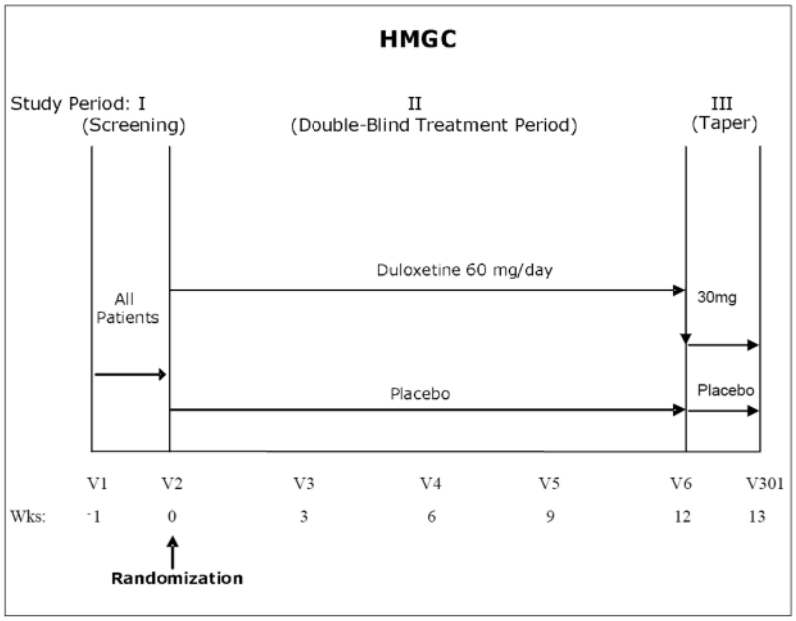
2.7.6.4 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMGC 試験：12 週間)

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した.

表 2.7.6.4-1　試験の概要 (HMGC 試験)

項目	内容
治験実施計画書番号	F1J-MC-HMGC
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 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. 1 週間のスクリーニング期に薬物治療をウォッシュアウトした後，デュロキセチン 60 mg QD 群又はプラセボ群に割付け，盲検下で 12 週間投与した (治療期). その後，1 週間の漸減期を設けた.  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) 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	400 例
投与方法	治療期：60 mg QD 群は，1 日 1 回 60 mg を 12 週間投与した．プラセボ群は，プラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した. 漸減期：60 mg QD 群は，1 日 1 回 30 mg を 1 週間投与した．プラセボ群は，プラセボを 1 日 1 回 1 週間投与した.
投与期間	13 週間 (漸減期 1 週間を含む)
主な併用治療	治験開始時に理学療法による治療を受けていた患者は，治験中，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 NSAIDs，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，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) 副次評価項目：

項目	内容
	• BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度 • 患者による改善に関する包括印象度 (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) • 臨床的全般重症度 (CGI 重症度) • b-POMS • レスポンダー [BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) スコアの 30%又は 50%の改善] の割合 • SF-36 • EQ-5D • WPAI 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，C-SSRS
統計解析方法	すべての解析は，ITT に基づいた．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． 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 解析を用いた．モデルには，投与群，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，共変量としてベースライン，層別変数を NSAIDs の使用の有無とした分散分析を適用した．連続値の場合は分散分析，カテゴリー値の場合は Fisher 直接確率法により，群間差を検定した．
実施地域及び施設数	6 ヵ国 (米国，ドイツ，オランダ，ポーランド，ロシア，スペイン)，27 施設
試験期間	2008 年 9 月～2009 年 7 月

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

割付け例は 401 例 (60 mg QD 群 198 例，プラセボ群 203 例) であり，完了例は 303 例 (60 mg QD 群 147 例，プラセボ群 156 例) であった．被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した．

すべての解析は ITT に基づき実施した．

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳 (HMGC 試験)

	プラセボ	60 mg QD	合計	p 値 [a]
割付け例	203	198	401	
完了例	156 (76.8)	147 (74.2)	303 (75.6)	0.563
中止例	47 (23.2)	51 (25.8)	98 (24.4)	0.563
中止理由				
有害事象発現	11 (5.4)	30 (15.2)	41 (10.2)	0.002
効果不十分	9 (4.4)	1 (0.5)	10 (2.5)	0.020
被験者の都合	13 (6.4)	8 (4.0)	21 (5.2)	0.371
フォローアップ不能	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.2)	0.372
実施計画からの逸脱	5 (2.5)	6 (3.0)	11 (2.7)	0.769
治験担当医師の判断	3 (1.5)	4 (2.0)	7 (1.7)	0.721
治験依頼者の判断	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1.00
対象条件不適	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	1.00

例数 (%).

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.10.1

(2) 被験者特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に示した．群間で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性 (HMGC 試験)

		プラセボ	60 mg QD	合計	p 値
	割付け例	203	198	401	
性別	男性	75 (36.9)	80 (40.4)	155 (38.7)	0.538 [b]
	女性	128 (63.1)	118 (59.6)	246 (61.3)	
人種	例数	203	198	401	1.00 [b]
	African	5 (2.5)	5 (2.5)	10 (2.5)	
	Caucasian	193 (95.1)	189 (95.5)	382 (95.3)	
	Hispanic	4 (2.0)	4 (2.0)	8 (2.0)	
	Native American	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	
年齢 (歳)	例数	203	198	401	0.259 [a]
	平均値	53.43	54.87	54.14	
	標準偏差	14.17	13.27	13.73	
	最小値	18.66	19.37	18.66	
	中央値	54.56	56.59	55.54	
	最大値	89.30	79.63	89.30	
身長 (cm)	例数	203	198	401	0.639 [a]
	平均値	167.91	168.24	168.07	
	標準偏差	8.82	9.64	9.22	
	最小値	144.00	141.00	141.00	
	中央値	168.00	168.00	168.00	
	最大値	191.00	201.00	201.00	
体重 (kg)	例数	203	198	401	0.487 [a]
	平均値	79.35	78.30	78.83	
	標準偏差	14.65	15.83	15.23	
	最小値	47.00	43.70	43.70	
	中央値	78.70	77.00	78.40	
	最大値	114.40	127.70	127.70	
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	203	198	401	0.612 [a]
	平均値	8.74	8.28	8.51	
	標準偏差	8.95	8.18	8.57	
	最小値	0.37	0.50	0.37	
	中央値	6.00	6.00	6.00	
	最大値	45.00	50.00	50.00	
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	203	198	401	0.507 [a]
	平均値	5.75	5.84	5.79	
	標準偏差	1.37	1.43	1.40	
	最小値	4.00	4.00	4.00	
	中央値	6.00	6.00	6.00	
	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	203	197	400	0.854 [a]
	平均値	5.80	5.79	5.80	
	標準偏差	1.37	1.36	1.36	
	最小値	1.78	2.00	1.78	
	中央値	5.86	5.86	5.86	
	最大値	9.40	9.71	9.71	

a　分散分析によるプラセボ群との比較.

b　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.11.1，Table HMGC.11.2

2.7.6.4.2.2 有効性

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, 3, 6, 9, 12 週目の各時点で 60 mg QD 群は, プラセボ群と比較して有意に改善した (表 2.7.6.4-4 参照). また，BOCF 法及び LOCF 法による共分散分析では，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 (p=0.004，0.002)(表 2.7.6.4-5 参照).

PGI 改善度，BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の全項目，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 50%改善率，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)，b-POMS の 7 項目のうち 5 項目などの副次評価項目の最終変化量で，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 (表 2.7.6.4-6，表 2.7.6.4-7，5.3.5.1-04 Table HMGC.14.16 参照)．RDQ-24，CGI 重症度，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率では，60 mg QD 群の最終変化量はプラセボ群と比較して数値は上回っていたものの, 有意差は認められなかった (表 2.7.6.4-7, 5.3.5.1-04 Table HMGC.14.15 参照)．EQ-5D は，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (表 2.7.6.4-7 参照).

表 2.7.6.4-4　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMGC 試験)

	プラセボ		60 mg QD		
評価時点	例数	調整平均値 (標準誤差)	例数	調整平均値 (標準誤差)	p 値 [a]
Week 3 (Visit 3)	199	-0.95 (0.12)	195	-1.53 (0.12)	<0.001
Week 6 (Visit 4)	180	-1.28 (0.14)	167	-1.99 (0.14)	<0.001
Week 9 (Visit 5)	169	-1.58 (0.14)	158	-2.19 (0.14)	0.001
Week 12 (Visit 6)	162	-1.80 (0.15)	152	-2.48 (0.16)	0.001

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：投与群，実施施設，評価時点，ベースライン値，投与群と評価時点の交互作用，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：unstructured.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.11.7

表 2.7.6.4-5　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 (HMGC 試験)

	プラセボ		60 mg QD			
評価項目	例数	調整平均値 (標準誤差)	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)	203	-1.37 (0.15)	198	-1.92 (0.15)	-0.55 (-0.93, -0.18)	0.004
最終変化量 (LOCF)	199	-1.65 (0.15)	195	-2.25 (0.15)	-0.60 (-0.97, -0.22)	0.002

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：投与群，実施施設，ベースライン値.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.11.8，Table HMGC.11.9

表 2.7.6.4-6　MMRM による 24 時間疼痛重症度スコア (週平均値) の 12 週時変化量 (HMGC 試験)

評価項目	プラセボ 例数	プラセボ 調整平均値 (標準誤差)	60 mg QD 例数	60 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)	159	-1.68 (0.14)	146	-2.45 (0.14)	<0.001
24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)	159	-1.74 (0.15)	146	-2.53 (0.16)	<0.001
24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値)	159	-1.36 (0.14)	146	-1.90 (0.14)	<0.001

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
説明変数：投与群，実施施設，評価時点，ベースライン値，投与群と評価時点の交互作用，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：unstructured.

出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.11.13，Table HMGC.11.14，Table HMGC.11.15

表 2.7.6.4-7　有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(HMGC 試験)

評価項目	プラセボ 例数	プラセボ 調整平均値 (標準誤差)	60 mg QD 例数	60 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	199	-1.88 (0.17)	195	-2.56 (0.17)	-0.68 (-1.12, -0.25)	0.002
最小の痛み	199	-1.02 (0.14)	195	-1.51 (0.14)	-0.49 (-0.85, -0.14)	0.006
現在の痛み	199	-1.54 (0.15)	195	-2.40 (0.16)	-0.86 (-1.25, -0.46)	<0.001
BPI 機能障害の程度						
日常生活の全般的活動	199	-1.61 (0.16)	195	-2.36 (0.16)	-0.75 (-1.16, -0.35)	<0.001
気分・情緒	199	-1.26 (0.15)	195	-1.98 (0.15)	-0.71 (-1.09, -0.34)	<0.001
歩行能力	199	-1.40 (0.15)	195	-1.86 (0.15)	-0.46 (-0.84, -0.07)	0.020
通常の仕事	199	-1.66 (0.15)	195	-2.17 (0.15)	-0.51 (-0.90, -0.11)	0.012
対人関係	199	-0.91 (0.14)	195	-1.48 (0.14)	-0.57 (-0.92, -0.22)	0.001
睡眠	199	-1.45 (0.17)	195	-2.14 (0.17)	-0.70 (-1.13, -0.27)	0.002
生活を楽しむこと	199	-1.61 (0.15)	195	-2.18 (0.15)	-0.57 (-0.96, -0.18)	0.005
7 項目の平均値	199	-1.43 (0.13)	195	-2.01 (0.13)	-0.58 (-0.92, -0.25)	<0.001
PGI 改善度	199	3.19 (0.09) [b]	194	2.88 (0.09) [b]	-0.31 (-0.56, -0.07) [b]	0.011
RDQ-24	179	-2.22 (0.32)	178	-2.69 (0.31)	-0.47 (-1.28, 0.34)	0.255
CGI 重症度	199	-0.79 (0.07)	195	-0.95 (0.07)	-0.16 (-0.33, 0.02)	0.077
b-POMS						
Tension-Anxiety Score	185	-0.35 (0.20)	186	-1.23 (0.20)	-0.88 (-1.38, -0.37)	<0.001
Depression-Dejection Score	188	-0.10 (0.20)	185	-0.49 (0.20)	-0.39 (-0.90, 0.12)	0.133
Anger-Hostility Score	185	-0.37 (0.21)	186	-1.29 (0.21)	-0.92 (-1.46, -0.37)	<0.001
Vigor-Activity	187	0.77 (0.29)	185	1.90 (0.29)	1.13 (0.38, 1.88)	0.003
Fatigue-Inertia Score	188	-1.09 (0.26)	184	-1.34 (0.26)	-0.25 (-0.93, 0.43)	0.469
Confusion-Bewilderment Score	187	0.18 (0.16)	185	-0.40 (0.16)	-0.57 (-0.98, -0.17)	0.006
Total Mood Disturbance Score	180	-2.77 (0.95)	181	-6.77 (0.93)	-4.00 (-6.41, -1.60)	0.001
EQ-5D						
UK population-based Index Score	192	0.07 (0.02)	190	0.15 (0.02)	0.07 (0.03, 0.12)	<0.001
US population-based Index Score	192	0.05 (0.01)	190	0.10 (0.01)	0.05 (0.02, 0.08)	0.002

評価項目	プラセボ 例数	プラセボ 調整平均値 (標準誤差)	60 mg QD 例数	60 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]
SF-36						
身体的側面の QOL	153	4.10 (0.77)	147	5.34 (0.77)	1.24 (-0.53, 3.02)	0.168
精神的側面の QOL	153	0.64 (0.75)	147	2.89 (0.75)	2.24 (0.53, 3.96)	0.010
体の痛み	190	11.70 (1.44)	188	16.28 (1.45)	4.58 (0.86, 8.30)	0.016
全体的健康感	190	4.38 (1.20)	188	6.96 (1.20)	2.58 (-0.50, 5.67)	0.101
心の健康	166	0.95 (1.07)	165	5.83 (1.07)	4.88 (2.15, 7.61)	<0.001
身体機能	189	8.18 (1.41)	186	11.67 (1.40)	3.50 (-0.12, 7.12)	0.058
日常役割機能 (精神)	179	4.39 (1.76)	172	6.81 (1.77)	2.43 (-1.52, 6.37)	0.227
日常役割機能 (身体)	179	8.12 (1.92)	172	10.03 (1.93)	1.91 (-2.39, 6.21)	0.383
社会生活機能	190	7.51 (1.40)	188	11.50 (1.40)	4.00 (0.38, 7.61)	0.030
活力	165	4.63 (1.35)	163	8.73 (1.36)	4.10 (0.59, 7.60)	0.022
WPAI						
Absenteeism	93	-0.01 (0.02)	79	0.00 (0.02)	0.02 (-0.03, 0.06)	0.461
Presenteeism	90	-0.16 (0.02)	79	-0.19 (0.03)	-0.03 (-0.09, 0.03)	0.374
Work Productivity Loss	89	-0.16 (0.03)	77	-0.18 (0.03)	-0.02 (-0.09, 0.05)	0.557
Activity Impairment	196	-0.15 (0.02)	190	-0.20 (0.02)	-0.06 (-0.10, -0.02)	0.007

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，ベースライン値，PGI 重症度のベースライン値.
その他の項目の解析で用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，ベースライン値.

b　最終観測値を示す.

