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)

2.7 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 対象患者 5
2.7.3.1.2 試験デザイン 6
2.7.3.1.2.1 国内プラセボ対照試験（A3331 試験，評価試験） 6
2.7.3.1.2.2 国内継続長期投与試験（A3332 試験，評価試験） 8
2.7.3.1.2.3 海外臨床試験（参考試験） 9
2.7.3.1.2.4 試験間でのデザインの相違点 10
2.7.3.1.3 評価項目 11
2.7.3.1.4 解析対象集団 13
2.7.3.1.5 統計解析方法 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 国内臨床試験（評価試験） 15
2.7.3.2.1.1 国内プラセボ対照試験（A3331 試験） 15
2.7.3.2.1.2 国内継続長期投与試験（A3332 試験） 15
2.7.3.2.2 海外臨床試験（参考試験） 16
2.7.3.2.2.1 HMEO 試験 16
2.7.3.2.2.2 HMEN 試験 16
2.7.3.2.2.3 HMGC 試験 17
2.7.3.2.2.4 HMEN-Extension 試験 17
2.7.3.2.2.5 HMGL 試験 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 中止率 18
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.3.2.1 BPI 疼痛重症度（平均の痛み） 24
2.7.3.3.2.2 24 時間平均疼痛重症度スコア（週平均値） 32
2.7.3.3.2.3 24 時間最悪疼痛重症度スコア（週平均値） 35
2.7.3.3.2.4 PGI 改善度 36
2.7.3.3.2.5 CGI 重症度 37
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） 38
2.7.3.3.2.7 BPI 機能障害の程度 40
2.7.3.3.2.8 RDQ-24 42
2.7.3.3.2.9 SF-36 43
2.7.3.3.2.10 EQ-5D 45

2.7.3.3.2.11 WPAI 46
2.7.3.3.2.12 BDI-II 47
2.7.3.3.2.13 直接鎮痛効果 48
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 48
2.7.3.3.3.1 性別 49
2.7.3.3.3.2 年齢 49
2.7.3.3.3.3 体重 51
2.7.3.3.3.4 慢性腰痛症の罹病期間 51
2.7.3.3.3.5 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン 52
2.7.3.3.3.6 BDI-II のベースライン 53
2.7.3.3.3.7 BS-POP 53
2.7.3.3.3.8 NSAIDs 等の使用状況 54
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 58
2.7.3.4.1 維持用量 (60 mg) 58
2.7.3.4.2 初期用量 (20 mg) 59
2.7.3.4.3 投与時期 60
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 60
2.7.3.6 付録 62

略号一覧表

略号	略号内容	
AIS	Athens Insomnia Scale	-
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	-
BS-POP	Brief Scale for Psychiatric Problems in orthopedic Patient	腰痛における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票
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
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	-
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measure	-
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
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
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	-
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

デュロキセチンの慢性腰痛症に伴う疼痛に対する有効性を評価するため，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，非ステロイド性抗炎症薬 (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.

有効性評価に用いた試験一覧を以下に示した.

表 2.7.3.1-1 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.

2.7.3.1.1 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.

腰痛の原因は多種多様であり，原因の明らかな腰痛 (特異的腰痛) と，原因が明らかでない腰痛 (非特異的腰痛) 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．しかしながら，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，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．このように，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，腰痛は，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 との併用を評価した試験であり，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，慢性腰痛症患者のうち NSAIDs 効果不十分例を対象とした．

- 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 (2.7.3.3.3.8 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 (2.7.3.3.3.8 参照)]．
- 本邦の腰痛診療ガイドライン [1] では，慢性腰痛に対して 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 効果不十分例に対して使用される可能性が高いこと．

また，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) では，NSAIDs 未治療患者の有効性も確認するため，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患者) を，新規患者として組み入れた．

