サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 慢性腰痛症に伴う疼痛 ―

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類及び作用機序 6
2.5.1.2　慢性腰痛症とその治療 6
2.5.1.2.1　疾患の概念 6
2.5.1.2.2　疫学 6
2.5.1.2.3　治療の現状 7
2.5.1.3　製品開発の経緯 8
2.5.1.3.1　慢性腰痛症に対する開発の経緯 8
2.5.1.4　臨床データパッケージ 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4　有効性の概括評価 12
2.5.4.1　対象患者 12
2.5.4.2　試験デザイン 15
2.5.4.2.1　国内プラセボ対照試験 (A3331 試験，評価試験) 15
2.5.4.2.2　国内継続長期投与試験 (A3332 試験，評価試験) 15
2.5.4.2.3　海外臨床試験 (参考試験) 16
2.5.4.3　有効性評価項目 16
2.5.4.4　統計手法 17
2.5.4.5　有効性成績 18
2.5.4.5.1　国内プラセボ対照試験 (A3331 試験，評価試験) 18
2.5.4.5.2　国内継続長期投与試験 (A3332 試験，評価試験) 22
2.5.4.5.3　海外臨床試験 (参考試験) 23
2.5.4.6　部分集団解析 25
2.5.4.6.1　背景因子別 25
2.5.4.6.2　NSAIDs 等の使用状況別 26
2.5.4.7　効果の持続 29
2.5.4.8　有効性評価のまとめ 30
2.5.5　安全性の概括評価 31
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略 31
2.5.5.2　患者集団及び曝露状況の要約 31
2.5.5.3　有害事象 32
2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象 32
2.5.5.3.2　部分集団による層別解析 36
2.5.5.3.3　慢性腰痛症と他の適応疾患で発現した有害事象の比較 36

2.5.5.3.4　死亡 37
2.5.5.3.5　その他の重篤な有害事象 37
2.5.5.3.6　その他の重要な有害事象 37
2.5.5.3.7　特記すべき有害事象 38
2.5.5.3.7.1　痙攣 38
2.5.5.3.7.2　肝機能障害，肝炎，及び黄疸 38
2.5.5.3.7.3　幻覚，セロトニン症候群，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 39
2.5.5.4　有害事象の予防，軽減，管理方法 39
2.5.5.4.1　特定の集団 39
2.5.5.4.1.1　デュロキセチンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者 39
2.5.5.4.1.2　モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中の患者 39
2.5.5.4.1.3　肝障害のある患者 39
2.5.5.4.1.4　腎障害のある患者 40
2.5.5.4.1.5　緑内障又は眼内圧亢進のある患者 40
2.5.5.4.1.6　前立腺肥大症など排尿困難のある患者 40
2.5.5.4.1.7　高血圧又は心疾患のある患者 40
2.5.5.4.1.8　過度のアルコール摂取者 40
2.5.5.4.1.9　自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者 41
2.5.5.4.1.10　躁うつ病患者 41
2.5.5.4.1.11　脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 41
2.5.5.4.1.12　衝動性が高い併存障害を有する患者 41
2.5.5.4.1.13　てんかんなどの痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 41
2.5.5.4.1.14　出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者 42
2.5.5.4.1.15　高齢者 42
2.5.5.4.1.16　小児など 42
2.5.5.4.1.17　妊婦，産婦，授乳婦 42
2.5.5.4.1.18　過量投与の患者 42
2.5.5.4.2　特定の有害事象 43
2.5.5.4.2.1　離脱症状 43
2.5.5.4.2.2　精神機能の障害 43
2.5.5.5　市販後データ 43
2.5.5.5.1　国内市販後データ 43
2.5.5.5.2　海外での市販後使用状況 44
2.5.5.6　安全性評価のまとめ 44
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1　慢性腰痛症の治療目標 46
2.5.6.2　ベネフィット 46

2.5.6.2.1　慢性腰痛症に対する鎮痛効果 46
2.5.6.2.2　QOL 及び症状の改善 47
2.5.6.2.3　1 日 1 回投与による効果発現 48
2.5.6.2.4　長期投与時の安全性及び有効性 48
2.5.6.3　リスク 48
2.5.6.3.1　慢性腰痛症に対する安全性 48
2.5.6.4　医療上の有用性 49
2.5.6.5　申請する用法・用量 50
2.5.6.5.1　設定根拠 50
2.5.7　参考文献 52

略号一覧表

略号	略号内容	
5-HT	Serotonin	セロトニン
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BDI-II	Beck Depression Inventory-II	Beck 抑うつ調査-II
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	-
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査一覧
CGI 重症度	Clinical Global Impression of Severity	医師による重症度に関する包括印象度
Cmax	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension	-
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ITT	Intent-to-treat	-
LOCF	Last Observation Carried Forward	-
MAO	Monoamine Oxidases	モノアミン酸化酵素
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measure	-
NA	Noradrenaline	ノルアドレナリン
NRS	Numeric Rating Scale	-
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
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
PT	Preferred Term	基本語
QD	Quaque Die	1 日 1 回
QOL	Quality of Life	生活の質
RDQ-24	Roland-Morris Disability Questionnaire	腰痛特異的 QOL 尺度
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey	-
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再吸収阻害薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Instrument	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び作用機序

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

デュロキセチンは，脳及び脊髄における下行性疼痛抑制系を介して内因性の疼痛抑制機構に関与する 5-HT 及び NA の再取り込みを阻害することにより，脳及び脊髄における下行性疼痛抑制系を活性化し，鎮痛効果をもたらすと考えられている．また，デュロキセチンはホルマリン及びカプサイシン疼痛持続相，炎症性疼痛モデル，複数の神経障害性疼痛モデルなどの広範な鎮痛動物モデルにおいて鎮痛作用を示すことから，慢性腰痛症に対する有効性が期待されている．

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

2.5.1.2 慢性腰痛症とその治療

2.5.1.2.1 疾患の概念

腰痛は，一般的に触知可能な最下端の肋骨と殿溝の間の領域に存在する疼痛とされている．また，発症からの期間に基づいて，急性，亜急性，慢性と定義されており，通常，3 ヵ月以上持続する腰痛が慢性と定義される [1]．さらに，腰痛は，その原因に基づき，特異的腰痛 (原因の明らかな腰痛) と，非特異的腰痛 (原因が明らかでない腰痛) に分類される．特異的腰痛は，腫瘍 (原発性・転移性脊椎腫瘍)，感染 (化膿性脊椎炎，脊椎カリエスなど)，外傷 (椎体骨折など) の 3 つが重要なものであり，原因となる病因を取り除くことが治療の基本である．その他，ヘルニア，腰部脊柱管狭窄症，脊椎すべり症など，神経症状を伴う腰椎疾患も特異的腰痛に含まれる．しかし，画像上の脊椎変性所見を有するような腰痛の場合でも，臨床症状と必ずしも一致しないことが多く，このような腰痛は一般的には非特異的腰痛に分類される．多くの腰痛の場合，その原因は特定できず，約 85%が非特異的腰痛とみなされており [1，2]，非特異的腰痛は，鎮痛を目的とした薬物治療，理学療法，リハビリテーションなどの保存療法しか選択肢がない．

2.5.1.2.2 疫学

腰痛の生涯発生率は 50～80%といわれている [2]．独立行政法人労働者健康福祉機構が主導する研究事業の一環として行った調査結果では，腰痛の生涯有病率は 83.4% (男性 82.4%，女性 84.5%) であった [3]．国民基礎調査で聴取した自覚症状では，男性の 1 位，女性の 2 位を腰痛が占めており，あらゆる疾患が腰痛を主訴としている可能性がある [2]．日本の腰痛の有病率は，

大規模住民コホート研究 (平均年齢 : 男性 71 歳，女性 70 歳) では，医師の診察により過去 1 ヵ月間に持続的腰痛がある者の割合は，男性 25.2%，女性 30.5%であった [4]．また，他の報告では，20 歳代男性で 29%，女性で 22%であり，30～60 歳代は年齢や性別に関わらず約 30%，70 歳代で男性 28%，女性 47%であった [2]．このように，腰痛はあらゆる年代に発症している．

腰痛の経過に関して，急性の腰痛患者では，発症後 1 ヵ月以内に急速に改善し，発症 3 ヵ月後まで緩徐な改善がみられる．しかし，急性及び亜急性の腰痛患者の経過観察を行った報告では，約 60%の患者が，発症の 12 ヵ月後も慢性疼痛として腰痛を有していた [4].

