サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 慢性腰痛症に伴う疼痛 ―

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 慢性腰痛症の安全性評価 5
2.7.4.1.1.2 被験者の内訳 5
2.7.4.1.1.3 安全性解析対象集団 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.2 死亡 21
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 26
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.6 その他の有害事象の解析 32
2.7.4.2.1.7 疾患別有害事象の解析 33
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 36
2.7.4.3 臨床検査値の評価 37
2.7.4.3.1 臨床検査値に関連する有害事象 37
2.7.4.3.2 臨床検査値の推移 38
2.7.4.3.3 肝機能値の推移 39
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象 42
2.7.4.4.2 バイタルサイン及び心電図の推移 43
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 46
2.7.4.5.1 内因性要因 46
2.7.4.5.2 外因性要因 51
2.7.4.5.3 薬物相互作用 51
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 54
2.7.4.5.5 過量投与 54
2.7.4.5.6 薬物乱用 55
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.7.4.5.8 精神機能の障害 55
2.7.4.6 市販後データ 55
2.7.4.6.1 国内市販後データ 55

2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査 56
2.7.4.6.1.2 副作用・感染症症例報告 56
2.7.4.6.2 海外市販後データ 57
2.7.4.6.2.1 推定服用患者数 57
2.7.4.6.2.2 PSUR・PBRER 58
2.7.4.7 付録 59

略号一覧表

略号	略号内容	
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
ITT	Intent-to-treat	-
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report:	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
QD	Quaque Die	1 日 1 回
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 慢性腰痛症の安全性評価

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．

安全性評価に用いた試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した．

表 2.7.4.1-1　臨床試験一覧

対象	評価/参考	地域	試験番号	相	試験の種類	用法・用量 [a]	症例数 [b]	投与期間 [c]	漸減期	添付資料番号
慢性腰痛症患者	評価	国内	A3331	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60 mg QD プラセボ	232 例 226 例	14 週間	1 週間	5.3.5.1-01
	評価	国内	A3332	第 3 相 長期	非盲検 (一部 A3331 からの継続)	60 mg QD	151 例 [d]	50 週間	2 週間	5.3.5.2-01， 5.3.5.2-03
	参考	海外	HMEO	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	20 mg QD， 60 mg QD， 120 mg QD， プラセボ	59 例 116 例 112 例 117 例	13 週間	2 週間	5.3.5.1-02
	参考	海外	HMEN	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60-120 mg QD， プラセボ	115 例 121 例	13 週間	-	5.3.5.1-03
	参考	海外	HMGC	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60 mg QD， プラセボ	198 例 203 例	12 週間	1 週間	5.3.5.1-04
	参考	海外	HMEN-Ex	第 3 相 長期	二重盲検 (HMEN の継続)	60-120 mg QD	181 例	41 週間	2 週間	5.3.5.2-02

a　QD：1 日 1 回．
b　割付又は登録例数．
c　漸減期を含まない期間．
d　継続患者：83 例，新規患者：68 例．

2.7.4.1.1.2 被験者の内訳

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の被験者の内訳を表 2.7.4.1-2，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に示した．

国内プラセボ対照試験で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．

国内プラセボ対照試験から国内継続長期投与試験への継続患者は 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．なお，海外臨床試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1 に示した．

表 2.7.4.1-2　被験者の内訳 (A3331 試験)

			プラセボ	60 mg QD
治療期	割付け例		226	232
	完了例		200 (88.5)	209 (90.1)
	中止例		26 (11.5)	23 (9.9)
	中止理由	対象条件不適	1 (0.4)	1 (0.4)
		来院せず	0	0
		被験者の申し出	10 (4.4)	4 (1.7)
		有害事象発現	8 (3.5)	16 (6.9)
		効果不十分・悪化	3 (1.3)	1 (0.4)
		その他	4 (1.8)	1 (0.4)
漸減期	漸減期移行例		210	218
	完了例		210 (100.0)	217 (99.5)
	中止例		0	1 (0.5)
	中止理由	対象条件不適	0	0
		来院せず	0	0
		被験者の申し出	0	1 (0.5)
		有害事象発現	0	0
		効果不十分・悪化	0	0
		その他	0	0

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1

表 2.7.4.1-3　被験者の内訳 (A3332 試験)

			60 mg QD			
			全体	群 (先行試験での投与群)		
				新規患者	継続患者 (プラセボ)	継続患者 (60 mg QD)
治療期	登録例		151	68	42	41
	完了例		124 (82.1)	55 (80.9)	36 (85.7)	33 (80.5)
	中止例		27 (17.9)	13 (19.1)	6 (14.3)	8 (19.5)
	中止理由	対象条件不適	0	0	0	0
		来院せず	0	0	0	0
		被験者の申し出	4 (2.6)	2 (2.9)	0	2 (4.9)
		有害事象発現	16 (10.6)	10 (14.7)	4 (9.5)	2 (4.9)
		効果不十分・悪化	2 (1.3)	0	0	2 (4.9)
		その他	5 (3.3)	1 (1.5)	2 (4.8)	2 (4.9)

			60 mg QD			
			全体	群 (先行試験での投与群)		
				新規患者	継続患者 (プラセボ)	継続患者 (60 mg QD)
漸減期	漸減期移行例		138	59	39	40
	完了例		138 (100.0)	59 (100.0)	39 (100.0)	40 (100.0)
	中止例		0	0	0	0
	中止理由	対象条件不適	0	0	0	0
		来院せず	0	0	0	0
		被験者の申し出	0	0	0	0
		有害事象発現	0	0	0	0
		効果不十分・悪化	0	0	0	0
		その他	0	0	0	0

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.1.1

2.7.4.1.1.3 安全性解析対象集団

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-4，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-5 に示した．

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．なお，いずれの試験でもデュロキセチンを投与された患者は 1 例として計数した．

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．プラセボ群に割付けられた 2 例に誤処方があり実薬が投与されたため，この 2 例は，安全性解析対象集団で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．

海外プラセボ対照試験及び海外継続投与試験の安全性の解析は，Intent-to-treat (ITT) に基づき実施した．

以降の本文中及び図表では，国内臨床試験は安全性解析対象集団に基づく結果を，海外臨床試験は ITT に基づく結果を示した．

表 2.7.4.1-4　安全性解析対象集団の内訳 (A3331 試験)

		プラセボ	60 mg QD
割付け例の内訳 (割付け群)		226	232
割付け例の内訳 (実投与群)		224 (100.0)	234 (100.0)
安全性解析対象集団		224 (100.0)	234 (100.0)
安全性解析対象集団からの除外例		0	0
除外理由	GCP 不遵守例	0	0
	未投与例	0	0
	安全性情報未観測例	0	0

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3

表 2.7.4.1-5　安全性解析対象集団の内訳 (A3332 試験)

		60 mg QD			
		全体	群 (先行試験での投与群)		
			新規患者	継続患者 (プラセボ)	継続患者 (60 mg QD)
登録例		151	68	42	41
安全性解析対象集団		151 (100.0)	68 (100.0)	42 (100.0)	41 (100.0)
安全性解析対象集団からの除外例		0	0	0	0
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	0	0
	未投与例	0	0	0	0
	安全性情報未観測例	0	0	0	0

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.1.2.1

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-6 に，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-7 に示した．

国内プラセボ対照試験の投与日数 (平均値±標準偏差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 97.9±22.1 日，プラセボ群で 98.0±20.2 日であり，投与期間が 14 週 (98 日) 超の症例はデュロキセチンで 90.6% (212/234 例)，プラセボで 88.4% (198/224 例) であった．国内継続長期投与試験では，投与日数は 330.6±87.0 日であり，投与期間が 50 週超の症例は 82.1% (124/151 例) であった．

海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.7-1～表 2.7.4.7-3 に，海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.7-4 に示した．

海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験) の投与日数は，デュロキセチン群で 66.36±32.98～78.13±29.55 日，プラセボ群で 76.15±20.11～82.60±46.39 日であり，投与群間で大きな差異は認められなかった．海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の投与日数は，233.15±90.42 日であった．

表 2.7.4.1-6　投与期間の内訳 (A3331 試験)

		プラセボ N=224	60 mg QD N=234
投与期間 (日)	例数	224	234
	平均値	98.0	97.9
	標準偏差	20.2	22.1
投与期間 (週) [例数 (%)]	<= 1	3 (1.3)	3 (1.3)
	> 1 to <= 2	1 (0.4)	3 (1.3)
	> 2 to <= 6	8 (3.6)	9 (3.8)
	> 6 to <= 10	9 (4.0)	5 (2.1)
	> 10 to <= 14	5 (2.2)	2 (0.9)
	> 14	198 (88.4)	212 (90.6)

出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.4.1

表 2.7.4.1-7　投与期間の内訳 (A3332 試験)

			60 mg QD 群 (先行試験での投与群)		
		全体 N=151	新規患者 N=68	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
投与期間 (日)	例数	151	68	42	41
	平均値	330.6	324.9	334.8	335.7
	標準偏差	87.0	96.4	82.9	75.1
投与期間 (週)	=< 12	9 (6.0)	6 (8.8)	2 (4.8)	1 (2.4)
	> 12 to <= 24	4 (2.6)	1 (1.5)	1 (2.4)	2 (4.9)
	> 24 to <= 50	14 (9.3)	6 (8.8)	3 (7.1)	5 (12.2)
	> 50	124 (82.1)	55 (80.9)	36 (85.7)	33 (80.5)

継続長期投与試験開始時からの投与期間.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.4.1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-9 に示した．なお，海外臨床試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.2 に示した．

いずれの臨床試験でも，投与群間で，性別，年齢，体重等の人口統計学的特性の分布に大きな差異はみられなかった．

国内プラセボ対照試験の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 及びアセトアミノフェンの併用 (レスキュー投与) 例は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 29.9%，プラセボ群では 37.5%であり，投与群間で大きな差はみられなかった．国内継続長期投与試験では，NSAIDs 及びアセトアミノフェンの併用例 (血栓予防のためのアスピリン投与は除く) は，74.2% (A3331 試験の投与群が 60 mg QD 群の患者で 70.7%，プラセボ群の患者で 76.2%，新規患者で 75.0%) であり，投与群間で併用割合に大きな差はみられなかった．

表 2.7.4.1-8　被験者の人口統計学的特性 (A3331 試験)

		プラセボ N=224	60 mg QD N=234
性別	男性	103 (46.0)	116 (49.6)
[例数 (%)]	女性	121 (54.0)	118 (50.4)
年齢 (歳)	例数	224	234
	平均値	57.9	60.0
	標準偏差	13.6	13.2
身長 (cm)	例数	224	234
	平均値	159.83	160.94
	標準偏差	9.25	9.41
体重 (kg)	例数	224	234
	平均値	63.30	63.32
	標準偏差	13.36	12.81
NSAIDs 等の有無 [b]	有	84 (37.5)	70 (29.9)
	無	140 (62.5)	164 (70.1)
NSAIDs 等の併用日数 [b]	例数	84	68
	平均値	5.5	6.2
	標準偏差	4.7	5.3
	中央値	4.0	4.0

a　Pt：Welch の t 検定，Pe：Fisher's exact test.
b　原疾患又は有害事象に対して使用した NSAIDs 又はアセトアミノフェンの有無及び日数.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-01，5.3.5.1-01 Table 14.1.3.7

表 2.7.4.1-9　被験者の人口統計学的特性 (A3332 試験)

			60 mg QD		
			投与群 (先行試験での投与群)[a]		
		全体 N=151	新規患者 N=68	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
性別	男性	70 (46.4)	31 (45.6)	20 (47.6)	19 (46.3)
[例数 (%)]	女性	81 (53.6)	37 (54.4)	22 (52.4)	22 (53.7)
年齢 (歳)	例数	151	68	42	41
	平均値	56.4	54.1	57.6	58.8
	標準偏差	12.7	13.9	12.0	11.1
身長 (cm)	例数	151	68	42	41
	平均値	161.87	162.64	159.92	162.58
	標準偏差	9.40	10.12	8.74	8.71
体重 (kg)	例数	151	68	42	41
	平均値	62.58	61.87	62.48	63.84
	標準偏差	12.01	12.72	10.52	12.40
NSAIDs 等の併用の有無 [b]	有	112 (74.2)	51 (75.0)	32 (76.2)	29 (70.7)
	無	39 (25.8)	17 (25.0)	10 (23.8)	12 (29.3)
NSAIDs 等の併用日数 [b]	例数	112	51	32	29
	平均値	143.8	119.1	119.0	214.4
	標準偏差	170.6	154.2	162.5	191.7
	中央値	72.0	49.0	48.5	186.0

a　新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8)，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始時 (Visit 2) での値を用いた.
b　NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防のためのアスピリン投与は除く) の併用の有無及び日数．併用日数は，治験中に NSAIDs 又はアセトアミノフェンを使用した延べ日数とした.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-02，5.3.5.2-03 Table 14.1.3.7

2.7.4.2 有害事象

国内評価試験では，治験薬投与開始から後観察期終了までに認められた事象を，有害事象として集計した. ただし, 国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) から国内継続長期投与試験 (A3332 試験) に移行した患者は，国内プラセボ対照試験後の後観察は設定していないため，漸減期終了時までの集計である.

海外参考試験では，治験薬投与開始後から漸減期終了までに発現した有害事象を，治療期と漸減期に分けて集計した.

有害事象は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書に記載した有害事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語 (Preferred Term : PT) に読み替えた．国内の臨床試験の有害事象には，MedDRA16.1 を用い，海外臨床試験の有害事象には，MedDRA10.0～14.0 を用いた.

