ジョイクル関節注 30mg

2.5 臨床に関する概括評価

生化学工業株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 変形性関節症の疾患特性 9
2.5.1.2 OA の治療の現状 10
2.5.1.3 OA に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 12
2.5.1.4 臨床開発の経緯 12
2.5.1.5 申請適応症 19
2.5.1.6 承認申請に用いる臨床データパッケージ 19
2.5.1.7 医薬品の臨床試験実施に関する基準の遵守 19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 薬物動態 20
2.5.3.2 薬物動態の民族差 21
2.5.3.3 DF の全身曝露に対する安全性評価 21
2.5.3.4 肝・腎機能障害患者における薬物動態 21
2.5.3.5 薬物相互作用 21
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概要 22
2.5.4.1.1 試験一覧 22
2.5.4.1.2 試験デザイン（対象患者、デザイン、主要評価項目） 23
2.5.4.1.3 有効性の評価 27
2.5.4.1.3.1 有効性評価項目 27
2.5.4.1.3.2 統計解析手法 28
2.5.4.1.4 被験者背景 29
2.5.4.2 有効性の評価に用いた試験の結果 31
2.5.4.2.1 膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験の結果 31
2.5.4.2.1.1 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）の結果 31
2.5.4.2.1.2 主要評価項目 32
2.5.4.2.1.3 副次評価項目 34
2.5.4.2.1.4 部分集団の検討 39
2.5.4.2.2 膝以外の OA 患者を対象としたプラセボ対照試験の結果 40
2.5.4.2.2.1 主要評価項目 41
2.5.4.2.2.2 副次評価項目 43
2.5.4.2.2.3 部分集団の検討 49
2.5.4.2.3 長期投与試験の結果 49
2.5.4.3 有効性に関する考察 52
2.5.4.4 有効性のまとめ 53

2.5.4.5 推奨用法・用量 54
2.5.5 安全性の概括評価 56
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験の概要 56
2.5.5.1.1 試験一覧 56
2.5.5.1.2 安全性の評価方法 56
2.5.5.1.3 曝露状況 57
2.5.5.2 有害事象 60
2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象 60
2.5.5.2.2 死亡 64
2.5.5.2.3 その他の重篤な有害事象 64
2.5.5.2.4 その他の重要な有害事象 70
2.5.5.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 71
2.5.5.3 臨床検査、その他の安全性評価項目の結果 77
2.5.5.3.1 臨床検査値の評価 77
2.5.5.3.2 バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温） 78
2.5.5.3.3 関節徒手検査 78
2.5.5.3.4 画像検査（X 線検査） 78
2.5.5.4 特殊な患者集団及び状況下における安全性 79
2.5.5.4.1 内因性要因 79
2.5.5.4.2 外因性要因：併用薬の使用による影響 80
2.5.5.5 薬物相互作用 81
2.5.5.6 妊娠及び授乳時の使用 81
2.5.5.7 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 81
2.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 82
2.5.5.9 市販後の情報 82
2.5.5.10 安全性に関する考察 82
2.5.5.11 安全性のまとめ 86
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 87
2.5.6.1 治療の背景 87
2.5.6.1.1 疾患又は症状 87
2.5.6.1.2 現行の治療 87
2.5.6.2 ベネフィット 87
2.5.6.3 リスク 92
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 94
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価に対する治療の背景の影響 94
2.5.6.4.1.1 予想されるリスクの許容可能性に対する疾患の重症度及び予想されるベネフィットの影響 94
2.5.6.4.1.2 治療上の位置づけ 96

2.5.6.4.2 リスク管理の主要な内容 96
2.5.6.4.3 ベネフィット・リスク評価の結論 97
2.5.7 参考文献 98

表

表 2.5.1.4-1. 実施した臨床試験の一覧 13
表 2.5.4.1-1. 有効性を評価した臨床試験一覧 22
表 2.5.4.1-2. 主な試験デザイン：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 23
表 2.5.4.1-3. 主な試験デザイン：613/1033 試験 25
表 2.5.4.1-4. 主な試験デザイン：613/1032 試験 26
表 2.5.4.1-5. 有効性評価項目 27
表 2.5.4.1-6. 主要評価項目の統計解析方法：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 28
表 2.5.4.1-7. 被験者背景：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 29
表 2.5.4.1-8. 被験者背景：613/1033 試験 30
表 2.5.4.2-1. WOMAC A（痛み）スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 32
表 2.5.4.2-2. WOMAC A（痛み）スコアの 12 週までの各時期の評価：613/1022 試験、613/1031 試験 33
表 2.5.4.2-3. WOMAC B（こわばり）、C（日常行動の困難度）及び全項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 35
表 2.5.4.2-4. 50-foot walk test の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 36
表 2.5.4.2-5. 被験者日誌による膝の痛みスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 36
表 2.5.4.2-6. 被験者による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 37
表 2.5.4.2-7. 医師による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 37
表 2.5.4.2-8. 改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験 38
表 2.5.4.2-9. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験 41
表 2.5.4.2-10. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアの 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験、613/1031 試験 43
表 2.5.4.2-11. Shoulder 36 の各ドメインスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 44

表 2.5.4.2-12. PREE-J の各項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 44
表 2.5.4.2-13. WOMAC の各項目及び全項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 45
表 2.5.4.2-14. SAFE-Q の各項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 46
表 2.5.4.2-15. 被験者による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験 46
表 2.5.4.2-16. 医師による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験 47
表 2.5.4.2-17. 改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験 47
表 2.5.4.2-18. 被験者背景：613/1032 試験 50
表 2.5.5.1-1. 安全性を評価した臨床試験一覧 56
表 2.5.5.1-2. 被験者への曝露状況：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 57
表 2.5.5.1-3. 被験者への曝露状況：613/1033 試験 58
表 2.5.5.1-4. 被験者への曝露状況：613/1032 試験 59
表 2.5.5.2-1. 比較的よく見られた有害事象：613/1021 試験 61
表 2.5.5.2-2. 比較的よく見られた有害事象：613/1022 試験 61
表 2.5.5.2-3. 比較的よく見られた有害事象：613/1031 試験 61
表 2.5.5.2-4. 比較的よく見られた有害事象：613/1033 試験 62
表 2.5.5.2-5. 比較的よく見られた有害事象：613/1032 試験 63
表 2.5.5.2-6. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1021 試験 66
表 2.5.5.2-7. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1022 試験 66
表 2.5.5.2-8. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1031 試験 67
表 2.5.5.2-9. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1033 試験 68
表 2.5.5.2-10. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1032 試験 69
表 2.5.6.4-1. OA 患者に対する SI-613 のベネフィット及びリスク 94

図

図 2.5.4.2-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の 12 週までの推移：613/1022 試験、613/1031 試験 33
図 2.5.4.2-2. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の 24 週までの推移：613/1031 試験 34
図 2.5.4.2-3. 全体及び各部分集団における WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット：613/1031 試験 40

図 2.5.4.2-4. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアのベースラインからの変化量の 12 週までの推移：613/1033 試験、613/1031 試験 42
図 2.5.4.2-5. 対象部位の痛みスコアの測定値の推移：613/1032 試験 51

略号一覧

本書における略号及び専門用語の一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
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-Na	Diclofenac sodium	ジクロフェナクナトリウム
DF-ラクタム	Diclofenac-lactam	ジクロフェナクラクタム
DF-HA4mer	Diclofenac-hyaluronate 4mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GEE	generalized estimating equations	一般化推定方程式
HA	Sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
HAS	Hyaluronan synthase	ヒアルロン酸合成酵素
HYAL	Hyaluronidase	ヒアルロン酸分解酵素
IA-HA	Intra-articular sodium hyaluronate	関節内投与ヒアルロン酸ナトリウム製剤
KL	Kellgren and Lawrence	—
MCII	Minimal clinically important improvement	臨床的に意義のある最小限の改善
MCS	Mental component summary	精神的健康度
MMPs	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合モデル
NRS	Numeric rating scale	数値評価スケール
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
PCS	Physical component summary	身体的健康度
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RCS	Role/social component summary	役割／社会的健康度
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期

本書における略号及び専門用語の一覧表（本文中略号のみを使用）

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from zero to 24h	0 から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	Area under the concentration-time curve from zero to 168h	0 から 168 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable time	0 から最終測定可能時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	肥満指数
CI	Confidence interval	信頼区間
EQ-5D	EuroQol 5 Dimention	—
Ig	Immunoglobrin	免疫グロブリン
LOCF	Last observation carried forward	—
LSM	Least-squares means	最小二乗平均値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	messenger RNA	伝令 RNA
OARSI	Osteoarthritis Research Society International	—
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International	—
PREE-J	Patient-Rated Elbow Evaluation The Japanese Version	—
SAFE-Q	Self-Administered Foot Evaluation Questionnaire	足部足関節評価質問票
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-36[a]	MOS 36-Item Short Form Health Survey	—
SI-613	Development code of Diclofenac Etalhyaluronate Sodium	一般的名称 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの開発コード
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index	—
WOMAC X	—	WOMAC 3.1 Index セクション X

a: SF-36v2® Health Survey Ó 1992, 2000, 2003 QualityMetric Incorporated, Medical Outcomes Trust and Shunichi Fukuhara. All rights reserved.
SF-36®は Medical Outcomes Trust の登録商標です。
(SF-36v2 Standard, Japanese)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 変形性関節症の疾患特性

変形性関節症（OA）は、中高年者の多くが罹患する関節疾患である。基本的な病態として関節軟骨の変性、破壊と、それに続く関節辺縁や軟骨下骨における骨の増殖性変化があり、さらに二次的な滑膜炎がみられる[(1)]。OA の症状として関節痛や関節水腫、可動域制限、関節の変形、歩行障害（罹患関節が下肢の場合）等が現れ、患者の日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）が阻害されることが問題となる[(2)]。

関節の構造は各部位で共通していて、関節包、その内側にある滑膜及び骨の関節面を覆う関節軟骨から構成される。また、これらに囲まれている関節腔は閉鎖空間であり、滑膜から分泌される関節液により満たされている[(3)]。関節軟骨は、軟骨細胞と、軟骨細胞から産生される II 型コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸等を主成分とする豊富な細胞外基質から構成され、細胞外基質の存在により衝撃吸収作用と極めて低い摩擦性を有し、関節の可動性と支持性に寄与している。これら関節を構成する組織が傷害を受けると関節としての機能が低下する[(4)]。

関節軟骨の変性、破壊の主なメカニズムは、（1）細胞外基質の産生の障害と（2）細胞外基質の破壊の亢進の二つに大きく分けられる。軟骨細胞は、力学的ストレスや炎症刺激に対応し、細胞外基質を産生することで関節軟骨を保護するが、一方で、軟骨細胞や滑膜で産生されるアグリカナーゼやマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）が細胞外基質の主成分である II 型コラーゲンやプロテオグリカンを分解する。OA のような病的環境では、この細胞外基質の破壊が産生を上回り、細胞外基質の総量が低下する。また、OA の病変進行に伴い軟骨細胞から産生されるコラーゲン種が II 型から I 型に切り替わることで、元の硝子軟骨が線維軟骨に近い組織になり、衝撃吸収等の関節軟骨としての機能が低下していくと考えられている[(4)]。

関節液の粘弾性もまた、関節軟骨の衝撃吸収と共に低摩擦性に寄与している。健常人では、滑膜細胞から産生される分子量約 400 万のヒアルロン酸の存在により、関節液は高い粘弾性を有する。一方、OA 患者では、ヒアルロン酸合成酵素（HAS）-1 及び-2 の遺伝子である *HAS1* mRNA 及び *HAS2* mRNA の発現低下により、滑膜細胞において産生されるヒアルロン酸の量及び分子量が低下し、また、ヒアルロン酸分解酵素（HYAL）の遺伝子である *HYAL2* mRNA の発現増加により、関節液中のヒアルロン酸の分解が亢進している。そのため、OA 患者の関節液は、ヒアルロン酸の濃度と分子量がともに低下し、粘弾性が低下している。さらに関節液の粘弾性の低下は関節軟骨の変性、破壊を進行させると考えられている[(5)]。

OA は、膝や足、股関節等の四肢荷重関節、肩や肘等の上肢関節、脊椎等、様々な関節に発症するが、その病態は共通している。一方で、主な発症と疾患の進展の原因は、罹患する関節によって異なる。何らかの疾患に続発して発症するものは二次性 OA、原因となる疾患を見いだせないものは一次性 OA と分類されるが[(1)]、膝 OA では一次性が大部分を占めるのに対し、股 OA では寛骨臼

形成不全に起因する二次性が大部分を占め、肩、肘及び足 OA では、外傷、過負荷に起因する二次性の割合が大きいと考えられている[(1)][(6)][(7)][(8)]。

国内の OA の大規模コホート調査（Road study）によると、X 線診断上の変形性膝関節症（膝 OA）患者は 2,530 万人（男性 860 万人、女性 1,670 万人）で、有症患者数は 780 万人（男性 220 万人、女性 560 万人）、膝 OA の年間発生者数は 190 万人（男性 50 万人、女性 140 万人）と推定されている[(9)][(10)]。その他の関節における OA 患者数は、膝 OA と比較すると少ない。しかし、国内の X 線診断上の変形性股関節症（股 OA）の有病率は 1.0～4.3%と報告されていることから[(11)]、決して軽視はできない。また、この比率は、高齢化の進行に伴い今後更なる増加が予想される。

2.5.1.2 OA の治療の現状

OA の治療目標は、症状の軽減と関節機能の維持又は改善である。主な治療方法は、非薬物療法（運動療法、減量、教育等）、薬物療法等の保存的治療であり、この両者の併用が OA の至適な管理において推奨されている[(12)]。関節破壊が進行した患者で、保存的治療で症状の改善が得られない場合は、手術的治療が考慮される。

OA に対して用いられる薬物療法は、それぞれの関節で共通しており、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の経口剤や外用剤、アセトアミノフェン、関節腔内注射剤として副腎皮質ステロイド製剤が用いられ、最近ではオピオイドやデュロキセチンも使用されている。一方、関節内投与ヒアルロン酸ナトリウム製剤（IA-HA）は、膝 OA に対してのみ保険の適応が認められている。

日本整形外科学会は、OA の中で最も患者数の多い膝 OA について、「変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告　OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）[(12)]」（以下、膝 OA 診療ガイドライン）の中で、薬物療法における NSAID 及び関節腔内注射剤の推奨度を以下のように示している。

NSAID 経口剤は、推奨度 A（行うように強く推奨する）とされ、膝 OA 患者の疼痛緩和に有効であるとのエビデンスを有する。しかし、NSAID 経口剤は消化管障害のリスクが高く、重篤な消化性潰瘍、穿孔及び出血等を招くことがあり、消化管障害リスクは加齢や他剤併用のほか、治療期間の延長によっても増大する可能性があるため、NSAID 経口剤の長期投与は可能な限り回避するよう推奨されている。また、消化管障害リスクの高い患者に NSAID 経口剤を使用する場合は、消化管保護を目的としたプロトンポンプ阻害薬やミソプロストールの併用投与を考慮することとされている。そのほか、心臓血管系リスク因子のある患者に NSAID 経口剤を使用する場合は注意することとされている。

NSAID 外用剤は、推奨度 B（行うよう推奨する）とされ、適用部位の痒み、灼熱感及び皮疹等の局所反応の頻度は高いものの、NSAID 経口剤に比べて消化管障害のリスクを低減し、概して安全性に優れた製剤とされている。しかし、NSAID 外用剤の疼痛緩和に関する有効性は治療開始 2 週間以

内においてのみ認められること、治療開始第 1 週の効果は NSAID 経口剤に比べて劣ることが示されている。また、膝 OA に対する NSAID 外用剤の長期使用を支持するエビデンスは得られていない。これらのことから、NSAID 経口剤への追加又は代替薬と位置づけられている。

副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与は、推奨度 C（行うことを考慮して良い）とされ、特に NSAID が十分に奏効しない中等度～重度の疼痛がある患者、及び滲出液等の局所炎症の身体徴候を伴う患者に対する使用が考慮される。一方、膝 OA 患者に対する副腎皮質ステロイド関節腔内投与の安全性の程度を示すデータは限られており、長期間にわたり頻回に用いると感染や関節破壊を引き起こす恐れがあると考えられていることからも [13] 、頻繁すぎる使用に関する注意が喚起され、1 年に 4 回以上繰り返して行うことは一般的に推奨されていない。

IA-HA は、推奨度 B（行うよう推奨する）とされている。IA-HA には低分子量 HA と、架橋した HA を含む高分子量 HA の製剤が存在する。膝 OA 患者に対する IA-HA の有効性、費用対効果、ベネフィット／リスク比に関しては議論が続いているところではあるが、副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与と比較して、作用発現は遅いものの、症状緩和作用は長く持続するとされている。IA-HA は、抗炎症作用、鎮痛作用及び関節軟骨の保護作用を有することが示唆されており、関節機能改善効果を有するとの報告がある [14] 。また、高分子量 HA は、粘弾性が高く、衝撃吸収作用に優れるとされている一方で低分子量 HA は、粘弾性による効果は明確ではないが、組織浸透性が高く、細胞などへの直接的効果発現に有利と考えられている [15] 。国内においては、非架橋の製剤を用いた IA-HA が広く施行されており、治療の導入期に週 1 回、関節腔内に投与されている [16] 。

膝以外の関節の OA においても、それぞれの薬物療法に対する利点・懸念点は同様と考えられる。しかし、IA-HA は、上述のとおり膝関節の OA に対してのみ保険適応を持つ。そのため、膝以外の関節の OA では膝 OA と異なり、関節機能改善効果を持つ保険適応の薬剤はない。なお、適応外使用ではあるものの、膝以外の関節の OA に対する IA-HA の効果は示唆されており [17] ～ [22] 、股 OA ガイドラインでは、「IA-HA は、長期的な病期進行予防に関しては不明であるものの、短期的な疼痛の緩和、機能の改善に有用であり、安全性に関しては、これまでの報告から問題ないと考える。」とされている [23] 。

以上より、OA に対して NSAID 経口剤や副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与は有効性が期待できる一方で、安全性面への懸念から長期的な使用、頻繁な使用は推奨されていない。NSAID 外用剤や膝 OA に対する IA-HA は、NSAID 経口剤や副腎皮質ステロイドの関節腔内投与と比較して安全に利用できる一方で、早期の有効性や長期投与による効果の持続面において改善の余地があり、新たな治療選択肢のニーズは高い。また、IA-HA は膝以外の関節の OA に対し効果が期待できるものの、保険の適応が認められていないため、膝以外の関節の OA では IA-HA の治療選択肢がない。IA-HA は、他の鎮痛剤や抗炎症剤と異なり関節機能改善効果も有するとされており、医療現場からは膝以外の関節にも保険適応を持つ関節機能改善剤が求められていると考えられる。

2.5.1.3 OA に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

SI-613 は、低分子量 HA に NSAID であるジクロフェナク（DF）を共有結合により化学的に結合させた製剤である。

SI-613 は、それ自体シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 阻害活性を有しないが、関節腔内で DF を遊離することで、持続的な消炎鎮痛作用を示すことが非臨床試験で確認されている。また、ヒト軟骨細胞において、SI-613 は濃度依存的に MMP-1、-3 及び-13 の産生を抑制した。HA はこれらの酵素の産生を抑制することが報告されており[14]、SI-613 も HA と同様に関節軟骨に対する保護作用を有することが示唆された。さらには、ヒト膝 OA 患者由来滑膜細胞において、SI-613 は高分子量ヒアルロン酸産生を促進した[24]。その作用機序は、HAS の遺伝子である *HAS*2 mRNA 発現上昇及び HYAL の遺伝子である *HYAL*2 mRNA 発現抑制を含むことが示唆された[24]。これらのことから、SI-613 は IA-HA と同様の関節機能改善作用を有することが推察された。したがって、低分子量 HA に DF を共有結合により化学的に結合させた製剤である SI-613 は、持続的な消炎鎮痛作用と低分子量 IA-HA と同様の関節機能改善作用を持つと考えられる。

上記の薬理学的特性に加え、非臨床試験では、抗炎症作用は投与後 1 日から認められ 28 日間持続することが示されており、DF は投与後 28 日目まで滑膜組織中に残留が認められている。また、SI-613 は関節腔内に投与され、関節局所で DF を直接作用させるため、DF の全身曝露量は少ない。

また、OA は様々な関節に発症するが、それぞれの関節の構造及びそこに発症する OA の病態は共通していると考えられている[1] [3]。したがって、SI-613 は、膝以外の関節の OA に対しても膝 OA と同様の効果を示すと考えられる。

以上より、SI-613 は、OA に対して早期から有効性を示し、効果が持続し、DF による全身性の安全性のリスクが低い新たな関節機能改善剤になると考えた。そのため、本剤を開発する意義は大きいと考え、臨床開発を進めた。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

最初に、英国において白人健康成人及び日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）を実施した。その後、国内において、膝 OA 患者を対象とした第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）、第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）及び第 III 相検証的試験（613/1031 試験）、膝以外の OA 患者として変形性肩関節症（肩 OA）、変形性肘関節症（肘 OA）、変形性股関節症（股 OA）及び変形性足関節症（足 OA）患者を対象とした第 III 相試験（613/1033 試験）、並びに膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）を実施した。また、海外において、膝 OA 患者を対象とした第 II 相試験（米国）（613/1121 試験）（参考資料）を実施した。

これまでに実施した臨床試験（7 試験）の一覧を表 2.5.1.4-1 に示した。このうち、本申請に関する臨床開発の経緯について以下に記載する。

表 2.5.1.4-1. 実施した臨床試験の一覧

試験名 (治験実施計画書番号)	実施国/ 施設数/ 実施期間	試験の目的	試験デザイン	対象	用法/ 用量	観察期間	目標例数/ 登録例数	試験の進捗状況/ 資料番号
第 I 相試験 (613/1111)	英国 2 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性 忍容性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	白人及び日本人健康成人男性	膝関節腔内 3 mL 又は 6 mL 単回投与 プラセボ SI-613 3、6、15、30、60 mg	28 日	白人 40 例、日本人 24 例/ 白人 40 例、日本人 24 例	完了 5.3.3.1-1 評価資料
第 II 相試験 (613/1021)	日本 10 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 単回投与 プラセボ SI-613 15、30 mg	12 週	120 例/ 121 例	完了 5.3.5.1-1 評価資料
第 II 相試験 (613/1022)	日本 18 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	24 週	160 例/ 177 例	完了 5.3.5.1-2 評価資料
第 III 相試験 (613/1031)	日本 50 施設 2017 年 4 月 ～20[redacted]年[redacted]月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 6 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	24 週	440 例/ 440 例	完了 5.3.5.1-3 評価資料
第 III 相試験 (613/1033)	日本 44 施設 2017 年 9 月 ～20[redacted]年[redacted]月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	肩、肘、股及び足 OA 患者	対象関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	12 週	280 例/ 290 例	完了 5.3.5.1-4 評価資料
第 III 相試験 (613/1032)	日本 10 施設 2018 年 2 月 ～20[redacted]年[redacted]月	安全性 有効性	多施設共同 非対照 非盲検	膝、肩、肘、股及び足 OA 患者	対象関節腔内 3 mL 4 週ごと 13 回投与 SI-613 30 mg	52 週	160 例/ 166 例	完了 5.3.5.2-1 評価資料
第 II 相試験 (613/1121)	米国 11 施設 2017 年 10 月 ～2018 年 11 月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	26 週	80 例/ 80 例	完了 5.3.5.4-1 参考資料

(1) 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）

英国において、白人健康成人男性及び日本人健康成人男性を対象に、SI-613 を膝関節腔内に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討することを目的として実施した。

白人男性には、SI-613 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 又は 60 mg が、日本人男性には、SI-613 15 mg、30 mg 又は 60 mg が投与された。

安全性について、重度の有害事象である失神が白人男性の SI-613 15 mg に 1 例発現したが、処置なく回復し、治験薬との因果関係は否定された。その他に臨床上問題となる事象は認められなかった。

白人男性に 3～60 mg 及び日本人男性に 15～60 mg の SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの安全性及び忍容性に大きな問題はないことが確認された。また、DF、ジクロフェナクラクタム（DF-ラクタム）及びジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖（DF-HA4mer）の薬物動態パラメータが確認され、白人男性及び日本人男性の間で同様であった。

（2） 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）

膝 OA 患者を対象に、プラセボ、SI-613 15 mg 及び SI-613 30 mg の 3 群で、膝関節腔内に単回投与したときの有効性及び安全性を探索的に検討することを目的として実施した。SI-613 15 mg 群、SI-613 30 mg 群ともに、主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアに初回投与後 12 週までプラセボ群との有意差は認められなかったが、副次評価項目を含む各項目において、SI-613 15 mg と比較して SI-613 30 mg で高い有効性が示唆され、いずれの用量においても臨床上問題となる事象は認められなかったため、推奨用量は SI-613 30 mg とした。また、非臨床試験において抗原誘発ウサギ関節炎モデルに SI-613 を単回投与した場合、滑膜組織に 28 日間 DF が存在すること、投与後 28 日間膝関節腫脹を抑制していることが確認されており、本試験の追加解析の結果においても投与後 4 週時点の SI-613 30 mg 群の有効性が最も大きいことが示されたため、投与期間は 4 週に 1 回とした。

（3） 第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）

膝 OA 患者を対象に、プラセボ又は SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週ごと 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として実施した。主要評価である初回投与後 12 週間の WOMAC A（痛み）スコア、50-foot walk test 痛みスコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアのうち、WOMAC A（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアにおいて、SI-613 30 mg のプラセボに対する有意な改善が認められた。安全性について、臨床上問題となる事象は認められなかった。

[redacted]及び[redacted]し、[redacted]について、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構との治験相談を実施した（[redacted]（[redacted]）[redacted]、[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日〔1.13.2-01〕）。相談事項に関し医薬品医療機器総合機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]と考える。
- [redacted]については、[redacted]と考える。

以上の助言を踏まえ、[redacted]では、SI-613 30 mg 群及びプラセボ群の二群を設定することとした。また、[redacted]及び[redacted]の詳細な計画を立て、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構との治験相談を実施した（[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日〔1.13.2-02〕）。当該相談では、[redacted]及び[redacted]について意見を確認した。さらに、OA は膝以外にも様々な関節に発症するが、関節の構造及びそこに発症する OA の病態に共通性が認められることから、[redacted]ことについて意見を確認した。相談事項に関し医薬品医療機器総合機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]と考える。以上より、[redacted]と考える。
- [redacted]と考える。なお、[redacted]と考える。
- 関節の構造変化に関する安全性評価も重要と考えることから、本剤長期投与時の安全性評価として少なくとも半年に 1 回以上の X 線像撮影の評価が必要と考える。
- [redacted]と考える。

以上の助言を踏まえ、予定用法・用量を「SI-613 30 mg/mL を 4 週ごとの投与」とした。また、第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）に加え、膝関節以外の OA 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（613/1033 試験（第 III 相））を新たに計画・実施し、これを含めた 6 試験（表 2.5.1.4-1「評価資料」）を臨床データパッケージとして、予定効能・効果を「[redacted]」とすることとした。

第 III 相検証的試験（613/1031 試験）は、以下の計画で実施することとした。

- SI-613 30 mg 又はプラセボを 4 週ごと 6 回投与し、主要評価項目は初回投与後 12 週間で有意水準 5%をもって有効性を検証する。初回投与後 12 週以降の有効性は、各時期の結果や他の有効性評価項目の結果も踏まえて確認する。
- 安全性については、初回投与後 24 週間の評価を行う。
- 初回投与後 24 週来院時に X 線像撮影を規定し、関節の構造変化を評価する。

第 III 相試験（613/1033 試験）は、以下の計画で実施することとした。

- 試験デザインは、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検法とする。
- 膝関節以外の OA として、膝に次いで代表的な OA である肩関節、肘関節、[redacted]、股関節及び足関節 OA を対象とする。
- 用法・用量は、613/1031 試験と同様に、SI-613 30 mg 又はプラセボ 3 mL を対象関節の関節腔内に 4 週ごとに投与する。なお、全量投与を原則とするが、[redacted]。
- 主要評価項目は、被験者日誌による対象部位の痛みとし、対象とする各関節について、初回投与後 12 週間の平均的なベースラインからの変化量をプラセボ群と比較し、SI-613 30 mg 群の点推定値が上回ることを確認する。
- [redacted]。

[redacted]に関して、医薬品医療機器総合機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]と考える。
- [redacted]ことを勧める。