腰痛の増悪や蔓延化には，心理的・社会的因子が深く関与している．日本の慢性疼痛患者は約 13～23%であり，慢性疼痛患者の約 25～75%に抑うつが存在する．疼痛部位では腰部が最も多く，慢性疼痛患者のうち，27～65%を占めていると報告されている [2]．また，腰痛は，外来受診や入院による医療費の直接的な経済負担に加え，仕事を休むことによる間接的な経済損失が大きく，公衆衛生上の大きな問題の一つとなっている [5].

2.5.1.2.3 治療の現状

慢性腰痛症は，痛みが長期間持続することにより病態が複雑化し，心理的・社会的因子も痛みの構成要素となり得る．このため，治療にあたっては薬物療法，理学療法，リハビリテーション (物理・装具療法，運動療法)，心理療法等を組み合わせた集学的治療を行い，痛みの程度の改善のみならず，Quality of Life (QOL) の改善も目標にすることが重要である．

慢性腰痛症の治療方法の一つである薬物療法について，表 2.5.1-1 に示した．国内の腰痛治療ガイドラインでは，慢性腰痛症に対して非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やアセトアミノフェン，その他，抗不安薬，筋弛緩薬，抗うつ薬，オピオイドが推奨されており [6]，効果と副作用のバランスを考慮して投与量の調整や併用を行う必要があるとされている [7]. しかしながら，これらの薬剤のうち，国内で腰痛症又は慢性疼痛の適応を取得しているのは，NSAIDs とアセトアミノフェン，一部のオピオイドのみである．

第一選択薬の NSAIDs は，一般的に副作用として消化管障害が多く，NSAIDs を服用している患者の約 6 割に胃粘膜傷害が認められたとの報告もある [8，9]．特に潰瘍は無症候性であることが多いため，出血，穿孔等の重篤な消化管障害に陥ることが指摘されている [10，11]．また，肝・腎障害や心血管系障害等の副作用も報告されている [12, 13, 14]. 長期間にわたって NSAIDs を投与する際には，これらの副作用発現に対して十分に配慮する必要がある．米国老年医学会では，安全性の面から，通常高齢者には，NSAIDs の投与は考えるべきではないとし，投与する場合は限られた人に対して極めて注意深く行うべきとしている [15]．また，慢性腰痛症では，NSAIDs の有効性を示した質の高いエビデンスはない [16].

アセトアミノフェンは，重篤な肝障害が発現する危険性が指摘されている．投与量の増加に伴いこのリスクが増加することから，過量投与時又は長期投与時には注意する必要がある [17]. また，効果の面では NSAIDs に比べわずかに劣るとの報告もみられる [6].

その他の抗不安薬，筋弛緩薬，抗うつ薬はガイドラインで推奨されているものの，いずれも国内では，慢性腰痛症に対する適応を有していない．

オピオイドは，慢性疼痛などの適応を有しているが，治療初期に多くみられる便秘，悪心・

嘔吐，眠気等の副作用の問題や，乱用・依存の発生リスクがあるため，他に有効な治療手段がなく，オピオイドの効果が副作用に勝ると思われる場合にのみ，投与を考慮することとされている [7]．また，心理的・社会的因子のある患者には依存症のリスクがあるため使用しないこととされている．したがって，オピオイドの使用に際しては危険性と利点のバランスを注意深く評価し，投与の適否に対して慎重な判断が必要とされるとともに，漫然とした使用をしないように注意する必要がある．

このように，国内での慢性腰痛症に対する現在の薬物治療は，満足な状況とは言い難い．

表 2.5.1-1　慢性腰痛症に対する各薬剤の推奨度

	日本	米国 [18]	欧州 [19]	英国 [20]
NSAIDs (COX-2 含む)	◎	◎	○	○
アセトアミノフェン	◎	◎		◎
抗不安薬	○	○	○	
筋弛緩薬	○		○	
抗うつ薬	○	○	○	○
オピオイド	○	○	○	○

◎：第一選択薬，○：第二選択薬．
[6] より引用．

2.5.1.3 製品開発の経緯

塩野義製薬株式会社は，19[redacted] 年 [redacted] 月に米国イーライリリー社より国内でのデュロキセチン開発の権利を取得し，19[redacted] 年 [redacted] 月に第 1 相試験を開始した．国内では，2010 年 1 月に，うつ病・うつ状態を効能・効果として承認され，2012 年 2 月には糖尿病性神経障害に伴う疼痛，2015 年 5 月には線維筋痛症に伴う疼痛を効能・効果として追加適応の承認を取得した．

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

2.5.1.3.1 慢性腰痛症に対する開発の経緯

慢性腰痛症に対する開発の経緯図を図 2.5.1-1 に示した．

海外では，米国イーライリリー社により，2006 年 11 月から慢性腰痛症患者を対象に，第 3 相プラセボ対照試験 3 試験 (Protocol No. HMEO，HMEN，HMGC) 及び第 3 相継続投与試験 1 試験 (Protocol No. HMEN，以下 HMEN-Ex 試験) が実施された．その結果，これらの海外プラセボ対照試験のうち HMEN 及び HMGC 試験で，プラセボに対する有意な鎮痛効果が示された．また，HMEN-Ex 試験では，長期の鎮痛効果及び安全性が確認された．これらの試験の結果から，米国イーライリリー社はデュロキセチンの有用性が確認できたと判断し，変形性関節症患者を対象とした臨床試験 (Protocol No. HMEP, HMFG) の結果 [21, 22] と合わせて承認申請し，2010 年 11 月に米国で慢性筋骨格痛に対する適応 (用法・用量：1 日 1 回 60 mg) を取得している [23]．なお，欧州でも承認申請したが，欧州医薬品庁 (European Medicines Agency：EMA) から慢性腰痛症に対するデュロキセチンのベネフィット/リスクに否定的な見解が出され [24]，不承認と

なった.

現在，デュロキセチンは慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛を適応として 29 ヵ国で承認されている (2015 年 7 月 31 日現在).

上記の海外臨床試験の結果を踏まえ, 国内でも慢性腰痛症に対する開発を行うこととし, 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を行った.

[redacted]について以下の助言を受けた.

これらの助言に基づき, NSAIDs の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3331 試験)，及びこの試験からの継続投与患者と新規に NSAIDs 未治療の慢性腰痛症患者を組み入れた国内継続長期投与試験 (A3332 試験) を実施した. なお，国内継続長期投与試験では，治験中の NSAIDs の併用を可とした.

その結果，慢性腰痛症患者での有効性及び安全性が確認できたことから，慢性腰痛症に伴う疼痛を効能・効果として，製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした.

* NSAIDs 効果不十分例：治験開始前 3 ヵ月間で 1 ヵ月のうち NSAIDs を 14 日以上使用した患者.
* NSAID 未治療例：上記の効果不十分例の NSAIDs の規定に該当しない患者.

図 2.5.1-1　国内外の慢性腰痛症に対する開発の経緯図

	試験番号	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	添付資料番号
国内	A3331								5	7		[5.3.5.1-01]
	A3332								8		12	[5.3.5.2-01, 5.3.5.2-03]
海外	HMEO	11	11									[5.3.5.1-02]
	HMEN		1									[5.3.5.1-03]
	HMEN-Ex			10								[5.3.5.2-02]
	HMGC			9	7							[5.3.5.1-04]

2.5.1.4 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示した.

本申請に際し，新たな生物薬剤学及び臨床薬理試験は実施していない.

デュロキセチンの慢性腰痛症に伴う疼痛に対する有効性及び安全性を評価するため，慢性腰痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) を評価資料とした．また，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 3 試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験) 及び海外継続投与試験 1 試験 (HMEN-Ex 試験) を参考資料とした．また，慢性腰痛症患者を対象とした試験ではないが，NSAIDs 併用時の有効性評価のため，変形性関節症患者を対象とした海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) も参考資料とした.

