サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 変形性関節症に伴う疼痛 ―

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類及び作用機序 6
2.5.1.2 変形性関節症とその治療 6
2.5.1.2.1 変形性関節症について 6
2.5.1.2.2 疫学 6
2.5.1.2.3 治療の現状 7
2.5.1.3 製品開発の経緯 8
2.5.1.3.1 変形性関節症に対する臨床開発の経緯 8
2.5.1.4 臨床データパッケージ 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 対象患者 12
2.5.4.2 試験デザイン 13
2.5.4.3 有効性評価項目 14
2.5.4.4 統計手法 14
2.5.4.5 有効性成績 15
2.5.4.5.1 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験，評価試験) 15
2.5.4.5.2 国内継続長期投与試験 (V9732 試験，評価試験) 20
2.5.4.5.3 海外プラセボ対照試験 (HMEP 試験及び HMFG 試験，参考試験) 22
2.5.4.5.4 海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験，参考試験) 22
2.5.4.6 部分集団解析 23
2.5.4.6.1 背景因子別 23
2.5.4.6.2 NSAIDs 等の使用状況別 23
2.5.4.7 効果の持続 23
2.5.4.8 有効性評価のまとめ 24
2.5.5 安全性の概括評価 25
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略 25
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約 25
2.5.5.3 有害事象 25
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 25
2.5.5.3.2 部分集団による層別解析 29
2.5.5.3.3 変形性関節症と他の適応疾患で発現した有害事象の比較 30
2.5.5.3.4 死亡 31
2.5.5.3.5 その他の重篤な有害事象 31

2.5.5.3.6　その他の重要な有害事象 31
2.5.5.3.7　特記すべき有害事象 32
2.5.5.3.7.1　肝機能障害，肝炎，及び黄疸 32
2.5.5.3.7.2　痙攣・幻覚，セロトニン症候群，悪性症候群，SIADH，Stevens-Johnson 症候群，アナフィラキシー反応，高血圧クリーゼ，尿閉，自殺行動・自殺念慮，敵意・攻撃性，及び離脱症状・反跳現象 32
2.5.5.4　有害事象の予防，軽減，管理方法 33
2.5.5.4.1　特定の集団 33
2.5.5.4.1.1　デュロキセチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者 33
2.5.5.4.1.2　モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中の患者 33
2.5.5.4.1.3　肝障害のある患者 33
2.5.5.4.1.4　腎障害のある患者 33
2.5.5.4.1.5　緑内障又は眼内圧亢進のある患者 34
2.5.5.4.1.6　前立腺肥大症など排尿困難のある患者 34
2.5.5.4.1.7　高血圧又は心疾患のある患者 34
2.5.5.4.1.8　過度のアルコール摂取者 34
2.5.5.4.1.9　自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者 34
2.5.5.4.1.10　躁うつ病患者 35
2.5.5.4.1.11　脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 35
2.5.5.4.1.12　衝動性が高い併存障害を有する患者 35
2.5.5.4.1.13　てんかんなどの痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 35
2.5.5.4.1.14　出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者 36
2.5.5.4.1.15　高齢者 36
2.5.5.4.1.16　小児など 36
2.5.5.4.1.17　妊婦，産婦，授乳婦 36
2.5.5.4.1.18　過量投与の患者 36
2.5.5.4.2　特定の有害事象 37
2.5.5.4.2.1　離脱症状 37
2.5.5.4.2.2　精神機能の障害 37
2.5.5.4.2.3　自殺念慮，自殺企図，敵意・攻撃性 37
2.5.5.5　市販後データ 37
2.5.5.5.1　国内市販後データ 37
2.5.5.5.2　海外での市販後使用状況 38
2.5.5.6　安全性評価のまとめ 38
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 40
2.5.6.1　ベネフィット 40
2.5.6.1.1　変形性関節症に対する鎮痛効果 40
2.5.6.1.2　機能及び QOL の向上，並びに症状の改善 41

2.5.6.1.3 1 日 1 回投与による効果発現 41
2.5.6.1.4 長期投与時の安全性及び有効性 42
2.5.6.2 リスク 42
2.5.6.2.1 変形性関節症に対する安全性 42
2.5.6.3 医療上の有用性 43
2.5.6.4 申請する用法・用量 44
2.5.6.4.1 設定根拠 44
2.5.7 参考文献 45

略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義	
5-HT	Serotonin	セロトニン
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BDI-II	Beck Depression Inventory-II	Beck 抑うつ調査-II
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	-
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査一覧
CGI 重症度	Clinical Global Impression of Severity	医師による重症度に関する包括印象度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension	-
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent-to-treat	-
LOCF	Last Observation Carried Forward	-
MAO	Monoamine Oxidases	モノアミン酸化酵素
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	-
NA	Noradrenaline	ノルアドレナリン
NRS	Numeric Rating Scale	-
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International	-
PGAI	Patient Global Assessment of Illness	-
PGI 改善度	Patient Global Impressions of Improvement	患者による改善に関する包括印象度
PGI 重症度	Patient Global Impressions of Severity	患者による重症度に関する包括印象度
PT	Preferred Term	基本語
QD	Quaque Die	1 日 1 回
QOL	Quality of Life	生活の質
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey	-
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再吸収阻害薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index	-

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び作用機序

デュロキセチン塩酸塩 [化学名：(+)-(*S*)-*N*-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride] (以下，デュロキセチン) は，*in vitro*，*ex vivo* 及び *in vivo* でセロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NA) の再取り込みをともに強く阻害する作用を有し，Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) に分類される化合物である．

デュロキセチンは，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 5-HT 及び NA の再取り込みを阻害することにより，下行性疼痛抑制系を活性化し，鎮痛効果をもたらすと考えられている．また，デュロキセチンはホルマリン及びカプサイシン疼痛持続相，炎症性疼痛モデル，複数の神経障害性疼痛モデルなどの広範な疼痛動物モデルにおいて鎮痛作用を示し，さらに，変形性関節症の実験モデルの一つであるラットモノヨード酢酸モデルにおいても鎮痛作用が実証されている [1] ことから，変形性関節症に伴う疼痛に対する有効性が期待されている．

以降の本文中及び図表では，デュロキセチンはフリー体 (遊離塩基) を表し，臨床試験の投与量は，特に記載しない限りデュロキセチンに換算した 1 日 1 回の投与量を示した．

2.5.1.2 変形性関節症とその治療

2.5.1.2.1 変形性関節症について

変形性関節症は，関節軟骨の変性・摩耗・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と定義されている [2]. その発症と進展には，加齢，肥満，性別，遺伝的素因などの全身的要因と，関節の不安定性や力学的ストレス等の局所的要因など，様々な要因が関与している多因子疾患である．一般的に，原疾患を認めないものを一次性 (特発性) 変形性関節症, 関節リウマチや外傷など何らかの原疾患に由来するものを二次性 (続発性) 変形性関節症に分類するが，多くは一次性変形性関節症である．一次性変形性関節症の好発部位は，荷重関節の膝関節，股関節，足関節であるが，特に変形性膝関節症の頻度が高い [2]．変形性関節症の症状は，初期には運動時の軽微な疼痛のみであるが，進行するにつれて，腫脹，軋音，関節可動域の制限，変形などが認められる．中でも痛みは，変形性関節症による機能障害の最大の要因であり，歩行，階段昇降，姿勢変更等の日常生活に支障を来す [3]．平成 25 年度の厚生労働省の調査によると，介護が必要となった主な原因 (要介護度別) は，要支援者では変形性関節症をはじめとする「関節疾患」が 20.7%と最も多く，要介護者でも「脳血管疾患 (脳卒中)」「認知症」「高齢による衰弱」「骨折・転倒」に次いで「関節疾患」は 5 番目に多い 6.8%であった [4]．このように，変形性関節症は，痛みの進行により日常生活動作が著しく低下する疾患であることから，予防・治療に広範な取り組みがみられるようになった．

2.5.1.2.2 疫学

一次性変形性関節症は，40 歳以上の中高年に徐々に認められ，高齢になるにつれその頻度が

増す [2]．国内で 2005 年より実施された大規模住民コホート研究によると，X 線で診断される膝の変形性関節症の有病率は 40 歳以上の男性で 42.6%，女性で 62.4%であり，40 歳以上の患者数は 2530 万人，このうち，痛みを有する患者は約 780 万人と推定される．また，有病率は年齢とともに高くなり，特に女性で高く，80 歳以上の女性では 80%以上と報告されている [5].

2.5.1.2.3 治療の現状

変形性関節症の治療法は，理学療法や運動療法などの非薬物療法，薬物療法，及びこれらの治療でも症状が緩和されない場合には手術療法があり，変形性関節症の至適な管理には，非薬物療法と薬物療法の併用が必要とされている [6]. 現在，変形性関節症の進行を抑制できる薬剤が存在しないことから，薬物療法は，疼痛コントロールにより症状を緩和する治療が中心となり，主に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が使用されている [6]．この他にも，ヒアルロン酸やステロイドの関節注入剤，アセトアミノフェン，オピオイドが，国内で変形性関節症又は慢性疼痛の適応を有する．

NSAIDs 経口剤は，変形性関節症の薬物治療で最も使用頻度が高く，国内ガイドラインでの推奨度も高い [6, 7]．しかし，潰瘍等の消化管障害，腎障害や心血管系障害等の副作用を生じることがあるため，最小有効量で使用すべきとされ，長期投与は可能な限り回避するとされている [6]．また，米国老年医学会では，安全性の面から，通常高齢者には，NSAIDs の投与は考えるべきではないとし，投与する場合は限られた人に対して極めて注意深く行うべきとしている [8].

ステロイドの関節注入剤は，疼痛，可動域制限などの臨床症状が高度な変形性関節症で NSAIDs が十分に奏効しない場合には効果的であり，欧米での評価は高い．しかし，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 [6, 9]. ヒアルロン酸は，ステロイドと比較して作用発現が遅いが，症状緩和作用が長く持続し，日本ではステロイドよりも推奨度が高い．しかし，2013 年の米国整形外科学会のガイドライン改訂時には，14 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，推奨できないとされた [10].

アセトアミノフェンは，欧米で NSAIDs と同様に使用頻度の高い薬剤であったが，重篤な肝障害の発現リスクにより，米国では最大投与量が 3 g/日に引き下げられ，2013 年の米国整形外科学会のガイドライン改訂時に推奨度が 2 段階引き下げられている [10]．日本では 4 g/日まで投与できるが，投与量の増加に伴い重篤な肝障害の発現リスクが増加することから，高用量での長期投与時には注意を要する [11]．また，変形性関節症に対しては，臨床的意義を認める効果がなかったとの報告もある [12].

オピオイドは，国内で慢性疼痛の適応を取得し，非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛に用いられる．治療初期に多くみられる便秘，悪心・嘔吐，眠気等の副作用の問題や，乱用・依存の発生リスクがあるため，他に有効な治療手段がなく，オピオイドの効果が副作用に勝ると思われる場合にのみ，投与を考慮するとされている [13]．したがって，オピオイドの使用に際しては危険性と利点のバランスを注意深く評価し，投与の適否に対して慎重な判断が必要とされるとともに，漫然と使用しないように注意する必要がある．

上記のように治療選択肢が多いにも関わらず，2012 年に実施された患者実態調査によると，

変形性膝関節症で通院治療中の患者の 84.1%が日常生活に支障を感じており，治療薬で痛みが取れない患者は 32.8%，治療効果に満足していない患者は 39.0%と報告されている [14]．2014 年に実施された治療満足度調査でも，変形性関節症に対する治療満足度は 60.8%，薬剤貢献度は 57.4%と報告されている [15]．このように，国内での変形性関節症に対する薬物治療は，十分に満足できるものではなく，疼痛を改善することにより日常生活を向上させ，長期にわたり安全に使用できる，新たな薬剤の開発が期待される．

2.5.1.3 製品開発の経緯

塩野義製薬株式会社は，19[redacted] 年 [redacted] 月に米国イーライリリー社より国内でのデュロキセチン開発の権利を取得し，19[redacted] 年 [redacted] 月に第 1 相試験を開始した．国内では，2010 年 1 月に，うつ病・うつ状態を効能・効果として承認され，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を効能・効果として，追加適応の承認を取得した．

一方，海外では，2004 年の米国での発売以来，大うつ病性障害，全般性不安障害，糖尿病性神経障害に伴う疼痛，線維筋痛症，慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛，腹圧性尿失禁を適応として，世界各国で承認されている．

