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 (A3331 試験) の評価項目について, 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) と比較した.

また，長期投与時の有効性として，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) について，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) と海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の結果を比較した.

2.7.3.3.2.1 BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)

(1)　最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量

MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の治療期終了時 (12～14 週時) 変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の結果を表 2.7.3.3-11 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) の結果を表 2.7.3.3-12 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の 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). 海外試験の 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して有意差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).

LOCF，BOCF，又は mBOCF の欠測補完を用いた共分散分析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の結果を表 2.7.3.3-13 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) の結果を表 2.7.3.3-14 に示した.

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) の最終変化量 (LOCF) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.29±0.11，プラセボ群で−1.83±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=0.0024). 海外試験の最終変化量 (LOCF) でも，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).

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) の最終変化量 (BOCF) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.19±0.11，プラセボ群で−1.74±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=0.0034). 海外試験の最終変化量 (BOCF) でも，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 (HMEN：p=0.019，HMGC：p=0.004). なお，HMEO 試験は BOCF の解析を実施していない.

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) の最終変化量 (mBOCF) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.23±0.11，プラセボ群で−1.78±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=0.0034). 海外試験の最終変化量 (mBOCF) でも，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 (HMGC：p=0.004). なお，HMEO 試験及び HMEN 試験は mBOCF の解析を実施していない.

表 2.7.3.3-11　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 2.7.3.3-12　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	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：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.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 2.7.3.3-13　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

表 2.7.3.3-14　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 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

欠測補完	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[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
LOCF	HMEO	プラセボ	113	6.16 (1.66)	113	4.34 (2.52)	-1.87 (0.22)		
		20 mg QD	56	6.34 (1.64)	56	4.57 (2.29)	-1.79 (0.30)	0.09 (-0.63, 0.80)	0.813
		60 mg QD	108	5.99 (1.66)	108	3.57 (2.49)	-2.50 (0.22)	-0.63 (-1.21, -0.04)	0.035
		120 mg QD	108	5.96 (1.60)	108	3.56 (2.52)	-2.45 (0.22)	-0.58 (-1.17, 0.01)	0.054
	HMEN	プラセボ	115	5.93 (1.67)	115	4.50 (2.37)	-1.45 (0.21)		
		60/120 mg QD	109	5.91 (1.61)	109	3.83 (1.95)	-2.09 (0.21)	-0.64 (-1.18, -0.11)	0.019
	HMGC	プラセボ	199	5.73 (1.35)	199	-1.76 (1.97)	-1.65 (0.15)		
		60 mg QD	195	5.85 (1.43)	195	-2.39 (2.07)	-2.25 (0.15)	-0.60 (-0.97,-0.22)	0.002
BOCF	HMEO	---	---	---	---	---	---	---	---
	HMEN	プラセボ	115	5.93 (1.67)	115	4.66 (2.30)	-1.25 (0.20)		
		60/120 mg QD	109	5.91 (1.61)	109	4.06 (2.10)	-1.86 (0.20)	-0.61 (-1.11, -0.10)	0.019
	HMGC	プラセボ	203	5.75 (1.37)	203	-1.46 (1.86)	-1.37 (0.15)		
		60 mg QD	198	5.84 (1.43)	198	-2.03 (2.15)	-1.92 (0.15)	-0.55 (-0.93,-0.18)	0.004
mBOCF	HMEO	---	---	---	---	---	---	---	---
	HMEN	---	---	---	---	---	---	---	---
	HMGC	プラセボ	200	5.73 (1.35)	200	-1.66 (1.94)	-1.58 (0.15)		
		60 mg QD	196	5.84 (1.43)	196	-2.24 (2.11)	-2.14 (0.15)	-0.56 (-0.94,-0.18)	0.004

共分散分析.
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，ベースライン値.
---：評価せず.
a　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.11.15，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.7，Table HMEN.11.9，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.8，Table HMGC.11.9，Table HMGC.14.9

(2)　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量の推移

MMRM による各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の結果を表 2.7.3.3-15 及び図 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) の結果を表 2.7.3.3-16～表 2.7.3.3-18 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の MMRM による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量は，2 週以降のすべての評価時点で，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に改善した (p=0.0022～0.0475). 海外試験の HMEO 試験では，4 週及び 7 週では 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，p=0.010) が，13 週ではプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった．HMEN 試験の 60/120 mg QD 群及び HMGC 試験の 60 mg QD 群では，すべての評価時点で，プラセボ群に対する有意な改善が認められた (HMEN：p=0.001～0.0016，HMGC：p<0.001～=0.001).

表 2.7.3.3-15　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 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	226	5.09 (1.04)			
	60 mg QD	230	5.14 (1.11)			
2 週	プラセボ	221	4.31 (1.44)	-0.80 (0.08)		
	60 mg QD	225	4.02 (1.51)	-1.13 (0.08)	-0.33 [-0.56, -0.10]	0.0053
4 週	プラセボ	217	3.89 (1.50)	-1.24 (0.09)		
	60 mg QD	219	3.49 (1.59)	-1.64 (0.09)	-0.40 [-0.66, -0.15]	0.0022
6 週	プラセボ	210	3.59 (1.64)	-1.54 (0.10)		
	60 mg QD	215	3.24 (1.60)	-1.91 (0.10)	-0.37 [-0.65, -0.09]	0.0096
10 週	プラセボ	204	3.27 (1.63)	-1.85 (0.10)		
	60 mg QD	212	3.01 (1.63)	-2.15 (0.10)	-0.29 [-0.58, 0.00]	0.0475
14 週	プラセボ	200	3.16 (1.78)	-1.96 (0.11)		
	60 mg QD	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

図 2.7.3.3-1　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量の推移図 (調整平均値±標準誤差)(A3331 試験)

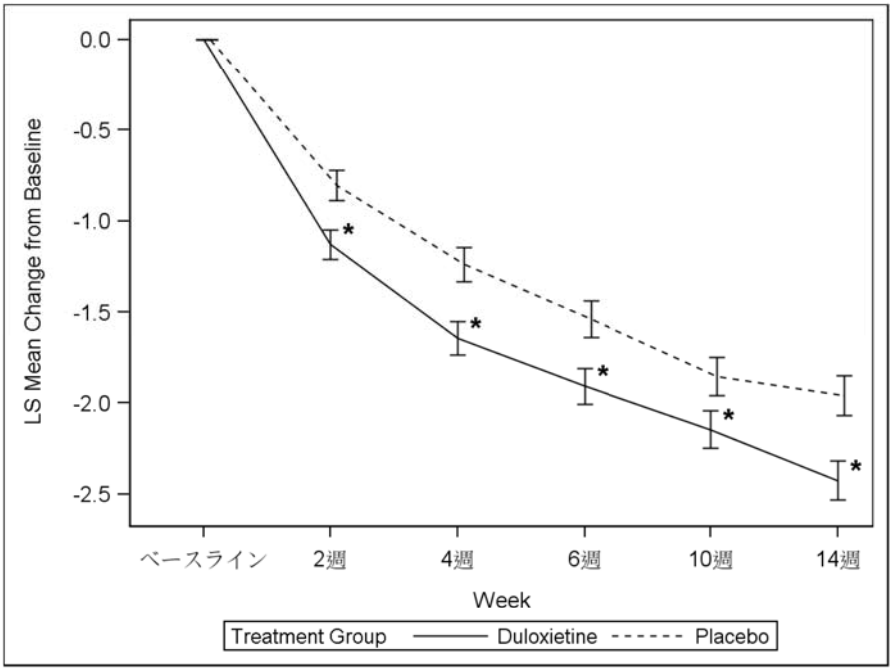


表 2.7.3.3-16　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEO 試験)

評価時点	投与群	例数	調整平均値 (標準誤差)	p 値
4 週	プラセボ	113	-0.90 (0.19)	
	20 mg QD	56	-1.21 (0.26)	0.332
	60 mg QD	108	-1.90 (0.19)	<0.001
	120 mg QD	108	-2.23 (0.19)	<0.001
7 週	プラセボ	98	-1.62 (0.21)	
	20 mg QD	46	-1.71 (0.30)	0.792
	60 mg QD	95	-2.37 (0.21)	0.010
	120 mg QD	78	-2.42 (0.22)	0.008
13 週	プラセボ	90	-2.04 (0.23)	
	20 mg QD	43	-1.88 (0.33)	0.672
	60 mg QD	87	-2.62 (0.23)	0.070
	120 mg QD	70	-2.63 (0.25)	0.078

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：heterogeneous toeplitz.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.14.19

表 2.7.3.3-17　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEN 試験)

評価時点	プラセボ		60/120 mg QD		p 値
	例数	調整平均値 (標準誤差)	例数	調整平均値 (標準誤差)	
4 週	115	-0.78 (0.20)	109	-1.42 (0.20)	0.016
7 週	110	-1.17 (0.20)	94	-2.06 (0.21)	0.001
13 週	102	-1.50 (0.21)	90	-2.32 (0.22)	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：spatial power.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.6

表 2.7.3.3-18　各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMGC 試験)

評価時点	プラセボ		60 mg QD		p 値
	例数	調整平均値 (標準誤差)	例数	調整平均値 (標準誤差)	
3 週	199	-0.95 (0.12)	195	-1.53 (0.12)	<0.001
6 週	180	-1.28 (0.14)	167	-1.99 (0.14)	<0.001
9 週	169	-1.58 (0.14)	158	-2.19 (0.14)	0.001
12 週	162	-1.80 (0.15)	152	-2.48 (0.16)	0.001

MMRM 解析.
説明変数：投与群，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 HMGC.11.7

各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量について，国内継続長期投与試験 (A3332 試験) の結果を表 2.7.3.3-19 に，海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の結果を表 2.7.3.3-20 に示した.

国内継続長期投与試験では，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，新規患者はベースライン (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，継続患者でも，ベースライン (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．

海外継続投与試験でも，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，治療期の投与群に関係なく，ベースライン (HMEN 試験開始時) と比較して有意に改善していた (p<0.001).