表 2.5.1-2　臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

対象	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
慢性腰痛症患者	評価	国内	A3331	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60 mg QD プラセボ	232 例 226 例	14 週間	1 週間	5.3.5.1-01
	評価	国内	A3332	第 3 相長期	非盲検 (一部 A3331 からの継続)	60 mg QD	151 例 [d]	50 週間	2 週間	5.3.5.2-01, 5.3.5.2-03
	参考	海外	HMEO	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	20 mg QD, 60 mg QD, 120 mg QD, プラセボ	59 例 116 例 112 例 117 例	13 週間	2 週間	5.3.5.1-02
	参考	海外	HMEN	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60-120 mg QD, プラセボ	115 例 121 例	13 週間	-	5.3.5.1-03
	参考	海外	HMGC	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60 mg QD, プラセボ	198 例 203 例	12 週間	1 週間	5.3.5.1-04
	参考	海外	HMEN-Ex	第 3 相長期	二重盲検 (HMEN の継続)	60-120 mg QD	181 例	41 週間	2 週間	5.3.5.2-02
変形性関節症患者	参考	海外	HMGL	第 3 相	プラセボ対照，二重盲検	60-120 mg QD, プラセボ	260 例 264 例	10 週間	2 週間	5.3.5.4-01

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　継続患者：83 例，新規患者：68 例.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

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

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

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

2.5.4 有効性の概括評価

デュロキセチンの慢性腰痛症に伴う疼痛に対する有効性を評価するため，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) を評価資料とした．また，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 3 試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験) 及び海外継続投与試験 1 試験 (HMEN-Ex 試験) を参考資料とした．また，NSAIDs 治療歴及び併用時の有効性評価のため，変形性関節症患者を対象とした海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) も参考資料とした (表 2.5.1-2 参照).

2.5.4.1 対象患者

(1)　慢性腰痛症患者

国内外の臨床試験 5 試験 [国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験)，海外の HMEO，HMEN (HMEN-Ex も含む)，及び HMGC 試験] の対象患者について，以下に示した．

2.5.1.2 に示したとおり，薬物治療の対象となる腰痛の多くは，非特異的腰痛であることから，国内外の臨床試験では，非特異的腰痛症患者を対象とした．また，慢性腰痛症の持続期間は一般に 3 ヵ月以上と定義されることが多いが，持続期間 3 ヵ月の腰痛には，亜急性と慢性が混在していることがある．臨床試験では，より確実に慢性腰痛症の患者を選択するため，持続期間の基準を 6 ヵ月以上に設定した．さらに，治験開始時に簡易疼痛調査一覧 (Brief Pain Inventory: BPI) 疼痛重症度 (平均の痛み) 又は 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が 4 以上の患者を組み入れた．

なお，HMGL 試験は，デュロキセチンと NSAIDs との併用試験であり，対象は変形性関節症患者である．

(2)　NSAIDs の前治療歴

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，以下の 3 点の理由により，NSAIDs の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象とした．

- 海外臨床試験で，NSAIDs 未治療の慢性腰痛症患者に対するデュロキセチンの有効性は認められている (2.5.4.6.2 参照).
- 慢性腰痛症の NSAIDs 効果不十分例でのデュロキセチンの有効性を明確に説明できる臨床試験成績がないこと [海外の HMEO 及び HMEN 試験の併合解析で，NSAIDs 効果不十分例では，NSAIDs 未治療例と比較して，デュロキセチン群とプラセボ群との差が小さい傾向が認められた (2.5.4.6.2 参照)].
- 本邦の腰痛診療ガイドライン [6] では，慢性腰痛症に対して NSAIDs が第一選択薬として位置づけられており，承認後に本剤は，NSAIDs 未治療例だけでなく，NSAIDs 効果不十分例に対しても使用されるため.

また，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，国内プラセボ対照試験からの継続患者 (NSAIDs 効果不十分例) に加え，NSAIDs 未治療例 (国内プラセボ対照試験での NSAIDs の規定に該当しない) を，新規患者として組み入れ，その有効性を確認した．

海外の慢性腰痛症患者を対象とした試験 [HMEO, HMEN (HMEN-Ex も含む), HMGC 試験] では，NSAIDs の前治療歴に制限を設けず，NSAIDs 効果不十分例と未治療例が組み入れられた．一方, 変形性関節症患者を対象とした HMGL 試験 (NSAIDs 併用試験) は, NSAIDs 併用時のデュロキセチンの有効性の検討を目的とした試験であり, NSAIDs 効果不十分例 (治験開始前 3 ヵ月間のほとんど毎日 NSAIDs が投与されている患者) を対象とした．

NSAIDs の使用規定の比較を，表 2.5.4-1 に示した．

表 2.5.4-1　NSAIDs の使用規定の比較

試験名	対象患者	治験中の NSAIDs の規定
慢性腰痛症		
A3331 試験 (国内プラセボ対照試験)	NSAIDs 効果不十分例 (治験開始前 3 ヵ月の平均で，NSAIDs を 1 ヵ月あたり 14 日以上使用し，かつ治験開始前 1 ヵ月に NSAIDs を 14 日以上使用．)	NSAIDs を含む鎮痛薬は，治験開始前にウォッシュアウトし，治験中はレスキュー投与を除き併用を禁止した．
A3332 試験 (国内継続長期投与試験)	NSAIDs 効果不十分例 (A3331 試験からの継続患者) + NSAIDs 未治療例 (A3331 試験の規定に該当しない新規患者)	規定なし
HMEO 試験 HMEN 試験 HMEN-Ex 試験	NSAIDs 使用頻度の規定なし (NSAIDs 効果不十分例+NSAIDs 未治療例)[a]	治験開始時に NSAIDs 効果不十分例は，用法用量を変更せずに併用可とした． その他の鎮痛薬は，レスキュー投与を除き併用を禁止した．
HMGC 試験		NSAIDs を含む鎮痛薬は，治験開始前にウォッシュアウトし，治験中はレスキュー投与を除き併用を禁止した．
変形性関節症		
HMGL 試験	NSAIDs 効果不十分例 (NSAIDs を治験開始前 3 ヵ月のほとんど毎日使用)	治験薬の投与開始前に NSAIDs の用量を調整し，治験中はプロトンポンプ阻害剤と NSAIDs を連日併用した．

a　HMEO 試験と HMEN 試験の併合解析では，以下の定義とした．
NSAIDs 効果不十分例：治験開始前 3 ヵ月間で，1 ヵ月のうち 14 日以上 NSAIDs を使用した患者．
NSAIDs 未治療例：上記の効果不十分例の NSAIDs の規定に該当しない患者．

(3)　人口統計学的特性

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の人口統計学的特性を表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示した．海外臨床試験の人口統計学的特性は 2.7.3.3.1.2 に示した．

いずれの臨床試験でも，投与群間で，性別，年齢，体重，慢性腰痛症の罹病期間，及び BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン等の人口統計学的特性の分布に大きな差異はみられなかった．

表 2.5.4-2　被験者の人口統計学的特性 (A3331 試験)

		プラセボ N=226	60 mg QD N=230
性別	男性	104 (46.0)	115 (50.0)
[例数(%)]	女性	122 (54.0)	115 (50.0)
年齢 (歳)	例数	226	230
	平均値	57.8	60.0
	標準偏差	13.7	13.2
身長 (cm)	例数	226	230
	平均値	159.81	161.05
	標準偏差	9.23	9.43
体重 (kg)	例数	226	230
	平均値	63.15	63.56
	標準偏差	13.42	12.75
慢性腰痛症の	例数	226	230
罹病期間 (年)	平均値	10.3	9.8
	標準偏差	10.6	10.1
BPI 疼痛重症度	例数	226	230
(平均の痛み)	平均値	5.1	5.1
のベースライン	標準偏差	1.0	1.1
24 時間平均疼痛	例数	226	230
スコア (週平均値)	平均値	4.88	4.94
のベースライン	標準偏差	1.07	1.15

出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.2

表 2.5.4-3　被験者の人口統計学的特性 (A3332 試験)

