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

デュロキセチンの慢性腰痛症患者に対する安全性を評価するため，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) を評価資料とした．また，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，HMGC 試験) 及び海外継続投与試験 1 試験 (HMEN-Ex 試験) を参考資料とした (表 2.5.1-2 参照).

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約

国内プラセボ対照試験では，治療期を中止した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 9.9% (23/232 例)，プラセボ群で 11.5% (26/226 例) であり，主な中止理由は，デュロキセチン 60 mg QD 群では有害事象発現，プラセボ群では被験者の申し出及び有害事象発現であった．漸減期を中止したのは，デュロキセチン 60 mg QD 群の 1 例のみであった．国内継続長期投与試験では，国内プラセボ対照試験からの継続患者は 83 例 [先行試験 (A3331 試験) での投与群がデュロキセチン 60 mg QD 群は 41 例，プラセボ群は 42 例]，新規患者は 68 例であった．治療期を中止した被験者の割合は，継続患者のうち，先行試験 (A3331 試験) の投与群がデュロキセチン 60 mg QD 群では 19.5% (8/41 例)，プラセボ群では 14.3% (6/42 例)，新規患者では 19.1% (13/68 例) であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の安全性解析対象集団は，無作為割付けされ，治験薬を少なくとも 1 回投与され，安全性に関する何らかの情報が得られている被験者からなる集団とした．また，本集団での解析は，割付け群ではなく実際に投与された群で行い，1 回でもデュロキセチンが投与された患者は，デュロキセチン群として取り扱った．国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，安全性に関する何らかの情報が得られている被験者からなる集団とした．国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の併合解析の安全性解析対象集団は，各試験の安全性解析対象集団のうち，デュロキセチンを投与された被験者からなる集団とした．国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 234 例，プラセボ群で 224 例であった．国内継続長期投与試験の安全性解析対象集団は 151 例であった．併合解析の安全性解析対象集団は，344 例であった (2.7.4.1.1.3 参照).

デュロキセチンの投与日数 (平均値±標準偏差) は，国内プラセボ対照試験では 97.9±22.1 日，国内継続長期投与試験では 330.6±87.0 日であった (2.7.4.1.2 参照).

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の人口統計学的特性は 2.7.4.1.3 に示した．

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) で発現率が2%以上の有害事象の発現頻度を，表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2 に示した．また，国内評価試験 (A3331，A3332 試験) の併合成績で発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-3 に示した．

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 群の発現率が 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．

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．

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の併合成績で，デュロキセチン投与時の有害事象の発現率は 79.4% (273/344 例) であり，発現率が 5%以上の有害事象は，傾眠 (20.6%)，鼻咽頭炎 (18.0%)，便秘 (10.8%)，悪心 (10.5%)，挫傷 (9.3%)，口渇 (6.7%)，浮動性めまい (6.4%)，関節痛 (5.2%)，及び頭痛 (5.2%) であった．

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，多くの有害事象が投与初期に発現しており，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認められなかった．

なお，国内臨床試験で発現した有害事象は，海外臨床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 (2.7.4.2.1.1 参照)．

表 2.5.5-1　2%以上の有害事象の発現頻度 (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]
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)	<0.0001
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
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
靱帯捻挫	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)	<0.0001
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

表 2.5.5-2　2%以上の有害事象の発現頻度 (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)
靱帯捻挫	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)
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

表 2.5.5-3　2%以上の有害事象の発現頻度 (A3331 と A3332 試験の併合)

