

審議結果報告書

令和3年2月4日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ジョイクル関節注30 mg
[一般名] ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム
[申請者名] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 令和2年1月6日

[審議結果]

令和3年1月29日に開催された医薬品第二部会において、効能又は効果を以下のように改めた上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[効能又は効果]

新	旧
変形性関節症（膝関節、股関節）	変形性関節症(膝関節、股関節、 <u>足関節</u>)

(下線部変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

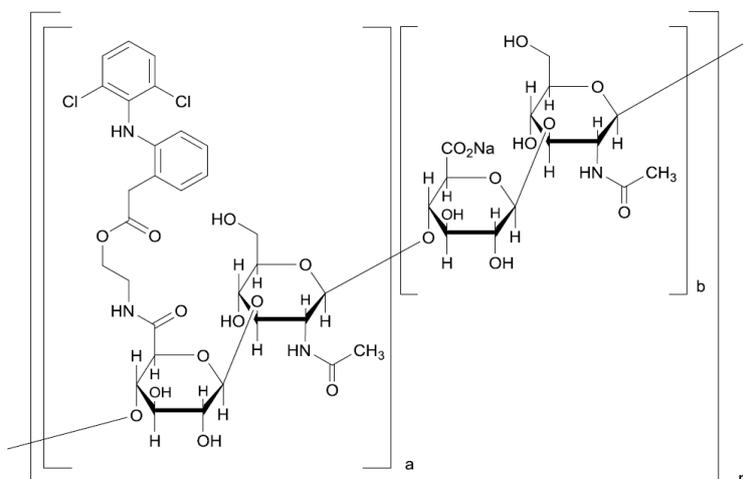
審査報告書

令和2年11月25日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ジョイクル関節注 30 mg
[一般名] ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム
[申請者] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 令和2年1月6日
[剤形・含量] 1シリンジ (3 mL) 中にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $[(C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_{12})_a (C_{14}H_{20}NNaO_{11})_b]_n$

分子量: 約 130 万¹⁾

化学名:

(日 本 名) 2-(2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセチルオキシ)エタンアミンで部分的にアミド化されたヒアルロン酸ナトリウム

(英 名) Hyaluronic acid sodium salt partly amidified with 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

[特記事項] なし

¹⁾ サイズ排除クロマトグラフィーによるピークトップ分子量 (重量平均分子量は約 150 万、いずれもポリエチレンオキサイド換算)

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）

[用法及び用量]

通常、成人1回1シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして1回30mg）を4週間ごとに関節腔内に投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年11月9日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジョイクル関節注 30 mg
[一般名] ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム
[申請者] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 令和2年1月6日
[剤形・含量] 1シリンジ(3 mL)中にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 変形性関節症(膝関節、股関節、足関節)
- [申請時の用法・用量] 通常、成人1回1シリンジ(ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして1回30 mg)を4週間ごとに関節腔内に投与する。

目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	41
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	42
10. その他	42

略語等一覧

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ジョイクル関節注 30 mg」は、生化学工業株式会社により創製された、ヒアルロン酸ナトリウム (HA) に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるジクロフェナク (DF) を共有結合させたジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを有効成分として含有する関節腔内投与用の注射剤である。

変形性関節症 (OA) は、関節軟骨をはじめとする関節構成体の退行変性に起因して、肩関節や膝関節、股関節等の四肢関節、手指関節、脊椎等で疼痛、腫脹、変形及び可動域制限等の症状が生じる関節疾患であり、罹患関節が下肢の場合はこれらの症状に伴い歩行障害等が現れ、患者の日常生活動作や QOL に影響をきたす。OA の管理には、非薬物療法 (運動療法、減量等) 及び薬物療法が併用されており、薬物療法としては、症状軽減を目的として主に NSAIDs の経口剤や外用剤、アセトアミノフェンの経口剤等が用いられている (膝 OA 診療ガイドライン)。これらの治療で効果不十分又は不適当な患者に対しては、HA や副腎皮質ステロイドの関節腔内投与が推奨又は考慮することとされているが、HA の関節内注射剤 (IA-HA) は、OA のうち膝 OA に対してのみ効能・効果を有しており、また、副腎皮質ステロイドの関節内注射剤は、頻回使用による感染や関節破壊の恐れがあるため、年 4 回以上の使用は一般的に推奨されていない (膝 OA 診療ガイドライン)。

本剤は、IA-HA と同様の関節機能改善効果に加えて、本薬から持続的に遊離される DF による関節内での消炎鎮痛効果を併せ持つことが期待され、OA 治療における新規の関節内注射剤として開発された。

本邦において、本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、海外において本剤の OA に対する臨床開発は 20 年 月より開始されているが、2020 年 11 月現在、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬の製造中間体である 是 であり、出発物質から までの製造は、 CO., LTD. 及び 株式会社により、それぞれ MF 登録番号 及び として登録されている原薬等登録原簿が引用されている。また、同じく原薬の製造中間体である 是、 から された から調製された を起源とする により製造される。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、溶液の性状、吸湿性、融点 (分解点) について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 及び を起源として調製された を して製造する をもとに合成される。

重要工程として の製造工程 工程、 工程、洗浄工程及び乾燥工程が設定されている。また、重要中間体として、 及び が管理されている。

なお、■■■■ 及び ■■■■ は-80℃以下で保管され、■■■■ の ■■■■ はないが、■■■■ は必要に応じて ■■■■ される。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（呈色反応〔■■■■〕、赤外吸収スペクトル）、純度試験（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、乾燥減量、エンドトキシン、微生物限度、分子量評価（サイズ排除クロマトグラフィー）、■■■■ ■■■■（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	5±3℃	—	三重のポリエチレン袋	18カ月
加速試験	実生産3ロット	25±2℃	60±5%RH	+シリカゲル入り ■■■■ スチール製容器	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、三重のポリエチレン袋に入れ、これをシリカゲル入り ■■■■ スチール製容器を用いて、遮光下、8℃以下で保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、3 mL 中に原薬 30 mg を含有する水性注射剤を環状ポリオレフィン系樹脂製シリンジに充填したコンビネーション製品である。製剤には、マクロゴール 400、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、溶媒調製、溶解、無菌ろ過、■■■■、充填及び包装工程からなる工程により製造される。なお、■■■■ 工程及び ■■■■ 工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（呈色反応〔■■■■ ■■■■〕、呈色反応〔■■■■〕）、浸透圧比、pH、純度試験（HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、分子量評価（サイズ排除クロマトグラフィー）、■■■■ ■■■■（紫外可視吸光度測定法、HPLC）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	5±3°C	—	フッ素樹脂ラミネートブチルゴム製 ノズルキャップ及びピストン付き 環状ポリオレフィン系樹脂製シリンジ	18カ月
加速試験	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、フッ素樹脂ラミネートブチルゴム製ノズルキャップ及びピストン付き環状ポリオレフィン系樹脂製シリンジを用いて、紙箱で遮光下、2～8°Cで保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、関節腔内投与における使用前例のない新添加剤であるマクロゴール 400 及びクエン酸水和物が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

いずれの新添加剤についても日本薬局方に適合しており、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

マクロゴール 400 及びクエン酸水和物について、カニクイザルを用いた 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験のプラセボ投与群の成績から膝関節に対する安全性が評価された (5.2 参照)。膝関節への刺激性を示す変化は認められず、機構は、いずれの新添加剤についても関節腔内投与においてヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、COX-2 及び MMP 産生に対する阻害作用、高分子量 HA 産生に対する促進作用、並びにラット関節疼痛モデル及び各種関節炎動物モデルに対する作用を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。安全性薬理試験として、hERG 電流に対する影響を検討した試験成績が提出されたほか、反復投与毒性試験で中枢神経系及び呼吸器系に対する影響、並びに単回又は反復投与毒性試験で心血管系に対する影響が検討された。

なお、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 COX-2 に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト COX-2 のペルオキシダーゼ活性に対する本薬の阻害活性が酸化 N, N, N', N'-テトラメチル-*p*-フェニレンジアミン二塩酸塩の比色定量により検討され、本薬は DF 濃度として 10 µM まで COX-2 を阻害しなかった。対照物質として用いた DF-Na は、1.1 µM 以上で濃度依存的にヒト COX-2 を阻害した。

3.1.2 MMP 産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト膝関節軟骨細胞を用いて、IL-1 β (10 ng/mL) 刺激による MMP-1、-3 及び-13 産生に対する本薬 0.5、1 又は 2 mg/mL の作用が検討され、本薬は、0.5 mg/mL 以上で濃度依存的にすべての MMP の産生を抑制した。

3.1.3 高分子量 HA 産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト OA 患者由来滑膜細胞において、本薬 1 mg/mL 又は HA 1 mg/mL 添加により高分子量 HA の産生が促進された。本薬添加により産生された HA の分子量は HA 添加時に比べて高く、240 万 Da 以上であった。

3.1.4 HA 合成酵素及び HA 分解酵素の mRNA 発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト OA 患者由来滑膜細胞を用いて、本薬 1 mg/mL 添加後の HA 合成酵素 (*HAS1*, 2, 3) 及び HA 分解酵素 (*HYAL1*, 2, 3) の mRNA 発現量が測定された。合成酵素に関しては、本薬は分子量 200 万 Da 以上の HA の産生に関与する *HAS2* mRNA 発現を顕著に促進し、分解酵素に関しては、本薬は *HYAL1*, 2, 3 のいずれに対しても mRNA 発現を抑制する傾向が認められた。

3.1.5 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-5~6)

雄性ラットの左後肢膝関節腔内に 1%硝酸銀溶液 50 μ L を注入し関節疼痛を誘発後、同関節腔内に本薬 0.05、0.15 又は 0.5 mg を 50 μ L 単回投与したとき、いずれの用量においても疼痛スコア²⁾の改善が認められ、0.15 mg 以上の用量で左後肢への荷重負荷率³⁾の増加が示された。

同モデルを用いて、左後肢膝関節腔内に本薬 0.5 mg、HA 0.5 mg、若しくは本薬 0.5 mg に相当する DF-Na 59 μ g と HA 0.5 mg の混合液を 50 μ L 単回投与、又は、経口で DF-Na を 2 mg/kg で 1 日 1 回 3 日間投与したとき、本薬の疼痛スコア及び荷重負荷率に対する改善効果は、HA、DF-Na 及び DF-Na+HA と比較して高かった。

3.1.6 コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-7~8)

雌性ラットの尾根部にウシ II 型コラーゲン懸濁液を 0.2 mg/個体の用量で注入感作後、両後肢膝関節腔内に関節当たり本薬 0.05、0.15 又は 0.5 mg を 50 μ L 単回投与したとき、本薬は用量依存的に膝関節腫脹を抑制した。

同モデルを用いて、両後肢膝関節腔内に関節当たり本薬 0.5 mg、HA 0.5 mg、若しくは本薬 0.5 mg に相当する DF-Na 59 μ g と HA 0.5 mg の混合液を 50 μ L 単回投与、又は、経口で DF-Na を 2 mg/kg で 1 日 1 回 14 日間投与したとき、本薬の膝関節腫脹に対する改善効果は、HA、DF-Na 及び DF-Na+HA と比較して高かった。

3.1.7 抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-9~10)

雄性ウサギの背部皮内に卵白アルブミン懸濁液を 5 mg/個体の用量で 2 回皮内感作後に 1%卵白アルブミン溶液を左後肢膝関節腔内に注入することで関節炎を誘発した後、同膝関節腔内に本薬 5 mg を 500 μ L 単回投与したとき、本薬は投与 1~28 日後まで膝関節腫脹を抑制した。

同モデルを用いて、左後肢膝関節腔内に本薬 5 mg、若しくは本薬 5 mg に相当する DF-Na 0.59 mg と HA

²⁾ 歩行状態を正常 (0) ~三足歩行 (3) の 4 段階で評価したスコア

³⁾ 炎症足荷重平均値 (g) / 体重 (g) \times 100

5 mgの混合液を500 µL単回投与、又は、経口でDF-Naを2 mg/kgで単回投与したとき、投与72時間後において、本薬は炎症マーカーであるPGE₂の関節液中の濃度を抑制した一方、DF-Na及びDF-Na+HAでは変化しなかった。

3.2 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理試験の結果は表3のとおりであった。

表3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雌雄各群 6 例)	機能観察総合評価	1 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.3.2-4
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	10、30、100 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-1
	イヌ (ビーグル) (雌雄各群 2 例)	心電図、血圧	5 mg/kg	静脈内	雌 1 例 平均血圧 22 mmHg 低下 拡張期血圧 19 mmHg 低下	4.2.3.1-2
	イヌ (ビーグル) (雌雄各群 2~5 例)	心電図、心拍数、血圧	1、2、6 mg/kg	膝関節腔内	影響なし	4.2.3.2-2
	イヌ (ビーグル) (雌雄各群 5 例)	心電図、心拍数	6 mg/kg	膝関節腔内	影響なし	4.2.3.2-3
	カニクイザル (雌雄各群 2~9 例)	心電図、心拍数、血圧	4 mg/kg	膝関節腔内	影響なし	4.2.3.2-1
呼吸系	ラット (SD) (雌雄各群 6 例)	呼吸数、一回換気量、 分時換気量	1 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.3.2-4

3.R 機構における審査の概略

申請者は、OA に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬は、HA に DF を共有結合させた HA 誘導体であり、本薬自体は COX-2 阻害活性を有しないが、関節腔内で DF を持続的に遊離することで (4.R 参照)、持続的な COX-2 阻害による消炎鎮痛効果を示すと考えられる。また、本薬は DF の薬理作用に加えて、HA による MMP の産生抑制を介した関節機能改善効果も期待される。本薬の MMP 産生の阻害作用、並びに高分子量 HA 産生の促進作用が *in vitro* により確認され、また、ラット関節疼痛モデル及び各種関節炎動物モデルにおいて本薬投与により疼痛及び膝関節の膨張が抑制されることが示され、これらの効果は HA 及び DF-Na よりも高かった。以上より、本薬は、関節局所で持続的に遊離された DF が COX-2 を阻害し、PGE₂ の産生抑制を介した消炎鎮痛作用を示すとともに、本剤の滑膜細胞での高分子量 HA の産生促進及び軟骨細胞での MMP の産生抑制を介した関節機能改善作用により、OA の臨床症状を改善すると考えられる。なお、本薬の主要なヒト代謝物である DF-ラクタム及び DF-HA 4 糖 (4.3 参照) については、いずれも 10 µM の用量における COX-2 阻害活性が 20%未満であったことから、当該代謝物が本薬投与時の薬理活性に寄与する可能性は低いと考える。

機構は、提出された資料及び申請者の説明から、本薬の高分子量 HA 産生促進及び MMP 産生抑制を介した関節機能改善作用は示唆されており、本薬から持続的に遊離される DF の COX-2 阻害作用により期待される消炎鎮痛作用も踏まえ、OA に対する本薬の効果は、薬理的観点から期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、ラット、ウサギ及びサルを用いた膝関節腔内及び静脈内投与時の試験成績が提出された。本薬及びその代謝物 (DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖) の薬物動態の検討には、本薬及び本薬 ¹⁴C 標識体が用いられ、試料中濃度は LC/MS/MS⁴⁾により、試料中放射能は液体シンチレーションカウンター、高速液体クロマトグラフィー放射能検出器又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1~2、4.2.2.3-3)

ラット又はウサギに本薬 ¹⁴C 標識体を単回膝関節腔内又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本薬 ¹⁴C 標識体単回投与時の血漿中放射能の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量	例数	C _{max} (µg eq./mL)	AUC _{0-t} (µg eq.·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg eq.·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ラット	膝関節腔内	0.5 mg/関節	雄 3/時点	0.116	22.7	30.1	24	191
		1 mg/kg	雄 3/時点	9.39 ^{a)}	11.0	12.3	—	50.3
	静脈内	3 mg/kg	雄 3/時点	20.9 ^{a)}	53.4	57.1	—	80.4
		10 mg/kg	雄 3/時点	51.6 ^{a)}	361	374	—	73.2
ウサギ	膝関節腔内	5 mg/関節	雄 3/時点	0.12	3.08 µg eq.·day/mL	3.40 µg eq.·day/mL	24	520

平均値、—：該当なし

a) 投与 5 分後の血漿中放射能濃度

4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.2-1)

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本剤 0.4~4 mg/kg を 4 週間隔で 53 週間反復膝関節腔内投与したとき、血漿中本薬濃度は本剤 4 mg/kg 投与時のすべての測定時点で定量下限未満であり、血漿中の主な代謝物の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖の曝露量は、概ね用量に比例して増加し、一貫した性差、明らかな蓄積性は認められなかった。

⁴⁾ 本薬の定量下限は、サル血漿 0.2 µg/mL、ラット及びイヌ血漿 1 µg/mL、ウサギ血漿 4 µg/mL。DF 及び DF-ラクタムの定量下限は、サル血漿 0.1 ng/mL、ラット及びイヌ血漿 0.5 ng/mL、ウサギ血漿及びウサギ関節洗浄液 1 ng/mL、ウサギ滑膜組織 5 ng/g。DF-HA 4 糖の定量下限は、サル血漿 0.1 ng/mL、ラット血漿 0.5 ng/mL。

表5 本剤反復膝関節腔内投与時の血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	測定時点	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _t (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
DF	1日目	0.4	雌雄7	1.044 ± 0.615	2.698 ± 1.869	20.00 ± 7.54	34.04 ± 12.65
		1.2	雌雄5	3.878 ± 2.908	4.677 ± 5.416	100.5 ± 31.3	90.34 ± 35.48
		4	雌雄9	19.57 ± 8.36	19.44 ± 14.64	481.6 ± 105.5	445.1 ± 114.1
	141日目 (6回)	0.4	雌雄7	1.702 ± 0.571	1.931 ± 0.922	36.32 ± 12.25	36.46 ± 7.12
		1.2	雌雄5	3.603 ± 0.691	3.345 ± 1.643	101.4 ± 14.4	97.29 ± 22.52
		4	雌雄9	25.86 ± 21.77	19.41 ± 10.84	502.0 ± 151.6	450.7 ± 84.0
	365日目 (14回)	0.4	雌雄5	1.759 ± 0.729	2.226 ± 0.864	32.98 ± 7.56	46.26 ± 12.37
		1.2	雌雄3	3.580 ± 1.524	6.070 ± 3.775	102.4 ± 7.2	143.4 ± 81.9
		4	雌雄5	18.67 ± 9.56	21.16 ± 19.88	519.7 ± 102.8	448.1 ± 196.0
DF- ラクタム	1日目	0.4	雌雄7	0.5597 ± 0.2729	0.9873 ± 0.5044	12.43 ± 7.87	19.37 ± 16.11
		1.2	雌雄5	2.136 ± 1.246	1.939 ± 1.199	62.52 ± 24.72	43.86 ± 14.02
		4	雌雄9	11.29 ± 4.06	15.46 ± 7.04	357.5 ± 127.4	356.2 ± 94.1
	141日目 (6回)	0.4	雌雄7	0.8668 ± 0.4624	0.9616 ± 0.3925	18.95 ± 10.00	25.24 ± 10.88
		1.2	雌雄5	3.009 ± 0.760	2.581 ± 1.152	56.02 ± 15.01	61.63 ± 23.92
		4	雌雄9	12.55 ± 7.70	9.218 ± 2.544	377.7 ± 117.5	366.1 ± 113.1
	365日目 (14回)	0.4	雌雄5	1.094 ± 0.415	1.479 ± 0.770	15.21 ± 9.09	35.57 ± 18.77
		1.2	雌雄3	3.871 ± 2.297	3.042 ± 1.471	58.22 ± 2.75	89.56 ± 65.69
		4	雌雄5	16.55 ± 12.39	9.072 ± 4.774	362.4 ± 107.8	277.7 ± 123.2
DF- HA 4 糖	1日目	0.4	雌雄7	0.4735 ± 0.0955	0.9897 ± 0.6695	129.2 ± 21.7	168.1 ± 46.1
		1.2	雌雄5	1.191 ± 0.612	1.689 ± 0.503	286.5 ± 49.2	398.3 ± 145.0
		4	雌雄9	2.653 ± 0.937	4.394 ± 2.865	690.6 ± 140.0	850.9 ± 246.3
	141日目 (6回)	0.4	雌雄7	0.5738 ± 0.1943	0.8117 ± 0.6325	137.0 ± 68.2	153.5 ± 73.8
		1.2	雌雄5	2.087 ± 0.866	1.145 ± 0.330	416.1 ± 332.6	272.5 ± 186.4
		4	雌雄9	1.940 ± 0.865	2.917 ± 1.435	559.8 ± 205.3	746.0 ± 336.6
	365日目 (14回)	0.4	雌雄5	0.6646 ± 0.3397	0.4984 ± 0.2587	93.28 ± 61.18	92.37 ± 47.88
		1.2	雌雄3	2.529 ± 1.229	0.8949 ± 0.4103	290.2 ± 175.5	90.71 ± 41.42
		4	雌雄5	2.183 ± 1.352	1.808 ± 0.580	409.7 ± 263.1	460.4 ± 394.8