		全体	群 (先行試験での投与群)[a]		
			新規患者	継続患者 (プラセボ)	継続患者 (60 mg QD)
		N=150	N=67	N=42	N=41
性別	男性	70 (46.7)	31 (46.3)	20 (47.6)	19 (46.3)
[例数(%)]	女性	80 (53.3)	36 (53.7)	22 (52.4)	22 (53.7)
年齢 (歳)	例数	150	67	42	41
	平均値	56.4	54.3	57.6	58.8
	標準偏差	12.8	13.9	12.0	11.1
身長 (cm)	例数	150	67	42	41
	平均値	161.91	162.75	159.92	162.58
	標準偏差	9.41	10.15	8.74	8.71
体重 (kg)	例数	150	67	42	41
	平均値	62.60	61.92	62.48	63.84
	標準偏差	12.04	12.81	10.52	12.40
慢性腰痛症の	例数	150	67	42	41
罹病期間 (年)	平均値	10.3	10.5	9.2	11.1
	標準偏差	9.4	8.7	9.8	10.2
BPI 疼痛重症度	例数	150	67	42	41
(平均の痛み)	平均値	5.0	4.6	5.2	5.4
のベースライン	標準偏差	1.0	0.9	1.2	0.9

a　継続患者は先行試験開始時 (Visit 2)，新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8) の値を用いた．

出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.2

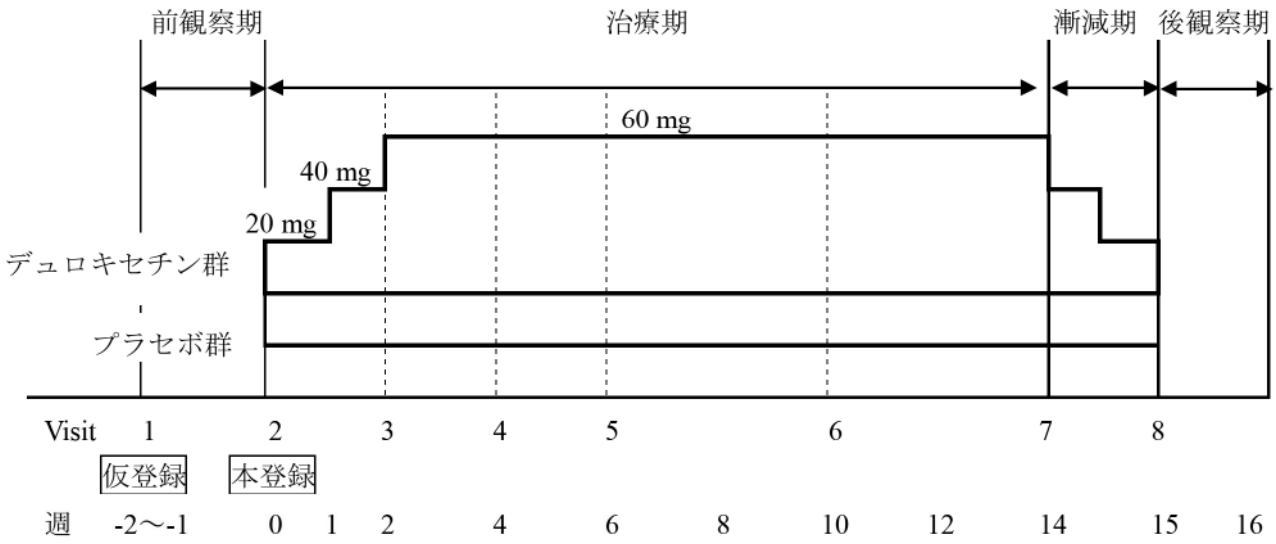
2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 国内プラセボ対照試験 (A3331 試験，評価試験)

NSAIDs の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象として，多施設共同のプラセボ対照無作為化二重盲検法で実施した．

前観察期 1～2 週間，治療期 14 週間 (2 週間の漸増投与含む)，漸減期 1 週間，後観察期 1 週間の 4 期 (計 17～18 週間) とした．前観察期終了後，適格性が確認された患者を，デュロキセチン群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率で割付け，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 (A3332 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の使用は，レスキュー投与のみ可能とした．



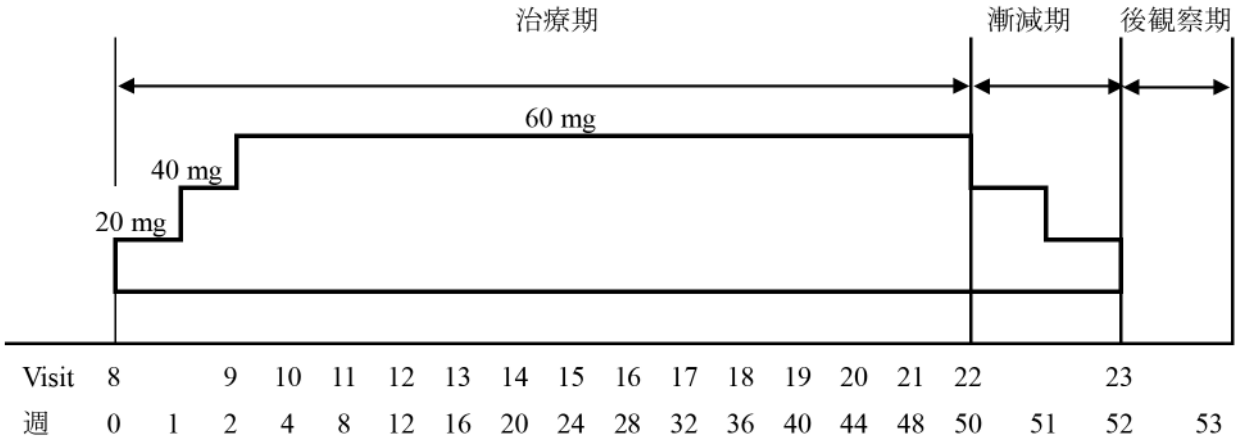
2.5.4.2.2 国内継続長期投与試験 (A3332 試験，評価試験)

国内プラセボ対照試験からの継続患者 (NSAIDs 効果不十分例) と NSAIDs 未治療例 (低頻度も含む) である新規患者で構成される慢性腰痛症患者を対象に，多施設共同非盲検法で実施した．

治療期 50 週間 (2 週間の漸増投与含む)，漸減期 2 週間，後観察期 1 週間の 3 期 (計 53 週間) とした．治療期では，1 日 1 回朝食後に 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投与開始後 2 週以降の中止例後では，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．なお，本治験は先行試験からの継

続患者を含むため，新規患者も本治験の開始 Visit (登録日) を Visit 8 とした.

治験中の NSAIDs 及びアセトアミノフェンの使用は制限しなかった.



2.5.4.2.3 海外臨床試験 (参考試験)

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 3 試験 (HMEO, HMEN, HMGC 試験) では，デュロキセチン群 (20，60，120 mg，又は 60-120 mg QD) 又はプラセボ群に無作為に割付け，二重盲検下で 12～13 週間投与した (治療期). また，HMEN-Ex 試験では，HMEN 試験 (治療期 13 週間) 後，デュロキセチン (60-120 mg QD) を 41 週間投与した．HMEO 及び HMEN 試験では，投与開始時は漸増投与を実施し，HMEO 試験では 20，60，120 mg の固定用量，HMEN 及び HMEN-Ex 試験では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のスコアに基づき 60 mg から 120 mg の間で用量調整を行った. HMGC 試験では 60 mg の固定用量であった. また, すべての試験で, 投与終了時は漸減投与を実施した (漸減期). HMEO 及び HMEN 試験では, 治験開始時に NSAIDs で治療中の患者は，継続使用を可としたが，治験中は用法用量の変更を禁止した．HMGC 試験では，スクリーニング期に NSAIDs 等をウォッシュアウトし，治験中は NSAIDs 等によるレスキュー投与のみ可能とした.

変形性関節症患者を対象とした HMGL 試験では, スクリーニング期に, すべての治療のウォッシュアウトと NSAIDs の用量調整を行った．その後，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に無作為に割付け，デュロキセチン又はプラセボを NSAIDs とプロトンポンプ阻害剤とともに 10 週間併用投与した (治療期). 投与開始時は漸増投与を，投与終了時は漸減投与を実施した (漸減期).

各試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.2 及び 2.7.6 に示した.