以上の助言を踏まえ、[redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]

- [redacted]

- 肩関節 OA について、[redacted]

- 股関節 OA について、[redacted]

[redacted]、[redacted]

と考え、1群45例、計90例に変更した。

これまでの[redacted]を踏まえて、第III相試験（613/1031試験、613/1033試験、613/1032試験）を計画し、実施した。

(4) 第III相検証的試験（613/1031試験）

膝OA患者を対象に、SI-613 30 mgを膝関節腔内に4週ごとに繰り返し投与したときの有効性についてプラセボに対する優越性を検証するとともに、プラセボを対照に安全性を評価することを目的として実施した。主要評価項目であるWOMAC A（痛み）スコアにおいて、主要評価期間である初回投与後12週間のSI-613 30 mgのプラセボに対する優越性が検証された。また、効果は投与後1週から認められ、24週間持続した。副次評価項目でも主要評価項目と同様の早期効果及び持続性が示され、SI-613 30 mgは疼痛に加え膝OAの全般的な症状を改善することが示唆された。安全性について、SI-613 30 mg群で重篤な副作用が2例認められ、その内訳はアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各1例であった。いずれの事象も中等度であり、薬剤等による治療により回復が確認され、コントロール可能であった。その他、臨床上問題となる事象は認められなかった。

(5) 第III相試験（613/1033試験）

膝以外のOA患者として、肩、肘、股及び足OA患者を対象に、SI-613 30 mgを対象関節腔内に4週ごと3回投与したときの有効性について対象関節ごとにプラセボと比較するとともに、プラセボを対照に安全性を評価することを目的として実施した。主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコアにおいて、主要評価期間である初回投与後12週間の平均のベースラインからの変化量は、股及び足関節ではプラセボ群と比較してSI-613 30 mg群で大きく、投与群間の差の点推定値が0を下回った。股関節では、副次評価項目についても主要評価項目と同様にSI-613 30 mg群で改善が示された。足関節では、ほとんどの副次評価項目においてプラセボ群と比較してSI-613 30 mg群で数値的な改善が示された。これより、SI-613は股及び足OAに対しても有効であることが示された。安全性について、臨床上問題となる事象は認められなかった。

(6) 第III相長期投与試験（613/1032試験）

OA患者として、膝、肩、肘、股及び足OA患者を対象に、SI-613 30 mgを対象関節腔内に4週ごとに13回（初回投与後1年（52週）間）繰り返し投与したときの安全性を評価するとともに、有効性を評価することを目的として実施した。有効性について、いずれの関節も対象部位の痛みスコアは投与後から改善を示し、その後も初回投与後52週まで改善が持続し、長期投与時の効果の持続

が確認された。安全性について、いずれの関節も長期投与時に臨床上問題となる事象は認められなかった。

2.5.1.5 申請適応症

膝 OA 患者を対象として実施したプラセボ対照の第 III 相検証的試験（613/1031 試験）において SI-613 30 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施したプラセボ対照の第 III 相試験（613/1033 試験）において、股及び足 OA 患者に対しても有効であることが確認された。

以上より、SI-613 30 mg の膝、股及び足 OA に対する有効性及び安全性が示されたため、申請適応症を「変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）」とすることとした。

2.5.1.6 承認申請に用いる臨床データパッケージ

医薬品第 II 相試験終了後相談における医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ、表 2.5.1.4-1 に示した 7 試験のうち、英国において白人健康成人及び日本人健康成人を対象として実施した第 I 相試験（613/1111 試験）を SI-613 の薬物動態の評価資料とし、膝 OA 患者を対象に国内で実施した第 II 相試験 2 試験（613/1021 試験、613/1022 試験）、膝 OA 患者を対象に国内で実施した第 III 相試験（613/1031 試験）、膝以外の OA 患者として肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に国内で実施した第 III 相試験（613/1033 試験）及び膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に国内で実施した第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）の 5 試験を SI-613 の有効性及び安全性の評価資料とした。

なお、米国で実施した第 II 相試験（613/1121 試験）は、本申請の評価資料には含まず参考資料とした。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験実施に関する基準の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守した。

※ 申請時の内容であり、承認を受けた効能・効果は、変形性関節症（膝関節、股関節）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）において、SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの薬物動態を評価した。613/1111 試験に参加した被験者の血漿及び尿サンプルを用いて、SI-613 の代謝物を分析した（[redacted]-7066-[redacted]試験）。ヒト肝ミクロソームを用いて、SI-613 のヒトシトクロム P450（CYP）分子種に対する阻害作用を評価した（[redacted]-6947-[redacted]試験）。

2.5.3.1 薬物動態

613/1111 試験において、日本人男性に SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの SI-613 及び SI-613 の主な代謝物である DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer に関して、血漿中 SI-613 濃度は、全用量（15～60 mg）及び全期間（投与後 28 日間）で定量下限未満（<0.2 μg eq./mL）であった。血漿中 DF 濃度は投与後 12～24 時間に最高濃度（C_{max}）に達したのち、60.39～73.40 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で減少し、投与後 14 日以降は定量下限未満（<0.1 ng/mL）であった。血漿中 DF-ラクタム濃度は投与後 42～48 時間に C_{max} に達したのち、71.74～115.85 時間の $t_{1/2}$ で減少し、投与後 14 日以降は定量下限未満（<0.1 ng/mL）であった。血漿中 DF-HA4mer 濃度は投与後 252～343 時間に C_{max} に達したのち、263.38～528.28 時間の $t_{1/2}$ で減少した。また、血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）は、15～60 mg の用量の範囲では用量依存的に増加した〔2.7.2.2.3〕。

以上より、膝関節腔内に投与された SI-613 は未変化体のまま全身循環へは移行しないと考えられた。また、上記に加え、カニクイザルに SI-613 を 0.4、1.2 及び 4 mg/kg の用量で 4 週に 1 回の頻度で 53 週間反復膝関節腔内投与したとき、血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の C_{max} 及び AUC_{τ} に反復投与による明確な増加は認められなかったことから〔2.6.4.3.2.1〕、ヒトへの 4 週に 1 回の反復投与によって血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer が累積する可能性は低いと考えられた。

613/1111 試験において、白人男性に SI-613 60 mg を投与したときの血漿及び尿中代謝物として、DF 及びその代謝物、DF-ラクタム、DF-HA4mer を始めとする低分子化体が検出された〔2.7.2.2.2〕。これらの代謝物は非臨床試験で検出された代謝物と同様であったことから、ヒトにおける代謝経路は非臨床試験結果から推定された代謝経路と同様であると考えられた〔2.6.4.5.2〕。すなわち、ヒトにおいても動物と同様に、膝関節腔内投与された SI-613 は、ヒアルロン酸の低分子化により DF-HA4mer を始めとする低分子化体、DF の遊離により DF 及び DF-ラクタムとして全身循環へ移行し、その後さらに代謝を受けて体外へ排泄されると考えられた。また、ヒトと動物で代謝経路に種差はなく、ヒトでも動物と同様の代謝物として体外に排泄されるため、ヒトと動物の排泄経路にも種差はないと考えられた。ラットにおける主な排泄経路は尿及び糞であったことから〔2.6.4.6.1.1〕、ヒトにおける SI-613 の主な排泄経路も尿及び糞であると考えられた。

2.5.3.2 薬物動態の民族差

613/1111 試験において、白人男性及び日本人男性に SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）に明確な差が認められなかったことから、民族の違いが SI-613 の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた〔2.7.2.3.2〕。

2.5.3.3 DF の全身曝露に対する安全性評価

日本人男性に SI-613 30 mg を単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF の C_{max} 及び AUC を、健康成人に 1%ジクロフェナクナトリウム（DF-Na）軟膏 4 g を反復塗擦（1 日 4 回、3 日間反復）したとき及び DF-Na 錠 25 mg を単回経口投与したときと比較した〔2.7.2.3.3〕。

SI-613 投与時の DF の C_{max} は 0.808 ng/mL、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 64.46 ng·h/mL であった。これに対し、1%DF-Na 軟膏投与時 [25] の DF の C_{max} は 8.61 ng/mL、$AUC_{48\text{-}72h}$ は 132.6 ng·h/mL、DF-Na 錠投与時 [26] の DF の C_{max} は 415 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 998 ng·h/mL と報告されている。このことから、SI-613 投与時の DF の全身曝露量は DF-Na 錠投与時と比較して極めて少なく、また、1%DF-Na 軟膏投与時以下でもあると考えられた。

SI-613 をヒトに投与したとき、DF の全身曝露に起因した安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4 肝・腎機能障害患者における薬物動態

ヒトに膝関節腔内投与された SI-613 は、代謝物として全身循環へ移行し、主に尿及び糞中に排泄されると考えられた〔2.7.2.3.1〕。そのため、肝・腎機能障害患者においては代謝物の消失が遅延し、代謝物濃度が上昇する可能性が示唆された。

しかしながら、SI-613 投与時の DF の全身曝露量は極めて少なく、DF-Na 錠単回投与時の 1/15 以下であった〔2.7.2.3.3〕。また、SI-613 のカニクイザルにおける 53 週間反復膝関節腔内投与毒性試験において、ヒトにおける全身曝露と比較して DF では 7.5 倍、DF-ラクタムでは 9.4 倍、DF-HA4mer では 5.3 倍の全身曝露まで安全性が確認されている〔2.6.6.11.9〕。これらのことから、肝・腎機能障害患者における代謝物濃度の上昇が安全性に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.3.5 薬物相互作用

SI-613 のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対する 50%阻害濃度は、50 μg/mL 以上であった〔2.7.2.2.1〕。613/1111 試験での血漿中 SI-613 濃度は、全ての用量及び採血時点で定量下限未満（<0.2 μg/mL）であったことから〔2.7.2.2.3〕、SI-613 の CYP 阻害に起因した薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、国内試験に基づいて、SI-613 の OA に対する有効性を概括的に評価した。

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験の概要

2.5.4.1.1 試験一覧

有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

613/1021 試験、613/1022 試験及び 613/1031 試験は、膝 OA 患者を対象として実施した。613/1021 試験では、SI-613 の有効性を探索的に検討し、用量反応性を確認した。613/1022 試験では、SI-613 の 3 回反復投与時の有効性を確認した。613/1031 試験では、SI-613 の有効性についてプラセボに対する優越性を検証した。613/1033 試験は、膝以外の OA 患者として肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に、SI-613 の有効性をプラセボと比較して評価した。613/1032 試験は、OA 患者として膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に、長期投与時の有効性を非対照非盲検で評価した。

表 2.5.4.1-1. 有効性を評価した臨床試験一覧

試験名	目的	対象	デザイン	投与回数及び頻度	解析対象例数	主要評価項目
プラセボ対照試験						
第 II 相試験 (613/1021)	有効性 安全性	膝 OA 患者	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回投与	Placebo 群 40 例 SI-613 15 mg 群 40 例 SI-613 30 mg 群 41 例	WOMAC A (痛み)
第 II 相試験 (613/1022)	有効性 安全性	膝 OA 患者	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	3 回投与 (4 週に 1 回)	Placebo 群 89 例 SI-613 30 mg 群 87 例	WOMAC A (痛み) 被験者日誌による膝の痛み 50-foot walk test
第 III 相試験 (613/1031)	有効性 安全性	膝 OA 患者	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	6 回投与 (4 週に 1 回)	Placebo 群 220 例 SI-613 30 mg 群 218 例	WOMAC A (痛み)
第 III 相試験 (613/1033)	有効性 安全性	肩、肘、股及び足 OA 患者	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	3 回投与 (4 週に 1 回)	肩関節(Placebo 群 45 例, SI-613 30 mg 群 45 例) 肘関節(Placebo 群 25 例, SI-613 30 mg 群 25 例) 股関節(Placebo 群 44 例, SI-613 30 mg 群 46 例) 足関節(Placebo 群 30 例, SI-613 30 mg 群 30 例)	被験者日誌による対象部位の痛み
非対照試験						
第 III 相試験 (613/1032)	安全性 有効性	膝、肩、肘、股及び足 OA 患者	多施設共同 非対照 非盲検	13 回投与 (4 週に 1 回)	SI-613 30 mg (膝関節：126 例, 他 4 関節：40 例)	-

-: 該当なし

2.5.4.1.2 試験デザイン（対象患者、デザイン、主要評価項目）

（1） プラセボ対照試験

1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）

膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）の主な試験デザインを表 2.5.4.1-2 に示した。

表 2.5.4.1-2. 主な試験デザイン：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

項目	613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
対象	膝 OA 患者	膝 OA 患者	膝 OA 患者
用量	Placebo SI-613 15 mg SI-613 30 mg	Placebo SI-613 30 mg	Placebo SI-613 30 mg
用法	膝関節腔内に 3 mL 投与	膝関節腔内に 3 mL を 4 週ごとに投与	膝関節腔内に 3 mL を 4 週ごとに投与
投与回数	1 回	4 週ごとに 3 回	4 週ごとに 6 回
観察期間	12 週間	24 週間	24 週間
デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	プラセボ対照、無作為化、二重盲検
主要評価項目	WOMAC A（痛み）の投与後 1、2、4、8、12 週のベースラインからの変化量	WOMAC A（痛み） 被験者日誌による膝の痛み 50-foot walk test 主要評価は、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量	WOMAC A（痛み） 主要評価は、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量
計画例数	120 例（40 例／群）	160 例（80 例／群）	440 例（220 例／群）

a) 対象

613/1021 試験、613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、American College of Rheumatology（ACR）基準で膝 OA と診断され、X 線所見で Kellgren and Lawrence（KL）分類の grade 2 又は 3 に該当すると医師に判断された患者を対象とした。非対象側の膝 OA の合併有無は不問としたが、対象側の膝 OA による疼痛症状が非対象側と比較して強い（片側優位）患者を対象とした。

試験参加時に対象膝に一定の膝 OA による疼痛がある患者を対象とし、613/1021 試験では主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアが 40 mm 以上 90 mm 以下の患者と規定した。613/1022 試験では試験開始当初は WOMAC A（痛み）スコアが 50 mm 以上 90 mm 以下の患者と規定したが、試験途中に治験実施計画書を改訂し、WOMAC A（痛み）スコアに加え 50-foot walk test スコアも 50 mm 以上 90 mm 以下の患者とした。改訂前後での主要評価項目の結果の差異について確認したところ、結果に大きな差は認められなかった〔2.7.6.3.5.3〕。613/1031 試験は 613/1022 試験の改訂後と同様に WOMAC A（痛み）スコア及び 50-foot walk test スコアともに試験参加時に 50 mm 以上 90 mm 以下の患者と規定した。

対象側の膝 OA による疼痛の持続期間は、一定期間の痛みを有する患者として 613/1021 試験では 4 週間以上、613/1022 試験では 12 週間以上、613/1031 試験では 1 年以上の患者を対象とした。

b) 有効性評価項目

有効性評価項目を 2.5.4.1.3.1 に示した。主要評価項目について以下に記載する。

アメリカ食品医薬品局（FDA）及び OARSI FDA Osteoarthritis Devices Working Group によれば、OA の主症状である痛みと機能改善を評価するにあたり、評価項目として、痛みの測定、WOMAC、被験者による QOL 評価及び OMERACT Responder Rate 等が推奨され、試験期間は、少なくとも 3 箇月が推奨されている [27] [28]。そこで、613/1021 試験では、主症状である痛みを評価するため、膝 OA の評価として一般的に用いられる WOMAC A（痛み）を主要評価項目とした。613/1022 試験では、613/1021 試験の結果を踏まえ、WOMAC A（痛み）に加えて 50-foot walk test 及び被験者日誌による膝の痛みの 3 項目を主要評価項目とした。613/1031 試験では、613/1022 試験で主要評価項目とした 3 項目のうち、試験成績及び臨床試験等での使用実績を踏まえて WOMAC A（痛み）を主要評価項目とした。なお、評価時期について、613/1021 試験では効果の持続期間を確認するため各時期で評価し、613/1022 試験及び 613/1031 試験では、投与後初期から 12 週間の平均的な効果を評価するため、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量を主要評価とした。

c) 目標被験者数

613/1021 試験では、治験薬投与後の WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量について、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群との差が 15 mm、標準偏差が 22 mm と見積もり、有意水準を両側 5%、検出力 80%としたうえで、t 検定に基づく被験者数設計を行ったところ、必要被験者数が 1 群 35 例となった。3 群合計 105 例に、脱落例を考慮し、目標被験者数を各群 40 例とした。

613/1022 試験では、613/1021 試験の結果より、1 群 40 例で実施した 613/1021 試験の結果の推定精度は低いと考えられ、推定精度を上げること及び実施可能性を考慮し、目標被験者数を 1 群 80 例とした。

613/1031 試験では、613/1022 試験の結果を受け、WOMAC A（痛み）のベースラインからの変化量の SI-613 群のプラセボ群に対する差を−7.5 mm、標準偏差を 23 mm と仮定し、有意水準両側 5%の t 検定で検出力を 90%とすると、必要被験者数は 1 群 199 例、合計 398 例となる。約 10%の脱落例を考慮し、目標被験者数を 1 群 220 例とした。

2） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施した試験（613/1033 試験）の主な試験デザインを表 2.5.4.1-3 に示した。

表 2.5.4.1-3. 主な試験デザイン：613/1033 試験

項目	613/1033 試験
対象	肩、肘、股及び足 OA 患者
用量	Placebo SI-613 30 mg
用法	対象部位の関節腔内に 3 mL を 4 週ごとに投与 なお、全量投与を原則とするが、全量投与が困難な場合は最大可能量を投与することとした
投与回数	4 週ごとに 3 回
観察期間	12 週間
デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検
主要評価項目	被験者日誌による対象部位の痛み 主要評価は、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量
計画例数	肩関節：90 例（45 例／群） 肘関節：40 例（20 例／群） 股関節：90 例（45 例／群） 足関節：60 例（30 例／群） 合計　：280 例（140 例／群）

a) 対象

613/1033 試験では、OA が発症する膝以外の主な関節である肩、肘、股及び足関節の OA 患者を対象とした。医師により肩、肘、股又は足 OA と診断され、X 線所見で各関節の基準（肩、肘 OA：KL 分類の grade 2 又は 3、股 OA：日本整形外科学会股関節症病期分類の初期又は進行期、足 OA：内反型変形性足関節症の病期分類 II 型、III 型又は明らかな骨棘形成を認める I 型）に該当すると医師に判断された患者を対象とした。

試験参加時に対象部位に一定の OA による疼痛がある患者を対象とし、被験者日誌による対象部位の痛みスコアが、初回投与日の前 7 日間の平均で 5 以上 9 以下の患者と規定した。

対象部位の OA による疼痛の持続期間は、一定期間痛みを有する患者として 6 箇月以上の患者を対象とした。

b) 有効性評価項目

有効性評価項目を 2.5.4.1.3.1 に示した。主要評価項目について以下に記載する。

本試験の試験計画の設定根拠となる 613/1022 試験では、WOMAC A（痛み）、50-foot walk test 及び被験者日誌による膝の痛みを主要評価項目に設定した。同様に OA の主症状である痛みを評価し、613/1033 試験内で主要評価項目を統一して評価するため、また、613/1031 試験と比較するため、WOMAC 及び 50-foot walk test のように部位特異的な評価指標ではない被験者日誌による対象部位の痛みを主要評価項目とした。

c) 目標被験者数

613/1022 試験での「被験者日誌による対象膝の痛み」における結果より、各関節における群間差を−0.55、標準偏差を 2.00 と仮定した。SI-613 群の点推定値がプラセボ群を上回る確率を 90%とし

て目標被験者数を計算すると、各関節 1 群 45 例（計 90 例）であった。なお、足及び肘関節については患者数が少ないことから実施可能性を考慮し、SI-613 群の点推定値がプラセボ群を上回る確率をそれぞれ 85%及び 80%とし、1 群 30 例及び 20 例（計 60 例及び計 40 例）とした。

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験（613/1032 試験）の主な試験デザインを表 2.5.4.1-4 に示した。

表 2.5.4.1-4. 主な試験デザイン：613/1032 試験

項目	613/1032 試験
対象	膝、肩、肘、股及び足 OA 患者
用量	SI-613 30 mg
用法	対象部位の関節腔内に 3 mL を 4 週ごとに投与 なお、全量投与を原則とするが、全量投与が困難な場合は最大可能量を投与することとした
投与回数	4 週ごとに 13 回
観察期間	52 週間
デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
計画例数	膝関節：120 例 膝以外の関節（肩、肘、股及び足関節）：40 例 合計　：160 例

a) 対象

膝、肩、肘、股又は足関節において、X 線検査により対象部位に変形性変化の所見が認められ、OA と医師に診断された患者を対象とした。

試験参加時に対象部位に一定の OA による疼痛がある患者を対象とし、対象部位の痛みスコアが、4 以上 9 以下の患者と規定した。

対象部位の OA による疼痛の持続期間は、12 週間以上の患者を対象とした。

b) 目標被験者数

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号　各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局審査課長通知）では、「100 例の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一部として採用できると考えられる。」とある。これより、膝 OA で 100 例以上の 52 週完了例の成績を得るために、脱落例を考慮し、膝関節を 120 例と設定した。さらに、膝以外の関節における安全性を確認するため、各関節での患者数の比率を考慮し、40 例と設定した。

2.5.4.1.3 有効性の評価

2.5.4.1.3.1 有効性評価項目

有効性評価項目を表 2.5.4.1-5 に示した。各評価項目の評価・測定方法は、〔2.7.3.1.2.2〕に示した。

FDA 及び OARSI FDA Osteoarthritis Devices Working Group によれば、OA の主症状である痛みと機能改善を評価するにあたり、評価項目として、痛みの測定、WOMAC、被験者による QOL 評価及び OMERACT Responder Rate 等が推奨されている[27] [28]。そこで、疼痛評価を主要評価項目とし、副次評価項目として全ての試験で WOMAC C（日常行動の困難度）等の機能評価、被験者による全般的評価、OMERACT-OARSI Responder criteria 等によるレスポンダー評価を設定した。なお、613/1031 試験における主要評価項目の WOMAC の信頼性について、WOMAC 日本語版は、ライセンス元が翻訳し、そのバリデーションが確認されている。また、613/1033 試験における主要評価項目の被験者日誌による対象部位の痛みは、日誌を用いて被験者自身が対象部位の OA の痛みを Numeric rating scale（NRS）スコアで評価する手法を用いた。NRS は主観評価に広く用いられている手法であり、国際疼痛学会は慢性疼痛治療の臨床試験において疼痛の程度を測定する手法として推奨している[29]。

613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験では、主観評価の測定手順を施設間で統一する目的で手順書を定めた。また、治験開始に先立ちスタートアップミーティングや治験コーディネーターを対象とした勉強会を開催し、測定手順の標準化を図った。

表 2.5.4.1-5. 有効性評価項目

評価項目	プラセボ対照				非対照
	613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験	613/1033 試験	613/1032 試験
部位特異的指標 [a]	●[b]	●[b]	●[b]	◎	○
被験者日誌による対象部位の痛み	-	●	◎	●	-
50-foot walk test	-	●	◎	-	-
可動域	-	-	-	◎	-
対象部位の痛み	-	-	-	-	○
改善患者割合	◎	◎	◎	◎	○
被験者による全般的評価	◎	◎	◎	◎	○
医師による全般的評価	◎	◎	◎	◎	○
SF-36	◎	◎	◎	◎	○
EQ-5D	-	-	◎	◎	○
救済薬の消費量	◎	◎	◎	◎	-

●：主要評価項目　◎：副次評価項目　○：その他の評価項目　-：該当なし
a：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験では、WOMAC を実施し、613/1033 試験では、Shoulder 36（肩 OA）、PREE-J（肘 OA）、WOMAC（股 OA）及び SAFE-Q（足 OA）を実施した。
b：WOMAC A（痛み）

2.5.4.1.3.2 統計解析手法

主要評価項目に対する統計解析方法を表 2.5.4.1-6 に示した。その他の解析方法については、〔5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4〕に示した。

有効性評価における主要な解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。

プラセボ対照試験における主要解析は、初回投与後から 12 週までのデータを用い、主要評価項目のベースラインからの変化量について、613/1021 試験は共分散分析、613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験は mixed model for repeated measures（MMRM）解析を行った。また、613/1031 試験では、副次解析として、初回投与後から 24 週までのデータを用いて同様に解析した。

副次評価項目については、主要評価項目と同様の共分散分析又は MMRM 解析及び Logistic 回帰分析又は generalized estimating equations（GEE）解析により評価した。

表 2.5.4.1-6. 主要評価項目の統計解析方法：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

	613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験	613/1033 試験
解析対象集団	FAS	FAS	FAS	FAS
主要評価項目	WOMAC A（痛み）	WOMAC A（痛み） 被験者日誌による膝の痛み 50-foot walk test	WOMAC A（痛み）	被験者日誌による対象部位の痛み
評価時期	投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週の各時期	初回投与後 12 週間の平均	初回投与後 12 週間の平均	初回投与後 12 週間の平均
主要解析	共分散分析	MMRM 解析	MMRM 解析	MMRM 解析（関節ごと）
変数	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量 [a]	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量 [a]
共変量（固定効果）	ベースライン値、KL 分類	投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値、KL 分類	投与群、時期、投与群と時期の交互作用、WOMAC A（痛み）のベースライン値、KL 分類、性別、施設	投与群、時期、投与群と時期の交互作用、OA の分類、病期分類、ベースラインの被験者日誌による対象部位の痛み、年齢、性別
欠測値の取扱い	LOCF にて補完	補完なし	補完なし	補完なし

a：被験者日誌による痛みは、前来院日から各時期の来院前日までの平均値を各時期のデータとした。

2.5.4.1.4 被験者背景

プラセボ対照試験の被験者背景を以下に示した。

（1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）

膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）の被験者背景を表 2.5.4.1-7 に示した。

613/1021 試験では 121 例、613/1022 試験では 176 例が治験薬の投与を受け、全例が FAS となった。613/1031 試験では、440 例が治験薬の投与を受け、一度も治験薬投与後の有効性評価を行っていない SI-613 30 mg 群の 2 例を除く 438 例が FAS となった。

試験間で平均年齢、男女の割合及び BMI に大きな差はなく、平均年齢は 62.8 歳～64.3 歳、男性割合が 24.0%～34.2%、女性割合が 65.8%～76.0%、平均 BMI は 24.97 kg/m^2～25.54 kg/m^2 であり、いずれの試験でもほぼ半数が 65 歳以上の高齢者であり、女性割合が高かった。

KL 分類は、grade 2 の割合が 56.2%～67.6%、grade 3 の割合が 32.4%～43.8%であり、いずれの試験でも grade 2 の割合が高かった。WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値の平均は、613/1021 試験では 57.4 mm、613/1022 試験では 66.2 mm、613/1031 試験では 65.1 mm であり、613/1022 試験及び 613/1031 試験で高かった。疼痛持続期間の平均は、613/1021 試験では 136.8 週、613/1022 試験では 175.0 週、613/1031 試験では 260.4 週であり、613/1031 試験で最も長かった。WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値及び疼痛持続時間の差は、いずれも関連する選択基準の変更によるものと考えられた。

それぞれの試験における投与群別の被験者背景は、〔2.7.3.6〕に示した。

表 2.5.4.1-7. 被験者背景：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Characteristics		613/1021 N=121	613/1022 N=176	613/1031 N=438
Age (years), n (%)	Mean±SD	64.04±6.90	64.3±8.4	62.8±8.4
	<65	62 (51.2)	73 (41.5)	217 (49.5)
	65≤	59 (48.8)	103 (58.5)	221 (50.5)
Sex, n (%)	Male	29 (24.0)	47 (26.7)	150 (34.2)
	Female	92 (76.0)	129 (73.3)	288 (65.8)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean±SD	24.97±3.87	25.19±3.50	25.54±3.85
	<25.0	65 (53.7)	87 (49.4)	211 (48.2)
	25.0≤	56 (46.3)	89 (50.6)	227 (51.8)
Duration of current pain (weeks)	Mean±SD	136.81±213.92	175.0±218.5	260.4±259.7
KL grading score, n (%)	Grade 2	80 (66.1)	119 (67.6)	246 (56.2)
	Grade 3	41 (33.9)	57 (32.4)	192 (43.8)
WOMAC pain subscore (mm), n (%)	Mean±SD	57.43±10.78	66.2±8.0	65.1±7.8
	<70	106 (87.6)	118 (67.0)	325 (74.2)
	70≤	15 (12.4)	58 (33.0)	113 (25.8)
Experience of HA knee injection (Target joint), n (%)	Yes	-	108 (61.4)	259 (59.1)
	No	-	68 (38.6)	179 (40.9)