平均値 ± 標準偏差

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-1~3)

白色ラット (各雄1例/時点)⁵⁾に本薬 ¹⁴C 標識体 0.5mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき、各組織中放射能濃度は投与3週以内に最高値を示し、特に腰リンパ節に高濃度の放射能が認められ、次いで、肝臓、脾臓、腎臓、副腎の順に高濃度であった。各組織に移行した放射能は経時的に減少し、腰リンパ節及び副腎を除く組織では、投与12週後までに検出限界未満となった。

白色ラット (各雄1例/時点)⁶⁾に本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、各組織中放射能濃度は投与1日又は3日後に最高値を示し、肝臓、脾臓、骨髄、副腎の順に高濃度であった。各組織に移行した放射能は経時的に減少したが、最終測定時点であった投与28日後も多くの組織で放射能が認められた。

ウサギ (各雄3例/時点)⁷⁾に本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき、投与5分までに採取したすべての膝関節組織中に放射能の分布が認められた。放射能濃度は膝窩リンパ節で最も高く、次いで滑膜組織、靭帯、半月板、関節軟骨で高く、膝蓋骨で最も低かった。各膝関節組織に移行した放射能は経時的に減少したが、最終測定時点であった投与84日後も僅かに放射能が認められた。関節洗浄液中には、投与5分後、3日後、84日後にそれぞれ投与量の76.01、4.87、0.69%の放射能が認められた。

⁵⁾ 5分、1、3、7、14、21、28、56、84日に測定された。

⁶⁾ 1、3、7、14、28日に測定された。

⁷⁾ 5分、1、3、7、14、21、28、56、84日に測定された。

4.2.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.2-1)

ラット (雄 3 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 0.5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したときの放射能の血球移行率は、測定された範囲⁸⁾において、投与 8 時間後の 12.1% が最大であった。

4.2.3 胎児移行及び胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-4)

妊娠 7 及び 17 日目のラット (各 3 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 0.5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したときの母体と胎児の放射能濃度が検討された。妊娠 7 日目の母体の血漿中放射能濃度は投与 3、24、48 時間後でそれぞれ 35.0 ± 4.4 、 93.5 ± 23.0 、 78.3 ± 7.8 ng eq./mL であり、胎児中放射能濃度はそれぞれ 8.30 ± 7.33 、 79.5 ± 1.7 、 98.9 ± 9.8 ng eq./g であった。妊娠 17 日目の母体の血漿中放射能濃度は投与 3、24、48 時間後でそれぞれ 33.3 ± 3.5 、 86.7 ± 11.2 、 58.8 ± 9.1 ng eq./mL であり、胎児中及び胎児血漿中放射能濃度は、投与 3 時間では検出限界未満であり、投与 24、48 時間後でそれぞれ 12.9 ± 3.2 、 13.5 ± 2.8 ng eq./g 及び 21.8 ± 1.7 、 24.0 ± 4.0 ng eq./mL であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4-1~3)

ラット (雄 2/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 0.5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき⁹⁾、血漿中で DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖、5-OH-DF 又は 4'-OH-DF、構造未同定の代謝物、尿中で DF-HA 4 糖、5-OH-DF、DF 水酸化体の硫酸抱合体、胆汁中で DF、4'-OH-DF、DF のフェニル酢酸部位が安息香酸に変換された代謝物、構造未同定の代謝物がそれぞれ検出された。

ラット (雄 3/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき¹⁰⁾、血漿中で本薬、DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖、5-OH-DF 又は 4'-OH-DF、DF 水酸化体のグルクロン酸抱合体、構造未同定の代謝物、尿中で本薬、DF-HA 4 糖、5-OH-DF 又は 4'-OH-DF、DF 水酸化体の硫酸抱合体がそれぞれ検出された。

ウサギ (雄 2/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき¹¹⁾、滑膜組織中で DF、DF-HA 4 糖、DF-HA 6 糖、関節洗浄液中で DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖、DF-HA 6 糖、構造未同定の代謝物がそれぞれ検出された。

以上の検討より、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定され、膝関節腔内投与された本薬は、未変化体のままでは全身循環へは移行せず、HA の分解や主に非酵素的なエステル結合の加水分解により DF が遊離する代謝を受け、DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖等の低分子化体として全身循環へ移行し、遊離した DF はその後、既存の DF 製剤と同様に代謝されると判断されている。なお、臨床試験での検討からヒトで特異的な代謝物は認められていない (6.2.1 参照)。

⁸⁾ 15 分、1、3、8 時間、1、2、3、4、5、7、10、14 日に測定された。

⁹⁾ 血漿は投与 14 日後まで、尿及び胆汁は投与 48 時間後まで、それぞれ採取された。

¹⁰⁾ 血漿は投与 3 日後まで、尿は投与 48 時間後まで、それぞれ採取された。

¹¹⁾ 滑膜組織及び関節洗浄液は投与 28 日後まで、それぞれ採取された。

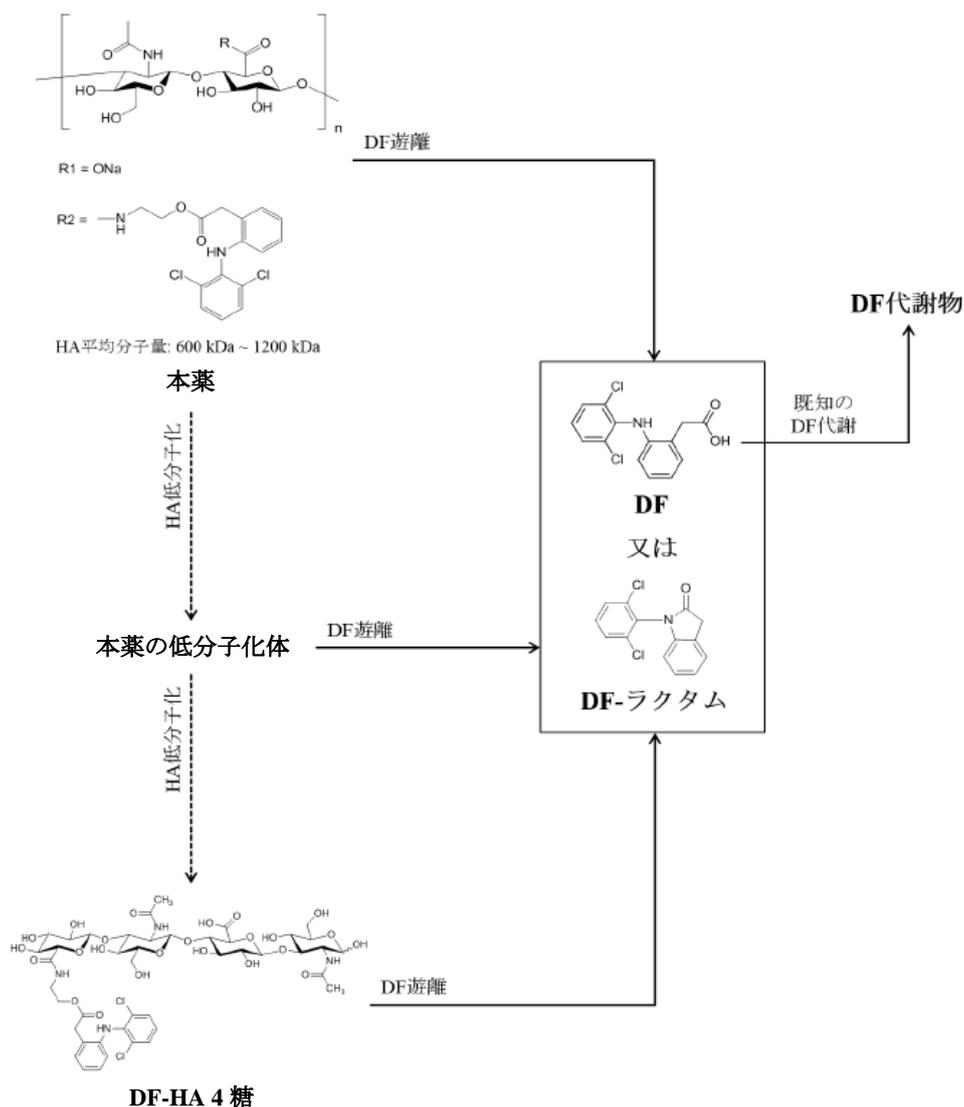


図1 本薬の主な推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁排泄 (CTD 4.2.2.5-1~3)

ラット (雄3例) に本薬 ^{14}C 標識体 0.5mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき、呼気中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であり、投与70日後までの放射能総回収率は97.8%であり、尿中及び糞中にそれぞれ52.5及び43.0%が排泄された。

ラット (雄3例) に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、呼気中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であり、投与7日後までの放射能総回収率は97.4%であり、尿中及び糞中にそれぞれ31.1及び31.9%が排泄された。

胆管カニューレ挿管ラット (雄3例) に本薬 ^{14}C 標識体 0.5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき、糞中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であり、投与48時間後までの放射能総回収率は95.6%であり、胆汁中及び尿中にそれぞれ27.9及び3.7%が排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-4)

分娩後 11 日目の授乳中のラット (3 例) に、本薬 ^{14}C 標識体 0.5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき、血漿中及び乳汁中放射能濃度の C_{max} はそれぞれ 76.0 ± 1.5 及び 25.2 ± 2.8 ng eq./mL であり、投与 3～72 時間後までの放射能濃度の乳汁/血漿比は、0.22～0.53 であった。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.6-1)

本薬は高分子化合物であること、ヒトに本薬を単回膝関節腔内投与した際の血漿中本薬濃度はすべての用量、すべての測定時点で定量下限未満であり (6.2.1 参照)、本薬は未変化体のまま全身循環へは移行しないと考えられることを踏まえ、本薬が CYP 誘導作用やトランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられたことから、CYP 誘導作用及び薬物トランスポーターの基質性は検討されていない。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 0.2～50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する阻害作用が検討され、直接阻害及び時間依存的阻害は認められず、いずれの分子種も IC_{50} は 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

MDR1、BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、並びに OAT1 及び OAT3 を発現させた S_2 細胞を用いて、各トランスポーターを介した各基質¹²⁾の取り込みに対する本薬 0.5 及び 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の阻害作用が検討され、いずれも IC_{50} は 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

4.6 その他の薬物動態試験 (CTD 4.2.2.7-1～2)

抗原誘発関節炎モデルウサギ (各群 3 例/時点) に DF-Na 単回経口投与、DF-Na と HA の混合液又は本薬を単回膝関節腔内投与したときの滑膜組織中 DF 濃度、関節腔内 DF 量又は血漿中 DF 濃度は、表 6 のとおりであった。

表 6 抗原誘発関節炎モデルウサギにおける滑膜組織中 DF 濃度、関節腔内 DF 量又は血漿中 DF 濃度

群	DF-Na 2mg/kg 単回経口投与						DF-Na 0.59 mg/関節+ HA 5 mg/関節の混合液 ^{a)} 単回膝関節腔内投与			本薬 5 mg/関節 単回膝関節腔内投与		
	3 時間			72 時間			72 時間			72 時間		
動物番号	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
滑膜組織中 DF 濃度 (ng/g)	155.8	52.88	75.83	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	48.02	15.23	45.47	351.1
関節腔内 DF 量 (ng/関節)	124.6	58.23	45.66	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	21.70	60.64	38.82	1540
血漿中 DF 濃度 (ng/mL)	181.7	117.8	303.2	BLQ	BLQ	8.558	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

a) DF-Na+HA 混合液中の DF-Na 及び HA 含有量は本薬 5mg/関節と同じになるように設定された

抗原誘発関節炎モデルウサギ (3 例/時点)¹³⁾に本薬 5 mg/関節を単回膝関節腔内投与したとき、滑膜組織中 DF 濃度及び関節腔内 DF 量はいずれも投与 1 日後の最高値以降漸減し、それぞれ投与 28 日後及び投与 21 日後まで定量可能であり、投与 35 日後及び投与 28 日後に定量下限未満となった。

¹²⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。MDR1: ジゴキシン、BCRP: プラズシン、OATP1B1、OATP1B3: エストラジオール-17 β グルクロニド、OCT2、MATE1、MATE2-K: メトホルミン、OAT1: p-アミノ馬尿酸、OAT3: エストロン-3-硫酸塩

¹³⁾ 1、3、7、14、21、28、35、42 日に測定された。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬から遊離する DF の薬物動態に関して、以下のように説明している。

図 1 に示した本薬の推定される代謝経路のうち、DF の遊離に関しては非酵素的な加水分解によって引き起こされると推測される。また、DF-Na 経口投与や DF-Na と HA の混合液の膝関節腔内投与では投与 72 時間後には滑膜組織中 DF 濃度及び関節腔内 DF 量が概ね定量下限未満になっている一方で、本薬の膝関節腔内投与では 72 時間後にも検出され、また、本薬の膝関節腔内投与では滑膜組織中 DF 濃度及び関節腔内 DF 量が投与 28 日後及び投与 21 日後まで定量可能であったこと等も踏まえると、関節腔内に投与された本薬から持続的に DF が遊離し、長期に亘って DF が膝周辺に残留すると考えられる。

機構は提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び光毒性試験が実施され、溶媒として PBS 溶液が用いられた。また、本剤を用いた毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び細胞毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた本薬の単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 7）。いずれの試験でも死亡例は認められず、概略の致死量はそれぞれ 10 mg/kg 超及び 5 mg/kg 超と判断されている。主な急性症状として、ラットでは一過性の運動性低下、不規則呼吸及び腹臥位、イヌでは一過性の運動性低下、口腔粘膜・眼瞼結膜・耳介の蒼白及び血圧低下が認められたが、HA の静脈内投与時にも同様の変化が認められていることから（薬理と治療 1991; 19 supplement: 273-81、薬理と治療 1994; 22 supplement: 283-92）、本薬の高粘性に起因した変化と判断されている。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	10	10 : 運動性低下、不規則呼吸、腹臥位 (雄)	10 超	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	5	5 : 運動性低下、舌なめずり (雌雄)、口腔粘膜・眼瞼結膜・耳介の蒼白 (雄)、嘔吐、血圧低下、ALT 上昇 ^{a)} (雌)	5 超	4.2.3.1-2

a) 病理組織学的検査で関連する異常は認められず、毒性学的意義は低いと判断

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた本薬の 4 週間及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 8）。全身に対する主な異常所見として、投与直後の一過性のよろめき歩行が認められたが、高粘性の被験物質を静脈内投与したことによる循環系への影響に関連した変化と判断されている。その他の異常所見として、肺の小肉芽腫、肝臓の泡沫状クッパー細胞、脾臓及び投与部位（尾静脈周囲）の泡沫状マクロファージが認められたが、いずれも異物処理反応に伴う変化であり、組織傷害を伴っていないことから有害性は低いと判断されている。以上から、ラットへ 26 週間反復静脈内投与した場合の無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

表 8 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0 ^{a)} 、1、3、10	≥1: 肺の小肉芽腫 (雌雄) ≥3: 一過性よろめき歩行 (雌)、肝臓泡沫状クッパー細胞 (雌雄) 10: 一過性よろめき歩行 (雄)、肝臓重量増加、赤脾髄・尾静脈周囲泡沫状マクロファージ (雌雄) 回復性: あり	1	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	静脈内	26 週間 (1 回/日) + 回復 13 週間	0 ^{a)} 、0.3、1、3	≥0.3: 肺小肉芽腫 (雌雄) 3: 肝臓泡沫状クッパー細胞、赤脾髄・尾静脈周囲泡沫状マクロファージ (雌雄) 回復性: あり ^{b)}	3	4.2.3.2-5

a) PBS 溶液

b) 肺小肉芽腫を除く

イヌを用いた本薬の 4 及び 13 週間反復膝関節腔内投与毒性試験が実施された (表 9)。投与後の血漿中本薬濃度は定量下限 (4 項参照) 未満であった。投与局所における主な異常所見として、膝関節滑膜の炎症及び線維化並びに下腿部筋間質の水腫及び線維化が認められ、無毒性量は求められなかった。当該試験の投与局所で認められた炎症及びそれに関連した線維化等の変化は、高粘弾性の被験物質の関節腔内投与に起因する変化 (Int J Toxicol 2018; 37: 4-27) と判断されている。

表 9 イヌ反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg ^{a)})	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	膝関節腔内	4 週間 (1 回/週) + 回復 5 週間	0 ^{b)} 、1、2、6	≥1: 膝関節液中白血球数高値、膝関節滑膜の泡沫状マクロファージ・単核細胞浸潤・乳頭状増生 (雌雄)、下腿上部筋間質泡沫状マクロファージ・単核細胞浸潤・線維化 (雌) ≥2: 下腿上部筋間質水腫、下腿下部筋間結合組織泡沫状マクロファージ・単核細胞浸潤 (雌) 6: 下腿上部筋間質泡沫状マクロファージ・単核細胞浸潤、下腿上部腱線維化、下腿下部筋間結合組織泡沫状マクロファージ・単核細胞浸潤・線維化 (雄)、膝関節滑膜線維化、下腿下部筋間結合組織の水腫 (雌) 回復性: あり	1 未満	4.2.3.2-2
雌雄イヌ (ビーグル)	膝関節腔内	13 週間 (1 回/4 週) 又は 1 回/週 + 回復 4 週間	0 ^{b)} 、2 ^{c)} 、6 ^{d)} 、6 ^{e)}	≥2: 膝関節滑膜 (膝蓋骨側) 泡沫状マクロファージ・乳頭状増生、膝関節滑膜 (種子骨側大腿骨付着部) 炎症、下腿上部筋間質泡沫状マクロファージ、内側腸骨リンパ節泡沫状マクロファージ (雌雄)、下腿上部筋間質水腫・単核細胞浸潤 (雄)、膝関節滑膜 (膝蓋骨側) 炎症、膝関節滑膜 (種子骨側大腿骨付着部) 線維化、下腿下部腱周囲組織泡沫状マクロファージ (雌) 6 (1 回/4 週): 膝関節液リンパ球比率高値 (雌雄)、膝関節滑膜 (種子骨側大腿骨付着部) 線維化 (雄)、下腿上部筋間質水腫・単核細胞浸潤 (雌) 6 (1 回/週): 膝関節液リンパ球比率高値 (雌雄)、赤血球数 ^{o)} 、ヘモグロビン ^{o)} 、ヘマトクリット ^{o)} 低値、AST ^{o)} 高値、アルブミン ^{o)} ・クレアチニン ^{o)} 低値、膝関節滑膜 (膝蓋骨側) の炎症、膝関節滑膜 (脛骨付着部) の炎症、下腿下部腱周囲組織泡沫状マクロファージ、下腿上部筋間質線維化、下腿下部腱周囲組織水腫・単核細胞浸潤 (雄) 回復性: あり	2 未満	4.2.3.2-3

a) 左右の膝関節腔内に半量ずつ投与

b) PBS 溶液

c) 1 回/4 週投与

d) 1 回/週投与

e) 関連する異常所見が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断

カニクイザルを用いた本剤の 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験が実施された (表 10)。投与後の血漿中本薬濃度は定量下限未満であった (4.1.2 参照)。投与局所における主な異常所見として、膝関節滑膜の泡沫状マクロファージ、単核細胞浸潤、乳頭状増生、多核巨細胞及び滑膜表層の限局性壊死、外側腸骨リンパ節並びに膝窩リンパ節の泡沫状マクロファージ等が認められたが、いずれも異物処理反応に伴うものであり、有害性は低いと判断されている。また、膝関節腔内に貯留したゼリー状物質は本薬由来の物質と考えられ、組織傷害性を示さないこと及び回復性を有することから毒性とは判断されなかった。以上より、カニクイザルを用いた 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験の局所毒性に関する無毒性量は 4 mg/kg/4 週と判断されている。本薬の投与局所の安全域は、カニクイザルとヒトの膝関節体積当たりの投与用量 (カニクイザル 1.41 mg/cm³、ヒト 0.13 mg/cm³) の比較から、約 11 倍と推定された。

