

## 2. 概要

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	
治験の標題：慢性腰痛症患者を対象とした S-8117 のプラセボに対する優越性試験		
治験責任医師名： ██████████ のべ 61 名		
治験実施医療機関： ██████████ 計 54 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：21 ヶ月 2013 年 10 月 ██████ (最初の被験者の投与開始日) 2015 年 6 月 ██████ (最終被験者の観察終了日)	開発のフェーズ：第 3 相臨床試験	
<p>目的：</p> <p>【主要目的】</p> <p>二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間を指標として、慢性腰痛症に対する S-8117 群のプラセボ群に対する優越性を検証し、鎮痛効果を評価する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>1) 以下の評価項目を指標として、二重盲検期移行例について S-8117 群とプラセボ群を比較し、慢性腰痛症に対する S-8117 の有効性を評価する。なお、二重盲検期移行率についても評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 二重盲検期の鎮痛効果不十分率</li> <li>● 二重盲検期の鎮痛効果不十分および有害事象による中止率 (鎮痛効果不十分と判定された被験者および有害事象により中止した被験者の割合)</li> <li>● Brief Pain Inventory (BPI)-疼痛重症度</li> <li>● BPI-機能障害の程度</li> <li>● Medical Out-come Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)</li> <li>● Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)</li> </ul> <p>2) 以下の項目を指標として、慢性腰痛症に対する S-8117 の安全性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有害事象・副作用の有無および発現頻度</li> <li>● 退薬症候の有無 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS)</li> <li>- Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS)</li> </ul> </li> <li>● 薬物依存評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependency-2-A (D-2-A)</li> </ul> </li> </ul>		

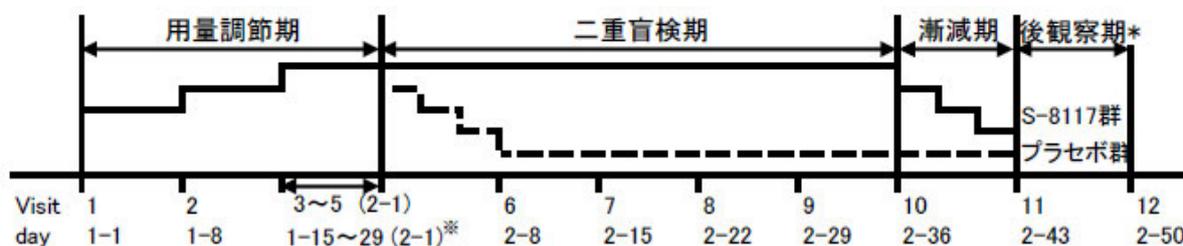
治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

- Dependency-2-B (D-2-B)

**治験方法：**

本治験は、用量調節期 14 日間～28 日間 (ただし、許容幅を考慮し 32 日間まで延長可)、二重盲検期 35 日間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 4 期 (計 8 週間～11 週間) で構成した。

用量調節期では先行鎮痛薬の投与量から算出された S-8117 初回投与量で投与を開始し、二重盲検期移行基準を満たすまで、用量調節を行いながら S-8117 を 1 日 2 回 12 時間ごとを目安に経口投与した。二重盲検期移行基準を満たした後、二重盲検期に移行し、S-8117 群またはプラセボ群 (割付比 1 : 1) に割付け、二重盲検下、用量調節期終了時の用量で 35 日間投与した。二重盲検期終了後または中止後は、7 日間漸減投与を行った。漸減期終了後 7 日間は後観察期とし、退薬症候や有害事象等を調査した。



※ 二重盲検期の開始は朝からとした。

\* 別途計画している継続投与試験 (1212V9432 試験) に移行する被験者では後観察を実施しなかった。

**【主要評価項目】**

二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間

鎮痛効果不十分判定基準：

二重盲検期中に以下のいずれかの基準に該当した場合は、鎮痛効果不十分と判定する。

- 原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の増量、または鎮痛療法の変更 (ただし、減量または中止は可)、追加 (レスキュー投与を含む。ただし、発熱等の有害事象に対する連続 3 日以内の処置は除く) が必要と判断された。
- BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 3 以下に改善しない、または登録時から 30% 以上改善しない日が 3 日間継続した。