表 2.7.3.3-19　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]	群 (先行試験での投与群)	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)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	5.21 (1.24)	---	---
	継続患者 (60 mg QD)	41	5.37 (0.94)	---	---
(2 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	4.33 (1.36)	-0.88 (1.15)	[-1.24, -0.52]
	継続患者 (60 mg QD)	41	4.07 (1.56)	-1.29 (1.23)	[-1.68, -0.90]
(4 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.67 (1.39)	-1.55 (1.68)	[-2.07, -1.02]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.68 (1.51)	-1.68 (1.31)	[-2.10, -1.27]
(6 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.38 (1.65)	-1.83 (1.92)	[-2.43, -1.23]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.63 (1.71)	-1.73 (1.53)	[-2.22, -1.25]
(10 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.05 (1.67)	-2.17 (2.02)	[-2.80, -1.54]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.49 (1.43)	-1.88 (1.35)	[-2.30, -1.45]
(14 週)	新規患者	---	---	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.00 (1.87)	-2.21 (2.03)	[-2.85, -1.58]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.39 (1.67)	-1.98 (1.47)	[-2.44, -1.51]
0 週 (15 週)	新規患者	67	4.64 (0.87)	---	---
	継続患者 (プラセボ)	42	3.10 (1.75)	-2.12 (2.07)	[-2.77, -1.47]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.49 (1.68)	-1.88 (1.54)	[-2.36, -1.39]
2 週 (17 週)	新規患者	67	3.01 (1.55)	-1.63 (1.49)	[-1.99, -1.26]
	継続患者 (プラセボ)	42	2.26 (1.65)	-2.95 (1.87)	[-3.54, -2.37]
	継続患者 (60 mg QD)	41	3.27 (1.87)	-2.10 (1.70)	[-2.63, -1.56]
4 週 (19 週)	新規患者	66	2.67 (1.65)	-1.98 (1.64)	[-2.39, -1.58]
	継続患者 (プラセボ)	42	2.02 (1.51)	-3.19 (1.81)	[-3.75, -2.63]
	継続患者 (60 mg QD)	40	2.65 (1.66)	-2.70 (1.42)	[-3.15, -2.25]
8 週 (23 週)	新規患者	62	2.52 (1.70)	-2.18 (1.69)	[-2.61, -1.75]
	継続患者 (プラセボ)	40	1.68 (1.31)	-3.50 (1.80)	[-4.07, -2.93]
	継続患者 (60 mg QD)	40	2.78 (1.95)	-2.58 (1.77)	[-3.14, -2.01]
12 週 (27 週)	新規患者	62	2.16 (1.73)	-2.53 (1.67)	[-2.96, -2.11]
	継続患者 (プラセボ)	40	1.88 (1.64)	-3.30 (1.91)	[-3.91, -2.69]
	継続患者 (60 mg QD)	39	2.77 (1.75)	-2.59 (1.50)	[-3.08, -2.10]
16 週 (31 週)	新規患者	62	2.00 (1.64)	-2.69 (1.65)	[-3.11, -2.28]
	継続患者 (プラセボ)	39	1.69 (1.34)	-3.51 (1.78)	[-4.09, -2.94]
	継続患者 (60 mg QD)	39	2.92 (1.94)	-2.44 (1.86)	[-3.04, -1.83]
20 週 (35 週)	新規患者	62	1.94 (1.58)	-2.76 (1.60)	[-3.16, -2.35]
	継続患者 (プラセボ)	39	1.82 (1.59)	-3.38 (1.94)	[-4.01, -2.76]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.63 (1.82)	-2.71 (1.80)	[-3.30, -2.12]

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 (標準偏差)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間[b]
24 週 (39 週)	新規患者	61	1.72 (1.45)	-2.98 (1.41)	[-3.34, -2.62]
	継続患者 (プラセボ)	39	1.79 (1.51)	-3.41 (1.90)	[-4.03, -2.79]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.71 (1.77)	-2.63 (1.65)	[-3.17, -2.09]
28 週 (43 週)	新規患者	61	1.84 (1.55)	-2.87 (1.65)	[-3.29, -2.45]
	継続患者 (プラセボ)	38	1.66 (1.40)	-3.55 (1.88)	[-4.17, -2.93]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.42 (1.59)	-2.92 (1.62)	[-3.45, -2.39]
32 週 (47 週)	新規患者	60	1.63 (1.33)	-3.07 (1.40)	[-3.43, -2.70]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.46 (1.19)	-3.73 (1.66)	[-4.28, -3.18]
	継続患者 (60 mg QD)	38	2.42 (1.72)	-2.92 (1.67)	[-3.47, -2.37]
36 週 (51 週)	新規患者	58	1.67 (1.50)	-3.00 (1.68)	[-3.44, -2.56]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.65 (1.62)	-3.54 (1.94)	[-4.19, -2.89]
	継続患者 (60 mg QD)	36	2.42 (1.68)	-2.92 (1.61)	[-3.46, -2.37]
40 週 (55 週)	新規患者	56	1.54 (1.50)	-3.05 (1.58)	[-3.48, -2.63]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.43 (1.34)	-3.76 (1.67)	[-4.31, -3.20]
	継続患者 (60 mg QD)	35	2.29 (1.71)	-3.06 (1.59)	[-3.60, -2.51]
44 週 (59 週)	新規患者	56	1.48 (1.26)	-3.11 (1.30)	[-3.46, -2.76]
	継続患者 (プラセボ)	37	1.22 (1.27)	-3.97 (1.64)	[-4.52, -3.43]
	継続患者 (60 mg QD)	35	2.40 (1.72)	-2.94 (1.61)	[-3.50, -2.39]
48 週 (63 週)	新規患者	56	1.46 (1.36)	-3.13 (1.49)	[-3.52, -2.73]
	継続患者 (プラセボ)	36	1.31 (1.37)	-3.89 (1.67)	[-4.45, -3.32]
	継続患者 (60 mg QD)	35	2.43 (1.80)	-2.91 (1.65)	[-3.48, -2.35]
50 週 (65 週)	新規患者	53	1.25 (1.22)	-3.32 (1.44)	[-3.72, -2.92]
	継続患者 (プラセボ)	36	1.47 (1.40)	-3.72 (1.77)	[-4.32, -3.12]
	継続患者 (60 mg QD)	32	2.28 (1.80)	-3.03 (1.69)	[-3.64, -2.42]
最終評価時	新規患者	67	1.34 (1.19)	-3.30 (1.45)	[-3.65, -2.95]
	継続患者 (プラセボ)	42	1.43 (1.38)	-3.79 (1.66)	[-4.30, -3.27]
	継続患者 (60 mg QD)	41	2.49 (1.82)	-2.88 (1.81)	[-3.45, -2.31]

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，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) とした．

b　t 統計量に基づく信頼区間．

出典：5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3.3-20　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

(3)　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）の改善率について，国内プラセボ対照試験（A3331 試験）の結果を表 2.7.3.3-21 に，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験（HMEN, HMGC 試験）の結果を表 2.7.3.3-22 に示した．なお，HMEO 試験は，BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の改善率を評価していない．また，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）が改善に到達するまでの時間を表 2.7.3.3-23 及び図 2.7.3.6-1 に示した．

国内プラセボ対照試験（A3331 試験）では，30%改善率がデュロキセチン 60 mg QD 群で 68.7%，プラセボ群で 52.2%，50%改善率がデュロキセチン 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）．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）．

海外では，いずれの試験でも 30%改善率はプラセボ群に対して有意差は認められなかったが，HMGC 試験で，60 mg QD 群の 50%改善率がプラセボ群に対して有意に高かった（p=0.006）．

表 2.7.3.3-21　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）．
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.2

表 2.7.3.3-22　BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の改善率（HMEO，HMEN，HMGC 試験）

試験名		投与群	例数	改善例数 (%)	プラセボとの比較
					p 値
HMEO	---	---	---	---	---
HMEN	30%改善	プラセボ	115	46 (40.0)	
		60/120 mg QD	109	58 (53.2)	0.060
	50%改善	プラセボ	115	31 (27.0)	
		60/120 mg QD	109	42 (38.5)	0.087
	持続改善	プラセボ	115	17 (14.8)	
		60/120 mg QD	109	24 (22.0)	0.171

試験名		投与群	例数	改善例数 (%)	プラセボとの比較 p 値
HMGC	30%改善	プラセボ	199	97 (48.7)	
		60 mg QD	195	111 (56.9)	0.108
	50%改善	プラセボ	199	69 (34.7)	
		60 mg QD	195	95 (48.7)	0.006
	持続改善	プラセボ	199	73 (36.7)	
		60 mg QD	195	89 (45.6)	0.082

Fisher's exact test.
---：評価せず.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.14.7，Table HMEN.14.8，Table HMEN.14.9，5.3.5.1-04 Table HMGC.14.15，Table HMGC.14.16，Table HMGC.14.17

表 2.7.3.3-23　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) が改善に到達するまでの時間 (A3331 試験)

	投与群	評価対象例数	打ち切り例数	中央値 [95%信頼区間] (週)	p 値
30%改善	プラセボ	226	87	6.00 [6.00, 10.00]	
	60 mg QD	230	58	4.00 [4.00, 5.71]	0.0004
50%改善	プラセボ	226	117	14.00 [10.00, ---]	
	60 mg QD	230	88	9.86 [6.00, 14.00]	0.0011
持続改善	プラセボ	226	108	10.00 [6.14, ---]	
	60 mg QD	230	72	4.43 [4.00, 6.00]	0.0001

層別ログランク検定.
層別因子：BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン値 (6 未満，6 以上).
出典：5.3.5.1-01 Table14.2.3

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

MMRM による 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の治療期終了時 (12～14 週時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の結果を表 2.7.3.3-24 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) の結果を表 2.7.3.3-25 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の 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)．海外試験の 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：$p<0.001$).

表 2.7.3.3-24　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 (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	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

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

表 2.7.3.3-25　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

(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) の改善率について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の結果を表 2.7.3.3-26 に，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEO，HMGC 試験) の結果を表 2.7.3.3-27 に示した．なお，HMEN 試験は，24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率を算出していない．また，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が改善に到達するまでの時間を表 2.7.3.3-28 に示した．

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，30%改善率がデュロキセチン 60 mg QD 群で 67.0%，プラセボ群で 54.0%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=0.0054)．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%であり，デュロキセチン群の改善率の方が高かったものの，有意差は認められなかった．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，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=0.0025).

海外では，HMGC 試験で，60 mg QD 群の 30%改善及び 50%改善率が，プラセボ群に対して有意に改善した (p=0.020，p<0.001).

表 2.7.3.3-26　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) 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	122 (54.0)		
	60 mg QD	230	154 (67.0)	0.0054	1.24 [1.07, 1.44]
50%改善	プラセボ	226	76 (33.6)		
	60 mg QD	230	96 (41.7)	0.0822	1.24 [0.98, 1.58]
持続改善	プラセボ	226	111 (49.1)		
	60 mg QD	230	146 (63.5)	0.0025	1.29 [1.10, 1.52]

Fisher's exact test..

出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.6.4.1

表 2.7.3.3-27　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) の改善率 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名		投与群	例数	改善例数 (%)	プラセボとの比較
					p 値
HMEO	30%改善	プラセボ	113	49 (43.4%)	
		20 mg QD	56	23 (41.1%)	0.869
		60 mg QD	110	59 (53.6%)	0.141
		120 mg QD	109	63 (57.8%)	0.033
	50%改善	プラセボ	113	33 (29.2%)	
		20 mg QD	56	12 (21.4%)	0.356
		60 mg QD	110	38 (34.5%)	0.472
		120 mg QD	109	40 (36.7%)	0.255
	持続改善	プラセボ	113	41(36.3%)	
		20 mg QD	56	21(37.5%)	1.000
		60 mg QD	110	50(45.5%)	0.175
		120 mg QD	109	50(45.9%)	0.173
HMEN	---	---	---	---	---
HMGC	30%改善	プラセボ	203	87 (42.9)	
		60 mg QD	191	105 (55.0)	0.020
	50%改善	プラセボ	203	45 (22.2)	
		60 mg QD	191	74 (38.7)	<0.001
	持続改善	---	---	---	---

Fisher's exact test..

出典：Table HMEO.14.9，Table HMEO.14.11，Table HMEO.14.13，Table HMGC.14.47，Table HMGC.14.48

表 2.7.3.3-28　24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値) が改善に到達するまでの時間 (A3331 試験)

	投与群	評価対象例数	打ち切り例数	中央値 [95%信頼区間] (週)	p 値
30%改善	プラセボ	226	80	7.00 [5.00, 9.00]	
	60 mg QD	230	55	5.00 [4.00, 6.00]	0.0013
50%改善	プラセボ	226	135	--- [---, ---]	
	60 mg QD	230	119	14.00 [10.00, ---]	0.0586
持続改善	プラセボ	226	105	10.00 [8.00, ---]	
	60 mg QD	230	76	5.00 [4.00, 7.00]	0.0008

ログランク検定.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.6.4.2

2.7.3.3.2.3 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)

MMRM による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の治療期終了時 (12～14 週時変化量について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の結果を表 2.7.3.3-29 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) の結果を表 2.7.3.3-30 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の 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). 海外試験の 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).

