

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] サインバルタカプセル20 mg、同カプセル30 mg
[一 般 名] デュロキシチン塩酸塩
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 11 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 1 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名]	デュロキシセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 11 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にデュロキシセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg（デュロキシセチンとして 20 又は 30 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 28 年 1 月 19 日

[販 売 名] サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名] デュロキシセチン塩酸塩
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 11 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性腰痛症に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ○うつ病・うつ状態
 ○下記疾患に伴う疼痛
 糖尿病性神経障害
 線維筋痛症¹⁾
 慢性腰痛症

(下線部今回追加又は変更)

[用法・用量] 1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛
 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキシセチンとして 40 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。
 なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。
 2. 線維筋痛症に伴う疼痛¹⁾、慢性腰痛症に伴う疼痛
 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキシセチンとして 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。

(下線部今回追加)

[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1) 本申請の後、平成 27 年 5 月 26 日に「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果及び用法・用量を追加する承認事項一部変更承認がなされた。

審査報告 (1)

平成 27 年 8 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一 般 名]	デュロキセチン塩酸塩
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 11 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg (デュロキセチンとして 20 又は 30 mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<u>○うつ病・うつ状態</u> <u>○下記疾患に伴う疼痛</u> 糖尿病性神経障害 <u>慢性腰痛症</u>

(下線部今回追加又は変更)

[申請時用法・用量]	<u>1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛</u> 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 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。 なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで増量することができる。 <u>2. 慢性腰痛症に伴う疼痛</u> 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。
------------	---

(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能の追加に係るものであるが、既承認の糖尿病性神経障害に伴う疼痛と同様の薬理作用機序による治療効果が慢性腰痛症においても示されると考えられることから、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるデュロキセチン塩酸塩（以下、「本薬」）は、米国 Eli Lilly 社で合成されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。本邦においては、2010 年 1 月に「うつ病・うつ状態」の効能・効果で承認

された後、2012 年 2 月に「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」、2015 年 5 月に「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果が承認されている。

海外では、2015 年 7 月現在、うつ病に対して 104 の国又は地域、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して 99 の国又は地域、全般性不安障害に対して 92 の国又は地域、腹圧性尿失禁に対して 37 の国又は地域、線維筋痛症に対して 37 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である慢性腰痛症に係る効能・効果（一部の国では変形性関節症に伴う慢性疼痛又は慢性筋骨格痛）に対しては、米国を含む 29 の国又は地域で承認されている。なお欧州では、2011 年 11 月に、欧州医薬品庁より慢性腰痛症に対する本剤のベネフィット・リスクに否定的な見解が出され、慢性腰痛症の効能は承認されていない（詳細は「2. <審査の概略>（5）海外における審査の経緯等について」の項参照）。

本邦での慢性腰痛症に伴う疼痛に対する開発については、2013 年 5 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、日本人における慢性腰痛症に伴う疼痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦においては、慢性腰痛症に伴う疼痛に係る効能・効果を有する薬剤として各種非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン及び一部のオピオイドが承認されている。

2. 臨床に関する資料

有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人慢性腰痛症（Chronic Low Back Pain; 以下、「CLBP」）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-03: A3332 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人 CLBP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-02: HME0 試験、参考 5.3.5.1-03: HMEN 試験、参考 5.3.5.1-04: HMGC 試験）及び長期投与試験（参考 5.3.5.2-02 HMEN-Ex 試験）並びに変形性膝関節症患者を対象とした臨床試験（参考 5.3.5.4-01: HMGL 試験）の成績が提出された。

（1）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験<2013 年 5 月～2014 年 7 月>）

CLBP と診断され（表 3）、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）に対し効果不十分²⁾ の患者を対象（目標症例数 450 例、各群 225 例）に、サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（以下、「本剤」）の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期 1～2 週間、治療期 14 週間、漸減期 1 週間及び後観察期 1 週間で構成され、治療期の用法・用量は、プラセボ又は本剤 60 mg/日（開始用量 20 mg/日、増量幅 20 mg/日、増量

2) NSAIDs に対する反応性に係る基準として、以下の選択基準が設定された。

- Brief Pain Inventory 疼痛重症度（平均の痛み）が 4 以上の患者
- 試験開始前 3 ヶ月間の平均で、NSAIDs を 1 ヶ月あたり 14 日以上使用し、かつ試験開始前 1 ヶ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者（NSAIDs の用量、投与経路（内服/外用）は問わない）

間隔 1 週間) を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、前半 3 日はプラセボ又は本剤 40 mg/日、後半 4 日はプラセボ又は本剤 20 mg/日を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。なお、治験開始前に投与されていた NSAIDs を含め鎮痛作用を有する薬剤については、原則として併用禁止³⁾と設定された。

無作為化症例 458 例 (プラセボ群 226 例、本剤群 232 例; 以下同順) 全例が安全性解析対象集団 (224 例、234 例)⁴⁾ であり、治験薬投与後の有効性評価が行われなかった 2 例 (本剤群 2 例) を除外した 456 例 (226 例、230 例) が有効性解析対象集団の Full Analysis Set (以下、「FAS」) であった。治療期中止例は、49 例 (26 例、23 例) であり、主な中止理由は、有害事象 24 例 (8 例、16 例)、被験者の申し出 14 例 (10 例、4 例) 等であった。

主要評価項目である FAS における投与 14 週時の Brief Pain Inventory (以下、「BPI」) 疼痛重症度⁵⁾ (平均の痛み) のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0026$ 、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とした Mixed-effects Model Repeated Measures (以下、「MMRM」) による解析)。

表 1 投与 14 週時における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボとの比較 ^{c)}	
	ベースライン	投与 14 週時		変化量の群間差 ^{d)}	p 値
プラセボ群	5.09 ± 1.04 (226)	3.16 ± 1.78 (200)	-1.96 ± 0.11		
本剤群	5.14 ± 1.11 (230)	2.73 ± 1.69 (209)	-2.43 ± 0.11	-0.46 [-0.77, -0.16]	0.0026

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とした MMRM による解析 (誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured))

d) 本剤群 - プラセボ群 [95%信頼区間]

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 135/224 例 (60.3%)、本剤群 169/234 例 (72.2%) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例 (変形性関節症、肺炎球菌性肺炎、細菌性肺炎、血胸各 1 例)、本剤群 4 例 (脳出血、胃ポリープ、尿道結石、椎間板突出各 1 例) に認められたが、いずれも治療薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 44/224 例 (19.6%)、本剤群 113/234 例 (48.3%) に認められた。主な事象は、傾眠 (プラセボ群 16 例、本剤群 44 例; 以下同順)、便秘 (4 例、24 例)、悪心 (5 例、20 例)、口渇 (0 例、11 例)、食欲減退 (1 例、10 例)、腹部不快感 (3 例、8 例)、倦怠感 (3 例、7 例)、浮動性めまい (0 例、7 例)、下痢 (0 例、5 例)、頭痛 (0 例、5 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体重) について、臨床的に問題となる変動は認められな

3) レスキュー治療として、連続投与日数 3 日以内、累積投与日数 20 日以内、かつ承認用量の範囲内での使用は可能 (ただし、有効性評価日の前日から評価終了までは併用禁止) と設定された。

4) 2 例に対して、治験期間中の一部期間のみ、症例登録システムより通知をうけた治験薬 (プラセボ) とは異なる治験薬 (実薬) が誤投与されたため、安全性に係る解析では本剤群として集計された。

5) 各 Visit 及び治療期中止時に、以下の 4 項目について 0 (痛くない) ~ 10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階で患者が評価した。

- 24 時間前から今までの平均の痛み (平均の痛み)
- 24 時間前から今までで最も強い痛み (最大の痛み)
- 24 時間前から今までで最も弱い痛み (最小の痛み)
- 今感じている (現在) 痛み (現在の痛み)

った。心電図について、本剤群で1例に異常所見（完全右脚ブロック）が認められた。

以上より申請者は、日本人 CLBP 患者において、本剤 60 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内長期継続投与試験(5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-03: A3332 試験<2013 年 8 月～2014 年 12 月>)

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）で 15 週間の投与を完了した患者（以下、「継続例」）及び CLBP と診断され NSAIDs の前治療歴のない⁶⁾ 患者（以下、「新規例」）（目標症例数 150 例、新規例 30 例以上）を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、治療期 50 週間、漸減期 2 週間及び後観察期 1 週間で構成され、治療期の用法・用量は、本剤 60 mg/日（開始用量 20 mg/日、増量幅 20 mg/日、増量間隔 1 週間）を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、前半 1 週間は本剤 40 mg/日、後半 1 週間は本剤 20 mg/日を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。

総投与症例数 151 例（継続例 83 例（国内第Ⅲ相試験でプラセボ群であった被験者（以下、「継続例（プラセボ群）」）42 例、国内第Ⅲ相試験で本剤群であった被験者（以下、「継続例（本剤群）」）41 例）、新規例 68 例；以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、投与後未観測例 1 例（新規例）を除外した 150 例（83 例、67 例）が有効性解析対象集団の FAS であった。治療期中止例は 27 例（14 例、13 例）であり、主な中止理由は、有害事象 16 例（6 例、10 例）、被験者の申し出 4 例（2 例、2 例）、効果不十分・悪化 2 例（2 例、0 例）等であった。

有効性評価項目である FAS における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の経時推移は表 2 のとおりであった。

表 2 BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の経時推移（FAS、OC）

	ベースライン ^{a)}	12 週	24 週	36 週	50 週	最終評価時
継続例（プラセボ群）	3.10 ± 1.75 (42)	1.88 ± 1.64 (40)	1.79 ± 1.51 (39)	1.65 ± 1.62 (37)	1.47 ± 1.40 (36)	1.43 ± 1.38 (42)
継続例（本剤群）	3.49 ± 1.68 (41)	2.77 ± 1.75 (39)	2.71 ± 1.77 (38)	2.42 ± 1.68 (36)	2.28 ± 1.80 (32)	2.49 ± 1.82 (41)
新規例	4.64 ± 0.87 (67)	2.16 ± 1.73 (62)	1.72 ± 1.45 (61)	1.67 ± 1.50 (58)	1.25 ± 1.22 (53)	1.34 ± 1.19 (67)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、OC: Observed Case

a) 国内長期継続投与試験開始時

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 130/151 例（86.1%）に認められた。死亡は 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、7 例（脳幹梗塞、閉塞隅角緑内障、気胸、大腸ポリープ、大腸穿孔、前腕骨折、食道癌各 1 例）に認められ、閉塞隅角緑内障については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 76/151 例（50.3%）で認められた。主な事象は、傾眠 28 例、悪心 16 例、便秘 13 例、口渇 9 例、腹部不快感 6 例、浮動性めまい、体位性めまい及び頭痛各 5 例、上腹部痛、倦怠感及び食欲減退各 3 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体重）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、4 例に異常所見（心室性期外収縮 2 例、洞性頻脈及び心室性二段脈各 1 例）

6) 下記の基準に該当しない場合、NSAIDs の前治療歴なしと定義された。

- ・ 治験開始前 3 ヶ月間の平均で、NSAIDs を 1 ヶ月あたり 14 日以上使用し、かつ治験開始前 1 ヶ月間に NSAIDs を 14 日以上使用（NSAIDs の用量、投与経路（内服/外用）は問わない）

が認められた。

以上より申請者は、日本人 CLBP 患者に対して、本剤 60 mg/日の長期投与による安全性に大きな問題はなく、有効性は維持されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験の対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験) において NSAIDs による効果不十分例を対象とした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP を対象とした海外臨床試験 (参考 5.3.5.1-03: HMEN 試験、参考 5.3.5.1-02: HME0 試験) の治療期 13 週目における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインからの変化量は、NSAIDs 未治療例⁷⁾と比較して NSAIDs 効果不十分例⁷⁾においてプラセボ群と本剤群の群間差が小さい傾向が示されており、NSAIDs 効果不十分例において本剤の有効性を確認した海外臨床試験は存在しないこと、一方で NSAIDs 未治療例に対する本剤の有効性については海外臨床試験において確認されていることを説明した。その上で申請者は、本邦の腰痛診療ガイドライン (日本整形外科学会・日本腰痛学会、腰痛診療ガイドライン, 40-45, 2012) において、抗うつ薬は NSAIDs 又はアセトアミノフェンが効果不十分であった場合の第二選択薬として位置付けられていることから、効果不十分例に対しても本剤が使用されることが考えられることも考慮し、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験) においては、NSAIDs 等で効果不十分の患者を対象として NSAIDs 等から本剤に切り替えたときの有効性を検討したことを説明した。なお申請者は、NSAIDs 等の治療歴のない患者については、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-03: A3332 試験) において、NSAIDs 等に対して効果不十分の患者 (国内第Ⅲ相試験からの継続例) に加え、当該患者を新規に組み入れ、本剤の有効性及び安全性を確認したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験で用いられた CLBP に関する選択基準 (表 3) の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

