

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

変形性膝関節症^{へんけいせいひざかんせつしょう}を有する40歳～75歳の男性及び女性患者を対象としたS-151128点滴製剤2回投与の安全性及び忍容性^{にんようせい}をプラセボと比較する並行群間、第1b相、オブザーバーブラインド、2群試験

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

変形性膝関節症は、加齢や長年の負荷で膝の関節でクッションの役目をする軟骨^{なんこつ}がすり減ることが原因で膝に痛みを感じ、進行すると関節が変形することもある病気です。

変形性膝関節症の治療は、初期には痛み止めを使用し、肥満を解消して、膝への負荷を軽減した適度な運動で膝周囲の筋肉を強化することが行われます。このような治療でも十分な効果がない場合には、さらに強い痛み止めに加えて、関節の水を抜き、ヒアルロン酸などを直接関節内に注射します。炎症がひどい場合にはステロイドを関節内に注射することもあります。また、あまり膝に負荷をかけずに関節を正しく動かす理学療法などが行われています。

さらに変形性膝関節症が進行し担当医師に必要と判断された場合は、膝の骨を切ってダメージが少ない骨の部位で関節が接触するように骨の位置を調整する手術^{こういけいこう}（高位脛骨骨切り術^{こうきせいこつこつきりじゆつ}）やセラミックとチタンで作られた人工の関節に置き換える手術^{じんこうかんまつ}（人工関節置換術^{ちかんじゆつ}）などの外科手術を受けることができます。

しかし、手術は身体に負荷がかかることがあり、術後にはリハビリテーションが必要となります。そこで、大きな負担を伴う外科手術の前に実施でき、痛みを中心とする変形性膝関節症の症状に確実な効果がある治療方法や治療薬が望まれており、このニーズにこたえるため、新しい作用で痛みをとる薬^{ちんづうやく}（鎮痛薬）であるS-151128が開発されています。

この試験は第1b相試験と呼ばれており、変形性膝関節症の患者さん（男性及び女性）を対象に行われました。この試験では、健康な方を対象として実施した第1相試験で安全性に問題ないとされた投与量を用いて、患者さんにS-151128を注射した後の安全性、薬の効果（有効性）、及び薬物動態^{やくぶつどうたい}を調べることを目的としました。薬物動態とは薬が体の中に吸収され、血液中に現れて消えていく時間的な変化のことです。あらかじめ規定したタイミングで採血し血液中に含まれるS-151128の濃度を測定しました。

安全性については、臨床試験で患者さんにみられた医学的な問題（有害事象）の観察、臨床検査（血液検査、尿検査）、12誘導心電図検査、及び膝関節の画像評価（X線検査、

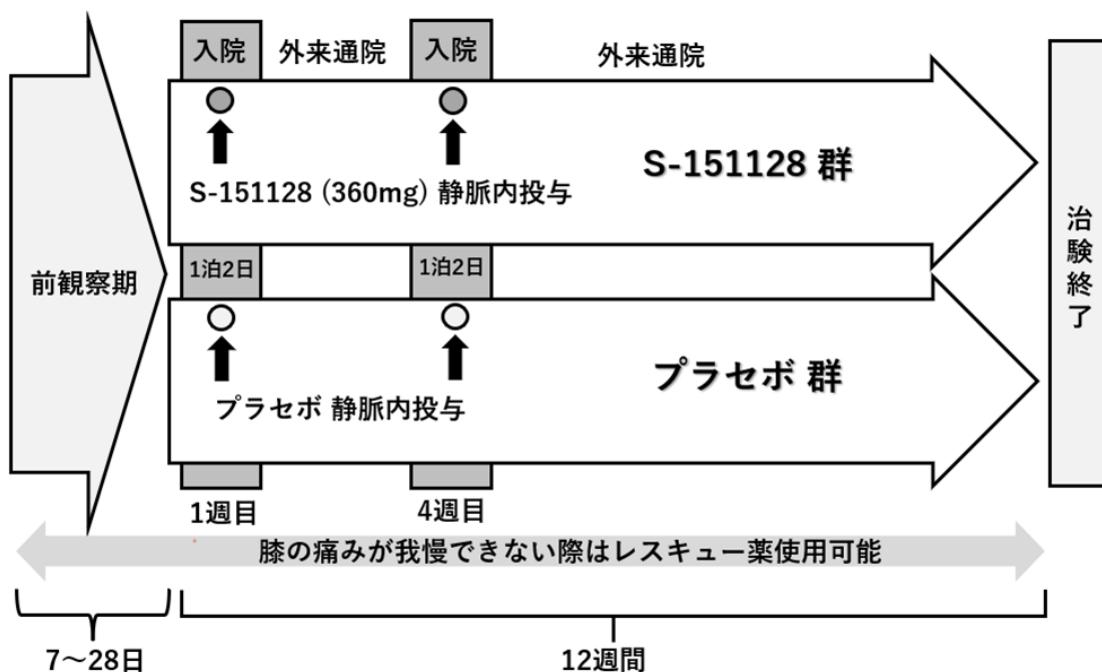
MRI 検査) を行うことで、薬の好ましくない効果がないかを総合的に確認しました。