表 2.7.3.3-29　MMRM による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値) の変化量 (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	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

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 14.2.6.5

表 2.7.3.3-30　MMRM による 24 時間最悪疼痛重症度スコア (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		12/13 週時 [a]		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	7.35 (1.20)	74	4.86	-2.38 (0.20)	
	20 mg QD	58	7.41 (1.31)	41	5.34	-1.90 (0.28)	0.167
	60 mg QD	115	7.22 (1.32)	74	4.54	-2.70 (0.20)	0.256
	120 mg QD	112	7.22 (1.27)	56	4.62	-2.62 (0.23)	0.420
HMEN	プラセボ	120	7.02 (1.19)	79	5.52	-1.48 (0.17)	
	60/120 mg QD	115	6.90 (1.23)	67	4.66	-2.34 (0.19)	<0.001
HMGC	プラセボ	203	6.86 (1.40)	159	5.10	-1.74 (0.15)	
	60 mg QD	197	6.91 (1.42)	146	4.32	-2.53 (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　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.11.12, 5.3.5.1-03 Table HMEN.11.2, Table HMEN.11.11, 5.3.5.1-04 Table HMGC.11.2, Table HMGC.11.14

2.7.3.3.2.4 PGI 改善度

PGI 改善度について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の MMRM による結果を表 2.7.3.3-31 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) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-32 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の 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). 海外試験の最終投与時 (LOCF) でも，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=0.005, HMEN：p=0.014, HMGC：p=0.011).

また，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) では，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．7 段階のカテゴリーに対する投与群間比較で，有意な差が認められた (表 2.7.3.3-33 参照).

表 2.7.3.3-31　MMRM による 14 週時の PGI 改善度 (A3331 試験)

投与群	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	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

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 14.2.6.1.1

表 2.7.3.3-32　共分散分析による最終評価時の PGI 改善度 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名	投与群	最終投与時[a]		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 [95%信頼区間]	p 値
HMEO	プラセボ	114	2.93 (0.13)		
	20 mg QD	57	2.72 (0.17)	-0.21 [-0.62, 0.20]	0.318
	60 mg QD	108	2.44 (0.13)	-0.49 [-0.83, -0.15]	0.005
	120 mg QD	107	2.66 (0.13)	-0.27 [-0.61, 0.07]	0.124
HMEN	プラセボ	115	3.23 (0.13)		
	60/120 mg QD	107	2.82 (0.13)	-0.41 [-0.74, -0.08]	0.014
HMGC	プラセボ	199	3.19 (0.09)		
	60 mg QD	194	2.88 (0.09)	-0.31 [-0.56,-0.07]	0.011

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，PGI 重症度のベースライン値，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く).
a　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.11.10，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.8，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.10

表 2.7.3.3-33　最終評価時の PGI 改善度のカテゴリー分布 (A3331 試験)

カテゴリー	プラセボ N=226	60 mg QD N=230	p値[a]
とても良くなった	25 (11.1)	39 (17.0)	0.0002
良くなった	56 (24.8)	83 (36.1)	
少し良くなった	82 (36.3)	69 (30.0)	
変化なし	59 (26.1)	34 (14.8)	
少し悪くなった	4 (1.8)	3 (1.3)	
悪くなった	0 (0.0)	1 (0.4)	
とても悪くなった	0 (0.0)	1 (0.4)	

例数 (%)
a　Wilcoxon 順位和検定.
出典：CTD 用解析 表 2.7.3-03

2.7.3.3.2.5 CGI 重症度

CGI 重症度について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の MMRM による結果を表 2.7.3.3-34 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) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-35 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 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−1.46±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). 海外試験の CGI 重症度の最終変化量 (LOCF) で，プラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，HMEO 試験の 60 mg QD 群及び 120 mg QD 群だけであった.

表 2.7.3.3-34　MMRM による CGI 重症度の変化量 (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	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

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 14.2.6.2

表 2.7.3.3-35　共分散分析による CGI 重症度の最終変化量の結果 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名	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)	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
HMEO	プラセボ	112	3.66 (1.30)	3.16 (1.35)	-0.53 (0.10)		
	20 mg QD	58	4.05 (1.42)	3.29 (1.26)	-0.53 (0.14)	0.00 (-0.34, 0.34)	0.984
	60 mg QD	108	3.49 (1.42)	2.72 (1.17)	-0.94 (0.11)	-0.41 (-0.70, -0.13)	0.004
	120 mg QD	107	3.61 (1.34)	2.61 (1.14)	-1.06 (0.11)	-0.53 (-0.81, -0.24)	<0.001
HMEN	プラセボ	117	3.27 (1.45)	2.53 (1.30)	-0.77 (0.10)		
	60/120 mg QD	110	3.23 (1.51)	2.29 (1.21)	-0.98 (0.10)	-0.21 (-0.45, 0.03)	0.092
HMGC	プラセボ	199	3.28 (1.28)	2.62 (1.27)	-0.79 (0.07)		
	60 mg QD	195	3.50 (1.24)	2.51 (1.15)	-0.95 (0.07)	-0.16 (-0.33,0.02)	0.077

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，ベースライン値.
a　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.11.14，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.14，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.16

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)

BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の MMRM による結果を表 2.7.3.3-36 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) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-37 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 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) 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). 海外試験の BPI 疼痛重症度 (最大の痛み，最小の痛み，現在の痛み) の最終変化量 (LOCF) で，プラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，HMEO 試験の 60 mg QD 群では現在の痛み，HMEN 試験の 60/120 mg QD 群及び HMGC 試験の 60 mg QD 群では，最大の痛み，最小の痛み，及び現在の痛みのすべてであった.

表 2.7.3.3-36　MMRM による BPI 疼痛重症度の変化量 (A3331 試験)

BPI 疼痛重症度	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
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

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 14.2.6.6，Table 14.2.6.7，Table 14.2.6.8

表 2.7.3.3-37　共分散分析による BPI 疼痛重症度の最終変化量 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

BPI 疼痛重症度	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[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
最大の痛み	HMEO	プラセボ	113	7.38 (1.60)	5.30 (2.74)	-2.09 (0.25)		
		20 mg QD	56	7.43 (1.54)	5.70 (2.29)	-1.78 (0.35)	0.31 [-0.52, 1.14]	0.464
		60 mg QD	108	7.27 (1.71)	4.55 (2.89)	-2.77 (0.25)	-0.68 [-1.36, 0.00]	0.052
		120 mg QD	108	7.31 (1.50)	4.53 (2.79)	-2.78 (0.26)	-0.68 [-1.37, 0.01]	0.052
	HMEN	プラセボ	115	7.34 (1.46)	5.62 (2.44)	-1.90 (0.23)		
		60/120 mg QD	109	7.43 (1.34)	4.88 (2.18)	-2.66 (0.23)	-0.76 [-1.34, -0.18]	0.011
	HMGC	プラセボ	199	7.06 (1.54)	5.07 (2.45)	-1.88 (0.17)		
		60 mg QD	195	7.26 (1.52)	4.51 (2.43)	-2.56 (0.17)	-0.68 [-1.12,-0.25]	0.002
最小の痛み	HMEO	プラセボ	113	4.73 (2.01)	3.27 (2.50)	-1.51 (0.20)		
		20 mg QD	56	5.11 (2.20)	3.70 (2.49)	-1.30 (0.29)	0.21 [-0.46, 0.88]	0.543
		60 mg QD	108	4.74 (2.02)	2.72 (2.30)	-2.06 (0.21)	-0.55 [-1.10, 0.01]	0.053
		120 mg QD	108	4.46 (2.16)	2.47 (2.42)	-2.16 (0.21)	-0.65 [-1.21, -0.09]	0.024
	HMEN	プラセボ	115	4.22 (2.42)	3.38 (2.67)	-0.86 (0.19)		
		60/120 mg QD	109	4.22 (2.33)	2.50 (2.03)	-1.70 (0.20)	-0.84 [-1.34, -0.34]	0.001
	HMGC	プラセボ	199	4.04 (2.03)	2.88 (2.27)	-1.02 (0.14)		
		60 mg QD	195	4.11 (2.07)	2.44 (2.12)	-1.51 (0.14)	-0.49 [-0.85,-0.14]	0.006
現在の痛み	HMEO	プラセボ	113	5.70 (2.11)	3.97 (2.69)	-1.74 (0.24)		
		20 mg QD	56	6.00 (2.57)	4.25 (2.78)	-1.63 (0.33)	0.11 [-0.68, 0.89]	0.790
		60 mg QD	108	5.71 (2.24)	3.05 (2.70)	-2.67 (0.24)	-0.93 [-1.57, -0.28]	0.005
		120 mg QD	108	5.50 (2.11)	2.96 (2.52)	-2.61 (0.24)	-0.87 [-1.52, -0.22]	0.009
	HMEN	プラセボ	115	5.55 (2.05)	4.12 (2.72)	-1.42 (0.23)		
		60/120 mg QD	109	5.42 (2.12)	3.13 (2.16)	-2.35 (0.24)	-0.93 [-1.52, -0.34]	0.002
	HMGC	プラセボ	199	5.30 (1.84)	3.65 (2.43)	-1.54 (0.15)		
		60 mg QD	195	5.47 (2.00)	2.92 (2.30)	-2.40 (0.16)	-0.86 [-1.25,-0.46]	<0.001

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，ベースライン値.
a　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.11.15，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.9，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.12

2.7.3.3.2.7 BPI 機能障害の程度

BPI 機能障害の程度について，国内プラセボ対照試験（A3331 試験）の MMRM による結果を表 2.7.3.3-38 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）の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-39 に示した．

国内プラセボ対照試験（A3331 試験）の BPI 機能障害の程度の 14 週時変化量で，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，1 項目（気分・情緒）であった．海外試験の BPI 機能障害の程度の最終変化量（LOCF）で，プラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，HMEO 試験の 60 mg QD 群では 7 項目（日常生活の全般的活動以外の 6 項目と 7 項目の平均），HMEN 試験の 60/120 mg QD 群では 6 項目（日常生活の全般的活動及び睡眠以外の 5 項目と 7 項目の平均），HMGC 試験の 60 mg QD 群では全 8 項目であった．

表 2.7.3.3-38　MMRM による BPI 機能障害の程度の変化量（A3331 試験）

BPI 機能障害の程度	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
日常生活の全般的活動	プラセボ	226	4.05 (2.11)	200	1.94 (2.03)	-2.16 (0.13)		
	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 14.2.6.9～Table 14.2.6.16

表 2.7.3.3-39　共分散分析による BPI 機能障害の程度の最終変化量の結果 (HMEO, HMEN, HMGC 試験)