表 10 カニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg ^{a)})	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	膝関節腔内	53 週間 (1 回/4 週) + 回復 13 週間	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、0.4、 1.2、4	<p>≥0.4: 膝関節洗浄液の浮遊物・白血球数高値^{d)}、膝関節滑膜泡沫状マクロファージ・単核細胞浸潤・乳頭状増生・表層限局性壊死、外側腸骨リンパ節の泡沫状マクロファージ (雌雄)、膝関節洗浄液淡黄色化、膝関節滑膜多核巨細胞 (雄)</p> <p>≥1.2: 膝関節滑膜褐色化、膝蓋骨下脂肪体褐色巣、膝関節腔内ゼリー状物質貯留、膝関節滑膜好酸性物質、膝関節洗浄液混濁・粘性 (雄)、膝関節洗浄液淡黄色化 (雌)</p> <p>4: 膝窩リンパ節泡沫状マクロファージ (雌雄)、膝関節滑膜褐色化、膝蓋骨下脂肪体褐色巣、膝関節滑膜の好酸性物質、膝関節洗浄液の粘性、膝関節滑膜多核巨細胞 (雌)</p> <p>回復性: あり</p>	4	4.2.3.2-1

- a) 左右の膝関節腔内に半量ずつ投与
b) 生理食塩液
c) プラセボ
d) 中用量の雌は除く

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され (表 11)、本薬の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9+/-	0 ^{a)} 、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌: WP2uvrA				
	ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験	CHL/IU 細胞	S9+ (6 時間)	0 ^{a)} 、1250、2500、5000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
S9- (6 時間)	0 ^{a)} 、625、1250、2500、5000 µg/mL					
S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、313、625、1250、2500 µg/mL					
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	/	0 ^{a)} 、1、3、10 mg/kg (静脈内、2 日間投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

- a) PBS 溶液

5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。本薬の遺伝毒性の懸念は低いこと（5.3 参照）、最長 53 週間までの反復膝関節腔内投与毒性試験において前がん病変等の腫瘍形成を示唆する所見は認められていないこと（5.2 参照）及び本薬の構造の一部である DF 及び HA の非臨床安全性評価においてがん原性を示唆する成績は得られていないことから、本薬のがん原性の懸念は低いと判断されている。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 12）。

本薬群で平均着床後死亡率の高値傾向（本薬群 4.3～6.5%、対照群 3.4%）及び 3 mg/kg 以上の本薬群で平均妊娠期間の延長が認められたが、試験実施施設の背景値の範囲内（平均着床後死亡率 1.8～9.5%、平均妊娠期間 21.6～22.0 日）であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。また、出生児の遊泳時間短縮が認められたが、学習記憶障害が示唆される場合には延長傾向を示すことを踏まえ、毒性学的意義は低いと判断されている。その他、受胎能、初期胚発生及び胚・胎児に対する本薬投与の影響は認められなかった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	静脈内	雄：交配 14 日前～剖検前日 (1 回/日) 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、3、10	親動物 10：一過性よろめき歩行、運動性低下（雌雄）、不規則呼吸（雄） 初期胚発生：平均着床後死亡率高値傾向	親動物 一般毒性：3 生殖能・初期胚発生：10	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 7～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0 ^{a)} 、1、3、10	母動物 10：一過性よろめき歩行、運動性低下 胚・胎児：影響なし	母動物 一般毒性：3 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6～18 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0 ^{a)} 、0.4、1.2、4	母動物 4：一過性呼吸促進 胚・胎児：影響なし	母動物 一般毒性：1.2 胚・胎児発生：4	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	静脈内	母動物： 妊娠 7 日から分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、3、10	母動物： ≥3：一過性よろめき歩行、運動性低下、平均妊娠期間延長 出生児 10：遊泳時間短縮	母動物 一般毒性：1 F ₁ 出生児：10	4.2.3.5.3-1

a) PBS 溶液

5.6 局所刺激性試験

ウサギ及びカニクイザルを用いた本剤の膝関節腔内投与による局所刺激性試験が実施された（表 13）。ウサギでは膝関節液の白血球数高値が認められたが、膝関節の病理組織学的検査において刺激性変化は認められず、刺激性に関連する変化ではないと判断されている。カニクイザルでは、膝関節液の白血球数高値、膝関節滑膜の泡沫状マクロファージ、単核細胞浸潤、乳頭状増生等が認められたが、いずれも異物

処理反応に伴う変化と判断されている。また、カニクイザルで認められた膝関節液の性状変化は、本薬の投与部位残留に関連した変化と判断されている。

表 13 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	片側の膝関節腔内に0 ^{a)} 、0.2、0.5、2 mg/kgを単回投与 ^{b)}	≥0.2：膝関節液の白血球数高値 ^{c)}	4.2.3.6-2
雄ウサギ (NZW)	両側の膝関節腔内に各0 ^{a)} 、2 mg/kgを単回投与 ^{b)}	なし 本薬は非刺激性物質と判断されている	4.2.3.6-3
雌カニクイザル	両側の膝関節腔内に各0 ^{a)} 、0.2、0.6、2 mg/kgを4週間隔で計4回投与	≥0.2：膝関節滑膜の泡沫状マクロファージ ^{c)} ・単核細胞浸潤 ^{c)} ・乳頭状増生 ^{c)} ≥0.6：膝関節液の白血球数高値 2：膝関節液の色調変化（淡黄色）・浮遊物（無色透明のゼリー状物又は白色物）・粘性	4.2.3.6-1

a) 生理食塩液

b) 臨床製剤と異なる組成（3 mL あたり本薬 30 mg、マクロゴール 400 186 mg、クエン酸水和物 2.1 mg、クエン酸ナトリウム水和物 5.3 mg）の製剤を投与

c) 回復性あり

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込法による *in vitro* 光毒性試験が実施された（表 14）。本薬は最高濃度まで細胞毒性を示さず、本薬の光毒性は陰性と判断されている。

表 14 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3)	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100 µg/mL (UVA 5 J/cm ² 照射/非照射)	光毒性なし (平均光指数：0.008)	4.2.3.7.7-1

a) ダルベッコ改変イーグル培地

b) 1% PBS/Hanks 平衡塩類溶液

5.7.2 細胞毒性試験

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞) を用いたコロニー形成法による細胞毒性試験が実施された（表 15）。本薬は細胞毒性を有すると判断されたが、動物に本薬を膝関節腔内へ投与した場合の組織傷害性評価を踏まえ（5.2 参照）、細胞毒性に対するヒトでの安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 15 細胞毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法 ^{a)}	主な所見	添付資料 CTD
細胞毒性試験	V79 細胞	0 ^{b)} 、47.0、58.7、73.4、91.8、115、143、179、224、280、350 µg/mL	≥280：細胞毒性あり (IC ₅₀ ：263 µg/mL)	4.2.3.7.7-2

a) 臨床製剤と異なる組成（3 mL あたり本薬 30 mg、マクロゴール 400 186 mg、クエン酸水和物 2.1 mg、クエン酸ナトリウム水和物 5.3 mg）の製剤を添加

b) プラセボ

5.7.3 代謝物の毒性評価

ヒトへの本薬 30 mg 単回膝関節腔内投与時に本薬関連物質の総曝露量の 10% を超える代謝物として DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖が同定された（6.2.1 参照）。

これら代謝物の全身毒性及び生殖発生毒性について、本薬のカニクイザルを用いた反復膝関節腔内投与毒性試験（5.2 参照）及びラットを用いた胚・胎児発生試験（5.5 参照）の中で、ヒトでの曝露量を上回る条件下で評価され、代謝物特有の毒性所見は認められなかった。また、DF 及び DF-HA 4 糖の遺伝毒性は、本薬を用いた遺伝毒性試験（5.3 項）の中で評価され、DF 及び DF-HA 4 糖の遺伝毒性の懸念はないと判断されている。DF-ラクタムの遺伝毒性については、ラットを用いた骨髄小核試験においてヒトの曝露量を上回る曝露が得られなかったことから、DF-ラクタムを用いた遺伝毒性試験が実施され（表 16）、DF-ラクタムの遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 16 代謝物 DF-ラクタムの遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA1537	0 ^{a)} , 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625 µg/plate	陰性	4.2.3.7.5-1	
		ネズミチフス菌：TA98、TA1535、TA1537				S9-
		ネズミチフス菌：TA98、TA1535	S9+			0 ^{a)} , 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625 µg/plate
		ネズミチフス菌：TA100	S9-			
		ネズミチフス菌：TA100	S9+			0 ^{a)} , 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9+/-			
<i>in vitro</i>	ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験 CHL/IU 細胞	S9+/- (6時間+18時間回復)	0 ^{a)} , 30, 80, 100, 140 µg/mL	陰性 ^{b)}	4.2.3.7.5-2	
		S9- (24時間)	0 ^{a)} , 5, 10, 30, 40 µg/mL			
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	0 ^{a)} , 2, 6, 18 mg/kg (皮下投与、2日間投与)	陰性	4.2.3.7.5-3	

a) ジメチルスルホキシド溶液

b) ほ乳類培養細胞に対し、数的異常誘発性（倍数性）を有するが、染色体の構造異常誘発性は有しない。

c) 0.5%メチルセルロース溶液

5.7.4 不純物の毒性評価

本薬の原薬又は製剤に含まれる可能性のある 12 の不純物について、Derek 及び CASE Ultra ソフトウェアを用いた *in silico* の変異原性評価が実施され、不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* は変異原性を有すると予測された。不純物C* について、その遊離塩基である不純物Cの遊離塩基* のラット及びマウスを用いた 2 年間のがん原性試験で発がん性は認められていないこと¹⁴⁾ ¹⁵⁾から、塩の有無のみが異なる不純物C* の発がん性リスクは低いと考えられ、変異原性は陰性と判断されている。不純物A* 及び 不純物B* は、原薬中の残留量がそれぞれ個々の不純物の 1 日許容摂取量（PDE 値：10 µg/日¹⁶⁾）未満であると推定され、安全性上の懸念は低いと判断されている。

¹⁴⁾ 「Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 不純物Cの遊離塩基* in B6D2F1 Mice」 ()
(最終確認日：2020 年 11 月 9 日)

¹⁵⁾ 「Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 不純物Cの遊離塩基* in F344 rat」 ()
(最終確認日：2020 年 11 月 9 日)

¹⁶⁾ 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生審査発 0627 第 1 号）

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 投与局所膝関節への影響について

申請者は、本剤のカニクイザルを用いた膝関節腔内反復投与毒性試験及び局所刺激性試験で認められた膝関節の異常所見について、以下の点からヒトへの安全性上の懸念は低いと説明している。

- 膝関節液の白血球数高値の主体は単球及びリンパ球であり、膝関節滑膜で認められた泡沫状マクロファージ及び単核細胞浸潤を反映した変化と考える。本薬と同程度の分子量である既承認の HA 製剤をイヌ及びウサギの膝関節腔内に反復投与した場合にも、本薬投与時と同様のリンパ球及び単球を主体とした白血球の浸潤が認められている（応用薬理 1984; 28: 1059-69、応用薬理 1985; 29: 83-93）。また、本薬及び HA 製剤を膝関節腔内に投与した場合の膝関節の病理組織学的検査の結果から、いずれの投与でも組織傷害性を示唆する所見は認められていない。また、申請用量の 164 倍の DF 溶液をラットの膝関節腔内に投与した場合、本剤又は HA 製剤の病理所見と異なる炎症性細胞浸潤、線維芽細胞の集簇等の炎症に関連した変化が認められたこと（Acta Orthop Traumatol Turc 2015; 49: 438-46）から、本剤投与による白血球の関節腔内への浸潤は、HA 製剤投与に対する適応性変化に起因すると考える。
- 膝関節滑膜の単核細胞浸潤及び乳頭状増生は、本薬と同程度の分子量である既承認の HA 製剤をイヌ及びウサギの膝関節腔内に反復投与した場合にも認められる所見である。また、当該変化は、異物処理に伴う変化と考えられ、異物処理の増悪に伴う疼痛、浮腫及び周辺組織の壊死（Polym Adv Technol 2014; 25: 461-7）が認められていないことから滑膜の適応性変化と判断し、有害性は低いと考える。
- 膝関節滑膜表層の限局性壊死について、壊死部表面に滑膜細胞が残存していること、壊死周囲部において、炎症性変化が乏しく壊死部周囲に壊死過程のマクロファージの集簇がみられることから、異物処理のために集簇したマクロファージの壊死に関連した所見と考える。したがって、異物処理による一連の変化と判断し、関節機能への有害性は低いと判断する。

機構は、本薬を膝関節腔内投与した際に認められた異常所見について、既承認の膝関節投与 HA 製剤で認められる変化と同質であり、DF 溶液の膝関節腔内投与時の所見と異なることから、本薬の構造の一部である HA に起因する可能性が高く、非臨床安全性試験で認められた膝関節の異常所見について、ヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。

5.R.2 全身曝露時の肺への影響について

申請者は、ラットへの本薬反復静脈内投与時に認められた肺における小肉芽腫形成に関するヒトでの安全性について、以下のように説明している。

肺の血管を塞栓した物質がマクロファージによる異物処理を受けて肉芽腫が誘発されること（Mil Med 2016;181: e1404-6）及び HA を原因として多核巨細胞を伴う異物性肉芽腫が発生することが報告されている（J Clin Tuberc Other Mycobact Dis 2017; 7: 1-12）ことから、本薬投与で認められた肉芽腫についても、毛細血管の塞栓及びマクロファージの異物処理により生じたものと考えられる。本剤を関節腔内投与した場合には当該所見は認められず、本剤の臨床使用における安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬及びその代謝物（DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖）の生体試料中濃度は LC/MS/MS（定量下限：血漿中本薬濃度 0.2 µg/mL、血漿中 DF 濃度、血漿中 DF-ラクタム濃度、血漿中 DF-HA 4 糖濃度、尿中 DF 濃度及び尿中 DF-ラクタム濃度 0.1 ng/mL、尿中 DF-HA 4 糖濃度 0.5 ng/mL）により測定され、生体試料中の代謝物は高速液体クロマトグラフィー/イオントラップ型質量分析により分析された。なお、特に記載のない限り、測定値及び薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（613/1111 試験 [CTD 5.3.3.1-1]）の成績が提出された。

6.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：613/1111 試験 [20 年 月～20 年 月]、CTD 5.3.2.3-1：7066- 試験）

健康成人（日本人各群 6 例、外国人各群 6 例）に本薬 3、6、15、30、60 mg¹⁷⁾を単回膝関節腔内投与したときの薬物動態が検討され、血漿中本薬濃度は、日本人及び外国人ともに全用量、全期間で定量下限未満であった。代謝物の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、本薬 15～60 mg の範囲において、DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖の曝露量は、概ね用量に比例して増加し、明らかな蓄積性は認められなかった。また、外国人健康成人に本薬 60 mg を単回膝関節腔内投与したときの血漿及び尿サンプル¹⁸⁾を分析したところ、血漿中で DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖、DF-HA 6 糖、DF 水酸化体、methyl deoxidized DF、酸化 DF のグルクロン酸抱合体、尿中で DF、DF-ラクタム、DF-HA 4 糖、DF-HA 6 糖、DF 水酸化体、DF のグルクロン酸抱合体、DF 類縁体の各種抱合体が検出された。

表 17 本薬単回膝関節腔内投与時の血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	集団	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
DF	15	外国人	6	0.359±0.113	19.7±8.6	24.0 [8.0, 24.0]	41.0±11.4 ^{a)}	67.2±34.0 ^{a)}	3600±634 ^{a)}
		日本人	6	0.392±0.032	26.0±5.1	12.0 [12.0, 24.0]	63.6±25.1	49.4±10.6	4270±805
	30	外国人	6	0.648±0.094	52.6±11.8	24.0 [8.0, 48.0]	51.8±7.9	59.2±11.2	4430±1060
		日本人	6	0.815±0.110	65.0±8.9	24.0 [12.0, 24.1]	64.1±21.5	46.7±7.6	4200±1040
	60	外国人	6	1.16±0.31	105±21	36.0 [24.0, 72.0]	50.8±12.0	60.4±10.4	4420±1210
		日本人	6	1.20±0.21	122±26	24.0 [24.0, 48.0]	92.3±84.6	50.2±10.5	5780±3430
DF-ラクタム	15	外国人	6	0.145±0.038	7.71±5.90	24.0 [24.0, 48.0]	75.7, 96.0 ^{b)}	60.7, 64.5 ^{b)}	6630, 8940 ^{b)}
		日本人	6	0.149±0.027	12.4±4.1	42.0 [24.0, 48.0]	116±13 ^{a)}	54.5±9.5 ^{a)}	9060±1030 ^{a)}
	30	外国人	6	0.279±0.017	26.8±4.2	48.0 [48.0, 72.0]	60.0±12.1	98.2±9.6	8490±1790
		日本人	6	0.362±0.054	38.5±6.4	48.0 [24.0, 48.0]	75.2±21.0	67.9±9.1	7340±2090
	60	外国人	6	0.639±0.263	60.0±16.1	66.0 [24.0, 72.0]	53.8±9.3 ^{a)}	103±25 ^{a)}	8120±2800 ^{a)}
		日本人	6	0.765±0.142	82.8±8.0	48.0 [24.0, 72.0]	74.8±24.5 ^{a)}	62.7±11.0 ^{a)}	6540±1500 ^{a)}
DF-HA 4 糖	15	外国人	6	0.218±0.056	85.3±42.0	340 [168, 340]	331±43 ^{a)}	10.1±1.6 ^{a)}	4810±833 ^{a)}
		日本人	6	0.190±0.027	75.3±20.5	253 [144, 340]	528 ^{a)}	9.93 ^{a)}	7570 ^{a)}
	30	外国人	6	0.292±0.064	124±31	338 [336, 338]	281±38 ^{a)}	22.0±1.5 ^{a)}	8940±1560 ^{a)}
		日本人	6	0.280±0.037	130±14	343 [342, 346]	334±55	18.4±1.2	8870±1600
	60	外国人	6	0.442±0.138	192±54	339 [144, 512]	579±428 ^{a)}	20.7±4.6 ^{a)}	16100±9590 ^{a)}
		日本人	6	0.422±0.105	181±34	342 [342, 510]	266±41 ^{a)}	27.1±4.6 ^{a)}	10300±1560 ^{a)}

