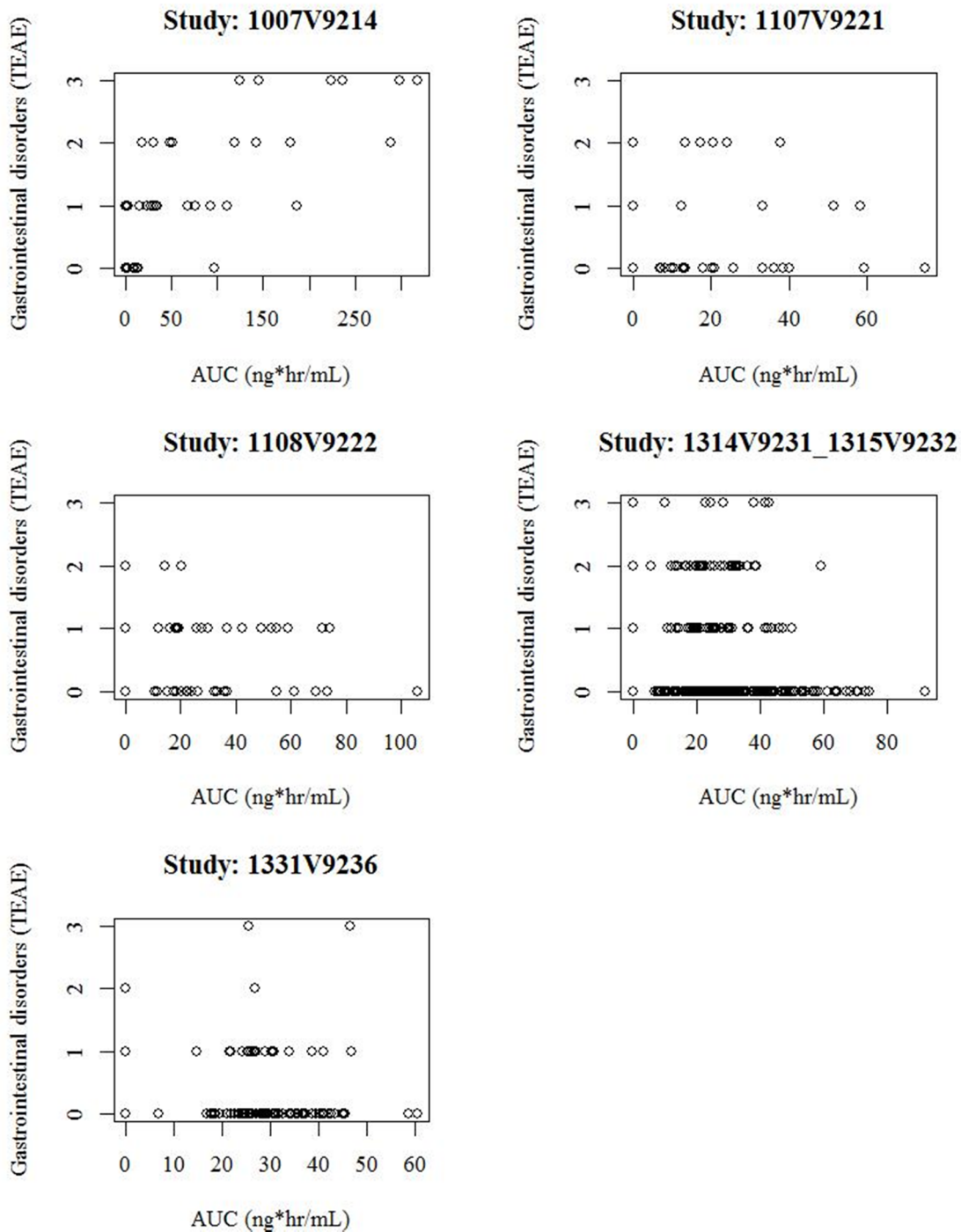
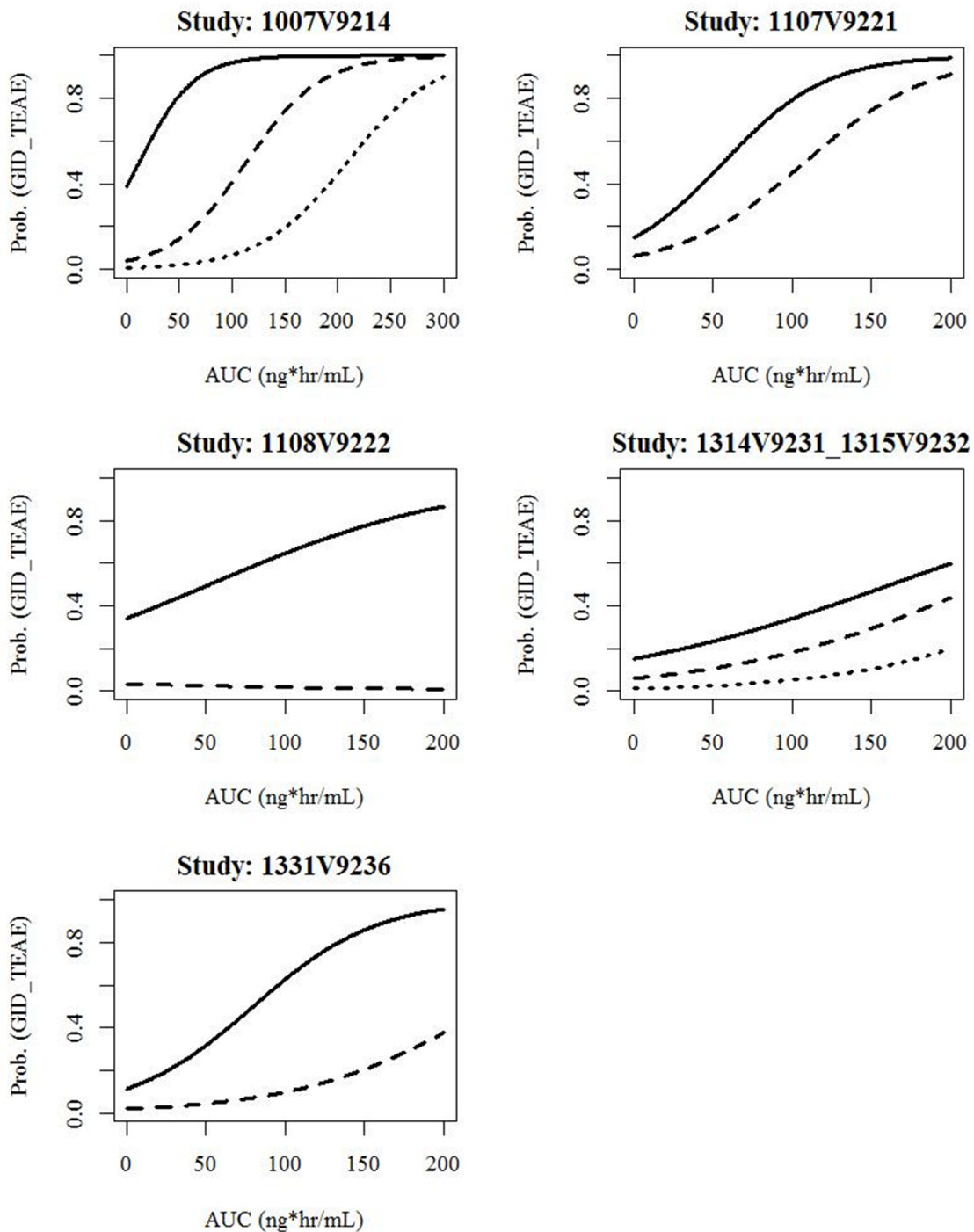


図 2.7.2.3-11 第2相及び第3相試験でのナルデメジンのAUCに対する消化管障害 (有害事象) の重症度 (0 : 報告なし, 1 : 軽度, 2 : 中等度, 3 : 高度) との関係 (V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)



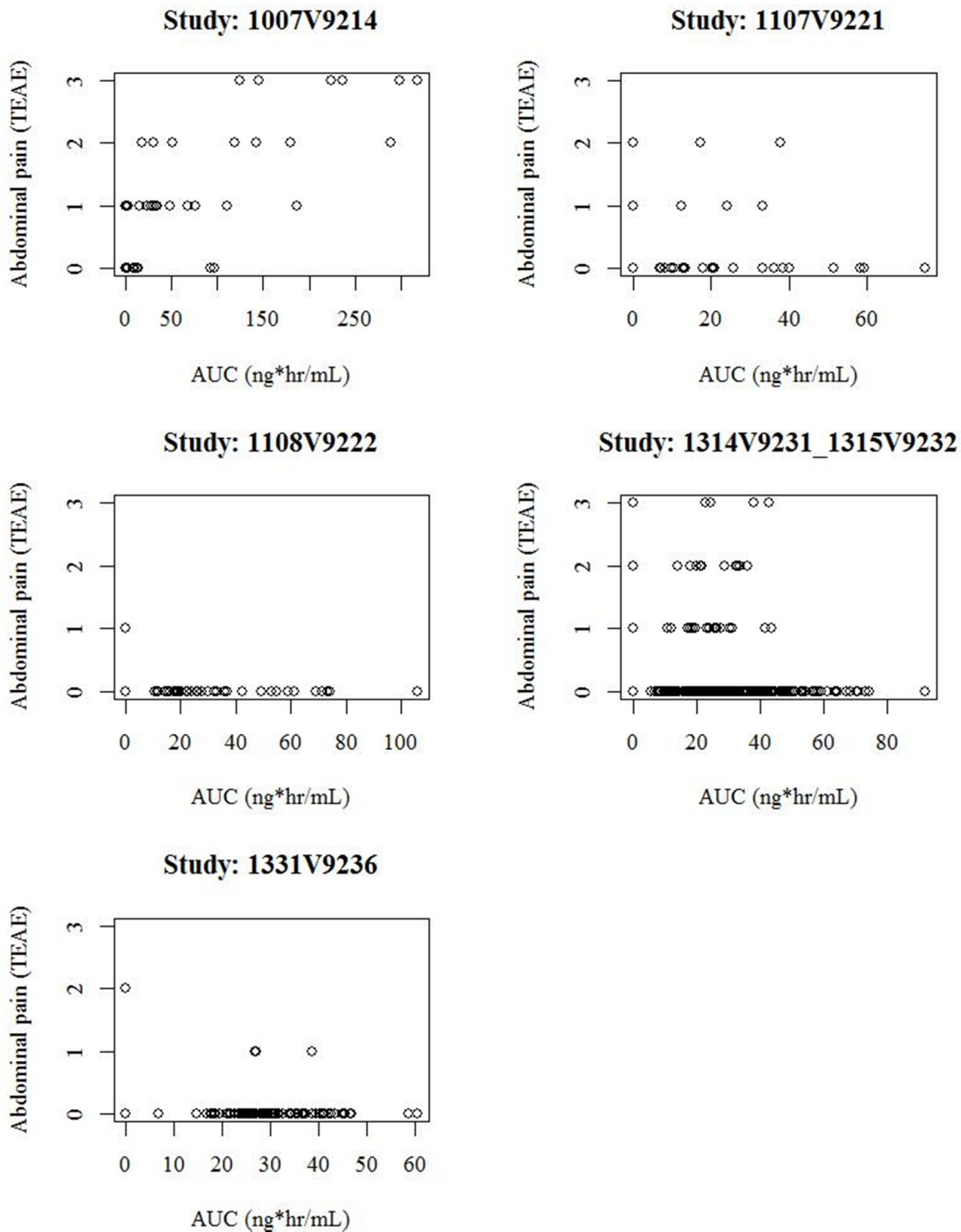
○ : 各用量群 [後期第2相試験 (V9221, V9222) : プラセボ, 0.1, 0.2 及び 0.4 mg, 第3相試験 (V9231, V3292, V9236) : プラセボ及び 0.2 mg] での個々のデータ

図 2.7.2.3-12 第2相及び第3相試験でのナルデメジンのAUCに対する消化管障害 (有害事象) の発現頻度との関係 (V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)



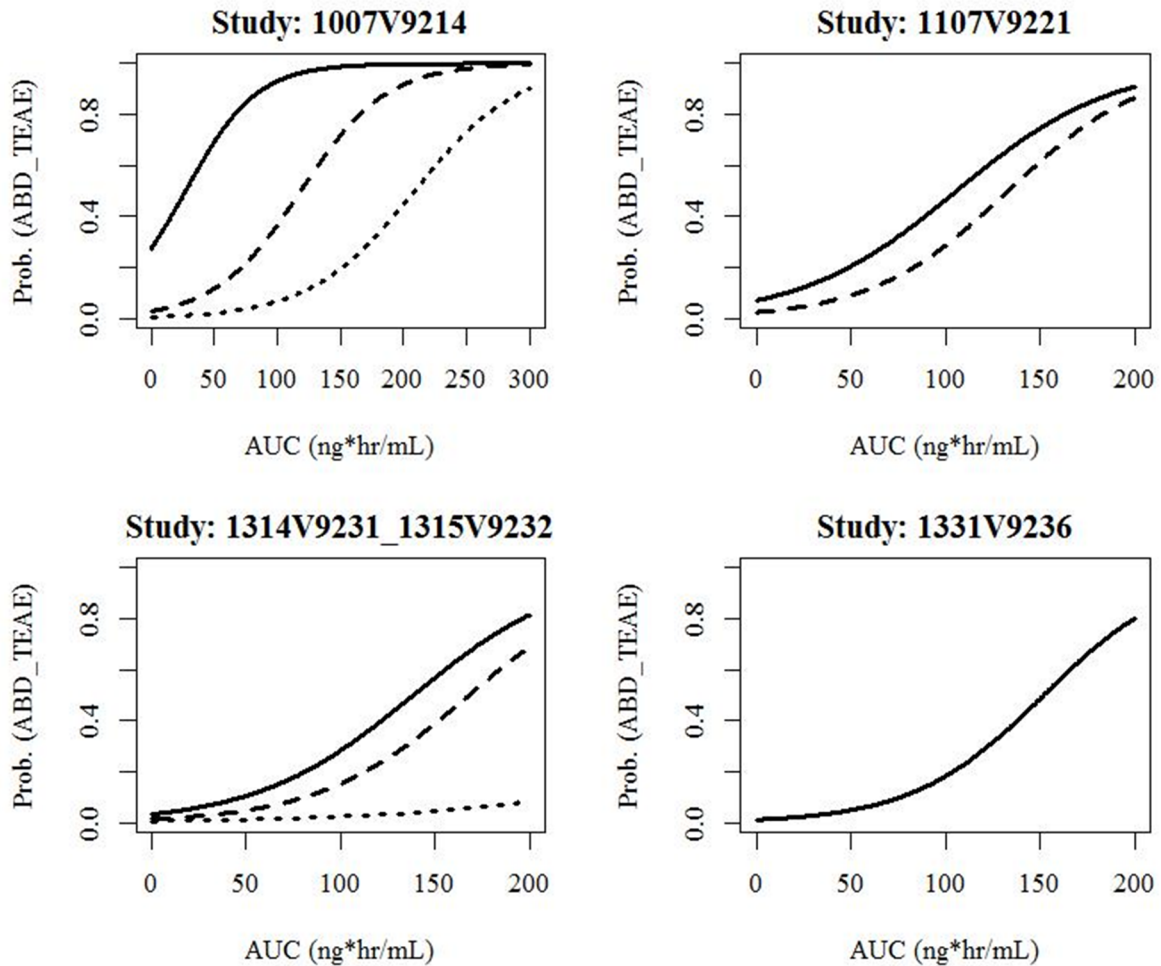
ロジスティックモデルに基づいた各有害事象の重症度別の発現頻度と AUC での PK/PD 解析結果 (実線：軽度，中等度あるいは高度の有害事象の発現確率，破線：中等度あるいは高度の有害事象の発現確率，点線：高度の有害事象の発現確率)

図 2.7.2.3-13 第2相及び第3相試験でのナルデメジンの AUC に対する腹痛 (有害事象) の重症度 (0: 報告なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度) との関係 (V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)



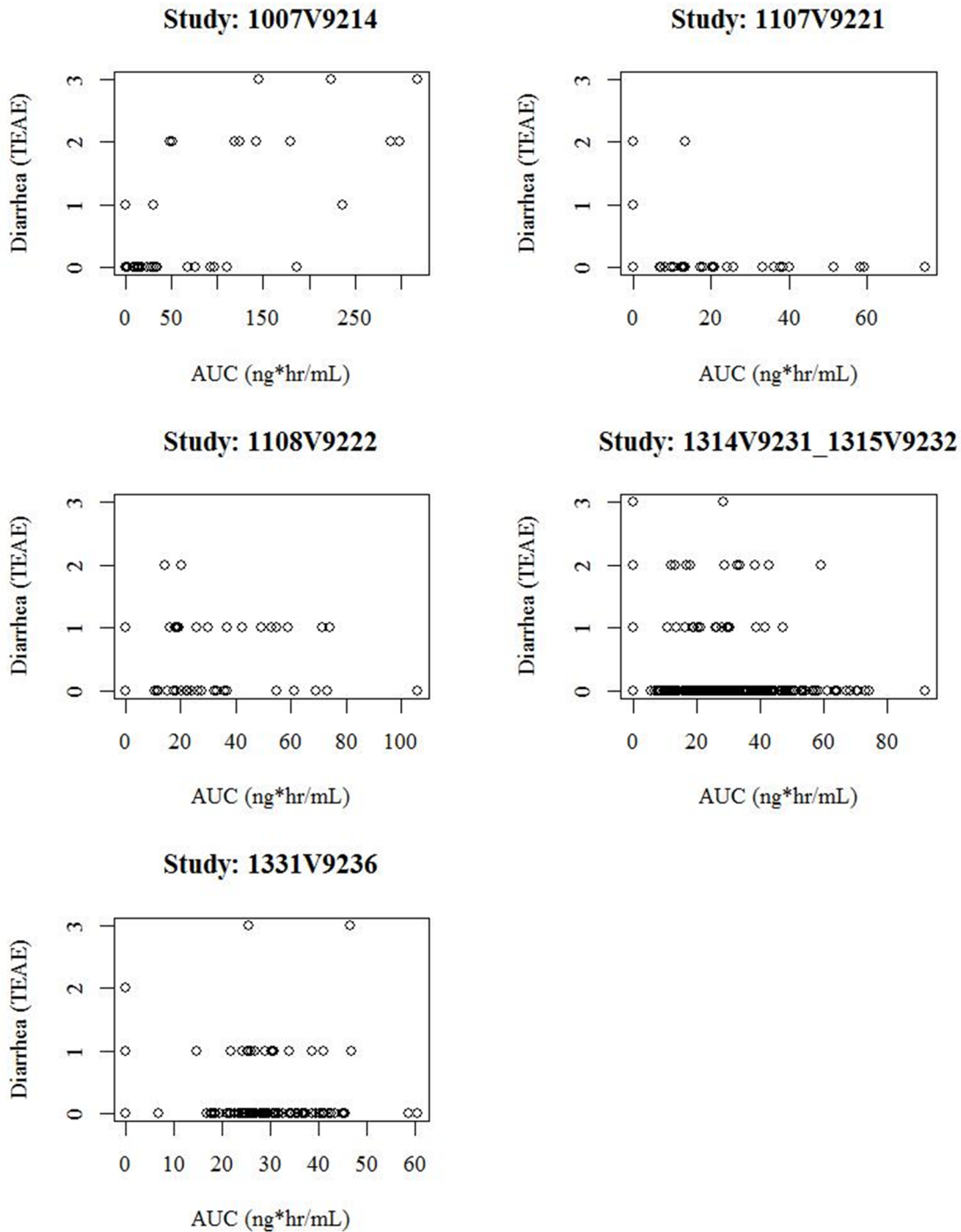
○ : 各用量群 [後期第2相試験 (V9221, V9222) : プラセボ, 0.1, 0.2 及び 0.4 mg, 第3相試験 (V9231, V3292, V9236) : プラセボ及び 0.2 mg] での個々のデータ

図 2.7.2.3-14 第2相及び第3相試験でのナルデメジンの AUC に対する腹痛 (有害事象) の発現頻度との関係 (V9214, V9221, V9231, V9232, V9236)



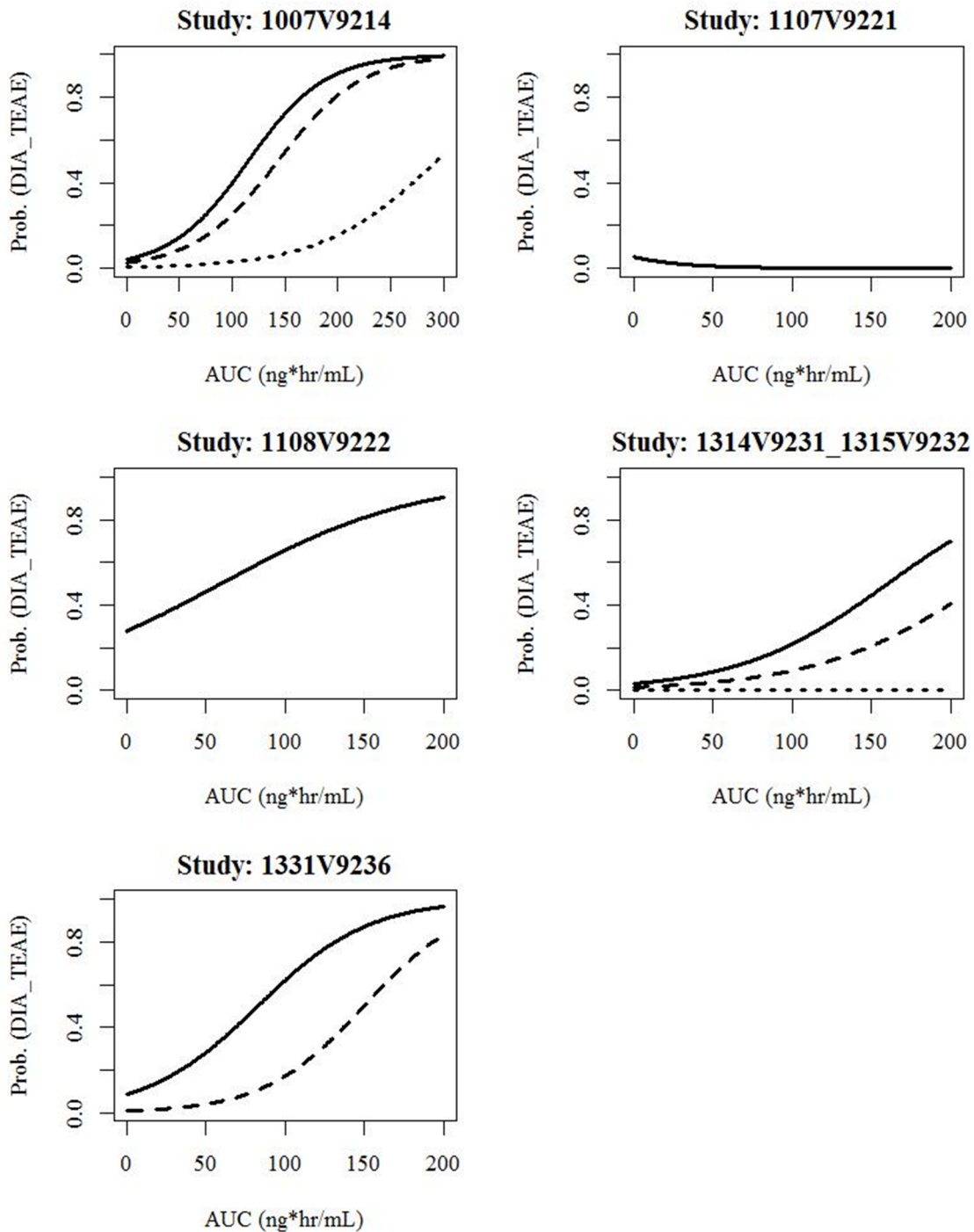
ロジスティックモデルに基づいた各有害事象の重症度別の発現頻度と AUC での PK/PD 解析結果 (実線：軽度，中等度あるいは高度の有害事象の発現確率，破線：中等度あるいは高度の有害事象の発現確率，点線：高度の有害事象の発現確率)

図 2.7.2.3-15 第2相及び第3相試験でのナルデメジンの AUC に対する下痢 (有害事象) の重症度 (0: 報告なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度) との関係 (V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)



○ : 各用量群 [後期第2相試験 (V9221, V9222) : プラセボ, 0.1, 0.2 及び 0.4 mg, 第3相試験 (V9231, V3292, V9236) : プラセボ及び 0.2 mg] での個々のデータ

図 2.7.2.3-16 第2相及び第3相試験でのナルデメジンの AUC に対する下痢 (有害事象) の発現頻度との関係 (V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)



ロジスティックモデルに基づいた各有害事象の重症度別の発現頻度と AUC での PK/PD 解析結果 (実線：軽度，中等度あるいは高度の有害事象の発現確率，破線：中等度あるいは高度の有害事象の発現確率，点線：高度の有害事象の発現確率)

投与後 24 時間までの SBM 回数のベースラインからの変化量とナルデメジンの AUC の関係は、線形モデルで適切に表された。

SBM レスポンダー率と AUC の関係をロジスティックモデルに基づき解析した。第 3 相試験 (V9231, V9232, V9236) においてナルデメジン 0.2 mg を投与した時の SBM レスポンダー率は、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231, V9232) では平均 AUC (27.50 ng·hr/mL) において 49.94%, OIC を有するがん患者 (V9236) では平均 AUC (30.07 ng·hr/mL) において 69.4%と予測された。PK/PD 解析の結果、AUC と SBM レスポンダー率には正の相関があるものの弱い相関であり、ナルデメジン 0.2 mg 投与時の平均 AUC の 0.5~2 倍の AUC 範囲での SBM レスポンダー率の差は小さいことが示唆された。

有害事象の発現頻度と AUC の関係をロジスティックモデルに基づき解析した。有害事象の発現頻度は AUC の増大に従って増加した。

OIC を有する非がん性慢性疼痛患者に、ナルデメジン 0.2 あるいは 0.4 mg 投与した時の高度な消化管障害、腹痛及び下痢の発現頻度は 3%未満と予測された。OIC を有するがん患者では、0.2 あるいは 0.4 mg 投与時に高度な有害事象がほとんど認められなかったため、発現頻度は推定できなかった。

以上の結果から、臨床上意味のない差として判別する基準は、ナルデメジンの曝露量の幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.50~2.00 に含まれる場合と考えた。ナルデメジンの薬物動態評価全体を通して、この薬物動態の基準を用いて、被験者背景、腎機能障害、肝機能障害及び薬物相互作用などの影響因子によるナルデメジンの薬物動態に対する影響が、臨床的に意味がある差か否かを判断した。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (健康成人)

Study/ Protocol # (country) Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	#Subjects Entered/ Complete d (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments		Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)			
						Route, dosage form	Dose	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
0824V9211 (Japan) 5.3.3.1-01	Naldemedine; batch A■■001	Single dose	Double-blind, single dose	56/56 (56/0)	Healthy subjects (24.0, 20-39)	Oral, Solution/Sus pension	0.1 (mg)	1.98 (30.9)	0.50 (0.50, 1.0)	8.30 (9.8)	11.60 (25.4)
							0.3 (mg)	4.47 (19.3)	0.50 (0.25, 0.50)	9.24 (20.4)	32.53 (16.5)
							1 (mg)	16.2 (23.0)	0.50 (0.50, 1.0)	7.56 (10.9)	107.7 (7.9)
							3 (mg)	52.2 (14.3)	0.50 (0.25, 1.5)	8.13 (14.6)	320.8 (15.3)
							10 (mg)	217 (26.3)	0.50 (0.50, 1.0)	6.62 (6.8)	1135 (17.9)
							30 (mg)	822 (39.8)	0.50 (0.50, 1.0)	6.10 (5.2)	3969 (24.6)
							100 (mg)	2510 (23.7)	0.50 (0.50, 0.50)	5.15 (3.9)	13410 (16.0)
0917V9213 (Japan) 5.3.3.1-02	Naldemedine; batch A■■02, A■■03	Multiple dose	Double-blind, multiple doses	36/36 (36/0)	Healthy subjects (28.0, 20-38)	Oral, Tablet	3 (mg) Day 1	56.8 (29.3)	0.75 (0.25, 1.5)	NC	343.7 ^b (13.5)
							3 (mg) Day 10	73.8 (27.1)	0.50 (0.50, 1.0)	37.8 (27.8)	407.5 ^b (16.8)
							10 (mg) Day 1	177 (24.6)	0.75 (0.50, 4.0)	NC	1094 ^b (21.5)
	10 (mg) Day 10						213 (30.8)	0.75 (0.50, 5.0)	40.4 (50.5)	1230 ^b (14.0)	
	30 (mg) Day 1						727 (26.7)	0.75 (0.50, 2.0)	NC	3764 ^b (13.7)	
	30 (mg) Day 10						700 (24.2)	0.75 (0.50, 2.5)	45.7 (18.2)	3744 ^b (9.1)	
	Placebo; batch A■■04										

Study/ Protocol # (country) Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	#Subjects Entered/ Complete d (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments		Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)			
						Route, dosage form	Dose	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
1016V9215 (US) 5.3.3.1-03	[Oxadiazole- ¹⁴ C]-naldemedine; batch ██████████0217-035-01	Mass balance study	Open-label, single dose	12/7 (12/0)	Healthy subjects (28, 19-45)	Oral, Solution	[Oxadiazole- ¹⁴ C]-naldemedine, 2 (mg)	26.3 (30.6)	0.750 (0.533, 3.00)	10.6 (15.9)	218 (16.6)
	[Carbonyl- ¹⁴ C]-naldemedine; batch ██████████0350-037-01						32.6 (18.0)	0.875 (0.750, 1.00)	10.9 (35.2)	231 (21.4)	
1101V9216 (US) 5.3.5.4-01	Naldemedine; batch A██████01, A██████02, A██████03 Placebo; batch A██████04	OINE single dose study with IV morphine	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single dose	80/78 (40/40)	Healthy subjects (32, 18-55)	Oral, Tablet	0.1 (mg)	1.15 (23.9)	0.967 (0.500, 1.52)	7.11 (21.1)	8.84 (23.3)
							1.0 (mg)	10.2 (22.7)	0.967 (0.500, 1.68)	7.31 (43.5)	91.5 (32.0)
							10 (mg)	102 (35.8)	1.50 (0.533, 6.00)	5.77 (20.5)	843 (21.2)
1204V9219 (US) 5.3.4.1-01	Naldemedine; batch ██████████081 Placebo; batch ██████████079 Moxifloxacin; batch ██████████	Thorough QT/QTc study	Randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, 4 period, cross-over, single dose	56/44 (28/28)	Healthy subjects (32.7, 18-50)	Oral Tablet	0.2 (mg)	2.36 (30.7)	1.08 (0.33, 4.13)	7.81 (13.3)	20.11 (21.1)
							1 (mg)	11.9 (30.9)	1.08 (0.33, 4.08)	7.52 (10.8)	103.1 (21.1)

Abbreviation: NC: Not calculated, OINE: opioid-induced nausea and emesis.

a Median (range).

b Geometric Mean (CV% Geometric Mean) value for AUC_{0-τ}.

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約 (内因性要因の検討)

Study/ Protocol # (country) Intrinsic Factor Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	Route, dosage form	#Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Dose	Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)			
								C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
1401V921B (US) 5.3.3.3-01	Naldemedi ne; batch ██████009	Renal impairment study	Open-label, parallel-group , single dose	Oral, Tablet	9/8 (5/4)	Healthy subjects (62.8, 56-68)	0.2 (mg)	3.39 (20.7)	0.75 (0.50, 0.75)	13.8 (17.7)	23.55 (18.9)
					9/8 (7/2)	Subjects with mild renal impairment (61.2, 37-71)	0.2 (mg)	3.01 (23.7)	0.50 (0.25, 0.75)	14.2 (25.4)	25.35 (24.6)
			9/8 (4/5)	Subjects with moderate renal impairment (66.6, 55-74)	0.2 (mg)	2.56 (25.5)	0.63 (0.50, 1.50)	17.2 (23.1)	24.97 (23.6)		
			6/6 (4/2)	Subjects with severe renal impairment (61.2, 57-67)	0.2 (mg)	2.76 (13.4)	0.75 (0.50, 0.75)	18.7 (15.7)	32.44 (18.1)		
			8/8 (4/4)	Subjects with ESRD requiring hemodialysis (51.8, 39-74)	0.2 (mg), not on dialysis	2.81 (24.8)	0.79 (0.50, 1.00)	15.2 (28.1)	19.49 (17.9)		
					0.2 (mg), during dialysis	2.23 (26.5)	0.88 (0.25, 2.00)	15.0 (24.1)	18.63 (26.1)		

Study/ Protocol # (country) Intrinsic Factor Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	Route, dosage form	#Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Dose	Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)			
								C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
1402V921C (US) 5.3.3.3-02	Naldemedi ne; batch ██████009	Hepatic impairment study	Open-label, parallel-group	Oral, Tablet	8/8 (5/3)	Healthy subjects (51.4, 41-59)	0.2 (mg)	2.71 (26.3)	0.75 (0.50, 1.00)	13.5 (9.3)	23.61 (22.8)
					8/8 (5/3)	Subjects with mild hepatic impairment (57.5, 47-66)	0.2 (mg)	2.44 (47.4)	0.75 (0.50, 2.00)	14.0 (15.1)	19.56 (35.9)
					8/8 (5/3)	Subjects with moderate hepatic impairment (57.0, 47-63)	0.2 (mg)	2.93 (16.8)	0.63 (0.50, 0.75)	13.3 (21.5)	24.82 (21.8)
1007V9214 (US) 5.3.5.1-03	Naldemedi ne; batch A██████01 A██████02 ██████001 Placebo; batch A██████04	Phase 2 OBD POC study in patients with non-cancer pain	Randomized, double-blind, placebo-con trolled, single ascending dose	Oral, Solution/ Tablet	72/72 (34/38)	Patients with non-cancer pain, OBD, and opioid physical dependence (43.3, 23-63)	0.01 (mg)	0.0837 (29.6)	0.75 (0.50, 3.0)	8.13 (58.3)	0.8023 (33.8)
							0.03 (mg)	0.290 (28.9)	1.0 (0.50, 4.0)	7.46 (38.5)	2.294 (30.2)
							0.1 (mg)	1.00 (28.4)	2.5 (0.50, 5.0)	12.6 (35.6)	12.04 (21.7)
							0.3 (mg)	3.12 (30.2)	1.0 (0.72, 3.0)	12.2 (34.6)	31.87 (29.9)
							1 (mg)	9.68 (31.3)	1.0 (0.75, 2.0)	10.8 (20.9)	94.53 (34.8)
							3 (mg)	30.9 (44.2)	0.75 (0.50, 1.0)	11.6 (20.8)	219.9 (37.8)

Study/ Protocol # (country) Intrinsic Factor Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	Route, dosage form	#Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Dose	Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)			
								C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{0-∞} ^b (ng·hr/mL)
1107V9221 (US) 5.3.5.1-04	Naldemedi ne; batch S-018, S-019 Placebo; batch S-016, S-017	Phase 2b dose finding study in patients with chronic non-cancer pain	Double-blind, placebo-contr olled, parallel-group , multiple doses	Oral, Tablet	244/216 (71/167)	Patients with chronic non-cancer pain, OIC receiving opioid therapy for ≥3 months (51.8, 22-80)	0.1 (mg) Day 1	0.987 (41.1)	1.00 (0.97, 2.27)	8.38 (19.9)	8.491 ^b (24.5)
							0.1 (mg) Day 28	1.15 (25.8)	1.03 (1.00, 1.97)	8.64 (16.4)	9.677 ^b (33.7)
							0.2 (mg) Day 1	1.89 (48.2)	1.03 (0.97, 4.02)	8.47 (35.9)	15.95 ^b (42.6)
							0.2 (mg) Day 28	2.00 (22.7)	1.00 (1.00, 1.03)	7.11 (28.7)	16.94 ^b (46.6)
							0.4 (mg) Day 1	3.67 (41.3)	1.03 (0.95, 4.00)	8.04 (14.4)	30.58 ^b (26.9)
							0.4 (mg) Day 28	4.03 (32.3)	1.00 (1.00, 1.08)	10.8 (31.5)	31.72 ^b (11.4)
1108V9222 (Japan, Korea) 5.3.5.1-01	Naldemedi ne; batch A-001, S-0031 Placebo; batch A-004, S-0030	Phase 2b dose finding study in cancer patients	Randomized, double-blind, placebo-contr olled, parallel-group , multiple doses	Oral, Tablet	227/207 (134/91)	Cancer patients with OIC (64.4, 35-86)	0.1 (mg)	1.32 (34.0)	1.93 (1.00, 7.92)	8.96 (37.0)	12.29 (28.8)
							0.2 (mg)	2.02 (31.4)	2.00 (0.96, 11.50)	9.53 (19.7)	23.79 (19.7)
							0.4 (mg)	4.80 (36.9)	1.92 (0.92, 7.64)	10.1 (19.9)	42.20 (26.4)

^a Median (range) .

^b Geometric mean (CV% geometric mean) value for AUC_{0-∞} .

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約 (薬物相互作用)

Study/ Protocol # (country) Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	#Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, route, dosage form)		Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)					Geometric Least Squares Mean ratio ^b (90% Confidence Interval)	
						Substrate	Interacting Drug	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2,z} (hr)	CL/F (L/hr)	C _{max}	AUC _{0-inf}
1202V9218 (US) 5.3.3.4-01	Naldemedine; batch S-018 Cyclosporine; batch [REDACTED]	DDI study with cyclosporine (P-gp inhibitor)	Randomized, open-label, 2-way crossover, single dose	14/12 (14/0)	Healthy subjects (34.4, 25-46)	Naldemedine 0.4 mg, Oral, Tablet	Cyclosporine 600 mg, Oral, Solution	7.03 (25.0)	1.00 (0.50, 5.00)	69.55 (19.2)	8.89 (13.4)	5.75 (19.2)	1.4496 (1.2676, 1.6578)	1.7811 (1.5686, 2.0223)
						Naldemedine 0.4 mg, Oral, Tablet	N/A	4.86 (14.5)	0.75 (0.50, 1.00)	38.94 (17.3)	10.6 (12.6)	10.3 (17.3)	NA	NA
1403V921D (US) 5.3.3.4-02	Naldemedine; batch [REDACTED]009 Rifampin; batch [REDACTED]	DDI study with rifampin (CYP3A inducer)	Open-label, one-sequence, two-period, crossover, single dose	14/14 (12/2)	Healthy subjects (40.6, 24-52)	Naldemedine 0.2 mg on day 15, Oral, Tablet	Rifampin 600 mg QD for 17 days, Oral, Capsule	1.68 (21.1)	0.51 (0.50, 1.00)	3.701 (16.0)	3.22 (15.5)	54.0 (16.0)	0.6180 (0.5466, 0.6987)	0.1700 (0.1512, 0.1911)
						Naldemedine 0.2 mg, Oral, Tablet	N/A	2.72 (25.7)	1.00 (0.50, 2.50)	21.77 (19.2)	11.7 (18.5)	9.19 (19.2)	NA	NA

Study/ Protocol # (country) Location	Product ID/ Batch #	Study Objective	Study Design	#Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, route, dosage form)		Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (CV% Geometric Mean)					Geometric Least Squares Mean ratio ^b (90% Confidence Interval)	
						Substrate	Interacting Drug	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2,z} (hr)	CL/F (L/hr)	C _{max}	AUC _{0-inf}
1502V921E (Japan) 5.3.3.4-03	Naldemedine; batch ██████009 Itraconazole; batch Itrizole [®] Oral Solution 1% (from a commercial supplier) Fluconazole; batch 100-mg capsule (from a commercial supplier)	DDI study with itraconazole / fluconazole (CYP3A inhibitors)	Open-label, one-sequence, two-period, crossover, single dose	Itraconazole; 14/14 (10/4) Fluconazole; 14/14 (10/4)	Healthy subjects Itraconazole; (27.7, 22-34) Fluconazole; (27.5, 21-33)	Naldemedine 0.2 mg on day 5, Oral, Tablet	Itraconazole 200 mg BID on day 1 and 200 mg QD for following 6 days, Oral, Solution	4.00 (20.2)	1.00 (0.50, 4.00)	78.64 (35.3)	22.2 (17.8)	2.54 (35.3)	1.1237 (0.9706, 1.3010)	2.9149 (2.6420, 3.2160)
						Naldemedine 0.2 mg, Oral, Tablet	N/A	3.56 (38.2)	0.75 (0.50, 1.50)	26.98 (37.7)	10.4 (24.8)	7.41 (37.7)	NA	NA
						Naldemedine 0.2 mg on day 5, Oral, Tablet	Fluconazole 400 mg on day 1 and 200 mg QD for following 6 days, Oral, Capsule	4.81 (16.1)	1.00 (0.50, 2.50)	51.60 (13.5)	14.0 (13.1)	3.88 (13.5)	1.3831 (1.2316, 1.5532)	1.8987 (1.8049, 1.9973)
						Naldemedine 0.2 mg, Oral, Tablet	N/A	3.48 (23.7)	1.00 (0.50, 3.00)	27.18 (16.5)	10.1 (24.2)	7.36 (16.5)	NA	NA

NA, Not applicable

^a Median (range).^b Value for with / without interacting drug.