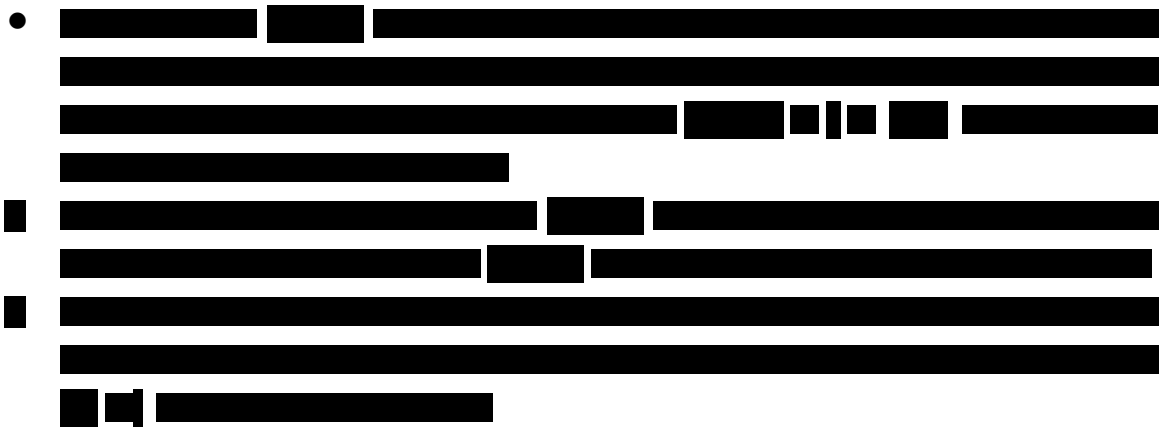
2.5.1.3.1 変形性関節症に対する臨床開発の経緯

変形性関節症に対する臨床開発の経緯を図 2.5.1-1 に示した．

海外では，米国イーライリリー社により，2006 年 12 月から変形性関節症患者を対象に，第 3 相プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) が実施された．その結果，デュロキセチンの有効性及び安全性が示され，米国イーライリリー社は，これらの試験結果及び慢性腰痛症患者を対象とした臨床試験 (HMEO，HMEN，HMGC，HMEN-Ex 試験) の結果 [16, 17, 18, 19] を合わせて米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) へ承認申請し，2010 年 11 月に米国で慢性筋骨格痛に対する適応 (用法・用量 : 1 日 1 回 60 mg) を取得した [20]．また，米国イーライリリー社は，米国での申請後に，NSAIDs で効果不十分な変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照試験 (HMGL 試験) を実施し，NSAIDs 併用時の有効性及び安全性を確認した．なお，米国と同様の申請パッケージで，欧州では，「中等度の慢性体性痛の治療」の適応症で承認申請したが，欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) からデュロキセチンのベネフィット/リスクに否定的な見解が出され [21]，不承認となった．

現在，デュロキセチンは慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛を適応として 29 ヵ国で承認されている (2016 年 7 月 20 日現在)．

上記の海外臨床試験の結果を踏まえ，国内でも変形性関節症に伴う疼痛に対する開発を行うこととし，デュロキセチン 60 mg の変形性関節症患者を対象とした第 3 相プラセボ対照試験 1 試験と，継続長期投与試験 1 試験を計画した．国内臨床試験開始に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted] 相談 (受付番号 [redacted]) を行い，[redacted] に関して，以下の助言を受けた．



これらの助言に基づき，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験)，及びこの試験からの継続投与患者と新規の変形性関節症患者の組み入れを可能とした国内継続長期投与試験 (V9732 試験) を実施した．なお，国内継続長期投与試験は，継続投与患者のみで目標症例数に達したため，新規の変形性関節症患者の登録はなかった．

国内臨床試験の結果，変形性関節症患者での有効性及び安全性が確認できたことから，変形性関節症に伴う疼痛を効能・効果として，製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした．

図 2.5.1-1　国内外の変形性関節症に対する開発の経緯

	試験番号	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	'16	添付資料番号
国内	V9731									10	6		[5.3.5.1-01]
	V9732									1	3		[5.3.5.2-01] [5.3.5.2-02]
海外	HMEP	12	10										[5.3.5.1-02]
	HMFG		2	5									[5.3.5.1-03]
	HMGL				12		4						[5.3.5.1-04]

2.5.1.4 臨床データパッケージ

変形性関節症に対する有効性及び安全性の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示した．本申請に際し，新たな生物薬剤学及び臨床薬理試験は実施していない．

デュロキセチンの変形性関節症に伴う疼痛に対する有効性及び安全性を評価するため，変形性関節症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 及び国内継続長期投与試験 (V9732 試験) を評価資料とした．また，変形性関節症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) を参考資料とした．さらに，NSAIDs 併用時の有効性及び安全性を評価するため，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) も参考資料とした．

表 2.5.1-1　臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

評価/参考	地域	試験番号	相	試験の種類	用法・用量 [a]	症例数 [b]	投与期間 [c]	漸減期	添付資料番号
評価	国内	V9731	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60 mg QD プラセボ	178 例 176 例	14 週間	1 週間	5.3.5.1-01
評価	国内	V9732	第 3 相長期	非対照，非盲検 (V9731 からの継続)	60 mg QD	93 例	50 週間	2 週間	5.3.5.2-01 5.3.5.2-02
参考	海外	HMEP	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60/120 mg QD，プラセボ	111 例 120 例	13 週間	2 週間	5.3.5.1-02
参考	海外	HMFG	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60/120 mg QD，プラセボ	128 例 128 例	13 週間	2 週間	5.3.5.1-03
参考	海外	HMGL	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60/120 mg QD，プラセボ	264 例 260 例	10 週間 [d]	2 週間	5.3.5.1-04

a　QD：1 日 1 回.
b　割付又は登録例数.
c　漸減期を含まない期間.
d　主要な有効性評価は投与 8 週時に実施した.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際し，新たな試験は実施していない．生物薬剤学に関する概括評価については，うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載している．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請に際し，新たな試験は実施していない．臨床薬理に関する概括評価については，うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載している．

2.5.4 有効性の概括評価

デュロキセチンの変形性関節症に伴う疼痛に対する有効性を評価するため，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 及び国内継続長期投与試験 (V9732 試験) を評価資料とした．また，変形性関節症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) を参考資料とした．さらに，NSAIDs 併用時の有効性評価のため，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) も参考資料とした (表 2.5.1-1 参照).

2.5.4.1 対象患者

国内外の変形性関節症患者を対象に実施したプラセボ対照試験 (V9731 試験，HMEP 試験，HMFG 試験) 及び国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology：ACR) の特発性変形性膝関節症の分類基準 (膝の痛みを有する，X 線での骨棘確認，及び年齢 50 歳超，朝のこわばり 30 分未満，捻髪音の 3 項目のうち 1 項目以上該当) を満たすことに加え，治験登録前の 3 ヵ月間で 14 日/月以上，膝の痛みを有する患者，11 点 Numeric Rating Scale (NRS) で評価される 24 時間の平均の痛み [V9731，V9732 試験では簡易疼痛調査一覧 (Brief Pain Inventory：BPI) 疼痛重症度 (平均の痛み)，HMEP，HMFG，HMGL 試験では 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)] が 4 以上，40 歳以上の患者を対象とした．NSAIDs 併用時の有効性評価のために実施した HMGL 試験では，これらの条件に加え，NSAIDs 効果不十分例 (治験開始前 3 ヵ月間のほとんど毎日 NSAIDs が投与されている患者) を対象とした．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の人口統計学的特性を表 2.5.4-1 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) 及び海外臨床試験の人口統計学的特性は 2.7.3.3.1.2 に示した．

国内プラセボ対照試験では，性別，年齢，体重，変形性関節症の罹病期間，及び BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン等の人口統計学的特性に，投与群間で大きな差はなかった．国内継続長期投与試験の被験者は，すべてプラセボ対照試験からの継続例であり，両試験の人口統計学的特性に大きな差はなかった．女性の割合が高かったこと，高齢者が多かったことは，疫学情報と一致し，市販後の投与対象集団と大きな差はないと考えられた．

表 2.5.4-1　被験者の人口統計学的特性 (V9731 試験)

		プラセボ N=176	60 mg QD N=177
性別 [例数(%)]	男性	44 (25.0)	35 (19.8)
	女性	132 (75.0)	142 (80.2)
年齢 (歳)	例数	176	177
	平均値	66.4	65.5
	標準偏差	8.4	8.0
身長 (cm)	例数	176	177
	平均値	155.89	155.71
	標準偏差	8.20	8.26
体重 (kg)	例数	176	177
	平均値	62.56	62.71
	標準偏差	11.53	12.85

		プラセボ N=176	60 mg QD N=177
過去 3 ヵ月間の NSAIDs 使用の有無 [例数(%)] [a]	あり	100 (56.8)	98 (55.4)
	なし	76 (43.2)	79 (44.6)
変形性関節症の罹病期間 (年)	例数	176	177
	平均値	4.5	4.0
	標準偏差	4.3	4.2
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	176	177
	平均値	5.1	5.0
	標準偏差	1.0	1.0
24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のベースライン	例数	176	177
	平均値	5.03	4.92
	標準偏差	0.96	0.98

a　治験開始前 3 ヵ月間のいずれの 1 ヵ月間でも 14 日間以上 NSAIDs を使用しているか否か.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.2

2.5.4.2 試験デザイン

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は, 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であり，前観察期 1～2 週間，治療期 14 週間 (2 週間の漸増投与含む)，漸減期 1 週間，後観察期 1 週間の 4 期 (計 17～18 週間) で構成された. 前観察期終了後, 適格性が確認された患者を, デュロキセチン群又はプラセボ群に無作為に割付け，治療期に二重盲検下で 14 週間投与した後に, 1 週間漸減投与した. NSAIDs 等の鎮痛薬は，前観察期中にウォッシュアウトし，治療期及び漸減期中は，有効性評価の前日から当日の評価終了までを除き，原疾患に対するレスキュー投与又は有害事象の処置が目的の場合に限り，連続投与日数 3 日以内，累積投与日数 20 日以内の使用のみ可能とした.

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は，多施設共同非対照非盲検試験であり，治療期 50 週間 (2 週間の漸増投与含む), 漸減期 2 週間, 後観察期 1 週間の 3 期 (計 53 週間) で構成された. 本試験登録時に適格性が確認された患者に，デュロキセチンを 52 週間投与した．NSAIDs 等の鎮痛薬の使用は，制限しなかった.

いずれの国内試験でも，治験薬を 1 日 1 回朝食後に投与した．治療期のデュロキセチンの投与量は，20 mg から開始し，1 週間に 20 mg ずつ増量し，維持用量を 60 mg とした.

海外プラセボ対照試験 (HMEP, HMFG 試験) は，いずれも多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であり，前観察期 1 週間，治療期 13 週間 (1 週間の漸増投与含む)，漸減期 2 週間の 3 期で構成された．前観察期終了後，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に無作為に割付け，治療期に二重盲検下で 13 週間投与した．治験薬は 1 日 1 回投与とし，60/120 mg 群は，30 mg を 1 週間投与した後，60 mg に増量した．60 mg を 6 週間投与した後，HMEP 試験では無作為に 60 mg 群又は 120 mg 群に割付けその後 6 週間投与した．HMFG 試験では BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインと比較して 30%以上減少していない被験者は 120 mg へ増量し，それ以外の被験者は 60 mg を 6 週間投与した．治験開始前に NSAIDs 又はアセトアミノフェンを使用していた患者は，治験開始後も継続して使用可能としたが，増量しないこととした.

海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) は，多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験で

あり，前観察期 2 週間，治療期 10 週間 (1 週間の漸増投与を含む)，漸減期 2 週間の 3 期で構成された．前観察期終了後，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に無作為に割付け，治療期に二重盲検下で 10 週間投与した．治験薬は 1 日 1 回投与とし，60/120 mg 群は，30 mg を 1 週間投与した後，60 mg に増量した．60 mg を 2 週間投与した後，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 4 以上の被験者は 120 mg へ増量し，それ以外の被験者は 60 mg を 7 週間投与した．主要な有効性の評価は，投与開始後 8 週に行った．治験開始前 3 ヵ月のほとんど毎日 NSAIDs を使用していた患者を対象とし,2 週間の前観察期にすべての併用禁止薬及び制限薬をウォッシュアウトし NSAIDs の用量を調節した後，治療期ではプロトンポンプ阻害剤と NSAIDs を連日併用した.

2.5.4.3 有効性評価項目

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を有効性の主要評価項目とした．BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，24 時間前から評価時までの平均の痛みに対して, 被験者が 0 (痛くない) ～10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階の NRS で評価するものである．11 点 NRS は，鎮痛効果の評価指標として汎用されており，海外プラセボ対照試験の主要評価項目 [HMFG 試験：BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)，HMEP 試験：24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)] も，11 点 NRS であった.

国内プラセボ対照試験の副次評価項目には，鎮痛効果の評価指標として BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み)，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) を設定した．また，疾患の改善を患者が包括的に評価する患者による改善に関する包括印象度 (PGI 改善度)，疾患の重症度を医師が包括的に評価する医師による重症度に関する包括印象度 (CGI 重症度)，日常生活動作への支障を評価する BPI 機能障害の程度，変形性関節症に特異的な生活の質 (Quality of Life：QOL) を評価する Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), 包括的な QOL 尺度で国際的に汎用されている Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)，及び EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension (EQ-5D) を用いることとした．疼痛，機能，及び自覚症状の改善を総合的に評価するため，Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) 基準に基づく改善率 [24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコア，及び Patient Global Assessment of Illness (PGAI) から算出] を用いた. さらに, 精神症状の改善と鎮痛効果の関連を確認するため，精神症状の改善を評価する Beck 抑うつ調査-II (BDI-II) を用いることとした．なお, 国内プラセボ対照試験で設定した副次評価項目の多くは，海外臨床試験でも採用されており，海外試験結果と比較することも考慮して採用した.