国内臨床試験では，事象別の集計に際し，ある被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．また，重症度別の集計では，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計し，転帰別の集計では，死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明の優先順位で，優先順位が最も高い転帰に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる時期区分で複数回発現した場合，それぞれの時期区分で 1 例として集計した.

また，国内臨床試験の副作用は，治験薬との因果関係が関連なし以外 (関連あるかもしれない，おそらく関連あり，明らかに関連あり) と判断されたものを集計した.

2.7.4.2.1 有害事象の解析

治験中 (漸減期及び後観察期も含む) の有害事象及び副作用の発現状況について, 国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) は表 2.7.4.2-1 に，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) は表 2.7.4.2-2 に示した.

国内プラセボ対照試験の有害事象は，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．重篤な有害事象はデュロキセチン 60 mg QD 群で 1.7% (4/234 例) ，プラセボ群で 1.8% (4/224 例) に発現し，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) に発現した．また，副作用は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 48.3% (113/234 例)，プラセボ群で 19.6% (44/224 例) に発現した.

国内継続長期投与試験の有害事象は, 86.1% (130/151 例) に発現した. 重篤な有害事象は 5.3% (8/151 例) に発現し，このうち 1 例が死亡した．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 7.3% (11/151 例)に発現した．また，副作用は 50.3% (76/151 例) に発現した.

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験) 及び海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示した.

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 (治療期) の有害事象は，60 mg QD 群又は 60/120 mg QD 群で 56.5～67.2%，プラセボ群で 47.9～59.0%であった．重篤な有害事象は，60

mg QD 群又は 60/120 mg QD 群で 0.9～3.5%，プラセボ群で 0～2.6%，中止の原因となった有害事象は 60 mg QD 群又は 60/120 mg QD 群で 13.9～15.2%，プラセボ群で 5.4～8.6%であった．海外継続投与試験 (継続期) の有害事象は，72.9% (132/181 例) であった．

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現状況 (A3331 試験)

	有害事象		副作用	
	プラセボ N=224	60 mg QD N=234	プラセボ N=224	60 mg QD N=234
有害事象/副作用				
発現例数	135	169	44	113
(発現件数)	(260)	(428)	(62)	(229)
発現率 (%)	60.3	72.2	19.6	48.3
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(53.5, 66.7)	(66.0, 77.9)	(14.7, 25.5)	(41.7, 54.9)
Fisher exact test				
対 プラセボ		0.0076		<0.0001
治験中の死亡				
発現例数	0	0	-	-
(発現件数)	(0)	(0)	-	-
発現率 (%)	0.0	0.0	-	-
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(0.0, 1.6)	(0.0, 1.6)	-	-
重篤な有害事象/副作用				
発現例数	4	4	0	0
(発現件数)	(4)	(4)	(0)	(0)
発現率 (%)	1.8	1.7	0.0	0.0
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(0.5, 4.5)	(0.5, 4.3)	(0.0, 1.6)	(0.0, 1.6)
Fisher exact test				
対 プラセボ		1.0000		
重要な有害事象/副作用				
発現例数	7	15	4	13
(発現件数)	(8)	(19)	(5)	(17)
発現率 (%)	3.1	6.4	1.8	5.6
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(1.3, 6.3)	(3.6, 10.4)	(0.5, 4.5)	(3.0, 9.3)
Fisher exact test				
対 プラセボ		0.1265		0.0458

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.1，Table 14.3.2.1

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の発現状況 (A3332 試験)

	60 mg QD	
	有害事象 N=151	副作用 N=151
有害事象/副作用		
発現例数	130	76
(発現件数)	(509)	(145)
発現率 (%)	86.1	50.3
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(79.5, 91.2)	(42.1, 58.6)

	60 mg QD	
	有害事象 N=151	副作用 N=151
治験中の死亡		
発現例数	1	-
(発現件数)	(1)	-
発現率 (%)	0.7	-
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(0.0, 3.6)	-
重篤な有害事象/副作用		
発現例数	8	1
(発現件数)	(8)	(1)
発現率 (%)	5.3	0.7
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(2.3, 10.2)	(0.0, 3.6)
重要な有害事象/副作用		
発現例数	11	10
(発現件数)	(13)	(12)
発現率 (%)	7.3	6.6
発現率の 95% 信頼区間 (%)	(3.7, 12.7)	(3.2, 11.8)

出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.1，Table 14.3.2.1

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現状況 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

	HMEO				HMEN		HMGC	
	プラセボ	20 mg QD	60 mg QD	120 mg QD	プラセボ	60/120 mg QD	プラセボ	60 mg QD
	N=117	N=59	N=116	N=112	N=121	N=115	N=203	N=198
有害事象	69 (59.0)	38 (64.4)	78 (67.2)	81 (72.3)	58 (47.9)	65 (56.5)	112 (55.2)	125 (63.1)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	3 (2.6)	1 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.8)	4 (3.5)	0 (0)	5 (2.5)
投与中止の原因となった有害事象	10 (8.6)	9 (15.3)	17 (14.7)	27 (24.1)	7 (5.8)	16 (13.9)	11 (5.4)	30 (15.2)

治療期の有害事象.
例数 (%).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.12.2，5.3.5.1-03 Table HMEN.12.2，5.3.5.1-04 Table HMGC.12.2

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現状況 (HMEN-Ex 試験)

	先行試験投与群-継続試験投与群	
	プラセボ-60/120 mg QD N=98	60/120 mg QD-60/120 mg QD N=83
有害事象	75 (76.5)	57 (68.7)
死亡	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	5 (5.1)	4 (4.8)
投与中止の原因となった有害事象	13 (13.3)	5 (6.0)

継続期の有害事象.
例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.12.3

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1)　主な有害事象

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 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に，すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 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 2.7.4.2-7 に，すべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-7 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，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．

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験の HMEO 試験では，治療期の有害事象は，20 mg QD 群で 64.4% (38/59 例)，60 mg QD 群で 67.2% (78/116 例)，120 mg QD 群で 72.3% (81/112 例)，プラセボ群で 59.0% (69/117 例) であり，プラセボ群と比較して 60 mg QD 群及び 120 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，悪心，不眠症，口内乾燥，便秘，傾眠，疲労，及び食欲減退であった．漸減期中，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，浮動性めまいであった (2.7.6.2.2.3 参照)．HMEN 試験では，治療期の有害事象は，60/120 mg QD 群で 56.5% (65/115 例)，プラセボ群で 47.9% (58/121 例) であり，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，悪心，疲労，及び多汗症であった (2.7.6.3.2.3 参照)．HMGC 試験では，治療期の有害事象は，60 mg QD 群で 63.1% (125/198 例)，プラセボ群で 55.2% (112/203 例) であり，プラセボ群と比較して 60 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，悪心，口内乾燥，及び傾眠であった．漸減期中は，群間で有意差は認められなかった (2.7.6.4.2.3 参照)．

海外継続投与試験の HMEN-Ex 試験の継続期の有害事象は，72.9% (132/181 例) であり，発現率が 5%以上の有害事象は，頭痛，悪心，上腹部痛，及び多汗症であった．漸減期で発現率が 5%以上の有害事象は，高血圧及び頭痛であった (2.7.6.6.2.3 参照)．

以上の通り，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.

表 2.7.4.2-5　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
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)	<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

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-6　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 2.7.4.2-7　2%以上の有害事象の発現頻度 (A3331 と A3332 試験の併合)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD 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)　重症度別

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%以上の有害事象の重症度別発現頻度を表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示した.

国内プラセボ対照試験で，デュロキセチン 60 mg QD 群の有害事象は，軽度が 60.7% (142/234 例)，中等度が 11.5% (27/234 例)，高度が 0% (0/234 例)，プラセボ群の有害事象は，軽度が 50.9% (114/224 例)，中等度が 8.9% (20/224 例)，高度が 0.4% (1/224 例) であり，有害事象の重症度は投与群間で同程度であった. デュロキセチン 60 mg QD 群で高度の有害事象は発現しなかった.

国内継続長期投与試験では，軽度が 66.9% (101/151 例)，中等度が 16.6% (15/151 例)，高度が 2.6% (4/151 例) であり，ほとんどが軽度又は中等度であった．高度の有害事象は，死亡，肝機能検査異常，食道癌，及び脳幹梗塞が各 1 例であった．

表 2.7.4.2-8　2%以上の有害事象の重症度別発現頻度 (A3331 試験)

器官別大分類 (SOC)	プラセボ N=224			60 mg QD N=234		
基本語 (PT)	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
全体	114 (50.9)	20 (8.9)	1 (0.4)	142 (60.7)	27 (11.5)	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0	0	7 (3.0)	2 (0.9)	0
回転性めまい	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0
胃腸障害	23 (10.3)	2 (0.9)	0	65 (27.8)	7 (3.0)	0
便秘	5 (2.2)	0	0	21 (9.0)	4 (1.7)	0
悪心	6 (2.7)	0	0	20 (8.5)	1 (0.4)	0
下痢	1 (0.4)	0	0	9 (3.8)	0	0
腹部不快感	3 (1.3)	0	0	8 (3.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.2)	2 (0.9)	0	25 (10.7)	2 (0.9)	0
口渇	0	0	0	14 (6.0)	0	0
倦怠感	3 (1.3)	0	0	6 (2.6)	2 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	55 (24.6)	5 (2.2)	1 (0.4)	38 (16.2)	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	38 (17.0)	1 (0.4)	0	25 (10.7)	1 (0.4)	0
気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	7 (3.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (6.3)	2 (0.9)	0	32 (13.7)	1 (0.4)	0
挫傷	7 (3.1)	0	0	16 (6.8)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.4)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0
臨床検査	11 (4.9)	1 (0.4)	0	18 (7.7)	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	2 (0.9)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	0
代謝および栄養障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0	10 (4.3)	1 (0.4)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (15.6)	6 (2.7)	0	16 (6.8)	6 (2.6)	0
関節痛	6 (2.7)	0	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0
変形性関節症	6 (2.7)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	0
関節周囲炎	5 (2.2)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0
腱鞘炎	5 (2.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	20 (8.9)	2 (0.9)	0	66 (28.2)	6 (2.6)	0
傾眠	15 (6.7)	1 (0.4)	0	44 (18.8)	1 (0.4)	0
浮動性めまい	2 (0.9)	0	0	14 (6.0)	1 (0.4)	0
頭痛	3 (1.3)	0	0	9 (3.8)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.4)	0	0	8 (3.4)	3 (1.3)	0
排尿困難	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.3

表 2.7.4.2-9　2%以上の有害事象の重症度別発現頻度 (A3332 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体) N=151		
	軽度	中等度	高度
全体	101 (66.9)	25 (16.6)	4 (2.6)
心臓障害	6 (4.0)	0	0
心室性期外収縮	3 (2.0)	0	0
耳および迷路障害	9 (6.0)	0	0
耳鳴	5 (3.3)	0	0
回転性めまい	4 (2.6)	0	0
胃腸障害	58 (38.4)	4 (2.6)	0
悪心	15 (9.9)	1 (0.7)	0
便秘	15 (9.9)	0	0
齲歯	8 (5.3)	0	0
腹部不快感	7 (4.6)	0	0
下痢	4 (2.6)	0	0
上腹部痛	1 (0.7)	2 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
口渇	9 (6.0)	0	0
倦怠感	4 (2.6)	0	0
感染症および寄生虫症	57 (37.7)	3 (2.0)	0
鼻咽頭炎	37 (24.5)	0	0
インフルエンザ	5 (3.3)	2 (1.3)	0
気管支炎	6 (4.0)	0	0
胃腸炎	5 (3.3)	0	0
咽頭炎	5 (3.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	41 (27.2)	8 (5.3)	0
挫傷	17 (11.3)	0	0
靭帯捻挫	8 (5.3)	0	0
上顆炎	5 (3.3)	0	0
創傷	4 (2.6)	0	0
骨挫傷	4 (2.6)	0	0
臨床検査	11 (7.3)	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	3 (2.0)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	7 (4.6)	2 (1.3)	0
食欲減退	2 (1.3)	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (26.5)	0	0
関節痛	11 (7.3)	0	0
関節周囲炎	8 (5.3)	0	0
背部痛	5 (3.3)	0	0
筋骨格痛	3 (2.0)	0	0
変形性関節症	3 (2.0)	0	0
四肢痛	3 (2.0)	0	0
変形性脊椎症	3 (2.0)	0	0
椎間板障害	3 (2.0)	0	0
神経系障害	49 (32.5)	4 (2.6)	1 (0.7)
傾眠	28 (18.5)	1 (0.7)	0
頭痛	10 (6.6)	0	0
浮動性めまい	6 (4.0)	2 (1.3)	0
体位性めまい	5 (3.3)	0	0
精神障害	5 (3.3)	0	0
不眠症	4 (2.6)	0	0
腎および尿路障害	5 (3.3)	1 (0.7)	0
緊張性膀胱	3 (2.0)	0	0

例数 (%).　　出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.3.1

(3)　転帰別

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) の有害事象の転帰別発現頻度を表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示した．また，国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験で発現率が 2%以上の有害事象の転帰別発現頻度を表 2.7.4.7-8 及び表 2.7.4.7-9 に示した．

国内プラセボ対照試験で，デュロキセチン 60 mg QD 群の有害事象は，回復が 49.1% (115/234 例), 軽快が 9.8% (23/234 例), 未回復が 10.3% (24/234 例), プラセボ群の有害事象は, 回復が 41.1% (92/224 例)，軽快が 7.6% (17/224 例)，未回復が 10.7% (24/224 例) であり，転帰に投与群間で差はみられなかった．

