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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 国内第 3 相プラセボ対照試験 (A3331 試験：14 週間) 6
2.7.6.1.1 試験方法 6
2.7.6.1.2 試験成績 12
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 12
2.7.6.1.2.2 有効性 14
2.7.6.1.2.3 安全性 19
2.7.6.1.2.4 まとめ 36
2.7.6.2 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMEO 試験：13 週間) 37
2.7.6.2.1 試験方法 37
2.7.6.2.2 試験成績 39
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 39
2.7.6.2.2.2 有効性 40
2.7.6.2.2.3 安全性 45
2.7.6.2.2.4 まとめ 48
2.7.6.3 海外第 3 相プラセボ対照 (HMEN 試験：治療期 13 週間) 49
2.7.6.3.1 試験方法 49
2.7.6.3.2 試験成績 50
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性 50
2.7.6.3.2.2 有効性 (治療期) 52
2.7.6.3.2.3 安全性 (治療期) 54
2.7.6.3.2.4 まとめ 55
2.7.6.4 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMGC 試験：12 週間) 57
2.7.6.4.1 試験方法 57
2.7.6.4.2 試験成績 58
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性 58
2.7.6.4.2.2 有効性 60
2.7.6.4.2.3 安全性 62
2.7.6.4.2.4 まとめ 64
2.7.6.5 国内第 3 相継続長期投与試験 (A3332 試験：50 週間) 65
2.7.6.5.1 試験方法 65
2.7.6.5.2 試験成績 69
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性 69
2.7.6.5.2.2 有効性 71
2.7.6.5.2.3 安全性 75
2.7.6.5.2.4 まとめ 92

2.7.6.6 海外第 3 相継続投与試験 (HMEN-Ex 試験：継続期 41 週間) 94
2.7.6.6.1 試験方法の概要 94
2.7.6.6.2 試験成績 95
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性 95
2.7.6.6.2.2 有効性 (継続期) 97
2.7.6.6.2.3 安全性 (継続期) 98
2.7.6.6.2.4 まとめ 100
2.7.6.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMGL 試験：10 週間) 102
2.7.6.7.1 試験方法 102
2.7.6.7.2 試験成績 103
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性 103
2.7.6.7.2.2 有効性 105
2.7.6.7.2.3 安全性 106
2.7.6.7.2.4 まとめ 108

略号一覧表

略号	略号内容	
AIS	Athens Insomnia Scale	-
BDI-II	Beck Depression Inventory-II	Beck 抑うつ調査-II
BMI	Body Mass Index	-
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	-
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査一覧
b-POMS	Profile of Mood States – Brief Form	-
BS-POP	Brief Scale for Psychiatric Problems in orthopedic Patient	腰痛における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票
CGI 重症度	Clinical Global Impression of Severity	医師による重症度に関する包括印象度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
EQ-5D	EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension	-
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HADS-A	Hospital Anxiety Depression Scale anxiety subscale	-
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale depression subscale	-
HCS	Health care services	-
ITT	Intent-to-treat	-
LOCF	Last Observation Carried Forward	-
MAO	Monoamine Oxidases	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measure	-
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OARSI	Osteoarthritis Research Society International	-
PGAI	Patient Global Assessment of Illness	-
PGI 改善度	Patient Global Impressions of Improvement	患者による改善に関する包括印象度
PGI 重症度	Patient Global Impressions of Severity	患者による重症度に関する包括印象度
PPI	Peotone pump inhibitor	プロトンポンプインヒビター
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した集団
PT	Preferred Term	基本語
QD	Quaque Die	1 日 1 回
QOL	Quality Of Life	生活の質
RDQ-24	Roland-Morris Disability Questionnaire	腰痛特異的 QOL 尺度
REU	Resource Utilization	-
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey	-
SOC	System Organ Class	器官別大分類
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis	-
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Instrument	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
有効性及び安全性試験						
申請適応症に対するプラセボ対照試験	A3331	2.7.6.1	優越性試験	国内	評価	5.3.5.1-01
	HMEO	2.7.6.2	海外第 3 相プラセボ対照試験	海外	参考	5.3.5.1-02
	HMEN	2.7.6.3	海外第 3 相プラセボ対照試験	海外	参考	5.3.5.1-03
	HMGC	2.7.6.4	海外第 3 相プラセボ対照試験	海外	参考	5.3.5.1-04
申請適応症に対する非対照試験	A3332	2.7.6.5	継続長期投与試験	国内	評価	5.3.5.2-01, 5.3.5.2-03
	HMEN-Ex	2.7.6.6	海外第 3 相継続投与試験	海外	参考	5.3.5.2-02
申請適応症以外のプラセボ対照試験	HMGL	2.7.6.7	HMGL 試験	海外	参考	5.3.5.4-01

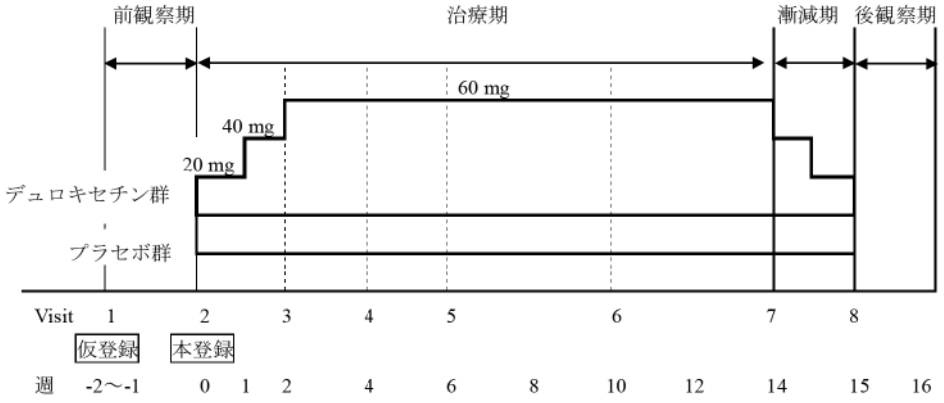
2.7.6.1 国内第 3 相プラセボ対照試験 (A3331 試験：14 週間)

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 に示した．

表 2.7.6.1-1　試験の概要 (A3331 試験)

項目	内容
治験実施計画書番号	13[redacted]A3331
目的	1. 主要目的 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を評価指標として，デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証し，慢性腰痛症に伴う疼痛の改善を評価する． 2. 副次目的 1)　以下の評価指標に基づき，デュロキセチン群のプラセボ群に対する有効性を評価する． • BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の変化量 • 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量, 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量 • BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30% (又は 50%) 改善率，持続改善率，30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間 • 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 30% (又は 50%) 改善率, 持続改善率, 30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間 • PGI 改善度の変化量 • CGI 重症度の変化量 • RDQ-24 の変化量 • SF-36 の変化量 • EQ-5D の変化量 • WPAI の変化量 • BDI-II の変化量 2)　以下の評価項目に基づき，デュロキセチン群のプラセボ群に対する安全性を評価する． • 中止率 • 重篤有害事象 • 有害事象・副作用 • 臨床検査値 • 体重，バイタルサイン，心電図 • C-SSRS • Fall Questionnaire (転倒スコア)
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験． 本治験は，前観察期 1～2 週間，治療期 14 週間，漸減期 1 週間，後観察期 1 週間の 4 期 (計 17～18 週間) で構成された．同意取得後，適格性が確認された患者は仮登録され (Visit 1)，1～2 週間の前観察期終了後，再度適格性を確認して本登録 (割付) された (Visit 2)．本登録された患者は，デュロキセチン群又はプラセボ群に 1：1 の比率で割付けられ，治験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与された．14 週間の治療期終了後，又は治療期 2 週目以降の中止例では，1 週間の漸減期投与を行った．漸減期終了後，継続長期投与試験に移行する被験者を除き，1 週間の後観察を行った．なお，継続長期投与試験に移行する被験者は，漸減期終了後に継続長期投与試験へ移行した．

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>


</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び
主要な組み入れ基準</td><td>
1. 対象疾患
慢性腰痛症患者

2. 選択基準
Visit 1 (仮登録) 及び Visit 2 (本登録) で，下記すべての選択基準を満たす患者を対象とした．
<table>
<tr><th></th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1) 慢性腰痛症の下記診断基準を満たす患者
• 第 6 胸椎以下に痛みを有し，慢性腰痛症と診断されている患者
• 腰痛が 6 ヵ月以上持続している患者
• 下記のいずれにも該当しない患者
a) 神経根障害又は神経根症状を有する患者*
b) その他，腰背部に特異的な疾患 (腫瘍や脊椎炎等) を有する患者
*：神経性跛行を伴う脊柱管狭窄症，神経根症状を伴うヘルニア，下肢のデルマトーム (皮膚分節) に拡散痛を有する患者等</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2) BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>3) 下記の条件を満たす患者
治験開始前 3 ヵ月間の平均で，NSAIDs を 1 ヵ月あたり 14 日以上使用し，かつ治験開始前 1 ヵ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者 [NSAIDs の用量，投与経路 (内服/外用) は問わない]</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>4) 20 歳以上 80 歳未満の男女外来患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>5) 本人から文書同意取得が可能な患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>6) Visit 1 の妊娠検査で陰性が確認されている患者 (妊娠可能な女性の場合に限る)</td><td></td><td>○</td></tr>
</table>
3. 除外基準
Visit 1 及び Visit 2 で，下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した．
<table>
<tr><th></th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1) 患者日誌の適切な入力が困難と考えられる患者</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>2) 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患，肝疾患，呼吸器疾患，血液疾患，内分泌疾患，末梢血管障害，精神神経疾患，腎疾患)，又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2 がある患者
*1 治験参加を妨げる，又は治験期間中に入院を要する可能性があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合
*2 重篤な医学的問題が示唆され，積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合</td><td>○</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容		
	3) 下記のいずれかの基準に該当する患者 • Visit 1 の ALT 又は AST が 100 U/L 以上の患者，又は総ビリルビンが 1.6 mg/dL 以上の患者 • Visit 1 の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者．あるいは腎移植を受けている，又は腎透析を受けている患者		○
	4) 過去に腰の手術をしたことのある患者	○	
	5) 主たる疼痛が腰痛症以外に起因すると判断された患者	○	
	6) 血清反応陰性脊椎関節症又は関節リウマチを有する患者	○	
	7) 精神疾患，双極性障害，統合失調感情障害，その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した精神症状がある患者，又はそれらの既往がある患者	○	
	8) M.I.N.I.により，大うつ病性障害と診断された患者	○	
	9) コントロール不能の下記疾患を有する患者 甲状腺機能障害患者，閉塞隅角緑内障，てんかん等の痙攣性疾患，高血圧症	○	
	10) Visit 1 前 1 ヵ月以内に，腰痛緩和のため硬膜外ステロイド注射，椎間関節ブロック，神経ブロック，圧痛点注射，その他の侵襲的治療法を受けた患者	○	
	11) Visit 1 の時点で併用禁止薬又は併用禁止療法を中止できない患者	○	
	12) 治験中に鎮痛薬を含む併用禁止薬を使用又は併用禁止療法を実施しなければならない患者		○
	13) Visit 2 前 14 日以内に MAO 阻害薬が投与された患者, 治験中又は治験薬の服薬終了/中止後 5 日以内に MAO 阻害薬の投与の必要性がある患者		○
	14) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 過去 1 ヵ月以内に自殺念慮又は自殺行動があった患者 • C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問が「はい」に該当した患者	○	○
	15) 過去に複数回の薬剤アレルギー反応を有した患者	○	
	16) 歩行不能又は松葉杖や歩行器を必要とする患者	○	
	17) 過去 1 年以内に薬物乱用又は依存症 (アルコールは含み，ニコチンとカフェインは除く) がある患者	○	
	18) 尿中薬物検査で乱用物質 (大麻，覚せい剤，コカイン系麻薬) 又は併用禁止薬 (バルビツール, ベンゾジアゼピン)* が検出された患者 * 併用禁止薬に関しては Visit 1 で陽性であった場合は，Visit 2 で再検査を実施する．Visit 1 及び Visit 2 の両方で「陽性」の患者のみ除外とする．	○	
	19) Visit 1 の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者	○	
	20) 過去にデュロキセチンが投与された患者又はデュロキセチンの臨床試験に参加したことのある患者	○	
	21) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する女性患者，授乳中の女性患者，又はパートナーの妊娠を希望する男性患者	○	○
	22) Visit 1 から治験薬の服薬終了 1 ヵ月後まで，適切な避妊方法を用いることができない，又はその意思のない患者	○	○
	23) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者	○	○
目標症例数	450 例		
症例数の設定根拠	本治験の目標症例数は，慢性腰痛症患者を対象とした海外第 3 相臨床試験の 3 試験 (HMEN 試験，HMEO 試験，及び HMGC 試験) のうち，治験期間中の NSAIDs の使用条件が本治験と類似している HMGC 試験の成績に基づいて設定した． HMGC 試験において，MMRM 解析により推定された BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量のデュロキセチン 60 mg 群とプラセボ群との群間差は−0.68 であり，各群で共通の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量の標準偏差は 1.94 と推定された．一方，LOCF を用いた共分散分析 (LOCF 解析) での群間差は−0.60 であり，MMRM 解析での群間差より小さい値であった．本治験は，NSAIDs 効果不十分例のみを対象としている点で HMGC 試験と異なるが，		

項目	内容
	現時点でNSAIDs効果不十分例での本剤の有効性に関する明確な情報は得られていない．このため，本治験での群間差は保守的に設定することが望ましいと考え，LOCF解析の結果を参考にして，本治験におけるBPI疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量の群間差を−0.60と想定した．本治験での効果サイズを0.309 (=0.60/1.94) と想定するとき，有意水準を両側0.05とし，2標本t検定で少なくとも90%以上の検出力を確保するためには，1群あたり222例が必要である． したがって，本治験の目標症例数は，解析対象例として1群225例，合計450例と設定した．
使用薬剤	LY248686を20 mg含むカプセル LY248686カプセルと識別不能なプラセボカプセル
投与方法	治療期：デュロキセチン群には，20 mgを1日1回1週間，40 mgを1日1回1週間投与し，その後60 mgを1日1回12週間投与した．プラセボ群には，プラセボを1日1回14週間投与した． 漸減期：デュロキセチン群には，40 mgを1日1回3日間投与後，20 mgを1日1回4日間投与した．プラセボ群には，プラセボを1日1回1週間投与した．
投与期間	15週間 (漸減期1週間を含む)
主な併用治療	鎮痛作用を有する薬剤については，原疾患に対するレスキュー投与又は有害事象の処置が目的の場合に限り，連続投与日数3日以内，累積投与日数20日以内で使用可能とした． 筋弛緩薬，抗うつ薬，鎮静剤，抗てんかん薬等の薬剤は禁止した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した． 1) 有効性の主要評価項目 • BPI疼痛重症度 (平均の痛み) ベースラインから投与後14週 (Visit 7) までの変化量の他，30% (又は50%) 改善率，持続改善率，30% (又は50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間についても，評価指標とした． 2) 有効性の副次評価項目 • BPI疼痛重症度及び機能障害の程度 • 24時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) • 24時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) • PGI改善度 • CGI重症度 • RDQ-24 • SF-36 • EQ-5D • WPAI • BDI-II 2. 安全性の評価 治験薬投与開始後から後観察期終了時までに発現した有害事象を調査した (ただし，継続長期投与試験に移行する場合は，継続長期投与試験の投与開始前までに発現した有害事象を調査した)．有害事象は治験薬との因果関係を評価し，治験薬との因果関係がなしと判断された有害事象以外を，副作用として取り扱った． 臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数)，体重，及び心電図を測定した．また，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及びFall Questionnaire (転倒スコア) を用いてこれらのリスクについても調査した．
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団はFASとした． 1) 主要評価項目の解析 BPI疼痛重症度 (平均の痛み) の主要解析では，ベースラインから投与後14週 (Visit 7) までの変化量について，プラセボ群に対するデュロキセチン群の優越性を検証した． 主要解析にはMMRM解析を用いた．治験薬投与後の規定観測時点で得られた利用可能なすべてのデータを用い，ベースラインからのBPI疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量を応答変数，投与群，観測時点，投与群と観測時点の交互作用を固定効果，ベースラインのBPI疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とし，共分散構造を無構造 (unstructured) とした線形モデルをあてはめた．この線形モデルをあてはめる際には，Kenward and Rogerの近