各試験の有効性評価項目の詳細は，2.7.3.1.5 に示した.

2.5.4.4 統計手法

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では, 有効性の主要な解析対象集団を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set：FAS) とした．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) でも FAS を対象に,

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) では Intent-to-treat (ITT)，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) では modified-ITT に基づき解析した．国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の FAS は，無作為化割付け及び登録され，治験薬を少なくとも 1 回投与され，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインと治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で評価された被験者からなる集団とした．

国内プラセボ対照試験では，有効性の主要評価項目の主要解析に Mixed-effects Model Repeated Measures (MMRM) 解析を用いた．治験薬投与後の規定評価時点で得られた利用可能なすべてのデータを用い，ベースラインからの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を応答変数，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とし，誤差分散の共分散構造を無構造 (unstructured) とした線形モデルをあてはめた．線形モデルをあてはめる際には，Kenward and Roger の近似を用いて自由度を調整した．このモデルのもとで，デュロキセチン群とプラセボ群の投与開始後 14 週の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量を比較した．有意水準は両側 0.05 とした．

主要解析の感度分析として，海外試験と同様に，直前の観測値を用いて欠測値を補完する Last Observation Carried Forward (LOCF) 法，ベースライン値を用いて欠測値を補完する Baseline Observation Carried Forward (BOCF) 法，及び modified BOCF 法 (有害事象の発現又は効果不十分による中止例は BOCF 法により補完し，その他の理由による中止例は LOCF 法により補完) により投与開始後 14 週の欠測値を補完した共分散分析をそれぞれ実施した．その他，Mantel-Haenszel 検定による改善率に対する解析，層別ログランク検定によるイベント発生までの時間変数の解析を実施した．さらに，鎮痛効果 [BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (LOCF)] がデュロキセチンの投与により直接もたらされたものか (直接鎮痛効果)，あるいは精神症状の改善 [BDI-II 合計スコアの最終変化量 (LOCF)] を介してもたらされたものか (間接鎮痛効果) を検討するため，パス解析により，それぞれの効果の相対関係を評価した．

その他の主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析については，2.7.3.1.7 及び 2.7.6 に示した．

2.5.4.5 有効性成績

2.5.4.5.1 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験，評価試験)

(1) 主要評価項目

MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を表 2.5.4-2 に，共分散分析による最終変化量を表 2.5.4-3 に示した．

主要解析の MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.57±0.12，プラセボ群で−1.80±0.12 であり，デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p<0.0001$)．また，治験薬投与開始後のすべての評価時点 (2～14 週) で，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (いずれも $p<0.0001$)．共分散分析による最終変化量では，LOCF 法，BOCF 法，又は modified BOCF 法のいずれの欠測値補完方法を用いても，デュロキセチン群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (それぞれ $p<0.0001$，$p=0.0004$，$p=0.0002$)．

表 2.5.4-2　MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

評価時点	投与群	観測値		変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
ベースライン	プラセボ	176	5.06 (0.98)	-		
	60 mg QD	177	5.03 (0.96)	-	-	-
2 週	プラセボ	175	4.37 (1.46)	-0.68 (0.09)		
	60 mg QD	174	3.76 (1.26)	-1.28 (0.09)	-0.60 [-0.85, -0.35]	<0.0001
4 週	プラセボ	171	3.98 (1.61)	-1.03 (0.11)		
	60 mg QD	171	3.25 (1.41)	-1.78 (0.11)	-0.75 [-1.04, -0.45]	<0.0001
6 週	プラセボ	168	3.67 (1.58)	-1.31 (0.11)		
	60 mg QD	170	3.08 (1.47)	-1.95 (0.11)	-0.64 [-0.94, -0.34]	<0.0001
10 週	プラセボ	166	3.40 (1.65)	-1.59 (0.11)		
	60 mg QD	166	2.75 (1.45)	-2.28 (0.11)	-0.69 [-1.00, -0.38]	<0.0001
14 週	プラセボ	161	3.14 (1.70)	-1.80 (0.12)		
	60 mg QD	160	2.44 (1.54)	-2.57 (0.12)	-0.77 [-1.11, -0.43]	<0.0001

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table14.2.1.1

表 2.5.4-3　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 (V9731 試験)

欠測値補完法	投与群	ベースライン		最終評価時 (14 週)		最終変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
LOCF	プラセボ	176	5.06 (0.98)	176	3.34 (1.82)	-1.72 (0.12)		
	60 mg QD	177	5.03 (0.96)	177	2.54 (1.60)	-2.50 (0.12)	-0.78 [-1.12, -0.44]	<0.0001
BOCF	プラセボ	176	5.06 (0.98)	176	3.32 (1.76)	-1.73 (0.12)		
	60 mg QD	177	5.03 (0.96)	177	2.69 (1.69)	-2.35 (0.12)	-0.62 [-0.96, -0.28]	0.0004
modified BOCF	プラセボ	176	5.06 (0.98)	176	3.33 (1.78)	-1.72 (0.12)		
	60 mg QD	177	5.03 (0.96)	177	2.65 (1.68)	-2.39 (0.12)	-0.67 [-1.01, -0.32]	0.0002

共分散分析.
固定効果：投与群.
共変量：ベースライン値.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.1.3～Table 14.2.1.5

最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が，ベースラインから 30%以上又は 50%以上減少した症例の割合 (30%改善率，50%改善率)，及び持続改善 (最終評価時，及び最終評価時以前の評価時の 2 時点でともにベースラインから 30%以上減少し，かつ，この間も 20%以上の減少が持続) を示した症例の割合 (持続改善率) を表 2.5.4-4 に示した.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 70.1%，プラセボ群で 50.0%，50%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 64.4%，プラセボ群で 39.2%，持続改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 63.3%, プラセボ群で 43.8%であり, いずれの改善率も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ p=0.0001，p<0.0001，p=0.0002).

表 2.5.4-4　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (V9731 試験)

	投与群	評価対象例数	改善例数 (%)	プラセボとの比較	
				p 値	相対リスク比 [95%信頼区間]
30%改善	プラセボ	176	88 (50.0)		
	60 mg QD	177	124 (70.1)	0.0001	1.40 [1.17, 1.67]
50%改善	プラセボ	176	69 (39.2)		
	60 mg QD	177	114 (64.4)	<0.0001	1.64 [1.33, 2.03]
持続改善	プラセボ	176	77 (43.8)		
	60 mg QD	177	112 (63.3)	0.0002	1.45 [1.18, 1.77]

Mantel-Haenszel 検定.
層別因子：BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満，6 以上).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.2.1

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインから 30%以上又は 50%以上の減少を最初に認めた時点，及び持続改善に該当する被験者がベースラインから 30%以上減少した最初の時点 (ただし，その時点から最終観測時まで連続してベースラインから 20%以上の減少を維持している) を，各改善までの時間とし，表 2.5.4-5 に示した.

30%改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4.00 週，プラセボ群で 10.00 週，50%改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 6.00 週，プラセボ群で 14.14 週，持続改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 5.71 週，プラセボ群では算出不能であった．いずれの改善までの時間も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短かった (いずれも p<0.0001).

表 2.5.4-5　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 改善までの時間 (V9731 試験)

	投与群	評価対象例数	打ち切り例数	中央値 [95%信頼区間] (週)	p 値
30%改善	プラセボ	176	75	10.00 [6.00, 14.00]	
	60 mg QD	177	34	4.00 [3.86, 4.00]	<0.0001
50%改善	プラセボ	176	98	14.14 [14.00, ---]	
	60 mg QD	177	52	6.00 [5.71, 9.86]	<0.0001
持続改善	プラセボ	176	99	--- [10.00, ---]	
	60 mg QD	177	65	5.71 [4.00, 6.43]	<0.0001

層別ログランク検定.
層別因子：BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満，6 以上).
出典：5.3.5.1-01 Table14.2.3.1

(2)　副次評価項目

最終評価時の PGI 改善度の分布を表 2.5.4-6 に示した.

最終評価時に「とても良くなった」と回答した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 26.0% (46/177 例)，プラセボ群で 14.2% (25/176 例)，「良くなった」と回答した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 37.3% (66/177 例)，プラセボ群で 28.4% (50/176 例) であり，最終評価時の PGI 改善度の分布に投与群間で有意差が認められた (p<0.0001).

表 2.5.4-6　最終評価時の PGI 改善度の分布 (V9731 試験)

スコア	プラセボ N=176 n (%)	60 mg QD N=177 n (%)	p 値
1 (とても良くなった)	25 (14.2)	46 (26.0)	<0.0001
2 (良くなった)	50 (28.4)	66 (37.3)	
3 (少し良くなった)	41 (23.3)	44 (24.9)	
4 (変化なし)	46 (26.1)	16 (9.0)	
5 (少し悪くなった)	9 (5.1)	2 (1.1)	
6 (悪くなった)	4 (2.3)	1 (0.6)	
7 (とても悪くなった)	1 (0.6)	2 (1.1)	

Wilcoxon 順位和検定.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.1.2

MMRM 解析による評価では, 疼痛評価指標である 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), BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み) のすべての項目の 14 週時変化量で, デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた. また, 疾患の改善を 7 段階でスコア化した投与 14 週時の PGI 改善度, 疾患の重症度を 7 段階でスコア化した CGI 重症度の 14 週時変化量, 日常生活動作への支障を評価した BPI 機能障害の程度の全 7 項目及び 7 項目の平均の 14 週時変化量でも, デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた. さらに, 変形性関節症に特異的な QOL 尺度で, 患者の痛み, こわばり, 日常行動の困難度をスコア化した WOMAC では, 合計スコア及び痛み, こわばり, 日常行動の困難度のすべてのサブスケールスコアで, デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (表 2.5.4-7 参照).

表 2.5.4-7　MMRM 解析による副次評価項目の 14 週時変化量 (V9731 試験)

評価項目	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	投与 14 週時 例数	投与 14 週時 平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 p 値
24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)	プラセボ	176	5.03 (0.96)	163	3.14 (1.68)	-1.79 (0.12)		
	60 mg QD	177	4.92 (0.98)	161	2.44 (1.43)	-2.45 (0.12)	-0.66 [-0.98, -0.33]	<0.0001
24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)	プラセボ	176	6.52 (1.11)	163	4.44 (1.97)	-1.97 (0.14)		
	60 mg QD	177	6.35 (1.18)	161	3.62 (1.83)	-2.73 (0.14)	-0.76 [-1.14, -0.39]	<0.0001
BPI 疼痛重症度								
最大の痛み	プラセボ	176	6.66 (1.17)	161	4.39 (2.02)	-2.13 (0.15)		
	60 mg QD	177	6.51 (1.22)	160	3.58 (1.99)	-2.92 (0.15)	-0.79 [-1.20, -0.38]	0.0002
最小の痛み	プラセボ	176	3.23 (1.43)	161	2.08 (1.56)	-1.05 (0.11)		
	60 mg QD	177	3.13 (1.46)	160	1.55 (1.40)	-1.61 (0.11)	-0.56 [-0.87, -0.26]	0.0003
現在の痛み	プラセボ	176	4.22 (1.57)	161	2.66 (1.83)	-1.52 (0.13)		
	60 mg QD	177	4.32 (1.61)	160	1.98 (1.59)	-2.29 (0.13)	-0.77 [-1.14, -0.41]	<0.0001
PGI 改善度	プラセボ	-	-	161	2.77 (1.15)	2.84 (0.09)[a]		
	60 mg QD	-	-	160	2.21 (1.02)	2.23 (0.09)[a]	-0.61 [-0.86, -0.37]	<0.0001
CGI 重症度	プラセボ	176	4.31 (0.75)	161	3.03 (1.02)	-1.22 (0.07)		
	60 mg QD	177	4.25 (0.65)	160	2.56 (0.84)	-1.71 (0.07)	-0.49 [-0.69, -0.28]	<0.0001

