36.60 (11.71)	195	43.54 (15.42)	5.28 (2.08)		
	デュロキシセチン	191	36.53 (12.40)	191	49.15 (16.15)	10.95 (2.07)	5.67 [2.76, 8.59]	0.0002
全体的健康感	プラセボ	195	38.76 (14.77)	195	43.11 (16.14)	3.31 (1.94)		
	デュロキシセチン	191	39.37 (17.67)	191	46.74 (18.40)	6.55 (1.92)	3.25 [0.53, 5.96]	0.0192
活力	プラセボ	195	31.96 (18.80)	195	38.01 (21.93)	3.35 (2.53)		
	デュロキシセチン	191	32.43 (21.03)	191	44.99 (22.50)	10.05 (2.51)	6.70 [3.15, 10.25]	0.0002
社会生活機能	プラセボ	195	55.71 (26.54)	195	61.28 (26.70)	3.28 (3.06)		
	デュロキシセチン	191	55.76 (27.53)	191	68.32 (27.29)	10.32 (3.04)	7.04 [2.74, 11.34]	0.0014
日常役割機能 (精神)	プラセボ	195	61.24 (26.80)	195	64.79 (28.49)	-3.63 (3.36)		
	デュロキシセチン	191	60.34 (29.16)	191	73.39 (26.28)	5.50 (3.35)	9.12 [4.41, 13.83]	0.0002
心の健康	プラセボ	195	56.10 (19.84)	195	60.31 (22.37)	-2.00 (2.52)		
	デュロキシセチン	191	55.50 (18.85)	191	67.80 (19.45)	5.91 (2.51)	7.91 [4.39, 11.43]	<0.0001

M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.20 より引用.

共分散分析.

固定効果: 投与群.

共変量: ベースライン値及び大うつ病性障害合併の有無.

(3) 考察

主要解析の MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量では、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して改善していたが、群間に有意差は認められなかった。一方、副次解析の LOCF により欠測値を補完した共分散分析ではデュロキセチン群の有意な改善が認められ、統計的有意性の点から 2 つの解析方法の間で整合した結果は得られなかった。この要因の一つに、効果不十分・悪化による中止例がプラセボ群で多く (表 2.5.4-11 参照)、かつ、他の中止例と異なり BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量が小さかったことが考えられた。この状況は結果として、MMRM 解析では、デュロキセチン群と比較してプラセボ群で最終変化量が改善方向へ過大に推定された可能性が考えられた。欠測値の取り扱いとは LOCF 以外にもあり、その取り扱いの違いによる有効性評価への影響を多角的に検討した。その結果、LOCF を含め Baseline Observation Carried Forward (BOCF) や Worst Observation Carried Forward (WOCF) により欠測値を補完した共分散分析で、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して全ての評価時点で有意な改善が認められ (表 2.5.4-12, 表 2.5.4-13, 表 2.5.4-14 参照)、デュロキセチンの線維筋痛症に伴う疼痛への改善効果が示唆された (2.7.3.2.9.2, 2.7.3.2.9.3 参照)。なお、国内プラセボ対照試験と海外プラセボ対照試験との間では、投与を中止した被験者の割合、及びその中止理由、MMRM 解析及び共分散分析 (LOCF) による有効性成績について一貫性はみられなかった (2.7.3.2.9.4 参照)。

次に、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) で、投与後 14 週最終変化量 (MMRM 解析) のみにデュロキセチン群の有意な改善が認められなかった要因を検討するため、部分集団解析を実施した。その結果、観察期の変動が 3 点以上の集団とベースライン値が 8 点以上の集団では、最終変化量 (MMRM 解析) は大きく、該当した症例はプラセボ群で多く認められ、ほとんどが 14 週時まで投与されていた。このことが、プラセボ群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が投与後 14 週まで低下し続けた要因の一つと推測され、最終変化量 (MMRM 解析) の群間差に影響したと考えられた。なお、観察期の変動が 3 点以上の集団又はベースライン値が 8 点以上の集団を除いた集団では、いずれもデュロキセチン群の有意な改善が認められた (2.7.3.2.9.5 参照)。

また、疼痛評価に関する副次評価項目 (以下、副次疼痛評価項目) の結果から、デュロキセチンの線維筋痛症に伴う疼痛への改善効果を検討した。国内プラセボ対照試験では、MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量において、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有意に改善し、多くの副次疼痛評価項目でも同様に有意な改善が認められた。共分散分析による最終変化量 (LOCF) では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を含む全ての疼痛評価項目でデュロキセチン群の有意な改善が認められた。海外プラセボ対照試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ) では、MMRM 解析によってデュロキセチン群の有意な改善が認められた時点は、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) と副次疼痛評価項目で同じであり、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を含めた疼痛評価項目でデュロキセチンの一貫した鎮痛効果が認められた。これらのことから、国内プラセボ対照試験における副次疼痛評価項目の結果は、海外プラセボ対照試験と同様に、線維筋痛症に伴う疼痛に対する本剤の有効性を裏付けていると考えられた (2.7.3.2.9.6 参照)。

以上のとおり、国内プラセボ対照試験では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の MMRM 解析に

において、投与後 14 週を除き、デュロキシセチン群は投与後 10 週まで有意に改善していた。LOCF、BOCF 及び WOCF により欠測値を補完した共分散分析では、デュロキシセチン群の有意な改善が治療期 14 週間を通して認められた。さらに、副次疼痛評価項目の多くでも、有意な改善が治療期 14 週間を通して認められた。このように、デュロキシセチンの線維筋痛症に伴う疼痛への改善効果は投与期間を通じて示されており、国内の線維筋痛症患者に対して、デュロキシセチンの有効性は期待できると考えた。

表 2.5.4-11 治療期中止理由の内訳 (国内プラセボ対照試験, FAS)

		プラセボ 例数 (%)	デュロキシセチン 例数 (%)
評価例数		195	191
中止例		46 (23.6)	25 (13.1)
中止理由	対象条件不適	2 (1.0)	1 (0.5)
	来院せず	0	0
	被験者の申し出	7 (3.6)	3 (1.6)
	有害事象発現	14 (7.2)	13 (6.8)
	効果不十分・悪化	23 (11.8)	8 (4.2)

J_SAR_FM_CTD_V9331_13 より引用。

表 2.5.4-12 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量: 共分散分析 (LOCF) (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)				
	デュロキシセチン	191	6.05 (1.29)				
2 週	プラセボ	195	5.32 (1.82)	-0.70 (0.21)			
	デュロキシセチン	191	4.94 (1.78)	-1.02 (0.21)	-0.32 [-0.62, -0.02]	0.0366	
4 週	プラセボ	195	5.03 (1.78)	-0.97 (0.23)			
	デュロキシセチン	191	4.45 (1.86)	-1.50 (0.23)	-0.53 [-0.85, -0.20]	0.0017	
6 週	プラセボ	195	4.95 (1.78)	-1.06 (0.24)			
	デュロキシセチン	191	4.20 (1.97)	-1.76 (0.24)	-0.70 [-1.04, -0.36]	<0.0001	
10 週	プラセボ	195	4.68 (1.95)	-1.21 (0.26)			
	デュロキシセチン	191	4.17 (2.08)	-1.66 (0.26)	-0.46 [-0.82, -0.09]	0.0152	
14 週	プラセボ	195	4.55 (2.02)	-1.22 (0.26)			
	デュロキシセチン	191	4.13 (1.94)	-1.60 (0.26)	-0.38 [-0.74, -0.02]	0.0408	

J_SAR_FM_CTD_V9331_03 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。

表 2.5.4-13 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量: 共分散分析 (BOCF) (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)			
	デュロキシセチン	191	6.05 (1.29)			
2 週	プラセボ	195	5.34 (1.81)	-0.58 (0.21)		
	デュロキシセチン	191	4.93 (1.77)	-0.94 (0.21)	-0.35 [-0.65, -0.06]	0.0199
4 週	プラセボ	195	5.06 (1.77)	-0.79 (0.23)		
	デュロキシセチン	191	4.46 (1.87)	-1.35 (0.23)	-0.56 [-0.88, -0.23]	0.0007
6 週	プラセボ	195	5.01 (1.78)	-0.87 (0.24)		
	デュロキシセチン	191	4.25 (1.97)	-1.59 (0.24)	-0.71 [-1.05, -0.38]	<0.0001
10 週	プラセボ	195	4.82 (1.92)	-0.96 (0.25)		
	デュロキシセチン	191	4.24 (2.08)	-1.49 (0.25)	-0.53 [-0.89, -0.17]	0.0039
14 週	プラセボ	195	4.73 (1.98)	-0.92 (0.25)		
	デュロキシセチン	191	4.23 (1.96)	-1.38 (0.25)	-0.45 [-0.81, -0.10]	0.0132

J_SAR_FM_CTD_V9331_04 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.

表 2.5.4-14 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量: 共分散分析 (WOCF) (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)			
	デュロキシセチン	191	6.05 (1.29)			
2 週	プラセボ	195	5.35 (1.82)	-0.58 (0.21)		
	デュロキシセチン	191	4.95 (1.78)	-0.92 (0.21)	-0.35 [-0.65, -0.05]	0.0239
4 週	プラセボ	195	5.09 (1.80)	-0.77 (0.23)		
	デュロキシセチン	191	4.49 (1.90)	-1.33 (0.23)	-0.55 [-0.88, -0.22]	0.0011
6 週	プラセボ	195	5.05 (1.80)	-0.85 (0.24)		
	デュロキシセチン	191	4.29 (2.01)	-1.56 (0.24)	-0.72 [-1.06, -0.37]	<0.0001
10 週	プラセボ	195	4.87 (1.97)	-0.92 (0.26)		
	デュロキシセチン	191	4.28 (2.12)	-1.47 (0.26)	-0.54 [-0.91, -0.17]	0.0044
14 週	プラセボ	195	4.79 (2.03)	-0.88 (0.26)		
	デュロキシセチン	191	4.28 (2.01)	-1.35 (0.26)	-0.47 [-0.84, -0.10]	0.0132

J_SAR_FM_CTD_V9331_05 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.

2.5.4.6.2 国内継続長期試験 (評価試験)

各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を表 2.5.4-15 に示した。

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、継続長期試験開始時 (ベースライン) 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 2.5.4-15 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	例数	観測値	変化量 ^a	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間
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。

2.5.4.6.3 海外臨床試験 (参考試験)

海外プラセボ対照試験 4 試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF) で、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) を表 2.5.4-16 に示した。

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析, LOCF) は、60 mg QD 群が設定された 2 試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ) において、いずれもプラセボ群と比較して 60 mg QD 群で有意に改善した ($p < 0.001$, $p = 0.022$)。また、60 mg BID 群が設定された 2 試験 (Protocol No. HMBO, HMCA) において、いずれもプラセボ群と比較して 60 mg BID 群で有意に改善した ($p = 0.012$, $p < 0.001$) (2.7.3.3.2.1 参照)。

表 2.5.4-16 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 HMEF.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 最終評価時は 20 mg QD/投与.

c 投与後 13 週までは 60 mg/日投与, その後の 27 週までは, 60 mg/日投与で効果が認められない場合, 盲検下で 120 mg/日まで増量投与.