	60 mg QD	
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	有害事象 N=344	副作用 N=344
全体	273 (79.4)	175 (50.9)
耳および迷路障害	17 (4.9)	10 (2.9)
回転性めまい	8 (2.3)	5 (1.5)
耳鳴	7 (2.0)	4 (1.2)
胃腸障害	124 (36.0)	96 (27.9)
便秘	37 (10.8)	34 (9.9)
悪心	36 (10.5)	35 (10.2)
腹部不快感	15 (4.4)	14 (4.1)
下痢	12 (3.5)	6 (1.7)
齲歯	10 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (12.8)	36 (10.5)
口渇	23 (6.7)	20 (5.8)
倦怠感	12 (3.5)	10 (2.9)
感染症および寄生虫症	94 (27.3)	0
鼻咽頭炎	62 (18.0)	0
気管支炎	11 (3.2)	0
胃腸炎	8 (2.3)	0
インフルエンザ	8 (2.3)	0
咽頭炎	8 (2.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	78 (22.7)	0
挫傷	32 (9.3)	0
靭帯捻挫	13 (3.8)	0
臨床検査	30 (8.7)	20 (5.8)
肝機能検査異常	10 (2.9)	6 (1.7)
代謝および栄養障害	20 (5.8)	14 (4.1)
食欲減退	13 (3.8)	13 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	61 (17.7)	1 (0.3)
関節痛	18 (5.2)	0
関節周囲炎	11 (3.2)	0
背部痛	9 (2.6)	0
神経系障害	120 (34.9)	88 (25.6)
傾眠	71 (20.6)	69 (20.1)
浮動性めまい	22 (6.4)	11 (3.2)
頭痛	18 (5.2)	9 (2.6)
体位性めまい	9 (2.6)	6 (1.7)
腎および尿路障害	16 (4.7)	10 (2.9)
排尿困難	7 (2.0)	5 (1.5)

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-03

2.5.5.3.2 部分集団による層別解析

年齢，性別による有害事象の発現率に，大きな違いは認められなかった (2.7.4.5.1 参照).

デュロキセチンを含む SSRI 及び SNRI では，消化管出血のような出血イベントリスクが増加する可能性があり，抗凝固薬又は血小板機能に影響を及ぼすような薬剤 (NSAIDs 等) をデュロキセチンと併用する際は，注意する必要がある．また，海外臨床試験では，NSAIDs との併用による心疾患関連事象の発現率の増加は認められていないが，デュロキセチンと NSAIDs のそれぞれで血圧上昇メカニズムが推定されるため，血圧上昇の相乗作用の可能性もある．慢性腰痛症患者では，NSAIDs やアセトアミノフェンがデュロキセチンと併用されることが予想されるため，これらの併用別の安全性を検討した．

国内継続長期投与試験では，有害事象発現率は，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用なしで 82.1% (32/39 例)，併用ありで 87.5% (98/112 例)，併用ありのうちのべ使用日数が月に 14 日未満では 87.7% (64/73 例)，月に 14 日以上が 87.2% (34/39 例) であり，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無及び頻度で大きな差は認められなかった．出血に関連する有害事象の発現頻度は低く，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無及び頻度で差異は認められなかった．心血管系に関連する有害事象のうち，最も発現率が高かった心室性期外収縮は A3332 試験全体で 2.0% の発現であり，併用ありの集団でのみ発現した．しかし，程度は軽度で，治験薬との因果関係は否定された．また，個々の有害事象 (併用なし又はありの集団で発現率が 10%以上異なる) では，鼻咽頭炎が併用なしで 2.6%，併用ありで 32.1%，挫傷が併用なしで 2.6%，併用ありで 14.3%，器官大分類別 (発現率が 20%以上異なる) では「感染症および寄生虫症」，「傷害、中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」が併用ありで発現率が高かったが，有害事象処置のために NSAIDs 等が使用されたためと考えられた．一方，傾眠が併用なしで 30.8%，併用ありで 15.2%と併用なしの発現率が高い傾向がみられたが，その他の事象では発現率に大きな差はなかった (2.7.4.5.3 参照).

2.5.5.3.3 慢性腰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 (慢性腰痛症：A3331 試験，線維筋痛症：V9331 試験，糖尿病性神経障害に伴う疼痛：N0821 及び N0831 試験の併合，うつ病・うつ状態：A2027 及び A203C 試験の併合) について，有害事象の発現頻度を疾患別に比較した．国内二重盲検試験での有害事象発現率 (デュロキセチン 60 mg QD 群及びプラセボ群) は，慢性腰痛症患者で 72.2% (169/234 例) 及び 60.3% (135/224 例)，線維筋痛症患者で 76.3% (148/194 例) 及び 62.8% (123/196 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者で 85.1% (120/141 例) 及び 75.2% (167/222 例)，うつ病・うつ状態の患者で 93.5% (216/231 例) 及び 78.2% (122/156 例) であり，いずれの疾患でも，プラセボ群と比較して有害事象の発現率は高かった．また，慢性腰痛症患者の有害事象発現率は，うつ病・うつ状態の患者及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者と比べて低かったが，線維筋痛症患者とは同程度であった．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，慢性腰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，国内非盲検試験 (慢性腰痛症：A3332 試験，線維筋痛症：V9332 試験，糖尿病性神経障害に伴う疼痛：N0822 及び N0832 試験の併合，うつ病・うつ状態：A203B 及び A203D 試験