2.5.4.3 有効性評価項目

国内プラセボ対照試験 (A3331 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 時間前から今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 Numeric Rating Scale (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いる．また，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，慢性腰痛症患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (HMEN 及び HMGC 試験) で主要評価項目として採用されており，国内プラセボ対照試験でも主要評価項目とすることで，海外臨床試験成績との比較が可能になると考えた．なお，海外の HMEO 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．

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の副次評価項目として，海外の HMEO 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) を設定した．また，疾患の改善を患者が包括的に評価する患者による改善に関する包括印象度 (PGI 改善度)，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) を用いることとした．さらに，一般的に，慢性腰痛症患者の QOL は著しく低下することが知られていることから，QOL の包括的尺度で国際的に汎用されている Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)，EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension (EQ-5D)，及び仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (WPAI)，並びに腰痛特異的 QOL 尺度で国際的に汎用されている RDQ-24 を用いて評価することとした．また，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) を用いることとした．なお，本治験で設定した副次評価項目の多くは，海外臨床試験でも採用されており，海外試験結果と比較することも考慮して採用した．

各試験の有効性評価項目の詳細は，2.7.3.1.3 に示した．

2.5.4.4 統計手法

有効性の解析対象集団は，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，主要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 (A3332 試験) では FAS，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験 (HMEO，HMEN，HMGC，HMEN-Ex 試験) では Intent-to-treat (ITT)，変形性関節症患者を対象とした海外 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 (A3331 試験) 及び国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の FAS は，無作為化割付け又は登録され，治験薬を少なくとも 1 回投与され，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) がベースラインと治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で評価された被験者からなる集団とした．

国内プラセボ対照試験では，有効性の主要評価項目の主要解析には Mixed-effects model repeated measure (MMRM) による解析を用いた．治験薬投与後の規定評価時点で得られた利用可能なすべてのデータを用い，ベースラインからの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を応答変数，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) を共変量とし，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，投与後 14 週の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量について，デュロキセチン群とプラセボ群の比較を行った．有意水準は両側 0.05 とした．

主要解析の感度分析として，海外試験と同様に，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では BOCF 法により補完し，その他の理由による中止例では LOCF 法により補完) を用いた共分散分析をそれぞれ実施した．その他，改善率に対する解析，イベント発生までの時間変数の解析を実施した．さらに，鎮痛効果 [BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (LOCF)] がデュロキセチンの投与により直接もたらされたものか (直接鎮痛効果)，あるいは精神症状の改善 [BDI-II 合計スコアの最終変化量 (LOCF)] を介してもたらされたものか (間接鎮痛効果) を検討するため，パス解析により，それぞれの効果の相対関係を評価した．

その他の主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析については，2.7.3.1.5 及び 2.7.6 に示した．

2.5.4.5 有効性成績

2.5.4.5.1 国内プラセボ対照試験 (A3331 試験，評価試験)

(1)　主要評価項目

NSAIDs の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象とした国内プラセボ対照試験では，主要評価項目の主要解析である MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.43±0.11，プラセボ群で−1.96±0.11 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0026)(表 2.5.4-4 参照)．また，LOCF 法，BOCF 法，及び mBOCF 法を用いた共分散分析でも，60 mg QD 群の最終変化量は，プラセボ群と比較して有意に改善した (それぞれ p=0.0024，0.0034，0.0034)(表 2.5.4-5 参照)．

表 2.5.4-4　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (A3331 試験)

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
プラセボ	226	5.09 (1.04)	200	3.16 (1.78)	-1.96 (0.11)		
60 mg QD	230	5.14 (1.11)	209	2.73 (1.69)	-2.43 (0.11)	-0.46 [-0.77, -0.16]	0.0026

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

表 2.5.4-5　共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (A3331 試験)

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

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

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 68.7%，プラセボ群で 52.2%, 50%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 56.5%, プラセボ群で 39.4%であり，30%改善率，50%改善率ともにデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった (いずれも p=0.0003)．持続改善率もデュロキセチン 60 mg QD 群で 61.3%，プラセボ群で 46.0%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=0.0012)(表 2.5.4-6 参照)．また，30%改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4.00 週，プラセボ群で 6.00 週，50%改善までの時間 (中央値) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 9.86 週，プラセボ群で 14.00 週，持続改善に到達するまでの時間は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 4.43 週，プラセボ群で 10.00 週であり，いずれの改善に到達するまでの時間も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に短かった (それぞれ p=0.0004，p=0.0011，p=0.0001)[2.7.3.3.2.1 (3) 参照].

表 2.5.4-6　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (A3331 試験)

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

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

(2)　副次評価項目

副次評価項目の 14 週時変化量又は最終変化量を表 2.5.4-7 及び表 2.5.4-8 に示した.

MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.15±0.10，プラセボ群で−1.73±0.11 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0049). また，30%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 67.0%，プラセボ群で 54.0%，50%改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 41.7%，プラセボ群で 33.6%，持続改善率はデュロキセチン 60 mg QD 群で 63.5%，プラセボ群で 49.1%であり，30%改善率及び持続改善率では，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ p=0.0054，0.0025)[2.7.3.3.2.2 (2) 参照].

MMRM による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.25±0.12，プラセボ群で−1.91±0.12 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0442).

1 (とても良くなった) から 7 (とても悪くなった) の 7 段階でスコア化された 14 週時の PGI 改善度 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 2.46±0.07，プラセボ群で 2.76±0.07 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0026). また，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) と判断した患者は，デュロキセチン 60 mg QD 群で 83.0% (191/230 例)，プラセボ群で 72.1% (163/226 例) であった (2.7.3.3.2.4 参照).

疾患の重症度を，1 (なし) から 7 (最重度) の 7 段階で評価した CGI 重症度の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−1.46±0.06，プラセボ群で−1.17±0.06 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0019).

BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) の 14 週時変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.63±0.13，−1.69±0.10，−2.42±0.12，プラセボ群で−2.33±0.13，−1.19±0.11，−2.03±0.12 であり，最小の痛み及び現在の痛みで，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (それぞれ p=0.0009，0.0230). 一方，BPI 機能障害の程度 8 項目の 14 週時変化量で，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，1 項目 (気分・情緒) のみであった.

表 2.5.4-7　MMRM による副次評価項目の 14 週時変化量 (A3331 試験)

	投与群	ベースライン		投与 14 週時		変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
24 時間平均疼痛重症度スコア	プラセボ	226	4.88 (1.07)	202	3.12 (1.71)	-1.73 (0.11)		
	60 mg QD	230	4.94 (1.15)	210	2.75 (1.64)	-2.15 (0.10)	-0.42 [-0.71, -0.13]	0.0049
24 時間最悪疼痛重症度スコア	プラセボ	226	6.30 (1.20)	202	4.31 (1.94)	-1.91 (0.12)		
	60 mg QD	230	6.32 (1.22)	210	4.03 (1.95)	-2.25 (0.12)	-0.35 [-0.69, -0.01]	0.0442
PGI 改善度	プラセボ	-	-	200	2.75 (0.98)	2.76 (0.07)		
	60 mg QD	-	-	209	2.44 (1.00)	2.46 (0.07)	-0.29 [-0.48, -0.10]	0.0026
CGI 重症度	プラセボ	226	4.22 (0.71)	200	3.07 (0.93)	-1.17 (0.06)		
	60 mg QD	230	4.23 (0.66)	209	2.78 (0.96)	-1.46 (0.06)	-0.28 [-0.46, -0.10]	0.0019

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

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

腰痛のために日常生活行動 (立つ，歩く，座る，服を着る，仕事をする等) が障害されるか否かに関して，24 項目で評価 (障害ありの総数を集計) する RDQ-24 の最終変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−3.86±0.22，プラセボ群で−3.23±0.22 であり，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0439).

その他の QOL 指標の最終変化量のうち，デュロキセチン 60 mg QD 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，SF-36 の 2 項目 (全体的健康感及び心の健康)，WPAI の 1 項目 (欠勤：Work time missed) であり，これら以外の SF-36 と WPAI の各項目，及び EQ-5D では，デュロキセチン 60 mg QD 群の最終変化量はベースラインと比較して改善傾向が認められたものの，投与群間で有意差は認められなかった．BDI-II の最終変化量では，投与群間に有意差は認められなかった.

デュロキセチンの直接鎮痛効果は 97.3%，間接鎮痛効果は 2.7%であった．このことから，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善は，デュロキセチンの直接鎮痛効果によるものであり，精神症状の改善に依存していないことが確認された．なお，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，うつ病を合併している患者は除外した.