出典 : 5.3.5.1-04 Table HMGC.11.10, Table HMGC.11.11, Table HMGC.11.12, Table HMGC.11.16, Table HMGC.11.17, Table HMGC.11.18, Table HMGC.11.19, Table HMGC.11.20

2.7.6.4.2.3 安全性

(1)　有害事象

治療期の有害事象は，プラセボ群で 203 例中 112 例 (55.2%)，60 mg QD 群で 198 例中 125 例 (63.1%) に発現し，発現率に群間で有意差は認められなかった. 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 (表 2.7.6.4-8 参照). ほとんどの事象が，軽度又は中等度であり，高度な有害事象のうち，プラセボ群と比較して 60 mg QD 群で有意に高く発現した事象はなかった.

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 5.4%に対し，60 mg QD 群は 15.2%であり，群間で有意差が認められた．中止の原因となった個々の事象では，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，悪心であった.

漸減期の有害事象は，プラセボ群で 165 例中 7 例 (4.2%)，60 mg QD 群 (30 mg QD 投与) で 157 例中 6 例 (3.8%) に発現した．全体及び個々の事象でも，発現率に群間で有意差は認められなかった.

漸減期の中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ群で 0.6%，60 mg QD 群 (30 mg QD 投与) で 1.9%であった.

表 2.7.6.4-8　全体で 2%以上に発現した治療期の有害事象 (HMGC 試験)

基本語	プラセボ (N=203)		60 mg QD (N=198)		全体 (N=401)		p 値 [a]
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	
全体	112	(55.2)	125	(63.1)	237	(59.1)	0.127
頭痛	25	(12.3)	26	(13.1)	51	(12.7)	0.881
悪心	6	(3.0)	35	(17.7)	41	(10.2)	<0.001
便秘	7	(3.4)	12	(6.1)	19	(4.7)	0.247
口内乾燥	4	(2.0)	13	(6.6)	17	(4.2)	0.026
下痢	6	(3.0)	9	(4.5)	15	(3.7)	0.441
浮動性めまい	3	(1.5)	10	(5.1)	13	(3.2)	0.051
不眠症	6	(3.0)	5	(2.5)	11	(2.7)	1.00
傾眠	2	(1.0)	9	(4.5)	11	(2.7)	0.034
上気道感染	7	(3.4)	4	(2.0)	11	(2.7)	0.543
疲労	3	(1.5)	7	(3.5)	10	(2.5)	0.216
鼻咽頭炎	4	(2.0)	5	(2.5)	9	(2.2)	0.748
回転性めまい	3	(1.5)	6	(3.0)	9	(2.2)	0.333
関節痛	7	(3.4)	1	(0.5)	8	(2.0)	0.068
インフルエンザ	5	(2.5)	3	(1.5)	8	(2.0)	0.724

a　Fisher's exact test.
MedDRA 12.0.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.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，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，及び回転性めまい) 発現したが，同じ事象の複数回発現はなかった．漸減期ではプラセボ群に 1 例 (腹痛) 発現した (表 2.7.6.4-9 参照).

表 2.7.6.4-9　重篤な有害事象一覧表 (HMGC 試験)

投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語 (報告名)	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
治療期						
60 mg QD	2201	Caucasian 男性/27	アルコール中毒 (Alcoholization/ Got drunk)	77 60 mg QD 1	中等度 重篤 なし	— 回復
	3002	Caucasian 女性/43	中毒性ミオパチー (toxic drug myopathy)	43 60 mg QD ---	高度 重篤 あり	中止 未回復
	4109	Caucasian 女性/63	喘息 (asthma exacerbation)	42 60 mg QD 7	中等度 重篤 なし	中止 回復
	6007	Caucasian 女性/75	急性心筋梗塞 (Acute Myocardial Infarction)	3 60 mg QD 3	高度 重篤 なし	中止 回復
	7434 [d]	Caucasian 男性/61	回転性めまい (Vertigo)	--- 60 mg QD ---	高度 重篤 なし	中止 未回復

投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語 (報告名)	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
漸減期						
プラセボ	4108	Caucasian 女性/63	腹痛 (abdominal pain)	89 プラセボ 8	中等度 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　本事象は合併症 (中等度) が治験薬投与中に悪化 (高度) したため，投与を中止した．発現時投与量は悪化時のものとした．消失日は不明.
MedDRA 12.0.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGC.14.56，14.3.3，Listing of Study Drug Compliance and Exposure

(3)　臨床検査

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項目は，ALP，ALT，AST，クレアチニン，尿酸，総蛋白，及びアルブミンであったが，いずれも臨床的意義のある変化ではないと考えられた．

(4)　バイタルサイン及び体重

漸減期で，収縮期血圧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，治療期及び漸減期を通して群間で有意差が認められた項目はなかった．また，持続的な血圧上昇や，起立性低血圧の発現に，群間で有意差は認められなかった．

2.7.6.4.2.4 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 (12 週) までの変化量では，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し，3，6，9 週目の各時点でも有意に改善した．また，多く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．バイタルサインでは，漸減期での収縮期血圧の変化量に群間で有意差が認められたが，持続的な血圧上昇や起立性低血圧の発現に群間で差異はみられなかった．

2.7.6.5 国内第 3 相継続長期投与試験 (A3332 試験：50 週間)

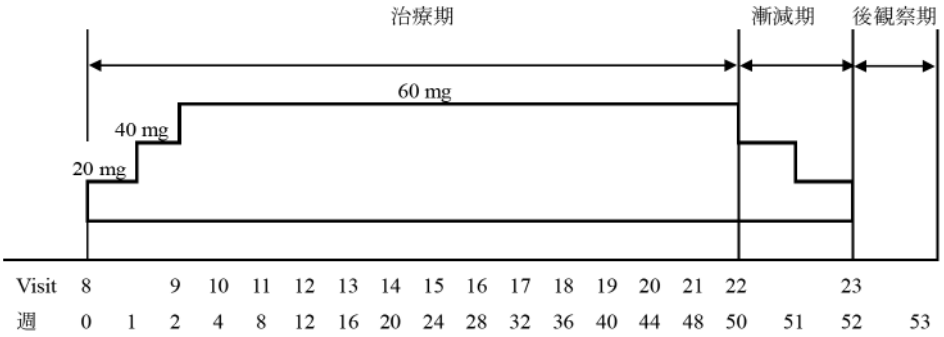
2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.5-2 に示した．

表 2.7.6.5-1　試験の概要 (A3332 試験)

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>13[redacted]A3332</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>1. 主要目的
慢性腰痛症患者に対するデュロキセチン長期投与時の安全性を評価する．
2. 副次目的
慢性腰痛症患者に対するデュロキセチン長期投与時の有効性を評価する．</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同，非盲検試験．

本治験は，治療期 50 週間，漸減期 2 週間，後観察期 1 週間の 3 期 (計 53 週間) で構成される．同意取得及び適格性が確認された患者は本治験に登録され (Visit 8)，治験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与した．なお，本治験は先行試験からの継続患者を含むため，新規患者も本治験の開始 Visit (登録日) を Visit 8 とした．50 週間の治療期終了後，又は治療期投与開始後 2 週以降の中止例では，2 週間の漸減期投与を行った．


</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
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>継続患者</th><th>新規患者</th></tr>
<tr><td>1) デュロキセチン塩酸塩の慢性腰痛症患者を対象とした第 3 相臨床試験 -プラセボに対する優越性試験- (治験番号：1320A3331) で 15 週間の投与を完了した外来患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2) 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>3) 下記の条件に該当しない患者
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>
</table></td></tr>
</table>

項目	内容

4)	Visit 8 (本治験開始時) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者		○
5)	20 歳以上 80 歳未満の男女外来患者		○
6)	本人から文書同意取得が可能な患者	○	○
7)	Visit 8 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)	○	○

3. 除外基準

下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した.

		継続患者	新規患者
1)	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) 医師が判断した疾患 *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) 医師が判断した所見	○	○
2)	下記のいずれかの基準に該当する患者 • Visit 8 直近の 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 8 直近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	○	○
3)	血清反応陰性脊椎関節症又は関節リウマチと診断された患者	○	○
4)	主たる疼痛が腰痛症以外に起因すると判断された患者	○	○
5)	過去に腰の手術をしたことのある患者		○
6)	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		○
7)	M.I.N.I.により，大うつ病性障害と診断された患者		○
8)	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	○	○
9)	Visit 8 前 14 日以内に MAO 阻害薬が投与された患者，又は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	○	○
10)	Visit 8 で，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	○	○
11)	過去に複数回の薬剤アレルギー反応を有した患者		○
12)	歩行不能又は松葉杖や歩行器を必要とする患者		○
13)	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		○
14)	尿中薬物検査で乱用物質 (大麻，覚せい剤，コカイン系麻薬) が検出された患者		○
15)	Visit 8 の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者		○
16)	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		○
17)	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	○	○
18)	Visit 8 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	○	○

項目	内容
	19) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者　○　○
目標症例数	150 例
使用薬剤	LY248686 を 20 mg 含むカプセル
投与方法	治療期：20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与し，その後 60 mg を 48 週間投与した． 漸減期：40 mg を 1 週間投与後，20 mg を 1 週間投与した．
投与期間	52 週間 (漸減期 2 週間を含む)
主な併用治療	抗うつ薬，抗てんかん薬，オピオイド鎮痛剤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． • BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度 • PGI 改善度 • CGI 重症度 • RDQ-24 • BDI-II • SF-36 • EQ-5D 2. 安全性の評価 治験薬投与開始後 (先行試験から継続している有害事象も含む) から後観察期終了時までの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 FAS を対象に，有効性の評価項目について以下の解析を行った． • 各評価項目の観測値及びベースラインからの変化量について，治験薬投与後の観測時点ごとに要約統計量を算出した．ただし，PGI 改善度については，観測値についてのみ解析を行った． • BPI 疼痛重症度の変化量 (LOCF) について，短期投与時 (3 ヵ月)，1 年投与時，終了観測時の要約統計量を算出した． • 先行試験での有効性の主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) について，ベースラインからの変化量の平均推移図を作成した． • 治験中の NSAIDs 等の使用結果に基づいて患者を分類し，その部分集団別に，BPI 疼痛重症度及びベースラインからの変化量について，各観測時点の要約統計量を算出した． 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，41 医療機関
治験期間	2013 年 8 月～2014 年 12 月

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施時期 (A3332 試験)

	治療期												漸減期/中止[a]	後観察期
Visit	8	9	10	11, 12	13	14, 15	16	17, 18	19	20, 21	22	中止	23	-
週	0	2	4	8, 12	16	20, 24	28	32, 36	40	44, 48	50	-	52	53
規定来院日	0	14	28	56, 84	112	140, 168	196	224, 252	280	308, 336	350	-	364	-
許容幅	-[b]	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±3	+3[c]	±3[d]	-
同意取得	●[e]													
被験者背景の確認	●[f]													
選択・除外基準の確認	●													
診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●[g]
登録	●													
治験薬処方	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
PGI 重症度	●[f]													
PGI 改善度	●[h]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
CGI 重症度	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
RDQ-24	●						●				●			
SF-36	●						●				●			
EQ-5D	●						●				●			
BDI-II	●						●				●			
転倒スコア	●[h,i]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
C-SSRS	●[i]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
体重	●[i]		●		●		●		●		●		●	
血圧・脈拍数	●[i]		●		●		●		●		●		●	
心電図	●[b,i]						●						●[j]	
臨床検査	●[b,i]		●		●		●		●				●[j]	
尿中薬物検査	●[f]													
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	← ● →													

a　漸減期中の中止.
b　ただし，新規患者の心電図及び臨床検査の許容幅は，同意取得後，かつ登録の−14〜0 日とした．新規患者は，心電図及び臨床検査の結果を確認してから登録することとした.
c　治療期の最終服薬日を起点とした.
d　Visit 22 来院日から 14 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.
e　Visit 8 以前に取得した同意でも可とした.
f　新規患者のみ実施した.
g　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.
h　継続患者のみ実施した.
i　先行試験からの継続患者は，先行試験の評価として実施済み.
j　漸減期を実施しない場合は，Visit 22 又は治療期中止時に実施した.

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 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 2.7.6.5-3 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-4 に示した．

登録例は 151 例 [先行試験からの移行患者 83 例 (先行試験の投与群がデュロキセチン群は 41 例，プラセボ群は 42 例)，新規患者 68 例] であった．治験 (治療期) を中止した被験者の割合は，17.9% [先行試験 (A3331 試験) の投与群がデュロキセチン群では 19.5%，プラセボ群では 14.3%，新規患者は 19.1%] であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の有効性解析対象集団 (FAS) は，登録例から投与後未観測例 1 例 (新規患者) を除いた 150 例 (先行試験からの移行患者 83 例, 新規患者 67 例) であった．安全性解析対象集団は，登録例全例であった．

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳 (A3332 試験)

			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)
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

表 2.7.6.5-4　解析対象集団の内訳 (A3332 試験)

		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)
割付け例の内訳		151	68	42	41
FAS		150 (99.3)	67 (98.5)	42 (100.0)	41 (100.0)
FAS からの除外例		1 (0.7)	1 (1.5)	0	0
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	0	0
	未投与例	0	0	0	0
	投与後未観測例	1 (0.7)	1 (1.5)	0	0
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
	未観測例	0	0	0	0

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.1.2.1, Table 14.1.1.2.2

(2)　被験者特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.5-5 に示した.

登録例全体では, 男性が 46.7%, 女性が 53.3%, 年齢 (平均値±標準偏差) は 56.4±12.8 歳であった.