海外長期試験 (Protocol No. HMEH) における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析, LOCF) を表 2.5.4-17 に示した.

非盲検期 8 週間において, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は, ベースラインと比較して有意に改善した ($p < 0.001$). 続く 52 週間の二重盲検期では, 60 mg QD 群, 120 mg QD 群ともに, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は悪化することなく, 改善が維持された. また, 群間に有意差は認められなかった (2.7.3.5.2 参照).

表 2.5.4-17 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (海外長期試験)

非盲検期 (8 週間)					二重盲検期 (52 週間)				
投与群	ベースライン		変化量		投与群	ベースライン ^a		変化量	
	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	p 値		例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	p 値
60 mg QD	339	6.6 (1.6)	-2.1 (2.4)	<0.001	60 mg QD	102	4.31 (2.43)	-0.37 (0.26)	0.495
					120 mg QD	202	4.59 (2.37)	-0.16 (0.19)	

M5.3.5.2-02 Table HMEH.11.11, Table HMEH.11.14 より引用.

[非盲検期] 変化量の有意性検定 (Student's t-test).

[二重盲検期] 変化量の群間比較 (共分散分析).

a 非盲検期終了時.

2.5.4.7 部分集団解析の概要

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (MMRM 解析) について、性別、年齢、体重、線維筋痛症の罹病期間、前治療 (前治療薬及び前治療法) の有無、アセトアミノフェンの併用、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン、及び FIQ 総スコアのベースラインで、部分集団解析を実施した。

その結果、体重 (中央値 54.90 kg で層別) では、デュロキセチン群における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (MMRM 解析) のプラセボ群との差 (調整平均値) は、54.90 kg 未満で 0.13, 54.90 kg 以上で -0.78 であり、体重の重い集団で大きな改善が認められた。しかし、BMI で部分集団解析を実施した結果、BMI による大きな違いは認められなかった (2.7.3.3.3.3 参照)。

その他の項目では、部分集団による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善に大きな違いは認められなかった (表 2.5.4-18 参照)。

各項目の部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3 に示した。

表 2.5.4-18 患者背景別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (MMRM 解析)(国内プラセボ対照試験)

投与群		ベースライン		投与後 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
性別								
男性	プラセボ	31	6.10 (1.42)	22	4.55 (2.26)	-1.46 (0.47)		
	デュロキセチン	34	6.00 (1.35)	28	4.00 (1.94)	-1.71 (0.42)	-0.24 [-1.18, 0.70]	0.6083
女性	プラセボ	164	6.13 (1.34)	125	4.29 (1.93)	-1.66 (0.28)		
	デュロキセチン	157	6.06 (1.28)	135	3.86 (1.83)	-2.01 (0.28)	-0.35 [-0.77, 0.06]	0.0965
年齢								
18-64 歳	プラセボ	175	6.06 (1.30)	133	4.26 (1.96)	-1.58 (0.24)		
	デュロキセチン	176	6.05 (1.28)	151	3.91 (1.85)	-1.83 (0.23)	-0.25 [-0.64, 0.14]	0.2092
65 歳以上	プラセボ	20	6.70 (1.59)	14	5.00 (2.08)	-1.10 (1.10)		
	デュロキセチン	15	6.07 (1.39)	12	3.50 (1.78)	-2.35 (1.00)	-1.25 [-2.96, 0.47]	0.1466
体重 ^a								
54.90 kg 未満	プラセボ	104	6.20 (1.32)	82	4.18 (1.85)	-2.04 (0.41)		
	デュロキセチン	89	5.99 (1.28)	72	4.07 (1.71)	-1.91 (0.43)	0.13 [-0.40, 0.67]	0.6242
54.90 kg 以上	プラセボ	91	6.04 (1.38)	65	4.51 (2.11)	-1.25 (0.30)		
	デュロキセチン	102	6.10 (1.29)	91	3.74 (1.94)	-2.03 (0.28)	-0.78 [-1.32, -0.23]	0.0053
線維筋痛症の罹病期間 ^a								
3.44 年未満	プラセボ	89	6.02 (1.35)	68	4.01 (1.94)	-1.80 (0.32)		
	デュロキセチン	104	6.11 (1.21)	85	3.75 (1.73)	-2.02 (0.30)	-0.22 [-0.76, 0.32]	0.4216
3.44 年以上	プラセボ	106	6.22 (1.35)	79	4.59 (1.98)	-1.40 (0.35)		
	デュロキセチン	87	5.98 (1.37)	78	4.03 (1.95)	-1.75 (0.36)	-0.35 [-0.89, 0.18]	0.1952
前治療 (前治療薬及び前治療法)								
あり	プラセボ	123	6.18 (1.39)	87	4.61 (2.05)	-1.36 (0.28)		
	デュロキセチン	122	6.11 (1.31)	101	4.04 (1.84)	-1.80 (0.28)	-0.44 [-0.92, 0.04]	0.0731
なし	プラセボ	72	6.04 (1.27)	60	3.92 (1.80)	-1.85 (0.42)		
	デュロキセチン	69	5.94 (1.25)	62	3.63 (1.82)	-2.02 (0.41)	-0.18 [-0.80, 0.44]	0.5750
アセトアミノフェンの併用								
あり	プラセボ	90	6.08 (1.34)	68	4.69 (2.10)	-1.27 (0.37)		
	デュロキセチン	84	6.05 (1.29)	67	4.25 (1.89)	-1.62 (0.36)	-0.35 [-0.94, 0.23]	0.2380
なし	プラセボ	105	6.17 (1.35)	79	4.01 (1.81)	-1.93 (0.30)		
	デュロキセチン	107	6.05 (1.29)	96	3.63 (1.77)	-2.18 (0.29)	-0.24 [-0.73, 0.24]	0.3269

投与群	ベースライン		投与後 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
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン ^a							
6.00 未満	プラセボ	76	4.72 (0.45)	52	3.62 (1.55)	-0.86 (0.34)	0.1355
	デュロキシセチン	72	4.71 (0.46)	61	3.10 (1.65)	-1.29 (0.34)	
6.00 以上	プラセボ	119	7.03 (0.88)	95	4.72 (2.08)	-1.95 (0.32)	0.2981
	デュロキシセチン	119	6.86 (0.89)	102	4.35 (1.79)	-2.22 (0.31)	
FIQ 総スコアのベースライン ^a							
57.29 未満	プラセボ	92	5.63 (1.19)	72	4.07 (1.88)	-1.43 (0.72)	0.0917
	デュロキシセチン	101	5.54 (1.19)	91	3.54 (1.66)	-1.87 (0.70)	
57.29 以上	プラセボ	103	6.57 (1.33)	75	4.57 (2.04)	-1.85 (0.27)	0.5125
	デュロキシセチン	90	6.61 (1.16)	72	4.32 (1.97)	-2.04 (0.28)	

J_SAR_V9331_ADD_TAB2_5_4_10 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: ベースライン値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).

a 中央値で層別.

2.5.4.8 鎮痛効果に対する抗うつ作用の影響

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では, M.I.N.I を用いて診断された大うつ病性障害の合併患者の組み入れを可能とし, デュロキシセチンの抗うつ効果と線維筋痛症に対する鎮痛効果との関係性を検討することを計画した. 海外プラセボ対照試験から, 本試験での大うつ病性障害の合併患者は約 2~3 割と想定したが, 実際はデュロキシセチン群で 4.2%, プラセボ群で 3.6%と, 想定を大きく下回った. そのため, 事前計画 (部分集団解析, 直接/間接鎮痛効果) に基づく解析から, 本剤の鎮痛効果に対する抗うつ作用の影響を評価することは困難であるが, 事前計画に基づく解析結果については, 以下に示した.

国内プラセボ対照試験の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析, LOCF) について, 大うつ病性障害合併の有無別で部分集団解析を実施した (表 2.5.4-19 参照).

大うつ病性障害合併の有無別では, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析, LOCF) のデュロキシセチン群とプラセボ群との差 (調整平均値) は, 合併患者で-0.52, 非合併患者で-0.37 であり, どちらの集団でもデュロキシセチン群はプラセボ群より改善していた. また, 投与群と大うつ病性障害合併の有無の交互作用は認められなかった ($p = 0.8775$).

さらに, 鎮痛効果 [BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量] が本剤の投与により直接もたらされたものか (直接鎮痛効果), あるいは気分の改善 (BDI-II 変化量) を介してもたらされたものか (間接鎮痛効果) を検討した (表 2.5.4-20 参照).

その結果, 直接鎮痛効果は投与後 2 週から 6 週で間接鎮痛効果を上回り, 投与後 10 週, 及び 14 週では下回った. この原因として, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) では, デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して, 投与後 2 週から 10 週にかけて有意に改善したが, BDI-II では投与後 4 週から 14 週にかけて有意に改善しており, 改善時期が両項目で異なることが影響したと考えられた. また, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) と BDI-II の改善時期の関係から, 本剤の鎮痛効果は, 気分の改善効果に先行して発現したことが示唆された (表 2.5.4-21 参照).

表 2.5.4-19 大うつ病性障害合併の有無別の 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		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
大うつ病性障害合併の有無								
あり	プラセボ	7	5.57 (0.79)	7	5.00 (1.29)	-0.78 (0.69)	-0.52 [-2.38, 1.33]	0.5807
	デュロキセチン	8	6.88 (1.46)	8	5.25 (2.05)	-1.30 (0.64)		
なし	プラセボ	188	6.15 (1.36)	188	4.54 (2.04)	-1.59 (0.13)	-0.37 [-0.74, 0.00]	0.0487
	デュロキセチン	183	6.01 (1.27)	183	4.08 (1.92)	-1.96 (0.13)		
固定効果及び共変量				p 値				
ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)				<0.0001				
投与群				0.3525				
大うつ病性障害合併の有無				0.1285				
投与群と大うつ病性障害合併の有無の交互作用				0.8775				

M5.3.5.1-01 表 11-24 より引用.

共分散分析.

固定効果: 投与群, 大うつ病性障害合併の有無, 投与群と大うつ病性障害合併の有無の交互作用.

共変量: ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み).

