

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-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制剤

サイビスクティスポ[®] 関節注2mL

SYNVISC[®] 2mL

剤形	関節内注射液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ(2mL)中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
一般名	和名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー (JAN) 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 (JAN) 洋名：Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Crosslinked with vinylsulfone
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2010年 7月23日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：2010年 9月17日 発売年月日：2010年12月14日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	販 売：帝人ファーマ株式会社 製 造 販 売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報部 TEL：0120-189-315 FAX：03-5512-6707 医療関係者向けホームページ http://medical.teijin-pharma.co.jp/

本IFは2012年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、医薬品医療機器法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、医薬品医療機器法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、医薬品医療機器法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名(命名法) 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS登録番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 注射剤の調製法 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 8
6. 溶解後の安定性 8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 23
2. 薬理作用 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 27
2. 薬物速度論的パラメータ 27
3. 吸収 28
4. 分布 28
5. 代謝 32
6. 排泄 33
7. トランスポーターに関する情報 33
8. 透析等による除去率 33

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 34
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 34
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 34
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 34
5. 慎重投与内容とその理由 35
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 35
7. 相互作用 38
8. 副作用 38
9. 高齢者への投与 47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 47
11. 小児等への投与 47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 47
13. 過量投与 48
14. 適用上の注意 48
15. その他の注意 49
16. その他 49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験..... 50
2. 毒性試験..... 50

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分..... 53
2. 有効期間又は使用期限..... 53
3. 貯法・保存条件..... 53
4. 薬剤取扱い上の注意点..... 53
5. 承認条件等..... 53
6. 包装..... 53
7. 容器の材質..... 54
8. 同一成分・同効薬..... 54
9. 国際誕生年月日..... 54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... 54
11. 薬価基準収載年月日..... 54
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容..... 54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容..... 55
14. 再審査期間..... 55
15. 投与期間制限医薬品に関する情報..... 55
16. 各種コード..... 55
17. 保険給付上の注意..... 55

XI. 文献

1. 引用文献..... 56
2. その他の参考文献..... 57

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況..... 58
2. 海外における臨床支援情報..... 58

XIII. 備考

1. その他の関連資料..... 59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

変形性膝関節症は、疼痛により患者のQOLを大きく阻害する重大な加齢性疾患であり、その疼痛緩和治療は患者QOL改善の観点から重要である。また近年、日本では高齢化社会の急速な進展により、「ロコモティブシンドローム^{*}」への対策が急務となり、その主要な原因である変形性膝関節症の予防や治療の重要性が高まっている。

関節液中には分子量約600万のヒアルロン酸が多く含まれており、潤滑剤あるいは衝撃吸収材として機能することにより、膝関節のスムーズな運動を可能にしている。しかし変形性膝関節症の患者では、関節液中のヒアルロン酸の分子量が50～300万に低下し、関節液としての機能が低下していることが判明している¹⁾。

サイビスクティスポ関節注2mLは、ヒアルロン酸ナトリウムを架橋処理し分子量を大きくした高分子粘弾性物質(ヒアルロン酸ナトリウム架橋体製剤)である。正常な関節液に近いレオロジー特性(弾性、粘性)を有する関節液補充剤として、変形性膝関節症の疼痛を緩和すること、また関節内滞留時間の増大により投与回数を低減し、効果持続期間を延長させることを目的としGenzymeにて開発された薬剤である。

国際変形性関節症学会(OARSI)²⁾、米国疼痛学会(APS)³⁾、米国リウマチ学会(ACR)⁴⁾などのガイドラインにヒアルロン酸製剤は変形性膝関節症による疼痛の緩和療法^{注)}として記載され、本剤は現在までに世界70以上の国と地域にて承認されている(2010年11月現在)。

海外主要国にて医療機器として承認されていることから、国内においても医療機器として申請(医療機器の場合、要件を満たせば海外臨床試験結果のみで申請可)を行ったが、国内で同種の薬剤が医療用医薬品として販売されていることから、医療用医薬品としての申請手続きに変更され、2010年7月に承認された。

注) 本邦における効能・効果は「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」である。

※ロコモティブシンドローム：主に加齢による運動器障害のために、要介護となるリスクが高い状態。変形性膝関節症や骨粗しょう症、脊髄障害などが大きな要因とされている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、海外臨床試験結果のみに基づき承認された。

(1) 変形性膝関節症患者^{注)}の関節内に投与する疼痛緩和剤である。

注) 本剤は「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」を効能・効果とする。

(2) 1週間ごとに連続3回の投与で26週までの疼痛緩和効果が確認されている(海外)。

(3) 分子量約600万のゲル状高分子ヒアルロン酸製剤であり、健康成人の関節液に含まれるヒアルロン酸と類似の分子量分布、粘弾性を有している。

(4) 副作用は、海外での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、1,771回の投与)において、511例中46例(9.0%)に認められた。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]

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、関節炎(いずれも頻度不明)があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名：サイビスクデイスポ関節注2mL
- (2) 洋名：Synvisc 2mL
- (3) 名称の由来：Synovial fluid Viscosupplementation (関節液の粘性補充療法) より命名した。

2. 一般名

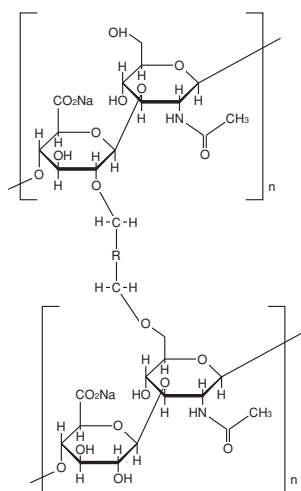
- (1) 和名(命名法)：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー (JAN)
ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer (JAN)
Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Crosslinked with vinylsulfone (JAN)
- (3) ステム(stem)：不明

3. 構造式又は示性式

● ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

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600万)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粘稠性の液体である。

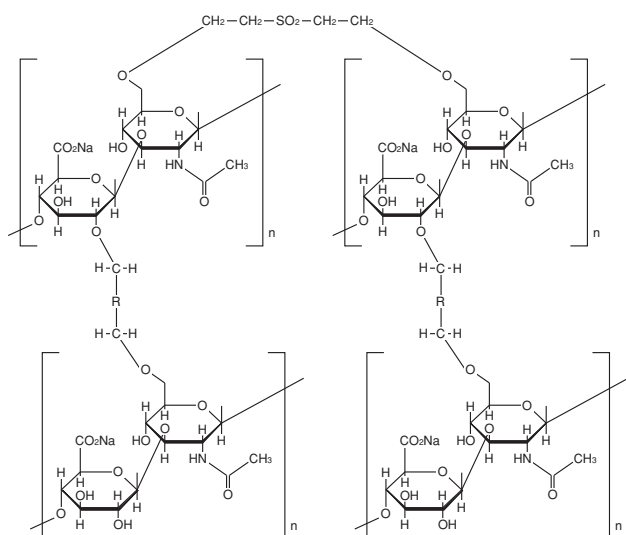
R：タンパク質



●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

ヒアルロン酸誘導体(分子量：約600万以上)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ゲル状の物質である。

R：タンパク質



4. 分子式及び分子量

●ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

分子量：約600万

●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

分子量：約600万以上

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Hylan G-F20(サイビスク)

Hylan A(ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー)

Hylan B(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)

7. CAS登録番号

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー：507454-10-6

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：872131-04-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

無色澄明な液体で異物を認めない。

- 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

無色澄明のゲルで異物を認めない。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

吸湿性である

(4) 融点(分解点)、沸点凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

- ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

pH：6.9～7.5

浸透圧：300～330mOsm

- 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

pH：6.0～7.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

●ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

保存条件	保存期間	保存状態	結果
2～8℃	10ヵ月	プラスチック容器	変化なし
室温	12週	ステンレス容器	変化なし

測定項目：性状、pH、粘度、浸透圧、無菌試験、定量法

●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

保存条件	保存期間	保存状態	結果
2～8℃	6ヵ月	ガラス容器	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、レオロジー特性、浸透圧、純度試験、エンドキシン、ビニルスルホン、微生物
限度試験、タンパク質含量、定量法

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法により、本剤のグルクロン酸(ヒアルロン酸ナトリウム)含量を定量する。

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品(区別)	規格	性状
サイビスクデイスポ 関節注2mL (ゲル)	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。 (直接容器：ガラス製のデスポーザブル)	無色澄明又はわずかに混濁したゲル

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.9～7.5

浸透圧比：1.05～1.15(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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。

(2) 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

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果		
長期保存試験	30℃	ガラスシリンジ	36ヵ月 (3、6、12、18、24、30、36ヵ月にて測定)	36ヵ月まですべての項目は規格内であり変化は認められなかった。		
	2～8℃					
苛酷試験	-20℃				6週 (1、2、4、6週にて測定)	6週まですべての項目は規格内であり変化は認められなかった。
	50℃					

測定項目：性状、pH、粘性率、弾性率、浸透圧、エンドキシン、無菌試験、定量法(ヒアルロン酸ナトリウム含量)

・本剤は室温保存である。ここでは各種条件下における試験結果を掲載しているが、その保存条件を推奨するものではない。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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に注意すること。

「Ⅷ.-14.適用上の注意(患者等に留意すべき必須事項等)」(2)の項参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法により、本剤のグルクロン酸(ヒアルロン酸ナトリウム)含量を定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

1. 効能又は効果

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

(解説)

本剤は、国内において臨床試験は行わず、海外臨床試験結果により承認された。海外において実施された7つの臨床試験⁵⁻¹⁰⁾において、変形性膝関節症511例を対象に疼痛スコア等を用いて評価した結果、変形性膝関節症患者の疼痛改善効果が確認された。これらの試験では、保存的非薬物療法や薬物療法を行っているにも関わらず疼痛を有する患者が対象であった。

米国では、変形性膝関節症に対し一般的にアセトアミノフェンが第一選択薬であるため、本剤の米国における効能効果は「保存的非薬物療法及び単一成分の鎮痛薬(アセトアミノフェンなど)に十分に反応しない患者における変形性膝関節症による疼痛治療」だが、本邦においては薬物療法として非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を使用することが一般的であるため、効能・効果を「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」と設定した。

国際変形性関節症学会(OARSI)²⁾、米国疼痛学会(APS)³⁾、米国リウマチ学会(ACR)⁴⁾等のガイドラインにおいて、ヒアルロン酸製剤はアセトアミノフェンやNSAIDの投与においても疼痛が残存している変形性膝関節症患者に対して投与する疼痛緩和療法として記載されている。

「保存的非薬物療法」とは、一般的に、生活指導・減量、筋力強化、装具療法などがあげられる¹¹⁾。

2. 用法及び用量

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。

(解説)

用法用量探索試験としては、米国申請資料となったPMA(PreMarket Approval Application)1、2⁸⁾試験及びオープン試験¹²⁾が行われており、これら2つの試験結果より「1回2mLを1週間ごとに連続3回投与」の妥当性を評価した(PMA1、2試験については、「V.-3.臨床成績」の項参照)。さらに、1992年カナダにて本剤の承認を取得して以来、米国をはじめ70以上の国や地域で承認(2010年11月現在)され、10年以上の使用経験があり確立された使用方法であることから、本用法・用量を設定した。

V. 治療に関する項目

【参考】一般的な投与方法について

投与方法により副作用の発現率が異なるとの報告¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾はあるが、関節腔内に間違いなく投与することがもっとも重要なため、慣れている投与方法で投与する。

外側膝蓋上刺入法、内側膝蓋上刺入法をそれぞれ勧めている報告¹³⁾¹⁶⁾、関節液貯留が大量にある場合には、膝蓋上刺入法が容易（関節液の抜き取りにも適する）であり、骨棘又は持続的な大腿四頭筋拘縮により膝蓋上刺入法が実施できない場合には、前方への刺入法、Waddell変法を試す報告¹⁴⁾¹⁵⁾がある。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 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。
- (2) 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。]
- (3) 本剤は関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

(解説)

(1)(2) 海外における用法・用量の設定に関する臨床試験で、2クール以降で有害事象の発現頻度が高くなるとの報告があり、また米国添付文書に記載があることから、「原則1クール」の投与を設定した。

