

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®TR 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: 慢性疼痛患者を対象としたオキシコドン塩酸塩徐放錠から S-8117 (OTR) への切替え時の有効性, 安全性, 薬物動態を評価するオープンラベル試験		
治験責任医師名： ██		計 27 名
治験実施医療機関： ██		計 27 医療機関
公表文献：なし		
治験期間： 2018 年 7 月 ████████ (最初の被験者の投与開始日) 2019 年 1 月 ████████ (最終被験者の後観察終了日)	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>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, オキシコドン塩酸塩徐放錠から S-8117 (OTR) に切替えた慢性疼痛患者における鎮痛効果を評価する.</p> <p>副次目的</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) オキシコドン塩酸塩徐放錠が投与された被験者を対象に, 以下の評価項目を指標として慢性疼痛に対する有効性を評価する. <ul style="list-style-type: none"> ● 切替え治療期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間 ● 切替え治療期の鎮痛効果不十分又は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及び有害事象により中止した被験者の割合) ● 切替え治療期への移行率 ● Brief Pain Inventory (BPI)-疼痛重症度 ● BPI-機能障害の程度 ● Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36) 2) 以下の評価項目を指標として, 慢性疼痛に対する S-8117 (OTR) とオキシコドン塩酸塩徐放錠の安全性を評価する. <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象・副作用の有無及び発現頻度 ● 退薬症候の有無 <p>– Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS)</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®TR 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：	

- Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS)
- 薬物依存評価
- Dependency-2-A (D-2-A)
- Dependency-2-B (D-2-B)
- 3) 以下の評価項目を指標として、S-8117 (OTR) とオキシコドン塩酸塩徐放錠を投与したときのオキシコドンの薬物動態を評価する。
- 投与直前における血漿中オキシコドン濃度

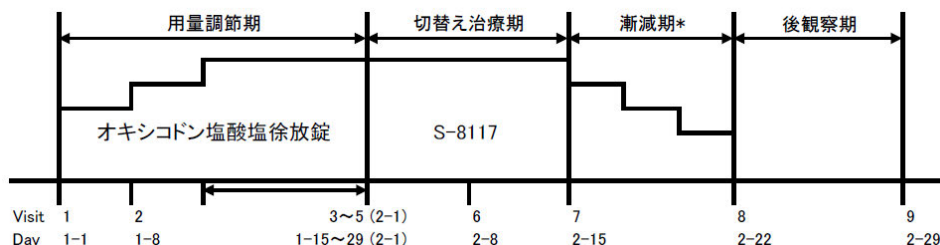
治験方法：

本治験は、中等度から高度の慢性疼痛患者を対象として、多施設共同、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 14～29 日間、切替え治療期 14 日間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 4 期 (計最大約 8 週間) で構成された。

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オキシコドン塩酸塩徐放錠の投与を開始し、移行基準を満たすまで、用量調節を行いながら、1 日 2 回 12 時間ごとを目安に十分な水と共に服用した。移行基準を満たした患者は切替え治療期に移行し、用量調節期終了時と同一用量の S-8117 (OTR) に切替え、1 日 2 回 12 時間ごとを目安に十分な水と共に 14 日間服用した。

切替え治療期終了後又は中止後、必要に応じて S-8117 (OTR) の漸減投与を 7 日間行った。切替え治療期に移行しない患者については、必要に応じてオキシコドン塩酸塩徐放錠の漸減投与を 7 日間行った。S-8117 (OTR) 又はオキシコドン塩酸塩徐放錠の投与終了後あるいは中止後、7 日間の後観察期を設けた。



* オキシコドン塩酸塩徐放錠又は S 8117 (OTR) の投与終了後又は中止後に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：60 例 (切替え治療期移行例として 40 例)

