

りんしょうしけん 一般の方に向けた臨床試験結果の要約

1. 試験の名前

S-812217 のうつ病患者を対象とした第3相試験

2. 試験の依頼者

この試験は、塩野義製薬株式会社が実施しました。

3. 試験の概要

うつ病は、気分が沈んだり、興味や喜びの気持ちが失われてしまった状態になる病気で、人によっては不眠、体重や食欲の減少、思考力や記憶力の低下がみられ、死ぬことを望んだり実際に自殺を試みてしまうこともあります。日本人の約6%が一生に一度はこの病気にかかると考えられています。一度うつ病になった方が、再燃・再発を起こす確率は約50%にも及ぶといわれています。「再燃」はうつ病の症状が完全に治癒し切っていない場合の症状のぶり返しのことで、症状が完全になくなった後に再び症状が現れることを「再発」と呼びます。初めて症状が現れるとき(初発時)は、大きなストレスが引き金になって発症することが多い病気ですが、再燃・再発は、初発時のような明確な原因が無くても症状が現れることが多いといわれています。

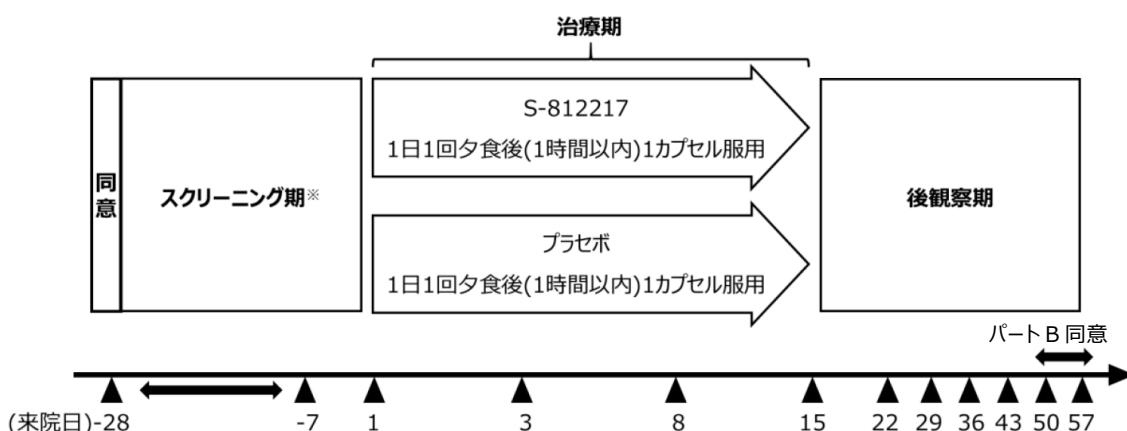
うつ病に対して、現在使用できる薬(抗うつ薬)を用いた治療では十分に効果が得られない患者さんもいます。また、現在使用できる複数の抗うつ薬は、効果が現れるのに時間がかかったり、服用量を医師が少しずつ増やしたり、逆に少しずつ減らしたりと調節しなければならないこともあるため、治療には時間がかかります。全ての患者さんが満足できるようなうつ病の治療はまだできあがっておらず、新たなうつ病の治療薬が望まれています。S-812217は、うつ病の患者さんにとって満足度が高い薬になることを目指して開発されています。

この試験は第3相試験と呼ばれています。この第3相試験はパートA及びパートBの2つのパートに分かれています。パートAでは400人程度の患者さん、パートBでは300人程度の患者さんにご協力いただき、薬の効果と安全性を確かめました。また、S-812217を服用したときの薬物動態も調べました。薬物動態とは薬が体内に吸収され、血中に現れ消えていく時間的な変化の記録のことです。

S-812217の効果の評価には、ハミルトンうつ病評価尺度17項目版(以降、「HAM-D17」と呼びます)といううつ症状の重症度を評価する方法を使いました。HAM-D17では、気分の沈み、自分を責める気持ち、集中力の低下、不安や緊張といった17項目について、医師がその重症度を評価し、合計点数が高いほどうつ症状の重症度が高いことを示します。