の併合) について，有害事象の発現頻度を疾患別に比較した．国内非盲検試験での有害事象発現率は，慢性腰痛症患者で 86.1% (130/151 例)，線維筋痛症患者で 92.6% (138/149 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者で 95.9% (255/266 例)，うつ病・うつ状態の患者で 98.1% (154/157 例) であり，慢性腰痛症患者は，他疾患患者と比較して有害事象発現率に大きな差はなかった．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認められた有害事象と類似していた．

以上のことから，慢性腰痛症患者に対する安全性は，うつ病・うつ状態患者，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者，及び線維筋痛症患者と大きく異ならないと判断した (2.7.4.2.1.7 参照).

2.5.5.3.4 死亡

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，死亡例はなかった．国内継続長期投与試験 (A3332 試験)では，1 例が死亡した (有害事象名：死亡)．当該症例 (3FG101) は，治験薬投与 59 日目に自宅にて死亡しているところを発見された．警察からの情報では，解剖が行われておらず詳細は不明であるが，発見時の状況から心筋梗塞等の内因性による死亡と判断されている．治験担当医師により，偶発的な突然死であり，治験薬との因果関係はないと判断された．また，治験依頼者も，心血管疾患のリスクを有しており，これが突然死の原因となった可能性があることから，治験薬との因果関係はないと判断した [2.7.6.5.2.3 (2) 参照].

海外臨床試験では，治験中の死亡例はなかった．

2.5.5.3.5 その他の重篤な有害事象

国内プラセボ対照試験では，死亡以外の重篤な有害事象は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4 例，プラセボ群で 4 例に発現した．その内訳は，デュロキセチン 60 mg QD 群で脳出血，胃ポリープ，尿道結石，及び椎間板突出，プラセボ群で変形性関節症，肺炎球菌性肺炎，細菌性肺炎，及び血胸であった．すべての事象は，自然経過や患者背景による要因又は偶発症と判断され，治験薬との因果関係は否定された [2.7.6.1.2.3 (2) 参照].

国内継続長期投与試験では，死亡以外の重篤な有害事象は，7 例に発現した．その内訳は，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，及び食道癌であった．このうち治験薬との因果関係がありと判断されたのは，閉塞隅角緑内障のみであり，その他は治験薬との因果関係は否定された．閉塞隅角緑内障 (患者 ID：3EF101) については，治験薬の投与中止後に手術され，軽快している [2.7.6.5.2.3 (2) 参照].

海外臨床試験で発現した死亡以外の重篤な有害事象は，2.7.4.2.1.3 に示した．

2.5.5.3.6 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の原因となった有害事象を重要な有害事象と定義した．

国内プラセボ対照試験では，重要な有害事象はデュロキセチン 60 mg QD 群で 6.4% (15/234 例)，プラセボ群で 3.1% (7/224 例) であり，投与群間に有意差は認められなかった．デュロキセチン 60 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は，倦怠感 (3 例)，傾眠 (2 例)，及び悪心 (2 例) であった．デュロキセチン 60 mg QD 群で発現した事象のうち，手根管症候群と背部痛を除く，

倦怠感，傾眠，悪心，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，便秘，食欲減退，特発性血小板減少性紫斑病，味覚異常，唾液変性，排尿困難，及び上腹部痛は，すべて治験薬との因果関係がありと判断された．副作用と判断された重要な有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった．

国内継続長期投与試験では，重要な有害事象は 7.3% (11/151 例) に発現し，2 例以上に発現した事象は，傾眠 (3 例) 及び肝機能検査異常 (2 例) であった．インフルエンザ以外のすべての事象 (女性化乳房，頻尿，傾眠，脂肪肝，悪心，肝機能検査異常，排尿困難，上腹部痛，及び貧血) が，治験薬との因果関係がありと判断された．副作用と判断された重要な有害事象のうち，肝機能検査異常 (1 例) の重症度は高度であったが，投与中止後に回復している．それ以外の事象は，すべて軽度又は中等度であった．

