

## 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：慢性疼痛患者を対象とした S-8117 のオープンラベル試験		
治験責任医師名： ██████████ ██████████ 計 41 名		
治験実施医療機関： ██████████ ██████████ 計 38 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：25 カ月 2013 年 5 月 ████████ (最初の被験者の投与日) 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>[第 1 期]</p> <p>維持期における疼痛コントロールの維持率 (鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合) を指標として、S-8117 の慢性疼痛に対する鎮痛効果を評価する。</p> <p>[第 2 期]</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、慢性疼痛患者における S-8117 長期投与時の安全性を評価する。</p> <p>副次目的</p> <p>[第 1 期]</p> <p>1) 以下の評価項目を指標として、慢性疼痛に対する S-8117 の有効性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 維持期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間</li> <li>● 維持期の鎮痛効果不十分および有害事象による中止率 (鎮痛効果不十分または有害事象により中止された被験者の割合)</li> <li>● 維持期への移行率</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>● Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index (変形性関節症患者のみ)</li> <li>● Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ) (慢性腰痛症患者のみ)</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) 以下の評価項目を指標として、慢性疼痛に対する 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> <li>－ Dependency-2-B (D-2-B)</li> </ul> </li> </ul> <p>[第 2 期]</p> <p>1) 以下の評価項目を指標として、慢性疼痛に対する S-8117 長期投与時の有効性を評価する。</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>● WOMAC (変形性関節症患者のみ)</li> <li>● RDQ (慢性腰痛症の患者のみ)</li> </ul> <p>2) 以下の評価項目を指標として、慢性疼痛に対する 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>－ SOWS</li> <li>－ COWS</li> </ul> </li> <li>● 薬物依存評価             <ul style="list-style-type: none"> <li>－ D-2-A</li> <li>－ D-2-B</li> </ul> </li> </ul>		
<p><b>治験方法：</b></p> <p>本治験は中等度から高度の慢性疼痛患者を対象とし、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、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)、維持期 35 日間、長期投与期 46 週間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 5 期 (計 8~57 週) で構成された。</p> <p>用量調節期では先行鎮痛薬の投与量から算出された初回投与量で投与を開始し、維持期移行基準を満たすまで、用量を調節しながら S-8117 を 1 日 2 回 12 時間ごとに経口投与した。維持期移行基準を満たした後、維持期に移行し、用量調節期終了時の用量で S-8117 の投与を開始し、</p>		

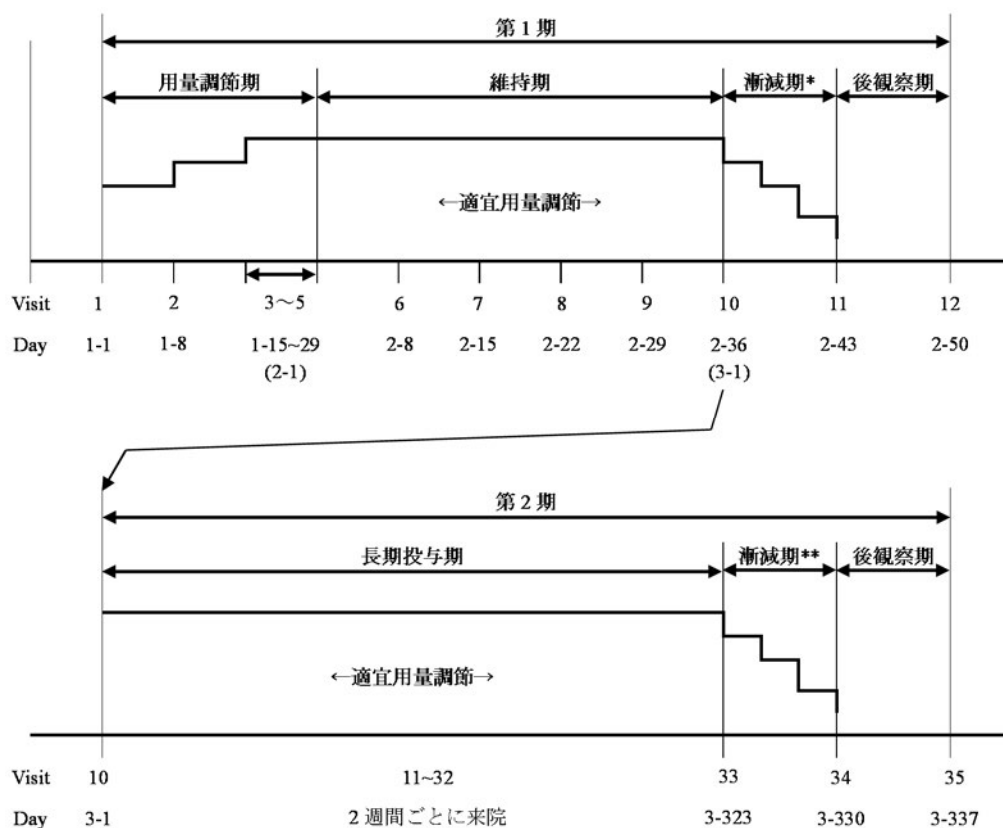
治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： オキシコドン塩酸塩	ページ：	