表 2.5.4-20 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量に対する直接効果と間接効果 (国内プラセボ対照試験)

評価時点	直接鎮痛効果	間接鎮痛効果	総合効果
2 週	-0.319 (84.3%)	-0.059 (15.7%)	-0.379 (100.0%)
4 週	-0.529 (83.8%)	-0.102 (16.2%)	-0.631 (100.0%)
6 週	-0.467 (63.1%)	-0.273 (36.9%)	-0.740 (100.0%)
10 週	-0.195 (43.2%)	-0.256 (56.8%)	-0.452 (100.0%)
14 週	-0.156 (41.6%)	-0.219 (58.4%)	-0.375 (100.0%)
最終時点 (LOCF)	-0.110 (28.3%)	-0.278 (71.7%)	-0.387 (100.0%)

J_SAR_FM_CTD_V9331_02 より引用.

モデル 1: (評価項目) = (投与群; a1) + (BDI-II スコア変化量; a2) + (BDI-II スコアのベースライン値) + (評価項目のベースライン値).

モデル 2: (BDI-II スコア変化量) = (投与群; b1) + (BDI-II スコアのベースライン値) + (評価項目のベースライン値).

直接効果, a1 ; 間接効果, a2×b1 ; 総合効果, a1 + a2×b1.

表 2.5.4-21 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) と BDI-II スコアの変化量: デュロキセチン群とプラセボ群との群間差 (国内プラセボ対照試験)

評価時点	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)		BDI-II スコア	
	調整平均値の群間差 [95%信頼区間]	p 値	調整平均値の群間差 [95%信頼区間]	p 値
2 週	-0.40 [-0.71, -0.09]	0.0113	-1.01 [-2.02, 0.00]	0.0507
4 週	-0.61 [-0.94, -0.27]	0.0005	-2.19 [-3.34, -1.03]	0.0002
6 週	-0.72 [-1.07, -0.37]	<0.0001	-3.21 [-4.45, -1.97]	<0.0001
10 週	-0.44 [-0.82, -0.06]	0.0226	-2.91 [-4.33, -1.49]	<0.0001
14 週	-0.32 [-0.70, 0.06]	0.0988	-2.90 [-4.37, -1.44]	0.0001

M5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1 及び Table 14.2.6.17 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).

2.5.4.9 有効性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、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) で、デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証することはできなかった。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, 及び 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。副次解析では、LOCF (中止時点の値) 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。さらに、追加解析の BOCF (中止例のベースライン値), WOCF (中止例の最悪値) 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。

また、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値に対して最終評価時点で 30%以上及び 50%以上改善した被験者の割合を示す、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。30%以上及び 50%以上改善するまでの時間では、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短く、改善が持続した患者の割合を示す持続改善率では、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。

副次評価項目では、疼痛評価に関する 7 項目のうち、BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み), 最悪疼痛スコア, 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に改善した。

その他、PGI 改善度, CGI 改善度, FIQ (FIQ 総スコア, 運動機能障害, 気分の良さ, 仕事・家事を休む日数, 疲労, 不安, 抑うつ状態), BPI 機能障害の程度 (気分・情緒, 対人関係, 生活を楽しむこと, 7 項目の平均) の多数の項目で、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に改善した。QOL の指標である SF-36 でも、全 8 項目で最終評価時に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。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、デュロキセチンを治療期 50 週間投与した結果、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、投与後 2 週以降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。

以上の結果より、デュロキセチンは、線維筋痛症に伴う疼痛及び随伴症状を改善し、患者の QOL 向上が確認された。また、長期投与時の鎮痛効果の持続も確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

デュロキセチンの線維筋痛症に対する安全性を評価するため、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) を評価資料とし、海外プラセボ対照試験4試験 (Protocol No. HMBO, HMCA, HMCJ, HMEF) を参考資料とした。また、線維筋痛症に対する長期投与時の安全性を評価するため、国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) を評価資料とし、海外長期試験1試験 (Protocol No. HMEH) を参考資料とした (表 2.5.5-1 参照)。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験区分			Protocol No. (添付資料番号)	治験薬, 投与方法	投与期間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	国内	V9331 (5.3.5.1-01)	1日1回朝食後経口投与 デュロキセチン 60 mg QD プラセボ	治療期 14 週間 漸減期 1 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第2相	海外	HMBO (5.3.5.1-02)	1日2回 (朝夕) 経口投与 デュロキセチン 60 mg BID プラセボ	治療期 12 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	海外	HMCA (5.3.5.1-03)	1日2回 (朝夕) 経口投与 デュロキセチン 60 mg QD デュロキセチン 60 mg BID プラセボ	治療期 12 週間 漸減期 1 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	海外	HMCJ (5.3.5.1-04)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキセチン 60 mg QD ^a デュロキセチン 120 mg QD デュロキセチン 20/60 mg QD ^b プラセボ ^a	急性治療期 15 週間 継続治療期 13 週間 継続期 28 週間 漸減期 2 週間
プラセボ対照 二重盲検 並行群間	第3相	海外	HMEF (5.3.5.1-05)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキセチン 60/120 mg QD ^c プラセボ	急性治療期 27 週間 (固定用量 13 週間, 可変用量 14 週間) 継続期 29 週間 漸減期 2 週間
非盲検 V9331 から継続	第3相長期	国内	V9332 (5.3.5.2-01)	1日1回朝食後経口投与 デュロキセチン 60 mg QD	治療期 50 週間 漸減期 2 週間
二重盲検	第3相長期	海外	HMEH (5.3.5.2-02)	1日1回 (朝) 経口投与 デュロキセチン 60 mg QD ^d デュロキセチン 120 mg QD ^d	非盲検期 8 週間 二重盲検期 52 週間 漸減期 2 週間

QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与.

a 継続期では 120 mg QD 投与.

b 急性治療期では 20 mg QD 投与, 継続治療期では 60 mg QD 投与, 継続期では 120 mg QD 投与.

c 急性治療期 (固定用量) では 60 mg QD 投与, 急性治療期 (可変用量) では 60 mg QD 投与で効果が認められない場合, 盲検下で 120 mg QD まで増量投与.

d 非盲検期では 60 mg QD 投与.

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約

2.5.4.3 に示したとおり、国内外で線維筋痛症患者を対象に実施したプラセボ対照試験では、ACR1990 分類基準 (3ヶ月以上持続する広範囲にわたる疼痛, 及び18ヶ所の圧痛点のうち11ヶ所以上に疼痛を認める) を満たす患者を対象とした。その他、被験者の安全性に配慮し、重篤な心血管疾患、肝疾患、腎疾患、呼吸器疾患、精神神経疾患などを有する患者は対象から除外

した。

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、投与期間を 15 週間 (2 週間の漸増、及び 1 週間の漸減投与含む) とし、デュロキセチンは 194 例、プラセボは 196 例に投与された。国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、投与期間は 52 週間 (2 週間の漸増、及び 2 週間の漸減投与含む) とし、デュロキセチンは 149 例 [国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) のデュロキセチン群 78 例、プラセボ群 71 例] に投与された。線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験 2 試験で、デュロキセチンが投与された症例は 265 例であった。

デュロキセチンの投与期間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、国内プラセボ対照試験では 92.9 ± 29.4 日、国内継続長期試験では 335.2 ± 70.6 日であった (2.7.4.1.2 参照)。

国内プラセボ対照試験の人口統計学的特性を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2 被験者の人口統計学的特性 (国内プラセボ対照試験, 安全性解析対象集団)

		プラセボ 196	デュロキセチン 194
性別 [例数 (%)]	評価例数		
	男性	31 (15.8)	35 (18.0)
	女性	165 (84.2)	159 (82.0)
年齢 (歳)	例数	196	194
	平均値 [標準偏差]	49.5 [11.7]	47.8 [11.9]
身長 (cm)	例数	196	194
	平均値 [標準偏差]	159.60 [7.74]	159.37 [7.40]
体重 (kg)	例数	196	194
	平均値 [標準偏差]	56.29 [10.45]	58.04 [11.46]
線維筋痛症の罹病期間 (年)	例数	196	194
	平均値 [標準偏差]	5.7 [6.6]	5.4 [5.8]
	中央値	4.1	3.3
既往歴の有無	あり	107 (54.6)	100 (51.5)
	なし	89 (45.4)	94 (48.5)
合併症の有無	あり	174 (88.8)	164 (84.5)
	なし	22 (11.2)	30 (15.5)
前治療薬の有無	あり	124 (63.3)	124 (63.9)
	なし	72 (36.7)	70 (36.1)
前治療法の有無	あり	1 (0.5)	2 (1.0)
	なし	195 (99.5)	192 (99.0)

M5.3.5.1-01 Table 14.1.2.より引用。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.5.5.3.1.1 国内プラセボ対照試験 (評価試験)

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-3 に示した。

有害事象発現率は、デュロキセチン群で 76.3% (148/194 例)、プラセボ群で 62.8% (123/196 例) であった。いずれかの群で発現率が 5%以上の主な有害事象 (デュロキセチン群の発現率、プラセボ群の発現率) は、傾眠 (26.3%, 10.7%), 悪心 (21.6%, 4.6%), 便秘 (14.9%, 4.1%), 鼻咽頭炎 (13.4%, 14.8%), 口渇 (7.2%, 3.6%), 食欲減退 (6.7%, 0.5%), 浮動性めまい (5.7%, 1.0%)

であった。

デュロキセチン群の有害事象の発現率はプラセボ群と比較して高かったものの、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、安全性に大きな問題はないと考えた。

なお、国内プラセボ対照試験で発現した有害事象は、海外プラセボ対照試験でみられ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 (2.7.4.2.1.2 参照)。

表 2.5.5-3 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 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ	デュロキセチン
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)
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 (%)。

2.5.5.3.1.2 国内継続長期試験 (評価試験)

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-4 に示した。

デュロキセチン群の有害事象発現率は、92.6% (138/149 例) であった。発現率が 5%以上の主な有害事象は、鼻咽頭炎 (38.9%), 傾眠 (22.8%), 便秘 (18.1%), 悪心 (14.8%), 体重増加 (9.4%), 口渇 (7.4%), 背部痛 (6.7%), 回転性めまい (6.0%), 季節性アレルギー (6.0%), 不眠症 (6.0%), 浮動性めまい (6.0%), 上腹部痛 (5.4%), 倦怠感 (5.4%), 頭痛 (5.4%) 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認められず、長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えた (2.7.4.2.1.3 参照)。

表 2.5.5-4 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 (SOC) 基本語 (PT)	デュロキセチン
評価例数	149
発現例数	138
発現率 (%)	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)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	デュロキシセチン
評価例数	149
発現例数	138
発現率 (%)	92.6
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)
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 14.3.1.2 より引用.