表 2.7.6.5-5　被験者の人口統計学的特性 (A3332 試験)

		全体 N=150	群 (先行試験での投与群)[a]		
			新規患者 N=67	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
性別	男	70 (46.7)	31 (46.3)	20 (47.6)	19 (46.3)
[例数(%)]	女	80 (53.3)	36 (53.7)	22 (52.4)	22 (53.7)
年齢 (歳)	n	150	67	42	41
	Mean	56.4	54.3	57.6	58.8
	SD	12.8	13.9	12.0	11.1
	Min	25	26	25	33
	Median	57.5	54.0	60.0	59.0
	Max	79	79	75	78
身長 (cm)	n	150	67	42	41
	Mean	161.91	162.75	159.92	162.58
	SD	9.41	10.15	8.74	8.71
	Min	134.0	134.0	139.5	148.6
	Median	161.30	161.20	158.35	163.90
	Max	181.0	181.0	174.2	180.3
体重 (kg)	n	150	67	42	41
	Mean	62.60	61.92	62.48	63.84
	SD	12.04	12.81	10.52	12.40
	Min	40.9	42.6	40.9	41.0
	Median	62.40	60.00	62.25	63.00
	Max	113.1	113.1	89.0	94.6

		全体 N=150	群 (先行試験での投与群)[a] 新規患者 N=67	継続患者 (プラセボ) N=42	継続患者 (60 mg QD) N=41
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	n	150	67	42	41
	Mean	10.3	10.5	9.2	11.1
	SD	9.4	8.7	9.8	10.2
	Min	0.4	0.7	0.4	0.6
	Median	7.1	7.8	5.3	7.9
	Max	46.6	38.9	46.6	35.6
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	n	150	67	42	41
	Mean	5.0	4.6	5.2	5.4
	SD	1.0	0.9	1.2	0.9
	Min	4	4	4	4
	Median	5.0	4.0	5.0	5.0
	Max	9	8	9	8

a　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) の値を用いた．
出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.2

2.7.6.5.2.2 有効性

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，新規患者はベースライン (継続長期投与試験開始時) と比較して投与開始後 2 週から継続長期投与試験開始 50 週までのすべての評価時点で有意に改善した．また，継続患者でも，ベースライン (先行試験開始時) と比較して，投与開始後 2 週から継続長期投与試験開始後 50 週 (先行試験開始から 65 週) までのすべての評価時点で有意に改善した (表 2.7.6.5-6 参照)．さらに，全体で，国内継続長期投与試験開始時と比較しても，投与開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善した (5.3.5.2-03 Table 14.2.6 参照)．

表 2.7.6.5-6　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3332 試験)

評価時点[a]	群 (先行試験での投与群)	観測値 例数	観測値 平均値 (標準偏差)	変化量 平均値 (標準偏差)	変化量 95%信頼区間[b]
(0 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	5.21 (1.24)	---	---
	継続患者 (60 mg QD)	41	5.37 (0.94)	---	---
(2 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	4.33 (1.36)	-0.88 (1.15)	[-1.24, -0.52]
	継続患者 (60 mg QD)	41	4.07 (1.56)	-1.29 (1.23)	[-1.68, -0.90]
(4 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.67 (1.39)	-1.55 (1.68)	[-2.07, -1.02]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.68 (1.51)	-1.68 (1.31)	[-2.10, -1.27]
(6 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.38 (1.65)	-1.83 (1.92)	[-2.43, -1.23]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.63 (1.71)	-1.73 (1.53)	[-2.22, -1.25]
(10 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.05 (1.67)	-2.17 (2.02)	[-2.80, -1.54]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.49 (1.43)	-1.88 (1.35)	[-2.30, -1.45]
(14 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.00 (1.87)	-2.21 (2.03)	[-2.85, -1.58]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.39 (1.67)	-1.98 (1.47)	[-2.44, -1.51]

評価時点 [a]	群 (先行試験での投与群)	観測値		変化量	
		例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 [b]
0 週 (15 週)	新規患者	67	4.64 (0.87)	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.10 (1.75)	-2.12 (2.07)	[-2.77, -1.47]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.49 (1.68)	-1.88 (1.54)	[-2.36, -1.39]
2 週 (17 週)	新規患者	67	3.01 (1.55)	-1.63 (1.49)	[-1.99, -1.26]
	継続患者 (プラセボ)	42	2.26 (1.65)	-2.95 (1.87)	[-3.54, -2.37]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.27 (1.87)	-2.10 (1.70)	[-2.63, -1.56]
4 週 (19 週)	新規患者	66	2.67 (1.65)	-1.98 (1.64)	[-2.39, -1.58]
	継続患者 (プラセボ)	42	2.02 (1.51)	-3.19 (1.81)	[-3.75, -2.63]
	継続患者 (60 mg QD)	40	2.65 (1.66)	-2.70 (1.42)	[-3.15, -2.25]
8 週 (23 週)	新規患者	62	2.52 (1.70)	-2.18 (1.69)	[-2.61, -1.75]
	継続患者 (プラセボ)	40	1.68 (1.31)	-3.50 (1.80)	[-4.07, -2.93]
	継続患者 (60 mg QD)	40	2.78 (1.95)	-2.58 (1.77)	[-3.14, -2.01]
12 週 (27 週)	新規患者	62	2.16 (1.73)	-2.53 (1.67)	[-2.96, -2.11]
	継続患者 (プラセボ)	40	1.88 (1.64)	-3.30 (1.91)	[-3.91, -2.69]
	継続患者 (60 mg QD)	39	2.77 (1.75)	-2.59 (1.50)	[-3.08, -2.10]
16 週 (31 週)	新規患者	62	2.00 (1.64)	-2.69 (1.65)	[-3.11, -2.28]
	継続患者 (プラセボ)	39	1.69 (1.34)	-3.51 (1.78)	[-4.09, -2.94]
	継続患者 (60 mg QD)	39	2.92 (1.94)	-2.44 (1.86)	[-3.04, -1.83]
20 週 (35 週)	新規患者	62	1.94 (1.58)	-2.76 (1.60)	[-3.16, -2.35]
	継続患者 (プラセボ)	39	1.82 (1.59)	-3.38 (1.94)	[-4.01, -2.76]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.63 (1.82)	-2.71 (1.80)	[-3.30, -2.12]
24 週 (39 週)	新規患者	61	1.72 (1.45)	-2.98 (1.41)	[-3.34, -2.62]
	継続患者 (プラセボ)	39	1.79 (1.51)	-3.41 (1.90)	[-4.03, -2.79]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.71 (1.77)	-2.63 (1.65)	[-3.17, -2.09]
28 週 (43 週)	新規患者	61	1.84 (1.55)	-2.87 (1.65)	[-3.29, -2.45]
	継続患者 (プラセボ)	38	1.66 (1.40)	-3.55 (1.88)	[-4.17, -2.93]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.42 (1.59)	-2.92 (1.62)	[-3.45, -2.39]
32 週 (47 週)	新規患者	60	1.63 (1.33)	-3.07 (1.40)	[-3.43, -2.70]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.46 (1.19)	-3.73 (1.66)	[-4.28, -3.18]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.42 (1.72)	-2.92 (1.67)	[-3.47, -2.37]
36 週 (51 週)	新規患者	58	1.67 (1.50)	-3.00 (1.68)	[-3.44, -2.56]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.65 (1.62)	-3.54 (1.94)	[-4.19, -2.89]
	継続患者 (60 mg QD)	36	2.42 (1.68)	-2.92 (1.61)	[-3.46, -2.37]
40 週 (55 週)	新規患者	56	1.54 (1.50)	-3.05 (1.58)	[-3.48, -2.63]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.43 (1.34)	-3.76 (1.67)	[-4.31, -3.20]
	継続患者 (60 mg QD)	35	2.29 (1.71)	-3.06 (1.59)	[-3.60, -2.51]
44 週 (59 週)	新規患者	56	1.48 (1.26)	-3.11 (1.30)	[-3.46, -2.76]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.22 (1.27)	-3.97 (1.64)	[-4.52, -3.43]
	継続患者 (60 mg QD)	35	2.40 (1.72)	-2.94 (1.61)	[-3.50, -2.39]
48 週 (63 週)	新規患者	56	1.46 (1.36)	-3.13 (1.49)	[-3.52, -2.73]
	継続患者 (プラセボ)	36	1.31 (1.37)	-3.89 (1.67)	[-4.45, -3.32]
	継続患者 (60 mg QD)	35	2.43 (1.80)	-2.91 (1.65)	[-3.48, -2.35]
50 週 (65 週)	新規患者	53	1.25 (1.22)	-3.32 (1.44)	[-3.72, -2.92]
	継続患者 (プラセボ)	36	1.47 (1.40)	-3.72 (1.77)	[-4.32, -3.12]
	継続患者 (60 mg QD)	32	2.28 (1.80)	-3.03 (1.69)	[-3.64, -2.42]
最終評価時	新規患者	67	1.34 (1.19)	-3.30 (1.45)	[-3.65, -2.95]
	継続患者 (プラセボ)	42	1.43 (1.38)	-3.79 (1.66)	[-4.30, -3.27]
	継続患者 (60 mg QD)	41	2.49 (1.82)	-2.88 (1.81)	[-3.45, -2.31]

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．ベースラインは，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) とした．

b　t 統計量に基づく信頼区間．

出典：5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1

最終評価時の PGI 改善度で，改善 (とても良くなった，良くなった，少し良くなった) と判断された患者の割合は，93.3% (140/150 例) であり，ほとんどの患者が改善した (5.3.5.2-03 Table 14.2.2.2 参照)．また，CGI 重症度，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み)，BPI 機能障害の程度 (日常生活の全般的活動，気分・情緒，歩行能力，通常の仕事，対人関係，睡眠，生活を楽しむこと，7 項目の平均)，RDQ-24，SF-36 [身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛み，活力，心の健康]，EQ-5D の最終変化量は，継続患者 (プラセボ又は 60 mg QD) あるいは新規患者のいずれでも，ベースライン (継続患者は先行試験開始時，新規患者は継続長期投与試験開始時) と比較して有意に改善した (表 2.7.6.5-7 参照)．

表 2.7.6.5-7　有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(A3332 試験)

		ベースライン[a]		最終評価時		変化量	
	群 (先行試験での投与群)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間[b]]
PGI 改善度	新規	67	3.94 (0.76)	67	2.12 (0.88)	---	[1.90, 2.33]
	継続 (プラセボ)	42	4.19 (0.86)	42	2.05 (0.82)	---	[1.79, 2.30]
	継続 (60 mg QD)	41	4.22 (0.69)	41	2.61 (1.16)	---	[2.24, 2.98]
CGI 重症度	新規	67	3.93 (0.61)	67	2.09 (0.81)	-1.84 (0.99)	[-2.08, -1.59]
	継続 (プラセボ)	42	4.24 (0.85)	42	2.00 (0.73)	-2.24 (1.16)	[-2.60, -1.88]
	継続 (60 mg QD)	41	4.17 (0.59)	41	2.73 (0.98)	-1.44 (0.92)	[-1.73, -1.15]
BPI 疼痛重症度							
最大の痛み	新規	67	6.06 (1.14)	67	1.90 (1.51)	-4.16 (1.91)	[-4.63, -3.70]
	継続 (プラセボ)	42	6.79 (1.30)	42	2.07 (1.93)	-4.71 (2.21)	[-5.40, -4.03]
	継続 (60 mg QD)	41	6.71 (0.96)	41	3.46 (1.99)	-3.24 (1.88)	[-3.84, -2.65]
最小の痛み	新規	67	2.66 (1.44)	67	0.84 (0.96)	-1.82 (1.54)	[-2.20, -1.45]
	継続 (プラセボ)	42	3.33 (1.68)	42	0.81 (1.15)	-2.52 (1.77)	[-3.08, -1.97]
	継続 (60 mg QD)	41	3.66 (1.39)	41	1.54 (1.72)	-2.12 (1.71)	[-2.66, -1.58]
現在の痛み	新規	67	3.93 (1.44)	67	1.22 (1.24)	-2.70 (1.87)	[-3.16, -2.25]
	継続 (プラセボ)	42	5.17 (1.58)	42	1.24 (1.53)	-3.93 (1.74)	[-4.47, -3.38]
	継続 (60 mg QD)	41	4.80 (1.58)	41	2.12 (2.00)	-2.68 (1.90)	[-3.28, -2.08]
BPI 機能障害の程度							
日常生活の全般的活動	新規	67	3.90 (2.31)	67	0.67 (1.02)	-3.22 (2.30)	[-3.78, -2.66]
	継続 (プラセボ)	42	4.02 (2.51)	42	0.76 (1.28)	-3.26 (2.51)	[-4.04, -2.48]
	継続 (60 mg QD)	41	3.88 (2.14)	41	1.63 (1.73)	-2.24 (2.75)	[-3.11, -1.37]
気分・情緒	新規	67	3.12 (2.38)	67	0.60 (1.12)	-2.52 (2.55)	[-3.15, -1.90]
	継続 (プラセボ)	42	3.74 (2.34)	42	0.62 (1.40)	-3.12 (2.37)	[-3.86, -2.38]
	継続 (60 mg QD)	41	2.93 (2.48)	41	0.85 (1.20)	-2.07 (2.49)	[-2.86, -1.29]
歩行能力	新規	67	2.76 (2.40)	67	0.67 (1.21)	-2.09 (2.16)	[-2.62, -1.56]
	継続 (プラセボ)	42	3.48 (2.31)	42	0.74 (1.17)	-2.74 (2.26)	[-3.44, -2.03]
	継続 (60 mg QD)	41	3.17 (2.39)	41	1.46 (2.00)	-1.71 (3.11)	[-2.69, -0.73]
通常の仕事	新規	67	3.91 (2.44)	67	0.69 (1.20)	-3.22 (2.49)	[-3.83, -2.62]
	継続 (プラセボ)	42	3.86 (2.27)	42	0.64 (1.16)	-3.21 (2.23)	[-3.91, -2.52]
	継続 (60 mg QD)	41	3.54 (2.34)	41	1.49 (1.94)	-2.05 (2.78)	[-2.93, -1.17]
対人関係	新規	67	1.82 (2.30)	67	0.40 (0.74)	-1.42 (2.15)	[-1.94, -0.89]
	継続 (プラセボ)	42	2.24 (2.46)	42	0.45 (1.23)	-1.79 (2.37)	[-2.53, -1.05]
	継続 (60 mg QD)	41	1.46 (1.95)	41	0.63 (1.16)	-0.83 (1.82)	[-1.40, -0.26]
睡眠	新規	67	2.33 (2.37)	67	0.60 (0.89)	-1.73 (2.12)	[-2.25, -1.21]
	継続 (プラセボ)	42	3.07 (2.85)	42	0.67 (1.48)	-2.40 (2.56)	[-3.20, -1.61]
	継続 (60 mg QD)	41	2.32 (2.08)	41	0.98 (1.59)	-1.34 (2.22)	[-2.04, -0.64]
生活を楽しむこと	新規	67	2.64 (2.39)	67	0.57 (0.89)	-2.07 (2.27)	[-2.63, -1.52]
	継続 (プラセボ)	42	3.00 (2.62)	42	0.50 (1.13)	-2.50 (2.55)	[-3.29, -1.71]
	継続 (60 mg QD)	41	2.66 (2.24)	41	0.83 (1.30)	-1.83 (2.40)	[-2.59, -1.07]