薬の効果は、アンケートなどを用いて調べました。いくつかのアンケートのうち、膝の痛みの日常生活への影響について調べる Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC と略します) を薬の効果の主な指標としました。WOMAC には過去 48 時間の痛み (5 項目)、こわばり (2 項目)、日常行動の困難度 (17 項目) の 24 項目の質問があり、それぞれ 0~10 点 (悪いほど点数が高い) で患者さん自身に点数をつけていただきました。

試験スケジュールの概要を図 1 に示しています。この試験は、前観察期 (投与前 7~28 日間)、及び治療期 (12 週間) の 2 つの時期に分かれていました。前観察期では、患者さんが試験に参加してもよいかどうかを調べました。治療期では、患者さんに S-151128 又はプラセボを 4 週間隔で 2 回、静脈内注射を受けていただき、安全性、薬の効果、及び薬物動態を調べました。試験に参加していただく期間は最大で約 16 週間でした。

この試験は日本で実施され、2023 年 12 月に開始し、2024 年 7 月に終了しました。

図 1 試験スケジュールの概要図



4. 試験の対象となった患者さん

この試験には、日本でも使われている米国リウマチ学会の特発性変形性膝関節症の分類基準に合い、3 ヶ月以上前に変形性膝関節症と診断された患者さんに参加していただきました。

この試験は「二重盲検法 (オプザーバーブラインド)」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、患者さんに注射した薬が S-151128 かプラセボかわからないようにした試験方法です。プラセボとは、実際の薬の成分が入っていない見せかけの薬のことです。二重盲検法を用いることにより、試験結果が偏らず公平になると考えられています。ただし、S-151128 は見た目ではプラセボと見分けることができるため、点滴の用意をしたスタッフ以外は、患者さんも担当の医師も注射した薬がどちらかわからないように工夫したオプザーバーブラインドという方式を用いました。患者さんがどちらの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「ランダム化」という公平に割り振る方法によって決められました。

76 人の変形性膝関節症の患者さんがこの試験に参加しました。38 人の患者さんが S-151128 を注射したグループ (男性 15 人, 女性 23 人, 平均年齢 63.4 歳), 38 人の患者さんがプラセボを注射したグループ (男性 11 人, 女性 27 人, 平均年齢 61.3 歳) に割当てられました。4 人の患者さん (S-151128 を注射したグループ: 3 人, プラセボを注射したグループ: 1 人) は、この試験の最後まで参加せずに中止となりました。中止した理由は、全て患者さんからの申し出によるものでした。

5. 試験で使われた薬

この試験で使われた薬は、S-151128 とプラセボでした。各グループの患者さんは、S-151128 360 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 2 回、静脈内に注射されました。また、試験中に痛みが我慢できなくなったときには、レスキュー薬としてアセトアミノフェンが使われました。

