ジョイクル関節注 30mg

2.7.5 参考文献

生化学工業株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 参考文献

参考文献：2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

なし

参考文献：2.7.2 臨床薬理試験

(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.

参考文献：2.7.3 臨床的有効性

(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, 新杦 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.

参考文献：2.7.4 臨床的安全性

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

ジョイクル関節注 30mg

2.7.6 個々の試験のまとめ

生化学工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 12
2.7.6.1 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験） 13
2.7.6.1.1 試験方法の概略 13
2.7.6.1.2 症例の内訳 16
2.7.6.1.3 人口統計学及び他の基準値の特性 16
2.7.6.1.4 治験薬投与の遵守状況 17
2.7.6.1.5 安全性の結果 17
2.7.6.1.5.1 有害事象 17
2.7.6.1.5.2 臨床検査値の評価 21
2.7.6.1.5.3 バイタルサイン 21
2.7.6.1.6 薬物動態の結果 22
2.7.6.1.7 結論 28
2.7.6.2 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験） 29
2.7.6.2.1 試験方法の概略 29
2.7.6.2.2 症例の内訳 33
2.7.6.2.3 人口統計学及び疾患関連の特性 35
2.7.6.2.4 治験薬投与の遵守状況 35
2.7.6.2.5 有効性の結果 35
2.7.6.2.5.1 主要評価項目 35
2.7.6.2.5.2 副次評価項目 37
2.7.6.2.5.3 追加解析 38
2.7.6.2.6 安全性の結果 41
2.7.6.2.6.1 有害事象 41
2.7.6.2.6.2 臨床検査値の評価 51
2.7.6.2.6.3 バイタルサイン 52
2.7.6.2.7 結論 52
2.7.6.3 第 II 相反復投与試験（613/1022 試験） 53
2.7.6.3.1 試験方法の概略 53
2.7.6.3.2 症例の内訳 57
2.7.6.3.3 人口統計学及び疾患関連の特性 58
2.7.6.3.4 治験薬投与の遵守状況 59
2.7.6.3.5 有効性の結果 59
2.7.6.3.5.1 主要評価項目 59
2.7.6.3.5.2 副次評価項目 62
2.7.6.3.5.3 部分集団の検討 64
2.7.6.3.6 安全性の結果 65
2.7.6.3.6.1 有害事象 65

2.7.6.3.6.2 臨床検査値の評価 76
2.7.6.3.6.3 バイタルサイン 76
2.7.6.3.6.4 関節徒手検査 76
2.7.6.3.7 結論 76
2.7.6.4 第 III 相検証的試験（613/1031 試験） 77
2.7.6.4.1 試験方法の概略 77
2.7.6.4.2 症例の内訳 82
2.7.6.4.3 人口統計学及び疾患関連の特性 82
2.7.6.4.4 治験薬投与の遵守状況 83
2.7.6.4.5 有効性の結果 83
2.7.6.4.5.1 主要評価項目 83
2.7.6.4.5.2 副次評価項目 86
2.7.6.4.5.3 部分集団の検討 91
2.7.6.4.6 安全性の結果 92
2.7.6.4.6.1 有害事象 92
2.7.6.4.6.2 臨床検査値の評価 114
2.7.6.4.6.3 バイタルサイン 114
2.7.6.4.6.4 関節徒手検査 114
2.7.6.4.6.5 X 線検査 114
2.7.6.4.7 結論 115
2.7.6.5 第 III 相試験（613/1033 試験） 116
2.7.6.5.1 試験方法の概略 116
2.7.6.5.2 症例の内訳 121
2.7.6.5.3 人口統計学及び疾患関連の特性 121
2.7.6.5.4 治験薬投与の遵守状況 122
2.7.6.5.5 有効性の結果 123
2.7.6.5.5.1 主要評価項目 123
2.7.6.5.5.2 副次評価項目 128
2.7.6.5.5.3 部分集団の検討 133
2.7.6.5.6 安全性の結果 137
2.7.6.5.6.1 有害事象 137
2.7.6.5.6.2 臨床検査値の評価 152
2.7.6.5.6.3 バイタルサイン 152
2.7.6.5.6.4 関節徒手検査 152
2.7.6.5.6.5 X 線検査 152
2.7.6.5.7 結論 153
2.7.6.6 第 III 相長期投与試験（613/1032 試験） 154
2.7.6.6.1 試験方法の概略 154

2.7.6.6.2 症例の内訳 158
2.7.6.6.3 人口統計学及び疾患関連の特性 158
2.7.6.6.4 治験薬投与の遵守状況 159
2.7.6.6.5 有効性の結果 160
2.7.6.6.5.1 有効性の評価項目 160
2.7.6.6.5.2 部分集団の検討 165
2.7.6.6.6 安全性の結果 166
2.7.6.6.6.1 有害事象 166
2.7.6.6.6.2 臨床検査値の評価 191
2.7.6.6.6.3 バイタルサイン 192
2.7.6.6.6.4 関節徒手検査 192
2.7.6.6.6.5 X 線検査 192
2.7.6.6.7 結論 192
2.7.6.7 第 II 相試験（米国）（613/1121）（参考資料） 193
2.7.6.7.1 試験方法の概略 193
2.7.6.7.2 症例の内訳 199
2.7.6.7.3 人口統計学及び疾患関連の特性 199
2.7.6.7.4 治験薬投与の遵守状況 200
2.7.6.7.5 有効性の結果 200
2.7.6.7.5.1 主要評価項目 200
2.7.6.7.5.2 副次評価項目 202
2.7.6.7.6 安全性の結果 205
2.7.6.7.6.1 有害事象 205
2.7.6.7.6.2 臨床検査値の評価 212
2.7.6.7.6.3 バイタルサイン 212
2.7.6.7.6.4 関節徒手検査 212
2.7.6.7.6.5 MRI 検査 212
2.7.6.7.7 結論 212

表

表 2.7.6-1. 全臨床試験一覧表 12
表 2.7.6.1-1. 人口統計学及び他の基準値の特性（白人男性） 17
表 2.7.6.1-2. 人口統計学及び他の基準値の特性（日本人男性） 17
表 2.7.6.1-3. 有害事象の要約（白人男性） 18
表 2.7.6.1-4. 有害事象の要約（日本人男性） 18
表 2.7.6.1-5. 有害事象一覧（白人男性） 19
表 2.7.6.1-6. 有害事象一覧（日本人男性） 20
表 2.7.6.1-7. 副作用一覧（白人男性） 20

表 2.7.6.1-8. 副作用一覧（日本人男性）.....21
表 2.7.6.1-9. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF の PK パラメータ.....26
表 2.7.6.1-10. 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 PK パラメータ.....26
表 2.7.6.1-11. 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 PK パラメータ.....26
表 2.7.6.1-12. 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 PK パラメータ.....27
表 2.7.6.1-13. 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 PK パラメータ.....27
表 2.7.6.1-14. 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 PK パラメータ.....27
表 2.7.6.2-1. 解析したデータセット：登録例.....34
表 2.7.6.2-2. 人口統計学及び他の基準値の特性.....35
表 2.7.6.2-3. WOMAC A（痛み）スコアの共分散分析を用いた投与後 1 週から 12 週までの評価.....36
表 2.7.6.2-4. WOMAC A（痛み）スコアの共分散分析を用いた投与後 1 週から 12 週までの評価 対象：ベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上.....40
表 2.7.6.2-5. 有害事象の要約.....42
表 2.7.6.2-6. 有害事象及び副作用一覧.....44
表 2.7.6.2-7. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧.....47
表 2.7.6.2-8. 試験中止に至った有害事象.....51
表 2.7.6.3-1. 症例の内訳.....57
表 2.7.6.3-2. 人口統計学及び他の基準値の特性.....58
表 2.7.6.3-3. WOMAC A（痛み）、50-foot walk test、被験者日誌による膝の痛みのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（投与後 1～12 週まで）.....59
表 2.7.6.3-4. WOMAC A（痛み）、50-foot walk test、被験者日誌による痛みのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（投与後 12 週までの各時期）.....60
表 2.7.6.3-5. WOMAC A（痛み）、50-foot walk test、被験者日誌による膝の痛みのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（投与後 16 週以降の各時期）.....60
表 2.7.6.3-6. 有害事象の要約.....66
表 2.7.6.3-7. 有害事象一覧.....67
表 2.7.6.3-8. 副作用一覧.....69
表 2.7.6.3-9. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧.....71
表 2.7.6.3-10. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧.....76
表 2.7.6.4-1. 症例の内訳.....82
表 2.7.6.4-2. 人口統計学及び他の基準値の特性.....83
表 2.7.6.4-3. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 1～12 週まで）.....84

表 2.7.6.4-4. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 12 週までの各時期）.....84
表 2.7.6.4-5. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 16 週以降の各時期）.....85
表 2.7.6.4-6. 有害事象の要約.....93
表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧.....94
表 2.7.6.4-8. 副作用一覧.....100
表 2.7.6.4-9. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧.....104
表 2.7.6.4-10. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧.....114
表 2.7.6.5-1. 症例の内訳.....121
表 2.7.6.5-2. 人口統計学及び他の基準値の特性.....122
表 2.7.6.5-3. 被験者日誌による痛みのベースラインからの変化量（初回投与後 12 週間）.....124
表 2.7.6.5-4. 有害事象の要約.....138
表 2.7.6.5-5. 有害事象一覧.....139
表 2.7.6.5-6. 副作用一覧.....142
表 2.7.6.5-7. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧.....146
表 2.7.6.6-1. 症例の内訳.....158
表 2.7.6.6-2. 人口統計学及び他の基準値の特性.....159
表 2.7.6.6-3. 原疾患治療薬の要約.....163
表 2.7.6.6-4. 原疾患に対する疼痛治療薬の変更内容及びその理由.....164
表 2.7.6.6-5. 有害事象の要約.....167
表 2.7.6.6-6. 有害事象一覧.....168
表 2.7.6.6-7. 副作用一覧.....173
表 2.7.6.6-8. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧.....177
表 2.7.6.6-9. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧.....191
表 2.7.6.7-1. 症例の内訳.....199
表 2.7.6.7-2. 人口統計学及び他の基準値の特性.....200
表 2.7.6.7-3. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 1～12 週まで）.....201
表 2.7.6.7-4. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 12 週までの各時期）.....201
表 2.7.6.7-5. 有害事象の要約.....206
表 2.7.6.7-6. 有害事象一覧.....207
表 2.7.6.7-7. 副作用一覧.....208
表 2.7.6.7-8. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧.....211

図

図 2.7.6.1-1. 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.....23

図 2.7.6.1-2. 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.....23
図 2.7.6.1-3. 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.....24
図 2.7.6.1-4. 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.....24
図 2.7.6.1-5. 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.....25
図 2.7.6.1-6. 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.....25
図 2.7.6.2-1. 症例の内訳.....34
図 2.7.6.2-2. WOMAC A（痛み）：変化量の推移図.....36
図 2.7.6.2-3. WOMAC A（痛み）：変化量の推移図 対象：ベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上.....40
図 2.7.6.3-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移.....61
図 2.7.6.3-2. 50-foot walk test スコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移.....61
図 2.7.6.3-3. 被験者日誌による膝の痛みスコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移.....62
図 2.7.6.4-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移.....85
図 2.7.6.4-2. 各部分集団での WOMAC A（痛み）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フォレストプロット.....92
図 2.7.6.5-1. 被験者日誌による痛みのベースラインからの変化量のフォレストプロット（初回投与後 12 週間）.....124
図 2.7.6.5-2. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（肩関節）.....126
図 2.7.6.5-3. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（肘関節）.....126
図 2.7.6.5-4. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（股関節）.....127
図 2.7.6.5-5. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（足関節）.....127
図 2.7.6.5-6. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（全関節）.....128
図 2.7.6.5-7. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（肩関節）.....134
図 2.7.6.5-8. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（肘関節）.....135
図 2.7.6.5-9. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（股関節）.....135

図 2.7.6.5-10. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（足関節）.....136
図 2.7.6.5-11. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（全関節）.....136
図 2.7.6.6-1. 対象部位の痛みの推移図.....161
図 2.7.6.7-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の推移（初回投与後 12 週までの各時期）.....202

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
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BP	Bodily pain	体の痛み
CGIC	Clinical global impression of change	―
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DF	Diclofenac	ジクロフェナク
DF-Na	Diclofenac sodium	ジクロフェナクナトリウム
DF-ラクタム	Diclofenac-lactam	ジクロフェナクラクタム
DF-HA4mer	Diclofenac-hyaluronate 4mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
ITT	Intention-to-treat	―
KL	Kellgren and Lawrence	―
MCS	Mental component summary	精神的健康度
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
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
PASE	Physical activity scale for the elderly	―
PCS	Physical component summary	身体的健康度
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PF	Physical functioning	身体機能
PGIC	Patient global impression of change	―
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語
RCS	Role/social component summary	役割／社会的健康度
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
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期

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）
$AUC_{0-\infty}$	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
BMI	Body mass index	肥満指数
CI	Confidence interval	信頼区間
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
EQ-5D	EuroQol 5 Dimention	—
IMP	Investigational Medicinal Product	治験薬
LOCF	Last observation carried forward	—
LSM	Least-squares means	最小二乗平均値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese Edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合モデル
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International	—
PREE-J	Patient-Rated Elbow Evaluation The Japanese Version	—
QOL	Quality of life	生活の質
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	MOS 36-Item Short Form Health Survey	—
SI-613	Development code of Diclofenac Etalhyaluronate Sodium	一般的名称 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの開発コード
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TEAE	Treatment-emergent adverse event	—
T_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
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
WOMAC 各項目	—	WOMAC 3.1 Index 各項目
WOMAC 全項目	—	WOMAC 3.1 Index 全 24 項目

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）
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
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ig	Immunoglobrin	免疫グロブリン
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Na	Sodium	ナトリウム
SpO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
TnT	Cardiac troponin T	心筋トロポニン T

2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1. 全臨床試験一覧表

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

2.7.6.1 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

〔5.3.3.1-1 参照〕

治験の標題	白人健康成人男性及び日本人健康成人男性を対象とした SI-613 膝関節腔内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	・ [redacted]（英国） ・ [redacted]（英国）
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相試験
目的	・ 主目的 SI-613 を白人及び日本人の健康成人男性の膝関節腔内に単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 ・ 副次目的 SI-613 を膝関節腔内に単回投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを検討する。また、白人健康成人男性及び日本人健康成人男性の PK プロファイルの類似性を検討する。
治験方法	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増法にて、SI-613 を白人及び日本人の健康成人男性の膝関節腔内に単回投与した。白人男性 5 コホート（コホート 1～5）、日本人男性 3 コホート（コホート 3～5）の計 8 コホート（各コホート：SI-613 6 例、プラセボ 2 例）で実施した。各コホートで治験薬投与の安全性及び忍容性を確認した後、次コホートへ移行した。コホート 1～5 の SI-613 投与群は、それぞれ 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 又は 60 mg 群とした。なお、日本人男性の各コホートは、白人男性の同コホート終了後に実施した。観察期間は、治験薬投与後 28 日間とした。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 8 例/コホート（SI-613：6 例、プラセボ：2 例） 白人男性：40 例（コホート 1～5；SI-613 投与群 30 例、プラセボ群 10 例） 日本人男性：24 例（コホート 3～5；SI-613 投与群 18 例、プラセボ群 6 例） ・ 解析時 全被験者（白人男性 40 例、日本人男性 24 例） 【被験者数の設定根拠】 本治験の主要目的が安全性の初期評価であるため、1 コホートあたりの SI-613 投与例を 6 例に限定した。
選択基準	・ スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の白人及び日本人の健康男性 ・ 日本人の定義：両親と 4 人の祖父母全員が日本人であり、日本のパスポートを所持し、海外滞在歴が 5 年未満である者 ・ スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下でかつ体重が 50 kg 以上の者 ・ スクリーニング時、投与前日及び投与前の身体所見及び膝所見に、臨床上の問題がない者 ・ スクリーニング検査前に、自由意思に基づく治験参加への文書による同意が得られた者

除外基準	・ 治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄に影響する可能性のある健康状態又はその既往歴のある者（肝臓、腎臓、胆嚢及び消化管の切除歴等） ・ 心血管系、肝臓、腎臓、呼吸器系、消化管、内分泌系、免疫系、皮膚、血液又は精神･神経系に重大な疾患がみられる者 ・ 関節リウマチ、変形性膝関節症等、膝に整形外科的疾患の既往歴のある者 ・ 12 誘導心電図（スクリーニング時及び投与前日）及び 24 時間 5 誘導ホルター心電図（スクリーニング時）で異常があり、分析に影響すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 ・ バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査結果に、臨床上問題となる異常がみられる者 ・ 治験薬投与前 7 日以内に急性の自他覚症状がみられた者 ・ 肝障害、腎障害、消化性潰瘍又はそれら既往歴のある者 ・ 治験薬投与前 14 日以内に処方薬による治療を受けた者 ・ 治験薬投与前 7 日以内に生薬栄養補助食品を含む一般薬を使用した者又は治験薬投与前 48 時間以内にビタミン剤を使用した者 ・ 治験薬投与前 90 日以内に他の治験薬を投与された者又は治験薬投与前 1 年以内に 3 つ以上の他の治験に参加した者 ・ スクリーニング時及び投与前日の尿中薬物スクリーニング検査又はアルコール呼気試験が陽性の者 ・ 薬物依存、アルコール依存の者又はその既往歴のある者 ・ スクリーニング時又はスクリーニング期間中に 1 日 10 本以上喫煙した者 ・ 肝炎ウイルス検査が陽性の者（ワクチン接種による陽性は除く）又は HIV 血清学的検査が陽性の者
被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 を 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 プラセボ：SI-613 を含有しない溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 用法・用量、投与方法 被験者ごとに割り付けられた治験薬（SI-613 又はプラセボ）を、全量（3 mL 又は 6 mL）膝関節腔内に単回投与した。 ・ コホート 1： SI-613 3 mg（3 mL）又はプラセボ（3 mL） ・ コホート 2： SI-613 6 mg（3 mL）又はプラセボ（3 mL） ・ コホート 3： SI-613 15 mg（3 mL）又はプラセボ（3 mL） ・ コホート 4： SI-613 30 mg（3 mL）又はプラセボ（3 mL） ・ コホート 5： SI-613 60 mg（6 mL：SI-613 30 mg（3 mL）×2 シリンジ）又はプラセボ（6 mL：プラセボ（3 mL）×2 シリンジ） ・ ロット番号 [redacted]
治療期間	治験薬を単回投与後 28 日間観察
評価基準	・ 安全性 ・ 有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と評価されたものを副作用とした。 あり：治験薬によるものと評価しうる合理的な可能性がある場合 なし：治験薬曝露との時間的な相関関係がない場合、他の要因が考えられる場合など ・ 身体所見／膝所見 ・ バイタルサイン ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査 ・ 薬物動態 ・ 血漿中薬物濃度（SI-613、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）） ・ 尿中薬物濃度（DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer）

解析対象集団	· 安全性に関する解析対象集団（SAFETY） いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された全ての被験者。 · 薬物動態に関する解析対象集団 安全性解析対象集団のうち、プラセボ群を除く PK データを測定した全ての被験者。なお、PK 評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱があった被験者は除く。
統計手法	· 安全性 有害事象を MedDRA Version 15.0 で読み替え、SAFETY を対象に器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとの治験薬の投与開始以降に発現した有害事象及び副作用、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象の発現例数、発現割合を集計した。また、重症度別に有害事象の発現割合を集計した。また、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、膝所見、12 誘導心電図については、要約統計量又は頻度を算出した。 · 薬物動態 投与群別及び民族別に、各観察時期の SI-613、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の血漿中濃度の要約統計量を算出し、ノンコンパートメントモデルを用いて算出した PK パラメータを要約した。民族別に、線型回帰分析モデルを用いて用量比例性を評価した。また、DF、Total DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の尿中濃度の要約統計量を算出し、PK パラメータを要約した。

治験スケジュール：

Study Period (week)	Screening		1								2	3	Follow-up
Day	-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	15	22	29
Informed consent	●												
Outpatient visit	●										●	●	●
Inpatient confinement		◄	—	—	—	—	—	—	—	►			
Medical history	●												
Eligibility check	●	●	●										
Physical examination[a]	●									●			●
Brief physical examination[a]		●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	
Knee examination[a]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Height	●												
Body weight	●												
HIV antibody screen, HBs antigen screen and HCV antibody screen	●												
Urine drug screen	●	●									●	●	●
Laboratory evaluation[b]	●	●	●	●		●				●	●	●	●
Alcohol breath test	●	●									●	●	●
Vital signs[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ECG 12-lead[d]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
24 Hour Holter	●												
Test article administration			●										
PK blood sample collection (10 mL)[e]			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PK urine sample collection[e]			●	●	●	●	●	●	●	●			
Adverse event monitoring	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►
Non-study medication monitoring	◄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	►

a: Physical examination, brief physical examination and knee examination were performed by Principal Investigator or delegate.
b: Haematology, coagulation, blood chemistry, and urinalysis.
c: Blood pressure, pulse rate, respiratory rate and body (tympanic) temperature.
d: 12-lead electrocardiogram (ECG)s were measured 3 times.
e: PK blood and urine samples.

2.7.6.1.2 症例の内訳

スクリーニングを受けた 64 例全例（白人男性 40 例、日本人男性 24 例）が登録され、全例に治験薬が投与された。また、試験中止例はなく全例が観察を完了した。

治験薬の投与を受けた 64 例全例が SAFETY となった（SI-613 群 48 例、プラセボ群 16 例）。また、SI-613 の投与を受けた 48 例全例が薬物動態に関する解析対象集団となった。

2.7.6.1.3 人口統計学及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-1. 人口統計学及び他の基準値の特性（白人男性）

Parameter	Summary Statistics	SI-613					Placebo	
		3 mg	6 mg	15 mg	30 mg	60 mg		
		3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	6 mL
		N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 8	N = 2
Age (years)	Mean ± SD	26.5 ± 4.76	23.3 ± 3.44	24.3 ± 4.32	26.2 ± 5.98	24.2 ± 2.14	27.0 ± 4.28	30.5 ± 4.95
	(min;max)	(20;31)	(20;29)	(20;30)	(20;35)	(22; 28)	(20;33)	(27;34)
Body height (cm)	Mean ± SD	182.8 ± 5.98	178.0 ± 3.58	179.8 ± 10.28	185.2 ± 6.21	182.0 ± 5.76	181.1 ± 6.85	184.0 ± 7.07
	(min;max)	(172;188)	(175;183)	(165;197)	(179;197)	(174;191)	(168;189)	(179;189)
Body weight (kg)	Mean ± SD	73.63 ± 7.062	67.90 ± 6.689	72.10 ± 11.318	75.05 ± 9.821	71.47 ± 6.834	71.94 ± 7.785	79.60 ± 13.576
	(min;max)	(67.0;86.0)	(59.4;76.9)	(54.8;85.8)	(62.0;82.8)	(59.6;78.4)	(56.4;80.4)	(70.0;89.2)
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	22.07 ± 2.286	21.42 ± 1.685	22.15 ± 1.693	21.87 ± 2.778	21.55 ± 1.221	21.91 ± 2.134	23.40 ± 2.263
	(min;max)	(19.0;24.4)	(19.2;23.7)	(20.1;24.9)	(18.5;24.7)	(19.7;23.2)	(20.0;25.2)	(21.8;25.0)

〔5.3.3.1-1 Table 6 引用〕

表 2.7.6.1-2. 人口統計学及び他の基準値の特性（日本人男性）

Parameter	Summary Statistics	SI-613			Placebo	
		15 mg	30 mg	60 mg		
		3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	6 mL
		N = 6	N = 6	N = 6	N = 4	N = 2
Age (years)	Mean ± SD	30.2 ± 5.42	28.5 ± 3.78	28.7 ± 3.27	27.0 ± 5.10	28.0 ± 0.00
	(min;max)	(21;36)	(23;33)	(26;35)	(20;32)	(28;28)
Body height (cm)	Mean ± SD	170.2 ± 5.00	172.2 ± 3.97	169.0 ± 3.95	170.3 ± 2.87	171.0 ± 1.41
	(min;max)	(162;177)	(169;178)	(165;176)	(168;174)	(170;172)
Body weight (kg)	Mean ± SD	60.90 ± 4.920	60.83 ± 5.118	61.17 ± 5.019	63.60 ± 10.237	60.40 ± 4.808
	(min;max)	(54.4;68.4)	(55.2;70.2)	(57.0;69.4)	(53.8;75.0)	(57.0;63.8)
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	21.05 ± 1.763	20.50 ± 1.260	21.48 ± 2.327	21.88 ± 2.798	20.65 ± 1.344
	(min;max)	(19.0;23.9)	(19.3;22.7)	(18.4;24.6)	(19.1;24.8)	(19.7;21.6)

〔5.3.3.1-1 Table 7 引用〕

2.7.6.1.4 治験薬投与の遵守状況

登録された 64 例全例に、該当する治験薬（SI-613 又はプラセボ）の全量が単回投与された。

2.7.6.1.5 安全性の結果

2.7.6.1.5.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。

白人男性の有害事象の発現割合は、SI-613 3 mg 群で 66.7%（4/6）、6 mg 群で 50.0%（3/6）、15 mg 群で 66.7%（4/6）、30 mg 群で 66.7%（4/6）、60 mg 群で 33.3%（2/6）、プラセボ（3 mL）群及びプラセボ（6 mL）群で 87.5%（7/8）及び 50.0%（1/2）であった。日本人男性の有害事象の発現割合は、SI-613 15 mg 群で 66.7%（4/6）、30 mg 群で 33.3%（2/6）、60 mg 群で 66.7%

（4/6）、プラセボ（3 mL）群及びプラセボ（6 mL）群で 50.0%（2/4）及び 50.0%（1/2）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

重症度は、重度の有害事象が認められた白人男性の SI-613 15 mg 群の 1 例を除き、軽度もしくは中等度であった。

用量に依存した有害事象の発現割合の上昇及び重症度の悪化は見られなかった。

表 2.7.6.1-3. 有害事象の要約（白人男性）

	SI-613					Placebo	
	3 mg	6 mg	15 mg	30 mg	60 mg		
	3 mL N = 6	3 mL N = 6	3 mL N = 6	3 mL N = 6	6 mL N = 6	3 mL N = 8	6 mL N = 2
TEAEs	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	7 (87.5)	1 (50.0)
IMP-related TEAEs	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (62.5)	1 (50.0)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0
Severity of TEAEs							
Mild	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (75.0)	1 (50.0)
Moderate	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0
Severe	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0

Values are the number of Caucasian subjects with TEAEs and the value in parentheses (% of subjects with TEAEs)
〔5.3.3.1-1 Table 14.3-1 改編〕

表 2.7.6.1-4. 有害事象の要約（日本人男性）

	SI-613			Placebo	
	15 mg	30 mg	60 mg		
	3 mL N = 6	3 mL N = 6	6 mL N = 6	3 mL N = 4	6 mL N = 2
TEAEs	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)	1 (50.0)
IMP-related TEAEs	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (50.0)	1 (50.0)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Severity of TEAEs					
Mild	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (25.0)	1 (50.0)
Moderate	0	0	0	1 (25.0)	0
Severe	0	0	0	0	0

Values are the number of Japanese subjects with TEAEs and the value in parentheses (% of subjects with TEAEs)
〔5.3.3.1-1 Table 14.3-1 改編〕

（2） 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1-5 から表 2.7.6.1-8 に示した。

白人男性及び日本人男性ともに発現割合が高かった副作用は、関節硬直、注射部位関節腫脹及び注射部位関節疼痛であった。その内訳は、関節硬直が白人男性の 15 mg 群で 33.3%（2/6）、30 mg 群で 33.3%（2/6）、60 mg 群で 16.7%（1/6）、プラセボ（3 mL）群で 12.5%（1/8）、日本人男性の 60 mg 群で 50.0%（3/6）であった。注射部位関節腫脹は、白人男性の 3 mg 群で 50.0%（3/6）、

6 mg 群で 50.0%（3/6）、60 mg 群で 16.7%（1/6）、プラセボ（3 mL）群で 37.5%（3/8）、日本人男性のプラセボ（6 mL）群で 50.0%（1/2）であった。注射部位関節疼痛は、白人男性の 3 mg 群で 16.7%（1/6）、6 mg 群で 16.7%（1/6）、60 mg 群で 33.3%（2/6）、プラセボ（3 mL）群で 12.5%（1/8）、プラセボ（6 mL）群で 50.0%（1/2）、日本人男性の 30 mg 群で 16.7%（1/6）、60 mg 群で 16.7%（1/6）、プラセボ（3 mL）群で 25.0%（1/4）であった。

重度の有害事象である失神が白人男性の 15 mg 群 1 例の投与後 24 時間に発現したが、発現後 1 分で回復し、処置の必要はなく、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

表 2.7.6.1-5. 有害事象一覧（白人男性）

	SI-613					Placebo	
	3 mg	6 mg	15 mg	30 mg	60 mg		
器官別大分類	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	6 mL	3 mL	6 mL
基本語	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 8	N = 2
全ての有害事象	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	7 (87.5)	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	2 (25.0)	0
浮動性めまい	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (12.5)	0
頭痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
失神	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
胃腸障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
悪心	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (12.5)	0
関節硬直	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (12.5)	0
重感	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
性器発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (50.0)	1 (50.0)
注射部位関節腫脹	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)	3 (37.5)	0
注射部位関節疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (50.0)
注射部位不快感	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
注射部位関節滲出液	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
注射部位関節発赤	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA Version 15.0
〔5.3.3.1-1 Table 14.3-2 改編〕

表 2.7.6.1-6. 有害事象一覧（日本人男性）

	SI-613			Placebo	
	15 mg	30 mg	60 mg		
器官別大分類	3 mL	3 mL	6 mL	3 mL	6 mL
基本語	N = 6	N = 6	N = 6	N = 4	N = 2
全ての有害事象	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	0	0
上気道感染	0	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	2 (33.3)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (16.7)	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0
心臓障害	1 (16.7)	0	0	0	0
動悸	1 (16.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (25.0)	0
関節硬直	0	0	3 (50.0)	0	0
関節可動域低下	0	0	2 (33.3)	1 (25.0)	0
背部痛	1 (16.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (50.0)	1 (50.0)
注射部位関節腫脹	0	0	0	0	1 (50.0)
注射部位関節疼痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	0
注射部位不快感	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	0

例数（%）
MedDRA Version 15.0
〔5.3.3.1-1 Table 14.3-2 改編〕

表 2.7.6.1-7. 副作用一覧（白人男性）

	SI-613					Placebo	
	3 mg	6 mg	15 mg	30 mg	60 mg		
器官別大分類	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	6 mL	3 mL	6 mL
基本語	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 8	N = 2
全ての副作用	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (62.5)	1 (50.0)
胃腸障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (12.5)	0
関節硬直	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (12.5)	0
重感	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
性器発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (50.0)	1 (50.0)
注射部位関節腫脹	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)	3 (37.5)	0
注射部位関節疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (50.0)
注射部位不快感	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
注射部位関節滲出液	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA Version 15.0
〔5.3.3.1-1 Table 14.3-4 改編〕

表 2.7.6.1-8. 副作用一覧（日本人男性）

	SI-613			Placebo	
	15 mg	30 mg	60 mg		
器官別大分類 基本語	3 mL N = 6	3 mL N = 6	6 mL N = 6	3 mL N = 4	6 mL N = 2
全ての副作用	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (50.0)	1 (50.0)
神経系障害	2 (33.3)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (16.7)	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (50.0)	1 (25.0)	0
関節硬直	0	0	3 (50.0)	0	0
関節可動域低下	0	0	2 (33.3)	1 (25.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (50.0)	1 (50.0)
注射部位関節腫脹	0	0	0	0	1 (50.0)
注射部位関節疼痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	0
注射部位不快感	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	0

例数（%）
MedDRA Version 15.0
〔5.3.3.1-1 Table 14.3-4 改編〕

（3） 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

（4） 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.5.2 臨床検査値の評価

基準値を大幅に超えたクレアチンキナーゼの上昇が、治験薬投与後 14 日以降に白人男性の SI-613 60 mg 群に 1 例（投与前：48 IU/L、投与後 15 日：29,962 IU/L）、日本男性の 15 mg 群に 1 例（投与前：136 IU/L、投与後 16 日：9,134 IU/L）、30 mg 群に 1 例（投与前：124 IU/L、投与後 29 日：2,520 IU/L）にそれぞれ認められた。その他の血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査及び尿検査においても、クレアチンキナーゼ上昇と同時期に基準値からの逸脱が認められたが、これら検査値の上昇は退院後の運動等によるものであり、臨床的に問題となる変動ではなく、有害事象と判断されなかった。クレアチンキナーゼの上昇を含めて、臨床的に問題となる検査値異常は認められなかった〔5.3.3.1-1 12.4〕。

2.7.6.1.5.3 バイタルサイン

体温及び呼吸の上昇が、治験薬投与後 5 日に白人男性の SI-613 6 mg 群で 1 例認められたが（体温：39.1℃、呼吸速度：23 bprm）、治療することなく、治験薬投与後 6 日に回復した。その他、バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった。また、心電図や身体所見に臨床的に問題となる異常は認められなかった〔5.3.3.1-1 12.5〕。

2.7.6.1.6 薬物動態の結果

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。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 2.7.6.1-1 から図 2.7.6.1-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-9 から表 2.7.6.1-14 に示した。

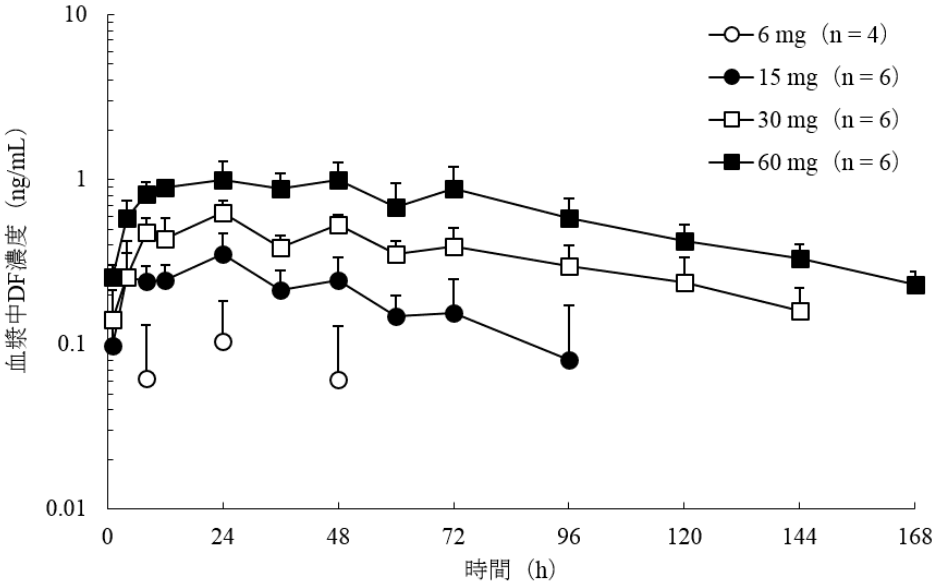
血漿中 SI-613 濃度は、白人男性及び日本人男性ともに全用量（3～60 mg）及び全期間（投与後 28 日間）で定量下限未満（<0.2 μg eq./mL）であった。

血漿中 DF 濃度は、白人男性では投与後 24～36 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 12～24 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 mg から 60 mg の間では 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 24～66 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 42～48 時間に C_{max} に達したのち、71.74～115.85 時間の $t_{1/2}$ で減少した。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 mg から 60 mg の間では C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

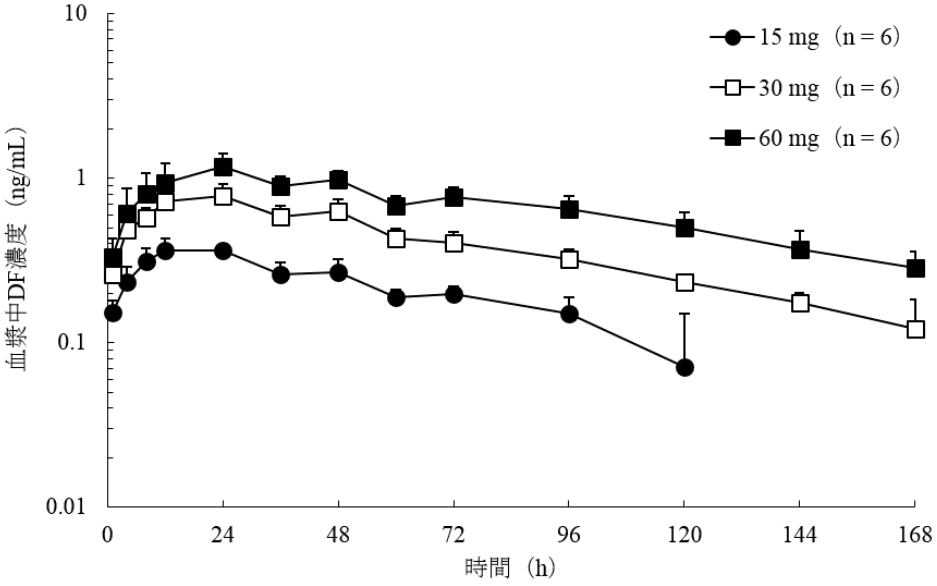
血漿中 DF-HA4mer 濃度は、白人男性では投与後 337～340 時間に C_{max} に達したのち、278.79～484.37 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.213 ng/mL、30 mg で 0.286 ng/mL、60 mg で 0.424 ng/mL であった。日本人男性では投与後 252～343 時間に C_{max} に達したのち、263.38～528.28 時間の $t_{1/2}$ で減少した。C_{max} は 15 mg で 0.189 ng/mL、30 mg で 0.278 ng/mL、60 mg で 0.411 ng/mL であった。白人男性及び日本人男性ともに、15 mg から 60 mg の間では 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 11.5.4〕。



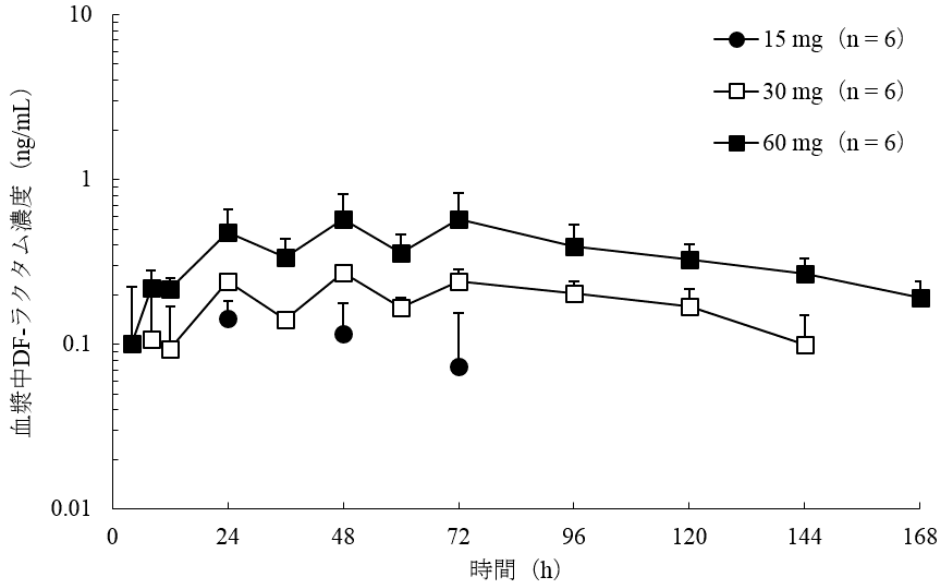
平均値 + 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.2b 改編〕

図 2.7.6.1-1. 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



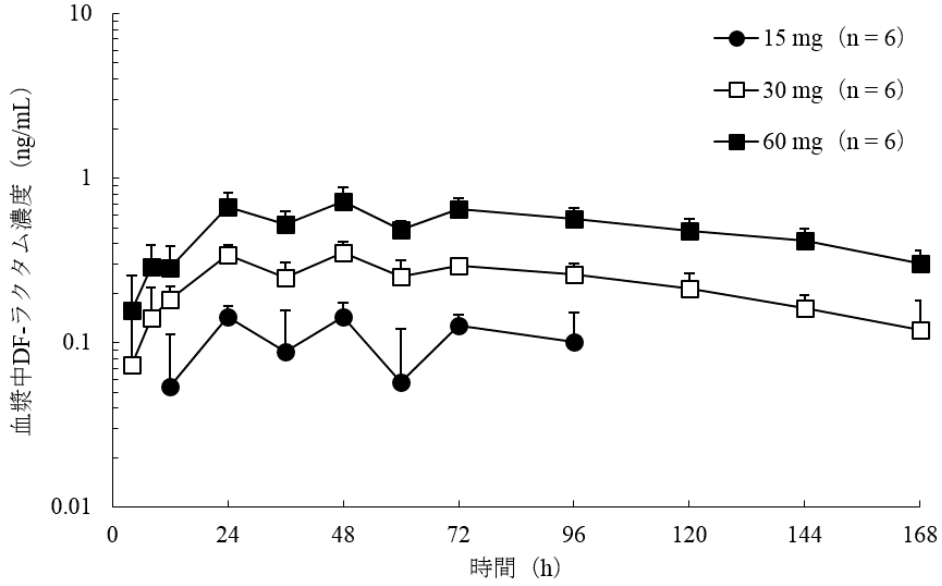
平均値 + 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.2b 改編〕

図 2.7.6.1-2. 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



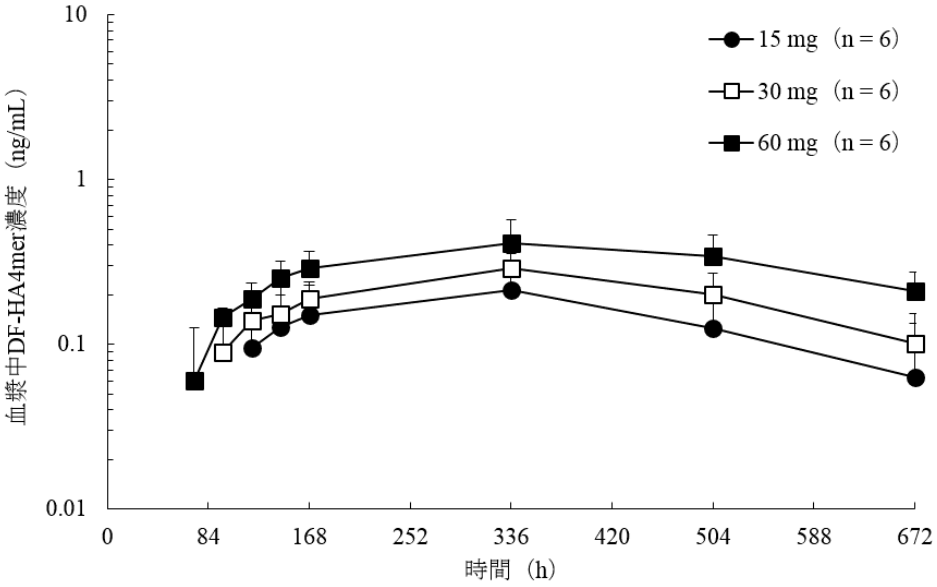
平均値 ＋ 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.3b 改編〕

図 2.7.6.1-3. 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



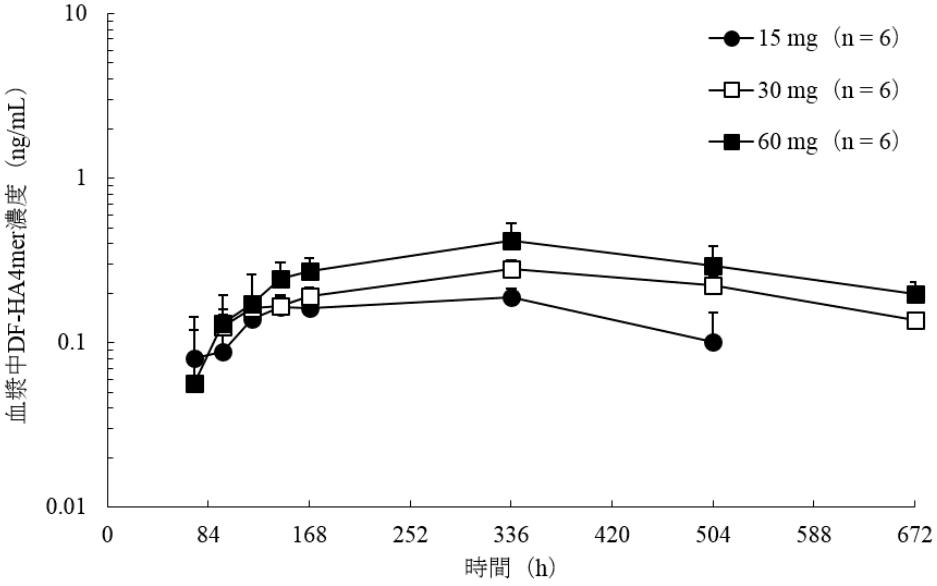
平均値 ＋ 標準偏差
〔5.3.3.1-1 Figure 16.2.3.3b 改編〕

図 2.7.6.1-4. 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 2.7.6.1-5. 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 2.7.6.1-6. 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 2.7.6.1-9. SI-613 を白人男性に単回膝関節腔内投与したときの DF の PK 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)
SI-613 3 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SI-613 6 mg	4	0.155 (3.3)	24.00 (24.00, 24.00)	4.67 (42.9)	NC	NC	NC
SI-613 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]
SI-613 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)
SI-613 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 2.7.6.1-10. 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 PK 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)
SI-613 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)
SI-613 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)
SI-613 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 2.7.6.1-11. 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 PK 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)
SI-613 3 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SI-613 6 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SI-613 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]
SI-613 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)
SI-613 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：PK 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 2.7.6.1-12. 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 PK 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)
SI-613 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]
SI-613 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)
SI-613 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：PK 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 2.7.6.1-13. 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 PK 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)
SI-613 3 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC
SI-613 6 mg	0	NC	NC	NC	NC	NC
SI-613 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]
SI-613 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]
SI-613 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：PK 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 2.7.6.1-14. 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 PK 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)
SI-613 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]
SI-613 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)
SI-613 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）
a、b：PK 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〕

2.7.6.1.7 結論

白人男性に 3 mg から 60 mg 及び日本人男性に 15 mg から 60 mg の SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの安全性及び忍容性に問題はないことが確認された。

個体差を考慮すると、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の PK 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た。

2.7.6.2 第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

〔5.3.5.1-1 参照〕

治験の標題	SI-613 の変形性膝関節症患者を対象とした探索的試験（第 II 相試験）
治験責任医師名	[redacted] ほか 9 名
治験実施施設	[redacted] ほか 9 施設
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 II 相試験
目的	変形性膝関節症（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。
治験方法	膝 OA 患者を対象に SI-613 15 mg、30 mg 又はプラセボを膝関節腔内に投与したときの有効性及び安全性を多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験にて探索的に検討した。SI-613 15 mg、30 mg 又はプラセボを全量（3 mL）対象膝の関節腔内に単回投与した。観察期間は、投与後 12 週間とした。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 40 例、プラセボ群 40 例 ・ 解析時 最大の解析対象集団（FAS）：121 例（SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 41 例、プラセボ群 40 例） 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：116 例（SI-613 15 mg 群 39 例、SI-613 30 mg 群 39 例、プラセボ群 38 例） SAFETY：121 例（SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 41 例、プラセボ群 40 例） 【被験者数の設定根拠】 治験薬投与後の WOMAC A（痛み）スコアのベースライン（スクリーニング及び 0 週投与前の平均）からの変化量について、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群との差が 15 mm、標準偏差が 22 mm と見積もり、有意水準を両側 5%、検出力 80%としたうえで、t 検定に基づく被験者数設計を行ったところ、必要被験者数が 1 群 35 例となった。3 群合計 105 例に、脱落例を考慮し、目標被験者数を各群 40 例、合計 120 例とした。
選択基準	・ スクリーニングの 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 ・ スクリーニング時に米国リウマチ学会（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、さら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 ・ X 線所見で Kellgren and Lawrence（KL）grade 2 又は 3 である患者 ・ 同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下である男女 ・ スクリーニング及び投与日に、対象となる膝の WOMAC A（痛み）スコア 5 項目の平均値が 40 mm 以上 90 mm 以下である患者 ・ スクリーニング及び投与日に、対象膝とは反対の膝の WOMAC A（痛み）スコア 5 項目の平均値が 20 mm 以下である患者 ・ スクリーニングから投与後 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 ・ 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	・ 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 ・ 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を行うことを予定している患者 ・ スクリーニング及び投与日に、膝以外の下半身において OA を有する患者 ・ スクリーニング及び投与日に、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 ・ スクリーニング及び投与日に、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おそれがある患者 ・ 本治験の結果に影響を与えうる治療（薬物療法、理学療法、外科的処置及びブロック療法）を特定期間内に受けた患者 ・ 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 ・ スクリーニング時において、BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者 ・ 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 ・ 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 ・ アスピリン喘息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（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 ・ スクリーニング及び投与日に、本治験の安全性又は有効性評価に影響を与えうる症状又は疾患を有する患者 ・ 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 ・ 同意取得前 16 週以内に、他の治験に参加した患者 ・ 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
被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 を 15 mg 又は 30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 プラセボ：SI-613 を含有しない溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 用法・用量、投与方法 SI-613 15 mg、30 mg 又はプラセボを、全量（3 mL）対象膝の関節腔内に単回投与した。 ・ ロット番号 SI-613 15 mg : [redacted] SI-613 30 mg : [redacted] プラセボ : [redacted]
治療期間	治験薬を単回投与後 12 週間観察
評価基準	・ 有効性 ・ 主要評価項目 WOMAC A（痛み）スコアの投与前から投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週の変化量 ・ 副次評価項目 ・ WOMAC A（痛み） ・ WOMAC B（こわばり） ・ WOMAC C（日常行動の困難度） ・ WOMAC 全項目 ・ 高度改善患者割合及び改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria） ・ 被験者による全般的評価 ・ 医師による全般的評価 ・ SF-36 ・ アセトアミノフェンの消費量

