

## 審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] サインバルタカプセル20mg、同カプセル30mg  
[一 般 名] デュロキセチン塩酸塩  
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 2 月 9 日

### [審議結果]

平成 28 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg  
[一 般 名] デュロキセチン塩酸塩  
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 2 月 9 日  
[剤 形・含 量] 1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg (デュロキセチンとして 20 又は 30 mg) を含有するカプセル剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第三部  
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の変形性関節症に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ○うつ病・うつ状態  
○下記疾患に伴う疼痛  
　糖尿病性神経障害  
　線維筋痛症  
　慢性腰痛症<sup>1)</sup>  
変形性関節症

(下線部今回追加)

[用法及び用量] 1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛  
　通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ增量する。

1) 本申請の後、平成 28 年 3 月 18 日に「慢性腰痛症に伴う疼痛」の効能・効果が承認された。

なお、効果不十分な場合には、1日 60 mg まで增量することができる。

2. 線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛

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

(下線部今回追加)

[承認条件]

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告 (1)

平成 28 年 9 月 21 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg  
[一 般 名] デュロキセチン塩酸塩  
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 9 日  
[剤形・含量] 1 カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4 又は 33.7 mg (デュロキセチンとして 20 又は 30 mg) を含有するカプセル剤  
[申請時の効能又は効果]  うつ病・うつ状態  
 下記疾患に伴う疼痛  
　糖尿病性神経障害  
　線維筋痛症  
　変形性関節症

(下線部今回追加)

[申請時の用法及び用量] 1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛

通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ增量する。

なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで增量することができる。

2. 線維筋痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛

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

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	33
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	33
審査報告 (2) .....	35

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BDI-II	Beck Depression Inventory- II	Beck 抑うつ調査-II
Bil	Bilirubin	ビリルビン
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査一覧
CGI	Clinical Global Impressions	医師による包括印象度
CLBP	Chronic Low Back Pain	慢性腰痛症
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNP	Diabetic Neuropathic Pain	糖尿病性神経障害性疼痛
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FM	Fibromyalgia	線維筋痛症
ITT	Intention To Treat	
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MDD	Major depressive disorder	うつ病・うつ状態
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
OC	Observed Case	
PGI	Patient Global Impressions of Improvement	患者による改善に関する包括印象度

略語	英語	日本語
QOL	Quality of Life	生活の質
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TG	Triglyceride	トリグリセリド
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index	
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
本葉		デュロキセチン塩酸塩

## **1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等**

本薬は、米国 Eli Lilly 社で合成された SNRI である。本剤は、本邦においては、2010 年 1 月に「うつ病・うつ状態」の効能・効果で承認された後、2012 年 2 月に「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」、2015 年 5 月に「線維筋痛症に伴う疼痛」、2016 年 3 月に「慢性腰痛症に伴う疼痛」の効能・効果で承認されている。

海外では、2016 年 7 月現在、100 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である OA に係る効能・効果（一部の国では慢性疼痛、慢性筋骨格痛）に対しては、米国を含む 29 の国又は地域で承認されている。なお欧州では、2011 年 11 月に、EMA より OA を含む「慢性体性痛」に対する本剤のベネフィット・リスクに否定的な見解が出され、OA に係る効能・効果は承認されていない（詳細は 7.R.6 参照）。

本邦での OA に伴う疼痛に対する開発については、2014 年 10 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦においては、変形性関節症に伴う疼痛に係る効能・効果を有する薬剤として、NSAIDs、アセトアミノフェン、一部のオピオイド、ステロイド剤関節注及びヒアルロン酸ナトリウム関節注がある。

## **2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## **3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認申請時に副次的薬理試験として各種疼痛モデルを用いた試験の成績（CTD 4.2.1.2-01～04）が提出されており、本申請において新たな試験成績は提出されていない。

## **4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## **5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## **6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略**

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 OA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験) 及び国内長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-01 及び CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験) の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人 OA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: HMEP 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: HMFG 試験、参考 CTD 5.3.5.1-04: HMGL 試験）の成績が提出された。

### 7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験<2014年10月～2015年6月>)

ACR による分類基準 (Arthritis Rheum 1986; 29: 1039-49) により特発性 OA と診断された患者（目標症例数 340 例、各群 170 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期 1～2 週間、治療期 14 週間、漸減期 1 週間及び後観察期 1 週間で構成され、治療期の用法・用量は、プラセボ又は本剤 60 mg/日（開始用量 20 mg/日、增量幅 20 mg/日、增量間隔 1 週間）を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、前半 3 日はプラセボ又は本剤 40 mg/日、後半 4 日はプラセボ又は本剤 20 mg/日を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。なお、治験開始前に投与されていた NSAIDs を含め鎮痛作用を有する薬剤については、原則として併用禁止<sup>1)</sup>と設定された。

無作為化症例 354 例（プラセボ群 176 例、本剤群 178 例；以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後の有効性評価が行われなかった 1 例（本剤群 1 例）を除外した 353 例（176 例、177 例）が有効性解析対象集団の FAS であった。治療期中止例は 31 例（14 例、17 例）であり、主な中止理由は、有害事象（2 例、11 例）、効果不十分・悪化（6 例、4 例）等であった。

主要評価項目である FAS における治験薬投与 14 週時の BPI 疼痛重症度<sup>2)</sup>（平均の痛み）のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001、投与群、評価時点及び投与群と評価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）を共変量とした MMRM による解析）。

表 1 治験薬投与 14 週時の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（FAS、MMRM）

投与群	BPI 疼痛重症度（平均の痛み） <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>b),c)</sup>	群間比較 <sup>d)</sup>	
	ベースライン	投与 14 週時		変化量の群間差 <sup>d)</sup>	p 値
プラセボ群	5.06 ± 0.98 (176)	3.14 ± 1.70 (161)	-1.80 ± 0.12	-0.77 [-1.11, -0.43]	<0.0001
本剤群	5.03 ± 0.96 (177)	2.44 ± 1.54 (160)	-2.57 ± 0.12		

a) 平均値土標準偏差（評価例数）

b) 調整済平均値土標準誤差

c) 投与群、評価時点及び投与群と評価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）を共変量とした MMRM による解析（誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured））

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

1) レスキュー治療又は有害事象の処置を目的として、連続投与日数 3 日以内、累積投与日数 20 日以内、かつ承認用量の範囲内での使用は可能（ただし、有効性評価日の前日から評価終了までは併用禁止）と設定された。

2) ベースライン時及び治験薬投与 2、4、6、10、14 週時並びに治験中止時に、以下の 4 項目について、0（痛くない）～10（これ以上の痛みは考えられない）の 11 段階で患者が評価した。

- ・24 時間前から今までの平均の痛み（平均の痛み）
- ・24 時間前から今まで最も強い痛み（最大の痛み）
- ・24 時間前から今まで最も弱い痛み（最小の痛み）
- ・今感じている痛み（現在の痛み）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 55.7% (98/176 例)、本剤群 67.4% (120/178 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（小脳腫瘍）、本剤群 1 例（悪性腹水）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 14.8% (26/176 例)、本剤群 43.3% (77/178 例) に認められた。主な事象は、傾眠（プラセボ群 5 例、本剤群 24 例；以下同順）、口渴（3 例、19 例）、便秘（3 例、18 例）、恶心（1 例、17 例）、倦怠感（2 例、12 例）、食欲減退（0 例、9 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 OA 患者において、有効性について本剤 60 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

## 7.2 国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01 及び CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験<2015 年 1 月～2016 年 3 月>）

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）で 15 週間の治験薬の投与を完了した患者及び新規に OA と診断された日本人患者（目標症例数 90 例、1 年間投与完了例として 60 例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。なお、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付け薬審第 592 号）では、治験薬を 100 例の患者に対して 1 年間投与して得られた成績が必要であるとされているが、本試験に先立ち CLBP の長期投与試験（CLBP 申請時 CTD 5.3.5.2-01 及び CTD 5.3.5.2-03: A3332 試験）が目標症例数を 150 例、1 年間投与完了例 124 例として実施されており、整形外科疾患の慢性疼痛に対する本剤の長期安全性は確認済みであると考えられたことから、本試験は 100 例に満たない目標症例数とされた。

本試験は、治療期 50 週間、漸減期 2 週間及び後観察期 1 週間で構成され、治療期の用法・用量は、本剤 60 mg/日（開始用量 20 mg/日、增量幅 20 mg/日、增量間隔 1 週間）を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、前半 1 週間は本剤 40 mg/日、後半 1 週間は本剤 20 mg/日を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定された。

総投与症例 93 例（継続例 93 例（国内第Ⅲ相試験においてプラセボ群であった被験者（以下、「継続例（プラセボ群）」）50 例、本剤群であった被験者（以下、「継続例（本剤群）」）43 例）；以下同順）<sup>3)</sup>全例が安全性解析対象集団及び有効性解析集団の FAS であった。治療期中止例は 12 例（7 例、5 例）であり、主な中止理由は、有害事象発現 11 例（7 例、4 例）等であった。

有効性評価項目である FAS における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の経時推移は、表 2 のとおりであった。

3) 先行する国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）で計画どおり症例集積ができなかった場合に、本試験でも目標症例数の組入れが達成できない可能性があったため、新規症例の組入れを計画していたが、結果として本試験において新規症例は組み入れられなかった。

表2 BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の経時推移（FAS、OC）

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	12週	24週	36週	50週	最終評価時
継続例（プラセボ群）	3.46 ± 1.84 (50)	1.92 ± 1.57 (49)	1.69 ± 1.34 (48)	1.74 ± 1.54 (47)	1.86 ± 1.73 (43)	1.94 ± 1.75 (50)
継続例（本剤群）	2.56 ± 1.53 (43)	1.59 ± 1.18 (41)	1.26 ± 1.21 (39)	1.33 ± 1.11 (39)	1.13 ± 1.21 (38)	1.21 ± 1.30 (43)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）開始時

有害事象（臨床検査異常値を含む）は、91.4% (85/93 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、7 例（椎間板突出 2 例、感染性腸炎・意識消失、進行性核上性麻痺、腰部脊柱管狭窄症、大腿骨骨折及び腸閉塞各 1 例）に認められ、意識消失については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 51.6% (48/93 例) に認められた。主な事象は、便秘（16 例）、傾眠（12 例）、口渴（11 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 OA 患者に対して、本剤 60 mg/日の長期投与時の安全性に大きな問題はなく、有効性は維持されたと考えることを説明した。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の有効性について

#### 7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）における対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験の対象を OA ではなく特発性変形性膝関節症とした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA は四肢の関節や脊椎等に関節軟骨の変形、摩擦及び破壊が生じ、それに続発する関節辺縁・軟骨下骨における骨の反応性増殖を伴う関節構成体の慢性退行性疾患であり（変形性関節症の診かたと治療 第2版. 医学書院; 2012. p6-10、治療学 2010; 44: 762-5）、一般的に、原疾患を認めない特発性 OA と他の疾患に起因する続発性 OA に分類されるが、OA に伴う疼痛の発生機序は、原疾患の有無及び罹患部位によらず滑膜の炎症及び軟骨下骨の変化等による持続的な侵害受容刺激による中枢神経系の可塑的変化（中枢性感作）が関与していると考えられている（Bone Joint Nerve 2012; 2: 117-23、Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 654-64）ことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>では、OA の罹患部位は膝関節が最も多く<sup>5)</sup>、膝が OA の代表的な罹患部位であると考えられること、臨床研究や疫学研究等では、特発性変形性膝関節症の診断基準として ACR による診断基準が広く使用されており、患者の均一性を確保できると考えたこと、これまでに多くの変形性膝関節症を対象とした臨床試験が実施されており、臨床評価方法が確立されていると考えられることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の対象は、海外第Ⅲ相試験と比較することを考慮し、ACR の診断基準を用いた特発性変形性膝関節症患者としたことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験で用いられた特発性変形性膝関節症に関する主な選択基準（表 3）の設

4) HMEP 試験（参考 CTD 5.3.5.1-02）、HMFG 試験（参考 CTD 5.3.5.1-03）、HMGL 試験（参考 CTD 5.3.5.1-04）

5) 変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会 変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版），<http://www.joa.or.jp/member/frame.asp?id1=82>（2016 年 1 月 13 日）

定根拠を説明するよう申請者に求めた。

表 3 国内第Ⅲ相試験における特発性変形性膝関節症に関する主な選択基準

- |   |
|---|
| 1) 下記の ACR の特発性変形性膝関節症の分類基準を満たす変形性膝関節症の患者 |
| ・膝に痛みを有する                                 |
| ・X 線で骨棘が確認されている                           |
| ・下記の 3 項目のうち 1 項目以上を満たす                   |
| a) 年齢 > 50 歳                              |
| b) 朝のこわばり < 30 分                          |
| c) 捻髪音                                    |
| 2) 登録前 3 カ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者           |