35日間投与した。

維持期終了時点で被験者に継続の意思を確認し、被験者が継続の意思を示した場合は長期投与期に移行し、引き続き S-8117 を 46 週間経口投与した。

長期投与期終了後（長期投与期への移行の意思がない被験者は維持期終了後）または中止後、必要に応じて 7 日間漸減期投与した。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。

なお、用量調節期、維持期、漸減期（長期投与期に移行しない被験者のうち他のオピオイド鎮痛薬へ切替えない被験者のみ）および後観察期（長期投与期に移行しない被験者）を第 1 期とし、長期投与期、漸減期（他のオピオイド鎮痛薬へ切替えない被験者のみ）および後観察期を第 2 期とした。



\* 維持期終了後第 2 期に移行せず、かつ投与終了（中止）後他のオピオイド鎮痛薬による治療を行わない場合に実施した。

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



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：	

## 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。

- 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した。
- 2) 疼痛を伴う合併症（骨折などの外傷、関節リウマチを除く膠原病、痛風、偽痛風など）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した。
- 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ヵ月以上経過）の場合は登録可とした。
- 4) 登録前6ヵ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 [穿刺排液（関節内ヒアルロン酸注射の前処置としての穿刺排液を除く）、神経ブロック、トリガーポイント注射、関節内ステロイド注射、電気けいれん療法、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、または維持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、統合失調症など）と診断され、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、またはこれらの乱用もしく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、投与が認められた患者。
- 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。
- 11) オキシコドン製剤また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。
  - 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
  - 気管支喘息発作中の患者
  - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者
  - けいれん状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者
  - 麻痺性イレウスの患者
  - 急性アルコール中毒の患者
  - 出血性大腸炎の患者

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： 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：	
<ul style="list-style-type: none"> <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を併用した際に重大な副作用が発現した患者で、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, モノアミンオキシダーゼ (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, シメチジンなど</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 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (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, 治験への組入れが不相当と判断された患者.</p> <p>17) 妊娠中もしく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 ヶ月後まで, 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) を投与された, 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> <p>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.</p>		
<b>被験薬, 用量および投与方法, ロット番号：</b> <p>1. 被験薬 (S-8117) S-8117 5 mg, 10 mg, および 20 mg 錠</p> <p>2. 用法・用量</p> <p><b>【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)】</b></p> <p>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</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：	

調節期は投与開始 15 日目以降で治験責任 (分担) 医師が維持期移行基準<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。維持期移行基準を満たした後、維持期へ移行した。

投与開始 32 日以内に維持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よる治療を行わない場合は、漸減期に移行した。

**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、実施した。

- 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

**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、切替え表 (治験実施計画書「5.3.4 切替え表」参照) 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 5 mg

**c 維持期移行基準：**

投与開始 15 日目以降、下記の基準を全て満たした場合は維持期へ移行した。

- 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 (発熱など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。