評価項目	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	投与 14 週時 例数	投与 14 週時 平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 p 値
BPI 機能障害の程度								
日常生活の全般的活	プラセボ	176	4.22 (2.05)	161	2.60 (1.98)	-1.52 (0.14)		
動	60 mg QD	177	4.33 (2.08)	160	1.81 (1.75)	-2.42 (0.14)	-0.89 [-1.27, -0.52]	<0.0001
気分・情緒	プラセボ	176	3.23 (2.37)	161	1.66 (1.83)	-1.43 (0.12)		
	60 mg QD	177	3.18 (2.32)	160	1.15 (1.59)	-1.95 (0.12)	-0.52 [-0.86, -0.17]	0.0036
歩行能力	プラセボ	176	4.30 (2.10)	161	2.42 (2.04)	-1.74 (0.14)		
	60 mg QD	177	4.25 (2.26)	160	1.63 (1.69)	-2.58 (0.14)	-0.84 [-1.23, -0.46]	<0.0001
通常の仕事	プラセボ	176	4.06 (2.08)	161	2.34 (1.94)	-1.67 (0.13)		
	60 mg QD	177	4.25 (2.20)	160	1.64 (1.71)	-2.48 (0.13)	-0.81 [-1.18, -0.44]	<0.0001
対人関係	プラセボ	176	2.04 (2.17)	161	1.17 (1.70)	-0.81 (0.11)		
	60 mg QD	177	2.23 (2.42)	160	0.86 (1.37)	-1.23 (0.11)	-0.41 [-0.72, -0.11]	0.0070
睡眠	プラセボ	176	2.54 (2.25)	161	1.34 (1.71)	-1.19 (0.11)		
	60 mg QD	177	2.63 (2.32)	160	0.87 (1.37)	-1.65 (0.11)	-0.46 [-0.78, -0.15]	0.0039
生活を楽しむこと	プラセボ	176	2.74 (2.29)	161	1.53 (1.79)	-1.16 (0.12)		
	60 mg QD	177	2.87 (2.52)	160	1.00 (1.34)	-1.78 (0.12)	-0.62 [-0.94, -0.30]	0.0002
7 項目の平均	プラセボ	176	3.31 (1.75)	161	1.87 (1.65)	-1.34 (0.11)		
	60 mg QD	177	3.39 (1.87)	160	1.28 (1.40)	-2.01 (0.11)	-0.67 [-0.97, -0.36]	<0.0001
WOMAC								
痛み	プラセボ	176	7.55 (2.74)	161	4.91 (3.15)	-2.43 (0.21)		
	60 mg QD	177	7.46 (2.66)	160	3.46 (2.48)	-3.99 (0.21)	-1.55 [-2.14, -0.97]	<0.0001
こわばり	プラセボ	176	3.02 (1.55)	161	1.98 (1.45)	-0.98 (0.09)		
	60 mg QD	177	3.01 (1.49)	160	1.38 (1.21)	-1.66 (0.09)	-0.68 [-0.94, -0.42]	<0.0001
日常行動の困難度	プラセボ	176	22.14 (10.51)	161	14.51 (10.82)	-7.07 (0.66)		
	60 mg QD	177	22.20 (10.21)	160	10.39 (8.35)	-11.77 (0.67)	-4.70 [-6.54, -2.85]	<0.0001
合計スコア	プラセボ	176	32.70 (13.71)	161	21.40 (14.83)	-10.45 (0.91)		
	60 mg QD	177	32.67 (13.18)	160	15.23 (11.41)	-17.41 (0.91)	-6.96 [-9.50, -4.41]	<0.0001

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値．ただし，PGI 改善度は Visit 2 の PGI 重症度.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
a　投与 14 週時の観測値の調整平均値 (標準誤差).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.1.1，Table 14.2.5.2，Table 14.2.5.3，Table 14.2.5.5，Table 14.2.5.6～Table 14.2.5.8，Table 14.2.5.9～Table 14.2.5.16，Table 14.2.5.17～Table 14.2.5.20

共分散分析 (LOCF) による包括的な QOL 尺度の最終変化量では，SF-36 の 8 項目中，身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛み，全体的健康感，日常役割機能 (精神) の 5 項目，及び EQ-5D で，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (表 2.5.4-8 参照).

表 2.5.4-8　共分散分析による副次評価項目の最終変化量 (LOCF) (V9731 試験)

評価項目	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	最終評価時 (14 週) 例数	最終評価時 (14 週) 平均値 (標準偏差)	最終変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 p 値
SF-36								
身体機能	プラセボ	176	55.91 (18.19)	176	62.47 (20.24)	6.23 (1.27)		
	60 mg QD	177	57.60 (19.13)	177	69.89 (20.34)	12.62 (1.27)	6.39 [2.85, 9.94]	0.0004
日常役割機能	プラセボ	176	73.47 (19.96)	176	76.56 (21.64)	3.66 (1.30)		
(身体)	60 mg QD	177	71.19 (23.67)	177	83.19 (19.12)	11.44 (1.29)	7.78 [4.18, 11.39]	<0.0001
体の痛み	プラセボ	176	45.13 (12.87)	176	54.91 (18.31)	9.63 (1.22)		
	60 mg QD	177	45.90 (12.93)	177	62.07 (17.63)	16.32 (1.22)	6.69 [3.30, 10.08]	0.0001
全体的健康感	プラセボ	176	64.00 (16.28)	176	65.63 (17.68)	1.82 (0.94)		
	60 mg QD	177	62.75 (15.99)	177	68.51 (15.93)	5.58 (0.93)	3.77 [1.16, 6.37]	0.0047
活力	プラセボ	176	65.38 (16.81)	176	68.71 (17.01)	3.16 (1.04)		
	60 mg QD	177	66.35 (18.09)	177	70.16 (18.20)	3.99 (1.04)	0.83 [-2.05, 3.72]	0.5698
社会生活機能	プラセボ	176	85.80 (18.87)	176	88.00 (17.39)	2.54 (1.15)		
	60 mg QD	177	84.68 (19.29)	177	90.68 (16.52)	5.66 (1.14)	3.12 [-0.07, 6.31]	0.0550
日常役割機能	プラセボ	176	85.84 (17.45)	176	85.18 (20.44)	0.70 (1.28)		
(精神)	60 mg QD	177	80.84 (23.50)	177	88.51 (18.11)	6.32 (1.27)	5.62 [2.06, 9.17]	0.0020
心の健康	プラセボ	176	78.44 (14.76)	176	80.03 (15.91)	1.48 (0.99)		
	60 mg QD	177	79.04 (17.02)	177	81.95 (16.91)	3.02 (0.99)	1.55 [-1.21, 4.30]	0.2697
EQ-5D	プラセボ	176	0.68 (0.09)	176	0.75 (0.15)	0.07 (0.01)		
	60 mg QD	177	0.67 (0.09)	177	0.79 (0.15)	0.12 (0.01)	0.05 [0.02, 0.08]	0.0006

共分散分析 (LOCF).
固定効果：投与群.
共変量：ベースライン値.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.22, Table 14.2.5.23

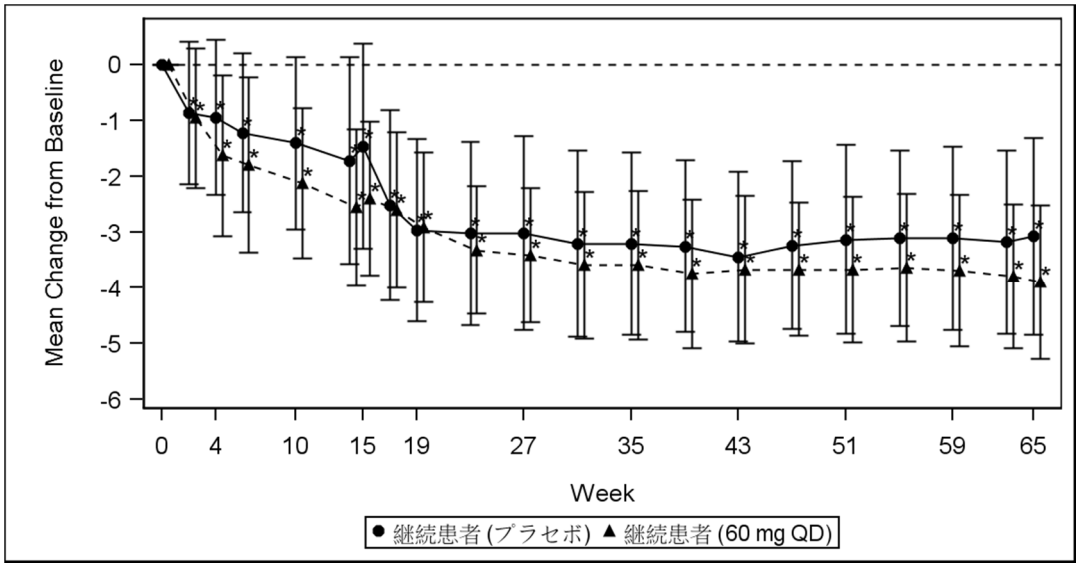
デュロキセチンの直接鎮痛効果は 95.7%，間接鎮痛効果は 4.3%であった [2.7.6.1.2.2 参照]. このことから，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善は，デュロキセチンの直接鎮痛効果によるものであり，精神症状の改善に依存していないことが示唆された．なお，国内プラセボ対照試験では，うつ病を合併している患者は組み入れなかった.

2.5.4.5.2 国内継続長期投与試験 (V9732 試験，評価試験)

国内プラセボ対照試験 (先行試験) 開始時からの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の推移を図 2.5.4-1 に，継続長期投与試験開始時からの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の推移を表 2.5.4-9 に示した.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，先行試験の漸減期終了時 (本試験開始時) に一時的に変化量が小さくなったものの，先行試験開始後 65 週 (継続長期投与試験開始後 50 週) までのすべての評価時点で変化量の 95%信頼区間の上限は 0 を下回っており，ベースライン (先行試験開始時) と比較して有意に改善した．また，継続長期投与試験開始時と比較した場合でも，初回評価時 (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．これらの結果から，鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された.

図 2.5.4-1　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の推移 (V9732 試験，平均値±標準偏差)



*　ベースラインからの変化量 (平均値) の 95%信頼区間上限が 0 未満
先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした.
出典：5.3.5.2-02 Figure 14.2.1

表 2.5.4-9　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の推移 (V9732 試験)

評価時点 [a]	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)	93	3.04 (1.76)	---	---
2 週 (17 週)	93	2.38 (1.50)	-0.67 (1.17)	[-0.91, -0.43]
4 週 (19 週)	92	2.01 (1.45)	-1.04 (1.27)	[-1.31, -0.78]
8 週 (23 週)	91	1.80 (1.33)	-1.25 (1.35)	[-1.53, -0.97]
12 週 (27 週)	90	1.77 (1.41)	-1.27 (1.33)	[-1.55, -0.99]
16 週 (31 週)	88	1.59 (1.34)	-1.44 (1.38)	[-1.74, -1.15]
20 週 (35 週)	87	1.59 (1.35)	-1.47 (1.31)	[-1.75, -1.19]
24 週 (39 週)	87	1.49 (1.29)	-1.56 (1.40)	[-1.86, -1.27]
28 週 (43 週)	87	1.43 (1.24)	-1.63 (1.42)	[-1.93, -1.33]
32 週 (47 週)	86	1.50 (1.27)	-1.53 (1.44)	[-1.84, -1.23]
36 週 (51 週)	86	1.56 (1.37)	-1.48 (1.36)	[-1.77, -1.18]
40 週 (55 週)	86	1.58 (1.43)	-1.45 (1.41)	[-1.76, -1.15]
44 週 (59 週)	85	1.55 (1.37)	-1.49 (1.37)	[-1.79, -1.20]
48 週 (63 週)	83	1.49 (1.38)	-1.57 (1.38)	[-1.87, -1.26]
50 週 (65 週)	81	1.52 (1.54)	-1.53 (1.41)	[-1.84, -1.22]
最終評価時	93	1.60 (1.60)	-1.44 (1.43)	[-1.73, -1.15]

継続長期投与試験開始時 (Visit 8) を 0 週とした.
a　(　) 内は先行試験開始時からの評価時点を表す.
b　t 分布による近似.
出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.6

PGI 改善度では，最終評価時に「とても良くなった」と回答した被験者の割合は 30.1% (28/93 例),「良くなった」と回答した被験者の割合は 39.8% (37/93 例) であり，「少し悪くなった」と回答した被験者の割合は 1.1% (1/93 例),「悪くなった」,「とても悪くなった」と回答した被験者はなかった．また，他のすべての副次評価項目 [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 機能障害の程度の全 7 項目及び 7 項目の平均，WOMAC 合計スコア及びサブスケールスコア，SF-36 の 8 項目，EQ-5D，BDI-II] の最終変化量でも，ベースライン (先行試験開始時) と比較して有意な改善が認められた [2.7.3.5 参照].

2.5.4.5.3 海外プラセボ対照試験 (HMEP 試験及び HMFG 試験，参考試験)

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の MMRM 解析及び共分散分析 (BOCF，LOCF) による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を表 2.5.4-10 に示した．なお，HMEP 試験では BOCF 法により欠測値を補完した BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の共分散分析は実施していない.

MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 13 週時変化量では，HMEP，HMFG いずれの海外プラセボ対照試験でも，60/120 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (いずれも p<0.001)．共分散分析による最終変化量では，BOCF 法及び LOCF 法のいずれの欠測値補完方法を用いても，60/120 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた.

表 2.5.4-10　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEP，HMFG 試験)

試験名		投与群	変化量	プラセボとの比較	
			調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
HMEP	MMRM [a]	プラセボ	-1.89 (0.20)		
		60/120 mg QD	-3.01 (0.22)	-1.12 [-1.69, -0.55]	<0.001
	LOCF [b]	プラセボ	-1.85 (0.21)		
		60/120 mg QD	-2.82 (0.21)	-0.97 [-1.52, -0.42]	<0.001
HMFG	MMRM [a]	プラセボ	-1.88 (0.18)		
		60/120 mg QD	-2.72 (0.20)	-0.84 [-1.32, -0.36]	<0.001
	BOCF [b]	プラセボ	-1.63 (0.19)		
		60/120 mg QD	-2.23 (0.20)	-0.59 [-1.06, -0.13]	0.013
	LOCF [b]	プラセボ	-1.72 (0.18)		
		60/120 mg QD	-2.51 (0.20)	-0.78 [-1.24, -0.32]	<0.001

a　MMRM 解析.
　説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
　誤差分散の共分散構造：toeplitz (HMEP 試験), heterogeneous toeplitz (HMFG 試験).
b　共分散分析.
　説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無，ベースライン値
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.13，Table HMEP.14.23，5.3.5.3-01 CTD M2.7.3 Table 2.7.3.8，Table 2.7.3.9

2.5.4.5.4 海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験，参考試験)

NSAIDs の効果不十分な患者に，プロトンポンプ阻害剤とともに NSAIDs を連日併用した本試験では，主要評価項目である 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の MMRM 解析による 8 週時変化量で，60/120 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた [2.7.3.3.2.2 参照].