登録症例数：81 例

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®TR 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>解析対象例数</p> <p>有効性解析対象例数：最大の解析対象集団 (FAS) 81 例 切替え治療期有効性解析対象集団 (FAS-2) 61 例 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 56 例</p> <p>安全性解析対象例数：81 例</p>		
<p>診断及び主要な組み入れ基準：</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疼痛患者を対象とした。</p> <p>1. 選択基準</p> <p>下記すべての選択基準を満たす者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 2) 同意取得時に満 20 歳以上 80 歳未満の男性又は女性患者。入院・外来の別は問わない。 3) 12 週間以上痛みが継続し、各種慢性疼痛 (器質的要因を含む慢性腰痛、変形性関節症、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛等) と診断された以下のいずれかに該当する患者。慢性腰痛患者の下肢痛の有無は問わない。帯状疱疹後神経痛については、帯状疱疹消失後 12 週間以上痛みが継続している患者。 <ul style="list-style-type: none"> ● 本治験への登録から遡って 14 日以上前から、経口、貼付もしく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)、又は単剤の弱オピオイド鎮痛薬 (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) の定時投与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、経口コデイン製剤にて治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下の患者とした。 ● 本治験への登録から遡って 14 日以上前から、単剤の強オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ製剤、又はフェンタニル貼付剤) の定時投与にて治療中の患者 (BPI-疼痛重症度は問わない)。ただし、経口モルヒネ製剤にて治療中の患者は投与量が 120 mg/日以下、フェンタニル貼付剤にて治療中の患者は投与量が 1 時間あたりの放出量 100 µg^注以下の患者とした。 <p>注：デュロテップ®MT パッチ 16.8 mg、ワンデュロ®パッチ 6.7 mg、フェントス®テープ 8 mg に相当する。</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®TR 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) 自らの意思により患者日誌を記録できる患者。
- 5) 男性は、無精子症の者、又は無精子症でない男性の場合、治験薬投与開始日 (Day 1) から最終投与 6 週間後までの間、適切な避妊法 (コンドーム、女性パートナーの避妊) で避妊することに合意して実施できる患者。
- 6) 女性は、治験薬投与前 (スクリーニング時) から最終投与 6 週間後までの間、プロゲステゲン含有の混合型ホルモン経口避妊薬、子宮内避妊用具、子宮内避妊システム、両側卵管結紮術、男性パートナーの精管切除術、又は禁欲により避妊することに合意して実施できる患者。ただし、両側卵巣摘出後 6 週以上経過していることが文書で確認できる女性被験者、又は閉経している (12 ヶ月以上月経がない) 女性被験者は除く。

2. 除外基準

下記のいずれかの基準に該当する者は除外した。

- 1) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者。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 (骨折等の外傷、関節リウマチを除く膠原病、痛風、偽痛風等) を有する患者。ただし、原疾患と比較して疼痛の程度が同等以下、かつ原疾患と明らかに疼痛部位が異なる等、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) 原疾患の原因である骨折を有する患者。ただし、陳旧性 (受傷後 6 ヶ月以上経過) の場合は登録可とした。
- 4) 登録前 6 ヶ月以内に原疾患に対する手術を施行した、又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、又は切替え治療期終了までに実施予定の患者。
- 6) 明らかに心理社会的要因が原疾患の主因であると医師が判断した、又は医師による **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、治療中の患者。
- 8) 薬物乱用、薬物依存又はアルコール依存の既往がある、あるいはこれらの乱用又は依存

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®TR 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：	

が認められる、もしくは疑われる患者。

- 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、アレルギーの既往又は過敏症がある患者。
- 11) オキシコドン製剤あるいはモルヒネ製剤を使用禁忌及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
 - 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
 - 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
 - 細菌性下痢のある患者
- 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を発現した患者で、以下の薬剤を投与中、又は治験期間中に投与する可能性のある患者。
 - 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、シメチジン等
- 13) 強度のラクトース不耐性である患者。
- 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。
 - AST, ALT : (施設) 基準値上限の 3 倍超 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 2 以上]
 - 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)
- 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。
- 16) 医学的に重大な心血管、呼吸器、肝又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。
- 17) 妊娠中又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、又はパートナーの妊娠を希望する男性患者。
- 18) 登録前 30 日以内に他の治験薬 (臨床試験評価薬) を投与又は治験用医療機器を使用した

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®TR 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：	

患者.