平均値±標準偏差（2 例以下の場合には個別値）、T_{max} は中央値 [最小値、最大値]

a) 3 例、b) 2 例、c) 5 例、d) 1 例、e) 4 例

¹⁷⁾ 3 及び 6 mg は外国人のみ検討

¹⁸⁾ 血漿は投与 504 時間後まで、尿は投与 168 時間後まで、それぞれ採取された

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬から遊離される DF の全身曝露について、以下のとおり説明している。

1%DF-Na 軟膏 1 日 4 回 3 日間反復塗擦時の DF の C_{max} は 8.6 ng/mL、 AUC_{48-72h} は 132.6 ng·h/mL (Int J Clin Pharmacol Ther 2017; 55: 368-72)、DF-Na 錠 25mg 単回経口投与時の DF の C_{max} は 415 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 998 ng·h/mL (炎症 1988; 8: 475-82) と報告されている。一方、本薬については、日本人健康成人に本薬 30 mg を単回膝関節腔内投与したときの DF の C_{max} 及び AUC_{0-168h} (表 17) を踏まえると、本剤膝関節腔内投与時の DF の全身曝露は国内既承認薬である DF-Na の経口剤の投与時と比較して極めて低く、国内既承認薬である DF-Na の局所皮膚適用製剤の投与時と比較しても低いと考えられる。したがって、本薬を肝・腎機能障害患者に投与した場合に DF の曝露量上昇が安全性に影響を与える可能性や本薬から遊離される DF と他剤との間に相互作用が生じる可能性等を含め、本薬投与時の DF の全身曝露に起因する安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、本薬から遊離する DF に起因する安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況も踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表 18 に示す試験成績が提出された。

表 18 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量	主な評価項目
国内	613/1021	II	膝 OA 患者	121 例 ①40 例 ②41 例 ③40 例	①、②又は③を対象膝に単回関節腔内投与 ①本剤 15 mg ②本剤 30 mg ③プラセボ	有効性 安全性
国内	613/1022	II	膝 OA 患者	176 例 ①87 例 ②89 例	①又は②を対象膝に 4 週間隔関節腔内投与 ①本剤 30 mg ②プラセボ	有効性 安全性
国内	613/1031	III	膝 OA 患者	440 例 ①220 例 ②220 例	①又は②を対象膝に 4 週間隔関節腔内投与 ①本剤 30 mg ②プラセボ	有効性 安全性
国内	613/1033	III	肩 OA、肘 OA、 股 OA 又は足 OA 患者	290 例 ①146 例 ②144 例	①又は②を対象関節に 4 週間隔関節腔内投与 ①本剤 30 mg ②プラセボ	有効性 安全性
国内	613/1032	III	膝 OA、肩 OA、 肘 OA、股 OA 又 は足 OA 患者	166 例	本剤 30 mg を対象関節に 4 週間隔関節腔内投与	安全性 有効性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 膝 OA 患者を対象とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 613/1021 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

膝 OA 患者¹⁹⁾ (目標例数 120 例 [各群 40 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検²⁰⁾ 並行群間比較試験が実施された。

¹⁹⁾ ACR の分類基準により膝 OA と診断され、二次性 OA を除く、28 日以上前より対象膝において OA による疼痛が認められ、X 線画像所見が KL 分類の grade 2 又は 3、WOMAC A (痛み) スコアが対象膝で 40 mm 以上 90 mm 以下かつ非対象膝で 20 mm 以下である、40 歳以上 75 歳以下の患者

²⁰⁾ 各投与群で治験薬の粘稠性が異なるため、盲検性の確保の観点から、治験薬の投与と治験薬投与後の評価は異なる治験担当医師が実施することとされた

用法・用量は、本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを、対象膝²¹⁾に単回関節腔内投与²²⁾することとされ、観察期間は 12 週間と設定された。

無作為化²³⁾された 121 例（15 mg 群 40 例、30 mg 群 41 例、プラセボ群 40 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、15 mg 群 7.5%（3/40 例）、30 mg 群 7.3%（3/41 例）、プラセボ群 5.0%（2/40 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（15 mg 群 1 例、30 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、有害事象（15 mg 群 2 例）、効果不十分（30 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 1、2、4、8、12 週間における WOMAC A（痛み）スコア（定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量は、表 19 のとおりであった。

表 19 WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS、LOCF）

評価時点	評価時点におけるスコア			ベースラインからの変化量			プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	
	15 mg 群 (40 例)	30 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (40 例)	15 mg 群 (40 例)	30 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (40 例)	15 mg 群	30 mg 群
ベースライン ^{a)}	56.9 ± 10.4	57.1 ± 11.3	58.3 ± 10.9					
投与 1 週後	34.4 ± 23.3	34.4 ± 19.0	38.7 ± 21.3	-22.5 ± 22.1	-22.7 ± 17.4	-19.6 ± 18.6	-3.1 [-11.7, 5.5]	-3.3 [-11.8, 5.3]
投与 2 週後	33.0 ± 24.1	33.8 ± 18.1	35.1 ± 21.9	-23.9 ± 22.8	-23.3 ± 15.0	-23.2 ± 19.6	-0.9 [-9.5, 7.8]	-0.2 [-8.8, 8.4]
投与 4 週後	31.2 ± 25.4	28.8 ± 19.9	31.7 ± 23.3	-25.8 ± 24.0	-28.3 ± 20.7	-26.6 ± 19.9	0.5 [-9.1, 10.1]	-1.9 [-11.5, 7.6]
投与 8 週後	30.7 ± 25.0	26.4 ± 21.8	30.7 ± 25.3	-26.2 ± 25.0	-30.7 ± 23.0	-27.6 ± 23.0	0.7 [-9.6, 11.0]	-3.7 [-13.9, 6.6]
投与 12 週後	28.9 ± 25.9	28.6 ± 24.2	29.8 ± 24.8	-28.1 ± 24.8	-28.5 ± 21.5	-28.5 ± 22.4	0.2 [-10.0, 10.4]	-0.2 [-10.3, 10.0]

平均値 ± 標準偏差

a) スクリーニング時（投与開始日の 2～14 日前）のスコア及び投与開始日における投与前スコアの平均値

b) ベースライン値及び KL 分類を共変量とした共分散解析モデル

有害事象は、15 mg 群 47.5%（19/40 例）、30 mg 群 70.7%（29/41 例）、プラセボ群 47.5%（19/40 例）に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 2.4%（1/41 例、肺の悪性新生物）、プラセボ群 5.0%（2/40 例、結腸癌、黄斑線維症／白内障各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 5.0%（2/40 例、腰部脊柱管狭窄症、脊柱管狭窄症各 1 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 5.0%（2/40 例）、30 mg 群 4.9%（2/41 例）、プラセボ群 7.5%（3/40 例）に認められた。

表 20 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (40 例)	30 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (40 例)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.5)
鼻咽頭炎	1 (2.5)	5 (12.2)	3 (7.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.5)	3 (7.3)	0
湿疹	1 (2.5)	2 (4.9)	2 (5.0)
四肢痛	1 (2.5)	2 (4.9)	0
挫傷	0	4 (9.8)	0

例数 (%)

²¹⁾ 評価対象とする膝であり、患者毎に事前を選択することとされた

²²⁾ いずれの投与群も治験薬の容量は 3 mL であり、全量を投与することとされた

²³⁾ 医療機関、KL 分類（grade 2 又は 3）、ベースライン時の WOMAC A（痛み）スコア（70 mm 未満又は 70 mm 以上）が層別因子とされた

7.1.2 膝 OA 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 613/1022 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

膝 OA 患者²⁴⁾ (目標例数 160 例 [各群 80 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検²⁵⁾ 並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg 又はプラセボを、対象膝に 4 週間隔で 3 回関節腔内投与²⁶⁾ することとされ、観察期間は 24 週間と設定された。

無作為化²⁷⁾ された 177 例 (本剤群 88 例、プラセボ群 89 例) のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 176 例 (本剤群 87 例、プラセボ群 89 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 5.7% (5/87 例)、プラセボ群 9.0% (8/89 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 3 例、プラセボ群 2 例)、効果不十分 (本剤群 1 例、プラセボ群 4 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 12 週間における WOMAC A (痛み) スコア、50-foot walk test スコア及び患者日誌による痛みスコア (各定義は 10 項参照) のベースラインからの平均変化量は、表 21 のとおりであった。

表 21 投与後 12 週間における痛みに関連する各スコアのベースラインからの変化量 (FAS、OC)

評価指標 評価時点	WOMAC A (痛み) スコア		50-foot walk test スコア		患者日誌による痛みスコア	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	65.9 ± 8.0 (87)	66.4 ± 8.0 (89)	60.3 ± 15.5 (87)	60.8 ± 14.4 (89)	6.7 ± 1.3 (87)	6.5 ± 1.1 (89)
投与 1 週後	45.1 ± 24.3 (87)	51.2 ± 20.9 (89)	39.6 ± 25.6 (87)	44.0 ± 23.4 (89)	5.5 ± 1.8 (87)	5.8 ± 1.7 (89)
ベースラインからの変化量	-20.8 ± 21.1 (87)	-15.1 ± 20.2 (89)	-20.7 ± 23.1 (87)	-16.8 ± 21.6 (89)	-1.3 ± 1.7 (87)	-0.7 ± 1.4 (89)
投与 2 週後	42.3 ± 24.6 (87)	48.3 ± 22.2 (85)	38.9 ± 24.2 (87)	42.6 ± 21.5 (85)	5.4 ± 1.9 (87)	5.6 ± 1.8 (86)
ベースラインからの変化量	-23.7 ± 22.2 (87)	-18.1 ± 21.5 (85)	-21.4 ± 22.9 (87)	-17.7 ± 20.1 (85)	-1.4 ± 1.8 (87)	-0.9 ± 1.5 (86)
投与 4 週後	40.9 ± 24.5 (86)	49.4 ± 22.6 (83)	39.8 ± 25.5 (86)	44.1 ± 25.8 (83)	5.3 ± 2.0 (87)	5.6 ± 1.8 (83)
ベースラインからの変化量	-25.0 ± 21.6 (86)	-16.9 ± 22.0 (83)	-20.5 ± 22.1 (86)	-16.1 ± 24.9 (83)	-1.4 ± 1.7 (87)	-0.8 ± 1.5 (83)
投与 6 週後	36.5 ± 24.5 (85)	42.2 ± 22.6 (82)	32.3 ± 23.2 (85)	37.9 ± 22.6 (82)	4.8 ± 2.0 (85)	5.2 ± 2.0 (83)
ベースラインからの変化量	-29.6 ± 21.8 (85)	-24.0 ± 21.9 (82)	-28.5 ± 22.1 (85)	-22.3 ± 22.6 (82)	-1.9 ± 1.9 (85)	-1.3 ± 1.7 (83)
投与 8 週後	35.5 ± 23.8 (85)	40.7 ± 24.0 (83)	32.2 ± 22.8 (85)	35.8 ± 25.4 (83)	4.8 ± 2.0 (85)	5.1 ± 1.9 (83)
ベースラインからの変化量	-30.5 ± 20.5 (85)	-25.6 ± 23.3 (83)	-28.2 ± 21.2 (85)	-24.4 ± 27.1 (83)	-2.0 ± 1.8 (85)	-1.4 ± 1.7 (83)
投与 10 週後	29.6 ± 23.4 (85)	35.7 ± 25.4 (82)	27.5 ± 21.7 (85)	32.9 ± 24.4 (82)	4.3 ± 2.1 (85)	4.6 ± 2.1 (83)
ベースラインからの変化量	-36.4 ± 20.8 (85)	-30.6 ± 25.1 (82)	-32.9 ± 22.2 (85)	-27.1 ± 25.2 (82)	-2.4 ± 1.9 (85)	-1.9 ± 2.0 (83)
投与 12 週後	27.7 ± 23.9 (84)	35.4 ± 24.8 (81)	27.1 ± 24.0 (84)	29.1 ± 24.1 (81)	4.1 ± 2.2 (84)	4.6 ± 2.1 (81)
ベースラインからの変化量	-38.2 ± 21.6 (84)	-30.9 ± 24.6 (81)	-33.3 ± 23.3 (84)	-31.6 ± 23.9 (81)	-2.7 ± 1.9 (84)	-1.9 ± 1.9 (81)
投与後 12 週間におけるベースラインからの平均変化量 ^{b)} [95%信頼区間]	-28.7 [-32.9, -24.5]	-21.7 [-25.9, -17.5]	-26.3 [-30.2, -22.4]	-21.3 [-25.2, -17.4]	-1.9 [-2.2, -1.5]	-1.3 [-1.6, -0.9]
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	-7.0 [-12.7, -1.2]		-5.0 [-10.3, 0.3]		-0.6 [-1.1, -0.2]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)、各評価項目の定義は 10 項参照

a) スクリーニング時 (投与開始日の 7~14 日前) のスコア及び投与開始日における投与前スコアの平均値

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM

有害事象は、本剤群 57.5% (50/87 例)、プラセボ群 58.4% (52/89 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

²⁴⁾ ACR の分類基準により膝 OA と診断され、二次性 OA を除く、12 週以上前より対象膝において OA による疼痛が認められ、立位正面の X 線画像所見が KL 分類の grade 2 又は 3、WOMAC A (痛み) スコア及び 50-foot walk test スコアが対象膝で 50 mm 以上 90 mm 以下かつ非対象膝では 30 mm 以下である、40 歳以上 75 歳以下の患者

²⁵⁾ 各投与群で治験薬の粘稠性が異なるため、盲検性の確保の観点から、治験薬の投与と治験薬投与後の評価は異なる治験担当医師が実施することとされた

²⁶⁾ いずれの投与群も治験薬の容量は 3 mL であり、全量を投与することとされた

²⁷⁾ 医療機関、KL 分類 (grade 2 又は 3)、ベースライン時の WOMAC A (痛み) スコア及び 50-foot walk test スコア (70 mm 未満又は 70 mm 以上) が層別因子とされた

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.1% (1/87 例、心障害)、プラセボ群 2.2% (2/89 例、肺炎、乳癌各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群 3.4% (3/87 例、副鼻腔嚢胞、変形性関節症、注射部位関節の炎症各 1 例)、プラセボ群 2.2% (2/89 例、足関節部骨折、挫傷各 1 例) に認められた。

副作用は本剤群 1.1% (1/87 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 2.0%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (87 例)	プラセボ群 (89 例)
鼻咽頭炎	21 (24.1)	13 (14.6)
変形性関節症	5 (5.7)	5 (5.6)
挫傷	3 (3.4)	3 (3.4)
歯周炎	3 (3.4)	0
関節痛	2 (2.3)	2 (2.2)
変形性脊椎症	2 (2.3)	2 (2.2)
白内障	2 (2.3)	0
口内炎	2 (2.3)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (2.3)	0
頭痛	1 (1.1)	2 (2.2)
靭帯捻挫	1 (1.1)	2 (2.2)
背部痛	0	3 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (3.4)
インフルエンザ	0	2 (2.2)
高血圧	0	2 (2.2)
咳嗽	0	2 (2.2)
便秘	0	2 (2.2)
下痢	0	2 (2.2)
接触性皮膚炎	0	2 (2.2)
滑液嚢腫	0	2 (2.2)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 膝 OA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 613/1031 試験 [2017 年 4 月～20 年 月])

膝 OA 患者²⁸⁾ (目標例数 440 例 [各群 220 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検²⁹⁾並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg 又はプラセボを、対象膝に 4 週間隔で 6 回関節腔内投与³⁰⁾することとされ、観察期間は 24 週間と設定された。

無作為化³¹⁾された 440 例 (本剤群 220 例、プラセボ群 220 例) 全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与後の有効性データがない 2 例を除く 438 例 (本剤群 218 例、プラセボ群 220 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

²⁸⁾ ACR の分類基準により膝 OA と診断され、二次性 OA を除く、1 年以上前より対象膝において OA による疼痛が認められ、立位正面の X 線画像所見が KL 分類の grade 2 又は 3、WOMAC A (痛み) スコア及び 50-foot walk test スコアが対象膝で 50 mm 以上 90 mm 以下かつ非対象膝では 30 mm 以下である、40 歳以上 75 歳以下の患者

²⁹⁾ 各投与群で治験薬の粘稠性が異なるため、盲検性の確保の観点から、治験薬の投与と治験薬投与後の評価は異なる治験担当医師が実施することとされた

³⁰⁾ いずれの投与群も治験薬の容量は 3 mL であり、全量を投与することとされた

³¹⁾ 医療機関、KL 分類 (grade 2 又は 3)、ベースライン時の WOMAC A (痛み) スコア (70 mm 未満又は 70 mm 以上)、性別が層別因子とされた

中止例は、本剤群 6.8% (15/220 例)、プラセボ群 5.0% (11/220 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (本剤群 3.2% [7/220 例]、プラセボ群 1.4% [3/220 例])、同意撤回 (本剤群 3.2% [7/220 例]、プラセボ群 1.4% [3/220 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 12 週間における WOMAC A (痛み) スコアのベースラインからの平均変化量は表 23 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 23 投与後 12 週間における WOMAC A (痛み) スコア (mm) のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

評価時点	評価時点におけるスコア		ベースラインからの変化量	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	64.9 ± 7.9 (218)	65.2 ± 7.6 (220)		
投与 1 週後	47.5 ± 20.1 (218)	54.8 ± 18.0 (219)	-17.4 ± 19.2 (218)	-10.3 ± 16.2 (219)
投与 2 週後	46.9 ± 21.1 (218)	53.4 ± 18.6 (215)	-18.0 ± 19.9 (218)	-11.6 ± 17.0 (215)
投与 4 週後	46.2 ± 21.2 (217)	52.4 ± 19.2 (213)	-18.7 ± 20.4 (217)	-12.6 ± 18.0 (213)
投与 6 週後	39.7 ± 23.0 (215)	46.0 ± 21.3 (211)	-25.3 ± 21.9 (215)	-19.0 ± 20.1 (211)
投与 8 週後	38.8 ± 23.7 (214)	43.6 ± 22.1 (213)	-26.2 ± 22.6 (214)	-21.4 ± 20.9 (213)
投与 10 週後	34.7 ± 23.6 (213)	40.8 ± 22.3 (213)	-30.3 ± 22.7 (213)	-24.2 ± 21.0 (213)
投与 12 週後	32.9 ± 23.1 (210)	39.7 ± 23.1 (212)	-32.1 ± 21.9 (210)	-25.4 ± 22.0 (212)
投与後 12 週間におけるベースラインからの平均変化量 ^{b)} [95%信頼区間]			-23.2 [-25.9, -20.4]	-17.1 [-19.8, -14.4]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}			-6.1 [-9.4, -2.8]	
p 値 ^{b)}			p<0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) スクリーニング時 (投与開始日の 7 日前) のスコア及び投与開始日における投与前スコアの平均値
b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類、性別及び医療機関を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM

有害事象は、本剤群 60.9% (134/220 例)、プラセボ群 57.3% (126/220 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2.3% (5/220 例、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、自律神経発作、不安定狭心症、斜視矯正術各 1 例)、プラセボ群 0.5% (1/220 例、嘔吐/悪心) に認められ、このうち本剤群 2 例 (アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応各 1 例) については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 3.2% (7/220 例、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、自律神経発作、不安定狭心症、腰部脊柱管狭窄症/関節周囲炎、変形性関節症、骨壊死各 1 例)、プラセボ群 1.4% (3/220 例、関節腫脹、変形性関節症、注射部位疼痛各 1 例) に認められた。