表 2.7.2.5-4 P-gp 阻害薬を併用した個々の被験者とその薬物動態データのリスト

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9214)				
S-297995-0001-053	1	Verapamil	120 mg BID	8.3780
Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9221)				
S297995-V9221-005017	0.2	Verapamil	240 mg QD	No PK data
S297995-V9221-006003	0.4	Azithromycin	250 mg QD (from Day 5 to Day 9)	No PK data
S297995-V9221-013008	0.4	Verapamil	240 mg QD	No PK data
S297995-V9221-021009	0.2	Carvedilol	12.5 mg QD	No PK Data
S297995-V9221-022010	0.4	Diltiazem	120 mg QD	No PK Data
S297995-V9221-023004	0.1	Amiodarone	200 mg QD	No PK data
S297995-V9221-033002	0.4	Verapamil	120 mg BID	No PK data
S297995-V9221-040014	0.4	Azithromycin	500 mg QD (Day 15) 250 mg OD (from Day 16 to Day 19)	11.090
Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients (V9222)				
S297995-V9222-8CN005	0.2	Carvedilol	No data	No PK data

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
S297995-V9222-8CP003	0.1	Clarithromycin	No data (from Day 2)	No PK data
S297995-V9222-8DK001	0.4	Clarithromycin	No data	6.5519
S297995-V9222-8DT001	0.1	Ketoconazole	No data	No PK data
S297995-V9222-8DX006	0.4	Ketoconazole	No data	No PK data
S297995-V9222-8EK008	0.4	Verapamil	No data	No PK data
S297995-V9222-8EK017	0.1	Carvedilol	No data	5.6203
S297995-V9222-8EL002	0.1	Carvedilol	No data	No PK data
S297995-V9222-8ET001	0.2	Verapamil	No data (Day 1)	No PK data
S297995-V9222-8HJ002	0.4	Ketoconazole	No data	No PK data
Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9231 & V9232)				
S297995-V9231-10601-011	0.2	Clarithromycin	500 mg BID (from Day 53 to Day 59)	5.2997
S297995-V9231-11703-002	0.2	Azithromycin	500 mg QD (from Day 27 to Day 32)	8.1748
S297995-V9231-12303-013	0.2	Diltiazem	90 mg QD	6.4302
S297995-V9231-12305-005	0.2	Verapamil	180 mg QD	10.626
S297995-V9231-12311-008	0.2	Verapamil	240 mg BID	9.7880

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
S297995-V9231-12313-003	0.2	Azithromycin	1 Tablet QD (from Day 43 to Day 47)	7.9111
S297995-V9231-12322-008	0.2	Amiodarone	Unknown (Day 18)	No PK data
S297995-V9231-12323-004	0.2	Azithromycin	1 Tablet QD (from Day 26 to Day 30)	10.497
S297995-V9231-12333-001	0.2	Erythromycin	250 mg QD	9.4492
S297995-V9231-12340-007	0.2	Diltiazem	180 mg QD	13.615
S297995-V9231-12341-003	0.2	Diltiazem	240 mg QD	4.8425
S297995-V9231-12346-001	0.2	Verapamil	240 mg QD	9.8737
S297995-V9231-12349-009	0.2	Azithromycin	500 mg QD (Day 29) 250 mg QD (Day 30 to Day 33)	11.803
S297995-V9231-12349-017	0.2	Azithromycin	500 mg QD (Day 5) 250 mg QD (Day 6 to Day 9)	8.1189
S297995-V9231-12349-018	0.2	Cyclosporine	1 gtt QD	9.2101
S297995-V9231-12352-003	0.2	Felodipine	10 mg QD	11.213
S297995-V9232-20103-002	0.2	Azithromycin	500 mg QD (from Day 3 to Day 5)	No PK data
S297995-V9232-20601-003	0.2	Verapamil	240 mg QD	6.5206
S297995-V9232-20606-006	0.2	Verapamil	180 mg QD	7.7616

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
S297995-V9232-20606-008	0.2	Verapamil	120 mg QD	No PK data
S297995-V9232-22003-003	0.2	Captopril	25 mg QD (Day 33)	5.5825
S297995-V9232-22306-004	0.2	Carvedilol	3.125 mg BID	10.033
S297995-V9232-22306-014	0.2	Quinidine	1 Tablet BID	18.036
S297995-V9232-22314-001	0.2	Azithromycin	250 mg QD (from Day 87 to Day 92)	3.2626
S297995-V9232-22314-007	0.2	Carvedilol Dronedarone	25 mg QD (to Day 65) 12.5 mg BID (Day 65) 400 mg QD	5.6857
S297995-V9232-22314-016	0.2	Clarithromycin	300 mg TID (from Day 57 to Day 64)	8.1152
S297995-V9232-22316-014	0.2	Carvedilol	12.5 mg QD	10.599
S297995-V9232-22316-021	0.2	Verapamil	240 mg BID (to Day 100)	7.0258
S297995-V9232-22325-012	0.2	Diltiazem	180 mg QD	4.9328
S297995-V9232-22326-007	0.2	Carvedilol	3.125 mg BID (from Day 79)	3.6790
S297995-V9232-22327-005	0.2	Diltiazem	120 mg BID	No PK data
S297995-V9232-22329-003	0.2	Clarithromycin	500 mg PRN	6.2485
S297995-V9232-22330-021	0.2	Ranolazine	1500 mg BID	3.9996

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
S297995-V9232-22335-010	0.2	Carvedilol	625 mg BID	5.7151
S297995-V9232-22341-019	0.2	Azithromycin	250 mg QID (from Day 55 to Day 59)	10.384
S297995-V9232-22346-005	0.2	Carvedilol	6.25 mg QD	7.3559
S297995-V9232-22351-002	0.2	Verapamil	80 mg QD (to Day 87)	14.885
S297995-V9232-22357-024	0.2	Diltiazem	120 mg QD (from Day 58)	7.0022
S297995-V9232-22358-003	0.2	Azithromycin	1 Tablet QD (from Day 3 to Day 4)	7.4088
S297995-V9232-22359-002	0.2	Ketoconazole	PRN	35.278
S297995-V9232-22363-010	0.2	Azithromycin	500 mg QD (from Day 41 to Day 42) 250 mg QD (from Day 42 to Day 49)	5.4772
S297995-V9232-22363-037	0.2	Azithromycin	500 mg QD (Day 14), 250 mg QD (from Day 15 to Day 19), 500 mg QD (Day 43), 250 mg QD (from Day 44 to Day 48)	No PK data
S297995-V9232-22368-001	0.2	Azithromycin	500 mg QD (from Day 31 to Day 38)	10.209
Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients (V9236)				
naldemedine-V9236-9AE003	0.2	Carvedilol	No data	7.6469
naldemedine-V9236-9BA001	0.2	Carvedilol	No data	6.4951

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
naldemedine-V9236-9BA004	0.2	Clarithromycin	No data	4.6049
naldemedine-V9236-9BE001	0.2	Clarithromycin	No data	10.711
naldemedine-V9236-9BF001	0.2	Clarithromycin	No data	7.8723
naldemedine-V9236-9GA002	0.2	Erythromycin	No data	4.4389
naldemedine-V9236-9GB004	0.2	Carvedilol	No data (from Day 13)	9.1202
naldemedine-V9236-9JS010	0.2	Diltiazem	No data	5.3689
naldemedine-V9236-9NA002	0.2	Carvedilol	No data	8.2593
Phase 3 long-term safety study in patients with Japanese chronic non-cancer pain (V9238)				
naldemedine-V9238-2ND001	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 267 to Day 271)	8.5338
naldemedine-V9238-2NH001	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 107 to Day 121)	5.8305
naldemedine-V9238-2NL003	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 117 to Day 133)	4.7927
naldemedine-V9238-2NP001	0.2	Carvedilol	No data	6.5769
naldemedine-V9238-2NR001	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 100 to Day 103)	6.9263
naldemedine-V9238-2NR004	0.2	Ketoconazole	No data	3.7323
Phase 3 long-term safety study in patients with Japanese chronic non-cancer pain receiving oxycodone therapy (1339V9239)				

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of P-gp inhibitor	Dosage of P-gp inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
naldemedine-V9239-5NR002	0.2	Azithromycin	No data (from Day 13 to Day 14)	3.8587

表 2.7.2.5-5 強い CYP3A 阻害薬を併用した個々の被験者とその薬物動態データのリスト

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Strong CYP3A inhibitor	Dosage of Strong CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients (V9222)				
S297995-V9222-8CP003	0.1	Clarithromycin	No data (from Day 2)	No PK data
S297995-V9222-8DK001	0.4	Clarithromycin	No data	6.5519
S297995-V9222-8DT001	0.1	Ketoconazole	No data	No PK data
S297995-V9222-8DX006	0.4	Ketoconazole	No data	No PK data
S297995-V9222-8HJ002	0.4	Ketoconazole	No data	No PK data
Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9231 & V9232)				
S297995-V9231-10601-011	0.2	Clarithromycin	500 mg BID (from Day 53 to Day 59)	5.2997
S297995-V9231-12301-005	0.2	Nefazodone	250 mg BID	No PK data
S297995-V9232-22314-016	0.2	Clarithromycin	300 mg TID (from Day 57 to Day 64)	8.1152
S297995-V9232-22329-003	0.2	Clarithromycin	500 mg PRN	6.2485
S297995-V9232-22339-009	0.2	Nefazodone	200 mg QD	6.9502
S297995-V9232-22359-002	0.2	Ketoconazole	PRN	35.278
Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients (V9236)				

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Strong CYP3A inhibitor	Dosage of Strong CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Strong CYP3A inhibitor	Dosage of Strong CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL (L/hr)
naldemedine-V9236-9BA004	0.2	Clarithromycin	No data	4.6049
naldemedine-V9236-9BE001	0.2	Clarithromycin	No data	10.711
naldemedine-V9236-9BF001	0.2	Clarithromycin	No data	7.8723
Phase 3 long-term safety study in patients with Japanese chronic non-cancer pain (V9238)				
naldemedine-V9238-2ND001	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 267 to Day 271)	8.5338
naldemedine-V9238-2NH001	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 107 to Day 121)	5.8305
naldemedine-V9238-2NL003	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 117 to Day 133)	4.7927
naldemedine-V9238-2NR001	0.2	Clarithromycin	No data (from Day 100 to Day 103)	6.9263
naldemedine-V9238-2NR004	0.2	Ketoconazole	No data	3.7323

表 2.7.2.5-6 中程度の CYP3A 阻害薬を併用した個々の被験者とその薬物動態データのリスト

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Moderate CYP3A inhibitor	Dosage of Moderate CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9214)				
S-297995-0001-053	1	Verapamil	120 mg BID	8.3780
Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9221)				
S297995-V9221-005017	0.2	Verapamil	240 mg QD	No PK data
S297995-V9221-013008	0.4	Verapamil	240 mg QD	No PK data
S297995-V9221-019004	0.2	Ciprofloxacin	4 gtt PRN	No PK data
S297995-V9221-022010	0.4	Diltiazem	120 mg QD	No PK data
S297995-V9221-033002	0.4	Verapamil	120 mg BID	No PK data
S297995-V9221-043005	0.1	Ciprofloxacin	500 mg BID (Day 23 to day 36)	No PK data
Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients (V9222)				
S297995-V9222-8BG002	0.2	Aprepitant	No data (to Day 2)	No PK data
S297995-V9222-8CV001	0.4	Aprepitant	No data (from Day 8 to Day 10)	No PK data
S297995-V9222-8DD010	0.4	Aprepitant	No data (from Day 1 to Day 5)	No PK data
S297995-V9222-8DE002	0.4	Aprepitant	No data (from Day -1 to Day 3)	10.871

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Moderate CYP3A inhibitor	Dosage of Moderate CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
S297995-V9222-8DF004	0.2	Aprepitant	No data	No PK data
S297995-V9222-8DF006	0.1	Aprepitant	No data	8.2965
S297995-V9222-8DN001	0.1	Aprepitant	No data (from Day 3 to Day 5)	No PK data
S297995-V9222-8DX005	0.1	Aprepitant	No data (from Day 6 to Day 8)	No PK data
S297995-V9222-8DY003	0.1	Ciprofloxacin	No data (from Day 7 to Day 14)	5.2692
S297995-V9222-8EE001	0.2	Aprepitant	No data (from Day 12 to Day 14)	No PK data
S297995-V9222-8EK007	0.2	Aprepitant	No data	7.6698
S297995-V9222-8EK008	0.4	Verapamil	No data	No PK data
S297995-V9222-8ET001	0.2	Verapamil	No data (Day 1)	No PK data
S297995-V9222-8KP002	0.2	Aprepitant	No data (from Day 8 to Day 10)	No PK data
S297995-V9222-8KP003	0.1	Aprepitant	No data (from Day 6 to Day 7)	No PK data
S297995-V9222-8KP004	0.2	Aprepitant	No data (from Day 3 to Day 5)	No PK data
Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9231 & V9232)				
S297995-V9231-12303-013	0.2	Diltiazem	90 mg QD	6.4302
S297995-V9231-12305-005	0.2	Verapamil	180 mg QD	10.626

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Moderate CYP3A inhibitor	Dosage of Moderate CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
S297995-V9231-12311-008	0.2	Verapamil	240 mg BID	9.7880
S297995-V9231-12313-008	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID	7.1351
S297995-V9231-12326-004	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID (from Day 58 to Day 64)	7.3172
S297995-V9231-12328-004	0.2	Fluconazole	150 mg QD (Day 57 to Day 62)	5.5323
S297995-V9231-12328-014	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID (from Day 32 to Day 37)	7.2557
S297995-V9231-12333-001	0.2	Erythromycin	250 mg QD	9.4492
S297995-V9231-12340-007	0.2	Diltiazem	180 mg QD	13.615
S297995-V9231-12341-003	0.2	Diltiazem	240 mg QD	4.8425
S297995-V9231-12342-029	0.2	Ciprofloxacin	250 mg BID (from Day 7 to Day 13)	9.7463
S297995-V9231-12342-030	0.2	Ciprofloxacin	250 mg QD (from Day 4)	6.6458
S297995-V9231-12346-001	0.2	Verapamil	240 mg QD	9.8737
S297995-V9232-20601-003	0.2	Verapamil	240 mg QD	6.5206
S297995-V9232-20606-006	0.2	Verapamil	180 mg QD	7.7616
S297995-V9232-20606-008	0.2	Verapamil	120 mg QD	No PK data
S297995-V9232-22313-002	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID (from Day 57 to Day 67)	9.8938

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Moderate CYP3A inhibitor	Dosage of Moderate CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
			500 mg BID (from Day 113 to Day 117)	
S297995-V9232-22314-007	0.2	Dronedarone	400 mg QD	5.6857
S297995-V9232-22316-021	0.2	Verapamil	240 mg BID (to Day 100)	7.0258
S297995-V9232-22323-002	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID (from Day 23 to Day 32)	8.1689
S297995-V9232-22325-012	0.2	Diltiazem	180 mg QD	4.9328
S297995-V9232-22327-005	0.2	Diltiazem	120 mg BID	No PK data
S297995-V9232-22341-014	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID (from Day 47 to Day 52)	5.5756
S297995-V9232-22346-010	0.2	Ciprofloxacin	500 mg BID (from Day 84 to Day 93)	9.6586
S297995-V9232-22351-002	0.2	Verapamil	80 mg QD (to Day 87)	14.885
S297995-V9232-22355-009	0.2	Fluconazole	200 mg QD (from Day 18 to Day 24) 200 mg QD (from Day 81 to Day 87)	12.168
S297995-V9232-22357-024	0.2	Diltiazem	120 mg QD (from Day 58)	7.0022
S297995-V9232-22358-011	0.2	Fluconazole	150 mg PRN	7.5645
Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients (V9236)				
naldemedine-V9236-9AE003	0.2	Aprepitant	No data	7.6469

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Moderate CYP3A inhibitor	Dosage of Moderate CYP3A inhibitor (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
naldemedine-V9236-9AE004	0.2	Aprepitant	No data	7.8000
naldemedine-V9236-9GA002	0.2	Erythromycin	No data	4.4389
naldemedine-V9236-9GB003	0.2	Aprepitant	No data	9.2871
naldemedine-V9236-9GB004	0.2	Aprepitant	No data	9.1202
naldemedine-V9236-9GJ002	0.2	Fluconazole	No data	6.6222
naldemedine-V9236-9JS010	0.2	Diltiazem	No data	5.3689
naldemedine-V9236-9LE002	0.2	Aprepitant	No data	9.5428
naldemedine-V9236-9ME003	0.2	Aprepitant	No data	5.4469
naldemedine-V9236-9NA002	0.2	Aprepitant	No data (to Day 3)	8.2593
naldemedine-V9236-9PA002	0.2	Aprepitant	No data	6.9681
naldemedine-V9236-9RA025	0.2	Aprepitant	No data (to Day 2)	6.7637

表 2.7.2.5-7 強い CYP3A 誘導薬を併用した個々の被験者とその薬物動態データのリスト

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Strong CYP3A inducer	Dosage of Strong CYP3A inducer (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients (V9222)				
S297995-V9222-8HA002	0.2	Phenytoin	No data	No PK data
Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9231 & V9232)				
S297995-V9231-10601-010	0.2	Phenytoin	100 mg QD	8.4216
S297995-V9231-12201-001	0.2	Phenytoin	200 mg QD	17.545
S297995-V9231-12346-016	0.2	Carbamazepine	40 mg BID	No PK data
S297995-V9231-12351-008	0.2	Carbamazepine	200 mg QD	No PK data
S297995-V9232-22306-014	0.2	Carbamazepine	200 mg TID	18.036
S297995-V9232-22325-004	0.2	Carbamazepine Modafinil	800 mg QD 200 mg BID (Modafinil is moderate CYP3A inducer)	24.064
Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients (V9236)				
naldemedine-V9236-9BF006	0.2	Enzalutamide	No data	11.292
naldemedine-V9236-9BG004	0.2	Carbamazepine	No data	9.4768
Phase 3 long-term safety study in patients with Japanese chronic non-cancer pain (V9238)				
naldemedine-V9238-2NA003	0.2	Carbamazepine	No data (from Day 57 to Day 83)	12.811
naldemedine-V9238-2NF004	0.2	Carbamazepine	No data	12.639
naldemedine-V9238-2NL001	0.2	Carbamazepine	No data	13.821
naldemedine-V9238-2NU001	0.2	Carbamazepine	No data	17.131

表 2.7.2.5-8 中程度の CYP3A 誘導薬を併用した個々の被験者とその薬物動態データのリスト

Subject	Naldemedine Dose (mg)	Name of Moderate CYP3A inducer	Dosage of Moderate CYP3A inducer (Duration of Co-administration if not all day)	Estimated CL/F (L/hr)
Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9214)				
S-297995-0001-004	0.1	Modafinil	No data (Day 7)	6.5230
Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients (V9222)				
S297995-V9222-8DV001	0.2	Phenobarbital	No data	No PK data
S297995-V9222-8EC005	0.2	Phenobarbital	No data (to Day 6)	9.0387
S297995-V9222-8EJ008	0.1	Vegetamin A	No data	No PK data
Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain (V9231 & V9232)				
S297995-V9231-12310-012	0.2	Modafinil	100 mg PRN	No PK data
S297995-V9231-12312-018	0.2	Primidone	50 mg BID	10.322
S297995-V9231-12333-025	0.2	Modafinil	200 mg BID	6.7238
S297995-V9231-12337-012	0.2	Modafinil	200 mg QD	16.028
S297995-V9232-22349-008	0.2	Primidone (as barbiturates)	50 mg QD	8.0859

スインプロイク錠 0.2mg

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表.....	4
2.7.3 臨床的有効性.....	5
2.7.3.1 背景及び概観.....	5
2.7.3.1.1 有効性評価の背景.....	5
2.7.3.1.2 対象患者.....	7
2.7.3.1.3 試験デザイン.....	8
2.7.3.1.3.1 国内の後期第2相がん患者対象用量設定試験 (V9222：評価資料).....	8
2.7.3.1.3.2 国内の第3相がん患者対象検証試験 (V9236：評価資料).....	9
2.7.3.1.3.3 国内の第3相がん患者対象継続投与試験 (V9237：評価資料).....	10
2.7.3.1.3.4 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239：評価資料).....	11
2.7.3.1.3.5 海外試験 (V9214, V9221, V9231, V9232, V9235：参考資料).....	11
2.7.3.1.3.6 試験間でのデザインの相違点.....	12
2.7.3.1.4 有効性評価項目.....	14
2.7.3.1.5 有効性解析対象集団.....	17
2.7.3.1.6 統計解析方法.....	18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	20
2.7.3.2.1 国内の比較対照試験.....	20
2.7.3.2.1.1 国内の後期第2相がん患者対象用量設定試験 (V9222：評価資料).....	20
2.7.3.2.1.2 国内の第3相がん患者対象検証試験 (V9236：評価資料).....	24
2.7.3.2.2 国内のオープンラベル試験.....	27
2.7.3.2.2.1 国内の第3相がん患者対象継続投与試験 (V9237：評価資料).....	27
2.7.3.2.2.2 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238：評価資 料).....	28
2.7.3.2.2.3 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試 験 (V9239：評価資料).....	28
2.7.3.2.3 海外の比較対照試験.....	29
2.7.3.2.3.1 海外の第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214：参考資料).....	29
2.7.3.2.3.2 海外の後期第2相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221：参考資料)	29
2.7.3.2.3.3 海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 (V9231：参考資料).....	30
2.7.3.2.3.4 海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 (V9232：参考資料).....	32
2.7.3.2.3.5 海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235 試験，参考資 料).....	33
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	33
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	33
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳.....	33

2.7.3.3.1.2	有効性解析対象集団	35
2.7.3.3.1.3	治験薬投与期間	36
2.7.3.3.1.4	人口統計学的特性	37
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	41
2.7.3.3.2.1	SBM レスポンダー率	41
2.7.3.3.2.2	CSBM レスポンダー率	43
2.7.3.3.2.3	SBM 回数	45
2.7.3.3.2.4	CSBM 回数	48
2.7.3.3.2.5	いきみを伴わない SBM 回数	50
2.7.3.3.2.6	BSS が 3 又は 4 である SBM 回数	53
2.7.3.3.2.7	初回 SBM までの時間	54
2.7.3.3.2.8	初回 CSBM までの時間	57
2.7.3.3.2.9	レスキュー緩下薬の使用回数	58
2.7.3.3.2.10	腹部膨満感及び腹部不快感スコア	59
2.7.3.3.2.11	PAC-SYM	61
2.7.3.3.2.12	PAC-QOL	66
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	71
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	77
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	79
2.7.3.6	付録	81

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BM	bowel movement	排便
BMI	body mass index	—
BSS	Bristol stool form scale	ブリストル便形状スケール
CI	confidence interval	信頼区間
CSBM	complete spontaneous bowel movement	残便感を伴わない自発排便
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
ITT	intention-to-treat	—
LOCF	last observation carried forward	—
mITT	modified intention-to-treat	—
MMRM	mixed-effects model repeated measures approach	—
OBD	opioid-induced bowel dysfunction	オピオイド誘発性消化管障害
OIC	opioid-induced constipation	オピオイド誘発性便秘症
PAC-QOL	Patient Assessment of Constipation Quality of Life	便秘に関する生活の質の評価，患者報告型便秘 QOL 評価
PAC-SYM	Patient Assessment of Constipation Symptoms	便秘の重症度の評価，患者報告型便秘症状評価
POC	proof of concept	—
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	quality of life	生活の質
SBM	spontaneous bowel movement	自発排便 (レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便)，自然な排便
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の背景

ナルデメジン (以下, 本剤) のオピオイド誘発性便秘症 [opioid-induced constipation (OIC)] に対する有効性を評価するために用いた試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

国内で実施した, OIC を有するがん患者対象の 3 試験 [後期第 2 相用量設定試験 (V9222), 第 3 相検証試験 (V9236), 第 3 相継続投与試験 (V9237)] 及び OIC を有する非がん性慢性疼痛患者対象の 2 試験 [第 3 相オープンラベル試験 (V9238), 第 3 相オキシコドン塩酸塩 (以下, オキシコドン) 併用オープンラベル試験 (V9239)] の計 5 試験を評価資料とした。なお, V9222 試験は韓国との国際共同治験である。

また, 海外で実施した, OIC を有する非がん性慢性疼痛患者対象の比較対照試験 5 試験 {第 2 相オピオイド誘発性消化管障害 [opioid-induced bowel dysfunction (OBD)] 単回投与試験 (V9214), 後期第 2 相用量設定試験 (V9221), 第 3 相検証試験-1 (V9231), 第 3 相検証試験-2 (V9232) 及び第 3 相長期投与試験 (V9235)} を参考資料とした。なお, V9235 試験ではデータロックポイント [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] までを主要評価期間, それ以降を追加評価期間とし, 主要評価期間の成績に基づき評価した。

海外で proof of concept (POC) 試験として実施した V9214 試験の結果に基づき, 国内及び韓国で 0.1, 0.2, 及び 0.4 mg の 3 用量を用いてがん患者対象用量設定試験 (V9222) を実施した。この結果に基づき, 本剤の至適用量と考えられた 0.2 mg を用いて, 国内でがん患者対象検証試験 (V9236) を実施し, プラセボに対する優越性を検証した。V9222 及び V9236 試験では投与期間を 2 週間とし, 有効性を評価した。オピオイド鎮痛薬による治療の実態から, 実際の臨床現場ではがん患者でもオピオイド鎮痛薬の 3 ヶ月以上の投与が想定されたため, V9236 試験からの継続投与試験 (V9237) を実施し, がん患者に本剤を 12 週間投与した時の有効性を検討した。また, 非がん性慢性疼痛患者ではオピオイド鎮痛薬による治療期間が 1 年以上と長期にわたると想定されたため, 慢性疼痛の適応を有するオピオイド鎮痛薬又はオキシコドン (V9239 試験開始時, 国内で非がん性慢性疼痛への適応拡大を目的として開発中) による OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象に, 0.2 mg を 48 週間投与した時の有効性を検討した (V9238, V9239)。

更に, 海外で実施した非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221) の結果からも, 本剤の至適用量は 0.2 mg であると考えられ, 0.2 mg を用いて海外で非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) を実施し, 12 週間投与した時のプラセボに対する優越性を検証した。また, 海外で非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235) を実施し, 0.2 mg を 6 ヶ月以上 (最長 52 週間) 投与した時の有効性をプラセボと比較した。

以下, V9222, V9236, V9237, V9238 及び V9239 試験を国内試験, V9214, V9221, V9231, V9232 及び V9235 試験を海外試験と記載する。

表 2.7.3.1-1 有効性評価試験一覧

実施国	試験番号	試験の内容	対象患者	デザイン	用量 ^a	被験者数 ^b	投与期間	添付資料番号 [資料区分]
日本 韓国	V9222	後期第2相 用量設定試験	OIC がん	無作為化 二重盲検 プラセボ対照並 行群間	0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg プラセボ	225 例 ^c	2 週間	5.3.5.1-01 [評価]
日本	V9236	第3相 検証試験	OIC がん	無作為化 二重盲検 プラセボ対照並 行群間	0.2 mg プラセボ	193 例	2 週間	5.3.5.1-02 [評価]
日本	V9237	第3相 継続投与試験	OIC がん	オープンラベル	0.2 mg ^d	131 例 ^e	12 週間	5.3.5.2-01 [評価]
日本	V9238	第3相 長期投与試験	OIC 非がん性 慢性疼痛	オープンラベル	0.2 mg ^d	42 例	48 週間	5.3.5.2-02 [評価]
日本	V9239	第3相 オキシコドン併 用長期投与試験	オキシコドン 併用 OIC 非が ん性慢性疼痛	オープンラベル	0.2 mg ^d	10 例	48 週間	5.3.5.2-03 [評価]
米国	V9214	第2相 POC 試験	OBD 非がん性 慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	0.01 mg 0.03 mg 0.1 mg 0.3 mg 1 mg 3 mg プラセボ	72 例	単回	5.3.5.1-03 [参考]
米国	V9221	後期第2相 用量設定試験	OIC 非がん性 慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg プラセボ	238 例	4 週間	5.3.5.1-04 [参考]
米国等	V9231	第3相 検証試験-1	OIC 非がん性 慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	0.2 mg プラセボ	545 例	12 週間	5.3.5.1-05 [参考]
米国等	V9232	第3相 検証試験-2	OIC 非がん性 慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	0.2 mg プラセボ	553 例	12 週間	5.3.5.1-06 [参考]
米国等	V9235	第3相 長期投与試験	OIC 非がん性 慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	0.2 mg プラセボ	1241 例	52 週間	5.3.5.1-07 [参考]

a 用法はすべての試験で1日1回投与。

b 国内試験は最大の解析対象集団 [full analysis set (FAS)], 海外試験のうち V9221 試験のみ modified intention-to-treat (mITT), V9221 試験以外は intention-to-treat (ITT). V9239 試験は本剤の有効性解析対象集団として FAS-1, オキシコドンの有効性解析対象集団として FAS-2 を設定したが, 本項では FAS-1 について言及する。

c 韓国人 12 例 (0.1 mg 群 3 例, 0.2 mg 群 4 例, 0.4 mg 群 3 例, プラセボ群 2 例) を含む。

d 本剤投与による胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) 等生活の質 [quality of life (QOL)] の低下が懸念される場合には, 当該被験者に対する本剤の投与を休業, あるいは 0.1 mg への減量を行うことができることとした。

e 62 例は先行試験 (V9236) から引き続き 0.2 mg 群, 69 例は V9236 試験ではプラセボ群。

2.7.3.1.2 対象患者

(1) オピオイド誘発性便秘症

国内でのオピオイド鎮痛薬による治療の主目的はがん患者の疼痛管理であるため、用量設定試験 (V9222) 及び検証試験 (V9236) は OIC を有するがん患者を対象とした。一方、国内においても非がん性慢性疼痛への適応を取得したオピオイド鎮痛薬が増加しており、非がん性慢性疼痛に対する使用患者数が増加することが予測される。また、非がん性慢性疼痛患者では、がん患者と比較してオピオイド鎮痛薬による長期の治療が想定されること、OIC は耐性が生じにくいこと [1] を踏まえ、非がん性慢性疼痛患者を対象として、長期投与時の安全性及び有効性の確認を目的とした国内のオープンラベル試験 (V9238, V9239) を実施した。

OIC の発症は、主に消化管に存在する末梢性 μ オピオイド受容体へのオピオイドの結合に起因することから、がん患者と非がん性慢性疼痛患者での OIC 発症機序に違いはないと考えられる。このため、評価資料とした国内試験での OIC の診断の定義は、がん患者と非がん性慢性疼痛患者間で共通とし、下記のとおり一定期間以上定時オピオイドを継続して使用している患者で、オピオイド鎮痛薬による治療開始後に発症した便秘とした。便秘の基準は、Rome III の機能性便秘の診断基準 [2] を参考にした。

- オピオイドの規定：定時オピオイドをスクリーニング開始日から遡って 2 週間以上使用しており、投与開始日直前の 14 日間の定時オピオイドの投与量が安定している (投与開始日から 14 日前の投与量を基準として、100%~150%)。
- 排便状況の規定：投与開始日直前の 14 日間における、レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便 [spontaneous bowel movement (SBM)] の 1 週間あたりの平均回数 (ベースライン) が 3 回未満 (すなわち割付日前 14 日間における SBM 回数が 5 回以下) で、かつ 25%以上の排便 (レスキュー緩下薬使用の有無に関わらないすべての排便) で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者
 - － 排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上]
 - － 残便感
 - － 硬便又は兔糞状便 [ブリストル便形状スケール (BSS) [3, 4] が 1 又は 2]

なお、海外の POC 試験 (V9214)、用量設定試験 (V9221)、検証試験 (V9231, V9232) 及び長期投与試験 (V9235) における、オピオイド及び排便状況の規定は表 2.7.3.1-2 に示したとおりとした。

表 2.7.3.1-2 海外試験のオピオイド及び排便状況の規定 (下線部：国内試験との相違点)

試験番号	V9214	V9221	V9231, V9232	V9235
オピオイドの規定	スクリーニング開始日から遡って 3 ヶ月以上、 <u>経口モルヒネ換算で 90 mg/日以上</u> を安定して使用していること	スクリーニング開始日から遡って 3 ヶ月以上使用していること、かつスクリーニング開始日から遡って 1 ヶ月以上、 <u>経口モルヒネ換算で 30 mg/日以上</u> を安定して使用していること	スクリーニング開始日から遡って 3 ヶ月以上使用していること、かつスクリーニング開始日から遡って 1 ヶ月以上、 <u>経口モルヒネ換算で 30 mg/日以上</u> を安定して使用していること	スクリーニング開始日から遡って 1 ヶ月以上、 <u>経口モルヒネ換算で 30 mg/日以上</u> を安定して使用していること

試験番号	V9214	V9221	V9231, V9232	V9235
スクリーニング期中の 14 日間の選択基準確認期間における SBM 回数 (ベースライン)	2 週間で 5 回以下	1 週間あたり 3 回未満	2 週間で 4 回以下かつ各 1 週間あたり 3 回以下	
25%以上の排便で確認される排便時の症状	<ul style="list-style-type: none"> • いきみ症状スコアが 2 以上 • 残便感 • BSS が 1 又は 2 • <u>直腸肛門の閉塞感/つまった感じ</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • いきみ症状スコアが 2 以上 • 残便感 • BSS が 1 又は 2 	<ul style="list-style-type: none"> • いきみ症状スコアが 2 以上 • 残便感 • BSS が 1 又は 2 • <u>直腸肛門の閉塞感/つまった感じ</u> 	規定なし

(2) 緩下薬治療

便秘はオピオイド鎮痛薬による治療により高頻度に発生する副作用であるため、国内ではほとんどの患者でオピオイド鎮痛薬による治療開始と同時に緩下薬が処方されている [1]。このため、がん患者対象用量設定試験 (V9222) では、試験組入れ (仮登録) 時点で定時緩下薬が投与されている患者を対象とした。また、がん患者対象検証試験 (V9236) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では、仮登録時点で定時緩下薬が投与されている患者に加えて、既存緩下薬による治療経験はあるが、効果が不十分もしくは何らかの理由により定時緩下薬による治療を中止している患者も組入れ可能とした。

海外試験のうち、OBD を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした POC 試験 (V9214) では、仮登録時点での定時緩下薬の使用制限は設けなかった。OIC を有する非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221) 及び検証試験 (V9231, V9232) では、仮登録時点で定時緩下薬が投与されている患者に加えて、OIC に対して過去に緩下薬での治療経験がある患者も組入れ可能とした。長期投与試験 (V9235) では、仮登録時点での定時緩下薬の使用制限は設けなかった。

2.7.3.1.3 試験デザイン

2.7.3.1.3.1 国内の後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222 : 評価資料)

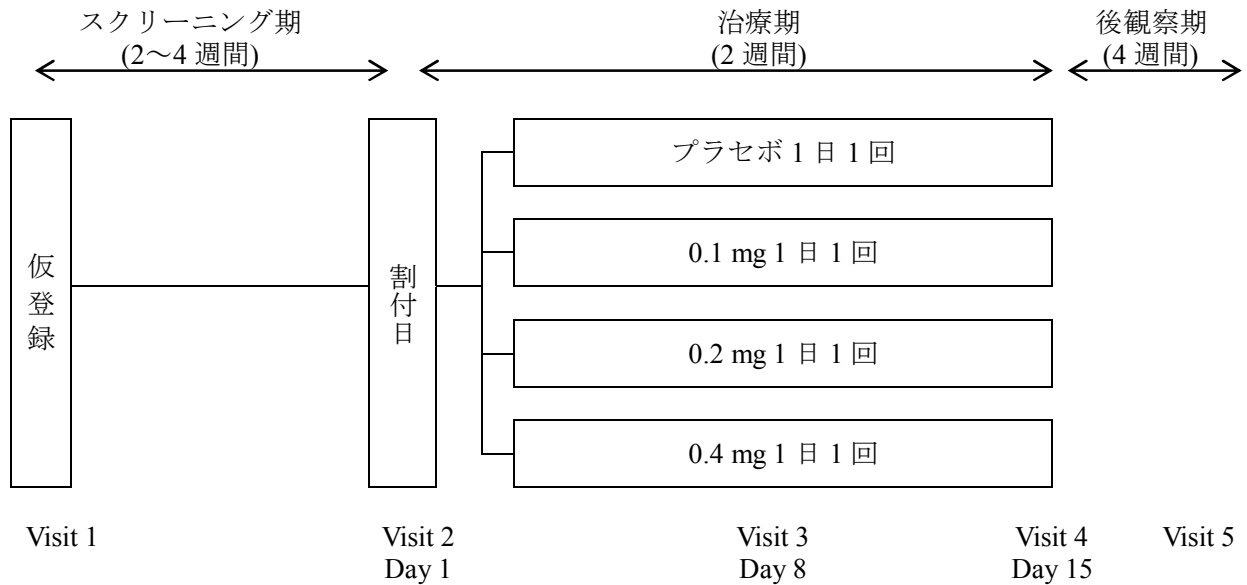
OIC を有するがん患者を対象として、国際共同 (日本, 韓国), 多施設共同, プラセボ対照, 無作為化, 二重盲検の並行群間比較試験を実施した。スケジュールの概要図を [図 2.7.3.1-1](#) に示す。

同意取得後、スクリーニング期に候補患者の適格性を確認し、適格と判定された被験者を 0.1, 0.2, 0.4 mg の 3 用量群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割付け、割付けられた治験薬を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。

治験期間は、スクリーニング期 2~4 週間、治療期 2 週間、後観察期 4 週間とした。

スクリーニング期及び治療期は、定時緩下薬を用法・用量を変更せず継続することとした。また、定時オピオイドの減量、用法変更、薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした [ただし、被験者より痛みが増強したとの訴えがあり、治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は増量可とし、突発痛の出現等にはレスキューオピオイドの使用を可とした]。

図 2.7.3.1-1 国内の後期第2相がん患者対象用量設定試験 (V9222) のスケジュールの概要図



2.7.3.1.3.2 国内の第3相がん患者対象検証試験 (V9236 : 評価資料)

OIC を有するがん患者を対象として、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検の並行群間比較試験を実施した。スケジュールの概要図を図 2.7.3.1-2 に示す。

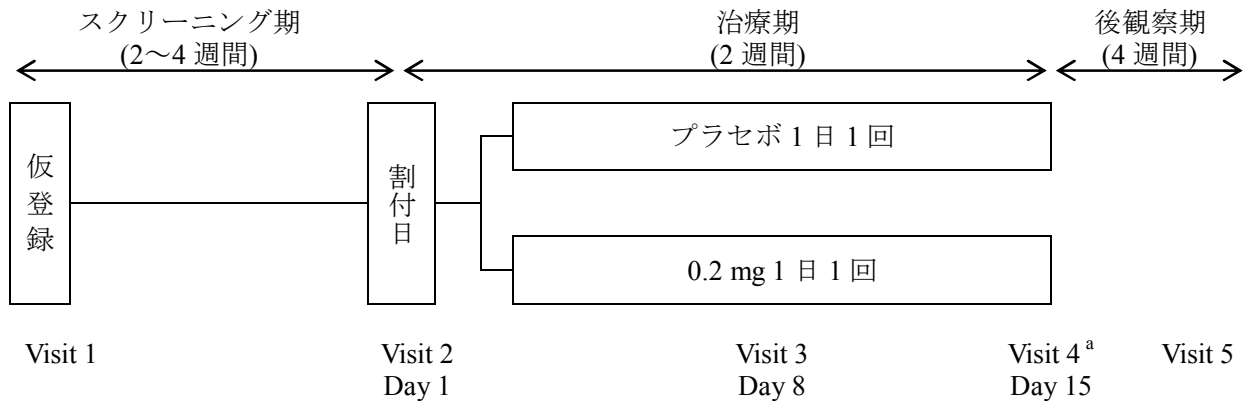
同意取得後、スクリーニング期に候補患者の適格性を確認し、適格であることが確認された被験者を 0.2 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の割合で無作為に割付け、割付けられた治験薬を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。

治験期間は、スクリーニング期 2~4 週間、治療期 2 週間、後観察期 4 週間とした。治験を中止する被験者、又は継続投与試験への参加の意思がない被験者は、治療期終了 (又は中止) 後 4 週間を後観察期とし、規定の診察及び検査を実施し、有害事象等を調査した。

本治験で治療期 2 週間の投与を完了し、本治験終了後に本剤の継続投与を希望した被験者は、継続投与試験 (V9237) に移行した。

スクリーニング期及び治療期は、定時緩下薬を用法・用量を変更せず継続することとした。また、定時オピオイドの減量、用法変更、薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした [ただし、被験者より痛みが増強したとの訴えがあり、治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は増量可とし、突発痛の出現等にはレスキューオピオイドの使用を可とした]。

図 2.7.3.1-2 国内の第3相がん患者対象検証試験 (V9236) のスケジュールの概要図



a 継続投与試験 (V9237) に移行する場合は Visit 4 を V9237 の治療期開始日とした。

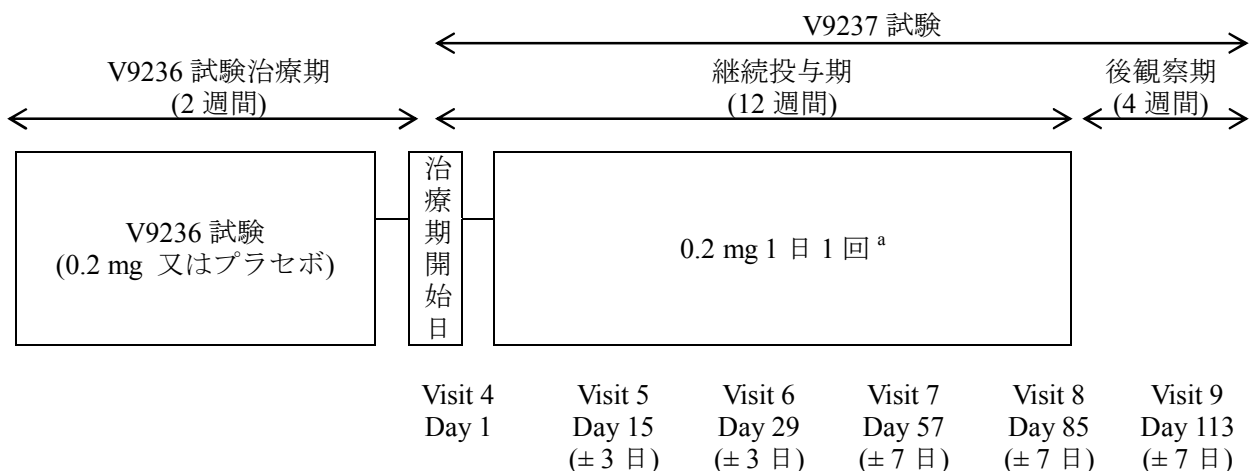
2.7.3.1.3.3 国内の第3相がん患者対象継続投与試験 (V9237 : 評価資料)

国内のがん患者対象検証試験 (V9236) に参加し、治療期を完了した被験者を対象として、多施設共同、非対照、オープンラベル試験を実施した。スケジュールの概要図を図 2.7.3.1-3 に示す。

本試験への参加について同意取得後、V9236 試験の治療期完了時 (Visit 4) の検査・観察により被験者の適格性を確認し、適格性が確認された被験者に 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した (継続投与期)。ただし、胃腸障害の有害事象の発現等 QOL の低下が懸念される場合には、0.1 mg への減量を許容した。継続投与期終了 (又は中止) 後 4 週間を後観察期とし、有害事象等を調査した。

本試験では、Visit 5 以降の各来院時に、来院前までの排便状況を問診にて確認し、治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合は、原則として定時緩下薬を中止することとし、期待した排便が得られない場合には、定時緩下薬を再開した。オピオイドの減量、用法変更、薬剤変更あるいは剤形変更について制限は設けなかった。

図 2.7.3.1-3 国内の第3相がん患者対象継続投与試験 (V9237) のスケジュールの概要図



a 本剤投与による胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) の発現等 QOL の低下が懸念される場合には、当該被験者に対する本剤の投与を休薬、あるいは 0.1 mg への減量を許容した。

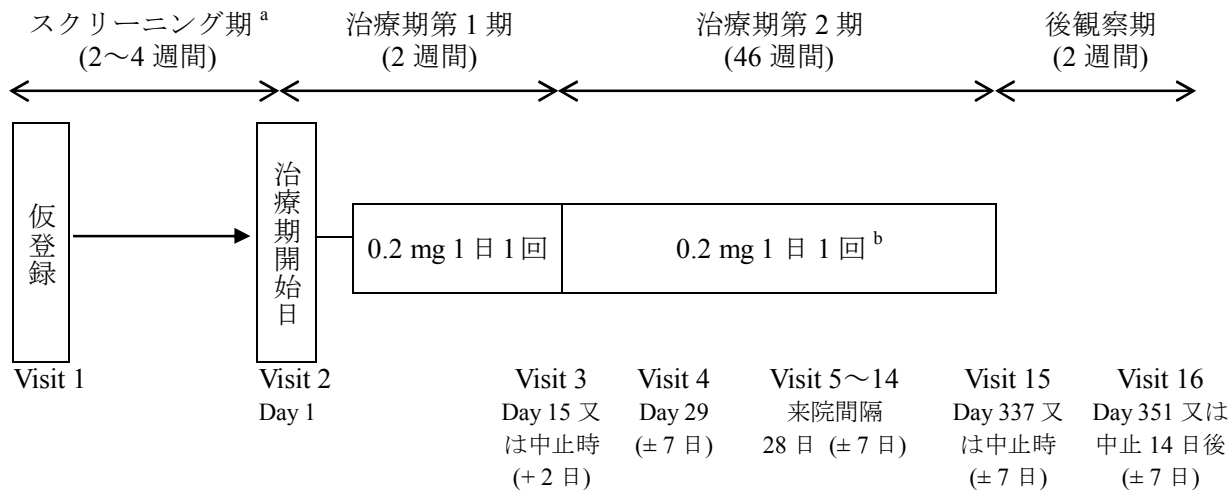
2.7.3.1.3.4 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239 : 評価資料)

OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象として、多施設共同、非対照、オープンラベル試験を2試験実施した。V9239 試験では、対象をオキシコドンによる OIC を有する非がん性慢性疼痛患者に限定した。スケジュールの概要図を図 2.7.3.1-4 に示す。

同意取得後、スクリーニング期 (割付日前 2~4 週間) に候補患者の適格性を確認し、適格性が確認された被験者には、0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与した。治療期最初の 2 週間を第 1 期、その後 46 週間を第 2 期とし、第 2 期では本剤の休薬又は減量を許容した。治療期終了 (又は中止) 後 2 週間を後観察期とし、有害事象等を調査した。

Visit 3 以降の各来院時に、来院前までの排便状況を問診にて確認し、治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合は、原則として定時緩下薬を中止することとし、期待した排便が得られない場合には、定時緩下薬を再開した。スクリーニング期及び治療期第 1 期は、定時緩下薬を用法・用量を変更せず継続することとした。オピオイドを休薬する場合は本剤も休薬し、オピオイド再開と同時に本剤も再開することとした。ただし、オピオイドの休薬が 4 週間を超える場合は、治験中止とした。

図 2.7.3.1-4 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) のスケジュールの概要図



a V9239 試験ではスクリーニング期第 3 期。

b 本剤投与による胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) の発現等 QOL の低下が懸念される場合には、当該被験者に対する本剤の投与を休薬、あるいは 0.1 mg への減量を許容した。

2.7.3.1.3.5 海外試験 (V9214, V9221, V9231, V9232, V9235 : 参考資料)

海外 5 試験の試験デザインの概要を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3 海外試験 (V9214, V9221, V9231, V9232, V9235) のデザインの概要

試験番号	対象患者	デザイン	試験の概要	用法・用量
V9214	OBD 非がん性慢性疼痛	プラセボ対照, 二重盲検試験	忍容性を確認しながら, 0.1 mg から 3 mg まで順次漸増して本剤又はプラセボを盲検下で単回投与した (本剤の各用量群 9 例, プラセボ群 3 例). 最大耐用量を 3 mg と確認後 0.03, 0.01 mg で無影響量を検討した.	0.01 mg, 0.03 mg, 0.1 mg, 0.3 mg, 1 mg, 3 mg, プラセボ 単回投与
V9221	OIC 非がん性慢性疼痛	プラセボ対照, 二重盲検, 用量設定試験	2~4 週間のスクリーニング期後, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg, 又はプラセボの 4 群に 1:1:1:1 の割合で無作為に割付け, 盲検下で 4 週間投与した.	0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg, プラセボ 1 日 1 回 4 週間投与
V9231 V9232	OIC 非がん性慢性疼痛	プラセボ対照, 二重盲検, 検証試験	2~4 週間のスクリーニング期後, 0.2 mg 又はプラセボの 2 群に 1:1 の割合で, オピオイド投与量のベースライン値を割付因子として無作為に割付け, 盲検下で 12 週間投与した.	0.2 mg, プラセボ 1 日 1 回 12 週間投与
V9235	OIC 非がん性慢性疼痛	プラセボ対照, 二重盲検, 長期投与	2~4 週間のスクリーニング期後, 0.2 mg 又はプラセボの 2 群に 1:1 の割合で, オピオイド投与量のベースライン値を割付因子として無作為に割付け, 盲検下で 52 週間投与した.	0.2 mg, プラセボ 1 日 1 回 52 週間投与

2.7.3.1.3.6 試験間でのデザインの相違点

(1) 対象患者

国内試験は, OIC を有するがん患者 (V9222, V9236, V9237) 又は非がん性慢性疼痛患者 (V9238, V9239) を対象とした.