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．

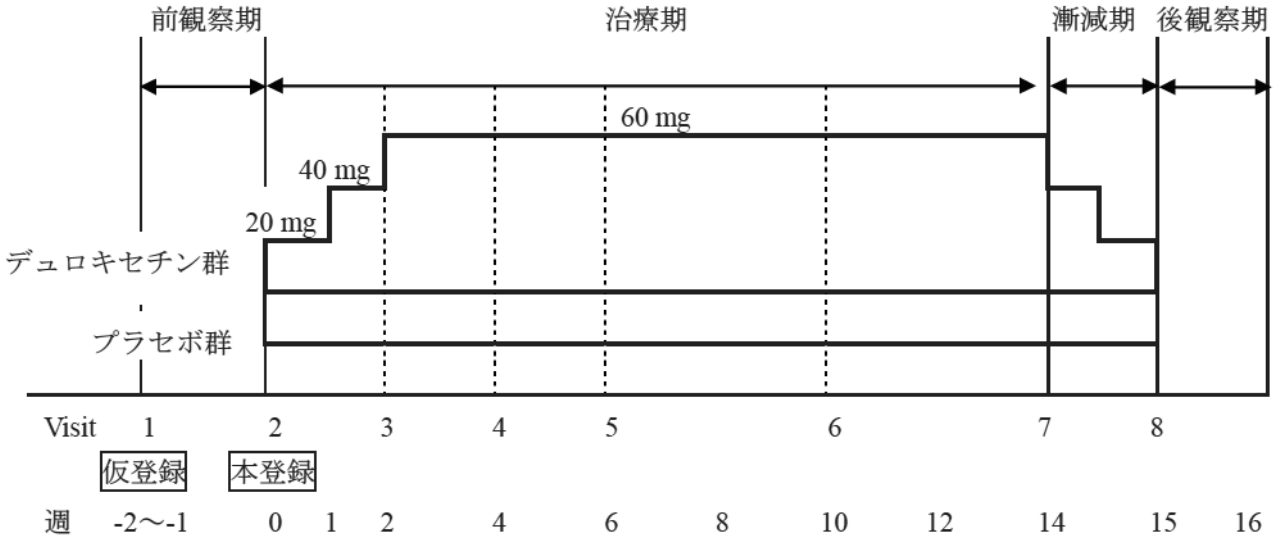
2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 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．

同意取得後，適格性が確認された患者は仮登録され (Visit 1)，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された (Visit 2)．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，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．



【試験デザインの設定根拠】

デュロキセチンは，慢性腰痛症患者を対象とした海外第 3 相臨床試験の 2 試験 (HMEN 及び HMGC 試験) で，60 mg QD 群がプラセボ群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 (慢性腰痛を含む) に対して通常用量 60 mg QD 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 (Cmax 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．さらに，臨床試験で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慢性腰痛症患者に大きな違いはないと考えた．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，本治験ではデュロキセチン群の用量を 60 mg に設定した．また，本剤の適正な薬効評価を行うため，本治験の対照薬群としてプラセボ群を設定した．

慢性疼痛に対する検証試験では，評価期間として漸増後の固定用量期間を 12 週間とすることが，国際疼痛学会の IMMPACT Recommendations で推奨されている [2]．さらに本剤の海外第 3 相臨床試験 2 試験 (HMEN 及び HMGC 試験) でも，短期投与時の有効性評価期間を 12 週間 (漸増期間を含む試験では 13 週間，即ち増量後 12 週間) に設定し，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は

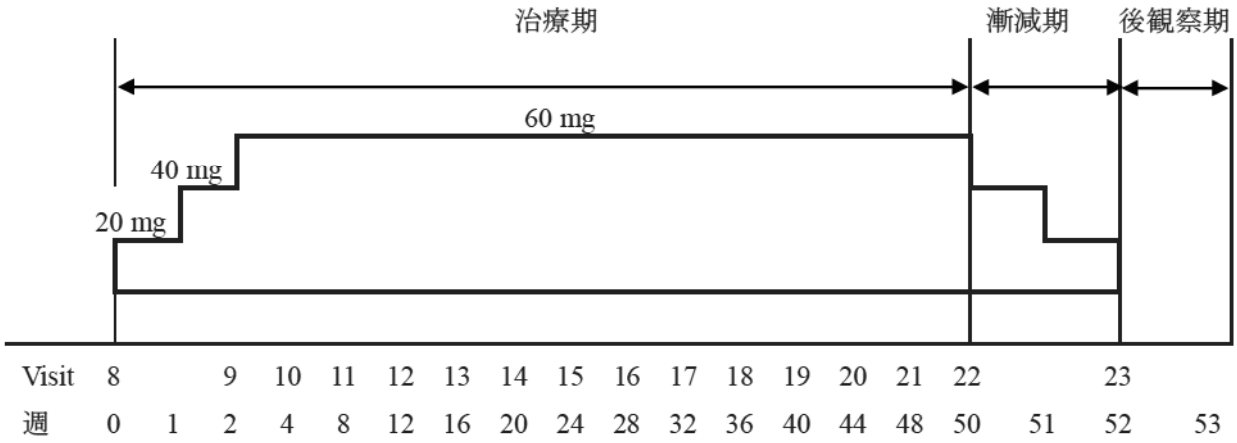
投与開始から 12 週時まで改善が認められた．本治験でも海外試験と同様に改善を確認するため，評価期間（60 mg 投与期間）を 12 週間として，漸増期 2 週間及び漸減期 1 週間を加えた計 15 週間を投与期間に設定した．