表 3 国内第Ⅲ相試験における CLBP に関する選択基準

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">・ 第 6 胸椎以下に痛みを有し、CLBP と診断されている患者・ 腰痛が 6 ヶ月以上持続している患者・ 下記のいずれにも該当しない患者<ul style="list-style-type: none">a) 神経根障害又は神経根症状を有する患者b) その他、腰背部に特異的な疾患 (腫瘍や脊椎炎等) を有する患者 |
|---|

まず申請者は、海外プラセボ対照試験⁸⁾との比較を考慮し、海外臨床試験の選択基準を参考に、国内第Ⅲ相試験の CLBP に関する選択基準を設定したことを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験では、腰痛の範囲として解剖学的観点から下背に相当する第 6 胸椎以下と設定したこと、本邦では腰痛診療ガイドラインにおいて腰痛の範囲は「触知可能な最下端の肋骨から殿溝の間に存在する疼痛」とされており (日本整形外科学会・日本腰痛学会、腰痛診療ガイドライン, 12-14,

7) NSAIDs 効果不十分例: 治験開始前 3 ヶ月間で 1 ヶ月のうち NSAIDs を 14 日以上使用した患者 (治験中も治験開始時の用法・用量を変更せずに NSAIDs を併用可とした)。

NSAIDs 未治療例: NSAIDs 効果不十分例の基準に当てはまらない NSAIDs 未治療 (低頻度の使用を含む) 患者 (治験中も治験開始時の用法・用量を変更せずに NSAIDs を併用可とした)。

8) HME0 試験 (参考: 5.3.5.1-02)、HMEN 試験 (参考: 5.3.5.1-03)、HMG0 試験 (参考: 5.3.5.1-04)

2012)、当該診断基準は本邦における実臨床において腰痛症と診断される範囲と差異はないと考えられたことから、国内第Ⅲ相試験における選択基準として「第6胸椎以下に痛みを有する」ことと設定したことを説明した。そして申請者は、CLBPの持続期間は3ヶ月以上と定義されることが多いが、亜急性期の患者を除外し慢性期の患者を的確に組み入れるために、疼痛の持続期間を「6ヶ月以上」と設定したことを説明した。さらに申請者は、腰痛症はその原因によって腫瘍、感染及び外傷等の器質的疾患により二次的に発生する特異的腰痛及び明確な原因・病理を特定できない非特異的腰痛に分類されるが、腰痛患者の約85%が非特異的腰痛に分類されること（日本整形外科学会・日本腰痛学会、腰痛診療ガイドライン, 12-14, 2012、紺野慎一編、腰痛診療ガイド, 2-3, 2012）、特異的腰痛については原疾患への治療が基本であるのに対し非特異的腰痛に対する治療は保存的療法が主体であり、本剤の投与対象の多くが非特異的腰痛であると考えられたため、器質的疾患を有する患者を除外したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験の対象患者に大きな問題はなく、提出された試験成績をもって日本人CLBP患者に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。

2) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）で認められたBPI疼痛重症度（平均の痛み）の群間差の臨床的意義について、他の有効性評価項目の結果を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、国内第Ⅲ相試験における最終評価時のBPI疼痛重症度（平均の痛み）について、臨床的に意義のある改善の指標とされる30%改善率及び50%改善率⁹⁾（Dworkin RH et al, *Pain*, 146: 238-44, 2009）は表4のとおりであり、いずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で有意に高かったことを説明した。

表4 国内第Ⅲ相試験におけるBPI疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時の改善率（FAS）

	評価 例数	30%改善率			50%改善率		
		改善率	相対リスク ^{a)}	p値 ^{a)}	改善率	相対リスク ^{a)}	p値 ^{a)}
プラセボ群	226	52.2 (118)			39.4 (89)		
本剤群	230	68.7 (158)	1.31 [1.13, 1.53]	0.0003	56.5 (130)	1.43 [1.18, 1.75]	0.0003

改善率（%）（該当例数）

a) 本剤群/プラセボ群 [95%信頼区間]

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）を層別因子としたMantel-Haenszel検定に基づく

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験の最終評価時におけるPatient Global Impressions of Improvement（以下、「PGI改善度」）¹⁰⁾及び投与14週時におけるClinical Global Impressions of Severity（以下、「CGI重症度」）¹¹⁾のベースラインからの変化量は、それぞれ表5及び表6のとおりであり、いずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められたことを説明した。

9) 最終評価時のBPI疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの減少量がベースライン値の30%以上又は50%以上であった被験者の割合。

10) 治験薬投与開始前と比較した疾患の改善度を1（とても良くなった）から7（とても悪くなった）の7段階で患者が包括的に評価する指標。

11) 疾患の重症度を7段階（1: なし、2: ごく軽度、3: 軽度、4: 中等度、5: やや重度、6: 重度、7: 最重度）で医師が包括的に評価する指標。

表 5 国内第Ⅲ相試験の最終評価時における PGI 改善度 (FAS)

	プラセボ群 (226 例)	本剤群 (230 例)	プラセボ群 との比較 ^{b)}
改善 ^{a)}	163 (72.1)	191 (83.0)	p = 0.0067
不変 ^{a)}	59 (26.1)	34 (14.8)	
悪化 ^{a)}	4 (1.8)	5 (2.2)	

該当例数 (割合 (%))

a) 改善: とても良くなった、良くなった、少し良くなった

不変: 変化なし

悪化: 少し悪くなった、悪くなった、とても悪くなった

b) Wilcoxon 順位和検定

表 6 国内第Ⅲ相試験の投与 14 週時における CGI 重症度のベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

	CGI 重症度 ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b) c)}	プラセボとの比較 ^{d)}	
	ベースライン	投与 14 週時		変化量の群間差 ^{d)}	p 値
プラセボ群	4.22 ± 0.71 (226)	3.07 ± 0.93 (200)	-1.17 ± 0.06	-0.28 [-0.46, -0.10]	0.0019
本剤群	4.23 ± 0.66 (230)	2.78 ± 0.96 (209)	-1.46 ± 0.06		

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの CGI 重症度を共変量とした MMRM による解析 (誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured))

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験の投与 14 週時における Roland-Morris Disability Questionnaire (以下、「RDQ-24 スコア」)¹²⁾ のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められたことを説明した。

表 7 国内第Ⅲ相試験の投与 14 週時における RDQ-24 スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	評価 例数	RDQ-24 スコア ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b) c)}	プラセボとの比較 ^{d)}	
		ベースライン	投与 14 週時		変化量の群間差 ^{d)}	p 値
プラセボ群	226	7.77 ± 4.77	4.50 ± 4.26	-3.23 ± 0.22	-0.64 [-1.25, -0.02]	0.0439
本剤群	230	7.59 ± 4.38	3.77 ± 4.07	-3.86 ± 0.22		

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を固定効果、ベースラインの RDQ-24 スコアを共変量とした共分散分析モデルによる解析

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

以上より申請者は、BPI 疼痛改善度 (平均の痛み) の改善だけでなく、CLBP に伴う自覚症状の改善及び腰痛関連機能障害の改善も認められたことから、国内第Ⅲ相試験で認められた本剤の有効性に臨床的意義はあると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験で認められた BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の群間差に臨床的意義はあると考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験) の投与 14 週時における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析結果は表 8 のとおりであり、65 歳以上の部分集団及び既往歴ありの部分集団において、本剤群の変化量がプラセボ群を下回ったことを説明した。

12) 24 項目からなる腰痛による日常生活行動 (立つ、歩く、座る、服を着る、仕事をする等) の障害について患者が評価する指標。

表 8 国内第Ⅲ相試験における患者背景別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の投与 14 週時点の変化量 (FAS、MMRM)

	区分	投与群	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)		ベースライン からの変化量 ^{a) b)}	変化量の群間差 ^{b) c)}
			ベースライン	投与 14 週時		
性別	男性	プラセボ群	5.06 ± 1.12 (104)	3.11 ± 1.88 (94)	-1.98 ± 0.15	-0.12 [-0.54, 0.30]
		本剤群	5.04 ± 1.08 (115)	2.95 ± 1.75 (104)	-2.10 ± 0.15	
	女性	プラセボ群	5.12 ± 0.97 (122)	3.20 ± 1.69 (106)	-1.94 ± 0.15	-0.80 [-1.23, -0.38]
		本剤群	5.24 ± 1.14 (115)	2.51 ± 1.62 (105)	-2.74 ± 0.15	
年齢 (歳)	65 歳未満	プラセボ群	5.16 ± 1.08 (140)	3.47 ± 1.85 (129)	-1.74 ± 0.14	-0.85 [-1.24, -0.46]
		本剤群	5.31 ± 1.19 (127)	2.71 ± 1.72 (119)	-2.59 ± 0.14	
	65 歳以上	プラセボ群	4.98 ± 0.97 (86)	2.59 ± 1.50 (71)	-2.36 ± 0.17	0.14 [-0.32, 0.59]
		本剤群	4.93 ± 0.97 (103)	2.76 ± 1.67 (90)	-2.22 ± 0.16	
体重 (kg) ^{d)}	62.2 kg 未満	プラセボ群	5.11 ± 0.98 (117)	3.24 ± 1.63 (101)	-1.91 ± 0.15	-0.50 [-0.92, -0.08]
		本剤群	5.11 ± 1.11 (111)	2.71 ± 1.71 (101)	-2.41 ± 0.15	
	62.2 kg 以上	プラセボ群	5.07 ± 1.10 (109)	3.07 ± 1.92 (99)	-2.01 ± 0.16	-0.43 [-0.86, 0.01]
		本剤群	5.18 ± 1.12 (119)	2.75 ± 1.69 (108)	-2.44 ± 0.15	
罹病期間 (年) ^{d)}	6.66 年未満	プラセボ群	5.00 ± 1.01 (112)	3.18 ± 1.81 (101)	-1.86 ± 0.16	-0.75 [-1.19, -0.32]
		本剤群	5.21 ± 1.06 (116)	2.58 ± 1.64 (103)	-2.61 ± 0.15	
	6.66 年以上	プラセボ群	5.18 ± 1.06 (114)	3.13 ± 1.75 (99)	-2.05 ± 0.15	-0.20 [-0.63, 0.22]
		本剤群	5.08 ± 1.17 (114)	2.88 ± 1.74 (106)	-2.25 ± 0.15	
既往歴の有無	あり	プラセボ群	4.97 ± 1.18 (32)	2.63 ± 1.18 (27)	-2.26 ± 0.26	0.36 [-0.39, 1.10]
		本剤群	4.86 ± 0.99 (29)	3.04 ± 1.68 (26)	-1.90 ± 0.27	
	なし	プラセボ群	5.11 ± 1.02 (194)	3.24 ± 1.84 (173)	-1.91 ± 0.12	-0.59 [-0.92, -0.27]
		本剤群	5.18 ± 1.13 (201)	2.69 ± 1.70 (183)	-2.50 ± 0.12	
合併症の有無	あり	プラセボ群	5.09 ± 1.05 (203)	3.11 ± 1.78 (178)	-2.01 ± 0.12	-0.46 [-0.78, -0.14]
		本剤群	5.15 ± 1.12 (204)	2.70 ± 1.65 (184)	-2.47 ± 0.11	
	なし	プラセボ群	5.13 ± 0.92 (23)	3.50 ± 1.77 (22)	-1.58 ± 0.31	-0.46 [-1.32, 0.39]
		本剤群	5.08 ± 1.09 (26)	3.00 ± 2.00 (25)	-2.04 ± 0.29	
ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) ^{d)}	5 点未満	プラセボ群	4.00 ± 0.00 (77)	2.50 ± 1.34 (70)	-1.49 ± 0.15	-0.60 [-1.00, -0.19]
		本剤群	4.00 ± 0.00 (78)	1.90 ± 1.12 (71)	-2.09 ± 0.14	
	5 点以上	プラセボ群	5.66 ± 0.84 (149)	3.51 ± 1.89 (130)	-2.20 ± 0.15	-0.40 [-0.81, 0.01]
		本剤群	5.73 ± 0.93 (152)	3.16 ± 1.78 (138)	-2.60 ± 0.15	
NSAIDs 又はアセ トアミノフェンの 使用 ^{e)}	あり	プラセボ群	5.10 ± 1.09 (84)	3.18 ± 1.5 (77)	-1.99 ± 0.19	-0.32 [-0.87, 0.23]
		本剤群	5.57 ± 1.23 (70)	3.20 ± 2.06 (65)	-2.32 ± 0.21	
	なし	プラセボ群	5.09 ± 1.01 (142)	3.14 ± 1.80 (123)	-1.94 ± 0.13	-0.54 [-0.90, -0.18]
		本剤群	4.96 ± 1.01 (160)	2.52 ± 1.46 (144)	-2.47 ± 0.13	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とした MMRM による解析 (誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured))

c) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

d) 中央値により層別

e) レスキュー薬としての使用 (脚注 3) 参照)