【参考】米国添付文書(抜粋)

反復クールを行った3つの臨床試験⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾において、157例(553回の投与)のうち、35例(48件)において投与した膝に局限した有害事象が報告された。単回クールにおける症例の7.2%(投与の2.2%)に比べて、反復クールでは症例の22.3%(投与の6.3%)の割合で発現した。さらに、市販後の2つのレトロスペクティブ試験の報告¹⁹⁾²⁰⁾では、それぞれ投与の4.4%、8.5%に投与部位の有害事象が起こったと記載されている。

投与後の関節液の貯留の発現率は、患者の関節液の貯留の病歴、病期の進行度及び/又はクール回と関係しているようである。反応は一般に2～3日以内に軽減する。このような反応があらわれたとしても、本剤による治療効果は、発現すると考えられる。

臨床試験⁷⁾では、2クール受けた38例(132回の投与)のうち膝の疼痛や腫脹が9例(12件)報告された(投与の9.1%、患者の23.7%)。反復クールを行った市販後臨床試験の1つ¹⁷⁾では、48例が2クール(210回の投与)の投与を受けた。もう1つの試験¹⁸⁾²¹⁾では71例が211回の投与を受けた。どの臨床試験においても関節腔内の感染症の報告はない。

注意：

- (1) 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。
- (2) 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。]
(添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」より一部抜粋)

V. 治療に関する項目

【参考】2クール以上投与した海外報告のまとめ²²⁾²³⁾²⁴⁾

著者	1クール目の有害事象	2クール目の有害事象	コメント
Waddell DD ²⁵⁾	投与：63/5,017(1.3%) 膝：62/1,674(3.7%) 患者：54/1,158(4.7%)	投与：75/1,657(4.5%) 膝：69/565(12.2%) 患者：58/419(13.8%)	レトロスペクティブレビュー 7日以内に生じた有害事象では、それぞれ 滲出液：40/42(95.2%)、 70/72(97.2%) 関節穿刺：34/42(81.0%)、 56/72(77.8%)
Lussier A ¹⁴⁾	投与：37/1,369(2.7%) 膝：29/458(6.3%) 患者：25/336(7.4%)	投与：5/147(3.4%) 膝：3/56(5.3%) 患者：3/41(7.3%)	レトロスペクティブ試験 有効率：1クール77%、 2クール87%
Raynaud JP ¹⁷⁾	11/48(22.9%) 内、本剤副作用 2/48(4.2%)	13/48(27.1%) 内、本剤副作用 3/48(6.3%)	無作為化比較対照試験 同じ患者群での1クール目と 2クール目を比較
Leopold SS ¹⁹⁾	1/42(2%)	4/19(21%) [*]	複数クールは薬局データベースからレトロスペクティブに収集し、1クール目は本剤とステロイド剤との臨床比較試験結果を引用
Puttick MP ²⁶⁾	2/22(9.1%)	5/22(22.7%)	レトロスペクティブ試験 同じ患者群での1クール目と 2クール目を比較
Waddell DD ¹⁸⁾²¹⁾	—	関節症10/71(14.1%) 関節痛 2/71(2.8%) 関節炎 1/71(1.4%)	オープン試験 1クールで効果があった患者に 2クール実施

※：有意差あり(vs 1クール目)

注意：

- (1) 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。
- (2) 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。]
(添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」より一部抜粋)
- (3) 関節腔内は閉鎖空間であり、細菌が侵入すると感染を起こす可能性が高く、化膿性関節炎などの合併症を引き起こす危険性があることから厳重な無菌的操作のもとで行う必要がある。関節腔内に投与する本剤においては、より慎重な注意が必要であることから設定した。

V. 治療に関する項目

【参考】注射時の無菌操作について

● 注射時の注意²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾

- ・皮膚に付着物が多い場合には、アルコール・ガーゼなどであらかじめふき取る。
- ・ポピドンヨード液(イソジン液)等^{*}にて、拭うようにして消毒液を塗布する。穿刺部分から外に向けて半径2cmの広さまで円を描きながら消毒液のついた綿棒で皮膚を押し付け、ブラッシングするようにゆっくりと渦巻き状に1～2分かけて(浅い毛根内に消毒液を浸み込ませ)消毒することが望まれる。
- ・消毒液の乾燥後、穿刺部位を決定する場合には、(指で確認するので)手袋をはめ、その手指の消毒を行う。
- ・注射針は清潔を保ち、シリンジに取り付ける際も清潔操作で行う。

[本剤のシリンジ内及び注射針設置部位は無菌だが、プリスター包装内やシリンジ外側は滅菌されていない]

※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ールヘキシジンは、本剤との配合で沈殿を生じることがある。「Ⅷ.-14.適用上の注意(患者等に留意すべき必須事項等)」(2)の項参照。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は国内での試験は行わず、米国の使用目的設定の根拠となった承認申請時の7臨床試験のうち、下記の4試験の結果を評価資料として承認申請を行った。

表 データパッケージ一覧

	試験の目的	試験名	症例数	観察期間	実施施設
評価資料	有効性及び安全性の検討	生理食塩液対照二重盲検比較試験 (PMA 試験 2) ⁸⁾	30	26 週	ドイツ1施設
		生理食塩液対照二重盲検比較試験 (PMA 試験 3) ⁵⁾	110	26 週	ドイツ4施設
		関節穿刺対照二重盲検比較試験 (PMA 試験 5) ⁷⁾	94	26 週	米国5施設
		NSAID 対照比較試験 (PMA 試験 6) ⁶⁾	102	26 週	カナダ7施設
参考資料	用法・用量の設定	生理食塩液対照用法用量検討二重盲検比較試験 (PMA 試験 1、PMA 試験 2) ⁸⁾	48 30	26 週	ドイツ2施設
		用法用量検討オープン試験 ¹²⁾	100	24 週	フランス、ドイツ7施設
	有効性及び安全性の検討	安全性評価オープン試験 ⁹⁾ (PMA 試験 4)	222	12 週	ドイツ5施設
		他のヒアルロン酸製剤対照二重盲検比較試験 ¹⁰⁾ (PMA 試験 7)	132	12 週	ドイツ7施設
		関節投与ステロイド剤対照単盲検比較試験 ³⁰⁾	218	26 週	米国14施設

PMA:PreMarket Approval Application (市販前承認申請)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

■生理食塩液対照二重盲検比較試験(PMA試験3 海外)⁵⁾

<対象>

疼痛を伴う変形性膝関節症で、薬剤による治療が無効であった117膝、110例^{*}

※110例のうち、7例が両膝の治療を受けた。7例のうち、両膝ともサイビスク群が1例、両膝とも対照群が2例、片膝がサイビスク群で他方の膝が対照群が4例(両群に登録)であった。

<方法>

対象患者を無作為にサイビスク群(57膝、56例)と対照群(60膝、58例)に割り付け、1週間ごとに3回、サイビスク又は生理食塩水を2mL、膝関節腔内に投与した。

患者本人による体重負荷時痛(立位時の疼痛)、夜間痛(睡眠を妨げるほどの疼痛)、膝の運動時疼痛の改善(最も痛みを感じる膝の運動を特定)と、評価担当者による体重負荷時痛、夜間痛をVASスコア(痛みがない状態を0、耐えがたい痛みを100)で26週まで評価した。膝の運動時疼痛の改善は、患者自身が最も痛みを感じる膝の動きをした時の痛みを、投与直前を0として、測定時にどのくらい改善したかをVASスコアで評価した。

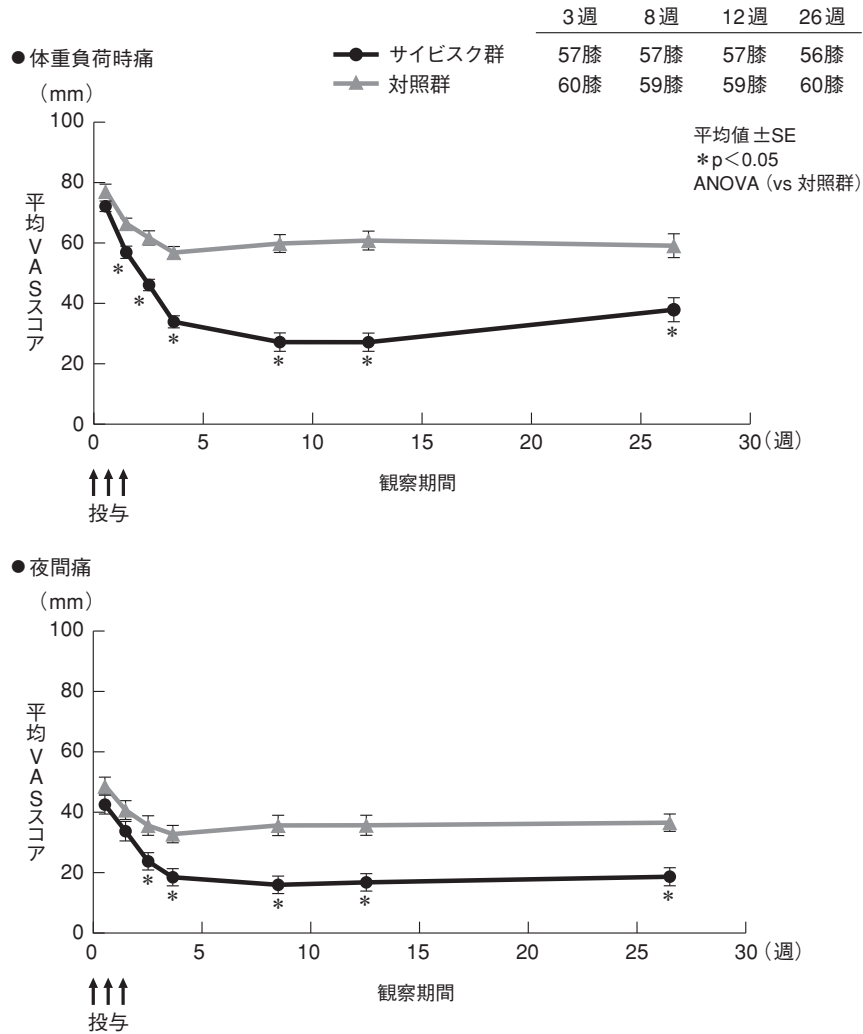
<結果(有効性)>

ベースラインからのVASスコアの改善について、全ての有効性評価項目(体重負荷時痛、夜間痛、膝の運動時疼痛の改善、及び活動性の低下)において12週目及び26週目ともサイビスク群は対照群より有意な改善がみられた($p=0.0001\sim p=0.0319$ 、対応のある t 検定)。

無症状患者の割合は12週目及び26週目とも全ての有効性評価項目(体重負荷時痛、夜間痛、膝の運動時疼痛の改善、活動性の低下、及び関節痛の全般的評価)においてサイビスク群の割合が有意に高かった($p=0.0001\sim 0.001$ 、 χ^2 検定)。

評価担当者によるVASスコア評価において、対照群に比べてサイビスク群は、体重負荷時痛については1週目(2回目投与日)以降、夜間痛については2週目(3回目投与日)以降の26週までの全評価時点で有意な改善を示した。

図 評価担当者によるVASスコアの推移



<結果(安全性)>

サイビスクを投与した56例(57膝、171回の投与)のうち、5例(5件)に胸部及び背部の発疹(1例)、皮膚のそう痒感(1例)、腓腹筋(ふくらはぎ)痙攣(1例)、痔核(1例)、足首の浮腫(1例)の副作用が認められた。これらの副作用に治療は必要なく、投与は継続された。対照群では、関節液貯留(2例)、腫脹(2例)が認められた。

[Wobig M. et al : Clin Ther 1998;20:410-423]