2.7.3.1.2.2 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．

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投与開始後 2 週以降の中止後では，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．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．



【試験デザインの設定根拠】

国内継続長期投与試験（A3332 試験）では，慢性腰痛症患者全体に対するデュロキセチンの安全性及び有効性を確認するため，先行試験（A3331 試験）からの継続患者（NSAIDs 効果不十分例）に加え，NSAIDs 未治療例（低頻度も含む）を新規に組み入れた．用法用量は，先行試験と同じとし，投与期間は，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」の通知（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日）に基づき，52 週間と設定した．

2.7.3.1.2.3 海外臨床試験 (参考試験)

海外の 5 試験の試験デザインの概要を以下に示した.

対象	試験の種類	試験名	デザイン	用法・用量[a]
慢性腰痛症患者	プラセボ対照, 二重盲検	HMEO	20 mg QD 群，60 mg QD 群，120 mg QD 群，又はプラセボ群に 1：2：2：2 の比率で割付け，盲検下で 13 週間投与した (治療期). 60 mg QD 群は，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. 120 mg QD 群は，1 日 1 回 30 mg から開始し，1 週間ごとに 1 日 1 回 60 mg，1 日 1 回 120 mg に増量した. 13 週間投与後，2 週間の漸減期間を設け，120 mg QD 群は 60 mg 及び 30 mg を 1 週間ずつ投与し，60 mg QD 群は 30 mg を 1 週間投与した.	20 mg QD, 60 mg QD, 120 mg QD, プラセボ
		HMEN	スクリーニング後，60/120 mg QD 群又はプラセボ群に割付け，盲検下で 13 週間投与した. 60/120 mg QD 群は，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) のスコアがベースラインと比較して 30%以上減少していない場合は，1 日 1 回 120 mg に増量した.	60/120 mg QD, プラセボ
		HMGC	スクリーニング後，デュロキセチン 60 mg QD 群又はプラセボ群に割付け, 盲検下で 1 日 1 回 12 週間投与した (治療期). 60 mg QD 群は，1 日 1 回 60 mg を 12 週間投与した後，1 日 1 回 30 mg を 1 週間投与した (漸減期).	60 mg QD, プラセボ
	二重盲検	HMEN-Ex	急性期 (HMEN 試験) のいずれの群 (60/120 mg QD 群又はプラセボ群) からも継続期に移行した. 移行したすべての患者に，1 日 1 回 60 mg 又は 120 mg を 41 週間投与した (移行期+継続期). 移行期を 2 週間設け，プラセボ群の患者には，急性期終了時に実薬に切り替え，1 日 1 回 30 mg 及び 60 mg を各 1 週間投与した. 60/120 mg QD 群の患者には，急性期終了後の 2 週間，急性期と同じ用量を投与した. 移行期後 (急性期からの投与開始後 15 週) に，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のスコアが急性期 (HMEN 試験) のベースラインと比較して 30%以上減少していない場合は, 二重盲検下で 1 日 1 回 120 mg に増量した. 同様に，22，30，38，46 週時でも改善していない場合は 120 mg に増量した. 継続期終了後 2 週間の漸減期間を設け，120 mg の患者には 60 mg 及び 30 mg を 1 週間ずつ投与し，60 mg の患者には 30 mg を 1 週間投与した.	60/120 mg QD
変形性関節症患者	プラセボ対照, 二重盲検	HMGL	2 週間のスクリーニング期に, すべての治療のウォッシュアウトと NSAIDs の用量調整を行った. その後，デュロキセチン 60/120 mg QD 群又はプラセボ群に 1：1 の比で割付け，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). 60/120 mg QD 群は，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 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. 投与開始後 8 週で有効性の主要評価を行った. 治療期終了後，2 週間の漸減期間を設け，10 週時点で 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 を 1 週間投与した.	60/120 mg QD, プラセボ

a　QD：1 日 1 回.