項目	内容
	似を用いて自由度を調整した．このモデルのもとで，投与後 14 週の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量について，デュロキセチン群とプラセボ群との間で比較を行った． 副次解析として，ベースラインから投与後 14 週までの変化量を応答変数，投与群を固定効果，ベースラインを共変量とする共分散分析を行い，デュロキセチン群とプラセボ群を比較した．このとき，投与後 14 週の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が得られていない場合は，LOCF 法により欠測を補完した．また，本剤の有効性を探索的に検討するために，BOCF 法及び modified BOCF 法を用いた共分散分析をそれぞれ実施した． その他，改善率 [30% (又は 50%) 改善率，持続改善率] に対する解析，イベント発生までの時間 [30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間] 変数の解析を実施した．さらに，パス解析により，直接鎮痛効果と間接鎮痛効果の相対関係を評価した． 2) 副次評価項目の解析 副次評価項目の BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)，PGI 改善度，CGI 重症度については，MMRM 解析を用いて，ベースラインからの投与後 14 週までの変化量をデュロキセチン群とプラセボ群との間で比較した．ベースラインからの変化量を応答変数，投与群，観測時点，投与群と観測時点の交互作用を固定効果，ベースラインを共変量とし，誤差分散の共分散構造を無構造 (unstructured) とした線形モデルをあてはめた．なお，PGI 改善度については，各観測時点の観測値を応答変数とし，ベースラインを共変量から除いたモデルをあてはめた． RDQ-24，SF-36，EQ-5D，WPAI，BDI-II については，共分散分析を用いて，ベースラインから投与後 14 週までの変化量をデュロキセチン群とプラセボ群との間で比較した．ベースラインからの変化量を応答変数，投与群を固定効果，ベースラインを共変量とした． 2. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA 16.1 の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．
実施地域及び施設数	日本，58 医療機関
治験期間	2013 年 5 月～2014 年 7 月

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施時期 (A3331 試験)

	前観察期		治療期						漸減期	後観察期
Visit	1	2	3	4	5	6	7	中止	8/中止 [a]	-
週	−2~−1	0	2	4	6	10	14	-	15	16
規定来院日	−14~−7	0	14	28	42	70	98	-	-	-
許容幅	-	-	±5	±7	±7	±7	−3~+1	+3[b]	+3[c]	-
同意取得	●									
被験者背景の確認	●	●								
M.I.N.I.	●									
Michigan Body Map Questionnaire	●									
BS-POP (医師用，患者用)	●									
選択・除外基準の確認	●	●								
診察	●	●	●	●	●	●	●		●	●[d]
登録	● 仮登録	● 本登録								
治験薬割付		●								
治験薬処方		●	●	●	●	●	●			
BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度	●	●	●	●	●	●	●			
疼痛重症度 (患者日記)	← ● →									
PGI 改善度			●	●	●	●	●			
PGI 重症度		●								
CGI 重症度		●	●	●	●	●	●			
RDQ-24		●					●			
SF-36		●					●			
EQ-5D		●					●			
WPAI		●					●			
BDI-II	●	●					●			
転倒スコア			●	●	●	●	●		●	
C-SSRS	●	●	●	●	●	●	●		●	
体重	●	●	●	●	●	●	●		●	
血圧，脈拍数	●	●	●	●	●	●	●		●	
心電図	●								●[e]	
臨床検査	●		●		●	●			●[e]	
尿中薬物検査	●									
妊娠検査	●	治験期間中に妊娠が疑われた場合に実施								
有害事象 [f]			← ● →							

a　漸減期中の中止．
b　治療期の最終服薬日を起点とした．
c　Visit 7 (又は治療期中止時) 来院日から 7 日後を起点とした．ただし，漸減期中の中止の場合，漸減期の最終服薬日を起点とした．
d　治験薬の最終投与 7 日後までに発現した有害事象を調査した．被験者が来院しない場合でも，電話等の適切な方法により確認した．
e　漸減期を実施しない場合，Visit 7 又は治療期中止時に実施した．
f　治験薬投与開始後から治験薬の最終投与 7 日後までに発現した有害事象を調査した．

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1-4 に示した．

割付け例は458例 (60 mg QD群232例, プラセボ群226例) であり, 治療期完了例は409例 (60 mg QD群209例，プラセボ群200例) であった．治療期の主な中止理由は，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であった. 漸減期移行例は428例 (60 mg QD群218例，プラセボ群210例) であり，漸減期中の中止は60 mg QD群の1例のみであった．

有効性の主要な解析対象集団であるFASは，割付例から投与後未観測例2例を除いた456例 (デュロキセチン群230例，プラセボ群226例) であった．安全性解析対象集団は，割付け例全例であったが，プラセボ群に割付けられた2例で誤処方があり，治療期の一部期間でデュロキセチンが投与されたため，これら2例はデュロキセチン群として扱った．したがって，安全性解析対象集団は，デュロキセチン60 mg群で234例，プラセボ群で224例であった．

表 2.7.6.1-3　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 2.7.6.1-4　解析対象集団の内訳 (A3331 試験)

		プラセボ	60 mg QD	p 値 [a]
割付け例の内訳 (割付け群)		226	232	
有効性解析対象集団 (FAS)		226 (100.0)	230 (99.1)	0.4990
FAS からの除外例		0	2 (0.9)	
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	
	未投与例	0	0	
	投与後未観測例	0	2 (0.9)	

		プラセボ	60 mg QD	p 値 [a]
PPS		211 (93.4)	210 (90.5)	0.3052
PPS からの除外例		15 (6.6)	22 (9.5)	
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	
	未投与例	0	0	
	投与後未観測例	0	2 (0.9)	
	不適格例	0	2 (0.9)	
	処置違反例	10 (4.4)	12 (5.2)	
	処置不遵守例	5 (2.2)	6 (2.6)	
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 (%).
a Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3

(2) 被験者特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.1-5 に示した.

年齢 (平均±標準偏差) が, 60 mg QD 群で 60.0±13.2 歳, プラセボ群で 57.8±13.7 歳と 60 mg QD 群でわずかに高かった (p=0.0745).

表 2.7.6.1-5 被験者の人口統計学的特性 (A3331 試験)

		プラセボ N=226	60 mg QD N=230	p 値 [a]
性別 [例数(%)]	男	104 (46.0)	115 (50.0)	Pe=0.4007
	女	122 (54.0)	115 (50.0)	
年齢 (歳)	例数	226	230	Pt=0.0745
	平均	57.8	60.0	
	標準偏差	13.7	13.2	
	最小値	23	20	
	中央値	60.5	63.0	
	最大値	78	78	
身長 (cm)	例数	226	230	Pt=0.1558
	平均	159.81	161.05	
	標準偏差	9.23	9.43	
	最小値	135.0	139.8	
	中央値	158.50	161.75	
	最大値	183.7	184.6	
体重 (kg)	例数	226	230	Pt=0.7377
	平均	63.15	63.56	
	標準偏差	13.42	12.75	
	最小値	37.0	38.0	
	中央値	61.40	62.55	
	最大値	119.5	108.0	

		プラセボ N=226	60 mg QD N=230	p 値 [a]
腰痛症の罹病期間 (年)	例数	226	230	Pt=0.6442
	平均	10.3	9.8	
	標準偏差	10.6	10.1	
	最小値	0.4	0.6	
	中央値	6.8	6.6	
	最大値	64.2	50.2	
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	226	230	Pt=0.6165
	平均	5.1	5.1	
	標準偏差	1.0	1.1	
	最小値	4	4	
	中央値	5.0	5.0	
	最大値	9	9	
	6 未満	156 (69.0)	155 (67.4)	
	6 以上	70 (31.0)	75 (32.6)	
24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のベースライン	例数	226	230	Pt=0.5634
	平均	4.88	4.94	
	標準偏差	1.07	1.15	
	最小値	2.3	2.4	
	中央値	4.8	4.9	
	最大値	8.6	9.6	

a　Pe, Fisher's exact test,　Pt, Welch の t 検定.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.2

2.7.6.1.2.2 有効性

(1)　主要評価項目

FAS を対象とした，主要評価項目の主要解析である MMRM による 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，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0026)(表 2.7.6.1-6 参照)．また，LOCF 法，BOCF 法，及び mBOCF 法を用いた共分散分析でも, 60 mg QD 群の最終変化量は, プラセボ群と比較して有意に改善した (それぞれ p=0.0024, 0.0034，0.0034)(表 2.7.6.1-7 参照).

PPS を対象とした, MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量でも, 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0041)(5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.2 参照).

表 2.7.6.1-6　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (A3331 試験)

評価時点	投与群	観測値		変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
ベースライン	プラセボ	226	5.09 (1.04)			
	60 mg QD	230	5.14 (1.11)			
2 週	プラセボ	221	4.31 (1.44)	-0.80 (0.08)		
	60 mg QD	225	4.02 (1.51)	-1.13 (0.08)	-0.33 [-0.56, -0.10]	0.0053
4 週	プラセボ	217	3.89 (1.50)	-1.24 (0.09)		
	60 mg QD	219	3.49 (1.59)	-1.64 (0.09)	-0.40 [-0.66, -0.15]	0.0022
6 週	プラセボ	210	3.59 (1.64)	-1.54 (0.10)		
	60 mg QD	215	3.24 (1.60)	-1.91 (0.10)	-0.37 [-0.65, -0.09]	0.0096
10 週	プラセボ	204	3.27 (1.63)	-1.85 (0.10)		
	60 mg QD	212	3.01 (1.63)	-2.15 (0.10)	-0.29 [-0.58, 0.00]	0.0475
14 週	プラセボ	200	3.16 (1.78)	-1.96 (0.11)		
	60 mg QD	209	2.73 (1.69)	-2.43 (0.11)	-0.46 [-0.77, -0.16]	0.0026

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table14.2.1.1.1

表 2.7.6.1-7　共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (A3331 試験)

欠測補完	投与群	ベースライン		最終評価時 [a]		最終変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
LOCF	プラセボ	226	5.09 (1.04)	226	3.27 (1.76)	-1.83 (0.11)		
	60 mg QD	230	5.14 (1.11)	230	2.84 (1.72)	-2.29 (0.11)	-0.46 [-0.76, -0.16]	0.0024
BOCF	プラセボ	226	5.09 (1.04)	226	3.36 (1.79)	-1.74 (0.11)		
	60 mg QD	230	5.14 (1.11)	230	2.94 (1.76)	-2.19 (0.11)	-0.45 [-0.76, -0.15]	0.0034
mBOCF	プラセボ	226	5.09 (1.04)	226	3.32 (1.78)	-1.78 (0.11)		
	60 mg QD	230	5.14 (1.11)	230	2.90 (1.75)	-2.23 (0.11)	-0.45 [-0.75, -0.15]	0.0034

共分散分析.
固定効果：投与群.
共変量：ベースライン値.
a　A3331 試験：14 週時.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.3，Table 14.2.1.1.4，Table 14.2.1.1.5

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率，50%改善率，及び持続改善率のいずれの改善率も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ p=0.0003，0.0003，0.0012)(表 2.7.6.1-8 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，持続改善に到達するまでの時間は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4.43 週，プラセボ群で 10.00 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かった (p=0.0001～0.0011)(5.3.5.1-01 Table14.2.3 参照).

表 2.7.6.1-8　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (A3331 試験)

	投与群	評価対象例数	改善例数 (%)	プラセボとの比較	
				p 値	相対リスク比 [95%信頼区間]
30%改善	プラセボ	226	118 (52.2)		
	60 mg QD	230	158 (68.7)	0.0003	1.31 [1.13, 1.53]
50%改善	プラセボ	226	89 (39.4)		
	60 mg QD	230	130 (56.5)	0.0003	1.43 [1.18, 1.75]
持続改善	プラセボ	226	104 (46.0)		
	60 mg QD	230	141 (61.3)	0.0012	1.33 [1.12, 1.58]

Mantel-Haenszel 検定.
層別因子：BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満，6 以上).
30%改善：最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が，ベースラインから 30%以上減少.
50%改善：最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が，ベースラインから 50%以上減少.
持続改善：最終評価時以前，及び最終評価時の 2 時点でともにベースラインから 30%以上減少し，かつ，この間も 20%以上の減少が持続.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.2

(2)　副次評価項目

副次評価項目の 14 週時変化量又は最終変化量を表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示した.

MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) 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−2.15±0.10，プラセボ群で−1.73±0.11 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=0.0049). また，30%改善率及び持続改善率で，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 (それぞれ p=0.0054，0.0025)(5.3.5.1-01 Table14.2.6.4.1 参照).

MMRM による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) 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−2.25±0.12，プラセボ群で−1.91±0.12 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=0.0442).

14 週時の PGI 改善度 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 2.46±0.07，プラセボ群で 2.76±0.07 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=0.0026). また，CGI 重症度の 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−1.46±0.06，プラセボ群で−1.17±0.06 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=0.0019).

BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) 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−2.63±0.13，−1.69±0.10，−2.42±0.12，プラセボ群で−2.33±0.13，−1.19±0.11，−2.03±0.12 であり，最小の痛み及び現在の痛みで，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 (それぞれ p=0.0009，0.0230). 一方，BPI 機能障害の程度 8 項目の 14 週時変化量で，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のは，1 項目 (気分・情緒) のみであった.