申請者は、本邦では ACR の分類基準等を基に特発性変形性膝関節症の診断基準が作成されており（変性性関節症の診かたと治療、第 2 版、医学書院；2012. p6-10）、病歴や臨床症状（疼痛、可動域制限、拘縮、関節水腫、関節変形）、画像所見（X 線検査）等を基に診断が行われていること（Jpn J Rehabil Med 2015; 52: 256-64）を説明した。一方で申請者は、国内外の臨床研究、疫学研究等では ACR による診断基準が広く用いられていることを説明した。その上で申請者は、ACR の特発性変形性膝関節症の分類基準（Arthritis Rheum 1986; 29: 1039-49.）は、臨床症状及び X 線による評価を組み合わせたものであり、本邦の医療現場で特発性変形性膝関節症と診断される範囲と大きな差異はないと考えられることから、海外第Ⅲ相試験との比較を考慮し、海外第Ⅲ相試験で用いられた ACR の特発性変形性膝関節症の分類基準を参考に、国内第Ⅲ相試験の OA に関する選択基準を設定したことを説明した。また申請者は、一過性又は間歇的な疼痛を有する患者を除外し慢性期の患者を的確に組み入れるために、海外第Ⅲ相試験を参考に、疼痛の持続期間を「登録前 3 カ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者」と設定したことを説明した。

機構は、OA に伴う疼痛の発生機序は、原疾患及び罹患部位によらず侵害受容器の慢性的刺激に由来する中枢神経系の可塑的变化（中枢性感作）が関与すると考えられていることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験における対象患者を特発性変形性膝関節症患者としたことに大きな問題はないと考える。また機構は、国内での特発性変形性膝関節症における臨床的な診断方法と、ACR による分類基準には大きな差異はないと考えられることから、国内第Ⅲ相試験の特発性変形性膝関節症の選択基準に大きな問題はなく、当該試験成績をもって日本人 OA 患者に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。なお、本剤の効能・効果を「変形性関節症に伴う疼痛」とすることとの妥当性については、7.R.4 項で議論することとする。

#### 7.R.1.2 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）で認められた本剤の有効性（主要評価項目の結果）の臨床的意義について、他の有効性評価項目の結果を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験における最終評価時の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）について、臨床的に意義のある指標として用いられている 30%改善率及び 50%改善率<sup>6)</sup>（J Pain 2008; 9: 105-21）は表 4 のとおりであり、いずれにおいても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたことを

6) 最終評価時の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの減少量がベースライン値の 30%又は 50%以上であった被験者の割合

説明した。

表4 国内第III相試験における最終評価時のBPI疼痛重症度（平均の痛み）の改善率（FAS）

投与群	評価例数	30%改善率			50%改善率		
		改善率	相対リスク <sup>a,b)</sup>	p値 <sup>b)</sup>	改善率	相対リスク <sup>a,b)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	176	50.0 (88)			39.2 (69)		
本剤群	177	70.1 (124)	1.40 [1.17, 167]	0.0001	64.4 (114)	1.64 [1.33, 2.03]	< 0.0001

改善率（%）（該当例数）

a) 本剤群/プラセボ群 [95%信頼区間]

b) 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）を層とした Mantel-Haenszel 法に基づく

また申請者は、国内第III相試験の最終評価時における患者及び医師の印象による包括的な評価指標であるPGI改善度<sup>7)</sup>及びCGI重症度<sup>8)</sup>の分布は、それぞれ表5及び表6のとおりであり、いずれにおいても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたことを説明した。

表5 国内第III相試験の最終評価時におけるPGI改善度（FAS）

	PGI改善度		
	プラセボ群 (176例)	本剤群 (177例)	p値 <sup>b)</sup>
改善 <sup>a)</sup>	116 (65.9)	156 (88.1)	
不变 <sup>a)</sup>	46 (26.1)	16 (9.0)	
悪化 <sup>a)</sup>	14 (8.0)	5 (2.8)	< 0.0001

該当例数（改善率（%））

a) 改善: とても良くなった、良くなつた、少し良くなつた  
不变: 変化なし

悪化: 少し悪くなつた、悪くなつた、とても悪くなつた

b) Wilcoxon順位和検定

表6 国内第III相試験の最終評価時におけるCGI重症度（FAS）

	CGI重症度		
	プラセボ群 (176例)	本剤群 (177例)	p値 <sup>b)</sup>
軽度 <sup>a)</sup>	113 (64.2)	150 (84.7)	< 0.0001
中等度 <sup>a)</sup>	43 (24.4)	21 (11.9)	
高度 <sup>a)</sup>	20 (11.4)	6 (3.4)	

該当例数（改善率（%））

a) 軽度: なし、ごく軽度、軽度

中等度: 中等度

高度: やや重度、重度、最重度

b) 「軽度」の被験者の割合に対する Fisher 正確検定

さらに申請者は、国内第III相試験の投与14週時における変形性関節症に特異的なQOL尺度であるWOMACスコア<sup>9)</sup>のベースラインからの変化量は表7のとおりであり、合計スコア及びすべてのサブスコアのいずれにおいても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたことを説明した。

7) 治験薬投与開始前と比較した疾患の改善度を1（とても良くなつた）から7（とても悪くなつた）の7段階で患者が包括的に評価する指標

8) 疾患の重症度を7段階（1: なし、2: ごく軽度、3: 軽度、4: 中等度、5: やや重度、6: 重度、7: 最重度）で医師が包括的に評価する指標

9) 膝機能に関する24項目の質問（痛み、こわばり、日常行動の困難度）について、それぞれ0～4点の5段階で患者が評価する指標

表7 国内第III相試験の投与14週時におけるWOMACスコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM)

WOMACスコア	投与群	ベース ライン <sup>a)</sup>	投与14週時 <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>b)c)</sup>	プラセボとの比較 <sup>c)</sup>	
					変化量の群間差 <sup>d)</sup>	p値
合計スコア	プラセボ群	32.70 ± 13.71 (176)	21.40 ± 14.83 (161)	-10.45 ± 0.91	-6.96 [-9.50, -4.41]	< 0.0001
	本剤群	32.67 ± 13.18 (177)	15.23 ± 11.41 (160)	-17.41 ± 0.91		
痛みサブスケールスコア	プラセボ群	7.55 ± 2.74 (176)	4.91 ± 3.15 (161)	-2.43 ± 0.21	-1.55 [-2.14, -0.97]	< 0.0001
	本剤群	7.46 ± 2.66 (177)	3.46 ± 2.48 (160)	-3.99 ± 0.21		
こわばりサブスケールスコア	プラセボ群	3.02 ± 1.55 (176)	1.98 ± 1.45 (161)	-0.98 ± 0.09	-0.68 [-0.94, -0.42]	< 0.0001
	本剤群	3.01 ± 1.49 (177)	1.38 ± 1.21 (160)	-1.66 ± 0.09		
日常行動の困難度サブスケールスコア	プラセボ群	22.14 ± 10.51 (176)	14.51 ± 10.82 (161)	-7.07 ± 0.66	-4.70 [-6.54, -2.85]	< 0.0001
	本剤群	22.20 ± 10.21 (177)	10.39 ± 8.35 (160)	-11.77 ± 0.67		

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM による解析 (誤差分散の共分散構造: 無構造 (unstructured))

d) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

以上より申請者は、主要評価項目である BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量だけでなく、他の疼痛及び QOL に係る副次評価項目においても一貫して本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることから、国内第III相試験で認められた本剤の OA 患者に対する有効性について臨床的意義はあると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、OA に対する本剤の有効性は示されたと考える。

### 7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験) における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与14週時のベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表8のとおりであり、部分集団間でプラセボ群と本剤群で明確な差異は認められなかったことから、特定の背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表8 国内第III相試験における背景因子別のBPI疼痛重症度（平均の痛み）の投与14週時の変化量（FAS、MMRM）

背景因子	区分	投与群	BPI疼痛重症度（平均の痛み）		ベースラインからの変化量 <sup>a,b)</sup>	変化量の群間差 <sup>b,c)</sup>
			ベースライン	投与14週時		
性別	男性	プラセボ群	5.02 ± 0.98 (44)	2.92 ± 1.68 (39)	-1.80 ± 0.24	-0.79 [-1.50, -0.09]
		本剤群	4.77 ± 0.91 (35)	2.12 ± 1.34 (33)	-2.59 ± 0.26	
	女性	プラセボ群	5.07 ± 0.99 (132)	3.21 ± 1.71 (122)	-1.81 ± 0.14	-0.75 [-1.14, -0.36]
		本剤群	5.10 ± 0.97 (142)	2.53 ± 1.58 (127)	-2.56 ± 0.14	
年齢（歳）	65歳未満	プラセボ群	4.97 ± 1.04 (68)	3.08 ± 1.46 (62)	-1.80 ± 0.19	-0.54 [-1.07, -0.01]
		本剤群	5.04 ± 1.02 (71)	2.74 ± 1.60 (62)	-2.34 ± 0.19	
	65歳以上	プラセボ群	5.11 ± 0.95 (108)	3.18 ± 1.84 (99)	-1.81 ± 0.16	-0.91 [-1.35, -0.46]
		本剤群	5.03 ± 0.93 (106)	2.26 ± 1.48 (98)	-2.71 ± 0.16	
体重(kg) <sup>d)</sup>	61.2kg未満	プラセボ群	5.05 ± 0.95 (83)	3.03 ± 1.78 (77)	-1.95 ± 0.18	-0.65 [-1.13, -0.17]
		本剤群	5.02 ± 0.90 (93)	2.33 ± 1.51 (84)	-2.60 ± 0.17	
	61.2kg以上	プラセボ群	5.06 ± 1.02 (93)	3.25 ± 1.63 (84)	-1.67 ± 0.17	-0.87 [-1.36, -0.38]
		本剤群	5.05 ± 1.04 (84)	2.57 ± 1.58 (76)	-2.54 ± 0.18	
罹病期間(年) <sup>d)</sup>	2.83年未満	プラセボ群	4.96 ± 1.04 (81)	2.91 ± 1.67 (75)	-2.03 ± 0.17	-0.83 [-1.30, -0.37]
		本剤群	5.12 ± 1.05 (95)	2.21 ± 1.43 (85)	-2.87 ± 0.16	
	2.83年以上	プラセボ群	5.14 ± 0.93 (95)	3.35 ± 1.71 (86)	-1.63 ± 0.17	-0.58 [-1.07, -0.09]
		本剤群	4.94 ± 0.85 (82)	2.71 ± 1.63 (75)	-2.22 ± 0.18	
ベースラインのBPI疼痛重症度（平均の痛み） <sup>d)</sup>	5点未満	プラセボ群	4.00 ± 0.00 (60)	2.73 ± 1.43 (55)	-1.13 ± 0.19	-0.86 [-1.39, -0.34]
		本剤群	4.00 ± 0.00 (61)	2.08 ± 1.30 (53)	-2.00 ± 0.19	
	5点以上	プラセボ群	5.60 ± 0.77 (116)	3.36 ± 1.79 (106)	-2.15 ± 0.16	-0.71 [-1.15, -0.28]
		本剤群	5.58 ± 0.75 (116)	2.63 ± 1.62 (107)	-2.87 ± 0.16	
NSAIDs又はアセトアミノフェンの使用 <sup>e)</sup>	あり	プラセボ群	5.22 ± 1.11 (64)	3.64 ± 1.79 (53)	-1.43 ± 0.22	-0.94 [-1.68, -0.19]
		本剤群	5.13 ± 1.07 (32)	2.77 ± 1.68 (30)	-2.36 ± 0.30	
	なし	プラセボ群	4.96 ± 0.90 (112)	2.90 ± 1.61 (108)	-2.03 ± 0.15	-0.59 [-0.97, -0.20]
		本剤群	5.01 ± 0.94 (145)	2.37 ± 1.51 (130)	-2.61 ± 0.13	

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 調整済平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点及び投与群と評価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）を共変量としたMMRMによる解析（誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured））

c) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

d) 中央値により層別

e) レスキュー薬としての使用（脚注1）参照）

機構は、以上について了承するが、背景因子や併用薬等が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

#### 7.R.1.4 本剤の抗うつ作用が有効性評価に及ぼす影響について

機構は、本剤の抗うつ作用が有効性評価に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の複数の疫学調査結果から、OA患者でのうつ病の合併率は12.2～29%と報告されており<sup>10)</sup>、OAの合併症の一つとしてうつ病が挙げられることを説明した上で、国内外の臨床試験では本剤の抗うつ作用が疼痛に係る有効性評価に及ぼす影響を排除するため、うつ病等の精神疾患を合併する患者を除外したことを説明した。その上で申請者は、国内第III相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）におけるベースラインのBDI-IIスコア<sup>11)</sup>別の投与14週時のBPI疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量は表9のとおりであり、ベースラインのBDI-IIスコアが14点未満の部分集団において、プラセボ群と比較して本剤群でより改善する傾向が認められていることから、うつ症状を有さない患者に対しても本剤の有効性が示唆されたことを説明した。

10) J Med Econ 2011; 14: 497-507、East Asian Arch Psychiatry 2015; 25: 150-8、J Gen Intern Med 2015; 30: 1803-11、Arthritis 2015; 2015: 327161、Arthritis Rheum 2007; 57: 415-22.

