

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

関節機能改善剤

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム

**ジヨイクル<sup>®</sup>関節注30mg**

**JOYCLU<sup>®</sup>30mg intra-articular injection**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 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（3 mL）中 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム30 mg含有
一般名	和名：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（JAN） 洋名：Diclofenac Etalhyaluronate Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年5月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：生化学工業株式会社 販売元：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a>

本IFは2021年6月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	53
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	53
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	53
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	53
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	56
1. 販売名	4	8. 副作用	56
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	59
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	59
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	59
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	60
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	60
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	61
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	65
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 規制区分	65
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	65
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	65
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	65
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	5. 患者向け資材	65
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	65
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	65
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	66
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	9. 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	66
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	66
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	66
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	66
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	66
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	66
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	67
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	67
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	68
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	69
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	69
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	69
VI. 薬効薬理に関する項目	33	XIII. 備考	70
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	70
2. 薬理作用	33	2. その他の関連資料	70
VII. 薬物動態に関する項目	45		
1. 血中濃度の推移	45		
2. 薬物速度論的パラメータ	46		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	46		
4. 吸収	46		
5. 分布	47		
6. 代謝	50		
7. 排泄	51		
8. トランスポーターに関する情報	52		
9. 透析等による除去率	52		
10. 特定の背景を有する患者	52		
11. その他	52		

## 略語表

略語	略語内容
ACR	American College of Rheumatology、米国リウマチ学会
AUC	Area under the blood concentration-time curve、血中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>τ</sub>	1 投与間隔の血中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index、体格指数
C <sub>max</sub>	Maximum drug concentration、最高血中濃度
CAS	Chemical Abstracts Service、CAS 登録番号：化学物質を特定するための番号
COX	シクロオキシゲナーゼ
CYP	シトクロム P450
DF	ジクロフェナク
DF-HA4mer	ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖
DF-ラクタム	ジクロフェナクラクタム
DF-Na	ジクロフェナクナトリウム
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay、酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set、最大の解析対象集団
GABA	Gamma-amino butyric acid、ガンマアミノ酪酸
GEE	Generalized estimating equations、一般化推定方程式
HA	ヒアルロン酸ナトリウム
HAS	ヒアルロン酸合成酵素
HEK293 (細胞)	Human embryonic kidney 293 cell
hERG (電流)	Human ether-a-go-go-related gene、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HYAL	ヒアルロン酸分解酵素
IA-HA	関節腔内投与ヒアルロン酸ナトリウム製剤
ICH	医薬品規制調和国際会議
INN	医薬品国際一般名称
JAN	日本医薬品一般的名称
KL (grade)	Kellgren and Lawrence 分類 (膝 OA の重症度分類)
LOCF	Last observation carried forward (臨床試験における欠測データ補完の方法)
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMP	マトリックスメタロプロテアーゼ
MMRM	Mixed model for repeated measures
mRNA	Messenger RNA、伝令 RNA
NRS	Numerical rating scale、対象部位の痛みスコア
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
NZW (ウサギ)	ニュージーランドホワイトウサギ
OA	変形性関節症
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT と OARSI によって提唱された治療評価改善基準)
PCR	Polymerase chain reaction
PBS	Phosphate-buffered saline、リン酸緩衝塩化ナトリウム液
PGE <sub>2</sub>	プロスタグランジン E <sub>2</sub>

略語	略語内容
PREE-J	Patient-Rated Elbow Evaluation The Japanese Version (肘関節疾患の患者立脚評価法)
PT	基本語
PVDC 製ラップ	ポリ塩化ビニリデン製ラップ
QOL	Quality of life、生活の質
RH	Relative humidity、相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画書
SAFE-Q	Self-Administered Foot Evaluation Questionnaire、足部足関節評価質問票
SAFETY	Safety population、安全性に関する解析対象集団
SD (ラット)	Sprague Dawley ラット
SF-36	MOS 36-Item Short Form Health Survey (包括的な健康概念を測定する自己報告式の健康状態調査票)
SOC	器官別大分類
T <sub>max</sub>	Maximum drug concentration time、最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
TMPD	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル- <i>p</i> -フェニレンジアミン二塩酸塩
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ジョイクル関節注 30mg [一般名：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（以下、本剤）] は、生化学工業株式会社が創製した、発酵法で製造されたヒアルロン酸ナトリウム（HA）にジクロフェナク（DF）を共有結合により化学的に導入した化合物を有効成分とする製剤である。