**【副次的評価項目】**

- 二重盲検期の鎮痛効果不十分率
- 二重盲検期に鎮痛効果不十分および有害事象による中止率

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二重盲検期への移行率</li> <li>• BPI-疼痛重症度</li> <li>• BPI-機能障害の程度</li> <li>• SF-36</li> <li>• RDQ</li> </ul> <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 有害事象</li> <li>• バイタルサイン</li> <li>• 心電図</li> <li>• 臨床検査</li> <li>• 退薬症候評価 (SOWS, COWS)</li> <li>• 依存性評価 (D-2-A, D-2-B)</li> </ul>		
<p>患者数：</p> <p>目標症例数：180名 (二重盲検期移行例として126名)</p> <p>1次登録症例数：189例</p> <p>2次登録症例数：130例 (S-8117群62例, プラセボ群68例)</p> <p>解析対象例数</p> <p>有効性：FAS (188例)</p> <p style="padding-left: 40px;">FAS-2 (二重盲検期移行例) (S-8117群62例, プラセボ群68例)</p> <p style="padding-left: 40px;">PPS (S-8117群58例, プラセボ群63例)</p> <p>安全性：188例 (S-8117群62例, プラセボ群68例, 非割付け58例)</p>		
<p>診断および主要な組み入れ基準：</p> <p>(1) 被験者</p> <p>以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない中等度から高度の慢性腰痛症患者を対象に実施する。</p> <p>(2) 選択基準</p> <p>下記すべての選択基準を満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本治験について理解し、本治験の規定事項等を遵守する能力があり、治験登録前に文書同意が得られる患者。</li> <li>2) 同意取得時に満20歳以上80歳未満の男性または女性患者。入院・外来の別は問わない。</li> </ol>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

3) 12 週間以上腰部の痛みが継続し、その痛みの要因が非悪性疼痛病因であると診断された以下の慢性腰痛症患者（下肢痛の有無は問わない）。

- 本治験への登録から遡って 14 日以上前から、経口、貼付または坐剤の非オピオイド鎮痛薬（鎮痛目的で使用している鎮痛補助薬を含む）、経口トラマドール製剤、経口コデイン製剤、ブプレノルフィン貼付剤、経口モルヒネ製剤またはフェンタニル貼付剤にて治療中にも関わらず、登録前 24 時間の BPI-疼痛重症度（平均の痛み）が 4 以上の患者。ただし、経口コデイン製剤で治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下、経口モルヒネ製剤では投与量が 120 mg/日以下、フェンタニル貼付剤では 1 時間あたりの放出量 100 µg/hr<sup>注</sup>以下の患者とする。

注：デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチ 16.8 mg, ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ 6.7 mg に相当する

4) 自らの意思により患者日誌を記載できる患者。

### (3) 除外基準

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外する。

- 1) 悪性腫瘍の既往または合併のある患者。ただし、既往はあるが 5 年以上再発しておらず、がん性疼痛を併発していない患者は登録可とする。
- 2) 疼痛を伴う合併症（骨折等の外傷、膠原病、痛風、偽痛風等）を有する患者。ただし、疼痛の程度が本治験の疼痛評価に影響を及ぼさないと考えられる場合は登録可とする。
- 3) 原疾患に伴う骨折を有する患者。ただし、陳旧性（受傷後 6 ヶ月以上経過）の場合は登録可とする。
- 4) 登録前 6 ヶ月以内に原疾患に対する手術を施行した、または治験期間中に手術（部位は問わない）を実施予定の患者。
- 5) 併用禁止療法 [神経ブロック、トリガーポイント注射、電気痙攣療法、脊髄電気刺激療法 (SCS)、鍼灸療法] を登録前 2 週間以内に実施した、または二重盲検期終了までに実施予定の患者。
- 6) 明らかに心因性疼痛が主因であると医師が判断した、または医師による Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) のスコアが 11 点以上の患者。
- 7) 精神疾患（うつ病、統合失調症等）と診断され、現在治療中の患者。
- 8) 薬物乱用、薬物依存またはアルコール依存の既往がある、あるいはこれらの乱用または依存が認められるか疑われる患者。
- 9) 尿中薬物検査でフェンシクリジン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻が検出され、使用が認められた患者。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	
<p>10) アヘンアルカロイドに対し、アレルギーの既往または過敏症がある患者。</p> <p>11) オキシコドン製剤あるいはモルヒネ製剤を使用禁忌および原則禁忌とされている以下の患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤な呼吸抑制のある患者，重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者。</li> <li>● 気管支喘息発作中の患者。</li> <li>● 慢性肺疾患に続発する心不全の患者。</li> <li>● 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者。</li> <li>● 麻痺性イレウスの患者。</li> <li>● 急性アルコール中毒の患者。</li> <li>● 出血性大腸炎の患者。</li> <li>● 細菌性下痢のある患者。</li> </ul> <p>12) 過去にオピオイド鎮痛薬と以下の薬剤とを併用した際に重大な副作用を発現した患者で，現在以下の薬剤を投与中，または治験期間中に投与する可能性のある患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体，その他の抗精神病薬，催眠鎮静剤，抗てんかん剤），吸入麻酔剤，MAO阻害剤，三環系抗うつ剤，β遮断剤，クマリン系抗凝血剤，抗コリン剤，シメチジン等</li> </ul> <p>13) 強度のラクトース不耐性である患者。</p> <p>14) 登録前7日以内の臨床検査値で，下記のいずれかに該当する肝・腎機能障害が認められる患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● AST，ALT：(施設) 基準値上限の3倍超（CTCAE grade 2以上）</li> <li>● 血清クレアチニン：(施設) 基準値上限の1.5倍超（CTCAE grade 2以上）</li> </ul> <p>15) 血糖コントロールが著しく不良な糖尿病を合併している患者。</p> <p>16) 医学的に重大な心血管，呼吸器，肝または腎機能障害が既往歴や臨床検査，心電図，身体所見から認められ，治験への組み入れが不相当と判断された患者。</p> <p>17) 妊娠中または治験期間中に妊娠を希望する女性患者，授乳中の女性患者，またはパートナーの妊娠を希望する男性患者。</p> <p>18) 登録時から治験薬の服薬終了1ヵ月後まで，適切な避妊方法を用いることができない，またはその意思のない患者。</p> <p>19) 登録前30日以内に他の治験薬（臨床試験評価薬）を投与または治験用医療機器を使用した患者。</p> <p>20) 過去にS-8117の治験に参加し，投与された患者。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