V.治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

■生理食塩液対照用法用量検討無作為二重盲検比較試験

(PMA試験1、PMA試験2 海外)⁸⁾

<対象>

疼痛を伴う変形性膝関節症患者で、鎮痛薬、NSAID、ステロイド剤による治療が無効であった78例

<方法>

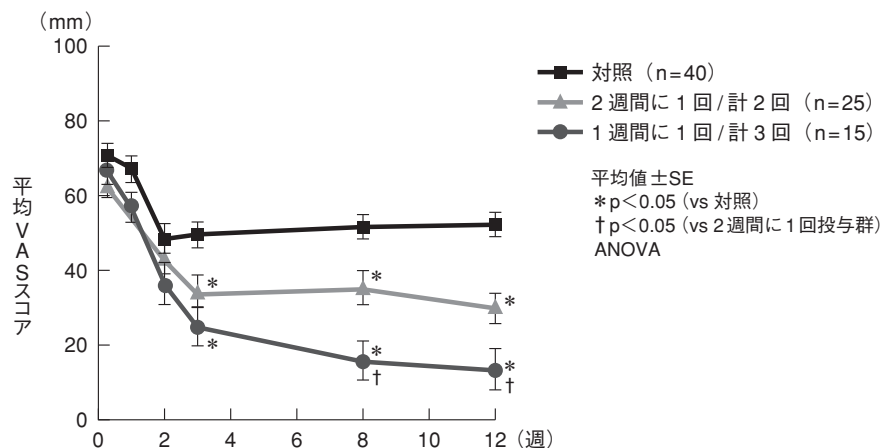
対象をサイビスク群と対照(生理食塩液)群に割り付け、2週間に1回(2mL)計2回の関節内投与、及び1週間に1回(2mL)計3回の関節内投与の試験を実施した。

注意：本剤の承認された用法は1週間ごとに連続3回である。

<結果(有効性)>

体重負荷時痛の平均VASスコアの変化は、本剤を2回又は3回投与後の4、8、12週目において、対照と比較し有意な改善を示し、8週目及び12週目においては、3回投与群は2回投与群よりも有意な疼痛改善を示した。さらに、治療成功基準(「無症状スコア」として定義されるVASスコアの20mm未満への低下)を満たした患者の割合は対照群では20%未満であったのに対し、3回投与群では80%~90%、2回投与群では30%~50%であった。

図 体重負荷時痛の改善(患者評価)の推移



[Scale D. et al : Curr Ther Res 1994;55:220-232]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

■NSAIDを対照とした多施設無作為化比較試験(PMA試験6 海外)⁶⁾

<対象>

30日間以上のNSAID投与で疼痛が改善しない変形性膝関節症患者で、中等度以上の体重負荷時痛(VASスコアが50mm以上)を示した115膝、102例

<方法>

サイビスク群、NSAID群、サイビスク+NSAID群に無作為に割り付け、12週目までは患者及び評価担当者による疼痛評価、26週目には評価担当者による電話面談での疼痛評価を行った。

- ・サイビスク群(31例)：サイビスク2mL^{*}を1週間ごとに3回投与
- ・NSAID群(34例)：NSAIDを継続し、関節穿刺を1週間ごとに3回施行
- ・サイビスク+NSAID群(37例)：NSAIDを継続し、サイビスク2mL^{*}を1週間ごとに3回投与
※関節穿刺後サイビスク投与

患者評価による運動時痛(階段昇降時の疼痛)、安静時痛(座位又は眠らずに横になっている時の疼痛)、夜間痛(睡眠を妨げるほどの疼痛)、評価担当者による内側関節圧痛、外側関節圧痛、歩行時痛をVASスコアで評価した。VASスコアは、痛みがない状態を0、耐えがたい痛みを100とした。

注意：

- (1) 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。

(添付文書「重要な基本的注意」より一部抜粋)

V.治療に関する項目

<結果(有効性)>

26週目に行った評価担当者による電話面談でのVASスコア評価において、サイビス群とNSAID群との間に有意差は認められなかった。

図 評価担当者によるVASスコア (26週目)

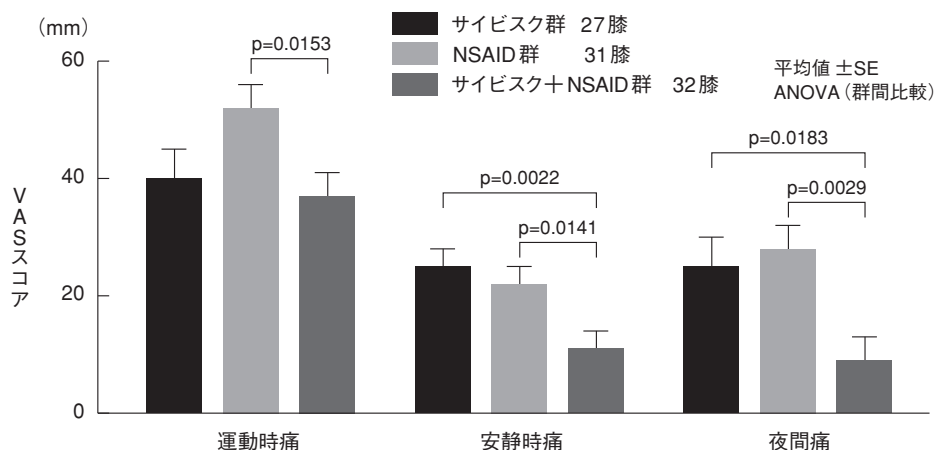
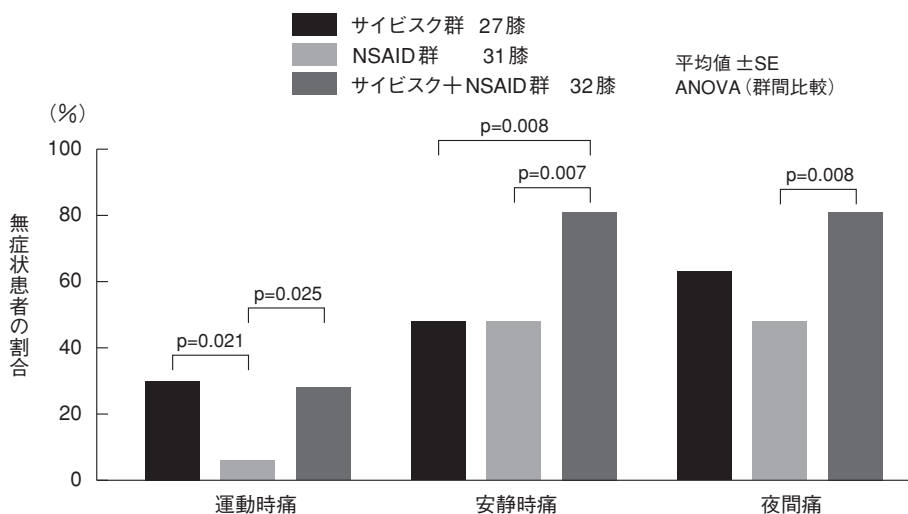


図 疼痛が認められない患者(無症状患者)の割合 (26週目)



12週目のVASスコアのベースラインからの全般的評価(運動時痛、安静時痛、夜間痛、歩行時痛、関節痛)については、3群ともに有意に改善したが、治療群間の改善度に有意差は認められなかった。

注意：

(1) 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。

(添付文書「重要な基本的注意」より一部抜粋)

<結果(安全性)>

サイビスク投与68例(投与238回)中4例で副作用が認められた。投与部位の疼痛および腫脹(3例)を認めた症例では、鎮痛薬や関節穿刺などの治療を行った。他に、腰部の捻挫(1例)が認められ、鎮痛薬による治療を行った。NSAID群では、蕁麻疹(1例)が認められた。

[Adams ME.et al : Osteoarthritis Cartilage 1995;3:213-225]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

■関節穿刺対照二重盲検比較試験(PMA試験5 海外)⁷⁾

<対象>

中等度以上の疼痛(VASスコア40mm以上)を示す変形性膝関節症患者94例のうち、

再燃患者での検討(第I相)：サイビスク群 15膝、対照群 16膝

1クールと2クールでの検討(第II相)：1クール群 44膝、2クール群 38膝

について検討した。

<方法>

治療前4週間に全ての抗炎症薬投与を中止する非治療期間を設定して、第I相[関節穿刺群と本剤週1回連続3回投与群(1クール)]と最大8週間の間隔をあけて実施された第II相[本剤週1回連続3回投与群(2クール)]を行いVASスコアによる疼痛評価を行った。

再燃患者での検討(第I相)：

非治療期間にVASスコアが20mm以上上昇した患者を「再燃患者」とみなした。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9(週目)
サイビスク群	非治療期間				↑	↑	↑		評価
対照(関節穿刺)群	非治療期間				↑	↑	↑		評価

1クールと2クールでの検討(第II相)

1クール群：第I相での対照群のうち、11～19週目に再来院し選択基準を満たす(VASスコア40mm以上)患者を対象とした。

2クール群：第I相でのサイビスク群のうち、11～19週目に再来院し選択基準を満たす(VASスコア40mm以上)患者を対象とした。

V.治療に関する項目

	11(~19)	12(~20)	13(~21)	14(~22)	15(~23)	16(~24)	17(~25)	18(~26)	18(~26)週目
1クール群	↑	↑	↑						評価
2クール群	↑	↑	↑						評価

「VASスコアの変化量」＝「ベースラインのVAS値」－「評価時点のVAS値」

1クール目におけるベースライン：1クール治療開始前(5週目)VAS値

2クール目におけるベースライン：1クール目3回投与日(7週目)VAS値

<結果(有効性)>

再燃患者での検討(第I相)：

再燃例のVASスコア評価(患者評価)について、4週目におけるベースラインからの変化量を検討したところ、対照群に比べてサイビスク群では、運動時痛(16±6 vs 38±6)、安静時痛(18±7 vs 41±7)が有意に改善した。夜間痛(22±7 vs 43±8, p=0.0637)、歩行時痛(18±5 vs 34±6, p=0.0530)については有意差は認められなかった。

1クールと2クールでの検討(第II相)：

1クール及び2クールともベースラインからの有意な改善を示した(p<0.05、対応のあるt検定)が、治療群間に差は認められなかった(一元配置ANOVA)。

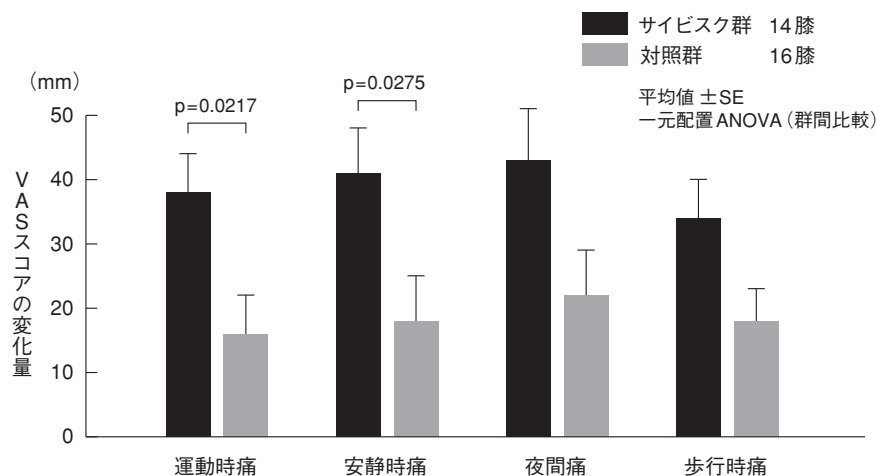
注意：

(1)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。

(2)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。]

(添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」より一部抜粋)

図 第I相：再燃例におけるVASスコア変化量



1例が投与中止となったため、サイビスク群の有効性評価対象症例は14膝だった。

<結果(安全性)>

再燃例以外の症例、2クール以上投与した症例を含め、試験対象症例88患者(96膝、投与391回)において、14例(24件)の副作用が認められた。これら副作用は投与部位において生じ、疼痛(12例)、腫脹(8例)、こわばり(1例)、しびれ感(1例)、灼熱感(1例)、不快感(1例)であった。

