1. 治験実施計画書の概要

1.1 要約

治験課題名：変形性膝関節症を有する 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

治験実施計画書番号：2303VA612

化合物：S-151128

簡略課題名：S-151128 の変形性膝関節症患者を対象とした第 1b 相臨床試験

本治験の実施根拠：S-151128 は電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) のサブタイプである Nav1.7 を選択的に阻害するモノクローナル抗体であり，オフターゲット性の副作用が発生する可能性が低い疼痛治療薬として有効性が期待される．本治験は，変形性膝関節症患者を対象に S-151128 を 4 週間隔で 2 回反復静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する第 1b 相臨床試験として計画した．先行して実施中の健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験 (2219VA611) では，[redacted] mg 単回投与時の安全性が確認されている．2219VA611 試験で，本治験での 2 回投与時の曝露に相当する用量の安全性が確認されていることから，本治験の実施は可能であると判断した．

目的：治験の目的及び評価項目を表 1-1 に示す．

表 1-1　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
● 変形性膝関節症患者に S-151128 を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する．	● 有害事象，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン (収縮期/拡張期血圧，体温，脈拍数，呼吸数及び SpO_2)，12 誘導心電図検査 (HR，PR，QRS，QT，RR，QTcF) ● 膝関節の画像評価 (X 線検査，MRI 検査)
副次	
● 変形性膝関節症患者に S-151128 を 4 週間隔で 2 回反復静脈内投与したときの血清中 S-151128 濃度を測定し，薬物動態プロファイルを検討する．	● S-151128：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}4w}$

● S-151128 群のプラセボ群に対する有効性を検討する.	● WOMAC 痛みのサブスケールスコア及びベースラインからの変化量 ● NRS を用いた現在の痛みスコア (週平均), 24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均), 24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均), 24 時間安静時疼痛重症度スコア (週平均), 24 時間平面歩行時の疼痛重症度スコア (週平均) 及び各スコアのベースラインからの変化量 ● NRS を用いた平面歩行時の疼痛重症度スコア及びベースラインからの変化量 [a] ● WOMAC こわばり, 日常行動の困難度のサブスケールスコア及びベースラインからの変化量 ● KOOS サブスケールスコア及びベースラインからの変化量 ● BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度，並びにベースラインからの変化量 ● WOMAC 痛みのサブスケールスコアの 30%及び 50%改善した被験者の割合，30%及び 50%改善までの時間 ● PGI-I ● CGI-S 及びベースラインからの変化量 ● OMERACT-OARSI の基準を用いた反応率 (WOMAC 痛みのサブスケールスコア，WOMAC 日常行動の困難度のサブスケールスコア，PGAI スコアを用いる) ● レスキュー薬の評価 (服用した被験者の割合，レスキュー薬の服用日数，レスキュー薬の総投与量)
● S-151128 に対する宿主免疫応答 (免疫原性) を検討する	● 抗 S-151128 抗体力価

探索的	
● [redacted]	● [redacted] ● [redacted] ● [redacted]

$AUC_{0\text{-}4w}$ = 投与時から投与 4 週間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積；BPI = Brief Pain Inventory；CGI-S = 医師による重症度に関する包括印象度；C_{max} = 最高血清中薬物濃度；HR = 心拍数；KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score；MRI = 核磁気共鳴画像；NRS = Numeric Rating Scale；OMERACT-OARSI = Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International；PGAI = patient global assessment of illness；PGI-I = 患者による改善に関する包括印象度；QTcF = Fridericia 補正式で補正した QT 間隔；SpO_2 = 経皮的動脈血酸素飽和度；T_{max} = 最高血清中薬物濃度到達時間；WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
a 効果発現時期の確認のため，初回投与時の入院時のみ実施

治験デザイン：

本治験は，変形性膝関節症患者を対象に，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検（オブザーバーブラインド），並行群間比較試験として実施する．

概要：

本治験の目的は，変形性膝関節症患者を対象として S-151128 注射剤を 4 週間隔で 2 回反復投与したときの安全性及び忍容性，並びに有効性をプラセボと比較検討し，薬物動態を確認することである．

治験の詳細を以下に示す．

- 治験期間は最長 16 週間である．
- 前観察期間は最長 4 週間である．
- 投与は 4 週間隔で 2 回である．
- 来院頻度は 14 回 (治験薬投与終了後 24 時間の入院 2 回を含む) である．