11) 悲しさ、悲観、過去の失敗、喜びの喪失等の抑うつ症状に関する21項目について、患者が4段階（0～3）で評価し、その合計スコア（0～63）を算出する。0～13が極軽症、14～19が軽症、20～28が中等症、29～63が重症とされている。

表9 国内第III相試験におけるベースラインのBDI-IIスコア別のBPI疼痛重症度（平均の痛み）の投与14週時の変化量（FAS、MMRM）

	区分	投与群	BPI疼痛重症度（平均の痛み）		ベースラインからの変化量 <sup>a,b)</sup>	変化量の群間差 <sup>b,c)</sup>
			ベースライン	投与14週時		
ベースラインのBDI-IIスコア	14点未満	プラセボ群	5.05 ± 0.99 (167)	3.17 ± 1.69 (153)	-1.78 ± 0.13	-0.86 [-1.21, -0.51]
		本剤群	5.01 ± 0.97 (163)	2.35 ± 1.52 (147)	-2.65 ± 0.13	
	14点以上	プラセボ群	5.11 ± 0.93 (9)	2.63 ± 1.85 (8)	-2.20 ± 0.53	0.44 [-0.98, 1.85]
		本剤群	5.36 ± 0.93 (14)	3.46 ± 1.51 (13)	-1.77 ± 0.41	
	14点以上 20点未満	プラセボ群	5.13 ± 0.99 (8)	3.00 ± 1.63 (7)	-1.68 ± 0.51	-0.48 [-1.94, 0.98]
		本剤群	5.10 ± 0.88 (10)	2.90 ± 1.20 (10)	-2.16 ± 0.43	
	20点以上 29点未満	プラセボ群	5.00 (1)	0 (1)		
		本剤群	6.33 ± 0.58 (3)	5.50 ± 0.71 (2)		
	29点以上	プラセボ群	-	-		
		本剤群	5.00 (1)	5.00 (1)		

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、-：該当症例なし

- a) 調整済平均値 ± 標準誤差
- b) 投与群、評価時点及び投与群と評価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）を共変量としたMMRMによる解析（誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured））
- c) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

なお申請者は、ベースラインのBDI-IIスコアが14点以上の部分集団においては、本剤群の疼痛改善がプラセボ群よりも小さい傾向が認められたが、当該部分集団の評価例数は限られていること、ベースラインのBDI-IIスコアが14点以上であった患者で、プラセボが投与された1例において、ベースラインと比較して14週時にBPI疼痛重症度が著明に改善していたこと、海外第III相試験<sup>12)</sup>におけるベースラインのBDI-IIスコア別のBPI疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量は表10のとおりであり、いずれの試験においてもBDI-IIスコアが14点以上の部分集団は少數例であるものの、当該部分集団において本剤群でプラセボ群よりも疼痛改善が小さいという一貫した結果は認められなかったことを説明した。

表10 海外第III相試験におけるベースラインのBDI-IIスコア別のBPI疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（FAS、MMRM）

	区分	投与群	BPI疼痛重症度（平均の痛み）		ベースラインからの変化量 <sup>a,b)</sup>	変化量の群間差 <sup>b,c)</sup>
			ベースライン	投与13週時		
HMEP試験	14点未満	プラセボ群	6.21 ± 1.56 (103)	4.34 ± 2.33 (90)	-1.89 ± 0.23	-1.19 [-1.80, -0.59]
		本剤60/120mg群 <sup>d)</sup>	6.08 ± 1.56 (100)	3.05 ± 2.03 (78)	-3.08 ± 0.23	
	14点以上	プラセボ群	6.31 ± 1.45 (16)	4.92 ± 1.89 (13)	-1.44 ± 0.72	-1.45 [-4.11, 1.21]
		本剤60/120mg群 <sup>d)</sup>	6.91 ± 1.64 (11)	4.38 ± 2.56 (8)	-2.89 ± 0.89	
HMFG試験	14点未満	プラセボ群	6.11 ± 1.25 (112)	4.29 ± 1.96 (100)	-1.89 ± 0.20	-0.91 [-1.43, -0.39]
		本剤60/120mg群 <sup>e)</sup>	6.02 ± 1.39 (116)	3.41 ± 1.96 (94)	-2.79 ± 0.21	
	14点以上	プラセボ群	6.38 ± 1.41 (16)	4.06 ± 2.02 (16)	-1.75 ± 0.45	-0.18 [-1.73, 1.38]
		本剤60/120mg群 <sup>e)</sup>	6.64 ± 1.36 (11)	4.00 ± 1.91 (7)	-1.93 ± 0.68	

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

- a) 調整済平均値 ± 標準誤差
- b) 投与群、NSAIDsの使用の有無、実施施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と評価時点の交互作用を共変量としたMMRMによる解析（誤差分散の共分散構造：toeplitz（HMEP試験）、heterogeneous toeplitz（HMFG試験））
- c) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]
- d) 本剤30mg/日で投与開始後、投与後1週で本剤60mg/日まで增量し、投与開始後7週後に本剤60mg/日又は120mg/日に1:1で割り付けた。
- e) 本剤30mg/日で投与開始後、投与後1週で本剤60mg/日まで增量し、投与開始後7週後のBPI疼痛重症度（平均の痛み）がベースラインと比較して30%以上の減少を認めない被験者に対して60mg/日から120mg/日に增量した。

また申請者は、国内第III相試験におけるBDI-IIスコアの最終変化量別のBPI疼痛重症度（平均

12) BDI-IIスコアを収集しているHMEP試験（参考CTD5.3.5.1-02）、HMFG試験（参考CTD5.3.5.1-03）を対象とした。

の痛み) の投与 14 週時の変化量は表 11 のとおりであり、本剤群の BDI-II スコアが 0 点未満の集団及び 0 点以上の集団のいずれでも同程度の BPI 疼痛重症度の改善が認められていることから、抑うつ症状の改善の有無によらず本剤の疼痛改善効果が得られていると考えることを説明した。

表 11 国内第Ⅲ相試験における BDI-II スコアの最終変化量別の  
BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の投与 14 週時の変化量（FAS、MMRM）

			BPI 疼痛重症度（平均の痛み）	ベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>
			ベースライン	
プラセボ群	全体集団		5.06 ± 0.98 (176)	3.14 ± 1.70 (161)
	BDI-II スコアの 最終変化量	0 点未満	5.06 ± 0.82 (66)	-2.16 ± 0.19
	0 点以上	5.05 ± 1.07 (110)	3.30 ± 1.73 (96)	-1.58 ± 0.16
本剤群	全体集団		5.03 ± 0.96 (177)	-2.57 ± 0.12
	BDI-II スコアの 最終変化量	0 点未満	5.01 ± 0.91 (70)	-2.60 ± 0.19
	0 点以上	5.05 ± 1.00 (107)	2.46 ± 1.55 (93)	-2.55 ± 0.16

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済平均値 ± 標準誤差

投与群、評価時点及び投与群と評価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）を共変量とした MMRM による解析（誤差分散の共分散構造：無構造（unstructured））

機構は、以上について了承するが、国内外臨床試験ではうつ病等の精神疾患を合併する患者が除外されていたことから、精神疾患を合併する OA 患者に対する本剤の鎮痛効果については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

## 7.R.2 本剤の安全性について

### 7.R.2.1 OA と既承認効能・効果における安全性の差異について

機構は、OA と既承認効能・効果における本剤の安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA、MDD、DNP、FM 及び CLBP 患者を対象とした国内プラセボ対照試験<sup>13)</sup>における有害事象の発現割合は表 12 のとおりであり、OA 患者では MDD 及び DNP 患者と比較して有害事象全体の発現割合は低い傾向を示し FM 及び CLBP 患者と同程度であったこと、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合は対象疾患により大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、OA 患者で比較的発現割合が高かった事象（鼻咽頭炎、傾眠、便秘、口渴、恶心等）についても、対象疾患により発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

13) OA: V9731 試験 (CTD 5.3.5.1-01)

MDD: A2027 試験 (MDD 申請時 CTD 5.3.5.1-17) 及び A203C 試験 (同 CTD 5.3.5.1-02) の併合成績 (本剤投与集団は 60 mg/日のみ)

DNP: N0821 試験 (DNP 申請時 CTD 5.3.5.1-01) 及び N0831 試験 (同 CTD 5.3.5.1-02) の併合成績 (本剤投与集団は 60 mg/日のみ)

FM: V9331 試験 (FM 申請時 CTD 5.3.5.1-01)

CLBP: A3331 試験 (CLBP 申請時 CTD 5.3.5.1-01)

表 12 OA、MDD、DNP、FM 及び CLBP を対象とした国内プラセボ対照試験における有害事象の発現割合

	OA		MDD		DNP		FM		CLBP	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	176	178	156	231	222	141	196	194	224	234
すべての有害事象	98 (55.7)	120 (67.4)	122 (78.2)	216 (93.5)	167 (75.2)	120 (85.1)	123 (62.8)	148 (76.3)	135 (60.3)	169 (72.2)
重篤な有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	0	6 (2.6)	10 (4.5)	2 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	4 (1.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.1)	11 (6.2)	5 (3.2)	26 (11.3)	15 (6.8)	21 (14.9)	15 (7.7)	15 (7.7)	8 (3.6)	16 (6.8)
高度の有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	0	5 (2.2)	5 (2.3)	1 (0.7)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
主な事象										
鼻咽頭炎	28 (15.9)	27 (15.2)	35 (22.4)	34 (14.7)	32 (14.4)	21 (14.9)	29 (14.8)	26 (13.4)	39 (17.4)	26 (11.1)
傾眠	6 (3.4)	24 (13.5)	19 (12.2)	70 (30.3)	22 (9.9)	38 (27.0)	21 (10.7)	51 (26.3)	16 (7.1)	45 (19.2)
便秘	3 (1.7)	19 (10.7)	7 (4.5)	38 (16.5)	15 (6.8)	11 (7.8)	8 (4.1)	29 (14.9)	5 (2.2)	25 (10.7)
口渴	3 (1.7)	19 (10.7)	6 (3.8)	58 (25.1)	5 (2.3)	7 (5.0)	7 (3.6)	14 (7.2)	0	14 (6.0)
恶心	1 (0.6)	18 (10.1)	15 (9.6)	88 (38.1)	8 (3.6)	24 (17.0)	9 (4.6)	42 (21.6)	6 (2.7)	21 (9.0)
倦怠感	2 (1.1)	12 (6.7)	6 (3.8)	15 (6.5)	6 (2.7)	13 (9.2)	6 (3.1)	9 (4.6)	3 (1.3)	8 (3.4)
挫傷	7 (4.0)	9 (5.1)	0	0	3 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	7 (3.1)	16 (6.8)
食欲減退	1 (0.6)	9 (5.1)	1 (0.6)	30 (13.0)	3 (1.4)	9 (6.4)	1 (0.5)	13 (6.7)	1 (0.4)	10 (4.3)
ALT 増加	1 (0.6)	8 (4.5)	7 (4.5)	16 (6.9)	9 (4.1)	7 (5.0)	0	2 (1.0)	0	4 (1.7)
AST 増加	1 (0.6)	7 (3.9)	4 (2.6)	11 (4.8)	9 (4.1)	9 (6.4)	0	0	0	3 (1.3)
下痢	1 (0.6)	6 (3.4)	10 (6.4)	24 (10.4)	7 (3.2)	9 (6.4)	7 (3.6)	8 (4.1)	1 (0.4)	9 (3.8)
嘔吐	0	3 (1.7)	2 (1.3)	12 (5.2)	3 (1.4)	8 (5.7)	4 (2.0)	7 (3.6)	0	1 (0.4)
上腹部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	10 (6.4)	11 (4.8)	1 (0.5)	3 (2.1)	4 (2.0)	6 (3.1)	2 (0.9)	2 (0.9)
浮動性めまい	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (3.8)	19 (8.2)	2 (0.9)	8 (5.7)	2 (1.0)	11 (5.7)	2 (0.9)	15 (6.4)
背部痛	8 (4.5)	1 (0.6)	12 (7.7)	10 (4.3)	3 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (0.9)	4 (1.7)
血中 CPK 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	9 (5.8)	8 (3.5)	8 (3.6)	2 (1.4)	3 (1.5)	3 (1.3)	4 (1.7)	
頭痛	5 (2.8)	1 (0.6)	26 (16.7)	65 (28.1)	9 (4.1)	6 (4.3)	6 (3.1)	9 (4.6)	3 (1.3)	9 (3.8)
血中 Bil 増加	0	0	11 (7.1)	4 (1.7)	1 (0.5)	0	4 (2.0)	5 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中 TG 増加	0	0	10 (6.4)	11 (4.8)	3 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.4)	0
血中尿酸増加	1 (0.6)	0	8 (5.1)	5 (2.2)	3 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0
血中 $\gamma$ -GTP 増加	3 (1.7)	0	3 (1.9)	11 (4.8)	6 (2.7)	9 (6.4)	4 (2.0)	4 (2.1)	1 (0.4)	2 (0.9)
筋骨格硬直	0	0	8 (5.1)	7 (3.0)	4 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、OA、MDD、DNP、FM 及び CLBP 患者を対象とした国内長期投与試験<sup>14)</sup>における本剤群の有害事象の発現割合は表 13 のとおりであり、有害事象全体、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の事象について、対象疾患により大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、OA 患者で比較的発現割合が高かった事象（便秘、鼻咽頭炎、傾眠、口渴等）についても、対象疾患により発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