パート A の試験スケジュールを図 1 に示します。パート A は、スクリーニング期(1～4週間), 治療期(2週間), 後観察期(6週間)の3期で構成されていました。スクリーニング期では、患者さんが治験に参加してもよいかどうかを調べました。参加してよいとされた場合、治療期では、有効成分である S-812217 が 30 mg 入っているカプセル、あるいは、偽薬、つまり S-812217 のカプセルと見た目では見分けることができない、有効成分が入っていない見せかけのカプセル(以降、「プラセボ」と呼びます)のいずれかを服用していただきました。後観察期では、薬を服用せずに、患者さんのうつ症状や体調を調べました。パート A の主な目的は、薬を服用する前と比べてどれくらいうつ病の症状が改善したかをプラセボと比べることでした。

図 1 パート A の試験スケジュール



※スクリーニング期では、この治験にご参加いただける状態であるかどうか確認しました。実施時期は S-812217 又はプラセボの初回服用の 28 日前から 7 日前としました。

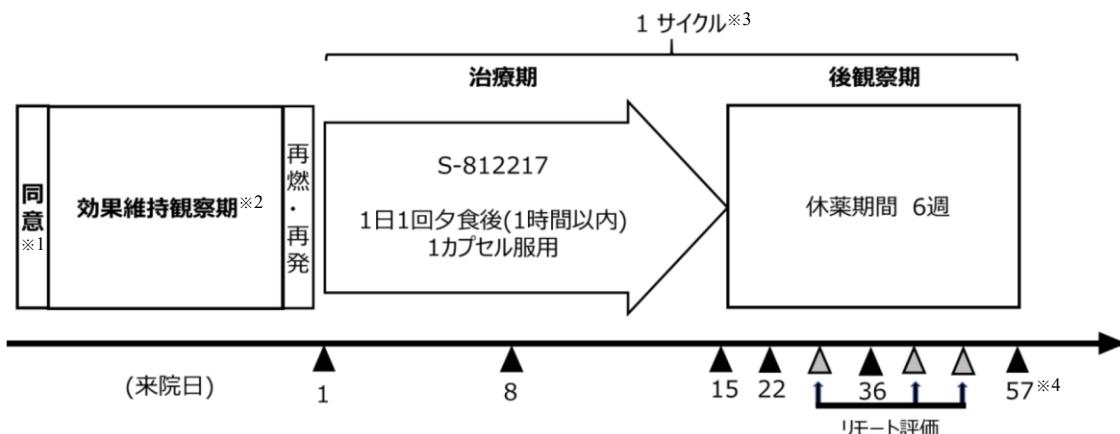
パート B は、パート A を完了し、うつ病の症状が治療開始基準を満たした患者さんに、S-812217 を再度服用していただくこととしました。パート B の試験スケジュールを図 2 に示します。パート B は、効果維持観察期(2週間), 後観察期(6週間)の3期で構成されていました。効果維持観察期とは、薬で得られた効果が続いているか確認する期間で、パート A 又はパート B の後観察期終了時に、うつ病の症状が安定していた場合は効果維持観察期に移っていただくこととしました。

後観察期終了時又は効果維持観察期に、うつ病の症状が治療開始基準を満たした場合は治療期に移っていただくこととしました。なお、治療期と後観察期をあわせて 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで実施しました。また、パート B の治験期間は、治療期に移った場合はパート B の 1 回目の投与から 1 年(52 週)間、治療期に移らなかった場合はパート A の投与開始から 1 年(52 週)間でした。

パート A では 50% の患者さんにプラセボを服用していただくこととしましたが、パー

トBではうつ病の症状が治療開始基準を満たした全ての患者さんにS-812217を服用いただき、S-812217の安全性、薬の効果及び薬物動態を調べました。

図2 パートBの試験スケジュール



※1 パートBへの参加にご協力いただける患者さんには、パートAの来院日 50 ± 2 日～来院日 57 ± 2 日に同意書に署名していただきました。

※2 うつ病の症状が治療開始基準を満たす場合は治療期に移っていただき、満たさない場合は効果維持観察期に移っていました。

※3 1サイクルを治療期+後観察期として、最大6サイクルまで実施しました。

※4 来院日 57 ± 2 日で、HAM-D17の合計点数及びうつ病の症状の期間を基に、パートBの治療期開始基準を満たすか確認を行いました。基準を満たす場合は1週間以内に治療期に移っていただき、基準を満たさない場合は効果維持観察期に移っていただくこととしました。