国内評価試験では，デュロキセチン群で投与中止の原因となった特定の有害事象が高頻度で発現することはなく，長期間投与した場合でも投与中止に至った有害事象の発現率増加は認められなかった．

海外臨床試験で発現した重要な有害事象は，2.7.4.2.1.4 に示した．

2.5.5.3.7 特記すべき有害事象

デュロキ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．国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) のデータに基づき，以下に詳細を示した．

2.5.5.3.7.1 痙攣

慢性腰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．

なお，海外では，痙攣がごくまれ (<0.01%) にみられている [2.7.4.2.1.6 (1)参照].

2.5.5.3.7.2 肝機能障害，肝炎，及び黄疸

慢性腰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の肝機能障害に関する重篤な有害事象の発現はなかった．非重篤な有害事象として，肝機能異常が 0.6% (2/344 例)，肝機能検査異常が 2.9% (10/344 例)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.2% (4/344 例)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.9% (3/344 例)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 0.9% (3/344 例)，血中ビリルビン増加が 0.3% (1/344 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有害事象の発現率に，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．また，国内プラセボ対照試験では，試験期間中に ALT が基準値上限の 3 倍以上又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上になった症例は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4 例みられたものの，Hy's Law (ALT が基準値上限の 3 倍以上，かつ，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上) に該当した症例はいなかった．国内継続長期投与試験でも，試験期間中に ALT が基準値上限の 3 倍以上に該当した症例が 2 例認められたが，Hy's Law に該当し

た症例はいなかった.

なお，海外では，肝炎，黄疸がごくまれ (<0.01%) にみられている [2.7.4.2.1.6 (2) 参照].

2.5.5.3.7.3 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

慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，尿閉 (報告語:残尿感) が 1 例に発現したが，非重篤かつ軽度であり，処置することなく回復している．これ以外に，標記の有害事象はみられていない.

なお，海外では製造販売後の自発報告で，幻覚及び尿閉がまれ (≥0.01%～<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 [2.7.4.2.1.6 (3) 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 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) のデータに基づき検討した．その結果，慢性腰痛症患者に対する新たな注意喚起の必要はなく，現行の添付文書からの変更は不要と判断した.

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・うつ状態の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，Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増大した (うつ病・うつ状態の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

慢性腰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，緑内障が 0.3% (1/344 例) に認められた. デュロキセチンの作用機序である 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り，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

慢性腰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 2.0% (7/344 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

慢性腰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，頻脈 0.9% (3/344 例)，動悸 0.6% (2/344 例)，高血圧 0.6% (2/344 例) 等が認められており，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

慢性腰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おらず，C-SSRS の評価でも，投与開始後に自殺念慮及び自殺行動は認められなかった．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)，また，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 [25]．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．慢性腰痛症患者を対象とした臨床試験では，うつ病を合併している患者は除外していたが，慢性腰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

慢性腰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) にみられており，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

慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，痙攣の発現は報告されていない．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，強直性痙攣が 0.1% (1/735 例) に発現しており，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と考えられた．

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．そのため，抗凝固薬又は血小板機能に影響を及ぼすような薬剤 (NSAIDs 等) をデュロキセチンと併用する際や，出血傾向の患者にデュロキセチンを投与する際は，注意する必要がある.

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

慢性腰痛症患者を対象とした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ないことが確認された [2.7.4.5.1 (2) 参照]．しかし，高齢者では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，そのリスクは 65 歳以上の患者で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

慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，妊娠の報告はなかった.

妊娠及び授乳時の使用については，糖尿病性神経障害に伴う疼痛の製造販売承認申請時以降，新たな知見は得られておらず，安全性は確立していない．したがって，既承認の適応症と同様に，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては，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，デュロキセチンは乳汁中に移行することから，授乳中の女性に対しては投与を控えることが望ましいが，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

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) 及び国内継続長期投与試

験 (A3332 試験) では，患者の誤服薬により 1 例で 1 日 120 mg が服薬されたが，この誤服薬後の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された. その他, 過量投与に関する報告はなかった.

