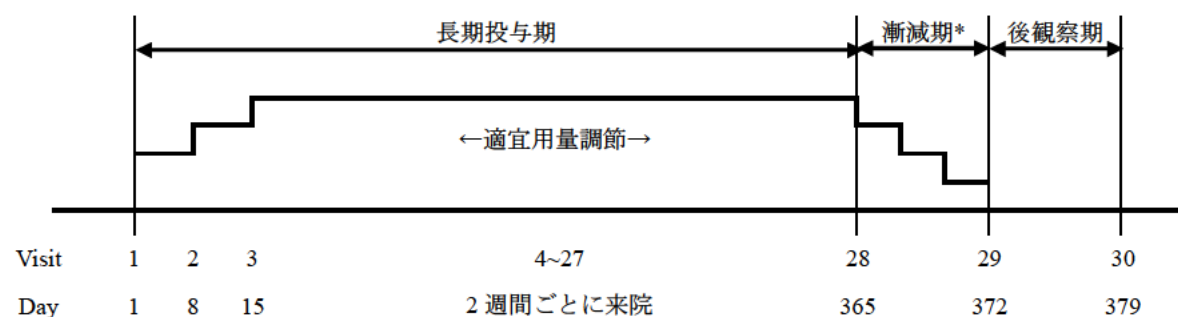


## 2. 概要

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： 未定	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 の継続投与試験		
治験責任医師名： ██████████ のべ 62 名		
治験実施医療機関： ██████████ 計 53 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：31 カ月 2013 年 12 月 ██████ (最初の被験者の投与日) 2016 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>有害事象・副作用の有無および発現頻度を指標として、慢性腰痛症患者における S-8117 長期投与時の安全性を評価する。</p> <p>副次目的</p> <p>1) 以下の評価項目を指標として、慢性腰痛症患者における S-8117 の有効性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Brief Pain Inventory (BPI)-疼痛重症度</li> <li>● BPI-機能障害の程度</li> <li>● Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)</li> <li>● Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)</li> </ul> <p>2) 以下の評価項目を指標として、慢性腰痛症患者における S-8117 の安全性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <li>－ Dependency-2-B (D-2-B)</li> </ul> </li> </ul>		
<p>治験方法：</p> <p>本治験は中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛症患者を対象とし、多施設共同の非無作為化オープンラベル試験で実施した。本治験は、長期投与期 52 週間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 3 期 (計 54 週) で構成された。</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： 未定	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：	

長期投与期では1回5mgで投与を開始し、投与量を調節しながら1日2回12時間ごとに52週間経口投与した。長期投与期終了後または中止後、必要に応じて7日間漸減投与を行った。S-8117投与(漸減期投与を含む)終了後7日間は後観察期とし、退薬症候や有害事象などを調査した。



\* 長期投与期終了(中止)後、他のオピオイド鎮痛薬にて治療を行わない場合に実施した。

#### 患者数：

目標症例数：80名

登録症例数：75名

解析対象例数

有効性解析対象例数：最大の解析対象集団 (FAS) 75名

安全性解析対象例数：安全性解析対象集団 75名

#### 診断および主要な組入れ基準：

##### 1. 選択基準

下記全ての選択基準を満たす患者を対象とした。

- 1) 本治験について理解し、本治験の規定事項など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。
- 2) 「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 (治験実施計画書 No. : 1211V9431)」 [以下、優越性試験 (1211V9431)] に参加し、二重盲検期の投与を完了した患者。
- 3) 優越性試験 (1211V9431) から継続して S-8117 の投与を希望している患者。

##### 2. 除外基準

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。

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： 未定	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：	

- 1) 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.
- 2) 投与開始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.
- 3) その他，治験責任 (分担) 医師により，本治験への参加が不適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, 10 mg, および 20 mg 錠

2. 用法・用量

**【長期投与期 (52 週間)】**

1 回 5 mg で投与を開始し，1 日 2 回，12 時間ごとを目安に 52 週間経口投与した．疼痛の悪化，有害事象の発現などの理由により投与量の変更が必要となった場合は，増量規定および減量規定に従って，適宜増減した．