19) 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, 用量及び投与方法, ロット番号：

1. 被験薬 (S-8117)

S-8117 (OTR) 錠 5 mg, 10 mg, 20 mg 及び 40 mg

2. 用法・用量

【用量調節期 (14~29 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^aを目安に, 登録日の翌日までに下記の初回投与量^bでオキシコドン塩酸塩徐放錠の投与を開始し, 1 日 2 回, 12 時間ごとを目安に十分な水と共に投与した. 投与開始日は夜 (午後) からの投与も可とした. 各回の投与量は 1 日投与量を 2 等分した用量とした. 投与開始 15 日目以降で治験責任 (分担) 医師が移行基準^cを満たすと判断するまでの期間を用量調節期とし, 増量規定^d及び減量規定^eに基づき決定した 1 日投与量を投与した. 移行基準を満たした患者は, 切替え治療期へ移行した. 投与開始日の投与回数が 1 回の場合も投与日数は 1 日間とみなし, 用量調節期に 27 回以上 (未服薬も含む) 服薬した患者は, 切替え治療期移行基準判定の対象とした.

投与開始 29 日 (許容幅として 32 日) 以内に移行基準を満たさなかった場合, 又はその他の理由により治験責任 (分担) 医師が治験の中止が必要と判断した場合には, 投与を中止した. 投与中止後, 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等を参考に治験責任 (分担) 医師が決定した投与量で投与を開始した上で後観察期に移行した. 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：

オキシコドン塩酸塩徐放錠の初回投与は, 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
- 速放性経口トラマドール製剤：最終投与から 6 時間以上経過
- 徐放性経口トラマドール製剤：最終投与から 24 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®TR 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：オキシコドン塩酸塩徐放錠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

c 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切替え治療期へ移行した。

- 評価日前7日間の定時投与量が一定であった。
 - － 評価日7日前の夜(午後)に増量された場合も、本基準を満たしているものとした。
 - － 評価日前7日間に過量投与がなく、指示された用量未満又は未服薬の回数が2回以下の場合、本基準を満たしているものとした。
- 評価日前3日間(評価日、評価日前日及び評価日前々日)のBPI-疼痛重症度(平均の痛み)が3以下に改善[登録時のBPI-疼痛重症度(平均の痛み)が0~5の被験者]、又は登録時から30%以上の改善[登録時のBPI-疼痛重症度(平均の痛み)が6~10の被験者]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計3日以内の処置を除く)及び鎮痛補助薬の新規追加及び用法・用量の変更が無かった(ただし、減量は可)。
 - － 登録前日の用法・用量を基準として、1回投与量の増量又は投与回数の増加がない場合とした。
- 評価日前3日間、問診で治験責任(分担)医師により有害事象が忍容できたと判断した。

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®TR 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：	

d 増量規定：

用量調節期中に下記の基準を満たした場合、オキシコドン塩酸塩徐放錠の1回量として、5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg の順に1回量を5 mg ずつ増量した。症状に応じて、1回量が10 mg 以上の場合は10 mg/回ずつ、1回量が20 mg 以上の場合は20 mg/回ずつの増量も可とした。

- BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が3以下に改善しない [登録時のBPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が0~5 の被験者]、又は登録時のBPI-疼痛重症度 (平均の痛み) から30%以上改善しない [登録時のBPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が6~10 の被験者] 日が直近3日中1日以上で認められた場合。

投与開始日から3日未満 (投与回数6回未満) の増量、又は増量後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、又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。

e 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。

【切替え治療期 (14日間. ただし、許容幅を考慮し17日間まで延長可)】

移行基準を満たした時点におけるオキシコドン塩酸塩徐放錠と同一用量の S-8117 (OTR) に切替え、切替え治療期開始日の午前から1日2回、12時間ごとを目安に用量を変更せずに十分な水と共に14日間 (許容幅として17日間) 投与した。鎮痛効果不十分判定基準^fに合致した場合又はその他の理由で、治験責任 (分担) 医師が治験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た。

切替え治療期の投与終了後又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等を参考に治験責任 (分担) 医師が決定した投与量で投与を開始した上で後観察期に移行した。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。