例数 (%).

2.5.5.3.1.3 国内プラセボ対照試験，継続長期試験併合

評価試験である国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331)，と継続長期試験 (Protocol No. V9332) の試験成績を併合し，有害事象 (発現率 2%以上) の一覧を表 2.5.5-5 に示した。

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験において，デュロキセチンが投与された 265 例全例を安全性評価対象例とした。因果関係を問わない有害事象の発現率は，86.8% (230/265 例) であり，発現率が 5%以上の主な事象は，鼻咽頭炎 (29.4%)，傾眠 (26.8%)，悪心 (22.6%)，便秘 (17.4%)，口渇 (7.2%)，浮動性めまい (6.8%)，食欲減退 (6.0%)，倦怠感 (5.7%)，上腹部痛 (5.3%)，体重増加 (5.3%) であった。また，因果関係が否定できない有害事象の発現率は，69.1% (183/265 例) であり，発現率が 5%以上の主な事象は，傾眠 (26.0%)，悪心 (20.8%)，便秘 (15.8%)，口渇 (6.4%)，倦怠感 (5.7%)，食欲減退 (5.7%) であった (2.7.4.2.1.1 参照)。

表 2.5.5-5 発現率 2%以上の有害事象 (国内プラセボ対照試験，国内継続長期試験併合)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
評価例数	265	265
発現例数	230	183
発現率 (%)	86.8	69.1
心臓障害	12 (4.5)	9 (3.4)
動悸	9 (3.4)	7 (2.6)
耳および迷路障害	17 (6.4)	9 (3.4)
回転性めまい	12 (4.5)	5 (1.9)
胃腸障害	134 (50.6)	109 (41.1)
悪心	60 (22.6)	55 (20.8)
便秘	46 (17.4)	42 (15.8)
上腹部痛	14 (5.3)	7 (2.6)
腹部不快感	10 (3.8)	7 (2.6)
下痢	10 (3.8)	8 (3.0)
嘔吐	10 (3.8)	5 (1.9)
腹部膨満	6 (2.3)	5 (1.9)
口内炎	6 (2.3)	4 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	56 (21.1)	45 (17.0)
口渇	19 (7.2)	17 (6.4)
倦怠感	15 (5.7)	15 (5.7)
肝胆道系障害	8 (3.0)	5 (1.9)
肝機能異常	6 (2.3)	4 (1.5)
免疫系障害	10 (3.8)	0
季節性アレルギー	9 (3.4)	0
感染症及び寄生虫症	117 (44.2)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	78 (29.4)	0
膀胱炎	9 (3.4)	0
インフルエンザ	9 (3.4)	0
気管支炎	6 (2.3)	0
上気道感染	6 (2.3)	0
傷害，中毒及び処置合併症	30 (11.3)	1 (0.4)
挫傷	9 (3.4)	0
靱帯捻挫	6 (2.3)	0
臨床検査	50 (18.9)	37 (14.0)
体重増加	14 (5.3)	11 (4.2)
γ-GTP 増加	10 (3.8)	6 (2.3)
血中ビリルビン増加	6 (2.3)	6 (2.3)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
評価例数	265	265
発現例数	230	183
発現率 (%)	86.8	69.1
代謝及び栄養障害	21 (7.9)	16 (6.0)
食欲減退	16 (6.0)	15 (5.7)
筋骨格系及び結合組織障害	43 (16.2)	3 (1.1)
背部痛	11 (4.2)	1 (0.4)
神経系障害	104 (39.2)	93 (35.1)
傾眠	71 (26.8)	69 (26.0)
浮動性めまい	18 (6.8)	12 (4.5)
頭痛	13 (4.9)	10 (3.8)
精神障害	22 (8.3)	13 (4.9)
不眠症	11 (4.2)	8 (3.0)

J_SAR_FM_CTD_TAB2_7_4_2_1 より引用.
例数 (%).

2.5.5.3.1.4 線維筋痛症と他の適応疾患で発現した有害事象の比較

国内二重盲検試験 (線維筋痛症: Protocol No. V9331, うつ病・うつ状態: Protocol No. A2027 と A203C の併合, 糖尿病性神経障害に伴う疼痛: Protocol No. N0821 と N0831 の併合) を対象として, 有害事象の発現状況を疾患別に比較した. その結果, デュロキセチン群の有害事象発現率は, 線維筋痛症患者で 76.3% (148/194 例), うつ病・うつ状態の患者で 93.5% (216/231 例), 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者で 85.1% (120/141 例) であり, 線維筋痛症患者は, 他疾患患者と比較して有害事象発現率は低かった. いずれの疾患でも高頻度に認められた有害事象は, 鼻咽頭炎, 傾眠, 悪心, 及び便秘であり, 他疾患患者と比較して, 線維筋痛症患者に特定の有害事象が高頻度で発現することはなかった.

また, 国内長期試験 (線維筋痛症: Protocol No. V9332, うつ病・うつ状態: Protocol No. A203B と A203D の併合, 糖尿病性神経障害に伴う疼痛: Protocol No. N0822 と N0832 の併合) を対象に, 有害事象の発現状況を疾患別に比較した. その結果, 有害事象発現率は, 線維筋痛症患者で 92.6% (138/149 例), うつ病・うつ状態の患者で 98.1% (154/157 例), 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者で 95.9% (255/266 例) であり, 大きな差は認められなかった. いずれの疾患でも高頻度に認められた有害事象は, 鼻咽頭炎, 傾眠, 悪心, 及び便秘であり, 国内二重盲検試験でみられた有害事象と類似していた.

以上のことから, 線維筋痛症患者に対する安全性は, うつ病・うつ状態患者又は糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者に対する安全性と大きく異ならないと考えられた (2.7.4.2.1.10 参照).

2.5.5.3.2 重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

国内外で線維筋痛症患者を対象に実施した臨床試験では, 死亡例は認められなかった.

2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では, 重篤な有害事象はデュロキセチン群の 1

例 (1/194 例, 0.5%) に肝障害, プラセボ群の 1 例 (1/196 例, 0.5%) に肺炎・喘息が発現した。このうち, 治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象は, デュロキシセチン群の肝障害であり, 治験薬の投与中止後に回復した。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では, 重篤な有害事象が 8 例 (8/149 例, 5.4%) に発現し, その内訳は, 変形性脊椎症, コントロール不良の糖尿病, 直腸癌, 鎖骨骨折・肋骨骨折・胸椎骨折・創傷・頭蓋骨骨折・外傷性頭蓋内出血, 自傷行動, 統合失調感情障害, 亜イレウス, 網膜剥離であった。これら全ての重篤な有害事象は, 治験薬との因果関係が否定され, いずれも回復又は軽快した。長期間投与した場合でも重篤な有害事象の発現率に著しい増加は認められず, 特定の重篤な有害事象が高頻度で発現することもなかった。

海外プラセボ対照試験 4 試験では, 重篤な有害事象発現率はデュロキシセチン群で 2.4% (21/876 例), プラセボ群で 2.1% (11/535 例) であり, デュロキシセチン群とプラセボ群との間で, 重篤な有害事象発現率に有意差は認められなかった。また, 海外長期試験では, 重篤な有害事象発現率が全期間で 5.4% (19/350 例) であった。海外で実施された臨床試験において, デュロキシセチンの投与により, 特定の重篤な有害事象が高頻度で発現することはなかった (2.7.4.2.1.7 参照)。

2.5.5.3.2.3 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で投与中止に至った有害事象と定義し, その詳細を以下に示した。

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では, 投与中止に至った有害事象がデュロキシセチン群で 14 例, プラセボ群で 14 例に発現した。デュロキシセチン群で 2 例以上に発現した主な事象は, 悪心 (4 例) であり, いずれも回復した。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では, 投与中止に至った有害事象が 3 例に発現し, その内訳は, 膿疱性乾癬, 頭部不快感, 自律神経ニューロパチーが各 1 例であった。これらの有害事象の程度は軽度又は中等度であり, 膿疱性乾癬 (未回復) を除き回復した (2.7.4.2.1.8 参照)。

また, 国内臨床試験での有害事象発現による中止率は, プラセボ対照試験の治療期 14 週間で 7.1%, 継続長期試験の治療期 50 週間で 6.0%であり, 長期間投与しても中止・脱落率が増加することはなかった (2.7.4.1.1.3 参照)。

2.5.5.3.3 特記すべき有害事象

デュロキシセチンの国内外の添付文書を参考に, 痙攣, 肝機能障害, 肝炎, 黄疸, 幻覚, セロトニン症候群, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), アナフィラキシー反応, 高血圧クリーゼ, 及び尿閉を特記すべき有害事象と考えた。以下に, 国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331), と国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) の併合データ (2.5.5.3.1.3 参照) に基づき, その詳細を示した。

2.5.5.3.3.1 痙攣

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では痙攣はみられていない。一方, うつ病・うつ状態患者を対象とした国内臨床試験では, 痙攣が 0.3% (2/735 例), 眼瞼痙攣及び強直性痙攣が各

1 例) にみられた。強直性痙攣については、治験薬との関連はあるかもしれないと判定されたが、発現当日に回復した。

なお、海外では、痙攣がごくまれ ($<0.01\%$) にみられている (2.7.4.2.1.11 参照)。

2.5.5.3.3.2 肝機能障害、肝炎、及び黄疸

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験において、デュロキセチン投与例の肝機能障害に関する重篤な有害事象として、肝障害が 1 例に認められた。非重篤な有害事象として、肝機能異常が 2.3% (6/265 例) にみられた。また、肝機能に関する臨床検査値異常変動は、 γ -GTP 増加が 3.8% (10/265 例)、総ビリルビン増加が 2.3% (6/265 例)、ALT 増加が 0.8% (2/265 例)、血中 ALP 増加が 0.8% (2/265 例) にみられた。国内プラセボ対照試験での肝機能に関する臨床検査値異常変動の発現率に、デュロキセチン群とプラセボ群との間で大きな差はみられなかった。

なお、海外では、肝炎、黄疸がごくまれ ($<0.01\%$) にみられている (2.7.4.2.1.11 参照)。

2.5.5.3.3.3 幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、及び尿閉

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、標記の有害事象はみられていない。また、国内で実施されたうつ病・うつ状態、及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした臨床試験でも、標記の有害事象はみられていない。一方、海外では製造販売後の自発報告で、幻覚及び尿閉がまれ ($\geq 0.01\% \sim < 0.1\%$) に、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応及び高血圧クリーゼがごくまれ ($< 0.01\%$) にみられている (2.7.4.2.1.11 参照)。