BPI 機能障害の程度	試験名	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)	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	HMEO	プラセボ	113	5.36 (2.25)	3.30 (3.04)	-1.97 (0.24)		
		20 mg QD	56	5.45 (2.38)	3.34 (2.72)	-1.99 (0.33)	-0.03 (-0.81, 0.76)	0.948
		60 mg QD	107	5.18 (2.43)	2.68 (2.48)	-2.52 (0.24)	-0.55 (-1.20, 0.10)	0.096
		120 mg QD	108	4.97 (2.62)	2.68 (3.00)	-2.36 (0.25)	-0.39 (-1.05, 0.26)	0.239
	HMEN	プラセボ	115	5.60 (2.29)	4.09 (2.87)	-1.49 (0.25)		
		60/120 mg QD	109	5.07 (2.26)	3.24 (2.37)	-2.09 (0.26)	-0.60 (-1.25, 0.05)	0.068
	HMGC	プラセボ	199	4.91 (2.16)	3.20 (2.52)	-1.61 (0.16)		
		60 mg QD	195	5.37 (2.33)	2.66 (2.31)	-2.36 (0.16)	-0.75(-1.16,-0.35)	<0.001
気分・情緒	HMEO	プラセボ	113	3.85 (2.82)	2.10 (2.61)	-1.70 (0.21)		
		20 mg QD	56	4.04 (2.80)	2.11 (2.60)	-1.75 (0.30)	-0.05 (-0.76, 0.65)	0.887
		60 mg QD	107	3.97 (2.63)	1.37 (1.97)	-2.52 (0.22)	-0.81 (-1.40, -0.23)	0.006
		120 mg QD	108	3.74 (2.99)	1.80 (2.55)	-1.96 (0.22)	-0.26 (-0.84, 0.33)	0.392
	HMEN	プラセボ	115	4.30 (2.76)	3.28 (3.06)	-0.96 (0.26)		
		60/120 mg QD	109	3.89 (2.56)	2.19 (2.49)	-1.87 (0.27)	-0.91 (-1.59, -0.23)	0.009
	HMGC	プラセボ	199	3.76 (2.54)	2.35 (2.54)	-1.26 (0.15)		
		60 mg QD	195	4.00 (2.70)	1.74 (2.10)	-1.98 (0.15)	-0.71 (-1.09,-0.34)	<0.001
歩行能力	HMEO	プラセボ	113	4.35 (2.64)	2.85 (3.02)	-1.43 (0.24)		
		20 mg QD	56	4.80 (2.85)	2.71 (2.79)	-1.79 (0.34)	-0.36 (-1.15, 0.43)	0.374
		60 mg QD	107	4.46 (2.79)	2.01 (2.60)	-2.33 (0.25)	-0.90 (-1.55, -0.25)	0.007
		120 mg QD	108	3.98 (2.79)	2.19 (2.86)	-1.89 (0.25)	-0.46 (-1.12, 0.20)	0.169
	HMEN	プラセボ	115	4.83 (2.76)	3.50 (2.95)	-1.16 (0.24)		
		60/120 mg QD	109	4.49 (2.66)	2.48 (2.54)	-2.04 (0.25)	-0.88 (-1.51, -0.25)	0.006
	HMGC	プラセボ	199	4.13 (2.57)	2.60 (2.50)	-1.40 (0.15)		
		60 mg QD	195	4.61 (2.66)	2.38 (2.39)	-1.86 (0.15)	-0.46 (-0.84,-0.07)	0.020
通常の仕事	HMEO	プラセボ	113	5.25 (2.44)	3.24 (3.02)	-1.95 (0.26)		
		20 mg QD	56	5.84 (2.66)	3.25 (2.86)	-2.20 (0.36)	-0.25 (-1.10, 0.59)	0.556
		60 mg QD	107	5.21 (2.57)	2.55 (2.64)	-2.67 (0.26)	-0.73 (-1.42, -0.03)	0.041
		120 mg QD	108	5.00 (2.60)	2.64 (3.00)	-2.38 (0.26)	-0.44 (-1.14, 0.26)	0.220
	HMEN	プラセボ	115	5.39 (2.39)	3.81 (2.81)	-1.50 (0.25)		
		60/120 mg QD	109	5.01 (2.39)	2.91 (2.43)	-2.25 (0.26)	-0.75 (-1.40, -0.10)	0.024
	HMGC	プラセボ	199	4.91 (2.33)	3.10 (2.49)	-1.66 (0.15)		
		60 mg QD	195	5.25 (2.33)	2.75 (2.41)	-2.17 (0.15)	-0.51 (-0.90,-0.11)	0.012
対人関係	HMEO	プラセボ	113	2.61 (2.78)	1.70 (2.54)	-0.94 (0.19)		
		20 mg QD	56	2.98 (2.79)	1.45 (2.56)	-1.33 (0.27)	-0.39 (-1.03, 0.25)	0.234
		60 mg QD	107	3.00 (2.78)	0.93 (1.71)	-1.86 (0.20)	-0.93 (-1.46, -0.40)	<0.001
		120 mg QD	108	2.53 (2.54)	1.29 (2.29)	-1.27 (0.20)	-0.34 (-0.87, 0.20)	0.213
	HMEN	プラセボ	115	3.39 (2.91)	2.47 (2.76)	-0.78 (0.22)		
		60/120 mg QD	109	2.75 (2.57)	1.48 (1.92)	-1.59 (0.22)	-0.82 (-1.38, -0.25)	0.005
	HMGC	プラセボ	199	2.82 (2.58)	1.79 (2.29)	-0.91 (0.14)		
		60 mg QD	195	3.07 (2.67)	1.33 (1.94)	-1.48 (0.14)	-0.57 (-0.92,-0.22)	0.001
睡眠	HMEO	プラセボ	113	4.42 (2.92)	2.76 (3.00)	-1.63 (0.23)		
		20 mg QD	56	4.80 (2.88)	2.98 (2.82)	-1.59 (0.32)	0.04 (-0.73, 0.80)	0.925
		60 mg QD	107	4.62 (2.84)	2.07 (2.44)	-2.48 (0.24)	-0.85 (-1.49, -0.22)	0.008
		120 mg QD	108	4.30 (2.78)	2.18 (2.69)	-2.12 (0.24)	-0.49 (-1.12, 0.15)	0.132
	HMEN	プラセボ	115	4.59 (2.64)	3.30 (2.80)	-1.31 (0.25)		
		60/120 mg QD	109	4.12 (2.81)	2.46 (2.37)	-1.95 (0.26)	-0.65 (-1.29, 0.00)	0.051
	HMGC	プラセボ	199	4.53 (2.79)	2.97 (2.80)	-1.45 (0.17)		
		60 mg QD	195	4.74 (2.89)	2.37 (2.46)	-2.14 (0.17)	-0.70 (-1.13,-0.27)	0.002

BPI機能障害の程度	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[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
生活を楽しむこと	HMEO	プラセボ	113	4.42 (2.98)	2.53 (2.97)	-1.76 (0.23)		
		20 mg QD	56	4.59 (2.77)	2.50 (2.73)	-1.84 (0.32)	-0.07 (-0.84, 0.69)	0.849
		60 mg QD	107	4.32 (2.72)	1.76 (2.37)	-2.49 (0.24)	-0.73 (-1.36, -0.10)	0.024
		120 mg QD	108	4.06 (3.06)	2.22 (2.79)	-1.86 (0.24)	-0.09 (-0.73, 0.54)	0.773
	HMEN	プラセボ	115	3.41 (2.74)	2.60 (2.93)	-0.94 (0.24)		
		60/120 mg QD	109	3.57 (2.84)	1.84 (2.32)	-1.74 (0.25)	-0.80 (-1.43, -0.17)	0.013
	HMGC	プラセボ	199	3.78 (2.70)	2.20 (2.50)	-1.61 (0.15)		
		60 mg QD	195	4.25 (2.84)	1.81 (2.21)	-2.18 (0.15)	-0.57 (-0.96,-0.18)	0.005
7項目の平均	HMEO	プラセボ	113	4.32 (2.10)	2.64 (2.51)	-1.61 (0.19)		
		20 mg QD	56	4.64 (2.19)	2.62 (2.34)	-1.84 (0.26)	-0.23 (-0.84, 0.39)	0.465
		60 mg QD	107	4.39 (2.15)	1.91 (1.96)	-2.40 (0.19)	-0.79 (-1.30, -0.29)	0.002
		120 mg QD	108	4.08 (2.27)	2.14 (2.43)	-1.92 (0.19)	-0.31 (-0.82, 0.20)	0.233
	HMEN	プラセボ	115	4.50 (2.08)	3.29 (2.45)	-1.18 (0.20)		
		60/120 mg QD	109	4.13 (1.92)	2.37 (1.88)	-1.92 (0.21)	-0.74 (-1.25, -0.22)	0.005
	HMGC	プラセボ	199	4.14 (2.08)	2.59 (2.30)	-1.43 (0.13)		
		60 mg QD	195	4.44 (2.15)	2.17 (1.99)	-2.01 (0.13)	-0.58 (-0.92,-0.25)	<0.001

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDsの使用有無 (HMGC試験を除く)，ベースライン値.
a　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.11.15，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.9，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.12

2.7.3.3.2.8 RDQ-24

RDQ-24について，国内プラセボ対照試験 (A3331試験) のLOCF欠測補完を用いた共分散分析による結果を表2.7.3.3-40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) のLOCF欠測補完を用いた共分散分析による結果を表2.7.3.3-41に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331試験) の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)．海外試験の最終変化量 (LOCF) は，HMGC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，HMEO試験の60 mg QD群及びHMEN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 (HMEO：p=0.019，HMEN：p=0.009).

表2.7.3.3-40　共分散分析によるRDQ-24の最終変化量 (A3331試験)

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
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

共分散分析 (LOCF).
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 14.2.6.17

表 2.7.3.3-41　共分散分析による RDQ-24 の最終変化量 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名	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)	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
HMEO	プラセボ	92	8.76 (4.90)	7.48 (5.47)	-1.33 (0.43)		
	20 mg QD	52	9.94 (4.86)	7.31 (5.70)	-2.29 (0.56)	-0.97 [-2.32, 0.39]	0.161
	60 mg QD	83	9.29 (4.34)	6.52 (4.64)	-2.74 (0.44)	-1.41 [-2.59, -0.24]	0.019
	120 mg QD	83	8.70 (5.02)	5.92 (5.16)	-2.88 (0.45)	-1.56 [-2.74, -0.38]	0.010
HMEN	プラセボ	105	10.87 (5.12)	9.33 (6.18)	-1.93 (0.50)		
	60/120 mg QD	99	10.39 (4.78)	7.26 (5.69)	-3.60 (0.51)	-1.67 [-2.93, -0.42]	0.009
HMGC	プラセボ	179	9.13 (4.83)	6.78 (5.04)	-2.22 (0.32)		
	60 mg QD	178	9.63 (4.68)	6.60 (4.68)	-2.69 (0.31)	-0.47 [-1.28,0.34]	0.255

共分散分析 (LOCF).
a　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.11.11，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.13，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.11

2.7.3.3.2.9 SF-36

SF-36 について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-42 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) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-43 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の SF-36 の最終変化量で，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，2 項目 (全体的健康感及び心の健康) であった．海外試験の SF-36 の最終変化量 (LOCF) で，プラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，HMEO 試験の 60 mg QD 群では 1 項目 (体の痛み)，HMEN 試験の 60/120 mg QD 群では 3 項目 (体の痛み，全体的健康感，活力)，HMGC 試験の 60 mg QD 群では 4 項目 (体の痛み，活力，社会生活機能，心の健康) であった.