国内継続長期投与試験では，回復が 41.1% (62/151 例)，軽快が 15.9% (24/151 例)，未回復が 28.5% (43/151 例)，死亡が 0.7% (1/151 例) であった．死亡例の詳細は，2.7.4.2.1.2 に示した．

表 2.7.4.2-10　有害事象の転帰別発現頻度 (A3331 試験)

	プラセボ N=224	60 mg QD N=234
回復	92 (41.1)	115 (49.1)
軽快	17 (7.6)	23 (9.8)
未回復	24 (10.7)	24 (10.3)
回復したが後遺症あり	0	0
死亡	0	0
不明	0	0

例数 (%).
継続試験移行時に継続している有害事象の転帰判定はしていないため，集計に含まれず.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4

表 2.7.4.2-11　有害事象の転帰別発現頻度 (A3332 試験)

	60 mg QD (全体) N=151
回復	62 (41.1)
軽快	24 (15.9)
未回復	43 (28.5)
回復したが後遺症あり	0
死亡	1 (0.7)
不明	0

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.4.1

(4)　発現時期別

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) の有害事象の発現時期別頻度を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に示した．また，国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別頻度を表 2.7.4.7-10 及び表 2.7.4.7-11 に示した．

国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン 60 mg QD 群の有害事象発現率は投与開始後 2

週間が最も高かった．発現率が 5%以上で，プラセボ群と比較してデュロキセチン 60 mg QD 群の発現率が有意に高かった有害事象のうち，傾眠，便秘，悪心，及び口渇は，投与開始後 2 週間の発現率が最も高かった．一方，浮動性めまいは，投与開始後 14 週以降が最も高かった．

国内継続長期投与試験では，長期間投与しても有害事象の発現率が増加することはなかった．

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．

表 2.7.4.2-12　有害事象の発現時期別頻度 (A3331 試験)

	プラセボ		60 mg QD	
	評価対象例数	例数 (%)	評価対象例数	例数 (%)
0 週以降 2 週未満	N=224	49 (21.9)	N=234	95 (40.6)
2 週以降 4 週未満	N=220	43 (19.5)	N=228	47 (20.6)
4 週以降 6 週未満	N=219	27 (12.3)	N=224	33 (14.7)
6 週以降 10 週未満	N=212	47 (22.2)	N=220	50 (22.7)
10 週以降 14 週未満	N=204	33 (16.2)	N=214	32 (15.0)
14 週以降	N=199	16 (8.0)	N=212	40 (18.9)

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.5.1

表 2.7.4.2-13　有害事象の発現時期別頻度 (A3332 試験)

	60 mg QD (全体)	
	評価対象例数	例数 (%)
先行試験から継続	N=83	20 (24.1)
0 週以降 8 週未満	N=151	80 (53.0)
8 週以降 16 週未満	N=145	46 (31.7)
16 週以降 24 週未満	N=140	48 (34.3)
24 週以降 32 週未満	N=138	42 (30.4)
32 週以降 40 週未満	N=137	40 (29.2)
40 週以降 48 週未満	N=130	34 (26.2)
48 週以降 50 週未満	N=127	8 (6.3)
50 週以降	N=124	25 (20.2)

出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.5.1

2.7.4.2.1.2 死亡

国内臨床試験で発現した死亡例の一覧を表 2.7.4.2-14 に示した．

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．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，自殺などの自傷行動による死亡ではないことは明らかであり，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，当該患者は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 (HMEO，HMEN，HMGC，HMEN-Ex 試験) では，治験中の死亡例はなかった．なお，臨床データベースには含まれなかったが，HMEO 試験で 1 例が，治験薬 (デュロキセチ

ン) 最終投与終了後 11 日目に，心肺停止 (Cardiopulmonary arrest) により死亡した．本死亡は，治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された．

表 2.7.4.2-14　死亡例一覧 (A3332 試験)

群	患者ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期[a]/ 持続期間[b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
新規患者	3FG101	男 48	死亡 (死亡)	59 1	高度 重篤 関連なし	投与中止 いいえ 死亡

a　発現時期 (日) = (発現日) - (初回服薬日) + 1.
b　持続期間 (日) = (転帰日) - (発現日) + 1.
出典：5.3.5.2-03 Listing 16.2.7.2

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

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) の重篤な有害事象の一覧を，表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示した．

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．

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) は，治験薬の投与中止後に手術され，軽快している．

各被験者の詳細は，2.7.6.1.2.3 (2) 及び 2.7.6.5.2.3 (2) に示した．

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象一覧 (A3331 試験)

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期 [a]/ 持続期間 [b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
プラセボ	3FA011	男 72	変形性関節症 (左変形性膝関節症の悪化)	13 .	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 未回復
	3FN006	女 69	肺炎球菌性肺炎 (肺炎（肺炎球菌性）)	79 15	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 回復
	3HB001	女 61	細菌性肺炎 (細菌性肺炎)	63 44	高度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期 [a]/ 持続期間 [b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
	3HH003	男 47	血胸 (外傷性血気胸)	86 13	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
60 mg QD	3CC003	女 69	脳出血 (脳出血)	105 14	中等度 重篤 関連なし	非該当 はい 軽快
	3EE010	男 78	胃ポリープ (胃ポリープ)	71 28	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
	3EM001	男 62	尿道結石 (尿道結石)	63 .	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 未回復
	3FH005	男 33	椎間板突出 (腰椎椎間板ヘルニア)	42 .	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず いいえ 未回復

a　発現時期 (日) = (発現日) - (初回服薬日) + 1.
b　持続期間 (日) = (転帰日) - (発現日) + 1. 転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.1-01 Listing 16.2.7.2

表 2.7.4.2-16　その他の重篤な有害事象一覧 (A3332 試験)

群 (先行試験での投与群)	患者ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期[a]/ 持続期間[b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
新規患者	3EA101	男 76	脳幹梗塞 (脳幹梗塞)	154 45	高度 重篤 関連なし	投与中止 はい 軽快
	3EF101	女 73	閉塞隅角緑内障 (急性緑内障発作)	273 64	中等度 重篤 関連あるかもしれない	投与中止 はい 軽快
	3HE101	男 42	気胸 (気胸)	203 12	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
継続患者 (プラセボ)	3AB001	男 69	大腸ポリープ (大腸ポリープ)	106 96	軽度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
	3EA002	女 73	大腸穿孔 [S状結腸穿孔 (宿便性)]	48 18	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 軽快
	3FA004	女 70	前腕骨折 (左橈尺骨遠位端骨折)	55 345	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
継続患者 (60 mg QD)	3BH001	男 71	食道癌 (食道癌)	202	高度 重篤 関連なし	投与中止 いいえ 未回復

a　発現時期 (日) = (発現日) - (初回服薬日) + 1.
b　持続期間 (日) = (転帰日) - (発現日) + 1. 転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.2-03 Listing 16.2.7.2

慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-17

に示した.

HMEO 試験の重篤な有害事象は，治療期では，プラセボ群に 3 例 (非心臓性胸痛，協調運動異常，回転性めまい，扁桃周囲膿瘍)，20 mg QD 群に 1 例 (非心臓性胸痛)，60 mg QD 群に 1 例 (浮動性めまい，呼吸困難，筋力低下)，120 mg QD 群に 3 例 (下痢，感覚鈍麻，口の感覚鈍麻，一過性脳虚血発作，心筋梗塞)，漸減期では 120 mg QD 群に 1 例 (下痢) みられた.

HMEN 試験の重篤な有害事象は，プラセボ群に 1 例 (心筋梗塞)，60/120 mg QD 群に 4 例 (高血圧性脳症，一過性脳虚血発作，手首関節骨折，骨関節炎) みられた.

HMGC 試験の重篤な有害事象は，治療期では，60 mg QD 群に 5 例 (アルコール中毒，中毒性ミオパチー，喘息，急性心筋梗塞，回転性めまい)，漸減期ではプラセボ群に 1 例 (腹痛) みられた.

HMEN-Ex 試験の重篤な有害事象は，継続期では，プラセボ-60/120 mg QD 群に 5 例 (交通事故，手骨折，大腿骨骨折，背部痛，偶発的過量投与，自殺念慮，血管障害)，60/120 mg QD-60/120 mg QD 群に 4 例 (扁桃炎，失神，骨関節炎，急性扁桃炎)，漸減期では，60 mg QD 投与中に 2 例 (気管支炎，骨関節炎) みられた.

これらの海外臨床試験で発現した重篤な有害事象のうち，デュロキセチン投与後に発現した事象で，治験薬又は治験手順との因果関係があると判断されたのは，中毒性ミオパチー及び偶発的過量投与であった.

表 2.7.4.2-17　その他の重篤な有害事象一覧 (海外臨床試験)

試験番号	時期	投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語	発現日 [a] 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	処置 [c] 転帰
HMEO	治療期	プラセボ	2231	African 男性/51	非心臓性胸痛	83 2	高度 重篤 なし	— 回復
			2503	Caucasian 男性/65	協調運動異常	31 1	軽度 重篤 あり	中止 回復
					回転性めまい	30 2	軽度 重篤 あり	— 回復
			2221	Caucasian 男性/36	扁桃周囲膿瘍	69 2	高度 重篤 なし	中止 回復
		20 mg QD	416	Caucasian 女性/56	非心臓性胸痛	52 2	高度 重篤 なし	— 回復
		60 mg QD	825	Hispanic 女性/42	浮動性めまい	投与開始前 2	高度 重篤 あり	— 回復
					呼吸困難	投与開始前 2	高度 重篤 あり	— 回復
					筋力低下	投与開始前 2	高度 重篤 あり	中止 回復

試験番号	時期	投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語	発現日 [a] 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	処置 [c] 転帰
		120 mg QD	503	Caucasian 女性/71	下痢	69 36	高度 重篤 なし	— 回復
			802	Caucasian 男性/68	感覚鈍麻	38 2	高度 重篤 なし	— 回復
					口の感覚鈍麻	38 2	高度 重篤 なし	— 回復
					一過性脳虚血発作	38 2	高度 重篤 なし	— 回復
			1602	Caucasian 男性/71	心筋梗塞	8 3	高度 重篤 なし	中止 回復
	漸減期	120 mg QD	503	Caucasian 女性/71	下痢 [d]	69 36	高度 重篤 なし	— 回復
HMEN	治療期	プラセボ	5202	Caucasian 女性/78	心筋梗塞	54 3	中等度 重篤 なし	— 回復したが後遺症あり
		60 mg/ 120 mg QD	3141	Caucasian 男性/42	高血圧性脳症	19 11	高度 重篤 なし	中止 回復
			5205	Caucasian 女性/67	一過性脳虚血発作	63 5	中等度 重篤 なし	— 回復
			5209	African 男性/79	手首関節骨折	18 53	中等度 重篤 なし	— 回復
			5303	Caucasian 女性/69	骨関節炎	--- 不明	中等度 重篤 なし	— 不明
HMGC	治療期	60 mg QD	2201	Caucasian 男/27	アルコール中毒	77 1	中等度 重篤 なし	— 回復
			3002	Caucasian 女性/43	中毒性ミオパチー	43 ---	高度 重篤 あり	中止 未回復
			4109	Caucasian 女性/63	喘息	42 7	中等度 重篤 なし	中止 回復
			6007	Caucasian 女性/75	急性心筋梗塞	3 3	高度 重篤 なし	中止 回復
			7434	Caucasian 男性/61	回転性めまい	--- ---	高度 重篤 なし	中止 未回復
	漸減期	プラセボ	4108	Caucasian 女性/63	腹痛	89 8	中等度 重篤 なし	--- 回復

試験番号	時期	投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語	発現日 [a] 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	処置 [c] 転帰
HMEN-Ex	継続期	プラセボ -60/120 mg QD	1316	Caucasian 男/52	交通事故	275 1	高度 重篤 なし	--- 回復
					手骨折	275 17	高度 重篤 なし	--- 回復
			2207	Caucasian 男/73	大腿骨骨折	132 35	高度 重篤 なし	--- 回復
			4111	Hispanic 女/21	背部痛	170 ---	高度 重篤 なし	中止 軽快
			4320	Hispanic 女/29	偶発的過量投与	107 50	軽度 重篤 あり	--- 回復
			5103	Caucasian 女/76	自殺念慮	189 ---	高度 重篤 なし	中止 軽快
					血管障害	189 ---	中等度 重篤 なし	--- 軽快
		60/120 mg QD -60/120 mg QD	2101	Caucasian 男/57	扁桃炎	221 1	中等度 重篤 なし	--- 回復
			1311	Caucasian 女/45	失神	256 1	中等度 重篤 なし	--- 回復
			2315	Caucasian 男/59	骨関節炎	--- ---	高度 重篤 なし	--- 未回復
			2318	Caucasian 女/20	急性扁桃炎	124 40	中等度 重篤 なし	--- 回復
	漸減期	60/120 mg QD -60/120 mg QD	4214	Hispanic 女/49	気管支炎	236 4	中等度 重篤 なし	--- 回復
		プラセボ -60/120 mg QD	5303	Caucasian 女/69	骨関節炎	--- ---	中等度 重篤 なし	--- 不明

a　発現日：投与開始日 − 重篤有害事象発現日 ＋1 (日).
b　持続期間：重篤有害事象発現日 − 消失日 ＋1 (日).
c　投与中止の原因に該当する場合「中止」と記載.
d　治療期から継続している事象.
MedDRA version，HMEO 及び HMEN：10.0，HMGC：12.0，HMEN-Ex：11.0.