21) その他、治験責任 (分担) 医師により、本治験への参加が不相当と判断された患者。

被験薬、用量および投与方法、ロット番号：

(1) 被験薬 (S-8117)

S-8117 5 mg 錠, 10 mg 錠, 20 mg 錠およびプラセボ錠

(2) 用量および投与方法

【用量調節期 (14~28 日間, ただし, 許容幅を考慮し 32 日間まで延長可)】

先行鎮痛薬の最終服薬 (貼付剤は剥離) 後, 切替え時間<sup>a</sup>を目安に, 登録日の翌日までに下記の初回投与量<sup>b</sup>で S-8117 の経口投与を開始し, 1 日 2 回, 12 時間ごとを目安に投与した。用量調節期は投与開始 15 日目以降で治験責任 (分担) 医師が二重盲検期移行基準<sup>c</sup>を満たすと判断するまでの期間とし, 増量規定および減量規定に基づき決定した 1 日投与量を投与した。二重盲検期移行基準を満たした被験者は, 二重盲検期へ移行した。ただし, 二重盲検期移行基準を満たしたと治験責任 (分担) 医師が判断した時点で当日朝の投与が完了していた場合, 翌日の朝から二重盲検期の治験薬の投与を開始した。

1 日投与量として 80 mg を超える用量への増量が必要となった場合や, Visit 5 までに二重盲検期移行基準を満たさなかった場合, またはその他の理由により治験の中止が必要と判断された場合には, 投与を中止し, 適切な治療法に切替えた上で 7 日間の後観察期に移行した。ただし, 投与中止後, 他のオピオイド鎮痛薬に切替えない被験者は漸減期に移行した。なお, 他のオピオイド鎮痛薬に切替える場合は, 当該鎮痛薬の添付文書等を参考に用量を決定した。

a 切替え時間

S-8117 の初回投与は, 投与直前に使用していたオピオイド鎮痛薬ごとに設定した下記の時間経過後, 実施する。

- 経口モルヒネ製剤：最終投与から 4 時間以上経過
- 経口トラマドール製剤：最終投与から 4 時間以上経過
- 経口コデイン製剤：最終投与から 6 時間以上経過
- ブプレノルフィン貼付剤：剥離後 24 時間以上経過
- フェンタニル貼付剤：剥離後 17 時間以上経過

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

b 初回投与量：

- オピオイド鎮痛薬切替え患者：S-8117 投与開始前に使用していたオピオイド鎮痛薬の定時投与量を基に、以下の切替え表から算出された1日投与量を2等分した用量
- オピオイド鎮痛薬非使用患者：1回5mg

切り替え表

経口モルヒネ製剤

レベル	経口モルヒネ製剤 1日投与量	S-8117 1日投与量
1	< 30 mg	10 mg
2	30 mg ≤, < 60 mg	20 mg
3	60 mg ≤, < 90 mg	40 mg
4	90 mg ≤, < 120 mg	60 mg
5	120 mg	80 mg