	・ 安全性 ・ 有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と評価されたものを副作用とした。 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明確に説明できる場合 ・ バイタルサイン ・ 臨床検査
解析対象集団	・ FAS いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬投与後の有効性評価を行った全ての被験者。 ・ PPS FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。なお、主要評価に影響すると考えられる逸脱を治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除く。 ・ SAFETY いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された全ての被験者。
統計手法	・ 有意水準は両側 5%とする ・ 有効性 ・ 主要評価項目の解析 FAS を対象に WOMAC A（痛み）スコアにおけるベースラインからの変化量について、共分散分析を行った。各時期におけるベースラインからの変化量を、SI-613 15 mg 群及び SI-613 30 mg 群それぞれについて、プラセボ群と比較した。なお、共変量はベースライン値及び KL 分類とし、脱落例又は欠測値については LOCF による補完を行った。多重性の調整は行わなかった。 ・ 副次評価項目の解析 WOMAC A（痛み）スコア、WOMAC B（こわばり）スコア、WOMAC C（日常行動の困難度）スコア、WOMAC 全項目及び各項目、被験者による全般的評価、医師による全般的評価、SF-36 について、主要評価項目と同様の解析を行った。OMERACT-OARSI Responder Criteria による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、投与群を固定効果、WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値及び KL 分類を共変量としたロジスティック回帰分析を行った。SI-613 15 mg 群及び SI-613 30 mg 群それぞれについて、プラセボ群と比較した。アセトアミノフェンの消費量については、平均 1 日消費量及び平均 1 日消費量のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 ・ 安全性 ・ 有害事象を MedDRA/J Version 16.1 で読み替え、SAFETY を対象に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用、重篤な有害事象の発現例数、発現割合及びその 95%信頼区間を集計した。また、重症度別及び発現時期別に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。 ・ 臨床検査値及びバイタルサインについては、要約統計量又は頻度を算出し、投与前後で Wilcoxon 符号付順位検定を行った。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査については、異常値の頻度を算出した。

治験スケジュール：

VISIT 名	同意取得	スクリーニング[a]	0 週		1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	中止時
規定日	-28～-2 日目	-14～-2 日目	1 日目 投与前	1 日目 投与	8 日目	15 日目	29 日目	57 日目	85 日目	
規定日の許容幅（日）			0	0	±2	±2	±4	±7	±7	
同意取得	●									
被験者特性		●								
X 線像撮影[b]		●								
被験者登録[c]			●							
治験薬投与				●						
バイタルサイン		●	●		●	●	●		●	●
臨床検査		●			●	●	●		●	●
妊娠検査[d]			●							
HCV 抗体、HBs 抗原		●								
WOMAC A（痛み）		●[e]	●[e]		●	●	●	●	●	●
WOMAC B（こわばり）		●	●		●	●	●	●	●	●
WOMAC C（日常行動の困難度）		●	●		●	●	●	●	●	●
患者による全般的評価			●		●	●	●	●	●	●
医師による全般的評価			●		●	●	●	●	●	●
SF-36			●				●	●	●	●
アセトアミノフェンの消費量		←	—	—	—	—	—	—	→	●
併用薬／併用療法	←	—	—	—	—	—	—	—	→	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	→	●

a: 一定の休薬期間を必要とする薬剤を使用していた患者については、規定の休薬期間を経た後に WOMAC 評価を実施した。なお、休薬を要する場合は、休薬前に必ず同意を取得することとした。
b: 同意取得前 6 箇月以内に撮影された X 線像がある場合は、実施しなくても良いこととした。
c: 被験者登録は、投与前検査が全て終了した後に行った。
d: 妊娠する可能性のある女性にのみ実施することとした。
e: 対象膝に加え、反対膝についても調査した。
〔5.3.5.1-1 表 9.5-1 改編〕

2.7.6.2.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2-1 に、解析したデータセットを表 2.7.6.2-1 に示した。

スクリーニングを受けた 141 例のうち、スクリーニングで適格とされた 121 例が登録され、無作為に割り付けられた（プラセボ群 40 例、SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 41 例）。登録例全てに治験薬が投与された。

中止例は 8 例（プラセボ群 2 例、SI-613 15 mg 群 3 例、SI-613 30 mg 群 3 例）であり、治験を完了した被験者は、113 例（プラセボ群 38 例、SI-613 15 mg 群 37 例、SI-613 30 mg 群 38 例）であった。中止理由は、「同意撤回」が 3 例（プラセボ群 1 例、SI-613 15 mg 群 1 例、SI-613 30 mg 群 1 例）、「有害事象」が 2 例（SI-613 15 mg 群 2 例）、「効果不十分」が 2 例（プラセボ群 1 例、SI-613 30 mg 群 1 例）、「対象膝の関節液の排液」が 1 例（SI-613 30 mg 群 1 例）であった。

登録された 121 例全例が SAFETY 及び FAS となった（プラセボ群 40 例、SI-613 15 mg 群 40 例、SI-613 30 mg 群 41 例）。FAS のうち PPS 除外例は 5 例（プラセボ群 2 例、SI-613 15 mg 群 1 例、SI-613 30 mg 群 2 例）であり、PPS は 116 例（プラセボ群 38 例、SI-613 15 mg 群 39 例、SI-613 30 mg 群 39 例）であった。

	合計
同意取得例	141 例
スクリーニング不適格例	20 例
組み入れ基準に不適格	16 例
来院せず	0 例
同意撤回	4 例
その他	0 例

	合計	プラセボ群	SI-613 15 mg群	SI-613 30 mg群
登録例	121 例	40 例	40 例	41 例
治験薬非投与例	0 例	0 例	0 例	0 例
治験薬投与例	121 例	40 例	40 例	41 例
中止例	8 例	2 例	3 例	3 例
同意撤回	3 例	1 例	1 例	1 例
有害事象	2 例	0 例	2 例	0 例
効果不十分	2 例	1 例	0 例	1 例
組み入れ基準に不適格	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者の治験実施計画書の不遵守	0 例	0 例	0 例	0 例
妊娠	0 例	0 例	0 例	0 例
対象膝の関節液の排液	1 例	0 例	0 例	1 例
その他	0 例	0 例	0 例	0 例
完了例	113 例	38 例	37 例	38 例

〔5.3.5.1-1 図 10.1-1 引用〕

図 2.7.6.2-1. 症例の内訳

表 2.7.6.2-1. 解析したデータセット：登録例

		合計 N = 121	Placebo N = 40	SI-613 15 mg N = 40	SI-613 30 mg N = 41
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SAFETY	該当する症例数	121 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	41 (100.0)
	除外された症例数	0	0	0	0
FAS	該当する症例数	121 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	41 (100.0)
	除外された症例数	0	0	0	0
PPS	該当する症例数	116 (95.9)	38 (95.0)	39 (97.5)	39 (95.1)
	除外された症例数	5 (4.1)	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (4.9)

〔5.3.5.1-1 表 11.1-1 引用〕

2.7.6.2.3 人口統計学及び疾患関連の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

FAS において、平均年齢はプラセボ群で 63.95 歳、SI-613 15 mg 群で 63.65 歳、SI-613 30 mg 群で 64.51 歳（以下同順）であった。また、性別は男性が 20.0%（8/40）、32.5%（13/40）及び 19.5%（8/41）、女性が 80.0%（32/40）、67.5%（27/40）及び 80.5%（33/41）であった。BMI の平均値はそれぞれ 24.51 kg/m^2、25.46 kg/m^2 及び 24.95 kg/m^2 であった。疼痛期間の平均値はそれぞれ 194.47 週間、76.92 週間及び 139.00 週間であった。KL 分類は、grade 2 が 65.0%（26/40）、67.5%（27/40）及び 65.9%（27/41）、grade 3 が 35.0%（14/40）、32.5%（13/40）及び 34.1%（14/41）であった。対象膝の WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、58.30 mm、56.93 mm 及び 57.08 mm であった。

被験者背景、疾患背景及び他の基準値は投与群間で類似しており、疼痛期間を除き、明らかな偏りはなかった〔5.3.5.1-1 11.2〕。

表 2.7.6.2-2. 人口統計学及び他の基準値の特性

背景因子	区分	合計 N = 121	Placebo N = 40	SI-613 15 mg N = 40	SI-613 30 mg N = 41
年齢（歳）	平均値±標準偏差	64.04 ± 6.90	63.95 ± 6.48	63.65 ± 6.76	64.51 ± 7.54
性別	男	29 (24.0)	8 (20.0)	13 (32.5)	8 (19.5)
	女	92 (76.0)	32 (80.0)	27 (67.5)	33 (80.5)
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	24.97 ± 3.87	24.51 ± 3.54	25.46 ± 4.06	24.95 ± 4.03
KL 分類	Grade 2	80 (66.1)	26 (65.0)	27 (67.5)	27 (65.9)
	Grade 3	41 (33.9)	14 (35.0)	13 (32.5)	14 (34.1)
疼痛期間（週）	平均値±標準偏差	136.81 ± 213.92	194.47 ± 299.48	76.92 ± 138.52	139.00 ± 155.61
WOMAC A（痛み）（mm）	平均値±標準偏差	57.43 ± 10.78	58.30 ± 10.86	56.93 ± 10.37	57.08 ± 11.30
	70 mm 未満	106 (87.6)	35 (87.5)	36 (90.0)	35 (85.4)
	70 mm 以上	15 (12.4)	5 (12.5)	4 (10.0)	6 (14.6)

例数（%）
〔5.3.5.1-1 Table 11.2-1 改編〕

2.7.6.2.4 治験薬投与の遵守状況

FAS の 121 例全て（プラセボ群：40 例、SI-613 15 mg 群：40 例、SI-613 30 mg 群：41 例）に、該当する治験薬（プラセボ、SI-613 15 mg 又は SI-613 30 mg）の全量（3 mL）が単回投与された。

2.7.6.2.5 有効性の結果

2.7.6.2.5.1 主要評価項目

主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアにおけるベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.2-3 に、推移図を図 2.7.6.2-2 に示す。

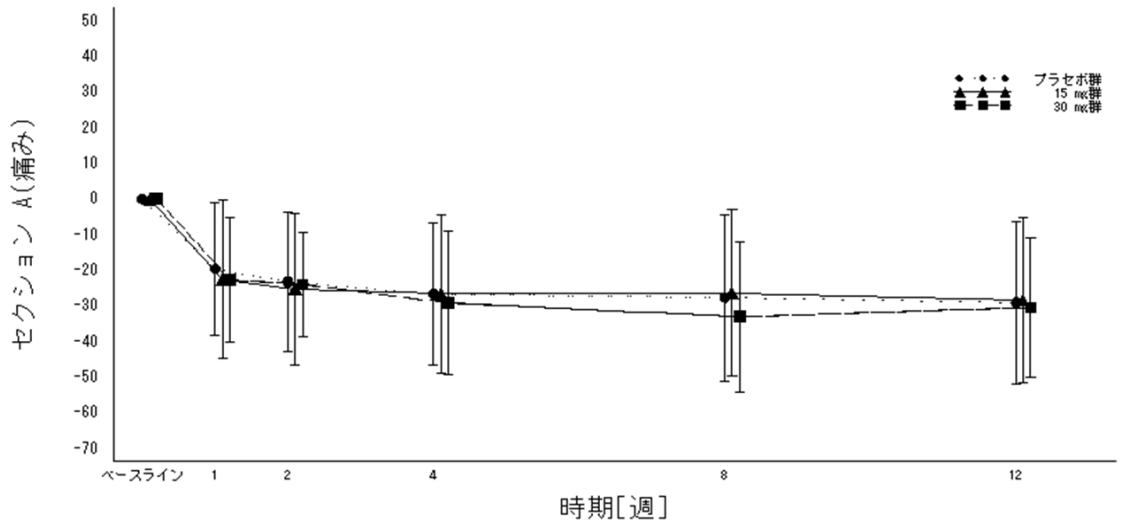
WOMAC A（痛み）スコアにおけるベースラインからの変化量の投与後 1、2、4、8、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−3.1 mm、−0.9 mm、0.5 mm、0.7 mm、0.2 mm、SI-613 30 mg 群では−3.3 mm、−0.2 mm、−1.9 mm、−3.7 mm、−0.2 mm であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-3. WOMAC A（痛み）スコアの共分散分析を用いた投与後 1 週から 12 週までの評価

時期	変化量					
	Placebo		SI-613 15 mg		SI-613 30 mg	
	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-プラセボ群		SI-613 30 mg 群-プラセボ群	
	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
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〕



〔5.3.5.1-1 図 11.4-1 引用〕

図 2.7.6.2-2. WOMAC A（痛み）：変化量の推移図

2.7.6.2.5.2 副次評価項目

（1） WOMAC

1） WOMAC A（痛み）

WOMAC A（痛み）質問 1（平らなところを歩く）スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との差の平均値の推定値は、SI-613 15 mg 群では−3.6 mm、−1.8 mm、0.6 mm、0.7 mm、−2.6 mm、SI-613 30 mg 群では−7.1 mm、−4.4 mm、−3.6 mm、−7.9 mm、−1.6 mm であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（1）〕。

質問 2 から 5 においても、いずれの時期でも投与群間に有意差は認められなかった。

2） WOMAC B（こわばり）

WOMAC B（こわばり）スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−4.5 mm、−4.5 mm、−2.6 mm、−3.7 mm、−3.5 mm、SI-613 30 mg 群では、−7.9 mm、−7.2 mm、−7.0 mm、−5.3 mm、0.8 mm であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（2）〕。

3） WOMAC C（日常行動の困難度）

WOMAC C（日常行動の困難度）スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−3.2 mm、−4.9 mm、−3.8 mm、−2.3 mm、−2.0 mm、SI-613 30 mg 群では、−6.3 mm、−7.6 mm、−7.5 mm、−8.6 mm、−3.1 mm であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（3）〕。

4） WOMAC 全項目の平均

WOMAC 全項目スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−3.3 mm、−4.0 mm、−2.8 mm、−1.8 mm、−1.7 mm、SI-613 30 mg 群では、−5.8 mm、−6.0 mm、−6.2 mm、−7.3 mm、−2.0 mm であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（4）〕。

（2） 高度改善患者割合及び改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria）

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ロジスティック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有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（5）〕。

（3） 被験者による全般的評価

被験者による全般的評価におけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−3.6 mm、−3.9 mm、−2.1 mm、−1.5 mm、−0.2 mm、SI-613 30 mg 群では−5.4 mm、−0.1 mm、−5.1 mm、−5.0 mm、2.2 mm であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（6）〕。

（4） 医師による全般的評価

医師による全般的評価におけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−4.6 mm、−6.1 mm、−1.4 mm、−3.6 mm、−0.6 mm、SI-613 30 mg 群では−3.7 mm、−2.6 mm、3.3 mm、0.7 mm、5.2 mm であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（7）〕。

（5） SF-36

SF-36 におけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果、サマリースコア及び下位尺度は、SI-613 15 mg 群、SI-613 30 mg 群ともに、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた項目はなかった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（8）〕。

（6） アセトアミノフェンの消費量

投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週のアセトアミノフェンの平均一日消費量（全例）の変化量は、プラセボ群で−36.3±115.4 mg、−38.8±132.7 mg、−22.4±119.5 mg、−15.9±133.2 mg、−24.6±172.4 mg、SI-613 15 mg 群で−74.0±135.2 mg、−45.7±112.8 mg、−33.9±109.0 mg、−23.7±120.5 mg、−20.4±90.0 mg、SI-613 30 mg 群で−66.1±174.1 mg、−54.3±179.9 mg、−33.6±132.0 mg、−66.5±172.9 mg、−62.7±181.5 mg であった〔5.3.5.1-1 11.4.1.2（9）〕。

2.7.6.2.5.3 追加解析

部分集団での効果を検討するため、開鍵後、WOMAC A（痛み）スコアの変化量と、ベースラインでの疼痛の程度及び疼痛期間との関係について追加解析を行った。

（1） WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値の検討

ベースライン値別（50 mm 以上及び 50 mm 未満）に、WOMAC A（痛み）スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った。

投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、ベースライン値が 50 mm 以上の集団では SI-613 15 mg 群で−5.1 mm、−2.3 mm、−0.6 mm、−2.3 mm、−0.6 mm、SI-613 30 mg 群で−5.9 mm、0.1 mm、−5.3 mm、−8.7 mm、−3.5 mm であり、ベースライン値が 50 mm 未満の集団では SI-613 15 mg 群で 2.8 mm、4.2 mm、8.2 mm、10.1 mm、2.5 mm、SI-613 30 mg 群で 2.5 mm、−0.1 mm、6.8 mm、9.3 mm、5.5 mm であった〔5.3.5.1-1 11.4.2.9（1）〕。

（2） 疼痛期間の検討

疼痛期間別（12 週以上及び 12 週未満）に、WOMAC A（痛み）スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った。

投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、疼痛期間が 12 週以上の集団では SI-613 15 mg 群で−3.1 mm、−2.2 mm、−1.7 mm、−3.0 mm、−5.7 mm、SI-613 30 mg 群で−5.4 mm、−1.5 mm、−4.1 mm、−2.4 mm、−0.3 mm であり、疼痛期間が 12 週未満の集団では SI-613 15 mg 群で−0.5 mm、5.1 mm、7.7 mm、14.8 mm、18.9 mm、SI-613 30 mg 群で 5.3 mm、6.0 mm、5.9 mm、−5.0 mm、3.1 mm であった〔5.3.5.1-1 11.4.2.9（2）〕。

（3） WOMAC A（痛み）平均値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

ベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上の集団を対象に、WOMAC A（痛み）スコアにおけるベースラインからの変化量について共分散分析を行った結果を表 2.7.6.2-4 に、推移図を図 2.7.6.2-3 に示した。

投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週でのプラセボ群との平均値の差の推定値は、SI-613 15 mg 群では−4.9 mm、−3.6 mm、−2.4 mm、−6.5 mm、−5.7 mm であった。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、投与後 4 週が−8.8 mm で最も大きく、また、いずれの時期においても FAS における本解析の結果より大きかった〔5.3.5.1-1 11.4.2.9（3）〕。

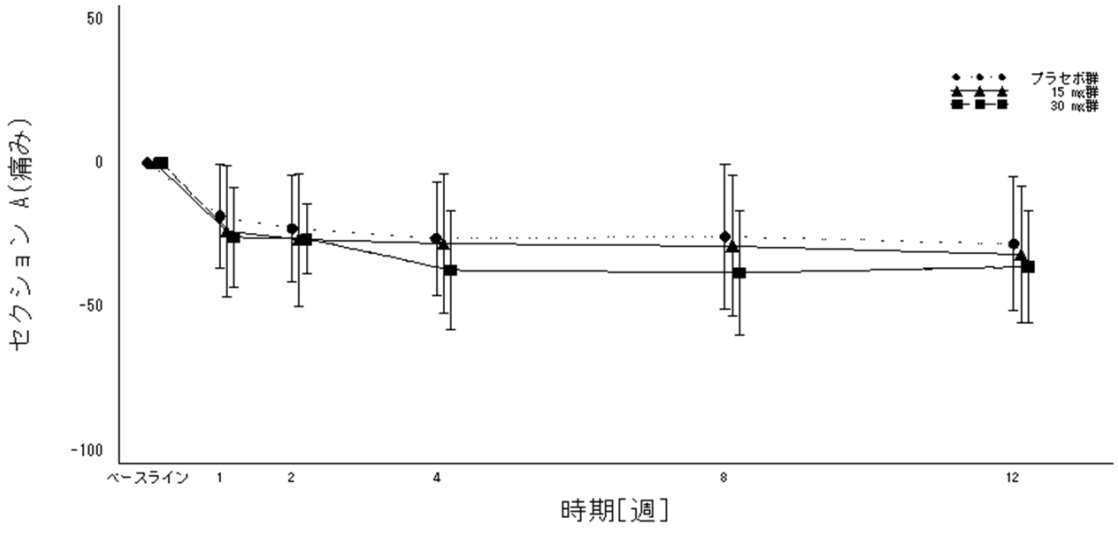
表 2.7.6.2-4. WOMAC A（痛み）スコアの共分散分析を用いた投与後 1 週から 12 週までの評価

対象：ベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上

時期	変化量					
	Placebo		SI-613 15 mg		SI-613 30 mg	
	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-プラセボ群		SI-613 30 mg 群-プラセボ群	
	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
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〕



〔5.3.5.1-1 図 11.4-14 引用〕

図 2.7.6.2-3. WOMAC A（痛み）：変化量の推移図

対象：ベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上

2.7.6.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.6.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

本治験の有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に示した。

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）、SI-613 30 mg 群で 70.7%（29/41）に発現した。このうち、副作用はプラセボ群で 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群で 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群で 4.9%（2/41）に発現した。

死亡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 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）に発現した。その他の重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。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、試験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。

重症度別の有害事象は、軽度がプラセボ群及び SI-613 15 mg 群で 42.5%（17/40）、SI-613 30 mg 群で 65.9%（27/41）、中等度がプラセボ群及び SI-613 15 mg 群で 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）、重度が SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）であった。また、重症度別の副作用は、軽度がプラセボ群で 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群で 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）、中等度が SI-613 30 mg 群で 2.4%（1/41）であり、重度の副作用は認められなかった。

表 2.7.6.2-5. 有害事象の要約

項目		群	N	発現例数	発現率(%)	発現率(%)の95%信頼区間	発現件数
有害事象		Placebo	40	19	47.5	31.5～63.9	29
		SI-613 15 mg	40	19	47.5	31.5～63.9	23
		SI-613 30 mg	41	29	70.7	54.5～83.9	53
副作用		Placebo	40	3	7.5	1.6～20.4	3
		SI-613 15 mg	40	2	5	0.6～16.9	2
		SI-613 30 mg	41	2	4.9	0.6～16.5	3
重篤な有害事象		Placebo	40	2	5	0.6～16.9	3
		SI-613 15 mg	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 30 mg	41	1	2.4	0.1～12.9	1
重篤な副作用		Placebo	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 15 mg	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 30 mg	41	0	0	0～8.6	0
中止に至った有害事象		Placebo	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 15 mg	40	2	5	0.6～16.9	2
		SI-613 30 mg	41	0	0	0～8.6	0
中止に至った副作用		Placebo	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 15 mg	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 30 mg	41	0	0	0～8.6	0
重症度別の有害事象	軽度	Placebo	40	17	42.5	27～59.1	26
		SI-613 15 mg	40	17	42.5	27～59.1	21
		SI-613 30 mg	41	27	65.9	49.4～79.9	50
	中等度	Placebo	40	2	5	0.6～16.9	3
		SI-613 15 mg	40	2	5	0.6～16.9	2
		SI-613 30 mg	41	1	2.4	0.1～12.9	2
	重度	Placebo	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 15 mg	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 30 mg	41	1	2.4	0.1～12.9	1
重症度別の副作用	軽度	Placebo	40	3	7.5	1.6～20.4	3
		SI-613 15 mg	40	2	5	0.6～16.9	2
		SI-613 30 mg	41	1	2.4	0.1～12.9	1
	中等度	Placebo	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 15 mg	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 30 mg	41	1	2.4	0.1～12.9	2
	重度	Placebo	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 15 mg	40	0	0	0～8.8	0
		SI-613 30 mg	41	0	0	0～8.6	0

〔5.3.5.1-1 表 12.2-1、表 12.2-2 改編〕

（2） 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.2-6 に示した。

有害事象の発現割合はプラセボ群で 47.5%（19/40）、SI-613 15 mg 群で 47.5%（19/40）、SI-613 30 mg 群で 70.7%（29/41）であった。

PT 別でいずれかの投与群で 5%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））、湿疹（5.0%（2/40）、2.5%（1/40）、4.9%（2/41））、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.5%（1/40）、5.0%（2/40）、2.4%（1/41））、尿中ブドウ糖陽性（0.0%（0/40）、2.5%（1/40）、7.3%（3/41））、挫傷（0.0%（0/40）、0.0%（0/40）、9.8%（4/41））であった。

副作用の発現割合は、プラセボ群で 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群で 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群で 4.9%（2/41）であった。

PT 別の副作用は、注射部位関節疼痛（プラセボ群：2.5%（1/40）、SI-613 15 mg 群：2.5%（1/40）、SI-613 30 mg 群：2.4%（1/41）（以下同順））、関節痛（2.5%（1/40）、0.0%（0/40）、0.0%（0/41））、関節硬直（0.0%（0/40）、0.0%（0/40）、2.4%（1/41））、重感（0.0%（0/40）、2.5%（1/40）、0.0%（0/41））、注射部位疼痛（0.0%（0/40）、0.0%（0/40）、2.4%（1/41））、注射部位関節腫脹（2.5%（1/40）、0.0%（0/40）、0.0%（0/41））であった。

表 2.7.6.2-6. 有害事象及び副作用一覧

器官別大分類 基本語	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
発現例数	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)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (2.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (7.5)	1 (2.5)	5 (12.2)	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）	2 (5.0)	0	1 (2.4)	0	0	0
結腸癌	1 (2.5)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (2.5)	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (2.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (5.0)	1 (2.4)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	1 (2.4)	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (2.5)	0	0	0	0
脂質異常症	0	1 (2.5)	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
眼障害	2 (5.0)	0	3 (7.3)	0	0	0
白内障	1 (2.5)	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (2.4)	0	0	0
結膜炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0
睫毛乱生	1 (2.5)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (2.4)	0	0	0
黄斑線維症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	2 (4.9)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (2.4)	0	0	0
動悸	0	0	1 (2.4)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (2.4)	0	0	0
高血圧	0	0	1 (2.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.4)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (2.4)	0	0	0
胃腸障害	3 (7.5)	0	5 (12.2)	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (2.4)	0	0	0
上腹部痛	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0	0
下痢	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0
歯の脱落	1 (2.5)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (2.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (2.5)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Version 16.1
〔5.3.5.1-1 表 12.2-3 引用〕

表 2.7.6.2-6. 有害事象及び副作用一覧（続き）

器官別大分類 基本語	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
皮膚および皮下組織障害	2 (5.0)	3 (7.5)	3 (7.3)	0	0	0
湿疹	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (4.9)	0	0	0
過角化	0	1 (2.5)	0	0	0	0
丘疹	0	1 (2.5)	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0
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)	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0
関節炎	0	1 (2.5)	0	0	0	0
背部痛	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0	0
外骨腫	0	0	1 (2.4)	0	0	0
関節硬直	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (2.5)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (2.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (2.4)	0	0	0
変形性関節症	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0	0
四肢痛	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0
重感	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)	0
脊柱管狭窄症	0	1 (2.5)	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	1 (2.5)	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (2.5)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2.5)	0	0	0	0	0
脊椎すべり症	0	1 (2.5)	0	0	0	0
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	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
注射部位関節腫脹	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)	0	0
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	0	0	1 (2.4)	0	0	0
臨床検査	3 (7.5)	5 (12.5)	6 (14.6)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (2.5)	0	0	0	0
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)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0	0
血中尿酸増加	0	1 (2.5)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (2.5)	3 (7.3)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (2.5)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (2.4)	0	0	0
腎機能検査異常	0	0	1 (2.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (5.0)	1 (2.5)	5 (12.2)	0	0	0
動物咬傷	0	1 (2.5)	0	0	0	0
手骨折	1 (2.5)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0	0
挫傷	0	0	4 (9.8)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J Version 16.1
〔5.3.5.1-1 表 12.2-3 引用〕

（3） 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象の発現割合は、プラセボ群、SI-613 15 mg 群ともに、軽度 42.5%（17/40）及び中等度 5.0%（2/40）で、重度は認められなかった。SI-613 30 mg 群では、軽度 65.9%（27/41）、中等度及び重度が各 2.4%（1/41）で認められた。SI-613 30 mg 群で発現した重度の有害事象 1 例は、肺の悪性新生物であった。治験薬投与前より LDH、ALP が高値を示していたこと、治験薬の薬理作用や事象の病態を考慮し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

副作用は、プラセボ群では軽度 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群では軽度 5.0%（2/40）であり、両群で中等度及び重度の副作用は認められなかった。SI-613 30 mg 群では、軽度及び中等度が各 2.4%（1/41）で、重度の副作用は認められなかった〔5.3.5.1-1 12.2.3.3〕。

（4） 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象の発現割合は、プラセボ群では、1 日以内 7.5%（3/40）及び 2 日以降 40.0%（16/40）（以下同順）であった。SI-613 15 mg 群では、5.0%（2/40）及び 42.5%（17/40）、SI-613 30 mg 群では、12.2%（5/41）及び 58.5%（24/41）であった。

発現時期別の副作用の発現割合は、いずれの投与群でも 1 日以内の発現で、プラセボ群では 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群では 5.0%（2/40）、SI-613 30 mg 群では 4.9%（2/41）であった。2 日以降発現の副作用は認められなかった。1 日以内に発現した副作用は、注射部位関節疼痛（プラセボ群：2.5%（1/40）、SI-613 15 mg 群：2.5%（1/40）、SI-613 30 mg 群：2.4%（1/41）（以下同順））、関節痛（2.5%（1/40）、0.0%（0/40）、0.0%（0/41））、関節硬直（0.0%（0/40）、0.0%（0/40）、2.4%（1/41））、重感（0.0%（0/40）、2.5%（1/40）、0.0%（0/41））、注射部位疼痛（0.0%（0/40）、0.0%（0/40）、2.4%（1/41））、注射部位腫脹（2.5%（1/40）、0.0%（0/40）、0.0%（0/41））であった〔5.3.5.1-1 12.2.3.4〕。

（5） 死亡及びその他の重篤な有害事象及び副作用

本治験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.2-7 に示した。

重篤な有害事象はプラセボ群で結腸癌、黄斑線維症及び白内障が各 1 例に、SI-613 30 mg 群で肺の悪性新生物が 1 例に認められ、SI-613 15 mg 群では認められなかった。なお、重篤な副作用は認められなかった〔5.3.5.1-1 12.3.1.1, 12.3.1.2〕。

表 2.7.6.2-7. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧

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	その他の処置 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〕

＜重篤な有害事象の個別症例の詳細〔5.3.5.1-1 12.3.2.2〕＞

1） SI-613 30 mg 群

a） 被験者番号：[redacted]-11

有害事象名：肺の悪性新生物（症例報告書の記載名：左肺癌）

被験者背景：男性、70 歳、アジア人、身長：16[redacted]2 cm、体重：6[redacted]9 kg

既往歴：なし、合併症：高血圧症、左変形性膝関節症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：重度

治験薬投与状況：0 週に投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：尿中ブドウ糖陽性（症例報告書の記載名：尿糖陽性）（投与後 14 日）、びらん性胃炎（症例報告書の記載名：びらん性胃炎）（投与後 55 日）

経過：

投与後日数	内容
投与後 42 日	LDH、ALP 高値のため、治験での検査項目と LDH、ALP のアイソザイムの採血実施。
投与後 52 日	結果を説明。
投与後 55 日	A 病院消化器・肝臓内科受診。血液検査と造影コンピュータ断層撮影（CT）実施。肺癌疑いの診断を受け、今後は呼吸器科も受診するよう指示された。
投与後 59 日	同意撤回の意思確認し、治験中止（転帰：未回復）。
投与後 61 日	A 病院にて上部消化管内視鏡実施。
投与後 62 日	B 病院にて陽電子放出断層撮影（PET）CT 実施。
投与後 66 日	A 病院消化器・肝臓内科より下記内容を確認。 基礎疾患・合併症：#1 肺腫瘍 #2 高カルシウム血症。 高 LDH 血症の精査で当院フォロー中。胸部レントゲンで肺腫瘍を認め、高 Ca 血症もあり外来で精査中。
投与後 90 日	自宅近くの C 病院を紹介され、C 病院にて肺細胞診検査を実施。今後も C 病院にて精査を実施する予定。
投与後 91 日	A 病院呼吸器内科より下記内容を確認。 基礎疾患・合併症：肺癌の疑い。 特記事項：治療なし、検査のみ。 上記内容を受け、A 病院呼吸器内科主治医へ電話にて問い合わせ、下記内容を確認。 現時点において、精密検査中のため肺癌疑いで診療情報連絡用紙を返送したが、主治医の情報より患者はほぼ悪性の肺癌で間違いないことを確認。 A 病院呼吸器内科主治医からの確認内容から有害事象名を左肺癌へ変更。 現在は C 病院にて検査を継続しており、十分なフォロー体制が取られていることから、本報告をもって終了とする。

治験責任医師の見解：治験薬投与前より LDH、ALP が高値を示していたこと、治験薬の薬理作用や事象の病態を考慮し、治験薬との因果関係はないと考える。

治験依頼者の見解：治験薬投与後、約 8 週で肺癌が新たに発生したとは考えにくく、投与前から存在していた可能性が高いため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

2) プラセボ群

a) 被験者番号：[redacted]-05

有害事象名：結腸癌（症例報告書の記載名：大腸癌）

被験者背景：女性、53 歳、アジア人、身長：17[redacted]2 cm、体重：7[redacted]0 kg

既往歴：左開張足、末梢神経障害、合併症：頸椎症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週に投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：なし

経過：

投与後日数	内容
投与後 36 日	健診で A クリニックを受診し大腸内視鏡検査を実施。検査にてポリープが 2 個みつかり、そのうちひとつはその場で切除。残りのポリープを切除するため B 大学病院を紹介。
投与後 51 日	B 大学病院にて大腸内視鏡検査を実施。
投与後 58 日	B 大学病院を受診。検査の結果、後日入院し、内視鏡下で大腸ポリープを切除することになった。
投与後 70 日	B 大学病院からのレターにて、診断名が「大腸ポリープ（早期癌疑い）」であることを確認。
投与後 80 日	治験終了。 被験者が A クリニックから発行された病理検査結果を持参。 【検査結果】 組織 2 臓器 臨床的診断：大腸癌 病理組織診断：No1：Cancer in adenoma No2.3.4：Tubular adenoma、low grade、Group3
投与後 84 日	B 大学病院に入院。
投与後 85 日	直腸ポリープを内視鏡切除。
投与後 92 日	B 大学病院を退院。
投与後 100 日	B 大学病院からレターにて下記事項を確認。 投与後 85 日、直腸ポリープを内視鏡切除。 病変は 70×40 mm 大。 その病理は粘膜癌で、治癒した。 周術期の経過に問題はない。
投与後 105 日	回復と判断。

治験責任医師の見解：治験薬の投与から約 1 箇月後に直径 2 cm 以上の大腸ポリープ（大腸癌）が見つかった。大腸ポリープが 1 箇月で 2 cm 以上大きくなることは考えにく

く、投与前からポリープが存在していた可能性が高い。よって本事象と治験薬との関連性は極めて低いと判断した。

治験依頼者の見解：報告医師の見解は妥当であり、治験依頼者としても治験薬との因果関係はなしと判断した。

b) 被験者番号：[redacted]-04

有害事象名：黄斑線維症（症例報告書の記載名：黄斑上膜症（右眼））、白内障（症例報告書の記載名：白内障（右眼））

被験者背景：女性、68 歳、アジア人、身長：14[redacted]5 cm、体重：6[redacted]3 kg

既往歴：なし、合併症：高血圧、花粉症、脂質異常症、変形性膝関節症（左）、黄斑円孔（左眼）、白内障（両眼）、五十肩（左）、黄斑上膜症（右眼）

治験薬との因果関係：（両事象ともに）関連なし、重症度：（両事象ともに）中等度

治験薬投与状況：0 週に投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：オルメテック（5 mg）、コリネール CR（20 mg）、モーラステープ（1 枚）

他の有害事象：血中トリグリセリド増加（症例報告書の記載名：中性脂肪上昇）（投与後 84 日）

経過：

投与後日数	内容
投与後 19 日	他院眼科クリニックを受診。投与 3 年前から経過観察中であった黄斑円孔が手術の必要な状態であるため、他院・眼科を受診し、手術を受けるよう指示された。
投与後 20 日	他院・眼科を受診。入院し、手術することになった。
投与後 41 日	他院・眼科へ入院。
投与後 42 日	黄斑円孔（右眼）、白内障（右眼）手術。
投与後 46 日	他院・眼科を退院。
投与後 56 日	下記内容を被験者より聴取。 投与後 42 日に黄斑円孔（右眼）、白内障（右眼）の手術を実施。 術後の経過は良好であり、右眼の視力は手術前より回復している。
投与後 66 日	他院・眼科より下記内容を確認。 傷病名：右眼白内障、黄斑上膜症。 手術日：投与後 42 日右眼水晶体再建術+硝子体手術。 今回、手術対象となった眼疾患は、現在行われている治験薬投与以前に発症したものであり、その後の経過も治験薬に一切影響を受けていない。
投与後 69 日	経過観察のため他院・眼科を受診。術後の経過は良好。
投与後 84 日	治験終了。回復と判断。

＜黄斑線維症＞

治験責任医師の見解：本事象は治験薬投与 3 年前から経過観察中であり、黄斑円孔の状態が良くなく、いずれ手術が必要であると言われていた。今回これ以上の症状の進行予防のために手術を行うことになった。合併症の病状変化の範囲内であると考えられるため、治験薬との因果関係はないと考える。

治験依頼者の見解：報告医師の見解は妥当であり、治験依頼者としても治験薬との因果関係はなしと判断した。

＜白内障＞

治験責任医師の見解：白内障（右眼）の手術は黄斑円孔（右眼）の手術を機に実施されることになった事象であり、病状悪化によるものではないため、治験薬との因果関係は否定できる。

治験依頼者の見解：報告医師の見解は妥当であり、治験依頼者としても治験薬との因果関係はなしと判断した。

(6) 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象を表 2.7.6.2-8 に示した。

試験中止に至った有害事象は、SI-613 15 mg 群で 5.0%（2/40）に発現した。

1 例では、中等度の腰部脊柱管狭窄症が認められた。治験薬投与後 19 日に発現し、処置なく、有害事象発現後 11 日に中止に至った。治験薬との因果関係は、関連なしと判定された。

他の 1 例では、軽度の脊柱管狭窄症が認められた。治験薬投与後 9 日に発現し、処置なく、有害事象発現後 7 日に中止に至った。治験薬との因果関係は、関連なしと判定された。

表 2.7.6.2-8. 試験中止に至った有害事象

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〕

2.7.6.2.6.2 臨床検査値の評価

SOC が「臨床検査」に分類される有害事象は、プラセボ群で 7.5%（3/40）、SI-613 15 mg 群で 12.5%（5/40）及び SI-613 30 mg 群で 14.6%（6/41）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしであった。

上記に該当する検査項目のうち、中性脂肪は SI-613 15 mg 群（投与後 1 週、2 週）及び SI-613 30 mg 群（投与後 1 週、2 週、4 週、12 週）で有意な上昇（Wilcoxon 符号付順位検定）が認められたが、各時期の平均値は臨床的に重要な基準と考えられている 300 mg/dL を超えるものはなく、また、個々の被験者の検査値においても 300 mg/dL を超えるものはなかった。その他治験薬投与前後で有意な変化は認められなかった。613/1111 試験で高度な一過性の上昇が 3 例認められたクレアチンホスホキナーゼについて、臨床的に重要な基準と考えられている基準値上限の 3 倍を超えた被験者はおらず、また、本治験では治験薬投与前後で有意な上昇は認められなかった。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、臨床検査値の異常変動で試験中止に至った被験者はいなかった〔5.3.5.1-1 12.4.2.1〕。

2.7.6.2.6.3 バイタルサイン

治験薬投与前後で有意な変化（Wilcoxon 符号付順位検定）が認められたものを以下に記載した。

- 血圧（収縮期）：プラセボ群（投与後 4 週）及び SI-613 15 mg 群（投与後 2 週）で有意な低下
- 血圧（拡張期）：SI-613 30 mg 群（投与後 12 週）で有意な低下
- 脈拍：SI-613 15 mg 群（投与後 12 週）で有意な低下
- 体温：プラセボ群（投与後 1、4 週）で有意な上昇

臨床的に問題と考えられる変化を示した検査項目は認められなかった。

2.7.6.2.7 結論

有効性評価において、WOMAC スコア及び被験者による全般的評価の投与後 1～8 週の変化量は、プラセボ群と比較し、SI-613 群で大きい傾向が認められ、膝 OA 患者に対する SI-613 単回投与の有効性が示唆された。また、プラセボ群との差の推定値は SI-613 30 mg 群でより大きい傾向が認められ、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。

SI-613 15 mg 及び 30 mg いずれの用量でも、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.3 第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

〔5.3.5.1-2 参照〕

治験の標題	SI-613 の変形性膝関節症患者を対象とした第 II 相試験（反復投与）
治験責任医師名	[redacted] [redacted] ほか 17 名
治験実施施設	[redacted] [redacted] ほか 17 施設
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 II 相試験
目的	膝 OA 患者を対象に、SI-613 又はプラセボを膝関節腔内に 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。
治験方法	膝 OA 患者を対象に SI-613 又はプラセボを膝関節腔内に反復投与したときの有効性及び安全性を多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験にて検討した。SI-613 30 mg 又はプラセボを、0 週時、4 週時及び 8 週時の 3 回、各時期で全量（3 mL）を対象膝の関節腔内に投与した。観察期間は、初回投与後 24 週間とした。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 SI-613 30 mg 群 80 例、プラセボ群 80 例 ・ 解析時 FAS：176 例（SI-613 30 mg 群 87 例、プラセボ群 89 例） PPS：168 例（SI-613 30 mg 群 81 例、プラセボ群 87 例） SAFETY：176 例（SI-613 30 mg 群 87 例、プラセボ群 89 例） 【被験者数の設定根拠】 613/1021 試験の結果、膝 OA 患者に対する SI-613 単回投与の有効性が示唆された。一方で、1 群 40 例で実施した第 II 相臨床試験の結果の推定精度は低いと考えられた。これらより、本探索試験では、結果の推定精度を上げること及び実施可能性を考慮して 1 群 80 例と設定した。
選択基準	・ 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 ・ 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 ・ スクリーニング検査日の立位正面 X 線画像所見で KL 分類 2 又は 3 である患者 ・ 同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問 ・ 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）スコア 5 項目の平均値及び 50-foot walk test スコア[a]が 50 mm 以上 90 mm 以下である患者 ・ 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 5 項目の平均値及び 50-foot walk test スコア[a]が 30 mm 以下である患者 ・ 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 ・ 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

a) 治験実施計画書[redacted]版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて、下線部を追加した。

除外基準	・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 本治験の結果に影響を与えうる治療（薬物療法、理学療法、外科的処置及びブロック療法）を特定期間内に受けた患者 ・ スクリーニング検査日の BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者 ・ 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 ・ 同意取得日から 24 週観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者 ・ アスピリン喘息又はその既往歴がある患者 ・ 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 ・ 本治験の結果に影響を与えうる症状又は疾患を有する患者 ・ 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 ・ 過去に SI-613 の治験に参加した患者 ・ 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 ・ 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
被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 30 mg：SI-613 を 30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 プラセボ：SI-613 を含有しない溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 用法・用量、投与方法 SI-613 30 mg 又はプラセボを、0 週時、4 週時及び 8 週時の 3 回、各時期で全量（3 mL）を対象膝の関節腔内に投与した。 ・ ロット番号 SI-613 30 mg：[redacted] プラセボ　：[redacted]
治療期間	治験薬を 0 週時、4 週時、8 週時の 3 回投与し、初回投与後 24 週間観察
評価基準	・ 有意水準は両側 5%とする ・ 有効性 　・ 主要評価項目 　主要評価は、以下の項目の初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量とした。 　　・ WOMAC A（痛み） 　　・ 被験者日誌による膝の痛み 　　・ 50-foot walk test 　・ 副次評価項目 　　・ WOMAC B（こわばり） 　　・ WOMAC C（日常行動の困難度） 　　・ WOMAC 全項目 　　・ 高度改善患者割合及び改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria） 　　・ 被験者による全般的評価 　　・ 医師による全般的評価 　　・ SF-36 　　・ アセトアミノフェンの消費量

	・ 安全性 ・ 有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と評価されたものを副作用とした。 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 ・ バイタルサイン ・ 臨床検査 ・ 関節徒手検査
解析対象集団	・ FAS いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬投与後の有効性評価を行った全ての被験者。 ・ PPS FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。なお、主要評価に影響すると考えられる逸脱を治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除く。 ・ SAFETY いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された全ての被験者。
統計手法	・ 有効性 ・ 主要評価項目の解析 FAS を対象に主要評価項目である WOMAC A（痛み）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について、初回投与後から 12 週までのデータを用い、MMRM 解析を行った。投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値及び KL 分類を固定効果として、主要評価である初回投与後から 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 群の治療効果をプラセボ群と比較した。被験者における測定時期間の相関構造は無構造を仮定した。多重性の調整は行わなかった。また、副次解析として、各時期でのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較し、初回投与後から 24 週までのデータを用い、同様の MMRM 解析を行った。さらに、被験者日誌による痛みスコアについて、0 週、4 週、8 週の投与後 7 日間の 1 日ごとのベースラインからの変化量を、プラセボ群と共分散分析にて比較した。共変量はベースライン値及び KL 分類とした。 ・ 副次評価項目の解析 WOMAC B（こわばり）スコア、WOMAC C（日常行動の困難度）スコア、WOMAC 全項目及び各項目、被験者による全般的評価、医師による全般的評価、SF-36 について、主要評価項目と同様の解析を行った。OMERACT-OARSI Responder Criteria による高度改善患者割合及び改善患者割合について、初回投与後から 12 週までのデータを用い、一般化推定方程式（GEE）解析を行った。投与群、時期、投与群と時期の交互作用、WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値及び KL 分類を説明変数として、初回投与後から 12 週間の平均及び各時期での割合の変化について、SI-613 30 mg 群の治療効果をプラセボ群と比較した。被験者における測定時期間の相関構造は無構造を仮定した。アセトアミノフェンの消費量については、平均 1 日消費量及び平均 1 日消費量のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 ・ 安全性 ・ 有害事象を MedDRA/J Version 18.0 で読み替え、SAFETY を対象に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用、重篤な有害事象の発現例数、発現割合及びその 95%信頼区間を集計した。また、重症度別、発現時期別、投与時期別に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。 ・ 臨床検査値、バイタルサイン及び関節徒手検査については、要約統計量又は頻度を算出した。

治験スケジュール：

VISIT 名	同意取得[a]	スクリーニング[a]	0 週		1 週	2 週	4 週		6 週	8 週		10 週	12 週	16 週	20 週	24 週	中止時
規定日（日目）	～-7	-14 ～ -7	1		8	15	29		43	57		71	85	113	141	169	
			投与前	投与			投与前	投与		投与前	投与						
規定日の許容幅（日）			0		±2	±2	±7		±5	±7		±5	±5	±10	±10	±10	
同意取得[b]	●																
被験者特性		●															
X 線画像撮影[c]		●															
被験者登録[d]			●														
治験薬投与				●				●			●						
バイタルサイン			●				●			●			●			●	●
臨床検査		●				●	●			●			●			●	●
妊娠検査[e]		●															
肝炎ウイルス検査		●															
WOMAC A（痛み）		●[f]	●[f]		●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
WOMAC B（こわばり）		●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
WOMAC C（日常行動の困難度）		●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
被験者日誌による膝の痛み[g]		←											→	←		→	●
50-foot walk test		●[f]	●[f]		●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
被験者による全般的評価			●		●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
医師による全般的評価			●		●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
関節徒手検査		●			●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
SF-36			●				●			●			●			●	●
アセトアミノフェンの消費量		←														→	●
併用薬／併用療法	←															→	●
有害事象	←															→	●

a: 原則として、同意取得後 28 日以内に治験薬を投与した。スクリーニング開始日前に併用禁止薬を使用していた被験者は、規定の休薬期間を経た後にスクリーニングを実施した。なお、休薬を要する場合は、休薬前に必ず同意を取得し、休薬完了日から 28 日以内に治験薬を投与した。
b: スクリーニングは同意取得後開始した。
c: スクリーニング開始日前 6 箇月以内に撮影された X 線像がある場合は、実施しなくても良いこととした。
d: 被験者登録は、投与前検査が全て終了した後に行った。
e: 妊娠可能な女性を対象に実施した。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とした。
f: WOMAC A（痛み）スコア及び 50-foot walk test スコアについては、スクリーニング検査日及び投与前は対象膝に加え、反対膝についても調査した。
g: スクリーニング～12 週までは毎日、16 週、20 週及び 24 週は来院前 1 週間の期間記載した。
〔5.3.5.1-2 表 9.5-1 改編〕

2.7.6.3.2 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.3-1 に示した。

スクリーニングを受けた 204 例のうち、スクリーニングで適格とされた 177 例が登録され、無作為に割り付けられた（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 88 例）。

無作為化された 177 例のうち、176 例（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 87 例）に治験薬が投与された。治験薬を投与されなかった被験者は 1 例（プラセボ群 0 例、SI-613 30 mg 群 1 例）であり、その理由は「技術的な問題（対象膝関節腔の狭小化により穿刺不可）」であった。

治験薬を投与された 176 例のうち、163 例（プラセボ群 81 例、SI-613 30 mg 群 82 例）が治験を完了した。治験を中止した被験者は 13 例（プラセボ群 8 例、SI-613 30 mg 群 5 例）であり、中止した理由の内訳は、SI-613 30 mg 群では「有害事象」が 3 例、「効果不十分」が 1 例、「医師の判断」が 1 例、プラセボ群では「同意撤回」が 2 例、「有害事象」が 2 例、「効果不十分」が 4 例であった。

無作為化された 177 例（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 88 例）のうち、治験薬を投与された 176 例（プラセボ群 89 例、SI-613 30 mg 群 87 例）が SAFETY 及び FAS に採用された。FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱があった 8 例を除く 168 例（プラセボ群 87 例、SI-613 30 mg 群 81 例）が PPS に採用された。

表 2.7.6.3-1. 症例の内訳

		Placebo n (%)	SI-613 30 mg n (%)	Total n (%)
Screened				204
Screen failure				27
Enrolled/randomized		89	88	177
Injected		89 (100.0)	87 (98.9)	176 (99.4)
Not injected		0	1 (1.1)	1 (0.6)
Reasons for not injected	Technical problems	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Injected		89	87	176
Completed		81 (91.0)	82 (94.3)	163 (92.6)
Discontinued		8 (9.0)	5 (5.7)	13 (7.4)
Reasons for discontinuation	Withdrawal by subject	2 (2.2)	0	2 (1.1)
	Adverse event	2 (2.2)	3 (3.4)	5 (2.8)
	Lack of efficacy	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)
	Physician decision	0	1 (1.1)	1 (0.6)
FAS		89 (100.0)	87 (98.9)	176 (99.4)
PPS		87 (97.8)	81 (92.0)	168 (94.9)
SAFETY		89(100.0)	87 (98.9)	176 (99.4)