被験者数：

74 例 (37 例/群 × 2 群) の被験者を割付ける．

治療群及び治験期間：

本治験は，前観察期 (投与前 7～28 日間)，及び治療期 (12 週間) の 2 期 (計 13～16 週間) で構成される．前観察期の調査・検査で治験参加の適格性が確認された被験者を S-151128 群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割付ける．治療期では day 1 (治験薬投与開始日) 及び day 29 に入院し，二重盲検下で治験薬を各 1 回静脈内投与した後，24 時間入院下で観察する．

被験者は前観察 (day −28～ −7) , day 1～2 (治験薬投与終了後 24 時間まで入院), day 4, day 8, day 15，day 22，day 29～30 (治験薬投与終了後 24 時間まで入院)，day 32，day 36，day 43，day 50,

day 57，day 71 及び day 85 の計 14 回来院し，規定の観察・検査を受ける (図 1-1).

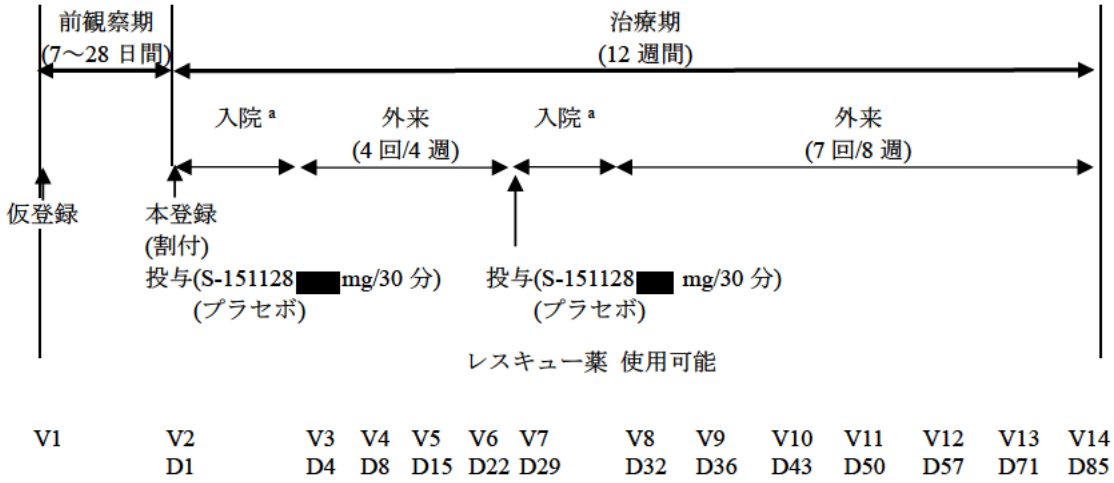
なお，本治験の参加中止基準については，7.2 項を参照とする.

安全性評価委員会の設置：あり

本治験では安全性評価委員会が設置される．安全性評価委員会とは，ヒトを対象とした治験薬の安全性及び科学的な完全性を監視し，健康被害の観点で試験の中止について治験依頼者に勧告するために任命された独立した科学者のグループである．委員会は，当該治験のモニタリングに必要な科学的技能及び知識を有する委員で構成される.

1.2 治験概略図

図 1-1 スケジュールの概要図



V = visit，D = day

a 治験薬投与終了後 24 時間まで入院下で観察する.

1.3 治験実施スケジュール

表 1-2 治験実施スケジュール

手順	前観察期 [a]	治療期 (入院 [b])		治療期 (外来)				治療期 (入院 [b])		治療期 (外来)							中止時
Visit	1	2		3	4	5	6	7		8	9	10	11	12	13	14	
		治験薬投与日 [c]	治験薬投与後 [d]					治験薬投与日 [c]	治験薬投与後 [d]								
Day	−28～−7	1	2	4	8	15	22	29	30	32	36	43	50	57	71	85	
許容範囲 [e]	–	–	–	−1～+2 日	±1 日	±3 日	±3 日	±3 日	–	−1～+2 日	±1 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	
同意取得	X																
選択及び除外基準	X	X															
被験者背景の確認	X	X															
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
登録	X (仮登録)	X (本登録)															
治験薬割付		X															
治験薬投与 (S-151128 又はプラセボ)		X						X									
WOMAC	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
KOOS	X	X			X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
疼痛重症度 (患者日記)	← X →																
平面歩行時の NRS (患者日記)		X [f]															
BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGI-I			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGI-S		X															
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGAI		X						X						X		X	X
PHQ-9	X																
CSI	X																
[redacted]		X				X						X		X			X [g]
レスキュー薬投与確認 (患者日記)	← X →																
X 線検査 [h]	X															X	X
MRI 検査 [h]	X															X	X
身体的検査 (身長 [i]・体重・BMI [算出])	X															X	X