2.5.4.6 部分集団解析

2.5.4.6.1 背景因子別

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) で，性別，年齢，体重，変形性関節症の罹病期間，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値，及び BDI-II のベースライン値別に，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量の部分集団解析を実施した．その結果，いずれの部分集団でも，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善し，鎮痛効果が大きく異なる集団はなかった [2.7.3.3.3 参照].

2.5.4.6.2 NSAIDs 等の使用状況別

変形性関節症の治療では，国内ガイドラインで NSAIDs の推奨度が高いことから，NSAIDs による治療がデュロキセチンの有効性に及ぼす影響を検討した.

(1) NSAIDs の前治療歴

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，治験開始前 3 ヵ月間の NSAIDs 使用の有無で比較した結果，治験開始前の NSAIDs 使用の有無で変化量に大きな差はなく，いずれの集団でも，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した [2.7.3.3.3.7 (1) 参照].

(2) NSAIDs 等の併用

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では, 原疾患に対するレスキュー投与又は有害事象の処置が目的の場合に限り，有効性評価の前日から当日の評価終了までを除き，連続投与日数 3 日以内，累積投与日数 20 日以内で治験中の NSAIDs 等の使用を可能とした．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，特に制限を設けず，NSAIDs 等の併用を可能とした.

これらの試験の, NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用状況別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を比較した．その結果，国内プラセボ対照試験では，レスキュー投与又は有害事象の処置用薬としての NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用あり，併用なしのいずれの部分集団でも，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した．国内継続長期投与試験では，NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用有無，使用頻度 (14 日以上/月，14 日未満/月) の部分集団間で，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量に明らかな違いはなかった [2.7.3.3.3.7 (2) 参照].

2.5.4.7 効果の持続

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，先行試験開始後 65 週 (継続長期投与試験開始後 50 週) までのすべての評価時点でベースライン (先行試験開始時) と比較して有意に改善した．また，継続長期投与試験開始時と比較した場合でも，初回評価時 (2 週) から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善し，デュロキセチンの鎮痛効果が長期にわたり持続することが確認された.

2.5.4.8 有効性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，主要評価項目の主要解析である MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量で，デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性が検証された．また，性別，年齢別，体重別，罹病期間別，及び NSAIDs による前治療の有無等のいずれの部分集団でも，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善し，鎮痛効果が大きく異なる部分集団はなかった．副次解析である共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量では，LOCF 法，BOCF 法，modified BOCF 法のいずれの欠測値補完方法を用いても，デュロキセチン群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた．さらに，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率，50%改善率，及び持続改善率のいずれの改善率も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった．また，いずれの改善までの時間も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短かった．

副次評価項目では，鎮痛効果の評価指標である，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)，及び BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) のすべての項目で，投与 14 週時にデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した．また，デュロキセチンの直接鎮痛効果は 95.7%であり，精神症状の改善に依存していないことが示唆された．さらに，PGI 改善度，CGI 重症度，BPI 機能障害の程度のすべての項目，WOMAC 合計スコア及びすべてのサブスケールスコア，SF-36 の 8 項目中 5 項目 [身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛み，全体的健康感，日常役割機能 (精神)]，ED-5Q で，投与 14 週時又は最終評価時にデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した．

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，先行試験開始後 65 週 (継続長期投与試験開始後 50 週) までのすべての評価時点でベースライン (先行試験開始時) と比較して有意に改善した. 継続長期投与試験開始時と比較した場合でも. 初回評価時 (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．他の鎮痛効果の評価指標，CGI 重症度，BPI 機能障害の程度，QOL に関する評価項目でも，すべての項目でベースラインと比較して最終評価時で有意に改善しており，長期投与時の効果の持続が確認された．

以上の結果より，変形性関節症に対するデュロキセチン 60 mg QD の鎮痛効果，並びに変形性関節症患者の機能及び QOL の向上が確認された．また，長期投与時の効果の持続も確認された．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

デュロキセチンの変形性関節症患者に対する安全性を評価するため，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 及び国内継続長期投与試験 (V9732 試験) を評価資料とした．また，変形性関節症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) 及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) を参考資料とした (表 2.5.1-1 参照).

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では, 男性 (20.2%) に比べ女性 (79.8%) の割合が高く，年齢の平均 (最小～最大) は，65.4 歳 (40～79 歳) と高齢者が多かった．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の被験者はすべてプラセボ対照試験からの継続例であり，両試験の人口統計学的特性に大きな差はなかった [2.7.4.1.3 参照].

国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団は，無作為割付けされ，治験薬を少なくとも 1 回投与され，安全性に関する何らかの情報が得られている被験者からなる集団とした．国内継続長期投与試験の安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，安全性に関する何らかの情報が得られている被験者からなる集団とした．国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の併合解析の安全性解析対象集団は，各試験の安全性解析対象集団のうち，デュロキセチンを投与された被験者からなる集団とした．国内プラセボ対照試験の安全性解析対象集団は，デュロキセチン群で 178 例，プラセボ群で 176 例であった．国内継続長期投与試験の安全性解析対象集団は 93 例 (国内プラセボ対照試験のデュロキセチン群 43 例，プラセボ群 50 例) であった．国内評価試験であるプラセボ対照試験及び継続長期投与試験の併合解析では，デュロキセチンが投与された 228 例を評価対象とした [2.7.4.1.1.2 参照].

国内プラセボ対照試験のデュロキセチン群では，2 週間の漸増期間の後，60 mg を 12 週間投与し，1 週間で漸減した．国内継続長期投与試験では，2 週間の漸増期間の後，60 mg を 48 週間投与し，2 週間で漸減した．デュロキセチンの投与日数 (平均値±標準偏差) は，国内プラセボ対照試験では 98.2±21.7 日, 国内継続長期投与試験では 342.0±71.3 日であった [2.7.4.1.2 参照].

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 及び国内継続長期投与試験 (V9732 試験) で発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度を，表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2 に示した．また，国内評価試験 (V9731，V9732 試験) の併合で発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-3 に示した.

国内プラセボ対照試験の有害事象発現率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 67.4% (120/178 例)，プラセボ群で 55.7% (98/176 例) であり，投与群間に有意差が認められた．発現率が 2%以上の有害事象のうち，プラセボ群と比較してデュロキセチン 60 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象 (デュロキセチン 60 mg QD 群の発現率, プラセボ群の発現率) は, 傾眠 (13.5%, 3.4%)，便秘 (10.7%，1.7%)，口渇 (10.7%，1.7%)，悪心 (10.1%，0.6%)，倦怠感 (6.7%，1.1%)，食欲減退 (5.1%, 0.6%), 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (4.5%, 0.6%) であった.

国内継続長期投与試験の有害事象発現率は，91.4% (85/93 例) であった．発現率が 5%以上の有害事象は，便秘 (19.4%)，鼻咽頭炎 (16.1%)，傾眠 (12.9%)，口渇 (11.8%)，挫傷 (8.6%)，高血圧 (7.5%)，靭帯捻挫 (6.5%)，気管支炎，背部痛，浮動性めまい，及び咳嗽 (各 5.4%) であった．

国内評価試験の併合成績で，デュロキセチン投与時の有害事象発現率は 76.3% (174/228 例) であった．発現率が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎 (16.2%)，便秘 (14.5%)，傾眠 (14.5%)，口渇 (12.7%)，悪心 (9.6%)，挫傷 (7.5%)，及び倦怠感 (6.1%) であった．

発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であり，回復又は軽快した．また，多くの有害事象が投与初期に発現しており，長期投与による有害事象発現率の増加や臨床上問題となるような新たな有害事象の発現は認められなかった．なお，国内臨床試験で発現した有害事象は，海外臨床試験でみられた有害事象と類似しており，発現率でも大きな差は認められなかった [2.7.4.2.1.1 参照].

表 2.5.5-1　発現率 2%以上の有害事象の発現頻度 (V9731 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ N=176		60 mg QD N=178		p 値 [a]
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	
全体	98 (55.7)	170	120 (67.4)	272	0.0287
胃腸障害	14 (8.0)	16	50 (28.1)	69	<0.0001
便秘	3 (1.7)	3	19 (10.7)	20	0.0006
悪心	1 (0.6)	1	18 (10.1)	21	<0.0001
下痢	1 (0.6)	1	6 (3.4)	7	0.1213
腹部不快感	4 (2.3)	4	2 (1.1)	2	0.4471
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.4)	6	30 (16.9)	33	<0.0001
口渇	3 (1.7)	3	19 (10.7)	19	0.0006
倦怠感	2 (1.1)	2	12 (6.7)	12	0.0113
感染症および寄生虫症	40 (22.7)	46	37 (20.8)	38	0.7000
鼻咽頭炎	28 (15.9)	30	27 (15.2)	27	0.8841
傷害，中毒および処置合併症	10 (5.7)	12	17 (9.6)	18	0.2293
挫傷	7 (4.0)	7	9 (5.1)	10	0.7991
臨床検査	10 (5.7)	12	14 (7.9)	21	0.5269
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	8 (4.5)	8	0.0367
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	7 (3.9)	7	0.0673
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1	10 (5.6)	10	0.0105
食欲減退	1 (0.6)	1	9 (5.1)	9	0.0198
筋骨格系および結合組織障害	26 (14.8)	32	12 (6.7)	12	0.0163
背部痛	8 (4.5)	10	1 (0.6)	1	0.0195
神経系障害	19 (10.8)	26	28 (15.7)	33	0.2102
傾眠	6 (3.4)	6	24 (13.5)	24	0.0009
頭痛	5 (2.8)	11	1 (0.6)	1	0.1203

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.5.5-2　発現率 2%以上の有害事象の発現頻度 (V9732 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD N=93 例数 (%)	件数
全体	85 (91.4)	313
胃腸障害	30 (32.3)	38
便秘	18 (19.4)	20
悪心	4 (4.3)	5
口内炎	2 (2.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (15.1)	15
口渇	11 (11.8)	11
倦怠感	2 (2.2)	2
末梢腫脹	2 (2.2)	2
感染症および寄生虫症	34 (36.6)	61
鼻咽頭炎	15 (16.1)	21
気管支炎	5 (5.4)	6
帯状疱疹	4 (4.3)	4
咽頭炎	4 (4.3)	4
口腔ヘルペス	3 (3.2)	3
膀胱炎	2 (2.2)	3
爪真菌症	2 (2.2)	2
副鼻腔炎	2 (2.2)	2
傷害，中毒および処置合併症	26 (28.0)	35
挫傷	8 (8.6)	11
靭帯捻挫	6 (6.5)	6
上顆炎	2 (2.2)	2
擦過傷	2 (2.2)	2
創傷	2 (2.2)	2
臨床検査	12 (12.9)	17
グリコヘモグロビン増加	2 (2.2)	2
尿中血陽性	2 (2.2)	2
代謝および栄養障害	5 (5.4)	5
肥満	2 (2.2)	2
筋骨格系および結合組織障害	27 (29.0)	43
背部痛	5 (5.4)	5
筋痙縮	4 (4.3)	4
変形性脊椎症	4 (4.3)	5
腰部脊柱管狭窄症	3 (3.2)	3
椎間板突出	3 (3.2)	4
関節炎	2 (2.2)	2
結節性変形性関節症	2 (2.2)	2
変形性関節症	2 (2.2)	3
骨粗鬆症	2 (2.2)	2
関節周囲炎	2 (2.2)	2
神経系障害	30 (32.3)	31
傾眠	12 (12.9)	12
浮動性めまい	5 (5.4)	5
坐骨神経痛	3 (3.2)	3
頭痛	2 (2.2)	2
感覚鈍麻	2 (2.2)	2
精神障害	3 (3.2)	4
不眠症	2 (2.2)	2
腎および尿路障害	5 (5.4)	7
頻尿	2 (2.2)	2

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD N=93 例数 (%)	件数
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13 (14.0)	18
咳嗽	5 (5.4)	5
喘息	4 (4.3)	6
上気道の炎症	4 (4.3)	4
アレルギー性鼻炎	2 (2.2)	2
皮膚および皮下組織障害	16 (17.2)	17
湿疹	3 (3.2)	3
そう痒症	3 (3.2)	3
紅斑	2 (2.2)	2
皮下出血	2 (2.2)	2
多汗症	2 (2.2)	2
血管障害	9 (9.7)	10
高血圧	7 (7.5)	7