2.7.3.1.2.4 試験間でのデザインの相違点

HMGL 試験を除く国内外の臨床試験では，慢性腰痛症患者を対象としており，試験間で対象患者に違いはないが，NSAIDs 等の鎮痛薬の使用状況については，試験間で違いがある．2.7.3.1.1 に記載した通り，国内プラセボ対照試験では，慢性腰痛症のうち NSAIDs 効果不十分例を対象としたのに対し，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験では，NSAIDs の前治療歴は制限しなかった．また，治験中の NSAIDs の併用規定についても，表 2.7.3.1-2 の通り，試験間で異なっている．

表 2.7.3.1-2　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]	NSAIDs 効果不十分例は，治験開始時の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．

慢性腰痛症患者を対象とした海外の臨床試験 2 試験 (HMEN 及び HMEO 試験) では，NSAIDs は治験開始前と用量を変更せずに併用可能であったが，HMGC 試験では，前観察期中に NSAIDs を含む鎮痛薬をウッシュアウトし，レスキュー投与を除き併用禁止とした．国内プラセボ対照試験では，より正確に薬効を評価するために，HMGC 試験と同様にレスキュー投与を除き NSAIDs を含む鎮痛薬の併用を禁止し，デュロキセチン単剤での治験を実施した．

なお，変形性関節症患者を対象とした HMGL 試験では，治験開始前 3 ヵ月間のほとんど毎日 NSAIDs が投与されていた NSAIDs 効果不十分例を対象とし，治験薬の投与開始前 2 週間で NSAIDs を用量調整し，治験中はプロトンポンプ阻害剤を併用しながら NSAIDs を連日併用した．

2.7.3.1.3 評価項目

各臨床試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した．また，主な評価項目の評価方法を表 2.7.3.1-4 に示した．

国内プラセボ対照試験では，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 2 試験 (HMEN，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．また，国内継続長期投与試験の有効性の評価項目にも，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) を設定した．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．

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目の一覧

評価項目	国内		海外 (参考)				
	プラセボ対照試験 (A3331)	継続長期投与試験 (A3332)	HMEO	HMEN	HMEN-Ex	HMGC	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	○	○	○	○	○	○	○
RDQ-24	○	○	○	○	○	○	–
SF-36	○	○	○	○	○	○	–
EQ-5D	○	○	○	○	○	○	–
WPAI	○	–		○	○	○	–
AIS	–	–	○	○	○	–	–
b-POMS	–	–	–	–	–	○	–
BDI-II	○	○	○	○	○	–	–
HADS	–	–	○	○	○	–	–

●：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，RDQ-24：腰痛特異的 QOL 尺度 (The Roland-Morris Disability Questionnaire)，SF-36：Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey，EQ-5D：EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension，WPAI：Work Productivity and Activity Impairment Instrument, AIS : Athens Insomnia Scale, b-POMS : Profile of Mood States-Brief Form, BDI-II：Beck 抑うつ調査-II，HADS：Hospital Anxiety and Depression Scale.
a　HMGL 試験でのみ評価している項目については，記載を省略した.

表 2.7.3.1-4　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. ・平均の痛み：24 時間前から今までの平均の痛み ・最大の痛み：24 時間前から今までで最も強い痛み ・最小の痛み：24 時間前から今までで最も弱い痛み ・現在の痛み：今感じている (現在) 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. 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入力し，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.
RDQ-24	24 項目からなる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する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.
SF-36	身体機能，日常役割機能 (身体)，日常役割機能 (精神)，全体的健康感，社会生活機能，体の痛み，活力，心の健康の 8 つの健康概念から構成される 36 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.
WPAI	当日を含まない過去 7 日間の健康上の問題について，仕事や日常の活動に対する影響を患者が評価し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認する.
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. 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，RDQ-24：腰痛特異的 QOL 尺度 (Roland-Morris Disability Questionnaire)，SF-36：Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey，EQ-5D：EuroQoL Questionnaire - 5 Dimension，WPAI：Work Productivity and Activity Impairment Instrument，BDI-II：Beck 抑うつ調査-II.

2.7.3.1.4 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 (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.

以降の本文中及び図表では，国内臨床試験については，2.7.3.3.1.1 の中止率については割付例に基づく結果を，それ以外はすべて FAS に基づく結果を示した．また，海外臨床試験についてはすべて ITT 又は modified-ITT に基づく結果を示した.