表 2.7.6.1-9　MMRM による副次評価項目の 14 週時変化量 (A3331 試験)

	投与群	ベースライン		投与 14 週時		変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
24 時間平均疼痛重症度スコア	プラセボ	226	4.88 (1.07)	202	3.12 (1.71)	-1.73 (0.11)		
	60 mg QD	230	4.94 (1.15)	210	2.75 (1.64)	-2.15 (0.10)	-0.42 [-0.71, -0.13]	0.0049
24 時間最悪疼痛重症度スコア	プラセボ	226	6.30 (1.20)	202	4.31 (1.94)	-1.91 (0.12)		
	60 mg QD	230	6.32 (1.22)	210	4.03 (1.95)	-2.25 (0.12)	-0.35 [-0.69, -0.01]	0.0442
PGI 改善度	プラセボ	-	-	200	2.75 (0.98)	2.76 (0.07)		
	60 mg QD	-	-	209	2.44 (1.00)	2.46 (0.07)	-0.29 [-0.48, -0.10]	0.0026
CGI 重症度	プラセボ	226	4.22 (0.71)	200	3.07 (0.93)	-1.17 (0.06)		
	60 mg QD	230	4.23 (0.66)	209	2.78 (0.96)	-1.46 (0.06)	-0.28 [-0.46, -0.10]	0.0019
BPI 疼痛重症度								
最大の痛み	プラセボ	226	6.60 (1.26)	200	4.25 (2.02)	-2.33 (0.13)		
	60 mg QD	230	6.63 (1.30)	209	4.01 (2.11)	-2.63 (0.13)	-0.30 [-0.66, 0.06]	0.1010
最小の痛み	プラセボ	226	3.41 (1.58)	200	2.30 (1.78)	-1.19 (0.11)		
	60 mg QD	230	3.53 (1.63)	209	1.81 (1.63)	-1.69 (0.10)	-0.50 [-0.79, -0.21]	0.0009
現在の痛み	プラセボ	226	4.87 (1.45)	200	2.87 (2.01)	-2.03 (0.12)		
	60 mg QD	230	4.76 (1.61)	209	2.39 (1.85)	-2.42 (0.12)	-0.40 [-0.74, -0.05]	0.0230
BPI 機能障害の程度								
日常生活の全般的活動	プラセボ	226	4.05 (2.11)	200	1.94 (2.03)	-2.16 (0.13)		
	60 mg QD	230	4.36 (2.17)	209	1.81 (1.89)	-2.46 (0.13)	-0.31 [-0.66, 0.05]	0.0874
気分・情緒	プラセボ	226	3.31 (2.27)	200	1.47 (1.88)	-1.83 (0.11)		
	60 mg QD	230	3.43 (2.39)	209	1.21 (1.74)	-2.15 (0.11)	-0.32 [-0.63, -0.01]	0.0436
歩行能力	プラセボ	226	3.53 (2.36)	200	1.55 (1.95)	-1.92 (0.11)		
	60 mg QD	230	3.40 (2.37)	209	1.37 (1.84)	-2.05 (0.11)	-0.14 [-0.45, 0.18]	0.3902
通常の仕事	プラセボ	226	3.91 (2.30)	200	1.70 (1.93)	-2.17 (0.12)		
	60 mg QD	230	3.93 (2.37)	209	1.70 (1.92)	-2.17 (0.12)	0.00 [-0.33, 0.33]	0.9910
対人関係	プラセボ	226	2.10 (2.22)	200	1.05 (1.65)	-0.98 (0.10)		
	60 mg QD	230	1.91 (2.12)	209	0.91 (1.66)	-1.02 (0.10)	-0.04 [-0.30, 0.23]	0.7848
睡眠	プラセボ	226	2.65 (2.42)	200	1.19 (1.73)	-1.40 (0.11)		
	60 mg QD	230	2.63 (2.33)	209	1.21 (1.82)	-1.41 (0.11)	-0.01 [-0.32, 0.30]	0.9424
生活を楽しむこと	プラセボ	226	2.86 (2.41)	200	1.34 (1.98)	-1.48 (0.11)		
	60 mg QD	230	2.77 (2.30)	209	1.25 (1.90)	-1.52 (0.11)	-0.04 [-0.35, 0.27]	0.7932
7 項目の平均	プラセボ	226	3.20 (1.92)	200	1.46 (1.72)	-1.70 (0.10)		
	60 mg QD	230	3.20 (1.90)	209	1.35 (1.68)	-1.83 (0.10)	-0.12 [-0.40, 0.15]	0.3761

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.6.3，Table 14.2.6.5，Table 14.2.6.1.1，Table 14.2.6.2，Table 14.2.6.6，Table 14.2.6.7，Table 14.2.6.8，Table 14.2.6.9～Table 14.2.6.16

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)．その他の QOL 指標の最終変化量で，デュロキセチン 60 mg QD 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，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) であり，これら以外の SF-36 と WPAI の各項目，及び EQ-5D では，デュロキセチン 60 mg QD 群の最終変化量はベースラインと比較して改善傾向が認められたものの，投与群間で有意差は認められなかった．BDI-II の最終変化量では，投与群間に有意差は認められなかった．

パス解析の結果, 直接鎮痛効果は 97.3%, 間接鎮痛効果は 2.7%であった (5.3.5.1-01 Table 14.2.4 参照).

表 2.7.6.1-10　共分散分析による副次評価項目の最終変化量 (LOCF)(A3331 試験)

	投与群	ベースライン		最終評価時[a]		最終変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
RDQ-24	プラセボ	226	7.77 (4.77)	226	4.50 (4.26)	-3.23 (0.22)		
	60 mg QD	230	7.59 (4.38)	230	3.77 (4.07)	-3.86 (0.22)	-0.64 [-1.25, -0.02]	0.0439
SF-36								
身体機能	プラセボ	226	72.52 (19.53)	226	79.60 (17.39)	7.20 (0.80)		
	60 mg QD	230	71.87 (18.30)	230	80.46 (16.55)	8.47 (0.79)	1.27 [-0.93, 3.47]	0.2581
日常役割機能	プラセボ	226	71.79 (22.07)	226	81.44 (20.13)	10.00 (1.16)		
(身体)	60 mg QD	230	70.41 (22.28)	230	81.33 (21.12)	10.58 (1.15)	0.58 [-2.62, 3.79]	0.7208
体の痛み	プラセボ	226	48.96 (11.76)	226	60.02 (14.42)	11.01 (0.95)		
	60 mg QD	230	49.11 (12.24)	230	61.62 (15.63)	12.56 (0.94)	1.55 [-1.09, 4.19]	0.2487
全体的健康感	プラセボ	226	58.35 (16.78)	226	62.16 (17.34)	3.78 (0.86)		
	60 mg QD	230	58.54 (16.53)	230	65.23 (16.30)	6.72 (0.85)	2.94 [0.57, 5.31]	0.0151
活力	プラセボ	226	57.44 (17.35)	226	62.39 (17.42)	4.41 (0.97)		
	60 mg QD	230	59.78 (17.61)	230	64.81 (17.35)	5.56 (0.97)	1.16 [-1.54, 3.85]	0.4000
社会生活機能	プラセボ	226	82.25 (20.83)	226	86.89 (18.72)	4.77 (1.01)		
	60 mg QD	230	81.79 (20.78)	230	88.32 (17.25)	6.40 (1.00)	1.63 [-1.17, 4.43]	0.2529
日常役割機能	プラセボ	226	80.57 (22.57)	226	87.21 (18.38)	6.18 (1.14)		
(精神)	60 mg QD	230	82.14 (23.22)	230	87.46 (20.73)	5.78 (1.13)	-0.40 [-3.55, 2.75]	0.8042
心の健康	プラセボ	226	72.99 (16.69)	226	75.53 (17.23)	2.42 (0.82)		
	60 mg QD	230	73.67 (16.37)	230	79.17 (15.00)	5.63 (0.81)	3.21 [0.94, 5.48]	0.0058
EQ-5D	プラセボ	226	0.69 (0.10)	226	0.77 (0.14)	0.08 (0.01)		
	60 mg QD	230	0.69 (0.11)	230	0.78 (0.15)	0.09 (0.01)	0.01 [-0.02, 0.03]	0.5237
WPAI								
Work time missed	プラセボ	140	0.01 (0.05)	143	0.03 (0.14)	0.02 (0.01)		
	60 mg QD	135	0.02 (0.08)	140	0.01 (0.04)	-0.01 (0.01)	-0.02 [-0.05, 0.00]	0.0460
Impairment at	プラセボ	140	0.31 (0.24)	143	0.21 (0.23)	-0.09 (0.02)		
work	60 mg QD	136	0.29 (0.24)	140	0.17 (0.18)	-0.13 (0.02)	-0.04 [-0.08, 0.00]	0.0753
Work productivity	プラセボ	140	0.31 (0.25)	143	0.21 (0.24)	-0.09 (0.02)		
loss	60 mg QD	135	0.30 (0.24)	140	0.17 (0.18)	-0.13 (0.02)	-0.04 [-0.08, 0.00]	0.0795
Work activity	プラセボ	226	0.35 (0.22)	226	0.23 (0.23)	-0.12 (0.01)		
impairment	60 mg QD	230	0.34 (0.23)	230	0.20 (0.21)	-0.14 (0.01)	-0.03 [-0.06, 0.01]	0.1466
BDI-II	プラセボ	226	6.23 (6.51)	226	5.03 (5.88)	-1.04 (0.24)		
	60 mg QD	230	5.18 (5.77)	230	3.96 (5.16)	-1.39 (0.24)	-0.35 [-1.03, 0.32]	0.3012

共分散分析 (LOCF).
固定効果：投与群.
共変量：ベースライン値.
a　A3331 試験：14 週時.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.6.17, Table 14.2.6.21, Table 14.2.6.19, Table 14.2.6.20, Table 14.2.6.18

2.7.6.1.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象及び副作用の重症度別発現頻度を，表 2.7.6.1-11 に示した．

有害事象発現率は，デュロキセチン 60 mg 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 群の発現率が 5% 以上の有害事象 (デュロキセチン群の発現率，プラセボ群の発現率) は，傾眠 (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 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．60 mg QD 群，プラセボ群ともに，発現した有害事象のほとんどが軽度であり，多くが回復又は軽快した．また，多くの有害事象が投与初期に発現した．

副作用は，デュロキセチン 60 mg 群で 48.3% (113/234 例)，プラセボ群で 19.6% (44/224 例) に発現した．

表 2.7.6.1-11　有害事象及び副作用の重症度別発現頻度 (A3331 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
全体	114 (50.9)	20 (8.9)	1 (0.4)	142 (60.7)	27 (11.5)	0	39 (17.4)	5 (2.2)	0	98 (41.9)	15 (6.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
心臓障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0
頻脈	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
動悸	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0	0	7 (3.0)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0
回転性めまい	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
乗物酔い	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	3 (1.3)	0	0	7 (3.0)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	0	0
結膜炎	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
羞明	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
霧視	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃腸障害	23 (10.3)	2 (0.9)	0	65 (27.8)	7 (3.0)	0	17 (7.6)	0	0	55 (23.5)	5 (2.1)	0
便秘	5 (2.2)	0	0	21 (9.0)	4 (1.7)	0	4 (1.8)	0	0	20 (8.5)	4 (1.7)	0
悪心	6 (2.7)	0	0	20 (8.5)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	0	0	19 (8.1)	1 (0.4)	0
下痢	1 (0.4)	0	0	9 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (2.1)	0	0
腹部不快感	3 (1.3)	0	0	8 (3.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	8 (3.4)	0	0
齲歯	2 (0.9)	0	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.4)	0	0	4 (1.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	4 (1.7)	0	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
上腹部痛	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
胃炎	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口内炎	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
痔核	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
唾液変性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
排便回数減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
消化管運動障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	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	3 (1.3)	2 (0.9)	0	20 (8.5)	2 (0.9)	0
口渇	0	0	0	14 (6.0)	0	0	0	0	0	11 (4.7)	0	0
倦怠感	3 (1.3)	0	0	6 (2.6)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	0	0	5 (2.1)	2 (0.9)	0
異常感	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0
無力症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
石灰沈着症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝機能異常	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	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	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	38 (17.0)	1 (0.4)	0	25 (10.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
咽頭炎	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
百日咳	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
化膿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
挫傷	7 (3.1)	0	0	16 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.4)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	2 (0.9)	0	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎神経根損傷	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
擦過傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
刺創	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱中症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	11 (4.9)	1 (0.4)	0	18 (7.7)	1 (0.4)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	14 (6.0)	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	2 (0.9)	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (1.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.3)	0	0	4 (1.7)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.4)	0	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0
脱水	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
石灰沈着性関節周囲炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 型糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
関節痛	6 (2.7)	0	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	6 (2.7)	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	5 (2.2)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎骨嚢胞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
混合性結合組織病	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	5 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟骨肥厚	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋下脂肪体炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	20 (8.9)	2 (0.9)	0	66 (28.2)	6 (2.6)	0	16 (7.1)	1 (0.4)	0	52 (22.2)	3 (1.3)	0
傾眠	15 (6.7)	1 (0.4)	0	44 (18.8)	1 (0.4)	0	15 (6.7)	1 (0.4)	0	43 (18.4)	1 (0.4)	0
浮動性めまい	2 (0.9)	0	0	14 (6.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	7 (3.0)	0	0
頭痛	3 (1.3)	0	0	9 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (2.1)	0	0
体位性めまい	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
振戦	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
片頭痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
脳出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
不安	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
不快気分	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ねごと	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.4)	0	0	8 (3.4)	3 (1.3)	0	0	0	0	7 (3.0)	1 (0.4)	0
排尿困難	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
尿道結石	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
着色尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
緊張性膀胱	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿流量減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.9)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
性機能不全	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.7)	2 (0.9)	0	7 (3.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
咳嗽	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血胸	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (6.7)	0	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0
湿疹	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
そう痒症	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0
紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
接触性皮膚炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%).
MedDRA 16.1.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.3

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．その他の重篤な有害事象はデュロキセチン 60 mg 群で 1.7% (4/234 例)，プラセボ群で 1.8% (4/224 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．

