サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 慢性腰痛症に伴う疼痛 ―

第 1 部

(8) 添付文書（案）の設定根拠

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

塩野義製薬株式会社

目次

1.8　添付文書 (案) の設定根拠 3
1.8.1　効能・効果及びその設定根拠 3
1.8.1.1　効能・効果 3
1.8.1.2　効能・効果の設定根拠 3
1.8.1.2.1　背景 3
1.8.1.2.2　臨床試験成績 4
1.8.1.3　参考文献 6
1.8.2　用法・用量及びその設定根拠 7
1.8.2.1　用法・用量 7
1.8.2.2　用法・用量の設定根拠 7
1.8.2.2.1　通常用量 7
1.8.2.2.2　初期用量及び漸増方法 11
1.8.2.2.3　投与時期 12
1.8.2.3　参考文献 12
1.8.3　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 13

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

今回追加するデュロキセチンの効能・効果 (案) を以下に示した.

下記疾患に伴う疼痛 慢性腰痛症

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

1.8.1.2.1 背景

腰痛は，一般的に触知可能な最下端の肋骨と殿溝の間の領域に存在する疼痛とされている．また，腰痛は，発症からの期間に基づいて，急性，亜急性，慢性と定義されており，通常，3 ヵ月以上持続する腰痛が慢性と定義される [1].

腰痛の生涯発生率は 50～80%といわれており，腰痛は，日本の有症率の中で男性では 1 位，女性では 2 位である [2]. 腰痛の経過に関して，急性の腰痛患者では，発症後 1 ヵ月以内に急速に改善し，発症 3 ヵ月後まで緩徐な改善がみられる．しかし，急性及び亜急性の腰痛患者の経過観察を行った報告では，約 60%の患者が，発症の 12 ヵ月後も慢性疼痛として腰痛を有しており [3]，腰痛は仕事での欠勤や集中力・生産性低下の主な要因の一つとなっている.

国内では，慢性腰痛症に対する薬物療法として，NSAIDs やアセトアミノフェンが第一選択薬とされ，その他，抗不安薬，筋弛緩薬，抗うつ薬，オピオイドも推奨されている [4] が，慢性腰痛症に対して適応を取得しているのは，NSAIDs とアセトアミノフェン，一部のオピオイドのみである．しかしながら，長期間にわたって NSAIDs を投与する際には，消化管障害，肝・腎障害，心血管系障害等の副作用発現 [5～9] に対して十分に配慮する必要があり，慢性腰痛症では，NSAIDs の有効性を示した質の高いエビデンスはない [10]. また，アセトアミノフェンは重篤な肝障害が発現する危険性が指摘されているため，過量投与時又は長期投与時には注意する必要がある上に，効果の面では NSAIDs に比べわずかに劣るとの報告もみられる [4]. さらに，オピオイドは，副作用の問題や乱用・依存の発生リスクがあるため，他に有効な治療手段がなく，オピオイドの効果が副作用に勝ると思われる場合にのみ，投与を考慮することとされており，心理的・社会的因子のある患者には使用しないこととされている．オピオイドの使用に際しては危険性と利点のバランスを注意深く評価する必要があるとともに，漫然とした使用をしないように注意する必要がある [11]. このように, 慢性腰痛症に対する現在の薬物治療は, 満足な状況とは言い難い.

デュロキセチンは，海外臨床試験の結果から慢性腰痛症患者に対する鎮痛効果及び安全性が確認され，各国で慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛に対する適応を取得している．これらの状況から，国内でも慢性腰痛症に対する開発を行った.

1.8.1.2.2 臨床試験成績

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 3 試験 (HMEO，HMEN，及び HMGC 試験) のうち，2 試験 (HMEN 及び HMGC 試験) で，デュロキセチン 60 mg QD 群又は 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して BPI 疼痛重症度の有意な改善を示した (表 1.8.1-1 参照)．また，HMEO 及び HMEN 試験の 2 試験では，NSAIDs 効果不十分例 (治験開始前 3 ヵ月間で，1 ヵ月のうち 14 日以上 NSAIDs を使用した患者) と，NSAIDs 未治療例 (上記の効果不十分例の NSAIDs の規定に該当しない患者) の部分集団で層別した併合解析を行った．その結果，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 13 週時変化量は，NSAIDs 未治療例では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 (p=0.001)．一方，NSAIDs 効果不十分例では有意差は認められなかった．しかしながら，投与群と NSAIDs 前治療の有無の交互作用に有意差は認められなかった．13 週時変化量は，デュロキセチン群では NSAIDs 前治療の有無で違いはなかったが，プラセボ群では NSAIDs 未治療例に比べ NSAIDs 効果不十分例の方が改善しており，13 週時変化量のデュロキセチン群とプラセボ群との差は，NSAIDs 効果不十分例では NSAIDs 未治療例に比べて数値が小さい傾向が認められた (表 1.8.1-2 参照)．