表 2.5.4-8　共分散分析による副次評価項目の最終変化量 (LOCF)(A3331 試験)

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

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 14.2.6.17，Table 14.2.6.21，Table 14.2.6.19，Table 14.2.6.20

2.5.4.5.2 国内継続長期投与試験 (A3332 試験，評価試験)

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，国内継続長期投与試験開始時と比較して，継続長期投与試験の投与開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善した (表 2.5.4-9 参照)．また，新規患者は，継続長期投与試験開始時と比較して継続長期投与試験の投与開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善した．継続患者でも，先行試験開始時と比較して，先行試験の投与開始後 2 週から継続長期投与試験開始後 50 週 (先行試験開始から 65 週) までのすべての評価時点で有意に改善した [2.7.3.3.2.1 (2) 参照]．これらの結果から，鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された．

表 2.5.4-9　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3332 試験)

評価時点 [a]	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)	150	3.89 (1.55)	---	---
2 週 (17 週)	150	2.87 (1.71)	-1.02 (1.37)	[-1.24, -0.80]
4 週 (19 週)	148	2.48 (1.63)	-1.41 (1.49)	[-1.65, -1.17]
8 週 (23 週)	142	2.35 (1.72)	-1.56 (1.58)	[-1.83, -1.30]
12 週 (27 週)	141	2.25 (1.73)	-1.67 (1.76)	[-1.97, -1.38]
16 週 (31 週)	140	2.17 (1.71)	-1.76 (1.78)	[-2.06, -1.46]
20 週 (35 週)	139	2.09 (1.67)	-1.84 (1.72)	[-2.13, -1.55]
24 週 (39 週)	138	2.01 (1.61)	-1.92 (1.62)	[-2.19, -1.65]
28 週 (43 週)	137	1.95 (1.54)	-2.01 (1.76)	[-2.30, -1.71]
32 週 (47 週)	135	1.81 (1.46)	-2.12 (1.59)	[-2.39, -1.85]
36 週 (51 週)	131	1.87 (1.61)	-2.06 (1.75)	[-2.36, -1.76]
40 週 (55 週)	128	1.71 (1.55)	-2.16 (1.67)	[-2.46, -1.87]
44 週 (59 週)	128	1.66 (1.47)	-2.22 (1.53)	[-2.49, -1.95]
48 週 (63 週)	127	1.69 (1.56)	-2.20 (1.62)	[-2.48, -1.91]
50 週 (65 週)	121	1.59 (1.50)	-2.26 (1.63)	[-2.55, -1.96]
最終評価時	150	1.68 (1.51)	-2.21 (1.70)	[-2.49, -1.94]

継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした.
a　(　) 内は先行試験からの継続患者の治験薬初回投与後の評価時点を表す.
b　t 統計量に基づく信頼区間.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.2.6

最終評価時の PGI 改善度で，改善 (とても良くなった，良くなった，少し良くなった) と判断された患者の割合は，93.3% (140/150 例) であり，ほとんどの患者が改善した．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 (8 項目すべて)，RDQ-24，SF-36 (8 項目すべて)，EQ-5D，BDI-II の最終変化量は，ベースライン (継続患者は先行試験開始時，新規患者は継続長期投与試験開始時) と比較して有意に改善した (2.7.3.2.1.2 参照).

2.5.4.5.3 海外臨床試験 (参考試験)

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 (HMEO, HMEN, HMGC 試験) の MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 12 週又は 13 週時変化量を表 2.5.4-10 に，MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 12 週又は 13 週時変化量を表 2.5.4-11 に示した.

MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 12 週又は 13 週時変化量は，HMEO 試験では，60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善は認められなかったが，HMEN 試験の 60/120 mg QD 群及び HMGC 試験の 60 mg QD 群では，プラセボ群に対する有意な改善が認められた (HMEN : p=0.004，HMGC : p=0.001)．共分散分析による最終変化量 (LOCF) では，HMEO 試験の 60 mg QD 群，HMEN 試験の 60/120 mg QD 群，及び HMGC 試験の 60 mg QD 群で，プラセボ群に対する有意な改善が認められた (HMEO : p=0.035，HMEN : p=0.019，HMGC : p=0.002)[2.7.3.3.2.1 (1) 参照].

MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 12 週又は 13 週時変化量は，HMEO 試験では，60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善は認められなかったが，HMEN 試験の 60/120 mg QD 群及び HMGC 試験の 60 mg QD 群では，プラセボ群に対する有意な改善

が認められた (HMEN：p<0.001，HMGC：p<0.001).

その他の評価項目の詳細は，2.7.3.3.2 及び 2.7.6 に示した.

表 2.5.4-10　MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名	投与群	ベースライン[a]		12/13 週時[b]		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 (標準誤差)	p 値
HMEO	プラセボ	116	6.14 (1.66)	90	4.01	-2.04 (0.23)	
	20 mg QD	58	6.34 (1.64)	43	4.18	-1.88 (0.33)	0.672
	60 mg QD	116	5.93 (1.67)	87	3.43	-2.62 (0.23)	0.070
	120 mg QD	112	6.04 (1.63)	70	3.42	-2.63 (0.25)	0.078
HMEN	プラセボ	121	5.96 (1.66)	102	4.43	-1.50 (0.21)	
	60/120 mg QD	115	5.91 (1.59)	90	3.61	-2.32 (0.22)	0.004
HMGC	プラセボ	203	5.75 (1.37)	162	3.96	-1.80 (0.15)	
	60 mg QD	198	5.84 (1.43)	152	3.29	-2.48 (0.16)	0.001

MMRM 解析.
説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，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 (HMEO 試験), spatial power (HMEN 試験), unstructured (HMGC 試験).
a　All Randomized Patients のベースラインデータ.
b　HMEO 試験：投与 13 週時，HMEN 試験：投与 13 週時，HMGC 試験：投与 12 週時.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.2, Table HMEO.14.19, 5.3.5.1-03 Table HMEN.11.2, Table HMEN.11.6, 5.3.5.1-04 Table HMGC.11.2，Table HMGC.11.7

表 2.5.4-11　MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量 (HMEO, HMEN, HMGC 試験)

試験名	投与群	ベースライン[a]		12/13 週時[b]		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
HMEO	プラセボ	116	6.18 (1.25)	74	4.05	-2.10 (0.18)	
	20 mg QD	58	6.42 (1.39)	41	4.41	-1.74 (0.25)	0.243
	60 mg QD	115	6.18 (1.44)	74	3.65	-2.50 (0.18)	0.110
	120 mg QD	112	6.06 (1.45)	56	3.73	-2.42 (0.20)	0.236
HMEN	プラセボ	120	6.05 (1.31)	79	4.72	-1.31 (0.16)	
	60/120 mg QD	115	5.94 (1.35)	67	3.72	-2.31 (0.18)	<0.001
HMGC	プラセボ	203	5.80 (1.37)	159	4.08	-1.68 (0.14)	
	60 mg QD	197	5.79 (1.36)	146	3.31	-2.45 (0.14)	<0.001

MMRM 解析.
説明変数：投与群，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，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 (HMEO 試験), spatial power (HMEN 試験), unstructured (HMGC 試験).
a　All Randomized Patients のベースラインデータ.
b　HMEO 試験：13 週時，HMEN 試験：13 週時，HMGC 試験：12 週時.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.2, Table HMEO.11.7, 5.3.5.1-02 Table HMEN.11.2, Table HMEN.11.10, 5.3.5.1-03 Table HMGC.11.2，Table HMGC.11.13

HMEN 及び HMEN-Ex 試験の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，ベースライン (HMEN 試験開始時) と比較して有意な改善が認められた (p<0.001)(表 2.5.4-12 参照).