		ベースライン[a]		最終評価時		変化量	
	群 (先行試験での投与群)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間[b]]
7項目の平均	新規	67	2.93 (1.88)	67	0.60 (0.89)	-2.33 (1.81)	[-2.77, -1.88]
	継続 (プラセボ)	42	3.34 (2.17)	42	0.63 (1.22)	-2.72 (2.05)	[-3.36, -2.08]
	継続 (60 mg QD)	41	2.85 (1.86)	41	1.13 (1.36)	-1.72 (2.21)	[-2.42, -1.03]
RDQ-24	新規	67	5.84 (4.25)	67	2.15 (3.10)	-3.69 (3.76)	[-4.60, -2.77]
	継続 (プラセボ)	42	7.95 (5.69)	42	2.45 (3.09)	-5.50 (5.64)	[-7.26, -3.74]
	継続 (60 mg QD)	41	6.78 (3.25)	41	3.49 (4.09)	-3.29 (4.56)	[-4.73, -1.85]
SF-36							
身体機能	新規	67	75.45 (19.08)	67	86.04 (15.75)	10.60 (15.21)	[6.89, 14.31]
	継続 (プラセボ)	42	73.93 (20.26)	42	83.45 (20.56)	9.52 (21.91)	[2.69, 16.35]
	継続 (60 mg QD)	41	70.73 (17.48)	41	80.85 (13.22)	10.12 (17.66)	[4.55, 15.70]
日常役割機能 (身体)	新規	67	72.01 (23.62)	67	88.90 (17.30)	16.88 (20.73)	[11.83, 21.94]
	継続 (プラセボ)	42	74.55 (22.53)	42	85.86 (19.91)	11.31 (24.24)	[3.76, 18.86]
	継続 (60 mg QD)	41	74.54 (18.56)	41	81.55 (21.05)	7.01 (21.66)	[0.18, 13.85]
体の痛み	新規	67	52.65 (12.49)	67	70.28 (16.36)	17.64 (16.32)	[13.66, 21.62]
	継続 (プラセボ)	42	49.20 (12.07)	42	69.46 (17.87)	20.26 (22.09)	[13.38, 27.14]
	継続 (60 mg QD)	41	50.93 (11.51)	41	63.55 (15.06)	12.62 (16.58)	[7.38, 17.85]
全体的健康感	新規	67	59.93 (18.84)	67	68.34 (17.79)	8.42 (13.81)	[5.05, 11.79]
	継続 (プラセボ)	42	57.71 (14.75)	42	66.62 (18.37)	8.90 (14.54)	[4.37, 13.43]
	継続 (60 mg QD)	41	60.93 (15.99)	41	66.44 (15.42)	5.51 (18.57)	[-0.35, 11.37]
活力	新規	67	57.74 (21.35)	67	67.82 (18.34)	10.07 (16.64)	[6.02, 14.13]
	継続 (プラセボ)	42	52.38 (17.84)	42	65.63 (22.52)	13.24 (23.15)	[6.03, 20.46]
	継続 (60 mg QD)	41	58.84 (17.29)	41	64.94 (13.25)	6.10 (18.93)	[0.12, 12.07]
社会生活機能	新規	67	85.07 (21.35)	67	91.98 (16.53)	6.90 (21.24)	[1.72, 12.08]
	継続 (プラセボ)	42	80.65 (21.42)	42	89.29 (18.43)	8.63 (19.22)	[2.64, 14.62]
	継続 (60 mg QD)	41	86.59 (15.91)	41	89.94 (16.35)	3.35 (20.16)	[-3.01, 9.72]
日常役割機能 (精神)	新規	67	81.72 (23.22)	67	93.28 (16.23)	11.57 (20.05)	[6.68, 16.46]
	継続 (プラセボ)	42	77.58 (24.66)	42	89.09 (20.94)	11.51 (23.20)	[4.28, 18.74]
	継続 (60 mg QD)	41	85.37 (20.82)	41	89.84 (19.23)	4.47 (16.99)	[-0.89, 9.83]
心の健康	新規	67	73.73 (15.51)	67	79.70 (16.30)	5.97 (15.31)	[2.24, 9.70]
	継続 (プラセボ)	42	71.43 (17.12)	42	80.24 (17.07)	8.81 (14.89)	[4.17, 13.45]
	継続 (60 mg QD)	41	75.12 (17.19)	41	79.76 (13.69)	4.63 (14.12)	[0.18, 9.09]
EQ-5D	新規	67	0.73 (0.11)	67	0.88 (0.13)	0.16 (0.16)	[0.12, 0.20]
	継続 (プラセボ)	42	0.69 (0.11)	42	0.84 (0.16)	0.15 (0.15)	[0.10, 0.20]
	継続 (60 mg QD)	41	0.70 (0.09)	41	0.81 (0.16)	0.11 (0.15)	[0.06, 0.16]
BDI-II	新規	67	6.36 (6.19)	67	4.55 (5.49)	-1.81 (5.32)	[-3.10, -0.51]
	継続 (プラセボ)	42	7.50 (7.40)	42	5.67 (7.50)	-1.83 (5.00)	[-3.39, -0.27]
	継続 (60 mg QD)	41	4.02 (5.09)	41	3.46 (4.76)	-0.56 (3.74)	[-1.74, 0.62]

a　ベースラインは，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) とした．なお，PGI 改善度の解析では，PGI 重症度のベースライン値を表示した．

b　t 統計量に基づく信頼区間．PGI 改善度では最終評価時の 95%信頼区間，それ以外の評価項目では最終変化量の 95%信頼区間を表す．

出典：5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1 ~ Table 14.2.2.1

2.7.6.5.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の重症度別発現頻度を，表 2.7.6.5-8 に示した.

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%) であった．発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，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.

副作用は 50.3% (76/151 例) に発現した.

表 2.7.6.5-8　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)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
全体	101 (66.9)	25 (16.6)	4 (2.6)	64 (42.4)	11 (7.3)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
貧血	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (4.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
心室性期外収縮	3 (2.0)	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.7)	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	9 (6.0)	0	0	4 (2.6)	0	0
耳鳴	5 (3.3)	0	0	2 (1.3)	0	0
回転性めまい	4 (2.6)	0	0	2 (1.3)	0	0
眼障害	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
霰粒腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼乾燥	1 (0.7)	0	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	58 (38.4)	4 (2.6)	0	40 (26.5)	3 (2.0)	0
悪心	15 (9.9)	1 (0.7)	0	15 (9.9)	1 (0.7)	0
便秘	15 (9.9)	0	0	13 (8.6)	0	0
齲歯	8 (5.3)	0	0	0	0	0
腹部不快感	7 (4.6)	0	0	6 (4.0)	0	0
下痢	4 (2.6)	0	0	2 (1.3)	0	0
上腹部痛	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0
消化不良	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
胃炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	2 (1.3)	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
裂肛	1 (0.7)	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
アフタ性口内炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
バレット食道	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
嚥下障害	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
腸炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
胃ポリープ	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.7)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (0.7)	0	0	0	0
歯周病	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
排便障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	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)	14 (9.3)	1 (0.7)	0
口渇	9 (6.0)	0	0	9 (6.0)	0	0
倦怠感	4 (2.6)	0	0	3 (2.0)	0	0
異常感	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
無力症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
死亡	0	0	1 (0.7)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0
脂肪肝	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0
肝腫瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (1.3)	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.7)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	57 (37.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	37 (24.5)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0	0	0
気管支炎	6 (4.0)	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
胃腸炎	5 (3.3)	0	0	0	0	0
咽頭炎	5 (3.3)	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0
肺炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0
歯肉感染	2 (1.3)	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
伝染性紅斑	0	1 (0.7)	0	0	0	0
せつ	1 (0.7)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	41 (27.2)	8 (5.3)	0	0	0	0
挫傷	17 (11.3)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	8 (5.3)	0	0	0	0	0
上顆炎	5 (3.3)	0	0	0	0	0
創傷	4 (2.6)	0	0	0	0	0
骨挫傷	4 (2.6)	0	0	0	0	0
手骨折	2 (1.3)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	2 (1.3)	0	0	0	0
擦過傷	2 (1.3)	0	0	0	0	0
熱傷	2 (1.3)	0	0	0	0	0
熱中症	0	2 (1.3)	0	0	0	0
動物咬傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
第１度熱傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
前腕骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
裂傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (0.7)	0	0	0	0
靭帯損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0
下肢骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
半月板損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
臨床検査	11 (7.3)	0	1 (0.7)	5 (3.3)	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
便潜血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (4.6)	2 (1.3)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0
食欲減退	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0
糖尿病	2 (1.3)	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (1.3)	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痛風	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (26.5)	0	0	1 (0.7)	0	0
関節痛	11 (7.3)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	8 (5.3)	0	0	0	0	0
背部痛	5 (3.3)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (2.0)	0	0	0	0	0
変形性関節症	3 (2.0)	0	0	0	0	0
四肢痛	3 (2.0)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	3 (2.0)	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
椎間板障害	3 (2.0)	0	0	0	0	0
筋痙縮	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
筋肉痛	2 (1.3)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	2 (1.3)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.3)	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	2 (1.3)	0	0	0	0	0
関節炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
椎間板変性症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
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）	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚良性新生物	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食道癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
モートン神経腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	49 (32.5)	4 (2.6)	1 (0.7)	36 (23.8)	3 (2.0)	0
傾眠	28 (18.5)	1 (0.7)	0	27 (17.9)	1 (0.7)	0
頭痛	10 (6.6)	0	0	5 (3.3)	0	0
浮動性めまい	6 (4.0)	2 (1.3)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	0
体位性めまい	5 (3.3)	0	0	5 (3.3)	0	0
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)	0	0
緊張性頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
自律神経失調	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
脳幹梗塞	0	0	1 (0.7)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
脊髄症	1 (0.7)	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
感覚障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
失神	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頚髄神経根炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
精神障害	5 (3.3)	0	0	0	0	0
不眠症	4 (2.6)	0	0	0	0	0
不安	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (3.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
緊張性膀胱	3 (2.0)	0	0	0	0	0
排尿困難	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
頻尿	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
生殖系および乳房障害	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
月経困難症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
女性化乳房	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
不正子宮出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.3)	1 (0.7)	0	0	0	0
喘息	1 (0.7)	0	0	0	0	0
慢性気管支炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
気胸	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	17 (11.3)	0	0	2 (1.3)	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0
湿疹	2 (1.3)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.3)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
発疹	2 (1.3)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.3)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.7)	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 N=151					
	有害事象			副作用		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
寝汗	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
コリン性蕁麻疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管障害	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
高血圧	2 (1.3)	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ほてり	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0

例数 (%).
MedDRA 16.1.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.3.1.3.1

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

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．

死亡した当該症例 (3FG101) は，警察からの情報によると，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，発見時の状況より心筋梗塞等の内因性による死亡と判断されている．治験担当医師により，偶発的な突然死であり，治験薬との因果関係はないと判断された．また，治験依頼者も，心筋梗塞などの心血管疾患のリスクを有しており，このこと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．

その他の重篤な有害事象の内訳は，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，及び食道癌が各 1 例であった．このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは，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．

重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.5-9 に示した．

表 2.7.6.5-9　重篤な有害事象の詳細

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
新規患者	3FG101	男/48	死亡 (死亡)	60 mg/日 59 1	高度 重篤 関連なし	投与中止 いいえ 死亡
[身長][a] 164.5 cm，[体重][a] 54.5 kg						
[腰痛症罹病期間][e] 4.9 年						
[既往歴] なし [合併症] 皮膚嚢腫						
[併用薬・併用療法][f] なし						
〔経過〕[g] 8 日前　文書同意取得．総コレステロール 256 mg/dL (H)，トリグリセライド 229 mg/dL (H)．尿糖 3 +. 1 日前　Visit 8 実施 (本治験開始)．心電図所見は正常，血圧 139/98 mmHg，脈拍 85，心血管系のリスクとなる合併症，検査結果，臨床所見は認められなかった． 1 日目　治験薬服薬開始. 14 日目　Visit 9 実施. 28 日目　Visit 10 実施. 血圧 112/78 mmHg, 脈拍 117. 総コレステロール 239 mg/dL (H), トリグリセライド 276 mg/dL (H)．尿糖 3 +. 60 日目　59 日目に警察より被験者死亡連絡を受け，翌日責任医師より詳細確認のため警察へ連絡し，以下の情報を入手した． ・59 日目 (1 月) に自宅にて死亡しているところを発見された． ・死因は自殺ではなく内因的なものであり，事件性も無い事から剖検の予定はなし． ・死後経過日数は不明.						
〔治験担当医師のコメント〕 警察より得られた情報では，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，司法解剖が行われておらず詳細は不明であるが，発見時の状況より心筋梗塞等の内因性による死亡と判断されている． 治験薬投与開始後約 2 ヵ月程度経過しており，本治験薬の薬理作用・作用機序から本治験薬によって引き起こされた突然死とは考えにくく，季節的にも心血管イベントの発現リスクが高い時期であることから，偶発的な突然死であり，治験薬との因果関係はないと考えられる．						
〔治験依頼者の見解〕 心筋梗塞などの心血管疾患のリスク因子を有しており (検査値より脂質異常症・尿糖強陽性を有する)，突然死の原因となった可能性はある．本治験薬と事象との関連性において reasonable possibility は認められない．						

群 (先行試験での投与群)	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 (日) [c]/ 持続期間 (日) [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
新規患者	3FG101	男/48	死亡 (死亡)	60 mg/日 59 1	高度 重篤 関連なし	投与中止 いいえ 死亡
[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　新規患者は継続投与試験開始時 (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前 (Visit 2) での値を用いた．
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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit8 の受診日」までを年単位に換算した値．
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日とした時の経過日数．

群 (先行試験での投与群)	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 (日) [c]/ 持続期間 (日) [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
新規患者	3EA101	男/76	脳幹梗塞 (脳幹梗塞)	60 mg/日 154 45	高度 重篤 関連なし	投与中止 はい 軽快
[身長] [a] 156.0 cm，[体重] [a] 52.2 kg						
[腰痛症罹病期間] [e] 8.4 年						
[既往歴] なし [合併症] 日光性角化症，皮膚炎，胃炎，高血圧，緊張性膀胱，末梢性浮腫，アレルギー性鼻炎，上気道の炎症，心電図 ST-T 部分異常						
[併用薬・併用療法] [f] メチスタ，ウレパールクリーム，カルボシステイン，インフルエンザ HA ワクチン，メジコン，フェルビスパップ，スミルローション 3%，ライペック，トーワチーム 干渉波，コルセット，メドマー						
〔経過〕 [g] 1 日前　本治験開始 (Visit 8). 1 日目　治験薬服薬開始. 140 日目　Visit 14 のため受診．デュロキセチン 60 mg/日投与継続. 156 日目　152 日目に自宅で転倒し，有害事象「骨盤坐骨部打撲」の症状が改善しないため当院再来．診察時にろれつ不良，足の麻痺があり，本人によると失禁もあったとのことで，他院脳外科に情報提供書を発行し，看護師同行の下，同院受診．同日に帰宅した. 157 日目　同院受診結果の報告のため家族が受診し，以下の情報を入手した. MRI にて左橋に梗塞を認め，発症数日．159 日目より入院加療 (点滴，リハビリ) 予定で，入院期間は数週間～数ヵ月予定．再発予防薬と誤嚥性肺炎予防薬 (抗生剤) を処方される. 治験薬の投与期間は 157 日目までであった. 159 日目　家族より予定どおり入院した旨連絡を受け，以下の情報を聴取した. 本日より入院し，最初の 2 週間は点滴とリハビリ，後半の 2 週間はリハビリにて治療予定で，その後リハビリ専門の病院に転院し 3～4 ヵ月リハビリを実施予定である．また 156 日目の外来受診時にクラビット，バイアスピリン，ネキシウムを 3 日分処方され，服用していた．治験薬及び当院で処方していた薬剤は，入院以降は投与中止となる. 家族によると脳幹梗塞の兆候は 154 日目夜より現れ，食欲の低下や横になることが増え，徐々に悪化したとのこと. 198 日目　家族より連絡があり，187 日目に転院したとのこと．入院期間は当初の予定と変わらず，4 ヵ月ほどの予定とのこと.						

