# 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)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当資料なし

# 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)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

## 2.7.2 臨床薬理試験

該当資料なし

# 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)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.1.1 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験，評価試験) 5
2.7.3.1.1.2 国内継続長期投与試験 (V9732 試験，評価試験) 6
2.7.3.1.1.3 海外プラセボ対照試験 (HMEP 試験及び HMFG 試験，参考試験) 6
2.7.3.1.1.4 海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験，参考試験) 7
2.7.3.1.2 対象患者 7
2.7.3.1.3 用量の設定根拠 8
2.7.3.1.4 治験期間 (被験薬投与期間) 及び有効性の評価時期 8
2.7.3.1.5 評価項目 9
2.7.3.1.5.1 主要評価項目 9
2.7.3.1.5.2 副次評価項目 9
2.7.3.1.6 解析対象集団 11
2.7.3.1.7 統計解析方法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 国内臨床試験 (評価試験) 14
2.7.3.2.1.1 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 14
2.7.3.2.1.2 国内継続長期投与試験 (V9732 試験) 14
2.7.3.2.2 海外臨床試験 (参考試験) 15
2.7.3.2.2.1 HMEP 試験 15
2.7.3.2.2.2 HMFG 試験 16
2.7.3.2.2.3 HMGL 試験 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.1.1 中止率 17
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 18
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 21
2.7.3.3.2.1 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 21
2.7.3.3.2.2 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) 24
2.7.3.3.2.3 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) 27
2.7.3.3.2.4 PGI 改善度 27
2.7.3.3.2.5 CGI 重症度 29
2.7.3.3.2.6 BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) 29
2.7.3.3.2.7 BPI 機能障害の程度 31
2.7.3.3.2.8 WOMAC 33

2.7.3.3.2.9 SF-36 ..... 35
2.7.3.3.2.10 EQ-5D ..... 37
2.7.3.3.2.11 BDI-II ..... 38
2.7.3.3.2.12 OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率 ..... 39
2.7.3.3.2.13 直接鎮痛効果 ..... 39
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 40
2.7.3.3.3.1 性別 ..... 40
2.7.3.3.3.2 年齢 ..... 40
2.7.3.3.3.3 体重 ..... 41
2.7.3.3.3.4 変形性関節症の罹病期間 ..... 41
2.7.3.3.3.5 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 ..... 42
2.7.3.3.3.6 BDI-II のベースライン値 ..... 43
2.7.3.3.3.7 NSAIDs 等の使用状況 ..... 43
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 46
2.7.3.4.1 維持用量 (60 mg) ..... 46
2.7.3.4.2 初期用量 (20 mg) 及び漸増方法 ..... 47
2.7.3.4.3 投与時期 ..... 48
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 48
2.7.3.6 付録 ..... 52

# 略号及び用語定義一覧表

| 略号 | 用語定義 | |
|---|---|---|
| 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 |
| b-POMS | Profile of Mood States – Brief Form | - |
| 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 |
| EQ-5D | EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension | - |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale | |
| ITT | Intent-to-treat | - |
| LOCF | Last Observation Carried Forward | - |
| M.I.N.I. | Mini International Neuropsyciatric Interview | 精神疾患簡易構造化面接法 |
| MMRM | Mixed-effects Model Repeated Measures | - |
| 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 Iluness | - |
| 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 |
| 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 | - |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index | - |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

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，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), 及び海外の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 併用試験 (HMGL 試験) を参考資料とした.

有効性評価に用いた試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した.

表 2.7.3.1-1　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<br>プラセボ | 178 例<br>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<br>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,<br>プラセボ | 111 例<br>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,<br>プラセボ | 128 例<br>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,<br>プラセボ | 264 例<br>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.

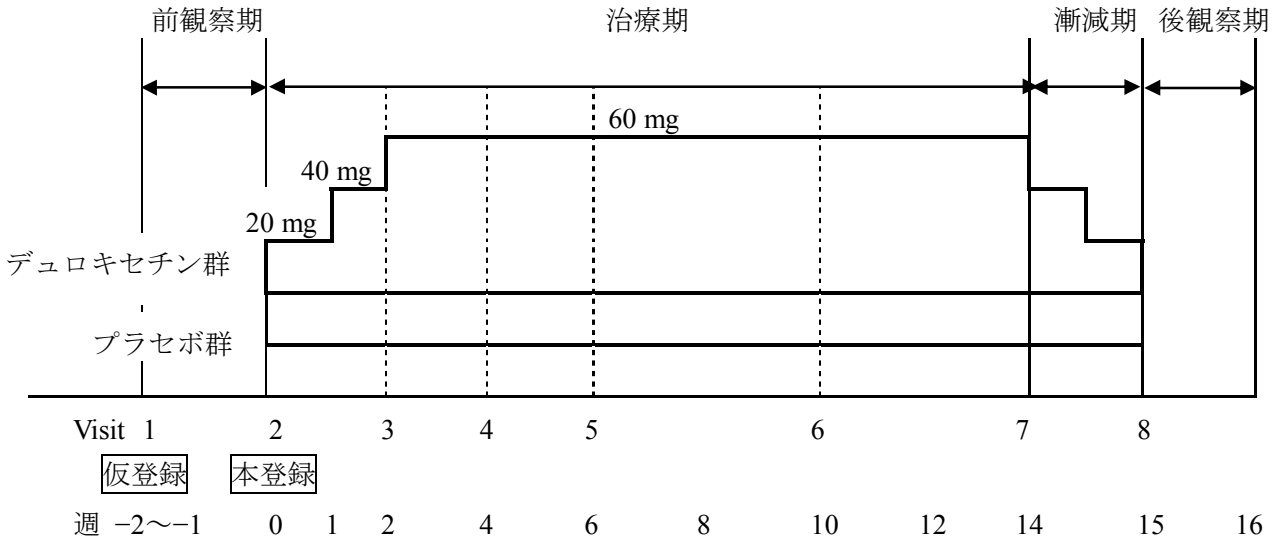
#### 2.7.3.1.1 試験デザイン

国内外の比較対照試験 4 試験 [国内プラセボ対照試験 (V9731 試験), 海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) 及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験)] のいずれも，変形性膝関節症患者を対象に多施設共同のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較法で実施した．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は, 国内プラセボ対照試験からの継続患者と新規の変形性膝関節症患者の組み入れを可とし，多施設共同非対照非盲検法で実施した.

##### 2.7.3.1.1.1 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験，評価試験)

1～2 週間の前観察期終了後に本登録された患者を，デュロキセチン群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率で割付け，二重盲検下で治験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与した．治療期では，デュロキセチン群には，20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与し，その後 60 mg を 12 週間投与した．プラセボ群には, プラセボを 14 週間投与した. 治療期終了後又は治療期 2 週目以降の中止後は, 1 週間 (最終投与量が 40 mg の場合は 4 日間) の漸減期投与を行った．漸減期終了後，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) に移行する被験者を除き，1 週間の後観察を行った．なお，国内継続長期投与試験に移行する被験者は，漸減期終了後に国内継続長期投与試験へ移行した.

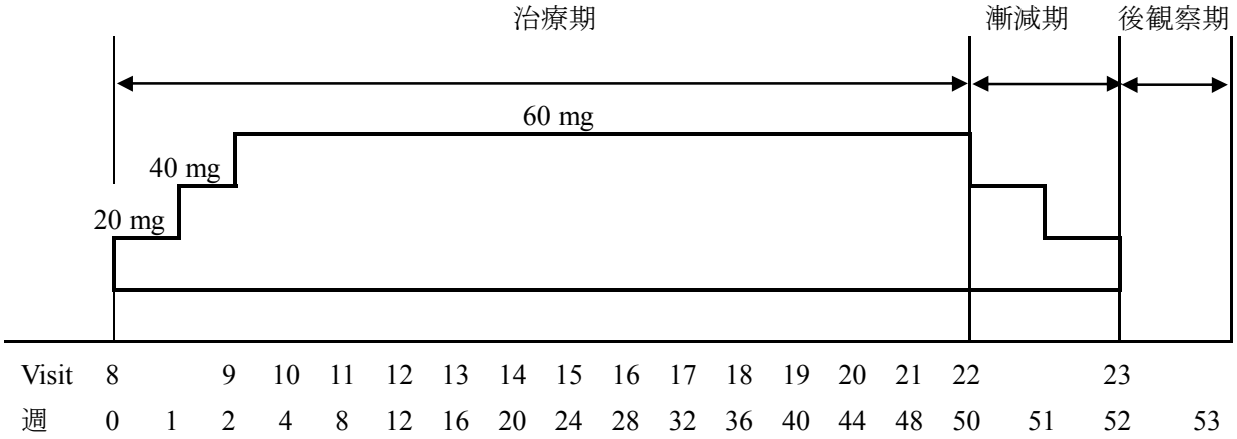
NSAIDs 等の鎮痛薬は，前観察期中にウォッシュアウトし，治療期及び漸減期中は，有効性評価の前日から当日の評価終了までを除き，原疾患に対するレスキュー投与又は有害事象の処置が目的の場合に限り，連続投与日数 3 日以内，累積投与日数 20 日以内の使用のみ可能とした．




#### 2.7.3.1.1.2 国内継続長期投与試験 (V9732 試験，評価試験)

本治験に登録された患者に，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に経口投与した．治療期では，20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与し，その後 60 mg を 48 週間投与した．治療期終了後又は治療期 2 週目以降の中止後では，2 週間 (最終投与量が 40 mg の場合は 1 週間) の漸減期投与を行った．

NSAIDs 等の鎮痛薬の使用は，制限しなかった．




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

約 1 週間の前観察期の後，治療期では，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に割

付比 1：1 で割付け，二重盲検下でデュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回 13 週間経口投与した．60/120 mg QD 群は，30 mg を 1 週間投与した後，60 mg に増量した．60 mg 投与 6 週後 (Visit 4) に，HMEP 試験では，無作為に 60 mg 群又は 120 mg 群に割付比 1：1 で割付け，割付けられた用量を 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 QD へ増量し，それ以外の被験者は 60 mg を 6 週間投与した．13 週間の治療期終了後又は治療期 2 週目以降の中止後では，2 週間の漸減期投与を行った．

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．

#### 2.7.3.1.1.4 海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験，参考試験)

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 の用量を調整した．治療期では，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に割付比 1：1 で割付け，二重盲検下でデュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回 10 週間，NSAIDs と併用投与した．60/120 mg QD 群は，30 mg を 1 週間投与した後，60 mg に増量した．投与開始から 3 週後 (Visit 3) に，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 に増量し，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 週時点で行った．治療期終了後，1～2 週間の漸減期投与を行った．

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，治験薬の投与期間中は，プロトンポンプ阻害剤と NSAIDs を連日併用した．

#### 2.7.3.1.2 対象患者

国内外の臨床試験 5 試験 [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)，海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験)，及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験)] のいずれも，米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology：ACR) による下記の特発性変形性膝関節症の分類基準を満たす患者を対象とした．

- 膝に痛みを有する．
- X 線で骨棘が確認されている．
- 下記 3 項目のうち 1 項目以上を満たす
  - 年齢 ＞50 歳
  - 朝のこわばり ＜30 分
  - 捻髪音

また，治験登録前の 3 ヵ月間で 14 日/月以上 (HMGL 試験は 14 日/月超) 膝の痛みを有し，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 歳以上の患者を選択した．ま

た，Mini International Neuropsyciatric Interview (M.I.N.I.) により大うつ病性障害と診断された患者，関節液中の白血球数が 2000/mm$^3$ 以上で変形性関節症以外の疾患が疑われる患者，自殺傾向のある患者等は除外した．

上記に加えて，HMGL 試験では，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．

#### 2.7.3.1.3 用量の設定根拠

国内臨床試験でのデュロキセチンの維持用量は 60 mg QD とした．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 試験，HMFG 試験) で，デュロキセチン 60/120 mg 群はプラセボと比較して有意な鎮痛効果を示し，米国では慢性筋骨格痛 (変形性関節症を含む) に対して通常用量 60 mg の用量で承認されている．また，健康成人でのデュロキセチンの薬物動態 ($C_{max}$ 及び AUC) を日本人と外国人 (白人) との間で比較した結果, 両人種間に統計的な有意差は認められていない (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.2.2.2.5 及び 2.7.2.3.4 参照)．さらに，臨床試験の診断に関する基準は，国内外でほぼ同じであり，国内と海外で本剤の対象となる変形性関節症患者に大きな違いはないと考えられた．したがって，海外の通常用量である 60 mg は国内でも有効と考えた．

#### 2.7.3.1.4 治験期間 (被験薬投与期間) 及び有効性の評価時期

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の有効性の評価期間 (60 mg 投与期間) は 12 週間とした．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 試験，HMFG 試験) で，有効性の評価期間 (60/120 mg 投与期間) を 12 週間に設定し，主要評価項目で投与開始から 12 週目まで改善が認められた．本治験でも同様の改善を確認するため，評価期間を 12 週間とし，漸増期間の 2 週間及び漸減期間の 1 週間を加えた計 15 週間を治験薬の投与期間とした．

#### 2.7.3.1.5 評価項目

各臨床試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示した．また，主な評価項目の評価方法を表 2.7.3.1-3 に示した．

##### 2.7.3.1.5.1 主要評価項目

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．海外では，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，平均の痛み，現在の痛み) が鎮痛効果の評価指標として汎用されており，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 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 (HMFG 試験) で主要評価項目として採用されている．なお，海外の HMEP 試験，HMGL 試験では，患者日誌により 11 点 NRS で評価した 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が主要評価項目であった．

##### 2.7.3.1.5.2 副次評価項目

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，鎮痛効果の評価指標として，海外の HMEP 試験，HMGL 試験で主要評価項目とした 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のほか，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) 及び 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) を副次評価項目とした．また，包括的な評価項目として，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)，及び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) を，生活の質 (Quality of Life : QOL) を評価する項目として，変形性関節症に特異的な QOL 尺度である Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)，包括的な QOL 尺度である Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)，及び EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension (EQ-5D) を設定した．さらに，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 Iluness (PGAI) から算出] を設定した．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) を用いた．本治験で設定した評価項目の多くは，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．

表 2.7.3.1-2　有効性評価項目の一覧

| 評価項目 | 国内 (評価試験) | | 海外 (参考試験) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ対照試験 (V9731) | 継続長期投与試験 (V9732) | HMEP | HMFG | HMGL[a] |
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) | ● | ○ | ○ | ● | ○ |
| 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 (7 項目) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) | ○ | – | ● | ○ | ● |
| 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) | ○ | – | ○ | ○ | ○ |
| 24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値) | – | – | – | – | ○ |
| PGI 改善度 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CGI 重症度 | ○ | ○ | ○ | ○ | – |
| WOMAC | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SF-36 | ○ | ○ | ○ | ○ | – |
| OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率 | ○ | – | – | – | ○ |
| EQ-5D | ○ | ○ | ○ | ○ | – |
| BDI-II | ○ | ○ | ○ | ○ | – |
| HADS | – | – | ○ | ○ | – |
| b-POMS | – | – | – | – | ○ |

●：主要評価項目，○：副次評価項目.
BPI：簡易疼痛調査一覧，PGI 改善度：患者による改善に関する包括印象度，CGI 重症度：医師による重症度に関する包括印象度，PGAI：Patient Global Assessment of Illness，WOMAC：Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index，SF-36：Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey，OMERACT-OARSI：Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International，EQ-5D：EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension，BDI-II：Beck 抑うつ調査-II，HADS：Hospital Anxiety and Depression Scale．b-POMS：Profile of Mood States - Brief Form
a　計画時の評価項目を●又は○で示すが，総括報告書で結果が報告された評価項目は，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，PGI 改善度，WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコア及び OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率のみ.

表 2.7.3.1-3　主な有効性評価項目の評価方法

| 評価項目 | 評価方法 |
|---|---|
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み，最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) | 0 (痛くない) から 10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階で以下の項目について患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する.<br>・平均の痛み：24 時間前から今までの平均の痛み<br>・最大の痛み：24 時間前から今までで最も強い痛み<br>・最小の痛み：24 時間前から今までで最も弱い痛み<br>・現在の痛み：今感じている痛み |
| BPI 機能障害の程度 (7 項目) | 0 (支障なし) から 10 (完全な支障となった) の 11 段階で以下の 7 項目について患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する.<br>日常生活の全般的活動，気分・情緒，歩行能力，通常の仕事 (家庭外及び家庭内の仕事を含む)，対人関係，睡眠，生活を楽しむこと |
| 24 時間平均疼痛重症度スコア，24 時間最悪疼痛重症度スコア | 評価前 24 時間以内の疼痛の重症度について，0 (痛みがない) から 10 (考えられる最悪の痛み) の 11 点尺度で患者が日記に毎日記録し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する. |
| PGI 改善度 | 治験薬投与開始前と比較した疾患の改善度を，とても良くなった，良くなった，少し良くなった，変化なし，少し悪くなった，悪くなった，とても悪くなった，の 7 段階で患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する. |

| 評価項目 | 評価方法 |
|---|---|
| CGI 重症度 | 疾患の重症度を，7 段階 (なし，ごく軽度，軽度，中等度，やや重度，重度，最重度) で治験責任 (分担) 医師が評価する. |
| WOMAC | 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 (悪いほど点数が高い) の 5 段階で患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する. |
| SF-36 | 身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能 (精神)，心の健康の 8 つの健康概念から構成される 36 項目の質問について患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する. |
| EQ-5D | 移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込みの 5 つの領域で構成される健康状態について，3 段階で患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する. |
| OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率 | 最終評価時の 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，及び変形性関節症の症状の程度を，0 (症状なし) から 10 (極めて重症) の 11 点尺度で患者が評価した PGAI をもとに，以下①～③のいずれかの条件を満たす症例を改善例と定義し，改善率を算出する.<br>① 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) がベースラインより 50%以上，かつ 2 点以上減少<br>② WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアがベースラインより 50%以上，かつ 13.6 点以上減少<br>③ 以下の 3 つの条件のうち 2 つ以上を満たす<br>・24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) がベースラインより 20%以上，かつ 1 点以上減少<br>・WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアがベースラインより 20%以上，かつ 6.8 点以上減少<br>・PGAI が 2 点以下 |
| BDI-II | 抑うつ症状に関する以下の 21 項目について患者が 4 段階で評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する.<br>悲しさ，悲観，過去の失敗，喜びの喪失，罪責感，被罰感，自己嫌悪，自己批判，自殺念慮，落涙，激越，興味喪失，決断力低下，無価値感，活力喪失，睡眠習慣の変化，易刺激性，食欲の変化，集中困難，疲労感，性欲減退 |

BPI：簡易疼痛調査一覧，PGI 改善度：患者による改善に関する包括印象度，CGI 重症度：医師による重症度に関する包括印象度，WOMAC：Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index，SF-36：Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey，EQ-5D：EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension，OMERACT-OARSI：Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International, PGAI: Patient Global Assessment of Iluness，BDI-II：Beck 抑うつ調査-II.

#### 2.7.3.1.6 解析対象集団

有効性の解析対象集団は，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，主要な解析対象集団を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set：FAS)，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では FAS，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 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 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．海外 HMGL 試験の modified-ITT は，無作為割付けされ，ベースラインとベースライン測定後の少なくとも 1 時点で有効性評価された被験者からなる集団とした.

なお，2.7.3 では，特に断らない限り，国内臨床試験は FAS，海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) は ITT，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) は modified-ITT に基づき，有効性の結果を示した.

#### 2.7.3.1.7 統計解析方法

国内プラセボ対照試験 (V9731 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) 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，共分散分析により，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の投与開始後 14 週の変化量を群間で比較した．投与開始後 14 週の値が得られていない場合は，海外試験と同様に，Last Observation Carried Forward (LOCF) 法，Baseline Observation Carried Forward (BOCF) 法 (ベースライン値を用いて欠測値を補完する方法) 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，欠測値を補完した．

主要評価項目の副次解析とした改善率の評価では，表 2.7.3.1-4 に定義した 30%改善，50%改善，及び持続改善について，投与群ごとに改善例数と改善率を求め，Mantel-Haenszel 検定を用いてデュロキセチン群とプラセボ群を比較した．また，イベント発生までの時間変数の解析では，30%改善までの時間，50%改善までの時間，及び持続改善までの時間について，投与群ごとにイベント発生率の Kaplan-Meier 曲線を示し，層別ログランク検定を用いて群間で比較した．

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．

表 2.7.3.1-4　副次解析で用いた BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) に関する評価指標とその定義

| 指標 | 定義 |
|---|---|
| 30%改善 | 最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインに比べて 30%以上減少していること |
| 50%改善 | 最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインに比べて 50%以上減少していること |
| 持続改善 | 最終評価時，及び最終評価時以前の評価時点で，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインに比べて 30%以上減少し，かつ，その間のすべての評価時点でベースラインから 20%以上の減少を持続していること |
| 30%改善までの時間 | 30%改善が最初に認められるまでの週数 (30%改善に該当しない症例は打ち切り例とし，最終評価時までの週数とする) |
| 50%改善までの時間 | 50%改善が最初に認められるまでの週数 (50%改善に該当しない症例は打ち切り例とし，最終評価時までの週数とする) |
| 持続改善までの時間 | 持続改善に該当する被験者で BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインから 30%以上減少した最初の時点 (週)．ただし，その時点から最終評価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 (持続改善に該当しない症例は打ち切り例とし，最終評価時までの週数とする) |

副次評価項目の BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，平均の痛み) 及び機能障害の程度，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)，CGI 重症度では，MMRM 解析により，ベースラインから投与開始後 14 週までの変化量をデュロキセチン群とプラセボ群との間で比較した．ベースラインからの変化量を応答変数，投与群，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．PGI 改善度では，各評価時点の観測値を応答変数とし，Visit 2 の患者による重症度に関する包括印象度 (PGI 重症度) を共変量とした．SF-36，EQ-5D，BDI-II では，共分散分析により，ベースラインから投与開始後 14 週の変化量をデュロキセチン群とプラセボ群との間で比較した．ベースラインからの変化量を応答変数，投与群を固定効果，ベースラインを共変量とした．なお，投与開始後 14 週の値が得られていない場合は，LOCF 法により欠測値を補完した．

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，有効性評価項目ごとに，各評価時点のベースラインからの変化量の要約統計量を求め，平均値の 95%信頼区間 (t 分布による近似) を算出した．PGI 改善度については，各評価時点での観測値に基づき解析した．

なお，海外プラセボ対照試験 (HMEP, HMFG 試験) 及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) では，主要評価項目の主要解析に MMRM 解析を用いて，ベースラインから最終評価時までの変化量をデュロキセチン群とプラセボ群との間で比較した．副次解析として，LOCF 法又は BOCF 法により欠測値を補完した共分散分析を用いた．

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1 国内臨床試験 (評価試験)

##### 2.7.3.2.1.1 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験)

変形性膝関節症患者 354 例 (有効性解析対象 353 例) を対象に，デュロキセチン 60 mg 又はプラセボを 14 週間投与し，デュロキセチンの変形性関節症に対する有効性を無作為化二重盲検並行群間比較試験で評価した．

主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (MMRM 解析，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検証された (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) (表 2.7.3.6-1 参照)．さらに，LOCF 法，BOCF 法，又は modified BOCF 法のいずれの欠測値補完方法を用いた最終変化量 (共分散分析) でも，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)．BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のいずれの改善率 (30%改善率，50%改善率，持続改善率) 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)．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 (いずれも p<0.0001) (図 2.7.3.6-1 参照)．

副次評価項目では，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) のすべての項目で，投与 14 週時に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．PGI 改善度，CGI 重症度，BPI 機能障害の程度の全 7 項目及び 7 項目の平均，変形性関節症に特異的な QOL 尺度の WOMAC 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) のすべての項目で，投与 14 週時に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，包括的 QOL 尺度の 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)] 及び EQ-5D で最終評価時に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．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，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 (表 2.7.3.6-2 参照)．また，パス解析の結果，直接鎮痛効果は 95.7%，間接鎮痛効果は 4.3%であった．

これらの結果から，デュロキセチン 60 mg QD の投与により，変形性関節症に伴う疼痛改善効果が示され，変形性関節症患者の機能及び QOL の向上，自覚症状の改善が確認された．

##### 2.7.3.2.1.2 国内継続長期投与試験 (V9732 試験)

新規の変形性膝関節症患者の登録はなく，先行するプラセボ対照試験 (先行試験) を完了した被験者 93 例を対象に，デュロキセチン 60 mg を 50 週間投与した時の有効性を，非盲検非対照試験で評価した．

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変化量の 95%信頼区間上限が 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．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．

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．更に，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 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，WOMAC 合計スコア及びサブスケールスコア (痛み，こわばり，日常行動の困難度)，SF-36 の 8 項目 {身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能 (精神)，心の健康}，EQ-5D，BDI-II] の最終変化量で，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．

これらの結果から，変形性関節症に対するデュロキセチン 60 mg QD による疼痛改善効果，機能及び QOL の向上は長期にわたり持続することが確認された．

#### 2.7.3.2.2 海外臨床試験 (参考試験)

##### 2.7.3.2.2.1 HMEP 試験

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 13 週時変化量 (MMRM 解析) で，デュロキセチン 60/120 mg QD 群のプラセボに対する有意な改善が認められた ($p<0.001$)．投与後のすべての評価時点 (1～13 週) でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した ($p\leq0.024$)．LOCF 法により欠測値を補完した最終変化量 (共分散分析) でも，60/120 mg QD 群のプラセボに対する有意な改善が認められた ($p=0.006$) が，BOCF 法で補完した最終変化量では投与群間に有意差は認められなかった．最終評価時の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の LOCF 法による 30%改善率，50%改善率は，60/120 mg QD 群はプラセボと比較し有意に高かったが，BOCF 法では有意差は認められなかった．

副次評価項目では，24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 13 週時変化量 (MMRM 解析)，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，平均の痛み，現在の痛み)，BPI 機能障害の程度の 7 項目中 4 項目 (日常生活の全般的活動，歩行能力，睡眠，生活を楽しむこと) 及び 7 項目の平均，PGI 改善度，CGI 重症度，WOMAC 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)，EQ-5D，SF-36 の 8 項目中 3 項目 (体の痛み，心の健康，活力) の最終変化量 (共分散分析，LOCF) 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．

24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善は，60/120 mg QD の直接鎮痛効果 (効果全体の 95.14%) によるものであり，うつ症状又は不安症状の改善に依存していないことが示唆された．

#### 2.7.3.2.2.2 HMFG 試験

主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の MMRM 解析による 13 週時変化量で，デュロキセチン 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 (p<0.001)．投与後のすべての評価時点 (4，7，13 週) でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (いずれも p<0.001)．LOCF 法，BOCF 法又は modified BOCF 法で欠測値を補完した最終変化量 (共分散分析) 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 (それぞれ p<0.001，p=0.013，p=0.005)．最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率は，LOCF 法，BOCF 法ともに 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に高かったが，50%改善率は，投与群間に有意差が認められなかった．

副次評価項目では，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)，BPI 機能障害の程度の 7 項目のうち 2 項目 (日常生活の全般的活動，通常の仕事)，CGI 重症度，WOMAC 合計スコア及び日常行動の困難度サブスケールスコア，SF-36 の 8 項目中 3 項目 [体の痛み，身体機能，日常役割機能 (身体)] の最終変化量 (共分散分析，LOCF) 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．

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善は，60/120 mg QD の直接鎮痛効果 (効果全体の 95.48%) によるものであり，うつ症状又は不安症状の改善に依存していないことが示唆された．

#### 2.7.3.2.2.3 HMGL 試験

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，デュロキセチン 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 (p<0.001)．投与後のすべての評価時点 (1～10 週) でも 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p≤0.014)．また，LOCF 法又は BOCF 法により欠測値を補完した最終変化量 (共分散分析) 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)．

投与 8 週時の PGI 改善度 (MMRM 解析) 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．

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1 試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1 中止率

治療期の被験者の内訳を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-1 に，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) は表 2.7.3.3-2 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.3.3-3 に示した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の有効性解析対象集団 (FAS) は，割付例から投与後未観測例 1 例を除いた 353 例 (デュロキセチン 60 mg QD 群 177 例, プラセボ群 176 例) であった．国内プラセボ対照試験で，治験 (治療期) を中止した被験者の割合はデュロキセチン 60 mg QD 群で 9.6%，プラセボ群で 8.0%であり，主な中止理由は，デュロキセチン 60 mg QD 群で有害事象発現，プラセボ群で効果不十分・悪化であった．

海外プラセボ対照試験の有効性の解析は，ITT 又は modified-ITT に基づき実施した．海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) で治験を中止した被験者の割合は，60/120 mg QD 群でそれぞれ 30.63%，27.3%，プラセボ群でそれぞれ 20.00%，13.3%であり，主な中止理由は有害事象発現及び被験者の都合であった．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) で治験を中止した被験者の割合は，60/120 mg QD 群で 28.41%，プラセボ群で 23.46%であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の有効性解析対象集団 (FAS) は，登録例全例の 93 例 (いずれも先行試験からの継続患者) であった．国内継続長期投与試験で治験を中止した被験者の割合は，12.9% [先行試験 (V9731 試験) の投与群がデュロキセチン 60 mg QD 群では 11.6%，プラセボ群では 14.0%] であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳 (V9731 試験，治療期)

| | プラセボ | 60 mg QD |
|---|---|---|
| 割付け例 | 176 | 178 |
| 有効性解析対象集団 (FAS) | 176 (100.0) | 177 (99.4) |
| 完了例 | 162 (92.0) | 161 (90.4) |
| 中止例 | 14 (8.0) | 17 (9.6) |
| 中止理由 | | |
| 対象条件不適 | 1 (0.6) | 0 |
| 来院せず | 0 | 0 |
| 被験者の申し出 | 4 (2.3) | 2 (1.1) |
| 有害事象発現 | 2 (1.1) | 11 (6.2) |
| 効果不十分・悪化 | 6 (3.4) | 4 (2.2) |
| その他 | 1 (0.6) | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳 (HMEP，HMFG，HMGL 試験，治療期)

| | HMEP | | HMFG | | HMGL | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 60/120 mg QD | プラセボ | 60/120 mg QD | プラセボ | 60/120 mg QD |
| 割付け例 | 120 | 111 | 128 | 128 | 260 | 264 |
| 完了例 | 96 (80.00) | 77 (69.37) | 111 (86.7) | 93 (72.7) | 199 (76.54) | 189 (71.59) |
| 中止例 | 24 (20.00) | 34 (30.63) | 17 (13.3) | 35 (27.3) | 61 (23.46) | 75 (28.41) |
| 中止理由 | | | | | | |
| 有害事象発現 | 7 (5.83) | 15 (13.51) | 7 (5.5) | 24 (18.8) | 23 (8.85) | 40 (15.15) |
| 被験者の都合 | 9 (7.50) | 8 (7.21) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 10 (3.85) | 10 (3.79) |
| 効果不十分 | 3 (2.50) | 2 (1.80) | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 8 (3.08) | 2 (0.76) |
| フォローアップ不能 | 0 (0.00) | 4 (3.60) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 5 (1.92) | 3 (1.14) |
| 実施計画からの逸脱 | 1 (0.83) | 2 (1.80) | 2 (1.6) | 3 (2.3) | 5 (1.92) | 8 (3.03) |
| 治験担当医師の判断 | 2 (1.67) | 3 (2.70) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 3 (1.15) | 1 (0.38) |
| 治験依頼者の判断 | 1 (0.83) | 0 (0.00) | - | - | 6 (2.31) | 7 (2.65) |
| 対象条件不適 | 1 (0.83) | 0 (0.00) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.38) | 4 (1.52) |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.10.1，5.3.5.1-03 Table HMFG.10.1，5.3.5.1-04 Table HMGL.6.1

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳 (V9732 試験，治療期)

| | 全体 | 群 (先行試験での投与群) | |
|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 60 mg QD |
| 登録例 | 93 | 50 | 43 |
| 有効性解析対象集団 (FAS) | 93 (100.0) | 50 (100.0) | 43 (100.0) |
| 完了例 | 81 (87.1) | 43 (86.0) | 38 (88.4) |
| 中止例 | 12 (12.9) | 7 (14.0) | 5 (11.6) |
| 中止理由 | | | |
| 対象条件不適 | 0 | 0 | 0 |
| 来院せず | 0 | 0 | 0 |
| 被験者の申し出 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象発現 | 11 (11.8) | 7 (14.0) | 4 (9.3) |
| 効果不十分・悪化 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 1 (1.1) | 0 | 1 (2.3) |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2.2

### 2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-4 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) は表 2.7.3.3-5 に, 海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) は表 2.7.3.3-6 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.3.3-7 に示した.

国内外のいずれの臨床試験でも，女性の割合が高く，平均年齢は 60 歳台であった．また，プラセボ群と比較し，海外 HMEP 試験の 60/120 mg QD 群で平均身長が高く，海外 HMFG 試験の 60/120 mg QD 群で女性の割合が低かった以外は，投与群間で背景因子に大きな差はなかった.

表 2.7.3.3-4　被験者の人口統計学的特性 (V9731 試験)

| | | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=177 |
|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 44 (25.0) | 35 (19.8) |
| [例数(%)] | 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 |
| 過去 3 ヵ月間の NSAIDs | あり | 100 (56.8) | 98 (55.4) |
| 使用の有無[a] [例数(%)] | なし | 76 (43.2) | 79 (44.6) |
| 変形性関節症の | 例数 | 176 | 177 |
| 罹病期間 (年) | 平均値 | 4.5 | 4.0 |
| | 標準偏差 | 4.3 | 4.2 |
| BPI 疼痛重症度 | 例数 | 176 | 177 |
| (平均の痛み) | 平均値 | 5.1 | 5.0 |
| のベースライン | 標準偏差 | 1.0 | 1.0 |
| 24 時間平均疼痛重症度 | 例数 | 176 | 177 |
| スコア (週平均値) | 平均値 | 5.03 | 4.92 |
| のベースライン | 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

表 2.7.3.3-5　被験者の人口統計学的特性 (HMEP，HMFG 試験)

| | | HMEP | | HMFG | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ<br>N=120 | 60/120 mg QD<br>N=111 | プラセボ<br>N=128 | 60/120 mg QD<br>N=128 |
| 性別 | 男性 | 39 (32.50) | 41 (36.94) | 21 (16.4) | 39 (30.5) |
| [例数(%)] | 女性 | 81 (67.50) | 70 (63.06) | 107 (83.6) | 89 (69.5) |
| 人種 | African | 6 (5.00) | 6 (5.41) | 3 (2.3) | 0 (0.0) |
| [例数(%)] | Caucasian | 100 (83.33) | 94 (84.68) | 124 (96.9) | 126 (98.4) |
| | East Asian | 3 (2.50) | 0 (0.00) | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| | Hispanic | 10 (8.33) | 9 (8.11) | 0 (0.0) | 2 (1.6) |
| | Native American | 1 (0.83) | 2 (1.80) | - | - |
| 年齢 (歳) | 例数 | 120 | 111 | 128 | 128 |
| | 平均値 | 62.48 | 62.07 | 61.90 | 63.16 |
| | 標準偏差 | 9.30 | 9.63 | 9.20 | 8.75 |
| 身長 (cm) | 例数 | 120 | 111 | 128 | 128 |
| | 平均値 | 164.67 | 167.01 | 165.02 | 165.99 |
| | 標準偏差 | 9.49 | 8.81 | 7.99 | 8.69 |
| 体重 (kg) | 例数 | 120 | 111 | 128 | 128 |
| | 平均値 | 85.66 | 85.57 | 80.55 | 81.05 |
| | 標準偏差 | 15.12 | 16.17 | 12.24 | 13.73 |
| 過去 3 ヵ月間の NSAIDs | あり | 59 (49.17) | 58 (52.25) | 53 (41.4) | 47 (36.7) |
| 使用の有無[a] [例数(%)] | なし | 61 (50.83) | 53 (47.75) | 75 (58.6) | 81 (63.3) |

| | | HMEP | | HMFG | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ N=120 | 60/120 mg QD N=111 | プラセボ N=128 | 60/120 mg QD N=128 |
| 変形性関節症の罹病期間 (年) | 例数 | 120 | 111 | 128 | 128 |
| | 平均値 | 7.09 | 6.94 | 5.62 | 6.16 |
| | 標準偏差 | 7.20 | 8.38 | 6.20 | 5.88 |
| BPI 疼痛重症度(平均の痛み)のベースライン | 例数 | 119 | 111 | 128 | 127 |
| | 平均値 | 6.23 | 6.16 | 6.14 | 6.07 |
| | 標準偏差 | 1.54 | 1.58 | 1.27 | 1.39 |
| 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 | 120 | 111 | 127 | 128 |
| | 平均値 | 6.18 | 6.10 | 6.07 | 6.02 |
| | 標準偏差 | 1.32 | 1.34 | 1.26 | 1.18 |

a 治験開始前 3 ヵ月間のいずれの 1 ヵ月間でも HMEP 試験は 14 日間以上，HMFG 試験は 14 日間超，NSAIDs を使用しているか否か.

出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.1，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.1

表 2.7.3.3-6 被験者の人口統計学的特性 (HMGL 試験)

| | | HMGL | |
|---|---|---|---|
| | | プラセボ N=260 | 60/120 mg QD N=264 |
| 性別 [例数(%)] | 男性 | 113 (43.5) | 112 (42.4) |
| | 女性 | 147 (56.5) | 152 (57.6) |
| 人種 [例数(%)] | 例数 | 259 | 264 |
| | American Indian or Alaska Native | 3 (1.2) | 1 (0.4) |
| | Asian | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| | Black or African American | 46 (17.8) | 38 (14.4) |
| | Multiple | 2 (0.8) | 6 (2.3) |
| | White | 206 (79.5) | 218 (82.6) |
| 年齢 (歳) | 例数 | 260 | 264 |
| | 平均値 | 60.32 | 61.63 |
| | 標準偏差 | 9.17 | 9.24 |
| 身長 (cm) | 例数 | 260 | 264 |
| | 平均値 | 169.70 | 168.95 |
| | 標準偏差 | 11.52 | 11.13 |
| 体重 (kg) | 例数 | 260 | 264 |
| | 平均値 | 90.78 | 90.41 |
| | 標準偏差 | 17.49 | 18.13 |
| BPI 疼痛重症度(平均の痛み)のベースライン | 例数 | 260 | 264 |
| | 平均値 | 6.24 | 6.09 |
| | 標準偏差 | 1.51 | 1.58 |
| 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 | 259 | 264 |
| | 平均値 | 6.36 | 6.27 |
| | 標準偏差 | 1.41 | 1.41 |

出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.6.3，Table HMGL.6.4，Table HMGL.6.5

表 2.7.3.3-7　被験者の人口統計学的特性 (V9732 試験)

| | | 全体 | 群 (先行試験での投与群) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ | 60 mg QD |
| | | N=93 | N=50 | N=43 |
| 性別 | 男性 | 26 (28.0) | 14 (28.0) | 12 (27.9) |
| [例数(%)] | 女性 | 67 (72.0) | 36 (72.0) | 31 (72.1) |
| 年齢 (歳) | 例数 | 93 | 50 | 43 |
| | 平均値 | 66.2 | 66.3 | 66.0 |
| | 標準偏差 | 8.2 | 8.7 | 7.7 |
| 身長 (cm) | 例数 | 93 | 50 | 43 |
| | 平均値 | 156.55 | 156.82 | 156.24 |
| | 標準偏差 | 8.91 | 8.89 | 9.03 |
| 体重 (kg) | 例数 | 93 | 50 | 43 |
| | 平均値 | 63.78 | 62.73 | 65.01 |
| | 標準偏差 | 11.54 | 10.95 | 12.19 |
| 過去 3 ヵ月間の NSAIDs | あり | 51 (54.8) | 30 (60.0) | 21 (48.8) |
| 使用の有無[a] [例数(%)] | なし | 42 (45.2) | 20 (40.0) | 22 (51.2) |
| 変形性関節症の | 例数 | 93 | 50 | 43 |
| 罹病期間 (年) | 平均値 | 4.8 | 5.1 | 4.4 |
| | 標準偏差 | 4.5 | 4.7 | 4.3 |
| BPI 疼痛重症度 | 例数 | 93 | 50 | 43 |
| (平均の痛み) | 平均値 | 4.9 | 4.9 | 5.0 |
| のベースライン | 標準偏差 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

先行試験開始時 (Visit 2) のデータを用いた.
a　先行試験開始前 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：5.3.5.2-02 Table 14.1.2

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の有効性の各評価項目の結果を, 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) と比較した. なお, HMGL 試験は, 総括報告書で結果が報告された評価項目 [24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値), PGI 改善度, WOMAC, OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率] のみ比較した.

#### 2.7.3.3.2.1 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)

##### (1)　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-8 に, 海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-9 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 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, デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001). 海外プラセボ対照試験 (HMEP, HMFG 試験) のいずれの 13 週時変化量でも, 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).

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最

終変化量を表 2.7.3.3-10 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) の最終変化量を表 2.7.3.3-11 に示した．なお，HMEP 試験では BOCF 法及び modified 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．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量は，LOCF 法では，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.50±0.12，プラセボ群で−1.72±0.12，BOCF 法では，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.35±0.12，プラセボ群で−1.73±0.12，modified BOCF 法では，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.39±0.12，プラセボ群で−1.72±0.12 であり，いずれの欠測値補完方法を用いても，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 (それぞれ p<0.0001，p=0.0004，p=0.0002)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) のいずれの最終変化量 (LOCF，BOCF，modified BOCF) 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．

表 2.7.3.3-8　MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| 投与群 | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | | 効果サイズ [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | |
| プラセボ | 176 | 5.06 (0.98) | 161 | 3.14 (1.70) | -1.80 (0.12) | | | |
| 60 mg QD | 177 | 5.03 (0.96) | 160 | 2.44 (1.54) | -2.57 (0.12) | -0.77 [-1.11, -0.43] | <0.0001 | 0.51 |

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．
a　効果サイズは，(調整平均値の差) / (群間で共通の標準偏差の推定値) により算出した．なお，群間で共通の標準偏差は，各投与群の標準偏差を最終評価時の例数と調整平均値の標準誤差に基づいて見積り，それらの値を用いて推定した．
出典：5.3.5.1-01 Table14.2.1.1.1，CTD 用解析 表 2.7.3-03

表 2.7.3.3-9　MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| 試験名 | 投与群 | ベースライン [a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | | 効果サイズ [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 | |
| HMEP | プラセボ | 116 | 6.25 (1.55) | 102 | 4.35 | -1.89 (0.20) | | | |
| | 60/120 mg QD | 107 | 6.19 (1.59) | 86 | 3.23 | -3.01 (0.22) | -1.12 [-1.69, -0.55] | <0.001 | 0.55 |
| HMFG | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 116 | 4.26 | -1.88 (0.18) | | | |
| | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 100 | 3.42 | -2.72 (0.20) | -0.84 [-1.32, -0.36] | <0.001 | 0.43 |

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)．
a　共分散分析 (LOCF) のベースラインデータ．
b　効果サイズは，(調整平均値の差) / (群間で共通の標準偏差の推定値) により算出した．なお，群間で共通の標準偏差は，各投与群の標準偏差を最終評価時の例数と調整平均値の標準誤差に基づいて見積り，それらの値を用いて推定した．
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.13，Table HMEP.14.23，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.5，Table HMFG.11.7，5.3.5.3-01 CTD M2.7.3 Table 2.7.3.9，CTD 用解析 表 2.7.3-03

表 2.7.3.3-10　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)

| 欠測補完法 | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 | プラセボ | 176 | 5.06 (0.98) | 176 | 3.33 (1.78) | -1.72 (0.12) | | |
| BOCF | 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

表 2.7.3.3-11　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 (HMEP，HMFG 試験)

| 欠測補完法 | 試験名 | 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 (13 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | HMEP | プラセボ | 116 | 6.25 (1.55) | 4.48 (2.28) | -1.85 (0.21) | | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 6.19 (1.59) | 3.48 (2.16) | -2.82 (0.21) | -0.97 [-1.52, -0.42] | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 4.38 (1.99) | -1.72 (0.18) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 3.55 (1.97) | -2.51 (0.20) | -0.78 [-1.24, -0.32] | <0.001 |
| BOCF | HMEP | | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 4.45 (1.98) | -1.63 (0.19) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 3.83 (2.02) | -2.23 (0.20) | -0.59 [-1.06, -0.13] | 0.013 |
| modified | HMEP | | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| BOCF | HMFG | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 4.44 (1.98) | -1.61 (0.19) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 3.73 (2.02) | -2.29 (0.20) | -0.67 [-1.14, -0.21] | 0.005 |

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.
---：評価せず.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.13，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.6，Table HMFG.11.7，Table HMFG.14.9

### (2)　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-12 に，海外プラセボ対照試験 1 試験 (HMFG 試験) は表 2.7.3.3-13 に示した．なお，海外 HMEP 試験では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率は解析していない.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) 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，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)．海外 HMFG 試験では，30%改善率及び持続改善率で，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ p<0.001，p=0.007).

表 2.7.3.3-12　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

表 2.7.3.3-13　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (HMFG 試験)

| 試験名 | | 投与群 | 例数 | 改善例数 (%) | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | p 値 |
| HMFG | 30%改善 | プラセボ | 127 | 56 (44.1) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 79 (65.3) | <0.001 |
| | 50%改善 | プラセボ | 127 | 41 (32.3) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 53 (43.8) | 0.068 |
| | 持続改善 | プラセボ | 127 | 42 (33.1) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 61 (50.4) | 0.007 |

Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.14.10，Table HMFG.14.12，Table HMFG.14.14

### 2.7.3.3.2.2 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)

#### (1)　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-14 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-15 に，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の 8 週時変化量を表 2.7.3.3-16 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.45±0.12，プラセボ群で−1.79±0.12 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量，NSAIDs を連日併用した海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の 8 週時変化量でも，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 (すべて p<0.001).

表 2.7.3.3-14　MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| 投与群 | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 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 |

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.3

表 2.7.3.3-15　MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| 試験名 | 投与群 | ベースライン [a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| HMEP | プラセボ | 119 | 6.18 (1.33) | 97 | 4.08 | -2.08 (0.16) | |
| | 60/120 mg QD | 108 | 6.12 (1.34) | 75 | 3.25 | -2.92 (0.17) | <0.001 |
| HMFG | プラセボ | 126 | 6.08 (1.26) | 97 | 4.12 | -1.92 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 124 | 6.05 (1.16) | 90 | 3.41 | -2.64 (0.16) | <0.001 |

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).
a　共分散分析 (LOCF) のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.6，Table HMEP.11.8，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.10，Table HMFG.14.23

表 2.7.3.3-16　MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 8 週時変化量 (HMGL 試験)

| 試験名 | 投与群 | ベースライン [a] | | 8 週時変化量 | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 | p 値 |
| HMGL | プラセボ | 255 | 6.36 (1.42) | 212 | -1.55 (0.11) | | |
| | 60/120 mg QD | 259 | 6.29 (1.40) | 209 | -2.46 (0.11) | -0.91 | <0.001 |

MMRM 解析.
説明変数：投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：heterogeneous toeplitz.
a　共分散分析 (LOCF) のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.7.1，Table HMGL.7.3

### (2)　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率

24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-17 に，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) は表 2.7.3.3-18 に示した．なお，HMGL 試験では，持続改善率は解析してい

ない.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では, 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 30%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 72.3%，プラセボ群で 52.8%，50%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 55.4%，プラセボ群で 38.6%，持続改善率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 71.2%，プラセボ群で 50.0%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=0.0002, p=0.0020, p<0.0001). 海外プラセボ対照試験 (HMEP, HMFG 試験) 及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) では, HMEP 試験の持続改善率を除き，いずれの改善率も，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に高かった.

表 2.7.3.3-17　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) 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 | 93 (52.8) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 128 (72.3) | 0.0002 | 1.37 [1.16, 1.62] |
| 50%改善 | プラセボ | 176 | 68 (38.6) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 98 (55.4) | 0.0020 | 1.43 [1.14, 1.80] |
| 持続改善 | プラセボ | 176 | 88 (50.0) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 126 (71.2) | <0.0001 | 1.42 [1.20, 1.70] |

Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.4.1.1

表 2.7.3.3-18　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率 (HMEP，HMFG，HMGL 試験)

| | 試験名 | 投与群 | 評価対象例数 | 改善例数 (%) | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | p 値 |
| 30%改善 | HMEP | プラセボ | 119 | 53 (44.5) | |
| | | 60/120 mg QD | 108 | 64 (59.3) | 0.033 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 57 (45.2) | |
| | | 60/120 mg QD | 124 | 77 (62.1) | 0.008 |
| | HMGL | プラセボ | 255 | 86 (33.7) | |
| | | 60/120 mg QD | 259 | 139 (53.7) | <0.001 |
| 50%改善 | HMEP | プラセボ | 119 | 35 (29.4) | |
| | | 60/120 mg QD | 108 | 51 (47.2) | 0.006 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 28 (22.2) | |
| | | 60/120 mg QD | 124 | 47 (37.9) | 0.009 |
| | HMGL | プラセボ | 255 | 41 (16.1) | |
| | | 60/120 mg QD | 259 | 92 (35.5) | <0.001 |
| 持続改善 | HMEP | プラセボ | 119 | 48 (40.3) | |
| | | 60/120 mg QD | 108 | 56 (51.9) | 0.085 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 49 (38.9) | |
| | | 60/120 mg QD | 124 | 68 (54.8) | 0.016 |
| | HMGL | | --- | --- | --- |

Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.14.13，Table HMEP.14.15，Table HMEP.14.17，5.3.5.1-03 Table HMFG.14.15, Table HMFG.14.17，Table HMFG.14.19，5.3.5.1-04 Table HMGL.11.16

### 2.7.3.3.2.3 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-19 に, 海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-20 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.73±0.14，プラセボ群で−1.97±0.14 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001). 海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量でも，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 (それぞれ p<0.001，p=0.006).

表 2.7.3.3-19　MMRM 解析による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| 投与群 | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 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 |

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.5

表 2.7.3.3-20　MMRM 解析による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| 試験名 | 投与群 | ベースライン [a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| HMEP | プラセボ | 119 | 7.54 (1.32) | 97 | 5.30 | -2.18 (0.18) | |
| | 60/120 mg QD | 108 | 7.45 (1.12) | 75 | 4.29 | -3.19 (0.19) | <0.001 |
| HMFG | プラセボ | 126 | 7.53 (1.21) | 97 | 5.33 | -2.17 (0.16) | |
| | 60/120 mg QD | 124 | 7.58 (1.26) | 90 | 4.70 | -2.80 (0.17) | 0.006 |

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).
a　共分散分析のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.14.19，Table HMEP.11.9，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.11，Table HMFG.14.26

### 2.7.3.3.2.4 PGI 改善度

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による投与 14 週時の PGI 改善度を表 2.7.3.3-21 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) の投与 13 週時の PGI 改善度を表 2.7.3.3-22 に，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の投与 8 週時の PGI 改善度を表 2.7.3.3-23 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の投与 14 週時の PGI 改善度 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 2.23±0.09，プラセボ群で 2.84±0.09 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の投与 13 週時の PGI 改善度，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の投与 8 週時の PGI 改善度でも，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 (それぞれ p<0.001，p=0.020，p<0.001)．

表 2.7.3.3-21　MMRM 解析による投与 14 週時の PGI 改善度 (V9731 試験)

| 投与群 | 投与 14 週時 | | | 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 |
| プラセボ | 161 | 2.77 (1.15) | 2.84 (0.09) | | |
| 60 mg QD | 160 | 2.21 (1.02) | 2.23 (0.09) | -0.61 [-0.86, -0.37] | <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：Visit 2 の PGI 重症度.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.1.1

表 2.7.3.3-22　MMRM 解析による PGI 改善度 (HMEP，HMFG 試験)

| 試験名 | 投与群 | 投与 13 週時 | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| HMEP | プラセボ | 102 | 2.88 (0.11) | |
| | 60/120 mg QD | 84 | 2.25 (0.12) | <0.001 |
| HMFG | プラセボ | 117 | 3.07 (0.10) | |
| | 60/120 mg QD | 101 | 2.77 (0.11) | 0.020 |

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，PGI 重症度のベースライン値，PGI 重症度の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).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.14.20，5.3.5.1-03 Table HMFG.14.21

表 2.7.3.3-23　MMRM 解析による PGI 改善度 (HMGL 試験)

| 試験名 | 投与群 | 投与 8 週時 | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 | p 値 |
| HMGL | プラセボ | 216 | 2.94 (0.08) | | |
| | 60/120 mg QD | 214 | 2.44 (0.08) | -0.49 | <0.001 |

MMRM 解析.
説明変数：投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，PGI 重症度のベースライン値，PGI 重症度のベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.7.4

### 2.7.3.3.2.5 CGI 重症度

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による CGI 重症度の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-24 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-25 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の CGI 重症度の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−1.71±0.07，プラセボ群で−1.22±0.07 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量でも，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=0.002).

表 2.7.3.3-24　MMRM 解析による CGI 重症度の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| 投与群 | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 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 |

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.2

表 2.7.3.3-25　MMRM 解析による CGI 重症度の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| 試験名 | 投与群 | ベースライン [a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| HMEP | プラセボ | 117 | 2.62 (1.47) | 99 | 2.33 | -0.29 (0.08) | |
| | 60/120 mg QD | 103 | 2.71 (1.56) | 81 | 1.96 | -0.66 (0.09) | 0.002 |
| HMFG | プラセボ | 127 | 3.35 (1.32) | 115 | 2.93 | -0.48 (0.09) | |
| | 60/120 mg QD | 123 | 3.38 (1.18) | 101 | 2.58 | -0.82 (0.09) | 0.002 |

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).
a　共分散分析のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.12，Table HMEP.14.22，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.12，Table HMFG.14.27

### 2.7.3.3.2.6 BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み)

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-26 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-27 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) では，いずれの痛みの程度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 (それぞれ p=0.0002，p=0.0003，p<0.0001)．海外プラセ

ボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量でも，すべての痛みの程度で 60/120 mg QD 群のプラセボ群に対する比較な改善が認められた.

表 2.7.3.3-26　MMRM 解析による BPI 疼痛重症度の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| BPI 疼痛重症度 | 投与群 | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 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 |

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.6～Table 14.2.5.8

表 2.7.3.3-27　MMRM 解析による BPI 疼痛重症度の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| BPI 疼痛重症度 | 試験名 | 投与群 | ベースライン [a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| 最大の痛み | HMEP | プラセボ | 117 | 7.64 (1.45) | 102 | 5.36 | -2.25 (0.22) | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 7.60 (1.38) | 86 | 4.12 | -3.49 (0.24) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 7.50 (1.33) | 116 | 5.47 | -2.02 (0.21) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 7.49 (1.51) | 100 | 4.57 | -2.93 (0.23) | 0.002 |
| 最小の痛み | HMEP | プラセボ | 117 | 5.09 (2.00) | 102 | 3.39 | -1.68 (0.20) | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 5.07 (2.12) | 86 | 2.53 | -2.54 (0.21) | 0.002 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 4.63 (1.86) | 116 | 3.27 | -1.41 (0.20) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 4.70 (1.80) | 100 | 2.61 | -2.07 (0.21) | 0.013 |
| 現在の痛み | HMEP | プラセボ | 117 | 6.02 (2.17) | 102 | 3.56 | -2.34 (0.22) | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 5.77 (2.14) | 86 | 2.51 | -3.39 (0.24) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 5.36 (1.91) | 116 | 3.49 | -1.95 (0.20) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 5.45 (1.96) | 100 | 2.69 | -2.74 (0.22) | 0.003 |

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).
a　共分散分析のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.13，Table HMEP.14.23，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.14，Table HMFG.14.28

### 2.7.3.3.2.7 BPI 機能障害の程度

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による BPI 機能障害の程度の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-28 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-29 に示した.

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の BPI 機能障害の程度の 14 週時変化量では，全 7 項目及び 7 項目の平均で，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 (p<0.0001～p=0.0070). 海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量では，HMEP 試験では 7 項目中 5 項目 (日常生活の全般的活動，歩行能力，通常の仕事，睡眠，生活を楽しむこと) 及び 7 項目の平均で, HMFG 試験では 7 項目中 3 項目 (日常生活の全般的活動，歩行能力，通常の仕事) 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.

表 2.7.3.3-28　MMRM 解析による BPI 機能障害の程度の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| BPI 機能障害の程度 | 投与群 | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 日常生活の全般的活動 | プラセボ | 176 | 4.22 (2.05) | 161 | 2.60 (1.98) | -1.52 (0.14) | | |
| | 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 |

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.9～Table 14.2.5.16

表 2.7.3.3-29　MMRM 解析による BPI 機能障害の程度の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| BPI 機能障害の程度 | 試験名 | 投与群 | ベースライン[a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| 日常生活の全般的活動 | HMEP | プラセボ | 118 | 5.55 (2.23) | 103 | 3.45 | -2.13 (0.23) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 5.50 (2.43) | 84 | 2.61 | -2.98 (0.25) | 0.009 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 5.17 (2.18) | 115 | 3.15 | -1.80 (0.21) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 4.70 (2.28) | 99 | 2.55 | -2.39 (0.22) | 0.029 |
| 気分・情緒 | HMEP | プラセボ | 118 | 4.22 (2.74) | 103 | 2.35 | -1.77 (0.22) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 4.06 (2.66) | 84 | 1.86 | -2.25 (0.24) | 0.118 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 3.60 (2.64) | 115 | 1.80 | -1.73 (0.20) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 3.35 (2.53) | 99 | 1.81 | -1.72 (0.22) | 0.995 |
| 歩行能力 | HMEP | プラセボ | 118 | 6.00 (2.29) | 103 | 3.38 | -2.58 (0.23) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 5.72 (2.26) | 84 | 2.59 | -3.37 (0.25) | 0.016 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 5.54 (2.20) | 115 | 3.38 | -2.09 (0.23) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 5.41 (2.26) | 99 | 2.73 | -2.74 (0.24) | 0.030 |
| 通常の仕事 | HMEP | プラセボ | 118 | 5.80 (2.08) | 103 | 3.37 | -2.40 (0.22) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 5.63 (2.32) | 84 | 2.70 | -3.07 (0.24) | 0.034 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 4.88 (2.26) | 114 | 3.37 | -1.43 (0.21) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 4.77 (2.39) | 99 | 2.48 | -2.33 (0.22) | 0.001 |
| 対人関係 | HMEP | プラセボ | 118 | 3.27 (2.82) | 103 | 1.80 | -1.35 (0.20) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 3.05 (2.81) | 84 | 1.43 | -1.71 (0.22) | 0.214 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 2.37 (2.35) | 115 | 1.46 | -0.91 (0.18) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 2.36 (2.53) | 99 | 1.27 | -1.11 (0.19) | 0.393 |
| 睡眠 | HMEP | プラセボ | 118 | 4.16 (2.98) | 103 | 2.50 | -1.62 (0.23) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 4.23 (2.91) | 84 | 1.74 | -2.38 (0.25) | 0.022 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 4.02 (2.73) | 115 | 2.07 | -1.76 (0.21) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 3.66 (2.73) | 99 | 1.83 | -2.00 (0.23) | 0.395 |
| 生活を楽しむこと | HMEP | プラセボ | 118 | 4.04 (2.89) | 103 | 2.61 | -1.59 (0.23) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 4.42 (3.06) | 84 | 1.73 | -2.46 (0.25) | 0.008 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 3.29 (2.73) | 115 | 2.05 | -1.14 (0.20) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 3.10 (2.78) | 99 | 1.61 | -1.58 (0.21) | 0.089 |
| 7 項目の平均 | HMEP | プラセボ | 118 | 4.72 (2.08) | 103 | 2.79 | -1.91 (0.19) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 4.66 (2.16) | 84 | 2.12 | -2.58 (0.20) | 0.012 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 4.13 (1.95) | 115 | 2.43 | -1.59 (0.17) | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 3.91 (1.98) | 99 | 2.01 | -2.01 (0.18) | 0.059 |

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).
a　共分散分析のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.13，Table HMEP.14.23，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.14，Table HMFG.14.28

#### 2.7.3.3.2.8 WOMAC

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の MMRM 解析による WOMAC の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-30 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量を表 2.7.3.3-31 に，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の 8 週時変化量を表 2.7.3.3-32 に示した．なお，HMGL 試験では，WOMAC 日常行動のサブスケールスコアのみ解析した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の WOMAC 合計スコアの 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−17.41±0.91，プラセボ群で−10.45±0.91 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)．痛み，こわばり，日常行動の困難度の各サブスケールスコアでも，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 (いずれも p<0.0001)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の 13 週時変化量でも，合計スコア及び 3 つのサブスケールスコアで 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．NSAIDs を連日併用した海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) でも，WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアの 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．

表 2.7.3.3-30　MMRM 解析による WOMAC の 14 週時変化量 (V9731 試験)

| | | ベースライン | | 投与 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WOMAC | 投与群 | 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 |
| 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 |
| 痛みサブスケールスコア | 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 |
| こわばりサブスケールスコア | 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 |
| 日常行動の困難度サブスケールスコア | 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 |

MMRM 解析.
固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用.
共変量：ベースライン値.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.17～Table 14.2.5.20

表 2.7.3.3-31　MMRM 解析による WOMAC の 13 週時変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| WOMAC | 試験名 | 投与群 | ベースライン[a] | | 投与 13 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 |
| 合計スコア | HMEP | プラセボ | 118 | 53.36 (14.73) | 103 | 37.22 | -16.19 (1.57) | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 53.72 (16.51) | 86 | 29.60 | -23.80 (1.69) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 51.38 (11.61) | 117 | 34.03 | -15.68 (1.42) | |
| | | 60/120 mg QD | 123 | 48.14 (13.93) | 101 | 29.23 | -20.48 (1.51) | 0.013 |
| 痛みサブスケールスコア | HMEP | プラセボ | 117 | 10.95 (3.00) | 102 | 7.57 | -3.36 (0.33) | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 10.98 (3.33) | 86 | 5.95 | -4.98 (0.35) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 10.35 (2.66) | 116 | 6.78 | -3.52 (0.33) | |
| | | 60/120 mg QD | 123 | 10.24 (2.47) | 101 | 5.91 | -4.38 (0.35) | 0.049 |
| こわばりサブスケールスコア | HMEP | プラセボ | 118 | 4.80 (1.62) | 103 | 3.40 | -1.38 (0.16) | |
| | | 60/120 mg QD | 107 | 4.74 (1.59) | 86 | 2.66 | -2.12 (0.17) | 0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 127 | 4.50 (1.34) | 116 | 3.07 | -1.31 (0.15) | |
| | | 60/120 mg QD | 123 | 4.27 (1.36) | 101 | 2.60 | -1.78 (0.16) | 0.024 |
| 日常行動の困難度サブスケールスコア | HMEP | プラセボ | 115 | 38.50 (10.12) | 100 | 26.82 | -12.05 (1.16) | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 39.10 (11.06) | 83 | 20.91 | -17.96 (1.24) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 126 | 36.82 (8.15) | 115 | 24.93 | -10.83 (1.05) | |
| | | 60/120 mg QD | 118 | 35.05 (9.63) | 97 | 20.92 | -14.83 (1.13) | 0.004 |

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).
a　共分散分析のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.11，Table HMEP.14.21，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.13，Table HMFG.14.22

表 2.7.3.3-32　MMRM 解析による WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアの 8 週時変化量 (HMGL 試験：ITT)

| WOMAC | 試験名 | 投与群 | ベースライン[a] | | 8 週時変化量 | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 | p 値 |
| 日常行動の困難度 | HMGL | プラセボ | 258 | 37.51 (9.39) | 216 | -9.39 (0.78) | | |
| | | 60/120 mg QD | 259 | 37.40 (10.10) | 210 | -14.35 (0.77) | -4.95 | <0.001 |

MMRM 解析.
説明変数：投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
a　全割付例のベースラインデータ.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.6.5，Table HMGL.7.5

### 2.7.3.3.2.9 SF-36

共分散分析 (LOCF) による SF-36 の最終変化量を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-33 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) は表 2.7.3.3-34 に示した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の SF-36 の最終変化量では，全 8 項目のうち身体機能，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 項目で，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=0.0004，p<0.0001，p=0.0001，p=0.0047，p=0.0020)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の SF-36 の最終変化量では，各試験 3 項目 [HMEP 試験は体の痛み，活力，心の健康，HMFG 試験は身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛み] 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．

表 2.7.3.3-33　共分散分析による SF-36 の最終変化量 (V9731 試験)

| SF-36 | 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 |
| 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 (身体) | プラセボ | 176 | 73.47 (19.96) | 176 | 76.56 (21.64) | 3.66 (1.30) | | |
| | 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 (精神) | プラセボ | 176 | 85.84 (17.45) | 176 | 85.18 (20.44) | 0.70 (1.28) | | |
| | 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 |

SF-36 下位尺度得点：生得点を 0~100 点の範囲の下位尺度得点に変換.
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 14.2.5.23

表 2.7.3.3-34　共分散分析による SF-36 の最終変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| SF-36 | 試験名 | 投与群 | ベースライン | | 最終評価時 (13 週) | 最終変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 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 |
| 身体機能 | HMEP | プラセボ | 113 | 17.81 (4.15) | 19.81 (4.78) | 1.99 (0.38) | | |
| | | 60/120 mg QD | 103 | 17.83 (4.35) | 20.80 (4.80) | 2.92 (0.39) | 0.93 [-0.09, 1.95] | 0.072 |
| | HMFG | プラセボ | 125 | 16.38 (3.58) | 18.54 (4.35) | 2.16 (0.38) | | |
| | | 60/120 mg QD | 120 | 17.48 (3.90) | 20.43 (4.52) | 3.30 (0.41) | 1.14 [0.19, 2.10] | 0.019 |
| 日常役割機能 (身体) | HMEP | プラセボ | 113 | 5.29 (1.44) | 6.14 (1.58) | 0.83 (0.15) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 5.41 (1.52) | 6.52 (1.61) | 1.13 (0.15) | 0.30 [-0.10, 0.70] | 0.137 |
| | HMFG | プラセボ | 125 | 4.96 (1.33) | 5.66 (1.67) | 0.59 (0.15) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 5.31 (1.44) | 6.34 (1.66) | 1.13 (0.16) | 0.53 [0.16, 0.91] | 0.006 |
| 体の痛み | HMEP | プラセボ | 113 | 5.79 (1.35) | 7.10 (1.97) | 1.33 (0.19) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 5.69 (1.74) | 7.75 (2.14) | 2.04 (0.19) | 0.71 [0.21, 1.21] | 0.006 |
| | HMFG | プラセボ | 124 | 5.58 (1.22) | 6.70 (1.70) | 1.04 (0.17) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 5.77 (1.25) | 7.41 (1.84) | 1.64 (0.17) | 0.60 [0.20, 1.01] | 0.004 |
| 全体的健康感 | HMEP | プラセボ | 113 | 17.54 (4.30) | 18.81 (3.91) | 1.05 (0.30) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 18.67 (4.62) | 19.64 (4.02) | 1.23 (0.31) | 0.18 [-0.63, 0.99] | 0.656 |
| | HMFG | プラセボ | 122 | 16.61 (4.28) | 17.25 (4.08) | 0.78 (0.29) | | |
| | | 60/120 mg QD | 120 | 17.02 (4.38) | 18.17 (4.24) | 1.49 (0.31) | 0.71 [0.00, 1.42] | 0.051 |
| 活力 | HMEP | プラセボ | 113 | 15.13 (3.91) | 15.61 (3.71) | 0.35 (0.30) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 15.46 (4.37) | 16.73 (4.20) | 1.31 (0.31) | 0.96 [0.15, 1.76] | 0.020 |
| | HMFG | プラセボ | 124 | 15.43 (3.69) | 16.24 (3.61) | 0.53 (0.30) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 16.10 (3.84) | 17.14 (3.72) | 1.08 (0.31) | 0.56 [-0.17, 1.29] | 0.135 |
| 社会生活機能 | HMEP | プラセボ | 113 | 8.23 (1.74) | 8.62 (1.59) | 0.38 (0.14) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 8.16 (2.14) | 8.74 (1.84) | 0.56 (0.14) | 0.18 [-0.19, 0.54] | 0.346 |
| | HMFG | プラセボ | 125 | 7.78 (1.69) | 8.22 (1.70) | 0.30 (0.15) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 8.18 (1.76) | 8.62 (1.67) | 0.48 (0.16) | 0.18 [-0.19, 0.55] | 0.342 |
| 日常役割機能 (精神) | HMEP | プラセボ | 113 | 5.27 (1.07) | 5.28 (1.15) | 0.05 (0.11) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 5.17 (1.15) | 5.45 (1.02) | 0.21 (0.11) | 0.16 [-0.12, 0.44] | 0.270 |
| | HMFG | プラセボ | 125 | 4.76 (1.26) | 5.16 (1.17) | 0.30 (0.10) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 5.05 (1.19) | 5.40 (0.99) | 0.40 (0.10) | 0.10 [-0.14, 0.34] | 0.415 |
| 心の健康 | HMEP | プラセボ | 113 | 24.37 (4.74) | 24.74 (4.19) | 0.33 (0.31) | | |
| | | 60/120 mg QD | 104 | 24.73 (4.61) | 26.14 (4.13) | 1.45 (0.32) | 1.12 [0.27, 1.96] | 0.010 |
| | HMFG | プラセボ | 124 | 23.67 (4.17) | 24.23 (3.88) | 0.68 (0.31) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 24.13 (4.06) | 24.78 (3.88) | 0.94 (0.33) | 0.26 [-0.51, 1.02] | 0.508 |

SF-36 生得点.
共分散分析 (LOCF).
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.11.16，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.15

#### 2.7.3.3.2.10 EQ-5D

共分散分析 (LOCF) による EQ-5D の最終変化量を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-35 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) は表 2.7.3.3-36 に示した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の EQ-5D の最終変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 0.12±0.01，プラセボ群で 0.07±0.01 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0006)．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の EQ-5D の最終変化量 (LOCF) では，HMEP 試験の 60/120 mg QD 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた．

表 2.7.3.3-35　共分散分析による EQ-5D の最終変化量 (V9731 試験)

| 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 |
| 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

表 2.7.3.3-36　共分散分析による EQ-5D の最終変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| EQ-5D | 試験名 | 投与群 | ベースライン | | 最終評価時 (13 週) | 最終変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 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 |
| UK Based Index Score | HMEP | プラセボ | 114 | 0.58 (0.24) | 0.68 (0.23) | 0.11 (0.02) | | |
| | | 60/120 mg QD | 103 | 0.55 (0.27) | 0.76 (0.20) | 0.21 (0.02) | 0.09 (0.04, 0.15) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 124 | 0.53 (0.25) | 0.64 (0.24) | 0.07 (0.02) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 0.56 (0.24) | 0.69 (0.21) | 0.11 (0.02) | 0.03 (-0.02, 0.09) | 0.187 |
| US Based Index Score | HMEP | プラセボ | 114 | 0.70 (0.16) | 0.77 (0.15) | 0.08 (0.01) | | |
| | | 60/120 mg QD | 103 | 0.68 (0.18) | 0.82 (0.14) | 0.14 (0.01) | 0.06 (0.03, 0.10) | <0.001 |
| | HMFG | プラセボ | 124 | 0.66 (0.16) | 0.74 (0.16) | 0.05 (0.01) | | |
| | | 60/120 mg QD | 121 | 0.68 (0.16) | 0.77 (0.14) | 0.08 (0.01) | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.209 |

共分散分析 (LOCF).
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.11.14，5.3.5.1-03 Table HMFG.11.17

#### 2.7.3.3.2.11 BDI-II

共分散分析 (LOCF) による BDI-II の最終変化量を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-37 に，海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) は表 2.7.3.3-38 に示した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の BDI-II の最終変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−0.78±0.23，プラセボ群で−0.51±0.24 であり，投与群間に有意差は認められなかった．海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の BDI-II の最終変化量 (LOCF) でも，投与群間に有意差は認められなかった．

表 2.7.3.3-37　共分散分析による BDI-II の最終変化量 (V9731 試験)

| 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 |
| プラセボ | 176 | 3.96 (4.59) | 176 | 3.51 (4.55) | -0.51 (0.24) | | |
| 60 mg QD | 177 | 4.32 (6.01) | 177 | 3.49 (5.28) | -0.78 (0.23) | -0.28 [-0.93, 0.38] | 0.4036 |

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 14.2.5.21

表 2.7.3.3-38　共分散分析による BDI-II の最終変化量 (HMEP，HMFG 試験)

| 試験名 | 投与群 | ベースライン | | 最終評価時 (13 週) | 最終変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 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 |
| HMEP | プラセボ | 118 | 5.64 (5.89) | 4.66 (5.92) | -1.06 (0.36) | | |
| | 60/120 mg QD | 107 | 5.49 (6.84) | 4.22 (6.10) | -1.29 (0.37) | -0.23 (-1.19, 0.74) | 0.641 |
| HMFG | プラセボ | 127 | 5.35 (6.59) | 4.10 (5.40) | -1.09 (0.31) | | |
| | 60/120 mg QD | 122 | 4.29 (6.27) | 3.47 (5.12) | -1.15 (0.33) | -0.06 (-0.84, 0.71) | 0.871 |

共分散分析 (LOCF).
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.14.24，5.3.5.1-03 Table HMFG.14.29

#### 2.7.3.3.2.12 OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率

OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.3.3-39 に，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) は表 2.7.3.3-40 に示した．

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 83.6%，プラセボ群で 61.9%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<0.0001)．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) では，60/120 mg QD 群で 69.6%，プラセボ群で 48.3%であり，60/120 mg QD はプラセボ群と比較して有意に高かった (p<0.001)．

表 2.7.3.3-39　OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率 (V9731 試験)

| 試験名 | 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 [95%信頼区間] |
| V9731 | プラセボ | 176 | 109 (61.9) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 148 (83.6) | <0.0001 | 1.35 [1.18, 1.54] |

Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.24.1

表 2.7.3.3-40　OMERACT-OARSI 基準に基づく改善率 (HMGL 試験：ITT)

| 試験名 | 投与群 | 評価対象例数 | 改善例数 (%) | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | p 値 |
| HMGL | プラセボ | 259 | 125 (48.3) | |
| | 60/120 mg QD | 263 | 183 (69.6) | < 0.001 |

Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.11.16

#### 2.7.3.3.2.13 直接鎮痛効果

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，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 (2) 参照]．また，海外 HMEP 試験では 60/120 mg QD 群の直接鎮痛効果は 95.14%，HMFG 試験では 60/120 mg QD 群の直接鎮痛効果は 95.48%であった [2.7.6.2.2.2 (2), 2.7.6.3.2.2 (2) 参照]．海外 HMGL 試験では，直接/間接鎮痛効果は評価していない．なお，これらの国内外の臨床試験では，うつ病を合併している患者は除外した．

#### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の MMRM 解析による 14 週時変化量を，性，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，BDI-II のベースライン値の部分集団で解析した.