その上で申請者は、既往歴ありの部分集団において本剤群での変化量がプラセボ群を下回った要因について、主な既往歴は、脊椎圧迫骨折 (プラセボ群 9 例、本剤群 10 例; 以下同順)、脳梗塞 (1 例、3 例)、靱帯捻挫 (3 例、1 例)、背部痛 (3 例、0 例) 等であったが、脊椎圧迫骨折の既往歴ありの部分集団では本剤群の変化量がプラセボ群よりも大きかったこと、その他の既往歴についてはいずれも少数例であり詳細な検討は困難であったことから、既往歴の有無によって本剤の有効性に差異が認められた要因は特定できなかったことを説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%及び 50%改善率について、既往歴の有無による部分集団解析結果は表 9 のとおりであり、いずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群において改善率が低くなることはなかったこと、海外プラセボ対照試験⁸⁾では既往歴の有無により本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明し、既往歴ありの集団に対しても本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

表9 国内第Ⅲ相試験における既往歴の有無別での BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%及び 50%改善率（FAS）

	投与群	評価例数	30%改善率			50%改善率		
			改善率	相対リスク ^{a)}	p 値 ^{a)}	改善率	相対リスク ^{a)}	p 値 ^{a)}
既往歴あり	プラセボ群	32	59.4 (19)	1.03 [0.70, 1.53]	0.8726	43.8 (14)	1.10 [0.64, 1.89]	0.7355
	本剤群	29	62.1 (18)			48.3 (14)		
既往歴なし	プラセボ群	194	51.0 (99)	1.36 [1.16, 1.61]	0.0002	38.7 (75)	1.49 [1.21, 1.85]	0.0002
	本剤群	201	69.7 (140)			57.7 (116)		

改善率 (%) (該当例数)

a) 本剤群/プラセボ群 [95%信頼区間]

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）を層別因子とした Mantel-Haenszel 検定に基づく

また申請者は、65 歳以上の部分集団において本剤群での変化量がプラセボ群を下回った要因について、年齢別の患者背景を比較したところ、65 歳以上の部分集団では体重が低く、既往歴及び合併症を有する被験者の割合が高い傾向が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、体重及び合併症の有無により BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量に差異は認められなかったこと、既往歴ありの部分集団において本剤群での変化量がプラセボ群を下回ったがその要因は特定できなかったことから、年齢によって本剤の有効性に差異が認められた要因は特定できなかったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の投与 14 週後における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量について、年齢（45 歳未満、45 歳以上 55 歳未満、55 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上）で層別した部分集団結果は、表 10 のとおりであり、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では、本剤群の変化量がプラセボ群と比較して小さかったが、年齢と群間差の関係に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 10 国内第Ⅲ相試験における年齢別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与 14 週時点の変化量（FAS、MMRM）

	投与群	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）		ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	変化量の群間差 ^{b) c)}
		ベースライン	投与 14 週時		
45 歳未満	プラセボ群	5.02 ± 1.11 (44)	3.36 ± 1.86 (39)	-1.75 ± 0.27	-0.65 [-1.48, 0.18]
	本剤群	5.28 ± 1.33 (32)	2.90 ± 1.76 (29)	-2.40 ± 0.32	
45 歳以上 55 歳未満	プラセボ群	5.19 ± 1.06 (36)	3.29 ± 1.83 (34)	-1.92 ± 0.26	-0.66 [-1.34, 0.03]
	本剤群	5.45 ± 1.14 (49)	2.83 ± 1.79 (47)	-2.58 ± 0.22	
55 歳以上 65 歳未満	プラセボ群	5.25 ± 1.07 (60)	3.64 ± 1.86 (56)	-1.62 ± 0.21	-1.12 [-1.74, -0.50]
	本剤群	5.20 ± 1.17 (46)	2.47 ± 1.62 (43)	-2.74 ± 0.24	
65 歳以上 75 歳未満	プラセボ群	4.96 ± 1.01 (68)	2.42 ± 1.52 (57)	-2.46 ± 0.20	0.24 [-0.31, 0.78]
	本剤群	4.89 ± 0.97 (76)	2.73 ± 1.75 (66)	-2.22 ± 0.19	
75 歳以上	プラセボ群	5.06 ± 0.80 (18)	3.29 ± 1.20 (14)	-1.92 ± 0.33	-0.33 [-1.18, 0.52]
	本剤群	5.04 ± 0.98 (27)	2.83 ± 1.46 (24)	-2.25 ± 0.26	

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 調整済平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI 疼痛重症度（平均の痛み）を共変量とした MMRM による解析（誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured））

c) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験における年齢（65 歳以上、65 歳未満）で層別した部分集団での最終評価時の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%及び 50%改善率は表 11 のとおりであり、65 歳以上の部分集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善率が高い傾向を示したことを説明した。

表 11 国内第Ⅲ相試験における年齢別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終評価時の改善率（FAS）

	投与群	評価例数	30%改善率		50%改善率	
			改善率	相対リスク ^{a)}	改善率	相対リスク ^{a)}
65 歳未満	プラセボ群	140	50.7 (71)	1.37 [1.12, 1.67]	37.1 (52)	1.59 [1.23, 2.06]
	本剤群	127	69.3 (88)		59.1 (75)	
65 歳以上	プラセボ群	86	54.7 (47)	1.22 [0.97, 1.54]	43.0 (37)	1.24 [0.92, 1.67]
	本剤群	103	68.0 (70)		53.4 (55)	

改善率（%）（該当例数）

a) 本剤群/プラセボ群 [95%信頼区間]

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）を層別因子とした Mantel-Haenszel 検定に基づく

また申請者は、海外プラセボ対照試験⁸⁾における年齢別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量は表 12 のとおりであり、65 歳以上の部分集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量が大きい傾向を示したことを説明した。

表 12 海外臨床試験における年齢別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（FAS、MMRM）

	区分	投与群	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）		ベースラインからの変化量 ^{b)}	変化量の群間差 ^{c)}
			ベースライン	治療期最終時点 ^{a)}		
HMEQ 試験	65 歳未満	プラセボ群	6.14 ± 1.71 (97)	3.96 ± 2.59 (78)	-2.19 ± 0.25	-0.69 [-1.38, 0.01]
		本剤 60 mg/日群	5.96 ± 1.59 (93)	3.09 ± 2.40 (68)	-2.88 ± 0.26	
	65 歳以上	プラセボ群	6.11 ± 1.37 (19)	4.23 ± 1.83 (13)	-1.73 ± 0.64	-0.06 [-1.72, 1.60]
		本剤 60 mg/日群	5.83 ± 2.01 (23)	4.32 ± 2.06 (19)	-1.80 ± 0.56	
HMEN 試験	65 歳未満	プラセボ群	5.93 ± 1.72 (102)	4.36 ± 2.27 (84)	-1.66 ± 0.22	-0.91 [-1.52, -0.29]
		本剤 60/120 mg/日群 ^{e)}	6.00 ± 1.68 (89)	3.47 ± 1.84 (72)	-2.56 ± 0.25	
	65 歳以上	プラセボ群	6.11 ± 1.29 (19)	5.06 ± 2.39 (18)	-0.31 ± 0.59	-0.67 [-2.00, 0.66]
		本剤 60/120 mg/日群 ^{e)}	5.62 ± 1.20 (26)	3.78 ± 1.90 (18)	-0.98 ± 0.59	
HMGC 試験	65 歳未満	プラセボ群	5.73 ± 1.36 (155)	3.72 ± 2.20 (129)	-1.84 ± 0.18	-0.60 [-1.08, -0.11]
		本剤 60 mg/日群	5.85 ± 1.49 (150)	3.18 ± 2.24 (116)	-2.43 ± 0.18	
	65 歳以上	プラセボ群	5.81 ± 1.39 (48)	3.88 ± 2.06 (33)	-1.77 ± 0.31	-1.07 [-1.89, -0.25]
		本剤 60 mg/日群	5.81 ± 1.21 (48)	2.92 ± 1.87 (36)	-2.84 ± 0.30	

平均値±標準偏差（評価例数）

a) HMEQ 試験：投与 13 週時、HMEN 試験：投与 13 週時、HMGC 試験：投与 12 週時

b) 調整済平均値±標準誤差

c) 投与群、NSAIDs の使用の有無（HMGC 試験を除く）、実施施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と評価時点の交互作用を共変量とした MMRM による解析（誤差分散の共分散構造：Heterogeneous toeplitz（HMEQ 試験）、spatial power（HMEN 試験）、unstructured（HMGC 試験））

d) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

e) 投与 7 週後の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）がベースラインと比較して 30%以上減少していない場合は 60 mg/日から 120 mg/日に増量した。

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験成績において、65 歳以上の部分集団でプラセボ群と比較して本剤群における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は小さかったものの、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%及び 50%改善率は、65 歳以上の部分集団においてプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向を示したこと、海外プラセボ対照試験⁸⁾における本剤群の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は、65 歳以上の部分集団においてもプラセボ群より大きい傾向が認められたことを踏まえると、高齢者に対しても本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、提出された試験成績から、既往歴の有無及び年齢が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、国内第Ⅲ相試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%及び 50%改善率、海外プラセボ対照試験成績等を踏まえると、それらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響は明確ではなく、現時点で添付文書において特段の対応は不要と考える。ただし機構は、既往歴の有無及び年齢を含む患者背景や併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 本剤の抗うつ作用が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、本剤の抗うつ作用が有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、海外の複数の疫学調査結果から、CLBP 患者でのうつ病の合併率は 7.3~19.8%と報告されており (Gerhardt A et al, *Pain Med*, 12: 1231-1240, 2011、Currie SR et al, *Pain*, 107: 54-60, 2004)、CLBP の合併症の一つとしてうつ病が挙げられることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験) における Beck 抑うつ調査-II (以下、「BDI-II」) スコア¹³⁾ (ベースライン及び最終変化量) 別の投与 14 週時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤群での変化量がプラセボ群よりも大きい傾向が認められたことを説明した。

表 13 国内第Ⅲ相試験における BDI-II スコア (ベースライン及び最終変化量) 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の投与 14 週時の変化量 (FAS、MMRM)

		投与群	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}	変化量の群間差 ^{b)c)}
			ベースライン	投与 14 週時		
ベースラインの BDI-II スコア	14 点未満	プラセボ群	5.06 ± 1.02 (199)	3.06 ± 1.73 (175)	-2.02 ± 0.11	-0.47 [-0.78, -0.16]
		本剤群	5.13 ± 1.08 (206)	2.66 ± 1.65 (188)	-2.48 ± 0.11	
	14 点以上	プラセボ群	5.33 ± 1.14 (27)	3.84 ± 1.95 (25)	-1.61 ± 0.38	-0.26 [-1.38, 0.86]
		本剤群	5.25 ± 1.42 (24)	3.38 ± 1.96 (21)	-1.87 ± 0.41	
BDI-II スコアの最終変化量	0 点未満	プラセボ群	5.19 ± 1.13 (102)	3.28 ± 1.78 (93)	-1.94 ± 0.17	-0.54 [-1.00, -0.08]
		本剤群	5.12 ± 1.15 (111)	2.66 ± 1.69 (104)	-2.49 ± 0.16	
	0 点以上	プラセボ群	5.02 ± 0.95 (124)	3.05 ± 1.77 (107)	-1.97 ± 0.14	-0.41 [-0.80, -0.01]
		本剤群	5.17 ± 1.08 (119)	2.80 ± 1.71 (105)	-2.37 ± 0.14	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とした MMRM による解析 (誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured))

c) 本剤群 - プラセボ群 [95%信頼区間]