表 関節穿刺対照二重盲検比較試験における副作用

クール数	年齢	性別	副作用発現時期 (投与回数)	副作用の症状 (投与部位)	副作用の治療	備考
1	47	女性	3回目	疼痛及び腫脹	貯留関節液を除去	
1	60	女性	1回目	疼痛及びしびれ感	なし	第I相では対照群
1	78	男性	3回目	疼痛及び腫脹	貯留関節液を除去	第I相では対照群
1	67	女性	1回目	疼痛	なし	第I相では対照群 (本剤継続中止)
2	72	男性	3回目	疼痛及び腫脹	貯留関節液を除去	
2	59	女性	2回目	こわばり	なし	
2	57	男性	3回目	疼痛及び腫脹	貯留関節液を除去	
2	64	女性	3回目	灼熱感、不快感	なし	
2	66	女性	3回目	疼痛及び腫脹	なし	
2	45	女性	1,2回目	疼痛及び腫脹	貯留関節液を除去	(本剤継続中止)
2	65	女性	1回目	疼痛及び腫脹	貯留関節液を除去	(本剤継続中止)
2	67	女性	3回目	疼痛	なし	
2	72	女性	1,2回目	疼痛及び腫脹	MRIによって半月板損傷が明らかとなり人工膝関節置換術の推奨	(本剤継続中止)
2	81	女性	1回目	疼痛	なし	(本剤継続中止)

注意：

- (1) 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。
- (2) 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。]
(添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」より一部抜粋)
〔Atkinson M.et al：社内資料(pMA試験5)〕

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当しない
- 2) 承認条件としての実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

Ⅵ.薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒアルロン酸ナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：膝の関節腔内

サイビスクは、異なる分子量、架橋構造を持つ2種のヒアルロン酸ナトリウム架橋体を混合することにより、健康成人の膝関節液に含まれるヒアルロン酸と類似の分子量分布、及び膝関節液と類似の弾性、粘性を示すように調整されている¹⁾²³⁾。そのため、サイビスクを関節内投与することにより変形性膝関節症の患者の関節液の機能を一時的に高め、衝撃吸収機能等を改善し、疼痛を緩和する。

図 内因性ヒアルロン酸及びサイビスクの分子量分布

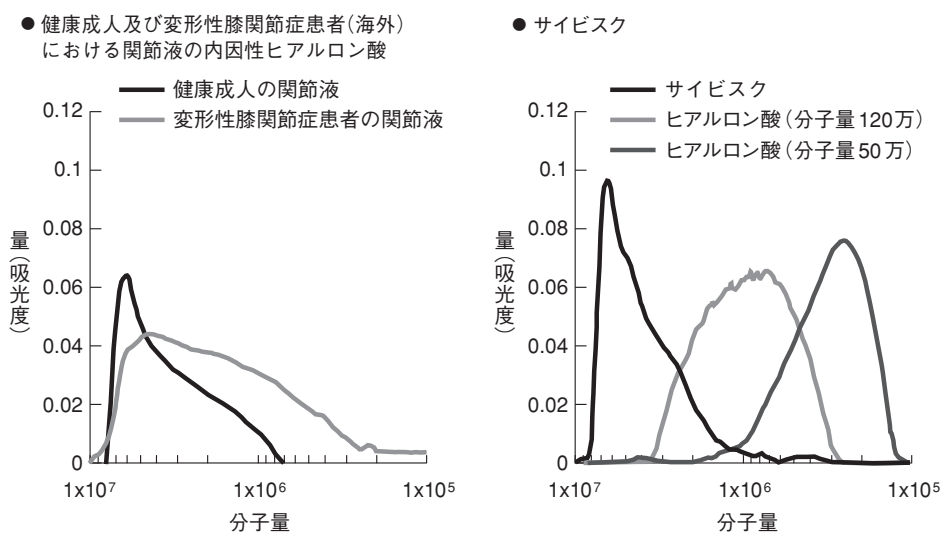


表 サイビスクのレオロジー特性

	18～27歳の健康成人の関節液 (n=16) ^{23)31)※}	変形性膝関節症の関節液 (n=11) ^{23)31)※}	サイビスク ²³⁾	ヒアルロン酸 ¹⁰⁾ (分子量80万)
粘性 G'' (Pa)	45 ± 8	4.8 ± 0.3	25 ± 2	16
弾性 G' (Pa)	117 ± 13	8.5 ± 0.5	111 ± 13	9

健康成人の関節液、変形性膝関節症患者の関節液及びサイビスクの粘性と弾性の強さ(Pa)を、急激な運動(走る程度)に相当する条件(2.5Hz)において検討した。

※海外データ

(2) 薬効を裏付ける試験成績

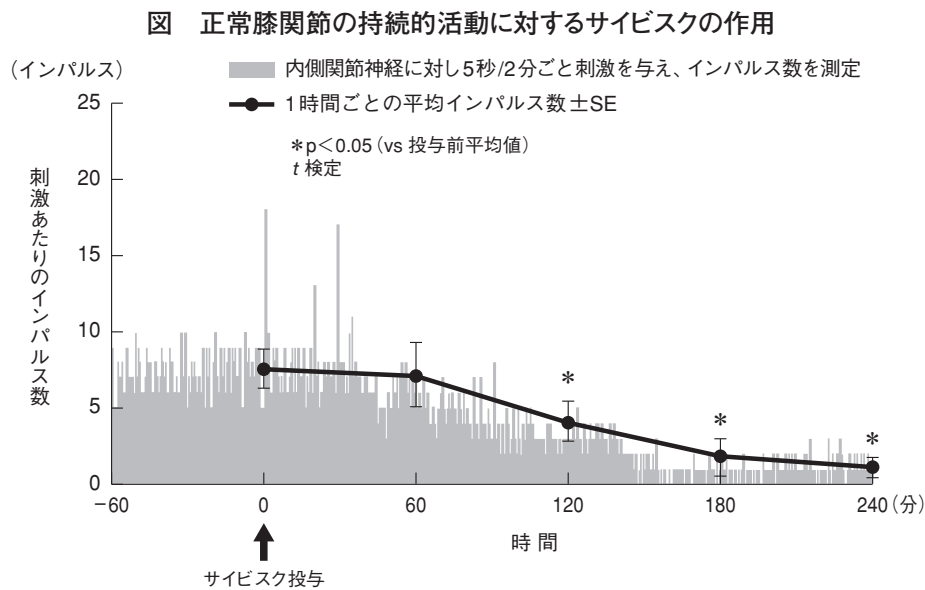
疼痛軽減作用

1) 膝関節の痛覚神経インパルスに対するサイビスク的作用(ネコ)³²⁾³³⁾

雌雄成体ネコ(n=20)の内側関節神経から、膝の屈曲・伸展運動に反応する複数又は単一の神経線維を特定し、サイビスクを膝関節に投与後、安静時の内側関節神経インパルスを測定した。また、カオリン・カラゲナン投与によって関節炎を誘発した後、サイビスク又は非粘弾性サイビスクを膝関節内に投与し、安静時及び伸展時の内側関節神経インパルスを測定した。

内側関節神経は、膝関節からの痛覚刺激を求心性に伝導する神経であり、非粘弾性サイビスクは、サイビスクを平均分子量3万程度に加水分解したもので、分子量以外の化学組成はサイビスクと同等である。

その結果、本剤の関節内投与により内側関節神経の神経インパルスは、正常膝関節では投与前の41.7±12.6%、炎症モデルにおいても投与前の57.9±3.8%と減少したが、非粘弾性化した本剤投与の場合にはいずれも減少はみられなかった。



Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

図 炎症膝関節の持続的神経活動に対するサイビスクの作用

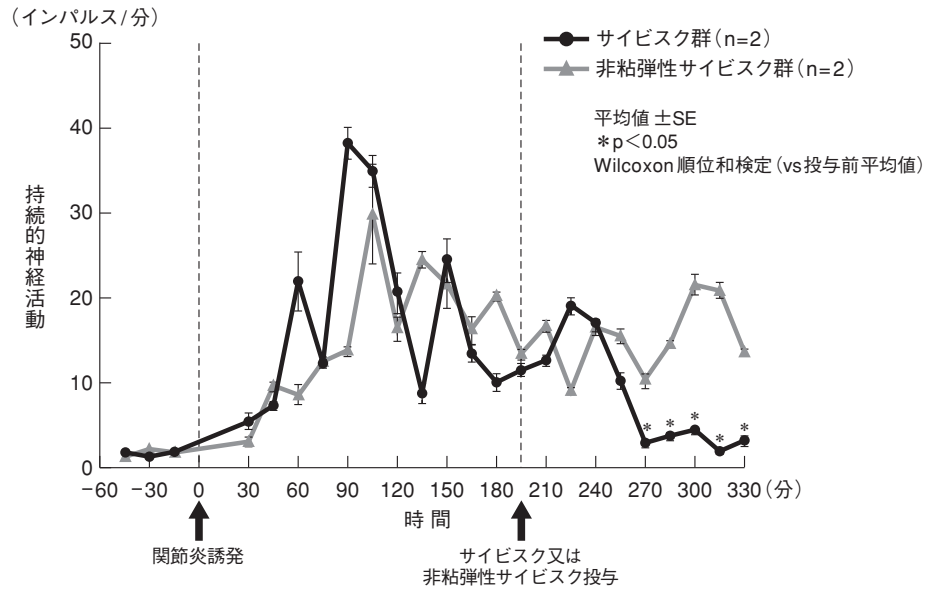
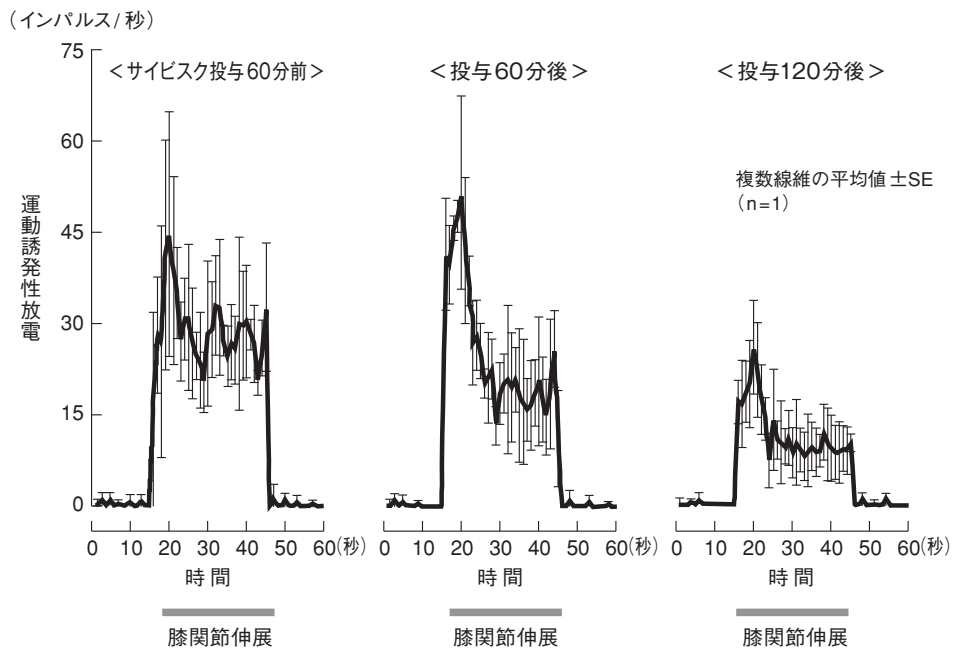