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った．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，血液潅流，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，慢性腰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で，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

慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，傾眠が 20.6% (71/344 例)，浮動性めまいが 6.4% (22/344 例)，体位性めまいが 2.6% (9/344 例) 等，神経系障害の有害事象が比較的多くみられており，海外臨床試験でも，国内臨床試験と同様に傾眠，めまい等が比較的多くみられている.

したがって，現時点では，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するが，医療用医薬品の自動車運転等の危険を伴う作業への注意等の添付文書への記載については，厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構でも見直しが検討されていることから [26]，今後安全に使用できる新たな知見が得られればその内容を検討し，必要に応じて添付文書の記載を見直す予定である.

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3179例であった．副作用は622例 (19.57%) に858件認められ，50件以上発現した主な副作用は悪心 (123件)，傾眠 (71件)，便秘 (64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，2014年8月2日時点で安全性評価対象症例は101例であった．副作用は24例 (23.76%) に40件認められ，5件以上発現した副作用は悪心 (7件)，傾眠 (6件)，及び浮動性めまい (5件) であった (2.7.4.6.1.1参照).

(2)　副作用・感染症症例報告

2014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404件，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 (2011年8月3日～) では77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

デュロキセチンは慢性筋骨格痛，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，現在29ヵ国で承認されている．また，慢性筋骨格痛以外にも，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，線維筋痛症，及び腹圧性尿失禁が適応症として承認されている (2015年7月31日現在)．本剤は「Cymbalta®」及び「Yentreve®」の商品名で販売され，「Cymbalta®」は慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛，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，及び線維筋痛症の患者を対象に，「Yentreve®」は腹圧性尿失禁の患者を対象に使用されている.

2004年8月3日 (デュロキ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 (A3331試験) で発現した主な有害事象のうち，プラセボ群と比較してデュロキセチン群で発現率が有意に高かったのは，傾眠，便秘，悪心，浮動性めまい，及び口渇であった．また，発現した有害事象の程度は，多くが軽度で，ほとんどが回復又は軽快した．さらにこれらの有害事象は，慢性腰痛症患者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．年齢や性別などの患者背景と有害事象発現との間にも関連は認められなかった.

国内継続長期投与試験 (A3332試験) 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．また，

NSAIDs/アセトアミノフェンの併用により，出血や心血管系に関連する有害事象の発現頻度が大きく増加する傾向は認められなかった．

以上の結果より，慢性腰痛症患者に対するデュロキセチンの安全性に大きな問題はなく，長期投与による安全性への懸念も認められなかった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 慢性腰痛症の治療目標

慢性腰痛症の治療では，速やかに痛みを軽減させるとともに，社会活動性を維持することが，第一の目標である [27].

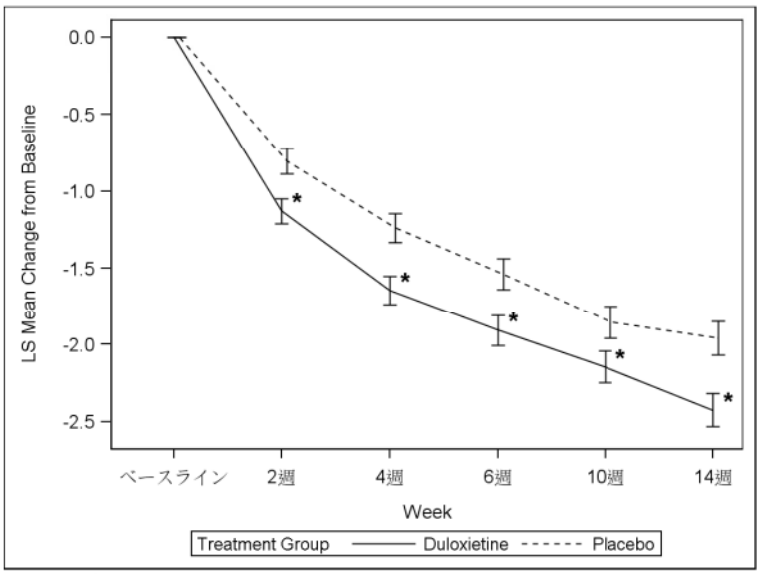
2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 慢性腰痛症に対する鎮痛効果