機構は、国内第Ⅲ相試験における BDI-II スコア別の成績を踏まえると、本剤は CLBP 患者において抗うつ効果に依らない鎮痛効果を期待できると考える。ただし機構は、国内臨床試験ではうつ病等の精神疾患を合併する患者が除外されていることを踏まえると、本剤の抗うつ作用が有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(2) 本剤の安全性について

1) 既承認効能・効果との安全性プロファイルの異同について

機構は、CLBP と既承認効能・効果との安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP、うつ病・うつ状態 (以下、「MDD」)、糖尿病性神経障害に伴う疼痛 (以下、「DNP」) 及び線維筋痛症 (以下、「FM」) 患者を対象とした国内プラセボ対照試験¹⁴⁾ 及び長期投

13) 悲しさ、悲観、過去の失敗、喜びの喪失等の抑うつ症状に関する 21 項目について、患者が 4 段階で評価し、その合計スコア (0~63) を算出した。

14) CLBP: A3331 試験 (5.3.5.1-01)

MDD: A2027 試験 (MDD 申請資料 5.3.5.1-17) 及び A203C 試験 (同 5.3.5.1-02) の併合成績 (本剤投与集団は 60 mg/日のみ)

DNP: N0821 試験 (DNP 申請資料 5.3.5.1-01) 及び N0831 試験 (同 5.3.5.1-02) の併合成績 (本剤投与集団は 60 mg/日のみ)

与試験¹⁵⁾における有害事象の発現状況は、表 14 及び表 15 のとおりであり、CLBP では既承認効能・効果と比較して有害事象全体での発現割合は低い傾向を示したこと、効能・効果間で重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象の発現割合に大きな差異はなかったことを説明した。また申請者は、CLBP 患者で比較的発現割合が高かった有害事象（傾眠、鼻咽頭炎、便秘、悪心、挫傷等）についても、効能・効果間で発現割合が大きく異なるものではなかったことを説明した。

表 14 CLBP、MDD、DNP 及び FM を対象とした国内プラセボ対照試験における有害事象の発現状況

	CLBP		MDD		DNP		FM	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	224	234	156	231	222	141	196	194
有害事象	135 (60.3)	169 (72.2)	122 (78.2)	216 (93.5)	167 (75.2)	120 (85.1)	123 (62.8)	148 (76.3)
重篤な有害事象	4 (1.8)	4 (1.7)	0	6 (2.6)	10 (4.5)	2 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
投与中止に至った有害事象	8 (3.6)	16 (6.8)	5 (3.2)	26 (11.3)	15 (6.8)	21 (14.9)	15 (7.7)	15 (7.7)
高度の有害事象	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	5 (2.3)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
主な有害事象								
傾眠	16 (7.1)	45 (19.2)	19 (12.2)	70 (30.3)	22 (9.9)	38 (27.0)	21 (10.7)	51 (26.3)
鼻咽頭炎	39 (17.4)	26 (11.1)	35 (22.4)	34 (14.7)	32 (14.4)	21 (14.9)	29 (14.8)	26 (13.4)
便秘	5 (2.2)	25 (10.7)	7 (4.5)	38 (16.5)	15 (6.8)	11 (7.8)	8 (4.1)	29 (14.9)
悪心	6 (2.7)	21 (9.0)	15 (9.6)	88 (38.1)	8 (3.6)	24 (17.0)	9 (4.6)	42 (21.6)
挫傷	7 (3.1)	16 (6.8)	0	0	3 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)
浮動性めまい	2 (0.9)	15 (6.4)	6 (3.8)	19 (8.2)	2 (0.9)	8 (5.7)	2 (1.0)	11 (5.7)
口渇	0	14 (6.0)	6 (3.8)	58 (25.1)	5 (2.3)	7 (5.0)	7 (3.6)	14 (7.2)
食欲減退	1 (0.4)	10 (4.3)	1 (0.6)	30 (13.0)	3 (1.4)	9 (6.4)	1 (0.5)	13 (6.7)
下痢	1 (0.4)	9 (3.8)	10 (6.4)	24 (10.4)	7 (3.2)	9 (6.4)	7 (3.6)	8 (4.1)
頭痛	3 (1.3)	9 (3.8)	26 (16.7)	65 (28.1)	9 (4.1)	6 (4.3)	6 (3.1)	9 (4.6)
倦怠感	3 (1.3)	8 (3.4)	6 (3.8)	15 (6.5)	6 (2.7)	13 (9.2)	6 (3.1)	9 (4.6)
ALT 増加	0	4 (1.7)	7 (4.5)	16 (6.9)	9 (4.1)	7 (5.0)	0	2 (1.0)
血中 CPK 増加	3 (1.3)	4 (1.7)	9 (5.8)	8 (3.5)	8 (3.6)	2 (1.4)	3 (1.5)	3 (1.5)
背部痛	2 (0.9)	4 (1.7)	12 (7.7)	10 (4.3)	3 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.0)	2 (1.0)
AST 増加	0	3 (1.3)	4 (2.6)	11 (4.8)	9 (4.1)	9 (6.4)	0	0
上腹部痛	2 (0.9)	2 (0.9)	10 (6.4)	11 (4.8)	1 (0.5)	3 (2.1)	4 (2.0)	6 (3.1)
γ-GT 増加	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.9)	11 (4.8)	6 (2.7)	9 (6.4)	4 (2.0)	4 (2.1)
嘔吐	0	1 (0.4)	2 (1.3)	12 (5.2)	3 (1.4)	8 (5.7)	4 (2.0)	7 (3.6)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	11 (7.1)	4 (1.7)	1 (0.5)	0	4 (2.0)	5 (2.6)
血中 TG 増加	1 (0.4)	0	10 (6.4)	11 (4.8)	3 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	8 (5.1)	7 (3.0)	4 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血中尿酸増加	0	0	8 (5.1)	5 (2.2)	3 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CPK: クレアチンホスホキナーゼ、γ-GT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、TG: トリグリセリド

FM: V9331 試験（FM 申請資料 5.3.5.1-01）

15) CLBP: A3332 試験（5.3.5.2-03）

MDD: A203B 試験（MDD 申請資料 5.3.5.2-01）及び A203D 試験（同 5.3.5.2-02）の併合成績（本剤 60 mg/日投与集団のみ）

DNP: N0822 試験（DNP 申請資料 5.3.5.2-01）及び N0832 試験（同 5.3.5.2-02）の併合成績（本剤 60 mg/日投与集団のみ）

FM: V9332 試験（FM 申請資料 5.3.5.2-01）

表 15 CLBP、MDD、DNP 及び FM 患者を対象とした国内長期投与試験における有害事象の発現状況

	CLBP	MDD	DNP	FM
評価例数	151	157	266	149
有害事象	130 (86.1)	154 (98.1)	255 (95.9)	138 (92.6)
重篤な有害事象	8 (5.3)	3 (1.9)	37 (13.9)	8 (5.4)
投与中止に至った有害事象	16 (10.6)	21 (13.4)	54 (20.3)	10 (6.7)
高度の有害事象	4 (2.6)	0	18 (6.8)	3 (2.0)
主な有害事象				
鼻咽頭炎	37 (24.5)	85 (54.1)	76 (28.6)	58 (38.9)
傾眠	29 (19.2)	61 (38.9)	46 (17.3)	34 (22.8)
挫傷	17 (11.3)	3 (1.9)	25 (9.4)	6 (4.0)
悪心	16 (10.6)	61 (38.9)	34 (12.8)	22 (14.8)
便秘	15 (9.9)	26 (16.6)	39 (14.7)	27 (18.1)
頭痛	10 (6.6)	39 (24.8)	26 (9.8)	8 (5.4)
口渇	9 (6.0)	43 (27.4)	17 (6.4)	11 (7.4)
浮動性めまい	8 (5.3)	20 (12.7)	24 (9.0)	9 (6.0)
下痢	4 (2.6)	25 (15.9)	13 (4.9)	3 (2.0)
血中 CPK 増加	2 (1.3)	20 (12.7)	26 (9.8)	1 (0.7)
γ-GT 増加	2 (1.3)	6 (3.8)	33 (12.4)	7 (4.7)
血中 TG 増加	1 (0.7)	18 (11.5)	20 (7.5)	4 (2.7)
嘔吐	0	17 (10.8)	14 (5.3)	4 (2.7)
ALT 増加	0	15 (9.6)	27 (10.2)	1 (0.7)
グリコヘモグロビン増加	0	0	54 (20.3)	0

発現例数（発現割合（%））、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、CPK: クレアチンホスホキナーゼ、γ-GT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、TG: トリグリセリド

機構は、現時点で得られている試験成績からは、CLBP 患者における本剤の安全性リスクは既承認効能・効果を上回るものではないと考える。なお、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の検討事項として、中枢神経系の有害事象、体重増加、転倒・外傷関連の有害事象、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象並びに高齢者における安全性については、次項以降で議論することとする。

2) 中枢神経系への影響について

機構は、CLBP における本剤による中枢神経系のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP 患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験）における中枢神経系の有害事象¹⁶⁾の発現状況は、表 16 のとおりであり、多くの事象が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として、第Ⅲ相試験の本剤群で脳出血が 1 例、長期継続投与試験で脳幹梗塞が 1 例認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、投与中止に至った有害事象として、第Ⅲ相試験の本剤群で傾眠が 2 例、手根管症候群及び味覚異常が各 1 例、長期継続投与試験で傾眠が 3 例、脳幹梗塞が 1 例認められたが、複数例に認められた傾眠については海外臨床試験でも同様に認められた事象であったことを説明した。

16) MedDRA SOC で「神経系障害」に該当する事象。

表 16 CLBP を対象とした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	224	234	151
中枢神経系の有害事象	22 (9.8)	72 (30.8)	54 (35.8)
主な事象			
傾眠	16 (7.1)	45 (19.2)	29 (19.2)
浮動性めまい	2 (0.9)	15 (6.4)	8 (5.3)
頭痛	3 (1.3)	9 (3.8)	10 (6.6)
体位性めまい	0	4 (1.7)	5 (3.3)
振戦	0	4 (1.7)	0
片頭痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.4)	2 (1.3)
緊張性頭痛	0	1 (0.4)	2 (1.3)

発現例数（発現割合（％））

さらに申請者は、CLBP 患者を対象とした国内臨床試験で認められた中枢神経系の有害事象の発現時期は、表 17 のとおりであり、初発例はプラセボ群及び本剤群ともに投与開始 1 週目に多かったこと、再発例の発現例数は少なく発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 17 CLBP を対象とした国内臨床試験における発現時期別の中枢神経系の有害事象の発現状況

投与群 ^{a)}	発現時期	1 週	2 週	3～4 週	5～8 週	9～28 週	29 週以降	合計
プラセボ群	評価例数	224	221	220	219	208	0	224
	初発例	9 (4.0)	4 (1.8)	9 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.5)		22 (9.8)
	再発例	1 (0.4)	0	0	0	0		1 (0.4)
本剤群	評価例数	344	340	337	332	320	140	344
	初発例	50 (14.5)	23 (6.8)	14 (4.2)	11 (3.3)	25 (7.8)	17 (12.1)	120 (34.9)
	再発例	0	0	0	0	4 (1.3)	2 (1.4)	5 (1.5)

