ジョイクル関節注 30mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生化学工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

表

表 2.7.1.1-1. 血漿中濃度測定法のバリデーション結果 5
表 2.7.1.1-2. 尿中濃度測定法のバリデーション結果 5
表 2.7.1.1-3. 血漿中安定性 5
表 2.7.1.1-4. 尿中安定性 6

略号一覧

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）
DF	Diclofenac	ジクロフェナク
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
LC/MS/MS	High performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

1%SI-613 製剤は、有効成分である SI-613 を 30 mg 含有する関節腔内投与用の注射剤である。申請する製剤の処方は〔2.3.P.1〕に、臨床試験に用いた製剤の一覧は〔2.3.P.5.4〕に記載した。

2.7.1.1.2 分析法の概観

第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）において、SI-613 並びに代謝物であるジクロフェナク（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）の薬物動態を評価するために、生体試料中 SI-613、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer 濃度測定法を開発した。いずれの測定法も、内標準物質を用いた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法とした。なお、尿中 DF については、フリー体の DF 濃度に加えて、DF の抱合体や DF が結合した SI-613 代謝物（DF-HA4mer 等）に含まれる DF も加えた総 DF 濃度測定法も開発した。

血漿中 SI-613 濃度測定法では、液－液抽出による前処理により SI-613 及び内標準物質を抽出した。定量下限は 0.2 μg/mL、定量範囲は 0.2～4 μg/mL であった。

血漿中 DF 及び DF-ラクタム濃度測定法では、液－液抽出による前処理により DF、DF-ラクタム及び各内標準物質を抽出した。いずれも定量下限は 0.1 ng/mL、定量範囲は 0.1～100 ng/mL であった。

血漿中 DF-HA4mer 濃度測定法では、固相抽出による前処理により DF-HA4mer 及び内標準物質を抽出した。定量下限は 0.1 ng/mL、定量範囲は 0.1～20 ng/mL であった。

尿中 DF 及び DF-ラクタム濃度測定法では、液－液抽出による前処理により DF、DF-ラクタム及び各内標準物質を抽出した。いずれも定量下限は 0.1 ng/mL、定量範囲は 0.1～100 ng/mL であった。尿中総 DF 濃度測定法では、加水分解処理を行った後、液－液抽出による前処理を行った。

尿中 DF-HA4mer 濃度測定法では、固相抽出による前処理により DF-HA4mer 及び内標準物質を抽出した。定量下限は 0.5 ng/mL、定量範囲は 0.5～100 ng/mL であった。

生体試料中 SI-613、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer 濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-2 に示す。選択性、真度及び精度等を確認し、いずれも薬物動態を評価するために十分な信頼性を有する測定法であった。また、生体試料中 SI-613、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の安定性を表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.1-4 に示す。生体試料中 SI-613、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer は、試料採取から測定されるまでの期間においていずれも安定であった。

表 2.7.1.1-1. 血漿中濃度測定法のバリデーション結果

測定対象		SI-613	DF	DF-ラクタム	DF-HA4mer
試料		血漿	血漿		血漿
試料の使用量（μL）		50	100		200
前処理法		液－液抽出	液－液抽出		固相抽出
定量法		LC/MS/MS	LC/MS/MS		LC/MS/MS
定量下限		0.2 μg/mL	0.1 ng/mL		0.1 ng/mL
定量範囲		0.2～4 μg/mL	0.1～100 ng/mL		0.1～20 ng/mL
選択性		妨害ピークなし	妨害ピークなし		妨害ピークなし
日内	真度（%）	-9.4～6.8	-0.7～7.7	1.2～4.9	0.0～4.6
	精度（%）	2.0～6.3	3.6～4.9	1.7～4.8	1.2～4.4
日間	真度（%）	-8.7～2.9	-0.3～1.8	0.1～4.2	0.3～3.0
	精度（%）	5.0～13.4	4.2～8.9	2.7～4.7	1.2～5.3
実施施設		[redacted]			
添付資料番号		5.3.1.4-1	5.3.1.4-3		5.3.1.4-5

表 2.7.1.1-2. 尿中濃度測定法のバリデーション結果

測定対象		DF	DF [a]	DF-ラクタム	DF-HA4mer
試料		尿	尿	尿	尿
試料の使用量（μL）		100	100	100	40
前処理法		液－液抽出	加水分解処理 液－液抽出	液－液抽出	固相抽出
定量法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限		0.1 ng/mL		0.1 ng/mL	0.5 ng/mL
定量範囲		0.1～100 ng/mL		0.1～100 ng/mL	0.5～100 ng/mL
選択性		妨害ピークなし		妨害ピークなし	妨害ピークなし
日内	真度（%）	-1.9～4.0	-10.8～-0.7	-3.4～5.1	-2.4～2.1
	精度（%）	2.1～8.3	2.5～5.5	2.4～8.6	1.3～5.5
日間	真度（%）	-0.6～4.1		-2.7～5.6	-1.6～1.5
	精度（%）	1.8～7.4		2.1～6.4	1.5～4.2
実施施設		[redacted]			
添付資料番号		5.3.1.4-7	5.3.1.4-9	5.3.1.4-7	5.3.1.4-10

a：尿中 DF 濃度測定法からの前処理方法の変更による部分バリデーション結果。前処理として加水分解処理を行うことにより、DF の抱合体や DF が結合した SI-613 代謝物（DF-HA4mer 等）に含まれる DF も加えた総 DF 濃度として測定した。

表 2.7.1.1-3. 血漿中安定性

測定対象	SI-613	DF	DF-ラクタム	DF-HA4mer
試料	血漿	血漿		血漿
短期保存（室温）	2 時間	24 時間		24 時間
短期保存（氷冷下）	2 時間	24 時間		24 時間
長期保存（-20°C）	338 日間	336 日間		336 日間
長期保存（-80°C）	28 日間	28 日間		28 日間
凍結融解	3 回	3 回		3 回
前処理後試料（4°C）	48 時間	48 時間		48 時間
添付資料番号	5.3.1.4-1 5.3.1.4-2	5.3.1.4-3 5.3.1.4-4		5.3.1.4-5 5.3.1.4-6

表 2.7.1.1-4. 尿中安定性

測定対象	DF	DF-ラクタム	DF-HA4mer
試料	尿		尿
短期保存（室温）	24 時間		24 時間
短期保存（氷冷下）	24 時間		24 時間
短期保存（4°C）	48 時間		48 時間
長期保存（-20°C）	336 日間		336 日間
長期保存（-80°C）	28 日間		28 日間
凍結融解	3 回		3 回
前処理後試料（4°C）	48 時間		48 時間
添付資料番号	5.3.1.4-7 5.3.1.4-8		5.3.1.4-10 5.3.1.4-11

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当する試験なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する試験なし。

2.7.1.4 付録

該当する資料なし。

ジョイクル関節注 30mg

2.7.2 臨床薬理試験

生化学工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト CYP 阻害作用 ([redacted]6947[redacted]試験) 5
2.7.2.2.2 代謝物分析試験 ([redacted]7066[redacted]試験) 5
2.7.2.2.3 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験） 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.3.1 薬物動態 12
2.7.2.3.2 薬物動態の民族差 12
2.7.2.3.3 DF の全身曝露に対する安全性評価 16
2.7.2.3.4 肝・腎機能障害患者における薬物動態 16
2.7.2.3.5 薬物相互作用 16
2.7.2.4 特別な試験 17
2.7.2.5 付録 17
2.7.2.6 参考文献 17

表

表 2.7.2.1-1. ヒト生体試料を用いた試験一覧 5
表 2.7.2.1-2. SI-613 の薬物動態を評価した試験一覧 5
表 2.7.2.2-1. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF の薬物動態パラメータ 10
表 2.7.2.2-2. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF の薬物動態パラメータ 10
表 2.7.2.2-3. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-ラクタムの薬物動態パラメータ 10
表 2.7.2.2-4. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-ラクタムの薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2-5. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-HA4mer の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2-6. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-HA4mer の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.3-1. SI-613 30 mg、1%DF-Na 軟膏 4 g 及び DF-Na 錠 25 mg 投与時の DF の全身曝露量 16

図

図 2.7.2.2-1. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF 濃度推移 7

図 2.7.2.2-2. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF 濃度推移.....7
図 2.7.2.2-3. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-ラクタム濃度推移.....8
図 2.7.2.2-4. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-ラクタム濃度推移.....8
図 2.7.2.2-5. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-HA4mer 濃度推移.....9
図 2.7.2.2-6. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-HA4mer 濃度推移.....9
図 2.7.2.3-1. 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 の薬物動態パラメータ比較.....13
図 2.7.2.3-2. 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-ラクタムの薬物動態パラメータ比較.....14
図 2.7.2.3-3. 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-HA4mer の薬物動態パラメータ比較.....15

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
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
DF-HA6mer	Diclofenac-hyaluronate 6mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 6 糖
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
$t_{1/2}$	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）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 から∞時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-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_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to the time t	0 から t 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
CL/F	Apparent total body clearance during the terminal phase	終末相における見かけの全身クリアランス
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
T_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1. ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	生体試料の種類	添加濃度又は投与量	添付資料番号
シトクロム P450（CYP）阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	0.2、1、10、50 μg/mL	4.2.2.6-1
代謝物分析	ヒト血漿及び尿	60 mg	5.3.2.3-1

2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

薬物動態を評価した試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。

表 2.7.2.1-2. SI-613 の薬物動態を評価した試験一覧

試験の種類（試験番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	用法/用量	添付資料番号
第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）	安全性 忍容性 薬物動態	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	健康成人男性 （白人、日本人）	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	5.3.3.1-1

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト CYP 阻害作用（[redacted]-6947-[redacted]試験）

主要なヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対する SI-613 の阻害作用について、ヒト肝ミクロソームによる反応系を用いて評価した〔2.6.4.7.1〕。

50 μg/mL の SI-613 存在下における各 CYP 分子種の活性残存率は、いずれも 80%以上であり、SI-613 の各 CYP 分子種に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は 50 μg/mL 以上であった。

2.7.2.2.2 代謝物分析試験（[redacted]-7066-[redacted]試験）

SI-613 の代謝物を検索する目的で、第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）で白人健康成人男性に最高用量となる SI-613 60 mg を単回膝関節腔内投与したときの血漿及び尿サンプルを高速液体クロマトグラフィー／イオントラップ型質量分析を用いて分析した〔5.3.2.3-1〕。

投与後 1、2、3、7、14 及び 21 日の血漿中には、ジクロフェナク（DF）、ジクロフェナクラクタム（DF-ラクタム）、ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖（DF-HA4mer）、DF 水酸化体が検出された。さらに、ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 6 糖（DF-HA6mer）と推定される代謝物や、DF を経口投与した場合に検出される methyl dioxidized DF と推定される代謝物、酸化 DF のグルクロン酸抱合体と推定される代謝物も確認された。

投与後 12～24 時間及び 6～7 日の尿中には、DF、DF-ラクタム、DF-HA4mer、DF 水酸化体及び DF のグルクロン酸抱合体が検出された。さらに、DF-HA6mer と推定される代謝物や、DF 類縁体の各種抱合体と推定される代謝物も確認された。

2.7.2.2.3 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）

健康成人男性を対象とし、白人男性に 3、6、15、30 又は 60 mg、日本人男性に 15、30 又は 60 mg の用量で SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき（各用量 6 例）の薬物動態を評価した〔2.7.6.1〕。SI-613 の主な代謝物である DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 から図 2.7.2.2-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 から表 2.7.2.2-6 に示した。

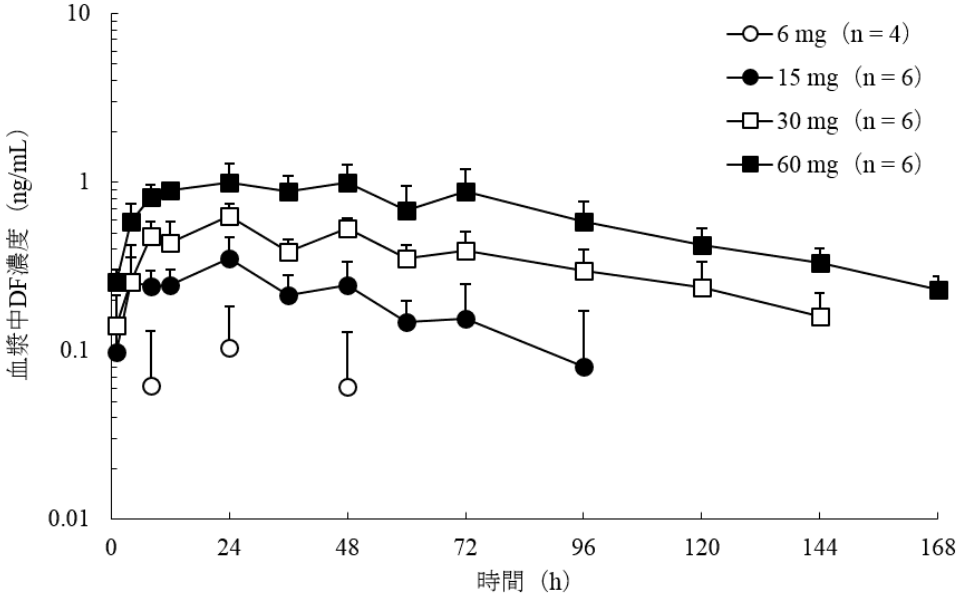
血漿中 SI-613 濃度は、白人男性及び日本人男性ともに全用量（3～60 mg）及び全期間（投与後 28 日間）で定量下限未満（<0.2 μg eq./mL）であった。

血漿中 DF 濃度は、白人男性では投与後 24.00～36.03 時間に最高濃度（C_{max}）に達したのち、39.79～51.32 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で減少した。C_{max} は 6 mg で 0.155 ng/mL、15 mg で 0.345 ng/mL、30 mg で 0.641 ng/mL、60 mg で 1.130 ng/mL であった。日本人男性では投与後 12.00～24.00 時間に C_{max} に達したのち、60.39～73.40 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.390 ng/mL、30 mg で 0.808 ng/mL、60 mg で 1.181 ng/mL であった。白人男性及び日本人男性ともに、15～60 mg の用量の範囲では C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量依存的に増加した。

血漿中 DF-ラクタム濃度は、白人男性では投与後 24.01～66.00 時間に C_{max} に達したのち、53.21～85.23 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.140 ng/mL、30 mg で 0.278 ng/mL、60 mg で 0.597 ng/mL であった。日本人男性では投与後 42.00～48.00 時間に C_{max} に達したのち、71.74～115.85 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.147 ng/mL、30 mg で 0.358 ng/mL、60 mg で 0.754 ng/mL であった。白人男性及び日本人男性ともに、15～60 mg の用量の範囲では C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

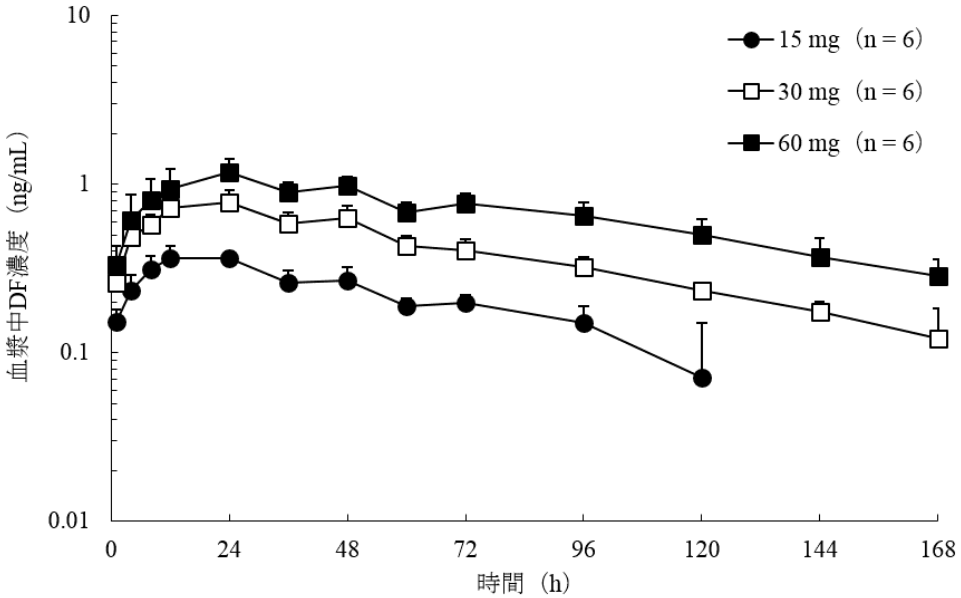
血漿中 DF-HA4mer 濃度は、白人男性では投与後 337.82～340.04 時間に C_{max} に達したのち、278.79～484.37 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.213 ng/mL、30 mg で 0.286 ng/mL、60 mg で 0.424 ng/mL であった。日本人男性では投与後 252.61～343.43 時間に C_{max} に達したのち、263.38～528.28 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.189 ng/mL、30 mg で 0.278 ng/mL、60 mg で 0.411 ng/mL であった。白人男性及び日本人男性ともに、15～60 mg の用量の範囲では C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

白人男性及び日本人男性ともに、total DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の累積尿中排泄量は用量依存的に増加した〔5.3.3.1-1〕。



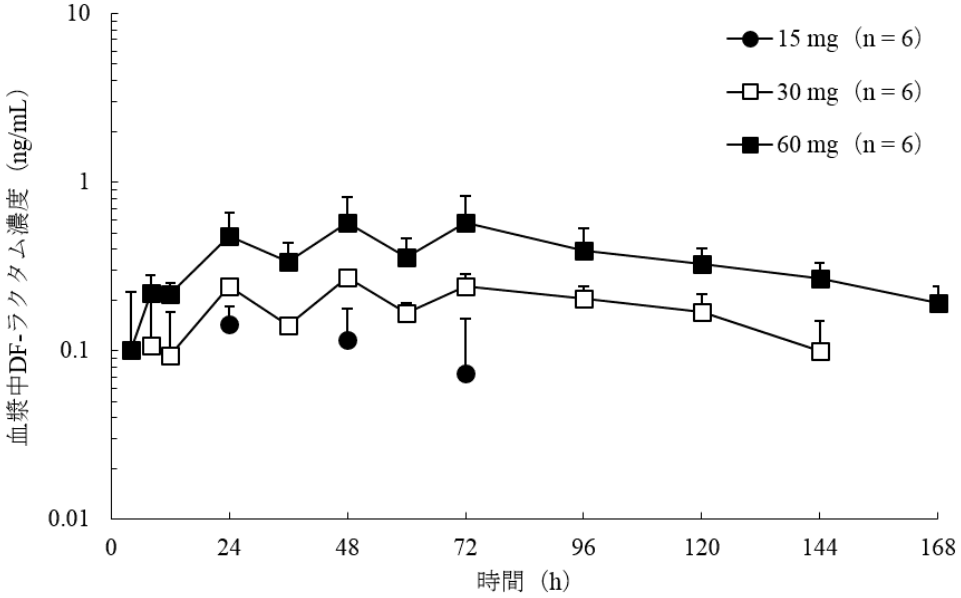
平均値 ＋ 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.2b 改編〕

図 2.7.2.2-1. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF 濃度推移



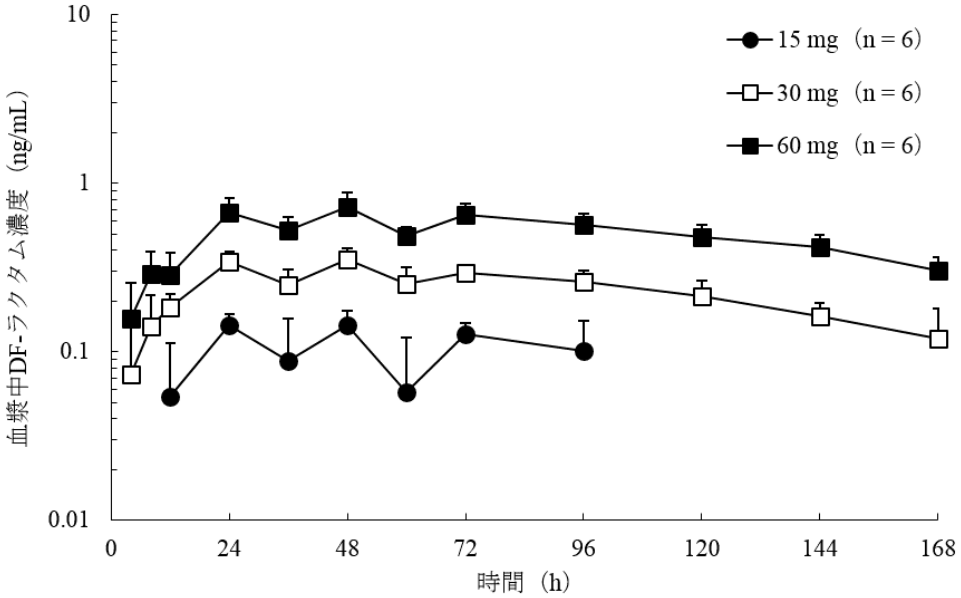
平均値 ＋ 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.2b 改編〕

図 2.7.2.2-2. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF 濃度推移



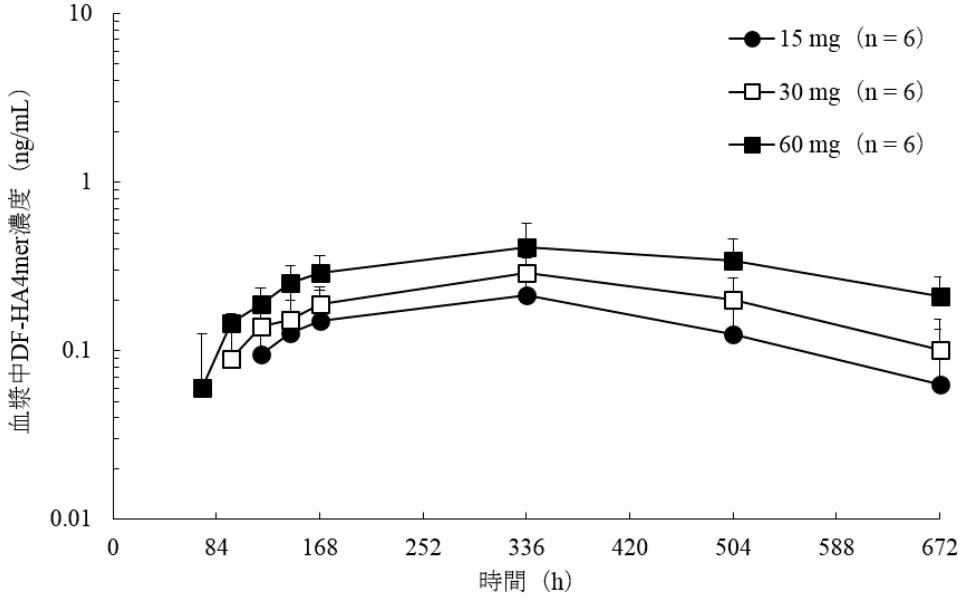
平均値 + 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.3b 改編〕

図 2.7.2.2-3. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-ラクタム濃度推移



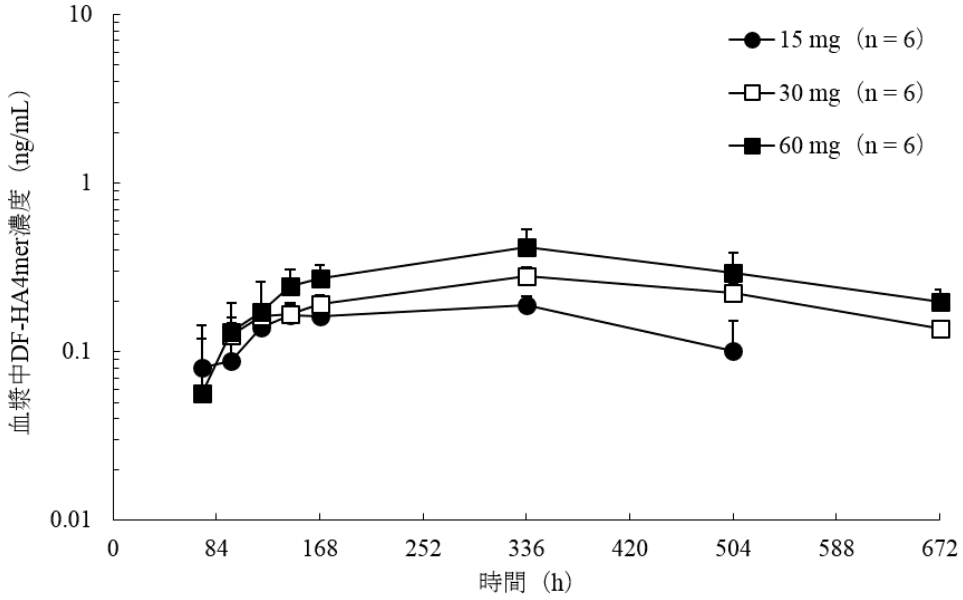
平均値 + 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.3b 改編〕

図 2.7.2.2-4. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-ラクタム濃度推移



平均値 + 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.4b 改編〕

図 2.7.2.2-5. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-HA4mer 濃度推移



平均値 + 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.4b 改編〕

図 2.7.2.2-6. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF-HA4mer 濃度推移

表 2.7.2.2-1. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF の薬物動態パラメータ

群	N[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
3 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
6 mg	4	0.155 (3.3)	24.00 (24.00, 24.00)	4.67 (42.9)	NC	NC	NC
15 mg	6	0.345 (30.5)	24.00 (8.00, 24.03)	18.25 (44.9)	NC	39.79 (31.4) n = 3 [b]	62106.3 (50.6) n = 3 [b]
30 mg	6	0.641 (14.9)	24.00 (8.00, 48.00)	51.55 (21.6)	61.81 (20.4)	51.32 (15.9)	58235.4 (20.4)
60 mg	6	1.130 (26.7)	36.03 (24.00, 72.00)	103.72 (19.0)	120.71 (18.1)	49.56 (24.4)	59642.8 (18.1)

幾何平均値（幾何 CV [%]）、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）
NC：算出不可
a、b：薬物動態パラメータの平均値の算出に用いた例数
〔5.3.3.1-1 Table 8 改編〕

表 2.7.2.2-2. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF の薬物動態パラメータ

群	N[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
15 mg	6	0.390 (8.4)	12.00 (12.00, 24.00)	25.61 (18.3)	NC	60.39 (34.3)	48370.1 (22.8)
30 mg	6	0.808 (12.8)	24.00 (12.00, 24.05)	64.46 (14.1)	74.87 (14.5) n = 5 [b]	61.52 (31.5)	46187.7 (16.3)
60 mg	6	1.181 (17.3)	24.00 (24.00, 48.00)	119.65 (19.7)	141.06 28.9 n = 4 [b]	73.40 (73.9)	49237.4 (23.0)

幾何平均値（幾何 CV [%]）、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）
NC：算出不可
a、b：薬物動態パラメータの平均値の算出に用いた例数
〔5.3.3.1-1 Table 9 改編〕

表 2.7.2.2-3. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-ラクタムの薬物動態パラメータ

群	N[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
3 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
6 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
15 mg	6	0.140 (25.9)	24.01 (24.00, 48.00)	5.758 (111.4)	NC	85.23 (16.9) n = 2 [b]	62614.2 (4.3) n = 2 [b]
30 mg	6	0.278 (6.3)	48.02 (48.00, 72.00)	26.57 (15.4)	39.29 n = 1 [b]	58.78 (23.1)	97827.1 (10.2)
60 mg	6	0.597 (40.6)	66.00 (24.00, 72.00)	58.31 (26.2)	78.44 (32.3) n = 3 [b]	53.21 (17.0) n = 5 [b]	100349.6 (26.4) n = 5 [b]

幾何平均値（幾何 CV [%]）、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）
NC：算出不可
a、b：薬物動態パラメータの平均値の算出に用いた例数
〔5.3.3.1-1 Table 10 改編〕

表 2.7.2.2-4. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-ラクタムの薬物動態パラメータ

群	N[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
15 mg	6	0.147 (17.0)	42.00 (24.00, 48.00)	11.89 (33.9)	NC	115.85 (10.7) n = 3 [b]	53952.8 (16.9) n = 3 [b]
30 mg	6	0.358 (15.2)	48.00 (24.00, 48.00)	38.06 (16.6)	NC	72.86 (27.4)	67444.7 (13.1)
60 mg	6	0.754 (17.8)	48.00 (24.00, 72.00)	82.48 (10.1)	108.95 n = 1[b]	71.74 (32.8) n = 5 [b]	61814.9 (19.0) n = 5 [b]

幾何平均値（幾何 CV [%]）、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）
NC：算出不可
a、b：薬物動態パラメータの平均値の算出に用いた例数
〔5.3.3.1-1 Table 11 改編〕

表 2.7.2.2-5. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-HA4mer の薬物動態パラメータ

群	N[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
3 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC
6 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC
15 mg	6	0.213 (25.3)	340.04 (168.00, 340.28)	75.03 (65.3)	328.67 (13.4) n = 3 [b]	10046.7 (16.5) n = 3 [b]
30 mg	6	0.286 (20.7)	337.82 (335.97, 338.13)	120.57 (23.9)	278.79 (14.2) n = 4 [b]	21979.4 (7.0) n = 4 [b]
60 mg	6	0.424 (33.1)	338.98 (144.00, 512.38)	185.30 (29.0)	484.37 (70.0) n = 5 [b]	20344.3 (22.3) n = 5 [b]

幾何平均値（幾何 CV [%]）、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）
NC：算出不可
a、b：薬物動態パラメータの平均値の算出に用いた例数
〔5.3.3.1-1 Table 12 改編〕

表 2.7.2.2-6. SI-613 を日本人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF-HA4mer の薬物動態パラメータ

群	N[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
15 mg	6	0.189 (13.4)	252.61 (144.00, 340.38)	72.39 (34.0)	528.28 n = 1 [b]	9931.0 n = 1 [b]
30 mg	6	0.278 (14.0)	343.43 (342.10, 345.90)	129.71 (10.7)	331.23 (14.9)	18336.4 (6.9)
60 mg	6	0.411 (25.7)	342.19 (341.65, 509.97)	178.79 (18.4)	263.38 (15.6) n = 4 [b]	26760.2 (18.7) n = 4 [b]

幾何平均値（幾何 CV [%]）、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）
NC：算出不可
a、b：薬物動態パラメータの平均値の算出に用いた例数
〔5.3.3.1-1 Table 13 改編〕

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）で日本人男性に SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿中 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）であったことから、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。血漿中 DF 濃度は、投与後 12.00～24.00 時間に C_{max} に達したのち、60.39～73.40 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血漿中 DF-ラクタム濃度は、投与後 42.00～48.00 時間に C_{max} に達したのち、71.74～115.85 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血漿中 DF-HA4mer 濃度は、投与後 252.61～343.43 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。血漿中 DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の C_{max} 及び AUC は 15 mg から 60 mg の間では用量依存的に増加した。

613/1111 試験で日本人男性に SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF 及び DF-ラクタム濃度は、投与後 14 日以降は定量下限未満（<0.1 ng/mL）であった〔5.3.3.1-1〕。また、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〔2.6.4.3.2.1〕。これらのことから、ヒトにおいて 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。

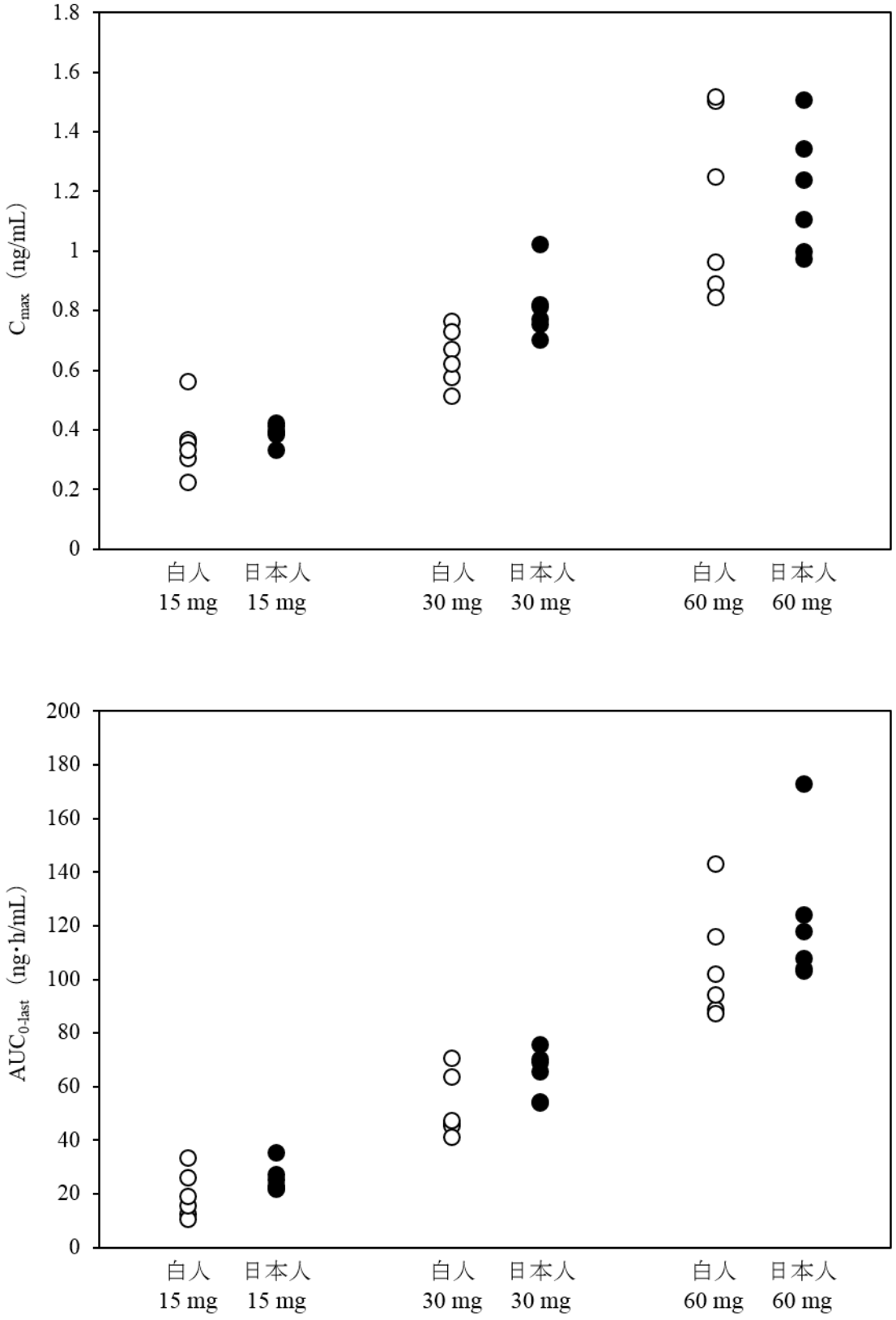
613/1111 試験で白人男性に SI-613 60 mg を投与したときの血漿及び尿中代謝物として、DF 及びその代謝物、DF-ラクタム、DF-HA4mer を始めとする低分子化体が検出された〔5.3.2.3-1〕。これらの代謝物は非臨床試験で検出された代謝物と同様であったことから、ヒトにおける代謝経路は非臨床試験結果から推定された代謝経路〔2.6.4.5.2〕と同様であると考えられた。このことから、ヒトにおいても動物と同様に、膝関節腔内投与された SI-613 は、ヒアルロン酸ナトリウムの低分子化により DF-HA4mer を始めとする低分子化体、DF の遊離により DF 及び DF-ラ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。

上述のとおり、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〔2.6.4.6.1.1〕ことから、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。

2.7.2.3.2 薬物動態の民族差

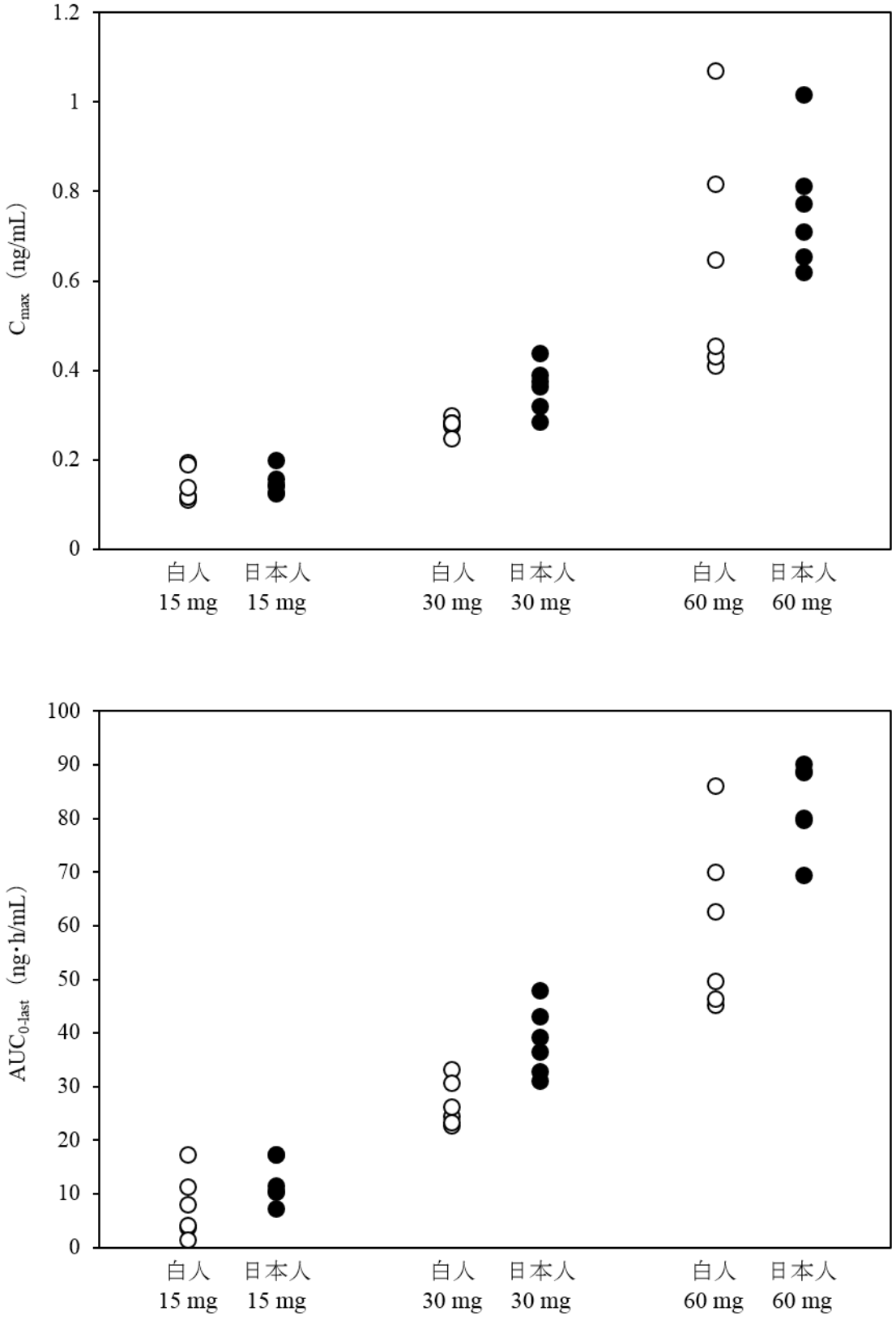
613/1111 試験で白人男性及び日本人男性に SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の薬物動態パラメータを比較した（図 2.7.2.3-1 から図 2.7.2.3-3）〔5.3.3.1-1〕。

白人男性及び日本人男性における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の分布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。



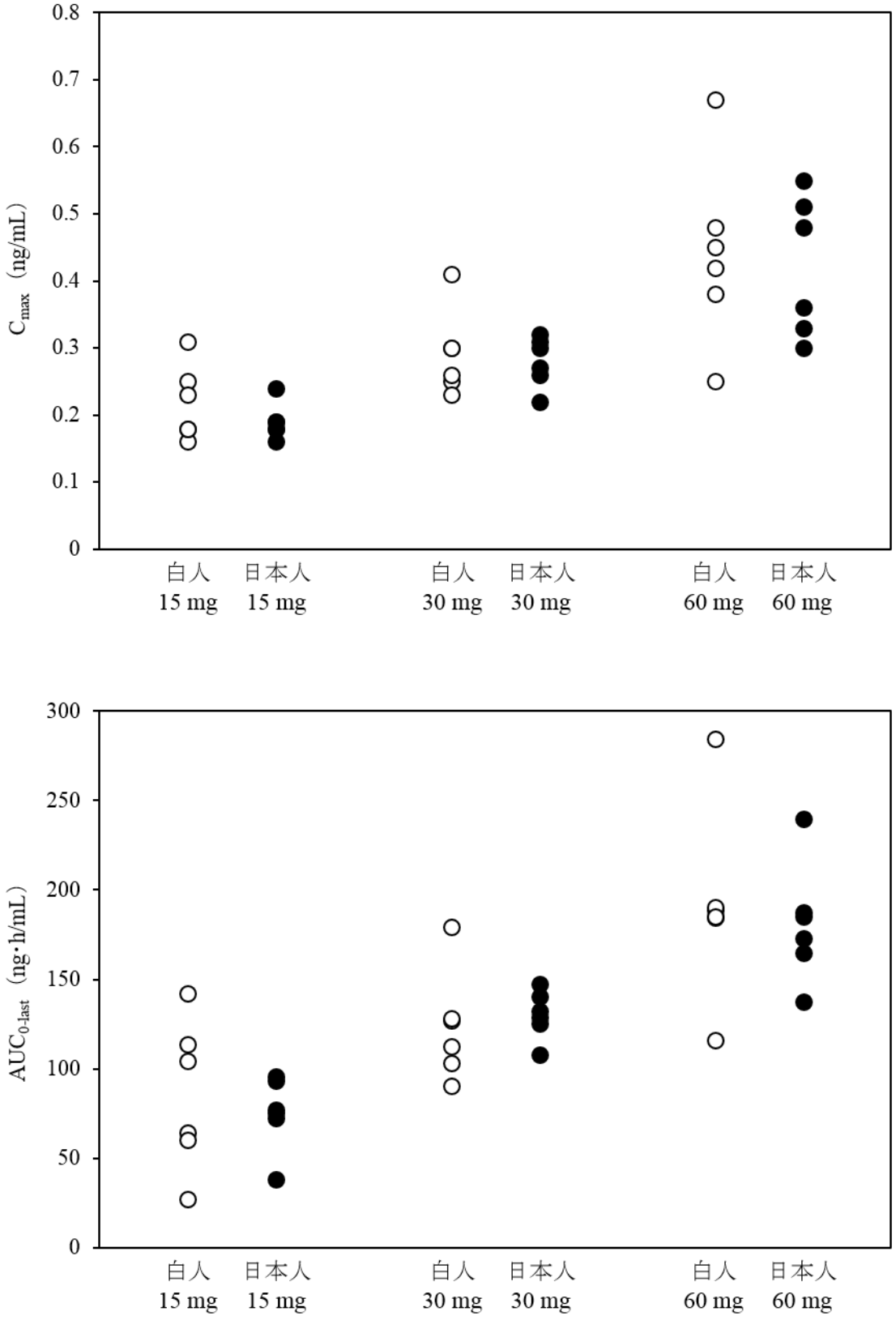
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.4.2 改編〕

図 2.7.2.3-1. 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 の薬物動態パラメータ比較



〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.4.3 改編〕

図 2.7.2.3-2. 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-ラクタムの薬物動態パラメータ比較



〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.4.4 改編〕

図 2.7.2.3-3. 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-HA4mer の薬物動態パラメータ比較

2.7.2.3.3 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（表 2.7.2.3-1）。

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 (1) 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 (2) 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 錠投与時と比べて極めて少なく、また、1%DF-Na 軟膏投与時以下でもあると考えられた。

以上より、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懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-1. SI-613 30 mg、1%DF-Na 軟膏 4 g 及び DF-Na 錠 25 mg 投与時の DF の全身曝露量

群	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
SI-613 30 mg（単回膝関節腔内投与）	0.808	64.46（$AUC_{0\text{-}168h}$）
1%DF-Na 軟膏 4 g（1 日 4 回、3 日間反復）	8.61	132.6（$AUC_{48\text{-}72h}$）
DF-Na 錠 25 mg（単回経口投与）	415	998（$AUC_{0\text{-}24h}$）

2.7.2.3.4 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、AUC として DF-Na 錠単回投与時の 1/15 以下であった（表 2.7.2.3-1）。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ため、肝・腎機能障害患者における薬物動態は評価しなかった。

2.7.2.3.5 薬物相互作用

SI-613 の各 CYP 分子種に対する IC_{50} は 50 μg/mL 以上であった。第 I 相試験（英国）（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 eq./mL）であったことから、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験なし。

2.7.2.5 付録

該当する資料なし。

2.7.2.6 参考文献

(1) 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.

(2) 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.

ジョイクル関節注 30mg

2.7.3 臨床的有効性

生化学工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 10
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 試験デザイン 12
2.7.3.1.1.1 プラセボ対照試験 12
2.7.3.1.1.2 長期投与試験 17
2.7.3.1.2 有効性の評価 18
2.7.3.1.2.1 有効性評価項目 18
2.7.3.1.2.2 評価方法・測定方法 19
2.7.3.1.3 統計解析 22
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 プラセボ対照試験 24
2.7.3.2.1.1 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験） 24
2.7.3.2.1.2 第 II 相反復投与試験（613/1022 試験） 27
2.7.3.2.1.3 第 III 相検証的試験（613/1031 試験） 28
2.7.3.2.1.4 第 III 相試験（613/1033 試験） 31
2.7.3.2.1.5 第 III 相長期投与試験（613/1032 試験） 33
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.3.3.1 試験対象集団 36
2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準 36
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 38
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及び疾患関連の特性 40
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 44
2.7.3.3.2.1 主要評価項目 44
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 51
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠 71
2.7.3.4.2 用法・用量の結論 72
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 72
2.7.3.6 付録 75
参考文献 100

表

表 2.7.3.1-1. 有効性を評価した臨床試験一覧 11
表 2.7.3.1-2. 主な試験デザイン：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 12
表 2.7.3.1-3. 主な試験デザイン：613/1033 試験 15
表 2.7.3.1-4. 主な試験デザイン：613/1032 試験 17
表 2.7.3.1-5. 有効性評価項目 19
表 2.7.3.1-6. 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 23
表 2.7.3.2-1. WOMAC A（痛み）スコアの各時期の評価：613/1021 試験 25
表 2.7.3.2-2. 追加解析における WOMAC A（痛み）スコアの各時期の評価：613/1021 試験 26
表 2.7.3.2-3. 主要評価項目の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験 27
表 2.7.3.2-4. 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：613/1031 試験 29
表 2.7.3.2-5. 被験者日誌による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 32
表 2.7.3.3-1. 主な選択基準・除外基準：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 36
表 2.7.3.3-2. 主な選択基準・除外基準：613/1033 試験 37
表 2.7.3.3-3. 被験者の内訳：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 38
表 2.7.3.3-4. 被験者の内訳：613/1033 試験 39
表 2.7.3.3-5. 被験者の内訳：613/1032 試験 40
表 2.7.3.3-6. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 41
表 2.7.3.3-7. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1033 試験 42
表 2.7.3.3-8. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1032 試験 43
表 2.7.3.3-9. 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 44
表 2.7.3.3-10. WOMAC A（痛み）スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 46
表 2.7.3.3-11. 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：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 47
表 2.7.3.3-12. 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 週までの各時期の評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 50
表 2.7.3.3-13. WOMAC B（こわばり）、C（日常生活の困難度）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 51
表 2.7.3.3-14. 50-foot-walk test 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 53
表 2.7.3.3-15. Shoulder 36 の各ドメインのスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 54

表 2.7.3.3-16. PREE-J の各項目のスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 55
表 2.7.3.3-17. WOMAC の各項目のスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 56
表 2.7.3.3-18. SAFE-Q の各項目のスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験 57
表 2.7.3.3-19. 被験者による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 58
表 2.7.3.3-20. 医師による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 60
表 2.7.3.3-21. 高度改善患者割合及び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 61
表 2.7.3.3-22. 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：613/1031 試験、613/1033 試験 62
表 2.7.3.3-23. SF-36 サマリースコアの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 64
表 2.7.3.3-24. EQ-5D の投与後 12 週時の評価：613/1031 試験、613/1033 試験 65
表 2.7.3.3-25. 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：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 66
表 2.7.3.5-1. WOMAC A（痛み）スコアの投与後 16 週から 24 週までの平均による評価：613/1031 試験 73
表 2.7.3.6-1. 全ての選択基準・除外基準：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 75
表 2.7.3.6-2. 全ての選択基準・除外基準：613/1033 試験 80
表 2.7.3.6-3. 全ての選択基準・除外基準：613/1032 試験 84
表 2.7.3.6-4. 投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 85
表 2.7.3.6-5. 投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1033 試験 86
表 2.7.3.6-6. 被験者日誌による痛みスコアの各投与後 1 日から投与後 7 日までの評価：613/1022 試験、613/1031 試験 87
表 2.7.3.6-7. WOMAC B（こわばり）、C（日常生活の困難度）及び全項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 88
表 2.7.3.6-8. 50-foot walk test スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1022 試験、613/1031 試験 89
表 2.7.3.6-9. Shoulder 36 の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験 89
表 2.7.3.6-10. PREE-J の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験 90
表 2.7.3.6-11. 各時期における WOMAC A（痛み）、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 週までの各時期の評価：613/1033 試験 90

表 2.7.3.6-12. 各時期における SAFE-Q の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験 91
表 2.7.3.6-13. 被験者による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 92
表 2.7.3.6-14. 医師による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 93
表 2.7.3.6-15. 高度改善患者割合及び改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価（OMERACT-OARSI）：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験....94
表 2.7.3.6-16. 被験者日誌による対象部位の痛みの改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価（30%以上改善）：613/1031 試験、613/1033 試験 95
表 2.7.3.6-17.可動域の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験 96
表 2.7.3.6-18. SF-36 サマリースコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 97
表 2.7.3.6-19. EQ-5D の QOL 値及び VAS 値の投与後 4 週から 12 週までの各時期の評価：613/1031 試験、613/1033 試験 99

図

図 2.7.3.2-1. 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：613/1031 試験 29
図 2.7.3.2-2. 対象部位の痛みスコアのベースラインから 52 週までの測定値の推移：613/1032 試験 34
図 2.7.3.3-1. 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 45
図 2.7.3.3-2. 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：613/1021 試験 46
図 2.7.3.3-3. 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投与後 1 週から 12 週までの推移：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験 48
図 2.7.3.3-4. 各部分集団における WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 1 週から 12 週までのの平均による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 67
図 2.7.3.3-5. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週までの平均による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（肩関節）：613/1033 試験 69
図 2.7.3.3-6. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週までの平均による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（肘関節）：613/1033 試験 69

図 2.7.3.3-7. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週までの平均による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（股関節）：613/1033 試験 70
図 2.7.3.3-8. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週間までの平均による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（足関節）：613/1033 試験 70
図 2.7.3.5-1. 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 73
図 2.7.3.5-2. 対象部位の痛みスコアのベースラインからの変化量の初回投与後 52 週までの推移（613/1032 試験） 74

略号一覧

本書における略語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）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
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-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
KL	Kellgren and Lawrence	—
MCS	Mental component summary	精神的健康度
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
QOL	Quality of life	生活の質
RCS	Role/social component summary	役割／社会的健康度
UN	Unstructured	無構造

本書における略語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	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	肥満指数
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
EQ-5D	EuroQol 5 Dimention	—
LOCF	Last observation carried forward	—
LSM	Least-squares means	最小二乗平均値
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
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)

本書における臨床検査項目の略語一覧表（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）
ALT	Alanine Aminotransferase （GPT；Glutamic Pyruvic Transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate Aminotransferase （GOT；Glutamic Oxaloacetic Transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

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）は、変形性膝関節症（膝 OA）患者を対象として実施した。

613/1021 試験では、SI-613 単回投与時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 を 3 回繰り返し投与した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。

第 III 相試験（613/1033 試験）は、膝関節以外の変形性関節症（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）患者を対象に、SI-613 の有効性をプラセボと比較して評価した。

第 III 相長期投与試験（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 2.7.3.1-1. 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

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 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 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2. 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）

1） 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。

全ての選択基準・除外基準は表 2.7.3.6-1 に添付した。

2） 用法、用量及び投与回数

613/1021 試験では、プラセボ、SI-613 15 mg 又は SI-613 30 mg を 3 mL、膝関節腔内に単回投与し、投与後 12 週まで観察した。

〈設定根拠〉

SI-613 は、関節腔内投与製剤であるヒアルロン酸ナトリウム（HA）にジクロフェナク（DF）を共有結合により化学的に結合させた製剤であり、膝に局所投与することにより膝 OA の痛みに対する早期からの有効性、持続的な消炎鎮痛作用及び全身性の副作用の軽減を期待するものであることから、投与経路を膝関節腔内投与とした。また、第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）では、SI-613 を 3 mg から 60 mg の範囲で膝関節腔内に単回投与したときの安全性及び忍容性が確認され〔2.7.6.1〕、ラット関節疼痛モデルを用いた試験では、0.5 mg/関節（ヒトの体重を 60 kg として換算した場合 30 mg/関節）の用量で最大の効果が得られている。これらの結果を踏まえ、最高用量を 30 mg に設定した。さらに探索的に用量相関について検討するために、最高用量の半量である SI-613 15 mg 群を設定した。投与回数については単回投与とし、有効性の持続期間を確認することとした。

613/1022 試験では、プラセボ、SI-613 30 mg を 3 mL、膝関節腔内に 4 週ごとに 3 回投与し、初回投与後 24 週まで観察した。

〈設定根拠〉

613/1021 試験では、SI-613 単回投与（3 mL）の有効性が示唆され、SI-613 15 mg 群と比べて SI-613 30 mg 群の有効性が高いと考えられた。また、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。以上より用量を 30 mg とした。

抗原誘発ウサギ関節炎モデルに SI-613（5 mg/関節）又は PBS（対照群）を 500 μL/関節の容量で膝関節腔内に単回投与した結果、SI-613 は投与後 1 日から対照群と比較して有意に膝関節腫脹を抑制し、その作用は投与後 28 日まで持続した。また、613/1021 試験の追加解析の結果において、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、投与間隔は 4 週ごと 1 回とした。

投与回数は、主要評価の 12 週間に合わせて 4 週ごと 3 回とし、3 回投与後の効果の持続を確認するため、初回投与後 24 週まで観察した。

613/1031 試験では、プラセボ又は SI-613 30 mg を 3 mL、膝関節腔内に 4 週ごと 6 回投与し、初回投与後 24 週まで観察した。

〈設定根拠〉

613/1022 試験では、SI-613 30 mg を 4 週ごと 3 回繰り返し投与し、初回投与後 12 週間において SI-613 30 mg のプラセボに対する有意な改善が認められた。また、安全性において、臨床上問題となる事象は認められなかった。以上より用量を 30 mg、投与間隔を 4 週ごと 1 回とした。

観察期間は、本治験の目的である 12 週間の有効性及び 24 週間の安全性を評価するため、24 週間とし、投与間隔を 4 週ごととしたため投与回数は 6 回とした。

3） デザイン

613/1021 試験、613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれの試験でも、プラセボを対照薬とした二重盲検試験を実施した。

SI-613 とプラセボでは粘弾性が異なり、治験薬を投与する医師は自身が投与した群の判別が可能であるため、盲検性を維持する目的で、投与医師と評価医師を分け、詳細な手順を定めて試験を実施した〔5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3〕。

スクリーニング開始前に併用禁止薬を使用していた患者は規定の休薬期間を経た後にスクリーニングを実施した。また、救済薬としてアセトアミノフェンを一日の服用量の上限を定めたうえ、被験者に配付した。