図 炎症膝関節の運動誘発性神経活動に対するサイビスクの作用

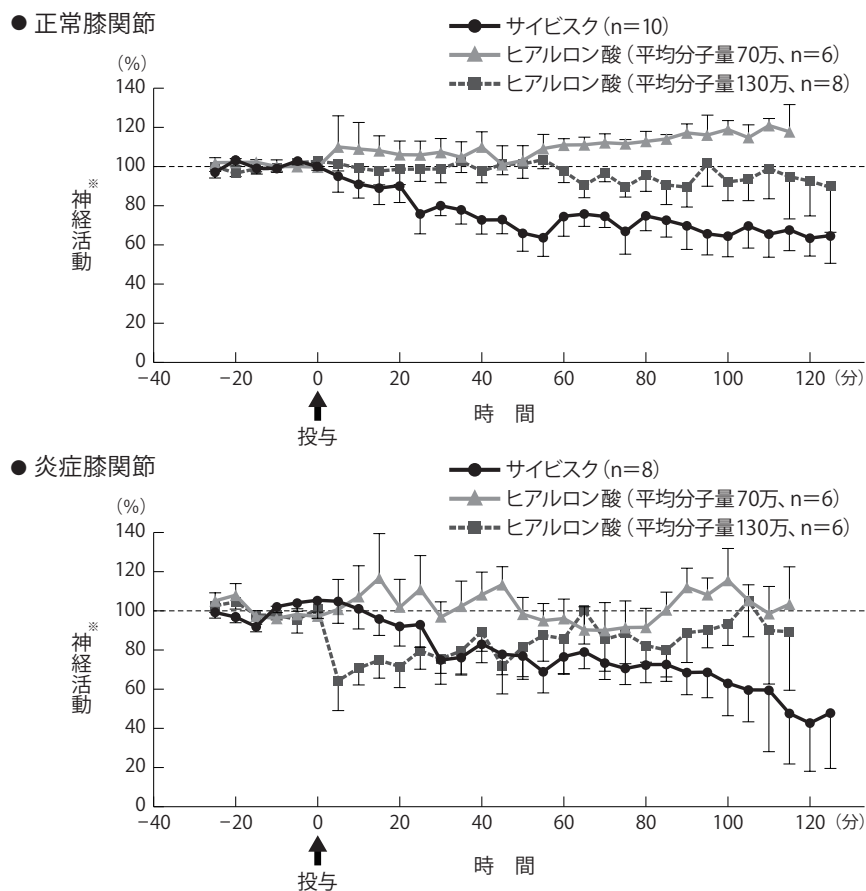


2) 膝関節の痛覚神経インパルスに対するサイビスクの作用(ラット)³⁴⁾

ラット(n=50)の正常膝関節又は炎症誘発膝関節(カオリン・カラゲナン投与により誘発)に、サイビスク(50 μ L)又は分子量の異なる2種のヒアルロン酸製剤(平均分子量70万、平均分子量130万)、リン酸緩衝液(対照)を投与し、投与前後に正常可動範囲内外の刺激を加え、痛覚神経の神経インパルスを測定した。

その結果、正常な関節及び炎症を誘発した膝関節において、投与前に比べサイビスクは投与60分後、100分後の運動刺激による神経インパルスを有意に抑制した(p<0.05、対応のあるt検定)。

図 痛覚神経インパルスに対するヒアルロン酸製剤の作用



※インパルス刺激総数の平均値を示し、対照に対する応答の平均値±SEを百分率で表した。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：2回目投与日(投与2週目)に、体重負荷時痛(VASスコア)がベースラインより有意に改善したとの海外臨床試験結果⁵⁾がある。

作用持続時間：26週「Ⅴ-3.臨床成績(2)臨床効果」の項参照。

平均8.2±0.5ヵ月[2.4~18.6ヵ月](海外のレトロスペクティブ試験結果¹⁴⁾より)

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

【参考】動物(ウサギ)データ³⁶⁾では、関節腔内に本剤を投与した場合、本剤は血中で検出されなかった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

【参考】静脈内投与後の体内分布と排泄(ウサギ)³⁵⁾

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーをウサギ耳静脈内に1,062 μ g又は2,020 μ g投与した際の血中半減期は、それぞれ16分と17分で、60分以内の消失量(%)は、96%と81%であった。

表 血中消失量及び消失速度

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー投与量	血中半減期	60分後消失量(%)	消失速度*
1,062 μ g	16分	96%	15.9 mg/kg/日
2,020 μ g	17分	81%	28.5 mg/kg/日

※半減期の計算値及び投与用量に基づいて計算

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

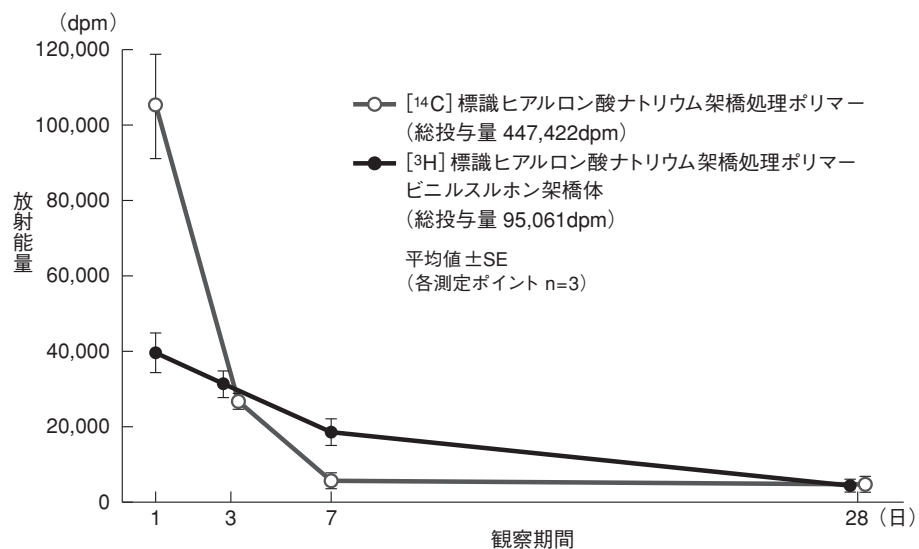
該当資料なし

【参考】

1) 関節内投与後の関節内及び体内分布 (ウサギ)³⁶⁾

[¹⁴C] 標識ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーと [³H] 標識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をサイビスクと同じ比率で混合し、ニュージーランドホワイトウサギの左右膝関節腔にそれぞれ0.3mL (3mg) 単回投与したところ、投与後28日以内に膝関節内からはほとんど消失し、主要臓器や血液中の濃度は検出限界以下だった。また、関節内の放射エネルギーから計算した膝関節内消失半減期は [¹⁴C] 標識ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー1.5±0.2日、 [³H] 標識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8.8±0.9日であった。

図 関節内投与後の関節内放射エネルギー



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

図 成分別の膝関節内放射能濃度推移

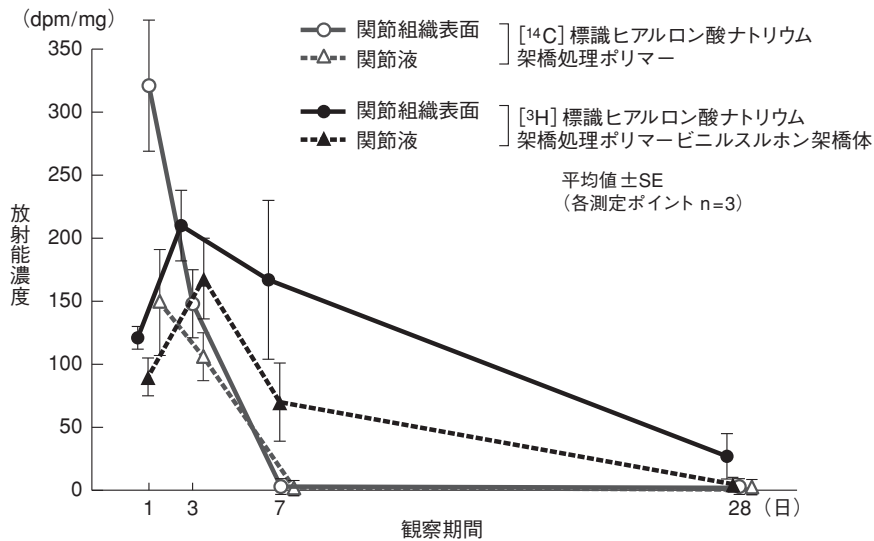


表 関節組織及び主要臓器への¹⁴Cの分布

		組織湿重量 1 mg あたりの dpm (平均値 ± SE)			
		第1日	第3日	第7日	第28日
膝関節内 (注入コンパートメント)	関節液	149 ± 42	106 ± 19	1 ± 1	0.03 ± 0.02
	関節組織表面	321 ± 52	148 ± 27	3 ± 1	2 ± 0.3
膝関節周囲組織 (流出コンパートメント)	滑膜組織	150 ± 54	38 ± 6	21 ± 5	16 ± 7
	膝蓋骨下脂肪体	230 ± 73	28 ± 5	20 ± 5	18 ± 7
	軟骨	8 ± 2	7 ± 1	2 ± 1	1.4 ± 0.3
	靭帯	22 ± 4	12 ± 2	4 ± 1	2 ± 0.3
	腱	20 ± 4	9 ± 2	2.5 ± 0.4	1.4 ± 0.4
	滑液嚢筋肉上端	11 ± 3	6 ± 1	2 ± 0.4	1.5 ± 0.4
	半月板	34 ± 8	14 ± 2	5 ± 1	3.5 ± 0.7
主要組織	血清、脾、腎、肝、肺	BKG	BKG	BKG	BKG

BKG : 50cpm 以下のバックグラウンドレベル

VII. 薬物動態に関する項目

表 関節組織及び主要臓器への^[3H]の分布

		組織湿重量1mgあたりのdpm (平均値±SE)			
		第1日	第3日	第7日	第28日
膝関節内 (注入コンパートメント)	関節液	90 ± 15	168 ± 32	70 ± 31	4.9 ± 3.1
	関節組織表面	121 ± 9	210 ± 28	167 ± 63	27 ± 18
膝関節周囲組織 (流出コンパートメント)	滑膜組織	41 ± 13	19 ± 3	42 ± 16	9 ± 2
	膝蓋骨下脂肪体	44 ± 18	11 ± 3	29 ± 12	10 ± 6
	軟骨	5 ± 1	9 ± 1	7 ± 2	0.6 ± 0.3
	靭帯	8 ± 1	10 ± 1	12 ± 2	2 ± 1
	腱	5 ± 1	6 ± 1	8 ± 2	0.01 ± 0.0
	滑液嚢筋肉上端	3 ± 1	5 ± 2	1.7 ± 0.4	2.4 ± 1.9
半月板	14 ± 3	16 ± 2	12 ± 2	4 ± 1	
主要組織	血清、脾、腎、肝、肺	BKG	BKG	BKG	BKG

BKG：50cpm以下のバックグラウンドレベル

2) 静脈内投与後の分布(ラット)³⁷⁾

可溶化した^[3H]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をラットに静脈内投与後6及び24時間における、肝臓、脾臓、肺、及び血液の組織内分布の合計はそれぞれ1.92%及び1.84%であった。

表 組織内放射能分布

時間	組織内放射能(投与量に対する割合)(%)					
	尿	糞	肝臓	脾臓	肺	血液
15分	NA	NA	2.19±0.7	0.07±0.0	0.23±0.0	10.17±1.8
1時間	75.23±26.2	0.03±0.1	1.28±0.1	0.05±0.0	0.10±0.0	4.02±0.3
3時間	80.48±16.9	0.00±0.0	0.89±0.1	0.03±0.0	0.04±0.0	2.26±0.7
6時間	79.79±15.6	0.14±0.2	0.77±0.2	0.02±0.0	0.04±0.0	1.09±0.2
24時間	82.30±11.4	7.41±1.4	0.59±0.2	0.02±0.0	0.06±0.0	1.17±0.1

NA：データなし 平均値±SD

n=3~5

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

【参考】ヒアルロン酸の一般的な代謝部位として、肝臓が知られている³⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

【参考】ヒアルロン酸の一般的な代謝酵素としてヒアルロニダーゼ等が知られている³⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

【参考】ラットに可溶化した ^3H 標識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を静脈内投与した試験³⁷⁾において、排泄部位は主に尿(腎排泄)であった。

(2) 排泄率

該当資料なし

【参考】ラットに可溶化した ^3H 標識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を静脈内投与した試験³⁷⁾において、投与後1時間以内に投与量の $75.23 \pm 26.2\%$ が尿中に、 $0.03 \pm 0.1\%$ が糞中にそれぞれ排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

直接血液灌流：該当資料なし

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

(解説)

本剤はニワトリのトサカから抽出されたヒアルロン酸ナトリウムを使用しているため、問診等により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(鳥肉など)、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴が判明した場合には、投与すべきでないと考えられる。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 投与関節部に皮膚疾患又は感染がある患者[本剤は関節内に投与するため。]

(解説)