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：	

#### 【維持期 (35 日間)】

維持期移行基準を満たした時点の用量で S-8117 の投与を開始し、1 日 2 回、12 時間ごとに 35 日間投与した。鎮痛効果不十分判定基準<sup>d</sup>に該当した場合や、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、適宜増減した。35 日間の投与を完了した被験者で、本薬による治療の継続を希望した被験者は第 2 期 (長期投与期) へ移行した。

継続を希望しない被験者または維持期の投与を中止した被験者で本薬投与終了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、投与を開始した上で 7 日間の後観察期に移行した。本薬による治療の継続を希望しない被験者または治験を中止した被験者で、本薬投与終了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。

#### d 鎮痛効果不十分判定基準：

維持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した。

- 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、発熱など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。

#### 【長期投与期 (46 週間)】

維持期終了時点の用量 (症状に応じて増量規定で規定した用量範囲内の増量は可) で S-8117 の投与を継続し、1 日 2 回、12 時間ごとに 46 週間投与した。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、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)】

治験実施計画書の「5.3.3 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、S-8117 を漸減投与し、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。



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>用量調節期および維持期中に下記の基準を満たした場合、S-8117錠の1回量として、5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mgの順に、40 mgを超える場合は1回量として以降10 mgずつ増量することを可とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> </ul> <p>また、長期投与期に問診で治験責任 (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、5 mg ずつ増量することを可とした。なお、いずれの投与期でも、症状に応じて、1回投与量が10 mg以上の場合は10 mg/回ずつ、1回投与量が20 mg以上の場合は20 mg/回ずつの増量も可とした。</p> <p>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。</p> <p>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。</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 (製造) 番号</p> <p>S-8117錠 5 mg 錠： ██████████</p> <p>S-8117錠 10 mg 錠： ██████████</p> <p>S-8117錠 20 mg 錠： ██████████</p> <p>治療期間：</p> <p>最大約56週間 (用量調節期14~28日間、維持期35日間、長期投与期46週間、および漸減期7日間)</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：	
<b>評価基準：</b> 1. 有効性の評価 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 維持期における疼痛コントロールの維持率 (鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合)</li> </ul> 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 維持期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間</li> <li>● 維持期の鎮痛効果不十分および有害事象による中止率</li> <li>● 維持期への移行率</li> <li>● BPI-疼痛重症度</li> <li>● BPI-機能障害の程度</li> <li>● SF-36</li> <li>● WOMAC (変形性関節症患者のみ)</li> </ul> 2. 安全性の評価 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)		
<b>統計手法：</b> 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「維持期における疼痛コントロールの維持率」について，維持期に鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合およびその 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法を用いて算出) を算出した．また，感度分析として，PPS を対象に同様の解析を実施した．副次評価項目の維持期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間については，Kaplan-Meier 曲線を描き，中央値と維持期終了時 (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が発生しなかった被験者の割合 (残存割合) およびそれらの両側 95%信頼区間を推定した．また，感度分析として，PPS を対象に同様の解析を実施した．維持期の鎮痛効果不十分および有害事象による中止率，並びに維持期への移行率はその 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法を用いて算出) を算出した．また，維持期の鎮痛効果不十分および有害事象による中止率では，感度分析として，PPS を対象に同様の解析を実施した．		

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：	

## 2. 安全性

治験薬の初回投与以降に発現した有害事象について、発現例数および発現率を疾患ごとに要約した。バイタルサイン、臨床検査の定量値および退薬症候評価の SOWS は、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。心電図および臨床検査の定性値は、観測時点別の各カテゴリーの被験者数を集計した。依存性評価の D-2-A は、ベースラインと各観測時点とのクロス集計を行った。退薬症候評価の COWS はベースラインからの変化量について観測時点ごとの要約統計量を、依存性評価の D-2-B は観測時点での頻度集計を行った。