この試験は日本で実施され、2022年2月に開始し、2024年5月に終了しました。

4. 試験の対象となった患者さん

パートAには、アメリカ精神医学会による精神疾患診断のガイドラインである、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)という診断基準に基づいてうつ病と診断された患者さんに参加していただきました。試験開始前の時点で、うつ症状が8週間以上1年未満続いている、うつ症状の重症度が中等度以上とされた患者さんを対象としました。中等度以上とは、HAM-D17の合計点数が22点以上でPHQ-9という患者さんの健康に関する9つの質問票の合計点数が15点以上としました。PHQ-9は、うつ病に関する9項目の質問について、患者さん自身が回答し、その回答に基づいて計算した合計点数が高いほどうつ病の重症度が高いことを示します。同意取得時の年齢が18歳以上75歳以下で外来に通院されている日本人の男性又は女性の患者さんに参加いただきました。

パートAは「二重盲検法」という方法で実施されました。二重盲検法とは、試験に参加している患者さんも担当の医師も、患者さんに投与した薬がS-812217かプラセボかどうかわからないようにした試験方法で、評価に思い込みが入らないことから、試験結果が公平になると考えられています。患者さんがどちらの薬を服用するグループになるかは、

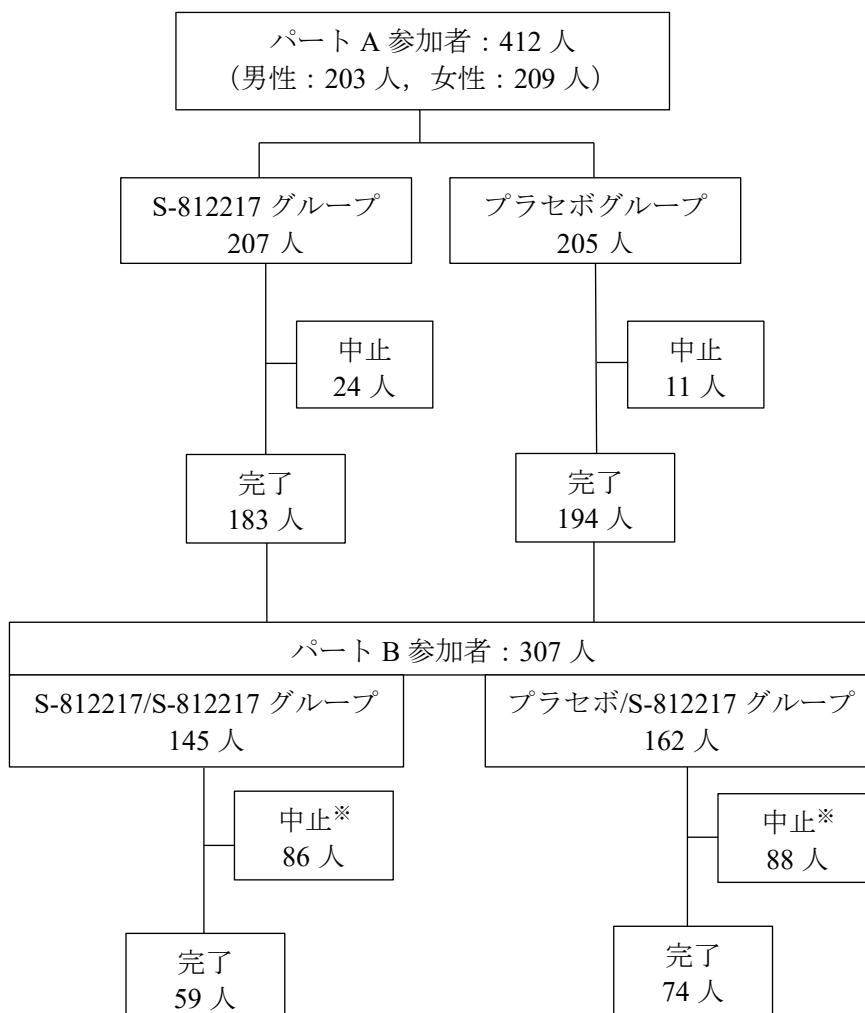
グループ間での偏りを減らすためにランダム(無作為)に決められました。

この試験の参加者の内訳を図3に示します。

パートAには412人の日本人のうつ病の患者さん(男性203人、女性209人)が参加しました。207人の患者さんがS-812217を服用するグループ(以降、「S-812217グループ」と呼びます)、205人の患者さんがプラセボを服用するグループ(以降、「プラセボグループ」と呼びます)に割り当てられました。S-812217グループの207人のうち183人がパートAを完了し、24人がパートAを途中で中止しました。また、プラセボグループの205人のうち194人がパートAを完了し、11人がパートAを途中で中止しました。パートAを途中で中止した主な理由は、薬の効果がなかったこと(S-812217グループで8人、プラセボグループで2人)と患者さんからの申し出(S-812217グループで5人、プラセボグループで4人)でした。