- (1) 治療対象の関節側の下肢に静脈血またはリンパ液のうっ滞が認められる患者では、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可能性が考えられるため、慎重投与に設定した。
- (2) 海外で実施された臨床試験において本剤での報告はないが、他のヒアルロン酸製剤において臨床検査値異常が生じたとの報告があることから、本剤の投与についても、同様に注意が必要である。
- (3) 投与部位に乾癬などの皮膚疾患又は感染がある患者の場合、投与部位の皮膚を滅菌することが難しく²³⁾、関節腔内の感染症を惹起するリスクが高いため、より慎重な注意が必要である(「V.-2.用法及び用量」(3)の項参照)。できるかぎり、投与部位は清潔な皮膚を選択すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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。

(解説)

本剤とNSAIDとの併用により、本剤単体よりも有効性が認められた海外臨床試験結果⁶⁾及び、本剤投与によりNSAID等の薬剤を減量、中止できたとの海外プロスペクティブ試験結果³⁹⁾があるが、併用による有効性が確立される程のデータが集積されていないため、注意喚起している。また、他の関節内注入療法は本剤と同一関節腔内に投与する場合、感染症発現のリスクを高めるため、原則避けることとした。

表 併用薬の使用量の変化(海外プロスペクティブ試験)³⁹⁾

併用薬(症例数)	症例数(%)		
	中止	使用量減少	使用量増加
アセトアミノフェン(444)	140(31.5)	294(66.2)	10(2.3)
NSAID(795)	179(22.5)	591(74.3)	25(3.1)
ステロイド剤(235)	190(80.9)	32(13.6)	13(5.5)
その他(70)	44(62.9)	18(25.7)	8(11.4)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 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。

(解説)

①変形性膝関節症患者の関節液には炎症性物質が含まれていることから、除去することで疼痛改善につながる可能性があること、②関節液によって本剤が希釈され粘弾性が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があること、③関節腔内における液量(関節液及び本剤)をできる限り増やさないことで、腫脹症状を発現しにくくさせる、これら3点により、関節液の貯留がある場合には原則として関節液を除去するよう記載した。

(3) 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。

(解説)

本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招く可能性があるため、炎症症状を抑えてから投与することを記載した。

(4) 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。

(解説)

投与後の激しい運動(長距離歩行による膝の酷使、農作業など)による投与部位の疼痛や腫脹の有害事象が認められており、投与後24時間にわたり安静を保てば有害事象のリスクが減少すると報告されている¹⁴⁾。

【参考】投与後の日常生活指導

- ・ 本剤投与日当日はできるだけ階段を使わず歩行も控える等の安静につとめること。
また、風呂／シャワーを控え、注射部位を清潔に維持すること²⁹⁾。
- ・ 投与後2～3日は普段の活動の半分程度に抑えること。
- ・ 投与後数日は、症状が改善しても長時間の歩行や無理な運動は避けること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 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。

(解説)

関節腔外に漏れると疼痛や肉芽腫を起こすおそれがあり、注意を喚起した。関節外や関節滑膜内に誤って挿入した場合、局所的な組織損傷、疼痛及び腫脹を引き起こすと報告²³⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾されている。

【参考】確実な関節腔内投与方法²⁸⁾

- ・ 関節腔内に針先があることは、関節液の逆流で確認する。
- ・ 関節液貯留がない場合には、挿入時の針の抵抗感などで判断する。
- ・ 膝関節外側を穿刺する場合：膝蓋骨の内側を外方に押し、外側の関節包を緊張させ針の通過をわかりやすくする。
- ・ プツンと針先が関節包を突き破った感触があれば、針先を動かすことなく本剤を注入する。深くさして組織損傷を起こさないこと。
- ・ 薬液投与に伴う痛みがないか患者に問いつつ、よく観察する。

【参考】本剤による肉芽腫の報告⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾

本剤による肉芽腫性反応について、これまでに確認されている公表文献の内容を以下に記す。粘弾性補充療法に関連した肉芽腫性炎症を起こしていても、それが無症状であるために認識されない患者が存在していると記載されている⁴²⁾。

● 滑膜周囲の脂肪組織に肉芽腫性反応を起こした58歳の男性患者1例⁴³⁾

本剤を3回投与したが、3ヵ月後にも改善は見られなかったため、膝関節全置換術を実施。手術時の滑液は褐色で、支持脂肪組織は固く硬化していた。滑膜周囲の脂肪組織の顕微鏡検査により、好塩基性物質が貯留した部分の周りに広範な異物性巨細胞反応が生じているのが示された。

この滑膜周囲の脂肪組織における肉芽腫性反応は、脂肪体内への直接投与による本剤に対する局所反応であると思われた。

● 肉芽腫性反応を起こした5例(年齢は37～72歳)の患者⁴²⁾

本剤投与から48時間以内に膝関節に疼痛、腫脹及び温感が生じた。このうち腫脹と温感は最終投与から約1～2週間後に消失した。その後、疼痛が改善されず、投与から2～9ヵ月後に関節鏡視下デブリドマンもしくは膝関節全置換術が実施された。術中に採取された標本が組織学的検査の結果、脂肪組織中の組織球反応及び異物性巨細胞反応とともに慢性的に炎症を起こした滑膜が確認された。

(6)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。

(解説)

本剤は過敏反応(アナフィラキシー)を引き起こす可能性があるため、注意事項として記載した。

(本剤によるアナフィラキシーの具体的な徴候については、「Ⅷ.-8.副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)、1,771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]

(解説)

本剤は、国内において臨床試験は行わず、海外臨床試験結果により承認された。そのため、米国FDAに承認申請のために提出した7試験⁵⁻¹⁰⁾での有害事象を掲載した。「Ⅷ.-8.副作用(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

<p>重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明^{注1)}): ショック、アナフィラキシー様症状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。</p> <p>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</p>
--

(解説)

海外の市販後の安全性報告からアナフィラキシー反応が報告されたため記載した。海外において2001年1月～2007年12月までの7年間に8件の報告がある。

表 海外でのアナフィラキシー、ショック報告事例(2001年1月～2007年12月)

No	症例の詳細
症例1	本剤2回目投与後、顔が熱っぽくなり赤くなった。目が腫れ上がり深い呼吸が出来なくなった。ER(救急治療室)で抗ヒスタミン剤及びステロイド剤の治療を受けた。その後症状は治まり退院した。看護師は本剤投与によりアナフィラキシー反応を生じたと報告した。
症例2	本剤1回目の投与の5～6時間後、患者は血圧が下がりめまいが生じ頭がくらくらした。ステロイド剤を投与し、後遺症なしに回復した。
症例3	本剤投与3ヵ月後に、アナフィラキシー反応である発疹、かゆみ、顔面紅潮、息切れ、呼吸困難が起こりER処置となった。さらに1ヵ月後に患者はさらに悪性のアレルギー反応を起こし呼吸困難を生じた。NSAID(naproxen)に対しアレルギーを起こすことが判明した。(本剤投与後3週目にNSAIDを服用開始)
症例4	本剤1回目投与後1週間以内にのどの腫れ、呼吸困難を訴えた。ERに行きアドレナリンを投与し回復した。
症例5	患者は何回かの本剤投与を受けた。最初の投与から3時間後に、アナフィラキシー反応、中毒疹、呼吸困難、蕁麻疹、水泡性皮疹を生じた。本剤の皮膚テスト及びプリックテストが行われたが結果は陰性だった。その後患者は回復した。
症例6	本剤1回目投与から3週間後に中止した。日付は不明だが、患者はアナフィラキシーショックを起こし入院した。報告時、患者は回復していた。患者は15～20年前に抗生物質(詳細不明)に対するアレルギー反応を起こし、アナフィラキシーショックを経験していた。
症例7	本剤1回目投与日の晩、PPI製剤(Pantoprazole: 日本未承認)投与30分後にアナフィラキシー反応を起こした(詳細不明)。アナフィラキシーショックのため数時間入院した。報告時、患者は回復していた。
症例8	本剤1回目投与の後、胸苦しさ、震え、動悸、軽度の苦痛によってERに運び込まれた。抗ヒスタミン剤を静脈注射し、当日夜に退院した。患者は、喘息の既往歴があった。

【参考】アナフィラキシーの初期症状と対応

重篤副作用疾患別対応マニュアル⁴⁵⁾からの一般的なアナフィラキシーの症状や対応を抜粋する。

初期症状：

- ・ 主に、蕁麻疹やそう痒感、紅斑・皮膚の発赤などの全身的な皮膚症状
- ・ 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
- ・ 視覚異常、視野狭窄などの眼症状
- ・ 嘔声、鼻閉塞、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やぐ感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状
- ・ 頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
- ・ 不安、恐怖感、意識の混濁などの神経関連症状

対応：

- ・ 血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備を行う。
- ・ 犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射（通常0.3～0.5mL、小児：0.01mL/kg、最大0.3mL）を行う。
- ・ 筋肉注射後15分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮する。
- ・ 抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤、気管支拡張剤の投与を考慮する。

2) 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。

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

(解説)

本剤の発売以降～2011年9月9日時点までに、国内において関節炎が33例(重篤な症例は13例、うち2例が細菌性関節炎)報告されているため記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【参考】

本剤投与後に関節炎を発現した代表的な国内症例

<症例1>

患者背景		投与量・ 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
70代 男	変形性膝関節症 (なし)	2mL/回/ 週・3回	関節炎 投与約2年3ヵ月前 投与開始日 投与8日目 投与36日目 (投与終了日) 終了1日後 終了3日後 終了5日後 終了7日後	両変形性膝関節症と診断。 両膝関節腔内に本剤投与1回目。 両膝関節腔内に本剤投与2回目。 両膝関節腔内に本剤投与3回目。 投与4時間後に両膝腫脹あり、次第に痛くなる。 来院し入院。右膝83mL、左膝95mLの黄色やや混濁のある関節滲出液を吸引。CRP 4.2mg/dL、白血球数 19,000/mm ³ 。 セフトリアキソンナトリウム水和物 1g/日を投与開始。 関節液培養検査は両膝ともに陰性。 CRP 7.75mg/dL、白血球数 6,200/mm ³ 。 セフトリアキソンナトリウム水和物 1g/日を投与終了。 回復。
刺入法：外側膝蓋上刺入法、使用した消毒薬：ヨード系薬 投与前に感染を疑わせる徴候、投与関節周囲の皮膚疾患、投与関節内の感染、関節の炎症症状なし。				
処置・処置薬：関節穿刺、セフトリアキソンナトリウム水和物				
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド				

<症例2>

患者背景		投与量・ 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
50代 女	変形性膝関節症 半月板損傷 (なし)	2mL/回/ 2-3週 ・3回	菌性関節炎 投与開始約4ヵ月前 投与約2ヵ月前 投与開始日 投与25日目 投与46日目 (投与終了日) 終了1日後 終了2日後 終了3日後 終了10日後 終了15日後	右膝内側半月板損傷。 右膝半月板切除。 右膝関節腔内に本剤投与1回目。 右膝関節腔内に本剤投与2回目。 右膝関節腔内に投与3回目。 当日夜に、右膝(全体)腫脹のため再診。関節穿刺にて関節滲出液を35mL抜く、混濁あり。関節液グラム染色にてグラム陽性菌陽性、白血球貪食像あり。関節液培養検査は陰性。感染を指摘され入院。 抗生剤点滴にて治療開始。CRP 0.11mg/dL、白血球数 9,400/mm ³ 。 関節穿刺にて関節滲出液を40mL抜く。 関節穿刺にて関節滲出液を30mL抜く。 入院し、膝損傷のため、鏡視下手術施行(滑膜切除、内側半月板切除)、ドレーン留置。関節液培養検査は陰性。 CRP 1.24mg/dL、白血球数 5,600/mm ³ 。 抗生剤点滴終了。CRP 0.15mg/dL、白血球数 6,000/mm ³ 。 症状軽快、再燃なく退院。
刺入法：外側膝蓋上刺入法、使用した消毒薬：ヨード系薬 投与前に感染を疑わせる徴候、投与関節周囲の皮膚疾患、投与関節内の感染、関節の炎症症状なし。				
処置・処置薬：関節穿刺、抗生剤点滴、鏡視下手術施行(滑膜切除、内側半月板切除)、ドレーン留置				
併用薬：セレコキシブ、レバミピド、ロキソプロフェンナトリウム水和物				