海外試験は, POC 試験 (V9214) のみ OBD を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とし, それ以外はすべて OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした.

国内と海外での OIC 診断の規定の違いは 2.7.3.1.2 項で述べた.

(2) 用法・用量

国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) では 0.1, 0.2, 及び 0.4 mg の 3 用量を 1 日 1 回午前中に投与した. 検証試験 (V9236), 継続投与試験 (V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では 0.2 mg を 1 日 1 回投与した. いずれも食事条件は設定しなかった. なお, V9237, V9238 及び V9239 試験開始前までに実施した国内外の用量設定試験 (V9222, V9221) において, 0.4 mg 群の胃腸障害に関連する有害事象の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して高い傾向が認められたことから [2.7.4.2.1.1.1 項, 2.7.6.18.2.4 項参照], V9237 試験の治療期中並びに V9238 及び V9239 試験の治療期開始 2 週間以降 (治療期第 2 期) は, 本剤投与による胃腸障害 (目安として中等度以上) の発現等 QOL 低下が懸念される場合には, 本剤の休薬, あるいは 0.1 mg への減量を許容した.

海外の非がん性慢性疼痛患者対象 POC 試験 (V9214) では 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 及び 3 mg を空腹時に単回投与した. 用量設定試験 (V9221) では 0.1, 0.2 及び 0.4 mg の 3 用量を 1 日 1 回, 検証試験 (V9231, V9232) 及び長期投与試験 (V9235) では 0.2 mg を 1 日 1 回, いずれも食事条件を設けずに投与した.

(3) 投与期間

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では2週間, 継続投与試験 (V9237) では12週間, 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では48週間とした。国内のがん患者を対象とした試験では, 原疾患であるがんが進行性疾患であり, 病態の悪化が懸念されることから, 治療期間は薬効評価を適切に検証できると考えられた2週間とした。また, 新たながん化学療法の開始及び変更は薬効評価に影響を与えると考えられるが, 2週間であればがん化学療法を制限可能との専門家の見解を参考とした。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象 POC 試験 (V9214) では1日, 用量設定試験 (V9221) では4週間, 検証試験 (V9231, V9232) では12週間, 長期投与試験 (V9235) では52週間とした。海外では対象患者は非がん性慢性疼痛患者であり, 検証試験では効果の持続性も含めて検証する必要があると判断し, Food and Drug Administration (FDA) との第2相終了後相談での議論も踏まえ, V9231 及び V9232 試験は投与期間を12週間とした。

(4) 緩下薬使用

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では, オピオイド使用開始と同時に緩下薬が処方されている患者が多く, 特になん患者ではその緩下薬を中止させることは倫理的ではないと考えたことから, 定時緩下薬はスクリーニング期及び治療期 (V9238 及び V9239 試験では治療期第1期) を通じて, 用法・用量を変更せず継続することとした。ただし, V9236, V9238 及び V9239 試験では, 既存の緩下薬による治療経験はあるが, 効果が不十分もしくは何らかの理由により投与が困難である患者も組入れを可とし (2.7.3.1.2 項参照), この場合はスクリーニング期, 治療期 (V9238 及び V9239 試験では治療期第1期) を通じて定時緩下薬の使用を禁止した。V9237, V9238 及び V9239 試験では, 投与開始2週目以降の各来院時に, 来院前までの排便状況を問診にて確認し, 治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合は, 原則として定時緩下薬を中止することとし, 期待した排便が得られない場合には, 定時緩下薬を再開した。レスキュー緩下薬の使用は, いずれの国内試験でも許容したが, 治験薬初回投与の前後24時間は併用禁止とした。定時緩下薬は, いずれの国内試験でも, 治験開始前より継続使用している緩下薬を参考に, 仮登録時に治験責任 (分担) 医師が規定した。レスキュー緩下薬は, V9222 試験では定時緩下薬と同様に規定したが, V9236, V9238 及び V9239 試験では仮登録時に規定せず, 定時投与として規定した以外の緩下薬とした。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象 POC 試験 (V9214) では, 定時緩下薬の併用を禁止した。用量設定試験 (V9221) では, V9236 試験と同様の規定とし, 仮登録時の便秘に対する治療を継続することとした。検証試験 (V9231, V9232) では, 仮登録時に定時緩下薬が投与されている患者はその使用を中止し, すべての患者でスクリーニング期, 治療期を通じて定時緩下薬の使用を禁止した。長期投与試験 (V9235) では, 仮登録時に定時緩下薬が投与されている患者は, スクリーニング期は用法・用量を変更せず継続することとしたが, 治療期は便秘の状況に応じて増減量することを許容した。仮登録時に定時緩下薬が投与されていない患者は, スクリーニング期, 治療期を通じて原則として定時緩下薬を使用しないこととしたが, 便秘の状況に応じ

て使用を許容した。レスキュー緩下薬は、V9214 試験ではピサコジルのみ、V9221 試験ではいずれの緩下薬も許容した。V9231 及び V9232 試験では 72 時間以内に排便がみられない場合のみ、ピサコジルの単回投与を許容し、その後 24 時間以内に排便がみられない場合にはピサコジルの追加投与及び/又は生理食塩水洗腸を許容した。V9235 試験では 72 時間以内に排便がみられない場合のみいずれの緩下薬 (定時緩下薬が設定されている患者は定時緩下薬以外のいずれの緩下薬) も許容した。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

評価資料とした国内の 5 試験 (V9222, V9236, V9237, V9238, V9239) 及び参考資料とした海外の 4 試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) の主な有効性の評価項目及び評価方法を表 2.7.3.1-4 に、各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 に示す。

海外の POC 試験 (V9214) では、1 日あたりの SBM 回数のベースラインから投与後 24 時間までの変化量を主要評価項目とした。

評価資料では、主要評価項目とした SBM は、レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便とし、被験者自身が評価し患者日誌に記入した排便日時、便秘に対するレスキュー緩下薬の使用状況に基づき計数した。海外の用量設定試験 (V9221) 及び検証試験 (V9231, V9232) でも同様に計数したが、SBM のうち、BSS 1 [硬くてコロコロの兔糞状の (排便困難な) 便] の排便から 2 時間以内の BSS 1 の排便は 1 回と計数した。

国内の用量設定試験 (V9222) では SBM 回数のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。SBM 回数の変化量は排便回数の変化を鋭敏に評価できるものの、排便回数の変化が著しい被験者が存在した場合、有効性評価に与える影響が大きいことから、国内の検証試験 (V9236) での主要評価項目は、治療期 2 週間での SBM レスポンダー率 [1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上 (SBM レスポンダー) に該当した被験者の割合] とした。SBM レスポンダー率は他の OIC 治療薬の臨床試験でも評価項目として多く用いられている。

海外の検証試験 (V9231, V9232) の対象は非がん性慢性疼痛患者であり、効果の持続性も勘案して評価する必要性から、FDA と合意した「1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上」を満たした週 (レスポナー週) が治療期 12 週間のうち 9 週間以上、かつ、最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者を SBM レスポンダーと定義し、その被験者の割合である SBM レスポンダー率を主要評価項目とした。更に、1 週間のうち患者日誌の入力が 4 日未満であった場合は、その週は SBM レスポンダーの定義を満たさない週として計数した。

その他、SBM に関して、SBM 回数の変化量、いきみを伴わない SBM 回数の変化量、BSS 3 (表面にひび割れのあるソーセージ状の便) 又は 4 (表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便) である SBM 回数の変化量、初回 SBM までの時間、投与開始後 24 時間以内の SBM 発現率等を評価項目とした。

また、残便感を伴わない SBM [complete SBM (CSBM)] も排便状況を鋭敏に評価できることから、SBM 同様、CSBM についてもレスポナー率、回数の変化量、初回 CSBM までの時間等を

評価項目とした。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での有効性と比較するために、治療期最初の2週間は同様の評価を実施した。

海外の長期投与試験 (V9235) では、SBM 回数算出に必要な排便回数及び緩下薬服用時刻を長期にわたって記録することは患者の負担になり、治験の質の低下を招くと考えられたことから、各来院日直前の1週間の排便 [bowel movement (BM)] 回数を患者日誌に記録することとし、評価に用いた。

便形状は Rome III の機能性便秘の診断基準にも含まれていることから評価項目とし、その基準には便形状評価で広く利用されている BSS を用いて7段階で評価した。同様に Rome III の機能性便秘の診断基準に含まれている排便時のいきみについて、その程度を5段階で評価した。

便秘に伴う症状として、腹部膨満感及び腹部不快感を5段階で評価し、更に第3相試験では患者報告型便秘症状評価 [Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM)] [5] を用いた評価も追加した。また、便秘の QOL に関する指標として、第3相試験では患者報告型便秘 QOL 評価 [Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QOL)] [6] も評価項目とした。PAC-SYM 及び PAC-QOL は便秘の症状及び QOL 評価の質問票として、英語をはじめ日本語を含む複数の言語でバリデートされたものであり、著作権所有者への使用許諾を得て使用した。PAC-SYM 全体の平均スコアが、ベースラインの平均スコアから1以上減少した被験者を PAC-SYM レスポンダー、PAC-QOL の満足度ドメインの平均スコアが、ベースラインの平均スコアから1以上減少した被験者を PAC-QOL レスポンダーとした。PAC-SYM 及び PAC-QOL は、国内の継続投与試験 (V9237)、オープンラベル試験 (V9238, V9239)、及び海外の V9235 試験で、長期の有効性を評価する項目として用いた。更に、国内の V9222 試験及び海外の4試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) では、便秘全般改善度又は Subject Global Satisfaction を用いて QOL を評価した。

表 2.7.3.1-4 主な有効性の評価項目及び評価方法

評価項目	評価方法
SBM	レスキュー緩下薬投与後24時間以内の排便を除く排便 (海外では BSS 1 [硬くてコロコロの兎糞状の (排便困難な) 便] の排便から2時間以内の BSS 1 の排便は1回と計数)。被験者が評価し患者日誌に記録した、排便日時、便秘に対するレスキュー緩下薬の使用状況に基づき計数した。
CSBM	残便感を伴わない SBM。 被験者が評価し患者日誌に記録した、排便日時、残便感の有無、便秘に対するレスキュー緩下薬の使用状況に基づき計数した。
BSS	Bristol stool scale。 被験者が以下の7段階の形状から最も近いものを選択し患者日誌に記録した。 「1=硬くてコロコロの兎糞状の便 (排便困難な便)」, 「2=ソーセイジ状であるが硬い便」, 「3=表面にひび割れのあるソーセイジ状の便」, 「4=表面がなめらかで柔らかいソーセイジ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便」, 「5=はっきりとしたしわのある柔らかい半分固形の (容易に排便できる) 便」, 「6=境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の薄片便、泥状の便」, 「7=水様で、固形物を含まない液体状の便」
排便時のいきみの程度	被験者が排便時のいきみの程度を以下の5段階で評価し患者日誌に記録した。 「0=なし」, 「1=軽度」, 「2=中等度」, 「3=高度」, 「4=非常に高度」

評価項目	評価方法
腹部膨満感、 腹部不快感	毎日可能な限り同じ時刻に、過去24時間（評価前日の患者日誌記載時～評価当日の患者日誌記載時まで）の腹部症状（腹部不快感及び腹部膨満感）について、被験者が以下の5段階で評価し患者日誌に記録した。 「0=なし」、「1=軽度」、「2=中等度」、「3=高度」、「4=非常に高度」
PAC-SYM	過去2週間の便秘及び腹部症状に関する腹部症状、直腸症状、及び排便症状の3ドメイン、12項目の症状について、被験者がそれぞれ以下の5段階で評価した。 「0=全然ない」、「1=軽い」、「2=まあまあ」、「3=重い」、「4=非常に重い」
PAC-QOL	過去2週間の便秘のQOLに関する身体的不快、精神的不快、心配と懸念、及び満足度の4ドメイン28項目について、被験者がそれぞれ以下の5段階で評価した。 「0=全然ない/していない」、「1=少し/少しある」、「2=まあまあ/時々ある」、「3=かなり/よくある」、「4=極度に/いつも/非常に」
便秘全般改善度/ Subject Global Satisfaction	治験責任（分担）医師が便秘及び腹部症状に関する観察期からの改善度について被験者に質問し、被験者に以下の7段階で評価させた。 「1=大幅に悪化」、「2=中程度に悪化」、「3=少し悪化」、「4=変化なし」、「5=少し改善」、「6=中程度に改善」、「7=大幅に改善」

表 2.7.3.1-5 各試験の有効性評価項目

試験番号	評価資料				参考資料		
	V9222	V9236	V9237	V9238, V9239	V9221	V9231, V9232	V9235
試験の内容	第2相 用量設定	第3相 検証	第3相 継続	第3相 長期	第2相 用量設定	第3相 検証	第3相 長期
デザイン	比較対照	比較対照	オープン	オープン	比較対照	比較対照	比較対照
投与期間	2週間	2週間	12週間	48週間	4週間	12週間	52週間
対象患者	がん	がん	がん	非がん性 慢性疼痛	非がん性 慢性疼痛	非がん性 慢性疼痛	非がん性 慢性疼痛
実施国	日本, 韓国	日本	日本	日本	米国	米国等	米国等
SBM レスポンダー率^a							
治療期12週間のうち9週間以上、かつ、最終4週間のうち3週間以上	—	—	—	—	—	★	—
治療期最後の2週間	◎	★	—	—	◎	—	—
治療期最初の2週間	—	—	—	◎	—	—	—
各週 ^b	◎	◎	—	◎	◎	—	—
各月	—	—	—	—	—	○	—
治療期のいずれか6週間	—	—	—	—	—	○	—
治療期のいずれか9週間	—	—	—	—	—	○	—
CSBM レスポンダー率^a							
治療期12週間のうち9週間以上、かつ、最終4週間のうち3週間以上	—	—	—	—	—	○	—
治療期最後の2週間	◎	◎	—	—	◎	—	—
治療期最初の2週間	—	—	—	◎	—	—	—
各週 ^b	◎	◎	—	◎	◎	—	—
SBM 回数/週の変化量							
BLから治療期最後の2週間	★	◎	—	—	★	◎	—
BLから治療期最初の2週間	—	—	—	◎	—	—	—
BLから治療期最初の1週間	—	—	—	—	—	◎	—
BLから各週 ^b	◎	◎	—	◎	◎	○	—
CSBM 回数/週の変化量							
BLから治療期最後の2週間	◎	◎	—	—	◎	◎	—
BLから治療期最初の2週間	—	—	—	◎	—	—	—
BLから各週	◎	◎	—	◎	◎	○	—

試験番号	評価資料				参考資料		
	V9222	V9236	V9237	V9238, V9239	V9221	V9231, V9232	V9235
BM 回数/週の変化量							
BL から治療期最後の 2 週間	◎	—	—	—	◎	—	—
BL から各観測時点 ^c	◎	—	—	—	◎	—	◎
SBM 回数/日の BL から各日の変化量	◎	◎	—	◎	—	—	—
BSS 3 又は 4 の SBM 回数/週の変化量							
BL から治療期最後の 2 週間	◎	◎	—	—	◎	—	—
BL から治療期最初の 2 週間			—	◎	—	—	—
BL から各週	◎	◎	—	◎	◎	○	—
いきみを伴わない SBM 回数/週の変化量							
BL から治療期最後の 2 週間	◎	◎	—	—	◎	◎	—
BL から治療期最初の 2 週間			—	◎	—	—	—
BL から各週	◎	◎	—	◎	◎	○	—
SBM/CSBM 発現日数/週の変化量							
BL から治療期最後の 2 週間	◎	◎	—	—	◎	—	—
BL から治療期最初の 2 週間			—	◎	—	—	—
BL から各週	◎	—	—	◎	◎	○	—
初回 SBM/CSBM までの時間	◎	◎	—	◎	◎	○	—
初回投与後各時点での SBM/CSBM 発現率	◎ ^d	◎	—	◎	◎	○	—
レスキュー緩下薬使用回数/週の変化量							
BL から治療期最後の 2 週間	◎	◎	—	—	◎	—	—
BL から治療期最初の 2 週間			—	◎	—	—	—
BL から各週	—	—	—	—	—	○	—
腹部膨満感スコア/腹部不快感スコアの変化量							
BL から治療期最後の 2 週間	—	—	—	—	◎	—	—
BL から各週 ^b	◎	◎	—	◎	◎	○	—
PAC-SYM/PAC-QOL スコアの BL から各観測時点の変化量	—	◎	◎	◎	—	○	◎
PAC-SYM/PAC-QOL の各観測時点のレスポンド率	—	◎	◎	◎	—	—	—
各観測時点の便秘全般改善度/ Subject Global Satisfaction	◎	—	—	—	◎	○	◎

★：主要評価項目，◎：副次評価項目，○：探索的評価項目

a V9231 及び V9232 試験では，主要評価項目以外ではレスポンド率を満たした被験者の割合とした。

b V9238 及び V9239 試験では 1 週目及び 2 週目のみ。

c V9221 及び V9222 試験では各週，V9235 試験では 12, 24, 36, 52 週目におけるその直前 1 週間の評価。

d V9222 試験での 24 時間後の発現率は，各日の投与後 24 時間以内の SBM 発現率の 1 日目の結果として解析。

BL：ベースライン。

2.7.3.1.5 有効性解析対象集団

主要な有効性解析対象集団は，国内試験ではいずれも FAS，海外試験では用量設定試験 (V9221) のみ mITT とし，それ以外では ITT とした。

国内の用量設定試験 (V9222) 及び検証試験 (V9236) での FAS は，治験薬を少なくとも 1 回

投与され、ベースラインと治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で排便時評価が観測されたすべての無作為化割付された被験者からなる集団とし、割付群を投与群とした。また、これらの試験では感度分析として治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)] を設定し、FAS から不適格例、治験方法違反例、経過観察不充足例を除いた集団とした。継続投与試験 (V9237) での FAS は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインと治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で PAC-SYM 及び PAC-QOL が観測された被験者からなる集団とした。オープンラベル試験 (V9238, V9239) での FAS は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインと治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で排便時評価が観測された被験者からなる集団とした。

海外の POC 試験 (V9214) での ITT 及び用量設定試験 (V9221) での mITT は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインと治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で排便時評価が観測されたすべての無作為化割付された被験者からなる集団とし、割付群を投与群とした。検証試験 (V9231, V9232) 及び長期投与試験 (V9235) での ITT は、すべての無作為化割付された被験者からなる集団とし、割付群を投与群とした。

以降の本文中及び図表では、特に明記しない限り、上述の主要な有効性解析対象集団に基づく結果を示す。

2.7.3.1.6 統計解析方法

2.7.3.1.4 項に記載した評価項目を以下の方法で解析した。

(1) 国内試験

用量設定試験 (V9222) で主要評価項目とした治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量は、1 週間あたりの SBM 回数変化量を応答変数とし、投与群を固定効果、1 週間あたりの SBM 回数のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルをあてはめ、本剤の各用量群とプラセボ群との間で比較した。検定は高用量群から順にプラセボ群と比較する固定順検定法を用いた。1 週間あたりの SBM 回数は、「 $7 \times (\text{観測期間中の総 SBM 回数}) / (\text{観測日数})$ 」と定義し、1 週間あたりの SBM 回数変化量は、「 $(\text{治療期における 1 週間あたりの SBM 回数}) - (\text{観察期における 1 週間あたりの SBM 回数})$ 」とした。また、同様の方法で本剤の用量群間の比較を行った。

V9222 試験で副次評価項目とした各観察週の 1 週間あたりの SBM 回数変化量は、mixed-effects model repeated measures (MMRM) を用いて比較した。治療期の各観察週で得られた利用可能なすべてのデータを用い、変化量を応答変数とし、投与群、観察週、投与群と観察週の交互作用を固定効果、1 週間あたりの SBM 回数のベースライン値を共変量として、誤差分散に特定の分散構造を仮定しないモデルをあてはめた。このモデルのもとで、各観察週における各投与群間で比較した。1 週間あたりの BM/CSBM 回数、SBM/CSBM 発現日数のベースラインからの変化量、1 週間あたりの BSS 3 又は 4 の SBM 回数の変化量、1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数の変化量、腹部膨満感スコア/腹部不快感スコアの変化量、及び 1 日あたりの SBM/CSBM 回数変化量も同様に比較した。SBM/CSBM レスポンダー率は、投与開始 2 週目における 1 週間あたりの SBM 回数が欠測であった場合は last observation carried forward (LOCF) により欠測を

補完し、カイ二乗検定を用いて各投与群間で対比較した。投与後 24 時間以内の SBM/CSBM 発現率及び初回投与後各観測時点以内の SBM/CSBM 発現率も同様に比較した。初回 SBM/CSBM までの時間について、投与群別に Kaplan-Meier 曲線を描き、中央値とその 95%信頼区間を算出した。また、一般化 Wilcoxon 検定を用いて各投与群間で対比較した。初回 SBM/CSBM 発現前に中止した被験者は、打ち切りとして、中止時刻までの時間を用いた。1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数の変化量及び便秘全般改善度は、Wilcoxon 順位和検定を用いて、各投与群間で対比較した。

検証試験 (V9236) で主要評価項目とした治療期 2 週間の SBM レスポンダー率並びに V9222 試験と同じ副次評価項目は、V9222 試験と同様に解析した。また、主要評価項目は、定時オピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値 (60 mg/日未満, 60 mg/日以上) を層別因子として Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた群間比較も行った。

V9236 試験で副次評価項目とした PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体及び各ドメインの平均スコアのベースラインからの変化量は、Welch の t 検定を用いて群間比較した。PAC-QOL 各ドメインに含まれる項目のうち 50%以上の項目が欠測の場合、そのドメインでの PAC-QOL の平均スコア及び全体の平均スコアは欠測として取り扱った。PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率は、カイ二乗検定を用いて群間比較した。

継続投与試験 (V9237) 及びオープンラベル試験 (V9238, V9239) での PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体及び各ドメインの平均スコアのベースラインからの変化量は、対応のある t 検定を用いて比較した。

(2) 海外試験

POC 試験 (V9214) で主要評価項目とした 1 日あたりの SBM 回数のベースラインから投与後 24 時間までの変化量は、ベースライン値を共変量、群と性別を固定効果としたノンパラメトリックな共分散分析モデルで本剤の各用量群とプラセボ併合群とで対比較した。

用量設定試験 (V9221) で主要評価項目とした 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量は、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて本剤の高用量群から順にプラセボ群と比較した。

検証試験 (V9231, V9232) で主要評価項目とした SBM レスポンダー率 (SBM レスポンダーの定義を満たした週が治療期 12 週間のうち 9 週間以上、かつ、最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者の割合) は、割付因子としたオピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値 (30~100 mg/日, 100 mg/日超) を層別因子として Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較した。CSBM レスポンダー率も同様に解析した。V9231 及び V9232 試験で副次評価項目とした、治療期最後の 2 週間での SBM 回数のベースラインからの変化量、治療期 1 週目での SBM 回数のベースラインからの変化量、治療期最後の 2 週間でのベースラインからの CSBM 回数の変化量、治療期最後の 2 週間でのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量は、オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析を用いて群間比較した。また、主要評価項目と 4 つの副次評価項目については、全体の第一種の過誤率を 0.05 以下にコントロールするため、固定順検定を用いて主要評価項目、副次評価項目の上述した順に検定した。探索的評価項目と

した1週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数の変化量、PAC-SYM及びPAC-QOL全体及び各ドメインの平均スコアの変化量、その他のSBM回数の変化量及び腹部膨満感スコア/腹部不快感スコアの変化量は、国内のV9236試験と同様にMMRMを用いて群間比較した。初回SBMまでの時間も、V9236試験と同様に一般化Wilcoxon検定を用いて群間比較した。Subject Global Satisfactionは国内のV9222試験での便秘全般改善度と同様にWilcoxon順位和検定を用いて群間比較した。

長期投与試験 (V9235) でのPAC-SYM及びPAC-QOL全体及び各ドメインの平均スコアの変化量は、V9231及びV9232試験と同様にMMRMを用いて群間比較した。1週間あたりのBM回数のベースラインからの変化量は、割付因子としたオピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値 (30~100 mg/日, 100 mg/日超) を共変量としたMMRMを用いて群間比較した。Subject Global Satisfactionは、V9231及びV9232試験と同様にWilcoxon順位和検定を用いて群間比較した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内の比較対照試験

2.7.3.2.1.1 国内の後期第2相がん患者対象用量設定試験 (V9222 : 評価資料)

計227例が無作為に割付けられ、207例(91.2%)が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団としたFASは、プラセボ群56例、0.1 mg群55例、0.2 mg群58例、0.4 mg群56例であった。

主要評価項目とした、治療期2週間における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量を表2.7.3.2-1に示す。1週間あたりのSBM回数の変化量 (調整平均 ± 標準誤差) は、0.1 mg群で 3.43 ± 0.69 回、0.2 mg群で 4.75 ± 0.67 回、0.4 mg群で 7.29 ± 0.68 回、プラセボ群で 1.50 ± 0.68 回であり、本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意差が認められた ($P = 0.0465$, $P = 0.0007$, $P < 0.0001$)。また、0.1 mg群と0.4 mg群との間、及び0.2 mg群と0.4 mg群との間に有意差が認められた ($P < 0.0001$, $P = 0.0083$)。0.1 mg群と0.2 mg群との間では有意差は認められなかった。

主要評価項目の感度分析として実施したPPSでの解析結果では、0.2 mg群と0.4 mg群ではプラセボ群と比較して有意差が認められたが [変化量 (調整平均) の群間差 : 2.99 及び 3.82, いずれも $P < 0.0001$]、0.1 mg群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった [変化量 (調整平均) の群間差 : 1.35, $P = 0.0657$]。

表2.7.3.2-1に示すように、各週のSBM回数のベースラインからの変化量は、0.2 mg群及び0.4 mg群では1, 2週目ともにプラセボ群と比較して有意に増加したが、0.1 mg群では2週目のみプラセボ群と比較して有意差が認められた。

表 2.7.3.2-1 主要評価項目：治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

評価期間 投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ			対	対
					変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95%信頼区間 ^c	P 値 ^c	0.1 mg P 値 ^c	0.2 mg P 値 ^c
2 週間									
プラセボ	56	0.99 (0.79)	2.49 (2.95)	1.50 (0.68)	—	—	—	—	—
0.1 mg	55	0.95 (0.82)	4.39 (3.56)	3.43 (0.69)	1.93 (0.96)	0.03, 3.83	0.0465	—	—
0.2 mg	58	1.04 (0.92)	5.79 (3.74)	4.75 (0.67)	3.25 (0.95)	1.38, 5.13	0.0007	0.1681	—
0.4 mg	56	1.06 (0.91)	8.35 (8.35)	7.29 (0.68)	5.79 (0.96)	3.90, 7.68	<0.0001	<0.0001	0.0083
1 週目									
プラセボ	56	0.99 (0.79)	3.03 (3.93)	2.03 (0.74)	—	—	—	—	—
0.1 mg	55	0.95 (0.82)	4.80 (3.81)	3.85 (0.75)	1.81 (1.05)	-0.26, 3.89	0.0859	—	—
0.2 mg	58	1.04 (0.92)	6.49 (4.12)	5.45 (0.73)	3.42 (1.04)	1.37, 5.46	0.0012	0.1259	—
0.4 mg	56	1.06 (0.91)	9.33 (8.82)	8.27 (0.74)	6.24 (1.05)	4.18, 8.30	<0.0001	<0.0001	0.0070
2 週目									
プラセボ	55	0.99 (0.79)	1.95 (2.66)	0.93 (0.55)	—	—	—	—	—
0.1 mg	53	0.95 (0.82)	3.81 (3.91)	2.93 (0.56)	2.00 (0.78)	0.46, 3.54	0.0111	—	—
0.2 mg	54	1.04 (0.92)	5.02 (3.67)	3.93 (0.55)	3.00 (0.77)	1.47, 4.53	0.0001	0.2020	—
0.4 mg	51	1.06 (0.91)	5.93 (4.58)	5.52 (0.56)	4.59 (0.78)	3.04, 6.13	<0.0001	0.0013	0.0436

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の SBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また、週ごとの SBM 回数に対する解析は投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

治療期 2 週間及び各週の SBM レスポンダー率を表 2.7.3.2-2 に示す。治療期 2 週間の SBM レスポンダー率は、0.1 mg 群で 56.4%、0.2 mg 群で 77.6%、0.4 mg 群で 82.1%、プラセボ群で 37.5% であった。本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して SBM レスポンダー率が有意に高かった (0.1 mg 群：P = 0.0464, 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群：P < 0.0001)。0.1 mg 群との比較でも、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群は有意にレスポンダー率が高かった (P = 0.0163, P = 0.0032)。0.2 mg 群と 0.4 mg 群との間では有意差は認められなかった。各週の SBM レスポンダー率は、1 週目では治療期 2 週間と同様の結果であり、2 週目では 0.1 mg 群と 0.2 mg 群との間で有意差が認められなかった以外は治療期 2 週間と同様の結果であった。

表 2.7.3.2-2 治療期 2 週間及び各週の SBM レスポンダー率 (FAS)

評価期間 投与群	N	レスポンダー率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ			対	対
				群間差 (SE)	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^b	0.1 mg P 値 ^b	0.2 mg P 値 ^b
2 週間								
プラセボ	56	37.5% (21/56)	24.9%, 51.5%	—	—	—	—	—
0.1 mg	55	56.4% (31/55)	42.3%, 69.7%	18.9% (9.3%)	0.6%, 37.1%	0.0464	—	—
0.2 mg	58	77.6% (45/58)	64.7%, 87.5%	40.1% (8.5%)	23.5%, 56.7%	<0.0001	0.0163	—
0.4 mg	56	82.1% (46/56)	69.6%, 91.1%	44.6% (8.2%)	28.5%, 60.8%	<0.0001	0.0032	0.5445
1 週目								
プラセボ	56	41.1% (23/56)	28.1%, 55.0%	—	—	—	—	—
0.1 mg	55	63.6% (35/55)	49.6%, 76.2%	22.6% (9.2%)	4.5%, 40.7%	0.0173	—	—
0.2 mg	58	81.0% (47/58)	68.6%, 90.1%	40.0% (8.3%)	23.6%, 56.3%	<0.0001	0.0383	—
0.4 mg	56	87.5% (49/56)	75.9%, 94.8%	46.4% (7.9%)	30.9%, 62.0%	<0.0001	0.0034	0.3439
2 週目 (LOCF)								
プラセボ	56	32.1% (18/56)	20.3%, 46.0%	—	—	—	—	—
0.1 mg	55	52.7% (29/55)	38.8%, 66.3%	20.6% (9.2%)	2.6%, 38.6%	0.0282	—	—
0.2 mg	58	67.2% (39/58)	53.7%, 79.0%	35.1% (8.8%)	17.9%, 52.3%	0.0002	0.1152	—
0.4 mg	56	73.2% (41/56)	59.7%, 84.2%	41.1% (8.6%)	24.2%, 57.9%	<0.0001	0.0254	0.4859

a Clopper-Pearson 法.

b カイ二乗検定.

SE: 標準誤差.

その他の副次評価項目のプラセボ群との比較を表 2.7.3.2-3 に示す. 0.1 mg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められない項目がいくつかあったが, 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではすべての評価項目でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた.

表 2.7.3.2-3 その他の副次評価項目のプラセボ群との比較 (FAS)

投与群	0.1 mg N = 55	0.2 mg N = 58	0.4 mg N = 56	プラセボ N = 56
CSBM レスポンダー率 (%)				
治療期 2 週間	30.9	46.6	58.9	14.3
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0361	0.0002	<0.0001	—
治療期 1 週目	30.9	53.4	60.7	14.3
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0361	<0.0001	<0.0001	—
治療期 2 週目 (LOCF)	29.1	43.1	53.6	12.5
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0311	0.0003	<0.0001	—
CSBM 回数 (回/週)				
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	1.97 (0.40)	3.09 (0.39)	3.96 (0.39)	0.60 (0.39)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.0146	<0.0001	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	2.01 (0.45)	3.43 (0.44)	4.46 (0.45)	0.67 (0.45)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0363	<0.0001	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.91 (0.40)	2.66 (0.39)	3.22 (0.40)	0.51 (0.40)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0141	0.0002	<0.0001	—
BM 回数 (回/週)				
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	1.45 (0.60)	2.42 (0.58)	4.72 (0.59)	0.26 (0.59)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.1566	0.0097	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.54 (0.64)	2.98 (0.63)	5.69 (0.64)	0.21 (0.63)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.1401	0.0021	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.32 (0.47)	1.79 (0.46)	2.94 (0.47)	0.20 (0.46)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0870	0.0158	<0.0001	—

投与群	0.1 mg N = 55	0.2 mg N = 58	0.4 mg N = 56	プラセボ N = 56
SBM 発現日数 (日/週)				
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	2.08 (0.27)	3.00 (0.26)	3.16 (0.26)	0.87 (0.26)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.0014	<0.0001	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	2.28 (0.28)	3.24 (0.27)	3.41 (0.28)	1.10 (0.28)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0033	<0.0001	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.86 (0.31)	2.73 (0.30)	2.82 (0.31)	0.60 (0.30)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0037	<0.0001	<0.0001	—
CSBM 発現日数 (日/週)				
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	1.39 (0.25)	2.10 (0.24)	2.50 (0.25)	0.43 (0.25)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.0064	<0.0001	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.41 (0.27)	2.17 (0.26)	2.77 (0.26)	0.46 (0.26)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0110	<0.0001	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.36 (0.28)	2.01 (0.27)	2.13 (0.28)	0.39 (0.27)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0121	<0.0001	<0.0001	—
初回 SBM までの時間 (時間)				
中央値 ^d	9.00	4.33	2.46	45.43
95%信頼区間 ^d	6.00, 21.00	2.97, 6.00	1.92, 3.00	19.58, 73.00
P 値 ^e (対プラセボ)	0.0005	<0.0001	<0.0001	—
初回 CSBM までの時間 (時間)				
中央値 ^d	44.75	24.55	9.01	239.00
95%信頼区間 ^d	20.90, 190.67	6.25, 49.00	3.67, 21.83	93.83, —
P 値 ^e (対プラセボ)	0.0160	<0.0001	<0.0001	—
初回投与後各観測時点以内の SBM 発現率 (%)				
4 時間以内	25.5	48.3	69.6	10.7
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0434	<0.0001	<0.0001	—
8 時間以内	45.5	70.7	80.4	17.9
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0018	<0.0001	<0.0001	—
12 時間以内	52.7	74.1	82.1	26.8
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0052	<0.0001	<0.0001	—
24 時間以内	69.1	79.3	94.6	41.1
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0030	<0.0001	<0.0001	—
初回投与後各観測時点以内の CSBM 発現率 (%)				
4 時間以内	14.5	27.6	39.3	1.8
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0138	0.0001	<0.0001	—
8 時間以内	21.8	39.7	48.2	10.7
P 値 ^a (対プラセボ)	0.1125	0.0004	<0.0001	—
12 時間以内	32.7	41.4	51.8	16.1
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0409	0.0029	<0.0001	—
24 時間以内	38.2	48.3	64.3	21.4
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0535	0.0027	<0.0001	—
BSS 3 又は 4 の SBM 回数 (回/週)				
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	1.48 (0.34)	2.01 (0.33)	1.91 (0.33)	0.82 (0.33)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.1650	0.0116	0.0226	—
いきみを伴わない SBM 回数 (回/週)				
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	2.06 (0.63)	3.32 (0.61)	5.11 (0.62)	0.62 (0.62)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.1044	0.0021	<0.0001	—
レスキュー緩下薬使用回数 (回/週)				
治療期 2 週間の変化量の平均 (SD)	-3.17 (4.20)	-4.01 (4.38)	-4.02 (3.07)	-1.97 (4.03)
P 値 ^f (対プラセボ)	0.0945	0.0028	0.0006	—
腹部膨満感スコア				
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	-0.23 (0.07)	-0.39 (0.07)	-0.26 (0.07)	-0.01 (0.07)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0406	0.0003	0.0212	—

投与群	0.1 mg N = 55	0.2 mg N = 58	0.4 mg N = 56	プラセボ N = 56
腹部不快感スコア				
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	-0.22 (0.07)	-0.37 (0.07)	-0.20 (0.07)	0.01 (0.07)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0219	0.0002	0.0330	—
便秘全般改善度				
治療期 2 週目の改善度の比較の P 値 ^f (対プラセボ)	0.0006	<0.0001	<0.0001	—

2 週目の CSBM レスポンダー率のみ LOCF で欠測を補完。それ以外はベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数での評価。

a カイ二乗検定。

b 投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル。

c 投与群、時点、投与群-時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM。

d Kaplan-Meier 法。

e 一般化 Wilcoxon 検定。

f Wilcoxon 順位和検定。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

2.7.3.2.1.2 国内の第 3 相がん患者対象検証試験 (V9236：評価資料)

計 193 例が無作為に割付けられ、171 例が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団とした FAS は、割付けられた全例であり、0.2 mg 群 97 例、プラセボ群 96 例であった。

主要評価項目とした治療期 2 週間の SBM レスポンダー率を表 2.7.3.2-4 に示す。治療期 2 週間の SBM レスポンダー率 (95%信頼区間) は、0.2 mg 群で 71.1% (61.0%, 79.9%)、プラセボ群で 34.4% (25.0%, 44.8%) であり、0.2 mg 群で有意に高かった [群間差 (標準誤差): 36.8% (6.7%), $P < 0.0001$]。

主要評価項目の感度分析として実施した PPS での解析 [群間差 (標準誤差): 37.1% (7.3%), $P < 0.0001$]、及び定時オピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値 (60 mg/日未満, 60 mg/日以上) を層別因子とした解析 [群間差 (標準誤差): 37.4% (6.7%), $P < 0.0001$] も、同様の結果であった。

表 2.7.3.2-4 に示すように、投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。

表 2.7.3.2-4 主要評価項目：治療期 2 週間及び各週の SBM レスポンダー率 (FAS)

評価期間 投与群	N	レスポンダー率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
				群間差 (SE)	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^b
2 週間						
プラセボ	96	34.4% (33/96)	25.0%, 44.8%	—	—	—
0.2 mg	97	71.1% (69/97)	61.0%, 79.9%	36.8% (6.7%)	23.7%, 49.9%	<0.0001
1 週目						
プラセボ	96	44.8% (43/96)	34.6%, 55.3%	—	—	—
0.2 mg	97	77.3% (75/97)	67.7%, 85.2%	32.5% (6.6%)	19.6%, 45.5%	<0.0001
2 週目 (LOCF)						
プラセボ	96	31.3% (30/96)	22.2%, 41.5%	—	—	—
0.2 mg	97	66.0% (64/97)	55.7%, 75.3%	34.7% (6.7%)	21.5%, 48.0%	<0.0001

a Clopper-Pearson 法。

b カイ二乗検定。

SE：標準誤差。

治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を表

2.7.3.2-5 に示す。治療期 2 週間における SBM 回数の変化量 (調整平均 ± 標準誤差) は 0.2 mg 群で 5.16 ± 0.53 回, プラセボ群で 1.54 ± 0.54 回であり, 0.2 mg 群で有意に多かった ($P < 0.0001$)。また, 投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。

表 2.7.3.2-5 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

評価期間 投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
					変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95% 信頼区間 ^c	P 値 ^c
2 週間							
プラセボ	96	1.10 (0.85)	2.64 (2.49)	1.54 (0.54)	—	—	—
0.2 mg	97	1.01 (0.76)	6.16 (7.09)	5.16 (0.53)	3.62 (0.76)	2.13, 5.12	<0.0001
1 週目							
プラセボ	96	1.10 (0.85)	2.83 (2.85)	1.73 (0.56)	—	—	—
0.2 mg	97	1.01 (0.76)	6.70 (7.25)	5.70 (0.55)	3.97 (0.78)	2.42, 5.52	<0.0001
2 週目							
プラセボ	91	1.10 (0.85)	2.35 (2.96)	1.24 (0.39)	—	—	—
0.2 mg	86	1.01 (0.76)	4.59 (3.67)	3.97 (0.40)	2.73 (0.56)	1.61, 3.84	<0.0001

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の SBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし, ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また, 週ごとの SBM 回数に対する解析は投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用を固定効果とし, ベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。

SD: 標準偏差, SE: 標準誤差。

その他副次評価項目のプラセボ群との比較を表 2.7.3.2-6 に示す。ほぼすべての評価項目で 0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。腹部膨満感及び腹部不快感スコアや, PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアなど, 一部の評価項目では, 0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意差が認められなかったものの, 改善傾向は認められた。

表 2.7.3.2-6 その他の副次評価項目のプラセボ群との比較 (FAS)

投与群	0.2 mg N = 97	プラセボ N = 96
CSBM レスポonder率 (%)		
治療期 2 週間	40.2	12.5
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 1 週目	49.5	15.6
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 2 週目 (LOCF)	44.3	14.6
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
CSBM 回数 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	2.76 (0.27)	0.71 (0.27)
P 値 ^b (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	3.13 (0.30)	0.60 (0.30)
P 値 ^c (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	2.11 (0.26)	0.74 (0.25)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0002	—

投与群	0.2 mg N = 97	プラセボ N = 96
SBM 発現日数 (日/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	2.60 (0.17)	0.98 (0.17)
P 値 ^b (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	2.83 (0.19)	1.11 (0.19)
P 値 ^c (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	2.32 (0.20)	0.78 (0.20)
P 値 ^c (対プラセボ)	<0.0001	—
CSBM 発現日数 (日/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	1.75 (0.15)	0.52 (0.15)
P 値 ^b (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 1 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.93 (0.16)	0.46 (0.16)
P 値 ^c (対プラセボ)	<0.0001	—
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	1.51 (0.19)	0.53 (0.18)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0002	—
初回 SBM までの時間 (時間)		
中央値 ^d	4.67	26.58
95%信頼区間 ^d	3.00, 7.58	19.65, 58.17
P 値 ^e (対プラセボ)	<0.0001	—
初回 CSBM までの時間 (時間)		
中央値 ^d	24.00	218.50
95%信頼区間 ^d	9.00, 43.25	117.75, —
P 値 ^e (対プラセボ)	<0.0001	—
初回投与後各観測時点以内の SBM 発現率 (%)		
4 時間以内	48.5	7.3
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
8 時間以内	60.8	14.6
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
12 時間以内	71.1	25.0
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
24 時間以内	77.3	47.9
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
初回投与後各観測時点以内の CSBM 発現率 (%)		
4 時間以内	27.8	4.2
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
8 時間以内	37.1	6.3
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
12 時間以内	43.3	10.4
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
24 時間以内	50.5	20.8
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
BSS 3 又は 4 の SBM 回数変化量 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE) (回/週)	1.38 (0.18)	0.74 (0.18)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.0140	—
いきみを伴わない SBM 回数変化量 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	3.85 (0.53)	1.17 (0.53)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.0005	—
レスキュー緩下薬使用回数 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の平均 (SD)	-2.98 (2.94)	-1.13 (3.92)
P 値 ^f (対プラセボ)	<0.0001	—
腹部膨満感スコア		
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	-0.17 (0.06)	-0.03 (0.06)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.0864	—
腹部不快感スコア		
治療期 2 週目の変化量の調整平均 (SE)	-0.17 (0.05)	-0.06 (0.05)
P 値 ^c (対プラセボ)	0.1608	—