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®TR 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>f 鎮痛効果不十分判定基準：</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の増量、又は鎮痛療法の変更 (ただし、減量又は中止は可)、追加 (非オピオイド鎮痛薬等による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計 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 [登録時の BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 0~5 の被験者]、又は登録時から 30%以上改善しない [登録時の BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 6~10 の被験者] 日が 3 日間継続した。 <p>【漸減期 [7 日間。ただし治験責任 (分担) 医師の判断により 14 日間まで延長可]</p> <p>漸減スケジュールを参考に、用量調節期中止後に漸減期に移行する場合はオキシコドン塩酸塩徐放錠を、切替え治療期終了後または中止後に漸減期に移行する場合は S-8117 (OTR) を、1 日 2 回、12 時間ごとを目安に十分な水と共に 7 日間漸減投与した。漸減期終了後、後観察期 (7 日間) に移行した。ただし、1 日投与量が高用量等の理由で、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。</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. ロット番号 (製造番号)</p> <p>S-8117 (OTR) 錠 5 mg : ██████████</p> <p>S-8117 (OTR) 錠 10 mg : ██████████</p> <p>S-8117 (OTR) 錠 20 mg : ██████████</p> <p>S-8117 (OTR) 錠 40 mg : ██████████</p> <p>治療期間：</p> <p>最大約 8 週間 (用量調節期 14~29 日間、切替え治療期 14 日間、漸減期 7 日間、及び後観察期 7 日間)</p> <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>1. 対照薬 (オキシコドン塩酸塩)</p> <p>オキシコドン塩酸塩徐放錠 5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg</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®TR 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>2. 用法・用量 被験薬と同じ.</p> <p>3. 投与方法 1日2回, 12時間ごとに経口投与.</p> <p>4. ロット番号 (製造番号)</p> <p>オキシコドン塩酸塩徐放錠 5 mg : ██████████</p> <p>オキシコドン塩酸塩徐放錠 10 mg : ██████████</p> <p>オキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg : ██████████</p> <p>オキシコドン塩酸塩徐放錠 40 mg : ██████████</p>		
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 切替え治療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) <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 切替え治療期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間 切替え治療期の鎮痛効果不十分及び有害事象による中止率 切替え治療期への移行率 BPI-疼痛重症度 BPI-機能障害の程度 SF-36 <p>2. 安全性の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) 		

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®TR 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. 薬物動態の評価

- 血漿中オキシコドン濃度

統計手法：

1. 有効性

主要評価項目の解析

FAS-2 を対象として、有効性の主要評価項目である「切替え治療期における疼痛コントロールの維持率」について、切替え治療期に鎮痛効果不十分と判断されなかった被験者の割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて求めた。また、感度分析として、PPS を対象に同様の解析を実施した。

副次評価項目の解析

1) 切替え治療期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間

FAS-2 を対象として、鎮痛効果不十分と判断されるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を描き、中央値とその両側 95%信頼区間を求めた。また、感度分析として、PPS を対象に同様の解析を実施した。

2) 切替え治療期の鎮痛効果不十分又は有害事象による中止率

FAS-2 を対象として、切替え治療期の鎮痛効果不十分又は有害事象による中止率、及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて求めた。

3) 切替え治療期への移行率

FAS を対象に、切替え治療期への移行率、及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて、用量調節期の治験薬投与終了時の 1 日投与量別に求めた。

4) BPI-疼痛重症度

FAS を対象に、投与開始前の BPI-疼痛重症度をベースラインとして、FAS-2 への採否別に用量調節期終了時までの変化量の要約統計量を算出した。また、FAS-2 を対象に、用量調節期終了時の BPI-疼痛重症度をベースラインとして、切替え治療期終了時までの各観測時点の変化量の要約統計量を算出した。さらに、漸減期へ移行した被験者の観測値

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®TR 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：	