副作用は、本剤群 4.1% (9/220 例)、プラセボ群 3.2% (7/220 例) に認められた。

表 24 いずれかの群で 2.0%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (220 例)	プラセボ群 (220 例)
上咽頭炎	37 (16.8)	30 (13.6)
関節痛	10 (4.5)	7 (3.2)
変形性関節症	7 (3.2)	8 (3.6)
背部痛	7 (3.2)	7 (3.2)
靭帯捻挫	7 (3.2)	1 (0.5)
注射部位関節痛	6 (2.7)	6 (2.7)
湿疹	5 (2.3)	2 (0.9)
筋肉痛	5 (2.3)	1 (0.5)
挫傷	4 (1.8)	5 (2.3)

例数 (%)

7.2.2 肩 OA、肘 OA、股 OA 又は足 OA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4 : 613/1033 試験〔2017 年 9 月～20 年 月〕）

肩 OA³²⁾、肘 OA³³⁾、股 OA³⁴⁾又は足 OA³⁵⁾の患者³⁶⁾（目標例数 280 例〔各群 140 例〕：肩 OA 90 例、肘 OA 40 例、股 OA 90 例、足 OA 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検³⁷⁾並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg 又はプラセボを、対象関節³⁸⁾に 4 週間隔で 3 回関節腔内投与³⁹⁾することとされ、観察期間は 12 週間と設定された。

無作為化⁴⁰⁾された 290 例（本剤群 146 例〔肩 OA 45 例、肘 OA 25 例、股 OA 46 例、足 OA 30 例〕、プラセボ群 144 例〔肩 OA 45 例、肘 OA 25 例、股 OA 44 例、足 OA 30 例〕）全例に治験薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 2.7% (4/146 例、肩 OA 1 例、股 OA 2 例、足 OA 1 例)、プラセボ群 4.2% (6/144 例、肩 OA 1 例、肘 OA 1 例、股 OA 2 例、足 OA 2 例) に認められ、主な中止理由は、効果不十分（プラセボ群 2.1%〔3/144 例、股 OA 2 例、肩 OA 1 例〕）、医師の判断（本剤群 1.4%〔2/146 例、股 OA、足 OA 各 1 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 12 週間における患者日誌による痛みスコアのベースラインからの平均変化量は、表 25 及び表 26 のとおりであった。

³²⁾ 一次性又は外傷若しくは腱板広範囲断裂の X 線分類 Grade 4 以上の腱板断裂による二次性の肩甲上腕関節の OA と診断され、肩関節正面及び肩甲骨側面の X 線画像所見で KL 分類 grade 2 又は 3 である患者

³³⁾ 一次性又は外傷による二次性の肘 OA と診断され、肘関節正面及び側面の X 線画像所見で KL 分類 grade 2 又は 3 である患者

³⁴⁾ 一次性又は寛骨臼形成不全による二次性の股 OA と診断され、股関節正面の X 線画像所見で日本整形外科学会股関節症病期分類の初期又は進行期である患者

³⁵⁾ 一次性又は外傷による二次性の距腿関節の OA と診断され、足関節正面の X 線画像所見で内反型変形性足関節症の病期分類Ⅱ型若しくはⅢ型の患者、又は足関節正面若しくは側面の X 線画像所見で明らかな骨棘形成（脛骨下端前後縁、距骨）が認められるⅠ型の患者

³⁶⁾ 6 カ月以上前より対象関節に OA による疼痛が認められ、投与開始日の前 7 日間における患者日誌による痛みスコアの平均が 5 以上 9 以下である、20 歳以上の OA 患者

³⁷⁾ 各投与群で治験薬の粘稠性が異なるため、盲検性の確保の観点から、治験薬の投与と治験薬投与後の評価は異なる治験担当医師が実施することとされた

³⁸⁾ 評価対象とする関節であり、患者毎に事前に選択することとされた

³⁹⁾ いずれの投与群も治験薬の容量は 3 mL であり、原則として全量を投与することとされたが、全量投与が困難な場合は最大可能量の投与を可とした

⁴⁰⁾ OA の分類（一次性又は二次性）、病期分類（肩 OA・肘 OA：KL 分類〔grade 2 又は 3〕、股 OA：日本整形外科学会股関節症病期分類〔初期又は進行期〕、足 OA：内反型変形性足関節症の病期分類（Ⅰ～Ⅱ型又はⅢ型）、ベースライン時の患者日誌による痛みスコア（7 未満又は 7 以上）、性別、年齢（75 歳未満又は 75 歳以上）が層別因子とされた

表 25 投与後 12 週間における患者日誌による痛みスコアのベースラインからの変化量 (FAS、対象関節別、OC)

対象関節 評価時点	肩関節		肘関節		股関節		足関節	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	6.50 ± 1.03 (45)	6.77 ± 1.12 (45)	6.97 ± 0.89 (25)	6.42 ± 0.90 (25)	6.89 ± 1.08 (46)	6.99 ± 1.05 (44)	7.18 ± 0.98 (30)	6.86 ± 1.14 (30)
投与 1 週後	5.46 ± 1.55 (45)	5.77 ± 1.58 (45)	5.77 ± 1.53 (25)	5.12 ± 1.70 (25)	4.56 ± 1.76 (46)	5.43 ± 2.04 (44)	5.39 ± 2.02 (30)	5.42 ± 1.91 (30)
ベースラインからの 変化量	-1.03 ± 1.46 (45)	-1.00 ± 1.29 (45)	-1.19 ± 1.34 (25)	-1.29 ± 1.36 (25)	-2.34 ± 1.94 (46)	-1.56 ± 1.86 (44)	-1.79 ± 1.91 (30)	-1.44 ± 1.55 (30)
投与 2 週後	5.32 ± 1.83 (45)	5.38 ± 1.73 (45)	5.68 ± 1.61 (25)	4.54 ± 1.97 (25)	4.35 ± 1.66 (46)	5.21 ± 2.09 (44)	5.33 ± 2.20 (30)	5.12 ± 2.43 (30)
ベースラインからの 変化量	-1.18 ± 1.71 (45)	-1.39 ± 1.34 (45)	-1.28 ± 1.54 (25)	-1.88 ± 1.63 (25)	-2.55 ± 1.77 (46)	-1.78 ± 1.85 (44)	-1.85 ± 2.01 (30)	-1.74 ± 2.16 (30)
投与 4 週後	5.08 ± 1.92 (45)	5.30 ± 1.63 (44)	5.72 ± 1.87 (25)	4.35 ± 2.14 (25)	4.44 ± 1.54 (46)	5.31 ± 1.86 (43)	5.72 ± 1.80 (30)	5.01 ± 2.29 (30)
ベースラインからの 変化量	-1.42 ± 1.78 (45)	-1.45 ± 1.31 (44)	-1.25 ± 1.81 (25)	-2.07 ± 1.85 (25)	-2.45 ± 1.61 (46)	-1.67 ± 1.53 (43)	-1.46 ± 1.61 (30)	-1.85 ± 2.01 (30)
投与 6 週後	4.74 ± 1.74 (45)	4.62 ± 1.69 (44)	5.23 ± 1.69 (25)	3.82 ± 2.18 (25)	4.04 ± 1.73 (46)	4.93 ± 2.01 (43)	4.63 ± 2.19 (29)	4.78 ± 2.33 (30)
ベースラインからの 変化量	-1.75 ± 1.75 (45)	-2.12 ± 1.64 (44)	-1.73 ± 1.67 (25)	-2.59 ± 1.94 (25)	-2.85 ± 1.79 (46)	-2.06 ± 1.77 (43)	-2.55 ± 1.96 (29)	-2.09 ± 2.16 (30)
投与 8 週後	4.61 ± 1.92 (45)	4.64 ± 1.89 (44)	4.95 ± 1.86 (25)	3.82 ± 2.37 (25)	4.19 ± 1.79 (46)	4.93 ± 2.04 (42)	4.88 ± 2.23 (29)	4.48 ± 2.32 (30)
ベースラインからの 変化量	-1.88 ± 1.90 (45)	-2.11 ± 1.79 (44)	-2.02 ± 1.89 (25)	-2.60 ± 2.17 (25)	-2.71 ± 1.82 (46)	-2.01 ± 1.79 (42)	-2.30 ± 1.89 (29)	-2.38 ± 2.17 (30)
投与 10 週後	4.14 ± 1.82 (44)	4.04 ± 1.88 (44)	4.75 ± 2.03 (25)	3.42 ± 2.34 (25)	3.86 ± 1.67 (45)	4.82 ± 2.09 (42)	4.52 ± 2.23 (29)	4.16 ± 2.46 (29)
ベースラインからの 変化量	-2.34 ± 1.85 (44)	-2.71 ± 1.94 (44)	-2.21 ± 1.96 (25)	-3.00 ± 2.18 (25)	-3.07 ± 1.77 (45)	-2.13 ± 1.95 (42)	-2.66 ± 2.03 (29)	-2.74 ± 2.42 (29)
投与 12 週後	4.03 ± 1.91 (44)	3.69 ± 1.96 (44)	4.43 ± 2.12 (25)	3.40 ± 2.63 (24)	3.91 ± 1.72 (44)	4.94 ± 2.12 (42)	4.65 ± 2.22 (29)	4.12 ± 2.52 (28)
ベースラインからの 変化量	-2.45 ± 1.87 (44)	-3.05 ± 2.02 (44)	-2.54 ± 2.04 (25)	-3.05 ± 2.46 (24)	-3.04 ± 1.80 (44)	-2.01 ± 2.04 (42)	-2.53 ± 1.88 (29)	-2.78 ± 2.39 (28)
投与後 12 週間におけるベース ラインからの平均変化量 ^{b)} [95%信頼区間]	-1.84 [-2.33, -1.35]	-1.99 [-2.49, -1.50]	-2.28 [-3.19, -1.38]	-2.89 [-3.79, -1.99]	-2.90 [-3.66, -2.15]	-2.10 [-2.93, -1.26]	-1.96 [-2.72, -1.19]	-1.89 [-2.71, -1.08]
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	0.15 [-0.48, 0.78]		0.61 [-0.41, 1.62]		-0.81 [-1.48, -0.13]		-0.07 [-1.03, 0.89]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与開始日前の 7 日間における平均値

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、OA の分類、病期分類、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM

表 26 投与後 12 週間における患者日誌による痛みスコアのベースラインからの変化量 (FAS、全体集団、OC)

評価時点	評価時点におけるスコア		ベースラインからの変化量	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	6.84 ± 1.03 (146)	6.80 ± 1.07 (144)		
投与 1 週後	5.22 ± 1.76 (146)	5.48 ± 1.82 (144)	-1.63 ± 1.77 (146)	-1.31 ± 1.55 (144)
投与 2 週後	5.08 ± 1.88 (146)	5.13 ± 2.04 (144)	-1.76 ± 1.85 (146)	-1.67 ± 1.73 (144)
投与 4 週後	5.12 ± 1.84 (146)	5.07 ± 1.96 (142)	-1.72 ± 1.75 (146)	-1.71 ± 1.64 (142)
投与 6 週後	4.58 ± 1.85 (145)	4.61 ± 2.04 (142)	-2.26 ± 1.84 (145)	-2.18 ± 1.84 (142)
投与 8 週後	4.59 ± 1.94 (145)	4.55 ± 2.13 (141)	-2.25 ± 1.88 (145)	-2.23 ± 1.94 (141)
投与 10 週後	4.24 ± 1.91 (143)	4.19 ± 2.19 (140)	-2.61 ± 1.89 (143)	-2.59 ± 2.10 (140)
投与 12 週後	4.19 ± 1.96 (142)	4.11 ± 2.31 (138)	-2.66 ± 1.88 (142)	-2.68 ± 2.21 (138)
投与後 12 週間におけるベースラインからの平均変化量 ^{b)} [95%信頼区間]			-2.12 [-2.42, -1.83]	-2.07 [-2.38, -1.77]
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]			-0.05 [-0.42, 0.33]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与開始日前の 7 日間における平均値

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、OA の分類、病期分類、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM

有害事象は、本剤群 49.3% (72/146 例)、プラセボ群 36.1% (52/144 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2.1% (3/146 例、小脳出血、橈骨骨折、虚血性大腸炎各 1 例)、プラセボ群 0.7% (1/144 例、硬膜下血腫) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群 0.7% (1/146 例、小脳出血)、プラセボ群 0.7% (1/144 例、声帯白斑症) に認められた。

副作用は、本剤群 4.1% (6/146 例)、プラセボ群 0.7% (1/144 例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 2.0%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (146 例)	プラセボ群 (144 例)
上咽頭炎	21 (14.4)	13 (9.0)
注射部位関節痛	6 (4.1)	3 (2.1)
悪心	5 (3.4)	0
動悸	3 (2.1)	0
関節痛	1 (0.7)	4 (2.8)

例数 (%)

7.2.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 613/1032 試験 [2018 年 2 月～20■■年 ■月])

OA 患者⁴¹⁾ (目標例数 160 例 [膝 OA 120 例、肩 OA・肘 OA・股 OA・足 OA 計 40 例]) を対象に、本剤の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg を対象関節に 4 週間隔で 13 回関節腔内投与⁴²⁾することとされ、観察期間は 52 週間と設定された。

投与症例 166 例 (膝 OA 126 例、肩 OA 15 例、肘 OA 8 例、股 OA 9 例、足 OA 8 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、5.4% (9/166 例、膝 OA 6 例、肩 OA 1 例、股 OA 2 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (1.8% [3/166 例、膝 OA、肩 OA、股 OA 各 1 例])、追跡不能 (1.2% [2/166 例、膝 OA 2 例])、有害事象 (1.2% [2/166 例、膝 OA、股 OA 各 1 例]) 等であった。

有害事象は、75.9% (126/166 例) に認められ、主な事象は表 28 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、6.0% (10/166 例、虫垂炎 2 例、カンピロバクター感染/蜂巣炎、乳癌、脳梗塞、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、肛門ポリープ、大腸ポリープ各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、1.2% (2/166 例、乳癌、動悸各 1 例) に認められた。

副作用は、9.0% (15/166 例) に認められた。

⁴¹⁾ X 線検査により OA と診断され、12 週以上前より対象関節において OA による疼痛が認められ、対象関節の OA による痛みが疼痛 NRS で 4 以上 9 以下である、20 歳以上の患者

⁴²⁾ いずれの投与群も治験薬の容量は 3 mL であり、原則として全量を投与することとされたが、全量投与が困難な場合は最大可能量の投与を可とした

表 28 2.0%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例（166例）	事象名	本剤投与例（166例）
上咽頭炎	41 (24.7)	頭痛	5 (3.0)
挫傷	17 (10.2)	変形性脊椎症	5 (3.0)
注射部位関節痛	14 (8.4)	発熱	5 (3.0)
変形性関節症	13 (7.8)	胃食道逆流性疾患	4 (2.4)
湿疹	10 (6.0)	肝機能異常	4 (2.4)
背部痛	7 (4.2)	関節痛	4 (2.4)
インフルエンザ	6 (3.6)	筋痙縮	4 (2.4)
靭帯捻挫	6 (3.6)	筋筋膜炎	4 (2.4)
咽頭炎	5 (3.0)	関節周囲炎	4 (2.4)
浮動性めまい	5 (3.0)	血圧上昇	4 (2.4)

例数 (%)

有効性について、疼痛 NRS スコア（定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量の推移は、表 29 のとおりであった。

表 29 疼痛 NRS スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS、OC）

集団	全体集団	対象関節別				
		膝	肩	肘	股	足
ベースライン値 ^{a)}	5.9 ± 1.2 (166)	6.0 ± 1.1 (126)	6.4 ± 1.5 (15)	4.8 ± 1.0 (8)	5.7 ± 0.8 (9)	5.2 ± 0.9 (8)
投与 2 週後	4.9 ± 1.9 (166)	4.9 ± 2.0 (126)	5.8 ± 1.2 (15)	4.4 ± 1.9 (8)	3.8 ± 2.3 (9)	4.0 ± 1.8 (8)
ベースラインからの変化量	-1.0 ± 1.7 (166)	-1.0 ± 1.6 (126)	-0.6 ± 1.1 (15)	-0.4 ± 1.7 (8)	-1.9 ± 2.4 (9)	-1.2 ± 1.9 (8)
投与 4 週後	5.0 ± 2.0 (165)	5.2 ± 2.0 (125)	6.1 ± 1.8 (15)	3.5 ± 1.2 (8)	3.9 ± 2.0 (9)	3.8 ± 2.3 (8)
ベースラインからの変化量	-0.9 ± 1.7 (165)	-0.8 ± 1.7 (125)	-0.4 ± 1.4 (15)	-1.3 ± 1.0 (8)	-1.8 ± 1.6 (9)	-1.4 ± 2.1 (8)
投与 12 週後	4.3 ± 2.2 (162)	4.5 ± 2.2 (122)	4.6 ± 2.5 (15)	3.8 ± 1.8 (8)	3.9 ± 1.9 (9)	2.6 ± 2.2 (8)
ベースラインからの変化量	-1.6 ± 2.1 (162)	-1.5 ± 2.1 (122)	-1.8 ± 2.7 (15)	-1.1 ± 1.9 (8)	-1.8 ± 2.0 (9)	-2.6 ± 2.1 (8)
投与 24 週後	3.9 ± 2.3 (158)	4.0 ± 2.4 (121)	4.1 ± 2.1 (14)	3.4 ± 2.1 (8)	4.1 ± 1.6 (7)	2.6 ± 1.9 (8)
ベースラインからの変化量	-2.0 ± 2.1 (158)	-1.9 ± 2.1 (121)	-2.5 ± 2.3 (14)	-1.4 ± 2.3 (8)	-1.5 ± 1.5 (7)	-2.6 ± 2.1 (8)
投与 52 週後	3.1 ± 2.3 (157)	3.1 ± 2.4 (120)	3.3 ± 2.4 (14)	2.4 ± 1.8 (8)	4.3 ± 2.4 (7)	1.4 ± 1.6 (8)
ベースラインからの変化量	-2.8 ± 2.3 (157)	-2.8 ± 2.2 (120)	-3.3 ± 2.8 (14)	-2.4 ± 2.1 (8)	-1.4 ± 2.4 (7)	-3.8 ± 1.5 (8)

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) スクリーニング時（投与開始日の 7 日以上前）のスコア及び投与開始日における投与前スコアの平均値

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

● 臨床データパッケージについて

OA は、膝、足、股関節等の四肢荷重関節、肩、肘等の上肢関節や脊椎等、様々な関節に発症するが、関節の構造及び病態は各関節の OA で共通しており（Joint structure and function: a comprehensive analysis 5th ed. F. A. Davis Company; 2011: 88-93、標準整形外科学 第 12 版、株式会社医学書院; 2014: 282-3）、薬物療法についても共通している。以上を踏まえ、本剤の臨床開発においては、OA の中で最も患者数の多い膝 OA 患者を対象として検証的試験（613/1031 試験）を実施することとした。また、膝以外の OA に対しては、実施可能性も考慮した上で、肩、肘、股又は足関節に OA を有する患者を対象とした 613/1033 試験を実施し、これらの OA に対しても、膝 OA と同様の有効性の傾向が認められるか検討することとし、さらに膝、肩、肘、股又は足関節に OA を有する患者を対象とした 613/1032 試験により、OA 患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することとした。これらの試験を含む臨床データパッケージにより、OA に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

● 第三相試験における有効性評価項目及び評価期間について

膝 OA 患者を対象とした 613/1031 試験では、膝 OA の 3 つの症状（痛み、こわばり、日常行動の困難度）を評価でき、OARSI FDA Osteoarthritis Devices Working Group 等により膝 OA の有効性評価に推奨されている指標の 1 つである WOMAC スコア（Osteoarthritis Cartilage 2011; 19: 509-14）を使用することとし、このうち、OA の主症状である疼痛の評価指標として広く用いられている WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として設定した。