投与群	0.2 mg N = 97	プラセボ N = 96
PAC-SYM スコア		
腹部症状 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.07 (0.72)	-0.08 (0.57)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.8797	—
直腸症状 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.19 (0.81)	-0.10 (0.77)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.4473	—
排便症状 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.45 (0.82)	-0.19 (0.71)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.0243	—
全体 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.26 (0.65)	-0.13 (0.50)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.1476	—
PAC-SYM レスポンダー率 (最終観測時点) (%)		
95%信頼区間	5.3, 18.9	0.7, 9.0
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0402	—
PAC-QOL スコア		
身体的不快 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.31 (0.82)	-0.12 (0.64)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.0854	—
精神的不快 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.15 (0.42)	-0.13 (0.50)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.7953	—
心配と懸念 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.24 (0.60)	-0.15 (0.59)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.3038	—
満足度 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.41 (0.93)	-0.15 (0.92)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.0528	—
全体 (最終観測時点) 変化量の平均 (SD)	-0.25 (0.50)	-0.14 (0.48)
P 値 ^g (対プラセボ)	0.1129	—
PAC-QOL レスポンダー率 (最終観測時点) (%)		
95%信頼区間	20.1, 39.4	10.8, 27.1
P 値 ^a (対プラセボ)	0.0713	—

2 週目の CSBM レスポンダー率のみ LOCF で欠測を補完。それ以外はベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数での評価。

a カイ二乗検定。

b 投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル。

c 投与群、時点、投与群-時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM。

d Kaplan-Meier 法。

e 一般化 Wilcoxon 検定。

f Wilcoxon 順位和検定。

g Welch の t 検定。

SD : 標準偏差, SE : 標準誤差。

2.7.3.2.2 国内のオープンラベル試験

2.7.3.2.2.1 国内の第 3 相がん患者対象継続投与試験 (V9237 : 評価資料)

131 例が組入れられ、107 例 (81.7%) が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団とした FAS は組入れられた 131 例全例であった。4 例が 0.1 mg へ減量したが、3 例は最終的に 0.2 mg で治験を完了した。

PAC-SYM (腹部症状、直腸症状、及び排便症状の 3 ドメイン、並びに全体)、PAC-QOL (身体的不快、精神的不快、心配と懸念、及び満足度の 4 ドメイン、並びに全体) スコアは、ベースライン (V9236 試験の治療期開始時点) と比較して、すべての観測時点で有意な改善が認められた。最終観測時点の PAC-SYM レスポンダー率は 18.5%、PAC-QOL レスポンダー率は 35.3% であった。

2.7.3.2.2.2 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238 : 評価資料)

43例が組入れられ、31例(72.1%)が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団としたFASは42例であった。1例が0.1mgへ減量した。

0.2mg群の、治療期最初の2週間のSBMレスポonder率(95%信頼区間)は81.0%(34/42)(65.9%, 91.4%)、各週のSBMレスポonder率は1週目:85.7%(71.5%, 94.6%)、2週目:76.2%(60.5%, 87.9%)であった。治療期最初の2週間のCSBMレスポonder率(95%信頼区間)は42.9%(18/42)(27.7%, 59.0%)、各週のCSBMレスポonder率は1週目:52.4%(36.4%, 68.0%)、2週目:40.5%(25.6%, 56.7%)であった。

治療期最初の2週間における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量(調整平均±標準偏差)は 5.42 ± 4.46 回/週であり、95%信頼区間の下限は0を上回った(95%信頼区間:4.03, 6.81)。各週のSBM回数のベースラインからの変化量も1, 2週目ともにベースラインからの変化量の95%信頼区間の下限は0を上回った。

初回SBM及びCSBMまでの時間(中央値)は、それぞれ8.41時間及び28.22時間であった。初回投与24時間後でのSBM及びCSBM発現率は、それぞれ78.6%及び50.0%であった。

その他、治療期最初の2週間で評価した、1週間あたりのCSBM発現回数のベースラインからの変化量、1日あたりのSBM発現回数のベースラインから各日の変化量、1週間あたりのSBM及びCSBM発現日数のベースラインからの変化量、1週間あたりのBSSが3又は4であるSBM回数のベースラインからの変化量、いきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量でも、95%信頼区間の下限は0を上回った。また、腹部膨満感及び腹部不快感スコアの平均値のベースラインからの変化量、並びに1週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量でも改善傾向が認められた。

治療期48週間にわたって評価したPAC-SYM(腹部症状、直腸症状、及び排便症状の3ドメイン、並びに全体)及びPAC-QOL(身体的不快、精神的不快、心配と懸念、及び満足度の4ドメイン、並びに全体)スコアは、ベースラインと比較して、最終観測時(48週時又は中止時)を含めすべての観測時点で有意な改善が認められた。各観測時点でのPAC-SYMレスポonder率は23.8%~48.5%、PAC-QOLレスポonder率は48.6%~66.7%であった。

2.7.3.2.2.3 国内の第3相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験 (V9239 : 評価資料)

本剤の有効性解析対象集団としてFAS-1、オキシコドンの有効性解析対象集団としてFAS-2を設定したが、FAS-1の10例について言及する。本剤の投与を開始した10例のうち、7例(70.0%)が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団としたFAS-1は10例全例であった。0.1mgへ減量した被験者はなかった。

0.2mg群の、治療期最初の2週間のSBMレスポonder率(95%信頼区間)は90.0%(9/10)(55.5%, 99.7%)、各週のSBMレスポonder率は1週目及び2週目のいずれも:90.0%(55.5%, 99.7%)であった。治療期最初の2週間のCSBMレスポonder率(95%信頼区間)は50.0%(5/10)(18.7%, 81.3%)、各週のCSBMレスポonder率は1週目:50.0%(18.7%, 81.3%)、2週目:60.0%(26.2%, 87.8%)であった。

治療期最初の2週間における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量(調整平均 ± 標準偏差)は 5.45 ± 3.03 回/週であり、95%信頼区間の下限は0を上回った(95%信頼区間: 3.28, 7.62)。各週のSBM回数のベースラインからの変化量も、1, 2週目ともにベースラインからの変化量の95%信頼区間の下限は0を上回った。

初回SBM及びCSBMまでの時間(中央値)は、それぞれ3.35時間及び28.19時間であった。初回投与24時間後でのSBM及びCSBM発現率は、それぞれ80.0%及び40.0%であった。

その他、治療期最初の2週間で評価した、1週間あたりのCSBM発現回数のベースラインからの変化量、1日あたりのSBM発現回数のベースラインから各日の変化量、1週間あたりのSBM及びCSBM発現日数のベースラインからの変化量、1週間あたりのBSSが3又は4であるSBM回数のベースラインからの変化量、いきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量でも、95%信頼区間の下限は0を上回った。また、腹部膨満感及び腹部不快感スコアの平均値のベースラインからの変化量、並びに1週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量でも改善傾向が認められた。

治療期48週間にわたって評価したPAC-SYM(腹部症状、直腸症状、及び排便症状の3ドメイン、並びに全体)及びPAC-QOL(身体的不快、精神的不快、心配と懸念、及び満足度の4ドメイン、並びに全体)スコアのうち、PAC-SYMの腹部症状ドメイン及びPAC-QOLの満足度ドメインを除き、ベースラインと比較して、最終観測時(48週時又は中止時)を含めほぼすべての観測時点で有意な改善が認められた。PAC-SYMの腹部症状ドメイン及びPAC-QOLの満足度ドメインは、有意差が認められた観測時点は少なかったものの、ベースラインと比較して改善傾向は認められた。各観測時点でのPAC-SYM及びPAC-QOLレスポンス率は、それぞれ25.0%~71.4%であった。

2.7.3.2.3 海外の比較対照試験

2.7.3.2.3.1 海外の第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214: 参考資料)

計72例が無作為に割付けられ、全例が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団としたITTは、本剤群54例(各用量群9例)、プラセボ併合群18例であった。

主要評価項目とした、1日あたりのSBM回数のベースラインから投与後24時間までの変化量(平均値)は0.01mg群で-0.09回、0.03mg群で0.42回、0.1mg群で0.43回、0.3mg群で1.83回、1mg群で3.76回、3mg群で4.77回、プラセボ群で0.29回であり、0.3, 1, 3mg群ではプラセボ群と比較して有意差が認められた(いずれも $P < 0.0001$ 、ベースライン値を共変量、群と性別を固定効果としたノンパラメトリックな共分散分析法)。

2.7.3.2.3.2 海外の後期第2相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221: 参考資料)

計244例が無作為に割付けられ、216例(88.5%)が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団としたmITTは、プラセボ群61例、0.1mg群61例、0.2mg群59例、0.4mg群57例であった。

主要評価項目とした、治療期最後の2週間における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量を表2.7.3.2-7に示す。1週間あたりのSBM回数の変化量(調整平均 ± 標準誤差)

は 0.1 mg 群で 1.98 ± 0.422 , 0.2 mg 群で 3.37 ± 0.429 , 0.4 mg 群で 3.64 ± 0.437 , プラセボ群で 1.42 ± 0.422 であり, 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではプラセボ群と比較して有意差が認められたが (0.2 mg 群 : $P = 0.0014$, 0.4 mg 群 : $P = 0.0003$), 0.1 mg 群では認められなかった. また, 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群では 0.1 mg 群と比較して有意差が認められたが (0.2 mg 群 : $P = 0.0213$, 0.4 mg 群 : $P = 0.0071$), 0.2 mg 群と 0.4 mg 群の間では有意差は認められなかった.

表 2.7.3.2-7 主要評価項目：治療期最後の 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (mITT)

投与群	N ^a	ベースライン回数/週平均 (SD) ^b	観測時点の回数/週平均 (SD)	変化量調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		対	対
					変化量調整平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95%信頼区間 ^c	0.1 mg	0.2 mg
プラセボ	61	1.22 (0.720)	2.64 (2.234)	1.42 (0.422)	—	—	—	—
0.1 mg	61	1.51 (0.820)	3.50 (2.511)	1.98 (0.422)	0.56 (0.599)	-0.62, 1.74	0.3504	—
0.2 mg	59	1.52 (0.916)	4.90 (4.768)	3.37 (0.429)	1.95 (0.604)	0.76, 3.14	0.0014	0.0213
0.4 mg	57	1.20 (0.948)	4.83 (3.526)	3.64 (0.437)	2.22 (0.605)	1.02, 3.41	0.0003	0.0071 0.6657

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数.

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで.

c 解析は投与群を固定効果とし, ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた.

SD : 標準偏差, SE : 標準誤差.

治療期最後の 2 週間の SBM レスポonder率を表 2.7.3.2-8 に示す. SBM レスポonder率は, 0.1 mg 群で 52.5%, 0.2 mg 群で 71.2%, 0.4 mg 群で 66.7%, プラセボ群で 39.3%であり, 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高かったが (0.2 mg 群 : $P = 0.0005$, 0.4 mg 群 : $P = 0.0030$), 0.1 mg 群では有意差は認められなかった.

表 2.7.3.2-8 治療期最後の 2 週間の SBM レスポonder率 (mITT)

投与群	N	レスポonder率	群間比較 対プラセボ		対	対
			群間差	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^a	0.1 mg
プラセボ	61	39.3% (24/61)	—	—	—	—
0.1 mg	61	52.5% (32/61)	13.1%	(-4.4%, 30.6%)	0.1461	—
0.2 mg	59	71.2% (42/59)	31.8%	(15.0%, 48.7%)	0.0005	0.0349
0.4 mg	57	66.7% (38/57)	27.3%	(10.0%, 44.6%)	0.0030	0.1164 0.5989

a カイ二乗検定.

2.7.3.2.3.3 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 (V9231 : 参考資料)

計 547 例が無作為に割付けられ, 471 例が治験を完了した. 主要な有効性解析対象集団とした ITT は, 0.2 mg 群 273 例, プラセボ群 272 例であった.

主要評価項目とした, SBM レスポonder率 (SBM レスポonderの定義を満たした週が治療期 12 週間のうち 9 週間以上, かつ, 最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者の割合) を表 2.7.3.2-9 に示す. SBM レスポonder率は, 0.2 mg 群で 47.6%, プラセボ群で 34.6%であり, 0.2 mg 群で有意に高かった ($P = 0.0020$).

表 2.7.3.2-9 主要評価項目：SBM レスポンダー率 (ITT)

投与群	N	レスポンダー率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
				群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^c
プラセボ	272	34.6% (94/272)	28.9%, 40.5%	—	—	—
0.2 mg	273	47.6% (130/273)	41.6%, 53.7%	13.0% (4.19%)	4.8%, 21.3%	0.0020

a Clopper-Pearson 法.

b Koch らの推定方法 [7] により算出.

c オピオイド投与量の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定.

SE：標準誤差.

副次評価項目とした、治療期最後の 2 週間での SBM 回数のベースラインからの変化量、治療期 1 週目での SBM 回数のベースラインからの変化量、治療期最後の 2 週間でのベースラインからの CSBM 回数の変化量、治療期最後の 2 週間でのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-10 に示す。いずれの評価項目でも、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した (P < 0.0001, P < 0.0001, P < 0.0001, P = 0.0003)。

表 2.7.3.2-10 副次評価項目の解析 (ITT)

投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^b	群間比較 対プラセボ		
					変化量調整 平均群間差 (SE) ^b	群間差の 95% 信頼区間 ^b	P 値 ^b
治療期最後の 2 週間でのベースラインからの SBM 回数変化量							
プラセボ	272	1.30 (0.713)	3.44 (2.470)	2.12 (0.192)	—	—	—
0.2 mg	273	1.31 (0.746)	4.77 (3.768)	3.42 (0.193)	1.30 (0.271)	0.77, 1.83	<0.0001
治療期 1 週目でのベースラインからの SBM 回数変化量							
プラセボ	272	1.30 (0.713)	2.64 (2.045)	1.36 (0.184)	—	—	—
0.2 mg	273	1.31 (0.746)	4.77 (3.889)	3.48 (0.185)	2.11 (0.260)	1.60, 2.63	<0.0001
治療期最後の 2 週間でのベースラインからの CSBM 回数変化量							
プラセボ	272	0.38 (0.567)	1.97 (2.146)	1.57 (0.170)	—	—	—
0.2 mg	273	0.40 (0.596)	3.00 (3.374)	2.58 (0.170)	1.01 (0.240)	0.54, 1.48	<0.0001
治療期最後の 2 週間でのベースラインからのいきみを伴わない SBM 回数変化量							
プラセボ	272	0.08 (0.304)	0.82 (1.699)	0.73 (0.140)	—	—	—
0.2 mg	273	0.11 (0.313)	1.57 (2.766)	1.46 (0.141)	0.73 (0.198)	0.34, 1.12	0.0003

a 欠測のため、各観測時点の例数は、治療期 1 週目は 0.2 mg 群 269 例、プラセボ群 271 例、治療期最後の 2 週間は 0.2 mg 群 270 例、プラセボ群 271 例.

b 解析は投与群を固定効果とし、オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いた.

SD：標準偏差, SE：標準誤差.

探索的評価項目とした、CSBM レスポンダー率、初回 SBM までの時間、1 週間あたりの SBM 回数のベースラインから各週の変化量、1 週間あたりの BSS 3 又は 4 の SBM 回数のベースラインから各週の変化量、PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインから各観測時点の変化量のほとんどの評価項目で、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

2.7.3.2.3.4 海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 (V9232 : 参考資料)

計 553 例が無作為に割付けられ、469 例が治験を完了した。主要な有効性解析対象集団とした ITT は、0.2 mg 群 276 例、プラセボ群 274 例であった。

主要評価項目とした、SBM レスポンダー率 (SBM レスポンダーの定義を満たした週が治療期 12 週間のうち 9 週間以上、かつ、最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者の割合) を表 2.7.3.2-11 に示す。SBM レスポンダー率は、0.2 mg 群で 52.5%、プラセボ群で 33.6%であり、0.2 mg 群で有意に高かった ($P < 0.0001$)。

表 2.7.3.2-11 主要評価項目：SBM レスポンダー率 (ITT)

投与群	N	レスポナー率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
				群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^c
プラセボ	274	33.6% (92/274)	28.0%, 39.5%	—	—	—
0.2 mg	276	52.5% (145/276)	46.5%, 58.6%	18.9% (4.12%)	10.8%, 27.0%	<0.0001

a Clopper-Pearson 法。

b Koch らの推定方法 [7] により算出。

c オピオイド投与量の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

SE：標準誤差。

副次評価項目とした、治療期最後の 2 週間での SBM 回数のベースラインからの変化量、治療期 1 週目での SBM 回数のベースラインからの変化量、治療期最後の 2 週間でのベースラインからの CSBM 回数の変化量、治療期最後の 2 週間でのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-12 に示す。いずれの評価項目でも、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

表 2.7.3.2-12 副次評価項目の解析 (ITT)

投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^b	群間比較 対プラセボ		
					変化量調整 平均群間差 (SE) ^b	群間差の 95% 信頼区間 ^b	P 値 ^b
治療期最後の 2 週間でのベースラインからの SBM 回数変化量							
プラセボ	274	1.17 (0.730)	3.44 (2.611)	2.16 (0.174)	—	—	—
0.2 mg	276	1.16 (0.755)	4.84 (3.205)	3.56 (0.174)	1.40 (0.243)	0.92, 1.88	<0.0001
治療期 1 週目でのベースラインからの SBM 回数変化量							
プラセボ	274	1.17 (0.730)	2.89 (2.457)	1.69 (0.198)	—	—	—
0.2 mg	276	1.16 (0.755)	5.06 (3.952)	3.86 (0.199)	2.17 (0.277)	1.63, 2.71	<0.0001
治療期最後の 2 週間でのベースラインからの CSBM 回数変化量							
プラセボ	274	0.40 (0.560)	2.08 (2.542)	1.62 (0.166)	—	—	—
0.2 mg	276	0.35 (0.513)	3.19 (3.095)	2.77 (0.166)	1.15 (0.232)	0.70, 1.61	<0.0001
治療期最後の 2 週間でのベースラインからのいきみを伴わない SBM 回数変化量							
プラセボ	274	0.13 (0.375)	1.29 (2.349)	1.10 (0.162)	—	—	—
0.2 mg	276	0.08 (0.269)	2.00 (2.986)	1.85 (0.163)	0.75 (0.227)	0.30, 1.19	0.0011

a 欠測のため、各観測時点の 0.2 mg 群の例数はいずれも 273 例。

b 解析は投与群を固定効果とし、オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

探索的評価項目とした、CSBM レスポンダー率、初回 SBM までの時間、1 週間あたりの SBM 回数のベースラインから各週の変化量、1 週間あたりの BSS 3 又は 4 の SBM 回数のベースラインから各週の変化量、PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインから各観測時点の変化量のほとんどの評価項目で、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

2.7.3.2.3.5 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235 試験, 参考資料)

V9235 試験の成績は、主要評価期間 [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] におけるものである。計 1246 例が無作為に割付けられ、中止例は 365 例、投与完了例は 385 例、投与継続例は 496 例であった。主要な有効性解析対象集団とした ITT は、0.2 mg 群 621 例、プラセボ群 620 例であった。

各観測時点での BM 回数のベースラインからの変化量、各観測時点での PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインから変化量、及び最終観測時点での Subject Global Satisfaction の分布の変化のいずれでも、治療期 52 週間のほぼすべての観測時点で、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では国内試験 (V9222, V9236, V9237, V9238, V9239) 並びに、海外試験 (V9214, V9221, V9231, V9232, V9235) のうち非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 及び長期投与試験 (V9235) の結果を記載する。

併合解析では、試験デザイン及び対象患者を考慮して、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236)、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239)、海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) をそれぞれ併合した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合及び継続投与試験 (V9237) での被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.6.14-3 に示す。

比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では、0.2 mg 併合群の中止率がプラセボ併合群と比較して高い傾向が認められたが (11.6% vs 7.8%)、これは有害事象による中止率 (7.1% vs 1.3%) に起因すると考えられた。V9237 試験での中止率は 18.3% (24/131 例)、有害事象による中止率は 9.2% (12/131 例) であった。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (割付例)

	V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ
割付例	58	57	97	96	155	153
完了例 n (%)	54 (93.1)	53 (93.0)	83 (85.6)	88 (91.7)	137 (88.4)	141 (92.2)
中止例 n (%)	4 (6.9)	4 (7.0)	14 (14.4)	8 (8.3)	18 (11.6)	12 (7.8)
中止理由						
対象条件不適	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)
追跡不能	0	0	0	0	0	0
被験者の申し出	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
有害事象	1 (1.7)	1 (1.8)	10 (10.3)	1 (1.0)	11 (7.1)	2 (1.3)
原疾患の悪化	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
その他	2 (3.4)	1 (1.8)	3 (3.1)	4 (4.2)	5 (3.2)	5 (3.3)

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

0.2 mg 併合群での中止率は 28.3%であり、がん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) と比較して高かったが、有害事象による中止率は 9.4%と類似していた。全体の中止率の高さは試験期間の長さ起因すると考えられた。

表 2.7.3.3-2 被験者の内訳：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (組入例)

	V9238	V9239	V9238+V9239 併合
	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
組入例	43	10	53
治療期第 1 期完了例 n (%)	42 (97.7)	10 (100.0)	52 (98.1)
治療期第 1 期中止例 n (%)	1 (2.3)	0	1 (1.9)
治療期第 1 期中止理由			
対象条件不適	0	—	0
追跡不能	0	—	0
被験者の申し出	1 (2.3)	—	1 (1.9)
有害事象	0	—	0
原疾患の悪化	0	—	0
その他	0	—	0
完了例 n (%)	31 (72.1)	7 (70.0)	38 (71.7)
中止例 n (%)	12 (27.9)	3 (30.0)	15 (28.3)
中止理由			
対象条件不適	1 (2.3)	0	1 (1.9)
追跡不能	0	0	0
被験者の申し出	7 (16.3)	1 (10.0)	8 (15.1)
有害事象	3 (7.0)	2 (20.0)	5 (9.4)
原疾患の悪化	1 (2.3)	0	1 (1.9)
その他	0	0	0

治療期第 1 期は、治療期 48 週間のうち最初の 2 週間。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合及び長期投与試験 (V9235) での被験者の内訳を表 2.7.3.6-1 及び表 2.7.6.21-3 に示す。検証試験 (V9231, V9232) 併合及び V9235 試験のいずれでも、全体の中止率は 0.2 mg 群とプラセボ群との間に差が認められなかった (併合 : 14.7% vs 14.4%, V9235 : 29.5% vs 29.1%)。有害事象による中止率は、国内試験と同様、0.2 mg 群ではプラセボ群と比較して高い傾向が認められた (併合 : 5.4% vs 2.9%, V9235 : 6.3% vs 4.7%)。

2.7.3.3.1.2 有効性解析対象集団

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合及び継続投与試験 (V9237) での主要な有効性解析対象集団を表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.6.14-3 に示す。割付例又は組入例のほぼ全例が主要な有効性解析対象集団に含まれ、比較対照試験 (V9222, V9236) 併合の FAS は 0.2 mg 併合群 155 例、プラセボ併合群 152 例、V9237 試験の FAS は 131 例であった。

表 2.7.3.3-3 有効性解析対象集団 : 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (割付例)

	V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ
割付例	58	57	97	96	155	153
FAS n (%)	58 (100.0)	56 (98.2)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (99.3)
FAS 除外例 n (%)	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
除外理由						
有効性評価未観測	—	0	—	—	—	0
治験薬未投薬	—	1 (1.8)	—	—	—	1 (0.7)

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での有効性解析対象集団を表 2.7.3.3-4 に示す。組入例のほぼ全例が有効性解析対象集団に含まれ、0.2 mg 併合群の FAS は 52 例であった。

表 2.7.3.3-4 有効性解析対象集団 : 国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (組入例)

	V9238	V9239	V9238+V9239 併合
	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
組入例	43	10	53
FAS n (%)	42 (97.7)	10 (100.0)	52 (98.1)
FAS 除外例 n (%)	1 (2.3)	0	1 (1.9)
除外理由			
有効性評価未観測	1 (2.3)	—	1 (1.9)
治験薬未投薬	0	—	0

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合及び長期投与試験 (V9235) での主要な有効性解析対象集団を表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.6.21-4 に示す。国内試験と同様に、割付例のほぼ全例が主要な有効性解析対象集団に含まれた。

2.7.3.3.1.3 治験薬投与期間

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合及び継続投与試験 (V9237) での、主要な有効性解析対象集団の治験薬の投与期間を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.6.14-10 に示す。比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での 0.2 mg 併合群の平均投与期間は 12.9 日、V9237 試験での休薬及び減量期間も含めた平均投与期間は 74.2 日であり、各試験の治療期間 (2 週間及び 12 週間) とほぼ同じであった。

表 2.7.3.3-5 治験薬投与期間：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

	V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ
FAS	58	56	97	96	155	152
投与期間 (日)						
平均	13.4	13.6	12.6	13.3	12.9	13.4
標準偏差	2.2	1.6	3.5	2.3	3.1	2.1
最小値	4	5	1	1	1	1
中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
最大値	14	14	14	14	14	14
投与期間の分布 n (%)						
<=3	0	0	5 (5.2)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)
>=4 to <=7	3 (5.2)	1 (1.8)	8 (8.2)	4 (4.2)	11 (7.1)	5 (3.3)
>=8 to <=14	55 (94.8)	55 (98.2)	84 (86.6)	91 (94.8)	139 (89.7)	146 (96.1)

投与期間 = 投与終了日 - 投与開始日 + 1

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、有効性解析対象集団の治験薬の投与期間を表 2.7.3.3-6 に示す。休薬及び減量期間も含めた平均投与期間は 277.6 日であった。

表 2.7.3.3-6 治験薬投与期間：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

V9238+V9239 併合	
FAS	52
投与期間 (日)	
平均	277.6
標準偏差	108.3
最小値	14
中央値	335.0
最大値	343
投与期間の分布 n (%)	
<=3	0
>=4 to <=7	0
>=8 to <=14	1 (1.9)
>=15 to <=28	2 (3.8)
>=29 to <=56	1 (1.9)
>=57 to <=84	3 (5.8)
>=85 to <=168	3 (5.8)
>=169 to <=252	2 (3.8)
>=253 to <=336	36 (69.2)
>=337	4 (7.7)

投与期間 = 投与終了日 - 投与開始日 + 1

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合及び長期投与試験 (V9235) での、主要な有効性解析対象集団の治験薬の投与期間を表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.6.21-22 に示す。検証試験 (V9231, V9232) 併合での 0.2 mg 併合群の平均投与期間は 77.5 日であり、各試験の治療期間 (12 週間) とほぼ同じであった。V9235 試験の主要評価期間 [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] における平均投与期間は 246.0 日であった。

2.7.3.3.1.4 人口統計学的特性

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での主要な有効性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.3.3-7 に示す。また、安全性解析対象集団において、前治療薬として使用された定時緩下薬及びレスキュー緩下薬を表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-6 に、前治療薬として使用された定時オピオイド及びレスキューオピオイドを表 2.7.3.6-8 及び表 2.7.3.6-9 に、併用薬として使用された定時緩下薬及びレスキュー緩下薬を表 2.7.3.6-10 及び表 2.7.3.6-12 に、併用薬として使用された定時オピオイド及びレスキューオピオイドを表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15 に示す。継続投与試験 (V9237) での安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.14-5 に、前治療薬として使用されていた定時オピオイド及び定時緩下薬を表 2.7.6.14-6 に示す。

被験者背景は、比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との間に大きな違いは認められなかった。0.2 mg 併合群の平均年齢は 63.7 歳、高齢者 (65 歳以上) の割合は 49.0%、男性の割合は 60.0%、平均体重は 55.5 kg、平均 BMI は 21.6、ベースライン時の SBM 回数は 1.02 回/週であった。ベースライン時の定時オピオイドの平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 66.7 mg/日であり、前治療薬として最も多く使用されていた定時オピオイドはオキシコドン (69.7%) であった。前治療薬として定時緩下薬を使用していた被験者の割合は 83.9%で

あり、最も多く使用されていた定時緩下薬は酸化マグネシウム (74.8%) であった。

表 2.7.3.3-7 被験者背景：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

		V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
		0.2 mg N = 58	プラセボ N = 56	0.2 mg N = 97	プラセボ N = 96	0.2 mg N = 155	プラセボ N = 152
年齢 (歳)	平均	63.4	64.2	63.8	64.6	63.7	64.4
	標準偏差	10.4	9.6	9.4	11.8	9.7	11.0
年齢の分布 n (%)	≥20 to <40	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.1)	4 (2.6)	4 (2.6)
	≥40 to <50	3 (5.2)	4 (7.1)	8 (8.2)	10 (10.4)	11 (7.1)	14 (9.2)
	≥50 to <65	23 (39.7)	21 (37.5)	41 (42.3)	32 (33.3)	64 (41.3)	53 (34.9)
	≥65 to <75	25 (43.1)	25 (44.6)	38 (39.2)	25 (26.0)	63 (40.6)	50 (32.9)
	≥75	4 (6.9)	5 (8.9)	9 (9.3)	26 (27.1)	13 (8.4)	31 (20.4)
性別 n (%)	男性	34 (58.6)	34 (60.7)	59 (60.8)	60 (62.5)	93 (60.0)	94 (61.8)
	女性	24 (41.4)	22 (39.3)	38 (39.2)	36 (37.5)	62 (40.0)	58 (38.2)
体重 (kg)	平均	56.08	56.44	55.17	54.52	55.51	55.23
	標準偏差	7.63	10.86	10.15	11.19	9.27	11.07
BMI (kg/m ²)	平均	21.80	21.53	21.54	20.82	21.63	21.08
	標準偏差	2.96	3.66	3.59	3.63	3.36	3.64
BMI の分布 n (%)	< 18.5	9 (15.5)	9 (16.1)	17 (17.5)	26 (27.1)	26 (16.8)	35 (23.0)
	≥ 18.5 to < 25.0	39 (67.2)	40 (71.4)	67 (69.1)	59 (61.5)	106 (68.4)	99 (65.1)
	≥ 25.0 to < 30.0	10 (17.2)	5 (8.9)	11 (11.3)	10 (10.4)	21 (13.5)	15 (9.9)
	≥ 30.0	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
民族	Not Hispanic or Latino	58 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)
人種	Asian	58 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)
地域	日本	54 (93.1)	54 (96.4)	97 (100.0)	96 (100.0)	151 (97.4)	150 (98.7)
	韓国	4 (6.9)	2 (3.6)	0	0	4 (2.6)	2 (1.3)
SBM 回数 のベースライン 値 (回/週)	平均	1.04	0.99	1.01	1.10	1.02	1.06
	標準偏差	0.92	0.79	0.76	0.85	0.82	0.83
SBM 回数 のベースライン 値 (回/週) の 分布 n (%)	< 1	25 (43.1)	25 (44.6)	42 (43.3)	37 (38.5)	67 (43.2)	62 (40.8)
	≥ 1 to < 2	15 (25.9)	21 (37.5)	38 (39.2)	32 (33.3)	53 (34.2)	53 (34.9)
	≥ 2 to < 3	18 (31.0)	10 (17.9)	17 (17.5)	27 (28.1)	35 (22.6)	37 (24.3)
	≥ 3	0	0	0	0	0	0
定時オピオイド 投与量の ベースライン 値 (mg/日) ^a	平均	82.25	85.46	57.3	69.5	66.7	75.4
	標準偏差	87.20	98.45	46.4	99.5	65.6	99.1
定時オピオイド 投与量の ベースライン 値 (mg/日) ^a の分布 n (%)	< 15	2 (3.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)
	≥ 15 to < 30	13 (22.4)	13 (23.2)	24 (24.7)	27 (28.1)	37 (23.9)	40 (26.3)
	≥ 30 to < 60	16 (27.6)	15 (26.8)	24 (24.7)	29 (30.2)	40 (25.8)	44 (28.9)
	≥ 60 to < 120	13 (22.4)	15 (26.8)	34 (35.1)	25 (26.0)	47 (30.3)	40 (26.3)
	≥ 120	14 (24.1)	13 (23.2)	13 (13.4)	14 (14.6)	27 (17.4)	27 (17.8)

		V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
		0.2 mg N = 58	プラセボ N = 56	0.2 mg N = 97	プラセボ N = 96	0.2 mg N = 155	プラセボ N = 152
前治療薬としての主な定時オピオイドの種類	オキシコドン	41 (70.7)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
	フェンタニル	7 (12.1)	14 (25.0)	22 (22.7)	22 (22.9)	29 (18.7)	36 (23.7)
	モルヒネ	8 (13.8)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
前治療薬としての定時緩下薬	あり	58 (100.0)	56 (100.0)	72 (74.2)	74 (77.1)	130 (83.9)	130 (85.5)
	なし	0	0	25 (25.8)	22 (22.9)	25 (16.1)	22 (14.5)
前治療薬としての主な定時緩下薬の種類	酸化マグネシウム	53 (91.4)	50 (89.3)	63 (64.9)	67 (69.8)	116 (74.8)	117 (77.0)
	センノシド						
	A・B	4 (6.9)	5 (8.9)	17 (17.5)	18 (18.8)	21 (13.5)	23 (15.1)
レスキュー緩下薬使用のベースライン値 (回/週)	平均	6.28	6.76	5.13	5.92	5.56	6.23
	標準偏差	5.00	5.21	3.65	4.92	4.23	5.03
入院/外来	入院	16 (27.6)	14 (25.0)	20 (20.6)	19 (19.8)	36 (23.2)	33 (21.7)
	外来	42 (72.4)	42 (75.0)	77 (79.4)	77 (80.2)	119 (76.8)	119 (78.3)
がんの原発巣	肺がん	21 (36.2)	30 (53.6)	42 (43.3)	45 (46.9)	63 (40.6)	75 (49.3)
	乳がん	13 (22.4)	13 (23.2)	22 (22.7)	17 (17.7)	35 (22.6)	30 (19.7)
	大腸がん	3 (5.2)	0	3 (3.1)	3 (3.1)	6 (3.9)	3 (2.0)
	その他	21 (36.2)	13 (23.2)	30 (30.9)	31 (32.3)	51 (32.9)	44 (28.9)
転移	あり	53 (91.4)	52 (92.9)	82 (84.5)	87 (90.6)	135 (87.1)	139 (91.4)
	なし	5 (8.6)	4 (7.1)	15 (15.5)	9 (9.4)	20 (12.9)	13 (8.6)
Performance Status	0	11 (19.0)	16 (28.6)	28 (28.9)	33 (34.4)	39 (25.2)	49 (32.2)
	1	33 (56.9)	34 (60.7)	55 (56.7)	49 (51.0)	88 (56.8)	83 (54.6)
	2	14 (24.1)	6 (10.7)	14 (14.4)	14 (14.6)	28 (18.1)	20 (13.2)

a 経口モルヒネ換算.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での有効性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.3.3-8 に示す。また、安全性解析対象集団において、前治療薬として使用された定時緩下薬及びレスキュー緩下薬を表 2.7.3.6-5 及び表 2.7.3.6-7 に、併用薬として使用された定時緩下薬及びレスキュー緩下薬を表 2.7.3.6-11 及び表 2.7.3.6-13 に示す。

がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合と比較して、男性の割合が 40.4%とやや少なかった。また、定時オピオイドの種類を規定しなかった V9238 試験で、前治療薬として最も多く使用されていた定時オピオイドはフェンタニル (65.1%) であった。その他の被験者背景は比較対照試験 (V9222, V9236) 併合と類似していた。

表 2.7.3.3-8 被験者背景：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

		V9238	V9239	V9238+V9239 併合
		0.2 mg N = 42	0.2 mg N = 10	0.2 mg N = 52
年齢 (歳)	平均	63.9	66.9	64.5
	標準偏差	14.6	7.4	13.5
年齢の分布 n (%)	>=20 to <40	2 (4.8)	0	2 (3.8)
	>=40 to <50	6 (14.3)	0	6 (11.5)
	>=50 to <65	12 (28.6)	3 (30.0)	15 (28.8)
	>=65 to <75	10 (23.8)	5 (50.0)	15 (28.8)
	>=75	12 (28.6)	2 (20.0)	14 (26.9)
性別 n (%)	男性	19 (45.2)	2 (20.0)	21 (40.4)
	女性	23 (54.8)	8 (80.0)	31 (59.6)
体重 (kg)	平均	55.75	53.80	55.38
	標準偏差	9.79	8.21	9.46
BMI (kg/m ²)	平均	22.26	22.69	22.34
	標準偏差	3.78	3.20	3.65
BMI の分布 n (%)	< 18.5	7 (16.7)	0	7 (13.5)
	≥ 18.5 to < 25.0	26 (61.9)	7 (70.0)	33 (63.5)
	≥ 25.0 to < 30.0	8 (19.0)	3 (30.0)	11 (21.2)
	≥ 30.0	1 (2.4)	0	1 (1.9)
民族	Not Hispanic or Latino	42 (100.0)	10 (100.0)	52 (100.0)
人種	Asian	42 (100.0)	10 (100.0)	52 (100.0)
地域	日本	42 (100.0)	10 (100.0)	52 (100.0)
SBM 回数のベースライン値 (回/週)	平均	1.21	1.30	1.23
	標準偏差	0.90	0.82	0.88
SBM 回数のベースライン値 (回/週) の分布 n (%)	< 1	15 (35.7)	2 (20.0)	17 (32.7)
	≥ 1 to <2	13 (31.0)	5 (50.0)	18 (34.6)
	≥ 2 to <3	14 (33.3)	3 (30.0)	17 (32.7)
	≥ 3	0	0	0
定時オピオイド ^a 投与量のベースライン値 (mg/日) ^b	平均	74.7	45.3	69.1
	標準偏差	68.6	20.4	63.2
定時オピオイド投与量のベースライン値 (mg/日) ^b の分布 n (%)	<15	5 (11.9)	1 (10.0)	6 (11.5)
	>=15 to <30	4 (9.5)	1 (10.0)	5 (9.6)
	>=30 to <60	9 (21.4)	4 (40.0)	13 (25.0)
	>=60 to <120	15 (35.7)	4 (40.0)	19 (36.5)
	>=120	9 (21.4)	0	9 (17.3)
前治療薬としての主な定時オピオイドの種類 ^a	フェンタニル	28 (65.1)	—	—
	モルヒネ	10 (23.3)	—	—
	コデイン	9 (20.9)	—	—
前治療薬としての定時緩下薬	あり	36 (85.7)	9 (90.0)	45 (86.5)
	なし	6 (14.3)	1 (10.0)	7 (13.5)
前治療薬としての主な定時緩下薬の種類	酸化マグネシウム	31 (72.1)	8 (80.0)	39 (73.6)
	センノシド A・B	11 (25.6)	1 (10.0)	12 (22.6)
レスキュー緩下薬使用のベースライン値 (回/週)	平均	3.14	4.55	3.41
	標準偏差	2.58	2.87	2.67
入院/外来	入院	0	0	0
	外来	42 (100.0)	10 (100.0)	52 (100.0)

a V9239 試験ではオキシコドン。

b 経口モルヒネ換算。

海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) 併合での主要な有効性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.3.6-16 に、検証試験 (V9231, V9232) 併合で併用されていた強い又は中程度のチトクローム P450 (CYP) 3A 誘導薬を表 2.7.3.6-17 に示す。また、検証試験 (V9231, V9232) の各試験での主要な有効性解析対象集団及び長期投与試験 (V9235) での安全性解析対象集団で前治療薬として使用されていた緩下薬及びオピオイドをそれぞれ表 2.7.6.19-6, 表 2.7.6.20-6, 及び表 2.7.6.21-6 に示す。

国内試験と比較して、第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) 併合での全被験者の平均年齢は 53.2 歳と低く、平均体重が 90.0 kg, 平均 BMI が 31.5 と大きかった。男性の割合は 38.1%であり、国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) と同じ傾向が認められた。ベースライン時のオピオイドの平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 124.2 mg/日と高かった。また、各試験で前治療薬として最も多く使用されていたオピオイドはバイコディン (ヒドロコドン酒石酸水素塩とアセトアミノフェンの配合剤) (約 30%~40%), 前治療薬として最も多く使用されていた緩下薬はビサコジル (スクリーニング期中のレスキュー緩下薬をビサコジルに限定していた V9231 及び V9232 試験では約 80%~100%, 規定を設けていなかった V9235 試験では約 30%) であった。

ベースライン時の SBM 回数は、V9231 試験では 1.31 回/週, V9232 試験では 1.17 回/週, 及び V9235 試験では 1.60 回/週であった。V9231 及び V9232 試験と比較して V9235 試験でやや高かったことは、V9235 試験ではスクリーニング期及び治療期を通じて定時緩下薬の使用継続を許容した一方、V9231 及び V9232 試験ではスクリーニング期、治療期を通じて定時緩下薬の使用を禁止したことに起因すると考えられる (2.7.3.1.3.6 項参照)。

検証試験 (V9231, V9232) 併合で、強い又は中程度の CYP3A 誘導薬を併用した被験者は、0.2 mg 併合群で 549 例中 11 例, プラセボ併合群で 546 例中 13 例であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 SBM レスポンダー率

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での、治療期 2 週間の SBM レスポンダー率を表 2.7.3.3-9 に示す。0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率は 73.5%, 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との差は 38.0%であり、有意差が認められた ($P < 0.0001$)。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。また、各試験でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-9 治療期2週間及び各週のSBMレスポンス率：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N	レスポンス率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
					群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P値 ^c
2週間							
V9222	プラセボ	56	37.5% (21/56)	24.9%, 51.5%	—	—	—
	0.2 mg	58	77.6% (45/58)	64.7%, 87.5%	40.1% (8.5%)	23.5%, 56.7%	<0.0001
V9236	プラセボ	96	34.4% (33/96)	25.0%, 44.8%	—	—	—
	0.2 mg	97	71.1% (69/97)	61.0%, 79.9%	36.8% (6.7%)	23.7%, 49.9%	<0.0001
V9222+V9236 併合	0.2 mg	155	73.5% (114/155)	65.9%, 80.3%	38.0% (5.3%)	27.6%, 48.4%	<0.0001
1週目							
V9222	プラセボ	56	41.1% (23/56)	28.1%, 55.0%	—	—	—
	0.2 mg	58	81.0% (47/58)	68.6%, 90.1%	40.0% (8.3%)	23.6%, 56.3%	<0.0001
V9236	プラセボ	96	44.8% (43/96)	34.6%, 55.3%	—	—	—
	0.2 mg	97	77.3% (75/97)	67.7%, 85.2%	32.5% (6.6%)	19.6%, 45.5%	<0.0001
V9222+V9236 併合	0.2 mg	155	78.7% (122/155)	71.4%, 84.9%	35.3% (5.2%)	25.0%, 45.5%	<0.0001
2週目 (LOCF)							
V9222	プラセボ	56	32.1% (18/56)	20.3%, 46.0%	—	—	—
	0.2 mg	58	67.2% (39/58)	53.7%, 79.0%	35.1% (8.8%)	17.9%, 52.3%	0.0002
V9236	プラセボ	96	31.3% (30/96)	22.2%, 41.5%	—	—	—
	0.2 mg	97	66.0% (64/97)	55.7%, 75.3%	34.7% (6.7%)	21.5%, 48.0%	<0.0001
V9222+V9236 併合	0.2 mg	155	66.5% (103/155)	58.4%, 73.8%	34.9% (5.4%)	24.3%, 45.4%	<0.0001

a Clopper-Pearson 法.

b V9222+V9236 併合では, Koch らの推定方法 [7] により算出.

c 各試験ではカイ二乗検定. V9222+V9236 併合では, 試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定.
SE: 標準誤差.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での, 治療期最初の2週間及び各週のSBMレスポンス率を表 2.7.3.3-10 に示す. 0.2 mg 併合群の治療期最初の2週間におけるSBMレスポンス率は82.7%であり, がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期2週間におけるSBMレスポンス率と類似していた. 投与開始1週目及び2週目でも同様の結果であった.