重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.1-12 に示した．

表 2.7.6.1-12　重篤な有害事象の詳細

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
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
[身長] [a] 157.0 cm，[体重] [a] 70.0 kg						
[腰痛症罹病期間] [e] 15.9 年						
[既往歴] なし [合併症] 白内障，眼乾燥，膝関節形成，関節周囲炎，季節性アレルギー，高脂血症						
[併用薬・併用療法] [f] ゼチーア錠 10 mg，プロブコール錠 250 mg，ヒアレイン点眼液 0.1%，アズレン点眼液，PL 配合顆粒，アローゼン顆粒，モーラスパップ 60 mg，レバミピド錠 100 mg，ダレンカプセル 1 mg，ムコダイン錠 500 mg，ティアバランス 0.1%						
[経過] [g] 8 日前　同意取得，仮登録時検査実施． 1 日前　治験本登録． 1 日目　治験薬内服開始 (朝食後 3 カプセル/日)． 97 日目　治験薬漸減期 (朝食後 2 カプセル/日)． 100 日目　治験薬漸減期 (朝食後 1 カプセル/日)． 103 日目　治験薬最終服用． 105 日目　18 時頃家事をした後，めまいと悪心症状あり． 106 日目　10 時頃激しいめまいと吐き気症状があり，他院に救急車で搬送された．同病院にて頭部 CT 検査実施．検査結果より，左後頭部に 1 cm 大の出血あり．症状が強い事から同日入院，頭部 3D-CT，頭部 MRA で出血源となる奇形は無し．血管造影試みるも，動脈硬化強く，カテーテル操作に伴う合併症のリスク有り中止．点滴治療 (グリセレブ 400 mL/日，デカドロン 13.2 mg，アドナ 25 mg) 開始となる．搬送後，頭痛症状有り． 110 日目　点滴 (デカドロン 13.2 mg/日，アドナ 25 mg /日) を終了． 115 日目　点滴 (グリセレブ 400 mL/日) を終了． 116 日目　AE (手の震え，左母子ばね指) 転帰確認のため，来院予定だったが，被験者より電話にて，106 日目～入院したため，来院出来ない旨聴取した．本人は電話で話せるくらいの意識レベル．被験者より脳内に出血がある旨，聴取．くも膜下出血では無いが詳細不明．入院先の病院にレター送付し，診療情報提供を依頼した． 117 日目　ロブ錠 180 mg/日，ムコスタ錠 300 mg/日，ノイロトロピン錠 4 単位を入院先の病院から処方され服用開始． 118 日目　頭痛がおさまり，退院． 123 日目　診療情報提供書返信が来て，118 日目軽快と判断．退院が分かったため被験者に CRC より連絡．125 日目に来院することとなる． 125 日目　被験者来院．入院について詳細の聴取． 139 日目　入院した病院受診，今後の通院は不要となる． 154 日目　被験者来院．被験者より，現在は，ロブ錠 180 mg/日，ムコスタ錠 300 mg/日，ノイロトロピン錠 4 単位を頭痛症状がある時に使用．被験者の状態が落ち着いておりこれ以上の追跡は不要と判断したため今回の報告を最終報告とする．						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
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
[治験担当医師のコメント] サインバルタとして他の適応疾患での，副作用報告によると，脳出血の報告が 10 例以下と極めて少なく，今回の患者さんは高齢者という脳出血リスクが有る事と合わせて考えると治験薬の副作用とは考えない.						
[治験依頼者の見解] 本治験薬の漸減投与終了後数日に発現した事象であり，危険因子を有していることから，現時点では本治験薬関与の reasonable possibility は認められないと考える.						
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期 [c]，持続期間 [d]，重症度，因果関係，転帰)] 不快気分 (1 日目，98 日間，軽度，関連あるかもしれない，回復) 鼻咽頭炎 (1 日目，4 日間，軽度，関連なし，回復) 排便回数減少 (7 日目，92 日間，軽度，関連あるかもしれない，回復) ねごと (8 日目，93 日間，軽度，おそらく関連あり，回復) 処置による疼痛 (14 日目，3 日間，軽度，関連なし，回復) 腹部不快感 (24 日目，75 日間，軽度，関連あるかもしれない，回復) 振戦 (28 日目，—，中等度，関連あるかもしれない，未回復) 鼻咽頭炎 (30 日目，56 日間，軽度，関連なし，回復) 弾発指 (30 日目，125 日間，軽度，関連なし，軽快) 関節周囲炎 (40 日目，1 日間，軽度，関連なし，回復) 萎縮性外陰腟炎 (58 日目，89 日間，軽度，関連なし，軽快) 坐骨神経痛 (72 日目，2 日間，軽度，関連なし，回復)						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
60 mg QD	3EE010	男/78	胃ポリープ (胃ポリープ)	60 mg/日 71 28	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
[身長] [a] 152.0 cm，[体重] [a] 73.0 kg						
[腰痛症罹病期間] [e] 10.1 年						
[既往歴] 胃癌，脊椎圧迫骨折 [合併症] 狭心症，高血圧，脊髄症，変形性関節症						
[併用薬・併用療法] [f] バイアスピリン錠 100 mg 腸溶錠，コニール錠 4 mg，タケプロンカプセル 30 mg						
[経過] [g] 8 日前　同意取得，仮登録時検査実施. 1 日前　治験本登録. 1 日目　治験薬内服開始. 71 日目　Visit 6 評価にて来院．その際被験者より，既往歴「早期胃癌」の経過観察にて胃ポリープが発見され，切除のため 80 日目～入院予定であり，前回と同様，内視鏡にて摘出予定である旨聴取. 80 日目　他院入院. 81 日目　被験者の家族より被験者が 80 日目に予定通り入院した旨，CRC に連絡あり. 内視鏡にて胃ポリープ切除を施行 (この日のみ治験薬未服薬). 88 日目　退院 (被験者より 86 日目に退院した旨，CRC に連絡あり). 98 日目　Visit 7 評価にて来院. 105 日目　治験薬最終服薬.						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
60 mg QD	3EE010	男/78	胃ポリープ (胃ポリープ)	60 mg/日 71 28	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復
106 日目　Visit 8 来院.						
[治験担当医師のコメント] 治験開始前にも同様の既往があることや，被験者が本事象の好発年齢であることから，本剤との因果関係については関連なしと判断する.						
[治験依頼者の見解] 早期胃がんの既往歴あり，事象形成の時間には投与期間が短すぎることから，本治験薬との関連は否定される.						
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期 [c]，持続期間 [d]，重症度，因果関係，転帰)] なし						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
60 mg QD	3EM001	男/62	尿道結石 (尿道結石)	60 mg/日 63 —	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 未回復
[身長] [a] 150.5 cm，[体重] [a] 47.0 kg						
[腰痛症罹病期間] [e] 42.9 年						
[既往歴] なし [合併症] 貧血，良性前立腺肥大症，高血圧，変形性関節症，腱鞘炎						
[併用薬・併用療法] [f] アムロジピン OD，ディオバン，マグミット，センノサイド，フリバス錠，クラビット						
[経過] [g] 8 日前　同意取得，仮登録時検査実施. 1 日前　治験本登録. 1 日目　治験薬投与開始. 14 日目　当院泌尿器科にて前立腺肥大症診断，治療開始. 21 日目　泌尿器科再診にて，検査結果より膀胱鏡の実施決定. 63 日目　膀胱鏡検査を実施したところ，尿道結石が発見され，検査継続が困難となり検査中止．精査のため他院へ転院となり，同日受診．紹介状に治験参加の連絡及び情報提供依頼書を同封した. 66 日目　被験者より CRC へ電話連絡があり，下記聴取. ・治療のため本日手術，入院予定. ・被験者の自己判断により，64 日目より治験薬の服薬を中止中. 現時点では治験について継続と判断. 手術後に治験薬服薬を再開予定. 68 日目　被験者より CRC へ電話連絡があり，下記聴取. ・手術は予定通り実施し退院したが，破砕しきれなかったため再手術予定. ・治験薬は，64 日目〜67 日目まで自己休薬していたが，転院先医師に服薬許可を得たため，68 日目は服薬. ・治験薬の服薬中止を判断．CRC より被験者へ連絡 (当日はすでに服薬済みであったため，翌日より服薬中止指示). 73 日目　転院先より報告書受領．66 日目の手術の際使用した薬剤や術式等については詳細不明のため，転院先地域連携室経由で診療情報提供依頼実施. 77 日目　被験者来院．当該被験者の治験中止を判断．本日中止時来院検査を実施した.						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
60 mg QD	3EM001	男/62	尿道結石 (尿道結石)	60 mg/日 63 —	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 未回復
[治験担当医師のコメント] 被験者は 7～8 年前より, 排尿時に結石のようなものが出ている事を認識していたが, 生活に支障がなかったため, 医療機関を受診していなかった. そのため本事象は, 治験薬投与前より発現していたと考えられるため, 治験薬との因果関係はなしと判断した. 「治験薬に対する予測性」について依頼者社内での検討の結果, 「尿路結石」と予測性において同事象と判断できることから未知から既知へ変更した.						
[治験依頼者の見解] 偶発症と考えられ, 本治験薬との因果は否定される.						
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期 [c], 持続期間 [d], 重症度, 因果関係, 転帰)] 便秘 (2 日目, 64 日間, 軽度, おそらく関連あり, 回復) 傾眠 (2 日目, 64 日間, 軽度, 明らかに関連あり, 回復)						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 － 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 － 有害事象発現日 ＋1.
e　 年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
60 mg QD	3FH005	男/33	椎間板突出 (腰椎椎間板ヘルニア)	60 mg/日 42 —	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず いいえ 未回復
[身長] [a] 177.7 cm, [体重] [a] 84.7 kg						
[腰痛症罹病期間] [e] 22.1 年						
[既往歴] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [f] ロキソニン錠, モーラステープ L, ムコスタ錠, リリカカプセル						
[経過] [g] 8 日前　同意取得, 観察期開始. 1 日前　Visit 2 来院. 本登録. 1 日目　治験薬投与開始. 42 日目　Visit 5 来院. MRI 実施, L4/5 に椎間板ヘルニアを認める. 下肢脱力感・麻痺症状が出現するようであれば手術要検討との説明を被験者に行い, 被験者の治験継続の意思を確認し, 治験継続とした. また, この時点で下肢脱力感・麻痺症状はなかった. 70 日目　Visit 6 来院. 被験者より今後の社会復帰を視野に入れて腰部手術を検討したいとの申し出あり. 手術について被験者と協議, 被験者は最後まで治験を継続することを希望. 治験終了後に腰椎椎間板ヘルニアに対する手術を行うことを決定した. 98 日目　Visit 7 来院. 翌日より治験薬漸減期開始. 105 日目　Visit 8 来院. 新たな有害事象の発現は認めず治験終了. 106 日目　術前検査 (心電図・臨床検査・胸部 X-P) 実施. いずれも異常所見は認められなかった. 110 日目　他院整形外科入院. 術前検査 (脊髄腔造影) 実施. 112 日目後観察実施予定.						
[治験担当医師のコメント] 今回の入院は患者本人の強い希望があったための手術入院である. 腰椎椎間板ヘルニアは治験参加前から認められており, 42 日目の MRI 検査の結果はあくまで自然経過によるものであると考えられるため, 本事象と治験薬との因果関係はなしと判断する. また, 転帰は未回復であるが, 被験者の安全性に問題はなく追跡調査は不要とする.						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
60 mg QD	3FH005	男/33	椎間板突出 (腰椎椎間板ヘルニア)	60 mg/日 42 —	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず いいえ 未回復
[治験依頼者の見解] 本事象は治験薬投与前より発現していた原疾患であり，関与は否定される．						
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期 [c]，持続期間 [d]，重症度，因果関係，転帰)] なし						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 [b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期 [c]/ 持続期間 [d]	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
[身長] [a] 156.7 cm，[体重] [a] 57.0 kg						
[腰痛症罹病期間] [e] 18.6 年						
[既往歴] 変形性関節症 [合併症] 手根管症候群，白内障，高血圧，高尿酸血症，変形性関節症，アレルギー性鼻炎						
[併用薬・併用療法] [f] フェブリク錠，バイカロン錠，オルメテック錠，メインテート錠，セチリジン塩酸塩，カリーユニ点眼液 0.005%，腰椎牽引，干渉波，マイクロサーミー						
[経過] [g] 8 日前　同意取得，仮登録時検査実施. 1 日前　治験本登録. 1 日目　治験薬内服開始 (20 mg/日又はプラセボ). 8 日目　治験薬増量 (40 mg/日又はプラセボ). 13 日目　Visit 3 来院．有害事象「左変形性膝関節症の悪化」発現．経年的変化によるものと考えられ，治験薬との因果関係は否定的．この時点では入院の必要のあるような状態ではなく非重篤と判断した．治験の継続には問題なし. 15 日目　治験薬増量 (60 mg/日又はプラセボ). 24 日目　過去に右膝関節の人工関節全置換を実施した A 病院にて術後の定期検診を受診．手術を施行した右膝の状態が良いため，被験者が希望し A 病院にて左膝の人工膝関節置換術を 64 日目に予約した. 28 日目　Visit 4 来院．左変形性膝関節症について現時点では手術の必要性はないことを被験者に説明するも，被験者本人の強い希望により日程を変更し手術は実施することとなった．治験の継続には問題なし. 31 日目　A 病院の主治医と電話で連絡をとり左膝の人工膝関節全置換術は 106 日目に変更した．急を要する処置ではないため治験期間終了後に手術日程の変更を調整したが A 病院の予約状況の関係で Visit 8 終了後の日程となった. 42，70，97 日目　Visit 5，6，7 来院．「左変形性膝関節症の悪化」継続中であるが来院時点では手術，入院の必要なし．入院 (105 日目)，手術 (160 日目) 予定を確認した. 104 日目　Visit 8 来院．「左変形性膝関節症の悪化」継続中であるが来院時点では手術，入院の必要なし．入院・手術予定に変更はないことを確認した．治験薬服薬終了. 105 日目　左膝の人工関節全置換術のため，A 病院へ入院し明日予定通り手術を受けることを本人から電話で確認した．入院となったため重篤度を非重篤から重篤へと変更した. 115 日目　電話で後観察を実施．手術は予定通り行われ術後の経過に問題ないと言われていること，退院予定は未定であることを聴取した．その他体調に問題ないことも確認した.						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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
[治験担当医師のコメント] 今回の入院は本人の強い希望があったための手術入院である．左変形膝関節症の悪化は手術が緊急で必要となるほどの急激な悪化は認められておらず，あくまで経年的変化による自然悪化と判断できる．よって本事象と治験薬との因果関係はなしと判断する． 115 日目に被験者本人から聴取した情報に基づき，追加報告を行う． 術中・術後の経過に問題がないことを確認できたため転帰は未回復であるが，被験者の安全性に問題はなくこれ以上の追跡調査は不要と判断する．						
[治験依頼者の見解] 経年的変化による自然悪化と考えられ，本治験薬との因果関係は否定される．						
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期[c]，持続期間[d]，重症度，因果関係，転帰)] 関節周囲炎 (17 日目，99 日間，軽度，関連なし，軽快) 石灰沈着症 (91 日目，25 日間，軽度，関連なし，軽快)						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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	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
[身長][a] 148.0 cm，[体重][a] 49.2 kg						
[腰痛症罹病期間][e] 21.1 年						
[既往歴] なし，[合併症] なし						
[併用薬・併用療法][f] なし						
[経過][g] 15 日前　同意取得. 8 日前　観察期開始. 1 日目　治験薬投与開始. 79 日目　発熱．旅行中であったため，病院は受診せず. 84 日目　他院内科を受診，肺炎と診断され同日入院．ロキソニン (60 mg)，ムコスタ錠 (100 mg) を 1 回ずつ内服．ソルデム 3A 点滴注射 (84～86 日目)，ゾシン静注 4.5 点滴注射 (84～90 日目). 85 日目　入院先の主治医判断により，治験中止 (84 日目まで治験薬内服)．被験者家族より，入院した旨の連絡があり，上記内容の情報を得た. 91 日目　他院内科を退院．同日被験者の家族より退院した旨の連絡があり，中止時検査の日程は本人の体調次第で決めたいとのことで，後日連絡をもらうこととなった. 92 日目　被験者の家族より，93 日目に来院する旨の連絡があった. 93 日目　被験者来院．中止時検査実施．84～91 日目の内容を聴取した. 98 日目　93 日目に実施した臨床検査の結果を確認し，回復と判断.						
[治験担当医師のコメント] 偶発的に発症した感染症であり，本治験の薬効より本治験薬が感染症リスクを高めたとは考えにくいため，治験薬との因果関係はなしと判断する．						
[治験依頼者の見解] 旅行中に発現した偶発症と考えられ，本治験薬との因果関係は否定される．						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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	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
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期[d]，持続期間[e]，重症度，因果関係，転帰)] 肝機能検査異常 (84 日目，6 日間，軽度，関連なし，回復) 血小板数増加 (89 日目，—，軽度，関連なし，未回復)						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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	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
[身長][a] 155.5 cm，[体重][a] 44.5 kg						
[腰痛症罹病期間][e] 2.2 年						
[既往歴] なし [合併症] 尿中血陽性，不眠症，筋痙縮，神経因性膀胱，骨粗鬆症						
[併用薬・併用療法][f] マイスリー錠，ボノテオ錠，エディロールカプセル，ウブテック錠，エブランチンカプセル マッサージ療法，ホットパック，ウォーターベッド，腰椎牽引						
[経過][g] 8 日前　同意取得，仮登録時検査実施. 1 日前　治験本登録. 1 日目　治験薬内服開始. 63 日目　咽頭痛，咳嗽，鼻汁症状出現. 77 日目　他院耳鼻科にて抗菌薬を含む投薬治療を受けていたが症状改善せず，別の他院内科を受診．右肺炎と診断され，白血球数：26000 /μL，CRP：6.0 mg/dL を認めた．同日，精査加療目的にさらに別の他院へ紹介入院. 入院時，白血球数：14100 /μL，CRP：9.92 mg/dL，胸部 CT にて右肺中葉の浸潤影，左肺舌区の軽度浸潤影を認め，セフトリアキソン点滴とクラビット内服にて治療を行った. 80 日目　被験者の家族より，被験者が肺炎のため他院に入院していることを CRC が聴取した．また，CRC が被験者へ電話連絡し，上記情報と一致していることを確認した. CRC より上記報告を受け，肺炎と診断されたこと及び入院をしていることから重篤な有害事象と判断した. 81 日目　発熱は認めず症状は徐々に改善した．CRP 値及び胸部レントゲンでも改善が認められた. 82 日目　被験者退院. 98 日目　治験 Visit 7 のため当院受診．退院後はクラビット，メジコン，ムコダイン，スピロペント内服を継続しながら，他院内科にて経過観察を行った．96 日目他院内科受診．経過良好であり，薬物治療は不要となったことを医師が聴取した．以上の結果を聴取し，98 日目時点では転帰は軽快のままであると判断し，最終的な転帰判断は次回来院時の診察で判断することとなった. 105 日目　治験薬最終服薬. 106 日目　治験 Visit 8 のため当院受診．診察の結果，症状は回復しているため本日をもって回復と判断した.						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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	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
[治験担当医師のコメント] 偶発的な感染症であり，本治験薬が感染症リスクを高めたとは考えにくいため，治験薬との因果関係はなしと判断する． 事象名について，重篤情報入手時点 (80 日目) では他院で肺炎と診断されたため，事象を肺炎としたが，入院先で胸部 CT 検査及び臨床検査が実施され，細菌性肺炎と診断がなされており，先診診断が妥当であると判断し事象名を細菌性肺炎と変更した．						
[治験依頼者の見解] 再現性なく，経過上も薬理的にも関連性を否定されることから，偶発症と考える．						
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期[c]，持続期間[d]，重症度，因果関係，転帰)] なし						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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	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
[身長][a] 167.0 cm，[体重][a] 56.0 kg						
[腰痛症罹病期間][e] 1.1 年						
[既往歴] なし [合併症] 関節周囲炎						
[併用薬・併用療法][f] ペレックス配合顆粒						
[経過][g] 15 日前　同意取得，観察期開始. 1 日目　治験薬投与開始. 86 日目　魚釣り中に波に打ちつけられ岩で打撲．他院受診し外傷性血気胸，左肋骨骨折と診断され胸腔ドレーン挿入後入院加療となった．塩酸メピバカイン 15 mL (局所麻酔)，セファゾリン Na 1 g × 2 回使用．同日夕方カロナール錠 600 mg 内服. 87 日目　治験薬未服，カロナール錠 1800 mg/日 内服 (朝，昼，夕). 88 日目　治験薬未服，カロナール錠 1200 mg/日 内服 (朝，昼). 90 日目　入院後気胸の増悪なく，CT 撮影にて改善を認めたため胸腔ドレーン抜去. 92 日目　経過良好にて退院となる. 98 日目　当院受診，規定来院．他院診療情報提供書より上記情報を入手．回復と判断. 105 日目　治験薬最終服薬．Visit 8 来院.						
[治験担当医師のコメント] 事象名：他院からの診療情報提供により「外傷性血気胸」とした. 発現日：入院日の 86 日目を発現日と判断した. 治験薬との因果関係：本事象は，外的要因による肋骨骨折に伴い発現した事象のため，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した.						
[治験依頼者の見解] 肋骨骨折による事象と報告されていることから，偶発症と考えられ本治験薬との因果関係は否定される.						