Percentages are based on the number of randomized subjects.
〔5.3.5.1-2 Table 10.1-1、Table 11.1-1、Table 14.1-2 改編〕

2.7.6.3.3 人口統計学及び疾患関連の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-2 に示した。

FAS において、平均年齢はプラセボ群で 65.3 歳、SI-613 30 mg 群で 63.2 歳（以下同順）であった。また、性別は男性が 23.6%（21/89）及び 29.9%（26/87）、女性が 76.4%（68/89）及び 70.1%（61/87）であった。BMI の平均値はそれぞれ 24.81 kg/m^2 及び 25.58 kg/m^2 であった。疼痛期間の平均値はそれぞれ 185.9 週間及び 164.0 週間であった。KL 分類は、grade 2 がプラセボ群で 68.5%（61/89）、SI-613 30 mg 群で 66.7%（58/87）、grade 3 がそれぞれ 31.5%（28/89）及び 33.3%（29/87）であった。対象膝の WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、プラセボ群で 66.4 mm、SI-613 30 mg 群で 65.9 mm、50-foot walk test スコアの平均値はそれぞれ 60.8 mm 及び 60.3 mm、被験者日誌による膝の痛みスコアの平均値はそれぞれ 6.5 及び 6.7 であった。

被験者背景、疾患背景及び他の基準値は投与群間で類似しており、「65 歳未満、65 歳以上の割合」を除き、明らかな偏りはなかった。

表 2.7.6.3-2. 人口統計学及び他の基準値の特性

Characteristics		Placebo N = 89	SI-613 30 mg N = 87	Total N = 176
Age (years), n (%)	Mean ± SD	65.3 ± 8.1	63.2 ± 8.6	64.3 ± 8.4
	<65	30 (33.7)	43 (49.4)	73 (41.5)
	65<=	59 (66.3)	44 (50.6)	103 (58.5)
Sex, n (%)	Male	21 (23.6)	26 (29.9)	47 (26.7)
	Female	68 (76.4)	61 (70.1)	129 (73.3)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean ± SD	24.81 ± 3.68	25.58 ± 3.28	25.19 ± 3.50
	<25.0	47 (52.8)	40 (46.0)	87 (49.4)
	25.0<=	42 (47.2)	47 (54.0)	89 (50.6)
Duration of current pain (weeks), n (%)	Mean ± SD	185.9 ± 225.1	164.0 ± 212.2	175.0 ± 218.5
	<24	13 (14.6)	18 (20.7)	31 (17.6)
	24<= <52	19 (21.3)	16 (18.4)	35 (19.9)
	52<=	57 (64.0)	53 (60.9)	110 (62.5)
KL grade, n (%)	Grade 2	61 (68.5)	58 (66.7)	119 (67.6)
	Grade 3	28 (31.5)	29 (33.3)	57 (32.4)
WOMAC painsubscore (mm), n (%)	Mean ± SD	66.4 ± 8.0	65.9 ± 8.0	66.2 ± 8.0
	<70	59 (66.3)	59 (67.8)	118 (67.0)
	70<=	30 (33.7)	28 (32.2)	58 (33.0)
50-foot walk test pain score(mm), n (%)	Mean ± SD	60.8 ± 14.4	60.3 ± 15.5	60.6 ± 14.9
	<50	11 (12.4)	11 (12.6)	22 (12.5)
	50<= <70	57 (64.0)	56 (64.4)	113 (64.2)
	70<=	21 (23.6)	20 (23.0)	41 (23.3)
Daily pain score, n (%)	Mean ± SD	6.5 ± 1.1	6.7 ± 1.3	6.6 ± 1.2
	<5	8 (9.0)	8 (9.2)	16 (9.1)
	5<= <7	45 (50.6)	32 (36.8)	77 (43.8)
	7<=	36 (40.4)	47 (54.0)	83 (47.2)

〔5.3.5.1-2 Table 11.2-1 改編〕

2.7.6.3.4 治験薬投与の遵守状況

FAS で治験薬の投与回数が 3 回であった被験者は、プラセボ群 93.3%（83/89）、SI-613 30 mg 群 97.7%（85/87）であり、両群とも 90%を超えていた。投与群間で遵守状況に差は認められなかった。

2.7.6.3.5 有効性の結果

2.7.6.3.5.1 主要評価項目

（1） 主要解析

主要評価項目である WOMAC A（痛み）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について、投与後 1～12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果を表 2.7.6.3-3 に示す。

WOMAC A（痛み）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について、投与後 1～12 週までの平均のベースラインからの変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、−7.0 mm（−12.7～−1.2 mm、p = 0.018）、−5.0 mm（−10.3～0.3 mm、p = 0.065）、−0.6（−1.1～−0.2、p = 0.008）であった。WOMAC A（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアで有意差が認められた。

表 2.7.6.3-3. WOMAC A（痛み）、50-foot walk test、被験者日誌による膝の痛みのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（投与後 1～12 週まで）

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

Comparison of SI-613 30 mg and placebo using mixed model for repeated measures 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〕

（2） 副次解析

主要評価項目の各時期における結果は表 2.7.6.3-4 のとおりであり、投与後 1 週以降いずれの時期でも SI-613 30 mg 群はプラセボ群に比べて改善を示し、複数時期で有意差が認められた。

表 2.7.6.3-4. WOMAC A（痛み）、50-foot walk test、被験者日誌による痛みのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（投与後 12 週までの各時期）

Timepoint	Difference in LSM (95% CI, p-value)		
	WOMAC pain subscore (mm)	50-foot walk test pain score (mm)	Average of daily pain score
Week 1	-5.7 (-11.8, 0.5, p = 0.071)	-4.1 (-10.7, 2.5, p = 0.218)	-0.5 (-1.0, -0.1, p = 0.023)
Week 2	-6.4 (-13.0, 0.2, p = 0.059)	-4.4 (-10.7, 1.9, p = 0.172)	-0.5 (-1.0, 0.0, p = 0.054)
Week 4	-9.1 (-15.7, -2.5, p = 0.007)	-5.5 (-12.5, 1.6, p = 0.126)	-0.6 (-1.1, -0.1, p = 0.013)
Week 6	-6.5 (-13.1, 0.1, p = 0.053)	-6.8 (-13.3, -0.4, p = 0.039)	-0.6 (-1.2, -0.1, p = 0.019)
Week 8	-5.7 (-12.3, 0.9, p = 0.091)	-4.6 (-11.6, 2.4, p = 0.193)	-0.6 (-1.1, -0.1, p = 0.028)
Week 10	-7.0 (-13.9, 0.0, p = 0.050)	-6.8 (-13.6, 0.0, p = 0.049)	-0.6 (-1.2, 0.0, p = 0.045)
Week 12	-8.5 (-15.6, -1.5, p = 0.018)	-2.8 (-9.7, 4.1, p = 0.423)	-0.8 (-1.4, -0.3, p = 0.005)

Comparison of SI-613 30mg and placebo using mixed model for repeated measures 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 11.4-4、Table 11.4-5、Table 11.4-6 改編〕

投与後 1～24 週の MMRM 解析の結果、投与後 1～24 週までの平均のベースラインからの変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、WOMAC A（痛み）スコアで−5.9 mm（−11.7～−0.1 mm、p = 0.048）、50-foot walk test スコアで−4.0 mm（−9.4～1.4 mm、p = 0.145）、被験者日誌による膝の痛みスコアで−0.6（−1.0～−0.1、p = 0.015）であり、WOMAC A（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアで有意差が認められた。また、投与後 16 週以降の各時期における結果は表 2.7.6.3-5 のとおりであった。

表 2.7.6.3-5. WOMAC A（痛み）、50-foot walk test、被験者日誌による膝の痛みのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（投与後 16 週以降の各時期）

Timepoint	Difference in LSM (95% CI, p-value)		
	WOMAC pain subscore (mm)	50-foot walk test pain score (mm)	Average of daily pain score
Week 16	-3.4 (-11.0, 4.1, p = 0.367)	-4.2 (-11.4, 3.1, p = 0.260)	-0.5（-1.1, 0.2, p = 0.138）
Week 20	-3.0 (-10.5, 4.4, p = 0.422)	-0.9 (-8.3, 6.6, p = 0.817)	-0.5（-1.1, 0.2, p = 0.146）
Week 24	-3.4 (-10.7, 3.9, p = 0.355)	0.3 (-7.0, 7.5, p = 0.939)	-0.5（-1.2, 0.1, p = 0.121）

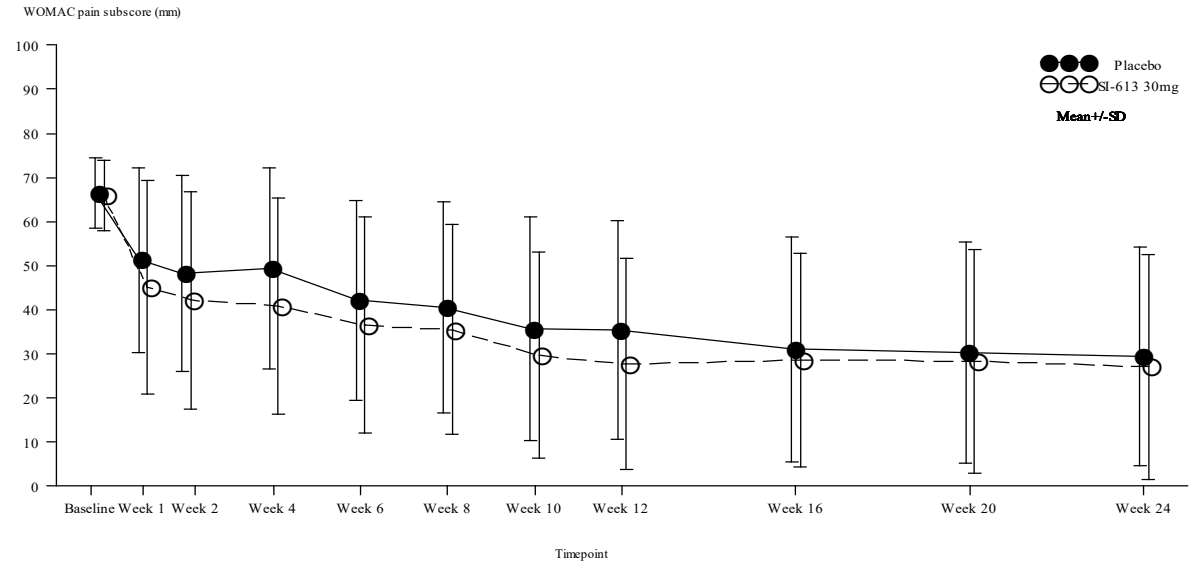
Comparison of SI-613 30 mg and placebo using mixed model for repeated measures with observed data.
- fixed effect: treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, baseline value and KL grading score.
- covariance structure: Unstructured covariance.
- degrees of freedom estimate: Kenward-Roger method.
〔5.3.5.1-2 Table 14.2.1-7、Table 14.2.2-7、Table 14.2.3-8 改編〕

また、被験者日誌による膝の痛みスコアの各回の投与後 7 日間の 1 日ごとのベースラインからの変化量を共分散分析にて比較した結果では、各回の投与後とも投与直後から SI-613 30 mg 群でプラセボ群に比べて大きい変化であった〔5.3.5.1-2 11.4.1.1.2.3〕。

ベースラインから 24 週までの測定値の推移図を図 2.7.6.3-1 から図 2.7.6.3-3 に示す。

WOMAC A（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアのベースラインから 24 週までの各時期の測定値は、SI-613 30 mg 群はプラセボ群と比較して低く推移した。50-foot walk test スコア

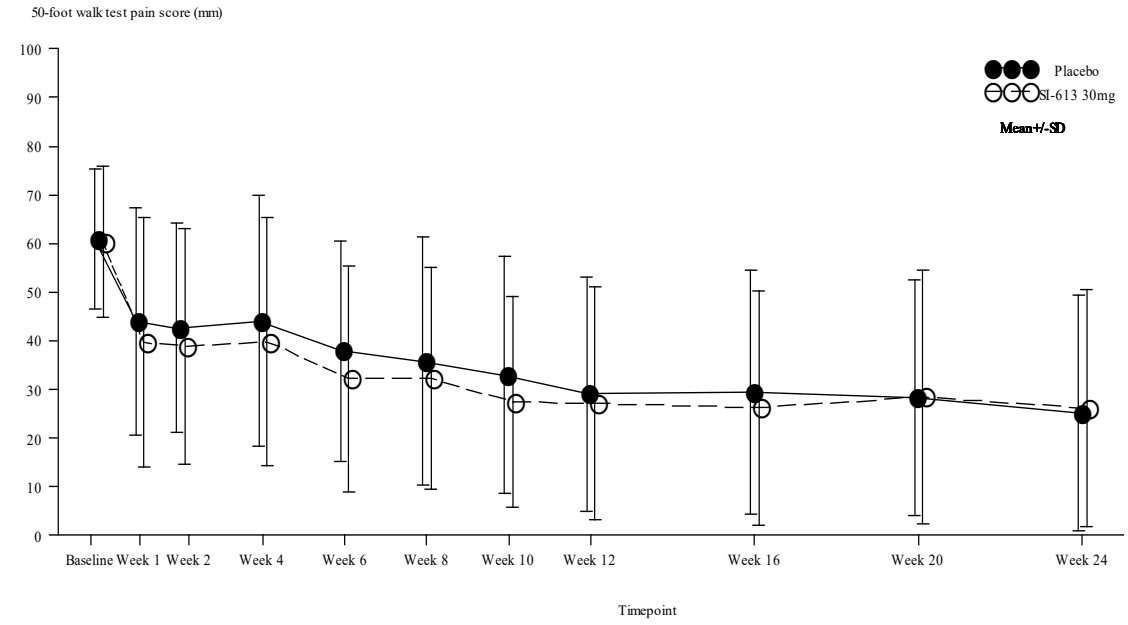
は、SI-613 30 mg 群では投与後 16 週まではプラセボ群と比較して低く推移し、投与後 20～24 週まではプラセボ群と同様に推移した。



Average of the screening and week 0 as baseline.
WOMAC:The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.
SD:Standard Deviation.

〔5.3.5.1-2 Figure 11.4-1 引用〕

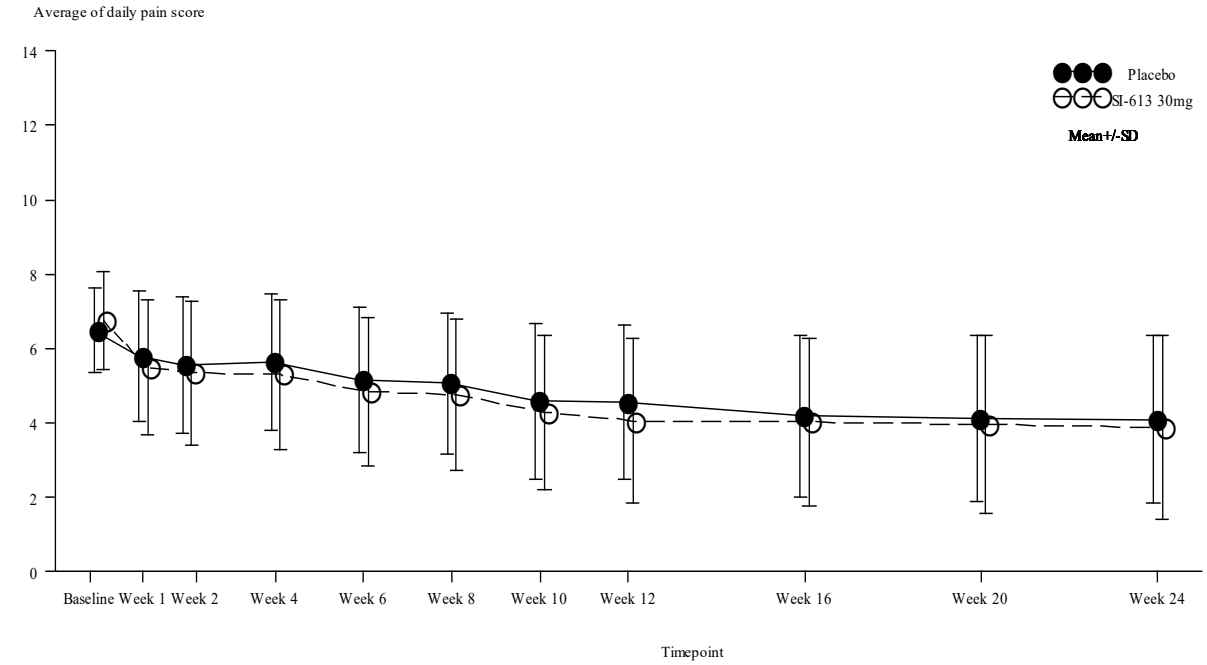
図 2.7.6.3-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移



Average of the screening and week 0 as baseline.
SD:Standard Deviation.

〔5.3.5.1-2 Figure 11.4-2 引用〕

図 2.7.6.3-2. 50-foot walk test スコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移



〔5.3.5.1-2 Figure 11.4-3 引用〕

図 2.7.6.3-3. 被験者日誌による膝の痛みスコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移

2.7.6.3.5.2 副次評価項目

（1） WOMAC

1） WOMAC B（こわばり）

WOMAC B（こわばり）スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った結果、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−13.1 mm、SI-613 30 mg 群で−18.5 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は−5.4 mm（−11.0～0.2 mm、p = 0.061）であった〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.1.1〕。

2） WOMAC C（日常行動の困難度）

WOMAC C（日常行動の困難度）スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った結果、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−14.1 mm、SI-613 30 mg 群で−20.8 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−6.7 mm（−12.0～−1.4 mm、p = 0.014）であり、有意差が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.1.2〕。

3） WOMAC 全項目の平均

WOMAC 全項目平均スコアの投与後 1 週から 12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った結果、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−15.7 mm、SI-613 30 mg 群で−22.3 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−6.6 mm（−11.9～−1.4 mm、p = 0.014）であり、有意差が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.1.3〕。

4） WOMAC 各項目

WOMAC 各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ベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った結果、各項目ともに SI-613 30 mg 群でプラセボ群に比べて大きい変化であった〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.1.4〕。

（2） OMERACT-OARSI Responder Criteria

1） 高度改善患者割合

投与後 1 週から 12 週までの高度改善患者割合について GEE 解析を行った結果、SI-613 30 mg 群の高度改善患者割合はプラセボ群に比べて高く、オッズ比（95%信頼区間、p 値）は 1.97（1.2～3.3、p = 0.010）であり、有意差が認められた。投与後 1 週から 12 週まで及び投与後 1 週から 24 週までの各時期の高度改善患者割合を比較した結果、投与後 1 週から 6 週までは SI-613 30 mg 群の割合はプラセボ群に比べて高く、有意差が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.2〕。

2） 改善患者割合

投与後 1 週から 12 週までの改善患者割合について GEE 解析を行った結果、SI-613 30 mg 群の改善患者の割合はプラセボ群に比べて高く、オッズ比（95%信頼区間、p 値）は 2.04（1.2～3.3、p = 0.005）であり、有意差が認められた。投与後 1 週から 12 週まで及び投与後 1 週から 24 週までの各時期の改善患者割合を比較した結果、投与後 2 週、4 週、6 週、10 週及び 12 週では、SI-613 30 mg 群の割合はプラセボ群に比べて高く、有意差が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.2〕。

（3） 被験者による全般的評価

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ベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った結果、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−16.4 mm、SI-613 30 mg 群で−24.0 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−7.6 mm（−12.7～−2.5 mm、p = 0.004）であり、有意差が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.4〕。

（4） 医師による全般的評価

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ベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った結果、変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−16.5 mm、SI-613 30 mg 群で−21.5 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は−5.1 mm（−9.4～−0.7 mm、p = 0.023）であり、有意差が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.5〕。

（5） SF-36

1） SF-36 サマリースコア

SF-36 サマリースコアの投与後 4 週から 12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った。プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の最小二乗平均値並びに投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、精神的健康度（MCS）でそれぞれ 0.7 及び 0.2 並びに−0.5（−2.0～1.1、p = 0.538）、役割／社会的健康度（RCS）でそれぞれ 0.3 及び 1.8 並びに 1.5（−1.1～4.0、p = 0.253）、身体的健康度（PCS）でそれぞれ 4.0 及び 6.3 並びに 2.3（0.0～4.6、p = 0.054）であった〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.3.1〕。

2） SF-36 下位尺度

SF-36 下位尺度の投与後 4 週から 12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った。プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の最小二乗平均値並びに投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、身体機能（PF）でそれぞれ 3.8 及び 7.3 並びに 3.6（0.9～6.3、p = 0.009）であり、有意差が認められた。その他の項目では、投与群間で有意差は認められなかった〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.3.2〕。

（6） アセトアミノフェンの消費量

アセトアミノフェンの平均 1 日消費量の推移は、SI-613 30 mg 群とプラセボ群で投与後 24 週まで同様であった〔5.3.5.1-2 11.4.1.2.6〕。

2.7.6.3.5.3 部分集団の検討

治験実施計画書 2.0 版への改訂により 50-foot walk test が選択基準に追加されたことによる結果への影響を検討するため、同意取得日が治験実施計画書 2.0 版の改訂日前後別に解析を行った。

ベースラインにおいて、同意取得日が治験実施計画書 2.0 版の改訂日前の被験者は、プラセボ群で 42 例、SI-613 30 mg 群で 45 例、改訂日後の被験者は、プラセボ群で 47 例、SI-613 30 mg 群で 42 例であった。

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群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、治験実施計画書 2.0 版の改訂日前と改訂日後において、WOMAC A（痛み）スコアでそれぞれ−3.2 mm（−11.8～5.5 mm、p = 0.468）及び−10.3 mm（−18.2～−2.3 mm、p = 0.012）、50-foot walk test スコアでそれぞれ−2.7 mm（−10.7～5.2 mm、p = 0.497）及び−7.0 mm（−14.3～0.4 mm、p = 0.062）、被験者日誌による膝の痛みスコアでそれぞれ−0.4（−1.1～0.3、p = 0.263）及び−0.8（−1.4～−0.2、p = 0.011）であった。

いずれの集団においても、全ての評価項目で、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群に比べ疼痛の改善が認められた〔5.3.5.1-2 11.4.2.8.3〕。

2.7.6.3.6 安全性の結果

2.7.6.3.6.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

本治験の有害事象の要約を表 2.7.6.3-6 に示した。

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）に発現した。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）に発現した。

死亡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）に発現した。その他の重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。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）に発現した。投与中止に至った副作用は、プラセボ群で認められず、SI-613 30 mg 群で 1.1%（1/87）に発現した。

重症度別の有害事象は、軽度がプラセボ群で 50.6%（45/89）、SI-613 30 mg 群で 44.8%（39/87）、中等度がそれぞれ 7.9%（7/89）及び 12.6%（11/87）、重度は認められなかった。SI-613 30 mg 群の 1 例に発現した副作用は軽度であった。

表 2.7.6.3-6. 有害事象の要約

	Placebo N = 89		SI-613 30 mg N = 87	
	n (%)	(95% CI[a])	n (%)	(95% CI[a])
TEAEs	52 (58.4)	(47.5, 68.8)	50 (57.5)	(46.4, 68.0)
Treatment-related TEAEs	0	(0.0, 4.1)	1 (1.1)	(0.0, 6.2)
TEAEs leading to death	0	(0.0, 4.1)	0	(0.0, 4.2)
Treatment-related TEAEs leading to death	0	(0.0, 4.1)	0	(0.0, 4.2)
Serious TEAEs	2 (2.2)	(0.3, 7.9)	1 (1.1)	(0.0, 6.2)
Treatment-related serious TEAEs	0	(0.0, 4.1)	0	(0.0, 4.2)
TEAEs leading to study drug withdrawal	0	(0.0, 4.1)	1 (1.1)	(0.0, 6.2)
Treatment-related TEAEs leading to study drug withdrawal	0	(0.0, 4.1)	1 (1.1)	(0.0, 6.2)
Severity of TEAEs				
Mild	45 (50.6)	(39.8, 61.3)	39 (44.8)	(34.1, 55.9)
Moderate	7 (7.9)	(3.2, 15.5)	11 (12.6)	(6.5, 21.5)
Severe	0	(0.0, 4.1)	0	(0.0, 4.2)
Severity of treatment-related TEAEs				
Mild	0	(0.0, 4.1)	1 (1.1)	(0.0, 6.2)
Moderate	0	(0.0, 4.1)	0	(0.0, 4.2)
Severe	0	(0.0, 4.1)	0	(0.0, 4.2)

a: Exact confidence limits for the binomial proportion.
〔5.3.5.1-2 Table 12.2-1 引用〕

（2） 有害事象

有害事象の発現割合を表 2.7.6.3-7 に示した。

有害事象の発現割合はプラセボ群で 58.4%（52/89）、SI-613 30 mg 群で 57.5%（50/87）であった。

プラセボ群で 2%以上に発現した有害事象とその発現割合は、鼻咽頭炎が 14.6%（13/89）、変形性関節症が 5.6%（5/89）、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び挫傷が各 3.4%（3/89）、インフルエンザ、頭痛、高血圧、咳嗽、便秘、下痢、接触性皮膚炎、関節痛、変形性脊椎症、滑液嚢腫及び靭帯捻挫が各 2.2%（2/89）であった。SI-613 30 mg 群で 2%以上に発現した有害事象とその発現割合は、鼻咽頭炎が 24.1%（21/87）、変形性関節症が 5.7%（5/87）、歯周炎及び挫傷が各 3.4%（3/87）、白内障、口内炎、関節痛、変形性脊椎症及び尿中ブドウ糖陽性が各 2.3%（2/87）であった。

表 2.7.6.3-7. 有害事象一覧

器官別大分類 基本語	Placebo N = 89 n (%)	SI-613 30 mg N = 87 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

MedDRA/J Version 18.0
〔5.3.5.1-2 Table 12.2-2 改編〕

表 2.7.6.3-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 89 n (%)	SI-613 30 mg N = 87 n (%)
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)
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

MedDRA/J Version 18.0
〔5.3.5.1-2 Table 12.2-2 改編〕

表 2.7.6.3-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 89 n (%)	SI-613 30 mg N = 87 n (%)
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)
上顎炎	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 12.2-2 改編〕

（3） 副作用

副作用の発現割合を表 2.7.6.3-8 に示した。

SI-613 30 mg 群で発現した副作用とその発現割合は、注射部位関節の炎症が 1.1%（1/87）であった。プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.6.3-8. 副作用一覧

器官別大分類 基本語	Placebo N = 89 n (%)	SI-613 30 mg N = 87 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 12.2-3 改編〕

（4） 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度がプラセボ群で 50.6%（45/89）、SI-613 30 mg 群で 44.8%（39/87）、中等度がそれぞれ 7.9%（7/89）及び 12.6%（11/87）、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）であった〔5.3.5.1-2 12.2.3.2〕。

（5） 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象の発現割合は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の初回投与後～2 回目投与時までではそれぞれ 23.6%（21/89）及び 21.8%（19/87）、2 回目の投与後～3 回目投与時までではそれぞれ 14.5%（12/83）及び 20.9%（18/86）、3 回目の投与後～投与後 12 週までではそれぞれ 18.1%（15/83）及び 12.9%（11/85）、投与後 12 週以降ではそれぞれ 19.8%（16/81）及び 26.2%（22/84）であった。

副作用は、SI-613 30 mg 群の 2 回目の投与後～3 回目投与時までに 1.2%（1/86）で、SI-613 30 mg 群のその他の投与時期には認められず、プラセボ群ではいずれの投与時期にも認められなかった。

初回投与後～2 回目投与時までに 2%以上に発現した有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎が 5.6%（5/89）、挫傷が 2.2%（2/89）、SI-613 30 mg 群で鼻咽頭炎が 6.9%（6/87）であった。2 回目の投与後～3 回目投与時まででは、プラセボ群で鼻咽頭炎が 4.8%（4/83）、咳嗽及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.4%（2/83）、SI-613 30 mg 群で鼻咽頭炎が 8.1%（7/86）、歯周炎及び変形性関節症が各 2.3%（2/86）であった。3 回目の投与後～投与後 12 週まででは、プラセボ群で鼻咽頭炎が 2.4%（2/83）、SI-613 30 mg 群で鼻咽頭炎が 5.9%（5/85）であった。投与後 12 週以降では、プラセボ群で変形性関節症が 4.9%（4/81）、鼻咽頭炎、頭痛及び滑液嚢腫が各 2.5%（2/81）、SI-613 30 mg 群で鼻咽頭炎が 7.1%（6/84）、変形性関節症が 2.4%（2/84）であった。

いずれの発現時期においても、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群ともに 2%以上に発現した副作用はなかった〔5.3.5.1-2 12.2.3.3〕。

（6） 投与時期別の投与当日に発現した有害事象及び副作用

投与時期別の投与当日に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群で認められず、SI-613 30 mg 群で初回投与時では 2.3%（2/87）、2 回目投与時では 2.3%（2/86）、3 回目投与時では 1.2%（1/85）であった。副作用は SI-613 30 mg 群の 2 回目投与時に 1.2%（1/86）で、SI-613 30 mg 群のその他の投与時期には認められず、プラセボ群ではいずれの投与時期にも認められなかった。

また、いずれの発現時期においても、2%以上の投与当日に発現した有害事象は認められなかった〔5.3.5.1-2 12.2.3.4〕。

（7） 死亡及びその他の重篤な有害事象及び副作用

本治験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.3-9 に示した。

重篤な有害事象はプラセボ群で肺炎及び乳癌が各 1 例に、SI-613 30 mg 群で心障害が 1 例に認められた。重症度はいずれも中等度で、転帰は心障害及び肺炎が回復、乳癌が未回復で、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された〔5.3.5.1-2 12.3.1.1, 12.3.1.2〕。

表 2.7.6.3-9. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧

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 16.2.7-1 改編〕

＜重篤な有害事象の個別症例の詳細〔5.3.5.1-2 12.3.2.2〕＞

1） SI-613 30 mg 群

a) 被験者番号：[redacted]-14

有害事象名：心障害（症例報告書の記載名：Heart disease suspect）

被験者背景：男性、72 歳、アジア人、身長：16[redacted]9 cm、体重：7[redacted]0 kg

既往歴：なし、合併症：左変形性膝関節症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 29 日）及び 8 週時（初回投与後 57 日）の計 3 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：シタグリプチンリン酸塩水和物、インスリンアスパルト（遺伝子組換え）、インスリングラルギン（遺伝子組換え）、アセトアミノフェン

他の有害事象：なし

（治験薬投与前に発現した有害事象：成人潜在性自己免疫性糖尿病、脂質異常症）

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 100 日	本治験のスクリーニング時の血液検査で HbA1c、尿糖が高値であったため、他院の代謝・内分泌内科を紹介受診。他院での検査の結果、HbA1c、血糖値が高値であったため、糖尿病に対する教育目的で入院（重篤な有害事象「成人潜在性自己免疫性糖尿病[a]」）。入院中に心筋シンチグラフィー及び心電図検査を実施。
初回投与後 141 日	20 週来院。被験者より下記の情報を聴取。 心筋シンチグラフィー及び心電図の結果より、心疾患が疑われ心臓カテーテル検査を実施予定。 同日を重篤な有害事象の発現日とした。
初回投与後 157 日	前日よりベッドが空いたため、検査前日より他院へ入院。
初回投与後 158 日	心臓カテーテル検査を実施した。被験者より特に異常所見は認められなかった旨を聴取。
初回投与後 161 日	被験者より同日に退院した旨を電話で聴取。 心臓カテーテル検査で特に異常所見が認められなかったことから、退院をもって心障害の転帰を回復とした。

a：「成人潜在性自己免疫性糖尿病」は治験薬投与前に発現したため有害事象の評価の対象ではなく、治験薬投与完了後の観察期間中に重篤な有害事象として報告された際も重篤性の判断理由は教育目的での入院であったことから新たな事象とは判断されていない。そのため、治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象には該当しない。

治験責任医師の見解：治験責任医師は、本治験薬の作用機序では心機能に影響を及ぼすとは考えにくく、被験者に治験前より心疾患の疑いがあったと考えた。また、心臓カテーテル検査の結果、特に心機能に異常は認められなかったと被験者より聴

取したため、治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：詳細は不明ではあるものの、1. 治験薬投与部位と事象発現部が異なること、2. 治験薬初回投与後約 3 箇月で認められた異常所見であり、治験薬投与前から存在していた可能性が考えられること、3. 本症例は治験薬投与前に脂質異常症と糖尿病が報告されており、心血管イベントのリスクファクターを有していると考えられることから治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

2) プラセボ群

a) 被験者番号：[redacted]-04

有害事象名：乳癌（症例報告書の記載名：Left breast cancer suspect）

被験者背景：女性、67 歳、アジア人、身長：14[redacted]5 cm、体重：5[redacted]3 kg

既往歴：なし、合併症：高血圧、正常眼圧緑内障、脂質異常症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 29 日）及び 8 週時（初回投与後 57 日）の計 3 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ベニジピン塩酸塩、ロサルタンカリウム、タフルプロスト、エゼチミブ、アセトアミノフェン

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	治験薬投与開始。
初回投与後 115 日	市町村の実施する乳癌検診を受診。
初回投与後 129 日	保健センターより被験者に電話があり、医療機関にて再検査を受けるように指示された。
初回投与後 133 日	当院外科を受診。初回投与後 115 日に実施したマンモグラフィにて左乳房の微小石灰化（+）の指摘あり。当院にてマンモグラフィを実施し、左乳房 C 領域に多形集簇性の石灰化あり、触診にて硬結を触知。 乳腺超音波を実施。 所見：C 領域に石灰化を伴う低エコー腫瘤（+）、血流（+）、乳頭腫瘤間距離 38.1 mm よりカテゴリー3～4 と判断。 超音波ガイド下における針生検を予定。
初回投与後 137 日	超音波ガイド下の針生検を実施、病理組織検査へ提出。

初回投与後日数	内容
初回投与後 143 日	病理組織検査結果を聞くために来院。 病理所見：左乳腺針生検材料　提出された検体は、5 mm 大の組織片と 2 個の脂肪組織片の計 3 個の組織である。5 mm 大の組織には、異型に乏しい乳腺組織が採取されている。残り 2 つの組織のうち、一方には、線維性間質とリンパ球浸潤を背景に、腫大した核と好酸球性胞体を有する異型の可能性も窺われる細胞が少量認められる。残り 1 つの組織片においても、断片化した上皮片がわずかに含まれている。 病理所見では確定診断に至っていないが、非浸潤性乳管癌が否定できないため、全身麻酔による摘出生検の予定とした。 同日を重篤な有害事象の発現日とした。
初回投与後 162 日	24 週時来院。本治験終了時の転帰を未回復と判断。
初回投与後 167 日	入院。
初回投与後 168 日	乳腺円状部分切除及びセンチネルリンパ節生検を実施。 迅速診にて浸潤性乳管癌のため、断端の辺り遠位方向を乳腺末端まで切除。
初回投与後 172 日	病理所見：腫瘍は、大部分は乳管内の上皮内癌病変で、篩状構造、充実性をなして増殖する。間質浸潤も見られる。脂肪組織への浸潤はない。浸潤癌成分は充実腺管癌。脈管侵襲なし。腫瘍は採り切れているように見える。
初回投与後 174 日	術後トラブルなく退院。
初回投与後 192 日	当院乳腺外来受診。 同日をもって乳癌の転帰を軽快と判断。

治験責任医師の見解：治験責任医師は、薬効作用的に治験薬との因果関係は考えにくいため、本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

治験依頼者の見解：治験責任医師の見解は妥当と考え、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

b) 被験者番号：[redacted]06

有害事象名：肺炎（症例報告書の記載名：Acute pneumonia）

被験者背景：女性、61 歳、アジア人、身長：16[redacted]7 cm、体重：4[redacted]3 kg

既往歴：なし、合併症：右変形性膝関節症、左肩関節周囲炎、齲歯

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 29 日）及び 8 週時（初回投与後 64 日）の計 3 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ケトプロフェン、チペピジンヒベンズ酸塩、アンブロキソール塩酸塩、アセトアミノフェン

他の有害事象：鼻咽頭炎（症例報告書の記載名：感冒）（初回投与後 38 日）、白血球数減少（症例報告書の記載名：白血球数減少）（初回投与後 88 日）

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 39 日	6 週来院予定日。被験者本人より連絡があり、下記の情報を入手。 · 初回投与後 38 日の夜より風邪の症状があり本日の来院を変更したい。 6 週来院日を初回投与後 44 日に変更。
初回投与後 44 日	被験者本人より連絡があり、下記の情報を入手。 · 初回投与後 43 日の朝、体調不良にて救急搬送された。肺炎と診断され約 10 日間入院することとなった。 入院の情報を確認したため重篤な有害事象と判断。
初回投与後 53 日	被験者本人より連絡があり、下記の情報を入手。 · 初回投与後 51 日に退院した。診断名は急性肺炎であった。 · 被験者日誌は入院前日の初回投与後 42 日まで記入している。 退院時、入院先の主治医から「ほぼ完治に近い状態」と説明されたとのことであり、転帰を「軽快」と判断。 被験者本人に治験継続の意思があることを確認。当院への次回来院は 8 週来院日で問題ないと判断し、初回投与後 64 日に来院予定とした。
初回投与後 60 日	入院先の病院より診療情報提供依頼書類の返信があり、下記の情報を入手。 · 初回投与後 43 日、発熱・悪寒の症状、歩行困難で入院先病院を受診 · 肺炎の起炎菌は不明。 · 入院期間は初回投与後 44 日～51 日。 · 胸部レントゲン：右下肺野に浸潤影 · 胸部 CT：右中葉、右肺底にすりガラス陰影 · 肺炎球菌（-）、レジオネラ（-）、マイコプラズマ（-） · 痰培養：常在菌のみ · 入院中は加療にて、症状・データともに順調に改善 また、入院中に投与された薬剤を確認。 · 点滴静注用アジスロマイシン水和物 · セフトリアキソンナトリウム静注用 · サルブタモール硫酸塩 · ブロムヘキシン塩酸塩製剤
初回投与後 64 日	8 週来院。3 回治験薬投与実施。 被験者本人に問診にて体調を確認し、転帰を「回復」と判断。

治験責任医師の見解：治験責任医師は、肺炎の発症はウイルス又は細菌感染によるものと考えられるため、本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。また、治験薬の投与、継続は問題ないと考え、継続可能と判断した。

治験依頼者の見解：治験責任医師の見解は妥当と考え、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

（8） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.3-10 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で注射部位関節の炎症の 1 例のみであった。注射部位関節の炎症は、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。当該事象は治験薬 2 回目投与後に発現した。重症度は軽度であり、処置なく発現後 15 日目で

回復と判断された。類似の事象が既知で報告されており、使用上新たな注意を要する知見は認められず、管理可能であると考えられた〔5.3.5.1-2 12.3.1.3〕。

表 2.7.6.3-10. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

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〕

2.7.6.3.6.2 臨床検査値の評価

両群ともいずれの検査項目においても、臨床上問題となる変化は認められなかった。

臨床検査値異常による有害事象は、プラセボ群に 6 例、SI-613 30 mg 群に 4 例認められたが、いずれも軽度であり、臨床上問題となる変化は認められなかった。

両群で重篤又は重度と判定された臨床検査の異常値は認められなかった〔5.3.5.1-2 12.4.2〕。

2.7.6.3.6.3 バイタルサイン

両群とも体温、血圧及び脈拍数に臨床上問題となる変化は認められなかった〔5.3.5.1-2 12.5.1〕。

2.7.6.3.6.4 関節徒手検査

両群とも関節徒手検査で臨床上問題となる変化は認められなかった〔5.3.5.1-2 12.5.2〕。

2.7.6.3.7 結論

本治験では、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で SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する有意差があり、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、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。

2.7.6.4 第 III 相検証的試験（613/1031 試験）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

〔5.3.5.1-3 参照〕

治験の標題	SI-613 の変形性膝関節症患者を対象とした第 III 相試験（検証的試験）
治験責任医師名	[redacted] ほか 49 名
治験実施施設	[redacted] ほか 49 施設
公表文献 （引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）2017 年 4 月 11 日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 III 相試験
目的	・ 主目的 膝 OA 患者を対象に、SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの有効性について、WOMAC A（痛み）を主要評価項目として、初回投与後 12 週間の平均的なベースラインからの変化量のプラセボに対する優越性を検証する。 ・ 副次目的 膝 OA の患者を対象に、SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの初回投与後 24 週までの安全性について、プラセボを対照に評価する。
治験方法	膝 OA 患者を対象に SI-613 又はプラセボを膝関節腔内に 4 週ごとに投与したときの有効性及び安全性を多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験にて検討した。SI-613 30 mg 又はプラセボを、0 週時、4 週時、8 週時、12 週時、16 週時及び 20 週時の計 6 回、各時期で全量（3 mL）を対象膝の関節腔内に投与した。観察期間は、初回投与後 24 週間とした。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 SI-613 30 mg 群 220 例、プラセボ群 220 例 ・ 解析時 FAS：438 例（SI-613 30 mg 群 218 例、プラセボ群 220 例） PPS：415 例（SI-613 30 mg 群 207 例、プラセボ群 208 例） SAFETY：440 例（SI-613 30 mg 群 220 例、プラセボ群 220 例） 【被験者数の設定根拠】 613/1022 試験の成績を基に、WOMAC A（痛み）のベースラインからの変化量の SI-613 群のプラセボ群に対する差を−7.5 mm、標準偏差を 23 mm と仮定し、有意水準両側 5%の t 検定で検出力を 90%とすると、必要被験者数は 1 群 199 例、合計 398 例となる。約 10%の脱落例を考慮し、目標被験者数を 1 群 220 例、合計 440 例とした。
選択基準	・ 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 ・ 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 ・ スクリーニング検査日の立位正面 X 線画像所見で KL 分類 2 又は 3 である患者 ・ 同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問 ・ 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）スコア 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 ・ 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 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 ・ 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 ・ 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	・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 本治験の結果に影響を与えうる治療（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 ・ 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 ・ スクリーニング検査日の BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者 ・ 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 ・ 同意取得日から 24 週観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者 ・ アスピリン喘息又はその既往歴がある患者 ・ 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 ・ 本治験の結果に影響を与えうる症状又は疾患を有する患者 ・ 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 ・ 過去に SI-613 の治験に参加した患者 ・ 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 ・ 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
被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 30 mg：SI-613 を 30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 プラセボ：SI-613 を含有しない溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 用法・用量、投与方法 SI-613 30 mg 又はプラセボを、0 週時、4 週時、8 週時、12 週時、16 週時及び 20 週時の計 6 回、各時期で全量（3 mL）対象膝の関節腔内に投与した。 ・ ロット番号 SI-613 30 mg：[redacted] プラセボ：[redacted]
治療期間	治験薬を 0 週時、4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、20 週時の 6 回投与し、初回投与後 24 週間観察
評価基準	・ 有効性 ・ 主要評価項目 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 ・ 副次評価項目 ・ WOMAC B（こわばり） ・ WOMAC C（日常行動の困難度） ・ WOMAC 全項目 ・ 50-foot walk test ・ 被験者日誌による膝の痛み ・ 高度改善患者割合及び改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria） ・ 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 ・ アセトアミノフェンの消費量

	・ 安全性 ・ 有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と評価されたものを副作用とした。 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 ・ バイタルサイン ・ 臨床検査 ・ 関節徒手検査 ・ X 線検査
解析対象集団	・ FAS いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬投与後の有効性評価を行った全ての被験者。 ・ PPS FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。なお、主要評価に影響すると考えられる逸脱を治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除く。 ・ SAFETY いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された全ての被験者。
統計手法	・ 有意水準は両側 5%とする ・ 有効性 ・ 主要評価項目の解析 FAS を対象に主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアについて、初回投与後から 12 週までのデータを用い、MMRM 解析を行った。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、性別及び施設を固定効果として、主要評価である初回投与後から 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 群の治療効果をプラセボ群と比較した。被験者における測定時期間の相関構造は無構造を仮定した。また、副次解析として、各時期でのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較し、初回投与後から 24 週までのデータを用い、同様の MMRM 解析を行った。 ・ 副次評価項目の解析 WOMAC B（こわばり）スコア、WOMAC C（日常行動の困難度）スコア、WOMAC 全項目、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 並びに EQ-5D について、主要評価項目と同様の解析を行った。被験者日誌による膝の痛みについて、0 週、4 週、8 週の投与後 7 日間の 1 日ごとのベースラインからの変化量をプラセボ群と共分散分析にて比較した。共変量は被験者日誌による膝の痛みのベースライン値、KL 分類、性別及び施設とした。ベースラインから 30%以上改善した被験者の割合について、GEE 解析を行った。モデルは投与群、時期、投与群と時期の交互作用、被験者日誌による膝の痛みのベースライン値、KL 分類、性別及び施設を説明変数とした。OMERACT-OARSI Responder Criteria による高度改善患者割合及び改善患者割合について、GEE 解析を行った。ただし、説明変数は投与群、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、性別及び施設とした。アセトアミノフェンの使用について、初回投与後から初回投与後 24 週又は中止時までに 1 度でも使用した被験者の頻度を算出し、Fisher’s exact 検定にてプラセボ群と比較した。各時期の平均 1 日消費量のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、Wilcoxon 順位和検定にてプラセボ群と比較した。

	・ 安全性 ・ 有害事象を MedDRA/J Version 21.1 で読み替え、SAFETY を対象に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、重要な有害事象及び副作用、注目すべき有害事象の発現例数、発現割合及びその 95%信頼区間を集計した。また、重症度別、発現時期別、初回発現時期別、又は投与時期別に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。 ・ 重要な有害事象は治験薬の投与中止に至った有害事象とし、注目すべき有害事象は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、アナフィラキシーに関連する有害事象として集計した。 ・ 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。

治験スケジュール：

	スクリーニング期	治療期												
VISIT 名	-1 週 [a]	0 週		1 週	2 週	4 週		6 週	8 週		10 週	12 週		16 週		20 週		24 週	中止時
VISIT 番号	1	2		3	4	5		6	7		8	9		10		11		12	
規定日	-7 日目	1 日目		8 日目	15 日目	29 日目		43 日目	57 日目		71 日目	85 日目		113 日目		141 日目		169 日目	
		投与前	投与			投与前	投与		投与前	投与		投与前	投与	投与前	投与	投与前	投与		
規定日の許容幅（日）	-7	0		±2	±2	±7		±6	±7		±6	±7		±7		±7		±14	
同意取得 [b]	●																		
被験者特性	●																		
被験者登録 [c]		●																	
治験薬投与			●				●			●			●		●		●		
バイタルサイン		●			●	●			●			●		●		●		●	●
臨床検査 [d]	●				●							●						●	●
妊娠検査 [d, e]	●																	●	●
免疫学的検査 [d]	●																		
WOMAC	●[f]	●[f]		●	●	●		●	●		●	●		●		●		●	●
被験者日誌による膝の痛み [g]	←―――			―――	―――	―――		―――	―――		―――→	←- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - - →	●
50-foot walk test	●[f]	●[f]		●	●	●		●	●		●	●		●		●		●	●
被験者による全般的評価		●		●	●	●		●	●		●	●		●		●		●	●
医師による全般的評価		●		●	●	●		●	●		●	●		●		●		●	●
関節徒手検査		●		●	●	●		●	●		●	●		●		●		●	●
X 線検査 [d]	●	●																●	●
SF-36		●				●						●						●	●
EQ-5D		●				●						●						●	●
アセトアミノフェンの消費量 [h]	←―――			―――	―――	―――		―――	―――		―――	―――		―――		―――		―――→	●
併用薬／併用療法	←―――	―――		―――	―――	―――		―――	―――		―――	―――		―――		―――		―――→	●
有害事象	←―――	―――		―――	―――	―――		―――	―――		―――	―――		―――		―――		―――→	●

a: 原則として、同意取得後 28 日以内に治験薬を投与した。スクリーニング開始日前に併用禁止薬を使用していた被験者は、規定の休薬期間を経た後にスクリーニングを実施した。なお、休薬を要する場合は、休薬前に必ず同意を取得し、休薬完了日から 28 日以内に治験薬を投与した。

b: スクリーニングは同意取得後、開始した。

c: 被験者登録は、スクリーニング及び 0 週投与前の検査が全て終了した後に行った。

d: 0 週投与前までに結果の確認が可能であれば、-14 日～1 日目（投与前）の間でも実施可とした。

e: 妊娠可能な女性を対象に実施した。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とした。

f: WOMAC A（痛み）及び 50-foot walk test について、スクリーニング及び 0 週投与前は、対象膝に加え、反対膝についても実施した。

g: スクリーニング期は投与前 7 日間、初回投与後 12 週までは毎日、16 週、20 週及び 24 週は来院前 7 日間記載した。

h: 同意取得日より収集した。

〔5.3.5.1-3 表 9.5-1 改編〕

2.7.6.4.2 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.4-1 に示した。

スクリーニングを受けた 539 例のうち、スクリーニングで適格とされた 440 例が登録され、無作為に割り付けられた（プラセボ群 220 例、SI-613 30 mg 群 220 例）。

無作為化された 440 例全例に治験薬が投与された。このうち、414 例（プラセボ群 209 例、SI-613 30 mg 群 205 例）が治験を完了した。治験を中止した被験者は 26 例（プラセボ群 11 例、SI-613 30 mg 群 15 例）であり、中止した理由の内訳は、プラセボ群では「同意撤回」、「有害事象」及び「効果不十分」が各 3 例、「来院せず」及び「医師の判断」が各 1 例であった。SI-613 30 mg 群では「同意撤回」及び「有害事象」が各 7 例、「効果不十分」が 1 例であった。