パートBには、パートAを完了した患者さんのうち307人が参加しました。パートBに参加した307人の患者さんの内訳は、パートAでS-812217グループに割り当てられた患者さん(以降、「S-812217/S-812217グループ」と呼びます)が145人、パートAでプラセボグループに割り当てられた患者さん(以降、「プラセボ/S-812217グループ」と呼びます)が162人でした。S-812217/S-812217グループの145人のうち16人及びプラセボ/S-812217グループの162人のうち17人がS-812217を服用しませんでした。S-812217/S-812217グループの145人のうち59人がパートBを完了し、86人がパートB途中で中止しました。また、プラセボ/S-812217グループの162人のうち74人がパートBを完了し、88人がパートBを途中で中止しました。パートBを途中で中止した主な理由は、患者さんからの申し出(S-812217/S-812217グループで33人、プラセボ/S-812217グループで29人)でした。なお、治療サイクル数は最大6サイクルであったため、サイクル6の時点で52週間の治験期間を完了できなかった患者さん(S-812217/S-812217グループで30人、プラセボ/S-812217グループで31人)が試験を中止しました。

図 3 試験の参加者の内訳



*以下の患者さんを含みます。

薬を服用しなかった患者さん (S-812217/S-812217 グループ: 16 人, プラセボ/S-812217 グループ: 17 人).

治療サイクル数が最大 6 サイクルであったため, サイクル 6 の時点で 52 週間の治験期間を完了できなかった患者さん (サイクル 6 の時点で S-812217/S-812217 グループ: 30 人, プラセボ/S-812217 グループ: 31 人).

5. 試験で使われた薬

この試験で用いられた薬は, S-812217 とプラセボでした.

パート A に参加した患者さんは, 有効成分である S-812217 が 30 mg 入っているカプセル又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間 (治療期), 夕食後に服用しました (図 1). パート A では, 207 人の患者さんが S-812217 を少なくとも 1 回服用し, 203 人の患者さんがプラセボを少なくとも 1 回服用しました.

パート B に参加した患者さんは, 有効成分である S-812217 が 30 mg 入っているカプセルを 1 日 1 回 14 日間 (治療期), 夕食後に服用し, その後 6 週間服用を休みました (後観

察期). 後観察期終了時に、うつ病の症状が治療開始基準を満たした場合は、再び治療期に移りました。症状が安定していた場合は効果維持観察期に移りました。ただし、効果維持観察期間中にうつ病の症状が治療開始基準を満たした場合は、再び治療期に移りました。なお、治療期の14日間と後観察期の6週間をあわせて1サイクルとし、最大6サイクルまで実施しました(図2)。パートBでは、274人の患者さんがS-812217を少なくとも1回服用しました。