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳)[a]	基本語[b] (報告名)	発現時投与量/ 発現時期[c]/ 持続期間[d]	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	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
[当該症例で発現した非重篤な有害事象：PT (発現時期[c]，持続期間[d]，重症度，因果関係，転帰)] 鼻咽頭炎 (1 日目，23 日間，軽度，関連なし，回復) 肋骨骨折 (86 日目，—，中等度，関連なし，未回復)						

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.
出典：5.3.5.1-01 Table 12-11～Table 12-18

(3)　重要な有害事象

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) 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．

(4)　臨床検査

各臨床検査項目の平均値の推移に一定の傾向は認められなかった．尿検査 (定性値) の分布でも，悪化傾向は認められなかった．

(5)　バイタルサイン，体重，及び心電図

血圧 (収縮期血圧及び拡張期血圧) の平均値は，60 mg QD 群ではベースラインからほとんど変動していなかった．プラセボ群ではベースラインに比べ各時点で低下していたが，その変動は小さかった．脈拍数の平均値では，60 mg QD 群ではベースラインと比べ各時点で増加したが，その変動は小さかった．一方，プラセボ群ではほとんど変化しなかった．体重は，両群ともほとんど変化しなかった．

心電図所見が正常から異常に推移した症例は，60 mg QD 群で 1 例のみであった．本症例は有害事象 (右脚ブロック) と判断された．

(6)　C-SSRS

治験薬投与開始後に,「死んでしまいたいという願望」又は「積極的な自殺念慮 (具体性なし)」が報告された症例はなかった.

(7)　転倒スコア

転倒経験がありの症例は，60 mg QD 群で 24 例 (10.3%)，プラセボ群で 18 例 (8.0%) であった．転倒の状況は 60 mg QD 群，プラセボ群ともに歩行中が最も多く，愁訴は両群とも滑りが多かった．また，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 件に認められた.

2.7.6.1.2.4 まとめ

主要評価項目の主要解析である MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量で，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボに対する優越性が検証された．また，疼痛に関する副次評価項目のほとんどで 60 mg QD 群はプラセボ群に対し, 有意な疼痛改善効果を示し，RDQ-24 をはじめ一部の QOL 評価項目で有意な改善効果がみられた.

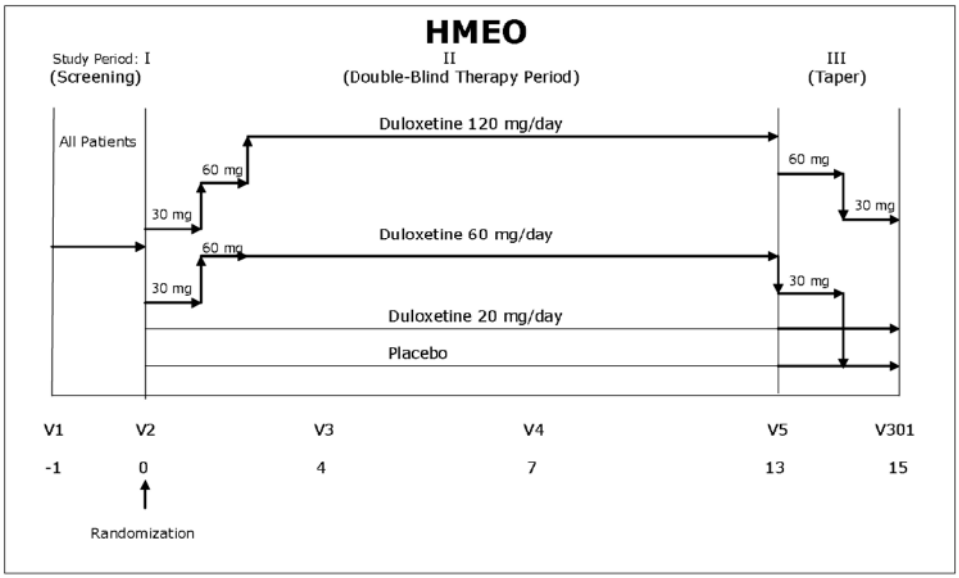
60 mg QD 群の有害事象発現率は，プラセボ群と比較して有意に高かったものの，60 mg QD 群で発現した有害事象の多くが軽度であった．プラセボ群と比較してデュロキセチン 60 mg 群で発現率が有意に高かった有害事象は，傾眠，便秘，悪心，浮動性めまい，口渇であった．臨床検査，血圧，脈拍数，体重，及び心電図検査では，デュロキセチンの投与による明らかな変化は認められなかった.

2.7.6.2 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMEO 試験：13 週間)

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した.

表 2.7.6.2-1　試験の概要 (HMEO 試験)

項目	内容
治験実施計画書番号	F1J-MC-HMEO
目的	慢性腰痛症患者を対象として，デュロキセチン 20 mg QD，60 mg QD，120 mg QD のプラセボに対する有効性及び安全性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験. 約 1 週間のスクリーニング期の後，20 mg QD 群，60 mg QD 群，120 mg QD 群，又はプラセボ群に，NSAIDs の使用状況によって層別化され，1 : 2 : 2 : 2 の比率で割付けられた．割付け後，盲検下で 13 週間投与した (治療期)．13 週間の治療期完了例，又は治療期 2 週目以降の中止例は，2 週間の漸減期投与を行った.  Abbreviations: V = visits; Wks = weeks
対象疾患及び主要な組み入れ基準	少なくとも 6 ヵ月以上ほぼ毎日痛みがあり，慢性腰痛症と診断された患者で，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値：割付け前 1 週間の平均値) が 4 以上の 18 歳以上の男性及び女性外来患者
目標症例数	406 例
投与方法	治療期：プラセボ群又は 20 mg QD 群は，それぞれプラセボ又は 20 mg を 1 日 1 回 13 週間投与した. 60 mg QD 群は, 1 日 1 回 30 mg を 1 週間投与後, 1 日 1 回 60 mg を 12 週間投与した. 120 mg QD 群は，1 日 1 回 30 mg を 1 週間，1 日 1 回 60 mg を 1 週間投与後，1 日 1 回 120 mg を 11 週間投与した. 漸減期 : 2 週間の漸減期間を設け，120 mg QD 群は 60 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回 1 週間ずつ投与し，60 mg QD 群は 30 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 1 週間投与した．プラセボ群又は 20 mg QD 群は，それぞれプラセボ又は 20 mg を 1 日 1 回 2 週間投与した.
投与期間	15 週間 (漸減期 2 週間を含む)

項目	内容
主な併用治療	治験開始時に NSAIDs 又は理学療法による治療を受けていた患者は，治験中，用量及び頻度を変更せずに治療継続することを可とした． Visit 2 (割付け) までにオピオイド, 抗うつ薬, 抗けいれん薬, 骨格筋弛緩薬等の併用禁止薬をウォッシュアウトし，Visit 2 以降は，併用禁止薬の使用を禁止した．ただし，アセトアミノフェン，コデインなどの短時間作用型鎮痛薬のレスキュー投与 (連続投与 3 日以内, かつ累積投与 20 日以内) のみ可とした．
評価項目	有効性 主要評価項目 • 電子日記の 11 段階のリッカート尺度による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) 副次評価項目 • PGI 改善度 • RDQ-24 • 24 時間夜間疼痛重症度スコア及び 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)(患者日誌による) • BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度 • CGI 重症度 • BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のレスポンダー (30%又は 50%の改善) の割合 • AIS • SF-36 • EQ-5D • BDI-II • HADS-A 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重
統計解析方法	すべての解析は，ITT に基づいて行った．有意水準は，両側 0.05 とし，交互作用の評価については両側 0.10 とした．多重比較による多重性の調整は行わなかった．対比較は，120 mg QD 群，60 mg QD 群又は 20 mg QD 群とプラセボ群との間で実施した． 主要評価項目である 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の解析には, MMRM 解析を用いた．モデルには，投与群，NSAIDs の使用有無，実施施設，週，投与群と週の交互作用を固定効果，ベースライン，ベースラインと週の交互作用を共変量として含めた．また，LOCF 法及び BOCF 法を用いた解析も実施した．連続変数の解析には，投与群及び実施施設を含む分散分析モデルを用いた．共分散分析モデルでは，上記の分散分析モデルにベースラインと NSAIDs の使用有無を共変量として含めた．カテゴリー変数の解析には，Fisher's exact test を用いた． 安全性の解析にはベースライン値があるすべての患者を含めた．
実施地域及び施設数	2 ヵ国 (米国，アルゼンチン)，31 施設
試験期間	2006 年 11 月～2007 年 11 月

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

割付け例は 404 例 (20 mg QD 群 59 例，60 mg QD 群 116 例，120 mg QD 群 112 例，プラセボ群 117 例) であり，完了例は 267 例 (20 mg QD 群 43 例，60 mg QD 群 80 例，120 mg QD 群 62 例，プラセボ群 82 例) であった．被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した．

すべての解析は ITT に基づき実施した．

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳 (HMEO 試験，治療期)

	1) プラセボ	2) 20 mg QD	3) 60 mg QD	4) 120 mg QD	p 値 [a]		
					1) vs 2)	1) vs 3)	1) vs 4)
割付け例	117	59	116	112			
完了例	82 (70.1)	43 (72.9)	80 (69.0)	62 (55.4)	0.729	0.887	0.028
中止例	35 (29.9)	16 (27.1)	36 (31.0)	50 (44.6)	0.729	0.887	0.028
中止理由							
有害事象発現	10 (8.5)	9 (15.3)	17 (14.7)	27 (24.1)	0.202	0.158	0.002
効果不十分	6 (5.1)	2 (3.4)	4 (3.4)	5 (4.5)	0.720	0.748	1.000
被験者の都合	14 (12.0)	3 (5.1)	6 (5.2)	6 (5.4)	0.182	0.100	0.101
フォローアップ不能	2 (1.7)	1 (1.7)	6 (5.2)	5 (4.5)	1.000	0.171	0.272
実施計画からの逸脱	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	4 (3.6)	0.552	1.000	0.717
治験担当医師の判断	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.7)	0.335	--	0.115

例数 (%).

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.10.1

(2) 被験者特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示した．慢性腰痛症の罹病期間は，120 mg QD 群で最も長く (13.94 年)，群間で有意差が認められた (p=0.046).

表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性 (HMEO 試験)

		プラセボ	20 mg QD	60 mg QD	120 mg QD	合計	p 値 [a]
	割付け例	117	59	116	112	404	
性別	男性	53 (45.30)	23 (38.98)	49 (42.24)	47 (41.96)	172 (42.57)	0.882
	女性	64 (54.70)	36 (61.02)	67 (57.76)	65 (58.04)	232 (57.43)	
人種	例数	117	59	116	112	404	
	African	10 (8.55)	7 (11.86)	11 (9.48)	5 (4.46)	33 (8.17)	
	Caucasian	93 (79.49)	46 (77.97)	91 (78.45)	92 (82.14)	322 (79.70)	
	East Asian	1 (0.85)	0 (0.00)	1 (0.86)	1 (0.89)	3 (0.74)	
	Hispanic	11 (9.40)	6 (10.17)	13 (11.21)	11 (9.82)	41 (10.15)	
	Native American	1 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)	
	West Asian	1 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.68)	4 (0.99)	
年齢 (歳)	例数	117	59	116	112	404	0.898
	平均値	53.97	52.93	53.32	54.92	53.89	
	中央値	53.17	55.82	54.94	55.86	54.84	
	標準偏差	13.52	12.81	14.69	14.77	14.09	
	最小値	23.95	22.46	19.72	19.45	19.45	
	最大値	90.94	76.32	85.42	84.83	90.94	

		プラセボ	20 mg QD	60 mg QD	120 mg QD	合計	p 値[a]
	割付け例	117	59	116	112	404	
身長 (cm)	例数	117	59	116	112	404	0.796
	平均値	168.74	167.27	167.78	167.54	167.92	
	中央値	168.00	169.00	168.00	166.50	168.00	
	標準偏差	11.88	11.88	10.55	11.46	11.36	
	最小値	140.00	140.00	149.00	134.00	134.00	
	最大値	196.00	188.00	198.00	191.00	198.00	
体重 (kg)	例数	117	59	116	112	404	0.448
	平均値	81.91	84.94	81.22	82.63	82.36	
	中央値	78.50	85.70	79.85	80.95	81.15	
	標準偏差	17.36	14.20	15.25	18.59	16.70	
	最小値	49.50	55.00	48.10	47.70	47.70	
	最大値	127.60	122.70	125.40	139.70	139.70	
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	117	59	116	112	404	0.046
	平均値	10.29	12.50	10.48	13.94	11.68	
	中央値	7.00	9.00	6.00	10.00	8.00	
	標準偏差	9.53	11.65	11.07	12.97	11.38	
	最小値	0.54	0.67	0.50	0.50	0.50	
	最大値	48.00	47.37	54.00	55.00	55.00	
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	116	58	116	112	402	0.393
	平均値	6.14	6.34	5.93	6.04	6.08	
	中央値	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	
	標準偏差	1.66	1.64	1.67	1.63	1.65	
	最小値	1.00	3.00	2.00	1.00	1.00	
	最大値	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
24 時間平均疼痛スコア (週平均値) のベースライン	例数	116	58	115	112	401	0.389
	平均値	6.18	6.42	6.18	6.06	6.18	
	中央値	6.13	6.32	6.00	5.76	6.06	
	標準偏差	1.25	1.39	1.44	1.45	1.38	
	最小値	1.75	4.00	4.00	4.11	1.75	
	最大値	9.00	9.75	9.63	10.00	10.00	

a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.1，Table HMEO.11.2

2.7.6.2.2.2 有効性

主要評価項目である 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の MMRM による解析では，3 週目以降のほとんどの観測週で 60 mg QD 群及び 120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善していたが，13 週目では，プラセボ群との間に有意差は認められなかった (表 2.7.6.2-4 参照)．また，BOCF 法による最終変化量及び LOCF 法による最終変化量でも，60 mg QD 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (表 2.7.6.2-5 参照).