2.7.4.2.1.4 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 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の重要な有害事象の一覧を，表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に示した.

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 60 mg QD 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．

なお，海外プラセボ対照試験の治療期で，中止の原因となった有害事象の発現率は，HMEO 試験で，プラセボ群 8.6 %に対し，20 mg QD 群で 15.3%，60 mg QD 群で 14.7%，120 mg QD 群で 24.1%であり，120 mg QD 群のみプラセボ群との間に有意差が認められた．HMEN 試験では，プラセボ群 5.8 %に対し，60/120 mg QD 群は 13.9%であり，投与群間で有意差が認められた．HMGC 試験では，プラセボ群 5.4%に対し，60 mg QD 群で 15.2%であり，投与群間で有意差が認められた．個々の事象では，HMGC 試験の 60 mg QD 群の悪心の発現率のみ，プラセボ群との間に有意差が認められた．

表 2.7.4.2-18　重要な有害事象の一覧 (A3331 試験)

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期 [a]/ 持続期間 [b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
プラセボ	3AA001	男 59	上室性期外収縮 (上室性期外収縮の悪化)	40 30	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 軽快
	3AF006	女 62	血中クレアチニン増加 (クレアチニン上昇)	42 29	軽度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 回復
			肝機能検査異常 (肝機能値上昇 (AST，ALT，γ-GTP))	42 54	軽度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 軽快
	3BB011	女 70	鼻咽頭炎 (感冒)	31 15	軽度 非重篤 関連なし	投与中止 いいえ 回復
	3BE013	男 72	鼠径ヘルニア (左鼠径ヘルニアの悪化)	1 .	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 はい 未回復

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期 [a]/ 持続期間 [b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
	3BG007	男 74	末梢動脈閉塞性疾患 (閉塞性動脈硬化症の悪化)	56 .	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 いいえ 未回復
	3EF002	女 32	傾眠 (傾眠)	7 4	中等度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 回復
	3FE003	女 75	異常感 (浮遊感)	36 15	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
60 mg QD	3AB004	女 54	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT 上昇)	14 26	中等度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 はい 軽快
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST 上昇)	14 12	軽度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 はい 回復
			血中乳酸脱水素酵素増加 (LDH 上昇)	14 5	軽度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 はい 回復
	3BA006	女 67	倦怠感 (倦怠感)	1 7	軽度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 回復
	3BA024	女 52	傾眠 (眠気)	5 17	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
	3BB006	男 58	便秘 (便秘)	2 42	中等度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 はい 回復
	3BH007	女 54	倦怠感 (倦怠感)	5 2	中等度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 いいえ 回復
	3EA005	男 41	傾眠 (眠気)	1 27	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 軽快
	3EG004	女 55	手根管症候群 (右手根管症候群の悪化)	4 39	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 はい 回復
	3EM003	女 78	倦怠感 (倦怠感)	1 10	中等度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 回復
			悪心 (悪心)	1 13	中等度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 回復
			食欲減退 (食欲減退)	1 13	中等度 非重篤 明らかに関連あり	投与中止 いいえ 回復
	3EM008	女 73	特発性血小板減少性紫斑病 (特発性血小板減少症の悪化)	12 8	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期 [a]/ 持続期間 [b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
	3FF004	男 73	味覚異常 (味覚異常の悪化)	11 .	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 はい 未回復
	3FF009	男 66	唾液変性 (唾液変性)	1 33	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
	3GA010	男 72	排尿困難 (排尿障害)	2 13	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
	3GB006	男 71	悪心 (悪心)	2 45	軽度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 いいえ 回復
	3GC005	男 73	上腹部痛 (胃痛)	2 20	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 はい 回復
	3GG005	女 65	背部痛 (急性腰痛症)	78 .	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 はい 未回復

a　発現時期（日）= (発現日) - (初回服薬日) + 1.
b　持続期間（日）= (転帰日) - (発現日) + 1.　転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.1-01 Listing 16.2.7.3

表 2.7.4.2-19　重要な有害事象の一覧 (A3332 試験)

群 (先行試験での投与群)	患者ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期[a]/ 持続期間[b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
新規患者	3AA101	男 70	女性化乳房 (女性化乳房)	189	中等度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 はい 未回復
	3AB101	男 68	頻尿 (頻尿)	8 17	中等度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 いいえ 回復
	3BB102	男 36	傾眠 (眠気)	8 56	中等度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 いいえ 回復
			脂肪肝 (脂肪肝の悪化)	35 51	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
	3BC102	女 46	悪心 (悪心)	1 4	軽度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 いいえ 回復
			傾眠 (傾眠)	2 3	軽度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 いいえ 回復

群 (先行試験での投与群)	患者ID	性別/ 年齢 (歳)	基本語 (報告名)	発現時期[a]/ 持続期間[b]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
	3BG102	女 78	肝機能検査異常 (肝機能値異常)	196	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 未回復
	3GA103	男 29	傾眠 (傾眠)	10 51	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
	3GA105	男 64	排尿困難 (排尿困難)	14 36	軽度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 いいえ 回復
継続患者 (プラセボ)	3AB002	女 68	肝機能検査異常 (肝機能値異常)	28 29	高度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 はい 回復
	3BH002	女 51	上腹部痛 (胃痛)	150	中等度 非重篤 関連あるかもしれない	投与中止 はい 未回復
	3EH001	男 42	インフルエンザ (インフルエンザ)	100 20	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 はい 回復
継続患者 (60 mg QD)	3AF003	女 45	貧血 (貧血)	111 156	軽度 非重篤 おそらく関連あり	投与中止 はい 軽快

a　発現時期 (日) = (発現日) - (初回服薬日) + 1.
b　持続期間 (日) = (転帰日) - (発現日) + 1. 転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.2-03 Listing 16.2.7.3

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

有害事象の器官別大分類ごとの発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) は表 2.7.4.2-20 に，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) は表 2.7.4.2-21 に示した.

国内プラセボ対照試験で，デュロキセチン 60 mg QD 群の発現率が 10%以上であった器官別大分類は，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「傷害、中毒および処置合併症」，並びに「神経系障害」であり，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のは「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害、中毒および処置合併症」，並びに「神経系障害」であった.

それぞれの器官別大分類のうち，デュロキセチン 60 mg QD 群で 2%以上に発現した有害事象は，「胃腸障害」では便秘，悪心，下痢，及び腹部不快感，「一般・全身障害および投与部位の状態」では口渇及び倦怠感，「傷害、中毒および処置合併症」では挫傷及び捻挫，「神経系障害」では傾眠，浮動性めまい，及び頭痛であった.「傷害、中毒および処置合併症」の挫傷及び捻挫以外は，デュロキセチン投与時によくみられる有害事象であった．挫傷及び捻挫については，投与群間で有意差は認められなかった.

国内継続長期投与試験では，発現率が 10%以上であった器官別大分類は，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「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」,「神経系障害」, 並びに「皮膚および皮下組織障害」であり, 国内プラセボ対照試験と同様の傾向であった.

表 2.7.4.2-20 有害事象の器官別大分類ごとの発現頻度 (A3331 試験)

器官別大分類 (SOC)	プラセボ N=224	60 mg QD N=234	p 値 [a]
全体	135 (60.3)	169 (72.2)	0.0076
心臓障害	2 (0.9)	3 (1.3)	---
耳および迷路障害	1 (0.4)	9 (3.8)	0.0204
内分泌障害	0	1 (0.4)	---
眼障害	3 (1.3)	7 (3.0)	0.3395
胃腸障害	25 (11.2)	72 (30.8)	<0.0001
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.1)	27 (11.5)	0.0006
肝胆道系障害	0	2 (0.9)	---
感染症および寄生虫症	61 (27.2)	39 (16.7)	0.0067
傷害、中毒および処置合併症	16 (7.1)	33 (14.1)	0.0225
臨床検査	12 (5.4)	19 (8.1)	0.2680
代謝および栄養障害	4 (1.8)	11 (4.7)	0.1138
筋骨格系および結合組織障害	41 (18.3)	22 (9.4)	0.0065
神経系障害	22 (9.8)	72 (30.8)	<0.0001
精神障害	0	2 (0.9)	---
腎および尿路障害	1 (0.4)	11 (4.7)	0.0059
生殖系および乳房障害	2 (0.9)	5 (2.1)	0.4503
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.6)	8 (3.4)	1.0000
皮膚および皮下組織障害	15 (6.7)	10 (4.3)	0.3056
血管障害	1 (0.4)	1 (0.4)	---

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

表 2.7.4.2-21 有害事象の器官別大分類ごとの発現頻度 (A3332 試験)

器官別大分類 (SOC)	全体 N=151
全体	130 (86.1)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)
心臓障害	6 (4.0)
耳および迷路障害	9 (6.0)
眼障害	5 (3.3)
胃腸障害	62 (41.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (12.6)
肝胆道系障害	3 (2.0)
免疫系障害	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	60 (39.7)
傷害、中毒および処置合併症	49 (32.5)
臨床検査	12 (7.9)
代謝および栄養障害	9 (6.0)
筋骨格系および結合組織障害	40 (26.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6)
神経系障害	54 (35.8)
精神障害	5 (3.3)
腎および尿路障害	6 (4.0)
生殖系および乳房障害	3 (2.0)

器官別大分類 (SOC)	全体 N=151
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.3)
血管障害	3 (2.0)

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.2

2.7.4.2.1.6 その他の有害事象の解析

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，以下に詳細を示した．

(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．しかし，うつ病・うつ状態患者を対象とした国内臨床試験では，眼瞼痙攣及び強直性痙攣が各 0.1% (1/735 例) にみられた．強直性痙攣は，治験薬との関連はあるかもしれないと判定されたが，発現当日に回復した．

なお，海外では，痙攣がごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6 CCDS 参照].

(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 60 mg QD 群とプラセボ群との間で大きな差はみられなかった (2.7.4.3.1 参照)．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 (2.7.4.3.3 参照).

なお，海外では，肝炎，黄疸がごくまれ (<0.01%) にみられている [1.6 CCDS 参照].

(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．また，国内で実施されたうつ病・うつ状態の患者，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者，及び線維筋痛症患者を対象とした臨床試験でも，非重篤の尿閉 (報告語：残尿感) 以外に，標記の有害事象はみられていない．一方，海外では製造販売後の自発報告で，幻覚及び尿閉がまれ (≥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 [1.6 CCDS 参照].

2.7.4.2.1.7 疾患別有害事象の解析

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．発現率が 5%以上の有害事象の発現頻度を，表 2.7.4.2-22 に，すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-12 に示した．

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 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．発現率が 5%以上の有害事象の発現頻度を，表 2.7.4.2-23 に，すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-13 に示した．

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．

表 2.7.4.2-22　5%以上の有害事象の疾患別発現頻度 (国内二重盲検試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	慢性腰痛症		線維筋痛症		糖尿病性神経障害に伴う疼痛		うつ病・うつ状態	
	プラセボ N=224	60 mg QD N=234	プラセボ N=196	60 mg QD N=194	プラセボ N=222	60 mg QD N=141	プラセボ N=156	60 mg QD N=231
全体	135 (60.3)	169 (72.2)	123 (62.8)	148 (76.3)	167 (75.2)	120 (85.1)	122 (78.2)	216 (93.5)
胃腸障害	25 (11.2)	72 (30.8)	42 (21.4)	83 (42.8)	46 (20.7)	49 (34.8)	46 (29.5)	139 (60.2)
便秘	5 (2.2)	25 (10.7)	8 (4.1)	29 (14.9)	15 (6.8)	11 (7.8)	7 (4.5)	38 (16.5)
悪心	6 (2.7)	21 (9.0)	9 (4.6)	42 (21.6)	8 (3.6)	24 (17.0)	15 (9.6)	88 (38.1)
下痢	1 (0.4)	9 (3.8)	7 (3.6)	8 (4.1)	7 (3.2)	9 (6.4)	10 (6.4)	24 (10.4)
上腹部痛	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (2.0)	6 (3.1)	1 (0.5)	3 (2.1)	10 (6.4)	11 (4.8)
嘔吐	0	1 (0.4)	4 (2.0)	7 (3.6)	3 (1.4)	8 (5.7)	2 (1.3)	12 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.1)	27 (11.5)	14 (7.1)	32 (16.5)	17 (7.7)	20 (14.2)	16 (10.3)	78 (33.8)
口渇	0	14 (6.0)	7 (3.6)	14 (7.2)	5 (2.3)	7 (5.0)	6 (3.8)	58 (25.1)
倦怠感	3 (1.3)	8 (3.4)	6 (3.1)	9 (4.6)	6 (2.7)	13 (9.2)	6 (3.8)	15 (6.5)
感染症および寄生虫症	61 (27.2)	39 (16.7)	43 (21.9)	43 (22.2)	62 (27.9)	38 (27.0)	37 (23.7)	41 (17.7)
鼻咽頭炎	39 (17.4)	26 (11.1)	29 (14.8)	26 (13.4)	32 (14.4)	21 (14.9)	35 (22.4)	34 (14.7)
傷害、中毒および処置合併症	16 (7.1)	33 (14.1)	9 (4.6)	7 (3.6)	11 (5.0)	8 (5.7)	1 (0.6)	5 (2.2)
挫傷	7 (3.1)	16 (6.8)	2 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.4)	3 (2.1)	0	0
臨床検査	12 (5.4)	19 (8.1)	20 (10.2)	23 (11.9)	59 (26.6)	50 (35.5)	57 (36.5)	72 (31.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (1.7)	0	2 (1.0)	9 (4.1)	7 (5.0)	7 (4.5)	16 (6.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.3)	4 (1.7)	3 (1.5)	3 (1.5)	8 (3.6)	2 (1.4)	9 (5.8)	8 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3)	0	0	9 (4.1)	9 (6.4)	4 (2.6)	11 (4.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (2.0)	4 (2.1)	6 (2.7)	9 (6.4)	3 (1.9)	11 (4.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (2.0)	5 (2.6)	1 (0.5)	0	11 (7.1)	4 (1.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.4)	3 (2.1)	10 (6.4)	11 (4.8)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (1.4)	8 (5.1)	5 (2.2)
代謝および栄養障害	4 (1.8)	11 (4.7)	3 (1.5)	13 (6.7)	6 (2.7)	13 (9.2)	3 (1.9)	31 (13.4)
食欲減退	1 (0.4)	10 (4.3)	1 (0.5)	13 (6.7)	3 (1.4)	9 (6.4)	1 (0.6)	30 (13.0)
筋骨格系および結合組織障害	41 (18.3)	22 (9.4)	7 (3.6)	14 (7.2)	28 (12.6)	14 (9.9)	26 (16.7)	33 (14.3)
背部痛	2 (0.9)	4 (1.7)	4 (2.0)	2 (1.0)	3 (1.4)	2 (1.4)	12 (7.7)	10 (4.3)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.7)	8 (5.1)	7 (3.0)
神経系障害	22 (9.8)	72 (30.8)	33 (16.8)	71 (36.6)	40 (18.0)	51 (36.2)	46 (29.5)	128 (55.4)
傾眠	16 (7.1)	45 (19.2)	21 (10.7)	51 (26.3)	22 (9.9)	38 (27.0)	19 (12.2)	70 (30.3)
浮動性めまい	2 (0.9)	15 (6.4)	2 (1.0)	11 (5.7)	2 (0.9)	8 (5.7)	6 (3.8)	19 (8.2)
頭痛	3 (1.3)	9 (3.8)	6 (3.1)	9 (4.6)	9 (4.1)	6 (4.3)	26 (16.7)	65 (28.1)