14) OA: V9732 試験 (CTD 5.3.5.2-01 及び CTD 5.3.5.2-02)

MDD: A203B 試験 (MDD 申請時 CTD 5.3.5.2-01) 及び A203D 試験 (同 CTD 5.3.5.2-02) の併合成績 (本剤 60 mg/日投与集団のみ)

DNP: N0822 試験 (DNP 申請時 CTD 5.3.5.2-01) 及び N0832 試験 (同 CTD 5.3.5.2-02) の併合成績 (本剤 60 mg/日投与集団のみ)

FM: V9332 試験 (FM 申請時 CTD 5.3.5.2-01)

CLBP: A3332 試験 (CLBP 申請時 CTD 5.3.5.2-03)

表 13 OA、MDD、DNP、FM 及び CLBP を対象とした国内長期投与試験における有害事象の発現割合

	OA	MDD	DNP	FM	CLBP
評価例数	93	157	266	149	151
すべての有害事象	85 (91.4)	154 (98.1)	255 (95.9)	138 (92.6)	130 (86.1)
重篤な有害事象	7 (7.5)	3 (1.9)	37 (13.9)	8 (5.4)	8 (5.3)
投与中止に至った有害事象	11 (11.8)	21 (13.4)	54 (20.3)	10 (6.7)	16 (10.6)
高度の有害事象	4 (4.3)	0	18 (6.8)	3 (2.0)	4 (2.6)
主な事象					
便秘	18 (19.4)	26 (16.6)	39 (14.7)	27 (18.1)	15 (9.9)
鼻咽頭炎	15 (16.1)	85 (54.1)	76 (28.6)	58 (38.9)	37 (24.5)
傾眠	12 (12.9)	61 (38.9)	46 (17.3)	34 (22.8)	29 (19.2)
口渴	11 (11.8)	43 (27.4)	17 (6.4)	11 (7.4)	9 (6.0)
挫傷	8 (8.6)	3 (1.9)	25 (9.4)	6 (4.0)	17 (11.3)
浮動性めまい	5 (5.4)	20 (12.7)	24 (9.0)	9 (6.0)	8 (5.3)
悪心	4 (4.3)	61 (38.9)	34 (12.8)	22 (14.8)	16 (10.6)
頭痛	2 (2.2)	39 (24.8)	26 (9.8)	8 (5.4)	10 (6.6)
グリコヘモグロビン増加	2 (2.2)	0	54 (20.3)	0	0
下痢	1 (1.1)	25 (15.9)	13 (4.9)	3 (2.0)	4 (2.6)
血中 CPK 増加	1 (1.1)	20 (12.7)	26 (9.8)	1 (0.7)	2 (1.3)
嘔吐	1 (1.1)	17 (10.8)	14 (5.3)	4 (2.7)	0
ALT 増加	1 (1.1)	15 (9.6)	27 (10.2)	1 (0.7)	0
血中 TG 増加	0	18 (11.5)	20 (7.5)	4 (2.7)	1 (0.7)
血中 $\gamma$ -GTP 増加	0	6 (3.8)	33 (12.4)	7 (4.7)	2 (1.3)

発現例数（発現割合 (%)）

機構は、現時点で得られている試験成績からは、OA 患者における本剤のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクを上回るものではないと考える。なお、本剤の安全性を踏まえた個別の検討事項として、中枢神経系の有害事象、体重への影響、転倒・外傷関連の有害事象、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象並びに高齢者における安全性については、次項以降で議論することとする。

#### 7.R.2.2 中枢神経系の有害事象について

機構は、OA 患者における本剤による中枢神経系の有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA 患者を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）における中枢神経系の有害事象<sup>15)</sup>の発現割合は表 14 のとおりであったこと、それらの多くの事象が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は国内長期継続投与試験の進行性核上性麻痺（1 例）のみであったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象として、国内長期継続投与試験で意識消失及び進行性核上性麻痺（各 1 例）が認められたことを説明した。

15) MedDRA SOC で「神経系障害」に該当する事象

表 14 OA を対象とした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現割合

	国内第Ⅲ相試験		国内長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	176	178	93
中枢神経系の有害事象	19 (10.8)	28 (15.7)	30 (32.3)
主な事象			
傾眠	6 (3.4)	24 (13.5)	12 (12.9)
浮動性めまい	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (5.4)
頭痛	5 (2.8)	1 (0.6)	2 (2.2)
坐骨神経痛	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (3.2)
感覺鈍麻	1 (0.6)	0	2 (2.2)

発現割合 (%) (評価例数)

さらに申請者は、OA 患者を対象とした国内臨床試験で認められた中枢神経系の有害事象の発現時期は、国内第Ⅲ相試験における初発例の多くが 2 週間未満、国内長期継続投与試験における初発例の多くが 8 週間未満と、投与初期の発現であったことを説明した。次に申請者は、既承認効能・効果の患者を対象とした国内臨床試験<sup>13)14)</sup>における中枢神経系の有害事象の発現割合は表 15 のとおりであり、MDD 患者で発現割合が高い傾向であったが、比較的高頻度に認められた事象について、対象疾患により大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 15 MDD、DNP、FM 及び CLBP を対象とした国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現割合

	国内プラセボ対照試験								国内長期投与試験			
	MDD		DNP		FM		CLBP		MDD	DNP	FM	CLBP
投与群 <sup>a)</sup>	P	本剤	P	本剤	P	本剤	P	本剤	本剤	本剤	本剤	本剤
評価例数	156	231	222	141	196	194	224	234	157	266	149	151
中枢神経系の有害事象	46 (29.5)	128 (55.4)	40 (18.0)	51 (36.2)	33 (16.8)	71 (36.6)	22 (9.8)	72 (30.8)	100 (63.7)	111 (41.7)	55 (36.9)	54 (35.8)
主な事象												
傾眠	19 (12.2)	70 (30.3)	22 (9.9)	38 (27.0)	21 (10.7)	51 (26.3)	16 (7.1)	45 (19.2)	61 (38.9)	46 (17.3)	34 (22.8)	29 (19.2)
頭痛	26 (16.7)	65 (28.1)	9 (4.1)	6 (4.3)	6 (3.1)	9 (4.6)	3 (1.3)	9 (3.8)	39 (24.8)	26 (9.8)	8 (5.4)	10 (6.6)
浮動性めまい	6 (3.8)	19 (8.2)	2 (0.9)	8 (5.7)	2 (1.0)	11 (5.7)	2 (0.9)	15 (6.4)	20 (12.7)	24 (9.0)	9 (6.0)	8 (5.3)
体位性めまい	1 (0.6)	7 (3.0)	0 (2.1)	3 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (1.7)	4 (1.7)	5 (3.2)	10 (3.8)	0 (3.8)	5 (3.3)
注意力障害	1 (0.6)	5 (2.2)	0 (2.2)	0 (0.5)	0 (0.5)	0 (0.5)	0 (0.6)	0 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)
味覚異常	0	3 (1.3)	0 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (3.2)	5 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)
振戦	0	3 (1.3)	0 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.5)	4 (1.7)	5 (3.2)	4 (1.5)	0 (1.5)	0 (1.5)
感覺鈍麻	5 (3.2)	2 (0.9)	0 (0.9)	0 (0.9)	0 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.4)	1 (0.4)	8 (5.1)	3 (1.1)	2 (1.3)	2 (1.3)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.7)	0 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

a) P: プラセボ群、本剤: 本剤 60 mg/日群

以上より申請者は、OA 患者における本剤による中枢神経系のリスクは既承認効能・効果の患者におけるリスクを上回ることはなく、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、OA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験ではプラセボ群と比較して本剤群で中枢神経系の有害事象の発現割合が高く、特に傾眠は本剤群で最も認められていることから、本剤投与時にはこれらの事象の発現に十分に注意する必要があると考える。ただし機構は、OA 患者を対象とした国内臨床試験において認められた中枢神経系の有害事象の多くは軽度又は中等度であったこと、現時点で得られている試験成績からは、OA 患者における本剤のリスクは、既承認効能・効果の対

象患者におけるリスクを上回るものではなく、本剤による中枢神経系のリスクについて新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお機構は、中枢神経系の有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

### 7.R.2.3 体重への影響について

機構は、OA 患者における本剤による体重増加のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA 患者を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）の併合成績における体重の変動について、本剤投与開始時を起点とした体重変化量の推移は図 1 のとおりであり、投与開始 4~6 週後までは僅かに減少し、本剤投与後 15 週目以降徐々に増加傾向を示したことを説明した。

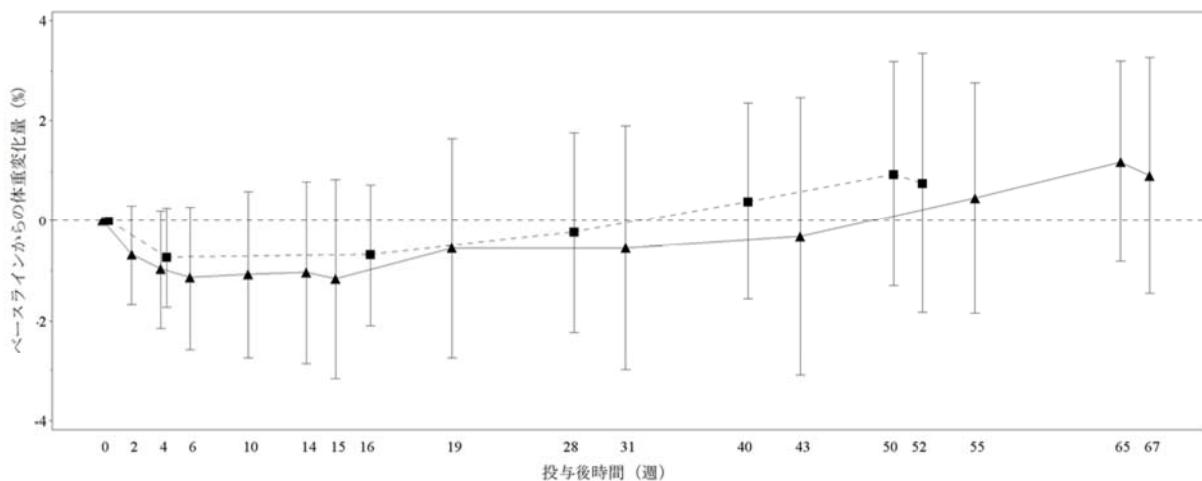


図 1 OA 患者を対象とした国内臨床試験の併合成績における体重変化量（安全性解析対象集団、OC）  
(実線: 繼続例 (本剤群)、点線: 繼続例 (プラセボ群)、いずれも本剤投与開始時を 0 週とした)

また申請者は、OA 患者及び既承認効能・効果の患者を対象とした国内臨床試験<sup>13)14)</sup>において、最終評価時におけるベースライン（各試験の治験薬投与開始時）からの体重変化量別の被験者数は表 16 のとおりであり、7%以上体重が増加又は減少した被験者の割合が対象疾患により大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 16 国内臨床試験の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者の割合

	国内プラセボ対照試験								国内長期投与試験						
	OA		MDD		DNP		FM		CLBP		OA	MDD	DNP	FM	CLBP
投与群 <sup>a)</sup>	P	本剤	P	本剤	P	本剤	P	本剤	P	本剤	本剤	本剤	本剤	本剤	
評価例数	176	178	151	226	210	127	196	194	224	234	93	157	231	146	151
- 7%以下	1 (0.6)	6 (3.4)	3 (2.0)	8 (3.5)	4 (1.9)	4 (3.1)	4 (2.0)	12 (6.2)	0	6 (2.6)	1 (1.1)	9 (5.7)	5 (2.2)	3 (2.1)	8 (5.3)
- 7 %超、 + 0%以下	89 (50.6)	129 (72.5)	84 (55.6)	151 (66.8)	100 (47.6)	69 (54.3)	117 (59.7)	129 (66.5)	121 (54.0)	147 (62.8)	28 (30.1)	58 (36.9)	73 (31.6)	45 (30.8)	45 (29.8)
+ 0%超、 + 7%以上	85 (48.3)	42 (23.6)	62 (41.1)	64 (28.3)	99 (47.1)	50 (39.4)	73 (37.2)	51 (26.3)	102 (45.5)	79 (33.8)	54 (58.1)	61 (38.9)	130 (56.3)	71 (48.6)	88 (58.3)
+ 7%以上	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.3)	7 (3.3)	4 (3.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	10 (10.8)	29 (18.5)	23 (10.0)	27 (18.5)	10 (6.6)

割合 (%) (該当例数)

a) P: プラセボ群、本剤: 本剤 60 mg/日群

以上を踏まえ申請者は、OA 患者において既承認効能・効果における患者と比較して体重増加のリスクが高まる可能性は低く、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考えること