また，NSAIDs の使用が本剤の有効性に及ぼす影響を検討するため，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験)，国内長期投与試験 (V9732 試験) 及び海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験の併合) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) について，治験開始前の NSAIDs の前治療歴又は NSAIDs の併用状況別の部分集団解析を実施した.

##### 2.7.3.3.3.1 性別

性別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-41 に示した.

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，男性のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.59±0.26，プラセボ群で−1.80±0.24，女性のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.56±0.14，プラセボ群で−1.81±0.14 であり，いずれの投与群も，男性と女性で変化量に大きな差はなく，男女のいずれの集団でも，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.

表 2.7.3.3-41　性別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| 性別 | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 男性 | プラセボ | 44 | 5.02 (0.98) | 39 | 2.92 (1.68) | -1.80 (0.24) | | |
| | 60 mg QD | 35 | 4.77 (0.91) | 33 | 2.12 (1.34) | -2.59 (0.26) | -0.79 [-1.50, -0.09] | 0.0276 |
| 女性 | プラセボ | 132 | 5.07 (0.99) | 122 | 3.21 (1.71) | -1.81 (0.14) | | |
| | 60 mg QD | 142 | 5.10 (0.97) | 127 | 2.53 (1.58) | -2.56 (0.14) | -0.75 [-1.14, -0.36] | 0.0002 |

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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

##### 2.7.3.3.3.2 年齢

年齢 [非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上)] 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-42 に示した.

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，非高齢者のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.34±0.19，プラセボ群で−1.80±0.19，高齢者のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.71±0.16，プラセボ群で−1.81±0.16 であり，いずれの投与群も，非高齢者と高齢者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.

表 2.7.3.3-42　年齢 (非高齢者/高齢者) 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| 年齢 | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 65 歳未満 | プラセボ | 68 | 4.97 (1.04) | 62 | 3.08 (1.46) | -1.80 (0.19) | | |
| | 60 mg QD | 71 | 5.04 (1.02) | 62 | 2.74 (1.60) | -2.34 (0.19) | -0.54 [-1.07, -0.01] | 0.0452 |
| 65 歳以上 | プラセボ | 108 | 5.11 (0.95) | 99 | 3.18 (1.84) | -1.81 (0.16) | | |
| | 60 mg QD | 106 | 5.03 (0.93) | 98 | 2.26 (1.48) | -2.71 (0.16) | -0.91 [-1.35, -0.46] | <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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

### 2.7.3.3.3.3 体重

体重 [中央値 (61.20 kg) 未満と以上] 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-43 に示した.

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，体重が 61.20 kg 未満の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.60±0.17，プラセボ群で−1.95±0.18，体重が 61.20 kg 以上の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.54±0.18，プラセボ群で−1.67±0.17 であり，いずれの投与群も，体重のカテゴリ間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.

表 2.7.3.3-43　体重別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| 体重 | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 61.20 kg 未満 | プラセボ | 83 | 5.05 (0.95) | 77 | 3.03 (1.78) | -1.95 (0.18) | | |
| | 60 mg QD | 93 | 5.02 (0.90) | 84 | 2.33 (1.51) | -2.60 (0.17) | -0.65 [-1.13, -0.17] | 0.0087 |
| 61.20 kg 以上 | プラセボ | 93 | 5.06 (1.02) | 84 | 3.25 (1.63) | -1.67 (0.17) | | |
| | 60 mg QD | 84 | 5.05 (1.04) | 76 | 2.57 (1.58) | -2.54 (0.18) | -0.87 [-1.36, -0.38] | 0.0005 |

MMRM 解析.
中央値で層別.
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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

### 2.7.3.3.3.4 変形性関節症の罹病期間

変形性関節症の罹病期間 [中央値 (2.83 年) 未満と以上] 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-44 に示した.

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，変形性関節症の罹病期間が 2.83 年未満の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.87±0.16，プラセボ群で−2.03±0.17，罹病期間が 2.83 年以上の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.22±0.18，プラセボ群で−1.63±0.17 であり，いずれの投与群も，罹病期間が 2.83 年未満の集団に比べ，2.83 年以

上の集団で変化量が若干小さい傾向がみられたが，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.

表 2.7.3.3-44　変形性関節症の罹病期間別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| 罹病期間 | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 2.83 年未満 | プラセボ | 81 | 4.96 (1.04) | 75 | 2.91 (1.67) | -2.03 (0.17) | | |
| | 60 mg QD | 95 | 5.12 (1.05) | 85 | 2.21 (1.43) | -2.87 (0.16) | -0.83 [-1.30, -0.37] | 0.0005 |
| 2.83 年以上 | プラセボ | 95 | 5.14 (0.93) | 86 | 3.35 (1.71) | -1.63 (0.17) | | |
| | 60 mg QD | 82 | 4.94 (0.85) | 75 | 2.71 (1.63) | -2.22 (0.18) | -0.58 [-1.07, -0.09] | 0.0203 |

MMRM 解析.
中央値で層別.
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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

### 2.7.3.3.3.5 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 [中央値 (5.00) 未満と以上] 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-45 に示した.

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，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値が 5 未満の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.00±0.19，プラセボ群で−1.13±0.19，ベースライン値が 5 以上の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.87±0.16，プラセボ群で−2.15±0.16 であり，いずれの投与群でも，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値が 5 以上の集団に比べ，5 未満の集団で変化量が小さい傾向がみられたが，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.

表 2.7.3.3-45　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 5.00 未満 | プラセボ | 60 | 4.00 (0.00) | 55 | 2.73 (1.43) | -1.13 (0.19) | | |
| | 60 mg QD | 61 | 4.00 (0.00) | 53 | 2.08 (1.30) | -2.00 (0.19) | -0.86 [-1.39, -0.34] | 0.0015 |
| 5.00 以上 | プラセボ | 116 | 5.60 (0.77) | 106 | 3.36 (1.79) | -2.15 (0.16) | | |
| | 60 mg QD | 116 | 5.58 (0.75) | 107 | 2.63 (1.62) | -2.87 (0.16) | -0.71 [-1.15, -0.28] | 0.0015 |

MMRM 解析.
中央値で層別.
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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

#### 2.7.3.3.3.6 BDI-II のベースライン値

BDI-II のベースライン値 [中央値 (2.00) 未満と以上] 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を表 2.7.3.3-46 に示した.

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，BDI-II のベースライン値が 2 未満の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.80±0.17, プラセボ群で−1.82±0.18, ベースライン値が 2 以上の集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.34±0.17，プラセボ群で−1.80±0.16 であり，デュロキセチン 60 mg QD 群では，BDI-II のベースライン値が 2 未満の集団に比べ，2 以上の集団で変化量が若干小さい傾向がみられたが，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.

表 2.7.3.3-46　BDI-II のベースライン値別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| BDI-II のベースライン値 | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| 2.00 未満 | プラセボ | 76 | 4.91 (0.93) | 70 | 3.01 (1.67) | -1.82 (0.18) | | |
| | 60 mg QD | 87 | 4.97 (1.01) | 77 | 2.13 (1.45) | -2.80 (0.17) | -0.98 [-1.47, -0.49] | 0.0001 |
| 2.00 以上 | プラセボ | 100 | 5.17 (1.02) | 91 | 3.24 (1.72) | -1.80 (0.16) | | |
| | 60 mg QD | 90 | 5.10 (0.92) | 83 | 2.73 (1.57) | -2.34 (0.17) | -0.54 [-1.01, -0.07] | 0.0241 |

MMRM 解析.
中央値で層別.
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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

#### 2.7.3.3.3.7 NSAIDs 等の使用状況

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，国内外の臨床試験から，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を表 2.7.3.3-47 に示した．なお，治験開始前 3 ヵ月間でいずれの 1 ヵ月間でも 14 日以上 NSAIDs を使用している場合に，NSAIDs 使用ありとした.

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，NSAIDs 使用ありの集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.56±0.16，プラセボ群で−1.87±0.16，NSAIDs 使用なしの集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.57±0.19，プラセボ群で−1.71±0.19 であり，いずれの投与群も, 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.

表 2.7.3.3-47　治験開始前 3 ヵ月間の NSAIDs 使用の有無別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| 過去 3 ヵ月の NSAIDs 使用の有無 [a] | 投与群 | ベースライン 例数 | ベースライン 平均値 (標準偏差) | 14 週時 例数 | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| あり | プラセボ | 100 | 5.09 (0.96) | 92 | 3.13 (1.64) | -1.87 (0.16) | | |
| | 60 mg QD | 98 | 5.09 (1.01) | 88 | 2.50 (1.53) | -2.56 (0.16) | -0.69 [-1.13, -0.25] | 0.0023 |
| なし | プラセボ | 76 | 5.01 (1.01) | 69 | 3.16 (1.79) | -1.71 (0.19) | | |
| | 60 mg QD | 79 | 4.96 (0.91) | 72 | 2.38 (1.56) | -2.57 (0.19) | -0.86 [-1.40, -0.33] | 0.0018 |

MMRM 解析.
中央値で層別.
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.
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：CTD 用解析 表 2.7.3-01

海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP，HMFG 試験) では，治験開始前に NSAIDs で治療していた患者は，治験開始後の NSAIDs の継続，減量又は中止は可能としたが，増量又は新たな投与は禁止とした.

海外プラセボ対照試験 2 試験を併合し，共分散分析 (LOCF) による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量を，治験開始前の NSAIDs 使用の有無で比較した結果を表 2.7.3.3-48 に示した．なお，治験開始前 3 ヵ月間でいずれの 1 ヵ月でも，HMEP 試験は 14 日間以上，HMFG 試験は 14 日間超，NSAIDs を使用している場合に，NSAIDs 使用ありとした.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (調整平均値±標準誤差) は，NSAIDs 使用ありの集団の 60/120 mg QD 群で−2.40±0.21, プラセボ群で−1.81±0.20, NSAIDs 使用なしの集団の 60/120 mg QD 群で−2.91±0.17，プラセボ群で−1.77±0.17 であり，60/120 mg QD 群では，NSAIDs 使用なしの集団に比べ, 使用ありの集団で変化量が若干小さい傾向がみられたが, いずれの集団でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した.

表 2.7.3.3-48　治験開始前の NSAIDs 使用の有無別 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEP 及び HMFG 試験の併合解析)

| 過去 3 ヵ月間の NSAIDs 使用の有無 [a] | 投与群 | ベースライン 例数 | ベースライン 平均値 (標準偏差) | 最終変化量 (13 週) 調整平均値 (標準誤差) | プラセボとの比較 p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| あり | プラセボ | 111 | 6.32 (1.38) | -1.81 (0.20) | |
| | 60/120 mg QD | 102 | 6.10 (1.54) | -2.40 (0.21) | 0.041 |
| なし | プラセボ | 132 | 6.11 (1.42) | -1.77 (0.17) | |
| | 60/120 mg QD | 126 | 6.17 (1.44) | -2.91 (0.17) | <0.001 |

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，試験，ベースライン値.
a　治験開始前 3 ヵ月間でのいずれの 1 ヵ月間でも，HMEP 試験は 14 日間以上，HMFG 試験は 14 日間超，NSAIDs を使用しているか否か (治験開始後は，NSAIDs の継続，減量，中止は可とした).
出典：5.3.5.3-01 CTD M2.7.3 Table 2.7.3.21

### (2)　治験中の 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.

国内プラセボ対照試験の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，治験期間中の NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用の有無で比較した結果を表 2.7.3.3-49 に示した．なお，血栓予防などの低用量アスピリンなどの投与を除き，原疾患又は有害事象の治療に対する NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用を併用ありとした.

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，NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用ありの集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.36±0.30，プラセボ群で−1.43±0.22，併用なしの集団のデュロキセチン 60 mg QD 群で−2.61±0.13，プラセボ群で−2.03±0.15 であり，デュロキセチン 60 mg QD 群では，NSAIDs の併用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.

表 2.7.3.3-49　治験期間中の NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用有無別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9731 試験)

| NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用 [a] | 投与群 | ベースライン | | 14 週時 | | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 調整平均値の差 [95%信頼区間] | p 値 |
| あり | プラセボ | 64 | 5.22 (1.11) | 53 | 3.64 (1.79) | -1.43 (0.22) | | |
| | 60 mg QD | 32 | 5.13 (1.07) | 30 | 2.77 (1.68) | -2.36 (0.30) | -0.94 [-1.68, -0.19] | 0.0142 |
| なし | プラセボ | 112 | 4.96 (0.90) | 108 | 2.90 (1.61) | -2.03 (0.15) | | |
| | 60 mg QD | 145 | 5.01 (0.94) | 130 | 2.37 (1.51) | -2.61 (0.13) | -0.59 [-0.97, -0.20] | 0.0030 |

MMRM 解析.
中央値で層別.
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.
a　治験期間中に原疾患又は有害事象に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 1 回でも使用したか否か.
出典：CTD 用解析 表 2.7.3-01

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，特に制限を設けず，治験期間中の NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用を可能とした．国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量を, 治験期間中の NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用の有無で比較した結果を表 2.7.3.3-50 に示した.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (平均値±標準偏差) は，NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用ありの集団で−3.32±1.90，併用なしの集団で−3.38±1.47，使用頻度のカテゴリ別では，14 日以上/月の集団で−3.42±2.10，14 日未満/月の集団で−3.26±1.81 であった．NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用有無，使用頻度の部分集団間で，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量に大きな差はなく，NSAIDs の併用による鎮痛効果の明らかな減弱又は増強は認められなかった.

表 2.7.3.3-50　NSAIDs/アセトアミノフェン併用状況別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9732 試験)

| NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用 [a] | ベースライン [b] | | 最終評価時 | | 変化量 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 95%信頼区間 [c] |
| あり | 72 | 4.93 (1.01) | 72 | 1.61 (1.68) | -3.32 (1.90) | [-3.77, -2.87] |
| 14 日以上/月 | 26 | 5.31 (1.19) | 26 | 1.88 (1.80) | -3.42 (2.10) | [-4.27, -2.57] |
| 14 日未満/月 | 46 | 4.72 (0.83) | 46 | 1.46 (1.62) | -3.26 (1.81) | [-3.80, -2.72] |
| なし | 21 | 4.95 (0.97) | 21 | 1.57 (1.29) | -3.38 (1.47) | [-4.05, -2.71] |

a　治験期間中に NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防などの低用量アスピリンを除く) を 1 回でも使用したか否か. 頻度は延べ日数に基づく. 延べ併用日数が算出できない患者は, 併用頻度の集計で「14 日未満/月」に分類した.
b　先行試験開始時 (Visit 2).
c　t 分布による近似.
出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.5

海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) では，治験開始前 3 ヵ月間ほとんど毎日 NSAIDs が投与されている患者を対象とし，前観察期間に NSAIDs の用量を調節した後に治験薬の投与を開始し，治療期は連日 NSAIDs とプロトンポンプ阻害剤を併用した．その結果，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 8 週時変化量は，デュロキセチン 60/120 mg QD 群で−2.46±0.11，プラセボ群で−1.55±0.11 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.001) (表 2.7.3.3-16 参照).

以上より，変形性関節症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs の前治療及び併用の有無に関係なく認められると考える.

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

「変形性関節症に伴う疼痛」を効能・効果としたデュロキセチンの用法・用量 (案) を以下に示した.

> 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.

#### 2.7.3.4.1 維持用量 (60 mg)

国内の変形性関節症に伴う疼痛に対するデュロキセチンの維持用量を設定するにあたり，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) の結果を中心に評価した. なお, 海外では, 変形性関節症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) の主要評価項目の主要解析で, デュロキセチン 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ており，この結果と，慢性腰痛症を対象とした海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)，及び海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の結果 [1, 2, 3, 4] を合わせて，各国で慢性筋骨格痛，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，通常用量 60 mg で承認されている．国内プラセボ対照試験の用量は，2.7.3.1.3 に示したとおり，海外承認用量をもとに設定した．

国内プラセボ対照試験では，維持用量を 60 mg として，デュロキセチン又はプラセボを 15 週間 (治療期 14 週間，漸減期 1 週間) 投与し，変形性関節症患者に対する有効性を評価した．その結果，主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の MMRM 解析による 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検証された (表 2.7.3.3-8 参照)．また，副次評価項目では，すべての疼痛評価項目，BPI 機能障害の程度の全項目，PGI 改善度，CGI 重症度，QOL 評価指標の WOMAC 合計スコアと全サブスケールスコア，EQ-5D で，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，SF-36 でも 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)] で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 (2.7.3.2.1.1 参照)．

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では，維持用量を 60 mg としてデュロキセチンを 52 週間 (治療期 50 週間，漸減期 2 週間) 投与し，変形性関節症患者に対する長期投与時の有効性を評価した．その結果，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，初回評価時 (2 週) から 50 週 (先行試験開始から 65 週) までのすべての評価時点で，継続長期投与試験開始時と比較して有意に改善し，鎮痛効果が長期にわたり持続することが確認された (表 2.7.3.5-1 参照)．

以上の国内臨床試験の結果から，デュロキセチン 1 日 1 回 60 mg 投与によって変形性関節症に伴う疼痛や QOL の改善が認められ，日本人の変形性関節症に対する通常用量 60 mg は妥当と判断した．

### 2.7.3.4.2 初期用量 (20 mg) 及び漸増方法

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験 (A2027，A203C 試験) の結果から，20 mg から投与を開始した場合，40 mg 又は 60 mg から投与を開始した時と比較して，投与開始後 1 週間の有害事象による中止率が低く，初期用量を 20 mg とすることにより忍容性が改善すると考えた (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料参照)．したがって，国内既承認の適応症では，初期用量を 20 mg としている．

上記の結果を踏まえ，変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験でも，初期用量を 20 mg とした．その結果，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，投与開始後 1 週間の有害事象による中止率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 1.7% (3/178 例)，プラセボ群で 0% (0/176 例) であり，デュロキセチン群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった (表 2.7.3.4-1 参照)．

表 2.7.3.4-1　投与開始後 1 週間の有害事象発現による中止率 (V9731 試験)

| 投与群 | 初期用量 | 例数 | 投与開始後 1 週間 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 有害事象中止例 | 有害事象発現例 |
| プラセボ | プラセボ | 176 | 0 | 32 (18.2%) |
| 60 mg QD | 20 mg (1 週間) | 178 | 3 (1.7%) | 56 (31.5%) |

出典：CTD 用解析 表 2.7.3-02

また，国内臨床試験では，初期用量 20 mg を 1 週間投与した後，1 週ごとに 20 mg ずつ 60 mg まで漸増した．その結果，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では，MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量で，初回評価時 (2 週) からデュロキセチン群のプラセボ群に対する有意な改善がみられ，投与後の速やかな鎮痛効果が確認された (表 2.7.3.6-1 参照).

以上より，初期用量として 20 mg を 1 週間投与し，その後は 1 週間以上の間隔を空けて 20 mg ずつ漸増することは妥当と判断した.

#### 2.7.3.4.3 投与時期

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，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与したところ，2.7.3.3.2.1 に示した通り，デュロキセチンのプラセボに対する有意な鎮痛効果が確認された．また，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) でも，デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与した.

第 1 相臨床試験で，投与時間及び食事の影響を検討した結果，投与時間が薬物動態や安全性に及ぼす影響は小さく，バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の程度も小さいことが示唆された (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.1.2.1.5，2.7.1.2.4.1，2.7.1.2.4.2，及び 2.7.2.2.2.6 参照)．しかし，他の投与条件下で変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験成績は得られていないことから，臨床試験での設定に基づき朝食後投与の規定を設けることが妥当と判断した.

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

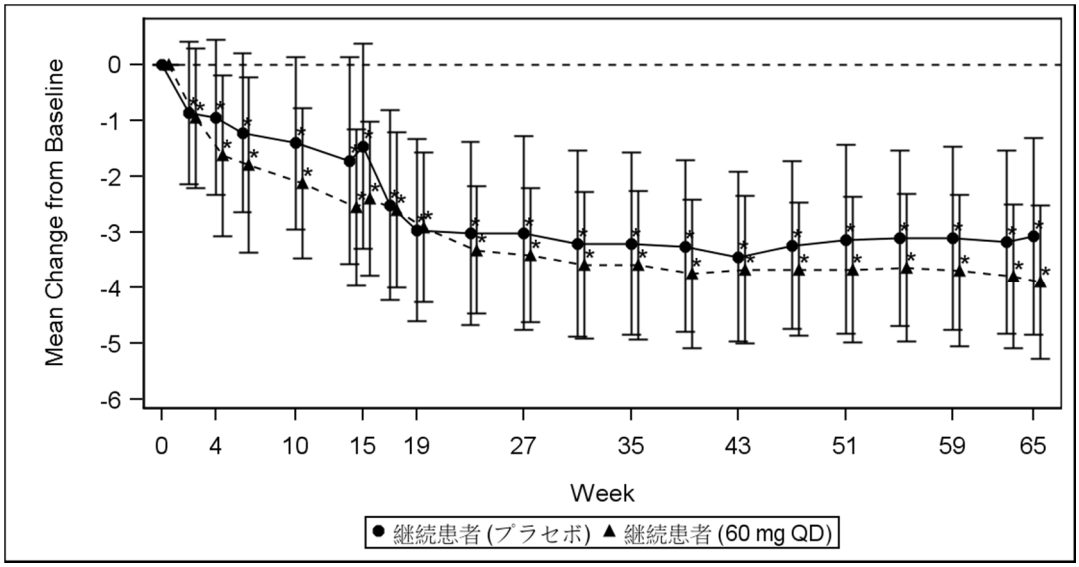
デュロキセチン 60 mg 長期投与時の効果の持続は，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) からの継続患者が組み入れられた国内継続長期投与試験 (V9732 試験) により評価した.

国内プラセボ対照試験 (先行試験) から本試験に移行した被験者は 93 例 (先行試験のデュロキセチン群 43 例，プラセボ群 50 例) であり，6 ヵ月時 (28 週) の有効性評価例は 87 例，終了時 (50 週) の有効性評価例は 81 例であった.

ベースライン (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 2.7.3.5-1，観測値の推移を表 2.7.3.6-3 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 2.7.3.5-1 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，デュロキセチンによる鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された.

図 2.7.3.5-1　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 2.7.3.5-1　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) をベースラインとした.
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 (表 2.7.3.5-2 参照).

表 2.7.3.5-2　最終評価時の PGI 改善度 (LOCF)(V9732 試験)

| カテゴリー | 60 mg QD N=93<br>n (%) |
|---|---|
| とても良くなった | 28 (30.1) |
| 良くなった | 37 (39.8) |
| 少し良くなった | 21 (22.6) |
| 変化なし | 6 (6.5) |
| 少し悪くなった | 1 (1.1) |
| 悪くなった | 0 |
| とても悪くなった | 0 |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.2.2

さらに, 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 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, 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, 鎮痛効果のみならず, 変形性関節症患者の機能及び QOL の向上が長期にわたり持続することが確認された (表 2.7.3.5-3 参照).

表 2.7.3.5-3　有効性評価項目の変化量 (LOCF)(V9732 試験)

| 評価項目 | ベースライン [a] | | 最終評価時 | | | 95%信頼区間 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値<br>(標準偏差) | 例数 | 平均値<br>(標準偏差) | 変化量<br>(標準偏差) | |
| CGI 重症度 | 93 | 4.39 (0.68) | 93 | 2.19 (0.94) | -2.19 (0.99) | [-2.40, -1.99] |
| BPI 疼痛重症度 | | | | | | |
| 最大の痛み | 93 | 6.68 (1.17) | 93 | 2.39 (2.05) | -4.29 (2.05) | [-4.71, -3.87] |
| 最小の痛み | 93 | 3.03 (1.49) | 93 | 0.87 (1.13) | -2.16 (1.66) | [-2.50, -1.82] |
| 現在の痛み | 93 | 4.23 (1.67) | 93 | 1.29 (1.46) | -2.94 (2.19) | [-3.39, -2.49] |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | 93 | 4.15 (2.17) | 93 | 1.12 (1.44) | -3.03 (2.22) | [-3.49, -2.57] |
| 気分・情緒 | 93 | 3.22 (2.32) | 93 | 0.73 (1.19) | -2.48 (2.25) | [-2.95, -2.02] |
| 歩行能力 | 93 | 4.31 (2.15) | 93 | 1.20 (1.53) | -3.11 (2.17) | [-3.56, -2.66] |
| 通常の仕事 | 93 | 4.23 (2.24) | 93 | 1.13 (1.50) | -3.10 (2.41) | [-3.59, -2.60] |
| 対人関係 | 93 | 2.04 (2.17) | 93 | 0.61 (1.07) | -1.43 (2.07) | [-1.86, -1.00] |
| 睡眠 | 93 | 2.48 (2.32) | 93 | 0.68 (1.24) | -1.81 (2.35) | [-2.29, -1.32] |
| 生活を楽しむこと | 93 | 2.69 (2.29) | 93 | 0.76 (1.22) | -1.92 (2.16) | [-2.37, -1.48] |
| 7 項目の平均 | 93 | 3.30 (1.83) | 93 | 0.89 (1.21) | -2.41 (1.81) | [-2.78, -2.04] |
| WOMAC | | | | | | |
| 痛み | 93 | 7.62 (2.54) | 93 | 3.16 (2.80) | -4.46 (3.27) | [-5.14, -3.79] |
| こわばり | 93 | 3.04 (1.30) | 93 | 1.25 (1.45) | -1.80 (1.63) | [-2.13, -1.46] |
| 日常行動の困難度 | 93 | 23.43 (10.13) | 93 | 9.46 (9.13) | -13.97 (11.32) | [-16.30, -11.64] |
| 合計スコア | 93 | 34.10 (12.92) | 93 | 13.87 (12.77) | -20.23 (15.05) | [-23.33, -17.13] |

| 評価項目 | ベースライン [a] 例数 | ベースライン [a] 平均値 (標準偏差) | 最終評価時 例数 | 最終評価時 平均値 (標準偏差) | 最終評価時 変化量 (標準偏差) | 95%信頼区間 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SF-36 | | | | | | |
| 身体機能 | 93 | 56.83 (18.88) | 93 | 72.10 (20.58) | 15.27 (20.82) | [10.98, 19.56] |
| 日常役割機能 (身体) | 93 | 71.24 (21.59) | 93 | 83.13 (19.04) | 11.90 (21.20) | [7.53, 16.26] |
| 体の痛み | 93 | 46.46 (12.95) | 93 | 67.78 (18.81) | 21.32 (21.15) | [16.97, 25.68] |
| 全体的健康感 | 93 | 59.59 (14.79) | 93 | 70.48 (18.88) | 10.89 (17.20) | [7.35, 14.44] |
| 活力 | 93 | 63.64 (15.66) | 93 | 73.25 (17.66) | 9.61 (16.16) | [6.28, 12.94] |
| 社会生活機能 | 93 | 85.22 (17.09) | 93 | 91.67 (16.21) | 6.45 (19.12) | [2.51, 10.39] |
| 日常役割機能 (精神) | 93 | 81.18 (19.81) | 93 | 89.96 (16.46) | 8.78 (23.13) | [4.02, 13.54] |
| 心の健康 | 93 | 78.60 (14.49) | 93 | 83.49 (16.58) | 4.89 (18.37) | [1.11, 8.68] |
| EQ-5D | 93 | 0.68 (0.09) | 93 | 0.84 (0.16) | 0.15 (0.16) | [0.12, 0.19] |
| BDI-II | 93 | 4.37 (4.89) | 93 | 3.23 (4.28) | -1.14 (4.93) | [-2.16, -0.12] |

a　ベースラインは，先行試験開始時 (Visit 2) とした.

b　t 分布による近似.

出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.1.1.2～Table 14.2.1.1.4，Table 14.2.1.2.1～Table 14.2.1.2.8，Table 14.2.1.3，Table 14.2.1.4.1～Table 14.2.1.4.4，Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.7.1～Table 14.2.1.7.8

### 2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 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 2.7.3.6-2 最終評価時の PGI 改善度の分布 (V9731 試験)

| PGI 改善度 | プラセボ N=176 n (%) | 60 mg QD N=177 n (%) | p 値 |
|---|---|---|---|
| とても良くなった | 25 (14.2) | 46 (26.0) | <0.0001 |
| 良くなった | 50 (28.4) | 66 (37.3) | |
| 少し良くなった | 41 (23.3) | 44 (24.9) | |
| 不変 | 46 (26.1) | 16 (9.0) | |
| 少し悪くなった | 9 (5.1) | 2 (1.1) | |
| 悪くなった | 4 (2.3) | 1 (0.6) | |
| 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 Table14.2.5.1.2

表 2.7.3.6-3　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9732 試験)

| 評価時点 [a] | 全体 | | | | 先行試験の投与群 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | プラセボ | | | | 60 mg QD | | | |
| | | 観測値 | 変化量 | | | 観測値 | 変化量 | | | 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] | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 95%信頼区間 [b] | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 95%信頼区間 [b] |
| (0 週) | 93 | 4.94 (1.00) | --- | --- | 50 | 4.92 (1.01) | --- | --- | 43 | 4.95 (1.00) | --- | --- |
| (2 週) | 93 | 4.03 (1.39) | -0.90 (1.26) | [-1.16, -0.64] | 50 | 4.06 (1.58) | -0.86 (1.28) | [-1.22, -0.50] | 43 | 4.00 (1.13) | -0.95 (1.25) | [-1.34, -0.57] |
| (4 週) | 93 | 3.68 (1.59) | -1.26 (1.44) | [-1.56, -0.96] | 50 | 3.98 (1.63) | -0.94 (1.39) | [-1.34, -0.54] | 43 | 3.33 (1.48) | -1.63 (1.43) | [-2.07, -1.19] |
| (6 週) | 93 | 3.45 (1.58) | -1.48 (1.51) | [-1.79, -1.17] | 50 | 3.70 (1.53) | -1.22 (1.42) | [-1.62, -0.82] | 43 | 3.16 (1.60) | -1.79 (1.57) | [-2.27, -1.31] |
| (10 週) | 93 | 3.20 (1.59) | -1.73 (1.49) | [-2.04, -1.42] | 50 | 3.52 (1.62) | -1.40 (1.54) | [-1.84, -0.96] | 43 | 2.84 (1.49) | -2.12 (1.35) | [-2.53, -1.70] |
| (14 週) | 92 | 2.84 (1.72) | -2.11 (1.71) | [-2.46, -1.76] | 49 | 3.22 (1.83) | -1.71 (1.86) | [-2.25, -1.18] | 43 | 2.40 (1.50) | -2.56 (1.40) | [-2.99, -2.13] |
| 0 週 (15 週) | 93 | 3.04 (1.76) | -1.89 (1.70) | [-2.24, -1.54] | 50 | 3.46 (1.84) | -1.46 (1.83) | [-1.98, -0.94] | 43 | 2.56 (1.53) | -2.40 (1.38) | [-2.82, -1.97] |
| 2 週 (17 週) | 93 | 2.38 (1.50) | -2.56 (1.56) | [-2.88, -2.24] | 50 | 2.40 (1.54) | -2.52 (1.71) | [-3.00, -2.04] | 43 | 2.35 (1.46) | -2.60 (1.40) | [-3.04, -2.17] |
| 4 週 (19 週) | 92 | 2.01 (1.45) | -2.93 (1.50) | [-3.24, -2.63] | 49 | 1.98 (1.53) | -2.96 (1.63) | [-3.43, -2.49] | 43 | 2.05 (1.36) | -2.91 (1.34) | [-3.32, -2.49] |
| 8 週 (23 週) | 91 | 1.80 (1.33) | -3.15 (1.44) | [-3.45, -2.85] | 50 | 1.90 (1.46) | -3.02 (1.65) | [-3.49, -2.55] | 41 | 1.68 (1.15) | -3.32 (1.15) | [-3.68, -2.95] |
| 12 週 (27 週) | 90 | 1.77 (1.41) | -3.20 (1.52) | [-3.52, -2.88] | 49 | 1.92 (1.57) | -3.02 (1.74) | [-3.52, -2.52] | 41 | 1.59 (1.18) | -3.41 (1.20) | [-3.79, -3.03] |
| 16 週 (31 週) | 88 | 1.59 (1.34) | -3.38 (1.53) | [-3.70, -3.05] | 49 | 1.73 (1.43) | -3.20 (1.67) | [-3.68, -2.72] | 39 | 1.41 (1.23) | -3.59 (1.31) | [-4.02, -3.16] |
| 20 週 (35 週) | 87 | 1.59 (1.35) | -3.38 (1.51) | [-3.70, -3.06] | 48 | 1.73 (1.43) | -3.21 (1.64) | [-3.68, -2.73] | 39 | 1.41 (1.25) | -3.59 (1.33) | [-4.02, -3.16] |
| 24 週 (39 週) | 87 | 1.49 (1.29) | -3.47 (1.46) | [-3.78, -3.16] | 48 | 1.69 (1.34) | -3.25 (1.54) | [-3.70, -2.80] | 39 | 1.26 (1.21) | -3.74 (1.33) | [-4.18, -3.31] |
| 28 週 (43 週) | 87 | 1.43 (1.24) | -3.54 (1.44) | [-3.85, -3.23] | 48 | 1.50 (1.34) | -3.44 (1.53) | [-3.88, -2.99] | 39 | 1.33 (1.13) | -3.67 (1.32) | [-4.10, -3.24] |
| 32 週 (47 週) | 86 | 1.50 (1.27) | -3.43 (1.39) | [-3.73, -3.13] | 47 | 1.64 (1.44) | -3.23 (1.51) | [-3.68, -2.79] | 39 | 1.33 (1.03) | -3.67 (1.20) | [-4.06, -3.28] |
| 36 週 (51 週) | 86 | 1.56 (1.37) | -3.37 (1.54) | [-3.70, -3.04] | 47 | 1.74 (1.54) | -3.13 (1.69) | [-3.62, -2.63] | 39 | 1.33 (1.11) | -3.67 (1.30) | [-4.09, -3.24] |
| 40 週 (55 週) | 86 | 1.58 (1.43) | -3.35 (1.49) | [-3.67, -3.03] | 47 | 1.77 (1.58) | -3.11 (1.58) | [-3.57, -2.64] | 39 | 1.36 (1.22) | -3.64 (1.33) | [-4.07, -3.21] |
| 44 週 (59 週) | 85 | 1.55 (1.37) | -3.38 (1.54) | [-3.71, -3.04] | 46 | 1.76 (1.46) | -3.11 (1.65) | [-3.60, -2.62] | 39 | 1.31 (1.22) | -3.69 (1.36) | [-4.13, -3.25] |
| 48 週 (63 週) | 83 | 1.49 (1.38) | -3.46 (1.52) | [-3.79, -3.13] | 45 | 1.71 (1.49) | -3.18 (1.64) | [-3.67, -2.68] | 38 | 1.24 (1.22) | -3.79 (1.30) | [-4.22, -3.36] |
| 50 週 (65 週) | 81 | 1.52 (1.54) | -3.46 (1.64) | [-3.82, -3.10] | 43 | 1.86 (1.73) | -3.07 (1.76) | [-3.61, -2.53] | 38 | 1.13 (1.21) | -3.89 (1.37) | [-4.35, -3.44] |
| 最終評価時 | 93 | 1.60 (1.60) | -3.33 (1.81) | [-3.71, -2.96] | 50 | 1.94 (1.75) | -2.98 (1.96) | [-3.54, -2.42] | 43 | 1.21 (1.30) | -3.74 (1.53) | [-4.21, -3.27] |

先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした.

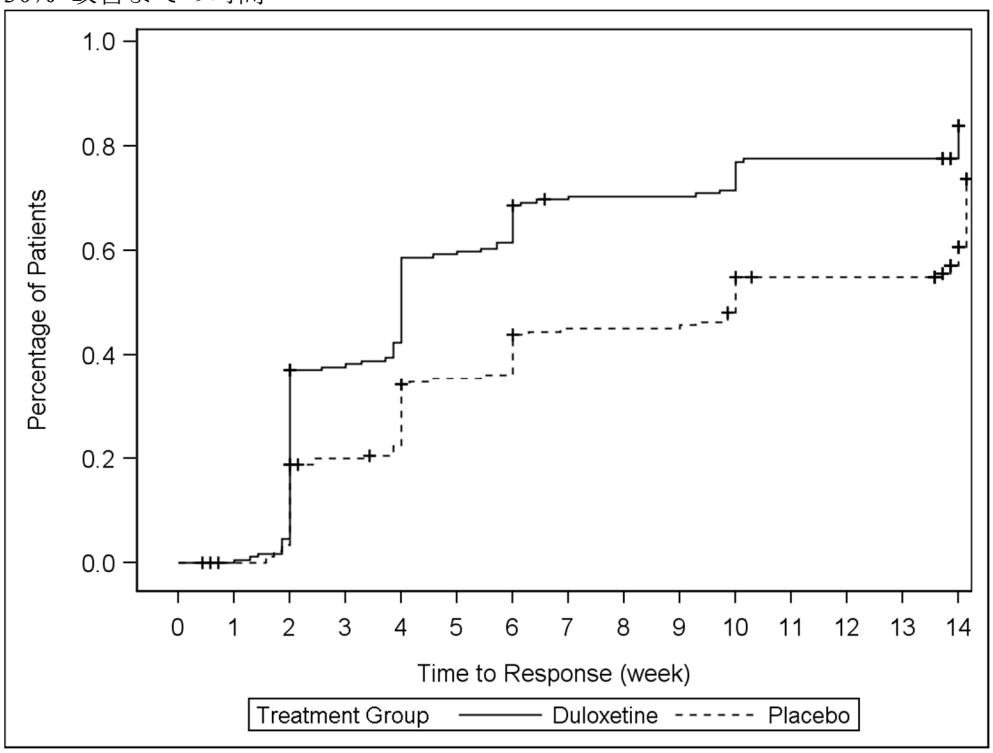
a　(　) 内は先行試験開始時からの評価時点を表す.

b　t 分布による近似.

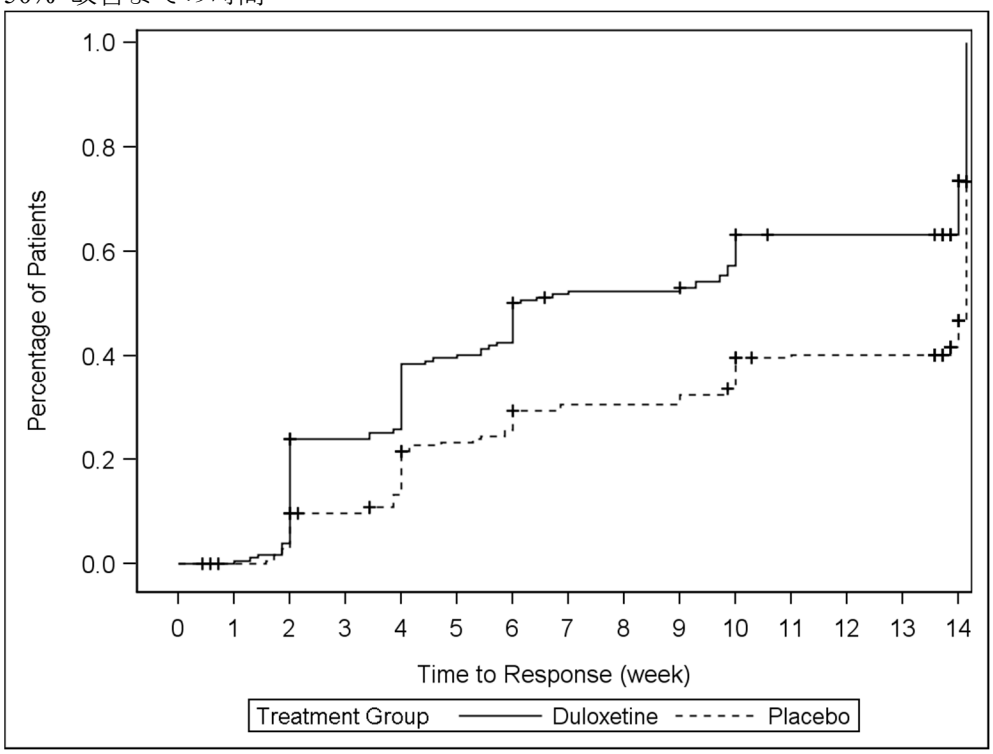
出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3.6-1　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善に関する Kaplan-Meier 曲線 (V9731 試験)

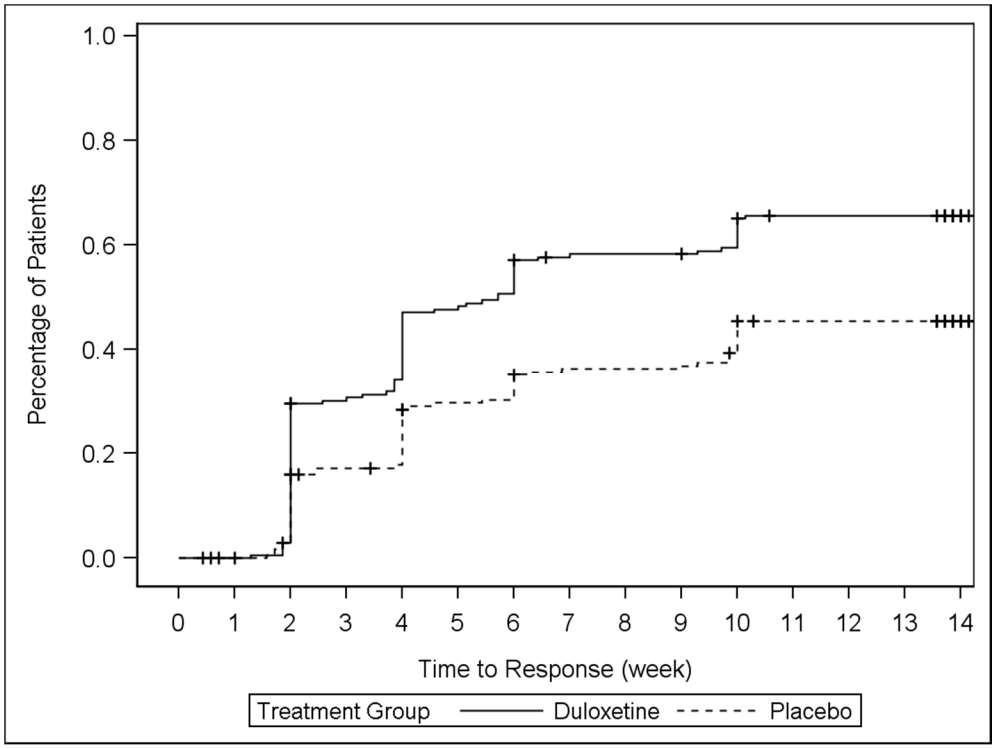
30% 改善までの時間




50% 改善までの時間



持続改善までの時間




出典：5.3.5.1-01 Figure 14.2.2.1～Figure 14.2.2.3

# 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)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 変形性関節症に対する安全性評価 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 10
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 12
2.7.4.2.1.2 死亡 21
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 24
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.6 その他の有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.7 疾患別有害事象の解析 30
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 34
2.7.4.3 臨床検査値の評価 34
2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 34
2.7.4.3.2 肝機能検査値の異常 35
2.7.4.3.3 臨床検査値に関連する有害事象 38
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 39
2.7.4.4.1 血圧，脈拍数及び体重 39
2.7.4.4.2 心電図 41
2.7.4.4.3 コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 42
2.7.4.4.4 転倒スコア 42
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 43
2.7.4.5.1 内因性要因 43
2.7.4.5.2 外因性要因 48
2.7.4.5.3 薬物相互作用 48
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 52
2.7.4.5.5 過量投与 52
2.7.4.5.6 薬物乱用 53
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 53
2.7.4.5.8 精神機能の障害 53
2.7.4.6 市販後データ 53

2.7.4.6.1 国内市販後データ ..... 53
2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査 ..... 54
2.7.4.6.1.2 副作用・感染症症例報告 ..... 54
2.7.4.6.2 海外市販後データ ..... 56
2.7.4.6.2.1 推定服用患者数 ..... 56
2.7.4.6.2.2 PBRER ..... 56
2.7.4.7 付録 ..... 57

# 略号及び用語定義一覧表

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

## 2.7.4 臨床的安全性

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1 変形性関節症に対する安全性評価

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，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), 及び海外の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 併用試験 (HMGL 試験) を参考資料とした.

安全性評価に用いた試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した.

表 2.7.4.1-1　臨床試験一覧

| 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<br>プラセボ | 178 例<br>176 例 | 14 週間 | 1 週間 | 5.3.5.1-01 |
| 評価 | 国内 | V9732 | 第 3 相<br>長期 | 非対照，非盲検<br>(V9731 からの継続) | 60 mg QD | 93 例 | 50 週間 | 2 週間 | 5.3.5.2-01<br>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,<br>プラセボ | 111 例<br>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,<br>プラセボ | 128 例<br>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,<br>プラセボ | 264 例<br>260 例 | 10 週間 | 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.

国内臨床試験では，デュロキセチン 20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与した後，60 mg を，国内プラセボ対照試験は 12 週間，国内継続長期投与試験は 48 週間投与した．その後，国内プラセボ対照試験は 1 週間，国内継続長期投与試験は 2 週間の漸減投与を行い，投与終了後は 1 週間の後観察を行った．なお，国内プラセボ対照試験から継続長期投与試験に移行する被験者は，漸減期終了後に後観察を実施せず，移行した [2.7.3.1.1.1 参照].

国内臨床試験では, 治験薬投与開始から後観察期終了時 (治験薬の最終投与 7 日後) までに発現した有害事象，血圧，脈拍数，体重，心電図，及び臨床検査の測定結果，並びにコロンビア自殺評価スケール (Columbia Suicide Severity Rating Scale : C-SSRS)，Fall Questionnaire (転倒スコア) による調査結果をもとに，デュロキセチンの安全性を評価した．有害事象の評価では，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，及びこれら国内評価試験を併合した結果を示した.

### 2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の被験者の内訳を表 2.7.4.1-2，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に示した.

国内プラセボ対照試験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の安全性解析対象集団は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 178 例，プラセボ群で 176 例であった．治療期を中止した被験者の割合はデュロキセチン 60 mg QD 群で 9.6% (17/178 例), プラセボ群で 8.0% (14/176 例) であり, 主な中止理由は, デュロキセチン 60 mg QD 群では有害事象発現, プラセボ群では効果不十分･悪化であった. 国内プラセボ対照試験 (先行試験) から国内継続長期投与試験への移行例は 93 例 (先行試験のデュロキセチン群 43 例, プラセボ群 50 例) であり，安全性解析対象集団は 93 例であった．治験を中止した被験者の割合は 12.9% (12/93 例) であり，主な中止理由は有害事象発現であった．国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の併合解析では，デュロキセチンが投与された 228 例を評価対象とした.

海外臨床試験の安全性の解析は，Intent-to-treat (ITT) に基づき実施した．海外臨床試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1 に示した.

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

表 2.7.4.1-2　被験者の内訳 (V9731 試験)

| | | 治療期 | | 漸減期 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 60 mg QD | プラセボ | 60 mg QD |
| 割付け例 | | 176 | 178 | --- | --- |
| 漸減期移行例 | | --- | --- | 171 | 165 |
| 安全性解析対象集団 | | 176 (100.0) | 178 (100.0) | --- | --- |
| 完了例 | | 162 (92.0) | 161 (90.4) | 170 (99.4) | 165 (100.0) |
| 中止例 | | 14 (8.0) | 17 (9.6) | 1 (0.6) | 0 |
| 中止理由 | 対象条件不適 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | 来院せず | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 被験者の申し出 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| | 有害事象発現 | 2 (1.1) | 11 (6.2) | 1 (0.6) | 0 |
| | 効果不十分・悪化 | 6 (3.4) | 4 (2.2) | 0 | 0 |
| | その他 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.3

表 2.7.4.1-3　被験者の内訳 (V9732 試験)

| | 治療期 | 漸減期 |
|---|---|---|
| 先行試験からの移行例 | 93 | --- |
| 漸減期移行例 | --- | 88 |
| 安全性解析対象集団 | 93 (100.0) | --- |
| 完了例 | 81 (87.1) | 87 (98.9) |
| 中止例 | 12 (12.9) | 1 (1.1) |
| 中止理由 | | |
| 対象条件不適 | 0 | 0 |
| 来院せず | 0 | 0 |
| 被験者の申し出 | 0 | 0 |
| 有害事象発現 | 11 (11.8) | 0 |
| 効果不十分・悪化 | 0 | 0 |
| その他 | 1 (1.1) | 1 (1.1) |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2.1

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-4 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.1-5 に示した．

国内プラセボ対照試験の漸減期を含む投与日数 (平均値±標準偏差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 98.2±21.7 日，プラセボ群で 99.5±18.9 日，投与期間が 14 週 (98 日) 超の症例はデュロキセチン 60 mg QD 群で 89.9% (160/178 例)，プラセボ群で 92.0% (162/176 例) であり，投与群間で大きな差はなかった．国内継続長期投与試験では，投与日数 (平均値±標準偏差) は 342.0±71.3 日であり，投与期間が 24 週超の症例は 93.5% (87/93 例)，50 週超の症例は 88.2% (82/93 例) であった．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の投与期間別の被験者数を表 2.7.4.7-1 に，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の投与期間の内訳を表 2.7.4.7-2 に示した．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の投与日数は，それぞれ 60/120 mg QD 群で 76.65±29.77，76.65±28.30 日，プラセボ群で 82.20±21.31，85.32±17.70 日であり，投与群間で大きな差はなかった．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の投与日数は，60/120 mg QD 群で 59.45±21.84 日，プラセボ群で 62.12±18.47 日であり，投与群間で大きな差はなかった．

表 2.7.4.1-4　投与期間の内訳 (V9731 試験)

| | | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 |
|---|---|---|---|
| 投与期間 (日) | 例数 | 176 | 178 |
| | 平均値 | 99.5 | 98.2 |
| | 標準偏差 | 18.9 | 21.7 |
| 投与期間 [例数 (%)] | 1 週以下 | 1 (0.6) | 4 (2.2) |
| | 1 週超 2 週以下 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| | 2 週超 6 週以下 | 7 (4.0) | 3 (1.7) |
| | 6 週超 10 週以下 | 2 (1.1) | 5 (2.8) |
| | 10 週超 14 週以下 | 3 (1.7) | 3 (1.7) |
| | 14 週超 | 162 (92.0) | 160 (89.9) |

出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.4.1

表 2.7.4.1-5　投与期間の内訳 (V9732 試験)

| | | 60 mg QD<br>N=93 |
|---|---|---|
| 投与期間 (日) | 例数 | 93 |
| | 平均値 | 342.0 |
| | 標準偏差 | 71.3 |
| 投与期間<br>[例数 (%)] | 12 週以下 | 3 (3.2) |
| | 12 週超 24 週以下 | 3 (3.2) |
| | 24 週超 50 週以下 | 5 (5.4) |
| | 50 週超 | 82 (88.2) |

継続長期投与試験開始時からの投与期間.
出典：5.3.5.2-02 Table 14.1.4.1

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-7 に示した．なお，海外臨床試験の被験者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．また，国内継続長期投与試験の被験者はすべて，先行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.

国内プラセボ対照試験では，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，連続投与 3 日以内，累積投与日数 20 日以内の NSAIDs 又はアセトアミノフェンの使用を認めたところ，治験中に NSAIDs 又はアセトアミノフェンを併用した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 18.0% (32/178 例)，プラセボ群で 36.4% (64/176 例) であり，デュロキセチン群で低かった．NSAIDs 又はアセトアミノフェンの使用に制限を設けなかっ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を併用した被験者の割合は，77.4% (72/93 例) であった.

表 2.7.4.1-6　被験者の人口統計学的特性 (V9731 試験)

| | | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=178 |
|---|---|---|---|
| 性別<br>[例数 (%)] | 男性 | 44 (25.0) | 36 (20.2) |
| | 女性 | 132 (75.0) | 142 (79.8) |
| 年齢 (歳) | 例数 | 176 | 178 |
| | 平均値 | 66.4 | 65.4 |
| | 標準偏差 | 8.4 | 8.1 |
| 身長 (cm) | 例数 | 176 | 178 |
| | 平均値 | 155.9 | 155.7 |
| | 標準偏差 | 8.2 | 8.2 |
| 体重 (kg) | 例数 | 176 | 178 |
| | 平均値 | 62.6 | 62.7 |
| | 標準偏差 | 11.5 | 12.8 |
| 過去 3 ヵ月間の NSAIDs<br>使用の有無[a] [例数 (%)] | あり | 100 (56.8) | 99 (55.6) |
| | なし | 76 (43.2) | 79 (44.4) |
| NSAIDs 又はアセトアミノフェン<br>併用の有無[b] [例数 (%)] | あり | 64 (36.4) | 32 (18.0) |
| | なし | 112 (63.6) | 146 (82.0) |

| | | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=178 |
|---|---|---|---|
| NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用日数[b] | 例数 | 64 | 32 |
| | 平均値 | 6.4 | 5.8 |
| | 標準偏差 | 5.3 | 4.9 |
| | 中央値 | 4.0 | 3.5 |

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.
b　治験期間中に原疾患又は有害事象に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 1 回でも使用したか否か, 及び併用日数. 併用日数は, 少なくとも 1 剤が使用された日数.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-01, 5.3.5.1-01 Table 14.1.3.7

表 2.7.4.1-7　被験者の人口統計学的特性 (V9732 試験)

| | | 60 mg QD<br>N=93 |
|---|---|---|
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 26 (28.0) |
| | 女性 | 67 (72.0) |
| 年齢 (歳) | 例数 | 93 |
| | 平均値 | 66.2 |
| | 標準偏差 | 8.2 |
| 身長 (cm) | 例数 | 93 |
| | 平均値 | 156.6 |
| | 標準偏差 | 8.9 |
| 体重 (kg) | 例数 | 93 |
| | 平均値 | 63.8 |
| | 標準偏差 | 11.5 |
| 過去 3 ヵ月間の NSAIDs 使用の有無[a] [例数 (%)] | 有 | 51 (54.8) |
| | 無 | 42 (45.2) |
| NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用[b] [例数 (%)] | 有 | 72 (77.4) |
| | 無 | 21 (22.6) |
| NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用日数[b] | 例数 | 72 |
| | 平均値 | 147.9 |
| | 標準偏差 | 143.5 |
| | 中央値 | 122.5 |

先行試験開始時 (Visit 2) のデータを用いた.
a　先行試験開始前 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.
b　治験期間中に NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防などの低用量アスピリンを除く) を 1 回でも使用したか否か, 及び併用日数. 併用日数は, 延べ日数.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-02, 5.3.5.2-02 Table 14.1.3.3

### 2.7.4.2 有害事象

国内評価試験では, 治験薬投与開始後から後観察期終了時までに発現した事象を, 有害事象として集計した. ただし, 国内プラセボ対照試験から国内継続長期投与試験に移行した被験者は, 国内プラセボ対照試験の投与終了後の後観察は設定していないため, 漸減期終了時までの集計である. また, 国内継続長期投与試験の投与開始時点で国内プラセボ対照試験から継続している事象は, 国内継続長期投与試験の有害事象としても集計した. 国内評価試験の併合時は, 国内プラセボ対照試験から国内継続長期投与試験へ継続して発現した事象は 1 件と数えた.