表 2.7.3.3-10 治療期最初の2週間及び各週のSBMレスポンス率：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N	レスポンス率	95%信頼区間 ^a
治療期最初の2週間				
V9238	0.2 mg	42	81.0% (34/42)	65.9%, 91.4%
V9239	0.2 mg	10	90.0% (9/10)	55.5%, 99.7%
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	82.7% (43/52)	69.7%, 91.8%
1週目				
V9238	0.2 mg	42	85.7% (36/42)	71.5%, 94.6%
V9239	0.2 mg	10	90.0% (9/10)	55.5%, 99.7%
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	86.5% (45/52)	74.2%, 94.4%

評価期間 試験	投与群	N	レスポンド率	95%信頼区間 ^a
2週目 (LOCF)				
V9238	0.2 mg	42	76.2% (32/42)	60.5%, 87.9%
V9239	0.2 mg	10	90.0% (9/10)	55.5%, 99.7%
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	78.8% (41/52)	65.3%, 88.9%

a Clopper-Pearson 法.

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合での SBM レスポンド率を表 2.7.3.3-11 に示す. 0.2 mg 併合群の SBM レスポンド率は 50.1%, プラセボ併合群との差は 16.0%であり, プラセボ群と比較して有意に高かった ($P < 0.0001$). また, 各試験でも同様の結果であった. 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期 2 週間における SBM レスポンド率及びプラセボ群との差と比較して, SBM レスポンド率が低く, 群間差が小さかったことは, SBM レスポンド率の定義の違い (2.7.3.1.4 項参照) に起因すると考えられた.

表 2.7.3.3-11 SBM レスポンド率: 海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

試験	投与群	N	レスポンド率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
					群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^c
V9231	プラセボ	272	34.6% (94/272)	28.9%, 40.5%	—	—	—
	0.2 mg	273	47.6% (130/273)	41.6%, 53.7%	13.0% (4.19%)	4.8%, 21.3%	0.0020
V9232	プラセボ	274	33.6% (92/274)	28.0%, 39.5%	—	—	—
	0.2 mg	276	52.5% (145/276)	46.5%, 58.6%	18.9% (4.12%)	10.8%, 27.0%	<0.0001
V9231+V9232 併合	プラセボ	546	34.1% (186/546)	30.1%, 38.2%	—	—	—
	0.2 mg	549	50.1% (275/549)	45.8%, 54.4%	16.0% (2.94%)	10.2%, 21.8%	<0.0001

a Clopper-Pearson 法.

b Koch らの推定方法 [7] により算出.

c オピオイド投与量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定. V9231+V9232 併合では, 試験も層別因子とした.

SE: 標準誤差.

2.7.3.3.2 CSBM レスポンド率

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での, 治療期 2 週間及び各週の CSBM レスポンド率を表 2.7.3.3-12 に示す. 0.2 mg 併合群の CSBM レスポンド率は 42.6%, 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との差は 29.4%であり, 有意差が認められた ($P < 0.0001$). 投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった. また, 各試験でも同様の結果であった.

表 2.7.3.3-12 治療期 2 週間及び各週の CSBM レスポンダー率：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N	レスポンダー率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
					群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^c
2 週間							
V9222	プラセボ	56	14.3% (8/56)	6.4%, 26.2%	—	—	—
	0.2 mg	58	46.6% (27/58)	33.3%, 60.1%	32.3% (8.0%)	16.5%, 48.0%	0.0002
V9236	プラセボ	96	12.5% (12/96)	6.6%, 20.8%	—	—	—
	0.2 mg	97	40.2% (39/97)	30.4%, 50.7%	27.7% (6.0%)	15.9%, 39.5%	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	13.2% (20/152)	8.2%, 19.6%	—	—	—
	0.2 mg	155	42.6% (66/155)	34.7%, 50.8%	29.4% (4.9%)	19.9%, 38.9%	<0.0001
1 週目							
V9222	プラセボ	56	14.3% (8/56)	6.4%, 26.2%	—	—	—
	0.2 mg	58	53.4% (31/58)	39.9%, 66.7%	39.2% (8.0%)	23.4%, 54.9%	<0.0001
V9236	プラセボ	96	15.6% (15/96)	9.0%, 24.5%	—	—	—
	0.2 mg	97	49.5% (48/97)	39.2%, 59.8%	33.9% (6.3%)	21.5%, 46.2%	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	15.1% (23/152)	9.8%, 21.8%	—	—	—
	0.2 mg	155	51.0% (79/155)	42.8%, 59.1%	35.8% (5.0%)	26.1%, 45.6%	<0.0001
2 週目 (LOCF)							
V9222	プラセボ	56	12.5% (7/56)	5.2%, 24.1%	—	—	—
	0.2 mg	58	43.1% (25/58)	30.2%, 56.8%	30.6% (7.9%)	15.2%, 46.0%	0.0003
V9236	プラセボ	96	14.6% (14/96)	8.2%, 23.3%	—	—	—
	0.2 mg	97	44.3% (43/97)	34.2%, 54.8%	29.7% (6.2%)	17.6%, 41.9%	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	13.8% (21/152)	8.8%, 20.3%	—	—	—
	0.2 mg	155	43.9% (68/155)	35.9%, 52.1%	30.1% (4.9%)	20.5%, 39.7%	<0.0001

a Clopper-Pearson 法.

b V9222+V9236 併合では, Koch らの推定方法 [7] により算出.

c 各試験ではカイ二乗検定. V9222+V9236 併合では, 試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定.
SE: 標準誤差.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での, 治療期最初の 2 週間及び各週の CSBM レスポンダー率を表 2.7.3.3-13 に示す. 0.2 mg 併合群の CSBM レスポンダー率は 44.2%であり, がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期 2 週間における CSBM レスポンダー率と類似していた. 投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった.

表 2.7.3.3-13 治療期最初の 2 週間及び各週の CSBM レスポンダー率：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N	レスポンダー率	95%信頼区間 ^a
治療期最初の 2 週間				
V9238	0.2 mg	42	42.9% (18/42)	27.7%, 59.0%
V9239	0.2 mg	10	50.0% (5/10)	18.7%, 81.3%
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	44.2% (23/52)	30.5%, 58.7%
1 週目				
V9238	0.2 mg	42	52.4% (22/42)	36.4%, 68.0%
V9239	0.2 mg	10	50.0% (5/10)	18.7%, 81.3%
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	51.9% (27/52)	37.6%, 66.0%

評価期間 試験	投与群	N	レスポンド率	95%信頼区間 ^a
2週目 (LOCF)				
V9238	0.2 mg	42	40.5% (17/42)	25.6%, 56.7%
V9239	0.2 mg	10	60.0% (6/10)	26.2%, 87.8%
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	44.2% (23/52)	30.5%, 58.7%

a Clopper-Pearson 法.

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) での, CSBM レスポンド率をそれぞれ表 2.7.6.19-13 及び表 2.7.6.20-13 に示す. 0.2 mg 群の CSBM レスポンド率は 24.9% 及び 31.2% であり, 各試験ともに 0.2 mg 群の CSBM レスポンド率はプラセボ群と比較して有意に高かった ($P = 0.0019$, $P = 0.0003$). 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期 2 週間における CSBM レスポンド率及びプラセボ群との差と比較して, CSBM レスポンド率が低く, 群間差が小さかったことは, SBM レスポンド率と同様に, CSBM レスポンド率の定義の違い (2.7.3.1.4 項参照) に起因すると考えられた.

2.7.3.3.2.3 SBM 回数

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での, 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数を表 2.7.3.3-14 に, 1 日あたりの SBM 回数のベースラインから各日の変化量を表 2.7.3.6-18 に示す. 0.2 mg 併合群の SBM 回数 [平均 ± 標準偏差 (SD)] は, ベースラインの 1.02 ± 0.82 回/週から治療期 2 週間で 6.03 ± 6.05 回/週に増加した. ベースラインからの変化量 [調整平均 ± 標準誤差 (SE)] は 4.97 ± 0.38 回/週, プラセボ併合群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 3.47 ± 0.53 回/週であり, 有意差が認められた ($P < 0.0001$). 投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった. 0.2 mg 併合群の 1 日あたりの SBM 回数のベースラインから各日の変化量は, 投与開始日からプラセボ併合群と比較して有意差が認められ, 14 日目を除きすべての投与日で有意差が認められた. また, 各試験でもほぼ同様の結果であった.

表 2.7.3.3-14 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数: 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95% 信頼区間 ^c	P 値 ^c
2 週間								
V9222	プラセボ	56	0.99 (0.79)	2.49 (2.95)	1.50 (0.68)	—	—	—
	0.2 mg	58	1.04 (0.92)	5.79 (3.74)	4.75 (0.67)	3.25 (0.95)	1.38, 5.13	0.0007
V9236	プラセボ	96	1.10 (0.85)	2.64 (2.49)	1.54 (0.54)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.01 (0.76)	6.16 (7.09)	5.16 (0.53)	3.62 (0.76)	2.13, 5.12	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	1.06 (0.83)	2.59 (2.66)	1.50 (0.38)	—	—	—
	0.2 mg	155	1.02 (0.82)	6.03 (6.05)	4.97 (0.38)	3.47 (0.53)	2.43, 4.52	<0.0001
1 週目								
V9222	プラセボ	56	0.99 (0.79)	3.03 (3.93)	2.03 (0.74)	—	—	—
	0.2 mg	58	1.04 (0.92)	6.49 (4.12)	5.45 (0.73)	3.42 (1.04)	1.37, 5.46	0.0012
V9236	プラセボ	96	1.10 (0.85)	2.83 (2.85)	1.73 (0.56)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.01 (0.76)	6.70 (7.25)	5.70 (0.55)	3.97 (0.78)	2.42, 5.52	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	1.06 (0.83)	2.90 (3.28)	1.82 (0.41)	—	—	—
	0.2 mg	155	1.02 (0.82)	6.62 (6.25)	5.58 (0.40)	3.76 (0.57)	2.64, 4.87	<0.0001

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の95% 信頼区間 ^c	P 値 ^c
2 週目								
V9222	プラセボ	55	0.99 (0.79)	1.95 (2.66)	0.93 (0.55)	—	—	—
	0.2 mg	54	1.04 (0.92)	5.02 (3.67)	3.93 (0.55)	3.00 (0.77)	1.47, 4.53	0.0001
V9236	プラセボ	91	1.10 (0.85)	2.35 (2.96)	1.24 (0.39)	—	—	—
	0.2 mg	86	1.01 (0.76)	4.59 (3.67)	3.97 (0.40)	2.73 (0.56)	1.61, 3.84	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ 0.2 mg	146 140	1.06 (0.83) 1.02 (0.82)	2.20 (2.85) 4.75 (3.66)	1.10 (0.30) 3.95 (0.30)	— 2.84 (0.42)	— 2.01, 3.68	— <0.0001

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の SBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また、週ごとの SBM 回数に対する解析は投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。なお、V9222+V9236 併合では、それぞれのモデルで試験も共変量に含めた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、治療期最初の 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数を表 2.7.3.3-15 に、1 日あたりの SBM 回数のベースラインから各日の変化量を表 2.7.3.6-19 に示す。0.2 mg 併合群の SBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 1.23 ± 0.88 回/週から治療期最初の 2 週間で 6.65 ± 4.24 回/週に増加した。ベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 5.42 ± 4.20 回/週であり、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合の治療期 2 週間での回数及びベースラインからの変化量と類似していた。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-15 治療期最初の 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)	変化量平均の 95%信頼区間
治療期最初の 2 週間						
V9238	0.2 mg	42	1.21 (0.90)	6.63 (4.45)	5.42 (4.46)	4.03, 6.81
V9239	0.2 mg	10	1.30 (0.82)	6.75 (3.41)	5.45 (3.03)	3.28, 7.62
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	1.23 (0.88)	6.65 (4.24)	5.42 (4.20)	4.25, 6.59
1 週目						
V9238	0.2 mg	42	1.21 (0.90)	7.45 (5.32)	6.24 (5.40)	4.56, 7.92
V9239	0.2 mg	10	1.30 (0.82)	7.40 (4.09)	6.10 (3.70)	3.46, 8.74
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	1.23 (0.88)	7.44 (5.07)	6.21 (5.08)	4.80, 7.63
2 週目						
V9238	0.2 mg	42	1.21 (0.90)	5.81 (4.07)	4.60 (3.98)	3.36, 5.84
V9239	0.2 mg	10	1.30 (0.82)	6.10 (2.88)	4.80 (2.55)	2.97, 6.63
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	1.23 (0.88)	5.87 (3.85)	4.63 (3.73)	3.60, 5.67

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

SD：標準偏差。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合での治療期最後の 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数を表 2.7.3.3-16 に示す。0.2 mg 併合群のベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 3.50 ± 0.130 回/週、プラセボ併合群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 1.35 ± 0.182 回/週であり、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療

期2週間における変化量のプラセボ群との差と比較して小さいものの、有意差が認められた ($P < 0.0001$)。

また、治療期1週目における1週間あたりのSBM回数を表2.7.3.3-17に示す。0.2 mg併合群のベースラインからの変化量(調整平均 ± SE)は 3.68 ± 0.136 回/週、プラセボ併合群との変化量の差(調整平均 ± SE)は 2.14 ± 0.190 回/週であり、がん患者対象比較対照試験(V9222, V9236)併合での治療期1週目における変化量のプラセボ群との差と比較して小さいものの、有意差が認められた ($P < 0.0001$)。

更に、治療期12週間の各週における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量の推移を図2.7.3.3-1に示す。いずれの時点でも、0.2 mg併合群の変化量はプラセボ併合群と比較して有意差が認められた。

いずれの評価項目も、各試験でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-16 治療期最後の2週間における1週間あたりのSBM回数：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE)	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE)	群間差の 95%信頼区間	P値 ^b
V9231	プラセボ	272	1.30 (0.713)	3.44 (2.470)	2.12 (0.192)	—	—	—
	0.2 mg	273	1.31 (0.746)	4.77 (3.768)	3.42 (0.193)	1.30 (0.271)	0.77, 1.83	<0.0001
V9232	プラセボ	274	1.17 (0.730)	3.44 (2.611)	2.16 (0.174)	—	—	—
	0.2 mg	276	1.16 (0.755)	4.84 (3.205)	3.56 (0.174)	1.40 (0.243)	0.92, 1.88	<0.0001
V9231+V9232 併合	プラセボ	546	— ^c	— ^c	2.15 (0.129)	—	—	—
	0.2 mg	549	— ^c	— ^c	3.50 (0.130)	1.35 (0.182)	0.99, 1.71	<0.0001

a 欠測のため、観測時点の例数は、V9231試験では0.2 mg群270例、プラセボ群271例、V9232試験では0.2 mg群273例。

b 解析は投与群を固定効果とし、オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いた。V9231+V9232併合では、試験も共変量に含めた。

c 併合では変化量のみ算出した。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

表 2.7.3.3-17 治療期1週目における1週間あたりのSBM回数：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE)	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE)	群間差の 95%信頼区間	P値 ^b
V9231	プラセボ	272	1.30 (0.713)	2.64 (2.045)	1.36 (0.184)	—	—	—
	0.2 mg	273	1.31 (0.746)	4.77 (3.889)	3.48 (0.185)	2.11 (0.260)	1.60, 2.63	<0.0001
V9232	プラセボ	274	1.17 (0.730)	2.89 (2.457)	1.69 (0.198)	—	—	—
	0.2 mg	276	1.16 (0.755)	5.06 (3.952)	3.86 (0.199)	2.17 (0.277)	1.63, 2.71	<0.0001
V9231+V9232 併合	プラセボ	546	— ^c	— ^c	1.53 (0.135)	—	—	—
	0.2 mg	549	— ^c	— ^c	3.68 (0.136)	2.14 (0.190)	1.77, 2.51	<0.0001

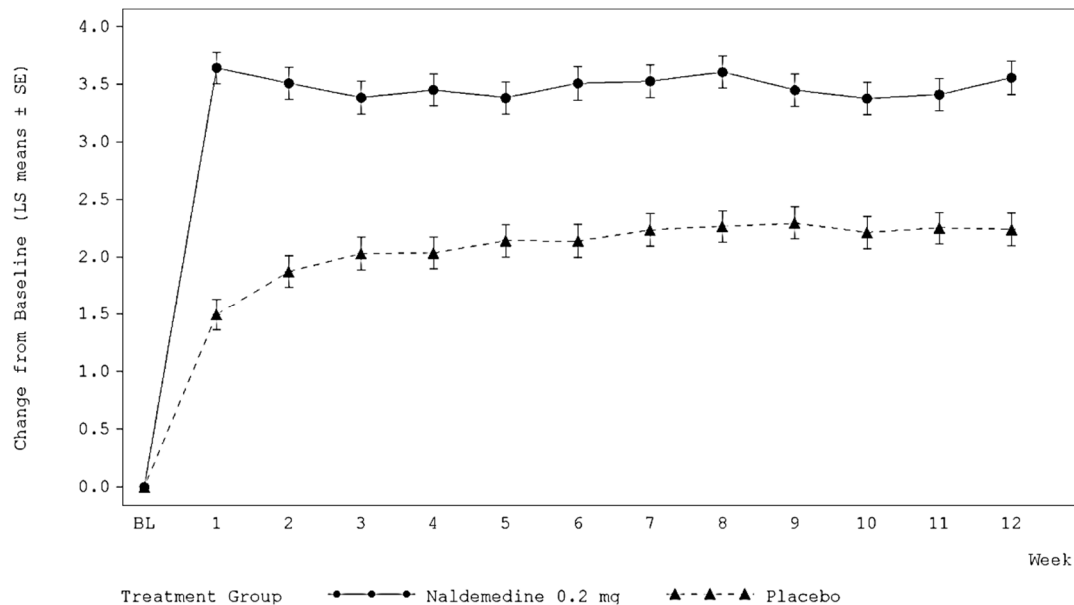
a 欠測のため、観測時点の例数は、V9231試験では0.2 mg群270例、プラセボ群271例、V9232試験では0.2 mg群273例。

b 解析は投与群を固定効果とし、オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いた。V9231+V9232併合では、試験も共変量に含めた。

c 併合では変化量のみ算出した。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

図 2.7.3.3-1 各週における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量の推移：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)



解析方法：1週間あたりのSBM回数変化量を応答変数とし、投与群、観察週、投与群と観察週の交互作用を固定効果、オピオイド投与量の層と試験を共変量としたMMRM.

2.7.3.3.2.4 CSBM回数

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での、治療期2週間及び各週における1週間あたりのCSBM回数を表 2.7.3.3-18に示す.0.2 mg併合群のCSBM回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの0.49 ± 0.64回/週から治療期2週間で3.38 ± 3.56回/週に増加した. ベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は2.90 ± 0.22回/週, プラセボ群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は2.22 ± 0.31回/週であり, 有意差が認められた (P < 0.0001). 投与開始1週目及び2週目でも同様の結果であった. また, 各試験でも同様の結果であった.

表 2.7.3.3-18 治療期2週間及び各週における1週間あたりのCSBM回数：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の95% 信頼区間 ^c	P値 ^c
2週間								
V9222	プラセボ	56	0.42 (0.62)	1.02 (1.56)	0.60 (0.39)	—	—	—
	0.2 mg	58	0.45 (0.64)	3.54 (3.52)	3.09 (0.39)	2.49 (0.55)	1.40, 3.57	<0.0001
V9236	プラセボ	96	0.48 (0.67)	1.18 (1.77)	0.71 (0.27)	—	—	—
	0.2 mg	97	0.52 (0.64)	3.29 (3.60)	2.76 (0.27)	2.05 (0.39)	1.29, 2.81	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	0.46 (0.65)	1.12 (1.69)	0.68 (0.22)	—	—	—
	0.2 mg	155	0.49 (0.64)	3.38 (3.56)	2.90 (0.22)	2.22 (0.31)	1.61, 2.83	<0.0001

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の95% 信頼区間 ^c	P 値 ^c
1 週目								
V9222	プラセボ	56	0.42 (0.62)	1.09 (1.88)	0.67 (0.45)	—	—	—
	0.2 mg	58	0.45 (0.64)	3.89 (3.99)	3.43 (0.44)	2.76 (0.63)	1.52, 4.00	<0.0001
V9236	プラセボ	96	0.48 (0.67)	1.07 (1.69)	0.60 (0.30)	—	—	—
	0.2 mg	97	0.52 (0.64)	3.65 (4.01)	3.13 (0.30)	2.52 (0.42)	1.70, 3.35	<0.0001
V9222+V9236 併合	0.2 mg	155	0.46 (0.65)	1.08 (1.75)	0.65 (0.25)	—	—	—
	0.2 mg	155	0.49 (0.64)	3.74 (3.99)	3.27 (0.24)	2.62 (0.34)	1.95, 3.29	<0.0001
2 週目								
V9222	プラセボ	55	0.42 (0.62)	0.95 (1.80)	0.51 (0.40)	—	—	—
	0.2 mg	54	0.45 (0.64)	3.11 (3.37)	2.66 (0.39)	2.15 (0.56)	1.05, 3.25	0.0002
V9236	プラセボ	91	0.48 (0.67)	1.23 (2.15)	0.74 (0.25)	—	—	—
	0.2 mg	86	0.52 (0.64)	2.49 (2.68)	2.11 (0.26)	1.37 (0.36)	0.65, 2.08	0.0002
V9222+V9236 併合	0.2 mg	146	0.46 (0.65)	1.12 (2.02)	0.67 (0.21)	—	—	—
	0.2 mg	140	0.49 (0.64)	2.73 (2.97)	2.35 (0.21)	1.68 (0.30)	1.09, 2.27	<0.0001

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の CSBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また、週ごとの CSBM 回数に対する解析は投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。なお、V9222+V9236 併合については、それぞれのモデルで試験も共変量に含めた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、治療期最初の 2 週間及び各週における 1 週間あたりの CSBM 回数を表 2.7.3.3-19 に示す。0.2 mg 併合群の CSBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 0.33 ± 0.52 回/週から治療期最初の 2 週間で 3.22 ± 3.45 回/週に増加した。ベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 2.89 ± 3.34 回/週であり、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合の治療期 2 週間での回数及びベースラインからの変化量と類似していた。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-19 治療期最初の 2 週間における 1 週間あたりの CSBM 回数：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)	変化量平均の 95%信頼区間
治療期最初の 2 週間						
V9238	0.2 mg	42	0.33 (0.55)	3.07 (3.35)	2.74 (3.18)	1.75, 3.73
V9239	0.2 mg	10	0.30 (0.42)	3.85 (3.94)	3.55 (4.07)	0.64, 6.46
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	0.33 (0.52)	3.22 (3.45)	2.89 (3.34)	1.96, 3.83
1 週目						
V9238	0.2 mg	42	0.33 (0.55)	3.52 (4.00)	3.19 (3.84)	1.99, 4.39
V9239	0.2 mg	10	0.30 (0.42)	4.00 (4.19)	3.70 (4.34)	0.59, 6.81
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	0.33 (0.52)	3.62 (4.00)	3.29 (3.90)	2.20, 4.37
2 週目						
V9238	0.2 mg	42	0.33 (0.55)	2.62 (3.02)	2.29 (2.85)	1.40, 3.17
V9239	0.2 mg	10	0.30 (0.42)	3.70 (3.89)	3.40 (3.98)	0.55, 6.25
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	0.33 (0.52)	2.83 (3.19)	2.50 (3.09)	1.64, 3.36

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

SD：標準偏差。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合での治療期最後の2週間における1週間あたりのCSBM回数を表 2.7.3.3-20 に示す。0.2 mg 併合群のベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 2.68 ± 0.119 回/週, プラセボ併合群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 1.08 ± 0.167 回/週であり, 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期2週間における変化量のプラセボ群との差と比較して小さいものの, 有意差が認められた ($P < 0.0001$)。また, 各試験でも同様の結果であった。更に, 表 2.7.6.19-20 及び表 2.7.6.20-20 に示すように, 各試験では治療期12週間のいずれの時点でも, 0.2 mg 群の変化量はプラセボ群と比較して有意差が認められた。

表 2.7.3.3-20 治療期最後の2週間における1週間あたりのCSBM回数：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE)	群間比較 対プラセボ		P 値 ^b
						変化量調整 平均群間差 (SE)	群間差の 95%信頼区間	
V9231	プラセボ	272	0.38 (0.567)	1.97 (2.146)	1.57 (0.170)	—	—	—
	0.2 mg	273	0.40 (0.596)	3.00 (3.374)	2.58 (0.170)	1.01 (0.240)	0.54, 1.48	<0.0001
V9232	プラセボ	274	0.40 (0.560)	2.08 (2.542)	1.62 (0.166)	—	—	—
	0.2 mg	276	0.35 (0.513)	3.19 (3.095)	2.77 (0.166)	1.15 (0.232)	0.70, 1.61	<0.0001
V9231+V9232 併合	プラセボ	546	— ^c	— ^c	1.59 (0.119)	—	—	—
	0.2 mg	549	— ^c	— ^c	2.68 (0.119)	1.08 (0.167)	0.76, 1.41	<0.0001

a 欠測のため, 観測時点の例数は, V9231 試験では0.2 mg 群 270 例, プラセボ群 271 例, V9232 試験では0.2 mg 群 273 例。

b 解析は投与群を固定効果とし, オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いた。
V9231+V9232 併合では, 試験も共変量に含めた。

c 併合では変化量のみ算出した。

SD: 標準偏差, SE: 標準誤差。

2.7.3.3.2.5 いきみを伴わないSBM回数

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での, 治療期2週間及び各週における1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数を表 2.7.3.3-21 に示す。0.2 mg 併合群のいきみを伴わないSBM回数 (平均 ± SD) は, ベースラインの 0.49 ± 0.65 回/週から治療期2週間で 4.17 ± 5.97 回/週に増加した。ベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 3.60 ± 0.36 回/週, プラセボ群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 2.70 ± 0.50 回/週であり, 有意差が認められた ($P < 0.0001$)。投与開始1週目及び2週目でも同様の結果であった。また, 各試験でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-21 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95% 信頼区間 ^c	P 値 ^c
2 週間								
V9222	プラセボ	56	0.44 (0.57)	1.05 (1.47)	0.62 (0.62)	—	—	—
	0.2 mg	58	0.48 (0.69)	3.84 (3.50)	3.32 (0.61)	2.70 (0.87)	0.99, 4.41	0.0021
V9236	プラセボ	96	0.44 (0.62)	1.61 (2.24)	1.17 (0.53)	—	—	—
	0.2 mg	97	0.50 (0.62)	4.36 (7.06)	3.85 (0.53)	2.67 (0.75)	1.20, 4.15	0.0005
V9222+V9236 併合	プラセボ 0.2 mg	152 155	0.44 (0.60) 0.49 (0.65)	1.40 (2.01) 4.17 (5.97)	0.90 (0.36) 3.60 (0.36)	— 2.70 (0.50)	— 1.71, 3.69	— <0.0001
1 週目								
V9222	プラセボ	56	0.44 (0.57)	1.27 (2.00)	0.85 (0.67)	—	—	—
	0.2 mg	58	0.48 (0.69)	4.28 (4.06)	3.76 (0.66)	2.92 (0.94)	1.07, 4.76	0.0021
V9236	プラセボ	96	0.44 (0.62)	1.57 (2.61)	1.14 (0.55)	—	—	—
	0.2 mg	97	0.50 (0.62)	4.78 (7.30)	4.27 (0.55)	3.13 (0.78)	1.60, 4.67	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ 0.2 mg	152 155	0.44 (0.60) 0.49 (0.65)	1.46 (2.40) 4.59 (6.28)	0.98 (0.38) 4.05 (0.38)	— 3.07 (0.53)	— 2.02, 4.13	— <0.0001
2 週目								
V9222	プラセボ	55	0.44 (0.57)	0.82 (1.49)	0.38 (0.49)	—	—	—
	0.2 mg	54	0.48 (0.69)	3.48 (3.45)	2.86 (0.49)	2.49 (0.70)	1.11, 3.86	0.0005
V9236	プラセボ	91	0.44 (0.62)	1.58 (2.65)	1.16 (0.33)	—	—	—
	0.2 mg	86	0.50 (0.62)	2.96 (3.20)	2.69 (0.34)	1.53 (0.48)	0.59, 2.48	0.0017
V9222+V9236 併合	プラセボ 0.2 mg	146 140	0.44 (0.60) 0.49 (0.65)	1.29 (2.31) 3.16 (3.29)	0.82 (0.26) 2.79 (0.26)	— 1.97 (0.37)	— 1.25, 2.70	— <0.0001

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の SBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また、週ごとの SBM 回数に対する解析は投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。なお、V9222+V9236 併合では、それぞれのモデルで試験も共変量に含めた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、治療期最初の 2 週間及び各週における 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数を表 2.7.3.3-22 に示す。0.2 mg 併合群の SBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 0.38 ± 0.62 回/週から治療期最初の 2 週間で 3.53 ± 3.68 回/週に増加した。ベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 3.14 ± 3.56 回/週であり、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合の治療期 2 週間での回数及びベースラインからの変化量と比較して小さかった。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-22 治療期最初の2週間における1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)	変化量平均の 95%信頼区間
治療期最初の2週間						
V9238	0.2 mg	42	0.40 (0.66)	3.26 (3.53)	2.86 (3.37)	1.81, 3.91
V9239	0.2 mg	10	0.30 (0.48)	4.65 (4.25)	4.35 (4.24)	1.31, 7.39
V9238+V9239併合	0.2 mg	52	0.38 (0.62)	3.53 (3.68)	3.14 (3.56)	2.15, 4.14
1週目						
V9238	0.2 mg	42	0.40 (0.66)	3.64 (4.20)	3.24 (4.08)	1.97, 4.51
V9239	0.2 mg	10	0.30 (0.48)	5.20 (4.66)	4.90 (4.65)	1.57, 8.23
V9238+V9239併合	0.2 mg	52	0.38 (0.62)	3.94 (4.29)	3.56 (4.20)	2.39, 4.73
2週目						
V9238	0.2 mg	42	0.40 (0.66)	2.88 (3.31)	2.48 (3.12)	1.50, 3.45
V9239	0.2 mg	10	0.30 (0.48)	4.10 (3.96)	3.80 (3.95)	0.97, 6.63
V9238+V9239併合	0.2 mg	52	0.38 (0.62)	3.12 (3.44)	2.73 (3.30)	1.81, 3.65

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

SD：標準偏差。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合での治療期最後の2週間における1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数を表 2.7.3.3-23 に示す。0.2 mg 併合群のベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 1.66 ± 0.108 回/週、プラセボ併合群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 0.74 ± 0.151 回/週であり、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期2週間における変化量のプラセボ群との差と比較して小さいものの、有意差が認められた ($P < 0.0001$)。各試験でも同様の結果であった。また、各試験では治療期12週間のいずれの時点でも、0.2 mg 群の変化量はプラセボ群と比較して有意差が認められた [表 2.7.6.19-18 及び表 2.7.6.20-18]。

表 2.7.3.3-23 治療期最後の2週間における1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

試験	群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE)	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE)	群間差の95% 信頼区間	P値 ^b
V9231	プラセボ	272	0.08 (0.304)	0.82 (1.699)	0.73 (0.140)	—	—	—
	0.2 mg	273	0.11 (0.313)	1.57 (2.766)	1.46 (0.141)	0.73 (0.198)	0.34, 1.12	0.0003
V9232	プラセボ	274	0.13 (0.375)	1.29 (2.349)	1.10 (0.162)	—	—	—
	0.2 mg	276	0.08 (0.269)	2.00 (2.986)	1.85 (0.163)	0.75 (0.227)	0.30, 1.19	0.0011
V9231+V9232 併合	プラセボ	546	— ^c	— ^c	0.92 (0.107)	—	—	—
	0.2 mg	549	— ^c	— ^c	1.66 (0.108)	0.74 (0.151)	0.44, 1.03	<0.0001

a 欠測のため、観測時点の例数は、V9231 試験では0.2 mg 群 270 例、プラセボ群 271 例、V9232 試験では0.2 mg 群 273 例。

b 解析は投与群を固定効果とし、オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いた。V9231+V9232 併合では、試験も共変量に含めた。

c 併合では変化量のみ算出した。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

2.7.3.3.2.6 BSS が 3 又は 4 である SBM 回数

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での、治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの BSS が 3 又は 4 である SBM 回数を表 2.7.3.3-24 に示す。0.2 mg 併合群の BSS が 3 又は 4 である SBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 0.41 ± 0.59 回/週から治療期 2 週間で 2.02 ± 2.29 回/週に増加した。ベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 1.66 ± 0.16 回/週、プラセボ併合群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 0.85 ± 0.22 回/週であり、有意差が認められた ($P = 0.0002$)。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。また、各試験でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-24 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの BSS が 3 又は 4 である SBM 回数：
国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95%信頼区間 ^c	P 値 ^c
2 週間								
V9222	プラセボ	56	0.34 (0.54)	1.14 (2.05)	0.82 (0.33)	—	—	—
	0.2 mg	58	0.38 (0.54)	2.38 (2.50)	2.01 (0.33)	1.19 (0.47)	0.27, 2.11	0.0116
V9236	プラセボ	96	0.47 (0.63)	1.21 (1.59)	0.74 (0.18)	—	—	—
	0.2 mg	97	0.43 (0.61)	1.81 (2.14)	1.38 (0.18)	0.64 (0.26)	0.13, 1.15	0.0140
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	0.42 (0.60)	1.19 (1.77)	0.81 (0.16)	—	—	—
	0.2 mg	155	0.41 (0.59)	2.02 (2.29)	1.66 (0.16)	0.85 (0.22)	0.41, 1.29	0.0002
1 週目								
V9222	プラセボ	56	0.34 (0.54)	1.23 (2.16)	0.91 (0.36)	—	—	—
	0.2 mg	58	0.38 (0.54)	2.50 (2.92)	2.13 (0.35)	1.21 (0.50)	0.23, 2.20	0.0162
V9236	プラセボ	96	0.47 (0.63)	1.29 (2.16)	0.82 (0.24)	—	—	—
	0.2 mg	97	0.43 (0.61)	1.97 (2.74)	1.54 (0.24)	0.72 (0.34)	0.05, 1.39	0.0364
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	0.42 (0.60)	1.27 (2.15)	0.90 (0.20)	—	—	—
	0.2 mg	155	0.41 (0.59)	2.16 (2.81)	1.81 (0.20)	0.91 (0.28)	0.36, 1.45	0.0012
2 週目								
V9222	プラセボ	55	0.34 (0.54)	1.07 (2.19)	0.74 (0.37)	—	—	—
	0.2 mg	54	0.38 (0.54)	2.39 (2.69)	1.92 (0.37)	1.18 (0.53)	0.14, 2.22	0.0258
V9236	プラセボ	91	0.47 (0.63)	1.03 (1.66)	0.58 (0.20)	—	—	—
	0.2 mg	86	0.43 (0.61)	1.63 (2.24)	1.18 (0.21)	0.60 (0.29)	0.03, 1.16	0.0379
V9222+V9236 併合	プラセボ	146	0.42 (0.60)	1.05 (1.87)	0.68 (0.18)	—	—	—
	0.2 mg	140	0.41 (0.59)	1.92 (2.44)	1.52 (0.18)	0.84 (0.25)	0.35, 1.32	0.0008

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の SBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また、週ごとの SBM 回数に対する解析は投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。なお、V9222+V9236 併合では、それぞれのモデルで試験も共変量に含めた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差。

国内の非がん慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、治療期最初の 2 週間及び各週における 1 週間あたりの BSS が 3 又は 4 である SBM 回数を表 2.7.3.3-25 に示す。0.2 mg 併合群の SBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 0.43 ± 0.49 回/週から治療期最初の 2 週間で 2.38 ± 2.08 回/週に増加した。ベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 1.95

±2.07 回/週であり、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合の治療期 2 週間での回数及びベースラインからの変化量と類似していた。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-25 治療期最初の 2 週間における 1 週間あたりの BSS が 3 又は 4 である SBM 回数：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)	変化量平均の 95%信頼区間
治療期最初の 2 週間						
V9238	0.2 mg	42	0.36 (0.46)	2.29 (2.16)	1.93 (2.17)	1.25, 2.61
V9239	0.2 mg	10	0.75 (0.49)	2.80 (1.70)	2.05 (1.64)	0.88, 3.22
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	0.43 (0.49)	2.38 (2.08)	1.95 (2.07)	1.38, 2.53
1 週目						
V9238	0.2 mg	42	0.36 (0.46)	2.21 (2.21)	1.86 (2.26)	1.15, 2.56
V9239	0.2 mg	10	0.75 (0.49)	3.10 (1.66)	2.35 (1.36)	1.38, 3.32
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	0.43 (0.49)	2.38 (2.13)	1.95 (2.11)	1.36, 2.54
2 週目						
V9238	0.2 mg	42	0.36 (0.46)	2.36 (2.43)	2.00 (2.40)	1.25, 2.75
V9239	0.2 mg	10	0.75 (0.49)	2.50 (2.32)	1.75 (2.43)	0.01, 3.49
V9238+V9239 併合	0.2 mg	52	0.43 (0.49)	2.38 (2.39)	1.95 (2.39)	1.29, 2.62

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数。

SD：標準偏差。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) の各週の BSS が 3 又は 4 である SBM 回数のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.19-17 及び表 2.7.6.20-17 に示す。国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での治療期 2 週間及び各週における変化量のプラセボ群との差と類似しており、各試験では治療期 12 週間のいずれの時点でも、0.2 mg 群の変化量はプラセボ群と比較して有意差が認められた。

2.7.3.3.2.7 初回 SBM までの時間

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での、初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に、解析結果を表 2.7.3.3-26 に示す。初回 SBM までの時間の中央値は、0.2 mg 併合群では 4.42 時間、プラセボ併合群では 30.88 時間であり、0.2 mg 併合群の初回 SBM までの時間は、プラセボ併合群と比較して有意に短かった ($P < 0.0001$)。また、各試験でも同様の結果であった。

図 2.7.3.3-2 初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

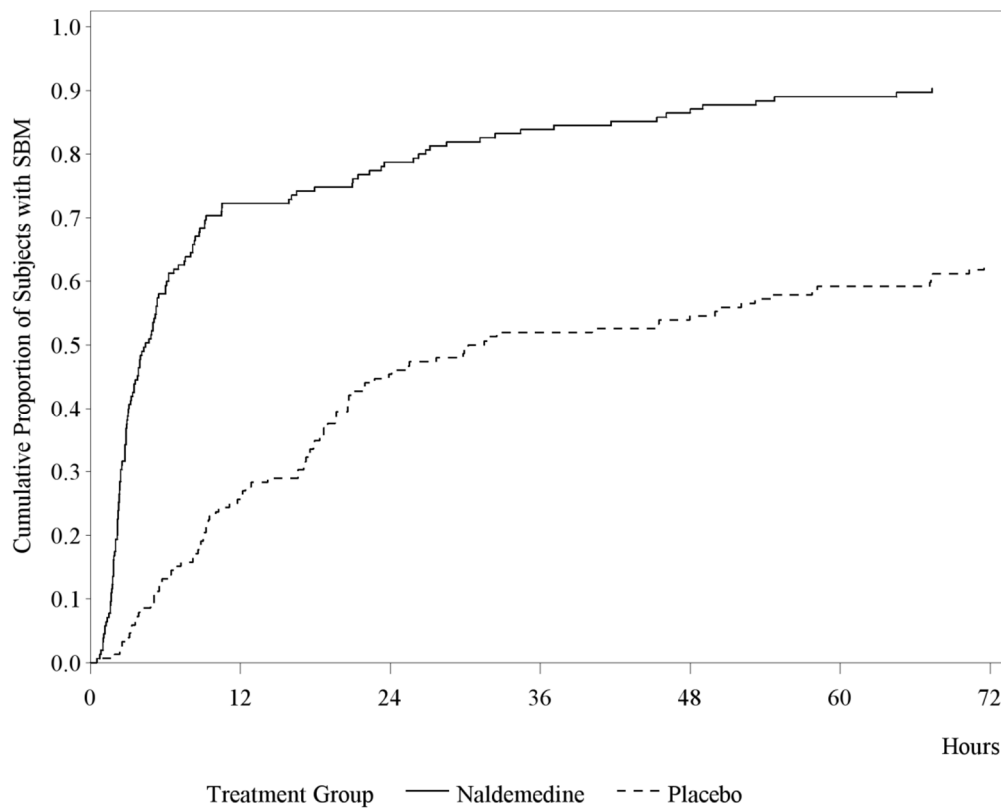


表 2.7.3.3-26 初回 SBM までの時間：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

	V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
	0.2 mg N=58 N (%)	プラセボ N=56 N (%)	0.2 mg N=97 N (%)	プラセボ N=96 N (%)	0.2 mg N=155 N (%)	プラセボ N=152 N (%)
SBM 発現例数 n (%)	55 (94.8)	44 (78.6)	91 (93.8)	81 (84.4)	146 (94.2)	125 (82.2)
打ち切り例数 n (%)	3 (5.2)	12 (21.4)	6 (6.2)	15 (15.6)	9 (5.8)	27 (17.8)
中央値 ^a (時間)	4.33	45.43	4.67	26.58	4.42	30.88
95%信頼区間 (時間)	2.97, 6.00	19.58, 73.00	3.00, 7.58	19.65, 58.17	3.25, 5.47	20.67, 54.50
P 値 ^b						
- 対 プラセボ	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

a 中央値及び95%信頼区間は初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線により推定した。

b 各試験では一般化 Wilcoxon 検定を、V9222+V9236 併合では試験を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に、解析結果を表 2.7.3.3-27 に示す。0.2 mg 併合群の初回 SBM までの時間の中央値は 6.12 時間であり、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での値と類似していた。

図 2.7.3.3-3 初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

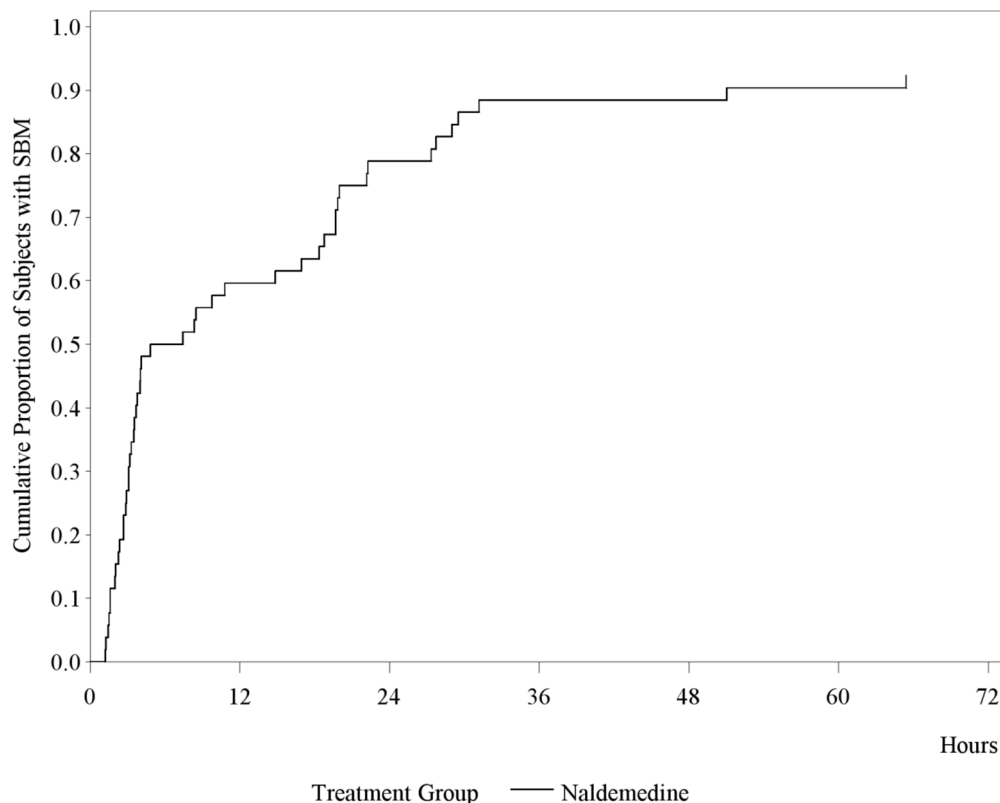


表 2.7.3.3-27 初回 SBM までの時間：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

	V9238	V9239	V9238+V9239 併合
	0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
SBM 発現例数 n (%)	42 (100.0)	10 (100.0)	52 (100.0)
打ち切り例数 n (%)	—	—	—
中央値 ^a (時間)	8.41	3.35	6.12
95%信頼区間 (時間)	3.67, 18.75	1.58, 14.83	3.50, 16.92

a 中央値及び95%信頼区間は初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線により推定した。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合での、初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に、解析結果を表 2.7.3.3-28 に示す。初回 SBM までの時間の中央値は、0.2 mg 併合群では 17.67 時間、プラセボ併合群では 46.70 時間であった。0.2 mg 併合群の中央値は国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での値と比較して大きいものの、0.2 mg 併合群の初回 SBM までの時間はプラセボ併合群と比較して有意に短かった ($P < 0.0001$)。また、各試験でも同様の結果であった。