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.2

表 2.5.5-3　発現率 2%以上の有害事象の発現頻度 (V9731 と V9732 試験の併合)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD N=228	
	有害事象	副作用
全体	174 (76.3)	113 (49.6)
胃腸障害	74 (32.5)	62 (27.2)
便秘	33 (14.5)	30 (13.2)
悪心	22 (9.6)	21 (9.2)
下痢	7 (3.1)	6 (2.6)
口内炎	5 (2.2)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (18.4)	41 (18.0)
口渇	29 (12.7)	29 (12.7)
倦怠感	14 (6.1)	13 (5.7)
感染症および寄生虫症	65 (28.5)	0
鼻咽頭炎	37 (16.2)	0
気管支炎	5 (2.2)	0
咽頭炎	5 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	40 (17.5)	0
挫傷	17 (7.5)	0
靭帯捻挫	8 (3.5)	0
臨床検査	25 (11.0)	10 (4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.9)	3 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.5)	2 (0.9)
代謝および栄養障害	15 (6.6)	11 (4.8)
食欲減退	9 (3.9)	9 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	37 (16.2)	1 (0.4)
背部痛	6 (2.6)	0
筋痙縮	5 (2.2)	0
変形性脊椎症	5 (2.2)	0
椎間板突出	5 (2.2)	0
神経系障害	54 (23.7)	41 (18.0)
傾眠	33 (14.5)	33 (14.5)
浮動性めまい	7 (3.1)	5 (2.2)
精神障害	8 (3.5)	3 (1.3)
不眠症	5 (2.2)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (7.5)	1 (0.4)
上気道の炎症	7 (3.1)	0
喘息	5 (2.2)	0
咳嗽	5 (2.2)	1 (0.4)
血管障害	11 (4.8)	1 (0.4)
高血圧	8 (3.5)	0

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-03a

2.5.5.3.2 部分集団による層別解析

男女別の有害事象発現率は，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) のデュロキセチン群では，男性 52.8%，女性 71.1%，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，男性 80.8%，女性 95.5%と，男性に比べ女性で高かったが，国内プラセボ対照試験のプラセボ群 (男性 43.2%，女性 59.8%) でも同様の傾向がみられた．変形性関節症患者の有害事象発現率は，女性では慢性腰痛症患者，線維筋痛症患者の発現率と同程度であったが，男性では低かった．また，個々の有害事象で男性と女性の発現率に 10%以上差のある事象 (男性の発現率，女性の発現率) は，国内継続長期

投与試験の口渇 (3.8%，14.9%) のみであった．年齢 [非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上)] 別の有害事象発現率は，国内プラセボ対照試験では，非高齢者 65.3%，高齢者 68.9%，国内継続長期投与試験では，非高齢者 91.4%，高齢者 91.4%であり，非高齢者と高齢者の間で大きな違いは認められなかった [2.7.4.5.1 参照].

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

国内継続長期投与試験の有害事象発現率は，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用なしで 85.7%，併用ありで93.1%，使用頻度別では，14 日未満/月で 89.1%，14 日以上/月で 100.0%であり，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用に伴い発現率が高くなる傾向がみられた．個々の有害事象では，口渇が，器官別大分類では，「傷害，中毒および処置合併症」，「神経系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」が，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用なしに比べ併用ありで 10%以上発現率が高かった．「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」は，有害事象の処置のために NSAIDs/アセトアミノフェンが使用されたためと考えられた．「神経系障害」では，NSAIDs/アセトアミノフェンの使用頻度と有害事象の発現率に明らかな傾向はみられなかった．「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率には，口渇が影響していると考えられた．口渇は，NSAIDs/アセトアミノフェンの使用に伴い有害事象発現率が高くなる傾向がみられたが，発現した口渇はすべて軽度で回復し，臨床上問題となるものはなかった．また，出血や心血管関連有害事象でも，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無及び使用頻度と発現率に明らかな傾向はみられなかった．さらに，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無で，血圧及び脈拍数の変化に大きな差はなかった [2.7.4.5.3 参照].

2.5.5.3.3 変形性関節症と他の適応疾患で発現した有害事象の比較

デュロキセチンを投与した国内二重盲検試験 (変形性関節症 : V9731 試験, 慢性腰痛症 : A3331 試験，線維筋痛症 : V9331 試験，糖尿病性神経障害に伴う疼痛 : N0821 及び N0831 試験の併合，うつ病・うつ状態 : A2027 及び A203C 試験の併合) の成績を用い，デュロキセチン 60 mg QD 投与時の有害事象発現頻度を疾患別に比較した．各疾患の国内二重盲検試験での有害事象発現率 (デュロキセチン 60 mg QD 群及びプラセボ群) は，変形性関節症患者で 67.4% (120/178 例) 及び 55.7% (98/176 例)，慢性腰痛症患者で 72.2% (169/234 例) 及び 60.3% (135/224 例)，線維筋痛症患者で 76.3% (148/194 例) 及び 62.8% (123/196 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者で 85.1% (120/141 例) 及び 75.2% (167/222 例)，うつ病・うつ状態の患者で 93.5% (216/231 例) 及び 78.2% (122/156 例) であり，いずれの疾患でも，プラセボ群と比較して有害事象の発現率は高かった．また，変形性関節症患者での有害事象発現率は，うつ病・うつ状態の患者及び糖尿病性神経障

害に伴う疼痛患者と比べて低かったが，慢性腰痛症患者及び線維筋痛症患者とは同程度であった．いずれの疾患でも高頻度に認められた有害事象は，鼻咽頭炎，傾眠，悪心，口渇，及び便秘であり，変形性関節症患者に特定の有害事象が高頻度で発現することはなかった．

デュロキセチンを投与した国内非盲検試験 (変形性関節症 : V9732 試験，慢性腰痛症 : A3332 試験，線維筋痛症 : V9332 試験，糖尿病性神経障害に伴う疼痛 : N0822 及び N0832 試験の併合，うつ病・うつ状態 : A203B 及び A203D 試験の併合) の成績を用い，デュロキセチン 60 mg QD 投与時の有害事象発現頻度を疾患別に比較した．各疾患の国内非盲検試験での有害事象発現率は，変形性関節症患者で 91.4% (85/93 例)，慢性腰痛症患者で 86.1% (130/151 例)，線維筋痛症患者で 92.6% (138/149 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者で 95.9% (255/266 例)，うつ病・うつ状態の患者で 98.1% (154/157 例) であり，変形性関節症患者と他疾患の患者の有害事象発現率に大きな差はなかった．いずれの疾患でも高頻度に認められた有害事象は，鼻咽頭炎，傾眠，口渇，及び便秘であり，国内二重盲検試験で認められた有害事象と類似していた．

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

2.5.5.3.4 死亡

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 及び国内継続長期投与試験 (V9732 試験) のいずれでも，死亡例はなかった．海外臨床試験でも，治験中の死亡例はなかった．

2.5.5.3.5 その他の重篤な有害事象

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，死亡以外の重篤な有害事象は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 1 例 (悪性腹水)，プラセボ群で 1 例 (小脳腫瘍) に発現した．デュロキセチン群で発現した悪性腹水は，治験薬の投与開始後 100 日目の漸減投与中に発現し，治験終了時に回復は確認されなかった．治験開始前から発現していたと考えられる癌に伴う事象と判断され，治験薬との因果関係は否定された [2.7.6.1.2.3 (2) 参照].

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，死亡以外の重篤な有害事象は，7 例に 8 件 [椎間板突出 (2 例)，進行性核上性麻痺，感染性腸炎/意識消失，腰部脊柱管狭窄症，大腿骨骨折，腸閉塞 (各 1 例)] 発現した．意識消失は治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが，その他の事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された [2.7.6.5.2.3 (2) 参照].

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

2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で治験薬投与中止の原因となった有害事象を重要な有害事象と定義した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，重要な有害事象の発現率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 6.2% (11/178 例)，プラセボ群で 0.6% (1/176 例) であり，投与群間に有意差が認められた．デュロキセチン群で 2 例以上に発現した事象は，倦怠感 (4 例)，食欲減退 (4 例)，及び悪心 (3 例) であった．また，デュロキセチン群で発現した重要な有害事象のうち，倦怠感，食欲

減退，悪心，うつ病，ほてり，口渇，尿失禁，腹部膨満，無力症は，すべて治験薬との因果関係がありと判断された．重要な有害事象はすべて軽度又は中等度であり，回復又は軽快した[2.7.4.2.1.4 参照].

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，重要な有害事象は 5.4% (5/93 例) に発現した．国際標準比増加，咳嗽，脂漏性皮膚炎，多汗症，下痢が各 1 例に発現し，すべて治験薬との因果関係がありと判断された．重要な有害事象はすべて軽度又は中等度であり，すべて回復又は軽快した [2.7.4.2.1.4 参照].

有害事象発現による中止率は，投与期間が 15 週間のプラセボ対照試験のデュロキセチン群で 6.2%，投与期間が 52 週間の継続長期投与試験で 11.8%であり，長期間投与した場合でも有害事象発現による中止率が大きく増加することはなかった [2.7.4.1.1.2 参照]. また，デュロキセチン群で投与中止の原因となった特定の有害事象が高頻度で発現することはなかった.

海外臨床試験で発現した中止の原因となった有害事象は，2.7.4.2.1.4 に示した.

2.5.5.3.7 特記すべき有害事象

デュロキセチンの国内外の添付文書及び現行の医薬品リスク管理計画書を参考に，肝機能障害，肝炎，黄疸，痙攣・幻覚，セロトニン症候群，悪性症候群，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)，アナフィラキシー反応，高血圧クリーゼ，尿閉，自殺行動・自殺念慮，敵意・攻撃性，及び離脱症状・反跳現象を特記すべき有害事象と考えた．変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験のデータに基づき，以下に詳細を示した.

2.5.5.3.7.1 肝機能障害，肝炎，及び黄疸

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，肝機能に関連する重篤な有害事象の発現はなかった. 非重篤な有害事象として, 肝機能異常が 0.4% (1/228 例), アルコール性肝疾患 0.4% (1/228 例)，肝機能検査異常が 0.9% (2/228 例)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.9% (9/228 例), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3.5% (8/228 例) にみられた. また，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，デュロキセチン群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は，プラセボ群と比較して有意に高かった．国内プラセボ対照試験のデュロキセチン群では，ALT が基準値上限の 3 倍以上となった症例が 2 例，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上となった症例が 1 例みられたが, 両条件 (ALT が基準値上限の 3 倍以上, かつ, 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上) に該当する症例はなかった．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，これらの条件に該当する症例はなかった.

2.5.5.3.7.2 痙攣・幻覚，セロトニン症候群，悪性症候群，SIADH，Stevens-Johnson 症候群，アナフィラキシー反応，高血圧クリーゼ，尿閉，自殺行動・自殺念慮，敵意・攻撃性，及び離脱症状・反跳現象

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では, 敵意・攻撃性に関連する有害事象として，軽度の刺創が 1 例 (0.4%) にみられたが，作業中に起きた偶発的事象であり因果関係は否定さ

れている．これ以外に，標記の有害事象はみられていない．また，コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) による自殺リスクの評価でも，投与開始後に自殺念慮及び自殺行動がみられた被験者はなく，自殺リスクは認められなかった．

2.5.5.4 有害事象の予防，軽減，管理方法

デュロキセチンの非臨床・臨床試験結果，及び国内外の添付文書を参考に，以下の特定の集団に対して，デュロキセチンを投与する場合，及び特定の有害事象が発現した場合の，有害事象の予防，軽減，管理方法について考察した．

なお, 本項で, 変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験のデータに基づき検討した結果, 変形性関節症患者に対する新たな注意喚起の必要はなく，現行の添付文書からの変更は不要と判断した．

2.5.5.4.1 特定の集団

2.5.5.4.1.1 デュロキセチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者

デュロキセチンに対し過敏症の既往がある場合，アナフィラキシー反応などを起こす可能性が考えられる．

したがって，標記の患者に対して投与しないよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.2 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中の患者

他の抗うつ薬で，MAO 阻害剤との併用により，発汗，不穏，全身痙攣，異常高熱，昏睡などの症状が現れたとの報告があり，デュロキセチン投与によってもこれらの症状がみられる可能性がある．

したがって, MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に対して投与しないよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.3 肝障害のある患者

国内では，肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験を実施していない．しかし，海外ではこれらの患者を対象とした臨床薬理試験において，デュロキセチン投与により，中等度肝硬変患者では健康成人に比べて $AUC_{0-\infty}$は有意に大きく (幾何平均比で約 5 倍), $t_{1/2}$ は有意に長かった (幾何平均比で約 3 倍) (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.2.2.3.4 参照).

したがって，高度の肝障害のある患者は禁忌，軽度から中等度の肝障害のある患者に対しては慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.4 腎障害のある患者

国内では，高度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない．しかし，海外ではこれらの患者を対象とした臨床薬理試験において，デュロキセチン投与により，末期腎臓病患者では健康成人に比べて $t_{1/2}$ に有意差はないが，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増大した (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.2.2.3.5 参照).

したがって，高度の腎障害のある患者は禁忌，軽度から中等度の腎障害のある患者に対しては慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.1.5 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，眼内圧亢進に関連した有害事象はみられていない. 一方，うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験では，目の調節障害が 0.4% (3/735 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした国内臨床試験では緑内障が 0.2% (1/507 例)，線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験では，緑内障が 0.4% (1/265 例)，慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験では，閉塞隅角緑内障が 0.3% (1/344 例) にみられた.

デュロキセチンの作用機序である NA 再取り込み阻害作用によって，眼内圧亢進が悪化することがあり，米国添付文書では，「コントロール不良の閉塞隅角緑内障患者」を禁忌としている.