〔5.3.5.1-1 Table 11.2-1、5.3.5.1-2 Table 11.2-1、5.3.5.1-3 Table 11.2-1、Table 11.2-2、Table 11.2-3 改編〕

（2） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施した試験（613/1033 試験）の被験者背景を表 2.5.4.1-8 に示した。

613/1033 試験では、290 例が治験薬の投与を受け、全例が FAS となった。

肩、肘、股及び足関節でそれぞれ、平均年齢は、70.2、61.3、59.9 及び 65.4 歳、女性割合は、47.8、26.0、88.9 及び 78.3%、平均 BMI は、24.03、24.32、23.43 及び 24.67 kg/m^2、OA の分類における一次性 OA の割合は、76.7、86.0、20.0 及び 70.0%、OA の病期分類（基準は表を参照）における stage A の割合は、58.9、44.0、30.0 及び 31.7%、被験者日誌による対象部位の痛みスコアのベースライン値の平均は、6.63、6.69、6.94 及び 7.02、疼痛持続期間の平均は、161.3、358.5、241.8 及び 188.3 週であった。

BMI 及び被験者日誌による対象部位の痛みスコアのベースライン値は、関節間で大きな差はなかった。その他の項目では、関節ごとに差異が認められた。

投与群間の被験者背景は、〔2.7.3.6〕に添付した。

表 2.5.4.1-8. 被験者背景：613/1033 試験

Characteristics		Shoulder N=90	Elbow N=50	Hip N=90	Ankle N=60	Total N=290
Age (years), n (%)	Mean ± SD	70.2 ± 11.4	61.3 ± 13.0	59.9 ± 8.9	65.4 ± 11.6	64.5 ± 11.8
	<65	21 (23.3)	27 (54.0)	66 (73.3)	27 (45.0)	141 (48.6)
	65≤ ≤75	37 (41.1)	16 (32.0)	18 (20.0)	20 (33.3)	91 (31.4)
	75<	32 (35.6)	7 (14.0)	6 (6.7)	13 (21.7)	58 (20.0)
Sex, n (%)	Male	47 (52.2)	37 (74.0)	10 (11.1)	13 (21.7)	107 (36.9)
	Female	43 (47.8)	13 (26.0)	80 (88.9)	47 (78.3)	183 (63.1)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean ± SD	24.03 ± 3.46	24.32 ± 3.47	23.43 ± 3.37	24.67 ± 3.54	24.03 ± 3.46
	<25.0	60 (66.7)	26 (52.0)	65 (72.2)	38 (63.3)	189 (65.2)
	25.0≤	30 (33.3)	24 (48.0)	25 (27.8)	22 (36.7)	101 (34.8)
Duration of current joint pain (weeks), n (%)	Mean ± SD	161.3 ± 186.4	358.5 ± 401.8	241.8 ± 255.7	188.3 ± 196.1	225.9 ± 266.0
	<52	34 (37.8)	6 (12.0)	20 (22.2)	13 (21.7)	73 (25.2)
	52≤	56 (62.2)	44 (88.0)	70 (77.8)	47 (78.3)	217 (74.8)
Classification of OA, n (%)	Primary	69 (76.7)	43 (86.0)	18 (20.0)	42 (70.0)	172 (59.3)
	Secondary	21 (23.3)	7 (14.0)	72 (80.0)	18 (30.0)	118 (40.7)
Stage of OA[a], n (%)	Stage A	53 (58.9)	22 (44.0)	27 (30.0)	19 (31.7)	121 (41.7)
	Stage B	37 (41.1)	28 (56.0)	63 (70.0)	41 (68.3)	169 (58.3)
Daily pain score, n (%)	Mean ± SD	6.63 ± 1.08	6.69 ± 0.93	6.94 ± 1.06	7.02 ± 1.06	6.82 ± 1.05
	<7	52 (57.8)	29 (58.0)	41 (45.6)	28 (46.7)	150 (51.7)
	7≤	38 (42.2)	21 (42.0)	49 (54.4)	32 (53.3)	140 (48.3)
Experience of HA injection (Target joint), n (%)	Yes	34 (37.8)	10 (20.0)	4 (4.4)	18 (30.0)	66 (22.8)
	No	56 (62.2)	40 (80.0)	86 (95.6)	42 (70.0)	224 (77.2)

a: Stage A: KL grading score of shoulder OA and elbow OA (Grade 2); stage of hip OA (Early stage); stage of ankle OA (Stage 1/ Stage 2). Stage B: KL grading score of shoulder OA and elbow OA (Grade 3); stage of hip OA (Advanced stage); stage of ankle OA (Stage 3).

〔5.3.5.1-4 Table11.2-1、14.1-8-1 改編〕

2.5.4.2 有効性の評価に用いた試験の結果

2.5.4.2.1 膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験の結果

膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）の有効性評価項目の結果を以下に示した。

613/1021 試験では、SI-613 の有効性を探索的に検討し、用量反応性を確認して推奨用量を設定した。613/1022 試験では、SI-613 の 3 回反復投与時の有効性を確認し、613/1031 試験では、SI-613 の有効性についてプラセボに対する優越性を検証した。

613/1021 試験は、613/1022 試験及び 613/1031 試験と投与回数及び主要評価期間が異なり（2.5.4.1.2）、主要解析結果を比較できない。そこで、用法・用量の設定根拠として 613/1021 試験の結果を示し、有効性の確認及び検証として 613/1022 試験及び 613/1031 試験の結果を示した。各試験の有効性評価項目は 2.5.4.1.3.1 参照。

2.5.4.2.1.1 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）の結果

613/1021 試験の結果を以下に示した。

主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアの平均値におけるベースラインからの変化量の投与後 1 週、2 週、4 週、8 週及び 12 週でのプラセボ群との差は、それぞれ SI-613 15 mg 群では −3.1 mm、−0.9 mm、0.5 mm、0.7 mm、0.2 mm、SI-613 30 mg 群では−3.3 mm、−0.2 mm、−1.9 mm、−3.7 mm、−0.2 mm であり、いずれの投与群、いずれの時期でも投与群間に有意差は認められなかった。副次評価項目である WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度）及び被験者による全般的評価スコアの平均値におけるベースラインからの変化量についても、主要評価項目と同様にいずれの投与群、いずれの時期でも、投与群間に有意差は認められなかった。

投与後 1 週から 8 週の WOMAC A（痛み）、WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度）及び被験者による全般的評価スコアの平均値におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して SI-613 15 mg 群及び SI-613 30 mg 群ともに大きい傾向が認められ、プラセボ群との差の推定値は、SI-613 15 mg 群と比較して SI-613 30 mg 群で大きい傾向が認められた〔2.7.6.2.5〕。

WOMAC A（痛み）スコアの測定値の平均値におけるベースラインからの変化量において、開鍵後、WOMAC A（痛み）スコアのベースラインでの疼痛の程度（50 mm 以上及び 50 mm 未満）及び疼痛期間（12 週以上及び 12 週未満）が評価に与える影響を検討するため追加解析を実施した。

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 WOMAC A（痛み）スコアの平均値のベースラインからの変化量の投与後 1 週、2 週、4 週、8 週及び 12 週でのプラセボ群との差は、SI-613 15 mg 群では−4.9 mm、−3.6 mm、−2.4 mm、−6.5 mm、−5.7 mm、SI-613 30 mg 群では−7.1 mm、−2.0 mm、−8.8 mm、−7.1 mm、−3.7 mm であり、

SI-613 30 mg 群の投与後 4 週が−8.8 mm で最も大きく、いずれの時期でもプラセボ群との差は、FAS における結果より大きかった。

2.5.4.2.1.2 主要評価項目

613/1022 試験及び 613/1031 試験の主要評価項目である WOMAC A（痛み）について、MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価及び各時期の評価の結果を示した。

（1） WOMAC A（痛み）（613/1022 試験、613/1031 試験）

1） 投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：主要解析

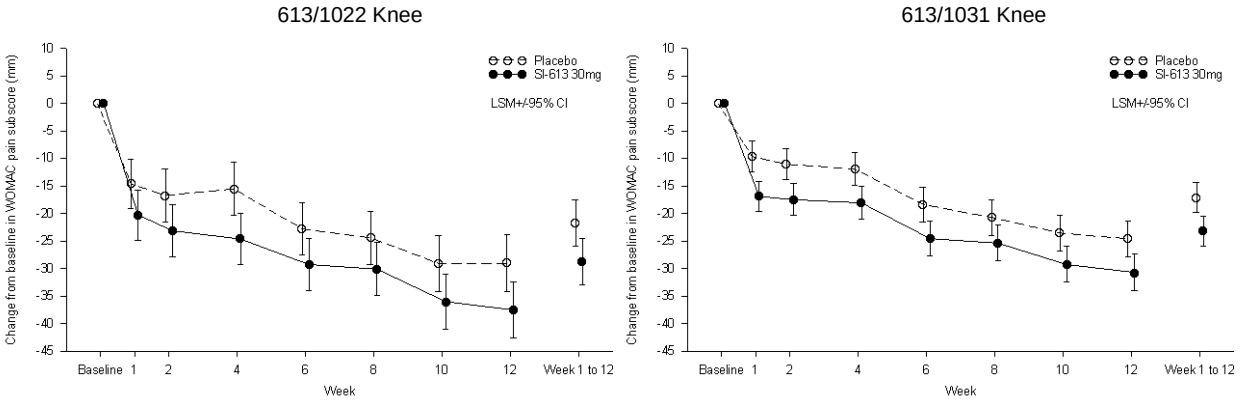
613/1022 試験及び 613/1031 試験の WOMAC A（痛み）スコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均の結果を表 2.5.4.2-1 に示した。また、初回投与後 1 週から 12 週までの平均値及び各時期におけるベースラインからの変化量の推移図を試験ごとに図 2.5.4.2-1 に示した。

WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、613/1022 試験では、プラセボ群で−21.7 mm、SI-613 30 mg 群で−28.7 mm、613/1031 試験では、プラセボ群で−17.1 mm、SI-613 30 mg 群で−23.2 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、それぞれ−7.0 mm（−12.7, −1.2 mm、p = 0.018）、−6.1 mm（−9.4, −2.8 mm、p <0.001）であり、いずれの試験でも SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた。613/1031 試験の結果より、SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 2.5.4.2-1. WOMAC A（痛み）スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Placebo	89	66.4±8.0	-21.7±2.1	-7.0 [-12.7, -1.2]	p = 0.018
	SI-613 30 mg	87	65.9±8.0	-28.7±2.1		
613/1031	Placebo	220	65.2±7.6	-17.1±1.4	-6.1 [-9.4, -2.8]	p <0.001
	SI-613 30 mg	218	64.9±7.9	-23.2±1.4		

Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1、Table 11.4-1、5.3.5.1-3 Table 11.2-3、Table 11.4-1 改編〕



Changes from baselines were analyzed by MMRM.
Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-2 Table 11.4-4、5.3.5.1-3 Figure 11.4-1 改編〕

図 2.5.4.2-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の 12 週までの推移：613/1022 試験、613/1031 試験

2） 各時期の評価：副次解析

613/1022 試験及び 613/1031 試験の WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週までの各時期の結果を表 2.5.4.2-2 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれの試験でも、WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、初回投与後 1 週から投与の度に低下し、SI-613 30 mg 群でプラセボ群より低く推移した。

初回投与後 12 週までの MMRM 解析の結果、初回投与後 1 週から 12 週までの WOMAC A（痛み）スコアの変化量の投与群間の差は、613/1022 試験では−5.7 mm～−9.1 mm と維持され、初回投与後 4 週及び 12 週で有意差が認められた（p <0.05）。613/1031 試験では−4.7 mm～−7.2 mm と維持され、初回投与後 1 週から 12 週までの全ての時期で有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-2. WOMAC A（痛み）スコアの 12 週までの各時期の評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1022	Difference	-5.7	-6.4	-9.1	-6.5	-5.7	-7.0	-8.5
	95% CI	[-11.8, 0.5]	[-13.0, 0.2]	[-15.7, -2.5]	[-13.1, 0.1]	[-12.3, 0.9]	[-13.9, 0.0]	[-15.6, -1.5]
	p-value	p = 0.071	p = 0.059	p = 0.007	p = 0.053	p = 0.091	p = 0.050	p = 0.018
613/1031	Difference	-7.2	-6.4	-6.2	-6.2	-4.7	-5.7	-6.1
	95% CI	[-10.5, -3.9]	[-9.8, -2.9]	[-9.8, -2.5]	[-10.2, -2.3]	[-8.8, -0.6]	[-9.9, -1.6]	[-10.3, -2.0]
	p-value	p <0.001	p <0.001	p = 0.001	p = 0.002	p = 0.026	p = 0.007	p = 0.004

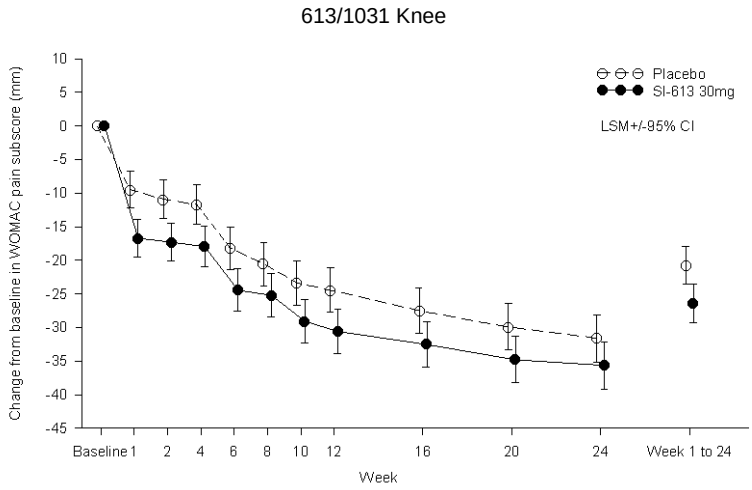
Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.4-4、5.3.5.1-3 Table 11.4-2 改編〕

613/1031 試験の初回投与後 1 週から 24 週までの平均値及び各時期におけるベースラインからの変化量の推移図を図 2.5.4.2-2 に示した。

SI-613 30 mg を 4 週ごと 6 回投与した 613/1031 試験において、WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 24 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群で−20.8 mm、SI-613 30 mg 群で−26.4 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、−5.6 mm（−9.1, −2.2 mm、p = 0.001）であり、SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、初回投与後 12 週以降も投与の度に低下し、SI-613 30 mg 群でプラセボ群より低く推移した。

MMRM 解析の結果、初回投与後 16 週から 24 週までの WOMAC A（痛み）スコアの変化量の投与群間の差は、−4.0 mm～−5.0 mm と維持され、初回投与後 16 週及び 20 週で有意差が認められた（$p < 0.05$）。



Changes from baselines were analyzed by MMRM.
Week 1 to 24 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2.1-4 改編〕

図 2.5.4.2-2. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の 24 週までの推移：613/1031 試験

2.5.4.2.1.3 副次評価項目

副次評価項目について、投与後 1 週から 12 週までの平均による評価及び各時期の評価の結果を示した。

（1） 部位特異的評価指標

1） WOMAC（613/1022 試験、613/1031 試験）

613/1022 試験及び 613/1031 試験の WOMAC B（こわばり）、C（日常行動の困難度）及び全項目スコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-3 に示した。WOMAC A（痛み）スコアは 2.5.4.2.1.2 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、WOMAC B（こわばり）、C（日常行動の困難度）及び全項目スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、613/1022 試験の WOMAC B（こわばり）スコアを除いて SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-3. WOMAC B（こわばり）、C（日常行動の困難度）及び全項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Endpoint	Treatment group	N	Baseline	Change from baseline	Difference	p-value
				Mean±SD	LSM±SE	LSM [95% CI]	
613/1022	WOMAC B stiffness subscore	Placebo	89	54.0±20.7	-13.1±2.1	-5.4 [-11.0, 0.2]	p = 0.061
		SI-613 30 mg	87	53.4±22.0	-18.5±2.1		
	WOMAC C physical function subscore	Placebo	89	57.3±15.5	-14.1±2.0	-6.7 [-12.0, -1.4]	p = 0.014
		SI-613 30 mg	87	57.0±17.0	-20.8±2.0		
	WOMAC Total score	Placebo	89	58.9±13.1	-15.7±2.0	-6.6 [-11.9, -1.4]	p = 0.014
		SI-613 30 mg	87	58.5±14.4	-22.3±1.9		
613/1031	WOMAC B stiffness subscore	Placebo	220	57.5±21.4	-13.3±1.4	-4.6 [-8.0, -1.2]	p = 0.008
		SI-613 30 mg	218	56.6±20.9	-17.9±1.4		
	WOMAC C physical function subscore	Placebo	220	61.3±12.8	-13.2±1.3	-5.7 [-8.9, -2.5]	p <0.001
		SI-613 30 mg	218	59.8±12.8	-18.9±1.4		
	WOMAC Total score	Placebo	220	61.8±11.0	-14.0±1.3	-5.6 [-8.7, -2.4]	p <0.001
		SI-613 30 mg	218	60.6±11.3	-19.6±1.3		

Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1、Table 14.2.4-2、Table 14.2.5-2、Table 14.2.6-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-2-1、Table 14.2-3-1、Table 14.2-4-1 改編〕

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、WOMAC B（こわばり）、C（日常行動の困難度）及び全項目スコアの平均値は、初回投与後 1 週から低下し、その後も投与の度に低下した。スコアの変化量の投与群間の差は、初回投与後 1 週から 12 週まで維持された。613/1031 試験では、初回投与後 12 週以降も 24 週までスコアの変化量の投与群間の差は維持された〔2.7.3.3.2.2、2.7.6.4.5.2〕。

2） 50-foot walk test（613/1022 試験、613/1031 試験）

50-foot walk test は、613/1022 試験では主要評価項目の 1 つとし、613/1031 試験では副次評価項目とした。

613/1022 試験及び 613/1031 試験の 50-foot walk test スコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-4 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、50-foot walk test スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、613/1031 試験では SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-4. 50-foot walk test の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Placebo	89	60.8±14.4	-21.3±2.0	-5.0 [-10.3, 0.3]	p =0.065
	SI-613 30 mg	87	60.3±15.5	-26.3±2.0		
613/1031	Placebo	220	68.0±7.6	-21.3±1.5	-6.8 [-10.5, -3.2]	p <0.001
	SI-613 30 mg	218	68.0±8.5	-28.1±1.5		

Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1、Table 11.4-5、5.3.5.1-3 Table 14.2-6-1 改編〕

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、50-foot walk test スコアの平均値は、初回投与後 1 週から低下し、その後も投与の度に低下した。スコアの変化量の投与群間の差は、初回投与後 1 週から 12 週まで維持された。613/1031 試験では、初回投与後 12 週以降も 24 週までスコアの変化量の投与群間の差は維持された〔2.7.3.3.2.2、2.7.6.4.5.2〕。

（2） 被験者日誌による膝の痛み（613/1022 試験、613/1031 試験）

被験者日誌による膝の痛みは、613/1022 試験では主要評価項目の 1 つとし、613/1031 試験では副次評価項目とした。

613/1022 試験及び 613/1031 試験の被験者日誌による膝の痛みスコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-5 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、被験者日誌による膝の痛みスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-5. 被験者日誌による膝の痛みスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Placebo	89	6.5±1.1	-1.3±0.2	-0.6 [-1.1, -0.2]	p = 0.008
	SI-613 30 mg	87	6.7±1.3	-1.9±0.2		
613/1031	Placebo	220	6.69±1.20	-1.20±0.11	-0.56 [-0.82, -0.31]	p <0.001
	SI-613 30 mg	218	6.60±1.27	-1.76±0.11		

Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1、Table 11.4-3、5.3.5.1-3 Table 14.2.7-1 改編〕

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、被験者日誌による膝の痛みスコアの平均値は、初回投与後 1 週から低下し、その後も投与の度に低下した。スコアの変化量の投与群間の差は、初回投与後 1 週から 12 週まで維持された。613/1031 試験では、初回投与後 12 週以降も 24 週までスコアの変化量の投与群間の差は維持された〔2.7.3.3.2.1、2.7.6.4.5.2〕。

初回投与後 7 日間の 1 日ごとのベースラインからの変化量を共分散分析にて比較した結果、いずれの試験も投与直後から SI-613 30 mg でプラセボ群より大きく低下した。613/1022 試験では、初回投与後 1 日（投与当日）から 4 日、613/1031 試験では、初回投与後 1 日（投与当日）を除く全ての日で有意な低下が認められた（p <0.05）〔2.7.3.3.2.1〕。

（3） 被験者による全般的評価、医師による全般的評価（613/1022 試験、613/1031 試験）

613/1022 試験及び 613/1031 試験の被験者による全般的評価及び医師による全般的評価スコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-6 及び表 2.5.4.2-7 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、被験者による全般的評価及び医師による全般的評価スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-6. 被験者による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Placebo	89	65.0±14.9	-16.4±1.9	-7.6 [-12.7, -2.5]	p =0.004
	SI-613 30 mg	87	67.2±15.2	-24.0±1.9		
613/1031	Placebo	220	70.1±12.7	-18.1±1.3	-6.5 [-9.7, -3.3]	p <0.001
	SI-613 30 mg	218	69.7±12.9	-24.6±1.3		

Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1、Table 14.2.10-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-9-1 改編〕

表 2.5.4.2-7. 医師による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Placebo	89	63.2±11.9	-16.5±1.6	-5.1 [-9.4, -0.7]	p =0.023
	SI-613 30 mg	87	63.3±11.8	-21.5±1.6		
613/1031	Placebo	220	62.5±14.1	-16.4±1.1	-4.5 [-7.2, -1.9]	p <0.001
	SI-613 30 mg	218	62.9±14.0	-20.9±1.1		

Unit (mm)
Changes from baseline were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1、Table 14.2.11-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-10-1 改編〕

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、被験者による全般的評価及び医師による全般的評価スコアの平均値は、初回投与後 1 週から低下し、その後も投与の度に低下した。スコアの変化量の投与群間の差は、初回投与後 1 週から 12 週まで維持された。613/1031 試験では、初回投与後 12 週以降も 24 週までスコアの変化量の投与群間の差は維持された〔2.7.3.3.2.2、2.7.6.4.5.2〕。

（4） 改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria）（613/1022 試験、613/1031 試験）

613/1022 試験及び 613/1031 試験の高度改善患者割合及び改善患者割合の GEE 解析を用いた初回投与後 12 週間の平均による評価の結果を表 2.5.4.2-8 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験において、高度改善患者割合のプラセボ群に対する SI-613 30 mg 群のオッズ比（95%信頼区間、p 値）は、初回投与後 12 週間の平均でそれぞれ 1.97（1.2, 3.3、p = 0.010）及び 1.74（1.25, 2.43、p = 0.001）であり、いずれの試験も有意差が認められた。同様に改善患者割合のオッズ比は、2.04（1.2, 3.3、p = 0.005）及び 1.69（1.24, 2.30、p <0.001）であり、いずれの試験も有意差が認められた。

表 2.5.4.2-8. 改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Endpoint	N	Odds ratio [95% CI]	p-value
613/1022	Strict responder	176	1.97 [1.2, 3.3]	p = 0.010
	responder	176	2.04 [1.2, 3.3]	p = 0.005
613/1031	Strict responder	438	1.74 [1.25, 2.43]	p = 0.001
	responder	438	1.69 [1.24, 2.30]	p <0.001

Odds ratios were analyzed by GEE.
〔5.3.5.1-2 Table 14.2.8-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-8-1 改編〕

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、高度改善患者割合及び改善患者割合は、初回投与後 1 週から投与の度に上昇し、初回投与後 12 週までのいずれの時期でも、SI-613 30 mg 群はプラセボ群と比較して高かった。初回投与後 12 週の高度改善患者割合は、613/1022 試験ではプラセボ群 49.4%（40/81）、SI-613 30 mg 群 59.5%（50/84）、613/1031 試験ではプラセボ群 41.0%（87/212）、SI-613 30 mg 群 54.3%（114/210）であった。同様に、改善患者割合は、613/1022 試験ではプラセボ群 69.1%（56/81）、SI-613 30 mg 群 81.0%（68/84）、613/1031 試験ではプラセボ群 63.7%（135/212）、SI-613 30 mg 群 76.7%（161/210）であった。613/1031 試験では、初回投与後 12 週以降も 24 週まで SI-613 30 mg 群はプラセボ群と比較して高かった〔2.7.3.3.2.2、2.7.6.4.5.2〕。

（5） QOL 評価

QOL 評価として、SF-36（613/1022 試験、613/1031 試験）及び EQ-5D（613/1031 試験）を実施した。

SF-36 サマリースコアのうち、身体的健康度（PCS）の初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、613/1022 試験ではプラセボ群が 4.0、SI-613 30 mg 群が 6.3、613/1031 試験ではプラセボ群が 4.3、SI-613 30 mg 群が 5.9 であり、613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれもプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、613/1031 試験では SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p <0.05）。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、PCS の平均値は、初回投与後 4 週から上昇し、初回投与後 12 週までのいずれの時期でも、SI-613 30 mg 群はプラセボ群と比較して高く推移した。613/1031 試験では、初回投与後 12 週以降も 24 週まで SI-613 30 mg 群はプラセボ群と比較して高く推移した。

精神的健康度（MCS）及び役割／社会的健康度（RCS）については、いずれの試験においても差は認められなかったが、いずれの項目もベースライン時に QOL の国民標準値からの低下が認められなかった〔2.7.3.3.2.2、2.7.6.3.5.2、2.7.6.4.5.2、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3〕。

EQ-5D では、QOL 値及び VAS 値について、ともに差は認められなかった〔2.7.3.3.2.2〕。

（6） 救済薬の消費量

1） アセトアミノフェンの消費量（613/1022 試験、613/1031 試験）

613/1022 試験及び 613/1031 試験において、アセトアミノフェンの平均 1 日消費量は、いずれの試験も初回投与後 1 週から低下した。

アセトアミノフェンの平均 1 日消費量のベースラインからの変化量は、613/1022 試験では初回投与後 1 週から 12 週でプラセボ群が 12.8～−39.6 mg/day、SI-613 30 mg 群が−24.1～−82.9 mg/day、613/1031 試験では初回投与後 1 週から 24 週でプラセボ群が 46.7～−83.3 mg/day、SI-613 30 mg 群が −33.5～−124.2 mg/day であった。613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれの時期においても、ベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、613/1031 試験では、初回投与後 12 週までの全ての時期で有意差が認められた（$p < 0.05$）〔2.7.3.3.2.2、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3〕。

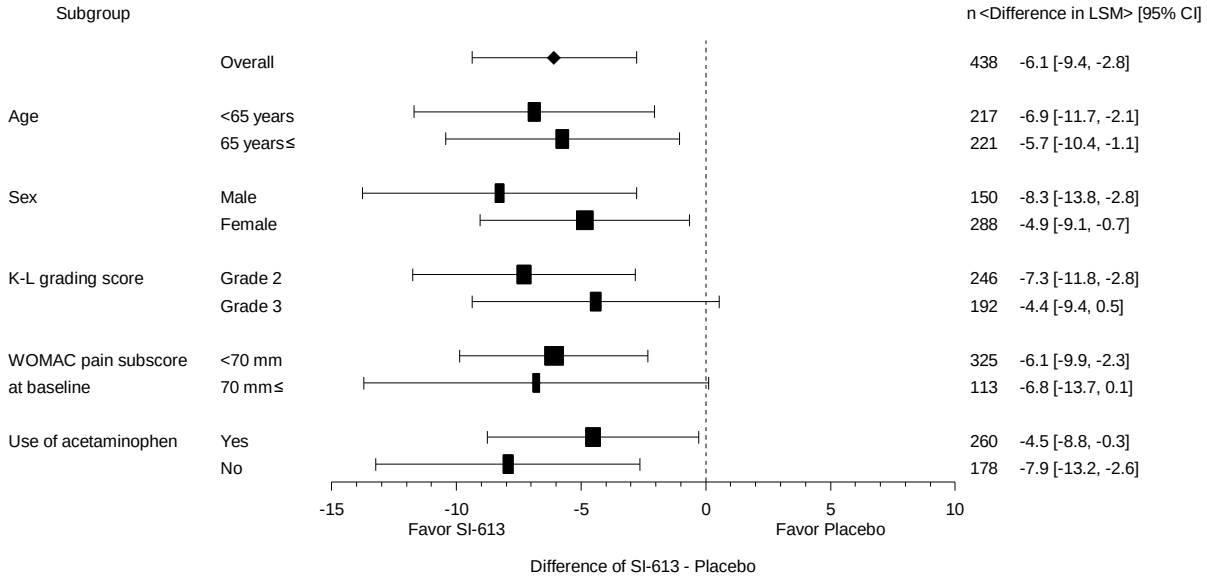
2.5.4.2.1.4 部分集団の検討

613/1031 試験では、主要評価項目である WOMAC A（痛み）について、年齢、性別、KL 分類、WOMAC A（痛み）のベースライン値及びベースラインから初回投与後 12 週までのアセトアミノフェンの使用の有無別に検討した。年齢は 65 歳以上と 65 歳未満、WOMAC A（痛み）のベースライン値は 70 mm 以上と 70 mm 未満で分類した。