手順	前観察期 [a]	治療期 (入院 [b])		治療期 (外来)				治療期 (入院 [b])		治療期 (外来)						中止時
Visit	1	2		3	4	5	6	7		8	9	10	11	12	13	14	
		治験薬投与日 [c]	治験薬投与後 [d]					治験薬投与日 [c]	治験薬投与後 [d]								
Day	−28～−7	1	2	4	8	15	22	29	30	32	36	43	50	57	71	85	
許容範囲 [e]	–	–	–	−1～+2 日	±1 日	±3 日	±3 日	±3 日	–	−1～+2 日	±1 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	
妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)[j]		X														X	X
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X																
B 型及び C 型肝炎，HIV スクリーニング検査	X																
臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)	X	X				X		X				X		X		X	X
12 誘導心電図検査	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X		X	X
バイタルサイン (収縮期/拡張期血圧，体温，脈拍数，呼吸数及び SpO_2)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK (血清中薬物濃度測定) 用採血 [k]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫原性 (抗薬物抗体測定) 用採血		X				X		X				X		X	X	X	X
PGx 用採血 [l]		X															
有害事象の評価	← X →																
併用治療の確認	← X →																

BMI = body mass index；BPI = Brief Pain Inventory；CGI-S = 医師による重症度に関する包括印象度；CSI = Central Sensitization Inventory；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score；MRI = 核磁気共鳴画像；NRS = Numeric Rating Scale；PGAI = patient global assessment of illness；PGI-I = 患者による改善に関する包括印象度；PGI-S = 患者による重症度に関する包括印象度；PGx = ファーマコゲノミクス；PHQ-9 = Patient Health Questionnaire - 9；PK =薬物動態；[redacted]；SpO_2 = 経皮的動脈血酸素飽和度；WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

a 前観察期間は 7～28 日間．Visit 1 の観察・検査は治験薬投与の−7～−28 日の間に実施する．

b 治験薬投与終了後 24 時間まで入院下で観察すること．

c 観察・検査，採血は治験薬投与前に行うこと．

d 診察及び CGI-S 以外の観察・検査は，特に明記していない限り，治験薬投与開始 24 時間後 (±1 時間) に実施．診察及び CGI-S は治験薬投与翌日に実施．診察及びバイタルサインは治験薬投与終了後 (+30 分) にも実施する (表 1-4 参照)．

e Visit 7 (day 29) まで：治験薬投与開始日 (day 1) を起点とした許容範囲．Visit 8 (day 32) 以降：visit 7 の治験薬投与日を起点とした許容範囲．

f 治験薬投与前，投与開始 1.5, 3.5, 5, 8 時間後 (±15 分), 24 時間後 (±1 時間) に各被験者平面歩行を行い，その際の疼痛重症度 (NRS) を患者日記に入力する．投与開始 8 時間後の評価は可能な被験者のみ実施すること．

g Visit 12 以降に中止した場合は実施不要．

h　変形性膝関節症の症状が急性増悪した場合は可能な限り速やかに撮像を行うこと.
i　身長は visit 1 のみ測定.
j　尿妊娠検査で陰性が確認できなかった場合 (例：結果が不明瞭)，血清又は血漿妊娠検査を実施する.
k　Visit 2 及び visit 7 における血清中薬物濃度測定ポイントは，投与前 (投与 2 時間前～投与直前)，投与開始 15 分後 (±5 分)，投与終了時 (投与開始 30 分後，投与終了 5 分前～投与終了直前)，投与開始 1.5，3.5 時間後 (±5 分)，8 時間後 (±5 分，可能な限り実施)，24 時間後 (±30 分).
l　PGx 解析への参加に同意した被験者のみ，day 1 の治験薬投与前に採取する.