2.7.3.1.5 統計解析方法

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) 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，投与開始後 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．改善率に対する解析では，表 2.7.3.1-5 に定義した 30% (又は 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，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．イベント発生までの時間変数の解析では，30% (又は 50%) 改善までの時間，及び持続改善に到達する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．

また，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 2.7.3.1-5　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いずれかの時点で，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)
持続改善に到達するまでの時間	持続改善に到達するまでの週数 (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)，PGI 改善度，CGI 重症度については，MMRM による解析を用いて，ベースラインからの投与開始後 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．なお，PGI 改善度については，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．RDQ-24, SF-36, EQ-5D, WPAI，BDI-II については，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．なお，投与開始後 14 週の値が得られて

いない場合は，LOCF により欠測を補完した．

国内継続長期投与試験では，ベースラインからの変化量について，各評価時点での要約統計量を求め，平均値の 95%信頼区間を算出した．ただし，PGI 改善度については，各評価時点での観測値について解析した．

なお，海外プラセボ対照試験 (HMEO，HMEN，HMGC，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 又は BOCF により欠測値を補完した共分散分析を用いた．海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) では，継続期での有効性が持続しているかを検証するために，治療期レスポンダー (治療期・継続期ともにデュロキセチン群で，治療期で主要評価項目が 30%減少した患者) での継続期の主要評価項目の変化量を，非劣性により検定した (非劣性マージン：1.5，有意水準：片側 0.025).

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 (A3331 試験)

主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の MMRM による解析では，すべての評価時点で 60 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0022～0.0475)．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).

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のすべての改善率 (30%改善率，50%改善率，持続改善率) で，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=0.0003, 0.0003, 0.0012). また，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 (p=0.0001～0.0011).

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)，PGI 改善度，CGI 重症度，BPI 疼痛重症度の 2 項目 (最小の痛み及び現在の痛み)，BPI 機能障害の程度の 1 項目 (気分・情緒)，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，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．

パス解析の結果，直接鎮痛効果は 97.3%，間接鎮痛効果は 2.7%であった．

2.7.3.2.1.2 国内継続長期投与試験 (A3332 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．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，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．

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：日常生活の全般的活動，気分・情緒，歩行能力，通常の仕事，対人関係，睡眠，生活を楽しむこと，7 項目の平均)，RDQ-24，SF-36 [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 (表 2.7.3.6-1 参照)．

2.7.3.2.2 海外臨床試験 (参考試験)

2.7.3.2.2.1 HMEO 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 による解析では，投与開始後 13 週より前のほとんどの観測週で 60 mg QD 群及び 120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善していたが，最終評価である 13 週時では，プラセボ群との間に有意差は認められなかった．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 mg QD 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった．

60 mg QD 群では，副次評価項目のうち，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，RDQ-24，CGI 重症度，AIS，SF-36 の体の痛みの最終変化量で，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた．また，120 mg QD 群では，副次評価項目のいくつかで，60 mg QD 群と比較して数値上の改善が認められており，24 時間夜間疼痛重症度スコア (週平均値)，24 時間平均疼痛重症度スコアの LOCF による 30%改善率，BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度のうちの 2 項目，RDQ-24，CGI 重症度，SF-36 の体の痛みの最終変化量で，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた．20 mg QD 群では，プラセボ群と比較していずれの項目でも有意差は認められなかった．

2.7.3.2.2.2 HMEN 試験

主要評価項目である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の MMRM による解析では，4, 7, 13 週時の各時点で 60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.016, 0.001, 0.004)．また，BOCF 法による共分散分析では，60/120 mg QD 群の最終変化量は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.019)．

副次評価項目では，BPI 疼痛重症度及び機能障害の程度の 11 項目のうち 9 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，RDQ-24 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．CGI 重症度及び AIS では，最終変化量に投与群間で有意差は認められなかった．

EQ-5D では，有意差は認められなかった．SF-36 の 10 項目のうちの 3 項目で 60/120 mg QD 群の有意な改善がみられた．WPAI の work activity impairment スコアでは，60/120 mg QD 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.002)．

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 80.44%)

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確認された．

2.7.3.2.2.3 HMGC 試験

主要評価項目であるBPI疼痛重症度（平均の痛み）の変化量のMMRMによる解析では，3，6，9，12週時の各時点で60 mg QD群は，プラセボ群と比較して有意に改善した（P≦0.001）．また，BOCF法及びLOCF法による共分散分析では，60 mg QD群の最終変化量は，プラセボ群と比較して有意に改善した（p=0.004，0.002）．

PGI改善度，BPI疼痛重症度及び機能障害の程度の全項目，BPI疼痛重症度（平均の痛み）の50%改善率，24時間平均疼痛重症度スコア（週平均値），24時間最悪疼痛重症度スコア（週平均値），24時間夜間疼痛重症度スコア（週平均値），b-POMSの7項目のうち5項目などの副次評価項目の最終変化量で，60 mg QD群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた．RDQ-24，CGI重症度，BPI疼痛重症度（平均の痛み）の30%改善率では，60 mg QD群の最終変化量はプラセボ群と比較して数値は上回っていたものの，有意差は認められなかった．60 mg QD群のEQ-5Dは，プラセボ群と比較して有意に改善した．