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

症例報告書に記載された有害事象を, ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) による器官別大分類 (System Organ Class：SOC) と基本語 (Preferred Term：PT) で分類した. 国内臨床試験の有害事

象には，MedDRA Version 17.1 を，海外臨床試験の有害事象には，MedDRA Version 10.0～14.0 を用いた．

国内臨床試験では，事象別の集計に際し，ある被験者に同一の事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．また，重症度別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる重症度で発現した場合，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計した．同様に，転帰別の集計では，死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明の優先順位で，優先順位が最も高い転帰に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる発現時期区分で発現した場合，優先順位はつけず各時期区分で 1 例として集計した．また，有害事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師が「関連なし」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「明らかに関連あり」の 4 段階で判定し，「関連あるかもしれない」,「おそらく関連あり」,「明らかに関連あり」と判断されたものを副作用とした．

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

治験中 (漸減期及び後観察期含む) の有害事象及び副作用の発現状況について, 国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-1 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-2 に示した．

国内プラセボ対照試験の有害事象発現率は，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，投与群間で有意差が認められた．重篤な有害事象の発現率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 0.6% (1/178 例) ，プラセボ群で 0.6% (1/176 例)，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) 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) であった．また，副作用発現率は, デュロキセチン 60 mg QD 群で 43.3% (77/178 例), プラセボ群で 14.8% (26/176 例) 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．重篤な有害事象の発現率は 7.5% (7/93 例)，重要な有害事象の発現率は 5.4% (5/93 例) であった．また，副作用発現率は 51.6% (48/93 例) であった．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) 及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示した．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の治療期の有害事象発現率は，60/120 mg QD 群でそれぞれ 49.5% (55/111 例)，50.8% (65/128 例)，プラセボ群でそれぞれ 40.8% (49/120 例)，32.8% (42/128 例) であった．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の治療期の有害事象発現率は，60/120 mg QD 群で 63.3% (167/264 例)，プラセボ群で 50.0% (130/260 例) であった．海外臨床試験の治療期の重篤な有害事象発現率は, 60/120 mg QD 群で 0.9%～2.3%, プラセボ群で 1.2%～1.7%，投与中止に至った有害事象発現率は，60/120 mg QD 群で 13.5%～18.8%，プラセボ群で 5.5～8.8%であった．

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現状況 (V9731 試験)

| | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 |
| 有害事象/副作用 | | | | |
| 発現例数 | 98 | 120 | 26 | 77 |
| (発現件数) | (170) | (272) | (35) | (151) |
| 発現率 (%) | 55.7 | 67.4 | 14.8 | 43.3 |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (48.0, 63.2) | (60.0, 74.2) | (9.9, 20.9) | (35.9, 50.9) |
| Fisher's exact test (対 プラセボ) | | 0.0287 | | <0.0001 |
| 死亡 | | | | |
| 発現例数 | 0 | 0 | - | - |
| (発現件数) | (0) | (0) | - | - |
| 発現率 (%) | 0.0 | 0.0 | - | - |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (0.0, 2.1) | (0.0, 2.1) | - | - |
| 重篤な有害事象/副作用 | | | | |
| 発現例数 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| (発現件数) | (1) | (1) | (0) | (0) |
| 発現率 (%) | 0.6 | 0.6 | 0.0 | 0.0 |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (0.0, 3.1) | (0.0, 3.1) | (0.0, 2.1) | (0.0, 2.1) |
| Fisher's exact test (対 プラセボ) | | 1.0000 | | |
| 重要な有害事象/副作用 | | | | |
| 発現例数 | 1 | 11 | 1 | 8 |
| (発現件数) | (1) | (20) | (1) | (17) |
| 発現率 (%) | 0.6 | 6.2 | 0.6 | 4.5 |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (0.0, 3.1) | (3.1, 10.8) | (0.0, 3.1) | (2.0, 8.7) |
| Fisher's exact test (対 プラセボ) | | 0.0056 | | 0.0367 |

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.1，Table 14.3.2.1

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の発現状況 (V9732 試験)

| | 60 mg QD　N=93 | |
|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 |
| 有害事象/副作用 | | |
| 発現例数 | 85 | 48 |
| (発現件数) | (313) | (77) |
| 発現率 (%) | 91.4 | 51.6 |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (83.8, 96.2) | (41.0, 62.1) |
| 治験中の死亡 | | |
| 発現例数 | 0 | - |
| (発現件数) | (0) | - |
| 発現率 (%) | 0.0 | - |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (0.0, 3.9) | - |
| 重篤な有害事象/副作用 | | |
| 発現例数 | 7 | 1 |
| (発現件数) | (8) | (1) |
| 発現率 (%) | 7.5 | 1.1 |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (3.1, 14.9) | (0.0, 5.8) |
| 重要な有害事象/副作用 | | |
| 発現例数 | 5 | 5 |
| (発現件数) | (5) | (5) |
| 発現率 (%) | 5.4 | 5.4 |
| 発現率の 95% 信頼区間 (%) | (1.8, 12.1) | (1.8, 12.1) |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.1，Table 14.3.2.1

表 2.7.4.2-3　有害事象 (治療期) の発現状況 (HMEP，HMFG，HMGL 試験)

| | HMEP | | HMFG | | HMGL | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 60/120 mg QD | プラセボ | 60/120 mg QD | プラセボ | 60/120 mg QD |
| | N=120 | N=111 | N=128 | N=128 | N=260 | N=264 |
| 有害事象 | 49 (40.8) | 55 (49.5) | 42 (32.8) | 65 (50.8) | 130 (50.0) | 167 (63.3) |
| 死亡 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 2 (1.7) | 1 (0.9) | 2 (1.6) | 3 (2.3) | 3 (1.2) | 5 (1.9) |
| 投与中止に至った有害事象 | 7 (5.8) | 15 (13.5) | 7 (5.5) | 24 (18.8) | 23 (8.8) | 40 (15.2) |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.12.3，5.3.5.1-03 Table HMFG.12.2，5.3.5.1-04 Table HMGL.8.3，Table HMGL.8.5，Table HMGL.8.7

表 2.7.4.2-4　有害事象 (漸減期) の発現状況 (HMEP，HMFG，HMGL 試験)

| | HMEP | | | HMFG | | | HMGL | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 60 mg QD | 120 mg QD | プラセボ | 60 mg QD | 120 mg QD | プラセボ | 60/120 mg QD |
| | N=113 | N=52 | N=43 | N=114 | N=74 | N=29 | N=200 | N=205 |
| 有害事象 | 6 (5.3) | 6 (11.5) | 2 (4.7) | 2 (1.8) | 6 (8.1) | 1 (3.4) | 13 (6.5) | 32 (15.6) |
| 死亡 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.5) | 2 (1.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.9) | 5 (6.8) | 1 (3.4) | 2 (1.0) | 9 (4.4) |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.12.6, Table HMEP.14.32, 5.3.5.1-03 Table HMFG.12.4, Table HMFG.12.7, Table HMFG.14.37, 5.3.5.1-04 Table HMGL.8.4，Table HMGL.8.6，Table HMGL.11.3

### 2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

#### (1)　主な有害事象

発現率 2%以上の有害事象の発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-5 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-6 に示し，すべての有害事象の発現頻度を，国内プラセボ対照試験は表 2.7.4.7-3 に，国内継続長期投与試験は表 2.7.4.7-4 に示した．また，国内評価試験 (V9731，V9732 試験) を併合し，発現率が 2%以上の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-7 に，すべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-5 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．これら以外にデュロキセチン 60 mg QD 群で 5%以上に発現した有害事象 (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，鼻咽頭炎 (15.2%，15.9%) 及び挫傷 (5.1%，4.0%) 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%) であり，国内プラセボ対照試験と同様の事象であった．

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験の併合成績で，デュロキセチン投与時の有害事象の発現率は 76.3% (174/228 例) であり，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．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の治療期の有害事象発現率は，60/120 mg QD 群でそれぞれ 49.5% (55/111 例)，50.8% (65/128 例)，プラセボ群でそれぞれ 40.8% (49/120 例)，32.8% (42/128 例) であり，HMFG 試験では，投与群間に有意差が認められた．プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった事象は，HMEP 試験では，疲労のみ，HMFG 試験では，悪心，便秘，多汗症であった [2.7.6.2.2.3，2.7.6.3.2.3 参照]．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の治療期の有害事象発現率は，60/120 mg QD 群で 63.3% (167/264 例)，プラセボ群で 50.0% (130/260 例) であり，投与群間に有意差が認められた．プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった事象は，悪心，口内乾燥，便秘，疲労，食欲減退，不眠症，多汗症，咳嗽，頻尿であった [2.7.6.4.2.3 参照]．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) の漸減期の有害事象発現率は，60 mg QD 群でそれぞれ 11.5% (6/52 例)，8.1% (6/74 例)，120 mg QD 群でそれぞれ 4.7% (2/43 例)，3.4% (1/29 例)，プラセボ群でそれぞれ 5.3% (6/113 例)，1.8% (2/114 例) であり，投与群間で発現率に有意差はなかった [2.7.6.2.2.3，2.7.6.3.2.3 参照]．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の漸減期の有害事象発現率は，60/120 mg QD 群で 15.6% (32/205 例)，プラセボ群で 6.5% (13/200 例) であり，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群の有害事象発現率が有意に高かったが，発現率に有意差のみられた事象はなかった [2.7.6.4.2.3 参照]．

以上の通り，国内臨床試験で発現した有害事象は，海外臨床試験でみられた有害事象と類似しており，国内外のプラセボ対照試験の有害事象発現率に大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象の発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ<br>N=176 | | 60 mg QD<br>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 2.7.4.2-6　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)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>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 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>例数 (%) | 件数 |
|---|---|---|
| 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 |
| 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 2.7.4.2-7　発現率 2%以上の有害事象の発現頻度 (V9731 試験と V9732 試験の併合)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>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)　重症度別

発現率が 2%以上の有害事象の重症度別発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-8 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-9 に示した．

国内プラセボ対照試験では，有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象発現率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 0.6% (1/178 例)，プラセボ群で 0.6% (1/176 例) であった．高度の有害事象は，デュロキセチン 60 mg QD 群の悪性腹水とプラセボ群の小脳腫瘍であり，いずれも重篤と判断された (2.7.4.2.1.3 参照)．

国内継続長期投与試験でも，有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象発現率は 4.3% (4/93 例) であった．高度の有害事象は，重篤な有害事象の腸閉塞，大腿骨骨折，腰部脊柱管狭窄症，及び進行性核上性麻痺であった (2.7.4.2.1.3 参照)．

表 2.7.4.2-8　発現率 2%以上の有害事象の重症度別発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 全体 | 87 (49.4) | 10 (5.7) | 1 (0.6) | 101 (56.7) | 18 (10.1) | 1 (0.6) |
| 胃腸障害 | 13 (7.4) | 1 (0.6) | 0 | 43 (24.2) | 7 (3.9) | 0 |
| 便秘 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 17 (9.6) | 2 (1.1) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 15 (8.4) | 3 (1.7) | 0 |
| 下痢 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 4 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 3 (1.7) | 0 |
| 口渇 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 19 (10.7) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 3 (1.7) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 38 (21.6) | 2 (1.1) | 0 | 36 (20.2) | 1 (0.6) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 28 (15.9) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 7 (4.0) | 3 (1.7) | 0 | 17 (9.6) | 0 | 0 |
| 挫傷 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 10 (5.7) | 0 | 0 | 14 (7.9) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 8 (4.5) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 7 (3.9) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 1 (0.6) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 (13.1) | 3 (1.7) | 0 | 11 (6.2) | 1 (0.6) | 0 |
| 背部痛 | 8 (4.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 19 (10.8) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 1 (0.6) | 0 |
| 傾眠 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 24 (13.5) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.3

表 2.7.4.2-9　発現率 2%以上の有害事象の重症度別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|
| 全体 | 69 (74.2) | 12 (12.9) | 4 (4.3) |
| 胃腸障害 | 27 (29.0) | 2 (2.2) | 1 (1.1) |
| 便秘 | 17 (18.3) | 1 (1.1) | 0 |
| 悪心 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (15.1) | 0 | 0 |
| 口渇 | 11 (11.8) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 30 (32.3) | 4 (4.3) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 15 (16.1) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 |
| 帯状疱疹 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 |
| 咽頭炎 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 23 (24.7) | 2 (2.2) | 1 (1.1) |
| 挫傷 | 7 (7.5) | 1 (1.1) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 6 (6.5) | 0 | 0 |
| 上顆炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 創傷 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 12 (12.9) | 0 | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 尿中血陽性 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 肥満 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 (24.7) | 3 (3.2) | 1 (1.1) |
| 背部痛 | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) |
| 椎間板突出 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 |
| 関節炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 骨粗鬆症 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 27 (29.0) | 2 (2.2) | 1 (1.1) |
| 傾眠 | 12 (12.9) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 5 (5.4) | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 |
| 頻尿 | 2 (2.2) | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 11 (11.8) | 2 (2.2) | 0 |
| 咳嗽 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 |
| 喘息 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 |
| 上気道の炎症 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 (16.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 湿疹 | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 血管障害 | 8 (8.6) | 1 (1.1) | 0 |
| 高血圧 | 7 (7.5) | 0 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.3.1

### (3)　転帰別

有害事象の転帰別発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-10 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-11 に示した．また，発現率が 2%以上の有害事象の転帰別発現頻度を国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.7-6 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.7-7 に示した．

国内プラセボ対照試験で有害事象が未回復であった症例は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 6.2% (11/178 例)，プラセボ群で 4.0% (7/176 例) であり，多くの有害事象は回復又は軽快した．

国内継続長期投与試験で有害事象が未回復であった症例は 28.0% (26/93 例) であった．

表 2.7.4.2-10　有害事象の転帰別発現頻度 (V9731 試験)

| | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=178 |
|---|---|---|
| 回復 | 78 (44.3) | 93 (52.2) |
| 軽快 | 5 (2.8) | 11 (6.2) |
| 未回復 | 7 (4.0) | 11 (6.2) |
| 回復したが後遺症あり | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 |
| 不明 | 0 | 0 |

例数 (%).
継続長期投与試験開始時に継続している事象は，本治験で転帰判定していないため集計に含まれない．
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4

表 2.7.4.2-11　有害事象の転帰別発現頻度 (V9732 試験)

| | 60 mg QD<br>N=93 |
|---|---|
| 回復 | 40 (43.0) |
| 軽快 | 19 (20.4) |
| 未回復 | 26 (28.0) |
| 回復したが後遺症あり | 0 |
| 死亡 | 0 |
| 不明 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.4.1

### (4)　発現時期別

有害事象の発現時期別頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-12 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-13 に示した．また，発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.7-8 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.7-9 に示した．

国内プラセボ対照試験では，いずれの投与群も投与開始から 2 週間までの有害事象発現率が最も高かった．プラセボ群と比較してデュロキセチン 60 mg QD 群の発現率が有意に高かった有害事象のうち，傾眠，便秘，口渇，悪心，倦怠感，食欲減退は，デュロキセチン投与開始から 2 週間までの発現率が最も高かった．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は投与開始後 6 週以降 14 週までに発現した．

国内継続長期投与試験では，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．

表 2.7.4.2-12　有害事象の発現時期別頻度 (V9731 試験)

| 発現時期 | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 評価対象例数 | 例数 (%) | 評価対象例数 | 例数 (%) |
| 0 週以降 2 週未満 | 176 | 37 (21.0) | 178 | 61 (34.3) |
| 2 週以降 4 週未満 | 175 | 29 (16.6) | 172 | 32 (18.6) |
| 4 週以降 6 週未満 | 170 | 20 (11.8) | 171 | 28 (16.4) |
| 6 週以降 10 週未満 | 168 | 30 (17.9) | 170 | 34 (20.0) |
| 10 週以降 14 週未満 | 165 | 19 (11.5) | 164 | 24 (14.6) |
| 14 週以降 | 163 | 9 (5.5) | 161 | 20 (12.4) |

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.5

表 2.7.4.2-13　有害事象の発現時期別頻度 (V9732 試験)

| 発現時期 | 60 mg QD | |
|---|---|---|
| | 評価対象例数 | 例数 (%) |
| 先行試験から継続 | 93 | 26 (28.0) |
| 0 週以降 8 週未満 | 93 | 49 (52.7) |
| 8 週以降 16 週未満 | 91 | 33 (36.3) |
| 16 週以降 24 週未満 | 89 | 24 (27.0) |
| 24 週以降 32 週未満 | 87 | 26 (29.9) |
| 32 週以降 40 週未満 | 86 | 29 (33.7) |
| 40 週以降 48 週未満 | 86 | 23 (26.7) |
| 48 週以降 50 週未満 | 83 | 4 (4.8) |
| 50 週以降 | 82 | 16 (19.5) |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.5.1

### 2.7.4.2.1.2 死亡

変形性関節症患者を対象に実施した国内外の臨床試験では，治験中の死亡例はなかった．

### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-14 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-15 に示した．

国内プラセボ対照試験では，死亡以外の重篤な有害事象は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 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．

国内継続長期投与試験では，死亡以外の重篤な有害事象は，7 例に 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．

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

表 2.7.4.2-14　その他の重篤な有害事象一覧 (V9731 試験)

| 投与群 | 患者 ID | 性別/<br>年齢 (歳) | 有害事象名 [a]<br>(報告名) | 発現時期<br>発現日 [b]<br>持続期間 [c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 治験薬の処置<br>治験薬以外の処置<br>転帰 | 他の<br>有害事象 [a]<br>(発現日 [b]) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4EJ008 | 女<br>65 | 小脳腫瘍<br>(小脳腫瘍) | 治療期<br>39 日<br>59 日 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>回復 | 腹部不快感<br>(3 日) |
| 60 mg QD | 4EJ007 | 女<br>59 | 悪性腹水<br>(原発不明癌性腹膜炎) | 漸減期<br>100 日<br>--- | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>あり<br>未回復 | 悪心 (1 日)<br>便秘 (29 日) |

a　MedDRA Version 17.1 の基本語．
b　発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1．
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復又は軽快の場合のみ算出．
出典：5.3.5.1-01 Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.2

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象一覧 (V9732 試験)

| 先行試験での投与群 | 患者ID | 性別/年齢(歳) | 有害事象名[a](報告名) | 発現時期<br>発現日[b]<br>持続期間[c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 治験薬の処置<br>治験薬以外の処置<br>転帰 | 他の有害事象[a] (発現日[b]) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4EB003 | 女<br>76 | 進行性核上性麻痺<br>(進行性核上性麻痺) | 治療期<br>50日<br>--- | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>なし<br>未回復 | 凍傷 (−)<br>傾眠 (4日)<br>鼻咽頭炎 (48日) |
| | 4EG001 | 女<br>74 | 感染性腸炎<br>(感染性腸炎) | 治療期<br>319日<br>50日 | 中等度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>回復 | 便秘 (7日)<br>鼻咽頭炎 (234日)<br>口腔ヘルペス (244日) |
| | | | 意識消失<br>(意識消失) | 治療期<br>320日<br>1日 | 中等度<br>重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>なし<br>回復 | |
| | 4FB003 | 男<br>49 | 椎間板突出<br>(頚椎椎間板ヘルニア) | 治療期<br>284日<br>82日 | 中等度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>軽快 | 関節炎 (62日)<br>椎間板突出 (81日)<br>靭帯捻挫 (108日) |
| | 4JC010 | 女<br>68 | 腰部脊柱管狭窄症<br>(腰部脊柱管狭窄症) | 治療期<br>105日<br>203日 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>回復 | 口渇 (−)<br>黄色皮膚 (69 日)<br>糖尿病 (280日)<br>頭痛 (300日) |
| | 4LB002 | 女<br>78 | 大腿骨骨折<br>(骨折 (左大腿部)) | 治療期<br>338日<br>28日 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>軽快 | 末梢動脈閉塞性疾患 (−)<br>靭帯捻挫 (10日)<br>咳嗽 (71日)<br>グリコヘモグロビン増加 (285日) |
| | 4LJ007 | 女<br>67 | 椎間板突出<br>(腰部椎間板ヘルニアの悪化) | 治療期<br>205日<br>104日 | 中等度<br>重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>あり<br>回復 | 便秘 (14日)<br>そう痒症<br>(211日) |
| 60 mg QD | 4CC001 | 男<br>64 | 腸閉塞<br>(腸閉塞) | 治療期<br>326日<br>12日 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>なし<br>回復 | 便秘 (62日，299日)<br>挫傷 (150日, 176日)<br>変形性脊椎症 (190日，226日)<br>貧血 (196日)<br>刺創 (257日) |

a　MedDRA Version 17.1 の基本語.
b　発現日 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1．ただし，先行試験から継続している事象は「−」で示す.
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.2-02 Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.2

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) 及び海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-16 に示した.

HMEP 試験の重篤な有害事象は，治療期では，プラセボ群に 2 例 (心筋梗塞，脱水・痛風性関節炎)，60/120 mg QD 群に 1 例 (気管支炎・喘息・アレルギー性鼻炎) にみられ，漸減期では発現しなかった.

HMFG 試験の重篤な有害事象は，治療期では，プラセボ群に 2 例 (急性腎盂腎炎，心房細動)，60/120 mg QD 群に 3 例 (記憶障害，薬剤不耐性，上室性頻脈) にみられ，漸減期では発現しな

かった.

HMGL 試験の重篤な有害事象は，治療期では，プラセボ群に 3 例 (脳血管発作，膵炎・胆嚢炎，乳癌), 60/120 mg QD 群に 5 例 (失神, 転倒，中枢神経系転移, 冠動脈疾患, 尿路性敗血症), 漸減期ではプラセボ群に 1 例 (乳癌), 60/120 mg QD 群に 2 例 (回転性めまい, 足関節部骨折) にみられた.

これらの海外臨床試験で発現した重篤な有害事象のうち，治験薬又は治験手順との因果関係があると判断されたのは，HMFG 試験の薬物不耐性，HMGL 試験の失神及び回転性めまいのみであった.

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象 (HMEP，HMFG，HMGL 試験)

| 試験番号 | 投与群 | 患者 ID | 人種<br>性別<br>年齢 (歳) | 有害事象名 [a]<br>(報告語) | 発現時期<br>発現日 [b]<br>持続期間 [c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 処置 [d]<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HMEP | 60/120 mg QD | 1006 | Hispanic<br>女性<br>69 | 気管支炎<br>(acute bronchitis) | 治療期<br>55<br>8 | 中等度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |
| | | | | 喘息<br>(bronchial asthma) | 治療期<br>55<br>8 | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | | | アレルギー性鼻炎<br>(allergic rhinitis) | 治療期<br>55<br>8 | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | プラセボ | 2000 | Caucasian<br>女性<br>68 | 心筋梗塞<br>(myocardial infarction) | 治療期<br>12<br>1 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | 2410 | Hispanic<br>男性<br>63 | 脱水<br>(dehydration) | 治療期<br>35<br>3 | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | | | 痛風性関節炎<br>(gouty arthritis) | 治療期<br>34<br>--- | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>未回復 |
| HMFG | 60/120 mg QD | 1106 | Hispanic<br>男性<br>57 | 記憶障害<br>("blanking out" episodes) | 治療期<br>---<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>未回復 |
| | | 2305 | Caucasian<br>男性<br>69 | 薬物不耐性<br>(study drug intolerance) | 治療期<br>6<br>--- | 軽度<br>重篤<br>あり | 中止<br>軽快 |
| | | 4206 | Caucasian<br>男性<br>72 | 上室性頻脈<br>(supraventricula tachycardia) | 治療期<br>48<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>軽快 |
| | プラセボ | 2103 | Caucasian<br>女性<br>60 | 急性腎盂腎炎<br>(Accute Pyelonephritis) | 治療期<br>84<br>5 | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |
| | | 3305 | Caucasian<br>女性<br>79 | 心房細動<br>(atrial fibrillation) | 治療期<br>15<br>2 | 中等度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |

| 試験番号 | 投与群 | 患者 ID | 人種<br>性別<br>年齢 (歳) | 有害事象名 [a]<br>(報告語) | 発現時期<br>発現日 [b]<br>持続期間 [c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 処置 [d]<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HMGL | 60/120 mg QD | 1217 | White<br>女<br>69 | 失神<br>(vasovagal syncope) | 治療期<br>5<br>2 | 高度<br>重篤<br>あり | ---<br>回復 |
| | | 1420 | White<br>女<br>85 | 転倒<br>(fall) | 治療期<br>66<br>3 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | 4303 | White<br>女<br>60 | 中枢神経系転移<br>(metastatic carcinoma to brain) | 治療期<br>47<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>不明 |
| | | 4929 | Multiple<br>男<br>51 | 冠動脈疾患<br>(coronary artery disease) | 治療期<br>---<br>35 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | 5205 | White<br>男<br>66 | 尿路性敗血症<br>(urinary sepsis) | 治療期<br>48<br>3 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | 1731 | White<br>女<br>57 | 回転性めまい<br>(vertigo) | 漸減期<br>81<br>15 | 中等度<br>重篤<br>あり | ---<br>回復 |
| | | 2913 | White<br>男<br>66 | 足関節部骨折<br>(fractured ankle) | 漸減期<br>70<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>軽快 |
| | プラセボ | 4740 | Black/African American<br>女<br>63 | 脳血管発作<br>(stroke) | 治療期<br>27<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>未回復 |
| | | 4824 | White<br>女<br>59 | 膵炎<br>(acute gallstone pancreatitis due to cholelithiasis) | 治療期<br>44<br>8 | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |
| | | | | 胆嚢炎<br>(cholecystitis) | 治療期<br>44<br>6 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | 5127 | White<br>女<br>64 | 乳癌 [e]<br>(breast cancer) | 治療期 [d]<br>32<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>未回復 |

a　MedDRA の基本語 (HMEP 試験：Version 10.0，HMFG 試験：Version 11.0，HMGL 試験：Version 14.0).
b　発現日 (日)：重篤有害事象発現日−投与開始日+1.
c　持続期間 (日)：消失日−重篤有害事象発現日+1.
d　治験薬の投与中止の原因に該当する場合「中止」と記載.
e　漸減期にも継続した事象.
出典：5.3.5.1-02 14.3.3，Table HMEP.14.31，5.3.5.1-03 14.3.3，Table HMFG.14.363，5.3.5.4-01 11.1，Appendix (Adverse event listing)

### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内臨床試験では，重篤な有害事象以外で投与中止の原因となった有害事象を重要な有害事象と定義した．重要な有害事象の一覧を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-17 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-18 に示した．

国内プラセボ対照試験では，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 例以上に発現した重要な有害事象は，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，頭位性回転性めまい，扁桃炎，喘息の 3 件を除く，倦怠感，食欲減退 (各 4 件)，悪心 (3 件)，うつ病，ほてり，口渇，尿失禁，腹部膨満，無力症 (各 1 件) 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．

国内継続長期投与試験では，重要な有害事象の発現率は 5.4% (5/93 例) であった．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．

国内評価試験では，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く，長期間投与した場合でも投与中止の原因となった有害事象の発現率増加は認められなかった．

海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験) で，治療期の中止の原因となった有害事象の発現率は，60/120 mg QD 群でそれぞれ 13.5% (15/111 例)，18.8% (24/128 例)，プラセボ群でそれぞれ 5.8% (7/120 例)，5.5% (7/128 例) であり，有害事象の発現率と同様に，HMFG 試験でのみ，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群の発現率が有意に高かった．60/120 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は，HMEP 試験では悪心，HMFG 試験では悪心，関節痛，無力症であった．海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) の治療期の中止の原因となった有害事象の発現率は，60/120 mg QD 群で 15.2% (40/264 例)，プラセボ群で 8.8% (23/260 例) であり，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群の有害事象発現率が有意に高かった．60/120 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は，悪心，浮動性めまい，不安，傾眠，不眠症，肝機能検査異常，霧視であった．漸減期では，海外プラセボ対照試験 (HMEP，HMFG 試験)，海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) のいずれも，中止の原因となった有害事象の発現率に，投与群間で有意な差はなく，60/120 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象はなかった [2.7.6 参照].

表 2.7.4.2-17　重要な有害事象の一覧 (V9731 試験)

| 投与群 | 患者 ID | 性別/<br>年齢 (歳) | 有害事象名 [a]<br>(報告名) | 発現時期<br>発現日 [b]<br>持続期間 [c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 治験薬の処置<br>治験薬以外の処置<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4EB004 | 女<br>72 | 霧視<br>(霧視) | 治療期<br>54 日<br>13 日 | 軽度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| 60 mg QD | 4AA003 | 女<br>67 | 尿失禁<br>(尿失禁) | 治療期<br>16 日<br>12 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | うつ病<br>(うつ状態) | 治療期<br>21 日<br>7 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | 4EB008 | 女<br>65 | 頭位性回転性めまい<br>(良性発作性頭位めまい症) | 治療期<br>24 日<br>61 日 | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>回復 |

| 投与群 | 患者 ID | 性別/<br>年齢 (歳) | 有害事象名 [a]<br>(報告名) | 発現時期<br>発現日 [b]<br>持続期間 [c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 治験薬の処置<br>治験薬以外の処置<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 60 mg QD | 4EE007 | 女<br>64 | 倦怠感<br>(倦怠感 (全身)) | 治療期<br>3 日<br>23 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 食欲減退<br>(食欲不振) | 治療期<br>3 日<br>23 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | 4EE010 | 女<br>65 | 倦怠感<br>(倦怠感 (全身)) | 治療期<br>1 日<br>13 日 | 中等度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | 4EJ012 | 女<br>62 | 腹部膨満<br>(腹部膨満感) | 治療期<br>1 日<br>39 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>あり<br>回復 |
| | 4EL011 | 女<br>67 | 扁桃炎<br>(扁桃痛) | 治療期<br>69 日<br>14 日 | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>回復 |
| | 4EM001 | 女<br>63 | 悪心<br>(嘔気) | 治療期<br>1 日<br>3 日 | 中等度<br>非重篤<br>明らかに関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | ほてり<br>(ほてり) | 治療期<br>1 日<br>3 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 食欲減退<br>(食欲低下) | 治療期<br>1 日<br>3 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | 4FB010 | 男<br>51 | 倦怠感<br>(倦怠感 (全身)) | 治療期<br>1 日<br>9 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 悪心<br>(悪心) | 治療期<br>1 日<br>9 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 口渇<br>(口渇) | 治療期<br>1 日<br>9 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 食欲減退<br>(食欲減退) | 治療期<br>1 日<br>9 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | 4FH007 | 女<br>57 | 悪心<br>(悪心) | 治療期<br>8 日<br>7 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>あり<br>回復 |
| | 4JG001 | 女<br>73 | 無力症<br>(脱力感) | 治療期<br>1 日<br>14 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 倦怠感<br>(全身倦怠感) | 治療期<br>1 日<br>14 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | | | 食欲減退<br>(食欲減退) | 治療期<br>1 日<br>14 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>回復 |
| | 4LG018 | 女<br>59 | 喘息<br>(喘息) | 治療期<br>40 日<br>59 日 | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与中止<br>あり<br>軽快 |

a　MedDRA Version 17.1 の基本語.　b　発現日 (日) = 有害事象発現日 - 治験薬服薬開始日 +1.
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 - 有害事象発現日 +1. 転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.1-01 Listing 16.2.7.3

表 2.7.4.2-18　重要な有害事象の一覧 (V9732 試験)

| 先行試験での投与群 | 患者ID | 性別/年齢(歳) | 有害事象名[a](報告名) | 発現時期<br>発現日[b]<br>持続期間[c] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 治験薬の処置<br>治験薬以外の処置<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 60 mg QD | 4EB001 | 女<br>64 | 国際標準比増加<br>(INR 高値) | 治療期<br>28 日<br>8 日 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>あり<br>回復 |
| | 4FH001 | 女<br>73 | 咳嗽<br>(咳嗽) | 治療期<br>16 日<br>115 日 | 中等度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>なし<br>軽快 |
| | 4LB001 | 男<br>75 | 脂漏性皮膚炎<br>(脂漏性皮膚炎) | 治療期<br>15 日<br>37 日 | 軽度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>あり<br>軽快 |
| プラセボ | 4EJ003 | 女<br>63 | 多汗症<br>(発汗) | 治療期<br>29 日<br>195 日 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与中止<br>なし<br>軽快 |
| | 4EL006 | 女<br>63 | 下痢<br>(下痢) | 治療期<br>99 日<br>9 日 | 中等度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>あり<br>回復 |

a　MedDRA Version 17.1 の基本語.
b　発現日 (日) = 有害事象発現日 - 治験薬服薬日 + 1.
c　持続期間 (日) = 転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1. 転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
出典：5.3.5.2-02 Listing 16.2.7.3

### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

有害事象の器官別大分類ごとの発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.2-19 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.2-20 に示した.

国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン 60 mg QD 群で発現率が 10%以上であった器官別大分類は，「胃腸障害」(28.1%)，「感染症および寄生虫症」(20.8%)，「一般・全身障害および投与部位の状態」(16.9%)，並びに「神経系障害」(15.7%) であり，このうちプラセボ群と比較してデュロキセチン 60 mg QD 群で発現率が有意に高かったのは「胃腸障害」並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」であった.

国内継続長期投与試験では，発現率が 10%以上であった器官別大分類は，「感染症および寄生虫症」(36.6%)，「胃腸障害」，「神経系障害」(各 32.3%)，「筋骨格系および結合組織障害」(29.0%)，「傷害，中毒および処置合併症」(28.0%)，「皮膚および皮下組織障害」(17.2%)，「一般・全身障害および投与部位の状態」(15.1%)，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」(14.0%)，並びに「臨床検査」(12.9%) であった.

表 2.7.4.2-19　有害事象の器官別大分類ごとの発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC) | プラセボ N=176 | | 60 mg QD N=178 | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 2 | 5 (2.8) | 5 | 0.4485 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 眼障害 | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 胃腸障害 | 14 (8.0) | 16 | 50 (28.1) | 69 | <0.0001 |
| 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 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 感染症および寄生虫症 | 40 (22.7) | 46 | 37 (20.8) | 38 | 0.7000 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 10 (5.7) | 12 | 17 (9.6) | 18 | 0.2293 |
| 臨床検査 | 10 (5.7) | 12 | 14 (7.9) | 21 | 0.5269 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 1 | 10 (5.6) | 10 | 0.0105 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 (14.8) | 32 | 12 (6.7) | 12 | 0.0163 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 神経系障害 | 19 (10.8) | 26 | 28 (15.7) | 33 | 0.2102 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 5 | 0.0608 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.6) | 1 | 7 (3.9) | 7 | 0.0673 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 (1.7) | 4 | 5 (2.8) | 7 | 0.7235 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (2.8) | 5 | 6 (3.4) | 7 | 1.0000 |
| 血管障害 | 3 (1.7) | 3 | 2 (1.1) | 2 | --- |

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-20　有害事象の器官別大分類ごとの発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC) | 60 mg QD N=93 | |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | 件数 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.2) | 3 |
| 眼障害 | 3 (3.2) | 3 |
| 胃腸障害 | 30 (32.3) | 38 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (15.1) | 15 |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 免疫系障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 34 (36.6) | 61 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 26 (28.0) | 35 |
| 臨床検査 | 12 (12.9) | 17 |
| 代謝および栄養障害 | 5 (5.4) | 5 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 27 (29.0) | 43 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (1.1) | 1 |
| 神経系障害 | 30 (32.3) | 31 |
| 精神障害 | 3 (3.2) | 4 |
| 腎および尿路障害 | 5 (5.4) | 7 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 13 (14.0) | 18 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 (17.2) | 17 |
| 血管障害 | 9 (9.7) | 10 |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.2

### 2.7.4.2.1.6 その他の有害事象の解析

デュロキセチンの国内外の添付文書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，変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験の結果を以下に示した．

#### (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 (2.7.4.3.3 参照)．国内プラセボ対照試験のデュロキセチン群では，治験期間中の規定の検査時期に 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，両基準 (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く，国内継続長期投与試験では，これらの基準に該当する症例はなかった (2.7.4.3.2 参照)．

#### (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，及び尿閉

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，標記の有害事象はみられていない．

#### (3) 自殺行動・自殺念慮

自殺行動・自殺念慮に関連する有害事象を，MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「自殺/自傷」に該当する事象と定義した．変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，自殺行動・自殺念慮に関連する有害事象はみられていない．また，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 (2.7.4.4.3 参照)．

#### (4) 敵意・攻撃性

敵意・攻撃性に関連する有害事象を，SMQ の「敵意/攻撃性」に該当する事象と定義した．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．

#### (5) 離脱症状・反跳現象

離脱症状・反跳現象に関連する有害事象を，漸減期間中に発現した有害事象のうち，SMQ の「薬物乱用，依存および離脱」に該当する事象と定義した．変形性関節症患者を対象とした国内

臨床試験では，離脱症状・反跳現象に関連する有害事象はみられていない.

#### 2.7.4.2.1.7 疾患別有害事象の解析

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．いずれかの疾患/投与群で発現率が 5%以上の有害事象の疾患別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に，すべての有害事象の疾患別発現頻度を表 2.7.4.7-10 に示した.

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デュロキセチン群の有害事象発現率は高かった．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.

また，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. 発現率が 5%以上の有害事象の発現頻度を，表 2.7.4.2-22 に，すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-11 に示した.

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.

表 2.7.4.2-21　いずれかの疾患/投与群で発現率 5%以上の有害事象の疾患別発現頻度 (国内二重盲検試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=178 | プラセボ<br>N=224 | 60 mg QD<br>N=234 | プラセボ<br>N=196 | 60 mg QD<br>N=194 | プラセボ<br>N=222 | 60 mg QD<br>N=141 | プラセボ<br>N=156 | 60 mg QD<br>N=231 |
| 全体 | 98 (55.7) | 120 (67.4) | 135 (60.3) | 169 (72.2) | 123 (62.8) | 148 (76.3) | 167 (75.2) | 120 (85.1) | 122 (78.2) | 216 (93.5) |
| 胃腸障害 | 14 (8.0) | 50 (28.1) | 25 (11.2) | 72 (30.8) | 42 (21.4) | 83 (42.8) | 46 (20.7) | 49 (34.8) | 46 (29.5) | 139 (60.2) |
| 便秘 | 3 (1.7) | 19 (10.7) | 5 (2.2) | 25 (10.7) | 8 (4.1) | 29 (14.9) | 15 (6.8) | 11 (7.8) | 7 (4.5) | 38 (16.5) |
| 悪心 | 1 (0.6) | 18 (10.1) | 6 (2.7) | 21 (9.0) | 9 (4.6) | 42 (21.6) | 8 (3.6) | 24 (17.0) | 15 (9.6) | 88 (38.1) |
| 下痢 | 1 (0.6) | 6 (3.4) | 1 (0.4) | 9 (3.8) | 7 (3.6) | 8 (4.1) | 7 (3.2) | 9 (6.4) | 10 (6.4) | 24 (10.4) |
| 嘔吐 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.4) | 4 (2.0) | 7 (3.6) | 3 (1.4) | 8 (5.7) | 2 (1.3) | 12 (5.2) |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 4 (2.0) | 6 (3.1) | 1 (0.5) | 3 (2.1) | 10 (6.4) | 11 (4.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.4) | 30 (16.9) | 7 (3.1) | 27 (11.5) | 14 (7.1) | 32 (16.5) | 17 (7.7) | 20 (14.2) | 17 (10.9) | 76 (32.9) |
| 口渇 | 3 (1.7) | 19 (10.7) | 0 | 14 (6.0) | 7 (3.6) | 14 (7.2) | 5 (2.3) | 7 (5.0) | 6 (3.8) | 58 (25.1) |
| 倦怠感 | 2 (1.1) | 12 (6.7) | 3 (1.3) | 8 (3.4) | 6 (3.1) | 9 (4.6) | 6 (2.7) | 13 (9.2) | 6 (3.8) | 15 (6.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 40 (22.7) | 37 (20.8) | 61 (27.2) | 40 (17.1) | 43 (21.9) | 43 (22.2) | 64 (28.8) | 39 (27.7) | 37 (23.7) | 41 (17.7) |
| 鼻咽頭炎 | 28 (15.9) | 27 (15.2) | 39 (17.4) | 26 (11.1) | 29 (14.8) | 26 (13.4) | 32 (14.4) | 21 (14.9) | 35 (22.4) | 34 (14.7) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 10 (5.7) | 17 (9.6) | 16 (7.1) | 33 (14.1) | 9 (4.6) | 7 (3.6) | 11 (5.0) | 8 (5.7) | 1 (0.6) | 5 (2.2) |
| 挫傷 | 7 (4.0) | 9 (5.1) | 7 (3.1) | 16 (6.8) | 2 (1.0) | 3 (1.5) | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 10 (5.7) | 14 (7.9) | 12 (5.4) | 19 (8.1) | 20 (10.2) | 23 (11.9) | 59 (26.6) | 50 (35.5) | 57 (36.5) | 72 (31.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 8 (4.5) | 0 | 4 (1.7) | 0 | 2 (1.0) | 9 (4.1) | 7 (5.0) | 7 (4.5) | 16 (6.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 7 (3.9) | 0 | 3 (1.3) | 0 | 0 | 9 (4.1) | 9 (6.4) | 4 (2.6) | 11 (4.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 4 (1.7) | 3 (1.5) | 3 (1.5) | 8 (3.6) | 2 (1.4) | 9 (5.8) | 8 (3.5) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 4 (2.0) | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 0 | 11 (7.1) | 4 (1.7) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 10 (6.4) | 11 (4.8) |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 3 (1.4) | 2 (1.4) | 8 (5.1) | 5 (2.2) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 4 (2.0) | 4 (2.1) | 6 (2.7) | 9 (6.4) | 3 (1.9) | 11 (4.8) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 10 (5.6) | 4 (1.8) | 11 (4.7) | 3 (1.5) | 13 (6.7) | 6 (2.7) | 13 (9.2) | 3 (1.9) | 31 (13.4) |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 9 (5.1) | 1 (0.4) | 10 (4.3) | 1 (0.5) | 13 (6.7) | 3 (1.4) | 9 (6.4) | 1 (0.6) | 30 (13.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 (14.8) | 12 (6.7) | 41 (18.3) | 22 (9.4) | 7 (3.6) | 14 (7.2) | 28 (12.6) | 14 (9.9) | 26 (16.7) | 33 (14.3) |
| 背部痛 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 4 (1.7) | 4 (2.0) | 2 (1.0) | 3 (1.4) | 2 (1.4) | 12 (7.7) | 10 (4.3) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 4 (1.8) | 1 (0.7) | 8 (5.1) | 7 (3.0) |
| 神経系障害 | 19 (10.8) | 28 (15.7) | 22 (9.8) | 72 (30.8) | 33 (16.8) | 71 (36.6) | 40 (18.0) | 51 (36.2) | 46 (29.5) | 128 (55.4) |
| 傾眠 | 6 (3.4) | 24 (13.5) | 16 (7.1) | 45 (19.2) | 21 (10.7) | 51 (26.3) | 22 (9.9) | 38 (27.0) | 19 (12.2) | 70 (30.3) |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (0.9) | 15 (6.4) | 2 (1.0) | 11 (5.7) | 2 (0.9) | 8 (5.7) | 6 (3.8) | 19 (8.2) |
| 頭痛 | 5 (2.8) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 9 (3.8) | 6 (3.1) | 9 (4.6) | 9 (4.1) | 6 (4.3) | 26 (16.7) | 65 (28.1) |

例数 (%).　出典：CTD 用解析 表 2.7.4-08a

表 2.7.4.2-22　いずれかの疾患で発現率 5%以上の有害事象の疾患別発現頻度 (国内非盲検試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 85 (91.4) | 130 (86.1) | 138 (92.6) | 255 (95.9) | 154 (98.1) |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.2) | 9 (6.0) | 13 (8.7) | 17 (6.4) | 8 (5.1) |
| 回転性めまい | 0 | 4 (2.6) | 9 (6.0) | 7 (2.6) | 3 (1.9) |
| 胃腸障害 | 30 (32.3) | 62 (41.1) | 75 (50.3) | 123 (46.2) | 103 (65.6) |
| 便秘 | 18 (19.4) | 15 (9.9) | 27 (18.1) | 39 (14.7) | 26 (16.6) |
| 悪心 | 4 (4.3) | 16 (10.6) | 22 (14.8) | 34 (12.8) | 61 (38.9) |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 8 (5.4) | 5 (1.9) | 13 (8.3) |
| 齲歯 | 1 (1.1) | 8 (5.3) | 5 (3.4) | 8 (3.0) | 2 (1.3) |
| 下痢 | 1 (1.1) | 4 (2.6) | 3 (2.0) | 13 (4.9) | 25 (15.9) |
| 嘔吐 | 1 (1.1) | 0 | 4 (2.7) | 14 (5.3) | 17 (10.8) |
| 腹部不快感 | 0 | 7 (4.6) | 5 (3.4) | 15 (5.6) | 14 (8.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (15.1) | 19 (12.6) | 35 (23.5) | 63 (23.7) | 69 (43.9) |
| 口渇 | 11 (11.8) | 9 (6.0) | 11 (7.4) | 17 (6.4) | 43 (27.4) |
| 倦怠感 | 2 (2.2) | 4 (2.6) | 8 (5.4) | 14 (5.3) | 12 (7.6) |
| 免疫系障害 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 10 (6.7) | 6 (2.3) | 2 (1.3) |
| 季節性アレルギー | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 9 (6.0) | 5 (1.9) | 2 (1.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 34 (36.6) | 60 (39.7) | 86 (57.7) | 148 (55.6) | 91 (58.0) |
| 鼻咽頭炎 | 15 (16.1) | 37 (24.5) | 58 (38.9) | 76 (28.6) | 85 (54.1) |
| 気管支炎 | 5 (5.4) | 6 (4.0) | 4 (2.7) | 9 (3.4) | 0 |
| 咽頭炎 | 4 (4.3) | 5 (3.3) | 5 (3.4) | 16 (6.0) | 2 (1.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 26 (28.0) | 49 (32.5) | 25 (16.8) | 65 (24.4) | 11 (7.0) |
| 挫傷 | 8 (8.6) | 17 (11.3) | 6 (4.0) | 25 (9.4) | 3 (1.9) |
| 靭帯捻挫 | 6 (6.5) | 8 (5.3) | 5 (3.4) | 7 (2.6) | 0 |
| 臨床検査 | 12 (12.9) | 12 (7.9) | 35 (23.5) | 162 (60.9) | 89 (56.7) |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 54 (20.3) | 0 |
| 尿中血陽性 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 10 (3.8) | 8 (5.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 27 (10.2) | 15 (9.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 24 (9.0) | 11 (7.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 26 (9.8) | 20 (12.7) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 14 (5.3) | 7 (4.5) |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.1) | 0 | 2 (1.3) | 14 (5.3) | 6 (3.8) |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 0 | 14 (9.4) | 14 (5.3) | 10 (6.4) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 尿中蛋白陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 8 (3.0) | 12 (7.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 4 (1.5) | 8 (5.1) |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 12 (4.5) | 10 (6.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 14 (5.3) | 0 |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 0 | 0 | 23 (8.6) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 25 (9.4) | 7 (4.5) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (0.7) | 4 (2.7) | 20 (7.5) | 18 (11.5) |
| γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 2 (1.3) | 7 (4.7) | 33 (12.4) | 6 (3.8) |
| 体重減少 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 9 (3.4) | 10 (6.4) |
| 尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 0 | 0 | 0 | 23 (8.6) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 17 (6.4) | 5 (3.2) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (5.4) | 9 (6.0) | 8 (5.4) | 62 (23.3) | 14 (8.9) |
| 糖尿病 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 19 (7.1) | 0 |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 0 | 24 (9.0) | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 3 (2.0) | 3 (2.0) | 10 (3.8) | 11 (7.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 27 (29.0) | 40 (26.5) | 32 (21.5) | 77 (28.9) | 27 (17.2) |
| 背部痛 | 5 (5.4) | 5 (3.3) | 10 (6.7) | 18 (6.8) | 15 (9.6) |
| 関節周囲炎 | 2 (2.2) | 8 (5.3) | 4 (2.7) | 8 (3.0) | 0 |
| 関節痛 | 1 (1.1) | 11 (7.3) | 4 (2.7) | 11 (4.1) | 5 (3.2) |
| 神経系障害 | 30 (32.3) | 54 (35.8) | 55 (36.9) | 111 (41.7) | 100 (63.7) |
| 傾眠 | 12 (12.9) | 29 (19.2) | 34 (22.8) | 46 (17.3) | 61 (38.9) |
| 浮動性めまい | 5 (5.4) | 8 (5.3) | 9 (6.0) | 24 (9.0) | 20 (12.7) |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 10 (6.6) | 8 (5.4) | 26 (9.8) | 39 (24.8) |
| 感覚鈍麻 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 8 (5.1) |
| 精神障害 | 3 (3.2) | 5 (3.3) | 17 (11.4) | 21 (7.9) | 30 (19.1) |
| 不眠症 | 2 (2.2) | 4 (2.6) | 9 (6.0) | 11 (4.1) | 11 (7.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 13 (14.0) | 6 (4.0) | 19 (12.8) | 41 (15.4) | 11 (7.0) |
| 咳嗽 | 5 (5.4) | 0 | 2 (1.3) | 10 (3.8) | 6 (3.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 (17.2) | 17 (11.3) | 30 (20.1) | 73 (27.4) | 26 (16.6) |
| 湿疹 | 3 (3.2) | 2 (1.3) | 5 (3.4) | 19 (7.1) | 3 (1.9) |
| 血管障害 | 9 (9.7) | 3 (2.0) | 6 (4.0) | 29 (10.9) | 11 (7.0) |
| 高血圧 | 7 (7.5) | 2 (1.3) | 6 (4.0) | 15 (5.6) | 1 (0.6) |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-9a

#### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象に関する詳細は，2.7.6 に示した．

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の臨床検査値，及び変化量の平均値を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.3-1 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.3-2 に示した．

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

表 2.7.4.3-1　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (V9731 試験)

| 検査項目 | 単位 | プラセボ | | | | 60 mg QD | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 評価例数 | ベースライン平均値 | 最終評価時平均値 | 最終変化量平均値 | 評価例数 | ベースライン平均値 | 最終評価時平均値 | 最終変化量平均値 |
| 白血球数 | /μL | 176 | 6003.0 | 5951.1 | -51.9 | 178 | 6096.3 | 6079.3 | -17.0 |
| 赤血球数 | $\times10^4$/μL | 176 | 445.2 | 445.1 | -0.1 | 178 | 444.2 | 441.1 | -3.0 |
| ヘモグロビン | g/dL | 176 | 13.7 | 13.7 | 0.0 | 178 | 13.7 | 13.7 | 0.0 |
| ヘマトクリット | % | 176 | 41.0 | 40.7 | -0.3 | 178 | 40.9 | 40.5 | -0.4 |
| MCV | fL | 176 | 92.2 | 91.5 | -0.7 | 178 | 92.3 | 91.9 | -0.4 |
| MCH | pg | 176 | 30.9 | 30.9 | 0.0 | 178 | 30.8 | 31.0 | 0.2 |
| MCHC | % | 176 | 33.5 | 33.7 | 0.2 | 178 | 33.4 | 33.7 | 0.3 |
| 白血球分画 | | | | | | | | | |
| 好中球 | % | 176 | 57.5 | 57.3 | -0.2 | 178 | 57.6 | 58.3 | 0.8 |
| 好酸球 | % | 176 | 2.7 | 2.7 | 0.1 | 178 | 3.0 | 3.0 | 0.0 |
| 好塩基球 | % | 176 | 0.5 | 0.5 | 0.0 | 178 | 0.5 | 0.5 | 0.0 |
| リンパ球 | % | 176 | 33.2 | 33.4 | 0.2 | 178 | 33.1 | 32.0 | -1.1 |
| 単球 | % | 176 | 6.0 | 6.0 | -0.1 | 178 | 5.9 | 6.2 | 0.3 |
| 血小板数 | $\times10^4$/μL | 175 | 23.9 | 23.9 | 0.0 | 178 | 24.6 | 25.6 | 1.1 |
| AST (GOT) | U/L | 176 | 24.6 | 23.7 | -0.9 | 178 | 24.5 | 24.6 | 0.2 |
| ALT (GPT) | U/L | 176 | 22.5 | 21.7 | -0.8 | 178 | 23.3 | 23.5 | 0.2 |
| LDH | U/L | 176 | 192.0 | 188.1 | -3.9 | 178 | 191.4 | 195.7 | 4.3 |
| γ-GTP | U/L | 176 | 35.3 | 33.9 | -1.4 | 178 | 35.1 | 30.3 | -4.7 |
| ALP | U/L | 176 | 234.0 | 232.6 | -1.4 | 178 | 237.0 | 243.6 | 6.6 |
| CK | U/L | 176 | 119.9 | 119.0 | -0.9 | 178 | 115.6 | 118.9 | 3.2 |
| 総ビリルビン | mg/dL | 176 | 0.6 | 0.6 | 0.0 | 178 | 0.6 | 0.6 | 0.0 |
| 直接ビリルビン | mg/dL | 176 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 178 | 0.2 | 0.2 | 0.0 |
| 総蛋白 | g/dL | 176 | 7.0 | 7.0 | -0.1 | 178 | 7.0 | 6.9 | -0.1 |
| アルブミン | g/dL | 176 | 4.3 | 4.3 | -0.1 | 178 | 4.3 | 4.3 | -0.1 |
| BUN | mg/dL | 176 | 16.4 | 16.6 | 0.2 | 178 | 16.2 | 15.5 | -0.7 |
| 血清クレアチニン | mg/dL | 176 | 0.7 | 0.7 | 0.0 | 178 | 0.7 | 0.6 | 0.0 |
| 尿酸 | mg/dL | 176 | 5.2 | 5.3 | 0.1 | 178 | 5.0 | 4.9 | -0.2 |
| 総コレステロール | mg/dL | 176 | 207.1 | 206.1 | -1.0 | 178 | 208.3 | 207.9 | -0.4 |
| トリグリセリド | mg/dL | 176 | 154.3 | 144.0 | -10.4 | 178 | 165.2 | 145.3 | -19.9 |
| Na | mEq/L | 176 | 140.8 | 140.6 | -0.1 | 178 | 141.2 | 140.5 | -0.6 |
| K | mEq/L | 176 | 4.2 | 4.2 | 0.0 | 178 | 4.2 | 4.1 | 0.0 |
| Cl | mEq/L | 176 | 104.1 | 104.2 | 0.1 | 178 | 104.2 | 103.5 | -0.7 |
| Ca | mg/dL | 176 | 9.2 | 9.2 | -0.1 | 178 | 9.2 | 9.1 | -0.1 |
| P | mg/dL | 176 | 3.5 | 3.5 | 0.0 | 178 | 3.6 | 3.5 | -0.1 |
| HbA1c | % | 176 | 5.7 | 5.8 | 0.0 | 178 | 5.8 | 5.8 | 0.1 |

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-10

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の投与前後値及び変化量 (V9732 試験)

| 検査項目 | 単位 | 評価例数 | ベースライン平均値 | 最終評価時平均値 | 最終変化量平均値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 白血球数 | /μL | 93 | 5860.8 | 5882.3 | 21.5 |
| 赤血球数 | $\times 10^4/\mu L$ | 93 | 436.4 | 439.1 | 2.6 |
| ヘモグロビン | g/dL | 93 | 13.6 | 13.6 | -0.1 |
| ヘマトクリット | % | 93 | 40.7 | 40.6 | -0.1 |
| MCV | fL | 93 | 93.4 | 92.6 | -0.8 |
| MCH | pg | 93 | 31.3 | 30.9 | -0.4 |
| MCHC | % | 93 | 33.5 | 33.4 | -0.1 |
| 白血球分画 | | | | | |
| 好中球 | % | 93 | 56.2 | 58.1 | 1.9 |
| 好酸球 | % | 93 | 2.8 | 2.9 | 0.2 |
| 好塩基球 | % | 93 | 0.5 | 0.5 | 0.0 |
| リンパ球 | % | 93 | 34.6 | 31.8 | -2.7 |
| 単球 | % | 93 | 6.0 | 6.6 | 0.6 |
| 血小板数 | $\times 10^4/\mu L$ | 93 | 23.6 | 25.1 | 1.5 |
| AST (GOT) | U/L | 93 | 24.4 | 26.1 | 1.7 |
| ALT (GPT) | U/L | 93 | 21.8 | 23.5 | 1.7 |
| LDH | U/L | 93 | 191.1 | 196.2 | 5.1 |
| γ-GTP | U/L | 93 | 40.9 | 41.5 | 0.5 |
| ALP | U/L | 93 | 230.8 | 242.1 | 11.3 |
| CK | U/L | 93 | 118.4 | 115.7 | -2.7 |
| 総ビリルビン | mg/dL | 93 | 0.6 | 0.6 | 0.0 |
| 直接ビリルビン | mg/dL | 93 | 0.2 | 0.2 | 0.0 |
| 総蛋白 | g/dL | 93 | 7.0 | 7.0 | 0.0 |
| アルブミン | g/dL | 93 | 4.3 | 4.2 | -0.1 |
| BUN | mg/dL | 93 | 15.8 | 15.8 | 0.0 |
| 血清クレアチニン | mg/dL | 93 | 0.7 | 0.7 | 0.0 |
| 尿酸 | mg/dL | 93 | 5.4 | 5.4 | 0.0 |
| 総コレステロール | mg/dL | 93 | 203.8 | 209.4 | 5.5 |
| トリグリセリド | mg/dL | 93 | 163.9 | 164.0 | 0.0 |
| Na | mEq/L | 93 | 140.9 | 141.0 | 0.1 |
| K | mEq/L | 93 | 4.2 | 4.2 | 0.1 |
| Cl | mEq/L | 93 | 104.8 | 103.4 | -1.4 |
| Ca | mg/dL | 93 | 9.2 | 9.3 | 0.1 |
| P | mg/dL | 93 | 3.5 | 3.6 | 0.0 |
| HbA1c | % | 93 | 5.7 | 6.0 | 0.2 |

先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-11

### 2.7.4.3.2 肝機能検査値の異常

デュロキセチン投与による肝機能検査値への影響を確認するため，評価時点ごとに以下の各条件に該当した被験者の割合を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.3-3，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.3-4 に示した.

1. 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
2. AST が基準値上限の 5 倍以上
3. ALT が基準値上限の 3 倍以上
4. 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上
5. ALP が基準値上限の 2 倍以上

国内プラセボ対照試験のデュロキセチン 60 mg QD 群では，ALT が基準値上限の 3 倍以上になった症例が 2 例，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上になった症例が 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移行後に肝機能検査値異常の基準に該当した症例はなかった．

表 2.7.4.3-3　肝機能検査値が変動した症例の割合 (V9731 試験)

| 基準 | 評価時点 | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 |
|---|---|---|---|
| ALT が基準値上限の 3 倍以上，かつ，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 | ベースライン | 0 | 0 |
| | 2 週 | 0 | 0 |
| | 6 週 | 0 | 0 |
| | 10 週 | 0 | 0 |
| | 15 週 | 0 | 0 |
| | 最終評価時 | 0 | 0 |
| AST が基準値上限の 5 倍以上 | ベースライン | 0 | 0 |
| | 2 週 | 0 | 0 |
| | 6 週 | 0 | 0 |
| | 10 週 | 0 | 0 |
| | 15 週 | 0 | 0 |
| | 最終評価時 | 0 | 0 |
| ALT が基準値上限の 3 倍以上 | ベースライン | 0 | 0 |
| | 2 週 | 0 | 0 |
| | 6 週 | 0 | 0 |
| | 10 週 | 0 | 0.6% (1/165) |
| | 15 週 | 0 | 0 |
| | 最終評価時 | 0 | 0.6% (1/178) |
| 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 | ベースライン | 0 | 0 |
| | 2 週 | 0 | 0 |
| | 6 週 | 0 | 0 |
| | 10 週 | 0 | 0 |
| | 15 週 | 0 | 0 |
| | 最終評価時 | 0 | 0.6% (1/178) |
| ALP が基準値上限の 2 倍以上 | ベースライン | 0 | 0 |
| | 2 週 | 0 | 0 |
| | 6 週 | 0 | 0 |
| | 10 週 | 0 | 0 |
| | 15 週 | 0 | 0 |
| | 最終評価時 | 0 | 0 |

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.4.3

表 2.7.4.3-4　肝機能検査値が変動した症例の割合 (V9732 試験)

| 基準 | 評価時点 [a] | 60 mg QD<br>N=93 |
|---|---|---|
| ALT が基準値上限の 3 倍以上，かつ，<br>総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 | (0 週) | 0 |
| | (2 週) | 0 |
| | (6 週) | 0 |
| | (10 週) | 0 |
| | 0 週 (15 週) | 0 |
| | 4 週 (19 週) | 0 |
| | 16 週 (31 週) | 0 |
| | 28 週 (43 週) | 0 |
| | 40 週 (55 週) | 0 |
| | 52 週 (67 週) | 0 |
| | 最終評価時 | 0 |
| AST が基準値上限の 5 倍以上 | (0 週) | 0 |
| | (2 週) | 0 |
| | (6 週) | 0 |
| | (10 週) | 0 |
| | 0 週 (15 週) | 0 |
| | 4 週 (19 週) | 0 |
| | 16 週 (31 週) | 0 |
| | 28 週 (43 週) | 0 |
| | 40 週 (55 週) | 0 |
| | 52 週 (67 週) | 0 |
| | 最終評価時 | 0 |
| ALT が基準値上限の 3 倍以上 | (0 週) | 0 |
| | (2 週) | 0 |
| | (6 週) | 0 |
| | (10 週) | 1.1% (1/93) |
| | 0 週 (15 週) | 0 |
| | 4 週 (19 週) | 0 |
| | 16 週 (31 週) | 0 |
| | 28 週 (43 週) | 0 |
| | 40 週 (55 週) | 0 |
| | 52 週 (67 週) | 0 |
| | 最終評価時 | 0 |
| 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 | (0 週) | 0 |
| | (2 週) | 0 |
| | (6 週) | 0 |
| | (10 週) | 0 |
| | 0 週 (15 週) | 0 |
| | 4 週 (19 週) | 0 |
| | 16 週 (31 週) | 0 |
| | 28 週 (43 週) | 0 |
| | 40 週 (55 週) | 0 |
| | 52 週 (67 週) | 0 |
| | 最終評価時 | 0 |

| 基準 | 評価時点 [a] | 60 mg QD N=93 |
|---|---|---|
| ALP が基準値上限の 2 倍以上 | (0 週) | 0 |
| | (2 週) | 0 |
| | (6 週) | 0 |
| | (10 週) | 0 |
| | 0 週 (15 週) | 0 |
| | 4 週 (19 週) | 0 |
| | 16 週 (31 週) | 0 |
| | 28 週 (43 週) | 0 |
| | 40 週 (55 週) | 0 |
| | 52 週 (67 週) | 0 |
| | 最終評価時 | 0 |

先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした.
a ( ) 内は先行試験治験薬初回投与後の評価時点を表す.
出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.4.3

### 2.7.4.3.3 臨床検査値に関連する有害事象

臨床検査値に関連する有害事象の発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.3-5 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.3-6 に示した.

国内プラセボ対照試験では，臨床検査値に関連する有害事象のうち，いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象 (デュロキセチン 60 mg QD 群の発現率，プラセボ群の発現率) は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (4.5%，0.6%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3.9%，0.6%) であり，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率に投与群間で有意差が認められた.

国内継続長期投与試験では，発現率が 2%以上の臨床検査値に関連する有害事象は，グリコヘモグロビン増加，及び尿中血陽性 (各 2.2%) のみであった.

表 2.7.4.3-5　臨床検査値に関連する有害事象の発現頻度 (V9731 試験)

| 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 | |
| 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 |
| 尿中血陽性 | 1 (0.6) | 1 | 3 (1.7) | 3 | --- |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 血中カリウム増加 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | --- |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 3 | 0 | 0 | --- |
| 白血球数増加 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |

a Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.3-6　臨床検査値に関連する有害事象の発現頻度 (V9732 試験)

| 基本語 (PT) | 60 mg QD N=93 | |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | 件数 |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 (2.2) | 2 |
| 尿中血陽性 | 2 (2.2) | 2 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中カリウム増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 国際標準比増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 1 (1.1) | 1 |
| 白血球数増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (1.1) | 1 |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (1.1) | 1 |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.2

## 2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1 血圧，脈拍数及び体重

治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の血圧，脈拍数，体重の測定値及び変化量の平均値を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.4-1 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.4-2 に示した．

国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験では，血圧，脈拍数及び体重のいずれの項目でも，治験薬の投与前後で臨床上注目すべき変動は認められなかった．

表 2.7.4.4-1　血圧，脈拍数及び体重の投与前後値及び変化量 (V9731 試験)

| 検査項目 | 単位 | プラセボ | | | | 60 mg QD | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 評価例数 | ベースライン平均値 | 最終評価時平均値 | 最終変化量平均値 | 評価例数 | ベースライン平均値 | 最終評価時平均値 | 最終変化量平均値 |
| 収縮期血圧 | mmHg | 176 | 133.3 | 130.5 | -2.8 | 178 | 133.6 | 131.0 | -2.6 |
| 拡張期血圧 | mmHg | 176 | 76.7 | 74.9 | -1.8 | 178 | 77.8 | 76.8 | -1.0 |
| 脈拍数 | 回/分 | 176 | 72.5 | 71.6 | -0.8 | 178 | 71.3 | 76.9 | 5.6 |
| 体重 | kg | 176 | 62.6 | 62.5 | -0.1 | 178 | 62.7 | 61.5 | -1.2 |

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-12

表 2.7.4.4-2　血圧，脈拍数及び体重の投与前後値及び変化量 (V9732 試験)

| 検査項目 | 単位 | 60 mg QD | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 評価例数 | ベースライン平均値 | 最終評価時平均値 | 最終変化量平均値 |
| 収縮期血圧 | mmHg | 93 | 132.4 | 132.1 | -0.3 |
| 拡張期血圧 | mmHg | 93 | 78.0 | 78.1 | 0.1 |
| 脈拍数 | 回/分 | 93 | 71.2 | 75.8 | 4.6 |
| 体重 | kg | 93 | 63.8 | 64.5 | 0.7 |

先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした．

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-13

血圧，脈拍数及び体重の変動 (増加及び減少) を表 2.7.4.4-3 のとおり定義し [1]，最終評価時に変動が認められた被験者の割合を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.4-4 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.4-5 に示した.

表 2.7.4.4-3　血圧，脈拍数及び体重の変動の定義

| 項目 | 変動 | 定義 |
|---|---|---|
| 収縮期血圧 | 増加 | 180 mmHg 以上，かつ，ベースラインから 20 mmHg 以上上昇 |
| | 減少 | 90 mmHg 以下，かつ，ベースラインから 20 mmHg 以上低下 |
| 拡張期血圧 | 増加 | 105 mmHg 以上，かつ，ベースラインから 15 mmHg 以上上昇 |
| | 減少 | 50 mmHg 以下，かつ，ベースラインから 15 mmHg 以上低下 |
| 脈拍数 | 増加 | 120 回/分以上，かつ，ベースラインから 15 回/分以上増加 |
| | 減少 | 50 回/分以下，かつ，ベースラインから 15 回/分以上減少 |
| 体重 | 増加 | ベースラインから 7%以上の増加 |
| | 減少 | ベースラインから 7%以上の減少 |

国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン 60 mg QD 群に拡張期血圧増加が 1 例 (0.6%)，体重増加が 1 例 (0.6%)，体重減少が 6 例 (3.4%) に認められたが，これらの発現率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では，体重増加が 7 例 (7.5%)，体重減少が 5 例 (5.4%) に認められた.

表 2.7.4.4-4　血圧，脈拍数及び体重の変動 (V9731 試験)

| 評価項目 | 変動 | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=178 |
|---|---|---|---|
| 収縮期血圧 | 増加 | 0 | 0 |
| | 減少 | 0 | 0 |
| 拡張期血圧 | 増加 | 0 | 1 (0.6) |
| | 減少 | 0 | 0 |
| 脈拍数 | 増加 | 0 | 0 |
| | 減少 | 0 | 0 |
| 体重 | 増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| | 減少 | 1 (0.6) | 6 (3.4) |

例数 (%).
先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-14

表 2.7.4.4-5　血圧，脈拍数及び体重の変動 (V9732 試験)

| 評価項目 | 変動 | 60 mg QD<br>N=93 |
|---|---|---|
| 収縮期血圧 | 増加 | 0 |
| | 減少 | 0 |
| 拡張期血圧 | 増加 | 0 |
| | 減少 | 0 |
| 脈拍数 | 増加 | 0 |
| | 減少 | 0 |
| 体重 | 増加 | 7 (7.5) |
| | 減少 | 5 (5.4) |

例数 (%).
先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした.
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-15

血圧，脈拍数及び体重に関連する有害事象の発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.4-6 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.4-7 に示した.

2%以上に発現した血圧，脈拍数及び体重に関連する有害事象は，国内継続長期投与試験の高血圧 (7.5%) のみであった.

表 2.7.4.4-6　血圧，脈拍数及び体重に関連する有害事象の発現頻度 (V9731 試験)

| 基本語 (PT) | プラセボ<br>N=176 | | 60 mg QD<br>N=178 | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 | |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 起立性低血圧 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |

a　Fisher's exact test.　　出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.4-7　血圧，脈拍数及び体重に関連する有害事象の発現頻度 (V9732 試験)

| 基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93 | |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | 件数 |
| 頻脈 | 1 (1.1) | 1 |
| 血圧上昇 | 1 (1.1) | 1 |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 高血圧 | 7 (7.5) | 7 |
| 起立性低血圧 | 1 (1.1) | 1 |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.2

### 2.7.4.4.2 心電図

治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の心電図の比較を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.4-8 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.4-9 に示した.

国内プラセボ対照試験，国内継続長期投与試験のいずれも，ベースラインが正常で最終評価時に異常となった症例はなく，心電図に関連する有害事象の発現もなかった.