全体及び各部分集団での WOMAC A（痛み）スコアについて、初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量の投与群間の差及び 95%信頼区間のフォレストプロットを図 2.5.4.2-3 に示した。

性別、年齢、KL 分類及び WOMAC A（痛み）のベースライン値のそれぞれのカテゴリにおける WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、いずれの部分集団もプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きかった。投与群間差にカテゴリ間で大きな差はなく、被験者背景による結果の差異は認められなかった。また、ベースラインからの変化量はアセトアミノフェンの使用の有無にかかわらず、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きかっ

た。投与群間差にカテゴリ間で大きな差はなく、アセトアミノフェンの使用の有無による主要評価項目の解析結果への影響は認められなかった。



Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-3 Figure 11.4-15 引用〕

図 2.5.4.2-3. 全体及び各部分集団における WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット：613/1031 試験

2.5.4.2.2 膝以外の OA 患者を対象としたプラセボ対照試験の結果

膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施したプラセボ対照試験（613/1033 試験）の有効性評価項目の結果を以下に示した。

613/1033 試験は、膝以外の OA 患者として肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に、SI-613 の有効性をプラセボと比較して評価した。なお、有効性が膝 OA 患者を対象とした試験と同一の傾向であることを確認することを目的とした試験であるため、613/1031 試験の結果を併記した。有効性評価項目は、2.5.4.1.3.1 参照。

2.5.4.2.2.1 主要評価項目

613/1033 試験の主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みについて、MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価及び各時期の評価の結果を示した。

（1） 被験者日誌による対象部位の痛み

1） 投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：主要解析

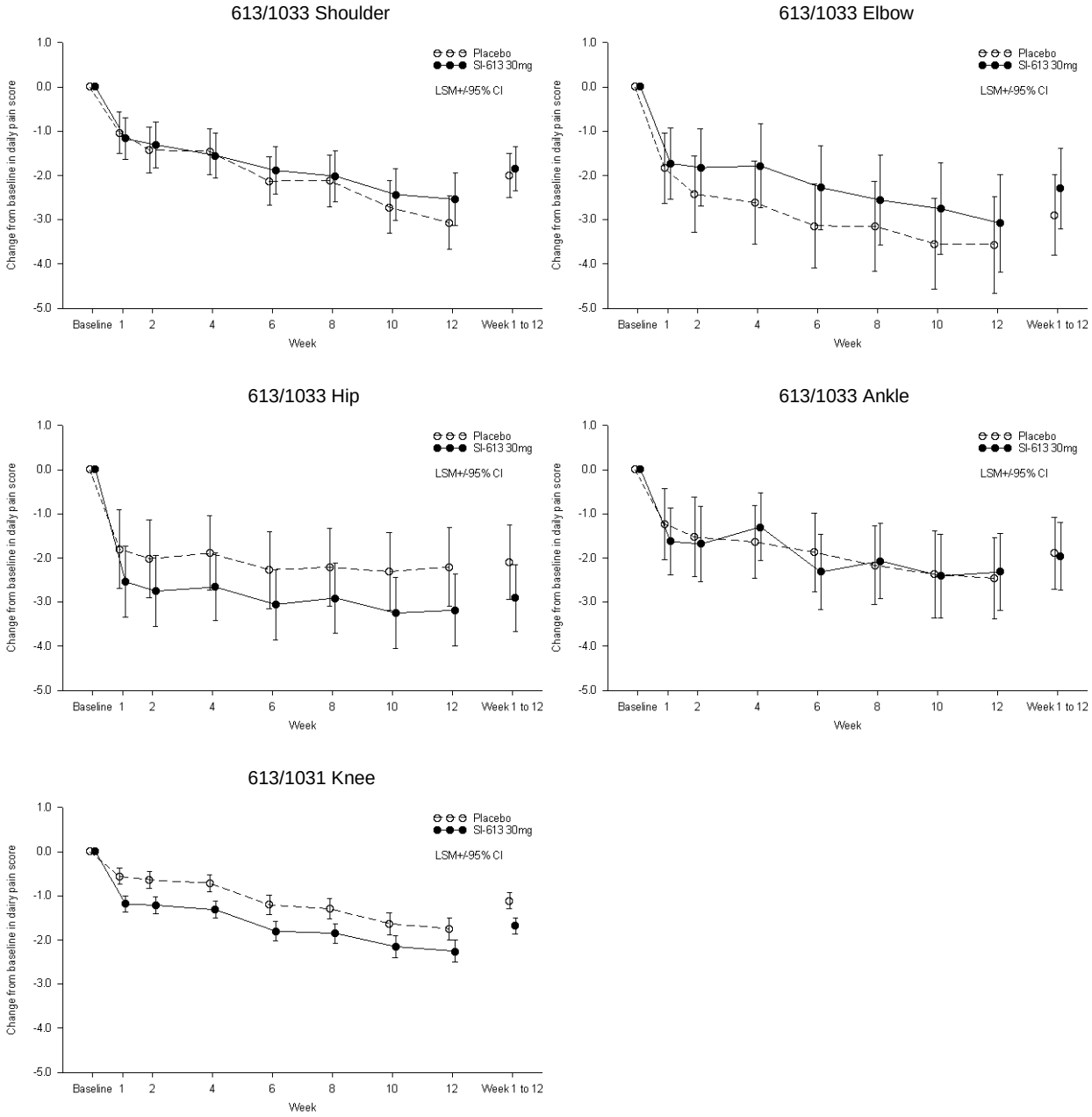
613/1033 試験及び 613/1031 試験の被験者日誌による対象部位の痛みスコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-9 に示した。また、初回投与後 1 週から 12 週までの平均値及び各時期におけるベースラインからの変化量の推移図を図 2.5.4.2-4 に示した。

613/1033 試験の被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量について、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の最小二乗平均値並びにその投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、肩関節では−1.99 及び−1.84 並びに 0.15（−0.48, 0.78）、肘関節では−2.89 及び−2.28 並びに 0.61（−0.41, 1.62）、股関節では−2.10 及び−2.90 並びに−0.81（−1.48, −0.13）、足関節では−1.89 及び−1.96 並びに−0.07（−1.03, 0.89）であり、股及び足関節では SI-613 30 mg 群でプラセボ群と比較して変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を下回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p = 0.019）。

表 2.5.4.2-9. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験

Study	Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1033	Shoulder	Placebo	45	6.77 ± 1.12	−1.99±0.25	0.15 [-0.48, 0.78]	p = 0.634
		SI-613 30 mg	45	6.50 ± 1.03	−1.84±0.25		
	Elbow	Placebo	25	6.42 ± 0.90	−2.89±0.45	0.61 [-0.41, 1.62]	p = 0.235
		SI-613 30 mg	25	6.97 ± 0.89	−2.28±0.45		
	Hip	Placebo	44	6.99 ± 1.05	−2.10±0.42	−0.81 [-1.48, -0.13]	p = 0.019
		SI-613 30 mg	46	6.89 ± 1.08	−2.90±0.38		
	Ankle	Placebo	30	6.86 ± 1.14	−1.89±0.41	−0.07 [-1.03, 0.89]	p = 0.892
		SI-613 30 mg	30	7.18 ± 0.98	−1.96±0.38		
613/1031	Knee	Placebo	220	6.69±1.20	−1.20±0.11	−0.56 [-0.82, -0.31]	p <0.001
		SI-613 30 mg	218	6.60±1.27	−1.76±0.11		

Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2-7-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-1-1-1、Table 14.2-1-1-2、Table 14.2-1-1-3、Table 14.2-1-1-4 改編〕



Average of observed data from last visit prior to this visit as week 1, week 2, week 4, week 6, week 8, week 10, week 12.
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2.7-1 改編、5.3.5.1-4 Figure 11.4-2、Figure 11.4-3、Figure 11.4-4、Figure 11.4-5 引用〕

図 2.5.4.2-4. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアのベースラインからの変化量の 12 週までの推移：613/1033 試験、613/1031 試験

2） 各時期の評価：副次解析

613/1033 試験及び 613/1031 試験の被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週までの各時期の結果を表 2.5.4.2-10 に示した。

いずれの関節でも被験者日誌による対象部位の痛みスコアの平均値は、初回投与後 1 週から低下し、投与の度に低下した。スコアの平均値は、肩関節では初回投与後 6 週以降、肘関節では初回投

与後 2 週以降プラセボ群で SI-613 30 mg 群より低く推移した。股関節では、初回投与後 1 週から 12 週まで SI-613 30 mg 群でプラセボ群より低く推移した。足関節では、評価時期により投与群間の差にばらつきがあり、初回投与後の推移に投与群間で一貫した結果は得られなかった。

初回投与後 12 週までの MMRM 解析の結果、初回投与後 1 週から 12 週までのスコアの変化量の投与群間の差は、肩関節 0.53～−0.13、肘関節 0.87～0.11、股関節−0.70～−0.98、足関節 0.34～−0.44 であり、股関節では投与群間の差が維持された。また、股関節の初回投与後 4 週、6 週、10 週及び 12 週で有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-10. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアの 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験、613/1031 試験

Study	Joint location		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1033	Shoulder	Difference	-0.13	0.12	-0.09	0.24	0.11	0.28	0.53
		[95%Cl]	[-0.72, -0.46]	[-0.54, 0.78]	[-0.75, 0.57]	[-0.46, 0.95]	[-0.66, 0.87]	[-0.49, 1.06]	[-0.27, 1.32]
		p-value	p = 0.661	p = 0.724	p = 0.789	p = 0.494	p = 0.784	p = 0.466	p = 0.192
	Elbow	Difference	0.11	0.60	0.82	0.87	0.59	0.79	0.48
		[95%Cl]	[-0.71, 0.92]	[-0.35, 1.54]	[-0.26, 1.90]	[-0.22, 1.95]	[-0.62, 1.79]	[-0.43, 2.01]	[-0.85, 1.81]
		p-value	p = 0.794	p = 0.209	p = 0.133	p = 0.115	p = 0.332	p = 0.201	p = 0.470
	Hip	Difference	-0.74	-0.73	-0.77	-0.79	-0.70	-0.93	-0.98
		[95%Cl]	[-1.54, 0.06]	[-1.50, 0.04]	[-1.44, -0.09]	[-1.55, -0.03]	[-1.47, 0.07]	[-1.71, -0.16]	[-1.78, -0.18]
		p-value	p = 0.068	p = 0.062	p = 0.028	p = 0.042	p = 0.073	p = 0.019	p = 0.017
	Ankle	Difference	-0.40	-0.16	0.34	-0.44	0.10	-0.04	0.14
		[95%Cl]	[-1.34, 0.54]	[-1.25, 0.94]	[-0.62, 1.30]	[-1.53, 0.65]	[-0.99, 1.18]	[-1.28, 1.20]	[-0.99, 1.28]
		p-value	p = 0.398	p = 0.777	p = 0.482	p = 0.419	p = 0.856	p = 0.949	p = 0.803
613/1031	Knee	Difference	-0.62	-0.57	-0.59	-0.59	-0.55	-0.52	-0.50
		[95%Cl]	[-0.87, -0.37]	[-0.84, -0.31]	[-0.86, -0.33]	[-0.90, -0.28]	[-0.87, -0.24]	[-0.86, -0.18]	[-0.85, -0.16]
		p-value	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p = 0.003	p = 0.004

Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2-7-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-1-1-1、Table 14.2-1-1-2、Table 14.2-1-1-3、Table 14.2-1-1-4 改編〕

2.5.4.2.2.2 副次評価項目

副次評価項目について、投与後 1 週から 12 週までの平均による評価及び各時点の評価の結果を示した。

（1） 部位特異的評価指標

1） Shoulder 36（肩関節）

613/1033 試験の Shoulder 36 の各ドメイン（疼痛、可動域、筋力、健康感、日常生活機能、スポーツ能力）スコアにおける MMRM 解析の結果を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-11 に示した。

各ドメインのスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、筋力及び日常生活機能ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、疼痛、可動域、健康感及びスポーツ能力ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg で同じ又は小さかった。

表 2.5.4.2-11. Shoulder 36 の各ドメインスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験

Shoulder 36	Treatment group	N	Baseline Mean ± SD	Change from baseline LSM [95% CI]	Difference LSM [95% CI]	p-value
Pain	Placebo	45	2.82 ± 0.84	0.41 [0.25, 0.57]	-0.03 [-0.23, 0.16]	p = 0.749
	SI-613 30mg	45	2.63 ± 0.72	0.38 [0.23, 0.53]		
Range of motion	Placebo	45	2.68 ± 0.83	0.44 [0.27, 0.60]	0.00 [-0.20, 0.20]	p = 0.997
	SI-613 30mg	45	2.50 ± 0.80	0.44 [0.28, 0.60]		
Muscle strength	Placebo	45	2.21 ± 1.10	0.53 [0.33, 0.72]	0.08 [-0.17, 0.32]	p = 0.543
	SI-613 30mg	45	1.96 ± 0.86	0.60 [0.41, 0.80]		
General health	Placebo	45	3.08 ± 0.79	0.36 [0.21, 0.51]	-0.09 [-0.27, 0.10]	p = 0.347
	SI-613 30mg	45	3.04 ± 0.70	0.28 [0.13, 0.42]		
Activities of daily living	Placebo	45	2.85 ± 0.88	0.39 [0.23, 0.56]	0.05 [-0.15, 0.26]	p = 0.589
	SI-613 30mg	45	2.70 ± 0.80	0.45 [0.29, 0.61]		
Ability for sports	Placebo	45	1.52 ± 1.19	0.49 [0.27, 0.71]	-0.07 [-0.35, 0.21]	p = 0.618
	SI-613 30mg	45	1.63 ± 0.80	0.42 [0.20, 0.63]		

Lower score indicates more pain or functional disability, and higher score indicates less pain or functional disability.
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-1 改編〕

2） PREE-J（肘関節）

613/1033 試験の PREE-J の各項目（痛み、機能、特定の動作、通常の動作及び総合）スコアにおける MMRM 解析の結果を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-12 に示した。

各項目のスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、いずれの項目もプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で小さかった。

表 2.5.4.2-12. PREE-J の各項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験

PREE-J	Treatment group	N	Baseline Mean ± SD	Change from baseline LSM [95% CI]	Difference LSM [95% CI]	p-value
Pain score	Placebo	25	32.5 ± 5.4	-15.4 [-20.2, -10.6]	2.7 [-2.4, 7.8]	p = 0.288
	SI-613 30mg	25	35.2 ± 5.0	-12.7 [-17.5, -7.9]		
Function score	Placebo	25	21.5 ± 9.0	-9.7 [-14.4, -5.0]	4.5 [-0.2, 9.3]	p = 0.060
	SI-613 30mg	25	21.1 ± 11.0	-5.2 [-10.0, -0.3]		
Specific activities	Placebo	25	45.6 ± 20.8	-21.2 [-31.7, -10.8]	11.5 [1.1, 22.0]	p = 0.031
	SI-613 30mg	25	43.7 ± 24.6	-9.7 [-20.5, 1.1]		
Usual activities	Placebo	25	18.9 ± 7.2	-7.3 [-11.3, -3.3]	2.3 [-1.8, 6.4]	p = 0.272
	SI-613 30mg	25	19.7 ± 9.7	-5.0 [-9.2, -0.9]		
Total score	Placebo	25	54.3 ± 11.8	-25.1 [-34.4, -15.9]	8.2 [-1.4, 17.8]	p = 0.092
	SI-613 30mg	25	56.2 ± 14.0	-17.0 [-26.5, -7.4]		

Higher score indicates more pain or functional disability, and lower score indicates less pain or functional disability.
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-2 改編〕

3） WOMAC（股関節）

613/1033 試験の WOMAC の各項目（WOMAC A（痛み）、WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度））及び全項目スコアにおける MMRM 解析の結果を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-13 に示した。

各項目及び全項目のスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、いずれの項目もプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、SI-613 30 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-13. WOMAC の各項目及び全項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験

WOMAC	Treatment group	N	Baseline Mean ± SD	Change from baseline LSM [95% CI]	Difference LSM [95% CI]	p-value
Pain subscore	Placebo	44	46.8 ± 18.8	-17.3 [-26.8, -7.8]	-9.2 [-17.1, -1.4]	p = 0.022
	SI-613 30mg	46	53.3 ± 18.3	-26.5 [-35.1, -18.0]		
Stiffness subscore	Placebo	44	47.0 ± 27.7	-20.0 [-29.6, -10.4]	-7.8 [-15.5, 0.0]	p = 0.049
	SI-613 30mg	46	49.3 ± 25.8	-27.7 [-36.3, -19.1]		
Physical function subscore	Placebo	44	49.5 ± 20.6	-17.4 [-26.8, -8.0]	-9.9 [-17.5, -2.3]	p = 0.012
	SI-613 30mg	46	51.5 ± 22.8	-27.3 [-35.7, -18.8]		
Total score	Placebo	44	48.8 ± 18.9	-17.4 [-26.5, -8.2]	-9.7 [-17.2, -2.2]	p = 0.012
	SI-613 30mg	46	51.7 ± 21.1	-27.1 [-35.3, -18.8]		

Higher score indicates more pain or functional disability, and lower score indicates less pain or functional disability.
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-3 改編〕

4） SAFE-Q（足関節）

613/1033 試験の SAFE-Q の下位尺度（痛み・痛み関連、身体機能・日常生活の状態、社会生活機能、靴関連、全体的健康感、スポーツ）スコアにおける MMRM 解析の結果を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-14 に示した。

各下位尺度のスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、痛み・痛み関連を除き、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きかった。

表 2.5.4.2-14. SAFE-Q の各項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験

SAFE-Q	Treatment group	N[a]	Baseline Mean ± SD	Change from baseline LSM [95% CI]	Difference LSM [95% CI]	p-value
Pain and pain-related	Placebo	30	41.1 ± 15.3	21.3 [15.3, 27.3]		
	SI-613 30mg	30	40.6 ± 11.1	21.3 [15.7, 26.8]	-0.1 [-6.6, 6.5]	p = 0.988
Physical functioning and daily living	Placebo	30	52.9 ± 18.2	13.1 [6.8, 19.3]		
	SI-613 30mg	30	50.5 ± 19.2	16.7 [11.0, 22.5]	3.7 [-3.1, 10.5]	p = 0.284
Social functioning	Placebo	30	62.8 ± 21.6	7.7 [-0.4, 15.8]		
	SI-613 30mg	30	59.9 ± 28.3	9.9 [2.5, 17.4]	2.2 [-6.8, 11.3]	p = 0.625
Shoe-related	Placebo	30	53.3 ± 24.1	4.4 [-2.8, 11.6]		
	SI-613 30mg	30	63.3 ± 24.0	10.6 [3.6, 17.6]	6.2 [-2.3, 14.7]	p = 0.149
General health and well-being	Placebo	30	63.7 ± 21.3	14.7 [5.4, 24.0]		
	SI-613 30mg	30	58.0 ± 28.9	14.9 [6.5, 23.3]	0.2 [-9.9, 10.3]	p = 0.968
Sports activity	Placebo	3	15.1 ± 13.7	-10.7 [-67.7, 46.4]		
	SI-613 30mg	11	35.2 ± 24.0	4.1 [-19.5, 27.6]	14.7 [-38.5, 67.9]	p = 0.523

a: The number of subjects with SAFE-Q sports activity represents that available for this analysis.
Lower score indicates more pain or functional disability, and higher score indicates less pain or functional disability.
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-4 改編〕

（2） 被験者による全般的評価、医師による全般的評価

613/1033 試験及び 613/1031 試験の被験者による全般的評価及び医師による全般的評価スコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均による評価の結果を表 2.5.4.2-15 及び表 2.5.4.2-16 に示した。

613/1033 試験において、被験者による全般的評価及び医師による全般的評価スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、肩、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、投与群間の差の点推定値が 0 mm を下回った。また、股関節における被験者による全般的評価スコアでは投与群間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-15. 被験者による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験

Study	Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1033	Shoulder	Placebo	45	62.6 ± 17.4	-20.1±2.6	-0.1 [-6.7, 6.4]	p = 0.967
		SI-613 30 mg	45	65.2 ± 13.5	-20.2±2.6		
	Elbow	Placebo	25	62.0 ± 16.7	-29.9±5.5	3.7 [-7.6, 15.0]	p = 0.515
		SI-613 30 mg	25	67.5 ± 12.6	-26.2±5.6		
	Hip	Placebo	44	65.5 ± 16.1	-25.7±5.1	-9.9 [-17.9, -1.8]	p = 0.017
		SI-613 30 mg	46	64.8 ± 20.4	-35.5±4.5		
	Ankle	Placebo	30	67.1 ± 15.5	-21.3±4.5	-0.3 [-10.4, 9.7]	p = 0.946
		SI-613 30 mg	30	72.2 ± 11.2	-21.7±4.1		
613/1031	Knee	Placebo	220	70.1±12.7	-18.1±1.3	-6.5 [-9.7, -3.3]	p <0.001
		SI-613 30 mg	218	69.7±12.9	-24.6±1.3		

Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2-9-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-5-1、Table 14.2-5-2、Table 14.2-5-3、Table 14.2-5-4 改編〕

表 2.5.4.2-16. 医師による全般的スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験

Study	Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1033	Shoulder	Placebo	45	57.9 ± 15.5	-19.9±2.6	-0.5 [-7.1, 6.0]	p = 0.870
		SI-613 30 mg	45	63.1 ± 13.6	-20.5±2.6		
	Elbow	Placebo	25	62.0 ± 16.4	-25.8±4.9	5.7 [-4.1, 15.6]	p = 0.249
		SI-613 30 mg	25	61.5 ± 12.5	-20.1±5.0		
	Hip	Placebo	44	62.2 ± 11.6	-23.8±4.3	-3.8 [-10.6, 3.0]	p = 0.271
		SI-613 30 mg	46	59.5 ± 17.0	-27.6±3.9		
	Ankle	Placebo	30	62.0 ± 14.6	-24.2±3.9	-0.8 [-9.5, 7.8]	p = 0.848
		SI-613 30 mg	30	67.6 ± 12.6	-25.0±3.5		
613/1031	Knee	Placebo	220	62.5±14.1	-16.4±1.1	-4.5 [-7.2, -1.9]	p <0.001
		SI-613 30 mg	218	62.9±14.0	-20.9±1.1		

Unit (mm)
Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2-10-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-6-1、Table 14.2-6-2、Table 14.2-6-3、Table 14.2-6-4 改編〕

（3） 改善患者割合

613/1033 試験及び 613/1031 試験の改善患者割合の GEE 解析を用いた初回投与後 12 週間の平均による評価の結果を表 2.5.4.2-17 に示した。なお、被験者日誌による対象部位の痛みがベースラインから 30%以上改善した被験者を改善患者とした。

613/1033 試験において、改善患者割合のプラセボ群に対する SI-613 30 mg 群の初回投与後 12 週間の平均オッズ比（95%信頼区間）は、肩関節で 0.73（0.36, 1.50）、肘関節で 0.52（0.18, 1.51）、股関節で 2.23（1.12, 4.44）、足関節で 0.97（0.41, 2.29）であり、股関節では点推定値が 1 を上回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.5.4.2-17. 改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験、613/1031 試験

Study	Joint location	N	Odds ratio [95% CI]	p-value
613/1033	Shoulder	90	0.73 [0.36, 1.50]	p = 0.392
	Elbow	50	0.52 [0.18, 1.51]	p = 0.232
	Hip	90	2.23 [1.12, 4.44]	p = 0.022
	Ankle	60	0.97 [0.41, 2.29]	p = 0.941
613/1031	Knee	438	1.93 [1.38, 2.71]	p <0.001

Odds ratios were analyzed by GEE.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2-7-4、5.3.5.1-4 Table 14.2-4-1、Table 14.2-4-2、Table 14.2-4-3、Table 14.2-4-4 改編〕

改善患者割合は、いずれの関節も初回投与後 1 週から上昇した。初回投与後 12 週におけるプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の改善患者割合は、肩関節では 70.5%（31/44）及び 56.8%（25/44）、肘関節では 66.7%（16/24）及び 64.0%（16/25）、股関節では 45.2%（19/42）及び 68.2%（30/44）、足関節では 57.1%（16/28）及び 51.7%（15/29）であり、股関節ではプラセボ群と比較して SI-613 群で高かった〔2.7.3.3.2.2〕。

（4） 可動域

613/1033 試験において、対象関節ごとの可動域の各時期のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した。肘関節の SI-613 30 mg 群の屈曲を除き、いずれの対象関節のいずれの投与群でも可動域が広がり、ベースラインからの改善が認められた。投与群間の差は、それぞれの項目、時期でばらつきが大きく、可動域の改善に対する SI-613 30 mg 群とプラセボ群との比較において一貫した結果は認められなかった〔2.7.3.3.2.2〕。

（5） QOL 評価

QOL 評価として、SF-36 及び EQ-5D を実施した。

SF-36 サマリースコアのうち、身体的健康度（PCS）の初回投与後 12 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で、肩関節では 2.3 及び 0.3、肘関節では 1.0 及び 4.6、股関節では 0.8 及び 4.9、足関節では−2.6 及び−0.3 であった。肘、股及び足関節で、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を上回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p <0.05）。精神的健康度（MCS）及び役割／社会的健康度（RCS）については、いずれの関節においても差は認められなかったが、いずれの項目もベースライン時に QOL の国民標準値からの低下が認められなかった〔2.7.3.3.2.2〕。

EQ-5D の QOL 値の初回投与後 12 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で、肩関節では 0.0815 及び 0.0562、肘関節では 0.0596 及び 0.0232、股関節では 0.0617 及び 0.1321、足関節では 0.0581 及び 0.0609 であった。股及び足関節で、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を上回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p <0.05）。EQ-5D の VAS 値の初回投与後 12 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で、肩関節では 8.1 及び 5.0、肘関節では 3.9 及び 1.8、股関節では 11.0 及び 17.4、足関節では 1.2 及び 1.6 であった。股及び足関節で、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を上回った〔2.7.3.3.2.2〕。

（6） 救済薬の消費量

1） アセトアミノフェンの消費量

613/1033 試験において、初回投与後 1 週から 12 週までのアセトアミノフェンの平均 1 日消費量のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で、肩関節では 35.5～−36.6 及び 36.3～−36.5 mg/day、肘関節では 24.3～−26.0 及び 53.2～−89.0 mg/day、股関節では−45.2～−112.2 及び−91.8～−178.1 mg/day、足関節では−55.6～−110.0 及び 12.6～−75.5 mg/day であった。股関節では、消費量はいずれの時期においてもベースラインから減少し、ベースラインからの変化量はいずれの時期においてもプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きかった。他の関節では、消費量のベースラインからの減少及びベースラインからの変化量の投与群間の差は、それぞれの時期でばら

つきが大きく、SI-613 30 mg による一貫したアセトアミノフェンの消費量減少は認められなかった〔2.7.3.3.2.2〕。

2.5.4.2.2.3 部分集団の検討

613/1033 試験では、主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みについて、年齢、性別、OA の分類、病期分類及び被験者日誌による対象部位の痛みのベースライン値別に検討した。年齢は 65 歳未満、65 歳以上 75 歳以下、75 歳超で分類し、被験者日誌による対象部位の痛みのベースライン値は 7 以上と 7 未満で分類した。

肩及び肘関節では、ほぼ全ての部分集団のカテゴリにおいて、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群での変化量は同程度又は小さかった。股関節では、年齢のカテゴリ別における 75 歳超を除き、いずれの部分集団のカテゴリにおいても、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きかった。足関節では、年齢のカテゴリ別における 65 歳以上 75 歳以下及び 75 歳超、性別における女性、OA の分類における一次性及び二次性、病期分類における stage B、並びにベースラインの被験者日誌による対象部位の痛みのカテゴリ別における 7 未満で、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、その他の部分集団のカテゴリでは、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群での変化量は同程度又は小さかった。被験者日誌による対象部位の痛みのベースラインからの変化量がプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく変化した部分集団のカテゴリは、対象関節間で異なり、一貫した傾向は認められなかった〔2.7.3.3.3〕。