表 2.5.4-12　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEN-Ex 試験)

評価時点[a]	観測値		変化量	
	例数	調整平均値[b]	調整平均値 (標準誤差)	p 値
ベースライン	181	5.90 (1.61)	---	---
4 週	181	4.63	-1.27 (0.18)	<0.001
7 週	181	4.15	-1.75 (0.17)	<0.001
13 週	181	3.91	-1.99 (0.17)	<0.001
15 週	177	3.50	-2.40 (0.18)	<0.001
22 週	170	3.10	-2.80 (0.18)	<0.001
30 週	152	3.08	-2.82 (0.20)	<0.001
38 週	143	2.76	-3.14 (0.19)	<0.001
46 週	132	2.57	-3.33 (0.21)	<0.001
54 週	125	2.41	-3.48 (0.19)	<0.001

MMRM 解析.
説明変数：NSAIDs の使用有無，ベースライン値，評価時点，実施施設，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　HMEN 試験の開始時からの観測週 (13 週までは治療期).
b　ベースラインは，All Randomized Patients のデータであり，平均値 (標準偏差).
出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.11.2，Table HMEN.11.8

2.5.4.6 部分集団解析

2.5.4.6.1 背景因子別

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量について，性別，年齢，体重，慢性腰痛症の罹病期間，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン，BDI-II のベースライン，及び BS-POP のスコアで部分集団解析を実施した．その結果，年齢別以外では, いずれの部分集団でもデュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) はプラセボ群と比較して改善が認められた (2.7.3.3.3 参照).

年齢別で非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) に層別した結果，高齢者ではプラセボ群での変化量 (絶対値) が大きく，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善が認められなかった．そこで，年齢が BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量に及ぼす影響を検討するため，主要解析で用いたモデルに年齢 (連続量) を共変量に含めて解析した．その結果，年齢の効果に対する p 値は有意ではなく (p=0.6746), 年齢により BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量が異なる傾向は認められなかった．さらに，年齢を細分化した解析では，65 歳以上 75 歳未満ではデュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善は認められなかったが，75 歳以上ではデュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善しており，年齢による一定の傾向は認められなかった．これは，65 歳以上 75 歳未満では，プラセボ群が大きく改善していたことにより, デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善が認められなかったと考えられた．また，65 歳以上 75 歳未満のデュロキセチン 60 mg QD 群の変化量は，他の年齢区分のデュロキセチン 60 mg QD 群と大きな差はみられず, 65 歳以上 75 歳未満以外のいずれの年齢区分のプラセボ群と比較しても改善が認められた (表 2.5.4-13 参照)．なお，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGC 試験) の併合解析では，非高齢者及び高齢者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改善が認められている (2.7.3.3.3.2 参照).

表 2.5.4-13　年齢別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 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	140	5.16 (1.08)	129	3.47 (1.85)	-1.74 (0.14)		
	60 mg QD	127	5.31 (1.19)	119	2.71 (1.72)	-2.59 (0.14)	-0.85 [-1.24, -0.46]	<0.0001
65 歳以上	プラセボ	86	4.98 (0.97)	71	2.59 (1.50)	-2.36 (0.17)		
	60 mg QD	103	4.93 (0.97)	90	2.76 (1.67)	-2.22 (0.16)	0.14 [-0.32, 0.59]	0.5625
45 歳未満	プラセボ	44	5.02 (1.11)	39	3.36 (1.86)	-1.75 (0.27)		
	60 mg QD	32	5.28 (1.33)	29	2.90 (1.76)	-2.40 (0.32)	-0.65 [-1.48, 0.18]	0.1215
45 歳以上 55 歳未満	プラセボ	36	5.19 (1.06)	34	3.29 (1.83)	-1.92 (0.26)		
	60 mg QD	49	5.45 (1.14)	47	2.83 (1.79)	-2.58 (0.22)	-0.66 [-1.34, 0.03]	0.0595
55 歳以上 65 歳未満	プラセボ	60	5.25 (1.07)	56	3.64 (1.86)	-1.62 (0.21)		
	60 mg QD	46	5.20 (1.17)	43	2.47 (1.62)	-2.74 (0.24)	-1.12 [-1.74, -0.50]	0.0005
65 歳以上 75 歳未満	プラセボ	68	4.96 (1.01)	57	2.42 (1.52)	-2.46 (0.20)		
	60 mg QD	76	4.89 (0.97)	66	2.73 (1.75)	-2.22 (0.19)	0.24 [-0.31, 0.78]	0.3900
75 歳以上	プラセボ	18	5.06 (0.80)	14	3.29 (1.20)	-1.92 (0.33)		
	60 mg QD	27	5.04 (0.98)	24	2.83 (1.46)	-2.25 (0.26)	-0.33 [-1.18, 0.52]	0.4423

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，表 3-03

2.5.4.6.2 NSAIDs 等の使用状況別

NSAIDs の前治療歴及び NSAIDs の併用状況別については, 国内プラセボ対照試験及び国内継続長期投与試験，並びに海外プラセボ対照試験の結果を併せて比較した. NSAIDs の前治療歴及び NSAIDs の併用状況別での部分集団解析の結果を以下に示した.

(1)　NSAIDs の前治療歴

慢性腰痛症の治療には NSAIDs がガイドラインで推奨されていることから, NSAIDs による前治療の有無によるデュロキセチンの有効性への影響を検討した．ここでは，前治療の有無として，NSAIDs 効果不十分例と NSAIDs 未治療例に分けて評価した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，NSAIDs 効果不十分例 (治験開始前 3 ヵ月間の平均で，NSAIDs を 1 ヵ月あたり 14 日以上使用し，かつ治験開始前 1 ヵ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者) を対象とした．その結果，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量は−2.43±0.11 であり，プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0026)(表 2.5.4-4 参照).

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，国内プラセボ対照試験からの継続患者 (NSAIDs 効果不十分例) に加え，NSAIDs 未治療例 (先行試験の NSAIDs の規定に該当しない患者) を新規に組み入れた．その結果，NSAIDs 未治療例の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 12 週時の変化量 (平均値±標準偏差) は−2.53±1.67 であり，国内プラセボ対照試験の 60 mg QD 群 (NSAIDs 効果不十分例) の 14 週時の変化量 (−2.43±1.53) と同程度であった (表 2.5.4-14 参照).

表 2.5.4-14　NSAIDs による前治療歴別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331, A3332 試験, 短期評価)

試験名	NSAIDs による前治療 [a]	投与群	ベースライン		14/12 週時 [b]		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)
A3331	有 (NSAIDs 効果不十分例)	プラセボ	226	5.09 (1.04)	200	3.16 (1.78)	-1.96 (1.77)
		60 mg QD	230	5.14 (1.11)	209	2.73 (1.69)	-2.43 (1.53)
A3332	無 (NSAIDs 未治療例)	新規患者	67	4.64 (0.87)	62	2.16 (1.73)	-2.53 (1.67)

a　有 (NSAIDs 効果不十分例) : 治験開始前 3 ヵ月間の平均で, NSAIDs を 1 ヵ月あたり 14 日以上使用し, かつ治験開始前 1 ヵ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者.
　無 (NSAIDs 未治療例) : 上記の有の NSAIDs の規定に該当しない患者.
b　A3331 試験 : 14 週時, A3332 試験 : 12 週時のデータ.
出典 : 5.3.5.1-01 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.1.7, 5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1

慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験である HMEO, HMEN, 及び HMGC 試験では, 患者は NSAIDs による前治療の有無にかかわらず試験に組み入れられた. このうち, HMEO 及び HMEN 試験の海外 2 試験を対象に, NSAIDs 効果不十分例 (治験開始前 3 ヵ月間で, 1 ヵ月のうち 14 日以上 NSAIDs を使用した患者) と, NSAIDs 未治療例 (上記の効果不十分例の NSAIDs の規定に該当しない患者) の部分集団で層別した併合解析を行った (なお, HMGC 試験では, NSAIDs の治療歴の情報を入手していない). その結果, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 13 週時変化量は, NSAIDs 未治療例では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=0.001) が, NSAIDs 効果不十分例では有意差は認められなかった. しかしながら, 投与群と NSAIDs 前治療の有無の交互作用は統計的に有意ではなかった (p=0.383). 13 週時変化量には, デュロキセチン群では NSAIDs 前治療の有無で違いはなかったが, プラセボ群では, NSAIDs 未治療例に比べ NSAIDs 効果不十分例の方が改善していたため, 13 週時変化量のデュロキセチン群とプラセボ群との差は, NSAIDs 効果不十分例では NSAIDs 未治療例に比べて数値が小さい傾向が認められた (表 2.5.4-15 参照).