表 1.8.1-1　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEO, HMEN, HMGC 試験)

試験名	投与群	ベースライン [a]		12/13 週時 [b]		変化量	プラセボとの比較
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	調整平均値	調整平均値 (標準誤差)	p 値
HMEO	プラセボ	116	6.14 (1.66)	90	4.01	-2.04 (0.23)	
	20 mg QD	58	6.34 (1.64)	43	4.18	-1.88 (0.33)	0.672
	60 mg QD	116	5.93 (1.67)	87	3.43	-2.62 (0.23)	0.070
	120 mg QD	112	6.04 (1.63)	70	3.42	-2.63 (0.25)	0.078
HMEN	プラセボ	121	5.96 (1.66)	102	4.43	-1.50 (0.21)	
	60/120 mg QD	115	5.91 (1.59)	90	3.61	-2.32 (0.22)	0.004
HMGC	プラセボ	203	5.75 (1.37)	162	3.96	-1.80 (0.15)	
	60 mg QD	198	5.84 (1.43)	152	3.29	-2.48 (0.16)	0.001

MMRM 解析.
説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：heterogeneous toeplitz (HMEO 試験), spatial power (HMEN 試験), unstructured (HMGC 試験).
a　All Randomized Patients のベースラインデータ.
b　HMEO 試験：13 週時，HMEN 試験：13 週時，HMGC 試験：12 週時.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.2, Table HMEO.14.19, 5.3.5.1-03 Table HMEN.11.2, Table HMEN.11.6, 5.3.5.1-04 Table HMGC.11.2, Table HMGC.11.7

表 1.8.1-2　NSAIDs による前治療歴別 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEO 及び HMEN 試験の併合解析)

NSAIDs による前治療 [a]	投与群	ベースライン		最終変化量 [b]	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)	p 値
有 (NSAIDs 効果不十分例)	プラセボ	79	6.03 (1.58)	-1.88 (0.28)	
	デュロキセチン	130	6.08 (1.59)	-2.25 (0.23)	0.286
無 (NSAIDs 未治療例)	プラセボ	149	6.05 (1.72)	-1.42 (0.21)	
	デュロキセチン	195	5.87 (1.63)	-2.21 (0.19)	0.001

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，及び NSAIDs の使用有無，ベースライン値.
a　有：治験開始前 3 ヵ月間で，1 ヵ月のうち 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併用可とした).
　無：上記の有の基準に当てはまらない NSAIDs 未治療 (低頻度を含む) 患者 (治験中も，治験開始時の用法用量を変更せずに併用可とした).
b　13 週時.
出典：5.3.5.3-01 CTD M2.7.3 Table 2.7.3.23

上記のとおり，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験では，NSAIDs 効果不十分例 (部分集団) でプラセボとの差が小さくなる傾向がみられた．そこで，国内臨床試験では，NSAIDs 効果不十分例でのデュロキセチンの有効性を確認するために，NSAIDs の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象としたプラセボ対照試験を実施した．さらに，国内継続長期投与試験で，NSAIDs 未治療の患者を新規患者として組み入れ，その有効性を確認した.

国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0026)(表 1.8.2-1 参照)．また，国内継続長期投与試験では，NSAIDs 未治療例 (新規患者) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 12 週時の変化量 (平均値±標準偏差) は−2.53±1.67 であり，国内プラセボ対照試験の 60 mg QD 群 (NSAIDs 効果不十分例) の 14 週時の変化量 (−2.43±1.53) と同程度であった (表 1.8.1-3 参照)．さらに，NSAIDs の併用の有無及び頻度により鎮痛効果が変化する傾向も認められなかった [2.5.4.6.2 (2) 参照].