発現例数（発現割合（％））

a) プラセボ群：第Ⅲ相試験のプラセボ群、本剤群：第Ⅲ相試験及び長期投与試験における本剤投与例の本剤投与開始時点を起点として併合

次に申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現割合は、表 18 のとおりであり、発現割合は MDD で高い傾向であったが、比較的発現割合の高かった事象について疾患による大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 18 MDD、DNP 及び FM を対象とした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	プラセボ対照試験						長期投与試験		
	MDD		DNP		FM		MDD	DNP	FM
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤			
評価例数	156	231	222	141	196	194	157	266	149
中枢神経系 有害事象	46 (29.5)	128 (55.4)	40 (18.0)	51 (36.2)	33 (16.8)	71 (36.6)	100 (63.7)	111 (41.7)	55 (36.9)
主な事象									
傾眠	19 (12.2)	70 (30.3)	22 (9.9)	38 (27.0)	21 (10.7)	51 (26.3)	61 (38.9)	46 (17.3)	34 (22.8)
頭痛	26 (16.7)	65 (28.1)	9 (4.1)	6 (4.3)	6 (3.1)	9 (4.6)	39 (24.8)	26 (9.8)	8 (5.4)
浮動性めまい	6 (3.8)	19 (8.2)	2 (0.9)	8 (5.7)	2 (1.0)	11 (5.7)	20 (12.7)	24 (9.0)	9 (6.0)
体位性めまい	1 (0.6)	7 (3.0)	0	3 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	5 (3.2)	10 (3.8)	0
味覚異常	0	3 (1.3)	0	2 (1.4)	0	1 (0.5)	5 (3.2)	5 (1.9)	2 (1.3)
振戦	0	3 (1.3)	0	2 (1.4)	0	1 (0.5)	5 (3.2)	4 (1.5)	0
感覚鈍麻	5 (3.2)	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.5)	8 (5.1)	3 (1.1)	2 (1.3)

発現例数（発現割合（％））

以上より申請者は、CLBP 患者における本剤の中枢神経系のリスクは既承認効能・効果におけるリスクを上回ることとはなく、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、CLBP を対象とした国内第Ⅲ相試験ではプラセボ群と比較して本剤群で中枢神経系の有害事象の発現割合が高く、特に傾眠及び浮動性めまいは本剤群の約 5%以上の被験者で認められ

ていることから、本剤投与時にはこれらの事象の発現に十分に注意する必要があると考える。ただし機構は、CLBP を対象とした国内臨床試験において高度又は重篤な中枢神経系有害事象は認められておらず、既承認効能・効果と比較した場合にも CLBP 患者において中枢神経系有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められていないことから、本剤による中枢神経系のリスクについて新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお機構は、中枢神経系有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

3) 体重増加について

機構は、CLBP 患者における本剤による体重増加のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP 患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験）の併合成績における体重の変動について、本剤投与開始前を起点とした体重変化量及び7%以上の体重増加を示した被験者の割合の推移は図1のとおりであり、本剤群からの継続例では投与19週後までは体重増加はほとんど認められず、投与31週目から徐々に増加傾向を示したこと、新規例及びプラセボ群からの継続例では、投与40週後まで体重増加はほとんど認められなかったことを説明した。

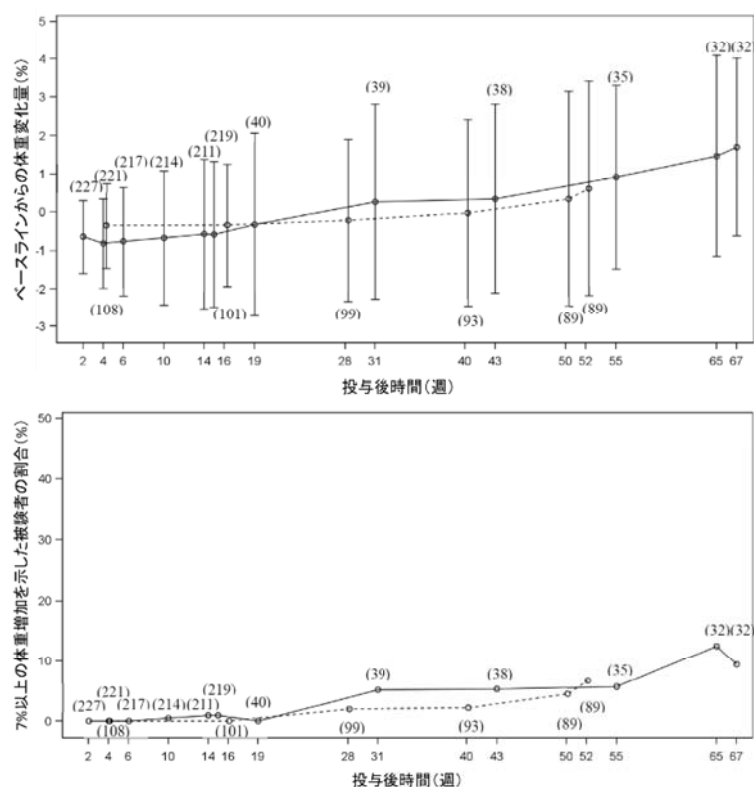


図1 国内臨床試験併合成績における体重変化量（上図）及び7%以上の体重増加を示した被験者の割合の推移（下図）
（安全性解析対象集団、OC）（実線：継続例（本剤群）、点線：継続例（プラセボ群）及び新規例、
図中の数値は評価例数、いずれも本剤投与開始時を0週とした）

また申請者は、CLBP 及び既承認効能・効果の国内臨床試験^{14) 15)}における最終評価時におけるベースラインからの体重変化別の被験者数は表19のとおりであり、プラセボ対照試験では、7%以上体重が増加又は減少した被験者の割合が疾患ごとに大きく異なる傾向は認められなかったが、

長期投与試験では他疾患と比較して CLBP において 7%以上体重が増加した被験者の割合は低い傾向を示したことを説明した。

表 19 国内臨床試験の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者数

対象疾患	プラセボ対照試験								長期投与試験			
	CLBP		MDD		DNP		FM		CLBP	MDD	DNP	FM
投与群	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤				
評価例数	224	234	151	226	210	127	196	194	151	157	231	146
-7%以下	0	6 (2.6)	3 (2.0)	8 (3.5)	4 (1.9)	4 (3.1)	4 (2.0)	12 (6.2)	8 (5.3)	9 (5.7)	5 (2.2)	3 (2.1)
-7%超 +0%以下	121 (54.0)	147 (62.8)	84 (55.6)	151 (66.8)	100 (47.6)	69 (54.3)	117 (59.7)	129 (66.5)	45 (29.8)	58 (36.9)	73 (31.6)	45 (30.8)
+0%超 +7%未満	102 (45.5)	79 (33.8)	62 (41.1)	64 (28.3)	99 (47.1)	50 (39.4)	73 (37.2)	51 (26.3)	88 (58.3)	61 (38.9)	130 (56.3)	71 (48.6)
+7%以上	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (1.3)	3 (1.3)	7 (3.3)	4 (3.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	10 (6.6)	29 (18.5)	23 (10.0)	27 (18.5)

該当例数 (割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、CLBP 患者において既承認効能・効果と比較して体重増加のリスクが高まる可能性は低く、添付文書において更なる注意喚起を行う必要性はないと考えることを説明した。

機構は、CLBP 患者を対象とした国内臨床試験において、CLBP 患者における体重増加の発現頻度や体重変化量の推移は、既承認効能・効果と比較して大きく異なることはなく、現時点では CLBP 患者に対し添付文書において新たに注意喚起を行う必要はないと考える。ただし機構は、長期継続投与試験では臨床的に問題となる体重が増加した患者も一定数認められているため、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察するとともに、原疾患及び合併症の発現や増悪に留意するよう医療現場に情報提供する必要があると考える。なお機構は、本剤投与時の体重の変動については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 転倒・外傷関連の有害事象について

機構は、CLBP 患者における本剤による転倒・外傷関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験) における転倒・外傷関連の有害事象¹⁷⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、発現時期に特定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は第Ⅲ相試験のプラセボ群で血胸及び前腕骨折が各 1 例認められたのみであり、投与中止に至った有害事象は認められなかったことを説明した。

17) MedDRA SMQ で「事故および損傷」に該当する事象。

表 20 CLBP を対象とした国内臨床試験における転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	224	234	151
転倒・外傷関連の有害事象	12 (5.4)	29 (12.4)	44 (29.1)
主な事象			
挫傷	7 (3.1)	16 (6.8)	17 (11.3)
靱帯捻挫	1 (0.4)	5 (2.1)	8 (5.3)
頸椎神経根損傷	0	2 (0.9)	0
裂傷	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)
肋骨骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.3)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.4)	1 (0.7)
擦過傷	0	1 (0.4)	2 (1.3)
熱傷	0	1 (0.4)	2 (1.3)
骨挫傷	0	1 (0.4)	4 (2.6)
橈骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.7)
創傷	1 (0.4)	0	4 (2.6)
靱帯損傷	1 (0.4)	0	1 (0.7)
手骨折	0	0	2 (1.3)

発現例数（発現割合（％））

次に申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験における転倒・外傷関連の有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、有害事象全体の発現割合は既承認効能・効果と比較して CLBP で高い傾向であったが、CLBP 及び既承認効能・効果のいずれにおいても挫傷及び靱帯捻挫の発現割合は他の事象と比較して概ね高く、発現傾向に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 21 MDD、DNP 及び FM を対象とした国内臨床試験における転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

	プラセボ対照試験						長期投与試験		
	MDD		DNP		FM		MDD	DNP	FM
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤			
評価例数	156	231	222	141	196	194	157	266	149
転倒・外傷関連の有害事象	1 (0.6)	2 (0.9)	10 (4.5)	7 (5.0)	9 (4.6)	6 (3.1)	7 (4.5)	62 (23.3)	24 (16.1)
主な事象									
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0
靱帯捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.7)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	7 (2.6)	5 (3.4)
転倒	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.7)
挫傷	0	0	3 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.9)	25 (9.4)	6 (4.0)
肉離れ	0	0	2 (0.9)	1 (0.7)	0	0	0	3 (1.1)	0
創傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	10 (3.8)	2 (1.3)
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	8 (3.0)	1 (0.7)
熱傷	0	0	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)	7 (2.6)	0
擦過傷	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	9 (3.4)	0
引っかき傷	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)
手骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (1.3)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0

発現例数（発現割合（％））

さらに申請者は、転倒・外傷関連の有害事象の発現割合について、年齢別及び中枢神経系の有害事象の発現の有無別の部分集団解析結果は表 22 のとおりであり、第Ⅲ相試験では部分集団間で明確な差異は認められなかったが、長期継続投与試験では、中枢神経系有害事象の発現ありの集団で発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、めまい等の発現により転倒する場合があります、これらの事象の発現が転倒・外傷関連の有害事象の発現に影響する可能性が考えられるものの、第Ⅲ相試験と長期継続投与試験における中枢神経系の有害事象の発現割

合及び種類が大きく異なる傾向は認められなかったこと、長期継続投与試験の中枢神経系の有害事象の発現ありの部分集団において、転倒・外傷関連の有害事象を発現した 22 例のうち 18 例における中枢神経系の有害事象と転倒・外傷関連の有害事象の発現時期が異なることを踏まえると、中枢神経系の有害事象の発現と転倒・外傷関連の有害事象の発現との関連性を明確に結論付けることは困難と考えることを説明した。

表 22 CLBP を対象とした国内臨床試験における年齢別及び中枢神経系の有害事象の発現の有無別の
転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

		第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
		プラセボ群	本剤群	
年齢	65 歳未満	6/138 (4.3)	14/130 (10.8)	29/105 (27.6)
	65 歳以上	6/86 (7.0)	15/104 (14.4)	15/46 (32.6)
中枢神経系の有害事象の 発現の有無	あり	0	7/72 (9.7)	22/54 (40.7)
	なし	12/202 (5.9)	22/162 (13.6)	22/97 (22.7)

発現例数/評価例数（発現割合（%））

機構は、国内臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で転倒・外傷関連の有害事象の発現割合が高かったことから、本剤投与時には転倒・外傷関連の有害事象の発現に注意する必要があると考える。その上で機構は、提示された部分集団解析結果においては明確な傾向は認められなかったものの、中枢神経系の有害事象の発現により転倒・外傷が起きる可能性及び高齢者において転倒・外傷の発現リスクが高くなる可能性は否定できないと考えることから、中枢神経系の有害事象の発現及び高齢者における転倒・外傷の発現リスクについては、添付文書において引き続き注意喚起する必要があると考える。なお機構は、転倒・外傷関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