表 2.7.4.4-8　投与前後の心電図の比較 (V9731 試験)

| 評価時点 | 投与群 | カテゴリー | ベースライン | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 正常 | 異常 | 未観測 |
| 最終評価時 | プラセボ | 正常 | 166 | 4 | 0 |
| | | 異常 | 0 | 4 | 0 |
| | | 未観測 | 2 | 0 | 0 |
| | 60 mg QD | 正常 | 164 | 3 | 0 |
| | | 異常 | 0 | 6 | 0 |
| | | 未観測 | 5 | 0 | 0 |

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.5

表 2.7.4.4-9　投与前後の心電図の比較 (V9732 試験)

| 評価時点 [a] | カテゴリー | ベースライン [b] | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 未観測 |
| 0 週 (15 週) | 正常 | 87 | 0 | 0 |
| | 異常 | 0 | 3 | 0 |
| | 未観測 | 0 | 0 | 3 |
| 28 週 (43 週) | 正常 | 86 | 0 | 0 |
| | 異常 | 0 | 1 | 0 |
| | 未観測 | 0 | 0 | 6 |
| 52 週 (67 週) | 正常 | 79 | 0 | 0 |
| | 異常 | 0 | 1 | 0 |
| | 未観測 | 0 | 0 | 13 |
| 最終評価時 | 正常 | 87 | 0 | 0 |
| | 異常 | 0 | 3 | 0 |
| | 未観測 | 0 | 0 | 3 |

a　(　) 内は先行試験開始時からの評価時点を表す.
b　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 Table 14.3.5

### 2.7.4.4.3 コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

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，治験薬投与開始後の C-SSRS で，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．また，自殺関連の有害事象は発現しなかった．

### 2.7.4.4.4 転倒スコア

治験薬投与開始後の転倒の有無を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.4-10 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.4-11 に示した．

国内プラセボ対照試験で，治験薬投与開始後に一度でも転倒ありと回答した被験者の割合は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 10.1% (18/178 例)，プラセボ群で 9.7% (17/176 例) であり，投与群間で大きな差はなかった．歩行中の転倒が多く，60 mg QD 群では脱力を伴う転倒が 2 件みられた．

国内継続長期投与試験で，治験薬投与開始後に一度でも転倒ありと回答した被験者の割合は，23.7% (22/93 例) であった．歩行中の転倒が多く，脱力を伴う転倒が 1 件みられた．

表 2.7.4.4-10　治験薬投与開始後の転倒経験 (V9731 試験)

| 転倒経験 | プラセボ<br>N=176 | 60 mg QD<br>N=178 |
|---|---|---|
| あり | 17 (9.7) | 18 (10.1) |
| なし | 159 (90.3) | 159 (89.3) |
| 未観測 | 0 | 1 (0.6) |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.7

表 2.7.4.4-11　治験薬投与開始後の転倒経験 (V9732 試験)

| 転倒経験 | 60 mg QD<br>N=93 |
|---|---|
| あり | 22 (23.7) |
| なし | 71 (76.3) |
| 未観測 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.7

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因のうち，肝機能障害患者及び腎機能障害患者での安全性は，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．性別及び年齢の安全性への影響を，以下に示した．

**(1)　性別**

発現率が 2%以上の有害事象の男女別発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.5-1 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.5-2 に示した．すべての有害事象の男女別発現頻度を表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 に示した．

国内プラセボ対照試験の性別の有害事象発現率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で，男性が 52.8% (19/36 例)，女性が 71.1% (101/142 例)，プラセボ群で，男性が 43.2% (19/44 例)，女性が 59.8% (79/132 例) であり，いずれの投与群も男性に比べ女性で高かった．個々の有害事象では，男性と女性の発現率に 10%以上差のある事象はなかった．

国内継続長期投与試験の性別の有害事象発現率は，男性で 80.8% (21/26 例)，女性で 95.5% (64/67 例) であり，男性に比べ女性の発現率が高かった．個々の有害事象では，口渇の発現率が，男性で 3.8% (1/26 例)，女性で 14.9% (10/67 例) と 10%以上の差がみられた．

国内プラセボ対照試験で有害事象発現率が同程度であった慢性腰痛症患者で，男女別の有害事象発現率は，国内プラセボ対照試験のデュロキセチン 60 mg QD 群で男性 69.8%，女性 74.6%，プラセボ群で男性 56.3%，女性 63.6%，国内継続長期投与試験で男性 85.7%，女性 86.4%であった (慢性腰痛症の製造販売承認申請資料 2.7.4.5.1 参照)．線維筋痛症患者では，国内プラセボ対照試験のデュロキセチン 60 mg QD 群で男性 71.4%，女性 77.4%，プラセボ群で男性 58.1%，女性 63.6%，国内継続長期試験で男性 100.0%，女性 91.0%であった (線維筋痛症の製造販売承認

申請資料 2.7.4.2.1.5.1 参照). 変形性関節症患者の有害事象発現率は，女性は他疾患と同程度であったが，男性は他疾患に比べて低かった．また，国内継続長期投与試験で発現率に性差がみられた口渇は，すべて軽度であり，臨床上問題となるものはなかった.

以上のことから，変形性関節症患者でみられた有害事象発現率の性差は，安全性上問題となるものではないと考えた.

表 2.7.4.5-1 発現率 2%以上の有害事象の男女別発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 男性<br>N=44 | 女性<br>N=132 | 男性<br>N=36 | 女性<br>N=142 |
| 全体 | 19 (43.2) | 79 (59.8) | 19 (52.8) | 101 (71.1) |
| 胃腸障害 | 1 (2.3) | 13 (9.8) | 11 (30.6) | 39 (27.5) |
| 便秘 | 0 | 3 (2.3) | 4 (11.1) | 15 (10.6) |
| 悪心 | 0 | 1 (0.8) | 6 (16.7) | 12 (8.5) |
| 下痢 | 0 | 1 (0.8) | 2 (5.6) | 4 (2.8) |
| 腹部不快感 | 0 | 4 (3.0) | 0 | 2 (1.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.5) | 4 (3.0) | 5 (13.9) | 25 (17.6) |
| 口渇 | 0 | 3 (2.3) | 2 (5.6) | 17 (12.0) |
| 倦怠感 | 2 (4.5) | 0 | 4 (11.1) | 8 (5.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (13.6) | 34 (25.8) | 6 (16.7) | 31 (21.8) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (11.4) | 23 (17.4) | 6 (16.7) | 21 (14.8) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (4.5) | 8 (6.1) | 1 (2.8) | 16 (11.3) |
| 挫傷 | 1 (2.3) | 6 (4.5) | 0 | 9 (6.3) |
| 臨床検査 | 3 (6.8) | 7 (5.3) | 1 (2.8) | 13 (9.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.8) | 1 (2.8) | 7 (4.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.8) | 1 (2.8) | 6 (4.2) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (0.8) | 2 (5.6) | 8 (5.6) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (0.8) | 1 (2.8) | 8 (5.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (13.6) | 20 (15.2) | 1 (2.8) | 11 (7.7) |
| 背部痛 | 4 (9.1) | 4 (3.0) | 0 | 1 (0.7) |
| 神経系障害 | 3 (6.8) | 16 (12.1) | 4 (11.1) | 24 (16.9) |
| 傾眠 | 1 (2.3) | 5 (3.8) | 3 (8.3) | 21 (14.8) |
| 頭痛 | 1 (2.3) | 4 (3.0) | 1 (2.8) | 0 |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-04

表 2.7.4.5-2 発現率 2%以上の有害事象の男女別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 男性<br>N=26 | 女性<br>N=67 |
|---|---|---|
| 全体 | 21 (80.8) | 64 (95.5) |
| 胃腸障害 | 6 (23.1) | 24 (35.8) |
| 便秘 | 4 (15.4) | 14 (20.9) |
| 悪心 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 口内炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (7.7) | 12 (17.9) |
| 口渇 | 1 (3.8) | 10 (14.9) |
| 倦怠感 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 末梢腫脹 | 0 | 2 (3.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (19.2) | 29 (43.3) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (11.5) | 12 (17.9) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 男性<br>N=26 | 女性<br>N=67 |
|---|---|---|
| 気管支炎 | 0 | 5 (7.5) |
| 帯状疱疹 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 咽頭炎 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 3 (4.5) |
| 膀胱炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 爪真菌症 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 副鼻腔炎 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 5 (19.2) | 21 (31.3) |
| 挫傷 | 2 (7.7) | 6 (9.0) |
| 靭帯捻挫 | 2 (7.7) | 4 (6.0) |
| 上顆炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 擦過傷 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 創傷 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 臨床検査 | 3 (11.5) | 9 (13.4) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 2 (3.0) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 (3.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 5 (7.5) |
| 肥満 | 0 | 2 (3.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (26.9) | 20 (29.9) |
| 背部痛 | 2 (7.7) | 3 (4.5) |
| 筋痙縮 | 2 (7.7) | 2 (3.0) |
| 変形性脊椎症 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (4.5) |
| 椎間板突出 | 1 (3.8) | 2 (3.0) |
| 関節炎 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 結節性変形性関節症 | 0 | 2 (3.0) |
| 変形性関節症 | 0 | 2 (3.0) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 2 (3.0) |
| 関節周囲炎 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 神経系障害 | 5 (19.2) | 25 (37.3) |
| 傾眠 | 3 (11.5) | 9 (13.4) |
| 浮動性めまい | 0 | 5 (7.5) |
| 坐骨神経痛 | 0 | 3 (4.5) |
| 頭痛 | 0 | 2 (3.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (3.0) |
| 精神障害 | 0 | 3 (4.5) |
| 不眠症 | 0 | 2 (3.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 (7.7) | 3 (4.5) |
| 頻尿 | 0 | 2 (3.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (7.7) | 11 (16.4) |
| 咳嗽 | 0 | 5 (7.5) |
| 喘息 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 上気道の炎症 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (11.5) | 13 (19.4) |
| 湿疹 | 0 | 3 (4.5) |
| そう痒症 | 0 | 3 (4.5) |
| 紅斑 | 0 | 2 (3.0) |
| 皮下出血 | 0 | 2 (3.0) |
| 多汗症 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 血管障害 | 4 (15.4) | 5 (7.5) |
| 高血圧 | 3 (11.5) | 4 (6.0) |

例数 (%).

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-06

線維筋痛症に伴う疼痛の製造販売承認申請以降，性別の影響の検討を目的とした臨床試験は実施していない．既に実施した第 1 相臨床試験の結果から，デュロキセチンの薬物動態に及ぼす影響は，性別に比べて個体間変動の方が大きいと考えられることから，変形性関節症患者でも，性別により用量を調節する必要はないと考えられる．

### (2)　年齢別

発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現頻度を，国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) は表 2.7.4.5-3 に，国内継続長期投与試験 (V9732 試験) は表 2.7.4.5-4 に示した．すべての有害事象の年齢別発現頻度を表 2.7.4.7-14 及び表 2.7.4.7-15 に示した．

国内プラセボ対照試験の年齢別の有害事象発現率は，デュロキセチン 60 mg QD 群で非高齢者 (65 歳未満) が 65.3% (47/72 例)，高齢者 (65 歳以上) が 68.9% (73/106 例) であり，非高齢者と高齢者との間で大きな差はなかった．個々の有害事象でも，非高齢者と高齢者で発現率に 10%以上差のある事象はなかった．

国内継続長期投与試験の年齢別の有害事象発現率は，非高齢者で 91.4% (32/35 例)，高齢者で 91.4% (53/58 例) であり，非高齢者と高齢者との間で差はなかった．個々の有害事象で，非高齢者と高齢者の発現率に 10%以上差のある事象 (非高齢者，高齢者) はなかった．

表 2.7.4.5-3　発現率 2%以上の有害事象の年齢別発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 65 歳未満<br>N=68 | 65 歳以上<br>N=108 | 65 歳未満<br>N=72 | 65 歳以上<br>N=106 |
| 全体 | 39 (57.4) | 59 (54.6) | 47 (65.3) | 73 (68.9) |
| 胃腸障害 | 5 (7.4) | 9 (8.3) | 22 (30.6) | 28 (26.4) |
| 便秘 | 1 (1.5) | 2 (1.9) | 8 (11.1) | 11 (10.4) |
| 悪心 | 1 (1.5) | 0 | 9 (12.5) | 9 (8.5) |
| 下痢 | 1 (1.5) | 0 | 3 (4.2) | 3 (2.8) |
| 腹部不快感 | 2 (2.9) | 2 (1.9) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (1.5) | 5 (4.6) | 9 (12.5) | 21 (19.8) |
| 口渇 | 0 | 3 (2.8) | 4 (5.6) | 15 (14.2) |
| 倦怠感 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 6 (8.3) | 6 (5.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 18 (26.5) | 22 (20.4) | 16 (22.2) | 21 (19.8) |
| 鼻咽頭炎 | 16 (23.5) | 12 (11.1) | 12 (16.7) | 15 (14.2) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 3 (4.4) | 7 (6.5) | 2 (2.8) | 15 (14.2) |
| 挫傷 | 2 (2.9) | 5 (4.6) | 1 (1.4) | 8 (7.5) |
| 臨床検査 | 6 (8.8) | 4 (3.7) | 3 (4.2) | 11 (10.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 8 (7.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 7 (6.6) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) | 0 | 6 (8.3) | 4 (3.8) |
| 食欲減退 | 1 (1.5) | 0 | 6 (8.3) | 3 (2.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (17.6) | 14 (13.0) | 2 (2.8) | 10 (9.4) |
| 背部痛 | 3 (4.4) | 5 (4.6) | 1 (1.4) | 0 |
| 神経系障害 | 7 (10.3) | 12 (11.1) | 13 (18.1) | 15 (14.2) |
| 傾眠 | 2 (2.9) | 4 (3.7) | 12 (16.7) | 12 (11.3) |
| 頭痛 | 4 (5.9) | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 0 |

例数 (%).　　出典：CTD 用解析 表 2.7.4-05

表 2.7.4.5-4　発現率 2%以上の有害事象の年齢別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 65 歳未満<br>N=35 | 65 歳以上<br>N=58 |
|---|---|---|
| 全体 | 32 (91.4) | 53 (91.4) |
| 胃腸障害 | 9 (25.7) | 21 (36.2) |
| 便秘 | 6 (17.1) | 12 (20.7) |
| 悪心 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 口内炎 | 0 | 2 (3.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (8.6) | 11 (19.0) |
| 口渇 | 2 (5.7) | 9 (15.5) |
| 倦怠感 | 0 | 2 (3.4) |
| 末梢腫脹 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (25.7) | 25 (43.1) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (11.4) | 11 (19.0) |
| 気管支炎 | 2 (5.7) | 3 (5.2) |
| 帯状疱疹 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 咽頭炎 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 3 (5.2) |
| 膀胱炎 | 0 | 2 (3.4) |
| 爪真菌症 | 0 | 2 (3.4) |
| 副鼻腔炎 | 2 (5.7) | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 10 (28.6) | 16 (27.6) |
| 挫傷 | 3 (8.6) | 5 (8.6) |
| 靭帯捻挫 | 1 (2.9) | 5 (8.6) |
| 上顆炎 | 2 (5.7) | 0 |
| 擦過傷 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 創傷 | 0 | 2 (3.4) |
| 臨床検査 | 4 (11.4) | 8 (13.8) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 2 (3.4) |
| 尿中血陽性 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (8.6) | 2 (3.4) |
| 肥満 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (34.3) | 15 (25.9) |
| 背部痛 | 2 (5.7) | 3 (5.2) |
| 筋痙縮 | 2 (5.7) | 2 (3.4) |
| 変形性脊椎症 | 3 (8.6) | 1 (1.7) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (5.2) |
| 椎間板突出 | 2 (5.7) | 1 (1.7) |
| 関節炎 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 結節性変形性関節症 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 変形性関節症 | 2 (5.7) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 0 | 2 (3.4) |
| 関節周囲炎 | 0 | 2 (3.4) |
| 神経系障害 | 12 (34.3) | 18 (31.0) |
| 傾眠 | 5 (14.3) | 7 (12.1) |
| 浮動性めまい | 2 (5.7) | 3 (5.2) |
| 坐骨神経痛 | 2 (5.7) | 1 (1.7) |
| 頭痛 | 0 | 2 (3.4) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (3.4) |
| 精神障害 | 1 (2.9) | 2 (3.4) |
| 不眠症 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 腎および尿路障害 | 3 (8.6) | 2 (3.4) |
| 頻尿 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 4 (11.4) | 9 (15.5) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 65 歳未満<br>N=35 | 65 歳以上<br>N=58 |
|---|---|---|
| 咳嗽 | 0 | 5 (8.6) |
| 喘息 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 上気道の炎症 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (14.3) | 11 (19.0) |
| 湿疹 | 2 (5.7) | 1 (1.7) |
| そう痒症 | 0 | 3 (5.2) |
| 紅斑 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 皮下出血 | 0 | 2 (3.4) |
| 多汗症 | 2 (5.7) | 0 |
| 血管障害 | 4 (11.4) | 5 (8.6) |
| 高血圧 | 4 (11.4) | 3 (5.2) |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-07

線維筋痛症に伴う疼痛の製造販売承認申請以降，年齢の影響の検討を目的とした臨床試験は実施していない. 国内の健康成人 (高齢者及び非高齢者) を対象とした臨床試験及び母集団薬物動態解析の結果から，高齢者群ではデュロキセチンの消失遅延が示唆され，高齢者に反復投与する場合には血漿中デュロキセチン濃度が上昇する可能性が考えられる (うつ病・うつ状態を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料参照).

また，一般に高齢者では腎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 [1.6 CCDS 参照].

したがって，既承認の適応症と同様に，高齢者に対して慎重に投与し，投与中は低ナトリウム血症，SIADH，及びめまい等による転倒に注意する必要があると考えた.

### 2.7.4.5.2 外因性要因

線維筋痛症に伴う疼痛を効能・効果とした製造販売承認申請時以降，新たな知見は得られていない.

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

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

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 [1.6 CCDS 参照]. また，海外臨床試験では，NSAIDs との併用による心疾患関連事象の発現率の増加は認められていないが，デュロキセチンと NSAIDs のそれぞれで血圧上昇が推定されるため，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 (V9732 試験) で発現率が 2%以上の有害事象の NSAIDs/アセトアミノフェン併用有無及び使用頻度別の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に，すべての有害事象の併用有無及び使用頻度別の発現頻度を表 2.7.4.7-16 に示した．

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% (18/21 例)，併用ありで 93.1% (67/72 例)，使用頻度別では，14 日未満/月で 89.1% (41/46 例)，14 日以上/月で 100.0% (26/26 例) であり，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．NSAIDs/アセトアミノフェン併用ありで，併用なしに比べ 10%以上発現率が高かった事象 (併用なしの発現率，併用ありの発現率) は，口渇 (0%，15.3%)，器官別大分類では，「傷害，中毒および処置合併症」(9.5%，33.3%)，「神経系障害」(19.0%，36.1%)，「一般・全身障害および投与部位の状態」(0.0%，19.4%)，「筋骨格系および結合組織障害」(14.3%，33.3%) であった．「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，有害事象処置のために NSAIDs 等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，発現率が 2%以上の有害事象のうち，出血及び心血管関連有害事象は，挫傷，尿中血陽性，皮下出血，高血圧のみであり，挫傷，尿中血陽性，高血圧は，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用有無及び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．皮下出血は，NSAIDs/アセトアミノフェンを 14 日以上/月使用した集団でのみ 2 例 (7.7%) にみられたが，いずれも外因によるものであり因果関係は否定されている．

表 2.7.4.5-5　発現率 2%以上の有害事象の NSAIDs/アセトアミノフェン併用有無及び使用頻度別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | NSAIDs/アセトアミノフェンの併用 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | なし<br>N=21 | あり<br>N=72 | 14 日未満/月<br>N=46 | 14 日以上/月<br>N=26 |
| 全体 | 18 (85.7) | 67 (93.1) | 41 (89.1) | 26 (100.0) |
| 胃腸障害 | 9 (42.9) | 21 (29.2) | 9 (19.6) | 12 (46.2) |
| 便秘 | 4 (19.0) | 14 (19.4) | 7 (15.2) | 7 (26.9) |
| 悪心 | 2 (9.5) | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 口内炎 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 14 (19.4) | 7 (15.2) | 7 (26.9) |
| 口渇 | 0 | 11 (15.3) | 5 (10.9) | 6 (23.1) |
| 倦怠感 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (33.3) | 27 (37.5) | 19 (41.3) | 8 (30.8) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (14.3) | 12 (16.7) | 9 (19.6) | 3 (11.5) |
| 気管支炎 | 0 | 5 (6.9) | 1 (2.2) | 4 (15.4) |
| 帯状疱疹 | 1 (4.8) | 3 (4.2) | 3 (6.5) | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 4 (5.6) | 4 (8.7) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (4.8) | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 膀胱炎 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 爪真菌症 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | NSAIDs/アセトアミノフェンの併用 [a]<br>なし<br>N=21 | <br>あり<br>N=72 | <br>14 日未満/月<br>N=46 | <br>14 日以上/月<br>N=26 |
|---|---|---|---|---|
| 副鼻腔炎 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (9.5) | 24 (33.3) | 20 (43.5) | 4 (15.4) |
| 挫傷 | 1 (4.8) | 7 (9.7) | 5 (10.9) | 2 (7.7) |
| 靭帯捻挫 | 1 (4.8) | 5 (6.9) | 5 (10.9) | 0 |
| 上顆炎 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 擦過傷 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 創傷 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 臨床検査 | 4 (19.0) | 8 (11.1) | 5 (10.9) | 3 (11.5) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 5 (6.9) | 4 (8.7) | 1 (3.8) |
| 肥満 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (14.3) | 24 (33.3) | 14 (30.4) | 10 (38.5) |
| 背部痛 | 2 (9.5) | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 筋痙縮 | 2 (9.5) | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 4 (5.6) | 1 (2.2) | 3 (11.5) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 椎間板突出 | 0 | 3 (4.2) | 3 (6.5) | 0 |
| 関節炎 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 結節性変形性関節症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 変形性関節症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 関節周囲炎 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 神経系障害 | 4 (19.0) | 26 (36.1) | 16 (34.8) | 10 (38.5) |
| 傾眠 | 2 (9.5) | 10 (13.9) | 7 (15.2) | 3 (11.5) |
| 浮動性めまい | 1 (4.8) | 4 (5.6) | 2 (4.3) | 2 (7.7) |
| 坐骨神経痛 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 頭痛 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 精神障害 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 不眠症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 腎および尿路障害 | 2 (9.5) | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 頻尿 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (9.5) | 11 (15.3) | 7 (15.2) | 4 (15.4) |
| 咳嗽 | 1 (4.8) | 4 (5.6) | 2 (4.3) | 2 (7.7) |
| 喘息 | 0 | 4 (5.6) | 3 (6.5) | 1 (3.8) |
| 上気道の炎症 | 1 (4.8) | 3 (4.2) | 2 (4.3) | 1 (3.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (9.5) | 14 (19.4) | 7 (15.2) | 7 (26.9) |
| 湿疹 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| そう痒症 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 紅斑 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 皮下出血 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 血管障害 | 4 (19.0) | 5 (6.9) | 4 (8.7) | 1 (3.8) |
| 高血圧 | 3 (14.3) | 4 (5.6) | 3 (6.5) | 1 (3.8) |

例数 (%).

a 治験期間中に NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防などの低用量アスピリンを除く) を 1 回でも使用していれば「あり」とした．頻度は延べ日数に基づく．延べ併用日数が算出できない患者は，併用頻度の集計で「14 日未満/月」に分類した.

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.7.1

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の治験薬投与前後 (ベースライン及び最終評価時) の血

圧，脈拍数の平均値 (標準偏差) を，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用有無及び使用頻度別に表 2.7.4.5-6 に示した．

NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無及び頻度で，血圧及び脈拍数の平均変化に大きな差はなかった．また，最終評価時に表 2.7.4.4-3 で定義した血圧及び脈拍数の変動に該当した症例もなかった．

表 2.7.4.5-6　NSAIDs/アセトアミノフェンの併用有無及び使用頻度別の血圧及び脈拍数の推移 (V9732 試験)

| 検査項目 (単位) | 評価時点 [a] | NSAIDs/アセトアミノフェンの併用 [b] なし N=21 | あり N=72 | 14 日未満/月 N=46 | 14 日以上/月 N=26 |
|---|---|---|---|---|---|
| 収縮期血圧 (mmHg) | ベースライン | 133.3 (16.9) | 132.2 (17.2) | 132.1 (17.9) | 132.2 (16.2) |
| | 最終評価時 | 128.8 (18.3) | 133.1 (15.0) | 132.0 (15.1) | 135.0 (14.8) |
| 拡張期血圧 (mmHg) | ベースライン | 77.1 (9.9) | 78.2 (11.6) | 77.1 (12.1) | 80.3 (10.5) |
| | 最終評価時 | 75.3 (10.4) | 78.9 (10.0) | 78.2 (10.4) | 80.3 (9.4) |
| 脈拍数 (回/分) | ベースライン | 70.9 (9.9) | 71.3 (9.3) | 70.9 (9.5) | 71.9 (9.1) |
| | 最終評価時 | 76.6 (9.4) | 75.6 (11.3) | 76.4 (11.2) | 74.2 (11.6) |

平均値 (標準偏差).
a　先行試験開始時 (Visit 2) をベースラインとした．
b　治験期間中に NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防などの低用量アスピリンを除く) を 1 回でも使用していれば「あり」とした．頻度は延べ日数に基づく．延べ併用日数が算出できない場合は，併用頻度の集計で「14 日未満/月」に分類した．
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-16

海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) では，プロトンポンプ阻害薬とともに連日 NSAIDs を併用した．HMGL 試験でいずれかの投与群で発現率が 2%以上の治療期の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-7 に示した．

有害事象発現率は，デュロキセチン 60/120 mg QD 群で 63.3% (167/264 例)，プラセボ群で 50.0% (130/260 例) であり，投与群間に有意差が認められた．プラセボ群と比較してデュロキセチン 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，悪心，口内乾燥，便秘，疲労，食欲減退，不眠症，多汗症，咳嗽，及び頻尿であった．しかし，これらの事象は，デュロキセチン投与時によくみられる事象であり，その発現率も，NSAIDs の併用を制限した国内外の臨床試験と大きな違いはなかった．

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

表 2.7.4.5-7　発現率 2%以上の治療期の有害事象の発現頻度 (HMGL 試験)

| | プラセボ | 60/120 mg QD | 全体 | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| | N=260 | N=264 | N=524 | |
| 全体 | 130 (50.0) | 167 (63.3) | 297 (56.7) | 0.003 |
| 悪心 | 12 (4.6) | 41 (15.5) | 53 (10.1) | <0.001 |
| 口内乾燥 | 7 (2.7) | 25 (9.5) | 32 (6.1) | 0.002 |
| 便秘 | 8 (3.1) | 23 (8.7) | 31 (5.9) | 0.009 |
| 下痢 | 10 (3.8) | 18 (6.8) | 28 (5.3) | 0.173 |
| 頭痛 | 10 (3.8) | 16 (6.1) | 26 (5.0) | 0.315 |
| 浮動性めまい | 7 (2.7) | 17 (6.4) | 24 (4.6) | 0.058 |
| 疲労 | 4 (1.5) | 18 (6.8) | 22 (4.2) | 0.004 |
| 傾眠 | 7 (2.7) | 14 (5.3) | 21 (4.0) | 0.181 |
| 食欲減退 | 1 (0.4) | 15 (5.7) | 16 (3.1) | <0.001 |
| 不眠症 | 3 (1.2) | 13 (4.9) | 16 (3.1) | 0.019 |
| 嘔吐 | 3 (1.2) | 11 (4.2) | 14 (2.7) | 0.054 |
| 鼻咽頭炎 | 8 (3.1) | 4 (1.5) | 12 (2.3) | 0.258 |
| 多汗症 | 1 (0.4) | 10 (3.8) | 11 (2.1) | 0.011 |
| 関節痛 | 4 (1.5) | 6 (2.3) | 10 (1.9) | 0.752 |
| 上腹部痛 | 1 (0.4) | 7 (2.7) | 8 (1.5) | 0.068 |
| 鼓腸 | 1 (0.4) | 6 (2.3) | 7 (1.3) | 0.123 |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 6 (2.3) | 6 (1.1) | 0.030 |
| 頻尿 | 0 (0.0) | 6 (2.3) | 6 (1.1) | 0.030 |

例数 (%).
a　Fisher's exact test.
MedDRA Version 14.0.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.11.1

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

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では，妊娠の報告はなかった．妊娠及び授乳時の使用については，線維筋痛症に伴う疼痛の製造販売承認申請時以降，新たな知見は得られていない．したがって，既承認の適応症と同様に，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみデュロキセチンを投与することとし，また，デュロキセチンは乳汁中に移行することから，授乳中の女性に対しては投与を控えることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせることとする.

### 2.7.4.5.5 過量投与

変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験では, 過量投与の報告はなかった. これまでに, 海外臨床試験では，デュロキセチンの単剤又は他剤との併用下で 3000 mg を超える急性過量摂取の症例がみられたが，致死的なものはなかった．しかし，市販後では急性過量摂取の症例において致死的な結果が報告されている. 主には複数薬剤との過量投与であるが, およそ 1000 mg のデュロキセチン単剤投与もあった．過量投与による徴候及び症状は傾眠，昏睡，セロトニン症候群，発作，嘔吐，頻脈であった．特異的な解毒剤は知られていないため，必要に応じて，

気道確保，胃洗浄，活性炭投与などの適切な処置を行い，心電図及びバイタルサインを測定する必要がある．本剤は分布容積が大きいので，強制利尿，血液潅流，及び交換輸血はあまり効果的ではないと考えられる [1.6 CCDS 参照].

したがって，既承認の適応症と同様に，過量投与に対しては，必要に応じて気道確保，胃洗浄，活性炭投与などの適切な処置を行い，心電図及びバイタルサインを測定することとする．

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

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

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

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内及び海外を問わず，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，及び筋痛等の発現が報告されている [1.6 CCDS 参照].

したがって，既承認の適応症と同様に，デュロキセチンの投与を中止する場合は，患者の状態を観察しながら徐々に減量することとする．

#### 2.7.4.5.8 精神機能の障害

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

したがって，現時点では，自動車の運転など危険を伴う機械の操作に際しては，現行の添付文書と同様の規定とする．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 [2]，必要に応じて添付文書の記載を見直す予定である．

### 2.7.4.6 市販後データ

#### 2.7.4.6.1 国内市販後データ

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

#### 2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査

**(1) うつ病・うつ状態患者**

うつ病・うつ状態の患者を対象に，デュロキセチンの長期使用時 (26 週間) の安全性及び有効性を検討するため，特定使用成績調査を実施した．2013 年 6 月に調査を終了し，3179 例を安全性評価対象症例とした．副作用は 622 例 (19.57%) に 858 件認められ，50 件以上発現した主な副作用は悪心 (123 件)，傾眠 (71 件)，便秘 (64 件)，及び不眠症 (60 件) であった．

**(2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者**

糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象に，デュロキセチンの長期使用時 (52 週間) の安全性及び有効性を検討するため，特定使用成績調査を実施した．2015 年 7 月に調査を終了し，323 例を安全性評価対象例とした．副作用は 47 例 (14.55%) に 78 件認められ，5 件以上発現した主な副作用は悪心 (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．

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

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

| 対象疾患 | 器官別大分類 (SOC) | 基本語 (PT) | 件数 |
|---|---|---|---|
| うつ病・うつ状態 | 内分泌障害 | 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 51 |
| | 代謝および栄養障害 | 低ナトリウム血症 | 14 |
| | | 食欲減退 | 6 |
| | | 高カリウム血症 | 4 |
| | | 低カリウム血症 | 3 |
| | 精神障害 | 自殺既遂 | 17 |
| | | 自殺念慮 | 17 |
| | | 自殺企図 | 17 |
| | | 躁病 | 11 |
| | | アクティベーション症候群 | 10 |
| | | 不安 | 4 |
| | | 譫妄 | 4 |
| | | 易刺激性 | 4 |
| | | 離脱症候群 | 4 |
| | | 幻覚 | 3 |
| | 神経系障害 | セロトニン症候群 | 15 |
| | | 痙攣発作 | 12 |
| | | 意識消失 | 10 |
| | | 意識変容状態 | 9 |
| | | 全身性強直性間代性発作 | 6 |
| | | 浮動性めまい | 5 |
| | | てんかん | 5 |
| | | 悪性症候群 | 4 |
| | | 傾眠 | 4 |
| | | 強直性痙攣 | 4 |
| | | アカシジア | 3 |
| | | 失神 | 3 |
| | 血管障害 | 高血圧クリーゼ | 3 |
| | | 起立性低血圧 | 3 |
| | 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | 間質性肺疾患 | 3 |
| | 胃腸障害 | 悪心 | 5 |
| | 肝胆道系障害 | 肝機能異常 | 14 |
| | | 肝障害 | 9 |
| | 筋骨格系および結合組織障害 | 横紋筋融解症 | 4 |
| | 腎および尿路障害 | 尿閉 | 16 |
| | | 腎機能障害 | 4 |
| | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 薬物相互作用 | 8 |
| | | 薬剤離脱症候群 | 4 |
| | 臨床検査 | 白血球数減少 | 7 |
| | | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 |
| | | 国際標準比増加 | 6 |
| | 傷害，中毒及び処置合併症 | 転倒 | 6 |
| 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | 内分泌障害 | 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 11 |
| | 胃腸障害 | 嘔吐 | 4 |
| | | 悪心 | 3 |

うつ病・うつ状態患者の調査期間：2009 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 2 日.
糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者の調査期間：2011 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 2 日.
線維筋痛症患者の調査期間：2015 年 2 月 3 日～2015 年 8 月 2 日.
MedDRA Version 18.0.

#### 2.7.4.6.2 海外市販後データ

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

PSUR 1～12 は 2004 年 8 月 3 日から 2012 年 8 月 2 日までの情報をもとに，PBRER 13～15 は 2015 年 8 月 3 日までの情報をもとに作成された．本項では，線維筋痛症に伴う疼痛の製造販売承認申請資料作成時以降，新たに作成された PBRER 15 について示した [添付資料 5.3.6 参照].

##### 2.7.4.6.2.1 推定服用患者数

デュロキセチンは，慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛を適応症として，現在 29 ヵ国で承認されている．また，慢性筋骨格痛以外にも，大うつ病性障害，全般性不安障害，糖尿病性神経障害に伴う疼痛，線維筋痛症，及び腹圧性尿失禁が適応症として承認されている (2016 年 7 月 20 日現在).

デュロキセチンは「Cymbalta®」及び「Yentreve®」の商品名で販売され，「Cymbalta®」は，慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛，大うつ病性障害，全般性不安障害，糖尿病性神経障害に伴う疼痛，及び線維筋痛症の患者を対象に，「Yentreve®」は腹圧性尿失禁の患者を対象に使用されている.

2004 年 8 月 3 日 (デュロキセチンの国際誕生日) から 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.

##### 2.7.4.6.2.2 PBRER

PBRER 15 では，2014 年 8 月 4 日から 2015 年 8 月 3 日までの間に得られた安全性情報に基づき，デュロキセチンのベネフィット・リスクプロファイルが検討された．その結果，新たな安全性上の問題は認められず，ベネフィットはリスクを上回ると判断され，デュロキセチンは医療上有用であると考えられた.

## 2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 投与期間別の被験者数 (HMEP，HMFG 試験)

| | | HMEP | | HMFG | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 60/120 mg QD | プラセボ | 60/120 mg QD |
| | | N=120 | N=111 | N=128 | N=128 |
| 投与期間 (日) | 例数 | 120 | 108 | 127 | 128 |
| | 平均値 | 82.20 | 76.65 | 85.32 | 76.65 |
| | 標準偏差 | 21.31 | 29.77 | 17.70 | 28.30 |
| 投与期間 | 0 日 | | | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| [例数 (%)] | 0 日超 | 120 (100.0) | 108 (100.0) | 127 (100.0) | 127 (99.2) |
| | 28 日以上 | 114 (95.0) | 95 (88.0) | 123 (96.9) | 114 (89.1) |
| | 49 日以上 | 106 (88.3) | 91 (84.3) | 119 (93.7) | 105 (82.0) |
| | 91 日以上 | 75 (62.5) | 64 (59.3) | 71 (55.9) | 69 (53.9) |
| | 105 日以上 | 2 (1.7) | 2 (1.9) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |

出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.12.1，5.3.5.1-03 Table HMFG.12.1

表 2.7.4.7-2 投与期間の内訳 (HMGL 試験)

| | | プラセボ | 60/120 mg QD |
|---|---|---|---|
| | | N=260 | N=264 |
| 投与期間 (日) | 例数 | 260 | 264 |
| | 平均値 | 62.12 | 59.45 |
| | 標準偏差 | 18.47 | 21.84 |
| 投与期間 | 15 日未満 | 8 (3.08) | 19 (7.20) |
| [例数 (%)] | 15 日以上 28 日以下 | 23 (8.85) | 23 (8.71) |
| | 29 日以上 56 日以下 | 19 (7.31) | 23 (8.71) |
| | 57 日以上 70 日以下 | 138 (53.08) | 130 (49.24) |
| | 70 日超 | 72 (27.69) | 69 (26.14) |

出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.8.1

表 2.7.4.7-3　有害事象の発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ<br>N=176<br>例数 (%) | 件数 | 60 mg QD<br>N=178<br>例数 (%) | 件数 | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 98 (55.7) | 170 | 120 (67.4) | 272 | 0.0287 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 2 | 5 (2.8) | 5 | 0.4485 |
| 回転性めまい | 2 (1.1) | 2 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 耳閉 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| バセドウ病 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 眼障害 | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 眼乾燥 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 霧視 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 胃腸障害 | 14 (8.0) | 16 | 50 (28.1) | 69 | <.0001 |
| 便秘 | 3 (1.7) | 3 | 19 (10.7) | 20 | 0.0006 |
| 悪心 | 1 (0.6) | 1 | 18 (10.1) | 21 | <.0001 |
| 下痢 | 1 (0.6) | 1 | 6 (3.4) | 7 | 0.1213 |
| 胃炎 | 1 (0.6) | 1 | 3 (1.7) | 3 | --- |
| 口内炎 | 1 (0.6) | 1 | 3 (1.7) | 3 | --- |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 4 | --- |
| 腹部不快感 | 4 (2.3) | 4 | 2 (1.1) | 2 | 0.4471 |
| 腹部膨満 | 1 (0.6) | 1 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 1 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 裂肛 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 齲歯 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 硬便 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 虚血性大腸炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 舌炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.4) | 6 | 30 (16.9) | 33 | <.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 |
| 無力症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 異常感 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 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 |
| 胃腸炎 | 2 (1.1) | 2 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 結膜炎 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| インフルエンザ | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 歯周炎 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 咽頭炎 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ<br>N=176<br>例数 (%) | 件数 | 60 mg QD<br>N=178<br>例数 (%) | 件数 | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 気管支炎 | 3 (1.7) | 3 | 0 | 0 | --- |
| 膀胱炎 | 2 (1.1) | 3 | 0 | 0 | --- |
| ロタウイルス胃腸炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 歯肉炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 帯状疱疹 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 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 |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.6) | 1 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 凍瘡 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 筋損傷 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 筋断裂 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 擦過傷 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 四肢圧挫損傷 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 凍傷 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 膝蓋骨骨折 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 粉砕骨折 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 熱傷 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 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 |
| 尿中血陽性 | 1 (0.6) | 1 | 3 (1.7) | 3 | --- |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 血中カリウム増加 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | --- |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 3 | 0 | 0 | --- |
| 白血球数増加 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 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 |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 (14.8) | 32 | 12 (6.7) | 12 | 0.0163 |
| 関節痛 | 3 (1.7) | 4 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 背部痛 | 8 (4.5) | 10 | 1 (0.6) | 1 | 0.0195 |
| 変形性関節症 | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 骨粗鬆症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 関節周囲炎 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 変形性脊椎症 | 3 (1.7) | 3 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 腱鞘炎 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 肋軟骨炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 筋肉痛 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 肋間筋肉痛 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 結節性変形性関節症 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | --- |
| 四肢痛 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 滑膜炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 四肢不快感 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ<br>N=176<br>例数 (%) | 件数 | 60 mg QD<br>N=178<br>例数 (%) | 件数 | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 悪性腹水 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 小脳腫瘍 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 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 |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | 2 | 2 (1.1) | 3 | --- |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 頭痛 | 5 (2.8) | 11 | 1 (0.6) | 1 | 0.1203 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 坐骨神経痛 | 3 (1.7) | 3 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 手根管症候群 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 脳梗塞 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 頚腕症候群 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 精神障害 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 5 | 0.0608 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 3 | --- |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 無為 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.6) | 1 | 7 (3.9) | 7 | 0.0673 |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 緊張性膀胱 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 尿流量減少 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 尿道出血 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 頻尿 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 (1.7) | 4 | 5 (2.8) | 7 | 0.7235 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.6) | 2 | 3 (1.7) | 5 | --- |
| 喘息 | 1 (0.6) | 1 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (2.8) | 5 | 6 (3.4) | 7 | 1.0000 |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 皮下出血 | 2 (1.1) | 2 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 過角化 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 痒疹 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 血管障害 | 3 (1.7) | 3 | 2 (1.1) | 2 | --- |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| ほてり | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 | --- |
| 起立性低血圧 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 静脈瘤 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.6) | 1 | 0 | 0 | --- |

a Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.7-4　有害事象の発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>例数 (%) | 件数 |
|---|---|---|
| 全体 | 85 (91.4) | 313 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 貧血 | 1 (1.1) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 頻脈 | 1 (1.1) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.2) | 3 |
| 耳痛 | 1 (1.1) | 2 |
| 頭位性回転性めまい | 1 (1.1) | 1 |
| 眼障害 | 3 (3.2) | 3 |
| 霰粒腫 | 1 (1.1) | 1 |
| 眼乾燥 | 1 (1.1) | 1 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 2 |
| 慢性胃炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 齲歯 | 1 (1.1) | 1 |
| 下痢 | 1 (1.1) | 1 |
| 胃炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.1) | 1 |
| 歯肉腫脹 | 1 (1.1) | 1 |
| 腸閉塞 | 1 (1.1) | 1 |
| 歯痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 嘔吐 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.1) | 1 |
| アルコール性肝疾患 | 1 (1.1) | 1 |
| 免疫系障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 季節性アレルギー | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 胃腸炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 歯肉炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 単純ヘルペス | 1 (1.1) | 1 |
| インフルエンザ | 1 (1.1) | 1 |
| 慢性中耳炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 爪囲炎 | 1 (1.1) | 2 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>例数 (%) | 件数 |
|---|---|---|
| 足部白癬 | 1 (1.1) | 1 |
| 上気道感染 | 1 (1.1) | 1 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (1.1) | 3 |
| 感染性腸炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 化膿 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 動物咬傷 | 1 (1.1) | 1 |
| 節足動物咬傷 | 1 (1.1) | 1 |
| 軟骨損傷 | 1 (1.1) | 1 |
| 大腿骨骨折 | 1 (1.1) | 1 |
| 足骨折 | 1 (1.1) | 1 |
| 凍傷 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋断裂 | 1 (1.1) | 1 |
| 肋骨骨折 | 1 (1.1) | 1 |
| 刺創 | 1 (1.1) | 1 |
| 熱傷 | 1 (1.1) | 1 |
| 骨挫傷 | 1 (1.1) | 1 |
| 熱中症 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中カリウム増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 血圧上昇 | 1 (1.1) | 1 |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 国際標準比増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 1 (1.1) | 1 |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 白血球数増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (1.1) | 1 |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (1.1) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 5 (5.4) | 5 |
| 肥満 | 2 (2.2) | 2 |
| 糖尿病 | 1 (1.1) | 1 |
| 耐糖能障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 高脂血症 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>例数 (%) | 件数 |
|---|---|---|
| 関節周囲炎 | 2 (2.2) | 2 |
| 関節痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 滑液包炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋骨格痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋肉痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 四肢痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 顎関節症候群 | 1 (1.1) | 1 |
| 腱鞘炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋筋膜炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 椎間板変性症 | 1 (1.1) | 2 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (1.1) | 1 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 手根管症候群 | 1 (1.1) | 1 |
| 意識消失 | 1 (1.1) | 1 |
| 片頭痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (1.1) | 1 |
| 進行性核上性麻痺 | 1 (1.1) | 1 |
| 肋間神経痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 頚髄神経根障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 精神障害 | 3 (3.2) | 4 |
| 不眠症 | 2 (2.2) | 2 |
| 失見当識 | 1 (1.1) | 1 |
| 神経症 | 1 (1.1) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 5 (5.4) | 7 |
| 頻尿 | 2 (2.2) | 2 |
| 排尿困難 | 1 (1.1) | 1 |
| 緊張性膀胱 | 1 (1.1) | 1 |
| 腎機能障害 | 1 (1.1) | 2 |
| 腹圧性尿失禁 | 1 (1.1) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.1) | 1 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.1) | 1 |
| 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 |
| 過角化 | 1 (1.1) | 2 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 日光皮膚炎 | 1 (1.1) | 1 |
| 黄色皮膚 | 1 (1.1) | 1 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93<br>例数 (%) | 件数 |
|---|---|---|
| 血管障害 | 9 (9.7) | 10 |
| 高血圧 | 7 (7.5) | 7 |
| リンパ浮腫 | 1 (1.1) | 1 |
| 起立性低血圧 | 1 (1.1) | 1 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (1.1) | 1 |

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.7-5　有害事象及び副作用の発現頻度 (V9731 試験と V9732 試験の併合)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象<br>N=228 | 副作用<br>N=228 |
|---|---|---|
| 全体 | 174 (76.3) | 113 (49.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 貧血 | 1 (0.4) | 0 |
| 心臓障害 | 2 (0.9) | 0 |
| 動悸 | 1 (0.4) | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.4) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 7 (3.1) | 2 (0.9) |
| 回転性めまい | 2 (0.9) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 2 (0.9) | 0 |
| 耳痛 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 耳鳴 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 耳閉 | 1 (0.4) | 0 |
| 内分泌障害 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| バセドウ病 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 眼障害 | 4 (1.8) | 0 |
| 眼瞼炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 霰粒腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (0.4) | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (0.4) | 0 |
| 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) |
| 嘔吐 | 4 (1.8) | 4 (1.8) |
| 上腹部痛 | 3 (1.3) | 3 (1.3) |
| 胃炎 | 3 (1.3) | 2 (0.9) |
| 腹部不快感 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 腹部膨満 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 齲歯 | 2 (0.9) | 0 |
| 裂肛 | 1 (0.4) | 0 |
| 口唇炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 慢性胃炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 消化不良 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 硬便 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 歯肉腫脹 | 1 (0.4) | 0 |
| 腸閉塞 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 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) |
| 末梢腫脹 | 3 (1.3) | 2 (0.9) |
| 無力症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| アルコール性肝疾患 | 1 (0.4) | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 免疫系障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (0.4) | 0 |
| 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 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象<br>N=228 | 副作用<br>N=228 |
|---|---|---|
| 咽頭炎 | 5 (2.2) | 0 |
| 帯状疱疹 | 4 (1.8) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 4 (1.8) | 0 |
| 胃腸炎 | 3 (1.3) | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (0.9) | 0 |
| インフルエンザ | 2 (0.9) | 0 |
| 爪真菌症 | 2 (0.9) | 0 |
| 爪囲炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (0.4) | 0 |
| 麦粒腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 慢性中耳炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯周炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.4) | 0 |
| 扁桃炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 上気道感染 | 1 (0.4) | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (0.4) | 0 |
| 感染性腸炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 化膿 | 1 (0.4) | 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 |
| 擦過傷 | 3 (1.3) | 0 |
| 上顆炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 創傷 | 2 (0.9) | 0 |
| 動物咬傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 軟骨損傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 凍瘡 | 1 (0.4) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 (0.4) | 0 |
| 足骨折 | 1 (0.4) | 0 |
| 凍傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋損傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋断裂 | 1 (0.4) | 0 |
| 肋骨骨折 | 1 (0.4) | 0 |
| 刺創 | 1 (0.4) | 0 |
| 熱傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 四肢圧挫損傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 処置による疼痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 骨挫傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 熱中症 | 1 (0.4) | 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) |
| 尿中血陽性 | 4 (1.8) | 2 (0.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 (0.9) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.4) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象<br>N=228 | 副作用<br>N=228 |
|---|---|---|
| 血中カリウム増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (0.4) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 体重増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 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) |
| 糖尿病 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 肥満 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 耐糖能障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 高脂血症 | 1 (0.4) | 0 |
| 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 |
| 関節痛 | 3 (1.3) | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 3 (1.3) | 0 |
| 変形性関節症 | 3 (1.3) | 0 |
| 関節周囲炎 | 3 (1.3) | 0 |
| 関節炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 2 (0.9) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 2 (0.9) | 0 |
| 腱鞘炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 滑液包炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 筋骨格痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 顎関節症候群 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋筋膜炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 椎間板変性症 | 1 (0.4) | 0 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 2 (0.9) | 0 |
| 悪性腹水 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.4) | 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) |
| 坐骨神経痛 | 4 (1.8) | 0 |
| 頭痛 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 意識消失 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 片頭痛 | 2 (0.9) | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (0.4) | 0 |
| 体位性めまい | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 味覚異常 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.4) | 0 |
| 進行性核上性麻痺 | 1 (0.4) | 0 |
| 肋間神経痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 頚髄神経根障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 精神障害 | 8 (3.5) | 3 (1.3) |
| 不眠症 | 5 (2.2) | 2 (0.9) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象<br>N=228 | 副作用<br>N=228 |
|---|---|---|
| うつ病 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 失見当識 | 1 (0.4) | 0 |
| 神経症 | 1 (0.4) | 0 |
| 無為 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 11 (4.8) | 5 (2.2) |
| 排尿困難 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 緊張性膀胱 | 2 (0.9) | 0 |
| 頻尿 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 尿失禁 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 尿流量減少 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 尿道出血 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 腹圧性尿失禁 | 1 (0.4) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.4) | 0 |
| 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) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 (8.8) | 4 (1.8) |
| 湿疹 | 3 (1.3) | 0 |
| 皮下出血 | 3 (1.3) | 0 |
| そう痒症 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 接触性皮膚炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 紅斑 | 2 (0.9) | 0 |
| 多汗症 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 脂漏性皮膚炎 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 過角化 | 1 (0.4) | 0 |
| 嵌入爪 | 1 (0.4) | 0 |
| 日光皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 黄色皮膚 | 1 (0.4) | 0 |
| 血管障害 | 11 (4.8) | 1 (0.4) |
| 高血圧 | 8 (3.5) | 0 |
| リンパ浮腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (0.4) | 0 |
| ほてり | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.4) | 0 |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-03

表 2.7.4.7-6　発現率 2%以上の有害事象の転帰別発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ N=176 | | | | | | 60 mg QD N=178 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 回復 | 軽快 | 未回復 | 回復したが後遺症あり | 死亡 | 不明 | 回復 | 軽快 | 未回復 | 回復したが後遺症あり | 死亡 | 不明 |
| 全体 | 78 (44.3) | 5 (2.8) | 7 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 93 (52.2) | 11 (6.2) | 11 (6.2) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 12 (6.8) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 47 (26.4) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (10.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 (9.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 (15.2) | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 (9.6) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 39 (22.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 35 (19.7) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 28 (15.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 (14.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 7 (4.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 13 (7.3) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 5 (2.8) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 9 (5.1) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 10 (5.6) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (3.9) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (3.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (5.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (9.1) | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 8 (4.5) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 5 (2.8) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 17 (9.7) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 23 (12.9) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 (11.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).
継続長期投与試験開始時に継続している事象は，本治験で転帰判定していないため集計に含まれない.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4

表 2.7.4.7-7　発現率 2%以上の有害事象の転帰別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 回復 | 軽快 | 未回復 | 回復したが後遺症あり | 死亡 | 不明 |
| 全体 | 40 (43.0) | 19 (20.4) | 26 (28.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 23 (24.7) | 6 (6.5) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 13 (14.0) | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (12.9) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 9 (9.7) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 29 (31.2) | 2 (2.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 15 (16.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 4 (4.3) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 21 (22.6) | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 6 (6.5) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 6 (6.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上顆炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 7 (7.5) | 1 (1.1) | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中血陽性 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肥満 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 (14.0) | 5 (5.4) | 9 (9.7) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 3 (3.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 60 mg QD<br>N=93 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 回復 | 軽快 | 未回復 | 回復したが後遺症あり | 死亡 | 不明 |
| 変形性脊椎症 | 3 (3.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 骨粗鬆症 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 23 (24.7) | 3 (3.2) | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 12 (12.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 9 (9.7) | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (14.0) | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 4 (4.3) | 2 (2.2) | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 3 (3.2) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.4.1

表 2.7.4.7-8　発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | | | | | 60 mg QD | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 週以降<br>2 週未満<br>N=176 | 2 週以降<br>4 週未満<br>N=175 | 4 週以降<br>6 週未満<br>N=170 | 6 週以降<br>10 週未満<br>N=168 | 10 週以降<br>14 週未満<br>N=165 | 14 週以降<br>N=163 | 0 週以降<br>2 週未満<br>N=178 | 2 週以降<br>4 週未満<br>N=172 | 4 週以降<br>6 週未満<br>N=171 | 6 週以降<br>10 週未満<br>N=170 | 10 週以降<br>14 週未満<br>N=164 | 14 週以降<br>N=161 |
| 全体 | 37 (21.0) | 29 (16.6) | 20 (11.8) | 30 (17.9) | 19 (11.5) | 9 (5.5) | 61 (34.3) | 32 (18.6) | 28 (16.4) | 34 (20.0) | 24 (14.6) | 20 (12.4) |
| 胃腸障害 | 4 (2.3) | 4 (2.3) | 3 (1.8) | 3 (1.8) | 1 (0.6) | 0 | 31 (17.4) | 11 (6.4) | 7 (4.1) | 4 (2.4) | 2 (1.2) | 4 (2.5) |
| 便秘 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 10 (5.6) | 5 (2.9) | 3 (1.8) | 2 (1.2) | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 (9.0) | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| 下痢 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| 腹部不快感 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (2.3) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 21 (11.8) | 6 (3.5) | 2 (1.2) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口渇 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 12 (6.7) | 5 (2.9) | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 (6.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 12 (6.8) | 13 (7.4) | 6 (3.5) | 8 (4.8) | 4 (2.4) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 6 (3.5) | 12 (7.1) | 9 (5.5) | 4 (2.5) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (4.5) | 12 (6.9) | 3 (1.8) | 5 (3.0) | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.1) | 2 (1.2) | 6 (3.5) | 6 (3.5) | 8 (4.9) | 3 (1.9) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 4 (2.4) | 4 (2.4) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 7 (4.1) | 2 (1.2) | 5 (3.0) | 3 (1.9) |
| 挫傷 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 2 (1.2) | 4 (2.4) | 1 (0.6) |
| 臨床検査 | 0 | 4 (2.3) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 4 (2.5) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 6 (3.5) | 4 (2.4) | 1 (0.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.4) | 4 (2.4) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.4) | 3 (1.8) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (3.4) | 3 (1.7) | 3 (1.8) | 8 (4.8) | 7 (4.2) | 2 (1.2) | 2 (1.1) | 2 (1.2) | 3 (1.8) | 3 (1.8) | 0 | 2 (1.2) |
| 背部痛 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 4 (2.4) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 10 (5.7) | 4 (2.3) | 3 (1.8) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 22 (12.4) | 3 (1.7) | 0 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 2 (1.2) |
| 傾眠 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 21 (11.8) | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.5

表 2.7.4.7-9　発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 先行試験から継続<br>N=93 | 0 週以降 8 週未満<br>N=93 | 8 週以降 16 週未満<br>N=91 | 16 週以降 24 週未満<br>N=89 | 24 週以降 32 週未満<br>N=87 | 32 週以降 40 週未満<br>N=86 | 40 週以降 48 週未満<br>N=86 | 48 週以降 50 週未満<br>N=83 | 50 週以降<br>N=82 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 26 (28.0) | 49 (52.7) | 33 (36.3) | 24 (27.0) | 26 (29.9) | 29 (33.7) | 23 (26.7) | 4 (4.8) | 16 (19.5) |
| 胃腸障害 | 3 (3.2) | 16 (17.2) | 3 (3.3) | 3 (3.4) | 4 (4.6) | 2 (2.3) | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.4) |
| 便秘 | 2 (2.2) | 12 (12.9) | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 2 (2.3) | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.4) |
| 口内炎 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (2.2) | 10 (10.8) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 2 (2.2) | 7 (7.5) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.1) | 10 (10.8) | 7 (7.7) | 4 (4.5) | 8 (9.2) | 9 (10.5) | 10 (11.6) | 2 (2.4) | 4 (4.9) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 5 (5.7) | 5 (5.8) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (2.4) |
| 気管支炎 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 2 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.3) | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) |
| 爪真菌症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 3 (3.2) | 9 (9.7) | 3 (3.3) | 6 (6.7) | 8 (9.2) | 2 (2.3) | 2 (2.3) | 1 (1.2) | 1 (1.2) |
| 挫傷 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 | 3 (3.4) | 3 (3.4) | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 上顆炎 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 (2.2) | 3 (3.2) | 0 | 1 (1.1) | 3 (3.4) | 0 | 2 (2.3) | 0 | 3 (3.7) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) |
| 尿中血陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 2 (2.3) | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) |
| 肥満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (6.5) | 2 (2.2) | 8 (8.8) | 8 (9.0) | 4 (4.6) | 5 (5.8) | 3 (3.5) | 1 (1.2) | 2 (2.4) |
| 背部痛 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) |
| 筋痙縮 | 1 (1.1) | 0 | 3 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 先行試験から継続<br>N=93 | 0 週以降 8 週未満<br>N=93 | 8 週以降 16 週未満<br>N=91 | 16 週以降 24 週未満<br>N=89 | 24 週以降 32 週未満<br>N=87 | 32 週以降 40 週未満<br>N=86 | 40 週以降 48 週未満<br>N=86 | 48 週以降 50 週未満<br>N=83 | 50 週以降<br>N=82 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 変形性脊椎症 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 2 (2.3) | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| 変形性関節症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 骨粗鬆症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 4 (4.3) | 12 (12.9) | 4 (4.4) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 | 3 (3.5) | 0 | 4 (4.9) |
| 傾眠 | 3 (3.2) | 8 (8.6) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.4) |
| 坐骨神経痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.1) | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| 頻尿 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (2.2) | 3 (3.2) | 4 (4.4) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (3.5) | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (1.1) | 3 (3.2) | 3 (3.3) | 2 (2.2) | 2 (2.3) | 3 (3.5) | 2 (2.3) | 0 | 1 (1.2) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| 多汗症 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (2.3) | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.5.1