表 1.8.1-3　NSAIDs による前治療歴別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331，A3332 試験)

試験名	NSAIDs による前治療 [a]	投与群	ベースライン		14/12 週時 [b]		変化量
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
A3331	有 (NSAIDs 効果不十分例)	プラセボ	226	5.09 (1.04)	200	3.16 (1.78)	-1.96 (1.77)
		60 mg QD	230	5.14 (1.11)	209	2.73 (1.69)	-2.43 (1.53)
A3332	無 (NSAIDs 未治療例)	新規患者	67	4.64 (0.87)	62	2.16 (1.73)	-2.53 (1.67)

a　有 (NSAIDs 効果不十分例)：治験開始前 3 ヵ月間の平均で，NSAIDs を 1 ヵ月あたり 14 日以上使用し，かつ治験開始前 1 ヵ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者.
　無 (NSAIDs 未治療例)：上記の有の NSAIDs の規定に該当しない患者.
b　A3331 試験：14 週時，A3332 試験：12 週時のデータ.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.6，Table 14.2.1.1.7，5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1

以上より，慢性腰痛症患者に対するデュロキセチンの鎮痛効果が認められ，この鎮痛効果は，NSAIDs 治療歴及び併用状況に関係ないことが確認されたことから，今回追加する本剤の効能・効果は，慢性腰痛症に伴う疼痛が適切であると判断した．

1.8.1.3 参考文献

1　日本整形外科学会・日本腰痛学会．腰痛はどのように定義されるか 腰痛診療ガイドライン．南光堂 2012：12-4.

2　菊地臣一監修，紺野慎一編集．腰痛とは？ (痛み？しびれ？) 腰痛の発症年齢別頻度は？腰痛診療ガイド．日本医事新報社 2012：2-3.

3　日本整形外科学会・日本腰痛学会，腰痛の自然経過はどのようであるか 腰痛診療ガイドライン．南光堂，2012：23-4.

4　日本整形外科学会・日本腰痛学会．腰痛に薬物療法は有用か 腰痛診療ガイドライン．南光堂 2012：40-5.

5　木本愛之，花岡晃郎，笹又理央，宮田桂司．新規シクロオキシゲナーゼ-2，選択的阻害薬セレコキシブ (セレコックス錠) の薬理学的特性及び臨床試験成績．日薬理誌 2008；131：127-36.

6　Straube S, Tramèr MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. BMC Gastroenterol 2009;9:41.

7　菅原幸子．非ステロイド抗炎症・鎮痛剤の副作用．臨床と薬物治療 1989；8 (3)：279-83.

8　Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;342:c7086.

9　Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2007;115(12):1634-42.

10　菊地臣一監修，紺野慎一編集．どんな薬が効きますか？ 腰痛診療ガイド．日本医事新報社 2012：124-7.

11　厚生労働省医薬食品局　監視指導・麻薬対策課．2 医療用麻薬による慢性疼痛の治療方針 医療用麻薬適正使用ガイダンス．2012：9-12.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

慢性腰痛症に伴う疼痛を効能･効果としたデュロキセチンの用法･用量 (案) を以下に示した.

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

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 通常用量

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の用量は，海外で実施された臨床試験の結果，並びに海外各国の適応症「慢性筋骨格痛」又は「腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛」の承認用量等に基づいて検討した．その結果，国内の慢性腰痛症に対する至適用量は 60 mg と推定し，国内臨床試験の本剤投与群の用量を 60 mg に設定することが妥当と考えた．以下に，根拠を示した.

- 慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 3 試験 (HMEO, HMEN, 及び HMGC 試験) のうち，2 試験 (HMEN 及び HMGC 試験) で，デュロキセチン 60 mg QD 群又は 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の有意な改善を示した (表 1.8.1-1 参照). この結果と変形性関節症の海外プラセボ対照試験 (HMEP 及び HMFG 試験) の結果 [1, 2] を併せて，各国で慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛を適応症として，通常用量 60 mg で承認されている.
- 本剤の薬物動態では，健康成人を対象に日本人と外国人 (白人) との間で比較した結果，Cmax 及び AUC に日本人と外国人 (白人) との間で有意差は認められず，デュロキセチンの薬物動態に人種間で大きな違いはないと考えられた (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.2.2.2.5 及び 2.7.2.3.4 参照).
- 臨床試験の対象となる慢性腰痛症患者は，国内外ともに第 6 胸椎以下に痛みを有する腰痛が 6 ヵ月以上持続している慢性腰痛症と診断されている患者であり，国内と海外で臨床試験の対象患者に大きな違いはないと考えた.
- 国内でも，大うつ病性障害患者，糖尿病性神経因性疼痛患者，及び線維筋痛症患者を対象とした臨床試験で，デュロキセチン 60 mg の安全性が確認されている.