表 2.7.3.3-42　共分散分析による SF-36 の最終変化量 (A3331 試験)

SF-36	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
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 (身体)	プラセボ	226	71.79 (22.07)	226	81.44 (20.13)	10.00 (1.16)		
	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 (精神)	プラセボ	226	80.57 (22.57)	226	87.21 (18.38)	6.18 (1.14)		
	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

SF-36	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
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

共分散分析 (LOCF).
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 14.2.6.21

表 2.7.3.3-43　共分散分析による SF-36 の最終変化量の結果 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

SF-36	試験名	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)	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	HMEO	プラセボ	108	21.71 (4.60)	23.69 (4.75)	2.23 (0.37)		
		20 mg QD	54	20.06 (4.65)	22.13 (4.79)	1.80 (0.52)	-0.42 (-1.66, 0.81)	0.501
		60 mg QD	102	20.74 (4.78)	23.32 (5.37)	2.55 (0.38)	0.33 (-0.69, 1.35)	0.524
		120 mg QD	101	21.34 (4.62)	24.30 (4.93)	3.11 (0.38)	0.89 (-0.14, 1.91)	0.089
	HMEN	プラセボ	106	19.87 (4.31)	21.48 (4.80)	1.79 (0.44)		
		60/120 mg QD	103	19.53 (4.26)	22.12 (5.11)	2.50 (0.45)	0.71 (-0.40, 1.82)	0.210
	HMGC	プラセボ	189	52.13 (21.17)	61.55 (23.17)	8.18 (1.41)		
		60 mg QD	186	50.02 (22.63)	63.20 (24.25)	11.67 (1.40)	3.50 (-0.12,7.12)	0.058
日常役割機能 (身体)	HMEO	プラセボ	108	5.51 (1.60)	6.31 (1.65)	0.80 (0.15)		
		20 mg QD	54	5.24 (1.54)	6.20 (1.69)	0.81 (0.21)	0.01 (-0.48, 0.50)	0.972
		60 mg QD	102	5.45 (1.53)	6.25 (1.65)	0.80 (0.15)	0.00 (-0.40, 0.40)	0.990
		120 mg QD	101	5.65 (1.48)	6.33 (1.64)	0.85 (0.15)	0.05 (-0.35, 0.46)	0.793
	HMEN	プラセボ	106	5.07 (1.33)	5.55 (1.58)	0.55 (0.17)		
		60/120 mg QD	103	5.24 (1.41)	5.87 (1.66)	0.76 (0.17)	0.22 (-0.20, 0.63)	0.306
	HMGC	プラセボ	179	46.42 (23.68)	58.08 (26.19)	8.12 (1.92)		
		60 mg QD	172	46.77 (22.37)	59.74 (24.48)	10.03 (1.93)	1.91 (-2.39,6.21)	0.383
体の痛み	HMEO	プラセボ	108	5.83 (1.44)	7.07 (1.94)	1.36 (0.19)		
		20 mg QD	54	5.37 (1.47)	6.96 (1.83)	1.51 (0.27)	0.15 (-0.49, 0.79)	0.645
		60 mg QD	102	5.78 (1.43)	7.63 (2.19)	1.95 (0.20)	0.60 (0.07, 1.12)	0.027
		120 mg QD	101	5.61 (1.58)	7.70 (2.20)	2.11 (0.20)	0.75 (0.22, 1.29)	0.006
	HMEN	プラセボ	106	5.42 (1.39)	6.37 (2.14)	1.04 (0.20)		
		60/120 mg QD	103	5.48 (1.38)	7.03 (2.14)	1.58 (0.21)	0.54 (0.03, 1.06)	0.038
	HMGC	プラセボ	190	33.93 (13.81)	47.45 (21.68)	11.70 (1.44)		
		60 mg QD	188	33.37 (13.94)	51.68 (20.43)	16.28 (1.45)	4.58 (0.86,8.30)	0.016
全体的健康感	HMEO	プラセボ	108	18.45 (3.84)	19.06 (4.06)	0.66 (0.29)		
		20 mg QD	54	17.17 (4.25)	18.15 (4.01)	0.70 (0.41)	0.04 (-0.92, 1.00)	0.929
		60 mg QD	102	18.26 (4.13)	19.45 (4.09)	1.24 (0.30)	0.58 (-0.21, 1.36)	0.147
		120 mg QD	101	18.58 (3.43)	19.37 (3.83)	0.81 (0.30)	0.16 (-0.64, 0.95)	0.700
	HMEN	プラセボ	106	15.75 (4.03)	16.57 (4.43)	0.87 (0.39)		
		60/120 mg QD	102	16.27 (4.00)	18.00 (4.37)	1.90 (0.40)	1.03 (0.04, 2.01)	0.041
	HMGC	プラセボ	190	53.11 (22.12)	58.45 (20.28)	4.38 (1.20)		
		60 mg QD	188	53.54 (19.31)	61.35 (19.11)	6.96 (1.20)	2.58 (-0.50,5.67)	0.101
活力	HMEO	プラセボ	108	14.98 (4.46)	15.87 (4.72)	0.91 (0.35)		
		20 mg QD	54	14.44 (4.38)	15.31 (3.86)	0.69 (0.50)	-0.22 (-1.39, 0.95)	0.713
		60 mg QD	102	14.44 (4.34)	16.05 (4.38)	1.43 (0.36)	0.52 (-0.44, 1.49)	0.288
		120 mg QD	101	14.90 (4.33)	15.29 (4.65)	0.44 (0.37)	-0.46 (-1.44, 0.51)	0.351
	HMEN	プラセボ	106	14.79 (3.69)	15.00 (4.35)	0.43 (0.39)		
		60/120 mg QD	103	15.16 (3.33)	16.23 (3.88)	1.46 (0.40)	1.02 (0.05, 2.00)	0.040
	HMGC	プラセボ	165	48.64 (18.92)	54.94 (20.07)	4.63 (1.35)		
		60 mg QD	163	50.69 (19.08)	60.02 (17.57)	8.73 (1.36)	4.10 (0.59,7.60)	0.022

SF-36	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[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]	p 値
社会生活機能	HMEO	プラセボ	108	8.13 (1.80)	8.62 (1.79)	0.50 (0.15)		
		20 mg QD	54	7.91 (2.03)	8.74 (1.51)	0.75 (0.21)	0.24 (-0.26, 0.75)	0.340
		60 mg QD	102	8.11 (1.83)	8.55 (1.75)	0.46 (0.16)	-0.04 (-0.45, 0.37)	0.848
		120 mg QD	101	8.25 (1.77)	8.52 (1.86)	0.38 (0.16)	-0.12 (-0.54, 0.30)	0.573
	HMEN	プラセボ	106	7.57 (1.98)	7.71 (2.01)	0.15 (0.19)		
		60/120 mg QD	103	7.83 (1.77)	8.34 (1.81)	0.62 (0.19)	0.47 (-0.01, 0.94)	0.053
	HMGC	プラセボ	190	69.67 (24.03)	76.78 (22.51)	7.51 (1.40)		
		60 mg QD	188	67.02 (24.28)	79.72 (20.97)	11.50 (1.40)	4.00 (0.38,7.61)	0.030
日常役割機能 (精神)	HMEO	プラセボ	108	5.39 (1.07)	5.42 (1.00)	0.08 (0.09)		
		20 mg QD	54	5.30 (1.13)	5.39 (0.98)	0.10 (0.12)	0.03 (-0.27, 0.32)	0.862
		60 mg QD	102	5.25 (1.06)	5.45 (0.94)	0.19 (0.09)	0.11 (-0.13, 0.35)	0.368
		120 mg QD	101	5.22 (1.05)	5.34 (1.05)	0.14 (0.09)	0.06 (-0.18, 0.31)	0.628
	HMEN	プラセボ	106	4.67 (1.31)	4.79 (1.25)	0.25 (0.12)		
		60/120 mg QD	103	4.57 (1.29)	5.01 (1.17)	0.46 (0.12)	0.21 (-0.09, 0.52)	0.170
	HMGC	プラセボ	179	74.21 (25.64)	79.33 (24.80)	4.39 (1.76)		
		60 mg QD	172	73.89 (26.63)	82.07 (22.31)	6.81 (1.77)	2.43 (-1.52,6.37)	0.227
心の健康	HMEO	プラセボ	108	25.06 (4.27)	25.28 (4.17)	0.38 (0.35)		
		20 mg QD	54	24.89 (4.40)	25.00 (4.72)	0.21 (0.49)	-0.18 (-1.33, 0.98)	0.766
		60 mg QD	102	24.40 (4.22)	25.50 (4.13)	0.98 (0.36)	0.60 (-0.35, 1.55)	0.217
		120 mg QD	101	24.75 (3.58)	25.11 (3.97)	0.46 (0.36)	0.07 (-0.89, 1.04)	0.880
	HMEN	プラセボ	106	21.95 (4.52)	22.22 (5.19)	0.24 (0.45)		
		60/120 mg QD	103	22.06 (4.51)	23.25 (4.79)	1.21 (0.46)	0.97 (-0.16, 2.11)	0.093
	HMGC	プラセボ	166	69.72 (16.73)	71.21 (16.58)	0.95 (1.07)		
		60 mg QD	165	69.30 (19.19)	75.95 (14.95)	5.83 (1.07)	4.88 (2.15,7.61)	<0.001

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，ベースライン値.
a　HMEO 試験：13 週時，HMEN 試験：13 週時，HMGC 試験：12 週時.
HMEO 及び HMEN 試験は生得点，HMGC 試験は下位尺度得点 (生得点を 0~100 点の範囲の下位尺度得点に変換，国内臨床試験と同じ).
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.11.20，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.18，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.19

2.7.3.3.2.10 EQ-5D

EQ-5D について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-44 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) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-45 に示した.

国内プラセボ対照試験 (A3331 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 0.09±0.01，プラセボ群で 0.08±0.01 であり，投与群間に有意差は認められなかった．海外試験の EQ-5D の最終変化量 (LOCF) で，プラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，HMGC 試験の 60 mg QD 群のみであった (詳細は 2.7.6 参照).

表 2.7.3.3-44　共分散分析による EQ-5D の最終変化量 (A3331 試験)

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
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

共分散分析 (LOCF).
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 14.2.6.19

表 2.7.3.3-45　共分散分析による EQ-5D の最終変化量の結果 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名	投与群	最終評価時[a]のプラセボとの比較 (p 値)	
		EQ-5D (UK Based Index Score)	EQ-5D (US Based Index Score)
HMEO	20 mg QD	0.876	0.663
	60 mg QD	0.311	0.330
	120 mg QD	0.117	0.143
HMEN	60/120 mg QD	0.117	0.067
HMGC	60 mg QD	<0.001	0.002

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無 (HMGC 試験を除く)，ベースライン値.
a　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.11.19，5.3.5.1-03 Table HMEN.11.16，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.18

2.7.3.3.2.11 WPAI

WPAI について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-46 に，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEN，HMGC 試験) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-47 に示した．なお，HMEO 試験は，WPAI を評価していない.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の WPAI の最終変化量で，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，1 項目 (欠勤：Work time missed) であった．海外試験の WPAI の最終変化量 (LOCF) で，プラセボ群に対する有意な改善が認められたのは，HMEN 試験の 60/120 mg QD 群及び HMGC 試験の 60 mg QD 群でそれぞれ 1 項目 (活動性障害) であった.