慢性腰痛症患者 (NSAIDs 効果不十分例) を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 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 14 週時変化量 (MMRM 解析) で，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．また，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量は，すべての評価時点でプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0022～0.0475)(図 2.5.6-1 参照)．海外の HMEO 及び HMEN 試験の併合解析では，NSAIDs 未治療例と比較して NSAIDs 効果不十分例で，デュロキセチン群とプラセボ群の変化量の差が小さい傾向が認められたが，上記のとおり，国内プラセボ対照試験では，NSAIDs 効果不十分例でのデュロキセチン 60 mg QD のプラセボに対する有意な鎮痛効果が認められた (2.5.4.5.1 参照)．また，NSAIDs 未治療例については，海外プラセボ対照試験 (HMEO 及び HMEN 試験) でデュロキセチンの有意な鎮痛効果が認められており，さらに，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) でも，デュロキセチンの鎮痛効果が確認された (2.5.4.6.2 参照).

これらの結果から，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs の前治療歴に関係なく認められたと考える．

図 2.5.6-1　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量の推移図 (調整平均値±標準誤差)(A3331 試験)



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：無構造 (unstructured).
* p<0.05 vs プラセボ．　出典：5.3.5.1-01 Figure 14.2.1

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ため，臨床的に意義のある指標として用いられている改善率 [28, 29] についても評価した．国内プラセボ対照試験の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 68.7%，プラセボ群で 52.2%，また，50%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 56.5%，プラセボ群で 39.4%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 (いずれも p=0.0003)(表 2.5.4-6 参照)．また，30%改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4.00 週，プラセボ群で 6.00 週，50%改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 9.86 週，プラセボ群で 14.00 週であり，いずれの改善に到達するまでの時間も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短く (それぞれ p=0.0004, 0.0011)[2.7.3.3.2.1 (3) 参照]，改善が持続した被験者の割合を示した持続改善率もデュロキセチン 60 mg QD 群で 61.3%，プラセボ群で 46.0%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=0.0012)(表 2.5.4-6 参照)．

海外では，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 (2.5.4.5.3 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 [21，22] を併せて，米国を始めとする諸外国 (計 29 ヵ国，2015 年 7 月 31 日現在) 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 (用法・用量：1 日 1 回 60 mg) を取得している．

このように，国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の結果から，デュロキセチンが慢性腰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．したがって，本剤は，国内でも新たな治療選択肢として慢性腰痛症患者の治療に大きく貢献できると考える．

2.5.6.2.2 QOL 及び症状の改善

慢性腰痛症患者では，腰痛のため QOL が低下することが知られていることから，腰痛特異的 QOL 尺度で国際的に汎用されている RDQ-24 を用いて評価した．RDQ-24 は，腰痛のために日常生活行動 (立つ，歩く，座る，服を着る，仕事をする等) が障害されるか否かに関して，24 項目で評価する．国内プラセボ対照試験での RDQ-24 の最終変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−3.86±0.22，プラセボ群で−3.23±0.22 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=0.0439)(表 2.5.4-8 参照)．

QOL の包括的尺度である SF-36 及び WPAI では，国内プラセボ対照試験のデュロキセチン 60 mg QD 群の最終変化量は，すべての項目でベースラインと比較して改善傾向は認められ，このうち投与群間で有意差が認められた項目は，SF-36 の 2 項目 (全体的健康感及び心の健康)，WPAI の 1 項目 (欠勤：Work time missed) であった (表 2.5.4-8 参照)．

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，国内プラセボ対照試験の 14 週時

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 (p=0.0026)(表 2.5.4-7 参照)．また，最終評価時点で，改善と判断した患者は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 83.0%，プラセボ群で 72.1%であり，デュロキセチン群で高かった (2.7.3.3.2.4 参照).

以上のとおり，デュロキセチン投与による慢性腰痛症患者の疾患特異的な QOL 及び自覚症状などの改善が認められた.

2.5.6.2.3 1 日 1 回投与による効果発現

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，1 日 1 回朝食後の投与により，鎮痛効果及びQOLの改善が認められた (2.5.4.5.1 及び2.5.4.5.2 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いわれており [30]，本剤が 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.