無作為化された 440 例全例（プラセボ群 220 例、SI-613 30 mg 群 220 例）が SAFETY に採用された。このうち、投与後の有効性評価の結果がない SI-613 30 mg 群の 2 例を除く 438 例（プラセボ群 220 例、SI-613 30 mg 群 218 例）が FAS に採用された。FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱があった 23 例を除く 415 例（プラセボ群 208 例、SI-613 30 mg 群 207 例）が PPS に採用された。

表 2.7.6.4-1. 症例の内訳

		Placebo n (%)	SI-613 30 mg n (%)	Total n (%)
Screened				539
Screen failure				99
Enrolled/randomized		220	220	440
Injected		220 (100.0)	220 (100.0)	440 (100.0)
Completed		209 (95.0)	205 (93.2)	414 (94.1)
Discontinued		11 (5.0)	15 (6.8)	26 (5.9)
Reasons for discontinuation	Withdrawal by subject	3 (1.4)	7 (3.2)	10 (2.3)
	Adverse event	3 (1.4)	7 (3.2)	10 (2.3)
	Lack of efficacy	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
	Lost to follow-up	1 (0.5)	0	1 (0.2)
	Physician decision	1 (0.5)	0	1 (0.2)
FAS		220 (100.0)	218 (99.1)	438 (99.5)
PPS		208 (94.5)	207 (94.1)	415 (94.3)
SAFETY		220 (100.0)	220 (100.0)	440 (100.0)

Subject's assigned treatment is based on planned treatment in FAS and PPS, whereas it is based on actual treatment at the first injection in SAFETY.
Percentages are based on the number of randomized subjects.
〔5.3.5.1-3 Table 10.1-1、Table 11.1-1 改編〕

2.7.6.4.3 人口統計学及び疾患関連の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-2 に示した。

FAS において、平均年齢はプラセボ群で 62.4 歳、SI-613 30 mg 群で 63.3 歳（以下同順）であった。また、性別は男性が 34.1%（75/220）及び 34.4%（75/218）、女性が 65.9%（145/220）及び

65.6%（143/218）であった。BMI の平均値はそれぞれ 25.61 kg/m^2 及び 25.46 kg/m^2 であった。疼痛期間の平均値はそれぞれ 268.3 週間及び 252.4 週間であった。KL 分類は、grade 2 がプラセボ群で 56.4%（124/220）、SI-613 30 mg 群で 56.0%（122/218）、grade 3 がそれぞれ 43.6%（96/220）及び 44.0%（96/218）であった。対象膝の WOMAC A（痛み）スコアの平均値は、プラセボ群で 65.2 mm、SI-613 30 mg 群で 64.9 mm であった。

被験者背景、疾患背景及び他の基準値は投与群間で類似しており、大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.4-2. 人口統計学及び他の基準値の特性

Characteristics		Placebo N = 220	SI-613 30 mg N = 218	Total N = 438
Age (years), n (%)	Mean ± SD	62.4 ± 8.1	63.3 ± 8.7	62.8 ± 8.4
	<65	119 (54.1)	98 (45.0)	217 (49.5)
	65<=	101 (45.9)	120 (55.0)	221 (50.5)
Sex, n (%)	Male	75 (34.1)	75 (34.4)	150 (34.2)
	Female	145 (65.9)	143 (65.6)	288 (65.8)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean ± SD	25.61 ± 3.95	25.46 ± 3.75	25.54 ± 3.85
	<25.0	106 (48.2)	105 (48.2)	211 (48.2)
	25.0<=	114 (51.8)	113 (51.8)	227 (51.8)
Duration of current pain (weeks), n (%)	Mean ± SD	268.3 ± 257.8	252.4 ± 262.0	260.4 ± 259.7
KL grade, n (%)	Grade 2	124 (56.4)	122 (56.0)	246 (56.2)
	Grade 3	96 (43.6)	96 (44.0)	192 (43.8)
WOMAC pain subscore (mm), n (%)	Mean ± SD	65.2 ± 7.6	64.9 ± 7.9	65.1 ± 7.8
	<70	163 (74.1)	162 (74.3)	325 (74.2)
	70<=	57 (25.9)	56 (25.7)	113 (25.8)

〔5.3.5.1-3 Table 11.2-1 改編〕

2.7.6.4.4 治験薬投与の遵守状況

FAS で治験薬が 6 回全て投与された被験者は、プラセボ群 94.5%（208/220）、SI-613 30 mg 群 93.6%（204/218）であった。主要評価期間の各時期（0 週、4 週及び 8 週）で治験薬が投与された被験者は、両群とも 95%を超えており、投与群間で遵守状況に差は認められなかった。

2.7.6.4.5 有効性の結果

2.7.6.4.5.1 主要評価項目

（1） 主要解析

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 1～12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果を表 2.7.6.4-3 に示す。

WOMAC A（痛み）スコアについて、初回投与後 1～12 週までのデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果、初回投与後 1～12 週までの平均のベースラインからの変化量に関する最小二乗平均値の群間差（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 のプラセボに対する優越性が検証された。

表 2.7.6.4-3. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 1～12 週まで）

		LSM	SE	Difference in LSM	(95% CI)	p-value
WOMAC pain subscore (mm)						
Placebo	N = 220	-17.1	1.4			
SI-613 30 mg	N = 218	-23.2	1.4	-6.1	(-9.4, -2.8)	p <0.001

Comparison of SI-613 30 mg and placebo using mixed model for repeated measures with change from baseline.
- fixed effect: treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, baseline value, KL grade, sex and site.
- covariance structure: Unstructured covariance.
〔5.3.5.1-3 Table 11.4-1 改編〕

（2） 副次解析

主要評価項目の各時期における結果は表 2.7.6.4-4 のとおりであり、いずれの時期でも SI-613 30 mg 群はプラセボ群に比べて改善を示し、全ての時期で WOMAC A（痛み）スコアに有意差が認められた。

表 2.7.6.4-4. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 12 週までの各時期）

Timepoint	Difference in LSM (95% CI, p-value) WOMAC pain subscore (mm)
Week 1	-7.2 (-10.5, -3.9, p <0.001)
Week 2	-6.4 (-9.8, -2.9, p <0.001)
Week 4	-6.2 (-9.8, -2.5, p = 0.001)
Week 6	-6.2 (-10.2, -2.3, p = 0.002)
Week 8	-4.7 (-8.8, -0.6, p = 0.026)
Week 10	-5.7 (-9.9, -1.6, p = 0.007)
Week 12	-6.1 (-10.3, -2.0, p = 0.004)

Comparison of SI-613 30 mg and placebo using mixed model for repeated measures with change from baseline.
- fixed effect: treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, baseline value, KL grade, sex and site.
- covariance structure: Unstructured covariance.
〔5.3.5.1-3 Table 11.4-2 改編〕

初回投与後 1～24 週の MMRM 解析の結果、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−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 週以降の各時期における結果は表 2.7.6.4-5 のとおりであった。

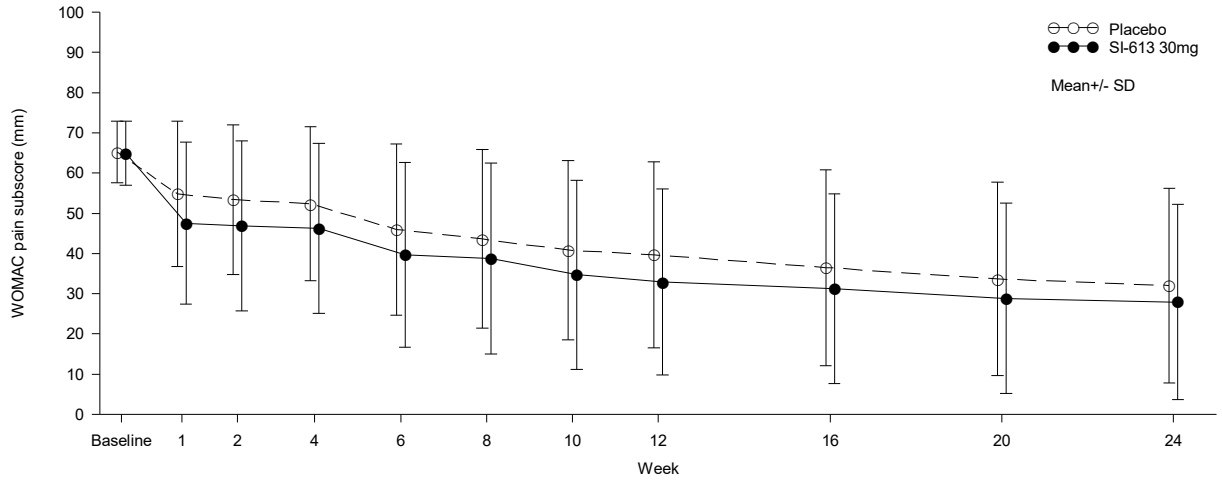
表 2.7.6.4-5. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 16 週以降の各時期）

Timepoint	Difference in LSM (95% CI, p-value) WOMAC pain subscore (mm)
Week 16	-5.0 (-9.3, -0.6, p = 0.024)
Week 20	-4.9 (-9.3, -0.4, p = 0.033)
Week 24	-4.0 (-8.6, 0.5, p = 0.082)

Comparison of SI-613 30 mg and placebo using mixed model for repeated measures with change from baseline.
- fixed effect: treatment group, timepoint, treatment group-by-timepoint interaction, baseline value, KL grade, sex and site.
- covariance structure: Unstructured covariance.
〔5.3.5.1-3 Table 14.2.1-4 改編〕

ベースラインから 24 週までの測定値の推移図を図 2.7.6.4-1 に示す。

WOMAC A（痛み）スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 65.2 mm、SI-613 30 mg 群で 64.9 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、初回投与後 1 週ではプラセボ群で 54.8 mm、SI-613 30 mg 群で 47.5 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 39.7 mm、SI-613 30 mg 群で 32.9 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 32.0 mm、SI-613 30 mg 群で 27.9 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の WOMAC A（痛み）スコアの各時期での測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった。



Average of the screening and week 0 as baseline.
〔5.3.5.1-3 Figure 11.4-2 引用〕

図 2.7.6.4-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインから 24 週までの測定値の推移

2.7.6.4.5.2 副次評価項目

（1） WOMAC

1） WOMAC B（こわばり）

WOMAC B（こわばり）スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値はプラセボ群で−13.3 mm、SI-613 30 mg 群で−17.9 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−4.6 mm（−8.0〜−1.2 mm、p = 0.008）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値はプラセボ群で−16.6 mm、SI-613 30 mg 群で−20.8 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−4.2 mm（−7.7〜−0.7 mm、p = 0.020）であり、有意差が認められた。

WOMAC B（こわばり）スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 57.5 mm、SI-613 30 mg 群で 56.6 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、プラセボ群で 51.3 mm、SI-613 30 mg 群で 44.6 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 37.5 mm、SI-613 30 mg 群で 32.2 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 30.0 mm、SI-613 30 mg 群で 27.1 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の WOMAC B（こわばり）スコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.1〕。

2） WOMAC C（日常行動の困難度）

WOMAC C（日常行動の困難度）スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値は、プラセボ群で−13.2 mm、SI-613 30 mg 群で−18.9 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は−5.7 mm（−8.9〜−2.5 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値はプラセボ群で−16.8 mm、SI-613 30 mg 群で−22.0 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は−5.2 mm（−8.6〜−1.9 mm、p = 0.002）であり、有意差が認められた。

WOMAC C（日常行動の困難度）スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 61.3 mm、SI-613 30 mg 群で 59.8 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、プラセボ群で 54.1 mm、SI-613 30 mg 群で 47.2 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 40.4 mm、SI-613 30 mg 群で 32.4 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 32.6 mm、SI-613 30 mg 群で 28.1 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の WOMAC C（日常行動の困難度）スコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.2〕。

3） WOMAC 全項目の平均

WOMAC 全項目平均スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値は、プラセボ群で−14.0 mm、SI-613 30 mg 群で−19.6 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−5.6 mm（−8.7～−2.4 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値はプラセボ群で−17.6 mm、SI-613 30 mg 群で−22.7 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は−5.1 mm（−8.4～−1.8 mm、p = 0.002）であり、有意差が認められた。

WOMAC 全項目平均スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 61.8 mm、SI-613 30 mg 群で 60.6 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、プラセボ群で 54.0 mm、SI-613 30 mg 群で 47.0 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 40.0 mm、SI-613 30 mg 群で 32.5 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 32.2 mm、SI-613 30 mg 群で 28.0 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の WOMAC 全項目平均スコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.3.1〕。

4） WOMAC 各項目

WOMAC 各項目スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値は、WOMAC A（痛み：質問 1～5）、WOMAC B（こわばり：質問 6～7）及び WOMAC C（日常行動の困難度：質問 8～24）の全ての質問で有意差が認められた。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最小二乗平均値は、質問 6 を除く全ての質問で有意差が認められた〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.3.2〕。

（2） 50-foot walk test

50-foot walk test スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値はプラセボ群で−21.3 mm、SI-613 30 mg 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−6.8 mm（−10.5～−3.2 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値はプラセボ群で−24.8 mm、SI-613 30 mg 群で−31.1 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−6.3 mm（−10.0～−2.7 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。

50-foot walk test スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 68.0 mm、SI-613 30 mg 群で 68.0 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で大きく低下し、プラセボ群で 54.0 mm、SI-613 30 mg 群で 47.7 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群

で 39.0 mm、SI-613 30 mg 群で 32.1 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 30.5 mm、SI-613 30 mg 群で 25.8 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の 50-foot walk test スコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.4〕。

（3） 被験者日誌による膝の痛み

被験者日誌による膝の痛みスコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値はプラセボ群で−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−0.56（−0.82～−0.31、p <0.001）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値はプラセボ群で−1.51、SI-613 30 mg 群で−2.02 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−0.51（−0.79～−0.24、p <0.001）であり、有意差が認められた。

また、0 週（初回投与）、4 週（2 回目投与）、8 週（3 回目投与）の投与後 7 日間の 1 日ごとのベースラインからの変化量を共分散分析にて比較した結果、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群と比較して、初回投与後 1 日（初回投与当日）を除く全ての日で、有意差が認められた。

被験者日誌による膝の痛みスコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 6.69、SI-613 30 mg 群で 6.60 であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、プラセボ群で 6.12、SI-613 30 mg 群で 5.45 となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 4.91、SI-613 30 mg 群で 4.31、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 4.25、SI-613 30 mg 群で 3.81 であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の被験者日誌による膝の痛みスコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.5〕。

（4） OMERACT-OARSI Responder Criteria

1） 高度改善患者割合

高度改善患者割合は、初回投与後 1 週ではプラセボ群で 13.7%（30/219）、SI-613 30 mg 群で 22.9%（50/218）であった。その後、両群とも投与の度に高度改善患者割合が高くなり、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 41.0%（87/212）、SI-613 30 mg 群で 54.3%（114/210）であり、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 55.0%（115/209）、SI-613 30 mg 群で 62.6%（129/206）であった。初回投与後 24 週までのいずれの時期でも、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群と比較して、高度改善患者割合は高かった。高度改善患者割合について GEE 解析を行った。プラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間、p 値）は、初回投与後 12 週間の平均で 1.74（1.25～2.43、p = 0.001）、24 週間の平均で 1.68（1.25～2.30、p = 0.001）であり、いずれの期間でも有意差が認められた〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.6〕。

2） 改善患者割合

改善患者割合は、初回投与後 1 週ではプラセボ群で 26.9%（59/219）、SI-613 30 mg 群で 45.0%（98/218）であった。その後、両群とも投与の度に改善患者割合が高くなり、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 63.7%（135/212）、SI-613 30 mg 群で 76.7%（161/210）であり、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 71.8%（150/209）、SI-613 30 mg 群で 81.1%（167/206）であった。初回投与後 24 週までのいずれの時期でも、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群と比較して、改善患者割合は高かった。改善患者割合について GEE 解析を行った。プラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間、p 値）は、初回投与後 12 週間の平均で 1.69（1.24～2.30、p <0.001）、24 週間の平均で 1.65（1.22～2.24、p = 0.001）であり、いずれの期間でも有意差が認められた〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.7〕。

（5） 被験者による全般的評価

被験者による全般的評価スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値は、プラセボ群で−18.1 mm、SI-613 30 mg 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−6.5 mm（−9.7～−3.3 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値は、プラセボ群で−22.1 mm、SI-613 30 mg 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−6.0 mm（−9.3～−2.7 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。

被験者による全般的評価スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 70.1 mm、SI-613 30 mg 群で 69.7 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、プラセボ群で 60.2 mm、SI-613 30 mg 群で 54.0 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 44.2 mm、SI-613 30 mg 群で 36.8 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 35.5 mm、SI-613 30 mg 群で 31.7 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の被験者による全般的評価スコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.8〕。

（6） 医師による全般的評価

医師による全般的評価スコアについて、各時期でのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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最小二乗平均値は、プラセボ群で−16.4 mm、SI-613 30 mg 群で−20.9 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−4.5 mm（−7.2～−1.9 mm、p <0.001）であり、有意差が認められた。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最小二乗平均値は、プラセボ群で−19.2 mm、SI-613 30 mg 群で−23.8 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−4.6 mm（−7.4～−1.9 mm、p = 0.001）であり、有意差が認められた。

医師による全般的評価スコアの測定値の平均値は、ベースラインではプラセボ群で 62.5 mm、SI-613 30 mg 群で 62.9 mm であった。両群とも初回投与後 1 週で低下し、プラセボ群で 52.1 mm、SI-613 30 mg 群で 47.8 mm となった。その後、投与の度に低下し、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 39.4 mm、SI-613 30 mg 群で 34.7 mm、初回投与後 24 週ではプラセボ群で 33.5 mm、SI-613 30 mg 群で 28.7 mm であった。初回投与後 24 週まで SI-613 30 mg 群の医師による全般的評価スコアの測定値の平均値はプラセボ群と比較して低く推移し、いずれの時期でもその差は同程度であった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.9〕。

（7） SF-36

1） SF-36 サマリースコア

SF-36 サマリースコアについて、各時期でのベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った。初回投与後 12 週間の平均のベースラインからのプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の最小二乗平均値並びに投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、MCS でそれぞれ−0.1 及び 0.5 並びに 0.6（−0.4～1.7、p = 0.209）、RCS でそれぞれ 2.5 及び 2.1 並びに−0.4（−2.0～1.1、p = 0.588）、PCS でそれぞれ 4.3 及び 5.9 並びに 1.6（0.0～3.2、p = 0.049）であり、PCS で有意差が認められた。初回投与後 24 週間の平均のベースラインからのプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の最小二乗平均値並びに投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、MCS でそれぞれ−0.4 及び 0.3 並びに 0.6（−0.4～1.6、p = 0.206）、RCS でそれぞれ 2.9 及び 2.3 並びに−0.6（−2.0～0.7、p = 0.376）、PCS でそれぞれ 5.5 及び 7.1 並びに 1.6（0.0～3.1、p = 0.057）であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.10.1〕。

2） SF-36 下位尺度

SF-36 下位尺度について、各時期でのベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った。初回投与後 12 週間の平均のベースラインからのプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、身体機能（PF）で 2.1（0.3～3.9、p = 0.020）、体の痛み（BP）で 1.4（0.4～2.4、p = 0.008）であり、有意差が認められた。その他の項目では、投与群間で有意差は認められなかった。初回投与後 24 週間の平均のベースラインからのプラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の群間差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、PF で 1.9（0.1～3.7、p = 0.041）、BP で 1.4（0.3～2.4、p = 0.010）であり、有意差が認められた。その他の項目では、投与群間で有意差は認められなかった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.10.2〕。

（8） EQ-5D

EQ-5D の QOL 値及び VAS 値の初回投与後 24 週間の平均のベースラインからの変化量について MMRM 解析を行った。プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の変化量の最小二乗平均値並びに投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、QOL 値でそれぞれ 0.0817 及び

0.0888 並びに 0.0071（−0.0100～0.0242、p = 0.415）、VAS 値でそれぞれ 3.8 及び 4.5 並びに 0.7（−1.5～2.8、p = 0.546）であり、有意差は認められなかった〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.11〕。

（9） アセトアミノフェンの消費量

初回投与後 24 週又は中止日までに 1 度でもアセトアミノフェンを使用した被験者の割合は、プラセボ群で 62.3%（137/220）、SI-613 30 mg 群で 57.3%（125/218）であった。時期別のアセトアミノフェンの平均 1 日消費量のベースラインからの変化量に関する Wilcoxon 順位和検定を行った結果、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群と比較して平均 1 日消費量の減少が大きく、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〔5.3.5.1-3 11.4.1.2.12〕。

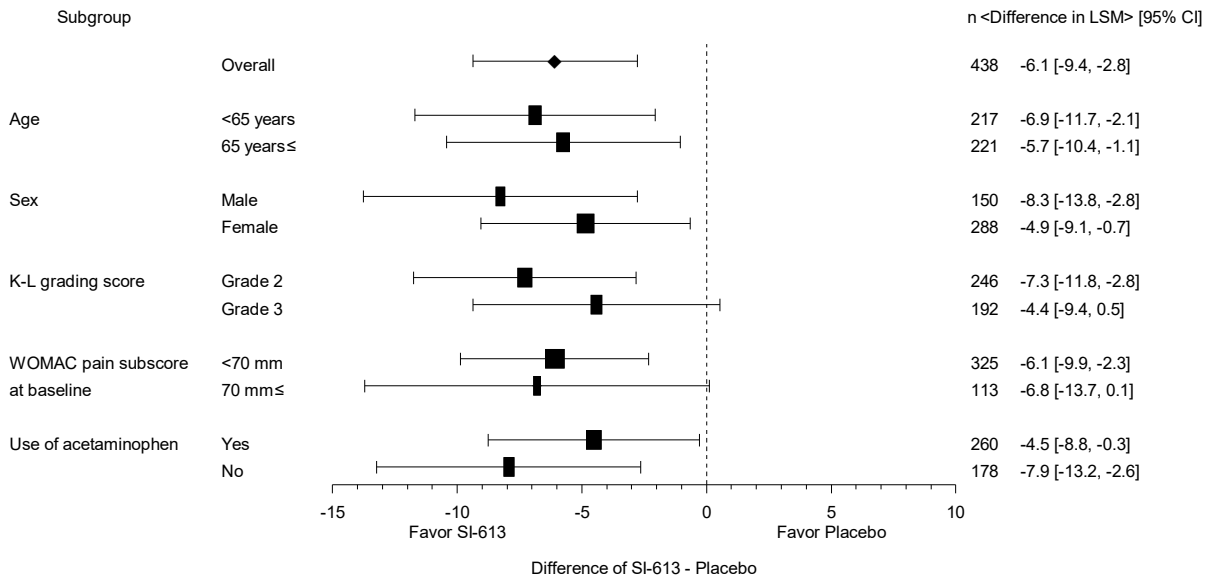
2.7.6.4.5.3 部分集団の検討

主要評価項目である WOMAC A（痛み）について、以下の部分集団で主要解析と同様に MMRM 解析を行った。プラセボ群との最小二乗平均値の差及び 95%信頼区間のフォレストプロットを図 2.7.6.4-2 に示した。

- 年齢
- 性別
- KL 分類
- WOMAC A（痛み）のベースライン値
- 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

年齢、性別、KL 分類及び WOMAC A（痛み）のベースライン値のカテゴリ別では、WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量は、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 群で大きかった。最小二乗平均値の投与群間差は、いずれの部分集団でもカテゴリ間に大きな差はなく、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のカテゴリ別では、WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量は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。最小二乗平均値の投与群間差は、カテゴリ間に大きな差はなく、アセトアミノフェンの使用の有無による主要評価項目の解析結果への影響は認められなかった〔5.3.5.1-3 11.4.2.8〕。



The changes from baseline were estimated by MMRM.
〔5.3.5.1-3 Figure 11.4-15 引用〕

図 2.7.6.4-2. 各部分集団での WOMAC A（痛み）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フォレストプロット

2.7.6.4.6 安全性の結果

2.7.6.4.6.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

本治験の有害事象の要約を表 2.7.6.4-6 に示した。

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）に発現した。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）に発現した。

死亡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 0.5%（1/220）、SI-613 30 mg 群で 2.3%（5/220）に発現した。重篤な副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）に発現した。

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）に発現した。重要な副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）に発現した。

治験薬投与部位に発現した有害事象は、プラセボ群で 9.1%（20/220）、SI-613 30 mg 群で 8.6%（19/220）に発現した。治験薬投与部位に発現した副作用は、プラセボ群で 3.2%（7/220）、SI-613 30 mg 群で 3.2%（7/220）に発現した。

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 0.5%（1/220）に発現した。消化管障害に関連する副作用は、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は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 5.5%（12/220）に発現した。過敏症に関連する副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）に発現した。

アナフィラキシーに関連する有害事象は、プラセボ群で 2.7%（6/220）、SI-613 30 mg 群で 1.8%（4/220）に発現した。アナフィラキシーに関連する副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）に発現した。

重度の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 2.7.6.4-6. 有害事象の要約

	Placebo N = 220		SI-613 30 mg N = 220	
	n (%)	(95% CI[a])	n (%)	(95% CI[a])
TEAEs	126 (57.3)	(50.4, 63.9)	134 (60.9)	(54.1, 67.4)
Treatment-related TEAEs	7 (3.2)	(1.3, 6.4)	9 (4.1)	(1.9, 7.6)
TEAEs leading to death	0	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 1.7)
Treatment-related TEAEs leading to death	0	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 1.7)
Serious TEAEs	1 (0.5)	(0.0, 2.5)	5 (2.3)	(0.7, 5.2)
Treatment-related serious TEAEs	0	(0.0, 1.7)	2 (0.9)	(0.1, 3.2)
Significant TEAEs[b]	2 (0.9)	(0.1, 3.2)	3 (1.4)	(0.3, 3.9)
Treatment-related significant TEAEs[b]	0	(0.0, 1.7)	2 (0.9)	(0.1, 3.2)
TEAEs occurred at injection site	20 (9.1)	(5.6, 13.7)	19 (8.6)	(5.3, 13.2)
Treatment-related TEAEs occurred at injection site	7 (3.2)	(1.3, 6.4)	7 (3.2)	(1.3, 6.4)
Gastrointestinal disorders[c]	0	(0.0, 1.7)	1 (0.5)	(0.0, 2.5)
Treatment-related gastrointestinal disorders[c]	0	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 1.7)
Hypersensitivity[c]	12 (5.5)	(2.8, 9.3)	12 (5.5)	(2.8, 9.3)
Treatment-related hypersensitivity[c]	0	(0.0, 1.7)	2 (0.9)	(0.1, 3.2)
Anaphylactic reaction[c]	6 (2.7)	(1.0, 5.8)	4 (1.8)	(0.5, 4.6)
Treatment-related anaphylactic reaction[c]	0	(0.0, 1.7)	2 (0.9)	(0.1, 3.2)
TEAEs by severity[d]				
Mild	107 (48.6)	(41.9, 55.4)	114 (51.8)	(45.0, 58.6)
Moderate	19 (8.6)	(5.3, 13.2)	20 (9.1)	(5.6, 13.7)
Severe	0	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 1.7)
Treatment-related TEAEs by severity[d]				
Mild	6 (2.7)	(1.0, 5.8)	6 (2.7)	(1.0, 5.8)
Moderate	1 (0.5)	(0.0, 2.5)	3 (1.4)	(0.3, 3.9)
Severe	0	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 1.7)

a: Clopper-Pearson exact confidence limits for the binomial proportion.
b: TEAEs leading to study drug withdrawal are defined as Significant TEAEs.
c: Standardised MedDRA Queries (Broad Scope).Gastrointestinal disorders indicates gastrointestinal perforation, ulceration, haemorrhage or obstruction.
d: 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.
〔5.3.5.1-3 Table 12.2-1 引用〕

（2） 有害事象

有害事象の発現割合を表 2.7.6.4-7 に示した。

有害事象の発現割合はプラセボ群で 57.3%（126/220）、SI-613 30 mg 群で 60.9%（134/220）であった。

2%以上に発現した有害事象は、プラセボ群で上咽頭炎が 13.6%（30/220）、変形性関節症が 3.6%（8/220）、関節痛及び背部痛が各 3.2%（7/220）、注射部位関節痛が 2.7%（6/220）、挫傷が 2.3%（5/220）であり、SI-613 30 mg 群で上咽頭炎が 16.8%（37/220）、関節痛が 4.5%（10/220）、背部痛、変形性関節症及び靭帯捻挫が各 3.2%（7/220）、注射部位関節痛が 2.7%（6/220）、湿疹及び筋肉痛が各 2.3%（5/220）であった。プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で発現割合に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧

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	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

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

表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 220 n (%)	SI-613 30 mg N = 220 n (%)
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)
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)

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

表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 220 n (%)	SI-613 30 mg N = 220 n (%)
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
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)

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

表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 220 n (%)	SI-613 30 mg N = 220 n (%)
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)

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

表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 220 n (%)	SI-613 30 mg N = 220 n (%)
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
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)

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

表 2.7.6.4-7. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 220 n (%)	SI-613 30 mg N = 220 n (%)
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)
上顆炎	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
靭帯損傷	0	1 (0.5)
靭帯捻挫	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
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 12.2-2 改編〕

(3) 副作用

副作用の発現割合を表 2.7.6.4-8 に示した。

副作用の発現割合はプラセボ群で 3.2%（7/220）、SI-613 30 mg 群で 4.1%（9/220）であった。

いずれの投与群においても 2%以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.4-8. 副作用一覧

器官別大分類 基本語	Placebo N = 220 n (%)	SI-613 30 mg N = 220 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 12.2-3 改編〕

（4） 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象の発現割合は、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）で、重度はいずれの投与群においても認められなかった。

重症度別の副作用の発現割合は、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）で、重度はいずれの投与群においても認められなかった〔5.3.5.1-3 12.2.3.2〕。

（5） 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象の発現割合は、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 24.5%（54/220）及び 24.1%（53/220）、4 週投与後～8 週投与前が 16.4%（35/214）及び 20.4%（44/216）、8 週投与後～12 週投与前が 13.6%（29/214）及び 20.6%（44/214）、12 週投与後～16 週投与前が 12.3%（26/212）及び 13.0%（27/207）、16 週投与後～20 週投与前が 11.4%（24/210）及び 9.2%（19/206）、20 週投与後以降が 9.6%（20/209）及び 13.6%（28/206）であった。いずれの投与群でも、有害事象の発現割合は 0 週投与後～4 週投与前で最も高く、発現時期別の発現割合の傾向に投与群間で違いは認められなかった。また、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。なお、有害事象の発現割合が最も高かった 0 週投与後～4 週投与前に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 3.2%、SI-613 30 mg 群 5.5%）、変形性関節症（プラセボ群 2.3%、SI-613 30 mg 群 0.9%）であった。

発現時期別の副作用の発現割合は、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 1.8%（4/220）及び 1.4%（3/220）、4 週投与後～8 週投与前が 0.5%（1/214）及び 1.4%（3/216）、8 週投与後～12 週投与前が 0%（0/214）及び 0.9%（2/214）、12 週投与後～16 週投与前が 0.5%（1/212）及び 0.5%（1/207）、16 週投与後～20 週投与前が 0.5%（1/210）及び 0%（0/206）、20 週投与後以降が 0.5%（1/209）及び 1.0%（2/206）であった。いずれの投与群でも、副作用の発現割合の推移に特定の傾向は認められず、発現時期別の発現割合の傾向に投与群間で違いは認められなかった。また、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった〔5.3.5.1-3 12.2.3.3〕。

（6） 初回発現時期別の有害事象及び副作用

初回発現時期別の有害事象の発現割合は、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 24.5%（54/220）及び 24.1%（53/220）、4 週投与後～12 週投与前が 19.6%（42/214）及び 24.5%（53/216）、12 週投与後以降が 14.2%（30/212）及び 13.5%（28/207）であった。いずれの投与群でも、有害事象の発現割合は 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 週投与後以降で低く、初回発現時期別の発現割合の傾向に投与群間で違いは認められなかった。また、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

初回発現時期別の副作用の発現割合は、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 1.8%（4/220）及び 1.4%（3/220）、4 週投与後～12 週投与前が 0.5%（1/214）及び 1.9%（4/216）、12 週投与後以降が 0.5%（1/212）及び 0.5%（1/207）であった。いずれの投与群でもこれらの副作用の初回発現時期に一定の傾向は認められず、投与群間での発現割合の大きな違いも認められなかった〔5.3.5.1-3 12.2.3.4〕。

（7） 投与時期別の投与当日に発現した有害事象及び副作用

いずれかの投与日当日に発現した有害事象はプラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ 5.9%（13/220）及び 7.7%（17/220）であった。投与時期別の投与当日に発現した有害事象は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、0 週投与時が 2.3%（5/220）及び 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%及び SI-613 30 mg 群で 0.5%～2.0%であった。いずれの投与群でも、発現割合は 0 週投与時が最も高く、有害事象の発現割合の傾向に投与群間で違いは認められなかった。また、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

いずれかの投与日当日に発現した副作用は 2.3%（5/220）及び 3.2%（7/220）であった。投与時期別の投与当日に発現した副作用は、プラセボ群で 0.5%～0.9%、SI-613 30 mg 群で 0.5%～1.4%であった。いずれの投与群でも、副作用の発現割合の推移に特定の傾向は認められず、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった〔5.3.5.1-3 12.2.3.5〕。

（8） 注目すべき有害事象及び副作用

注目すべき有害事象を以下のとおり定義した。

- 治験薬投与部位に発現した有害事象：症例報告書の「投与部位に発現した有害事象ですか」が「Yes」の有害事象
- 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 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
- 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

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、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。プラセボ群に発現した有害事象は、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）であり、SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は、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）、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、四肢不快感、腱炎、倦怠感、及び末梢性浮腫が各 0.5%（1/220）であった。治験薬投与部位に発現した副作用は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 3.2%（7/220）であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。プラセボ群に発現した副作用は、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）であり、SI-613 30 mg 群に発現した副作用は、注射部位関節痛が 1.8%（4/220）、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、及び四肢不快感が各 0.5%（1/220）であった。

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 0.5%（1/220）に発現した。SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は胃潰瘍であった。消化管障害に関連する副作用は、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、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。プラセボ群に発現した有害事象は、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）であり、SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は、湿疹が 2.3%（5/220）、結膜炎及び蕁麻疹が各 0.9%（2/220）、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、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）であった。過敏症に関連する副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）に発現した。SI-613 30 mg 群に発現した副作用は、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 0.5%（1/220）であった。

アナフィラキシーに関連する有害事象は、プラセボ群で 2.7%（6/220）、SI-613 30 mg 群で 1.8%（4/220）であり、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。プラセボ群に発現した有害事象は、発疹が 1.8%（4/220）、咳嗽、そう痒症、及び蕁麻疹が各 0.5%（1/220）であり、SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は、蕁麻疹が 0.9%（2/220）、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 0.5%（1/220）であった。アナフィラキシーに関連する副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.9%（2/220）に発現した。SI-613 30 mg 群に発現した副作用は、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 0.5%（1/220）であった〔5.3.5.1-3 12.2.3.6〕。

（9） 死亡及びその他の重篤な有害事象及び副作用

本治験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.4-9 に示した。

重篤な有害事象はプラセボ群で悪心及び嘔吐（同一被験者）が 1 例に、SI-613 30 mg 群で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 例に認められた。重症度はいずれも中等度であり、転帰は不安定狭心症（軽快）を除き、いずれも回復であった。治験薬との因果関係は、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は関連あり、他の事象は関連なしと判定された。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 日目、アナフィラキシー反応は発現後 8 日目で回復と判断され、コントロール可能であった〔5.3.5.1-3 12.3.1.1, 12.3.1.2〕。

表 2.7.6.4-9. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧

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〕

＜重篤な有害事象の個別症例の詳細〔5.3.5.1-3 12.3.2.2〕＞

1） SI-613 30 mg 群

a) 被験者番号：[redacted]-01

有害事象名：アナフィラキシーショック（症例報告書の記載名：Anaphylactic shock）

被験者背景：女性、55 歳、アジア人、身長：16[redacted]4 cm、体重：6[redacted]8 kg

既往歴：なし、合併症：背部痛、変形性関節症

治験薬との因果関係：関連あり、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）に 1 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。 10:31 治験薬を対象膝（右膝）に投与。治験薬投与前血圧 141/78 mmHg。治験薬投与後、会社へ向かう途中で右膝の腫れ、痛みあり。 13:00 蕁麻疹発現。 15:00 嘔気あり。 16:00 嘔吐あり。（1 回） 16:23 被験者から治験協力者へ電話連絡あり、上記の症状があることを聴取したと報告を受け、すぐに来院するよう指示。 18:20 治験実施医療機関に到着。到着時に全身発疹、冷感、気分不快、顔面蒼白、ふるえの症状あり。 18:30 生理食塩液 100 mL +デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム点滴開始。右膝が腫れているため関節液を排液。血圧：88/64 mmHg。 19:00 点滴終了。血圧 99/72 mmHg。 19:30 症状軽快のため、帰宅。プレドニゾロン、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩、ビラスチンを 5 日分処方。 治験薬投与後の事象であり、治験薬との関連が否定できない状況であるため、これ以上の治験継続は困難と判断した。なお、本件は有害事象と判断。 また、対象膝関節液の一般細菌検査及び免疫学的検査、臨床検査を実施。
初回投与後 4 日	蕁麻疹の発現と消失を繰り返している、その他の症状はない旨、治験協力者が電話で被験者から聴取。
初回投与後 6 日	再診。治験薬投与開始日に処方の内服薬は飲み切り終了。本日から蕁麻疹の発現なし。全身状態良好。（転帰：回復）
初回投与後 100 日	好塩基球活性化試験の追跡調査について同意取得、採血実施。 SI-613、DF、プラセボ（マクロゴール、クエン酸含む）、DF-ラクタムの 4 化合物にて確認。（結果：4 化合物いずれも陰性）

治験責任医師の見解：治験薬投与後の発症であるが、関節液の一般細菌及び免疫学的検査の結果として、IgG、IgA、IgM は基準値内であり、また細菌検査の結果が陰性であったことから、細菌感染は否定できると考える。また、被験者本人からの聴取情報より、食物由来や運動誘発性アナフィラキシー、その他生活習

慣の変化等、本事象発現のきっかけとなった治験薬以外の要因が特定されず、アレルゲンの特定ができなかったが、治験薬投与後の発症であり、事象発現と治験薬との関連は否定できないと考える。
好塩基球活性化試験の結果では、アナフィラキシーショックの原因物質は特定できなかったが、経過より治験薬との関連は否定できないという判断は変わらない。

治験依頼者の見解： 時間的関係より治験責任医師の判断は妥当と考え、治験依頼者としても治験薬との因果関係は関連ありと判断する。

b) 被験者番号：[redacted]-11

有害事象名：不安定狭心症（症例報告書の記載名：Angina unstable）

被験者背景：男性、64 歳、アジア人、身長：18[redacted]0 cm、体重：7[redacted]5 kg

既往歴：なし、合併症：変形性関節症、肺機能検査値低下、足変形

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 29 日）、8 週時（初回投与後 64 日）、12 週時（初回投与後 85 日）及び 16 週時（初回投与後 113 日）の計 5 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 29 日	4 週実施。 初回投与後 22 日、息苦しさと胸の痛みで他院 A を受診、ジルチアゼム塩酸塩 100 mg 1 日 2 回服用開始したことを聴取。
初回投与後 85 日	12 週実施。他院 A より治験協力者が電話にて、上記症状については、冠攣縮性狭心症と診断されていたことを聴取。 初回投与後 22 日以降、息苦しさと胸の痛みの症状は確認されておらず、併用薬剤による治療で症状は安定しており、治験継続することで被験者の安全性に問題ないと判断。
初回投与後 141 日	20 週実施予定だったが、来院せず。治験協力者が被験者へ連絡するもつながらず留守電へメッセージを残した。
初回投与後 142 日	被験者より電話連絡あり、下記を聴取し、重篤な有害事象であると判断。 初回投与後 126 日：自宅で倒れ、他院 B へ救急搬送され入院。 初回投与後 128 日：心臓カテーテル術にて 2 箇所ステント留置。 初回投与後 129 日：退院。 その後は通院にて薬物治療中。被験者より本事象の治療に専念するため、治験中止をしたいとの申し出有り。治験中止時検査の実施については承諾を得たため、初回投与後 155 日に実施予定。

初回投与後日数	内容
初回投与後 147 日	被験者へ入院前の心臓カテーテル検査について確認のため連絡するもつながらず。
初回投与後 148 日	被験者より電話連絡あり、下記を聴取。 初回投与後 22 日に冠動脈血管造影検査実施、1 泊 2 日検査入院。
初回投与後 155 日	中止時来院。被験者より下記を聴取。 初回投与後 115 日頃：胸の違和感があり、他院 A 受診。ジルチアゼム塩酸塩 200 mg に加えて、アジルサルタン 20 mg の服用を開始。 初回投与後 125 日：胸痛発生し、他院 B 受診。翌日に心臓カテーテル検査を実施する予定だった。 初回投与後 126 日：強い胸痛が発生した後、倒れ救急車にて他院 B へ搬送。アスピリン 100 mg 2 錠、プラスグレル塩酸塩 20 mg 1 錠分 1 を 1 日分、アスピリン 100 mg 1 錠、プラスグレル塩酸塩 3.75 mg 1 錠分 1 を 7 日分服用したことを聴取。 初回投与後 128 日：ステント留置実施。 初回投与後 129 日：退院 ニコランジル 5 mg 3 錠 分 3、アスピリン 100 mg 1 錠、プラスグレル塩酸塩 3.75 mg 1 錠、ランソプラゾール 15 mg 分 1 を 30 日分処方されたことを聴取。 初回投与後 144 日：他院 C を受診。 ニコランジル 5 mg 3 錠 分 3、アスピリン 100 mg 1 錠、プラスグレル塩酸塩 3.75 mg 1 錠、ランソプラゾール 15 mg 1 錠分 1 を 60 日分処方されたことを聴取。 今後は定期検査のみ他院 B にて実施予定。薬剤は他院 C にて処方予定。
初回投与後 273 日	電話連絡にて、下記を聴取。 他院 B での病名について、不安定狭心症と診断された。 術後 3 箇月経過しているが、体調は変わりなし。順調であるとのこと。（転帰：軽快）

治験責任医師の見解：SI-613 の膝関節腔から全身への移行は低いと考えている。被験者自身の生活習慣（過去の喫煙歴等）に問題があったと考え、治験薬との因果関係は否定できると判断する。術後の経過も順調であり、日常生活に問題はないことからこれ以上の追跡は不要と判断する。

治験依頼者の見解：時間的関係より治験責任医師の判断は妥当と考え、治験依頼者としても治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

c) 被験者番号：[redacted]-22

有害事象名：自律神経発作（症例報告書の記載名：Autonomic seizure）

被験者背景：女性、71 歳、アジア人、身長：15[redacted]9 cm、体重：5[redacted]3 kg

既往歴：なし

合併症：高血圧、大動脈弁閉鎖不全症、緑内障、骨粗鬆症、背部痛、季節性アレルギー

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 29 日）及び 8 週時（初回投与後 59 日）の計 3 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ロサルタンカリウム、アルファカルシドール、レボセチリジン塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ビマトプロスト、ブリモニジン酒石酸塩

他の有害事象：肝機能検査値上昇（症例報告書の記載名：Liver function test increased）（初回投与後 15 日）

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 59 日	8 週来院。 10: 55　規定検査実施後、安全性に問題ないことを確認し、治験薬を対象膝（右）に全量投与。 全ての規定実施項目を完了し会計終了後、被験者の容態が急変。 11: 20　発覚当初の被験者の容態は四肢冷感（++）、発汗（+++）、SpO_2：80%台、意識はあり、呼びかけにこたえることはできていた。 救急処置として、加温、酸素吸入（3 L）、生理食塩液 500 mL の点滴注射を実施。 また、バイタル確認のため体温、血圧、脈拍の測定、12 誘導心電図の実施、TnT 定性、血液ガス分析、血糖値の測定、採血を実施。詳細データは下記のとおり。 体温：37.3℃ 血圧（脈拍）：113/77 mmHg（87 回／分） 12 誘導心電図：異常なし TnT：異常なし 血糖値：147 mg/dL（非絶食・異常なし） SpO_2：53%（事象発現時）、77%（処置後） SpO_2 以外の臨床検査項目：異常なし 13:20　SpO_2：100%（最終時） 被験者の回復を確認。当該被験者は徒歩にて帰宅。 17:35　治験協力者より被験者に電話。体調に問題がないことを確認。

治験責任医師の見解：当該被験者は治験参加時まで膝関節腔内の注射による治療を実施したことはない。治療期移行後も注射時に軽度の痛みがあったことは聴取しているが、通常範囲内の痛みであった。8 週時の治験薬投与時の穿刺による痛みが、今までで一番強かったことを聴取している。手技に問題はなかったが疼痛による自律神経の発作が原因と思われるため、治験薬との因果関係はなし。ただし、今後も同様の症状が出ることが考えられるため、当該被験者の治験は中止と判断する。適切な処置を緊急で実施していなければ死亡していた可能性があるため、重篤性に関しては「死亡のおそれ」と判断する。

治験依頼者の見解：被験者の体調などの要因や注射針の刺入による刺激に対する反応と考え、治験依頼者としても治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

d) 被験者番号：[redacted]-50

有害事象名：斜視矯正術（症例報告書の記載名：Strabismus correction）

被験者背景：女性、72 歳、アジア人、身長：15[redacted]2 cm、体重：4[redacted]1 kg

既往歴：なし、合併症：斜視

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 24 日）、8 週時（初回投与後 57 日）、12 週時（初回投与後 85 日）、16 週時（初回投与後 106 日）及び 32 週時（初回投与後 134 日）の計 6 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：靱帯捻挫（症例報告書の記載名：Left Knee sprain）（初回投与後 157 日）

経過：

初回投与後日数	内容
初回投与 5 年前（日付不明）	斜視を発症。
初回投与 3 年前（日付不明）	他院 A で右眼斜視の手術を施行。
初回投与 10 箇月前（日付不明）	他院 A にて左眼斜視に対しても手術予定であったが、予約が取れない状況であった。
初回投与 5 箇月前（日付不明）	被験者判断で他院 B を受診し、左眼斜視の手術を施行。
治験薬投与開始日	治験薬の初回投与。
初回投与後 99 日	被験者より斜視の手術予定であるとの連絡があり、斜視を合併していたことが発覚。詳細を確認したところ、初回投与後 86 日に他院 A を受診し、左眼斜視の再手術を希望したが、視力がある左眼を手術するより、視力が弱い右眼を手術するほうが見えにくさも改善され、リスクも少ないとの医師判断により、初回投与後 113 日に入院、初回投与後 114 日に右眼斜視の手術予定となったことを聴取。見えにくさについては治験参加前から継続していることを確認し、斜視は合併症と判断。
初回投与後 106 日	本治験の 16 週にて来院、5 回目の治験薬投与を実施。
初回投与後 113 日	右眼斜視の手術目的のため他院 A に入院。
初回投与後 114 日	右眼の斜視矯正術（後転法）を施行。 術中に使用した薬剤は以下のとおり。 ・ 生理食塩液（1000 mL）広口開栓：0.1 本 ・ アドレナリン：5 mL ・ リドカイン塩酸塩（20 mL／本）：5 mL ・ オフロキサシン（3.5 g／本）：1 本 ・ クロルヘキシジングルコン酸塩（500 mL／本）：35 mL ・ ポリビニルアルコールヨウ素 20 mL＋ 生理食塩液 100 mL: 60 mL 術後にレボフロキサシン水和物、オフロキサシンを点入。 初回投与後 115 日よりレボフロキサシン水和物、フルオロメトロンを 1 日 4 回右眼に点眼を開始。
初回投与後 116 日	経過良好のため退院。（転帰：回復）

治験責任医師の見解：斜視による見えにくさは治験参加前から継続しており、症状の悪化はないことから治験薬との因果関係は否定できると判断。初回投与後 149 日に診療情報提供書を入手し、入院中の経過及び処置を確認した。治験薬との因果関係の判断に変更はない。

治験依頼者の見解：治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者としても治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

e) **被験者番号：[redacted]-01**

有害事象名：アナフィラキシー反応（症例報告書の記載名：Anaphylaxis）

被験者背景：女性、52 歳、アジア人、身長：16[redacted]5 cm、体重：6[redacted]1 kg

既往歴：なし、合併症：背部痛

治験薬との因果関係：関連あり、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）に 1 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：下痢（症例報告書の記載名：diarrhea）（治験薬投与開始日）

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。 12:10　治験薬投与。治験薬投与前血圧：129/85 mmHg。 12:30 頃　有害事象なく帰宅。 14:30 頃　被験者より電話連絡あり。投与部位（右膝）に腫脹、熱感あり。経過観察とした。 15:00 頃　そう痒感発現。 15:30 頃　再度電話連絡あり。全身発赤・そう痒感あり。再来院を指示。 16:00 頃　再来院。血圧：108/74 mmHg、脈拍数：94 拍／分、 SpO_2：96%、呼吸数：23 回／分。 全身に発疹・そう痒感・体動時の呼吸苦あり。 併用薬はなく、治験薬によるアレルギー症状と判断し、治験中止とした。 *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg 点滴投与。 点滴終了後、症状軽快。血圧：114/81 mmHg、脈拍数：75 拍／分。 ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を処方し、一旦帰宅 20:18　呼吸苦・吐気・嘔吐・発疹にて治験実施医療機関へ救急搬送され、処置の後入院と判断。 到着時、体温：36.2℃、脈拍数：77 拍／分、 血圧：127/95 mmHg、SpO_2：98%、呼吸数：28 回／分。 呼吸苦（-）、顔面・下腿膨隆疹（+）、そう痒感（-）、嘔吐（-）。 乳酸リンゲル液 500 mL、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 200 mg、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 10 mg、塩酸メトクロプラミド 10 mg を点滴投与。 22:30　顔面・下腿膨隆疹（-）。 乳酸リンゲル液 500 mL を点滴投与。