2.7.3.2.2.4 HMEN-Extension 試験

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

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

BPI疼痛重症度（平均の痛み）の継続期の平均変化量は，治療期の投与群に関係なく，有意に改善していた（p<0.001）．

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

2.7.3.2.2.5 HMGL 試験

変形性関節症患者を対象に，NSAIDsを併用した結果，主要評価項目である8週時の24時間平均疼痛重症度スコア（週平均値）のMMRMによる解析では，60/120 mg QD群は，プラセボ群と比較して有意に改善し（p<0.001），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 (それぞれ p<0.001).

PGI 改善度の MMRM による解析でも，8 週時を含む治療期の各週で，60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた.

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について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) は表 2.7.3.3-1 に，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) は表 2.7.3.3-2 に，変形性関節症患者を対象とした海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) は表 2.7.3.3-3 に，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) は表 2.7.3.3-4 に，海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) は表 2.7.3.3-5 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 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 2 例を除いた 456 例 (デュロキセチン 60 mg QD 群 230 例, プラセボ群 226 例) であった. 国内プラセボ対照試験では，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 9.9%，プラセボ群で 11.5%であり，主な中止理由は有害事象発現及び被験者の申し出であった.

海外プラセボ対照試験の有効性の解析は，ITT に基づき実施した．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) で治験を中止した被験者の割合は，デュロキセチン群で 25.8～44.6%，プラセボ群で 19.0～29.9%であり，主な中止理由はデュロキセチン群で有害事象発現，プラセボ群で被験者の都合であった．変形性関節症患者を対象とした海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) で治験を中止した被験者の割合は，デュロキセチン群で 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 (A3332 試験) の有効性解析対象集団 (FAS) は，登録例から投与後未観測例 1 例 (新規患者) を除いた 150 例 (先行試験からの継続患者 83 例, 新規患者 67 例) 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，17.9% [先行試験 (A3331 試験) の投与群がデュロキセチン群では 19.5%，プラセボ群では 14.3%，新規患者は 19.1%] であり，主な中止理由は有害事象発現であった.

海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の有効性の解析は，ITT に基づき実施した．海外継続投与試験で治験を中止した被験者の割合は，35.4%であり，主な中止理由は被験者の都合及び有害事象発現であった.

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 (A3331 試験，治療期)

	プラセボ	60 mg QD
割付け例	226	232
有効性解析対象集団 (FAS)	226 (100.0)	230 (99.1)
完了例	200 (88.5)	209 (90.1)
中止例	26 (11.5)	23 (9.9)
中止理由		
対象条件不適	1 (0.4)	1 (0.4)
来院せず	0	0
被験者の申し出	10 (4.4)	4 (1.7)
有害事象発現	8 (3.5)	16 (6.9)
効果不十分・悪化	3 (1.3)	1 (0.4)
その他	4 (1.8)	1 (0.4)

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 (HMEO，HMEN，HMGC 試験，治療期)

	HMEO				HMEN		HMGC	
	プラセボ	20 mg QD	60 mg QD	120 mg QD	プラセボ	60/120 mg QD	プラセボ	60 mg QD
割付け例	117	59	116	112	121	115	203	198
完了例	82 (70.1)	43 (72.9)	80 (69.0)	62 (55.4)	98 (81.0)	84 (73.0)	156 (76.8)	147 (74.2)
中止例	35 (29.9)	16 (27.1)	36 (31.0)	50 (44.6)	23 (19.0)	31 (27.0)	47 (23.2)	51 (25.8)
中止理由								
有害事象発現	10 (8.5)	9 (15.3)	17 (14.7)	27 (24.1)	7 (5.8)	16 (13.9)	11 (5.4)	30 (15.2)
効果不十分	6 (5.1)	2 (3.4)	4 (3.4)	5 (4.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (4.4)	1 (0.5)
被験者の都合	14 (12.0)	3 (5.1)	6 (5.2)	6 (5.4)	10 (8.3)	11 (9.6)	13 (6.4)	8 (4.0)
フォローアップ不能	2 (1.7)	1 (1.7)	6 (5.2)	5 (4.5)	1 (0.8)	1 (0.9)	4 (2.0)	1 (0.5)
実施計画からの逸脱	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	4 (3.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	5 (2.5)	6 (3.0)
治験担当医師の判断	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.5)	4 (2.0)
治験依頼者の判断	-	-	-	-	-	-	1 (0.5)	0 (0.0)
対象条件不適	-	-	-	-	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)