WOMAC スコアは膝 OA 及び股 OA に特異的な評価指標であることから、股 OA 患者に加え、肩 OA、肘 OA 及び足 OA 患者も対象とした 613/1033 試験では、対象関節によらず OA の痛みを評価できる指標として、疼痛等の主観評価に広く用いられており、国際疼痛学会により慢性疼痛治療の臨床試験における疼痛評価に推奨されている NRS スコア（Pain 2005; 113: 9-19）で評価する手法を用いることとした。主要評価項目としては、患者自身が日誌に対象部位の痛みを記録した NRS スコアの平均値（患者日誌による痛みスコア）のベースラインからの変化量を設定した。また、副次評価項目として、各対象関節の部位特異的な評価指標（肩 OA：Shoulder 36、肘 OA：PREE-J、股 OA：WOMAC、足 OA：SAFE-Q）等も設定し、併せて評価することとした。

613/1031 試験及び 613/1033 試験における主要評価項目の評価期間は、OARSI FDA Osteoarthritis Devices Working Group 等により OA における疼痛等の評価期間は少なくとも 3 カ月が推奨されていることを参考に、いずれも投与後 12 週間と設定した。

● 第三相試験における用法・用量の設定について

613/1031 試験及び 613/1032 試験における膝 OA 患者での本剤の検討用法・用量は、膝 OA 患者を対象に本剤（15 mg、30 mg）単回投与時の用量反応性を検討した国内第 II 相試験（613/1021 試験）における以下の試験成績等を踏まえ、本剤 30 mg を 4 週間隔で関節腔内投与することと設定した。

- 613/1021 試験の主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量について、15 mg 群と比較し 30 mg 群で改善傾向の増大が認められ、安全性については 15 mg 群と 30 mg 群で明らかな差異は認められなかった（7.1.1 参照）。
- 613/1021 試験の主要評価項目について、本剤の用量反応性の評価により適切と考えられる集団として WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上の集団における部分集団解析を行った結果、30 mg 群とプラセボ群との差は投与 4 週後が最大であった（表 30）。

表 30 WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上の部分集団における WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の推移（613/1021 試験、LOCF）

評価時点	評価時点におけるスコア			ベースラインからの変化量			プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	
	15 mg 群 (20 例)	30 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (26 例)	15 mg 群 (20 例)	30 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (26 例)	15 mg 群	30 mg 群
ベースライン ^{a)}	61.6 ± 9.6	63.7 ± 8.9	63.0 ± 9.1					
投与 1 週後	37.9 ± 24.0	37.9 ± 18.8	44.5 ± 20.1	-23.7 ± 22.9	-25.8 ± 17.2	-18.5 ± 18.2	-4.9 [-16.7, 6.9]	-7.1 [-18.8, 4.6]
投与 2 週後	34.9 ± 24.8	38.9 ± 15.9	40.1 ± 21.4	-26.7 ± 23.0	-24.8 ± 13.7	-22.9 ± 18.5	-3.6 [-15.0, 7.8]	-2.0 [-13.3, 9.4]
投与 4 週後	32.5 ± 26.3	28.6 ± 19.5	36.8 ± 23.9	-29.1 ± 24.2	-35.1 ± 22.1	-26.2 ± 19.6	-2.4 [-15.6, 10.8]	-8.8 [-21.9, 4.4]
投与 8 週後	30.5 ± 24.2	30.8 ± 26.7	37.3 ± 26.2	-31.1 ± 24.2	-32.9 ± 26.2	-25.7 ± 24.7	-6.5 [-21.6, 8.6]	-7.1 [-22.1, 7.8]
投与 12 週後	27.8 ± 24.7	32.4 ± 28.8	34.9 ± 26.0	-33.8 ± 23.4	-31.4 ± 24.1	-28.1 ± 22.8	-5.7 [-19.7, 8.3]	-3.7 [-17.5, 10.2]

平均値 ± 標準偏差

a) スクリーニング時（投与開始日の 2~14 日前）のスコア及び投与開始日における投与前スコアの平均値

b) ベースライン値及び KL 分類を共変量とした共分散解析モデル

613/1033 試験及び 613/1032 試験における肩 OA、肘 OA、股 OA 及び足 OA 患者での本剤の検討用法・用量については、関節構造及び OA の病態に罹患関節部位による差異はないことから、膝 OA と同じ用

法・用量でその他の OA に対しても治療効果は期待できると考え、膝 OA 患者に対する検討用法・用量と同様に、本剤 30 mg を 4 週間隔で関節腔内投与することと設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性評価項目、評価期間、及び用法・用量を以上のとおり設定した国内第Ⅲ相試験（613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験）の成績を中心に、OA に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、OA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

● 膝 OA に対する有効性について

613/1031 試験及び 613/1032 試験における以下の成績から、膝 OA 患者における本剤の有効性は示されたと考えた。

- 膝 OA 患者を対象とした 613/1031 試験において、主要評価項目である投与後 12 週間における WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの平均変化量について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 23）。また、投与 12 週間後までのいずれの評価時点においても、WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量について本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められており（表 23）、当該傾向は投与 24 週間後まで維持された（表 31）。
- 613/1031 試験におけるその他の臨床症状及び QOL に関する評価項目（各定義は 10 項参照）の推移は表 31 のとおりであり、いずれの項目においても、試験期間をとおして本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められた。
- OA 患者を対象に本剤長期投与時の安全性等を検討した 613/1032 試験の膝 OA 患者の部分集団において、疼痛 NRS スコアは本剤投与後にベースラインから低下する傾向が認められ、当該低下傾向は投与 52 週間後まで維持された（表 29）。

表 31 膝 OA 患者における臨床症状及び QOL に関する評価項目のベースラインからの変化量又は改善割合の推移 (613/1031 試験、FAS、OC)

評価項目	評価時点	本剤群	プラセボ群
WOMAC A (痛み) スコア	投与 4 週後	-18.7 ± 20.4 (217)	-12.6 ± 18.0 (213)
	投与 12 週後	-32.1 ± 21.9 (210)	-25.4 ± 22.0 (212)
	投与 24 週後	-37.0 ± 23.9 (206)	-32.8 ± 24.0 (209)
WOMAC B (こわばり) スコア	投与 4 週後	-13.1 ± 24.2 (217)	-9.7 ± 19.6 (213)
	投与 12 週後	-24.7 ± 26.6 (210)	-19.5 ± 24.7 (212)
	投与 24 週後	-30.1 ± 28.2 (206)	-26.6 ± 26.7 (209)
WOMAC C (日常行動の困難度) スコア	投与 4 週後	-14.6 ± 19.9 (217)	-9.2 ± 17.2 (213)
	投与 12 週後	-27.5 ± 22.4 (210)	-20.7 ± 21.5 (212)
	投与 24 週後	-31.9 ± 23.4 (206)	-28.3 ± 24.0 (209)
WOMAC 総スコア	投与 4 週後	-15.3 ± 19.6 (217)	-10.0 ± 16.5 (213)
	投与 12 週後	-28.3 ± 21.9 (210)	-21.6 ± 20.9 (212)
	投与 24 週後	-32.8 ± 23.2 (206)	-29.1 ± 23.3 (209)
患者日誌による痛みスコア	投与 4 週後	-1.3 ± 1.5 (217)	-0.7 ± 1.4 (213)
	投与 12 週後	-2.3 ± 1.9 (210)	-1.8 ± 1.9 (211)
	投与 24 週後	-2.8 ± 2.3 (206)	-2.4 ± 2.1 (208)
患者による全般的評価 ^{a)}	投与 4 週後	-18.6 ± 21.4 (217)	-12.5 ± 18.2 (213)
	投与 12 週後	-33.1 ± 23.7 (210)	-25.6 ± 21.6 (212)
	投与 24 週後	-38.1 ± 26.4 (206)	-34.1 ± 24.8 (209)
医師による全般的評価 ^{a)}	投与 4 週後	-16.8 ± 16.8 (217)	-12.8 ± 16.8 (213)
	投与 12 週後	-28.0 ± 20.6 (210)	-22.5 ± 20.5 (212)
	投与 24 週後	-33.9 ± 22.8 (206)	-28.5 ± 22.1 (209)
OMERACT-OARSI Responder Criteria に基づく改善割合	投与 4 週後	50.7 (110/217)	36.6 (78/213)
	投与 12 週後	76.7 (161/210)	63.7 (135/212)
	投与 24 週後	81.1 (167/206)	71.8 (150/209)
OMERACT-OARSI Responder Criteria に基づく高度改善割合	投与 4 週後	26.7 (58/217)	18.3 (39/213)
	投与 12 週後	54.3 (114/210)	41.0 (87/212)
	投与 24 週後	62.6 (129/206)	55.0 (115/209)
SF-36 PCS	投与 4 週後	3.5 ± 10.0 (218)	1.8 ± 10.3 (219)
	投与 12 週後	7.6 ± 11.3 (214)	6.3 ± 11.6 (212)
	投与 24 週後	9.3 ± 12.6 (207)	7.8 ± 11.9 (211)
アセトアミノフェン消費量 (mg/日)	投与 4 週後	-33.5 ± 239.3 (217)	46.7 ± 285.8 (214)
	投与 12 週後	-75.4 ± 320.9 (210)	-18.1 ± 299.4 (212)
	投与 24 週後	-105.9 ± 345.2 (206)	-83.3 ± 266.1 (209)

平均値 ± 標準偏差 (例数) 又は % (例数)、各評価項目の定義は 10 項参照

a) 100 mm VAS を用いた評価 (高値ほど状態が悪い)

● 膝関節以外の OA に対する有効性について

613/1033 試験及び 613/1032 試験における以下の成績等から、本剤の股 OA 患者及び足 OA 患者に対する有効性は期待できるが、肩 OA 患者及び肘 OA 患者に対して有効とは言い難いと考え、申請効能・効果に肩 OA 及び肘 OA は含めないこととした。

- 肩 OA、肘 OA、股 OA 又は足 OA 患者を対象とした 613/1033 試験において、主要評価項目である投与後 12 週間における患者日誌による痛みスコアのベースラインからの平均変化量は、股 OA 及び足 OA 患者では本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められたが、肩 OA 及び肘 OA 患者では本剤群の改善効果がプラセボ群を下回る傾向が認められた (表 25)。
- 613/1033 試験におけるその他の臨床症状及び QOL に関する評価項目並びに対象関節の部位特異的な有効性評価項目 (各定義は 10 項参照) の結果はそれぞれ表 32 及び表 33 のとおりであった。肩 OA 及び肘 OA 患者では、各評価項目について本剤群の改善効果がプラセボ群を一貫して上回る傾向は認められておらず、特に対象関節の部位特異的な有効性評価項目については、肘 OA 患者では PREE-J の全スコアについて本剤群の改善効果がプラセボ群を下回る傾向が認められ、肩 OA 患者でも Shoulder 36 の大部分のスコアで本剤群の改善効果がプラセボ群を下回る傾向が認められ、本剤群が僅かに上回った一部のスコアについてもプラセボ群と同様の変化量であった。股 OA 患者では、いずれの項目についても試験期間をとおして本剤群の改善効果がプラセボ群を概ね上回る傾向が認めら

れた。足 OA 患者では、臨床症状及び QOL に関する評価項目のうち、本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められた項目は一部にとどまるものの、足部・足関節領域に特異的な疾患評価質問票である SAFE-Q の各スコアについては本剤群の改善効果がプラセボ群を概ね上回る傾向が認められた。

表 32 OA 患者における臨床症状及び QOL に関する評価項目のベースラインからの変化量の推移
(613/1033 試験、FAS、対象関節別、OC)

評価項目	評価時点	肩関節		肘関節		股関節		足関節	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
患者日誌による痛みスコア	投与 4 週後	-1.4 ± 1.8 (45)	-1.5 ± 1.3 (44)	-1.3 ± 1.8 (25)	-2.1 ± 1.9 (25)	-2.5 ± 1.6 (46)	-1.7 ± 1.5 (43)	-1.5 ± 1.6 (30)	-1.9 ± 2.0 (30)
	投与 12 週後	-2.5 ± 1.9 (44)	-3.1 ± 2.0 (44)	-2.5 ± 2.0 (25)	-3.1 ± 2.5 (24)	-3.0 ± 1.8 (44)	-2.0 ± 2.0 (42)	-2.5 ± 1.9 (29)	-2.8 ± 2.4 (28)
患者による全般的評価 ^{a)}	投与 4 週後	-16.4 ± 20.6 (45)	-13.1 ± 17.8 (44)	-15.0 ± 23.3 (25)	-19.0 ± 19.9 (25)	-27.1 ± 27.4 (46)	-21.8 ± 25.3 (43)	-16.4 ± 19.0 (30)	-19.1 ± 21.9 (30)
	投与 12 週後	-26.8 ± 20.5 (45)	-30.3 ± 23.6 (44)	-29.7 ± 26.2 (25)	-29.0 ± 26.4 (24)	-29.4 ± 29.5 (44)	-21.4 ± 26.7 (42)	-32.1 ± 25.6 (29)	-31.3 ± 25.6 (28)
医師による全般的評価 ^{a)}	投与 4 週後	-17.0 ± 18.5 (45)	-10.8 ± 21.4 (44)	-11.1 ± 15.9 (25)	-18.2 ± 22.3 (25)	-19.2 ± 23.1 (46)	-17.2 ± 18.1 (43)	-19.9 ± 21.4 (30)	-18.3 ± 24.3 (30)
	投与 12 週後	-26.8 ± 24.6 (45)	-27.7 ± 23.1 (44)	-26.0 ± 22.8 (25)	-30.5 ± 23.6 (24)	-21.8 ± 24.1 (44)	-21.8 ± 23.3 (42)	-34.4 ± 25.1 (29)	-27.4 ± 23.3 (28)
SF-36 PCS	投与 12 週後	0.4 ± 8.5 (45)	1.2 ± 10.6 (45)	2.5 ± 8.3 (25)	-1.7 ± 8.5 (25)	3.0 ± 12.1 (45)	0.1 ± 9.6 (44)	-0.5 ± 11.4 (30)	-0.3 ± 11.5 (30)
アセトアミノフェン消費量 (mg/日)	投与 4 週後	27.6 ± 164.5 (45)	-0.3 ± 217.0 (44)	53.2 ± 203.1 (25)	14.6 ± 158.0 (25)	-115.5 ± 239.6 (46)	-50.9 ± 243.0 (43)	12.6 ± 196.3 (30)	-71.3 ± 186.0 (30)
	投与 12 週後	-23.5 ± 239.9 (45)	-31.2 ± 240.9 (44)	15.8 ± 327.6 (25)	24.1 ± 170.6 (24)	-119.7 ± 277.6 (44)	-55.0 ± 224.7 (42)	-38.0 ± 175.7 (29)	-55.6 ± 207.9 (28)

平均値 ± 標準偏差 (例数)、各評価項目の定義は 10 項参照

a) 100 mm VAS を用いた評価 (高値ほど状態が悪い)

表 33 投与後 12 週間における対象関節の部位特異的な有効性評価項目のベースラインからの平均変化量^{a)}
(613/1033 試験、FAS、対象関節別)

対象関節	評価項目	本剤群	プラセボ群	
肩関節	Shoulder 36 ^{b)}	疼痛スコア	0.38 [0.23, 0.53] (45)	0.41 [0.25, 0.57] (45)
		可動域スコア	0.44 [0.28, 0.60] (45)	0.44 [0.27, 0.60] (45)
		筋力スコア	0.60 [0.41, 0.80] (45)	0.53 [0.33, 0.72] (45)
		健康感スコア	0.28 [0.13, 0.42] (45)	0.36 [0.21, 0.51] (45)
		日常生活機能スコア	0.45 [0.29, 0.61] (45)	0.39 [0.23, 0.56] (45)
		スポーツ能力スコア	0.42 [0.20, 0.63] (45)	0.49 [0.27, 0.71] (45)
肘関節	PREE-J ^{c)}	疼痛スコア	-12.7 [-17.5, -7.9] (25)	-15.4 [-20.2, -10.6] (25)
		機能スコア	-5.2 [-10.0, -0.3] (25)	-9.7 [-14.4, -5.0] (25)
		特定の動作スコア	-9.7 [-20.5, 1.1] (25)	-21.2 [-31.7, -10.8] (25)
		通常の動作スコア	-5.0 [-9.2, -0.9] (25)	-7.3 [-11.3, -3.3] (25)
		総スコア	-17.0 [-26.5, -7.4] (25)	-25.1 [-34.4, -15.9] (25)
股関節	WOMAC ^{c)}	A (痛み) スコア	-26.5 [-35.1, -18.0] (46)	-17.3 [-26.8, -7.8] (44)
		B (こわばり) スコア	-27.7 [-36.3, -19.1] (46)	-20.0 [-29.6, -10.4] (44)
		C (日常行動の困難度) スコア	-27.3 [-35.7, -18.8] (46)	-17.4 [-26.8, -8.0] (44)
		総スコア	-27.1 [-35.3, -18.8] (46)	-17.4 [-26.5, -8.2] (44)
足関節	SAFE-Q ^{b)}	痛み・痛み関連スコア	21.3 [15.7, 26.8] (30)	21.3 [15.3, 27.3] (30)
		身体機能・日常生活スコア	16.7 [11.0, 22.5] (30)	13.1 [6.8, 19.3] (30)
		社会生活機能スコア	9.9 [2.5, 17.4] (30)	7.7 [-0.4, 15.8] (30)
		靴関連スコア	10.6 [3.6, 17.6] (30)	4.4 [-2.8, 11.6] (30)
		全体的健康感スコア	14.9 [6.5, 23.3] (30)	14.7 [5.4, 24.0] (30)
		スポーツスコア	4.1 [-19.5, 27.6] (11)	-10.7 [-67.7, 46.4] (3)

最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)、各評価項目の定義は 10 項参照

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、OA の分類、病期分類、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 高値ほど状態が良い

c) 高値ほど状態が悪い

- 613/1033 試験では、OA という病態では同一であるにもかかわらず、対象関節によって本剤の鎮痛効果が異なる結果が得られた要因として、荷重による関節への負荷の大きさと疼痛の強さの相関が考えられた (Arthritis Care & Research 2019; 71: 647-50)。下肢関節では、起立や歩行等の生活行動による荷重負荷が主な負荷であるのに対し、上肢関節では、罹患関節を使用する動作負荷が主な負荷となるため、疼痛の強度や最悪時痛の判断基準が異なり、非荷重関節に対する本剤の有効性が適切に評価できなかった可能性が考えられる。なお、613/1033 試験は、荷重の影響を受ける膝 OA 患者を対象とした臨床試験で得られた知見を参考に試験計画を設定していた。
 - 足関節は荷重関節ではあるが、本剤群とプラセボ群との差は膝 OA⁴³⁾及び股 OA における群間差と比較し絶対値が小さい傾向が認められた (表 25)。この結果に関して、613/1033 試験における対象関節別の検討例数は限られていたことから当該結果の解釈には注意が必要であり、また、以下に示す膝関節及び股関節とは異なる足関節の特徴が有効性の結果に影響を及ぼした可能性も考えられる。
 - 歩行時等の衝撃に関して、足関節は周囲の筋肉が小さいため主に骨性構造で衝撃を吸収し、かつ地面との距離が近く、膝関節や股関節と比較して床反力による衝撃をより大きく、直接的に受ける。しかしながら、歩行時の接地方法を変えることで関節が受ける衝撃を弱めることが可能でもあるため、足 OA 患者においては、動作時の疼痛を緩和又は回避する目的で歩行動作を変える等の代替行動により接地方法を変えることで、感じる疼痛を小さくできる状況であったと考えられた。
- その他、613/1033 試験における医師による全般的評価、SAFE-Q の各スコア等の成績も踏まえ、足 OA に対する本剤の有効性も一定程度期待できると考える。
- 613/1032 試験の股 OA 及び足 OA 患者の部分集団においても、疼痛 NRS スコアは本剤投与後にベースラインから低下する傾向が認められ、当該低下傾向は投与 52 週後まで維持された (表 29)。