表 2.7.3.3-46　共分散分析による WPAI の最終変化量 (A3331 試験)

WPAI	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
欠勤	プラセボ	140	0.01 (0.05)	143	0.03 (0.14)	0.02 (0.01)		
(Work time missed)	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)		
(Impairment at work)	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

WPAI	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
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)		
(Work productivity loss)	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)		
(Work activity impairment)	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.
a　A3331 試験：14 週時.
出典：5.3.5.1-01 Table 14.2.6.20

表 2.7.3.3-47　共分散分析による WPAI の最終変化量の結果 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

WPAI	試験名	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)	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
	HMEO	---	---	---	---	---	---	---
Work Time	HMEN	プラセボ	32	0.05 (0.10)	0.09 (0.25)	-0.03 (0.04)		
Missed		60/120 mg QD	35	0.17 (0.30)	0.03 (0.11)	-0.12 (0.04)	-0.09 (-0.19, 0.01)	0.063
/Absenteeism	HMGC	プラセボ	93	0.10 (0.25)	0.08 (0.21)	-0.01 (0.02)		
		60 mg QD	79	0.08 (0.20)	0.05 (0.16)	0.00 (0.02)	0.02 (-0.03,0.06)	0.461
Impairment at	HMEN	プラセボ	31	0.36 (0.19)	0.29 (0.22)	-0.09 (0.04)		
work		60/120 mg QD	37	0.42 (0.30)	0.25 (0.20)	-0.13 (0.04)	-0.04 (-0.13, 0.06)	0.452
/Presenteeism	HMGC	プラセボ	90	0.48 (0.22)	0.30 (0.23)	-0.16 (0.02)		
		60 mg QD	79	0.49 (0.25)	0.27 (0.22)	-0.19 (0.03)	-0.03 (-0.09,0.03)	0.374
work	HMEN	プラセボ	29	0.38 (0.18)	0.32 (0.24)	-0.09 (0.04)		
productivity		60/120 mg QD	33	0.47 (0.31)	0.29 (0.21)	-0.11 (0.05)	-0.02 (-0.12, 0.09)	0.736
loss/Work	HMGC	プラセボ	89	0.50 (0.23)	0.32 (0.25)	-0.16 (0.03)		
Productivity		60 mg QD	77	0.50 (0.25)	0.28 (0.24)	-0.18 (0.03)	-0.02 (-0.09,0.05)	0.557
Loss								
work activity	HMEN	プラセボ	105	0.57 (0.22)	0.46 (0.27)	-0.11 (0.03)		
impairment		60/120 mg QD	103	0.54 (0.23)	0.33 (0.25)	-0.21 (0.03)	-0.10 (-0.16, -0.04)	0.002
/Activity	HMGC	プラセボ	196	0.56 (0.19)	0.39 (0.25)	-0.15 (0.02)		
Impairment		60 mg QD	190	0.56 (0.22)	0.33 (0.25)	-0.20 (0.02)	-0.06 (-0.10,-0.02)	0.007

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，実施施設，NSAIDs の使用有無 (HMEN 試験)，ベースライン値.
a　HMEN 試験：13 週時，HMGC 試験：12 週時.
出典：5.3.5.1-03 Table HMEN.11.20，5.3.5.1-04 Table HMGC.11.20

2.7.3.3.2.12 BDI-II

BDI-II について，国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-48 に，慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEO，HMEN 試験) の LOCF 欠測補完を用いた共分散分析による結果を表 2.7.3.3-49 に示した．なお，HMGC 試験は，BDI-II を評価していない.

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の 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．海外試験の BDI-II の最終変化量 (LOCF) では，HMEO 試験の 120 mg QD 群以外プラセボ群に対する有意な改善は認められなかった.

表 2.7.3.3-48　共分散分析による BDI-II の最終変化量 (A3331 試験)

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
プラセボ	226	6.23 (6.51)	226	5.03 (5.88)	-1.04 (0.24)		
60 mg QD	230	5.18 (5.77)	230	3.96 (5.16)	-1.39 (0.24)	-0.35 [-1.03, 0.32]	0.3012

共分散分析 (LOCF).
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 14.2.6.18

表 2.7.3.3-49　共分散分析による BDI-II の最終変化量の結果 (HMEO，HMEN，HMGC 試験)

試験名	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)	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
HMEO	プラセボ	114	6.18 (7.61)	5.21 (6.56)	-1.02 (0.49)		
	20 mg QD	57	6.18 (6.38)	5.05 (7.08)	-1.24 (0.68)	-0.22 (-1.83, 1.39)	0.786
	60 mg QD	109	7.20 (7.32)	5.32 (6.61)	-1.54 (0.50)	-0.52 (-1.85, 0.81)	0.445
	120 mg QD	108	5.29 (5.04)	6.12 (6.23)	0.37 (0.50)	1.39 (0.04, 2.74)	0.043
HMEN	プラセボ	116	6.81 (6.77)	7.49 (8.67)	0.51 (0.58)		
	60/120 mg QD	109	6.94 (7.73)	6.42 (7.40)	-0.53 (0.60)	-1.04 (-2.55, 0.47)	0.177
HMGC	---	---	---	---	---	---	---

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.
a　HMEO 試験：13 週時，HMEN 試験：13 週時.
出典：5.3.5.1-02 Table HMEO.14.20，5.3.5.1-03 Table HMEN.14.21

2.7.3.3.2.13 直接鎮痛効果

国内プラセボ対照試験では，直接鎮痛効果は 97.3%，間接鎮痛効果は 2.7%であった．また，海外プラセボ対照試験のうち，HMEO 試験では 60 mg QD 群の直接鎮痛効果は 82.3%，HMEN 試験では 60/120 mg QD 群の直接鎮痛効果は 80.4%であった．HMGC 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 (A3331 試験) の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の MMRM による 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 (BS-POP) のスコアで部分集団解析を実施した．また，治験開始前の 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．

2.7.3.3.3.1 性別

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，男性と女性との間で比較した結果を表 2.7.3.3-50 に示した.

男性の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.10±0.15，プラセボ群で−1.98±0.15，女性の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.74±0.15，プラセボ群で−1.94±0.15 であり，女性のデュロキセチン 60 mg QD 群で最も改善していたが，男女のいずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善が認められた.

表 2.7.3.3-50 性別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 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	104	5.06 (1.12)	94	3.11 (1.88)	-1.98 (0.15)		
	60 mg QD	115	5.04 (1.08)	104	2.95 (1.75)	-2.10 (0.15)	-0.12 [-0.54, 0.30]	0.5663
女性	プラセボ	122	5.12 (0.97)	106	3.20 (1.69)	-1.94 (0.15)		
	60 mg QD	115	5.24 (1.14)	105	2.51 (1.62)	-2.74 (0.15)	-0.80 [-1.23, -0.38]	0.0003

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

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) との間で比較した結果を表 2.7.3.3-51 に示した.

非高齢者の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.59±0.14，プラセボ群で−1.74±0.14，高齢者の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.22±0.16，プラセボ群で−2.36±0.17 であり，非高齢者では，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善が認められたが，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. しかし，デュロキセチン 60 mg QD 群の変化量は，いずれの集団でも大きな差は認められなかった.

上記の通り，高齢者と非高齢者で異なる傾向が認められたことから，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 10 歳ごとに細分化した解析を行った (表 2.7.3.3-52 参照)．その結果，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．

なお，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験 (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 (表 2.7.3.3-53 参照)．

表 2.7.3.3-51　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 (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

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 2.7.3.3-52　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
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 3-03

表 2.7.3.3-53　年齢別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (HMEO，HMEN，HMGC 試験の併合)

年齢	投与群	ベースライン		最終変化量[a]	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
65 歳未満	プラセボ	344	5.88 (1.58)	-1.75 (0.11)	
	デュロキセチン	397	5.94 (1.57)	-2.37 (0.11)	<0.001
65 歳以上	プラセボ	83	5.98 (1.36)	-1.26 (0.23)	
	デュロキセチン	123	5.81 (1.48)	-2.02 (0.18)	0.010

共分散分析 (LOCF).
説明変数：投与群，試験，ベースライン値.
a　HMEO 試験：13 週時，HMEN 試験：13 週時，HMGC 試験：12 週時.
出典：5.3.5.3-01 CTD M2.7.3 Table 2.7.3.22

2.7.3.3.3.3 体重

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，体重 (中央値) のカテゴリー間で比較した結果を表 2.7.3.3-54 に示した.

体重が 62.20 kg 未満の集団の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.41±0.15，プラセボ群で−1.91±0.15，体重が 62.20 kg 以上の集団の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.44±0.15，プラセボ群で−2.01±0.16 であり，いずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群及びプラセボ群の変化量に大きな差はなく，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た.

表 2.7.3.3-54　体重別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 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
62.20 kg 未満	プラセボ	117	5.11 (0.98)	101	3.24 (1.63)	-1.91 (0.15)		
	60 mg QD	111	5.11 (1.11)	101	2.71 (1.71)	-2.41 (0.15)	-0.50 [-0.92, -0.08]	0.0210
62.20 kg 以上	プラセボ	109	5.07 (1.10)	99	3.07 (1.92)	-2.01 (0.16)		
	60 mg QD	119	5.18 (1.12)	108	2.75 (1.69)	-2.44 (0.15)	-0.43 [-0.86, 0.01]	0.0558

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 慢性腰痛症の罹病期間

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，慢性腰痛症の罹病期間 (中央値) のカテゴリー間で比較した結果を表 2.7.3.3-55 に示した.

慢性腰痛症の罹病期間が 6.66 年未満の集団の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.61±0.15，プラセボ群で−1.86±0.16，罹病期間が 6.66 年以上の集団の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.25±0.15，プラセボ群で−2.05±0.15 であり，罹病期間が 6.66 年未満のデュロキセチン 60 mg QD 群で最も改善してい

たが，いずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善が認められた．

表 2.7.3.3-55　慢性腰痛症の罹病期間別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 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
6.66 年未満	プラセボ	112	5.00 (1.01)	101	3.18 (1.81)	-1.86 (0.16)		
	60 mg QD	116	5.21 (1.06)	103	2.58 (1.64)	-2.61 (0.15)	-0.75 [-1.19, -0.32]	0.0007
6.66 年以上	プラセボ	114	5.18 (1.06)	99	3.13 (1.75)	-2.05 (0.15)		
	60 mg QD	114	5.08 (1.17)	106	2.88 (1.74)	-2.25 (0.15)	-0.20 [-0.63, 0.22]	0.3445

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

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン (中央値) のカテゴリー間で比較した結果を表 2.7.3.3-56 に示した.

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースラインが 5 未満の集団の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.09±0.14，プラセボ群で−1.49±0.15，ベースラインが 5 以上の集団の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.60±0.15，プラセボ群で−2.20±0.15 であり，ベースラインが 5 以上の集団で変化量 (絶対値) が大きい傾向が認められたが，いずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して改善が認められた.

表 2.7.3.3-56　BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 試験)

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) のベースライン	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	77	4.00 (0.00)	70	2.50 (1.34)	-1.49 (0.15)		
	60 mg QD	78	4.00 (0.00)	71	1.90 (1.12)	-2.09 (0.14)	-0.60 [-1.00, -0.19]	0.0040
5.00 以上	プラセボ	149	5.66 (0.84)	130	3.51 (1.89)	-2.20 (0.15)		
	60 mg QD	152	5.73 (0.93)	138	3.16 (1.78)	-2.60 (0.15)	-0.40 [-0.81, 0.01]	0.0555

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

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を, BDI-II のベースライン (中央値) のカテゴリー間で比較した結果を表 2.7.3.3-57 に示した.

BDI-II のベースラインが 4 未満の集団の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.53±0.14，プラセボ群で−1.98±0.15，ベースラインが 4 以上の集団の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.30±0.17，プラセボ群で−1.96±0.15 であり，いずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群及びプラセボ群の変化量に大きな差はなく，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た.