### 要約—結論

#### 有効性の結果：

##### 主要評価項目

- 1) 有効性の主要評価項目として、FAS-2 を対象に、維持期における疼痛コントロールの維持率 (鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合) およびその 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法による) を算出した。維持期における疼痛コントロールの維持率 [95%信頼区間] は 78.9% [69.4, 86.6] であった。
- 2) PPS (感度分析) での疼痛コントロールの維持率 [95%信頼区間] は 82.1% [72.3, 89.6] であり、FAS-2 を対象とした解析と同様の結果であった。
- 3) 全ての疾患 (変形性関節症、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、その他の慢性疼痛) で維持期における疼痛コントロールの維持率は FAS-2 全体と大きな違いはなく、疾患ごとの疼痛コントロールの維持率に差はなかった。

##### 副次評価項目

- 4) 維持期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間について、FAS-2 を対象に Kaplan-Meier 法により推定した、維持期終了時までイベントが発生しなかった被験者の割合 (残存割合) [95%信頼区間] は 78.8% [69.1, 85.8] であった。また、疾患別では全ての疾患で FAS-2 全体と同様の結果であった。
- 5) 維持期に鎮痛効果不十分または有害事象により中止した被験者の割合は 21.1% (20/95 例) であった。また、疾患別では全ての疾患で FAS-2 全体と同様の結果であった。
- 6) 維持期への移行率は 73.1%であった。疾患別では、変形性関節症が 75.0%、糖尿病性神経障害性疼痛が 72.7%、帯状疱疹後神経痛が 89.3%、その他が 57.1%であった。用量調節期終了時の 1 日投与量別では、移行率と 1 日投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

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：	

長期投与期への移行率は 87.4%であり、疾患別では、変形性関節症が 85.7%、糖尿病性神経障害性疼痛が 75.0%、帯状疱疹後神経痛が 88.0%、その他が 95.0%であった。

- 7) 用量調節期終了時の BPI-疼痛重症度 [平均の痛み, 最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み (以上, 4 項目)] の変化量は, FAS 全体で, 投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。疾患別の全ての疾患および維持期移行/非移行別のいずれでも, FAS 全体と同様の結果であった。

維持期の最終評価時点の BPI-疼痛重症度 (4 項目) の変化量は, FAS-2 全体で, 投与開始前および用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。また, 疾患別では全ての疾患で, 投与開始前および用量調節期終了時と比較して 0 以下であり改善していた。

長期投与期の最終評価時点の BPI-疼痛重症度 (4 項目) の変化量は, FAS-2 全体では用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。疾患別の変形性関節症および帯状疱疹後神経痛では, 長期投与期の最終評価時点の BPI-疼痛重症度 (4 項目) の変化量は, 用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。糖尿病性神経障害性疼痛では, BPI-疼痛重症度 (平均の痛み, 最大の痛み, および最小の痛み) の変化量は 0 以下であり改善していたものの, BPI-疼痛重症度 (現在の痛み) の改善はみられなかった。また, その他の慢性疼痛では, BPI-疼痛重症度 (最大の痛みおよび現在の痛み) の変化量は 0 を下回っており改善していたものの, BPI-疼痛重症度 (平均の痛みおよび最小の痛み) の改善はみられなかった。

- 8) 用量調節期終了時の 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 (以上, 7 項目), および 7 項目の平均] の変化量は, FAS 全体では投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。疾患別の全ての疾患および維持期移行/非移行別の維持期移行例でも FAS 全体と同様の結果であった。維持期非移行例では, BPI-機能障害の程度 (対人関係) を除く全ての項目の変化量で, 投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。

維持期の最終評価時点の BPI-機能障害の程度 (7 項目および 7 項目の平均) の変化量は, FAS-2 全体で, 投与開始前および用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。

疾患別の変形性関節症では, 維持期の最終評価時点の BPI-機能障害の程度 (7 項目および 7 項目の平均) の変化量は, 投与開始前および用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。

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：	

糖尿病性神経障害性疼痛では、維持期の最終評価時点の BPI-機能障害の程度 (7 項目および 7 項目の平均) の変化量は投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。また、用量調節期終了時と比較して 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, 生活を楽しむこと, および 7 項目の平均) の変化量は 0 を下回っており改善していたが, BPI-機能障害の程度 (日常生活の全般的活動および睡眠) の改善はみられなかった。