2.5.5.4 有害事象の予防、軽減、管理方法

デュロキセチンの非臨床・臨床試験結果、及び国内外の添付文書を参考に、以下の特定の集団に対して、デュロキセチンを投与する場合、及び特定の有害事象が発現した場合の、有害事象の予防、軽減、管理方法について考察した。

なお、本項では、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331)、と継続長期試験 (Protocol No. V9332) の併合データ (2.5.5.3.1.3 参照) に基づき検討した。その結果、線維筋痛症患者に対する新たな注意喚起はなく、現行の添付文書からの変更は必要ないと判断した。

2.5.5.4.1 特定の集団

2.5.5.4.1.1 デュロキシセチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者

デュロキシセチンに対し過敏症の既往がある場合、アナフィラキシー反応などを起こす可能性が考えられる。

したがって、標記の患者に対して投与しないよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.2 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中の患者

他の抗うつ薬で、MAO 阻害剤との併用により、発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡などの症状が現れたとの報告があり、デュロキシセチン投与によってもこれらの症状がみられる可能性がある。

したがって、MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に対して投与しないよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.3 肝障害のある患者

国内では、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験を実施していない。しかし、海外ではこれらの患者を対象とした臨床薬理試験において、デュロキシセチン投与により、中等度肝硬変患者では健康成人に比べて $AUC_{0-\infty}$ は有意に大きく (幾何平均比で約 5 倍)、 $t_{1/2}$ は有意に長かった (幾何平均比で約 3 倍)(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 2.7.2.2.3.4 参照)。

したがって、標記の患者に対して禁忌又は慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.4 腎障害のある患者

国内では、高度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかし、海外ではこれらの患者を対象とした臨床薬理試験において、デュロキシセチン投与により、末期腎臓病患者では健康成人に比べて $t_{1/2}$ に有意差はないが、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍に増大した (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 2.7.2.2.3.5 参照)。

したがって、標記の患者に対して禁忌又は慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.5 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、デュロキシセチン投与例において、緑内障が 0.4% (1/265 例) に認められており、デュロキシセチンによる NA 再取り込み阻害作用によって、眼内圧亢進が悪化することがある。また、米国添付文書では、コントロール不良の閉塞隅角緑内障患者を禁忌として設定している。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.6 前立腺肥大症など排尿困難のある患者

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、デュロキセチン投与例において、排尿困難が 1.1% (3/265 例) に認められており、デュロキセチンによる NA 再取り込み阻害作用によって、症状が悪化することがある。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.7 高血圧又は心疾患のある患者

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、デュロキセチン投与例において、動悸 3.4% (9/265 例)、高血圧 2.3% (6/265 例)、頻脈 0.4% (1/265 例)、洞性頻脈 0.4% (1/265 例) が認められており、デュロキセチン投与によって、心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼが現れることがある。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与し定期的に血圧、脈拍数などを測定するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.8 過度のアルコール摂取者

アルコールは中枢神経抑制作用を有し、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化する可能性がある。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.9 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、自殺関連の有害事象はみられていない。一方、これまでに国内で実施されたうつ病・うつ状態の患者を対象とした臨床試験では、自殺企図が 0.4% (3/735 例)、自殺念慮が 0.1% (1/735 例)、糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした臨床試験では自殺既遂が 0.2% (1/507 例) にみられた。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

また、一般的にうつ症状を呈する患者は、自殺との関連が指摘されている [1]。糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした臨床試験で発現した自殺既遂は、うつ症状の兆候が疑われた症例であった。線維筋痛症患者でもうつ病・うつ状態を伴う場合もあるため、このような患者にも注意深く観察しながら投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.10 躁うつ病患者

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、躁病に関連した有害事象はみられていない。一方、これまでに国内で実施されたうつ病・うつ状態の患者を対象とした臨床試験では、躁病が 0.1% (1/735 例)、糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした臨床試験では躁病が 0.2% (1/507 例) にみられ、デュロキセチンの投与によって躁転、自殺企図が現れることがある。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.11 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

他の抗うつ薬で、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、精神症状が増悪することが報告されており、デュロキセチン投与によってもこれらの症状が増悪することがある。したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.12 衝動性が高い併存障害を有する患者

他の抗うつ薬で、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病などが現れることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与し、患者の状態及び病態の変化に応じて適切な処置を行うよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.13 てんかんなどの痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、痙攣はみられていない。一方、これまでに国内で実施されたうつ病・うつ状態の患者を対象とした臨床試験では、痙攣が 0.3% (2/735 例) にみられており、デュロキセチンの投与によって痙攣を起こすことがある。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.14 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者

デュロキセチンを含む SSRI 及び SNRI で、出血傾向が増強することがあるとの報告がある。したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.15 高齢者

国内外の臨床試験における高齢者のデータから、非高齢者と比較して安全性に大きな差は認められなかった。しかし、国内の健康な高齢者及び非高齢者を対象とした薬物動態試験では、高齢者群の血漿中濃度は非高齢者群に比べて有意ではないものの、 C_{max} で約 1.3 倍、 AUC_{0-48hr} で約 1.6 倍、 $t_{1/2}$ で約 1.6 倍であった。高齢者においてデュロキセチンの消失遅延が示唆され、高齢者に反復投与する場合には血漿中デュロキセチン濃度が上昇する可能性が考えられる。

また、一般に高齢者では腎機能及び肝機能の生理機能が低下していることが多く、低ナトリウム血症、SIADH の危険性が高くなることがあるので注意する必要がある。さらに、海外臨床試験の結果から転倒の発現リスクが示され、転倒の要因はデュロキセチン投与によるめまいなどの場合があり、そのリスクは 65 歳以上の患者において増加することがあるので注意する必要がある (2.7.4.5.1.2 参照)。

したがって、高齢者に対して慎重に投与し、投与中は低ナトリウム血症、SIADH、及びめまいなどによる転倒に注意するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.16 小児など

国内外の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

したがって、標記の患者に対して慎重に投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.17 妊婦、産婦、授乳婦

妊娠末期に SNRI 又は SSRI を投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後に現れたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、デュロキセチンを投与するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

また、外国人授乳婦にデュロキセチンを経口投与したところ、乳汁中に移行し、定常状態での血漿中濃度に対する乳汁中濃度の $AUC_{0-\tau}$ の比は約 1/4 であった (2.7.4.5.4 参照)。乳児における安全性は確立されていないため、授乳中の婦人に対してやむを得ず投与する場合は授乳を避けさせるよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.1.18 過量投与の患者

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、自傷行動として、他の抗うつ薬、睡眠薬とともに治験薬の過量服薬 (デュロキセチン最大約 420 mg) が 1 例に認められた。搬送先の病院では、活性炭吸着、及び胃洗浄などの処置が行われ、被験者は問題なく回復し、退院した。

これまでに、海外臨床試験では、デュロキセチンの単剤又は他剤との併用下で 3000 mg を超える急性過量摂取の症例がみられたが、致死的なものはなかった。しかし、市販後では急性過量摂取の症例において致死的な結果が報告されている。主には複数薬剤との過量投与であるが、およそ 1000 mg のデュロキセチン単剤投与もあり、過量投与による徴候及び症状は傾眠、昏睡、セロトニン症候群、発作、嘔吐、頻脈であった。特異的な解毒剤は知られていないため、必要に応じて、気道確保、胃洗浄、活性炭投与などの適切な処置を行い、心電図及びバイタルサインを測定する必要がある。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、血液灌流、及び交換輸血はあまり効果的ではないと考えられる (2.7.4.5.5 参照)。

したがって、過量投与に対しては必要に応じて、気道確保、胃洗浄、活性炭投与などの適切な処置を行い、心電図及びバイタルサインを測定するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.2 特定の有害事象

2.5.5.4.2.1 離脱症状

国内及び海外を問わず、線維筋痛症患者を対象とした、離脱症状及び反跳現象を適正に評価するデザインを有した臨床試験は実施されていない。しかし、海外では他の適応疾患を含む臨床試験の結果から、デュロキセチンの投与中止により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心、及び筋痛などの発現が報告されている (2.7.4.5.7 参照)。

したがって、デュロキセチンの投与を中止する場合は、患者の状態を観察しながら徐々に減量するよう、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.4.2.2 精神機能の障害

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、傾眠が 26.8% (71/265 例)、浮動性めまいが 6.8% (18/265 例) など、神経系障害の有害事象がみられており、海外プラセボ対照試験でも、国内臨床試験と同様に傾眠、めまいなどが比較的多くみられている。

自動車の運転など危険を伴う機械の操作に際しては、現行の添付文書と同様の規定とした。

2.5.5.5 市販後データ

2.5.5.5.1 国内市販後データ

国内市販後データは、安全性定期報告をもとに、特定使用成績調査及び副作用・感染症症例報告の要約を以下に示した。

(1) 特定使用成績調査

うつ病・うつ状態の患者を対象とした特定使用成績調査は 2013 年 6 月に終了し、安全性評価対象症例は 3208 例であった。副作用は 631 例 (19.67%) に 869 件認められ、50 件以上発現した主な副作用は悪心 (124 件)、傾眠 (72 件)、便秘 (66 件)、及び不眠症 (60 件) であった。

糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした特定使用成績調査は実施中であり、2013 年 8 月 2 日時点で安全性評価対象症例は 10 例であった。副作用は 7 例 (70.00%) に 14 件認められ、2 件以上発現した副作用は悪心 (3 件) 及び食欲減退 (2 件) であった (2.7.4.6.1.1 参照)。

(2) 副作用・感染症症例報告

2013 年 8 月 2 日までに報告した副作用は、うつ病・うつ状態患者 (2009 年 8 月 3 日～) では 294 件、糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 (2011 年 8 月 3 日～) では 35 件であった (2.7.4.6.1.2 参照)。

2.5.5.5.2 海外での市販後使用状況

デュロキシセチンは線維筋痛症を適応症として、現在 37 ヶ国で承認されている。また、線維筋痛症以外にも、大うつ病性障害、腹圧性尿失禁、全般性不安障害、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、及び慢性筋骨格系疼痛が適応症として承認されている (2015 年 1 月現在)。本剤は「Cymbalta[®]」及び「Yentreve[®]」の商品名で販売され、「Cymbalta[®]」は線維筋痛症、大うつ病性障害、全般性不安障害、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、及び慢性筋骨格系疼痛を対象に、「Yentreve[®]」は腹圧性尿失禁を対象に使用されている。

2004 年 8 月 3 日 (デュロキシセチンの国際誕生日) から 2014 年 8 月 3 日までの間に、各種疾患に対して約 73,938,000 例 (Cymbalta[®]服用患者: 約 72,811,000 例, Yentreve[®]服用患者: 約 1,127,000 例) に服用されたと推定され、これは約 27,473,000 人年 (Cymbalta[®]が約 27,138,000 人年, Yentreve[®]が約 335,000 人年) に相当する (2.7.4.6.2.1 参照)。

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) において、デュロキシセチン群で発現した主な有害事象は、傾眠、悪心、便秘、鼻咽頭炎、口渇、食欲減退、浮動性めまいであり、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った。さらにこれらの有害事象は、線維筋痛症を対象とした海外プラセボ対照試験、他疾患を対象とした国内プラセボ対照試験で認められた有害事象と類似していた。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) で発現した主な有害事象は、国内プラセボ対照試験と類似していた。長期投与しても有害事象の発現率や中止率の増加は認められなかった。

以上の結果より、線維筋痛症患者に対するデュロキシセチンの安全性に大きな問題はなかった。また、長期投与による安全性への懸念も認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.1 で示した開発根拠, 及び開発要請の下, デュロキシセチンの線維筋痛症に対する臨床試験を実施し, 得られた成績からデュロキシセチンのベネフィットとリスクについて以下に考察した.