2.5.6.2.4 長期投与時の安全性及び有効性

投与期間が 52 週間の国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，有害事象発現による中止率は 10.6%であり，投与期間が 15 週間の国内プラセボ対照試験の 6.9%と大きな違いはなく，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 (2.7.4.1.1.2 参照)．また，長期間の投与による有害事象発現率の増加や，臨床的に問題となるような有害事象の新たな発現は認められなかった．有害事象の多くは軽度又は中等度であった (2.5.5.3.1 参照)．これらのことから，慢性腰痛症患者へのデュロキセチンの長期投与時の忍容性が確認できた.

有効性について，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，投与開始後 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した (表 2.5.4-9 参照)．また，その他の疼痛評価に関する評価項目では，すべての項目で，ベースラインと比較して最終評価時で有意に改善し，QOL に関する評価項目でも，ほとんどの項目でベースラインと比較して最終評価時で有意に改善しており，長期投与時の効果の持続が確認された (2.5.4.5.2 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．したがって，デュロキセチンは長期間の投与が必要となる慢性腰痛症の治療に有用と考える.

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 慢性腰痛症に対する安全性

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の有害事象は，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) に発現し，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%以上の有害事象は，傾眠，鼻咽頭炎，便秘，悪心，挫傷，浮動性めまい，及び口渇であった．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．国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の有害事象は，86.1% (130/151 例) に発現した．発現

率が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎，傾眠，挫傷，悪心，便秘，関節痛，頭痛，口渇，齲歯，靭帯捻挫，関節周囲炎，及び浮動性めまいであり，国内プラセボ対照試験と同様の事象であった．長期投与しても有害事象の発現率の増加，臨床的に問題となるような有害事象の新たな発現，及び投与中止率の増加は認められなかった (2.5.5.3.1 参照).

慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験で発現した有害事象は，海外臨床試験でみられた有害事象と類似しており，さらに国内の他疾患でみられた有害事象とも類似していた (2.7.4.2.1.1 及び 2.7.4.2.1.7 参照).

国内臨床試験では，死亡例が 1 例認められたが，治験薬との因果関係は否定された (2.5.5.3.4 参照)．国内プラセボ対照試験では，重篤な有害事象はいずれの投与群でも 4 例に発現したが，すべて治験薬との因果関係は否定された．国内継続長期投与試験では，死亡以外の重篤な有害事象は 7 例に発現し，治験薬との因果関係がありと判断されたのは閉塞隅角緑内障の 1 例のみであり，治験薬の投与中止後に手術され，軽快している (2.5.5.3.5 参照)．重篤な有害事象以外で中止の原因となった有害事象 (重要な有害事象) は，国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン 60 mg QD 群で 6.4%，プラセボ群で 3.1%に発現した．国内継続長期投与試験では，重要な有害事象の発現率は 7.3%であり，長期間の投与により中止・脱落率が大きく増加することはなかった (2.5.5.3.6 参照).

さらに，慢性腰痛症患者では，デュロキセチンと NSAIDs やアセトアミノフェンとの併用が予想されるが，国内外の臨床試験成績からは，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用による安全性上の問題は認められなかった (2.5.5.3.2 参照).

その他，慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，既存の効能効果と比較して特記すべき有害事象の新たな発現もなかったことから，疾患特異的なリスクの増加はないと判断した．したがって，慢性腰痛症患者に対しても，現行の添付文書の規定でリスク管理が可能であると考える．

2.5.6.4 医療上の有用性

腰痛の生涯発生率は 50～80%といわれている．腰痛は日本の有訴率の中で男性では 1 位，女性では第 2 位であり，急性及び亜急性の腰痛患者の約 60%が，発症の 12 ヵ月後も腰痛を有していたという報告もあることから，国内の慢性腰痛症患者は，非常に多いと推測される．さらに，腰痛症のうち，約 85%は原因が特定できない非特異的腰痛であり，これらは薬物治療や運動療法などの保存療法しか選択肢がない．

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に，その他の選択肢として，抗不安薬，筋弛緩薬，抗うつ薬，あるいはオピオイドが推奨されている [6] が，慢性腰痛症に対して適応を取得しているのは，NSAIDs や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，2.5.1.2.3 にも述べたように，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．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．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．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．