4） 有効性評価項目

有効性評価項目は 2.7.3.1.2 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、被験者による生活の質（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[(1)] [(2)]。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、膝 OA の疼痛評価に適した評価項目を検討するため、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 試験で有意差が認められた WOMAC A（痛み）と被験者日誌による膝の痛みのうち、他の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来院時期で評価し、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。

5） 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 群ではプラセボ群に対する差を−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。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、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たため、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、有意水準を両側 5%、検出力を 90%とすると、必要被験者数は 1 群 199 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 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3. 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 4 週ごとに 3 mL 投与
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）

1） 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関節、肘関節、股関節又は足関節の 20 歳以上の 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 線所見で各関節の分類基準（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。なお、膝以外の OA は二次性 OA の割合が高く、613/1033 試験では二次性 OA も対象に含めたが、均一な集団で本剤の有効性を評価するため、主な原因疾患に限定して組み入れた。

また、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。主な選択基準・除外基準は表 2.7.3.6-2 に添付した。

2） 用法、用量及び投与回数

膝関節と膝以外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ため [3] [4] 、膝以外の関節においても膝と同様に SI-613 が作用すると考えられる。投与量は、臨床現場や臨床試験等において肩、肘、股及び足関節の OA に対して副腎皮質ステロイド製剤や HA 製剤の 3 mL 程度の投与が実施されていることを考慮すると [5] ~ [13] 、膝関節と同様の 3 mL の投与で効果が期待できると考えた。

以上を踏まえ、613/1033 試験では、膝 OA 患者を対象とした 613/1022 試験の結果より、プラセボ又は SI-613 30 mg を 3 mL、対象関節腔内に 4 週ごと 3 回投与し、初回投与後 12 週間の有効性を評価することとした。なお、関節腔の大きさには個人差があるため、一部の関節においては全量投与が困難な場合が想定された。本剤を最大可能量投与することで関節腔内に本剤が満たされ、関節腔内表面が本剤により被覆されることにより有効性が示されると考えられることから、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。

3） デザイン

プラセボを対照薬とした二重盲検試験を実施した。

SI-613 とプラセボでは粘弾性が異なり、治験薬を投与する医師は自身が投与した群の判別が可能であるため、盲検性を維持する目的で、投与医師と評価医師を分け、詳細な手順を定めて試験を実施した〔5.3.5.1-4〕。

鎮痛作用を有する薬剤についてはスクリーニング開始前にウォッシュアウトし、救済薬としてアセトアミノフェンを一日の服用量の上限を定めたうえ、被験者に配付した。

4） 有効性評価項目

有効性評価項目は 2.7.3.1.2 に示した。主要評価項目について以下に記載する。

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、WOMAC A（痛み）及び被験者日誌による膝の痛みでプラセボに対して有意差が認められた。膝 OA の試験と同様に、OA の主症状である痛みを評価し、613/1033 試験の各関節間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、613/1033 試験では、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。

5） 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」の結果より、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、足関節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え、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 群それぞれ 30 例及び 20 例（計 60 例及び計 40 例）とした。

2.7.3.1.1.2 長期投与試験

（1） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-4. 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 4 週ごとに 3 mL 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

1） 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、医師に OA と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 20 歳以上の患者を対象とし、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、一定期間痛みを有する患者として、12 週間以上の患者を対象とした。

全ての選択基準・除外基準は表 2.7.3.6-3 に添付した。

2） 用法、用量及び投与回数

613/1032 試験では、SI-613 30 mg を 3 mL、対象関節腔内に 4 週ごと 13 回投与し、初回投与後 52 週まで観察した。

〈設定根拠〉

SI-613 30 mg の長期投与時の安全性を評価するため、用法・用量は、613/1031 試験及び 613/1033 試験と同様（SI-613 30 mg を 3 mL、対象関節腔内に 4 週ごと投与）とし、試験期間は、初回投与後 1 年（52 週）とした。投与回数は、投与間隔を 4 週ごととしたため 13 回とした。なお、613/1033 試験と同様に、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。

3） デザイン

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長期投与試験であるため、非対照非盲検試験とした。

4） 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。

2.7.3.1.2 有効性の評価

2.7.3.1.2.1 有効性評価項目

有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 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 [(1)] [(2)]。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、主観評価に広く用いられている手法であり、国際疼痛学会が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 [(14)] Numeric Rating Scale（NRS）スコアで評価する手法を用いた。

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 2.7.3.1-5. 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）

2.7.3.1.2.2 評価方法・測定方法

（1） WOMAC：全ての試験で使用

WOMAC は、膝 OA 及び股 OA の 3 つの症状（痛み、こわばり、日常行動の困難度）を測定する複数の質問項目から構成される質問票であり、痛みに関するセクションを A、こわばりに関するセクションを B、日常行動の困難度に関するセクションを C としている。

被験者は、来院時に各質問に対して 100 mm VAS（0 mm が痛みなし、100 mm が最大時痛）を用いて回答した。

（2） 被験者日誌による対象部位の痛みの評価：613/1022 試験、613/1031 試験、及び 613/1033 試験で使用

被験者は配付された冊子の「被験者日誌」にその日 1 日の対象部位の痛みの程度を寝る前に回答した。被験者は 11-point NRS を用いて回答した（0 が痛みなし、10 が最大時痛を示す）。なお、613/1022 試験及び 613/1031 試験は膝 OA、613/1033 試験は肩、肘、股及び足 OA を対象としている。

（3） 50-foot walk test：613/1022 試験及び 613/1031 試験で使用

被験者は、来院時に一定の距離を歩行した直後の対象膝の歩行時痛の程度を 100 mmVAS（0 mm が痛みなし、100 mm が最大時痛）を用いて回答した。

（4） Shoulder 36 [15] [16] ：613/1033 試験及び 613/1032 試験で使用

被験者は患者立脚肩関節評価法 Shoulder 36 の質問票に日常の困難度の程度を 5 段階（0 が全くできない、4 が困難なくできる）で回答した。

（5） PREE-J [17] [18] ：613/1033 試験及び 613/1032 試験で使用

被験者は PREE-J の質問票に疼痛や日常の困難度の程度を 11 段階（0 が最善の状況、10 が最悪の状況）で回答した。

（6） SAFE-Q [19] ：613/1033 試験及び 613/1032 試験で使用

被験者は足部足関節評価質問票 SAFE-Q の質問票に日常の困難度の程度を 5 段階（0 が最悪の状況、4 が最善の状況）で回答した。また、痛み・痛み関連の項目のうち 1 項目は 10 cm VAS（0 cm が最善の状況、10 cm が最悪の状況）、スポーツの項目のうち 1 項目は 10 cm VAS（0 cm が最悪の状況、10 cm が最善の状況）を用いて回答した。

（7） 可動域：613/1033 試験で使用

治験責任医師又は治験分担医師は、対象部位の以下に示す可動域を他動運動で測定した。

- 肩関節｜屈曲、外転、外旋、内旋
- 肘関節｜伸展、屈曲、回内、回外
- 股関節｜伸展、屈曲、内旋、外転
- 足関節｜伸展、屈曲

（8） 対象部位の痛み：613/1032 試験で使用

被験者は過去 24 時間の対象部位の疼痛の程度を 11-point NRS を用いて回答した（0 が痛みなし、10 が最大時痛を示す）。なお、膝、肩、肘、股及び足 OA を対象としている。

（9） 改善度患者割合

1） OMERACT-OARSI Responder Criteria [1] [2] [20] ：613/1021 試験、613/1022 試験及び 613/1031 試験で使用

高度改善患者割合：WOMAC A（痛み）又は C（日常行動の困難度）がベースライン値に比べて 50%以上かつ 20 mm 以上改善した患者を高度改善患者とした。

改善度患者割合：高度改善患者又は以下の 3 項目中 2 項目以上を満たす患者を改善患者とした。

- WOMAC A（痛み）がベースライン値に比べて 20%以上かつ 10 mm 以上改善
- WOMAC C（日常行動の困難度）がベースライン値に比べて 20%以上かつ 10 mm 以上改善
- 被験者による全般的評価がベースライン値に比べて 20%以上かつ 10 mm 以上改善

2） 対象部位の痛みの 30%以上の改善：613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験で使用

被験者日誌による対象部位の痛み又は対象部位の痛みが 30%以上改善した患者を改善患者とした。

（10） 被験者による全般的評価：全ての試験で使用

被験者は配付された「被験者による全般的評価シート」に対象部位 OA の全般的な状態を 100 mm VAS で回答した（0 mm が症状なし、100 mm が最悪時の症状を示す）。

（11） 医師による全般的評価：全ての試験で使用

医師は「医師による全般的評価シート」に被験者の対象部位 OA の全般的な状態を 100 mm VAS で回答した（0 mm が症状なし、100 mm が最悪時の症状を示す）。

（12） SF-36 [21] [22] [23] ：全ての試験で使用

被験者は SF-36v2 日本語版に全身健康状態を回答した。

（13） EQ-5D [24] [25] [26] [27] [28] ：613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験で使用

被験者は日本語版 EQ-5D-5L（スタンダード版）に全身健康状態を回答した。

（14） アセトアミノフェンの消費量：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験で使用

被験者は配付された「被験者日誌」に救済薬であるアセトアミノフェンのその日の服薬状況を記録した。

（15） 原疾患治療薬

医師は前来院日から来院時までの原疾患に対する疼痛治療薬の使用状況及びその種類を調査した。また、被験者の原疾患にかかわる症状を総合的に評価し、治験薬投与開始前の疼痛治療薬の変更の必要性、変更内容及びその理由を記録した。

2.7.3.1.3 統計解析

主要評価項目に対する統計解析方法を表 2.7.3.1-6 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。

有効性は、各試験で事前に計画した統計解析計画に従って評価した。ただし、613/1021 試験は一部追加解析を実施した。

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。なお、MMRM 解析における測定時期間の相関構造は無構造（UN）を仮定し、UN で収束しない場合は複合対称性等の他の相関構造に変更することとした。自由度の計算には Kenward-Roger 法を用いた。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。

表 2.7.3.1-6. 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
欠測値の取り扱い	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。

副次評価項目について、WOMAC 等の部位特異的評価指標、被験者日誌による膝の痛み、50-foot walk test、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 の計量値の評価項目に対しては、いずれの試験も主要解析と同様の共分散分析又は MMRM 解析を行った。また、改善患者割合は Logistic 回帰分析又は generalized estimating equations（GEE）解析により評価した。Logistic 回帰分析又は GEE 解析での共変量は、各試験の主要解析と同じとし、ベースライン値としては主要評価項目のベースライン値を共変量とした。その他、613/1031 試験又は 613/1033 試験のアセトアミノフェンの消費量及び可動域については、Wilcoxon 順位和検定を行った。

長期投与試験では、各有効性評価項目について、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた、試験の一覧は、表 2.7.3.1-1 に示した。

有効性の評価に用いたプラセボ対照試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験）及び長期投与試験（613/1032 試験）の個々の試験結果の要約を示した。各試験の詳細は〔2.7.6〕に示した。

2.7.3.2.1 プラセボ対照試験

2.7.3.2.1.1 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）

〔5.3.5.1-1 参照〕

膝 OA 患者を対象に、SI-613 又はプラセボを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た。

121 例が無作為割付を受け、登録症例全てに対し、治験薬 3 mL が膝関節腔内に投与され（プラセボ群 40 例、SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 41 例）、113 例が試験を完了した（プラセボ群 38 例、SI-613 15 mg 群 37 例、SI-613 30 mg 群 38 例）。

主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の共分散分析の結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

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、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、投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-1. WOMAC A（痛み）スコアの各時期の評価：613/1021 試験

時期	変化量					
	Placebo 群		SI-613 15 mg 群		SI-613 30 mg 群	
	N	推定値 (95%信頼区間)	N	推定値 (95%信頼区間)	N	推定値 (95%信頼区間)
1 週	40	-19.1 (-25.4, -12.9)	40	-22.3 (-28.5, -16.0)	41	-22.4 (-28.6, -16.3)
2 週	40	-23.2 (-29.4, -17.0)	40	-24.1 (-30.3, -17.8)	41	-23.4 (-29.5, -17.2)
4 週	40	-26.4 (-33.3, -19.5)	40	-25.9 (-32.8, -19.0)	41	-28.4 (-35.2, -21.5)
8 週	40	-28.1 (-35.5, -20.7)	40	-27.4 (-34.9, -19.9)	41	-31.8 (-39.1, -24.4)
12 週	40	-29.2 (-36.6, -21.9)	40	-29.1 (-36.4, -21.7)	41	-29.4 (-36.7, -22.2)

時期	群間比較			
	SI-613 15 mg 群−Placebo 群		SI-613 30 mg 群−Placebo 群	
	推定値 (95%信頼区間)	p 値	推定値 (95%信頼区間)	p 値
1 週	-3.1 (-11.7, 5.5)	p = 0.4764	-3.3 (-11.8, 5.3)	p = 0.4517
2 週	-0.9 (-9.5, 7.8)	p = 0.8390	-0.2 (-8.8, 8.4)	p = 0.9655
4 週	0.5 (-9.1, 10.1)	p = 0.9133	-1.9 (-11.5, 7.6)	p = 0.6884
8 週	0.7 (-9.6, 11.0)	p = 0.8908	-3.7 (-13.9, 6.6)	p = 0.4815
12 週	0.2 (-10.0, 10.4)	p = 0.9724	-0.2 (-10.3, 10.0)	p = 0.9744

単位：mm
共分散分析を使用した。
欠測値は LOCF にて補完した。
ベースライン値及び KL 分類を共変量とした。
〔5.3.5.1-1 表 11.4-2 引用〕

副次評価項目の WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度）、被験者による全般的評価についても主要評価項目と同様、ベースラインからの変化量の共分散分析を行った。各評価項目の投与後 1 週、2 週、4 週、8 週及び 12 週でのプラセボ群との差において、いずれの群もプラセボ群との有意差は認められなかった。投与後 1 週から 8 週の変化量は、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。

また、各時期での高度改善患者割合及び改善患者割合について Logistic 回帰分析を行った結果、SI-613 15 mg 群とプラセボ群の比較、SI-613 30 mg 群とプラセボ群の比較ともに、いずれの時期でも投与群間に差は認められなかった。

（1） 追加解析

部分集団での効果を検討するため、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と、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）との関係について追加解析を実施した。主要評価項目について、中止又は欠測値は LOCF にて補完し、共変量は、各項目のベースライン値及び KL 分類とした。

追加解析における WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の共分散分析の結果を表 2.7.3.2-2 に示した。

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、いずれの時期でもベースラインからの変化量は、FAS における結果より大きかった。

表 2.7.3.2-2. 追加解析における WOMAC A（痛み）スコアの各時期の評価：613/1021 試験

時期	変化量					
	Placebo 群		SI-613 15 mg 群		SI-613 30 mg 群	
	N	推定値 (95%信頼区間)	N	推定値 (95%信頼区間)	N	推定値 (95%信頼区間)
1 週	26	-18.2 (-26.0, -10.5)	20	-23.2 (-32.2, -14.1)	20	-25.4 (-34.2, -16.5)
2 週	26	-22.8 (-30.3, -15.3)	20	-26.4 (-35.2, -17.7)	20	-24.8 (-33.4, -16.2)
4 週	26	-25.9 (-34.6, -17.2)	20	-28.3 (-38.4, -18.1)	20	-34.6 (-44.6, -24.7)
8 週	26	-26.0 (-35.9, -16.1)	20	-32.6 (-44.2, -21.0)	20	-33.2 (-44.5, -21.9)
12 週	26	-28.5 (-37.7, -19.3)	20	-34.2 (-45.0, -23.5)	20	-32.2 (-42.7, -21.6)

時期	群間比較			
	SI-613 15 mg 群−Placebo 群		SI-613 30 mg 群−Placebo 群	
	推定値 (95%信頼区間)	p 値	推定値 (95%信頼区間)	p 値
1 週	-4.9 (-16.7, 6.9)	p = 0.4070	-7.1 (-18.8, 4.6)	p = 0.2270
2 週	-3.6 (-15.0, 7.8)	p = 0.5289	-2.0 (-13.3, 9.4)	p = 0.7304
4 週	-2.4 (-15.6, 10.8)	p = 0.7187	-8.8 (-21.9, 4.4)	p = 0.1868
8 週	-6.5 (-21.6, 8.6)	p = 0.3901	-7.1 (-22.1, 7.8)	p = 0.3441
12 週	-5.7 (-19.7, 8.3)	p = 0.4177	-3.7 (-17.5, 10.2)	p = 0.6010

単位：mm
共分散分析を使用した。
欠測値は LOCF にて補完した。
ベースライン値及び KL 分類を共変量とした。
〔5.3.5.1-1 表 11.4-22 引用〕

安全性の結果として、有害事象は、プラセボ群で 47.5%（19/40）、SI-613 15 mg 群で 47.5%（19/40）及び SI-613 30 mg 群で 70.7%（29/41）に認められた。副作用は、プラセボ群で 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群で 5.0%（2/40）及び SI-613 30 mg 群で 4.9%（2/41）に認められた。全ての副作用は処置なく回復した。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象はプラセボ群で 5.0%（2/40）及び SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）に認められ、SI-613 15 mg 群では認められなかった。プラセボ群では、結腸癌、白内障及び黄斑線維症が各 1 例に、SI-613 30 mg 群では、肺の悪性新生物が 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。治験中止に至った有害事象は、SI-613 15 mg 群で 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。なお、治験中止に至った副作用は認められなかった。

SI-613 15 mg 群、30 mg 群ともにプラセボ群との有意差が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た。また、追加解析の結果、投与後 4 週時点の SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有効性が最も大きかった。

SI-613 15 mg 及び 30 mg いずれの用量でも、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

2.7.3.2.1.2 第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）

〔5.3.5.1-2 参照〕

613/1021 試験において、SI-613 30 mg の膝 OA 患者に対する有効性が示唆された。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いる。そこで、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、613/1022 試験を実施した。

177 例が無作為割付を受け、176 例に治験薬 3 mL が投与され（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 87 例）、163 例が試験を完了した（プラセボ群 81 例、SI-613 30 mg 群 82 例）。

主要評価項目の主要解析である、WOMAC A（痛み）スコア、50-foot walk test 痛みスコア、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 週までの平均のベースラインからの変化量の結果を表 2.7.3.2-3 に示した。

WOMAC A（痛み）スコア、50-foot walk test 痛みスコア、被験者日誌による膝の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（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）、−5.0 mm（−10.3, 0.3 mm、p = 0.065）、−0.6 mm（−1.1, −0.2 mm、p = 0.008）であった。WOMAC A（痛み）スコア及び被験者日誌による痛みスコアで有意差が認められた。

表 2.7.3.2-3. 主要評価項目の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験

	N	Change from baseline LSM±SE	VS placebo [a]		
			Difference in LSM	[95% CI]	p-value
WOMAC pain subscore (mm)					
Placebo	89	-21.7±2.1			
SI-613 30 mg	87	-28.7±2.1	-7.0	[-12.7, -1.2]	p = 0.018
50-foot walk test pain score (mm)					
Placebo	89	-21.3±2.0			
SI-613 30 mg	87	-26.3±2.0	-5.0	[-10.3, 0.3]	p = 0.065
Average of daily pain score					
Placebo	89	-1.3±0.2			
SI-613 30 mg	87	-1.9±0.2	-0.6	[-1.1, -0.2]	p = 0.008

a:Comparison of SI-613 30 mg and placebo using MMRM with observed data.
- fixed effect:treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, baseline value and KL grading score.
- covariance structure:Unstructured covariance.
- degrees of freedom estimate:Kenward-Roger method.

〔5.3.5.1-2 Table 11.4-1、Table 11.4-2、Table 11.4-3 改編〕

主要評価項目の各時期の結果において、投与後 1 週から 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改善を示し、MMRM 解析の結果、複数時期で有意差が認められた。初回投与後 12 週以降は効果は維持されたものの、有意差は認められなかった〔2.7.6.3.5.1〕。

副次評価項目について初回投与後 12 週間の MMRM 解析の結果、WOMAC B（こわばり）スコア、WOMAC C（日常生活の困難度）スコア、被験者による全般的評価スコア及び医師による全般的評価スコアにおいて、初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、WOMAC C（日常生活の困難度）スコア、被験者による全般的評価スコア及び医師による全般的評価スコアでは有意差が認められた（$p < 0.05$）。

OMERACT-OARSI Responder Criteria による改善患者割合について、高度改善患者割合及び改善患者割合はいずれも、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、初回投与後 12 週間の GEE 解析の結果、有意差が認められた〔2.7.6.3.5.2〕。

安全性の結果として、有害事象は、プラセボ群で 58.4%（52/89）に、SI-613 30 mg 群で 57.5%（50/87）に認められた。このうち副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 1.1%（1/87）に認められた。

死亡例はいずれの投与群でも認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 2.2%（2/89）、SI-613 30 mg 群で 1.1%（1/87）に認められた。プラセボ群では、肺炎及び乳癌が各 1 例に、SI-613 30 mg 群では、心障害が 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。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で認められず、SI-613 30 mg 群で 1.1%（1/87）に認められた。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は関連ありと判断された。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。

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痛みスコアにおいて、SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意差が認められ、投与後 1 週から 12 週までの MMRM 解析において改善が認められた。また、安全性については臨床的に問題となる事象は認められなかった。以上より、SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週ごと 3 回投与した際の、膝 OA 患者に対する有効性及び安全性が示された。

2.7.3.2.1.3 第 III 相検証的試験（613/1031 試験）

〔5.3.5.1-3 参照〕

膝 OA 患者を対象に、SI-613 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た。

440 例が無作為割付を受け、登録症例全てに対し治験薬 3 mL が投与され（プラセボ群 220 例、SI-613 30 mg 群 220 例）、414 例が試験を完了した（プラセボ群 209 例、SI-613 30 mg 群 205 例）。

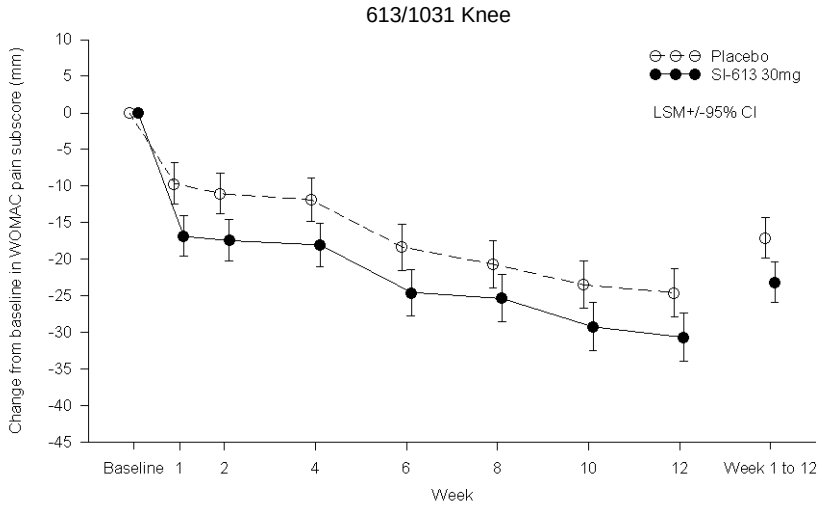
主要評価項目の主要解析である、WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果を表 2.7.3.2-4 に示した。また、WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 1 週から 12 週までの各時期におけるベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3.2-1 に示した。

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、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、−6.1 mm（−9.4, −2.8 mm、p <0.001）であり、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 2.7.3.2-4. 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：613/1031 試験

	Placebo N=220	SI-613 30mg N=218
Week 1 to 12		
n	220	218
LSM (SE)	-17.1 (1.4)	-23.2 (1.4)
[95% CI]	[-19.8, -14.4]	[-25.9, -20.4]
Difference		
LSM (SE)		-6.1 (1.7)
95% CI		[-9.4, -2.8]
p-value		p <0.001

Comparison of SI-613 30mg and placebo using MMRM with change from baseline.
- fixed effect: treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, baseline value, KL grading score, sex and site.
- covariance structure:Unstructured covariance.
〔5.3.5.1-3 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.
〔5.3.5.1-3 Figure 11.4-1 改編〕

図 2.7.3.2-1. 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：613/1031 試験

WOMAC A（痛み）スコアの各時期の結果において、投与後 1 週から 12 週までの全ての時期で SI-613 30 mg 群はプラセボ群と比較して改善を示し、MMRM 解析の結果、全ての時期で有意差が認められた。

WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 24 週間の MMRM 解析の結果、初回投与後 24 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は−5.6 mm（−9.1, −2.2 mm、p = 0.001）であり、有意差が認められた。また、初回投与後 16 週以降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改善を示し、MMRM 解析の結果、初回投与後 16 週及び 20 週で、有意差が認められた。

WOMAC B（こわばり）スコア、WOMAC C（日常行動の困難度）スコア、50-foot walk test スコア、被験者日誌による膝の痛みスコア、被験者による全般的評価スコア及び医師による全般的評価スコアについて、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 MMRM 解析の結果、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。また、各時期の結果において、いずれの項目も初回投与後 1 週からスコアの平均値は低下し、初回投与後 24 週まで、SI-613 30 mg 群の平均値はプラセボ群と比較して低く推移した。MMRM 解析の結果、一部の時期を除き、SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意差が認められた。

OMERACT-OARSI Responder Criteria による高度改善患者割合及び改善患者割合はともに、初回投与後 24 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、初回投与後 12 週間の GEE 解析の結果、いずれも有意差が認められた。

SF-36 サマリースコアについて、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 MMRM 解析の結果、身体的な QOL である身体的健康度（PCS）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。

EQ-5D の QOL 値及び VAS 値について、初回投与後 24 週間の MMRM 解析の結果、投与群間で有意差は認められなかった。

救済薬として使用したアセトアミノフェンの平均 1 日消費量は、初回投与後 1 週から減少し、平均 1 日消費量のベースラインからの変化量はいずれの時期でもプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく、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。

安全性の結果として、有害事象は、プラセボ群で 57.3%（126/220）、SI-613 30 mg 群で 60.9%（134/220）に認められた。このうち副作用は、プラセボ群で 3.2%（7/220）、SI-613 30 mg 群で 4.1%（9/220）に認められた。

死亡例はいずれの投与群でも認められず、その他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。プラセボ群では、悪心及び嘔吐（同一被験者）が 1 例に、SI-613 30 mg 群では、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、自律神経発作、不安定狭心症、及び斜視矯正術が各 1 例に認められた。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。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。その他の事象は、いずれ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、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、SI-613 30 mg 群では、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、及び自律神経発作が各 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を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

注目すべき有害事象とした治験薬投与部位に発現した有害事象、消化管障害に関連する有害事象、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の発現頻度に、投与群間で大きな違いは認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、関節徒手検査及び X 線検査で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より、主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアについて、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 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 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 投与によりアナフィラキシーに関連する重篤な副作用が 2 例認められたが、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、臨床上問題となる事象は認められなかった。

2.7.3.2.1.4 第 III 相試験（613/1033 試験）

〔5.3.5.1-4 参照〕

613/1033 試験では、OA が発症する膝以外の主な関節である肩関節、肘関節、股関節、足関節の OA 患者を対象に、SI-613 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た。

290 例が無作為割付を受け、登録症例全てに治験薬 3 mL が対象関節腔内に 4 週ごと 3 回投与された（プラセボ群 144 例、SI-613 30 mg 群 146 例）。対象関節ごとに SI-613 群及びプラセボ群は、肩関節が各 45 例、肘関節が各 25 例、股関節が 44 例及び 46 例、足関節が各 30 例であった。また、280 例が試験を完了し（プラセボ群 138 例、SI-613 30 mg 群 142 例）、対象関節ごとに SI-613 群及びプラセボ群は、肩関節が各 44 例、肘関節が 24 例及び 25 例、股関節が 42 例及び 44 例、足関節が 28 例及び 29 例であった。

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ベースラインからの変化量の MMRM 解析の結果を表 2.7.3.2-5 に示した。

613/1033 試験において、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平均について、MMRM 解析の結果、各関節の投与群間の差（SI-613 30 mg 群 − プラセボ群）（95%信頼区間）は、肩関節では 0.15（−0.48, 0.78）、肘関節では 0.61（−0.41,

1.62）、股関節では−0.81（−1.48, −0.13）、足関節では−0.07（−1.03, 0.89）であり、股関節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）。

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の推移に関して、いずれの対象関節でも、両群とも初回投与後 1 週で大きく低下した。投与群間で比較すると、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、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が小さかった。股関節ではいずれの時期で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。

表 2.7.3.2-5. 被験者日誌による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

Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM [95% CI]	Difference LSM [95% CI]
Shoulder	Placebo	45	6.77 ± 1.12	-1.99 [-2.49, -1.50]	
	SI-613 30 mg	45	6.50 ± 1.03	-1.84 [-2.33, -1.35]	0.15 [-0.48, 0.78]
Elbow	Placebo	25	6.42 ± 0.90	-2.89 [-3.79, -1.99]	
	SI-613 30 mg	25	6.97 ± 0.89	-2.28 [-3.19, -1.38]	0.61 [-0.41, 1.62]
Hip	Placebo	44	6.99 ± 1.05	-2.10 [-2.93, -1.26]	
	SI-613 30 mg	46	6.89 ± 1.08	-2.90 [-3.66, -2.15]	-0.81 [-1.48, -0.13]
Ankle	Placebo	30	6.86 ± 1.14	-1.89 [-2.71, -1.08]	
	SI-613 30 mg	30	7.18 ± 0.98	-1.96 [-2.72, -1.19]	-0.07 [-1.03, 0.89]

Average of daily score by the 0 to 10 numerical rating scale for pain intensity: 0 indicates no pain and 10 indicates worst pain.
Comparison of SI-613 30mg and placebo using mixed model for repeated measures with change from baseline.
- fixed effect: treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, classification of OA, stage of OA, baseline value, age and sex.
- covariance structure: unstructured covariance.
〔5.3.5.1-4 Table 11.4-1 改編〕

肩関節及び肘関節では、いずれの副次評価項目においてもプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で改善は認められなかった。股関節における部位特異的評価指標である WOMAC では、全ての項目でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、有意な改善が認められた（p <0.05）。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の割合（改善患者割合）及び被験者による全般的評価スコアでも、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で有意な改善が示され、医師による全般的評価スコアについては、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。また、QOL に関する指標である SF-36 及び EQ-5D では、SF-36 サマリースコアの身体的健康度（PCS）及び EQ-5D の QOL 値でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、有意差が認められた（p <0.05）。足関節では、部位特異的評価指標である SAFE-Q での 6 つの下位尺度中 5 つの尺度、被験者による全般的評価スコア、医師による全般的評価スコア、SF-36 サマリースコアの PCS、EQ-5D の QOL 値及び VAS 値で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。

安全性の結果として、肩、肘、股及び足関節合計で有害事象はプラセボ群で 36.1%（52/144）、SI-613 30 mg 群で 49.3%（72/146）に認められた。副作用はプラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 4.1%（6/146）に認められた。

死亡例はいずれの投与群でも認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 2.1%（3/146）で認められた。プラセボ群で硬膜下血腫が肩関節の 1 例に、SI-613 30 mg 群で小脳出血が肩関節の 1 例に、橈骨骨折が肘関節の 1 例に、虚血性大腸炎が股関節の 1 例に認められた。重症度はいずれも中等度であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。治験薬との因果関係は、いずれも関連なしと判定された。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。

注目すべき有害事象とした治験薬投与部位に発現した有害事象、消化管障害に関連する有害事象、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の発現頻度に、投与群間で大きな違いは認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、関節徒手検査及び X 線検査で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より、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の平均について、対象関節ごとにプラセボと比較した結果、股関節及び足関節で投与群間の差の点推定値が 0 を下回り、股関節では有意差が認められた。また、臨床上問題となる事象は認められなかった。

2.7.3.2.1.5 第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）

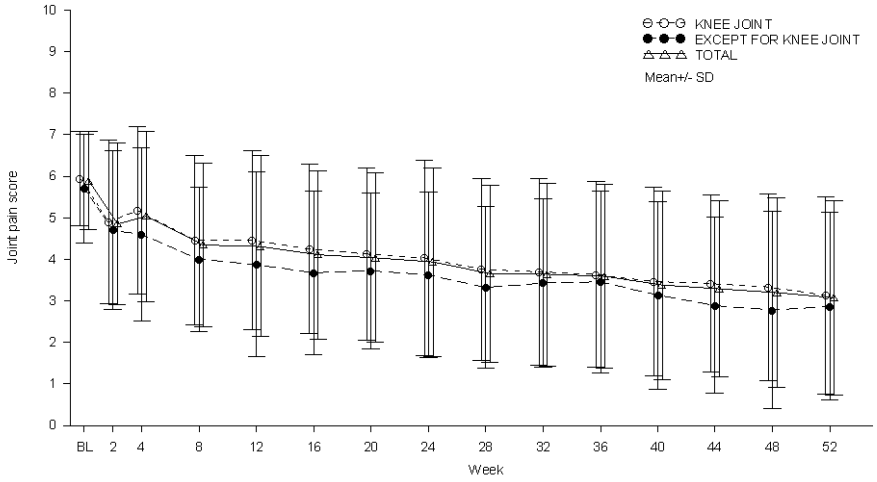
〔5.3.5.2-1 参照〕

膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に、SI-613 を対象関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの長期投与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た。

166 例に治験薬 3 mL が投与され、対象関節ごとでは膝関節が 126 例、肩関節が 15 例、肘関節が 8 例、股関節が 9 例、足関節が 8 例であった。また、157 例が試験を完了し、対象関節ごとでは膝関節が 120 例、肩関節が 14 例、肘関節が 8 例、股関節が 7 例、足関節が 8 例であった。

膝、肩、肘、股及び足関節の全対象関節、膝関節及び膝関節以外の対象関節について、対象部位の痛みスコアの測定値の推移図を図 2.7.3.2-2 に示した。

613/1032 試験において、対象部位の痛みの平均値は、初回投与後 2 週で改善が認められ、その後も徐々に改善し 52 週まで持続した。また、膝、肩、肘、股及び足関節共通の有効性評価項目である、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 の PCS、EQ-5D についても、初回投与後に改善が認められ、その改善傾向は 52 週まで持続した。なお、膝関節と膝以外の対象関節で同様の改善傾向が認められた。



〔5.3.5.2-1 Figure 11.4-1 引用〕

図 2.7.3.2-2. 対象部位の痛みスコアのベースラインから 52 週までの測定値の推移：613/1032 試験

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%（133/157）で最も多かった。

安全性の結果として、膝、肩、肘、股及び足関節合計で有害事象は 75.9%（126/166）、副作用は 9.0%（15/166）に認められた。

死亡例はいずれの投与群でも認められず、その他の重篤な有害事象は、6.0%（10/166）で認められた。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、乳癌、脳梗塞、急性心筋梗塞、心房細動、肛門ポリープ及び大腸ポリープが各 1 例 1 件、不安定狭心症が 1 例 2 件認められた。重症度は、乳癌、脳梗塞、急性心筋梗塞、不安定狭心症及び肛門ポリープが重度、カンピロバクター感染、蜂巣炎及び虫垂炎 2 例が中等度、心房細動及び大腸ポリープが軽度であった。転帰は、乳癌が未回復であり、その他は回復であった。治験薬との因果関係はいずれも関連なしと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は股関節の被験者 1 例に動悸が認められた。重症度は軽度で転帰は回復、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

注目すべき有害事象とした治験薬投与部位に発現した有害事象、消化管障害に関連する有害事象、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について、臨床上問題な

い事象であると考えられた。また、臨床検査値、バイタルサイン、関節徒手検査及び X 線検査で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より、有効性について、対象部位の痛みは初回投与後 2 週で改善が認められ、その後も徐々に改善し 52 週間まで改善が持続した。その他の有効性評価項目でも初回投与後に改善が認められ、改善傾向が持続した。これより、4 週ごとの SI-613 30 mg の長期投与により OA の症状改善が持続することが示された。安全性について、SI-613 30 mg 投与に起因すると考えられる臨床上問題となる事象は認められなかった。SI-613 30 mg の長期投与に伴って発現頻度が増加するような事象及び新たに発現するような事象は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準

（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）で評価対象とした被験者の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。全ての選択基準・除外基準を表 2.7.3.6-1 に添付した。

表 2.7.3.3-1. 主な選択基準・除外基準：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

	613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
主な選択基準			
膝 OA の診断基準	スクリーニング日に American College of Rheumatology（ACR）の基準により膝 OA と診断された患者		
年齢	40 歳以上 75 歳以下		
対象膝のスクリーニング検査日及び初回投与日の疼痛基準	WOMAC A（痛み）の平均値が 40 mm 以上 90 mm 以下	WOMAC A（痛み）の平均値及び 50-foot walk test[a] スコアが 50 mm 以上 90 mm 以下	WOMAC A（痛み）の平均値及び 50-foot walk test スコアが 50 mm 以上 90 mm 以下
対象膝の OA による疼痛期間	4 週間以上	12 週間以上	1 年以上
反対膝の疼痛基準	WOMAC A（痛み）の平均値が 20 mm 以下	WOMAC A（痛み）の平均値及び 50-foot walk test[a] スコアが 30 mm 以下	WOMAC A（痛み）の平均値及び 50-foot walk test スコアが 30 mm 以下
膝 OA の診断	スクリーニング時 X 線画像所見で KLgrade 2 又は 3		
主な除外基準			
対象膝の OA の原因	外傷又はその他の疾患による二次性 OA である患者		
対象関節の排液	治験薬投与後から 12 週の観察期間までの間に、対象膝の関節液の排液が必要な患者	-	スクリーニング開始日前 7 日以内にいずれかの膝に対し関節液の排液を行った患者
右記の期間、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を使用した患者	-	スクリーニング開始日前 7 日以内	スクリーニング開始日前 7 日以内
右記の期間、副腎皮質ステロイド製剤を使用した患者	スクリーニング開始日前28 日以内	スクリーニング開始日前 7 日以内	スクリーニング開始日前 7 日以内
右記の期間、HA 架橋製剤を使用した患者	スクリーニング開始日前 6 箇月以内		
右記の期間、HA 製剤を使用した患者	スクリーニング開始日前 3 箇月以内		スクリーニング開始日前28 日以内
既往歴	アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）を有する患者		
合併症	・ 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者 ・ 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者 ・ うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者（613/1031 試験のみ）		

-：該当無し
a: 613/1022 試験の治験実施計画書 2.0 版で 50-foot walk test の基準を追加

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 患者を対象とした試験（613/1033 試験）で評価対象とした被験者の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3.3-2 に示した。全ての選択基準・除外基準を表 2.7.3.6-2 に添付した。

表 2.7.3.3-2. 主な選択基準・除外基準：613/1033 試験

	613/1033 試験			
	肩 OA	肘 OA	股 OA	足 OA
主な選択基準				
対象 OA の原因	一次性又は特定の原因疾患による二次性の OA			
対象 OA の分類	KL grade 2 又は 3	KL grade 2 又は 3	日本整形外科学会 股関節症病期 初期又は進行期	内反型変形性足関節症の病期分類 II 型又は III 型
対象 OA の疼痛基準	スクリーニング期間に被験者日誌による対象部位の痛みの平均が 5 以上 9 以下			
対象 OA の疼痛期間	6 箇月以上			
主な除外基準				
右記の部位の被験者日誌による痛みの平均が 4 以上の患者	頸部、上肢帯及び自由上肢	頸部、上肢帯及び自由上肢	腰部及び下肢	下肢
右記の期間、NSAID を使用した患者	スクリーニング開始日前 7 日間以内			
右記の期間、副腎皮質ステロイド製剤を使用した患者	スクリーニング開始日前 7 日間以内			
右記の期間、HA 架橋製剤を使用した患者	スクリーニング開始日前 180 日以内			
右記の期間、HA 製剤を使用した患者	スクリーニング開始日前 28 日以内			
既往歴	アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）を有する患者			
合併症	・ 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者 ・ 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者 ・ うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者			

-：該当無し

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

613/1032 試験では、X 線所見により対象部位の OA と診断された患者を対象とした。対象部位の OA による疼痛の持続期間が 12 週以上かつ、試験参加時の 11-point NRS による対象部位の OA による痛みが 4 以上 9 以下の患者を対象とした。また、スクリーニング開始日前から一定期間以内に、副腎皮質ステロイド製剤及び HA 架橋製剤の投与を受けた患者や、アスピリン喘息又はその既往歴がある患者、重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者は除外した。全ての選択基準・除外基準を表 2.7.3.6-3 に添付した。

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

（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）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

登録被験者数は、613/1021 試験で 121 例（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 177 例（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 88 例）、613/1031 試験で 440 例（プラセボ群 220 例、SI-613 30 mg 群 220 例）であった。治験薬を 1 回でも投与された被験者数は 613/1021 試験で 121 例（プラセボ群 40/40 例（100%）、SI-613 15 mg 群 40/40 例（100%）、SI-613 30 mg 群 41/41 例（100%））、613/1022 試験で 176 例（プラセボ 89/89 例（100%）、SI-613 30 mg 群 87/88 例（98.9%））、613/1031 試験で 440 例（プラセボ群 220/220 例（100%）、SI-613 30 mg 群 220/220 例（100%））であり、いずれの試験のいずれの投与群でも 90%以上が治験を完了した。治験を中止した被験者数は、613/1021 試験で 8 例（プラセボ群 2/40 例（5.0%）、SI-613 15 mg 群 3/40 例（7.5%）、SI-613 30 mg 群 3/41 例（7.3%））、613/1022 試験で 13 例（プラセボ 8/89 例（9.0%）、SI-613 30 mg 群 5/87 例（5.7%））、613/1031 試験で 26 例（プラセボ群 11/220 例（5.0%）、SI-613 30 mg 群 15/220 例（6.8%））であり、いずれの試験も投与群間で大きな違いは認められなかった。中止理由は 613/1021 試験では同意撤回、613/1022 試験では有害事象及び効果不十分、613/1031 試験では同意撤回及び有害事象が最も多かった。

表 2.7.3.3-3. 被験者の内訳：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

	613/1021				613/1022			613/1031		
	Placebo	SI-613 15 mg	SI-613 30 mg	Total	Placebo	SI-613 30 mg	Total	Placebo	SI-613 30 mg	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Screened				141			204			539
Screen failure				20			27			99
Enrolled/randomized	40	40	41	121	89	88	177	220	220	440
Injected	40 (100)	40 (100)	41 (100)	121 (100)	89 (100)	87 (98.9)	176 (99.4)	220 (100)	220 (100)	440 (100)
Not injected	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
Reasons for not injected										
Technical problems	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
Completed	38 (95.0)	37 (92.5)	38 (92.7)	113 (93.4)	81 (91.0)	82 (94.3)	163 (92.6)	209 (95.0)	205 (93.2)	414 (94.1)
Discontinued	2 (5.0)	3 (7.5)	3 (7.3)	8 (6.6)	8 (9.0)	5 (5.7)	13 (7.4)	11 (5.0)	15 (6.8)	26 (5.9)
Reasons for discontinuation										
Withdrawal by subject	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (2.5)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	3 (1.4)	7 (3.2)	10 (2.3)
Adverse event	0	2 (5.0)	0	2 (1.7)	2 (2.2)	3 (3.4)	5 (2.8)	3 (1.4)	7 (3.2)	10 (2.3)
Lack of efficacy	1 (2.5)	0	1 (2.4)	2 (1.7)	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
Physician decision	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Other	0	0	1 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
FAS	40 (100)	40 (100)	41 (100)	121 (100)	89 (100)	87 (98.9)	176 (99.4)	220 (100)	218 (99.1)	438 (99.5)
PPS	38 (95.0)	39 (97.5)	39 (95.1)	116 (95.9)	87 (97.8)	81 (92.0)	168 (94.9)	208 (94.5)	207 (94.1)	415 (94.3)
SAFETY	40 (100)	40 (100)	41 (100)	121 (100)	89 (100)	87 (98.9)	176 (99.4)	220 (100)	220 (100)	440 (100)

n（%）

〔5.3.5.1-1 図 10.1-1、表 11.1-1、5.3.5.1-2 Figure 10.1-1、Table 11.1-1、5.3.5.1-3 Table 10.1-1、Table 11.1-1 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 患者を対象とした試験（613/1033 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した。

613/1033 試験において、登録被験者数は 290 例（プラセボ群 144 例、SI-613 30 mg 群 146 例）であり、全ての被験者で治験薬が投与された。いずれの群でも 90%以上が治験を完了した。治験を中止した被験者数は、10 例（プラセボ群 6/144 例（4.2%）、SI-613 30 mg 群 4/142 例（2.6%））であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。中止理由は効果不十分が最も多かった。

表 2.7.3.3-4. 被験者の内訳：613/1033 試験

	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Screened	110		65		116		79		370	
Screen failure	20		15		26		19		80	
Randomized	90		50		90		60		290	
Injected	90	(100.0)	50	(100.0)	90	(100.0)	60	(100.0)	290	(100.0)
Not injected	0		0		0		0		0	
Completed	88	(97.8)	49	(98.0)	86	(95.6)	57	(95.0)	280	(96.6)
Discontinued	2	(2.2)	1	(2.0)	4	(4.4)	3	(5.0)	10	(3.4)
Withdrawal by subject	0		0		1	(1.1)	1	(1.7)	2	(0.7)
Adverse event	1	(1.1)	1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Lack of efficacy	1	(1.1)	0		2	(2.2)	0		3	(1.0)
Lost to follow-up	0		0		0		1	(1.7)	1	(0.3)
Physician decision	0		0		1	(1.1)	1	(1.7)	2	(0.7)
FAS	90	(100.0)	50	(100.0)	90	(100.0)	60	(100.0)	290	(100.0)
PPS	81	(90.0)	46	(92.0)	86	(95.6)	54	(90.0)	267	(92.1)
SAFETY	90	(100.0)	50	(100.0)	90	(100.0)	60	(100.0)	290	(100.0)

n（%）
〔5.3.5.1-4 Table 14.1-1、Table 14.1-6 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験（613/1032 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示した。

613/1032 試験において、登録被験者数は 166 例であった。少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者数は 166/166 例（100%）であり、90%以上の被験者が治験を完了した。治験を中止した被験者数は、9/166 例（5.4%）であった。中止理由は同意撤回が最も多かった。

表 2.7.3.3-5. 被験者の内訳：613/1032 試験

	Knee		Except for knee		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Screened	129		43		172	
Screen failure	3		3		6	
Enrolled	126		40		166	
Injected	126	(100.0)	40	(100.0)	166	(100.0)
Not injected	0		0		0	
Completed	120	(95.2)	37	(92.5)	157	(94.6)
Discontinued	6	(4.8)	3	(7.5)	9	(5.4)
Withdrawal by subject	1	(0.8)	2	(5.0)	3	(1.8)
Adverse event	1	(0.8)	1	(2.5)	2	(1.2)
Death	0		0		0	
Lack of efficacy	1	(0.8)	0		1	(0.6)
Failure to meet randomization criteria	1	(0.8)	0		1	(0.6)
Protocol deviation	0		0		0	
Lost to follow-up	2	(1.6)	0		2	(1.2)
FAS	126	(100.0)	40	(100.0)	166	(100.0)
SAFETY	126	(100.0)	40	(100.0)	166	(100.0)

n（%）
〔5.3.5.1-4 Table 14.1-1、Table 14.1-6 改編〕

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及び疾患関連の特性

（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）の人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.3.3-6 に示した。投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性は表 2.7.3.6-4 に添付した。

プラセボ対照試験では平均年齢は 62.8 歳～64.3 歳、男性割合は 24.0%～34.2%、女性割合は 65.8%～76.0%、平均 BMI は 24.97 kg/m^2～25.54 kg/m^2 であり、試験間で平均年齢、男女の割合及び BMI に大きな差はなかった。また、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。

表 2.7.3.3-6. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：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 患者を対象とした試験（613/1033 試験）の人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.3.3-7 に示した。投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性は表 2.7.3.6-5 に添付した。

613/1033 試験で、関節毎の平均年齢は、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。

表 2.7.3.3-7. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：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、Table 14.1-8-1 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験（613/1032 試験）の人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.3.3-8 に示した。

613/1032 試験において膝、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、疼痛持続期間の平均は 278.3 週であった。OA の分類は一次性が 91.6%、二次性が 8.4%であった。二次性の多くは膝以外の対象関節で認められ、股関節では二次性 OA の割合が 66.7%と高かった。膝、肩及び肘関節における KL 分類は、膝関節では、grade 1 が 14.3%、grade 2 が 41.3%、grade 3 が 34.1%、grade 4 が 10.3%、肩関節では、grade 1 が 46.7%、grade 2 が 33.3%、grade 3 が 13.3%、grade 4 が 6.7%、肘関節では、grade 1 が 75.0%、grade 3 が 25.0%であり、grade 2 及び grade 4 は認められなかった。股関節における病期分類は、初期が 55.6%、進行期が 33.3%、末期が 11.1%、足関節における病期分類は、stage 1 が 37.5%、stage 2 が 12.5%、stage 3 が 37.5%、stage 4 が 12.5%であった。

613/1032 試験の被験者背景にプラセボ対照試験との大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-8. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：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]	Grade 1	18 (14.3)	13 (32.5)	31 (18.7)
Knee, shoulder and elbow OA, n (%)	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 and Table 14.1-9-1 改編〕

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

プラセボ対照試験（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験）の有効性評価の結果を以下に示した。

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

613/1031 試験の主要評価項目である WOMAC A（痛み）、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て比較した。613/1021 試験は平均による評価を実施していないため、各時期の評価のみ示した。

（1） WOMAC A（痛み）（613/1021 試験、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：613/1031 試験における主要解析

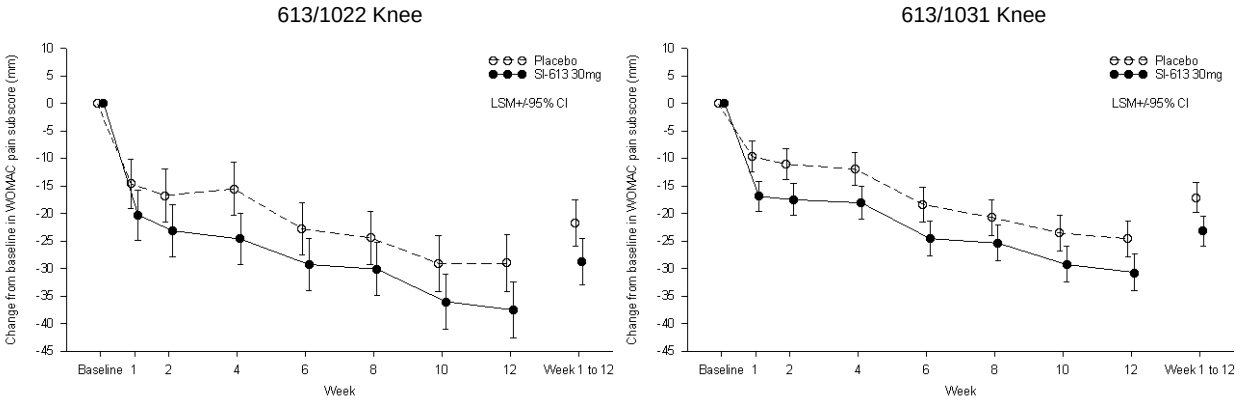
613/1022 試験及び 613/1031 試験の WOMAC A（痛み）スコアの MMRM 解析を用いた投与後 1 週から 12 週までの平均の結果を表 2.7.3.3-9 に示した。また、初回投与後 1 週から 12 週までの平均値及び各時期におけるベースラインからの変化量の推移図を試験ごとに図 2.7.3.3-1 に示した。なお、613/1021 試験では各時期での評価のみ実施している。

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、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 2.7.3.3-9. 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 2.7.3.3-1. 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

613/1021 試験、613/1022 試験及び 613/1031 試験の WOMAC A（痛み）スコアの各時期の結果を表 2.7.3.3-10 に示した。613/1021 試験における推移図を図 2.7.3.3-2 に、613/1022 試験及び 613/1031 試験における推移図を図 2.7.3.3-1 に示した。

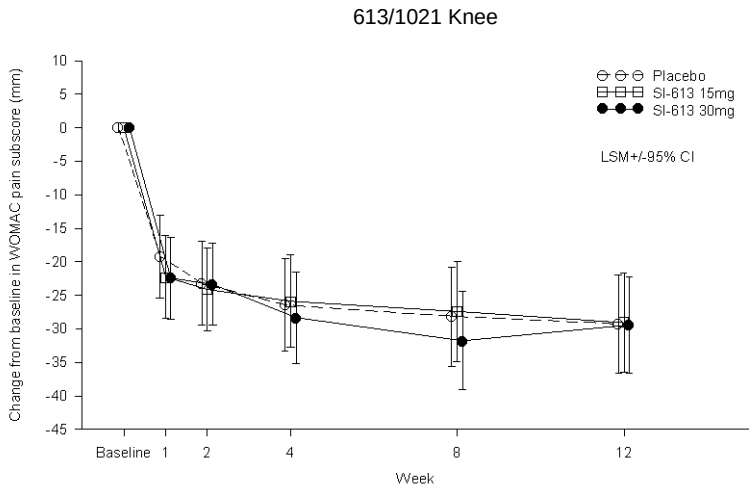
いずれの試験でも初回投与後 1 週から WOMAC A（痛み）スコアは大きく低下し、613/1022 試験及び 613/1031 試験では、WOMAC A（痛み）スコアは投与ごとに低下することが確認された。

613/1021 試験では、いずれの SI-613 群も投与後 1 週で約−3 mm のプラセボ群との差が認められた。613/1022 試験では、初回投与後 1 週で−5.7 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごと 3 回の投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−5.7 mm～−9.1 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 4 週及び 12 週で SI-613 30 mg 群とプラセボ群の間で有意差が認められた（$p < 0.05$）。613/1031 試験では、初回投与後 1 週で−7.2 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごと 3 回の投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−4.7 mm～−7.2 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 1 週から 12 週までの全ての時期で SI-613 30 mg 群とプラセボ群の間で有意差が認められた（$p < 0.05$）。

表 2.7.3.3-10. WOMAC A（痛み）スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1021[a, c]	SI-613 15 mg	Difference	-3.1	-0.9	0.5	-	0.7	-	0.2
		[95% CI]	[-11.7, 5.5]	[-9.5, 7.8]	[-9.1, 10.1]		[-9.6, 11.0]		[-10.0, 10.4]
		p-value	p = 0.4764	p = 0.8390	p = 0.9133	-	p = 0.8908	-	p = 0.9724
	SI-613 30 mg	Difference	-3.3	-0.2	-1.9	-	-3.7	-	-0.2
		[95% CI]	[-11.8, 5.3]	[-8.8, 8.4]	[-11.5, 7.6]	-	[-13.9, 6.6]	-	[-10.3, 10.0]
		p-value	p = 0.4517	p = 0.9655	p = 0.6884	-	p = 0.4815	-	p = 0.9744
613/1022[b, d]	SI-613 30 mg	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[b, d]	SI-613 30 mg	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)
a: Injected at Week 0
b: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
c: Changes from baselines were analyzed by ANCOVA using LOCF.
d: Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-1 表 11.4-2、5.3.5.1-2 Table 11.4-4、5.3.5.1-3 Table 11.4-2 改編〕



Changes from baselines were analyzed by ANCOVA using LOCF.
Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-1 図 11.4-1 改編〕

図 2.7.3.3-2. 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：613/1021 試験

（2） 被験者日誌による対象部位の痛み（613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験）

1） 投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験における主要解析

613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の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 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-11 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 2.7.3.3-3 に示した。