長期投与期終了または中止後に他のオピオイド鎮痛薬による治療を行う場合は，当該薬剤の添付文書などを参考に治験責任 (分担) 医師が投与量を決定し，投与を開始した．本薬投与終了 (中止) 後に他のオピオイド鎮痛薬による治療を行わない場合は，漸減期へ移行した．

**【漸減期 (7 日間)】**

下表の漸減スケジュールを参考に，1 日 2 回，12 時間ごとを目安に 7 日間漸減投与し，漸減期終了後 7 日間の後観察期に移行した．ただし，1 日投与量が高用量などの理由で，漸減期間の延長が必要と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，14 日間までの延長を可とした．

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
30, 40 mg	20 mg	20 mg	10 mg	10 mg
50, 60 mg	30 mg	20 mg	10 mg	10 mg
70, 80 mg	40 mg	20 mg	10 mg	10 mg
90, 100 mg	50 mg	30 mg	20 mg	10 mg
110, 120 mg	60 mg	30 mg	20 mg	10 mg
130, 140 mg	70 mg	40 mg	20 mg	10 mg
150, 160 mg	80 mg	40 mg	20 mg	10 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： 未定	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>&lt;増量規定&gt;</p> <p>問診にて治験責任(分担)医師が必要と判断した場合は、S-8117錠の1回量として、5mgずつ増量することを可とした。なお、症状に応じて、1回投与量が10mg以上の場合は10mg/回ずつ、1回投与量が20mg以上の場合は20mg/回ずつの増量も可とした。</p> <p>投与開始日の増量、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。ただし、優越性試験(1211V9431)の二重盲検期終了時点の用量までは、投与日数が3日未満(投与回数6回未満)の場合であっても増量可としたが、増量に際しては被験者の安全性に注意することとした。</p> <p>&lt;減量規定&gt;</p> <p>忍容できない有害事象が発現した場合など、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。</p> <p>3. 投与方法</p> <p>1日2回、12時間ごとに経口投与。</p> <p>4. ロット(包装)番号</p> <p>S-8117 5 mg 錠： ██████████</p> <p>S-8117 10 mg 錠： ██████████</p> <p>S-8117 20 mg 錠： ██████████</p>		
<p>治療期間：</p> <p>54週間(長期投与期52週間、漸減期7日間、後観察期7日間)</p>		
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>		