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-08

表 2.7.4.2-23　5%以上の有害事象の疾患別発現頻度 (国内非盲検試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD 慢性腰痛症 N=151	線維筋痛症 N=149	糖尿病性神経障害に伴う疼痛 N=266	うつ病・うつ状態 N=157
全体	130 (86.1)	138 (92.6)	255 (95.9)	154 (98.1)
耳および迷路障害	9 (6.0)	13 (8.7)	17 (6.4)	8 (5.1)
回転性めまい	4 (2.6)	9 (6.0)	7 (2.6)	3 (1.9)
胃腸障害	62 (41.1)	75 (50.3)	123 (46.2)	103 (65.6)
悪心	16 (10.6)	22 (14.8)	34 (12.8)	61 (38.9)
便秘	15 (9.9)	27 (18.1)	39 (14.7)	26 (16.6)
齲歯	8 (5.3)	5 (3.4)	8 (3.0)	2 (1.3)
腹部不快感	7 (4.6)	5 (3.4)	15 (5.6)	14 (8.9)
下痢	4 (2.6)	3 (2.0)	13 (4.9)	25 (15.9)
上腹部痛	3 (2.0)	8 (5.4)	5 (1.9)	13 (8.3)
嘔吐	0	4 (2.7)	14 (5.3)	17 (10.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (12.6)	35 (23.5)	63 (23.7)	70 (44.6)
口渇	9 (6.0)	11 (7.4)	17 (6.4)	43 (27.4)
倦怠感	4 (2.6)	8 (5.4)	14 (5.3)	12 (7.6)
免疫系障害	2 (1.3)	10 (6.7)	6 (2.3)	2 (1.3)
季節性アレルギー	1 (0.7)	9 (6.0)	5 (1.9)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	60 (39.7)	86 (57.7)	146 (54.9)	91 (58.0)
鼻咽頭炎	37 (24.5)	58 (38.9)	76 (28.6)	85 (54.1)
咽頭炎	5 (3.3)	5 (3.4)	16 (6.0)	2 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	49 (32.5)	25 (16.8)	65 (24.4)	11 (7.0)
挫傷	17 (11.3)	6 (4.0)	25 (9.4)	3 (1.9)
靭帯捻挫	8 (5.3)	5 (3.4)	7 (2.6)	0
臨床検査	12 (7.9)	35 (23.5)	162 (60.9)	89 (56.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	1 (0.7)	26 (9.8)	20 (12.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	7 (4.7)	33 (12.4)	6 (3.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	14 (5.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	0	14 (5.3)	7 (4.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	4 (2.7)	20 (7.5)	18 (11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	27 (10.2)	15 (9.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	24 (9.0)	11 (7.0)
血中ビリルビン増加	0	3 (2.0)	4 (1.5)	8 (5.1)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7)	12 (4.5)	10 (6.4)
血中ブドウ糖減少	0	0	23 (8.6)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7)	25 (9.4)	7 (4.5)
血中尿酸増加	0	2 (1.3)	14 (5.3)	6 (3.8)
グリコヘモグロビン増加	0	0	54 (20.3)	0
尿中血陽性	0	0	10 (3.8)	8 (5.1)
体重減少	0	2 (1.3)	9 (3.4)	10 (6.4)
体重増加	0	14 (9.4)	14 (5.3)	10 (6.4)
尿中蛋白陽性	0	0	8 (3.0)	12 (7.6)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	23 (8.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	17 (6.4)	5 (3.2)
代謝および栄養障害	9 (6.0)	8 (5.4)	62 (23.3)	14 (8.9)
食欲減退	3 (2.0)	3 (2.0)	10 (3.8)	11 (7.0)
糖尿病	2 (1.3)	1 (0.7)	19 (7.1)	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD 慢性腰痛症 N=151	線維筋痛症 N=149	糖尿病性神経障害に伴う疼痛 N=266	うつ病・うつ状態 N=157
低血糖症	0	0	24 (9.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (26.5)	32 (21.5)	77 (28.9)	27 (17.2)
関節痛	11 (7.3)	4 (2.7)	11 (4.1)	5 (3.2)
関節周囲炎	8 (5.3)	4 (2.7)	8 (3.0)	0
背部痛	5 (3.3)	10 (6.7)	18 (6.8)	15 (9.6)
神経系障害	54 (35.8)	55 (36.9)	111 (41.7)	100 (63.7)
傾眠	29 (19.2)	34 (22.8)	46 (17.3)	61 (38.9)
頭痛	10 (6.6)	8 (5.4)	26 (9.8)	39 (24.8)
浮動性めまい	8 (5.3)	9 (6.0)	24 (9.0)	20 (12.7)
感覚鈍麻	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.1)	8 (5.1)
精神障害	5 (3.3)	17 (11.4)	21 (7.9)	27 (17.2)
不眠症	4 (2.6)	9 (6.0)	11 (4.1)	11 (7.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.3)	30 (20.1)	73 (27.4)	26 (16.6)
湿疹	2 (1.3)	5 (3.4)	19 (7.1)	3 (1.9)
血管障害	3 (2.0)	6 (4.0)	29 (10.9)	11 (7.0)
高血圧	2 (1.3)	6 (4.0)	15 (5.6)	1 (0.6)

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象に関する詳細は，2.7.6 に示した.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値に関連する有害事象

臨床検査値に関連する有害事象の発現頻度を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.3-1 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.3-2 に示した．

国内プラセボ対照試験での臨床検査値に関連する有害事象のうち，いずれかの群で発現率が2%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，肝機能検査異常 (2.6%，1.3%) のみであり，投与群間で発現率に有意差は認められなかった．

国内継続長期投与試験での臨床検査値に関連する有害事象の発現率は，7.9% (12/151 例) であり，発現率が 2%以上の有害事象は，肝機能検査異常 (2.6%) であった．

表 2.7.4.3-1　臨床検査値に関連する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]
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
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (1.7)	---
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.3)	4 (1.7)	---
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3)	---
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.9)	---
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	---
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	---
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.4)	---
血中尿素増加	0	1 (0.4)	---
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	---
尿中血陽性	2 (0.9)	1 (0.4)	---
白血球数増加	0	1 (0.4)	---
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	---
血小板数増加	1 (0.4)	0	---

例数 (%).

a　Fisher's exact test..

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.3-2　臨床検査値に関連する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
臨床検査	12 (7.9)
肝機能検査異常	4 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)
便潜血	1 (0.7)

例数 (%).

出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.2

2.7.4.3.2 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後値及び変化量を，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) は表 2.7.4.3-3 国内継続長期投与試験 (A3332 試験) は表 2.7.4.3-4 に示した．

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験では，いずれの項目でも，臨床上注目すべき変動は認められなかった．

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (A3331 試験)

検査項目	単位	プラセボ				60 mg QD			
		評価例数	ベースライン平均値	最終評価時平均値	最終変化量平均値	評価例数	ベースライン平均値	最終評価時平均値	最終変化量平均値
白血球数	/μL	224	5932.6	5945.5	12.9	234	6060.3	6177.4	117.1
赤血球数	$\times10^4$/μL	224	428.9	432.6	3.7	234	429.9	428.3	-1.6
ヘモグロビン	g/dL	224	13.3	13.5	0.1	234	13.6	13.5	0.0
ヘマトクリット	%	224	39.7	39.7	0.0	234	40.3	40.0	-0.3
MCV	fL	224	92.7	92.0	-0.7	234	93.8	93.5	-0.4
MCH	pg	224	31.2	31.1	0.0	234	31.6	31.6	0.1
MCHC	%	224	33.6	33.9	0.2	234	33.6	33.8	0.2
白血球分画									
好中球	%	224	57.4	58.2	0.7	234	58.7	58.7	-0.1
好酸球	%	224	2.9	2.9	-0.1	234	2.7	3.0	0.3
好塩基球	%	224	0.5	0.5	0.0	234	0.5	0.5	0.0
リンパ球	%	224	32.2	31.5	-0.6	234	31.1	30.7	-0.4
単球	%	224	7.0	6.9	-0.1	234	7.0	7.2	0.2
血小板数	$\times10^4$/μL	222	22.3	22.5	0.2	233	21.9	22.9	0.9
AST (GOT)	U/L	224	25.2	24.9	-0.3	234	25.2	25.8	0.6
ALT (GPT)	U/L	224	22.9	21.7	-1.2	234	22.0	22.7	0.7
LDH	U/L	224	177.3	175.4	-2.0	234	182.2	187.8	5.6
γ-GTP	U/L	224	34.5	31.4	-3.1	234	31.8	33.6	1.8
ALP	U/L	224	226.4	225.1	-1.3	234	232.8	238.3	5.5
CK	U/L	224	122.4	128.8	6.4	234	125.7	128.7	3.0
総ビリルビン	mg/dL	224	0.6	0.6	0.0	234	0.6	0.6	0.0
直接ビリルビン	mg/dL	224	0.1	0.1	0.0	234	0.1	0.1	0.0
総蛋白	g/dL	224	7.0	7.0	0.0	234	7.1	7.0	-0.1
アルブミン	g/dL	224	4.3	4.3	0.0	234	4.3	4.3	0.0
BUN	mg/dL	224	14.8	14.3	-0.5	234	15.9	15.1	-0.8
血清クレアチニン	mg/dL	224	0.7	0.7	0.0	234	0.7	0.7	0.0
尿酸	mg/dL	224	5.1	5.2	0.1	234	5.2	5.1	-0.1
総コレステロール	mg/dL	224	199.4	199.1	-0.3	234	200.6	202.6	2.1
トリグリセリド	mg/dL	224	144.6	146.6	2.0	234	144.4	150.5	6.1
Na	mEq/L	224	141.5	141.7	0.1	234	141.5	141.4	-0.1
K	mEq/L	224	4.1	4.1	0.0	234	4.2	4.1	0.0
Cl	mEq/L	224	103.9	103.9	0.0	234	103.7	103.3	-0.4
Ca	mg/dL	224	9.2	9.2	0.0	234	9.2	9.2	0.0
P	mg/dL	224	3.3	3.3	0.0	234	3.3	3.3	0.0
HbA1c	%	224	5.7	5.7	-0.1	234	5.7	5.7	0.0

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-12

表 2.7.4.3-4　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (A3332 試験)

		60 mg QD (全体)			
検査項目	単位	評価例数	ベースライン平均値	最終評価時平均値	最終変化量平均値
白血球数	/μL	150	6153.3	6212.7	59.3
赤血球数	$\times 10^4/\mu L$	150	429.3	432.2	2.8
ヘモグロビン	g/dL	150	13.5	13.5	0.0
ヘマトクリット	%	150	40.2	39.9	-0.3
MCV	fL	150	93.8	92.5	-1.3
MCH	Pg	150	31.4	31.2	-0.2
MCHC	%	150	33.4	33.7	0.3
白血球分画					
好中球	%	150	57.9	57.3	-0.6
好酸球	%	150	3.0	3.4	0.4
好塩基球	%	150	0.5	0.5	0.0
リンパ球	%	150	31.7	31.6	-0.1
単球	%	150	6.9	7.3	0.3
血小板数	$\times 10^4/\mu L$	150	22.1	23.7	1.6
AST (GOT)	U/L	150	25.1	28.2	3.1
ALT (GPT)	U/L	150	21.9	24.9	3.1
LDH	U/L	150	180.5	195.1	14.6
γ-GTP	U/L	150	42.0	48.0	6.0
ALP	U/L	150	231.7	240.5	8.9
CK	U/L	150	133.4	165.3	31.9
総ビリルビン	mg/dL	150	0.7	0.6	0.0
直接ビリルビン	mg/dL	150	0.1	0.1	0.0
総蛋白	g/dL	150	7.0	7.0	0.0
アルブミン	g/dL	150	4.3	4.3	0.0
BUN	mg/dL	150	14.6	14.7	0.1
血清クレアチニン	mg/dL	150	0.7	0.7	0.0
尿酸	mg/dL	150	5.0	5.0	0.0
総コレステロール	mg/dL	150	201.6	212.6	11.0
トリグリセリド	mg/dL	150	132.3	141.3	9.0
Na	mEq/L	150	141.3	141.5	0.2
K	mEq/L	150	4.2	4.2	0.0
Cl	mEq/L	150	103.8	103.7	-0.1
Ca	mg/dL	150	9.3	9.2	-0.1
P	mg/dL	150	3.4	3.4	0.0
HbA1c	%	150	5.7	5.7	0.0