例数 (%).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.10.1，5.3.5.1-03 Table HMEN.10.1，5.3.5.1-04 Table HMGC.10.1

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳 (HMGL 試験，治療期)

	HMGL	
	プラセボ	60/120 mg QD
割付け例	260	264
完了例	199 (76.54)	189 (71.59)
中止例	61 (23.46)	75 (28.41)
中止理由		
有害事象発現	23 (8.85)	40 (15.15)
効果不十分	8 (3.08)	2 (0.76)
被験者の都合	10 (3.85)	10 (3.79)
フォローアップ不能	5 (1.92)	3 (1.14)
実施計画からの逸脱	5 (1.92)	8 (3.03)
治験担当医師の判断	3 (1.15)	1 (0.38)
治験依頼者の判断	6 (2.31)	7 (2.65)
対象条件不適	1 (0.38)	4 (1.52)

例数 (%). 出典：5.3.5.4-01 Table HMGL.6.1

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳 (A3332 試験，治療期)

	全体	群 (先行試験での投与群)		
		新規患者	継続患者 (プラセボ)	継続患者 (60 mg QD)
登録例	151	68	42	41
有効性解析対象集団 (FAS)	150 (99.3)	67 (98.5)	42 (100.0)	41 (100.0)
完了例	124 (82.1)	55 (80.9)	36 (85.7)	33 (80.5)
中止例	27 (17.9)	13 (19.1)	6 (14.3)	8 (19.5)
中止理由				
対象条件不適	0	0	0	0
来院せず	0	0	0	0
被験者の申し出	4 (2.6)	2 (2.9)	0	2 (4.9)
有害事象発現	16 (10.6)	10 (14.7)	4 (9.5)	2 (4.9)
効果不十分・悪化	2 (1.3)	0	0	2 (4.9)
その他	5 (3.3)	1 (1.5)	2 (4.8)	2 (4.9)

例数 (%).
出典：5.3.5.2-03 Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2.2

表 2.7.3.3-5　被験者の内訳 (HMEN-Ex 試験，継続期)

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

例数 (%).
出典：5.3.5.2-02 Table HMEN.10.1

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) は表 2.7.3.3-6 に，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) は表 2.7.3.3-7 に，変形性関節症患者を対象とした海外 NSAIDs 併用試験 (HMGL 試験) は表 2.7.3.3-8 に，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) は表 2.7.3.3-9 に，海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) は表 2.7.3.3-10 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 2.7.3.3-6　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 [例数(%)]	男性	104 (46.0)	115 (50.0)
	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
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	226	230
	平均値	10.3	9.8
	標準偏差	10.6	10.1
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	226	230
	平均値	5.1	5.1
	標準偏差	1.0	1.1
24 時間平均疼痛スコア (週平均値) のベースライン	例数	226	230
	平均値	4.88	4.94
	標準偏差	1.07	1.15

出典：5.3.5.1-01 Table 14.1.2

表 2.7.3.3-7　被験者の人口統計学的特性 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

		HMEO				HMEN		HMGC	
		プラセボ N=117	20 mg QD N=59	60 mg QD N=116	120 mg QD N=112	プラセボ N=121	60/120 mg QD N=115	プラセボ N=203	60 mg QD N=198
性別 [例数(%)]	男性	53 (45.30)	23 (38.98)	49 (42.24)	47 (41.96)	48 (39.67)	44 (38.26)	75 (36.9)	80 (40.4)
	女性	64 (54.70)	36 (61.02)	67 (57.76)	65 (58.04)	73 (60.33)	71 (61.74)	128 (63.1)	118 (59.6)
人種 [例数(%)]	例数	117	59	116	112	121	115	203	198
	African	10 (8.55)	7 (11.86)	11 (9.48)	5 (4.46)	6 (4.96)	6 (5.22)	5 (2.5)	5 (2.5)
	Caucasian	93 (79.49)	46 (77.97)	91 (78.45)	92 (82.14)	91 (75.21)	85 (73.91)	193 (95.1)	189 (95.5)
	East Asian	1 (0.85)	0 (0.00)	1 (0.86)	1 (0.89)	2 (1.65)	0 (0.00)	-	-
	Hispanic	11 (9.40)	6 (10.17)	13 (11.21)	11 (9.82)	21 (17.36)	23 (20.00)	4 (2.0)	4 (2.0)
	Native American	1 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.83)	1 (0.87)	1 (0.5)	0 (0.0)
	West Asian	1 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.68)	-	-	-	-
年齢 (歳)	例数	117	59	116	112	121	115	203	198
	平均値	53.97	52.93	53.32	54.92	51.15	51.81	53.43	54.87
	標準偏差	13.52	12.81	14.69	14.77	13.46	14.92	14.17	13.27
身長 (cm)	例数	117	59	116	112	121	115	203	198
	平均値	168.74	167.27	167.78	167.54	167.40	165.92	167.91	168.24
	標準偏差	11.88	11.88	10.55	11.46	11.34	10.39	8.82	9.64
体重 (kg)	例数	117	59	116	112	121	115	203	198
	平均値	81.91	84.94	81.22	82.63	75.89	76.24	79.35	78.30
	標準偏差	17.36	14.20	15.25	18.59	13.94	14.71	14.65	15.83
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	117	59	116	112	121	115	203	198
	平均値	10.29	12.50	10.48	13.94	9.54	8.79	8.74	8.28
	標準偏差	9.53	11.65	11.07	12.97	8.60	8.75	8.95	8.18