表 2.7.3.3-57　BDI-II のベースライン別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 試験)

BDI-II のベースライン	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
4.00 未満	プラセボ	96	5.05 (0.99)	89	3.04 (1.71)	-1.98 (0.15)		
	60 mg QD	120	5.07 (1.00)	111	2.52 (1.61)	-2.53 (0.14)	-0.55 [-0.96, -0.14]	0.0085
4.00 以上	プラセボ	130	5.12 (1.08)	111	3.24 (1.84)	-1.96 (0.15)		
	60 mg QD	110	5.23 (1.22)	98	2.97 (1.76)	-2.30 (0.17)	-0.35 [-0.79, 0.10]	0.1295

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 BS-POP

BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量を，スクリーニング時の BS-POP スコア (医師用 11 点以上/11 点未満と医師用 10 点以上かつ患者用 15 点以上/それ以外) のカテゴリー間で比較した結果を表 2.7.3.3-58 に示した.

BS-POP スコアが，医師用 11 点以上，又は医師用 10 点以上かつ患者用 15 点以上の場合は，精神医学上問題とされ，薬剤が効きにくい集団であるといわれている.

BS-POP スコアが, 医師用 11 点以上の集団の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (調整平均値±標準誤差) は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.59±0.32，プラセボ群で−1.83±0.34，医師用 11 点未満の集団の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.40±0.11，プラセボ群で 1.98±0.11 であり，いずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群及びプラセボ群の変化量に大きな差はなく，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た.

BS-POP スコアが, 医師用 10 点以上かつ患者用 15 点以上の集団の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.30±0.24，プラセボ群で−1.93±0.29，それ以外の集団の変化量は，デュロキセチン 60 mg QD 群で−2.46±0.12，プラセボ群で−1.97±0.12 であり，いずれの集団でも，デュロキセチン 60 mg QD 群及びプラセボ群の変化量に大きな差はなく，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た.

表 2.7.3.3-58　BS-POP 別の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (A3331 試験)

BS-POP	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
医師評価が 11 点以上								
はい	プラセボ	28	5.46 (1.32)	23	3.57 (2.19)	-1.83 (0.34)		
	60 mg QD	33	5.33 (1.31)	27	2.81 (1.57)	-2.59 (0.32)	-0.77 [-1.71, 0.18]	0.1099
いいえ	プラセボ	198	5.04 (0.99)	177	3.10 (1.72)	-1.98 (0.11)		
	60 mg QD	197	5.11 (1.08)	182	2.72 (1.72)	-2.40 (0.11)	-0.42 [-0.74, -0.10]	0.0099
医師評価が 10 点以上かつ患者評価が 15 点以上								
はい	プラセボ	35	5.37 (1.17)	33	3.45 (2.09)	-1.93 (0.29)		
	60 mg QD	51	5.22 (1.08)	44	3.05 (1.78)	-2.30 (0.24)	-0.37 [-1.12, 0.38]	0.3269
いいえ	プラセボ	191	5.04 (1.01)	167	3.10 (1.71)	-1.97 (0.12)		
	60 mg QD	179	5.12 (1.13)	165	2.65 (1.67)	-2.46 (0.12)	-0.49 [-0.82, -0.16]	0.0038

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

2.7.3.3.3.8 NSAIDs 等の使用状況

(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 2.7.3.3-11 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 2.7.3.3-59 及び図 2.7.3.3-2 参照).

また，長期投与時の有効性では，NSAIDs 効果不十分例 (国内継続長期投与試験の継続患者) 及び NSAIDs 未治療例 (国内継続長期投与試験の新規患者) のいずれもベースラインと比較して改善しており，最終変化量にも大きな差は認められなかった (表 2.7.3.3-60 参照).

表 2.7.3.3-59　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)

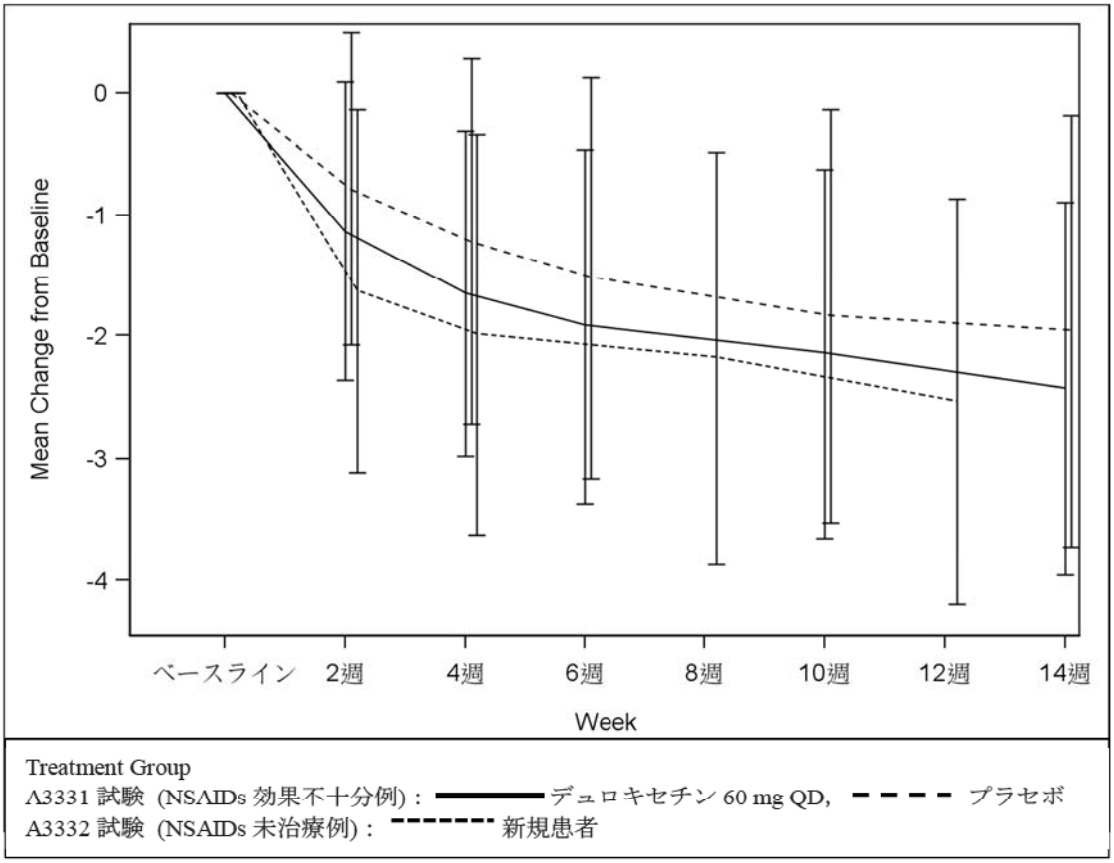
試験名	NSAIDs による前治療 [a]	投与群	ベースライン		14/12 週時 [b]		変化量
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
A3331	有 (NSAIDs 効果不十分例)	プラセボ	226	5.09 (1.04)	200	3.16 (1.78)	-1.96 (1.77)
		60 mg QD	230	5.14 (1.11)	209	2.73 (1.69)	-2.43 (1.53)
A3332	無 (NSAIDs 未治療例)	新規患者	67	4.64 (0.87)	62	2.16 (1.73)	-2.53 (1.67)

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 Table 14.2.1.1.6，Table 14.2.1.1.7，5.3.5.2-03 Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3.3-2　NSAIDsによる前治療歴別のBPI疼痛重症度 (平均の痛み) 変化量の推移図 (平均値±標準偏差)(A3331，A3332 試験，短期評価)



出典：CTD 用解析 図 3-01

表 2.7.3.3-60　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 (A3332 試験, 長期評価)

NSAIDs による前治療 [a]	投与群	ベースライン [b]		最終評価時 [c]		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)
有 (NSAIDs 効果不十分例)	継続患者	83	5.29 (1.10)	83	1.95 (1.69)	-3.34 (1.78)
無 (NSAIDs 未治療例)	新規患者	67	4.64 (0.87)	67	1.34 (1.19)	-3.30 (1.45)

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　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　欠測値は LOCF 法により補完した.
出典 : CTD 用解析 表 3-01

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 2.7.3.3-61 参照).

表 2.7.3.3-61　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)(表 2.7.3.3-62 参照).

表 2.7.3.3-62　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 (HMGL 試験)

投与群	ベースライン[a]		変化量[b]		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)	p 値
プラセボ	259	6.36 (1.41)	196	-1.76 (0.12)	
60/120 mg QD	264	6.27 (1.41)	193	-2.64 (0.12)	<0.001

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.
共分散構造：heterogeneous toeplitz.
a　all randomized patients のベースラインデータ.
b　10 週時.
出典：5.3.5.4-01 Table HMGL.6.5，Table HMGL.7.1

以上より，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，治験開始前の NSAIDs の前治療歴に関係なく認められると考える.

(2)　治験中の NSAIDs 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 2.7.3.3-11 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 2.7.3.3-12 参照).

以上の結果から，デュロキセチン単剤の慢性腰痛症に対する鎮痛効果は認められると考える.

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 の併用頻度別にデュロキセチンの有効性を検討した.

国内の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 (表 2.7.3.3-63 参照). 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 2.7.3.3-63　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 (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　治験期間中に 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 (ただし，実際の使用頻度は調査していない). その結果，上記 (1) にも示した通り，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，投与群と NSAIDs 併用の有無の交互作用は統計的に有意ではなかった. また，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，安全性に注意して 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.

以上より，慢性腰痛症に対するデュロキセチンの鎮痛効果は，NSAIDs の併用の有無及び頻度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

「慢性腰痛症に伴う疼痛」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)

国内プラセボ対照試験 (A3331 試験) の用量は，海外で実施された臨床試験の結果，並びに海外各国の適応症「慢性筋骨格痛」又は「腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛」の承認用量等に基づいて検討した. その結果，国内の慢性腰痛症に対する至適用量は 60 mg と推定し，国内臨床試験の本剤投与群の用量を 60 mg に設定することが妥当と考えた. 以下に，根拠を示した.

- 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, 及び HMGC 試験) のうち，2 試験 (HMEN 及び HMGC 試験) で，デュロキセチン 60 mg QD 群又は 60/120 mg QD 群はプラセボ群と比較して BPI 疼痛重症度(平均の痛み) の有意な改善を示した．この結果と変形性関節症の海外プラセボ対照試験 (HMEP 及び HMFG 試験) の結果 [3，4] を併せて，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．
- 本剤の薬物動態では，健康成人を対象に日本人と外国人 (白人) との間で比較した結果，Cmax 及び AUC に日本人と外国人 (白人) との間で有意差は認められず，デュロキセチンの薬物動態に人種間で大きな違いはないと考えられた (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).
- 臨床試験の対象となる慢性腰痛症患者は，国内外ともに第 6 胸椎以下に痛みを有する腰痛が 6 ヵ月以上持続している慢性腰痛症と診断されている患者であり，国内と海外で臨床試験の対象患者に大きな違いはないと考えた．

以上のことから，国内外で薬物動態や対象患者等に大きな相違はなく，慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験結果及び各国の承認用量等に基づくと，国内の慢性腰痛症に対する至適用量は 60 mg と推定された．

上記検討に基づき，国内プラセボ対照試験 (A3331 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，慢性腰痛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 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 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (2.7.3.3.2.1 参照)．また，副次評価項目では，疼痛評価指標の 24 時間平均疼痛重症度スコアや PGI 改善度，QOL 評価指標の RDQ-24 等の複数の項目で，デュロキセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (2.7.3.3.2.2 参照).