60 mg QD 群では，副次評価項目のうち，BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の 12 項目のうち 9 項目，PGI 改善度，RDQ-24，CGI 重症度，AIS，SF-36 の体の痛みの最終変化量で，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた (表 2.7.6.2-7 参照)．24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) は，ほとんどの週で有意差が認められたが，13 週目ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった．また，24 時間夜間疼痛重症度スコアも，13 週目ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった (表 2.7.6.2-6).

120 mg QD 群では，副次評価項目のいくつかで，60 mg QD 群と比較して数値上の改善が認められており，24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間平均疼痛重症度スコアの LOCF

による 30%改善率, BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度のうちの 2 項目, RDQ-24, CGI 重症度, SF-36 の体の痛みの最終変化量で，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた.

20 mg QD 群では，プラセボ群と比較していずれの項目でも有意差は認められなかった (表 2.7.6.2-7，5.3.5.1-02 Table HMEO.14.9 参照).

表 2.7.6.2-4　MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量 (HMEO 試験)

週	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	p 値 [a]
1	プラセボ	110	-0.39 (0.13)	
	20 mg QD	54	-0.54 (0.18)	0.503
	60 mg QD	104	-0.53 (0.13)	0.447
	120 mg QD	108	-0.71 (0.13)	0.084
2	プラセボ	106	-0.75 (0.17)	
	20 mg QD	53	-0.84 (0.25)	0.756
	60 mg QD	102	-0.91 (0.18)	0.507
	120 mg QD	102	-1.22 (0.18)	0.056
3	プラセボ	107	-1.01 (0.18)	
	20 mg QD	50	-1.05 (0.26)	0.885
	60 mg QD	103	-1.58 (0.18)	0.026
	120 mg QD	97	-1.71 (0.19)	0.007
4	プラセボ	104	-1.02 (0.18)	
	20 mg QD	49	-1.20 (0.26)	0.575
	60 mg QD	101	-1.70 (0.18)	0.009
	120 mg QD	93	-2.17 (0.19)	<0.001
5	プラセボ	91	-1.26 (0.18)	
	20 mg QD	46	-1.45 (0.25)	0.516
	60 mg QD	89	-1.94 (0.18)	0.006
	120 mg QD	70	-2.25 (0.18)	<0.001
6	プラセボ	93	-1.34 (0.17)	
	20 mg QD	44	-1.64 (0.24)	0.309
	60 mg QD	93	-2.10 (0.17)	0.001
	120 mg QD	73	-2.28 (0.18)	<0.001
7	プラセボ	93	-1.57 (0.17)	
	20 mg QD	44	-1.68 (0.24)	0.709
	60 mg QD	91	-2.17 (0.17)	0.012
	120 mg QD	72	-2.36 (0.18)	0.001
8	プラセボ	80	-1.65 (0.17)	
	20 mg QD	43	-1.68 (0.24)	0.931
	60 mg QD	85	-2.29 (0.17)	0.007
	120 mg QD	65	-2.49 (0.18)	<0.001
9	プラセボ	88	-1.71 (0.16)	
	20 mg QD	44	-1.57 (0.23)	0.634
	60 mg QD	85	-2.21 (0.17)	0.031
	120 mg QD	64	-2.45 (0.18)	0.002
10	プラセボ	87	-1.73 (0.16)	
	20 mg QD	43	-1.77 (0.23)	0.910
	60 mg QD	83	-2.24 (0.17)	0.026
	120 mg QD	60	-2.58 (0.18)	<0.001
11	プラセボ	85	-1.79 (0.16)	
	20 mg QD	41	-1.88 (0.23)	0.733
	60 mg QD	81	-2.32 (0.17)	0.022
	120 mg QD	61	-2.62 (0.19)	<0.001

週	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	p 値 [a]
12	プラセボ	80	-1.91 (0.17)	
	20 mg QD	39	-1.87 (0.24)	0.890
	60 mg QD	78	-2.34 (0.17)	0.079
	120 mg QD	57	-2.46 (0.19)	0.035
13	プラセボ	74	-2.10 (0.18)	
	20 mg QD	41	-1.74 (0.25)	0.243
	60 mg QD	74	-2.50 (0.18)	0.110
	120 mg QD	56	-2.42 (0.20)	0.236

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
　誤差分散の共分散構造：Heterogeneous Toeplitz.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.7

表 2.7.6.2-5　共分散分析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の最終変化量 (HMEO 試験)

評価項目	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
最終変化量 (BOCF)	プラセボ	113	-1.54 (0.19)		
	20 mg QD	56	-1.37 (0.27)	0.16 (-0.48, 0.81)	0.621
	60 mg QD	110	-1.86 (0.20)	-0.32 (-0.85, 0.20)	0.228
	120 mg QD	109	-1.50 (0.20)	0.04 (-0.50, 0.57)	0.893
最終変化量 (LOCF)	プラセボ	113	-1.82 (0.20)		
	20 mg QD	56	-1.59 (0.28)	0.23 (-0.42, 0.89)	0.482
	60 mg QD	110	-2.27 (0.20)	-0.44 (-0.98, 0.09)	0.104
	120 mg QD	109	-2.21 (0.20)	-0.38 (-0.92, 0.16)	0.167

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
　主効果の評価に用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無，ベースライン値.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.8，Table HMEO.11.9

表 2.7.6.2-6　MMRM による 24 時間最悪・夜間疼痛重症度スコア (週平均値) の 13 週時変化量 (HMEO 試験)

評価項目	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	p 値 [a]
24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)	プラセボ	74	-2.38 (0.20)	
	20 mg QD	41	-1.90 (0.28)	0.167
	60 mg QD	74	-2.70 (0.20)	0.256
	120 mg QD	56	-2.62 (0.23)	0.420
24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値)	プラセボ	74	-2.08 (0.18)	
	20 mg QD	41	-1.91 (0.25)	0.572
	60 mg QD	74	-2.35 (0.18)	0.285
	120 mg QD	56	-2.78 (0.20)	0.009

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
　誤差分散の共分散構造：Heterogeneous Toeplitz.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.12，Table HMEO.11.13

表 2.7.6.2-7　有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(HMEO 試験)

評価項目	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
BPI 疼痛重症度					
平均の痛み	プラセボ	113	-1.87 (0.22)		
	20 mg QD	56	-1.79 (0.30)	0.09 (-0.63, 0.80)	0.813
	60 mg QD	108	-2.50 (0.22)	-0.63 (-1.21, -0.04)	0.035
	120 mg QD	108	-2.45 (0.22)	-0.58 (-1.17, 0.01)	0.054
最大の痛み	プラセボ	113	-2.09 (0.25)		
	20 mg QD	56	-1.78 (0.35)	0.31 (-0.52, 1.14)	0.464
	60 mg QD	108	-2.77 (0.25)	-0.68 (-1.36, 0.00)	0.052
	120 mg QD	108	-2.78 (0.26)	-0.68 (-1.37, 0.01)	0.052
現在の痛み	プラセボ	113	-1.74 (0.24)		
	20 mg QD	56	-1.63 (0.33)	0.11 (-0.68, 0.89)	0.790
	60 mg QD	108	-2.67 (0.24)	-0.93 (-1.57, -0.28)	0.005
	120 mg QD	108	-2.61 (0.24)	-0.87 (-1.52, -0.22)	0.009
最小の痛み	プラセボ	113	-1.51 (0.20)		
	20 mg QD	56	-1.30 (0.29)	0.21 (-0.46, 0.88)	0.543
	60 mg QD	108	-2.06 (0.21)	-0.55 (-1.10, 0.01)	0.053
	120 mg QD	108	-2.16 (0.21)	-0.65 (-1.21, -0.09)	0.024
BPI 機能障害の程度					
日常生活の全般的活動	プラセボ	113	-1.97 (0.24)		
	20 mg QD	56	-1.99 (0.33)	-0.03 (-0.81, 0.76)	0.948
	60 mg QD	107	-2.52 (0.24)	-0.55 (-1.20, 0.10)	0.096
	120 mg QD	108	-2.36 (0.25)	-0.39 (-1.05, 0.26)	0.239
気分・情緒	プラセボ	113	-1.70 (0.21)		
	20 mg QD	56	-1.75 (0.30)	-0.05 (-0.76, 0.65)	0.887
	60 mg QD	107	-2.52 (0.22)	-0.81 (-1.40, -0.23)	0.006
	120 mg QD	108	-1.96 (0.22)	-0.26 (-0.84, 0.33)	0.392
歩行能力	プラセボ	113	-1.43 (0.24)		
	20 mg QD	56	-1.79 (0.34)	-0.36 (-1.15, 0.43)	0.374
	60 mg QD	107	-2.33 (0.25)	-0.90 (-1.55, -0.25)	0.007
	120 mg QD	108	-1.89 (0.25)	-0.46 (-1.12, 0.20)	0.169
通常の仕事	プラセボ	113	-1.95 (0.26)		
	20 mg QD	56	-2.20 (0.36)	-0.25 (-1.10, 0.59)	0.556
	60 mg QD	107	-2.67 (0.26)	-0.73 (-1.42, -0.03)	0.041
	120 mg QD	108	-2.38 (0.26)	-0.44 (-1.14, 0.26)	0.220
対人関係	プラセボ	113	-0.94 (0.19)		
	20 mg QD	56	-1.33 (0.27)	-0.39 (-1.03, 0.25)	0.234
	60 mg QD	107	-1.86 (0.20)	-0.93 (-1.46, -0.40)	<0.001
	120 mg QD	108	-1.27 (0.20)	-0.34 (-0.87, 0.20)	0.213
睡眠	プラセボ	113	-1.63 (0.23)		
	20 mg QD	56	-1.59 (0.32)	0.04 (-0.73, 0.80)	0.925
	60 mg QD	107	-2.48 (0.24)	-0.85 (-1.49, -0.22)	0.008
	120 mg QD	108	-2.12 (0.24)	-0.49 (-1.12, 0.15)	0.132
生活を楽しむこと	プラセボ	113	-1.76 (0.23)		
	20 mg QD	56	-1.84 (0.32)	-0.07 (-0.84, 0.69)	0.849
	60 mg QD	107	-2.49 (0.24)	-0.73 (-1.36, -0.10)	0.024
	120 mg QD	108	-1.86 (0.24)	-0.09 (-0.73, 0.54)	0.773
7 項目の平均値	プラセボ	113	-1.61 (0.19)		
	20 mg QD	56	-1.84 (0.26)	-0.23 (-0.84, 0.39)	0.465
	60 mg QD	107	-2.40 (0.19)	-0.79 (-1.30, -0.29)	0.002
	120 mg QD	108	-1.92 (0.19)	-0.31 (-0.82, 0.20)	0.233

評価項目	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
PGI 改善度	プラセボ	114	2.93 (0.13)		
	20 mg QD	57	2.72 (0.17)	-0.21 (-0.62, 0.20)	0.318
	60 mg QD	108	2.44 (0.13)	-0.49 (-0.83, -0.15)	0.005
	120 mg QD	107	2.66 (0.13)	-0.27 (-0.61, 0.07)	0.124
RDQ-24	プラセボ	92	-1.33 (0.43)		
	20 mg QD	52	-2.29 (0.56)	-0.97 (-2.32, 0.39)	0.161
	60 mg QD	83	-2.74 (0.44)	-1.41 (-2.59, -0.24)	0.019
	120 mg QD	83	-2.88 (0.45)	-1.56 (-2.74, -0.38)	0.010
CGI 重症度	プラセボ	112	-0.53 (0.10)		
	20 mg QD	58	-0.53 (0.14)	0.00 (-0.34, 0.34)	0.984
	60 mg QD	108	-0.94 (0.11)	-0.41 (-0.70, -0.13)	0.004
	120 mg QD	107	-1.06 (0.11)	-0.53 (-0.81, -0.24)	<0.001
AIS	プラセボ	107	-1.23 (0.38)		
	20 mg QD	54	-1.43 (0.53)	-0.21 (-1.47, 1.06)	0.747
	60 mg QD	101	-2.30 (0.39)	-1.07 (-2.12, -0.02)	0.045
	120 mg QD	99	-0.93 (0.40)	0.30 (-0.76, 1.36)	0.580
EQ-5D					
UK Based Index Score	プラセボ	104	0.08 (0.02)		
	20 mg QD	54	0.07 (0.03)	-0.01 (-0.08, 0.07)	0.876
	60 mg QD	102	0.11 (0.02)	0.03 (-0.03, 0.09)	0.311
	120 mg QD	100	0.13 (0.02)	0.05 (-0.01, 0.11)	0.117
US Based Index Score	プラセボ	104	0.05 (0.01)		
	20 mg QD	54	0.04 (0.02)	-0.01 (-0.06, 0.04)	0.663
	60 mg QD	102	0.07 (0.01)	0.02 (-0.02, 0.06)	0.330
	120 mg QD	100	0.08 (0.02)	0.03 (-0.01, 0.07)	0.143
SF-36					
精神的側面の QOL	プラセボ	108	-0.45 (0.79)		
	20 mg QD	54	0.01 (1.11)	0.46 (-2.16, 3.08)	0.729
	60 mg QD	102	0.57 (0.81)	1.02 (-1.14, 3.18)	0.352
	120 mg QD	101	-1.26 (0.82)	-0.81 (-3.00, 1.37)	0.465
身体的側面の QOL	プラセボ	108	6.11 (0.86)		
	20 mg QD	54	6.07 (1.22)	-0.04 (-2.91, 2.83)	0.977
	60 mg QD	102	7.01 (0.88)	0.90 (-1.44, 3.24)	0.451
	120 mg QD	101	7.85 (0.89)	1.74 (-0.63, 4.11)	0.150
体の痛み	プラセボ	108	1.36 (0.19)		
	20 mg QD	54	1.51 (0.27)	0.15 (-0.49, 0.79)	0.645
	60 mg QD	102	1.95 (0.20)	0.60 (0.07, 1.12)	0.027
	120 mg QD	101	2.11 (0.20)	0.75 (0.22, 1.29)	0.006
全体的健康感	プラセボ	108	0.66 (0.29)		
	20 mg QD	54	0.70 (0.41)	0.04 (-0.92, 1.00)	0.929
	60 mg QD	102	1.24 (0.30)	0.58 (-0.21, 1.36)	0.147
	120 mg QD	101	0.81 (0.30)	0.16 (-0.64, 0.95)	0.700
心の健康	プラセボ	108	0.38 (0.35)		
	20 mg QD	54	0.21 (0.49)	-0.18 (-1.33, 0.98)	0.766
	60 mg QD	102	0.98 (0.36)	0.60 (-0.35, 1.55)	0.217
	120 mg QD	101	0.46 (0.36)	0.07 (-0.89, 1.04)	0.880
身体機能	プラセボ	108	2.23 (0.37)		
	20 mg QD	54	1.80 (0.52)	-0.42 (-1.66, 0.81)	0.501
	60 mg QD	102	2.55 (0.38)	0.33 (-0.69, 1.35)	0.524
	120 mg QD	101	3.11 (0.38)	0.89 (-0.14, 1.91)	0.089
日常役割機能 (精神)	プラセボ	108	0.08 (0.09)		
	20 mg QD	54	0.10 (0.12)	0.03 (-0.27, 0.32)	0.862
	60 mg QD	102	0.19 (0.09)	0.11 (-0.13, 0.35)	0.368
	120 mg QD	101	0.14 (0.09)	0.06 (-0.18, 0.31)	0.628

評価項目	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
日常役割機能 (身体)	プラセボ	108	0.80 (0.15)		
	20 mg QD	54	0.81 (0.21)	0.01 (-0.48, 0.50)	0.972
	60 mg QD	102	0.80 (0.15)	0.00 (-0.40, 0.40)	0.990
	120 mg QD	101	0.85 (0.15)	0.05 (-0.35, 0.46)	0.793
社会生活機能	プラセボ	108	0.50 (0.15)		
	20 mg QD	54	0.75 (0.21)	0.24 (-0.26, 0.75)	0.340
	60 mg QD	102	0.46 (0.16)	-0.04 (-0.45, 0.37)	0.848
	120 mg QD	101	0.38 (0.16)	-0.12 (-0.54, 0.30)	0.573
活力	プラセボ	108	0.91 (0.35)		
	20 mg QD	54	0.69 (0.50)	-0.22 (-1.39, 0.95)	0.713
	60 mg QD	102	1.43 (0.36)	0.52 (-0.44, 1.49)	0.288
	120 mg QD	101	0.44 (0.37)	-0.46 (-1.44, 0.51)	0.351
BDI-II	プラセボ	114	-1.02 (0.49)		
	20 mg QD	57	-1.24 (0.68)	-0.22 (-1.83, 1.39)	0.786
	60 mg QD	109	-1.54 (0.50)	-0.52 (-1.85, 0.81)	0.445
	120 mg QD	108	0.37 (0.50)	1.39 (0.04, 2.74)	0.043

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
PGI 改善度の解析で用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，PGI 重症度ベースライン値，NSAIDs の使用有無.
その他の項目の解析で主効果の評価に用いたモデルの説明変数 : 投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無，ベースライン値.