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
新規患者	3EA101	男/76	脳幹梗塞 (脳幹梗塞)	60 mg/日 154 45	高度 重篤 関連なし	投与中止 はい 軽快

[治験担当医師のコメント]
【第 1 報】
・他院からの情報が不足しているため，第 1 報においては本事象と治験薬との因果関係について判断できず，因果関係は不明とする．
・脳幹梗塞の加療のため入院したこと及び後遺症を残す可能性があることから，重篤な有害事象と判断する．
【第 2 報】
・本事象と治験薬の因果関係について，否定できると判断した．
(判断理由：加齢や高血圧，長年の喫煙習慣による動脈硬化によって引き起こされた事象と考えられるため)
・被験者の病態は安定しており，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〕
患者背景要因を有し，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．

[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)]
骨挫傷 (152 日目，—，軽度，関連なし，不明)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた．
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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit8 の受診日」までを年単位に換算した値．
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日とした時の経過日数．

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
新規患者	3EF101	女/73	閉塞隅角緑内障 (急性緑内障発作)	60 mg/日 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

[身長][a] 149.3 cm，[体重][a] 49.8 kg

[腰痛症罹病期間][e]　7.4 年

[既往歴] なし
[合併症] 便秘，尿中血陽性，変形性関節症，骨粗鬆症，椎間板障害，高脂血症

[併用薬・併用療法][f]
パリエット錠 10 mg，リバロ錠 1 mg，リカルボン錠 50 mg，プルゼニド錠 12 mg，カリーユニ点眼液 0.0005%，パテルテープ 40 mg，ケトプロフェンテープ 40 mg，ノバミン錠 5 mg

[経過][g]
8 日前　　本治験の説明を行い本治験への参加に同意．同意取得時の Visit を実施．
1 日目　　本治験薬服薬開始．
274 日目　頭痛，右眼視力低下，めまい，嘔気訴え，当院脳神経外科受診．
頭部 CT 実施．頭部 CT では明らかな出血傾向なし．
急性視神経炎，IC-PC 動脈瘤疑い，他院に緊急搬送．
処置：ラクテック 500 mL，プリンペラン 10 mg 2 mL 点滴．
他院にて MRI 実施し，脳梗塞，動脈瘤は否定．
眼科にて眼圧測定実施．Td/Ts = 64/16 mmHg であり，急性緑内障発作を認める．
グリセオール ＋ ダイアモックス点滴静注行い，可能な範囲で虹彩光凝固術 (右眼) 実施．
術後，眼圧 Td/Ts = 28/8 mmHg まで降下し，帰宅．
276 日目　他院再診．
処置：虹彩光凝固術 (左眼) 実施．
278 日目　274 日目と同様の症状出現．他院受診し点滴施行し帰宅．

群 (先行試験での投与群)	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 (日) [c]/ 持続期間 (日) [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
新規患者	3EF101	女/73	閉塞隅角緑内障 (急性緑内障発作)	60 mg/日 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

要手術との判断で大学病院に紹介状を送付.
279 日目　大学病院を受診し，入院，右眼超音波乳化吸引術 + 眼内レンズ挿入術実施.
280 日目　緑内障の症状軽快に伴い退院.
処置：フロモックス錠 100 mg 3T/3 ×，ランツジールコーワ錠 30 mg 3T/3 ×
ジクロード点眼液 0.1%，クラビット点眼液 1.5%，リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%
当日中止時検査実施，282 日目に大学病院受診予定である旨聴取.
282 日目　大学病院受診．経過良好.
287 日目　大学病院受診．経過良好．今後は下記薬剤でフォロー.
処置：ジクロード点眼液 0.1%，クラビット点眼液 1.5%，リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%
336 日目　当院整形外科受診．経過良好のため，今後本治験での追跡は不要と判断.

[治験担当医師のコメント]
本治験薬の添付文書上で緑内障が注意喚起されており，その他薬剤で原因と考えられるものがないことから，本治験薬との因果関係は否定できない.
転帰「軽快」であるが，今後は本治験での追跡は不要と判断.

[治験依頼者の見解]
薬理作用上，また添付文書の記載からも本剤の関与が疑われる.

[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)]
悪心 (1 日目，10 日間，軽度，明らかに関連あり，回復)
外傷性血腫 (214 日目，53 日間，軽度，関連なし，回復)
鼻咽頭炎 (279 日目，9 日間，軽度，関連なし，回復)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた.
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 継続投与試験の治験薬服薬開始日 + 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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit8 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日としたときの経過日数.

群 (先行試験での投与群)	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 (日) [c]/ 持続期間 (日) [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
新規患者	3HE101	男/42	気胸 (気胸)	60 mg/日 203 12	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

[身長] [a] 173.1 cm，[体重] [a] 65.8 kg

[腰痛症罹病期間] [e] 10.7 年

[既往歴] 気胸 [気胸 (8 年前)，胸腔ドレナージ (8 年前)]
[合併症] 上顆炎，変形性脊椎症

[併用薬・併用療法] [f]
アローゼン，マーズレン ES，リンラキサー，ロキソニンテープ，ラクティオンパップ，セレコックス (100)

[経過] [g]
5 日前　文書同意取得.
1 日目　治験薬服薬開始 (20 mg/日).
8 日目　40 mg/日へ増量.
14 日目　Visit 9 実施，体調に問題なし.
15 日目　60 mg/日へ増量.
28 日目　Visit 10 実施，体調に問題なし.
56 日目　Visit 11 実施，体調に問題なし.

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
新規患者	3HE101	男/42	気胸 (気胸)	60 mg/日 203 12	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

84 日目　Visit 12 実施，体調に問題なし.
105 日目　Visit 13 実施，体調に問題なし.
140 日目　Visit 14 実施，体調に問題なし.
165 日目　Visit 15 実施，体調に問題なし.
194 日目　Visit 16 実施，体調に問題なし.
203 日目　背部痛が出現．特に処置等は実施せず.
204 日目　背部痛が継続したため他院を受診，気胸と診断され当院より入院．処置として胸腔ドレナージを実施 (実施期間 : 204～210 日目)．治験薬服薬について問題なしとの (他院の) 医師判断により，入院後も継続して服薬.
214 日目　210 日目の胸腔ドレナージ終了後より 214 日目に至るまで経過観察を実施．症状回復及び治験継続問題ないとの医師判断により，214 日目退院．再発確認のため，236 日に胸部レントゲン検査を実施予定.
224 日目　Visit 17 実施，問診にて気胸発現及び入院の事実が被験者より Y 分担医師へ伝えられる．今後症状の再発が懸念されるものの，現在症状は回復しており，被験者本人も治験継続を強く希望している事から，治験継続に問題がないと判断.

〔治験担当医師のコメント〕
当該被験者は約 8 年前にも気胸を患い他院にて入院，胸腔ドレナージを実施していることを 224 日目に被験者本人より聴取した．そのため，今回は投与薬剤の影響等による発現ではなく，自然気胸の再発であると考え，被験者の体質に起因するものと判断するため，治験薬との因果関係はなしと判断する．また，8 年前の発現以降，気胸を疑う所見，症状等は一切認められていない.

〔治験依頼者の見解〕
約 8 年前に同事象の既往あり，自然気胸であ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.

[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 (32 日目，361 日間，軽度，関連あるかもしれない，回復)
挫傷 (50 日目，17 日間，軽度，関連なし，回復)
扁桃炎 (125 日目，3 日間，軽度，関連なし，回復)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた.
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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit8 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日としたときの経過日数.

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
継続患者 (プラセボ)	3AB001	男/69	大腸ポリープ (大腸ポリープ)	60 mg/日 106 96	軽度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

[身長][a] 164.0 cm，[体重][a] 81.8 kg

[腰痛症罹病期間][e]　4.9 年

[既往歴] なし
[合併症] アルコール性肝疾患，心房細動，右脚ブロック，滑液包炎，慢性心不全，胃炎，高血圧，脂質異常症

[併用薬・併用療法][f]
ガスター散 10%，アルサルミン細粒 90%，ウルソ錠 100 mg，グリチロン配合錠，プラバスタチンナトリウム錠，ワソラン錠 40 mg，ラシックス錠 20 mg，メインテート錠 5 mg，スピロノラクトン錠 25 mg，プラザキサカプセル 75 mg，ハーフジゴキシン KY 錠 0.125 mg，ヘルベッサーR カプセル 100 mg，スピリーバ吸入用カプセル 18 μg
ホットパック，干渉波，赤外線，腰部コルセット

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
継続患者 (プラセボ)	3AB001	男/69	大腸ポリープ (大腸ポリープ)	60 mg/日 106 96	軽度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

[経過][g]
1 日前　本治験開始.
1 日目　治験薬服薬開始.
106 日目　健康診断受診，便潜血陽性.
161 日目　他院消化器科へ紹介受診し下部消化管検査の結果，大腸ポリープと診断される.
196 日目　上記診断を被験者より報告をうける.
ポリープ切除の予定は未定であり，本事象を非重篤の有害事象として報告する.
201 日目　大腸ポリープ切除のため，他院に入院し，重篤な有害事象となった.
大腸ポリープ切除術は本日 (201 日目) 施行し，202 日目に退院の予定.
詳細に関しては，他院消化器科の担当医師へレターを送付し情報を得ることとした.
210 日目　他院よりレター入手.
201 日目に CS にて，大腸ポリープを切除した．処置で使用した薬剤はグルカゴン G (1 mg)， IM にて投与された．摘出したポリープの病理検査の結果は腺腫 S/0 であった.
202 日目に退院し，今後は定期的にフォローアップを実施していくこととなった.
上記の結果をもって，有害事象は回復したと判断する.

[治験担当医師のコメント]
本事象は加齢によるものや，食生活習慣によるものと考えられ，治験薬との因果関係は無しと判断した.
便潜血陽性は大腸ポリープによる一連の症状と考えられるため本事象の発現日は 106 日目とした.

[治験依頼者の見解]
薬理作用上，また切除可能な腺腫であったことから時間的関係より本治験薬との関与は否定される.

[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)]
脱水 (—，—，軽度，関連なし，回復)
食欲減退 (14 日目，323 日間，中等度，関連あるかもしれない，回復)
緊張性膀胱 (277 日目，95 日間，軽度，関連なし，軽快)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた.
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 継続投与試験の治験薬服薬開始日 + 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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit8 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日としたときの経過日数.

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
継続患者 (プラセボ)	3EA002	女/73	大腸穿孔 [S 状結腸穿孔 (宿便性)]	60 mg/日 48 18	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 軽快

[身長][a] 147.0 cm，[体重][a] 46.0 kg

[腰痛症罹病期間][e] 10.5 年

[既往歴] なし
[合併症] 鼻咽頭炎，結節性変形性関節症，変形性関節症，骨粗鬆症，高脂血症

[併用薬・併用療法][f]
プラバスタチン Na 錠「サワイ」，メコバマイド錠，アスパラ CA 錠，プラチビットカプセル，インフルエンザ HA ワクチン，ゲンタシン軟膏
干渉波，マイクロ，ウォーターベッド

[経過][g]
1 日前　本治験開始.
1 日目　治験薬服薬開始.