したがって，「コントロール不良の閉塞隅角緑内障患者」は禁忌，「緑内障又は眼内圧亢進のある患者」に対しては慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.1.6 前立腺肥大症など排尿困難のある患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，デュロキセチン投与例に，排尿困難が 1.3% (3/228 例) に認められており，デュロキセチンによる NA 再取り込み阻害作用によって，症状が悪化することがある.

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.1.7 高血圧又は心疾患のある患者

変形性関節症患者を対象とした国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン群とプラセボ群との間で，血圧及び脈拍数の変動に大きな違いはなかった．しかし，変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験で，デュロキセチン投与例に，高血圧が 3.5% (8/228 例)，血圧上昇，頻脈，動悸が各 0.4% (1/228 例) に認められており，デュロキセチン投与によって，心拍数増加，血圧上昇，高血圧クリーゼが現れることがある.

したがって，標記の患者に対して慎重に投与し，定期的に血圧，脈拍数などを測定するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.1.8 過度のアルコール摂取者

アルコールは中枢神経抑制作用を有し，過度のアルコール摂取と本剤との併用により，肝機能が悪化する可能性がある.

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.1.9 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，自殺関連の有害事象はみられておらず，C-SSRS による評価でも，投与開始後に自殺念慮及び自殺行動は認められなかった．一方，うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験では，自殺企図が 0.4% (3/735 例)，自殺念慮が

0.1% (1/735 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした国内臨床試験では自殺既遂が 0.2% (1/507 例) にみられた．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

また，一般的にうつ症状を呈する患者は，自殺との関連が指摘されている [22]．糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした臨床試験で発現した自殺既遂は，うつ症状の兆候が疑われた症例であった．変形性関節症患者を対象とした臨床試験では，うつ病を合併している患者は除外していたが，変形性関節症患者でもうつ病・うつ状態を伴う場合もあるため，このような患者にも注意深く観察しながら慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.10 躁うつ病患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，躁病に関連した有害事象はみられていない．一方，うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験では，躁病が 0.1% (1/735 例)，糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした国内臨床試験では躁病が 0.2% (1/507 例) にみられており，デュロキセチンの投与によって躁転，自殺企図が現れることがある．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.11 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

他の抗うつ薬で，脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では，精神症状が増悪することが報告されており，デュロキセチン投与によってもこれらの症状が増悪する可能性がある．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.12 衝動性が高い併存障害を有する患者

抗うつ薬で，不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア/精神運動不穏，軽躁，躁病などが現れることが報告されている．また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与し，患者の状態及び病態の変化に応じて適切な処置を行うよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.13 てんかんなどの痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，痙攣はみられていない．一方，うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験では，強直性痙攣が 0.1% (1/735 例) に発現しており，デュロキセチンの投与によって痙攣を起こすことがあると考えられた．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.14 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，尿中血陽性が 1.8% (4/228 例)，皮下出血が 1.3% (3/228 例)，尿道出血が 0.4% (1/228 例) に発現した．SSRI 及びデュロキセチンを含む SNRI で，出血傾向が増強することがあるとの報告がある．そのため，抗凝固薬又は血小板機能に影響を及ぼすような薬剤 (NSAIDs 等) をデュロキセチンと併用する際や，出血傾向のある患者にデュロキセチンを投与する際は，注意する必要がある．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.15 高齢者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，高齢者と非高齢者の安全性に大きな差はなかった [2.7.4.5.1 (2) 参照]．しかし，高齢者ではデュロキセチンの消失遅延が示唆され，高齢者に反復投与する場合には血漿中デュロキセチン濃度が上昇する可能性が考えられる．

また，一般に高齢者では腎臓及び肝臓の生理機能が低下していることが多く，低ナトリウム血症，SIADH の危険性が高くなることがあるので注意する必要がある．さらに，海外臨床試験の結果から転倒の発現リスクが示され，そのリスクは 65 歳以上の患者で増加するので注意する必要がある [2.7.4.5.1 (2) 参照]．

したがって，高齢者に対して慎重に投与し，投与中は低ナトリウム血症，SIADH，及びめまいなどによる転倒に注意するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.16 小児など

国内外の臨床試験において，低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない．

したがって，標記の患者に対して慎重に投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.17 妊婦，産婦，授乳婦

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，妊娠は報告されていない．

妊娠及び授乳時の使用については，線維筋痛症の製造販売承認申請時以降，新たな知見は得られておらず，安全性は確立していない．したがって，既承認の適応症と同様に，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみデュロキセチンを投与するよう，現行の添付文書と同様の規定とした．また，デュロキセチンは乳汁中に移行することから，授乳中の女性に対しては投与を控えることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせるよう，現行の添付文書と同様の規定とした．

2.5.5.4.1.18 過量投与の患者

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，過量投与は報告されていない．

これまでに，海外臨床試験では，デュロキセチンの単剤又は他剤との併用下で 3000 mg を超える急性過量摂取の症例がみられたが，致死的なものはなかった．しかし，市販後では急性過量摂取の症例において致死的な結果が報告されている．主には複数薬剤との過量投与であるが，

およそ 1000 mg のデュロキセチン単剤投与もあった．過量投与による徴候及び症状は傾眠，昏睡，セロトニン症候群，発作，嘔吐，頻脈であった．特異的な解毒剤は知られていないため，必要に応じて，気道確保，胃洗浄，活性炭投与などの適切な処置を行い，心電図及びバイタルサインを測定する必要がある．本剤は分布容積が大きいので，強制利尿，血液潅流，及び交換輸血はあまり効果的ではないと考えられる [2.7.4.5.5 参照].

したがって，過量投与に対しては，必要に応じて気道確保，胃洗浄，活性炭投与などの適切な処置を行い，心電図及びバイタルサインを測定するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.2 特定の有害事象

2.5.5.4.2.1 離脱症状

国内及び海外を問わず，変形性関節症患者を対象とした，離脱症状及び反跳現象を適正に評価するデザインを有した臨床試験は実施されていない．しかし，海外では他の適応疾患を含む臨床試験で，デュロキセチンの投与中止により，不安，焦燥，興奮，浮動性めまい，錯感覚，頭痛，悪心，及び筋痛などの発現が報告されている [2.7.4.5.7 参照].

したがって，デュロキセチンの投与を中止する場合は，患者の状態を観察しながら徐々に減量するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.4.2.2 精神機能の障害

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，傾眠が 14.5% (33/228 例)，浮動性めまいが 3.1% (7/228 例) など, 神経系障害の有害事象が比較的多くみられており, 海外臨床試験でも，国内臨床試験と同様に傾眠，めまい等が比較的多くみられている.

したがって，現時点では，自動車の運転など危険を伴う機械の操作に際しては，現行の添付文書と同様の規定とする．ただし，医療用医薬品の自動車運転等の危険を伴う作業への注意等の添付文書への記載については，厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構でも見直しが検討されていることから [23]，必要に応じて添付文書の記載を見直す予定である.

2.5.5.4.2.3 自殺念慮，自殺企図，敵意・攻撃性

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では, 敵意･攻撃性に関連する有害事象として，軽度の刺創が 1 例 (0.4%) にみられたが，作業中に起きた偶発的事象であり因果関係は否定されている．これ以外に，標記の有害事象はみられていない．しかし，本剤を含む抗うつ薬には，自殺，及び敵意・攻撃性関連有害事象の潜在的な発現リスクがあることから，本剤の投与の適否を慎重に判断するよう，現行の添付文書と同様の規定とした.

2.5.5.5 市販後データ

2.5.5.5.1 国内市販後データ

国内市販後データは，安全性定期報告をもとに，特定使用成績調査及び副作用・感染症症例報告の要約を以下に示した.

(1)　特定使用成績調査

うつ病・うつ状態の患者を対象とした特定使用成績調査は 2013 年 6 月に終了し，安全性評価対象症例は 3179 例であった．副作用は 622 例 (19.57%) に 858 件認められ，50 件以上発現した主な副作用は悪心 (123 件)，傾眠 (71 件)，便秘 (64 件)，及び不眠症 (60 件) であった．

糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象とした特定使用成績調査は 2015 年 7 月に終了し，安全性評価対象症例は 323 例であった．副作用は 47 例 (14.55%) に 78 件認められ，5 件以上発現した副作用は悪心 (15 件)，傾眠 (9 件)，浮動性めまい (6 件)，及び食欲減退 (5 件) であった [2.7.4.6.1.1 参照].

(2)　副作用・感染症症例報告

2015 年 8 月 2 日までに報告した副作用は，うつ病・うつ状態患者 (2009 年 8 月 3 日～) では 520 件, 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 (2011 年 8 月 3 日～) では 52 件, 線維筋痛症患者 (2015 年 2 月 3 日～) では 1 件であった [2.7.4.6.1.2 参照].

2.5.5.5.2 海外での市販後使用状況

デュロキセチンは慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛を適応症として，現在 29 ヵ国で承認されている．また，慢性筋骨格痛以外にも，大うつ病性障害，全般性不安障害，糖尿病性神経障害に伴う疼痛，線維筋痛症，及び腹圧性尿失禁が適応症として承認されている (2016 年 7 月 20 日現在)．本剤は「Cymbalta®」及び「Yentreve®」の商品名で販売され，「Cymbalta®」は慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛，大うつ病性障害，全般性不安障害，糖尿病性神経障害に伴う疼痛，及び線維筋痛症の患者を対象に，「Yentreve®」は腹圧性尿失禁の患者を対象に使用されている．

2004 年 8 月 3 日 (デュロキセチンの国際誕生日) から 2015 年 8 月 3 日までの間に，各種疾患に対して約 82,283,000 例 (Cymbalta®服用患者：約 81,047,000 例, Yentreve®服用患者：約 1,236,000 例) に服用されたと推定され，これは約 30,557,000 人年 (Cymbalta®が約 30,190,000 人年，Yentreve®が約 367,000 人年) に相当する [2.7.4.6.2.1 参照].

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) で 2%以上に発現した有害事象のうち，プラセボ群と比較してデュロキセチン群で発現率が有意に高かったのは，傾眠，便秘，口渇，悪心，倦怠感，食欲減退，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった．また，発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，多くが回復又は軽快した．さらにこれらの有害事象は，変形性関節症患者を対象とした海外プラセボ対照試験，他疾患を対象とした国内プラセボ対照試験で認められた有害事象と類似していた．有害事象の発現率に，年齢別や性別で臨床上問題となる差は認められなかった．

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) で発現した主な有害事象は, 国内プラセボ対照試験と類似していた．長期投与しても有害事象の発現率や有害事象発現による中止率の増加は認められ

なかった．また，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用により，有害事象の発現頻度の明らかな増加や，臨床上問題となる有害事象の発現は認められなかった．

以上の結果より，変形性関節症患者に対するデュロキセチン 60 mg QD の安全性に大きな問題はなく，長期投与による安全性への懸念も認められないと判断する．

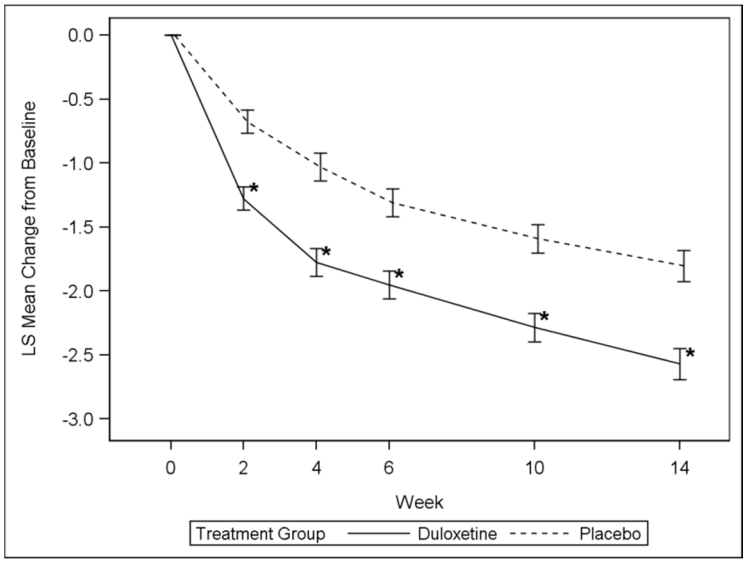
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 変形性関節症に対する鎮痛効果

変形性関節症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では, 主要評価項目の主要解析である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (MMRM 解析) で, デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示された. また, デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は, 投与開始後の初回評価時 (2 週) からプラセボ群と比較して有意に改善し, デュロキセチンの速やかな鎮痛効果の発現が確認された (図 2.5.6-1 参照). さらに, 性別, 年齢別, 体重別, 罹病期間別, NSAIDs による前治療の有無等のいずれの部分集団でも, デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (2.5.4.6 参照). 副次評価項目では, すべての疼痛評価項目 [24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値), 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値), BPI 疼痛重症度 (最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み)] で, 投与開始後 14 週時にデュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (表 2.5.4-7 参照). 国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では, デュロキセチンの鎮痛効果が, 長期にわたり持続することが確認された (2.5.4.5.2 参照).