図 2.7.3.3-4 初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

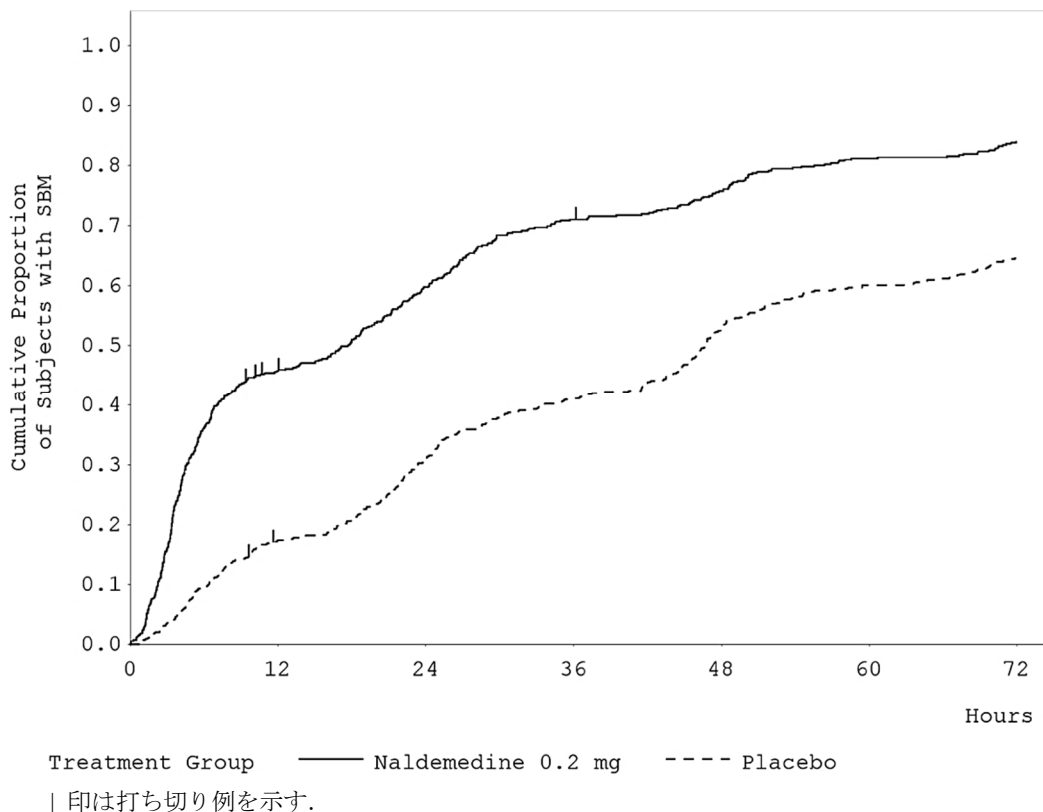


表 2.7.3.3-28 初回 SBM までの時間：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

	V9231		V9232		V9231+V9232 併合	
	0.2 mg N=273 ^a	プラセボ N=272	0.2 mg N=276 ^a	プラセボ N=274	0.2 mg N=549 ^a	プラセボ N=546
SBM 発現例数 n (%)	266 (98.2)	267 (98.2)	268 (98.9)	266 (97.1)	534 (98.5)	533 (97.6)
打ち切り例数 n (%)	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (2.9)	8 (1.5)	13 (2.4)
中央値 ^b (時間)	16.07	46.73	18.33	45.92	17.67	46.70
95%信頼区間 (時間)	8.13, 20.02	44.47, 51.15	9.55, 23.02	35.67, 50.17	11.88, 20.40	44.47, 48.43
P 値 (対 プラセボ) ^c	<0.0001	—	<0.0001	—	<0.0001	—

a 治験薬を投与されなかった V9231 試験の 2 例及び V9232 試験の 5 例は解析対象から除いた。

b 中央値及び 95%信頼区間は初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線により推定した。

c 各試験では一般化 Wilcoxon 検定を、V9231+V9232 併合では試験を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた。

2.7.3.3.2.8 初回 CSBM までの時間

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での、初回 CSBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.12-3 及び図 2.7.6.13-3 に、解析結果を表 2.7.3.3-29 に示す。各試験の初回 CSBM までの時間の中央値は、0.2 mg 群では 24.55 及び 24.00 時間、プラセボ群では 239.00 及び 218.50 時間であり、いずれの試験でも 0.2 mg 群の初回 CSBM までの時間はプラセボ群と比較して有意に短かった (いずれも $P < 0.0001$)。

表 2.7.3.3-29 初回 CSBM までの時間：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) (FAS)

	V9222		V9236	
	0.2 mg N=58	プラセボ N=56	0.2 mg N=97	プラセボ N=96
CSBM 発現例数 n (%)	48 (82.8)	31 (55.4)	81 (83.5)	51 (53.1)
打ち切り例数 n (%)	10 (17.2)	25 (44.6)	16 (16.5)	45 (46.9)
中央値 ^a (時間)	24.55	239.00	24.00	218.50
95%信頼区間 (時間)	6.25, 49.00	93.83, -	9.00, 43.25	117.75, -
P 値 (対 プラセボ) ^b	<0.0001	—	<0.0001	—

a 中央値及び95%信頼区間は初回 CSBM 発現時の Kaplan-Meier 曲線により推定した。

b 一般化 Wilcoxon 検定。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) での、初回 CSBM までの時間の解析結果を表 2.7.3.3-30 に示す。各試験の 0.2 mg 群の初回 CSBM までの時間の中央値は 28.22 及び 28.19 時間であり、いずれの試験でも V9222 及び V9236 試験での 0.2 mg 群の値と類似していた。

表 2.7.3.3-30 初回 CSBM までの時間：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) (FAS)

	V9238	V9239
	0.2 mg N = 42	0.2 mg N = 10
CSBM 発現例数 n (%)	29 (69.0)	9 (90.0)
打ち切り例数 n (%)	13 (31.0)	1 (10.0)
中央値 ^a (時間)	28.22	28.19
95%信頼区間 (時間)	8.33, 188.67	1.58, 68.58

a 中央値及び95%信頼区間は初回 CSBM 発現時の Kaplan-Meier 曲線により推定した。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) での、初回 CSBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.19-2 及び図 2.7.6.20-2 に、解析結果をそれぞれ表 2.7.6.19-24 及び表 2.7.6.20-24 に示す。各試験の初回 CSBM までの時間の中央値は、0.2 mg 群では 48.95 及び 49.47 時間、プラセボ群では 128.92 及び 136.78 時間であり、いずれの試験でも V9222 及び V9236 試験での 0.2 mg 群の値と比較して大きいものの、0.2 mg 群の初回 CSBM までの時間はプラセボ群と比較して有意に短かった (いずれも $P < 0.0001$)。

2.7.3.3.2.9 レスキュー緩下薬の使用回数

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での、治療期 2 週間における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数を表 2.7.3.3-31 に示す。各試験の 0.2 mg 群のレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量 (平均値) は -4.01 及び -2.98 回/週であり、プラセボ群での -1.97 及び -1.13 回/週と比較していずれの試験でも有意に使用回数が減少した ($P = 0.0028$ 及び $P < 0.0001$)。

表 2.7.3.3-31 治療期 2 週間における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数:国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) (FAS)

試験	投与群	N	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)	P 値 ^a
V9222	プラセボ	56	6.76 (5.21)	4.79 (5.04)	-1.97 (4.03)	—
	0.2 mg	58	6.28 (5.00)	2.26 (3.87)	-4.01 (4.38)	0.0028
V9236	プラセボ	96	5.92 (4.92)	4.79 (5.44)	-1.13 (3.92)	—
	0.2 mg	97	5.13 (3.65)	2.16 (3.62)	-2.98 (2.94)	<0.0001

a Wilcoxon 順位和検定.

SD: 標準偏差.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) での, 治療期最初の 2 週間における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数を表 2.7.3.3-32 に示す. 各試験の 0.2 mg 群のレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量 (平均値) は-2.08 及び -2.40 回/週であり, いずれの試験でも V9222 及び V9236 試験での 0.2 mg 群での変化量と比較して小さかった.

表 2.7.3.3-32 治療期最初の 2 週間における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数:国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) (FAS)

試験	投与群	N	ベースライン 回数/週 平均 (SD)	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)
V9238	0.2 mg	42	3.14 (2.58)	1.06 (1.49)	-2.08 (2.46)
V9239	0.2 mg	10	4.55 (2.87)	2.15 (4.46)	-2.40 (3.60)

SD: 標準偏差.

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) での, レスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.19-27 及び表 2.7.6.20-27 に示す. いずれの試験でも, V9222 及び V9236 試験での 0.2 mg 群の変化量のプラセボ群との差と比較して小さく, 有意差が認められた時点は少なかったものの, 0.2 mg 群のレスキュー緩下薬の使用回数は治療期 12 週間のいずれの時点でも一貫してプラセボ群より減少した.

2.7.3.3.2.10 腹部膨満感及び腹部不快感スコア

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での, 治療期 2 週間の各週における腹部膨満感及び腹部不快感スコアを表 2.7.3.3-33 に示す. 0.2 mg 群の腹部膨満感及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量は, V9222 試験では投与開始 1 週目及び 2 週目のいずれの時点でもプラセボ群と比較して有意に改善したが, V9236 試験では 1 週目のみプラセボ群と比較して有意な改善が認められた.

表 2.7.3.3-33 各週における腹部膨満感及び腹部不快感スコア：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) (FAS)

評価項目 評価期間 試験	投与群	N ^a	ベースライン スコア/週 平均 (SD)	観測時点の スコア/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE)	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^b	群間差の95% 信頼区間 ^b	P 値 ^b
腹部膨満感スコア								
1 週目								
V9222	プラセボ	56	1.37 (0.80)	1.40 (0.89)	0.03 (0.07)	—	—	—
	0.2 mg	58	1.28 (0.70)	1.06 (0.77)	-0.24 (0.07)	-0.27 (0.10)	-0.47, -0.08	0.0051
V9236	プラセボ	96	1.28 (0.76)	1.35 (0.86)	0.07 (0.05)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.25 (0.77)	1.18 (0.86)	-0.08 (0.05)	-0.15 (0.07)	-0.29, 0.00	0.0469
2 週目								
V9222	プラセボ	54	1.37 (0.80)	1.37 (0.93)	-0.01 (0.07)	—	—	—
	0.2 mg	54	1.28 (0.70)	0.89 (0.73)	-0.39 (0.07)	-0.38 (0.10)	-0.58, -0.18	0.0003
V9236	プラセボ	96	1.28 (0.76)	1.25 (0.86)	-0.03 (0.06)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.25 (0.77)	1.03 (0.78)	-0.17 (0.06)	-0.14 (0.08)	-0.30, 0.02	0.0864
腹部不快感スコア								
1 週目								
V9222	プラセボ	56	1.37 (0.82)	1.41 (0.87)	0.05 (0.07)	—	—	—
	0.2 mg	58	1.30 (0.76)	1.10 (0.79)	-0.22 (0.07)	-0.27 (0.10)	-0.45, -0.08	0.0061
V9236	プラセボ	96	1.29 (0.74)	1.19 (0.81)	0.13 (0.05)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.21 (0.71)	1.42 (0.77)	-0.02 (0.05)	-0.16 (0.08)	-0.30, -0.01	0.0389
2 週目								
V9222	プラセボ	54	1.37 (0.82)	1.38 (0.94)	0.01 (0.07)	—	—	—
	0.2 mg	54	1.30 (0.76)	0.93 (0.73)	-0.37 (0.07)	-0.38 (0.10)	-0.58, -0.18	0.0002
V9236	プラセボ	96	1.29 (0.74)	1.23 (0.83)	-0.06 (0.05)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.21 (0.71)	0.97 (0.72)	-0.17 (0.05)	-0.11 (0.08)	-0.26, 0.04	0.1608

a ベースラインと観測時点の両方が観測された被験者数.

b 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用を固定効果とし, ベースライン値を共変量とした MMRM.
SD: 標準偏差, SE: 標準誤差.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) での, 治療期最初の2週間における腹部膨満感及び腹部不快感スコアを表 2.7.3.3-34 に示す. いずれの試験でも, 0.2 mg 群の腹部膨満感及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量は, V9222 試験と類似していた.

表 2.7.3.3-34 治療期最初の2週間における腹部膨満感及び腹部不快感スコア：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) (FAS)

評価項目 評価期間 試験	投与群	N	ベースライン スコア/週 平均 (SD)	観測時点の スコア/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)
腹部膨満感スコア					
1 週目					
V9238	0.2 mg	42	1.72 (1.00)	1.39 (1.02)	-0.33 (0.58)
V9239	0.2 mg	10	1.60 (0.60)	1.43 (0.68)	-0.17 (0.69)
2 週目					
V9238	0.2 mg	42	1.72 (1.00)	1.35 (1.04)	-0.37 (0.61)
V9239	0.2 mg	10	1.60 (0.60)	1.10 (0.84)	-0.50 (0.77)

評価項目 評価期間 試験	投与群	N	ベースライン スコア/週 平均 (SD)	観測時点の スコア/週 平均 (SD)	変化量 平均 (SD)
腹部不快感スコア					
1 週目					
V9238	0.2 mg	42	1.66 (0.94)	1.44 (0.95)	-0.21 (0.66)
V9239	0.2 mg	10	1.69 (0.57)	1.56 (0.65)	-0.14 (0.64)
2 週目					
V9238	0.2 mg	42	1.66 (0.94)	1.30 (0.93)	-0.35 (0.68)
V9239	0.2 mg	10	1.69 (0.57)	1.19 (0.89)	-0.51 (0.74)

SD：標準偏差.

海外の非がん慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) での、腹部膨満感及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量を、V9231 試験は表 2.7.6.19-28 及び表 2.7.6.19-29 に、V9232 試験は表 2.7.6.20-28 及び表 2.7.6.20-29 に示す。V9231 試験では、0.2 mg 群の腹部膨満感及び腹部不快感スコアはプラセボ群と比較して低く推移したものの、大きな差は認められなかった。V9232 試験では、0.2 mg 群のいずれのスコアの変化量もすべての観測時点でプラセボ群と比較して有意に改善した。

2.7.3.3.2.11 PAC-SYM

国内のがん患者対象検証試験 (V9236) での、治療期 2 週間の終了時点及び最終観測時点における、PAC-SYM 全体のスコアを表 2.7.3.3-35 に、PAC-SYM 各ドメインのスコアを表 2.7.6.13-23 に、PAC-SYM レスポンダー率を表 2.7.3.3-36 に示す。治療期 2 週間の終了時点及び最終観測時点における 0.2 mg 群の PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は-0.25 及び -0.26 であり、プラセボ群と比較して有意差が認められなかったものの、改善傾向は認められた。各ドメインのスコアも同様の傾向であった。一方、治療期 2 週間の終了時点及び最終観測時点における 0.2 mg 群の PAC-SYM レスポンダー率は 9.8%及び 10.8%であり、いずれの時点でもプラセボ群と比較して有意に高かった (P=0.0383 及び P=0.0402)。

国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) での治療期 12 週間の各観測時点における PAC-SYM 全体のスコアを表 2.7.3.3-37 に、PAC-SYM 各ドメインのスコアを表 2.7.6.14-7 に、PAC-SYM レスポンダー率を表 2.7.3.3-38 に示す。各観測時点における 0.2 mg 群の PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は-0.21~-0.47 であり、すべての観測時点でベースラインと比較して有意な改善が認められた。各ドメインのスコアも同様の傾向であった。また、各観測時点における 0.2 mg 群の PAC-SYM レスポンダー率は 5.3%~22.0%であった。

表 2.7.3.3-35 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア：国内のがん患者対象検証試験 (V9236) (FAS)

観測時点		0.2 mg N=97	プラセボ N=96	
ベースライン	n	97	96	
	平均 (標準偏差)	1.06 (0.60)	1.15 (0.62)	
2 週目	n	82	88	
	平均 (標準偏差)	0.78 (0.51)	0.99 (0.56)	
	- ベースラインからの変化量	平均 (標準偏差)	-0.25 (0.59)	-0.18 (0.43)
	P 値 (vs プラセボ)	0.3622	—	
最終観測時点	n	93	95	
	平均 (標準偏差)	0.82 (0.58)	1.02 (0.59)	
	- ベースラインからの変化量	平均 (標準偏差)	-0.26 (0.65)	-0.13 (0.50)
	P 値 (vs プラセボ)	0.1476	—	

各観測時点の平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。
P 値は Welch の t 検定。

表 2.7.3.3-36 各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率：国内のがん患者対象検証試験 (V9236) (FAS)

観測時点		0.2 mg N=97	プラセボ N=96	
2 週目	レスポンダー率 ^a	9.8% (8/82)	2.3% (2/88)	
	95%信頼区間 ^b	4.3%, 18.3%	0.3%, 8.0%	
	群間比較 対プラセボ	レスポンダー率の差 (SE)	7.5% (3.6%)	—
	95%信頼区間	0.3%, 14.6%	—	
	P 値 ^c	0.0383	—	
最終観測時点	レスポンダー率 ^a	10.8% (10/93)	3.2% (3/95)	
	95%信頼区間 ^b	5.3%, 18.9%	0.7%, 9.0%	
	群間比較 対プラセボ	レスポンダー率の差 (SE)	7.6% (3.7%)	—
	95%信頼区間	0.4%, 14.8%	—	
	P 値 ^c	0.0402	—	

a PAC-SYM 全体の平均スコアが、ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者の割合。平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。

b Clopper-Pearson 法。

c カイ二乗検定。

SE：標準誤差。

表 2.7.3.3-37 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア：国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) (FAS)

観測時点		0.2 mg N=131	
ベースライン [先行試験 (V9236) の投与開始時]	n	131	
	平均 (標準偏差)	1.13 (0.58)	
V9237 試験の投与開始時	n	131	
	平均 (標準偏差)	0.91 (0.56)	
	ベースラインからの変化量	平均 (標準偏差)	-0.21 (0.47)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	
2 週目	n	127	
	平均 (標準偏差)	0.65 (0.54)	
	ベースラインからの変化量	平均 (標準偏差)	-0.47 (0.55)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	

観測時点		0.2 mg N=131
4 週目	n	120
	平均 (標準偏差)	0.74 (0.55)
	ベースラインからの変化量	-0.36 (0.61)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
8 週目	n	113
	平均 (標準偏差)	0.69 (0.48)
	ベースラインからの変化量	-0.41 (0.56)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
12 週目	n	105
	平均 (標準偏差)	0.73 (0.52)
	ベースラインからの変化量	-0.39 (0.54)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
最終観測時点	n	119
	平均 (標準偏差)	0.73 (0.52)
	ベースラインからの変化量	-0.42 (0.54)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001

各観測時点の平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。
P 値は対応のある t 検定。

表 2.7.3.3-38 各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率：国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) (FAS)

観測時点	0.2 mg N=131	
	レスポンダー率 ^a	95%信頼区間 ^b
V9237 試験の投与開始時	5.3% (7/131)	2.2%, 10.7%
2 週目	22.0% (28/127)	15.2%, 30.3%
4 週目	15.8% (19/120)	9.8%, 23.6%
8 週目	16.8% (19/113)	10.4%, 25.0%
12 週目	15.2% (16/105)	9.0%, 23.6%
最終観測時点	18.5% (22/119)	12.0%, 26.6%

a PAC-SYM 全体の平均スコアが、ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者の割合。平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。

b Clopper-Pearson 法。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、各観測時点における PAC-SYM 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-39 及び表 2.7.3.6-20 に、PAC-SYM レスポンダー率を表 2.7.3.3-40 に示す。また、各試験での PAC-SYM 各ドメインのスコアをそれぞれ表 2.7.6.15-21 及び表 2.7.6.16-21 に示す。0.2 mg 併合群の PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は-0.59~-1.00 であり、すべての観測時点でベースラインと比較して有意に改善した。各ドメインでも同様の傾向が認められた。また、各観測時点の 0.2 mg 併合群の PAC-SYM レスポンダー率は 26.9%~52.6%であり、V9236 及び V9237 試験でのレスポンダー率と比較して高かった。

表 2.7.3.3-39 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

観測時点		V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
ベースライン	n	42	10	—
	平均 (標準偏差)	1.61 (0.81)	1.53 (0.56)	—
Week 2	n	41	10	51
	平均 (標準偏差)	-0.58 (0.59)	-0.63 (0.51)	-0.59 (0.57)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0038	<0.0001
治療期最初の 2 週間における 最終観測時点	n	42	10	52
	平均 (標準偏差)	-0.58 (0.58)	-0.63 (0.51)	-0.59 (0.56)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0038	<0.0001
Week 4	n	40	9	49
	平均 (標準偏差)	-0.73 (0.58)	-0.81 (0.48)	-0.75 (0.56)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0009	<0.0001
Week 8	n	39	8	47
	平均 (標準偏差)	-0.76 (0.67)	-0.86 (0.48)	-0.78 (0.64)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0013	<0.0001
Week 12	n	37	8	45
	平均 (標準偏差)	-0.83 (0.69)	-0.84 (0.32)	-0.83 (0.64)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0001	<0.0001
Week 16	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.86 (0.72)	-1.01 (0.43)	-0.89 (0.68)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0008	<0.0001
Week 20	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.83 (0.62)	-0.86 (0.51)	-0.83 (0.60)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0044	<0.0001
Week 24	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.81 (0.70)	-1.04 (0.35)	-0.85 (0.66)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0002	<0.0001
Week 28	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.80 (0.73)	-0.90 (0.65)	-0.82 (0.71)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0102	<0.0001
Week 32	n	33	7	40
	平均 (標準偏差)	-0.87 (0.68)	-1.08 (0.30)	-0.91 (0.63)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 36	n	33	7	40
	平均 (標準偏差)	-0.84 (0.79)	-0.96 (0.60)	-0.86 (0.75)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0055	<0.0001
Week 40	n	33	7	40
	平均 (標準偏差)	-0.88 (0.79)	-0.74 (0.97)	-0.86 (0.81)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0917	<0.0001
Week 44	n	31	7	38
	平均 (標準偏差)	-1.04 (0.76)	-0.83 (0.76)	-1.00 (0.75)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0278	<0.0001
Week 48	n	31	7	38
	平均 (標準偏差)	-0.92 (0.82)	-0.94 (0.50)	-0.92 (0.76)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0026	<0.0001
治療期 48 週間における 最終観測時点	n	40	10	50
	平均 (標準偏差)	-0.81 (0.80)	-0.89 (0.49)	-0.83 (0.74)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0003	<0.0001

平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。

P 値は対応のある t 検定。

表 2.7.3.3-40 各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

観測時点		V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
Week 2	レスポンダー率	24.4% (10/41)	40.0% (4/10)	27.5% (14/51)
	95%信頼区間	12.4%, 40.3%	12.2%, 73.8%	15.9%, 41.7%
治療期最初の 2 週間における 最終観測時点	レスポンダー率	23.8% (10/42)	40.0% (4/10)	26.9% (14/52)
	95%信頼区間	12.1%, 39.5%	12.2%, 73.8%	15.6%, 41.0%
Week 4	レスポンダー率	40.0% (16/40)	33.3% (3/9)	38.8% (19/49)
	95%信頼区間	24.9%, 56.7%	7.5%, 70.1%	25.2%, 53.8%
Week 8	レスポンダー率	43.6% (17/39)	50.0% (4/8)	44.7% (21/47)
	95%信頼区間	27.8%, 60.4%	15.7%, 84.3%	30.2%, 59.9%
Week 12	レスポンダー率	37.8% (14/37)	25.0% (2/8)	35.6% (16/45)
	95%信頼区間	22.5%, 55.2%	3.2%, 65.1%	21.9%, 51.2%
Week 16	レスポンダー率	40.0% (14/35)	57.1% (4/7)	42.9% (18/42)
	95%信頼区間	23.9%, 57.9%	18.4%, 90.1%	27.7%, 59.0%
Week 20	レスポンダー率	34.3% (12/35)	28.6% (2/7)	33.3% (14/42)
	95%信頼区間	19.1%, 52.2%	3.7%, 71.0%	19.6%, 49.5%
Week 24	レスポンダー率	42.9% (15/35)	57.1% (4/7)	45.2% (19/42)
	95%信頼区間	26.3%, 60.6%	18.4%, 90.1%	29.8%, 61.3%
Week 28	レスポンダー率	40.0% (14/35)	57.1% (4/7)	42.9% (18/42)
	95%信頼区間	23.9%, 57.9%	18.4%, 90.1%	27.7%, 59.0%
Week 32	レスポンダー率	48.5% (16/33)	71.4% (5/7)	52.5% (21/40)
	95%信頼区間	30.8%, 66.5%	29.0%, 96.3%	36.1%, 68.5%
Week 36	レスポンダー率	39.4% (13/33)	71.4% (5/7)	45.0% (18/40)
	95%信頼区間	22.9%, 57.9%	29.0%, 96.3%	29.3%, 61.5%
Week 40	レスポンダー率	42.4% (14/33)	71.4% (5/7)	47.5% (19/40)
	95%信頼区間	25.5%, 60.8%	29.0%, 96.3%	31.5%, 63.9%
Week 44	レスポンダー率	48.4% (15/31)	71.4% (5/7)	52.6% (20/38)
	95%信頼区間	30.2%, 66.9%	29.0%, 96.3%	35.8%, 69.0%
Week 48	レスポンダー率	48.4% (15/31)	42.9% (3/7)	47.4% (18/38)
	95%信頼区間	30.2%, 66.9%	9.9%, 81.6%	31.0%, 64.2%
治療期 48 週間における 最終観測時点	レスポンダー率	42.5% (17/40)	40.0% (4/10)	42.0% (21/50)
	95%信頼区間	27.0%, 59.1%	12.2%, 73.8%	28.2%, 56.8%

レスポンダー率は、PAC-SYM 全体の平均スコアが、ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者の割合。
平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 及び長期投与試験 (V9235) での、各観測時点における PAC-SYM 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量を、V9231 試験は表 2.7.6.19-30～表 2.7.6.19-33, V9232 試験は表 2.7.6.20-30～表 2.7.6.20-33, V9235 試験は表 2.7.6.21-10, 表 2.7.6.21-12～表 2.7.6.21-14 に示す。各試験の 0.2 mg 群の PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの調整平均変化量は、V9231 試験では-0.88～-0.93, V9232 試験では-0.98～-1.01, V9235 試験では-1.11～-1.23 であり、検証試験 (V9231, V9232) では治療期 12 週間, V9235 試験では 52 週間のすべての観測時点でプラセボ群と比較して有意に改善した。各ドメインでも同様の傾向が認められた。

2.7.3.3.2.12 PAC-QOL

国内のがん患者対象検証試験 (V9236) での、治療期 2 週間の終了時点及び最終観測時点における、PAC-QOL 全体のスコアを表 2.7.3.3-41 に、PAC-QOL の各ドメインのスコアを表 2.7.6.13-24 に、PAC-QOL レスポンダー率を表 2.7.3.3-42 に示す。治療期 2 週間の終了時点及び最終観測時点における 0.2 mg 群の PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は -0.28 及び -0.25 であり、プラセボ群と比較して有意差が認められなかったものの、改善傾向は認められた。各ドメインのスコアも同様の傾向であった。治療期 2 週間の終了時点及び最終観測時点における PAC-QOL レスポンダー率は 34.1%及び 31.2%であり、治療期 2 週間の終了時点のみプラセボ群と比較して有意に高かった (P=0.0176)。

国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) での治療期 12 週間の各観測時点における PAC-QOL 全体のスコアを表 2.7.3.3-43 に、PAC-QOL 各ドメインのスコアを表 2.7.6.14-8 に、PAC-QOL レスポンダー率を表 2.7.3.3-44 に示す。各観測時点における 0.2 mg 群の PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は -0.22~-0.43 であり、すべての観測時点でベースラインと比較して有意な改善が認められた。各ドメインのスコアも同様の傾向であった。また、各観測時点における 0.2 mg 群の PAC-QOL レスポンダー率は 26.0%~41.7%であった。

表 2.7.3.3-41 各観測時点における PAC-QOL 全体のスコア：国内のがん患者対象検証試験 (V9236) (FAS)

観測時点		0.2 mg N=97	プラセボ N=96
ベースライン	n	97	96
	平均	1.22 (0.51)	1.31 (0.60)
2 週目	n	82	88
	平均 (標準偏差)	0.91 (0.48)	1.14 (0.67)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.28 (0.49)	-0.15 (0.45)
	P 値 (vs プラセボ)	0.0782	—
最終観測時点	n	93	95
	平均 (標準偏差)	0.97 (0.52)	1.17 (0.68)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.25 (0.50)	-0.14 (0.48)
	P 値 (vs プラセボ)	0.1129	—

各観測時点の平均スコア = 各観測時点における PAC-QOL 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数。

P 値は Welch の t 検定。

表 2.7.3.3-42 各観測時点における PAC-QOL レスポンダー率：国内のがん患者対象検証試験 (V9236) (FAS)

観測時点		0.2 mg N=97	プラセボ N=96
2 週目	レスポンダー率 ^a	34.1% (28/82)	18.2% (16/88)
	95%信頼区間 ^b	24.0%, 45.4%	10.8%, 27.8%
	群間比較 対プラセボ レスポンダー率の差 (SE)	16.0% (6.7%)	—
	95%信頼区間 P 値 ^c	2.9%, 29.0% 0.0176	—
最終観測時点	レスポンダー率 ^a	31.2% (29/93)	18.9% (18/95)
	95%信頼区間 ^b	22.0%, 41.6%	11.6%, 28.3%
	群間比較 対プラセボ レスポンダー率の差 (SE)	12.2% (6.3%)	—
	95%信頼区間 P 値 ^c	0.0%, 24.5% 0.0527	—

a 満足度ドメインの平均スコアが、ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者の割合.

b Clopper-Pearson 法.

c カイ二乗検定.

SE：標準誤差.

表 2.7.3.3-43 各観測時点における PAC-QOL 全体のスコア：国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) (FAS)

観測時点		0.2 mg N=131
ベースライン [先行試験 (V9236) の投与開始時]	n	131
	平均 (標準偏差)	1.27 (0.54)
V9237 試験の投与開始時	n	131
	平均 (標準偏差)	1.06 (0.62)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.22 (0.44)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
2 週目	n	127
	平均 (標準偏差)	0.84 (0.54)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.43 (0.55)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
4 週目	n	120
	平均 (標準偏差)	0.83 (0.54)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.42 (0.56)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
8 週目	n	113
	平均 (標準偏差)	0.82 (0.53)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.43 (0.52)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
12 週目	n	105
	平均 (標準偏差)	0.84 (0.53)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.41 (0.54)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001
最終観測時点	n	119
	平均 (標準偏差)	0.87 (0.55)
	ベースラインからの変化量 平均 (標準偏差)	-0.40 (0.56)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001

各観測時点の平均スコア = 各観測時点における PAC-QOL 全体のスコア/各観測時点での入力された項目数.

P 値は対応のある t 検定.

表 2.7.3.3-44 各観測時点における PAC-QOL レスポンダー率：国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) (FAS)

観測時点	0.2 mg N=131	
	レスポナー率 ^a	95%信頼区間 ^b
V9237 試験の投与開始時	26.0% (34/131)	18.7%, 34.3%
2 週目	41.7% (53/127)	33.0%, 50.8%
4 週目	40.8% (49/120)	32.0%, 50.2%
8 週目	41.6% (47/113)	32.4%, 51.2%
12 週目	36.2% (38/105)	27.0%, 46.1%
最終観測時点	35.3% (42/119)	26.8%, 44.6%

a 満足度ドメインの平均スコアが、ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者の割合。

b Clopper-Pearson 法。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での、各観測時点における PAC-QOL 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-45 及び表 2.7.3.6-21 に、PAC-QOL レスポンダー率を表 2.7.3.3-46 に示す。また、各試験での PAC-QOL 各ドメインのスコアをそれぞれ表 2.7.6.15-22 及び表 2.7.6.16-22 に示す。0.2 mg 併合群の PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は-0.73~-1.02 であり、すべての観測時点でベースラインと比較して有意に改善した。各ドメインでも同様の傾向が認められた。また、各観測時点の 0.2 mg 併合群の PAC-QOL レスポンダー率は 44.4%~65.0%であり、V9236 及び V9237 試験でのレスポナー率と比較して高かった。

表 2.7.3.3-45 各観測時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

観測時点		V9238	V9239	V9238 + V9239
		0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
ベースライン	n	42	10	—
	平均 (標準偏差)	1.66 (0.70)	1.63 (0.56)	—
Week 2	n	41	10	51
	平均 (標準偏差)	-0.74 (0.69)	-0.74 (0.38)	-0.74 (0.64)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0002	<0.0001
治療期最初の 2 週間における 最終観測時点	n	42	10	52
	平均 (標準偏差)	-0.72 (0.69)	-0.74 (0.38)	-0.73 (0.64)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0002	<0.0001
Week 4	n	40	9	49
	平均 (標準偏差)	-0.82 (0.79)	-0.68 (0.54)	-0.79 (0.75)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0057	<0.0001
Week 8	n	39	8	47
	平均 (標準偏差)	-0.85 (0.84)	-0.60 (0.49)	-0.81 (0.79)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0104	<0.0001
Week 12	n	37	8	45
	平均 (標準偏差)	-0.92 (0.80)	-0.64 (0.52)	-0.87 (0.76)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0098	<0.0001

観測時点		V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
Week 16	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.91 (0.87)	-0.96 (0.47)	-0.91 (0.81)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0015	<0.0001
Week 20	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.94 (0.80)	-0.71 (0.64)	-0.90 (0.77)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0259	<0.0001
Week 24	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.98 (0.81)	-1.00 (0.69)	-0.98 (0.79)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0084	<0.0001
Week 28	n	35	7	42
	平均 (標準偏差)	-0.97 (0.85)	-0.89 (0.69)	-0.95 (0.82)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0142	<0.0001
Week 32	n	33	7	40
	平均 (標準偏差)	-0.95 (0.85)	-0.91 (0.53)	-0.95 (0.79)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0039	<0.0001
Week 36	n	33	7	40
	平均 (標準偏差)	-0.89 (0.98)	-0.78 (0.69)	-0.87 (0.93)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0244	<0.0001
Week 40	n	33	7	40
	平均 (標準偏差)	-0.90 (1.00)	-0.78 (0.80)	-0.88 (0.96)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0424	<0.0001
Week 44	n	31	7	38
	平均 (標準偏差)	-1.06 (0.89)	-0.77 (0.91)	-1.00 (0.89)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0681	<0.0001
Week 48	n	31	7	38
	平均 (標準偏差)	-1.03 (0.90)	-0.94 (0.76)	-1.02 (0.87)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0165	<0.0001
治療期 48 週間における 最終観測時点	n	40	10	50
	平均 (標準偏差)	-0.86 (0.90)	-0.79 (0.78)	-0.85 (0.87)
	P 値 (vs ベースライン)	<0.0001	0.0105	<0.0001

平均スコア = 各観測時点における PAC-QOL 全体のスコア/各観測時点で入力された項目数.

P 値は対応のある t 検定.

表 2.7.3.3-46 各観測時点における PAC-QOL レスポンダー率：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

観測時点		V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
Week 2	レスポンダー率	51.2% (21/41)	70.0% (7/10)	54.9% (28/51)
	95%信頼区間	35.1%, 67.1%	34.8%, 93.3%	40.3%, 68.9%
治療期最初の 2 週間における 最終観測時点	レスポンダー率	50.0% (21/42)	70.0% (7/10)	53.8% (28/52)
	95%信頼区間	34.2%, 65.8%	34.8%, 93.3%	39.5%, 67.8%
Week 4	レスポンダー率	60.0% (24/40)	55.6% (5/9)	59.2% (29/49)
	95%信頼区間	43.3%, 75.1%	21.2%, 86.3%	44.2%, 73.0%
Week 8	レスポンダー率	51.3% (20/39)	25.0% (2/8)	46.8% (22/47)
	95%信頼区間	34.8%, 67.6%	3.2%, 65.1%	32.1%, 61.9%
Week 12	レスポンダー率	48.6% (18/37)	25.0% (2/8)	44.4% (20/45)
	95%信頼区間	31.9%, 65.6%	3.2%, 65.1%	29.6%, 60.0%
Week 16	レスポンダー率	51.4% (18/35)	28.6% (2/7)	47.6% (20/42)
	95%信頼区間	34.0%, 68.6%	3.7%, 71.0%	32.0%, 63.6%
Week 20	レスポンダー率	51.4% (18/35)	42.9% (3/7)	50.0% (21/42)
	95%信頼区間	34.0%, 68.6%	9.9%, 81.6%	34.2%, 65.8%
Week 24	レスポンダー率	65.7% (23/35)	42.9% (3/7)	61.9% (26/42)
	95%信頼区間	47.8%, 80.9%	9.9%, 81.6%	45.6%, 76.4%
Week 28	レスポンダー率	57.1% (20/35)	42.9% (3/7)	54.8% (23/42)
	95%信頼区間	39.4%, 73.7%	9.9%, 81.6%	38.7%, 70.2%
Week 32	レスポンダー率	66.7% (22/33)	57.1% (4/7)	65.0% (26/40)
	95%信頼区間	48.2%, 82.0%	18.4%, 90.1%	48.3%, 79.4%
Week 36	レスポンダー率	63.6% (21/33)	28.6% (2/7)	57.5% (23/40)
	95%信頼区間	45.1%, 79.6%	3.7%, 71.0%	40.9%, 73.0%
Week 40	レスポンダー率	60.6% (20/33)	71.4% (5/7)	62.5% (25/40)
	95%信頼区間	42.1%, 77.1%	29.0%, 96.3%	45.8%, 77.3%
Week 44	レスポンダー率	61.3% (19/31)	42.9% (3/7)	57.9% (22/38)
	95%信頼区間	42.2%, 78.2%	9.9%, 81.6%	40.8%, 73.7%
Week 48	レスポンダー率	61.3% (19/31)	57.1% (4/7)	60.5% (23/38)
	95%信頼区間	42.2%, 78.2%	18.4%, 90.1%	43.4%, 76.0%
治療期 48 週間における 最終観測時点	レスポンダー率	57.5% (23/40)	50.0% (5/10)	56.0% (28/50)
	95%信頼区間	40.9%, 73.0%	18.7%, 81.3%	41.3%, 70.0%

レスポンダー率は、満足度ドメインの平均スコアが、ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者の割合。

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 及び長期投与試験 (V9235) での、各観測時点における PAC-QOL 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量を、V9231 試験は表 2.7.6.19-34～表 2.7.6.19-38, V9232 試験は表 2.7.6.20-34～表 2.7.6.20-38, V9235 試験は表 2.7.6.21-15, 表 2.7.6.21-17～表 2.7.6.21-20 に示す。各試験の 0.2 mg 群の PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの調整平均変化量は、V9231 試験では-0.85～-0.93, V9232 試験では-1.02～-1.10, V9235 試験では-1.14～-1.26 であり、検証試験 (V9231, V9232) では 12 週間、V9235 試験では 52 週間のすべての観測時点でプラセボ群と比較して有意に改善した。各ドメインでも同様の傾向が認められた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合における, 性別, 年齢, BMI, 併用された定時オピオイドの種類, 定時オピオイドの投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値, 定時緩下薬による前治療の有無, 及び CYP3A 誘導薬併用の有無の部分集団の治療期 2 週間における 0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率のプラセボ併合群との群間差を表 2.7.3.3-47 及び図 2.7.3.3-5 に示す. 治療期 2 週間の SBM レスポンダー率の群間差は, いずれの部分集団でも全体と同じ傾向が認められた. また, 健康成人を対象とした強い CYP3A 誘導薬リファンピシンの薬物相互作用試験 (V921D) で, リファンピシンの併用により本剤の濃度-時間曲線下面積 (AUC) は約 80%低下したが [2.7.2.2.4.2 項参照], がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合で強い又は中程度の CYP3A 誘導薬を併用した被験者は 0.2 mg 併合群で 155 例中 5 例, プラセボ併合群で 152 例中 1 例と少なかったため, 厳密に比較できなかった.