2.5.4.2.3 長期投与試験の結果

長期投与試験（613/1032 試験）の結果を以下に示した。

613/1032 試験では、OA 患者として、膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に、長期投与時の有効性を非対照非盲検で評価した。評価項目は 2.5.4.1.3.1 参照。

613/1032 試験では、166 例が SI-613 30 mg の投与を受け、全例が FAS となった。

613/1032 試験の被験者背景を表 2.5.4.2-18 に示した。膝、肩、肘、股及び足関節合計で、平均年齢は 65.9 歳、男性割合が 30.1%、女性割合が 69.9%、平均 BMI は 25.88 kg/m^2 であり、65 歳以上の高齢者が半数以上組み入れられ、女性割合が高かった。OA の分類における一次性 OA の割合は 91.6%であり、膝以外の対象関節のうち、股関節では二次性 OA の割合が 66.7%（6/9）と高かった〔5.3.5.2-1〕。OA の病期分類は、膝関節では KL 分類において、grade 2 が 41.3%、grade 3 が 34.1%、対象部位の痛みスコアのベースライン値の平均は 5.9、疼痛持続期間の平均は 278.3 週であった。長期投与試験における被験者背景にプラセボ対照試験との大きな差異は認められなかった。

表 2.5.4.2-18. 被験者背景：613/1032 試験

Characteristics		Knee N=126	Except for Knee N=40	Total N=166
Age (years), n (%)	Mean ± SD	67.0 ± 10.2	62.1 ± 13.4	65.9 ± 11.2
	<65	51 (40.5)	19 (47.5)	70 (42.2)
	65≤ ≤75	45 (35.7)	14 (35.0)	59 (35.5)
	75<	30 (23.8)	7 (17.5)	37 (22.3)
Sex, n (%)	Male	33 (26.2)	17 (42.5)	50 (30.1)
	Female	93 (73.8)	23 (57.5)	116 (69.9)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean ± SD	26.06 ± 4.92	25.33 ± 4.49	25.88 ± 4.82
	<25.0	54 (42.9)	20 (50.0)	74 (44.6)
	25.0≤	72 (57.1)	20 (50.0)	92 (55.4)
Duration of current joint pain (weeks), n (%)	Mean ± SD	299.4 ± 336.4	211.6 ± 277.6	278.3 ± 324.6
	<52	31 (24.6)	13 (32.5)	44 (26.5)
	52≤	95 (75.4)	27 (67.5)	122 (73.5)
Classification of OA, n (%)	Primary	122 (96.8)	30 (75.0)	152 (91.6)
	Secondary	4 (3.2)	10 (25.0)	14 (8.4)
Stage of OA[c]				
Knee, shoulder and elbow OA, n (%)	Grade 1	18 (14.3)	13 (32.5)	31 (18.7)
	Grade 2	52 (41.3)	5 (12.5)	57 (34.3)
	Grade 3	43 (34.1)	4 (10.0)	47 (28.3)
	Grade 4	13 (10.3)	1 (2.5)	14 (8.4)
Hip OA, n (%)	Early stage	-	5 (12.5)	5 (3.0)
	Advanced stage	-	3 (7.5)	3 (1.8)
	End stage	-	1 (2.5)	1 (0.6)
Ankle OA, n (%)	Stage 1	-	3 (7.5)	3 (1.8)
	Stage 2	-	1 (2.5)	1 (0.6)
	Stage 3	-	3 (7.5)	3 (1.8)
	Stage 4	-	1 (2.5)	1 (0.6)
Joint pain score, n (%)	Mean ± SD	6.0 ± 1.1	5.7 ± 1.3	5.9 ± 1.2
	<5	15 (11.9)	12 (30.0)	27 (16.3)
	5≤ <7	71 (56.3)	19 (47.5)	90 (54.2)
	7≤	40 (31.7)	9 (22.5)	49 (29.5)
Experience of HA injection (Target joint), n(%)	Yes	113 (89.7)	23 (57.5)	136 (81.9)
	No	13 (10.3)	17 (42.5)	30 (18.1)

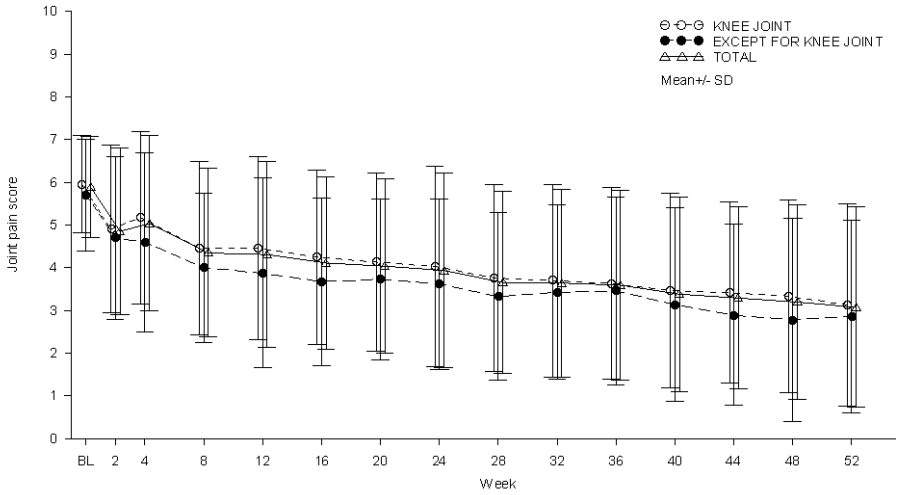
a: This assessment was conducted for subjects with secondary OA.

b: Percentages are based on the number of subjects with secondary OA.

c: In knee, shoulder, and elbow joints, Stage of OA are indicated by K-L grading score. In hip and ankle joints, Stage of OA are indicated by stage of each joint.

〔5.3.5.2-1 Table 14.1-7-1、Table 14.1-8-1、Table 14.1-9-1 改編〕

対象部位の痛みスコアの推移を図 2.5.4.2-5 に示した。有効性評価項目とした対象部位の痛みスコアは、膝関節及び膝以外の対象関節（肩、肘、股及び足関節）のいずれにおいても初回投与後 2 週から改善を示し、その後も投与後 52 週まで改善が持続した。



〔5.3.5.2-1 Figure 11.4-1 引用〕

図 2.5.4.2-5. 対象部位の痛みスコアの測定値の推移：613/1032 試験

613/1032 試験では、原疾患に対する疼痛治療薬の使用について調査した。

治験薬初回投与後から最終評価時までに 1 度でも原疾患治療薬を使用した被験者の割合は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 81.3%（135/166）であり、使用頻度の高い薬剤は、NSAID（局所作用）、NSAID（全身作用）及び HA 製剤であった。また、ベースラインから初回投与後 52 週まで、原疾患治療薬を使用した被験者の割合に、治験期間を通して大きな変化はなかった。原疾患治療薬の変更内容（増量、変更なし、減量、処方不要）は、治験期間を通して「変更なし」が最も多く、その割合は、初回投与後 2 週では 94.6%（157/166）、初回投与後 52 週では 82.8%（130/157）であった。原疾患治療薬の変更内容の理由（症状悪化、症状に変化なし、症状改善、その他）は、初回投与後 2 週では「症状に変化なし」が 86.1%（143/166）、初回投与後 52 週では「症状改善」が 72.0%（113/157）で最も多かった〔5.3.5.2-1〕。

2.5.4.3 有効性に関する考察

（1） 膝以外の関節の OA に対する有効性

613/1033 試験において、主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量は、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を下回った。また、股関節では有意差が認められた（p <0.05）。副次評価項目においても、股関節では主要評価項目と同様に SI-613 30 mg 群で改善が示された。足関節では、ほとんどの副次評価項目においてプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で数値的な改善が示された。一方、肩及び肘関節では、主要評価項目では有効性は認められず、副次評価項目においては、SI-613 30 mg 群がプラセボ群と比較して改善を示す項目は少なかった。

以上より、SI-613 30 mg は、股及び足 OA に対して有効性を示すと考えた。

（2） 観察された効果の大きさの臨床的意義

膝 OA 患者を対象とした 613/1031 試験では、主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量は、SI-613 30 mg 群で−28.7 mm であった。また、副次評価項目である WOMAC C（日常行動の困難度）及び被験者による全般的評価における変化量は、−18.9 mm 及び−24.6 mm であった。Tubach らは、膝 OA 治療における臨床的に意義のある最小限の改善（MCII）を、ベースラインからの変化量として、疼痛評価、機能評価及び被験者による全般的評価でそれぞれ、−19.9 mm、−9.1 mm 及び−18.3 mm と報告している [30]。613/1031 試験で確認された各スコアの変化量は、いずれもこれらを超えるものであった。膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした 613/1033 試験では、主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量は、股関節において SI-613 30 mg 群で−2.90 であった。また、副次評価項目である WOMAC A（痛み）、WOMAC C（日常行動の困難度）及び被験者による全般的評価における変化量は、−26.5 mm、−27.3 mm 及び−35.5 mm であった。Tubach らは、股 OA における MCII は、ベースラインからの変化量としてそれぞれ、−15.3 mm、−7.9 mm 及び−15.2 mm と報告している [30]。被験者日誌による対象部位の痛み評価では 11-points NRS を用いたため疼痛評価においては参考ではあるものの、いずれの項目も MCII を超えるものであったと考えられた。なお、足関節においても膝関節や股関節と同程度のベースラインからの変化が確認されている。

以上より、膝、股及び足 OA において観察された効果の大きさは、臨床的意義を持つと考えた。

（3） 部分集団の影響

613/1031 試験では、部分集団の検討の結果、年齢、性別、KL 分類及び WOMAC A（痛み）のベースライン値のいずれのカテゴリにおいても有効性が示された（2.5.4.2.1.4）。613/1033 試験では、年齢、性別、OA の分類、OA の病期分類及び被験者日誌による対象部位の痛みのベースライン値の各部分集団の影響において検討し、肩及び肘関節では、全体集団での結果と同様にほぼ全てのカテ

ゴリにおいても有効性は認められなかった。一方、股関節では、年齢のカテゴリ別における 75 歳超を除いたいずれのカテゴリにおいても有効性が示され、足関節では、半数以上のカテゴリにおいて有効性が示された（2.5.4.2.2.3）。

613/1033 試験ではカテゴリによっては例数が少なく示された結果の一般化可能性は限定的ではあるが、全体集団での有効性が認められている股及び足関節においては、613/1031 試験の膝関節と同様に多くのカテゴリにおいて有効性が示された。

以上より、検討した因子は膝、股及び足 OA に対する SI-613 の有効性に影響しないと考えた。

（4） 試験対象集団

膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験に組み入れられた被験者は、平均年齢は 62.8～64.3 歳、男性割合が 24.0～34.2%、女性割合が 65.8～76.0%であり、いずれの試験でも 65 歳以上の高齢者がほぼ半数組み入れられ、女性割合が高かった。膝 OA は一般に加齢に伴い生じる疾患であり、日本で行われた OA に関する大規模疫学調査（Road study）において、膝 OA 患者は女性及び高齢者に多いことが報告されている[9]。膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験で組み入れられた被験者集団は、市販後に SI-613 30 mg の投与が想定される対象集団と同様と考えられた。また、613/1033 試験に組み入れられた被験者では、年齢、性別、疼痛持続期間、OA の分類及び OA の病期分類において、関節ごとに差異が認められた。年齢は、関節間で差異があるもののいずれの関節の平均もほぼ 60 歳を超えていた。性別は、肘 OA 患者では男性が多く、股及び足 OA 患者では女性が多かった。OA の分類では股関節で二次性 OA の割合が高かった。それぞれの関節の OA において報告されている被験者背景の特徴との大きな違いはなく[8] [11] [31]～[36]、市販後に SI-613 30 mg の投与が想定される対象集団と同様と考えられた。

2.5.4.4 有効性のまとめ

- 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 WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の投与群間の差は、−6.1 mm（95%信頼区間−9.4, −2.8 mm、p <0.001）であり、SI-613 30 mg のプラセボに対する優越性が検証された。WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、初回投与後 1 週から治験薬の投与の度に低下し、変化量の投与群間の差は初回投与後 1 週から 24 週まで−4.0～−7.2 mm に維持された。WOMAC B（こわばり）、C（日常行動の困難度）といった痛み以外の膝 OA の症状や被験者の全般的評価の改善に加えて、SF-36 身体的健康度（PCS）による QOL の改善も示された。改善患者割合もプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で高かった。また、救済薬として配付したアセトアミノフェンの消費量の減少も認められた。
- 膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした 613/1033 試験において、主要評価項目の主要解析である被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区

間）は、肩関節 0.15（−0.48, 0.78）、肘関節 0.61（−0.41, 1.62）、股関節−0.81（−1.48, −0.13）、足関節−0.07（−1.03, 0.89）であり、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を下回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p = 0.019）。副次評価項目について、股関節では、主要評価項目と同様に SI-613 30 mg 群で改善が示され、足関節では、ほとんどの副次評価項目においてプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で数値的な改善が示された。

- OA 患者として、膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした 613/1032 試験において、有効性評価項目とした対象部位の痛みスコアでは、いずれの関節においても初回投与後 2 週から改善を示し、その後も投与後 52 週まで改善が持続した。SI-613 30 mg の長期投与時の効果の持続が示された。

以上より、SI-613 30 mg は、膝、股及び足 OA 治療薬として有用であると結論づけた。

2.5.4.5 推奨用法・用量

613/1111 試験において、白人健康成人男性には、SI-613 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 又は 60 mg が、日本人健康成人男性には、SI-613 15 mg、30 mg 又は 60 mg が単回投与され（SI-613 60 mg は、SI-613 30 mg/3 mL を 2 本（計 6 mL）投与した。その他の用量はいずれも 3 mL）、SI-613 60 mg までの忍容性が確認された。SI-613 及び SI-613 の代謝物の薬物動態パラメータは、白人男性及び日本人男性の間で同様であると考えられ、SI-613 の血漿中濃度は全用量で定量限界未満（<0.2 μg eq./mL）であり、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の C_{max} 及び AUC は、いずれも用量の増加に伴って増加した。また、DF-HA4mer の血漿中濃度は、投与後 2 週で最高値に達し、投与後 4 週に向け減少することが確認された〔2.7.6.1.6〕。

SI-613 の投与量（3 mL）の設定にあたっては、現在、医療現場で使用されている HA 製剤の投与量及び 3 mL の HA は十分に膝関節腔表面を被覆するとの報告を参考とした[37]。

613/1021 試験では、SI-613 15 mg 又は 30 mg を 3 mL、膝関節腔内に単回投与した。SI-613 15 mg 群、SI-613 30 mg 群ともに主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアにプラセボ群との有意差は認められなかったが、副次評価項目を含む各項目において、SI-613 15 mg 群と比較して SI-613 30 mg 群で高い有効性が示唆され、安全性において、いずれの用量でも臨床上問題となる事象は認められなかったため、用量は SI-613 30 mg が優れていると考えた。また、非臨床試験では、抗原誘発ウサギ関節炎モデルに SI-613 を単回投与した結果、滑膜組織に 28 日間 DF が存在すること及び投与後 28 日間膝関節腫脹を抑制していることが確認されており、本試験では、より評価に適切と考えられる集団を検討した追加解析の結果、投与後 4 週時点の SI-613 30 mg 群の有効性が最も大きいことが示されたため、投与期間は 4 週間に 1 回が適切と考えた。

613/1022 試験では、膝 OA 患者の膝関節腔内に SI-613 30 mg を 4 週間ごと 3 回繰り返し投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアにおいて、主要評価期間である初回投与後 12 週間の SI-613 30 mg のプラセ

ボに対する有意な改善が認められた。安全性について、臨床上問題となる事象は認められなかった。

これらの非臨床試験及び臨床試験の成績より、膝関節に対して 30 mg、3 mL、4 週間ごとの繰り返し投与が推奨用法・用量と考えられ、613/1031 試験では膝 OA 患者を対象として 4 週間ごとに繰り返し 6 回投与し、プラセボに対する優越性が検証された。加えて、膝以外の関節については、各関節で構造及び OA の病態は共通していることから、膝関節と同様の効果が期待できると考え、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に 4 週間ごとに繰り返し 3 回投与時の有効性及び安全性を確認する 613/1033 試験を実施した。その結果、膝以外の関節として股及び足 OA 患者に対する有効性が確認された。613/1032 試験では、膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に 4 週間ごとに繰り返し 13 回投与し、長期投与に伴う効果の減弱はないことが確認された。安全性については、613/1031 試験において SI-613 30 mg 投与により重篤な副作用であるアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例（0.5%（1/220））に認められた。いずれの事象も中等度で、薬剤等による治療により回復が確認されており、コントロール可能であった。その他、長期投与時の安全性を含めいずれの試験においても臨床上問題となる事象は認められなかった。

以上より、対象部位を問わず、「推奨用法・用量を 30 mg、3 mL、4 週間ごとの繰り返し投与」と判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、国内試験に基づいて、SI-613 の OA に対する安全性を概括的に評価した。

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験の概要

2.5.5.1.1 試験一覧

安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。

SI-613 の OA に対する安全性は、膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験 3 試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験 1 試験（613/1033 試験）及び膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした長期投与試験 1 試験（613/1032 試験）を用いて検討した。なお、試験間で投与回数が異なるため、統合解析は実施しなかった。

健康成人を対象とした臨床薬理試験（613/1111 試験）は、〔2.7.6.1〕に示した。

表 2.5.5.1-1. 安全性を評価した臨床試験一覧

試験の種類	試験名	対象	群	解析対象例数	用法・用量
プラセボ対照試験	第 II 相試験（613/1021）	膝 OA 患者	Placebo SI-613 15 mg SI-613 30 mg	40 例 40 例 41 例	3 mL 単回投与
	第 II 相試験（613/1022）	膝 OA 患者	Placebo SI-613 30 mg	89 例 87 例	3 mL 4 週間に 1 回、3 回投与
	第 III 相試験（613/1031）	膝 OA 患者	Placebo SI-613 30 mg	220 例 220 例	3 mL 4 週間に 1 回、6 回投与
	第 III 相試験（613/1033）	肩 OA 患者	Placebo SI-613 30 mg	45 例 45 例	3 mL 4 週間に 1 回、3 回投与
		肘 OA 患者	Placebo SI-613 30 mg	25 例 25 例	
		股 OA 患者	Placebo SI-613 30 mg	44 例 46 例	
		足 OA 患者	Placebo SI-613 30 mg	30 例 30 例	
長期投与試験	第 III 相試験（613/1032）	膝 OA 患者 肩 OA 患者 肘 OA 患者 股 OA 患者 足 OA 患者	SI-613 30 mg	126 例 15 例 8 例 9 例 8 例	3 mL 4 週間に 1 回、13 回投与

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

〔2.7.4.1.1.2〕及び〔2.7.4.1.1.3〕に示した。

2.5.5.1.3 曝露状況

（1） プラセボ対照試験

1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）

膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）の被験者への曝露状況を表 2.5.5.1-2 に示した。

613/1021 試験は 1 回、613/1022 試験は 3 回、613/1031 試験は 6 回治験薬を投与し、複数回投与する場合は 4 週ごとに投与した。

613/1021 試験では、無作為化された 121 例全例に治験薬が投与され（プラセボ群 40 例、SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 41 例）、613/1022 試験では、無作為化された 177 例のうち、176 例に治験薬が投与され（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 87 例）、613/1031 試験では、無作為化された 440 例全例に治験薬が投与された（プラセボ群 220 例、SI-613 30 mg 群 220 例）。

いずれの試験、いずれの投与群でも、90%以上の被験者が規定回数を全て投与された。

表 2.5.5.1-2. 被験者への曝露状況：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Study		Placebo	SI-613 15mg	SI-613 30mg
613/1021	N	40	40	41
	Total number of injections			
	Once	40 (100.0)	40 (100.0)	41 (100.0)
613/1022	N	89	-	87
	Total number of injections			
	Once	6 (6.7)		1 (1.1)
	Twice	0		1 (1.1)
	Three times	83 (93.3)		85 (97.7)
613/1031	N	220	-	220
	Total number of injections			
	Once	7 (3.2)		4 (1.8)
	Twice	0		3 (1.4)
	Three times	2 (0.9)		6 (2.7)
	Four times	2 (0.9)		2 (0.9)
	Five times	1 (0.5)		1 (0.5)
	Six times	208 (94.5)		204 (92.7)

n（%）
-：該当なし
〔5.3.5.1-1 図 10.1-1、5.3.5.1-2 Table 14.1-13、5.3.5.1-3 Table 14.1-16-3 改編〕

2） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施した試験（613/1033 試験）の被験者への曝露状況を表 2.5.5.1-3 に示した。

613/1033 試験では、4 週ごとに 3 回治験薬を投与した。また、治験薬 3 mL の全量投与が困難な場合は、最大可能量を投与することとした。

613/1033 試験では、無作為化された 290 例全例に治験薬が投与された（プラセボ群 144 例、SI-613 30 mg 群 146 例）。各関節のプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の投与例数は、肩関節が各 45 例、肘関節が各 25 例、股関節は 44 例及び 46 例並びに足関節が各 30 例であった。

いずれの関節、いずれの投与群でも、90%以上の被験者が 3 回全て投与された。

3 mL 全量を投与できなかった被験者は、1.0%（3/290）であり、肩、股及び足関節に各 1 例認められ、いずれも全量を投与できなかった機会は 1 回であった。

表 2.5.5.1-3. 被験者への曝露状況：613/1033 試験

	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
	Placebo N=45	SI-613 30 mg N=45	Placebo N=25	SI-613 30 mg N=25	Placebo N=44	SI-613 30 mg N=46	Placebo N=30	SI-613 30 mg N=30	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of injections										
Once	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (3.3)	2 (1.4)	1 (0.7)
Twice	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	2 (4.3)	1 (3.3)	0	2 (1.4)	3 (2.1)
Three times	44 (97.8)	44 (97.8)	25 (100.0)	25 (100.0)	42 (95.5)	44 (95.7)	29 (96.7)	29 (96.7)	140 (97.2)	142 (97.3)
Subjects injected at week 0										
	45 (100.0)	45 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	44 (100.0)	46 (100.0)	30 (100.0)	30 (100.0)	144 (100.0)	146 (100.0)
All amount injected[a]										
Yes	45 (100.0)	44 (97.8)	25 (100.0)	25 (100.0)	44 (100.0)	46 (100.0)	30 (100.0)	29 (96.7)	144 (100.0)	144 (98.6)
No	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)
Subjects injected at week 4										
	44 (97.8)	45 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	43 (97.7)	46 (100.0)	30 (100.0)	29 (96.7)	142 (98.6)	145 (99.3)
All amount injected[a]										
Yes	44 (100.0)	45 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)	30 (100.0)	29 (100.0)	142 (100.0)	145 (100.0)
No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects injected at week 8										
	44 (97.8)	44 (97.8)	25 (100.0)	25 (100.0)	42 (95.5)	44 (95.7)	29 (96.7)	29 (96.7)	140 (97.2)	142 (97.3)
All amount injected[a]										
Yes	44 (100.0)	44 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	42 (100.0)	43 (97.7)	29 (100.0)	29 (100.0)	140 (100.0)	141 (99.3)
No	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)

a: Percentages are based on subjects injected at each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Table 14.1-16-3 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験（613/1032 試験）の被験者への曝露状況を表 2.5.5.1-4 に示した。

613/1032 試験では、4 週ごとに 13 回治験薬を投与した。また、治験薬 3 mL の全量投与が困難な場合は、最大可能量を投与することとした。

613/1032 試験では、166 例に SI-613 30 mg が投与された。このうち 13 回（初回投与後 52 週間）全て投与された被験者は 156 例（94.0%）であった。

3 mL 全量を投与できなかった被験者は、7.2%（12/166）であり、膝関節で 7 例、肘関節で 3 例、足関節で 2 例認められた〔5.3.5.2-1〕。全量を投与できなかった機会は、6 例は 1 回、残りの 6 例は 2 回以上であり、全ての機会で全量投与できなかった被験者は認められなかった。

表 2.5.5.1-4. 被験者への曝露状況：613/1032 試験

	Knee N=126	Except for knee N=40	Total N=166
	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of injections			
1 to 3 times	4 (3.2)	3 (7.5)	7 (4.2)
4 to 6 times	1 (0.8)	0	1 (0.6)
7 to 9 times	1 (0.8)	0	1 (0.6)
10 to 12 times	1 (0.8)	0	1 (0.6)
13 times	119 (94.4)	37 (92.5)	156 (94.0)
Subject who not injected all amount at least once	7 (5.6)	5 (12.5)	12 (7.2)
Once	5 (4.0)	1 (2.5)	6 (3.6)
Twice or more	2 (1.6)	4 (10.0)	6 (3.6)

〔5.3.5.2-1 Table 14.1-16-2 引用〕

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象

（1） プラセボ対照試験

1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）

膝 OA 患者を対象とした 613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験において、比較的よく見られた有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.5.5.2-1、表 2.5.5.2-2、表 2.5.5.2-3 に示した。

613/1021 試験での有害事象の発現頻度は、プラセボ群 47.5%（19/40）、SI-613 15 mg 群 47.5%（19/40）、SI-613 30 mg 群 70.7%（29/41）であった。SI-613 15 mg 群又は SI-613 30 mg 群で 3 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群 2.5%（1/40）、SI-613 30 mg 群 12.2%（5/41）（以下同順））、尿中ブドウ糖陽性（0%（0/40）、2.5%（1/40）、7.3%（3/41））、挫傷（0%（0/40）、0%（0/40）、9.8%（4/41））であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

613/1022 試験での有害事象の発現頻度は、プラセボ群 58.4%（52/89）、SI-613 30 mg 群 57.5%（50/87）であった。SI-613 30 mg 群で 3 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 14.6%（13/89）、SI-613 30 mg 群 24.1%（21/87）（以下同順））、変形性関節症（5.6%（5/89）、5.7%（5/87））、歯周炎（0%（0/89）、3.4%（3/87））、挫傷（3.4%（3/89）、3.4%（3/87））であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

613/1031 試験での有害事象の発現頻度は、プラセボ群 57.3%（126/220）、SI-613 30 mg 群 60.9%（134/220）であった。SI-613 30 mg 群で 2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 13.6%（30/220）、SI-613 30 mg 群 16.8%（37/220）以下同順））、関節痛（3.2%（7/220）、4.5%（10/220））、背部痛（3.2%（7/220）、3.2%（7/220））、変形性関節症（3.6%（8/220）、3.2%（7/220））、靭帯捻挫（0.5%（1/220）、3.2%（7/220））、注射部位関節痛（2.7%（6/220）、2.7%（6/220））、湿疹（0.9%（2/220）、2.3%（5/220））、筋肉痛（0.5%（1/220）、2.3%（5/220））であった。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、関節痛（0.5%（1/220）、0%（0/220））、注射部位関節痛（1.4%（3/220）、1.8%（4/220））であった。

いずれの試験も比較的よく見られた有害事象において、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。

SI-613 15 mg 群又は SI-613 30 mg 群で 3 例以上かつ 2%以上に発現した有害事象の重症度は、全て軽度又は中等度であり、投与群間で重症度の違いは認められなかった。また、複数回治験薬を投与した 613/1022 試験及び 613/1031 試験において、SI-613 30 mg 群で 3 例以上かつ 2%以上に発現した有害事象に発現時期の傾向はなく、発現時期別の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった〔2.7.4.2.1.1〕。

表 2.5.5.2-1. 比較的よく見られた有害事象：613/1021 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=40 n (%)	SI-613 15mg N=40 n (%)	SI-613 30mg N=41 n (%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	3 (7.5)	1 (2.5)	5 (12.2)
臨床検査			
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (2.5)	3 (7.3)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	0	0	4 (9.8)

MedDRA/J Version 16.1
〔5.3.5.1-1 表 12.2-3 改編〕

表 2.5.5.2-2. 比較的よく見られた有害事象：613/1022 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=89 n (%)	SI-613 30mg N=87 n (%)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	13 (14.6)	21 (24.1)
歯周炎	0	3 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (3.4)	0
変形性関節症	5 (5.6)	5 (5.7)
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	3 (3.4)	3 (3.4)