継続患者は先行試験開始時 (Visit 2)，新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした．
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-13

2.7.4.3.3 肝機能値の推移

デュロキセチン投与により肝機能検査値異常が認められることがあるため，肝機能に関する検査値の変動について評価した．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) 等の基準に該当する症例の割合を，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) は表 2.7.4.3-5，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) は表 2.7.4.3-6 に示した．

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 に該当した症例はいなかった．AST が基準値上限の 5 倍以上に該当した症例はいなかった．ALP が基準値上限の 2 倍以上に該当した症例はデュロキセチン 60 mg QD 群で 1 例み

られたが，ベースライン時もこの基準に該当した患者であった．

国内継続長期投与試験でも，試験期間中に AST が基準値上限の 5 倍以上かつ ALT が基準値上限の 3 倍以上に該当した症例が 1 例，ALT が基準値上限の 3 倍以上に該当した症例が 1 例認められたが，Hy's Law に該当した症例はいなかった．ALP が基準値上限の 2 倍以上に該当した症例は 2 例みられたが，いずれもベースライン時から基準値上限を上回っていた．

表 2.7.4.3-5　肝機能検査値が変動した症例の割合 (A3331 試験)

基準	評価時点	プラセボ N=224	60 mg QD N=234
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	ベースライン	0	0
	2 週	0	0
	6 週	0	0
	10 週	0	0
	15 週	0	0
	最終評価時	0	0
AST が基準値上限の 5 倍以上	ベースライン	0	0
	2 週	0	0
	6 週	0	0
	10 週	0	0
	15 週	0	0
	最終評価時	0	0
ALT が基準値上限の 3 倍以上	ベースライン	0	0
	2 週	0	0
	6 週	0	0.5% (1/217)
	10 週	0	0
	15 週	0	0
	最終評価時	0	0
総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上	ベースライン	0	0
	2 週	0	0
	6 週	0	0.5% (1/217)
	10 週	0	0
	15 週	0	1.4% (3/211)
	最終評価時	0	1.3% (3/234)
ALP が基準値上限の 2 倍以上	ベースライン	0.4% (1/224)	0.4% (1/234)
	2 週	0	0
	6 週	0	0
	10 週	0	0
	15 週	0	0.5% (1/211)
	最終評価時	0	0.4% (1/234)

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.4.3

表 2.7.4.3-6　肝機能検査値が変動した症例の割合 (A3332 試験)

基準	評価時点 [a]	60 mg QD 群 (先行試験での投与群)		
		新規患者 N=68	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
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	(0 週)	---	0	0
	(2 週)	---	0	0
	(6 週)	---	0	0
	(10 週)	---	0	0
	0 週 (15 週)	0	0	0
	4 週 (19 週)	0	0	0
	16 週 (31 週)	0	0	0
	28 週 (43 週)	0	0	0
	40 週 (55 週)	0	0	0
	52 週 (67 週)	0	0	0
	最終評価時	0	0	0
AST が基準値上限の 5 倍以上	(0 週)	---	0	0
	(2 週)	---	0	0
	(6 週)	---	0	0
	(10 週)	---	0	0
	0 週 (15 週)	0	0	0
	4 週 (19 週)	0	2.4% (1/42)	0
	16 週 (31 週)	0	0	0
	28 週 (43 週)	0	0	0
	40 週 (55 週)	0	0	0
	52 週 (67 週)	0	0	0
	最終評価時	0	0	0
ALT が基準値上限の 3 倍以上	(0 週)	---	0	0
	(2 週)	---	0	0
	(6 週)	---	0	0
	(10 週)	---	0	0
	0 週 (15 週)	0	0	0
	4 週 (19 週)	0	2.4% (1/42)	0
	16 週 (31 週)	0	0	0
	28 週 (43 週)	0	0	0
	40 週 (55 週)	0	0	0
	52 週 (67 週)	0	2.8% (1/36)	0
	最終評価時	0	2.4% (1/42)	0
総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上	(0 週)	---	0	0
	(2 週)	---	0	0
	(6 週)	---	0	0
	(10 週)	---	0	0
	0 週 (15 週)	0	0	0
	4 週 (19 週)	0	0	0
	16 週 (31 週)	0	0	0
	28 週 (43 週)	0	0	0
	40 週 (55 週)	0	0	0
	52 週 (67 週)	0	0	0
	最終評価時	0	0	0

基準	評価時点 [a]	60 mg QD 群 (先行試験での投与群)		
		新規患者 N=68	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
ALP が基準値上限の 2 倍以上	(0 週)	---	2.4% (1/42)	0
	(2 週)	---	0	0
	(6 週)	---	0	0
	(10 週)	---	0	0
	0 週 (15 週)	0	0	0
	4 週 (19 週)	1.5% (1/66)	0	0
	16 週 (31 週)	0	0	0
	28 週 (43 週)	0	0	0
	40 週 (55 週)	1.8% (1/56)	0	0
	52 週 (67 週)	1.9% (1/53)	0	0
	最終評価時	2.9% (2/68)	0	0

継続患者は先行試験開始時 (Visit 2)，新規患者は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.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.4.3

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象

バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象の発現頻度を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-1 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.4-2 に示した.

国内プラセボ対照試験で発現したバイタルサイン及び心電図に関連する有害事象 (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, 頻脈 (0.9%, 0%), 右脚ブロック (0.4%, 0%), 動悸 (0.4%, 0.4%), 及び上室性期外収縮 (0%, 0.4%) であり, いずれも 2%未満であった.

国内継続長期投与試験で発現したバイタルサイン及び心電図に関連する有害事象は，心室性期外収縮 (2.0%)，高血圧 (1.3%)，不整脈 (0.7%)，動悸 (0.7%)，及び頻脈 (0.7%) であった. 心室性期外収縮は 2.0%の発現率であったが，いずれも軽度で，治験薬との因果関係は否定されている.

表 2.7.4.4-1　バイタルサイン及び心電図に関連する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]
心臓障害	2 (0.9)	3 (1.3)	---
頻脈	0	2 (0.9)	---
右脚ブロック	0	1 (0.4)	---
動悸	1 (0.4)	1 (0.4)	---
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	---

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

表 2.7.4.4-2　バイタルサイン及び心電図に関連する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
心臓障害	6 (4.0)
心室性期外収縮	3 (2.0)
不整脈	1 (0.7)
動悸	1 (0.7)
頻脈	1 (0.7)
血管障害	3 (2.0)
高血圧	2 (1.3)

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.2

2.7.4.4.2 バイタルサイン及び心電図の推移

(1)　バイタルサイン

血圧，脈拍数，及び体重の投与前後値及び変化量を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-3 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.4-4 に示した．

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験では，いずれの項目でも，臨床上注目すべき変動は認められなかった．

表 2.7.4.4-3　血圧，脈拍数及び体重の投与前後値及び変化量 (A3331 試験)

検査項目	単位	プラセボ				60 mg QD			
		評価例数	ベースライン平均値	最終評価時平均値	最終変化量平均値	評価例数	ベースライン平均値	最終評価時平均値	最終変化量平均値
収縮期血圧	mmHg	224	128.3	126.0	-2.3	234	130.2	130.7	0.4
拡張期血圧	mmHg	224	77.2	75.0	-2.3	234	77.7	78.8	1.2
脈拍数	回/分	224	73.2	72.1	-1.1	234	72.2	76.7	4.5
体重	kg	224	63.3	63.3	0.0	234	63.3	62.8	-0.6

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-14

表 2.7.4.4-4　血圧，脈拍数及び体重の投与前後値及び変化量 (A3332 試験)

検査項目	単位	60 mg QD (全体)			
		評価例数	ベースライン平均値	最終評価時平均値	最終変化量平均値
収縮期血圧	mmHg	151	124.5	127.9	3.4
拡張期血圧	mmHg	151	74.7	77.5	2.8
脈拍数	回/分	151	71.9	73.8	1.9
体重	kg	151	62.6	63.1	0.6

継続患者は先行試験開始時 (Visit 2)，新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした．
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-15

(2)　心電図

投与前後の心電図の比較を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-5 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.4-6 に示した．

国内プラセボ対照試験では，ベースラインが正常で最終評価時に異常となった症例が 1 例み

られた．当該症例 (3EG001) は，最終評価時 (15 週目) に完全右脚ブロックが認められ，有害事象として取り上げられている．

国内継続長期投与試験では，ベースラインが正常で最終評価時に異常となった症例が 2 例みられた．当該症例 (3GA005：先行試験はプラセボ群，3CH002：先行試験は 60 mg QD 群) は，最終評価時 (継続試験開始時から 52 週目) に心室性期外収縮又は心室性二段脈が認められ，有害事象として取り上げられている (それぞれの PT 名は，不整脈及び心室性期外収縮).

表 2.7.4.4-5　投与前後の心電図の比較 (A3331 試験)

評価時点	投与群	カテゴリー	ベースライン		
			正常	異常	未観測
最終評価時	プラセボ	正常	205	6	0
		異常	0	7	0
		未観測	6	0	0
	60 mg QD	正常	214	3	0
		異常	1	10	0
		未観測	5	1	0

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.5

表 2.7.4.4-6　投与前後の心電図の比較 (A3332 試験)

評価時点[a]	群 (先行試験での投与群)	カテゴリー	ベースライン[b]		
			正常	異常	未観測
0 週 (15 週)	新規患者	正常	---	---	---
		異常	---	---	---
		未観測	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	正常	32	4	0
		異常	0	4	0
		未観測	0	0	2
	継続患者 (60 mg QD)	正常	38	0	0
		異常	0	2	0
		未観測	0	0	1
28 週 (43 週)	新規患者	正常	57	3	0
		異常	0	1	0
		未観測	5	2	0
	継続患者 (プラセボ)	正常	29	5	0
		異常	1	3	0
		未観測	2	0	2
	継続患者 (60 mg QD)	正常	35	0	0
		異常	1	2	0
		未観測	2	0	1
52 週 (67 週)	新規患者	正常	50	2	0
		異常	0	1	0
		未観測	12	3	0
	継続患者 (プラセボ)	正常	28	4	0
		異常	1	3	0
		未観測	3	1	2
	継続患者 (60 mg QD)	正常	30	0	0
		異常	1	1	0
		未観測	7	1	1

評価時点[a]	群 (先行試験での投与群)	カテゴリー	ベースライン[b]		
			正常	異常	未観測
最終評価時	新規患者	正常	62	2	0
		異常	0	4	0
		未観測	0	0	0
	継続患者 (プラセボ)	正常	31	5	0
		異常	1	3	0
		未観測	0	0	2
	継続患者 (60 mg QD)	正常	37	0	0
		異常	1	2	0
		未観測	0	0	1

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　継続患者は先行試験開始時 (Visit 2), 新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.5

(3)　コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

投与前後のコロンビア自殺評価スケール (Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS) の比較を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-14 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.7-15 に示した.

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験では，自殺関連の有害事象は発現していない．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.

(4)　転倒スコア

投与前後の転倒スコアの比較を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.4-7 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.4-8 に示した.

国内プラセボ対照試験では，転倒ありは，デュロキセチン 60 mg QD 群で 10.3% (24/234 例), プラセボ群で 8.0% (18/224 例) であり，転倒の発現率に大きな差は認められなかった．転倒の主な状況は，歩行中又はつまずきによるものであった．愁訴を伴う転倒は，60 mg QD 群で立ちくらみのようなもの及び頭が重いという愁訴が各 1 件，プラセボ群で脱力が 1 件であった.

国内継続長期投与試験では，15.9% (24/151 例) に認められた．転倒の主な原因は，歩行中や滑り，つまずきによるものであったが，浮動性めまい/頭部ふらふら感の愁訴を伴う転倒が 3 件認められた.