現在、変形性関節症（OA）に対して用いられる薬物療法のうち、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）経口剤や副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与は有効性が期待できる一方で、長期的な使用、頻繁な使用は推奨されていない。関節腔内投与ヒアルロン酸ナトリウム製剤（IA-HA）は、OA に対する治療選択肢の一つであるが、より早期の有効性発現や長期の効果持続を求める声もある。また、IA-HA は膝以外の関節の OA に対し使用された報告があるものの、適応症として認められていない。

このような状況のもと、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、関節腔内に投与された後、投与局所で DF を一定期間遊離することにより消炎鎮痛作用を示し、また、IA-HA と同様の関節機能改善作用を持つことが期待される新たな OA 治療薬として開発された。

本剤の臨床開発は、英国の白人健康成人及び日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験を実施後、本邦において膝 OA 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（613/1021 試験、613/1022 試験）及び第 III 相試験（613/1031 試験）、膝以外の OA 患者として股、足、肩及び肘関節を対象関節とした国内第 III 相試験（613/1033 試験）、膝、股、足、肩及び肘関節を対象関節とした国内第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）を実施し、有効性及び安全性が検討された。これらの試験成績に基づき、本剤は 2021 年 3 月に「変形性関節症（膝関節、股関節）」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、HA に DF を共有結合により化学的に導入した化合物を有効成分とする製剤であり、それ自体シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害活性を有しないが、関節腔内に局所投与し DF を遊離することで、持続的な消炎鎮痛作用を示すことが非臨床試験で確認されている。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) *in vitro* 試験において、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-1、-3 及び-13 の産生抑制及び高分子量 HA の産生促進作用が示されている。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) ウサギの関節炎モデルを用いて膝関節腔内に単回投与したとき、抗炎症作用が投与後 1 日目から投与後 28 日まで持続することが示されており、DF は投与後 28 日まで滑膜組織中に残留が認められている。（「VI. 2. (3) 作用発現時間・持続時間」及び「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）
- (4) 本剤は、4 週間ごとに関節腔内に投与することで変形性膝関節症及び変形性股関節症に対して有効性を示すことが確認された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 膝 OA 患者を対象とした国内第 III 相試験（613/1031 試験）で、本剤 30 mg を 4 週間ごとに膝関節腔内投与した結果、主要評価項目である The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）pain（痛み）スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、WOMAC stiffness（こわばり）及び WOMAC physical function（日常行動の困難度）、被験者の全般的評価の他、高度改善患者割合及び患者改善割合 [Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International（OMERACT-OARSI）Responder Criteria]、QOL 評価の一つである MOS 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）、救済薬の使用量等の評価項目に対して良好な結果が得られ、膝 OA の主症状である痛みに加え、機能改善等の全般的な症状を改善した。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (6) 肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした国内第 III 相試験（613/1031 試験）で、本剤 30 mg を 4 週間ごとに膝関節腔内投与した結果、主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコア\*の初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量において、股関節ではプラセボ群-2.10、本剤群-2.90 であり、プラセボ群と比較して本剤群で変化量が大きく、群間差（本剤群-プラセボ群）（95%信頼区間）は-0.81（-1.48~-0.13）であり、有効性が示唆された。そのため、本剤は変形性股関節症に対する適応を有する。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

\*11 points Numeric rating scale（0 が痛みなし、10 が最大時痛）を使用し、ベースラインからの変化量をマイナスで表示。

## I. 概要に関する項目

- (7) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されている。国内第Ⅲ相試験（613/1031 試験、613/1033 試験、613/1032 試験）において、本剤群で、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例認められた。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

また、国内市販後における本剤使用患者において、重篤なショック、アナフィラキシーの症例発現状況を踏まえて、2021 年 6 月 1 日に安全性速報が発出された。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、医療機関における投薬調製時の負担軽減、過誤防止、汚染、異物混入防止などのユーザビリティを考慮した、プラスチックシリンジに薬液を充填したプレフィルドシリンジ製剤である。（「Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）
- (2) ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは光及び温度の影響を受けやすい性質を有することから、「遮光、2～8℃」で保存する。（「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「Ⅹ. 管理的事項に関する項目」の項参照）
- (3) 1 シリンジ用の箱には解体用のミシン目を設けている。また、10 シリンジ用の箱には開封されたことが分かる目印「開封済」が表示されるようにしている。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療関係者様向け安全性速報（2021 年 6 月 1 日）「ジョイクル®関節注 30mg によるショック、アナフィラキシーについて」（2021 年 6 月 21-01 号） ・「ジョイクル®関節注 30mg」を投与される患者様とご家族の皆様へ（患者様説明用補足資料） （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