を説明した。

機構は、OA 患者を対象とした国内臨床試験における体重増加の発現割合や体重変化量の推移は、既承認効能・効果における対象患者の結果と比較して大きく異なることはなく、現時点では OA 患者に対し添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考える。ただし機構は、長期継続投与試験では体重が 7%以上変動した被験者も一定数認められるため、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察するとともに、原疾患及び合併症の発現や増悪に留意するよう添付文書において引き続き注意喚起し、医療現場に情報提供する必要があると考える。なお機構は、本剤投与時の体重の変動については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

#### 7.R.2.4 転倒・外傷関連の有害事象について

機構は、OA 患者における本剤による転倒・外傷関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）における転倒・外傷関連の有害事象<sup>16)</sup>の発現割合は表 17 のとおりであり、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は国内長期継続試験において大腿骨骨折（1 例）が認められたが、本剤との因果関係は否定されていること、発現時期に特定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 17 OA を対象とした国内臨床試験における転倒・外傷関連の有害事象の発現割合

	国内第Ⅲ相試験		国内長期継続 投与試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	176	178	93
転倒・外傷関連の 有害事象	10 (5.7)	16 (9.0)	22 (23.7)
主な事象			
挫傷	7 (4.0)	9 (5.1)	8 (8.6)
靭帯捻挫	1 (0.6)	2 (1.1)	6 (6.5)
凍瘡	0	1 (0.6)	0
筋損傷	0	1 (0.6)	0
擦過傷	0	1 (0.6)	2 (2.2)
四肢圧挫損傷	0	1 (0.6)	0
創傷	0	0	2 (2.2)
凍傷	1 (0.6)	0	1 (1.1)
動物咬傷	0	0	1 (1.1)
軟骨損傷	0	0	1 (1.1)
大腿骨骨折	0	0	1 (1.1)
足骨折	0	0	1 (1.1)
筋断裂	0	0	1 (1.1)
肋骨骨折	0	0	1 (1.1)
刺創	0	0	1 (1.1)
骨挫傷	0	0	1 (1.1)
膝蓋骨骨折	1 (0.6)	0	0
粉碎骨折	1 (0.6)	0	0
熱傷	1 (0.6)	0	1 (1.1)

発現割合 (%) (評価例数)

次に申請者は、既承認効能・効果の国内臨床試験<sup>13)14)</sup>における転倒・外傷関連の有害事象の発

16) MedDRA SMQ で「事故および損傷」に該当する事象

現割合は表 18 のとおりであり、転倒・外傷関連の有害事象全体の発現割合は CLBP で高い傾向であったが、OA と同程度であり、いずれの効能・効果においても挫傷及び靭帯捻挫の発現は認められており、発現傾向に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 18 MDD、DNP、FM 及び CLBP を対象とした国内臨床試験における転倒・外傷関連の有害事象の発現割合

	国内プラセボ対照試験								国内長期投与試験			
	MDD		DNP		FM		CLBP		MDD	DNP	FM	CLBP
投与群 <sup>a)</sup>	P	本剤	P	本剤	P	本剤	P	本剤	本剤	本剤	本剤	本剤
評価例数	156	231	222	141	196	194	224	234	157	266	149	151
転倒・外傷関連の有害事象	1 (0.6)	2 (0.9)	10 (4.5)	7 (5.0)	9 (4.6)	6 (3.1)	12 (5.4)	29 (12.4)	7 (4.5)	62 (23.3)	24 (16.1)	44 (29.1)
主な事象												
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.7)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.4)	5 (2.1)	0	7 (2.6)	5 (3.4)	8 (5.3)
挫傷	0	0	3 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	7 (3.1)	16 (6.8)	3 (1.9)	25 (9.4)	6 (4.0)	17 (11.3)
頸椎神経根損傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
肉離れ	0	0	2 (0.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)
熱傷	0	0	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	7 (2.6)	0	2 (1.3)
手骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)
擦過傷	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	0	7 (2.6)	0	2 (1.3)
創傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	10 (3.8)	2 (1.3)	4 (2.6)
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	8 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	4 (2.6)
凍瘡	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (1.3)	0
転倒	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.7)	0
裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	1 (0.7)
引っかき傷	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	1 (0.7)
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.7)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

a) P: プラセボ群、本剤: 本剤 60 mg/日群

さらに申請者は、転倒・外傷関連の有害事象の発現割合について、年齢別及び中枢神経系の有害事象の発現の有無別の部分集団解析結果は表 19 のとおりであり、65 歳以上の部分集団及び中枢神経系有害事象の発現ありの部分集団で発現割合が高い傾向が認められたこと、国内第Ⅲ相試験の 65 歳以上の部分集団においてプラセボ群よりも本剤群で転倒・外傷関連の有害事象の発現割合が高く、一方で 65 歳未満の集団では同様の傾向は認められていないことを説明した。

表 19 OA を対象とした国内臨床試験における年齢別及び中枢神経系の有害事象の発現の有無別の  
転倒・外傷関連の有害事象の発現割合

		国内第Ⅲ相試験		国内長期継続 投与試験
年齢	65 歳未満	プラセボ群	本剤群	
65 歳以上	7/108 (6.5)	14/106 (13.2)	15/58 (25.9)	
中枢神経系の有害事象の 発現の有無	あり	1/19 (5.3)	6/28 (21.4)	9/30 (30.0)
	なし	9/157 (5.7)	10/150 (6.7)	13/63 (20.6)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

また申請者は、加齢並びに重症変形性関節症及び膝痛は転倒のリスク因子であることが報告されている（日老医誌 2006; 43: 92-101、Clinical Calcium 2014; 24: 679-84.）ことから、年齢と本剤投与時の転倒・外傷関連の有害事象の発現との関連性について結論付けることは困難であると考えることを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験においてプラセボ群では中枢神経系有害事象の発現の有無に関わらず転倒・外傷関連の有害事象が同程度発現していたが、本剤群においては中枢神経系有害事象の発現ありの集団で転倒・外傷関連の有害事象が発現割合が高く、発現の有無別で背景因子に大きな差異は認められなかったことを説明した。しかし申請者は、中枢神経系の有害事象及び転倒・外傷関連の有害事象の両方が認められた被験者について、国内第Ⅲ相試験の 6 例中 5 例、国内長期継続投与試験の 9 例中 1 例で中枢神経系有害事象と転倒・外傷関連の有害事象が同時期に発現していたが、不注意等により段差につまづいた、除雪中に滑落した等、いずれの転倒・外傷関連の有害事象も中枢神経系の有害事象との関連はないと考えられたことから、現時点で中枢神経系の有害事象の発現を転倒・外傷関連の有害事象の発現のリスク因子と結論付けることは困難と考えることを説明した。以上より申請者は、OA 患者における本剤の転倒・外傷関連の有害事象の発現リスクは、既承認効能・効果における対象患者の発現リスクと同程度と考えられること、添付文書において当該リスクに関する注意喚起を行っていることから、本剤を OA 患者に投与する上で新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、OA を対象とした国内臨床試験において、OA 患者における転倒・外傷関連の有害事象の発現リスクが、既承認効能・効果の対象患者におけるリスクと比較して明らかに上回る可能性は低いと考えるもの、転倒のリスク因子として加齢、重症変形性膝関節症及び膝痛が挙げられることから、本剤投与時には転倒・外傷関連の有害事象の発現に注意する必要があると考える。その上で機構は、OA 患者に本剤を使用する場合、転倒・外傷の発現リスクが高くなる可能性は否定できないと考えることから、中枢神経系の有害事象の発現及び高齢者における転倒・外傷の発現リスクについては、添付文書において引き続き注意喚起する必要があると考える。なお機構は、転倒・外傷関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

#### 7.R.2.5 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

##### 7.R.2.5.1 自殺関連の有害事象について

機構は、OA 患者における本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA 患者を対象とした臨床試験における自殺関連の有害事象<sup>17)</sup>の発現状況について、国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）において当該有害事象の発現は認められず、海外第III相試験<sup>4)</sup>では、本剤投与集団で 1/503 例（0.2%）に自殺念慮が認められたが、当該被験者では治験薬の投与中止により症状は回復したことを説明した。また申請者は、OA 患者を対象とした国内臨床試験でのコロンビア自殺評価スケールによる評価において、治験薬投与開始後に自殺念慮及び自殺行動が見られた患者は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、既承認効能・効果における患者を対象とした国内臨床試験<sup>13)14)</sup>における自殺関連の有害事象の発現割合は、第III相試験において、MDD のプラセボ投与集団で 1.3% (2/156 例)、本剤投与集団で 0.9% (2/231 例)、DNP のプラセボ投与集団で 0% (0/222 例)、本剤投与集団で 0.7% (1/141 例)、FM のプラセボ投与集団で 0% (0/196 例)、本剤投与集団で 0% (0/194 例)、CLBP のプラセボ投与集団で 0% (0/224 例)、本剤投与集団で 0% (0/234 例)、長期継続投与試験の本剤投与集団において MDD で 1.9% (3/157 例)、DNP で 0.4% (1/266 例)、FM で 0% (0/149 例)、CLBP で 0% (0/151 例) であったことを説明した。その上で申請者は、OA 患者における本剤の自殺関連の有害事象の発現割合が既承認効能・効果と比較して明らかに高い傾向は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>18)</sup>において、自殺関連の有害事象は 4808 件報告されており、このうち OA 患者では 12 件（自殺念慮 7 件、自殺行為 2 件等）認められていることを説明した。また申請者は、疾患別の総曝露期間が不明であるため、疾患別の自殺リスクについて比較することは困難であるものの、他の疾患患者と比較して OA 患者において有害事象の発現が明らかに多い傾向は認められなかったことを説明した。

#### 7.R.2.5.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、OA 患者における本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA 患者を対象とした臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象<sup>19)</sup>の発現状況について、国内第III相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）では認められず、国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）で軽度の刺創が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定されていること、海外第III相試験<sup>4)</sup>では、プラセボ投与集団で 0.8% (4/508 例)、本剤投与集団で 1.0% (5/503 例) に敵意・攻撃性関連の有害事象が認められ、発現割合が高かった事象は激越、裂傷等であったことを説明した。

次に申請者は、既承認効能・効果における患者を対象とした国内臨床試験<sup>13)14)</sup>における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、第III相試験では、MDD のプラセボ投与集団で 0.6% (1/156 例)、本剤投与集団で 1.7% (4/231 例)、DNP のプラセボ投与集団で 0% (0/222 例)、本剤投与集団で 0.7% (1/141 例)、FM のプラセボ投与集団で 0% (0/196 例)、本剤投与集団で 0% (0/194 例)、CLBP のプラセボ投与集団で 0.9% (2/224 例)、本剤投与集団で 0.4% (1/234 例)、長期継続投与試験の本剤投与集団では、MDD で 3.2% (5/157 例)、DNP で 1.1% (3/266 例)、FM で 0.7% (1/149

17) MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象

18) 集計期間: 2004 年 8 月 1 日～2016 年 4 月 30 日、推定曝露人年: 31,324,000 人年

19) MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」に該当する事象

例)、CLBP で 0.7% (1/151 例) であったことを説明した。その上で申請者は、OA 患者における本剤の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合が既承認効能・効果と比較して明らかに高い傾向は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>18)</sup>において、敵意・攻撃性関連の有害事象は 6705 件報告されており、このうち OA 患者では 25 件（易刺激性 7 件、怒り 6 件、激越、躁病各 2 件等）認められていることを説明した。また申請者は、疾患別の総曝露期間が不明であるため、疾患別の敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクについて比較することは困難であるものの、他の疾患と比較して OA 患者において有害事象の発現が明らかに多い傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、OA 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクは、既承認効能・効果における対象患者の発現リスクと同程度と考えられること、添付文書において既に当該リスクに関する注意喚起を行っていること、CLBP の承認取得以降、適正使用推進のための医療従事者向け又は患者向けの資材の作成・提供を実施し、CLBP の承認後 4 カ月時点で大きな問題は発生していない（詳細は 7.R.8 参照）ことから、本剤を OA 患者に投与する上で新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、提出された試験成績から、OA 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが、既承認効能・効果における対象患者のリスクと比較して明らかに上回る可能性は低いと考えることから、当該リスクについては、添付文書において引き続き注意喚起し、医療現場に情報提供する必要があると考える。また機構は、CLBP 承認取得以降のこれらの有害事象発現状況（詳細は 7.R.8 参照）を踏まえても、本剤の投与対象が広がることにより自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが高くなるような傾向は認められなかったと考える。ただし機構は、OA の合併症としてうつ症状があげられること、OA 患者を対象とした国内臨床試験では自殺傾向を有する患者は除外されていたことを踏まえると、添付文書における注意喚起、医療機関に対する情報提供活動に加え、患者及びその家族に対しても、引き続き十分に情報提供（詳細は 7.R.8 参照）を行う必要があると考える。また機構は、OA 患者における本剤の自殺及び敵意・攻撃性関連有害事象の発現リスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

#### 7.R.2.6 高齢者における安全性について

機構は、高齢者（65 歳以上）における安全性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、特発性 OA は 40 歳以上の中高年に徐々に認められ、高齢になるにつれ発現頻度が増加すること（変形性関節症の診かたと治療 第 2 版. 医学書院; 2012. p6-10）、一方で二次性（特発性）OA 患者の年齢層は原疾患の発症時期により異なり、加齢等が発症要因である特発性と比較してより若年で発症する可能性があることを説明した。