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： 未定	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>2. 安全性の評価</p> <p>有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査，退薬症候評価 (SOWS, COWS)，依存性評価 (D-2-A, D-2-B)</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. 有効性</p> <p>FAS を対象に，BPI-疼痛重症度について，優越性試験 (1211V9431) の用量調節期終了時 (Visit 5) をベースラインとして，観測時点別の変化量および観測値を，要約統計量を用いて要約した。BPI-機能障害の程度について，優越性試験 (1211V9431) の投与開始前 (Visit 1) をベースラインとして，観測時点別の変化量および観測値を，要約統計量を用いて要約した。また，SF-36 の下位尺度得点および RDQ の得点について，優越性試験 (1211V9431) の投与開始前 (Visit 1) をベースラインとして，観測時点別の変化量を，要約統計量を用いて要約した。</p> <p>2. 安全性</p> <p>治験薬の初回投与以降に発現した有害事象 (TEAE) の発現件数，発現例数および発現率とその 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法を用いて算出) を算出した。治験中の死亡例，重篤な TEAE，重要な TEAE，治験薬の投与中止に至った TEAE および治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) についても同様に要約した。併せて，それらを長期投与期以降に新たに発現した場合と優越性試験 (1211V9431) 終了時から継続していた場合に分類してそれぞれ集計した。器官別大分類と基本語による TEAE の要約について，有害事象の発現例数，発現件数および発現率を示した。また，それらを長期投与期以降に新たに発現した場合と優越性試験 (1211V9431) 終了時から継続していた場合に分類してそれぞれ集計した。さらに，重症度別および発現時期別に要約した。バイタルサインおよび臨床検査は，観測値およびベースラインから各観測時点の変化量に対して，要約統計量を算出した。退薬症候評価の COWS および SOWS は，合計スコアおよびベースラインからの変化量について，要約統計量を算出した。また，COWS 合計スコアの各カテゴリーについて，ベースラインと最終観測時点を含む各観測時点のクロス集計を行った。心電図および臨床検査の定性値は，最終観測時点を含む観測時点別のカテゴリー分布を集計した。依存性評価の D-2-A および D-2-B は，各カテゴリーの被験者数および薬物依存が疑われる被験者の頻度を集計した。</p>		
<p>要約－結論</p> <p>有効性の結果：</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： 未定	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>1) BPI-疼痛重症度 (平均の痛み, 最大の痛み, 現在の痛み) の優越性試験 (1211V9431) の用量調節期終了時からの変化量は, 長期投与期の最終評価時点で 0 を下回っており, 優越性試験 (1211V9431) の用量調節期終了時と比較して改善していた. BPI-疼痛重症度 (最小の痛み) の優越性試験 (1211V9431) の用量調節期終了時からの変化量は, Visit 3 (治験薬投与開始 15 日後) 以降の評価時点で 0 以下であり, 改善していたが, 最終評価時点では 0 をわずかに上回っていた.</p> <p>2) 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, 対人関係, 睡眠, 生活を楽しむこと, および 7 項目の平均) の優越性試験 (1211V9431) の投与開始前からの変化量は, 長期投与期の最終評価時点で 0 を下回っており, 優越性試験 (1211V9431) の投与開始前と比較して改善していた.</p> <p>3) 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] の優越性試験 (1211V9431) の投与開始前からの変化量は, 長期投与期の最終評価時点で 0 を上回っており, 優越性試験 (1211V9431) の投与開始前と比較して改善していた.</p> <p>4) RDQ の優越性試験 (1211V9431) の投与開始前からの変化量は, 長期投与期の最終評価時点で 0 を下回っており, 優越性試験 (1211V9431) の投与開始前と比較して改善していた.</p>		
<p><b>安全性の結果：</b></p> <p>1) 治験期間中に死亡例はなかった.</p> <p>2) 重篤な TEAE は 75 例中 8 例 (10.7%) に 10 件発現したが, いずれも治験薬との因果関係が否定された. 重篤な TEAE のうち, 治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例に 4 件であった. 2 例以上に発現した重篤な TEAE は, 肺炎および糖尿病であった. 転帰は全ての重篤な TEAE で軽快または回復であった.</p> <p>3) 重要な TEAE (重篤な TEAE 以外で, 治験薬の投与中止に至った TEAE または高度な TEAE) は 75 例中 10 例 (13.3%) に 10 件発現し, 重要な副作用は 5 例 (6.7%) に 5 件 (薬剤離脱症候群, 傾眠, 腹部膨満, 悪心および関節痛が各 1 例 1 件) 発現した. 重要な TEAE は, ほとんど (10 件中 8 件) が軽度または中等度であった. 