についても治験薬ごとに変化量の要約統計量を算出した。

5) BPI-機能障害の程度

FAS を対象に、投与開始前の BPI-機能障害の程度をベースラインとして、FAS-2 への採否別に用量調節期終了時までの変化量の要約統計量を算出した。また、FAS-2 を対象に、用量調節期終了時の BPI-機能障害の程度をベースラインとして、切替え治療期終了時までの各観測時点の変化量の要約統計量を算出した。さらに、漸減期へ移行した被験者の観測値についても治験薬ごとに変化量の要約統計量を算出した。

6) SF-36

FAS を対象に、投与開始前の SF-36 をベースラインとして、FAS-2 への採否別に各観測時点の変化量の要約統計量を算出した。

2. 安全性

安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。

1) 有害事象

治験薬投与下の有害事象 (treatment-emergent adverse event, TEAE) の発現例数、死亡、その他の重篤な TEAE、重要な TEAE 及び投与中止となった TEAE の発現例数について治験薬ごとに計数した。これらの TEAE の発現率と 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法にて算出した。有害事象の件数もあわせて示した。副作用について TEAE と同様に要約した。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合を治験薬ごとに示した。さらに、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。

2) バイタルサイン

各観測時点の観測値とベースラインから各時点の変化量に対して、治験薬ごとにバイタルサインの要約統計量を求めた。ベースラインはオキシコドン塩酸塩徐放錠投与開始前に得られる最終の値と定義した。なお、用量調節期については、切替え治療期における S-8117 (OTR) 服薬の有無別に要約統計量を求めた。

3) 臨床検査値

各観測時点の定量的臨床検査データとそのベースラインからの変化量に対して、治験薬

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®TR 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：	

ごとに臨床検査値の要約統計量を求めた。ベースラインはオキシコドン塩酸塩徐放錠投与開始前に得られる最終の値と定義した。なお、用量調節期については、切替え治療期における S-8117 (OTR) 服薬の有無別に要約統計量を求めた。

各観測時点の定性的臨床検査データに対して、カテゴリー集計を治験薬ごとに行った。用量調節期については、切替え治療期における S-8117 (OTR) 服薬の有無別にカテゴリー集計を行った。

4) 心電図

各観測時点の心電図所見 (正常又は異常) のカテゴリー集計を治験薬ごとに行った。用量調節期については、切替え治療期における S-8117 (OTR) 服薬の有無別にカテゴリー集計を行った。

5) 退薬症候評価

各観測時点の COWS 合計スコアについて、治験薬ごとに要約統計量を算出した。各観測時点の SOWS 合計スコア及びベースラインからの変化量について、治験薬ごとに要約統計量を算出した。ベースラインは Visit 7 (又は中止時) の値と定義した。

6) 依存性評価

各観測時点の D-2-A の各評価項目の頻度を治験薬ごとに集計した。さらに、切替え治療期に移行した症例については、各評価項目で Visit 5 からの変化について Visit 7 でクロス集計を行った。

後観察期終了時における D-2-B の各評価項目の頻度を治験薬ごとに集計した。

3. 薬物動態

各症例の血漿中オキシコドン濃度をオキシコドン塩酸塩徐放錠及び S-8117 (OTR) 各投与並びに投与量ごとに一覧に示すとともに集計し、グラフ化した。採血時間が投与後 12 時間 (許容範囲 10~14 時間) 経過した時点の血漿中オキシコドン濃度 (C₁₂) をオキシコドン塩酸塩徐放錠及び S-8117 (OTR) 各投与並びに投与量ごとに集計し、オキシコドン塩酸塩徐放錠及び S-8117 (OTR) 各投与並びに投与量ごとの C₁₂ をグラフ化した。