表 2.7.4.7-10　すべての有害事象の疾患別発現頻度 (国内二重盲検試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 全体 | 98 (55.7) | 120 (67.4) | 135 (60.3) | 169 (72.2) | 123 (62.8) | 148 (76.3) | 167 (75.2) | 120 (85.1) | 122 (78.2) | 216 (93.5) | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.2045 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.1220 |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 心臓障害 | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 3 (1.3) | 2 (1.0) | 6 (3.1) | 5 (2.3) | 8 (5.7) | 8 (5.1) | 13 (5.6) | 0.6265 |
| 動悸 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 5 (2.6) | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 5 (3.2) | 8 (3.5) | 0.5914 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 右脚ブロック | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 洞性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | --- |
| 上室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 2 (1.4) | 2 (1.3) | 7 (3.0) | 0.7228 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 5 (2.8) | 1 (0.4) | 9 (3.8) | 1 (0.5) | 5 (2.6) | 3 (1.4) | 6 (4.3) | 2 (1.3) | 12 (5.2) | 0.8977 |
| 回転性めまい | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 | 5 (2.1) | 0 | 4 (2.1) | 2 (0.9) | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 4 (1.7) | 0.2788 |
| 耳鳴 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 4 (1.7) | 0.7014 |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 耳閉 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 耳痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| メニエール病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 乗物酔い | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 耳不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.3) | --- |
| 突発難聴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| バセドウ病 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼障害 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 5 (2.1) | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 13 (5.9) | 4 (2.8) | 4 (2.6) | 10 (4.3) | 0.4619 |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 調節障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.3) | --- |
| 眼精疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 眼瞼痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 白内障 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 結膜出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.3392 |
| 糖尿病網膜症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼乾燥 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.1979 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 眼瞼下垂 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 黄斑浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 羞明 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 光視症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 後嚢部混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 網膜出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 霧視 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 3 (1.9) | 1 (0.4) | 0.7144 |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 硝子体出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 眼の異物感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.2518 |
| 胃腸障害 | 14 (8.0) | 50 (28.1) | 25 (11.2) | 72 (30.8) | 42 (21.4) | 83 (42.8) | 46 (20.7) | 49 (34.8) | 46 (29.5) | 139 (60.2) | 0.2470 |
| 便秘 | 3 (1.7) | 19 (10.7) | 5 (2.2) | 25 (10.7) | 8 (4.1) | 29 (14.9) | 15 (6.8) | 11 (7.8) | 7 (4.5) | 38 (16.5) | 0.0420 |
| 悪心 | 1 (0.6) | 18 (10.1) | 6 (2.7) | 21 (9.0) | 9 (4.6) | 42 (21.6) | 8 (3.6) | 24 (17.0) | 15 (9.6) | 88 (38.1) | 0.6216 |
| 下痢 | 1 (0.6) | 6 (3.4) | 1 (0.4) | 9 (3.8) | 7 (3.6) | 8 (4.1) | 7 (3.2) | 9 (6.4) | 10 (6.4) | 24 (10.4) | 0.3017 |
| 胃炎 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 0 | 1 (0.4) | 0.9688 |
| 口内炎 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 0 | 2 (0.9) | 3 (1.5) | 4 (2.1) | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 0.5931 |
| 嘔吐 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.4) | 4 (2.0) | 7 (3.6) | 3 (1.4) | 8 (5.7) | 2 (1.3) | 12 (5.2) | 0.6480 |
| 腹部不快感 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 3 (1.3) | 8 (3.4) | 5 (2.6) | 5 (2.6) | 5 (2.3) | 5 (3.5) | 3 (1.9) | 9 (3.9) | 0.5433 |
| 腹部膨満 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.4) | 3 (1.3) | 1 (0.5) | 4 (2.1) | 4 (1.8) | 0 | 2 (1.3) | 3 (1.3) | 0.2679 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 4 (2.0) | 6 (3.1) | 1 (0.5) | 3 (2.1) | 10 (6.4) | 11 (4.8) | 0.5161 |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 口唇炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0.2417 |
| 齲歯 | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 4 (1.7) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.3785 |
| 消化不良 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 4 (1.7) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 3 (1.4) | 2 (1.4) | 3 (1.9) | 7 (3.0) | 0.8371 |
| 硬便 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.3176 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 6 (2.6) | 0.4220 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 慢性胃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 虚血性大腸炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | --- |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.3957 |
| 食中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 胃アトニー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 胃ポリープ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 胃潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0.2182 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 舌炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.2885 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 痔核 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0.3246 |
| 鼠径ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 腸閉塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.4582 |
| 食道炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 口腔内不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 歯周病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 唾液変性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 歯痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 4 (1.8) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.3926 |
| 口唇のひび割れ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 肛門出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 排便障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.1135 |
| 大腸ポリープ | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 歯不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 痔出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.1087 |
| 排便回数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 消化管運動障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 胃腸音異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.4) | 30 (16.9) | 7 (3.1) | 27 (11.5) | 14 (7.1) | 32 (16.5) | 17 (7.7) | 20 (14.2) | 17 (10.9) | 76 (32.9) | 0.3041 |
| 口渇 | 3 (1.7) | 19 (10.7) | 0 | 14 (6.0) | 7 (3.6) | 14 (7.2) | 5 (2.3) | 7 (5.0) | 6 (3.8) | 58 (25.1) | 0.0353 |
| 倦怠感 | 2 (1.1) | 12 (6.7) | 3 (1.3) | 8 (3.4) | 6 (3.1) | 9 (4.6) | 6 (2.7) | 13 (9.2) | 6 (3.8) | 15 (6.5) | 0.4795 |
| 無力症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 4 (2.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.2837 |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0.1193 |
| 石灰沈着症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.3781 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.4582 |
| 不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) | --- |
| 薬剤離脱症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 異常感 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 4 (1.7) | 0.5837 |
| 冷感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.1179 |
| 熱感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 空腹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 4 (1.8) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.3926 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 4 (1.8) | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 0 | 0.0735 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 0.4108 |
| 腋窩痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.9) | 4 (2.0) | 6 (3.1) | 3 (1.4) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.2154 |
| 肝機能異常 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.9) | 4 (2.0) | 5 (2.6) | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.2725 |
| アルコール性肝疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 肝障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2049 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 0.4052 |
| 動物アレルギー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.1599 |
| 感染症および寄生虫症 | 40 (22.7) | 37 (20.8) | 61 (27.2) | 40 (17.1) | 43 (21.9) | 43 (22.2) | 64 (28.8) | 39 (27.7) | 37 (23.7) | 41 (17.7) | 0.3364 |
| 鼻咽頭炎 | 28 (15.9) | 27 (15.2) | 39 (17.4) | 26 (11.1) | 29 (14.8) | 26 (13.4) | 32 (14.4) | 21 (14.9) | 35 (22.4) | 34 (14.7) | 0.4699 |
| 胃腸炎 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.4) | 3 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.9) | 0.7586 |
| 結膜炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.4322 |
| 麦粒腫 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.2153 |
| インフルエンザ | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 1 (0.4) | 0 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1054 |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2989 |
| 歯周炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.6004 |
| 咽頭炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.3) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 7 (3.2) | 6 (4.3) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 0.7035 |
| 扁桃炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.1778 |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.3802 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 気管支炎 | 3 (1.7) | 0 | 2 (0.9) | 7 (3.0) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 0 | 3 (2.1) | 0 | 1 (0.4) | 0.0498 |
| 気管支肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 膀胱炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5) | 3 (1.5) | 1 (0.5) | 2 (1.4) | 0 | 1 (0.4) | 0.2985 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 耳感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.1220 |
| ロタウイルス胃腸炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 陰部ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 歯肉炎 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.6426 |
| 手足口病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 帯状疱疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.3744 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 膿痂疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 鼻前庭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 食道カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 骨髄炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 慢性中耳炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 百日咳 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 歯髄炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 膿皮症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 足部白癬 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 3 (1.4) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 結核性胸膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 0 | 2 (1.0) | 2 (0.9) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0.1902 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0.4050 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 細菌性関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 感染性腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 白癬感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 化膿 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 細菌性角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 細菌性腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 歯瘻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 10 (5.7) | 17 (9.6) | 16 (7.1) | 33 (14.1) | 9 (4.6) | 7 (3.6) | 11 (5.0) | 8 (5.7) | 1 (0.6) | 5 (2.2) | 0.4220 |
| 挫傷 | 7 (4.0) | 9 (5.1) | 7 (3.1) | 16 (6.8) | 2 (1.0) | 3 (1.5) | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 0 | 0 | 0.8697 |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.4) | 5 (2.1) | 3 (1.5) | 3 (1.5) | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0.7724 |
| 凍瘡 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 筋損傷 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 筋断裂 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 擦過傷 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.3123 |
| 四肢圧挫損傷 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 4 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.5811 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 節足動物刺傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0.4050 |
| 上顆炎 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 転倒 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 凍傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 手骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 頭部損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 関節脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 頚椎神経根損傷 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 膝蓋骨骨折 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 橈骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 肋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.2985 |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 刺創 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 肉離れ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 創傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.4005 |
| 粉砕骨折 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 熱傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.1467 |
| 靭帯損傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 骨挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 熱中症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1513 |
| 外傷後頚部症候群 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 外傷性血胸 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 臨床検査 | 10 (5.7) | 14 (7.9) | 12 (5.4) | 19 (8.1) | 20 (10.2) | 23 (11.9) | 59 (26.6) | 50 (35.5) | 57 (36.5) | 72 (31.2) | 0.2536 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 8 (4.5) | 0 | 4 (1.7) | 0 | 2 (1.0) | 9 (4.1) | 7 (5.0) | 7 (4.5) | 16 (6.9) | 0.1802 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 7 (3.9) | 0 | 3 (1.3) | 0 | 0 | 9 (4.1) | 9 (6.4) | 4 (2.6) | 11 (4.8) | 0.3632 |
| 尿中血陽性 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 2 (0.9) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 6 (2.7) | 0 | 4 (2.6) | 6 (2.6) | 0.2852 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 4 (1.7) | 3 (1.5) | 3 (1.5) | 8 (3.6) | 2 (1.4) | 9 (5.8) | 8 (3.5) | 0.8079 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.3176 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 6 (2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.4854 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 4 (2.0) | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 0 | 11 (7.1) | 4 (1.7) | 0.2287 |
| 血中クロール減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 血中コレステロール減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 5 (3.2) | 5 (2.2) | 0.6587 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 3 (1.4) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0.6321 |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (3.6) | 5 (3.5) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 0.5693 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.8) | 1 (0.7) | 6 (3.8) | 5 (2.2) | 0.7825 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 4 (1.8) | 6 (4.3) | 2 (1.3) | 4 (1.7) | 0.6832 |
| 血中カリウム増加 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 5 (2.3) | 3 (2.1) | 0 | 0 | 0.3266 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 7 (4.5) | 2 (0.9) | 0.0219 |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 7 (3.0) | 0.3634 |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 血中トリグリセリド減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 10 (6.4) | 11 (4.8) | 0.6531 |
| 血中尿素減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | --- |
| 血中尿素増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 4 (1.8) | 6 (4.3) | 0 | 0 | 0.5338 |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 3 (1.4) | 2 (1.4) | 8 (5.1) | 5 (2.2) | 0.3714 |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| C－反応性蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 心電図異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.5332 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 心電図異常 QRS 群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 心電図 ST 部分下降 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 心電図 ST 部分上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 心電図 T 波逆転 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0.2093 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 4 (2.0) | 4 (2.1) | 6 (2.7) | 9 (6.4) | 3 (1.9) | 11 (4.8) | 0.1664 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 3 (1.4) | 1 (0.7) | 3 (1.9) | 0 | 0.3176 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.8) | 5 (3.5) | 1 (0.6) | 0 | 0.1237 |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 5 (2.3) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 0 | 0.6073 |
| ヘマトクリット増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2049 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 5 (2.3) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 1 (0.4) | 0.8561 |
| ヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2049 |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.3615 |
| 高比重リポ蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 眼圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| ロイシンアミノペプチダーゼ上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 低比重リポ蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| リンパ球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 4 (1.8) | 0 | 3 (1.9) | 2 (0.9) | 0.4789 |
| リンパ球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 単球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 血中ミオグロビン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 尿中ミオグロビン陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | --- |
| 好中球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.8) | 0 | 5 (3.2) | 2 (0.9) | 0.4023 |
| 好中球中毒性顆粒存在 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 総蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.3284 |
| 総蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 赤血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 5 (2.3) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.7808 |
| 赤血球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2049 |
| 体重減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 2 (0.9) | 4 (2.8) | 2 (1.3) | 5 (2.2) | 0.8674 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 体重増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 4 (1.8) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.9540 |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.9) | 0 | 0.0577 |
| 白血球数増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 5 (2.3) | 5 (3.5) | 4 (2.6) | 8 (3.5) | 0.5418 |
| 心電図異常 T 波 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 後骨髄球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.3225 |
| 好中球百分率増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 0 | 4 (1.7) | 0.4079 |
| 尿中アルブミン/クレアチニン比増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (2.7) | 6 (4.3) | 0 | 0 | --- |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 2 (0.9) | 5 (3.5) | 1 (0.6) | 4 (1.7) | 0.7267 |
| 便潜血陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| リンパ球形態異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 赤血球形態異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.4) | 2 (1.3) | 4 (1.7) | 0.5683 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 10 (5.6) | 4 (1.8) | 11 (4.7) | 3 (1.5) | 13 (6.7) | 6 (2.7) | 13 (9.2) | 3 (1.9) | 31 (13.4) | 0.6401 |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 9 (5.1) | 1 (0.4) | 10 (4.3) | 1 (0.5) | 13 (6.7) | 3 (1.4) | 9 (6.4) | 1 (0.6) | 30 (13.0) | 0.7217 |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 悪液質 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 0.4888 |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 3 (2.1) | 0 | 0 | --- |
| 低尿酸血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 脂質異常症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 石灰沈着性関節周囲炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 2 型糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 (14.8) | 12 (6.7) | 41 (18.3) | 22 (9.4) | 7 (3.6) | 14 (7.2) | 28 (12.6) | 14 (9.9) | 26 (16.7) | 33 (14.3) | 0.0334 |
| 関節痛 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 6 (2.7) | 7 (3.0) | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 0.6741 |
| 筋痙縮 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0.6499 |
| 椎間板突出 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.5251 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 背部痛 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 4 (1.7) | 4 (2.0) | 2 (1.0) | 3 (1.4) | 2 (1.4) | 12 (7.7) | 10 (4.3) | 0.2528 |
| 変形性関節症 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 9 (4.0) | 3 (1.3) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.7595 |
| 骨粗鬆症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 関節周囲炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 6 (2.7) | 3 (1.3) | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.4465 |
| 変形性脊椎症 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0.6069 |
| 腱鞘炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 5 (2.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.2138 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 肋軟骨炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| デュプイトラン拘縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 筋膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 顎骨嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 関節腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 混合性結合組織病 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 筋障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 6 (2.6) | 0.2756 |
| 筋肉痛 | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.3) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 3 (1.4) | 1 (0.7) | 3 (1.9) | 4 (1.7) | 0.3343 |
| 肋間筋肉痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 2 (0.9) | 0.7349 |
| 結節性変形性関節症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0811 |
| 四肢痛 | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 1 (0.4) | 0.5776 |
| 顎痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 病的骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 足底筋膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1513 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 滑液嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 滑膜炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 顎関節症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 腱炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 弾発指 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.1999 |
| 頚部腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 筋緊張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 4 (1.8) | 1 (0.7) | 8 (5.1) | 7 (3.0) | 0.4763 |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 軟骨肥厚 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 四肢不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 椎間板変性症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 膝蓋下脂肪体炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0.0821 |
| 悪性腹水 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 十二指腸の良性新生物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 小脳腫瘍 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 神経系障害 | 19 (10.8) | 28 (15.7) | 22 (9.8) | 72 (30.8) | 33 (16.8) | 71 (36.6) | 40 (18.0) | 51 (36.2) | 46 (29.5) | 128 (55.4) | 0.2145 |
| 傾眠 | 6 (3.4) | 24 (13.5) | 16 (7.1) | 45 (19.2) | 21 (10.7) | 51 (26.3) | 22 (9.9) | 38 (27.0) | 19 (12.2) | 70 (30.3) | 0.9653 |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (0.9) | 15 (6.4) | 2 (1.0) | 11 (5.7) | 2 (0.9) | 8 (5.7) | 6 (3.8) | 19 (8.2) | 0.2922 |
| 体位性めまい | 0 | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.7) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 0 | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 7 (3.0) | 0.5964 |
| 味覚異常 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 3 (1.3) | 0.4051 |
| 頭痛 | 5 (2.8) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 9 (3.8) | 6 (3.1) | 9 (4.6) | 9 (4.1) | 6 (4.3) | 26 (16.7) | 65 (28.1) | 0.1209 |
| 意識消失 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2073 |
| 片頭痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0.2591 |
| 坐骨神経痛 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1747 |
| アカシジア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 意識変容状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 健忘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 自律神経失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 手根管症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1601 |
| 脳出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 脳梗塞 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 頚腕症候群 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.5684 |
| 意識レベルの低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 注意力障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 5 (2.2) | --- |
| 構語障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2111 |
| ジスキネジア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 不全片麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 過眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 5 (3.2) | 2 (0.9) | 0.1713 |
| 仮面状顔貌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| ミオクローヌス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.2518 |
| 神経根障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 感覚障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 睡眠時麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 遅発性ジスキネジア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 緊張性頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 3 (1.3) | --- |
| 梨状筋症候群 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 肋間神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 突発的睡眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 第 7 脳神経麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 視床出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 精神障害 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 2 (0.9) | 9 (4.6) | 5 (2.6) | 4 (1.8) | 6 (4.3) | 14 (9.0) | 31 (13.4) | 0.0714 |
| 不眠症 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 5 (2.6) | 2 (1.0) | 2 (0.9) | 2 (1.4) | 6 (3.8) | 11 (4.8) | 0.2154 |
| うつ病 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1590 |
| 無為 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 不安 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.9) | 0 | 2 (1.3) | 3 (1.3) | 0.2671 |
| 無感情 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 抑うつ気分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 脱抑制 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 不快気分 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 情動障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.7) | --- |
| 初期不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.9) | --- |
| 故意の自傷行為 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.3) | --- |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 症状限定パニック発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 気力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 中期不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (1.7) | --- |
| 気分変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) | --- |
| 気分動揺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 神経過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 悪夢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| パニック発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 徘徊癖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| ねごと | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 自殺念慮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | --- |
| 自殺企図 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| チック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 過覚醒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 自傷行動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 早朝覚醒型不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.6) | 7 (3.9) | 1 (0.4) | 11 (4.7) | 1 (0.5) | 6 (3.1) | 7 (3.2) | 10 (7.1) | 5 (3.2) | 10 (4.3) | 0.2520 |
| 排尿困難 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 5 (2.1) | 0 | 3 (1.5) | 2 (0.9) | 3 (2.1) | 0 | 8 (3.5) | 0.2386 |
| 緊張性膀胱 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.4901 |
| 尿失禁 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 尿流量減少 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 尿道出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 膀胱不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | --- |
| 尿道結石 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 着色尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 神経因性膀胱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 乏尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 頻尿 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 3 (1.9) | 1 (0.4) | 0.1917 |
| 腎嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 急性腎不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 尿閉 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 0.1280 |
| 糖尿病性腎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 (1.4) | 0 | 0 | --- |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 5 (2.1) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.9) | 11 (4.8) | 0.8831 |
| 萎縮性外陰腟炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 乳房腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 4 (1.7) | 0.8335 |
| 射精障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 乳汁漏出症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 閉経期症状 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 月経障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.4473 |
| 不正子宮出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 性機能不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 男性性機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.1179 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 7 (3.1) | 8 (3.4) | 5 (2.6) | 7 (3.6) | 5 (2.3) | 11 (7.8) | 3 (1.9) | 16 (6.9) | 0.4023 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.8) | 0 | 2 (0.9) | 0.1690 |
| 喘息 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 1 (0.4) | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.4704 |
| 咳嗽 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 3 (1.3) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.6772 |
| 息詰まり感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 咽喉乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.3) | --- |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1513 |
| 過換気 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | --- |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 鼻の炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.3288 |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 0.5332 |
| あくび | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 5 (2.2) | 0.3325 |
| アレルギー性咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.1087 |
| アレルギー性気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 0.6546 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (2.8) | 6 (3.4) | 15 (6.7) | 10 (4.3) | 23 (11.7) | 16 (8.2) | 25 (11.3) | 22 (15.6) | 9 (5.8) | 30 (13.0) | 0.0620 |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.9) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 0.0757 |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0.5107 |
| 湿疹 | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.3) | 3 (1.3) | 8 (4.1) | 1 (0.5) | 6 (2.7) | 3 (2.1) | 2 (1.3) | 2 (0.9) | 0.2955 |
| 皮下出血 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0.2986 |
| 嵌入爪 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | --- |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0.2073 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 水疱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 冷汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 薬疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0.1877 |
| 貨幣状湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (0.4) | 0.0905 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 3 (2.1) | 2 (1.3) | 10 (4.3) | 0.8508 |
| 過角化 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 汗疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | --- |
| 寝汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 痒疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.3) | 2 (1.0) | 5 (2.6) | 5 (2.3) | 2 (1.4) | 3 (1.9) | 2 (0.9) | 0.3450 |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 紫斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症 | | 慢性腰痛症 | | 線維筋痛症 | | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 | | うつ病・うつ状態 | | 均一性の評価 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=178 | プラセボ N=224 | 60 mg QD N=234 | プラセボ N=196 | 60 mg QD N=194 | プラセボ N=222 | 60 mg QD N=141 | プラセボ N=156 | 60 mg QD N=231 | |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.0) | 4 (2.1) | 2 (0.9) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 4 (1.7) | 0.5192 |
| 斑状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 老人性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 皮膚びらん | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 0 | 4 (2.0) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 0.1111 |
| 乾皮症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0.1608 |
| 皮脂欠乏症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 血管障害 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 7 (3.2) | 8 (5.7) | 4 (2.6) | 11 (4.8) | 0.7480 |
| 高血圧 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.8) | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 0.5842 |
| ほてり | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 2 (0.9) | 0.4414 |
| 低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.9) | 0.4052 |
| 起立性低血圧 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.8) | 0 | 3 (1.3) | 0.0892 |
| 末梢冷感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | --- |
| 静脈瘤 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | --- |
| 血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | --- |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | --- |

例数 (%).

a 疾患間の均一性の評価 (Breslow-Day 検定).

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-08

表 2.7.4.7-11　すべての有害事象の疾患別発現頻度 (国内非盲検試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 85 (91.4) | 130 (86.1) | 138 (92.6) | 255 (95.9) | 154 (98.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 4 (2.5) |
| 貧血 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 巨赤芽球性貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| リンパ節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | 6 (4.0) | 6 (4.0) | 24 (9.0) | 8 (5.1) |
| 頻脈 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 5 (1.9) | 2 (1.3) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 不整脈 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 左脚ブロック | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 右脚ブロック | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 心肥大 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 冠動脈狭窄 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 動悸 | 0 | 1 (0.7) | 4 (2.7) | 6 (2.3) | 6 (3.8) |
| プリンツメタル狭心症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 3 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 左室肥大 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.2) | 9 (6.0) | 13 (8.7) | 17 (6.4) | 8 (5.1) |
| 耳痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 感音性難聴 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| メニエール病 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 耳漏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 耳鳴 | 0 | 5 (3.3) | 3 (2.0) | 8 (3.0) | 4 (2.5) |
| 回転性めまい | 0 | 4 (2.6) | 9 (6.0) | 7 (2.6) | 3 (1.9) |
| 突発難聴 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 外耳痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 甲状腺腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼障害 | 3 (3.2) | 4 (2.6) | 12 (8.1) | 31 (11.7) | 4 (2.5) |
| 霰粒腫 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 1 (0.4) | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 閉塞隅角緑内障 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| アレルギー性眼瞼炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 白内障 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 4 (1.5) | 0 |
| 結膜出血 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 1 (0.6) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 5 (1.9) | 1 (0.6) |
| 角膜変性 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 0 | 0 | 0 | 6 (2.3) | 0 |
| 複視 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 黄斑浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼筋麻痺 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 後嚢部混濁 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 網膜変性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 網膜剥離 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 網膜出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| ぶどう膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 眼球乾燥症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 強膜出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 角膜障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 胃腸障害 | 30 (32.3) | 62 (41.1) | 75 (50.3) | 123 (46.2) | 103 (65.6) |
| 便秘 | 18 (19.4) | 15 (9.9) | 27 (18.1) | 39 (14.7) | 26 (16.6) |
| 悪心 | 4 (4.3) | 16 (10.6) | 22 (14.8) | 34 (12.8) | 61 (38.9) |
| 口内炎 | 2 (2.2) | 1 (0.7) | 4 (2.7) | 3 (1.1) | 3 (1.9) |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 8 (5.4) | 5 (1.9) | 13 (8.3) |
| 慢性胃炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 齲歯 | 1 (1.1) | 8 (5.3) | 5 (3.4) | 8 (3.0) | 2 (1.3) |
| 下痢 | 1 (1.1) | 4 (2.6) | 3 (2.0) | 13 (4.9) | 25 (15.9) |
| 胃炎 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 4 (2.7) | 6 (2.3) | 2 (1.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 3 (2.0) | 10 (3.8) | 1 (0.6) |
| 歯肉腫脹 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腸閉塞 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 3 (1.9) |
| 嘔吐 | 1 (1.1) | 0 | 4 (2.7) | 14 (5.3) | 17 (10.8) |
| 腹部不快感 | 0 | 7 (4.6) | 5 (3.4) | 15 (5.6) | 14 (8.9) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.7) | 3 (2.0) | 2 (0.8) | 5 (3.2) |
| 腹痛 | 0 | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 4 (2.5) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 痔瘻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| アフタ性口内炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| バレット食道 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 消化不良 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 嚥下障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腸炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 硬便 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 放屁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 食中毒 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 胃ポリープ | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| びらん性胃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 舌炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.3) |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 0 | 1 (0.7) | 3 (2.0) | 3 (1.1) | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 口唇のひび割れ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 亜イレウス | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 排便障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 4 (1.5) | 0 |
| 胃運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 消化管運動障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (15.1) | 19 (12.6) | 35 (23.5) | 63 (23.7) | 69 (43.9) |
| 口渇 | 11 (11.8) | 9 (6.0) | 11 (7.4) | 17 (6.4) | 43 (27.4) |
| 倦怠感 | 2 (2.2) | 4 (2.6) | 8 (5.4) | 14 (5.3) | 12 (7.6) |
| 末梢腫脹 | 2 (2.2) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 適用部位皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 無力症 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 2 (1.3) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 胸痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 5 (1.9) | 4 (2.5) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 4 (2.5) |
| 死亡 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 活動性低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 薬剤離脱症候群 | 0 | 0 | 5 (3.4) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 疲労 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| 異常感 | 0 | 2 (1.3) | 4 (2.7) | 6 (2.3) | 2 (1.3) |
| 冷感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 4 (2.5) |
| 酩酊感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 熱感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 全身性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 空腹 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 6 (2.3) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 9 (3.4) | 2 (1.3) |
| 発熱 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 4 (1.5) | 7 (4.5) |
| 顎下腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 体温調節障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 異物感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 15 (5.6) | 1 (0.6) |
| アルコール性肝疾患 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.5) | 1 (0.6) |
| 胆石症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 6 (2.3) | 0 |
| 胆嚢ポリープ | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 肝腫瘤 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 10 (6.7) | 6 (2.3) | 2 (1.3) |
| 季節性アレルギー | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 9 (6.0) | 5 (1.9) | 2 (1.3) |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| サルコイドーシス | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 34 (36.6) | 60 (39.7) | 86 (57.7) | 148 (55.6) | 91 (58.0) |
| 鼻咽頭炎 | 15 (16.1) | 37 (24.5) | 58 (38.9) | 76 (28.6) | 85 (54.1) |
| 気管支炎 | 5 (5.4) | 6 (4.0) | 4 (2.7) | 9 (3.4) | 0 |
| 帯状疱疹 | 4 (4.3) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 咽頭炎 | 4 (4.3) | 5 (3.3) | 5 (3.4) | 16 (6.0) | 2 (1.3) |
| 口腔ヘルペス | 3 (3.2) | 1 (0.7) | 5 (3.4) | 4 (1.5) | 1 (0.6) |
| 膀胱炎 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 6 (4.0) | 3 (1.1) | 0 |
| 爪真菌症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 7 (2.6) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (1.1) | 5 (3.3) | 3 (2.0) | 4 (1.5) | 2 (1.3) |
| 歯肉炎 | 1 (1.1) | 4 (2.6) | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 単純ヘルペス | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 (1.1) | 7 (4.6) | 6 (4.0) | 3 (1.1) | 2 (1.3) |
| 慢性中耳炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 4 (2.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 足部白癬 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 7 (2.6) | 0 |
| 上気道感染 | 1 (1.1) | 0 | 4 (2.7) | 6 (2.3) | 3 (1.9) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 感染性腸炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 化膿 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 膿疱性ざ瘡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 急性扁桃炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 体部白癬 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| 気管支肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 糖尿病性壊疽 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 感染性下痢 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 伝染性紅斑 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| せつ | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 3 (1.1) | 2 (1.3) |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 2 (1.3) |
| 膿痂疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 鼻前庭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 食道カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 耳下腺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 5 (1.9) | 0 |
| 腹膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 百日咳 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 歯髄炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 膿皮症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 3 (1.1) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 尿道炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 肛門膿瘍 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 膿痂疹性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| ウイルス性気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 頚部膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 癜風 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 白癬感染 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 腹部膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| ウイルス性腸炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| カリシウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 細菌性膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯瘻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 処置後感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 26 (28.0) | 49 (32.5) | 25 (16.8) | 65 (24.4) | 11 (7.0) |
| 挫傷 | 8 (8.6) | 17 (11.3) | 6 (4.0) | 25 (9.4) | 3 (1.9) |
| 靭帯捻挫 | 6 (6.5) | 8 (5.3) | 5 (3.4) | 7 (2.6) | 0 |
| 上顆炎 | 2 (2.2) | 5 (3.3) | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 0 | 7 (2.6) | 0 |
| 創傷 | 2 (2.2) | 4 (2.6) | 2 (1.3) | 10 (3.8) | 0 |
| 動物咬傷 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟骨損傷 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 足骨折 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 凍傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋断裂 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋骨骨折 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 8 (3.0) | 0 |
| 刺創 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 0 | 7 (2.6) | 1 (0.6) |
| 骨挫傷 | 1 (1.1) | 4 (2.6) | 0 | 0 | 0 |
| 熱中症 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物刺傷 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 0 |
| 第１度熱傷 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 第２度熱傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 凍瘡 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 0 |
| 鎖骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 顔面骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 転倒 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腓骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 前腕骨折 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 頭部損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 角膜損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 裂傷 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 筋損傷 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 膝蓋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 肺挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 橈骨骨折 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼の擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腱断裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 脛骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 外傷性血腫 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腰椎骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 胸椎骨折 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 0 |
| 肉離れ | 0 | 1 (0.7) | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 脳挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 骨盤骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 靭帯損傷 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 骨格損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 頭蓋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 外傷性頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 下肢骨折 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 四肢圧挫損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 3 (1.9) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 剥離骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 処置による嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 脊柱損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 外傷後頚部症候群 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 半月板損傷 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 12 (12.9) | 12 (7.9) | 35 (23.5) | 162 (60.9) | 89 (56.7) |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 54 (20.3) | 0 |
| 尿中血陽性 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 10 (3.8) | 8 (5.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 27 (10.2) | 15 (9.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 24 (9.0) | 11 (7.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 26 (9.8) | 20 (12.7) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 14 (5.3) | 7 (4.5) |
| 血中カリウム増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 10 (3.8) | 4 (2.5) |
| 血圧上昇 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 5 (3.2) |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.1) | 0 | 2 (1.3) | 14 (5.3) | 6 (3.8) |
| 国際標準比増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1 (1.1) | 4 (2.6) | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 0 | 14 (9.4) | 14 (5.3) | 10 (6.4) |
| 白血球数増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 11 (4.1) | 5 (3.2) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 8 (3.0) | 12 (7.6) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 6 (3.8) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 4 (1.5) | 8 (5.1) |
| 血中クロール減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 血中コレステロール減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 12 (4.5) | 10 (6.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 14 (5.3) | 0 |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 0 | 0 | 23 (8.6) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 25 (9.4) | 7 (4.5) |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (0.7) | 4 (2.7) | 20 (7.5) | 18 (11.5) |
| 血中尿素減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 血中尿素増加 | 0 | 0 | 0 | 8 (3.0) | 2 (1.3) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 7 (2.6) | 0 |
| 心電図異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 心電図Ｔ波振幅減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 6 (3.8) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 2 (1.3) | 7 (4.7) | 33 (12.4) | 6 (3.8) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 0 | 7 (2.6) | 5 (3.2) |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 13 (4.9) | 5 (3.2) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 13 (4.9) | 6 (3.8) |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 高比重リポ蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 高比重リポ蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 低比重リポ蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 9 (3.4) | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 4 (2.5) |
| リンパ球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 単球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 好中球数増加 | 0 | 0 | 0 | 5 (1.9) | 5 (3.2) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 前立腺特異性抗原増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 総蛋白減少 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 0 |
| 赤血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 13 (4.9) | 4 (2.5) |
| 体重減少 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 9 (3.4) | 10 (6.4) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 尿中白血球陽性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 心電図異常Ｔ波 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 骨髄球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (1.3) |
| 尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 0 | 0 | 0 | 23 (8.6) | 0 |
| 心電図Ｕ波異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 17 (6.4) | 5 (3.2) |
| 心電図ＳＴ－Ｔ変化 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 便潜血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 5 (5.4) | 9 (6.0) | 8 (5.4) | 62 (23.3) | 14 (8.9) |
| 肥満 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 糖尿病 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 19 (7.1) | 0 |
| 耐糖能障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 0 | 6 (2.3) | 0 |
| 脱水 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 痛風 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 0 | 24 (9.0) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| テタニー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 脂質異常症 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 3 (2.0) | 3 (2.0) | 10 (3.8) | 11 (7.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 27 (29.0) | 40 (26.5) | 32 (21.5) | 77 (28.9) | 27 (17.2) |
| 背部痛 | 5 (5.4) | 5 (3.3) | 10 (6.7) | 18 (6.8) | 15 (9.6) |
| 筋痙縮 | 4 (4.3) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.3) |
| 変形性脊椎症 | 4 (4.3) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 3 (3.2) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 椎間板突出 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| 関節炎 | 2 (2.2) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.5) | 1 (0.6) |
| 結節性変形性関節症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (2.2) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 8 (3.0) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 関節周囲炎 | 2 (2.2) | 8 (5.3) | 4 (2.7) | 8 (3.0) | 0 |
| 関節痛 | 1 (1.1) | 11 (7.3) | 4 (2.7) | 11 (4.1) | 5 (3.2) |
| 滑液包炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 0 | 5 (1.9) | 4 (2.5) |
| 四肢痛 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 8 (3.0) | 1 (0.6) |
| 顎関節症候群 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 腱鞘炎 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 4 (1.5) | 0 |
| 筋筋膜炎 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板変性症 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 頚部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 糖尿病性関節障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋膜炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 咀嚼障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 4 (1.5) | 1 (0.6) |
| 骨壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 足底筋膜炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 多発性関節炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 滑液嚢腫 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 1 (0.4) | 0 |
| 滑膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 弾発指 | 0 | 0 | 0 | 5 (1.9) | 0 |
| 頚部腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 筋肉疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 5 (1.9) | 4 (2.5) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 椎間板障害 | 0 | 3 (2.0) | 0 | 1 (0.4) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 16 (6.0) | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 十二指腸の良性新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 喉頭の良性新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚良性新生物 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 胃癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 肝臓血管腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| 肝転移 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 肺転移 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 食道癌 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 膵癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 直腸癌 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 脂漏性角化症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 舌扁平上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 舌の良性新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腫瘍性塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腫瘍浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 肝細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 神経系障害 | 30 (32.3) | 54 (35.8) | 55 (36.9) | 111 (41.7) | 100 (63.7) |
| 傾眠 | 12 (12.9) | 29 (19.2) | 34 (22.8) | 46 (17.3) | 61 (38.9) |
| 浮動性めまい | 5 (5.4) | 8 (5.3) | 9 (6.0) | 24 (9.0) | 20 (12.7) |
| 坐骨神経痛 | 3 (3.2) | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 0 |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 10 (6.6) | 8 (5.4) | 26 (9.8) | 39 (24.8) |
| 感覚鈍麻 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 3 (1.1) | 8 (5.1) |
| 手根管症候群 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 0 |
| 片頭痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 進行性核上性麻痺 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋間神経痛 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 頚髄神経根障害 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| アカシジア | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 意識変容状態 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 自律神経失調 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 脳幹出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 脳幹梗塞 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 頚動脈狭窄 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 大脳動脈塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 頚腕症候群 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 意識レベルの低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 注意力障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 体位性めまい | 0 | 5 (3.3) | 0 | 10 (3.8) | 5 (3.2) |
| 構語障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 味覚異常 | 0 | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 5 (1.9) | 5 (3.2) |
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 2 (1.3) |
| 不全片麻痺 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 低血糖昏睡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 第３脳神経麻痺 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 精神的機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 脊髄症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| ミオクローヌス | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 嗅覚錯誤 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 橈骨神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 鎮静 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 感覚障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 失神 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 緊張性頭痛 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.5) | 5 (3.2) |
| 視野欠損 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 第７脳神経麻痺 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 頚髄神経根炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| ラクナ梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| モートン神経痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 肘部管症候群 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 自律神経ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 睡眠の質低下 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 大脳動脈狭窄 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 中枢痛症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 頚動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 後頭神経痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 精神障害 | 3 (3.2) | 5 (3.3) | 17 (11.4) | 21 (7.9) | 30 (19.1) |
| 不眠症 | 2 (2.2) | 4 (2.6) | 9 (6.0) | 11 (4.1) | 11 (7.0) |
| 失見当識 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アルコール症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 不安 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.6) |
| 自殺既遂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 譫妄 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 情動障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 初期不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.5) |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 気力低下 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 躁病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 中期不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 気分変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 悪夢 | 0 | 0 | 3 (2.0) | 1 (0.4) | 2 (1.3) |
| 強迫観念 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 強迫性障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 統合失調感情障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 身体表現性消化管系障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.6) |
| 自殺念慮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 自殺企図 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 離脱症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 異常行動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 自傷行動 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.6) |
| 早朝覚醒型不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腎および尿路障害 | 5 (5.4) | 6 (4.0) | 2 (1.3) | 24 (9.0) | 12 (7.6) |
| 頻尿 | 2 (2.2) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 4 (1.5) | 5 (3.2) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 排尿困難 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 3 (1.9) |
| 緊張性膀胱 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 尿管結石 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 水腎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 神経因性膀胱 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 腎嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 尿閉 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 終末尿滴下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 糖尿病性腎症 | 0 | 0 | 0 | 8 (3.0) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.1) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 10 (3.8) | 7 (4.5) |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 5 (1.9) | 0 |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 乳房腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 子宮頚管ポリープ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 月経困難症 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.6) |
| 射精障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 女性化乳房 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 閉経期症状 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.6) |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 前立腺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.6) |
| 性機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 子宮頚部出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 13 (14.0) | 6 (4.0) | 19 (12.8) | 41 (15.4) | 11 (7.0) |
| 咳嗽 | 5 (5.4) | 0 | 2 (1.3) | 10 (3.8) | 6 (3.8) |
| 喘息 | 4 (4.3) | 1 (0.7) | 5 (3.4) | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 上気道の炎症 | 4 (4.3) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 8 (3.0) | 1 (0.6) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (2.2) | 1 (0.7) | 5 (3.4) | 5 (1.9) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 4 (2.7) | 1 (0.4) | 2 (1.3) |
| 慢性気管支炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 息詰まり感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| しゃっくり | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 鼻乾燥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 気胸 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| あくび | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| アレルギー性咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 喉頭不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 (17.2) | 17 (11.3) | 30 (20.1) | 73 (27.4) | 26 (16.6) |
| 湿疹 | 3 (3.2) | 2 (1.3) | 5 (3.4) | 19 (7.1) | 3 (1.9) |
| そう痒症 | 3 (3.2) | 2 (1.3) | 3 (2.0) | 10 (3.8) | 2 (1.3) |
| 紅斑 | 2 (2.2) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 2 (0.8) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 皮下出血 | 2 (2.2) | 0 | 3 (2.0) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 2 (2.2) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 7 (4.5) |
| 過角化 | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 0 | 6 (2.3) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 日光皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 黄色皮膚 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 円形脱毛症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 水疱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 冷汗 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 2 (1.3) |
| 皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 4 (1.5) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 異汗性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.6) |
| 間擦疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 汗疹 | 0 | 0 | 7 (4.7) | 2 (0.8) | 0 |
| 寝汗 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 爪甲離床症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| ばら色粃糠疹 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 痒疹 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 膿疱性乾癬 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 発疹 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 10 (3.8) | 5 (3.2) |
| 痂皮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 老人性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚びらん | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (1.3) | 4 (2.7) | 2 (0.8) | 3 (1.9) |
| コリン性蕁麻疹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 乾皮症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 爪床出血 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 |
| 皮膚のつっぱり感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 糖尿病性水疱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 日光黒子 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 血管障害 | 9 (9.7) | 3 (2.0) | 6 (4.0) | 29 (10.9) | 11 (7.0) |
| 高血圧 | 7 (7.5) | 2 (1.3) | 6 (4.0) | 15 (5.6) | 1 (0.6) |
| リンパ浮腫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 12 (4.5) | 2 (1.3) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 潮紅 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) |
| 蒼白 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 末梢冷感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 末梢血管障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 神経原性ショック | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 変形性関節症<br>N=93 | 慢性腰痛症<br>N=151 | 線維筋痛症<br>N=149 | 糖尿病性神経障害に伴う疼痛<br>N=266 | うつ病・うつ状態<br>N=157 |
|---|---|---|---|---|---|
| ほてり | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 4 (2.5) |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-09

表 2.7.4.7-12　男女別の有害事象発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| | N=44 | N=132 | N=36 | N=142 |
| 全体 | 19 (43.2) | 79 (59.8) | 19 (52.8) | 101 (71.1) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 動悸 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (1.5) | 1 (2.8) | 4 (2.8) |
| 回転性めまい | 0 | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.4) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 耳閉 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| バセドウ病 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 眼障害 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.7) |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (2.3) | 13 (9.8) | 11 (30.6) | 39 (27.5) |
| 便秘 | 0 | 3 (2.3) | 4 (11.1) | 15 (10.6) |
| 悪心 | 0 | 1 (0.8) | 6 (16.7) | 12 (8.5) |
| 下痢 | 0 | 1 (0.8) | 2 (5.6) | 4 (2.8) |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.1) |
| 口内炎 | 1 (2.3) | 0 | 1 (2.8) | 2 (1.4) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.1) |
| 腹部不快感 | 0 | 4 (3.0) | 0 | 2 (1.4) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.4) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.4) |
| 裂肛 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 硬便 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 虚血性大腸炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 舌炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.5) | 4 (3.0) | 5 (13.9) | 25 (17.6) |
| 口渇 | 0 | 3 (2.3) | 2 (5.6) | 17 (12.0) |
| 倦怠感 | 2 (4.5) | 0 | 4 (11.1) | 8 (5.6) |
| 無力症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 異常感 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (13.6) | 34 (25.8) | 6 (16.7) | 31 (21.8) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (11.4) | 23 (17.4) | 6 (16.7) | 21 (14.8) |
| 胃腸炎 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.4) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| インフルエンザ | 0 | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.7) |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 歯周炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 咽頭炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 男性<br>N=44 | 女性<br>N=132 | 男性<br>N=36 | 女性<br>N=142 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 気管支炎 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| ロタウイルス胃腸炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (4.5) | 8 (6.1) | 1 (2.8) | 16 (11.3) |
| 挫傷 | 1 (2.3) | 6 (4.5) | 0 | 9 (6.3) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.4) |
| 凍瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 筋断裂 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 四肢圧挫損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 凍傷 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 膝蓋骨骨折 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 粉砕骨折 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 3 (6.8) | 7 (5.3) | 1 (2.8) | 13 (9.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.8) | 1 (2.8) | 7 (4.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.8) | 1 (2.8) | 6 (4.2) |
| 尿中血陽性 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (0.8) | 2 (5.6) | 8 (5.6) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (0.8) | 1 (2.8) | 8 (5.6) |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (13.6) | 20 (15.2) | 1 (2.8) | 11 (7.7) |
| 関節痛 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 2 (1.4) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 1 (0.7) |
| 背部痛 | 4 (9.1) | 4 (3.0) | 0 | 1 (0.7) |
| 変形性関節症 | 1 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 関節周囲炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 変形性脊椎症 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 1 (0.7) |
| 腱鞘炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 肋軟骨炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肋間筋肉痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 1 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 滑膜炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 男性<br>N=44 | 女性<br>N=132 | 男性<br>N=36 | 女性<br>N=142 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.7) |
| 悪性腹水 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 小脳腫瘍 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 3 (6.8) | 16 (12.1) | 4 (11.1) | 24 (16.9) |
| 傾眠 | 1 (2.3) | 5 (3.8) | 3 (8.3) | 21 (14.8) |
| 浮動性めまい | 1 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.4) |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 頭痛 | 1 (2.3) | 4 (3.0) | 1 (2.8) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 坐骨神経痛 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 1 (0.7) |
| 手根管症候群 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 頚腕症候群 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 5 (3.5) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.1) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 無為 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.8) | 3 (8.3) | 4 (2.8) |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 2 (5.6) | 0 |
| 緊張性膀胱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 尿流量減少 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 |
| 尿道出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 頻尿 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 5 (3.5) |
| 上気道の炎症 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 3 (2.1) |
| 喘息 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.7) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.3) | 4 (3.0) | 1 (2.8) | 5 (3.5) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 1 (0.7) |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 皮下出血 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.7) |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 過角化 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 痒疹 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 2 (1.4) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 起立性低血圧 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 静脈瘤 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |

例数 (%).

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-04

表 2.7.4.7-13　男女別の有害事象発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 男性<br>N=26 | 女性<br>N=67 |
|---|---|---|
| 全体 | 21 (80.8) | 64 (95.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.8) | 0 |
| 貧血 | 1 (3.8) | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.5) |
| 頻脈 | 0 | 1 (1.5) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (3.0) |
| 耳痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (1.5) |
| 眼障害 | 1 (3.8) | 2 (3.0) |
| 霰粒腫 | 0 | 1 (1.5) |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (1.5) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (3.8) | 0 |
| 胃腸障害 | 6 (23.1) | 24 (35.8) |
| 便秘 | 4 (15.4) | 14 (20.9) |
| 悪心 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 口内炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 慢性胃炎 | 1 (3.8) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 1 (1.5) |
| 下痢 | 0 | 1 (1.5) |
| 胃炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (1.5) |
| 歯肉腫脹 | 0 | 1 (1.5) |
| 腸閉塞 | 1 (3.8) | 0 |
| 歯痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (1.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (7.7) | 12 (17.9) |
| 口渇 | 1 (3.8) | 10 (14.9) |
| 倦怠感 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 末梢腫脹 | 0 | 2 (3.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (1.5) |
| アルコール性肝疾患 | 0 | 1 (1.5) |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (1.5) |
| 季節性アレルギー | 0 | 1 (1.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (19.2) | 29 (43.3) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (11.5) | 12 (17.9) |
| 気管支炎 | 0 | 5 (7.5) |
| 帯状疱疹 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 咽頭炎 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 3 (4.5) |
| 膀胱炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 爪真菌症 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 副鼻腔炎 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 単純ヘルペス | 0 | 1 (1.5) |
| インフルエンザ | 0 | 1 (1.5) |
| 慢性中耳炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (1.5) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 男性<br>N=26 | 女性<br>N=67 |
|---|---|---|
| 上気道感染 | 0 | 1 (1.5) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (1.5) |
| 感染性腸炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 化膿 | 0 | 1 (1.5) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 5 (19.2) | 21 (31.3) |
| 挫傷 | 2 (7.7) | 6 (9.0) |
| 靭帯捻挫 | 2 (7.7) | 4 (6.0) |
| 上顆炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 擦過傷 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 創傷 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 動物咬傷 | 0 | 1 (1.5) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 1 (1.5) |
| 軟骨損傷 | 0 | 1 (1.5) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (1.5) |
| 足骨折 | 0 | 1 (1.5) |
| 凍傷 | 0 | 1 (1.5) |
| 筋断裂 | 1 (3.8) | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (1.5) |
| 刺創 | 1 (3.8) | 0 |
| 熱傷 | 0 | 1 (1.5) |
| 骨挫傷 | 0 | 1 (1.5) |
| 熱中症 | 0 | 1 (1.5) |
| 臨床検査 | 3 (11.5) | 9 (13.4) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 2 (3.0) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 (3.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (1.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (1.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (1.5) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (1.5) |
| 血中カリウム増加 | 0 | 1 (1.5) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (1.5) |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.8) | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 1 (1.5) |
| 肝機能検査異常 | 1 (3.8) | 0 |
| 体重増加 | 0 | 1 (1.5) |
| 白血球数増加 | 1 (3.8) | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (1.5) |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (3.8) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 5 (7.5) |
| 肥満 | 0 | 2 (3.0) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (1.5) |
| 耐糖能障害 | 0 | 1 (1.5) |
| 高脂血症 | 0 | 1 (1.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (26.9) | 20 (29.9) |
| 背部痛 | 2 (7.7) | 3 (4.5) |
| 筋痙縮 | 2 (7.7) | 2 (3.0) |
| 変形性脊椎症 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (4.5) |
| 椎間板突出 | 1 (3.8) | 2 (3.0) |
| 関節炎 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 結節性変形性関節症 | 0 | 2 (3.0) |
| 変形性関節症 | 0 | 2 (3.0) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 2 (3.0) |
| 関節周囲炎 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 関節痛 | 0 | 1 (1.5) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 男性<br>N=26 | 女性<br>N=67 |
|---|---|---|
| 滑液包炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 筋肉痛 | 1 (3.8) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 顎関節症候群 | 0 | 1 (1.5) |
| 腱鞘炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 筋筋膜炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 狭窄性腱鞘炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 椎間板変性症 | 0 | 1 (1.5) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 0 | 1 (1.5) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (1.5) |
| 神経系障害 | 5 (19.2) | 25 (37.3) |
| 傾眠 | 3 (11.5) | 9 (13.4) |
| 浮動性めまい | 0 | 5 (7.5) |
| 坐骨神経痛 | 0 | 3 (4.5) |
| 頭痛 | 0 | 2 (3.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (3.0) |
| 手根管症候群 | 1 (3.8) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (1.5) |
| 片頭痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (1.5) |
| 進行性核上性麻痺 | 0 | 1 (1.5) |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 頚髄神経根障害 | 1 (3.8) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 3 (4.5) |
| 不眠症 | 0 | 2 (3.0) |
| 失見当識 | 0 | 1 (1.5) |
| 神経症 | 0 | 1 (1.5) |
| 腎および尿路障害 | 2 (7.7) | 3 (4.5) |
| 頻尿 | 0 | 2 (3.0) |
| 排尿困難 | 1 (3.8) | 0 |
| 緊張性膀胱 | 1 (3.8) | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (3.8) | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 1 (1.5) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (3.8) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (3.8) | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (7.7) | 11 (16.4) |
| 咳嗽 | 0 | 5 (7.5) |
| 喘息 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| 上気道の炎症 | 1 (3.8) | 3 (4.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 2 (3.0) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (11.5) | 13 (19.4) |
| 湿疹 | 0 | 3 (4.5) |
| そう痒症 | 0 | 3 (4.5) |
| 紅斑 | 0 | 2 (3.0) |
| 皮下出血 | 0 | 2 (3.0) |
| 多汗症 | 1 (3.8) | 1 (1.5) |
| 過角化 | 1 (3.8) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (3.8) | 0 |
| 日光皮膚炎 | 0 | 1 (1.5) |
| 黄色皮膚 | 0 | 1 (1.5) |
| 血管障害 | 4 (15.4) | 5 (7.5) |
| 高血圧 | 3 (11.5) | 4 (6.0) |
| リンパ浮腫 | 1 (3.8) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 男性<br>N=26 | 女性<br>N=67 |
|---|---|---|
| 起立性低血圧 | 1 (3.8) | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (1.5) |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-06

表 2.7.4.7-14　年齢別の有害事象発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 65 歳未満 | 65 歳以上 | 65 歳未満 | 65 歳以上 |
| | N=68 | N=108 | N=72 | N=106 |
| 全体 | 39 (57.4) | 59 (54.6) | 47 (65.3) | 73 (68.9) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (4.2) | 2 (1.9) |
| 回転性めまい | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 2 (2.8) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 耳閉 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| バセドウ病 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 眼障害 | 0 | 2 (1.9) | 0 | 1 (0.9) |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 5 (7.4) | 9 (8.3) | 22 (30.6) | 28 (26.4) |
| 便秘 | 1 (1.5) | 2 (1.9) | 8 (11.1) | 11 (10.4) |
| 悪心 | 1 (1.5) | 0 | 9 (12.5) | 9 (8.5) |
| 下痢 | 1 (1.5) | 0 | 3 (4.2) | 3 (2.8) |
| 胃炎 | 1 (1.5) | 0 | 1 (1.4) | 2 (1.9) |
| 口内炎 | 0 | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 2 (1.9) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 (1.9) |
| 腹部不快感 | 2 (2.9) | 2 (1.9) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.9) | 2 (2.8) | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 裂肛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 硬便 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 虚血性大腸炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 舌炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (1.5) | 5 (4.6) | 9 (12.5) | 21 (19.8) |
| 口渇 | 0 | 3 (2.8) | 4 (5.6) | 15 (14.2) |
| 倦怠感 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 6 (8.3) | 6 (5.7) |
| 無力症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 異常感 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 18 (26.5) | 22 (20.4) | 16 (22.2) | 21 (19.8) |
| 鼻咽頭炎 | 16 (23.5) | 12 (11.1) | 12 (16.7) | 15 (14.2) |
| 胃腸炎 | 0 | 2 (1.9) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.9) |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| インフルエンザ | 0 | 2 (1.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.9) |
| 咽頭炎 | 0 | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 65 歳未満<br>N=68 | 65 歳以上<br>N=108 | 65 歳未満<br>N=72 | 65 歳以上<br>N=106 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 気管支炎 | 2 (2.9) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| ロタウイルス胃腸炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 3 (4.4) | 7 (6.5) | 2 (2.8) | 15 (14.2) |
| 挫傷 | 2 (2.9) | 5 (4.6) | 1 (1.4) | 8 (7.5) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 凍瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 筋断裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 四肢圧挫損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 凍傷 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 膝蓋骨骨折 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 粉砕骨折 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 6 (8.8) | 4 (3.7) | 3 (4.2) | 11 (10.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 8 (7.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 7 (6.6) |
| 尿中血陽性 | 1 (1.5) | 0 | 1 (1.4) | 2 (1.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.9) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) | 0 | 6 (8.3) | 4 (3.8) |
| 食欲減退 | 1 (1.5) | 0 | 6 (8.3) | 3 (2.8) |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (17.6) | 14 (13.0) | 2 (2.8) | 10 (9.4) |
| 関節痛 | 2 (2.9) | 1 (0.9) | 0 | 2 (1.9) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9) |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9) |
| 背部痛 | 3 (4.4) | 5 (4.6) | 1 (1.4) | 0 |
| 変形性関節症 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.9) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 関節周囲炎 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 変形性脊椎症 | 1 (1.5) | 2 (1.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 腱鞘炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.9) |
| 肋軟骨炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 肋間筋肉痛 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 滑膜炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ | | 60 mg QD | |
|---|---|---|---|---|
| | 65 歳未満<br>N=68 | 65 歳以上<br>N=108 | 65 歳未満<br>N=72 | 65 歳以上<br>N=106 |
| 良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 悪性腹水 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 小脳腫瘍 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 7 (10.3) | 12 (11.1) | 13 (18.1) | 15 (14.2) |
| 傾眠 | 2 (2.9) | 4 (3.7) | 12 (16.7) | 12 (11.3) |
| 浮動性めまい | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 頭痛 | 4 (5.9) | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 3 (2.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 手根管症候群 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 頚腕症候群 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 3 (2.8) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 (1.9) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 無為 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.9) | 4 (5.6) | 3 (2.8) |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 緊張性膀胱 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 尿流量減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 尿道出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 頻尿 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | 1 (1.5) | 2 (1.9) | 4 (5.6) | 1 (0.9) |
| 上気道の炎症 | 1 (1.5) | 0 | 3 (4.2) | 0 |
| 喘息 | 0 | 1 (0.9) | 1 (1.4) | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (4.4) | 2 (1.9) | 2 (2.8) | 4 (3.8) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 皮下出血 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.9) |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 過角化 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 痒疹 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 3 (2.8) | 1 (1.4) | 1 (0.9) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| ほてり | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 静脈瘤 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |

例数 (%).

出典：CTD 用解析 表 2.7.4-05

表 2.7.4.7-15　年齢別の有害事象発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 65 歳未満<br>N=35 | 65 歳以上<br>N=58 |
|---|---|---|
| 全体 | 32 (91.4) | 53 (91.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (2.9) | 0 |
| 貧血 | 1 (2.9) | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.7) |
| 頻脈 | 0 | 1 (1.7) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (3.4) |
| 耳痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (1.7) |
| 眼障害 | 1 (2.9) | 2 (3.4) |
| 霰粒腫 | 1 (2.9) | 0 |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (1.7) |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 1 (1.7) |
| 胃腸障害 | 9 (25.7) | 21 (36.2) |
| 便秘 | 6 (17.1) | 12 (20.7) |
| 悪心 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 口内炎 | 0 | 2 (3.4) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 慢性胃炎 | 1 (2.9) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 1 (1.7) |
| 下痢 | 1 (2.9) | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (1.7) |
| 歯肉腫脹 | 0 | 1 (1.7) |
| 腸閉塞 | 1 (2.9) | 0 |
| 歯痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (1.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (8.6) | 11 (19.0) |
| 口渇 | 2 (5.7) | 9 (15.5) |
| 倦怠感 | 0 | 2 (3.4) |
| 末梢腫脹 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 肝胆道系障害 | 1 (2.9) | 0 |
| アルコール性肝疾患 | 1 (2.9) | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (1.7) |
| 季節性アレルギー | 0 | 1 (1.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (25.7) | 25 (43.1) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (11.4) | 11 (19.0) |
| 気管支炎 | 2 (5.7) | 3 (5.2) |
| 帯状疱疹 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 咽頭炎 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 3 (5.2) |
| 膀胱炎 | 0 | 2 (3.4) |
| 爪真菌症 | 0 | 2 (3.4) |
| 副鼻腔炎 | 2 (5.7) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 単純ヘルペス | 0 | 1 (1.7) |
| インフルエンザ | 0 | 1 (1.7) |
| 慢性中耳炎 | 1 (2.9) | 0 |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (1.7) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 65 歳未満<br>N=35 | 65 歳以上<br>N=58 |
|---|---|---|
| 上気道感染 | 1 (2.9) | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (1.7) |
| 感染性腸炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 化膿 | 0 | 1 (1.7) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 10 (28.6) | 16 (27.6) |
| 挫傷 | 3 (8.6) | 5 (8.6) |
| 靭帯捻挫 | 1 (2.9) | 5 (8.6) |
| 上顆炎 | 2 (5.7) | 0 |
| 擦過傷 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 創傷 | 0 | 2 (3.4) |
| 動物咬傷 | 1 (2.9) | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (2.9) | 0 |
| 軟骨損傷 | 0 | 1 (1.7) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (1.7) |
| 足骨折 | 0 | 1 (1.7) |
| 凍傷 | 0 | 1 (1.7) |
| 筋断裂 | 0 | 1 (1.7) |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (1.7) |
| 刺創 | 1 (2.9) | 0 |
| 熱傷 | 1 (2.9) | 0 |
| 骨挫傷 | 0 | 1 (1.7) |
| 熱中症 | 0 | 1 (1.7) |
| 臨床検査 | 4 (11.4) | 8 (13.8) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 2 (3.4) |
| 尿中血陽性 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (1.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (1.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (1.7) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (1.7) |
| 血中カリウム増加 | 0 | 1 (1.7) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (1.7) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (1.7) |
| 国際標準比増加 | 1 (2.9) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1 (2.9) | 0 |
| 体重増加 | 1 (2.9) | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (2.9) | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (1.7) |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 0 | 1 (1.7) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (8.6) | 2 (3.4) |
| 肥満 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (1.7) |
| 耐糖能障害 | 1 (2.9) | 0 |
| 高脂血症 | 1 (2.9) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (34.3) | 15 (25.9) |
| 背部痛 | 2 (5.7) | 3 (5.2) |
| 筋痙縮 | 2 (5.7) | 2 (3.4) |
| 変形性脊椎症 | 3 (8.6) | 1 (1.7) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (5.2) |
| 椎間板突出 | 2 (5.7) | 1 (1.7) |
| 関節炎 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 結節性変形性関節症 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 変形性関節症 | 2 (5.7) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 0 | 2 (3.4) |
| 関節周囲炎 | 0 | 2 (3.4) |
| 関節痛 | 0 | 1 (1.7) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 65 歳未満<br>N=35 | 65 歳以上<br>N=58 |
|---|---|---|
| 滑液包炎 | 1 (2.9) | 0 |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 顎関節症候群 | 1 (2.9) | 0 |
| 腱鞘炎 | 1 (2.9) | 0 |
| 筋筋膜炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (2.9) | 0 |
| 椎間板変性症 | 0 | 1 (1.7) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (2.9) | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (2.9) | 0 |
| 神経系障害 | 12 (34.3) | 18 (31.0) |
| 傾眠 | 5 (14.3) | 7 (12.1) |
| 浮動性めまい | 2 (5.7) | 3 (5.2) |
| 坐骨神経痛 | 2 (5.7) | 1 (1.7) |
| 頭痛 | 0 | 2 (3.4) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (3.4) |
| 手根管症候群 | 1 (2.9) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (1.7) |
| 片頭痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (2.9) | 0 |
| 進行性核上性麻痺 | 0 | 1 (1.7) |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (1.7) |
| 頚髄神経根障害 | 1 (2.9) | 0 |
| 精神障害 | 1 (2.9) | 2 (3.4) |
| 不眠症 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 失見当識 | 0 | 1 (1.7) |
| 神経症 | 1 (2.9) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 3 (8.6) | 2 (3.4) |
| 頻尿 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 排尿困難 | 1 (2.9) | 0 |
| 緊張性膀胱 | 0 | 1 (1.7) |
| 腎機能障害 | 1 (2.9) | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 1 (2.9) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (2.9) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (2.9) | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 4 (11.4) | 9 (15.5) |
| 咳嗽 | 0 | 5 (8.6) |
| 喘息 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| 上気道の炎症 | 1 (2.9) | 3 (5.2) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.9) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (14.3) | 11 (19.0) |
| 湿疹 | 2 (5.7) | 1 (1.7) |
| そう痒症 | 0 | 3 (5.2) |
| 紅斑 | 1 (2.9) | 1 (1.7) |
| 皮下出血 | 0 | 2 (3.4) |
| 多汗症 | 2 (5.7) | 0 |
| 過角化 | 0 | 1 (1.7) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 日光皮膚炎 | 0 | 1 (1.7) |
| 黄色皮膚 | 0 | 1 (1.7) |
| 血管障害 | 4 (11.4) | 5 (8.6) |
| 高血圧 | 4 (11.4) | 3 (5.2) |
| リンパ浮腫 | 0 | 1 (1.7) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 65 歳未満<br>N=35 | 65 歳以上<br>N=58 |
|---|---|---|
| 起立性低血圧 | 1 (2.9) | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (1.7) |

例数 (%).
出典：CTD 用解析 表 2.7.4-07

表 2.7.4.7-16 NSAIDs/アセトアミノフェンの併用有無及び使用頻度別の有害事象発現頻度
(V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 併用なし<br>N=21 | 併用あり<br>N=72 | 14 日未満/月<br>N=46 | 14 日以上/月<br>N=26 |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 18 (85.7) | 67 (93.1) | 41 (89.1) | 26 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 貧血 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 頻脈 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 耳痛 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 眼障害 | 2 (9.5) | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 霰粒腫 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 胃腸障害 | 9 (42.9) | 21 (29.2) | 9 (19.6) | 12 (46.2) |
| 便秘 | 4 (19.0) | 14 (19.4) | 7 (15.2) | 7 (26.9) |
| 悪心 | 2 (9.5) | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 口内炎 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 上腹部痛 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 歯肉腫脹 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 腸閉塞 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 歯痛 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 14 (19.4) | 7 (15.2) | 7 (26.9) |
| 口渇 | 0 | 11 (15.3) | 5 (10.9) | 6 (23.1) |
| 倦怠感 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| アルコール性肝疾患 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (33.3) | 27 (37.5) | 19 (41.3) | 8 (30.8) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (14.3) | 12 (16.7) | 9 (19.6) | 3 (11.5) |
| 気管支炎 | 0 | 5 (6.9) | 1 (2.2) | 4 (15.4) |
| 帯状疱疹 | 1 (4.8) | 3 (4.2) | 3 (6.5) | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 4 (5.6) | 4 (8.7) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (4.8) | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 膀胱炎 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 爪真菌症 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| インフルエンザ | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 慢性中耳炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 併用なし<br>N=21 | 併用あり<br>N=72 | 14 日未満/月<br>N=46 | 14 日以上/月<br>N=26 |
|---|---|---|---|---|
| 足部白癬 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 感染性腸炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 化膿 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (9.5) | 24 (33.3) | 20 (43.5) | 4 (15.4) |
| 挫傷 | 1 (4.8) | 7 (9.7) | 5 (10.9) | 2 (7.7) |
| 靭帯捻挫 | 1 (4.8) | 5 (6.9) | 5 (10.9) | 0 |
| 上顆炎 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 擦過傷 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 創傷 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 動物咬傷 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 軟骨損傷 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 足骨折 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 凍傷 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 筋断裂 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 刺創 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 熱傷 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 骨挫傷 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 熱中症 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 臨床検査 | 4 (19.0) | 8 (11.1) | 5 (10.9) | 3 (11.5) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 血中カリウム増加 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 5 (6.9) | 4 (8.7) | 1 (3.8) |
| 肥満 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 高脂血症 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (14.3) | 24 (33.3) | 14 (30.4) | 10 (38.5) |
| 背部痛 | 2 (9.5) | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 筋痙縮 | 2 (9.5) | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 4 (5.6) | 1 (2.2) | 3 (11.5) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 椎間板突出 | 0 | 3 (4.2) | 3 (6.5) | 0 |
| 関節炎 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 結節性変形性関節症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 変形性関節症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 関節周囲炎 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 併用なし<br>N=21 | 併用あり<br>N=72 | 14 日未満/月<br>N=46 | 14 日以上/月<br>N=26 |
|---|---|---|---|---|
| 関節痛 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 滑液包炎 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 顎関節症候群 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 腱鞘炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 筋筋膜炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 椎間板変性症 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 神経系障害 | 4 (19.0) | 26 (36.1) | 16 (34.8) | 10 (38.5) |
| 傾眠 | 2 (9.5) | 10 (13.9) | 7 (15.2) | 3 (11.5) |
| 浮動性めまい | 1 (4.8) | 4 (5.6) | 2 (4.3) | 2 (7.7) |
| 坐骨神経痛 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 頭痛 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 手根管症候群 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 片頭痛 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 進行性核上性麻痺 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 頚髄神経根障害 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 不眠症 | 0 | 2 (2.8) | 1 (2.2) | 1 (3.8) |
| 失見当識 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 神経症 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 2 (9.5) | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 頻尿 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 排尿困難 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 緊張性膀胱 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (9.5) | 11 (15.3) | 7 (15.2) | 4 (15.4) |
| 咳嗽 | 1 (4.8) | 4 (5.6) | 2 (4.3) | 2 (7.7) |
| 喘息 | 0 | 4 (5.6) | 3 (6.5) | 1 (3.8) |
| 上気道の炎症 | 1 (4.8) | 3 (4.2) | 2 (4.3) | 1 (3.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (9.5) | 14 (19.4) | 7 (15.2) | 7 (26.9) |
| 湿疹 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| そう痒症 | 0 | 3 (4.2) | 1 (2.2) | 2 (7.7) |
| 紅斑 | 0 | 2 (2.8) | 2 (4.3) | 0 |
| 皮下出血 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (7.7) |
| 多汗症 | 1 (4.8) | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.8) |
| 過角化 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 日光皮膚炎 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 黄色皮膚 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 併用なし<br>N=21 | 併用あり<br>N=72 | 14 日未満/月<br>N=46 | 14 日以上/月<br>N=26 |
|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | 4 (19.0) | 5 (6.9) | 4 (8.7) | 1 (3.8) |
| 高血圧 | 3 (14.3) | 4 (5.6) | 3 (6.5) | 1 (3.8) |
| リンパ浮腫 | 0 | 1 (1.4) | 1 (2.2) | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).
治験期間中に NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防などの低用量アスピリンを除く) を 1 回でも使用していれば「併用あり」とした．頻度は延べ日数に基づく．延べ併用日数が算出できない場合は，併用頻度の集計で「14 日未満/月」に分類した．
出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.7.1

# 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)

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

## 2.7.5 参考文献

### 2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

参考文献なし

### 2.7.5.2 臨床薬理試験

参考文献なし

### 2.7.5.3 臨床的有効性

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

### 2.7.5.4 臨床的安全性

1. Klepper MJ, Cobert B. Chapter 18 The Analysis of Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety. Drug Safety Data: How to Analyze, Summarize, and Interpret to Determine Risk. Jones & Bartlett Learning; 2010. p.143-52.
2. 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．

# 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)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内第 3 相プラセボ対照試験 (V9731 試験：14 週間) 5
2.7.6.1.1 試験方法 5
2.7.6.1.2 試験成績 11
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 11
2.7.6.1.2.2 有効性 13
2.7.6.1.2.3 安全性 18
2.7.6.1.2.4 まとめ 26
2.7.6.2 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMEP 試験：13 週間) 28
2.7.6.2.1 試験方法 28
2.7.6.2.2 試験成績 31
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 31
2.7.6.2.2.2 有効性 33
2.7.6.2.2.3 安全性 36
2.7.6.2.2.1 まとめ 39
2.7.6.3 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMFG 試験：13 週間) 40
2.7.6.3.1 試験方法 40
2.7.6.3.2 試験成績 43
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性 43
2.7.6.3.2.2 有効性 45
2.7.6.3.2.3 安全性 48
2.7.6.3.2.4 まとめ 52
2.7.6.4 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMGL 試験：10 週間) 53
2.7.6.4.1 試験方法 53
2.7.6.4.2 試験成績 56
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性 56
2.7.6.4.2.2 有効性 57
2.7.6.4.2.3 安全性 59
2.7.6.4.2.4 まとめ 63
2.7.6.5 国内第 3 相継続長期投与試験 (V9732 試験：50 週間) 64
2.7.6.5.1 試験方法 64
2.7.6.5.2 試験成績 68
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性 68
2.7.6.5.2.2 有効性 70
2.7.6.5.2.3 安全性 73
2.7.6.5.2.4 まとめ 89

# 略号及び用語定義一覧表

| 略号 | 用語定義 | |
|---|---|---|
| ACR | American College of Rheumatology | 米国リウマチ学会 |
| BDI-II | Beck Depression Inventory-II | Beck 抑うつ調査-II |
| BMI | Body Mass Index | - |
| BOCF | Baseline Observation Carried Forward | - |
| BPI | Brief Pain Inventory | 簡易疼痛調査一覧 |
| CGI 重症度 | Clinical Global Impression of Severity | 医師による重症度に関する包括印象度 |
| C-SSRS | Columbia Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺評価スケール |
| EQ-5D | EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension | - |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| HADS-A | Hospital Anxiety Depression Scale anxiety subscale | - |
| HCS | Health Care Services | - |
| ITT | Intent-to-treat | - |
| KL | Kellgren-Lawrence | - |
| LOCF | Last Observation Carried Forward | - |
| MAO | Monoamine Oxidases | モノアミン酸化酵素 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| M.I.N.I. | Mini International Neuropsychiatric Interview | 精神疾患簡易構造化面接法 |
| MMRM | Mixed-effects Model Repeated Measures | - |
| 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 |
| PPI | Protone Pump Inhibitor | プロトンポンプ阻害剤 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した集団 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| QD | Quaque Die | 1 日 1 回 |
| QOL | Quality of Life | 生活の質 |
| REU | Resource Utilization | - |
| SF-36 | Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey | - |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index | - |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

| 治験の種類 | 試験番号 | M2.7.6項の見出し番号 | 実施地域 | 資料分類 | 試験報告書の添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| 申請する適応症に関する比較対照試験 | | | | | |
| 国内第 3 相プラセボ対照試験 (検証試験) | V9731 | 2.7.6.1 | 国内 | 評価 | 5.3.5.1-01 |
| 海外第 3 相プラセボ対照試験 | HMEP | 2.7.6.2 | 海外 | 参考 | 5.3.5.1-02 |
| 海外第 3 相プラセボ対照試験 | HMFG | 2.7.6.3 | 海外 | 参考 | 5.3.5.1-03 |
| 海外 NSAIDs 併用試験 | HMGL | 2.7.6.4 | 海外 | 参考 | 5.3.5.1-04 |
| 申請する適応症に関する非対照試験 | | | | | |
| 国内継続長期投与試験 | V9732 | 2.7.6.5 | 国内 | 評価 | 5.3.5.2-01<br>5.3.5.2-02 |

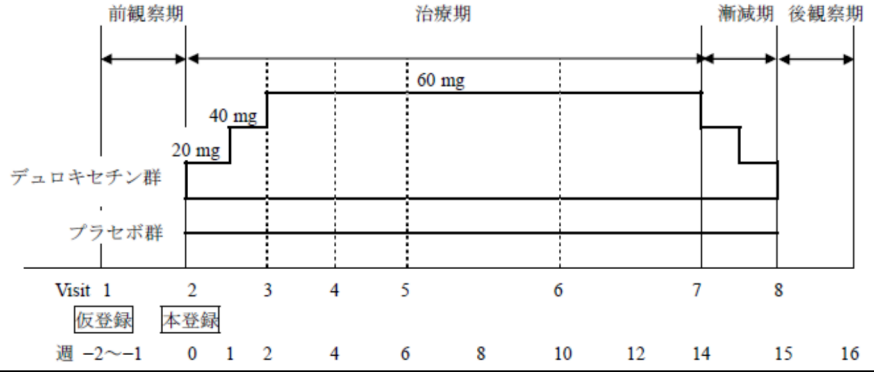
### 2.7.6.1 国内第 3 相プラセボ対照試験 (V9731 試験：14 週間)

#### 2.7.6.1.1 試験方法

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

表 2.7.6.1-1　試験の概要 (V9731 試験)