表 2.7.3.3-47 部分集団における治療期 2 週間の SBM レスポンダー率の群間差: 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

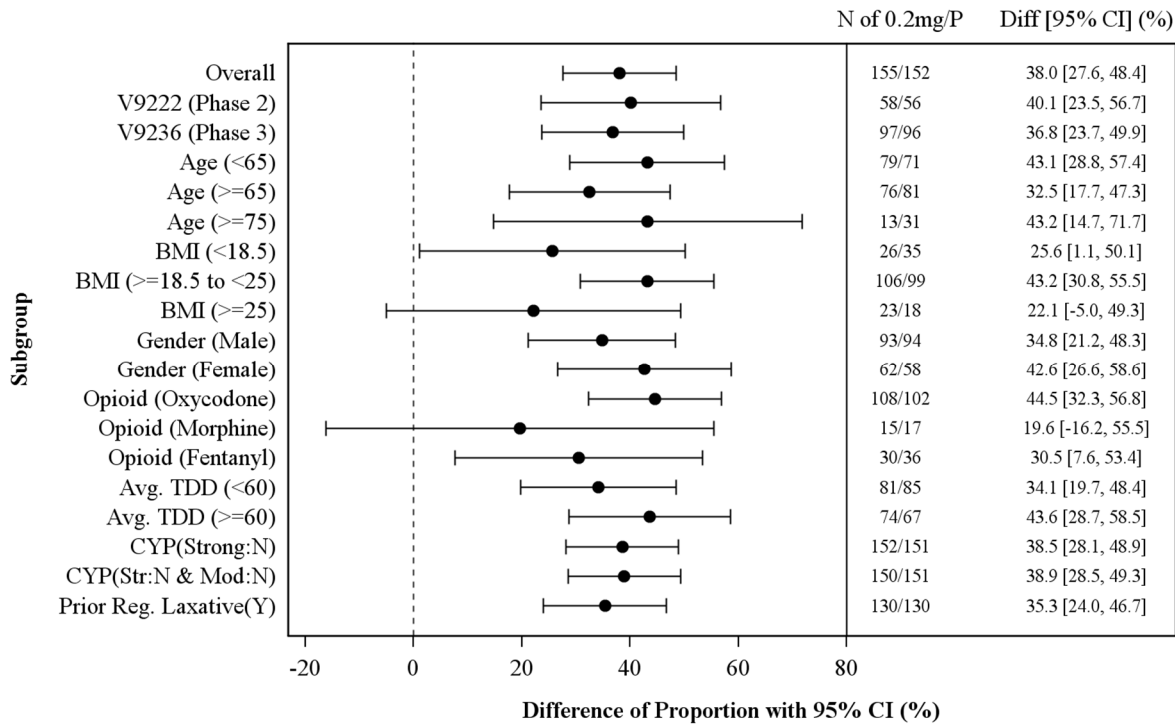
	V9222		V9236		V9222 + V9236 併合		
	0.2 mg N=58	プラセボ N=56	0.2 mg N=97	プラセボ N=96	0.2 mg N=155	プラセボ N=152	群間差 (95% 信頼区間) ^a
全体	77.6% (45/58)	37.5% (21/56)	71.1% (69/97)	34.4% (33/96)	73.5% (114/155)	35.5% (54/152)	38.0% (27.6, 48.4)
性別							
男性	73.5% (25/34)	29.4% (10/34)	66.1% (39/59)	36.7% (22/60)	68.8% (64/93)	34.0% (32/94)	34.8% (21.2, 48.3)
女性	83.3% (20/24)	50.0% (11/22)	78.9% (30/38)	30.6% (11/36)	80.6% (50/62)	37.9% (22/58)	42.6% (26.6, 58.6)
年齢 (歳)							
<65	75.9% (22/29)	50.0% (13/26)	82.0% (41/50)	28.9% (13/45)	79.7% (63/79)	36.6% (26/71)	43.1% (28.8, 57.4)
≥65	79.3% (23/29)	26.7% (8/30)	59.6% (28/47)	39.2% (20/51)	67.1% (51/76)	34.6% (28/81)	32.5% (17.7, 47.3)
≥75	100.0% (4/4)	0.0% (0/5)	66.7% (6/9)	42.3% (11/26)	76.9% (10/13)	35.5% (11/31)	43.2% (14.7, 71.7)
BMI (kg/m ²)							
<18.5	66.7% (6/9)	11.1% (1/9)	47.1% (8/17)	34.6% (9/26)	53.8% (14/26)	28.6% (10/35)	25.6% (1.1, 50.1)
≥18.5 to <25	82.1% (32/39)	35.0% (14/40)	74.6% (50/67)	33.9% (20/59)	77.4% (82/106)	34.3% (34/99)	43.2% (30.8, 55.5)
≥25	70.0% (7/10)	85.7% (6/7)	84.6% (11/13)	36.4% (4/11)	78.3% (18/23)	55.6% (10/18)	22.1% (-5.0, 49.3)
併用された定時オピオイドの種類							
オキシコドン	78.0% (32/41)	29.4% (10/34)	74.6% (50/67)	32.4% (22/68)	75.9% (82/108)	31.4% (32/102)	44.5% (32.3, 56.8)
モルヒネ	62.5% (5/8)	44.4% (4/9)	71.4% (5/7)	50.0% (4/8)	66.7% (10/15)	47.1% (8/17)	19.6% (-16.2, 55.5)
フェンタニル	87.5% (7/8)	50.0% (7/14)	68.2% (15/22)	40.9% (9/22)	73.3% (22/30)	44.4% (16/36)	30.5% (7.6, 53.4)
その他	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)	60.0% (3/5)	---% (0/0)	50.0% (4/8)	0.0% (0/1)	---

	V9222		V9236		V9222 + V9236 併合		
	0.2 mg N=58	プラセボ N=56	0.2 mg N=97	プラセボ N=96	0.2 mg N=155	プラセボ N=152	群間差 (95% 信頼区間) ^a
定時オピオイドの投与量の ベースライン値 (mg/日) ^b							
<60	74.2% (23/31)	35.7% (10/28)	72.0% (36/50)	40.4% (23/57)	72.8% (59/81)	38.8% (33/85)	34.1% (19.7, 48.4)
>=60	81.5% (22/27)	39.3% (11/28)	70.2% (33/47)	25.6% (10/39)	74.3% (55/74)	31.3% (21/67)	43.6% (28.7, 58.5)
定時緩下薬による前治療							
あり	77.6% (45/58)	37.5% (21/56)	70.8% (51/72)	39.2% (29/74)	73.8% (96/130)	38.5% (50/130)	35.3% (24.0, 46.7)
なし	---% (0/0)	---% (0/0)	72.0% (18/25)	18.2% (4/22)	72.0% (18/25)	18.2% (4/22)	---
CYP3A 誘導薬の併用							
強い誘導薬併用あり	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	50.0% (1/2)	---% (0/0)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)	---
強い誘導薬併用なし	78.9% (45/57)	38.2% (21/55)	71.6% (68/95)	34.4% (33/96)	74.3% (113/152)	35.8% (54/151)	38.5% (28.1, 48.9)
強い誘導薬併用なしかつ 中程度の誘導薬併用あり	50.0% (1/2)	---% (0/0)	---% (0/0)	---% (0/0)	50.0% (1/2)	---% (0/0)	---
弱い誘導薬併用あり 又は誘導薬併用なし	80.0% (44/55)	38.2% (21/55)	71.6% (68/95)	34.4% (33/96)	74.7% (112/150)	35.8% (54/151)	38.9% (28.5, 49.3)

a Kochらの推定方法 [7] により算出.

b 経口モルヒネ換算.

図 2.7.3.3-5 部分集団における治療期 2 週間の SBM レスポンダー率の群間差：国内のがん患者
対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)



P：プラセボ， Avg TDD：オピオイド投与量（経口モルヒネ換算）のベースライン値，
CYP (Strong:N)：強い CYP3A 誘導薬併用なし， CYP (Str:N & Mod:N)：弱い CYP3A 誘導薬併用あり又は CYP3A 誘
導薬併用なし， Prior Reg. Laxative (Y)：定時緩下薬による前治療あり.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合における, 同様の部分集団における 0.2 mg 併合群の治療期最初の 2 週間の SBM レスポンダー率を表 2.7.3.3-48 に示す. 治療期最初の 2 週間の SBM レスポンダー率は, いずれの部分集団でも全体と同じ傾向が認められた. がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合と同様, オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合で強い又は中程度の CYP3A 誘導薬を併用した被験者は 0.2 mg 併合群で 52 例中 3 例と少なかったため, 厳密に比較できなかった.

表 2.7.3.3-48 部分集団の治療期最初の 2 週間の SBM レスポンダー率: 国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
全体	82.7% (43/52)
性別	
男性	95.2% (20/21)
女性	74.2% (23/31)
年齢 (歳)	
<65	78.3% (18/23)
≥65	86.2% (25/29)
≥75	78.6% (11/14)
BMI (kg/m ²)	
<18.5	57.1% (4/7)
≥18.5 to <25	87.9% (29/33)
≥25	83.3% (10/12)
併用された定時オピオイドの種類	
オキシコドン	90.0% (9/10)
モルヒネ	88.9% (8/9)
フェンタニル	75.0% (21/28)
その他	73.3% (11/15)
定時オピオイドの投与量のベースライン値 (mg/日) ^a	
<60	87.5% (21/24)
≥60	78.6% (22/28)
定時緩下薬による前治療	
あり	80.0% (36/45)
なし	100.0% (7/7)
CYP3A 誘導薬の併用	
強い誘導薬併用あり	33.3% (1/3)
強い誘導薬併用なし	85.7% (42/49)
強い誘導薬併用なしかつ中程度の誘導薬併用あり	---
弱い誘導薬併用あり又は誘導薬併用なし	85.7% (42/49)

a 経口モルヒネ換算.

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合における, 性別, 年齢, BMI, 人種, 治療期のオピオイドの種類 (各被験者の治療期 12 週における投与期間中, 経口モルヒネ換算で 75%以上の割合で使用されていたオピオイド), オピオイドの投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値, 及び推算糸球体濾過量のベースライン値の部分集団での SBM レスポンダー率の群間差を表 2.7.3.3-49 及び図 2.7.3.3-6 に示す. いずれの部分集団でも概ね全体と同じ傾向が認められた.

SBM レスポンダー率のプラセボ群との差の点推定値が 0%を下回った部分集団は, 治療期の

オピオイドの種類別の解析で、治療期のオピオイドの種類がモルヒネ又はヒドロモルフォン
の集団であった。ヒドロモルフォンの部分集団に関しては、例数が少なかった (0.2 mg 併合群で
14 例, プラセボ併合群で 18 例) ことに起因すると考えられた。モルヒネの部分集団に関して、
「治療期のオピオイドの種類」の定義のうち「経口モルヒネ換算で 75%以上の割合で使用」を「経
口モルヒネ換算で 50%超の割合で使用」として解析した結果では、SBM レスポonder率のプラ
セボ群との差の点推定値は 0%を上回った (表 2.7.3.3-50)。被験者は複数の種類のオピオイドを
使っていることがあるため、1 種類のオピオイドの部分集団に分類したことや、用いた使用割
合の値は明確な根拠に基づくものではないことを考慮すると、いずれの種類のオピオイドでも、
有効性が示されたと考える。

表 2.7.3.3-49 部分集団の SBM レスポonder率の群間差：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証
試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

	V9231		V9232		V9231+V9232 併合		
	0.2 mg N=273	プラセボ N=272	0.2 mg N=276	プラセボ N=274	0.2 mg N=549	プラセボ N=546	群間差 (95% 信頼区間) ^a
全体	47.6 % (130/273)	34.6 % (94/272)	52.5 % (145/276)	33.6 % (92/274)	50.1% (275/549)	34.1% (186/546)	16.0% (10.2, 21.8)
性別							
男性	55.4 % (62/112)	34.6 % (36/104)	56.8 % (63/111)	39.6 % (42/106)	56.1 % (125/223)	37.1 % (78/210)	18.9 % (9.7, 28.2)
女性	42.2 % (68/161)	34.5 % (58/168)	49.7 % (82/165)	29.8 % (50/168)	46.0 % (150/326)	32.1 % (108/336)	13.9 % (6.5, 21.2)
年齢 (歳)							
<40	36.0 % (9/25)	50.0 % (13/26)	54.5 % (12/22)	30.0 % (12/40)	44.7 % (21/47)	37.9 % (25/66)	6.3 % (-12.4, 25.1)
>=40 to <65	50.2 % (105/209)	33.7 % (67/199)	50.5 % (106/210)	31.6 % (62/196)	50.4 % (211/419)	32.7 % (129/395)	17.7 % (11.0, 24.4)
>=65	41.0 % (16/39)	29.8 % (14/47)	61.4 % (27/44)	47.4 % (18/38)	51.8 % (43/83)	37.6 % (32/85)	12.6 % (-2.3, 27.5)
>=75	33.3 % (2/6)	25.0 % (2/8)	55.6 % (5/9)	60.0 % (3/5)	46.7 % (7/15)	38.5 % (5/13)	2.2 % (-37.2, 41.5)
BMI (kg/m ²)							
<18.5	--- (0/0)	100.0 % (1/1)	0.0 % (0/1)	66.7 % (2/3)	0.0 % (0/1)	75.0 % (3/4)	--- (---, ---)
>=18.5 to <25.0	40.0 % (22/55)	31.5 % (17/54)	37.8 % (17/45)	28.3 % (15/53)	39.0 % (39/100)	29.9 % (32/107)	9.0 % (-4.1, 22.0)
>=25.0 to <30.0	53.6 % (37/69)	26.6 % (17/64)	58.3 % (49/84)	37.0 % (27/73)	56.2 % (86/153)	32.1 % (44/137)	24.0 % (12.8, 35.1)
>=30.0	47.3 % (70/148)	38.8 % (59/152)	54.5 % (79/145)	32.9 % (47/143)	50.9 % (149/293)	35.9 % (106/295)	14.9 % (7.0, 22.8)
人種							
American Indian or Alaska Native	0.0 % (0/1)	0.0 % (0/1)	66.7 % (2/3)	25.0 % (1/4)	50.0 % (2/4)	20.0 % (1/5)	32.3 % (---, ---)
Asian	50.0 % (1/2)	0.0 % (0/1)	100.0 % (2/2)	66.7 % (2/3)	75.0 % (3/4)	50.0 % (2/4)	39.3 % (---, ---)
Black or African American	49.1 % (26/53)	41.7 % (20/48)	40.8 % (20/49)	46.2 % (18/39)	45.1 % (46/102)	43.7 % (38/87)	1.5 % (-12.8, 15.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	100.0 % (1/1)	50.0 % (1/2)	--- (0/0)	0.0 % (0/1)	100.0 % (1/1)	33.3 % (1/3)	--- (---, ---)
White	47.2 % (102/216)	33.2 % (73/220)	54.5 % (121/222)	31.3 % (71/227)	50.9 % (223/438)	32.2 % (144/447)	18.7 % (12.3, 25.1)

	V9231		V9232		V9231+V9232 併合		
	0.2 mg N=273	プラセボ N=272	0.2 mg N=276	プラセボ N=274	0.2 mg N=549	プラセボ N=546	群間差 (95% 信頼区間) ^a
治療期のオピオイドの種類 ^b							
オキシコドン	60.6 % (63/104)	35.0 % (36/103)	56.3 % (49/87)	39.1 % (34/87)	58.6 % (112/191)	36.8 % (70/190)	21.8 % (12.0, 31.6)
ヒドロコドン	38.3 % (18/47)	35.8 % (19/53)	55.6 % (35/63)	38.7 % (24/62)	48.2 % (53/110)	37.4 % (43/115)	10.5 % (-2.4, 23.3)
モルヒネ	28.6 % (12/42)	27.3 % (9/33)	31.3 % (10/32)	36.1 % (13/36)	29.7 % (22/74)	31.9 % (22/69)	-1.6 % (-17.0, 13.7)
フェンタニル	30.8 % (4/13)	25.0 % (4/16)	47.8 % (11/23)	25.0 % (7/28)	41.7 % (15/36)	25.0 % (11/44)	16.6 % (-4.3, 37.6)
メサドン	50.0 % (3/6)	36.4 % (4/11)	75.0 % (9/12)	8.3 % (1/12)	66.7 % (12/18)	21.7 % (5/23)	45.8 % (18.0, 73.6)
ヒドロモルフォン	16.7 % (1/6)	36.4 % (4/11)	37.5 % (3/8)	28.6 % (2/7)	28.6 % (4/14)	33.3 % (6/18)	-5.7 % (-39.3, 28.0)
オピオイド投与量のベースライン値カテゴリー (mg/日) (層別因子) ^c							
30-100	49.0 % (76/155)	35.9 % (55/153)	57.4 % (97/169)	38.9 % (65/167)	53.4 % (173/324)	37.5 % (120/320)	15.9 % (8.3, 23.5)
>100	45.8 % (54/118)	32.8 % (39/119)	44.9 % (48/107)	25.2 % (27/107)	45.3 % (102/225)	29.2 % (66/226)	16.1 % (7.3, 25.0)
オピオイド投与量のベースライン値 (mg/日) ^c							
<30	40.0 % (2/5)	100.0 % (1/1)	100.0 % (1/1)	0.0 % (0/2)	50.0 % (3/6)	33.3 % (1/3)	11.1 % (---, ---)
>=30 to <=100	47.3 % (70/148)	35.9 % (52/145)	57.9 % (95/164)	40.2 % (66/164)	52.9 % (165/312)	38.2 % (118/309)	14.7 % (7.0, 22.5)
>100 to <=200	48.5 % (33/68)	38.9 % (28/72)	39.4 % (28/71)	19.0 % (12/63)	43.9 % (61/139)	29.6 % (40/135)	14.9 % (3.7, 26.1)
>200 to <=400	44.2 % (19/43)	25.6 % (10/39)	44.8 % (13/29)	26.5 % (9/34)	44.4 % (32/72)	26.0 % (19/73)	18.5 % (3.0, 34.0)
>400	66.7 % (6/9)	20.0 % (3/15)	72.7 % (8/11)	45.5 % (5/11)	70.0 % (14/20)	30.8 % (8/26)	37.1 % (8.7, 65.4)
eGFR のベースライン値 (mL/min/1.73 m ²)							
<30	---	---	---	---	---	---	---
>=30 to <60	47.8 % (11/23)	28.6 % (8/28)	55.3 % (21/38)	34.4 % (11/32)	52.5 % (32/61)	31.7 % (19/60)	20.2 % (2.6, 37.8)
>=60 to <90	43.9 % (65/148)	31.8 % (41/129)	52.8 % (76/144)	29.0 % (40/138)	48.3 % (141/292)	30.3 % (81/267)	18.0 % (10.1, 26.0)
>=90	52.9 % (54/102)	39.1 % (45/115)	51.1 % (48/94)	39.4 % (41/104)	52.0 % (102/196)	39.3 % (86/219)	12.8 % (3.2, 22.3)

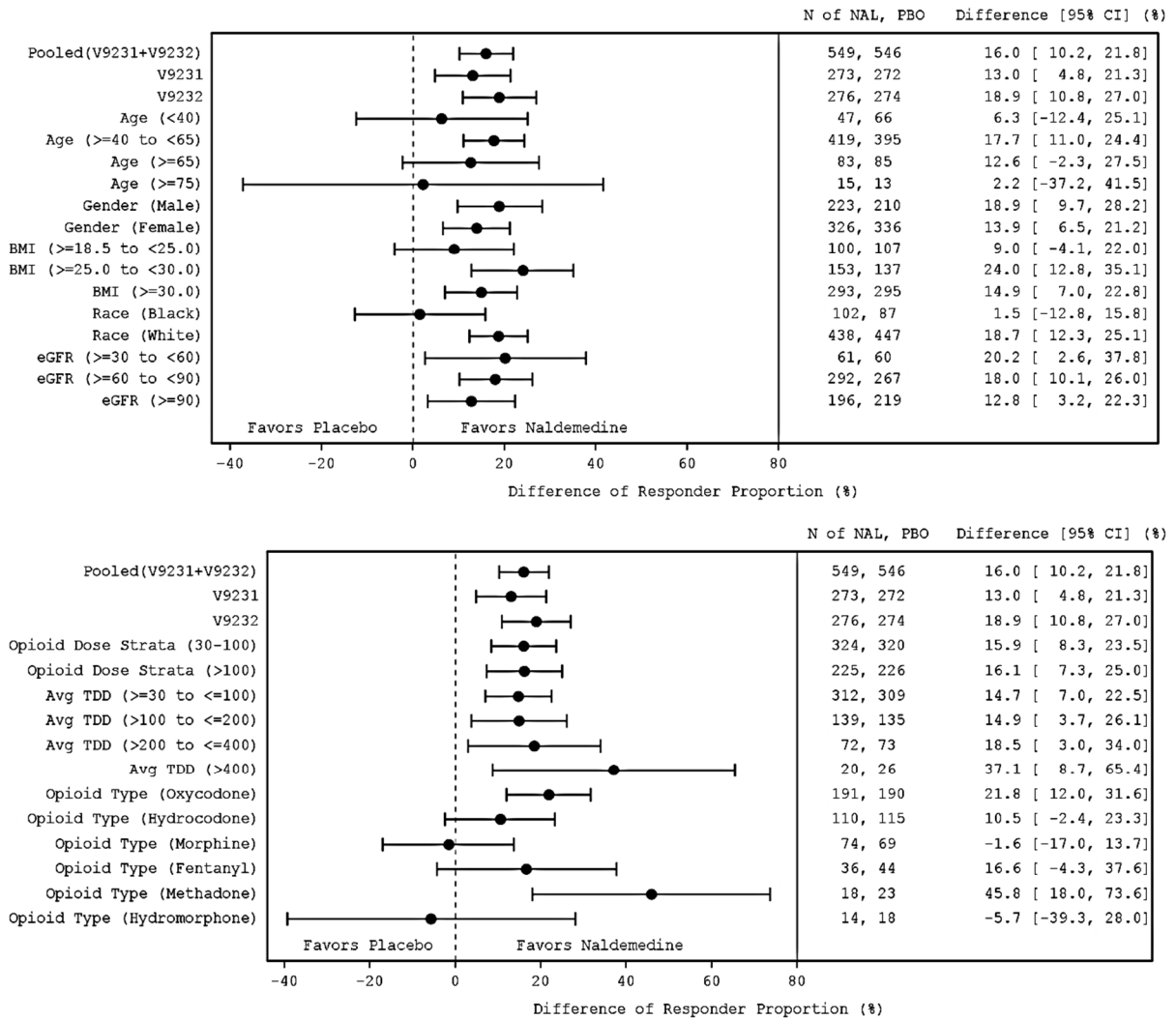
a Kochらの推定方法 [7] により算出。

b 各被験者の治療期 12 週における投与期間中、経口モルヒネ換算で 75%以上の割合で使用されていたオピオイド。75%以上の割合で使用されていたオピオイドのない被験者は解析対象から除外した。

c 経口モルヒネ換算。

eGFR：推算糸球体濾過量

図 2.7.3.3-6 部分集団における SBM レスポンダー率：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)



NAL : 本剤, P : プラセボ, Avg TDD : オピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値,
 Race (American): American Indian or Alaska Native, Race (Black): Black or African American.

表 2.7.3.3-50 治療期の 50%超の割合で使用されていたオピオイドの種類別の部分集団における SBM レスポンダー率：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

	V9231		V9232		V931+V9232 併合		群間差 (95%信頼 区間) ^a
	0.2 mg N=273	プラセボ N=272	0.2 mg N=276	プラセボ N=274	0.2 mg N=549	プラセボ N=546	
治療期のオピオイドの種類 ^b							
オキシコドン	61.4 % (70/114)	34.5 % (38/110)	57.6 % (57/99)	38.0 % (38/100)	59.6 % (127/213)	36.2 % (76/210)	23.4 % (14.1, 32.7)
ヒドロコドン	36.7 % (18/49)	37.0 % (20/54)	55.4 % (36/65)	38.1 % (24/63)	47.4 % (54/114)	37.6 % (44/117)	9.5 % (-3.2, 22.1)
モルヒネ	26.9 % (14/52)	27.5 % (11/40)	36.4 % (16/44)	29.5 % (13/44)	31.3 % (30/96)	28.6 % (24/84)	3.1 % (-10.5, 16.6)
フェンタニル	44.4 % (8/18)	26.3 % (5/19)	48.3 % (14/29)	28.1 % (9/32)	46.8 % (22/47)	27.5 % (14/51)	19.4 % (0.2, 38.6)
メサドン	62.5 % (5/8)	33.3 % (5/15)	71.4 % (10/14)	12.5 % (2/16)	68.2 % (15/22)	22.6 % (7/31)	46.7 % (21.6, 71.7)
ヒドロモルフォン	28.6 % (2/7)	46.2 % (6/13)	35.7 % (5/14)	25.0 % (2/8)	33.3 % (7/21)	38.1 % (8/21)	-2.6 % (-33.4, 28.1)

a Koch らの推定方法 [7] により算出。

b 各被験者の治療期 12 週における投与期間中、経口モルヒネ換算で 50%超の割合で使用されていたオピオイド、50%超の割合で使用されていたオピオイドのない被験者は解析対象から除外した。

海外の長期投与試験 (V9235) では、BM 回数、PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアについて、緩下薬を安定的に使用していたか否か (スクリーニング期開始 28 日前から治療期終了までにレスキュー緩下薬以外の緩下薬を安定的に使用していたか否か) による部分集団解析を行った。0.2 mg 群の BM 回数は、緩下薬を安定的に使用していたグループでは、いずれの時点でもプラセボ群と比較して有意に多かった。一方、安定的に使用していなかったグループでも、いずれの時点でもプラセボ群と比較して多く、24 週目までは有意差が認められたが、24 週目以降は有意差が認められなくなった。このことは、評価例数が少ないことに伴い標準誤差が大きくなったことに起因すると考えられた。0.2 mg 群の PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体スコアでは、いずれの部分集団でもすべての観測時点でプラセボ群と比較して改善傾向が認められ、52 週目の緩下薬を安定的に使用していた部分集団における PAC-SYM 全体のスコアを除き、有意差が認められた [2.7.6.21.2.2 項参照]。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、「通常、成人にはナルデメジンとして 1 回 0.2 mg を 1 日 1 回経口投与する」とした。

OIC を有する患者対象試験では、がん患者・非がん性慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず投与方法は 1 日 1 回で実施した。商用製剤 0.2 mg 錠のバイオアベイラビリティは、高脂肪/高カロリー食摂取後投与により、空腹時投与と比較して C_{max} は 35%減少したが、AUC に顕著な差はなかったことから、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的には小さく、食事条件の設定は不要と考えた [2.5.2.2 項参照]。

国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) の結果から、至適用量として 0.2 mg を選択し、がん患者対象検証試験 (V9236) でプラセボに対する優越性を検証した。

用量設定試験 (V9222) で主要評価項目とした、治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (調整平均 \pm SE) は、主要な有効性解析対象集団とした FAS では、0.1 mg 群で 3.43 ± 0.69 回、0.2 mg 群で 4.75 ± 0.67 回、0.4 mg 群で 7.29 ± 0.68 回、プラセボ群で 1.50 ± 0.68 回であり、本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意差が認められた ($P = 0.0465$, $P = 0.0007$, $P < 0.0001$)。また、0.1 mg 群と 0.4 mg 群との間、及び 0.2 mg 群と 0.4 mg 群との間に有意差が認められた ($P < 0.0001$, $P = 0.0083$)。感度分析とした主要評価項目の PPS での解析では、0.1 mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった [変化量 (調整平均) の群間差: 1.35, $P = 0.0657$]。副次評価項目とした治療期 2 週間の SBM レスポンダー率 (1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上の被験者の割合) は、0.2 mg 群と 0.1 mg 群との間及び 0.4 mg 群と 0.1 mg 群の間では有意差が認められたが ($P = 0.0163$, $P = 0.0032$)、0.2 mg 群と 0.4 mg 群の間では有意差は認められなかった。その他の副次評価項目についても、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではすべての有効性の副次評価項目でプラセボ群と比較して有意な改善が認められたが、0.1 mg 群では投与開始 1 週目の SBM 回数、いきみを伴わない SBM 回数、レスキュー緩下薬の使用回数等でプラセボ群との間に有意差が認められない項目があった (2.7.3.2.1.1 項参照)。また、 C_{max} 及び AUC は、0.1~0.4 mg の範囲で用量比例的に増大した [2.7.2.2.2.2 項参照]。これらのことから、本剤が OIC に対して十分な有効性を示すには 0.2 mg 以上が必要と考えた。一方、0.4 mg 群の胃腸障害に関連する有害事象、特に下痢の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して高かった (下痢の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群: 26.8%, 0.2 mg 群: 39.7%, 0.4 mg 群: 51.8%, プラセボ群: 25.0%) [2.7.4.2.1.1.1 項参照]。

本剤の薬理作用及び OIC の発症機序から、OIC に対して有効性を示す用量はがん患者と非がん慢性疼痛患者で同一であると考えられる。海外の非がん慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221) では、主要評価項目とした SBM 回数のベースラインからの変化量で、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められたが ($P = 0.0014$, $P = 0.0003$)、0.1 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められなかった (2.7.3.2.3.2 項参照)。また、 C_{max} 及び AUC は、0.1~0.4 mg の範囲で用量比例的に増大したことから [2.7.2.2.2.6 項参照]、国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) と同様に、本剤が OIC に対して十分な有効性を示すには 0.2 mg 以上が必要と考えた。一方、V9221 試験でも 0.4 mg 群の胃腸障害に関連する有害事象の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して高かった (腹痛の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群: 4.9%, 0.2 mg 群: 8.3%, 0.4 mg 群: 14.8%, プラセボ群: 1.6%。下痢の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群: 4.9%, 0.2 mg 群: 5.0%, 0.4 mg 群: 18.0%, プラセボ群: 4.9%) [2.7.6.18.2.4 項参照]。

以上の 2 つの用量設定試験から、がん患者、非がん慢性疼痛患者に関わらず、本剤の至適用量として 0.2 mg を選択した。

本剤 0.2 mg を用いて実施した国内のがん患者対象検証試験 (V9236) では、主要評価項目とした治療期 2 週間における SBM レスポンダー率は 0.2 mg 群で 71.1%, プラセボ群で 34.4% と 0.2 mg 群で有意に高く ($P < 0.0001$)、有効性が検証された (2.7.3.2.1.2 項参照)。また、海外の非がん慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合でも、主要評価項目とした SBM レスポンダー

率は、0.2 mg 併合群で 50.1%、プラセボ併合群で 34.1%と 0.2 mg 併合群で有意に高く ($P < 0.0001$)、有効性が検証された (2.7.3.3.2.1 項参照)。更に、国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合でも、0.2 mg 群の治療期最初の 2 週間の SBM レスポンダー率は 82.7%と高かった (2.7.3.3.2.1 項参照)。

部分集団の解析では、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合、国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合、海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合のいずれにおいても、性別、人種、年齢及び BMI といった内因性の要因に関わらず有効性が示された (2.7.3.3.3 項参照)。国内外のがん患者及び非がん性慢性疼痛患者を対象とした試験のデータを用いた母集団薬物動態解析でも、内因性の要因は本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えなかった [2.7.2.3.7 項参照]。また、オピオイドの種類及び投与量に関わらず有効性が期待された。更に、国内試験では定時緩下薬による前治療の有無に関わらず有効性が示された。海外の長期投与試験 (V9235) では、緩下薬を安定的に使用していた部分集団の 0.2 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、緩下薬を安定的に使用していなかった部分集団の 0.2 mg 群でもプラセボ群と比較して改善傾向が認められた (2.7.3.3.3 項参照)。

なお、国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237, 治療期 12 週間) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239, 治療期 48 週間) では、胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) 等 QOL の低下が懸念される場合には、レスキュー緩下薬及び定時緩下薬を中止後、本剤の休薬又は 0.1 mg への減量を許容した。しかし、これらの 3 試験で 0.1 mg へ減量した被験者は 2.7% (5/184 例) であり、このうち 3 例は 0.2 mg へ増量した。このように、がん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれも、ほとんどの被験者で 0.1 mg に減量することなく治療を継続できた、もしくは減量しても 0.2 mg への増量が必要と判断された被験者がみられたことから、0.1 mg への減量規定は不要と判断した。

以上のことから、本剤の推奨用法・用量は、「通常、成人にはナルデメジンとして 1 回 0.2 mg を 1 日 1 回経口投与する」とした。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237, 治療期 12 週間) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239, 治療期 48 週間) で、治療期にわたって評価した PAC-SYM (腹部症状, 直腸症状, 及び排便症状の 3 ドメイン, 並びに全体) 及び PAC-QOL (身体的不快, 精神的不快, 心配と懸念, 及び満足度の 4 ドメイン, 並びに全体) スコアには、ベースラインと比較して、すべての観測時点で有意な改善が認められた。これらの結果は、0.2 mg の効果の持続性を示すものであった。また、V9237 試験では 81.7% (107/131 例) の被験者が、V9238 及び V9239 試験では 71.7% (38/53 例) の被験者が治療期を完了した。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232, 治療期 12 週間) では、主要評価項目とした SBM レスポンダー率の定義を、SBM レスポンダーの定義を満たした週が治療期 12 週間のうち 9 週間以上、かつ、最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者の割合とすることで、効果の持続を加味して評価した。0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率は 50.1%、プラセボ併合

群との差は16.0%であり、効果の持続も含めた有効性が検証された (2.7.3.3.2.1 項参照)。また、1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量も、0.2 mg 群ではプラセボ群と比較して治療期12週間のいずれの週でも有意に大きかった (2.7.3.3.2.3 項参照)。更に、非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235, 治療期52週間) で、治療期にわたって評価したBM回数、PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアにおいて、0.2 mg 群ではプラセボ群と比較してほぼすべての観測時点で有意な改善が認められた。これらの結果も、0.2 mg の効果の持続を示すものであった。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 被験者の内訳：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (割付例)

	V9231		V9232		V9231+V9232 併合	
	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ
割付例	274	273	277	276	551	549
完了例 n (%)	233 (85.0)	238 (87.2)	237 (85.6)	232 (84.1)	470 (85.3)	470 (85.6)
中止例 n (%)	41 (15.0)	35 (12.8)	40 (14.4)	44 (15.9)	81 (14.7)	79 (14.4)
中止理由						
有害事象	14 (5.1)	5 (1.8)	16 (5.8)	11 (4.0)	30 (5.4)	16 (2.9)
被験者の申し出	16 (5.8)	24 (8.8)	15 (5.4)	19 (6.9)	31 (5.6)	43 (7.8)
追跡不能	7 (2.6)	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)	9 (1.6)	10 (1.8)
治験実施計画書逸脱	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	8 (2.9)	6 (1.1)	9 (1.6)
死亡	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
その他	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.7)	1 (0.2)

表 2.7.3.6-2 有効性解析対象集団：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (割付例)

	V9231		V9232		V9231+V9232 併合	
	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ
割付例	274	273	277	276	551	549
ITT n (%)	273 (99.6)	272 (99.6)	276 (99.6)	274 (99.3)	549 (99.6)	546 (99.5)
ITT 除外例 n (%)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.5)
除外理由						
割付の重複	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.5)

表 2.7.3.6-3 本剤投与期間：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

	V9231		V9232		V9231+V9232 併合	
	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ	0.2 mg	プラセボ
ITT	273	272	276	274	549	546
投与期間 (日)						
n	271	272	271	274	542	546
平均	76.9	79.2	78.2	76.6	77.5	77.9
標準偏差	22.76	17.94	21.25	22.60	22.00	20.43
最小値	1	1	1	1	1	1
中央値	84.0	84.0	84.0	85.0	84.0	84.0
最大値	120	108	118	100	120	108
投与期間の分布 n (%)						
>=1 to <=7	13 (4.8)	5 (1.8)	10 (3.6)	6 (2.2)	23 (4.2)	11 (2.0)
>=8 to <=14	6 (2.2)	3 (1.1)	6 (2.2)	7 (2.6)	12 (2.2)	10 (1.8)
>=15 to <=21	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	7 (2.6)	2 (0.4)	10 (1.8)
>=22 to <=28	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (2.9)	5 (0.9)	9 (1.6)
>=29 to <=35	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (1.3)	8 (1.5)
>=36 to <=42	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.7)
>=43 to <=49	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.9)
>=50 to <=56	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
>=57 to <=63	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	8 (1.5)	6 (1.1)
>=64 to <=70	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.7)
>=71 to <=77	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	7 (1.3)	4 (0.7)
>=78 to <=84	104 (38.1)	117 (43.0)	106 (38.4)	93 (33.9)	210 (38.3)	210 (38.5)
>=85	127 (46.5)	124 (45.6)	132 (47.8)	139 (50.7)	259 (47.2)	263 (48.2)

表 2.7.3.6-4 前治療薬として使用された定時緩下薬：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
	N=58 n (%)	N=56 n (%)	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=155 n (%)	N=152 n (%)
MAGNESIUM OXIDE	53 (91.4)	50 (89.3)	63 (64.9)	67 (69.8)	116 (74.8)	117 (77.0)
SENNOSIDE A+B	4 (6.9)	5 (8.9)	17 (17.5)	18 (18.8)	21 (13.5)	23 (15.1)
PANTETHINE	5 (8.6)	7 (12.5)	4 (4.1)	3 (3.1)	9 (5.8)	10 (6.6)
ALOSENN /00476901/	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LUBIPROSTONE	0	0	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
SODIUM PICOSULFATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LAC-B GRANULAR POWDER N	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
LACTULOSE	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
MAGNESIUM	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
MASHININGAN	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
PERI-COLACE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
POLYCARBOPHIL	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
BIOFERMIN	0	0	0	0	0	0
BISACODYL	0	0	0	0	0	0
DAIKENCHUTO	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
DAIKENTYUTO	0	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
GLYCERIN /01736901/	0	0	0	0	0	0
LAXATIVES	0	0	0	0	0	0
MAGNESIUM HYDROXIDE	0	0	0	0	0	0
MOSAPRIDE	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
SENN ALEXANDRINA	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
TOKAKUJOKITO /08062201/	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-5 前治療薬として使用された定時緩下薬：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
MAGNESIUM OXIDE	31 (72.1)	8 (80.0)	39 (73.6)
SENNOSIDE A+B	11 (25.6)	1 (10.0)	12 (22.6)
TOKAKUJOKITO	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
/08062201/ DAIKENCHUTO	2 (4.7)	0	2 (3.8)
LUBIPROSTONE	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
ALOSENN	1 (2.3)	0	1 (1.9)
/00476901/ CIRCANETTEN	1 (2.3)	0	1 (1.9)
JUNCHOTO	1 (2.3)	0	1 (1.9)
MASHININGAN	1 (2.3)	0	1 (1.9)
SENNA ALEXANDRINA	1 (2.3)	0	1 (1.9)
SODIUM PICOSULFATE	1 (2.3)	0	1 (1.9)

表 2.7.3.6-6 前治療薬として使用されたレスキュー緩下薬：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg N=58 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
SENNOSIDE A+B	32 (55.2)	21 (37.5)	43 (44.3)	47 (49.0)	75 (48.4)	68 (44.7)
MAGNESIUM OXIDE	20 (34.5)	30 (53.6)	38 (39.2)	40 (41.7)	58 (37.4)	70 (46.1)
SODIUM PICOSULFATE	18 (31.0)	11 (19.6)	28 (28.9)	22 (22.9)	46 (29.7)	33 (21.7)
GLYCERIN	6 (10.3)	3 (5.4)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	11 (7.2)
/01736901/ NEW LECICARBON	6 (10.3)	8 (14.3)	5 (5.2)	8 (8.3)	11 (7.1)	16 (10.5)
SENNA ALEXANDRINA	2 (3.4)	2 (3.6)	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)
BISACODYL	2 (3.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	6 (6.3)	4 (2.6)	7 (4.6)
LACTULOSE	2 (3.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	3 (2.0)
PANTETHINE	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)
LAXATIVES	3 (5.2)	2 (3.6)	0	0	3 (1.9)	2 (1.3)
LUBIPROSTONE	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
ALOSENN	0	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
/00476901/ CONTACT LAXATIVES	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
GLYCEROL	0	0	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
MASHININGAN	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
RHEUM PALMATUM	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
SODIUM BICARBONATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
SURULAC-S	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
BIOFERMIN	0	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
SENNA SPP.	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
TOUKAKUJOUKITOU	0	0	0	0	0	0
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-7 前治療薬として使用されたレスキュー緩下薬：国内の非がん性慢性疼痛患者対象
オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
SENNOSIDE A+B	14 (32.6)	3 (30.0)	17 (32.1)
MAGNESIUM OXIDE	11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
SODIUM PICOSULFATE	12 (27.9)	2 (20.0)	14 (26.4)
ALOSENN /00476901/	1 (2.3)	3 (30.0)	4 (7.5)
DAIOKANZOTO	3 (7.0)	0	3 (5.7)
NEW LECICARBON	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
RHEUM PALMATUM	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
TOKAKUJOKITO /08062201/	2 (4.7)	0	2 (3.8)
GLYCERIN /01736901/	0	1 (10.0)	1 (1.9)

表 2.7.3.6-8 前治療薬として使用された定時オピオイド：国内のがん患者対象比較対照試験
(V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug - Route	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg N=58 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
OXYCODONE	41 (70.7)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
- ORAL	41 (70.7)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
FENTANYL	7 (12.1)	14 (25.0)	22 (22.7)	22 (22.9)	29 (18.7)	36 (23.7)
- TRANSDERMAL	7 (12.1)	14 (25.0)	21 (21.6)	22 (22.9)	28 (18.1)	36 (23.7)
- OTHER	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MORPHINE	8 (13.8)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
- ORAL	8 (13.8)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
CODEINE	3 (5.2)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
- ORAL	3 (5.2)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
DIHYDROCODEINE	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
- ORAL	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MYPRODOL	0	0	0	0	0	0
- ORAL	0	0	0	0	0	0
ULTRACET	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
- ORAL	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.3.6-9 前治療薬として使用されたレスキューオピオイド：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug - Route	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
	N=58 n (%)	N=56 n (%)	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=155 n (%)	N=152 n (%)
OXYCODONE	23 (39.7)	15 (26.8)	52 (53.6)	46 (47.9)	75 (48.4)	61 (40.1)
- ORAL	23 (39.7)	15 (26.8)	52 (53.6)	46 (47.9)	75 (48.4)	61 (40.1)
MORPHINE	9 (15.5)	8 (14.3)	8 (8.2)	11 (11.5)	17 (11.0)	19 (12.5)
- ORAL	9 (15.5)	7 (12.5)	8 (8.2)	11 (11.5)	17 (11.0)	18 (11.8)
- RECTAL	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
FENTANYL	2 (3.4)	0	3 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)	2 (1.3)
- TRANSDERMAL	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.3)	0
- ORAL	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
- OTHER	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)
TRAMADOL	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
- ORAL	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
- INTRAVENOUS	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-10 併用薬として使用された定時緩下薬：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
	N=58 n (%)	N=56 n (%)	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=155 n (%)	N=152 n (%)
MAGNESIUM OXIDE	53 (91.4)	50 (89.3)	63 (64.9)	67 (69.8)	116 (74.8)	117 (77.0)
SENNOSIDE A+B	4 (6.9)	5 (8.9)	17 (17.5)	18 (18.8)	21 (13.5)	23 (15.1)
PANTETHINE	5 (8.6)	7 (12.5)	4 (4.1)	3 (3.1)	9 (5.8)	10 (6.6)
ALOSENN /00476901/	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LUBIPROSTONE	0	0	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
SODIUM PICOSULFATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LAC-B GRANULAR POWDER N	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
LACTULOSE	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
MAGNESIUM	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
MASHININGAN	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
PERI-COLACE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
POLYCARBOPHIL	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
BIOFERMIN	0	0	0	0	0	0
BISACODYL	0	0	0	0	0	0
DAIKENCHUTO	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
DAIKENTYUTO	0	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
LAXATIVES	0	0	0	0	0	0
MAGNESIUM HYDROXIDE	0	0	0	0	0	0
MOSAPRIDE	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
SENN ALEXANDRINA	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
TOKAKUJOKITO /08062201/	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-11 併用薬として使用された定時緩下薬：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
MAGNESIUM OXIDE	32 (74.4)	8 (80.0)	40 (75.5)
SENNOSIDE A+B	11 (25.6)	1 (10.0)	12 (22.6)
TOKAKUJOKITO	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
/08062201/ DAIKENCHUTO	2 (4.7)	0	2 (3.8)
LUBIPROSTONE	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
SODIUM PICOSULFATE	2 (4.7)	0	2 (3.8)
ALOSENN	1 (2.3)	0	1 (1.9)
/00476901/ CIRCANETTEN	1 (2.3)	0	1 (1.9)
DAIOKANZOTO	1 (2.3)	0	1 (1.9)
JUNCHOTO	1 (2.3)	0	1 (1.9)
MASHININGAN	1 (2.3)	0	1 (1.9)
RHEUM PALMATUM	1 (2.3)	0	1 (1.9)
SENNA ALEXANDRINA	1 (2.3)	0	1 (1.9)

表 2.7.3.6-12 併用薬として使用されたレスキュー緩下薬：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg N=58 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
SENNOSIDE A+B	15 (25.9)	17 (30.4)	18 (18.6)	38 (39.6)	33 (21.3)	55 (36.2)
MAGNESIUM OXIDE	9 (15.5)	21 (37.5)	17 (17.5)	33 (34.4)	26 (16.8)	54 (35.5)
SODIUM PICOSULFATE	7 (12.1)	10 (17.9)	17 (17.5)	17 (17.7)	24 (15.5)	27 (17.8)
NEW LECICARBON	2 (3.4)	6 (10.7)	3 (3.1)	6 (6.3)	5 (3.2)	12 (7.9)
GLYCERIN	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.0)	5 (5.2)	4 (2.6)	10 (6.6)
/01736901/ PANTETHINE	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.9)	4 (2.6)
LACTULOSE	1 (1.7)	0	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)
ALOSENN	0	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
/00476901/ BISACODYL	0	1 (1.8)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)
GLYCEROL	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
LAXATIVES	1 (1.7)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
LUBIPROSTONE	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)
MASHININGAN	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
SENNA ALEXANDRINA	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)
SODIUM BICARBONATE	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
SURULAC-S	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
CONTACT LAXATIVES	0	0	0	3 (3.1)	0	3 (2.0)
DAIKENTYUTO	0	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
SENNA SPP.	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
TOUKAKUJOKITOU	0	0	0	0	0	0
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-13 併用薬として使用されたレスキュー緩下薬：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
SENNOSIDE A+B	12 (27.9)	2 (20.0)	14 (26.4)
SODIUM PICOSULFATE	10 (23.3)	2 (20.0)	12 (22.6)
MAGNESIUM OXIDE	9 (20.9)	2 (20.0)	11 (20.8)
NEW LECICARBON	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
TOKAKUJOKITO	3 (7.0)	0	3 (5.7)
/08062201/ ALOSENN	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
/00476901/ DAIOKANZOTO	2 (4.7)	0	2 (3.8)
GLYCERIN	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
/01736901/ RHEUM PALMATUM	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
GLYCEROL	1 (2.3)	0	1 (1.9)

表 2.7.3.6-14 併用薬として使用された定時オピオイド：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug - Route	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg N=58 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
OXYCODONE	41 (70.7)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
- ORAL	41 (70.7)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
- SUBCUTANEOUS	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
FENTANYL	8 (13.8)	14 (25.0)	22 (22.7)	22 (22.9)	30 (19.4)	36 (23.7)
- TRANSDERMAL	8 (13.8)	14 (25.0)	21 (21.6)	22 (22.9)	29 (18.7)	36 (23.7)
- OTHER	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MORPHINE	8 (13.8)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
- ORAL	8 (13.8)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
CODEINE	3 (5.2)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
- ORAL	3 (5.2)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
DIHYDROCODEINE	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
- ORAL	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MYPRODOL	0	0	0	0	0	0
- ORAL	0	0	0	0	0	0
ULTRACET	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
- ORAL	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.3.6-15 併用薬として使用されたレスキューオピオイド:国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (安全性解析対象集団)