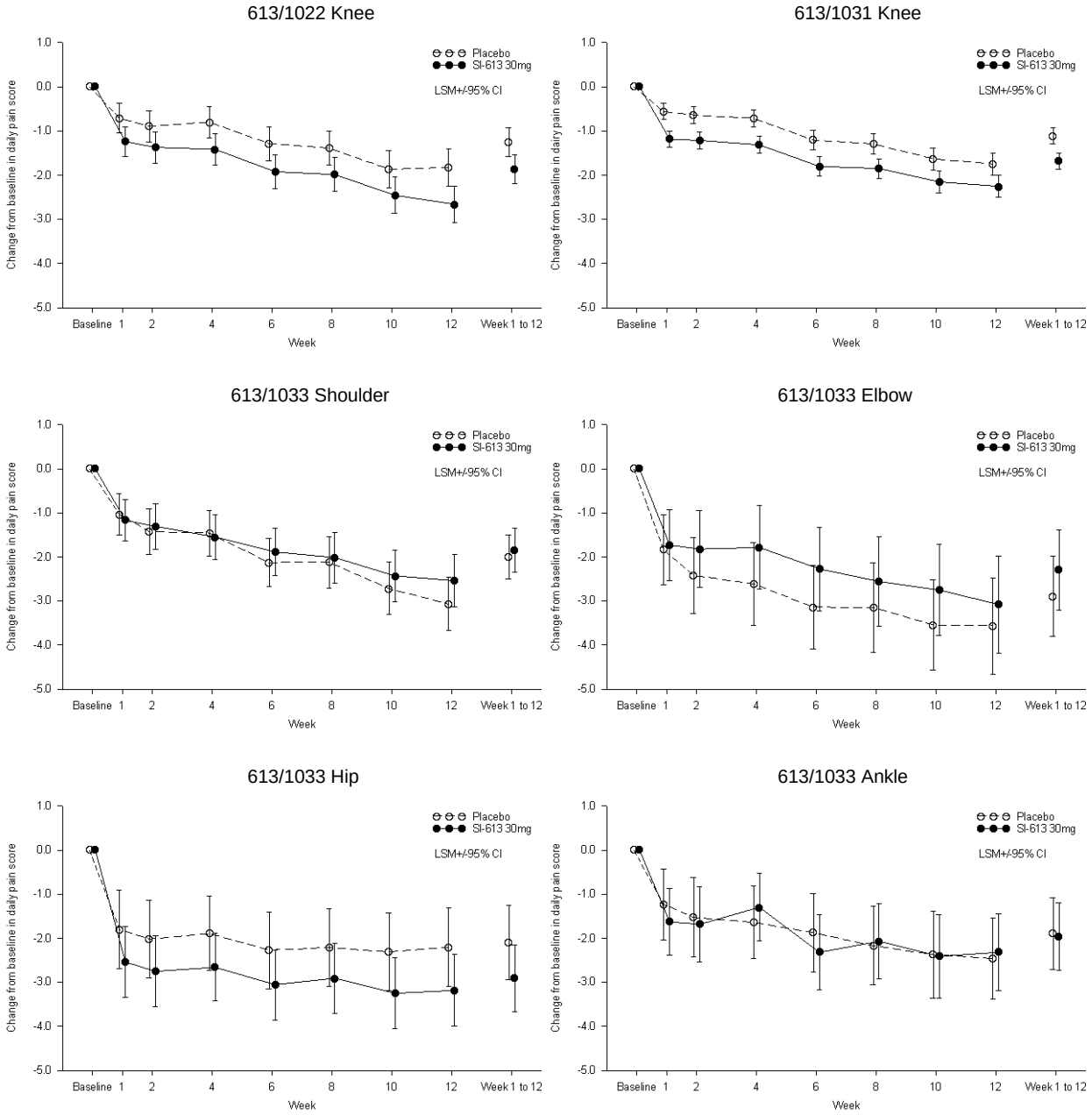
被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、膝 OA 患者を対象とした 613/1022 試験ではプラセボ群で−1.3、SI-613 30 mg 群で−1.9、613/1031 試験ではプラセボ群で−1.20、SI-613 30 mg 群で−1.76 であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）はそれぞれ、−0.6（−1.1, −0.2、p = 0.008）、−0.56（−0.82, −0.31、p <0.001）であり、613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも SI-613 30 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

膝以外の OA 患者を対象とした 613/1033 試験での初回投与後 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、股関節及び足関節では 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 2.7.3.3-11. 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：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Knee	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	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		
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		

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、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.
〔5.3.5.1-2 Table 11.4-6、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 2.7.3.3-3. 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投与後 1 週から 12 週までの推移：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

2） 各時期の評価：副次解析

613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の被験者日誌による対象部位の痛みスコアの各時期の結果を表 2.7.3.3-12 に示した。

膝関節を対象とした 613/1022 試験及び 613/1031 試験では、初回投与後 1 週から被験者日誌による対象部位の痛みスコアは大きく低下し、被験者日誌による対象部位の痛みスコアは投与ごとに低下することが確認された。

613/1022 試験では初回投与後 1 週で−0.5 のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−0.5～−0.8 のプラセボ群との差が維持された。初回投与後 2 週を除く全ての時期において SI-613 30 mg 群とプラセボ群の間で有意差が認められた（$p < 0.05$）。613/1031 試験では初回投与後 1 週で−0.62 のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−0.50～−0.62 のプラセボ群との差が維持された。全ての時期において SI-613 30 mg 群とプラセボ群の間で有意差が認められた（$p < 0.05$）。

膝以外の関節を対象とした 613/1033 試験において、被験者日誌による痛みスコアはいずれの関節でも両群とも初回投与後 1 週で低下した。

肩関節では初回投与後 1 週で−0.13 のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は−0.09～0.53 であった。肘関節では初回投与後 1 週のプラセボ群との差は 0.11 であった。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 0.11～0.87 であった。股関節では初回投与後 1 週で−0.74 のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、 4 週ごとの投与により初回投与後 1 週から 12 週まで−0.70～−0.98 のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 4 週、6 週、10 週及び 12 週で SI-613 30 mg 群とプラセボ群の間で有意差が認められた（$p < 0.05$）。足関節では初回投与後 1 週で−0.40 のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は−0.44～0.34 であった。

表 2.7.3.3-12. 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 週までの各時期の評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1022	Knee	Difference	-0.5	-0.5	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.8
		[95%Cl]	[-1.0, -0.1]	[-1.0, 0.0]	[-1.1, -0.1]	[-1.2, -0.1]	[-1.1, -0.1]	[-1.2, 0.0]	[-1.4, -0.3]
		p-value	p = 0.023	p = 0.054	p = 0.013	p = 0.019	p = 0.028	p = 0.045	p = 0.005
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
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

Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.4-6、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〕

613/1022 試験及び 613/1031 試験における被験者日誌による対象部位の痛みスコアの投与後 7 日までの各時期の評価を表 2.7.3.6-6 に添付した。

被験者日誌による痛みスコアのベースラインからの変化量について、613/1022 試験では、全ての時期でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量は大きく、初回投与後 1 日、2 日、3 日、4 日及び 2 回目投与後 6 日の時期でプラセボ群との有意差が認められた。613/1033 試験では、全ての時期でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量は大きく、初回投与後 1 日を除く全ての時期でプラセボ群との有意差が認められた。

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

副次評価項目について、投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析又は GEE 解析による評価の結果及び各時期の評価の結果を示して比較した。613/1021 試験は投与後 1 週から 12 週までの平均による評価を実施していないため、各時期のみ評価した。

（1） 部位特異的評価指標

1） 膝関節

a) WOMAC（613/1021 試験、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投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-13 に示した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験での、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、SI-613 30 mg 群とプラセボ群の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は 613/1022 試験でそれぞれ−5.4 mm（−11.0, 0.2 mm、p = 0.061）、−6.7 mm（−12.0, −1.4 mm、p = 0.014）、−6.6 mm（−11.9, −1.4 mm、p = 0.014）であり、WOMAC C（日常行動の困難度）及び全項目スコアで 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）。613/1031 試験ではそれぞれ−4.6 mm（−8.0, −1.2 mm、p = 0.008）、−5.7 mm（−8.9, −2.5 mm、p < 0.001）、−5.6 mm（−8.7, −2.4 mm、p < 0.001）であり、全ての項目で SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-13. WOMAC B（こわばり）、C（日常生活の困難度）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〕

613/1021 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各時期の結果を表 2.7.3.6-7 に添付した。

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。

613/1022 試験では、初回投与後 1 週で WOMAC B（こわばり）スコアは−4.0 mm、WOMAC C（日常行動の困難度）スコアは−7.1 mm、WOMAC 全項目スコアは−6.5 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで WOMAC B（こわばり）スコアは−0.6 mm～−6.9 mm、WOMAC C（日常行動の困難度）スコアは−4.0 mm～−7.5 mm、WOMAC 全項目スコアは−4.1 mm～−7.7 mm のプラセボ群との差が維持され、WOMAC B（こわばり）スコアは、初回投与後 2 週、4 週及び 6 週、WOMAC C（日常行動の困難度）スコア及び WOMAC 全項目スコアは、初回投与後 1 週、2 週、4 週、6 週及び 12 週で有意差が認められた（$p < 0.05$）。613/1031 試験では、初回投与後 1 週で WOMAC B（こわばり）スコアは−6.1 mm、WOMAC C（日常行動の困難度）スコアは−5.8 mm、WOMAC 全項目スコアは−6.0 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで WOMAC B（こわばり）スコアは−3.0 mm～−6.1 mm、WOMAC C（日常行動の困難度）スコアは−4.9 mm～−6.4 mm、WOMAC 全項目スコアは−4.6 mm～−6.1 mm のプラセボ群との差が維持され、WOMAC B（こわばり）スコアは、初回投与後 1 週、2 週、6 週及び 12 週、WOMAC C（日常行動の困難度）及び全項目スコアは、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（$p < 0.05$）。

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

613/1022 試験及び 613/1031 試験の 50-foot walk test スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-14 に示した。なお、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。

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、613/1022 試験では、プラセボ群で−21.3 mm、SI-613 30 mg 群で−26.3 mm であった。613/1031 試験では、プラセボ群で−21.3 mm、SI-613 群で−28.1 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−5.0 mm（−10.3, −0.3 mm、$p = 0.065$）、−6.8 mm（−10.5, −3.2 mm、$p < 0.001$）であり、613/1031 試験において SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意差が認められた。

表 2.7.3.3-14. 50-foot-walk test 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	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 50-foot walk test スコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-8 に添付した。

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。

613/1022 試験では初回投与後 1 週で、−4.1 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで−2.8 mm～−6.8 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 6 週及び 10 週で有意差が認められた（p <0.05）。613/1031 試験では初回投与後 1 週で、−6.5 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで−6.2 mm～−7.8 mm のプラセボ群との差が維持され、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）。

2） 肩関節

a) Shoulder 36（613/1033 試験）

613/1033 試験の肩 OA の評価に使用した Shoulder 36 スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

613/1033 試験の Shoulder 36 スコアにおいて、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、最小二乗平均値の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、疼痛で−0.03（−0.23, 0.16）、可動域で 0.00（−0.20, 0.20）、筋力で 0.08（−0.17, 0.32）、健康感で−0.09（−0.27, 0.10）、日常生活機能で 0.05（−0.15, 0.26）、スポーツ能力で−0.07（−0.35, 0.21）であり、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 で変化量が大きかった。

表 2.7.3.3-15. Shoulder 36 の各ドメインのスコアの投与後 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〕

613/1033 試験の Shoulder 36 スコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-9 に添付した。

613/1033 試験の Shoulder 36 スコアの各ドメインの平均値は両群とも初回投与後 1 週から改善した。

初回投与後 1 週でのプラセボ群との差は、疼痛で−0.03、可動域で 0.08、筋力で 0.05、健康感で−0.04、日常生活機能で 0.08、スポーツ能力で 0.01 であり、可動域、筋力、日常生活機能、スポーツ能力では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。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は、疼痛で−0.07～0.04、可動域で−0.05～0.08、筋力で−0.04～0.17、健康感で−0.15～−0.01、日常生活機能で−0.01～0.16、スポーツ能力で−0.19～0.08 であった。

3） 肘関節

a) PREE-J（613/1033 試験）

613/1033 試験の肩 OA の評価に使用した PREE-J スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

613/1033 試験の PREE-J スコアにおいて、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、最小二乗平均値の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、痛みで 2.7（−2.4, 7.8）、機能で 4.5（−0.2, 9.3）、特定の動作で 11.5（1.1, 22.0）、通常の動作で 2.3（−1.8, 6.4）、総合で 8.2（−1.4, 17.8）であり、全ての項目でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg で変化量が小さかった。

表 2.7.3.3-16. PREE-J の各項目のスコアの投与後 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〕

613/1033 試験の PREE-J スコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-10 に添付した。

613/1033 試験の PREE-J スコアの各項目の平均値は両群とも初回投与後 1 週から改善した。

初回投与後 1 週でのプラセボ群との差は、痛みで 0.2、機能で 0.8、特定の動作で 2.9、通常の動作で−0.3、総合で 2.7 であり、通常の動作では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。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は、痛みで 0.2～4.3、機能で 0.8～6.3、特定の動作 2.9～15.5、通常の動作で−0.3～3.6、総合で 2.7～11.5 であった。

4） 股関節

a) WOMAC（613/1033 試験）

613/1033 試験の股 OA の評価に使用した WOMAC A（痛み）、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 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-17 に示した。

613/1033 試験の WOAMC 各スコアにおいて、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、最小二乗平均値の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、WOMAC A（痛み）スコアで−9.2（−17.1, −1.4）、WOMAC B（こわばり）スコアで−7.8（−15.5, 0.0）、WOMAC C（日常行動の困難度）スコアで−9.9（−17.5, −2.3）、全項目スコアで−9.7（−17.2, −2.2）であり、全てのスコアでプラセボ群と比較して SI-613 30 mg で変化量が大きく、投与群間に有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.7.3.3-17. WOMAC の各項目のスコアの投与後 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〕

613/1033 試験の WOMAC A（痛み）、B（こわばり）、C（日常行動の困難度）及び全項目スコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-11 に添付した。

613/1033 試験の WOMAC 各項目のスコアの平均値は両群とも初回投与後 1 週から改善した。

初回投与後 1 週でのプラセボ群との差は、WOMAC A（痛み）スコアで−9.7 mm、WOMAC B（こわばり）スコアで−11.5 mm、WOMAC C（日常生活の困難度）スコアで−10.8 mm、WOMAC 全項目スコアで−10.7 mm であり、全てのスコアで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。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで WOMAC A（痛み）スコアで−5.3 mm～−14.2 mm、WOMAC B（こわばり）スコアで−4.6 mm～−12.9 mm、WOMAC C（日常生活の困難度）スコアで−6.0 mm～−14.6 mm、WOMAC 全項目スコアで−6.0 mm～−14.5 mm のプラセボ群との差が維持された。WOMAC A（痛み）スコアでは初回投与後 1 週、10 週及び 12 週で、WOMAC B（こわばり）スコアでは初回投与後 1 週及び 10 週で、WOMAC C（日常生活の困難度）スコア及び WOMAC 全項目スコアでは初回投与後 4 週及び 8 週を除く全ての時期でプラセボ群との有意差が認められた（$p < 0.05$）。

5） 足関節

a) SAFE-Q（613/1033 試験）

613/1033 試験の足 OA の評価に使用した SAFE-Q スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-18 に示した。

613/1033 試験では、SAFE-Q の下位尺度の初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均は、スポーツのプラセボ群を除き、いずれの下位尺度においても両群とも 0 より大きく、ベースラインと比較して改善が認められた。初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、最小二乗平均値の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、痛み・痛み関連で−0.1（−6.6, 6.5）、身体機能・日常生活の状態で 3.7（−3.1, 10.5）、社会生活機能で 2.2（−6.8, 11.3）、靴関連で 6.2（−2.3, 14.7）、全体的健康感で 0.2（−9.9, 10.3）、スポーツで 14.7

（−38.5, 67.9）であり、痛み・痛み関連を除き、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg で変化量が大きかった。

表 2.7.3.3-18. SAFE-Q の各項目のスコアの投与後 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]	-0.1 [-6.6, 6.5]	p = 0.988
	SI-613 30mg	30	40.6 ± 11.1	21.3 [15.7, 26.8]		
Physical functioning and daily living	Placebo	30	52.9 ± 18.2	13.1 [6.8, 19.3]	3.7 [-3.1, 10.5]	p = 0.284
	SI-613 30mg	30	50.5 ± 19.2	16.7 [11.0, 22.5]		
Social functioning	Placebo	30	62.8 ± 21.6	7.7 [-0.4, 15.8]	2.2 [-6.8, 11.3]	p = 0.625
	SI-613 30mg	30	59.9 ± 28.3	9.9 [2.5, 17.4]		
Shoe-related	Placebo	30	53.3 ± 24.1	4.4 [-2.8, 11.6]	6.2 [-2.3, 14.7]	p = 0.149
	SI-613 30mg	30	63.3 ± 24.0	10.6 [3.6, 17.6]		
General health and well-being	Placebo	30	63.7 ± 21.3	14.7 [5.4, 24.0]	0.2 [-9.9, 10.3]	p = 0.968
	SI-613 30mg	30	58.0 ± 28.9	14.9 [6.5, 23.3]		
Sports activity	Placebo	3	15.1 ± 13.7	-10.7 [-67.7, 46.4]	14.7 [-38.5, 67.9]	p = 0.523
	SI-613 30mg	11	35.2 ± 24.0	4.1 [-19.5, 27.6]		

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〕

613/1033 試験の SAFE-Q の下位尺度の各時期の結果を表 2.7.3.6-12 に添付した。

613/1033 試験の両群における SAFE-Q の下位尺度の平均値はプラセボ群のスポーツを除く全ての項目で初回投与後 1 週から改善した。

初回投与後 1 週でのプラセボ群との差は、痛み・痛み関連で 4.2、身体機能・日常生活で 7.8、社会生活機能で 4.9、靴関連で 7.1、全体的健康感で 5.7、スポーツで 22.7 であり、全ての下位尺度において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。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は、痛み・痛み関連で−3.6～4.2、身体機能・日常生活で 1.0～7.8、社会生活機能で−0.6～4.9、靴関連で 4.1～9.9、全体的健康感で−3.3～5.7、スポーツで 5.6～22.7 であり、身体機能・日常生活、靴関連及びスポーツではプラセボ群との差が維持された。

（2） 全般的評価

1） 被験者による全般的評価（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験）

613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の被験者による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-19 に示した。

被験者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 613/1022 試験では、プラセボ群で−16.4 mm、SI-613 30mg 群で−24.0 mm、613/1031 試験ではプラセ

ボ群で−18.1 mm、SI-613 30mg 群で−24.6 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−7.6 mm（−12.7, −2.5 mm、p = 0.004）、−6.5 mm（−9.7, −3.3 mm、p <0.001）であり、いずれの試験においても SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

613/1033 試験で被験者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、肩関節はプラセボ群で−20.1 mm、SI-613 群で−20.2 mm、肘関節ではプラセボ群で−29.9 mm、SI-613 30mg 群で−26.2 mm、股関節ではプラセボ群で−25.7 mm、SI-613 30mg 群で−35.5 mm、足関節ではプラセボ群で−21.3 mm、SI-613 30mg 群で−21.7 mm であった。最小二乗平均値の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は肩関節では−0.1 mm（−6.7, 6.4 mm、p = 0.967）、肘関節では 3.7 mm（−7.6, 15.0 mm、p = 0.515）、股関節では−9.9 mm（−17.9, −1.8 mm、p = 0.017）、足関節では−0.3 mm（−10.4, 9.7 mm、p = 0.946）であった。肩、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値がいずれも 0 mm を下回った。

表 2.7.3.3-19. 被験者による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Knee	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	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		
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		

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

613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の被験者による全般的評価スコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-13 に添付した。

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〔2.7.6.3.5.2、2.7.6.4.5.2〕。

613/1022 試験では初回投与後 1 週で、−7.1 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごと 3 回の投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−4.3 mm～−9.1 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 8 週を除く全ての時期で有意差が認められた（p <0.05）。613/1031 試験では初回投与

後 1 週では、−6.0 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごと 3 回の投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−6.0 mm～−7.2 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 1 週から 12 週までの時期で有意差が認められた（p <0.05）。

613/1033 試験では、被験者による全般的評価の平均値は、いずれの関節においても初回投与後 1 週で両群とも低下した〔2.7.6.5.5.2〕。

肩関節では、初回投与後 1 週で−3.6 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 4.6 mm～−3.6 mm であった。肘関節では、初回投与後 1 週で−1.5 mm のプラセボ群との差が認められた。初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 8.8 mm～−1.5 mm であった。股関節では、初回投与後 1 週で−14.1 mm のプラセボ群との差が認められた。初回投与後 1 週から 12 週まで−4.7～−16.8 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 1 週、10 週及び 12 週の時期で有意差が認められた（p <0.05）。足関節では、初回投与後 1 週で−5.3 mm のプラセボ群との差が認められた。初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 5.7 mm～−5.3 mm であった。

2） 医師による全般的評価（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験）

613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の医師による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3-20 に示した。

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 613/1022 試験では、プラセボ群で−16.5 mm、SI-613 群で−21.5 mm、613/1031 試験ではプラセボ群で−16.4 mm、SI-613 群で−20.9 mm であった。投与群間の差は（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）それぞれ−5.1 mm（−9.4, −0.7 mm、p = 0.023）、−4.5 mm（−7.2, −1.9 mm、p <0.001）であり、いずれの試験においても SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

613/1033 試験では、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、肩関節はプラセボ群で−19.9 mm、SI-613 群で−20.5 mm、肘関節ではプラセボ群で−25.8 mm、SI-613 30mg 群で−20.1 mm、股関節ではプラセボ群で−23.8 mm、SI-613 30mg 群で−27.6 mm、足関節ではプラセボ群で−24.2 mm、SI-613 30mg 群で−25.0 mm であった。最小二乗平均値の投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、肩関節では−0.5 mm（−7.1, 6.0 mm、p = 0.870）、肘関節では 5.7 mm（−4.1, 15.6 mm、p = 0.249）、股関節では−3.8 mm（−10.6, 3.0 mm、p = 0.271）、足関節では−0.8 mm（−9.5, 7.8 mm、p = 0.848）であり、肩、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値がいずれも 0 mm を下回った。

表 2.7.3.3-20. 医師による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022	Knee	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	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		
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		

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

613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の医師による全般的評価スコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-14 に添付した。

613/1022 試験及び 613/1031 試験のいずれも、医師による全般的評価の平均値は、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〔2.7.6.3.5.2、2.7.6.4.5.2〕。

613/1022 試験では初回投与後 1 週で−1.8 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごと 3 回の投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−1.8 mm～−7.5 mm のプラセボ群との差が維持され、初回投与後 4 週、6 週及び 12 週で有意差が認められた（p <0.05）。613/1031 試験では初回投与後 1 週で−4.6 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごと 3 回の投与により、初回投与後 1 週から 12 週まで、−3.9 mm～−5.5 mm のプラセボ群との差が維持され、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）。

613/1033 試験では、医師による全般的評価の平均値は、いずれの関節においても初回投与後 1 週で両群とも低下した〔2.7.6.5.5.2〕。

肩関節では、初回投与後 1 週で−3.7 mm のプラセボ群との差が認められた。また、4 週ごとの投与により、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 4.0 mm～−4.8 mm であった。肘関節では、初回投与後 1 週のプラセボ群との差は 2.7 mm であった。また、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 8.4 mm～2.7 mm であった。股関節では、初回投与後 1 週で−4.8 mm のプラセボ群との差が認められた。また、初回投与後 1 週から 12 週まで−2.2 mm～−6.5 mm のプラセボ群との差が維持された。足関節では、初回投与後 1 週で−2.8 mm のプラセボ群との差が認められた。また、初回投与後 1 週から 12 週までのプラセボ群との差は 3.2 mm～−2.9 mm であった。

（3） 改善患者割合

1） OMERACT-OARSI Responer Criteria（613/1021 試験、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 2.7.3.3-21 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 2.7.3.3-21. 高度改善患者割合及び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〕

613/1021 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 解析を用いた各時期の結果を表 2.7.3.6-15 に添付した。

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。

613/1022 試験では、初回投与後 12 週の高度改善患者割合は、プラセボ群 49.4%（40/81）、SI-613 30 mg 群で 59.5%（50/84）、改善患者割合は、プラセボ群 69.1%（56/81）、SI-613 30 mg 群で 81.0%（68/84）であった。各時期におけるプラセボ群に対する SI-613 30 mg 群のオッズ比は、高度改善患者割合は初回投与後 1 週、2 週、4 週及び 6 週、改善患者割合は初回投与後 2 週、4 週、6 週、10 週及び 12 週で有意差が認められた（p <0.05）。613/1031 試験では、初回投与後 12 週の高度改善患者割合は、プラセボ群 41.0%（87/212）、SI-613 30 mg 群で 54.3%（114/210）であり、改善患者割合は、プラセボ群 63.7%（135/212）、SI-613 30 mg 群で 76.7%（161/210）であった。各時期におけるプラセボ群に対する SI-613 30 mg 群のオッズ比は、高度改善患者割合は初回投与後 1 週から 12 週までの全ての時期、改善患者割合は初回投与後 1 週、2 週、4 週、6 週及び 12 週で有意差が認められた（p <0.05）。

2） 被験者日誌による対象部位の痛みの改善患者割合（613/1031 試験、613/1033 試験）

613/1031 試験及び 613/1033 試験の、被験者日誌による対象部位の痛みの投与後 1 週から 12 週までの改善患者割合の GEE 解析の結果を表 2.7.3.3-22 に示した。

被験者日誌による対象部位の痛みが 30%以上改善した改善患者の割合に対するオッズ比（95%信頼区間、p 値）は、膝関節を対象とした 613/1031 試験では、1.93（1.38, 2.71、p <0.001）であり、膝以外の関節を対象とした 613/1033 試験では肩関節で 0.73（0.36, 1.50、p = 0.392）、肘関節で 0.52（0.18, 1.51、p = 0.232）、股関節で 2.23（1.12, 4.44、p = 0.022）、足関節で 0.97（0.41, 2.29、p = 0.941）であった。613/1031 試験の膝関節及び 613/1033 試験の股関節において SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-22. 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：613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	N	Odds ratio [95% CI]	p-value
613/1031	Knee	438	1.93 [1.38, 2.71]	p <0.001
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

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〕

613/1031 試験及び 613/1033 試験の被験者日誌による対象部位の痛みの改善患者割合の各時期の結果を表 2.7.3.6-16 に添付した。

613/1031 試験では全ての時期において SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。613/1033 試験では股関節の初回投与後 10 週でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

613/1031 試験及び 613/1033 試験のいずれも、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。

613/1031 試験では、初回投与後 12 週の改善患者割合は、プラセボ群 39.8%（84/220）、SI-613 30 mg 群で 54.8%（115/218）であった。各時期におけるプラセボ群に対する SI-613 30 mg 群のオッズ比は、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）。613/1033 試験では、肩関節の初回投与後 12 週の改善患者割合は、プラセボ群 70.5%（31/45）、SI-613 30 mg 群で 56.8%（25/45）であった。肘関節の初回投与後 12 週の改善患者割合は、プラセボ群 66.7%（16/25）、SI-613 30 mg 群で 64.0%（16/25）であった。股関節の初回投与後 12 週の改善患者割合は、プラセボ群 45.2%（19/44）、SI-613 30 mg 群で 68.2%（30/46）であり、各時期におけるプラセボ群に対する SI-613 30 mg 群のオッズ比は、初回投与後 10 週及び 12 週において有意差が認められた（p <0.05）。足関節の初回投与後 12 週の改善患者割合は、プラセボ群 57.1%（16/30）、SI-613 30 mg 群で 51.7%（15/30）であった。

（4） 可動域（613/1033 試験）

613/1033 試験の可動域の結果を表 2.7.3.6-17 に添付した。

613/1033 試験において、対象関節ごとの可動域の初回投与後 12 週のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、肩関節では屈曲で 11.7°及び 20.3°、外転で 16.4°及び 18.2°、外旋で 8.0°及び 4.9°、内旋で 1.7°及び 2.0°であり、肘関節では伸展で 0.4°及び 3.9°、屈曲で 3.1°及び−0.1°、回内で 3.8°及び 4.7°、回外で 4.2°及び 2.0°であり、股関節では伸展で 0.4°及び 2.7°、屈曲で 4.4°及び 4.2°、内旋で 4.6°及び 3.8°、外転で 0.8°及び 0.3°であり、足関節では伸展で 3.0°及び 3.3°、屈曲で 7.5°及び 6.2°であった。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。

（5） QOL 評価

1） SF-36（613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験）

SF-36 サマリースコアの 613/1022 試験及び 613/1031 試験の MMRM 解析、613/1033 試験の共分散分析の結果を表 2.7.3.3-23 に示した。613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験の SF-36 サマリースコアの各時期の結果を表 2.7.3.6-18 に添付した。なお、SF-36 は、数値が大きいほど QOL が高いことを示す評価指標であり、尺度ごとに日本人の国民標準値を 50 点、標準偏差を 10 点とするスコアである。

SF-36 サマリースコアについて、いずれの試験のいずれの投与群でも精神的健康度（MCS）と役割／社会的健康度（RCS）では、ベースライン時に国民標準値からの低下は認められなかった。613/1031 試験では、ベースライン時に PCS において国民標準値からの低下が認められた。613/1033 試験では、全ての対象関節のいずれの投与群でも、ベースライン時に国民標準値からの低下は認められなかった。

初回投与後 4 週から 12 週までのデータを用いた変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）は、613/1022 試験では、精神的健康度（MCS）で−0.5、役割／社会的健康度（RCS）で 1.5、PCS で 2.3 であり、RCS、PCS で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。613/1031 試験では、MCS で 0.6、RCS で−0.4、PCS で 1.6 であり、MCS、PCS で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。613/1031 試験における PCS で SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた（$p < 0.05$）。

613/1033 試験では初回投与後 12 週の変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）は肩関節では、MCS で 0.5、RCS で−1.2、PCS で−2.0 であり、MSC で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。肘関節では、MCS で−2.3、RCS で−3.8、PCS で 3.6 であり、PCS で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。股関節では、MCS で−0.1、RCS で 2.8、PCS で 4.1 であり、RSC、PCS でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、PCS におい

てプラセボ群との有意差が認められた（p <0.05）。足関節では、MCS で 0.9、RCS で−2.5、PCS で 2.4 であり、MCS、PCS で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。

表 2.7.3.3-23. SF-36 サマリースコアの平均による評価：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Endpoint	Treatment group	N	Baseline Mean±SD	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1022[a]	Knee	MCS	Placebo	89	56.1±9.2	0.7±0.6	-0.5 [-2.0, 1.1]	p = 0.538
			SI-613 30 mg	87	54.0±7.9	0.2±0.6		
		RCS	Placebo	89	45.0±13.4	0.3±0.9	1.5 [-1.1, 4.0]	p = 0.253
			SI-613 30 mg	87	45.7±13.6	1.8±0.9		
		PCS	Placebo	89	28.0±9.9	4.0±0.9	2.3 [0.0, 4.6]	p = 0.054
			SI-613 30 mg	87	28.9±11.4	6.3±0.9		
613/1031[a]	Knee	MCS	Placebo	220	55.8±8.3	-0.1±0.4	0.6 [-0.4, 1.7]	p = 0.209
			SI-613 30 mg	218	55.4±8.1	0.5±0.4		
		RCS	Placebo	220	45.1±13.0	2.5±0.7	-0.4 [-2.0, 1.1]	p = 0.588
			SI-613 30 mg	218	47.2±13.1	2.1±0.7		
		PCS	Placebo	220	25.8±10.5	4.3±0.7	1.6 [0.0, 3.2]	p = 0.049
			SI-613 30 mg	218	25.9±11.6	5.9±0.7		
613/1033[b]	Shoulder	MCS	Placebo	45	51.9±9.1	2.8±1.2	0.5 [-2.5, 3.5]	p = 0746
			SI-613 30 mg	45	51.9±9.8	3.3±1.2		
		RCS	Placebo	45	47.8±16.0	-0.2±1.9	-1.2 [-5.7, 3.3]	p = 0.601
			SI-613 30 mg	45	51.0±13.5	-1.4±1.8		
		PCS	Placebo	45	34.3±13.7	2.3±1.5	-2.0 [-5.7, 1.7]	p = 0.295
			SI-613 30 mg	45	31.7±15.1	0.3±1.5		
	Elbow	MCS	Placebo	25	50.6±10.3	3.7±2.1	-2.3 [-6.6, 2.0]	p = 0.293
			SI-613 30 mg	25	50.7±9.0	1.4±2.1		
		RCS	Placebo	25	49.2±9.2	-1.9±2.4	-3.8 [-8.6, 1.1]	p = 0.124
			SI-613 30 mg	25	47.4±16.0	-5.6±2.4		
		PCS	Placebo	25	40.8±8.7	1.0±2.4	3.6 [-1.4, 8.6]	p = 0.156
			SI-613 30 mg	25	36.4±9.3	4.6±2.5		
	Hip	MCS	Placebo	44	53.0±8.6	4.6±1.5	-0.1 [-2.6, 2.4]	p = 0.940
			SI-613 30 mg	46	51.3±8.4	4.5±1.4		
		RCS	Placebo	44	48.5±13.9	1.0±2.7	2.8 [-1.5, 7.1]	p = 0.201
			SI-613 30 mg	46	45.2±14.5	3.7±2.4		
		PCS	Placebo	44	27.5±11.7	0.8±2.5	4.1 [0.0, 8.3]	p = 0.049
			SI-613 30 mg	46	30.0±12.0	4.9±2.3		
	Ankle	MCS	Placebo	30	56.0±7.8	2.8±1.5	0.9 [-2.6, 4.4]	p = 0.605
			SI-613 30 mg	30	52.1±9.0	3.7±1.5		
		RCS	Placebo	30	51.2±12.4	-2.9±2.9	-2.5 [-9.0, 4.0]	p = 0.447
			SI-613 30 mg	30	49.9±11.5	-5.4±2.7		
		PCS	Placebo	30	29.6±11.0	-2.6±2.4	2.4 [-3.2, 7.9]	p = 0.396
			SI-613 30 mg	30	36.2±12.4	-0.3±2.3		

a: Analysed by the result of week 4 to 12. The changes from baseline were estimated by MMRM.
b: Analysed by the result of week 12. The changes from baseline were estimated by ANCOVA.
〔5.3.5.1-2 Table 14.2-9-1、Table 14.2.9-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-11-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-7-1-1、Table 14.2-7-1-2、Table 14.2-7-1-3、Table 14.2-7-1-4 改編〕

2） EQ-5D（613/1031 試験、613/1033 試験）

613/1031 試験及び 613/1033 試験における EQ-5D の QOL 値及び VAS 値の投与後 12 週時の結果を表 2.7.3.3-24 に示した。613/1031 試験及び 613/1033 試験の EQ-5D の QOL 値及び VAS 値の各時期の結果を表 2.7.3.6-19 に添付した。

613/1031 試験では変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）は、QOL 値で 0.0039、VAS 値で 0.7 であり、いずれも有意差は認められなかった。613/1033 試験では肩関節の QOL 値で −0.0252、VAS 値で−3.1、肘関節の QOL 値で−0.0364、VAS 値で−2.1、股関節の QOL 値で 0.0704、VAS 値で 6.4、足関節の QOL 値で 0.0028、VAS 値で 0.4 であり、股関節の QOL 値でプラセボ群との有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.7.3.3-24. EQ-5D の投与後 12 週時の評価：613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Endpoint	Treatment group	Baseline Mean±SD	n[a]	Change from baseline LSM±SE	Difference LSM [95% CI]	p-value
613/1031[b]	Knee	QOL	Placebo	0.6778±0.1354	212	0.0943±0.0086	0.0039 [-0.0172, 0.0250]	p = 0.717
			SI-613 30 mg	0.6906±0.1254	214	0.0982±0.0085		
		VAS	Placebo	66.3±16.2	212	4.4±1.1	0.7 [-2.0, 3.5]	p = 0.598
			SI-613 30 mg	67.0±16.3	214	5.1±1.1		
613/1033[c]	Shoulder	QOL	Placebo	0.7314±0.1306	45	0.0815±0.0176	-0.0252 [-0.0691, 0.0186]	p = 0.256
			SI-613 30 mg	0.7188±0.1476	44	0.0562±0.0175		
		VAS	Placebo	67.7±18.3	45	8.1±2.7	-3.1 [-9.8, 3.7]	p = 0.366
			SI-613 30 mg	68.3±15.4	45	5.0±2.7		
	Elbow	QOL	Placebo	0.7860±0.0924	25	0.0596±0.0335	-0.0364 [-0.1081 0.0353]	p = 0.311
			SI-613 30 mg	0.6940±0.1715	25	0.0232±0.0347		
		VAS	Placebo	74.1±14.8	25	3.9±4.1	-2.1 [-10.6, 6.4]	p = 0.618
			SI-613 30 mg	69.9±15.2	25	1.8±4.1		
	Hip	QOL	Placebo	0.6656±0.1591	44	0.0617±0.0327	0.0704 [0.0172, 0.1236]	p = 0.010
			SI-613 30 mg	0.6507±0.1966	45	0.1321±0.0293		
		VAS	Placebo	65.9±16.3	44	11.0±5.0	6.4 [-1.8, 14.6]	p = 0.122
			SI-613 30 mg	59.4±19.8	45	17.4±4.4		
	Ankle	QOL	Placebo	0.7162±0.1354	30	0.0581±0.0298	0.0028 [-0.0636, 0.0692]	p = 0.933
			SI-613 30 mg	0.7232±0.1315	30	0.0609±0.0275		
		VAS	Placebo	72.0±14.5	30	1.2±3.8	0.4 [-8.0, 8.9]	p = 0.923
			SI-613 30 mg	72.7±14.9	30	1.6±3.5		

a: The number of subjects at week 12.
b: Analysed by the result of week 12. The changes from baseline were estimated by MMRM.
c: Analysed by the result of week 12. The changes from baseline were estimated by ANCOVA.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2-12-1、Table 14.2-12-2、5.3.5.1-4 Table 14.2-8-1-1、Table 14.2-8-1-2、Table 14.2-8-1-3、Table 14.2-8-1-4、Table 14.2-8-2-1、Table 14.2-8-2-2、Table 14.2-8-2-3、Table 14.2-8-2-4 改編〕

（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、613/1033 試験）

613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験における、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の結果を表 2.7.3.3-25 に示した。

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、いずれの試験のいずれの群も初回投与後 1 週から低下し、SI-613 30 mg 群ではいずれの時期においてもベース

ラインより減少した。また、いずれの時期においても SI-613 30 mg 群でプラセボ群と比較して平均 1 日消費量のベースラインからの変化量が大きく、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）。

613/1033 試験において、肩、肘及び足関節では、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群ともにアセトアミノフェンの平均 1 日消費量に一貫した傾向は認められなかった。股関節では、アセトアミノフェンの平均 1 日消費量は初回投与後 1 週から低下し、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群ともに、いずれの時期においてもベースラインより減少した。また、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、いずれの時期においても SI-613 30 mg 群でプラセボ群と比較して大きく、初回投与後 10 週で有意差が認められた（p <0.05）。

表 2.7.3.3-25. 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：613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Treatment group	Change from baseline (mg/day)						
			Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1022	Knee	Placebo	-5.5±116.6	-25.9±175.6	12.8±176.1	-39.6±288.0	-20.3±137.0	-36.0±189.0	-27.1±163.7
		SI-613 30 mg	-76.3±203.4	-69.2±222.9	-24.1±291.4	-50.8±264.4	-32.0±313.4	-66.5±291.6	-60.0±286.6
613/1031	Knee	Placebo	-34.0±200.2	-17.8±239.8	46.7±285.8	2.7±275.0	10.2±285.4	-12.4±272.2	-18.1±299.4
		SI-613 30 mg	-76.6±172.8	-72.3±218.5	-33.5±239.3	-66.6±303.8	-65.4±306.2	-76.8±304.3	-75.4±320.9
		p-value	p = 0.010	p = 0.043	p = 0.024	p = 0.014	p = 0.028	p = 0.042	p = 0.019
613/1033	Shoulder	Placebo	-18.1±117.9	-36.6±161.6	-0.3±217.0	-23.0±283.1	35.5±299.5	-26.4±286.6	-31.2±240.9
		SI-613 30 mg	-36.5±166.1	-2.3±225.6	27.6±164.5	36.3±163.1	-11.1±238.3	-9.3±250.3	-23.5±239.9
		p-value	p = 0.460	p = 0.575	p = 0.935	p = 0.205	p = 0.889	p = 0.429	p = 0.773
	Elbow	Placebo	-25.9±87.7	-26.0±114.7	14.6±158.0	-5.7±166.3	24.3±189.8	15.7±187.6	24.1±170.6
		SI-613 30 mg	-89.0±224.1	-2.3±200.8	53.2±203.1	-9.2±231.4	43.5±298.4	18.3±318.8	15.8±327.6
		p-value	p = 0.285	p = 0.810	p = 0.472	p = 0.801	p = 0.489	p = 0.495	p = 0.639
	Hip	Placebo	-112.2±226.8	-94.4±214.6	-50.9±243.0	-84.1±230.3	-73.5±215.4	-45.2±203.6	-55.0±224.7
		SI-613 30 mg	-178.1±235.9	-115.9±224.4	-155.5±239.6	-108.3±280.7	-91.8±275.1	-151.5±278.9	-119.7±277.6
		p-value	p = 0.128	p = 0.508	p = 0.229	p = 0.621	p = 0.747	p = 0.036	p = 0.204
	Ankle	Placebo	-99.4±207.6	-110.0±193.3	-71.3±186.0	-57.0±200.2	-95.7±244.5	-98.5±241.8	-55.6±207.9
		SI-613 30 mg	-65.0±150.4	-31.4±137.3	12.6±196.3	9.0±243.7	-75.5±155.1	-52.3±166.0	-38.0±175.7
		p-value	p = 0.692	p = 0.083	p = 0.189	p = 0.857	p = 1.000	p = 0.948	p = 0.887

Mean±SD
Changes from baselines were analyzed by Wilcoxon rank sum test.
〔5.3.5.1-2 Table 14.2-12、5.3.5.1-3 Table 14.2-12、5.3.5.1-4 Table 14.2-9-1、Table 14.2-9-2、Table 14.2-9-3、Table 14.2-9-4、Table 14.2-9-5 改編〕

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

（1） 膝 OA 患者を対象とした試験（613/1031 試験）

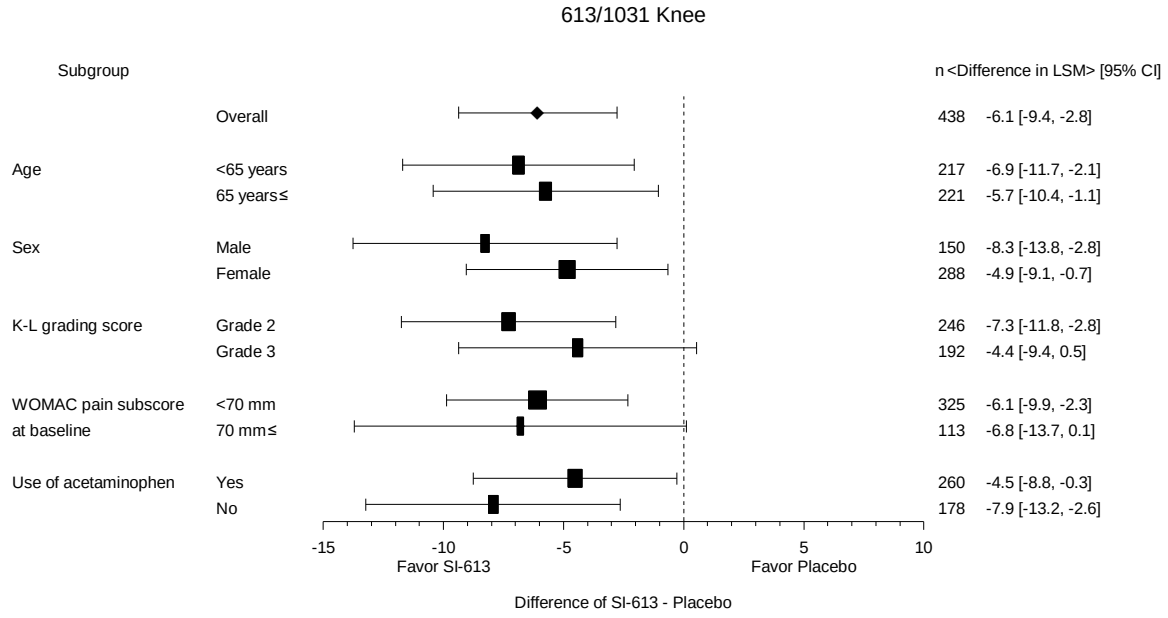
613/1031 試験では、主要評価項目である WOMAC A（痛み）について、性別、年齢、KL 分類、WOMAC A（痛み）のベースライン値及びベースラインから初回投与後 12 週までのアセトアミノフェンの使用の有無別に検討した。

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フォレストプロットを図 2.7.3.3-4 に示した。

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。アセトアミノフェンの使用の有無で投与群間差に大きな差はなく、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 2.7.3.3-4. 各部分集団における WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 1 週から 12 週までのの平均による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） 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

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、各対象関節及び肩、肘、股及び足関節合計を対象として、年齢、性別、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別で検討した。

年齢は 75 歳超、65 歳以上 75 歳以下、65 歳未満で分類し、被験者日誌のベースライン値は 7 以上と 7 未満で分類した。

全体及び各部分集団での被験者日誌による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フォレストプロットを図 2.7.3.3-5、図 2.7.3.3-6、図 2.7.3.3-7、図 2.7.3.3-8 に示した。

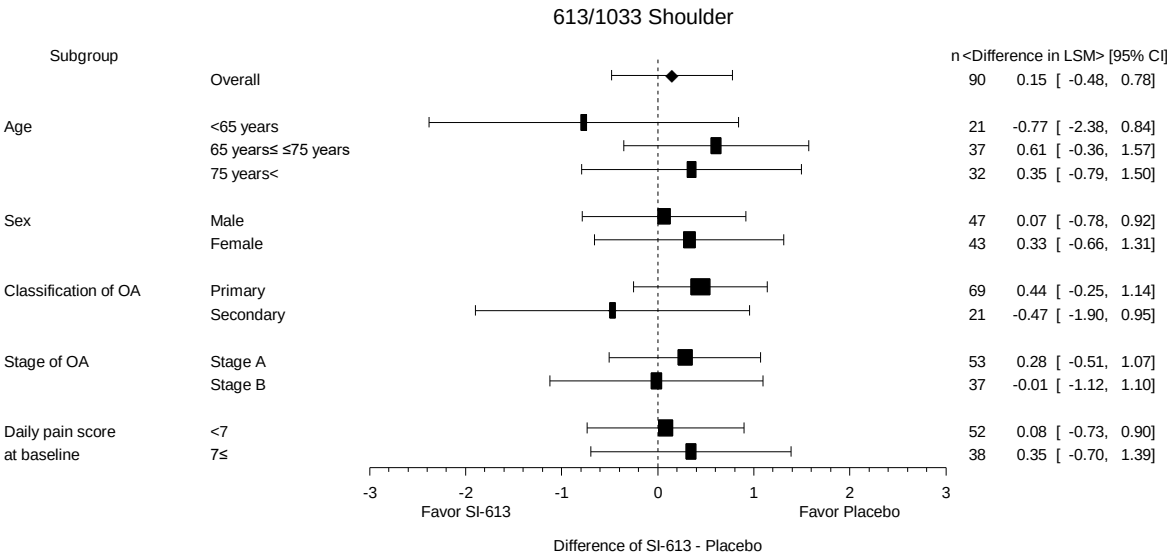
肩関節では、年齢のカテゴリ別における 65 歳未満及び OA の分類における二次性において、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で被験者日誌による対象部位の痛みのベースラインからの変化量が大きく、その他の部分集団のカテゴリでは、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群での変化量は同程度又は小さかった。

肘関節では、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 群での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。

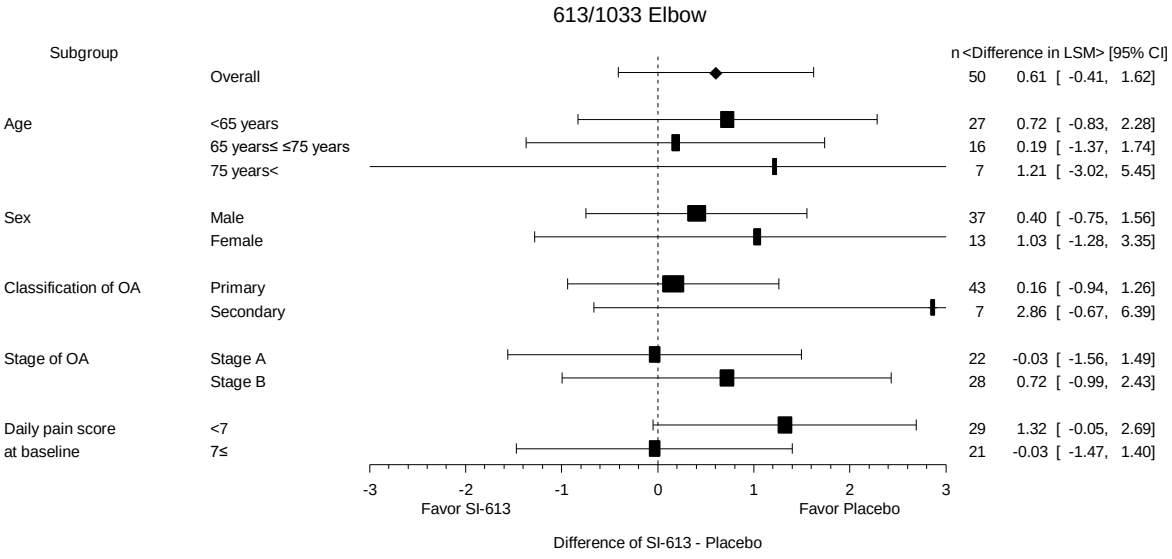
足関節では、年齢のカテゴリ別における 65 歳以上 75 歳以下及び 75 歳超、性別における女性、OA の分類における一次性及び二次性、病期分類における stage B、並びにベースラインの被験者日誌による対象部位の痛みのカテゴリ別における 7 未満で、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で被験者日誌による対象部位の痛みのベースラインからの変化量が大きく、その他の部分集団のカテゴリでは、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群でのベースラインからの変化量は同程度又は小さかった。

以上、被験者日誌による対象部位の痛み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、カテゴリ別の変化量に一貫した傾向は認められなかった。



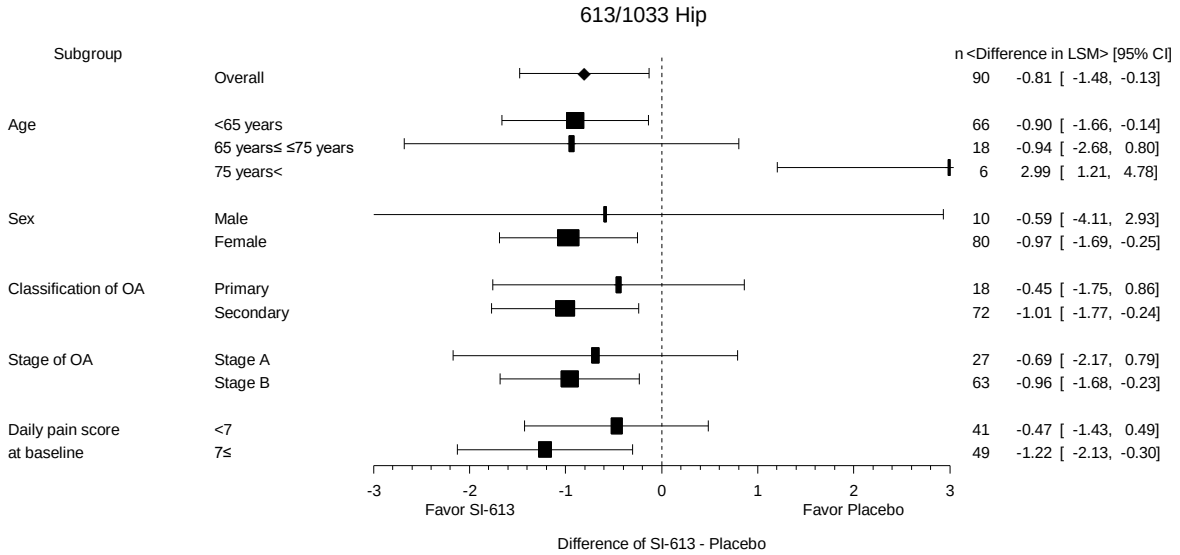
Stage of OA: Stage A: KL grading score of shoulder OA and elbow OA (Grade 2); stage of hip OA (Early stage); stage of ankle OA (Stage 1/ Stage 2).
Stage B: KL grading score of shoulder OA and elbow OA (Grade 3); stage of hip OA (Advanced stage); stage of ankle OA (Stage 3).
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-8 引用〕

図 2.7.3.3-5. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週までの平均による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（肩関節）：613/1033 試験



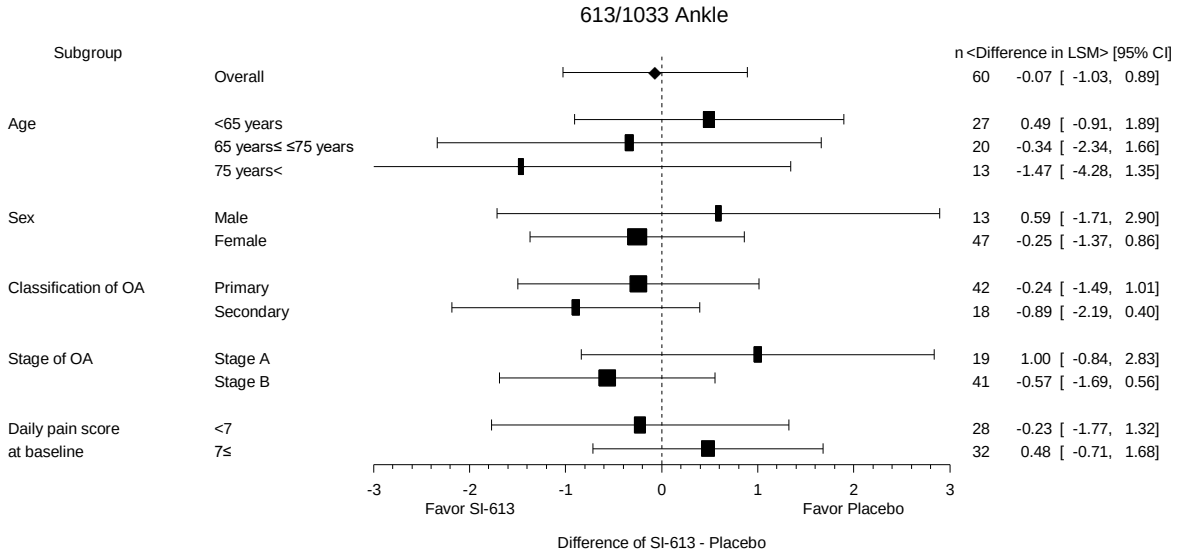
Stage of OA: Stage A: KL grading score of shoulder OA and elbow OA (Grade 2); stage of hip OA (Early stage); stage of ankle OA (Stage 1/ Stage 2).
Stage B: KL grading score of shoulder OA and elbow OA (Grade 3); stage of hip OA (Advanced stage); stage of ankle OA (Stage 3).
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-9 引用〕

図 2.7.3.3-6. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週までの平均による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（肘関節）：613/1033 試験



Stage of OA: 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 Figure 11.4-10 引用〕

図 2.7.3.3-7. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週までの平均による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（股関節）：613/1033 試験



Stage of OA: 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 Figure 11.4-11 引用〕

図 2.7.3.3-8. 各部分集団におけ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 1 週から 12 週間までの平均による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（足関節）：613/1033 試験

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠

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 が 2 本（計 6 mL）投与された。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ほぼ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、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 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[29]。

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 群の有効性が最も高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 回投与時の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。613/1033 試験では、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。