MedDRA/J Version 18.0
〔5.3.5.1-2 Table12.2-2 改編〕

表 2.5.5.2-3. 比較的よく見られた有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30mg N=220 n (%)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	30 (13.6)	37 (16.8)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	2 (0.9)	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	7 (3.2)	10 (4.5)
背部痛	7 (3.2)	7 (3.2)
筋肉痛	1 (0.5)	5 (2.3)
変形性関節症	8 (3.6)	7 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位関節痛	6 (2.7)	6 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	5 (2.3)	4 (1.8)
靭帯捻挫	1 (0.5)	7 (3.2)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table12.2-4 改編〕

2） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施した試験（613/1033 試験）において、肩、肘、股及び足関節合計でいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.5.5.2-4 に示した。

613/1033 試験での有害事象の発現頻度は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群 36.1%（52/144）、SI-613 30 mg 群 49.3%（72/146）であった。SI-613 30 mg 群の肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 9.0%（13/144）、SI-613 30 mg 群 14.4%（21/146）（以下同順））、注射部位関節痛（2.1%（3/144）、4.1%（6/146））、悪心（0%（0/144）、3.4%（5/146））、動悸（0%（0/144）、2.1%（3/146））であった。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、注射部位関節痛（0.7%（1/144）、0%（0/146））、悪心（0%（0/144）、0.7%（1/146））、動悸（0%（0/144）、0.7%（1/146））であった。SI-613 30 mg 群で肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象のうち、対象関節別で、股関節における上咽頭炎（9.1%（4/44）、17.4%（8/46））、悪心（0%（0/144）、8.7%（4/46））及び足関節における上咽頭炎（6.7%（2/30）、20.0%（6/30））は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で発現頻度が高かった。その他の事象はいずれの対象関節においても、投与群間で発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。

SI-613 30 mg 群で肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象に関して、重症度は全て軽度であり、発現時期に傾向はなかった。なお、注射部位関節痛、悪心及び動悸は、いずれの事象も投与当日に認められた〔2.7.4.2.1.1〕。

関節ごとの有害事象の詳細は〔2.7.6.5.6.1〕及び〔5.3.5.1-4〕に記載した。

表 2.5.5.2-4. 比較的よく見られた有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30mg N=146 n (%)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	13 (9.0)	21 (14.4)
心臓障害		
動悸	0	3 (2.1)
胃腸障害		
悪心	0	5 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	4 (2.8)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位関節痛	3 (2.1)	6 (4.1)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table12.2-2 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験において、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.5.5.2-5 に示した。

613/1032 試験での有害事象の発現頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 75.9%（126/166）であった。膝、肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 24.7%（41/166）、挫傷 10.2%（17/166）、注射部位関節痛 8.4%（14/166）、変形性関節症 7.8%（13/166）、湿疹 6.0%（10/166）、背部痛 4.2%（7/166）、インフルエンザ及び靭帯捻挫が各 3.6%（6/166）、咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、変形性脊椎症及び発熱が各 3.0%（5/166）、胃食道逆流性疾患、肝機能異常、関節痛、筋痙縮、筋筋膜炎、関節周囲炎及び血圧上昇が各 2.4%（4/166）であった。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、注射部位関節痛 7.8%（13/166）であった。

膝、肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象に関して、重症度は軽度又は中等度であり、発現時期に傾向はなかった〔2.7.4.2.1.1〕。認められた事象はプラセボ対照試験と同様であった。

表 2.5.5.2-5. 比較的よく見られた有害事象：613/1032 試験

器官別大分類 基本語	Knee N=126 n (%)	Except for Knee N=40 n (%)	Total N=166 n (%)
感染症および寄生虫症			
インフルエンザ	4 (3.2)	2 (5.0)	6 (3.6)
上咽頭炎	30 (23.8)	11 (27.5)	41 (24.7)
咽頭炎	3 (2.4)	2 (5.0)	5 (3.0)
神経系障害			
浮動性めまい	3 (2.4)	2 (5.0)	5 (3.0)
頭痛	2 (1.6)	3 (7.5)	5 (3.0)
胃腸障害			
胃食道逆流性疾患	4 (3.2)	0	4 (2.4)
肝胆道系障害			
肝機能異常	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	6 (4.8)	4 (10.0)	10 (6.0)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
背部痛	6 (4.8)	1 (2.5)	7 (4.2)
筋痙縮	4 (3.2)	0	4 (2.4)
筋筋膜炎	1 (0.8)	3 (7.5)	4 (2.4)
変形性関節症	11 (8.7)	2 (5.0)	13 (7.8)
関節周囲炎	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
変形性脊椎症	4 (3.2)	1 (2.5)	5 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位関節痛	9 (7.1)	5 (12.5)	14 (8.4)
発熱	0	5 (12.5)	5 (3.0)
臨床検査			
血圧上昇	4 (3.2)	0	4 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	13 (10.3)	4 (10.0)	17 (10.2)
靭帯捻挫	5 (4.0)	1 (2.5)	6 (3.6)

MedDRA/J Version 22.0 〔5.3.5.2-1 Table12.2-2 改編〕

2.5.5.2.2 死亡

いずれの試験においても死亡例は認められなかった。

2.5.5.2.3 その他の重篤な有害事象

（1） プラセボ対照試験

1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）

膝 OA 患者を対象とした 613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験において発現した死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者一覧をそれぞれ表 2.5.5.2-6、表 2.5.5.2-7、表 2.5.5.2-8 に示した。

613/1021 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群 2.4%（1/41）に認められ、SI-613 15 mg 群では認められなかった。内訳は、プラセボ群では、結腸癌が 1 例 1 件、黄斑線維症及び白内障が 1 例（同一被験者）に各 1 件、SI-613 30 mg 群では、肺の悪性新生物が 1 例 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

613/1022 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 2.2%（2/89）、SI-613 30 mg 群 1.1%（1/87）に認められた。内訳は、プラセボ群では、乳癌及び肺炎が各 1 例 1 件、SI-613 30 mg 群では、心障害が 1 例 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

613/1031 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群 2.3%（5/220）に認められた。内訳は、プラセボ群では、嘔吐及び悪心が 1 例（同一被験者）に各 1 件、SI-613 30 mg 群では、アナフィラキシーショック、不安定狭心症、自律神経発作、斜視矯正術及びアナフィラキシー反応が各 1 例 1 件であった。このうちアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は治験薬との因果関係ありと判断された。その他はいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は、治験薬初回投与後当日に発現した。いずれも投与直後に異常はなく、帰宅後、まず治験薬投与部位に腫脹等の症状が発現し、投与後 3 時間以内に皮膚症状（蕁麻疹又はそう痒感）、その後消化器症状（嘔気、嘔吐）が発現したもので、重症度は中等度であり、治験薬の投与は中止された。いずれの事象も薬剤等による治療が行われ、アナフィラキシーショックは発現後 6 日、アナフィラキシー反応は発現後 8 日で回復と判断され、コントロール可能な事象であった。

個々の事象の詳細については、〔2.7.6.2.6.1、2.7.6.3.6.1、2.7.6.4.6.1〕に示した。

2） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

膝以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に実施した試験（613/1033 試験）において発現した死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5.2-9 に示した。

613/1033 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群 2.1%（3/146）に認められた。内訳は、プラセボ群では、硬膜下血腫が肩関節に 1 例 1 件、SI-613 30 mg 群では、小脳出血が肩関節に 1 例 1 件、橈骨骨折が肘関節に 1 例 1 件、虚血性大腸炎が股関節に 1 例 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

個々の事象の詳細については、〔2.7.6.5.6.1〕に示した。

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験（613/1032 試験）において発現した死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5.2-10 に示した。

613/1032 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 6.0%（10/166）に認められた。いずれの事象も膝関節で認められ、内訳は、虫垂炎が 2 例に各 1 件、カンピロバクター感染及び蜂巣炎が 1 例（同一被験者）に各 1 件、不安定狭心症が 1 例 2 件、乳癌、脳梗塞、急性心筋梗塞、肛門ポリープ、心房細動及び大腸ポリープが各 1 例 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

個々の事象の詳細については、〔2.7.6.6.6.1〕に示した。

表 2.5.5.2-6. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1021 試験

被験者番号	群	性別 年齢（歳）	有害事象 No. 器官別大分類	報告者の用語 基本語	発現日（日 [a]）	転帰 転帰日（日 [b]）	重症度 重篤性	因果関係	処置 詳細
[redacted]-05	Placebo	女性 53	1 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	大腸癌 結腸癌	20[redacted]-06-25 (36)	未回復 20[redacted]-8-8 (45)	中等度 重篤	なし	あり 内視鏡的ポリープ・粘膜切除術
[redacted]-04	Placebo	女性 68	1 眼障害	黄斑上膜症（右眼） 黄斑線維症	20[redacted]-5-16 (41)	回復 20[redacted]-6-28 (44)	中等度 重篤	なし	あり 硝子体手術
			2 眼障害	白内障（右眼） 白内障	20[redacted]-5-16 (41)	回復 20[redacted]-6-28 (44)	中等度 重篤	なし	あり 水晶体再建術
[redacted]-11	SI-613 30 mg	男性 70	5 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	左肺癌 肺の悪性新生物	20[redacted]-8-22 (55)	未回復 20[redacted]-8-26 (5)	重度 重篤	なし	なし

MedDRA/J Version 16.1
a：発現日 - 投与日 ＋1
b：転帰日 - 発現日 ＋1
〔5.3.5.1-1 付録 16.2.7.1-2 改編〕

表 2.5.5.2-7. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1022 試験

被験者番号	群	性別 年齢（歳）	有害事象 No. 器官別大分類	報告者の用語 基本語	発現日（日 [a]） 発現のタイミング	転帰 転帰日（日 [b]）	重症度 重篤性	因果関係 治験薬に対してとられた処置	その他の処置 詳細
[redacted]-04	Placebo	女性 67	1 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Left breast cancer suspect 乳癌	20[redacted]-11-06 (143) 3 回目投与後	未回復 20[redacted]-11-25 (20)	中等度 重篤	なし 該当せず	なし
[redacted]-06	Placebo	女性 61	2 感染症および寄生虫症	Acute pneumonia 肺炎	20[redacted]-07-06 (43) 2 回目投与後	回復 20[redacted]-07-27 (22)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬
[redacted]-14	SI-613 30 mg	男性 72	3 心臓障害	Heart disease suspect 心障害	20[redacted]-11-10 (141) 3 回目投与後	回復 20[redacted]-11-30 (21)	中等度 重篤	なし 該当せず	なし

MedDRA/J Version 18.0
a: 発現日 - 投与開始日 ＋1
b: 転帰日 - 発現日 ＋1
〔5.3.5.1-2 Table 12.3-1、Listing 16.2-5 改編〕

表 2.5.5.2-8. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1031 試験

被験者番号	群	性別 年齢（歳）	有害事象 No. 器官別大分類	有害事象 報告者の用語 基本語	発現日（日[a]） 発現のタイミング	転帰 転帰日（日[b]）	重症度 重篤性	因果関係 治験薬に対して とられた処置	その他の処置 詳細
[redacted]-02	Placebo	男性 74	4 胃腸障害	Vomiting 嘔吐	20[redacted]-09-19 (61) 3 回目投与後	回復 20[redacted]-09-21 (3)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬
			5 胃腸障害	Queasy 悪心	20[redacted]-09-19 (61) 3 回目投与後	回復 20[redacted]-09-24 (6)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬
[redacted]-01	SI-613 30 mg	女性 55	1 免疫系障害	Anaphylactic shock アナフィラキシーショック	20[redacted]-07-19 (1) 初回投与後	回復 20[redacted]-07-24 (6)	中等度 重篤	あり 投与中止	あり 併用薬、排液
[redacted]-11	SI-613 30 mg	男性 64	1 心臓障害	Angina unstable 不安定狭心症	20[redacted]-12-12 (22) 初回投与後	軽快 20[redacted]-04-24 (134)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬、ステント留置
[redacted]-22	SI-613 30 mg	女性 71	1 神経系障害	Autonomic seizure 自律神経発作	20[redacted]-08-08 (59) 3 回目投与後	回復 20[redacted]-08-08 (1)	中等度 重篤	なし 投与中止	あり 併用薬、酸素吸入、加温、点滴
[redacted]-50	SI-613 30 mg	女性 72	1 外科および内科処置	Strabismus correction 斜視矯正術	20[redacted]-10-31 (113) 5 回目投与後	回復 20[redacted]-11-03 (4)	中等度 重篤	なし なし	あり 手術
[redacted]-01	SI-613 30 mg	女性 52	1 免疫系障害	Anaphylaxis アナフィラキシー反応	20[redacted]-06-05 (1) 初回投与後	回復 20[redacted]-06-12 (8)	中等度 重篤	あり 投与中止	あり 併用薬

MedDRA/J Version 21.1
a：発現日 - 投与開始日 +1
b：転帰日 - 発現日 +1
〔5.3.5.1-3 Table 12.3-3、Listing 16.2-5 改編〕

表 2.5.5.2-9. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1033 試験

被験者番号	群 対象関節	性別 年齢（歳）	有害事象 No. 器官別大分類	有害事象 報告者の用語 基本語	発現日（日[a]） 発現のタイミング	転帰 転帰日（日[b]）	重症度 重篤性	因果関係 治験薬に対してとられた処置	その他の処置 詳細
[redacted]-04	Placebo 肩関節	男性 72	1 傷害、中毒および処置合併症	Traumatic chronic subdural hematoma 硬膜下血腫	20[redacted]-07-03 (30) 2 回目投与後	軽快 20[redacted]-08-24 (53)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬、穿頭洗浄術
[redacted]-08	SI-613 30 mg 肩関節	男性 70	1 神経系障害	Cerebellar hemorrhage 小脳出血	20[redacted]-10-15 (57) 2 回目投与後	軽快 20[redacted]-11-19 (36)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬、ワーファリン服用中止
[redacted]-05	SI-613 30 mg 肘関節	男性 76	1 傷害、中毒および処置合併症	Right radius styloid fracture 橈骨骨折	20[redacted]-06-22 (75) 3 回目投与後	軽快 20[redacted]-07-02 (11)	中等度 重篤	なし 該当せず	あり デブリードマン施工、縫合
[redacted]-07	SI-613 30 mg 股関節	女性 67	1 胃腸障害	Ischemic enteritis 虚血性大腸炎	20[redacted]-06-19 (26) 初回投与後	回復 20[redacted]-07-23 (35)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬

MedDRA/J Version 22.0
a：発現日 - 投与開始日 +1
b：転帰日 - 発現日 +1
〔5.3.5.1-4 Table 12.3-2、Listing 16.2-5 改編〕

表 2.5.5.2-10. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1032 試験

被験者番号	対象関節	性別 年齢（歳）	有害事象 No.	器官別大分類	報告者の用語 基本語	発現日（日[a]） 発現のタイミング	転帰 転帰日（日[b]）	重症度 重篤性	因果関係 治験薬に対してとられた処置	その他の処置 詳細
[redacted]-05	膝関節	女性 79	2	感染症および寄生虫症	Appendicitis 虫垂炎	20[redacted]-05-23 (45) 2 回目投与後	回復 20[redacted]-05-25 (3)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬、腹腔鏡下手術
[redacted]-13	膝関節	女性 46	1	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Breast adenocarcinoma 乳癌	20[redacted]-07-26 (60) 2 回目投与後	未回復 20[redacted]-07-27 (2)	重度 重篤	なし なし	なし
[redacted]-02	膝関節	女性 66	1	神経系障害	Cerebral infarction 脳梗塞	20[redacted]-12-11 (249) 9 回目投与後	回復 20[redacted]-12-29 (19)	重度 重篤	なし 休薬	あり 併用薬
[redacted]-04	膝関節	女性 71	2	心臓障害	STEMI 急性心筋梗塞	20[redacted]-10-03 (182) 7 回目投与後	回復 20[redacted]-10-19 (17)	重度 重篤	なし なし	あり 経皮的冠動脈形成術
[redacted]-13	膝関節	女性 75	3	胃腸障害	Anal polyp 肛門ポリープ	20[redacted]-05-18 (339) 13 回目投与後	回復 20[redacted]-05-20 (3)	重度 重篤	なし 該当せず	あり 併用薬、ポリープ切除術
[redacted]-12	膝関節	女性 66	1	感染症および寄生虫症	Acute appendicitis 虫垂炎	20[redacted]-09-12 (76) 3 回目投与後	回復 20[redacted]-10-15 (34)	中等度 重篤	なし なし	あり 併用薬、手術
[redacted]-16	膝関節	男性 69	2	心臓障害	Unstable angina 不安定狭心症	20[redacted]-04-05 (254) 10 回目投与後	回復 20[redacted]-05-08 (34)	重度 重篤	なし なし	あり 併用薬、ステント留置
			5	心臓障害	Unstable angina 不安定狭心症	20[redacted]-04-17 (266) 10 回目投与後	回復 20[redacted]-06-26 (71)	重度 重篤	なし なし	あり ステント留置
[redacted]-10	膝関節	男性 49	4	心臓障害	Worsening atrial fibrillation paroxysmal 心房細動	20[redacted]-09-01 (92) 4 回目投与後	回復 20[redacted]-05-11 (253)	軽度 重篤	なし なし	あり 併用薬、ワルファリン中止、カテーテルアブレーション
[redacted]-01	膝関節	女性 79	4	感染症および寄生虫症	Campylobacter infection カンピロバクター感染	20[redacted]-03-14 (345) 13 回目投与後	回復 20[redacted]-03-22 (9)	中等度 重篤	なし 該当せず	あり 保存療法
			5	感染症および寄生虫症	Phlegmon of both feet 蜂巣炎	20[redacted]-03-20 (351) 13 回目投与後	回復 20[redacted]-04-03 (15)	中等度 重篤	なし 該当せず	あり 併用薬
[redacted]-02	膝関節	女性 70	1	胃腸障害	Colonic polyp 大腸ポリープ	20[redacted]-05-18 (32) 2 回目投与後	回復 20[redacted]-06-12 (26)	軽度 重篤	なし なし	あり ポリープ切除

MedDRA/J Version 22.0
a：発現日 - 投与開始日 +1
b：転帰日 - 発現日 +1
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2、Listing 16.2-5 改編〕

2.5.5.2.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象について以下に示した。

（1） 投与中止に至った有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験）

膝 OA 患者を対象とした 613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験において発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を示した。なお、613/1021 試験は単回投与のため、試験中止に至った有害事象を示した。

613/1021 試験において、試験中止に至った有害事象は、SI-613 15 mg 群 5.0%（2/40）に認められ、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群では認められなかった。SI-613 15 mg 群では、腰部脊柱管狭窄症及び脊柱管狭窄症が各 1 例に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

613/1022 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、SI-613 30 mg 群 1.1%（1/87）に認められ、プラセボ群では認められなかった。SI-613 30 mg 群で認められた事象は、注射部位関節の炎症であり、治験薬との因果関係ありと判断された。当該事象は、2 回目投与後に発現し、重症度は軽度であり、処置なく発現 15 日目で回復と判断された。

613/1031 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 0.9%（2/220）、SI-613 30 mg 群 1.4%（3/220）に認められた。プラセボ群では、関節腫脹及び注射部位疼痛が各 1 例に、SI-613 30 mg 群では、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び自律神経発作が各 1 例に認められた。このうち、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治験薬との因果関係ありと判断された。その他はいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。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、いずれも初回投与後に発現し、重症度は中等度であり、薬剤等による治療が行われ、アナフィラキシーショックは発現後 6 日、アナフィラキシー反応は発現後 8 日で回復と判断された〔2.7.4.2.1.4〕。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.4〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験（613/1032 試験）において発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を示した。

613/1032 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 0.6%（1/166）に認められた。動悸が股関節の 1 例に認められ、重症度は軽度、治験薬との因果

関係は関連ありと判断された。当該事象は 3 回目投与後に発現し、処置なく発現日当日に回復と判断された〔2.7.4.2.1.4〕。

2.5.5.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

SI-613 の投与経路、薬理作用及び臨床試験結果から懸念されるリスクについて、第 III 相試験である 613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験において評価対象とする事象を事前に規定して評価した。評価対象とした事象は、SI-613 が関節腔内への注射製剤であることから、治験薬投与部位に発現した有害事象、SI-613 が NSAID である DF を含有していることから、NSAID で特徴的な有害事象である消化管障害に関連する有害事象、また、臨床試験においてアナフィラキシー関連事象が 2 件発現したことから、アナフィラキシーに関連する有害事象及び過敏症に関連する有害事象とした。

上記に加え、事前規定はしていないが、NSAID で特徴的な有害事象として、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験において発現した腎機能に関連する有害事象並びに心臓血管系に関連する有害事象を評価した。

評価対象とした事象の定義を以下に示した。

- 治験薬投与部位に発現した有害事象：医師が治験薬投与部位に発現した事象として報告した有害事象
- 消化管障害に関連する有害事象：SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」（広域）に含まれる基本語（PT）に該当する有害事象
- アナフィラキシーに関連する有害事象：SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）に含まれる PT に該当する有害事象
- 過敏症に関連する有害事象：SMQ「過敏症」（広域）に含まれる PT に該当する有害事象
- 腎機能に関連する有害事象：SMQ「急性腎不全」（広域）、SMQ「慢性腎臓病」（広域）に含まれる PT 及び PT「尿中血陽性」に該当する有害事象
- 心臓血管系に関連する有害事象：SMQ「心不全」（広域）、SMQ「虚血性心疾患」（広域）、SMQ「不整脈」（広域）に含まれる PT に該当する有害事象

（1） 治験薬投与部位に発現した有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、治験薬投与部位に発現した有害事象は、プラセボ群 9.1%（20/220）、SI-613 30 mg 群 8.6%（19/220）に認められ、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。プラセボ群では、注射部位関節痛が 2.7%（6/220）、関節痛及び変形性関節症が各 1.4%（3/220）、注射部位疼痛が 0.9%（2/220）、関節滲出液、関節硬直、関節腫脹、滑膜炎、注射部位関節不快感、注射部位関節腫脹及び注入に伴う反応が各 0.5%（1/220）に、SI-613 30 mg 群では、注射部位関節痛が 2.7%（6/220）、変形性関節症が 1.8%（4/220）、関節痛が 1.4%（3/220）、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、四肢不快感、腱炎、倦怠感及び末梢性浮腫が各 0.5%（1/220）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 3.2%（7/220）に認められた。プラセボ群では、注射部位関節痛が 1.4%（3/220）、関節痛、関節滲出液、関節硬直、注射部位関節不快感及び注射部位疼痛が各 0.5%（1/220）に、SI-613 30 mg 群では、注射部位関節痛が 1.8%（4/220）、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び四肢不快感が各 0.5%（1/220）に発現した。

重篤な有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現し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各 1 例であり、いずれの事象も因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で発現した注射部位疼痛及び関節腫脹が各 1 例、SI-613 30 mg 群で発現し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各 1 例であり、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックは、因果関係ありと判断された〔2.7.4.2.1.5〕。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、治験薬投与部位に発現した有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群 4.9%（7/144）、SI-613 30 mg 群 6.8%（10/146）に認められ、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。また、対象関節間及びそれぞれの対象関節での投与群間で、有害事象の発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。プラセボ群では、注射部位関節痛が 2.1%（3/144）、肘部管症候群、注射部位内出血、注射部位湿疹及び注射部位損傷が各 0.7%（1/144）に、SI-613 30 mg 群では、注射部位関節痛が 4.1%（6/146）、関節裂隙狭小化、筋骨格痛、注射部位知覚低下及び注射部位関節腫脹が各 0.7%（1/146）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、プラセボ群 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群 1.4%（2/146）に認められた。プラセボ群では、注射部位関節痛が 0.7%（1/144）に、SI-613 30 mg 群では、筋骨格痛及び注射部位関節腫脹が各 0.7%（1/146）に発現した。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験において、治験薬投与部位に発現した有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 10.8%（18/166）に認められた。注射部位関節痛が 8.4%（14/166）、関節ロック、変形性関節症、注射部位関節滲出液、注射部位関節腫脹、注射部位浮腫及び上顆炎が各 0.6%（1/166）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、注射部位関節痛のみ認められ、7.8%（13/166）に発現した。治験薬投与部位に発現した有害事象はプラセボ対照試験と同様であり、長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

（2） 消化管障害に関連する有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、消化管障害に関連する有害事象は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群では 0.5%（1/220）に認められた。SI-613 30 mg 群で認められた事象は胃潰瘍であり、治験薬との因果関係は否定された。当該事象は、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、消化管障害に関連する有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群では 0.7%（1/146）に認められた。SI-613 30 mg 群で腹部不快感が肩関節の 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。当該事象は、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験において、消化管障害に関連する有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 1.2%（2/166）に認められた。胃潰瘍及びびらん性胃炎が各 0.6%（1/166）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。消化管障害に関連する有害事象に関して、長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

（3） アナフィラキシーに関連する有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、アナフィラキシーに関連する有害事象は、プラセボ群 2.7%（6/220）、SI-613 30 mg 群 1.8%（4/220）に認められ、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。プラセボ群では、発疹が 1.8%（4/220）、咳嗽、そう痒症及び蕁麻疹が各 0.5%（1/220）に、SI-613 30 mg 群では、蕁麻疹が 0.9%（2/220）、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各 0.5%（1/220）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現し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であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現し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各 1 例であり、いずれの事象も因果関係ありと判断された〔2.7.4.2.1.5〕。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、アナフィラキシーに関連する有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群 2.8%（4/144）、SI-613 30 mg 群 3.4%（5/146）に認められ、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。また、対象関節間及びそれぞれの対象関節での投与群間で、有害事象の発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。プラセボ群では、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び血圧低下が各 0.7%（1/144）に、SI-613 30 mg 群では、喘息が 1.4%（2/146）、咳嗽、呼吸困難及びそう痒症が各 0.7%（1/146）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現した呼吸困難であった。当該事象は、股関節の被験者 1 例で治験薬 2 回目投与の約 5 分後に息苦しさが認められたもので、同時に悪心及び投与約 1 時間後に振戦が認められた。バイタルサインに大きな変化はなかった。重症度は軽度であり、薬剤等による処置なく発現当日に回復した。なお、担当医師はこれらの 3 事象をアナフィラキシーではないと判断している。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験において、アナフィラキシーに関連する有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 4.2%（7/166）に認められた。紅斑及び蕁麻疹が各 1.2%（2/166）、喘息、胸部不快感及び浮腫が各 0.6%（1/166）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。アナフィラキシーに関連する有害事象はプラセボ対照試験と同様であり、長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

（4） 過敏症に関連する有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、過敏症に関連する有害事象は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 5.5%（12/220）に認められ、投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。プラセボ群では、発疹が 1.8%（4/220）、結膜炎及び湿疹が各 0.9%（2/220）、口内炎、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹、及び注入に伴う反応が各 0.5%（1/220）に、SI-613 30 mg 群では、湿疹が 2.3%（5/220）、結膜炎及び蕁麻疹が各 0.9%（2/220）、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、季節性アレルギー、及びアレルギー性結膜炎が各 0.5%（1/220）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、SI-613 30 mg 群で認められ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であった〔2.7.4.2.1.5〕。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現し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各 1 例であり、いずれの事象も因果関係ありと判断された。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、過敏症に関連する有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群 3.5%（5/144）、SI-613 30 mg 群 3.4%（5/146）に認められ、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。また、対象関節間及びそれぞれの対象関節での投与群間で、有害事象の発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。プラセボ群では、口内炎、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び注射部位湿疹が各 0.7%（1/144）に、SI-613 30 mg 群では、喘息が 1.4%（2/146）、結膜炎、季節性アレルギー及びそう痒症が各 0.7%（1/146）に発現した。いずれの事象も因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1033 試験において、過敏症に関連する有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 13.9%（23/166）に認められた。湿疹が 6.0%（10/166）、口内炎が 1.8%（3/166）、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、紅斑及び蕁麻疹が各 1.2%（2/166）、季節性アレルギー、喘息、接触皮膚炎及び薬疹が各 0.6%（1/166）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。過敏症に関連する有害事象はプラセボ対照試験同様であり、長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

（5） 腎機能に関連する有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、腎機能に関連する有害事象は、プラセボ群 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群 0.5%（1/220）に認められ、投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。プラセボ群では血中クレアチニン増加が 1 例に、SI-613 30 mg 群では腎機能障害が 1 例に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、腎機能に関連する有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群では 0.7%（1/146）に認められた。SI-613 30 mg 群で尿中蛋白陽性が肩関節の 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。当該事象は、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験において、腎機能に関連する有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 1.2%（2/166）に認められた。高カリウム血症、血中クレアチニン増加及び尿中蛋白陽性が各 0.6%（1/166）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。腎機能に関連する有害事象に関して、長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