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | 14[redacted]V9731 |
| 目的 | 1. 主要目的<br>BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を評価指標として，デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証し，変形性関節症に伴う疼痛の改善を評価する．<br>2. 副次目的<br>1) 以下の評価指標に基づき，デュロキセチン群のプラセボ群に対する有効性を評価する．<br>・ BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の変化量<br>・ 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量, 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量<br>・ BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30% (又は 50%) 改善率，持続改善率，30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間<br>・ 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 30% (又は 50%) 改善率, 持続改善率, 30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間<br>・ PGI 改善度<br>・ CGI 重症度の変化量<br>・ WOMAC の変化量<br>・ OMERACT-OARSI の基準を用いた改善率 [24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値), WOMAC 日常行動の困難度のサブスケールスコア，PGAI スコアを用いる]<br>・ SF-36 の変化量<br>・ EQ-5D の変化量<br>・ BDI-II の変化量<br>2) 以下の評価項目に基づき，デュロキセチン群のプラセボ群に対する安全性を評価する．<br>・ 中止率<br>・ 重篤有害事象<br>・ 有害事象・副作用<br>・ 臨床検査値<br>・ 体重，血圧・脈拍数，心電図<br>・ C-SSRS<br>・ Fall Questionnaire (転倒スコア) |
| 治験デザイン | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験．<br><br>本治験は，前観察期 1～2 週間，治療期 14 週間，漸減期 1 週間，後観察期 1 週間の 4 期 (計 17～18 週間) で構成された．<br>同意取得後，適格性が確認された患者を仮登録 (Visit 1) し，1～2 週間の前観察期終了後，再度適格性を確認して本登録 (Visit 2) した．本登録された患者を，デュロキセチン群 (60 mg QD 群) 又はプラセボ群に 1：1 の比率で割付け，二重盲検下でデュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与した．治療期終了後，又は治療期 2 週目以降の中止後は漸減投与を行った．漸減期終了後，継続長期投与試験 (V9732 試験) に移行する被験者を除き，1 週間の後観察を行った．なお，継続長期投与試験に移行する被験者は，漸減期終了後に継続長期投与試験へ移行した． |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び<br>主要な組み入れ基準</td><td>1. 対象疾患<br>変形性関節症<br><br>2. 選択基準<br>Visit 1 (仮登録) 及び Visit 2 (本登録) で，下記すべての選択基準を満たす患者を対象とした．
<table>
<tr><th>選択基準</th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1) 下記の米国リウマチ学会 (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<br>• 膝に痛みを有する<br>• X 線で骨棘が確認されている<br>• 下記 3 項目のうち 1 項目以上を満たす<br>a) 年齢 ＞50 歳<br>b) 朝のこわばり ＜30 分<br>c) 捻髪音</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>2) 登録前 3 ヵ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>3) BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>4) 40 歳以上 80 歳未満の男女外来患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>5) 本人から文書同意取得が可能な患者</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>6) Visit 1 の妊娠検査で陰性が確認されている患者 (妊娠可能な女性の場合に限る)</td><td></td><td>○</td></tr>
</table>
3. 除外基準<br>Visit 1 及び Visit 2 で，下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した．
<table>
<tr><th>除外基準</th><th>Visit 1</th><th>Visit 2</th></tr>
<tr><td>1) 患者日誌の適切な入力が困難と考えられる患者</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>2) Visit 1 と比較して Visit 2 の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 3 点以上変動している患者</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>3) 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患，肝疾患，呼吸器疾患，血液疾患，内分泌疾患，末梢血管障害，精神神経疾患，腎疾患)，又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2 がある患者<br>*1 治験参加を妨げる，又は治験期間中に入院を要する可能性があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合<br>*2 重篤な医学的問題が示唆され，積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>4) 下記いずれかの基準に該当する患者<br>• Visit 1 の ALT 又は AST が 100 U/L 以上の患者，又は総ビリルビンが 1.6 mg/dL 以上の患者<br>• Visit 1 の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者．あるいは高度の腎障害がある，腎移植を受けている，又は腎透析を受けている患者</td><td></td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 | | |
|---|---|---|---|
| | 5) 炎症性関節炎 (関節リウマチ等) 又は自己免疫疾患 (橋本病及びI型糖尿病を除く) を有する患者 | ○ | |
| | 6) 精神疾患，双極性障害，統合失調感情障害，その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した精神症状がある患者，又はそれらの既往がある患者 | ○ | |
| | 7) Mini International Neuropsyciatric Interview (M.I.N.I.) により，大うつ病性障害と診断された患者 | ○ | |
| | 8) コントロール不能の下記疾患を有する患者<br>甲状腺機能障害，閉塞隅角緑内障，てんかん等の痙攣性疾患，高血圧症 | ○ | |
| | 9) Visit 1 前 1 ヵ月以内に，ヒアルロン酸又はステロイドの関節内注入，関節洗浄等の侵襲的な治療を受けた患者 | ○ | |
| | 10) Visit 1 前 1 年以内に評価部位の関節に対して関節鏡視下術を受けた患者，あるいは過去に関節置換術，骨切り術を受けた患者 | ○ | |
| | 11) 末期の変形性関節症の患者 (関節裂隙の消失，関節軟骨の消失を認める患者等)，又は治験中に評価部位の関節に対する手術を予定している患者 | ○ | |
| | 12) 関節液中の白血球数が 2000 /mm$^3$ 以上であり，変形性関節症以外の疾患が疑われる患者 (過去の関節液の検査結果を有する場合に限る) | ○ | |
| | 13) Visit 1 の時点で併用禁止薬又は併用禁止療法を中止できない患者 | ○ | |
| | 14) 治験中に鎮痛薬を含む併用禁止薬を使用又は併用禁止療法を実施しなければならない患者 | | ○ |
| | 15) Visit 2 前 14 日以内にモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬が投与された患者，治験中又は治験薬の服薬終了/中止後 5 日以内に MAO 阻害薬の投与の必要性がある患者 | | ○ |
| | 16) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者<br>• 過去 1 ヵ月以内に自殺念慮又は自殺行動があった患者<br>• C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5, あるいは自殺行動のいずれかの質問が「はい」に該当した患者 | ○ | ○ |
| | 17) 過去に複数回の薬剤アレルギー反応を有した患者 | ○ | |
| | 18) 歩行不能又は松葉杖や歩行器を必要とする患者 | ○ | |
| | 19) 入院を要する又は治療効果に影響を与えるような転倒を頻回に繰り返している患者 | ○ | |
| | 20) 評価部位の関節痛の評価に影響を与えるような痛みが混在している患者 (評価部位以上の痛みを他の部位に有する患者，及び評価部位と区別困難な痛みを有する患者) | ○ | |
| | 21) 過去 1 年以内に薬物乱用又は依存症 (アルコールは含み，ニコチン及びカフェインは除く) がある患者 | ○ | |
| | 22) 尿中薬物検査で乱用物質 (大麻，覚せい剤，コカイン系麻薬) 又は併用禁止薬 (バルビツール，ベンゾジアゼピン)* が検出された患者<br>* 併用禁止薬に関しては Visit 1 で陽性であった場合は，Visit 2 で再検査を実施する．Visit 1 及び Visit 2 の両方で「陽性」の患者のみ除外とする． | ○ | |
| | 23) Visit 1 の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者 | ○ | |
| | 24) 過去にデュロキセチンが投与された患者又はデュロキセチンの臨床試験に参加したことのある患者 | ○ | |
| | 25) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する女性患者，授乳中の女性患者，又はパートナーの妊娠を希望する男性患者 | ○ | ○ |
| | 26) Visit 1 から治験薬の服薬終了 1 ヵ月後まで，適切な避妊方法を用いることができない，又はその意思のない患者 | ○ | ○ |
| | 27) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者 | ○ | ○ |
| 目標症例数 | 340 例 (170 例 ×2 群) | | |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 症例数の設定根拠 | 本治験の目標症例数は，変形性関節症患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (HMEP 試験及び HMFG 試験) の成績を参考に設定した．HMEP，HMFG 両試験の成績をメタアナリシスした結果，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量におけるデュロキセチン群とプラセボ群との群間差は MMRM 解析で−0.97 であり，各群で共通の標準偏差は 2.0 と推定された．一方，LOCF 法により欠測値補完した共分散分析での群間差は−0.87 であり，その大きさは MMRM 解析より小さかった．本来であれば，群間差の想定は有効性の主要解析である MMRM 解析の結果に基づくべきである．しかしながら，糖尿病性神経因性疼痛患者又は線維筋痛症患者を対象とした海外及び国内の各臨床試験で有効性の地域差が一定の傾向を示さなかったことを考慮して，群間差を保守的に見積もるため，LOCF 法により欠測値補完した共分散分析の結果を参考にして，本治験の群間差を−0.90 に想定した．これより，両群で共通の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の標準偏差を 2.0 とするとき，効果サイズは 0.45 (=0.9/2.0) となった．また，変形性関節症患者を対象とした海外試験のデュロキセチン群では，いずれも 60 mg から 120 mg への増量が認められていたため，上記で推定した効果サイズにはその増量効果が含まれている可能性が考えられた．そこで，糖尿病性神経因性疼痛患者，線維筋痛症患者，又は慢性腰痛症患者を対象とした各海外第 3 相臨床試験の成績を参考に，本治験での効果サイズを 20%小さく見積もり，0.36 (=0.45 × 0.8) とした．この想定のもとで，有意水準を両側 0.05 とし，2 標本 t 検定で 90%以上の検出力を確保するためには，1 群あたり 164 例が必要であると考えられた．<br>したがって，本治験の目標症例数は，解析対象例として 1 群 170 例，合計 340 例と設定した． |
| 使用薬剤 | LY248686 を 20 mg 含むカプセル<br>LY248686 と識別不能なプラセボカプセル |
| 投与方法 | 治療期：デュロキセチン群には，20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与し，その後 60 mg を 12 週間，1 日 1 回朝食後に経口投与した．プラセボ群には，プラセボを 14 週間 1 日 1 回朝食後に経口投与した．<br>漸減期：デュロキセチン群には，40 mg を 3 日間投与後，20 mg を 4 日間，1 日 1 回朝食後に投与した．プラセボ群には，プラセボを 1 週間 1 日 1 回朝食後に投与した． |
| 投与期間 | 15 週間 (治療期 14 週間，漸減期 1 週間) |
| 主な併用治療 | 鎮痛作用を有する薬剤については，原疾患に対するレスキュー投与又は有害事象の処置が目的の場合に限り，連続投与日数 3 日以内，累積投与日数 20 日以内で使用可能とした．<br>筋弛緩薬，抗うつ薬，鎮静剤，抗てんかん薬等の薬剤は禁止した． |
| 評価項目<br>及び評価基準 | 1. 有効性の評価<br>以下の項目に基づき，有効性を評価した．<br>1) 有効性の主要評価項目<br>・ BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)<br>ベースラインから投与後 14 週 (Visit 7) までの変化量を主要な評価に用いた．また，30% (又は 50%) 改善率，持続改善率，30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間も評価指標とした．<br>2) 有効性の副次評価項目<br>BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)<br>24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)<br>PGI 改善度<br>CGI 重症度<br>WOMAC<br>OMERACT-OARSI の基準を用いた改善率<br>SF-36<br>EQ-5D<br>BDI-II<br>3) 有効性の探索的評価項目<br>関節可動域<br><br>2. 安全性の評価<br>治験薬投与開始後から後観察期終了時 (治験薬の最終投与 7 日後) までに発現した有害事象を調査した．ただし，継続長期投与試験 (V9732 試験) へ移行する被験者では，継続長期投与試験の投与開始前までに発現した有害事象を調査した．また，治験を中止した被験者では，治験薬の最終投与 7 日後までの有害事象を調査した．有害事象は治験薬との因果関係を 4 段 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 階で評価し，「関連なし」と判断された有害事象以外を，副作用として取り扱った．<br>各規定評価時には，体重，血圧及び脈拍数の測定，心電図検査，臨床検査，C-SSRS 及び Fall Questionnaire (転倒スコア) を用いた調査を実施した．また，探索的項目として，漸減期終了又は中止時に KL 分類を評価した． |
| 統計解析方法 | 1. 有効性の評価<br>有効性の主要な解析対象集団は FAS とした．<br>1) 主要評価項目の解析<br>主要解析では，FAS を対象に MMRM 解析を用いた．治験薬投与開始後の規定観測時点で得られた利用可能なすべてのデータを用い，ベースラインからの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量を応答変数，投与群，観測時点，投与群と観測時点の交互作用を固定効果，ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とし，共分散構造を無構造 (unstructured) とした線形モデルをあてはめた．この線形モデルをあてはめる際には，Kenward and Roger の近似を用いて自由度を調整した．このモデルのもとで，投与開始後 14 週の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量について，デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性を検証した．<br>副次解析では，ベースラインから投与開始後 14 週までの変化量を応答変数，投与群を固定効果，ベースラインを共変量とした共分散分析により，デュロキセチン群とプラセボ群を比較した．このとき，投与開始後 14 週の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が得られていない場合は，LOCF 法により欠測値を補完した．また，本剤の有効性を探索的に検討するために，BOCF 法及び modified BOCF 法を用いた共分散分析をそれぞれ実施した．<br>改善率 [30% (又は 50%) 改善率，持続改善率] では割付け因子で層別した Mantel-Haenszel 検定を用いて，イベント発生までの時間 [30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間] では割付け因子で層別した層別ログランク検定を用いて，デュロキセチン群とプラセボ群を比較した．さらに，パス解析により，直接鎮痛効果と間接鎮痛効果の相対関係を評価した．<br><br>2) 副次評価項目の解析<br>副次評価項目の BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)，CGI 重症度，WOMAC では，主要評価項目の主要解析と同様の方法でデュロキセチン群とプラセボ群を比較した．PGI 改善度は，各観測時点の観測値を応答変数とし，ベースラインを共変量から除いたモデルをあてはめた．24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率 [30% (又は 50%) 改善率，持続改善率] 及び OMERACT-OARSI の基準を用いた改善率では，Fisher's exact test を用いてデュロキセチン群とプラセボ群を比較した．24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のイベント発生までの時間 [30% (又は 50%) 改善までの時間，持続改善に到達するまでの時間] ではログランク検定を用いてデュロキセチン群とプラセボ群を比較した．<br>SF-36，EQ-5D，BDI-II は，共分散分析を用いて，ベースラインから投与開始後 14 週までの変化量をデュロキセチン群とプラセボ群との間で比較した．ベースラインからの変化量を応答変数，投与群を固定効果，ベースラインを共変量とした．<br><br>2. 安全性の評価<br>安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (Version 17.1) の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． |
| 実施地域及び施設数 | 日本，47 医療機関 |
| 治験期間 | 2014 年 10 月～2015 年 6 月 |

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施時期 (V9731 試験)

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

a　漸減期中の中止.
b　治療期の最終服薬日を起点とする.
c　Visit 7 (又は治療期中止時) 来院日から 7 日後を起点とする．ただし，漸減期中の中止の場合，漸減期の最終服薬日を起点とする.
d　治験薬の最終投与 7 日後までに発現した有害事象を調査する．被験者が来院しない場合でも，電話等の適切な方法により確認する.
e　Visit 2 (本登録) の 28 日前～7 日前まで許容する.
f　漸減期を実施しない場合，Visit 7 又は治療期中止時に実施する.
g　治験薬投与開始後から治験薬の最終投与 7 日後までに発現した有害事象を調査する.

### 2.7.6.1.2 試験成績

#### 2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

##### (1) 被験者の内訳

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

割付け例は 354 例 (60 mg QD 群 178 例，プラセボ群 176 例) であり，治療期完了例は 323 例 (60 mg QD 群 161 例，プラセボ群 162 例) であった．治療期の主な中止理由は，60 mg QD 群では有害事象発現，プラセボ群では効果不十分・悪化であった．漸減期移行例は 336 例 (60 mg QD 群 165 例，プラセボ群 171 例) であり，漸減期中の中止はプラセボ群の 1 例のみであった.

有効性の主要な解析対象集団である FAS は，割付例から投与後未観測例 1 例を除いた 353 例 (60 mg QD 群 177 例, プラセボ群 176 例) であった. 安全性解析対象集団は, 割付け例全例であった.

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳 (V9731 試験)

| | | | プラセボ | 60 mg QD |
|---|---|---|---|---|
| 治療期 | 割付け例 | | 176 | 178 |
| | 完了例 | | 162 (92.0) | 161 (90.4) |
| | 中止例 | | 14 (8.0) | 17 (9.6) |
| | 中止理由 | 対象条件不適 | 1 (0.6) | 0 |
| | | 来院せず | 0 | 0 |
| | | 被験者の申し出 | 4 (2.3) | 2 (1.1) |
| | | 有害事象発現 | 2 (1.1) | 11 (6.2) |
| | | 効果不十分・悪化 | 6 (3.4) | 4 (2.2) |
| | | その他 | 1 (0.6) | 0 |
| 漸減期 | 漸減期移行例 | | 171 | 165 |
| | 完了例 | | 170 (99.4) | 165 (100.0) |
| | 中止例 | | 1 (0.6) | 0 |
| | 中止理由 | 対象条件不適 | 0 | 0 |
| | | 来院せず | 0 | 0 |
| | | 被験者の申し出 | 0 | 0 |
| | | 有害事象発現 | 1 (0.6) | 0 |
| | | 効果不十分・悪化 | 0 | 0 |
| | | その他 | 0 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.1

表 2.7.6.1-4　解析対象集団の内訳 (V9731 試験)

| | | プラセボ | 60 mg QD | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| 割付け例の内訳 (割付け群) | | 176 | 178 | |
| 有効性解析対象集団 (FAS) | | 176 (100.0) | 177 (99.4) | 1.0000 |
| FAS からの除外例 | | 0 | 1 (0.6) | |
| 除外理由 | GCP 不遵守例 | 0 | 0 | |
| | 未投与例 | 0 | 0 | |
| | 投与後未観測例 | 0 | 1 (0.6) | |
| PPS | | 159 (90.3) | 163 (91.6) | 0.7145 |
| PPS からの除外例 | | 17 (9.7) | 15 (8.4) | |
| 除外理由 | GCP 不遵守例 | 0 | 0 | |
| | 未投与例 | 0 | 0 | |
| | 投与後未観測例 | 0 | 1 (0.6) | |
| | 不適格例 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | |
| | 処置違反例 | 11 (6.3) | 6 (3.4) | |
| | 処置不遵守例 | 4 (2.3) | 6 (3.4) | |
| 安全性解析対象集団 | | 176 (100.0) | 178 (100.0) | --- |
| 安全性解析対象集団からの除外例 | | 0 | 0 | |
| 除外理由 | GCP 不遵守例 | 0 | 0 | |
| | 未投与例 | 0 | 0 | |
| | 安全性情報未観測例 | 0 | 0 | |

例数 (%).
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.1.2，Table 14.1.1.3

### (2)　被験者特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.1-5 に示した.

背景因子に，投与群間で有意な差は認められなかった (有意水準 0.15).

表 2.7.6.1-5　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 | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| 性別 [例数(%)] | 男 | 44 (25.0) | 35 (19.8) | Pe=0.2526 |
| | 女 | 132 (75.0) | 142 (80.2) | |
| 年齢 (歳) | 例数 | 176 | 177 | Pt=0.3133 |
| | 平均 | 66.4 | 65.5 | |
| | 標準偏差 | 8.4 | 8.0 | |
| | 最小値 | 42 | 40 | |
| | 中央値 | 66.5 | 66.0 | |
| | 最大値 | 79 | 79 | |
| 身長 (cm) | 例数 | 176 | 177 | Pt=0.8402 |
| | 平均 | 155.89 | 155.71 | |
| | 標準偏差 | 8.20 | 8.26 | |
| | 最小値 | 138.0 | 122.7 | |
| | 中央値 | 155.00 | 154.80 | |
| | 最大値 | 183.0 | 177.4 | |

| | | プラセボ N=176 | 60 mg QD N=177 | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| 体重 (kg) | 例数 | 176 | 177 | Pt=0.9113 |
| | 平均 | 62.56 | 62.71 | |
| | 標準偏差 | 11.53 | 12.85 | |
| | 最小値 | 36.5 | 33.0 | |
| | 中央値 | 61.60 | 60.20 | |
| | 最大値 | 110.5 | 116.0 | |
| 過去 3 か月間の NSAIDs 使用の有無 [b] | あり | 100 (56.8) | 98 (55.4) | Pe=0.8304 |
| | なし | 76 (43.2) | 79 (44.6) | |
| 変形性関節症の罹病期間 (年) | 例数 | 176 | 177 | Pt=0.2637 |
| | 平均 | 4.5 | 4.0 | |
| | 標準偏差 | 4.3 | 4.2 | |
| | 最小値 | 0.3 | 0.1 | |
| | 中央値 | 3.2 | 2.4 | |
| | 最大値 | 20.8 | 20.8 | |
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン | 例数 | 176 | 177 | Pt=0.8252 |
| | 平均 | 5.1 | 5.0 | |
| | 標準偏差 | 1.0 | 1.0 | |
| | 最小値 | 4 | 4 | |
| | 中央値 | 5.0 | 5.0 | |
| | 最大値 | 8 | 8 | |
| | 6 未満 | 124 (70.5) | 125 (70.6) | |
| | 6 以上 | 52 (29.5) | 52 (29.4) | |
| 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 | Pt=0.2949 |
| | 平均 | 5.03 | 4.92 | |
| | 標準偏差 | 0.96 | 0.98 | |
| | 最小値 | 3.0 | 3.1 | |
| | 中央値 | 5.0 | 5.0 | |
| | 最大値 | 8.1 | 8.6 | |

a　Pe, Fisher's exact test；Pt, Welch の t 検定.
b　治験開始前 3 ヵ月間において，いずれの 1 ヵ月間でも 14 日間以上使用しているか否か.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.2

### 2.7.6.1.2.2 有効性

#### (1)　主要評価項目

FAS を対象とした，主要評価項目の主要解析である MMRM 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，60 mg QD 群で−2.57±0.12，プラセボ群で−1.80±0.12 であり，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001) (表 2.7.6.1-6 参照). また，LOCF 法，BOCF 法，及び modified BOCF 法を用いた共分散分析でも，60 mg QD 群の最終変化量は，プラセボ群と比較して有意に改善した (それぞれ p<0.0001，p=0.0004，p=0.0002) (表 2.7.6.1-7 参照).

PPS を対象とした，MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量でも，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)(5.3.5.1-01 Table 14.2.1.2 参照).

表 2.7.6.1-6　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：ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み).
誤差分散の共分散構造：無構造 (unstructured).
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1

表 2.7.6.1-7　共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (V9731 試験)

| 最終評価時の欠測値補完方法 | 投与群 | ベースライン | | 最終評価時 [a] | | 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 | プラセボ | 176 | 5.06 (0.98) | 176 | 3.33 (1.78) | -1.72 (0.12) | | |
| -BOCF | 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：ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み).
a　V9731 試験：14 週時.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.1.3，Table 14.2.1.4，及び Table 14.2.1.5

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率，50%改善率，持続改善率，及び 2 点以上改善した割合のいずれの改善率も，60 mg QD 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，p=0.0001) (表 2.7.6.1-8 参照)．また，30%改善までの時間 (中央値) は，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，60 mg QD 群で 6.00 週，プラセボ群で 14.14 週，持続改善に到達するまでの時間は，60 mg QD 群で 5.71 週，プラセボ群で算出不能，2 点以上改善に到達するまでの時間は，60 mg QD 群で 4.00 週，プラセボ群で 10.00 週であり，いずれの改善に到達するまでの時間も，60 mg QD 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) (5.3.5.1-01 Table 14.2.3.1 参照).

表 2.7.6.1-8　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率及び OMERACT-OARSI の基準による改善率 (V9731 試験)

| | 投与群 | 評価対象例数 | 改善例数 (%) | プラセボとの比較 [a] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 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] |
| 2 以上改善 | プラセボ | 176 | 91 (51.7) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 127 (71.8) | 0.0001 | 1.39 [1.17, 1.65] |
| OMERACT-OARSI の基準による改善率 | プラセボ | 176 | 109 (61.9) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 148 (83.6) | <0.0001 | 1.35 [1.18, 1.54] |

a　30%改善，50%改善，持続改善，2 以上改善は，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).
　OMERACT-OARSI の基準による改善率は，Fisher's exact test.

30%改善：最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が，ベースラインから 30%以上減少.
50%改善：最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が，ベースラインから 50%以上減少.
持続改善：BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が，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.
2 以上改善：最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインに比べて 2 以上減少.
OMERACT-OARSI の基準による改善率：最終評価時に下記の①～③のいずれかの条件を満たす.
① 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) がベースラインより 50%以上かつ 2 点以上減少.
② WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアがベースラインより 50%以上かつ 13.6 点以上減少.
③ 以下の 3 つの条件のうち 2 つ以上を満たす：
　a) 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) がベースラインより 20%以上かつ 1 点以上減少.
　b) WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアがベースラインより 20%以上かつ 6.8 点以上減少.
　c) PGAI が 2 点以下.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.2.1，Table 14.2.5.24.1

### (2)　副次評価項目

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

MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，60 mg QD 群で−2.45±0.12，プラセボ群で−1.79±0.12 であり，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)．また，30%改善率，50%改善率，及び持続改善率のいずれの改善率でも，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ p=0.0002，p=0.0020，p<0.0001)(5.3.5.1-01 Table 14.2.5.4.1.1 参照).

MMRM 解析による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，60 mg QD 群で−2.73±0.14，プラセボ群で−1.97±0.14 であり，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001).

14 週時の PGI 改善度 (調整平均値±標準誤差) は，60 mg QD 群で 2.23±0.09，プラセボ群で 2.84±0.09 であり，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001)．また，CGI 重症度の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，60 mg QD 群で−1.71±0.07，プラセボ群で−1.22±0.07 であり，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001).

BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) 及び BPI 機能障害の程度のすべての

項目で，60 mg QD 群の 14 週時変化量はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001～p=0.0070).

WOMAC の合計スコアの 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，60 mg QD 群で−17.41±0.91，プラセボ群で−10.45±0.91 であり，60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.0001). また，各サブスケールスコア (痛み，こわばり，日常行動の困難度) でも，60 mg QD 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).

表 2.7.6.1-9　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) | 観測値 例数 | 観測値 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] | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | プラセボ | 176 | 4.22 (2.05) | 161 | 2.60 (1.98) | -1.52 (0.14) | | |
| | 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |

| 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) | 観測値 例数 | 観測値 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WOMAC 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.
誤差分散の共分散構造：無構造 (unstructured).
a　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 14.2.5.6～Table 14.2.5.8，Table 14.2.5.9～Table 14.2.5.16，Table 14.2.5.3，Table 14.2.5.5，Table 14.2.5.1.1，Table 14.2.5.2，Table 14.2.5.17～Table 14.2.5.20

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)]，及び EQ-5D で，60 mg QD 群の最終変化量はプラセボ群と比較して有意に改善した．BDI-II 合計スコアの最終変化量では，投与群間に有意差は認められなかった．

パス解析の結果, 直接鎮痛効果は 95.7%, 間接鎮痛効果は 4.3%であった (5.3.5.1-01 Table 14.2.4 参照).

表 2.7.6.1-10　共分散分析による副次評価項目の最終変化量 (LOCF)(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 [a] 例数 | 最終評価時 [a] 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 |
| BDI-II | プラセボ | 176 | 3.96 (4.59) | 176 | 3.51 (4.55) | -0.51 (0.24) | | |
| | 60 mg QD | 177 | 4.32 (6.01) | 177 | 3.49 (5.28) | -0.78 (0.23) | -0.28 [-0.93, 0.38] | 0.4036 |

共分散分析 (LOCF).
固定効果：投与群.
共変量：ベースライン値.
a　V9731 試験：14 週時.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.5.23，Table 14.2.5.22，Table 14.2.5.21

(3)　探索的評価項目

関節可動域の最終変化量 (平均値±標準偏差) は, 60 mg QD 群で 3.4±8.4, プラセボ群で 3.0±8.1 であり，投与群間で大きな差はみられなかった (5.3.5.1-01 Table 14.4.1 参照).

2.7.6.1.2.3 安全性

(1)　有害事象

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

有害事象発現率は，60 mg QD 群で 67.4% (120/178 例)，プラセボ群で 55.7% (98/176 例) であり，投与群間で有意差が認められた．60 mg QD 群で 5%以上に発現した有害事象 (60 mg QD 群の発現率, プラセボ群の発現率) は, 鼻咽頭炎 (15.2%, 15.9%), 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%)，挫傷 (5.1%，4.0%)，食欲減退 (5.1%，0.6%) であった．このうち，プラセボ群と比較して 60 mg QD 群で発現率が有意に高かった事象は，傾眠，便秘，口渇，悪心，倦怠感，食欲減退であった．60 mg QD 群，プラセボ群ともに，発現した有害事象のほとんどが軽度であり，多くが回復又は軽快した．また，多くの有害事象が投与初期に発現した.

副作用は，60 mg QD 群で 43.3% (77/178 例)，プラセボ群で 14.8% (26/176 例) に発現した.

表 2.7.6.1-11　有害事象及び副作用の重症度別発現頻度 (V9731 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 全体 | 87 (49.4) | 10 (5.7) | 1 (0.6) | 101 (56.7) | 18 (10.1) | 1 (0.6) | 26 (14.8) | 0 | 0 | 65 (36.5) | 12 (6.7) | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳閉 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| バセドウ病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 眼障害 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 13 (7.4) | 1 (0.6) | 0 | 43 (24.2) | 7 (3.9) | 0 | 7 (4.0) | 0 | 0 | 37 (20.8) | 7 (3.9) | 0 |
| 便秘 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 17 (9.6) | 2 (1.1) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 16 (9.0) | 2 (1.1) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 15 (8.4) | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 14 (7.9) | 3 (1.7) | 0 |
| 下痢 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 4 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 |
| 腹部膨満 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| 裂肛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 硬便 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 虚血性大腸炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 舌炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 3 (1.7) | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 3 (1.7) | 0 |
| 口渇 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 19 (10.7) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 19 (10.7) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 3 (1.7) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 3 (1.7) | 0 |
| 無力症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 異常感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 38 (21.6) | 2 (1.1) | 0 | 36 (20.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 28 (15.9) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ロタウイルス胃腸炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 7 (4.0) | 3 (1.7) | 0 | 17 (9.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 凍瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋断裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 四肢圧挫損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 凍傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膝蓋骨骨折 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 粉砕骨折 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 10 (5.7) | 0 | 0 | 14 (7.9) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 8 (4.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 7 (3.9) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| 尿中血陽性 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (5.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 (13.1) | 3 (1.7) | 0 | 11 (6.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 8 (4.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨粗鬆症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 腱鞘炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋軟骨炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋間筋肉痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 滑膜炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性腹水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小脳腫瘍 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 19 (10.8) | 0 | 0 | 27 (15.2) | 1 (0.6) | 0 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 26 (14.6) | 1 (0.6) | 0 |
| 傾眠 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 24 (13.5) | 0 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 24 (13.5) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚腕症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 無為 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | | プラセボ N=176 | | | 60 mg QD N=178 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 緊張性膀胱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 尿流量減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 尿道出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過角化 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痒疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈瘤 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).

MedDRA Version 17.1.

出典：5.3.5.1-01 Table 14.3.1.3

### (2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．その他の重篤な有害事象は，60 mg QD 群で 0.6% (1/178 例)，プラセボ群で 0.6% (1/176 例) に発現した．その内訳は，60 mg QD 群で悪性腹水が 1 件，プラセボ群で小脳腫瘍が 1 件であった．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.1-12 に示した．

表 2.7.6.1-12　重篤な有害事象の詳細

| 投与群　患者 ID | 性別/<br>年齢 (歳) [a] | 基本語<br>(報告名)[b] | 治療期発現か/<br>発現時期 [c]/<br>持続期間 [d] | 重症度/<br>重篤区分/<br>因果関係 | 治験薬の処置/<br>治験薬以外の処置/<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|
| 60 mg QD 4EJ007 | 女<br>59 | 悪心<br>(悪心) | はい<br>1<br>4 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |
| | | 便秘<br>(便秘症の悪化) | はい<br>29<br>107 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | 悪性腹水<br>(原発不明癌性腹膜炎) | いいえ<br>100<br>- | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>未回復 |
| [身長] [a] 147.3 cm，[体重] [a] 51.5 kg | | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 1.3 年 | | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] 便秘，高血圧 | | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>イルトラ配合錠 HD，アテレック錠，マグラックス錠，プルゼニド錠 | | | | | |
| [経過] [g]<br>37 日前　同意取得．<br>1 日目　治験薬内服開始．<br>100 日目　腹部膨満を訴え当院受診．規定外来院対応実施．過敏性腸炎を疑い，ビオフェルミン錠剤を処方．<br>105 日目　Visit 8 対応実施．治験薬服用終了．<br>ビオフェルミン錠剤を服用したが，腹部膨満感の改善はみられず悪化した旨を聴取．<br>当院内科へ紹介．治験で規定された項目以外の血液検査 (tumor マーカー・甲状腺) を実施．<br>112 日目　追跡調査来院．腹部膨満さらに悪化したと聴取．聴取と触診より腹部膨満の原因は腹水と判断．<br>また，tumor マーカー (CA19-9) の上昇が確認されたことから，内科医から他院専門医へ紹介．<br>114 日目　紹介先専門医受診<br>139 日目　紹介先より，レター受信．原発不明癌性腹膜炎との診断にて加療中である旨を確認． | | | | |
| [治験担当医師のコメント]<br>癌の進行状況を考慮すると，治験開始前より発現していた可能性が高い．また，治験薬概要書の記載より，本剤にがん原性が認められていないこと，当該治験薬の副作用並びに作用機序を考慮した結果，治験手順・治験薬との関連はなしと判断した．<br>また，上記の理由より，今後の追跡調査は不要と判断する． | | | | | |
| [治験依頼者の見解]<br>盲検下治験薬服用開始から 3 ヵ月弱で発現をみた原発不明癌性腹膜炎である．本薬には発癌性は認められておらず，かつ短期投与であることから因果関係はないと判断します． | | | | | |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時)．
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名)．
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1．
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復又は軽快の場合のみ算出．
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値．
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数．

| 投与群 | 患者 ID | 性別/<br>年齢 (歳) [a] | 基本語<br>(報告名)[b] | 治療期発現か/<br>発現時期 [c]/<br>持続期間 [d] | 重症度/<br>重篤区分/<br>因果関係 | 治験薬の処置/<br>治験薬以外の処置/<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4EJ008 | 女<br>65 | 腹部不快感<br>(胃部不快感) | はい<br>3<br>16 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |
| | | | 小脳腫瘍<br>(小脳腫瘍) | はい<br>39<br>59 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>はい<br>回復 |
| [身長] [a] 150.3 cm，[体重] [a] 54.0 kg | | | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 17.8 年 | | | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] 貧血 | | | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>強力わかもと，インフルエンザ HA ワクチン，温熱療法 | | | | | | |
| [経過] [g]<br>25 日前　同意取得.<br>1 日目　治験薬内服開始 (朝食後 3 カプセル/日).<br>39 日目　めまい症状の発現.<br>41 日目　近医 (耳鼻科) を受診．小脳性のめまいを指摘される.<br>44 日目　当院受診．治験中止を検討し，治験中止時対応を実施．漸減期治験薬処方．専門医へ紹介.<br>紹介先にて脳梗塞との診断．入院加療開始を確認.<br>紹介先の担当医から以下の連絡あり.<br>・めまいの原因は脳梗塞であり，治験薬による離脱症状ではない.<br>上記担当医判断を踏まえ，治験薬との因果関係はなしと判断.<br>治験薬による新たな副作用により，めまいを悪化させる可能性を考慮し，治験薬の服用中止を判断 (最終服薬日は 42 日目).<br>53 日目　入院中であることを被験者より確認.<br>66 日目　一時退院後，当院受診.<br>患者より以下の追加情報を聴取.<br>・紹介先にて各種検査を実施．検査の結果，小脳腫瘍を診断.<br>上記検査結果を踏まえ，39 日目発現のめまいは小脳腫瘍に伴う事象であり，重篤な有害事象の事象名が脳梗塞から小脳腫瘍に変更となるとの紹介先担当医の見解を聴取.<br>・小脳腫瘍治療の為，転院の上治療予定.<br>79 日目　転院先の病院へ入院加療開始.<br>81 日目　脳腫瘍摘出手術の施行.<br>88 日目　退院<br>97 日目　当院受診．被験者並びにレターの返信により経過が良好であることを確認. | | | | | |
| [治験担当医師のコメント]<br>現在，小脳腫瘍の明確な原因は不明とされているが，治験薬服薬期間から当該有害事象発現までの時間的相関は認められず，また，当該治験薬の副作用並びに作用機序を考慮した結果，治験手順・治験薬との関連はなしと判断した. | | | | | | |
| [治験依頼者の見解]<br>転移性の可能性はあるが，本治験薬の薬理作用・時間的関係からは考えにくく，関与は否定される. | | | | | | |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.
出典：5.3.5.1-01 Table 12.3-3，Table 12.3-4

(3) 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で中止の原因となった有害事象 (重要な有害事象) は 60 mg QD 群で 6.2% (11/178 例), プラセボ群で 0.6% (1/176 例) であり，重要な有害事象の発現率は 60 mg QD 群で有意に高かった. 60 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は, 倦怠感及び食欲減退 (各 4 例), 悪心 (3 例) であり，いずれも副作用と判断された．重要な有害事象の程度は，すべて軽度又は中等度であり，転帰も，回復又は軽快であった.

(4) 臨床検査

各臨床検査項目の平均値の推移は，プラセボ群と比較して，60 mg QD 群で明確な変動 (増加又は減少傾向) は認められなかった．尿検査値 (定性値) の分布でも，明確な悪化傾向はみられなかった.

(5) バイタルサイン，体重，及び心電図

血圧 (収縮期及び拡張期) の平均値の推移は，60 mg QD 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった．脈拍数の平均値の推移は 60 mg QD 群でやや増加傾向がみられたものの，最終評価時の変化量は，60 mg QD 群で 5.6±10.3 回/分，プラセボ群で−0.8±8.6 回/分であり，大きな違いではなかった．体重の最終評価時の変化量 (平均±標準偏差) は，60 mg QD 群で−1.16±1.93 kg，プラセボ群で−0.05±1.47 kg であり，両群とも大きな変化はなかった．有害事象として，体重増加及び体重減少は認められなかった.

心電図所見が，正常から異常に推移した症例はなかった.

(6) C-SSRS

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

(7) 転倒スコア

転倒スコアによる評価で，転倒経験がありの症例は，60 mg QD 群で 10.1% (18/178 例)，プラセボ群で 9.7% (17/176 例) であった．転倒の状況は 60 mg QD 群，プラセボ群ともに歩行中が最も多かった．また，両群とも滑りによる転倒が最も多く，60 mg QD 群では脱力を伴う転倒が 2 件認められた.

(8) KL 分類のグレード

最終評価時の KL 分類のグレードが，ベースラインと比較して悪化した (数値が高くなった) 症例数は, 60 mg QD 群で 178 例中 4 例 (各グレードでは 0〜2 例), プラセボ群で 176 例中 6 例 (各グレードでは 0〜4 例) であり，大きな差はなかった.

2.7.6.1.2.4 まとめ

主要評価項目の主要解析である MMRM 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 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が検証された．また，疼痛に関するすべての副次評価項目で，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意な改善がみられ，BPI 機能障害の程度や WOMAC 等の機能障害や QOL に関する多くの副次評価項目で有意な改善がみられた．

デュロキセチン 60 mg QD 群の有害事象発現率は，プラセボ群と比較して有意に高かったものの，発現した有害事象の多くが軽度であった．デュロキセチン 60 mg QD 群で 5%以上に発現した有害事象のうち，プラセボ群と比較して発現率が有意に高かった有害事象は，傾眠，便秘，口渇，悪心，倦怠感，食欲減退であった．臨床検査，血圧，脈拍数，体重，及び心電図検査では，デュロキセチンの投与による明らかな変化は認められなかった．

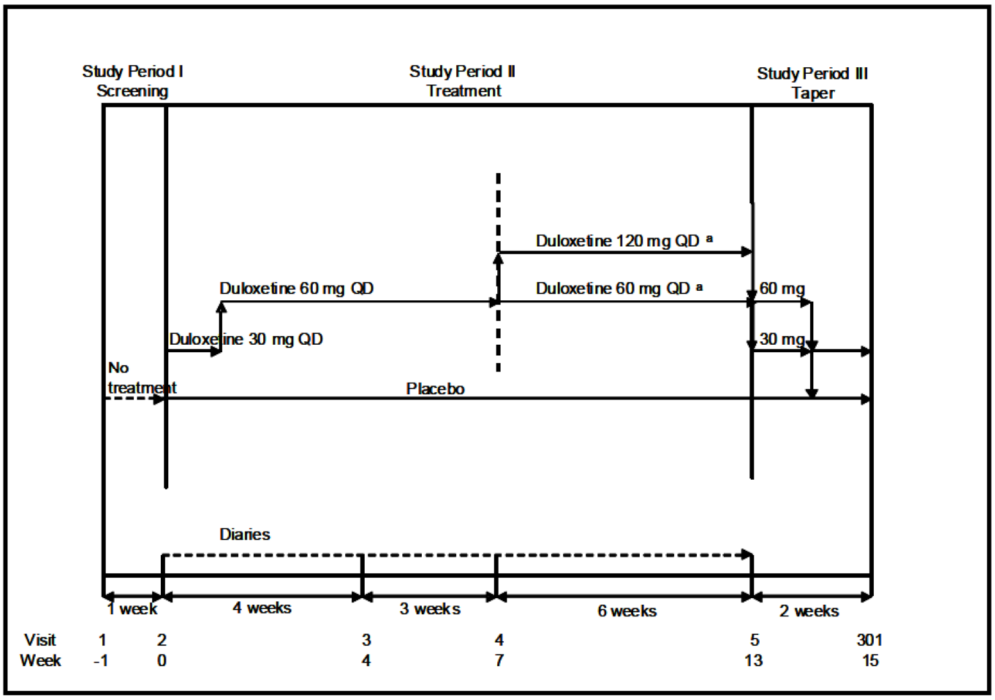
### 2.7.6.2 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMEP 試験：13 週間)

#### 2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示した．

表 2.7.6.2-1　試験の概要 (HMEP 試験)

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | F1J-MC-HMEP |
| 目的 | 1. 主要目的<br>膝の変形性関節症患者を対象に，24 時間平均疼痛重症度スコアの週平均値を評価指標として，デュロキセチン 60/120 mg QD のプラセボに対する有効性を 13 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験により評価する．<br>2. 副次目的<br>・ PGI 改善度を用い，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での被験者の改善を評価する．<br>・ WOMAC 日常行動の困難度サブスケールを用い，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での被験者の機能変化を評価する．<br>・ 以下の指標により，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での有効性を評価する．<br>- 24 時間最悪疼痛重症度スコアの週平均値<br>- CGI 重症度<br>- WOMAC 疼痛及びこわばりのサブスケール<br>- BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>- 患者日誌による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 30%改善率<br>・ 以下の指標により，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での QOL 改善を評価する．<br>- EQ-5D<br>- SF-36<br>・ 治療期の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) で示される痛みの改善がデュロキセチンの直接鎮痛効果であり，BDI-II 合計スコアで示される気分の改善，又は HADS-A で示される不安の改善に依存しない効果であるか否かを評価する．<br>・ 中止率，TEAE，臨床検査，バイタルサインを用い，プラセボと比較したデュロキセチンの安全性を評価する．<br>・ デュロキセチン 60 mg QD の 12 週間投与と，60 mg QD 6 週間投与後 120 mg QD 6 週間の効果を，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量，改善率，中止の原因となった有害事象により評価する． |
| 治験デザイン | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験．<br><br>1 週間の前観察期，13 週間の治療期，2 週間の漸減期の 3 期から構成された．<br>前観察期終了後，NSAIDs 使用の有無を割付け因子に用い，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に割付比 1：1 で割付けた．さらに，Visit 4 (Week 7) に，60/120 mg QD 群を 60 mg 群又は 120 mg 群に割付比 1：1 で割付けた．二重盲検下でデュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回 13 週間経口投与した．13 週間の投与終了又は中止後は，2 週間の漸減期間を設けた． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | <br>a Duloxetine arm re -randomized to 60 QD or 120 QD. |
| 対象疾患及び主要な組み入れ基準 | ACR の基準に該当する変形性膝関節症患者で，登録の 3 ヵ月以上前から月に 14 日以上の痛みを有し，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 4 以上で 40 歳以上の男性及び女性外来患者 |
| 目標症例数 | 230 例 (115 例 × 2 群) |
| 投与方法 | 治療期：60/120 mg QD 群には，30 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後，60 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した．さらに，投与開始から 7 週後の時点で 60 mg QD 群又は 120 mg QD 群に 1：1 で割付け，それぞれ 1 日 1 回 60 mg 又は 120 mg を 6 週間投与した．プラセボ群には，プラセボを 1 日 1 回 13 週間投与した．<br>漸減期：2 週間の漸減期間を設け，120 mg QD 群には 60 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回 1 週間ずつ投与し，60 mg QD 群には 30 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 1 週間ずつ投与した．プラセボ群には，プラセボを 1 日 1 回 2 週間投与した． |
| 投与期間 | 15 週間 (治療期 13 週間，漸減期 2 週間) |
| 主な併用治療 | 治験開始時に NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療を受けていた患者は，治験中，用量及び頻度を変更せずに治療継続することを可とした．<br>Visit 2 (割付け) までに麻薬性鎮痛薬等の併用禁止薬をウォッシュアウトし，Visit 2 以降は，併用禁止薬の使用を禁止した．ただし，アセトアミノフェン，コデインなどの短時間作用型鎮痛薬のレスキュー投与 (連続投与 3 日以内，かつ累積投与 20 日以内) のみ可とした． |
| 評価項目 | 有効性<br>主要評価項目<br>• 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)<br>副次評価項目<br>• PGI 改善度<br>• WOMAC サブスケールスコア (日常行動の困難度，疼痛，こわばり)<br>• 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)(患者日誌による)<br>• BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>• CGI 重症度<br>• 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のレスポンダー (30%又は 50%の改善) の割合<br>• SF-36<br>• EQ-5D<br>• BDI-II<br>• HADS-A |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 安全性<br>有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，併用薬，中止率 |
| 統計解析方法 | 有効性の解析では，特に断らない限り ITT に基づいた．治療効果及び交互作用は，有意水準両側 0.05 として評価した．多重性の調整は計画しなかった．<br>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) の主要解析には，MMRM 解析を用いた．モデルには，投与群，NSAIDs 使用の有無，実施施設，観測時点，投与群と観測時点の交互作用を固定効果，ベースライン，ベースラインと観測時点の交互作用を共変量として含めた．主要評価項目は，LOCF 又は BOCF による共分散分析でも解析した．有効性の連続変数の解析では，投与群と実施施設を含めた分散分析モデル，及び，NSAIDs 使用の有無及びベースライン値を共変量として加えた共分散分析モデルを用いた．カテゴリー変数の解析では，Fisher's exact test を用いた．<br>安全性の解析では，割付けられたすべての症例を対象とした． |
| 実施地域及び施設数 | 3 ヵ国 (米国，ルーマニア，プエルトリコ)，29 施設 |
| 試験期間 | 2006 年 12 月～2007 年 10 月 |

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施時期 (HMEP 試験)

| Visit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | V301 | ET |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day -7 | Day 0±2d | Day 28±2d | Day 49±2d | Day 91±2d | Day 105±2d | Visits 3-5 |
| **Clinical Assessments** | | | | | | | |
| Description | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | |
| Physical Exam | X | | | | | | |
| Historical Illness | X | | | | | | |
| Habits | X | | | | | | |
| Vitals and Weight | X | X | X | X | X | X | X |
| MINI | X | | | | | | |
| ECG | X | | | | | | |
| X-ray of the index knee | X[d] | | | | | | |
| Weight and Sitting Blood Pressure and Heart Rate | X | X | X | X | X | X | X |
| Supine and Standing Blood Pressure and Heart Rate (orthostatic) | | X | | | X | | X |
| Adverse Events/Pre-existing Conditions | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | X | X | X | X |
| **Study Drug** | | | | | | | |
| Dispense Drug | | X | X | X | X[c] | | X[c] |
| Compliance | | | X | X | X | X | X |
| **Efficacy Measures** | | | | | | | |
| HADS | | X | | | X | | X |
| PGI-Improvement | | | X | X | X | | X |
| 11-point Likert Scale Patient Diary [a,b] | X | X | X | X | X | | X |
| PGI-Severity | | X | | | | | |
| CGI-Severity | | X | X | X | X | | X |
| WOMAC | | X | X | X | X | | X |
| BDI-II | X | X | X | X | X | X | X |
| BPI | | X | X | X | X | | X |
| **Labs** | | | | | | | |
| Chemisty | X | | X | X | X | | X |
| Hematology | X | | | | | | |
| Urinary Drug Screen | X | | | | | | |
| Pregnancy Test | X | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Health Outcomes** | | | | | | | |
| EQ-5D | | X | | | X | | X |
| SF-36 | | X | | | X | | X |

Abbreviations: BDI-II – Beck Depression Inventory – II; BPI = Brief Pain Inventory; CGI-Severity = Clinical Global Impressions of Severity; ECG = electrocardiogram; EQ-5D = Euro-Qol Questionnaire – 5 Day; ET = Early Termination; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview; PGI-Improvement = Patient's Global Impressions of Improvement; PGI-Severity = Patient's Global Impressions of Severity; SF-36 = 36-item Short-Form Health Survey; V = visit; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities.

a Patient should begin diary the day of Visit 1.

b Patient should complete diary approximately the same time every day.

c Drug only dispensed to patients entering Taper Phase.

d X-ray of the index knee for patients who have not had an x-ray, computed tomography scan (CT-Scan), or magnetic resonance imaging (MRI) in the past showing osteophytes

### 2.7.6.2.2 試験成績

#### 2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性

**(1) 被験者の内訳**

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した.

無作為割付けされたのは 231 例 (60/120 mg QD 群 111 例, プラセボ群 120 例) であった. Visit 4 で治療継続していた 60/120 mg QD 群 89 例 (60 mg 群 46 例, 120 mg 群 43 例) が再割付けされた. 治療期の完了例は 173 例 (60 mg 群 39 例, 120 mg 群 38 例, プラセボ群 96 例), 中止例は 58 例 (60/120 mg QD 群 34 例, プラセボ群 24 例) であった.

治療期の中止理由は, 有害事象発現 22 例 (60/120 mg QD 群 15 例, プラセボ群 7 例), 被験者の申し出 17 例 (60/120 mg QD 群 8 例, プラセボ群 9 例) などであった.

すべての解析は ITT に基づき実施した.

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳 (HMEP 試験, 治療期)

| | プラセボ (N=120) | | 60/120 mg QD (N=111) | | 合計 (N=231) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 完了例 | 96 | (80.00) | 77 | (69.37) | 173 | (74.89) | 0.070 |
| 中止例 | 24 | (20.00) | 34 | (30.63) | 58 | (25.11) | 0.070 |
| 中止理由 | | | | | | | |
| 有害事象発現 | 7 | (5.83) | 15 | (13.51) | 22 | (9.52) | 0.071 |
| 被験者の申し出 | 9 | (7.50) | 8 | (7.21) | 17 | (7.36) | 1.00 |
| 効果不十分 | 3 | (2.50) | 2 | (1.80) | 5 | (2.16) | 1.00 |
| 治験担当医師の判断 | 2 | (1.67) | 3 | (2.70) | 5 | (2.16) | 0.673 |
| 追跡不能 | 0 | (0.00) | 4 | (3.60) | 4 | (1.73) | 0.052 |
| 実施計画からの逸脱 | 1 | (0.83) | 2 | (1.80) | 3 | (1.30) | 0.609 |
| 対象条件不適 | 1 | (0.83) | 0 | (0.00) | 1 | (0.43) | 1.00 |
| 治験依頼者の判断 | 1 | (0.83) | 0 | (0.00) | 1 | (0.43) | 1.00 |

a Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.10.1

**(2) 被験者特性**

人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に示した. 背景因子のうち, 60/120 mg QD 群の平均身長 (167.01 cm) はプラセボ群 (164.67 cm) と比較して高かった (p = 0.047). 身長以外に背景因子に差はみられなかった.

表 2.7.6.2-4 人口統計学的特性 (HMEP 試験)

| | | プラセボ N=120 | 60/120 mg QD N=111 | 合計 N=231 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 [n (%)] | 男 | 39 (32.50) | 41 (36.94) | 80 (34.63) | 0.492[a] |
| | 女 | 81 (67.50) | 70 (63.06) | 151 (65.37) | |
| 人種 [n (%)] | African | 6 (5.00) | 6 (5.41) | 12 (5.19) | 0.632[a] |
| | Caucasian | 100 (83.33) | 94 (84.68) | 194 (83.98) | |
| | East Asian | 3 (2.50) | 0 (0.00) | 3 (1.30) | |
| | Hispanic | 10 (8.33) | 9 (8.11) | 19 (8.23) | |
| | Native American | 1 (0.83) | 2 (1.80) | 3 (1.30) | |
| 年齢 (歳) | n | 120 | 111 | 231 | 0.687[b] |
| | Mean | 62.48 | 62.07 | 62.28 | |
| | SD | 9.30 | 9.63 | 9.44 | |
| | Min | 43.82 | 40.20 | 40.20 | |
| | Median | 62.69 | 62.10 | 62.51 | |
| | Max | 86.67 | 82.11 | 86.67 | |
| 身長 (cm) | n | 120 | 111 | 231 | 0.047[b] |
| | Mean | 164.67 | 167.01 | 165.79 | |
| | SD | 9.49 | 8.81 | 9.22 | |
| | Min | 134.00 | 150.00 | 134.00 | |
| | Median | 165.00 | 166.00 | 165.00 | |
| | Max | 188.00 | 193.00 | 193.00 | |
| 体重 (kg) | n | 120 | 111 | 231 | 0.861[b] |
| | Mean | 85.66 | 85.57 | 85.61 | |
| | SD | 15.12 | 16.17 | 15.60 | |
| | Min | 53.00 | 50.00 | 50.00 | |
| | Median | 83.50 | 84.00 | 84.00 | |
| | Max | 127.00 | 129.00 | 129.00 | |
| NSAIDs 使用の有無[c] [n (%)] | あり | 59 (49.17) | 58 (52.25) | 117 (50.65) | 0.693[a] |
| | なし | 61 (50.83) | 53 (47.75) | 114 (49.35) | |
| 変形性関節症の罹病期間[d] (年) | n | 120 | 111 | 231 | 0.831[b] |
| | Mean | 9.30 | 9.04 | 9.17 | |
| | SD | 8.27 | 8.72 | 8.47 | |
| | Min | 0.24 | 0.33 | 0.24 | |
| | Median | 7.00 | 6.66 | 7.00 | |
| | Max | 39.00 | 40.00 | 40.00 | |
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) スコアのベースライン | n | 119 | 111 | 230 | 0.909[b] |
| | Mean | 6.23 | 6.16 | 6.20 | |
| | SD | 1.54 | 1.58 | 1.56 | |
| | Min | 2.00 | 3.00 | 2.00 | |
| | Median | 6.00 | 6.00 | 6.00 | |
| | Max | 10.00 | 10.00 | 10.00 | |
| 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のベースライン | n | 120 | 111 | 231 | 0.798[b] |
| | Mean | 6.18 | 6.10 | 6.14 | |
| | SD | 1.32 | 1.34 | 1.33 | |
| | Min | 4.00 | 3.63 | 3.63 | |
| | Median | 6.13 | 5.75 | 6.00 | |
| | Max | 9.56 | 9.75 | 9.75 | |

a Fisher's exact test.
b 分散分析.
c 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.
d 変形性関節症に伴う疼痛発症からの期間.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.1

### 2.7.6.2.2.2 有効性

#### (1)　主要評価項目

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 解析では，1～13 週のすべての評価時点で 60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p≤0.024) (表 2.7.6.2-5 参照). 一方，BOCF により欠測値補完した最終変化量の共分散分析では，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して数値の上では改善していたものの, 有意差は認められなかった. LOCF により欠測値補完した最終変化量の共分散分析では，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.006)(表 2.7.6.2-6 参照).

最終評価時 (LOCF) の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 30%改善率 (ベースラインから最終評価時に 30%以上減少した被験者の割合) 及び 50%改善率 (ベースラインから最終評価時に 50%以上減少した被験者の割合) は，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較し有意に高かった (それぞれ p=0.033，p=0.006) (表 2.7.6.2-7 参照).

表 2.7.6.2-5　MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量 (HMEP 試験)

| 評価時点 | 投与群 | 例数 | 観測値 | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 [a] |
| Week 1 | プラセボ | 119 | 5.80 | -0.36 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 103 | 5.33 | -0.84 (0.16) | 0.024 |
| Week 2 | プラセボ | 112 | 5.21 | -0.95 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 101 | 4.62 | -1.54 (0.16) | 0.005 |
| Week 3 | プラセボ | 110 | 4.93 | -1.23 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 97 | 4.31 | -1.85 (0.16) | 0.003 |
| Week 4 | プラセボ | 109 | 4.75 | -1.42 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 96 | 4.07 | -2.10 (0.16) | 0.001 |
| Week 5 | プラセボ | 107 | 4.62 | -1.55 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 90 | 3.87 | -2.29 (0.16) | <0.001 |
| Week 6 | プラセボ | 108 | 4.55 | -1.61 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 92 | 3.75 | -2.41 (0.16) | <0.001 |
| Week 7 | プラセボ | 107 | 4.45 | -1.72 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 92 | 3.57 | -2.60 (0.16) | <0.001 |
| Week 8 | プラセボ | 86 | 4.23 | -1.93 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 78 | 3.56 | -2.60 (0.16) | 0.003 |
| Week 9 | プラセボ | 98 | 4.27 | -1.89 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 81 | 3.43 | -2.73 (0.17) | <0.001 |
| Week 10 | プラセボ | 99 | 4.23 | -1.94 (0.16) | |
| | 60/120 mg QD | 80 | 3.42 | -2.74 (0.17) | <0.001 |
| Week 11 | プラセボ | 99 | 4.22 | -1.94 (0.16) | |
| | 60/120 mg QD | 81 | 3.27 | -2.89 (0.17) | <0.001 |
| Week 12 | プラセボ | 98 | 4.19 | -1.98 (0.16) | |
| | 60/120 mg QD | 80 | 3.23 | -2.93 (0.17) | <0.001 |
| Week 13 | プラセボ | 97 | 4.08 | -2.08 (0.16) | |
| | 60/120 mg QD | 75 | 3.25 | -2.92 (0.17) | <0.001 |

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
説明変数：投与群，NSAIDs 使用の有無，実施施設，評価時点，ベースライン値，投与群と評価時点の交互作用，ベースラインと評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：Toeplitz.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.6

表 2.7.6.2-6　共分散分析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の最終変化量 (HMEP 試験)

| 欠測値補完法 | 投与群 | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 差 (95%信頼区間) | p 値 [a] |
| BOCF | プラセボ | 119 | 6.18 (1.33) | 4.45 (2.08) | -1.75 (0.19) | | |
| | 60/120 mg QD | 108 | 6.12 (1.34) | 3.96 (2.38) | -2.20 (0.20) | -0.45 (-0.96, 0.06) | 0.086 |
| LOCF | プラセボ | 119 | 6.18 (1.33) | 4.26 (2.05) | -1.93 (0.18) | | |
| | 60/120 mg QD | 108 | 6.12 (1.34) | 3.51 (2.26) | -2.64 (0.19) | -0.70 (-1.20, -0.21) | 0.006 |

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
　主効果の評価に用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無，ベースライン値.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.7，Table HMEP.11.8

表 2.7.6.2-7　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率 (HMEP 試験)

| 評価項目 | 欠測値補完法 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 改善例 (%) | 例数 | 改善例 (%) | p 値 [a] |
| 30%改善 | LOCF | 119 | 53 (44.5) | 108 | 64 (59.3) | 0.033 |
| | BOCF | 119 | 47 (39.5) | 108 | 52 (48.1) | 0.228 |
| 50%改善 | LOCF | 119 | 35 (29.4) | 108 | 51 (47.2) | 0.006 |
| | BOCF | 119 | 33 (27.7) | 108 | 43 (39.8) | 0.067 |
| 持続改善 | LOCF | 119 | 48 (40.3) | 108 | 56 (51.9) | 0.085 |

a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.14.13，Table HMEP.14.14，Table HMEP.14.15，Table HMEP.14.16，Table HMEP.14.17

### (2)　副次評価項目

24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の MMRM 解析では, 1～13 週の各時点で 60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p≤0.027)(表 2.7.6.2-8 及び 5.3.5.1-02 Table HMEP.11.9 参照).

共分散分析 (LOCF) による副次評価項目の解析では，BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の 12 項目のうち 9 項目，PGI 改善度，WOMAC，CGI 重症度の最終変化量で，60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した．EQ-5D では，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した．SF-36 では，体の痛み，心の健康，活力の 3 項目で，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (表 2.7.6.2-9 参照).

24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善は，直接鎮痛効果 (効果全体の 95.14%) によるものであり，うつ症状 (BDI-II) 又は不安症状 (HADS-A) の改善に依存していないことが確認された (5.3.5.1-02 Table HMEP.11.18 参照).

表 2.7.6.2-8 MMRM 解析による有効性評価項目の 13 週時変化量 (HMEP 試験)

| 評価項目 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 [a] |
| 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) | 97 | -2.18 (0.18) | 75 | -3.19 (0.19) | <0.001 |
| BPI 疼痛重症度 | | | | | |
| 最大の痛み | 102 | -2.25 (0.22) | 86 | -3.49 (0.24) | <0.001 |
| 最小の痛み | 102 | -1.68 (0.20) | 86 | -2.54 (0.21) | 0.002 |
| 平均の痛み | 102 | -1.89 (0.20) | 86 | -3.01 (0.22) | <0.001 |
| 現在の痛み | 102 | -2.34 (0.22) | 86 | -3.39 (0.24) | <0.001 |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | 103 | -2.13 (0.23) | 84 | -2.98 (0.25) | 0.009 |
| 気分・情緒 | 103 | -1.77 (0.22) | 84 | -2.25 (0.24) | 0.118 |
| 歩行能力 | 103 | -2.58 (0.23) | 84 | -3.37 (0.25) | 0.016 |
| 通常の仕事 | 103 | -2.40 (0.22) | 84 | -3.07 (0.24) | 0.034 |
| 対人関係 | 103 | -1.35 (0.20) | 84 | -1.71 (0.22) | 0.214 |
| 睡眠 | 103 | -1.62 (0.23) | 84 | -2.38 (0.25) | 0.022 |
| 生活を楽しむこと | 103 | -1.59 (0.23) | 84 | -2.46 (0.25) | 0.008 |
| 7 項目の平均値 | 103 | -1.91 (0.19) | 84 | -2.58 (0.20) | 0.012 |
| PGI 改善度 [b] | 102 | 2.88 (0.11) | 84 | 2.25 (0.12) | <0.001 |
| CGI 重症度 | 99 | -0.29 (0.08) | 81 | -0.66 (0.09) | 0.002 |
| WOMAC | | | | | |
| 疼痛 | 102 | -3.36 (0.33) | 86 | -4.98 (0.35) | <0.001 |
| こわばり | 103 | -1.38 (0.16) | 86 | -2.12 (0.17) | 0.001 |
| 日常行動の困難度 | 100 | -12.05 (1.16) | 83 | -17.96 (1.24) | <0.001 |
| 合計スコア | 103 | -16.19 (1.57) | 86 | -23.80 (1.69) | <0.001 |

a MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
説明変数：投与群，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.

b 13 週時の観測値を示す.

出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.9，Table HMEP.14.20，Table HMEP.14.21，Table HMEP.14.22，Table HMEP.14.23

表 2.7.6.2-9 共分散分析による有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(HMEP 試験)

| 評価項目 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 差 (95%信頼区間) | p 値 [a] |
| 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) | 119 | -2.02 (0.21) | 108 | -2.85 (0.22) | -0.83 (-1.40, -0.25) | 0.005 |
| BPI 疼痛重症度 | | | | | | |
| 最大の痛み | 117 | -2.23 (0.22) | 107 | -3.29 (0.23) | -1.06 (-1.66, -0.46) | <0.001 |
| 最小の痛み | 117 | -1.64 (0.19) | 107 | -2.40 (0.20) | -0.76 (-1.28, -0.24) | 0.004 |
| 平均の痛み | 116 | -1.85 (0.21) | 107 | -2.82 (0.21) | -0.97 (-1.52, -0.42) | <0.001 |
| 現在の痛み | 117 | -2.26 (0.22) | 107 | -3.17 (0.23) | -0.91 (-1.50, -0.32) | 0.003 |

| 評価項目 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 差 (95%信頼区間) | p 値 [a] |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | 118 | -2.01 (0.22) | 104 | -2.72 (0.23) | -0.71 (-1.30, -0.12) | 0.019 |
| 気分・情緒 | 118 | -1.64 (0.21) | 104 | -2.04 (0.22) | -0.40 (-0.97, 0.17) | 0.164 |
| 歩行能力 | 118 | -2.39 (0.23) | 104 | -3.02 (0.24) | -0.63 (-1.25, 0.00) | 0.049 |
| 通常の仕事 | 118 | -2.24 (0.22) | 104 | -2.75 (0.23) | -0.51 (-1.10, 0.08) | 0.093 |
| 対人関係 | 118 | -1.25 (0.20) | 104 | -1.53 (0.20) | -0.29 (-0.82, 0.24) | 0.287 |
| 睡眠 | 118 | -1.58 (0.22) | 104 | -2.22 (0.23) | -0.64 (-1.23, -0.05) | 0.033 |
| 生活を楽しむこと | 118 | -1.52 (0.23) | 104 | -2.30 (0.24) | -0.78 (-1.40, -0.15) | 0.015 |
| 7 項目の平均値 | 118 | -1.80 (0.18) | 104 | -2.37 (0.19) | -0.56 (-1.06, -0.06) | 0.029 |
| PGI 改善度 [b] | 114 | 2.91 (0.12) | 104 | 2.38 (0.12) | -0.53 (-0.84, -0.21) | 0.001 |
| CGI 重症度 | 117 | -0.29 (0.08) | 103 | -0.65 (0.08) | -0.35 (-0.56, -0.14) | 0.001 |
| WOMAC | | | | | | |
| 疼痛 | 117 | -3.24 (0.35) | 107 | -4.64 (0.35) | -1.41 (-2.33, -0.48) | 0.003 |
| こわばり | 118 | -1.34 (0.16) | 107 | -1.99 (0.17) | -0.65 (-1.09, -0.22) | 0.004 |
| 日常行動の困難度 | 115 | -11.18 (1.18) | 104 | -16.36 (1.22) | -5.18 (-8.33, -2.03) | 0.001 |
| 合計スコア | 118 | -15.55 (1.60) | 107 | -21.96 (1.65) | -6.42 (-10.72, -2.11) | 0.004 |
| EQ-5D | | | | | | |
| UK Index Score | 114 | 0.11 (0.02) | 103 | 0.21 (0.02) | 0.09 ( 0.04, 0.15) | <0.001 |
| US Index Score | 114 | 0.08 (0.01) | 103 | 0.14 (0.01) | 0.06 ( 0.03, 0.10) | <0.001 |
| SF-36 | | | | | | |
| 体の痛み | 113 | 1.33 (0.19) | 104 | 2.04 (0.19) | 0.71 (0.21, 1.21) | 0.006 |
| 全体的健康感 | 113 | 1.05 (0.30) | 104 | 1.23 (0.31) | 0.18 (-0.63, 0.99) | 0.656 |
| 心の健康 | 113 | 0.33 (0.31) | 104 | 1.45 (0.32) | 1.12 (0.27, 1.96) | 0.010 |
| 身体機能 | 113 | 1.99 (0.38) | 103 | 2.92 (0.39) | 0.93 (-0.09, 1.95) | 0.072 |
| 日常役割機能 (精神) | 113 | 0.05 (0.11) | 104 | 0.21 (0.11) | 0.16 (-0.12, 0.44) | 0.270 |
| 日常役割機能 (身体) | 113 | 0.83 (0.15) | 104 | 1.13 (0.15) | 0.30 (-0.10, 0.70) | 0.137 |
| 社会生活機能 | 113 | 0.38 (0.14) | 104 | 0.56 (0.14) | 0.18 (-0.19, 0.54) | 0.346 |
| 活力 | 113 | 0.35 (0.30) | 104 | 1.31 (0.31) | 0.96 (0.15, 1.76) | 0.020 |

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

b　最終観測値を示す.

出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.11.10，Table HMEP.11.11，Table HMEP.11.12，Table HMEP.11.13，Table HMEP.11.14，Table HMEP.11.16，Table HMEP.14.19

### 2.7.6.2.2.3 安全性

#### (1)　有害事象

治療期の有害事象発現率は, 60/120 mg QD 群で 49.5% (55/111 例), プラセボ群で 40.8% (49/120 例) であり，群間で有意な差は認められなかった．プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，疲労のみであった (表 2.7.6.2-10 参照).

漸減期の有害事象発現率は，60 mg QD 群で 11.5% (6/52 例)，120 mg QD 群で 4.7% (2/43 例), プラセボ群で 5.3% (6/113 例) であった．全体及び個々の事象でも，有意な群間差は認められなかった (表 2.7.6.2-11 参照)．ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった.