次に申請者は、国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）における年齢別（65 歳以上、65 歳未満）の有害事象の発現割合は表 20 のとおりであり、国内臨床試験における部分集団間で有害事象の発現割合に大きく異なる傾向は認められなかったこと、特定の

事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかつたことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験における重篤な有害事象の発現割合は、65歳未満のプラセボ投与集団で1.5%（5/336例）、本剤投与集団で0.6%（2/310例）、65歳以上のプラセボ投与集団で1.2%（2/172例）、本剤投与集団で3.1%（6/193例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は、65歳未満のプラセボ投与集団で6.5%（22/336例）、本剤投与集団で12.9%（40/310例）、65歳以上のプラセボ投与集団で7.6%（13/172例）、本剤投与集団で20.2%（39/193例）であり、部分集団間で大きな差異は認められなかつたことを説明した。

表20 OAを対象とした国内臨床試験における年齢別の主な有害事象の発現割合

	65歳未満		65歳以上		
	国内第Ⅲ相試験		国内長期継続 投与試験	国内第Ⅲ相試験	
	プラセボ群	本剤群		プラセボ 群	本剤群
評価例数	68	72	35	108	106
すべての有害事象	39 (57.4)	47 (65.3)	32 (91.4)	59 (54.6)	73 (68.9)
重篤な有害事象	0	1 (1.4)	2 (5.7)	1 (0.9)	0
投与中止に至った有害事象	0	6 (8.3)	5 (14.3)	2 (1.9)	5 (4.7)
高度の有害事象	0	1 (1.4)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
主な事象					
鼻咽頭炎	16 (23.5)	12 (16.7)	4 (11.4)	12 (11.1)	15 (14.2)
口渴	0	4 (5.6)	2 (5.7)	3 (2.8)	15 (14.2)
傾眠	2 (2.9)	12 (16.7)	5 (14.3)	4 (3.7)	12 (11.3)
便秘	1 (1.5)	8 (11.1)	6 (17.1)	2 (1.9)	11 (10.4)
恶心	1 (1.5)	9 (12.5)	1 (2.9)	0	9 (8.5)
挫傷	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (8.6)	5 (4.6)	8 (7.5)
ALT増加	0	0	0	1 (0.9)	8 (7.5)
AST増加	0	0	0	1 (0.9)	7 (6.6)
倦怠感	1 (1.5)	6 (8.3)	0	1 (0.9)	6 (5.7)
食欲減退	1 (1.5)	6 (8.3)	0	0	3 (2.8)
筋痙攣	0	0	2 (5.7)	0	2 (1.9)
椎間板突出	0	0	2 (5.7)	0	2 (1.9)
靭帯捻挫	0	1 (1.4)	1 (2.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
浮動性めまい	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (5.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
高血圧	0	0	4 (11.4)	0	1 (0.9)
変形性関節症	1 (1.5)	0	2 (5.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
坐骨神経痛	0	0	2 (5.7)	3 (2.8)	1 (0.9)
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.9)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.9)
上気道の炎症	1 (1.5)	3 (4.2)	1 (2.9)	0	0
背部痛	3 (4.4)	1 (1.4)	2 (5.7)	5 (4.6)	0
変形性脊椎症	1 (1.5)	1 (1.4)	3 (8.6)	2 (1.9)	0
湿疹	0	1 (1.4)	2 (5.7)	0	0
喘息	0	1 (1.4)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
咽頭炎	0	1 (1.4)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
頭痛	4 (5.9)	1 (1.4)	0	1 (0.9)	0
気管支炎	2 (2.9)	0	2 (5.7)	1 (0.9)	0
上顆炎	0	0	2 (5.7)	0	0
帶状疱疹	0	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
多汗症	0	0	2 (5.7)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.9)	0
そう痒症	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	2 (5.7)	0	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、国内臨床試験では、65歳未満の部分集団と比較して65歳以上の部分集団で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかつたことを踏まえると、高齢者における安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、高齢者における安全性については、製

造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

### 7.R.3 NSAIDs の併用時における有効性及び安全性について

機構は、国内外ガイドラインの記載等を踏まえると（7.R.7 参照）、OA 患者において本剤は NSAIDs やアセトアミノフェン（以下、「NSAIDs 等」）との併用が想定されることから、NSAIDs 等との併用時における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NSAIDs 等と併用したときの本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）では、NSAIDs 等の鎮痛作用を有する薬剤は原則として併用禁止<sup>19)</sup>としていたが、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-04: HMGL 試験）において、NSAIDs で効果不十分な患者を対象として NSAIDs と併用（上乗せ）したときの本剤の有効性及び安全性が検討されており、主要評価項目である投与後 8 週時の 24 時間平均疼痛重症度スコア（週平均値）のベースラインからの変化量の群間差は-0.91 ( $p < 0.001$ 、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及びベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM による解析) であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されていることを説明した。また申請者は、国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）では NSAIDs 等を併用可能としていたことを説明した。その上で申請者は、国内長期継続投与試験の最終評価時における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量について、NSAIDs 等の併用の有無別に部分集団解析した結果は表 21 のとおりであり、NSAIDs 等の併用の有無で本剤の有効性に大きな差異は認められないと考えられることを説明した。

表 21 国内長期継続投与試験の最終評価時における NSAIDs 等の併用の有無別の  
BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

NSAIDs 等 の併用 <sup>b)</sup>	評価例数	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）		ベースライン からの変化量
		ベースライン <sup>a)</sup>	最終評価時	
なし	67	3.90 ± 1.67	1.49 ± 1.51	-2.40 ± 1.87
あり	26	4.81 ± 1.55	1.88 ± 1.80	-2.92 ± 1.87

平均値±標準偏差

a) 国内第Ⅲ相試験の本剤群は国内第Ⅲ相試験開始時、国内第Ⅲ相試験のプラセボ群は国内長期継続投与試験開始時を起点とした。

b) NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 1 カ月あたり 14 日以上使用した被験者を「併用あり」とした。

次に申請者は、国内長期継続投与試験における NSAIDs 等の併用の有無別の有害事象の発現割合は表 22 のとおりであり、有害事象全体での発現割合は NSAIDs 等の併用ありの集団において高い傾向であり、部分集団間で 10%以上の差が認められた有害事象は、口渴、気管支炎、便秘、変形性脊椎症であったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合については部分集団間で大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、NSAIDs 等の安全性プロファイルを踏まえ、消化器系の有害事象<sup>20)</sup>、消化管出血関連の有害事象<sup>21)</sup>及び心血管系の有害事象<sup>22)</sup>の発現状況についても検討した結果、NSAIDs 等の併用ありの部分集団で消化器系の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、消化器系の有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中

20) MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象

21) MedDRA SMQ で「消化管の出血」に該当する事象

22) MedDRA SMQ で「不整脈」、「心不全」、「脳血管障害」、「虚血性心疾患」、又は「トルサード ド ポアント/QT 延長」に該当する事象

等度であったこと、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象として腸閉塞 1 例が認められたが治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

表 22 国内長期継続投与試験における NSAIDs 等の併用の有無別の有害事象の発現割合

	NSAIDs 等の併用の有無 <sup>a)</sup>	
	なし	あり
評価例数	67	26
有害事象	59 (88.1)	26 (100.0)
重篤な有害事象	6 (9.0)	1 (3.8)
投与中止に至った有害事象	9 (13.4)	2 (7.7)
高度の有害事象	3 (4.5)	1 (3.8)
消化器系の有害事象	18 (26.9)	12 (46.2)
消化管出血関連の有害事象	0	0
心血管系の有害事象	8 (11.9)	2 (7.7)
主な事象		
便秘	11 (16.4)	7 (26.9)
口渴	5 (7.5)	6 (23.1)
気管支炎	1 (1.5)	4 (15.4)
鼻咽頭炎	12 (17.9)	3 (11.5)
傾眠	9 (13.4)	3 (11.5)
変形性脊椎症	1 (1.5)	3 (11.5)

発現例数（発現割合 (%)）

a) NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 1 カ月あたり 14 日以上使用した被験者を「併用あり」とした。

以上より申請者は、NSAIDs 等の併用の有無によらず本剤の有効性は期待でき、また、NSAIDs 等の併用に伴って有害事象の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、NSAIDs 等の併用の有無によらず本剤の有効性は期待できると考える。一方で機構は、NSAIDs 等との併用時の安全性について、少数例における検討ではあるものの、国内長期継続投与試験において、NSAIDs 等の併用により消化器系の有害事象の発現割合が増加していること、本剤は NSAIDs 等の併用により出血傾向が増強されることが知られていること、本剤及び NSAIDs はいずれも心血管系の有害事象を惹起するリスクがあることを踏まえると、NSAIDs 等の併用により消化管出血関連の有害事象及び心血管系有害事象の発現リスクが高くなる潜在的な可能性は否定できないと考える。したがって機構は、当該リスクについては、添付文書において引き続き注意喚起するとともに、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

#### 7.R.4 効能又は効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験) では、特発性変形性膝関節症患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討されているが、本剤の効能・効果を「変形性関節症に伴う疼痛」とすることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、二次性 OA の原因として外傷、感染、関節リウマチ、痛風等が知られていること（変形性関節症の診かたと治療 第 2 版. 医学書院; 2012. p6-10）、OA は関節軟骨又は脊椎の椎間板が存在する全身の関節に発生すること（変形性関節症の診かたと治療 第 2 版. 医学書院; 2012. p110-259）を説明した上で、いずれの罹患部位でも臨床症状（疼痛、可動域制限、拘縮、関節水腫、関節変形）及び画像所見（関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像、骨棘形成等）を基に診断が行われ、患者背景や病歴聴取により続発性 OA の可能性が確認されることを説明した。その上で申請

者は、OAに伴う疼痛の発生機序は、原疾患の有無及び罹患部位で大きな差異はないと考えられており(7.R.1.1 参照)、国内外のOAに関する診療ガイドライン<sup>23)</sup>では、薬物療法として主にNSAIDsが推奨され、原疾患の有無及び罹患部位によって推奨される薬物療法に大きな差異は認められないことを説明した。さらに申請者は、続発性及び膝関節以外の関節部位のOA患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、本剤は脳及び脊髄の下行性疼痛抑制系を介して内因性の疼痛抑制機構に関与するセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害し下行疼痛抑制系を活性化することにより鎮痛作用を示すと考えられていることも踏まえると、本剤は原疾患の有無及び罹患部位によらない鎮痛効果が期待できると考えることを説明した。ただし申請者は、一般に、OAは急性増悪期を除き炎症所見に乏しいと考えられているが(ペインクリニック 2013; 34: 791-9)、OAのうち炎症が強い病態(ピロリン酸カルシウム結晶又は塩基性リン酸カルシウム等による結晶誘発性関節炎、外傷等による関節局所の一過性の炎症反応の上昇、化膿性関節炎の合併等)では、抗炎症作用を有する薬剤の投与又は非薬物療法の選択を考慮する必要があると考えられるため、この点については適正使用資材等を用いて情報提供を行うことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験は、疼痛の持続期間が3カ月以上の慢性期の患者を対象としていることから、本剤の効能・効果を「慢性疼痛」に限定しないことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、変形性関節症に伴う疼痛は、慢性化によって関節の不可逆的な構造的変化により侵害受容器が持続的に刺激され、神経系に生じる感作や可塑的変化によって疼痛が維持されると考えられること(ペインクリニック 2013; 34: 791-9)、一般診療において変形性関節症に伴う疼痛の持続時間により急性/慢性の区別をした診療は行われていないことから、本剤の効能・効果を「慢性疼痛」に限定しないことは適切と考えることを説明した。

以上より申請者は、原疾患の有無及び罹患部位によらない鎮痛効果が期待できること、本邦における変形性関節症の診療実態を踏まえると、本剤の効能・効果を「変形性関節症に伴う疼痛」とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、OAに伴う疼痛の発生機序及び本剤の作用機序を踏まえると、原疾患及び罹患部位によらず変形性関節症に伴う疼痛に対する本剤の有効性は期待できると考えられること、医療現場において疼痛持続時間により急性/慢性の区別はされていないことを踏まえると、本剤の効能・効果を「変形性関節症に伴う疼痛」とすることは可能と考える。ただし機構は、変形性関節症の原疾患及び罹患部位が多岐にわたる一方で、本剤の臨床試験が実施された対象は特発性変形性膝関節症に限られていることから、臨床試験の対象となった患者集団については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、原疾患の有無及び種類並びに罹患部位別の本剤の安全性及び有効性について広汎に情報を収集し、医療現場に速やかに提供する必要があると考える。なお機構は、本剤の効能・効果については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

23) 変形性膝関節症の管理に関するOARSI勧告 OARSIによるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン(日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版, <http://www.joa.or.jp/member/frame.asp?id1=82> (2016年1月13日))、Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 363-88、変形性股関節症診療ガイドライン、南栄堂; 2008. p77-90、J Am Acad Orthop Surg 2013; 21: 571-6、Arthritis Care Res 2012; 64: 465-74.