以上のことから，国内外で薬物動態や対象患者等に大きな相違はなく，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験結果及び各国の承認用量等に基づくと，国内の慢性腰痛症に対する至適用量は 60 mg と推定された.

(1)　国内プラセボ対照試験 (A3331 試験)

上記検討に基づき, 国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では, 維持用量を 60 mg として, デュロキセチン又はプラセボを 15 週間 (治療期 14 週間, 漸減期 1 週間) 投与し，慢性腰痛症患者に対する有効性を評価した．その結果，主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.43±0.11，プラセボ群

で−1.96±0.11 であり，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 1.8.2-1 参照)．また，副次評価項目では，疼痛評価指標の 24 時間平均疼痛重症度スコアや PGI 改善度，QOL 評価指標の RDQ-24 等の複数の項目で，デュロキセチン 60 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (2.5.4.5.1 参照)．

表 1.8.2-1　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (A3331 試験)

投与群	ベースライン		14 週時		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
プラセボ	226	5.09 (1.04)	200	3.16 (1.78)	-1.96 (0.11)		
60 mg QD	230	5.14 (1.11)	209	2.73 (1.69)	-2.43 (0.11)	-0.46 [-0.77, -0.16]	0.0026

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.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table14.2.1.1.1

国内プラセボ対照試験の有害事象発現率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 72.2% (169/234 例)，プラセボ群で 60.3% (135/224 例) であり，投与群間で有意差が認められた．デュロキセチン 60 mg QD 群で発現率が 5%以上の有害事象 (デュロキセチン 60 mg QD 群の発現率，プラセボ群の発現率) は，傾眠 (19.2%，7.1%)，鼻咽頭炎 (11.1%，17.4%)，便秘 (10.7%，2.2%)，悪心 (9.0%，2.7%)，挫傷 (6.8%，3.1%)，浮動性めまい (6.4%，0.9%)，及び口渇 (6.0%，0%) であった．このうち，プラセボ群と比較してデュロキセチン 60 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，傾眠，便秘，悪心，浮動性めまい，及び口渇であった (表 1.8.2-2 参照)．デュロキセチン 60 mg 群の有害事象は軽度又は中等度で，多くが回復又は軽快しており，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 参照)．

表 1.8.2-2　有害事象 (発現率 2%以上) の発現頻度 (A3331 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ N=224	60 mg QD N=234	p 値 [a]
	例数 (%)	例数 (%)	
全体	135 (60.3)	169 (72.2)	0.0076
耳および迷路障害	1 (0.4)	9 (3.8)	0.0204
回転性めまい	0	5 (2.1)	0.0614
胃腸障害	25 (11.2)	72 (30.8)	<.0001
便秘	5 (2.2)	25 (10.7)	0.0002
悪心	6 (2.7)	21 (9.0)	0.0049
下痢	1 (0.4)	9 (3.8)	0.0204
腹部不快感	3 (1.3)	8 (3.4)	0.2221
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.1)	27 (11.5)	0.0006
口渇	0	14 (6.0)	0.0001
倦怠感	3 (1.3)	8 (3.4)	0.2221
感染症および寄生虫症	61 (27.2)	39 (16.7)	0.0067
鼻咽頭炎	39 (17.4)	26 (11.1)	0.0610
気管支炎	2 (0.9)	7 (3.0)	0.1763