図 2.5.6-1　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量の推移 (調整平均値±標準誤差)(V9731 試験)



MMRM 解析.
固定効果：投与群, 評価時点, 投与群と評価時点の交互作用. 共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：無構造 (unstructured).
* p<0.05 vs プラセボ.
出典：5.3.5.1-01 Figure 14.2.1

個々の被験者の痛みの改善の度合いはベースライン時の重症度により異なるため, 臨床的に意義のある指標として用いられている改善率 [24, 25] について, 臨床的に中等度以上の改善とされるベースラインからの 30%以上の改善, 臨床的に顕著な改善とされる 50%以上の改善のそれぞれに該当する被験者の割合 (30%改善率, 50%改善率) を評価した. 国内プラセボ対照試験

の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の 30%改善率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 70.1%，プラセボ群で 50.0%，50%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 64.4%，プラセボ群で 39.2%であり，30%改善率，50%改善率ともにデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ p=0.0001，p<0.0001）．また，改善が持続した被験者の割合を示した持続改善率もデュロキセチン 60 mg QD 群で 63.3%，プラセボ群で 43.8%であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった（p=0.0002）（表 2.5.4-4 参照）．

このように，国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の結果から，デュロキセチンは，変形性関節症に伴う痛みに対して，投与後速やかに鎮痛効果を発現し，その効果が持続することが確認された．したがって，本剤は，新たな治療選択肢として変形性関節症患者の治療に貢献できると考える．

2.5.6.1.2 機能及び QOL の向上，並びに症状の改善

国内プラセボ対照試験（V9731 試験）では，被験者自身が症状の改善を包括的に評価する PGI 改善度で，最終評価時に，「とても良くなった」と回答した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 26.0%，プラセボ群で 14.2%，「良くなった」と回答した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 37.3%，プラセボ群で 28.4%であり，最終評価時の PGI 改善度の分布に投与群間で有意差が認められた（p<0.0001）（表 2.5.4-6 参照）．

BPI 機能障害の程度の全 7 項目（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）及び 7 項目の平均の 14 週時変化量（MMRM 解析）で，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.5.4-7 参照）．

変形性関節症の特異的 QOL 尺度である WOMAC の 14 週時変化量（MMRM 解析）では，合計スコア及び 3 つのサブスケールスコア（痛み，こわばり，日常行動の困難度）のすべてで，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.5.4-7 参照）．

包括的 QOL 尺度である SF-36 及び EQ-5D の最終変化量（共分散分析）でも，すべての項目でデュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群より改善し，SF-36 の全 8 項目中 5 項目［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，日常役割機能（精神）］及び EQ-5D では有意な改善が認められた（表 2.5.4-8 参照）．

以上のとおり，国内プラセボ対照試験の結果，PGI 改善度から変形性関節症患者の自覚症状の改善，BPI 機能障害の程度から変形性関節症患者の機能の改善が認められ，WOMAC，SF-36，EQ-5D から QOL の向上が確認された．したがって，本剤の投与により，変形性関節症患者の日常生活の質を改善することが期待される．

2.5.6.1.3 1 日 1 回投与による効果発現

国内プラセボ対照試験（V9731 試験）及び国内継続長期投与試験（V9732 試験）では，1 日 1 回朝食後の投与により，鎮痛効果，機能及び QOL の向上，自覚症状の改善が認められた（2.5.4.5.1 及び 2.5.4.5.2 参照）．

一般に，1 日あたりの投与回数が少ないほど服薬コンプライアンスが高いといわれている［26］．多くの NSAIDs は 1 日 2 回又は 3 回投与であるのに対し，本剤が 1 日 1 回投与により変形

性関節症に伴う疼痛に対し効果を発現することは，服薬コンプライアンスの観点からも有用であり，患者の利便性向上にも貢献できると考える．

2.5.6.1.4 長期投与時の安全性及び有効性

投与期間が 52 週間の国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，有害事象発現による中止率は 11.8%であり，投与期間が 15 週間の国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の 6.2%と大きな違いはなく，長期間投与しても有害事象発現による中止率が大きく増加することはなかった (2.5.5.3.6 参照)．また，長期投与により，臨床上問題となるような新たな有害事象の発現や，有害事象発現率の増加は認められなかった．有害事象の多くは軽度又は中等度であり，回復又は軽快した (2.5.5.3.1 参照)．これらのことから，変形性関節症患者へのデュロキセチンの長期投与に忍容性があると判断した．

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，先行試験開始後 65 週 (継続長期投与試験開始後 50 週) までのすべての評価時点で，ベースライン (先行試験開始時) と比較して有意に改善した (図 2.5.4-1 参照)．また，継続長期投与試験開始時と比較した場合でも，初回評価時 (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 (表 2.5.4-9 参照)．他の疼痛評価項目でも，すべての項目で，最終評価時にベースラインと比較して有意に改善し，デュロキセチンの鎮痛効果が長期にわたり持続することが確認された．また，自覚症状の改善を評価する PGI 改善度，日常生活動作への支障を評価する BPI 機能障害の程度, QOL 尺度である WOMAC, SF-36, EQ-5D でも，すべての項目で最終評価時にベースラインと比較して有意に改善しており，長期投与時の効果の持続が確認された (2.5.4.5.2 参照)．

以上のとおり，デュロキセチンを長期間投与した場合でも，安全性に問題はなく，安定した鎮痛作用を示し，さらに，機能及び QOL の向上，並びに自覚症状の改善も持続した．したがって，デュロキセチンは，安全に長期間投与できる薬剤として，変形性関節症の治療に有用と考える．

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 変形性関節症に対する安全性

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，有害事象発現率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 67.4% (120/178 例) であった．デュロキセチン 60 mg QD 群で発現率が 2%以上の有害事象のうち，プラセボ群と比較してデュロキセチン群で発現率が有意に高かったのは，傾眠，便秘，口渇，悪心，倦怠感，食欲減退，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の有害事象発現率は，91.4% (85/93 例) であった．発現率が 5%以上の有害事象は，便秘，鼻咽頭炎，傾眠，口渇，挫傷，高血圧，靭帯捻挫，気管支炎，背部痛，浮動性めまい，及び咳嗽であった．長期投与により，臨床上問題となるような新たな有害事象の発現や，有害事象発現率の増加は認められなかった (2.5.5.3.1 参照)．

国内外の変形性関節症患者を対象とした臨床試験では，死亡例はなかった．重篤な有害事象は，国内プラセボ対照試験のデュロキセチン 60 mg QD 群で 1 例 (悪性腹水)，国内継続長期投与試験で 7 例 [椎間板突出 (2 例)，進行性核上性麻痺，感染性腸炎/意識消失，腰部脊柱管狭窄

症，大腿骨骨折，腸閉塞 (各 1 例)] に発現したが，意識消失を除き，治験薬との因果関係は否定された (2.5.5.3.5 参照)．重篤な有害事象以外で中止の原因となった有害事象 (重要な有害事象) は，国内プラセボ対照試験のデュロキセチン 60 mg QD 群で 6.2% (11/178 例)，国内長期継続投与試験で 5.4% (5/93 例) に発現した．長期間の投与により有害事象による中止・脱落率が大きく増加することはなかった (2.5.5.3.6 参照)．

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験の有害事象発現率は，海外臨床試験や，国内の他疾患を対象とした臨床試験と大きな差はなく，発現した有害事象もこれらの臨床試験と類似していた [2.7.4.2.1.1，2.7.4.2.1.7 参照]．

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

以上より，変形性関節症患者に対するデュロキセチンの安全性プロファイルは，既承認の効能効果と比較して大きな差はなく，疾患特異的なリスクの増加はないと判断した．したがって，変形性関節症患者に対しても，現行の添付文書の注意喚起及び医薬品リスク管理計画書の規定でリスク管理が可能であると考える．

2.5.6.3 医療上の有用性

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，変形性関節症に対する鎮痛効果でデュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が検証され，変形性関節症患者の機能及び QOL の向上も確認された．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，鎮痛効果，機能及び QOL の向上が減弱することなく，長期にわたり持続することが確認され，長期投与時の忍容性も確認された．また，デュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs の前治療歴や併用の有無に関係なく認められた．

変形性関節症に対する薬物療法は，国内外ともに NSAIDs の使用頻度が高く，ガイドラインでの推奨度も高い．しかしながら，2.5.1.2.3 にも述べたように，長期間にわたって NSAIDs を投与する際には，消化管障害，腎障害や心血管系障害等の副作用発現に対して十分に配慮する必要があり，高齢者への投与は，特に慎重に行う必要があるため推奨されていない．NSAIDs の他にも，アセトアミノフェン，オピオイド，ステロイドやヒアルロン酸の関節注入剤などの治療選択肢はあるが，効果が高く，安全に長期間投与できる薬剤はなく，変形性関節症に対する現在の薬物治療は，満足な状況とは言い難い．

デュロキセチンは，これらの薬剤とは異なる作用機序で鎮痛作用を示し，安全性プロファイルも異なる．国内臨床試験成績では，変形性関節症に伴う疼痛に対し鎮痛効果を発揮し，患者の機能及び QOL が向上することが確認され，長期投与時でも安全性に問題なく，効果が持続することが確認された．想定される副作用は，添付文書の注意喚起等によってリスク管理が可能と考えられ，患者の安全性に十分配慮しながら適正に使用することで，医療上有用な，変形性関節症の新たな治療選択肢となると考える．

2.5.6.4 申請する用法・用量

以下の用法・用量にて製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした.

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

2.5.6.4.1 設定根拠

変形性関節症患者を対象とした 2 つの国内臨床試験で，初期用量を 20 mg，維持用量を 60 mg として，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与した．プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) で，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が検証され，副次評価項目でも，すべての疼痛評価項目，BPI 機能障害の程度，QOL 評価指標の WOMAC 等，ほとんどの項目でデュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた．継続長期投与試験 (V9732 試験) では，すべての疼痛評価項目，BPI 機能障害の程度の全項目，すべての QOL 評価項目で，最終評価時にベースラインと比較して有意な改善がみられ，効果の持続が確認された．安全性の評価では，デュロキセチン 60 mg QD の投与により傾眠，便秘，口渇，悪心，倦怠感，及び食欲減退などの有害事象が発現したが，これらは，既承認の適応症でも認められている事象であり，変形性関節症患者に対するデュロキセチンの安全性に，特記すべき問題は認められなかった.

以上のとおり，国内臨床試験の結果から，デュロキセチン 60 mg QD の投与により変形性関節症患者に対する鎮痛効果，患者の機能や QOL の向上が認められ，さらに，安全性及び忍容性に大きな問題がないことが確認された．したがって，日本人の変形性関節症患者に対する用量は，初期用量 20 mg，維持用量 60 mg，用法は，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後投与が妥当と判断した [2.7.3.4 参照].

2.5.7 参考文献

1. Rashid MH, Theberge Y, Elmes SJ, Perkins MN, McIntosh F. Pharmacological validation of early and late phase of rat mono-iodoacetate model using the Tekscan system. Eur J Pain 2013; 17 (2): 210–22.
2. 井上 一監修. II 分類と診断基準. 変形性関節症の診かたと治療. 第 2 版. 医学書院;2012. p. 6-10.
3. 福井 尚志. 症状からみた変形性関節症の病態. 治療学 2010 ; 44 (7) : 762-5.
4. 厚生労働省 平成 25 年 国民生活基礎調査の概況：統計表 第 14 表 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合.
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 2009; 27(5): 620-8.
6. 山田 治基, 伊達 秀樹, 辻村 俊造, 早川 和恵, 森田 光浩. 変形性関節症における疼痛の保存的治療. BONE 2013 ; 27 (1) : 63-70.
7. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症ガイドライン策定委員会編. 第 4 章 保存療法. 変形性股関節症診療ガイドライン. 南栄堂 ; 2008. p. 77-90.
8. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009; 57 (8): 1331-46.
9. 井上 一監修. III 治療 3 関節内注入療法. 変形性関節症の診かたと治療. 第 2 版. 医学書院 2012. p. 101-6.
10. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-baced guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg 2013; 21 (9): 571-6..
11. カロナール®錠 200 カロナール®錠 300 カロナール®錠 500 添付文書.
12. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015; 350: h1225.
13. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課. 2 医療用麻薬による慢性疼痛の治療方針 医療用麻薬適正使用ガイダンス. 2012 : 9-12.
14. 宗圓 聰. 運動器疾患における疼痛に関する患者実態調査. Prog Med 2013 ; 33 : 1215-20.
15. 白神 昇平. アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況－2015 年の動向－ 政策研ニュース 2015 ; 45 : 30-3.
16. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol 2009; 16 (9): 1041-8.
17. Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine 2010; 35 (13): E578-85.
18. Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. J Pain 2010; 11 (12): 1282-90.

19. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. Pain Med 2010; 11(5): 648-57.
20. FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 022516sOrig1s000).
21. European Medicines Agency. Assessment report (Procedure No.EMEA/H/C/xxxx/WS/0076).
22. Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 2007; 356: 2343-6.
23. 厚生労働省医薬食品局．医薬品・医療機器等安全性情報 No.308．平成 25 年 12 月．
24. 日本神経治療学会治療指針作成委員会編集．標準的神経治療：慢性疼痛．神経治療 2010; 27 (4) : 591-622.
25. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008; 9 (2): 105-21.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23: 1296-310.