Drug - Route	V9222		V9236		V9222 + V9236	
	0.2 mg N=58 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
OXYCODONE	25 (43.1)	16 (28.6)	53 (54.6)	46 (47.9)	78 (50.3)	62 (40.8)
- ORAL	25 (43.1)	16 (28.6)	53 (54.6)	46 (47.9)	78 (50.3)	62 (40.8)
MORPHINE	10 (17.2)	9 (16.1)	8 (8.2)	11 (11.5)	18 (11.6)	20 (13.2)
- ORAL	9 (15.5)	8 (14.3)	8 (8.2)	11 (11.5)	17 (11.0)	19 (12.5)
- INTRAVENOUS	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
- RECTAL	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)
FENTANYL	2 (3.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)
- TRANSDERMAL	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.3)	0
- ORAL	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
- OTHER	0	0	4 (4.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)
TRAMADOL	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
- ORAL	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
ULTRACET	0	0	0	0	0	0
- ORAL	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.6-16 被験者背景:海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) 併合 (ITT)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=273	Placebo N=272	0.2 mg N=276	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=620	0.2 mg N=1170	Placebo N=1166	Total N=2336
Age (years)									
n	273	272	276	274	621	620	1170	1166	2336
Mean	53.3	53.4	54.1	52.9	53.4	52.7	53.6	52.9	53.2
SD	10.44	11.03	10.48	11.40	11.69	10.55	11.13	10.86	11.00
Min	19	26	25	19	20	21	19	19	19
Median	53.0	53.0	54.0	54.0	54.0	53.5	54.0	54.0	54.0
Max	79	78	79	79	80	79	80	79	80
Age Category (years), n (%)									
<40	25 (9.2)	26 (9.6)	22 (8.0)	40 (14.6)	75 (12.1)	68 (11.0)	122 (10.4)	134 (11.5)	256 (11.0)
>=40 to <65	209 (76.6)	199 (73.2)	210 (76.1)	196 (71.5)	444 (71.5)	476 (76.8)	863 (73.8)	871 (74.7)	1734 (74.2)
>=65	39 (14.3)	47 (17.3)	44 (15.9)	38 (13.9)	102 (16.4)	76 (12.3)	185 (15.8)	161 (13.8)	346 (14.8)
>=75	6 (2.2)	8 (2.9)	9 (3.3)	5 (1.8)	22 (3.5)	10 (1.6)	37 (3.2)	23 (2.0)	60 (2.6)
Gender, n (%)									
Male	112 (41.0)	104 (38.2)	111 (40.2)	106 (38.7)	238 (38.3)	218 (35.2)	461 (39.4)	428 (36.7)	889 (38.1)
Female	161 (59.0)	168 (61.8)	165 (59.8)	168 (61.3)	383 (61.7)	402 (64.8)	709 (60.6)	738 (63.3)	1447 (61.9)
Body Weight (kg)									
n	272	272	276	273	621	620	1169	1165	2334
Mean	89.66	90.16	89.23	89.07	90.67	90.24	90.10	89.95	90.02
SD	23.832	22.950	21.221	22.190	23.610	24.194	23.111	23.435	23.268
Min	47.7	48.0	43.6	41.0	40.4	41.0	40.4	41.0	40.4
Median	86.40	88.80	86.95	86.10	88.50	86.65	87.50	87.10	87.30
Max	188.1	169.0	173.4	163.8	200.5	197.7	200.5	197.7	200.5
BMI (kg/m ²)									
n	272	271	275	272	621	620	1168	1163	2331
Mean	31.35	31.30	31.35	31.33	31.68	31.44	31.53	31.38	31.45
SD	7.373	6.772	7.042	7.535	7.602	7.647	7.416	7.420	7.417
Min	18.7	16.7	18.4	17.9	16.0	15.1	16.0	15.1	15.1
Median	30.35	30.30	30.20	30.30	30.50	30.30	30.30	30.30	30.30
Max	57.1	63.8	59.5	58.9	68.2	68.2	68.2	68.2	68.2
BMI Category (kg/m ²), n (%)									
<18.5	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (1.0)	7 (1.1)	7 (0.6)	11 (0.9)	18 (0.8)
>=18.5 to <25.0	55 (20.1)	54 (19.9)	45 (16.3)	53 (19.3)	93 (15.0)	96 (15.5)	193 (16.5)	203 (17.4)	396 (17.0)
>=25.0 to <30.0	69 (25.3)	64 (23.5)	84 (30.4)	73 (26.6)	192 (30.9)	195 (31.5)	345 (29.5)	332 (28.5)	677 (29.0)
>=30.0	148 (54.2)	152 (55.9)	145 (52.5)	143 (52.2)	330 (53.1)	322 (51.9)	623 (53.2)	617 (52.9)	1240 (53.1)
Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.2)
Region, n (%)									
North America	230 (84.2)	229 (84.2)	241 (87.3)	239 (87.2)	534 (86.0)	540 (87.1)	1005 (85.9)	1008 (86.4)	2013 (86.2)
Rest of the World	43 (15.8)	43 (15.8)	35 (12.7)	35 (12.8)	87 (14.0)	80 (12.9)	165 (14.1)	158 (13.6)	323 (13.8)

	V9231		V9232		V9235		Overall		Total N=2336
	0.2 mg N=273	Placebo N=272	0.2 mg N=276	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=620	0.2 mg N=1170	Placebo N=1166	
Race, n (%)									
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.3)	7 (1.1)	6 (0.5)	12 (1.0)	18 (0.8)
Asian	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.8)	7 (1.1)	9 (0.8)	11 (0.9)	20 (0.9)
Black or African American	53 (19.4)	48 (17.6)	49 (17.8)	39 (14.2)	120 (19.3)	108 (17.4)	222 (19.0)	195 (16.7)	417 (17.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)	7 (0.3)
White	216 (79.1)	220 (80.9)	222 (80.4)	227 (82.8)	492 (79.2)	497 (80.2)	930 (79.5)	944 (81.0)	1874 (80.2)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	26 (9.5)	27 (9.9)	26 (9.4)	27 (9.9)	47 (7.6)	42 (6.8)	99 (8.5)	96 (8.2)	195 (8.3)
Not Hispanic or Latino	247 (90.5)	245 (90.1)	250 (90.6)	247 (90.1)	574 (92.4)	578 (93.2)	1071 (91.5)	1070 (91.8)	2141 (91.7)
Stratification by Opioid Dose, n (%) [a]									
30-100	155 (56.8)	153 (56.3)	169 (61.2)	167 (60.9)	397 (63.9)	392 (63.2)	721 (61.6)	712 (61.1)	1433 (61.3)
>100	118 (43.2)	119 (43.8)	107 (38.8)	107 (39.1)	224 (36.1)	228 (36.8)	449 (38.4)	454 (38.9)	903 (38.7)
Average Total Daily Dose of Opioid at Baseline (mg) [a]									
n	273	272	276	274	621	620	1170	1166	2336
Mean	125.21	139.66	117.95	123.92	122.80	121.16	122.22	126.12	124.17
SD	118.026	153.668	122.039	146.103	146.108	163.286	134.437	157.222	146.236
Min	0.0	7.5	29.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	90.00	90.00	77.50	75.00	60.00	60.00	73.13	70.00	70.00
Max	730.0	1080.0	900.0	1440.0	1395.0	2560.0	1395.0	2560.0	2560.0
Average Total Daily Dose of Opioid Category at Baseline (mg), n (%) [a]									
<30	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	10 (1.6)	11 (1.8)	16 (1.4)	14 (1.2)	30 (1.3)
>=30 to <=100	148 (54.2)	145 (53.3)	164 (59.4)	164 (59.9)	379 (61.0)	369 (59.5)	691 (59.1)	678 (58.1)	1369 (58.6)
>100 to <=200	68 (24.9)	72 (26.5)	71 (25.7)	63 (23.0)	130 (20.9)	150 (24.2)	269 (23.0)	285 (24.4)	554 (23.7)
>200 to <=400	43 (15.8)	39 (14.3)	29 (10.5)	34 (12.4)	77 (12.4)	61 (9.8)	149 (12.7)	134 (11.5)	283 (12.1)
>400	9 (3.3)	15 (5.5)	11 (4.0)	11 (4.0)	25 (4.0)	29 (4.7)	45 (3.8)	55 (4.7)	100 (4.3)

[a] Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose. If any subjects were treated with <30 mg, the subjects were counted in '30-100'.

表 2.7.3.6-17 併用されていた強い又は中程度の CYP3A 誘導薬：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

Medication Category/ATC Level	V9231		V9232		Overall	
	0.2 mg N=273 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=276 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=549 n (%)	Placebo N=546 n (%)
- Generic Name						
Any Moderate or Strong CYP3A Inducer	8 (3.0)	8 (3.0)	3 (1.1)	5 (1.8)	11 (2.0)	13 (2.4)
Moderate CYP3A Inducer	4 (1.5)	4 (1.5)	2 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.1)	9 (1.6)
- BUTALBITAL	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
- MODAFINIL	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.9)
- PHENOBARBITAL	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
- PRIMIDONE	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	0
- TOCILIZUMAB	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Strong CYP3A Inducer	4 (1.5)	4 (1.5)	2 (0.7)	0	6 (1.1)	4 (0.7)
- CARBAMAZEPINE	2 (0.7)	4 (1.5)	2 (0.7)	0	4 (0.7)	4 (0.7)
- PHENYTOIN	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0

表 2.7.3.6-18 1日あたりのSBM回数のベースラインから各日の変化量：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

Time Point	Statistic	V9222		V9236		V9222 + V9236	
		0.2 mg N=58	Placebo N=56	0.2 mg N=97	Placebo N=96	0.2 mg N=155	Placebo N=152
Baseline	n	58	56	97	96	155	152
	Mean	0.15	0.14	0.14	0.16	0.15	0.15
	SD	0.13	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12
Day 1	n	58	56	97	96	155	152
	Mean	1.47	0.59	1.82	0.66	1.69	0.63
	SD	1.14	0.89	2.16	0.79	1.85	0.83
- Change from baseline	n	58	56	97	96	155	152
	Mean	1.32	0.45	1.68	0.50	1.54	0.48
	SD	1.16	0.88	2.16	0.80	1.85	0.83
	LS Mean (SE) vs. Placebo	1.32 (0.18)	0.45 (0.18)	1.68 (0.17)	0.50 (0.17)	1.55 (0.12)	0.48 (0.12)
	- Difference of LS Mean (SE)	0.87 (0.25)		1.19 (0.24)		1.06 (0.16)	
	- 95% CI for Difference	0.37, 1.37		0.72, 1.65		0.74, 1.39	
	- P-value	0.0008		<.0001		<.0001	
Day 2	n	58	56	97	96	155	152
	Mean	1.19	0.48	1.05	0.39	1.10	0.42
	SD	1.02	0.76	1.10	0.73	1.07	0.74
- Change from baseline	n	58	56	97	96	155	152
	Mean	1.04	0.34	0.91	0.23	0.96	0.27
	SD	1.03	0.78	1.09	0.70	1.06	0.73
	LS Mean (SE) vs. Placebo	1.04 (0.13)	0.34 (0.14)	0.91 (0.09)	0.23 (0.09)	0.96 (0.07)	0.27 (0.07)
	- Difference of LS Mean (SE)	0.70 (0.19)		0.68 (0.13)		0.69 (0.10)	
	- 95% CI for Difference	0.33, 1.07		0.43, 0.94		0.48, 0.89	
	- P-value	0.0003		<.0001		<.0001	
Day 3	n	58	56	95	96	153	152
	Mean	0.72	0.46	0.77	0.30	0.75	0.36
	SD	0.79	0.91	0.84	0.62	0.82	0.74
- Change from baseline	n	58	56	95	96	153	152
	Mean	0.58	0.32	0.62	0.15	0.60	0.21
	SD	0.81	0.90	0.83	0.59	0.82	0.72
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.58 (0.12)	0.32 (0.12)	0.64 (0.07)	0.14 (0.07)	0.63 (0.06)	0.21 (0.06)
	- Difference of LS Mean (SE)	0.25 (0.17)		0.50 (0.11)		0.41 (0.09)	
	- 95% CI for Difference	-0.08, 0.58		0.29, 0.70		0.23, 0.59	
	- P-value	0.1331		<.0001		<.0001	
Day 4	n	58	56	94	96	152	152
	Mean	0.86	0.48	0.65	0.39	0.73	0.42
	SD	0.96	1.06	0.96	0.67	0.96	0.83
- Change from baseline	n	58	56	94	96	152	152
	Mean	0.71	0.34	0.51	0.23	0.58	0.27
	SD	0.96	1.05	0.94	0.65	0.95	0.82
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.71 (0.13)	0.34 (0.13)	0.54 (0.09)	0.23 (0.08)	0.61 (0.07)	0.27 (0.07)

Time Point	Statistic	V9222		V9236		V9222 + V9236	
		0.2 mg N=58	Placebo N=56	0.2 mg N=97	Placebo N=96	0.2 mg N=155	Placebo N=152
Day 5	- Difference of LS Mean (SE)	0.37 (0.18)		0.32 (0.12)		0.34 (0.10)	
	- 95% CI for Difference	0.02, 0.72		0.08, 0.56		0.13, 0.54	
	- P-value	0.0381		0.0094		0.0013	
	n	57	56	93	95	150	151
	Mean	0.65	0.29	0.59	0.41	0.61	0.36
- Change from baseline	SD	0.97	0.65	0.89	0.72	0.92	0.70
	n	57	56	93	95	150	151
	Mean	0.50	0.14	0.45	0.25	0.47	0.21
	SD	0.97	0.64	0.87	0.71	0.90	0.68
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.51 (0.12)	0.14 (0.12)	0.46 (0.08)	0.25 (0.08)	0.48 (0.07)	0.22 (0.07)
Day 6	- Difference of LS Mean (SE)	0.37 (0.17)		0.21 (0.12)		0.26 (0.09)	
	- 95% CI for Difference	0.03, 0.71		-0.02, 0.44		0.08, 0.44	
	- P-value	0.0317		0.0727		0.0052	
	n	57	55	91	95	148	150
	Mean	0.79	0.33	0.64	0.34	0.70	0.33
- Change from baseline	SD	0.96	0.58	0.75	0.56	0.84	0.56
	n	57	55	91	95	148	150
	Mean	0.64	0.18	0.49	0.18	0.55	0.18
	SD	0.96	0.58	0.75	0.53	0.83	0.55
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.65 (0.11)	0.18 (0.11)	0.51 (0.07)	0.18 (0.07)	0.56 (0.06)	0.18 (0.06)
Day 7	- Difference of LS Mean (SE)	0.47 (0.15)		0.33 (0.10)		0.37 (0.08)	
	- 95% CI for Difference	0.16, 0.77		0.14, 0.52		0.21, 0.53	
	- P-value	0.0027		0.0009		<.0001	
	n	56	55	89	93	145	148
	Mean	0.75	0.40	0.57	0.37	0.64	0.38
- Change from baseline	SD	0.84	1.08	0.67	0.67	0.74	0.84
	n	56	55	89	93	145	148
	Mean	0.60	0.26	0.43	0.21	0.49	0.23
	SD	0.82	1.08	0.66	0.65	0.72	0.83
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.60 (0.13)	0.25 (0.13)	0.44 (0.07)	0.21 (0.07)	0.50 (0.07)	0.23 (0.06)
Day 8	- Difference of LS Mean (SE)	0.35 (0.18)		0.23 (0.10)		0.27 (0.09)	
	- 95% CI for Difference	-0.01, 0.71		0.04, 0.42		0.09, 0.45	
	- P-value	0.0567		0.0203		0.0034	
	n	54	55	86	91	140	146
	Mean	0.83	0.16	0.67	0.33	0.74	0.27
- Change from baseline	SD	0.88	0.46	0.83	0.56	0.85	0.53
	n	54	55	86	91	140	146
	Mean	0.67	0.02	0.53	0.17	0.59	0.12
	SD	0.90	0.48	0.81	0.53	0.85	0.51
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.67 (0.11)	0.02 (0.11)	0.56 (0.08)	0.17 (0.07)	0.60 (0.06)	0.12 (0.06)
- Difference of LS Mean (SE)	0.65 (0.16)		0.38 (0.11)		0.48 (0.08)		

Time Point	Statistic	V9222		V9236		V9222 + V9236		
		0.2 mg N=58	Placebo N=56	0.2 mg N=97	Placebo N=96	0.2 mg N=155	Placebo N=152	
Day 9	- 95% CI for Difference	0.35, 0.96		0.17, 0.60		0.32, 0.65		
	- P-value	<.0001		0.0005		<.0001		
	n	54	53	85	89	139	142	
	Mean	0.61	0.23	0.62	0.38	0.62	0.32	
	SD	0.81	0.47	0.77	0.70	0.78	0.63	
	- Change from baseline	n	54	53	85	89	139	142
	Mean	0.45	0.08	0.48	0.23	0.47	0.17	
Day 10	SD	0.81	0.46	0.76	0.67	0.78	0.60	
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.45 (0.11)	0.07 (0.11)	0.51 (0.08)	0.23 (0.08)	0.49 (0.06)	0.17 (0.06)	
	- Difference of LS Mean (SE)	0.38 (0.16)		0.28 (0.11)		0.31 (0.08)		
	- 95% CI for Difference	0.06, 0.69		0.07, 0.50		0.15, 0.48		
	- P-value	0.0183		0.0108		0.0002		
	n	54	53	84	89	138	142	
	Mean	0.80	0.25	0.79	0.38	0.79	0.33	
Day 11	SD	0.88	0.52	0.92	0.65	0.90	0.60	
	- Change from baseline	n	54	53	84	89	138	142
	Mean	0.64	0.10	0.65	0.23	0.64	0.18	
	SD	0.87	0.50	0.91	0.63	0.89	0.59	
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.64 (0.11)	0.10 (0.11)	0.69 (0.09)	0.23 (0.09)	0.66 (0.07)	0.18 (0.07)	
	- Difference of LS Mean (SE)	0.54 (0.16)		0.46 (0.13)		0.48 (0.09)		
	- 95% CI for Difference	0.23, 0.85		0.21, 0.71		0.30, 0.66		
Day 12	- P-value	0.0006		0.0004		<.0001		
	n	54	53	84	89	138	142	
	Mean	0.87	0.30	0.79	0.31	0.82	0.31	
	SD	0.87	0.61	0.98	0.67	0.94	0.64	
	- Change from baseline	n	54	53	84	89	138	142
	Mean	0.71	0.16	0.65	0.16	0.67	0.16	
	SD	0.85	0.59	0.97	0.65	0.92	0.63	
Day 12	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.71 (0.10)	0.15 (0.11)	0.65 (0.09)	0.17 (0.09)	0.68 (0.07)	0.17 (0.07)	
	- Difference of LS Mean (SE)	0.56 (0.15)		0.48 (0.13)		0.51 (0.09)		
	- 95% CI for Difference	0.27, 0.85		0.23, 0.73		0.33, 0.70		
	- P-value	0.0002		0.0002		<.0001		
	n	54	53	84	88	138	141	
	Mean	0.74	0.26	0.51	0.28	0.60	0.28	
	SD	0.91	0.62	0.78	0.55	0.84	0.57	
Day 12	- Change from baseline	n	54	53	84	88	138	141
	Mean	0.58	0.12	0.37	0.13	0.45	0.13	
	SD	0.92	0.62	0.78	0.54	0.84	0.57	
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.58 (0.10)	0.11 (0.10)	0.39 (0.08)	0.13 (0.07)	0.47 (0.06)	0.13 (0.06)	
	- Difference of LS Mean (SE)	0.47 (0.14)		0.25 (0.11)		0.34 (0.09)		
	- 95% CI for Difference	0.18, 0.75		0.05, 0.46		0.17, 0.51		

Time Point	Statistic	V9222		V9236		V9222 + V9236		
		0.2 mg N=58	Placebo N=56	0.2 mg N=97	Placebo N=96	0.2 mg N=155	Placebo N=152	
Day 13	- P-value	0.0015		0.0169		0.0001		
	n	54	53	83	88	137	141	
	Mean	0.56	0.40	0.73	0.25	0.66	0.30	
	SD	0.57	0.63	0.94	0.53	0.82	0.57	
	- Change from baseline	n	54	53	83	88	137	141
	Mean	0.40	0.25	0.60	0.10	0.52	0.16	
	SD	0.54	0.62	0.91	0.53	0.79	0.57	
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.40 (0.10)	0.25 (0.10)	0.62 (0.08)	0.10 (0.08)	0.53 (0.06)	0.16 (0.06)	
	- Difference of LS Mean (SE)	0.15 (0.14)		0.52 (0.12)		0.37 (0.08)		
	- 95% CI for Difference	-0.13, 0.43		0.29, 0.75		0.20, 0.53		
Day 14	- P-value	0.2851		<.0001		<.0001		
	n	54	53	83	88	137	141	
	Mean	0.61	0.42	0.54	0.45	0.57	0.44	
	SD	0.74	0.77	0.63	1.35	0.67	1.16	
	- Change from baseline	n	54	53	83	88	137	141
	Mean	0.45	0.27	0.40	0.30	0.42	0.29	
	SD	0.72	0.77	0.63	1.34	0.67	1.16	
	LS Mean (SE) vs. Placebo	0.45 (0.12)	0.26 (0.12)	0.41 (0.12)	0.30 (0.11)	0.43 (0.08)	0.29 (0.08)	
	- Difference of LS Mean (SE)	0.19 (0.17)		0.11 (0.16)		0.13 (0.11)		
	- 95% CI for Difference	-0.15, 0.53		-0.21, 0.44		-0.09, 0.36		
- P-value	0.2643		0.4988		0.2456			

SBM 変化量を応答変数とし、投与群、観察週、投与群と観察週の交互作用を固定効果、SBM ベースライン値を共変数とした MMRM モデルを用いた。併合解析 (V9222 + V9236) では試験を共変数に加えた。

表 2.7.3.6-19 1日あたりのSBM回数のベースラインから各日の変化量：国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

Time Point	Statistic	V9238	V9239	V9238 + V9239
		0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
Baseline	n	42	10	52
	Mean	0.17	0.19	0.18
	SD	0.13	0.12	0.13
Day 1	n	42	10	52
	Mean	1.67	1.90	1.71
	SD	1.60	1.66	1.60
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	1.49	1.71	1.54
	SD	1.62	1.64	1.61
	95% CI for Mean	0.99, 2.00	0.54, 2.89	1.09, 1.98
Day 2	n	42	10	52
	Mean	1.17	1.30	1.19
	SD	1.56	0.82	1.44
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.99	1.11	1.02
	SD	1.56	0.79	1.44
	95% CI for Mean	0.51, 1.48	0.55, 1.68	0.62, 1.42
Day 3	n	42	10	52
	Mean	0.98	1.20	1.02
	SD	1.05	1.03	1.04
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.80	1.01	0.84
	SD	1.05	1.01	1.04
	95% CI for Mean	0.48, 1.13	0.29, 1.74	0.56, 1.13
Day 4	n	42	10	52
	Mean	0.98	0.50	0.88
	SD	1.02	0.71	0.98
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.80	0.31	0.71
	SD	1.03	0.69	0.99
	95% CI for Mean	0.48, 1.12	-0.18, 0.81	0.43, 0.98
Day 5	n	42	10	52
	Mean	0.81	0.70	0.79
	SD	0.77	0.82	0.78
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.64	0.51	0.61
	SD	0.78	0.77	0.77
	95% CI for Mean	0.39, 0.88	-0.04, 1.07	0.40, 0.83
Day 6	n	42	10	52
	Mean	0.98	0.80	0.94
	SD	1.07	0.79	1.02
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.80	0.61	0.77
	SD	1.08	0.74	1.02
	95% CI for Mean	0.47, 1.14	0.08, 1.15	0.48, 1.05
Day 7	n	42	10	52
	Mean	0.88	1.00	0.90
	SD	0.92	0.94	0.91
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.71	0.81	0.73

Time Point	Statistic	V9238	V9239	V9238 + V9239
		0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
Day 8	SD	0.92	0.89	0.91
	95% CI for Mean	0.42, 0.99	0.18, 1.45	0.48, 0.98
	n	42	10	52
	Mean	0.76	0.90	0.79
	SD	0.79	0.88	0.80
- Change from baseline	n	42	10	52
	Mean	0.59	0.71	0.61
	SD	0.78	0.80	0.78
	95% CI for Mean	0.35, 0.83	0.14, 1.29	0.40, 0.83
	n	42	10	52
Day 9	Mean	0.86	0.90	0.87
	SD	0.87	0.74	0.84
	n	42	10	52
	Mean	0.68	0.71	0.69
	SD	0.83	0.64	0.79
- Change from baseline	95% CI for Mean	0.42, 0.94	0.26, 1.17	0.47, 0.91
	n	42	10	52
	Mean	0.98	0.90	0.96
	SD	0.84	0.74	0.82
	n	42	10	52
Day 10	Mean	0.80	0.71	0.79
	SD	0.86	0.69	0.82
	95% CI for Mean	0.54, 1.07	0.22, 1.20	0.56, 1.01
	n	42	10	52
	Mean	0.95	1.10	0.98
- Change from baseline	SD	1.06	0.57	0.98
	n	42	10	52
	Mean	0.78	0.91	0.80
	SD	1.08	0.60	1.00
	95% CI for Mean	0.44, 1.11	0.48, 1.34	0.53, 1.08
Day 12	n	42	10	52
	Mean	0.74	0.60	0.71
	SD	0.73	0.70	0.72
	n	42	10	52
	Mean	0.56	0.41	0.54
- Change from baseline	SD	0.72	0.75	0.72
	95% CI for Mean	0.34, 0.79	-0.12, 0.95	0.33, 0.74
	n	42	10	52
	Mean	0.88	0.80	0.87
	SD	0.89	0.63	0.84
Day 13	n	42	10	52
	Mean	0.71	0.61	0.69
	SD	0.88	0.64	0.84
	95% CI for Mean	0.43, 0.98	0.16, 1.07	0.46, 0.92
	n	42	10	52
Day 14	Mean	0.64	0.90	0.69
	SD	1.03	0.74	0.98
	n	42	10	52
	Mean	0.47	0.71	0.52
	SD	1.00	0.71	0.95
- Change from baseline	95% CI for Mean	0.16, 0.78	0.21, 1.22	0.25, 0.78

表 2.7.3.6-20 各観測時点における PAC-SYM 各ドメインのスコアのベースラインからの変化量：
国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

Domain	Time Point	Statistic	V9238	V9239	V9238 + V9239
			0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
腹部症状	Week 2	n	41	10	51
		Mean	-0.29	-0.43	-0.32
		SD	0.63	0.50	0.61
		P-value (vs Baseline)	0.0052	0.0250	0.0005
	Last observation (2-Week Treatment Period)	n	42	10	52
		Mean	-0.30	-0.43	-0.33
		SD	0.63	0.50	0.61
		P-value (vs Baseline)	0.0033	0.0250	0.0003
	Week 4	n	40	9	49
		Mean	-0.51	-0.58	-0.53
		SD	0.67	0.53	0.64
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0109	<.0001
	Week 8	n	39	8	47
		Mean	-0.61	-0.34	-0.56
		SD	0.74	0.69	0.73
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.2037	<.0001
	Week 12	n	37	8	45
		Mean	-0.68	-0.66	-0.68
		SD	0.70	0.52	0.67
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0088	<.0001
	Week 16	n	35	7	42
		Mean	-0.78	-0.79	-0.78
		SD	0.72	0.59	0.69
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0120	<.0001
	Week 20	n	35	7	42
		Mean	-0.73	-0.54	-0.70
		SD	0.63	0.60	0.63
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0569	<.0001
	Week 24	n	35	7	42
		Mean	-0.76	-0.61	-0.74
		SD	0.76	0.63	0.73
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0427	<.0001
	Week 28	n	35	7	42
		Mean	-0.79	-0.64	-0.76
		SD	0.69	0.78	0.69
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0707	<.0001
	Week 32	n	33	7	40
		Mean	-0.86	-0.71	-0.84
		SD	0.69	0.39	0.65
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0030	<.0001
	Week 36	n	33	7	40
		Mean	-0.83	-0.46	-0.76
		SD	0.82	0.68	0.80
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1225	<.0001
Week 40	n	33	7	40	
	Mean	-0.88	-0.36	-0.79	
	SD	0.76	0.97	0.81	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.3661	<.0001	
Week 44	n	31	7	38	
	Mean	-1.00	-0.43	-0.89	

Domain	Time Point	Statistic	V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52	
直腸症状	Week 48	SD	0.78	0.90	0.82	
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.2536	<.0001	
		n	31	7	38	
		Mean	-0.84	-0.57	-0.79	
		SD	0.79	0.53	0.75	
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0300	<.0001	
	Last observation (48-Week Treatment Period)	n	40	10	50	
		Mean	-0.76	-0.58	-0.73	
		SD	0.77	0.55	0.73	
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0094	<.0001	
		Week 2	n	41	10	51
			Mean	-0.51	-0.73	-0.56
	SD		0.84	0.80	0.83	
	P-value (vs Baseline)		0.0004	0.0174	<.0001	
	Last observation (2-Week Treatment Period)		n	42	10	52
			Mean	-0.52	-0.73	-0.56
		SD	0.83	0.80	0.82	
		P-value (vs Baseline)	0.0002	0.0174	<.0001	
		Week 4	n	40	9	49
			Mean	-0.66	-0.93	-0.71
	SD		0.84	0.86	0.84	
	P-value (vs Baseline)		<.0001	0.0122	<.0001	
	Week 8		n	39	8	47
			Mean	-0.65	-0.96	-0.70
		SD	0.89	0.70	0.86	
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0061	<.0001	
		Week 12	n	37	8	45
			Mean	-0.68	-0.75	-0.70
	SD		0.90	0.61	0.85	
	P-value (vs Baseline)		<.0001	0.0104	<.0001	
	Week 16		n	35	7	42
			Mean	-0.76	-0.90	-0.79
		SD	1.00	0.85	0.97	
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0311	<.0001	
		Week 20	n	35	7	42
			Mean	-0.72	-0.90	-0.75
	SD		0.86	0.53	0.81	
	P-value (vs Baseline)		<.0001	0.0042	<.0001	
	Week 24		n	35	7	42
			Mean	-0.60	-0.95	-0.66
		SD	0.91	0.52	0.87	
		P-value (vs Baseline)	0.0005	0.0030	<.0001	
Week 28		n	35	7	42	
		Mean	-0.60	-0.71	-0.62	
	SD	0.94	0.99	0.94		
	P-value (vs Baseline)	0.0006	0.1047	0.0001		
	Week 32	n	33	7	40	
		Mean	-0.70	-0.95	-0.74	
SD		0.88	0.62	0.84		
P-value (vs Baseline)		<.0001	0.0067	<.0001		
Week 36		n	33	7	40	
		Mean	-0.60	-0.81	-0.63	
	SD	0.90	0.84	0.88		
	P-value (vs Baseline)	0.0006	0.0427	<.0001		

Domain	Time Point	Statistic	V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
排便症状	Week 40	n	33	7	40
		Mean	-0.66	-0.57	-0.64
		SD	1.07	1.15	1.07
		P-value (vs Baseline)	0.0013	0.2367	0.0005
	Week 44	n	31	7	38
		Mean	-0.76	-0.76	-0.76
		SD	0.94	0.98	0.93
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0844	<.0001
	Week 48	n	31	7	38
		Mean	-0.69	-0.81	-0.71
		SD	0.99	0.81	0.95
		P-value (vs Baseline)	0.0005	0.0389	<.0001
	Last observation (48-Week Treatment Period)	n	40	10	50
		Mean	-0.59	-0.63	-0.60
		SD	0.91	0.76	0.88
		P-value (vs Baseline)	0.0002	0.0273	<.0001
	Week 2	n	41	10	51
		Mean	-0.85	-0.72	-0.83
		SD	0.78	0.77	0.77
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0163	<.0001
	Last observation (2-Week Treatment Period)	n	42	10	52
		Mean	-0.84	-0.72	-0.82
		SD	0.78	0.77	0.77
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0163	<.0001
	Week 4	n	40	9	49
		Mean	-0.96	-0.93	-0.95
		SD	0.74	0.68	0.73
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0033	<.0001
	Week 8	n	39	8	47
		Mean	-0.95	-1.23	-1.00
		SD	0.86	0.43	0.80
		P-value (vs Baseline)	<.0001	<.0001	<.0001
Week 12	n	37	8	45	
	Mean	-1.03	-1.05	-1.04	
	SD	0.85	0.51	0.80	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0006	<.0001	
Week 16	n	35	7	42	
	Mean	-0.99	-1.26	-1.04	
	SD	0.89	0.60	0.85	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0014	<.0001	
Week 20	n	35	7	42	
	Mean	-0.97	-1.09	-0.99	
	SD	0.85	0.56	0.81	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0022	<.0001	
Week 24	n	35	7	42	
	Mean	-0.98	-1.43	-1.05	
	SD	0.87	0.35	0.82	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	<.0001	<.0001	
Week 28	n	35	7	42	
	Mean	-0.93	-1.23	-0.98	
	SD	0.92	0.64	0.88	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0022	<.0001	
Week 32	n	33	7	40	
	Mean	-0.98	-1.46	-1.07	

Domain	Time Point	Statistic	V9238	V9239	V9238 + V9239
			0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
		SD	0.88	0.22	0.82
		P-value (vs Baseline)	<.0001	<.0001	<.0001
	Week 36	n	33	7	40
		Mean	-0.99	-1.46	-1.08
		SD	1.00	0.62	0.95
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0008	<.0001
	Week 40	n	33	7	40
		Mean	-1.02	-1.14	-1.04
		SD	0.97	1.05	0.97
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0281	<.0001
	Week 44	n	31	7	38
		Mean	-1.23	-1.20	-1.23
		SD	0.96	0.69	0.91
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0038	<.0001
	Week 48	n	31	7	38
		Mean	-1.12	-1.31	-1.16
		SD	1.02	0.59	0.95
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0010	<.0001
	Last observation (48-Week Treatment Period)	n	40	10	50
		Mean	-0.99	-1.30	-1.05
		SD	1.03	0.54	0.96
		P-value (vs Baseline)	<.0001	<.0001	<.0001

平均スコア = 各観測時点における PAC-SYM 各ドメインのスコア/各観測時点で入力された項目数.
P 値は対応のある t 検定.

表 2.7.3.6-21 各観測時点における PAC-QOL 各ドメインのスコアのベースラインからの変化量：
国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合 (FAS)

Domain	Time Point	Statistic	V9238	V9239	V9238 + V9239
			0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
身体的不快	Week 2	n	41	10	51
		Mean	-0.87	-0.83	-0.86
		SD	0.93	0.74	0.89
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0063	<.0001
	Last observation (2-Week Treatment Period)	n	42	10	52
		Mean	-0.85	-0.83	-0.84
		SD	0.93	0.74	0.89
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0063	<.0001
	Week 4	n	40	9	49
		Mean	-0.99	-0.94	-0.98
		SD	1.03	0.61	0.97
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0016	<.0001
	Week 8	n	39	8	47
		Mean	-1.01	-0.94	-1.00
		SD	1.11	0.59	1.03
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0029	<.0001
	Week 12	n	37	8	45
		Mean	-1.14	-0.97	-1.11
		SD	0.90	0.77	0.87
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0094	<.0001
	Week 16	n	35	7	42
		Mean	-1.19	-1.07	-1.17
		SD	1.01	0.59	0.95
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0030	<.0001
	Week 20	n	35	7	42
		Mean	-1.16	-0.71	-1.09
		SD	0.97	0.89	0.96
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0791	<.0001
	Week 24	n	35	7	42
		Mean	-1.20	-1.14	-1.19
		SD	1.00	0.69	0.95
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0047	<.0001
	Week 28	n	35	7	42
		Mean	-1.25	-0.82	-1.18
		SD	1.04	0.98	1.03
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0675	<.0001
	Week 32	n	33	7	40
		Mean	-1.26	-1.11	-1.23
		SD	0.98	0.63	0.93
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0034	<.0001
Week 36	n	33	7	40	
	Mean	-1.16	-0.96	-1.13	
	SD	1.13	0.93	1.09	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0335	<.0001	
Week 40	n	33	7	40	
	Mean	-1.26	-0.89	-1.19	
	SD	1.11	0.85	1.07	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0323	<.0001	
Week 44	n	31	7	38	
	Mean	-1.41	-0.68	-1.28	

Domain	Time Point	Statistic	V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
精神的不快	Week 48	SD	1.01	1.10	1.05
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1527	<.0001
		n	31	7	38
		Mean	-1.31	-0.71	-1.20
	Last observation (48-Week Treatment Period)	SD	1.10	0.97	1.09
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1001	<.0001
		n	40	10	50
		Mean	-1.04	-0.73	-0.98
	Week 2	SD	1.18	0.90	1.13
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0315	<.0001
		n	41	10	51
		Mean	-0.59	-0.64	-0.60
	Last observation (2-Week Treatment Period)	SD	0.69	0.54	0.66
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0049	<.0001
		n	42	10	52
		Mean	-0.58	-0.64	-0.59
	Week 4	SD	0.69	0.54	0.66
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0049	<.0001
		n	40	9	49
		Mean	-0.74	-0.54	-0.70
	Week 8	SD	0.72	0.58	0.69
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0231	<.0001
		n	39	8	47
		Mean	-0.73	-0.63	-0.71
	Week 12	SD	0.85	0.57	0.80
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0179	<.0001
		n	37	8	45
		Mean	-0.82	-0.53	-0.77
	Week 16	SD	0.78	0.55	0.75
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0292	<.0001
		n	35	7	42
		Mean	-0.75	-0.95	-0.78
	Week 20	SD	0.87	0.58	0.83
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0049	<.0001
		n	35	7	42
		Mean	-0.77	-0.84	-0.78
	Week 24	SD	0.77	0.75	0.76
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0251	<.0001
		n	35	7	42
		Mean	-0.80	-0.91	-0.82
Week 28	SD	0.84	0.75	0.82	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0182	<.0001	
	n	35	7	42	
	Mean	-0.82	-0.93	-0.84	
Week 32	SD	0.84	0.73	0.82	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0153	<.0001	
	n	33	7	40	
	Mean	-0.71	-0.82	-0.73	
Week 36	SD	0.87	0.68	0.83	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0187	<.0001	
	n	33	7	40	
	Mean	-0.66	-0.77	-0.68	
		SD	0.86	0.89	0.85
		P-value (vs Baseline)	0.0001	0.0622	<.0001

Domain	Time Point	Statistic	V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
心配と懸念	Week 40	n	33	7	40
		Mean	-0.66	-0.68	-0.66
		SD	0.89	0.82	0.87
		P-value (vs Baseline)	0.0002	0.0709	<.0001
	Week 44	n	31	7	38
		Mean	-0.74	-0.75	-0.74
		SD	0.86	0.95	0.86
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0809	<.0001
	Week 48	n	31	7	38
		Mean	-0.75	-0.91	-0.78
		SD	0.84	0.77	0.82
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0207	<.0001
	Last observation (48-Week Treatment Period)	n	40	10	50
		Mean	-0.63	-0.64	-0.63
		SD	0.81	0.78	0.79
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0303	<.0001
	Week 2	n	41	10	51
		Mean	-0.63	-0.55	-0.61
		SD	0.83	0.49	0.77
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0063	<.0001
	Last observation (2-Week Treatment Period)	n	42	10	52
		Mean	-0.61	-0.55	-0.60
		SD	0.82	0.49	0.76
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0063	<.0001
	Week 4	n	40	9	49
		Mean	-0.68	-0.61	-0.66
		SD	0.91	0.70	0.87
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0314	<.0001
	Week 8	n	39	8	47
		Mean	-0.76	-0.42	-0.71
		SD	0.90	0.50	0.85
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0490	<.0001
Week 12	n	37	8	45	
	Mean	-0.81	-0.63	-0.78	
	SD	0.87	0.50	0.82	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0092	<.0001	
Week 16	n	35	7	42	
	Mean	-0.78	-0.97	-0.81	
	SD	0.95	0.41	0.88	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0008	<.0001	
Week 20	n	35	7	42	
	Mean	-0.83	-0.61	-0.79	
	SD	0.94	0.38	0.88	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0052	<.0001	
Week 24	n	35	7	42	
	Mean	-0.87	-1.05	-0.90	
	SD	0.94	0.51	0.88	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0015	<.0001	
Week 28	n	35	7	42	
	Mean	-0.85	-0.83	-0.85	
	SD	0.98	0.49	0.91	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0042	<.0001	
Week 32	n	33	7	40	
	Mean	-0.87	-0.87	-0.87	

Domain	Time Point	Statistic	V9238 0.2 mg N=42	V9239 0.2 mg N=10	V9238 + V9239 0.2 mg N=52
満足度	Week 36	SD	0.95	0.37	0.87
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0008	<.0001
		n	33	7	40
	Week 40	Mean	-0.79	-0.66	-0.77
		SD	1.11	0.40	1.02
		P-value (vs Baseline)	0.0003	0.0046	<.0001
	Week 44	n	33	7	40
		Mean	-0.78	-0.66	-0.76
		SD	1.10	0.70	1.04
	Week 48	P-value (vs Baseline)	0.0003	0.0471	<.0001
		n	31	7	38
		Mean	-0.94	-0.64	-0.88
	Last observation (48-Week Treatment Period)	SD	0.98	0.81	0.95
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0828	<.0001
		n	31	7	38
	Week 2	Mean	-0.93	-0.83	-0.91
		SD	0.99	0.66	0.94
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0162	<.0001
	Last observation (2-Week Treatment Period)	n	40	10	50
		Mean	-0.78	-0.74	-0.77
		SD	0.96	0.75	0.91
	Week 4	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0125	<.0001
		n	41	10	51
		Mean	-1.12	-1.24	-1.14
	Week 8	SD	1.08	1.05	1.06
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0047	<.0001
		n	42	10	52
	Week 12	Mean	-1.10	-1.24	-1.13
		SD	1.07	1.05	1.06
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0047	<.0001
	Week 16	n	40	9	49
		Mean	-1.13	-0.84	-1.08
SD		1.03	0.68	0.98	
Week 20	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0060	<.0001	
	n	39	8	47	
	Mean	-1.13	-0.68	-1.05	
Week 24	SD	1.10	0.90	1.07	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0717	<.0001	
	n	37	8	45	
Week 28	Mean	-1.16	-0.60	-1.06	
	SD	1.05	1.27	1.10	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.2245	<.0001	
Week 32	n	35	7	42	
	Mean	-1.21	-0.89	-1.15	
	SD	1.10	1.39	1.14	
Week 36	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1427	<.0001	
	n	35	7	42	
	Mean	-1.25	-0.74	-1.17	
Week 40	SD	1.04	1.48	1.12	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.2318	<.0001	
	n	35	7	42	
Week 44	Mean	-1.32	-0.91	-1.25	
	SD	0.95	1.53	1.05	
	P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1642	<.0001	

Domain	Time Point	Statistic	V9238	V9239	V9238 + V9239
			0.2 mg N=42	0.2 mg N=10	0.2 mg N=52
Week 28		n	35	7	42
		Mean	-1.22	-1.00	-1.18
		SD	1.07	1.34	1.11
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0951	<.0001
Week 32		n	33	7	40
		Mean	-1.29	-1.00	-1.24
		SD	0.92	0.99	0.92
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0365	<.0001
Week 36		n	33	7	40
		Mean	-1.30	-0.91	-1.23
		SD	1.26	1.54	1.30
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1663	<.0001
Week 40		n	33	7	40
		Mean	-1.28	-1.11	-1.25
		SD	1.30	1.57	1.33
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.1087	<.0001
Week 44		n	31	7	38
		Mean	-1.55	-1.14	-1.47
		SD	1.12	1.38	1.16
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0716	<.0001
Week 48		n	31	7	38
		Mean	-1.50	-1.43	-1.48
		SD	1.15	1.52	1.20
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0470	<.0001
Last observation (48-Week Treatment Period)		n	40	10	50
		Mean	-1.29	-1.20	-1.27
		SD	1.16	1.41	1.20
		P-value (vs Baseline)	<.0001	0.0251	<.0001

平均スコア = 各観測時点における PAC-QOL 各ドメインのスコア/各観測時点で入力された項目数.
P 値は対応のある t 検定.