表 1-3　　Visit スケジュール及び許容範囲

Visit	Day [a]	規定来院日	許容範囲 (日)
1	−28～ −7	−28～ −7	–
2	1	1	–
3	4	4	−1～ + 2
4	8	8	± 1
5	15	15	± 3
6	22	22	± 3
7	29	29	± 3
8	32	Visit 7 の投与から 3 日後	−1～ + 2
9	36	Visit 7 の投与から 7 日後	± 1
10	43	Visit 7 の投与から 14 日後	± 3
11	50	Visit 7 の投与から 21 日後	± 3
12	57	Visit 7 の投与から 28 日後	± 3
13	71	Visit 7 の投与から 42 日後	± 3
14	85	Visit 7 の投与から 56 日後	± 3

a　治験薬投与開始日を day 1 としたときの日.

表 1-4　　各調査・観察・検査実施項目の許容範囲

調査・観察・検査項目	時期		許容幅
診察	Visit 2	治験薬投与前	本登録前
		治験薬投与終了後	+ 30 分
		退院時 (投与開始 24 時間後)	投与翌日であれば可
	Visit 7	治験薬投与前	–
		治験薬投与終了後	+ 30 分
		退院時 (投与開始 24 時間後)	投与翌日であれば可
	Visit 1, 3～6, 8～14, 中止時	–	–
WOMAC	Visit 2, 7	治験薬投与前	–
	Visit 1, 3～6, 8～14, 中止時	–	–
KOOS	Visit 2, 7	治験薬投与前	–
	Visit 1, 4～6, 9～14, 中止時	–	–
平面歩行時の NRS (患者日記)	Visit 2	治験薬投与前	−2 時間
		治験薬投与開始 1.5, 3.5, 5, 8 時間後	± 15 分
		退院時 (投与開始 24 時間後)	± 1 時間
BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度	Visit 2, 7	治験薬投与前	–
		退院時 (投与開始 24 時間後)	± 1 時間
	Visit 1, 3～6, 8～14, 中止時	–	–
PGI-I	Visit 2, 7	退院時 (投与開始 24 時間後)	± 1 時間
	Visit 3～6, 8～14, 中止時	–	–
CGI-S	Visit 2, 7	治験薬投与前	–
		退院時 (投与開始 24 時間後)	投与翌日であれば可
	Visit 3～6, 8～14, 中止時	–	–
PGAI	Visit 2, 7	治験薬投与前	
	Visit 12, 14, 中止時	–	–
[redacted]	Visit 2	治験薬投与前	
	Visit 5, 10, 12, 中止時	–	–
臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)	Visit 2, 7	治験薬投与前	−2 時間
	Visit 1, 5, 10, 12, 14, 中止時	–	–
妊娠検査	Visit 2	治験薬投与前	本登録前
	Visit 14, 中止時	–	–

調査・観察・検査項目	時期		許容幅
12 誘導心電図	Visit 2, 7	治験薬投与前	–
		退院時 (投与開始 24 時間後)	± 1 時間
	Visit 1, 3～5, 8～10, 12, 14, 中止時	–	–
バイタルサイン (収縮期/拡張期血圧, 体温, 脈拍数, 呼吸数及び SpO_2)	Visit 2, 7	治験薬投与前	–
		治験薬投与終了後	+ 30 分
		退院時 (投与開始 24 時間後)	± 1 時間
	Visit 1, 3～6, 8～14, 中止時	–	–
PK (血清中薬物濃度測定) 用採血	Visit 2, 7	治験薬投与前	−2 時間
		治験薬投与開始 15 分後	± 5 分
		治験薬投与終了時 (治験薬投与開始 30 分後)	投与終了 5 分前～投与終了直前
		治験薬投与開始 1.5，3.5 時間後	± 5 分
		治験薬投与開始 8 時間後 (可能な限り実施)	± 5 分
		治験薬投与開始 24 時間後	± 30 分
	Visit 3～6, 8～14, 中止時	–	–
免疫原性 (抗薬物抗体測定) 用採血	Visit 2, 7	治験薬投与前	−2 時間
	Visit 5, 10, 12, 13, 14, 中止時	–	–
PGx 用採血	Visit 2	治験薬投与前	–

BPI = Brief Pain Inventory；CGI-S = 医師による重症度に関する包括印象度；KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score；NRS = Numeric Rating Scale；PGAI = patient global assessment of illness；PGI-I = 患者による改善に関する包括印象度； PGx = ファーマコゲノミクス；PK =薬物動態；[redacted]；SpO_2 = 経皮的動脈血酸素飽和度；WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
–：許容幅の規定なし (当該 visit/時期内であれば可)