経口コデイン製剤

レベル	経口コデイン製剤 1日投与量	S-8117 1日投与量
1	< 200 mg	10 mg
2	200 mg ≤, < 400 mg	20 mg
3	400 mg ≤, < 600 mg	40 mg
4	600 mg ≤, < 800 mg	60 mg
5	800 mg	80 mg

フェンタニル貼付剤

レベル	フェンタニル貼付剤 <sup>a)</sup> 1時間放出量	S-8117 1日投与量
1	12.5 µg/hr	10 mg
2	25 µg/hr, 37.5 µg/hr	20 mg
3	50 µg/hr, 62.5 µg/hr	40 mg
4	75 µg/hr, 87.5 µg/hr	60 mg
5	100 µg/hr	80 mg

a)：デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチの場合、1時間放出量12.5 µg/hrは2.1 mg、25 µg/hrは4.2 mg、50 µg/hrは8.4 mg、75 µg/hrは12.6 mg、100 µg/hrは16.8 mgとなる。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチの場合、1時間放出量12.5 µg/hrは0.84 mg、25 µg/hrは1.7 mg、50 µg/hrは3.4 mg、75 µg/hrは5 mg、100 µg/hrは6.7 mgとなる。

ブプレノルフィン貼付剤

レベル	ブプレノルフィン貼付剤 貼付用量	S-8117 1日投与量
1	5 mg	10 mg
2	10 mg, 20 mg	20 mg

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

トラマドール製剤		
レベル	経口トラマドール製剤 1日投与量 <sup>b)</sup>	S-8117 1日投与量
1	< 150 mg	10 mg
2	150 mg ≤	20 mg

b)：トラマドール量として、トラムセット<sup>®</sup>錠の場合、1日3錠まではレベル1、1日4錠以上はレベル2とする。

c 二重盲検期移行基準：

投与開始15日目以降、下記の基準をすべて満たした場合は二重盲検期へ移行する。

- 評価日前7日間の定時投与量が一定であった。
- 評価日前3日間(評価日、評価日前日および評価日前々日)のBPI-疼痛重症度(平均の痛み)が3以下に改善、または登録時から30%以上改善が認められた。
- 評価日前3日間、非オピオイド鎮痛薬(発熱等の有害事象に対する連続3日以内の処置を除く)および鎮痛補助薬の新規追加および用法・用量の変更が無かった(ただし、減量は可)。
- 評価日前3日間、有害事象が忍容できた。

【二重盲検期(35日間)】

登録センターで割付けられた番号の治験薬の投与を朝から開始し、1日2回、12時間ごとを目安に35日間投与した。なお、プラセボ群に割付けられた被験者では、安全性の観点から二重盲検期移行後1週間、二重盲検下で以下に記載した用量のS-8117を投与した。

プラセボ群の二重盲検期投与開始1週目のS-8117投与量

二重盲検期移行基準 達成時の1日投与量	プラセボ群二重盲検期1週目のS-8117投与量			
	1, 2日目	3, 4日目	5, 6日目	7日目
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
20 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
40 mg	20 mg	20 mg	10 mg	10 mg
60 mg	30 mg	20 mg	10 mg	10 mg
80 mg	40 mg	20 mg	10 mg	10 mg

鎮痛効果不十分判定基準<sup>d)</sup>に合致した場合、またはその他の理由で治験責任(分担)医師が治験薬の投与を中止する必要があると判断した場合は、その時点で投与を中止し、漸減期に移行した。ただし、有害事象の発現等、二重盲検期中止、漸減期投与を継続することが困難で

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

あると治験責任 (分担) 医師が判断した場合には、その時点で治験を終了し、他の鎮痛薬に切替えることも可とした。

**d 鎮痛効果不十分判定基準：**

二重盲検期中に以下のいずれかの基準に該当した場合は、鎮痛効果不十分と判定する。

- 原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の増量、または鎮痛療法の変更 (ただし、減量または中止は可)、追加 (レスキュー投与を含む。ただし、発熱等の有害事象に対する連続3日以内の処置は除く) が必要と判断された。
- BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が3以下に改善しない、または登録時から30%以上改善しない日が3日間継続した。

**【漸減期 (7日間)】**

二重盲検期に移行した被験者のうち、投与を完了した被験者、および鎮痛効果不十分判定基準に合致した、またはその他の理由で治験責任 (分担) 医師が治験薬の投与を中止した被験者は、1日2回、12時間ごとを目安に7日間、漸減期用治験薬を投与した。ただし、漸減期中に疼痛悪化のため治験薬の投与を継続することが困難な場合は、7日未滿で漸減期を終了することも可とした。二重盲検期を完了し「慢性腰痛症患者を対象としたS-8117の継続投与試験 (治験実施計画書 No. : 1212V9432)」(以下、継続投与試験) の参加に同意した被験者は継続投与試験へ、同意しなかった被験者および用量調節期または二重盲検期中止例は後観察期へ移行した。