表 2.7.4.4-7　投与前後の転倒スコアの比較 (A3331 試験)

転倒経験	プラセボ N=224	60 mg QD N=234
あり	18 (8.0)	24 (10.3)
なし	206 (92.0)	208 (88.9)
未観測	0	2 (0.9)

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.7

表 2.7.4.4-8　投与前後の転倒スコアの比較 (A3332 試験)

転倒経験	60 mg QD 群 (先行試験での投与群)		
	新規患者 N=68	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
あり	13 (19.1)	5 (11.9)	6 (14.6)
なし	54 (79.4)	37 (88.1)	35 (85.4)
未観測	1 (1.5)	0	0

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.7

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因のうち，肝機能障害患者及び腎機能障害患者については，うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載している．その他の性別及び年齢については，以下に示した．

(1)　性別

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%以上の有害事象の男女別発現頻度を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に，すべての有害事象の男女別発現頻度を表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示した．

デュロキセチン 60 mg QD 群の有害事象発現率は，国内プラセボ対照試験では，男性が 69.8% (81/116 例)，女性が 74.6% (88/118 例) であり，男性と女性との間で大きな差は認められなかった．個々の有害事象で，男性と女性で発現率の差が 10%以上であった事象は，鼻咽頭炎 (男性 6.0%，女性 16.1%) であった．

国内継続長期投与試験では，有害事象発現率が，男性で 85.7% (60/70 例)，女性で 86.4% (70/81 例) であり，男性と女性との間で大きな差は認められなかった．また，個々の有害事象で，男性と女性で発現率の差が 10%以上であった事象は，鼻咽頭炎 (男性 18.6%，女性 29.6%) と便秘 (男性 2.9%，女性 16.0%) であった．

表 2.7.4.5-1　2%以上の有害事象の男女別発現頻度 (A3331 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		60 mg QD	
	男性 N=103	女性 N=121	男性 N=116	女性 N=118
全体	58 (56.3)	77 (63.6)	81 (69.8)	88 (74.6)
耳および迷路障害	0	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (4.2)
回転性めまい	0	0	2 (1.7)	3 (2.5)
胃腸障害	8 (7.8)	17 (14.0)	31 (26.7)	41 (34.7)
便秘	0	5 (4.1)	11 (9.5)	14 (11.9)
悪心	2 (1.9)	4 (3.3)	5 (4.3)	16 (13.6)
下痢	0	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (4.2)
腹部不快感	1 (1.0)	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	5 (4.1)	11 (9.5)	16 (13.6)
口渇	0	0	6 (5.2)	8 (6.8)
倦怠感	0	3 (2.5)	3 (2.6)	5 (4.2)
感染症および寄生虫症	24 (23.3)	37 (30.6)	12 (10.3)	27 (22.9)
鼻咽頭炎	17 (16.5)	22 (18.2)	7 (6.0)	19 (16.1)
気管支炎	0	2 (1.7)	2 (1.7)	5 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	9 (8.7)	7 (5.8)	14 (12.1)	19 (16.1)
挫傷	3 (2.9)	4 (3.3)	7 (6.0)	9 (7.6)
靭帯捻挫	1 (1.0)	0	4 (3.4)	1 (0.8)
臨床検査	4 (3.9)	8 (6.6)	10 (8.6)	9 (7.6)
肝機能検査異常	0	3 (2.5)	3 (2.6)	3 (2.5)
代謝および栄養障害	2 (1.9)	2 (1.7)	5 (4.3)	6 (5.1)
食欲減退	0	1 (0.8)	4 (3.4)	6 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	20 (19.4)	21 (17.4)	10 (8.6)	12 (10.2)
関節痛	3 (2.9)	3 (2.5)	2 (1.7)	5 (4.2)
変形性関節症	4 (3.9)	5 (4.1)	2 (1.7)	1 (0.8)
関節周囲炎	2 (1.9)	4 (3.3)	0	3 (2.5)
腱鞘炎	3 (2.9)	2 (1.7)	0	0
神経系障害	9 (8.7)	13 (10.7)	35 (30.2)	37 (31.4)
傾眠	9 (8.7)	7 (5.8)	20 (17.2)	25 (21.2)
浮動性めまい	0	2 (1.7)	10 (8.6)	5 (4.2)
頭痛	1 (1.0)	2 (1.7)	5 (4.3)	4 (3.4)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)	7 (6.0)	4 (3.4)
排尿困難	0	0	4 (3.4)	1 (0.8)

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-04

表 2.7.4.5-2　2%以上の有害事象の男女別発現頻度 (A3332 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体)	
	男性 N=70	女性 N=81
全体	60 (85.7)	70 (86.4)
心臓障害	1 (1.4)	5 (6.2)
心室性期外収縮	0	3 (3.7)
耳および迷路障害	5 (7.1)	4 (4.9)
耳鳴	3 (4.3)	2 (2.5)
回転性めまい	2 (2.9)	2 (2.5)
胃腸障害	23 (32.9)	39 (48.1)
悪心	4 (5.7)	12 (14.8)
便秘	2 (2.9)	13 (16.0)
齲歯	3 (4.3)	5 (6.2)
腹部不快感	3 (4.3)	4 (4.9)
下痢	1 (1.4)	3 (3.7)
上腹部痛	1 (1.4)	2 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.6)	13 (16.0)
口渇	2 (2.9)	7 (8.6)
倦怠感	2 (2.9)	2 (2.5)
感染症および寄生虫症	23 (32.9)	37 (45.7)
鼻咽頭炎	13 (18.6)	24 (29.6)
インフルエンザ	3 (4.3)	4 (4.9)
気管支炎	2 (2.9)	4 (4.9)
胃腸炎	1 (1.4)	4 (4.9)
咽頭炎	2 (2.9)	3 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	18 (25.7)	31 (38.3)
挫傷	5 (7.1)	12 (14.8)
靭帯捻挫	4 (5.7)	4 (4.9)
上顆炎	2 (2.9)	3 (3.7)
創傷	0	4 (4.9)
骨挫傷	2 (2.9)	2 (2.5)
臨床検査	6 (8.6)	6 (7.4)
肝機能検査異常	1 (1.4)	3 (3.7)
代謝および栄養障害	7 (10.0)	2 (2.5)
食欲減退	2 (2.9)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	19 (27.1)	21 (25.9)
関節痛	4 (5.7)	7 (8.6)
関節周囲炎	5 (7.1)	3 (3.7)
背部痛	2 (2.9)	3 (3.7)
筋骨格痛	2 (2.9)	1 (1.2)
変形性関節症	1 (1.4)	2 (2.5)
四肢痛	2 (2.9)	1 (1.2)
変形性脊椎症	2 (2.9)	1 (1.2)
椎間板障害	1 (1.4)	2 (2.5)
神経系障害	21 (30.0)	33 (40.7)
傾眠	13 (18.6)	16 (19.8)
頭痛	3 (4.3)	7 (8.6)
浮動性めまい	4 (5.7)	4 (4.9)
体位性めまい	2 (2.9)	3 (3.7)
精神障害	2 (2.9)	3 (3.7)
不眠症	2 (2.9)	2 (2.5)
腎および尿路障害	6 (8.6)	0
緊張性膀胱	3 (4.3)	0

例数 (%).　　出典：CTD 用解析 表 2.7.4-06

その他，糖尿病性神経障害に伴う疼痛の製造販売承認申請以降，性別の影響を検討目的とした臨床試験は実施していない．既に実施した第 1 相臨床試験の結果から，デュロキセチンの薬物動態に及ぼす影響は，性別に比べて個体間変動の方が大きく，デュロキセチンの薬物動態に性差の影響がみられない場合があることを踏まえると，慢性腰痛症患者でも，性別により用量を調節する必要はないと考えられる．

(2)　年齢

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%以上の有害事象の年齢別発現頻度を表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4 に，すべての有害事象の年齢別発現頻度を表 2.7.4.7-18 及び表 2.7.4.7-19 に示した．

デュロキセチン 60 mg QD 群の有害事象発現率は，国内プラセボ対照試験では，非高齢者（65 歳未満）が 71.5% (93/130 例)，高齢者（65 歳以上）が 73.1% (76/104 例) であり，高齢者と非高齢者との間で大きな差は認められなかった．個々の有害事象で，65 歳未満と 65 歳以上で発現率の差が 10%以上あった事象は，傾眠（非高齢者 26.2%，高齢者 10.6%）であった．

国内継続長期投与試験では，有害事象発現率が，非高齢者で 83.8% (88/105 例)，高齢者で 91.3% (42/46 例) であり，高齢者と非高齢者との間で大きな差は認められなかった．また，個々の有害事象で，65 歳未満と 65 歳以上で発現率の差が 10%以上あった事象は，傾眠（非高齢者 22.9%，高齢者 10.9%）と便秘（非高齢者 6.7%，高齢者 17.4%）であった．

表 2.7.4.5-3　2%以上の有害事象の年齢別発現頻度 (A3331 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		60 mg QD	
	65 歳未満 N=138	65 歳以上 N=86	65 歳未満 N=130	65 歳以上 N=104
全体	77 (55.8)	58 (67.4)	93 (71.5)	76 (73.1)
耳および迷路障害	0	1 (1.2)	6 (4.6)	3 (2.9)
回転性めまい	0	0	4 (3.1)	1 (1.0)
胃腸障害	14 (10.1)	11 (12.8)	34 (26.2)	38 (36.5)
便秘	1 (0.7)	4 (4.7)	9 (6.9)	16 (15.4)
悪心	4 (2.9)	2 (2.3)	12 (9.2)	9 (8.7)
下痢	1 (0.7)	0	2 (1.5)	7 (6.7)
腹部不快感	2 (1.4)	1 (1.2)	4 (3.1)	4 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4)	5 (5.8)	11 (8.5)	16 (15.4)
口渇	0	0	3 (2.3)	11 (10.6)
倦怠感	1 (0.7)	2 (2.3)	5 (3.8)	3 (2.9)
感染症および寄生虫症	36 (26.1)	25 (29.1)	20 (15.4)	19 (18.3)
鼻咽頭炎	21 (15.2)	18 (20.9)	12 (9.2)	14 (13.5)
気管支炎	1 (0.7)	1 (1.2)	4 (3.1)	3 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	8 (5.8)	8 (9.3)	15 (11.5)	18 (17.3)
挫傷	4 (2.9)	3 (3.5)	6 (4.6)	10 (9.6)
靭帯捻挫	1 (0.7)	0	4 (3.1)	1 (1.0)
臨床検査	4 (2.9)	8 (9.3)	12 (9.2)	7 (6.7)
肝機能検査異常	1 (0.7)	2 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.9)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (2.3)	2 (1.5)	9 (8.7)
食欲減退	0	1 (1.2)	2 (1.5)	8 (7.7)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		60 mg QD	
	65 歳未満 N=138	65 歳以上 N=86	65 歳未満 N=130	65 歳以上 N=104
筋骨格系および結合組織障害	21 (15.2)	20 (23.3)	12 (9.2)	10 (9.6)
関節痛	2 (1.4)	4 (4.7)	4 (3.1)	3 (2.9)
変形性関節症	3 (2.2)	6 (7.0)	2 (1.5)	1 (1.0)
関節周囲炎	4 (2.9)	2 (2.3)	0	3 (2.9)
腱鞘炎	2 (1.4)	3 (3.5)	0	0
神経系障害	17 (12.3)	5 (5.8)	51 (39.2)	21 (20.2)
傾眠	12 (8.7)	4 (4.7)	34 (26.2)	11 (10.6)
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (1.2)	10 (7.7)	5 (4.8)
頭痛	3 (2.2)	0	8 (6.2)	1 (1.0)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	6 (4.6)	5 (4.8)
排尿困難	0	0	1 (0.8)	4 (3.8)

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-05

表 2.7.4.5-4 2%以上の有害事象の年齢別発現頻度 (A3332 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体)	
	65 歳未満 N=105	65 歳以上 N=46
全体	88 (83.8)	42 (91.3)
心臓障害	2 (1.9)	4 (8.7)
心室性期外収縮	0	3 (6.5)
耳および迷路障害	6 (5.7)	3 (6.5)
耳鳴	4 (3.8)	1 (2.2)
回転性めまい	2 (1.9)	2 (4.3)
胃腸障害	40 (38.1)	22 (47.8)
悪心	13 (12.4)	3 (6.5)
便秘	7 (6.7)	8 (17.4)
齲歯	6 (5.7)	2 (4.3)
腹部不快感	5 (4.8)	2 (4.3)
下痢	3 (2.9)	1 (2.2)
上腹部痛	1 (1.0)	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (12.4)	6 (13.0)
口渇	4 (3.8)	5 (10.9)
倦怠感	3 (2.9)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	38 (36.2)	22 (47.8)
鼻咽頭炎	23 (21.9)	14 (30.4)
インフルエンザ	5 (4.8)	2 (4.3)
気管支炎	3 (2.9)	3 (6.5)
胃腸炎	4 (3.8)	1 (2.2)
咽頭炎	3 (2.9)	2 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	33 (31.4)	16 (34.8)
挫傷	11 (10.5)	6 (13.0)
靭帯捻挫	7 (6.7)	1 (2.2)
上顆炎	4 (3.8)	1 (2.2)
創傷	4 (3.8)	0
骨挫傷	2 (1.9)	2 (4.3)
臨床検査	5 (4.8)	7 (15.2)
肝機能検査異常	2 (1.9)	2 (4.3)
代謝および栄養障害	5 (4.8)	4 (8.7)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体)	
	65 歳未満 N=105	65 歳以上 N=46
食欲減退	1 (1.0)	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	27 (25.7)	13 (28.3)
関節痛	8 (7.6)	3 (6.5)
関節周囲炎	4 (3.8)	4 (8.7)
背部痛	2 (1.9)	3 (6.5)
筋骨格痛	2 (1.9)	1 (2.2)
変形性関節症	2 (1.9)	1 (2.2)
四肢痛	2 (1.9)	1 (2.2)
変形性脊椎症	0	3 (6.5)
椎間板障害	3 (2.9)	0
神経系障害	42 (40.0)	12 (26.1)
傾眠	24 (22.9)	5 (10.9)
頭痛	9 (8.6)	1 (2.2)
浮動性めまい	6 (5.7)	2 (4.3)
体位性めまい	3 (2.9)	2 (4.3)
精神障害	1 (1.0)	4 (8.7)
不眠症	1 (1.0)	3 (6.5)
腎および尿路障害	1 (1.0)	5 (10.9)
緊張性膀胱	0	3 (6.5)

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-07

健康成人 (高齢者及び非高齢者) を対象とした臨床試験及び母集団薬物動態解析の結果から，高齢者群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 (うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料参照).