出典 : 5.3.5.1-02 Table HMEO.11.10，Table HMEO.11.11，Table HMEO.11.14，Table HMEO.11.15，Table HMEO.11.18，Table HMEO.11.19，Table HMEO.11.20，Table HMEO.14.20

2.7.6.2.2.3 安全性

(1)　有害事象

治療期の有害事象は，プラセボ群で 117 例中 69 例 (59.0%)，20 mg QD 群で 59 例中 38 例 (64.4%)，60 mg QD 群で 116 例中 78 例 (67.2%)，120 mg QD 群で 112 例中 81 例 (72.3%) に発現し，120 mg QD 群のみプラセボ群との間に有意差が認められた．治療期中，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 (表 2.7.6.2-8 参照)．なお，ほとんどの有害事象の程度は，軽度又は中等度であった.

治療期の中止の原因となった有害事象の発現率は，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が，個々の事象では有意差は認められなかった.

漸減期の有害事象は, プラセボ群で 103 例中 5 例 (4.9%), 20 mg QD 群で 49 例中 5 例 (10.2%), 60 mg QD 群で 98 例中 23 例 (23.5%), 120 mg QD 群で 87 例中 15 例 (17.2%) に発現し, 60 mg QD 群及び 120 mg QD 群でプラセボ群との間に有意差が認められた．漸減期中，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，浮動性めまいであった (表 2.7.6.2-9 参照).

表 2.7.6.2-8　全体で 2%以上に発現した治療期の有害事象 (HMEO 試験)

	1) プラセボ (N=117)		2) 20 mg QD (N=59)		3) 60 mg QD (N=116)		4) 120 mg QD (N=112)		全体 (N=404)		p 値 [a]		
基本語	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	1) vs 2)	1) vs 3)	1) vs 4)
全体	69	(58.97)	38	(64.41)	78	(67.24)	81	(72.32)	266	(65.84)	0.517	0.222	0.038
悪心	4	(3.42)	11	(18.64)	24	(20.69)	13	(11.61)	52	(12.87)	0.001	<0.001	0.023
不眠症	3	(2.56)	5	(8.47)	10	(8.62)	21	(18.75)	39	(9.65)	0.120	0.050	<0.001
口内乾燥	1	(0.85)	3	(5.08)	12	(10.34)	12	(10.71)	28	(6.93)	0.110	0.001	0.001
便秘	1	(0.85)	2	(3.39)	10	(8.62)	14	(12.50)	27	(6.68)	0.261	0.005	<0.001
頭痛	4	(3.42)	2	(3.39)	11	(9.48)	10	(8.93)	27	(6.68)	1.00	0.067	0.101
下痢	4	(3.42)	2	(3.39)	10	(8.62)	8	(7.14)	24	(5.94)	1.00	0.107	0.245
浮動性めまい	3	(2.56)	3	(5.08)	9	(7.76)	9	(8.04)	24	(5.94)	0.404	0.083	0.078
傾眠	0	(0.00)	3	(5.08)	5	(4.31)	14	(12.50)	22	(5.45)	0.036	0.029	<0.001
インフルエンザ	5	(4.27)	3	(5.08)	6	(5.17)	5	(4.46)	19	(4.70)	1.00	0.768	1.00
疲労	0	(0.00)	0	(0.00)	7	(6.03)	10	(8.93)	17	(4.21)		0.007	<0.001
食欲減退	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(4.31)	5	(4.46)	10	(2.48)		0.029	0.027
高血圧	2	(1.71)	1	(1.69)	2	(1.72)	5	(4.46)	10	(2.48)	1.00	1.00	0.272
関節痛	2	(1.71)	2	(3.39)	5	(4.31)	0	(0.00)	9	(2.23)	0.603	0.281	0.498
消化不良	2	(1.71)	1	(1.69)	3	(2.59)	3	(2.68)	9	(2.23)	1.00	0.683	0.678
鼻咽頭炎	5	(4.27)	1	(1.69)	2	(1.72)	1	(0.89)	9	(2.23)	0.665	0.446	0.213

a　Fisher's exact test.
MedDRA 10.0.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.12.3

表 2.7.6.2-9　全体で 1%以上に発現した漸減期の有害事象 (HMEO 試験)

	1) プラセボ (N=103)		2) 20 mg QD (N=49)		3) 60 mg QD (N=98)		4) 120 mg QD (N=87)		全体 (N=337)		p 値 [a]		
基本語	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	1) vs 2)	1) vs 3)	1) vs 4)
全体	5	(4.85)	5	(10.20)	23	(23.47)	15	(17.24)	48	(14.24)	0.293	<0.001	0.008
浮動性めまい	0	(0.00)	1	(2.04)	9	(9.18)	2	(2.30)	12	(3.56)	0.322	0.001	0.208
悪心	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(4.08)	2	(2.30)	6	(1.78)		0.055	0.208
下痢	0	(0.00)	1	(2.04)	3	(3.06)	0	(0.00)	4	(1.19)	0.322	0.114	
頭痛	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(3.06)	1	(1.15)	4	(1.19)		0.114	0.458

a　Fisher's exact test.
MedDRA 10.0.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.12.5

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中の死亡例はなかった. 治験薬 (デュロキセチン) 投与終了 11 日後に 1 例が死亡した (有害事象名：心肺停止) が，治験責任医師により，治験薬との因果関係は否定された.

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，及び扁桃周囲膿瘍)，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，及び心筋梗塞)，漸減期では 120 mg QD 群に 1 例 (下痢) みられた (表 2.7.6.2-10 参照).

表 2.7.6.2-10　重篤な有害事象一覧表 (HMEO 試験)

投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語 (報告名)	発現日 [a] 投与量 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	処置 [c] 転帰
治療期						
プラセボ	2231	African 男性/51	非心臓性胸痛 (chest pain non cardiac)	83 プラセボ 2	高度 重篤 なし	— 回復
	2503	Caucasian 男性/65	協調運動異常 (ataxia)	31 プラセボ 1	軽度 重篤 あり	中止 回復
			回転性めまい (Vertigo)	30 プラセボ 2	軽度 重篤 あり	— 回復
	2221	Caucasian 男性/36	扁桃周囲膿瘍 (recurrent right peritonsillar abscess)	69 プラセボ 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 (CHEST PAIN - non-cardiac related)	52 20 mg QD 2	高度 重篤 なし	— 回復
60 mg QD	825	Hispanic 女性/42	浮動性めまい (feeling faint)	投与開始前 30 mg QD 2	高度 重篤 あり	— 回復
			呼吸困難 (shortness of breath)	投与開始前 30 mg QD 2	高度 重篤 あり	— 回復
			筋力低下 (left arm weakness)	投与開始前 30 mg QD 2	高度 重篤 あり	中止 回復
120 mg QD	503	Caucasian 女性/71	下痢 (diarrhea)	69 120 mg QD 36	高度 重篤 なし	— 回復
	802	Caucasian 男性/68	感覚鈍麻 (Numbness left arm)	38 120 mg QD 2	高度 重篤 なし	— 回復
			口の感覚鈍麻 (numbness in lips)	38 120 mg QD 2	高度 重篤 なし	— 回復
			一過性脳虚血発作 (Transient Ischemic Attack)	38 120 mg QD 2	高度 重篤 なし	— 回復
	1602	Caucasian 男性/71	心筋梗塞 (heart attack)	8 120 mg QD 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] (diarrhea)	69 120 mg QD 36	高度 重篤 なし	— 回復

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　治験薬の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 10.0.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.14.27，Table HMEO.14.28，及び 14.3.3

(3)　臨床検査

60 mg QD 群では，プラセボ群と比較して，ALP 異常高値となった患者の割合が有意に高かったが，臨床的意義のある変化ではないと考えられた．

(4)　バイタルサイン及び体重

60 mg QD 群では，プラセボ群と比較して有意な心拍数の増加が認められたが，臨床的意義のある変化ではないと考えられた．120 mg QD 群では，プラセボ群と比較して拡張期血圧の有意な上昇及び体重の有意な減少が認められたが，どちらも臨床的意義のある変化ではないと考えられた．

2.7.6.2.2.4 まとめ

主要評価項目である 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) は，最終観測時点の 13 週目では，デュロキセチンの各用量群とプラセボ群との間に有意差は認められず，主要目的を達成することはできなかった．しかし，60 mg QD 群及び 120 mg QD 群の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) は，3 週目以降のほとんどの観測週でプラセボ群と比較して有意に改善していた．また，複数の副次評価項目で，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた．

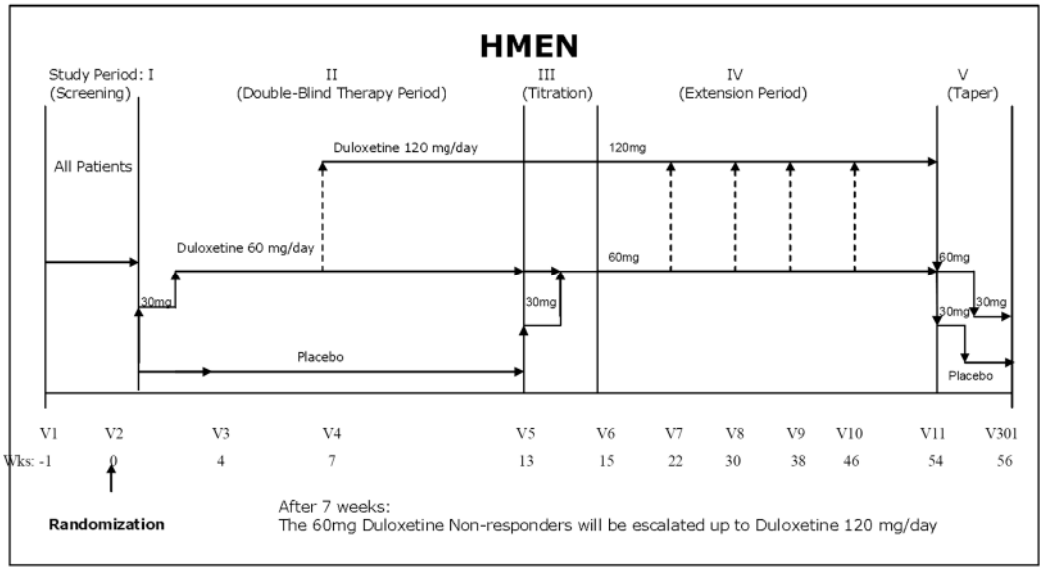
有害事象発現率は，120 mg QD 群ではプラセボ群との間に有意差が認められたが，60 mg QD 群ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった．多くの有害事象は，軽度又は中等度であった．臨床検査及びバイタルサインのうち，60 mg QD 群とプラセボ群との間に有意差が認められた項目もあったが，いずれも臨床的意義のある変化ではないと考えられた．

2.7.6.3 海外第 3 相プラセボ対照 (HMEN 試験：治療期 13 週間)

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した.

表 2.7.6.3-1　試験の概要 (HMEN 試験)

項目	内容
治験実施計画書番号	F1J-MC-HMEN
目的	慢性腰痛症患者を対象として, デュロキセチン 60 mg QD から 120 mg QD のプラセボに対する有効性及び安全性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験. 治療期は，スクリーニング後，60/120 mg QD 群又はプラセボ群に割付け，盲検下で 13 週間投与した. (継続期については，2.7.6.6 に示した．)  Abbreviations: V= visits; Wks= weeks
対象疾患及び主要な組み入れ基準	慢性腰痛症と診断され，腰部に限定した痛みが少なくとも 6 ヵ月以上ほぼ毎日あり，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 4 以上の，大うつ病性障害ではない 18 歳以上の男性及び女性外来患者
目標症例数	230 例
投与方法	治療期 60/120 mg QD 群は，1 日 1 回 30 mg から開始し，1 週間後に 1 日 1 回 60 mg に増量した．投与開始から 7 週後の時点で BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインと比較して 30%以上減少していない場合は，1 日 1 回 120 mg に増量した.
投与期間	治療期：13 週間
主な併用治療	治験開始時に NSAIDs 又は理学療法による治療を受けていた患者は，治験中，用量及び頻度を変更せずに治療継続することを可とした. Visit 2 までにオピオイド，抗うつ薬，抗けいれん薬等の併用禁止薬をウォッシュアウトし，Visit 2 以降は，併用禁止薬の使用を禁止した．ただし，麻薬を含むアセトアミノフェンやコデインなどの短時間作用型鎮痛薬のレスキュー投与 (連続投与 3 日以内，かつ累積投与 20 日以内) のみ可とした.
評価項目	有効性 主要評価項目 • BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)

項目	内容
	副次評価項目 • PGI 改善度 • RDQ-24 • 24 時間平均疼痛重症度スコア，24 時間夜間疼痛重症度スコア，及び 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)(患者日誌による) • BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度 • CGI 重症度 • BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のレスポンダー [30%又は 50%の改善] の割合 • AIS • SF-36 • EQ-5D • WPAI • BDI-II • HADS 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重
統計解析方法	すべての解析は，ITT に基づいて行った．有意水準は，両側 0.05 とした． 主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の解析には，MMRM を用いた．モデルには，投与群，NSAIDs の使用の有無，実施施設，週，投与群と週の交互作用を固定効果，ベースラインスコア，ベースラインスコアと週の交互作用を共変量として含めた．また LOCF 法及び BOCF 法を用いた解析も実施した．連続変数の解析には，投与群及び実施施設を含む分散分析モデルを用いた．共分散分析モデルでは，上記の分散分析モデルにベースラインと NSAIDs の使用の有無を共変量として含めた．カテゴリー変数の解析には，Fisher's exact test を用いた．
実施地域及び施設数	5 ヵ国 (ブラジル，フランス，ドイツ，メキシコ，オランダ)，20 施設
試験期間	2007 年 1 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

治療期の割付け例は 236 例 (60/120 mg QD 群 115 例，プラセボ群 121 例) であり，完了例は 182 例 (60/120 mg QD 群 84 例，プラセボ群 98 例) であった．被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した．