6. 試験の全般的な結果

この項では、主要な結果のみを記載しています。

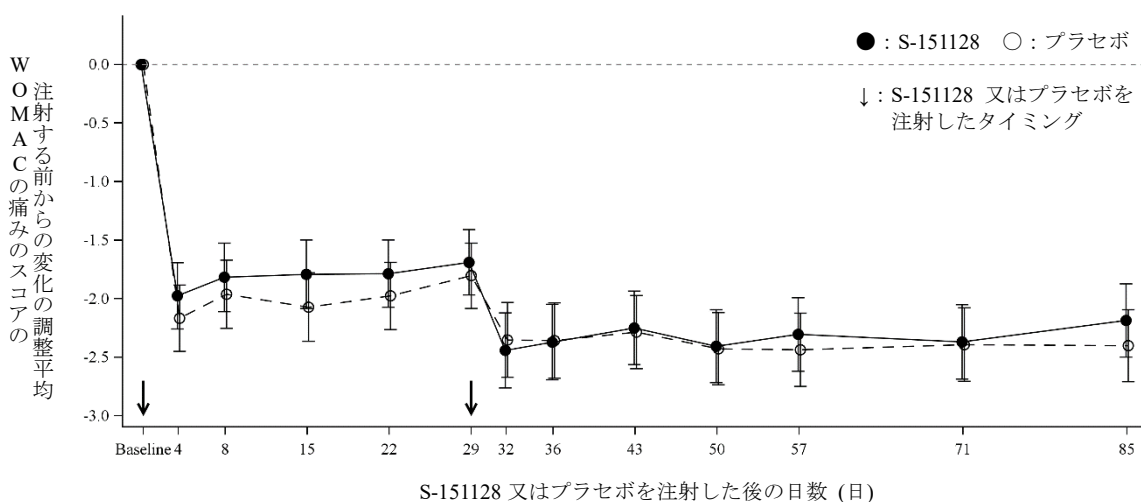
この試験で重篤な副作用がみられた患者さんはおらず、臨床検査、12 誘導心電図検査、及び膝関節の画像評価の結果も臨床的に重要な異常はみられませんでした。試験でみられた副作用の詳細は「7. 試験でみられた副作用」に示しています。

薬を注射する前の WOMAC の質問項目のうち過去 48 時間の痛み (5 項目) の点数の平均値 (痛みが強いほど点数が高い、以降は痛みのスコアと呼びます) の各グループの平均値は、S-151128 を注射したグループで 6.28 点、プラセボを注射したグループで 6.28 点であり、グループ間で差はありませんでした。

図 2 は WOMAC の痛みのスコアの変化を、薬を注射する前と比べて何点下がったかで示したものです。薬を注射してから 4 日目の WOMAC の痛みのスコアの平均値は、薬を注射する前と比べて、S-151128 を注射したグループでは 1.98 点、プラセボを注射したグループでは 2.17 点低下し、29 日目ではそれぞれ 1.69 点及び 1.80 点、32 日目ではそれぞれ 2.44 点及び 2.35 点、57 日目ではそれぞれ 2.30 点及び 2.44 点、85 日目ではそれぞれ

2.19点及び2.40点低下しました。投与期間をとおして、WOMACの痛みのスコアの注射する前からの変化は、プラセボを注射したグループと比較して、S-151128を注射したグループでは同程度又は小さかったとの結果が得られました。

図 2 WOMACの痛みのスコアの注射する前からの変化



Baseline : S-151128 又はプラセボを注射する前

WOMACの痛みのスコアの注射する前からの変化は、値が負の値であれば、痛みが良くなっていることを示しています。

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医学的な問題を全て調べます。

- 有害事象とは、臨床試験で患者さんにみられた医学的な問題のことです。薬を使ったことが原因で発生することも、薬とは関係がない別の原因で発生することもあります。
- 副作用 (好ましくない効果) とは、有害事象のうち、使用した薬が原因で発生したと医師が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、死亡の原因となったもの、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、もしくはその他の重要なものを指します。

この臨床試験に参加した患者さんにみられた副作用を表 1 に示しています。なお、この臨床試験に参加した患者さんに重篤な副作用はみられませんでした。

表 1 副作用の一覧

副作用	副作用がみられた患者さんの数	
	S-151128 (38人中)	プラセボ (38人中)
注射部位反応	2人 (5.3%)	0人
頭痛	1人 (2.6%)	0人
腹部不快感	1人 (2.6%)	0人
けいぶつう 頸部痛	1人 (2.6%)	0人
熱感	1人 (2.6%)	0人
尿円柱	1人 (2.6%)	0人
尿中白血球陽性	1人 (2.6%)	0人

注射部位反応: 注射した部位が赤くなる, 硬くなる, かゆくなる, 痛くなる, 水ぶくれになる, 化膿するなどの症状が現れること

尿円柱: 尿検査で, 尿の成分が円柱状に固まったものが尿中にみられること

尿中白血球陽性: 尿検査で, 白血球が尿中にみられること

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得られた情報は, 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います。

9. 今後の試験計画

現時点で, S-151128 を用いた実施中の試験はなく, 変形性膝関節症の患者さんを対象とした試験の計画もありません。

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
SHIONOGI	英語: https://www.shionogi.com/global/en/innovation/randd/clinical-development/clinical-trial-data/clinical-trial01.html	試験 No.: 2303VA612
臨床試験情報 (jRCT)	日本語: https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031230458	臨床研究実施計画番号: jRCT2031230458

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