用量調節期で治験の中止が必要と判断され、かつ他のオピオイド鎮痛薬に切替えを行わない被験者には、以下を参考に用量調節期用治験薬を処方して、1日2回、12時間ごとを目安に7日間投与した。

最終の1日投与量	漸減期 1, 2日目	漸減期 3, 4日目	漸減期 5, 6日目	漸減期 7日目
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
20 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
40 mg	20 mg	20 mg	10 mg	10 mg
60 mg	30 mg	20 mg	10 mg	10 mg
80 mg	40 mg	20 mg	10 mg	10 mg

**<増量規定>**

用量調節期に下記の基準を満たす場合は、S-8117錠の1回量として、5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mgの順で増量を行うことも可とした。なお、1回投与量が20 mgの場合は40 mg/

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

回への増量も可とした。ただし、1回投与量が40 mgを超える場合は治験中止とし、漸減期に移行した。

- BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が3以下に改善しない、または登録時のBPI-疼痛重症度 (平均の痛み) から30%以上改善しない日が直近3日中1日以上で認められた場合。

用量調節期投与開始日から3日未満 (投与回数6回未満) の増量, または増量後3日未満 (投与回数6回未満) の再増量は禁止した。

有害事象が忍容できない場合, または増量により忍容できない有害事象が発現する可能性がある場合には, 医師の判断により増量しないことも可とした。

<減量規定>

忍容できない有害事象が発現した場合等, 治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は, 減量を可とした。

(3) ロット番号 (包装番号)

用量調節期用

治験薬	ロット (包装) 番号
S-8117 5 mg 錠	■
S-8117 10 mg 錠	■
S-8117 20 mg 錠	■

二重盲検期用

治験薬	ロット (包装) 番号
S-8117 5 mg 錠	■
S-8117 10 mg 錠	■
S-8117 20 mg 錠	■

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

対照薬，用量および投与方法，ロット番号：

(1) 対照薬 (プラセボ)

S-8117 5 mg プラセボ

S-8117 10 mg プラセボ

S-8117 20 mg プラセボ

(2) 用量および投与方法

被験薬と同じ。

(3) ロット番号 (包装番号)

二重盲検期用

治験薬	ロット (包装) 番号
S-8117 5 mg プラセボ錠	■■■■■
S-8117 10 mg プラセボ錠	■■■■■
S-8117 20 mg プラセボ錠	■■■■■

治療期間：

各被験者の治験期間：最大 11 週間 (用量調節期 14~28 日間，二重盲検期 35 日間，漸減期 7 日間，後観察期 7 日間)

評価基準：

(1) 有効性の評価

(A) BPI-疼痛重症度

- 24 時間前から今までの平均の痛み (平均の痛み)
- 24 時間前から今までで最も強い痛み (最大の痛み)
- 24 時間前から今までで最も弱い痛み (最小の痛み)
- 今感じている (現在) 痛み (現在の痛み)

疼痛は 0 (痛くない) から 10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階で各項目について被験者が日誌に毎日 (午前の服薬前) 記載し，治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認し，結果を症例報告書に記載した。

(B) 鎮痛効果不十分判定基準

鎮痛効果不十分判定基準該当の有無

以下のいずれかの基準に該当した場合は，鎮痛効果不十分と判定した。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

- 原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の増量、または鎮痛療法の変更（ただし、減量および中止は可）、追加（レスキュー投与を含む。ただし、発熱等の有害事象に対する連続3日以内の処置を除く）が必要と判断された。
- BPI-疼痛重症度（平均の痛み）が3以下に改善しない、または登録時から30%以上改善しない日が3日間継続した。

**(C) BPI-機能障害の程度**

- 日常生活の全般的活動
- 気分・情緒
- 歩行能力
- 通常の仕事（家庭外および家庭内の仕事を含む）
- 対人関係
- 睡眠
- 生活を楽しむこと

0（支障なし）から10（完全な支障となった）の11段階で各項目について来院時に被験者が記載し、治験責任（分担）医師はこれらの評価を確認し、結果を症例報告書に記載した。

**(D) 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の質問について被験者が評価し、治験責任（分担）医師はこれらの評価を確認し、結果を症例報告書に記載した。

**(E) RDQ**

腰痛による日常生活の障害に関する24の質問について被験者が評価した。治験責任（分担）医師はこれらの評価を確認し、結果を症例報告書に記録した。

**(2) 安全性の評価**

**(A) 有害事象**

投与開始から後観察期終了時まで発現した自覚症状・他覚所見を観察するとともに、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）測定、心電図検査、および臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を行い、有害事象発現の有無を評価した。