以上の結果から、対象部位を問わず、用法及び用量（案）を「通常、成人 1 回 1 シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg）を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。」とすることが妥当であると判断した。

2.7.3.4.2 用法・用量の結論

SI-613 30 mg、3 mL は、613/1031 試験において、膝 OA 患者を対象として 4 週ごとに繰り返し 6 回投与時のプラセボに対する優越性が検証された。613/1033 試験では、膝以外の関節として股及び足 OA 患者を対象に 4 週ごとに繰り返し 3 回投与時の有効性が確認された。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 4 週ごとに繰り返し 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、SI-613 30 mg 投与によりアナフィラキシーに関連する重篤な副作用が 613/1031 試験で 2 例認められたが、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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

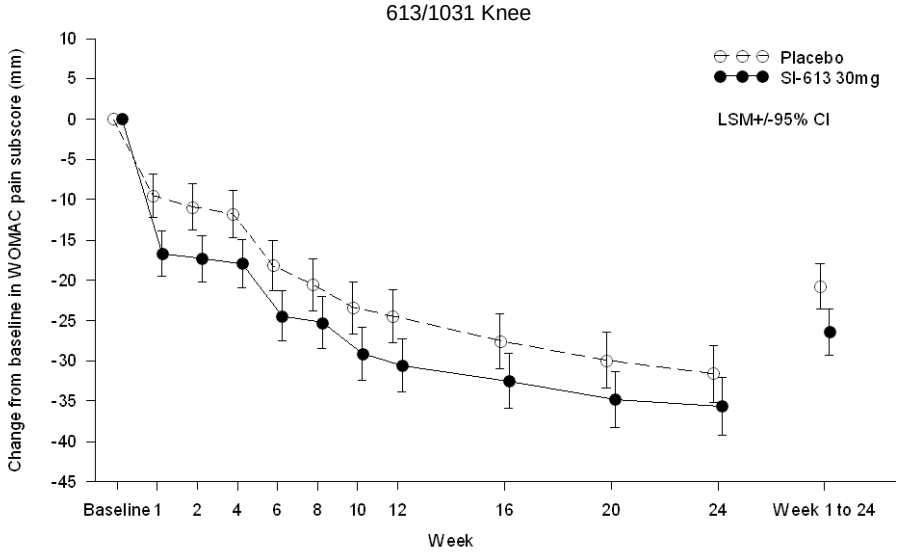
本剤の効果の持続性及び耐薬性は 613/1031 試験及び 613/1032 試験の結果より評価した。両試験とも SI-613 30 mg を 4 週ごとに投与しており、613/1031 試験は初回投与後 24 週まで、613/1032 試験は初回投与後 52 週まで評価を実施した。

613/1031 試験における WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 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 2.7.3.5-1 に示し、初回投与後 16 週以降の各時期の結果を表 2.7.3.5-1 に示した。また、613/1032 試験における対象部位の痛みスコアの初回投与後 52 週までのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3.5-2 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。群間差は、−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。また、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。初回投与後 16 週から 24 週までの WOMAC A（痛み）スコアの群間差は、−4.0 mm～−5.0 mm であり、12 週以前と同様に

プラセボとの差が維持された。MMRM 解析の結果、初回投与後 16 週及び 20 週で有意差が認められた（p <0.05）。

また、WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常生活の困難度）、50-foot walk test、被験者日誌による膝の痛み、被験者による全般的評価といった副次評価項目においても、初回投与後 12 週以降平均値は投与の度に低下し、初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群はプラセボ群より低く推移した。以上より、613/1031 試験において SI-613 30 mg の 4 週ごと繰り返し投与により 24 週まで効果は持続することが認められた。



Changes from baseline were estimated 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 2.7.3.5-1. 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

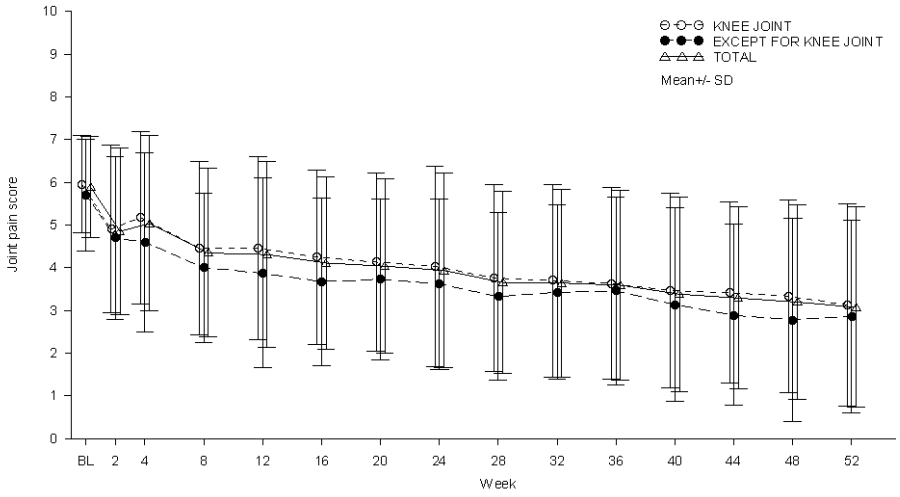
表 2.7.3.5-1. WOMAC A（痛み）スコアの投与後 16 週から 24 週までの平均による評価：613/1031 試験

Study		Week 16	Week 20	Week 24
613/1031	Difference	-5.0	-4.9	-4.0
	[95% CI]	[-9.3, -0.6]	[-9.3, -0.4]	[-8.6, 0.5]
	p-value	p = 0.024	p = 0.033	p = 0.082

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

613/1032 試験では対象部位の痛みスコアにおいて初回投与後 2 週から改善が認められ、初回投与後 24 週以降も改善は持続した。初回投与後 52 週時における対象部位の痛みスコアのベースラインからの変化量は膝、肩、肘、股及び足関節合計で−2.8 であった。その他の有効性評価項目でも初回

投与後に改善が認められ、改善傾向が持続した。これより、SI-613 30 mg の 4 週ごと繰り返し投与により 52 週まで効果が持続することが認められた。



〔5.3.5.2-1 Figure 11.4-1 引用〕

図 2.7.3.5-2. 対象部位の痛みスコアのベースラインからの変化量の初回投与後 52 週までの推移（613/1032 試験）

以上より、SI-613 30 mg を 4 週ごとに繰り返し投与することで、有効性が持続することが示された。耐薬性は認められなかった。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 全ての選択基準・除外基準：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
選択基準		
1) スクリーニング検査日の 28 日以上前より、対象膝において OA による疼痛を有する患者	1) スクリーニング検査日に American College of Rheumatology（ACR）の基準により膝 OA と診断された患者 ・ 対象膝に痛みを有する ・ X 線画像所見にて対象膝に骨棘形成が認められる（過去の画像を基に診断可） ・ 少なくとも以下のうち 1 つに該当する患者 ・ 年齢＞50 歳 ・ 朝のこわばりの持続時間<30 分 ・ 軋轢音を有する	1) スクリーニング検査日に ACR の基準により膝 OA と診断された患者 ・ 対象膝に痛みを有する ・ X 線画像所見にて対象膝に骨棘形成が認められる ・ 少なくとも以下のうち 1 つに該当する患者 ・ 年齢＞50 歳 ・ 朝のこわばりの持続時間＜30 分 ・ 軋轢音を有する
2) スクリーニング検査日時に ACR criteria の臨床所見と X 線像の分類基準により膝 OA と診断された患者：痛みを有し、かつ X 線所見にて骨棘形成が確認され（同意取得前 6 箇月以内に撮影された X 線がある場合は使用可）、更に少なくとも以下のうち 1 つに該当する患者 ・ 年齢＞50 歳 ・ 朝のこわばりの持続時間＜30 分 ・ 軋轢音を有する	2) 同意取得日の 12 週間以上前より、対象膝において OA による疼痛を有する患者	2) 同意取得日の 1 年以上前より、対象膝において OA による疼痛を有する患者
3) X 線所見で KLgrade 2 又は 3 である患者（同意取得前 6 箇月以内に撮影された X 線がある場合は使用可） KL grade 2: 軽度 OA。微小な骨棘形成あり、関節裂隙狭小化・骨硬化・骨嚢腫形成を認めることあり KL grade 3: 中等度 OA。骨棘形成と中等度の関節裂隙狭小化	3) スクリーニング検査日の立位正面 X 線画像所見で KLgrade 2 又は 3 である患者。ただし、スクリーニング開始日前 6 箇月以内に撮影された X 線画像がある場合は使用可とする KL grade 2: 軽度 OA。微小な骨棘形成あり、関節裂隙狭小化・骨硬化・骨嚢腫形成を認めることあり KL grade 3: 中等度 OA。骨棘形成と中等度の関節裂隙狭小化	3) スクリーニング検査日に撮影された立位正面 X 線画像所見で KLgrade 2 又は 3 である患者 KL grade 2：軽度 OA。微小な骨棘形成あり、関節裂隙狭小化・骨硬化・骨嚢腫形成を認めることあり KL grade 3：中等度 OA。骨棘形成と中等度の関節裂隙狭小化
4) 同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下である男女	4) 同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問	4) 同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問 ※40 歳以上 50 歳以下の患者は、選択基準 1 の下記項目について、少なくとも 1 つに該当することに注意する。 ・ 朝のこわばりの持続時間＜30 分 ・ 軋轢音を有する
5) スクリーニング検査日及び投与日に、対象となる膝の WOMAC A（痛み）5 項目の平均値が 40 mm 以上 90 mm 以下である患者（疼痛評価は、評価前に併用禁止薬・制限薬の規定の休薬期間を経た後の測定とする）	5) スクリーニング検査日及び初回投与日に、対象となる膝の WOMAC A（痛み）5 項目の平均値及び 50-foot walk test スコアが 50 mm 以上 90 mm 以下である患者	5) クリーニング検査日及び初回投与日に、対象となる膝の WOMAC A（痛み）スコア及び 50-foot walk test スコアが 50 mm 以上 90 mm 以下である患者
6) スクリーニング検査日及び投与日に、対象膝とは反対の膝の WOMAC A（痛み）5 項目の平均値が 20 mm 以下である患者（疼痛評価は、評価前に併用禁止薬・制限薬の規定の休薬期間を経た後の測定とする）	6) スクリーニング検査日及び初回投与日に、対象膝とは反対の膝の WOMAC A（痛み）5 項目の平均値及び 50-foot walk test スコアが 30 mm 以下である患者	6) スクリーニング検査日及び初回投与日に、対象膝とは反対の膝の WOMAC A（痛み）スコア及び 50-foot walk test スコアが 30 mm 以下である患者

613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
7) スクリーニング開始日から投与後 12 週の観察終了日まで、対象膝に対して本治験薬以外の OA 治療薬の使用を中止することができる患者（アセトアミノフェンの適宜使用は可とするが、スクリーニングを含む来院日の 2 日前より使用を禁止する）	7) 杖等の歩行器具や補助なしで歩行可能な患者	7) 杖等の歩行器具や補助なしで 50-foot walk test 実施可能な患者
8) 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者	8) スクリーニング開始日から治験薬初回投与後 24 週の観察終了日まで、対象膝に対して本治験薬及びアセトアミノフェン以外の薬物療法を中止することができる患者（アセトアミノフェンは、スクリーニングを含む来院日の 2 日前より使用を禁止する）	8) スクリーニング開始日から 24 週の観察終了まで、対象膝に対して本治験薬及びアセトアミノフェン以外の薬物療法を中止することができる患者（アセトアミノフェンは、スクリーニングを含む来院日の 2 日前より使用を禁止する）
-	9) 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者	9) 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者
除外基準		
1) 対象膝の OA が、外傷又はその他の疾患による二次性 OA であることが明らかな患者	1) 対象膝の OA が、外傷又はその他の疾患による二次性 OA であることが明らかな患者	1) 対象膝の OA が、外傷又はその他の疾患による二次性 OA である患者
2) 同意取得時から投与後 12 週の観察終了日までに、対象膝の外科的処置又はその他の侵襲的処置（関節鏡検査、関節洗浄等）を行うことを予定している患者	2) スクリーニング検査日又は初回投与日に、下半身に、評価に影響を与えうる原疾患以外の疼痛を有する患者若しくは膝以外の下半身に OA（足関節 OA、股関節 OA 等）を有する患者	2) スクリーニング検査日又は初回投与日に、下半身に、評価に影響を与える可能性のある原疾患以外の疼痛を有する患者又は膝以外の下半身に OA（足関節 OA、股関節 OA 等）を有する患者
3) スクリーニング検査日及び投与日に、膝以外の下半身に OA を有する患者（足関節 OA、股関節 OA 等）	3) スクリーニング検査日又は初回投与日に、対象膝関節に炎症疾患、感染症等を有する患者又はこれら疾患の罹患期間が同意取得前 1 年以内の患者	3) スクリーニング検査日又は初回投与日に、対象膝関節に OA による滑膜炎以外の炎症疾患、感染症等を有する患者又は同意取得前 1 年以内にこれら疾患の既往がある患者
4) スクリーニング検査日及び投与日に、対象膝関節に炎症疾患、感染症等の既往又は合併を有する患者	4) スクリーニング検査日又は初回投与日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等の恐れがある患者	4) スクリーニング検査日又は初回投与日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者
5) スクリーニング検査日及び投与日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等の恐れがある患者	5) スクリーニング開始日前 1 年以内に対象膝の外科的処置又はその他の侵襲的処置（関節鏡検査、関節洗浄等）を受けた患者（関節液の排液は除く）	5) スクリーニング開始日前 1 年以内に下肢に対する外科的処置又は侵襲的処置（関節鏡検査、関節洗浄等）を受けた患者（関節液の排液は除く）
6) スクリーニング開始日前 12 箇月以内に対象膝の外科的処置又はその他の侵襲的処置（関節鏡検査、関節洗浄等）を受けた患者（関節液の排液は除く）	6) スクリーニング開始日前 7 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、ジクロフェナク（DF）及びオピオイド鎮痛剤を除き、外用剤（坐剤を除く）は対象膝の同側下肢に対して使用した場合とする ・ 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（血栓予防目的の低用量アスピリンの併用は可） ・ 副腎皮質ステロイド製剤 ・ オピオイド鎮痛剤 ・ 末梢神経障害性疼痛治療薬 ・ 対象膝に対する局所麻酔剤 ・ コンドロイチン硫酸の注射剤	6) X 線画像所見で、骨棘又は関節裂隙の狭小化の程度が著しい患者

613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
	・ 疼痛緩和を目的とした抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬、漢方製剤など	
7) スクリーニング開始日前 6 箇月以内に対象膝に対しヒアルロン酸ナトリウム架橋体製剤（サイビスク®）の関節腔内投与を受けた患者又はスクリーニング前 3 箇月以内に対象膝に対しヒアルロン酸ナトリウム製剤（アルツ®、スベニール®等）の関節腔内投与を受けた患者	7) スクリーニング開始日前 6 箇月以内に対象膝に対しヒアルロン酸ナトリウム架橋体製剤（サイビスク®）の関節腔内投与を受けた患者又はスクリーニング前 3 箇月以内に対象膝に対しヒアルロン酸ナトリウム製剤（アルツ®、スベニール®等）の関節腔内投与を受けた患者	7) スクリーニング開始日前 7 日以内にいずれかの膝に対し関節液の排液を行った患者
8) スクリーニング開始日前 28 日以内に、副腎皮質ステロイド製剤の経口剤、注射剤、坐剤の投与を受けた患者又は対象膝の同側下肢に対し副腎皮質ステロイド製剤の外用剤を使用した患者	8) スクリーニング開始日前 28 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）については、対象膝の同側下肢に対して使用した場合とする ・ トリアムシノロンアセトニド ・ メチルプレドニゾロン酢酸エステル ・ オキサプロジン ・ アンピロキシカム ・ ピロキシカム	8) スクリーニング開始日前 7 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は対象膝の同側下肢に対して使用した場合のみ除外とし、DF、エスフルルビプロフェン及びオピオイド鎮痛剤は、いずれの部位に対する使用も除外する ・ NSAID（血栓予防目的の低用量アスピリンの併用は可） ・ 副腎皮質ステロイド製剤 ・ オピオイド鎮痛剤 ・ 末梢神経障害性疼痛治療薬 ・ 膝に対する局所麻酔剤 ・ コンドロイチン硫酸の注射剤 ・ 抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬などの精神系疾患治療薬 ・ 疼痛緩和作用を持つ抗痙攣薬、漢方製剤　など
9) スクリーニング開始日前 7 日以内に、オピオイド製剤の外用剤を使用した患者	9) スクリーニング開始日前 28 日以内に、ブロック療法（神経ブロック、硬膜外ブロック、椎間関節ブロック等）を受けた患者	9) スクリーニング開始日前 180 日以内にいずれかの膝に対しヒアルロン酸ナトリウム（HA）架橋体製剤（サイビスクⓇ）の関節腔内投与を受けた患者又はスクリーニング開始日前 28 日以内にいずれかの膝に対し HA 製剤（アルツⓇ、スベニールⓇ等）の関節腔内投与を受けた患者
10) スクリーニング開始日前 27 日以内に、関節の疼痛緩和を目的としたコンドロイチン硫酸又はグルコサミンの服用を開始した患者（28 日以上継続して使用している患者については、治験実施中の継続を可とする）	10) スクリーニング開始日前 28 日以内に、関節の疼痛緩和を目的としたコンドロイチン硫酸（医薬品に限る）を内服した患者（スクリーニング開始日前 29 日以上継続して使用している患者については、治験実施中の継続を可とする）	10) スクリーニング開始日前 28 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）については、対象膝の同側下肢に対して使用した場合とする ・ トリアムシノロンアセトニド ・ メチルプレドニゾロン酢酸エステル ・ オキサプロジン ・ アンピロキシカム ・ ピロキシカム ・ フルトプラゼパム ・ ロフラゼプ酸エチル ・ ペントバルビタールカルシウム ・ フェノバルビタール ・ マプロチリン塩酸塩 ・ ピモジド ・ クロカプラミン塩酸塩水和物 ・ アリピプラゾール

613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
11) スクリーニング開始日前 27 日以内に、対象膝 OA の治療を目的とした理学療法（運動療法、物理療法、装具療法）を開始した患者（28 日以上継続して実施している患者については、治験実施中の継続を可とする）	11) スクリーニング開始日前 28 日以内に、対象膝 OA の治療を目的とした理学療法（運動療法、物理療法、装具療法）を受けた患者（スクリーニング開始日前 29 日以上継続して実施している患者については、治験実施中の継続を可とする）	11) スクリーニング開始日前 28 日以内に、ブロック療法（神経根ブロック、硬膜外ブロック、椎間関節ブロック等）を受けた患者
12) スクリーニング開始日前 21 日以内に、ブロック療法（神経ブロック、硬膜外ブロック、椎間関節ブロック等）を受けた患者	12) スクリーニング検査日（複数回測定した場合は初回投与日に近い日）の BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者	12) スクリーニング開始日前 28 日以内に、関節の疼痛緩和を目的としたコンドロイチン硫酸、グルコサミン（医薬品に限る）の内服を開始した患者（スクリーニング開始日前 29 日以上継続して使用している患者については、治験実施中の継続を可とする）
13) 治験薬投与後から 12 週の観察期間までの間、対象膝の関節液の排液が必要となる可能性のある患者	13) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果より妊娠の可能性が判明した女性｛妊娠検査は妊娠可能な女性を対象に実施する。子宮摘出、両卵管結紮を受けている女性や閉経したと考えられる（最後の月経から 2 年以上経過している）女性等、妊娠の可能性が否定される女性は検査不要｝	13) スクリーニング開始日前 28 日以内に、対象膝 OA の治療を目的とした理学療法（運動療法、物理療法、装具療法　等）を受けた患者（スクリーニング開始日前 29 日以上継続して実施している患者については、治験実施中の継続を可とする）
14) スクリーニング検査日に、BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者	14) 同意取得日から 24 週観察期終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者	14) スクリーニング検査日（複数回測定した場合は初回投与日に近い日）の BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者
15) 妊婦、授乳婦、投与前に実施する妊娠検査の結果より妊娠の可能性が判明した女性｛妊娠検査は妊娠可能な女性を対象に実施する。子宮摘出、両卵管結紮を受けている女性や閉経したと考えられる（最後の月経から 2 年以上経過している）女性等、妊娠の可能性が否定される女性は検査不要｝	15) アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）又はその既往歴がある患者	15) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果より妊娠の可能性が判明した女性｛妊娠検査は妊娠可能な女性を対象に実施する。子宮摘出、両卵管結紮を受けている女性や閉経したと考えられる（最後の月経から 2 年以上経過している）女性等、妊娠の可能性が否定された女性は検査不要｝
16) 同意取得時から 12 週の観察期間までの間、有効な避妊方法を実施することができない患者	16) ヒアルロン酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム（DF-Na）又はアセトアミノフェンに対し過敏症の既往歴を有する患者	16) 同意取得日から 24 週の観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者
17) アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）又はその既往歴がある患者	17) 悪性腫瘍の既往（同意取得前 5 年以内）又は合併のある患者。ただし、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合は、本治験の対象として良い	17) アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）又はその既往歴がある患者
18) HA、DF-Na 又はアセトアミノフェンに対し過敏症の既往歴を有する患者	18) 本治験の結果に影響を与えうる以下の症状又は疾患を有する患者 ・ 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者 ・ 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者 ・ 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者 ・ 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者	18) HA、DF-Na 又はアセトアミノフェンに対し過敏症の既往歴を有する患者

613/1021 試験	613/1022 試験	613/1031 試験
19) スクリーニング検査日及び投与日に、本治験の安全性又は有効性評価に影響を与えうる以下の症状又は疾患を有する患者 ・ 悪性腫瘍（同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、外科的処置又は局所治療の結果、治癒と判断された患者は、本治験の対象として良い。） ・ 脳血管障害、肺梗塞、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞、心不全及び免疫不全等の重篤な疾患 ・ 血糖コントロール不可の糖尿病 ・ 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患 ・ 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患 ・ 薬物依存症、アルコール依存症	19) 薬物依存症又はアルコール依存症の既往歴又は合併症を有する患者	19) 悪性腫瘍の既往（同意取得前 5 年以内）又は合併のある患者。ただし、同意取得前 5 年以内の既往であっても、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合は対象として良い
20) スクリーニング検査日の臨床検査において、以下のいずれかに該当する患者 ・ AST、ALT 又は血清クレアチニン値が測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上である患者 ・ HCV 抗体又は HBs 抗原検査の結果が陽性である患者	20) スクリーニング検査日の臨床検査において、以下のいずれかに該当する患者 ・ AST 又は ALT が測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上である患者 ・ 血清クレアチニンが測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上である患者 ・ HCV 抗体又は HBs 抗原検査の結果が陽性である患者	20) 本治験の結果に影響を与える可能性のある以下の症状又は疾患を有する患者 ・ 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者 ・ 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者 ・ 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者 ・ うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者 ・ 同意取得日から 24 週の観察終了までの期間中に、手術を予定している症状又は疾患を有する患者
21) 同意取得前 16 週以内に、他の治験に参加した患者	21) 過去に SI-613 の治験に参加した患者	21) 薬物依存症又はアルコール依存症の既往又は合併のある患者
22) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者	22) 同意取得日前 16 週以内に他の医薬品あるいは医療機器の治験に参加した患者	22) スクリーニング検査日の臨床検査において、以下のいずれかに該当する患者 ・ AST 又は ALT が測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上である患者 ・ 血清クレアチニンが測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上である患者 ・ HCV 抗体又は HBs 抗原検査の結果が陽性である患者
-	23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者	23) 過去に SI-613 の治験に参加した患者
-	-	24) 同意取得日前 16 週以内に他の医薬品あるいは医療機器の治験に参加した患者
-	-	25) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した患者

表 2.7.3.6-2. 全ての選択基準・除外基準：613/1033 試験

613/1033 試験			
肩 OA	肘 OA	股 OA	足 OA
選択基準			
1) 一次性又は以下の原因疾患による二次性の肩甲上腕関節 OA と診断された患者で、スクリーニング検査日に撮影された肩関節正面及び肩甲骨 Y 画像所見で KLgrade 2 又は 3 である患者 ・ 腱板断裂（腱板広範囲断裂の X 線分類 Grade 4 以上である患者のみ） ・ 外傷	1) 一次性又は外傷による二次性の肘関節 OA と診断された患者で、スクリーニング検査日に撮影された肘関節正面及び側面画像所見で KL grade 2 又は 3 である患者	1) 一次性又は寛骨臼形成不全による二次性の股関節 OA と診断された患者で、スクリーニング検査日に撮影された股関節正面画像所見で日本整形外科学会股関節症病期分類初期又は進行期である患者	1) 一次性又は外傷による二次性の距腿関節 OA と診断された患者で、スクリーニング検査日に撮影された足関節画像所見で下記のいずれかを満たす患者 ・ 足関節正面画像所見で内反型変形性足関節症の病期分類 II 型又は III 型である患者 ・ 足関節正面又は側面画像所見で明らかな骨棘形成（脛骨下端前後縁、距骨）を認める I 型の患者
2) 同意取得日の 6 箇月以上前より、対象部位において OA による疼痛を有する患者			
3) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。性別不問			
4) スクリーニング期間（初回投与日の前 7 日間）*に、被験者日誌による対象部位の痛みの平均が 5 以上 9 以下である患者 *：7 日間のうち 2 日まで欠測は許容するが、初回投与日前 2 日間の評価は必須とする。			
5) スクリーニング開始日から 12 週の観察終了まで、被験者日誌による痛みの評価を適切に行える患者			
6) スクリーニング開始日から 12 週の観察終了まで、原疾患に対して本治験薬及びアセトアミノフェン以外の薬物療法を中止することができる患者（アセトアミノフェンは、スクリーニングを含む来院日の前 2 日間の使用を禁止する）			
7) 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者			
除外基準			
1) スクリーニング期間（初回投与日の前 7 日間）に頸部、上肢帯及び自由上肢に、以下のいずれかに該当する原疾患以外の疼痛を有する患者 ・ スクリーニング期間の被験者日誌による対象部位以外の痛みの平均が 4 以上 ・ 被験者日誌による対象部位の痛みの評価に影響を与える可能性がある	1) スクリーニング期間（初回投与日の前 7 日間）に頸部、上肢帯及び自由上肢に、以下のいずれかに該当する原疾患以外の疼痛を有する患者 ・ スクリーニング期間の被験者日誌による対象部位以外の痛みの平均が 4 以上 ・ 被験者日誌による対象部位の痛みの評価に影響を与える可能性がある	1) スクリーニング期間（初回投与日の前 7 日間）に腰部、及び下肢に、以下のいずれかに該当する原疾患以外の疼痛を有する患者 ・ スクリーニング期間の被験者日誌による対象部位以外の痛みの平均が 4 以上 ・ 被験者日誌による対象部位の痛みの評価に影響を与える可能性がある	1) スクリーニング期間（初回投与日の前 7 日間）に下肢に、以下のいずれかに該当する原疾患以外の疼痛を有する患者 ・ スクリーニング期間の被験者日誌による対象部位以外の痛みの平均が 4 以上 ・ 被験者日誌による対象部位の痛みの評価に影響を与える可能性がある
2) スクリーニング検査日又は初回投与日に、対象部位に原疾患による滑膜炎以外の炎症疾患、感染症等を有する患者又は同意取得前 1 年以内にこれら疾患の既往がある患者			
3) スクリーニング検査日又は初回投与日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者			
4) スクリーニング開始日前 1 年以内に頸部、上肢帯及び自由上肢に対する関節鏡検査を含む外科的処置を受けた患者（関節液の排液は除く）	4) スクリーニング開始日前 1 年以内に頸部、上肢帯及び自由上肢に対する関節鏡検査を含む外科的処置を受けた患者（関節液の排液は除く）	4) スクリーニング開始日までに対象股関節に対する外科的処置を受けた患者又はスクリーニング開始日前 1 年以内に腰部及び対象股関節を除く下肢に対する関節鏡検査を含む外科的処置を受けた患者（関節液の排液は除く）	4) スクリーニング開始日前 1 年以内に腰部及び下肢に対する関節鏡検査を含む外科的処置を受けた患者（関節液の排液は除く）

613/1033 試験			
肩 OA	肘 OA	股 OA	足 OA
5) スクリーニング開始日前 7 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とし、ジクロフェナク（DF）、エスフルルビプロフェン及びオピオイド鎮痛剤は、いずれの部位に対する使用も除外する ・非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（血栓予防目的の低用量アスピリンの併用は可） ・副腎皮質ステロイド製剤 ・オピオイド鎮痛剤 ・末梢神経障害性疼痛治療薬 ・コンドロイチン硫酸の注射 ・抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬などの精神系疾患治療薬 ・疼痛緩和作用を持つ抗痙攣薬、漢方製剤 など	5) スクリーニング開始日前 7 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とし、DF、エスフルルビプロフェン及びオピオイド鎮痛剤は、いずれの部位に対する使用も除外する ・NSAID（血栓予防目的の低用量アスピリンの併用は可） ・副腎皮質ステロイド製剤 ・オピオイド鎮痛剤 ・末梢神経障害性疼痛治療薬 ・コンドロイチン硫酸の注射 ・抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬などの精神系疾患治療薬 ・ 疼痛緩和作用を持つ抗痙攣薬、漢方製剤 など	5) スクリーニング開始日前 7 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は腰部及び原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とし、DF、エスフルルビプロフェン及びオピオイド鎮痛剤は、いずれの部位に対する使用も除外する ・NSAID（血栓予防目的の低用量アスピリンの併用は可） ・副腎皮質ステロイド製剤 ・オピオイド鎮痛剤 ・末梢神経障害性疼痛治療薬 ・コンドロイチン硫酸の注射 ・抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬などの精神系疾患治療薬 ・ 疼痛緩和作用を持つ抗痙攣薬、漢方製剤 など	5) スクリーニング開始日前 7 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とし、DF、エスフルルビプロフェン及びオピオイド鎮痛剤は、いずれの部位に対する使用も除外する ・NSAID（血栓予防目的の低用量アスピリンの併用は可） ・副腎皮質ステロイド製剤 ・オピオイド鎮痛剤 ・末梢神経障害性疼痛治療薬 ・コンドロイチン硫酸の注射 ・抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬などの精神系疾患治療薬 ・ 疼痛緩和作用を持つ抗痙攣薬、漢方製剤 など
6) スクリーニング開始日前 28 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対しヒアルロン酸ナトリウム（HA）製剤（アルツ®、スベニール®等）の関節腔内や滑液包内等、肩関節周辺への投与を受けた患者又はスクリーニング開始日前 180 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 架橋体製剤（サイビスク®）の関節腔内投与を受けた患者	6) スクリーニング開始日前 28 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 製剤（アルツ®、スベニール®等）の関節腔内投与を受けた患者又はスクリーニング開始日前 180 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 架橋体製剤（サイビスク®）の関節腔内投与を受けた患者	6) スクリーニング開始日前 28 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 製剤（アルツ®、スベニール®等）の関節腔内投与を受けた患者又はスクリーニング開始日前 180 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 架橋体製剤（サイビスク®）の関節腔内投与を受けた患者	6) スクリーニング開始日前 28 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 製剤（アルツ®、スベニール®等）の関節腔内投与を受けた患者又はスクリーニング開始日前 180 日以内に原疾患による疼痛発現部位に対し HA 架橋体製剤（サイビスク®）の関節腔内投与を受けた患者
7) スクリーニング開始日前 28 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とする ・対象部位に対する局所麻酔剤 ・トリアムシノロンアセトニド ・メチルプレドニゾロン酢酸エステル ・オキサプロジン ・アンピロキシカム ・ピロキシカム ・フルトプラゼパム ・ロフラゼプ酸エチル ・ペントバルビタールカルシウム ・フェノバルビタール ・マプロチリン塩酸塩 ・ピモジド	7) スクリーニング開始日前 28 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とする ・対象部位に対する局所麻酔剤 ・トリアムシノロンアセトニド ・メチルプレドニゾロン酢酸エステル ・オキサプロジン ・アンピロキシカム ・ピロキシカム ・フルトプラゼパム ・ロフラゼプ酸エチル ・ペントバルビタールカルシウム ・フェノバルビタール ・マプロチリン塩酸塩 ・ピモジド	7) スクリーニング開始日前 28 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は腰部及び原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とする ・対象部位に対する局所麻酔剤 ・トリアムシノロンアセトニド ・メチルプレドニゾロン酢酸エステル ・オキサプロジン ・アンピロキシカム ・ピロキシカム ・フルトプラゼパム ・ロフラゼプ酸エチル ・ペントバルビタールカルシウム ・フェノバルビタール ・マプロチリン塩酸塩	7) スクリーニング開始日前 28 日以内に、以下の薬剤の投与を受けた患者。ただし、外用剤（坐剤を除く）は原疾患による疼痛発現部位に対して使用した場合のみ除外とする ・対象部位に対する局所麻酔剤 ・トリアムシノロンアセトニド ・メチルプレドニゾロン酢酸エステル ・オキサプロジン ・アンピロキシカム ・ピロキシカム ・フルトプラゼパム ・ロフラゼプ酸エチル ・ペントバルビタールカルシウム ・フェノバルビタール ・マプロチリン塩酸塩 ・ピモジド

<table>
<tr><th colspan="4">613/1033 試験</th></tr>
<tr><th>肩 OA</th><th>肘 OA</th><th>股 OA</th><th>足 OA</th></tr>
<tr><td>· クロカプラミン塩酸塩水和物
· アリピプラゾール</td><td>· クロカプラミン塩酸塩水和物
アリピプラゾール</td><td>· ピモジド
· クロカプラミン塩酸塩水和物
アリピプラゾール</td><td>· クロカプラミン塩酸塩水和物
アリピプラゾール</td></tr>
<tr><td colspan="4">8) スクリーニング開始日前 28 日以内に、ブロック療法（神経根ブロック、硬膜外ブロック、椎間関節ブロック等）を受けた患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">9) スクリーニング開始日前 28 日以内に、疼痛緩和を目的としたコンドロイチン硫酸、グルコサミン（医薬品に限る）の使用を開始した患者（スクリーニング開始日前 29 日以上継続して使用している患者については、治験実施中の継続を可とする）</td></tr>
<tr><td colspan="4">10) スクリーニング開始日前 28 日以内に、原疾患の治療を目的とした理学療法（運動療法、物理療法、装具療法 等）を受けた患者（スクリーニング開始日前 29 日以上継続して実施している患者については、治験実施中の継続を可とする）</td></tr>
<tr><td colspan="4">11) スクリーニング検査日（複数回測定した場合は初回投与日に近い日）の BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">12) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果より妊娠の可能性が判明した女性｛妊娠検査は妊娠可能な女性を対象に実施する。子宮摘出、両卵管結紮を受けている女性や閉経したと考えられる（最後の月経から 2 年以上経過している）女性等、妊娠の可能性が否定された女性は検査不要｝</td></tr>
<tr><td colspan="4">13) 同意取得日から 12 週の観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">14) アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）又はその既往歴がある患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">15) HA、ジクロフェナクナトリウム（DF-Na）又はアセトアミノフェンに対し過敏症の既往歴を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">16) 悪性腫瘍の既往（同意取得前 5 年以内）又は合併のある患者。ただし、同意取得前 5 年以内の既往であっても、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合は対象として良い</td></tr>
<tr><td>17) 本治験の結果に影響を与える可能性のある以下の症状又は疾患を有する患者
· 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者
· 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者
· 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者
· 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者
· 対象部位の骨壊死症を有する患者
· うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者
同意取得日から 12 週の観察終了までの期間中に、手術を予定している症状又は疾患を有する患者</td><td>17) 本治験の結果に影響を与える可能性のある以下の症状又は疾患を有する患者
· 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者
· 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者
· 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者
· 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者
· 筋萎縮を伴う肘部管症候群、尺骨神経障害を有する患者
· 対象部位の骨壊死症を有する患者
· うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者
· 同意取得日から 12 週の観察終了までの期間中に、手術を予定している症状又は疾患を有する患者</td><td>17) 本治験の結果に影響を与える可能性のある以下の症状又は疾患を有する患者
· 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者
· 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者
· 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者
· 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者
· 対象部位の骨壊死症を有する患者
· うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者
同意取得日から 12 週の観察終了までの期間中に、手術を予定している症状又は疾患を有する患者</td><td>17) 本治験の結果に影響を与える可能性のある以下の症状又は疾患を有する患者
· 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者
· 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者
· 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者
· 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者
· 対象部位の骨壊死症を有する患者
· うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者
同意取得日から 12 週の観察終了までの期間中に、手術を予定している症状又は疾患を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">18) 改訂長谷川式簡易知能評価スケールが 20 点以下の患者（65 歳以上のみ）</td></tr>
<tr><td colspan="4">19) 薬物依存症又はアルコール依存症の既往又は合併のある患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">20) スクリーニング検査日の臨床検査において HCV 抗体又は HBs 抗原検査の結果が陽性である患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">21) 過去に SI-613 の治験に参加した患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">22) 同意取得日前 16 週以内に他の医薬品あるいは医療機器の治験に参加した患者</td></tr>
<tr><td>23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した患者</td><td>23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した患者</td><td>23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した患者</td><td>23) 高度の変形により足底接地不可の患者</td></tr>
</table>

613/1033 試験			
肩 OA	肘 OA	股 OA	足 OA
-	-	-	24) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した患者

表 2.7.3.6-3. 全ての選択基準・除外基準：613/1032 試験

613/1032 試験
選択基準
1) スクリーニング検査日に 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 と診断された患者
2) 同意取得日の 12 週以上前より、対象部位において OA による疼痛を有する患者
3) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。性別不問
4) スクリーニング検査日及び被験者本登録日の両日に、NRS による対象部位の OA による痛みが、4 以上 9 以下である患者
5) 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者
除外基準
1) スクリーニング検査日又は被験者本登録日に、対象部位に OA による滑膜炎以外の炎症疾患、感染症等を有する患者又は同意取得前 1 年以内にこれら疾患の既往がある患者
2) スクリーニング検査日又は被験者本登録日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者
3) スクリーニング開始前 1 年以内に対象関節に対する関節鏡検査を含む外科的処置を受けた患者（関節液の排液は除く）
4) X 線画像所見で、大きな骨棘又は顕著な関節裂隙の狭小化など、関節の変形の程度が著しい患者
5) 以下に示す期間、各薬剤の対象部位への関節腔内投与を受けた患者 · 被験者本登録日前 180 日以内のヒアルロン酸ナトリウム（HA）架橋体製剤（サイビスク®） · 被験者本登録日前 14 日以内の副腎皮質ステロイド製剤 · 上記条件に加え、被験者本登録日前 7 日以内の HA 製剤（アルツ®、スベニール®等）以外の薬剤
6) 被験者本登録日前 28 日以内に、ブロック療法（神経根ブロック、硬膜外ブロック、椎間関節ブロック等）を受けた患者
7) 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果より妊娠の可能性が判明した女性｛妊娠検査は妊娠可能な女性を対象に実施する。子宮摘出、両卵管結紮を受けている女性や閉経したと考えられる（最後の月経から 2 年以上経過している）女性等、妊娠の可能性が否定された女性は検査不要｝
8) 同意取得日から 52 週の観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者
9) アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）又はその既往歴がある患者
10) HA、ジクロフェナクナトリウム（DF-Na）に対し過敏症の既往歴を有する患者
11) 悪性腫瘍の既往（同意取得前 5 年以内）又は合併のある患者。ただし、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合は、本治験の対象として良い
12) 本治験の結果に影響を与える可能性のある以下の症状又は疾患を有する患者 · 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者 · 関節リウマチ、痛風等の全身性の関節疾患を有する患者 · 線維筋痛症等の全身性の慢性疼痛疾患を有する患者 · 糖尿病等で末梢神経障害を有する患者 · うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を有する患者 · 同意取得日から 52 週の観察終了までの期間中に、手術を予定している症状又は疾患を有する患者 · 対象関節に骨壊死症を有する患者
13) 改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）が 20 点以下の患者（65 歳以上のみ）
14) 同意取得日から 52 週の観察終了までの期間、外来で通院することが困難と考えられる患者
15) 薬物依存症又はアルコール依存症の既往歴又は合併症を有する患者
16) スクリーニング検査日の臨床検査において、HCV 抗体又は HBs 抗原検査の結果が陽性である患者
17) 過去に SI-613 の治験に参加した患者
18) 同意取得日前 16 週以内に他の医薬品あるいは医療機器の治験に参加した患者
19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した患者

表 2.7.3.6-4. 投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Characteristics		613/1021			613/1022		613/1031	
		Placebo	SI-613 15 mg	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=40	N=40	N=41	N=89	N=87	N=220	N=218
Age (years), n (%)	Mean±SD	63.95±6.48	63.65±6.76	64.51±7.54	65.3±8.1	63.2±8.6	62.4±8.1	63.3±8.7
	<65	21 (52.5)	21 (52.5)	20 (48.8)	30 (33.7)	43 (49.4)	119 (54.1)	98 (45.0)
	65≤	19 (47.5)	19 (47.5)	21 (51.2)	59 (66.3)	44 (50.6)	101 (45.9)	120 (55.0)
Sex, n (%)	Male	8 (20.0)	13 (32.5)	8 (19.5)	21 (23.6)	26 (29.9)	75 (34.1)	75 (34.4)
	Female	32 (80.0)	27 (67.5)	33 (80.5)	68 (76.4)	61 (70.1)	145 (65.9)	143 (65.6)
BMI (kg/m2), n (%)	Mean±SD	24.51±3.54	25.46±4.06	24.95±4.03	24.81±3.68	25.58±3.28	25.61±3.95	25.46±3.75
	<25.0	23 (57.5)	18 (45.0)	24 (58.5)	47 (52.8)	40 (46.0)	106 (48.2)	105 (48.2)
	25.0≤	17 (42.5)	22 (55.0)	17 (41.5)	42 (47.2)	47 (54.0)	114 (51.8)	113 (51.8)
Duration of current pain (weeks)	Mean±SD	194.47±299.48	76.92±138.52	139.00±155.61	185.9±225.1	164.0±212.2	268.3±257.8	252.4±262.0
KL grading score, n (%)	Grade 2	26 (65.0)	27 (67.5)	27 (65.9)	61 (68.5)	58 (66.7)	124 (56.4)	122 (56.0)
	Grade 3	14 (35.0)	13 (32.5)	14 (34.1)	28 (31.5)	29 (33.3)	96 (43.6)	96 (44.0)
WOMAC pain subscore (mm),	Mean±SD	58.30±10.86	56.93±10.37	57.08±11.30	66.4±8.0	65.9±8.0	65.2±7.6	64.9±7.9
n (%)	<70	35 (87.5)	36 (90.0)	35 (85.4)	59 (66.3)	59 (67.8)	163 (74.1)	162 (74.3)
	70≤	5 (12.5)	4 (10.0)	6 (14.6)	30 (33.7)	28 (32.2)	57 (25.9)	56 (25.7)
Experience of HA injection	Yes	-	-	-	52 (58.4)	56 (64.4)	130 (59.1)	129 (59.2)
(Target joint) , n(%)	No	-	-	-	37 (41.6)	31 (35.6)	90 (40.9)	89 (40.8)

〔5.3.5.1-1 Table 11.2-1、5.3.5.1-2 Table 14.1-8、5.3.5.1-3 Table 14.1-7-1、Table 14.1-8-1、Table 14.1-9-1 改編〕

表 2.7.3.6-5. 投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1033 試験

Characteristics		Shoulder (N=90)		Elbow (N=50)		Hip (N=90)		Ankle (N=60)		Total (N=290)	
		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
Age (years), n (%)	Mean ± SD	71.4±9.7	69.0±12.9	61.1±13.2	61.5±13.1	58.5±7.9	61.3±9.6	64.0±11.2	66.7±12.0	64.1±11.4	64.8±12.2
	<65	8 (17.8)	13 (28.9)	14 (56.0)	13 (52.0)	36 (81.8)	30 (65.2)	16 (53.3)	11 (36.7)	74 (51.4)	67 (45.9)
	65≤ ≤75	21 (46.7)	16 (35.6)	8 (32.0)	8 (32.0)	7 (15.9)	11 (23.9)	8 (26.7)	12 (40.0)	44 (30.6)	47 (32.2)
	75<	16 (35.6)	16 (35.6)	3 (12.0)	4 (16.0)	1 (2.3)	5 (10.9)	6 (20.0)	7 (23.3)	26 (18.1)	32 (21.9)
Sex, n (%)	Male	24 (53.3)	23 (51.1)	19 (76.0)	18 (72.0)	5 (11.4)	5 (10.9)	6 (20.0)	7 (23.3)	54 (37.5)	53 (36.3)
	Female	21 (46.7)	22 (48.9)	6 (24.0)	7 (28.0)	39 (88.6)	41 (89.1)	24 (80.0)	23 (76.7)	90 (62.5)	93 (63.7)
BMI (kg/m2), n (%)	Mean ± SD	24.04±3.25	24.02±3.69	23.72±3.61	24.92±3.29	23.61±3.66	23.25±3.10	25.37±3.80	23.98±3.17	24.13±3.58	23.92±3.35
	<25.0	30 (66.7)	30 (66.7)	13 (52.0)	13 (52.0)	31 (70.5)	34 (73.9)	16 (53.3)	22 (73.3)	90 (62.5)	99 (67.8)
	25.0≤	15 (33.3)	15 (33.3)	12 (48.0)	12 (48.0)	13 (29.5)	12 (26.1)	14 (46.7)	8 (26.7)	54 (37.5)	47 (32.2)
Duration of current joint pain	Mean ± SD	152.3±165.2	170.4±206.9	323.2±363.2	393.8±441.7	259.1±258.4	225.3±254.8	201.1±209.8	175.4±184.0	162.9±171.6	183.7±212.2
(weeks), n (%)	<52	18 (40.0)	16 (35.6)	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (13.6)	14 (30.4)	6 (20.0)	7 (23.3)	15 (37.5)	12 (29.3)
	52≤	27 (60.0)	29 (64.4)	21 (84.0)	23 (92.0)	38 (86.4)	32 (69.6)	24 (80.0)	23 (76.7)	25 (62.5)	29 (70.7)
Classification of OA, n (%)	Primary	34 (75.6)	35 (77.8)	21 (84.0)	22 (88.0)	9 (20.5)	9 (19.6)	21 (70.0)	21 (70.0)	32 (80.0)	32 (78.0)
	Secondary	11 (24.4)	10 (22.2)	4 (16.0)	3 (12.0)	35 (79.5)	37 (80.4)	9 (30.0)	9 (30.0)	8 (20.0)	9 (22.0)
Stage of OA	Grade 2	26 (57.8)	27 (60.0)	11 (44.0)	11 (44.0)	-	-	-	-	-	-
Shoulder and elbow OA, n (%)	Grade 3	19 (42.2)	18 (40.0)	14 (56.0)	14 (56.0)	-	-	-	-	-	-
Hip OA, n (%)	Early stage	-	-	-	-	13 (29.5)	14 (30.4)	-	-	-	-
	Advanced stage	-	-	-	-	31 (70.5)	32 (69.6)	-	-	-	-
Ankle OA, n (%)	Stage 1	-	-	-	-	-	-	0	1 (3.3)	-	-
	Stage 2	-	-	-	-	-	-	10 (33.3)	8 (26.7)	-	-
	Stage 3	-	-	-	-	-	-	20 (66.7)	21 (70.0)	-	-
Shoulder, elbow, hip and ankle OA. n (%)	Stage A	26 (57.8)	27 (60.0)	11 (44.0)	11 (44.0)	13 (29.5)	14 (30.4)	10 (33.3)	9 (30.0)	60 (41.7)	61 (41.8)
	Stage B	19 (42.2)	18 (40.0)	14 (56.0)	14 (56.0)	31 (70.5)	32 (69.6)	20 (66.7)	21 (70.0)	84 (58.3)	85 (58.2)
Daily pain score, n (%)	Mean ± SD	6.77±1.12	6.50±1.03	6.42±0.90	6.97±0.89	6.99±1.05	6.89±1.08	6.86±1.14	7.18±0.98	6.80±1.07	6.84±1.03
	<7	25 (55.6)	27 (60.0)	17 (68.0)	12 (48.0)	20 (45.5)	21 (45.7)	16 (53.3)	12 (40.0)	78 (54.2)	72 (49.3)
	7≤	20 (44.4)	18 (40.0)	8 (32.0)	13 (52.0)	24 (54.5)	25 (54.3)	14 (46.7)	18 (60.0)	66 (45.8)	74 (50.7)
Experience of HA injection (Target joint) ,	Yes	14 (31.1)	20 (44.4)	6 (24.0)	4 (16.0)	2 (4.5)	2 (4.3)	10 (33.3)	8 (26.7)	32 (22.2)	34 (23.3)
n(%)	No	20 (44.4)	25 (55.6)	19 (76.0)	21 (84.0)	42 (95.5)	44 (95.7)	20 (66.7)	22 (73.3)	112 (77.8)	112 (76.7)

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).

b: Average of 7 days prior to week 0 by the 0 to 10 numerical rating scale for pain intensity: 0 indicates no pain and 10 indicates worst pain. 〔5.3.5.1-5 Table 14.1-7-1、Table 14.1-8-1、Table 14.1-8-2、Table 14.1-8-3、Table 14.1-9-1 改編〕

表 2.7.3.6-6. 被験者日誌による痛みスコアの各投与後 1 日から投与後 7 日までの評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Joint location		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
		Difference	-0.6	-0.7	-0.8	-0.6	-0.4	-0.5	-0.2
	1st Injection	[95%Cl]	[-1.1, -0.1]	[-1.2, -0.2]	[-1.3, -0.2]	[-1.1, 0.0]	[-0.9, 0.1]	[-1.0, 0.1]	[-0.7, 0.4]
		p-value	p = 0.030	p = 0.011	p = 0.005	p = 0.036	p = 0.147	p = 0.087	p = 0.502
		Difference	-0.6	-0.5	-0.6	-0.5	-0.5	-0.6	-0.4
613/1022	2nd Injection	[95%Cl]	[-1.2, 0.0]	[-1.0, 0.1]	[-1.1, 0.0]	[-1.1, 0.1]	[-1.1, 0.1]	[-1.2, 0.0]	[-1.0, 0.1]
		p-value	p = 0.054	p = 0.098	p = 0.052	p = 0.074	p = 0.101	p = 0.044	p = 0.127
		Difference	-0.4	-0.6	-0.5	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5
	3rd Injection	[95%Cl]	[-1.1, 0.2]	[-1.2, 0.1]	[-1.1, 0.1]	[-1.0, 0.3]	[-1.0, 0.3]	[-1.1, 0.1]	[-1.1, 0.1]
		p-value	p = 0.153	p = 0.081	p = 0.130	p = 0.246	p = 0.273	p = 0.109	p = 0.122
		Difference	-0.15	-0.69	-0.80	-0.60	-0.64	-0.75	-0.69
	1st Injection	[95%Cl]	[-0.43, 0.14]	[-1.00, -0.37]	[-1.11, -0.50]	[-0.90, -0.30]	[-0.93, -0.34]	[-1.05, -0.46]	[-0.98, -0.40]
		p-value	p = 0.310	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001
		Difference	-0.43	-0.59	-0.67	-0.62	-0.57	-0.59	-0.62
613/1031	2nd Injection	[95%Cl]	[-0.78, -0.08]	[-0.95, -0.24]	[-1.01, -0.32]	[-0.96, -0.27]	[-0.91, -0.23]	[-0.93, -0.26]	[-0.95, -0.28]
		p-value	p = 0.015	p = 0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001
		Difference	-0.55	-0.66	-0.61	-0.55	-0.54	-0.57	-0.61
	3rd Injection	[95%Cl]	[-0.91, -0.18]	[-1.02, -0.31]	[-0.97, -0.26]	[-0.90, -0.20]	[-0.89, -0.19]	[-0.93, -0.22]	[-0.96, -0.25]
		p-value	p = 0.003	p <0.001	p <0.001	p = 0.002	p = 0.003	p = 0.002	p <0.001

Changes from baselines were analyzed by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 14.2.3-10、5.3.5.1-3 Table 14.2-7-3 改編〕

表 2.7.3.6-7. WOMAC B（こわばり）、C（日常生活の困難度）及び全項目スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Endpoint	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1021[a,c]	WOMAC B stiffness subscore	SI-613 15 mg	Difference	-4.5	-4.5	-2.6	-	-3.7	-	-3.5
			[95% CI]	[-12.8, 3.7]	[-13.2, 4.3]	[-11.9, 6.6]	-	[-13.5, 6.2]	-	[-13.9, 7.0]
			p-value	p = 0.2788	p = 0.3144	p = 0.5782	-	p = 0.4630	-	p = 0.5133
		SI-613 30 mg	Difference	-7.9	-7.2	-7.0	-	-5.3	-	0.8
			[95% CI]	[-16.2, 0.3]	[-16.0, 1.6]	[-16.2, 2.3]	-	[-15.1, 4.6]		[-9.6, 11.3]
			p-value	p = 0.0597	p = 0.1059	p = 0.1391	-	p = 0.2919	-	p = 0.8730
	WOMAC C physical function subscore	SI-613 15 mg	Difference	-3.2	-4.9	-3.8	-	-2.3	-	-2.0
			[95% CI]	[-11.1, 4.8]	[-12.9, 3.1]	[-12.4, 4.8]	-	[-11.6, 7.0]	-	[-11.5, 7.5]
			p-value	p = 0.4286	p = 0.2309	p = 0.3866	-	p = 0.6286	-	p = 0.6771
		SI-613 30 mg	Difference	-6.3	-7.6	-7.5	-	-8.6	-	-3.1
			[95% CI]	[-14.2, 1.6]	[-15.6, 0.4]	[-16.1, 1.1]	-	[-17.9, 0.6]	-	[-12.6, 6.4]
			p-value	p = 0.1177	p = 0.0609	p = 0.0860	-	p = 0.0666	-	p = 0.5191
	WOMAC total score	SI-613 15 mg	Difference	-3.3	-4.0	-2.8	-	-1.8	-	-1.7
			[95% CI]	[-11.1, 4.5]	[-12.0, 3.9]	[11.4 5.8]	-	[-11.0, 7.5]	-	[-11.0, 7.7]
			p-value	p = 0.3985	p = 0.3131	p = 0.5190	-	p = 0.7089	-	p = 0.7244
		SI-613 30 mg	Difference	-5.8	-6.0	-6.2	-	-7.3	-	-2.0
			[95% CI]	[-13.6, 1.9]	[-13.9, 1.9]	[-14.8, 2.3]	-	[-16.5, 2.0]	-	[-11.4, 7.3]
			p-value	p = 0.1397	p = 0.1337	p = 0.1498	-	p = 0.1213	-	p = 0.6639
613/1022[b,d]	WOMAC B stiffness subscore	SI-613 30 mg	Difference	-4.0	-6.9	-6.7	-6.8	-0.6	-6.3	-6.4
			[95% CI]	[-10.2, 2.1]	[-13.3, -0.6]	[-13.2, -0.3]	[-13.3, -0.2]	[-7.4, 6.3]	[-13.5, 1.0]	[-13.9, 1.1]
			p-value	p = 0.196	p = 0.032	p = 0.040	p = 0.043	p = 0.873	p = 0.090	p = 0.094
	WOMAC C physical function subscore	SI-613 30 mg	Difference	-7.1	-7.2	-7.0	-7.4	-4.0	-6.4	-7.5
			[95% CI]	[-12.4, -1.8]	[-13.2, -1.3]	[-12.9, -1.0]	[-13.6, -1.3]	[-10.5, 2.5]	[-13.1, 0.3]	[-14.3, -0.7]
			p-value	p = 0.009	p = 0.017	p = 0.023	p = 0.018	p = 0.225	p = 0.062	p = 0.030
	WOMAC total score	SI-613 30 mg	Difference	-6.5	-7.0	-7.4	-7.2	-4.1	-6.5	-7.7
			[95% CI]	[-11.8, -1.2]	[-12.9, -1.2]	[-13.3, -1.5]	[-13.2, -1.1]	[-10.4, 2.3]	[-13.2, 0.2]	[-14.4, -0.9]
			p-value	p = 0.016	p = 0.019	p = 0.014	p = 0.021	p = 0.209	p = 0.056	p = 0.026
613/1031[b,d]	WOMAC B stiffness subscore	SI-613 30 mg	Difference	-6.1	-6.0	-3.8	-4.7	-3.0	-4.1	-4.5
			[95% CI]	[-9.7, -2.6]	[-9.6, -2.3]	[-7.6, 0.1]	[-9.0, -0.5]	[-7.3, 1.2]	[-8.5, 0.2]	[-8.9, -0.2]
			p-value	p <0.001	p = 0.001	p = 0.056	p = 0.028	p = 0.162	p = 0.061	p = 0.041
	WOMAC C physical function subscore	SI-613 30 mg	Difference	-5.8	-5.8	-5.8	-5.4	-4.9	-5.8	-6.4
			[95% CI]	[-8.9, -2.6]	[-9.1, -2.5]	[-9.3, -2.3]	[-9.3, -1.5]	[-8.9, -0.9]	[-9.9, -1.7]	[-10.5, -2.3]
			p-value	p <0.001	p <0.001	p = 0.001	p = 0.007	p = 0.016	p = 0.006	p = 0.002
	WOMAC total score	SI-613 30 mg	Difference	-6.0	-5.8	-5.6	-5.4	-4.6	-5.5	-6.1
			[95% CI]	[-9.1, -2.9]	[-9.0, -2.7]	[-9.0, -2.1]	[-9.3, -1.6]	[-8.5, -0.7]	[-9.5, -1.5]	[-10.1, -2.0]
			p-value	p <0.001	p <0.001	p = 0.002	p = 0.006	p = 0.021	p = 0.007	p = 0.003