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ N=224 例数 (%)	60 mg QD N=234 例数 (%)	p 値 [a]
傷害、中毒および処置合併症	16 (7.1)	33 (14.1)	0.0225
挫傷	7 (3.1)	16 (6.8)	0.0867
靭帯捻挫	1 (0.4)	5 (2.1)	0.2163
臨床検査	12 (5.4)	19 (8.1)	0.2680
肝機能検査異常	3 (1.3)	6 (2.6)	0.5044
代謝および栄養障害	4 (1.8)	11 (4.7)	0.1138
食欲減退	1 (0.4)	10 (4.3)	0.0110
筋骨格系および結合組織障害	41 (18.3)	22 (9.4)	0.0065
関節痛	6 (2.7)	7 (3.0)	1.0000
変形性関節症	9 (4.0)	3 (1.3)	0.0822
関節周囲炎	6 (2.7)	3 (1.3)	0.3294
腱鞘炎	5 (2.2)	0	0.0273
神経系障害	22 (9.8)	72 (30.8)	<.0001
傾眠	16 (7.1)	45 (19.2)	0.0002
浮動性めまい	2 (0.9)	15 (6.4)	0.0020
頭痛	3 (1.3)	9 (3.8)	0.1419
腎および尿路障害	1 (0.4)	11 (4.7)	0.0059
排尿困難	0	5 (2.1)	0.0614

例数 (%).
a　Fisher's exact test
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

(2)　国内継続長期投与試験 (A3332 試験)

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，維持用量を 60 mg としてデュロキセチンを 52 週間 (治療期 50 週間，漸減期 2 週間) 投与し，慢性腰痛症患者に対する安全性及び有効性を評価した.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，国内継続長期投与試験開始時と比較して，継続試験開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善し，鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された (表 1.8.2-3 参照).

表 1.8.2-3　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3332 試験)

評価時点 [a]	観測値		変化量	
	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [b]
0 週 (15 週)	150	3.89 (1.55)	---	---
2 週 (17 週)	150	2.87 (1.71)	-1.02 (1.37)	[-1.24, -0.80]
4 週 (19 週)	148	2.48 (1.63)	-1.41 (1.49)	[-1.65, -1.17]
8 週 (23 週)	142	2.35 (1.72)	-1.56 (1.58)	[-1.83, -1.30]
12 週 (27 週)	141	2.25 (1.73)	-1.67 (1.76)	[-1.97, -1.38]
16 週 (31 週)	140	2.17 (1.71)	-1.76 (1.78)	[-2.06, -1.46]
20 週 (35 週)	139	2.09 (1.67)	-1.84 (1.72)	[-2.13, -1.55]
24 週 (39 週)	138	2.01 (1.61)	-1.92 (1.62)	[-2.19, -1.65]
28 週 (43 週)	137	1.95 (1.54)	-2.01 (1.76)	[-2.30, -1.71]
32 週 (47 週)	135	1.81 (1.46)	-2.12 (1.59)	[-2.39, -1.85]
36 週 (51 週)	131	1.87 (1.61)	-2.06 (1.75)	[-2.36, -1.76]
40 週 (55 週)	128	1.71 (1.55)	-2.16 (1.67)	[-2.46, -1.87]
44 週 (59 週)	128	1.66 (1.47)	-2.22 (1.53)	[-2.49, -1.95]
48 週 (63 週)	127	1.69 (1.56)	-2.20 (1.62)	[-2.48, -1.91]
50 週 (65 週)	121	1.59 (1.50)	-2.26 (1.63)	[-2.55, -1.96]

評価時点 [a]	観測値		変化量	
	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [b]
最終評価時	150	1.68 (1.51)	-2.21 (1.70)	[-2.49, -1.94]

継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした.
a ( ) 内は先行試験からの継続患者の治験薬初回投与後の評価時点を表す.
b t 統計量に基づく信頼区間.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.2.6

国内継続長期投与試験の有害事象発現率は，86.1% (130/151 例) であり，発現率が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎 (24.5%)，傾眠 (19.2%)，挫傷 (11.3%)，悪心 (10.6%)，便秘 (9.9%)，関節痛 (7.3%)，頭痛 (6.6%)，口渇 (6.0%)，齲歯 (5.3%)，靭帯捻挫 (5.3%)，関節周囲炎 (5.3%)，及び浮動性めまい (5.3%) であり，国内プラセボ対照試験と同様の事象であった (表 1.8.2-4 参照)．発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であった．また，長期投与による有害事象の発現率増加や臨床上問題となるような新たな有害事象の発現はなく，長期投与時の安全性に特筆すべき問題は認められなかった (2.5.5.3.1 参照).