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<症例3>

患者背景		投与量・ 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
70代 女	変形性膝関節症 (なし)	2mL/回/週 ・左膝3回 ・右膝2回	関節炎 左膝投与開始日 左膝投与8日目 左膝投与15日目 右膝投与開始日 (左膝投与50日目) 右膝投与2日目 (左膝投与51日目) 右膝投与4日目 (左膝投与54日目) (投与中止) 中止1日後 中止11日後	左膝関節腔内に本剤投与1回目。 左膝関節腔内に本剤投与2回目。 左膝関節腔内に本剤投与3回目。左膝投与終了。 右膝関節腔内に本剤投与1回目。 右膝の腫脹・痛み発現。 予定より早めに来院、右膝関節腔内に本剤投与2回目。 一晩で右膝関節の腫脹・痛みがさらに増強。 関節穿刺にて混濁(浮遊物あり)の関節滲出液多量。 関節液の培養検査は陰性。以後徐々に軽快。 軽快。
右膝 刺入法：外側膝蓋上刺入法、使用した消毒薬：ヨード系薬 投与前に感染を疑わせる徴候、投与関節周囲の皮膚疾患、投与関節内の感染なし。投与前に関節に軽度の痛みと腫脹を伴う炎症症状あり。				
処置・処置薬：関節穿刺				
併用薬：エトドラク、イルソグラジンマレイン酸塩、ケトプロフェン				

【参考】関節炎の対応

現時点では、本剤投与後に発現した関節炎に対する特異的な治療法として確立されたものは報告されていない。実際に報告された副作用報告では、局所の安静、アイシング(投与部位の冷却)関節穿刺、ステロイド剤の関節内投与、経口NSAID投与等、関節炎に対する治療が行われた。また、細菌感染が疑われた症例に対しては、抗生物質投与や関節洗浄が行われた。これらの治療によりほとんどの症例において、発現後数日から数週間以内に症状が軽快した。

【参考】関節炎における留意点

- ・炎症が著しい場合は炎症を抑えてから本剤を投与すること(「Ⅷ.-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)。
- ・投与後の局所安静を講ずること(「Ⅷ.-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ.-14.適用上の注意(患者等に留意すべき必須事項等)」の項参照)。
- ・投与関節部に皮膚疾患又は感染がある場合は慎重に投与すること(「Ⅷ.-5.慎重投与内容とその理由」の項参照)。

上記事項をより注意し、関節炎の症状が現れたら主治医に連絡するよう患者に徹底する。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 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
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

(解説)

投与部位における主な副作用は、疼痛、腫脹であり、投与部位に関連しない副作用は10例(2%)報告されている。米国添付文書では、「511例(599膝)への1,771回の投与において、39件/投与(2.2%)、37例(7.2%)の膝の疼痛及び/又は腫脹が報告された。その治療として、10例(10膝)では貯留した関節液の除去、別の2例(2膝)には関節内にステロイド剤、2例(2膝)にはNSAIDが投与された。このうち1例では関節穿刺も実施された。1例は関節鏡検査で治療を行った。膝に限局した有害事象が起こった残りの患者は、治療を受けなかったか鎮痛薬のみを投与された。」と記載されている。

【参考】投与部位の疼痛や腫脹について

● 発現機序²²⁾

投与部位の疼痛や腫脹の発現機序は明確ではない。

腫脹においては、関節内の処置による潜在的影響、滑膜の感受性(過敏反応性の可能性)、疾患過程における病期、本剤に対する炎症反応、治療後の患者の活動状態、感染又はトリ由来製品に対するアレルギーなどが考えられるが、関節液採取結果及び両膝投与患者での片膝のみの有害事象発現という事実から、非感染性かつ炎症性で非アレルギー性であることが判明している。重症度の高い疾患の併存又は滑膜の感受性によるものが最も有力な機序として考えられる。

また、関節外や関節滑膜内に誤って挿入した場合、局所的な組織損傷、疼痛及び腫脹を引き起こすと報告²³⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾されている。

● 対処法

適切な処置を行うこと。

なお、安静や経過観察(未処置)、アイシング(投与部位の冷却)、鎮痛薬、関節穿刺、ステロイド剤の投与などの海外報告²²⁾²⁶⁾がある。

● 発現時期等

投与部位における有害事象は、投与後3日以内に発現し、1～3日にて回復しているケースが多いとの海外報告¹⁴⁾がある。

患者背景別で副作用発現頻度に差があるとの報告がある。「VIII.-8.副作用(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

海外における変形性膝関節症患者を対象とした7試験⁵⁻¹⁰⁾における副作用発現状況についての概要を記載した。

表 海外における臨床試験において報告された副作用発現状況
副作用発現頻度(承認申請時)

解析対象例数		511 例
副作用の発現症例数(発現率)		46 例(9.0%)
副作用の発現件数		66 件
副作用等の種類		副作用の発現症例数(発現率%)
投与関節	疼痛	28(5.5)
	腫脹	24(4.7)
	こわばり	1(0.2)
	しびれ感	1(0.2)
	灼熱感	1(0.2)
	不快感	1(0.2)
その他全身症状等	発疹	1(0.2)
	そう痒感	1(0.2)
	腓腹筋痙攣	1(0.2)
	痔核	1(0.2)
	足首の浮腫	1(0.2)
	筋痛	1(0.2)
	扁桃炎	1(0.2)
	頻脈性不整脈	1(0.2)
	静脈炎	1(0.2)
	腰部の捻挫	1(0.2)

【参考】海外プロスペクティブ試験における投与部位副作用

表 0.2%以上の投与部位副作用(海外プロスペクティブ試験:投与後3週間での検討)³⁹⁾

副作用名	発現症例数(%)(n=4,253)
滲出液	91例(2.14%)*
関節腫脹	48例(1.13%)*
関節痛	42例(0.99%)
関節の熱感	23例(0.54%)
投与部位の紅斑	13例(0.31%)

*重篤と報告された副作用は1例であった。この症例は投与後1日目に投与部位に重度の腫脹及び滲出液を発現し、抗生物質及びアイシングによる入院治療を受けた。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【参考】海外市販後レトロスペクティブ試験における投与部位有害事象

表 投与部位有害事象の詳細[336例(458膝、投与1,537回)での海外報告¹⁴⁾]

症状	症例数(% [*])
疼痛	35(83)
腫脹	29(69)
発熱	12(29)
発赤	11(26)
その他	6(14)
重症度	
軽度	11(26)
中等度	17(40)
重度	14(33)
発現時期	
4時間未満	10(26)
4～24時間	4(11)
1～3日	22(58)
3日以上	2(5)
無回答	4(10)
発現期間	
1日未満	1(3)
1～3日	19(48)
3～7日	6(15)
7～14日	3(8)
14日以上	11(28)
無回答	2(5)
因果関係	
関連性なし	12(28)
関連性があるかもしれない	20(48)
関連性がおそらくあり	10(24)
転帰	
回復	33(79)
軽減	8(19)
症状継続	1(2)
入院	0
死亡	0

※有害事象発現症例42例を母数とし計算した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

本剤を含むヒアルロン酸製剤投与歴のある患者、罹病期間の長い(10年以上)患者において、有害事象発現率が高く³⁹⁾、また、投与方法により有害事象の発現率が異なっていた(「Ⅴ.-2.用法及び用量」の項参照)。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ.-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(6)の項参照

9. 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。

(解説)

本剤の海外臨床試験においても高齢者に多く投与されたが、高齢者と若年者での有効性及び安全性を比較検討していない。

10. 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。

(解説)

妊婦、産婦、授乳婦への投与については、臨床試験及び使用経験がない。

11. 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)。

(解説)

小児へ本剤を投与した臨床試験の成績及び小児に対する使用経験はない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。

(解説)

- 1) 本剤のシリンジは1回限りの使用を目的とした無菌製剤であるため、開封済み製品及び残液は再使用されないようその扱いに注意を喚起した。
- 2) 海外添付文書では、18～22ゲージの注射針を用いるよう記載され、このゲージ内で10年以上の使用経験を有する。本邦での発売にあたり、投与時の患者疼痛の軽減のために細い注射針が用いられている使用実態に合わせ、23ゲージでの使用可否を検討した。22ゲージと23ゲージでの押出力を比較検討したところ、有意差はないことから、本邦の添付文書では18～23ゲージと記載した。
- 3) 本剤は3回の投与で徐々に疼痛を緩和し、投与開始から8週目で最も疼痛を軽減(VAS値による患者評価)したとの海外報告⁵⁾がある。

(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ロヘキシジン)により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

(解説)

- 1) 投与後の投与部位の副作用の発現を回避するために設定した(「Ⅷ.-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(4)の項参照)
- 2) 本剤は、関節腔内に投与する薬剤である。確実に関節腔内に投与しないと、疼痛等の副作用が生じることがあるため、注意を喚起した(「Ⅷ.-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(5)の項参照)。
- 3) 本剤の成分である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は不溶性のため、血管内に投与した場合、血栓等の副作用を発現させる可能性がある。
- 4) ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物、クロロヘキシジン等の殺菌消毒剤は、細菌細胞膜のタンパク質を変性させることによって、殺菌性を発揮する。そのため、本剤の成分であるヒアルロン酸ナトリウムが存在すると沈殿を生じ析出することがあるため、皮膚の注入時の消毒にこれら消毒薬を併用しないよう、注意を喚起した。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

三国間生体適合性ガイドライン(Tripartite Biocompatibility Guidance：現在のISO10993)及び本邦の生物学的試験ガイドライン(薬機第99号、1995年6月27日通知)に基づき実施した。

(1) 単回投与毒性試験

本剤50mL/kg(1回臨床使用用量の約1,250倍)又は対照液(生理食塩液)をマウス(各群n=5)に腹腔内投与し、72時間後まで観察した。その結果、試験中に死亡は認められず、体重の変動及び一般状態に異常は認められなかった⁴⁶⁾。

(2) 反復投与毒性試験

本剤をヨザル(n=20)の両膝関節腔内に週1回、16~31週間反復投与し(0.1mL/膝/回：平均49.0mg/kg、片膝1クール臨床使用用量の約51倍)、投与期間及びその後1年間の観察期間における投与部位及び全身作用について対照(n=14、無処置)と比較検討した。

その結果、投与期間中、身体活動、飲食行動及び体重変化に異常はみられなかった。また、投与部位に浮腫、紅斑及び疼痛の徴候は認められなかった。観察期間中の一般状態観察、血液学的、血液生化学的及び尿検査において、異常はみられなかった。投与期間終了時において、2例で本剤に対する抗体が産生されたことを示唆する抗体価の上昇が認められた。

なお、投与期間中に1例、観察期間中に4例が死亡したが、いずれも先天的な要因であり本剤投与との関連はないと考えられた⁴⁷⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

本剤をヨザル雌雄の膝関節腔内(0.1mL/膝/回：1～63回/例)又は雌の硝子体内(1mL：単回)に投与し、投与した雌雄同士又は投与した雄又は雌と無処置の動物とを交配し、分娩、哺育させ、出生仔の成長を観察した。膝関節腔内投与群の雌動物には妊娠中も本剤を投与した。また、本剤有効成分(ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びそのビニルスルホン架橋体)又は精製ヒアルロン酸を雌の硝子体内(1mL/回：1～7回)に投与し、無処置の雄と交配し、本剤投与群と同様の観察を行った。使用した総親動物数は雄48例、雌57例であった。その結果、本剤及び本剤有効成分は、対照である精製ヒアルロン酸と同様に親動物の繁殖行動、受胎能力、出産、母性行動、又は出生仔の生死、外観、成長及び生殖機能に影響を及ぼさなかった⁴⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁴⁹⁾

本剤有効成分(ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びそのビニルスルホン架橋体)又はそれらのオボアルブミン結合体をニュージーランドホワイトウサギ(以下NZWウサギ、n=45)に投与し、その血清を用いてHartley系モルモットの受身皮膚アナフィラキシー反応(PCA法)にて抗原性を検討した。その結果、本剤有効成分又はそれらのオボアルブミン結合体に抗原性は認められなかった。