5) 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

① 自殺関連有害事象について

機構は、CLBP 患者における本剤による自殺関連有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP を対象とした臨床試験における自殺関連有害事象¹⁸⁾の発現状況について、国内臨床試験（5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験）及び海外プラセボ対照試験⁹⁾において当該有害事象の発現は認められず、海外長期継続投与試験（5.3.5.2-02: HMEN-Ex 試験）では 1/181 例（0.6%）に自殺念慮が認められたが、当該被験者では治験薬の投与中止により症状は軽快したことを説明した。また申請者は、CLBP を対象とした国内臨床試験でのコロンビア自殺評価スケールによる評価において、自殺念慮及び自殺行動の悪化¹⁹⁾は、認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の自殺関連有害事象の発現リスクについては、添付文書において既に当該リスクに関する注意喚起を行っていることから、本剤を CLBP 患者に投与する上での新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

18) MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

19) 自殺念慮及び自殺行動の各評価項目で「はい」の数がベースラインと比較して 1 度でも多くなった被験者の割合。なお、長期投与試験では、長期投与試験で初発の被験者のみをカウントした。

② 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、CLBP 患者における本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP を対象とした臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象²⁰⁾ 発現状況について、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）の本剤群及び長期投与試験（5.3.5.2-03: A3332 試験）の継続例（プラセボ群）で軽度の裂傷が各 1 例認められたこと、海外プラセボ対照試験⁸⁾ ではプラセボ投与集団で 3/441 例（0.7%）、本剤投与集団で 10/600 例（1.7%）に敵意・攻撃性関連の有害事象が認められ、発現割合の高かった事象は易刺激性、激越等であったことを説明した。また申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験^{14) 15)} における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボ対照試験では、MDD のプラセボ投与集団で 1/156 例（0.6%）、本剤 60 mg/日投与集団で 4/231 例（1.7%）、DNP のプラセボ投与集団で 0/222 例、本剤 60 mg/日投与集団で 1/141 例（0.7%）、FM のプラセボ投与集団で 0/196 例、本剤 60 mg/日投与集団で 0/194 例、長期投与試験では、MDD の本剤 60 mg/日投与集団で 5/157 例（3.2%）、DNP の本剤 60 mg/日投与集団で 3/266 例（1.1%）、FM の本剤 60 mg/日投与集団で 0/149 例であり、CLBP と既承認効能・効果の臨床試験成績で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、CLBP 患者における本剤の敵意・攻撃性関連事象の発現リスクは、既承認効能・効果と同程度と考えられ、添付文書において既に当該リスクに関する注意喚起を行っていることから、本剤を CLBP 患者に投与する上での新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、提出された試験成績から、CLBP 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連事象の発現リスクが、既承認効能・効果と比較して明らかに上回る可能性は低く、現時点で新たな対応は不要と考える。ただし機構は、CLBP の合併症としてうつ症状があげられること、また、CLBP を対象とした国内臨床試験では自殺傾向を有する患者は除外されていたことを踏まえると、添付文書における注意喚起に加え、患者及びその家族に対しても十分に情報提供を行う必要があると考える。また機構は、CLBP 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連事象の発現リスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

6) 高齢者における本剤の安全性について

機構は、高齢者（65 歳以上）における安全性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、厚生労働省による患者調査及び国内診療ガイドライン²¹⁾ によると、患者数が多い年齢は、CLBP で 60 歳代以上、MDD で 30～40 歳代、DNP で 60 歳代以上及び FM で 50 歳代であり、CLBP における本剤の対象患者の年齢層は、既承認効能・効果と比較して比較的高い傾向にあることを説明した。

その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験）における年齢別（65 歳以上、65 歳未満）の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、第Ⅲ相試験では、

20) MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」に該当する事象。

21) 厚生労働省、平成 23 年患者調査 上巻第 63 表、厚生労働省、平成 14 年度糖尿病実態調査 第 8 表 1、日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013, p.14, 2013

部分集団間で大きく異なる傾向は認められなかったこと、長期投与試験では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高い傾向であったが、特定の事象の発現割合が高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-02: HMEN-Ex 試験) における重篤な有害事象の発現割合は、65 歳未満で 7/149 例 (4.7%)、65 歳以上で 2/32 例 (6.3%)、投与中止に至った有害事象の発現割合は、65 歳未満で 14/149 例 (9.4%)、65 歳以上で 4/32 例 (12.5%) であり、部分集団間で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 23 CLBP を対象とした国内臨床試験における年齢別の主な有害事象の発現状況

	65 歳未満			65 歳以上		
	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験	第Ⅲ相試験		長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
評価例数	138	130	105	86	104	46
有害事象	77 (55.8)	93 (71.5)	88 (83.8)	58 (67.4)	76 (73.1)	42 (91.3)
重篤な有害事象	2 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.9)	2 (2.3)	2 (1.9)	6 (13.0)
投与中止に至った有害事象	3 (2.2)	7 (5.4)	8 (7.6)	5 (5.8)	9 (8.7)	8 (17.4)
高度の有害事象	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	3 (6.5)
主な有害事象						
便秘	1 (0.7)	9 (6.9)	7 (6.7)	4 (4.7)	16 (15.4)	8 (17.4)
傾眠	12 (8.7)	34 (26.2)	24 (22.9)	4 (4.7)	11 (10.6)	5 (10.9)
鼻咽頭炎	21 (15.2)	12 (9.2)	23 (21.9)	18 (20.9)	14 (13.5)	14 (30.4)
口渇	0	3 (2.3)	4 (3.8)	0	11 (10.6)	5 (10.9)
挫傷	4 (2.9)	6 (4.6)	11 (10.5)	3 (3.5)	10 (9.6)	6 (13.0)
悪心	4 (2.9)	12 (9.2)	13 (12.4)	2 (2.3)	9 (8.7)	3 (6.5)
食欲減退	0	2 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.2)	8 (7.7)	2 (4.3)
下痢	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.9)	0	7 (6.7)	1 (2.2)
浮動性めまい	1 (0.7)	10 (7.7)	6 (5.7)	1 (1.2)	5 (4.8)	2 (4.3)
気管支炎	1 (0.7)	4 (3.1)	3 (2.9)	1 (1.2)	3 (2.9)	3 (6.5)
関節痛	2 (1.4)	4 (3.1)	8 (7.6)	4 (4.7)	3 (2.9)	3 (6.5)
関節周囲炎	4 (2.9)	0	4 (3.8)	2 (2.3)	3 (2.9)	4 (8.7)
頭痛	3 (2.2)	8 (6.2)	9 (8.6)	0	1 (1.0)	1 (2.2)
靱帯捻挫	1 (0.7)	4 (3.1)	7 (6.7)	0	1 (1.0)	1 (2.2)
齲歯	1 (0.7)	3 (2.3)	6 (5.7)	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (4.3)
背部痛	2 (1.4)	3 (2.3)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	3 (6.5)
変形性関節症	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.9)	6 (7.0)	1 (1.0)	1 (2.2)
変形性脊椎症	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	3 (6.5)
緊張性膀胱	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.0)	3 (6.5)
不眠症	0	0	1 (1.0)	0	0	3 (6.5)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	3 (6.5)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、国内長期継続投与試験では 65 歳以上の部分集団において重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったことから、高齢者に対し本剤を長期投与した際に有害事象の発現リスクが増加する可能性は否定できないものの、国内第Ⅲ相試験では、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上の部分集団で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことを踏まえると、高齢者における安全性が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、高齢者における安全性については製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験) では、NSAIDs に対し効果不十分²⁾ の患者を対象に、NSAIDs から本剤に切り替えた際の有効性及び安全性が検討されているが、効能・効果を

「慢性腰痛症に伴う疼痛」とすることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、NSAIDs による治療歴のない患者に対する本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）では、当該患者における有効性は検討していないが、海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1-02: HME0 試験、参考 5.3.5.1-03: HMEN 試験）の併合成績における NSAIDs による治療歴⁷⁾ 別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は表 24 のとおりであり、NSAIDs 未治療例において、プラセボ投与集団と比較して本剤投与集団で BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の改善が認められたことを説明した。なお申請者は、海外プラセボ対照試験併合成績では、NSAIDs 未治療例と比較して NSAIDs 効果不十分例において、本剤群とプラセボ群の群間差が小さい傾向が認められたが、NSAIDs に対し効果不十分²⁾ の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤は臨床的に意義のある改善を示したと考えること（「(1) 2) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について」の項参照）を説明した。

表 24 海外プラセボ対照試験併合成績における NSAIDs による治療歴別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	投与集団	評価例数	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）		ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	プラセボとの比較 ^{b)}	
			ベースライン	最終評価時		変化量の群間差 ^{c)}	p 値
NSAIDs 効果不十分例	プラセボ	79	6.03 ± 1.58	4.11 ± 2.40	-1.88 ± 0.28	-0.36 [-1.03, 0.31]	0.286
	本剤	130	6.08 ± 1.59	3.69 ± 2.50	-2.25 ± 0.23		
NSAIDs 未治療例	プラセボ	149	6.05 ± 1.72	4.58 ± 2.46	-1.42 ± 0.21	-0.78 [-1.26, -0.31]	0.001
	本剤	195	5.87 ± 1.63	3.63 ± 2.22	-2.21 ± 0.19		

平均値±標準偏差

a) 調整済平均値±標準誤差

b) 投与群、実施施設及び NSAIDs の使用の有無を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルによる解析

c) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

次に申請者は、NSAIDs 等と本剤を併用したときの有効性について、国内第Ⅲ相試験では、NSAIDs 等の鎮痛作用を有する薬剤は原則として併用禁止³⁾ としていたが、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-03: A3332 試験）では NSAIDs 等について併用可能²²⁾ としていたことを説明した。その上で申請者は、国内長期継続投与試験の最終評価時における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量について、NSAIDs 等の併用の有無別に部分集団解析した結果は表 25 のとおりであり、NSAIDs 等の併用の有無で本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 25 国内長期継続投与試験の最終評価時における NSAIDs 等の併用の有無別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（FAS）

		評価 例数	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）		ベースライン からの変化量
			ベースライン ^{a)}	最終評価時	
NSAIDs 等 の併用 ^{b)}	なし	111	4.93 ± 1.04	1.53 ± 1.33	-3.40 ± 1.46
	あり	39	5.21 ± 1.06	2.10 ± 1.90	-3.10 ± 2.06

平均値±標準偏差

a) 継続例: 国内第Ⅲ相試験開始時、新規例: 長期継続投与試験開始時

b) NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 1 ヶ月あたり 14 日以上使用した被験者を「併用あり」とした。

さらに申請者は、長期継続投与試験における NSAIDs 等の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、NSAIDs 等の併用の有無により有害事象全体での発現割合に大きな差異は認められなかったこと、重篤な有害事象の発現割合は NSAIDs 等の併用ありの部分集団で高かったものの、特定の事象の発現割合が高い傾向は認められなかったこと、投与中止に至った有害

22) オピオイド、抗うつ薬、抗てんかん薬等の薬剤は禁止した。

事象の発現割合に部分集団間で大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、NSAIDs の安全性プロファイルを踏まえ、消化器系の有害事象²³⁾、消化管出血関連の有害事象²⁴⁾ 及び心血管系の有害事象²⁵⁾ の発現状況についても検討した結果、NSAIDs 等の併用ありの部分集団で心血管系有害事象の発現割合が高かったが、特定の有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、重症度はほとんどが軽度であったこと、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況にも大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 26 国内長期継続投与試験における NSAIDs 等の併用の有無別の有害事象の発現状況

	NSAIDs 等の併用の有無 ^{a)}	
	併用なし	併用あり
評価例数	112	39
有害事象	96 (85.7)	34 (87.2)
重篤な有害事象	4 (3.6)	4 (10.3)
投与中止に至った有害事象	12 (10.7)	4 (10.3)
高度の有害事象	2 (1.8)	2 (5.1)
消化器系の有害事象	46 (41.1)	16 (41.0)
消化管出血関連の有害事象	1 (0.9)	0
心血管系の有害事象	11 (9.8)	7 (17.9)
主な有害事象		
鼻咽頭炎	29 (25.9)	8 (20.5)
傾眠	22 (19.6)	7 (17.9)
挫傷	10 (8.9)	7 (17.9)
靱帯捻挫	3 (2.7)	5 (12.8)
便秘	11 (9.8)	4 (10.3)
関節周囲炎	4 (3.6)	4 (10.3)
上顎炎	1 (0.9)	4 (10.3)
悪心	13 (11.6)	3 (7.7)