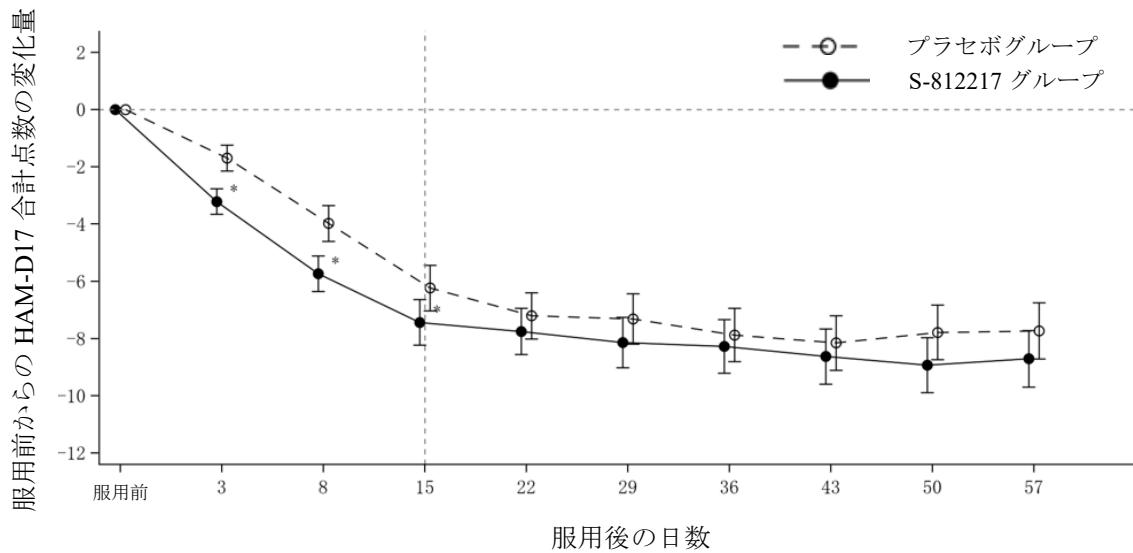
6. 試験の全般的な結果

この項では、主要な結果とその他の代表的な結果を記載しています。

パートAで薬を服用する前のHAM-D17合計点数の平均値(点数が高いほどうつ症状が重症)は、S-812217グループもプラセボグループも同じ24.1点であり、グループ間で差はありませんでした。

パートAにおいて薬を服用する前からのHAM-D17合計点数の変化量の推移を図4に示します。2週間服用後(15日目)のHAM-D17合計点数は、薬を服用する前と比べて、S-812217グループでは7.43点、プラセボグループでは6.23点低下しました。つまり、2週間服用後(15日目)のHAM-D17合計点数の変化量は、プラセボグループと比べて、S-812217グループでは1.20点低く、S-812217がプラセボよりも統計学的にみて有意にうつ症状を改善したという結果を示しています。

図4 パートAにおける服用前からのHAM-D17合計点数の変化量の推移



* S-812217グループがプラセボグループよりも統計学的にみて有意にうつ症状を改善した時点

また、パートBでは、全てのサイクルにおいて、パートAでS-812217を服用していたかプラセボを服用していたかに関係なく、HAM-D17合計点数の平均値は、各サイクルの1日目にS-812217を服用する前と比べて、S-812217を服用した後に低くなりました。

7. 試験でみられた副作用

ある薬が医学的な問題を引き起こすかどうかを調べるためにには、たくさんの安全性データが必要です。したがって、新しい薬を創るときには、臨床試験で患者さんにみられた好ましくない症状を全て調べます。

- 副作用とは、臨床試験で患者さんにみられた好ましくない症状のうち、医師が、使用した薬が原因で発生したと考えた症状のことです。
- 重篤な副作用とは、患者さんにみられた副作用のうち、死に至るもの、生命をおびやかすもの、あとに障害を残すもの、入院して治療する必要があるもの、胎児に生まれつきの異常を生じさせるもの、及びその他の医学的に重要な状態を指します。

この臨床試験のパートAに参加した患者さんのうち、S-812217グループとプラセボグループをあわせて5人以上にみられた副作用を表1に示しています。最もよくみられた副作用は傾眠で、他の副作用は浮動性めまい、異常感、恶心、頭痛でした。

また、パートBに参加した患者さんのうち、S-812217/S-812217グループとプラセボ/S-812217グループをあわせて5人以上にみられた副作用を、サイクルごとに表2に示しています。1サイクル目から5サイクル目で5人以上にみられた副作用のうち、最もよくみられた副作用は浮動性めまいで、他の副作用は傾眠、異常感、頭痛、恶心でした。

パートAでは、重篤な副作用がみられた患者さんはいませんでした。パートBでは、重篤な副作用としてS-812217/S-812217グループの1人に意識変容状態が、プラセボ/S-812217グループの1人に肝機能検査異常がみられました。どちらのパートにおいても、臨床検査、血圧、脈拍数、12誘導心電図検査、及びその他の身体検査の結果で臨床的に重要な異常はみられませんでした。

表 1 パート A で両グループの合計 5 人以上にみられた副作用

副作用	副作用がみられた患者さんの数	
	S-812217 グループ (205 人中) ¹⁾	プラセボグループ (199 人中) ²⁾
傾眠	27 人 (13.2%)	11 人 (5.5%)
浮動性めまい	26 人 (12.7%)	2 人 (1.0%)
異常感	13 人 (6.3%)	1 人 (0.5%)
悪心	6 人 (2.9%)	2 人 (1.0%)
頭痛	4 人 (2.0%)	3 人 (1.5%)