		HMEO				HMEN		HMGC	
		プラセボ	20 mg QD	60 mg QD	120 mg QD	プラセボ	60/120 mg QD	プラセボ	60 mg QD
		N=117	N=59	N=116	N=112	N=121	N=115	N=203	N=198
BPI 疼痛重症度	例数	116	58	116	112	121	115	203	198
(平均の痛み)	平均値	6.14	6.34	5.93	6.04	5.96	5.91	5.75	5.84
のベースライン	標準偏差	1.66	1.64	1.67	1.63	1.66	1.59	1.37	1.43
24 時間平均疼痛	例数	116	58	115	112	120	115	203	197
スコア (週平均値)	平均値	6.18	6.42	6.18	6.06	6.05	5.94	5.80	5.79
のベースライン	標準偏差	1.25	1.39	1.44	1.45	1.31	1.35	1.37	1.36

出典 : 5.3.5.1-02 Table HMEO.11.1，Table HMEO.11.2，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.1，Table HMEN.11.2，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.1， Table HMGC.11.2

表 2.7.3.3-8　被験者の人口統計学的特性 (HMGL 試験)

		HMGL	
		プラセボ	60/120 mg QD
		N=260	N=264
性別	男性	113 (43.5)	112 (42.4)
[例数(%)]	女性	147 (56.5)	152 (57.6)
人種	例数	259	264
[例数(%)]	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	例数	260	264
(平均の痛み)	平均値	6.24	6.09
のベースライン	標準偏差	1.51	1.58
24 時間平均疼痛	例数	259	264
スコア (週平均値)	平均値	6.36	6.27
のベースライン	標準偏差	1.41	1.41

出典 : 5.3.5.4-01 Table HMGL.6.3， Table HMGL.6.4， Table HMGL.6.5

表 2.7.3.3-9　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

		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
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
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	150	67	42	41
	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 (平均の痛み) のベースライン	例数	150	67	42	41
	平均値	5.0	4.6	5.2	5.4
	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

表 2.7.3.3-10 被験者の人口統計学的特性 (HMEN-Ex 試験)

		先行試験投与群-継続試験投与群		合計
		プラセボ-60/120 mg QD	60/120 mg QD-60/120 mg QD	
		N=98	N=83	N=181
性別	男性	36 (36.7)	29 (34.9)	65 (35.9)
	女性	62 (63.3)	54 (65.1)	116 (64.1)
人種	例数	98	83	181
	African	5 (5.1)	4 (4.8)	9 (5.0)
	Caucasian	80 (81.6)	65 (78.3)	145 (80.1)
	East Asian	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	Hispanic	10 (10.2)	13 (15.7)	23 (12.7)
	Native American	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.1)
年齢 (歳)	例数	98	83	181
	平均値	52.20	51.22	51.75
	標準偏差	13.79	14.04	13.88
身長 (cm)	例数	98	83	181
	平均値	167.32	165.48	166.48
	標準偏差	10.94	10.37	10.69
体重 (kg)	例数	98	83	181
	平均値	75.68	76.70	76.14
	標準偏差	13.90	14.87	14.32
慢性腰痛症の罹病期間 (年)	例数	98	83	181
	平均値	10.01	8.66	9.39
	標準偏差	8.71	8.34	8.55
BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	例数	98	83	181
	平均値	5.94	5.86	5.90
	標準偏差	1.60	1.63	1.61

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