

承認番号	22200AMX00877000
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年12月
国際誕生	1992年11月
※※再審査結果	2019年12月

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により
使用すること

ヒアルロン酸ナトリウム架橋体製剤

サイブスグディスポ[®] 関節注2mL

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びヒアルロン酸ナトリウム
架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体関節内注射剤

SYNVISC[®] 2mL

【貯 法】 室温保存

【使用期限】 包装に表示されている期限内に使用すること

D0351703

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	1 シリンジ (2mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー 14.4mg及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 1.6mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム リン酸水素二ナトリウム
性状	無色澄明又はわずかに混濁したゲル
pH	6.9~7.5
浸透圧比	1.05~1.15 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和

【用法・用量】

通常、成人1回2mL（ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして14.4mg及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体として1.6mg）を1週間ごとに連続3回、膝関節腔内に投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用は、1週間ごとに連続3回投与を1クールとし、原則1クールとする。
- 複数回クールでの有効性・安全性は確立していない。
[本剤は初回クールに比較して、2クール目以降では有害事象が増加するとの報告がある。]
- 本剤は関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 治療対象の関節側の下肢に静脈血又はリンパ液のうっ滞が認められる患者 [血液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こすおそれがある。]
- 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 投与関節部に皮膚疾患又は感染がある患者 [本剤は関節腔内に投与するため。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤と非ステロイド性抗炎症薬との併用による有効性

は確立していない。また、他の関節内注入療法との併用は、原則避けること。

- 関節液の貯留がある場合には、あらかじめ関節液を除去する。
- 変形性膝関節症で関節に炎症が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くことがあるので**炎症症状を抑えてから**本剤を投与することが望ましい。
- 本剤の投与により、局所痛を起こすおそれがあるので、**投与後の局所安静**を指示するなどの措置を講ずること。
- 関節腔外に漏れると疼痛や肉芽腫を起こすおそれがあるので、**関節腔内に確実に投与**すること。
- 投与後15分間は、医療機関にて過敏反応の徴候の有無を観察すること。

3. 副作用

海外における変形性膝関節症患者を対象とした7試験（症例数511例（559膝）、1771回の投与）において、511例中46例（9.0%）に副作用が認められた。投与部位に認められた副作用は疼痛28例（5.5%）、腫脹24例（4.7%）、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各1例（各0.2%）であった。投与部位に関連しない副作用は、10例（2.0%）で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各1例（各0.2%）であった。[承認申請時]

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明^{注1)}）：
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 関節炎（頻度不明^{注1)}）：発熱、疼痛、水腫を伴う関節炎があらわれることがあるので、患者に十分説明し、このような症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

(2) その他の副作用

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

	5%以上 ^{注2)}	5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
※※ 投与関節	疼痛	腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感	関節滲出液、 <u>血腫</u> 、 <u>紅斑</u>
その他 全身症状等		発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫	蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹

注1) 海外又は国内自発報告による副作用のため頻度不明

注2) 海外臨床試験において認められた副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。
- (2) 乳汁中への移行については不明であるため、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

- 1) 開封後は速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。
- 2) 本剤の投与にあたっては18～23ゲージの適切な注射針を使用すること。
- 3) 疼痛の軽減が認められない場合は、使用を中止すること。

(2) その他

- 1) 関節内投与後は、長時間体重負荷のかかる活動や激しい運動を避けること。
- 2) 関節外、滑膜組織内及び関節包内に本剤を投与しないこと。
- 3) 本剤を血管内へ投与しないこと。
- 4) 投与の際、殺菌消毒剤（ベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジン）により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

【薬物動態】

(参考) 動物におけるデータ

1. 膝関節内投与

本剤標識化合物をウサギ膝関節内に単回注入後、関節組織への分布を検討した結果、28日間以上関節腔内に滞留することが認められた。関節内組織以外への分布は認められなかった¹⁾。

2. 静脈内投与

可溶化したヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体の標識化合物をラットに静脈内投与後の動態を検討した結果、投与後1時間以内に尿中に約75%が排泄された²⁾。

【臨床成績】

海外で実施された臨床試験

- (1) 他の保存療法及び薬物療法が無効で日常的に疼痛を有する変形性膝関節症患者110例を対象とし、生理食塩液投与を対照群として、無作為比較試験を実施した。12週目及び26週目の体重負荷時痛、夜間痛、膝の運動の改善及び活動性の低下の評価において、本剤投与群は対照群より有意な疼痛の改善を示した ($p<0.05$)。12週目及び26週目の無症状患者の割合は、本剤投与群の方が対照群より高かった ($p<0.05$)³⁾。
- (2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) によって疼痛の軽減の得られなかった変形性膝関節症患者102例を対象とし、本剤単独群、本剤とNSAID併用群、及びNSAID単独群の3群で比較検討した26週間の無作為比較臨床試験において、本剤単独群は、疼痛の程度が治療前よりも有意に改善し ($p<0.05$)、NSAID単独群と同様であった⁴⁾。

【薬効薬理】

疼痛軽減作用

- (1) ネコの正常膝関節及び炎症膝関節において、痛覚受容求心神経線維からの神経応答が低下し、疼痛軽減作用が認められた⁵⁾。
- (2) ラットの正常膝関節及び炎症膝関節において、疼痛誘発性神経活動を低減し疼痛軽減作用が認められた⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー (Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer)

本質：本品は、健康なニワトリのトサカ由来のヒアルロン酸誘導体（分子量：約6,000,000）で、ヒアルロン酸及びタンパク質がホルムアルデヒド処理により架橋されている。

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 (Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Crosslinked with vinylsulfone)

本質：本品は、ヒアルロン酸誘導体（分子量：6,000,000以上）で、ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーがジビニルスルホン処理により架橋されている。

【取扱い上の注意】

- 1) 再滅菌して使用しないこと。
- 2) 使用前に本剤の包装が開封されたり、破損している際は使用しないこと。

【包装】

サイビスクディスボ関節注 2 mL：1 シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態（ウサギ膝関節内投与），1994
- 2) 社内資料：薬物動態（ラット静脈内投与），1994
- 3) Wobig M. et al. : Clin. Ther., 1998, 20(3), 410-423
- 4) Adams M.E. et al. : Osteoarthritis Cartilage, 1995, 3(4), 213-225
- 5) Pozo M.A. et al. : Exp Brain Res., 1997, 116, 3-9
- 6) Gomis A. et al. : Arthritis Rheum., 2004, 50(1), 314-326

※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

※製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

サイビスクディスボ®/SYNVISC® is the registered trademark of Genzyme Corporation.