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®TR 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：		
<u>主要評価項目</u>		
FAS-2 を対象とした切替え治療期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 80.3% [68.2, 89.4] であった。PPS を対象とした切替え治療期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 78.6% [65.6, 88.4] であり、FAS-2 を対象とした解析と同様の結果であった。		
<u>副次評価項目</u>		
<ol style="list-style-type: none"> 1) 切替え治療期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間は中央値に到達しなかった。切替え治療期終了時 [切替え治療期開始後 15 日時点 (Visit 7)] の残存割合 [95%信頼区間] は 79.9% [67.3, 88.1] であった。 2) 切替え治療期の鎮痛効果不十分又は有害事象による中止率は 26.2% (16/61 例) であった。 3) 切替え治療期への移行率は 75.3% (61/81 例) であった。 4) BPI-疼痛重症度 (4 項目), BPI-機能障害の程度 (7 項目及び 7 項目の平均) 及び SF-36 (8 項目) はいずれも、用量調節期終了時に投与開始前と比較して改善し、切替え治療期と用量調節期終了時で大きな差は認められなかった。 		
安全性の結果：		
<ol style="list-style-type: none"> 1) 死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった。 2) 重要な TEAE (治験薬投与中止の原因となった TEAE 又は高度な TEAE, ただし重篤な TEAE は除く) は 15 例 (18.5%) に 19 件発現し、重要な副作用は 14 例 (17.3%) に 18 件発現した。重要な TEAE は、ほとんど (19 件中 17 件) が軽度又は中等度の治験薬投与中止に至った TEAE であった。高度な TEAE は肝機能異常 2 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。 3) TEAE は 81 例中 65 例 (80.2%) に 176 件発現し、副作用 (治験薬との因果関係が「関連なし」以外に判定された TEAE) は 61 例 (75.3%) に 141 件発現した。 4) 全体で 5%以上に発現した TEAE は、81 例中に便秘 35 例 (43.2%), 悪心 29 例 (35.8%), 傾眠 21 例 (25.9%), 嘔吐 12 例 (14.8%) 及び上咽頭炎 5 例 (6.2%) であった。 5) 全体で 5%以上に発現した副作用は、81 例中に便秘 35 例 (43.2%), 悪心 29 例 (35.8%), 傾眠 20 例 (24.7%) 及び嘔吐 12 例 (14.8%) であった。 6) TEAE の重症度は、大部分の被験者で軽度 (58.0%, 47/81 例) 又は中等度 (21.0%, 17/81 例) であった。高度な TEAE は 81 例中 1 例 (1.2%) に発現した肝機能異常のみであった。 		

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： オキシコンチン®TR 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>高度な肝機能異常と治験薬との因果関係は否定されなかった。</p> <p>7) TEAE は用量調節期では 81 例中 60 例 (74.1%)、切替え治療期では 61 例中 13 例 (21.3%) に発現し、切替え治療期移行後の発現率の上昇は認められなかった。切替え治療期移行例では、切替え治療期移行後の TEAE の重症度に明らかな悪化は認められなかった。</p> <p>8) 漸減期中 TEAE の発現率は、切替え治療期移行例では 12 例中 4 例 (33.3%)、用量調節期中止例では 0% (0/2 例) であり、切替え治療期移行例で低かった。後観察期中 TEAE の発現率は、切替え治療期移行例では 61 例中 5 例 (8.2%)、用量調節期中止例では 20 例中 4 例 (20.0%) であり、用量調節期中止例と比較して、切替え治療期移行例で上昇する傾向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) 及び心電図に大きな変動は認められなかった。</p> <p>10) 退薬症候評価 (COWS 合計スコア, SOWS 合計スコア) に大きな変動は認められなかった。</p> <p>11) 依存性評価 (D-2-A, D-2-B) で薬物依存が疑われる被験者の頻度は低く、経時的に上昇する傾向はみられなかった。</p>		
<p>薬物動態の結果：</p> <p>血漿中オキシコドン濃度は用量調節期のオキシコドン塩酸塩徐放錠投与時と切替え治療期の S-8117 (OTR) 投与時で同程度であった。効果不十分による中止例でも、血漿中オキシコドン濃度は用量調節期と切替え治療期で同程度であった。</p>		
<p>結論：</p> <p>オキシコドン塩酸塩徐放錠から S-8117 (OTR) に切替えた慢性疼痛患者における疼痛コントロールは維持され、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以外には安全性に大きな問題は認められなかった。また、オキシコドン塩酸塩徐放錠から S-8117 (OTR) 錠に切替え後の有効性及び安全性は切替え前と比べて大きく変わらなかった。</p>		
<p>報告書作成日：2019 年 4 月 16 日</p>		