表 2.7.6.2-10　いずれかの投与群の 2%以上に発現した有害事象 (HMEP 試験，治療期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=120)<br>例数 (%) | 60/120 mg QD (N=111)<br>例数 (%) | 全体 (N=231)<br>例数 (%) | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 49 (40.8) | 55 (49.5) | 104 (45.0) | 0.189 |
| 悪心 | 2 (1.7) | 7 (6.3) | 9 (3.9) | 0.092 |
| 疲労 | 1 (0.8) | 7 (6.3) | 8 (3.5) | 0.030 |
| 下痢 | 3 (2.5) | 5 (4.5) | 8 (3.5) | 0.486 |
| 傾眠 | 1 (0.8) | 5 (4.5) | 6 (2.6) | 0.108 |
| 浮動性めまい | 2 (1.7) | 4 (3.6) | 6 (2.6) | 0.431 |
| 高血圧 | 1 (0.8) | 4 (3.6) | 5 (2.2) | 0.198 |
| 便秘 | 0 (0.0) | 4 (3.6) | 4 (1.7) | 0.052 |
| リビドー減退 | 0 (0.0) | 4 (3.6) | 4 (1.7) | 0.052 |
| 食欲減退 | 1 (0.8) | 3 (2.7) | 4 (1.7) | 0.353 |
| 頭痛 | 1 (0.8) | 3 (2.7) | 4 (1.7) | 0.353 |
| 不眠症 | 1 (0.8) | 3 (2.7) | 4 (1.7) | 0.353 |
| 排尿躊躇 | 0 (0.0) | 3 (2.7) | 3 (1.3) | 0.109 |
| 関節痛 | 3 (2.5) | 1 (0.9) | 4 (1.7) | 0.623 |

MedDRA Version 10.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.12.4

表 2.7.6.2-11　いずれかの投与群の 2%以上に発現した有害事象 (HMEP 試験，漸減期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=113)<br>例数 (%) | 60 mg QD (N=52)<br>例数 (%) | 120 mg QD (N=43)<br>例数 (%) | 全体 (N=208)<br>例数 (%) | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 6 (5.3) | 6 (11.5) | 2 (4.7) | 14 (6.7) | 0.318 |
| 錯感覚 | 0 (0.0) | 1 (1.9) | 1 (2.3) | 2 (1.0) | 0.207 |
| 外科手術 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (0.5) | 0.207 |

MedDRA Version 10.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.12.6

### (2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．重篤な有害事象は，60/120 mg QD 群で 1 例 (気管支炎・喘息・アレルギー性鼻炎)，プラセボ群で 2 例 (心筋梗塞，脱水・痛風性関節炎) に発現した．これらすべての重篤な有害事象は，担当医師により治験薬との因果関係が否定された (表 2.7.6.2-12 参照)．漸減期に重篤な有害事象の発現はなかった．

表 2.7.6.2-12　重篤な有害事象の一覧 (HMEP 試験)

| 投与群 | 患者 ID | 人種<br>性別/年齢 | 基本語<br>(報告名) | 発現日 [a]<br>持続期間 [b] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 処置 [c]<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治療期 | | | | | | |
| 60/120 mg QD | 1006 | Hispanic<br>女性/69 | 気管支炎<br>(acute bronchitis) | 55<br>8 | 中等度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |
| | | | 喘息<br>(bronchial asthma) | 55<br>8 | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | | アレルギー性鼻炎<br>(allergic rhinitis) | 55<br>8 | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| プラセボ | 2000 | Caucasian<br>女性/68 | 心筋梗塞<br>(myocardial infarction) | 12<br>1 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | 2410 | Hispanic<br>男性/63 | 脱水<br>(dehydration) | 35<br>3 | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | | | 痛風性関節炎<br>(gouty arthritis) | 34<br>--- | 中等度<br>重篤<br>なし | ---<br>未回復 |

MedDRA Version 10.0.
a　発現日：重篤有害事象発現日 − 投与開始日 +1 (日).
b　持続期間：消失日 − 重篤有害事象発現日 +1 (日).
c　治験薬の投与中止の原因に該当する場合「中止」と記載.
出典：5.3.5.1-02 14.3.3, Table HMEP.14.31

### (3)　中止の原因となった有害事象

治療期の中止の原因となった有害事象の発現率は，60/120 mg QD 群で 13.5% (15/111 例)，プラセボ群で 5.8% (7/120 例) であり，投与群間で有意な差は認められなかった．60/120 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は悪心のみであり，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高い事象はなかった (表 2.7.6.2-13 参照)．漸減期に中止の原因となった有害事象の発現はなかった.

表 2.7.6.2-13　中止の原因となった有害事象 (HMEP 試験，治療期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=120) 例数 | (%) | 60/120 mg QD (N=111) 例数 | (%) | 全体 (N=231) 例数 | (%) | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 7 | (5.8) | 15 | (13.5) | 22 | (9.5) | 0.071 |
| 悪心 | 2 | (1.7) | 2 | (1.8) | 4 | (1.7) | 1.00 |
| 浮動性めまい | 1 | (0.8) | 1 | (0.9) | 2 | (0.9) | 1.00 |
| 不安 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 無力症 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 気管支炎 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 状態悪化 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 疲労 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 鼓腸 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 頭痛 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 高クレアチニン血症 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 不眠症 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 片頭痛 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 発疹 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 傾眠 | 0 | | 1 | (0.9) | 1 | (0.4) | 0.481 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | (0.8) | 0 | | 1 | (0.4) | 1.00 |
| 糖尿病性ニューロパシー | 1 | (0.8) | 0 | | 1 | (0.4) | 1.00 |
| 消化不良 | 1 | (0.8) | 0 | | 1 | (0.4) | 1.00 |
| セロトニン症候群 | 1 | (0.8) | 0 | | 1 | (0.4) | 1.00 |

MedDRA Version 10.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEP.12.9

### (4)　臨床検査

ベースラインから治療期最終評価時までの平均変化量では，60/120 mg QD 群でプラセボ群と比較して，ALP の有意な増加が認められた．他の検査項目の平均変化量に投与群間で有意差はなく，肝機能異常を示した被験者で総ビリルビンが異常高値となった被験者はいなかったことから，これらの異常は臨床的に意味のあるものではないと考えられた．

### (5)　血圧・脈拍数，及び体重

脈拍数及び血圧の軽微な増加/上昇がみられたが，投与群間に有意差はなかった．体重はいずれの投与群もわずかに減少した．

### 2.7.6.2.2.1 まとめ

デュロキセチン 60/120 mg QD の 13 週間投与で，有効性の主要評価項目である 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) はプラセボと比較し有意に改善し，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 30%又は 50%改善するまでの時間，及び多くの副次評価項目でデュロキセチンに有意な改善が認められた．また，有害事象発現率はいずれの投与群も低く，中止の原因となった有害事象発現率に投与群間で有意な差はなかった．

以上より，デュロキセチンは変形性関節症に伴う痛みの治療に，安全かつ有効であると考えられた．

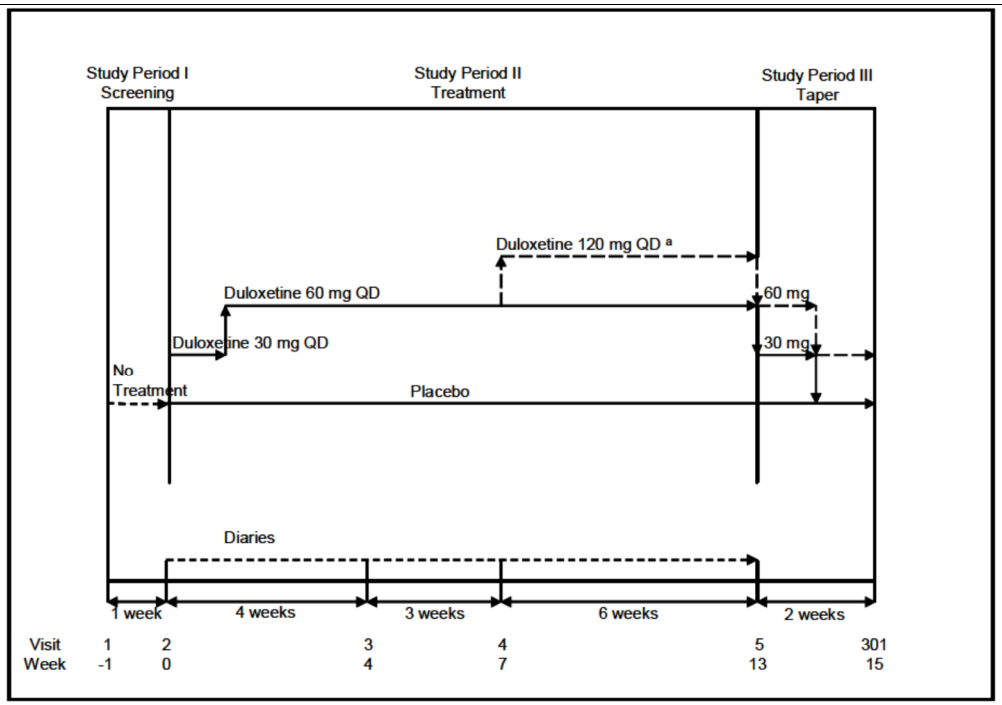
### 2.7.6.3 海外第 3 相プラセボ対照試験 (HMFG 試験：13 週間)

#### 2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示した．

表 2.7.6.3-1　試験の概要 (HMFG 試験)

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | F1J-MC-HMFG |
| 目的 | 1. 主要目的<br>膝の変形性関節症患者を対象に，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を評価指標として，デュロキセチン 60/120 mg QD のプラセボに対する有効性を 13 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験により評価する．<br>2. 副次目的<br>・ PGI 改善度を用い，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での被験者の改善を評価する．<br>・ WOMAC 日常行動の困難度サブスケールを用い，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での被験者の機能変化を評価する．<br>・ 以下の指標により，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での有効性を評価する．<br>- 患者日誌による 24 時間平均疼痛重症度スコア及び最悪疼痛重症度スコアの週平均値<br>- CGI 重症度<br>- WOMAC 疼痛及びこわばりのサブスケール<br>- BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>- BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率<br>・ 以下の指標により，プラセボと比較したデュロキセチン 60/120 mg QD，13 週間投与での QOL 改善を評価する．<br>- SF-36<br>- EQ-5D<br>・ 治療期の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) で示される痛みの改善がデュロキセチンの直接鎮痛効果であり，BDI-II 合計スコアで示される気分の改善，又は HADS-A で示される不安の改善に依存しない効果であるか否かを評価する．<br>・ 中止率，TEAE，臨床検査，バイタルサインを用い，プラセボと比較したデュロキセチンの安全性を評価する．<br>・ デュロキセチン 60 mg QD の 6 週間投与で効果が得られない患者を対象に，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善，治療効果，中止の原因となった有害事象により，デュロキセチン 120 mg QD の効果を評価する． |
| 治験デザイン | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験．<br><br>1 週間の前観察期，13 週間の治療期，2 週間の漸減期の 3 期から構成された．<br>前観察期終了後，NSAIDs 使用の有無を割付け因子に用い，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に割付比 1 : 1 で割付け，二重盲検下でデュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回 13 週間経口投与した．Visit 4 (60 mg 投与 6 週後) に 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は，120 mg QD へ増量した．13 週間の投与終了又は中止後は，2 週間の漸減期間を設けた． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | <br>a Non-responders at Visit 4 will titrate up to 120 mg QD |
| 対象疾患及び主要な組み入れ基準 | ACR の基準に該当する変形性膝関節症患者で，登録の 3 ヵ月以上前から月に 14 日以上の痛みを有し，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 4 以上で 40 歳以上の男性及び女性外来患者 |
| 目標症例数 | 230 例 (115 例 × 2 群) |
| 投与方法 | 治療期：60/120 mg QD 群には，1 日 1 回 30 mg から開始し，1 週間で 1 日 1 回 60 mg に増量した．投与開始から 7 週後の時点で BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインと比較して 30%以上の減少を認めない被験者に対しては，1 日 1 回 120 mg に増量した．プラセボ群には，プラセボを 1 日 1 回 13 週間投与した．<br>漸減期 : 120 mg QD 群には 60 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回 1 週間ずつ投与し，60 mg QD 群には 30 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 1 週間ずつ投与した．プラセボ群には，プラセボを 1 日 1 回 2 週間投与した． |
| 投与期間 | 15 週間 (治療期 13 週間，漸減期 2 週間) |
| 主な併用治療 | 治験開始時に NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療を受けていた患者は，治験中，用量及び頻度を変更せずに治療継続することを可とした．<br>Visit 2 (割付け) までに麻薬性鎮痛薬等の併用禁止薬をウォッシュアウトし，Visit 2 以降は，併用禁止薬の使用を禁止した．ただし，アセトアミノフェンやコデインなどの短時間作用型鎮痛薬のレスキュー投与 (連続投与 3 日以内，かつ累積投与 20 日以内) のみ可とした． |
| 評価項目 | 有効性<br>主要評価項目<br>• BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)<br>副次評価項目<br>• PGI 改善度<br>• WOMAC サブスケールスコア (日常行動の困難度，疼痛，こわばり)<br>• 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)(患者日誌による)<br>• BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>• CGI 重症度<br>• BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のレスポンダー (30%又は 50%の改善) の割合<br>• SF-36<br>• EQ-5D<br>• BDI-II<br>• HADS-A |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 安全性<br>治療期中止率，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重 |
| 統計解析方法 | 有効性の解析では，特に断らない限り ITT に基づいた．治療効果及び交互作用は，有意水準両側 0.05 として評価した．多重性の調整は計画しなかった．<br>主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の主要解析では，MMRM 解析を用いた．モデルには，投与群，NSAIDs 使用の有無，実施施設，観測時点，投与群と観測時点の交互作用を固定効果，ベースライン，ベースラインと観測時点の交互作用を共変量として含めた．主要評価項目は，LOCF による共分散分析でも解析した．有効性の連続変数の解析では，投与群と実施施設を含めた分散分析モデル，及び，NSAIDs 使用の有無及びベースライン値を共変量として加えた共分散分析モデルを用いた．カテゴリー変数の解析では，Fisher's exact test を用いた．<br>安全性の解析では，割付けられたすべての症例を対象とした． |
| 実施地域及び施設数 | 5 ヵ国 (カナダ，ギリシャ，ロシア，スウェーデン，米国)，21 施設 |
| 試験期間 | 2007 年 2 月～2008 年 5 月 |

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施時期 (HMFG 試験)

| Visit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | V301 | ET |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day -7 | Day 0±2d | Day 28±2d | Day 49±2d | Day 91±2d | Day 105±2d | Visits 3-5 |
| **Clinical Assessments** | | | | | | | |
| Description | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | |
| Physical Exam | X | | | | | | |
| Historical Illness | X | | | | | | |
| Habits | X | | | | | | |
| Vitals and Weight | X | X | X | X | X | X | X |
| MINI | X | | | | | | |
| ECG | X | | | | | | |
| X-ray of the Index Knee | X[a] | | | | | | |
| Weight and Sitting Blood Pressure and Heart Rate | X | X | X | X | X | X | X |
| Supine and Standing Blood Pressure and Heart Rate (orthostatic) | | X | | | X | | X |
| Adverse Events/Preexisting Conditions | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | X | X | X | X |
| **Study Drug** | | | | | | | |
| Dispense Drug | | X | X | X | X[b] | | X[c] |
| Compliance | | | X | X | X | X | X |
| **Efficacy Measures** | | | | | | | |
| HADS | | X | | | X | | X |
| PGI-Improvement | | | X | X | X | | X |
| 11-point Likert Scale Patient Diary[c,d] | X | X | X | X | X | | X |
| PGI-Severity | | X | | | | | |
| CGI-S | | X | X | X | X | | X |
| WOMAC | | X | X | X | X | | X |
| BDI-II | X | X | X | X | X | X | X |
| BPI | | X | X | X | X | | X |
| **Labs** | | | | | | | |
| Chemistry | X | | X | X | X | | X |
| Hematology | X | | | | | | |
| Urinary Drug Screen | X | | | | | | |
| Pregnancy Test | X | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Health Outcomes** | | | | | | | |
| EQ-5D | | X | | | X | | X |
| SF-36 | | X | | | X | | X |

Abbreviations: BDI-II = Beck Depression Inventory-II, BPI = Brief Pain Inventory, CGI-S = Clinical Global Impressions of Severity, d = day, ECG = electrocardiogram, EQ-5D = Euro-Qol Questionnaire - 5 Day, ET = Early Termination, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview, PGI-Improvement = Patient's Global Impressions of Improvement, PGI-Severity = Patient's Global Impressions of Severity, SF-36 = 36-item Short-Form Health Survey, V = visit, WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities.

[a] X-ray of the index knee for patients who had not had an x-ray, computed tomography scan (CT-Scan), or magnetic resonance imaging (MRI) in the past showing osteophytes.

[b] Drug was only dispensed to patients entering the taper phase.

[c] Patient began diary the day after Visit 1.

[d] Patient completed diary approximately the same time every day.

### 2.7.6.3.2 試験成績

#### 2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性

**(1) 被験者の内訳**

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した.

無作為割付けされたのは 256 例 (60/120 mg QD 群 128 例, プラセボ群 128 例) であった. Visit 4 で治療継続していた 60/120 mg QD 群 102 例のうち, 33 例が 60 mg QD で効果不十分とされ 120 mg QD に増量した. 治療期の完了例は 204 例 (60/120 mg QD 群 93 例, プラセボ群 111 例), 中止例は 52 例 (60/120 mg QD 群 35 例, プラセボ群 17 例) であった.

治療期の中止理由は, 有害事象発現 31 例 (60/120 mg QD 群 24 例, プラセボ群 7 例), 効果不十分 6 例 (60/120 mg QD 群 1 例, プラセボ群 5 例), 被験者の申し出 6 例 (60/120 mg QD 群 4 例, プラセボ群 2 例) などであった. 有害事象発現による中止率は 60/120 mg QD 群で有意に高かった.

すべての解析は ITT に基づき実施した.

表 2.7.6.3-3　被験者の内訳 (HMFG 試験, 治療期)

| | プラセボ (N=128) | | 60/120 mg QD (N=128) | | 合計 (N=256) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 完了例 | 111 | (86.7) | 93 | (72.7) | 204 | (79.7) | 0.008 |
| 中止例 | 17 | (13.3) | 35 | (27.3) | 52 | (20.3) | 0.008 |
| 中止理由 | | | | | | | |
| 有害事象発現 | 7 | (5.5) | 24 | (18.8) | 31 | (12.1) | 0.002 |
| 効果不十分 | 5 | (3.9) | 1 | (0.8) | 6 | (2.3) | 0.213 |
| 被験者の申し出 | 2 | (1.6) | 4 | (3.1) | 6 | (2.3) | 0.684 |
| 実施計画からの逸脱 | 2 | (1.6) | 3 | (2.3) | 5 | (2.0) | 1.000 |
| 治験担当医師の判断 | 0 | (0.0) | 2 | (1.6) | 2 | (0.8) | 0.498 |
| 対象条件不適 | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 追跡不能 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.10.1

**(2) 被験者特性**

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示した. 背景因子のうち, 60/120 mg QD 群の女性の割合 (69.5%) はプラセボ群 (83.6%) と比較して小さかった (p = 0.012). 性別を除く, その他の背景因子に差はみられなかった.

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性 (HMFG 試験)

| | | プラセボ N=128 | 60/120 mg QD N=128 | 合計 N=256 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 [n (%)] | 男 | 21 (16.4) | 39 (30.5) | 60 (23.4) | 0.012[a] |
| | 女 | 107 (83.6) | 89 (69.5) | 196 (76.6) | |
| 人種 [n (%)] | African | 3 (2.3) | 0 (0.0) | 3 (1.2) | 0.091[a] |
| | Caucasian | 124 (96.9) | 126 (98.4) | 250 (97.7) | |
| | East Asian | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | |
| | Hispanic | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 2 (0.8) | |
| 年齢 (歳) | n | 128 | 128 | 256 | 0.196[b] |
| | Mean | 61.90 | 63.16 | 62.53 | |
| | SD | 9.20 | 8.75 | 8.98 | |
| | Min | 40.21 | 44.10 | 40.21 | |
| | Median | 61.51 | 62.92 | 62.46 | |
| | Max | 79.36 | 79.14 | 79.36 | |
| 身長 (cm) | n | 128 | 128 | 256 | 0.385[b] |
| | Mean | 165.02 | 165.99 | 165.51 | |
| | SD | 7.99 | 8.69 | 8.34 | |
| | Min | 149.00 | 144.00 | 144.00 | |
| | Median | 164.00 | 165.00 | 164.00 | |
| | Max | 188.00 | 188.00 | 188.00 | |
| 体重 (kg) | n | 128 | 128 | 256 | 0.777[b] |
| | Mean | 80.55 | 81.05 | 80.80 | |
| | SD | 12.24 | 13.73 | 12.98 | |
| | Min | 55.00 | 50.00 | 50.00 | |
| | Median | 80.00 | 80.00 | 80.00 | |
| | Max | 110.00 | 116.00 | 116.00 | |
| NSAIDs 使用の有無[c] [n (%)] | なし | 75 (58.6) | 81 (63.3) | 156 (60.9) | 0.522[a] |
| | あり | 53 (41.4) | 47 (36.7) | 100 (39.1) | |
| 変形性関節症の罹病期間[d] (年) | n | 128 | 127 | 255 | 0.177[b] |
| | Mean | 6.74 | 8.14 | 7.44 | |
| | SD | 6.58 | 7.64 | 7.15 | |
| | Min | 0.25 | 0.25 | 0.25 | |
| | Median | 5.00 | 6.00 | 5.77 | |
| | Max | 34.00 | 40.00 | 40.00 | |
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) スコアのベースライン | n | 128 | 127 | 255 | 0.797[b] |
| | Mean | 6.14 | 6.07 | 6.11 | |
| | SD | 1.27 | 1.39 | 1.33 | |
| | Min | 4.00 | 3.00 | 3.00 | |
| | Median | 6.00 | 6.00 | 6.00 | |
| | Max | 9.00 | 10.00 | 10.00 | |
| 24 時間均疼痛重症度スコア (週平均値) のベースライン | n | 127 | 128 | 255 | 0.828[b] |
| | Mean | 6.07 | 6.02 | 6.04 | |
| | SD | 1.26 | 1.18 | 1.22 | |
| | Min | 4.00 | 3.86 | 3.86 | |
| | Median | 5.92 | 6.00 | 6.00 | |
| | Max | 9.44 | 9.00 | 9.44 | |

a Fisher's exact test.
b 分散分析.
c 治験開始前 3 ヵ月間のいずれの 1 ヵ月間でも 14 日間超，NSAIDs を使用しているか否か.
d 変形性関節症に伴う疼痛発症からの期間.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.11.1

### 2.7.6.3.2.2 有効性

#### (1) 主要評価項目

主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) スコアの MMRM 解析では，4，7，13 週 (Visit 3，4，5) のいずれの時点でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (いずれも p<0.001) (表 2.7.6.3-5 参照)．また，BOCF により欠測値補完した最終変化量の共分散分析でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.013) (表 2.7.6.3-6 参照).

最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率 (ベースラインから最終評価時に 30%以上減少した被験者の割合) は，LOCF 及び BOCF のいずれの欠測値補完方法でも 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較し有意に高かった (それぞれ p<0.001，p=0.031) (表 2.7.6.3-7 参照).

表 2.7.6.3-5　MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMFG 試験)

| 評価時点 | 投与群 | 例数 | 観測値 | 変化量 | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 調整平均値 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 [a] |
| Visit 3/Week 4 | プラセボ | 127 | 5.02 | -1.12 (0.15) | |
| | 60/120 mg QD | 121 | 4.35 | -1.80 (0.16) | <0.001 |
| Visit 4/Week 7 | プラセボ | 119 | 4.73 | -1.41 (0.17) | |
| | 60/120 mg QD | 106 | 3.67 | -2.47 (0.18) | <0.001 |
| Visit 5/Week 13 | プラセボ | 116 | 4.26 | -1.88 (0.18) | |
| | 660/120 mg QD | 100 | 3.42 | -2.72 (0.20) | <0.001 |

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
説明変数：投与群，NSAIDs 使用の有無，実施施設，評価時点，ベースライン値，投与群と評価時点の交互作用，ベースラインと評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：Heterogeneous Toeplitz.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.11.5

表 2.7.6.3-6　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 (HMFG 試験)

| 欠測値補完法 | 投与群 | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 平均値 (標準偏差) | 調整平均値 (標準誤差) | 差 (95%信頼区間) | p 値 [a] |
| BOCF | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 4.45 (1.98) | -1.63 (0.19) | | |
| | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 3.83 (2.02) | -2.23 (0.20) | -0.59 (-1.06, -0.13) | 0.013 |
| modified | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 4.44 (1.98) | -1.61 (0.19) | | |
| -BOCF | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 3.73 (2.02) | -2.29 (0.20) | -0.67 (-1.14, -0.21) | 0.005 |
| LOCF | プラセボ | 127 | 6.16 (1.26) | 4.38 (1.99) | -1.72 (0.18) | | |
| | 60/120 mg QD | 121 | 6.09 (1.38) | 3.55 (1.97) | -2.51 (0.20) | -0.78 (-1.24, -0.32) | <0.001 |

a　共分散分析によるプラセボ群との比較.
主効果の評価に用いたモデルの説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs 使用の有無，ベースライン値.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.11.6，Table HMFG.11.7，Table HMFG.14.9

表 2.7.6.3-7　最終評価時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) スコアの改善率

| 評価項目 | 欠測値補完法 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 改善例 (%) | 例数 | 改善例 (%) | p 値 [a] |
| 30%改善 | LOCF | 127 | 56 (44.1) | 121 | 79 (65.3) | <0.001 |
| | BOCF | 127 | 54 (42.5) | 121 | 69 (57.0) | 0.031 |
| 50%改善 | LOCF | 127 | 41 (32.3) | 121 | 53 (43.8) | 0.068 |
| | BOCF | 127 | 40 (31.5) | 121 | 46 (38.0) | 0.289 |
| 持続改善 | LOCF | 127 | 42 (33.1) | 121 | 61 (50.4) | 0.007 |

a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.14.10，Table HMFG.14.11，Table HMFG.14.12，Table HMFG.14.13，Table HMFG.14.14

### (2)　副次評価項目

共分散分析 (LOCF) による副次評価項目の解析では，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み)，機能障害の程度の 7 項目のうち日常生活の全般的活動及び通常の仕事の 2 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)，CGI 重症度，WOMAC の日常行動の困難度サブスケールスコア及び合計スコア，SF-36 の 8 項目のうち「体の痛み」，「身体機能」，及び「日常役割機能 (身体)」の 3 項目の最終変化量で，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した．PGI 改善度では，60/120 mg QD 群の最終変化量がプラセボ群と比較して数値の上では改善していたが，有意な差は認められなかった．EQ-5D では，治験を完了した部分集団で 60/120 mg QD 群がプラセボ群と比較して有意に改善していたが，全体では数値上の改善のみで有意差は認められなかった (表 2.7.6.3-8 参照)．また，疼痛に関連する副次評価項目 [BPI 疼痛重症度，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)] は，MMRM 解析でも，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で有意に改善した (表 2.7.6.3-9 参照)．

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) スコアの改善は，直接鎮痛効果 (効果全体の 95.48%) によるものであり，うつ症状 (BDI-II) 又は不安症状 (HADS-A) の改善に依存していないことが確認された (5.3.5.1-03 Table HMFG.11.19 参照)．

表 2.7.6.3-8　共分散分析による有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(HMFG 試験)

| 評価項目 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 差 (95%信頼区間) | p 値 [a] |
| 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) | 126 | -1.73 (0.17) | 124 | -2.32 (0.18) | -0.58 (-1.01, -0.15) | 0.008 |
| 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) | 126 | -1.98 (0.19) | 124 | -2.45 (0.19) | -0.47 (-0.94, -0.01) | 0.047 |
| BPI 疼痛重症度 | | | | | | |
| 最大の痛み | 127 | -1.95 (0.22) | 121 | -2.77 (0.23) | -0.83 (-1.37, -0.29) | 0.003 |
| 最小の痛み | 127 | -1.28 (0.20) | 121 | -1.89 (0.21) | -0.61 (-1.10, -0.12) | 0.015 |
| 現在の痛み | 127 | -1.81 (0.20) | 121 | -2.50 (0.21) | -0.70 (-1.20, -0.19) | 0.007 |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | 126 | -1.66 (0.20) | 121 | -2.16 (0.21) | -0.50 (-1.01, 0.00) | 0.050 |
| 気分・情緒 | 126 | -1.57 (0.20) | 121 | -1.54 (0.21) | 0.03 (-0.46, 0.52) | 0.913 |
| 歩行能力 | 126 | -1.93 (0.23) | 121 | -2.48 (0.25) | -0.54 (-1.13, 0.04) | 0.066 |
| 通常の仕事 | 126 | -1.31 (0.21) | 121 | -2.16 (0.22) | -0.85 (-1.37, -0.34) | 0.001 |
| 対人関係 | 126 | -0.83 (0.17) | 121 | -1.07 (0.18) | -0.24 (-0.67, 0.18) | 0.260 |
| 睡眠 | 126 | -1.63 (0.22) | 121 | -1.82 (0.23) | -0.19 (-0.73, 0.35) | 0.489 |
| 生活を楽しむこと | 126 | -1.07 (0.20) | 121 | -1.45 (0.21) | -0.38 (-0.86, 0.11) | 0.131 |
| 7 項目の平均値 | 126 | -1.47 (0.17) | 121 | -1.84 (0.18) | -0.37 (-0.78, 0.05) | 0.082 |
| PGI 改善度 [b] | 127 | 3.14 (0.12) | 123 | 2.93 (0.12) | -0.20 (-0.49, 0.08) | 0.164 |
| CGI 重症度 | 127 | -0.40 (0.09) | 123 | -0.70 (0.10) | -0.30 (-0.53, -0.08) | 0.009 |
| WOMAC | | | | | | |
| 疼痛 | 127 | -2.99 (0.33) | 123 | -3.76 (0.35) | -0.77 (-1.60, 0.06) | 0.068 |
| こわばり | 127 | -1.17 (0.15) | 123 | -1.53 (0.16) | -0.36 (-0.74, 0.02) | 0.064 |
| 日常行動の困難度 | 126 | -9.43 (1.08) | 118 | -12.69 (1.15) | -3.27 (-5.91, -0.62) | 0.016 |
| 合計スコア | 127 | -13.74 (1.47) | 123 | -17.51 (1.54) | -3.78 (-7.45, -0.10) | 0.044 |
| EQ-5D | | | | | | |
| UK Index Score | 124 | 0.07 (0.02) | 121 | 0.11 (0.02) | 0.03 (-0.02, 0.09) | 0.187 |
| US Index Score | 124 | 0.05 (0.01) | 121 | 0.08 (0.01) | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.209 |
| SF-36 | | | | | | |
| 体の痛み | 124 | 1.04 (0.17) | 121 | 1.64 (0.17) | 0.60 (0.20, 1.01) | 0.004 |
| 全体的健康感 | 122 | 0.78 (0.29) | 120 | 1.49 (0.31) | 0.71 (0.00, 1.42) | 0.051 |
| 心の健康 | 124 | 0.68 (0.31) | 121 | 0.94 (0.33) | 0.26 (-0.51, 1.02) | 0.508 |
| 身体機能 | 125 | 2.16 (0.38) | 120 | 3.30 (0.41) | 1.14 (0.19, 2.10) | 0.019 |
| 日常役割機能 (精神) | 125 | 0.30 (0.10) | 121 | 0.40 (0.10) | 0.10 (-0.14, 0.34) | 0.415 |
| 日常役割機能 (身体) | 125 | 0.59 (0.15) | 121 | 1.13 (0.16) | 0.53 (0.16, 0.91) | 0.006 |
| 社会生活機能 | 125 | 0.30 (0.15) | 121 | 0.48 (0.16) | 0.18 (-0.19, 0.55) | 0.342 |
| 活力 | 124 | 0.53 (0.30) | 121 | 1.08 (0.31) | 0.56 (-0.17, 1.29) | 0.135 |

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

b　最終観測値を示す.

出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.11.8，Table HMFG.11.9，Table HMFG.11.10，Table HMFG.11.11，Table HMFG.11.12，Table HMFG.11.13，Table HMFG.11.14，Table HMFG.11.15，Table HMFG.11.17

表 2.7.6.3-9　MMRM 解析による有効性評価項目の 13 週時変化量 (HMFG 試験)

| 評価項目 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | p 値 [a] |
| 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) | 97 | -1.92 (0.15) | 90 | -2.64 (0.16) | <0.001 |
| 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) | 97 | -2.17 (0.16) | 90 | -2.80 (0.17) | 0.006 |
| BPI 疼痛重症度 | | | | | |
| 最大の痛み | 116 | -2.02 (0.21) | 100 | -2.93 (0.23) | 0.002 |
| 最小の痛み | 116 | -1.41 (0.20) | 100 | -2.07 (0.21) | 0.013 |
| 現在の痛み | 116 | -1.95 (0.20) | 100 | -2.74 (0.22) | 0.003 |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | 115 | -1.80 (0.21) | 99 | -2.39 (0.22) | 0.029 |
| 気分・情緒 | 115 | -1.73 (0.20) | 99 | -1.72 (0.22) | 0.995 |
| 歩行能力 | 115 | -2.09 (0.23) | 99 | -2.74 (0.24) | 0.030 |
| 通常の仕事 | 114 | -1.43 (0.21) | 99 | -2.33 (0.22) | 0.001 |
| 対人関係 | 115 | -0.91 (0.18) | 99 | -1.11 (0.19) | 0.393 |
| 睡眠 | 115 | -1.76 (0.21) | 99 | -2.00 (0.23) | 0.395 |
| 生活を楽しむこと | 115 | -1.14 (0.20) | 99 | -1.58 (0.21) | 0.089 |
| 7 項目の平均値 | 115 | -1.59 (0.17) | 99 | -2.01 (0.18) | 0.059 |
| PGI 改善度 [b] | 117 | 3.07 (0.10) | 101 | 2.77 (0.11) | 0.020 |
| CGI 重症度 | 115 | -0.48 (0.09) | 101 | -0.82 (0.09) | 0.002 |
| WOMAC | | | | | |
| 疼痛 | 116 | -3.52 (0.33) | 101 | -4.38 (0.35) | 0.049 |
| こわばり | 116 | -1.31 (0.15) | 101 | -1.78 (0.16) | 0.024 |
| 日常行動の困難度 | 115 | -10.83 (1.05) | 97 | -14.83 (1.13) | 0.004 |
| 合計スコア | 117 | -15.68 (1.42) | 101 | -20.48 (1.51) | 0.013 |

a　MMRM 解析によるプラセボ群との比較.
　説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と評価時点の交互作用.
　誤差分散の共分散構造：Heterogeneous Toeplitz.
b　13 週時の観測値を示す.
出典 : 5.3.5.1-03 Table HMFG.14.21，Table HMFG.14.22，Table HMFG.14.23，Table HMFG.14.26，Table HMFG.14.27，Table HMFG.14.28

### 2.7.6.3.2.3 安全性

#### (1)　有害事象

治療期の有害事象発現率は, 60/120 mg QD 群で 50.8% (65/128 例), プラセボ群で 32.8% (42/128 例) であり，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で有意に高かった．60/120 mg QD 群で発現率が 5%以上の有害事象は，悪心，便秘，多汗症であり，いずれもプラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群の発現率が有意に高かった (表 2.7.6.3-10 参照).

漸減期の有害事象発現率は，プラセボ群で 1.8% (2/114 例)，60 mg QD 群で 8.1% (6/74 例)，120 mg QD 群で 3.4% (1/29 例) であった. 全体及び個々の事象でも, 有意な群間差は認められなかった (表 2.7.6.3-11 参照)．ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった.

表 2.7.6.3-10　いずれかの投与群の 2%以上に発現した有害事象 (HMFG 試験，治療期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=128) 例数 | (%) | 60/120 mg QD (N=128) 例数 | (%) | 全体 (N=256) 例数 | (%) | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 42 | (32.8) | 65 | (50.8) | 107 | (41.8) | 0.005 |
| 悪心 | 3 | (2.3) | 13 | (10.2) | 16 | (6.3) | 0.018 |
| 便秘 | 2 | (1.6) | 10 | (7.8) | 12 | (4.7) | 0.034 |
| 多汗症 | 0 | (0.0) | 7 | (5.5) | 7 | (2.7) | 0.014 |
| 下痢 | 3 | (2.3) | 6 | (4.7) | 9 | (3.5) | 0.500 |
| 不眠症 | 3 | (2.3) | 6 | (4.7) | 9 | (3.5) | 0.500 |
| 浮動性めまい | 2 | (1.6) | 6 | (4.7) | 8 | (3.1) | 0.281 |
| 上腹部痛 | 1 | (0.8) | 6 | (4.7) | 7 | (2.7) | 0.120 |
| 口内乾燥 | 1 | (0.8) | 6 | (4.7) | 7 | (2.7) | 0.120 |
| 傾眠 | 3 | (2.3) | 5 | (3.9) | 8 | (3.1) | 0.722 |
| 頭痛 | 5 | (3.9) | 4 | (3.1) | 9 | (3.5) | 1.000 |
| 関節痛 | 4 | (3.1) | 4 | (3.1) | 8 | (3.1) | 1.000 |
| 味覚異常 | 1 | (0.8) | 4 | (3.1) | 5 | (2.0) | 0.370 |
| 無力症 | 0 | (0.0) | 4 | (3.1) | 4 | (1.6) | 0.122 |
| 背部痛 | 2 | (1.6) | 3 | (2.3) | 5 | (2.0) | 1.000 |
| 疲労 | 1 | (0.8) | 3 | (2.3) | 4 | (1.6) | 0.622 |
| 鼓腸 | 1 | (0.8) | 3 | (2.3) | 4 | (1.6) | 0.622 |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (0.8) | 3 | (2.3) | 4 | (1.6) | 0.622 |
| 発熱 | 1 | (0.8) | 3 | (2.3) | 4 | (1.6) | 0.622 |
| 食欲不振 | 0 | (0.0) | 3 | (2.3) | 3 | (1.2) | 0.247 |
| 勃起不全 | 0 | (0.0) | 3 | (2.3) | 3 | (1.2) | 0.247 |

MedDRA Version 11.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.12.3

表 2.7.6.3-11　いずれかの投与群の 2%以上に発現した有害事象 (HMFG 試験，漸減期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=114) 例数 (%) | 60 mg QD (N=74) 例数 (%) | 120 mg QD (N=29) 例数 (%) | 全体 (N=217) 例数 (%) | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 2 (1.8) | 6 (8.1) | 1 (3.4) | 9 (4.1) | 0.080 |
| ヘモグロビン減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 1 (0.5) | 0.134 |

MedDRA Version 11.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.12.4

### (2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．重篤な有害事象は，60/120 mg QD 群で 3 例 (薬物不耐性，記憶障害，上室性頻脈)，プラセボ群で 2 例 (心房細動，急性腎盂腎炎) に発現したが，薬物不耐性以外は担当医師により治験薬との因果関係は否定された (表 2.7.6.3-12 参照)．漸減期の重篤な有害事象の発現はなかった．

表 2.7.6.3-12　重篤な有害事象の一覧 (HMFG 試験)

| 投与群 | 患者 ID | 人種<br>性別/年齢 | 基本語<br>(報告名) | 発現日 [a]<br>持続期間 [b] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 処置 [c]<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治療期 | | | | | | |
| 60/120 mg QD | 1106 | Hispanic<br>男性/57 | 記憶障害<br>("blanking out" episodes) | ---<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>未回復 |
| | 2305 | Caucasian<br>男性/69 | 薬物不耐性<br>(Study drug intolerance) | 6<br>--- | 軽度<br>重篤<br>あり | 中止<br>軽快 |
| | 4206 | Caucasian<br>男性/72 | 上室性頻脈<br>(supraventricula tachycardia) | 48<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>軽快 |
| プラセボ | 2103 | Caucasian<br>女性/60 | 急性腎盂腎炎<br>(Accute Pyelonephritis) | 84<br>5 | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |
| | 3305 | Caucasian<br>女性/79 | 心房細動<br>(atrial fibrillation) | 15<br>2 | 中等度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |

MedDRA Version 11.0.
a　発現日：重篤有害事象発現日 － 投与開始日 ＋1 (日).
b　持続期間：消失日 － 重篤有害事象発現日 ＋1 (日).
c　治験薬の投与中止の原因に該当する場合「中止」と記載.
出典：5.3.5.1-03 14.3.3, Table HMFG.14.36

### (3)　中止の原因となった有害事象

治療期の中止の原因となった有害事象の発現率は，60/120 mg QD 群で 18.8% (24/128 例)，プラセボ群で 5.5% (7/128 例) であり，プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で有意に高かった．60/120 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は，悪心，関節痛，無力症であった．プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高い事象はなかった (表 2.7.6.3-13 参照).

漸減期の中止の原因となった有害事象の発現率は，60 mg QD 群で 6.8% (5/74 例)，120 mg QD 群で 3.4% (1/29 例)，プラセボ群で 0.9% (1/114 例) であった．全体及び個々の事象でも，有意な群間差は認められなかった (表 2.7.6.3-14 参照).

表 2.7.6.3-13　中止の原因となった有害事象 (HMFG 試験，治療期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=128) | | 60/120 mg QD (N=128) | | 全体 (N=256) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 全体 | 7 | (5.5) | 24 | (18.8) | 31 | (12.1) | 0.002 |
| 悪心 | 0 | (0.0) | 5 | (3.9) | 5 | (2.0) | 0.060 |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 2 | (1.6) | 2 | (0.8) | 0.498 |
| 無力症 | 0 | (0.0) | 2 | (1.6) | 2 | (0.8) | 0.498 |
| 不眠症 | 2 | (1.6) | 1 | (0.8) | 3 | (1.2) | 1.000 |
| 便秘 | 1 | (0.8) | 1 | (0.8) | 2 | (0.8) | 1.000 |
| 異常な夢 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 不安 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 薬剤不耐性 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 消化不良 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 射精障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 勃起不全 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 痔核 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| ほてり | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 記憶障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 動悸 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 睡眠障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 上室性頻脈 | 0 | (0.0) | 1 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 上腹部痛 | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 心房細動 | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 嗜眠 | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1.000 |
| 急性腎盂腎炎 | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1.000 |

MedDRA Version 11.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.12.6

表 2.7.6.3-14　中止の原因となった有害事象 (HMFG 試験，漸減期)

| 基本語 (PT) | プラセボ (N=114) | | 60 mg QD (N=74) | | 120 mg QD (N=29) | | 全体 (N=217) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 全体 | 1 | (0.9) | 5 | (6.8) | 1 | (3.4) | 7 | (3.2) | 0.065 |
| 不眠症 | 1 | (0.9) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 2 | (0.9) | 1.000 |
| 異常な夢 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0.475 |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.4) | 1 | (0.5) | 0.134 |
| 勃起不全 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0.475 |
| 痔核 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0.475 |
| ほてり | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0.475 |

MedDRA Version 11.0.
a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-03 Table HMFG.12.7

### (4)　臨床検査

ベースラインから治療期最終評価時までの平均変化量では，60/120 mg QD 群でプラセボ群と比較して，ALP，AST，γ-GTP の有意な増加と，クロールの有意な減少が認められた．他の電解質の異常はなく，肝機能異常を示した被験者で総ビリルビンが異常高値となった被験者はいなかったことから，これらの異常は臨床的に意味のあるものではないと考えられた．

(5) 血圧・脈拍数，及び体重

ベースラインから治療期最終評価時までの平均変化量では，脈拍数はプラセボ群の減少に対し，60/120 mg QD 群では増加した．また，体重はプラセボ群の増加に対し，60/120 mg QD 群では減少したが，これらの変化の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた．その他の項目では，投与群間に有意差はなかった．

2.7.6.3.2.4 まとめ

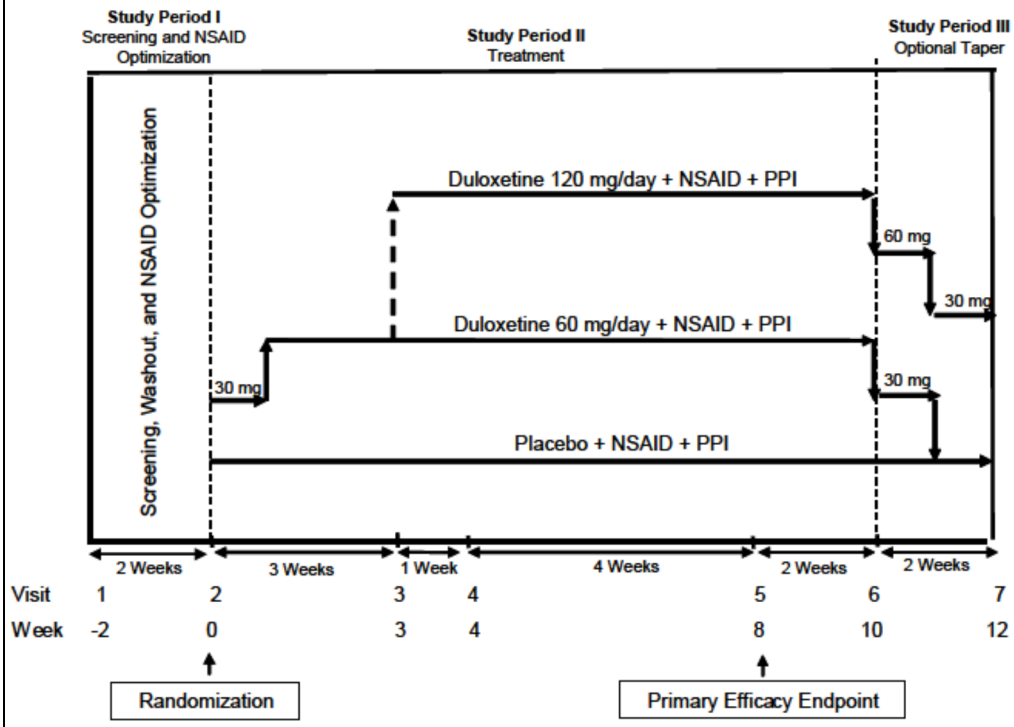
有効性の主要評価項目及び多くの副次評価項目でデュロキセチンに有意な鎮痛効果が認められ，本治験中の安全性及び忍容性は良好であったことから，変形性関節症に伴う痛みの治療に，デュロキセチン 60/120 mg QD の 13 週間投与は，安全かつ有効であると考えられた．

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

#### 2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.4-2 に示した．

表 2.7.6.4-1　試験の概要 (HMGL 試験)

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

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 主な併用治療 | スクリーニング期は，併用禁止/制限薬をウォッシュアウトし，併用 PPI としてオメプラゾール 20 mg QD を開始するか，あるいはこれまで使用していた PPI を継続した上で，NSAIDs の用量を最適化した．NSAIDs の用量は，変形性関節症に対する最大推奨用量を超えないこととし，有効性，忍容性，及び費用に対する患者及び医師の決定を考慮した．治験薬の投与開始後，最適化した NSAIDs の用量を維持するが，医学的に必要な場合は，1 回だけ減量できることとした．NSAIDs を忍容できない場合は，治験を中止した． |
| 評価項目 | 有効性<br>主要評価項目<br>• 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)<br>副次評価項目<br>• PGI 改善度<br>• WOMAC<br>• 24 時間夜間疼痛重症度スコア及び 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)(患者日誌による)<br>• BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>• CGI 重症度<br>• PGAI<br>• b-POMS<br>• 一時的な痛みに対する acetaminophen の使用<br>• 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，WOMAC，PGAI の OMERACT-OARSI の基準に基づくレスポンダーの割合<br>• BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のレスポンダー (30%以上又は 50%以上の改善) の割合<br>• 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) のレスポンダー (30%以上又は 50%以上の改善) の割合<br>• Resource utilization (REU)<br>• Health Care Services (HCS)<br>安全性<br>有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，C-SSRS |
| 統計解析方法 | 有効性の主な解析は，mITT (割付けられたすべての患者のうち，ベースラインとベースライン以降で 1 つ以上の観測値がある患者) に基づいた．特に断らない限り，有意水準は両側 0.05 とし，交互作用の評価については両側 0.10 とした．多重性の調整は計画しなかった．分散分析では，投与群と実施施設をモデルに含め，共分散分析ではこれらに共変量としてベースラインをモデルに含めた．主要評価項目である 24 時間疼痛重症度スコア (週平均値) の解析には，MMRM 解析を用いた．モデルには，投与群，実施施設，週，投与群と週の交互作用を固定効果，ベースライン，ベースラインと週の交互作用を共変量として含めた．主要評価項目は，LOCF 及び BOCF による共分散分析でも解析した．安全性の解析では，有害事象の発現率の群間比較には Fisher's exact test を用いた．バイタルサインと体重の変化量の解析には，主要解析と同様の MMRM 解析を用いた．各臨床検査項目の変化量の解析には，LOCF により欠測値を補完し，順位変換データに基づく分散分析を用いた． |
| 実施地域及び施設数 | 米国，42 施設 |
| 試験期間 | 2009 年 12 月～2011 年 4 月 |

表 2.7.6.4-2　観察・検査項目及び実施時期 (HMGL 試験)

| Visit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 301 | d/c |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Day of Visit** | -14 | 0 | 21 | 28 | 56 | 70 | 84 | -- |
| **Allowable Range (Days)** | | -2 to +2 | 17 - 25 | 26 – 30 | 48 - 64 | 66 - 74 | 80 - 88 | -- |
| **Days Until Next Visit** | 14 | 21 | 7 | 28 | 14 | 14 | -- | -- |
| **Clinical Assessments** | | | | | | | | |
| Informed consent | X | | | | | | | |
| Telephone-based diary instructions | X | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | |
| Medical/psychiatric history | X | | | | | | | |
| NSAID Identification | X | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | |
| Weight, sitting BP and PR | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Last menstrual period (females) | X | | | | | | | |
| Physical examination | X | | | | | | | |
| Alcohol and tobacco use | X | | | | | | | |
| MINI | X | | | | | | | |
| Adverse events | | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant medications | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Patient summary/comments | | | | | | X[a] | X | X |
| **Study Drug** | | | | | | | | |
| Study drug dispensed | | X | X | X | X | X[b] | | |
| Return drug/accountability | | | X | X | X | X | X | X |
| **Efficacy Measures** | | | | | | | | |
| Daily 11-point numeric rating Scale pain ratings (average, worst, night time) | X | X | X | X | X | X[b] | | X |
| WOMAC | X | X | X | X | X | X | | X |
| BPI | X | X | X | X | X | X | | X |
| CGI-S | | X | X | X | X | X | | X |
| PGI-S | | X | | | | | | |
| PGI-I | | | X | X | X | X | | X |
| PGAI | | X | | | X | X | | X |
| b-POMS | | X | | | X | X | | X |
| **Health Outcomes Measures** | | | | | | | | |
| Resource Utilization | | X | | | X | X | | X |
| Health Care Services | X | X | X | X | X | X | | X |
| **Exploratory Measures** | | | | | | | | |
| ICOAP | | X | X | X | X | X | | X |
| Timed Get up and Go Test | | X | X | X | X | X | | X |
| **Safety Measure** | | | | | | | | |
| C-SSRS | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Tests** | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[c] | | | X | X | X[c] | | X[c] |
| Hematology | X | | | X | X | X | | X |
| HgbA1c | X | | | | | X | | X |
| Serum pregnancy[d] | X | | | | | | | |
| Urinalysis | X | | | | | | | |
| Urine drug screen[e] | X | | | | | | | |
| **ECG** | X | | | | | | | |
| **Radiograph** – index knee, AP and lateral views (if needed) | X | | | | | | | |
| **Pharmacogentic Samples** | | X[f] | | | | | | |

Abbreviations: BP = blood pressure; b-POMS = Profile of Mood States - Brief Form; BPI = Brief Pain Inventory; CBC = complete blood count; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ICOAP = Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain; PGAI = Patient Global Assessment of Illness; PGI-I = Patient Global Impression of Improvement; PGI-S = Patient Global Impression of Severity; V = visit; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis.

[a] To be completed if the patient elects not to enter Recommended Taper Phase
[b] To be completed only if the patient is entering the Recommended Taper Phase
[c] To be drawn in the fasting state
[d] Pregnancy test performed at Visit 1 for all females. Test may be repeated at the discretion of the investigator throughout the study.
[e] Urine drug screen may be repeated once prior to Visit 2 for screening and at the discretion of the investigator throughout the study.
[f] To be drawn at Visit 2 or later

### 2.7.6.4.2 試験成績

#### 2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性

**(1) 被験者の内訳**

割付け例は 524 例 (60/120 mg QD 群 264 例，プラセボ群 260 例) であり，完了例は 388 例 (60/120 mg QD 群 189 例，プラセボ群 199 例) であった．被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した．

有効性の主な解析は mITT，その他の解析は ITT に基づき実施した．

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳 (HMGL 試験)

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

例数 (%).

a　Fisher's exact test.

出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.6.1

**(2) 被験者特性**

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-4 に示した．群間で有意差は認められなかった．

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性 (HMGL 試験)

| | | プラセボ | 60/120 mg QD | 合計 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 割付け例 | 260 | 264 | 524 | |
| 性別 | 男性 | 113 (43.5) | 112 (42.4) | 225 (42.9) | 0.860 [b] |
| | 女性 | 147 (56.5) | 152 (57.6) | 299 (57.1) | |
| 人種 | 例数 | 259 | 264 | 523 | 0.375 [b] |
| | American Indian or Alaska Native | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 4 (0.8) | |
| | Asian | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) | |
| | Black or African American | 46 (17.8) | 38 (14.4) | 84 (16.1) | |
| | Multiple | 2 (0.8) | 6 (2.3) | 8 (1.5) | |
| | White | 206 (79.5) | 218 (82.6) | 424 (81.1) | |
| 年齢 (歳) | 例数 | 260 | 264 | 524 | |
| | 平均値 | 60.32 | 61.63 | 60.98 | 0.076 [a] |
| | 標準偏差 (標準誤差) | 9.17 (0.57) | 9.24 (0.57) | 9.22 (0.40) | |
| | 最小値 | 41.15 | 40.00 | 40.00 | |
| | 中央値 | 59.32 | 61.11 | 60.53 | |
| | 最大値 | 91.79 | 85.90 | 91.79 | |

| | | プラセボ | 60/120 mg QD | 合計 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 割付け例 | 260 | 264 | 524 | |
| 身長 (cm) | 例数 | 260 | 264 | 524 | |
| | 平均値 | 169.70 | 168.95 | 169.32 | 0.491 [a] |
| | 標準偏差 (標準誤差) | 11.52 (0.71) | 11.13 (0.68) | 11.32 (0.49) | |
| | 最小値 | 117.80 | 125.00 | 117.80 | |
| | 中央値 | 170.00 | 168.00 | 169.35 | |
| | 最大値 | 196.00 | 200.70 | 200.70 | |
| 体重 (kg) | 例数 | 260 | 264 | 524 | |
| | 平均値 | 90.78 | 90.41 | 90.59 | 0.625 [a] |
| | 標準偏差 (標準誤差) | 17.49 (1.08) | 18.13 (1.12) | 17.80 (0.78) | |
| | 最小値 | 49.30 | 44.90 | 44.90 | |
| | 中央値 | 90.75 | 89.25 | 90.30 | |
| | 最大値 | 141.00 | 148.30 | 148.30 | |
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン | 例数 | 260 | 264 | 524 | |
| | 平均値 | 6.24 | 6.09 | 6.16 | 0.339 [a] |
| | 標準偏差 | 1.51 | 1.58 | 1.54 | |
| | 最小値 | 3.00 | 2.00 | 2.00 | |
| | 中央値 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | |
| | 最大値 | 10.00 | 10.00 | 10.00 | |
| 24 時間平均疼痛スコア (週平均値) のベースライン | 例数 | 259 | 264 | 523 | |
| | 平均値 | 6.36 | 6.27 | 6.32 | 0.531 [a] |
| | 標準偏差 | 1.41 | 1.41 | 1.41 | |
| | 最小値 | 3.75 | 2.00 | 2.00 | |
| | 中央値 | 6.17 | 6.14 | 6.17 | |
| | 最大値 | 10.00 | 10.00 | 10.00 | |

a　分散分析.
b　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.6.3，Table HMGL.6.4，Table HMGL.6.5

### 2.7.6.4.2.2 有効性

主要評価項目である治療期 8 週目の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の MMRM 解析では，60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善し (表 2.7.6.4-5 参照)，さらに治療期の各週でも有意な改善が認められた．また，BOCF 法による最終変化量及び LOCF 法による最終変化量でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (表 2.7.6.4-6 参照).

最終評価時 (LOCF) の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 30%及び 50%改善率では，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較し有意に高かった (それぞれ p<0.001) (表 2.7.6.4-7 参照). また，OMERACT-OARSI に基づく改善率でも，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較し有意に高かった (p<0.001) (表 2.7.6.4-10 参照)

PGI 改善度及び WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアの変化量の MMRM 解析でも，治療期のすべての週で，60/120 mg QD 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (表 2.7.6.4-8，表 2.7.6.4-9 参照).

表 2.7.6.4-5　MMRM 解析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量 (m-ITT) (HMGL 試験)

| 評価時点 | 投与群 | 例数 | 変化量 | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 調整平均値 (標準誤差) | プラセボとの差 | p 値 [a] |
| Week 1 | 60/120 mg QD | 246 | -0.60 (0.08) | -0.26 | 0.014 |
| | プラセボ | 249 | -0.35 (0.09) | | |
| Week 2 | 60/120 mg QD | 254 | -1.21 (0.10) | -0.53 | <0.001 |
| | プラセボ | 250 | -0.67 (0.11) | | |
| Week 3 | 60/120 mg QD | 249 | -1.59 (0.11) | -0.70 | <0.001 |
| | プラセボ | 253 | -0.89 (0.11) | | |
| Week 4 | 60/120 mg QD | 227 | -1.85 (0.11) | -0.75 | <0.001 |
| | プラセボ | 232 | -1.10 (0.11) | | |
| Week 5 | 60/120 mg QD | 190 | -2.13 (0.11) | -0.82 | <0.001 |
| | プラセボ | 196 | -1.31 (0.11) | | |
| Week 6 | 60/120 mg QD | 205 | -2.24 (0.11) | -0.77 | <0.001 |
| | プラセボ | 213 | -1.47 (0.11) | | |
| Week 7 | 60/120 mg QD | 209 | -2.32 (0.11) | -0.80 | <0.001 |
| | プラセボ | 211 | -1.52 (0.11) | | |
| Week 8 | 60/120 mg QD | 209 | -2.46 (0.11) | -0.91 | <0.001 |
| | プラセボ | 212 | -1.55 (0.11) | | |
| Week 9 | 60/120 mg QD | 183 | -2.60 (0.11) | -0.90 | <0.001 |
| | プラセボ | 192 | -1.70 (0.11) | | |
| Week 10 | 60/120 mg QD | 193 | -2.64 (0.12) | -0.88 | <0.001 |
| | プラセボ | 196 | -1.76 (0.12) | | |

a　MMRM 解析.
　説明変数：ベースライン値，投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値と評価時点の交互作用.
　誤差分散の共分散構造：Heterogeneous Toeplitz.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.7.1

表 2.7.6.4-6　共分散分析による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の最終変化量 (m-ITT) (HMGL 試験)

| | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | プラセボとの差 (95%信頼区間) | p 値 [a] |
| 最終変化量 (BOCF) | 259 | -1.11 (0.13) | 264 | -1.69 (0.12) | -0.57 (-0.87, -0.27) | <0.001 |
| 最終変化量 (LOCF) | 255 | -1.42 (0.13) | 259 | -2.25 (0.12) | -0.83 (-1.13, -0.53) | <0.001 |

a　共分散分析.
　説明変数：投与群，実施施設，ベースライン値.
Endpoint：Week 8 (Visit 5).
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.7.2，Table HMGL.7.3

表 2.7.6.4-7　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率 (ITT) (HMGL 試験)

| 評価項目 | 欠測値補完法 | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 改善例 (%) | 例数 | 改善例 (%) | p 値 [a] |
| 30%改善 | LOCF | 255 | 86 (33.7) | 259 | 139 (53.7) | <0.001 |
| 50%改善 | LOCF | 255 | 41 (16.1) | 259 | 92 (35.5) | <0.001 |

a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.11.16

表 2.7.6.4-8　MMRM 解析による PGI 改善度 (m-ITT) (HMGL 試験)

| | | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | プラセボとの差 | p 値 [a] |
| PGI 改善度 | Week 8 (Visit 5) | 216 | 2.94 (0.08) | 214 | 2.44 (0.08) | -0.49 | <0.001 |
| | Week 10 (Visit 6) | 200 | 2.93 (0.09) | 194 | 2.33 (0.09) | -0.59 | <0.001 |

a　MMRM 解析.
説明変数：PGI 重症度ベースライン値，投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，PGI 重症度ベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.7.4

表 2.7.6.4-9　MMRM 解析による WOMAC 日常行動の困難度サブスケールスコアの変化量 (ITT) (HMGL 試験)

| WOMAC | | プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | 例数 | 調整平均値 (標準誤差) | プラセボとの差 | p 値 [a] |
| 日常行動の困難度 | Week 8 (Visit 5) | 216 | -9.39 (0.78) | 210 | -14.35 (0.77) | -4.95 | <0.001 |
| | Week 10 (Visit 6) | 199 | -10.25 (0.82) | 192 | -15.09 (0.81) | -4.84 | <0.001 |

a　MMRM 解析.
説明変数：ベースライン値，投与群，実施施設，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値と評価時点の交互作用.
誤差分散の共分散構造：unstructured.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.7.5

表 2.7.6.4-10　OMERACT-OARSI に基づく改善率 (LOCF) (ITT) (HMGL 試験)

| プラセボ | | 60/120 mg QD | | プラセボとの比較 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | 改善例 (%) | 例数 | 改善例 (%) | p 値 [a] |
| 259 | 125 (48.3) | 263 | 183 (69.6) | < 0.001 |

a　Fisher's exact test.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.11.16

### 2.7.6.4.2.3 安全性

#### (1)　有害事象

治療期の有害事象は，プラセボ群で 260 例中 130 例 (50.0%)，60/120 mg QD 群で 264 例中 167 例 (63.3%) に発現し，発現率に群間で有意差が認められた (表 2.7.6.4-11 参照)．プラセボ群と比較して 60/120 mg QD 群で発現率が有意に高かった有害事象は，悪心，口内乾燥，便秘，疲労，食欲減退，不眠症，多汗症，咳嗽，及び頻尿であった．

漸減期の有害事象は，プラセボ群で 200 例中 13 例 (6.5%)，60/120 mg QD 群で 205 例中 32 例 (15.6%) に発現し，発現率に群間で有意差が認められたが，個々の事象では有意差は認められなかった (表 2.7.6.4-12 参照).

表 2.7.6.4-11　いずれかの投与群の 2%以上に発現した有害事象 (HMGL 試験，治療期)

| 基本語 | プラセボ (N=260) | | 60/120 mg QD (N=264) | | 全体 (N=524) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 全体 | 130 | (50.0) | 167 | (63.3) | 297 | (56.7) | 0.003 |
| 悪心 | 12 | (4.6) | 41 | (15.5) | 53 | (10.1) | <0.001 |
| 口内乾燥 | 7 | (2.7) | 25 | (9.5) | 32 | (6.1) | 0.002 |
| 便秘 | 8 | (3.1) | 23 | (8.7) | 31 | (5.9) | 0.009 |
| 下痢 | 10 | (3.8) | 18 | (6.8) | 28 | (5.3) | 0.173 |
| 頭痛 | 10 | (3.8) | 16 | (6.1) | 26 | (5.0) | 0.315 |
| 浮動性めまい | 7 | (2.7) | 17 | (6.4) | 24 | (4.6) | 0.058 |
| 疲労 | 4 | (1.5) | 18 | (6.8) | 22 | (4.2) | 0.004 |
| 傾眠 | 7 | (2.7) | 14 | (5.3) | 21 | (4.0) | 0.181 |
| 食欲減退 | 1 | (0.4) | 15 | (5.7) | 16 | (3.1) | <0.001 |
| 不眠症 | 3 | (1.2) | 13 | (4.9) | 16 | (3.1) | 0.019 |
| 嘔吐 | 3 | (1.2) | 11 | (4.2) | 14 | (2.7) | 0.054 |
| 鼻咽頭炎 | 8 | (3.1) | 4 | (1.5) | 12 | (2.3) | 0.258 |
| 多汗症 | 1 | (0.4) | 10 | (3.8) | 11 | (2.1) | 0.011 |
| 関節痛 | 4 | (1.5) | 6 | (2.3) | 10 | (1.9) | 0.752 |
| 上腹部痛 | 1 | (0.4) | 7 | (2.7) | 8 | (1.5) | 0.068 |
| 鼓腸 | 1 | (0.4) | 6 | (2.3) | 7 | (1.3) | 0.123 |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 6 | (2.3) | 6 | (1.1) | 0.030 |
| 頻尿 | 0 | (0.0) | 6 | (2.3) | 6 | (1.1) | 0.030 |

a　Fisher's exact test.
MedDRA Version 14.0.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.11.1

表 2.7.6.4-12　いずれかの投与群の 2%以上に発現した有害事象 (HMGL 試験，漸減期)

| 基本語 | プラセボ (N=200) | | 60/120 mg QD (N=205) | | 全体 (N=405) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 全体 | 13 | (6.5) | 32 | (15.6) | 45 | (11.1) | 0.004 |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 5 | (2.4) | 5 | (1.2) | 0.061 |

a　Fisher's exact test.
MedDRA Version 14.0.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.11.3

### (2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中の死亡例はなかった．重篤な有害事象は，治療期では，プラセボ群に 3 例 (乳癌，脳血管発作，胆嚢炎・膵炎)，60/120 mg QD 群に 5 例 (冠動脈疾患，転倒，中枢神経系転移，失神，尿路性敗血症)，漸減期ではプラセボ群に 1 例 (乳癌)，60/120 mg QD 群に 2 例 (足関節部骨折，回転性めまい) に発現した (表 2.7.6.4-13 参照)．失神及び回転性めまい以外は，担当医師により治験薬との因果関係が否定された．

表 2.7.6.4-13　重篤な有害事象一覧表 (HMGL 試験)

| 投与群 | 患者 ID | 人種<br>性別/年齢 | 基本語<br>(報告名) | 発現日 [a]<br>持続期間 [b] | 重症度<br>重篤区分<br>因果関係 | 処置 [c]<br>転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治療期 | | | | | | |
| プラセボ | 4740 | Black/African American<br>女/63 | 脳血管発作<br>(stroke) | 27<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>未回復 |
| | 4824 | White<br>女/59 | 膵炎<br>(acute gallstone pancreatitis due to cholelithiasis) | 44<br>8 | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>回復 |
| | | | 胆嚢炎<br>(cholecystitis) | 44<br>6 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | 5127 | White<br>女/64 | 乳癌<br>(breast cancer) | 32<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>未回復 |
| 60/120 mg QD | 1217 | White<br>女/69 | 失神<br>(vasovagal syncope) | 5<br>2 | 高度<br>重篤<br>あり | ---<br>回復 |
| | 1420 | White<br>女/85 | 転倒<br>(fall) | 66<br>3 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | 4303 | White<br>女/60 | 中枢神経系転移<br>(metastatic carcinoma to brain) | 47<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | 中止<br>不明 |
| | 4929 | Multiple<br>男/51 | 冠動脈疾患<br>(coronary artery disease) | ---<br>35 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| | 5205 | White<br>男/66 | 尿路性敗血症<br>(urinary sepsis) | 48<br>3 | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>回復 |
| 漸減期 | | | | | | |
| プラセボ | 5127 | White<br>女/64 | 乳癌 [d]<br>(breast cancer) | 32<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>未回復 |
| 60/120 mg QD | 1731 | White<br>女/57 | 回転性めまい<br>(vertigo) | 81<br>15 | 中等度<br>重篤<br>あり | ---<br>回復 |
| | 2913 | White<br>男/66 | 足関節部骨折<br>(franctured ankle) | 70<br>--- | 高度<br>重篤<br>なし | ---<br>軽快 |

MedDRA Version 14.0.
a　発現日：重篤有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1 (日).
b　持続期間：消失日 − 重篤有害事象発現日 ＋1 (日).
c　治験薬の投与中止の原因に該当する場合「中止」と記載.
d　治療期から継続している事象.
出典：5.3.5.1-04 11.1，Appendix (Adverse event listing)

### (3)　中止の原因となった有害事象

治療期の中止の原因となった有害事象の発現率は, プラセボ群 8.8% (23/260 例), 60/120 mg QD 群で 15.2% (40/264 例) であり，投与群間で有意差が認められた．投与中止に至った個々の事象では，発現率に有意差は認められなかった．60/120 mg QD 群で 2 例以上に発現した事象は，悪

心，浮動性めまい，不安，傾眠，不眠症，肝機能検査異常，霧視であった (表 2.7.6.4-14 参照).