今回，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の結果から，デュロキセチンは，慢性腰痛症に対して，プラセボと比較して有意な鎮痛効果が認められ，鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された．また，本剤の長期投与時の忍容性も確認され，本剤投与により患者の QOL の向上も確認された．したがって，本剤は，患者の安全性に十分配慮しながら適正に使用することで，慢性腰痛症に対する薬物治療として，治療上有用な選択肢の一つになると考えられる．さらに，本剤の鎮痛効果は，NSAIDs の前治療歴及び NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無及び頻度に関係なく認められたことから，デュロキセチンは，NSAIDs/アセトアミノフェン効果不十分例に対する治療薬の切り替えや併用治療だけでなく，未治療例に対する新規治療にも有用であると考える．

2.5.6.5 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．

2.5.6.5.1 設定根拠

慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験結果に基づく，海外各国の慢性筋骨格痛 (又は腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛) の承認用量は 60 mg であること，デュロキセチンの薬物動態は人種間で大きな違いはないこと，国内外で臨床試験の対象患者に大きな違いはないことから，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 に設定した．また，既承認適応症に対する臨床試験の結果から，初期用量は 20 mg とし，用法は 1 日 1 回朝食後投与とした (2.7.3.4 参照)．

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，初期用量を 20 mg，維持用量を 60 mg として，デュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 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 (NSAIDs 効果不十分例) に対する有効性及び安全性を評価した．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．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 QOL 評価指標の RDQ-24 等，複数の項目でデュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた．また，安全性では，デュロキセチン 60 mg QD 群で傾眠，便秘，悪心，浮動性めまい，口渇などの有害事象が発現した．これら

は，既承認の適応症でも認められている事象であり，安全性に特筆すべき問題は認められなかった．

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，初期用量 20 mg，維持用量 60 mg として，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に 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有効性及び安全性を評価した．先行試験 (A3331 試験) からの継続患者 (NSAIDs 効果不十分例) 及び新規患者 (NSAIDs 未治療例) の両方で，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，ベースラインと比較して，投与開始後 2 週から継続長期投与試験開始後 50 週 (先行試験開始から 65 週) までのすべ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臨床上問題となるような有害事象の新たな発現は認められなかった．

以上のとおり，国内臨床試験の結果から，デュロキセチンの慢性腰痛症患者に対する鎮痛効果及び QOL の改善が認められ，安全性及び忍容性に大きな問題がないことが確認された．したがって，日本人の慢性腰痛症患者に対する用量は，初期用量 20 mg，維持用量 60 mg，用法は，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後投与が妥当と判断した．

2.5.7 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. 山本達郎編集．I 腰痛のサイエンス 2 腰痛の疫学 2) わが国における最近の知見 腰痛のサイエンス．分光堂；2014：18-22.
4. 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.
5. 菊地臣一監修，紺野慎一編集．腰痛になりやすい人とは？ 腰痛診療ガイド．日本医事新報社；2012：4-6.
6. 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.
7. 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.
8. 岩本幸英編集，菅野健太郎編集．2 NSAIDs 潰瘍の臨床的問題の重大性をみる 整形外科診療のための NSAIDs 処方ハンドブック．先端医学社；2012：23-30.
9. 矢島弘嗣，山尾純一，宮内義純ら．NSAIDs 長期服用患者における胃粘膜障害の発症状況に関わる疫学調査．Therapeutic Research 2006; 27(6):1211-7.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;342:c7086.
14. 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.
15. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009; 57 (8) : 1331-46.
16. 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.
17. カロナール®錠 200 カロナール®錠 300 添付文書.
18. Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain : a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice

guideline. Ann Intern Med 2007; 147 (7) : 505-14.

19. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et. al., : Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J 2006; 15 (Suppl 2) : S192-300.
20. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, et. al. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treament of low back pain. J Pain Symptom Manage 2004; 28 (1): 72-95.
21. 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.
22. 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.
23. FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 022516sOrig1s000)
24. European Medicines Agency. Assessment report (Procedure No.EMEA/H/C/xxxx/WS/0076).
25. Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 2007; 356: 2343-6.
26. 厚生労働省医薬食品局．医薬品・医療機器等安全性情報 No.308．平成 25 年 12 月．
27. 中村耕三総編集，山下敏彦専門編集．5 治療方針の決め方，治療の進め方 腰下肢痛に対する薬物療法 腰痛クリニカルプラクティス．中山書店；2010：83-9.
28. 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.
29. 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.
30. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23: 1296-310.