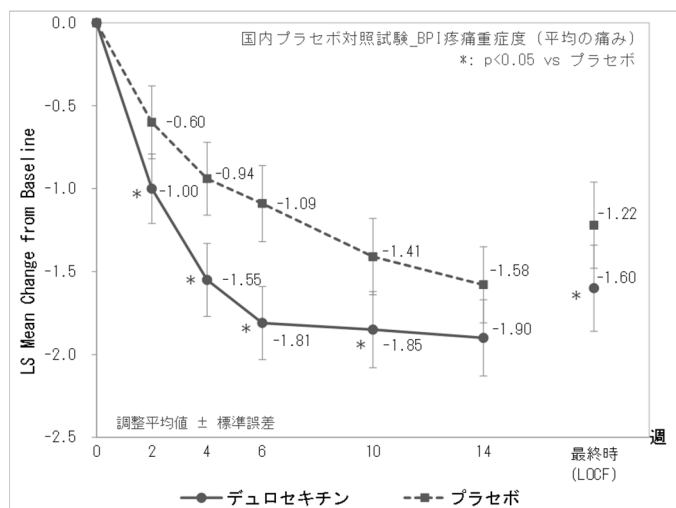
2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 線維筋痛症に対する鎮痛効果

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では, 主要評価項目である 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 $\pm$ 標準誤差) は, デュロキシセチン群で -1.90 ± 0.23 , プラセボ群で -1.58 ± 0.23 であり, デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して改善がみられたが, 主要解析ではデュロキシセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証することはできなかった. しかし, 副次解析では, 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, デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p = 0.0408$) (2.5.4.6.1 参照). 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, デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (図 2.5.6-1 参照).

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), 最悪疼痛スコア, FIQ (痛み) スコア, SF-36 (体の痛み) の 6 項目で, 投与後 14 週にデュロキシ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 (表 2.5.6-1 参照).

図 2.5.6-1 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.

表 2.5.6-1 各疼痛評価項目の最終変化量 (国内プラセボ対照試験)

項目	プラセボ群との比較	
	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
BPI 疼痛重症度 (最大の痛み) ^a	-0.56 [-0.99, -0.12]	0.0126*
BPI 疼痛重症度 (最小の痛み) ^a	-0.49 [-0.87, -0.12]	0.0092*
BPI 疼痛重症度 (現在の痛み) ^a	-0.57 [-1.00, -0.15]	0.0083*
平均疼痛スコア (患者日誌) ^a	-0.33 [-0.70, 0.03]	0.0755
最悪疼痛スコア (患者日誌) ^a	-0.47 [-0.88, -0.06]	0.0232*
FIQ (痛み) ^a	-0.62 [-1.11, -0.12]	0.0148*
SF-36 (痛み) ^b	5.67 [2.76, 8.59]	0.0002*

M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.4～Table 14.2.6.8, Table 14.2.6.20, Table 14.2.9.2 より引用.

a 最終変化量 (投与後 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: ベースライン値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).

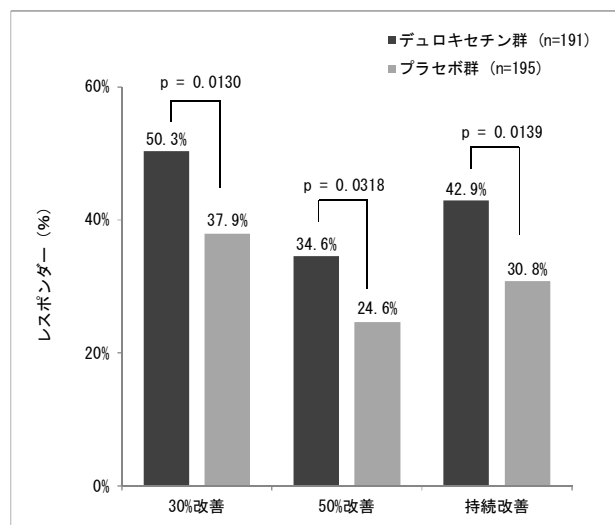
b 最終変化量 (LOCF). 共分散分析. 固定効果: 投与群. 共変量: ベースライン値及び大うつ病性障害合併の有無.

*: $p < 0.05$ vs プラセボ.

さらに, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量が同じであっても, 個々の被験者の痛みの改善の度合いはベースライン時の重症度により異なる. そのため, 臨床的に意義のある改善の指標であり [1, 2], ベースライン値に対して最終評価時に 30%以上及び 50%以上改善した被験者の割合である, 30%改善率及び 50%改善率で評価した. その結果, 30%改善率はデュロキセチン群で 50.3%, プラセボ群で 37.9%, 50%改善率はデュロキセチン群で 34.6%, プラセボ群で 24.6%であり, 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 ($p = 0.0130$, $p = 0.0318$) (図 2.5.6-2 参照).

また, ベースライン値に対して 30%以上及び 50%以上改善するまでの時間では, デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短く ($p = 0.0046$, $p = 0.0065$), 改善が持続した被験者の割合を示した持続改善率では, 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 ($p = 0.0139$) (2.5.4.6.1 参照).

図 2.5.6-2 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (国内プラセボ対照試験)



M5.3.5.1-01 Table 14.2.2.より引用.

Mantel-Haenszel 検定.

層別因子: BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満, 6 以上), 及び大うつ病性障害の合併の有無.

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: $p = 0.022$) (2.5.4.6.3 参照)。現在では、米国を始めとする諸外国 (計 35 ヶ国, 2014 年 4 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 60 mg) を取得し、標準療法に位置付けられている。

国内プラセボ対照試験でも海外プラセボ対照試験の主要解析結果と同様に、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析, LOCF) において、デュロキセチン群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

このように、国内プラセボ対照試験において、デュロキセチンが線維筋痛症に対して鎮痛効果を速やかに発現し、その効果が持続することが確認された。本剤は、既に海外で標準療法に位置付けられており、国内でも新たな治療選択肢として線維筋痛症の治療に大きく貢献できると考える。

2.5.6.1.2 線維筋痛症の随伴症状に対する効果

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、疾患特異的に開発された質問票である FIQ において、FIQ 総スコアの最終変化量 (MMRM 解析, 調整平均値 $\pm$ 標準誤差) は、デュロキセチン群で -18.41 ± 2.57 , プラセボ群で -13.05 ± 2.65 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 ($p = 0.0073$)。また、10 項目のサブスケールのうち運動機能障害、気分の良さ、仕事・家事を休む日数、痛み、疲労、不安、抑うつ状態の 7 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 (各々 $p = 0.0160$, $p = 0.0082$, $p = 0.0270$, $p = 0.0148$, $p = 0.0479$, $p = 0.0114$, $p = 0.0129$) (表 2.5.4-9, 表 2.5.6-2 参照)。

BPI 機能障害の程度の最終変化量 (MMRM 解析) では、気分・情緒、対人関係、生活を楽しむことの 3 項目と、7 項目の平均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 (各々 $p = 0.0057$, $p = 0.0264$, $p = 0.0119$, $p = 0.0222$) (表 2.5.4-9, 表 2.5.6-2 参照)。

QOL の指標である SF-36 の最終変化量 (共分散分析) では、8 項目の全てで、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 2.5.4-10, 表 2.5.6-2 参照)。

表 2.5.6-2 FIQ, BPI 機能障害の程度, SF-36 の最終変化量 (国内プラセボ対照試験)

FIQ ^a			BPI 機能障害の程度 ^a			SF-36 ^b		
項目	プラセボとの比較		項目	プラセボとの比較		項目	プラセボとの比較	
	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値		調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値		調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
総スコア	-5.35 [-9.26, -1.45]	0.0073*	日常生活の 全般的活動 気分・情緒	-0.46 [-0.98, 0.06]	0.0807	身体機能	4.36 [1.35, 7.37]	0.0046*
運動機能障 害	-0.47 [-0.86, -0.09]	0.0160*	歩行能力	-0.75 [-1.29, -0.22]	0.0057*	日常役割機 能 (身体)	7.76 [3.57, 11.94]	0.0003*
気分の良さ	-0.80 [-1.39, -0.21]	0.0082*	通常の仕事	-0.38 [-0.84, 0.09]	0.1114	体の痛み	5.67 [2.76, 8.59]	0.0002*
仕事・家事 を休む日数	-0.49 [-0.93, -0.06]	0.0270*	対人関係	-0.42 [-0.94, 0.09]	0.1081	全体的健康 感	3.25 [0.53, 5.96]	0.0192*
仕事・家事 への支障	-0.45 [-0.97, 0.08]	0.0932	睡眠	-0.55 [-1.04, -0.07]	0.0264*	活力	6.70 [3.15, 10.25]	0.0002*
痛み	-0.62 [-1.11, -0.12]	0.0148*	生活を楽し むこと	-0.24 [-0.81, 0.32]	0.3959	社会生活機 能	7.04 [2.74, 11.34]	0.0014*
疲労	-0.52 [-1.03, 0.00]	0.0479*	7 項目の平 均	-0.66 [-1.18, -0.15]	0.0119*	日常役割機 能 (精神)	9.12 [4.41, 13.83]	0.0002*
起床時の気 分	-0.13 [-0.69, 0.44]	0.6618		-0.52 [-0.96, -0.07]	0.0222*	心の健康	7.91 [4.39, 11.43]	<0.0001*
こわばり	-0.51 [-1.03, 0.02]	0.0577						
不安	-0.68 [-1.20, -0.15]	0.0114*						
抑うつ状態	-0.66 [-1.18, -0.14]	0.0129*						

M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.10～Table 14.2.6.16, Table 14.2.9.2, Table 14.2.6.20 より引用。

a 最終変化量 (投与後 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: ベースライン値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).