また，一般に高齢者では腎及び肝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 [1.6 CCDS 参照].

したがって，既承認の適応症と同様に，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，及びめまい等による転倒に注意する必要があると考えた.

2.7.4.5.2 外因性要因

糖尿病性神経障害に伴う疼痛を効能・効果とした製造販売承認申請時以降，新たな知見は得られていない.

外因性要因 (喫煙による影響) については，うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.4.5.2.1 に示した.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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 [1.6 CCDS 参照]．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 (A3332 試験) で発現率が 2%以上の有害事象の NSAIDs/アセトアミノフェンの併用別の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に，すべての有害事象の併用別発現頻度を表 2.7.4.7-20 に示した．

国内継続長期投与試験では，有害事象発現率は，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．

表 2.7.4.5-5　2%以上の有害事象の NSAIDs/アセトアミノフェンの併用別発現頻度 (A3332 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体)			
	なし N=39	あり N=112	14 日未満/月 N=73	14 日以上/月 N=39
全体	32 (82.1)	98 (87.5)	64 (87.7)	34 (87.2)
心臓障害	1 (2.6)	5 (4.5)	2 (2.7)	3 (7.7)
心室性期外収縮	0	3 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.1)
耳および迷路障害	2 (5.1)	7 (6.3)	5 (6.8)	2 (5.1)
耳鳴	0	5 (4.5)	4 (5.5)	1 (2.6)
回転性めまい	2 (5.1)	2 (1.8)	1 (1.4)	1 (2.6)
胃腸障害	11 (28.2)	51 (45.5)	35 (47.9)	16 (41.0)
悪心	4 (10.3)	12 (10.7)	9 (12.3)	3 (7.7)
便秘	2 (5.1)	13 (11.6)	9 (12.3)	4 (10.3)
齲歯	0	8 (7.1)	7 (9.6)	1 (2.6)
腹部不快感	1 (2.6)	6 (5.4)	4 (5.5)	2 (5.1)
下痢	0	4 (3.6)	2 (2.7)	2 (5.1)
上腹部痛	1 (2.6)	2 (1.8)	0	2 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (15.4)	13 (11.6)	10 (13.7)	3 (7.7)
口渇	4 (10.3)	5 (4.5)	3 (4.1)	2 (5.1)
倦怠感	1 (2.6)	3 (2.7)	3 (4.1)	0
感染症および寄生虫症	4 (10.3)	56 (50.0)	40 (54.8)	16 (41.0)
鼻咽頭炎	1 (2.6)	36 (32.1)	28 (38.4)	8 (20.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD (全体)			
	なし N=39	あり N=112	14 日未満/月 N=73	14 日以上/月 N=39
インフルエンザ	0	7 (6.3)	6 (8.2)	1 (2.6)
気管支炎	0	6 (5.4)	3 (4.1)	3 (7.7)
胃腸炎	1 (2.6)	4 (3.6)	4 (5.5)	0
咽頭炎	1 (2.6)	4 (3.6)	1 (1.4)	3 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (10.3)	45 (40.2)	21 (28.8)	24 (61.5)
挫傷	1 (2.6)	16 (14.3)	9 (12.3)	7 (17.9)
靭帯捻挫	0	8 (7.1)	3 (4.1)	5 (12.8)
上顆炎	0	5 (4.5)	1 (1.4)	4 (10.3)
創傷	1 (2.6)	3 (2.7)	3 (4.1)	0
骨挫傷	0	4 (3.6)	2 (2.7)	2 (5.1)
臨床検査	3 (7.7)	9 (8.0)	5 (6.8)	4 (10.3)
肝機能検査異常	1 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.7)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	3 (7.7)	6 (5.4)	4 (5.5)	2 (5.1)
食欲減退	1 (2.6)	2 (1.8)	1 (1.4)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.3)	36 (32.1)	24 (32.9)	12 (30.8)
関節痛	0	11 (9.8)	9 (12.3)	2 (5.1)
関節周囲炎	1 (2.6)	7 (6.3)	3 (4.1)	4 (10.3)
背部痛	1 (2.6)	4 (3.6)	3 (4.1)	1 (2.6)
筋骨格痛	1 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.7)	0
変形性関節症	0	3 (2.7)	0	3 (7.7)
四肢痛	1 (2.6)	2 (1.8)	0	2 (5.1)
変形性脊椎症	0	3 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.1)
椎間板障害	0	3 (2.7)	2 (2.7)	1 (2.6)
神経系障害	15 (38.5)	39 (34.8)	26 (35.6)	13 (33.3)
傾眠	12 (30.8)	17 (15.2)	10 (13.7)	7 (17.9)
頭痛	1 (2.6)	9 (8.0)	7 (9.6)	2 (5.1)
浮動性めまい	0	8 (7.1)	5 (6.8)	3 (7.7)
体位性めまい	2 (5.1)	3 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.1)
精神障害	1 (2.6)	4 (3.6)	2 (2.7)	2 (5.1)
不眠症	1 (2.6)	3 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.1)
腎および尿路障害	3 (7.7)	3 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.1)
緊張性膀胱	1 (2.6)	2 (1.8)	0	2 (5.1)

例数 (%).
治験中にNSAIDs又はアセトアミノフェン (血栓予防のためのアスピリン投与は除く) を使用した延べ日数に基づき集計し，1 回でも使用していれば，「あり」に分類した.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.7.1

変形性関節症患者を対象とした試験ではあるが，HMGL 試験では，プロトンポンプ阻害薬とともに連日 NSAIDs を併用した．HMGL 試験で全体の発現率が 2%以上の治療期の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-6 に示した.

有害事象は，プラセボ群で 260 例中 130 例 (50.0%)，デュロキセチン 60/120 mg QD 群で 264 例中 167 例 (63.3%) に発現し，各群の有害事象発現率に有意差が認められた．プラセボ群と比較してデュロキセチン 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，悪心，口内乾燥，便秘，疲労，食欲減退，不眠症，及び多汗症であった．しかし，これらの事象は，デュロキセチン投与時によくみられる事象であり，その発現率も，慢性腰痛症患者を対象とした国内外の臨床試験と大きな違いはなかった.

以上のことから，有害事象の発現に対する NSAIDs の併用の影響は小さいと考えた.

表 2.7.4.5-6　2%以上の治療期の有害事象の発現頻度 (HMGL 試験)

	プラセボ	60/120 mg QD	全体	p 値 [a]
	N=260	N=264	N=524	
全体	130 (50.0)	167 (63.3)	297 (56.7)	0.003
悪心	12 (4.6)	41 (15.5)	53 (10.1)	<0.001
口内乾燥	7 (2.7)	25 (9.5)	32 (6.1)	0.002
便秘	8 (3.1)	23 (8.7)	31 (5.9)	0.009
下痢	10 (3.8)	18 (6.8)	28 (5.3)	0.173
頭痛	10 (3.8)	16 (6.1)	26 (5.0)	0.315
浮動性めまい	7 (2.7)	17 (6.4)	24 (4.6)	0.058
疲労	4 (1.5)	18 (6.8)	22 (4.2)	0.004
傾眠	7 (2.7)	14 (5.3)	21 (4.0)	0.181
食欲減退	1 (0.4)	15 (5.7)	16 (3.1)	<0.001
不眠症	3 (1.2)	13 (4.9)	16 (3.1)	0.019
嘔吐	3 (1.2)	11 (4.2)	14 (2.7)	0.054
鼻咽頭炎	8 (3.1)	4 (1.5)	12 (2.3)	0.258
多汗症	1 (0.4)	10 (3.8)	11 (2.1)	0.011

例数 (%).
a　Fisher's exact test.
MedDRA 14.0.
出典：5.3.5.4-01 Table HMGL.8.7

薬物代謝酵素に関連する薬物相互作用については，うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.4.5.3 に示した.

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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こととし，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，授乳を避けさせることとする.

2.7.4.5.5 過量投与

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 [1.6 CCDS 参照].

したがって，既承認の適応症と同様に，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こととする．

2.7.4.5.6 薬物乱用

慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，デュロキセチンの服用に対して依存を疑わせるような報告はなかった．

薬物乱用については，糖尿病性神経障害に伴う疼痛を効能・効果とした製造販売承認申請時以降，新たな知見は得られていない．したがって，既承認の適応症と同様に，デュロキセチンを投与した患者に対しては誤用又は乱用の徴候がないか注意することとする．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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，及び筋痛等の発現が報告されている [1.6 CCDS 参照].

したがって，既承認の適応症と同様に，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こととする．

2.7.4.5.8 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いる．また，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験でも，国内臨床試験と同様に傾眠，めまい等が比較的多く認められている．

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 [1]，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．

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 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．

2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査

(1)　うつ病・うつ状態患者

うつ病・うつ状態の患者を対象に，デュロキセチンの長期使用時 (26 週間) の安全性及び有効性を検討するため，特定使用成績調査を実施した．2013 年 6 月に調査が終了し，3179 例を安全性評価対象症例とした．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．

(2)　糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者

糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象に，デュロキセチンの長期使用時 (52 週間) の安全性及び有効性を検討するため，特定使用成績調査を実施した．現在，調査を実施中であり，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．

2.7.4.6.1.2 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．3 件以上発現した主な副作用・感染症症例を表 2.7.4.6-1 に示した．

表 2.7.4.6-1　医薬品医療機器総合機構へ報告した主な副作用・感染症症例 (3 件以上)

対象疾患	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
うつ病・うつ状態	内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	28
	代謝及び栄養障害	低ナトリウム血症	8
		食欲減退	5
		高カリウム血症	3
		低カリウム血症	3
	精神障害	自殺既遂	17
		自殺念慮	15
		自殺企図	14
		躁病	9
		アクティベーション症候群	8
		譫妄	4
		不安	3
		幻覚	3
		易刺激性	3
	神経系障害	痙攣	10
		セロトニン症候群	8
		意識消失	7
		意識変容状態	5
		てんかん	5
		大発作痙攣	4
		浮動性めまい	4
		悪性症候群	4
		失神	3
	呼吸器，胸郭及び縦隔障害	間質性肺疾患	3
	胃腸障害	悪心	3

対象疾患	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
	肝胆道系障害	肝機能異常	12
		肝障害	7
	筋骨格系及び結合組織障害	横紋筋融解症	3
	腎及び尿路障害	尿閉	13
	臨床検査	白血球数減少	7
		血中 CK 増加	5
	傷害，中毒及び処置合併症	転倒	3
糖尿病性神経障害に伴う疼痛	内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	16
	精神障害	自殺念慮	4
	神経系障害	傾眠	3
	胃腸障害	嘔吐	4
		悪心	3
	一般・全身障害及び投与部位の状態	薬物相互作用	3
	臨床検査	国際標準比増加	3

うつ病・うつ状態患者の調査期間：2009 年 8 月 3 日～2014 年 8 月 2 日.
糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者の調査期間：2011 年 8 月 3 日～2014 年 8 月 2 日.
MedDRA version.：17.0.

2.7.4.6.2 海外市販後データ

海外市販後データは，定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report：PSUR)，及び定期的ベネフィット・リスク評価報告 (Periodic Benefit Risk Evaluation Report：PBRER)[ICH E2C (R2) 様式の PSUR] の要約を以下に示した.

なお, PSUR 及び PBRER は, 2004 年 8 月 3 日から 2012 年 8 月 2 日までの情報をもとに PSUR 1～12 が，2014 年 8 月 3 日までの情報をもとに PBRER が作成された．本項では，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，新たに作成された PSUR 11，PSUR 12，PBRER 13，及び PBRER 14 について示した [添付資料 5.3.6 参照].

2.7.4.6.2.1 推定服用患者数

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).

デュロキセチンは「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.

2.7.4.6.2.2 PSUR・PBRER

PSUR 11 では，2010 年 8 月 3 日から 2011 年 8 月 2 日までの間に，デュロキセチンとの因果関係を否定できなかった重篤，及び非重篤な有害事象 (副作用) は，6956 例に 13823 件が報告された．このうち，重篤な副作用は 1531 例 2603 件であり，器官別大分類 (SOC) 別では精神障害 (307 例) が最も多く，続いて神経系障害 (267 例) が認められた．非重篤な副作用は 5425 例 11220 件であり，SOC 別では胃腸障害 (783 例) が最も多く，続いて精神障害 (761 例) が認められた．

PSUR 12 では，2011 年 8 月 3 日から 2012 年 8 月 2 日までの間に，重篤及び非重篤な副作用は，6179 例 12633 件が報告された．このうち，重篤な副作用は 1385 例 2309 件であり，SOC 別では精神障害 (273 例) が最も多く，続いて神経系障害 (260 例) が認められた．非重篤な副作用は 4794 例 10324 件であり，SOC 別では精神障害 (725 例) が最も多く，続いて胃腸障害 (681 例) が認められた．

PSUR 11，及び PSUR 12 では，新たな安全性上の問題は認められず，デュロキセチンの安全性プロファイルに変更はなかった．

また，PBRER 13 では，2012 年 8 月 3 日から 2013 年 8 月 3 日までの間に，PBRER 14 では 2011 年 8 月 3 日から 2014 年 8 月 3 日までの間に得られた安全性情報に基づき，デュロキセチンのベネフィット・リスクプロファイルが検討された．その結果，新たな安全性上の問題は認められず，ベネフィットはリスクを上回ると判断され，デュロキセチンは医療上有用であると考えられた．