国内継続長期投与試験 (A3332 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，慢性腰痛症患者に対する有効性を評価した．先行試験 (A3331 試験) からの継続患者 (NSAIDs 効果不十分例) 及び新規患者 (NSAIDs 未治療例) の両方で，BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は，ベースラインと比較して，すべての評価時点で有意に改善した (2.7.3.3.2.1 参照).

2.7.3.4.2 初期用量 (20 mg)

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，40 mg 又は 60 mg から投与を開始するより，20 mg から投与を開始する方が，投与開始後 1 週間の有害事象による中止率が低く，忍容性が改善した (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，慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験 (A3331, A3332 試験) でも，初期用量を 20 mg とし，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 (A3331 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 1.3% (3/234 例)，プラセボ群で 0% (0/224 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 (A3331 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	224	0	33 (14.7%)
60 mg QD	20 mg (1 週間)	234	3 (1.3%)	86 (36.8%)

出典：CTD 用解析 表 2.7.3-02

2.7.3.4.3 投与時期

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) 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 (A3332 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 相臨床試験では，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)．なお，他の投与条件下での慢性腰痛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.

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国内継続長期投与試験 (A3332 試験) 開始時をベースラインとしたときの，各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を表 2.7.3.5-1 に示した.

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，先行試験 (A3331 試験) の開始時をベースラインとしたときも投与開始後 2 週から 65 週までのすべての評価時点で有意に改善しており (表 2.7.3.3-19)，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.

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 ($p<0.001$)(表 2.7.3.3-20 参照).

表 2.7.3.5-1　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

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性評価項目の最終変化量 (LOCF)(A3332 試験)

評価項目	ベースライン[a]		最終評価時			
	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)	95%信頼区間[b]
PGI 改善度	150	4.09 (0.78)	150	2.23 (0.97)	---	[2.08, 2.39]
CGI 重症度	150	4.08 (0.69)	150	2.24 (0.89)	-1.84 (1.06)	[-2.01, -1.67]
BPI 疼痛重症度						
平均の痛み	150	5.00 (1.05)	150	1.68 (1.51)	-3.32 (1.64)	[-3.58, -3.06]
最大の痛み	150	6.44 (1.18)	150	2.37 (1.88)	-4.07 (2.06)	[-4.40, -3.74]
最小の痛み	150	3.12 (1.55)	150	1.02 (1.29)	-2.10 (1.67)	[-2.37, -1.83]
現在の痛み	150	4.51 (1.60)	150	1.47 (1.60)	-3.04 (1.91)	[-3.35, -2.73]
BPI 機能障害の程度						
日常生活の全般的活動	150	3.93 (2.31)	150	0.96 (1.38)	-2.97 (2.51)	[-3.37, -2.56]
気分・情緒	150	3.24 (2.40)	150	0.67 (1.22)	-2.57 (2.50)	[-2.97, -2.16]
歩行能力	150	3.07 (2.37)	150	0.91 (1.49)	-2.17 (2.49)	[-2.57, -1.76]
通常の仕事	150	3.79 (2.36)	150	0.89 (1.47)	-2.90 (2.54)	[-3.31, -2.49]
対人関係	150	1.84 (2.26)	150	0.48 (1.01)	-1.36 (2.15)	[-1.71, -1.01]
睡眠	150	2.53 (2.45)	150	0.72 (1.29)	-1.81 (2.30)	[-2.18, -1.44]
生活を楽しむこと	150	2.75 (2.41)	150	0.62 (1.08)	-2.13 (2.38)	[-2.51, -1.74]
7 項目の平均	150	3.02 (1.96)	150	0.75 (1.14)	-2.27 (2.02)	[-2.60, -1.95]
RDQ-24	150	6.69 (4.53)	150	2.60 (3.42)	-4.09 (4.63)	[-4.83, -3.34]
SF-36						
身体機能	150	73.73 (18.98)	150	83.90 (16.67)	10.17 (17.85)	[7.29, 13.05]
日常役割機能 (身体)	150	73.42 (21.93)	150	86.04 (19.23)	12.63 (22.25)	[9.03, 16.22]
体の痛み	150	51.21 (12.12)	150	68.21 (16.60)	17.00 (18.29)	[14.05, 19.95]
全体的健康感	150	59.58 (16.95)	150	67.34 (17.26)	7.76 (15.40)	[5.28, 10.24]
活力	150	56.54 (19.41)	150	66.42 (18.37)	9.88 (19.33)	[6.76, 12.99]
社会生活機能	150	84.25 (20.04)	150	90.67 (16.96)	6.42 (20.36)	[3.13, 9.70]
日常役割機能 (精神)	150	81.56 (23.04)	150	91.17 (18.45)	9.61 (20.34)	[6.33, 12.89]
心の健康	150	73.47 (16.38)	150	79.87 (15.76)	6.40 (14.86)	[4.00, 8.80]
EQ-5D	150	0.71 (0.11)	150	0.85 (0.15)	0.14 (0.16)	[0.12, 0.17]

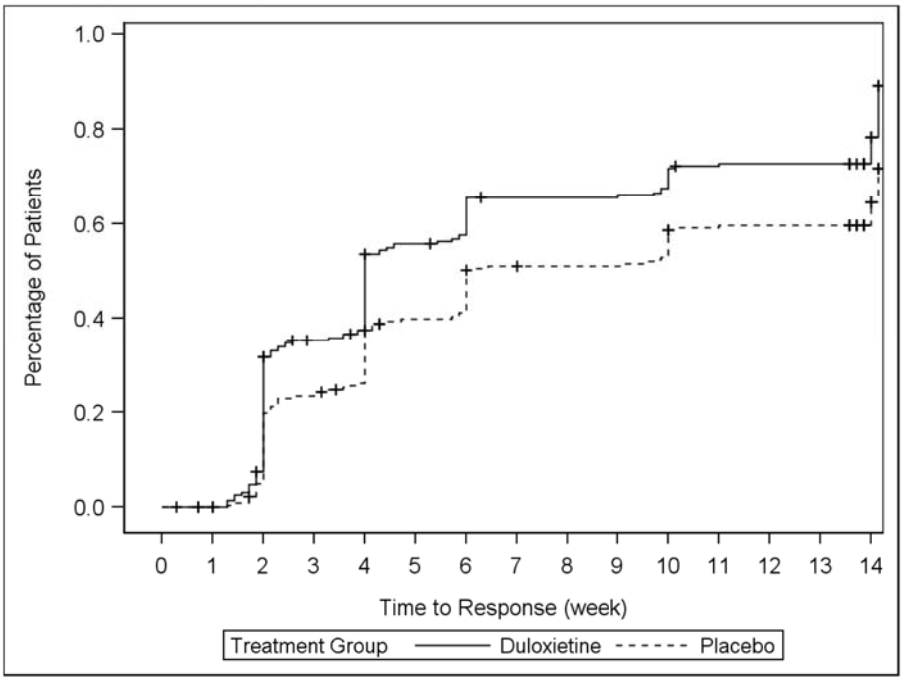
a ベースラインは，継続患者は先行試験開始時 (Visit 2)，新規患者は継続長期投与試験開始時 (Visit 8) とした．なお，PGI 改善度の解析では，PGI 重症度のベースライン値を表示した．

b t 統計量に基づく信頼区間．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．

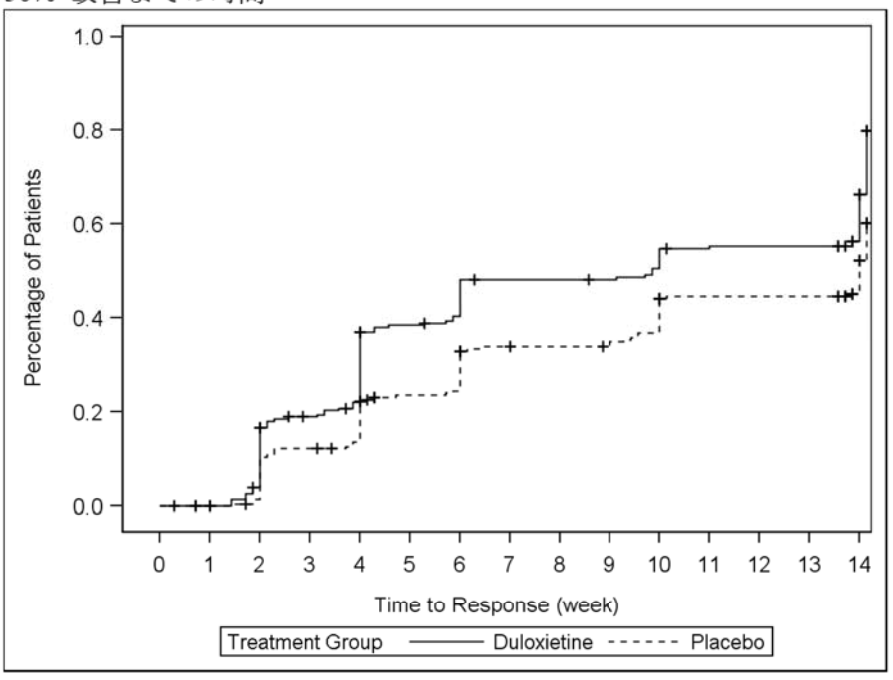
出典：CTD 用解析 表 3-02

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 (A3331 試験)

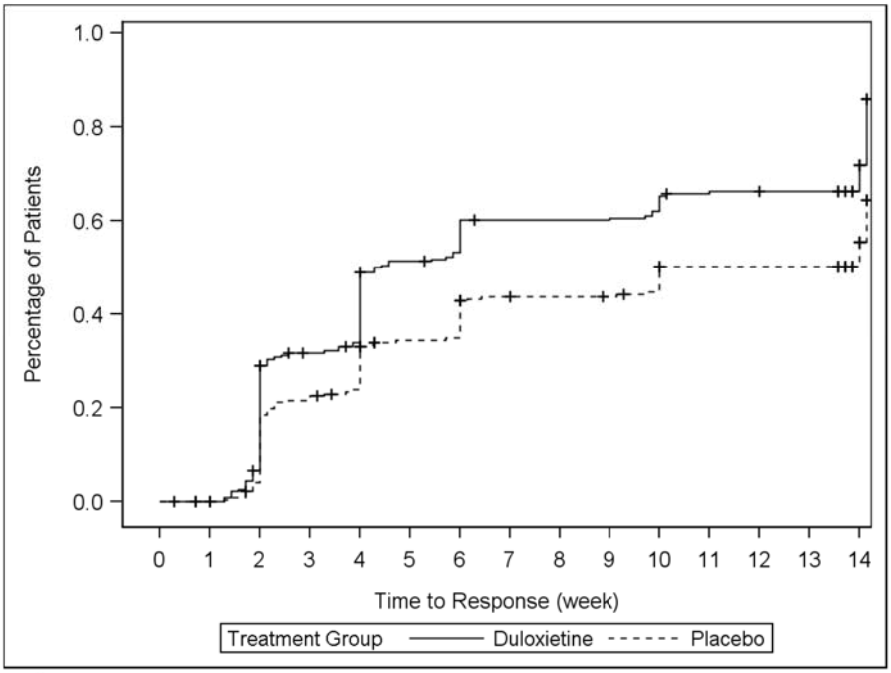
30% 改善までの時間



50% 改善までの時間



持続改善に到達するまでの時間



出典：5.3.5.1-01 Figure 14.2.2.1～Figure 14.2.2.3