## 7.R.5 用法及び用量について

機構は、本剤の OA に対する申請用法・用量の適切性について、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）における用法・用量の設定根拠を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を説明した上で、海外臨床試験成績を参考に日本人 OA 患者において本剤 60 mg/日の用量で有効性が期待できると考え、国内第Ⅲ相試験を立案したことを説明した。

- 海外第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>のうち、HMEP 試験及び HMFG 試験において、主要評価項目<sup>24)</sup>についてプラセボ群と比較して本剤 60/120 mg/日群で有意な改善が認められ、米国では OA を含む慢性筋骨格痛に対して推奨維持用量を 60 mg/日として承認されていること
- 日本人及び外国人で薬物動態に大きな差異は認められないこと
- 臨床試験では国内外ともに ACR の分類基準により特発性変形性膝関節症と診断された患者を対象としていること
- 外国人 OA 患者において本剤 60 mg/日の安全性は確認されており、国内においても他の効能・効果であるものの、本剤 60 mg/日の安全性が確認されていること

また申請者は、既承認効能・効果のうち MDD 及び DNP における本剤の国内承認用法・用量では 40 mg/日が維持用量とされているが、本剤 40 mg 群が設定された DNP の国内臨床試験における有害事象の発現割合は、第Ⅲ相試験（N0821 試験（DNP 申請時 CTD 5.3.5.1-01）及び N0831 試験（DNP 申請時 CTD 5.3.5.1-02））併合成績では、プラセボ投与集団で 75.2%（167/222 例）、本剤 40 mg 投与集団で 85.6%（119/139 例）、本剤 60 mg 投与集団で 85.1%（120/141 例）、長期継続投与試験（N0822 試験（DNP 申請時 CTD 5.3.5.2-01）及び N0832 試験（DNP 申請時 CTD 5.3.5.2-02））では、本剤 40 mg 投与集団で 97.9%（138/141 例）、本剤 60 mg 投与集団で 95.9%（255/266 例）であり、本剤 40 mg/日と比較して、本剤 60 mg/日で有害事象の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、国内外で OA 患者における本剤の維持用量を 40 mg/日とした場合の有効性及び安全性が検討されたデータは存在しないことから、OA を対象とした国内第Ⅲ相試験において本剤の維持用量を 40 mg/日とした検討は行わず、海外で有効性及び安全性が確立されていた 60 mg/日のみを維持用量として設定したことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）において、本剤 60 mg/日群では臨床的意義のある改善が認められ（7.R.1.2 参照）、安全性にも大きな問題は認められなかつたこと（7.R.2 参照）から、日本人 OA 患者に対する維持用量は 60 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

また申請者は、本剤の漸増方法について、初期用量を 20 mg/日とした MDD の国内第Ⅲ相試験<sup>13)</sup>で、本剤投与開始後の良好な忍容性が確認されていたことを踏まえ、OA を対象とした国内第Ⅲ相試験でも初期用量として 20 mg/日を 1 週間投与した後、1 週間ごとに 20 mg/日ずつ 60 mg/日まで漸増すると設定したこと、その結果、投与開始 1 週間の有害事象による中止例は、プラセボ群で 0/176 例、本剤群で 3/178 例（1.7%）であり、両群で大きな差異は認められなかつたことを説明した。以上より申請者は、日本人 OA 患者では、初期用量として 20 mg/日を 1 週間投与し、その

24) HMEP 試験の主要評価項目は、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）のベースラインからの変化量であり、HMFG 試験の主要評価項目は、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量であった。

後は1週間以上の間隔を空けて20mg/日ずつ漸増することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、OAに対する申請用法・用量に大きな問題はないと考える。

#### 7.R.6 海外における審査の経緯等について

機構は、米国においては本剤の慢性筋骨格痛の効能追加が承認されたものの、欧州においては慢性体性痛の効能効果が不承認となったことについて、EMAからの指摘内容及び当該指摘を踏まえても本邦で承認申請が可能と判断した理由を国内臨床試験成績を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国においてはOA患者を対象とした第III相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: HMEP 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: HMFG 試験）並びに CLBP 患者を対象とした海外臨床試験<sup>25)</sup>の成績に基づき、2010年11月に「慢性筋骨格痛（Chronic musculoskeletal pain）」の効能が追加承認されたことを説明した。一方で申請者は、欧州においては、米国と同一の臨床試験成績に基づき2010年10月に「中等度の慢性体性痛の治療（Treatment of moderately severe chronic somatic pain）」の効能・効果を追加する承認申請を行ったが、EMAより慢性体性痛に対する否定的な見解が出され、不承認になったことを説明した。その上で申請者は、EMAの見解として、1) 効果の臨床的意義、2) 効果の持続性、3) 申請効能・効果の患者に対する安全性、4) 高齢者における有効性及び安全性、5) 本剤のリスク・ベネフィットの5点が示されており、その詳細についてそれぞれ以下のように説明した。

##### 7.R.6.1 効果の臨床的意義について

申請者は、EMAより海外第III相試験では、主要評価項目であるBPI疼痛重症度（平均の痛み）の変化量についてプラセボ群と比較して本剤群で統計学的な有意差が認められたが、本剤群とプラセボ群との群間差は僅かであることから、認められた鎮痛効果の臨床的意義について否定的な見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内第III相試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験）では、BPI疼痛重症度（平均の痛み）の変化量のエフェクトサイズ<sup>26)27)</sup>（0.51）は、他のOA治療薬の臨床試験におけるエフェクトサイズ（0.35～0.63）<sup>28)</sup>と同程度であったこと、BPI疼痛重症度（平均の痛み）の30%及び50%改善率並びにその他の副次評価項目（PGI改善度、CGI重症度及びWOMACスコア）においても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたこと（7.R.1.2参照）を説明した。以上を踏まえ申請者は、疼痛だけでなく、自覚症状や変形性関節症に特異的なQOL尺度による評価においても一貫して本剤の有効性が認められたことを踏まえると、国内第III相試験で認められた群間差に臨床的意義はあると考えることを説明した。

25) HMEO 試験（CLBP 申請時参考 CTD 5.3.5.1-02）、HMEN 試験（同 CTD 5.3.5.1-03）、HMGC 試験（同 CTD 5.3.5.1-04）、HMEN-Ex 試験（同 CTD 5.3.5.2-02）

26) （各薬剤とプラセボとの変化量の群間差）／（変化量のバラツキの推定値）により算出。

27) V9731 試験の群間差、評価時点の例数及び標準誤差を用いた。

28) ノルスパンテープ 5 mg 他 申請資料概要, <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100046/index.html> (2016年6月8日)、BUP3801 試験の群間差、ベースラインの例数及び評価時点での標準誤差、トラムセット配合錠 申請資料概要, <http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100082/index.html> (2016年6月8日)、JNS013-JPN-04 試験の群間差及び標準偏差を用いた。

### 7.R.6.2 効果の持続性について

申請者は、EMA より、海外長期投与試験（CLBP 申請時参考 CTD 5.3.5.2-02: HMEN-Ex 試験）における完了例数（64.6% (117/181 例)）は少数であることから、限定的な評価しかできず、本剤の長期投与時の有効性は十分に検討されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、OA 患者を対象とした国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-02: V9732 試験）における完了例は 87.1% (81/93 例) であったこと、BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は図 2 のとおりであり、国内長期継続投与試験開始時から投与終了時まで症状の改善が維持されたことを説明した。また申請者は、PGI 改善度等の副次評価項目においても、症状の改善が維持されたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、国内長期継続投与試験成績から、日本人 OA 患者に対する本剤長期投与時の有効性は確認されたと考えることを説明した。

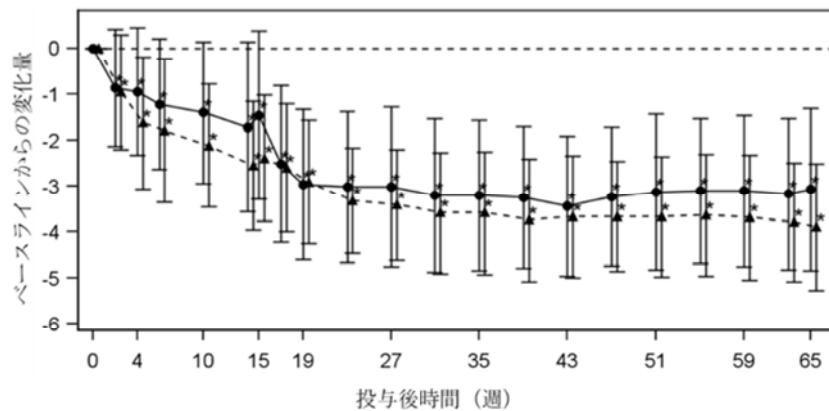


図 2 OA 患者を対象とした国内長期継続投与試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移（FAS、OC）  
（●: 継続例（プラセボ群）、▲: 継続例（本剤群）、先行試験の投与開始時を 0 週とした）

### 7.R.6.3 OA 患者における安全性について

申請者は、EMA より OA を含む慢性体性痛患者では NSAIDs 等の併用が想定されるが、本剤の NSAIDs 等の併用時の安全性は十分に示されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内長期継続投与試験において、有害事象全体及び消化器系の有害事象の発現状況は NSAIDs 等の併用ありの部分集団で発現割合が高い傾向が認められたものの、多くは軽度又は中等度であり、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現状況は NSAIDs 等の併用の有無別で大きく異なるものではなかったこと（7.R.3 参照）を説明した。以上を踏まえ申請者は、OA 患者では NSAIDs 等との併用が想定されるものの、OA 患者における本剤の安全性は既承認効能・効果と同程度であると考えることを説明した。

### 7.R.6.4 高齢者における有効性及び安全性について

申請者は、EMA より、高齢者の組入れ例数が 237/839 例（28.8%）と限定的であり、高齢者における本剤の有効性及び安全性が十分に示されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験において、高齢者は本剤群で 106/178 例（59.6%）組み入れられており、投与 14 週時における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）のベースラインからの変化量について、高齢者集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善が大きい傾向が認められたこと（7.R.1.3 参照）を説明した。また申請者は、国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: V9731 試験、CTD 5.3.5.2-

02: V9732 試験)において、非高齢者集団と比較して高齢者集団で有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかったこと(7.R.2.6 参照)を説明した。以上を踏まえ申請者は、国内臨床試験において高齢者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、高齢者を含めた日本人 OA 患者に対して本剤は使用できると考えることを説明した。

#### 7.R.6.5 本剤のリスク・ベネフィットについて

申請者は、EMA より、本剤の有効性は十分に示されておらず、加えて、本剤の安全性プロファイルを考慮すると、肯定的なリスク・ベネフィットバランスは示されていないとの見解が示されたことを説明した。これに対し申請者は、上記 7.R.6.1~7.R.6.4 で説明したとおり、国内臨床試験成績から、日本人 OA 患者に対する本剤の有効性は示され、安全性にも大きな問題はないと考えること、本邦における OA に対する薬物療法は十分な状況とは言い難いと考えること(7.R.7 参照)を踏まえると、日本人 OA 患者における本剤のリスク・ベネフィットバランスは良好であると考えることを説明した。

機構は、以下の点を踏まえると、EMA からの指摘を考慮した場合も、本剤の日本人 OA 患者におけるベネフィットが否定されるものではないと考える。

- 国内第Ⅲ相試験における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）ベースラインからの変化量のエフェクトサイズと他の OA 治療薬の臨床試験におけるエフェクトサイズが同程度であることから本試験で認められた群間差の臨床的意義を説明しているが、他の OA 治療薬と本剤の臨床的位置付け及び各臨床試験における対象患者の疼痛重症度は異なるため、これらの比較により本剤の意義を説明することは困難と考える。しかし、国内臨床試験において、主要評価項目である BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化量において有効性が示されただけでなく、副次評価項目として設定された BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30% 及び 50% 改善率、PGI 改善度、CGI 重症度及び WOMAC スコアにおいても一貫して改善傾向が示されていることを踏まえると、日本人 OA 患者に対して本剤は臨床的意義のある有効性を示すものと考えること
- 非盲検非対照試験における検討であるものの、国内長期継続投与試験において、本剤投与約 1 年間にわたりベースラインからの改善が維持されていたことを踏まえると、長期投与時の有効性についても大きな問題はないと考えること
- NSAIDs 等の併用により消化管出血関連の有害事象及び心血管系の有害事象の発現リスクが上昇する潜在的な可能性は否定できないと考えるが、当該リスクについては、添付文書における注意喚起に加えて、情報提供資材等により医療現場に適切に情報提供した上であれば、当該リスクは本剤のベネフィットを上回るものではないと考えること
- 国内第Ⅲ相試験成績から高齢者に対する有効性は期待できることと考えられること、安全性についても非高齢者と比較して高齢者における有害事象の発現リスクが増加する可能性は低いと考えられることから、高齢者への本剤の投与が大きな問題となる可能性は低いと考えること

#### 7.R.7 臨床的位置付けについて

機構は、OA の薬物療法における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。申請者は、OA に対する治療として、疼痛コントロールを目的とした薬物療法、理学療法及び運