有害事象の重症度は、当該有害事象が認められる期間中、最も重い重症度を以下の3段階で判定した。

1. 軽度    2. 中等度    3. 高度

発現した有害事象と治験薬との因果関係は、以下の4段階で判定した。なお、因果関係2

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

～4 と判定された有害事象を副作用として取扱った。

1. 関連なし 2. 関連あるかもしれない 3. おそらく関連あり 4. 明らかに関連あり

**(B) 退薬症候評価 (SOWS, COWS)**

**(a) SOWS**

0 (全くない) から 4 (極度) の 5 段階で各項目について被験者が日誌に毎日記載し、治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認し、結果を症例報告書に記録した。

**(b) COWS**

- Resting Pulse Rate (安静時脈拍数)
- Sweating (発汗)
- Restlessness (落ち着きのなさ)
- Pupil Size (瞳孔サイズ)
- Bone or Joint aches (骨痛もしくは関節痛)
- Runny Nose or Tearing (鼻汁もしくは流涙)
- GI Upset (消化器不調)
- Tremor (振戦)
- Yawning (あくび)
- Anxiety or Irritability (不安感・焦燥感)
- Gooseflesh Skin (鳥肌)

上記 11 項目の症状についてそれぞれ 3～5 段階で治験責任 (分担) 医師が評価した。

**(C) 依存性評価 (D-2-A, D-2-B)**

**(a) D-2-A**

- この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか
- この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか
- この薬をのむと口数やからだの動きが多くなりますか
- この薬をのむと気が大きくなりますか
- この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか
- この薬がきれる頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか
- この薬をずっと続けてのみたいですか
- 段々、前程きかなくなったようですか
- この薬をもっと多くのみたいですか
- この薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

上記の項目について、「0 = いいえ」「1 = 少し」「2 = かなり」および「3 = 非常に」の4段階で被験者が回答した。治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認した。

**(b) D-2-B**

- あの薬をやめてから、いらいらして落ちつかなくなりましたか
- あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか
- あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗などがみられましたか
- あの薬を是非又のみたいですか
- あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか
- あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞えたりしましたか

上記の項目について、「0 = いいえ」「1 = 少し」「2 = かなり」および「3 = 非常に」の4段階で被験者が回答した。治験責任 (分担) 医師はこれらの評価を確認した。

**統計手法：**

**(1) 有効性**

FAS-2 を対象として、有効性の主要評価項目である二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間について、割付け因子を考慮した層別 Log-rank 検定を用いて S-8117 群とプラセボ群との間で比較を行った。また、投与群別に Kaplan-Meier 曲線を描き、これらの中央値とその両側 95%信頼区間を推定した。以上を主たる解析と位置付けた。さらに、感度分析として、PPS を対象に同様の解析を実施した。

副次解析として FAS を対象に、次の解析を実施した。なお、プラセボ群と比較する評価項目については、感度分析として PPS を対象に同様の解析を実施した。

**(A) 二重盲検期の鎮痛効果不十分率**

FAS-2 を対象として、投与群別に二重盲検期の鎮痛効果不十分率、およびその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて求めた。二重盲検期の鎮痛効果不十分率について、割付け因子を考慮した Mantel-Haenszel 法を用いて投与群間で比較を行った。

**(B) 二重盲検期の鎮痛効果不十分および有害事象による中止率**

「二重盲検期の鎮痛効果不十分率」で記載した方法と同様の解析を実施した。

**(C) 二重盲検期への移行率**

二重盲検期への移行率、およびその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて求めた。

**(D) BPI-疼痛重症度**

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

用量調節期：投与開始前の BPI-疼痛重症度をベースラインとして用量調節終了時までの変化量を、要約統計量を用いて要約した。

二重盲検期：FAS-2 を対象として、用量調節終了時の BPI-疼痛重症度をベースラインとして、7 日ごとのベースラインからの変化量を、投与群別に要約統計量を用いて要約した。

さらに、二重盲検期終了時 (または中止時) のベースラインからの変化量に対して、共分散分析モデルを当てはめた。共分散分析モデルには投与群を母数効果、ベースライン値および割付け因子を共変量として含めた。各投与群の最小二乗平均に基づいて投与群間の比較を行った。