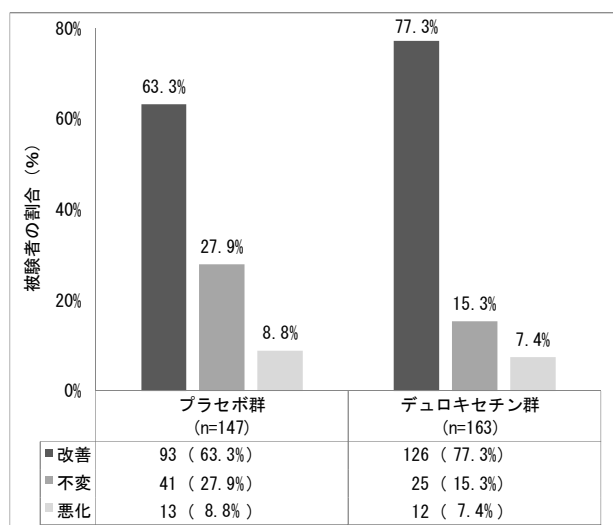
b 最終変化量 (LOCF). 共分散分析. 固定効果: 投与群. 共変量: ベースライン値及び大うつ病性障害合併の有無.

*: p < 0.05 vs プラセボ.

患者自身が症状の改善を包括的に評価する PGI 改善度では, 投与後 14 週に改善していた症例の割合は, デュロキシセチン群で 77.3%, プラセボ群で 63.3%であり, デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p = 0.0111$) (図 2.5.6-3 参照).

また, 医師が疾患の改善を包括的に評価する CGI 改善度でも, 投与後 14 週に改善していた症例の割合は, デュロキシセチン群で 77.3%, プラセボ群で 63.9%であり, デュロキシセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($p = 0.0110$) (図 2.5.6-4 参照).

図 2.5.6-3 投与後 14 週の PGI 改善度のカテゴリー分布 (国内プラセボ対照試験)

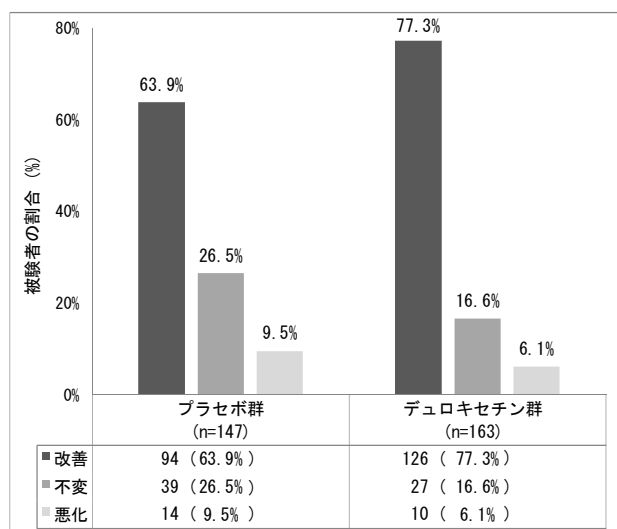


M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.1.2 より引用.

改善: とても良くなった, 良くなった, 少し良くなった.
悪化: 少し悪くなった, 悪くなった, とても悪くなった.

不変: 変化なし.

図 2.5.6-4 投与後 14 週の CGI 改善度のカテゴリー分布 (国内プラセボ対照試験)



M5.3.5.1-01 Table 14.2.6.2.2 より引用.

改善: とても良くなった, 良くなった, 少し良くなった.
悪化: 少し悪くなった, 悪くなった, とても悪くなった.

不変: 変化なし.

以上のとおり、FIQ、及び BPI 機能障害の程度では、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して、運動機能障害、気分の良さ、疲労、不安、抑うつ状態などの改善が認められ、線維筋痛症の随伴症状に対するデュロキセチンの効果が示された。また、SF-36 では QOL 改善が認められ、PGI 改善度や CGI 改善度からは、線維筋痛症の症状が主観的及び客観的に改善したことが示された。

線維筋痛症は全身性の疼痛の他、疲労感、抑うつ気分、睡眠障害などの多様な症状を伴う疾患で、その症状は長期間に渡って継続するため、患者の QOL を著しく低下させるという特徴を持つが、デュロキセチンはこれらの線維筋痛症の随伴症状を改善し、患者の QOL を向上させると考える。

2.5.6.1.3 1 日 1 回投与による効果発現

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、1 日 1 回朝食後の投与により、疼痛に関する多くの評価項目でデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し、線維筋痛症に伴う疼痛の改善が確認された (2.5.6.1.1 参照)。その他の評価項目では、デュロキセチンの線維筋痛症の随伴症状に対する改善効果が認められ、QOL も改善した (2.5.6.1.2 参照)。

海外プラセボ対照試験の 2 試験 (Protocol No. HMCA, HMCJ) において、1 日 1 回の 60 mg 投与により、プラセボ群と比較して有意に優れた鎮痛効果を示し、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の有効性が確認されている (2.5.4.6.3 参照)。

一般に、投与回数が少ないほど服薬コンプライアンスが高いと言われている [3]。現在、線維筋痛症の適応を有する既存薬の用法は 1 日 2 回投与であり、これに対して、デュロキセチンが 1 日 1 回投与であることは、服薬コンプライアンスの観点からも有用であり、患者の利便性にも貢献できると考える。

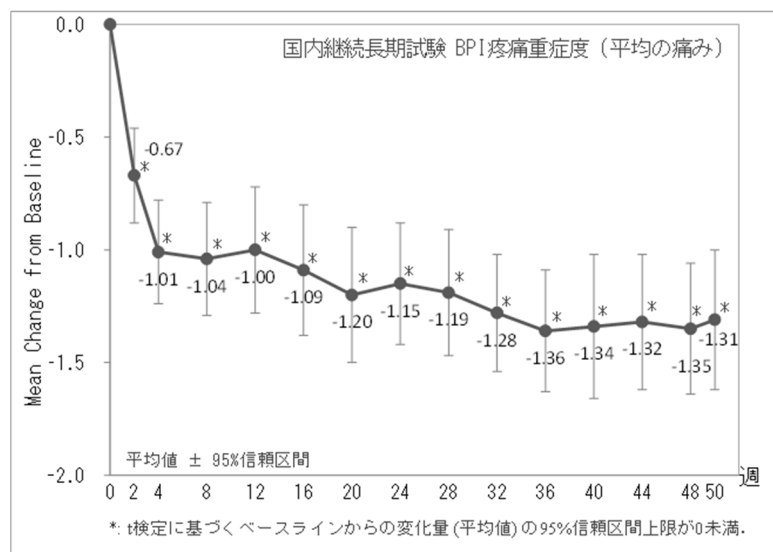
2.5.6.1.4 長期投与時の安全性及び有効性

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、長期間の投与による有害事象発現率の増加や、新たな有害事象の発現は認められなかった。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 (2.5.5.3.1.2 参照)。また、有害事象発現による中止率は、治療期 50 週間の国内継続長期試験で 6.0%であり、治療期 14 週間の国内プラセボ対照試験の 7.1%と大きな違いは無く、長期間投与しても中止・脱落率が増加することはなかった (2.5.5.3.2.3 参照)。これらのことから、線維筋痛症患者へのデュロキセチンの長期投与における忍容性が確認できた。

有効性については、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、投与後 2 週以降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、鎮痛効果は長期にわたり持続した (図 2.5.6-5 参照)。

以上のとおり、デュロキセチンは長期間投与した場合でも、安全性に問題はなく、鎮痛効果が持続することが確認された。線維筋痛症は全身に及ぶ激しい疼痛や多様な臨床症状が長期にわたり継続することから、デュロキセチンは長期間の投与が想定される線維筋痛症の治療に有用と考える。

図 2.5.6-5 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の推移 (国内継続長期試験)



2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 全般的な安全性

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、線維筋痛症患者におけるデュロキセチン 60 mg 投与時の安全性を評価した。有害事象発現率は、デュロキセチン群で 76.3% (148/194 例) であり、デュロキセチン群で発現率 5%以上の主な有害事象は、傾眠 (26.3%)、悪心 (21.6%)、便秘 (14.9%)、鼻咽頭炎 (13.4%)、口渇 (7.2%)、食欲減退 (6.7%)、浮動性めまい (5.7%) であった。発現した有害事象は、海外プラセボ対照試験でみられた有害事象と類似しており (2.5.5.3.1.1 参照)、さらに国内の他疾患でみられた有害事象とも大きな差は認められなかった (2.5.5.3.1.4 参照)。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、有害事象発現率は 92.6% (138/149 例) であり、発現率 5%以上の主な有害事象は、鼻咽頭炎 (38.9%)、傾眠 (22.8%)、便秘 (18.1%)、悪心 (14.8%)、体重増加 (9.4%)、口渇 (7.4%)、背部痛 (6.7%)、回転性めまい (6.0%)、季節性アレルギー (6.0%)、不眠症 (6.0%)、浮動性めまい (6.0%)、上腹部痛 (5.4%)、倦怠感 (5.4%)、頭痛 (5.4%) であった。長期投与しても有害事象の発現率増加や新規の有害事象発現、中止率の増加は認められなかった (2.5.5.3.1.2 参照)。

国内外で線維筋痛症患者を対象に実施した臨床試験では、死亡例は認められなかった。

デュロキセチン群で認められた重篤な有害事象は、国内プラセボ対照試験では肝障害 1 例 (0.5%) であり、治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが、投与中止後に軽快した。国内長期継続試験では、8 例 (5.4%) に発現し、いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係は否定され、回復又は軽快した。

重篤な有害事象以外の投与中止に至った有害事象は、国内プラセボ対照試験のデュロキセチン群で 14 例 (7.2%)、国内継続長期試験では 3 例 (2.0%) に発現した。また、長期間の投与により中止・脱落率が増加することはなかった (2.5.5.3.2.3 参照)。

2.5.6.2.2 痙攣、肝機能障害、肝炎、黄疸、幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、及び尿閉

痙攣は、線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験ではみられていない。しかし、うつ病・うつ状態患者を対象とした国内臨床試験では、デュロキセチン投与例で 0.3% に発現し、海外の製造販売後の自発報告では、痙攣がごくまれ (<0.01%) にみられている (2.5.5.3.3.1 参照)。

肝機能障害は、線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、重篤な有害事象として、デュロキセチン投与例で肝障害が 1 例に認められた。非重篤な有害事象として肝機能異常が 2.3% (6/265 例)、 γ -GTP 増加が 3.8% (10/265 例)、総ビリルビン増加が 2.3% (6/265 例)、ALT 増加が 0.8% (2/265 例)、血中 ALP 増加が 0.8% (2/265 例) にみられた (2.5.5.3.3.2 参照)。

幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、及び尿閉については、線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験で認められていないが、海外の製造販売後の自発報告では、幻覚及び尿閉がまれ ($\geq 0.01\% \sim < 0.1\%$) に、また、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応及び高血圧クリーゼがごくまれ (<0.01%) にみられている (2.5.5.3.3.3 参照)。

以上より、デュロキセチンの投与によって、国内でも痙攣、肝機能障害、肝炎、黄疸、幻覚、セロトニン症候群、SIADH、Stevens-Johnson 症候群、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ及び尿閉が発現する可能性があると考えられる。そのため、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に、これらの事象を記載し、デュロキセチンの投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止して、適切な処置を行うことと規定した。なお、現行の添付文書でも同様に規定している。

2.5.6.2.3 離脱症状

一般的に抗うつ薬の投与を直ちに中止した場合に、不安、めまいなどの離脱症状が発現することがある [4]。これらの離脱症状は投与中止 1～3 日後から出現し、10 日以内に消失することが多く、一時的なものである。症状の程度も多くは軽度であるが、まれに重症となる場合もある。海外では他の適応疾患を含む臨床試験の結果から、デュロキセチンの投与中止により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心、及び筋痛などの発現が報告されている (2.5.5.4.2.1 参照)。

したがって、投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量する必要があると考え、添付文書の「重要な基本的注意」の項に規定した。なお、現行の添付文書でも同様に規定している。

2.5.6.2.4 精神機能の障害

線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では、傾眠が 26.8% (71/265 例)、浮動性めまいが 6.8% (18/265 例) など、神経系障害の有害事象がみられている (2.5.5.4.2.2 参照)。

自動車の運転など危険を伴う機械の操作に際して、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、注意喚起を行うこととした。なお、現行の添付文書でも同様に規定している。

2.5.6.3 申請する用法・用量

以下の用法・用量にて製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

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。

2.5.6.3.1 通常用量の設定根拠

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、主要評価項目である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) の変化量 (MMRM 解析), 及び最終変化量 (LOCF, BOCF, WOCF により欠測値を補完した共分散分析) では、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。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。

安全性では、デュロキセチン群で傾眠, 悪心, 便秘, 鼻咽頭炎, 口渇, 食欲減退, 浮動性めまいなどの有害事象が発現した。有害事象の多くは、程度が軽度又で、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。

国内継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、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。安全性では、国内プラセボ対照試験と類似の有害事象が発現し、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認められなかった。また、多くの有害事象の程度は軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であり、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。

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 (共分散分析, LOCF) において、いずれの60 mg QD 群でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた (HMCA: $p < 0.001$, HMCJ: $p = 0.022$)。安全性では、4 試験に共通して悪心, 頭痛, 口内乾燥, 不眠症, 便秘, 疲労, 下痢, 浮動性めまいなどの有害事象が発現し、これらの有害事象は、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、発現率に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としてHMGG試験 (Protocol No. HMGG) を実施し、デュロキセチンの低用量 (30 mg) 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。

以上のとおり、国内外の臨床試験から、デュロキセチン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、安全性及び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 (2.7.3.4.1.1 参照).

2.5.6.3.2 初期用量及び漸増方法の設定根拠

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内第 3 相優越性試験 (Protocol No. A2027) では、初期用量が 40 mg であったため、投与初期の有害事象の発現により治験を中止した症例が多くみられた. 続くうつ病・うつ状態の患者を対象とした国内第 3 相比較試験 (Protocol No. A203C) では、初期用量を 20 mg とした結果、有害事象の発現による投与初期の中止例は少なく、うつ病・うつ状態に対する有意な改善効果が検証され、初期用量 20 mg で製造販売承認を取得した.

そのため、線維筋痛症患者を対象とした試験でも初期用量を 20 mg とし、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治験デザインを用いた. その結果、各試験で投与初期の忍容性に大きな問題はなく、国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、投与後 1 週間の有害事象発現による中止率において、デュロキ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.

また、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は、投与後 2 週目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.

以上より、初期用量は 20 mg とし、初期用量 20 mg を 1 週間投与した後は、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 (2.7.3.4.1.2 参照).

2.5.6.3.3 投与時期の設定根拠

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、デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与し、線維筋痛症に伴う疼痛、及び随伴症状の改善が確認できた. 第 1 相試験では、投与時間及び食事の影響を検討した結果、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が、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、国内臨床試験での設定に基づき、デュロキセチンが既に取得している「うつ病、うつ状態」「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の適応と同様に、用法として朝食後投与の規定を設けることとした (2.7.3.4.1.3 参照).

2.5.6.4 結論

国内プラセボ対照試験 (Protocol No. V9331) では、主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (MMRM 解析) で、デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証することはできなかった. しかし、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終評価時 (14 週) を除く全ての評価時点 (2 週, 4 週, 6 週, 10 週) の変化量 (MMRM 解析), 及び最終変化量 (LOCF, BOCF, WOCF により欠測値を補完した共分散分析) では、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. 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く、線維筋痛症に伴う疼痛の改善が確認できた.

その他、PGI 改善度、CGI 改善度、FIQ、BPI 機能障害の程度、SF-36 の複数の副次評価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ており、線維筋痛症の随伴症状の改

善、及び患者の QOL 向上が確認された。

継続長期試験 (Protocol No. V9332) では、デュロキセチンを治療期 50 週間投与した結果、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が、投与後 2 週以降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、長期投与における鎮痛効果の持続も示された。

安全性については、デュロキセチン群で傾眠、悪心、便秘、鼻咽頭炎、口渇、食欲減退、浮動性めまいなどの有害事象が発現した。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り、安全性に大きな問題は認められなかった。また、長期間の投与による有害事象発現率の増加や、新たな有害事象の発現はなく、長期投与による安全性への懸念も認められなかった。これらのことから、デュロキセチンは、安全かつ忍容性の高い薬剤であると考えた。さらに、線維筋痛症患者での安全性プロファイルは、うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者と大きく異なることから、線維筋痛症に対して新たに使用上の注意などを規定する必要はないと考えた。

現在、国内で線維筋痛症に伴う疼痛に対して適応のある薬剤は、プレガバリンの 1 剤のみである。プレガバリンは、中枢神経系の電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへ選択的に結合して、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられている。また、主な副作用として、眠気、ふらつき、浮腫、体重増加等が報告されている [5]。一方、デュロキセチンは 5-HT 及び NA の再取り込み阻害作用による下行性疼痛抑制系の賦活で鎮痛効果を示すと考えられている。国内の線維筋痛症診療ガイドラインでは、プレガバリンと共にデュロキセチンが治療薬に挙げられており、本剤は「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高い薬剤と判断されている。作用機序や安全性プロファイルがプレガバリンと異なるデュロキセチンが、本疾患の適応を取得することで、新たな治療選択肢として線維筋痛症の治療に貢献できると考える。

以上より、デュロキセチンは開発要請品目であり、線維筋痛症の適応を有する既存薬とは作用機序や安全性プロファイルが異なること、線維筋痛症に伴う疼痛及び随伴症状を改善し、患者の QOL 向上すること、想定される副作用は添付文書の注意喚起によってリスク管理が可能となることを勘案すると、医療上有用である。

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 製品開発の根拠

- 1) 日本線維筋痛症学会編集. 線維筋痛症診療ガイドライン 2013. 日本医事新報社; 2013.
- 2) 西岡久寿樹. 線維筋痛症ハンドブック. 日本医事新報社; 2007.
- 3) 松本美富士. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 13. 機能性リウマチ性疾患: 線維筋痛症. 日本内科学会雑誌 2010; 99 (8): 87-94.
- 4) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990; 33 (2): 160-72.
- 5) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010; 62 (5): 600-10.
- 6) 浦野房三. 線維筋痛症－総論. 神経内科 2010; 72 (5): 453-7.
- 7) 長田賢一, 中野三穂, 小川百合子他. 精神科領域からみた線維筋痛症. 神経内科 2010; 72 (5): 486-93.
- 8) 西岡久寿樹. 線維筋痛症対策の現状と展望. Pharma Medica 2006; 24 (6): 9-13.
- 9) Da Costa D, Dobkin PL, Fitzcharles MA, et al. Determinants of health status in fibromyalgia: A comparative study with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000; 27 (2): 365-72.
- 10) Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008; 67 (4): 536-41.
- 11) 行岡正雄, 三木健司. 線維筋痛症の現況. ペインクリニック 2013; 34 (3): 381-90.
- 12) 松本美富士, 前田伸治, 玉腰暁子他. 本邦線維筋痛症の臨床疫学像 (全国疫学調査の結果から). 臨床リウマチ 2006; 18 (1): 87-92.
- 13) 村上 正人. 線維筋痛症の診断と治療に活かす Narrative Based Medicine. ペインクリニック 2010; 31: 299-306.
- 14) Clark FM, Proudfit HK. The projections of noradrenergic neurons in the A5 catecholamine cell groups to the spinal cord in the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. Brain Res 1993; 616: 200-10.
- 15) 長田賢一, 渡邊高志, 田口篤他. 線維筋痛症の概念と治療. 臨床精神医学 2013; 42 (6): 773-8.
- 16) Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, et al. Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats J Pharmacol Exp Ther 2004; 311: 576-84.
- 17) European Medicines Agency. Refusal Assessment Report for Cymbalta (Procedure No. EMEA/H/C/572/II/26).
- 18) European Medicines Agency. Refusal Assessment Report for Lyrica (Procedure No. EMEA/H/C/000546/II/0024).
- 19) European Medicines Agency. Refusal Assessment Report for Milnacipran Pierre Fabre

Medicament (Procedure No. EMEA/H/C/001034).

2.5.7.2 生物薬剤学に関する概括評価

参考文献なし

2.5.7.3 臨床薬理に関する概括評価

参考文献なし

2.5.7.4 有効性の概括評価

参考文献なし

2.5.7.5 安全性の概括評価

- 1) Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 2007; 356: 2343-6.

2.5.7.6 ベネフィットとリスクに関する結論

- 1) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編集. 標準的神経治療 : 慢性疼痛. 神経治療 2010; 27 (4): 591-622.
- 2) Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Journal of Pain 2008; 9 (2): 105-21.
- 3) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23: 1296-310.
- 4) 伊豫雅臣, 中込和幸, 渡邊衡一郎他. 「第 2 回 うつ病の薬物療法についての考え方」 実態調査結果. 臨床精神薬理 2008; 11: 683-97.
- 5) 三浦真由美, 細川豊史. 慢性痛治療薬の最近の話題プレガバリン (リリカ®カプセル). Anesthesia 21 Century 2012; 14: 2840-5.