（6） 心臓血管系に関連する有害事象

1） プラセボ対照試験

a) 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、心臓血管系に関連する有害事象は、プラセボ群 1.4%（3/220）、SI-613 30 mg 群 3.2%（7/220）に認められ、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった。プラセボ群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 0.9%（2/220）、末梢性浮腫が 0.5%（1/220）に、SI-613 30 mg 群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1.8%（4/220）、不整脈、末梢性浮腫及び不安定狭心症が各 0.5%（1/220）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現した不安定狭心症が 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、心臓血管系に関連する有害事象は、肩、肘、股及び足関節合計でプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群では 2.1%（3/146）に認められた。SI-613 30 mg 群で動悸が 2.1%（3/146）に発現し、このうち 1 例が治験薬との因果関係ありと判断された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.5〕。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験において、心臓血管系に関連する有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 4.2%（7/166）に認められた。動悸が 1.2%（2/166）、浮腫、急性心筋梗塞、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、不安定狭心症及び心房細動が各 0.6%（1/166）に発現した。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、動悸の 1 例 2 件であった。心臓血管系に関連する有害事象に関して、長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

重篤な有害事象は、不安定狭心症が 1 例 2 件、急性心筋梗塞及び心房細動が各 1 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、動悸が 1 例であり、治験薬との因果関係ありと判断された〔2.7.4.2.1.5〕。

2.5.5.3 臨床検査、その他の安全性評価項目の結果

2.5.5.3.1 臨床検査値の評価

プラセボ対照試験及び長期投与試験のいずれの検査項目においても、臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった〔2.7.4.3.1〕。

プラセボ対照試験において、器官別大分類（SOC）「臨床検査」に該当する有害事象は、613/1021 試験では、プラセボ群 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群 12.5%（5/40）、SI-613 30 mg 群 14.6%（6/41）、613/1022 試験では、プラセボ群 6.7%（6/89）、SI-613 30 mg 群 4.6%（4/87）、613/1031 試験では、プラセボ群 3.2%（7/220）、SI-613 30 mg 群 8.2%（18/220）、613/1033 試験では、プラセボ群 4.2%（6/144）、SI-613 30 mg 群 2.1%（3/146）に認められた。613/1031 試験では、プラセボ群に比べて SI-613 30 mg で多く発現し、その内、肝機能に関連する臨床検査値異常が多く認められたが、臨床上問題となる変化は認められなかった。プラセボ対照試験で認められた SOC「臨床検査」に該当する有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。

長期投与試験において、SOC「臨床検査」に該当する有害事象は、5.4%（9/166）に認められた。重症度は、軽度又は中等度であった。認められた事象はプラセボ対照試験と同様であり、長期投与により新たに認められた傾向はなかった〔2.7.4.3.2〕。

2.5.5.3.2 バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

プラセボ対照試験及び長期投与試験において、血圧、脈拍数及び体温に臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった。また、個々の被験者においても臨床上問題となる変化は認められなかった〔2.7.4.4.1〕。

2.5.5.3.3 関節徒手検査

投与局所の状態を確認する目的で、投与関節の関節液滲出、腫脹、発赤及び熱感の程度を調査した。なお、関節徒手検査は、613/1022 試験（関節液滲出、腫脹、発赤のみの調査）、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験で実施した。

プラセボ対照試験及び長期投与試験において、関節滲出液、腫脹、発赤及び熱感に臨床上問題となる変化は認められなかった〔2.7.4.4.2〕。

2.5.5.3.4 画像検査（X 線検査）

治験薬投与後の関節構造変化（悪化）の有無を確認する目的で、X 線検査を用いて関節構造（骨棘、関節裂隙狭小化、骨硬化、骨端変形）の変化を調査した。なお、X 線検査による関節構造の変化の調査は、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験で実施した。撮像方法の詳細は〔2.7.4.1.1.2〕に示す。

（1） プラセボ対照試験

1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

613/1031 試験において、最終評価時（初回投与後 24 週時又は中止時）の対象膝の構造変化について、ベースラインから「変化あり」と判断された被験者の頻度は、骨棘はプラセボ群 0.9%（2/219）、SI-613 30 mg 群 1.8%（4/220）、関節裂隙狭小化はプラセボ群 3.2%（7/219）、SI-613 30 mg 群 3.6%（8/220）、骨硬化はプラセボ群 0.5%（1/219）、SI-613 30 mg 群 0.9%（2/220）、骨端変形はプラセボ群 0.5%（1/219）、SI-613 30 mg 群 0%（0/220）であった。「変化あり」と判断された被験者の頻度に投与群間で大きな違いはなく、臨床上問題となる変化も認められなかった〔2.7.4.4.3〕。

2） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

613/1033 試験において、最終評価時（初回投与後 12 週時又は中止時）の対象関節の構造変化について、ベースラインから「変化あり」と判断された被験者の頻度は、肩、肘、股及び足関節合計で、骨棘はプラセボ群 1.4%（2/144）、SI-613 30 mg 群 0.7%（1/146）、関節裂隙狭小化はプラセボ群 2.1%（3/144）、SI-613 30 mg 群 5.5%（8/146）、骨硬化はプラセボ群 2.1%（3/144）、SI-613

30 mg 群 2.7%（4/146）、骨端変形はプラセボ群 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群 0.7%（1/146）であった。関節裂隙狭小化が「変化あり」と判断された被験者が、股関節ではプラセボ群 0 例に対して SI-613 30 mg 群で 5 例認められたが、いずれも有害事象には該当しないと判断された。その他の対象関節及び投与群間では「変化あり」と判断された被験者の頻度に特記すべき違いはなかった。以上より、613/1033 試験において臨床上問題となる変化は認められなかった〔2.7.4.4.3〕。

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験において、初回投与後 24 週及び最終評価時（初回投与後 52 週時又は中止時）の対象関節の構造変化について、ベースラインから「変化あり」と判断された被験者の頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計でそれぞれ、骨棘は 0%（0/158）及び 0.6%（1/166）、関節裂隙狭小化は 1.9%（3/158）及び 2.4%（4/166）、骨硬化は 0.6%（1/158）及び 1.8%（3/166）であり、骨端変形はいずれも 0%（0/158 及び 0/166）であった。初回投与後 24 週と 52 週で大きな違いはなく、多くの被験者で X 線検査による関節構造変化は認められなかった。臨床上問題となる変化も認められなかった。613/1032 試験では、プラセボ対照試験より投与回数が多く長期間の観察であったが、関節構造変化が認められた被験者の頻度が増加する傾向はなく、長期投与による新たな傾向は認められなかった〔2.7.4.4.3〕。

2.5.5.4 特殊な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

（1） 性別による影響

613/1031 試験における有害事象の性別の発現頻度は、男性ではプラセボ群 50.7%（38/75）、SI-613 30 mg 群 60.0%（45/75）、女性ではプラセボ群 60.7%（88/145）、SI-613 30 mg 群 61.4%（89/145）、副作用の性別の発現頻度は、男性ではプラセボ群 5.3%（4/75）、SI-613 30 mg 群 4.0%（3/75）、女性ではプラセボ群 2.1%（3/145）、SI-613 30 mg 群 4.1%（6/145）であり、性別の投与群間で有害事象及び副作用の発現頻度に違いは認められなかった。613/1033 試験における有害事象の性別の発現頻度は、肩、肘、股及び足関節合計で、男性ではプラセボ群 40.7%（22/54）、SI-613 30 mg 群 47.2%（25/53）、女性ではプラセボ群 33.3%（30/90）、SI-613 30 mg 群 50.5%（47/93）であり、女性の SI-613 30 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、性別間での有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。副作用の性別の発現頻度は、男性ではプラセボ群で認められず、SI-613 30 mg 群 3.8%（2/53）、女性ではプラセボ群 1.1%（1/90）、SI-613 30 mg 群 4.3%（4/93）であり、性別の投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。613/1032 試験における有害事象の性別の発現頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で、男性 66.0%（33/50）、女性 80.2%（93/116）であり、女性で有害事象の発現頻度が高かった。副作用の性別の発現頻度は、男性 8.0%（4/50）、女性 9.5%（11/116）であり、性別間で副作用の発現頻度に違いは認められなかった〔2.7.4.5.1.1〕。

（2） 年齢による影響

613/1031 試験における有害事象の年齢別の発現頻度は、65 歳未満ではプラセボ群 53.8%（64/119）、SI-613 30 mg 群 55.0%（55/100）、65 歳以上ではプラセボ群 61.4%（62/101）、SI-613 30 mg 群 65.8%（79/120）、副作用の年齢別の発現頻度は、65 歳未満ではプラセボ群 4.2%（5/119）、SI-613 30 mg 群 4.0%（4/100）、65 歳以上ではプラセボ群 2.0%（2/101）、SI-613 30 mg 群 4.2%（5/120）であり、年齢別の投与群間で有害事象及び副作用の発現頻度に違いは認められなかった。613/1033 試験における有害事象の年齢別の発現頻度は、肩、肘、股及び足関節合計で、65 歳未満ではプラセボ群 37.8%（28/74）、SI-613 30 mg 群 49.3%（33/67）、65 歳以上 75 歳以下ではプラセボ群 43.2%（19/44）、SI-613 30 mg 群 44.7%（21/47）、75 歳超ではプラセボ群 19.2%（5/26）、SI-613 30 mg 群 56.3%（18/32）であり、65 歳未満の集団及び 75 歳超の集団の SI-613 30 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、年齢間での有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。副作用の年齢別の発現頻度は、65 歳未満ではプラセボ群 1.4%（1/74）、SI-613 30 mg 群 6.0%（4/67）、65 歳以上 75 歳以下ではプラセボ群で認められず、SI-613 30 mg 群 4.3%（2/47）、75 歳超ではプラセボ群、SI-613 30 mg 群ともに認められず、年齢別の投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。613/1032 試験における有害事象の年齢別の発現頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で、65 歳未満 68.6%（48/70）、65 歳以上 75 歳以下 78.0%（46/59）、75 歳超 86.5%（32/37）であり、年齢が高い集団で有害事象の発現頻度が高かった。副作用の年齢別の発現頻度は、65 歳未満 8.6%（6/70）、65 歳以上 75 歳以下 8.5%（5/59）、75 歳超 10.8%（4/37）であり、年齢間で副作用の発現頻度に違いは認められなかった〔2.7.4.5.1.2〕。

2.5.5.4.2 外因性要因：併用薬の使用による影響

プラセボ対照試験では、救済薬として配付したアセトアミノフェンのみ原疾患に対する治療薬としての使用を許容した。一方、長期投与試験では、経口の鎮痛剤や同時投与でない場合の IA-HA の原疾患に対する使用も許容した。そこで、長期投与試験において、NSAID（全身作用）及び IA-HA の使用による SI-613 の安全性への影響を評価した。

（1） NSAID 使用による影響

613/1032 試験における有害事象の NSAID 使用有無別の発現頻度は、NSAID 使用ありの集団では 85.1%（80/94）、NSAID 使用なしの集団では 63.9%（46/72）であり、NSAID 使用ありの集団で有害事象の発現頻度が高かった。NSAID 使用ありの集団で多く認められた有害事象は、インフルエンザ、上咽頭炎、咽頭炎、湿疹、変形性関節症、注射部位関節痛及び挫傷であった。副作用の NSAID 使用有無別の発現頻度は、NSAID 使用ありの集団では 10.6%（10/94）、NSAID 使用なしの集団では 6.9%（5/72）であり、NSAID 使用有無別で発現頻度に違いは認められなかった。また、NSAID の併用による消化管障害に関連する有害事象、腎機能に関連する有害事象及び心臓血管系に関連する有害事象の発現頻度の増加は認められなかった〔2.7.4.5.2.1〕。

（2） ヒアルロン酸製剤の関節内投与による影響

613/1032 試験における有害事象の IA-HA 使用有無別の発現頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で、IA-HA 使用なしの集団では 74.1%（83/112）、IA-HA 使用あり（24 週以下）の集団では 76.7%（23/30）、IA-HA 使用あり（24 週超）の集団では 83.3%（20/24）、副作用の IA-HA 使用有無別の発現頻度は、IA-HA 使用なしの集団では 10.7%（12/112）、IA-HA 使用あり（24 週以下）の集団では 6.7%（2/30）、IA-HA 使用あり（24 週超）の集団では 4.2%（1/24）であり、有害事象及び副作用の発現頻度に IA-HA 使用有無又は使用期間の増加に伴う違いは認められなかった。また、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度に、IA-HA 使用有無又は使用期間の増加に伴う違いは認められなかった〔2.7.4.5.2.1〕。

2.5.5.5 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していない。

2.5.5.6 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では、いずれの試験でも妊娠又は授乳中の女性を対象から除外したため、これらの患者に対する投与経験はない。なお、いずれの臨床試験においても妊娠例の報告はなかった。

非臨床試験において、ラットに SI-613 を膝関節腔内投与した際、乳汁中に移行することが確認されている〔2.6.4.6.3〕。なお、ラット及びウサギに SI-613 を静脈内投与（投与用量：1、3 及び 10 mg/kg（ラット）、0.4、1.2 及び 4 mg/kg（ウサギ））し全身曝露させた際、生殖発生毒性は認められていない〔2.6.6.6〕。

2.5.5.7 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

これまでに実施した臨床試験における SI-613 の最高投与量は、613/1111 試験での 60 mg/6 mL であり、単回膝関節腔内投与時の安全性及び忍容性が確認されている。また、その他のいずれの試験でも、被験者への過量投与の報告はなかった。

SI-613 は医師が投与することから、薬物乱用の可能性は低いと考え、薬物乱用に関する安全性は検討していない。

いずれの臨床試験においても、観察終了後に離脱症状及び反跳現象の誘発を示唆する所見の報告はなかった。

2.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する安全性を検討する特別な臨床試験は実施していないが、SI-613 の薬理作用に基づき、上記のような行動に対する悪影響は生じないものと予測される。

SI-613 による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について、臨床試験で発現した精神機能低下、協調障害、視覚障害の徴候や症状の可能性がある有害事象及び事故に関連する有害事象を評価した[(38)]。

事故に関連する有害事象として、613/1031 試験において、転倒がプラセボ群、SI-613 30 mg 群で各 2 例に認められた。また、精神機能低下に関連する有害事象として、613/1032 試験において、傾眠及び鎮静が SI-613 30 mg 群で各 1 例に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度であった。視覚障害に関連する有害事象及び協調に関連する有害事象はいずれの試験でも認められなかった。

以上より、SI-613 の自動車運転及び機械操作能力に対する影響はないと考えられた。

2.5.5.9 市販後の情報

SI-613 は、世界のいずれの国でも承認されておらず、市販後使用経験はない。

2.5.5.10 安全性に関する考察

(1) アナフィラキシー

本申請における有効性及び安全性を検討した主要な臨床試験である第 III 相試験（613/1031 試験、613/1033 試験、613/1032 試験）において、SI-613 30 mg は 532 例（613/1031 試験：220 例、613/1033 試験：146 例、613/1032 試験：166 例）に投与され、2 例にアナフィラキシーが認められた（613/1031 試験の SI-613 30 mg でアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例）。なお、その他の臨床試験（613/1111 試験、613/1021 試験、613/1022 試験、613/1121 試験）においては、SI-613 は全ての用量を含めて 255 例（SI-613 3 mg：6 例、SI-613 6 mg：6 例、SI-613 15 mg：52 例、SI-613 30 mg：179 例、SI-613 60 mg：12 例）に投与されたが、アナフィラキシーは認められていない。

第 III 相試験において、過敏症に関連する有害事象（SMQ「過敏症」（広域）に含まれる PT に該当する有害事象）又はアナフィラキシーに関連する有害事象（SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）に含まれる PT に該当する有害事象）の発現頻度に投与群間で大きな違いはなく、長期投与による新たな傾向も認められなかった。また、613/1031 試験で認められたアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応以外では、過敏症に関連する有害事象及びアナフィラキシーに関連する有害事象はいずれも、症状、随伴事象及びそれらの程度から、一般社団法人日本アレルギー学会作

成の「アナフィラキシーガイドライン[39]」（以下、アナフィラキシーガイドライン）に示される診断基準を満たさず、アナフィラキシーではないと考えられた。

613/1031 試験の SI-613 30 mg 群において各 1 例に認められたアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は、いずれも重篤な有害事象であり、重症度は中等度、治験薬との関連ありと判断された（2.5.5.2.3）。

両事象の発現状況、処置、経過及び検査結果は以下のとおりであった。

- いずれの事象も初回投与後に発現した。治験薬の投与は中止と判断されたため、2 回目以降は投与されていない。
- いずれの事象も投与直後に異常はなく帰宅した後、まず治験薬投与部位に腫脹等症状が発現し、投与後 3 時間以内に皮膚症状（蕁麻疹又はそう痒感）、その後に消化器症状（嘔気、嘔吐）が発現した。
- アナフィラキシーショックの 1 例は、投与後 8 時間に再来院した際、全身発疹、冷感、気分不快、顔面蒼白、ふるえ、血圧低下（88/64 mmHg（投与前 141/78 mmHg））が認められた。膝関節液の排液及びステロイドの点滴静注等の薬剤治療より症状は軽快し、入院加療なく帰宅した。その後、蕁麻疹症状は発現と消失を繰り返したが、投与後 6 日で回復と判断された。アナフィラキシー反応の 1 例は、投与後 4 時間に再来院した際、全身発疹、そう痒感、体動時の呼吸苦が認められた。再来院時の血圧は 108/74 mmHg（投与前 129/85 mmHg）であった。ステロイドの点滴静注等の薬剤治療により症状は軽快し一度帰宅したが、症状再発及び吐気、嘔吐が認められ、救急搬送により再び来院し入院加療となった。その後、そう痒感及び膨隆疹症状は発現と消失を繰り返したが、投与後 8 日で回復と判断された。
- 原因を特定する目的で、書面による同意取得後にアナフィラキシーショックの 1 例では好塩基球活性化試験、アナフィラキシー反応の 1 例では好塩基球活性化試験及びリンパ球幼若化試験を実施したが、いずれの被験者の検査結果も陰性であり、原因の特定には至らなかった。

なお、アナフィラキシーガイドライン[39]に示されるアナフィラキシーの重症度評価によると、両事象で認められたそれぞれの器官症状のうち、アナフィラキシーショックで認められた血圧低下（再来院時血圧：88/64 mmHg）は、循環器症状の「重症」に該当した（重症：収縮期血圧が平常時血圧の 70%未満又は 90 mmHg 未満、中等症：同 100 mmHg 未満）。その他の器官症状（皮膚・粘膜症状、消化器症状、呼吸器症状、神経症状）は、いずれも軽症～中等症であった。

アナフィラキシーガイドラインによると、薬剤によるアナフィラキシーの発現機序には、IgE が関与する免疫学的機序、IgE が関与しない免疫学的機序、マスト細胞の直接活性化等の非免疫学的機序があるとされている[39]。また、NSAID においては、COX 阻害作用を作用機序とする全ての

NSAID に対して過敏症状を生じる病態を指す NSAID 不耐性が存在すると考えられている。NSAID 不耐性によってアナフィラキシーを呈することは通常ないが、鼻症状や喘息発作が誘発されること（気道病変型）や、蕁麻疹や血管性浮腫が誘発されること（皮膚病変型）がある。NSAID 不耐性は初回投与からでも症状が発現する点で、NSAID に対するアレルギー反応とは病態が異なる[40][41]。

アナフィラキシーショック又はアナフィラキシー反応が発現したいずれの被験者も、治験参加時の聴取により HA 又は DF に対する過敏症が無いことが確認されていた〔2.7.4.1.3.1〕。また、いずれの事象も SI-613 30 mg の初回投与後に発現しており、各種検査においても原因の特定には至らなかったため、IgE の関与の有無にかかわらず免疫学的機序が両事象の発現に関与しているかは明確ではない。マスト細胞を直接活性化する薬剤としては、オピオイドや筋弛緩薬、抗生物質等が報告されているが[39][40][42]、HA や NSAID が作用を持つか否かは不明である。SI-613 は DF を含むため、NSAID 不耐性の関与も考えられるが、いずれの被験者にも NSAID の服用経験があり、治験参加時に聴取によりアスピリン喘息又はその既往が無いことが確認されていることからも〔2.7.4.1.3.1〕、NSAID 不耐性が両事象の機序と断定できない。

以上より、発現したアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は、症状の経過、程度及び薬剤等による治療により回復したことから、通常診療下で管理可能な事象であったと考えた。また、実施した臨床試験において、その他にアナフィラキシーに関連する臨床上問題となる事象は認められておらず、アナフィラキシー反応に関連する有害事象の発現頻度に群間差は認められていない。一方、両事象の発現の原因、機序は明確ではないものの、SI-613 との関連は否定できず、上市後に同一事象が発現する可能性は否定できない。しかし、発現後の処置によって対処可能であると考える。以下にアナフィラキシーに対する予防及び軽減方法について記載する。

・ 予防：

上記のとおり両事象の発現機序は明確ではなく、プレスクリーニングの効果は不確定と考える。しかし、一般社団法人日本医療安全調査機構作成の「医療事故の再発防止に向けた提言第 3 号　注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析（平成 30 年 1 月）」[43]では、「アナフィラキシーはあらゆる薬剤で発症の可能性があり、複数回、安全に使用できた薬剤でも発症し得ることを認識する。」と提言されており、アナフィラキシーガイドライン[39]では、予防方法として「既知の誘因の回避」と示されている。したがって、SI-613 の投与前に、SI-613 及び SI-613 の構成成分である HA 及び DF へのアレルギー素因の有無、並びにアスピリン喘息の有無及び既往歴を聴取し、発症リスクのある患者への投与を回避することが、予防に対して重要であると考える。

・ 軽減：

いずれの事象も一般的なアナフィラキシーに対する処置[39]により症状は軽快しており、事象発生時に適切な処置を行うことで対応可能と考える。

（2） 臨床試験で認められた喘息

第 III 相試験において、喘息が SI-613 30 mg 群の 3 例（613/1033 試験：2 例、613/1032 試験：1 例）に認められた。NSAID により誘発される喘息発作としてアスピリン喘息がある。アスピリン喘息の症状は、鼻症状（鼻閉、鼻汁）の悪化を伴う中発作以上の喘息発作であり、発生機序には NSAID 不耐性が関与するとされている[40] [44]。また、剤型の違いによる差異はあるものの、症状は投与後早期に発現し、坐薬や注射剤では投与後数分から数十分以内、貼付剤でも投与後数時間に発現するとされている[41] [44]。

臨床試験で認められた喘息はいずれも直近の投与後 7 日以降に発現した。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定され、薬剤処置により軽快又は回復した。3 例中 2 例は、喘息発現後の SI-613 30 mg 投与において再発は認められなかった。残りの 1 例は喘息の発現が最終投与後であった。また、いずれの被験者においても鼻症状の発現は報告されておらず、喘息が発現した日に併発した有害事象は、3 例中 1 例で認められた感冒のみであった。なお、いずれの被験者も治験参加時に聴取によりアスピリン喘息又はその既往が無いことを確認されていた。

以上より、臨床試験で認められた喘息はいずれもアスピリン喘息には該当しないと考えられた。

（3） 長期投与時の安全性

613/1031 試験では、膝 OA 患者に SI-613 30 mg を 6 箇月（4 週ごと 6 回）投与した。220 例に SI-613 30 mg が投与され、そのうち 6 回全て投与された被験者は 204 例（92.7%）であった。初回発現時期別及び再発現を含む発現時期別の有害事象の評価では、投与回数の増加に伴い有害事象の発現頻度が増加する傾向はなく、発現時期別の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった。また、投与当日に発現した有害事象の発現時期別の評価においても、発現時期別の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった。613/1032 試験では、膝、肩、肘、股及び足 OA 患者に SI-613 30 mg を 12 箇月間（4 週ごと 13 回）投与した。166 例に SI-613 30 mg が投与され、そのうち 13 回全て投与された被験者は 155 例（93.4%）であった。初回発現時期別の有害事象の評価では、投与回数の増加に伴い有害事象が新たに発現するような傾向は認められなかった。再発現を含む発現時期別の有害事象の評価では、いずれの事象でも投与回数の増加に伴う発現頻度の増加は認められなかった。

以上より、SI-613 30 mg の長期投与時の安全性に問題はないと考えられた。

（4） 内因性要因・外因性要因による影響

613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験おいて、性別及び年齢別の有害事象及び副作用の発現頻度の検討を行った結果、いずれの試験においても検討した因子の安全性への影響は認められなかった。

613/1032 試験において、NSAID（全身作用）及び IA-HA の使用による安全性への影響を評価した。NSAID を使用した集団において、使用していない集団と比較して有害事象の発現頻度が高かっ

たが、NSAID を使用した集団で多く認められた有害事象は、SI-613 と NSAID の併用により発現したと考えられる事象ではなかった。IA-HA の使用による安全性への影響は認められなかった。

2.5.5.11 安全性のまとめ

- 膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験では、有害事象の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった。613/1033 試験では投与当日に発現した有害事象が SI-613 30 mg 群で多かったが、臨床上問題となる事象は認められなかった。また、長期投与により有害事象の発現頻度が増加する傾向や、新たな有害事象が発現する傾向は認められなかった。
- 重篤な副作用は、613/1031 試験において SI-613 30 mg 群にアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例（0.5%（1/220））認められ、いずれも治験薬の投与中止と判断された。いずれの事象も、症状の経過、程度及び薬剤等による治療により回復したことから通常診療下で管理可能な事象であった。
- SI-613 の投与経路、薬理作用及び臨床試験結果から懸念されるリスクについて、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度が高かったが、投与群間で差はなかった。消化管障害に関連する事象においては、臨床上の問題は認められなかった。アナフィラキシーに関連する事象及び過敏症に関連する事象においては、重篤な副作用であるアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が認められたが、その他に臨床上の問題は認められなかった。
- 関節徒手検査による投与局所の状態や X 線検査による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なかった。また、長期投与に伴う新たな傾向は認められなかった。
- 安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性因子は認められなかった。

以上より、SI-613 30 mg の忍容性が示されたと結論づけた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

OA の疾患特性は、2.5.1.1 に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

OA に対する現行の治療及び新たな治療方法の医学的必要性は、2.5.1.2 に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

（1） 膝 OA に対して優れた効果を示す

1） SI-613 30 mg のプラセボに対する優越性が検証された

613/1031 試験において、主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群と比較して WOMAC A（痛み）スコアに有意差が認められ、膝 OA 患者における SI-613 30 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

2） 4 週ごとに投与し、効果が維持された

治験薬を 4 週ごとに投与した 613/1022 試験及び 613/1031 試験では、WOMAC A（痛み）スコアの平均値は治験薬の投与の度に低下し、初回投与後 12 週までの変化量の投与群間の差はそれぞれ−5.7〜−9.1 mm、−4.7〜−7.2 mm と 4 週に 1 回の投与で効果の持続が認められた。4 週ごとに 6 回投与した 613/1031 試験では、初回投与後 16 週以降の WOMAC A（痛み）スコアの変化量の投与群間の差は−4.0 mm〜−5.0 mm であり、初回投与後 24 週間の平均では−5.6 mm（−9.1, −2.2 mm、p = 0.001）であった。また、時点評価においては初回投与後 20 週までの全ての時期で群間差に有意差を認めたが、投与後 24 週では有意差は認められなかった（p = 0.082）。しかし、6 回目投与である初回投与後 20 週から 24 週でも WOMAC A（痛み）スコアは低下が認められており、効果の維持が示された。

613/1032 試験においては、4 週ごとに投与を繰り返し、初回投与後 52 週まで効果が維持されることが確認された。

以上より、SI-613 30 mg による効果は、4 週ごとに投与し維持された。

3） 投与後早期から効果を示した

膝 OA 患者を対象としたいずれの試験においても、WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、初回投与後 1 週から低下し、613/1031 試験では、初回投与後 1 週からプラセボに対する有意差が認められた。また、被験者日誌による 1 日ごとの評価では、初回投与後 1 日（投与当日）を除く全ての日でプラセボに対する有意差が認められた。