#### (E) BPI-機能障害の程度

用量調節期：投与開始前の BPI-機能障害の程度をベースラインとして用量調節終了時までの変化量を、要約統計量を用いて要約した。

二重盲検期：FAS-2 を対象として、用量調節終了時の BPI-機能障害の程度をベースラインとして、観測時点別の変化量を、投与群別に要約統計量を用いて要約した。

さらに、二重盲検期終了時 (または中止時) のベースラインからの変化量に対して、共分散分析モデルを当てはめた。共分散分析モデルには投与群を母数効果、ベースライン値および割付け因子を共変量として含めた。各投与群の最小二乗平均に基づいて投与群間の比較を行った。

#### (F) SF-36

「BPI-機能障害の程度」で記載した方法と同様の解析を実施した。

#### (G) RDQ

「BPI-機能障害の程度」で記載した方法と同様の解析を実施した。

### (2) 安全性

#### (A) 有害事象

治験薬投与後の有害事象 (treatment-emergent adverse event, TEAE) の発現例数および発現率とその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて投与群別に求めた。また、Fisher の正確検定を用いて投与群間の発現率を比較した。重篤な TEAE および重要な TEAE についても同様の集計を行った。さらに、TEAE の要約と同様に、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (すなわち副作用)、および治験薬の使用中止となった有害事象 (および副作用) が発現した被験者数についても同様の集計を行った。報告された有害事象および副作用の件数もあわせて示した。

器官別大分類と基本語による TEAE の要約について、有害事象が発現した被験者数とその割

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	
<p>合を投与群別に示した。さらに、重症度別および治験薬との因果関係別に要約した。副作用についても同様に要約した。</p> <p><b>(B) バイタルサイン</b> 各観測値とベースラインからの変化量について、投与群別にバイタルサインの要約統計量を求めた。</p> <p><b>(C) 心電図</b> 投与群別に投与開始前のベースラインと観測時点ごとに、心電図所見（正常または異常）のクロス集計を行った。</p> <p><b>(D) 臨床検査値</b> 各観測値とベースラインからの変化量について、投与群別に臨床検査値の要約統計量を求めた。 定性的臨床検査データをベースラインと予定された観測時点ごとで、投与群別にクロス集計を行った。</p> <p><b>(E) COWS, SOWS</b> 観測時点ごとに合計スコアについて、投与群別に要約統計量を算出した。SOWSは、さらにベースラインからの変化量も同様に集計した。</p> <p><b>(F) D-2-A, D-2-B</b> 評価時点の各評価項目およびその合計の頻度を投与群別に集計した。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

## 要約－結論

### 有効性の結果：

#### 主要評価項目

- 1) 有効性の主要評価として、FAS-2 を対象に、二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間について、割付け因子を考慮した層別 Log-rank 検定を行った。S-8117 群はプラセボ群と比較して、二重盲検期終了時 (Visit 10) までに鎮痛効果不十分と判定されるというイベント発生までの期間は有意に長かった ( $p = 0.0095$ )。イベントが発生しなかった被験者の割合 [95%信頼区間] は、S-8117 群で 78.3% [65.5, 86.8]、プラセボ群で 58.2% [45.4, 68.9] であった。PPS (感度分析) でも同様に、S-8117 群はプラセボ群と比較して、イベント発生までの期間は有意に長かった ( $p = 0.0137$ )。
- 2) FAS-2 を対象とした、投与群を説明変数、割付け因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデル (感度分析) でも、S-8117 群のプラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 0.4257 [0.2199, 0.8241] であり、二重盲検期における鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間は両群間で有意差が認められた ( $p = 0.0113$ )。

#### 副次評価項目

- 3) 鎮痛効果不十分率では、S-8117 群はプラセボ群と比較して有意に低かった ( $p = 0.0136$ )。
- 4) 鎮痛効果不十分および有害事象による中止率では、S-8117 群はプラセボ群と比較して有意に低かった ( $p = 0.0190$ )。
- 5) BPI-疼痛重症度 (平均の痛み, 最大の痛み, 現在の痛み) のベースライン (用量調節期終了時) から二重盲検期終了時までの変化量では、両群間で有意差は認められなかったが、疼痛の悪化の程度は S-8117 群よりプラセボ群で大きかった。一方、BPI-疼痛重症度 (最小の痛み) では、S-8117 群はプラセボ群と比較して有意に改善した ( $p = 0.0051$ )。
- 6) BPI-機能障害の程度 (日常生活の全般的活動) のベースライン (用量調節期終了時) から二重盲検期終了時までの変化量では、S-8117 群はプラセボ群と比較して有意に改善した ( $p = 0.0028$ )。一方、BPI-機能障害の程度 (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) では、両群間で有意差は認められなかったが、各項目の悪化の程度は S-8117 群よりプラセボ群で大きかった。
- 7) SF-36 [日常役割機能 (身体)] のベースライン (用量調節期終了時) から二重盲検期終了時までの変化量では、S-8117 群はプラセボ群と比較して有意に改善した ( $p = 0.0305$ )。一方、SF-36 [身体機能, 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] では、両群間で有意差は認められなかったが、社会生活機能を除く