動療法等の保存的療法が行われていること、これらの保存的療法により症状が緩和されない場合は手術療法が選択されること（Jpn J Rehail Med 2015; 52: 256-64）を説明した。その上で申請者は、国内外の OA の診療ガイドライン<sup>23)</sup>では、薬物療法として NSAIDs が主に推奨されており、その他の選択肢としてアセトアミノフェン、ステロイド剤又はヒアルロン酸ナトリウムの関節注、オピオイド等が挙げられていることを説明した。一方で申請者は、NSAIDs では消化管障害及び心血管系障害が知られており、長期投与は可能な限り回避すべきとされていること（THE BONE 2013; 27: 63-70）、アセトアミノフェンでは投与量の増加に伴い重篤な肝障害の発現リスクが高くなること（カロナール錠 200、同錠 300、同錠 500 添付文書）、ステロイド剤の関節注入はステロイド関節症や化膿性関節炎を引き起こすことが報告されており長期連用は避けるべきであること（変形性関節症の診かたと治療 第 2 版. 医学書院; 2012. p.101-6）、ヒアルロン酸ナトリウム関節注は、海外臨床試験のメタ解析の結果、臨床的に重要な改善が認められず推奨できないとする見解もあること（J Am Acad Orthop Surg 2013; 21: 571-6）、国内では一部のオピオイドが慢性疼痛に対して承認されているが、投与初期に認められる便秘、嘔気・嘔吐及び傾眠等の副作用及び乱用・依存のリスクがあるため、他に有効な治療方法や薬剤がない場合に投与が考慮される位置付けであること（医療用麻薬適正使用ガイドンス. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課; 2012. 9-12）から、本邦における OA に対する薬物療法は十分な状況とは言い難いことを説明した。その上で申請者は、本剤は、OA に係る効能・効果を有する既承認薬と作用機序が異なること、消化管障害、心血管系障害、肝障害等のリスクが OA に係る効能・効果を有する既承認薬のリスクを上回るものではないこと、想定される副作用については添付文書による注意喚起及び CLBP に伴う疼痛の承認取得以降に実施している適正使用推進方策によってリスク管理が可能と考えられることを勘案すると、本剤は本邦における OA の治療において、治療上有用な選択肢を提供するものであると考えることを説明した。

機構は、本剤は OA に対する治療における新たな選択肢になるものと考えるが、本剤の安全性は既存の OA 治療薬と異なることから、医師等の医療従事者が本剤の臨床試験成績及び安全性を十分に理解し本剤が適正使用されるよう、情報提供及び注意喚起を適切に行うことが重要であると考える。なお、適正使用推進のための方策については、7.R.8 で議論することとする。

#### 7.R.8 本剤の適正使用推進のための方策について

機構は、本剤を含む抗うつ薬には自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の潜在的なリスクがあることを踏まえ、適正使用推進のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、OA と同様の診療科で診察される CLBP に伴う疼痛の効能追加に伴い、本剤の適正使用を推進するために、以下の方策を講じていることを説明した。

- 本剤の特性や適正使用に関する注意事項を記載した資材を作成し、市販直後調査の依頼時に、本剤の使用にあたって特に注意が必要な事項について、当該資料に基づいて医師及び薬剤師に説明し、医師から内容を理解した旨の署名を得る。
- 自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の潜在的リスクに対応するためには、精神科医/心療内科医との連携が有用であることから、必要に応じて精神科医/心療内科医に診療を依頼するよ

う、CLBP に伴う疼痛に対して本剤を処方する医師へ依頼する。

- ・ 本剤の特性や適正使用に関する注意事項のうち、特に重要な点を記載したリーフレットを作成し、医療従事者に配布する。
- ・ CLBP 患者本人だけでなく、その家族に対しても本剤の潜在的リスクについてより理解して貰えるよう資材を作成する。また、医師及び薬剤師に対して、患者及びその家族に対する服薬指導の必要性及び内容について情報提供し、患者及びその家族に対して説明するよう依頼する。
- ・ 適正使用推進に係る情報提供については、承認直後又は新規納入時の一度だけでなく、定期的に実施する。
- ・ 整形外科領域及び精神科領域の関連学会と協力して医師向けの説明会や講習会を開催し、本剤の特性や適正使用に関する注意事項について周知する。
- ・ 本剤の特性や適正使用に関する情報を迅速かつ正確に提供できるよう、専門のコールスタッフを社内に設置する。

その上で申請者は、CLBP の市販直後調査期間中の 4 カ月時点で有害事象報告状況において、自殺関連の有害事象は 20 件報告されており、このうち CLBP 患者では 3 件（自殺企図 2 件、自殺既遂 1 件）、MDD 患者では 11 件、適応症不明の患者では 5 件、適応外使用で 1 件が報告されていること、敵意・攻撃性関連の有害事象は 24 件報告されており、このうち CLBP 患者では 6 件（易刺激性 2 件、攻撃性、軽躁、人格変化、異常行動各 1 件）、MDD 患者では 12 件、DNP 患者では 1 件、FM 患者では 1 件、適応症不明の患者では 4 件が報告されており、CLBP 承認取得以降にこれらの有害事象の発現状況が明らかに高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、報告された CLBP 患者における自殺関連の有害事象は、自殺既遂の事象について本剤との因果関係は否定されていること、自殺企図について本剤との因果関係は否定されていないものの、いずれの症例もうつ病の合併やうつ傾向が認められ、本剤以外の要因の可能性も否定できること、敵意・攻撃性関連の有害事象は、いずれも本剤との因果関係は否定されていないが、非重篤な有害事象であったことを説明した。さらに申請者は、CLBP の市販直後調査において、情報提供活動の実施状況について、全ての説明対象施設に対する承認後 4 カ月時点での署名取得率は 66.2% であったが、CLBP の処方を行うとされた医療機関に対する承認後 4 カ月時点での説明実施率は 97.2% であり、ほとんどの医療機関で説明を受けてから処方されていること、コールセンターへの問合せ数は、承認後 1 カ月時点で最大件数（995 件/月）であったが、その後は減少しており大きな問題は発生していないこと、市販直後の安全性評価に関しては、精神科及び整形外科の外部専門家を交えて 1 カ月に 1 回の検討を行っており、本剤の副作用の発現状況や現在の安全対策に問題がないことを確認していることを説明した。以上より申請者は、添付文書並びに CLBP の承認取得以降の適正使用推進方策を引き続き継続することで、本剤を OA 患者に投与する上での新たな注意喚起を追加する必要はないと考えることを説明した。

機構は、現時点で CLBP に伴う疼痛の効能追加に伴う大きな問題は発生していないこと、CLBP 患者と OA 患者を治療する医師の診療科は同一であり、OA に伴う疼痛の効能追加に伴い、本剤を使用する医師が急激に増加するような状況に至ることはないと考えられることから、申請者の対

応に大きな問題はないと考えるが、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

#### 7.R.9 製造販売後の検討事項について

機構は、OA患者を対象とした国内外臨床試験成績、既承認効能・効果における安全性情報等を踏まえると、肝障害、皮膚粘膜眼症候群（ステイプルス・ジョンソン症候群）、セロトニン症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、痙攣・幻覚、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、尿閉、自殺行動・自殺念慮、悪性症候群、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象について製造販売後において検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後においては、OAの原疾患及び罹患部位別の本剤の有効性及び安全性、NSAIDs等との併用時における本剤の安全性、高齢者における本剤の有効性及び安全性並びに転倒・外傷関連の有害事象についても併せて検討する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、OA患者を対象に、目標症例数500例、1症例当たりの観察期間を52週とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01、CTD 5.3.5.2-02）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の変形性関節症に伴う疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、本剤の適正使用を推進するために適切な方策が講じられることを前提

とすれば安全性は許容可能と考える。本剤は、変形性関節症に対する治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、本剤の効能・効果、適正使用推進のための方策、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告（2）

平成 28 年 11 月 15 日

### 申請品目

[販売名]	サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg
[一般名]	デュロキセチン塩酸塩
[申請者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 2 月 9 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果について、国内臨床試験（5.3.5.1-01: V9731 試験、5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02: V9732 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: HMEP 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: HMFG 試験、参考 CTD 5.3.5.1-04: HMGL 試験）の成績を踏まえると、変形性関節症に対する本剤の有効性は期待できるとの機構の考え方（審査報告（1）7.R.1 参照）は専門委員に支持された。

また機構は、OA に伴う疼痛の発生機序及び本剤の作用機序や、原疾患及び罹患部位によらず変形性関節症に伴う疼痛に対する本剤の有効性は期待できると考えられることを踏まえると、本剤の効能・効果を「変形性関節症に伴う疼痛」とすることは可能との機構の考え方（審査報告（1）7.R.4）は専門委員からも支持された。一方で、本剤の安全性プロファイルは既存の疼痛治療薬（NSAIDs、アセトアミノフェン等）と異なり、自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の潜在的なリスクを有することから、本剤が安易に使用されないよう、本剤を変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合は、3 カ月以上疼痛を有する患者にのみ、本剤の投与を考慮する旨を注意喚起する必要があると機構は判断し、以下の記載を「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に追記することとした。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合、3 カ月以上疼痛を有する患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 本剤の適正使用推進の方策について」及び「7.R.9 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表23に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表24に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また申請者は、現在慢性腰痛症で実施している本剤の適正使用を推進するための方策について、変形性関節症の効能・効果が追加された後にも引き続き実施することを説明した。

表23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・セロトニン症候群</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）</li> <li>・痙攣、幻覚</li> <li>・肝障害</li> <li>・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）</li> <li>・アナフィラキシー反応</li> <li>・高血圧クリーゼ</li> <li>・尿閉</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺行動、自殺念慮</li> <li>・敵意、攻撃性</li> <li>・離脱症状、反跳現象</li> </ul>	・なし
有効性に関する検討事項		
・日常診療下での長期投与における有効性		

表24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材の作成、提供</li> <li>・患者向け資材の作成、提供</li> <li>・慢性腰痛症及び変形性関節症に伴う疼痛に関する安全対策</li> </ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、変形性関節症患者を対象として、表25に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表25 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	変形性関節症に伴う疼痛に対する本剤の長期使用（52週）実態下の安全性及び有効性を検討するとともに、NSAIDs/アセトアミノフェンやヒアルロン酸ナトリウム製剤の使用状況及び本剤との併用時の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない変形性関節症に伴う疼痛患者
観察期間	52週間
予定症例数	500例（NSAIDs/アセトアミノフェン併用例：300例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、疼痛部位、原疾患（続発性のみ）、発現時期、既往歴・合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況（投与量、投与量変更理由、中止・終了理由、離脱症状・反跳現象の有無等）</li> <li>・本剤以外の変形性関節症に伴う疼痛治療薬の使用状況</li> <li>・有害事象の発現状況</li> <li>・関節可動域、X線検査、バイタルサイン、体重、臨床検査値</li> <li>・BPI 痛み重症度、CGI 重症度、PGI 改善度、WOMAC、BDI-II</li> </ul>

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の変形性関節症に伴う疼痛に対する安全性及び有効性を確認するとともに、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	下 4	安全性解析対象集団及び有効性解析集団	安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団
8	12	疼痛の持続期間を「登録前 3 カ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者」と設定	疼痛を有する期間を「登録前 3 カ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者」と設定
9	表 4	30%改善率の相対リスクの値 1.40 [1.17, 1.67]	30%改善率の相対リスクの値 1.40 [1.17, 1.67]
10	2	他の疼痛及び QOL に係る副次評価項目においても一貫して本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることから、	他の疼痛及び QOL に係る副次評価項目においても一貫して本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められていることから、
18	表 17	国内第Ⅲ相試験の本剤群の筋断裂の発現割合 0	国内第Ⅲ相試験の本剤群の筋断裂の発現割合 1 (0.6)
21	8	第Ⅲ相試験において、	国内プラセボ対照試験において、
21	11	長期継続投与試験の本剤投与集団において、	国内長期投与試験の本剤投与集団において、
21	12	FM で 0% (0/149 例)	FM で 0.7% (1/149 例)
21	下 5	第Ⅲ相試験では、	国内プラセボ対照試験では、
21	下 2	長期継続投与試験の本剤投与集団では、	国内長期投与試験の本剤投与集団では、
26	6	下行疼痛抑制系	下行性疼痛抑制系
26	14	疼痛の持続期間が 3 カ月以上	疼痛を有する期間が 3 カ月以上
32	14	CLBP の市販直後調査期間中の 4 カ月時点での有害事象報告状況において、	CLBP の市販直後調査期間中の 4 カ月時点での有害事象報告状況において、

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- うつ病・うつ状態
- 下記疾患に伴う疼痛
  - 糖尿病性神経障害
  - 線維筋痛症
  - 慢性腰痛症<sup>29)</sup>
  - 変形性関節症

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛

通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40 mg を経口投与する。投与は 1 日 20 mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20 mg ずつ增量する。

なお、効果不十分な場合には、1 日 60 mg まで增量することができる。

2. 線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛

通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 60 mg を経

29) 本申請の後、平成 28 年 3 月 18 日に「慢性腰痛症に伴う疼痛」の効能・効果が承認された。

口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ增量する。

(下線部今回追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上