以上より、SI-613 30 mg による効果は、投与後早期から認められた。

4） 膝 OA の痛みに加え、全般的な症状も改善した

OARSI FDA Osteoarthritis Devices Working Group によれば、膝 OA の主症状である痛みと機能改善を評価するに当たり、評価項目として痛みの測定、WOMAC、被験者による QOL 評価及び OMERACT Responder Rate 等が推奨されている[28]。また、FDA は、痛み、機能及び全般評価における効果を示すことで、申請医薬品の適応が、膝 OA の症状・徴候となることを提唱している[45]。613/1031 試験においては、WOMAC A（痛み）及び C（日常行動の困難度）、被験者の全般的評価はもとより、レスポンダー、QOL、救済薬の使用量等のあらゆる評価項目に対して良好な結果が得られた。

以上より、SI-613 30 mg は、膝 OA の主症状である痛みに加え、機能改善等の全般的な症状を改善した。

（2） 股及び足 OA に対する新たな治療選択肢となる

1） 股及び足 OA に対して有効性を示した

613/1033 試験において、主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を下回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた。副次評価項目についても、股関節では主要評価項目と同様に SI-613 30 mg 群で有意な改善が示された、足関節では多くの副次評価項目においてプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で改善が大きかった。なお、股及び足関節で観察された改善の大きさは、臨床的に意義があると考えられ、613/1031 試験及び 613/1033 試験で認められた被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は膝関節で −1.76、股関節で−2.90、足関節で−1.96 であり、股及び足 OA での改善は膝 OA と同等又はそれ以上であった。

以上より、SI-613 30 mg は、股及び足 OA に対する有効性が示された。

2） 膝以外の関節の OA に対する初めての関節機能改善剤

現在本邦で承認されている関節機能改善剤の IA-HA は、膝 OA にのみ保険適応を有する。膝 OA に対する IA-HA は標準治療法の 1 つとして、613/1031 試験では、参加した 440 例中の 259 例（58.9%）の被験者が過去に IA-HA による治療経験があった。また、膝 OA 診療ガイドライン [12] では IA-HA は推奨度 B（行うよう推奨する）とされており、診療ガイドライン上も標準治療に位置づけられている。一方、股 OA に関しては、股 OA ガイドライン [6] で、「IA-HA は、長期的な病期進行予防に関しては不明であるものの、短期的な疼痛の緩和、機能の改善に有用であり、安全性に関しては、これまでの報告から問題ないと考える。」と HA 製剤について言及されているものの、613/1033 試験に参加した 90 例中、過去に IA-HA による治療経験がある被験者は 4 例（4.4%）であった。また、足 OA に関しては、診療ガイドラインは存在しないものの、60 例中の 18 例（30.0%）が過去に IA-HA による治療経験を有し、関節機能改善剤が治療選択肢になることへの期待がうかがえる。

613/1033 試験では股及び足 OA で膝 OA と同等又はそれ以上の臨床的に意義があると考えられる改善が認められており、安全性においても臨床的に問題となる事象は認められなかったことから、SI-613 による股及び足 OA への関節腔内投与は膝 OA と同様に標準的な治療法になる可能性があり、SI-613 は膝以外の関節の OA に対する初めての関節機能改善剤として新たな治療法を提供する。

（3） OA 患者の関節機能を改善する

SI-613 は、低分子量 HA に DF を共有結合により化学的に結合させた製剤である。

SI-613 は、それ自体 COX-2 阻害活性を有しないが、関節腔内で DF を遊離することで、持続的な消炎鎮痛作用を示すことが非臨床試験で確認されている。また、ヒト軟骨細胞において、SI-613 は濃度依存的に MMP-1、-3 及び-13 の産生を抑制した。HA はこれらの酵素の産生を抑制することが報告されており [14] 、SI-613 も HA と同様に関節軟骨に対する保護作用を有することが示唆された。さらには、ヒト膝 OA 患者由来滑膜細胞において、SI-613 は高分子量ヒアルロン酸産生を促進した [24] 。その作用機序は、HAS の遺伝子である *HAS*2 mRNA 発現上昇及び HYAL の遺伝子である *HYAL*2 mRNA 発現抑制を含むことが示唆された [24] 。これらのことから、SI-613 は IA-HA と同様の関節機能改善作用を有することが推察された。したがって、低分子量 HA に DF を共有結合により化学的に結合させた製剤である SI-613 は、持続的な消炎鎮痛作用と低分子量 IA-HA と同様の関節機能改善作用を持つと考えられる。これら薬理学的特性に加え、非臨床試験では、抗炎症作用は投与後 1 日から認められ 28 日間持続することが示されており、DF は投与後 28 日目まで滑膜組織中に残留が認められている。

臨床試験において、OA 患者を対象に、投与後早期の効果と 4 週ごとの投与によりその効果を維持することが確認された。また、WOMAC A（痛み）スコアや被験者日誌による対象部位の痛みスコアに加え、WOMAC C（日常行動の困難度）スコアや SAFE-Q の身体機能・日常生活の状態とい

った機能評価、全般的評価においても改善が確認され、疼痛のみならず OA の全般的な症状を改善することが考えられた。

以上より、SI-613 は、持続的な消炎鎮痛作用と低分子量 IA-HA と同様の関節機能改善作用を持つことで、OA の症状に加えて機能も改善することが可能な薬剤である。

（4） 薬物動態特性に基づき NSAID の全身性の副作用のリスクが低い

DF の全身曝露量は、既存の DF 製剤（経口剤、外用剤）と比較して低い。

613/1111 試験において、日本人の健康成人男性に SI-613 30 mg を単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF の C_{max} は 0.808 ng/mL、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 64.46 ng·h/mL であった。これに対し、健康成人に DF-Na 錠 25 mg を単回経口投与したときの DF の C_{max} は 415 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 998 ng·h/mL と報告されている [26]。また、健康成人に 1%DF-Na 軟膏 4 g を反復塗擦（1 日 4 回、3 日間反復）したときの DF の C_{max} は 8.61 ng/mL、$AUC_{48\text{-}72h}$ は 132.6 ng h/mL と報告されている [25]。したがって、SI-613 30 mg 投与時の DF の全身曝露量は、既存の経口 DF 製剤と比較して極めて少なく、1%DF-Na 軟膏以下でもあると考えられた。したがって、DF を含む NSAID において代表的な全身性の副作用として考えられている消化管障害、腎機能障害及び心疾患系障害等 [46] [47] [48] のリスクが低いと予測される。

臨床試験では、消化管障害に関連する有害事象及び腎機能に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ、613/1031 試験では 0.5%（1/220）及び 0.5%（1/220）、613/1033 試験では 0.7%（1/146）及び 0.7%（1/146）、613/1032 試験では 1.2%（2/166）及び 1.8%（3/166）と低く、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。心臓血管系に関連する有害事象の発現頻度は、613/1031 試験では 3.2%（7/220）、613/1033 試験では 2.1%（3/146）、613/1032 試験では 4.2%（7/166）であった。このうち因果関係ありと判断されたのは、613/1033 試験の動悸が 1 例 1 件と、613/1032 試験の動悸が 1 例 2 件であった。因果関係ありと判断された動悸は、いずれも非重篤であり重症度は軽度であった。また、いずれも投与日当日に発現し、処置なく回復と判断されており、NSAID の投与によりリスクが増大するとされる心筋梗塞や狭心症等の重篤な心血管系血栓性イベントに関連する事象ではないと考えられた。

以上より、SI-613 は、その薬物動態特性に基づき、NSAID の全身性の副作用の発現リスクが低いと考えた。

（5） 既存の OA 治療薬に比較し、使用において安全性上の制限がない

OA に対する薬物療法では、関節に限らず経口 NSAID や副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与が利用される。いずれの薬剤も有効性は認められる一方で、それぞれ安全性面のリスクが存在し、長期的な使用、頻繁な使用は推奨されていない [12] [13]（2.5.1.2）。

SI-613 の OA に対する有効性は、（1）～（3）に示したとおりであり、一方で、経口 NSAID で懸念される全身性の副作用は、（4）に示したとおり薬物動態特性から発現リスクが低いことが期待できる。また、SI-613 は関節腔内に DF を投与する初めての製剤であるが、非臨床試験及び臨床試験において、副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与で懸念されるような投与関節組織に対する影響が示唆される所見や有害事象は認められていない。

以上より、SI-613 30 mg は、経口 NSAID や副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与において懸念されるリスクはなく、安全性上の制限なく使用可能な薬剤になると考えた。

（6） 4 週に 1 回の投与であることによる患者の負担軽減及び使用コンプライアンスの維持

SI-613 は注射剤であり、医師が 4 週に 1 回投与することにより効果が維持される。

他の薬物療法の導入期は、SI-613 と比較すると頻度高く来院する必要があるが、SI-613 は 4 週に 1 回の投与であるため通院の煩雑さが減少するとともに、患者の費用的及び時間的負担が軽減されると考える。また、膝 OA 患者に対する保存療法の 1 つである HA 製剤の関節腔内投与は、低分子量の HA 製剤の場合、治療の導入期において週 1 回の投与が基本である[16]。注射による関節腔内投与は侵襲的な手技であるため、患者は投与時に痛み等の負担を感じるが、SI-613 の場合 4 週に 1 回の投与になるため、低分子量の HA 製剤と比較し負担が軽減される。

4 週に 1 回の投与により効果が維持されることで、OA 患者で多く使用される経口剤や貼付剤のように、毎日数回にわたり服用したり貼付したりする煩雑さを避けられ、患者負担の軽減に繋がると考える。また、経口剤や貼付剤の使用時に問題となる飲み忘れや服用数間違い、貼り忘れや剥がれ等を避けられ、使用コンプライアンスの維持に繋がると考える。

（7） OA に対する他の治療薬の使用量が減少した

プラセボ対照試験では、基本的に治験期間中は OA に対する他の薬剤の使用を禁止し、救済薬として配付したアセトアミノフェンのみ使用を許可した。613/1022 試験及び 613/1031 試験並びに 613/1033 試験における股関節のいずれの時期においても、アセトアミノフェンの平均 1 日消費量はプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群でベースラインから大きく減少し、613/1031 試験では、初回投与後 12 週までの全ての時期で有意差が認められた。

以上より、SI-613 30 mg は単独で OA 対して十分な効果を示し、OA に対する他の治療薬の使用量を減少させる薬剤になると考えた。

2.5.6.3 リスク

臨床試験結果より、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応、並びに治験薬投与部位に発現した有害事象をリスクと判断し、その他の事象に臨床上の問題はないと考えた。また、臨床試験では認められていないが、薬理作用により想定される事象をリスクと考えた。

（1） 臨床試験で認められたリスク

1） アナフィラキシー

本申請における有効性及び安全性を検討した主要な臨床試験である第 III 相試験（613/1031 試験、613/1033 試験、613/1032 試験）において、SI-613 30 mg は 532 例（613/1031 試験：220 例、613/1033 試験：146 例、613/1032 試験：166 例）に投与され、2 例にアナフィラキシーが認められた（613/1031 試験の SI-613 30 mg でアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例）。なお、その他の臨床試験（613/1111 試験、613/1021 試験、613/1022 試験、613/1121 試験）において、SI-613 は全ての用量を含めて 255 例（SI-613 3 mg：6 例、SI-613 6 mg：6 例、SI-613 15 mg：52 例、SI-613 30 mg：179 例、SI-613 60 mg：12 例）に投与されたが、アナフィラキシーは認められていない。アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は、いずれの事象も症状の経過、程度及び薬剤等による治療により回復したことから通常診療下で管理可能な事象であったと考えたが、アナフィラキシーは生命に関わる重篤な事象となる可能性がある。また、両事象の発現の原因、機序は明確ではないものの、アナフィラキシーと SI-613 との関連は否定できず、市販後に同一事象が発現する可能性は否定できない（2.5.5.10）。

以上より、「アナフィラキシーが発現すること」をリスクと考えた。

2） 投与局所における疼痛等の症状

治験薬投与部位に発現した有害事象は、613/1031 試験では、プラセボ群 9.1%（20/220）、SI-613 30 mg 群 8.6%（19/220）、613/1033 試験では、プラセボ群 4.9%（7/144）、SI-613 30 mg 群 6.8%（10/146）、613/1032 試験では、SI-613 30 mg 群で 10.8%（18/166）に認められた。このうち治験薬との関連ありと判断された事象は、613/1031 試験では、プラセボ群で注射部位関節痛が 1.4%（3/220）、関節痛、関節滲出液、関節硬直、注射部位関節不快感及び注射部位疼痛が各 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群で注射部位関節痛が 1.8%（4/220）、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び四肢不快感が各 0.5%（1/220）、613/1033 試験では、プラセボ群で注射部位関節痛が 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で筋骨格痛及び注射部位関節腫脹が各 0.7%（1/146）、613/1032 試験では、注射部位関節痛が 7.8%（13/166）であった。重症度は、軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度に投与群間で差はなく、発現した有害事象の重症度は中等度又は軽度であった。膝 OA における発現頻度は、関節機能改善剤である IA-HA で報告さ

れている発現頻度と差は無いが[49]、市販後も一定の割合で発現する可能性は否定できないと考える。

以上より、「投与局所に疼痛等の症状が発現すること」をリスクと考えた。

（2） 薬理作用により想定されるリスク

1） NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象

以下は NSAID 製剤において発現が報告されている事象であり、経口剤と比較して血中への NSAID の移行が少ない外皮用剤においても発現が懸念されている。いずれの事象も臨床試験では認められておらず、また、SI-613 30 mg 投与時の DF の全身曝露量は、既存の経口 DF 製剤と比較して極めて少なく、外皮用剤である 1%DF-Na 軟膏以下と考えられるものの、市販後に発現する可能性は否定できない。

・ アスピリン喘息

COX 阻害作用を作用機序とする全ての NSAID に対して過敏症状を生じる病態を指す NSAID 不耐性が存在すると考えられている。NSAID 不耐性によってアナフィラキシーを呈することは通常ないが、鼻症状や喘息発作が誘発されること（気道病変型）や、蕁麻疹や血管性浮腫が誘発されること（皮膚病変型）があり、このうち気道病変型がほぼアスピリン喘息に相当するとされている[40]。

・ ニューキノロン系抗菌剤との併用による痙攣

NSAID とニューキノロン系抗菌剤併用により、痙攣を起こすおそれがある。機序としては、ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質である GABA の受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の NSAID との共存下ではその阻害作用が増強されることが、動物で報告されている[50]。

・ 妊娠後期の女性への使用による胎児動脈管収縮

他の NSAID の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

以上より、NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象として「アスピリン喘息が発現すること」、「ニューキノロン系抗菌剤との併用による痙攣が発現すること」及び「妊娠後期の女性への使用による胎児動脈管収縮が発現すること」をリスクと考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

表 2.5.6.4-1 に OA 患者に対する SI-613 の主要なベネフィット及びリスクを示した。

表 2.5.6.4-1. OA 患者に対する SI-613 のベネフィット及びリスク

ベネフィット	リスク
膝 OA に対して優れた効果を示す	アナフィラキシー
股及び足 OA に対する新たな治療選択肢となる	投与局所における疼痛等の症状
OA 患者の関節機能を改善する	NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象
薬物動態特性に基づき NSAID の全身性の副作用の発現リスクが低い	—
既存の OA 治療薬に比較し、使用において安全性上の制限がない	—
４週に１回の投与であることによる患者の負担軽減及び使用コンプライアンスの維持	—
OA に対する他の治療薬の使用量が減少した	—

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価に対する治療の背景の影響

2.5.6.4.1.1 予想されるリスクの許容可能性に対する疾患の重症度及び予想されるベネフィットの影響

SI-613 の投与により予想されるリスクは、「アナフィラキシー」、「投与局所における疼痛等の症状」及び「NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象」と考えた。

・ アナフィラキシー

アナフィラキシーの発現に対する SI-613 の関与は否定できず、市販後も発生する可能性は否定できない。また、臨床試験で確認された 2 事象は、症状の経過、程度及び薬剤等による治療により回復したことから、いずれも管理可能であったと考えたが、アナフィラキシーは生命に関わる重篤な事象となる可能性があると考え、「アナフィラキシーが発現すること」をリスクと判断した。

アナフィラキシーに対する処置は確立されており[(39)]、発現が確認された 2 事例においても薬剤等の処置により回復が確認されている。市販後も SI-613 の投与によりアナフィラキシーが発現する可能性は否定できないが、発現時に適切な処置を実施することで、対処は可能と考える。

以上より、添付文書を介してアナフィラキシーがリスクであることを周知することで管理可能と考えた。

・ 投与局所における疼痛等の症状

臨床試験において治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度が高く、上市後も一定の割合で発現する可能性は否定できないと考えた。また、少数ではあるが投与時痛により全量投与不可と判

断された事例もあるため、「投与局所に疼痛等の症状が発現すること」をリスクと判断した。

いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、重度と判断された事象はなかった。また、特別な治療を要した事象はなく、ほぼ全ての事象において回復が確認されている。

以上より、添付文書を介して投与局所における疼痛等の症状がリスクであることを周知することで管理可能と考えた。

・ NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象

「アスピリン喘息」、「ニューキノロン系抗菌剤との併用による痙攣」及び「妊娠後期の女性への使用による胎児動脈管収縮」は、NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象である。SI-613 においても当該事象が発現する可能性は否定できないと考え、リスクと判断した。

いずれの事象も臨床試験では認められておらず、SI-613 によるリスクは潜在的である。また、リスクであることを周知することで、使用時の注意を促すとともに、発生した際には早期に検知し適切な処置を医師が選択することが可能と考える。

以上より、添付文書を介して上記事象がリスクであることを周知することで管理可能と考えた。

上記のとおり、いずれの予想されるリスクも管理可能であると考えた。

OA の治療方法は、症状の程度と病期分類により治療方針が選択され、対象となる関節によらず類似している。SI-613 が使用される患者の OA の重症度は、疼痛や機能制限等の症状により薬物療法が必要と判断され、手術療法への移行前の状態である。この重症度の OA 患者における治療目標は、疼痛等の症状の軽減や機能の改善が求められる。

SI-613 30 mg は、臨床試験において、主要評価項目である疼痛の改善に加えて、機能評価や全般的評価及び改善患者割合、さらには QOL 評価においても一貫した有効性が示された。また、膝、股及び足 OA 患者において観察された効果の大きさは、臨床的意義のある改善と考えられた。

したがって、予想されるリスクはいずれも管理可能であり、確認されたベネフィットは OA 患者における治療目標に合致していると考えた。

2.5.6.4.1.2 治療上の位置づけ

臨床試験結果より、SI-613 30 mg は OA の疼痛のみならず機能等も改善することを示した。効果は投与後早期から示され、4 週ごとの繰り返し投与により維持された。また、臨床試験で認められた有害事象はいずれも管理可能なものであり、SI-613 の薬物動態特性からも NSAID の全身性の副作用の発現リスクが低く、安全性上の懸念は少ないと考えられた。

したがって、SI-613 30 mg は、現行の OA に対する治療（2.5.1.2）に対して求められている治療選択肢、すなわち、OA に対して早期から有効性を示し、効果が持続し、安全性上の制限なく使用可能な関節機能改善剤であると考えた。また、4 週に 1 回投与という使用方法は、既存の OA 治療薬と異なる特性であり、患者の負担軽減及び使用コンプライアンスの維持に繋がると考えた。さらには、膝 OA では広く用いられている IA-HA は股及び足関節の OA に対して保険適応がない。このように股及び足関節に対して使用できる関節機能改善剤がないことからも、SI-613 30 mg は OA 治療における新たな治療選択肢であり、有用な薬剤であると考えた。

2.5.6.4.2 リスク管理の主要な内容

添付文書による注意喚起について、以下に記載した。

（1） アナフィラキシーに対する注意

2.5.5.10 に示したとおり、SI-613 の投与前に、SI-613 及び SI-613 の構成成分である HA 及び DF へのアレルギー素因の有無並びにアスピリン喘息の合併有無及び既往歴を聴取し、発症リスクのある患者への投与を回避することが、予防に対して重要であると考える。また、アナフィラキシー発生時も適切な処置を実施することで、対処は可能と考える。

したがって、〔1.8 添付文書（案）〕に発症リスクのある患者への投与の回避についての注意事項及びアナフィラキシー発生時の処置についての注意事項を記載した。

（2） 投与局所における疼痛等の症状に対する注意

一定の割合で投与局所に疼痛等の症状が発現する可能性はあるが、その旨を周知し、投与後の状態に注意することが重要と考える。また、発生時も適切な処置を実施することで管理可能と考える。

したがって、〔1.8 添付文書（案）〕に投与後の措置についての注意事項を記載した。

（3） NSAID 製剤（外皮用剤）において発現が懸念されている事象に対する注意

1） アスピリン喘息

アスピリン喘息は、NSAID により誘発される喘息発作を主体とする過敏反応であり、発生機序には NSAID 不耐性が関与するとされている [40] 。そのため、SI-613 の投与前にアスピリン喘息の合併有無及び既往歴を聴取し、発症リスクのある患者への投与を回避することが重要であると考える。また、アスピリン喘息は成人の気管支喘息の約 10%を占めると言われているが、その 4 割は潜在するとされている [44] 、そのため、気管支喘息患者への使用時には注意することが重要であると考える。

したがって、添付文書（案）〔1.8 添付文書（案）〕に発症リスクのある患者への投与の回避についての注意事項及び気管支喘息患者への使用時の注意事項を記載した。

2） ニューキノロン系抗菌剤との併用による痙攣

添付文書（案）〔1.8 添付文書（案）〕にニューキノロン系抗菌剤との併用についての注意事項を記載した。

3） 妊娠後期の女性への使用による胎児動脈管収縮

添付文書（案）〔1.8 添付文書（案）〕に妊婦への使用に関する注意事項を記載した。

2.5.6.4.3 ベネフィット・リスク評価の結論

臨床試験結果から、膝、股及び足 OA に対する SI-613 30 mg の有効性及び安全性が確認された。予想されるリスクはいずれも管理可能であり、確認されたベネフィットは OA 患者における治療目標に合致していると考えた。

したがって、SI-613 30 mg のベネフィットはリスクを上回り、OA 治療における有用な薬剤であると結論付けた。

2.5.7 参考文献

（1） 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集. 標準整形外科学. 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014: 282-283.

（2） 古賀 良生, 編集. 変形性膝関節症－病態と保存療法. 東京: 株式会社南江堂; 2008: 2-6.

（3） Levangie PK, Norkin CC, editors. Joint structure and function: a comprehensive analysis. 5th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company;2011:88-93.

（4） 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集. 標準整形外科学. 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014: 65-68.

（5） Yoshida M, Sai S, Marumo K, Tanaka T, Itano N, Kimata K, et al. Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in the synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. Arthritis Res Ther. 2004;6:514-520.

（6） 日本整形外科学会, 日本股関節学会, 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会, 編集. 変形性股関節症診療ガイドライン 2016. 改訂第 2 版. 東京: 株式会社南江堂; 2016: 52-53.

（7） 土屋 弘行, 紺野 愼一, 田中 康仁, 田中 栄, 松田 秀一, 編集. 今日の整形外科治療指針. 第 7 版. 東京: 株式会社医学書院; 2016: 409-412.

（8） 土屋 弘行, 紺野 愼一, 田中 康仁, 田中 栄, 松田 秀一, 編集. 今日の整形外科治療指針. 第 7 版. 東京: 株式会社医学書院; 2016: 831-832.

（9） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumber spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab. 2009;27:620-628.

（10） 吉村 典子. 日本人の変形性関節症：ROAD スタディより. リウマチ科. 2012;48:706-710.

（11） 日本整形外科学会, 日本股関節学会, 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会, 編集. 変形性股関節症診療ガイドライン 2016. 改訂第 2 版. 東京: 株式会社南江堂; 2016: 10-13.

（12） 日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会. 変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告　OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）. 2015.

（13） 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集. 標準整形外科学. 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014: 687-692.

（14） Altman RD, Dasa V, Takeuchi J. Review of the mechanism of action for Supartz FX in knee osteoarthritis. Cartilage. 2018;9:11-20.

（15） Asari A. Medical application of hyaluronan. Chemistry and Biology of Hyaluronan. 2004:457-473.

（16） 添付文書：アルツ®関節注 25 mg，改訂第 12 版: 2016 年 7 月.

（17） Porcellini G, Merolla G, Giordan N, Paladini P, Burini A, Cesari E, et al. Intra-articular glenohumeral injections of HYADD®4-G for the treatment of painful shoulder osteoarthritis: a prospective multicenter, open-label trial. Joints. 2015;3:116-121.

（18） Tikiz C, Ünlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2005;24:244-250.

（19） Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:300-306.

（20） Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Lagana B, Germano V, Piscitelli P, et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500-2,000 kDa; HyalOne®) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. Arch Orthop Trauma Surg. 2011;131:1677-1685.

（21） Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, et al. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the ankle: a prospective study. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14:867-874.

（22） Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. J Hand Surg. 2008;33:40-48.

（23） 日本整形外科学会，日本股関節学会，監修．日本整形外科学会診療ガイドライン委員会，変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会，編集．変形性股関節症診療ガイドライン 2016. 改訂第 2 版．東京: 株式会社南江堂; 2016: 117-121.

（24） Kisukeda T, Onaya J, Yoshioka K. Effect of diclofenac etalhyaluronate (SI-613) on the production of high molecular weight sodium hyaluronate in human synoviocytes. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20:201.

（25） Moreira SA, Liu DJ. Diclofenac systemic bioavailability of a topical 1% diclofenac + 3% menthol combination gel vs. an oral diclofenac tablet in healthy volunteers: a randomized, open-label, crossover study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55:368-372.

（26） 水島 裕，丁 宗鉄，矢船 明史，東尾 尚宏，稲上 雅之，岩堂 俊雄，ほか．健常人におけるジクロフェナクナトリウム坐剤（ボルタレンサポ）および錠剤（ボルタレン錠）単回投与後の忍容性と生物学的利用性．炎症. 1988;8:475-482.

（27） U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). 1999.

（28） Goldberg VM, Buckwalter J, Halpin M, Jiranek W, Mihalko W, Pinzur M, et al. Recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis devices working group. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19:509-514.

（29） Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2005;113:9-19.

（30） Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. Ann Rheum Dis. 2005;64:29-33.

（31） 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集. 標準整形外科学. 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014: 106-117.

（32） 寺山 和雄, 片岡 治 監修. 三笠 元彦 編集. 整形外科 痛みへのアプローチ 5 肩の痛み. 東京: 株式会社南江堂; 1998: 126-133.

（33） 小林 勉, 高岸 憲二, 山本 敦史, 設楽 仁, 一ノ瀬 剛, 下山 大輔, ほか. 一般住民検診における変形性肩関節症の有病率とリスクファクター. 肩関節. 2013;37:815-820.

（34） 菊池 臣一 編集. 運動器の痛み プライマリケア 肘・手の痛み. 東京: 株式会社南江堂; 2011: 160-165.

（35） 栃木 祐樹, 垣花 昌隆, 金子 智則, 小川 真人, 大関 覚. 本邦における変形性足関節症の発生要因. 日足の外科会誌. 2015;36:173-175.

（36） 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集. 標準整形外科学. 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014: 715.

（37） 並木 脩, 秋山 文世, 長谷川 清, 力丸 暘, 高橋 清二. 変形性膝関節症関節液とヒアルロン酸代謝. 膝. 1983;9:69-73.

（38） Klepper MJ, Cobert B. Drug safety data: How to analyze, summarize, and interpret to determine risk. Massachusetts; Jones & Bartlett Learning; 2011: 187-189.

（39） 一般社団法人日本アレルギー学会, 監修. Anaphylaxis 対策特別委員会, 編集. アナフィラキシーガイドライン. 第 1 版. 東京: 一般社団法人日本アレルギー学会; 2014.

（40） 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　アナフィラキシー. 2008.

（41） 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹/血管性浮腫. 2008.

（42） Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:700-710.

（43） 一般社団法人日本医療安全調査機構, 編集. 医療事故の再発防止に向けた提言　第 3 号 注射剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析. 東京: 一般社団法人日本医療安全調査機構; 2018.

（44） 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作（アスピリン喘息、解熱鎮痛薬喘息、アスピリン不耐喘息、鎮痛剤喘息症候群）. 2006.

（45） L.S.Simon. OARSI Clinical Trials Recommendations: An abbreviated regulatory guide to the clinical requirements for development of therapeutics in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23:674-676.

（46） Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. MJA. 2006;185:501-506.

（47） Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Intern Med. 2015;26:285-291.

（48） Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011;342:c7086.

（49） Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2016:1-20.

（50） 堀　誠治. 抗菌薬の副作用とその発現機序. 日本化学療法学会雑誌. 2004;52:293-303.