また、本剤有効成分(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み)を硝子体内に投与したヨザル(n=10)に対して、同有効成分を用いた皮膚試験(皮内投与後の紅斑及び浮腫を評価)及び血清を用いたモルモットPCA法を実施したが、体液性又は細胞性の免疫応答を誘発しなかった。

2) 遺伝毒性試験⁵⁰⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及びSDラットを用いた*in vivo* 不定期DNA合成試験において、遺伝毒性は認められなかった。

3) 局所刺激性試験⁵¹⁾

NZWウサギ(n=4)の背部筋肉内に本剤0.5mL及び陰性対照(米国薬局方基準プラスチック)を埋植し、7日後及び30日後に肉眼的及び組織学的に評価した。その結果、7日後では陰性対照物質と比較して肉眼的、組織学的に変化は認められなかった。30日後の組織学的評価において非常に軽微なリンパ球の浸潤がみられたが、肉眼的には陰性対照と差はなかった。

NZWウサギ(n=2)に本剤及び陰性対照(生理食塩液)0.2mLを背部に5ヵ所ずつ皮内注射し、72時間後までの紅斑及び浮腫について観察した。その結果、有意な紅斑及び浮腫は認められなかった。

以上より本剤の刺激性はなし又は非常に軽微であることが示された。

4) 皮膚感作性試験⁵²⁾

Hartley系モルモットを用いたMaximization法(一次感作: 0.1mL皮内投与、二次感作: 被験物質を含む紙を48時間皮膚貼付、惹起: 被験物質を含む不織綿又はリント紙を24時間皮膚貼付)により本剤の皮膚感作性を評価した。なお当該試験は2回実施した(国内: n=20、米国: n=17)。本邦の生物学的試験ガイドライン(1995年)に準拠して実施した試験では、2/10例の皮膚に紅斑が認められ、本剤は弱い皮膚感作性を示した。一方、米国で実施された試験では皮膚感作性の徴候はみられなかった。

また、前述のヨザルを用いた「反復投与毒性試験」の中で皮膚感作性について検討するため、試験期間中に月1回、本剤の皮内注射による惹起を行ったが、紅斑又は浮腫はみられなかった。

5) 発熱性試験⁵³⁾

本剤の2%生理食塩液溶液を10mL/kgの用量でNZWウサギ(n=3)に静脈内投与し、投与後1時間ごとに3時間後まで直腸温を測定した。その結果、体温上昇はみられず、本剤に発熱性物質は含まれていないことが示された。

6) 溶血性試験⁵³⁾

本剤2gを生理食塩液10mLに溶解し、NZWウサギの血液0.2mLを添加して37℃で1時間反応させた後、遠心分離した上清の吸光度を測定した。その結果、本剤と対照群に差はなく、本剤は溶血性を示さないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サイビスクディスポ関節注2mL

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

(包装に表示されている期限内に使用すること)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

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ていたり、破損している際は使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

サイビスクディスポ関節注2mL ガラスシリンジ：1本

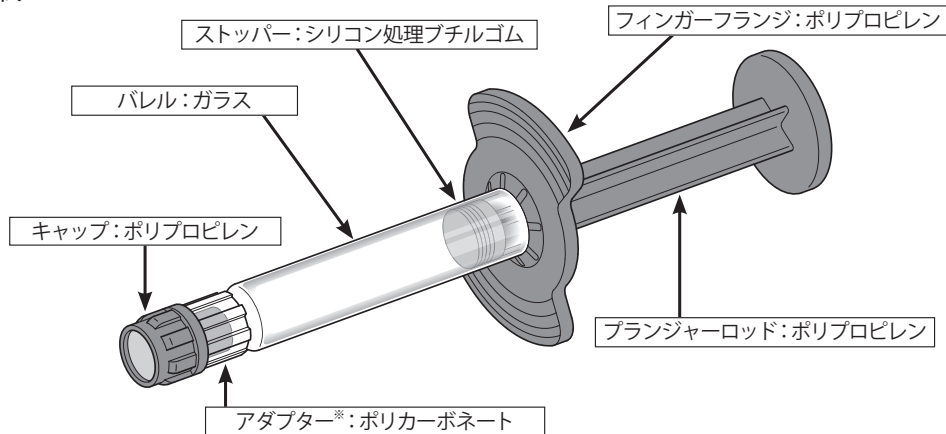
7. 容器の材質

シリンジ：ガラス、シリコン処理ブチルゴム、ポリプロピレン、ポリカーボネート

トレイ：ポリエチレンテトラグリコール

ふた：紙

個装箱：紙



8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：アルツ、スベニール(承認された効能・効果は異なる)

9. 国際誕生年月日

1992年11月11日(カナダ)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2010年7月23日

製造販売承認番号：22200AMX00877000

11. 薬価基準収載年月日

2010年9月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年(2010年7月23日～2018年7月22日満了予定)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
サイビスクデイスポ 関節注 2mL	1201437010101	3999428G1023	622014301

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Weiss C, et al : J Clin Rheumatol 1999 ; 5 : S2-S11. [F-28-1999-003]
- 2) Zhang W, et al : Osteoarthritis Cartilage 2008 ; 16 : 137-162. [F-28-2008-002]
- 3) APS Clinical Practice Guidelines Series No.2. American Pain Society 2002. 43-117. [A-28-2002-002]
- 4) Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 1905-1915. [F-28-2000-001]
- 5) Wobig M, et al : Clin Ther 1998 ; 20 : 410-423. [F-28-1998-001]
- 6) Adams ME, et al : Osteoarthritis Cartilage 1995 ; 3 : 213-225. [F-28-1995-001]
- 7) Atkinson M, et al : 社内資料 [PMA試験5] [S-28-2010-001]
- 8) Scale D, et al : Curr Ther Res 1994 ; 55 : 220-232. [F-28-1994-001]
- 9) Wobig M, et al : J Clin Rheumatol 1999 ; 5 : S24-S31. [F-28-1999-001]
- 10) Wobig M, et al : Clin Ther 1999 ; 21 : 1549-1562. [F-28-1999-002]
- 11) Jordan KM, et al : Ann Rheum Dis 2003 ; 62 : 1145-1155. [F-28-2003-003]
- 12) Conrozier T, et al : Arch Orthop Trauma Surg 2009 ; 129 : 417-423. [F-28-2009-002]
- 13) 吉村光生 : 日本臨床整形外科学会雑誌 2009 ; 34 : 158-162. [D-28-2009-002]
- 14) Lussier A : J Rheumatol 1996 ; 23 : 1579-1585. [F-28-1996-001]
- 15) 戸田佳孝 他 : ペインクリニック 2007 ; 28 : S609-S619. [A-28-2007-002]
- 16) Jackson DW, et al : J Bone Joint Surg Am 2002 ; 84-A : 1522-1527. [F-28-2002-005]
- 17) Raynauld JP, et al : Osteoarthritis Cartilage 2005 ; 13 : 111-119. [F-28-2005-002]
- 18) Waddell DD, et al : Curr Med Res Opin 2003 ; 19 : 499-507. [F-28-2003-001]
- 19) Leopold SS, et al : J Bone Joint Surg Am 2002 ; 84-A : 1619-1623. [F-28-2002-001]
- 20) Waddell DD, et al : American College of Rheumatol, Sanfrancisco, California, November 2001. [SY000286]
- 21) Waddell DD, et al : J Knee Surg 2005 ; 18 : 7-15. [F-28-2005-003]
- 22) Waddell DD : Curr Med Res Opin 2003 ; 19 : 575-580. [F-28-2003-002]
- 23) Stitik TP, et al : Fut Rheumatol 2008 ; 3 : 215-222. [F-28-2008-004]
- 24) Pagnano M, et al : Osteoarthritis Cartilage 2005 ; 13 : 751-761. [F-28-2005-005]
- 25) Waddell DD, et al : J Surg Orthop Adv 2006 ; 15 : 53-59. [F-28-2006-002]
- 26) Puttick MP, et al : J Rheumatol 1995 ; 22 : 1311-1314. [F-28-1995-002]
- 27) 林泰史 : 日本医師会雑誌 2007 ; 136 : 1554-1555. [A-28-2007-001]
- 28) 小俣康徳 : リウマチ科2007 ; 37 : 474-480. [A-28-2007-003]
- 29) 吉原愛雄 : 新OS now 2005 ; 25 : 86-92. [A-28-2005-001]
- 30) Caborn D, et al : J Rheumatol 2004 ; 31 : 333-343. [F-28-2004-003]
- 31) Endre AB : Disorders of the knee(2nd ed.)1982 ; 61-74. [F-28-1982-001]
- 32) Belmonte C, et al : Portland Press 1998 ; 72 : 205-217. [F-28-1998-002]
- 33) Pozo MA, et al : Exp Brain Res 1997 ; 116 : 3-9. [F-28-1997-001]
- 34) Gomis A, et al : Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 314-326. [F-28-2004-001]

- 35) 社内資料 [薬物動態(ウサギ静脈内投与)] [S-28-2010-004]
- 36) 社内資料 [薬物動態(ウサギ膝関節内投与)] [S-28-2010-002]
- 37) 社内資料 [薬物動態(ラット静脈内投与)] [S-28-2010-003]
- 38) Laurent TC, et al : Degradation of Bioactive Substances : Physiology and Pathophysiology.
249-265, CRC Press Boca Raton. [A-28-1991-002]
- 39) Kemper F, et al : Curr Med Res Opin 2005 ; 21 : 1261-1269. [F-28-2005-004]
- 40) Luzar MJ, et al : Arthritis Rheum 1998 ; 41 : 939-940. [F-28-1998-003]
- 41) Waddell DD : Drugs Aging 2007 ; 24 : 629-642. [F-28-2007-004]
- 42) Chen AL, et al : J Bone Joint Surg Am 2002 ; 84-A : 1142-1147. [F-28-2002-004]
- 43) Zardawi IM, et al : Pathology 2001 ; 33 : 519-520. [F-28-2001-002]
- 44) Michou L, et al : Joint Bone Spine 2004 ; 71 : 438-440. [F-28-2004-004]
- 45) 医薬品医療機器総合機構 重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0803003.pdf>
- 46) 社内資料 [単回投与毒性試験] [S-28-2010-005]
- 47) 社内資料 [反復投与毒性試験] [S-28-2010-006]
- 48) 社内資料 [生殖発生毒性試験] [S-28-2010-007]
- 49) 社内資料 [抗原性試験] [S-28-2010-008]
- 50) 社内資料 [遺伝毒性試験] [S-28-2010-009]
- 51) 社内資料 [局所刺激性試験] [S-28-2010-010]
- 52) 社内資料 [皮膚感作性試験] [S-28-2010-011]
- 53) 社内資料 [溶血,発熱体温] [S-28-2010-012]

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

本剤は2010年11月現在、米国、英国、ドイツ及びフランスを含む世界70以上の国と地域で承認されている。
 なお、カナダ及び欧州においては、変形性股関節症の適用を有する。また、欧州においては、足及び肩の変形性関節症の適用を有する。

表 主要国における承認状況

国名	販売名 (販売会社)	承認年	効能又は効果	用法及び用量
カナダ	Synvisc (Genzyme)	1992年	変形性膝関節症 変形性股関節症	1週間に1回、連続3回投与 1回投与
米国	Synvisc (Genzyme)	1997年	変形性膝関節症	1週間に1回、連続3回投与
ドイツ	Synvisc (Genzyme)	1995年	変形性膝関節症 変形性股関節症 変形性足関節症 変形性肩関節症	1週間に1回、連続3回投与 1回投与
フランス	Synvisc (Genzyme)	1995年	変形性膝関節症 変形性股関節症 変形性足関節症 変形性肩関節症	1週間に1回、連続3回投与 1回投与
英国	Synvisc (Genzyme)	1995年	変形性膝関節症 変形性股関節症 変形性足関節症 変形性肩関節症	1週間に1回、連続3回投与 1回投与

(2010年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

販売

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
【資料請求先】メディカル情報部 ☎0120-189-315

製造販売

SANOFI  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

Synvisc及びサイビスクディスポはGenzyme Corporationの登録商標です。