帯状疱疹後神経痛では、維持期の最終評価時点の BPI-機能障害の程度 (7 項目および 7 項目の平均) の変化量は、投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。また、用量調節期終了時と比較して BPI-機能障害の程度 (日常生活の全般的活動, 気分・情緒, 対人関係, 睡眠, 生活を楽しむこと, および 7 項目の平均) の変化量は 0 以下であり改善していたが, BPI-機能障害の程度 (歩行能力および通常の仕事) の改善はみられなかった。

その他の慢性疼痛では、維持期の最終評価時点の BPI-機能障害の程度 (7 項目および 7 項目の平均) の変化量は、投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。また、用量調節期終了時と比較して BPI-機能障害の程度 (日常生活の全般的活動, 歩行能力, および対人関係) の変化量は 0 以下であり改善していたが, BPI-機能障害の程度 (気分・情緒, 通常の仕事, 睡眠, 生活を楽しむこと, および 7 項目の平均) の改善はみられなかった。

長期投与期の最終評価時点の BPI-機能障害の程度 (7 項目および 7 項目の平均) の変化量は、FAS-2 全体および疾患別の全ての疾患で、投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。

- 9) 用量調節期の 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 (以上, 8 項目)] の変化量は、FAS 全体で投与開始前と比較して 0 を上回っており改善していた。疾患別の変形性関節症, 糖尿病性神経障害性疼痛および帯状疱疹後神経痛, 並びに維持期移行/非移行別の維持期移行例では FAS 全体と同様の結果であった。疾患別のその他の慢性疼痛および維持期移行/非移行別の維持期非移行例では、SF-36 (社会生活機能) の変化量は投与開始前と比較して改善はみられなかったものの、その他の項目では 0 を上回っており改善していた。維持期の最終評価時点の SF-36 (8 項目) の変化量は、FAS-2 全体で、投与開始前と比較して 0 を上回っており改善していた。また、疾患別では全ての疾患で FAS-2 全体と同様の結果であった。