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	
<p>項目において S-8117 群はプラセボ群より改善の程度は大きかった。</p> <p>8) RDQ のベースライン (用量調節期終了時) から二重盲検期終了時までの変化量では、S-8117 群とプラセボ群との間で有意差は認められなかった。</p> <p>9) 用量調節期において二重盲検期移行基準を達成できた被験者の解析対象集団に占める割合である二重盲検期への移行率 [95%信頼区間] は、FAS 全体で 68.6% [61.5, 75.2] であった。</p>		
<p><b>安全性の結果：</b></p> <p>1) 死亡例は認められなかった。</p> <p>2) 二重盲検期の重篤な TEAE は、S-8117 群で 62 例中 2 例 (3.2%) に 3 件発現した (蜂巣炎および咽頭炎が 1 例に各 1 件、腸炎が 1 例に 1 件)。これらはいずれも治験薬と「関連なし」と判定された。プラセボ群では重篤な有害事象は発現しなかった。用量調節期の重篤な TEAE として、敗血症性ショックおよび白内障が各 1 例に 1 件発現した。敗血症性ショックは治験薬と「関連なし」と判定された。白内障は治験薬と「関連あるかもしれない」と判定されたが、手術を実施することで回復した。</p> <p>3) 二重盲検期の重要な TEAE は、S-8117 群で 62 例中 2 例 (3.2%) に 2 件発現した (腹部膨満、およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例に 1 件)。プラセボ群で 68 例中 2 例 (2.9%) に 2 件発現した (不眠症、および喘息が各 1 例に 1 件)。</p> <p>4) 二重盲検期の TEAE は、S-8117 群で 62 例中 45 例 (72.6%) に 90 件、プラセボ群で 68 例中 37 例 (54.4%) に 77 件発現し、S-8117 群はプラセボ群と比較して、TEAE 発現率は有意に高かった (<math>p=0.0450</math>)。副作用は、S-8117 群で 62 例中 31 例 (50.0%) に 50 件、プラセボ群で 68 例中 21 例 (30.9%) に 38 件発現し、S-8117 群はプラセボ群と比較して、副作用発現率は有意に高かった (<math>p=0.0320</math>)。</p> <p>5) 二重盲検期に発現した主な TEAE (発現率 5%以上) は、S-8117 群では 62 例中に傾眠 8 例 (12.9%)、鼻咽頭炎 6 例 (9.7%)、倦怠感 5 例 (8.1%)、悪心 4 例 (6.5%) であった。プラセボ群では 68 例中に鼻咽頭炎 7 例 (10.3%)、不眠症 4 例 (5.9%)、下痢 4 例 (5.9%) であった。</p> <p>6) 二重盲検期に発現した主な副作用 (発現率 5%以上) は、S-8117 群では 62 例中に傾眠 8 例 (12.9%)、倦怠感 4 例 (6.5%) であった。プラセボ群では発現率 5%以上の副作用はなかった。S-8117 群の 1 例で発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (副作用) は高度であったが、他の副作用はいずれも軽度または中等度であった。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	
<p>7) 用量調節期の TEAE は、S-8117 群で 62 例中 46 例 (74.2%) に、プラセボ群で 68 例中 50 例 (73.5%) に発現した。副作用は、S-8117 群で 62 例中 43 例 (69.4%) に、プラセボ群で 68 例中 46 例 (67.6%) に発現した。</p> <p>8) 臨床検査では、いずれの項目でもベースラインと比較して大きな変動は認められなかった。</p> <p>9) バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) の検査項目に大きな変動は認められなかった。心電図の「正常」、「異常」分布に大きな変動は認められなかった。</p> <p>10) COWS および SOWS 合計スコアは群間で大きな差は認められず、問題となるような退薬症候はなかった。</p> <p>11) 依存性評価である D-2-A および D-2-B について、すべての被験者で S-8117 による薬物依存はないと判断された。</p>		
<p><b>結論：</b></p> <p>S-8117 を 1 日 2 回、12 時間ごとを目安に 35 日間投与した結果、プラセボと比較して、鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間は有意に長かった。安全性について、大きな問題は認められなかった。これらのことから、S-8117 は慢性腰痛症に対して有用であると考えられた。</p>		
<p>報告書作成日：2016 年 3 月 24 日</p>		