発現例数（発現割合（％））

a) NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 1 ヶ月あたり 14 日以上使用した被験者を「併用あり」とした。

以上より申請者は、NSAIDs 等による治療歴及び併用の有無によらず本剤の有効性は期待でき、また、NSAIDs 等の併用に伴って有害事象の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えることから、本剤の効能・効果を「慢性腰痛症に伴う疼痛」とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、NSAIDs 等による治療歴及び併用の有無によらず本剤の有効性は期待できると考えることから、本剤の効能・効果を「慢性腰痛症に伴う疼痛」とすることは可能と考える。一方で機構は、NSAIDs 等との併用時の本剤の安全性について、少数例における検討ではあるものの、国内長期継続投与試験において、NSAIDs 等の併用により心血管系の有害事象の発現割合が増加していること、国内長期継続投与試験においては明確な差異は認められなかったものの、NSAIDs 等と SNRI の併用により出血傾向が増強されることが知られていることを踏まえると、NSAIDs 等の併用により消化管出血関連の有害事象及び心血管系有害事象の発現リスクが上昇する潜在的な可能性は否定できないと考える。したがって機構は、当該リスクについては、医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。なお機構は、本剤の効能・効果については、専門協議における

23) MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象。

24) MedDRA SMQ で「消化管出血」に該当する事象。

25) MedDRA SMQ で「不整脈」、「心不全」、「脳血管障害」、「虚血性心疾患」、又は「トルサード ド ポアント/QT 延長」に該当する事象。

議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の CLBP に対する申請用法・用量の適切性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）における用法・用量の設定根拠を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験では、1) 海外プラセボ対照試験⁸⁾のうち、HMEN 試験及び HMGC 試験において、プラセボ群と比較して本剤 60 又は 60/120²⁶⁾ mg/日群で有意な改善が認められ、米国では CLBP を含む慢性筋骨格痛に対して推奨維持用量を 60 mg/日として承認されていること、2) 日本人及び外国人で薬物動態に大きな差異は認められないこと、3) 臨床試験では国内外ともに第 6 胸椎以下に痛みを有する腰痛が 6 ヶ月以上持続している CLBP 患者を対象としていること、4) 外国人 CLBP 患者において本剤 60 mg/日の安全性は確認されており、国内においても他の効能・効果ではあるが本剤 60 mg/日の安全性が確認されていることから、海外臨床試験成績を参考に、本剤群の維持用量を 60 mg/日と設定したことを説明した。また申請者は、既承認効能・効果のうち MDD 及び DNP における本剤の国内承認用法・用量では 40 mg/日が維持用量とされているが、国内外で CLBP 患者における本剤の維持用量を 40 mg/日とした場合の有効性及び安全性が検証されたデータは存在しないことから、CLBP を対象とした国内第Ⅲ相試験において本剤の維持用量を 40 mg/日とした検討は行わず、海外で有効性及び安全性が確立されていた 60 mg/日のみを維持用量として設定したことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験）において、本剤 60 mg/日群では臨床的に意味のある改善が認められ（「(1) 2) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について」の項参照）、安全性にも大きな問題は認められなかったこと（「(2) 本剤の安全性について」の項参照）から、日本人 CLBP 患者に対する維持用量は 60 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

さらに申請者は、初期用量を 20 mg/日とした MDD の国内プラセボ対照試験（A203C 試験）で、本剤投与開始後の良好な忍容性が確認されていたことを踏まえ、CLBP を対象とした国内第Ⅲ相試験でも初期用量として 20 mg/日を 1 週間投与した後、1 週間ごとに 20 mg/日ずつ 60 mg/日まで漸増すると設定したこと、その結果、投与開始 1 週間の有害事象による中止例は、プラセボ群で 0/224 例、本剤群で 3/234 例（1.3%）であり、両群で大きな差異は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、日本人 CLBP 患者では、初期用量として 20 mg/日を 1 週間投与し、その後は 1 週間以上の間隔を空けて 20 mg/日ずつ漸増することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、CLBP に対する申請用法・用量に大きな問題はないと考える。

(5) 海外における審査の経緯等について

機構は、米国においては本剤の慢性筋骨格痛の効能追加が承認されたものの、欧州においては不承認となったことについて、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）からの指摘内容及びそれらに対する申請者の見解を説明するよう求めた。

26) HMEN 試験では、投与 7 週後の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）がベースラインと比較して 30%以上減少していない場合は 60 mg/日から 120 mg/日に増量すると設定されていた。

申請者は、米国においては、CLBP 患者を対象としたプラセボ対照試験⁸⁾ 及び長期継続投与試験（参考 5.3.5.2-02: HMEN-Ex 試験）並びに変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照試験（HMFG 試験、HMEP 試験）の成績に基づき、2010 年 11 月に「慢性筋骨格痛 (Chronic musculoskeletal pain)」の効能が追加承認されたことを説明した。一方で申請者は、欧州においては、米国と同一の臨床試験成績に基づき 2010 年 10 月に「中等度の慢性体性痛の治療 (Treatment of moderately severe chronic somatic pain)」の効能・効果を追加する承認申請を行ったが、EMA より慢性体性痛に対する本剤のリスク・ベネフィットに否定的な見解が出され、不承認となったことを説明した。その上で申請者は、EMA の見解として、1) 効果の臨床的意義、2) 効果の持続性、3) CLBP 患者における安全性、4) 高齢者における有効性及び安全性、5) 本剤のリスク・ベネフィットの 5 点が示されており、その詳細についてそれぞれ以下のように説明した。

1) 効果の臨床的意義について

申請者は、EMA より、3 つの海外プラセボ対照試験⁸⁾ のうち 2 試験では、主要評価項目である BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量についてプラセボ群と比較して本剤群で統計学的な有意差が認められたが、本剤群とプラセボ群の群間差は僅かであることから、認められた鎮痛効果の臨床的意義について否定的な見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: A3331 試験）では、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量のエフェクトサイズ（0.28）は、他の CLBP 治療薬の臨床試験²⁷⁾ におけるエフェクトサイズ（0.14～0.66）と同程度であったこと、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%及び 50%改善率並びにその他の副次評価項目（PGI 改善度、CGI 重症度及び RDQ-24 スコア）においても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたこと（「(1) 2) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について」の項参照）を説明した。したがって申請者は、疼痛だけでなく、自覚症状や腰痛関連機能障害の評価においても一貫して本剤の有効性が認められたことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験で認められた群間差に臨床的意義はあると考えることを説明した。

2) 効果の持続性について

申請者は、EMA より、HMEN-Ex 試験における完了例数（117/181 例（64.6%））は少数であることから、限定的な評価しかできず、本剤の長期投与時の有効性は十分に検討されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-03: A3332 試験）における完了例は、124/151 例（82.1%）であったこと、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は図 2 のとおりであり、国内長期継続投与試験開始時から投与終了時まで症状の改善が維持されたことを説明した。また申請者は、PGI 改善度等の副次評価項目においても、症状の改善が維持されたことを説明した。したがって申請者は、国内長期継続投与試験成績から、日本人 CLBP 患者に対する本剤長期投与時の有効性は確認されたと考えることを説明した。

27) 菊池臣一ら, Progress in Medicine, 29: 2873-2892, 2009、ノルスバンテープ 5 mg 他 申請資料概要, <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100046/index.html> (2015 年 8 月 12 日)、トラムセット配合錠 申請資料概要, <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100082/index.html> (2015 年 8 月 12 日)

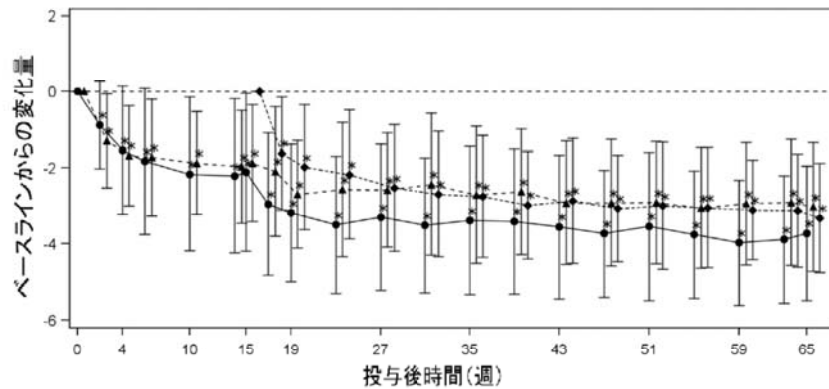


図2 国内長期継続投与試験におけるBPI疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量の経時推移（FAS）
（●：継続例（プラセボ群）、▲：継続例（本剤群）、◆：新規例、先行試験の投与開始時を0週とした）

3) CLBP 患者における安全性について

申請者は、EMA より、CLBP 患者では NSAIDs の併用が想定されるが、本剤の NSAIDs の併用時の安全性は十分に示されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内長期継続投与試験において、NSAIDs 等の併用の有無により、有害事象全体、消化器系の有害事象及び消化管出血関連の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったこと、心血管系の有害事象については NSAIDs 等の併用ありの部分集団で発現割合が高い傾向が認められたものの、特定の有害事象の発現が高い傾向は認められず、また、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現状況は大きく異なるものではなかったこと（「(3) 効能・効果について」の項参照）を説明した。したがって申請者は、CLBP 患者では NSAIDs 等との併用が想定されるものの、CLBP 患者における本剤の安全性は既承認効能・効果と同程度であると考えることを説明した。

4) 高齢者における有効性及び安全性について

申請者は、EMA より、高齢者の組入れ例数が 237/839 例（28.8%）と限定的であり、高齢者における本剤の有効性及び安全性が十分に示されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験において、高齢者は本剤群で 104/234 例（44.4%）組み入れられており、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量については、高齢者における本剤の有効性は確認できなかったものの、30%及び 50%改善率では、高齢者においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたこと（「(1) 3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）を説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験）において、非高齢者と比較して高齢者で有害事象の発現リスクが明らかに高くなる傾向は認められなかったこと（「(2) 6) 高齢者における本剤の安全性について」の項参照）を説明した。したがって申請者は、国内臨床試験において高齢者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、高齢者を含めた日本人 CLBP 患者に対して本剤は使用できると考えることを説明した。

5) 本剤のリスク・ベネフィットについて

申請者は、EMA より、本剤の有効性は十分に示されておらず、加えて、本剤の安全性プロファイルを考慮すると、肯定的なリスク・ベネフィットバランスは示されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、上記 1) ～4) で説明したとおり、国内臨床試験成績から、日本人 CLBP 患者に対する本剤の有効性は示され、安全性にも大きな問題はないと考えること、本邦における CLBP に対する薬物療法は十分な状況とは言い難いと考えること（「(6) 本剤の

臨床的位置付けについて」の項参照)を踏まえると、日本人 CLBP 患者における本剤のリスク・ベネフィットバランスは良好であると考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験において、主要評価項目である BPI 疼痛重症度(平均の痛み)の変化量において有効性が示されただけでなく、副次評価項目として設定された BPI 疼痛重症度(平均の痛み)の 30%及び 50%改善率、PGI 改善度、CGI 重症度及び RDQ-24 スコアにおいても一貫して改善傾向が示されていることを踏まえると、日本人 CLBP 患者に対して本剤は臨床的意義のある有効性を示すものと考える。また機構は、非盲検非対照試験における検討ではあるものの、国内長期継続投与試験において、本剤投与約 1 年間にわたりベースラインからの改善が維持されていたことを踏まえると、長期投与時の有効性についても大きな問題はないと考える。そして機構は、NSAIDs 等の併用により消化管出血関連の有害事象及び心血管系の有害事象の発現リスクが上昇する潜在的な可能性は否定できないと考えるが、当該リスクについては、添付文書における注意喚起に加えて、情報提供資材等により医療現場に適切に情報提供した上であれば、本剤のベネフィットを上回るものではないと考える。さらに機構は、国内第Ⅲ相試験において、高齢者は約 44% 組み入れられており、年齢が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、その影響は大きいものではなく、安全性についても非高齢者と比較して高齢者における有害事象の発現リスクが増加する可能性は低いと考えられることから、高齢者への本剤の投与が大きな問題となる可能性は低いと考える。以上より機構は、EMA からの指摘を考慮した場合も、本剤の日本人 CLBP 患者におけるベネフィットが否定されるものではないと考える。