Unit (mm)
a: Injected at Week 0
b: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
c: The changes from baseline were estimated by ANCOVA plus LOCF.
d: The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-1 表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、5.3.5.1-2 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〕

表 2.7.3.6-8. 50-foot walk test スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1022	SI-613 30 mg	Difference	-4.1	-4.4	-5.5	-6.8	-4.6	-6.8	-2.8
		[95% CI]	[-10.7, 2.5]	[-10.7, 1.9]	[-12.5, 1.6]	[-13.3, -0.4]	[-11.6, 2.4]	[-13.6, 0.0]	[-9.7, 4.1]
		p-value	p = 0.218	p = 0.172	p = 0.126	p = 0.039	p = 0.193	p = 0.049	p = 0.423
613/1031	SI-613 30 mg	Difference	-6.5	-7.8	-6.5	-7.0	-6.2	-7.2	-6.6
		[95% CI]	[-10.4, -2.5]	[-11.8, -3.8]	[-10.8, -2.3]	[-11.5, -2.5]	[-10.7, -1.7]	[-11.7, -2.7]	[-11.1, -2.0]
		p-value	p = 0.001	p <0.001	p = 0.003	p = 0.002	p = 0.007	p = 0.002	p = 0.005

Unit (mm)
The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-2 Table 11.4-5、5.3.5.1-3 Table 14.2-6-1 改編〕

表 2.7.3.6-9. Shoulder 36 の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験

Parameter		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
Pain	Difference	-0.03	0.01	-0.07	-0.07	-0.03	-0.06	0.04
	[95% CI]	[-0.29, 0.23]	[-0.24, 0.26]	[-0.29, 0.15]	[-0.31, 0.17]	[-0.25, 0.19]	[-0.31, 0.18]	[-0.21, 0.28]
	p-value	p = 0.808	p = 0.933	p = 0.521	p = 0.546	p = 0.794	p = 0.606	p = 0.773
Range of motion	Difference	0.08	0.05	-0.02	-0.04	-0.02	-0.05	-0.01
	[95% CI]	[-0.17, 0.33]	[-0.18, 0.29]	[-0.22, 0.18]	[-0.28, 0.19]	[-0.26, 0.22]	[-0.31, 0.21]	[-0.27, 0.26]
	p-value	p = 0.538	p = 0.647	p = 0.862	p = 0.712	p = 0.867	p = 0.721	p = 0.968
Muscle strength	Difference	0.05	0.16	0.14	0.17	0.03	-0.04	0.03
	[95% CI]	[-0.23, 0.32]	[-0.12, 0.43]	[-0.15, 0.43]	[-0.13, 0.47]	[-0.27, 0.33]	[-0.34, 0.26]	[-0.28, 0.34]
	p-value	p = 0.737	p = 0.257	p = 0.353	p = 0.259	p = 0.863	p = 0.780	p = 0.848
General health	Difference	-0.04	-0.01	-0.05	-0.10	-0.13	-0.13	-0.15
	[95% CI]	[-0.26, 0.18]	[-0.23, 0.21]	[-0.27, 0.16]	[-0.33, 0.13]	[-0.35, 0.09]	[-0.35, 0.10]	[-0.38, 0.07]
	p-value	p = 0.718	p = 0.931	p = 0.631	p = 0.399	p = 0.249	p = 0.257	p = 0.181
Activities of daily living	Difference	0.08	0.16	0.03	0.03	0.03	-0.01	0.07
	[95% CI]	[-0.16, 0.31]	[-0.09, 0.42]	[-0.20, 0.25]	[-0.23, 0.29]	[-0.21, 0.28]	[-0.26, 0.25]	[-0.19, 0.32]
	p-value	p = 0.524	p = 0.208	p = 0.820	p = 0.818	p = 0.788	p = 0.951	p = 0.612
Ability for sports	Difference	0.01	0.08	-0.11	-0.19	-0.15	-0.03	-0.09
	[95% CI]	[-0.29, 0.31]	[-0.22, 0.37]	[-0.43, 0.20]	[-0.55, 0.16]	[-0.55, 0.26]	[-0.42, 0.36]	[-0.49, 0.30]
	p-value	p = 0.952	p = 0.611	p = 0.480	p = 0.273	p = 0.477	p = 0.893	p = 0.639

Unit (mm)
The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-1 改編〕

表 2.7.3.6-10. PREE-J の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験

Parameter		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
Pain score	Difference	0.2	1.0	3.7	4.3	3.0	3.6	3.2
	[95% CI]	[-4.7, 5.2]	[-4.5, 6.4]	[-2.0, 9.3]	[-1.0, 9.6]	[-2.8, 8.9]	[-2.4, 9.5]	[-3.2, 9.6]
	p-value	p = 0.921	p = 0.723	p = 0.195	p = 0.108	p = 0.303	p = 0.234	p = 0.325
Function score	Difference	0.8	2.3	5.1	6.2	5.5	6.3	5.7
	[95% CI]	[-3.9, 5.5]	[-2.6, 7.2]	[0.0, 10.3]	[1.2, 11.2]	[0.1, 11.0]	[0.7, 11.8]	[-0.1, 11.5]
	p-value	p = 0.735	p = 0.352	p = 0.052	p = 0.017	p = 0.046	p = 0.028	p = 0.056
Specific activities	Difference	2.9	6.2	13.2	15.0	14.4	15.5	13.6
	[95% CI]	[-7.7, 13.4]	[-4.3, 16.6]	[1.8, 24.7]	[4.0, 26.0]	[2.4, 26.4]	[3.3, 27.6]	[0.8, 26.3]
	p-value	p = 0.586	p = 0.242	p = 0.024	p = 0.009	p = 0.020	p = 0.014	p = 0.037
Usual activities	Difference	-0.3	0.9	2.3	3.6	2.4	3.5	3.5
	[95% CI]	[-4.5, 3.9]	[-3.8, 5.5]	[-2.2, 6.8]	[-0.8, 8.1]	[-2.5, 7.2]	[-1.5, 8.4]	[-1.6, 8.7]
	p-value	p = 0.883	p = 0.710	p = 0.313	p = 0.102	p = 0.331	p = 0.163	p = 0.174
Total score	Difference	2.7	4.5	9.5	11.5	9.4	10.6	9.1
	[95% CI]	[-6.2, 11.5]	[-5.3, 14.3]	[-1.0, 19.9]	[1.5, 21.4]	[-1.6, 20.5]	[-0.6, 21.9]	[-2.9, 21.1]
	p-value	p = 0.548	p = 0.360	p = 0.074	p = 0.026	p = 0.091	p = 0.063	p = 0.134

Unit (mm)
The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-2 改編〕

表 2.7.3.6-11. 各時期における WOMAC A（痛み）、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 週までの各時期の評価：613/1033 試験

Parameter		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
WOMAC A pain subscore	Difference	-9.7	-9.1	-5.3	-9.1	-6.1	-14.2	-11.0
	[95% CI]	[-18.3, -1.1]	[-18.3, 0.0]	[-13.7, 3.1]	[-18.7, 0.4]	[-14.7, 2.4]	[-22.7, -5.6]	[-20.4, -1.6]
	p-value	p = 0.027	p = 0.051	p = 0.211	p = 0.060	p = 0.159	p = 0.001	p = 0.022
WOMAC B stiffness subscore	Difference	-11.5	-7.0	-6.0	-4.6	-7.2	-12.9	-4.9
	[95% CI]	[-20.0, -3.0]	[-15.7, 1.7]	[-15.3, 3.2]	[-14.0, 4.7]	[-16.6, 2.1]	[-21.9, -4.0]	[-14.1, 4.4]
	p-value	p = 0.008	p = 0.115	p = 0.197	p = 0.326	p = 0.127	p = 0.005	p = 0.296
WOMAC C physical function subscore	Difference	-10.8	-9.2	-6.0	-10.3	-8.1	-14.6	-10.2
	[95% CI]	[-19.4, -2.1]	[-18.2, -0.3]	[-14.1, 2.0]	[-19.3, -1.3]	[-16.6, 0.5]	[-23.1, -6.1]	[-19.0, -1.3]
	p-value	p = 0.015	p = 0.043	p = 0.140	p = 0.026	p = 0.063	p <0.001	p = 0.025
WOMAC total score	Difference	-10.7	-9.1	-6.0	-9.7	-7.7	-14.5	-10.0
	[95% CI]	[-19.1, -2.4]	[-17.9, -0.4]	[-13.9, 1.9]	[-18.6, -0.9]	[-16.1, 0.6]	[-22.9, -6.2]	[-18.9, -1.2]
	p-value	p = 0.013	p = 0.040	p = 0.134	p = 0.032	p = 0.068	p <0.001	p = 0.026

Unit (mm)
The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-3 改編〕

表 2.7.3.6-12. 各時期における SAFE-Q の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験

Parameter		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
Pain and pain-related	Difference	4.2	-3.6	-2.5	2.4	0.5	-0.1	-1.3
	[95% CI]	[-5.2, 13.6]	[-12.7, 5.5]	[-10.5, 5.6]	[-5.5, 10.3]	[-7.0, 8.0]	[-8.5, 8.4]	[-9.2, 6.6]
	p-value	p = 0.374	p = 0.433	p = 0.538	p = 0.546	p = 0.894	p = 0.990	p = 0.738
Physical functioning and daily living	Difference	7.8	5.8	1.0	5.8	1.3	1.7	2.2
	[95% CI]	[0.2, 15.5]	[-1.5, 13.1]	[-5.7, 7.6]	[-2.1, 13.8]	[-6.9, 9.4]	[-6.6, 10.0]	[-6.4, 10.9]
	p-value	p = 0.045	p = 0.118	p = 0.774	p = 0.148	p = 0.755	p = 0.678	p = 0.606
Social functioning	Difference	4.9	-0.6	3.3	1.3	1.8	0.7	4.2
	[95% CI]	[-3.5, 13.3]	[-10.6, 9.3]	[-6.6, 13.1]	[-9.3, 11.8]	[-9.0, 12.6]	[-11.1, 12.4]	[-6.8, 15.3]
	p-value	p = 0.245	p = 0.900	p = 0.509	p = 0.809	p = 0.737	p = 0.912	p = 0.446
Shoe-related	Difference	7.1	5.8	4.1	9.9	5.2	4.6	6.7
	[95% CI]	[-1.2, 15.5]	[-3.5, 15.0]	[-5.7, 13.9]	[0.0, 19.8]	[-6.1, 16.6]	[-5.8, 14.9]	[-4.3, 17.7]
	p-value	p = 0.090	p = 0.219	p = 0.405	p = 0.049	p = 0.361	p = 0.380	p = 0.227
General health and well-being	Difference	5.7	-3.3	-0.5	-1.5	1.5	-3.0	2.6
	[95% CI]	[-4.9, 16.2]	[-14.2, 7.5]	[-11.0, 10.0]	[-12.3, 9.4]	[-10.2, 13.1]	[-14.7, 8.7]	[-8.0, 13.2]
	p-value	p = 0.286	p = 0.539	p = 0.925	p = 0.788	p = 0.801	p = 0.608	p = 0.627
Sports activity	Difference	22.7	21.6	8.0	16.9	5.6	13.6	9.4
	[95% CI]	[-25.7, 81.1]	[-31.8, 75.1]	[-45.4, 61.5]	[-36.5, 70.4]	[-47.8, 59.0]	[-39.8, 67.0]	[-44.0, 62.9]
	p-value	p = 0.258	p = 0.368	p = 0.731	p = 0.476	p = 0.811	p = 0.564	p = 0.687

Unit (mm)
The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-2-4 改編〕

表 2.7.3.6-13. 被験者による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1021[a,c]	Knee	SI-613 15 mg	Difference	-3.6	-3.9	-2.1	-	-1.5	-	-0.2
			[95% CI]	[-12.6, 5.5]	[-12.8, 5.0]	[-11.9, 7.7]	-	[-12.1, 9.1]	-	[-10.7, 10.3]
			p-value	p = 0.4333	p = 0.3891	p = 0.6718	-	p = 0.7807	-	p = 0.9724
		SI-613 30 mg	Difference	-5.4	-0.1	-5.1	-	-5.0	-	2.2
			[95% CI]	[-14.4, 3.6]	[-8.9, 8.8]	[-14.8, 4.7]	-	[-15.6, 5.5]	-	[-8.2, 12.7]
			p-value	p = 0.2366	p = 0.9876	p = 0.3051	-	p = 0.3486	-	p = 0.6770
613/1022[b,d]	Knee	SI-613 30 mg	Difference	-7.1	-6.5	-8.8	-8.6	-4.3	-8.8	-9.1
			[95% CI]	[-12.8, -1.5]	[-12.3, -0.8]	[-14.7, -2.9]	[-14.9, -2.2]	[-10.9, 2.3]	[-15.4, -2.1]	[-16.1, -2.1]
			p-value	p = 0.013	p = 0.027	p = 0.004	p = 0.008	p = 0.200	p = 0.011	p = 0.011
613/1031[b,d]	Knee	SI-613 30 mg	Difference	-6.0	-7.0	-6.2	-7.2	-6.2	-6.2	-6.9
			[95% CI]	[-9.3, -2.7]	[-10.4, -3.6]	[-9.8, -2.5]	[-11.3, -3.1]	[-10.3, -2.0]	[-10.4, -1.9]	[-11.0, -2.7]
			p-value	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p <0.001	p = 0.004	p = 0.004	p = 0.001
613/1033[b,d]	Shoulder	SI-613 30 mg	Difference	-3.6	-1.2	-2.2	-2.2	1.0	2.7	4.6
			[95% CI]	[-10.3, 3.1]	[-8.4, 5.9]	[-9.8, 5.4]	[-10.3, 5.9]	[-7.4, 9.3]	[-5.9, 11.3]	[-4.0, 13.3]
			p-value	p = 0.289	p = 0.732	p = 0.567	p = 0.587	p = 0.818	p = 0.531	p = 0.292
	Elbow	SI-613 30 mg	Difference	-1.5	4.4	5.6	8.8	4.8	3.0	0.7
			[95% CI]	[-12.7, 9.7]	[-6.9, 15.7]	[-6.4, 17.6]	[-4.9, 22.5]	[-8.2, 17.8]	[-10.5, 16.4]	[-14.0, 15.4]
			p-value	p = 0.790	p = 0.437	p = 0.353	p = 0.200	p = 0.461	p = 0.661	p = 0.920
	Hip	SI-613 30 mg	Difference	-14.1	-8.0	-6.3	-8.8	-4.7	-16.8	-10.3
			[95% CI]	[-24.1,-4.1]	[-18.1, 2.0]	[-15.6, 3.0]	[-18.8, 1.3]	[-14.7, 5.2]	[-26.6, -7.0]	[-20.5, -0.1]
			p-value	p = 0.006	p = 0.115	p = 0.183	p = 0.087	p = 0.348	p <0.001	p = 0.048
	Ankle	SI-613 30 mg	Difference	-5.3	-1.8	5.7	-5.0	1.0	0.6	2.3
			[95% CI]	[-17.1, 6.4]	[-13.6, 9.9]	[-4.6, 16.1]	[-16.3, 6.3]	[-11.2, 13.3]	[-12.1, 13.4]	[-10.9, 15.6]
			p-value	p = 0.368	p = 0.757	p = 0.270	p = 0.379	p = 0.865	p = 0.923	p = 0.723

Unit (mm)
a: Injected at Week 0
b: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
c: The changes from baseline were estimated by ANCOVA plus LOCF.
d: The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-1 表 11.4-10、5.3.5.1-2 Table 14.2.10-2、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 2.7.3.6-14. 医師による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1021[a,c]	Knee	SI-613 15 mg	Differencee	-4.6	-6.1	-1.4	-	-3,6	-	-0.6
			[95% CI]	[-13.0, 3.7]	[-14.8, 2.6]	[-9.9, 7.1]	-	[-13.6, 6.4]	-	[-11.2, 10.0]
			p-value	p = 0.2739	p = 0.1647	p = 0.7448	-	p = 0.4797	-	p = 0.9111
		SI-613 30 mg	Differencee	-3.7	-2.6	3.3	-	0.7	-	5.2
			[95% CI]	[-12.0, 4.6]	[-11.3, 6.0]	[-5.2, 11.7]	-	[-9.2, 10.7]	-	[-5.3, 15.7]
			p-value	p = 0.3800	p = 0.5485	p = 0.4427	-	p = 0.8857	-	p = 0.3286
613/1022[b,d]	Knee	SI-613 30 mg	Differencee	-1.8	-4.5	-7.5	-5.8	-4.0	-4.9	-7.0
			[95% CI]	[-6.6, 3.1]	[-9.6, 0.7]	[-12.7, -2.4]	[-11.7, 0.0]	[-9.9, 1.9]	[-10.7, 0.9]	[-13.3, -0.8]
			p-value	p = 0.475	p = 0.089	p = 0.004	p = 0.049	p = 0.180	p = 0.095	p = 0.028
613/1031[b,d]	Knee	SI-613 30 mg	Differencee	-4.6	-4.0	-3.9	-5.5	-4.9	-4.1	-4.6
			[95% CI]	[-7.6, -1.7]	[-7.0, -0.9]	[-6.9, -0.8]	[-8.9, -2.2]	[-8.4, -1.5]	[-7.7, -0.6]	[-8.3, -1.0]
			p-value	p = 0.002	p = 0.012	p = 0.012	p = 0.001	p = 0.005	p = 0.022	p = 0.012
613/1033[b,d]	Shoulder	SI-613 30 mg	Differencee	-3.7	-2.0	-4.8	-1.8	2.3	4.0	2.2
			[95% CI]	[-10.6, 3.3]	[-9.4, 5.3]	[-12.4, 2.9]	[-10.1, 6.5]	[-6.2, 10.8]	[-4.8, 12.9]	[-6.8, 11.1]
			p-value	p = 0.294	p = 0.585	p = 0.219	p = 0.669	p = 0.590	p = 0.368	p = 0.629
	Elbow	SI-613 30 mg	Differencee	2.7	8.4	7.2	4.7	5.6	6.8	4.6
			[95% CI]	[-8.8, 14.3]	[-2.8, 19.5]	[-2.8, 17.3]	[-7.5, 16.9]	[-5.9, 17.0]	[-5.1, 18.8]	[-7.9, 17.1]
			p-value	p = 0.638	p = 0.139	p = 0.155	p = 0.441	p = 0.332	p = 0.254	p = 0.465
	Hip	SI-613 30 mg	Differencee	-4.8	-4.1	-3.2	-3.1	-2.6	-6.5	-2.2
			[95% CI]	[-13.3, 3.8]	[-12.5, 4.4]	[-11.2, 4.8]	[-12.1, 5.9]	[-10.9, 5.7]	[-15.3, 2.3]	[-11.3, 6.9]
			p-value	p = 0.269	p = 0.340	p = 0.423	p = 0.498	p = 0.534	p = 0.145	p = 0.634
	Ankle	SI-613 30 mg	Differencee	-2.8	-2.9	3.2	1.4	-2.3	-0.7	-1.7
			[95% CI]	[-13.0, 7.5]	[-13.4, 7.6]	[-7.6, 13.9]	[-9.5, 12.2]	[-13.1, 8.6]	[-12.1, 10.6]	[-13.8, 10.3]
			p-value	p = 0.588	p = 0.583	p = 0.556	p = 0.800	p = 0.680	p = 0.896	p = 0.775

Unit (mm)
a: Injected at Week 0
b: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
c: The changes from baseline were estimated by ANCOVA plus LOCF.
d: The changes from baseline were estimated by MMRM.
-：該当なし
〔5.3.5.1-1 表 11,4-11、5.3.5.1-2 Table 14.2.11-2、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〕

表 2.7.3.6-15. 高度改善患者割合及び改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価（OMERACT-OARSI）：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Study	Endpoint	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1021[a,b]	Strict responder	SI-613 15 mg	Odds ratio	1.5	1.2	2.0	-	0.9	-	1.2
			[95% CI]	[0.6, 3.7]	[0.5, 2.9]	[0.8, 4.9]	-	[0.4, 2.2]	-	[0.5, 3.0]
			p-value	p = 0.3973	p = 0.7159	p = 0.1298	-	p = 0.8256	-	p = 0.7002
		SI-613 30 mg	Odds ratio	1.6	0.7	1.7	-	1.0	-	1.1
			[95% CI]	[0.6, 3.9]	[0.3, 1.8]	[0.7, 4.1]	-	[0.4, 2.6]	-	[0.5, 2.8]
			p-value	p = 0.3228	p = 0.5245	p = 0.2415	-	p = 0.9347	-	p = 0.8078
	Responder	SI-613 15 mg	Odds ratio	1.3	1.0	1.4	-	0.9	-	0.8
			[95% CI]	[0.5, 3.3]	[0.4, 2.5]	[0.5, 3.8]	-	[0.3, 2.4]	-	[0.3, 2.0]
			p-value	p = 0.5415	p = 0.9951	p = 0.4843	-	p = 0.8410	-	p = 0.5960
		SI-613 30 mg	Odds ratio	1.1	1.2	1.1	-	1.6	-	1.3
			[95% CI]	[0.5, 2.7]	[0.5, 3.0]	[0.4, 3.0]	-	[0.6, 4.6]	-	[0.5, 3.7]
			p-value	p = 0.7996	p = 0.7602	p = 0.7796	-	p = 0.3813	-	p = 0.5858
613/1022[c,d]	Strict responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	2.09	3.31	2.23	2.24	1.17	1.78	1.59
			[95% CI]	[1.1, 4.1]	[1.7, 6.5]	[1.1, 4.3]	[1.2, 4.2]	[0.6, 2.2]	[0.9, 3.3]	[0.9, 3.0]
			p-value	p = 0.034	p <0.001	p = 0.018	p = 0.014	p = 0.605	p = 0.075	p = 0.145
	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	1.81	1.96	2.44	1.93	1.67	2.54	2.05
			[95% CI]	[1.0, 3.3]	[1.1, 3.6]	[1.3, 4.5]	[1.0, 3.6]	[0.9, 3.1]	[1.2, 5.3]	[1.0, 4.1]
			p-value	p = 0.054	p = 0.029	p = 0.005	p = 0.043	p = 0.111	p = 0.012	p = 0.046
613/1031[c,d]	Strict responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	1.93	1.83	1.66	1.71	1.66	1.64	1.75
			[95% CI]	[1.16, 3.22]	[1.12, 3.00]	[1.03, 2.68]	[1.14, 2.58]	[1.10, 2.50]	[1.10, 2.45]	[1.18, 2.59]
			p-value	p = 0.012	p = 0.016	p = 0.037	p = 0.010	p = 0.015	p = 0.015	p = 0.005
	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	2.30	1.68	1.83	1.51	1.39	1.47	1.78
			[95% CI]	[1.53, 3.45]	[1.14, 2.50]	[1.23, 2.74]	[1.02, 2.25]	[0.93, 2.07]	[0.97, 2.22]	[1.17, 2.69]
			p-value	p <0.001	p = 0.009	p = 0.003	p = 0.039	p = 0.109	p = 0.067	p = 0.007

-: 該当なし
a: Injected at Week 0
b: Comparison of SI-613 15 mg and placebo or SI-613 30 mg and placebo using logistic analysis.
c: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
d: Comparison of SI-613 30 mg and placebo using GEE model for repeated measures with observed data.
〔5.3.5.1-1 表 11.4-8、表 11.4-9、5.3.5.1-2 Table 14.2.8-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-8-1 改編〕

表 2.7.3.6-16. 被験者日誌による対象部位の痛みの改善患者割合の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価（30%以上改善）：613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Endpoints	Treatment group		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
613/1031	Knee	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	2.23	2.61	1.97	1.87	1.66	1.58	1.79
				[95% CI]	[1.30, 3.81]	[1.55, 4.39]	[1.22, 3.19]	[1.24, 2.82]	[1.11, 2.50]	[1.07, 2.34]	[1.22, 2.65]
				p-value	p = 0.003	p <0.001	p = 0.006	p = 0.003	p = 0.015	p = 0.021	p = 0.003
613/1033	Shoulder	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	0.88	0.72	1.13	0.57	0.85	0.60	0.54
				[95% CI]	[0.27, 2.82]	[0.27, 1.87]	[0.46, 2.78]	[0.23, 1.41]	[0.36, 2.01]	[0.25, 1.43]	[0.23, 1.27]
				p-value	p = 0.826	p = 0.495	p = 0.783	p = 0.227	p = 0.711	p = 0.252	p = 0.159
	Elbow	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	0.60	0.45	0.50	0.35	0.50	0.50	0.92
				[95% CI]	[0.13, 2.78]	[0.12, 1.67]	[0.14, 1.84]	[0.09, 1.29]	[0.15, 1.72]	[0.15, 1.65]	[0.27, 3.19]
				p-value	p = 0.511	p = 0.233	p = 0.298	p = 0.114	p = 0.272	p = 0.257	p = 0.901
	Hip	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	1.85	1.28	2.00	2.18	2.17	4.76	2.58
				[95% CI]	[0.78, 4.41]	[0.55, 3.00]	[0.84, 4.81]	[0.91, 5.22]	[0.90, 5.22]	[1.77, 12.86]	[1.03, 6.46]
				p-value	p = 0.164	p = 0.571	p = 0.120	p = 0.082	p = 0.084	p = 0.002	p = 0.044
	Ankle	Responder	SI-613 30 mg	Odds ratio	2.07	2.03	0.57	0.84	0.40	1.14	0.87
				[95% CI]	[0.70, 6.09]	[0.70, 5.86]	[0.20, 1.59]	[0.28, 2.52]	[0.14, 1.16]	[0.38, 3.42]	[0.31, 2.44]
				p-value	p = 0.186	p = 0.193	p = 0.280	p = 0.758	p = 0.093	p = 0.821	p = 0.785

Comparison of SI-613 30 mg and placebo using GEE model for repeated measures with observed data.
〔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〕

表 2.7.3.6-17.可動域の投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1033 試験

Joint location	Parameter	Treatment group	Baseline	Change from baseline						
				Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
Shoulder	Forward flexion	Placebo	126.2±31.3	6.7±20.0	4.4±17.6	6.7±23.8	10.9±23.0	10.1±22.8	9.8±25.7	11.7±24.7
		SI-613 30 mg	107.8 ±31.0	9.9 ±24.4	14.6±24.5	12.7 ±25.4	13.3 ±23.2	15.7±24.1	17.9±24.1	20.3±27.2
	Abduction	Placebo	99.7±33.4	9.4±21.4	9.6±20.2	11.1±24.8	15.2±26.8	15.6±28.6	15.8±27.3	16.4±27.6
		SI-613 30 mg	93.2±32.8	103.0±35.8	10.9±24.1	12.2±25.1	12.3±25.3	16.7±27.0	14.9±30.2	18.2±35.4
	External rotation	Placebo	31.2±21.6	4.6±13.9	4.8±13.8	4.4±14.8	6.0±16.6	6.6±17.1	6.9±18.4	8.0±18.4
		SI-613 30 mg	29.0±19.3	2.7±11.8	5.1±13.8	2.9±15.7	3.7±16.6	6.1±14.9	5.1±15.5	4.9±16.3
	Internal rotation	Placebo	62.9±23.9	1.3±9.6	1.3±9.9	0.2±12.8	0.5±12.9	0.3±14.3	1.0±11.7	1.7±14.6
		SI-613 30 mg	63.2±19.0	2.1±8.2	2.3±13.6	1.3±10.7	2.3±12.6	2.7±13.0	2.7±12.4	2.0±10.5
Elbow	Extension	Placebo	-11.6±11.7	0.4±4.3	-0.4±3.3	-1.0±3.3	-0.4±3.4	-0.2±3.7	0.0±3.9	0.4±4.1
		SI-613 30 mg	-16.1±18.7	3.1±6.5	2.3±4.8	4.1±6.4	2.4±5.4	3.2±5.4	2.7±6.5	3.9±6.3
	Flexion	Placebo	120.2±14.3	0.4±9.5	0.8±9.8	2.9±12.3	4.0±12.6	4.4±13.8	3.0±9.5	3.1±9.6
		SI-613 30 mg	119.9±10.5	-0.7±8.5	0.8±9.5	1.3±8.8	2.0±9.0	0.0±9.7	0.7±9.2	-0.1±7.8
	Pronation	Placebo	79.0±13.1	0.6±10.4	1.6±5.1	2.2±6.8	1.6±7.1	2.8±6.5	3.0±7.7	3.8±9.6
		SI-613 30 mg	80.9±10.7	4.7±7.7	4.7±8.0	3.7±8.4	3.9±8.3	4.7±8.3	4.9±8.8	4.7±9.3
	Supination	Placebo	80.8±20.7	3.8±15.5	3.4±15.7	2.4±16.5	4.0±16.1	3.6±16.7	5.0±14.8	4.2±16.4
		SI-613 30 mg	83.0±11.0	2.0±6.6	2.8±7.4	3.2±6.8	3.6±8.1	1.4±8.2	2.2±5.6	2.0±5.2
Hip	Extension	Placebo	7.0±8.0	1.0±4.1	1.1±4.7	1.2±5.3	0.5±5.0	0.6±5.3	1.2±6.5	0.4±6.2
		SI-613 30 mg	4.0±9.5	1.8±4.1	2.3±4.0	2.2±4.7	3.0±5.4	2.0±4.6	3.3±4.2	2.7±5.3
	Flexion	Placebo	100.6±15.6	3.4±9.1	4.2±7.9	4.0±9.5	2.1±11.2	4.2±10.9	3.0±9.9	4.4±12.9
		SI-613 30 mg	97.1±13.7	5.5±10.6	6.1±10.3	5.9±10.0	6.0±10.7	4.9±10.2	5.5±9.5	4.2±8.6
	Internal rotation	Placebo	19.1±12.6	1.9±6.2	2.6±6.2	3.7±6.1	2.9±7.8	4.2±8.5	3.5±9.3	4.6±9.8
		SI-613 30 mg	17.4±12.9	3.4±6.6	5.1±8.7	3.3±7.8	5.1±7.6	2.7±8.2	3.5±8.8	3.8±9.7
	Abduction	Placebo	25.6±10.7	1.7±5.8	1.5±6.1	1.0±6.8	1.6±4.8	1.5±5.6	0.6±6.0	0.8±5.7
		SI-613 30 mg	24.6±10.3	1.5±6.8	2.6±7.0	2.1±7.9	1.8±8.1	0.9±5.5	1.4±6.9	0.3±7.7
Ankle	Extension	Placebo	10.7±7.6	2.1±5.9	2.4±5.1	2.8±4.5	3.1±5.2	2.9±6.3	3.0±6.4	3.0±7.0
		SI-613 30 mg	9.0±9.5	2.3±4.7	2.0±3.4	1.0±4.4	2.4±4.4	2.8±4.1	3.1±4.3	3.3±5.0
	Flexion	Placebo	40.3±13.2	5.0±12.4	7.3±14.1	5.8±12.2	6.6±13.0	7.2±12.8	8.3±13.0	7.5±13.6
		SI-613 30 mg	39.2±10.8	3.8±8.5	5.2±9.3	4.7±9.1	5.5±10.3	5.3±10.0	6.0±10.6	6.2±10.0

Mean±SD
〔5.3.5.1-4 Table 14.2-3-1、Table 14.2-3-2、Table 14.2-3-3、Table 14.2-3-4 改編〕

表 2.7.3.6-18. SF-36 サマリースコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Endpoint	Treatment group		Week 4	Week 8	Week 12
613/1021[a]	Knee	MCS	SI-613 15 mg	Difference	-0.2	-0.1	-0.3
				[95% CI]	[-3.1, 2.8]	[-3.8, 3.6]	[-3.6, 3.1]
				p-value	p = 0.9188	p = 0.9652	p = 0.8709
			SI-613 30 mg	Difference	-2.2	-1.8	-0.8
				[95% CI]	[-5.0, 0.7]	[-5.5, 1.8]	[-4.1, 2.5]
				p-value	p = 0.1385	p = 0.3277	p = 0.6265
		RCS	SI-613 15 mg	Difference	-0.1	-0.7	-1.5
				[95% CI]	[-4.5, 4.3]	[-5.8, 4.5]	[-5.8, 2.7]
				p-value	p = 0.9696	p = 0.7951	p = 0.4778
			SI-613 30 mg	Difference	0.3	-0.6	-1.7
				[95% CI]	[-4.0, 4.7]	[-5.7, 4.4]	[-5.9, 2.5]
				p-value	p = 0.8784	p = 0.8075	p = 0.4154
		PCS	SI-613 15 mg	Difference	-0.3	0.7	0.8
				[95% CI]	[-4.4, 3.8]	[-4.1, 5.5]	[-4.0, 5.6]
				p-value	p = 0.8908	p = 0.7767	p = 0.7419
			SI-613 30 mg	Difference	1.1	2.7	1.1
				[95% CI]	[-2.9, 5.2]	[-2.0, 7.4]	[-3.7, 5.8]
				p-value	p = 0.5731	p = 0.2593	p = 0.6540
613/1022[b]	Knee	MCS	SI-613 30 mg	Difference	-1.0	0.3	-0.7
				[95% CI]	[-2.9, 0.9]	[-1.7, 2.2]	[-2.8, 1.4]
				p-value	p = 0.289	p = 0.798	p = 0.513
		RCS	SI-613 30 mg	Difference	1.7	1.1	1.6
				[95% CI]	[-1.4, 4.8]	[-2.2, 4.3]	[-1.4, 4.7]
				p-value	p = 0.276	p = 0.517	p = 0.287
		PCS	SI-613 30 mg	Difference	2.0	2.1	2.9
				[95% CI]	[-0.4, 4.4]	[-0.7, 4.9]	[-0.4, 6.1]
				p-value	p = 0.110	p = 0.147	p = 0.081
613/1031[b]	Knee	MCS	SI-613 30 mg	Difference	0.7	-	0.6
				[95% CI]	[-0.5, 1.9]	-	[-0.6, 1.8]
				p-value	p = 0.232	-	p = 0.346
		RCS	SI-613 30 mg	Difference	-0.6	-	-0.2
				[95% CI]	[-2.4, 1.2]	-	[-2.2, 1.7]
				p-value	p = 0.507	-	p = 0.801
		PCS	SI-613 30 mg	Difference	1.7	-	1.5
				[95% CI]	[0.0, 3.4]	-	[-0.5, 3.4]
				p-value	p = 0.050	-	p = 0.139

The changes from baseline were estimated by MMRM.
The difference were estimated by SI-613-placebo (LSM)
a: Injected at Week 0
b: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
〔5.3.5.1-1 表 11.4-12、表 11.4-13、表 11.4-14、5.3.5.1-2 Table 14.2.9-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-11-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-7-1-1、Table 14.2-7-1-2、Table 14.2-7-1-3、Table 14.2-7-1-4 改編〕

表 2.7.3.6-18. SF-36 サマリースコアの投与後 1 週から 12 週までの各時期の評価：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験（続き）

Study	Joint location	Endpoint	Treatment group		Week 4	Week 8	Week 12
613/1033[b]	Shoulder	MCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	0.5
				[95% CI]	-	-	[-2.5, 3.5]
				p-value	-	-	p = 0.746
		RCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	-1.2
				[95% CI]	-	-	[-5.7, 3.3]
				p-value	-	-	p = 0.601
		PCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	-2.0
				[95% CI]	-	-	[-5.7, 1.7]
				p-value	-	-	p = 0.295
	Elbow	MCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	-2.3
				[95% CI]	-	-	[-6.6, 2.0]
				p-value	-	-	p = 0.293
		RCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	-3.8
				[95% CI]	-	-	[-8.6, 1.1]
				p-value	-	-	p = 0.124
		PCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	3.6
				[95% CI]	-	-	[-1.4, 8.6]
				p-value	-	-	p = 0.156
	Hip	MCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	-0.1
				[95% CI]	-	-	[-2.6, 2.4]
				p-value	-	-	p = 0.940
		RCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	2.8
				[95% CI]	-	-	[-1.5, 7.1]
				p-value	-	-	p = 0.201
		PCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	4.1
				[95% CI]	-	-	[0.0, 8.3]
				p-value	-	-	p = 0.049
	Ankle	MCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	0.9
				[95% CI]	-	-	[-2.6, 4.4]
				p-value	-	-	p = 0.605
		RCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	-2.5
				[95% CI]	-	-	[-9.0, 4.0]
				p-value	-	-	p = 0.447
		PCS	SI-613 30 mg	Difference	-	-	2.4
				[95% CI]	-	-	[-3.2, 7.9]
				p-value	-	-	p = 0.396

The changes from baseline were estimated by MMRM.
The difference were estimated by SI-613-placebo (LSM)
a: Injected at Week 0
b: Injected at Week 0, Week 4, Week 8
〔5.3.5.1-1 表 11.4-12、表 11.4-13、表 11.4-14、5.3.5.1-2 Table 14.2.9-2、5.3.5.1-3 Table 14.2-11-1、5.3.5.1-4 Table 14.2-7-1-1、Table 14.2-7-1-2、Table 14.2-7-1-3、Table 14.2-7-1-4 改編〕

表 2.7.3.6-19. EQ-5D の QOL 値及び VAS 値の投与後 4 週から 12 週までの各時期の評価：613/1031 試験、613/1033 試験

Study	Joint location	Endpoint	Treatment group		Week 4	Week 12
613/1031	Knee	EQ-5D QOL	SI-613 30 mg	Difference	0.0118	0.0039
				[95% CI]	[-0.0074, 0.0310]	[-0.0172, 0.0250]
				p-value	p = 0.228	p = 0.717
		EQ-5D VAS	SI-613 30 mg	Difference	-1.5	0.7
				[95% CI]	[-4.3, 1.3]	[-2.0, 3.5]
				p-value	p = 0.291	p = 0.598
613/1033	Shoulder	EQ-5D QOL	SI-613 30 mg	Difference	-	-0.0252
				[95% CI]	-	[-0.0691, 0.0186]
				p-value	-	p = 0.256
		EQ-5D VAS	SI-613 30 mg	Difference	-	-3.1
				[95% CI]	-	[-9.8, 3.7]
				p-value	-	p = 0.366
	Elbow	EQ-5D QOL	SI-613 30 mg	Difference	-	-0.0364
				[95% CI]	-	[-0.1081, 0.0353]
				p-value	-	p = 0.311
		EQ-5D VAS	SI-613 30 mg	Difference	-	-2.1
				[95% CI]	-	[-10.6, 6.4]
				p-value	-	p = 0.618
	Hip	EQ-5D QOL	SI-613 30 mg	Difference	-	0.0704
				[95% CI]	-	[0.0172, 0.1236]
				p-value	-	p = 0.010
		EQ-5D VAS	SI-613 30 mg	Difference	-	6.4
				[95% CI]	-	[-1.8, 14.6]
				p-value	-	p = 0.122
	Ankle	EQ-5D QOL	SI-613 30 mg	Difference	-	0.0028
				[95% CI]	-	[-0.0636, 0.0692]
				p-value	-	p = 0.933
		EQ-5D VAS	SI-613 30 mg	Difference	-	0.4
				[95% CI]	-	[-8.0, 8.9]
				p-value	-	p = 0.923

The changes from baseline were estimated by MMRM.

The difference were estimated by SI-613-placebo (LSM)

〔5.3.5.1-3 Table 14.2-12-1、Table 14.2-12-2、5.3.5.1-4 Table 14.2-8-1-1、Table 14.2-8-1-2、Table 14.2-8-1-3、Table 14.2-8-1-4、Table 14.2-8-2-1、Table 14.2-8-2-2、Table 14.2-8-2-3、Table 14.2-8-2-4 改編〕

参考文献

（1） 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.

（2） 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.

（3） 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.

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

（5） 岸本 暢将 監訳. 筋骨格注射スキル　注射の原理原則と部位別実践テクニック. 第 1 版. 東京: 株式会社羊土社. 2008;52-55,74-76,122-125,156-158.

（6） 濱淵 正延. 外傷性肘関節脱臼後の拘縮にヒアルロン酸ナトリウム（アルツ®）が効を奏した症例. 医と薬学. 1990;24:1606-1607.

（7） Shibata Y, Midorikawa K, Emoto G, Naito M. Clinical evaluation of sodium hyaluronate for the treatment of patients with rotator cuff tear. J Shoulder Elbow Surg. 2001;10:209-216.

（8） 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.

（9） Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R, Friedlander J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. J Bone Joint Surg Am. 2008;90:970‑979.

（10） 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.

（11） 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.

（12） 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.

（13） 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.

（14） 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.

（15） 平川 義弘, 伊藤 陽一, 市川 耕一, 松本 一伸, 間中 智哉, 中村 博亮. 患者立脚肩関節評価法 Shoulder36 の評価意義の検討. 肩関節. 2013;37:941-944.

（16） 中野 禎, 村西 壽祥, 新杉 剛也, 桑野 正樹, 中土 保, 伊藤 陽一. 患者立脚肩関節評価法 Shoulder36 と客観的評価との関連性に基づく有用性の検討. 理学療法学. 2015;42:262-270.

（17） MacDermid JC. Outcome evaluation in patients with elbow pathology: Issues in instrument development and evaluation. J Hand Ther. 2001;14:105-114.

（18） Hanyu T, Watanabe M, Masatomi T, Nishida K, Nakagawa T, Nishiura Y, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the patient-rated elbow evaluation. J Orthop Sci. 2013;18:712-719.

（19） Niki H, Tatsunami S, Haraguchi N, Aoki T, Okuda R, Suda Y, et al. Validity and reliability of a self-administered foot evaluation questionnaire (SAFE-Q). J Orthop Sci. 2013;18:298-320.

（20） Pham T, van der Heijde D, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, et al. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. J Rheumatol. 2003;30:1648-1654.

（21） Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol. 1998;51:1037-1044.

（22） Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol. 1998;51:1045-1053.

（23） 福原 俊一, 鈴鴨 よしみ 編著. SF-36v2 日本語版マニュアル. 京都: 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構. 2004.

（24） The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16:199-208.

（25） Brooks R, the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37:53-72.

（26） Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20:1727-1736.

（27） Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. Qual Life Res. 2013;22:1717-1727.

（28） 池田 俊也, 白岩 健, 五十嵐 中, 能登 真一, 福田 敬, 齋藤 信也, ほか. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科. 2015;64:47-55.

（29） 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.

ジョイクル関節注 30mg

2.7.4 臨床的安全性

生化学工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 9
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 10
2.7.4.1.1.3 安全性の解析 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.1.3.1 治験対象集団の特徴 16
2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性 17
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 23
2.7.4.2.1.2 死亡 33
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 33
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 43
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 58
2.7.4.3 臨床検査値の評価 58
2.7.4.3.1 臨床検査値のベースラインからの変化 58
2.7.4.3.2 個々の被験者の臨床検査値の変化 59
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
2.7.4.4.1 バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温） 61
2.7.4.4.1.1 バイタルサインのベースラインからの変化 61
2.7.4.4.2 関節徒手検査 62
2.7.4.4.3 X 線検査 64
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 67
2.7.4.5.1 内因性要因 67
2.7.4.5.1.1 性別 67
2.7.4.5.1.2 年齢 71
2.7.4.5.2 外因性要因 76
2.7.4.5.2.1 併用薬の使用による影響 76
2.7.4.5.3 薬物相互作用 80
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 80
2.7.4.5.5 過量投与 80
2.7.4.5.6 薬物乱用 80
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 80

2.7.4.5.8 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 81
2.7.4.6 市販後データ 81
2.7.4.7 付録 82
参考文献 379

表

表 2.7.4.1-1. 安全性評価に用いた臨床試験一覧 9
表 2.7.4.1-2. 重症度分類の基準 11
表 2.7.4.1-3. 治験薬との因果関係 11
表 2.7.4.1-4. 臨床検査項目 13
表 2.7.4.1-5. 被験者への曝露状況：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 14
表 2.7.4.1-6. 被験者への曝露状況：613/1033 試験 15
表 2.7.4.1-7. 被験者への曝露状況：613/1032 試験 16
表 2.7.4.1-8. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 18
表 2.7.4.1-9. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1033 試験 19
表 2.7.4.1-10. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1032 試験 20
表 2.7.4.2-1. 有害事象及び副作用の要約：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験 21
表 2.7.4.2-2. 有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験 22
表 2.7.4.2-3. 有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験 23
表 2.7.4.2-4. 比較的よく見られた有害事象：613/1021 試験 24
表 2.7.4.2-5. 比較的よく見られた有害事象：613/1022 試験 25
表 2.7.4.2-6. 比較的よく見られた有害事象：613/1031 試験 25
表 2.7.4.2-7. 比較的よく見られた有害事象：613/1033 試験 26
表 2.7.4.2-8. 比較的よく見られた有害事象：613/1032 試験 27
表 2.7.4.2-9. 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 36
表 2.7.4.2-10. 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 36
表 2.7.4.2-11. 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 37
表 2.7.4.2-12. 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 38
表 2.7.4.2-13. 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 39
表 2.7.4.2-14. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1121 試験 40
表 2.7.4.2-15. 試験中止に至った有害事象一覧：613/1021 試験 42
表 2.7.4.2-16. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：613/1022 試験 42
表 2.7.4.2-17. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：613/1031 試験 42
表 2.7.4.2-18. 治験薬の投与中止に至った有害事象：613/1032 試験 43
表 2.7.4.2-19. 治験薬投与部位に発現した有害事象：613/1031 試験 45
表 2.7.4.2-20. 治験薬投与部位に発現した有害事象：613/1033 試験 46

表 2.7.4.2-21. 治験薬投与部位に発現した有害事象：613/1032 試験 47
表 2.7.4.2-22. 消化管障害に関連する有害事象：613/1031 試験 47
表 2.7.4.2-23. 消化管障害に関連する有害事象：613/1033 試験 48
表 2.7.4.2-24. 消化管障害に関連する有害事象：613/1032 試験 48
表 2.7.4.2-25. アナフィラキシーに関連する有害事象：613/1031 試験 49
表 2.7.4.2-26. アナフィラキシーに関連する有害事象：613/1033 試験 50
表 2.7.4.2-27. アナフィラキシーに関連する有害事象：613/1032 試験 51
表 2.7.4.2-28. 過敏症に関連する有害事象：613/1031 試験 52
表 2.7.4.2-29. 過敏症に関連する有害事象：613/1033 試験 53
表 2.7.4.2-30. 過敏症に関連する有害事象：613/1032 試験 54
表 2.7.4.2-31. 腎機能に関連する有害事象：613/1031 試験 54
表 2.7.4.2-32. 腎機能に関連する有害事象：613/1033 試験 55
表 2.7.4.2-33. 腎機能に関連する有害事象：613/1032 試験 55
表 2.7.4.2-34. 心臓血管系に関連する有害事象：613/1031 試験 56
表 2.7.4.2-35. 心臓血管系に関連する有害事象：613/1033 試験 57
表 2.7.4.2-36. 心臓血管系に関連する有害事象：613/1032 試験 57
表 2.7.4.4-1. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1022 試験 62
表 2.7.4.4-2. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1031 試験 62
表 2.7.4.4-3. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1033 試験 63
表 2.7.4.4-4. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1032 試験 64
表 2.7.4.4-5. X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度：613/1031 試験 65
表 2.7.4.4-6. X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度：613/1033 試験 65
表 2.7.4.4-7. X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度：613/1032 試験 66
表 2.7.4.5-1. 性別の有害事象及び副作用の要約：613/1031 試験 67
表 2.7.4.5-2. 性別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1031 試験 67
表 2.7.4.5-3. 性別の全ての副作用の発現頻度：613/1031 試験 68
表 2.7.4.5-4. 性別の有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験 69
表 2.7.4.5-5. 性別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1033 試験 69
表 2.7.4.5-6. 性別の全ての副作用の発現頻度：613/1033 試験 69
表 2.7.4.5-7. 性別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験 70
表 2.7.4.5-8. 性別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1032 試験 70
表 2.7.4.5-9. 性別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験 71
表 2.7.4.5-10. 年齢別の有害事象及び副作用の要約：613/1031 試験 72
表 2.7.4.5-11. 年齢別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1031 試験 72
表 2.7.4.5-12. 年齢別の全ての副作用の発現頻度：613/1031 試験 72
表 2.7.4.5-13. 年齢別の有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験 73
表 2.7.4.5-14. 年齢別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1033 試験 73
表 2.7.4.5-15. 年齢別の全ての副作用の発現頻度：613/1033 試験 74

表 2.7.4.5-16. 年齢別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験 74
表 2.7.4.5-17. 年齢別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1032 試験 75
表 2.7.4.5-18. 年齢別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験 75
表 2.7.4.5-19. NSAID（全身作用）使用有無別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験 77
表 2.7.4.5-20. NSAID（全身作用）使用有無別の 5%以上に発現した有害事象：613/1032 試験 77
表 2.7.4.5-21. NSAID 使用有無別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験 77
表 2.7.4.5-22. 対象関節へのヒアルロン酸製剤の関節腔内投与使用期間別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験 78
表 2.7.4.5-23. 対象関節へのヒアルロン酸製剤の関節腔内投与使用期間別の 5%以上に発現した有害事象：613/1032 試験 79
表 2.7.4.5-24. 対象関節へのヒアルロン酸製剤の関節腔内投与使用期間別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験 79

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）
HA	Sodium hyaluronate	ヒアルロン酸ナトリウム
KL	Kellgren and Lawrence	—
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
PT	Preferred term	基本語
SAFETY	Safety population	安全性に関する解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類
IA-HA	Intra-articular hyaluronic acid	関節内投与ヒアルロン酸製剤

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）
BMI	Body mass index	肥満指数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese Version	ICH 国際医薬用語集日本語版
SD	Standard deviation	標準偏差
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
TEAE	Treatment-emergent adverse event	—
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index	—
WOMAC X	—	WOMAC 3.1 Index セクション X

本書における臨床検査項目の略号一覧表（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）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase（GPT；Glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase（GOT；Glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Ca	Calcium	カルシウム
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Na	Sodium	ナトリウム
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
Cl	Chloride	クロール

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

SI-613 の変形性関節症（OA）に対する安全性は、変形性膝関節症（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）及び膝以外の 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）患者を対象に実施したプラセボ対照試験 1 試験（613/1033 試験）並びに膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした長期投与試験 1 試験（613/1032 試験）を用いて検討した。健康成人を対象とした第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）は、〔2.7.6.1〕に示した。また、参考資料である第 II 相試験（米国）（613/1121 試験）は重篤な有害事象のみ本文中に示した。

表 2.7.4.1-1. 安全性評価に用いた臨床試験一覧

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

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

各試験の治験実施計画書に従い、有害事象の観察、バイタルサインの確認、臨床検査、関節徒手検査及びX線検査を実施した。

（1） 有害事象

有害事象とは、同意取得後に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものと定義した。

有害事象の評価方法及び基準を以下に示した。

1） 重篤性

有害事象の重篤性は、以下に示した定義に従い評価した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの

  生命を脅かすものとは、その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損をきたすもの
- その他の医学的に重要と判断される事象又は反応

なお、613/1031 試験、613/1032 試験及び 613/1033 試験では、以下については重篤な有害事象とは扱わないこととした。

- 治験参加前から予定されていた手術や精密検査入院（治験参加後の悪化を認めない場合）
- 有害事象の治療目的でない入院・入院期間延長

例：

- 養護施設、老健施設への入院・転院
- 被験者家族の都合、天候状況等による入院期間延長
- 健康管理上の入院（定期的な健康診断　等）
- 美容整形のための入院
- 教育入院（栄養指導等でかつ悪化によるものでない場合）

2） 重症度

有害事象の重症度は、表 2.7.4.1-2 に示した定義に従い評価した。

表 2.7.4.1-2. 重症度分類の基準

重症度分類	定義
軽度	日常生活に特に支障をきたさないか、わずかな支障はあるが、特に治療を必要としないか簡単な治療を必要とする。
中等度	日常生活に支障をきたし、かつ、治療を必要とする。
重度	日常生活がほとんど送れないかあるいは、全身的な治療を必要とする。

3） 転帰

有害事象の転帰は、以下に示した定義に従い評価した。

・ 回復 ：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に戻った場合

・ 軽快 ：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った場合

・ 未回復 ：最終観察日においても有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様な状態にある場合
死亡例で当該有害事象が直接の死因ではなく、未回復のまま死亡した場合

・ 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある場合

・ 死亡 ：当該事象と死亡との因果関係がある又は否定できない場合を指し、原疾患の悪化等により死亡した場合は該当しない

・ 不明 ：情報が得られなかった場合

4） 治験薬との因果関係

有害事象の因果関係は、表 2.7.4.1-3 に示した定義に従い評価した。

表 2.7.4.1-3. 治験薬との因果関係

因果関係	定義
あり	少なくとも治験薬によるものと評価しうる合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合
なし	時間的に相関関係がない場合、あるいは原疾患、合併症、併用薬、素因、併用処置等他の要因によると説明できる場合

5） 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った事象として、治験薬に対してとられた処置が投与中止の事象を重要な有害事象とした。

6） 注目すべき有害事象

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 が非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であるジクロフェナク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

（2） バイタルサイン及び臨床検査

バイタルサインについては体温、血圧（坐位）及び脈拍数を調査した。臨床検査については表 2.7.4.1-4 に示した臨床検査項目を調査した。バイタルサインの異常又は臨床検査値の異常が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、以下の項目を参考として当該異常を有害事象とするか判断した。

1. 当該異常によって、治験薬の投与方法が変更（減量、休薬、中止等）された場合
2. 当該異常を改善するため、薬物治療や外科的処置等の医学的介入が行われた場合
3. 上記 1、2 以外で、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に重要であり有害事象とすべきと判断した場合

表 2.7.4.1-4. 臨床検査項目

血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、CRP、Na、K、Cl、Ca、クレアチンキナーゼ、HbA1c
免疫学的検査	HCV 抗体、HBs 抗原
尿検査（定性試験）	蛋白、糖、ウロビリノゲン

（3） 関節徒手検査

投与局所の状態を確認する目的で、対象関節の関節滲出液、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。

関節滲出液、腫脹、発赤及び熱感について、過去の状態からの悪化が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象とするかを判断した。