すべての解析は ITT に基づき実施した．

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳 (HMEN 試験，治療期)

	プラセボ	60/120 mg QD	合計	p 値 [a]
割付け例	121	115	236	
完了例	98 (81.0)	84 (73.0)	182 (77.1)	0.165
中止例	23 (19.0)	31 (27.0)	54 (22.9)	0.165
中止理由				
有害事象発現	7 (5.8)	16 (13.9)	23 (9.7)	0.047
効果不十分	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1.00
被験者の都合	10 (8.3)	11 (9.6)	21 (8.9)	0.821
フォローアップ不能	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)	1.00
実施計画からの逸脱	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)	1.00
治験担当医師の判断	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)	1.00

例数 (%).

a　Fisher's exact test.　　出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.10.1

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-3 に示した．群間で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性 (HMEN 試験)

		プラセボ	60/120 mg QD	合計	p 値 [a]
	割付け例	121	115	236	
性別	男性	48 (39.67)	44 (38.26)	92 (38.98)	0.894
	女性	73 (60.33)	71 (61.74)	144 (61.02)	
人種	例数	121	115	236	0.848
	African	6 (4.96)	6 (5.22)	12 (5.08)	
	Caucasian	91 (75.21)	85 (73.91)	176 (74.58)	
	East Asian	2 (1.65)	0 (0.00)	2 (0.85)	
	Hispanic	21 (17.36)	23 (20.00)	44 (18.64)	
	Native American	1 (0.83)	1 (0.87)	2 (0.85)	
年齢 (歳)	例数	121	115	236	0.430
	平均値	51.15	51.81	51.47	
	中央値	49.82	50.45	50.10	
	標準偏差	13.46	14.92	14.16	
	最小値	21.20	20.01	20.01	
	最大値	79.57	84.59	84.59	
身長 (cm)	例数	121	115	236	0.214
	平均値	167.40	165.92	166.68	
	中央値	167.00	165.00	167.00	
	標準偏差	11.34	10.39	10.89	
	最小値	146.00	145.00	145.00	
	最大値	197.00	197.00	197.00	
体重 (kg)	例数	121	115	236	0.835
	平均値	75.89	76.24	76.06	
	中央値	73.00	76.30	75.00	
	標準偏差	13.94	14.71	14.29	
	最小値	42.40	45.10	42.40	
	最大値	114.80	120.20	120.20	
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	121	115	236	0.553
	平均値	9.54	8.79	9.18	
	中央値	7.13	6.00	7.00	
	標準偏差	8.60	8.75	8.66	
	最小値	0.60	0.51	0.51	
	最大値	42.00	44.00	44.00	
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	121	115	236	0.852
	平均値	5.96	5.91	5.94	
	中央値	6.00	6.00	6.00	
	標準偏差	1.66	1.59	1.62	
	最小値	2.00	2.00	2.00	
	最大値	10.00	10.00	10.00	
24 時間平均疼痛スコア (週平均値) のベースライン	例数	120	115	235	0.518
	平均値	6.05	5.94	6.00	
	中央値	5.97	5.67	5.86	
	標準偏差	1.31	1.35	1.33	
	最小値	4.00	3.44	3.44	
	最大値	10.00	9.50	10.00	

a　分散分析によるプラセボ群との比較.

出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.1，Table HMEN.11.2

2.7.6.3.2.2 有効性 (治療期)

主要評価項目であるBPI疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量のMMRMによる解析では, 4, 7, 13 週目の各時点で 60/120 mg QD 群は, プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.016, 0.001, 0.004). また, BOCF 法による解析では, 60/120 mg QD 群の最終変化量は, プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.019)(表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 参照).

副次評価項目では, BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の 11 項目のうち 9 項目, 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値), 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値), 24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値), PGI 改善度, RDQ-24 の最終変化量で, 60/120 mg QD 群は, プラセボ群と比較して有意に改善した. CGI 重症度及び AIS では, 最終変化量に群間で有意差は認められなかった (表 2.7.6.3-6, 表 2.7.6.3-7 参照).

EQ-5D では, 有意差は認められなかった. SF-36 は精神的側面 QOL 及び身体的側面の QOL では有意差は認められなかったが, 体の痛み, 全体的健康感, 及び活力で 60/120 mg QD 群の改善がみられた. WPAI の work activity impairment スコアでは, 60/120 mg QD 群は, プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.002)(表 2.7.6.3-7 参照).

パス解析による 60/120 mg QD の直接鎮痛効果 (効果全体の 80.44%) は有意であったことから, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善は, うつ症状又は不安症状の改善 (BDI-II) に依存していないことが確認された (5.3.5.1-03 Table HMEN.11.22 参照).

表 2.7.6.3-4　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEN 試験, 治療期)

評価項目	プラセボ		60/120 mg QD		p 値 [a]
	例数	調整平均値 (標準誤差)	例数	調整平均値 (標準誤差)	
Week 4 (Visit 3)	115	-0.78 (0.20)	109	-1.42 (0.20)	0.016
Week 7 (Visit 4)	110	-1.17 (0.20)	94	-2.06 (0.21)	0.001
Week 13 (Visit 5)	102	-1.50 (0.21)	90	-2.32 (0.22)	0.004

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：投与群, NSAIDs の使用有無, 実施施設, 評価時点, 投与群と評価時点の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と評価時点の交互作用.
　誤差分散の共分散構造：Spatial power.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.6

表 2.7.6.3-5　共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (HMEN 試験, 治療期)

評価項目	プラセボ		60/120 mg QD		プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
	例数	調整平均値 (標準誤差)	例数	調整平均値 (標準誤差)		
最終変化量 (BOCF)	115	-1.25 (0.20)	109	-1.86 (0.20)	-0.61 (-1.11, -0.10)	0.019
最終変化量 (LOCF)	115	-1.45 (0.21)	109	-2.09 (0.21)	-0.64 (-1.18, -0.11)	0.019

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
　主効果の評価に用いたモデルの説明変数：投与群, 実施施設, NSAIDs の使用有無, ベースライン値.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.7, Table HMEN.11.9

表 2.7.6.3-6　MMRM による 24 時間疼痛重症度スコア (週平均値) の 13 週時変化量 (HMEN 試験, 治療期)

評価項目	プラセボ 例数	プラセボ 調整平均値 (標準誤差)	60/120 mg QD 例数	60/120 mg QD 調整平均値 (標準誤差)	p 値 [a]
24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)	79	-1.31 (0.16)	67	-2.31 (0.18)	<0.001
24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)	79	-1.48 (0.17)	67	-2.34 (0.19)	<0.001
24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値)	79	-1.38 (0.17)	67	-2.13 (0.18)	0.002

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：Spatial power.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.10，Table HMEN.11.11，Table HMEN.11.12

表 2.7.6.3-7　有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(HMEN 試験，治療期)

評価項目	プラセボ 例数	プラセボ 調整平均値 (標準誤差)	60/120 mg QD 例数	60/120 mg QD 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
BPI 疼痛重症度						
最大の痛み	115	-1.90 (0.23)	109	-2.66 (0.23)	-0.76 (-1.34, -0.18)	0.011
最小の痛み	115	-0.86 (0.19)	109	-1.70 (0.20)	-0.84 (-1.34, -0.34)	0.001
現在の痛み	115	-1.42 (0.23)	109	-2.35 (0.24)	-0.93 (-1.52, -0.34)	0.002
BPI 機能障害の程度						
日常生活の全般的活動	115	-1.49 (0.25)	109	-2.09 (0.26)	-0.60 (-1.25, 0.05)	0.068
気分・情緒	115	-0.96 (0.26)	109	-1.87 (0.27)	-0.91 (-1.59, -0.23)	0.009
歩行能力	115	-1.16 (0.24)	109	-2.04 (0.25)	-0.88 (-1.51, -0.25)	0.006
通常の仕事	115	-1.50 (0.25)	109	-2.25 (0.26)	-0.75 (-1.40, -0.10)	0.024
対人関係	115	-0.78 (0.22)	109	-1.59 (0.22)	-0.82 (-1.38, -0.25)	0.005
睡眠	115	-1.31 (0.25)	109	-1.95 (0.26)	-0.65 (-1.29, 0.00)	0.051
生活を楽しむこと	115	-0.94 (0.24)	109	-1.74 (0.25)	-0.80 (-1.43, -0.17)	0.013
7 項目の平均値	115	-1.18 (0.20)	109	-1.92 (0.21)	-0.74 (-1.25, -0.22)	0.005
PGI 改善度	115	3.23 (0.13) [b]	107	2.82 (0.13) [b]	-0.41 (-0.74, -0.08) [b]	0.014
RDQ-24	105	-1.93 (0.50)	99	-3.60 (0.51)	-1.67 (-2.93, -0.42)	0.009
CGI 重症度	117	-0.77 (0.10)	110	-0.98 (0.10)	-0.21 (-0.45, 0.03)	0.092
AIS	106	-1.49 (0.47)	104	-2.07 (0.47)	-0.58 (-1.74, 0.59)	0.329
EQ-5D						
UK Based Index Score	102	0.11 (0.03)	101	0.16 (0.03)	0.05 (-0.01, 0.12)	0.117
US Based Index Score	102	0.07 (0.02)	101	0.11 (0.02)	0.04 (0.00, 0.09)	0.067
SF-36						
精神的側面の QOL	106	-0.17 (1.02)	102	2.39 (1.04)	2.56 (-0.01, 5.13)	0.051
身体的側面の QOL	106	4.40 (0.95)	102	5.90 (0.98)	1.50 (-0.90, 3.90)	0.220
体の痛み	106	1.04 (0.20)	103	1.58 (0.21)	0.54 (0.03, 1.06)	0.038
全体的健康感	106	0.87 (0.39)	102	1.90 (0.40)	1.03 (0.04, 2.01)	0.041
心の健康	106	0.24 (0.45)	103	1.21 (0.46)	0.97 (-0.16, 2.11)	0.093
身体機能	106	1.79 (0.44)	103	2.50 (0.45)	0.71 (-0.40, 1.82)	0.210
日常役割機能 (精神)	106	0.25 (0.12)	103	0.46 (0.12)	0.21 (-0.09, 0.52)	0.170
日常役割機能 (身体)	106	0.55 (0.17)	103	0.76 (0.17)	0.22 (-0.20, 0.63)	0.306
社会生活機能	106	0.15 (0.19)	103	0.62 (0.19)	0.47 (-0.01, 0.94)	0.053
活力	106	0.43 (0.39)	103	1.46 (0.40)	1.02 (0.05, 2.00)	0.040

評価項目	プラセボ 例数	プラセボ 調整平均値 (標準誤差)	60/120 mg QD 例数	60/120 mg QD 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p 値 [a]
WPAI						
Work Time Missed	32	-0.03 (0.04)	35	-0.12 (0.04)	-0.09 (-0.19, 0.01)	0.063
Impairment at work	31	-0.09 (0.04)	37	-0.13 (0.04)	-0.04 (-0.13, 0.06)	0.452
work productivity loss	29	-0.09 (0.04)	33	-0.11 (0.05)	-0.02 (-0.12, 0.09)	0.736
work activity impairment	105	-0.11 (0.03)	103	-0.21 (0.03)	-0.10 (-0.16, -0.04)	0.002
BDI-II	116	0.51 (0.58)	109	-0.53 (0.60)	-1.04 (-2.55, 0.47)	0.177

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
PGI 改善度の解析で用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，PGI 重症度ベースライン値，NSAIDs の使用有無.
その他の項目の解析で主効果の評価に用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無，ベースライン値.
b　最終観測値を示す.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.8，Table HMEN.11.9，Table HMEN.11.13，Table HMEN.11.14，Table HMEN.11.15，Table HMEN.11.16，Table HMEN.11.18，Table HMEN.11.20，Table HMEN.14.21

2.7.6.3.2.3 安全性 (治療期)

(1)　有害事象

有害事象は，プラセボ群で 121 例中 58 例 (47.9%)，60/120 mg QD 群で 115 例中 65 例 (56.5%) に発現し，発現率に各群で有意差は認められなかった．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 (表 2.7.6.3-8 参照)．なお，ほとんどの有害事象の程度は，軽度又は中等度であった．

中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ群 5.8%に対し，60/120 mg QD 群は 13.9%であり，群間で有意差が認められたが，個々の事象では有意差は認められなかった．

表 2.7.6.3-8　全体で 2%以上に発現した治療期の有害事象 (HMEN 試験)

基本語	プラセボ (N=121) 例数	(%)	60/120 mg QD (N=115) 例数	(%)	全体 (N=236) 例数	(%)	p 値 [a]
全体	58	(47.9)	65	(56.5)	123	(52.1)	0.195
頭痛	13	(10.7)	4	(3.5)	17	(7.2)	0.042
悪心	3	(2.5)	13	(11.3)	16	(6.8)	0.009
口内乾燥	4	(3.3)	10	(8.7)	14	(5.9)	0.100
下痢	6	(5.0)	7	(6.1)	13	(5.5)	0.780
疲労	1	(0.8)	8	(7.0)	9	(3.8)	0.017
浮動性めまい	2	(1.7)	6	(5.2)	8	(3.4)	0.163
不眠症	4	(3.3)	4	(3.5)	8	(3.4)	1.00
関節痛	5	(4.1)	2	(1.7)	7	(3.0)	0.447
便秘	1	(0.8)	6	(5.2)	7	(3.0)	0.061
多汗症	0	(0.0)	7	(6.1)	7	(3.0)	0.006
鼻咽頭炎	3	(2.5)	3	(2.6)	6	(2.5)	1.00
傾眠	1	(0.8)	5	(4.3)	6	(2.5)	0.112
インフルエンザ	1	(0.8)	4	(3.5)	5	(2.1)	0.203

a　Fisher's exact test.
MedDRA 10.0.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.12.3

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中の死亡例はなかった.

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，及び骨関節炎) みられたが，すべて治験薬との因果関係は否定された (表 2.7.6.3-9 参照).

表 2.7.6.3-9　重篤な有害事象一覧表 (HMEN 試験)

投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語 (報告語)	発現日 [a] 発現時投与量 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	処置 [c] 転帰
プラセボ	5202	Caucasian 女性/78	心筋梗塞 (myocardial infarction)	54 プラセボ 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 (hypertensive encephalopathie)	19 60 mg QD 11	高度 重篤 なし	中止 回復
	5205	Caucasian 女性/67	一過性脳虚血発作 (transitory ischemic attack)	63 60 mg QD 5	中等度 重篤 なし	— 回復
	5209	African 男性/79	手首関節骨折 (wrist fracture)	18 60 mg QD 53	中等度 重篤 なし	— 回復
	5303	Caucasian 女性/69	骨関節炎 (Second left finger osteoarthritis)	--- 120 mg QD 不明	中等度 重篤 なし	— 不明

a　発現時期：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　治験薬の投与中止の原因に該当する場合「中止」と記載.
MedDRA 10.0.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEN.14.26 及び 14.3.3

(3)　臨床検査

重炭酸のベースラインから最終観測時までの平均変化量に群間で有意差が認められたが，臨床的意義のある変化ではないと考えられた.

(4)　バイタルサイン及び体重

脈拍数及び体重のベースラインから最終観測時までの平均変化量に群間で有意差が認められたが，臨床的意義のある変化ではないと考えられた.

2.7.6.3.2.4 まとめ

主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終観測時点 (13 週) までの変化量の MMRM による解析では，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した．さらに，4，7，13 週目の各時点でも 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した．また，複数の副次評価項目でもプラセボ群と比較して有意な改善を示した.

有害事象発現率に，群間で有意差は認められなかった．多くの有害事象は，軽度又は中等度

であった．臨床検査及びバイタルサインのうち，60 mg QD 群とプラセボ群との間に有意差が認められた項目があったが，いずれも臨床的意義のある変化ではないと考えられた．