- 1) S-812217 を服用するグループに割り当てられた 207 人のうち、医薬品の臨床試験（治験）を実施する際に守るべき規準に違反があった、又は薬の服用後に安全性に関する情報が得られなかった 2 人が副作用の評価から除かれ、205 人でパート A の副作用の評価が行われました。
- 2) プラセボを服用するグループに割り当てられた 205 人のうち、医薬品の臨床試験（治験）を実施する際に守るべき規準に違反があった、薬を服用しなかった、又は薬の服用後に安全性に関する情報が得られなかった 6 人が副作用の評価から除かれ、199 人でパート A の副作用の評価が行われました。

傾眠：すぐに眠り込んでしまうが、声をかけたりかるく呻いたりすると眼を覚ます状態

浮動性めまい：ふわふわするめまい

異常感：からだに不調や異変を感じる状態

悪心：吐き気

表 2 パート B で両グループの合計 5 人以上にみられた副作用

1 サイクル目		
副作用	S-812217/S-812217 グループ (128 人中) ¹⁾	プラセボ/S-812217 グループ (143 人中) ¹⁾
傾眠	14 人 (10.9%)	18 人 (12.6%)
浮動性めまい	13 人 (10.2%)	10 人 (7.0%)
異常感	4 人 (3.1%)	4 人 (2.8%)
頭痛	3 人 (2.3%)	4 人 (2.8%)
悪心	3 人 (2.3%)	3 人 (2.1%)
2 サイクル目		
副作用	S-812217/S-812217 グループ (99 人中) ¹⁾	プラセボ/S-812217 グループ (114 人中) ¹⁾
傾眠	8 人 (8.1%)	3 人 (2.6%)
浮動性めまい	4 人 (4.0%)	3 人 (2.6%)
異常感	3 人 (3.0%)	3 人 (2.6%)
3 サイクル目		
副作用	S-812217/S-812217 グループ (76 人中) ¹⁾	プラセボ/S-812217 グループ (94 人中) ¹⁾
浮動性めまい	3 人 (3.9%)	3 人 (3.2%)

4 サイクル目		
副作用	S-812217/S-812217 グループ (63人中) ¹⁾	プラセボ/S-812217 グループ (84人中) ¹⁾
ふどうせい 浮動性めまい	2人 (3.2%)	3人 (3.6%)
5 サイクル目		
副作用	S-812217/S-812217 グループ (55人中) ¹⁾	プラセボ/S-812217 グループ (71人中) ¹⁾
ふどうせい 浮動性めまい	2人 (3.6%)	3人 (4.2%)
6 サイクル目		
	S-812217/S-812217 グループ (43人中) ¹⁾	プラセボ/S-812217 グループ (56人中) ¹⁾
5 人以上にみられた副作用はありませんでした。		

1) サイクルごとの各グループで、副作用の評価が行われた患者さんの総数を示しています。

傾眠：すぐに眠り込んでしまうが、声をかけたりかるく叩いたりすると眼を覚ます状態

浮動性めまい：ふわふわするめまい

異常感：からだに不調や異変を感じる状態

悪心：吐き気

8. 患者さんと研究者にとってこの試験がどのように役に立つか

この試験は特定の患者さんを対象に実施されたので、試験結果が世の中の全ての患者さんに当てはまるわけではありません。また、この文書には、この試験の結果のみ記載しています。他の試験では薬に関する新しい情報や異なる結果が得られる場合があります。しかし、この試験で使用された薬についての情報は、研究者がこの薬をより理解することにつながり、将来の患者さんやご家族のお役に立てるものであると考えております。

9. 今後の試験計画

現時点で、うつ病の患者さんを対象に、S-812217 を用いた実施中又は計画中の他の試験はありません。

10. 試験についてもっと知りたい方へ

この試験の結果の詳細は、以下のインターネットサイトに掲載します。

情報公開サイト	URL	しきべつばんごう 識別番号
臨床試験情報 (jRCT)	日本語: https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031210577	臨床研究実施計画番号: jRCT2031210577

本試験を実施した会社の連絡先：
塩野義製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号