（4） 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。

613/1031 試験では 24 週時（又は中止時）、613/1033 試験では 12 週時（又は中止時）、613/1032 試験では 24 週時及び 52 週時（又は中止時）の対象関節の X 線画像について、スクリーニング時と比較して構造変化（骨棘、関節裂隙狭小化、骨硬化、骨端変形等）が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象とするかを判断した。なお、各関節以下の X 線画像を用いて評価した。

- 膝関節：立位正面像、立位側面像、膝蓋骨軸位像
- 肩関節：正面像、肩甲骨 Y 像
- 肘関節：正面像、側面像
- 股関節：立位正面像、仰臥位正面像、仰臥位側面像
- 足関節：立位正面像、立位側面像

2.7.4.1.1.3 安全性の解析

治験薬を投与された全ての被験者を安全性に関する解析対象集団（SAFETY）とした。

有害事象を MedDRA で読み替え、器官別大分類（SOC）及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象、注目すべき有害事象の発現頻度を集計し

た。また、重症度別、発現時期別、投与時期別に SOC 及び PT ごとの有害事象、副作用の発現頻度を集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、関節徒手検査、X 線検査については、要約統計量又は頻度を算出した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（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 2.7.4.1-5 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 2.7.4.1-5. 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 15 mg	SI-613 30 mg
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 2.7.4.1-6 に示した。

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、それぞれ肩関節で各 45 例、肘関節で各 25 例、股関節で 44 例及び 46 例、並びに足関節で各 30 例であった。

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

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 2.7.4.1-6. 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 2.7.4.1-7 に示した。

関節ごとの曝露状況は表 2.7.4.7-1 に添付した。

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 2.7.4.1-7. 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〕

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 治験対象集団の特徴

（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ではいずれも、同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳未満の膝 OA 患者を対象とし、性別は不問とした。また、主に以下の患者は安全性確保の観点より試験の対象から除外した。

- 関節局所に滑膜炎以外の炎症疾患、感染症等を有する患者
- 投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者
- 本治験の結果に影響を与え得る治療（薬物療法、理学療法、外科的処置及びブロック療法）を特定の期間内に受けた患者
- X 線画像所見で、骨棘又は関節裂隙の狭小化の程度が著しい患者
- 妊娠中、授乳中又は妊娠検査の結果より妊娠の可能性が判明した女性
- アスピリン喘息（NSAID 等により誘発される喘息発作）又はその既往歴がある患者
- ヒアルロン酸ナトリウム（HA）、ジクロフェナクナトリウム又はアセトアミノフェンに対し過敏症の既往歴を有する患者
- 悪性腫瘍の既往（同意取得前 5 年以内）又は合併のある患者
- 重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患・血液疾患・免疫不全等を有する患者

・ スクリーニング検査日の臨床検査において、AST、ALT 又は血清クレアチニン値が特定の値以上である患者又は HCV 抗体又は HBs 抗原検査の結果が陽性である患者

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では、同意取得時の年齢が 20 歳以上の各対象関節の OA 患者を対象とした。また、膝 OA 患者を対象とした試験から除外した除外基準は以下のとおりであった。

・ 肘 OA にて筋萎縮を伴う肘部管症候群、尺骨神経障害を有する患者

・ 足 OA にて高度の変形により足底接地不可の患者

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験では、同意取得時の年齢が 20 歳以上の膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした。また、膝 OA 患者を対象とした試験から一定の期間の NSAID や副腎皮質ステロイド製剤等の鎮痛剤使用の制限を緩和した。

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性

（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の試験ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.4.1-8 に示した。

投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.4.7-2 に添付した。

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%～34.1%、女性割合が 65.9%～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。

Kellgren and Lawrence（KL）分類は、grade 2 の割合が 56.4%～67.6%、grade 3 の割合が 32.4%～43.6%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 65.0 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 260.7 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被験者背景は、〔2.7.6.2.3、2.7.6.3.3、2.7.6.4.3〕に示した。

表 2.7.4.1-8. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Characteristics		613/1021 N=121	613/1022 N=176	613/1031 N=440
Age (years), n (%)	Mean±SD	64.04±6.90	64.3±8.4	62.8±8.4
	<65	62 (51.2)	73 (41.5)	219 (49.8)
	65≤	59 (48.8)	103 (58.5)	221 (50.5)
Sex, n (%)	Male	29 (24.0)	47 (26.7)	150 (34.1)
	Female	92 (76.0)	129 (73.3)	290 (65.9)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean±SD	24.97±3.87	25.19±3.50	25.54±3.84
	<25.0	65 (53.7)	87 (49.4)	211 (48.0)
	25.0≤	56 (46.3)	89 (50.6)	229 (52.0)
Duration of current pain (weeks)	Mean±SD	136.81±213.92	175.0±218.5	260.7±259.5
KL grading score, n (%)	Grade 2	80 (66.1)	119 (67.6)	248 (56.4)
	Grade 3	41 (33.9)	57 (32.4)	192 (43.6)
WOMAC pain subscore (mm), n (%)	Mean±SD	57.43±10.78	66.2±8.0	65.0±7.8
	<70	106 (87.6)	118 (67.0)	327 (74.3)
	70≤	15 (12.4)	58 (33.0)	113 (25.7)

〔5.3.5.1-1 Table 14.1-1、5.3.5.1-2 Table 14.1-10、5.3.5.1-3 Table 14.1-7-3、Table 14.1-8-3、Table 14.1-9-3 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 患者を対象として実施した試験の人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.4.1-9 に示した。

投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.4.7-3 に添付した。

613/1033 試験において、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、男性割合は 52.2、74.0、11.1 及び 21.7%、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 であった。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（stage A：肩及び肘 OA での KL grade の 2、変形性股関節症病期分類の初期、変形性足関節症病期分類の I 型・II 型、stage B：変形性肩・肘関節症 KL grade の 3、変形性股関節症病期分類の進行期、変形性足関節症病期分類の III 型）における stage A の割合は、58.9、44.0、30.0 及び 31.7%、stage B の割合は、41.1、56.0、70.0 及び 68.3%、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。

表 2.7.4.1-9. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：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)

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 Table 14.1-7-3、Table 14.1-8-3、Table 14.1-9-3 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験の人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.4.1-10 に示した。

関節ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性を表 2.7.4.7-4 に添付した。

613/1032 試験において膝、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、OA の分類は一次性が 91.6%、二次性が 8.4%であった。二次性の多くは膝以外の対象関節で認められ、股関節では二次性 OA の割合が 66.7%と高かった。膝、肩及び肘関節における KL 分類は、膝関節では、grade 1 が 14.3%、grade 2 が 41.3%、grade 3 が 34.1%、grade 4 が 10.3%、肩関節では、grade 1 が 46.7%、grade 2 が 33.3%、grade 3 が 13.3%、grade 4 が 6.7%、肘関節では、grade 1 が 75.0%、grade 3 が 25.0%であり、grade 2 及び grade 4 は認められなかった。股間節における変形性股関節症病期分類は、初期が 55.6%、進行期が 33.3%、末期が 11.1%、足関節における変形性足関節症病期分類は、stage 1 が 37.5%、stage 2 が 12.5%、stage 3 が 37.5%、stage 4 が 12.5%であった。対象部位の痛みスコアの平均値は 5.9、疼痛持続期間の平均は 278.3 週であった。

613/1032 試験の被験者背景にプラセボ対照試験との大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-10. 人口統計学的特性及び疾患関連の特性：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)

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 KL grading score. In hip and ankle joints, Stage of OA are indicated by stage of each joint.
〔5.3.5.2-1: Table 14.1-7-3, Table 14.1-8-3 and Table 14.1-9-3 改編〕

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1） プラセボ対照試験の要約

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で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

613/1021 試験では、プラセボ、SI-613 15 mg 又は SI-613 30 mg を投与された 121 例全ての被験者を解析対象とした。613/1021 試験で発現した有害事象は、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）に認められ、副作用は、プラセボ群 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群 4.9%（2/41）に認められた。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。死亡はいずれの投与群でも認められなかった。死亡以外の重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。重要な有害事象である、治験薬の投与中止に至った有害事象は、SI-613 15 mg 群 5.0%（2/40）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

613/1022 試験では、プラセボ又は SI-613 30 mg を投与された 176 例全ての被験者を解析対象とした。613/1022 試験で発現した有害事象は、プラセボ群 58.4%（52/89）、SI-613 30 mg 群 57.5%（50/87）に認められた。副作用は、SI-613 30 mg 群 1.1%（1/87）に認められ、プラセボ群には認められなかった。死亡はいずれの投与群でも認められなかった。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、重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。重要な有害事象である、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）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は、SI-613 30 mg 群 1.1%（1/87）に認められた。

613/1031 試験では、プラセボ又は SI-613 30 mg を投与された 440 例全ての被験者を解析対象とした。613/1031 試験で発現した有害事象は、プラセボ群 57.3%（126/220）、SI-613 30 mg 群 60.9%（134/220）に認められ、副作用は、プラセボ群 3.2%（7/220）、SI-613 30 mg 群 4.1%（9/220）に認められた。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。死亡はいずれの投与群でも認められなかった。死亡以外の重篤な副作用は SI-613 30 mg 群 0.9%（2/220）に認められ、プラセボ群には認められなかった。重要な有害事象である、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。治験薬の投与中止に至った副作用は、SI-613 30 mg 群 0.9%（2/220）に認められた。

表 2.7.4.2-1. 有害事象及び副作用の要約：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

	613/1021			613/1022		613/1031	
	Placebo N=40	SI-613 15 mg N=40	SI-613 30 mg N=41	Placebo N=89	SI-613 30 mg N=87	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs	19 (47.5)	19 (47.5)	29 (70.7)	52 (58.4)	50 (57.5)	126 (57.3)	134 (60.9)
Treatment-related TEAEs	3 (7.5)	2 (5.0)	2 (4.9)	0	1 (1.1)	7 (3.2)	9 (4.1)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	2 (5.0)	0	1 (2.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.3)
Treatment-related serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)
Significant TEAEs[a]	0	2 (5.0)	0	0	1 (1.1)	2 (0.9)	3 (1.4)
Treatment-related significant TEAEs[a]	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.9)

a: TEAEs leading to study drug withdrawal are defined as Significant TEAEs.
〔5.3.5.1-1 表 12.2-1、5.3.5.1-2 Table 12.2-1、5.3.5.1-3 Table 12.2-1 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 患者を対象として実施した試験で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。また、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした試験で発現した有害事象及び副作用の関節ごとの要約を表 2.7.4.7-5 に添付した。

613/1033 試験では、プラセボ又は SI-613 30 mg を投与された 290 例全ての被験者を解析対象とした。

肩、肘、股及び足関節合計で、有害事象はプラセボ群で 36.1%（52/144）、SI-613 30 mg 群で 49.3%（72/146）に認められた。肩関節ではプラセボ群で 40.0%（18/45）、SI-613 30 mg 群で 51.1%（23/45）、肘関節ではプラセボ群で 36.0%（9/25）、SI-613 30 mg 群で 40.0%（10/25）、股関節ではプラセボ群で 34.1%（15/44）、SI-613 30 mg 群で 52.2%（24/46）、足関節ではプラセボ群で 33.3%（10/30）、SI-613 30 mg 群で 50.0%（15/30）に認められた。肩、肘、股及び足関節合計での有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で高く、いずれの対象関節でも同様の傾向を示した。

肩、肘、股及び足関節合計で、副作用はプラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 4.1%（6/146）に認められた。肩関節のプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 4.4%（2/45）、肘関節ではいずれの投与群でも認められず、股関節ではプラセボ群で 2.3%（1/44）、SI-613 30 mg 群で 6.5%（3/46）、足関節のプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 3.3%（1/30）に認められた。肩、肘、股及び足関節合計の副作用の発現頻度に投与群間で特記すべき違いは認められず、いずれの対象関節でも同様であった。

死亡はいずれの投与群でも認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 2.1%（3/146）に認められた。死亡以外の重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.2-2. 有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験

	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146
	n (%)	n (%)
TEAEs	52 (36.1)	72 (49.3)
Treatment-related TEAEs	1 (0.7)	6 (4.1)
TEAEs leading to death	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0
Serious TEAEs	1 (0.7)	3 (2.1)
Treatment-related serious TEAEs	0	0
Significant TEAEs[a]	0	0
Treatment-related significant TEAEs[a]	0	0

a: TEAEs leading to study drug withdrawal are defined as Significant TEAEs
〔5.3.5.1-4 Table 12.2-1 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）の要約

長期投与試験で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。また、長期投与試験で発現した有害事象及び副作用の関節ごとの要約を表 2.7.4.7-6 に添付した。

613/1032 試験では、SI-613 30 mg を投与された 166 例全ての被験者を解析対象とした。

613/1032 試験で発現した有害事象は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 75.9%（126/166）、膝関節で 74.6%（94/126）、肩、肘、股及び足関節合計で 80.0%（32/40）で認められ、副作用は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 9.0%（15/166）、膝関節で 7.1%（9/126）、肩、肘、股及び足関節合計で 15.0%（6/140）で認められた。死亡はいずれの投与群でも認められなかった。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）、膝関節で 7.9%（10/126）に認められ、肩、肘、股及び足関節では認められなかった。死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。重要な有害事象である、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）、膝関節で認められず、肩、肘、股及び足関節合計で 2.5%（1/40）に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 0.6%（1/166）、膝関節で認められず、肩、肘、股及び足関節合計で 2.5%（1/40）に認められた。

表 2.7.4.2-3. 有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験

	Knee N=126	Except for Knee N=40	Total N=166
	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs	94 (74.6)	32 (80.0)	126 (75.9)
Treatment-related TEAEs	9 (7.1)	6 (15.0)	15 (9.0)
TEAEs leading to death	0	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	10 (7.9)	0	10 (6.0)
Treatment-related serious TEAEs	0	0	0
Significant TEAEs[a]	0	1 (2.5)	1 (0.6)
Treatment-related significant TEAEs[a]	0	1 (2.5)	1 (0.6)

a: TEAEs leading to study drug withdrawal are defined as Significant TEAEs
〔5.3.5.2-1 Table 12.2-1 改編〕

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 有害事象発現状況

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 患者を対象とした試験において、いずれかの投与群で比較的よく見られた有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-4、表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6 に示した。また、全ての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8、表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10、表 2.7.4.7-11 に添付した。

613/1021 試験において、いずれかの投与群で 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））、挫傷（0%（0/40）、0%（0/40）、9.8%（4/41））、尿中ブドウ糖陽性（0%（0/40）、2.5%（1/40）、7.3%（3/41））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 試験において、いずれかの投与群で 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））、挫傷（3.4%（3/89）、3.4%（3/87））、歯周炎（0%（0/89）、3.4%（3/87）、背部痛（3.4%（3/89）、0%（0/87））、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.4%（3/89）、0%（0/87））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 試験において、いずれかの投与群で 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））、変形性関節症（3.6%（8/220）、3.2%（7/220））、背部痛（3.2%（7/220）、3.2%（7/220））、靱帯捻挫（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））、挫傷（2.3%（5/220）、1.8%（4/220））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。

表 2.7.4.2-4. 比較的よく見られた有害事象：613/1021 試験

器官別大分類	Placebo N=40	SI-613 15 mg N=40	SI-613 30 mg N=41
基本語	n (%)	n (%)	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 2.7.4.2-5. 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 30 mg 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 2.7.4.2-6. 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 30 mg 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〕

b) 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 患者を対象として実施した試験において、肩、肘、股及び足 OA 患者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 2.7.4.2-7 に示した。また、関節ごとの全ての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-12、表 2.7.4.7-13 に添付した。

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））、関節痛（2.8%（4/144）、0.7%（1/146））及び動悸（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、動悸（0%（0/144）、0.7%（1/146））、注射部位関節痛（0.7%（1/144）、

0%（0/146））及び悪心（0%（0/144）、0.7%（1/146））であった。また、いずれかの投与群で肩、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%（0/44）、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。

表 2.7.4.2-7. 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 30 mg 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 2.7.4.2-8 に示した。また、関節ごとの全ての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-14、表 2.7.4.7-15 に添付した。

613/1032 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は、上咽頭炎が 24.7%（41/166）、挫傷が 10.2%（17/166）、注射部位関節痛が 8.4%（14/166）、変形性関節症が 7.8%（13/166）、湿疹が 6.0%（10/166）、背部痛が 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）に認められた。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、注射部位関節痛が 7.8%（13/166）に認められた。

613/1032 試験において認められた事象はプラセボ対照試験と同様であった。

表 2.7.4.2-8. 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） 重症度別の有害事象

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 患者を対象とした試験における有害事象の重症度別の発現頻度を表 2.7.4.7-16、表 2.7.4.7-17、表 2.7.4.7-18 に添付した。また、副作用の重症度別の発現頻度を表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-20、表 2.7.4.7-21 に添付した。

613/1021 試験において、重症度別の有害事象は、プラセボ群、SI-613 15 mg 群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 42.5%（17/40）、42.5%（17/40）及び 65.9%（27/41）、中等度が 5.0%（2/40）、5.0%（2/40）及び 2.4%（1/41）、重度が SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）に認められ、プラセボ群及び SI-613 15 mg 群では認められなかった。重度の有害事象は SI-613 30 mg 群で肺の悪性新生物が認められ、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は同意撤回により試験を中止した。治験中に当該事象に対して実施された処置はなく、中止時の転帰は未回復であった。副作用

は、プラセボ群、SI-613 15 mg 群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 7.5%（3/40）、5.0%（2/40）及び 2.4%（1/41）、中等度が SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）に認められ、プラセボ群及び SI-613 15 mg 群では認められなかった。重度の副作用は認められなかった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の重症度は、全て軽度であった。

613/1022 試験において、重症度別の有害事象は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 50.6%（45/89）及び 44.8%（39/87）、中等度が 7.9%（7/89）及び 12.6%（11/87）に認められ、重度はいずれの投与群においても認められなかった。副作用は軽度が SI-613 30 mg 群で 1.1%（1/87）に認められ、プラセボ群では認められなかった。中等度及び重度の副作用は認められなかった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の重症度は、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。

613/1031 試験において、重症度別の有害事象は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 48.6%（107/220）及び 51.8%（114/220）、中等度が 8.6%（19/220）及び 9.1%（20/220）に認められ、重度はいずれの投与群においても認められなかった。副作用は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 2.7%（6/220）及び 2.7%（6/220）、中等度が 0.5%（1/220）及び 1.4%（3/220）に認められた。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象の重症度は、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。

b) 膝以外の OA 患者を対象とした試験（613/1033 試験）

膝以外の OA 患者を対象とした試験における重症度別の関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-22、表 2.7.4.7-23 に添付した。

肩、肘、股及び足関節合計で、重症度別の有害事象は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 32.6%（47/144）及び 45.2%（66/146）、中等度が 3.5%（5/144）及び 4.1%（6/146）に認められ、重度はいずれの投与群でも認められなかった。副作用は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 0.7%（1/144）及び 4.1%（6/146）に認められ、中等度及び重度の副作用は認められなかった。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重症度は、全て軽度又は中等度であり、対象関節間及びそれぞれの対象関節での投与群間で、重症度に違いは認められなかった。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、重症度別の関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-24、表 2.7.4.7-25 に添付した。

613/1032 試験において、重症度別の有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で軽度が 61.4%（102/166）、中等度が 11.4%（19/166）、重度が 3.0%（5/166）に認められた。副作用は、軽度が 9.0%（15/166）に認められ、中等度と重度の副作用は認められなかった。重度の有害事象は、いずれも膝関節の被験者で発現しており、内訳は、乳癌、脳梗塞、急性心筋梗塞、不安定狭心症及び肛

門ポリープが各 1 例に認められた。乳癌の被験者は、当該事象の治療のため未回復で治験を中止した。その他の重度の有害事象は、全て併用薬又は外科的処置により治験参加中に回復が確認された。

膝、肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度は認められなかった。

（3） 発現時期別の有害事象：初回発現のみ

4 週ごとに 6 回以上の長期投与をした 613/1031 試験及び 613/1032 試験では、認められた有害事象の初回発現時期を評価するため、原則 3 箇月間ごとの発現時期別に有害事象の発現頻度を算出した。ただし、これらの試験は 4 週間ごとに 1 回の投与であり、初回投与と反復投与を区別するため、最初の 3 箇月は 0 週投与後～4 週投与前と 4 週投与後～12 週投与前に分けて集計した。なお、同一被験者で当該有害事象が複数件数認められた場合は、初めて観察された時期を集計した。

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）

膝 OA 患者を対象とした試験における、初回発現時期別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-26、表 2.7.4.7-27 に添付した。

613/1031 試験において、初回発現時期別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、SI-613 30 mg 群でそれぞれ、0 週投与後～4 週投与前が 24.5%（54/220）、24.1%（53/220）、4 週投与後～12 週投与前が 19.6%（42/214）、24.5%（53/216）、12 週投与後以降が 14.2%（30/212）、13.5%（28/207）であった。いずれの投与群でも、有害事象の発現頻度は 0 週投与後～4 週投与前及び 4 週投与後～12 週投与前と比較して 12 週投与後以降で低かった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象の初回発現時期に傾向はなく、初回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） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、初回発現時期別の関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-28、表 2.7.4.7-29 に添付した。

613/1032 試験において、初回発現時期別の有害事象の発現頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 0 週投与後～4 週投与前の 4 週間で 18.1%（30/166）、4 週投与後～12 週投与前の 8 週間で 20.6%（34/165）、12 週投与後～24 週投与前の 12 週間で 20.6%（33/160）、24 週投与後～36 週投与前の 12 週間で 10.8%（17/158）、36 週投与後以降の 16 週間で 7.6%（12/157）であった。

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。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初回発現時期に傾向は認められなかった。

有害事象の初回発現時期別の発現頻度において、613/1032 試験で認められた事象はプラセボ対照試験と同様であり、SI-613 30 mg の長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

（4） 発現時期別の有害事象：再発現を含む

反復投与をした 613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験では、初回投与と反復投与での有害事象発現頻度を比較するため、4 週間の投与間隔ごとに有害事象の発現頻度を集計した。613/1032 試験では初回 3 回までを投与間隔ごとに評価し、それ以降は集計期間を延長した。なお、同一被験者で当該有害事象が複数件数認められた場合は、各時期で再発現を含めて集計した。

1） プラセボ対照試験

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

膝 OA 患者を対象とした試験における、発現時期別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-30、表 2.7.4.7-31、表 2.7.4.7-32、表 2.7.4.7-33 に添付した。

治験薬を反復投与した 613/1022 試験及び 613/1031 試験では、投与後から次回投与前までに発現した有害事象の発現頻度を比較した。

613/1022 試験において、発現時期別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、SI-613 30 mg 群でそれぞれ、0 週投与後～4 週投与前までが 23.6%（21/89）、21.8%（19/87）、4 週投与後～8 週投与前までが 14.5%（12/83）、20.9%（18/86）、8 週投与後～12 週投与前までが 18.1%（15/83）、12.9%（11/85）、投与後 12 週以降が 19.8%（16/81）、26.2%（22/84）であった。投与期間中では有害事象の発現頻度はいずれの群でも、0 週投与後～4 週投与前で最も高かった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の発現時期に傾向はなく、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。

613/1031 試験において、発現時期別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、SI-613 30 mg 群でそれぞれ、0 週投与後～4 週投与前が 24.5%（54/220）、24.1%（53/220）、4 週投与後～8 週投与前が 16.4%（35/214）、20.4%（44/216）、8 週投与後～12 週投与前が 13.6%（29/214）、20.6%（44/214）、12 週投与後～16 週投与前が 12.3%（26/212）、13.0%（27/207）、16 週投与後～20 週投与前が 11.4%（24/210）、9.2%（19/206）、20 週投与後以降が 9.6%（20/209）、13.6%（28/206）であった。いずれの投与群でも、有害事象の発現頻度は 0 週投与後～4 週投与前で最も高かった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象の発現時期に傾向はなく、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。

b) 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 患者を対象とした試験における、発現時期別の関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-34、表 2.7.4.7-35 に添付した。

613/1033 試験において、肩、肘、股及び足関節合計で発現時期別の有害事象の発現頻度はプラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、0 週投与後～4 週投与前が 16.7%（24/144）及び 25.3%（37/146）、4 週投与後～8 週投与前が 13.4%（19/142）及び 25.5%（37/145）、8 週投与後以降が 12.9%（18/140）及び 16.0%（23/144）であった。有害事象の発現頻度は、いずれの発現時期でもプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象の発現時期に傾向はなかった。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、有害事象の発現時期別の発現頻度に違いは認められなかった。

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、発現時期別の関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-36、表 2.7.4.7-37 に添付した。

613/1032 試験において、発現時期別の有害事象の発現頻度は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 0 週投与後～4 週投与前、4 週投与後～8 週投与前及び 8 週投与後～12 週投与前は 4 週間でそれぞれ 18.1%（30/166）、18.2%（30/165）及び 14.7%（24/163）であり、12 週投与後～24 週投与前は 12 週間で 40.6%（65/160）、24 週投与後以降は 28 週間で 61.4%（97/158）であった。時期によって集計期間が異なることを考慮すると、投与回数の増加に伴い発現頻度が増加するような有害事象は認められなかった。膝、肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象の発現頻度に初回投与時と反復投与時で違いは認められなかった。有害事象の発現時期について、613/1032 試験で認められた事象はプラセボ対照試験と同様の時期に発現しており、SI-613 30 mg 群の長期投与により新たに認められた傾向はなかった。

（5） 発現時期別の有害事象：投与当日発現

プラセボ対照試験では、投与当日に発現した有害事象の発現頻度を算出した。

613/1021 試験では、投与後 1 日以内（投与日当日）に発現した有害事象と投与後 2 日以降に発現した有害事象の発現頻度を算出した。613/1022 試験、613/1031 試験及び 613/1033 試験は投与当日に発現した有害事象を投与時期別に集計した。なお、同一被験者で当該有害事象が投与当日に複数件数認められた場合は、各時期で再発現を含めて集計した。

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における、投与当日に発現した投与時期別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-38、表 2.7.4.7-39、表 2.7.4.7-40、表 2.7.4.7-41、表 2.7.4.7-42、表 2.7.4.7-43 に添付した。

613/1021 試験において、投与後 1 日以内（投与日当日）に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボ群、SI-613 15 mg 群、SI-613 30 mg 群でそれぞれ、7.5%（3/40）、5.0%（2/40）、12.2%（5/41）、投与後 2 日以降に発現した有害事象は、それぞれ、40.0%（16/40）、42.5%（17/40）、58.5%（24/41）であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象のうち、投与後 1 日以内（投与日当日）に発現した有害事象は認められなかった。

613/1022 試験において、投与日当日に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではいずれの投与時期にも認められず、SI-613 30 mg 群での発現頻度は、0 週投与時が 2.3%（2/87）、4 週投与時が 2.3%（2/86）、8 週投与時が 1.2%（1/85）であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象のうち、投与当日に発現した有害事象は、SI-613 30 mg 群で 0 週投与時に認められた鼻咽頭炎が 1 例 1.1%（1/87）であった。

613/1031 試験において、いずれかの投与日当日に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボ群、SI-613 30 mg 群でそれぞれ 5.9%（13/220）、7.7%（17/220）であった。投与時期別では、プラセボ群、SI-613 30 mg 群でそれぞれ、0 週投与時が 2.3%（5/220）、2.7%（6/220）と最も多く、4 週～20 週投与時では、プラセボ群で 0.5%～1.4%、SI-613 30 mg 群で 0.5%～2.0%であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象のうち、いずれかの投与当日に発現したのは、関節痛（プラセボ群 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群 0.9%（2/220））及び注射部位関節痛（プラセボ群 2.3%（5/220）、SI-613 30 mg 群 2.7%（6/220））であった。いずれの事象も発現した投与時期に傾向はなく、投与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） 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における、投与当日に発現した投与時期別の関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-44、表 2.7.4.7-45 に添付した。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で、いずれかの投与時期の投与日当日に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ 5.6%（8/144）及び 15.1%（22/146）であり、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。また、投与時期別の発現頻度は、0 週投与時、4 週投与時、8 週投与時でそれぞれ、プラセボ群で 3.5%（5/144）、1.4%（2/142）、1.4%（2/140）、SI-613 30 mg 群で 6.2%（9/146）、11.0%（16/145）、6.3%（9/142）であり、投与時期間による差はなく、いずれの投与時期においてもプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。いずれかの投与群で 2%以上にいずれかの投与当日に発現した有害事象は、注射部位関節痛がプラセボ群で 2.1%（3/144）、SI-

613 30 mg 群で 4.1%（6/146）、悪心がプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）、動悸がプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 2.1%（3/146）に認められた。対象関節別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ肩関節では 2.2%（1/45）及び 6.7%（3/45）、肘関節では 8.0%（2/25）及び 4.0%（1/25）、股関節では 4.5%（2/44）及び 23.9%（11/46）、足関節では 10.0%（3/30）及び 23.3%（7/30）であり、股関節と足関節でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。投与当日に発現した有害事象は、SI-613 30 mg 群で発現頻度が高かったが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

（6） 臨床薬理試験

健康成人を対象とした第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）の詳細及び結果は〔2.7.6.1〕に示した。

2.7.4.2.1.2 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。

2.7.4.2.1.3 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 患者を対象とした試験において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 2.7.4.2-9、表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-11 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において死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.2-12 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の 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群の 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 件に、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）

長期投与試験において死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.2-13 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関節で 7.9%（10/126）に認められ、膝以外の対象関節（肩、肘、股及び足関節）では認められなかった。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、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、不安定狭心症が 1 例 2 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。

（3） 安全性評価に用いた試験以外の試験

1） 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）

参考資料である第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）において死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

2） 第 II 相試験（米国）（613/1121 試験）

参考資料である第 II 相試験（米国）（613/1121 試験）において死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.2-14 に示した。

613/1121 試験において、死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群に 2.6%（1/39）に認められた。プラセボ群では形質細胞性骨髄腫が 1 例に、SI-613 30 mg 群では肺臓炎及び熱疲労が 1 例（同一被験者）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。

表 2.7.4.2-9. 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 2.7.4.2-10. 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 2.7.4.2-11. 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	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 2.7.4.2-12. 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	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 2.7.4.2-13. 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	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]-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〕

表 2.7.4.2-14. その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧：613/1121 試験

被験者番号	群	性別 年齢（歳） 人種	有害事象 No.	器官別大分類	報告者の用語 基本語	発現日（日） 発現のタイミング	転帰 転帰日（日）	重症度 重篤性	因果関係 試験中止に至った有害事象か	有害事象に対してとられた処置
[redacted]-003	Placebo	女性 56 白人	2	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）	Multiple myeloma 形質細胞性骨髄腫	2018-10-05 (298) 3 回目投与後	未回復	重度 重篤	なし いいえ	あり 併用薬、入院、化学療法、放射線
[redacted]-010	SI-613 30 mg	男性 69 白人	2	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumonitis 肺臓炎	2018-05-29 (22) 2 回目投与後	回復 2018-05-31 (24)	重度 重篤	なし いいえ	あり 併用薬
			3	傷害、中毒および処置合併症	Heat exhaustion 熱疲労	2018-05-29 (22) 2 回目投与後	回復 2018-05-31 (24)	重度 重篤	なし いいえ	あり 併用薬

MedDRA Version 20.0
Notes: Study Day is relative to the first injection date.
〔5.3.5.4-1 Table 12-6、Listing 16.2.4.1 改編〕

2.7.4.2.1.4 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 患者を対象とした試験における試験中止に至った有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-15、表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-17 に示した。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 群で 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 群で 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 群の 1 例に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、処置なく発現後 15 日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、プラセボ群で 0.9%（2/220）、SI-613 30 mg 群で 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、アナフィラキシーショック、自律神経発作及びアナフィラキシー反応が各 1 例に認められた。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、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。

表 2.7.4.2-15. 試験中止に至った有害事象一覧：613/1021 試験

被験者番号	群	試験中止に至った有害事象	発現日[a]	転帰日[b]	転帰	重症度	因果関係	当該被験者で発現した他の有害事象
[redacted]-03	SI-613 15 mg	腰部脊柱管狭窄症	投与後 19 日	発現後 11 日	未回復	中等度	なし	なし
[redacted]-10	SI-613 15 mg	脊柱管狭窄症	投与後 9 日	発現後 7 日	未回復	軽度	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 表 14.3.1、付録 16.2.7.1-2 改編〕

表 2.7.4.2-16. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：613/1022 試験

被験者番号	群	投与中止に至った有害事象	発現日[a] 発現時期	転帰日[b]	転帰	重症度	因果関係	当該被験者で発現した他の有害事象
[redacted]-06	SI-613 30 mg	注射部位関節の炎症	初回投与後 29 日 2 回目投与後	発現後 15 日	回復	軽度	あり	鼻咽頭炎 頭痛

MedDRA/J Version.18.0
a：発現日 - 投与開始日 +1
b：転帰日 - 発現日 +1
治験薬の投与中止に至った有害事象：治験薬に対してとられた処置（なし、投与中止）について「投与中止」と判断された有害事象
〔5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3、Listing 16.2.7-2 改編〕

表 2.7.4.2-17. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：613/1031 試験

被験者番号	群	投与中止に至った有害事象	発現日[a] 発現時期	転帰日[b]	転帰	重症度	因果関係	当該被験者で発現した他の有害事象
[redacted]-01	SI-613 30 mg	アナフィラキシーショック	初回投与後 1 日	発現後 6 日	回復	中等度	あり	なし
[redacted]-22	SI-613 30 mg	自律神経発作	初回投与後 59 日 3 回目投与後	発現後 1 日	回復	中等度	なし	肝機能検査値上昇
[redacted]-06	Placebo	関節腫脹	初回投与後 10 日	発現後 6 日	未回復	軽度	なし	なし
[redacted]-02	Placebo	注射部位疼痛	初回投与後 92 日 4 回目投与後	発現後 25 日	未回復	中等度	なし	感染性腸炎 痔核 坐骨神経痛
[redacted]-01	SI-613 30 mg	アナフィラキシー反応	初回投与後 1 日	発現後 8 日	回復	中等度	あり	下痢

MedDRA/J Version.21.1
a：発現日 - 投与開始日 +1
b：転帰日 - 発現日 +1
治験薬の投与中止に至った有害事象：治験薬に対してとられた処置（なし、休薬、投与中止、該当せず）について「投与中止」と判断された有害事象
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3、Listing 16.2.7-1 改編〕

b) 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 患者を対象として実施した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) 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における試験中止に至った有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-18 に示した。

長期投与試験において、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）であり、股関節の被験者 1 例に動悸が認められ、重症度は軽度、治験薬との因果関係はありと判断された。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。

表 2.7.4.2-18. 治験薬の投与中止に至った有害事象：613/1032 試験

被験者番号	対象関節	投与中止に至った有害事象	発現日[a] 発現時期	転帰日[b]	転帰	重症度	因果関係	当該被験者で発現した他の有害事象
[redacted]-03	股関節	動悸	初回投与後 57 日 3 回目投与後	発現日当日	回復	軽度	あり	発熱

MedDRA/J Version.22.0
a：発現日 - 投与開始日 +1
b：転帰日 - 発現日 +1
治験薬の投与中止に至った有害事象：治験薬に対してとられた処置（なし、休薬、投与中止、該当せず）について「投与中止」と判断された有害事象
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.2-3、Listing 16.2.7-1 改編〕

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象として評価した、治験薬投与部位に発現した有害事象、消化管障害に関連する有害事象、アナフィラキシーに関連する有害事象、過敏症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について示した。

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験において、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。また、治験薬投与部位に発現した副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-46 に添付した。

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、プラセボ群で 9.1%（20/220）、SI-613 30 mg 群で 8.6%（19/220）であり、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、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）に認められた。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）であった。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）に認められた。このうち、注射部位関節痛はプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の各 1 例において複数回発現した。因果関係ありと判断された有害事象の重症度は、プラセボ群で発現した関節滲出液、SI-613 30 mg 群で発現したアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び注射部位関節痛は中等度であり、その他の事象は軽度であった。SI-613 30 mg 群で発現した注射部位関節痛のうち 1 例は薬剤等の処置により軽快と判断され、その他の因果関係ありと判断された有害事象はいずれも薬剤等による処置により又は処置なく回復と判断された。

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。

表 2.7.4.2-19. 治験薬投与部位に発現した有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30 mg N=220 n (%)
全ての有害事象	20 (9.1)	19 (8.6)
免疫系障害	0	2 (0.9)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.5)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	10 (4.5)	9 (4.1)
関節痛	3 (1.4)	3 (1.4)
関節滲出液	1 (0.5)	0
関節硬直	1 (0.5)	0
関節腫脹	1 (0.5)	0
四肢不快感	0	1 (0.5)
変形性関節症	3 (1.4)	4 (1.8)
滑膜炎	1 (0.5)	0
腱炎	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.1)	8 (3.6)
注射部位関節不快感	1 (0.5)	0
注射部位関節痛	6 (2.7)	6 (2.7)
注射部位関節腫脹	1 (0.5)	0
注射部位疼痛	2 (0.9)	0
倦怠感	0	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0
注入に伴う反応	1 (0.5)	0

MedDRA/J Version.21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-22 改編〕

b) 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を表 2.7.4.2-20 に示した。また、治験薬投与部位に発現した関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-47、表 2.7.4.7-48 に添付した。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 4.9%（7/144）、SI-613 30 mg 群で 6.8%（10/146）であり、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）に認められた。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、プラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 1.4%（2/146）であった。プラセボ群では、注射部位関節痛が 0.7%（1/144）、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。このうち、注射部位関節腫脹は複数回発現した。因果関係ありと判断された有害事象の重症度はいずれも軽度であり、注射部位関節痛及び注射部位関腫脹は処置なく回復と判断され、筋骨格痛は処置なく未回復で治験を終了した。

治験薬投与部位に発現した有害事象のうち、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。

表 2.7.4.2-20. 治験薬投与部位に発現した有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30 mg N=146 n (%)
全ての有害事象	7 (4.9)	10 (6.8)
神経系障害	1 (0.7)	0
肘部管症候群	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.4)
関節裂隙狭小化	0	1 (0.7)
筋骨格痛	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.2)	8 (5.5)
注射部位内出血	1 (0.7)	0
注射部位湿疹	1 (0.7)	0
注射部位知覚低下	0	1 (0.7)
注射部位損傷	1 (0.7)	0
注射部位関節痛	3 (2.1)	6 (4.1)
注射部位関節腫脹	0	1 (0.7)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-29 改編〕

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験において、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した。また、治験薬投与部位に発現した副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-49、治験薬投与部位に発現した関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-50、表 2.7.4.7-51 に添付した。

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）であった。内訳は、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 7.8%（13/166）であった。全て注射部位関節痛であり、このうち 6 例では複数回発現した。因果関係ありと判断された注射部位関節痛は、重症度は全て軽度であり、1 例は薬剤処置により発現翌日に回復し、7 例は処置なく発現当日又は発現翌日に回復し、残りの 5 例も処置を要さず回復と判断された。

治験薬投与部位に発現した有害事象のうち、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。

613/1032 試験で認められ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った。

表 2.7.4.2-21. 治験薬投与部位に発現した有害事象：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 (%)
全ての有害事象	12 (9.5)	6 (15.0)	18 (10.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	0	2 (1.2)
関節ロック	1 (0.8)	0	1 (0.6)
変形性関節症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (8.7)	5 (12.5)	16 (9.6)
注射部位関節滲出液	1 (0.8)	0	1 (0.6)
注射部位関節痛	9 (7.1)	5 (12.5)	14 (8.4)
注射部位関節腫脹	1 (0.8)	0	1 (0.6)
注射部位浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.5)	1 (0.6)
上顆炎	0	1 (2.5)	1 (0.6)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-20 改編〕

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験において、SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」（広域）に基づく消化管障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。

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。

表 2.7.4.2-22. 消化管障害に関連する有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30 mg N=220 n (%)
全ての有害事象	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	1 (0.5)
胃潰瘍	0	1 (0.5)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-24 改編〕

b) 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において、消化管障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-23 に示した。また、消化管障害に関連する関節ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-52 に添付した。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で、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 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。

表 2.7.4.2-23. 消化管障害に関連する有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30 mg N=146 n (%)
全ての有害事象	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	1 (0.7)
腹部不快感	0	1 (0.7)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-33 改編〕

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験において、消化管障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した。また、消化管障害に関連する関節ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-53 に添付した。

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、その内訳は、胃潰瘍及びびらん性胃炎が各 0.6%（1/166）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認められなかった。

消化管障害に関連する有害事象のうち、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。

613/1032 試験において消化管障害に関連する有害事象に関し、新たに認められた傾向はなかった。

表 2.7.4.2-24. 消化管障害に関連する有害事象：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 (%)
全ての有害事象	2 (1.6)	0	2 (1.2)
胃腸障害	2 (1.6)	0	2 (1.2)
胃潰瘍	1 (0.8)	0	1 (0.6)
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-22 改編〕

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験において、SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）に基づくアナフィラキシーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した。また、アナフィラキシーに関連する副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-54 に添付した。

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の発現頻度は、プラセボ群で 2.7%（6/220）、SI-613 30 mg 群で 1.8%（4/220）であり、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）、そう痒症、咳嗽及び蕁麻疹が各 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）に認められた。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。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。

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ショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例であり、いずれの事象も因果関係ありと判断された。

表 2.7.4.2-25. アナフィラキシーに関連する有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30 mg N=220 n (%)
全ての有害事象	6 (2.7)	4 (1.8)
免疫系障害	0	2 (0.9)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.5)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0
咳嗽	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3)	2 (0.9)
そう痒症	1 (0.5)	0
発疹	4 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (0.5)	2 (0.9)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-28 改編〕

b) 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において、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-26 に示した。また、アナフィラキシーに関連する関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-55、表 2.7.4.7-56 に添付した。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 2.8%（4/144）、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）であり、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）に認められた。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で呼吸困難が 0.7%（1/146）に認められた。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。治験薬との因果関係は、いずれも関連ありと判断されたが、軽度であり、バイタルサインに大きな変化はなく、薬剤等による処置を必要とせず発現当日に回復した。また、当該被験者において治験薬 1 回目及び 3 回目投与後には、有害事象の発現は認められなかった。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。

アナフィラキシーに関連する有害事象のうち、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。

表 2.7.4.2-26. アナフィラキシーに関連する有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30 mg N=146 n (%)
全ての有害事象	4 (2.8)	5 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (2.7)
喘息	0	2 (1.4)
咳嗽	0	1 (0.7)
呼吸困難	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1)	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)	0
蕁麻疹	1 (0.7)	0
臨床検査	1 (0.7)	0
血圧低下	1 (0.7)	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-41 改編〕

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の発現頻度を表 2.7.4.2-27 に示した。また、アナフィラキシーに関連する関節ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-57 に添付した。

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。その内訳は、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）に認められた。このうち因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。

アナフィラキシーに関連する有害事象のうち、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。

613/1032 試験で認めら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った。

表 2.7.4.2-27. アナフィラキシーに関連する有害事象：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 (%)
全ての有害事象	4 (3.2)	3 (7.5)	7 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.5)	1 (0.6)
喘息	0	1 (2.5)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
紅斑	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
蕁麻疹	2 (1.6)	0	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
胸部不快感	0	1 (2.5)	1 (0.6)
浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-26 改編〕

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験において、SMQ「過敏症」（広域）に基づく過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-28 に示した。また、過敏症に関連する副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-58 に添付した。

過敏症に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 5.5%（12/220）であり、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）に認められた。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。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。

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。

表 2.7.4.2-28. 過敏症に関連する有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30 mg N=220 n (%)
全ての有害事象	12 (5.5)	12 (5.5)
感染症および寄生虫症	2 (0.9)	2 (0.9)
結膜炎	2 (0.9)	2 (0.9)
免疫系障害	0	3 (1.4)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.5)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	0	1 (0.5)
眼障害	0	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)	0
口内炎	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (3.6)	7 (3.2)
皮膚炎	1 (0.5)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0
湿疹	2 (0.9)	5 (2.3)
そう痒症	1 (0.5)	0
発疹	4 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (0.5)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0
注入に伴う反応	1 (0.5)	0

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-26 改編〕

b) 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において過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-29 に示した。また、過敏症に関する関節ごとの有害事象を表 2.7.4.7-59 に添付した。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で、過敏症に関連する有害事象の発現頻度はプラセボ群で 3.5%（5/144）、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）であり、投与群間で発現頻度に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。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

過敏症に関連する有害事象のうち、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。

表 2.7.4.2-29. 過敏症に関連する有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30 mg N=146 n (%)
全ての有害事象	5 (3.5)	5 (3.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7)
結膜炎	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (0.7)
季節性アレルギー	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.4)
喘息	0	2 (1.4)
胃腸障害	1 (0.7)	0
口内炎	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1)	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)	0
蕁麻疹	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0
注射部位湿疹	1 (0.7)	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-37 改編〕

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験において、過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-30 に示した。また、過敏症に関連する関節ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-60 に添付した。

613/1032 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、その内訳は、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）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認められなかった。

過敏症に関連する有害事象のうち、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。

613/1032 試験で認められた過敏症に関連する有害事象は、プラセボ対照試験と同様であった。

表 2.7.4.2-30. 過敏症に関連する有害事象：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 (%)
全ての有害事象	16 (12.7)	7 (17.5)	23 (13.9)
免疫系障害	1 (0.8)	0	1 (0.6)
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.6)
眼障害	2 (1.6)	0	2 (1.2)
アレルギー性結膜炎	2 (1.6)	0	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.5)	1 (0.6)
喘息	0	1 (2.5)	1 (0.6)
胃腸障害	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
口内炎	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	11 (8.7)	6 (15.0)	17 (10.2)
皮膚炎	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
接触皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
薬疹	1 (0.8)	0	1 (0.6)
湿疹	6 (4.8)	4 (10.0)	10 (6.0)
紅斑	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
蕁麻疹	2 (1.6)	0	2 (1.2)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-24 改編〕

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験において、SMQ「急性腎不全」（広域）、SMQ「慢性腎臓病」（広域）、PT「尿中血陽性」に基づく腎機能に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-31 に示した。

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。

表 2.7.4.2-31. 腎機能に関連する有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30 mg N=220 n (%)
全ての有害事象	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.5)
腎機能障害	0	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	0

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 12.2-2 改編〕

b) 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において、腎機能に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-32 に示した。また、腎機能に関連する関節ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-61 に添付した。

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。

表 2.7.4.2-32. 腎機能に関連する有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30 mg N=146 n (%)
全ての有害事象	0	1 (0.7)
臨床検査	0	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.7)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 12.2-2 改編〕

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験において、腎機能に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-33 に示した。また、腎機能に関連する関節ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7-62 に添付した。

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。

表 2.7.4.2-33. 腎機能に関連する有害事象：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 (%)
全ての有害事象	2 (1.6)	0	2 (1.2)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.8)	0	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	1 (0.6)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	1 (0.6)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 12.2-2 改編〕

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験において、SMQ「心不全」（広域）、SMQ「虚血性心疾患」（広域）、SMQ「不整脈」（広域）に基づく心臓血管系に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-34 に示した。

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。

表 2.7.4.2-34. 心臓血管系に関連する有害事象：613/1031 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=220 n (%)	SI-613 30 mg N=220 n (%)
全ての有害事象	3 (1.4)	7 (3.2)
心臓障害	0	2 (0.9)
不安定狭心症	0	1 (0.5)
不整脈	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	2 (0.9)	4 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	4 (1.8)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 12.2-2 改編〕

b) 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において、心臓血管系に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-35 に示した。また、心臓血管系に関連する関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-63、表 2.7.4.7-64 に添付した。

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。因果関係ありと判断された動悸は、重症度は軽度であり、投与日当日に発現し、処置なく発現日当日に回復と判断された。

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。

表 2.7.4.2-35. 心臓血管系に関連する有害事象：613/1033 試験

器官別大分類 基本語	Placebo N=144 n (%)	SI-613 30 mg N=146 n (%)
全ての有害事象	0	3 (2.1)
心臓障害	0	3 (2.1)
動悸	0	3 (2.1)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 12.2-2 改編〕

2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験において、心臓血管系に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-36 に示した。また、心臓血管系に関連する関節ごとの有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-65、表 2.7.4.7-66 に添付した。

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。因果関係ありと判断された動悸は、いずれも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、1 件目は処置なく発現後 9 日に回復と判断され、2 件目は処置なく発現日当日に回復と判断された。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。

表 2.7.4.2-36. 心臓血管系に関連する有害事象：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 (%)
全ての有害事象	6 (4.8)	1 (2.5)	7 (4.2)
心臓障害	4 (3.2)	1 (2.5)	5 (3.0)
急性心筋梗塞	1 (0.8)	0	1 (0.6)
不安定狭心症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
心房細動	1 (0.8)	0	1 (0.6)
動悸	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	1 (0.6)
浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.8)	0	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.6)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 12.2-2 改編〕

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

全ての報告された死亡以外の重篤な有害事象は、各試験の治験総括報告書及び〔2.7.6.2.6.1、2.7.6.3.6.1、2.7.6.4.6.1、2.7.6.5.6.1、2.7.6.6.6.1〕に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験、613/1033 試験及び 613/1032 試験のいずれの試験においても中央測定を実施した。中央測定で採用した基準値を表 2.7.4.7-67 に添付した。

2.7.4.3.1 臨床検査値のベースラインからの変化

（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における、臨床検査値の各項目の推移を表 2.7.4.7-68、表 2.7.4.7-69、表 2.7.4.7-70 に添付した。

いずれの試験のいずれの投与群でも、臨床検査値の各項目に特記すべきベースラインからの変化は認められなかった。

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における、臨床検査値の各項目の推移を表 2.7.4.7-71 に添付した。

いずれの投与群でも、臨床検査値の各項目に特記すべきベースラインからの変化は認められなかった。

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、臨床検査値の各項目の推移を表 2.7.4.7-72 に添付した。

臨床検査値の各項目に特記すべきベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.3.2 個々の被験者の臨床検査値の変化

（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のうち、613/1022 試験及び 613/1031 試験の臨床検査値の各項目のシフトテーブルを表 2.7.4.7-73、表 2.7.4.7-74、表 2.7.4.7-75、表 2.7.4.7-76、表 2.7.4.7-77、表 2.7.4.7-78 に添付した。なお、613/1021 試験では個々の症例の推移を作成した〔5.3.5.1-1〕。

613/1022 試験及び 613/1031 試験において、個々の被験者の臨床検査値に特定の変動は認められなかった。

613/1021 試験において、SOC「臨床検査」に該当する有害事象は、プラセボ群で 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群で 12.5%（5/40）、SI-613 30 mg 群で 14.6%（6/41）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった表 2.7.4.7-7。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、重症度はいずれの事象も軽度であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した臨床検査値の異常変動に関する有害事象は、尿中ブドウ糖陽性（SI-613 15 mg 群 2.5%（1/40）、SI-613 30 mg 群 7.3%（3/41））であった。

613/1022 試験において、SOC「臨床検査」に該当する有害事象は、プラセボ群で 6.7%（6/89）、SI-613 30 mg 群で 4.6%（4/87）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった表 2.7.4.7-8。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、重症度はいずれの事象も軽度であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した臨床検査値の異常変動に関する有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 3.4%（3/89）、SI-613 30 mg 群 2.3%（2/87））であった。

613/1031 試験において、SOC「臨床検査」に該当する有害事象は、プラセボ群で 3.2%（7/220）、SI-613 30 mg 群で 8.2%（18/220）であり、プラセボ群に比べて SI-613 30 mg 群で多く発現し、そのうち、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表 2.7.4.7-9。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 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常の各 1 例（0.5%（1/220））であった。重症度はいずれの事象も軽度であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した臨床検査値の異常変動に関する有害事象は認められなかった。

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における、臨床検査値の各項目のシフトテーブルを表 2.7.4.7-79、表 2.7.4.7-80、表 2.7.4.7-81、表 2.7.4.7-82 に添付した。

個々の被験者の臨床検査値に特定の変動は認められなかった。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で、SOC「臨床検査」に該当する有害事象は、プラセボ群で 4.2%（6/144）、SI-613 30 mg 群で 2.1%（3/146）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは認められなかった表 2.7.4.7-12。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。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、重症度はいずれの事象も軽度であった。肩、肘、股及び足関節合計でいずれかの投与群で 2%以上に発現した臨床検査値の異常変動に関する有害事象は認められなかった。

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、臨床検査値の各項目のシフトテーブルを表 2.7.4.7-83、表 2.7.4.7-84、表 2.7.4.7-85 に添付した。

個々の被験者の臨床検査値に特定の変動は認められなかった。

613/1032 試験において、SOC「臨床検査」に該当する有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 5.4%（9/166）に認められた表 2.7.4.7-14。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重症度は、軽度が 4.8%（8/166）、中等度が 0.6%（1/166）であった。613/1031 試験で SI-613 30 mg 群に多く認められた肝機能に関連する臨床検査値異常による有害事象は 3 例に認められ、血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（同一症例）、血中アルカリホスファターゼ増加並びに肝機能検査異常が各 1 例であった。重症度は、血中アルカリホスファターゼ増加は中等度で、その他はいずれも軽度であった。血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、最終来院時（投与後 52 週時）の検査で発現し、処置なく未回復のまま試験を終了した。その他は処置なく治験中に回復と判断された。膝、肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した臨床検査値の異常変動に関する有害事象は認められなかった〔5.3.5.2-1〕。

613/1032 試験において、新たに認められた傾向はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

2.7.4.4.1.1 バイタルサインのベースラインからの変化

（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における、バイタルサインの各項目の推移を表 2.7.4.7-86、表 2.7.4.7-87、表 2.7.4.7-88 に添付した。

613/1021 試験において、バイタルサインに関する有害事象は認められなかった。613/1022 試験では、頻脈がプラセボ群で 1.1%（1/89）、血圧上昇が SI-613 30 mg 群で 1.1%（1/87）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。613/1031 試験では、発熱がプラセボ群で 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群で 0.5%（1/220）、外来血圧上昇が SI-613 30 mg 群で 0.5%（1/220）、血圧上昇がプラセボ群で 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群で 0.5%（1/220）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

いずれの試験のいずれの投与群でも、バイタルサインの各項目に特記すべきベースラインからの変化は認められなかった。

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における、バイタルサインの各項目の推移を表 2.7.4.7-89 に添付した。

613/1033 試験において、バイタルサインに関連する有害事象として、発熱が股関節の SI-613 30 mg 群で 2 例、血圧低下が肘関節のプラセボ群で 1 例、血圧上昇が足関節のプラセボ群で 1 例に認められた。このうち股関節の SI-613 30 mg 群に発現した発熱の 1 例は治験薬との因果関係ありと判断され、重症度は軽度であり、発現日当日に処置なく回復した。

いずれの投与群でも、バイタルサインの各項目に特記すべきベースラインからの変化は認められなかった。

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、バイタルサインの各項目の推移を表 2.7.4.7-90 に添付した。

613/1032 試験において、バイタルサインに関する有害事象は膝、肩、肘、股及び足関節合計で発熱が 3.0%（5/166）、血圧上昇が 2.4%（4/166）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサインの各項目に特記すべきベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 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。

（1） プラセボ対照試験

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

膝 OA 患者を対象とした試験における、関節徒手検査結果のベースラインと比較して悪化した症例の頻度を表 2.7.4.4-1、表 2.7.4.4-2 に示した。また、関節徒手検査結果のシフトテーブルを表 2.7.4.7-91、表 2.7.4.7-92 に添付した。なお、検査を実施した被験者数を各時期の母数として評価した。

いずれの試験においても、関節滲出液、腫脹、発赤、及び熱感について（熱感は 613/1031 試験のみ評価）、ベースラインからの悪化が認められた被験者の頻度に、いずれの時期でも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。また、関節徒手検査結果に特定の変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-1. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1022 試験