機構は、以下のように考える。

膝 OA 患者を対象とした 613/1031 試験において、主要評価項目である投与後 12 週間の WOMAC A (痛み) スコアのベースラインからの平均変化量について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、その他の臨床症状、QOL 等に関する評価項目についても、本剤の有効性が示唆されたことから、日本人膝 OA 患者に対する本剤の有効性は示されている。

肩 OA、肘 OA、股 OA 又は足 OA 患者を対象とした 613/1033 試験において、全体集団の主要評価項目である投与後 12 週間における患者日誌による痛みスコアのベースラインからの変化量について、本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められた (表 26)。しかしながら、当該傾向は特に下肢関節に偏って認められており (表 25)、当該試験における各 OA の検討例数が限られており結果解釈には限界があるが、申請者の説明のように、上肢関節の OA に対しては、主要評価に用いられた患者日誌による痛みスコアでは適切な評価は困難であった可能性もある。下肢関節の OA のうち、股 OA については、主要評価の結果に加え、疼痛以外も含む臨床症状、QOL 等に関する評価項目についても本剤の有効性が示唆されたこと等から、本剤の有効性が期待できる。一方、足 OA については、膝 OA 及び股 OA よりも有効性が小さい傾向が認められ、臨床症状等において本剤群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められた項目は一部にとどまるものの、足関節に特異的な有効性評価項目である SAFE-Q の各スコアで

⁴³⁾ 613/1031 試験の投与後 12 週間における患者日誌による痛みスコアのベースラインからの平均変化量に関する本剤群とプラセボ群との差 [95%信頼区間] : -0.56 [-0.82, -0.31]

は本剤群の改善効果がプラセボ群を概ね上回る傾向が認められていること、並びに関節の構造、OA の病態、荷重の影響等は下肢関節で共通していること等を踏まえると、足 OA に対する本剤の有効性についても一定の期待ができるとの申請者の説明も理解できる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、OA 患者を対象に本剤を反復投与した臨床試験 4 試験（613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験）のデータを併合した安全性の成績（4 試験併合データ）等に基づき、本剤の安全性について以下のように説明している。

4 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は表 34 のとおりであり、膝関節以外の OA 患者の例数は限られていることから結果の解釈には注意を要するが、対象関節により安全性の概要に明らかな差異は認められていないと考える。死亡はいずれの試験でも認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 2.9%（18/619 例）、プラセボ群 0.7%（3/453 例）に認められ、2 例以上に認められた事象は虫垂炎（本剤群 2 例）、不安定狭心症（本剤群 2 例）、乳癌（本剤群、プラセボ群各 1 例）であった。

表 34 本剤の安全性の概要（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

集団	全体集団		対象関節別									
			膝関節		肩関節		肘関節		股関節		足関節	
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	619	453	433	309	60	45	33	25	55	44	38	30
総曝露期間 (人・年)	308.4	149.1	236.9	116.3	24.8	10.3	13.8	5.8	18.0	9.9	14.8	6.9
有害事象	373 (60.3) 121.0	219 (48.3) 146.9	269 (62.1) 113.5	167 (54.0) 143.7	36 (60.0) 145.4	18 (40.0) 175.2	15 (45.5) 108.5	9 (36.0) 156.2	33 (60.0) 183.0	15 (34.1) 151.4	20 (52.6) 134.8	10 (33.3) 145.8
重篤な有害事象	18 (2.9) 5.8	3 (0.7) 2.0	15 (3.5) 6.3	2 (0.6) 1.7	1 (1.7) 4.0	1 (2.2) 9.7	1 (3.0) 7.2	0	1 (1.8) 5.5	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	5 (0.8) 1.6	2 (0.4) 1.3	4 (0.9) 1.7	2 (0.6) 1.7	0	0	0	0	1 (1.8) 5.5	0	0	0
副作用	31 (5.0) 10.1	8 (1.8) 5.4	19 (4.4) 8.0	7 (2.3) 6.0	4 (6.7) 16.2	0	2 (6.1) 14.5	0	4 (7.3) 22.2	1 (2.3) 10.1	2 (5.3) 13.5	0

上段：例数、中段：(%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数（613/1022 試験は投与 12 週後まで、その他の試験は全観察期間を曝露期間として算出）

4 試験併合データにおける主な有害事象は表 35 のとおりであり、対象関節により各事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

表 35 全体集団のいずれかの群で 2.0%以上の発現が認められた有害事象（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

集団	全体集団		対象関節別									
			膝関節		肩関節		肘関節		股関節		足関節	
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	619	453	433	309	60	45	33	25	55	44	38	30
総曝露期間 (人・年)	308.4	149.1	236.9	116.3	24.8	10.3	13.8	5.8	18.0	9.9	14.8	6.9
上咽頭炎	116 (18.7) 37.6	54 (11.9) 36.2	84 (19.4) 35.5	41 (13.3) 35.3	8 (13.3) 32.3	5 (11.1) 48.7	4 (12.1) 28.9	2 (8.0) 34.7	12 (21.8) 66.5	4 (9.1) 40.4	8 (21.1) 53.9	2 (6.7) 29.2
注射部位関節痛	26 (4.2) 8.4	9 (2.0) 6.0	15 (3.5) 6.3	6 (1.9) 5.2	3 (5.0) 12.1	0	2 (6.1) 14.5	0	3 (5.5) 16.6	1 (2.3) 10.1	3 (7.9) 20.2	2 (6.7) 29.2
挫傷	24 (3.9) 7.8	10 (2.2) 6.7	18 (4.2) 7.6	8 (2.6) 6.9	1 (1.7) 4.0	0	2 (6.1) 14.5	0	1 (1.8) 5.5	0	2 (5.3) 13.5	2 (6.7) 29.2
変形性関節症	23 (3.7) 7.5	11 (2.4) 7.4	21 (4.8) 8.9	10 (3.2) 8.6	0	0	0	0	0	1 (2.3) 10.1	2 (5.3) 13.5	0
関節痛	16 (2.6) 5.2	13 (2.9) 8.7	14 (3.2) 5.9	9 (2.9) 7.7	1 (1.7) 4.0	2 (4.4) 19.5	0	0	0	0	1 (2.6) 6.7	2 (6.7) 29.2
背部痛	15 (2.4) 4.9	9 (2.0) 6.0	13 (3.0) 5.5	9 (2.9) 7.7	0	0	0	0	1 (1.8) 5.5	0	1 (2.6) 6.7	0
湿疹	15 (2.4) 4.9	2 (0.4) 1.3	11 (2.5) 4.6	2 (0.6) 1.7	2 (3.3) 8.1	0	0	0	2 (3.6) 11.1	0	0	0
靭帯捻挫	14 (2.3) 4.5	4 (0.9) 2.7	13 (3.0) 5.5	3 (1.0) 2.6	0	0	0	0	0	1 (2.3) 10.1	1 (2.6) 6.7	0

上段：例数、中段：(%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数（613/1022 試験は投与 12 週後まで、その他の試験は全観察期間を曝露期間として算出）

本剤投与に関連する可能性のある有害事象に関して、本剤の薬理作用、投与方法等を踏まえて、以下の事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.1 過敏症、アナフィラキシー関連事象

申請者は、本剤投与時の過敏症、アナフィラキシー関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

4 試験併合データにおける過敏症及びアナフィラキシー関連事象の発現状況は表 36 のとおりであった。アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックは本剤群でのみ認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、薬剤等による処置により回復しており、通常診療下で管理可能な事象であった。なお、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックの発現例はいずれも NSAIDs の使用経験があり、アスピリン喘息又はその既往歴がないことを確認している。

以上のとおり、本剤投与によりアナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックが認められることから、当該情報を添付文書に記載するとともに、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

表 36 過敏症及びアナフィラキシー関連事象の発現状況（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

投与群	本剤群	プラセボ群
例数	619	453
総曝露期間（人・年）	308.4	149.1
過敏症	43 (6.9) 13.9	19 (4.2) 12.7
アナフィラキシー関連事象	18 (2.9) 5.8	12 (2.6) 8.1
アナフィラキシー反応	1 (0.2) 0.3	0
アナフィラキシーショック	1 (0.2) 0.3	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数（613/1022 試験は投与 12 週後まで、その他の試験は全観察期間を曝露期間として算出）

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックが認められていることから、添付文書において本剤投与時の当該事象の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

7.R.3.2 NSAIDs に関連する有害事象

申請者は、本薬から DF が遊離されること等を踏まえ、NSAIDs のクラスエフェクトとして想定される消化管障害等の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

4 試験併合データにおける NSAIDs に関連する有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり、いずれの事象も投与群間で概ね同様の発現状況であった。肝機能障害の発現状況について、本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められたが、大部分は軽症であった（軽症 15/18 例、中等症 3/18 例）。

本剤は関節腔内に投与する製剤であり、関節局所で本薬から DF が遊離されるため、本剤投与時の DF の全身曝露量は、国内既承認薬である DF-Na の経口剤の投与時と比較して極めて低く、国内既承認薬である DF-Na の局所皮膚適用製剤の投与時と比較しても低いと考えられる（6.R 参照）。

以上を踏まえ、既承認の DF-Na の局所皮膚適用製剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤投与時の NSAIDs に関連するリスクは管理可能と考える。

表 37 NSAIDs に関連する有害事象の発現状況（4 試験併合データ、安全性解析対象集団）

投与群	本剤群	プラセボ群
例数	619	453
総曝露期間（人・年）	308.4	149.1
消化管障害	4 (0.6) 1.3	0
腎機能障害	5 (0.8) 1.6	1 (0.2) 0.7
肝機能障害	18 (2.9) 5.8	4 (0.9) 2.7
心臓血管系障害	18 (2.9) 5.8	8 (1.8) 5.4
貧血	1 (0.2) 0.3	0
血小板減少	0	0
喘息	3 (0.5) 1.0	0
アスピリン喘息	0	0
胎児への有害作用	NA ^{a)}	NA ^{a)}

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数（613/1022 試験は投与 12 週後まで、その他の試験は全観察期間を曝露期間として算出）

a) 妊娠した症例は認められなかった

機構は、以下のように考える。

NSAIDs のクラスエフェクトと想定される有害事象の発現は本剤投与時にも認められているが、既承認の DF-Na 製剤を明らかに上回るリスクは認められておらず、既承認の DF-Na の局所皮膚適用製剤と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

7.R.3.3 投与部位に認められる有害事象

申請者は、本剤は関節腔内に投与する製剤であること等を踏まえ、投与局所における疼痛等の投与部位に認められる有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

OA 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 3 試験⁴⁴⁾ (613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験) のデータを併合した安全性の成績 (3 試験併合データ) における、投与部位に認められた有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、全体集団ではいずれの事象も投与群間で同様の発現状況であった。肩 OA 患者において、プラセボ群と比較し本剤群で投与部位に認められた有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれも軽症であった。

また、本剤の臨床試験における投与部位に認められた有害事象の発現割合は、他の IA-HA で報告されている膝 OA 患者での当該事象の発現割合と同程度であった (Osteoarthritis Cartilage 2016; 1-20)。

以上を踏まえ、既承認の IA-HA と同様の注意喚起を行うことで、本剤の投与部位に認められる有害事象のリスクは管理可能と考える。

表 38 投与部位に認められた有害事象の発現状況 (3 試験併合データ、安全性解析対象集団)

集団	全体集団		対象関節別									
			膝関節		肩関節		肘関節		股関節		足関節	
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	532	364	346	220	60	45	33	25	55	44	38	30
総曝露期間 (人・年)	288.5	129.6	217.0	96.8	24.8	10.3	13.8	5.8	18.0	9.9	14.8	6.9
投与部位に認められた有害事象	47 (8.8) 16.3	27 (7.4) 20.8	31 (9.0) 14.3	20 (9.1) 20.7	5 (8.3) 20.2	0	3 (9.1) 21.7	2 (8.0) 34.7	3 (5.5) 16.6	2 (4.5) 20.2	5 (13.2) 33.7	3 (10.0) 43.7
注射部位関節痛	26 (4.9) 9.0	9 (2.5) 6.9	15 (4.3) 6.9	6 (2.7) 6.2	3 (5.0) 12.1	0	2 (6.1) 14.5	0	3 (5.5) 16.6	1 (2.3) 10.1	3 (7.9) 20.2	2 (6.7) 29.2
変形性関節症	5 (0.9) 1.7	3 (0.8) 2.3	5 (1.4) 2.3	3 (1.4) 3.1	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	3 (0.6) 1.0	3 (0.8) 2.3	3 (0.9) 1.4	3 (1.4) 3.1	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位関節腫脹	2 (0.4) 0.7	1 (0.3) 0.8	1 (0.3) 0.5	1 (0.5) 1.0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6) 6.7	0
注射部位疼痛	0	2 (0.5) 1.5	0	2 (0.9) 2.1	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数 (全観察期間を曝露期間として算出)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤投与時に投与部位における有害事象の発現が認められているが、既承認の IA-HA を明らかに上回るリスクは認められておらず、既承認の IA-HA と同様の安全対策を行い、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

⁴⁴⁾ 613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験においてのみ、治験担当医師により報告された各有害事象について「治験薬投与部位に発現した事象」への該当性が集計されたため、本項では当該 3 試験の併合データにより安全性が考察された

7.R.3.4 X線検査に基づく関節構造の悪化方向への変化

申請者は、本剤投与後の関節構造変化の有無を X 線検査に基づき評価した結果について、以下のよう
に説明している。

3 試験併合データ⁴⁵⁾における、X 線検査に基づく関節構造の悪化方向への変化の発現状況は表 39 のと
おりであり、全体集団ではいずれの事象も本剤群とプラセボ群で同様の発現状況であった。股 OA 患者に
おいて、プラセボ群と比較し本剤群で関節裂隙狭小化の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれの症
例においても治験担当医師により当該変化は個々の患者において想定される経時変化の範囲内であると
判断され、有害事象とは判定されていない。

以上より、本剤投与後の X 線検査に基づく関節構造変化の所見において、臨床上問題となる変化は認
められていないと考える。

表 39 X 線検査に基づく関節構造の悪化方向への変化の発現状況 (3 試験併合データ、安全性解析対象集団)

集団	全体集団		対象関節別									
			膝関節		肩関節		肘関節		股関節		足関節	
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	532	364	346	220	60	45	33	25	55	44	38	30
総曝露期間 (人・年)	288.5	129.6	217.0	96.8	24.8	10.3	13.8	5.8	18.0	9.9	14.8	6.9
関節構造の悪化 方向への変化	22 (4.1) 7.6	16 (4.4) 12.3	11 (3.2) 5.1	9 (4.1) 9.3	2 (3.3) 8.1	3 (6.7) 29.2	1 (3.0) 7.2	2 (8.0) 34.7	6 (10.9) 33.3	1 (2.3) 10.1	2 (5.3) 13.5	1 (3.3) 14.6
骨棘	6 (1.1) 2.1	4 (1.1) 3.1	4 (1.2) 1.8	2 (0.9) 2.1	1 (1.7) 4.0	2 (4.4) 19.5	0	0	1 (1.8) 5.5	0	0	0
関節裂隙狭 小化	20 (3.8) 6.9	10 (2.7) 7.7	11 (3.2) 5.1	7 (3.2) 7.2	1 (1.7) 4.0	2 (4.4) 19.5	0	0	6 (10.9) 33.3	0	2 (5.3) 13.5	1 (3.3) 14.6
骨硬化	9 (1.7) 3.1	4 (1.1) 3.1	4 (1.2) 1.8	1 (0.5) 1.0	1 (1.7) 4.0	0	1 (3.0) 7.2	2 (8.0) 34.7	2 (3.6) 11.1	1 (2.3) 10.1	1 (2.6) 6.7	0
骨端変形	1 (0.2) 0.3	2 (0.5) 1.5	0	1 (0.5) 1.0	0	1 (2.2) 9.7	0	0	0	0	1 (2.6) 6.7	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数 (全観察期間を曝露期間として算出)

機構は、臨床試験において、股 OA 患者では関節裂隙狭小化の発現割合が高い傾向が認められているもの
の、膝 OA 患者以外の検討例数は限られていたことから結果の解釈には注意が必要であり、関節の構
造、OA の病態、荷重の影響等が共通している膝 OA 患者において、より多くの例数で検討した場合に同
様の傾向が認められていないこと等を踏まえると、当該結果は本剤投与と関節構造の悪化方向への変化
との関連性を示唆するものではないと考える。

以上、7.R.3.1～7.R.3.4 の検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、OA 患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示唆されてお
らず、認められた有害事象は管理可能である。ただし、対象関節別の安全性情報から、現時点で膝関節以
外の OA 患者において特有の懸念は認められていないと考えるが、臨床試験における股 OA 患者及び足
OA 患者の検討例数は限られていること等も踏まえ、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引
き続き集積し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

⁴⁵⁾ 613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験においてのみ、X 線検査に基づく関節構造の変化の情報が収集されたため、本項では当
該 3 試験の併合データにより安全性が考察された

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内外のガイドラインにおいて、OA の治療は、症状軽減及び関節機能の維持又は改善を目標とした非薬物療法（運動療法、減量等）及び薬物療法による保存的加療が主体とされており、薬物療法は、関節部位によらず、症状軽減を目的として主に NSAIDs の経口剤や外用剤、アセトアミノフェンの経口剤等が用いられ、本邦の医療現場では主に NSAIDs が用いられている（膝 OA 診療ガイドライン、Osteoarthritis Cartilage 2019; 27: 1578-89）。これらの治療で効果不十分又は不適当な患者に対しては、HA や副腎皮質ステロイドの関節腔内投与が推奨又は考慮することとされており、副腎皮質ステロイドの関節内注射剤は短期的な疼痛緩和に有用とされている一方、関節機能改善効果を有する IA-HA は副腎皮質ステロイドの関節内注射剤と比較して作用発現は遅いものの、症状緩和作用は長く持続することから、本邦において膝 OA の標準的な保存的治療として頻用されている（膝 OA 診療ガイドライン、Osteoarthritis Cartilage 2019; 27: 1578-89）。なお、IA-HA は、OA のうち膝 OA に対してのみ承認されているため現時点で膝関節以外の OA に対して関節機能改善効果を有する治療薬はないが、膝関節以外の OA に対しても IA-HA の有効性が示唆されたとの報告（Arch Orthop Trauma Surg 2011; 131: 1677-85、Joints 2015; 3: 116-21 等）や、股 OA 診療ガイドラインにおいて、長期的な病期進行予防に関しては不明であるものの、股 OA 患者に対する IA-HA の使用は、短期的な疼痛緩和、機能の改善に有用とされている。また、副腎皮質ステロイドの関節内注射剤は、頻回使用による感染や関節破壊の恐れがあるため、年 4 回以上の使用は一般的に推奨されていない（膝 OA 診療ガイドライン、Osteoarthritis Cartilage 2019; 27: 1578-89）。また、本邦では OA の初期の薬物治療に NSAIDs が推奨されているが、NSAIDs の消化管障害や心血管系へのリスクから、長期的な使用は可能な限り回避することが推奨されるとともに、リスク因子を有する患者への使用は注意が必要とされている（膝 OA 診療ガイドライン）。