表 2.5.4-15　NSAIDs による前治療歴別 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEO 及び HMEN 試験の併合解析, 短期評価)

NSAIDs による前治療 [a]	投与群	ベースライン		最終変化量 [b]	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)	p 値
有 (NSAIDs 効果不十分例)	プラセボ	79	6.03 (1.58)	-1.88 (0.28)	
	デュロキセチン	130	6.08 (1.59)	-2.25 (0.23)	0.286
無 (NSAIDs 未治療例)	プラセボ	149	6.05 (1.72)	-1.42 (0.21)	
	デュロキセチン	195	5.87 (1.63)	-2.21 (0.19)	0.001

共分散分析 (LOCF).
説明変数 : 投与群, 実施施設, 及び NSAIDs の使用有無, ベースライン値.
a　有 : 治験開始前 3 ヵ月間で, 1 ヵ月のうち NSAIDs を 14 日以上使用した患者 (治験中も, 治験開始時の用法用量を変更せずに併用可とした).
　無 : 上記の有の基準に当てはまらない NSAIDs 未治療 (低頻度を含む) 患者 (治験中も, 治験開始時の用法用量を変更せずに併用可とした).
b　13 週時.
出典 : 5.3.5.3-01 CTD M2.7.3 Table 2.7.3.23

変形性関節症患者を対象とした試験ではあるが，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た結果，デュロキセチン 60/120 mg QD 群の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 10 週時変化量はプラセボ群と比較して有意に改善した (p<0.001)[2.7.3.3.3.8 (1) 参照].

以上のとおり，慢性腰痛症患者を対象とした HMEO 及び HMEN 試験の併合解析では，NSAIDs 効果不十分例で，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 13 週時変化量のプラセボとの差が小さい傾向が認められたが，投与群と NSAIDs 治療の有無の交互作用は統計的に有意ではなかった (p=0.383)．NSAIDs 効果不十分例を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 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=0.0026).

また，慢性腰痛症患者を対象とした HMEO 及び HMEN 試験の併合解析では，NSAIDs 未治療例で，デュロキセチン群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 13 週時変化量は，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた (p=0.001)．さらに，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の NSAIDs 未治療例でも，12 週時の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) はベースラインと比較して有意に改善し，その変化量は，国内プラセボ対照試験の 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時の変化量と同程度であった.

したがって，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs の前治療歴に関係なく認められると考える.

(2) NSAIDs との併用

デュロキセチンは，単剤もしくは NSAIDs との併用下で投与されることが想定されることから，NSAIDs 併用の有無による有効性を評価した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び HMGC 試験では，レスキュー投与を除き治験中の NSAIDs 等の併用を禁止していたため，これらの試験結果から，デュロキセチン単剤の有効性を検討した.

国内プラセボ対照試験では，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 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=0.0026)(表 2.5.4-4 参照). また，HMGC 試験でも，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 12 週時変化量は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.001)(表 2.5.4-10 参照).

また，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用を許容していた国内継続長期投与試験 (A3332 試験) 及び海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGL 試験) の結果を用いて，NSAIDs の併用有無別にデュロキセチンの有効性を検討した.

国内継続長期投与試験では，NSAIDs/アセトアミノフェンの併用の有無及び頻度で BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量に大きな差は認められず，いずれもベースラインと比較して有意に改善した．NSAIDs の併用有無及び頻度により，鎮痛効果が変化する傾向は認められなかった (表 2.5.4-16 参照).

表 2.5.4-16　NSAIDs/アセトアミノフェン併用別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3332 試験)

NSAIDs 等の併用 [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]
無	38	4.87 (0.96)	38	1.61 (1.46)	-3.26 (1.70)	[-3.82, -2.70]
有	112	5.04 (1.08)	112	1.71 (1.53)	-3.34 (1.62)	[-3.64, -3.04]
14 日未満/月	73	4.96 (1.09)	73	1.49 (1.26)	-3.47 (1.32)	[-3.77, -3.16]
14 日以上/月	39	5.21 (1.06)	39	2.10 (1.90)	-3.10 (2.06)	[-3.77, -2.43]

a　治験中に NSAIDs 又はアセトアミノフェン (血栓予防のためのアスピリン投与は除く) を使用した延べ日数に基づき集計し，1 回でも使用していれば，「あり」に分類した.
b　継続患者は先行試験開始時 (Visit 2)，新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした.
c　t 統計量に基づく信頼区間.
出典：5.3.5.2-03 Table 14.2.5

海外プラセボ対照試験の HMEO 及び HMEN 試験では，治験開始前に NSAIDs で治療していた患者は，治験開始後も用法用量を変更せずに併用することとしていた．その結果，上記 (1) にも示したとおり，NSAIDs 非併用例 (1 ヵ月のうち NSAIDs を 14 日以上使用した患者以外) では，デュロキセチン群のプラセボ群に対する有意差が認められたものの，NSAIDs 併用例 (1 ヵ月のうち NSAIDs を 14 日以上使用した患者) では，デュロキセチン群のプラセボ群に対する有意差は認められなかった．しかし，対象疾患は異なるものの，変形性関節症患者を対象とした HMGL 試験では，NSAIDs を連日併用した結果，デュロキセチン 60/120 mg QD 群の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の 10 週時変化量はプラセボ群と比較して有意に改善した.

以上のとおり，NSAIDs 非併用 (レスキュー投与を除く) の国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び HMGC 試験で，デュロキセチン 60 mg QD 群の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 (又は 12) 週時変化量は，プラセボ群と比較して有意に改善したことから (A3331 試験 : p=0.0026，HMGC : p=0.001)，デュロキセチン単剤の有効性が確認された．また，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，NSAIDs 併用の有無により，鎮痛効果が変化する傾向は認められず，変形性関節症患者を対象とした HMGL 試験でも，NSAIDs を連日併用した結果，デュロキセチン 60/120 mg QD 群のプラセボに対する有意な鎮痛効果が認められた．これらの結果から，NSAIDs 併用時のデュロキセチンの有効性も確認された.

したがって，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs 併用の有無及び頻度に関係なく認められると考える.

2.5.4.7 効果の持続

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，国内継続長期投与試験開始時と比較して，投与開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善した．また，海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) でも，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の継続期の平均変化量は，ベースラインと比較して有意に改善していた (2.7.3.5 参照).

したがって，デュロキセチンの鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された.

2.5.4.8 有効性評価のまとめ

NSAIDs 効果不十分例を対象とした国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，主要評価項目の主要解析である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (MMRM 解析) で，デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性が検証された．また，海外プラセボ対照試験 (HMEO 及び HMEN 試験) の部分集団解析及び国内継続長期投与試験で，NSAIDs 未治療例でのデュロキセチンの鎮痛効果も確認された．これらの結果から，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs の前治療歴に関係なく認められることが確認された．

さらに，NSAIDs/アセトアミノフェン非併用 (レスキュー投与を除く) の国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) 及び海外プラセボ対照試験 (HMGC 試験) で，デュロキセチン 60 mg 単剤のプラセボに対する有意な鎮痛効果が認められ，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の結果から，NSAIDs/アセトアミノフェンを併用しても，鎮痛効果が低下する傾向は認められなかった．

国内プラセボ対照試験では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率，50%改善率，及び持続改善率のいずれの改善率も，デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった．また，いずれの改善に対しても，改善に到達するまでの時間は，デュロキセチン群がプラセボ群と比較して有意に短かった．副次評価項目では，疼痛評価に関する項目のうち，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)，及び BPI 疼痛重症度の 2 項目 (最小の痛み，現在の痛み) で，投与後 14 週時にデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した．また，デュロキセチンの直接鎮痛効果は 97.3%，間接鎮痛効果は 2.7%であった．その他，PGI 改善度，CGI 重症度，BPI 機能障害の程度の 1 項目 (気分・情緒) で，14 週時又は最終評価時にデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した．また，QOL 指標では，RDQ-24，SF-36 の 2 項目 (全体的健康感及び心の健康)，WPAI の 1 項目 (欠勤) で，最終評価時にデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した．

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，国内継続長期投与試験開始時と比較して，投与開始後 2 週から 50 週までのすべての評価時点で有意に改善した．その他の疼痛評価に関する評価項目では，すべての項目でベースラインと比較して最終評価時で有意に改善し，QOL に関する評価項目でも，ほとんどの項目でベースラインと比較して最終評価時で有意に改善しており，長期投与時の効果の持続が確認された．

以上の結果より，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果及び腰痛に関する QOL の向上が確認された．また，長期投与時の効果の持続も確認された．