	Joint effusion		Swelling		Redness	
Timepoint	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
	N=89	N=87	N=89	N=87	N=89	N=87
Week 1	7 (7.9)	6 (6.9)	9 (10.1)	4 (4.6)	1 (1.1)	2 (2.3)
Week 2	6 (7.1)	4 (4.6)	8 (9.4)	0	1 (1.2)	0
Week 4	6 (7.2)	5 (5.8)	7 (8.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
Week 6	4 (4.9)	1 (1.2)	7 (8.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
Week 8	5 (6.0)	2 (2.4)	7 (8.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.2)
Week 10	3 (3.7)	2 (2.4)	5 (6.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
Week 12	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (4.9)	3 (3.6)	2 (2.5)	2 (2.4)
Week 16	2 (2.5)	3 (3.6)	6 (7.4)	7 (8.3)	2 (2.5)	1 (1.2)
Week 20	2 (2.5)	3 (3.7)	4 (4.9)	5 (6.1)	2 (2.5)	1 (1.2)
Week 24	0	2 (2.4)	3 (3.7)	5 (6.1)	2 (2.5)	1 (1.2)

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of joint examination at each timepoint.
〔5.3.5.1-2 Table14.3.4-6 改編〕

表 2.7.4.4-2. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1031 試験

	Joint effusion		Swelling		Redness		Warmth	
Timepoint	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
	N=220	N=220	N=220	N=220	N=220	N=220	N=220	N=220
Week 1	15 (6.8)	13 (5.9)	17 (7.8)	14 (6.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
Week 2	13 (6.0)	13 (6.0)	17 (7.9)	8 (3.7)	2 (0.9)	0	9 (4.2)	6 (2.8)
Week 4	11 (5.2)	15 (6.9)	11 (5.2)	10 (4.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.9)	5 (2.3)
Week 6	18 (8.5)	8 (3.7)	15 (7.1)	11 (5.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.9)	9 (4.2)
Week 8	10 (4.7)	11 (5.1)	11 (5.2)	9 (4.2)	2 (0.9)	3 (1.4)	7 (3.3)	5 (2.3)
Week 10	12 (5.6)	7 (3.3)	12 (5.6)	10 (4.7)	3 (1.4)	0	7 (3.3)	6 (2.8)

	Joint effusion		Swelling		Redness		Warmth	
Timepoint	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220
Week 12	10 (4.7)	4 (1.9)	11 (5.2)	8 (3.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.8)
Week 16	14 (6.6)	6 (2.9)	14 (6.6)	8 (3.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.5)
Week 20	8 (3.8)	9 (4.4)	9 (4.3)	13 (6.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.9)	5 (2.4)
Week 24	9 (4.3)	6 (2.9)	10 (4.8)	8 (3.9)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of joint examination at each timepoint.
〔5.3.5.1-3 Table14.3.4-6 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における、関節徒手検査結果のベースラインと比較して悪化した症例の頻度を表 2.7.4.4-3 に示した。また、関節徒手検査のシフトテーブルを表 2.7.4.7-93 に添付した。なお、検査を実施した被験者数を各時期の母数として評価した。

613/1033 試験において、関節滲出液、腫脹、発赤、及び熱感について、ベースラインからの悪化が認められた被験者の頻度に、いずれの時期でも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。対象関節間及びそれぞれの対象関節の投与群間においても、ベースラインからの悪化が認められた被験者の頻度に大きな違いはなかった。また、関節徒手検査結果に特定の変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-3. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1033 試験

	Joint effusion		Swelling		Redness		Warmth	
Timepoint	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146
Week 1	4 (2.8)	3 (2.1)	8 (5.6)	7 (4.8)	0	0	4 (2.8)	2 (1.4)
Week 2	3 (2.1)	0	6 (4.2)	7 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (0.7)
Week 4	3 (2.1)	0	6 (4.2)	5 (3.4)	0	0	5 (3.5)	1 (0.7)
Week 6	4 (2.8)	0	5 (3.5)	7 (4.8)	0	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (0.7)
Week 8	4 (2.8)	1 (0.7)	7 (5.0)	5 (3.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (4.3)	1 (0.7)
Week 10	3 (2.1)	1 (0.7)	10 (7.1)	7 (4.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
Week 12	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (3.5)	1 (0.7)	0	4 (2.9)	1 (0.7)

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of joint examination at each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Table12.5-1 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、関節徒手検査結果のベースラインと比較して悪化した症例の頻度を表 2.7.4.4-4 に示した。また、関節徒手検査のシフトテーブルを表 2.7.4.7-94 に添付した。なお、検査を実施した被験者数を各時期の母数として評価した。

613/1032 試験において、関節滲出液、腫脹、発赤、及び熱感について、ベースラインからの悪化が認められた被験者の頻度に、初回投与後 2 週から初回投与後 52 週まで大きな変化はなかった。また、臨床上問題となる変化は認められなかった。投与回数に増加に伴い悪化した被験者の頻度が増

加する傾向はなく、SI-613 30 mg 群の長期投与による新たな傾向は認められなかった。また、関節徒手検査結果に特定の変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-4. 関節徒手検査のベースラインから悪化した被験者の頻度：613/1032 試験

Timepoint	Joint effusion SI-613 30 mg N=166	Swelling SI-613 30 mg N=166	Redness SI-613 30 mg N=166	Warmth SI-613 30 mg N=166
Week 2	3 (1.8)	4 (2.4)	0	0
Week 4	7 (4.2)	5 (3.0)	0	1 (0.6)
Week 8	5 (3.0)	4 (2.4)	0	1 (0.6)
Week 12	5 (3.1)	4 (2.5)	0	0
Week 16	5 (3.1)	6 (3.8)	0	0
Week 20	5 (3.1)	5 (3.1)	0	0
Week 24	5 (3.2)	6 (3.8)	0	0
Week 28	4 (2.5)	5 (3.2)	0	0
Week 32	2 (1.3)	3 (1.9)	0	0
Week 36	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
Week 40	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
Week 44	4 (2.5)	2 (1.3)	0	0
Week 48	4 (2.5)	4 (2.5)	0	0
Week 52	2 (1.3)	3 (1.9)	0	0

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of joint examination at each timepoint.
〔5.3.5.2-1 Table14.3.4-6 改編〕

2.7.4.4.3 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の変化（骨棘、関節裂隙狭小化、骨硬化、骨端変形）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。撮像した画像の評価方法は 2.7.4.1.1.2 に示した。

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験における、X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度を表 2.7.4.4-5 に示した。なお、検査を実施した被験者数を各時期の母数として評価した。

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、骨棘はプラセボ群で 0.9%（2/219）、SI-613 30 mg 群で 1.8%（4/220）、関節裂隙狭小化はプラセボ群で 3.2%（7/219）、SI-613 30 mg 群で 3.6%（8/220）、骨硬化はプラセボ群で 0.5%（1/219）、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）、骨端変形はプラセボ群で 0.5%（1/219）、SI-613 30 mg 群で 0%（0/220）であり、「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かった。「変化あり」と判断され

た所見は、いずれも有害事象には該当しないと判断され、臨床上問題となる変化も認められなかった。

表 2.7.4.4-5. X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度：613/1031 試験

Parameter	Timepoint	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220
Osteophyte	Week24/Discontinuation	2 (0.9)	4 (1.8)
Joint space		7 (3.2)	8 (3.6)
Osteosclerosis		1 (0.5)	2 (0.9)
Deformity of epiphysis		1 (0.5)	0

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of X-ray imaging changes at each timepoint.
〔5.3.5.1-3 Table14.3.4-7 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における、X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度を表 2.7.4.4-6 に示した。なお、検査を実施した被験者数を各時期の母数として評価した。

613/1033 試験の肩、肘、股及び足関節合計で最終評価時（初回投与後 12 週又は中止時）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、骨棘はプラセボ群で 1.4%（2/144）、SI-613 30 mg 群で 0.7%（1/146）、関節裂隙狭小化はプラセボ群で 2.1%（3/144）、SI-613 30 mg 群で 5.5%（8/146）、骨硬化はプラセボ群で 2.1%（3/144）、SI-613 30 mg 群で 2.7%（4/146）、骨端変形はプラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 0.7%（1/146）であった。股関節では、関節裂隙狭小化がプラセボ群では認められなかったのに対し、SI-613 30 mg 群では 10.9%（5/146）と多く認められたが、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。X 線検査に関連する有害事象として、肩関節では SI-613 30 mg 群の 1 例に関節裂隙狭小化が認められ、重症度は軽度、治験薬との因果関係は否定された。その他の対象関節でも臨床上問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-6. X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度：613/1033 試験

Parameter	Timepoint	Placebo N=144	SI-613 30 mg N=146
Osteophyte	Week12/Discontinuation	2 (1.4)	1 (0.7)
Joint space		3 (2.1)	8 (5.5)
Osteosclerosis		3 (2.1)	4 (2.7)
Deformity of epiphysis		1 (0.7)	1 (0.7)

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of X-ray imaging changes at each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Table14.3.4-9 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度を表 2.7.4.4-7 に示した。なお、検査を実施した被験者数を各時期の母数として評価した。

613/1032 試験において、初回投与後 24 週及び最終評価時（52 週時又は中止時）にベースラインから「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、骨棘が 0%（0/158）及び 0.6%（1/166）、関節裂隙狭小化が 1.9%（3/158）及び 2.4%（4/166）、骨硬化が 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。「変化あり」と判断された被験者のうち、初回投与後 24 週の関節裂隙狭小化で「変化あり」と判断された膝関節の 1 例で変形性関節症の有害事象が認められた。当該有害事象の因果関係は「関連なし」とされ、治験薬の投与中止又は中断はなく、初回投与後 52 週でさらなる変化は認められなかった。その他の所見は、いずれも有害事象には該当しないと判断され、臨床上問題となる変化は認められなかった。

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、SI-613 30 mg の長期投与による新たな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.4-7. X 線検査で関節構造の変化を示した被験者の頻度：613/1032 試験

Parameter	Timepoint	Knee SI-613 30 mg N=126	Except for Knee SI-613 30 mg N=40	Total SI-613 30 mg N=166
Osteophyte	Week24	0	0	0
	Week52/Discontinuation	0	1 (2.5)	1 (0.6)
Joint space	Week24	3 (2.5)	0	3 (1.9)
	Week52/Discontinuation	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
Osteosclerosis	Week24	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	Week52/Discontinuation	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
Deformity of epiphysis	Week24	0	0	0
	Week52/Discontinuation	0	0	0

n(%)
Percentages are based on the number of the subjects who completed the assessment of X-ray imaging changes at each timepoint.
〔5.3.5.2-1 Table14.3.4-7 改編〕

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験における、性別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5-1 に、性別のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-2 に、性別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-3 に示した。性別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.1-3〕に示した。

613/1031 試験において、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）に有害事象が認められ、いずれの集団も投与群間で違いは認められなかった。また、性別間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）に認められ、いずれも投与群間で違いは認められなかった。また、性別間の副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

性別のいずれかの投与群で発現した副作用について、投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-1. 性別の有害事象及び副作用の要約：613/1031 試験

	Male		Female	
	Placebo N=75	SI-613 30 mg N=75	Placebo N=145	SI-613 30 mg N=145
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	38 (50.7)	45 (60.0)	88 (60.7)	89 (61.4)
Treatment-related TEAEs	4 (5.3)	3 (4.0)	3 (2.1)	6 (4.1)

〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-33 改編〕

表 2.7.4.5-2. 性別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1031 試験

器官別大分類	Male		Female	
	Placebo N=75	SI-613 30 mg N=75	Placebo N=145	SI-613 30 mg N=145
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	9 (12.0)	7 (9.3)	21 (14.5)	30 (20.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1 (1.3)	4 (5.3)	6 (4.1)	6 (4.1)
変形性関節症	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.1)	3 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症				
靭帯捻挫	0	4 (5.3)	1 (0.7)	3 (2.1)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-34 改編〕

表 2.7.4.5-3. 性別の全ての副作用の発現頻度：613/1031 試験

器官別大分類	Male		Female	
	Placebo N=75	SI-613 30 mg N=75	Placebo N=145	SI-613 30 mg N=145
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての副作用	4 (5.3)	3 (4.0)	3 (2.1)	6 (4.1)
免疫系障害	0	0	0	2 (1.4)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.7)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.4)	0
関節痛	0	0	1 (0.7)	0
関節硬直	0	0	1 (0.7)	0
関節滲出液	1 (1.3)	0	0	0
四肢不快感	0	1 (1.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.1)
注射部位関節不快感	1 (1.3)	0	0	0
注射部位関節痛	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.1)
注射部位疼痛	1 (1.3)	0	0	0
臨床検査	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	0	1 (1.3)	0	0

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-35 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における、性別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5-4 に、性別のいずれかの投与群で肩、肘、股及び足関節合計で5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に、性別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-6 に示した。性別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.1-4〕に示した。

613/1033 試験において、肩、肘、股及び足関節合計で男性のプラセボ群 40.7%（22/54）、SI-613 30 mg 群 47.2%（25/53）、女性のプラセボ群 33.3%（30/90）、SI-613 30 mg 群 50.5%（47/93）に有害事象が認められ、女性では 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）に認められ、女性ではプラセボ群 1.1%（1/90）、SI-613 30 mg 群 4.3%（4/93）に認められ、いずれも投与群間で違いは認められなかった。また、性別間の副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

性別のいずれかの投与群で発現した副作用について、投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-4. 性別の有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験

	Male		Female	
	Placebo N=54	SI-613 30 mg N=53	Placebo N=90	SI-613 30 mg N=93
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	22 (40.7)	25 (47.2)	30 (33.3)	47 (50.5)
Treatment-related TEAEs	0	2 (3.8)	1 (1.1)	4 (4.3)

〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-48 改編〕

表 2.7.4.5-5. 性別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1033 試験

器官別大分類	Male		Female	
	Placebo N=54	SI-613 30 mg N=53	Placebo N=90	SI-613 30 mg N=93
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	4 (7.4)	3 (5.7)	9 (10.0)	18 (19.4)
胃腸障害				
悪心	0	0	0	5 (5.4)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-49 改編〕

表 2.7.4.5-6. 性別の全ての副作用の発現頻度：613/1033 試験

器官別大分類	Male		Female	
	Placebo N=54	SI-613 30 mg N=53	Placebo N=90	SI-613 30 mg N=93
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての副作用	0	2 (3.8)	1 (1.1)	4 (4.3)
神経系障害	0	0	0	1 (1.1)
振戦	0	0	0	1 (1.1)
心臓障害	0	1 (1.9)	0	0
動悸	0	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.1)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.1)
胃腸障害	0	0	0	1 (1.1)
悪心	0	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)
筋骨格痛	0	1 (1.9)	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.1)	3 (3.2)
注射部位関節痛	0	0	1 (1.1)	0
注射部位関節腫脹	0	0	0	1 (1.1)
倦怠感	0	0	0	2 (2.2)
発熱	0	0	0	1 (1.1)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-50 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、発現した有害事象の性別の発現頻度を表 2.7.4.5-7 に、性別で膝、肩、肘、股及び足関節合計で 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-8 に、性別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-9 に示した。性別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.2-1〕に示した。

613/1032 試験において、膝、肩、肘、股及び足関節合計で、男性の 66.0%（33/50）、女性の 80.2%（93/116）に有害事象が認められ、女性の方が有害事象の発現頻度が高かった。

副作用は男性の 8.0%（4/50）、女性の 9.5%（11/116）に認められ、性別間の副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

性別のいずれかの群で認められた副作用について、性別間で発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-7. 性別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験

	Male N=50	Female N=116
	n (%)	n (%)
Any TEAEs	33 (66.0)	93 (80.2)
Treatment-related TEAEs	4 (8.0)	11 (9.5)

〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-31 改編〕

表 2.7.4.5-8. 性別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1032 試験

器官別大分類 **基本語**	Male N=50 n (%)	Female N=116 n (%)
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	3 (6.0)	3 (2.6)
上咽頭炎	13 (26.0)	28 (24.1)
胃腸障害		
胃食道逆流性疾患	3 (6.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	1 (2.0)	9 (7.8)
筋骨格系および結合組織障害		
変形性関節症	5 (10.0)	8 (6.9)
変形性脊椎症	3 (6.0)	2 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位関節痛	5 (10.0)	9 (7.8)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	3 (6.0)	14 (12.1)
創傷	3 (6.0)	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-32 改編〕

表 2.7.4.5-9. 性別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験

器官別大分類 基本語	Male N=50 n (%)	Female N=116 n (%)
全ての副作用	4 (8.0)	11 (9.5)
神経系障害	0	1 (0.9)
頭痛	0	1 (0.9)
心臓障害	0	1 (0.9)
動悸	0	1 (0.9)
胃腸障害	0	1 (0.9)
嘔吐	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.0)	10 (8.6)
注射部位関節痛	4 (8.0)	9 (7.8)
倦怠感	0	1 (0.9)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-33 改編〕

2.7.4.5.1.2 年齢

（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）

膝 OA 患者を対象とした試験における、年齢別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5-10 に、年齢別のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-11 に、年齢別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-12 に示した。年齢別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.1-3〕に示した。

613/1031 試験において、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）に有害事象が認められ、いずれの集団も投与群間で有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。また、年齢間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）に認められ、いずれも投与群間で違いは認められなかった。また、年齢別の副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

年齢別のいずれかの投与群で発現した副作用について、投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-10. 年齢別の有害事象及び副作用の要約：613/1031 試験

	<65 years		65 years≤	
	Placebo N=119	SI-613 30 mg N=100	Placebo N=101	SI-613 30 mg N=120
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	64 (53.8)	55 (55.0)	62 (61.4)	79 (65.8)
Treatment-related TEAEs	5 (4.2)	4 (4.0)	2 (2.0)	5 (4.2)

〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-30 改編〕

表 2.7.4.5-11. 年齢別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1031 試験

器官別大分類	<65 years		65 years≤	
	Placebo N=119	SI-613 30 mg N=100	Placebo N=101	SI-613 30 mg N=120
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	13 (10.9)	13 (13.0)	17 (16.8)	24 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	4 (3.4)	7 (7.0)	3 (3.0)	3 (2.5)
変形性関節症	6 (5.0)	0	2 (2.0)	7 (5.8)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	0	1 (1.0)	5 (5.0)	3 (2.5)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-31 改編〕

表 2.7.4.5-12. 年齢別の全ての副作用の発現頻度：613/1031 試験

器官別大分類	<65 years		65 years≤	
	Placebo N=119	SI-613 30 mg N=100	Placebo N=101	SI-613 30 mg N=120
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての副作用	5 (4.2)	4 (4.0)	2 (2.0)	5 (4.2)
免疫系障害	0	2 (2.0)	0	0
アナフィラキシー反応	0	1 (1.0)	0	0
アナフィラキシーショック	0	1 (1.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.5)	0	0	1 (0.8)
関節痛	1 (0.8)	0	0	0
関節滲出液	1 (0.8)	0	0	0
関節硬直	1 (0.8)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (1.7)
注射部位関節不快感	1 (0.8)	0	0	0
注射部位関節痛	1 (0.8)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (1.7)
注射部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	2 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.8)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-32 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における、年齢別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5-13 に、年齢別のいずれかの投与群で肩、肘、股及び足 OA 患者合計で 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-14 に、年齢別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-15 に示した。年齢別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.1-4〕に示した。

613/1033 試験において、肩、肘、股及び足 OA 患者合計で 65 歳未満のプラセボ群 37.8%（28/74）、SI-613 30 mg 群 49.3%（33/67）、65 歳以上 75 歳以下のプラセボ群 43.2%（19/44）、SI-613 30 mg 群 44.7%（21/47）、75 歳超のプラセボ群 19.2%（5/26）、SI-613 30 mg 群 56.3%（18/32）に有害事象が認められ、65 歳未満の集団及び 75 歳超の集団では、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。

副作用は 65 歳未満のプラセボ群 1.4%（1/74）、SI-613 30 mg 群 6.0%（4/67）に認められ、65 歳以上 75 歳以下のプラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群 4.3%（2/47）に認められた。75 歳超ではプラセボ群及び SI-613 30 mg 群ともに認められなかった。いずれも投与群間で違いは認められなかった。また、年齢間の副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

年齢別のいずれかの投与群で発現した副作用について、投与群間で発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-13. 年齢別の有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験

	<65 years		65 years ≤≤ 75 years		75 years<	
	Placebo N=74	SI-613 30 mg N=67	Placebo N=44	SI-613 30 mg N=47	Placebo N=26	SI-613 30 mg N=32
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	28 (37.8)	33 (49.3)	19 (43.2)	21 (44.7)	5 (19.2)	18 (56.3)
Treatment-related TEAEs	1 (1.4)	4 (6.0)	0	2 (4.3)	0	0

〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-45 改編〕

表 2.7.4.5-14. 年齢別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1033 試験

器官別大分類	<65 years		65 years ≤≤ 75 years		75 years<	
	Placebo N=74	SI-613 30 mg N=67	Placebo N=44	SI-613 30 mg N=47	Placebo N=26	SI-613 30 mg N=32
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	9 (12.2)	11 (16.4)	4 (9.1)	3 (6.4)	0	7 (21.9)
血管障害						
高血圧	0	0	0	0	0	2 (6.3)
胃腸障害						
悪心	0	4 (6.0)	0	1 (2.1)	0	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-46 改編〕

表 2.7.4.5-15. 年齢別の全ての副作用の発現頻度：613/1033 試験

器官別大分類	<65 years		65 years ≤≤ 75 years		75 years<	
	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
	N=74	N=67	N=44	N=74	N=67	N=44
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての副作用	1 (1.4)	4 (6.0)	0	2 (4.3)	0	0
神経系障害	0	1 (1.5)	0	0	0	0
振戦	0	1 (1.5)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (2.1)	0	0
動悸	0	0	0	1 (2.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.5)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (1.5)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.5)	0	0	0	0
悪心	0	1 (1.5)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.5)	0	1 (2.1)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (2.1)	0	0
筋肉痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	3 (4.5)	0	0	0	0
注射部位関節痛	1 (1.4)	0	0	0	0	0
注射部位関節腫脹	0	1 (1.5)	0	0	0	0
倦怠感	0	2 (3.0)	0	0	0	0
発熱	0	1 (1.5)	0	0	0	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-47 改編〕

（2） 長期投与試験（613/1032 試験）

長期投与試験における、年齢別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5-16 に、年齢別で 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-17 に、年齢別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-18 に示した。年齢別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.2-1〕に示した。

613/1032 試験において、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 65 歳未満の 68.6%（48/70）、65 歳以上 75 歳以下の 78.0%（46/59）、75 歳超の 86.5%（32/37）に有害事象が認められ、年齢が高い集団で有害事象の発現頻度が高かった。

副作用は 65 歳未満の 8.6%（6/70）、65 歳以上 75 歳以下の 8.5%（5/59）、75 歳超の 10.8%（4/37）に認められ、年齢間で副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

年齢別のいずれかの群で認められた副作用について、年齢間で発現頻度に違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-16. 年齢別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験

	<65 years	65 years ≤≤ 75 years	75 years<
	N=70	N=59	N=37
	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	48 (68.6)	46 (78.0)	32 (86.5)
Treatment-related TEAEs	6 (8.6)	5 (8.5)	4 (10.8)

〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-28 改編〕

表 2.7.4.5-17. 年齢別の 5%以上の頻度で発現した有害事象：613/1032 試験

器官別大分類	<65 years N=70	65 years ≤≤ 75 years N=59	75 years< N=37
基本語	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	0	0	2 (5.4)
インフルエンザ	3 (4.3)	3 (5.1)	0
上咽頭炎	17 (24.3)	12 (20.3)	12 (32.4)
咽頭炎	2 (2.9)	1 (1.7)	2 (5.4)
神経系障害			
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (1.7)	3 (8.1)
眼障害			
ドライアイ	1 (1.4)	0	2 (5.4)
胃腸障害			
胃食道逆流性疾患	4 (5.7)	0	0
口内炎	0	1 (1.7)	2 (5.4)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	3 (4.3)	3 (5.1)	4 (10.8)
嵌入爪	0	0	2 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.4)
背部痛	3 (4.3)	3 (5.1)	2 (2.7)
変形性関節症	3 (4.3)	7 (11.9)	3 (8.1)
四肢痛	1 (1.4)	0	2 (5.4)
腎および尿路障害			
緊張性膀胱	0	0	2 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位関節痛	6 (8.6)	4 (6.8)	4 (10.8)
発熱	1 (1.4)	2 (3.4)	2 (5.4)
臨床検査			
血圧上昇	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.4)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	7 (10.0)	3 (5.1)	7 (18.9)
靭帯捻挫	1 (1.4)	3 (5.1)	2 (5.4)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-29 改編〕

表 2.7.4.5-18. 年齢別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験

器官別大分類	<65 years N=70	65 years ≤≤ 75 years N=59	75 years< N=37
基本語	n (%)	n (%)	n (%)
全ての副作用	6 (8.6)	5 (8.5)	4 (10.8)
神経系障害	0	1 (1.7)	0
頭痛	0	1 (1.7)	0
心臓障害	1 (1.4)	0	0
動悸	1 (1.4)	0	0
胃腸障害	0	1 (1.7)	0
嘔吐	0	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.1)	5 (8.5)	4 (10.8)
注射部位関節痛	5 (7.1)	4 (6.8)	4 (10.8)
倦怠感	0	1 (1.7)	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-30 改編〕

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 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関節腔内投与ヒアルロン酸製剤（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 の併用有無別の有害事象発現状況を検討した。

（1） NSAID 使用による影響

長期投与試験における、NSAID（全身作用）使用有無別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5-19 に、NSAID（全身作用）使用有無別で膝、肩、肘、股及び足関節合計の 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-20 に、NSAID（全身作用）使用有無別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-21 に示した。また、NSAID（全身作用）使用有無別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.2-1〕に示した。

613/1032 試験において、膝、肩、肘、股及び足関節合計で NSAID 使用ありの集団の 85.1%（80/94）、NSAID 使用なしの集団の 63.9%（46/72）に有害事象が認められ、NSAID 使用ありの集団で有害事象の発現頻度が高かった。

副作用は NSAID 使用ありの集団の 10.6%（10/94）、NSAID 使用なしの集団の 6.9%（5/72）に認められ、NSAID 使用有無別で発現頻度に違いは認められなかった。

NSAID 使用有無別でいずれかの群で認められた副作用について、NSAID の使用の有無で発現頻度に違いは認められなかった。

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）に含まれる有害事象）は、NSAID 使用ありの集団でびらん性胃炎が 1.1%（1/94）に、NSAID 使用なしの集団で胃潰瘍が 1.4%（1/72）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。NSAID の併用による消化管障害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。

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）は、NSAID 使用ありの集団では認められず、NSAID 使用なしの集団で高カリウム血症、血中クレアチニン増加及び尿中蛋白陽性が各 1.4%（1/72）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。NSAID の併用による腎機能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。

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）は、NSAID 使用ありの集団で動悸が 2.1%（2/94）、浮腫、急性心筋梗塞及び心房細動が各 1.1%（1/94）に、NSAID 使用なしの集団で不安定狭心症及び、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1.4%（1/72）例に認められた。このうち因果関係ありと判断された有害事象は、NSAID 使用ありの集団で認められた動悸の 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、1 件目は処置なく発現後 9 日に回復と判断され、2 件目は処置なく発現日当日に回復と判断された。NSAID の併用による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。

表 2.7.4.5-19. NSAID（全身作用）使用有無別の有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験

	NSAID Use：Yes N=94	NSAID Use：No N=72
	n (%)	n (%)
Any TEAEs	80 (85.1)	46 (63.9)
Treatment-related TEAEs	10 (10.6)	5 (6.9)

〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-34 改編〕

表 2.7.4.5-20. NSAID（全身作用）使用有無別の 5%以上に発現した有害事象：613/1032 試験

器官別大分類 **基本語**	NSAID Use：Yes N=94 n (%)	NSAID Use：No N=72 n (%)
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	5 (5.3)	1 (1.4)
上咽頭炎	26 (27.7)	15 (20.8)
咽頭炎	5 (5.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	6 (6.4)	4 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害		
変形性関節症	8 (8.5)	5 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位関節痛	9 (9.6)	5 (6.9)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	10 (10.6)	7 (9.7)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-35 改編〕

表 2.7.4.5-21. NSAID 使用有無別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験

器官別大分類 **基本語**	NSAID Use：Yes N=94 n (%)	NSAID Use：No N=72 n (%)
全ての副作用	10 (10.6)	5 (6.9)
神経系障害	1 (1.1)	0
頭痛	1 (1.1)	0
心臓障害	1 (1.1)	0
動悸	1 (1.1)	0
胃腸障害	1 (1.1)	0
嘔吐	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (9.6)	5 (6.9)
注射部位関節痛	8 (8.5)	5 (6.9)
倦怠感	1 (1.1)	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-36 改編〕

（2） ヒアルロン酸製剤の関節腔内投与による影響

長期投与試験における、対象関節へのIA-HA使用期間別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-22 に、対象関節へのIA-HA使用期間別で膝、肩、肘、股及び足関節合計の5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.5-23 に、IA-HA使用有無別の全ての副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-24 に示した。また、IA-HA使用有無別の全ての有害事象の発現頻度は〔5.3.5.2-1〕に示した。

613/1032試験において、膝、肩、肘、股及び足関節合計でIA-HA使用なしの集団の74.1%（83/112）、IA-HA使用あり（24週以下）の集団の76.7%（23/30）、IA-HA使用あり（24週超）の集団の83.3%（20/24）に有害事象が認められ、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。

副作用はIA-HA使用なしの集団の10.7%（12/112）、IA-HA使用あり（24週以下）の集団の6.7%（2/30）、IA-HA使用あり（24週超）の集団の4.2%（1/24）に認められ、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。

IA-HA使用期間別でいずれかの群で認められた副作用について、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。

治験薬投与部位に発現した有害事象は、IA-HA使用なしの集団では、注射部位関節痛が9.8%（11/112）、関節ロック、注射部位関節腫脹及び上顆炎がそれぞれ0.9%（1/112）に認められ、IA-HA使用あり（24週以下）では変形性関節症、注射部位関節痛及び注射部位浮腫がそれぞれ3.3%（1/30）、IA-HA使用あり（24週超）の集団では、注射部位関節痛が8.3%（2/24）、注射部位関節滲出液が4.2%（1/24）に認められた。治験薬投与部位に発現した有害事象の発現頻度について、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。

表 2.7.4.5-22. 対象関節へのヒアルロン酸製剤の関節腔内投与使用期間別の有害事象及び副作用の要約：613/1032試験

	IA-HA Use：None N=112	IA-HA Use：≤24 weeks N=30	IA-HA Use：24 weeks< N=24
	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	83 (74.1)	23 (76.7)	20 (83.3)
Treatment-related TEAEs	12 (10.7)	2 (6.7)	1 (4.2)

〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-37 改編〕

表 2.7.4.5-23. 対象関節へのヒアルロン酸製剤の関節腔内投与使用期間別の 5%以上に発現した有害事象：613/1032 試験

器官別大分類	IA-HA Use：None N=112	IA-HA Use：≤24 weeks N=30	IA-HA Use：24 weeks< N=24
基本語	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	28 (25.0)	4 (13.3)	9 (37.5)
上気道感染	1 (0.9)	2 (6.7)	0
神経系障害			
浮動性めまい	3 (2.7)	0	2 (8.3)
頭痛	2 (1.8)	2 (6.7)	1 (4.2)
胃腸障害			
胃食道逆流性疾患	2 (1.8)	2 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	5 (4.5)	3 (10.0)	2 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	6 (5.4)	1 (3.3)	0
筋痙縮	1 (0.9)	3 (10.0)	0
筋筋膜炎	0	3 (10.0)	1 (4.2)
変形性関節症	8 (7.1)	2 (6.7)	3 (12.5)
変形性脊椎症	1 (0.9)	2 (6.7)	2 (8.3)
腎および尿路障害			
緊張性膀胱	0	0	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位関節痛	11 (9.8)	1 (3.3)	2 (8.3)
臨床検査			
血圧上昇	1 (0.9)	1 (3.3)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	10 (8.9)	4 (13.3)	3 (12.5)
靭帯捻挫	4 (3.6)	0	2 (8.3)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-38 改編〕

表 2.7.4.5-24. 対象関節へのヒアルロン酸製剤の関節腔内投与使用期間別の全ての副作用の発現頻度：613/1032 試験

器官別大分類	IA-HA Use：None N=112	IA-HA Use：≤24 weeks N=30	IA-HA Use：24 weeks< N=24
基本語	n (%)	n (%)	n (%)
全ての副作用	12 (10.7)	2 (6.7)	1 (4.2)
神経系障害	0	1 (3.3)	0
頭痛	0	1 (3.3)	0
心臓障害	1 (0.9)	0	0
動悸	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	0	1 (3.3)	0
嘔吐	0	1 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (9.8)	2 (6.7)	1 (4.2)
注射部位関節痛	11 (9.8)	1 (3.3)	1 (4.2)
倦怠感	0	1 (3.3)	0

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-39 改編〕

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では、いずれの試験において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、いずれの臨床試験でも、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とき、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〕。

2.7.4.5.5 過量投与

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。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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

いずれの臨床試験においても、離脱症状及び反跳現象を評価するための治療期間終了後の有害事象の確認は実施しなかった。なお、いずれの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症状発現の報告はなかった。

2.7.4.5.8 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 の薬理作用に基づくと、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[(1)]。

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 例認められ、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ものと考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. 関節ごとの被験者への曝露状況：613/1032 試験

	Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total number of injections										
1 to 3 times	4	(3.2)	1	(6.7)	0		2	(22.2)	0	
4 to 6 times	1	(0.8)	0		0		0		0	
7 to 9 times	1	(0.8)	0		0		0		0	
10 to 12 times	1	(0.8)	0		0		0		0	
13 times	119	(94.4)	14	(93.3)	8	(100.0)	7	(77.8)	8	(100.0)
Subject who not injected all amount at least once	7	(5.6)	0		3	(37.5)	0		2	(25.0)
Once	5	(4.0)	0		1	(12.5)	0		0	
Twice or more	2	(1.6)	0		2	(25.0)	0		2	(25.0)

〔5.3.5.2-1 Tabe 14.1-16-2 改編〕

表 2.7.4.7-2. 投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1021 試験、613/1022 試験、613/1031 試験

Characteristics		613/1021			613/1022		613/1031	
		Placebo N=40	SI-613 15 mg N=40	SI-613 30 mg N=41	Placebo N=89	SI-613 30 mg N=87	Placebo N=220	SI-613 30 mg N=220
Age (years), n (%)	Mean±SD	63.95±6.48	63.65±6.76	64.51±7.54	65.3±8.1	63.2±8.6	62.4±8.1	63.2±8.7
	<65	21 (52.5)	21 (52.5)	20 (48.8)	30 (33.7)	43 (49.4)	119 (54.1)	100 (45.5)
	65≤	19 (47.5)	19 (47.5)	21 (51.2)	59 (66.3)	44 (50.6)	101 (45.9)	120 (54.5)
Sex, n (%)	Male	8 (20.0)	13 (32.5)	8 (19.5)	21 (23.6)	26 (29.9)	75 (34.1)	75 (34.1)
	Female	32 (80.0)	27 (67.5)	33 (80.5)	68 (76.4)	61 (70.1)	145 (65.9)	145 (65.9)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean±SD	24.51±3.54	25.46±4.06	24.95±4.03	24.81±3.68	25.58±3.28	25.61±3.95	25.47±3.73
	<25.0	23 (57.5)	18 (45.0)	24 (58.5)	47 (52.8)	40 (46.0)	106 (48.2)	105 (47.7)
	25.0≤	17 (42.5)	22 (55.0)	17 (41.5)	42 (47.2)	47 (54.0)	114 (51.8)	115 (52.3)
Duration of current pain (weeks)	Mean±SD	194.47±299.48	76.92±138.52	139.00±155.61	185.9±225.1	164.0±212.2	268.3±257.8	253.0±261.7
K-L grading score, n (%)	Grade 2	26 (65.0)	27 (67.5)	27 (65.9)	61 (68.5)	58 (66.7)	124 (56.4)	124 (56.4)
	Grade 3	14 (35.0)	13 (32.5)	14 (34.1)	28 (31.5)	29 (33.3)	96 (43.6)	96 (43.6)
WOMAC pain subscore (mm), n (%)	Mean±SD	58.30±10.86	56.93±10.37	57.08±11.30	66.4±8.0	65.9±8.0	65.2±7.6	64.9±7.9
	<70	35 (87.5)	36 (90.0)	35 (85.4)	59 (66.3)	59 (67.8)	163 (74.1)	164 (74.5)
	70≤	5 (12.5)	4 (10.0)	6 (14.6)	30 (33.7)	28 (32.2)	57 (25.9)	56 (25.5)

〔5.3.5.1-1 表 14.1-1、5.3.5.1-2 Table 14.1-8、5.3.5.1-3 Table 14.1-7-3、Table 14.1-8-3、Table 14.1-9-3 改編〕

表 2.7.4.7-3. 投与群ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1033 試験

Characteristics		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
Age (years), n (%)	Mean ± SD	71.4 ± 9.7	69.0 ± 12.9	61.1 ± 13.2	61.5 ± 13.1	58.5 ± 7.9	61.3 ± 9.6	64.0 ± 11.2	66.7 ± 12.0	64.1 ± 11.4	64.8 ± 12.2
	<65	8 (17.8)	13 (28.9)	14 (56.0)	13 (52.0)	36 (81.8)	30 (65.2)	16 (53.3)	11 (36.7)	74 (51.4)	67 (45.9)
	65≤ ≤75	21 (46.7)	16 (35.6)	8 (32.0)	8 (32.0)	7 (15.9)	11 (23.9)	8 (26.7)	12 (40.0)	44 (30.6)	47 (32.2)
	75<	16 (35.6)	16 (35.6)	3 (12.0)	4 (16.0)	1 (2.3)	5 (10.9)	6 (20.0)	7 (23.3)	26 (18.1)	32 (21.9)
Sex, n (%)	Male	24 (53.3)	23 (51.1)	19 (76.0)	18 (72.0)	5 (11.4)	5 (10.9)	6 (20.0)	7 (23.3)	54 (37.5)	53 (36.3)
	Female	21 (46.7)	22 (48.9)	6 (24.0)	7 (28.0)	39 (88.6)	41 (89.1)	24 (80.0)	23 (76.7)	90 (62.5)	93 (63.7)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean±SD	24.04 ± 3.25	24.02 ± 3.69	23.72 ± 3.61	24.92 ± 3.29	23.61 ± 3.66	23.25 ± 3.10	25.37 ± 3.80	23.98 ± 3.17	24.13 ± 3.58	23.92 ± 3.35
	<25.0	30 (66.7)	30 (66.7)	13 (52.0)	13 (52.0)	31 (70.5)	34 (73.9)	16 (53.3)	22 (73.3)	90 (62.5)	99 (67.8)
	25.0≤	15 (33.3)	15 (33.3)	12 (48.0)	12 (48.0)	13 (29.5)	12 (26.1)	14 (46.7)	8 (26.7)	54 (37.5)	47 (32.2)
Duration of current pain (weeks)	Mean±SD	152.3 ± 165.2	170.4 ± 206.9	323.2 ± 363.2	393.8 ± 441.7	259.1 ± 258.4	225.3 ± 254.8	201.1 ± 209.8	175.4 ± 184.0	224.8 ± 251.7	227.0 ± 280.3
	<52	18 (40.0)	16 (35.6)	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (13.6)	14 (30.4)	6 (20.0)	7 (23.3)	34 (23.6)	39 (26.7)
	52≤	27 (60.0)	29 (64.4)	21 (84.0)	23 (92.0)	38 (86.4)	32 (69.6)	24 (80.0)	23 (76.7)	110 (76.4)	107 (73.3)
Classification of OA, n (%)	Primary	34 (75.6)	35 (77.8)	21 (84.0)	22 (88.0)	9 (20.5)	9 (19.6)	21 (70.0)	21 (70.0)	85 (59.0)	87 (59.6)
	Secondary	11 (24.4)	10 (22.2)	4 (16.0)	3 (12.0)	35 (79.5)	37 (80.4)	9 (30.0)	9 (30.0)	59 (41.0)	59 (40.4)
Stage of OA[a], n (%)	Stage A	26 (57.8)	27 (60.0)	11 (44.0)	11 (44.0)	13 (29.5)	14 (30.4)	10 (33.3)	9 (30.0)	60 (41.7)	61 (41.8)
	Stage B	19 (42.2)	18 (40.0)	14 (56.0)	14 (56.0)	31 (70.5)	32 (69.6)	20 (66.7)	21 (70.0)	84 (58.3)	85 (58.2)
Daily pain score[b], n (%)	Mean ± SD	6.77 ± 1.12	6.50 ± 1.03	6.42 ± 0.90	6.97 ± 0.89	6.99 ± 1.05	6.89 ± 1.08	6.86 ± 1.14	7.18 ± 0.98	6.80 ± 1.07	6.84 ± 1.03
	<7	25 (55.6)	27 (60.0)	17 (68.0)	12 (48.0)	20 (45.5)	21 (45.7)	16 (53.3)	12 (40.0)	78 (54.2)	72 (49.3)
	7≤	20 (44.4)	18 (40.0)	8 (32.0)	13 (52.0)	24 (54.5)	25 (54.3)	14 (46.7)	18 (60.0)	66 (45.8)	74 (50.7)

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).
b: Average of 7 days prior to week 0 by the 0 to 10 numeric rating scale for pain intensity: 0 indicates no pain and 10 indicates worst pain.
〔5.3.5.1-4 Tabe 14.1.7-1, 14.1.8-1, 14.1.9-1 改編〕

表 2.7.4.7-4. 関節ごとの人口統計学的特性及び疾患関連の特性：613/1032 試験

Characteristics		Knee N=126	Shoulder N=15	Elbow N=8	Hip N=9	Ankle N=8	Total N=166
Age (years), n (%)	Mean ± SD	67.0 ± 10.2	67.3 ± 12.3	56.9 ± 8.3	59.1 ± 13.6	61.0 ± 17.6	65.9 ± 11.2
	<65	51 (40.5)	5 (33.3)	6 (75.0)	5 (55.6)	3 (37.5)	70 (42.2)
	65≤ ≤75	45 (35.7)	6 (40.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	3 (37.5)	59 (35.5)
	75<	30 (23.8)	4 (26.7)	0	1 (11.1)	2 (25.0)	37 (22.3)
Sex, n (%)	Male	33 (26.2)	7 (46.7)	6 (75.0)	0	4 (50.0)	50 (30.1)
	Female	93 (73.8)	8 (53.3)	2 (25.0)	9 (100.0)	4 (50.0)	116 (69.9)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean ± SD	26.06 ± 4.92	25.51 ± 4.66	23.70 ± 3.49	24.48 ± 4.83	27.60 ± 4.52	25.88 ± 4.82
	<25.0	54 (42.9)	8 (53.3)	4 (50.0)	5 (55.6)	3 (37.5)	74 (44.6)
	25.0≤	72 (57.1)	7 (46.7)	4 (50.0)	4 (44.4)	5 (62.5)	92 (55.4)
Duration of current pain (weeks), n (%)	Mean ± SD	299.4 ± 336.4	128.7 ± 141.3	279.1 ± 332.7	194.8 ± 80.5	318.4 ± 487.8	278.3 ± 324.6
	<52	31 (24.6)	6 (40.0)	4 (50.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	44 (26.5)
	52≤	95 (75.4)	9 (60.0)	4 (50.0)	8 (88.9)	6 (75.0)	122 (73.5)
Stage of OA, n (%)							
Knee, shoulder and elbow OA, n (%)	Grade 1	18 (14.3)	7 (46.7)	6 (75.0)	-	-	31 (18.7)
	Grade 2	52 (41.3)	5 (33.3)	0	-	-	57 (34.3)
	Grade 3	43 (34.1)	2 (13.3)	2 (25.0)	-	-	47 (28.3)
	Grade 4	13 (10.3)	1 (6.7)	0	-	-	14 (8.4)
Hip OA, n (%)	Early stage	-	-	-	5 (55.6)	-	5 (3.0)
	Advanced stage	-	-	-	3 (33.3)	-	3 (1.8)
	End stage	-	-	-	1 (11.1)	-	1 (0.6)
Ankle OA, n (%)	Stage 1	-	-	-	-	3 (37.5)	3 (1.8)
	Stage 2	-	-	-	-	1 (12.5)	1 (0.6)
	Stage 3	-	-	-	-	3 (37.5)	3 (1.8)
	Stage 4	-	-	-	-	1 (12.5)	1 (0.6)
Joint pain score[a], n (%)	Mean ± SD	6.0 ± 1.1	6.4 ± 1.5	4.8 ± 1.0	5.7 ± 0.8	5.2 ± 0.9	5.9 ± 1.2
	<5	15 (11.9)	2 (13.3)	6 (75.0)	1 (11.1)	3 (37.5)	27 (16.3)
	5≤ <7	71 (56.3)	6 (40.0)	1 (12.5)	7 (77.8)	5 (62.5)	90 (54.2)
	7≤	40 (31.7)	7 (46.7)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	49 (29.5)

a: Average of 7 days prior to week 0 by the 0 to 10 numeric rating scale for pain intensity: 0 indicates no pain and 10 indicates worst pain.
〔5.3.5.2-1 Table 14.1.7-2, 14.1.8-2, 14.1.9-2 改編〕

表 2.7.4.7-5. 関節ごとの有害事象及び副作用の要約：613/1033 試験

		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
Any TEAEs	AE	18 (40.0)	23 (51.1)	9 (36.0)	10 (40.0)	15 (34.1)	24 (52.2)	10 (33.3)	15 (50.0)	52 (36.1)	72 (49.3)
	Treatment-related AE	0	2 (4.4)	0	0	1 (2.3)	3 (6.5)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	6 (4.1)
TEAEs leading to death	AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Treatment-related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	AE	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)	3 (2.1)
	Treatment-related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Significant TEAEs	AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Treatment-related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n（%）
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-2 改編〕

表 2.7.4.7-6. 関節ごとの有害事象及び副作用の要約：613/1032 試験

		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
Any TEAEs	AE	94	(74.6)	13	(86.7)	5	(62.5)	9	(100.0)	5	(62.5)	126	(75.9)
	Treatment-related AE	9	(7.1)	2	(13.3)	2	(25.0)	1	(11.1)	1	(12.5)	15	(9.0)
TEAEs leading to death	AE	0		0		0		0		0		0	
	Treatment-related AE	0		0		0		0		0		0	
Serious TEAEs	AE	10	(7.9)	0		0		0		0		10	(6.0)
	Treatment-related AE	0		0		0		0		0		0	
Significant TEAEs	AE	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Treatment-related AE	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)

n（%）
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-2 改編〕

表 2.7.4.7-7. 全ての有害事象及び副作用：613/1021 試験

器官別大分類	有害事象						副作用					
	Placebo N=40		SI-613 15 mg N=40		SI-613 30 mg N=41		Placebo N=40		SI-613 15 mg N=40		SI-613 30 mg N=41	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象・副作用	19	(47.5)	19	(47.5)	29	(70.7)	3	(7.5)	2	(5.0)	2	(4.9)
感染症および寄生虫症	4	(10.0)	1	(2.5)	7	(17.1)						
慢性副鼻腔炎	1	(2.5)										
膀胱炎					1	(2.4)						
麦粒腫					1	(2.4)						
鼻咽頭炎	3	(7.5)	1	(2.5)	5	(12.2)						

器官別大分類	有害事象						副作用					
	Placebo N=40		SI-613 15 mg N=40		SI-613 30 mg N=41		Placebo N=40		SI-613 15 mg N=40		SI-613 30 mg N=41	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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）	2	(5.0)			1	(2.4)						
結腸癌	1	(2.5)										
皮膚乳頭腫	1	(2.5)										
肺の悪性新生物					1	(2.4)						
代謝および栄養障害			2	(5.0)	1	(2.4)						
高尿酸血症					1	(2.4)						
低カリウム血症			1	(2.5)								
脂質異常症			1	(2.5)								
神経系障害	1	(2.5)	1	(2.5)								
頚腕症候群	1	(2.5)	1	(2.5)								
眼障害	2	(5.0)			3	(7.3)						
白内障	1	(2.5)										
結膜出血					1	(2.4)						
結膜炎	1	(2.5)										
アレルギー性結膜炎					1	(2.4)						
睫毛乱生	1	(2.5)										
硝子体浮遊物					1	(2.4)						
黄斑線維症	1	(2.5)										
心臓障害					2	(4.9)						
不整脈					1	(2.4)						
動悸					1	(2.4)						
血管障害					1	(2.4)						
高血圧					1	(2.4)						
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1	(2.4)						
上気道の炎症					1	(2.4)						
胃腸障害	3	(7.5)			5	(12.2)						
腹部不快感					1	(2.4)						
上腹部痛	1	(2.5)			1	(2.4)						
下痢	1	(2.5)			1	(2.4)						
びらん性胃炎					1	(2.4)						
歯の脱落	1	(2.5)										
口の感覚鈍麻					1	(2.4)						
肝胆道系障害	1	(2.5)										
肝機能異常	1	(2.5)										
皮膚および皮下組織障害	2	(5.0)	3	(7.5)	3	(7.3)						
湿疹	2	(5.0)	1	(2.5)	2	(4.9)						
過角化			1	(2.5)								
丘疹			1	(2.5)								
日光皮膚炎					1	(2.4)						
筋骨格系および結合組織障害	5	(12.5)	8	(20.0)	9	(22.0)	1	(2.5)	1	(2.5)	1	(2.4)
関節痛	1	(2.5)			1	(2.4)	1	(2.5)				
関節炎			1	(2.5)								
背部痛	1	(2.5)			1	(2.4)						
外骨腫					1	(2.4)						
関節硬直					1	(2.4)					1	(2.4)
腰部脊柱管狭窄症			1	(2.5)								
筋骨格痛	1	(2.5)										
筋肉痛					1	(2.4)						
変形性関節症	1	(2.5)			1	(2.4)						
四肢痛			1	(2.5)	2	(4.9)						

器官別大分類	有害事象						副作用					
	Placebo N=40		SI-613 15 mg N=40		SI-613 30 mg N=41		Placebo N=40		SI-613 15 mg N=40		SI-613 30 mg N=41	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節周囲炎					1	(2.4)						
足底筋膜炎					1	(2.4)						
重感			1	(2.5)					1	(2.5)		
脊柱管狭窄症			1	(2.5)								
滑液嚢腫			1	(2.5)								
筋緊張			1	(2.5)								
筋骨格硬直	1	(2.5)										
脊椎すべり症			1	(2.5)								
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.0)	1	(2.5)	3	(7.3)	2	(5.0)	1	(2.5)	2	(4.9)
注射部位疼痛					1	(2.4)					1	(2.4)
注射部位関節腫脹	1	(2.5)					1	(2.5)				
注射部位関節疼痛	1	(2.5)	1	(2.5)	1	(2.4)	1	(2.5)	1	(2.5)	1	(2.4)
注射部位関節滲出液					1	(2.4)						
臨床検査	3	(7.5)	5	(12.5)	6	(14.6)						
血中ビリルビン増加			1	(2.5)								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.5)	2	(5.0)	1	(2.4)						
血中トリグリセリド増加	1	(2.5)			1	(2.4)						
血中尿酸増加			1	(2.5)								
尿中ブドウ糖陽性			1	(2.5)	3	(7.3)						
肝機能検査異常	1	(2.5)										
尿中蛋白陽性					1	(2.4)						
腎機能検査異常					1	(2.4)						
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.0)	1	(2.5)	5	(12.2)						
動物咬傷			1	(2.5)								
手骨折	1	(2.5)										
靱帯捻挫	1	(2.5)			1	(2.4)						
挫傷					4	(9.8)						

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

表 2.7.4.7-8. 全ての有害事象：613/1022 試験

器官別大分類	Placebo N=89		SI-613 30 mg N=87	
基本語	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	52	(58.4)	50	(57.5)
感染症および寄生虫症	17	(19.1)	24	(27.6)
結膜炎	0		1	(1.1)
胃腸炎	0		1	(1.1)
インフルエンザ	2	(2.2)	0	
鼻咽頭炎	13	(14.6)	21	(24.1)
爪囲炎	0		1	(1.1)
歯周炎	0		3	(3.4)
咽頭炎	1	(1.1)	0	
肺炎	1	(1.1)	0	
鼻炎	1	(1.1)	0	
足部白癬	0		1	(1.1)
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）	1	(1.1)	0	
乳癌	1	(1.1)	0	
代謝および栄養障害	0		1	(1.1)
高尿酸血症	0		1	(1.1)
精神障害	0		1	(1.1)
不安	0		1	(1.1)
神経系障害	2	(2.2)	3	(3.4)
頭痛	2	(2.2)	1	(1.1)
片頭痛	0		1	(1.1)
小発作てんかん	0		1	(1.1)
第７脳神経麻痺	0		1	(1.1)
眼障害	2	(2.2)	4	(4.6)
白内障	0		2	(2.3)
霰粒腫	0		1	(1.1)
アレルギー性結膜炎	1	(1.1)	0	
眼乾燥	1	(1.1)	0	
網膜出血	0		1	(1.1)
耳および迷路障害	1	(1.1)	0	
回転性めまい	1	(1.1)	0	
心臓障害	1	(1.1)	2	(2.3)
心障害	0		1	(1.1)
動悸	0		1	(1.1)
頻脈	1	(1.1)	0	
血管障害	3	(3.4)	0	
高血圧	2	(2.2)	0	
内出血	1	(1.1)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.4)	2	(2.3)
咳嗽	2	(2.2)	0	
口腔咽頭痛	0		1	(1.1)
副鼻腔嚢胞	0		1	(1.1)
上気道の炎症	1	(1.1)	0	
胃腸障害	6	(6.7)	6	(6.9)
腹部膨満	0		1	(1.1)
腹痛	0		1	(1.1)
下腹部痛	0		1	(1.1)
便秘	2	(2.2)	0	
下痢	2	(2.2)	0	
変色便	1	(1.1)	0	
痔核	0		1	(1.1)

器官別大分類	Placebo N=89		SI-613 30 mg N=87	
基本語	n	(%)	n	(%)
悪心	0		1	(1.1)
口内炎	0		2	(2.3)
嘔吐	1	(1.1)	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	3	(3.4)	3	(3.4)
接触性皮膚炎	2	(2.2)	0	
皮下出血	1	(1.1)	1	(1.1)
発疹	0		1	(1.1)
蕁麻疹	0		1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	20	(22.5)	17	(19.5)
関節痛	2	(2.2)	2	(2.3)
背部痛	3	(3.4)	0	
椎間板変性症	0		1	(1.1)
椎間板障害	0		1	(1.1)
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(1.1)
筋痙縮	1	(1.1)	1	(1.1)
筋骨格痛	0		1	(1.1)
頚部痛	0		1	(1.1)
結節性変形性関節症	0		1	(1.1)
変形性関節症	5	(5.6)	5	(5.7)
骨粗鬆症性骨折	1	(1.1)	0	
関節周囲炎	1	(1.1)	1	(1.1)
変形性脊椎症	2	(2.2)	2	(2.3)
脊椎すべり症	1	(1.1)	1	(1.1)
滑液嚢腫	2	(2.2)	0	
腱鞘炎	1	(1.1)	1	(1.1)
弾発指	1	(1.1)	1	(1.1)
腎および尿路障害	1	(1.1)	0	
血尿	1	(1.1)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.2)	2	(2.3)
胸痛	0		1	(1.1)
注射部位関節の炎症	0		1	(1.1)
末梢性浮腫	1	(1.1)	0	
末梢腫脹	1	(1.1)	0	
臨床検査	6	(6.7)	4	(4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(3.4)	0	
血中クレアチニン増加	0		1	(1.1)
血圧上昇	0		1	(1.1)
血中トリグリセリド増加	1	(1.1)	0	
尿中ブドウ糖陽性	0		2	(2.3)
白血球数減少	1	(1.1)	0	
傷害、中毒および処置合併症	8	(9.0)	4	(4.6)
足関節部骨折	1	(1.1)	0	
挫傷	3	(3.4)	3	(3.4)
上顆炎	1	(1.1)	0	
擦過傷	1	(1.1)	0	
靭帯捻挫	2	(2.2)	1	(1.1)