初回投与後日数	内容
初回投与後 2 日	両手・大腿部・下腿部・足底に軽度膨隆疹あり。前日から腹痛、下痢あり。 *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、乳酸リンゲル液 500 mL、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500 mg、アミノフィリン水和物 250 mg を点滴投与。 体温：37.5℃、脈拍数：85 拍／分、血圧：123/71 mmHg、 呼吸数：14 回／分。 発疹軽快。11:00 より外出。 帰院後、20:30 頃に膨隆疹発現、そう痒感あり。 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg、グリチルリチン酸ーアンモニウム・グリシン・L-システイン 40 mL を点滴投与し膨隆疹軽快、そう痒感消失。
初回投与後 3 日	膨隆疹発現、そう痒感軽度あり。 *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を点滴投与。 膨隆疹軽減傾向にて 8:30 より外出。 20:15　帰院後、両頬紅潮あり。徐々に全身膨隆疹発現、そう痒感、疼痛軽度あり。 *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を点滴投与後、軽快。
初回投与後 4 日	膨隆疹消失、そう痒感（-）、呼吸苦（-）、跛行（-）、腫脹（-）。 発疹の頻度は下がっており、退院と判断。 念のため、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を点滴投与。ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩は、3 錠／日から 6 錠／日に増量継続とし、引き続き治験実施医療機関で経過観察とした。
初回投与後 8 日	治験中止時検査実施。 退院後は症状再発なく、ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩は、本日より服用を一旦中止とした。 再発あれば服用を再開し、受診するよう指導。引き続き治験実施医療機関で経過観察とした。
初回投与後 37 日	当院受診、前回来院以降は発疹等の症状再発なく、ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の服用もなし。 初回投与後 8 日を転帰日として回復と判断。
初回投与後 58 日	血中トリプターゼ測定、リンパ球幼若化試験の追加検査について同意取得、採血実施。 血中トリプターゼ測定は初回投与後 13 日前（スクリーニング検査時）、初回投与後 2 日の各残検体にて測定実施。（結果：スクリーニング検査時から上昇なし） リンパ球幼若化試験は、SI-613、DF、プラセボ（マクロゴール、クエン酸含む）、DF-ラクタムの 4 化合物にて確認。（結果：4 化合物いずれも陰性）
初回投与後 102 日	好塩基球活性化試験の追加検査について同意取得、採血実施。 SI-613、DF、プラセボ（マクロゴール、クエン酸含む）、DF-ラクタムの 4 化合物にて確認。（結果：4 化合物いずれも陰性）

治験責任医師の見解：本事象は、治験薬以外に併用薬はなく、投与から事象発現までの時間からも治験薬との因果関係は否定できないと考える。採血結果よりアナフィラキシーの原因物質は特定できなかったが、経過より治験薬との因果関係は否定できないという判断は変わらない。

治験依頼者の見解：時間的関係より治験責任医師の判断は妥当と考え、治験依頼者としても治験薬との因果関係は関連ありと判断する。

2) プラセボ群

a) 被験者番号：[redacted]-02

有害事象名：嘔吐（症例報告書の記載名：Vomiting）、悪心（症例報告書の記載名：Queasy）

被験者背景：男性、74 歳、アジア人、身長：15[redacted]2 cm、体重：7[redacted]8 kg

既往歴：なし

合併症：高血圧、高尿酸血症、アレルギー性鼻炎、肝機能異常、湿疹、アレルギー性結膜炎、脂肪肝、変形性脊椎症、乱視、老視、肝嚢胞、回転性めまい

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週時（初回投与後 29 日）、8 週時（初回投与後 57 日）、12 週時（初回投与後 85 日）、16 週時（初回投与後 113 日）及び 20 週時（初回投与後 145 日）の計 6 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：アロプリノール、レボセチリジン塩酸塩、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン、クロベタゾン酪酸エステル、エピナスチン塩酸塩、フルオロメトロン、レボフロキサシン水和物、ニフェジピン、クロベタゾールプロピオン酸エステル

他の有害事象：歯肉炎（症例報告書の記載名：Gingivitis）（初回投与後 26 日）、挫傷（症例報告書の記載名：Left arm Contusion）（初回投与後 41 日）、血圧上昇（症例報告書の記載名：Blood pressure increased）（初回投与後 62 日）、転倒（症例報告書の記載名：Fall）（初回投与後 41 日）

（治験薬投与前に発現した有害事象：上咽頭炎）

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 61 日	自宅近くを自転車で走行中、めまい、嘔気が発現し、自転車から降り嘔吐。 通行人により救急要請され、11 時前に治験実施医療機関へ救急搬送。 搬送時には、血圧 178/83 mmHg、体温 35.9℃。 嘔気は改善傾向、めまいは消失、その後の血圧は 120～130 mmHg。維持液、塩酸メトクロプラミドの点滴実施。 血液検査については大きな問題はなく、基準値から逸脱した項目についても新たな有害事象とは判断しない。また頭部 CT・腹部胸部 X 線検査でも問題はなし。 被験者家族の希望があったこと、また症状（嘔気）は継続しており、加療が必要と判断したため入院となった。 モサプリドクエン酸塩水和物、レバミピド、ベタヒスチンメシル酸塩を処方、乳酸リンゲル液（ブドウ糖加）、塩酸メトクロプラミドの点滴も継続。 なお、めまいについては、初回投与後 2 年 3 箇月前（日付不明）に治験実施医療機関の脳外科で精査目的のため頭部 CT を実施したが、明らかな異常所見は認められず、特に治療等はしていなかった。

初回投与後日数	内容
初回投与後 62 日	乳酸リンゲル液（ブドウ糖加）、塩酸メトクロプラミドの点滴継続。日中めまい、嘔気、嘔吐なしであったが、21:30 頃めまい、嘔吐あり。生理食塩液 + 塩酸メトクロプラミドの静脈注射を施行。 収縮期血圧 170～180 mmHg で推移。
初回投与後 63 日	症状もほぼ消失しており経過良好のため、退院。 めまいに対する予防投与としてベタヒスチンメシル酸塩を追加処方。「嘔吐」は回復、「嘔気」は軽快と判断。
初回投与後 71 日	10 週来院。血圧 182/91 mmHg。嘔気は初回投与後 63 日まで継続していたが、以降は症状消失、嘔気に対する薬剤の服用も初回投与後 65 日時点で終了している旨、被験者より聴取。 「嘔気」は初回投与後 66 日で回復と判断。 なお、初回投与後 62 日以降の血圧高値については、合併症「高血圧症」のコントロール不良に伴うものであり、別の有害事象と判断。

治験責任医師の見解：治験参加以前より季節の変わり目等にめまいが生じることがあり、同時に嘔気の症状も認められていたことから、めまいが本事象発現のきっかけの 1 つとなったと考えられる。また、直近の治験薬投与は初回投与後 57 日であったが、3 回目の投与後に発現した事象であり、時間的関連性も認められないこと、臨床検査結果からも新たな有害事象を疑う所見はないことから、治験薬との因果関係はないと判断する。

治験依頼者の見解：時間的関係より治験責任医師の判断は妥当と考え、治験依頼者としても治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

（10） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.4-10 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で関節腫脹及び注射部位疼痛が各 1 例、SI-613 30 mg 群で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。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。転帰は、関節腫脹及び注射部位疼痛は治験の中止時点（発現後 6 日目及び発現後 25 日目）で未回復であり、他の事象は回復であった。治験薬との因果関係は、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は関連あり、他の事象は関連なしと判定された〔5.3.5.1-3 12.3.1.3〕。

表 2.7.6.4-10. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

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〕

2.7.6.4.6.2 臨床検査値の評価

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。

臨床検査値異常による有害事象は、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 で多く発現した。このうち、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〔5.3.5.1-3 12.4〕。

2.7.6.4.6.3 バイタルサイン

いずれの投与群でも体温、血圧及び脈拍数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〔5.3.5.1-3 12.5.1〕。

2.7.6.4.6.4 関節徒手検査

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明らかな違いはなく、臨床上問題となる変化も認められなかった〔5.3.5.1-3 12.5.2〕。

2.7.6.4.6.5 X 線検査

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に、投与群間で大きな違いはなく、臨床上問題となる変化も認められなかった〔5.3.5.1-3 12.5.3〕。

2.7.6.4.7 結論

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、効果は投与後早期から認められ、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。

2.7.6.5 第 III 相試験（613/1033 試験）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

〔5.3.5.1-4 参照〕

治験の標題	SI-613 の変形性関節症（肩関節、肘関節、股関節、足関節）患者を対象とした第 III 相試験
治験責任医師名	[redacted] [redacted] ほか 43 名
治験実施施設	[redacted] ほか 43 施設
公表文献 （引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）2017 年 9 月 30 日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 III 相試験
目的	・ 主目的 OA（肩関節、肘関節、股関節、足関節）の患者を対象に、SI-613 30 mg を各関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの有効性について、被験者日誌による対象部位の痛みを主要評価項目として、初回投与後 12 週間の平均的なベースラインからの変化量を対象関節ごとにプラセボと比較する。 ・ 副次目的 OA（肩関節、肘関節、股関節、足関節）の患者を対象に、SI-613 30 mg を各関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの初回投与後 12 週までの安全性について、プラセボを対照に評価する。
治験方法	本治験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であった。SI-613 30 mg 及びプラセボの被験者数が 1：1 となるよう治験薬を割り付けた。被験者ごとに割り付けられた治験薬全量（3 mL）を対象部位の関節腔に 4 週ごとに投与した。投与回数は 3 回、観察期間は初回投与後 12 週間とした。なお、全量投与を原則としたが、全量投与が困難な場合は最大可能量を投与した。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 肩関節 ：90 例（SI-613 30 mg 群：45 例、プラセボ群：45 例） 肘関節 ：40 例（SI-613 30 mg 群：20 例、プラセボ群：20 例） 股関節 ：90 例（SI-613 30 mg 群：45 例、プラセボ群：45 例） 足関節 ：60 例（SI-613 30 mg 群：30 例、プラセボ群：30 例） 合計 ：280 例（SI-613 30 mg 群：140 例、プラセボ群：140 例） ・ 解析時 FAS、PPS、SAFETY の順にそれぞれ 肩関節：90 例、81 例、90 例 （SI-613 30 mg 群：45 例、41 例、45 例、プラセボ群：45 例、40 例、45 例） 肘関節：50 例、46 例、50 例 （SI-613 30 mg 群：25 例、23 例、25 例、プラセボ群：25 例、23 例、25 例） 股関節：90 例、86 例、90 例 （SI-613 30 mg 群：46 例、42 例、46 例、プラセボ群：44 例、44 例、44 例） 足関節：60 例、54 例、60 例 （SI-613 30 mg 群：30 例、27 例、30 例、プラセボ群：30 例、27 例、30 例） 合計 ：290 例、267 例、290 例 （SI-613 30 mg 群：146 例、133 例、146 例、プラセボ群： 144 例、134 例、144 例） 【被験者数の設定根拠】 膝 OA を対象とした 613/1022 試験での「被験者日誌による対象膝の痛み」における結果より、各関節における群間差を−0.55、標準偏差を 2.00 と仮定した。SI-613 群の点推定値がプラセボ群を上回る確率を 90%として目標被験者数を計算すると、各関節 1 群 45 例（計 90 例）であった。なお、足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 30 例及び 20 例（計 60 例及び計 40 例）とした。

選択基準	・ 一次性又は以下の原因疾患による二次性 OA と診断された患者 肩関節：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）又は外傷 肘関節、足関節：外傷 股関節：寛骨臼形成不全 ・ スクリーニング検査日の X 線画像所見で以下の分類に該当する患者 肩関節、肘関節：KL 分類 grade 2 又は 3 股関節：日本整形外科学会股関節症病期分類 初期又は進行期 足関節：内反型変形性関節症病期分類 II 型又は III 型、並びに明らかな骨棘形成（脛骨下端前後縁、距骨）を認める I 型 ・ 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 ・ 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。性別不問 ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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	・ スクリーニング期間（初回投与日の前 7 日間）に以下の部位に、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、又は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原疾患以外の疼痛を有する患者 肩関節、肘関節 ：頸部、上肢帯及び自由上肢 股関節 ：腰部及び下肢 足関節 ：下肢 ・ 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 ・ 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 ・ 本治験の結果に影響を与えうる治療（薬物療法、理学療法、外科的処置及びブロック療法）を特定期間内に特定の部位に対して受けた患者 ・ スクリーニング検査日の BMI が 35.0 kg/m^2 以上の患者 ・ 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 ・ 同意取得日から 12 週観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者 ・ アスピリン喘息又はその既往歴がある患者 ・ 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 ・ 本治験の結果に影響を与えうる症状又は疾患を有する患者。肘関節では、筋萎縮を伴う肘部管症候群、尺骨神経障害を有する患者も除外とする ・ 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 ・ 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） ・ 過去に SI-613 の治験に参加した患者 ・ 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 ・ 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
被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 30 mg：SI-613 を 30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 プラセボ：SI-613 を含有しない溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 用法・用量、投与方法 SI-613 30 mg 又はプラセボを、0 週時、4 週時及び 8 週時の計 3 回、各時期で全量（3 mL）を対象関節腔内に投与した。 ・ ロット番号 SI-613 30 mg ：[redacted] プラセボ ：[redacted]
治療期間	治験薬を 0 週時、4 週時、8 週時の 3 回投与し、初回投与後 12 週間観察

評価基準	・ 有効性 ・主要評価項目 被験者日誌による対象部位の痛み ・副次評価項目 ・ 部位特異的評価指標 肩関節：Shoulder 36 肘関節：PREE-J 股関節：WOMAC 足関節：SAFE-Q ・ 可動域 ・ 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 ・ アセトアミノフェンの消費量 ・ 安全性 ・有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と評価されたものを副作用とした。 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 ・バイタルサイン ・臨床検査 ・関節徒手検査 ・X 線検査
解析対象集団	・ FAS いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬投与後の有効性評価を行った全ての被験者。 ・ PPS FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。なお、主要評価に影響すると考えられる逸脱を治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除く。 ・ SAFETY いずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された全ての被験者。

統計手法	・ 有意水準は両側 5%とする ・ 有効性 ・主要評価項目の解析 FAS を対象に主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みのベースラインからの変化量について、初回投与後から 12 週までのデータを用い、対象関節ごとに MMRM 解析を行った。投与群、時期、投与群と時期の交互作用、OA の分類、病期分類、ベースライン値、年齢、性別を固定効果として、初回投与後から 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、SI-613 30 mg 群の治療効果をプラセボ群と比較した。被験者における測定時期間の相関構造は無構造を仮定した。また、副次解析として、各時期でのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した。 ・副次評価項目の解析 部位特異的評価指標、被験者による全般的評価、医師による全般的評価について、対象関節ごとに主要評価項目と同様の MMRM 解析を行った。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について、GEE 解析を行った。モデルは投与群、時期、投与群と時期の交互作用、OA の分類、病期分類、被験者日誌による対象部位の痛みのベースライン値、年齢及び性別を説明変数とした。可動域について、各時期におけるベースラインからの変化量を Wilcoxon 順位和検定にてプラセボ群と比較した。SF-36 及び EQ-5D のベースラインからの変化量について共分散分析を行い、プラセボ群と比較した。共変量は OA の分類、病期分類、各項目のベースライン値、年齢及び性別とした。アセトアミノフェンの使用について、初回投与後から初回投与後 12 週又は中止時までにアセトアミノフェンを使用した被験者の頻度を算出し、Fisher's exact 検定にてプラセボ群と比較した。平均 1 日消費量及び平均 1 日消費量のベースラインからの変化量について、群別に要約統計量を算出し、Wilcoxon 順位和検定にてプラセボ群と比較した。 ・ 安全性 ・ 有害事象を MedDRA/J Version 22.0 で読み替え、SAFETY を対象に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、重要な有害事象及び副作用、注目すべき有害事象及び副作用の発現例数、発現割合及びその 95%信頼区間を集計した。また、重症度別、発現時期別、初回発現時期別、又は投与時期別に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。 ・ 重要な有害事象は治験薬の投与中止に至った有害事象とし、注目すべき有害事象は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、アナフィラキシーに関連する有害事象として集計した。 ・ 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。

治験スケジュール：

	スクリーニング期	治療期								
VISIT 名	-1 週 [a]	0 週		1 週	2 週	4 週		6 週	8 週		10 週	12 週	中止時
VISIT 番号	1	2		3	4	5		6	7		8	9	
規定日（日目）	-7	1		8	15	29		43	57		71	85	
		投与前	投与			投与前	投与		投与前	投与			
規定日の許容幅（日）	-7	0		±2	±2	±7		±6	±7		±6	±5	
同意取得・仮登録 [b]	●												
被験者特性	●												
被験者登録 [c]		●											
治験薬投与			●				●			●			
対象部位の痛み [d]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	●
他の部位の痛み [d]	←→												
バイタルサイン		●			●	●			●			●	●
臨床検査 [e, f]	●				●							●	●
妊娠検査 [e, g]	●											●	●
認知機能検査 [h]	●												
部位特異的評価指標 [i]		●		●	●	●		●	●		●	●	●
可動域		●		●	●	●		●	●		●	●	●
被験者による全般的評価		●		●	●	●		●	●		●	●	●
医師による全般的評価		●		●	●	●		●	●		●	●	●
関節徒手検査		●		●	●	●		●	●		●	●	●
SF-36	●											●	●
EQ-5D	●											●	●
アセトアミノフェンの消費量 [d]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	●
併用薬／併用療法	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	●
X 線撮影・検査 [j]	●											●	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	●

a ：原則として、同意取得後 28 日以内に治験薬を投与する。スクリーニング開始日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する。なお、休薬を要する場合は、休薬前に必ず同意を取得し、休薬完了日から 28 日以内に治験薬を投与する。

b ：スクリーニングは同意取得後、開始する。同意取得には規定日の許容幅は適応しない。

c ：被験者登録は、投与前検査が全て終了した後に行う。

d ：対象部位及び他の部位の痛みは初回投与日の 7 日前から、アセトアミノフェンの使用量は同意取得日から、被験者日誌を用いて実施する。来院間隔のうち 2 日まで欠測は許容するが、来院日の前 2 日間の評価・調査は必須とする。

e ：0 週投与時までに結果の確認が可能であれば、-14 日～-1 日目の間でも実施可。

f ：スクリーニング時には免疫学的検査も実施する。

g ：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。

h ：65 歳以上を対象に実施する。

i ：Shoulder 36（肩関節）、PREE-J（肘関節）、WOMAC（股関節）、SAFE-Q（足関節）を実施する。

j ：安全性に関する調査としての X 線検査は 12 週又は中止時のみ実施する。

2.7.6.5.2 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.5-1 に示した。

スクリーニングを受けた 370 例のうち、スクリーニングで適格とされた 290 例（肩関節 90 例、肘関節 50 例、股関節 90 例、足関節 60 例）が登録され、無作為に割り付けられた。このうち、プラセボ群は 144 例（肩関節 45 例、肘関節 25 例、股関節 44 例、足関節 30 例）、SI-613 30 mg 群は 146 例（肩関節 45 例、肘関節 25 例、股関節 46 例、足関節 30 例）であった。

無作為化された 290 例全例に治験薬が投与された。このうち、280 例が治験を完了した。治験を中止した被験者は 10 例であり、中止した理由の内訳は、「効果不十分」が 3 例、「同意撤回」、「有害事象」及び「医師の判断」が各 2 例、「来院せず」が 1 例であった。

無作為化された 290 例全例が SAFETY 及び FAS に採用された。FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱があった 23 例を除く 267 例（肩関節 81 例、肘関節 46 例、股関節 86 例、足関節 54 例）が PPS に採用された。投与群別では、プラセボ群は 134 例（肩関節 40 例、肘関節 23 例、股関節 44 例、足関節 27 例）、SI-613 30 mg 群は 133 例（肩関節 41 例、肘関節 23 例、股関節 42 例、足関節 27 例）であった。

表 2.7.6.5-1. 症例の内訳

	Shoulder n (%)	Elbow n (%)	Hip n (%)	Ankle n (%)	Total 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)

Percentages are based on the number of randomized subjects.
〔5.3.5.1-4 Table 10.1-1、Table 11.1-1 改編〕

2.7.6.5.3 人口統計学及び疾患関連の特性

FAS における人口統計学及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-2 に示した。

FAS において、年齢（平均値 ± 標準偏差）（以下同様）は、肩関節で 70.2 ± 11.4 歳、肘関節で 61.3 ± 13.0 歳、股関節で 59.9 ± 8.9 歳、足関節で 65.4 ± 11.6 歳であった。性別は、女性が肩関節で 47.8%、肘関節で 26.0%、股関節で 88.9%、足関節で 78.3%であった。BMI は、肩関節で

24.03 ± 3.46 kg/m^2、肘関節で 24.32 ± 3.47 kg/m^2、股関節で 23.43 ± 3.37 kg/m^2、足関節で 24.67 ± 3.54 kg/m^2 であった。疼痛期間は、肩関節で 161.3 ± 186.4 週、肘関節で 358.5 ± 401.8 週、股関節で 241.8 ± 255.7 週、足関節で 188.3 ± 196.1 週であった。OA の分類は、一次性が肩関節で 76.7%、肘関節で 86.0%、股関節で 20.0%、足関節で 70.0%であった。病期分類（stage A：変形性肩・肘関節症 KL 分類の 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 分類の grade 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）は、stage A が肩関節で 58.9%、肘関節で 44.0%、股関節で 30.0%、足関節で 31.7%であった。ベースラインの被験者日誌による対象部位の痛みは、肩関節で 6.63 ± 1.08、肘関節で 6.69 ± 0.93、股関節で 6.94 ± 1.06、足関節で 7.02 ± 1.06 であった。

表 2.7.6.5-2. 人口統計学及び他の基準値の特性

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[b], 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).

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.

〔5.3.5.1-4 Table11.2-1 改編〕

2.7.6.5.4 治験薬投与の遵守状況

肩関節では、治験薬が 3 回とも投与された被験者は 97.8%（プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 97.8%）であり、各時期（0 週、4 週及び 8 週）で治験薬を全量投与できなかった被験者は、0 週に 1 例（1.1%）（プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 1 例（2.2%））であった。

肘関節では、全ての被験者で治験薬が 3 回とも全量投与された。

股関節では、治験薬が 3 回とも投与された被験者は 95.6%（プラセボ群 95.5%、SI-613 30 mg 群 95.7%）であり、各時期で治験薬を全量投与できなかった被験者は、8 週に 1 例（1.2%）（プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 1 例（2.3%））であった。

足関節では、治験薬が 3 回とも投与された被験者は 96.7%（プラセボ群及び SI-613 30 mg 群で各 96.7%）であり、各時期で治験薬を全量投与できなかった被験者は、0 週に 1 例（1.7%）（プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 1 例（3.3%））であった。

なお、全量投与できなかった理由は、いずれの関節においても被験者が治験薬投与時に痛みを訴えたためであった。

各時期で治験薬が投与された被験者は、対象関節間及びそれぞれの対象関節の投与群間で 95.5～100%であり、遵守状況に違いは認められなかった。

2.7.6.5.5 有効性の結果

2.7.6.5.5.1 主要評価項目

（1） 主要解析

主要解析である被験者日誌による対象部位の痛みについて、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 解析の結果を表 2.7.6.5-3 に、初回投与後 12 週間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 2.7.6.5-1 に示した。

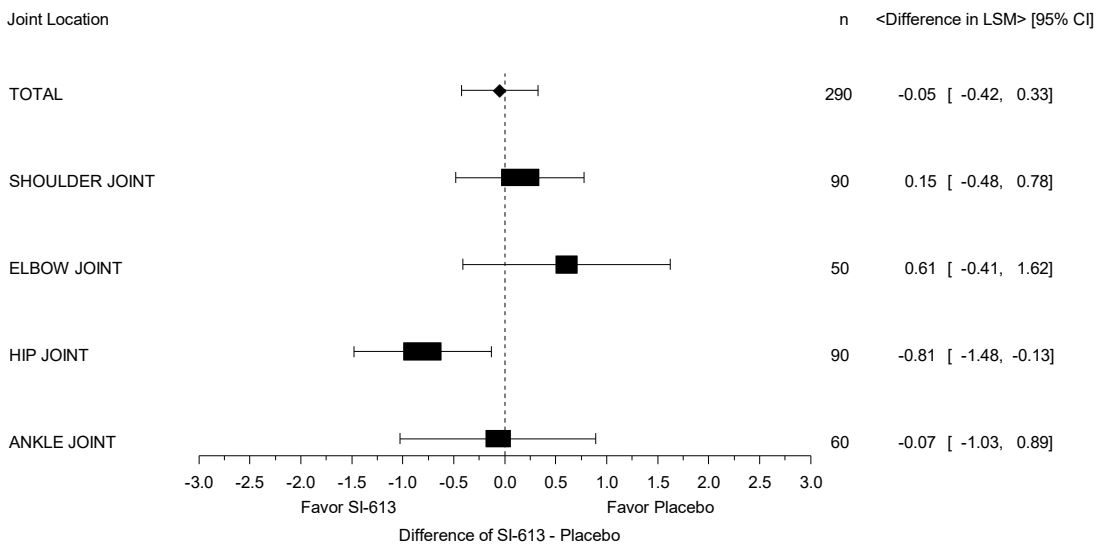
被験者日誌による痛みの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の最小二乗平均値並びにその投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、肩関節では−1.99 及び−1.84 並びに 0.15（−0.48, 0.78）、肘関節では−2.89 及び−2.28 並びに 0.61（−0.41, 1.62）、股関節では−2.10 及び−2.90 並びに−0.81（−1.48, −0.13）、足関節では−1.89 及び−1.96 並びに−0.07（−1.03, 0.89）であり、股関節及び足関節ではプラセボ群と比較して 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）。

肩、肘、股及び足関節合計では、それぞれ−2.07 及び−2.12 並びに−0.05（−0.42 ,0.33）であった。

表 2.7.6.5-3. 被験者日誌による痛みのベースラインからの変化量（初回投与後 12 週間）

Joint location	Treatment group	N	Baseline Mean ± SD	Change from baseline though Week 1 to 12 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]
Total	Placebo	144	6.80 ± 1.07	-2.07 [-2.38, -1.77]	
	SI-613 30 mg	146	6.84 ± 1.03	-2.12 [-2.42, -1.83]	-0.05 [-0.42, 0.33]

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 30 mg 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〕



The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures.
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-1 引用〕

図 2.7.6.5-1. 被験者日誌による痛みのベースラインからの変化量のフォレストプロット（初回投与後 12 週間）

（2） 副次解析

主要評価項目の被験者日誌による対象部位の痛みについて、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、肩関節は図 2.7.6.5-2 に、肘関節は図 2.7.6.5-3 に、股関節は図 2.7.6.5-4 に、足関節は図 2.7.6.5-5 に、肩、肘、股及び足関節合計は図 2.7.6.5-6 に示した。

被験者日誌による対象部位の痛みのベースラインからの変化量は、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。

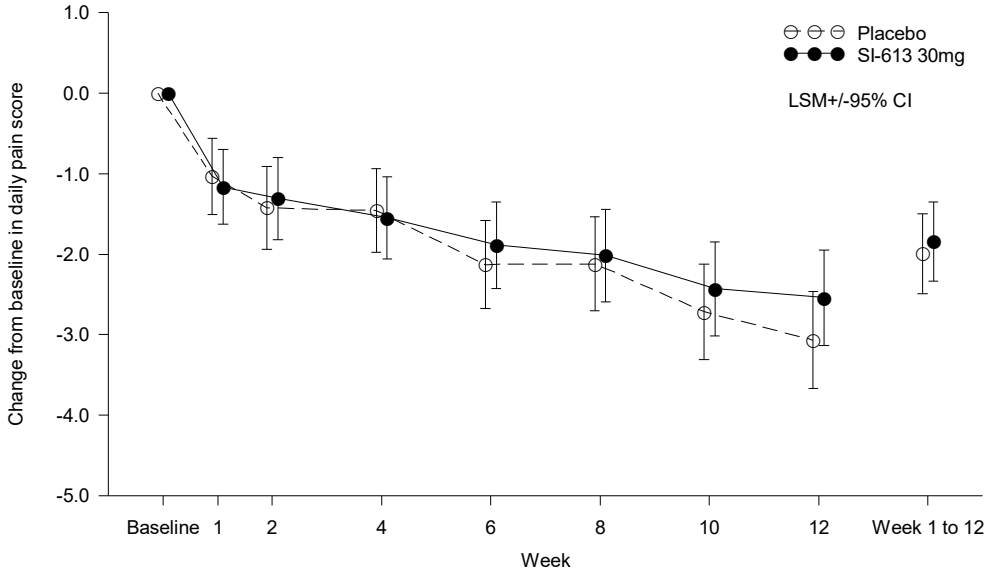
肩関節では、被験者日誌による対象部位の痛みの変化量の最小二乗平均値は、初回投与後 1 週でプラセボ群−1.03、SI-613 30 mg 群−1.16、初回投与後 12 週でプラセボ群−3.07、SI-613 30 mg 群−2.54 であり、初回投与後 4 週までは両群同程度で、初回投与後 6 週以降はプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が小さかった。

肘関節では、被験者日誌による対象部位の痛みの変化量の最小二乗平均値は、初回投与後 1 週でプラセボ群−1.84、SI-613 30 mg 群−1.73、初回投与後 12 週でプラセボ群−3.56、SI-613 30 mg 群−3.08 であり、初回投与後 2 週以降は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、被験者日誌による対象部位の痛みの変化量の最小二乗平均値は、初回投与後 1 週でプラセボ群−1.80、SI-613 30 mg 群−2.54、初回投与後 12 週でプラセボ群−2.20、SI-613 30 mg 群−3.18 であり、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。

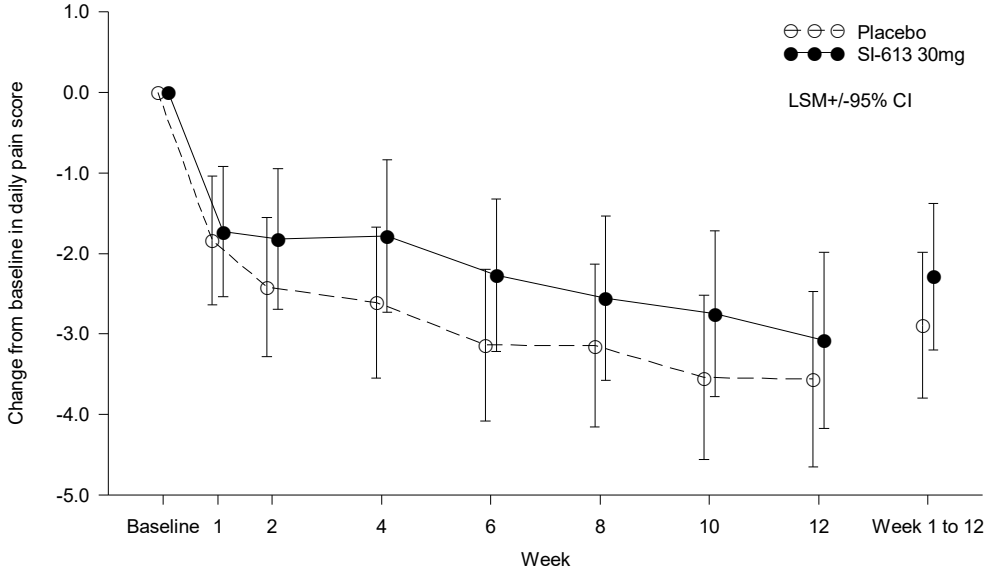
足関節では、被験者日誌による対象部位の痛みの変化量の最小二乗平均値は、初回投与後 1 週でプラセボ群−1.23、SI-613 30 mg 群−1.63、初回投与後 12 週でプラセボ群−2.46、SI-613 30 mg 群−2.32 であった。各評価時期でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量の大きさにばらつきがあり、初回投与後の推移に投与群間で一貫した結果は得られなかった。

肩、肘、股及び足関節合計では、初回投与後 1 週でプラセボ群−1.36、SI-613 30 mg 群−1.64、初回投与後 12 週でプラセボ群−2.68、SI-613 30 mg 群−2.63 であり、初回投与後の推移に投与群間で違いはなかった。



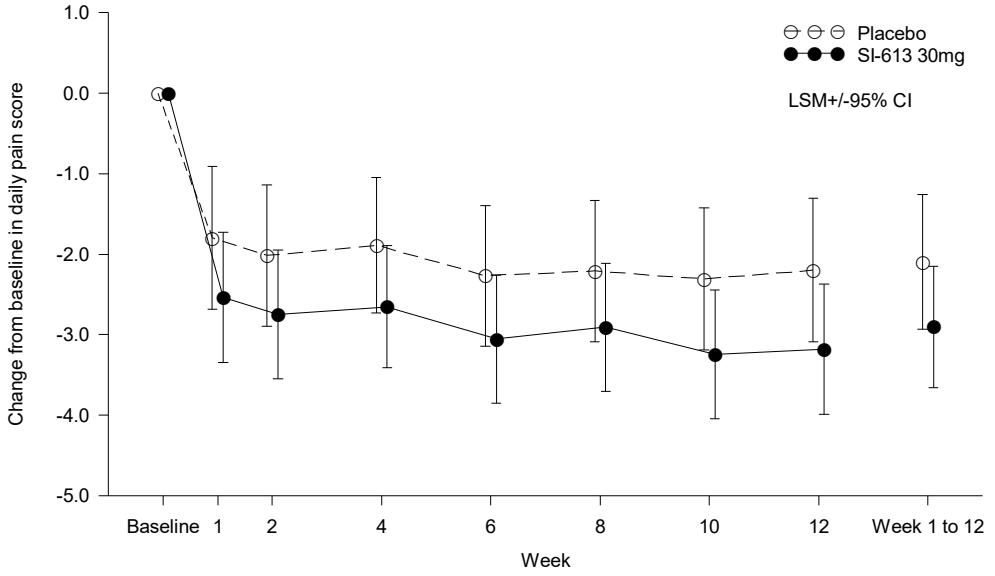
Average of 7 days prior to week 0 as baseline and average of observed data from last visit prior to this visit as the value of each timepoint except baseline.
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures. Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-2 引用〕

図 2.7.6.5-2. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（肩関節）



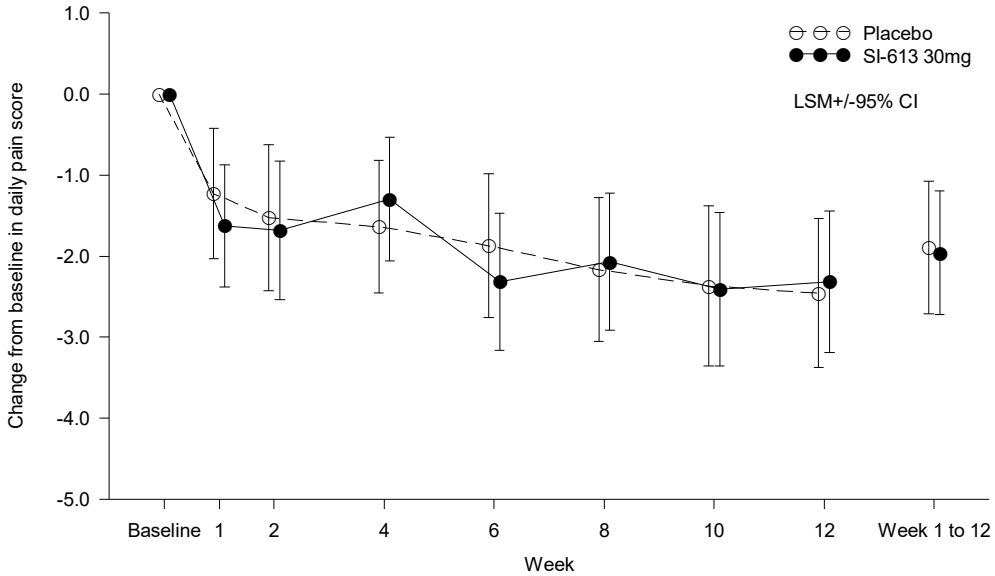
Average of 7 days prior to week 0 as baseline and average of observed data from last visit prior to this visit as the value of each timepoint except baseline.
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures. Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-3 引用〕

図 2.7.6.5-3. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（肘関節）



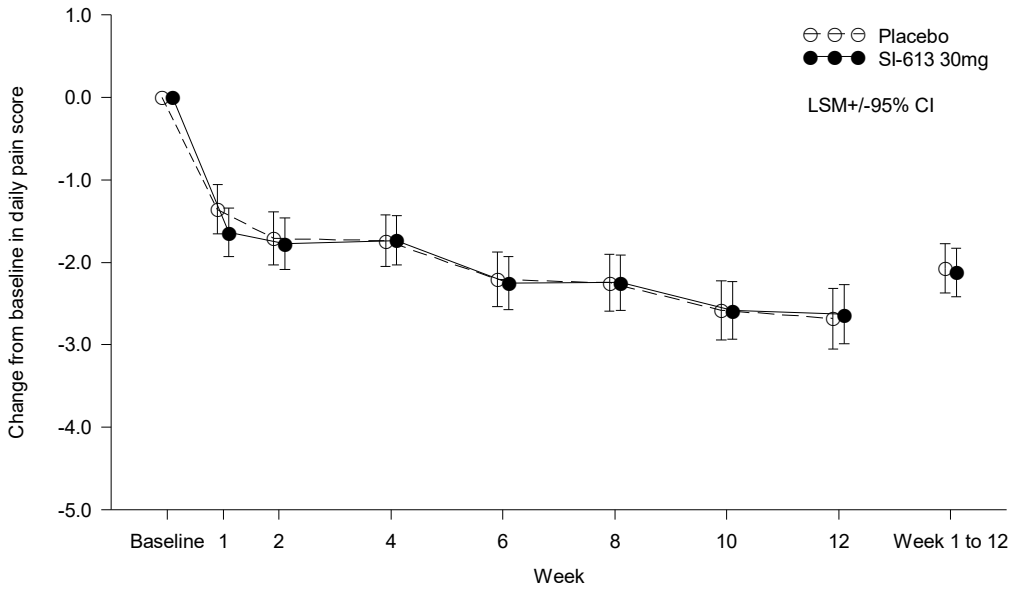
Average of 7 days prior to week 0 as baseline and average of observed data from last visit prior to this visit as the value of each timepoint except baseline.
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures. Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-4 引用〕

図 2.7.6.5-4. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（股関節）



Average of 7 days prior to week 0 as baseline and average of observed data from last visit prior to this visit as the value of each timepoint except baseline.
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures. Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-5 引用〕

図 2.7.6.5-5. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（足関節）



Average of 7 days prior to week 0 as baseline and average of observed data from last visit prior to this visit as the value of each timepoint except baseline.
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures. Week 1 to 12 shows the average of the changes from baseline over each timepoint.
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-6 引用〕

図 2.7.6.5-6. 被験者日誌による痛みのベースラインから 12 週までの測定値の推移（全関節）

2.7.6.5.5.2 副次評価項目

（1） 部位特異的評価指標

1） Shoulder 36（肩関節）

Shoulder 36 の各ドメイン（疼痛、可動域、筋力、健康感、日常生活機能及びスポーツ能力）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 解析を行った。なお、Shoulder 36 は数値が大きいほど状態が良いことを示す numeric rating scale（NRS）（0～4）による評価指標であり、いずれのドメインも 0～4 のスコアである。

各ドメインの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は、いずれのドメイン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、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 群で変化量が大きかった。疼痛、可動域、健康感及びスポーツ能力では、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が同じ又は小さかった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.1.1〕。

2） PREE-J（肘関節）

PREE-J（肘関節）の各項目（痛み、機能、特定の動作、通常の動作及び総合）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 解析を行った。なお、PREE-J は、数値が小さいほど状態が良いことを示す NRS（0～10）による評価指標であり、痛み及び機能は 0～50 のスコア、特定の動作は 0～110 のスコア、通常の動作は 0～40 のスコア、総合は 0～100 のスコアである。

各項目の初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均は、いずれの項目においても両群とも 0 より小さく、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 群で変化量が小さかった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.1.2〕。

3） WOMAC（股関節）

WOMAC（股関節）の各項目（WOMAC A（痛み）、WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度）及び全項目の平均）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 解析を行った。なお、WOMAC は数値が小さいほど状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標であり、いずれの項目も 0～100 mm のスコアである。

各項目の初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均は、いずれの項目においても両群とも 0 より小さく、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、WOMAC A（痛み）で−9.2（−17.1, −1.4）、WOMAC B（こわばり）で−7.8（−15.5, 0.0）、WOMAC C（日常行動の困難度）で−9.9（−17.5, −2.3）、全項目の平均（総合）で−9.7（−17.2, −2.2）であり、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、投与群間に有意差が認められた（WOMAC A：p = 0.022、WOMAC B：p = 0.049、WOMAC C：p = 0.012 及び全項目の平均：p = 0.012）〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.1.3〕。

4） SAFE-Q（足関節）

SAFE-Q の下位尺度（痛み・痛み関連、身体機能・日常生活の状態、社会生活機能、靴関連、全体的健康感及びスポーツ）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 解析を行った。なお、SAFE-Q は数値が大きいほど状態が良いことを示す NRS（0～4）及び 10 cm VAS による評価指標であり、いずれの下位尺度も 0～100 のスコアである。このうちスポーツについては、スポーツをしている場合のみ回答する下位尺度である。

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 群で変化量が大きかった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.1.4〕。

（2） 可動域

対象関節ごとの可動域について、各時期のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した。

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について、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の平均値は、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、可動域の改善に一貫した結果は認められなかった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.2〕。

（3） 改善患者割合

改善患者について、初回投与後から 12 週間の GEE 解析よりオッズ比を算出した。なお、被験者日誌による対象部位の痛みがベースラインから 30%以上改善した被験者を改善患者とした。

初回投与後 12 週におけるプラセボ群及び SI-613 30 mg 群での改善患者割合は、肩関節では 70.5%（31/44）及び 56.8%（25/44）、肘関節では 66.7%（16/24）及び 64.0%（16/25）、股関節では 45.2%（19/42）及び 68.2%（30/44）、足関節では 57.1%（16/28）及び 51.7%（15/29）であった。

プラセボ群に対する SI-613 30 mg 群の初回投与後 12 週間の平均オッズ比（95%信頼区間）は、肩関節で 0.73（0.36, 1.50）、肘関節で 0.52（0.18, 1.51）、股関節で 2.23（1.12, 4.44）、足関節で 0.97（0.41, 2.29）であり、股関節では点推定値が 1 を上回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p = 0.022）。

肩、肘、股及び足関節合計では、初回投与後 12 週における改善患者割合はプラセボ群で 59.4%（82/138）、SI-613 30 mg 群で 60.6%（86/142）、プラセボ群に対する SI-613 30 mg 群の初回投与後 12 週間の平均オッズ比（95%信頼区間）は 1.01（0.69, 1.49）であった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.3〕。

（4） 被験者による全般的評価

被験者による全般的評価スコアについて、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 解析を行った。なお、被験者による全般的評価スコアは、数値が小さいほど状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標である。

被験者による全般的評価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、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−20.1 mm 及び−20.2 mm 並びに−0.1 mm（−6.7, 6.4 mm）、肘関節では−29.9 mm 及び−26.2 mm 並びに 3.7 mm（−7.6, 15.0 mm）、股関節では−25.7 mm 及び−35.5 mm 並びに−9.9 mm（−17.9, −1.8 mm）、足関節では−21.3 mm 及び−21.7 mm 並びに−0.3 mm（−10.4, 9.7 mm）であり、肩関節、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 mm 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 = 0.017）。

肩、肘、股及び足関節合計では、それぞれ−21.7 mm 及び−23.6 mm 並びに−1.9 mm（−6.1, 2.3 mm）であった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.4〕。

（5） 医師による全般的評価

医師による全般的評価スコアについて、初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。なお、医師による全般的評価スコアは、数値が小さいほど状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標である。

医師による全般的評価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、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−19.9 mm 及び−20.5 mm 並びに−0.5 mm（−7.1, 6.0 mm）、肘関節では−25.8 mm 及び−20.1 mm 並びに 5.7 mm（−4.1, 15.6 mm）、股関節では−23.8 mm 及び−27.6 mm 並びに−3.8 mm（−10.6, 3.0 mm）、足関節では−24.2 mm 及び−25.0 mm 並びに−0.8 mm（−9.5, 7.8 mm）であり、肩関節、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 mm を下回った。

肩、肘、股及び足関節合計では、それぞれ−22.2 mm 及び−22.5 mm 並びに−0.4 mm（−4.1, 3.4 mm）であった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.5〕。

（6） SF-36

SF-36 サマリースコアについて、初回投与後 12 週でのベースラインからの変化量に関する共分散分析を行った。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、MCS 及び RCS では、ベースライン値がそれぞれ 50.6～56.0 及び 45.2～51.2 であり、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 QOL の低下は認められなかった。SF-36 サマリースコアの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、MCS は肩関節では 0.5（−2.5, 3.5）、肘関節では−2.3（−6.6, 2.0）、股関節では−0.1（−2.6, 2.4）、足関節では 0.9（−2.6, 4.4）、肩、肘、股及び足関節合計では 0.0（−1.5, 1.6）であり、RCS は肩関節では−1.2（−5.7, 3.3）、肘関節では−3.8（−8.6, 1.1）、股関節では 2.8（−1.5, 7.1）、足関節では−2.5（−9.0, 4.0）、肩、肘、股及び足関節合計では−0.6（−3.0, 1.9）であり、PCS は肩関節では−2.0（−5.7, 1.7）、肘関節では 3.6（−1.4, 8.6）、股関節では 4.1（0.0, 8.3）、足関節では 2.4（−3.2, 7.9）、肩、肘、股及び足関節合計では 1.7（−0.5, 3.8）であった。PCS では肘関節、股関節及び足関節で、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を上回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p = 0.049）〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.6〕。

（7） EQ-5D

EQ-5D の QOL 値及び VAS 値について、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共分散分析を行った。なお、EQ-5D 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、QOL 値は 0～1 のスコア、VAS 値は 0～100 のスコアである。

EQ-5D の QOL 値について、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、肩関節では−0.0252（−0.0691, 0.0186）、肘関節では−0.0364（−0.1081, 0.0353）、股関節では 0.0704（0.0172, 0.1236）、足関節では 0.0028（−0.0636, 0.0692）、肩、肘、股及び足関節合計では 0.0108（−0.0173, 0.0389）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 を上回った。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p = 0.010）。

EQ-5D の VAS 値について、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、肩関節では−3.1（−9.8, 3.7）、肘関節では−2.1（−10.6, 6.4）、股関節では 6.4（−1.8, 14.6）、足関節では 0.4（−8.0, 8.9）、肩、肘、股及び足関節合計では 0.9（−3.1, 4.8）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 を上回った〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.7〕。

（8） アセトアミノフェンの消費量

初回投与後 12 週又は中止日までに 1 度でもアセトアミノフェンを使用した被験者のプラセボ群及び SI-613 30 mg 群での割合は、肩関節では 62.2%（28/45）及び 64.4%（29/45）、肘関節では 52.0%（13/25）及び 92.0%（23/25）、股関節では 68.2%（30/44）及び 67.4%（31/46）、足関節では 66.7%（20/30）及び 60.0%（18/30）、肩、肘、股及び足関節合計では 63.2%（91/144）及び

69.2%（101/146）であった。肘関節では、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群でアセトアミノフェンを使用した被験者の割合が高かった。

初回投与後 12 週又は中止日までのアセトアミノフェンの平均 1 日消費量は、肩関節ではプラセボ群で 284.9 mg／日、SI-613 30 mg 群で 249.0 mg／日、肘関節ではプラセボ群で 173.8 mg／日、SI-613 30 mg 群で 232.4 mg／日、股関節ではプラセボ群で 171.9 mg／日、SI-613 30 mg 群で 189.7 mg／日、足関節ではプラセボ群で 153.3 mg／日、SI-613 30 mg 群で 235.8 mg／日、肩、肘、股及び足関節合計ではプラセボ群で 203.7 mg／日、SI-613 30 mg 群で 224.8 mg／日であった〔5.3.5.1-4 11.4.1.2.8〕。

2.7.6.5.5.3 部分集団の検討

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以下の部分集団で要約統計量を算出し、主要解析と同様に MMRM 解析を行った。初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差及び 95%信頼区間のフォレストプロットを図 2.7.6.5-7、図 2.7.6.5-8、図 2.7.6.5-9、図 2.7.6.5-10、図 2.7.6.5-11 に示した。

- 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

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か又は小さかった。

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か又は小さかった。

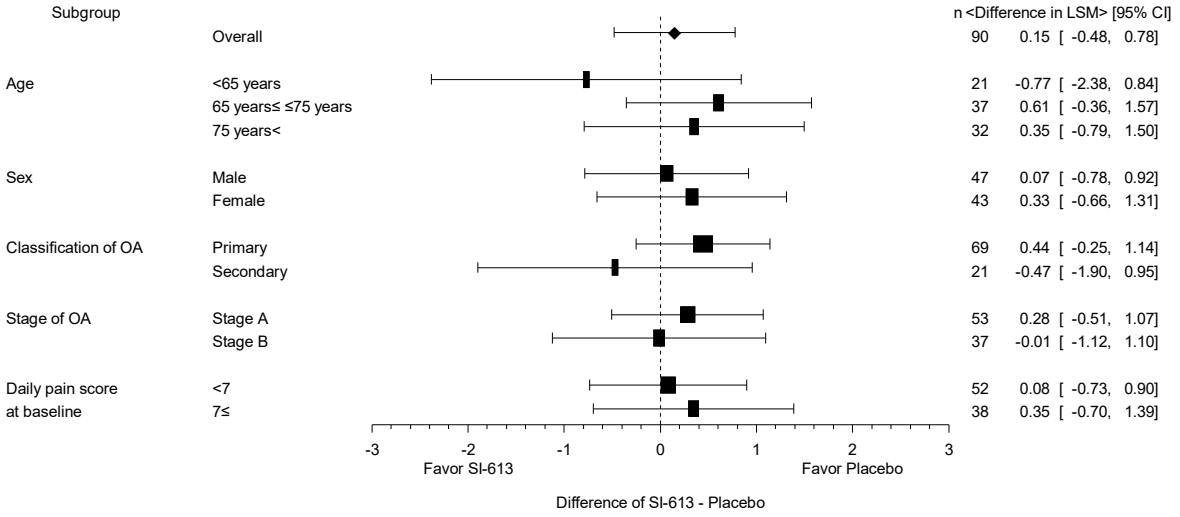
股関節では、年齢のカテゴリ別における 75 歳超を除き、いずれの部分集団のカテゴリにおいても、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で被験者日誌による対象部位の痛みのベースラインからの変化量が大きかった。