漸減期の中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ群 1.0%，60/120 mg QD 群 4.4%であり，60/120 mg QD 群で高かったが，投与群間で有意差は認められなかった．また，2 例以上に発現した事象はなかった (表 2.7.6.4-15 参照).

表 2.7.6.4-14　中止の原因となった有害事象 (HMGL 試験，治療期)

| 有害事象名 (PT) | プラセボ (N=260) | | 60/120 mg QD (N=264) | | 全体 (N=524) | | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) | 例数 | (%) | |
| 全体 | 23 | (8.8) | 40 | (15.2) | 63 | (12.0) | 0.031 |
| 悪心 | 3 | (1.2) | 4 | (1.5) | 7 | (1.3) | 1.00 |
| 浮動性めまい | 1 | (0.4) | 3 | (1.1) | 4 | (0.8) | 0.624 |
| 不安 | 1 | (0.4) | 2 | (0.8) | 3 | (0.6) | 1.00 |
| 傾眠 | 1 | (0.4) | 2 | (0.8) | 3 | (0.6) | 1.00 |
| 頭痛 | 1 | (0.4) | 1 | (0.4) | 2 | (0.4) | 1.00 |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) | 2 | (0.4) | 0.499 |
| 肝機能検査異常 | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) | 2 | (0.4) | 0.499 |
| 筋肉痛 | 2 | (0.8) | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) | 0.246 |
| 動悸 | 1 | (0.4) | 1 | (0.4) | 2 | (0.4) | 1.00 |
| 振戦 | 1 | (0.4) | 1 | (0.4) | 2 | (0.4) | 1.00 |
| 霧視 | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) | 2 | (0.4) | 0.499 |
| 腹部膨満 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 激越 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 関節痛 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 血圧上昇 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 脳血管発作 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 便秘 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 複視 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 体位性めまい | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 不快気分 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 疲労 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 痛風 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 血便排泄 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 多汗症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 高血圧 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 中枢神経系転移 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 起立性低血圧 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 疼痛 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 膵炎 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 錯感覚 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 頻尿 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 発疹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 鎮静 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 自殺念慮 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 失神 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 滑液嚢腫 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |
| 嘔吐 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 体重減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 体重増加 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.496 |

a　Fisher's exact test.　MedDRA Version 14.0.　出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.8.5

表 2.7.6.4-15　中止の原因となった有害事象 (HMGL 試験，漸減期)

| 有害事象名 (PT) | プラセボ (N=200) 例数 | (%) | 60/120 mg QD (N=205) 例数 | (%) | 全体 (N=405) 例数 | (%) | p 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 2 | (1.0) | 9 | (4.4) | 11 | (2.7) | 0.062 |
| 関節痛 | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.494 |
| 複視 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 悪心 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 錯感覚 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 頻尿 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 鎮静 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 自殺念慮 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |
| 第 7 脳神経麻痺 | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) | 0.494 |
| 霧視 | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) | 1.00 |

a　Fisher's exact test.
MedDRA Version 14.0.
出典：5.3.5.1-04 Table HMGL.8.6

### (4)　臨床検査

ベースラインから最終観測時までの平均変化量に群間で有意差が認められたのは，好酸球，リンパ球，ALP，ALT，血小板数，コレステロール，及び尿酸であったが，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた．

### (5)　バイタルサイン及び体重

ベースラインから最終観測時までの平均変化量に群間で有意差が認められたのは，すべての評価時点の BMI 及び体重，Visit 6 の拡張期血圧，Visit 3，5，6 の収縮期血圧であったが，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた．

### (6)　C-SSRS

C-SSRS による評価で，「死んでしまいたいという願望」が各群に 1 例認められたが，自殺行動は認められなかった．

### 2.7.6.4.2.4 まとめ

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

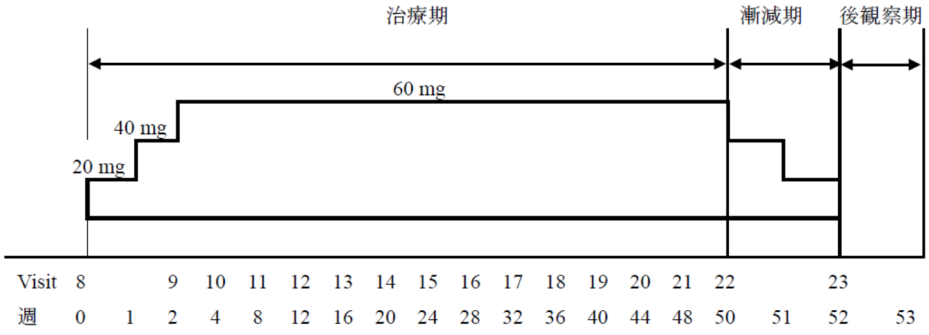
有害事象発現率は，多くの有害事象は軽度又は中等度であった．臨床検査及びバイタルサインで，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

### 2.7.6.5 国内第 3 相継続長期投与試験 (V9732 試験：50 週間)

#### 2.7.6.5.1 試験方法

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

表 2.7.6.5-1　試験の概要 (V9732 試験)

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>14[redacted]V9732</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>1. 主要目的<br>変形性関節症患者に対するデュロキセチン長期投与時の安全性を評価する．<br>2. 副次目的<br>変形性関節症患者に対するデュロキセチン長期投与時の有効性を評価する．</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同，非盲検試験<br>本治験は，治療期 50 週間，漸減期 2 週間，後観察期 1 週間の 3 期 (計 53 週間) で構成された．<br>同意取得及び適格性が確認された患者は本治験に登録され (Visit 8)，治験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与した．治療期では，20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与し，その後 60 mg を 48 週間投与した．治療期終了後，又は治療期 2 週目以降の中止後は漸減投与を行い，漸減期終了後，1 週間の後観察を行った．<br>
</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び<br>主要な組み入れ基準</td><td>1. 対象疾患<br>変形性関節症<br>2. 選択基準<br>下記すべての選択基準を満たす患者を対象とした．
<table>
<tr><th>選択基準</th><th>継続患者</th><th>新規患者</th></tr>
<tr><td>1) デュロキセチン塩酸塩の変形性関節症患者を対象とした第 3 相臨床試験－プラセボに対する優越性試験－(治験番号：1419V9731) で 15 週間の投与を完了した外来患者</td><td>○</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2) 下記の米国リウマチ学会 (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<br>• 膝に痛みを有する<br>• X 線で骨棘が確認されている<br>• 下記 3 項目のうち 1 項目以上を満たす<br>a) 年齢 ＞50 歳<br>b) 朝のこわばり ＜30 分<br>c) 捻髪音</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>3) 登録前 3 ヵ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>4) Visit 8 (本治験開始時) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>5) 40 歳以上 80 歳未満の男女外来患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>6) 本人から文書同意取得が可能な患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>7) Visit 8 の妊娠検査で陰性が確認されている患者 (妊娠可能な女性の場合に限る)</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>3. 除外基準<br>下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した.
<table>
<tr><th>除外基準</th><th>継続患者</th><th>新規患者</th></tr>
<tr><td>1) 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患，肝疾患，呼吸器疾患，血液疾患，内分泌疾患，末梢血管障害，精神神経疾患，腎疾患)，又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2 がある患者<br>*1 治験参加を妨げる，又は治験期間中に入院を要する可能性があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合<br>*2 重篤な医学的問題が示唆され，積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>2) 下記のいずれかの基準に該当する患者<br>• Visit 8 直近の ALT 又は AST が 100 U/L 以上の患者，又は総ビリルビンが 1.6 mg/dL 以上の患者<br>• Visit 8 直近の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者．あるいは高度な腎障害がある，腎移植を受けている，又は腎透析を受けている患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>3) 炎症性関節炎 (関節リウマチ等) 又は自己免疫疾患 (橋本病及び I 型糖尿病を除く) を有する患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>4) 精神疾患，双極性障害，統合失調感情障害，その他，治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した精神症状がある患者，又はそれらの既往がある患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>5) Mini International Neuropsyciatric Interview (M.I.N.I.) により，大うつ病性障害と診断された患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>6) コントロール不能の下記疾患を有する患者<br>甲状腺機能障害，閉塞隅角緑内障，てんかん等の痙攣性疾患，高血圧症</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>7) Visit 8 前 1 週間以内に，ヒアルロン酸又はステロイドの関節内注入，関節洗浄等の侵襲的な治療を受けた患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>8) Visit 8 前 1 年以内に評価部位の関節に対して関節鏡視下術を受けた患者，あるいは過去に関節置換術，骨切り術を受けた患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>9) 末期の変形性関節症の患者 (関節裂隙の消失，関節軟骨の消失を認める患者等)，又は治験中に評価部位の関節に対する手術を予定している患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>10) 関節液中の白血球数が 2000/mm$^3$ 以上であり，変形性関節症以外の疾患が疑われる患者 (過去の関節液の検査結果を有する場合に限る)</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>11) Visit 8 前 14 日以内にモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬が投与された患者，治験中又は治験薬の服薬終了/中止後 5 日以内に MAO 阻害薬の投与の必要性がある患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>12) Visit 8 で，以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者<br>• 過去 1 ヵ月以内に自殺念慮又は自殺行動があった患者<br>• C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問が「はい」に該当した患者</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>13) 過去に複数回の薬剤アレルギー反応を有した患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>14) 歩行不能又は松葉杖や歩行器を必要とする患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>15) 入院を要する又は治療効果に影響を与えるような転倒を頻回に繰り返している患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
<tr><td>16) 評価部位の関節痛の評価に影響を与えるような痛みが混在している患者 (評価部位以上の痛みを他の部位に有する患者，及び評価部位と区別困難な痛みを有する患者)</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>17) 下記のいずれかの基準に該当する患者<br>• 過去 1 年以内に薬物乱用又は依存症 (アルコールは含み，ニコチン及びカフェインは除く) がある患者</td><td>-</td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | • 尿中薬物検査で乱用物質 (大麻，覚せい剤，コカイン系麻薬) が検出された患者 ／ ／<br>18) Visit 8 の来院前 30 日以内に他の治験薬が投与された患者 ／ - ／ ○<br>19) 過去にデュロキセチンが投与された患者又はデュロキセチンの臨床試験に参加したことのある患者 ／ - ／ ○<br>20) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する女性患者，授乳中の女性患者，又はパートナーの妊娠を希望する男性患者 ／ ○ ／ ○<br>21) Visit 8 から治験薬の服薬終了 1 ヵ月後まで，適切な避妊方法を用いることができない，又はその意思のない患者 ／ ○ ／ ○<br>22) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者 ／ ○ ／ ○ |
| 目標症例数 | 90 例 (1 年間投与例として 60 例) |
| 症例数の設定根拠 | 本治験では，1 年間のデュロキセチン投与例を最低 60 例集積できるように目標症例数を設定した．本治験からの脱落率は最大で約 30%と見積もり，登録例数としての目標症例数を 90 例とした． |
| 使用薬剤 | LY248686 を 20 mg 含むカプセル |
| 投与方法 | 治療期：20 mg を 1 週間，40 mg を 1 週間投与し，その後 60 mg を 48 週間，1 日 1 回朝食後に経口投与した．<br>漸減期：40 mg を 1 週間，20 mg を 1 週間，1 日 1 回朝食後に経口投与した． |
| 投与期間 | 52 週間 (治療期 50 週間，漸減期 2 週間) |
| 主な併用治療 | 抗うつ薬，抗てんかん薬，オピオイド鎮痛剤等の薬剤は禁止した． |
| 評価項目<br>及び評価基準 | 1. 有効性の評価<br>以下の項目に基づき，有効性を評価した．<br>BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度<br>PGI 改善度<br>CGI 重症度<br>WOMAC<br>SF-36<br>EQ-5D<br>BDI-II<br>なお，探索的項目として，関節可動域も評価した．<br>2. 安全性の評価<br>治験薬投与開始後から後観察期終了時 (治験薬の最終投与 7 日後) までに発現した有害事象，及び本治験の治験薬投与開始時点で先行試験 (V9731 試験) から継続している有害事象 (該当する場合のみ) を調査した．治験を中止した被験者では，治験薬の最終投与 7 日後までの有害事象を調査した．有害事象は治験薬との因果関係を 4 段階で評価し，「関連なし」と判断された有害事象以外を，副作用として取り扱った．<br>各規定評価時には，体重，血圧及び脈拍数の測定，心電図検査，臨床検査，C-SSRS 及び Fall Questionnaire (転倒スコア) を用いた調査を実施し，安全性を評価した．また，探索的項目として，漸減期終了又は中止時に KL 分類を評価した． |
| 統計解析方法 | 1. 有効性の評価<br>有効性の解析対象集団は FAS とした．各有効性評価項目の観測値及びベースラインからの変化量について，治験薬投与後の観測時点ごとに要約統計量を算出し，ベースラインからの変動を評価する場合は，平均値の 95%信頼区間 (t 分布による近似) を求めた．ただし，PGI 改善度は，観測値についてのみ解析を行った．また，治験中の NSAIDs 等の使用結果に基づいて患者を分類し，その部分集団別に，BPI 疼痛重症度及びベースラインからの変化量について，各観測時点の要約統計量を算出した．<br>2. 安全性の評価<br>安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (Version 17.1) の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． |
| 実施地域及び施設数 | 日本，28 医療機関 |
| 治験期間 | 2015 年 1 月～2016 年 3 月 |

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施時期 (V9732 試験)

| | 治療期 | | | | | | | | | | | | 漸減期/中止[a] | 後観察期 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | 8 | 9 | 10 | 11, 12 | 13 | 14, 15 | 16 | 17, 18 | 19 | 20, 21 | 22 | 中止 | 23 | - |
| 週 | 0 | 2 | 4 | 8, 12 | 16 | 20, 24 | 28 | 32, 36 | 40 | 44, 48 | 50 | - | 52 | 53 |
| 規定来院日 | 0 | 14 | 28 | 56, 84 | 112 | 140, 168 | 196 | 224, 252 | 280 | 308, 336 | 350 | - | 364 | - |
| 許容幅 (日) | -[b] | ±5 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±3 | +3[c] | ±3[d] | - |
| 同意取得 | ●[e] | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景の確認 | ●[f] | | | | | | | | | | | | | |
| M.I.N.I. | ●[f] | | | | | | | | | | | | | |
| 選択・除外基準の確認 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 診察 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ●[g] |
| 登録 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬処方 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| PGI 重症度 | ●[f] | | | | | | | | | | | | | |
| PGI 改善度 | ●[h] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| CGI 重症度 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| WOMAC | ● | | | | | | ● | | | | ● | | | |
| 関節可動域 | ●[f] | | | | | | ● | | | | ● | | | |
| SF-36 | ● | | | | | | ● | | | | ● | | | |
| EQ-5D | ● | | | | | | ● | | | | ● | | | |
| BDI-II | ● | | | | | | ● | | | | ● | | | |
| X 線検査 (KL 分類) | ●[b,f] | | | | | | | | | | | | ●[i] | |
| 転倒スコア | ●[h,j] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | |
| C-SSRS | ●[j] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | |
| 体重 | ●[j] | | ● | | ● | | ● | | ● | | ● | | ● | |
| 血圧・脈拍数 | ●[j] | | ● | | ● | | ● | | ● | | ● | | ● | |
| 心電図 | ●[b,j] | | | | | | ● | | | | | | ●[i] | |
| 臨床検査 | ●[b,j] | | ● | | ● | | ● | | ● | | | | ●[i] | |
| 尿中薬物検査 | ●[f] | | | | | | | | | | | | | |
| 妊娠検査 | ● | 治験期間中に妊娠が疑われた場合に実施 | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | ← ● → | | | | | | | | | | | | | |

a　漸減期中の中止.
b　ただし，新規患者の心電図，臨床検査及び X 線検査の許容幅は，同意取得後，かつ登録の−14〜0 日とする．新規患者は，心電図及び臨床検査の結果を確認した後，登録すること.
c　治療期の最終服薬日を起点とする.
d　Visit 22 来院日から 14 日後を起点とする．ただし，漸減期中の中止の場合，漸減期の最終服薬日を起点とし，許容幅は+3 とする.
e　Visit 8 以前に取得した同意でも可とする.
f　新規患者のみ実施する.
g　治験薬の最終投与 7 日後までに発現した有害事象を調査する．被験者が来院しない場合でも，電話等の適切な方法により確認する.
h　継続患者のみ実施する.
i　漸減期を実施しない場合，Visit 22 又は治療期中止時に実施する.
j　先行試験 (V9731 試験) からの継続患者は，先行試験の評価として実施済み.

### 2.7.6.5.2 試験成績

#### 2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性

(1)　被験者の内訳

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

登録された 93 例は，すべて継続患者であり，新規患者はなかった．継続患者は，先行試験での投与群が 60 mg QD 群であった患者が 43 例，プラセボ群であった患者が 50 例であった．治験 (治療期) を中止した被験者の割合は，12.9% [先行試験 (V9731 試験) の投与群が 60 mg QD 群では 11.6%，プラセボ群では 14.0%] であり，主な中止理由は有害事象発現であった．

国内継続長期投与試験 (V9732 試験) の有効性解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団は，登録例全例であった．

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳 (V9732 試験)

| | | | 全体 | 先行試験での投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | プラセボ | 60 mg QD |
| 治療期 | 登録例 | | 93 | 50 | 43 |
| | 完了例 | | 81 (87.1) | 43 (86.0) | 38 (88.4) |
| | 中止例 | | 12 (12.9) | 7 (14.0) | 5 (11.6) |
| | 中止理由 | 対象条件不適 | 0 | 0 | 0 |
| | | 来院せず | 0 | 0 | 0 |
| | | 被験者の申し出 | 0 | 0 | 0 |
| | | 有害事象発現 | 11 (11.8) | 7 (14.0) | 4 (9.3) |
| | | 効果不十分・悪化 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他 | 1 (1.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 漸減期 | 漸減期移行例 | | 88 | 48 | 40 |
| | 完了例 | | 87 (98.9) | 48 (100.0) | 39 (97.5) |
| | 中止例 | | 1 (1.1) | 0 | 1 (2.5) |
| | 中止理由 | 対象条件不適 | 0 | 0 | 0 |
| | | 来院せず | 0 | 0 | 0 |
| | | 被験者の申し出 | 0 | 0 | 0 |
| | | 有害事象発現 | 0 | 0 | 0 |
| | | 効果不十分・悪化 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他 | 1 (1.1) | 0 | 1 (2.5) |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.1.1.1

表 2.7.6.5-4　解析対象集団の内訳 (V9732 試験)

| | | 全体 | 先行試験での投与群 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ | 60 mg QD |
| 割付け例の内訳 | | 93 | 50 | 43 |
| FAS | | 93 (100.0) | 50 (100.0) | 43 (100.0) |
| FAS からの除外例 | | 0 | 0 | 0 |
| 除外理由 | GCP 不遵守例 | 0 | 0 | 0 |
| | 未投与例 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与後未観測例 | 0 | 0 | 0 |
| 安全性解析対象集団 | | 93 (100.0) | 50 (100.0) | 43 (100.0) |
| 安全性解析対象集団からの除外例 | | 0 | 0 | 0 |
| 除外理由 | GCP 不遵守例 | 0 | 0 | 0 |
| | 未投与例 | 0 | 0 | 0 |
| | 未観測例 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table 14.1.1.2.1，Table 14.1.1.2.2

### (2)　被験者特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.5-5 に示した.

FAS 全体で，男性が 28.0%，女性が 72.0%であり，女性の割合が高かった．年齢 (平均値±標準偏差) は 66.2±8.2 歳であった.

表 2.7.6.5-5　被験者の人口統計学的特性 (V9732 試験)

| | | 全体 N=93 n (%) | 先行試験での投与群 プラセボ N=50 n (%) | 60 mg QD N=43 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 性別 [例数(%)] | 男 | 26 (28.0) | 14 (28.0) | 12 (27.9) |
| | 女 | 67 (72.0) | 36 (72.0) | 31 (72.1) |
| 年齢 (歳) | n | 93 | 50 | 43 |
| | Mean | 66.2 | 66.3 | 66.0 |
| | SD | 8.2 | 8.7 | 7.7 |
| | Min | 42 | 42 | 45 |
| | Median | 67.0 | 67.0 | 66.0 |
| | Max | 79 | 79 | 77 |
| 身長 (cm) | n | 93 | 50 | 43 |
| | Mean | 156.55 | 156.82 | 156.24 |
| | SD | 8.91 | 8.89 | 9.03 |
| | Min | 138.0 | 138.0 | 142.7 |
| | Median | 155.00 | 155.50 | 153.80 |
| | Max | 177.4 | 174.0 | 177.4 |
| 体重 (kg) | n | 93 | 50 | 43 |
| | Mean | 63.78 | 62.73 | 65.01 |
| | SD | 11.54 | 10.95 | 12.19 |
| | Min | 36.5 | 36.5 | 46.1 |
| | Median | 62.90 | 63.25 | 61.40 |
| | Max | 100.5 | 100.5 | 91.1 |
| 過去 3 か月間の NSAIDs 使用の有無 [a] | あり | 51 (54.8) | 30 (60.0) | 21 (48.8) |
| | なし | 42 (45.2) | 20 (40.0) | 22 (51.2) |

| | | 全体<br>N=93<br>n (%) | 先行試験での投与群<br>プラセボ<br>N=50<br>n (%) | <br>60 mg QD<br>N=43<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 変形性関節症の罹病期間 (年) | n | 93 | 50 | 43 |
| | Mean | 4.8 | 5.1 | 4.4 |
| | SD | 4.5 | 4.7 | 4.3 |
| | Min | 0.3 | 0.4 | 0.3 |
| | Median | 3.8 | 4.1 | 3.2 |
| | Max | 20.8 | 20.8 | 18.8 |
| BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン | n | 93 | 50 | 43 |
| | Mean | 4.9 | 4.9 | 5.0 |
| | SD | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | Min | 4 | 4 | 4 |
| | Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| | Max | 8 | 8 | 8 |

先行試験開始時 (Visit 2) の値を用いた.
a　治験開始前 3 ヵ月間において，いずれの 1 ヵ月間でも 14 日間以上使用しているか否か.
出典：5.3.5.2-02 Table 14.1.2

### 2.7.6.5.2.2 有効性

BPI疼痛重症度 (平均の痛み) は, 全体及び先行試験の投与群 (デュロキセチン 60 mg QD 群, プラセボ群) 別のいずれの集団でも, 先行試験開始後 17 週から 65 週 (継続長期投与試験開始後 2 週から 50 週) までのすべての評価時点及び最終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 (表 2.7.6.5-6 参照). さらに，継続長期投与試験開始時と比較しても，継続長期投与試験開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点及び最終評価時点で有意に改善した (5.3.5.2-02 Table 14.2.6 参照).

表 2.7.6.5-6　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9732 試験)

| 評価時点 [a] | 群 (先行試験での投与群) | 観測値 | | 変化量 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値<br>(標準偏差) | 平均値<br>(標準偏差) | 95%信頼区間 [b] |
| (0 週) | 全体 | 93 | 4.94 (1.00) | --- | --- |
| | プラセボ | 50 | 4.92 (1.01) | --- | --- |
| | 60 mg QD | 43 | 4.95 (1.00) | --- | --- |
| (2 週) | 全体 | 93 | 4.03 (1.39) | -0.90 (1.26) | [-1.16, -0.64] |
| | プラセボ | 50 | 4.06 (1.58) | -0.86 (1.28) | [-1.22, -0.50] |
| | 60 mg QD | 43 | 4.00 (1.13) | -0.95 (1.25) | [-1.34, -0.57] |
| (4 週) | 全体 | 93 | 3.68 (1.59) | -1.26 (1.44) | [-1.56, -0.96] |
| | プラセボ | 50 | 3.98 (1.63) | -0.94 (1.39) | [-1.34, -0.54] |
| | 60 mg QD | 43 | 3.33 (1.48) | -1.63 (1.43) | [-2.07, -1.19] |
| (6 週) | 全体 | 93 | 3.45 (1.58) | -1.48 (1.51) | [-1.79, -1.17] |
| | プラセボ | 50 | 3.70 (1.53) | -1.22 (1.42) | [-1.62, -0.82] |
| | 60 mg QD | 43 | 3.16 (1.60) | -1.79 (1.57) | [-2.27, -1.31] |
| (10 週) | 全体 | 93 | 3.20 (1.59) | -1.73 (1.49) | [-2.04, -1.42] |
| | プラセボ | 50 | 3.52 (1.62) | -1.40 (1.54) | [-1.84, -0.96] |
| | 60 mg QD | 43 | 2.84 (1.49) | -2.12 (1.35) | [-2.53, -1.70] |
| (14 週) | 全体 | 92 | 2.84 (1.72) | -2.11 (1.71) | [-2.46, -1.76] |
| | プラセボ | 49 | 3.22 (1.83) | -1.71 (1.86) | [-2.25, -1.18] |
| | 60 mg QD | 43 | 2.40 (1.50) | -2.56 (1.40) | [-2.99, -2.13] |

| 評価時点 [a] | 群 (先行試験での投与群) | 観測値 例数 | 観測値 平均値 (標準偏差) | 変化量 平均値 (標準偏差) | 変化量 95%信頼区間 [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 週 (15 週) | 全体 | 93 | 3.04 (1.76) | -1.89 (1.70) | [-2.24, -1.54] |
| | プラセボ | 50 | 3.46 (1.84) | -1.46 (1.83) | [-1.98, -0.94] |
| | 60 mg QD | 43 | 2.56 (1.53) | -2.40 (1.38) | [-2.82, -1.97] |
| 2 週 (17 週) | 全体 | 93 | 2.38 (1.50) | -2.56 (1.56) | [-2.88, -2.24] |
| | プラセボ | 50 | 2.40 (1.54) | -2.52 (1.71) | [-3.00, -2.04] |
| | 60 mg QD | 43 | 2.35 (1.46) | -2.60 (1.40) | [-3.04, -2.17] |
| 4 週 (19 週) | 全体 | 92 | 2.01 (1.45) | -2.93 (1.50) | [-3.24, -2.63] |
| | プラセボ | 49 | 1.98 (1.53) | -2.96 (1.63) | [-3.43, -2.49] |
| | 60 mg QD | 43 | 2.05 (1.36) | -2.91 (1.34) | [-3.32, -2.49] |
| 8 週 (23 週) | 全体 | 91 | 1.80 (1.33) | -3.15 (1.44) | [-3.45, -2.85] |
| | プラセボ | 50 | 1.90 (1.46) | -3.02 (1.65) | [-3.49, -2.55] |
| | 60 mg QD | 41 | 1.68 (1.15) | -3.32 (1.15) | [-3.68, -2.95] |
| 12 週 (27 週) | 全体 | 90 | 1.77 (1.41) | -3.20 (1.52) | [-3.52, -2.88] |
| | プラセボ | 49 | 1.92 (1.57) | -3.02 (1.74) | [-3.52, -2.52] |
| | 60 mg QD | 41 | 1.59 (1.18) | -3.41 (1.20) | [-3.79, -3.03] |
| 16 週 (31 週) | 全体 | 88 | 1.59 (1.34) | -3.38 (1.53) | [-3.70, -3.05] |
| | プラセボ | 49 | 1.73 (1.43) | -3.20 (1.67) | [-3.68, -2.72] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.41 (1.23) | -3.59 (1.31) | [-4.02, -3.16] |
| 20 週 (35 週) | 全体 | 87 | 1.59 (1.35) | -3.38 (1.51) | [-3.70, -3.06] |
| | プラセボ | 48 | 1.73 (1.43) | -3.21 (1.64) | [-3.68, -2.73] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.41 (1.25) | -3.59 (1.33) | [-4.02, -3.16] |
| 24 週 (39 週) | 全体 | 87 | 1.49 (1.29) | -3.47 (1.46) | [-3.78, -3.16] |
| | プラセボ | 48 | 1.69 (1.34) | -3.25 (1.54) | [-3.70, -2.80] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.26 (1.21) | -3.74 (1.33) | [-4.18, -3.31] |
| 28 週 (43 週) | 全体 | 87 | 1.43 (1.24) | -3.54 (1.44) | [-3.85, -3.23] |
| | プラセボ | 48 | 1.50 (1.34) | -3.44 (1.53) | [-3.88, -2.99] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.33 (1.13) | -3.67 (1.32) | [-4.10, -3.24] |
| 32 週 (47 週) | 全体 | 86 | 1.50 (1.27) | -3.43 (1.39) | [-3.73, -3.13] |
| | プラセボ | 47 | 1.64 (1.44) | -3.23 (1.51) | [-3.68, -2.79] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.33 (1.03) | -3.67 (1.20) | [-4.06, -3.28] |
| 36 週 (51 週) | 全体 | 86 | 1.56 (1.37) | -3.37 (1.54) | [-3.70, -3.04] |
| | プラセボ | 47 | 1.74 (1.54) | -3.13 (1.69) | [-3.62, -2.63] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.33 (1.11) | -3.67 (1.30) | [-4.09, -3.24] |
| 40 週 (55 週) | 全体 | 86 | 1.58 (1.43) | -3.35 (1.49) | [-3.67, -3.03] |
| | プラセボ | 47 | 1.77 (1.58) | -3.11 (1.58) | [-3.57, -2.64] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.36 (1.22) | -3.64 (1.33) | [-4.07, -3.21] |
| 44 週 (59 週) | 全体 | 85 | 1.55 (1.37) | -3.38 (1.54) | [-3.71, -3.04] |
| | プラセボ | 46 | 1.76 (1.46) | -3.11 (1.65) | [-3.60, -2.62] |
| | 60 mg QD | 39 | 1.31 (1.22) | -3.69 (1.36) | [-4.13, -3.25] |
| 48 週 (63 週) | 全体 | 83 | 1.49 (1.38) | -3.46 (1.52) | [-3.79, -3.13] |
| | プラセボ | 45 | 1.71 (1.49) | -3.18 (1.64) | [-3.67, -2.68] |
| | 60 mg QD | 38 | 1.24 (1.22) | -3.79 (1.30) | [-4.22, -3.36] |
| 50 週 (65 週) | 全体 | 81 | 1.52 (1.54) | -3.46 (1.64) | [-3.82, -3.10] |
| | プラセボ | 43 | 1.86 (1.73) | -3.07 (1.76) | [-3.61, -2.53] |
| | 60 mg QD | 38 | 1.13 (1.21) | -3.89 (1.37) | [-4.35, -3.44] |
| 最終評価時 | 全体 | 93 | 1.60 (1.60) | -3.33 (1.81) | [-3.71, -2.96] |
| | プラセボ | 50 | 1.94 (1.75) | -2.98 (1.96) | [-3.54, -2.42] |
| | 60 mg QD | 43 | 1.21 (1.30) | -3.74 (1.53) | [-4.21, -3.27] |

a　( ) 内は先行試験からの継続患者の治験薬初回投与後の評価時点を表す．ベースラインは，先行試験開始時 (Visit 2) とした．

b　t 分布による近似．

出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.1.1.1

PGI 改善度の 7 段階評価のうち，最終評価時点で改善 (とても良くなった，良くなった，少し良くなった) と判断した被験者は，92.5% (86/93 例) であり，ほとんどが改善した (5.3.5.2-02 Table 14.2.2.2 参照)．また，CGI 重症度，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み)，BPI 機能障害の程度の 7 項目及び 7 項目の平均，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，EQ-5D，BDI-II の最終変化量は，ベースラインと比較して有意に改善した (表 2.7.6.5-7 参照)．

表 2.7.6.5-7　有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(V9732 試験)

| 評価項目 | ベースライン [a] | | 最終評価時 | | | 95%信頼区間 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 例数 | 平均値 (標準偏差) | 変化量 (標準偏差) | |
| PGI 改善度 | 93 | 4.42 (0.77) | 93 | 2.09 (0.94) | - | [1.89, 2.28] |
| CGI 重症度 | 93 | 4.39 (0.68) | 93 | 2.19 (0.94) | -2.19 (0.99) | [-2.40, -1.99] |
| BPI 疼痛重症度 | | | | | | |
| 最大の痛み | 93 | 6.68 (1.17) | 93 | 2.39 (2.05) | -4.29 (2.05) | [-4.71, -3.87] |
| 最小の痛み | 93 | 3.03 (1.49) | 93 | 0.87 (1.13) | -2.16 (1.66) | [-2.50, -1.82] |
| 現在の痛み | 93 | 4.23 (1.67) | 93 | 1.29 (1.46) | -2.94 (2.19) | [-3.39, -2.49] |
| BPI 機能障害の程度 | | | | | | |
| 日常生活の全般的活動 | 93 | 4.15 (2.17) | 93 | 1.12 (1.44) | -3.03 (2.22) | [-3.49, -2.57] |
| 気分・情緒 | 93 | 3.22 (2.32) | 93 | 0.73 (1.19) | -2.48 (2.25) | [-2.95, -2.02] |
| 歩行能力 | 93 | 4.31 (2.15) | 93 | 1.20 (1.53) | -3.11 (2.17) | [-3.56, -2.66] |
| 通常の仕事 | 93 | 4.23 (2.24) | 93 | 1.13 (1.50) | -3.10 (2.41) | [-3.59, -2.60] |
| 対人関係 | 93 | 2.04 (2.17) | 93 | 0.61 (1.07) | -1.43 (2.07) | [-1.86, -1.00] |
| 睡眠 | 93 | 2.48 (2.32) | 93 | 0.68 (1.24) | -1.81 (2.35) | [-2.29, -1.32] |
| 生活を楽しむこと | 93 | 2.69 (2.29) | 93 | 0.76 (1.22) | -1.92 (2.16) | [-2.37, -1.48] |
| 7 項目の平均 | 93 | 3.30 (1.83) | 93 | 0.89 (1.21) | -2.41 (1.81) | [-2.78, -2.04] |
| WOMAC | | | | | | |
| 痛み | 93 | 7.62 (2.54) | 93 | 3.16 (2.80) | -4.46 (3.27) | [-5.14, -3.79] |
| こわばり | 93 | 3.04 (1.30) | 93 | 1.25 (1.45) | -1.80 (1.63) | [-2.13, -1.46] |
| 日常行動の困難度 | 93 | 23.43 (10.13) | 93 | 9.46 (9.13) | -13.97 (11.32) | [-16.30, -11.64] |
| 合計スコア | 93 | 34.10 (12.92) | 93 | 13.87 (12.77) | -20.23 (15.05) | [-23.33, -17.13] |
| SF-36 | | | | | | |
| 身体機能 | 93 | 56.83 (18.88) | 93 | 72.10 (20.58) | 15.27 (20.82) | [10.98, 19.56] |
| 日常役割機能 (身体) | 93 | 71.24 (21.59) | 93 | 83.13 (19.04) | 11.90 (21.20) | [7.53, 16.26] |
| 体の痛み | 93 | 46.46 (12.95) | 93 | 67.78 (18.81) | 21.32 (21.15) | [16.97, 25.68] |
| 全体的健康感 | 93 | 59.59 (14.79) | 93 | 70.48 (18.88) | 10.89 (17.20) | [7.35, 14.44] |
| 活力 | 93 | 63.64 (15.66) | 93 | 73.25 (17.66) | 9.61 (16.16) | [6.28, 12.94] |
| 社会生活機能 | 93 | 85.22 (17.09) | 93 | 91.67 (16.21) | 6.45 (19.12) | [2.51, 10.39] |
| 日常役割機能 (精神) | 93 | 81.18 (19.81) | 93 | 89.96 (16.46) | 8.78 (23.13) | [4.02, 13.54] |
| 心の健康 | 93 | 78.60 (14.49) | 93 | 83.49 (16.58) | 4.89 (18.37) | [1.11, 8.68] |
| EQ-5D | 93 | 0.68 (0.09) | 93 | 0.84 (0.16) | 0.15 (0.16) | [0.12, 0.19] |
| BDI-II | 93 | 4.37 (4.89) | 93 | 3.23 (4.28) | -1.14 (4.93) | [-2.16, -0.12] |

a　ベースラインは，先行試験開始時 (Visit 2) とした．なお，PGI 改善度では，PGI 重症度のベースライン値を示した．

b　t 分布による近似．PGI 改善度では最終評価時の 95%信頼区間，それ以外の評価項目では最終変化量の 95%信頼区間を表す．

出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.1.1.2～Table 14.2.1.1.4，Table 14.2.1.2.1～Table 14.2.1.2.8，Table 14.2.1.3，Table 14.2.1.4.1～Table 14.2.1.4.4，Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.7.1～Table 14.2.1.7.8，Table 14.2.2.1

探索的評価項目である関節可動域の最終変化量 (平均値±標準偏差) は 4.4±10.2 であり，平均

変化での悪化傾向はみられなかった (5.3.5.2-02 Table 14.4.1 参照).

#### 2.7.6.5.2.3 安全性

**(1) 有害事象**

有害事象の重症度別発現頻度を，表 2.7.6.5-8 に示した.

有害事象発現率は，91.4% (85/93 例) であり，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 (5.4%)，背部痛 (5.4%)，浮動性めまい (5.4%)，及び咳嗽 (5.4%) であった．発現した有害事象のほとんどが軽度であり，長期間投与しても有害事象の発現率が増加することはなかった.

副作用は 51.6% (48/93 例) に発現した.

表 2.7.6.5-8　有害事象の重症度別発現頻度 (V9732 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 全体<br>N=93 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | 副作用 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 全体 | 69 (74.2) | 12 (12.9) | 4 (4.3) | 43 (46.2) | 5 (5.4) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 耳痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霰粒腫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 27 (29.0) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 22 (23.7) | 2 (2.2) | 0 |
| 便秘 | 17 (18.3) | 1 (1.1) | 0 | 15 (16.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 悪心 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 胃炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (15.1) | 0 | 0 | 13 (14.0) | 0 | 0 |
| 口渇 | 11 (11.8) | 0 | 0 | 11 (11.8) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 全体<br>N=93<br>有害事象<br>軽度 | 中等度 | 高度 | 副作用<br>軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アルコール性肝疾患 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 30 (32.3) | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 15 (16.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性中耳炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性腸炎 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 化膿 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 23 (24.7) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 7 (7.5) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 6 (6.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上顆炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動物咬傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 全体<br>N=93<br>有害事象<br>軽度 | 中等度 | 高度 | 副作用<br>軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 節足動物咬傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟骨損傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 足骨折 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 凍傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋断裂 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 刺創 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨挫傷 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱中症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 12 (12.9) | 0 | 0 | 4 (4.3) | 0 | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿中血陽性 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 5 (5.4) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 肥満 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 糖尿病 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 全体<br>N=93<br>有害事象<br>軽度 | 中等度 | 高度 | 副作用<br>軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高脂血症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 (24.7) | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 5 (5.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結節性変形性関節症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨粗鬆症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 滑液包炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顎関節症候群 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腱鞘炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋筋膜炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板変性症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 27 (29.0) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 16 (17.2) | 1 (1.1) | 0 |
| 傾眠 | 12 (12.9) | 0 | 0 | 12 (12.9) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 5 (5.4) | 0 | 0 | 3 (3.2) | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 全体<br>N=93<br>有害事象<br>軽度 | 中等度 | 高度 | 副作用<br>軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 片頭痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 進行性核上性麻痺 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肋間神経痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚髄神経根障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失見当識 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 |
| 頻尿 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 緊張性膀胱 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 11 (11.8) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 咳嗽 | 4 (4.3) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 喘息 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 4 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 (16.1) | 1 (1.1) | 0 | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 0 |
| 湿疹 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 |
| 過角化 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 日光皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 黄色皮膚 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 全体<br>N=93<br>有害事象 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 副作用<br>中等度 | 高度 |
| 血管障害 | 8 (8.6) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 7 (7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%).

MedDRA Version 17.1.

出典：5.3.5.2-02 Table 14.3.1.3.1

### (2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中，死亡例は発現しなかった．その他の重篤な有害事象は，7.5% (7/93 例) に発現した．その他の重篤な有害事象の内訳は，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) であり，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．

重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.5-9 に示した．

表 2.7.6.5-9　重篤な有害事象の詳細

| 先行試験での投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4EB003 | 女<br>76 | 凍傷<br>(凍傷(両足趾）) | - | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 傾眠<br>(傾眠) | 4<br>74 | 軽度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |
| | | | 鼻咽頭炎<br>(感冒) | 48<br>14 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 進行性核上性麻痺<br>(進行性核上性麻痺) | 50<br>- | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>いいえ<br>未回復 |
| [身長] [a] 138.0 cm，[体重] [a] 43.5 kg | | | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 2.7 年 | | | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] うっ血性心不全，徐脈，上室性期外収縮，白癬症，骨粗鬆症，浮動性めまい，高尿酸血症，食道裂孔ヘルニア，慢性胃炎，高血圧症，変形性脊椎症，十二指腸潰瘍，腰痛症，僧帽弁閉鎖不全症，腎機能障害 | | | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>ザイロリック錠，レバミピド錠，アルダクトン A 錠，ボナロン錠，チアトンカプセル，フルイトラン錠，マーズレン S 配合顆粒，ラシックス錠，プレタール OD 錠，ランソプラゾール口腔内崩壊錠，ユベラ N カプセル，ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒，トランサミンカプセル，クラビット錠，PL 配合顆粒 | | | | | | |
| [経過] [g]<br>1 日前　継続長期投与試験の同意取得.<br>1 日目　治験薬服薬開始.<br>50 日目　Visit 11 来院時の調査票記入の際，右手の振戦を確認．診察にて握力減少が認められたため，スクリーニング検査を実施 (胸部 CT 検査，頭部 CT 検査，胸部レントゲン検査，頸椎レントゲン検査，血液検査).<br>52 日目　院内の神経内科を受診．頭部 CT 検査，頸椎レントゲン検査の結果と被験者診察を踏まえ，進行性核上性麻痺を疑う．他院にて精密検査をするために入院予約.<br>スクリーニング検査結果：胸部 CT 検査，胸部レントゲン検査，血液検査について，握力減少及び進行性核上性麻痺と確定診断に至る所見なし.<br>54 日目　進行性核上性麻痺疑いとなり，治療を優先させるため治験中止．中止時検査実施.<br>59 日目　スクリーニング検査実施．心電図検査，腹部 CT 検査，尿定性検査，腹部超音波検査，胃内視鏡検査，便潜血検査について，握力減少及び進行性核上性麻痺と確定診断に至る所見なし.<br>70 日目　55 日目～68 日目の期間で漸減期治験薬を服薬．治験終了.<br>77 日目　後観察終了．新たな有害事象なし.<br>81 日目　他院入院.<br>98 日目　以下の内容を他院より入手. | | | | | | |

| |
|---|
| 83 日目　ダットスキャン検査・MIBG 心筋シンチグラフィー検査実施.<br>84 日目　頸椎 MRI 検査実施.<br>87 日目　頭部 MRI 検査実施.<br>以上の結果から，進行性核上性麻痺が最も疑わしいと判断した．また，同疾患の特定疾患の申請を行った．進行性核上性麻痺に対する薬剤処方はなし.<br>本日受理した診療情報提供書の内容を確認し，進行性核上性麻痺と確定したため，SAE として報告する.<br>以下，被験者へ 98 日目に電話にて確認した内容を記載する.<br>94 日目　特定疾患の申請，受理.<br>95 日目　他院退院.<br>治療計画として，進行性核上性麻痺に対する服薬はなく，当院神経内科の外来にて経過観察となる.<br>本事象に対し，当面薬剤での治療は行わず，被験者の経過観察のみとなることから，本時点で重篤な有害事象としての報告は終了する. |
| [治験担当医師のコメント]<br>診療情報提供書の結果より本事象は進行性核上性麻痺と診断され，この結果をもって重篤と判断する.<br>進行性核上性麻痺の発現機序は，脳の神経原線維のタウたんぱく質が過剰にリン酸化されて神経細胞内に徐々に蓄積し，加齢に伴って出現することから，治験薬の作用機序を勘案すると，治験薬との関連性はないと考える.<br>また，進行性核上性麻痺の進行は非常に穏やかであり，本治験薬の服薬期間を加味しても治験薬と本事象発現との時間的相関関係はなく，治験薬との因果関係は否定できると考える. |
| [治験依頼者の見解]<br>本事象の主要症候である垂直性核上性眼球障害や姿勢反射障害の所見が得られておらず，薬剤性パーキンソニズムやセロトニン症候群の可能性が残される．ただし，MRI にて中脳被蓋部の萎縮がみられていること，本治験薬中止 1 か月経過の現時点で未回復であることより，両疾患の可能性は低いと考え，現時点の経過・情報下では本治験薬の関与はないと判断する. |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし，先行試験で発現している事象については，算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

| 先行試験の投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4LJ007 | 女<br>67 | 便秘<br>(便秘) | 14<br>350 | 中等度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>はい<br>軽快 |
| | | | 椎間板突出<br>(腰部椎間板ヘルニアの悪化) | 205<br>104 | 中等度<br>重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | そう痒症<br>(皮膚掻痒) | 211<br>16 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| [身長] [a] 156.5 cm，[体重] [a] 59.4 kg | | | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 2.4 年 | | | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症]右手中指ヘバーデン関節症，腰部椎間板ヘルニア | | | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>センノシド錠，マグミット錠，アローゼン顆粒，ツムラ大建中湯エキス顆粒，ツムラ潤腸湯エキス顆粒，新レシカルボン坐剤，ピコスルファートナトリウム，マグミット錠，酸化マグネシウム錠，テレミンソフト坐剤，腰椎けん引，電気療法 | | | | | | |
| [経過] [g]<br>1 日前　　継続長期投与試験の同意取得. | | | | | | |

| |
|---|
| 1 日目　治験薬服薬開始.<br>205 日目　誘因なく左臀部痛出現.<br>206 日目　散歩のため外出中に小走りしたため，疼痛増強.<br>208 日目　徐々に疼痛が増強し，歩行時左大腿前面及び下腿前面痛出現．歩行困難となったため，当院を受診．検査した結果，腰部椎間板ヘルニアと診断し，手術 ((腰部椎間板ヘルニア) 髄核摘出術) 入院.<br>211 日目　(腰部椎間板ヘルニア) 髄核摘出術.<br>212 日目　歩行練習を実施．歩行に問題なし.<br>216 日目　経過観察のため，入院継続.<br>223 日目　Visit 17 実施．症状著変なし.<br>228 日目　経過良好にて退院.<br>252 日目　Visit 18 実施．症状著変なし.<br>280 日目　Visit 19 実施．症状著変なし.<br>308 日目　Visit 20 実施．退院後 3 ヵ月検査 MRI 実施し，画像での変化なし，症状ないため回復とした. |
| [治験担当医師のコメント]<br>本事象は, 当該患者が合併症としてある腰部椎間板ヘルニアが悪化したと判断し, 手術 ((腰部椎間板ヘルニア) 髄核摘出術) 入院することとなったため，重篤な有害事象と判断した.<br>治験薬との因果関係について，当該患者は 68 歳と高齢で，本事象が発現する前，左臀部痛が出現し小走りをしたことが起因し，本事象が発現したと考えられる．また，治験薬の作用機序，副作用及び投与期間の相互関係を勘案すると，治験薬及び治験手順との関連性はないと判断した. |
| [治験依頼者の見解]<br>本剤以外の要因：合併症 (腰部椎間板ヘルニア) によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する. |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし, 先行試験で発現している事象については，算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

| 先行試験の投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4JC010 | 女<br>68 | 口渇<br>(口渇) | - | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |
| | | | 黄色皮膚<br>(黄色皮膚) | 69<br>177 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |
| | | | 腰部脊柱管狭窄症<br>(腰部脊柱管狭窄症) | 105<br>203 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>はい<br>回復 |
| | | | 糖尿病<br>(糖尿病) | 280<br>50 | 軽度<br>非重篤<br>関連あるかもしれない | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 頭痛<br>(頭痛) | 300<br>1 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 非該当<br>はい<br>回復 |
| [身長] [a] 151.9 cm，[体重] [a] 55.5 kg | | | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 3.0 年 | | | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] 高血圧症，慢性胃炎，便秘症，頸肩腕症候群，不眠症 | | | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>アムロジピン，ニフェランタン，アシノン，デムナロン，カルタゴン，ダイメジンスリービーカプセル，マグミッ | | | | | | |

| |
|---|
| ト |
| [経過] [g]<br>1 日前　継続長期投与試験の同意取得.<br>1 日目　治験薬服薬開始.<br>105 日目　左殿部から左大腿部裏面にかけて痛みが出現.<br>140 日目　MRI により腰部脊柱管狭窄症と診断.<br>283 日目　279 日目頃より痛みが増強し，280 日目ブロック注射を実施するも改善せず，283 日目被験者希望により治験中止となる.<br>284 日目　漸減期投与開始.<br>294 日目　治験薬投与終了.<br>298 日目　手術にて加療のため入院.<br>299 日目　椎弓形成術施行.<br>301 日目　術後経過順調．入院中.<br>307 日目　本日，退院となる. |
| [治験担当医師のコメント]<br>痛みが増強し，手術による入院加療が必要な状態となったため，298 日目に重篤と判断した.<br>本治験開始の 3 年 3 ヵ月前，腰部脊柱管狭窄症 (L4/5) に対して脊椎固定術施行しており，その術後合併症および加齢によるものと考えるため，治験薬との因果関係なしと判断する. |
| [治験依頼者の見解]<br>偶発症によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する. |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし, 先行試験で発現している事象については, 算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

| 先行試験の投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 60 mg QD | 4CC001 | 男<br>64 | 便秘<br>(便秘) | 62<br>107 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 挫傷<br>(右膝関節挫傷) | 150<br>17 | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 挫傷<br>(左膝関節打撲血腫) | 176<br>180 | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>軽快 |
| | | | 変形性脊椎症<br>(変形性腰椎症) | 190<br>109 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 貧血<br>(貧血) | 196<br>- | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>いいえ<br>未回復 |
| | | | 変形性脊椎症<br>(頚椎症) | 226<br>45 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 刺創<br>(右手刺創) | 257<br>4 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 便秘<br>(便秘) | 299<br>57 | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>はい<br>軽快 |
| | 腸閉塞<br>(腸閉塞) | 326<br>12 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>いいえ<br>回復 |
| [身長] [a] 177.4 cm, [体重] [a] 82.0 kg | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 18.8 年 | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] 高血圧症，変形性脊椎症 | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>アバプロ錠，アムロジピン錠，ドキサゾシン錠，大建中湯，アルツディスポ関節注，ラキソベロン錠，ムコスタ錠，キシロカイン注射液，ノイロトロピン注射液，モーラステープ L，ロルカム錠，ボルタレンサポ，カピステン筋注，温熱療法，運動療法，左膝関節穿刺，牽引療法 | | | | |
| [経過] [g]<br>1 日前　継続長期投与試験の同意取得.<br>1 日目　治験薬服薬開始.<br>327 日目　326 日目に腸閉塞にて入院した旨を，入院先から責任医師宛に連絡あり．その後，担当 CRC より被験者へ電話連絡し，以下の内容を聴取した.<br>「326 日目起床時，特に体調不良なく通常通り出勤したが，その後胃重感出現．近医受診後，総合病院受診しそのまま入院となる.」<br>338 日目　他院より診療情報提供書を入手し，下記事項を確認した.<br>329 日目：入院時から 329 日目まで点滴にて栄養管理のうえ，絶食にて治療した．排便あり.<br>330 日目：流動食開始.<br>333 日目：3 分粥開始.<br>334 日目：5 分粥開始.<br>335 日目：全粥開始.<br>332 日目～ロキソニンテープ，335 日目～マグミット錠，センノサイド錠，アバプロ錠，アムロジピン錠，ドキサゾシン錠，大建中湯，モーラステープ L 投与開始 (又は再開).<br>337 日目：退院となる. | | | | |
| [治験担当医師のコメント]<br>腸閉塞は過去の開腹手術 (胃 2/3 十二指腸切除術) 後の腸管癒着症の症状再発に起因する事象と考えられ，また，治験薬服薬期間から腸閉塞発現までの時間的相関関係は認められないことから治験薬との因果関係無し.<br>327 日目に入院先より TEL にて 326 日目から入院となった連絡があり，重篤な有害事象と判断. | | | | |
| [治験依頼者の見解]<br>本剤以外の要因：合併症・基礎疾患等 (開腹手術後の腸管癒着症の症状再発) によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する. | | | | |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし, 先行試験で発現している事象については, 算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

| 先行試験の投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4FB003 | 男<br>49 | 関節炎<br>(股関節炎) | 62<br>20 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 椎間板突出<br>(腰椎椎間板ヘルニア) | 81<br>208 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 靭帯捻挫<br>(右足関節捻挫) | 108<br>10 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 椎間板突出<br>(頚椎椎間板ヘルニア) | 284<br>82 | 中等度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>はい<br>軽快 |

[身長] [a] 174.0 cm, [体重] [a] 100.5 kg

[変形性関節症罹病期間] [e] 2.8 年

[既往歴] なし
[合併症] 糖尿病，頚椎症性神経根症，高尿酸血症

[併用薬・併用療法] [f]
ジャヌビア錠，メトグルコ錠，ノボラピッド注フレックスタッチ，ランタス注ソロスター，セルベックスカプセル，リリカカプセル，ミオナール錠，ガスターD 錠，エンピナース P カプセル，アルツディスポ関節注，ボルタレン錠，ロキソプロフェン Na テープ「科研」，モーラステープ，セレコックス錠，牽引，温熱療法，電気療法，装具療法

[経過] [g]

1 日前　継続長期投与試験の同意取得.

1 日目　治験薬服薬開始.

287 日目　被験者規定外来院にて下記を聴取.
284 日目より頭痛と両手しびれあり，同日近医受診し頭部 CT 撮影するも問題なかったが，頚椎が原因である可能性を指摘され，当院受診となった.
当院にて頚部 X 線を撮影したところ，変形を認め，しばらくリハビリと近医にて処方されたテルネリン・ブルフェンで様子をみることとした.
有害事象名は合併症である頚椎症性神経根症の悪化であることより,「頚椎症性神経根症悪化」とした.

294 日目　被験者規定外来院にて，頚～右上肢のしびれが強く，状態は前回来院時と変化がなかったため，さらにリハビリ内容を変更し，メチコバールを処方し様子をみることとした.

303 日目　治験来院 (Visit 20) にて，症状に変化はないが，治験継続には問題ないと判断した．引き続き，リハビリで様子をみていくこととした.

324 日目　被験者より電話連絡にて以下を聴取した.
・合併症 (糖尿病) にて通院中の他院 A にて MRI を撮影した結果，326 日目より入院となり，338 日目に頚椎 OPE 予定となったこと.
・症状がひどく食事がとれないことより治験薬の服薬が先月末よりできていないこと.
入院に伴いその後の治験来院が設定できないこと，食事がとれないことで治験薬の服薬を既に中止していることより，治験中止を判断し，翌日 325 日目に中止時検査を行うこととした.

325 日目　治験来院 (中止時) にて，治験薬を回収し，すべての中止時検査，後観察を実施した.
なお，被験者より下記を聴取した.
・323 日目に他院 A にて頚椎 MRI を実施.
・324 日目に他院 A より結果の電話連絡が入り，頚椎ヘルニアであることが判明，症状回復のためには急遽 OPE をした方が良いとのことで，326 日目入院，338 日目手術予定となった (手術は血糖コントロールがつき次第早々に行う方針で，少し早まる可能性があるとのこと).
・手術後は 10 日間入院の後退院となり，その後 10 日程自宅療養後，社会復帰予定.

326 日目　被験者より電話連絡が入り，予定通り入院となった旨聴取した.

385 日目　他院 A より情報提供書を入手．予定通り 338 日目に頚椎前方固定術 (C4-6) 腸骨移植を実施したが，リハビリ治療のため，365 日目より他院 B へ転院していることを確認した.

| |
|---|
| [治験担当医師のコメント]<br>有害事象：頚椎症性神経根症悪化の治療及び精査の結果判明したもので，頚椎椎間板ヘルニア自体短期間で認められるようなものではなく，時間的理由，治験薬の作用機序から考えて，治験薬との因果関係は無し.<br>326 日目に入院となった事実を確認したため，重篤な有害事象となった. |
| [治験依頼者の見解]<br>偶発症と考えられ，頚椎椎間板ヘルニアは短時間で発生・進行するものではないため時間的観点から治験薬との関連性はなく，また治験薬の作用機序から考えても治験薬との因果関係はないと判断する. |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし, 先行試験で発現している事象については, 算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

| 先行試験の投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4EG001 | 女<br>74 | 便秘<br>(便秘) | 7<br>- | 軽度<br>非重篤<br>おそらく関連あり | 投与量変更せず<br>はい<br>未回復 |
| | | | 鼻咽頭炎<br>(感冒) | 234<br>6 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 口腔ヘルペス<br>(口唇ヘルペス) | 244<br>13 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | 感染性腸炎<br>(感染性腸炎) | 319<br>50 | 中等度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>はい<br>回復 |
| | | | 意識消失<br>(意識消失) | 320<br>1 | 中等度<br>重篤<br>関連あるかもしれない | 投与中止<br>いいえ<br>回復 |
| [身長] [a] 158.6 cm，[体重] [a] 53.4 kg | | | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 5.2 年 | | | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] 骨粗鬆症，緑内障，右下肢静脈瘤，高コレステロール血症 | | | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>酸化マグネシウム原末「マルイシ」，アリナミン F 糖衣錠，ボノテオ錠，ルミガン点眼液，エイゾプト懸濁性点眼液，アズノール細粒，カルボシステイン錠「トーワ」，ポララミン錠，ラックビーR 散，フスタゾール散，プルスマリン A，エピナスチン塩酸塩錠「日医工」，フロモックス錠，トロキシン錠，ロキソプロフェンナトリウム錠「日医工」 | | | | | | |
| [経過] [g]<br>1 日前　継続長期投与試験の同意取得．Visit 8 実施.<br>1 日目　治験薬服薬開始.<br>14 日目　Visit 9 実施，治験薬の忍容性に問題なく，翌日から治験薬 60 mg/日開始.<br>その後の来院において，当該事象に関連する被験者からの主訴なし.<br>規定外検査項目についても，特筆すべき異常なし.<br>305 日目　Visit 20 実施．被験者からの主訴なし.<br>340 日目　Visit 21 予定で来院時，被験者より下記について聴取.<br>319 日目　下痢症状発現.<br>320 日目　22：30 トイレに行く際に意識消失し転倒.<br>救急搬送前に意識回復 (消失時間不明). | | | | | | |

| |
|---|
| ご家族の意向により他院総合病院へ救急搬送.<br>そのまま総合病院へ入院.<br>投薬治療開始.<br>321 日目　被験者判断により治験薬服用中止.<br>323 日目　退院.<br>入院中より服用していた下記薬剤について連続服薬指示あり.<br>・ビオフェルミン錠剤 1 錠/回　3 回/日<br>325 日目　被験者判断により治験薬服用再開.<br>330 日目　経過観察のため，総合病院受診し検査実施.<br>338 日目　検査結果確認のため，総合病院再受診.<br>後日精査のため，大腸内視鏡検査実施予定.<br>下痢症状は軽快，意識障害は回復しているが，被験者の安全性を考慮し中止と判断.<br>同日中止時検査実施.<br>368 日目　急性胃腸炎の追跡調査のため当院へ来院．急性胃腸炎の症状消失を確認.<br>372 日目　他院レターを入手し，以下の情報を得た.<br>入院中下記の薬剤により治療.<br>ヴィーン D 輸液，ソリターT3 号輸液，ビオフェルミン錠剤，ロセフィン静注液，五苓散<br>入院中及び退院後の検査結果から，臨床上の回復を確認．また，一般細菌・真菌検査，大腸内視鏡検査，病理組織検査は臨床上問題なし. |
| [治験担当医師のコメント]<br>感染性腸炎：偶発的なウイルス感染により引き起こされた可能性があること，及び長期的に治験薬を服用していたものの，これまでに同様の症状発現が認められなかったことより，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した.<br>意識消失：急性胃腸炎に伴う脱水症状により，ふらつきが生じた可能性があるものの，脱水状態であったことにより治験薬の薬理作用が強く発現し意識障害に至った可能性が否定できないため，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した．また，併用薬のボノテオ錠 50 mg にもめまい (頻度不明) の副作用が認められているが，直近のボノテオ錠の服薬は 305 日目であり，薬物動態及び薬理作用を考慮すると，脱水状態にあってもボノテオ錠が意識障害に関連する可能性は否定できると判断した. |
| [治験依頼者の見解]<br>いずれの事象も偶発症によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する. |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし, 先行試験で発現している事象については, 算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

| 先行試験の投与群 | 患者 ID | 性別/年齢 (歳) [a] | PT (報告名)[b] | 発現時期 [c]/持続期間 [d] | 重症度/重篤区分/因果関係 | 治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 4LB002 | 女<br>78 | 末梢動脈閉塞性疾患<br>(閉塞性動脈硬化症<br>(左下腿）) | - | 中等度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>未回復 |
| | | | 靭帯捻挫<br>(左足関節捻挫) | 10<br>73 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>いいえ<br>回復 |
| | | | 咳嗽<br>(咳嗽) | 71<br>124 | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>はい<br>回復 |
| | | | グリコヘモグロビン増加<br>(HbA1c 上昇) | 285<br>- | 軽度<br>非重篤<br>関連なし | 投与量変更せず<br>いいえ<br>未回復 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 大腿骨骨折<br>(骨折（左大腿部）) | 338<br>28 | 高度<br>重篤<br>関連なし | 投与中止<br>はい<br>軽快 |
| [身長] [a] 150.0 cm，[体重] [a] 60.0 kg | | | | |
| [変形性関節症罹病期間] [e] 6.7 年 | | | | |
| [既往歴] なし<br>[合併症] 脂質異常症，腰部脊椎管狭窄症 | | | | |
| [併用薬・併用療法] [f]<br>イコサペント酸エチル粒状カプセル，クラリシッド錠，ゼスラン錠，ノイチーム錠，レバミピド錠，メジコン錠，インフルエンザワクチン，マッサージ，運動療法 | | | | |
| [経過] [g]<br>1 日前　継続長期投与試験の同意取得.<br>1 日目　治験薬服薬開始.<br>338 日目　他院 A より電話にて下記情報を入手.<br>本日，自宅にて被験者本人の不注意により転倒し，救急要請.<br>他院 A に搬送後，骨折のための加療を目的で他院 A に入院となった.<br>344 日目　当院に被験者より連絡があり，下記情報を入手.<br>被験者の不注意により転倒，左大腿部の骨折をし，342 日目に手術を行った．なお，転倒に際し，めまい等は認められなかった.<br>しばらく他院 A にて入院加療となったため，次回治験受診予定の日に受診することが困難である.<br>上記情報より，今後の来院調整が困難であり，適切な安全性，有効性の評価が難しいと判断したため，本日をもって治験を中止と判断する.<br>365 日目　被験者に電話にて後観察を実施．本日他院 B へ転院し，今後他院 B にて術後のリハビリを実施することとなった旨を聴取.<br>401 日目　他院 A より詳細情報の入手が困難であることから，リハビリのために他院 B へ転院した日をもって転帰「軽快」と判断する. | | | | |
| [治験担当医師のコメント]<br>転倒による骨折のため，治験薬との因果関係はなしと考える. | | | | |
| [治験依頼者の見解]<br>偶発症によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する. | | | | |

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時，身長及び体重は先行試験開始時).
b　MedDRA Version 17.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現時期 (日) = 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1. ただし, 先行試験で発現している事象については，算出せず.
d　持続期間 (日) = 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．本試験で発現し，転帰が回復又は軽快の場合のみ算出.
e　「年月日を補完した発症時期」から「Visit 2 の受診日」までを年単位に換算した値.
f　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
g　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.
出典：5.3.5.2-02 Table 12.3-3～Table 12.3-9

### (3)　重要な有害事象

重篤な有害事象以外で中止の原因となった有害事象 (重要な有害事象) は 5.4% (5/93 例) に発現した．2 例以上に発現した事象はなかったが，いずれも副作用と判断された．重要な有害事象の程度は，すべて軽度又は中等度で，転帰は，すべて回復又は軽快であった.

### (4)　臨床検査

各臨床検査項目の平均値の推移に，明確な変動 (増加又は減少傾向) はみられなかった．尿検査値 (定性値) の分布にも，明確な悪化傾向はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

血圧 (収縮期及び拡張期)，脈拍数，体重の平均値の推移に，大きな変動はみられなかった．本治験開始後に，心電図所見が正常から異常に推移した症例はなかった．

(6) C-SSRS

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

(7) 転倒スコア

転倒スコアによる評価で，転倒「あり」の症例は，全体で 23.7% (22/93 例) であった．転倒の状況は歩行中が最も多かった．また，滑りによる転倒が最も多かった．

(8) KL 分類のグレード

KL 分類の評価で，最終評価時の KL 分類のグレードが，ベースラインと比較して悪化した (数値が高くなった) 症例は 3 例であり，いずれも 1 段階の悪化であった (グレード 1→2 が 1 例，2→3 が 2 例)．

2.7.6.5.2.4 まとめ

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，ベースライン (先行試験開始時) と比較して，先行試験開始後 17 から 65 週 (継続長期投与試験開始後 2 週から 50 週) までのすべての評価時点及び最終評価時点で有意に改善した．また，最終評価時の PGI 改善度で，改善と判断した被験者の割合は，92.5% (86/93 例) であり，ほとんどが改善した．CGI 重症度，BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み)，BPI 機能障害の程度の 7 項目及び 7 項目の平均，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，EQ-5D，BDI-II の最終変化量は，ベースラインと比較して有意に改善した．

有害事象の発現率は 91.4% (85/93 例) であり，主な有害事象は先行試験と同様であった．臨床検査，血圧，脈拍数，体重，及び心電図検査では，デュロキセチンの投与による明らかな変化はみられなかった．