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
継続患者 (プラセボ)	3EA002	女/73	大腸穿孔 [S 状結腸穿孔 (宿便性)]	60 mg/日 48 18	中等度 重篤 関連なし	投与中止 はい 軽快

45 日目　便秘症状を自覚．経過観察していた．
48 日目　腹痛があり，他院受診，緊急入院，手術となった (ハルトマン手術)．なお，治験薬は 48 日目まで内服．
50 日目　被験者より，上記入院，手術を行ったという連絡あり．
63 日目　退院．なお，人工肛門閉鎖については未定．
64 日目　被験者より，上記退院についての連絡あり．責任医師により治験中止と判断される．
65 日目　中止時検査施行．

〔治験担当医師のコメント〕
他院からの情報によると宿便性の S 字結腸穿孔とのことであり，高齢者に多く，加齢性の動脈硬化等により脆弱化した腸管を宿便が圧迫することに起因すると考えられるため，治験薬との直接的な因果関係は否定できると判断する．

〔治験依頼者の見解〕
偶発症と考えられ，病態上も薬理作用上も，本剤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)]
傾眠 (1 日目，65 日間，軽度，おそらく関連あり，回復)
体位性めまい (14 日目，1 日間，軽度，おそらく関連あり，回復)
挫傷 (頭部打撲) (14 日目，3 日間，軽度，関連なし，回復)
挫傷 (左膝挫傷) (14 日目，3 日間，軽度，関連なし，回復)
口渇 (19 日目，47 日間，軽度，関連あるかもしれない，軽快)
便秘 (45 日目，4 日間，軽度，関連あるかもしれない，回復)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた．
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名]．
c　有害事象発現日 − 継続投与試験の治験薬服薬開始日 ＋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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit8 の受診日」までを年単位に換算した値．
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日としたときの経過日数．

群 (先行試験での投与群)	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 (日)[c]/ 持続期間 (日)[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
継続患者 (プラセボ)	3FA004	女/70	前腕骨折 (左橈尺骨遠位端骨折)	60 mg/日 55 345	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

[身長][a] 154.2 cm，[体重][a] 58.0 kg

[腰痛症罹病期間][e] 10.2 年

[既往歴] 脊椎圧迫骨折，静脈瘤
[合併症] 変形性関節症，骨粗鬆症

[併用薬・併用療法][f]
エルスプリーCA 錠，エディロールカプセル，L-アスパラギン酸 Ca 錠
干渉波，筋力トレーニング

〔経過〕[g]
1 日前　当該治験の同意取得．
1 日目　治験薬服用開始 (20 mg/日)．
8 日目　40 mg/日へ増量．
14 日目　Visit 9 来院．体調に問題ないことを確認．
15 日目　60 mg/日へ増量．
28 日目　Visit 10 来院．体調に問題ないことを確認．
49 日目　Visit 11 実施．体調に問題ないことを確認．
72 日目　被験者本人より担当 CRC の PHS に電話があり下記情報を聴取．

群 (先行試験での投与群)	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 (日) [c]/ 持続期間 (日) [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
継続患者 (プラセボ)	3FA004	女/70	前腕骨折 (左橈尺骨遠位端骨折)	60 mg/日 55 345	中等度 重篤 関連なし	投与量変更せず はい 回復

55 日目，自宅の大掃除中に物を取ろうとして転倒し，A 病院を受診．左手首骨折と診断され応急処置を受け，5 日後 (60 日目) に再度受診するように指示され当日は帰宅した．
60 日目，A 病院を再度受診．複雑骨折で手術が必要と診断されそのまま入院し手術を受けた．その後，71 日目に退院し，現在は自宅療養中．
A 病院に入院していた期間，電話等連絡が出来なかったため報告が遅延したとのこと．次回 Visit 12 で 84 日目に来院予定．

85 日目　Visit 12 来院．55 日目転倒，A 病院に 60～71 日目入院，66 日目に手術をしたとのこと．左手以外の体調に問題のないことを確認した．

90 日目　A 病院より以下の診療情報を入手．
【診断名】左橈尺骨遠位端骨折
【入院期間】65～70 日目
診療情報記載の入院日と本人申告の入院日が異なったため被験者に電話問い合わせし上記の入院期間を確認した．
【治療，処置，検査の内容】55 日目自宅の椅子から転倒し左手をつき受傷．近医受診後，当院紹介となる．外来でフォローするも転位進行し，65 日目入院，66 日目手術施行 [骨折観血手術：掌側プレート，K-ワイヤー固定 (尺骨)] ギプスシーネ固定する．
70 日目退院となる．現在外来リハビリ加療中．
【入院から退院までの経緯】65 日目入院，66 日目手術施行，オペ後シーネ固定をし，70 日目退院．入院中は特に問題なし (術中，術後 VPC 出現)．
【現在の状況と今後の治療予定】外来通院，リハビリ加療．

112 日目　ギプシーネ固定中．リハビリ加療中を確認．

140 日目　125 日目ギプシーネ固定を終了したことを確認．リハビリ加療中．

378 日目　367 日目に服薬終了を確認．リハビリ加療中．

399 日目　後観察にて回復を確認．

〔治験担当医師のコメント〕
本事象は本人の不注意による転倒のためと考えられるため治験薬との因果関係はなしと判断する．
この度，A 病院からの診療情報に基づき，追加報告を行う．
骨折部位が特定できたため事象名を「左橈尺骨遠位端骨折」に変更する．治験薬との因果関係の判断に変更はなし．
399 日目転帰を回復に変更し，本報告をもって最終報告とする．

〔治験依頼者の見解〕
偶発症と考えられ，本治験薬の関与は否定される．

[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)]
心室性期外収縮 (196 日目，169 日間，軽度，関連なし，回復)
鼻咽頭炎 (271 日目，10 日間，軽度，関連なし，回復)
橈骨骨折 (347 日目，53 日間，中等度，関連なし，回復)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた．
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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit 8 の受診日」までを年単位に換算した値．
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日としたときの経過日数．

群 (先行試験での投与群)	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 (日) [c]/ 持続期間 (日) [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
継続患者 (60 mg QD)	3BH001	男/71	食道癌 (食道癌)	60 mg/日 202 —	高度 重篤 関連なし	投与中止 いいえ 未回復

[身長] [a] 161.3 cm, [体重] [a] 67.0 kg

[腰痛症罹病期間] [e] 6.9 年

[既往歴] なし
[合併症] 狭心症，関節炎，良性前立腺肥大症，糖尿病，高血圧，変形性関節症， 関節周囲炎，網膜静脈閉塞，変形性脊椎症

[併用薬・併用療法] [f]
バイアスピリン錠 100 mg，ディオバン錠 80 mg，ミケラン LA カプセル 15 mg，カルスロット錠 10 10 mg，ベサコリン散 5%，ユリーフ錠 4 mg，ベタニス錠 25 mg，エンピナース P 錠 18000 18000 単位，ミオナール錠 50 mg，ソロン錠 50 50 mg，メチコバール注射液 500μg，ノイロトロピン注射液 3.6 単位，ユベラ N ソフトカプセル，カルナクリン錠 50，マイスリー錠 10 mg，ツムラ麦門冬湯エキス顆粒，プロペト，バルトレックス錠 500 500 mg，モーラステープ 20 mg，ロキソニン 60 mg，スミルスチック 3%
干渉波，キセノンレーザー，スーパーライザー，頚椎牽引，腰椎牽引，SSP 療法

[経過] [g]
1 日前　　本治験開始.
1 日目　　治験薬服薬開始.
202 日目　嚥下障害の症状発現.
229 日目　他院にて胃カメラ，CT を実施.
231 日目　他院にて「食道癌」と診断．精査のため，他のがん専門病院を紹介される.
同日，被験者から CRC へ電話連絡．CRC から分担医師に報告.
本事象の精査及び，安全性を最優先するため，念のため分担医師が治験中止を判断し，被験者に治験薬の服用を中止するよう指示．治験薬服薬終了.
232 日目　治験中止時来院．現時点で治療の方針は決定していないことを被験者より聴取した．現時点で入院予定や死亡の恐れは無いことを被験者より確認.
238 日目　がん専門病院にて精査.
240 日目　現時点で入院が必要かどうか等の詳細な治療の方針は決定していないが，食道癌，多発肺転移と診断されており，Stage IVb であるため重篤な有害事象と判断した.
246 日目　被験者，結果確認のためがん専門病院を受診．再検査が必要と言われる.
247 日目　被験者，がん専門病院にて再検査.
252 日目　今後はがん専門病院にて入院治療を行う予定であることを，被験者より聴取した.

[治験担当医師のコメント]
治験薬概要書の記載より，本剤にがん原性が認められていないこと，食道癌の進行状況 (ステージ IVb) 及び年齢を考慮すると，治験開始前より発現していた可能性が高い．以上の理由より，治験薬との関連はなしと判断した.

[治験依頼者の見解]
進行した事象と本剤内服開始との時間的関係，癌原性を認めないことより，本治験薬の関与は否定される.

[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)]
緊張性膀胱 (−，−，軽度，関連なし，未回復)
食欲減退 (8 日目，6 日間，軽度，おそらく関連あり，回復)
気管支炎 (157 日目，−，軽度，関連なし，未回復)
不眠症 (157 日目，−，軽度，関連なし，未回復)
関節周囲炎 (157 日目，1 日間，軽度，関連なし，回復)
肉離れ (167 日目，8 日間，中等度，関連なし，回復)
皮脂欠乏性湿疹 (180 日目，60 日間，軽度，関連なし，軽快)
帯状疱疹 (196 日目，15 日間，軽度，関連なし，回復)
嚥下障害 (202 日目，−，中等度，関連あるかもしれない，未回復)
関節周囲炎 (202 日目，−，軽度，関連なし，未回復)
変形性関節症 (224 日目，−，軽度，関連なし，未回復)

a　新規患者は継続投与試験開始時，先行試験からの継続患者は先行試験の治験薬投与開始前での値を用いた.
b　MedDRA 基本語 [症例報告書記載名].
c　有害事象発現日 − 継続投与試験の治験薬服薬開始日 + 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」から先行試験からの継続患者では「Visit 2 の受診日」，新規患者では「Visit 8 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　継続投与試験の開始後，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　継続投与試験の服薬開始日を 1 日としたときの経過日数.
出典：5.3.5.2-03 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 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．

(4)　臨床検査

投与群別の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．尿検査値 (定性値) の分布でも，悪化傾向は認められなかった．

(5)　バイタルサイン及び心電図

投与群別の血圧 (収縮期血圧及び拡張期血圧) の平均値の変動に一定の傾向はみられず，脈拍数の平均値の変動は小さかった．体重は，ほとんど変化しなかった．

心電図検査所見が正常から異常に推移した症例は，4 例であった．それぞれ有害事象 [心室性期外収縮 (2 例)，頻脈 (1 例)，及び不整脈 (1 例)] と判断された．

(6)　C-SSRS

継続長期投与試験の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)」を報告した症例はなかった．

(7)　転倒スコア

転倒経験がありの症例は，安全性解析対象集団全体で 24 例であった．転倒の状況は歩行中が最も多く，愁訴は「滑り」が 6 例，「浮動性めまい/頭部ふらふら感」が 3 例であり，他の症例では愁訴はなかった．

2.7.6.5.2.4 まとめ

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，いずれの群でも，継続長期投与試験開始 2 週から 50 週までのすべての評価時点でベースライン (継続患者は先行試験開始時，新規患者は継続試験開始時) と比較して有意な改善が認められた．また，最終評価時の PGI 改善度で，改善と判断された患者の割合は，93.3% (140/150 例) であり，ほとんどの患者が改善した．CGI 重症度，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み), BPI 機能障害の程度 (8 項目すべて), RDQ-24,

SF-36 (8 項目中 5 項目)，EQ-5D の最終変化量は，継続患者 (プラセボ又は 60 mg QD) あるいは新規患者のいずれでも，ベースラインと比較して有意に改善した．

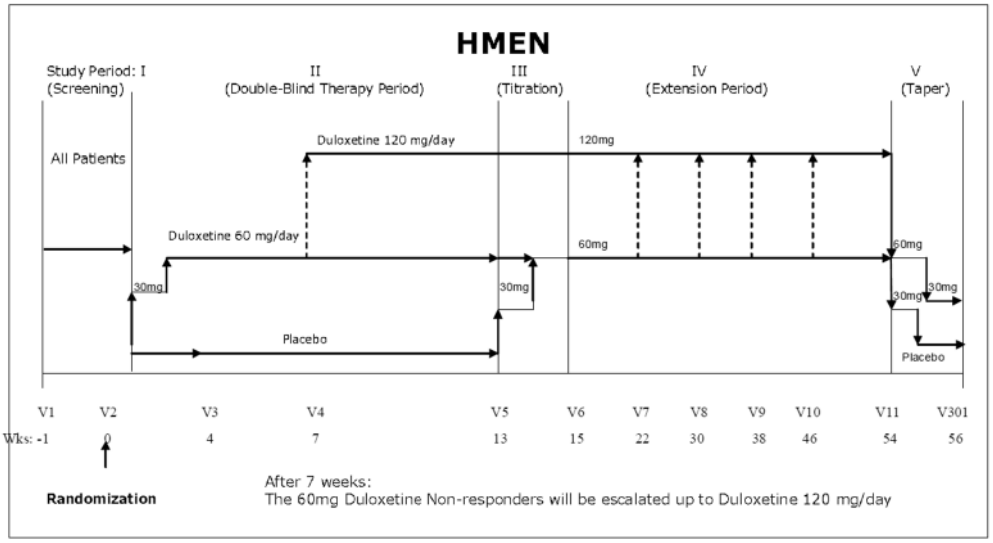
有害事象の発現率は 86.1% (130/151 例) であり，主な有害事象はプラセボ対照試験と同様であった．因果関係の否定できない重篤な有害事象として，閉塞隅角緑内障が報告されたが，治験薬の投与中止後に手術され，軽快した．臨床検査，血圧，脈拍数，体重，及び心電図検査では，デュロキセチンの投与による明らかな変化は認められなかった．

2.7.6.6 海外第 3 相継続投与試験 (HMEN-Ex 試験：継続期 41 週間)

2.7.6.6.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した.

表 2.7.6.6-1　試験の概要 (HMEN-Ex 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，13 週間の治療期後の 41 週間の継続期中のデュロキセチンの有効性及び安全性を評価する.
治験デザイン	継続期：多施設共同，二重盲検 治療期のいずれの群 (60/120 mg QD 群又はプラセボ群) も継続期に移行した．移行したすべての患者に，1 日 1 回 60 mg 又は 120 mg を 41 週間投与した (移行期 2 週間+継続期 39 週間)．継続期終了後 2 週間の漸減期間を設けた.  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
投与方法	継続期 移行したすべての患者に，1 日 1 回 60 mg 又は 120 mg を 41 週間投与した (移行期+継続期)．移行期を 2 週間設け，プラセボ群の患者には，治療期終了時に実薬に切り替え，1 日 1 回 30 mg 及び 60 mg を各 1 週間投与した．60/120 mg QD 群の患者には，治療期終了後の 2 週間，治療期と同じ用量を投与した．移行期終了後 (治療期からの投与開始後 15 週) に，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のスコアがベースラインと比較して 30%以上減少していない患者については，盲検下で 1 日 1 回 120 mg に増量した．同様に，22，30，38，46 週目でも改善していない場合は 120 mg に増量した. 継続期終了後 2 週間の漸減期間を設け，120 mg の患者には 60 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回 1 週間ずつ投与し，60 mg の患者には 30 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した.
投与期間	43 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 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 (Visit 2-5 では連続投与 3 日以内，かつ累積投与 20 日以内，Visit 6-11 では連続投与 3 日以内，かつ累積投与 60 日以内) のみ可とした．
評価項目	有効性 • BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) • 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 • 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．治療期にデュロキセチン 60 mg QD～120 mg QD に反応した患者 (治療期レスポンダー) の継続期における BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量の片側 97.5%の信頼区間を算出し，その上限値が 1.5 以下の時，治療期のデュロキセチンの効果は継続期でも維持されていると判断した．治療期で 60 mg QD に反応した患者 (治療期 60 mg QD レスポンダー) の継続期についても同様に解析した．すべての有効性評価項目では，t 検定によりベースラインから最終観測時までの変化量を評価し，変化量の 95%信頼区間を算出した．BPI 疼痛重症度・機能障害の程度，CGI 重症度では，継続期のすべての患者を対象に MMRM 解析を用いた．このモデルでは，NSAIDs 使用の有無，実施施設，週を固定効果，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)，19 施設
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～2008 年 10 月

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

継続期の登録例は 181 例 (60/120 mg QD-60/120 mg QD 群 83 例，プラセボ-60/120 mg QD 群 98 例) であり，完了例は 117 例 (60/120 mg QD-60/120 mg QD 群 55 例，プラセボ-60/120 mg QD 群 62 例) であった．被験者の内訳を表 2.7.6.6-2 に示した．

すべての解析は ITT に基づき実施した．

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳 (HMEN-Ex 試験，継続期)

	プラセボ-60/120 mg QD	60/120 mg QD-60/120 mg QD	合計
継続期の登録例	98	83	181
完了例	62 (63.3)	55 (66.3)	117 (64.6)
中止例	36 (36.7)	28 (33.7)	64 (35.4)
中止理由			
有害事象発現	13 (13.3)	5 (6.0)	18 (9.9)
効果不十分	6 (6.1)	3 (3.6)	9 (5.0)
被験者の都合	9 (9.2)	10 (12.0)	19 (10.5)
フォローアップ不能	2 (2.0)	4 (4.8)	6 (3.3)
実施計画からの逸脱	4 (4.1)	5 (6.0)	9 (5.0)
治験担当医師の判断	2 (2.0)	1 (1.2)	3 (1.7)

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.10.1

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-3 に示した.