MedDRA/J Version 18.0
〔5.3.5.1-2 Table 14.3.1-3 改編〕

表 2.7.4.7-9. 全ての有害事象：613/1031 試験

器官別大分類	Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	126	(57.3)	134	(60.9)
感染症および寄生虫症	55	(25.0)	49	(22.3)
アデノウイルス感染	0		1	(0.5)
気管支炎	1	(0.5)	1	(0.5)
結膜炎	2	(0.9)	2	(0.9)
膀胱炎	4	(1.8)	0	
感染性腸炎	1	(0.5)	0	
真菌感染	1	(0.5)	0	
せつ	0		1	(0.5)
胃腸炎	3	(1.4)	2	(0.9)
歯肉炎	2	(0.9)	1	(0.5)
単純ヘルペス	0		2	(0.9)
帯状疱疹	0		1	(0.5)
インフルエンザ	4	(1.8)	2	(0.9)
上咽頭炎	30	(13.6)	37	(16.8)
口腔ヘルペス	1	(0.5)	0	
外耳炎	1	(0.5)	0	
中耳炎	2	(0.9)	1	(0.5)
爪囲炎	1	(0.5)	0	
歯冠周囲炎	1	(0.5)	0	
歯周炎	1	(0.5)	2	(0.9)
咽頭炎	1	(0.5)	0	
歯髄炎	0		1	(0.5)
鼻炎	0		1	(0.5)
副鼻腔炎	1	(0.5)	1	(0.5)
皮膚細菌感染	0		1	(0.5)
股部白癬	0		1	(0.5)
足部白癬	0		1	(0.5)
トリコフィトン感染症	1	(0.5)	0	
上気道感染	1	(0.5)	0	
外陰部腟カンジダ症	2	(0.9)	0	
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	0	
脾腫	1	(0.5)	0	
免疫系障害	0		4	(1.8)
節足動物刺傷アレルギー	0		1	(0.5)
アナフィラキシー反応	0		1	(0.5)
アナフィラキシーショック	0		1	(0.5)
季節性アレルギー	0		1	(0.5)
内分泌障害	1	(0.5)	0	
甲状腺腫	1	(0.5)	0	
代謝および栄養障害	3	(1.4)	5	(2.3)
糖尿病	1	(0.5)	1	(0.5)
脂質異常症	0		1	(0.5)
耐糖能障害	1	(0.5)	1	(0.5)
高尿酸血症	1	(0.5)	2	(0.9)
精神障害	1	(0.5)	0	
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1	(0.5)	0	
神経系障害	2	(0.9)	14	(6.4)
自律神経発作	0		1	(0.5)
頚腕症候群	1	(0.5)	1	(0.5)
浮動性めまい	0		3	(1.4)
味覚異常	0		1	(0.5)

器官別大分類	Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	n	(%)	n	(%)
頭痛	0		3	(1.4)
片頭痛	0		1	(0.5)
錯感覚	0		1	(0.5)
坐骨神経痛	1	(0.5)	3	(1.4)
眼障害	1	(0.5)	6	(2.7)
白内障	0		2	(0.9)
結膜充血	1	(0.5)	0	
アレルギー性結膜炎	0		1	(0.5)
ドライアイ	0		1	(0.5)
眼の炎症	0		1	(0.5)
流涙増加	0		1	(0.5)
耳および迷路障害	1	(0.5)	2	(0.9)
感音性難聴	0		1	(0.5)
回転性めまい	1	(0.5)	0	
頭位性回転性めまい	0		1	(0.5)
心臓障害	0		2	(0.9)
不安定狭心症	0		1	(0.5)
不整脈	0		1	(0.5)
血管障害	2	(0.9)	3	(1.4)
高血圧	1	(0.5)	1	(0.5)
蒼白	1	(0.5)	0	
末梢静脈疾患	0		1	(0.5)
静脈瘤	0		1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(2.7)	3	(1.4)
咳嗽	1	(0.5)	0	
鼻出血	1	(0.5)	0	
喉頭痛	0		1	(0.5)
口腔咽頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)
上気道の炎症	3	(1.4)	1	(0.5)
胃腸障害	16	(7.3)	14	(6.4)
腹痛	1	(0.5)	0	
上腹部痛	0		2	(0.9)
口唇炎	0		1	(0.5)
慢性胃炎	1	(0.5)	1	(0.5)
齲歯	2	(0.9)	1	(0.5)
下痢	3	(1.4)	3	(1.4)
胃潰瘍	0		1	(0.5)
胃炎	0		3	(1.4)
胃食道逆流性疾患	3	(1.4)	0	
痔核	2	(0.9)	0	
過敏性腸症候群	1	(0.5)	0	
悪心	2	(0.9)	1	(0.5)
膵嚢胞	1	(0.5)	0	
口内炎	1	(0.5)	0	
歯痛	0		1	(0.5)
嘔吐	3	(1.4)	0	
肝胆道系障害	1	(0.5)	3	(1.4)
胆嚢ポリープ	1	(0.5)	0	
肝機能異常	0		3	(1.4)
脂肪肝	1	(0.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	13	(5.9)	8	(3.6)
ざ瘡	1	(0.5)	0	
冷汗	1	(0.5)	0	

器官別大分類	Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	n	(%)	n	(%)
皮膚嚢腫	2	(0.9)	0	
皮膚炎	1	(0.5)	0	
アレルギー性皮膚炎	1	(0.5)	0	
皮膚乾燥	1	(0.5)	0	
湿疹	2	(0.9)	5	(2.3)
汗疹	0		1	(0.5)
そう痒症	1	(0.5)	0	
発疹	4	(1.8)	0	
蕁麻疹	1	(0.5)	2	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	50	(22.7)	47	(21.4)
関節痛	7	(3.2)	10	(4.5)
関節炎	2	(0.9)	1	(0.5)
背部痛	7	(3.2)	7	(3.2)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.5)	0	
腱付着部症	1	(0.5)	0	
出血性関節症	1	(0.5)	0	
椎間板変性症	1	(0.5)	0	
椎間板障害	0		1	(0.5)
関節滲出液	1	(0.5)	0	
関節硬直	1	(0.5)	0	
関節腫脹	1	(0.5)	0	
四肢不快感	1	(0.5)	1	(0.5)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.5)	2	(0.9)
筋痙縮	3	(1.4)	1	(0.5)
筋骨格痛	1	(0.5)	2	(0.9)
筋骨格硬直	1	(0.5)	1	(0.5)
筋肉痛	1	(0.5)	5	(2.3)
筋筋膜炎	2	(0.9)	1	(0.5)
頚部痛	0		1	(0.5)
変形性関節症	8	(3.6)	7	(3.2)
骨壊死	0		1	(0.5)
四肢痛	3	(1.4)	2	(0.9)
関節周囲炎	3	(1.4)	3	(1.4)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.5)	0	
変形性脊椎症	4	(1.8)	2	(0.9)
脊椎すべり症	1	(0.5)	0	
滑液嚢腫	1	(0.5)	0	
滑膜炎	1	(0.5)	0	
腱炎	1	(0.5)	2	(0.9)
腱鞘炎	1	(0.5)	3	(1.4)
弾発指	0		1	(0.5)
腎および尿路障害	2	(0.9)	1	(0.5)
緊張性膀胱	1	(0.5)	0	
腎嚢胞	1	(0.5)	0	
腎機能障害	0		1	(0.5)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	2	(0.9)
子宮頚管ポリープ	1	(0.5)	0	
前立腺炎	0		1	(0.5)
外陰腟そう痒症	0		1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(6.4)	11	(5.0)
胸痛	2	(0.9)	1	(0.5)
悪寒	0		1	(0.5)
異常感	1	(0.5)	0	

器官別大分類	Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	n	(%)	n	(%)
炎症	0		1	(0.5)
注射部位関節不快感	1	(0.5)	0	
注射部位関節痛	6	(2.7)	6	(2.7)
注射部位関節腫脹	1	(0.5)	0	
注射部位疼痛	2	(0.9)	0	
倦怠感	0		1	(0.5)
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	(0.5)
発熱	1	(0.5)	1	(0.5)
臨床検査	7	(3.2)	18	(8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		2	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.9)	4	(1.8)
血中クレアチニン増加	1	(0.5)	0	
外来血圧上昇	0		1	(0.5)
血圧上昇	1	(0.5)	1	(0.5)
血中尿酸増加	0		1	(0.5)
血中亜鉛減少	0		1	(0.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.5)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.5)
尿中ブドウ糖	0		1	(0.5)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	3	(1.4)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.5)	0	
肝機能検査異常	0		2	(0.9)
肝機能検査値上昇	0		3	(1.4)
白血球数増加	0		1	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	15	(6.8)	25	(11.4)
動物咬傷	0		1	(0.5)
節足動物咬傷	2	(0.9)	2	(0.9)
節足動物刺傷	0		1	(0.5)
剥離骨折	0		1	(0.5)
挫傷	5	(2.3)	4	(1.8)
上顎炎	0		1	(0.5)
眼瞼挫傷	0		1	(0.5)
転倒	2	(0.9)	2	(0.9)
足骨折	0		1	(0.5)
気道内異物	0		1	(0.5)
手骨折	0		1	(0.5)
注入に伴う反応	1	(0.5)	0	
関節損傷	1	(0.5)	0	
靱帯損傷	0		1	(0.5)
靱帯捻挫	1	(0.5)	7	(3.2)
四肢損傷	1	(0.5)	0	
皮膚擦過傷	1	(0.5)	1	(0.5)
皮膚創傷	0		1	(0.5)
脊椎圧迫骨折	1	(0.5)	0	
刺創	1	(0.5)	0	
熱傷	0		1	(0.5)
歯牙破折	1	(0.5)	1	(0.5)
創傷	1	(0.5)	1	(0.5)
外科および内科処置	0		1	(0.5)
斜視矯正術	0		1	(0.5)
社会環境	1	(0.5)	0	

器官別大分類	Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	n	(%)	n	(%)
過労	1	(0.5)	0	
製品の問題	0		2	(0.9)
医療機器破損	0		2	(0.9)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-4 改編〕

表 2.7.4.7-10. 全ての副作用：613/1022 試験

器官別大分類	Placebo N=89		SI-613 30 mg N=87	
基本語	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	0		1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(1.1)
注射部位関節の炎症	0		1	(1.1)

MedDRA/J Version 18.0
〔5.3.5.1-2 Table 14.3.1-4 改編〕

表 2.7.4.7-11. 全ての副作用：613/1031 試験

器官別大分類	Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	7	(3.2)	9	(4.1)
免疫系障害	0		2	(0.9)
アナフィラキシー反応	0		1	(0.5)
アナフィラキシーショック	0		1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)	1	(0.5)
関節痛	1	(0.5)	0	
関節滲出液	1	(0.5)	0	
関節硬直	1	(0.5)	0	
四肢不快感	0		1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(1.8)	4	(1.8)
注射部位関節不快感	1	(0.5)	0	
注射部位関節痛	3	(1.4)	4	(1.8)
注射部位疼痛	1	(0.5)	0	
臨床検査	0		2	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.5)
肝機能検査異常	0		1	(0.5)

MedDRA/J Version 21.1
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-5 改編〕

表 2.7.4.7-12. 関節ごとの全ての有害事象：613/1033 試験

器官別大分類	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
基本語	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
全ての有害事象	18 (40.0)	23 (51.1)	9 (36.0)	10 (40.0)	15 (34.1)	24 (52.2)	10 (33.3)	15 (50.0)	52 (36.1)	72 (49.3)
感染症および寄生虫症	7 (15.6)	7 (15.6)	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (11.4)	8 (17.4)	3 (10.0)	7 (23.3)	17 (11.8)	25 (17.1)
気管支炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
結膜炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
膀胱炎	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
上咽頭炎	5 (11.1)	5 (11.1)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (9.1)	8 (17.4)	2 (6.7)	6 (20.0)	13 (9.0)	21 (14.4)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
歯周炎	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
咽頭炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肺炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
上気道感染	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)	0
免疫系障害	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
季節性アレルギー	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
2型糖尿病	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	2 (4.4)	1 (4.0)	0	4 (9.1)	3 (6.5)	0	3 (10.0)	5 (3.5)	8 (5.5)
小脳出血	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肘部管症候群	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (4.5)	0	0	0	2 (1.4)	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (1.4)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
振戦	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
迷走神経障害	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (1.4)
眼障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	2 (6.7)	0	3 (2.1)	1 (0.7)
白内障	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
脈絡膜血管新生	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
ドライアイ	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)	0
眼の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
耳および迷路障害	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
感音性難聴	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
回転性めまい	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
心臓障害	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	3 (2.1)
動悸	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	3 (2.1)
血管障害	0	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
高血圧	0	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	3 (6.5)	0	3 (10.0)	1 (0.7)	7 (4.8)
喘息	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
鼻出血	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
声帯白斑症	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
胃腸障害	2 (4.4)	3 (6.7)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.3)	7 (15.2)	0	1 (3.3)	4 (2.8)	12 (8.2)
腹部不快感	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)

器官別大分類	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
基本語	N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
上腹部痛	0	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
齲歯	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
大腸ポリープ	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
悪心	0	0	0	0	0	4 (8.7)	0	1 (3.3)	0	5 (3.4)
口内炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
嘔吐	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (4.0)	0	0	3 (6.5)	0	1 (3.3)	3 (2.1)	6 (4.1)
冷汗	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
多汗症	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
発疹	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
瘢痕痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
老人性そう痒症	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
蕁麻疹	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.1)	3 (6.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	4 (9.1)	3 (6.5)	2 (6.7)	4 (13.3)	12 (8.3)	12 (8.2)
関節痛	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	4 (2.8)	1 (0.7)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
関節裂隙狭小化	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
靭帯炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格痛	2 (4.4)	2 (4.4)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
筋肉痛	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
四肢痛	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
関節周囲炎	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
多発性関節炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.3)	0	0	0	2 (1.4)	0
滑液嚢腫	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
腱炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
弾発指	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.2)	1 (4.0)	0	2 (4.5)	6 (13.0)	3 (10.0)	5 (16.7)	6 (4.2)	12 (8.2)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
注射部位湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
注射部位知覚低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
注射部位損傷	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
注射部位関節痛	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	3 (6.5)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (2.1)	6 (4.1)
注射部位関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
発熱	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
臨床検査	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.5)	1 (2.2)	1 (3.3)	0	6 (4.2)	3 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0

器官別大分類	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
基本語	N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
血圧低下	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
血中トリグリセリド増加	1 (2.2)	0	0	1 (4.0)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
C－反応性蛋白増加	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	2 (4.4)	0	3 (12.0)	1 (2.3)	2 (4.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	4 (2.8)	8 (5.5)
動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
挫傷	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.2)	2 (6.7)	0	2 (1.4)	2 (1.4)
靱帯捻挫	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
つち指	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
橈骨骨折	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肋骨骨折	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
硬膜下血腫	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
熱傷	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)

n（%）
MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-6 改編〕

表 2.7.4.7-13. 関節ごとの全ての副作用：613/1033 試験

器官別大分類	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
基本語	N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
全ての副作用	0	2 (4.4)	0	0	1 (2.3)	3 (6.5)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	6 (4.1)
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
振戦	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
動悸	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
悪心	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
筋骨格痛	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (2.3)	2 (4.3)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	3 (2.1)
注射部位関節痛	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
注射部位関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
発熱	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)

n（%）
MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-7 改編〕

表 2.7.4.7-14. 関節ごとの全ての有害事象：613/1032 試験

器官別大分類 基本語	Knee N=126	Shoulder N=15	Elbow N=8	Hip N=9	Ankle N=8	Total N=166
全ての有害事象	94 (74.6)	13 (86.7)	5 (62.5)	9 (100.0)	5 (62.5)	126 (75.9)
感染症および寄生虫症	47 (37.3)	3 (20.0)	3 (37.5)	5 (55.6)	2 (25.0)	60 (36.1)
虫垂炎	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
気管支炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
カンピロバクター感染	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)
膀胱炎	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
胃腸炎	1 (0.8)	0	1 (12.5)	0	0	2 (1.2)
歯肉炎	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
帯状疱疹	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
咬傷感染	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ	4 (3.2)	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	6 (3.6)
上咽頭炎	30 (23.8)	3 (20.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	2 (25.0)	41 (24.7)
中耳炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
歯周炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
咽頭炎	3 (2.4)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	5 (3.0)
白癬感染	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
足部白癬	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
上気道感染	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
外陰部炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
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）	3 (2.4)	1 (6.7)	0	0	0	4 (2.4)
乳癌	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
類腱腫	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
脂肪腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
貧血	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	4 (3.2)	0	0	0	0	4 (2.4)
糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
高コレステロール血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
ビタミンD欠乏	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
精神障害	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
不眠症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
神経系障害	15 (11.9)	1 (6.7)	0	2 (22.2)	2 (25.0)	20 (12.0)
脳梗塞	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
頚腕症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
浮動性めまい	3 (2.4)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	5 (3.0)
頭痛	2 (1.6)	1 (6.7)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	5 (3.0)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
ミオクローヌス	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
神経痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
錯感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
坐骨神経痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
鎮静	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
傾眠	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
眼障害	9 (7.1)	2 (13.3)	0	0	0	11 (6.6)

器官別大分類 基本語	Knee N=126	Shoulder N=15	Elbow N=8	Hip N=9	Ankle N=8	Total N=166
眼精疲労	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼炎	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
霰粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
後天性涙道狭窄	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
ドライアイ	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
高眼圧症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
網膜出血	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	3 (2.4)	1 (6.7)	1 (12.5)	0	0	5 (3.0)
耳垢栓塞	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.6)
突発性難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
耳鳴	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
回転性めまい	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
心臓障害	4 (3.2)	0	0	1 (11.1)	0	5 (3.0)
急性心筋梗塞	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
不安定狭心症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
心房細動	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
動悸	1 (0.8)	0	0	1 (11.1)	0	2 (1.2)
血管障害	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
高血圧	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.8)	1 (6.7)	1 (12.5)	0	0	8 (4.8)
喘息	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.6)
慢性気管支炎	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
鼻出血	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)
鼻痂皮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
胃腸障害	20 (15.9)	4 (26.7)	2 (25.0)	2 (22.2)	0	28 (16.9)
腹部膨満	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
腹痛	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.8)	0	1 (12.5)	0	0	2 (1.2)
肛門ポリープ	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
慢性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
便秘	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)
齲歯	2 (1.6)	0	0	1 (11.1)	0	3 (1.8)
食中毒	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
胃ポリープ	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	4 (3.2)	0	0	0	0	4 (2.4)
歯肉肥厚	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
歯肉痛	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.6)
大腸ポリープ	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
悪心	2 (1.6)	0	0	1 (11.1)	0	3 (1.8)
口内炎	2 (1.6)	1 (6.7)	0	0	0	3 (1.8)
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	3 (2.4)	0	1 (12.5)	0	0	4 (2.4)
肝機能異常	3 (2.4)	0	1 (12.5)	0	0	4 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	14 (11.1)	6 (40.0)	0	2 (22.2)	0	22 (13.3)
ざ瘡	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚炎	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)

器官別大分類 基本語	Knee N=126	Shoulder N=15	Elbow N=8	Hip N=9	Ankle N=8	Total N=166
接触皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
薬疹	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚乾燥	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
湿疹	6 (4.8)	2 (13.3)	0	2 (22.2)	0	10 (6.0)
紅斑	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)
嵌入爪	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)
汗疹	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
老人性そう痒症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
蕁麻疹	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	36 (28.6)	5 (33.3)	3 (37.5)	3 (33.3)	2 (25.0)	49 (29.5)
関節痛	3 (2.4)	1 (6.7)	0	0	0	4 (2.4)
関節炎	2 (1.6)	1 (6.7)	0	0	0	3 (1.8)
関節障害	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
背部痛	6 (4.8)	0	0	1 (11.1)	0	7 (4.2)
滑液包炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
尾骨痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
椎間板障害	1 (0.8)	0	1 (12.5)	0	0	2 (1.2)
椎間板突出	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
関節ロック	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
筋痙縮	4 (3.2)	0	0	0	0	4 (2.4)
筋骨格痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格硬直	2 (1.6)	0	1 (12.5)	0	0	3 (1.8)
筋筋膜炎	1 (0.8)	3 (20.0)	0	0	0	4 (2.4)
結節性変形性関節症	1 (0.8)	0	0	1 (11.1)	0	2 (1.2)
変形性関節症	11 (8.7)	0	0	0	2 (25.0)	13 (7.8)
骨壊死	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
四肢痛	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
関節周囲炎	3 (2.4)	0	0	1 (11.1)	0	4 (2.4)
関節リウマチ	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	4 (3.2)	0	0	0	1 (12.5)	5 (3.0)
滑液嚢腫	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.6)
腱鞘炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
弾発指	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	2 (1.6)	1 (6.7)	0	0	0	3 (1.8)
緊張性膀胱	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
尿管結石症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.9)	3 (20.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (12.5)	25 (15.1)
腋窩痛	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
胸部不快感	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
炎症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
注射部位損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
注射部位関節滲出液	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
注射部位関節痛	9 (7.1)	2 (13.3)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	14 (8.4)
注射部位関節腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
注射部位浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
発熱	0	1 (6.7)	0	4 (44.4)	0	5 (3.0)
臨床検査	8 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	9 (5.4)

器官別大分類 基本語	Knee N=126	Shoulder N=15	Elbow N=8	Hip N=9	Ankle N=8	Total N=166
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (12.5)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
血圧上昇	4 (3.2)	0	0	0	0	4 (2.4)
C－反応性蛋白増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.6)
眼圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
肝機能検査異常	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
赤血球数減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	33 (26.2)	1 (6.7)	2 (25.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	39 (23.5)
節足動物刺傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
骨挫傷	1 (0.8)	1 (6.7)	0	0	0	2 (1.2)
凍瘡	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
挫傷	13 (10.3)	1 (6.7)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	17 (10.2)
上顆炎	0	1 (6.7)	1 (12.5)	0	0	2 (1.2)
足骨折	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.8)
手骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
熱中症	1 (0.8)	0	0	1 (11.1)	0	2 (1.2)
上腕骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
靭帯損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
靭帯捻挫	5 (4.0)	0	0	0	1 (12.5)	6 (3.6)
肉離れ	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
橈骨神経損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
橈骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
肋骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚擦過傷	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.6)
脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
皮下血腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
腱断裂	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
熱傷	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
創傷	2 (1.6)	0	1 (12.5)	0	0	3 (1.8)
外科および内科処置	1 (0.8)	0	0	1 (11.1)	0	2 (1.2)
抜歯	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
智歯抜歯	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

n（%）
MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4 改編〕

表 2.7.4.7-15. 関節ごとの全ての副作用：613/1032 試験

器官別大分類 基本語	Knee N=126	Shoulder N=15	Elbow N=8	Hip N=9	Ankle N=8	Total N=166
全ての副作用	9 (7.1)	2 (13.3)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	15 (9.0)
神経系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
頭痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
心臓障害	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
動悸	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.1)	2 (13.3)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	14 (8.4)
注射部位関節痛	8 (6.3)	2 (13.3)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	13 (7.8)
倦怠感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

n（%）
MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5 改編〕

表 2.7.4.7-16. 重症度別の有害事象：613/1021 試験

器官別大分類	Placebo N=40						SI-613 15 mg N=40						SI-613 30 mg N=41					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	17	(42.5)	2	(5.0)			17	(42.5)	2	(5.0)			27	(65.9)	1	(2.4)	1	(2.4)
感染症および寄生虫症	4	(10.0)					1	(2.5)					7	(17.1)				
慢性副鼻腔炎	1	(2.5)																
膀胱炎													1	(2.4)				
麦粒腫													1	(2.4)				
鼻咽頭炎	3	(7.5)					1	(2.5)					5	(12.2)				
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）	1	(2.5)	1	(2.5)													1	(2.4)
結腸癌			1	(2.5)														
皮膚乳頭腫	1	(2.5)																
肺の悪性新生物																	1	(2.4)
代謝および栄養障害							2	(5.0)					1	(2.4)				
高尿酸血症													1	(2.4)				
低カリウム血症							1	(2.5)										
脂質異常症							1	(2.5)										
神経系障害	1	(2.5)					1	(2.5)										
頚腕症候群	1	(2.5)					1	(2.5)										
眼障害	1	(2.5)	1	(2.5)									3	(7.3)				
白内障			1	(2.5)														
結膜出血													1	(2.4)				
結膜炎	1	(2.5)																
アレルギー性結膜炎													1	(2.4)				
睫毛乱生	1	(2.5)																
硝子体浮遊物													1	(2.4)				
黄斑線維症			1	(2.5)														
心臓障害													2	(4.9)				
不整脈													1	(2.4)				
動悸													1	(2.4)				
血管障害													1	(2.4)				
高血圧													1	(2.4)				

器官別大分類	Placebo N=40						SI-613 15 mg N=40						SI-613 30 mg N=41					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害													1	(2.4)				
上気道の炎症													1	(2.4)				
胃腸障害	3	(7.5)											5	(12.2)				
腹部不快感													1	(2.4)				
上腹部痛	1	(2.5)											1	(2.4)				
下痢	1	(2.5)											1	(2.4)				
びらん性胃炎													1	(2.4)				
歯の脱落	1	(2.5)																
口の感覚鈍麻													1	(2.4)				
肝胆道系障害	1	(2.5)																
肝機能異常	1	(2.5)																
皮膚および皮下組織障害	2	(5.0)					2	(5.0)	1	(2.5)			3	(7.3)				
湿疹	2	(5.0)							1	(2.5)			2	(4.9)				
過角化							1	(2.5)										
丘疹							1	(2.5)										
日光皮膚炎													1	(2.4)				
筋骨格系および結合組織障害	5	(12.5)					7	(17.5)	1	(2.5)			8	(19.5)	1	(2.4)		
関節痛	1	(2.5)											1	(2.4)				
関節炎							1	(2.5)										
背部痛	1	(2.5)											1	(2.4)				
外骨腫													1	(2.4)				
関節硬直															1	(2.4)		
腰部脊柱管狭窄症									1	(2.5)								
筋骨格痛	1	(2.5)																
筋肉痛													1	(2.4)				
変形性関節症	1	(2.5)											1	(2.4)				
四肢痛							1	(2.5)					2	(4.9)				
関節周囲炎													1	(2.4)				
足底筋膜炎													1	(2.4)				
重感							1	(2.5)										
脊柱管狭窄症							1	(2.5)										
滑液嚢腫							1	(2.5)										

器官別大分類	Placebo N=40						SI-613 15 mg N=40						SI-613 30 mg N=41					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋緊張							1	(2.5)										
筋骨格硬直	1	(2.5)																
脊椎すべり症							1	(2.5)										
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.0)					1	(2.5)					2	(4.9)	1	(2.4)		
注射部位疼痛													1	(2.4)				
注射部位関節腫脹	1	(2.5)																
注射部位関節疼痛	1	(2.5)					1	(2.5)							1	(2.4)		
注射部位関節滲出液													1	(2.4)				
臨床検査	3	(7.5)					5	(12.5)					6	(14.6)				
血中ビリルビン増加							1	(2.5)										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.5)					2	(5.0)					1	(2.4)				
血中トリグリセリド増加	1	(2.5)											1	(2.4)				
血中尿酸増加							1	(2.5)										
尿中ブドウ糖陽性							1	(2.5)					3	(7.3)				
肝機能検査異常	1	(2.5)																
尿中蛋白陽性													1	(2.4)				
腎機能検査異常													1	(2.4)				
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.0)					1	(2.5)					5	(12.2)				
動物咬傷							1	(2.5)										
手骨折	1	(2.5)																
靭帯捻挫	1	(2.5)											1	(2.4)				
挫傷													4	(9.8)				

MedDRA/J Version 16.1
If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.
〔5.3.5.1-1 表 12.12-4 改編〕

表 2.7.4.7-17. 重症度別の有害事象：613/1022 試験

器官別大分類	Placebo N=89						SI-613 30 mg N=87					
基本語	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	45	(50.6)	7	(7.9)	0		39	(44.8)	11	(12.6)	0	
感染症および寄生虫症	16	(18.0)	1	(1.1)	0		20	(23.0)	4	(4.6)	0	
結膜炎	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
胃腸炎	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
インフルエンザ	2	(2.2)	0		0		0		0		0	
鼻咽頭炎	13	(14.6)	0		0		18	(20.7)	3	(3.4)	0	
爪囲炎	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
歯周炎	0		0		0		2	(2.3)	1	(1.1)	0	
咽頭炎	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
肺炎	0		1	(1.1)	0		0		0		0	
鼻炎	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
足部白癬	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
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）	0		1	(1.1)	0		0		0		0	
乳癌	0		1	(1.1)	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
高尿酸血症	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
精神障害	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
不安	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
神経系障害	2	(2.2)	0		0		2	(2.3)	1	(1.1)	0	
頭痛	2	(2.2)	0		0		1	(1.1)	0		0	
片頭痛	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
小発作てんかん	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
第７脳神経麻痺	0		0		0		0		1	(1.1)	0	
眼障害	2	(2.2)	0		0		4	(4.6)	0		0	
白内障	0		0		0		2	(2.3)	0		0	
霰粒腫	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
眼乾燥	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
網膜出血	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
耳および迷路障害	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
回転性めまい	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
心臓障害	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)	0	
心障害	0		0		0		0		1	(1.1)	0	
動悸	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
頻脈	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
血管障害	2	(2.2)	1	(1.1)	0		0		0		0	
高血圧	1	(1.1)	1	(1.1)	0		0		0		0	
内出血	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.4)	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)	0	
咳嗽	2	(2.2)	0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
副鼻腔嚢胞	0		0		0		0		1	(1.1)	0	
上気道の炎症	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
胃腸障害	6	(6.7)	0		0		6	(6.9)	0		0	
腹部膨満	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
腹痛	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
下腹部痛	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
便秘	2	(2.2)	0		0		0		0		0	
下痢	2	(2.2)	0		0		0		0		0	

器官別大分類	Placebo N=89						SI-613 30 mg N=87					
基本語	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
変色便	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
痔核	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
悪心	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
口内炎	0		0		0		2	(2.3)	0		0	
嘔吐	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	(2.2)	1	(1.1)	0		3	(3.4)	0		0	
接触性皮膚炎	1	(1.1)	1	(1.1)	0		0		0		0	
皮下出血	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	0		0	
発疹	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
蕁麻疹	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	18	(20.2)	2	(2.2)	0		12	(13.8)	5	(5.7)	0	
関節痛	2	(2.2)	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)	0	
背部痛	3	(3.4)	0		0		0		0		0	
椎間板変性症	0		0		0		0		1	(1.1)	0	
椎間板障害	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
腰部脊柱管狭窄症	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
筋痙縮	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	0		0	
筋骨格痛	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
頚部痛	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
結節性変形性関節症	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
変形性関節症	4	(4.5)	1	(1.1)	0		3	(3.4)	2	(2.3)	0	
骨粗鬆症性骨折	0		1	(1.1)	0		0		0		0	
関節周囲炎	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	0		0	
変形性脊椎症	2	(2.2)	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)	0	
脊椎すべり症	1	(1.1)	0		0		0		1	(1.1)	0	
滑液嚢腫	2	(2.2)	0		0		0		0		0	
腱鞘炎	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	0		0	
弾発指	1	(1.1)	0		0		1	(1.1)	0		0	
腎および尿路障害	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
血尿	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.2)	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)	0	
胸痛	0		0		0		0		1	(1.1)	0	
注射部位関節の炎症	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
末梢性浮腫	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
末梢腫脹	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
臨床検査	6	(6.7)	0		0		4	(4.6)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(3.4)	0		0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
血圧上昇	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
血中トリグリセリド増加	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		2	(2.3)	0		0	
白血球数減少	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	7	(7.9)	1	(1.1)	0		4	(4.6)	0		0	
足関節部骨折	0		1	(1.1)	0		0		0		0	
挫傷	3	(3.4)	0		0		3	(3.4)	0		0	
上顆炎	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
擦過傷	1	(1.1)	0		0		0		0		0	
靭帯捻挫	2	(2.2)	0		0		1	(1.1)	0		0	

器官別大分類	Placebo N=89						SI-613 30 mg N=87					
基本語	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)

MedDRA/J Version 18.0
If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.
〔5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5 改編〕

表 2.7.4.7-18. 重症度別の有害事象：613/1031 試験

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	Mild	107	(48.6)	114	(51.8)
	Moderate	19	(8.6)	20	(9.1)
	Severe	0		0	
感染症および寄生虫症	Mild	47	(21.4)	47	(21.4)
	Moderate	8	(3.6)	2	(0.9)
	Severe	0		0	
アデノウイルス感染	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
気管支炎	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
結膜炎	Mild	2	(0.9)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
膀胱炎	Mild	4	(1.8)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
感染性腸炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
真菌感染	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
せつ	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
胃腸炎	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	2	(0.9)	0	
	Severe	0		0	
歯肉炎	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
単純ヘルペス	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
帯状疱疹	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
インフルエンザ	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	4	(1.8)	1	(0.5)

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
	Severe	0		0	
上咽頭炎	Mild	29	(13.2)	37	(16.8)
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
口腔ヘルペス	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
外耳炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
中耳炎	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
爪囲炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
歯冠周囲炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
歯周炎	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
咽頭炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
歯髄炎	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
鼻炎	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
副鼻腔炎	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚細菌感染	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
股部白癬	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
足部白癬	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
トリコフィトン感染症	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
上気道感染	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
外陰部腟カンジダ症	Mild	2	(0.9)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
脾腫	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
免疫系障害	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		2	(0.9)
	Severe	0		0	
節足動物刺傷アレルギー	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
アナフィラキシー反応	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
アナフィラキシーショック	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
季節性アレルギー	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
内分泌障害	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
甲状腺腫	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
代謝および栄養障害	Mild	3	(1.4)	5	(2.3)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
糖尿病	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
脂質異常症	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
耐糖能障害	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
高尿酸血症	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
精神障害	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
神経系障害	Mild	2	(0.9)	12	(5.5)
	Moderate	0		2	(0.9)
	Severe	0		0	
自律神経発作	Mild	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
頚腕症候群	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
浮動性めまい	Mild	0		3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
味覚異常	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
頭痛	Mild	0		3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
片頭痛	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
錯感覚	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
坐骨神経痛	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
眼障害	Mild	1	(0.5)	6	(2.7)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
白内障	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
結膜充血	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
アレルギー性結膜炎	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
ドライアイ	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
眼の炎症	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
流涙増加	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
耳および迷路障害	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
感音性難聴	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
回転性めまい	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
	Severe	0		0	
頭位性回転性めまい	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
心臓障害	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
不安定狭心症	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
不整脈	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血管障害	Mild	2	(0.9)	3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
高血圧	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
蒼白	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
末梢静脈疾患	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
静脈瘤	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	6	(2.7)	3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
咳嗽	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
鼻出血	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
喉頭痛	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
口腔咽頭痛	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
上気道の炎症	Mild	3	(1.4)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
胃腸障害	Mild	14	(6.4)	14	(6.4)
	Moderate	2	(0.9)	0	
	Severe	0		0	
腹痛	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
上腹部痛	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
口唇炎	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
慢性胃炎	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
齲歯	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
下痢	Mild	3	(1.4)	3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
胃潰瘍	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
胃炎	Mild	0		3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
胃食道逆流性疾患	Mild	2	(0.9)	0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
痔核	Mild	2	(0.9)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
過敏性腸症候群	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
悪心	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
膵嚢胞	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
口内炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
歯痛	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
嘔吐	Mild	2	(0.9)	0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
肝胆道系障害	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
胆嚢ポリープ	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
肝機能異常	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
脂肪肝	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚および皮下組織障害	Mild	13	(5.9)	8	(3.6)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
ざ瘡	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
冷汗	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚嚢腫	Mild	2	(0.9)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
アレルギー性皮膚炎	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚乾燥	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
湿疹	Mild	2	(0.9)	5	(2.3)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
汗疹	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
そう痒症	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
発疹	Mild	4	(1.8)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
蕁麻疹	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	Mild	44	(20.0)	41	(18.6)
	Moderate	6	(2.7)	6	(2.7)
	Severe	0		0	
関節痛	Mild	6	(2.7)	9	(4.1)
	Moderate	1	(0.5)	1	(0.5)
	Severe	0		0	
関節炎	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
背部痛	Mild	7	(3.2)	6	(2.7)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
腱付着部症	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
出血性関節症	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
椎間板変性症	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
椎間板障害	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
関節滲出液	Mild	0		0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
関節硬直	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
関節腫脹	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
四肢不快感	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
腰部脊柱管狭窄症	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)	1	(0.5)
	Severe	0		0	
筋痙縮	Mild	3	(1.4)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
筋骨格痛	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
筋骨格硬直	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
筋肉痛	Mild	1	(0.5)	5	(2.3)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
筋筋膜炎	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
頚部痛	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
変形性関節症	Mild	7	(3.2)	6	(2.7)
	Moderate	1	(0.5)	1	(0.5)
	Severe	0		0	
骨壊死	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
四肢痛	Mild	3	(1.4)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
関節周囲炎	Mild	3	(1.4)	3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
肩回旋筋腱板症候群	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
変形性脊椎症	Mild	4	(1.8)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
脊椎すべり症	Mild	0		0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
滑液嚢腫	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
滑膜炎	Mild	0		0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
腱炎	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
腱鞘炎	Mild	1	(0.5)	3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
弾発指	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
腎および尿路障害	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
緊張性膀胱	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
腎嚢胞	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
腎機能障害	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
生殖系および乳房障害	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
子宮頚管ポリープ	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
前立腺炎	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
外陰腟そう痒症	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	13	(5.9)	9	(4.1)
	Moderate	1	(0.5)	2	(0.9)
	Severe	0		0	
胸痛	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
悪寒	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
異常感	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
炎症	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
注射部位関節不快感	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
注射部位関節痛	Mild	6	(2.7)	5	(2.3)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
注射部位関節腫脹	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
注射部位疼痛	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
倦怠感	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
末梢性浮腫	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
発熱	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
臨床検査	Mild	7	(3.2)	18	(8.2)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	1	(0.5)	0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	2	(0.9)	4	(1.8)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血中クレアチニン増加	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
外来血圧上昇	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血圧上昇	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血中尿酸増加	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
血中亜鉛減少	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
C－反応性蛋白増加	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
尿中ブドウ糖	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	Mild	1	(0.5)	3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
グリコヘモグロビン増加	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
肝機能検査異常	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
肝機能検査値上昇	Mild	0		3	(1.4)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
白血球数増加	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	Mild	13	(5.9)	21	(9.5)
	Moderate	2	(0.9)	4	(1.8)
	Severe	0		0	
動物咬傷	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
	Severe	0		0	
節足動物咬傷	Mild	1	(0.5)	2	(0.9)
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
節足動物刺傷	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
剥離骨折	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
挫傷	Mild	5	(2.3)	4	(1.8)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
上顎炎	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
眼瞼挫傷	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
転倒	Mild	2	(0.9)	2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
足骨折	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
気道内異物	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
手骨折	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
注入に伴う反応	Mild	0		0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
関節損傷	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
靱帯損傷	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
靱帯捻挫	Mild	1	(0.5)	6	(2.7)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
四肢損傷	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚擦過傷	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
皮膚創傷	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
脊椎圧迫骨折	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
刺創	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
熱傷	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
歯牙破折	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
創傷	Mild	1	(0.5)	1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
外科および内科処置	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
斜視矯正術	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
社会環境	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
過労	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
製品の問題	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
医療機器破損	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

MedDRA/J Version 21.1
If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-6 改編〕

表 2.7.4.7-19. 重症度別の副作用：613/1021 試験

器官別大分類 / 基本語	Placebo N=40						SI-613 15 mg N=40						SI-613 30 mg N=41					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	3	(7.5)					2	(5.0)					1	(2.4)	1	(2.4)		
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.5)					1	(2.5)							1	(2.4)		
関節痛	1	(2.5)																
関節硬直															1	(2.4)		
重感							1	(2.5)										
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.0)					1	(2.5)					1	(2.4)	1	(2.4)		
注射部位疼痛													1	(2.4)				
注射部位関節腫脹	1	(2.5)																
注射部位関節疼痛	1	(2.5)					1	(2.5)							1	(2.4)		

MedDRA/J Version 16.1
If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.
〔5.3.5.1-1 表 12.2-5 改編〕

表 2.7.4.7-20. 重症度別の副作用：613/1022 試験

器官別大分類	Placebo N=89						SI-613 30 mg N=87					
基本語	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		0		1	(1.1)	0		0	
注射部位関節の炎症	0		0		0		1	(1.1)	0		0	

MedDRA/J Version 18.0
If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.
〔5.3.5.1-2 Table 14.3.1-6 改編〕

表 2.7.4.7-21. 重症度別の副作用：613/1031 試験

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	Mild	6	(2.7)	6	(2.7)
	Moderate	1	(0.5)	3	(1.4)
	Severe	0		0	
免疫系障害	Mild	0		0	
	Moderate	0		2	(0.9)
	Severe	0		0	
アナフィラキシー反応	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
アナフィラキシーショック	Mild	0		0	
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	Mild	2	(0.9)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
関節痛	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
関節滲出液	Mild	0		0	
	Moderate	1	(0.5)	0	
	Severe	0		0	
関節硬直	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
四肢不快感	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	4	(1.8)	3	(1.4)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
注射部位関節不快感	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
注射部位関節痛	Mild	3	(1.4)	3	(1.4)
	Moderate	0		1	(0.5)
	Severe	0		0	
注射部位疼痛	Mild	1	(0.5)	0	
	Moderate	0		0	

器官別大分類		Placebo N=220		SI-613 30 mg N=220	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)
	Severe	0		0	
臨床検査	Mild	0		2	(0.9)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	
肝機能検査異常	Mild	0		1	(0.5)
	Moderate	0		0	
	Severe	0		0	

MedDRA/J Version 21.1
If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.
〔5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7 改編〕

表 2.7.4.7-22.重症度別の関節ごとの有害事象：613/1033 試験

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	Mild	17 (37.8)	20 (44.4)	8 (32.0)	8 (32.0)	13 (29.5)	23 (50.0)	9 (30.0)	15 (50.0)	47 (32.6)	66 (45.2)
	Moderate	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	2 (4.5)	1 (2.2)	1 (3.3)	0	5 (3.5)	6 (4.1)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	Mild	7 (15.6)	7 (15.6)	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (11.4)	8 (17.4)	3 (10.0)	7 (23.3)	17 (11.8)	25 (17.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	Mild	5 (11.1)	5 (11.1)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (9.1)	8 (17.4)	2 (6.7)	6 (20.0)	13 (9.0)	21 (14.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	Mild	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	Mild	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咽頭炎	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Mild	0	1 (2.2)	1 (4.0)	0	4 (9.1)	3 (6.5)	0	3 (10.0)	5 (3.5)	7 (4.8)
	Moderate	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小脳出血	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肘部管症候群	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	Mild	0	0	0	0	2 (4.5)	0	0	0	2 (1.4)	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	Mild	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	Mild	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	2 (6.7)	0	3 (2.1)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜血管新生	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の炎症	Mild	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	Mild	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感音性難聴	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	3 (2.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	3 (2.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	0	0	0	0	0	3 (6.5)	0	3 (10.0)	0	6 (4.1)
	Moderate	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸困難	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
声帯白斑症	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	Mild	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.3)	6 (13.0)	0	1 (3.3)	4 (2.8)	10 (6.8)
	Moderate	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Moderate	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	Mild	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	Mild	0	0	0	0	0	4 (8.7)	0	1 (3.3)	0	5 (3.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Mild	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (4.0)	0	0	3 (6.5)	0	1 (3.3)	3 (2.1)	6 (4.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冷汗	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	Mild	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕痛	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
老人性そう痒症	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Mild	5 (11.1)	3 (6.7)	1 (4.0)	2 (8.0)	2 (4.5)	3 (6.5)	1 (3.3)	4 (13.3)	9 (6.3)	12 (8.2)
	Moderate	0	0	0	0	2 (4.5)	0	1 (3.3)	0	3 (2.1)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	Mild	2 (4.4)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (2.1)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節裂隙狭小化	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯炎	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋痙縮	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	Mild	2 (4.4)	2 (4.4)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	Mild	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	0	1 (2.2)	1 (4.0)	0	2 (4.5)	6 (13.0)	3 (10.0)	5 (16.7)	6 (4.2)	12 (8.2)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位内出血	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位湿疹	Mild	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位知覚低下	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位損傷	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位関節痛	Mild	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	3 (6.5)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (2.1)	6 (4.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位関節腫脹	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	Mild	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	Mild	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	Mild	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.5)	1 (2.2)	1 (3.3)	0	6 (4.2)	3 (2.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	Mild	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	Mild	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	Mild	1 (2.2)	0	0	1 (4.0)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	Mild	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Mild	0	1 (2.2)	0	2 (8.0)	1 (2.3)	2 (4.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (1.4)	6 (4.1)
	Moderate	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)	2 (1.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物咬傷	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (0.7)	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯捻挫	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
つち指	Mild	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-9 改編〕

表 2.7.4.7-23.重症度別の関節ごとの副作用：613/1033 試験

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全ての副作用	Mild	0	2 (4.4)	0	0	1 (2.3)	3 (6.5)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	6 (4.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類		Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg	Placebo	SI-613 30 mg
		N=45	N=45	N=25	N=25	N=44	N=46	N=30	N=30	N=144	N=146
基本語	Severity	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	Mild	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	2 (4.3)	0	1 (3.3)	1 (0.7)	3 (2.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位関節痛	Mild	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位関節腫脹	Mild	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	Mild	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	Mild	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version 22.0
If a subject experienced more than one episode of TEAE with different severities, the subject is counted only once for the TEAE of the maximum severity.
〔5.3.5.1-4 Table 14.3.1-10 改編〕

表 2.7.4.7-24.重症度別の関節ごとの有害事象：613/1032 試験

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	Mild	74	(58.7)	13	(86.7)	3	(37.5)	8	(88.9)	4	(50.0)	102	(61.4)
	Moderate	15	(11.9)	0		2	(25.0)	1	(11.1)	1	(12.5)	19	(11.4)
	Severe	5	(4.0)	0		0		0		0		5	(3.0)
感染症および寄生虫症	Mild	40	(31.7)	3	(20.0)	3	(37.5)	4	(44.4)	2	(25.0)	52	(31.3)
	Moderate	7	(5.6)	0		0		1	(11.1)	0		8	(4.8)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
虫垂炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
気管支炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
カンピロバクター感染	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
蜂巣炎	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
膀胱炎	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃腸炎	Mild	1	(0.8)	0		1	(12.5)	0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
歯肉炎	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
帯状疱疹	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
麦粒腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
咬傷感染	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
インフルエンザ	Mild	2	(1.6)	0		1	(12.5)	0		0		3	(1.8)
	Moderate	2	(1.6)	0		0		1	(11.1)	0		3	(1.8)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
上咽頭炎	Mild	29	(23.0)	3	(20.0)	2	(25.0)	4	(44.4)	2	(25.0)	40	(24.1)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
中耳炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
爪囲炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
歯周炎	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
咽頭炎	Mild	3	(2.4)	0		1	(12.5)	0		1	(12.5)	5	(3.0)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
白癬感染	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
足部白癬	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
上気道感染	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
外陰部炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
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）	Mild	2	(1.6)	1	(6.7)	0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
乳癌	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
類腱腫	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
脂肪腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮膚乳頭腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
血液およびリンパ系障害	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
貧血	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
免疫系障害	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
代謝および栄養障害	Mild	4	(3.2)	0		0		0		0		4	(2.4)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
糖尿病	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
高コレステロール血症	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
高カリウム血症	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
ビタミンD欠乏	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
精神障害	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
不眠症	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
神経系障害	Mild	12	(9.5)	1	(6.7)	0		2	(22.2)	2	(25.0)	17	(10.2)
	Moderate	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
脳梗塞	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
頚腕症候群	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
浮動性めまい	Mild	3	(2.4)	0		0		1	(11.1)	1	(12.5)	5	(3.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
頭痛	Mild	2	(1.6)	1	(6.7)	0		1	(11.1)	1	(12.5)	5	(3.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
感覚異常性大腿神経痛	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
ミオクローヌス	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
神経痛	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
錯感覚	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
坐骨神経痛	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
鎮静	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
傾眠	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
眼障害	Mild	9	(7.1)	2	(13.3)	0		0		0		11	(6.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
眼精疲労	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
眼瞼炎	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
霰粒腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
アレルギー性結膜炎	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
後天性涙道狭窄	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
ドライアイ	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
高眼圧症	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
網膜出血	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
耳および迷路障害	Mild	3	(2.4)	1	(6.7)	1	(12.5)	0		0		5	(3.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
耳垢栓塞	Mild	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
突発性難聴	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
耳鳴	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
回転性めまい	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
心臓障害	Mild	2	(1.6)	0		0		1	(11.1)	0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
急性心筋梗塞	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
不安定狭心症	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
心房細動	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
動悸	Mild	1	(0.8)	0		0		1	(11.1)	0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
血管障害	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
高血圧	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	6	(4.8)	1	(6.7)	1	(12.5)	0		0		8	(4.8)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
喘息	Mild	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
慢性気管支炎	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
鼻出血	Mild	1	(0.8)	1	(6.7)	0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
鼻痂皮	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃腸障害	Mild	18	(14.3)	4	(26.7)	1	(12.5)	2	(22.2)	0		25	(15.1)
	Moderate	1	(0.8)	0		1	(12.5)	0		0		2	(1.2)
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
腹部膨満	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
腹痛	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
上腹部痛	Mild	1	(0.8)	0		1	(12.5)	0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
肛門ポリープ	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
慢性胃炎	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
便秘	Mild	1	(0.8)	1	(6.7)	0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
齲歯	Mild	2	(1.6)	0		0		1	(11.1)	0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
食中毒	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃ポリープ	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃潰瘍	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
びらん性胃炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
歯肉肥厚	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
歯肉痛	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
鼠径ヘルニア	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
過敏性腸症候群	Mild	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
大腸ポリープ	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
悪心	Mild	2	(1.6)	0		0		1	(11.1)	0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
口内炎	Mild	2	(1.6)	1	(6.7)	0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
嘔吐	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
肝胆道系障害	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
肝機能異常	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	Mild	14	(11.1)	6	(40.0)	0		2	(22.2)	0		22	(13.3)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
ざ瘡	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮膚嚢腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮膚炎	Mild	1	(0.8)	1	(6.7)	0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
接触皮膚炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
薬疹	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮膚乾燥	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
湿疹	Mild	6	(4.8)	2	(13.3)	0		2	(22.2)	0		10	(6.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
紅斑	Mild	1	(0.8)	1	(6.7)	0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
嵌入爪	Mild	1	(0.8)	1	(6.7)	0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
汗疹	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
老人性そう痒症	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
蕁麻疹	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	Mild	32	(25.4)	5	(33.3)	3	(37.5)	3	(33.3)	2	(25.0)	45	(27.1)
	Moderate	4	(3.2)	0		0		0		0		4	(2.4)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
関節痛	Mild	3	(2.4)	1	(6.7)	0		0		0		4	(2.4)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
関節炎	Mild	2	(1.6)	1	(6.7)	0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
関節障害	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
背部痛	Mild	5	(4.0)	0		0		1	(11.1)	0		6	(3.6)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
滑液包炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
尾骨痛	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
椎間板障害	Mild	1	(0.8)	0		1	(12.5)	0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
椎間板突出	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
関節ロック	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
筋痙縮	Mild	4	(3.2)	0		0		0		0		4	(2.4)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
筋骨格痛	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
筋骨格硬直	Mild	2	(1.6)	0		1	(12.5)	0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
筋筋膜炎	Mild	1	(0.8)	3	(20.0)	0		0		0		4	(2.4)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
結節性変形性関節症	Mild	1	(0.8)	0		0		1	(11.1)	0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
変形性関節症	Mild	10	(7.9)	0		0		0		2	(25.0)	12	(7.2)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
骨壊死	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
四肢痛	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
関節周囲炎	Mild	3	(2.4)	0		0		1	(11.1)	0		4	(2.4)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
関節リウマチ	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
変形性脊椎症	Mild	4	(3.2)	0		0		0		1	(12.5)	5	(3.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
滑液嚢腫	Mild	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
腱鞘炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
狭窄性腱鞘炎	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
弾発指	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	Mild	2	(1.6)	1	(6.7)	0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
緊張性膀胱	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
尿管結石症	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
	Mild	14	(11.1)	3	(20.0)	2	(25.0)	4	(44.4)	1	(12.5)	24	(14.5)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
腋窩痛	Mild	0		1	(6.7)	0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胸部不快感	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
炎症	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
注射部位損傷	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
注射部位関節滲出液	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
注射部位関節痛	Mild	8	(6.3)	2	(13.3)	2	(25.0)	0		1	(12.5)	13	(7.8)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
注射部位関節腫脹	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
注射部位浮腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
倦怠感	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
浮腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
発熱	Mild	0		1	(6.7)	0		4	(44.4)	0		5	(3.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
臨床検査	Mild	8	(6.3)	0		0		0		0		8	(4.8)
	Moderate	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
血圧上昇	Mild	4	(3.2)	0		0		0		0		4	(2.4)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
Ｃ－反応性蛋白増加	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	0		0		0		0		1	(12.5)	1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
眼圧上昇	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
肝機能検査異常	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
尿中蛋白陽性	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
赤血球数減少	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	Mild	29	(23.0)	1	(6.7)	2	(25.0)	1	(11.1)	2	(25.0)	35	(21.1)
	Moderate	4	(3.2)	0		0		0		0		4	(2.4)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
節足動物刺傷	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
骨挫傷	Mild	1	(0.8)	1	(6.7)	0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
凍瘡	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
挫傷	Mild	13	(10.3)	1	(6.7)	1	(12.5)	0		2	(25.0)	17	(10.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
上顆炎	Mild	0		1	(6.7)	1	(12.5)	0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
足骨折	Mild	3	(2.4)	0		0		0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
手骨折	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
熱中症	Mild	1	(0.8)	0		0		1	(11.1)	0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
上腕骨骨折	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
靱帯損傷	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
靱帯捻挫	Mild	4	(3.2)	0		0		0		1	(12.5)	5	(3.0)
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
肉離れ	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
橈骨神経損傷	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
橈骨骨折	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
肋骨骨折	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮膚擦過傷	Mild	0		0		1	(12.5)	0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
脊椎圧迫骨折	Mild	0		0		0		0		0		0	
	Moderate	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Severe	0		0		0		0		0		0	
皮下血腫	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
腱断裂	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
熱傷	Mild	2	(1.6)	0		0		0		0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
創傷	Mild	2	(1.6)	0		1	(12.5)	0		0		3	(1.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
外科および内科処置	Mild	1	(0.8)	0		0		1	(11.1)	0		2	(1.2)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
抜歯	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
智歯抜歯	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	

MedDRA/J Version 22.0

If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.

〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6 改編〕

表 2.7.4.7-25.重症度別の関節ごとの副作用：613/1032 試験

器官別大分類		Knee N=126		Shoulder N=15		Elbow N=8		Hip N=9		Ankle N=8		Total N=166	
基本語	Severity	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	Mild	9	(7.1)	2	(13.3)	2	(25.0)	1	(11.1)	1	(12.5)	15	(9.0)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
神経系障害	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
頭痛	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
心臓障害	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
動悸	Mild	0		0		0		1	(11.1)	0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
胃腸障害	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
嘔吐	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	9	(7.1)	2	(13.3)	2	(25.0)	0		1	(12.5)	14	(8.4)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
注射部位関節痛	Mild	8	(6.3)	2	(13.3)	2	(25.0)	0		1	(12.5)	13	(7.8)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	
倦怠感	Mild	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(0.6)
	Moderate	0		0		0		0		0		0	
	Severe	0		0		0		0		0		0	

MedDRA/J Version 22.0

If a subject experienced more than one episode of TEAE within a PT, the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.

〔5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7 改編〕