以上の状況や、本薬から遊離される DF による局所での消炎鎮痛効果が期待できること等を踏まえ、NSAIDs による前治療によらず対象関節に一定の疼痛が認められる OA 患者を対象として実施された 613/1031 試験及び 613/1033 試験から、膝 OA、股 OA 及び足 OA 患者において本剤の臨床症状等に対する改善効果が示唆された（7.R.2 参照）。また、613/1031 試験及び 613/1033 試験における NSAIDs による前治療有無別及びアセトアミノフェン⁴⁶⁾の併用有無別の有効性及び安全性に関する部分集団解析結果は表 40 及び表 41 のとおりであり、一部の部分集団については例数が限られており、特に足 OA においては膝 OA 及び股 OA とは異なる関節の特徴が有効性評価に影響を及ぼしている可能性もある（7.R.2 参照）ため結果の解釈には注意を要するものの、前治療及び併用薬の有無にかかわらず本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えられる。その他、使用実態下で想定される NSAIDs 等の併用が可能とされた長期投与試験（613/1032 試験）において、有効性及び安全性に影響を及ぼす併用薬等は特定されなかった。

⁴⁶⁾ 613/1031 試験及び 613/1033 試験では、IA-HA、NSAIDs（血栓予防目的の低用量アスピリンは除く）、副腎皮質ステロイド製剤、オピオイド鎮痛剤等の OA 治療薬は試験期間をとおして併用禁止とされたが、アセトアミノフェンは救済薬として併用可能とされた

表 40 前治療及び併用薬の有無別の投与後 12 週間における各スコアのベースラインからの平均変化量^{b)} (FAS)

試験		613/1031 試験		613/1033 試験 ^{a)}			
スコア		WOMAC A (痛み) スコア		患者日誌による痛みスコア			
対象関節		膝関節		股関節		足関節	
投与群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NSAIDs による 前治療	無	-22.8 [-26.4, -19.2] (89)	-18.6 [-22.1, -15.2] (100)	-3.02 [-3.92, -2.11] (16)	-1.85 [-2.60, -1.11] (23)	-2.61 [-3.71, -1.52] (10)	-2.12 [-3.04, -1.20] (14)
	有	-24.4 [-27.5, -21.3] (129)	-16.9 [-20.1, -13.6] (120)	-2.56 [-3.07, -2.06] (30)	-1.82 [-2.43, -1.21] (21)	-1.89 [-2.77, -1.02] (20)	-2.08 [-3.06, -1.10] (16)
アセトアミノ フェン併用	無	-27.1 [-30.8, -23.4] (92)	-19.2 [-23.0, -15.4] (86)	-2.84 [-3.92, -1.76] (12)	-2.20 [-3.19, -1.21] (14)	-2.42 [-3.70, -1.14] (11)	-2.25 [-3.66, -0.84] (9)
	有	-21.3 [-24.3, -18.2] (126)	-16.7 [-19.7, -13.8] (134)	-2.65 [-3.14, -2.16] (34)	-1.71 [-2.23, -1.18] (30)	-2.07 [-2.92, -1.21] (19)	-1.94 [-2.76, -1.13] (21)

上段：最小二乗平均、中段：[95%信頼区間]、下段：(例数)

a) 本剤の有効性が示唆された対象関節の成績のみ提示 (7.R.2 参照)

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM

表 41 前治療及び併用薬の有無別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

試験		613/1031 試験		613/1033 試験	
投与群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NSAIDs による前治療	無	54.9 (50/91)	49.0 (49/100)	45.5 (25/55)	23.9 (17/71)
	有	65.1 (84/129)	64.2 (77/120)	51.6 (47/91)	47.9 (35/73)
アセトアミノフェン併用	無	58.5 (55/94)	52.3 (45/86)	44.7 (17/38)	30.6 (15/49)
	有	62.7 (79/126)	60.4 (81/134)	50.9 (55/108)	38.9 (37/95)

% (例数)

実施した臨床試験成績より、本剤は、NSAIDs による前治療の有無にかかわらず、関節内注射剤による治療が必要となる膝 OA、股 OA 及び足 OA 患者に対して、NSAIDs 等の鎮痛薬と併用又は単独で使用される薬剤になると考える。本薬から遊離される DF の全身曝露量は、国内既承認薬である DF-Na 製剤投与時と比較して低いこと (6.R 参照) 等を踏まえ、過敏症を除く安全性上の懸念等により NSAIDs 等の使用を回避したい患者に対しては、薬物療法の初期から本剤が選択されることも想定される。また、国内既承認の IA-HA はいずれも投与開始初期に 1 週間隔で投与することとされていることから、4 週間隔投与で有効性が確認されている本剤は、膝 OA 患者の負担軽減及び使用コンプライアンス向上に寄与する新たな治療選択肢になるものと考え。さらに、現在 IA-HA に適応のない股 OA 及び足 OA に対しては、関節機能改善効果が期待できる薬剤として、新たな治療選択肢を提供するものと考え。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、既承認の IA-HA の投与対象となり得る膝 OA 患者に対する治療選択肢の一つであり、また、関節内注射剤による治療が必要な股 OA 患者及び足 OA 患者に対しては、新たな治療選択肢となるものと想定される。膝 OA 治療における本剤と IA-HA との位置付けについては、これまでに得られている臨床試験成績に加えて、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、7.R.2の項における検討を踏まえると、本剤の効能・効果については肩 OA 及び肘 OA を含めず、「変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）」とすることが適切と判断した旨を説明している。

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）」と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の OA に対する用法・用量を申請のとおり、30 mg の 4 週間隔投与と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の安全性等を確認することを目的とした製造販売後の調査等を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、現時点では、本剤の安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、OA 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、股 OA 患者及び足 OA 患者における本剤長期投与時の検討は限られていること等から、日本人 OA 患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の膝 OA、股 OA 及び足 OA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は OA 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えている。また、製造販売後の調査等において、日本人 OA 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
50-foot walk test スコア	膝 OA の歩行時痛の程度を評価する指標であり、約 15 m 歩行した直後の疼痛の程度を患者による 100 mm VAS を用いて評価したスコア（範囲 0～100 mm：高値ほど疼痛が強い）
OMERACT-OARSI Responder Criteria に基づく改善割合	以下の①又は②の患者の割合 ① WOMAC A（痛み）スコア又は WOMAC C（日常行動の困難度）スコアがベースラインから 50%以上かつ 20 mm 以上改善した患者 ② WOMAC A（痛み）スコア、WOMAC C（日常行動の困難度）スコア、患者による全般的評価（100 mm VAS）の 3 項目のうち 2 項目以上で、ベースラインから 20%以上かつ 10 mm 以上改善した患者
OMERACT-OARSI Responder Criteria に基づく高度改善割合	WOMAC A（痛み）スコア又は WOMAC C（日常行動の困難度）スコアがベースラインから 50%以上かつ 20 mm 以上改善した患者の割合
PREE-J	肘関節の疼痛や日常の困難度を評価する指標であり、痛みに関連する 5 項目及び機能に関連する 15 項目（特定の動作：11 項目、通常動作：4 項目）の計 20 項目からなる質問票の各質問に、0（最善の状況）～10（最悪の状況）の 11 段階で評価したときの、関連する項目の合計値（疼痛スコア及び機能スコアの範囲 0～50、特定の動作の範囲 0～110、通常動作の範囲 0～40、総スコアの範囲 0～100：高値ほど状態が悪い）
SAFE-Q	足部・足関節領域の日常の困難度を評価する指標であり、痛み/痛み関連（9 項目）、身体機能/日常生活の状態（11 項目）、社会生活機能（6 項目）、靴関連（3 項目）、全体的健康感（5 項目）、スポーツ関連（9 項目：スポーツをする人のみ回答）の 6 つの下位尺度からなる質問票の各質問に、0（最悪の状況）～4（最善の状況）の 5 段階又は 10 cm VAS を用いて評価したときの 下位尺度毎の平均値を 100 点満点に換算したスコア（範囲 0～100：高値ほど状態が良い）
SF-36 PCS	疾患非特異的な健康関連 QOL 尺度である計 36 項目の質問票（SF-36）の、身体的 QOL に関する要約スコア（範囲 0～100：高値ほど健康状態が良い）
Shoulder 36	肩関節機能に関連する日常の困難度を評価する指標であり、疼痛（6 項目）、可動域（9 項目）、筋力（6 項目）、健康感（6 項目）、日常生活機能（7 項目）、スポーツ能力（2 項目）の 6 つのドメインからなる計 36 項目の質問票の各質問に、0（全くできない）～4（困難なくできる）の 5 段階で評価したときのドメイン毎の平均値（範囲 0～4：高値ほど状態が良い）
WOMAC スコア	膝 OA 及び股 OA の症状を評価する指標であり、以下の 3 つのセクションからなる計 24 項目の質問票（WOMAC 3.1 Index）の各質問に対する、患者による 100 mm VAS を用いた評価の平均値（範囲 0～100 mm：高値ほど症状が強い） A：痛み（5 項目） B：こわばり（2 項目） C：日常行動の困難度（17 項目）

WOMAC x スコア	WOMAC 3.1 Index におけるセクション x の各質問に対する、患者による 100 mm VAS を用いた評価の平均値（範囲 0～100 mm：高値ほど該当するセクションの症状が強い）
患者日誌による痛みスコア	患者日誌に記録された毎日の疼痛 NRS スコアの平均値（範囲 0～10：高値ほど痛みが強い）
疼痛 NRS スコア	疼痛を評価する 0～10 の 11 段階のスケールで、0 が「全く痛くない」、10 が「関節症でこれまでに経験した最も強い痛み」を表し、1 日の疼痛の程度について、その状態を最もよく表す数値に患者自身が印を付し得られるスコア

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 24 日

申請品目

[販 売 名]	ジョイクル関節注 30 mg
[一 般 名]	ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム
[申 請 者]	生化学工業株式会社
[申請年月日]	令和 2 年 1 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 高齢の OA 患者に NSAIDs を投与する場合には、特に上部消化管障害、腎障害等の副作用が懸念されることから、本薬から遊離した DF を持続的に直接患部へ到達させることができる本剤は、NSAIDs の副作用低減が期待できる可能性が考えられる。また、4 週間隔投与であることから、既存の IA-HA よりも関節腔内注射という侵襲の頻度や精神的苦痛も低減される可能性が考えられる。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床試験での検討例数が限られている股 OA 患者及び足 OA 患者に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性や、本薬から遊離する DF に起因する事象も含めた日本人 OA 患者における本剤長期投与時の安全性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することは重要である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 42 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・アスピリン喘息 ・動脈管収縮等の胎児への有害作用	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与）	・該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、以下のとおり説明した。

表 44 のとおり、膝 OA、股 OA 及び足 OA 患者を対象に、観察期間を 52 週間、目標例数を 750 例とする特定使用成績調査を実施し、ショック、アナフィラキシー、アスピリン喘息及び動脈管収縮等の胎児への有害作用を安全性検討事項として、長期使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する。また、臨床試験における検討例数が限られている股 OA 及び足 OA 患者について一定以上症例を収集し、安全性及び有効性についてさらに検討する。

表 44 特定使用成績調査（長期投与）計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集、把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	膝 OA、股 OA 及び足 OA 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	750 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：ショック、アナフィラキシー、アスピリン喘息、動脈管収縮等の胎児への有害作用 ・患者背景（体重、年齢、OA の分類、病期分類、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・OA に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）

[用法・用量]

通常、成人1回1シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして1回30mg）を4週間ごとに関節腔内に投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
████	████████████████████	████████████████████
████	████████████████████	████████████████████
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与開始から投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
████	████████████████████	████████████████████
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
████	████████████████████	████████████████████
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COX	Cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DF	Diclofenac	ジクロフェナク
DF-HA 4 糖	Diclofenac-hyaluronate 4mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖
DF-HA 6 糖	Diclofenac-hyaluronate 6mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 6 糖
DF-Na	Diclofenac sodium	ジクロフェナクナトリウム
DF-ラクタム	1-(2,6-Dichlorophenyl) oxindole	1-(2,6-ジクロロフェニル) オキシインドール
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
HA	Sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell	—
hERG	Human <i>ether-a-go-go-related gene</i>	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IA-HA	Intra-articular sodium hyaluronate	HA の関節内注射剤
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	安定性データの評価に関するガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
KL	Kellgren and Lawrence	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
LLC-PK1 細胞	Lilly laboratories cell-porcine kidney 1 cell	—
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による補完法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
████	████████████████████	████████████████████
MDR1	Multi drug resistance associated protein	多剤耐性蛋白質 1 (P-糖蛋白質)
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル

審査報告書 (2)

令和 3 年 1 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ジョイクル関節注 30 mg
[一般名] ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム
[申請者] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 6 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (3 mL) 中にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

令和 2 年 11 月 25 日付けの上記品目の審査報告書の別紙について、令和 2 年 12 月 4 日に開催された医薬品第二部会における部会委員からの指摘を踏まえ、下記のとおり修正する。

この修正による審査結果の変更はない。

No.	頁	行	修正後	修正前
1	2	15-16	本剤は、IA-HA と同様の関節機能改善作用と本薬から遊離される DF による関節内での消炎鎮痛作用を有することが期待され、OA 治療における新規の関節内注射剤として開発された。	本剤は、IA-HA と同様の関節機能改善効果に加えて、本薬から持続的に遊離される DF による関節内での消炎鎮痛効果を併せ持つことが期待され、OA 治療における新規の関節内注射剤として開発された。
2	6	8-16	本薬は、HA に DF を共有結合させた HA 誘導体であり、本薬の MMP 産生の阻害作用及び高分子量 HA 産生の促進作用が <u>in vitro</u> により確認され、また、ラット関節疼痛モデル及び各種関節炎動物モデルにおいて本薬投与により疼痛及び膝関節の腫張が抑制されることが示され、これらの効果は HA 及び DF-Na よりも高かった。本薬自体は COX-2 阻害活性を有	本薬は、HA に DF を共有結合させた HA 誘導体であり、本薬自体は COX-2 阻害活性を有しないが、関節腔内で DF を持続的に遊離することで (4.R 参照)、持続的な COX-2 阻害による消炎鎮痛効果を示すと考えられる。また、本薬は DF の薬理作用に加えて、HA による MMP の産生抑制を介した関節機能改善効果も期待される。本薬の MMP 産生の阻害作用、

			<p>しないが、関節腔内で DF が一定期間遊離されることから (4.R 参照)、<u>一定程度の COX-2 阻害による消炎鎮痛効果も期待される。</u>以上より、本薬は、滑膜細胞での高分子量 HA の産生促進及び軟骨細胞での MMP の産生抑制を介した関節機能改善作用を有するとともに、<u>関節局所で遊離される DF による消炎鎮痛作用も含めて OA の臨床症状を改善すると考えられる。</u></p>	<p><u>並びに高分子量 HA 産生の促進作用が in vitro により確認され、また、ラット関節疼痛モデル及び各種関節炎動物モデルにおいて本薬投与により疼痛及び膝関節の膨張が抑制されることが示され、これらの効果は HA 及び DF-Na よりも高かった。</u>以上より、本薬は、<u>関節局所で持続的に遊離された DF が COX-2 を阻害し、PGE₂ の産生抑制を介した消炎鎮痛作用を示すとともに、本剤の滑膜細胞での高分子量 HA の産生促進及び軟骨細胞での MMP の産生抑制を介した関節機能改善作用により、OA の臨床症状を改善すると考えられる。</u></p>
3	6	19-21	<p>機構は、提出された資料及び申請者の説明から、本薬の高分子量 HA 産生促進及び MMP 産生抑制を介した関節機能改善作用は示唆されており、本薬から遊離される DF の COX-2 阻害作用により期待される消炎鎮痛作用も踏まえ、OA に対する本薬の効果は、薬理学的観点から期待できると判断した。</p>	<p>機構は、提出された資料及び申請者の説明から、本薬の高分子量 HA 産生促進及び MMP 産生抑制を介した関節機能改善作用は示唆されており、本薬から<u>持続的に遊離される DF の COX-2 阻害作用により期待される消炎鎮痛作用も踏まえ、OA に対する本薬の効果は、薬理学的観点から期待できると判断した。</u></p>
4	12	4-8	<p>また、DF-Na 経口投与や DF-Na と HA の混合液の膝関節腔内投与では投与 72 時間後には滑膜組織中 DF 濃度及び関節腔内 DF 量が概ね定量下限未満になっている一方で、本薬の膝関節腔内投与では 72 時間後にも検出され、滑膜組織では投与 28 日後、<u>関節腔内では投与 21 日後まで定量可能であったこと等から、関節腔内に投与された本薬から一定期間は DF が遊離すると考えられる。</u></p>	<p>また、DF-Na 経口投与や DF-Na と HA の混合液の膝関節腔内投与では投与 72 時間後には滑膜組織中 DF 濃度及び関節腔内 DF 量が概ね定量下限未満になっている一方で、本薬の膝関節腔内投与では 72 時間後にも検出され、<u>また、本薬の膝関節腔内投与では滑膜組織中 DF 濃度及び関節腔内 DF 量が投与 28 日後及び投与 21 日後まで定量可能であったこと等も踏まえると、関節腔内に投与された本薬から持続的に DF が遊離し、長期に亘って DF が膝周辺に残留すると考えられる。</u></p>
5	34	2-3	<p>足 OA に対する本剤の有効性についても一定の期待ができるとの申請者の説明も理解できる。<u>ただし、添付文書等において、対象関節別の有効性の成績について情報提供すべきと考える。</u></p>	<p>足 OA に対する本剤の有効性についても一定の期待ができるとの申請者の説明も理解できる。</p>
6	39	22-25	<p>以上の状況等を踏まえ、NSAIDs による前治療によらず対象関節に一定の疼痛が認められる OA 患者を対象として実施された 613/1031 試験及び 613/1033 試験から、膝 OA、股 OA 及び足 OA 患者に</p>	<p><u>以上の状況や、本薬から遊離される DF による局所での消炎鎮痛効果が期待できること等を踏まえ、NSAIDs による前治療によらず対象関節に一定の疼痛が認められる OA 患者を対象として実施された 613/1031 試験及び 613/1033 試験か</u></p>

			において本剤の臨床症状等に対する改善効果が示唆された (7.R.2 参照)。	ら、膝 OA、股 OA 及び足 OA 患者において本剤の臨床症状等に対する改善効果が示唆された (7.R.2 参照)。
7	40	3-5	国内既承認の IA-HA と同様に、安全性上の懸念等により NSAIDs 等の使用を回避したい患者に対しては、薬物療法の初期から本剤が選択されることも想定される。	本薬から遊離される DF の全身曝露量は、国内既承認薬である DF-Na 製剤投与時と比較して低いこと (6.R 参照) 等を踏まえ、過敏症を除く安全性上の懸念等により NSAIDs 等の使用を回避したい患者に対しては、薬物療法の初期から本剤が選択されることも想定される。
8	40	11-13	非臨床試験においては、疼痛や関節腫脹に対する改善効果は本薬が IA-HA を上回ることが確認されているが (3.1.5、3.1.6 参照)、臨床試験においては IA-HA との比較検討は実施されておらず、IA-HA を上回る臨床効果は示されていないこと等も踏まえ、本剤の膝 OA 治療における臨床的位置付けは既承認の IA-HA と同様とみなすことが適当と考える。したがって、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、既承認の IA-HA の投与対象となり得る膝 OA 患者に対する治療選択肢の一つであり、また、関節内注射剤による治療が必要な股 OA 患者及び足 OA 患者に対しては、新たな治療選択肢となるものと想定される。	現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、既承認の IA-HA の投与対象となり得る膝 OA 患者に対する治療選択肢の一つであり、また、関節内注射剤による治療が必要な股 OA 患者及び足 OA 患者に対しては、新たな治療選択肢となるものと想定される。

(下線部変更)

以上