全体では, 男性が 35.9%, 女性が 64.1%, 年齢 (平均値±標準偏差) は 51.75±13.88 歳であった.

表 2.7.6.6-3　人口統計学的特性 (HMEN-Ex 試験，継続期)

		プラセボ-60/120 mg QD	60/120 mg QD-60/120 mg QD	合計
	継続期の登録例	98	83	181
性別	男性	36 (36.7)	29 (34.9)	65 (35.9)
	女性	62 (63.3)	54 (65.1)	116 (64.1)
人種	例数	98	83	181
	African	5 (5.1)	4 (4.8)	9 (5.0)
	Caucasian	80 (81.6)	65 (78.3)	145 (80.1)
	East Asian	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	Hispanic	10 (10.2)	13 (15.7)	23 (12.7)
	Native American	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.1)
年齢 (歳)	例数	98	83	181
	平均値	52.20	51.22	51.75
	中央値	51.51	50.14	50.45
	標準偏差	13.79	14.04	13.88
	最小値	21.20	20.01	20.01
	最大値	79.57	84.59	84.59
身長 (cm)	例数	98	83	181
	平均値	167.32	165.48	166.48
	中央値	167.00	165.00	167.00
	標準偏差	10.94	10.37	10.69
	最小値	146.00	146.00	146.00
	最大値	197.00	197.00	197.00
体重 (kg)	例数	98	83	181
	平均値	75.68	76.70	76.14
	中央値	73.00	76.10	73.90
	標準偏差	13.90	14.87	14.32
	最小値	42.40	49.70	42.40
	最大値	114.80	120.20	120.20

		プラセボ-60/120 mg QD	60/120 mg QD-60/120 mg QD	合計
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	98	83	181
	平均値	10.01	8.66	9.39
	中央値	8.00	6.00	7.00
	標準偏差	8.71	8.34	8.55
	最小値	0.60	0.51	0.51
	最大値	42.00	35.00	42.00
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	98	83	181
	平均値	5.94	5.86	5.90
	中央値	6.00	6.00	6.00
	標準偏差	1.60	1.63	1.61
	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	97	83	180
	平均値	6.05	5.83	5.95
	中央値	6.00	5.50	5.79
	標準偏差	1.24	1.39	1.31
	最小値	4.00	3.44	3.44
	最大値	10.00	9.25	10.00

出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.11.1，Table HMEN.11.2

2.7.6.6.2.2 有効性 (継続期)

60/120 mg QD-60/120 mg QD 群のうち，治療期レスポンダー [治療期で BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 30%以上減少] 患者での，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の治療期の最終時点から継続期の最終時点まで (継続期) の平均変化量は−0.97 であった．また，片側 97.5%信頼区間の上限は−0.45 であり，事前に設定した非劣性マージン 1.5 よりも小さかった ($p<0.001$)．さらに，片側 97.5%信頼区間の上限が 0 と比較して小さかったことから，治療期の最終時点と比較して継続期の最終時点で有意な痛みの改善が認められた (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.5 参照).

治療期，継続期ともに 60 mg を投与した患者の，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の継続期の平均変化量は−0.59 であった．片側 97.5%信頼区間の上限は 0.05 であり，非劣性マージン 1.5 よりも小さかった ($p<0.001$) (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.6 参照).

60/120 mg QD-60/120 mg QD 群の治療期レスポンダー58 例のうち 55 例 (94.8%) が，継続期の最終時点でも BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 30%以上改善していた (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.12 参照).

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の継続期の平均変化量は，治療期の治療群に関係なく，有意に改善していた ($p<0.001$) (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.7 参照).

その他の項目では，RDQ-24，BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度 (11 項目すべて)，CGI 重症度でも，継続期の平均変化量は有意に改善した (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.9，Table HMEN.11.10，Table HMEN.11.11 参照)．また，EQ-5D，SF-36 (10 項目のうち 8 項目)，WPAI (4 項目のうち 3 項目) の継続期の平均変化量は有意に改善しており，継続期の慢性腰痛症患者の QOL 改善が認められた (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.19，Table HMEN.11.20，Table HMEN.11.21 参照).

AIS 及び HADS-A の継続期の平均変化量は有意に減少しており，不眠及び不安の改善が示された．HADS-D では，継続期の平均変化量の改善は認められなかったが，BDI-II では，有意な改善が認められた (5.3.5.2-02 Table HMEN.11.16，Table HMEN.11.17，Table HMEN.11.18 参照).

2.7.6.6.2.3 安全性 (継続期)

(1) 有害事象

継続期の有害事象は，プラセボ-60/120 mg QD 群で 98 例中 75 例 (76.5%)，60/120 mg QD-60/120 mg QD 群で 83 例中 57 例 (68.7%) に発現した (表 2.7.6.6-4 参照)．主な有害事象は，頭痛，悪心，上腹部痛，多汗症，背部痛，及び下痢であった．ほとんどの有害事象の程度は，軽度又は中等度であった．

継続期の中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ-60/120 mg QD 群 13.3%に対し，60/120 mg QD-60/120 mg QD 群は 6.0%であった．

漸減期の有害事象は，プラセボ投与で 4 例中 3 例 (75.0%)，30 mg QD 投与で 80 例中 20 例 (25.0%)，60 mg QD 投与で 58 例中 12 例 (20.7%) に発現した (表 2.7.6.6-5 参照)．

漸減期で中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ投与で 50.0%，30 mg QD 投与で 5.0%，60 mg QD 投与で 5.2%であった．

表 2.7.6.6-4　全体で 2%以上に発現した継続期の有害事象 (HMEN-Ex 試験)

	プラセボ-60/120 mg QD (N=98)		60/120 mg QD-60/120 mg QD (N=83)		全体 (N=181)	
基本語	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	75	(76.5)	57	(68.7)	132	(72.9)
頭痛	13	(13.3)	9	(10.8)	22	(12.2)
悪心	11	(11.2)	6	(7.2)	17	(9.4)
上腹部痛	9	(9.2)	4	(4.8)	13	(7.2)
多汗症	8	(8.2)	3	(3.6)	11	(6.1)
背部痛	6	(6.1)	2	(2.4)	8	(4.4)
下痢	5	(5.1)	3	(3.6)	8	(4.4)
口内乾燥	4	(4.1)	3	(3.6)	7	(3.9)
便秘	4	(4.1)	2	(2.4)	6	(3.3)
浮動性めまい	3	(3.1)	3	(3.6)	6	(3.3)
疲労	6	(6.1)	0	(0.0)	6	(3.3)
インフルエンザ	2	(2.0)	4	(4.8)	6	(3.3)
不眠症	3	(3.1)	3	(3.6)	6	(3.3)
鼻咽頭炎	3	(3.1)	3	(3.6)	6	(3.3)
頚部痛	4	(4.1)	2	(2.4)	6	(3.3)
体重増加	2	(2.0)	4	(4.8)	6	(3.3)
不安	3	(3.1)	1	(1.2)	4	(2.2)
関節痛	3	(3.1)	1	(1.2)	4	(2.2)
食欲亢進	1	(1.0)	3	(3.6)	4	(2.2)
筋痙縮	1	(1.0)	3	(3.6)	4	(2.2)
咽頭炎	2	(2.0)	2	(2.4)	4	(2.2)
嘔吐	3	(3.1)	1	(1.2)	4	(2.2)

MedDRA 11.0.
出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.12.4

表 2.7.6.6-5　全体で 2%以上に発現した漸減期の有害事象 (HMEN-Ex 試験)

	プラセボ (N=4)		30 mg QD (N=80)		60 mg QD (N=58)		全体 (N=142)		p 値
基本語	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	
全体	3	(75.0)	20	(25.0)	12	(20.7)	35	(24.6)	0.074
高血圧	2	(50.0)	3	(3.8)	4	(6.9)	9	(6.3)	0.017
頭痛	1	(25.0)	5	(6.3)	2	(3.4)	8	(5.6)	0.205
浮動性めまい	0	(0.0)	6	(7.5)	1	(1.7)	7	(4.9)	0.379
変形性脊椎炎	1	(25.0)	4	(5.0)	2	(3.4)	7	(4.9)	0.219
不眠症	0	(0.0)	5	(6.3)	1	(1.7)	6	(4.2)	0.497
高コレステロール血症	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	3	(2.1)	0.016

Fisher's exact test.
MedDRA 11.0.
出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.12.5

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．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，及び血管障害)，60/120 mg QD-60/120 mg QD 群に 4 例 (扁桃炎，失神，骨関節炎，及び急性扁桃炎) みられ，9 例中 1 例 (偶発的過量投与) が担当医師により，治験薬又は治験手順との因果関係があると判断された．漸減期では，60 mg QD 投与中に 2 例 (気管支炎，骨関節炎) みられたが，すべて治験薬との因果関係は否定された (表 2.7.6.6-6 参照).

表 2.7.6.6-6　重篤な有害事象一覧表 (HMEN-Ex 試験)

投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語 (報告名)	発現時期 [a] 発現時投与量 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 [c] 転帰
継続期						
プラセボ-60/120 mg QD	1316	Caucasian 男性/52	交通事故 (Road traffic accident)	275 60 mg QD 1	高度 重篤 なし	--- 回復
			手骨折 (Hand fracture)	275 60 mg QD 17	高度 重篤 なし	--- 回復
	2207	Caucasian 男性/73	大腿骨骨折 (Femur fracture)	132 60 mg QD 35	高度 重篤 なし	--- 回復
	4111	Hispanic 女性/21	背部痛 (Back pain)	170 120 mg QD ---	高度 重篤 なし	中止 軽快
	4320	Hispanic 女性/29	偶発的過量投与 (Accidental overdose)	107 60 mg QD 50	軽度 重篤 あり	--- 回復
	5103	Caucasian 女性/76	自殺念慮 (Suicidal ideation)	189 120 mg QD ---	高度 重篤 なし	中止 軽快
			血管障害 (Angiopathy)	189 120 mg QD ---	中等度 重篤 なし	--- 軽快

投与群	患者 ID	人種 性別/年齢	基本語 (報告名)	発現時期 [a] 発現時投与量 持続期間 [b]	重症度 重篤区分 因果関係	治験薬の処置 [c] 転帰
60/120 mg QD- 60/120 mg QD	2101	Caucasian 男性/57	扁桃炎 (Tonsillitis)	221 120 mg QD 1	中等度 重篤 なし	--- 回復
	1311	Caucasian 女性/45	失神 (Syncope)	256 60 mg QD 1	中等度 重篤 なし	--- 回復
	2315	Caucasian 男性/59	骨関節炎 (Osteoarthritis)	--- [d] 120 mg QD ---	高度 重篤 なし	--- 未回復
	2318	Caucasian 女性/20	急性扁桃炎 (Acute tonsillitis)	124 60 mg QD 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 (Bronchitis)	236 --- [e] 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 (Osteoarthritis)	--- [d] --- [e] ---	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.
d　合併症の悪化のため算出できず.
e　漸減期の投与データがないため算出できず.
MedDRA 11.0.
出典：Table HMEN.14.11，14.3.3

(3)　臨床検査

継続期のデュロキセチン投与で, ベースライン (治療期の最終観測時) と比較して継続期の最終観測時に有意差が認められたのは，アルブミン，ALP，重炭酸，カルシウム，コレステロール，及びクレアチニンであったが，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

継続期のデュロキセチン投与で, ベースライン (治療期の最終観測時) と比較して継続期の最終観測時に有意差が認められた項目はなかった.

2.7.6.6.2.4 まとめ

治療期のレスポンダー患者での，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の継続期の変化量の片側97.5%信頼区間の上限は，事前に設定した非劣性マージンよりも小さく，継続期での鎮痛効果の持続が示された．さらに，治療期の投与群に関係なく，継続期の変化量は有意に改善した．また，多くの副次評価項目でも，継続期の変化量は有意に改善していたことからも，デュロキセチンの有効性が持続することが示された.