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か又は小さかった。

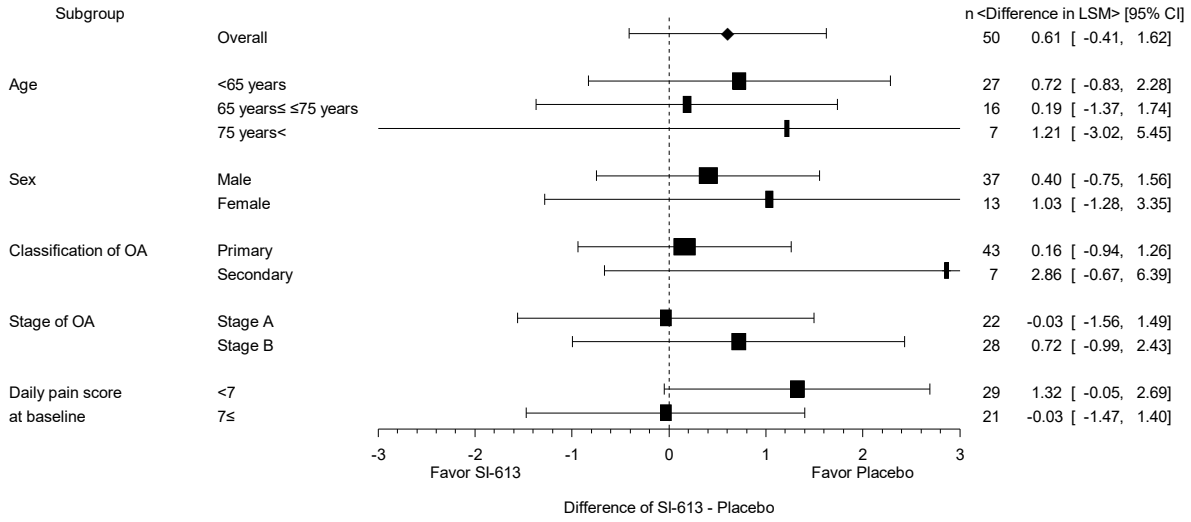
以上、被験者日誌による対象部位の痛みがプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きく変化した部分集団のカテゴリは、対象関節間で異なり、カテゴリ別の変化量に一貫した傾向は認められなかった。

肩、肘、股及び足関節合計では、年齢のカテゴリ別における 65 歳未満、性別における女性、OA の分類別における二次性、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 以上で、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か又は小さかった。



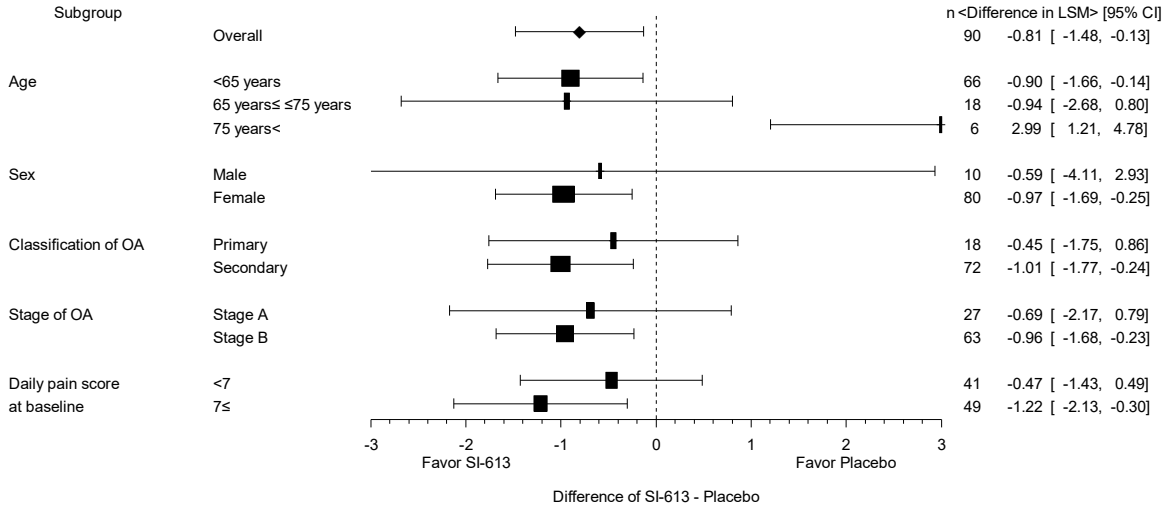
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures.
Stage of OA:Stage A: KL grading score (Grade 2), Stage B: KL grading score (Grade 3)
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-8 改編〕

図 2.7.6.5-7. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（肩関節）



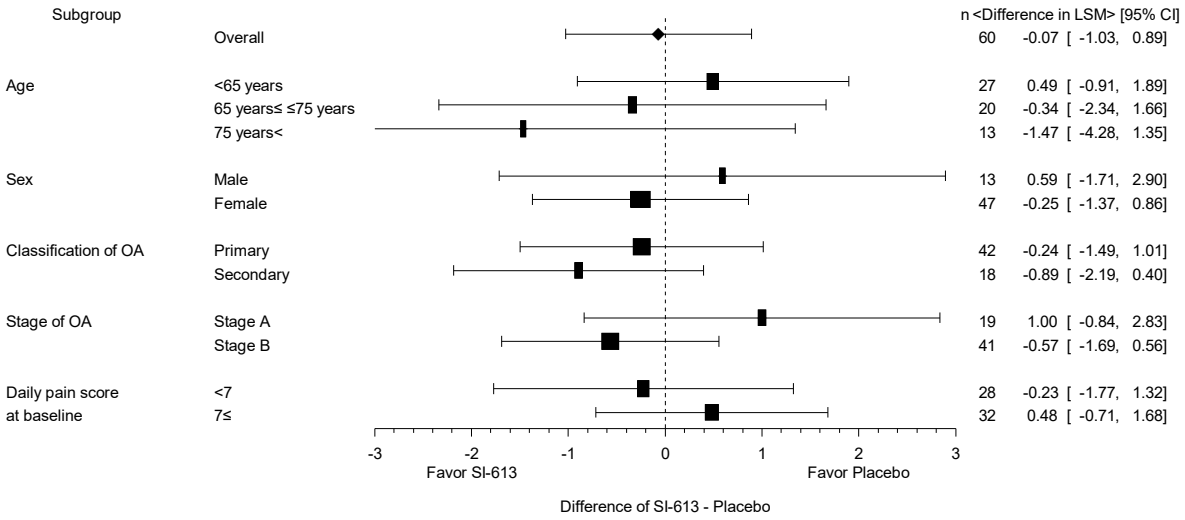
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures.
Stage of OA: Stage A: KL grading score (Grade 2), Stage B: KL grading score (Grade 3)
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-9 改編〕

図 2.7.6.5-8. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（肘関節）



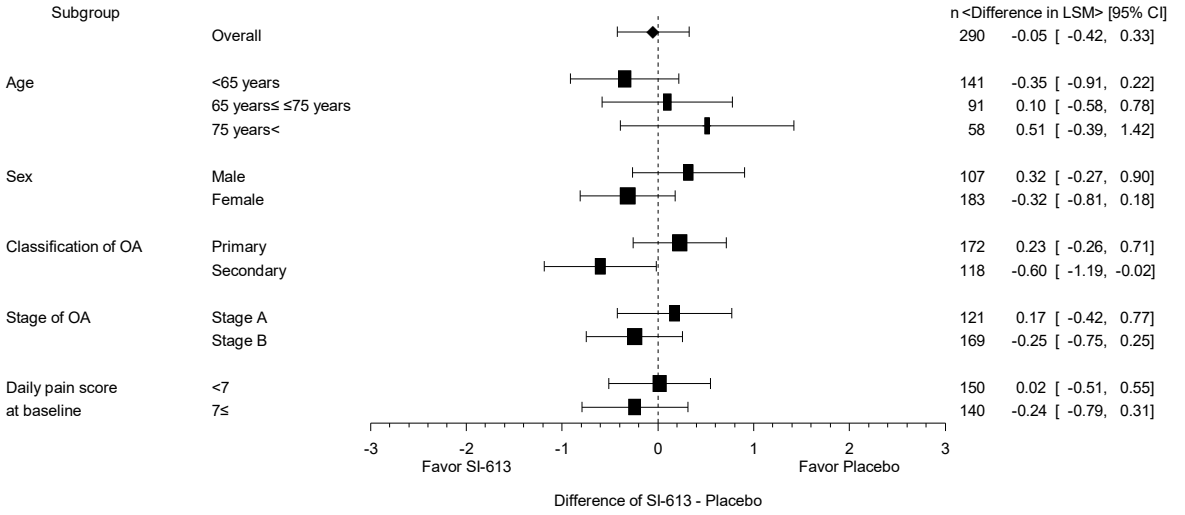
The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures.
Stage of OA: Stage A: stage of hip OA (Early stage), Stage B: stage of hip OA (Advanced stage)
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-10 改編〕

図 2.7.6.5-9. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（股関節）



The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures.
Stage of OA: Stage A: stage of ankle OA (Stage 1/ Stage 2), Stage B: stage of ankle OA (Stage 3).
〔5.3.5.1-4 Figure 11.4-11 改編〕

図 2.7.6.5-10. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（足関節）



The changes from baseline were estimated by mixed model for repeated measures.
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 11.4-12 改編〕

図 2.7.6.5-11. 各部分集団での被験者日誌の痛みスコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（全関節）

2.7.6.5.6 安全性の結果

2.7.6.5.6.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

本治験の有害事象の要約を表 2.7.6.5-4 に示した。

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）に発現した。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）に発現した。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）に発現した。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）に発現した。肩、肘、股及び足関節合計で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。

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）に発現した。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、いずれの投与群でも認められなかった。

治験薬投与部位に発現した有害事象は、プラセボ群で 4.9%（7/144）、SI-613 30 mg 群で 6.8%（10/146）に認められた。治験薬投与部位に発現した副作用は、プラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 1.4%（2/146）に認められた。

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）に発現した。消化管障害に関連する副作用は、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は、プラセボ群で 3.5%（5/144）、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）に発現した。過敏症に関連する副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

アナフィラキシーに関連する有害事象は、プラセボ群で 2.8%（4/144）、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）に発現した。アナフィラキシーに関連する副作用は、プラセボ群では認められず、SI-613 30 mg 群で 0.7%（1/146）に発現した。

重度の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.5-4. 有害事象の要約

	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
TEAEs	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 TEAE	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (4.0)	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)	3 (2.1)
Treatment-related serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Significant TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-related significant TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs occurred at injection site	0	3 (6.7)	2 (8.0)	0	2 (4.5)	3 (6.5)	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (4.9)	10 (6.8)
Treatment-related TEAEs occurred at injection site	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (1.4)
Gastrointestinal disorders[b]	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Treatment-related gastrointestinal disorders[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity[b]	3 (6.7)	3 (6.7)	1 (4.0)	0	0	1 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	5 (3.5)	5 (3.4)
Treatment-related hypersensitivity[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anaphylactic reaction[b]	2 (4.4)	1 (2.2)	2 (8.0)	0	0	3 (6.5)	0	1 (3.3)	4 (2.8)	5 (3.4)
Treatment-related anaphylactic reaction[b]	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
TEAEs by severity[c]										
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
Treatment-related TEAEs by severity[c]										
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	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
a: TEAEs leading to study drug withdrawal are defined as significant TEAEs.
b: Standardised MedDRA Queries (Broad Scope). Gastrointestinal disorders indicate gastrointestinal perforation, ulceration, haemorrhage or obstruction.
c: 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 12.2-1 引用〕

(2) 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.5-5 に示した。

肩、肘、股及び足関節合計で、有害事象の発現頻度はプラセボ群で 36.1%（52/144）、SI-613 30 mg 群で 49.3%（72/146）であった。

肩、肘、股及び足関節合計で 2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎がプラセボ群で 9.0%（13/144）、SI-613 30 mg 群で 14.4%（21/146）、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）、関節痛がプラセボ群で 2.8%（4/144）、SI-613 30 mg 群で 0.7%（1/146）、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）であった。

これらの有害事象のうち、上咽頭炎、注射部位関節痛、悪心及び動悸は、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。また、対象関節別で、股関節における上咽頭炎（プラセボ

群で 9.1%（4/44）、SI-613 30 mg 群で 17.4%（8/46））、悪心（プラセボ群で認められず、SI-613 30 mg 群で 8.7%（4/46））及び足関節における上咽頭炎（プラセボ群で 6.7%（2/30）、SI-613 30 mg 群で 20.0%（6/30））は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で発現頻度が高く、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 2.7.6.5-5. 有害事象一覧

	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
		SI-613		SI-613		SI-613		SI-613		SI-613
器官別大分類	Placebo	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo	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)

n (%)
MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 12.2-2 改編〕

表 2.7.6.5-5. 有害事象一覧（続き）

	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
器官別大分類	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
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)
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

n (%)
MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.1-4 Table 12.2-2 改編〕

表 2.7.6.5-5. 有害事象一覧（続き）

	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
器官別大分類 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
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
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)
靭帯捻挫	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 12.2-2 改編〕

（3） 副作用

副作用の発現頻度を表 2.7.6.5-6 に示した。

肩、肘、股及び足関節合計で、副作用の発現頻度はプラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 4.1%（6/146）であった。

いずれの投与群においても 2%以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.5-6. 副作用一覧

	Shoulder		Elbow		Hip		Ankle		Total	
器官別大分類 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 12.2-3 改編〕

（4） 重症度別の有害事象及び副作用

肩、肘、股及び足関節合計で、重症度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、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）で、重度はいずれの投与群でも認められなかった。

重症度別の副作用の発現頻度は、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）であり、中等度並びに重度はいずれの投与群で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での投与群間で、重症度に特記すべき違いは認められなかった。

（5） 発現時期別の有害事象及び副作用

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。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。

いずれかの発現時期に、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（プラセボ群で 2.9%～3.5%、SI-613 30 mg 群で 3.5%～7.6%）、注射部位関節痛（プラセボ群 0.7%～1.4%、SI-613 30 mg 群 2.1%～3.4%）及び悪心（プラセボ群 0%、SI-613 30 mg 群 0.7%～2.8%）であった。いずれの投与群でも、これらの有害事象の発現頻度に特記すべき傾向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、有害事象の発現時期別の発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。

肩、肘、股及び足関節合計で、発現時期別の副作用の発現頻度は、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 0.7%（1/144）及び 1.4%（2/146）、4 週投与後～8 週投与前が 0%（0/144）及び 2.8%（4/145）、8 週投与後以降が 0%（0/140）及び 1.4%（2/144）であった。いずれの投与群でも、副作用の発現時期に特記すべき傾向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、副作用の発現時期別の発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。いずれかの発現時期に、いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用は認められなかった。

（6） 投与当日に発現した有害事象及び副作用

肩、肘、股及び足関節合計で、いずれかの投与時期の投与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、投与時期による差はなかった。いずれかの投与群で 2%以上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）であった。その他、2%未満の有害事象も含め、対象関節別の有害事象の発現頻度は股関節及び足関節でプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で高かった。投与当日に発現した有害事象は、プラセボ群に発現した中等度の声帯白斑症及び SI-613 30 mg 群に発現した中等度の鼻出血を除き、いずれも軽度であった。また、未回復のまま治験を中止したプラセボ群の声帯白斑症及び SI-613 30 mg 群の感覚鈍麻を除き、いずれも薬剤等による治療により、又は処置なく回復した。

肩、肘、股及び足関節合計で、いずれかの投与時期の投与当日に発現した副作用の発現頻度は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/144）及び 2.7%（4/146）であった。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 0.7%（1/144）、0%（0/142）、0%（0/140）、SI-613 30 mg 群で 0.7%（1/146）、2.1%（3/145）、1.4%（2/142）であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用はなく、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、振戦、動悸、呼吸困難、悪心、注射部位関節腫脹、倦怠感及び発熱が各 0.7%（1/146）であった。これら投与当日に発現した副作用は、いずれも軽度であり、処置なく回復した。

（7） 注目すべき有害事象及び副作用

注目すべき有害事象を以下のとおり定義した。

- 治験薬投与部位に発現した有害事象：
  症例報告書の「投与部位に発現した有害事象ですか」が「Yes」の有害事象
- 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 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
- 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

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は、プラセボ群で 4.9%（7/144）、SI-613 30 mg 群で 6.8%（10/146）であった。プラセボ群に発現した有害事象は、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）であり、SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は、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）であった。重篤な有害事象及び重要な有害事象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。

治験薬投与部位に発現した副作用は、プラセボ群で 0.7%（1/144）、SI-613 30 mg 群で 1.4%（2/146）であった。プラセボ群に発現した副作用は、注射部位関節痛が 0.7%（1/144）であり、SI-613 30 mg 群に発現した副作用は、筋骨格痛及び注射部位関節腫脹が各 0.7%（1/146）であった。対象関節間及びそれぞれの対象関節での投与群間で、副作用の発現頻度に特記すべき違いは認められなかった。

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 群で腹部不快感が 0.7%（1/146）に発現した。なお、重篤な有害事象及び重要な有害事象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。消化管障害に関連する副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

肩、肘、股及び足関節合計で、過敏症に関連する有害事象は、プラセボ群で 3.5%（5/144）、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）であった。プラセボ群に発現した有害事象は、口内炎、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び注射部位湿疹が各 0.7%（1/144）であり、SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は、喘息が 1.4%（2/146）、結膜炎、季節性アレルギー及びそう痒症が各 0.7%（1/146）であった。重篤な有害事象及び重要な有害事象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。過敏症に関連する副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

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は、プラセボ群で 2.8%（4/144）、SI-613 30 mg 群で 3.4%（5/146）であった。プラセボ群に発現した有害事象は、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び血圧低下が各 0.7%（1/144）であり、SI-613 30 mg 群に発現した有害事象は、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）であった。重篤な有害事象及び重要な有害事象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。

アナフィラキシーに関連する副作用は、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）に発現した。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定されたが、軽度であり、バイタルサインに大きな変化はなく、薬剤等による処置なく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。

（8） 死亡及びその他の重篤な有害事象及び副作用

本治験では、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.5-7 に示した。

重篤な有害事象は、肩関節のプラセボ群で硬膜下血腫が 1 例、肩関節の SI-613 30 mg 群で小脳出血が 1 例、肘関節の SI-613 30 mg 群で橈骨骨折が 1 例、股関節の SI-613 30 mg 群で虚血性大腸炎が 1 例に認められた。いずれの事象も重症度は中等度、転帰は軽快又は回復、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5-7. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧

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	プラセボ 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〕

＜重篤な有害事象の個別症例の詳細〔5.3.5.1-4 12.3.2.2〕＞

1） SI-613 30 mg 群

a) 被験者番号：[redacted]-08

対象関節：肩関節

有害事象名：小脳出血（症例報告書の記載名：Cerebellar hemorrhage）

被験者背景：男性、70 歳、アジア人、身長：16[redacted]3 cm、体重：7[redacted]0 kg

既往歴：なし、合併症：高血圧、心房細動、高脂血症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）及び 4 週（初回投与後 22 日）の計 2 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ジソピラミド、ニフェジピン、ベザフィブラート、ワルファリンカリウム、メチルジゴキシン

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	治験薬初回投与。有害事象の発現なく経過。
初回投与後 22 日	治験薬 2 回目投与。有害事象の発現なく経過。
初回投与後 61 日	初回投与後 57 日 2 時 40 分頃頭痛と吐気が発現し、呂律障害も認めたため救急要請。小脳出血のため他院に緊急入院したと被験者家族より電話連絡あり。手術の適応なく、内科的治療にて経過観察中。
初回投与後 65 日	被験者家族に電話連絡し、以下の情報を入手。 意思疎通は図れるが呂律障害が残存、ふらつきもあり一人では歩行できない状態。リハビリテーションと心房細動に対するカテーテル治療のため、1 箇月程度の入院が必要とのこと。 以上のことから、治験は一時中断とし、被験者の状態や治験継続の意向確認を行ったうえで、治験再開又は中止について検討していくこととした。
初回投与後 86 日	被験者本人より、本日退院した旨の電話連絡あり。 軽度の呂律障害は残存するが、ほぼ入院前の生活状態に近づいているとの情報を入手。 被験者本人は治験を中止したいとの意向を表明。 中止時検査について口頭での同意を得た。
初回投与後 92 日	中止時検査のため来院。日常生活動作は自立しており、軽度の呂律障害はあるが会話に支障はなく、中止時の規定検査項目を全て実施できた。（転帰：軽快） 今回の事象に関しては、治験薬との因果関係はないと判断したため、追跡調査は不要とした。
初回投与後 113 日	入院加療を行っていた他院の医師より、診療情報提供書を入手。 高血圧による小脳出血（血腫の大きさ 1.5 × 2 × 2 cm 程度）のため、薬剤による降圧管理を実施。明らかな出血拡大や後遺症もなく症状安定し、初回投与後 86 日に自宅退院したとの内容であった。

治験責任医師の見解：既往に高血圧があり、抗凝固薬も内服中のため小脳出血を発症したと考えられる。治験薬の注射は患部への限局的な効果であり、薬物の性質上、血

圧の上昇や抗凝固薬の薬効への影響はないと考える。プラセボ投与の可能性を含め、小脳出血と治験薬との因果関係は否定する。

治験依頼者の見解 ：治験責任医師は、既往症に高血圧があり、抗凝固薬の併用による可能性を考え、治験薬との因果関係はないと判断している。治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

b) 被験者番号：[redacted]-05

対象関節：肘関節

有害事象名：橈骨骨折（症例報告書の記載名：Right radius styloid fracture）

被験者背景：男性、76 歳、アジア人、身長：16[redacted]0 cm、体重：6[redacted]0 kg

既往歴：脊椎すべり症、関節内遊離体、肘部管症候群、尺骨神経麻痺

合併症：高血圧、脂質異常症、良性前立腺肥大症、脊髄症、慢性胃炎、高血糖、OA

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 29 日）及び 8 週（初回投与後 57 日）の計 3 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：イトプリド塩酸塩、エゼチミブ、シロドシン、ロスバスタチンカルシウム、ランソプラゾール、アムロジピンベシル酸塩

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	治験薬初回投与（右肘関節腔内注射）。
初回投与後 78 日	14:30 に被験者本人より治験協力者へ電話連絡があり、以下を聴取。 被験者は農業を営んでおり、初回投与後 75 日の 14:30 頃、右手首を機械に挟み、右手首を受傷し他院を受診。右手首に骨折及び外傷あり。右手首の外傷を縫合したとのことだが詳細は不明。経過観察のため、同日に入院。本日夕方、骨折肢をギプス固定の予定。
初回投与後 81 日	13:00 に被験者本人より治験協力者へ電話連絡があり、以下を聴取。 初回投与後 79 日に退院し、現在は自宅療養中。薬剤処方はなく、骨折部位の痛みもなく状態は安定。
初回投与後 85 日	最終来院（12 週）。右手首はギプス固定中ではあるが、肘の診察等に支障をきたすことなく 12 週の規定項目を全て実施。（転帰：軽快） 今回の右手首の受傷に関しては、治験薬との因果関係はないため、追跡調査は不要とした。
初回投与後 197 日	右手首の受傷時の治療を担当した他院医師より診療情報提供書を入手。 追加情報により、受傷時の診断名及び処置方法が明確となった。 診断名は、右橈骨茎状突起骨折。処置方法として、初回投与後 75 日受診時に洗浄、デブリードマン施行後にシーネ固定。初回投与後 78 日にシーネ固定からギプス固定に変更。骨折は保存的加療の方針とした。初回投与後 79 日の退院後の診察は、自宅に近い他院へ依頼したという内容であった。

治験責任医師の見解：本事象は、偶発的な事故による受傷であり治験薬との因果関係はないと初回投与後 85 日に判断した。治験薬のシリンジの破損は認めなかった。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、偶発的な事故による受傷であり、治験薬との因果関係はないと判断している。治験依頼者としても治験責任医師の判断は妥当と考え、関連なしと判断する。

c)　**被験者番号：[redacted]07**

対象関節：股関節

有害事象名：虚血性大腸炎（症例報告書の記載名：Ischemic enteritis）

被験者背景：女性、67 歳、アジア人、身長：15[redacted]6 cm、体重：6[redacted]7 kg

既往歴：なし、合併症：OA、筋骨格硬直

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 43 日）及び 8 週（初回投与後 57 日）の計 3 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	治験薬初回投与。
初回投与後 15 日	治験規定の 2 週目来院。安全性に問題ないことを確認した。
初回投与後 26 日	午後から下痢を認める。晩に下血に移行したため、他医を受診。 診察後、アセトアミノフェン及び酸化マグネシウムを処方され帰宅。
初回投与後 27 日	午前中に下血が治まらず、悪化傾向にあったため、再度他医を受診。 絶飲食、点滴（維持液、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸）にて入院加療。酪酸菌製剤処方。
初回投与後 28 日	下痢及び下血が治まる。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸終了。
初回投与後 29 日	大腸内視鏡検査実施（ペンタゾシン、ミダゾラム）。 腸炎と縦走潰瘍を認めた旨を入院中の他院より電話で聴取。
初回投与後 32 日	初回投与後 29 日に聴取した情報について、追加情報を入手。 食事開始（おかゆからスタート）。
初回投与後 33 日	持続点滴を終了。
初回投与後 36 日	被験者が他院の医師より生検結果の説明を受け、何もなかったと説明された旨の電話連絡あり。 入院先の他院より診療情報調査用紙を入手し、上記経過内容と相違ないことを確認。 酪酸菌製剤終了。
初回投与後 39 日	被験者より初回投与後 37 日に退院したことを聴取。
初回投与後 43 日	医師が診察で治験継続に問題がないことを確認し、治験薬 2 回目投与。
初回投与後 48 日	被験者来院。治験薬投与後の評価にて、異常は認められず。
初回投与後 57 日	治験薬 3 回目投与。初回投与後 50 日に他院を再診した際に、異常はないので今後の来院は不要と伝えられた旨を聴取。（転帰：回復）
初回投与後 88 日	治験薬 2 回目投与以降に事象が再発現しなかったことを確認し、調査を終了。

治験責任医師の見解：虚血性腸炎は、治験薬2回目投与以降、再現性が確認されなかったことから偶発的事象と考える。上記理由より、因果関係は否定できると考える。投与手技又は機器部分の不具合による有害事象ではない。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、投与手技によるものでなく、また治験薬との因果関係はないと判断している。治験薬との関連性を積極的に疑う情報はなく、被験者の体質等偶発的な事象と考え、治験依頼者としても関連なしと判断する。

2)　プラセボ群

a)　被験者番号：[redacted]-04

対象関節：肩関節

有害事象名：硬膜下血腫（症例報告書の記載名：Traumatic chronic subdural hematoma）

被験者背景：男性、72歳、アジア人、身長：15[redacted]8 cm、体重：6[redacted]6 kg

既往歴：なし、合併症：椎間板突出、緊張性膀胱、良性前立腺肥大症、高脂血症、湿疹

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0週（治験薬投与開始日）、4週（初回投与後29日）及び8週（初回投与後57日）の計3回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ロキソプロフェンナトリウム水和物、タムスロシン塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩、エゼチミブ、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩

他の有害事象：発疹、上気道感染

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	治験薬初回投与（右肩関節腔内注射）。
初回投与後29日	治験薬2回目投与（右肩関節腔内注射）。
初回投与後30日	1年ごとの定期検診のため、他院の脳外科を受診。 磁気共鳴画像法（MRI）検査にて慢性硬膜下血腫の所見が認められた。神経症状はなし。 昨年までの検査では異常所見は認められていない。
初回投与後31日	画像データ持参にて、治験実施医療機関の脳神経外科を紹介受診。 歩行障害を発現しており、穿頭洗浄術を施行する方針となり、本日入院。 本日をもって治験中止。 リドカイン塩酸塩・アドレナリン＋リドカイン塩酸塩水和物による局所麻酔にて左頭部穿頭洗浄ドレナージ術を施行。 セファゾリンナトリウム1 g静注投与開始。アセトアミノフェン1000 mg静注投与。 持参薬、タムスロシン塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩、エゼチミブを夕方から中止。

初回投与後日数	内容
初回投与後 32 日	術後トラブルなく経過、頭部 CT 検査にて所見なし。 ドレーン抜去、抜去後も出血なし。頭痛なし、嘔吐なし。
初回投与後 33 日	昼より、タムスロシン塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩、エゼチミブ、五苓散エキス、柴苓湯エキス、トラネキサム酸を内服開始。 バイタルサイン安定、頭痛なし、嘔吐なし、ふらつきなし、意識清明、神経学的著変なし、創部トラブルなし。セファゾリンナトリウム 1 g 静注投与終了。
初回投与後 34 日	頭痛なし、嘔吐なし、創部トラブルなし。 アセトアミノフェン 1000 mg 静注投与。
初回投与後 35 日	頭痛なし、嘔吐なし、歩行スムーズ。
初回投与後 36 日	頭痛なし、嘔吐なし、四肢麻痺なし。 夕方より、五苓散エキス、柴苓湯エキス、トラネキサム酸中止。
初回投与後 37 日	頭痛なし、嘔吐なし、ふらつきなく歩行可能。
初回投与後 38 日	頭痛なし、嘔吐なし、創部トラブルなし、全抜糸施行。
初回投与後 39 日	頭痛なし、嘔吐なし、頭部 CT 検査にて異常なし。 治験継続可能と判断し、被験者に説明、治験継続の意志を確認。 37℃の発熱と上気道炎様の鼻汁が認められ、非ピリン系感冒剤 1 g、1 日 3 回食後 3 日分の内服を開始。
初回投与後 40 日	6 週来院。
初回投与後 41 日	術後経過良好により退院。（転帰：軽快）
初回投与後 57 日	退院後、脳神経外科術後フォロー。 頭部 CT 検査実施、異常所見なし。症状もなく経過良好。 治験評価医師及び投与医師による安全性の確認後、治験薬 3 回目（最終）投与（右肩関節腔内注射）。投与後問題なし。
初回投与後 82 日	12 週最終規定来院。症状なく経過は良好で再発はない。経過観察中のため転帰軽快のまま、本日治験終了。治験における本事象追跡調査も本日で終了。

治験責任医師の見解：本事象は、定期検診時に偶発的に認められたものである。本事象は数箇月前の頭部外傷が原因と考えられるが、明らかな外傷歴を確認できず、発症時期と治験薬投与時期との時間的関連性は不明である。

起因は外傷性であるものの、被験者に出血傾向や抗凝固剤の使用はなく、治験薬の薬理作用から出血助長による血腫形成の可能性が完全には否定できないと考えた。わずかなリスクを懸念し、初回投与後 31 日に治験薬投与を一時中止した。

しかし、薬理情報等から再考を重ねた結果、治験薬である関節腔内注射の血中濃度や全身曝露量から、影響は著しく低いと考えた。よって治験薬との因果関係は否定できる、また治験薬投与は中止せず継続は可能である、と初回投与後 39 日に判断した。

なお、コンビネーション製品の不具合は生じていない。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、頭部外傷と治験薬投与の時間的な関連は不明であるものの、治験薬の薬理・薬物動態情報から治験薬が出血を助長した可能性は著しく低いと考え、因果関係は否定できると判断している。治験依頼者としての意見に変更なく、関連なしと判断する。

（9） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

2.7.6.5.6.2 臨床検査値の評価

肩、肘、股及び足関節合計で、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。

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）であった。いずれも重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。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。

2.7.6.5.6.3 バイタルサイン

いずれの対象関節及び投与群でも、体温、血圧及び脈拍数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。バイタルサインに関する有害事象として、発熱が股関節の SI-613 30 mg 群で 2 例、高血圧が肩関節及び肘関節の SI-613 30 mg 群で各 1 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。肘関節の SI-613 30 mg 群に発現した高血圧の 1 例は中等度、その他はいずれも軽度であり、股関節の SI-613 30 mg 群に発現した発熱の 1 例の治験薬との因果関係は関連あり、その他はいずれも関連なしと判定された。

2.7.6.5.6.4 関節徒手検査

いずれの対象関節及び投与群でも、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は、プラセボ群で 0%～7.1%、SI-613 30 mg 群で 0%～4.9%であり、SI-613 30 mg 群で多く認められることはなかった。また、臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.5.6.5 X 線検査

肩、肘、股及び足関節合計で初回投与後 12 週又は中止時の対象関節の構造変化（骨棘、関節裂隙狭小化、骨硬化及び骨端変形）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%（5/46）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関連なしと判定された。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。

2.7.6.5.7 結論

主要評価項目である、被験者日誌による対象部位の痛みの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量の平均について、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。

2.7.6.6 第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

〔5.3.5.2-1 参照〕

治験の標題	SI-613 の変形性関節症患者を対象とした長期投与試験
治験責任医師名	[redacted] ほか 9 名
治験実施施設	[redacted] ほか 9 施設
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）2018 年 2 月 28 日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 III 相試験
目的	・ 主目的 OA（膝関節、肩関節、肘関節、股関節及び足関節）の患者を対象に、SI-613 30 mg を各関節腔内に 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。 ・ 副次目的 OA（膝関節、肩関節、肘関節、股関節及び足関節）の患者を対象に、SI-613 30 mg を各関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの長期投与の有効性を評価する。
治験方法	本治験は、多施設共同、非対照、非盲検試験であった。治験薬全量（3 mL）を関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与した。投与回数は 13 回、観察期間は 52 週とした。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した。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 160 例（膝関節 120 例、膝以外の対象関節 40 例） ・ 解析時 FAS：166 例（膝関節 126 例、膝以外の対象関節 40 例（肩関節 15 例、肘関節 8 例、股関節 9 例、足関節 8 例）） SAFETY：166 例（膝関節 126 例、膝以外の対象関節 40 例（肩関節 15 例、肘関節 8 例、股関節 9 例、足関節 8 例）） 【被験者数の設定根拠】 「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。
選択基準	・ 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 ・ 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 ・ 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。性別不問 ・ 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 ・ 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	・ 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 ・ 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 ・ 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） ・ 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等、関節の変形の程度が著しい患者 ・ 本治験の結果に影響を与えうる治療（薬物療法、理学療法、外科的処置及びブロック療法）を特定期間内に受けた患者 ・ 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 ・ 同意取得日から 52 週観察終了まで、適切な避妊を実施することに同意しない患者 ・ アスピリン喘息又はその既往歴がある患者 ・ HA 又は DF-Na に対し過敏症の既往歴を有する患者 ・ 本治験の結果に影響を与えうる症状又は疾患を有する患者 ・ 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） ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 過去に SI-613 の治験に参加した患者 ・ 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 ・ 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
被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 30 mg：SI-613 を 30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 なし ・ 用法・用量、投与方法 治験薬全量（3 mL）を、対象部位の関節腔内に 4 週ごとに 13 回投与した。 ・ ロット番号 SI-613 30 mg：[redacted]
治療期間	治験薬を 13 回投与（4 週ごとに計 13 回：0 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週、32 週、36 週、40 週、44 週、48 週）し、初回投与後 52 週間観察
評価基準	・ 有効性 ・ 対象部位の痛み ・ 部位特異的評価指標 ・ WOMAC（膝関節、股関節） ・ Shoulder 36（肩関節） ・ PREE-J（肘関節） ・ SAFE-Q（足関節） ・ 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 ・ 原疾患治療薬

	・ 安全性 ・ 有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と評価されたものを副作用とした。 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 ・ バイタルサイン ・ 臨床検査 ・ 関節徒手検査 ・ X 線検査
解析対象集団	・ FAS 1 度でも治験薬投与後の有効性評価を行った全ての被験者 ・ SAFETY 治験薬を投与された全ての被験者
統計手法	・ 有効性 ・ FAS を対象に、全関節及び膝関節／膝以外の対象関節について、以下の解析を行った。また、膝以外の各対象関節について同様の解析を行った。対象部位の痛み、部位特異的指標（WOMAC、Shoulder 36、PREE-J、SAFE-Q）、被験者による全般的評価、医師による全般的評価、SF-36 サマリースコア及び下位尺度、EQ-5D の QOL 値及び VAS 値について、時期別に測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。 ・ 改善患者割合について、時期別に改善患者の頻度及び割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。 ・ 原疾患治療薬について、時期別に原疾患に対する疼痛治療薬の変更内容（増量、変更なし、減量、処方不要）及びその理由のクロステーブルを作成した。初回投与後から投与後 52 週又は中止時までのいずれかの時期で、原疾患に対する疼痛治療薬を使用した被験者の頻度とその種類を算出した。また、前来院からの原疾患に対する疼痛治療薬の使用の有無及び種類、来院前 2 日間の疼痛治療薬の使用の有無について、時期別に頻度を算出した。 ・ 安全性 ・ 有害事象を MedDRA/J Version 22.0 で読み替え、SAFETY を対象に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用、膝関節又は膝以外の対象関節のいずれかで 3 例以上に発現した有害事象及び副作用、死亡に至った有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、重要な有害事象及び副作用、治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用、注目すべき有害事象及び副作用の発現割合を集計した。また、重症度別、発現時期別、初回発現時期別に、SOC 及び PT 別の有害事象及び副作用の発現割合を集計した ・ 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。

治験スケジュール：

	スクリーニング期	治療期														中止時
VISIT 名	-1 週 [a]	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	
VISIT 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
規定日(日)	-7 日目	1	15	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	
規定日の許容幅（日）	-7	0	±6	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±14	
同意取得 仮登録 [b]	●																
被験者特性	●																
被験者登録 [c]		●															
治験薬投与 [d]		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
バイタルサイン		●	●	●	●	●			●			●				●	●
臨床検査 [e]	●		●			●			●			●				●	●
免疫学的検査 [e, f]	●																
妊娠検査 [e]	●															•	•
認知機能検査 [e]	●																
対象部位の痛み	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
部位特異的 評価指標 [g]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
被験者による 全般的評価		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SF-36	●			●		●			●			●				●	●
EQ-5D	●			●		●			●			●				●	●
医師による 全般的評価		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
疼痛治療薬 の使用	◄															→	●
関節徒手検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
X 線撮影・検査 [e]	●								●							●	●
併用薬 併用療法	◄															→	●
有害事象	◄															→	●

来院時に行う全ての調査・観察及び検査項目は治験薬投与前に行う。

a：原則として、同意取得後 28 日以内に治験薬を投与する。除外基準 5・6 に該当する患者は、規定の休薬期間を経た後に被験者登録を行う。なお、休薬を要する場合は、休薬前に必ず同意を取得し、休薬完了日から 28 日以内に治験薬を投与する。

b：スクリーニングは同意取得後、開始する。同意取得には規定日の許容幅は適応しない。

c：被験者登録は、投与前検査が全て終了した後に行う。

d：治験薬投与の間隔は 13 日以上空けること。

e：0 週投与前までに結果が確認可能であれば、-14～1 日目（投与前）の間でも実施可。

f：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。

g：WOMAC（膝関節、股関節）、Shoulder 36（肩関節）、PREE-J（肘関節）、SAFE-Q（足関節）を実施する。

2.7.6.6.2 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.6-1 に示した。

スクリーニングを受けた 172 例のうち、スクリーニングで適格とされた 166 例（膝関節 126 例、肩関節 15 例、肘関節 8 例、股関節 9 例、足関節 8 例）が登録され、全例に治験薬を投与された。

登録例のうち、157 例（膝関節 120 例、肩関節 14 例、肘関節 8 例、股関節 7 例、足関節 8 例）が治験を完了した。治験を中止した被験者は 9 例（膝関節 6 例、肩関節 1 例、肘関節 0 例、股関節 2 例、足関節 0 例）であり、中止した理由の内訳は、「同意撤回」が 3 例（膝関節、肩関節及び股関節各 1 例）、「有害事象」が 2 例（膝関節及び股関節各 1 例）、「来院せず」が 2 例（膝関節）、「効果不十分」及び「選択／除外基準に抵触」が各 1 例（いずれも膝関節）であった。

表 2.7.6.6-1. 症例の内訳

	Knee	Except for knee				Total
	n (%)	n (%)	Shoulder	Elbow	Hip	Ankle	n (%)
Screened	129	43	18	8	9	8	172
Screen failure	3	3	3	0	0	0	6
Enrolled	126	40	15	8	9	8	166
Injected	126 (100)	40 (100)	15	8	9	8	166 (100)
Not injected	0	0	0	0	0	0	0
Completed	120 (95.2)	37 (92.5)	14	8	7	8	157 (94.6)
Discontinued	6 (4.8)	3 (7.5)	1	0	2	0	9 (5.4)
Withdrawal by subject	1 (0.8)	2 (5.0)	1	0	1	0	3 (1.8)
Adverse event	1 (0.8)	1 (2.5)	0	0	1	0	2 (1.2)
Lack of efficacy	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Failure to meet randomization criteria	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Lost to follow-up	2 (1.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
FAS	126 (100)	40 (100)	15	8	9	8	166 (100)
SAFETY	126 (100)	40 (100)	15	8	9	8	166 (100)

Percentages are based on the number of enrolled subjects.
〔5.3.5.2-1 Table 10.1-1 改編〕

2.7.6.6.3 人口統計学及び疾患関連の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-2 に示した。

FAS において膝、肩、肘、股及び足関節合計で、年齢（平均値 ± 標準偏差）（以下同様）は、65.9 ± 11.2 歳、性別は、女性が 69.9%（116/166）であり、BMI は 25.88 ± 4.82 kg/m^2、疼痛持続期間は 278.3 ± 324.6 週であった。OA の分類は、一次性が 91.6%（152/166）、二次性 8.4%（14/166）であり、膝以外の対象関節のうち、股関節では二次性の割合が 66.7%（6/9）と高かった。病期分類は、膝関節における KL 分類で、grade 1 が 14.3%（18/126）、grade 2 が 41.3%（52/126）、grade 3 が 34.1%（43/126）、grade 4 が 10.3%（13/126）であった。膝以外の対象関節の 40 例では、肩関節（15 例）及び肘関節（8 例）における KL 分類で、grade 1 が 13 例、grade 2 が 5 例、grade 3 が 4 例、grade 4 が 1 例、股関節（9 例）における変形性股関節症病期分類で、初期が 5 例、進行期が 3

例、末期が 1 例、足関節（8 例）における変形性足関節症病期分類で、stage 1 が 3 例、stage 2 が 1 例、stage 3 が 3 例、stage 4 が 1 例であった。ベースラインにおける対象部位の痛みは、全関節合計で 5.9 ± 1.2 であった。

表 2.7.6.6-2. 人口統計学及び他の基準値の特性

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)
Cause[a], n (%)[b]	Injury	2 (50.0)	1 (10.0)	3 (21.4)
	Cuff tear		2 (20.0)	2 (14.3)
	Meniscus injury	2 (50.0)		2 (14.3)
	Acetabular dysplasia		6 (60.0)	6 (42.9)
	Other	0	1 (10.0)	1 (7.1)
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[d], 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.
d: The zero to 10 numerical rating scale for pain intensity: 0 indicates no pain and 10 indicates worst pain.
〔5.3.5.2-1 Table 11.2-1 改編〕

2.7.6.6.4 治験薬投与の遵守状況

FAS で治験薬を 13 回全て投与された被験者は、膝関節で 94.4%（119/126）、膝以外の対象関節で 92.5%（37/40）であり、膝以外の対象関節の内訳は、肩関節で 93.3%（14/15）、肘関節で

100.0%（8/8）、股関節で 77.8%（7/9）、足関節で 100.0%（8/8）であった。治験薬を 1 回以上全量投与できなかった被験者は、膝関節で 5.6%（7/126）、膝以外の対象関節で 12.5%（5/40）であり、膝以外の対象関節の内訳は、肘関節で 37.5%（3/8）、足関節で 25.0%（2/8）で、肩関節及び股関節では、治験薬を全量投与できなかった被験者はいなかった。

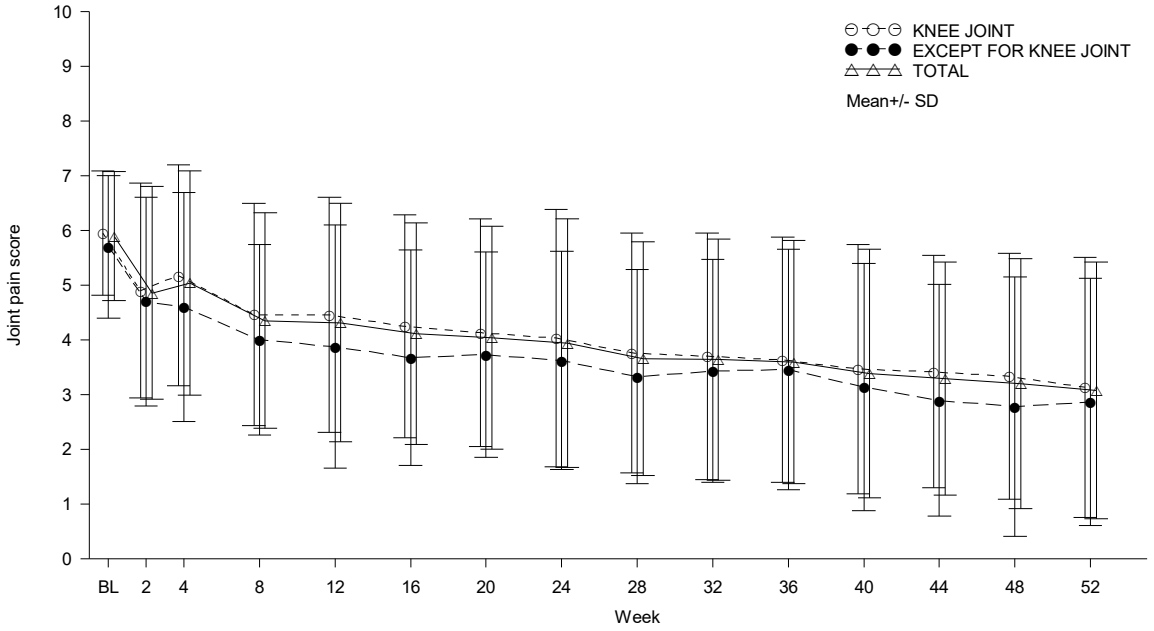
2.7.6.6.5 有効性の結果

2.7.6.6.5.1 有効性の評価項目

（1） 対象部位の痛み

FAS における対象部位の痛みの推移図を図 2.7.6.6-1 に示した。なお、対象部位の痛みは、数値が小さい方が痛みが少ないことを示す NRS（0～10）による評価指標である。

対象部位の痛みの平均値は、膝、肩、肘、股及び足関節合計（166 例）では、ベースラインで 5.9、初回投与後 2 週で 4.9 と低下し、投与後に改善が認められた。その後も徐々に低下し、初回投与後 52 週で 3.1 と改善が持続した。また、膝関節（126 例）では、ベースラインで 6.0、初回投与後 2 週で 4.9、初回投与後 52 週で 3.1 であり、膝以外の対象関節（40 例）では、ベースラインで 5.7、初回投与後 2 週で 4.7、初回投与後 52 週で 2.9 であった。対象部位の痛みの平均値は、膝関節と膝以外の対象関節のいずれも初回投与から徐々に低下し、初回投与後 52 週まで改善が持続した。なお、膝関節以外の関節ごとの対象部位の痛みの平均値は、肩関節（15 例）では、ベースラインで 6.4、初回投与後 2 週で 5.8、初回投与後 52 週で 3.3 であった。肘関節（8 例）では、ベースラインで 4.8、初回投与後 2 週で 4.4、初回投与後 52 週で 2.4 であった。股関節（9 例）では、ベースラインで 5.7、初回投与後 2 週で 3.8、初回投与後 52 週で 4.3 であった。足関節（8 例）では、ベースラインで 5.2、初回投与後 2 週で 4.0、初回投与後 52 週で 1.4 であった。



Average of the screening and week 0 as baseline.
〔5.3.5.2-1 Figure 11.4-1 引用〕

図 2.7.6.6-1. 対象部位の痛みの推移図

(2) 改善患者割合

対象部位の痛みがベースラインから 30%以上改善した被験者を改善患者とした。

改善患者割合は、膝、肩、肘、股及び足関節合計（166 例）では、初回投与後 2 週で 29.5%（49/166）、初回投与後 12 週で 46.9%（76/162）、初回投与後 24 週で 57.6%（91/158）であり、改善患者割合は徐々に増加した。その後も、改善患者割合は徐々に増加し、初回投与後 44 週で 65.0%（102/157）、初回投与後 52 週で 68.8%（108/157）となり、初回投与後 52 週まで維持された。改善患者割合は、膝関節と膝以外の対象関節のいずれにおいても初回投与から徐々に増加した〔5.3.5.2-1 11.4.1.2〕。

(3) 被験者による全般的評価

被験者による全般的評価スコアは、数値が小さい方が状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標である。

被験者による全般的評価の平均値は、膝、肩、肘、股及び足関節合計（166 例）では、ベースラインで 54.8、初回投与後 2 週で 43.4 と低下し、投与後に改善が認められた。その後も徐々に低下し、初回投与後 52 週で 24.9 と改善が持続した。

被験者による全般的評価の平均値は、膝関節と膝以外の対象関節のいずれにおいても初回投与から徐々に低下し、初回投与後 52 週まで改善が持続した〔5.3.5.2-1 11.4.1.3〕。

（4） 医師による全般的評価

医師による全般的評価スコアは、数値が小さい方が状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標である。

医師による全般的評価の平均値は、膝、肩、肘、股及び足関節合計（166 例）では、ベースラインで 54.2、初回投与後 2 週で 41.6 と低下し、投与後に改善が認められた。その後も徐々に低下し、初回投与後 52 週で 23.7 と改善が持続した。医師による全般的評価の平均値は、膝関節と膝以外の対象関節のいずれにおいても初回投与から徐々に低下し、初回投与後 52 週まで改善が持続した〔5.3.5.2-1 11.4.1.4〕。