2 例以上に発現した重要な TEAE はなかった. 重要な TEAE の転帰は, ほとんど (10 件中 8 件) が軽快または回復であり, 2 件が未回復 (白内障および変形性関節症が各 1 件) であったが, いずれも治験薬との因果関係は否定された.</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： 未定	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>4) 長期投与期以降に新たに発現した TEAE は 71 例に 403 件，優越性試験 (1211V9431) から継続していた TEAE は 37 例に 75 件であり，本治験期間では TEAE は 75 例中 73 例 (97.3%) に 478 件の TEAE が発現した．長期投与期以降に新たに発現した副作用は 50 例に 109 件，優越性試験 (1211V9431) から継続していた副作用は 27 例に 46 件であり，本治験期間では 59 例 (78.7%) で 155 件に副作用が発現した．</p> <p>5) 5%以上に発現した TEAE は，75 例中，鼻咽頭炎 28 例 (37.3%)，便秘 27 例 (36.0%)，傾眠 26 例 (34.7%)，悪心 19 例 (25.3%)，不眠症 12 例 (16.0%)，浮動性めまい 10 例 (13.3%)，変形性関節症 10 例 (13.3%)，関節痛 9 例 (12.0%)，嘔吐 7 例 (9.3%)，そう痒症 7 例 (9.3%)，筋痙縮 7 例 (9.3%)，挫傷 7 例 (9.3%)，膀胱炎 6 例 (8.0%)，回転性めまい 6 例 (8.0%)，食欲減退 5 例 (6.7%)，頭痛 5 例 (6.7%)，下痢 5 例 (6.7%)，腱鞘炎 5 例 (6.7%)，肺炎 4 例 (5.3%)，高血圧 4 例 (5.3%)，四肢痛 4 例 (5.3%)，関節周囲炎 4 例 (5.3%)，倦怠感 4 例 (5.3%) および末梢性浮腫 4 例 (5.3%) であった．</p> <p>6) 長期投与期以降に新たに発現した TEAE のうち，5%以上に発現した TEAE は，75 例中，鼻咽頭炎 27 例 (36.0%)，傾眠 20 例 (26.7%)，悪心 17 例 (22.7%)，便秘 14 例 (18.7%)，不眠症 11 例 (14.7%)，変形性関節症 10 例 (13.3%)，関節痛 9 例 (12.0%)，浮動性めまい 7 例 (9.3%)，嘔吐 7 例 (9.3%)，挫傷 7 例 (9.3%)，膀胱炎 6 例 (8.0%)，回転性めまい 6 例 (8.0%)，筋痙縮 6 例 (8.0%)，頭痛 5 例 (6.7%)，下痢 5 例 (6.7%)，肺炎 4 例 (5.3%)，そう痒症 4 例 (5.3%)，四肢痛 4 例 (5.3%)，関節周囲炎 4 例 (5.3%)，倦怠感 4 例 (5.3%) および末梢性浮腫 4 例 (5.3%) であった．また，優越性試験 (1211V9431) から継続していた TEAE のうち，5%以上に発現していた TEAE は，75 例中，便秘 13 例 (17.3%)，傾眠 8 例 (10.7%) および悪心 4 例 (5.3%) であった．</p> <p>7) 5%以上に発現した副作用は，75 例中，便秘 26 例 (34.7%)，傾眠 23 例 (30.7%)，悪心 15 例 (20.0%)，浮動性めまい 8 例 (10.7%)，回転性めまい 5 例 (6.7%)，不眠症 4 例 (5.3%) および嘔吐 4 例 (5.3%) であった．5%以上に発現した副作用はいずれもオキシコドン塩酸塩の他の適応症で報告されている副作用と類似していた．</p> <p>8) 長期投与期以降に新たに発現した副作用のうち，5%以上に発現した副作用は，75 例中，傾眠 18 例 (24.0%)，便秘 13 例 (17.3%)，悪心 13 例 (17.3%)，浮動性めまい 5 例 (6.7%)，回転性めまい 5 例 (6.7%) および嘔吐 4 例 (5.3%) であった．また，優越性試験 (1211V9431) から継続していた副作用のうち，5%以上に発現していた副作用は，75 例中，便秘 13 例 (17.3%)，傾眠 7 例 (9.3%) および悪心 4 例 (5.3%) であった．</p> <p>9) 高度な TEAE は 75 例中 3 例 (4.0%) 4 件に発現し，その内訳は，虫垂炎および腹膜炎が 1</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： 未定	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>例 (各 1 件), 白内障が 1 例 (1 件), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例 (1 件) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。</p> <p>10) COWS および SOWS 合計スコアの変動は小さく, 問題となるような退薬症候は認められなかった。</p> <p>11) D-2-A および D-2-B で「薬物依存が疑われる被験者」に該当した 7 例 (7 件) を効果安全性評価委員会で評価したが, 薬物依存と判断された被験者はいなかった。</p>		
<p><b>結論：</b></p> <p>中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛症患者を対象に S-8117 を 1 日 2 回, 12 時間ごとに 52 週間投与した結果, 安全性に大きな問題は認められなかった。また, S-8117 の長期投与により鎮痛効果が維持され, 悪化傾向はみられなかったことから, S-8117 長期投与時の有効性が示唆されたと判断した。以上の結果から, 慢性腰痛症患者に対する S-8117 の長期投与は有用であると考えられた。</p>		
<p>報告書作成日：2016 年 10 月 25 日</p>		