表 1.8.2-4　有害事象 (発現率 2%以上) の発現頻度 (A3332 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体) N=151
全体	130 (86.1)
心臓障害	6 (4.0)
心室性期外収縮	3 (2.0)
耳および迷路障害	9 (6.0)
耳鳴	5 (3.3)
回転性めまい	4 (2.6)
胃腸障害	62 (41.1)
悪心	16 (10.6)
便秘	15 (9.9)
齲歯	8 (5.3)
腹部不快感	7 (4.6)
下痢	4 (2.6)
上腹部痛	3 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (12.6)
口渇	9 (6.0)
倦怠感	4 (2.6)
感染症および寄生虫症	60 (39.7)
鼻咽頭炎	37 (24.5)
インフルエンザ	7 (4.6)
気管支炎	6 (4.0)
胃腸炎	5 (3.3)
咽頭炎	5 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	49 (32.5)
挫傷	17 (11.3)
靭帯捻挫	8 (5.3)
上顆炎	5 (3.3)
創傷	4 (2.6)
骨挫傷	4 (2.6)
臨床検査	12 (7.9)
肝機能検査異常	4 (2.6)
代謝および栄養障害	9 (6.0)
食欲減退	3 (2.0)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体) N=151
筋骨格系および結合組織障害	40 (26.5)
関節痛	11 (7.3)
関節周囲炎	8 (5.3)
背部痛	5 (3.3)
筋骨格痛	3 (2.0)
変形性関節症	3 (2.0)
四肢痛	3 (2.0)
変形性脊椎症	3 (2.0)
椎間板障害	3 (2.0)
神経系障害	54 (35.8)
傾眠	29 (19.2)
頭痛	10 (6.6)
浮動性めまい	8 (5.3)
体位性めまい	5 (3.3)
精神障害	5 (3.3)
不眠症	4 (2.6)
腎および尿路障害	6 (4.0)
緊張性膀胱	3 (2.0)

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.2

以上のとおり，国内臨床試験からも，デュロキセチン 1 日 1 回 60 mg 投与によって慢性腰痛症患者に対する疼痛の改善が認められ，用法・用量範囲内の使用で，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，日本人の慢性腰痛症患者に対する通常用量は，60 mg が妥当と判断した．

1.8.2.2.2 初期用量及び漸増方法

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験 (A2027, A203C 試験) の結果から，40 mg 又は 60 mg から投与を開始するより，20 mg から投与を開始する方が，投与開始後 1 週間の有害事象による中止率が低く，忍容性が改善した (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料参照)．したがって，国内既承認の適応症では，初期用量を 20 mg としている．

上記の結果を踏まえ，慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験 (A3331, A3332 試験) でも，初期用量を 20 mg とし，1 週ごとに 20 mg ずつ 60 mg まで漸増した．その結果，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，投与開始後 1 週間の有害事象による中止率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 1.3% (3/234 例)，プラセボ群で 0% (0/224 例) であり，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 (表 1.8.2-5 参照)．

表 1.8.2-5　投与開始後 1 週間の有害事象発現による中止率 (A3331 試験)

投与群	初期用量	例数	投与開始後 1 週間	
			有害事象中止例	有害事象発現例
プラセボ	プラセボ	224	0	33 (14.7%)
60 mg QD	20 mg (1 週間)	234	3 (1.3%)	86 (36.8%)

出典：CTD 用解析 表 2.7.3-02

以上より，初期用量として 20 mg を 1 週間投与し，その後は 1 週間以上の間隔を空けて 20 mg ずつ漸増することが妥当と判断した．

1.8.2.2.3 投与時期

慢性腰痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与したところ，1.8.2.2.1 に示したとおり，デュロキセチンのプラセボに対する有意な鎮痛効果が確認された．また，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) でも，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与した．

第 1 相臨床試験では，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 (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.1.2.1.5，2.7.1.2.4.1，2.7.1.2.4.2，及び 2.7.2.2.2.6 参照)．なお，他の投与条件下での慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験成績は得られていない．

以上より，既承認の適応症と同様に，臨床試験での設定に基づき，用法として 1 日 1 回朝食後投与の規定を設けることが妥当と判断した．

1.8.2.3 参考文献

1 Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. Pain. 2009;146(3):253-60.

2 Chappell AS, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain Pract. 2011;11(1):33-41.

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」 (薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し, 本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した. なお, 製造販売承認事項一部変更承認申請であるため, 変更を要する箇所 (下線部) のみ追記し, 変更を要しない箇所は「該当なし」とした.