（5） SF-36

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。

膝、肩、肘、股及び足関節合計（166 例）で、SF-36 サマリースコアの平均値は、MCS ではベースラインで 53.0、初回投与後 52 週で 52.8、RCS ではベースラインで 47.5、初回投与後 52 週で 47.9、PCS ではベースラインで 31.9、初回投与後 52 週で 36.3 であった。MCS 及び RCS では、ベースライン時の QOL は国民標準値と比べ低下しておらず、投与後の変化はなかった。PCS ではベースライン時の QOL は、国民標準値と比べ低下しており、投与後に改善が認められた。SF-36 サマリースコアは、膝関節と膝以外の対象関節のいずれにおいても、MCS 及び RCS では、ベースライン時の QOL は国民標準値と比べ低下しておらず、投与後の変化はなかった。PCS ではベースライン時の QOL は、国民標準値と比べ低下しており、投与後に改善が認められた〔5.3.5.2-1 11.4.1.5〕。

（6） EQ-5D

EQ-5D 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、QOL 値は 0～1 のスコア、VAS 値は 0～100 のスコアである。

膝、肩、肘、股及び足関節合計（166 例）で、EQ-5D の QOL 値の平均値は、ベースラインで 0.7338、初回投与後 52 週で 0.7806、VAS 値の平均値は、ベースラインで 68.4、初回投与後 52 週で 71.1 であり、いずれも投与後にスコアが改善した。EQ-5D の QOL 値及び VAS 値の平均値は、膝関節と膝以外の対象関節のいずれにおいても、投与後にスコアが改善した〔5.3.5.2-1 11.4.1.6〕。

（7） 原疾患治療薬

原疾患治療薬使用の要約を表 2.7.6.6-3 に示した。治験薬初回投与後から最終評価時までの間に 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）であった。使用頻度の高い薬剤は、NSAID（局所作用）、NSAID（全身作用）及び HA 製剤であり、それぞれ 66.9%（111/166）、43.4%（72/166）及び 32.5%（54/166）に使用が認めら

れた。また、ベースラインから初回投与後 52 週までの期間で原疾患治療薬を使用した被験者の割合に大きな変化はなかった〔5.3.5.2-1 11.4.1.7〕。

表 2.7.6.6-3. 原疾患治療薬の要約

	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 n (%)
Use of pain medication for week 1 to last assessment, n (%)			
Yes	106 (84.1)	29 (72.5)	135 (81.3)
No	20 (15.9)	11 (27.5)	31 (18.7)
Type of pain medication[ab]			
NSAID (systemic use)	60 (47.6)	12 (30.0)	72 (43.4)
NSAID (topical use)	86 (68.3)	25 (62.5)	111 (66.9)
Acetaminophen	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Opioids	7 (5.6)	7 (17.5)	14 (8.4)
Hyaluronic acid injection	48 (38.1)	6 (15.0)	54 (32.5)
Neuropathic pain medication	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Antidepressant	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Other	11 (8.7)	2 (5.0)	13 (7.8)

a: Multiple selection possible.
b: Percentages are based on the number of analysis population.
〔5.3.5.2-1 Table 11.4-1 引用〕

原疾患に対する疼痛治療薬の変更内容及びその理由を表 2.7.6.6-4 に示した。

膝、肩、肘、股及び足関節合計において、原疾患に対する疼痛治療薬の変更内容（増量、変更なし、減量及び処方不要）については、初回投与後 2 週での割合はそれぞれ 4.2%（7/166）、94.6%（157/166）、0.6%（1/166）及び 0.6%（1/166）であり、初回投与後 52 週での割合はそれぞれ 8.3%（13/157）、82.8%（130/157）、4.5%（7/157）及び 4.5%（7/157）であり、いずれの時期でも「変更なし」が最も多かった。

膝、肩、肘、股及び足関節合計において、原疾患に対する疼痛治療薬の変更内容の理由（症状悪化、症状に変化なし、症状改善及びその他）は、初回投与後 52 週でそれぞれ 1.3%（2/157）、25.5%（40/157）、72.0%（113/157）及び 1.3%（2/157）であり、「症状改善」が最も高かった。なお、いずれの変更内容においても、「症状改善」の頻度が最も高かった。

表 2.7.6.6-4. 原疾患に対する疼痛治療薬の変更内容及びその理由

Change of pain medication use		Total N=166				
Timepoint	Reason	Worse n (%)[a]	No change n (%)[a]	Improved n (%)[a]	Other n (%)[a]	Total n (%)[a]
Week 2	Increase	0	7 (4.2)	0	0	7 (4.2)
	No change	1 (0.6)	143 (86.1)	13 (7.8)	0	157 (94.6)
	Decrease	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
	Not necessary	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
	Total	1 (0.6)	150 (90.4)	15 (9.0)	0	166 (100.0)
Week 52	Increase	2 (1.3)	3 (1.9)	6 (3.8)	2 (1.3)	13 (8.3)
	No change	0	36 (22.9)	94 (59.9)	0	130 (82.8)
	Decrease	0	1 (0.6)	6 (3.8)	0	7 (4.5)
	Not necessary	0	0	7 (4.5)	0	7 (4.5)
	Total	2 (1.3)	40 (25.5)	113 (72.0)	2 (1.3)	157 (100.0)

a: Percentages are based on the number of subjects with non-missing values at each timepoint.
〔5.3.5.2-1 Table 14.2-8-2 改編〕

（8） 部位特異的評価指標

1） WOMAC（膝関節）

WOMAC は数値が小さい方が状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標であり、いずれの項目も 0～100 mm のスコアである。

WOMAC A（痛み）の平均値は、ベースラインで 40.9、初回投与後 2 週で 33.1 と低下し、投与後に改善が認められた。その後も徐々に低下し、初回投与後 52 週で 21.7 と改善が持続した。

その他の項目では、WOMAC B（こわばり）の平均値は、ベースラインで 39.9、初回投与後 2 週で 32.2、初回投与後 52 週で 21.8、WOMAC C（日常行動の困難度）の平均値は、ベースラインで 40.5、初回投与後 2 週で 35.0、初回投与後 52 週で 22.0、WOMAC の全項目の平均値は、ベースラインで 40.5、初回投与後 2 週で 34.4、初回投与後 52 週で 21.9 であった。各項目の平均値は、いずれも初回投与から徐々に低下し、初回投与後 52 週まで改善が持続した。

2） Shoulder 36（肩関節）

Shoulder 36 は数値が大きい方が状態が良いことを示す NRS（0～4）による評価指標であり、いずれのドメインも 0～4 のスコアである。

Shoulder 36 の各ドメイン（疼痛、可動域、筋力、健康感、日常生活機能及びスポーツ能力）において、被験者数が 15 例と少なく、結果の解釈には限界があるものの、スポーツ能力のドメインのスコアの平均値は、初回投与後 8 週まで徐々に上昇し、初回投与後 52 週まで改善が持続した。スポーツ能力以外のドメインのスコアでは、ベースライン時のスコアが 2.58～3.40 と比較的高く、投与による大きな変化は認められなかった。

3） PREE-J（肘関節）

PREE-J は、数値が小さい方が状態が良いことを示す NRS（0～10）による評価指標であり、痛み及び機能は 0～50 のスコア、特定の動作は 0～110 のスコア、通常の動作は 0～40 のスコア、総合は 0～100 のスコアである。

PREE-J の各項目のスコアの平均値は、被験者数が 8 例と少なく、結果の解釈には限界があるものの、いずれも初回投与から徐々に低下し、初回投与後 52 週まで改善が持続した。

4） WOMAC（股関節）

WOMAC は数値が小さい方が状態が良いことを示す 100 mm VAS による評価指標であり、いずれの項目も 0～100 mm のスコアである。

WOMAC（股関節）の各スコア（WOMAC A（痛み）、WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度）及び全項目の平均）の平均値は、被験者数が 9 例と少なく、時期間でスコアが大きく変動した被験者の影響もありバラツキが大きく、平均値での結果の解釈に限界があるものの、初回投与後 52 週時の WOMAC A（痛み）、WOMAC B（こわばり）、WOMAC C（日常行動の困難度）及び全項目の平均のスコアの平均値は、ベースライン時と比較して低値を示していた。

5） SAFE-Q（足関節）

SAFE-Q は数値が大きい方が状態が良いことを示す NRS（0～4）及び 10 cm VAS による評価指標であり、いずれの下位尺度も 0～100 のスコアである。下位尺度のうちスポーツについては、スポーツをしている場合のみ回答する項目である。

SAFE-Q（足関節）のスポーツ以外の下位尺度のスコアの平均値は、被験者数が 8 例と少なく、結果の解釈には限界があるものの、いずれの下位尺度も初回投与から徐々に上昇し、初回投与後 52 週まで改善が持続した。

スポーツのスコアでは、回答した例数が 8 例中 4 例であり、投与前から一貫した変化が認められなかった。

2.7.6.6.5.2 部分集団の検討

全関節及び膝関節／膝以外の対象関節を対象として、対象部位の痛みについて、初回投与後から投与後 52 週又は中止時までの以下の原疾患に対する疼痛治療薬の使用の有無別で要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- 原疾患に対する疼痛治療薬
- NSAID（全身作用）、オピオイド鎮痛剤、神経障害性疼痛治療薬、抗うつ薬のいずれかの原疾患に対する疼痛治療薬

初回投与後から投与後 52 週又は中止時までのいずれかの時期で、原疾患に対する疼痛治療薬を使用した被験者は 166 例中 135 例であり、NSAID（全身作用）、オピオイド鎮痛剤、神経障害性疼痛治療薬、抗うつ薬のいずれかを使用した被験者は 166 例中 79 例であった。

いずれの部分集団でも、対象部位の痛みの平均値は、初回投与後 2 週で低下した。その後も徐々に低下し、初回投与後 52 週まで改善が持続した。疼痛治療薬の使用の有無の部分集団間で、対象部位の痛みの変化は同様であった。

膝関節と膝以外の対象関節においても、対象部位の痛みの変化は疼痛治療薬の使用の有無の部分集団間で同様であった。

2.7.6.6.6 安全性の結果

2.7.6.6.6.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

本治験の有害事象の要約を表 2.7.6.6-5 に示した。

有害事象は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 75.9%（126/166）、膝関節では 74.6%（94/126）、膝以外の対象関節では、80.0%（32/40）に認められ、膝以外の対象関節の関節ごとでは、肩関節で 86.7%（13/15）、肘関節で 62.5%（5/8）、股関節で 100.0%（9/9）、足関節で 62.5%（5/8）に認められた。

副作用は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 9.0%（15/166）、膝関節では 7.1%（9/126）、膝以外の対象関節では、15.0%（6/40）に認められ、膝以外の対象関節の関節ごとでは、肩関節で 13.3%（2/15）、肘関節で 25.0%（2/8）、股関節で 11.1%（1/9）、足関節で 12.5%（1/8）に認められた。

死亡に至った有害事象は認められず、膝、肩、肘、股及び足関節合計で重篤な有害事象は 6.0%（10/166）に認められ、重篤な副作用は認められなかった。膝、肩、肘、股及び足関節合計で重要な有害事象は 0.6%（1/166）、重要な副作用は 0.6%（1/166）に認められた。

注目すべき有害事象に関して、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）、治験薬投与部位に発現した副作用は 7.8%（13/166）に認められた。消化管障害に関連する有害事象は 1.2%（2/166）に認められ、消化管障害に関連する副作用は認められなかった。過敏症に関連する有害事象は 13.9%（23/166）に認められ、過敏症に関連する副作用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は 4.2%（7/166）に認められ、アナフィラキシーに関連する副作用は認められなかった。

重度の有害事象は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 3.0%（5/166）に認められ、重度の副作用は認められなかった。

表 2.7.6.6-5. 有害事象の要約

	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 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)
TEAEs occurred at injection site	12 (9.5)	6 (15.0)	18 (10.8)
Treatment-related TEAEs occurred at injection site	8 (6.3)	5 (12.5)	13 (7.8)
Gastrointestinal disorders[b]	2 (1.6)	0	2 (1.2)
Treatment-related gastrointestinal disorders[b]	0	0	0
Hypersensitivity[b]	16 (12.7)	7 (17.5)	23 (13.9)
Treatment-related hypersensitivity[b]	0	0	0
Anaphylactic reaction[b]	4 (3.2)	3 (7.5)	7 (4.2)
Treatment-related anaphylactic reaction[b]	0	0	0
TEAEs by severity[c]			
Mild	74 (58.7)	28 (70.0)	102 (61.4)
Moderate	15 (11.9)	4 (10.0)	19 (11.4)
Severe	5 (4.0)	0	5 (3.0)
Treatment-related TEAEs by severity[c]			
Mild	9 (7.1)	6 (15.0)	15 (9.0)
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0

a: TEAEs leading to study drug withdrawal are defined as Significant TEAEs.
b: Standardised MedDRA Queries (Broad Scope). Gastrointestinal disorders indicates gastrointestinal perforation, ulceration, haemorrhage or obstruction.
c: 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.
〔5.3.5.2-1 Table 12.2-1 引用〕

(2) 有害事象

有害事象の発現割合を表 2.7.6.6-6 に示した。

有害事象は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 75.9%（126/166）、膝関節では 74.6%（94/126）、膝以外の対象関節では、80.0%（32/40）に認められた。

膝関節又は膝以外の対象関節のいずれかで 3 例以上に発現した有害事象は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で上咽頭炎が 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）、虫垂炎、膀胱炎、歯肉炎、帯状疱疹、上気道感染、ドライアイ、腹部膨満、四肢痛及び足骨折が各 1.8%（3/166）に認められた。

表 2.7.6.6-6. 有害事象一覧

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	94 (74.6)	32 (80.0)	126 (75.9)
感染症および寄生虫症	47 (37.3)	13 (32.5)	60 (36.1)
虫垂炎	3 (2.4)	0	3 (1.8)
気管支炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
カンピロバクター感染	1 (0.8)	0	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
膀胱炎	3 (2.4)	0	3 (1.8)
胃腸炎	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
歯肉炎	3 (2.4)	0	3 (1.8)
帯状疱疹	3 (2.4)	0	3 (1.8)
麦粒腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
咬傷感染	1 (0.8)	0	1 (0.6)
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)
中耳炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
爪囲炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
歯周炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
咽頭炎	3 (2.4)	2 (5.0)	5 (3.0)
白癬感染	1 (0.8)	0	1 (0.6)
足部白癬	1 (0.8)	0	1 (0.6)
上気道感染	3 (2.4)	0	3 (1.8)
外陰部炎	1 (0.8)	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 (2.5)	4 (2.4)
乳癌	1 (0.8)	0	1 (0.6)
類腱腫	0	1 (2.5)	1 (0.6)
脂肪腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	1 (0.6)
貧血	1 (0.8)	0	1 (0.6)
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)
代謝および栄養障害	4 (3.2)	0	4 (2.4)
糖尿病	1 (0.8)	0	1 (0.6)
高コレステロール血症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
ビタミンD欠乏	2 (1.6)	0	2 (1.2)
精神障害	0	1 (2.5)	1 (0.6)
不眠症	0	1 (2.5)	1 (0.6)

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

表 2.7.6.6-6. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 n (%)
神経系障害	15 (11.9)	5 (12.5)	20 (12.0)
脳梗塞	1 (0.8)	0	1 (0.6)
頚腕症候群	1 (0.8)	0	1 (0.6)
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)
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.8)	0	1 (0.6)
ミオクローヌス	1 (0.8)	0	1 (0.6)
神経痛	1 (0.8)	0	1 (0.6)
錯感覚	1 (0.8)	0	1 (0.6)
坐骨神経痛	2 (1.6)	0	2 (1.2)
鎮静	1 (0.8)	0	1 (0.6)
傾眠	1 (0.8)	0	1 (0.6)
眼障害	9 (7.1)	2 (5.0)	11 (6.6)
眼精疲労	0	1 (2.5)	1 (0.6)
眼瞼炎	2 (1.6)	0	2 (1.2)
霰粒腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	2 (1.6)	0	2 (1.2)
後天性涙道狭窄	1 (0.8)	0	1 (0.6)
ドライアイ	3 (2.4)	0	3 (1.8)
高眼圧症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
網膜出血	0	1 (2.5)	1 (0.6)
耳および迷路障害	3 (2.4)	2 (5.0)	5 (3.0)
耳垢栓塞	0	1 (2.5)	1 (0.6)
突発性難聴	1 (0.8)	0	1 (0.6)
耳鳴	0	1 (2.5)	1 (0.6)
回転性めまい	2 (1.6)	0	2 (1.2)
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)
血管障害	2 (1.6)	0	2 (1.2)
高血圧	2 (1.6)	0	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.8)	2 (5.0)	8 (4.8)
喘息	0	1 (2.5)	1 (0.6)
慢性気管支炎	2 (1.6)	0	2 (1.2)
鼻出血	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
鼻痂皮	1 (0.8)	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	2 (1.6)	0	2 (1.2)

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

表 2.7.6.6-6. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 n (%)
胃腸障害	20 (15.9)	8 (20.0)	28 (16.9)
腹部膨満	3 (2.4)	0	3 (1.8)
腹痛	0	1 (2.5)	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
肛門ポリープ	1 (0.8)	0	1 (0.6)
慢性胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
便秘	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
齲歯	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
食中毒	0	1 (2.5)	1 (0.6)
胃ポリープ	1 (0.8)	0	1 (0.6)
胃潰瘍	1 (0.8)	0	1 (0.6)
胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	4 (3.2)	0	4 (2.4)
歯肉肥厚	1 (0.8)	0	1 (0.6)
歯肉痛	0	1 (2.5)	1 (0.6)
鼠径ヘルニア	0	1 (2.5)	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0	1 (2.5)	1 (0.6)
大腸ポリープ	2 (1.6)	0	2 (1.2)
悪心	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
口内炎	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
嘔吐	1 (0.8)	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
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	14 (11.1)	8 (20.0)	22 (13.3)
ざ瘡	1 (0.8)	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
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)
皮膚乾燥	0	1 (2.5)	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)
嵌入爪	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
汗疹	0	1 (2.5)	1 (0.6)
老人性そう痒症	0	1 (2.5)	1 (0.6)
蕁麻疹	2 (1.6)	0	2 (1.2)

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

表 2.7.6.6-6. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	36 (28.6)	13 (32.5)	49 (29.5)
関節痛	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
関節炎	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
関節障害	0	1 (2.5)	1 (0.6)
背部痛	6 (4.8)	1 (2.5)	7 (4.2)
滑液包炎	1 (0.8)	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	1 (0.6)
尾骨痛	1 (0.8)	0	1 (0.6)
椎間板障害	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
椎間板突出	1 (0.8)	0	1 (0.6)
関節ロック	1 (0.8)	0	1 (0.6)
筋痙縮	4 (3.2)	0	4 (2.4)
筋骨格痛	1 (0.8)	0	1 (0.6)
筋骨格硬直	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
筋筋膜炎	1 (0.8)	3 (7.5)	4 (2.4)
結節性変形性関節症	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
変形性関節症	11 (8.7)	2 (5.0)	13 (7.8)
骨壊死	1 (0.8)	0	1 (0.6)
四肢痛	3 (2.4)	0	3 (1.8)
関節周囲炎	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
関節リウマチ	1 (0.8)	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	4 (3.2)	1 (2.5)	5 (3.0)
滑液嚢腫	0	1 (2.5)	1 (0.6)
腱鞘炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.8)	0	1 (0.6)
弾発指	1 (0.8)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
緊張性膀胱	2 (1.6)	0	2 (1.2)
尿管結石症	0	1 (2.5)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.9)	10 (25.0)	25 (15.1)
腋窩痛	0	1 (2.5)	1 (0.6)
胸部不快感	0	1 (2.5)	1 (0.6)
炎症	1 (0.8)	0	1 (0.6)
注射部位損傷	1 (0.8)	0	1 (0.6)
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)
倦怠感	1 (0.8)	0	1 (0.6)
浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
発熱	0	5 (12.5)	5 (3.0)

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

表 2.7.6.6-6. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 n (%)
臨床検査	8 (6.3)	1 (2.5)	9 (5.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	1 (0.6)
血圧上昇	4 (3.2)	0	4 (2.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8)	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	1 (0.6)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (2.5)	1 (0.6)
眼圧上昇	1 (0.8)	0	1 (0.6)
肝機能検査異常	1 (0.8)	0	1 (0.6)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	1 (0.6)
赤血球数減少	1 (0.8)	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	33 (26.2)	6 (15.0)	39 (23.5)
節足動物刺傷	1 (0.8)	0	1 (0.6)
骨挫傷	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
凍瘡	1 (0.8)	0	1 (0.6)
挫傷	13 (10.3)	4 (10.0)	17 (10.2)
上顆炎	0	2 (5.0)	2 (1.2)
足骨折	3 (2.4)	0	3 (1.8)
手骨折	1 (0.8)	0	1 (0.6)
熱中症	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
上腕骨骨折	1 (0.8)	0	1 (0.6)
靭帯損傷	1 (0.8)	0	1 (0.6)
靭帯捻挫	5 (4.0)	1 (2.5)	6 (3.6)
肉離れ	2 (1.6)	0	2 (1.2)
橈骨神経損傷	1 (0.8)	0	1 (0.6)
橈骨骨折	1 (0.8)	0	1 (0.6)
肋骨骨折	1 (0.8)	0	1 (0.6)
皮膚擦過傷	0	1 (2.5)	1 (0.6)
脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	0	1 (0.6)
皮下血腫	1 (0.8)	0	1 (0.6)
腱断裂	1 (0.8)	0	1 (0.6)
熱傷	2 (1.6)	0	2 (1.2)
創傷	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
外科および内科処置	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.2)
抜歯	0	1 (2.5)	1 (0.6)
智歯抜歯	1 (0.8)	0	1 (0.6)

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

（3） 副作用

副作用の発現割合は表 2.7.6.6-7 に示した。

副作用は膝、肩、肘、股及び足関節合計で 9.0%（15/166）、膝関節では 7.1%（9/126）、膝以外の対象関節では、15.0%（6/40）に認められた。

膝関節又は膝以外の対象関節のいずれかで 3 例以上に発現した副作用は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で注射部位関節痛が 7.8%（13/166）に認められた。

表 2.7.6.6-7. 副作用一覧

器官別大分類 基本語	Knee N = 126 n (%)	Except for knee N = 40 n (%)	Total N = 166 n (%)
全ての副作用	9 (7.1)	6 (15.0)	15 (9.0)
神経系障害	1 (0.8)	0	1 (0.6)
頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.6)
心臓障害	0	1 (2.5)	1 (0.6)
動悸	0	1 (2.5)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.8)	0	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.8)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.1)	5 (12.5)	14 (8.4)
注射部位関節痛	8 (6.3)	5 (12.5)	13 (7.8)
倦怠感	1 (0.8)	0	1 (0.6)

MedDRA/J Version 22.0
〔5.3.5.2-1 Table 12.2-3 改編〕

（4） 重症度別の有害事象及び副作用

膝、肩、肘、股及び足関節合計で、重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が 61.4%（102/166）、中等度が 11.4%（19/166）、重度が 3.0%（5/166）であった。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。

膝、肩、肘、股及び足関節合計で、重症度別の副作用の発現割合は、軽度が 9.0%（15/166）であり、中等度並びに重度の副作用は認められなかった。

（5） 発現時期別の有害事象及び副作用

膝、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、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。3 例以上に認められた有害事象の発現頻度に発現時期による違いは認められなかった。発現時期別の副作用の発現頻度は 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 週投与前の 4 週間でそれぞれ 3.0%（5/166）、3.0%（5/165）及び 3.7%（6/163）であり、12 週投与後～24 週投与前は 12 週間で 5.0%（8/160）、24 週投与後以降は 28 週間で 5.7%（9/158）であった。3 例以上に認められた注射部位関節痛の副作用の発現頻度に発現時期による違いは認められなかった。

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、12 週投与後～24 週投与前は 12 週間、24 週投与後以降は 28 週間と、時期別で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及び副作用は認められなかった。

（6） 初回発現時期別の有害事象及び副作用

膝、肩、肘、股及び足関節合計で、初回発現時期別の有害事象の発現頻度は、0 週投与後～4 週投与前は 4 週間で 18.1%（30/166）、4 週投与後～12 週投与前は 8 週間で 20.6%（34/165）であり、12 週投与後～24 週投与前及び 24 週投与後～36 週投与前は 12 週間でそれぞれ 20.6%（33/160）及び 10.8%（17/158）であり、36 週投与後以降は 16 週間で 7.6%（12/157）であった。3 例以上に認められた有害事象の発現頻度に初回発現時期による違いは認められなかった。初回発現時期別の副作用の発現頻度は、0 週投与後～4 週投与前は 4 週間で 3.0%（5/166）、4 週投与後～12 週投与前は 8 週間で 1.8%（3/165）であり、12 週投与後～24 週投与前及び 24 週投与後～36 週投与前は 12 週間でそれぞれ 1.9%（3/160）及び 1.3%（2/158）であり、36 週投与後以降は 16 週間で 1.3%（2/157）であった。3 例以上に認められた注射部位関節痛の副作用の発現頻度に初回発現時期による違いは認められなかった。

投与回数の増加に伴い有害事象及び副作用が新たに発現するような傾向は認められなかった。

（7） 注目すべき有害事象及び副作用

注目すべき有害事象を以下のとおり定義した。

- 治験薬投与部位に発現した有害事象：症例報告書の「投与部位に発現した有害事象ですか」が「Yes」の有害事象
- 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 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
- 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

膝、肩、肘、股及び足関節合計において、治験薬投与部位に発現した有害事象は 10.8%（18/166）に認められた。治験薬投与部位に発現した有害事象の内訳は、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）に認められた。このうち、注射部位関節痛は、14 例に 35 件認められ、1 例 1 件を除いた 13 例 34 件は、治験薬投与当日に発現が認められた。また、6 例では複数回の注射部位関節痛が認められた。治験薬投与当日に発現が認められた注射部位関節痛の重症度はいずれも軽度で、33 件は処置を要せず、29 件が発現当日又は翌日に消失した。治験薬投与部位に発現した有害事象のうち、重篤な有害事象又は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。また、治験薬投与部位に発現した副作用は、上記の注射部位関節痛が 7.8%（13/166）に認められた。注射部位関節痛の副作用の関節ごとの内訳は、膝関節で 8 例、肩関節で 2 例、肘関節で 2 例、足関節で 1 例であった。

膝、肩、肘、股及び足関節合計において、消化管障害に関連する有害事象は 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）に認められた。消化管障害に関連する有害事象のうち、重篤な有害事象又は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。消化管障害に関連する副作用は認められなかった。

膝、肩、肘、股及び足関節合計において、過敏症に関連する有害事象は 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）に認められた。過敏症に関連する有害事象のうち、重篤な有害事象又は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。過敏症に関連する副作用は認められなかった。

膝、肩、肘、股及び足関節合計において、アナフィラキシーに関連する有害事象は 4.2%（7/166）に認められ、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。アナフィラキシーに関連する有害事象のうち、重篤な有害事象又は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。アナフィラキシーに関連する副作用は認められなかった。

（8） 部分集団の安全性

本治験では年齢、性別に加え、NSAID（全身作用）で特徴的な副作用である消化管障害への影響及び HA 製剤の併用での投与部位への影響を検討するため、NSAID（全身作用）の使用の有無及び HA 製剤の使用期間についても部分集団別の有害事象の発現頻度を集計した。

年齢の部分集団別での有害事象は、65 歳未満で 68.6%（48/70）、65 歳以上 75 歳以下で 78.0%（46/59）、75 歳超で 86.5%（32/37）（以下同順）に認められ、年齢が高い集団で有害事象の発現頻度が高かった。年齢の部分集団別の副作用は、それぞれ 8.6%（6/70）、8.5%（5/59）、10.8%（4/37）に認められ、年齢別の部分集団間での副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

性別の部分集団別の有害事象は、男性で 66.0%（33/50）、女性で 80.2%（93/116）（以下同順）に認められ、女性の集団で有害事象発現頻度が高かった。性別の部分集団別の副作用は、それぞれ 8.0%（4/50）、9.5%（11/116）に認められ、性別の部分集団間での副作用の発現頻度に違いは認められなかった。

NSAID（全身作用）の使用の有無の部分集団別での有害事象は、使用ありで 85.1%（80/94）、使用なしで 63.9%（46/72）（以下同順）に認められ、NSAID 使用ありの集団で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、NSAID（全身作用）使用ありの部分集団では、有害事象の処置として NSAID（全身作用）が使用されていた例も散見された。NSAID（全身作用）の使用の有無の部分集団別での副作用は、それぞれ 10.6%（10/94）、6.9%（5/72）に認められ、NSAID（全身作用）の使用の有無の部分集団間での副作用の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）については、使用ありでびらん性胃炎が 1.1%（1/94）に、使用なしで胃潰瘍が 1.4%（1/72）に認められ、副作用

はいずれの部分集団でも認められなかった。消化管障害に関連する有害事象の発現頻度について、NSAID（全身作用）の使用の有無で違いは認められなかった。

HA 製剤の使用期間の部分集団別での有害事象は、HA 製剤使用なしで 74.1%（83/112）、累積 24 週以下で 76.7%（23/30）、累積 24 週超で 83.3%（20/24）（以下同順）に認められ、HA 製剤の使用期間の部分集団別での有害事象の発現頻度に違いは認められなかった。HA 製剤の使用期間の部分集団別での副作用はそれぞれ、10.7%（12/112）、6.7%（2/30）、4.2%（1/24）に認められ、HA 製剤の使用期間の部分集団間での副作用の発現頻度に使用期間の増加に伴う違いは認められなかった。HA 製剤の使用期間の部分集団別での治験薬投与部位に発現した有害事象は、HA 製剤使用なしでは、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、累積 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）に認められ、累積 24 週超では、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、HA 製剤の使用期間の増加に伴う違いは認められなかった。

（9） 死亡及びその他の重篤な有害事象及び副作用

本治験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.6-8 に示した。

重篤な有害事象は 10 例（6.0%）に 12 件認められた。いずれも膝関節の被験者で発現しており、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。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、乳癌が未回復であったほかは回復であった。治験薬との因果関係はいずれも関連なしと判定された。

表 2.7.6.6-8. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧

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〕

＜重篤な有害事象の個別症例の詳細〔5.3.5.2-1 12.3.2.2〕＞

1） **被験者番号：[redacted]-05**

対象関節：膝関節

有害事象名：虫垂炎（症例報告書の記載名：Appendicitis）

被験者背景：女性、79 歳、アジア人、身長：15[redacted]0 cm、体重：6[redacted]5 kg

既往歴：なし、合併症：脂質異常症、高血圧、背部痛、筋膜炎、不眠症、皮膚炎、変形性関節症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 29 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 85 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 141 日）、24 週（初回投与後 171 日）、28 週（初回投与後 199 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 285 日）、44 週（初回投与後 302 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：セレコキシブ、メピバカイン塩酸塩、精製 HA、越婢加朮湯エキス、クロピドグレル硫酸塩、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩、フルスルチアミン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム、ゾルピデム酒石酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、エスフルルビプロフェン・ハッカ油、レバミピド、バラシクロビル塩酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩

他の有害事象：ドライアイ、上咽頭炎、注射部位関節痛、白癬感染、脂肪腫

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 29 日	4 週来院。治験薬 2 回目投与。
初回投与後 45 日	腹痛を訴え他院へ救急搬送。 虫垂炎と診断され、即日、腹腔鏡下虫垂切除術を施行。
初回投与後 47 日	傷口も問題なく、症状も回復したため退院。（転帰：回復）
初回投与後 57 日	8 週来院。他院に入院していたことを聴取。

治験責任医師の見解：治験薬は関節腔内に局所的に作用するものであり全身作用はないため、虫垂炎は偶発的事象と考えられる。

治験依頼者の見解：治験責任医師は、偶発的事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断している。治験薬との関連性を積極的に疑う情報はなく、治験依頼者としても関連なしと判断する。

2) 被験者番号：[redacted]-13

対象関節：膝関節

有害事象名：乳癌（症例報告書の記載名：Breast adenocarcinoma）

被験者背景：女性、46 歳、アジア人、身長：16[redacted]2 cm、体重：7[redacted]5 kg

既往歴：なし、合併症：関節炎、腱鞘炎、変形性関節症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：重度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）及び 4 週（初回投与後 26 日）の計 2 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：なし

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
初回投与 17 日前	市で実施している乳癌検診受診。
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 15 日	2 週来院。 乳癌検診結果にて要精査となり、初回投与後 9 日に精査実施した旨を被験者より聴取。
初回投与後 26 日	4 週来院。治験薬 2 回目投与。
初回投与後 29 日	他院にて乳房 MRI 検査実施。
初回投与後 32 日	MRI にて確定診断とならなかった旨を被験者より聴取。
初回投与後 36 日	他院にて乳房生検実施。
初回投与後 60 日	乳房生検染色検査にて乳癌確定診断となった旨を被験者より聴取。
初回投与後 61 日	今後の治療方針は切除予定である旨を聴取。有害事象により治験中止。（転帰：未回復）

治験責任医師の見解：上記経過のとおり治験参加前の乳癌発現であり、治験薬及び治験手順との因果関係は否定できる。

治験依頼者の見解　：治験開始前の検査にて発見されており、関連なしと判断する。

3) 被験者番号：[redacted]-02

対象関節：膝関節

有害事象名：脳梗塞（症例報告書の記載名：Cerebral infarction）

被験者背景：女性、66 歳、アジア人、身長：15[redacted]4 cm、体重：7[redacted]2 kg

既往歴：なし、合併症：2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、変形性関節症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：重度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 36 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 85 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 141 日）、24 週（初回投与後 162 日）、28 週（初回投与後 197 日）、32 週（初回投与後 225 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 309 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 12 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：メロキシカム、よく苡仁湯エキス、ケトプロフェン、アムロジピンベシル酸塩、オルメサルタン メドキソミル、サキサグリプチン水和物

他の有害事象：なし

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 225 日	32 週来院。治験薬 9 回目投与。
初回投与後 249 日	一過性の構音障害、右片麻痺が発現。他院へ入院となり薬剤治療を開始。
初回投与後 251 日	初回投与後 249 日に他院へ入院となったことを被験者の家族より聴取。 本事象による休薬のため、治験薬 10 回目の投与はなし。
初回投与後 266 日	他院より診療情報の提供あり。
初回投与後 274 日	症状も落ち着いており、経過良好なため、初回投与後 267 日に退院（転帰：回復）となったことを被験者より聴取。

治験責任医師の見解：合併症である高血圧、2 型糖尿病、脂質異常症による生活習慣による影響と判断されるため、当該事象と治験薬、治験手順との因果関係はないと考える。

治験依頼者の見解　：治験医師は、合併症の高血圧症、2 型糖尿病、脂質異常症による生活習慣による影響が原因と考え、治験薬との因果関係はないと判断している。治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

4)　被験者番号：[redacted]-04

対象関節：膝関節

有害事象名：急性心筋梗塞（症例報告書の記載名：STEMI）

被験者背景：女性、71 歳、アジア人、身長：14[redacted]5 cm、体重：6[redacted]8 kg

既往歴：なし、合併症：変形性関節症、変形性脊椎症、高血圧、2 型糖尿病、脂質異常症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：重度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 36 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 85 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 141 日）、24 週（初回投与後 169 日）、28 週（初回投与後 204 日）、32

週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 309 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ロキソプロフェンナトリウム水和物、エトドラク、チザニジン塩酸塩、レバミピド、グリメピリド、テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、プラバスタチンナトリウム

他の有害事象：注射部位関節腫脹

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 169 日	24 週来院。治験薬 7 回目投与。
初回投与後 182 日	バドミントンをしていたところ胸痛発現。
初回投与後 188 日	他院 A 受診。そのまま同法人施設の他院 B に入院。 心電図にて下壁 ST 上昇、経胸壁心エコーにて下壁運動低下により、経皮的冠動脈形成術を施行し、薬剤溶出性ステントを留置。
初回投与後 197 日	28 週来院予定であったが、初回投与後 188 日より他院 B に入院となり治験実施施設へ来院できないとのことを被験者の家族より聴取。
初回投与後 198 日	経過良好なため退院。（転帰：回復）
初回投与後 201 日	本事象の経緯、退院したことを被験者より聴取。
初回投与後 204 日	28 週来院。本事象についての詳細情報を聴取。 治験分担医師が治験薬の投与継続に問題ないと判断したため、治験薬 8 回目投与。

治験責任医師の見解：合併症である高血圧、糖尿病、脂質異常症による動脈硬化が原因と判断されるため、当該事象と治験薬、治験手順との因果関係はないと考える。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、合併症による動脈硬化が原因と考え、治験薬との因果関係はないと判断している。治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

5）　被験者番号：[redacted]-13

対象関節：膝関節

有害事象名：肛門ポリープ（症例報告書の記載名：Anal polyp）

被験者背景：女性、75 歳、アジア人、身長：15[redacted]5 cm、体重：6[redacted]0 kg

既往歴：なし

合併症：高血圧、甲状腺新生物、2 型糖尿病、膵嚢胞、睡眠時無呼吸症候群、子宮脱、膀胱脱、便秘、脂質異常症、頚髄神経根障害、変形性脊椎症、不眠症、胃食道逆流性疾患、筋痙縮、骨粗鬆症、変形性関節症、胆嚢ポリープ、慢性胃炎、胃ポリープ

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：重度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 29 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 85 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 141 日）、24 週（初回投与後 169 日）、28 週（初回投与後 197 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 279 日）、44 週（初回投与後 309 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：精製 HA、セレコキシブ、芍薬甘草湯エキス、エルデカルシトール、サキサグリプチン水和物、ジルチアゼム塩酸塩、カンデサルタン シレキセチル、ボノプラザンフマル酸塩、酸化マグネシウム、グリメピリド、アトルバスタチンカルシウム水和物、インダパミド

他の有害事象：靭帯捻挫、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 337 日	48 週来院。治験薬 13 回目投与（投与終了）。
初回投与後 345 日	被験者より電話にて、以下の情報を聴取。 初回投与後 339 日に肛門ポリープ切除のため他院へ入院し、初回投与後 341 日に退院。

治験責任医師の見解：当該被験者は、便秘症に対して酸化マグネシウムを服用しており、また、生活習慣（食生活を含む）等により消化器系症状が発現しやすい体質であるため、当該事象もこれらの症状によって発現したと考える。したがって、治験薬、治験手順との因果関係はないと判断する。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断している。合併症に便秘症があり、治験責任医師の判断は妥当と考えられ、治験依頼者も関連なしと判断する。

6） 被験者番号：[redacted]-12

対象関節：膝関節

有害事象名：虫垂炎（症例報告書の記載名：Acute appendicitis）

被験者背景：女性、66 歳、アジア人、身長：15[redacted]9 cm、体重：5[redacted]8 kg

既往歴：なし、合併症：変形性関節症、変形性脊椎症、緊張性膀胱、高血圧、高脂血症、関節痛

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 35 日）、8 週（初回投与後 61 日）、12 週（初回投与後 90 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 140 日）、24 週（初回投与後 174 日）、28 週（初回投与後 202 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 258 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 302 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェソテロジンフマル酸塩、イミダプリル塩酸塩、ベニジピン塩酸塩

他の有害事象：挫傷、注射部位関節痛、坐骨神経痛、腹部膨満

経過：

初回投与後日数	内容
初回投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。その後特に問題なく治験継続。
初回投与後 61 日	8 週来院。治験薬 3 回目投与。特に問題なく治験継続。
初回投与後 76 日	胃の調子が悪く、他院 A にて胃腸薬を処方され、服用開始。 （ジメチコン 2 回服用。被験者聴取、用量不明）
初回投与後 77 日	1 日服用しても改善されなかったため、再び他院 A を受診、他胃腸薬を処方された。（ファモチジン 1 回のみ服用、被験者聴取、用量不明） 念のため精密検査が必要と判断されたため、他院 B を紹介となる。同日他院 B を受診。精密検査の結果、主治医より即日手術が必要と判断され、緊急入院、腹腔鏡下虫垂切除術を実施。 同日、ドレーン留置、抗菌薬使用開始。以下の薬剤を使用。 ・ フェンタニルクエン酸塩 0.1 mg×3 管 ・ レミフェンタニル塩酸塩 2 mg×1 瓶 ・ セフメタゾールナトリウム 1 g×2 瓶（感染予防）
初回投与後 78 日	飲水開始。以下の薬剤を使用。 ・ セフメタゾールナトリウム 1 g×2 瓶（感染予防）
初回投与後 79 日	食事開始（流動食より随時食上げ）。以下の薬剤を使用。 ・ セフメタゾールナトリウム 1 g×2 瓶（感染予防）
初回投与後 80 日	以下の薬剤を使用。 ・ セフメタゾールナトリウム 1 g×2 瓶（感染予防） ・ 持参のベニジピン塩酸塩 4 mg×1 錠（1 日 1 回）、イミダプリル塩酸塩 10 mg×1 錠（1 日 1 回）の服用を再開。
初回投与後 81 日	ドレーン抜去。以下の薬剤を使用。 ・ セフメタゾールナトリウム 1 g×2 瓶（感染予防）、同日投薬終了。 ・ デカリニウム塩化物 0.25 mg（頓用、疼痛緩和）
初回投与後 83 日	他院 B を退院。

初回投与後日数	内容
初回投与後 90 日	12 週来院。治験分担医師が治験薬の投与継続に問題ないと判断したため、規定どおり治験薬投与。理学療法（リハビリテーション）は症状が安定するまで休止とした。
初回投与後 92 日	術後検診のため他院 B を受診。主治医は、術後の経過については問題ないが、ある程度継続受診が必要と判断。1 箇月後を目処に、再度受診する予定。
初回投与後 109 日	他院 B の診療情報提供書を入手。症状経過欄の「初回投与後 92 日：外来で問題ないことを確認。終診。」の記載より、本事象を「回復」と判断。

治験責任医師の見解：偶発的な感染症であり、本治験薬の薬理作用を踏まえても因果関係はないと判断する。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、偶発的事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断している。治験薬との関連性を積極的に疑う情報はなく、治験依頼者としても関連なしと判断する。

7）　**被験者番号：[redacted]-16**

対象関節：膝関節

有害事象名：

1. 不安定狭心症（症例報告書の記載名：Unstable angina）

2. 不安定狭心症（症例報告書の記載名：Unstable angina）

被験者背景：男性、69 歳、アジア人、身長：16[redacted]0 cm、体重：6[redacted]8 kg

既往歴：なし、合併症：変形性関節症、肘部管症候群、糖尿病、高血圧、高脂血症

治験薬との因果関係：1. 関連なし、2. 関連なし、重症度：1. 重度、2. 重度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 29 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 85 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 141 日）、24 週（初回投与後 169 日）、28 週（初回投与後 197 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 309 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：

1. 精製 HA、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ビルダグリプチン、ミグリトール、グリメピリド、メトホルミン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩

2. 精製 HA、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ビルダグリプチン、ミグリトール、グリメピリド、メトホルミン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩

他の有害事象：上咽頭炎、高コレステロール血症、高カリウム血症

経過：

1. 不安定狭心症

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 253 日	特に問題なく、治験継続。36 週来院。治験薬 10 回目投与。
初回投与後 254 日	胸部不快症状発現。医療機関は受診せず、経過観察。
初回投与後 262 日	胸部不快感が間歇的に発現し、精査のため他院 A 受診。
初回投与後 266 日	他院 B を紹介受診、精査の結果同日入院し、経皮的冠動脈形成術を実施し、ステント留置術施行。胸部不快感消失。
初回投与後 267 日	被験者家族より入院加療について電話にて連絡あり。
初回投与後 268 日	経過良好なため、他院 B を退院。通院治療に移行。
初回投与後 281 日	40 週来院。診察にて投与に問題ないことを確認し、治験薬 11 回目投与。 お薬手帳の写を入手。
初回投与後 286 日	他院 B 主治医より診療情報提供書を入手。下記薬剤の処方開始を確認（初回投与 267 日目より 14 日分）。 · 不安定狭心症の治療：プラスグレル塩酸塩 3.75 mg／日 · 血栓予防：アスピリン 100 mg／日 · 高脂血症の治療：イコサペント酸エチル 1800 mg／日 · 高コレステロール血症の治療：ピタバスタチンカルシウム 4 mg／日、エゼチミブ 10 mg／日 · 高カリウム血症の治療：ポリスチレンスルホン酸ナトリウム 3.27 g／日 · 胃十二指腸潰瘍の抑制：ボノプラザンフマル酸塩 10 mg／日 また、お薬手帳の写より、下記薬剤の内服継続を確認（初回投与 281 日目より 14 日分）。 · アスピリン 100 mg／日 · クロピドグレル硫酸塩 75 mg／日 · ピタバスタチンカルシウム 4 mg／日 · イコサペント酸エチル 1800 mg／日 · ビソプロロールフマル酸塩 2.5 mg／日 · フロセミド 20 mg／日 · ヒドロクロロチアジド 12.5 mg／日
初回投与後 287 日	入手した診療情報提供書を確認し、転帰を回復とした。

2. 不安定狭心症

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 253 日	特に問題なく、治験継続。36 週来院。治験薬 10 回目投与。
初回投与後 254 日	胸痛発現。
初回投与後 262 日	胸部不快感が間歇的に発現し、精査のため他院 A 受診。
初回投与後 266 日	他院 B に入院。冠動脈造影にて 99%閉塞箇所を確認。経皮的冠動脈形成術を実施し、ステント留置術施行によって閉塞が 0%となった。また、冠動脈造影にてほかに 2 箇所 75%の狭窄箇所が認められた。
初回投与後 268 日	経過良好なため、他院 B を退院。通院治療に移行。
初回投与後 281 日	40 週来院。診察にて投与に問題ないことを確認し、治験薬 11 回目投与。
初回投与後 286 日	他院 B 主治医より診療情報提供書を入手。
初回投与後 287 日	診療情報提供書の情報を確認し、不安定狭心症（1 件目）の転帰を回復と判断。
初回投与後 292 日	他院 B の診察にて初回投与後 266 日の冠動脈造影で確認された他部位の狭窄箇所について治療が検討された。
初回投与後 309 日	44 週来院。治験薬 12 回目投与。他院 B の経過確認の検査にて他の部位に狭窄箇所が見つかり、初回投与後 313 日の診察にて追加加療を行うか否か決定する旨聴取。

初回投与後日数	内容
初回投与後 313 日	他院 B にて不安定狭心症（2 件目）の加療入院することが決定。
初回投与後 316 日	不安定狭心症（2 件目）のため、他院 B に入院したことを確認。
初回投与後 317 日	他院 B を退院。
初回投与後 320 日	被験者家族より連絡があり、治療終了したため、初回投与後 317 日に他院 B を退院し、次回の他院 B 受診は翌月に予定していることを聴取。不安定狭心症（2 件目）の転帰を軽快と判断。
初回投与後 336 日	診療情報提供書入手。退院後症状なく、日常生活を送ることができていることより、不安定狭心症（2 件目）の転帰を「回復」と判断。

治験責任医師の見解：

1. 不安定狭心症

糖尿病・高血圧を合併しており、不安定狭心症を発症するリスクが高いことを考慮して因果関係はないと考える。

2. 不安定狭心症

糖尿病・高血圧・高脂血症を合併し、治験期間中に発症した高コレステロール血症もあり、不安定狭心症を発症するリスクが高いことを考慮して因果関係はないと考える。

治験依頼者の見解：

1. 不安定狭心症

治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断している。合併症に糖尿病、高血圧、高脂血症があり元々高リスクだった被験者に偶発的に発現したと考えられ、治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

2. 不安定狭心症

治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断している。合併症に糖尿病、高血圧、高脂血症があり元々高リスクだった被験者に偶発的に発現したと考えられ、治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

8） **被験者番号：[redacted]10**

対象関節：膝関節

有害事象名：心房細動（症例報告書の記載名：Worsening atrial fibrillation paroxysmal）

被験者背景：男性、49 歳、アジア人、身長：1[redacted]3 cm、体重：9[redacted]4 kg

既往歴：なし

合併症：心房細動、変形性脊椎症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、変形性関節症

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：軽度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 36 日）、8 週（初回投与後 64 日）、12 週（初回投与後 92 日）、16 週（初回投与後 106 日）、20 週（初回投与後 134 日）、24 週（初回投与後 169 日）、28 週（初回投与後 197 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 316 日）及び 48 週（初回投与後 344 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：リドカイン塩酸塩、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、エトドラク、テプレノン、メトプロロール酒石酸塩、ワルファリンカリウム、精製 HA、フルルビプロフェン

他の有害事象：胃食道逆流性疾患、胃炎

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 92 日	発作性心房細動の悪化。
初回投与後 281 日	40 週来院。治験薬 11 回目投与。
初回投与後 306 日	アブレーション実施のため他院に入院した旨、被験者より電話連絡あり。初回投与後 92 日頃から症状が発現した発作性心房細動の悪化に対し、初回投与後 307 日にアブレーション施行予定である旨聴取。
初回投与後 307 日	アブレーション施行。
初回投与後 311 日	無事にアブレーションが完了し退院した旨を被検者より聴取。
初回投与後 316 日	治療期 44 週来院。治験薬 12 回目投与。 アブレーション後、症状が落ち着いていたため、治験薬投与に問題なし。被験者の治験継続意思も確認し、治験継続可能と判断。
初回投与後 317 日	他院から診療情報提供書受領。加療中である旨確認。
初回投与後 344 日	48 週来院。治験薬 13 回目投与（投与終了）。 初回投与後 325 日の他院受診時、主治医から問題ないと判断されたことを聴取。本来院でも臨床的に問題となるような異常はみられなかったため「回復」と判断。

治験責任医師の見解：治験薬開始前から合併している発作性心房細動は無症候性であったが、初回投与 3 箇月目から症状（動悸）が発現したためアブレーションを施行することとなった。治験薬は局所投与であり、血中への移行濃度が低い。また、多忙になったことが本事象の原因の一つになっている可能性を主治医に指摘されている旨を被験者より聴取。以上のことから、治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断する。

治験依頼者の見解 ：治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断している。合併症の発作性心房細動の自然経過による偶発的な事象と考えられ、治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

9) **被験者番号：[redacted]-01**

対象関節：膝関節

有害事象名：

1. カンピロバクター感染（症例報告書の記載名：Campylobacter infection）
2. 蜂巣炎（症例報告書の記載名：Phlegmon of both feet）