死亡例はなく，重篤な有害事象及び中止の原因となった有害事象の発現率も高くなかった．ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった．臨床検査及びバイタルサインで，臨床的意

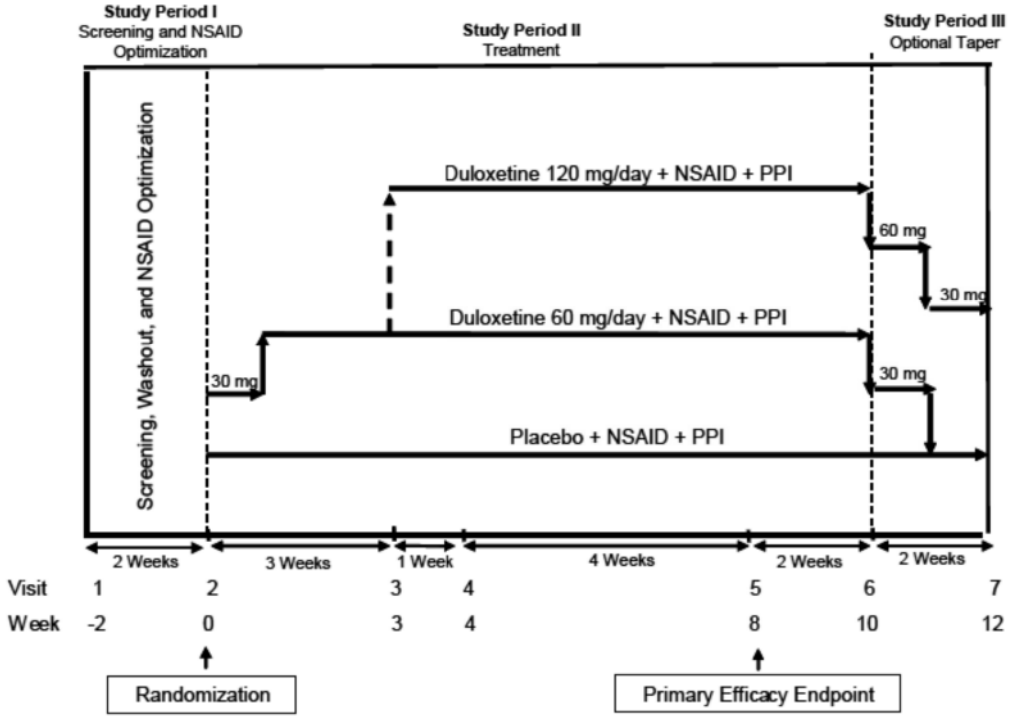
義のある変化は認められなかった.

2.7.6.7 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMGL 試験：10 週間)

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した.

表 2.7.6.7-1　試験の概要 (HMGL 試験)

項目	内容
治験実施計画書番号	F1J-US-HMGL
目的	NSAIDs に対し準最適な反応を示す変形性膝関節症患者を対象に, NSAIDs とデュロキセチン 60 mg～120 mg QD を 8 週間併用投与したときの膝の疼痛改善を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験.  2 週間のスクリーニング期に, すべての治療のウォッシュアウトと NSAIDs の用量最適化を行った. その後，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で割付け，デュロキセチン又はプラセボと NSAIDs を 10 週間併用投与した．投与開始後 8 週で有効性の主要評価を行い，その後，2 週間の漸減期を設けた.
対象患者及び主要な組み入れ基準	直近 3 ヵ月間で，各月 14 日以上膝の痛みがあり，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のスコアが 4 以上で，変形性膝関節症のために，NSAIDs を直近 3 ヵ月間でほぼ毎日使用している 40 歳を超える男性又は女性の外来患者.
目標症例数	522 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 3 週後の時点で 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 4 以上の場合は，1 日 1 回 120 mg に増量した. プラセボ群は，プラセボを 1 日 1 回 10 週間投与した. 漸減期：2 週間の漸減期間を設け，10 週目時点で 120 mg QD を投与していた患者には 60 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回 1 週間ずつ投与し，60 mg QD を投与していた患者には 30 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 1 週間ずつ投与した．プラセボ群は，プラセボを 1 日 1 回 2 週間投与した.
投与期間	12 週間 (漸減期 2 週間を含む)

項目	内容
主な併用治療	スクリーニング期は，併用禁止/制限薬をウォッシュアウトし，併用 PPI としてオメプラゾール 20 mg QD を開始するか，あるいはこれまで使用していた PPI を継続した上で，NSAIDs の用量を最適化した．NSAIDs の用量は，変形性関節症に対する最大推奨用量を超えないこととし，有効性，忍容性，及び費用に対する患者及び医師の決定を考慮した．治験薬の投与開始後，最適化した NSAIDs の用量を維持するが，医学的に必要な場合は，1 回だけ減量できることとした．NSAIDs を忍容できない場合は，治験を中止した．
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 • WOMAC • 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 • PGAI • b-POMS • 一時的な痛みに対する acetaminophen の使用 • 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，WOMAC，PGAI の OARSI の基準に基づくレスポンダーの割合 • BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のレスポンダー (30%以上又は 50%以上の改善) の割合 • 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のレスポンダー (30%以上又は 50%以上の改善) の割合 • Resource utilization (REU) • Health Care Services (HCS) 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	有効性解析は，mITT (割付けられたすべての患者のうち，ベースラインとベースライン以降で 1 つ以上の観測値がある患者) に基づいた．特に断りのない限り，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．多重性の調整は計画しなかった．分散分析では，投与群と実施施設をモデルに含め，共分散分析ではこれらに共変量としてベースラインをモデルに含めた． 主要評価項目である 24 時間疼痛重症度スコア (週平均) の解析には，MMRM 解析を用いた．モデルには，投与群，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．主要評価項目は，LOCF 及び BOCF による共分散分析でも解析した．安全性の解析では，有害事象の発現率の群間比較には Fisher's exact test を用いた．バイタルサインと体重の変化量の解析には，主要解析と同様の MMRM 解析を用いた．各臨床検査項目の変化量の解析には，LOCF により欠測を補完し，順位変換データに基づく分散分析を用いた．
実施地域及び施設数	米国，42 施設
試験期間	2009 年 12 月～2011 年 4 月

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

割付け例は 524 例 (60/120 mg QD 群 264 例，プラセボ群 260 例) であり，完了例は 388 例 (60/120 mg QD 群 189 例，プラセボ群 199 例) であった．被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に示した．

すべての解析は mITT に基づき実施した．

表 2.7.6.7-2　被験者の内訳 (HMGL 試験)

	プラセボ	60/120 mg QD	合計	p 値 [a]
割付け例	260	264	524	
完了例	199 (76.54)	189 (71.59)	388 (74.05)	0.232
中止例	61 (23.46)	75 (28.41)	136 (25.95)	0.232
中止理由				
有害事象発現	23 (8.85)	40 (15.15)	63 (12.02)	0.031
効果不十分	8 (3.08)	2 (0.76)	10 (1.91)	0.061
被験者の都合	10 (3.85)	10 (3.79)	20 (3.82)	1.00
フォローアップ不能	5 (1.92)	3 (1.14)	8 (1.53)	0.502
実施計画からの逸脱	5 (1.92)	8 (3.03)	13 (2.48)	0.576
治験担当医師の判断	3 (1.15)	1 (0.38)	4 (0.76)	0.370
治験依頼者の判断	6 (2.31)	7 (2.65)	13 (2.48)	1.00
対象条件不適	1 (0.38)	4 (1.52)	5 (0.95)	0.373

例数 (%).
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.4-01 Table HMGL.6.1

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-3 に示した．群間で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.7-3　人口統計学的特性 (HMGL 試験)

		プラセボ	60/120 mg QD	合計	p 値
	割付け例	260	264	524	
性別	男性	113 (43.5)	112 (42.4)	225 (42.9)	0.860 [b]
	女性	147 (56.5)	152 (57.6)	299 (57.1)	
人種	例数	259	264	523	0.375 [b]
	American Indian or Alaska Native	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)	
	Asian	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	
	Black or African American	46 (17.8)	38 (14.4)	84 (16.1)	
	Multiple	2 (0.8)	6 (2.3)	8 (1.5)	
	White	206 (79.5)	218 (82.6)	424 (81.1)	
年齢 (歳)	例数	260	264	524	
	平均値	60.32	61.63	60.98	0.076 [a]
	標準偏差 (標準誤差)	9.17 (0.57)	9.24 (0.57)	9.22 (0.40)	
	最小値	41.15	40.00	40.00	
	中央値	59.32	61.11	60.53	
	最大値	91.79	85.90	91.79	
身長 (cm)	例数	260	264	524	
	平均値	169.70	168.95	169.32	0.491 [a]
	標準偏差 (標準誤差)	11.52 (0.71)	11.13 (0.68)	11.32 (0.49)	
	最小値	117.80	125.00	117.80	
	中央値	170.00	168.00	169.35	
	最大値	196.00	200.70	200.70	
体重 (kg)	例数	260	264	524	
	平均値	90.78	90.41	90.59	0.625 [a]
	標準偏差 (標準誤差)	17.49 (1.08)	18.13 (1.12)	17.80 (0.78)	
	最小値	49.30	44.90	44.90	
	中央値	90.75	89.25	90.30	
	最大値	141.00	148.30	148.30	

		プラセボ	60/120 mg QD	合計	p 値
	割付け例	260	264	524	
BPI 疼痛重症度	例数	260	264	524	
(平均の痛み)	平均値	6.24	6.09	6.16	0.339 [a]
のベースライン	標準偏差	1.51	1.58	1.54	
	最小値	3.00	2.00	2.00	
	中央値	6.00	6.00	6.00	
	最大値	10.00	10.00	10.00	
24 時間平均疼痛	例数	259	264	523	
スコア (週平均値)	平均値	6.36	6.27	6.32	0.531 [a]
のベースライン	標準偏差	1.41	1.41	1.41	
	最小値	3.75	2.00	2.00	
	中央値	6.17	6.14	6.17	
	最大値	10.00	10.00	10.00	

a　分散分析によるプラセボ群との比較.
b　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.4-01 Table HMGL.6.3，Table HMGL.6.4，Table HMGL.6.5

2.7.6.7.2.2 有効性

主要評価項目である治療期 8 週目の 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，60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善し (表 2.7.6.7-4 参照)，さらに治療期の各週でも有意な改善が認められた．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，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (表 2.7.6.7-5 参照).

PGI 改善度の MMRM による解析でも，治療期のすべての週で，60/120 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 (表 2.7.6.7-6 参照).

表 2.7.6.7-4　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 (HMGL 試験)

	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 8 (Visit 5)	212	-1.55 (0.11)	209	-2.46 (0.11)	<0.001
Week 10 (Visit 6)	196	-1.76 (0.12)	193	-2.64 (0.12)	<0.001

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：ベースライン値，投与群，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：5.3.5.4-01 Table HMGL.7.1

表 2.7.6.7-5　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 (HMGL 試験)

	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)	259	-1.11 (0.13)	264	-1.69 (0.12)	-0.57 (-0.87, -0.27)	<0.001
最終変化量 (LOCF)	255	-1.42 (0.13)	259	-2.25 (0.12)	-0.83 (-1.13, -0.53)	<0.001

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
Endpoint：Week 8 (Visit 5).
出典：5.3.5.4-01 Table HMGL.7.2，Table HMGL.7.3

表 2.7.6.7-6　有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(HMGL 試験)

		プラセボ		60 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)		
PGI 改善度	Week 8 (Visit 5)	216	2.94 (0.08)	214	2.44 (0.08)	-0.49	<0.001
	Week 10 (Visit 6)	200	2.93 (0.09)	194	2.33 (0.09)	-0.59	<0.001

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
説明変数：PGI 重症度ベースライン値，投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，PGI 重症度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：unstructured.
出典：Table HMGL.7.4

2.7.6.7.2.3 安全性

(1)　有害事象

治療期の有害事象は，プラセボ群で 260 例中 130 例 (50.0%)，60/120 mg QD 群で 264 例中 167 例 (63.3%) に発現し，発現率に群間で有意差が認められた (表 2.7.6.7-7 参照)．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，口内乾燥，便秘，疲労，食欲減退，不眠症，及び多汗症であった．

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 8.8%に対し，60/120 mg QD 群で 15.2%であり，発現率に群間で有意差が認められた．中止の原因となった個々の事象では，発現率に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 200 例中 13 例 (6.5%)，60/120 mg QD 群で 205 例中 32 例 (15.6%) に発現し，発現率に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．

漸減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 1.0%に対し，60/120 mg QD 群で 4.4%であり，60/120 mg QD 群で高かったが，群間で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.7-7　全体で 2%以上に発現した治療期の有害事象 (HMGL 試験)

基本語	プラセボ (N=260) 例数	(%)	60/120 mg QD (N=264) 例数	(%)	全体 (N=524) 例数	(%)	p 値 [a]
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

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

(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，治療期では，プラセボ群に 3 例 (乳癌，脳血管発作，胆嚢炎，膵炎)，60/120 mg QD 群に 5 例 (冠動脈疾患，転倒，中枢神経系転移，失神，及び尿路性敗血症)，漸減期ではプラセボ群に 1 例 (乳癌)，60/120 mg QD 群に 2 例 (足関節部骨折，回転性めまい) みられた (表 2.7.6.7-8 参照)．

表 2.7.6.7-8　重篤な有害事象一覧表 (HMGL 試験)

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
治療期						
プラセボ	4740	Black/African American 女/63	脳血管発作 (stroke)	27 ---	高度 重篤 なし	中止 未回復
	4824	White 女/59	膵炎 (acute gallstone pancreatitis due to cholelithiasis)	44 8	高度 重篤 なし	中止 回復
			胆嚢炎 (cholecystitis)	44 6	高度 重篤 なし	--- 回復
	5127	White 女/64	乳癌 (breast cancer)	32 ---	高度 重篤 なし	--- 未回復
60/120 mg QD	1217	White 女/69	失神 (vasovagal syncope)	5 2	高度 重篤 あり	--- 回復
	1420	White 女/85	転倒 (fall)	66 3	高度 重篤 なし	--- 回復

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
	4303	White 女/60	中枢神経系転移 (metastatic carcinoma to brain)	47 ---	高度 重篤 なし	中止 不明
	4929	Multiple 男/51	冠動脈疾患 (coronary artery disease)	--- 35	高度 重篤 なし	--- 回復
	5205	White 男/66	尿路性敗血症 (urinary sepsis)	48 3	高度 重篤 なし	--- 回復
漸減期						
プラセボ	5127	White 女/64	乳癌 [d] (breast cancer)	32 ---	高度 重篤 なし	--- 未回復
60/120 mg QD	1731	White 女/57	回転性めまい (vertigo)	81 15	中等度 重篤 あり	--- 回復
	2913	White 男/66	足関節部骨折 (franctured ankle)	70 ---	高度 重篤 なし	--- 軽快

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 14.0.
出典：5.3.5.4-01 11.1，Adverse event listing

(3)　臨床検査

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のは，好酸球，リンパ球，ALP，ALT，血小板数，コレステロール，及び尿酸であったが，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

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のは，すべての評価時点の BMI 及び体重，Visit 6 の拡張期血圧，Visit 3，5，6 の収縮期血圧であったが，臨床的意義のある変化ではないと考えられた.

2.7.6.7.2.4 まとめ

NSAIDs に対し準最適な反応を示す変形性膝関節症の患者において，主要評価項目である治療期 8 週目の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) は，60/120 mg QD 群でプラセボ群と比較して有意に改善した．また，副次評価項目である PGI 改善度でもプラセボと比較して有意に改善した.

有害事象発現率は，他の試験と比べて低く，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で，臨床的意義のある変化は認められなかった.