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
【禁忌 (次の患者には投与しないこと) 】	該当なし
<効能又は効果に関連する使用上の注意> 4. 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。 5. 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。	慢性腰痛症の診断が適切に実施されるよう, 注意喚起した. 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, リスクを考慮した上での本剤投与の適否の慎重な判断を促すために追記した.
<用法及び用量に関連する使用上の注意>	該当なし
【使用上の注意】 **1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**	該当なし
2. 重要な基本的注意	該当なし
3. 相互作用	該当なし
4. 副作用 うつ病・うつ状態 国内臨床試験において, 安全性評価対象例 735 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 663 例 (90.2%) に認められた. 主なものは, 悪心 269 例 (36.6%), 傾眠 228 例 (31.0%), 口渇 168 例 (22.9%), 頭痛 154 例 (21.0%), 便秘 102 例 (13.9%), 下痢 87 例 (11.8%), めまい 80 例 (10.9%), トリグリセリド上昇 56 例 (7.6%), 腹部痛 52 例 (7.1%), ALT (GPT) 上昇 51 例 (6.9%), 不眠 50 例 (6.8%), 倦怠感 45 例 (6.1%), AST (GOT) 上昇 38 例 (5.2%), 食欲減退 38 例 (5.2%) であった. (承認時)	国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した.

<table>
<tr><th>使用上の注意 (案) の記載内容</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>糖尿病性神経障害に伴う疼痛
国内臨床試験において，安全性評価対象例 507 例中，副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 374 例 (73.8%) に認められた．主なものは，傾眠 106 例 (20.9%)，悪心 85 例 (16.8%)，高血糖 50 例 (9.9%)，便秘 49 例 (9.7%)，めまい 42 例 (8.3%)，倦怠感 34 例 (6.7%)，口渇 31 例 (6.1%)，頭痛 29 例 (5.7%)，下痢 24 例 (4.7%)，ALT (GPT) 上昇 24 例 (4.7%)，AST (GOT) 上昇 23 例 (4.5%)，嘔吐 21 例 (4.1%)，γ-GTP 上昇 18 例 (3.6%)，Al-P 上昇 17 例 (3.4%) であった．(承認時)
線維筋痛症に伴う疼痛
国内臨床試験において，安全性評価対象例 265 例中，副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 183 例 (69.1%) に認められた．主なものは，傾眠 69 例 (26.0%)，悪心 55 例 (20.8%)，便秘 42 例 (15.8%)，口渇 17 例 (6.4%)，めまい 17 例 (6.4%)，倦怠感 15 例 (5.7%)，食欲減退 15 例 (5.7%)，体重増加 11 例 (4.2%)，頭痛 10 例 (3.8%)，不眠 10 例 (3.8%)，腹部痛 8 例 (3.0%)，下痢 8 例 (3.0%) であった．(承認時)
慢性腰痛症に伴う疼痛
国内臨床試験において，安全性評価対象例 344 例中，副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 175 例 (50.9%) に認められた．主なものは，傾眠 69 例 (20.1%)，悪心 35 例 (10.2%)，便秘 34 例 (9.9%)，口渇 20 例 (5.8%)，腹部不快感 14 例 (4.1%)，食欲減退 13 例 (3.8%) であった．(承認時)</td><td></td></tr>
<tr><td>(1) 重大な副作用</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上</th><th>1～5%
未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※1</th></tr>
<tr><td>過敏症注1</td><td></td><td></td><td>発疹，そう痒，蕁麻疹</td><td>接触性皮膚炎，光線過敏反応，血管浮腫，皮膚血管炎</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>倦怠感</td><td>ほてり</td><td>発熱，悪寒，脱水，脱力感</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>傾眠，頭痛，めまい</td><td>不眠，立ちくらみ，しびれ感，振戦，あくび，浮遊感</td><td>焦燥感，気分高揚，注意力障害，錐体外路症状，不安，異常夢 (悪夢を含む)，頭が</td><td>激越，オーガズム異常，嗜眠，睡眠障害，歯軋り，失見当識，攻</td></tr>
</table></td><td>国内臨床試験で認められた副作用については報告件数，因果関係等を評価した．頻度については，既承認の国内臨床試験に，慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験の報告件数を加味し算出した．</td></tr>
</table>

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

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