被験者背景：女性、79 歳、アジア人、身長：15[redacted]7 cm、体重：5[redacted]3 kg

既往歴：なし

合併症：脂質異常症、胃食道逆流性疾患、不眠症、頭痛、緊張性膀胱、骨粗鬆症、変形性関節症、変形性脊椎症、関節周囲炎、回転性めまい、高血圧

治験薬との因果関係：1. 関連なし、2. 関連なし、重症度：1. 中等度、2. 中等度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 29 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 78 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 141 日）、24 週（初回投与後 169 日）、28 週（初回投与後 197 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 309 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：

1. ラロキシフェン塩酸塩、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、レバミピド、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、精製 HA、プロカイン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム、カンデサルタンシレキセチル、ファモチジン、イミダフェナシン、エチゾラム、ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤、ベタヒスチンメシル酸塩、ブロムフェナクナトリウム水和物
2. ラロキシフェン塩酸塩、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、レバミピド、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、精製 HA、プロカイン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム、カンデサルタンシレキセチル、ファモチジン、イミダフェナシン、エチゾラム、ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤、ベタヒスチンメシル酸塩

他の有害事象：関節痛、嵌入爪、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症

経過：

1. カンピロバクター感染

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 337 日	48 週来院。治験薬 13 回目投与（投与終了）。
初回投与後 345 日	めまい、吐き気等の症状あり。
初回投与後 346 日	他院を受診し、カンピロバクター感染のため入院となり、保存的加療を開始。
初回投与後 351 日	「両側足部蜂窩織炎」が発現したため、入院継続となる。
初回投与後 353 日	カンピロバクター感染回復。
初回投与後 360 日	他院を退院。
初回投与後 365 日	52 週来院。被験者より入院していた旨を聴取。
初回投与後 380 日	他院より情報入手。

2. 蜂巣炎

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始。
初回投与後 337 日	48 週来院。治験薬 13 回目投与（投与終了）。
初回投与後 345 日	めまい、吐き気等の症状あり。
初回投与後 346 日	他院を受診し、カンピロバクター感染のため入院となる。
初回投与後 351 日	入院中に両足背の変色・腫れ・微熱があり、両側足部蜂窩織炎（蜂巣炎）と診断され、入院延長。
初回投与後 353 日	カンピロバクター感染回復。
初回投与後 360 日	腫れ、微熱の症状はなく、他院を退院。
初回投与後 365 日	52 週来院。被験者より入院していた旨を聴取。診察時に蜂巣炎も回復と判断。
初回投与後 380 日	他院より情報入手。

治験責任医師の見解：

1. カンピロバクター感染

以下理由より、治験薬との因果関係があるとは考え難い。

・ 治験薬に本事象の起因となりうる薬物動態及び薬理作用はない。

・ 治験薬投与終了日より時間が経過している。

・ 細菌感染を伴う事象である。

2. 蜂巣炎

治験薬投与終了日より時間が経過しており、また、治験薬に易感染性を引き起こす副作用はないことから、治験薬との因果関係はないと考える。

治験依頼者の見解：

1. カンピロバクター感染

治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断している。一般的な食中毒菌による感染で偶発的な事象と考えられ、治験責任医師の判断は妥当であり、治験依頼者も関連なしと判断する。

2. 蜂巣炎

治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断している。治験薬最終投与からの 1 週以上時間が経過しており、治験責任医師の判断は妥当であると考え、治験依頼者も関連なしと判断する。

10） 被験者番号：[redacted]-02

対象関節：膝関節

有害事象名：大腸ポリープ（症例報告書の記載名：Colonic polyp）

被験者背景：女性、70 歳、アジア人、身長：14[redacted]3 cm、体重：4[redacted]7 kg

既往歴：なし、合併症：脂質異常症、高血圧、椎間関節症候群、変形性関節症、裂孔ヘルニア

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：軽度

治験薬投与状況：0 週（治験薬投与開始日）、4 週（初回投与後 29 日）、8 週（初回投与後 57 日）、12 週（初回投与後 85 日）、16 週（初回投与後 113 日）、20 週（初回投与後 143 日）、24 週（初回投与後 169 日）、28 週（初回投与後 197 日）、32 週（初回投与後 225 日）、36 週（初回投与後 253 日）、40 週（初回投与後 281 日）、44 週（初回投与後 309 日）及び 48 週（初回投与後 337 日）の計 13 回投与した。

併用薬（有害事象発現までに使用された薬剤）：ケトプロフェン

他の有害事象：関節ロック、挫傷

経過：

初回投与後日数	内容
治験薬投与開始日	0 週来院。治験薬投与開始
初回投与後 29 日	4 週来院。特に被験者による訴えや変わった様子もなく、2 回目の治験薬投与を実施し帰宅。
初回投与後 30 日	合併症の治療のため、治験実施医療機関の内科を受診した際、被験者より腹部不調との訴えあり。
初回投与後 32 日	大腸ファイバー検査のため再度来院。 検査の結果、大腸ポリープがあることが判明し、そのまま切除を実施。 その後、経過観察のため入院。
初回投与後 33 日	退院。症状は軽快。
初回投与後 45 日	病理検査結果は良性。

初回投与後日数	内容
初回投与後 57 日	8 週来院。治験薬 3 回目投与。当該事象に関して、被験者の状態は良好のため、回復と判断。

治験責任医師の見解：病理検査結果「良性」より、重症度は軽度と判断する。治験薬に含まれる DF はポリープを抑制する作用もあることから、治験薬との因果関係は否定できる。

治験依頼者の見解　：治験責任医師は、治験薬に含まれる DF はポリープを抑制する作用も報告されていることから、治験薬との因果関係はないと判断している。また、治験薬の投与開始からの時間的経過も考慮すると、治験依頼者としても関連なしと判断する。

（10） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.6-9 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、動悸が 1 例（0.6%）に認められた。動悸は股関節の被験者で、治験薬の投与当日に発現しており、治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが、重症度は軽度で、転帰は発現した当日中に処置なく回復となっており、臨床上の問題はないと考えられた。

表 2.7.6.6-9. 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

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〕

2.7.6.6.6.2　　臨床検査値の評価

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。SOC「臨床検査」に該当する有害事象は 5.4%（9/166）に認められた。重症度は中等度又は軽度であり、治験薬との因果関係はいずれも関連なしと判定された。

膝 OA 患者を対象としたプラセボ対照試験（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に、臨床上問題となる事象は認められなかった。

2.7.6.6.6.3 バイタルサイン

体温、血圧及び脈拍数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。

2.7.6.6.6.4 関節徒手検査

関節滲出液、腫脹、発赤及び熱感について、膝、肩、肘、股及び足関節合計で、ベースラインからの悪化が認められた被験者の各時期での頻度は、関節滲出液が 1.3～4.2%、腫脹が 1.3～3.8%、発赤が 0%、熱感が 0～0.6%であり、初回投与後 2 週から初回投与後 52 週まで悪化した被験者の割合に大きな変化はなかった。各項目で悪化と評価された事象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。

2.7.6.6.6.5 X 線検査

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、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。

2.7.6.6.7 結論

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 週まで改善が持続した。その他多く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。安全性については、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。また、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。

2.7.6.7 第 II 相試験（米国）（613/1121）（参考資料）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

〔5.3.5.4-1 参照〕

治験の標題	変形性膝関節症患者における SI-613 の反復関節腔内投与の有効性と安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験責任医師名	[redacted] ほか 10 名
治験実施施設	Altoona Center for Clinical Research、ほか 10 施設
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	（最初の被験者の組入れ日）2017 年 10 月 19 日 （最後の被験者の完了日）2018 年 11 月 13 日
開発フェーズ	第 II 相試験
目的	・ 有効性主目的 膝 OA 患者を対象に、SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週ごとに繰り返し投与したときの有効性について、WOMAC A（痛み）を主要評価項目として、初回投与後 12 週間の平均的なベースラインからの変化量をプラセボ群と比較し、SI-613 の膝 OA 治療における有効性を探索的に評価する。 ・ 有効性副次目的 副次評価項目により膝 OA の自他覚症状における SI-613 の効果をプラセボ群と比較し、評価する。 ・ 安全性目的 安全性評価項目を調査することにより、SI-613 の全般的な安全性を評価する。
治験方法	膝 OA の痛みに対する治療効果について、3 mL の SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週ごとに 0 週時、4 週時及び 8 週時の計 3 回投与したときの有効性及び安全性を、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験にて検討した。観察期間は、初回投与後 26 週間とした。
被験者数（計画時及び解析時）	・ 計画時 SI-613 30 mg 群 40 例、プラセボ群 40 例 ・ 解析時 Intention-to-treat（ITT）：80 例（SI-613 30 mg 群 39 例、プラセボ群 41 例） PPS：76 例（SI-613 30 mg 群 38 例、プラセボ群 38 例） SAFETY：80 例（SI-613 30 mg 群 39 例、プラセボ群 41 例） 【被験者数の設定根拠】 613/1022 試験の成績を基に、主要評価項目である 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、検出力を 80%としたときに、SI-613 群のプラセボ群に対する差を−3 mm 以上得るための必要被験者数は、1 群 40 例、合計 80 例となる。

選択基準	・ 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 ・ 有効性及び安全性の評価を実施できる患者及び試験の指示を理解できる患者 ・ 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 ・ スクリーニング検査日の 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 ・ スクリーニング検査日の 6 箇月以内に撮像された立位正面 X 線画像所見で KL 分類 2 又は 3 である患者 ・ 同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問 ・ 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）スコア 5 項目の平均値及び 50-foot walk test 痛みスコアが 50 mm 以上 90 mm 以下である患者 ・ 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 5 項目の平均値及び 50-foot walk test 痛みスコアが 30 mm 以下である患者 ・ アセトアミノフェン以外の鎮痛薬及びアセトアミノフェンや併用禁止薬を含む市販薬の使用を中止し、救済薬のアセトアミノフェンを使用することに同意できる患者 ・ 対象膝の OA の管理において、少なくとも 1 つの薬物療法で効果のなかった患者
除外基準	・ スクリーニング検査日の BMI が 40 kg/m^2 以上の患者 ・ 対象膝の KL 分類が 1 又は 4 である患者 ・ 対象膝の KL 分類が 3 であり、かつ、grade 4 の X 線画像所見のうち少なくとも 1 つの特徴を有する患者 ・ 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 ・ 軟骨細胞移植又は靭帯再建の既往歴がある患者 ・ 投与部位に皮膚疾患又は感染がある患者 ・ 本治験の結果に影響を与えうる治療（薬物療法、理学療法、外科的処置及びブロック療法）を特定期間内に受けた患者 ・ スクリーニング検査日又は初回投与日に、症状のある足関節 OA、股関節 OA 又は脊椎 OA を有する患者 ・ 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 ・ スクリーニング検査日前 1 年以内又は初回投与日に、対象膝関節に OA 以外の炎症疾患又は感染症等を有する患者 ・ 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 ・ 妊娠中、授乳中の女性 ・ 試験期間中、適切な避妊を実施することに同意しない患者 ・ アスピリン喘息の既往歴がある患者 ・ HA、DF-Na 又はアセトアミノフェンに対し過敏症や禁忌の既往歴がある患者 ・ 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 ・ 現在悪性腫瘍を有する患者又は同意取得日前 5 年以内に悪性腫瘍の治療を受けた患者 ・ 本治験の結果に影響を与えうる症状又は疾患を有する患者 ・ アルコール中毒又は薬物中毒を有するあるいは既往歴がある患者 ・ 薬物尿検査又は血中アルコール検査において陽性である患者 ・ 対象膝の MRI 検査が禁忌である患者又は MRI 検査に同意できない患者 ・ 現在入院中である患者又は試験期間中に入院の予定がある患者 ・ 同意取得日前 90 日以内に、他の医薬品、医療機器あるいは生物製剤の治験に参加した患者 ・ 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

被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	・ 被験薬 SI-613 30 mg：SI-613 を 30 mg 含有する溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 対照薬 プラセボ：SI-613 を含有しない溶液 3 mL が充填された注射剤 ・ 用法・用量、投与方法 SI-613 30 mg 又はプラセボを、0 週時、4 週時及び 8 週時の計 3 回、各時期で全量（3 mL）対象膝の関節腔内に投与した。 ・ ロット番号 SI-613 30 mg：[redacted] プラセボ：[redacted]
治療期間	治験薬を 0 週時、4 週時、8 週時の 3 回投与し、初回投与後 26 週間観察
評価基準	・ 有効性 ・ 主要評価項目 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 ・ 副次評価項目 ・ WOMAC A（痛み） ・ WOMAC C（日常行動の困難度） ・ Patient global impression of change（PGIC） ・ WOMAC A（痛み）において>30%又は>50%改善した患者の割合 ・ OMERACT-OARSI Responder Criteria ・ WOMAC 全項目 ・ WOMAC B（こわばり） ・ SF-36 ・ アセトアミノフェンの消費量 ・ Clinical global impression of change（CGIC） ・ 被験者日誌による膝の痛み ・ Physical activity scale for the elderly（PASE） ・ 安全性 ・ 有害事象及び副作用 同意取得後に発現した有害事象について調査した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係について下記定義を目安として「あり」と疑われたものを副作用とした。 あり：治験薬によるものという合理的な可能性がある場合。「合理的な可能性」とは因果関係を示す事実（証拠）又は根拠がある場合をいう。 なし：明らかに又はほぼ確実に、被験者の素因、治療介入、併用治療等、他の要因による場合、時間的に相関関係がない場合又は投与前に発現している場合。つまり、治験薬によるものという合理的な可能性がない場合。 また、投与手技との因果関係について評価医師に「あり」と判断されたものを投与手技に関連する有害事象とした。 ・ バイタルサイン ・ 臨床検査 ・ 関節徒手検査 ・ MRI による対象膝の滑膜評価
解析対象集団	・ ITT いずれかの群に無作為割付され、治験薬を投与された全ての被験者。 ・ PPS ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。なお、主要評価に影響すると考えられる逸脱を治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除く。 ・ SAFETY いずれかの群に無作為割付され、治験薬を投与された全ての被験者。

統計手法	・ 有意水準は両側 5%とする ・ 有効性 ・ 主要評価項目の解析 ITT を対象に主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量について、初回投与後から 12 週までのデータを用い、MMRM 解析を行った。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、性別及び施設を固定効果として、SI-613 30mg の治療効果をプラセボ群と比較した。被験者における測定時期間の相互作用は無構造を仮定した。 ・ 副次評価項目の解析 ITT を対象に、副次評価項目である WOMAC A（痛み）、WOMAC C（日常行動の困難度）、WOMAC 全項目の平均、WOMAC B（こわばり）、被験者日誌による膝の痛み、PASE、SF-36 について、初回投与後から 26 週までのデータを用いて、主要評価項目と同様の MMRM 解析を行い、初回投与後 12 週間の平均、初回投与後 26 週間の平均及び各時期でのプラセボ群との差を算出した。OMERACT-OARSI Responder Criteria による改善患者割合、二値化した PGIC スコア及び CGIC スコアについて、初回投与後から 26 週までのデータを用いて、GEE 解析を行い、初回投与後 12 週間の平均、初回投与後 26 週間の平均及び各時期でのオッズ比を算出した。投与群、時期、投与群と時期の交互作用、WOMAC A（痛み）スコアのベースライン値、KL 分類、性別及び施設を説明変数とした。WOMAC A（痛み）において>30%又は>50%改善した患者の割合を、時期ごとに算出した。アセトアミノフェンの初回投与後 12 週間及び 26 週間の一日平均使用量について、共分散分析を行った。投与群、ベースライン値、KL 分類及び性別を共変量とした。 ・ 安全性 ・ 有害事象を MedDRA Version 20.0 で読み替え、SAFETY を対象に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用、死亡に至った有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用、投与手技に関連する有害事象の発現例数、発現割合を集計した。また、重症度別、発現時期別に SOC 及び PT ごとの治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。 ・ 臨床検査値、バイタルサイン、関節徒手検査、MRI 検査による滑膜評価については、要約統計量又は頻度を算出した。

治験スケジュール：

	Screening	Randomization		Follow-up										
		Baseline												
Visit	1	2		3	4	5		6	7		8	9	10	11
Week	-2 to -1	0		1	2	4		6	8		10	12	18	26/Early Termination
Day	-14 to -7	1		8	15	29		43	57		71	85	127	183
Window (days)				± 2	± 2	± 7		± 6	± 7		± 6	± 7	± 14	± 14
		Before Injection	Injection			Before Injection	Injection		Before Injection	Injection				
Informed Consent[a]	●													
Confirm Rescue Acetaminophen Washout[b]	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
Wash Out Prohibited Medications/ Therapies[c]	●													
Concomitant Medications and Therapies[d]	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
Prior Medications	●													
Medical History	●	●												
Vital signs[e]	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
BMI (Height, Weight)	●													
X-ray[f]	●													
Assess KL Score	●													
Assess femoral-tibial angle	●													
Urine Drug Screen	●													
Laboratory Tests[g]	●					●			●			●		●
Pregnancy Test[h]	●	●				●			●					●
Acetaminophen Consumption Assessment		●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
Subject Daily Diary Collection and Compliance Assessment		●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
Adverse Events[i]	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
Target Knee Examination	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
Assess Patellar Grinding via Clarke's test	●													
WOMAC Osteoarthritis Index[j]	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
PGIC				●	●	●		●	●		●	●	●	●
SF-36		●				●			●			●		●
PASE		●		●	●	●		●	●		●	●	●	●
CGIC				●	●	●		●	●		●	●	●	●
50-foot Walk Test[j]	●	●												

	Screening	Randomization		Follow-up										
		Baseline												
Visit	1	2		3	4	5		6	7		8	9	10	11
Week	-2 to -1	0		1	2	4		6	8		10	12	18	26/Early Termination
Day	-14 to -7	1		8	15	29		43	57		71	85	127	183
Window (days)				± 2	± 2	± 7		± 6	± 7		± 6	± 7	± 14	± 14
		Before Injection	Injection			Before Injection	Injection		Before Injection	Injection				
Inclusion/ Exclusion Criteria	●	●												
MRI	●[k]											●[l]		●[l]
Randomization		●												
Injection			●				●			●				
Distribute Subject Daily Diary	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	
Distribute Acetaminophen	●	●		●	●	●		●	●		●	●	●	●[m]
End of Study Form														●

a: In principle, subjects were injected within 50 days after informed consent.
b: Subjects suspended the use of rescue medication from 2 days before to the end of each clinic visit.
c: Subjects who agreed to discontinue the use of prohibited medications and therapies returned to complete screening after the described washout periods.
d: Subjects were not to use any prohibited medications or therapies and were to not change the dose and/or regimen of restricted medications or therapies since the previous visit.
e: Vital signs included systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and temperature.
f: X-ray was required if subject did not have an x-ray within 6 months prior to Visit 1 (Screening).
g: Laboratory tests at Screening included complete blood count (CBC), complete metabolic profile, qualitative urinalysis, blood alcohol content, and hepatitis screening. Laboratory tests at other visits included CBC, complete metabolic profile and qualitative urinalysis. Qualitative urinalysis was for glucose, protein and urobilinogen.
h: Women of childbearing potential only. A serum test was performed at Screening, and a dipstick urine test was performed prior to each injection and at the final study visit/early termination.
i: Adverse events were assessed twice at each in-person study visit: once at the beginning to capture adverse events that occurred since the last study visit, and once at the end to capture any adverse events resulting from the study procedures.
j: WOMAC visual analog scale; pain subscore and pain following a 50-foot walk test were assessed for the target and contralateral knees at the Screening visit and before injection on Day 1. Other visits included WOMAC assessment of the target knee only.
k: MRI at the screening visit were conducted between Day -14 to Day -3.
l: If repeat MRI was needed after Visit 9 or Visit 11, the permissible lag time for repeat MRI ONLY was extended by a maximum of an additional 14 days.
m: Only if MRI was conducted on a separate date after Visit 11, acetaminophen was provided as a rescue medication.
〔5.3.5.4-1 Table 9-1 改編〕

2.7.6.7.2 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.7-1 に示した。

スクリーニングを受けた 185 例のうち、スクリーニングで適格とされた 80 例が登録され、無作為に割り付けられた（プラセボ群 41 例、SI-613 30 mg 群 39 例）。

無作為化された 80 例全例に治験薬が投与された。このうち、75 例（プラセボ群 38 例、SI-613 30 mg 群 37 例）が治験を完了した。治験を中止した被験者は 5 例（プラセボ群 3 例、SI-613 30 mg 群 2 例）であり、中止した理由の内訳は、プラセボ群では「有害事象」、「来院せず」及び「その他」が各 1 例、SI-613 30 mg 群では「同意撤回」が 2 例であった。

無作為化された 80 例全例（プラセボ群 41 例、SI-613 30 mg 群 39 例）が ITT 及び SAFETY に採用された。ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱があった 4 例を除く 76 例（プラセボ群 38 例、SI-613 30 mg 群 38 例）が PPS に採用された。

表 2.7.6.7-1. 症例の内訳

		Placebo n (%)	SI-613 30 mg n (%)	Total n (%)
Screened				185
Screen failure				105
Enrolled/randomized		41	39	80
Injected		41 (100.0)	39 (100.0)	80 (100.0)
Completed		38 (92.7)	37 (94.9)	75 (93.8)
Discontinued		3 (7.3)	2 (5.1)	5 (6.3)
Reasons for discontinuation	Withdrawal by subject	0	2 (5.1)	2 (2.5)
	Lost to follow-up	1 (2.4)	0	1 (1.3)
	Adverse event	1 (2.4)	0	1 (1.3)
	Other	1 (2.4)	0	1 (1.3)
ITT		41 (100.0)	39 (99.1)	80 (100.0)
PPS		38 (92.7)	38 (97.4)	76 (95.0)
SAFETY		41 (100.0)	39 (100.0)	80 (100.0)

Percentages based on the number of enrolled/randomized subjects in the respective treatment group.
〔5.3.5.4-1 Table 10-1、Table 11.1-1 改編〕

2.7.6.7.3 人口統計学及び疾患関連の特性

SAFETY における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-2 に示した。

SAFETY において、平均年齢はプラセボ群で 59.4 歳、SI-613 30 mg 群で 59.5 歳（以下同順）であった。また、性別は男性が 46.3%（19/41）及び 51.3%（20/39）、女性が 53.7%（22/41）及び 48.7%（19/39）であった。BMI の平均値はそれぞれ 30.64 kg/m^2 及び 30.62 kg/m^2 であった。疼痛期間の平均値はそれぞれ 318.08 週間及び 332.86 週間であった。KL 分類は、grade 2 が 51.2%（21/41）及び 59.0%（23/39）、grade 3 が 48.8%（20/41）及び 41.0%（16/39）であった。対象膝の WOMAC A（痛み）スコアの平均値はそれぞれ 71.31 mm 及び 71.58 mm であった。

被験者背景、疾患背景及び他の基準値は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.7-2. 人口統計学及び他の基準値の特性

Characteristics		Placebo N = 41		SI-613 30 mg N = 39		Total N = 80	
Age (years), n (%)	Mean, SD	59.4	8.32	59.5	7.32	59.4	7.80
	<65	28	(68.3)	27	(69.2)	55	(68.8)
	≥65	13	(31.7)	12	(30.8)	25	(31.3)
Sex, n (%)	Male	19	(46.3)	20	(51.3)	39	(48.8)
	Female	22	(53.7)	19	(48.7)	41	(51.3)
BMI (kg/m^2), n (%)	Mean, SD	30.64	4.669	30.62	4.251	30.63	4.442
	<25.0	4	(9.8)	3	(7.7)	7	(8.8)
	≥25.0 to < 30.0 kg/m^2	15	(36.6)	15	(38.5)	30	(37.5)
	≥30.0 to < 35.0 kg/m^2	14	(34.1)	14	(35.9)	28	(35.0)
	≥35.0 kg/m2	8	(19.5)	7	(17.9)	15	(18.8)
Duration of current pain (weeks), n (%)	Mean, SD	318.08	329.115	332.86	440.618	325.29	385.078
KL grade, n (%)	Grade 2	21	(51.2)	23	(59.0)	44	(55.0)
	Grade 3	20	(48.8)	16	(41.0)	36	(45.0)
WOMAC pain subscore (mm), n (%)	Mean, SD	71.31	8.243	71.58	8.211	71.45	8.176
	<70	16	(39.0)	16	(41.0)	32	(40.0)
	≥70	25	(61.0)	23	(59.0)	48	(60.0)

Notes: BMI was calculated as: weight (kg) / [height (m)]^2.
Percentages based on the number of safety population subjects in the respective treatment group.
〔5.3.5.4-1 Table 11-2、Table 11-3 改編〕

2.7.6.7.4 治験薬投与の遵守状況

SAFETY で治験薬が 3 回全て投与された被験者は、97.5%（78/80）であった。プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の各 1 例は、治験薬の投与回数が 2 回であった。

2.7.6.7.5 有効性の結果

2.7.6.7.5.1 主要評価項目

主要評価項目である WOMAC A（痛み）スコアの初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量について、初回投与後 12 週間のデータを用いた MMRM 解析の結果を表 2.7.6.7-3 に、推移図を図 2.7.6.7-1 に示した。

WOMAC A（痛み）スコアについて、初回投与後 12 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果、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、−2.9 mm（−12.4～6.6 mm、p = 0.5453）であった。

表 2.7.6.7-3. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 1～12 週まで）

		LSM	Difference in LSM	(95% CI)	p-value
WOMAC pain subscore (mm)					
Placebo	N = 41	-27.0			
SI-613 30 mg	N = 39	-29.9	-2.9	(-12.4, 6.6)	p = 0.5453

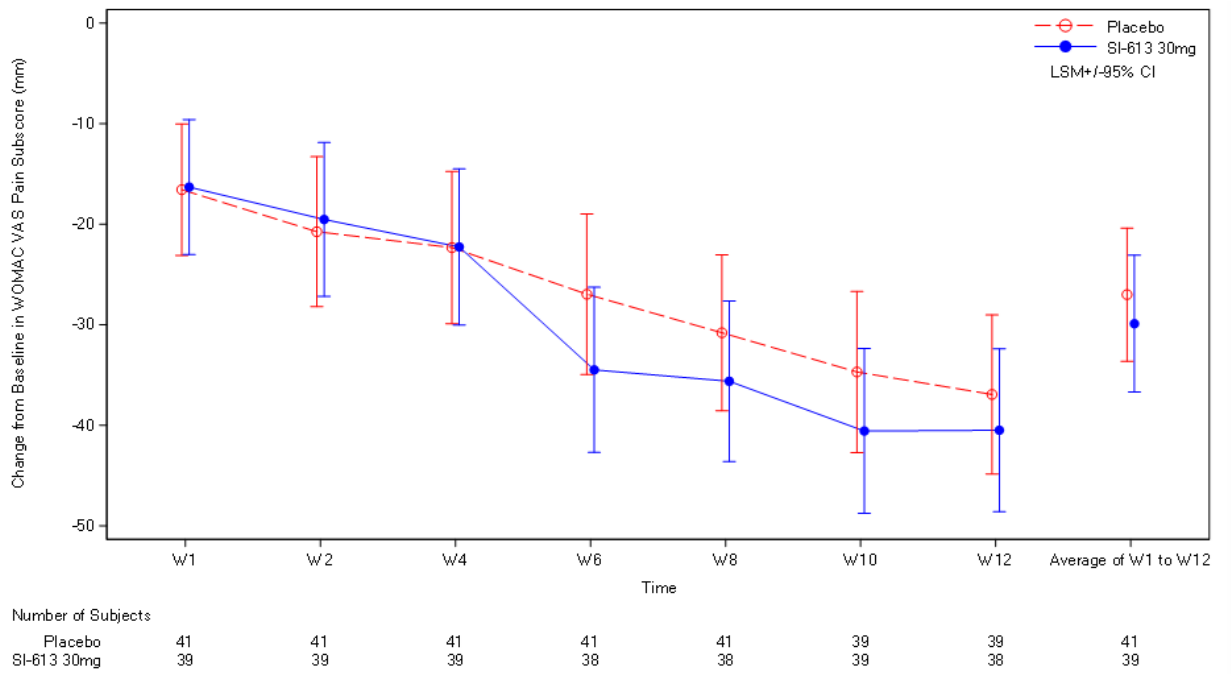
Comparison of SI-613 30 mg and placebo using MMRM with change from baseline.
· fixed effect: treatment group, time, pooled site, treatment group-by-time interaction, baseline value, KL grading score, and sex.
· covariance structure: unstructured.
Note: Baseline defined as the mean of Screening and Week 0 observations.
〔5.3.5.4-1 Table 11-4 改編〕

主要評価項目の各時期における結果を表 2.7.6.7-4 に示した。初回投与後 1 週、2 週及び 4 週におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、両群で類似していた。初回投与後 6 週以降、SI-613 30 mg 群はプラセボ群に比べて改善を示し、その投与群間の差は初回投与後 12 週まで維持された。MMRM 解析の結果、初回投与後 12 週における投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、−3.6 mm（−14.9～7.8 mm、p = 0.5330）であった。

表 2.7.6.7-4. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量に関する MMRM 解析（初回投与後 12 週までの各時期）

Timepoint	Placebo N = 41 LSM (95% CI)	SI-613 30 mg N = 39 LSM (95% CI)	VS placebo Difference in LSM (95% CI, p-value)
Week 1	-16.6 (-23.1, -10.0)	-16.3 (-23.0, -9.6)	0.3 (-9.1, 9.6, p = 0.9569)
Week 2	-20.8 (-28.2, -13.3)	-19.5 (-27.2, -11.9)	1.2 (-9.5, 11.9, p = 0.8212)
Week 4	-22.3 (-29.9, -14.8)	-22.3 (-30.0, -14.5)	0.1 (-10.8, 10.9, p = 0.9910)
Week 6	-27.0 (-35.0, -19.0)	-34.5 (-42.7, -26.3)	-7.5 (-19.0, 3.9, p = 0.1945)
Week 8	-30.8 (-38.6, -23.0)	-35.6 (-43.6, -27.7)	-4.8 (-15.9, 6.3, p = 0.3904)
Week 10	-34.7 (-42.7, -26.7)	-40.6 (-48.8, -32.4)	-5.9 (-17.3, 5.6, p = 0.3107)
Week 12	-36.9 (-44.8, -29.0)	-40.5 (-48.6, -32.4)	-3.6 (-14.9, 7.8, p = 0.5330)

Comparison of SI-613 30 mg and placebo using MMRM with change from baseline.
· fixed effect: treatment group, time, pooled site, treatment group-by-time interaction, baseline value, KL grading score, and sex.
· covariance structure: unstructured.
Note: Baseline defined as the mean of Screening and Week 0 observations.
〔5.3.5.4-1 Table 11-4 改編〕



Comparison of SI-613 30 mg and placebo using mixed model for repeated measures with change from baseline.
fixed effect: treatment group, time, pooled site, treatment group-by-time interaction, baseline value, KL grading score, and sex.
covariance structure: unstructured.
Note: Baseline defined as the mean of Screening and Week 0 observations.
〔5.3.5.4-1 Figure 11-1 引用〕

図 2.7.6.7-1. WOMAC A（痛み）スコアのベースラインからの変化量の推移（初回投与後 12 週までの各時期）

2.7.6.7.5.2 副次評価項目

（1） WOMAC A（痛み）

WOMAC A（痛み）スコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。初回投与後 26 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、−3.0 mm（−12.6～6.5 mm、p = 0.5297）であった。

WOMAC A（痛み）スコアの測定値の平均は、ベースライン値と比較していずれの群でも投与の度に低下した。初回投与後 6 週以降、SI-613 30 mg 群はプラセボ群に比べて改善を示し、その投与群間の差は初回投与後 26 週まで維持された。MMRM 解析の結果、初回投与後 26 週における投与群間の差は、−3.3 mm（−15.2～8.6 mm、p = 0.5873）であった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.1〕。

（2） 被験者日誌による膝の痛み

被験者日誌による一日の最悪時の膝の痛み及び一日の平均の膝の痛みスコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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）は、一日の最悪時の痛み及び一日の平均の痛みでそれぞれ−0.5（−1.3～0.3）及び−0.4（−1.2～0.4）であり、SI-613 30 mg 群で改善が大きかった。初回投与後 12 週における投与群間の差は、一日の最悪時の痛み及び一日の平均の痛みでそれぞれ−0.6（−1.8～0.5）及び−0.5（−1.6～0.5）であり、初回投与後 26 週ではそれぞれ−0.5（−1.7～0.7）及び−0.6（−1.7～0.4）であった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.2〕。

（3） WOMAC C（日常行動の困難度）

WOMAC C（日常行動の困難度）スコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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）は−2.5 mm（−12.3～7.3 mm）、初回投与後 12 週における投与群間の差は−2.9 mm（−15.0～9.2 mm）、初回投与後 26 週における投与群間の差は−1.8 mm（−14.3～10.8 mm）であり、SI-613 30 mg 群で改善が大きかった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.3〕。

（4） PGIC

ベースラインからの改善度を被験者が 7 段階で評価する尺度である PGIC スコアを、「Very Much Improved」、「Much Improved」及び「Minimally Improved」を改善、それ以外を非改善として 2 値データに変換し、改善した被験者の割合について、GEE 解析を行った。プラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間）は、初回投与後 12 週間の平均で 1.25（0.50～3.12）であった。改善した被験者の割合は、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 75.6%（31/41）、SI-613 30 mg 群で 84.6%（33/39）、初回投与後 26 週ではプラセボ群で 75.6%（31/41）、SI-613 30 mg 群で 76.9%（30/39）であり、プラセボ群に対するオッズ比は、初回投与後 12 週では 1.92（0.54～6.85）、初回投与後 26 週では 1.03（0.29～3.61）であった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.4〕。

（5） OMERACT-OARSI Responder Criteria

改善患者割合について GEE 解析を行った。プラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間）は、初回投与後 12 週間の平均で 1.53（0.73～3.20）であった。改善患者割合は、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 68.3%（28/41）、SI-613 30 mg 群で 82.1%（32/39）、初回投与後 26 週ではプラセボ群で 70.7%（29/41）、SI-613 30 mg 群で 74.4%（29/39）であり、プラセボ群に対するオッズ比は、初回投与後 12 週では 2.76（0.88～8.72）、初回投与後 26 週では 1.29（0.44～3.82）であった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.5〕。

（6） WOMAC A（痛み）において>30%又は>50%改善した患者の割合

WOMAC A（痛み）においてベースラインから>30%又は>50%改善した患者の割合について時期ごとに算出した。初回投与後 12 週時点で>30%改善した患者の割合は、プラセボ群で 61.0%（25/41）、SI-613 30 mg 群で 74.4%（29/39）、>50%改善した患者割合は、プラセボ群で 51.2%（21/41）、SI-613 30 mg 群で 56.4%（22/39）であった。初回投与後 26 週時点で>30%改善した患者割合は、プラセボ群で 61.0%（25/41）、SI-613 30 mg 群で 69.2%（27/39）、>50%改善した患者割合は、プラセボ群で 56.1%（23/41）、SI-613 30 mg 群で 56.4%（22/39）であった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.6〕。

（7） WOMAC B（こわばり）

WOMAC B（こわばり）スコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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）は−1.5 mm（−11.4～−8.3 mm）、初回投与後 12 週における投与群間の差は−0.9 mm（−13.2～11.4 mm）、初回投与後 26 週における投与群間の差は−5.6 mm（−18.3～7.1 mm）であり、SI-613 30 mg 群で改善が大きかった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.7〕。

（8） WOMAC 全項目の平均

WOMAC 全項目平均スコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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）は−2.6 mm（−12.3～−7.2 mm）、初回投与後 12 週における投与群間の差は−3.0 mm（−14.9～9.0 mm）、初回投与後 26 週における投与群間の差は−2.5 mm（−14.8～9.8 mm）であり、SI-613 30 mg 群で改善が大きかった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.8〕。

（9） SF-36

SF-36 の PCS 及び MCS スコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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）は、PCS 及び MCS スコアでそれぞれ 2.5（−0.5～5.6）及び 1.8（−1.5～5.0）であった。初回投与後 12 週における投与群間の差は、PCS 及び MCS スコアでそれぞれ 3.4（−0.2～7.0）及び 0.5（−3.6～4.5）であり、初回投与後 26 週ではそれぞれ 0.3（−3.3～4.0）及び 2.2（−1.4～5.7）であり、SI-613 30 mg 群で改善が大きかった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.9〕。

（10） アセトアミノフェンの消費量

初回投与後 12 週までに 1 度でもアセトアミノフェンを使用した被験者数は、プラセボ群で 56.1%（23/41）、SI-613 30 mg 群で 76.9%（30/39）であった。初回投与後 12 週間のアセトアミノフェンの平均 1 日消費量のベースラインからの変化量に関する共分散分析を行った結果、投与群間の差（SI-613 30 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は、−67.4 mg／日（−226.4～91.7 mg／日）であり、SI-613 30 mg 群ではプラセボ群と比較して平均 1 日消費量の減少が大きかった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.10〕。

（11） CGIC

ベースラインからの改善度を医師が 7 段階で評価する尺度である CGIC スコアを、「Very Much Improved」、「Much Improved」及び「Minimally Improved」を改善、それ以外を非改善として 2 値データに変換し、改善した被験者の割合について、GEE 解析を行った。プラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間）は、初回投与後 12 週間の平均で 1.04（0.47～2.28）であった。改善した被験者の割合は、初回投与後 12 週ではプラセボ群で 73.2%（30/41）、SI-613 30 mg 群で 79.5%（31/39）、初回投与後 26 週ではプラセボ群で 78.0%（32/41）、SI-613 30 mg 群で 76.9%（30/39）であり、プラセボ群に対するオッズ比は、初回投与後 12 週では 1.62（0.49～5.37）、初回投与後 26 週では 0.81（0.23～2.85）であった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.11〕。

（12） PASE

PASE スコアについて、初回投与後 26 週間のデータを用いたベースラインからの変化量に関する MMRM 解析を行った。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）は 8.8（−18.3～35.8）、初回投与後 12 週における投与群間の差は 3.5（−35.2～42.1）、初回投与後 26 週における投与群間の差は 13.1（−25.5～51.8）であり、SI-613 30 mg 群で改善が大きかった〔5.3.5.4-1 11.4.1.2.12〕。

2.7.6.7.6 安全性の結果

2.7.6.7.6.1 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

本治験の有害事象の要約を表 2.7.6.7-5 に示した。

有害事象は、プラセボ群で 48.8%（20/41）、SI-613 30 mg 群で 43.6%（17/39）に発現した。このうち、副作用は、プラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）に発現した。

死亡はいずれの投与群でも認められなかった。その他重篤な有害事象は、プラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）に発現した。重篤な副作用は、いずれの群でも認められなかった。

投与中止に至った有害事象及び副作用は、いずれの群でも認められなかった。

治験薬投与部位に発現した有害事象は、プラセボ群で 4.9%（2/41）、SI-613 30 mg 群で 7.7%（3/39）に発現した。治験薬投与部位に発現した副作用は、プラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）に発現した。

投与手技に関連する有害事象は、プラセボ群で 2.4%（1/41）及び SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）に発現した。

表 2.7.6.7-5. 有害事象の要約

	Placebo N = 41 n (%)	SI-613 30 mg N = 39 n (%)
TEAEs	32	42
Treatment-related TEAEs	2	1
Serious TEAEs	1	2
Treatment-related serious TEAEs	0	0
Number of subjects with		
at least one TEAE	20 (48.8)	17 (43.6)
at least one treatment-related TEAE	1 (2.4)	1 (2.6)
TEAEs leading to death	0	0
Treatment-related TEAEs leading to death	0	0
TEAEs leading to study drug withdrawal	0	0
Treatment-related TEAEs leading to study drug withdrawal	0	0
At least one serious TEAE	1 (2.4)	1 (2.6)
At least one treatment-related serious TEAE	0	0
TEAEs occurred at the injection site	2 (4.9)	3 (7.7)
Treatment-related TEAEs occurred at injection site	1 (2.4)	1 (2.6)
Procedure-related TEAEs	1 (2.4)	1 (2.6)
TEAEs by severity		
Mild	9 (22.0)	6 (15.4)
Moderate	10 (24.4)	10 (25.6)
Severe	1 (2.4)	1 (2.6)
Treatment-related TEAEs by severity		
Mild	0	0
Moderate	1 (2.4)	1 (2.6)
Severe	0	0

Notes: If a subject experienced more than one episode of TEAE with different severities, the subject was counted only once for the TEAE of the maximum severity.
Treatment-related included adverse events related to drug.
Percentages based on the number of subjects in the respective treatment group.
〔5.3.5.4-1 Table 12-2 改編〕

（2） 有害事象

有害事象の発現割合を表 2.7.6.7-6 に示した。

有害事象の発現割合はプラセボ群で 48.8%（20/41）、SI-613 30 mg 群で 43.6%（17/39）であった。

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、注射部位関節痛（プラセボ群：4.9%（2/41）、SI-613 30 mg 群：7.7%（3/39））及び関節痛（プラセボ群：4.9%（2/41）、SI-613 30 mg 群：12.8%（5/39））であった。

表 2.7.6.7-6. 有害事象一覧

器官別大分類 基本語	Placebo N = 41 n (%)	SI-613 30 mg N = 39 n (%)
全ての有害事象	20 (48.8)	17 (43.6)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	0
好中球減少症	1 (2.4)	0
心臓障害	1 (2.4)	0
徐脈性不整脈	1 (2.4)	0
心室性期外収縮	1 (2.4)	0
耳および迷路障害	0	1 (2.6)
回転性めまい	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.9)	3 (7.7)
注射部位関節痛	2 (4.9)	3 (7.7)
注射部位関節腫脹	0	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	8 (19.5)	6 (15.4)
憩室炎	0	1 (2.6)
耳感染	0	1 (2.6)
帯状疱疹	0	1 (2.6)
鼻膿瘍	1 (2.4)	0
眼帯状疱疹	0	1 (2.6)
急性中耳炎	1 (2.4)	0
咽頭炎	1 (2.4)	0
鼻炎	0	1 (2.6)
副鼻腔炎	0	1 (2.6)
ブドウ球菌感染	0	1 (2.6)
歯膿瘍	1 (2.4)	0
歯感染	0	1 (2.6)
上気道感染	2 (4.9)	1 (2.6)
尿路感染	2 (4.9)	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.8)	4 (10.3)
動物咬傷	0	1 (2.6)
足関節部骨折	1 (2.4)	0
骨挫傷	0	1 (2.6)
挫傷	1 (2.4)	1 (2.6)
転倒	1 (2.4)	0
熱疲労	0	1 (2.6)
関節損傷	1 (2.4)	0
裂傷	0	1 (2.6)
歯牙破折	0	1 (2.6)
外傷性血腫	1 (2.4)	0
臨床検査	1 (2.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.6)
低カリウム血症	0	1 (2.6)

MedDRA Version 20.0
Notes: If a subject had multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the respective subject count.
Percentages based on the number of subjects in the respective treatment group.
〔5.3.5.4-1 Table 12-3 改編〕

表 2.7.6.7-6. 有害事象一覧（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo N = 41 n (%)	SI-613 30 mg N = 39 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (17.1)	7 (17.9)
関節痛	2 (4.9)	5 (12.8)
背部痛	0	1 (2.6)
足変形	0	1 (2.6)
関節摩擦音	1 (2.4)	0
関節腫脹	0	1 (2.6)
靭帯痛	0	1 (2.6)
筋骨格痛	2 (4.9)	0
四肢痛	1 (2.4)	0
足底筋膜炎	0	1 (2.6)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.4)	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）	1 (2.4)	0
形質細胞性骨髄腫	1 (2.4)	0
神経系障害	1 (2.4)	1 (2.6)
頭痛	1 (2.4)	0
坐骨神経痛	0	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	1 (2.6)
腎結石症	0	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.9)	1 (2.6)
咳嗽	1 (2.4)	0
肺臓炎	0	1 (2.6)
鼻漏	1 (2.4)	0

MedDRA Version 20.0
Notes: If a subject had multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the respective subject count.
Percentages based on the number of subjects in the respective treatment group.
〔5.3.5.4-1 Table 12-3 改編〕

（3） 副作用

副作用の発現割合を表 2.7.6.7-7 に示した。

副作用の発現割合はプラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）であった。発現した副作用はいずれの事象も、注射部位関節痛であり、投与当日に報告され、処置なく同日に回復した。

表 2.7.6.7-7. 副作用一覧

器官別大分類 基本語	Placebo N = 41 n (%)	SI-613 30 mg N = 39 n (%)
全ての副作用	1 (2.4)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	1 (2.6)
注射部位関節痛	1 (2.4)	1 (2.6)

MedDRA Version 20.0
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the respective subject count.
Percentages are based on the number of subjects in the respective treatment group.
〔5.3.5.4-1 Table 12-4 改編〕

（4） 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象の発現割合は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、軽度が 22.0%（9/41）及び 15.4%（6/39）、中等度が 24.4%（10/41）及び 25.6%（10/39）、重度が 2.4%（1/41）及び 2.6%（1/39）で認められた。プラセボ群で発現した重度の有害事象は、形質細胞性骨髄腫であった。本事象は初回投与後 298 日に発現し、重篤と判断された。SI-613 30 mg 群で重度の有害事象が発現した 1 例では、3 件の重度の有害事象（熱疲労、肺臓炎及び好中球減少症）が発現した。これらのうち、熱疲労及び肺臓炎は初回投与後 4 週～8 週で発現し、重篤と判断された。好中球減少症は初回投与後 12 週後に発現した。

重症度別の副作用の発現割合は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群でそれぞれ、中等度が 2.4%（1/41）及び 2.6%（1/39）であった〔5.3.5.4-1 12.2.3.3〕。

（5） 治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用

治験薬投与部位に発現した有害事象は、プラセボ群で 4.9%（2/41）、SI-613 30 mg 群で 7.7%（3/39）であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。プラセボ群で注射部位関節痛及び関節摩擦音が各 2.4%（1/41）に発現し、SI-613 30 mg 群で注射部位関節痛が 7.7%（3/39）、注射部位関節腫脹、関節腫脹、及び靭帯痛が各 2.6%（1/39）に発現した。

治験薬投与部位に発現した副作用は投与部位関節痛であり、プラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）に発現した〔5.3.5.4-1 12.2.3.4.1〕。

（6） 投与時期別の投与当日に発現した有害事象及び副作用

投与時期別の投与当日に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群で初回投与時では 2.4%（1/41）、2 回目投与時では 7.3%（3/41）、3 回目投与時では 5.3%（2/38）、SI-613 30 mg 群で 2 回目投与時では 5.1%（2/39）、3 回目投与時では 7.5%（3/40）であった。副作用はプラセボ群で 2 回目投与時では 2.4%（1/41）、3 回目投与時では 2.5%（1/40）（同一被験者）で、SI-613 30 mg 群で 2 回目投与時に 2.6%（1/39）で認められた〔5.3.5.4-1 12.2.3.4.2〕。

（7） 投与手技に関連する有害事象及び副作用

投与手技に関連する有害事象は、プラセボ群で 2.4%（1/41）、SI-613 30 mg 群で 2.6%（1/39）に発現し、全て注射部位関節痛であった。プラセボ群では 2 回目投与時に、SI-613 30 mg 群では 3 回目投与時に発現した〔5.3.5.4-1 12.2.3.4.3〕。

（8） 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象の発現割合は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の初回投与後～2 回目投与時までではそれぞれ 17.1%（7/41）及び 15.4%（6/39）、2 回目投与後～3 回目投与時までではそれ

ぞれ 17.1%（7/41）及び 15.4%（6/39）、3 回目投与後～投与後 12 週までではそれぞれ 14.6%（6/41）及び 12.8%（5/39）、投与後 12 週以降ではそれぞれ 10.3%（4/39）及び 18.4%（7/38）であり、いずれの時期も投与群間で発現割合に違いは認められなかった。

発現時期別の副作用の発現割合は、プラセボ群及び SI-613 30 mg 群の 2 回目投与後～3 回目投与時までではそれぞれ 2.4%（1/41）及び 2.6%（1/39）で、プラセボ群の 3 回目投与後～投与後 12 週までで 2.4%（1/41）であった。発現した副作用はいずれも注射部位関節痛であり、プラセボ群の副作用は同一被験者に発現した〔5.3.5.4-1 12.2.3.4.4〕。

（9） 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.7-8 に示した。

重篤な有害事象はプラセボ群で形質細胞性骨髄腫が 1 例に、SI-613 30 mg 群で肺臓炎及び熱疲労が 1 例（同一被験者）に認められた。重症度はいずれも重度であり、転帰は形質細胞性骨髄腫が未回復、肺臓炎及び熱疲労が回復で、治験薬との因果関係は、いずれの事象も関連なしと判定された〔5.3.5.4-1 14.3.3〕。

表 2.7.6.7-8. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧

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	因果関係 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 16.2.5 改編〕

（10） 投与中止に至った有害事象

本治験では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.6.2 臨床検査値の評価

いずれの投与群でも、臨床検査値の各項目に臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

臨床検査値異常による有害事象は、プラセボ群で好中球減少症及び血中ビリルビン増加が 1 例（同一被験者）、SI-613 30 mg 群で低カリウム血症が 1 例に認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった〔5.3.5.4-1 12.4〕。

2.7.6.7.6.3 バイタルサイン

いずれの投与群でも、血圧、脈拍数、呼吸数及び体温に臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった〔5.3.5.4-1 12.5〕。

2.7.6.7.6.4 関節徒手検査

いずれの投与群でも、関節滲出液、腫脹、発赤及び熱感について、臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

SI-613 30 mg 群で 2 件の関節腫脹が 1 例（同一被験者）に発現した。関節腫脹の 1 件目は中等度で初回投与後 8 週～12 週で発現し、2 件目は軽度で初回投与後 12 週以降に発現した。いずれの事象も投与部位に発現し、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は未回復であった〔5.3.5.4-1 12.5.2.1〕。

2.7.6.7.6.5 MRI 検査

MRI 検査により対象膝の滑膜の状態（滑膜炎の程度、関節液貯留の程度、及び滑膜肥厚の有無）を中央判定で評価した結果、いずれの投与群でも臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった〔5.3.5.4-1 12.5.2.2〕。

2.7.6.7.7 結論

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は、プラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で大きかった。また、その効果は初回投与後 26 週まで持続することが示唆された。安全性においては、臨床上問題となる事象は認められなかった。