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：	
<p>長期投与期の最終評価時点の SF-36 (8 項目) の変化量は、FAS-2 全体で、投与開始前と比較して 0 を上回っており改善していた。疾患別では、変形性関節症、帯状疱疹後神経痛およびその他の慢性疼痛の SF-36 (8 項目) は、FAS-2 全体と同様の結果であった。糖尿病性神経障害性疼痛では、SF-36 (活力および心の健康) の改善はみられず、その他の項目は改善していた。</p> <p>10) 用量調節期の WOMAC [痛み、こわばり、日常行動の困難度 (以上 3 項目)、および 3 項目の合計] の変化量は、FAS 全体 (変形性関節症患者のみ) で投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。また、維持期移行/非移行別のいずれでも FAS 全体と同様の結果であった。</p> <p>維持期および長期投与期の最終評価時点の WOMAC (3 項目および 3 項目の合計) の変化量は、FAS-2 全体 (変形性関節症患者のみ) で、投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。</p>		
<p><b>安全性の結果：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治験期間中に死亡例はなかった。</li> <li>2) 重篤な TEAE は 130 例中 12 例 (9.2%) に 14 件発現し、このうち、5 例 5 件 (突発性難聴、腸管穿孔、緑内障、糖尿病、胃腸障害が各 1 例 1 件) は副作用と判定された。2 例以上に発現した重篤な TEAE はなく、重篤な TEAE の転帰はいずれも回復または軽快であった。</li> <li>3) 重要な TEAE は 130 例中 25 例 (19.2%) に 36 件発現し、このうち、19 例 26 件は副作用と判定された。重要な TEAE は、ほとんど (36 件中 33 件) が軽度または中等度の治験薬投与中止に至った TEAE であった。高度の治験薬投与中止に至った TEAE は 1 件 (腎機能障害)、高度の TEAE で治験薬の投与を中止していないものは 2 件 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、腹痛) であり、これら 3 件はいずれも治験薬との因果関係が否定された。2 例以上に発現した重要な TEAE は、傾眠 (5 例)、便秘 (3 例)、悪心 (3 例)、食欲減退 (2 例)、浮動性めまい (2 例)、嘔吐 (2 例)、薬疹 (2 例) および倦怠感 (2 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重要な TEAE の転帰は、1 件 (閉経期症状) を除き、いずれも回復または軽快であった。変形性関節症の 1 例に 1 件発現した閉経期症状は、転帰が未回復であったが、閉経に伴うホルモンバランスの乱れによるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。</li> <li>4) TEAE は 130 例中 122 例 (93.8%) に 672 件発現し、副作用は 112 例 (86.2%) に 345 件発現した。TEAE および副作用の発現率は、疾患間で大きな違いはなかった。</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： 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>5) 全体で5%以上に発現した TEAE は、130 例中に便秘 64 例 (49.2%)、悪心 55 例 (42.3%)、鼻咽頭炎 45 例 (34.6%)、傾眠 42 例 (32.3%)、嘔吐 22 例 (16.9%)、そう痒症 12 例 (9.2%)、不眠症 11 例 (8.5%)、下痢 11 例 (8.5%)、食欲減退 10 例 (7.7%)、浮動性めまい 10 例 (7.7%)、湿疹 10 例 (7.7%)、挫傷 10 例 (7.7%)、薬剤離脱症候群 9 例 (6.9%)、頭痛 8 例 (6.2%)、倦怠感 8 例 (6.2%) および背部痛 7 例 (5.4%) であった。</p> <p>6) 全体で5%以上に発現した副作用は、130 例中に便秘 64 例 (49.2%)、悪心 51 例 (39.2%)、傾眠 40 例 (30.8%)、嘔吐 17 例 (13.1%)、浮動性めまい 9 例 (6.9%)、そう痒症 9 例 (6.9%)、食欲減退 8 例 (6.2%)、薬剤離脱症候群 7 例 (5.4%) および倦怠感 7 例 (5.4%) であった。</p> <p>7) 用量調節期 (14~28 日間) では、TEAE は 130 例中 100 例 (76.9%) に発現し、副作用は 96 例 (73.8%) に発現した。維持期 (35 日間) では、TEAE は 95 例中 50 例 (52.6%) に発現し、副作用は 27 例 (28.4%) に発現した。長期投与期 (46 週間) では、TEAE は 83 例中 76 例 (91.6%) に発現し、副作用は 41 例 (49.4%) に発現した。用量調節期または維持期に発現がなく、長期投与期に新たに発現した副作用は、不安が 2 例 (2.4%)、肝臓血管腫、糖尿病、うつ病、緊張性頭痛、振戦、緑内障、鼻出血、上腹部痛、胃腸障害、痔核、腸管穿孔、過敏性腸症候群、薬剤離脱症候群、悪寒および血中ビリルビン増加が各 1 例 (1.2%) であり、いずれも発現率が低かった。漸減期 (7 日間) では、TEAE は 29 例中 8 例 (27.6%) に発現し、副作用は 5 例 (17.2%) に発現した。後観察期 (7 日間) では、TEAE は 130 例中 40 例 (30.8%) に発現し、副作用は 16 例 (12.3%) に発現した。</p> <p>8) 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>9) 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 25 例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>S-8117 を 1 日 2 回、12 時間ごとに 35 日間投与した結果、投与期間の疼痛コントロールの維持率 (鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合) は高く、S-8117 の慢性疼痛に対する有効性が確認された。さらに、S-8117 を 1 日 2 回 46 週間長期投与した結果、鎮痛効果は維持され、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あると考えられた。また、S-8117 を長期投与した時の安全性に大きな問題は認められなかった。以上の結果から、慢性疼痛患者に対する S-8117 の長期投与は有用であると考えられた。</p>		

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：	
<b>報告書作成日</b> 初版 : 2016年4月26日 第2版 : 2016年11月7日		