(6) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、CLBP の薬物療法における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CLBP の多くでは器質的疾患を認めず、薬物療法や運動療法などの保存的療法が行われていること、国内の腰痛診療ガイドライン(日本整形外科学会・日本腰痛学会、*腰痛診療ガイドライン*, 40-45, 2012)では、薬物療法における第一選択薬として NSAIDs 及びアセトアミノフェンが推奨されており、その他の選択肢として、抗不安薬、筋弛緩薬、抗うつ薬及びオピオイドが挙げられていることを説明した。そして申請者は、現時点で本邦では NSAIDs、アセトアミノフェン及び一部のオピオイドが CLBP に対して承認されているが、NSAIDs では、患者の主観改善度において約 3 割の患者が十分な治療効果を得られなかったとする報告もあること(菊池臣一、*新薬と臨床*, 59: 123-135, 2010)、NSAIDs では重篤な消化管障害が、アセトアミノフェンでは大量摂取による重篤な肝障害が主な副作用として知られており注意が必要であること(山本達郎編、*腰痛のサイエンス*, 文光堂, 139-144, 2014)、オピオイドは NSAIDs やアセトアミノフェンによる治療に対して効果不十分な腰痛に対して有効であるが、長期投与による副作用及び乱用・依存のリスクがあるため、他の治療薬で効果不十分な場合に投与が考慮される位置付けであること(日本整形外科学会・日本腰痛学会、*腰痛診療ガイドライン*, 40-45, 2012、山本達郎編、*腰痛のサイエンス*, 文光堂, 139-144, 2014)から、本邦における CLBP に対する薬物療法は十分な状況とは言い難いことを説明した。その上で申請者は、本剤は、CLBP に係る効能・効果を有する既承認薬と作用機序や安

全性プロファイルが異なること、想定される副作用については添付文書の注意喚起によってリスク管理が可能と考えられることを勘案すると、本剤は本邦における CLBP の治療に新たな選択肢を提供するものであると考えることを説明した。なお申請者は、国内外の診療ガイドライン²⁸⁾では本剤を含む抗うつ薬は第二選択薬の位置付けとされているが、それらのガイドラインの作成後に得られた国内外臨床試験成績に基づくと、本剤は NSAIDs 及びアセトアミノフェンの前治療歴及び併用の有無に関係なく CLBP に対する効果を有すると考えられることから、CLBP 治療における本剤の臨床的位置付けは今後変わりうると考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤は慢性腰痛症治療における新たな選択肢になるものと考え、本剤の安全性プロファイルは既存の CLBP 治療薬と異なることから、医師等の医療従事者が本剤の臨床試験成績及び安全性プロファイルを十分に理解し、最新の国内診療ガイドラインに従って本剤が使用されるよう、情報提供及び注意喚起を適切に行い、適正使用を推進することが重要であると考え。

(7) 製造販売後の検討事項について

機構は、CLBP 患者を対象とした国内外臨床試験成績、既承認効能・効果における安全性情報等を踏まえると、肝障害、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、セロトニン症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、痙攣・幻覚、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、尿閉、自殺行動・自殺念慮、悪性症候群、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象について製造販売後において検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後においては、NSAIDs 等との併用時における本剤の安全性、高齢者における本剤の有効性及び安全性並びに転倒・外傷関連の有害事象についても併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、CLBP 患者を対象に、目標症例数 500 例、1 症例当たりの観察期間を 52 週とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の慢性腰痛症に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、慢性腰痛症に対する治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、本剤の効能・効果及び製造販売後調査等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

28) 日本整形外科学会・日本腰痛学会, 腰痛診療ガイドライン, 40-45, 2012, Chou R, Huffman LH, *Ann Intern Med*, 147: 505-514, 2007, Airaksinen O et al, *Eur Spine J*, 15: S192-S300, 2006, Schnitzer TJ et al, *J Pain Symptom Manage*, 28: 72-95, 2004

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 1 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
〔一 般 名〕	デュロキシセチン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 12 月 11 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 効能・効果について

サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg（以下、「本剤」）の効能・効果について、国内臨床試験 (5.3.5.1-01: A3331 試験、5.3.5.2-03: A3332 試験) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1-02: HMEO 試験、参考 5.3.5.1-03: HMEN 試験) の成績を踏まえると、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）又はアセトアミノフェンによる治療歴及び併用の有無によらず本剤の有効性は期待できるとの機構の判断は専門委員に支持された。なお、専門委員より以下の意見が示された。

- ・ 消化器系疾患の診断技術の進歩により、NSAIDs による消化管の粘膜病変や潰瘍形成の発現頻度が高いことが指摘されており、消化器系の有害事象の発現頻度が少ないとされているシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬においても、心血管系のイベント、腎血流減少等の副作用が認められ、特に高齢者に対する使用には注意が必要である。したがって、慢性腰痛症に対する薬物療法は、現時点で必ずしも十分なものでないと考えられる。
- ・ 運動器の疼痛に関して、侵害受容性疼痛の慢性化に伴い、中枢性感作により神経障害性疼痛に移行する等の事実が明らかにされている。また、様々な疼痛発生機序の診断ツールが開発され、運動器の慢性疼痛管理に関する診断や薬物療法が大きく変化を遂げている。
- ・ 上記の点を踏まえると、慢性腰痛症の治療に際し病態に応じた薬物療法が求められ、本剤を第二又は第三選択薬に位置付ける必要はないと考える。

また機構は、本剤の安全性プロファイルは既存の疼痛治療薬 (NSAIDs、アセトアミノフェン等) と異なり、本剤を含む抗うつ薬は自殺及び敵意・攻撃性関連有害事象の潜在的なリスクを有することから、本剤が安易に使用されないよう、本剤を慢性腰痛症に伴う疼痛に用いる場合は、最新

の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ投与を考慮する旨を注意喚起する必要があると判断し、この考えは専門委員からも支持された。さらに専門委員から、本剤を投与する場合はこれらのリスクを考慮した上で本剤の投与の適否を慎重に判断すべきであり、この点は添付文書で注意喚起することが適切であるとの意見が示された。

以上より機構は、本剤の効能・効果を「慢性腰痛症に伴う疼痛」と設定することは適切と考えるが、以下の注意喚起が必要と考え、対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

- ・ 添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の内容を記載すること。
 - 慢性腰痛症に伴う疼痛に用いる場合、最新の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。
 - 疼痛に対して本剤を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。
- ・ 審査報告(1)「Ⅱ. 2. <審査の概略> (3) 効能・効果について」の項に記載したように、NSAIDs等の併用により消化管出血関連及び心血管系の有害事象の発現リスクが上昇する潜在的な可能性は否定できないと考えることから、情報提供資材を通して当該リスクについて適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査においても引き続き情報収集すること。

(2) 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、慢性腰痛症は既承認効能・効果(うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛)と比較して患者数が多いため、本効能追加により本剤が使用される患者層が急激に広がると考えられること、本剤の安全性プロファイルは慢性腰痛症に対する既存の治療薬とは異なること、本剤を含む抗うつ薬には自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の潜在的なリスクがあることを踏まえ、適正使用推進のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の慢性腰痛症に伴う疼痛の効能追加にあたり、適正使用を推進するために以下の方策を講じる予定であることを説明した。

- ・ 本剤の特性や適正使用に関する注意事項を記載した資材を作成し、市販直後調査の依頼時に、本剤の使用にあたって特に注意が必要な事項について、当該資材に基づいて医師及び薬剤師に説明し、本剤を処方する医師から内容を理解した旨の署名を得る。
- ・ 自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の潜在的リスクに対応するためには、精神科医/心療内科医との連携が有用であることから、必要に応じて精神科医/心療内科医に診療を依頼するよう、慢性腰痛症に伴う疼痛に対して本剤を処方する医師へ依頼する。
- ・ 本剤の特性や適正使用に関する注意事項のうち、特に重要な点を記載したリーフレットを作成し、医療従事者に配布する。
- ・ 慢性腰痛症患者本人だけでなく、その家族に対しても、本剤の潜在的リスクについてより理解して貰えるよう、既承認効能・効果に係る疼痛を有する患者向け資材の内容を修正する。また、医師及び薬剤師に対して、患者及びその家族に対する服薬指導の必要性及び内容について情報提供し、患者及びその家族に対して説明するよう依頼する。
- ・ 適正使用推進に係る情報提供については、承認直後又は新規納入時の一度だけでなく、定期的に実施する。

- ・ 整形外科領域及び精神科領域の関連学会と協力して医師向けの説明会や講習会を開催し、本剤の特性や適正使用に関する注意事項について周知する。
- ・ 本剤の特性や適正使用に関する情報を迅速かつ正確に提供できるよう、専門のコールスタッフを社内に設置する。

機構は、以上の対応に問題はないと考えており、また、専門委員からも支持された。その上で機構は、審査報告（Ⅰ）の「Ⅱ．２．＜審査の概略＞（７）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 27 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 28 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・セロトニン症候群 ・悪性症候群 ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH） ・痙攣、幻覚 ・肝障害 ・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 ・尿閉 	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動、自殺念慮 ・敵意、攻撃性 ・離脱症状、反跳現象 	<ul style="list-style-type: none"> ・なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下での長期投与における有効性 		

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成、提供 ・患者向け資料の作成、提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、慢性腰痛症患者を対象として、表 29 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 29 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	慢性腰痛症に伴う疼痛に対する本剤の長期使用（52 週）実態下の安全性及び有効性を検討するとともに、NSAIDs/アセトアミノフェンの使用状況及び本剤との併用時の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない慢性腰痛症に伴う疼痛患者
観察期間	52 週間
予定症例数	500 例（登録時 NSAIDs/アセトアミノフェン併用例: 100 例以上、非併用例: 100 例以上）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、疼痛部位、腰痛の原因、神経根症状の有無、発現時期、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況（投与量、投与量変更理由、中止・終了理由、離脱症状・反跳現象の有無等） ・本剤以外の慢性腰痛症に伴う疼痛治療薬の使用状況 ・有害事象の発現状況 ・バイタルサイン、体重、臨床検査値 ・BPI 疼痛重症度、CGI 重症度、PGI 改善度、Roland-Morris Disability Questionnaire、BDI-II

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の慢性腰痛症に伴う疼痛に対する安全性及び有効性を確認するとともに、得られた結果について、適切に医療現場に情報提

供する必要があると考える。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	10	CLBP を対象とした海外臨床試験 (参考 5.3.5.1-03: HMEN 試験、参考 5.3.5.1-02: HMEO 試験) の治療期 13 週目における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインからの変化量は、	CLBP を対象とした海外臨床試験 (参考 5.3.5.1-03: HMEN 試験、参考 5.3.5.1-02: HMEO 試験) の併合成績において、治療期 13 週目における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインからの変化量は、
10	表 8	NSAIDs 又はアセトアミノフェンの使用ありのプラセボ群の投与 14 週時の値 3.18 ± 1.5 (77)	3.18 ± 1.75 (77)
18	23	重篤な有害事象は第Ⅲ相試験のプラセボ群で血胸及び前腕骨折が各 1 例	重篤な有害事象は第Ⅲ相試験のプラセボ群で血胸が 1 例、長期投与試験で前腕骨折が 1 例

Ⅳ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-01、5.3.5.2-01、5.3.5.2-03) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

○うつ病・うつ状態

○下記疾患に伴う疼痛

糖尿病性神経障害

線維筋痛症¹⁾

慢性腰痛症

(下線部今回追加又は変更)

1) 本申請の後、平成 27 年 5 月 26 日に「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果及び用法・用量を追加する承認事項一部変更承認がなされた。

[用法・用量]

1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40 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。

なお、効果不十分な場合には、1日60 mgまで増量することができる。

2. 線維筋痛症に伴う疼痛¹⁾、慢性腰痛症に伴う疼痛

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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。