(2021 年 10 月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当なし

### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	・アスピリン喘息 ・動脈管収縮等の胎児への有害作用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		



↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・安全性速報及び国民（患者）向け情報の配布

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ジョイクル®関節注 30 mg

#### (2) 洋名

JOYCLU® 30 mg intra-articular injection

#### (3) 名称の由来

JOY「喜び、Joint（関節）、ヒアルロン酸ナトリウムとジクロフェナクとの Joint（結合）」と、CLU「来る、Diclofenac」から名付けた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（JAN）

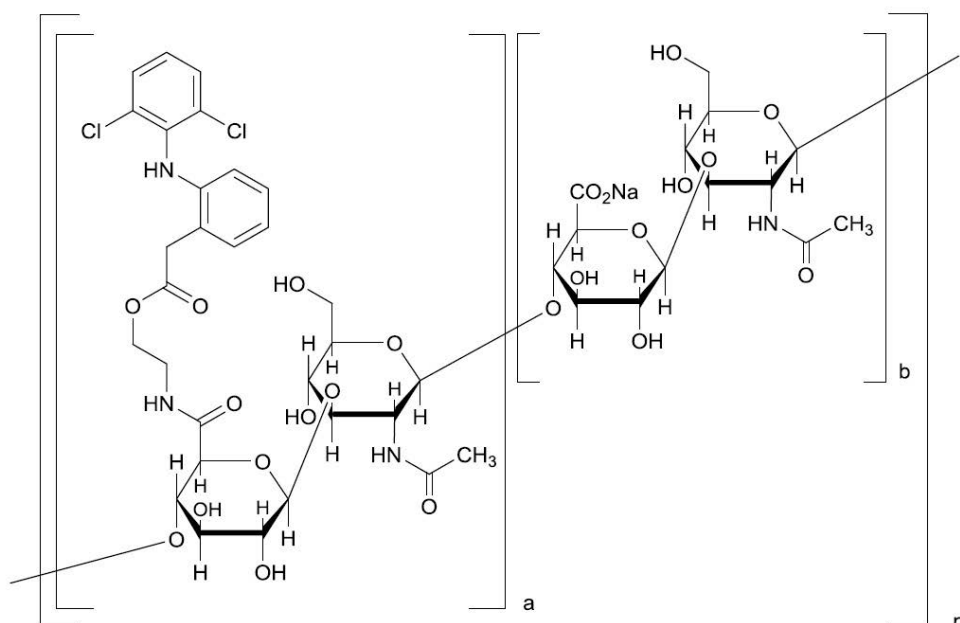
#### (2) 洋名（命名法）

Diclofenac Etalhyaluronate Sodium（JAN）、diclofenac etalhyaluronate（INN）

#### (3) ステム

イブフェナク誘導体抗炎症薬：-ac

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $[(C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_{12})_a(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_b]_n$

a と b の比は約 1 : 5 である

分子量：約 130 万（ポリエチレンオキサライド換算、サイズ排除クロマトグラフィーによる測定）

**5. 化学名（命名法）又は本質**

2-(2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセチルオキシ)エタンアミンで部分的にアミド化されたヒアルロン酸ナトリウム (JAN)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

開発コード：SI-613、ONO-5704

Chemical Abstracts Service (CAS) 登録番号：1398396-25-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	飽和溶液の濃度	日本薬局方の溶解度表記
水	0.11 mg/mL 以上 1.1 mg/mL 未満	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	0.09 mg/mL 未満	ほとんど溶けない
アセトニトリル	0.09 mg/mL 未満	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。25℃、相対湿度 75%、2 時間及び 7 日（168 時間）保存の条件下では、それぞれ約 11%及び約 30%の質量増加が認められた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 218℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃、暗所	ポリエチレン袋 (3重) + 金属容器 (シリカゲル入り)	24 ヶ月 (試験継続中)	規格内
加速試験	25℃/60%RH、暗所		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	ガラス製ビーカー	3 ヶ月	分解物の増加（1 ヶ月まで規格内、2 ヶ月で規格外）、分子量の低下（規格内）、乾燥減量の増加（1 ヶ月から規格外）が認められた。
	光	ガラス製シャーレ + PVDC 製ラップ	25 日	褐変、含量の低下（いずれも 13 日から規格外）が認められた。
		ガラス製シャーレ + PVDC 製ラップ + アルミホイル	25 日	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、残留溶媒\*、乾燥減量、エンドトキシン\*、微生物限度\*、分子量評価、含量

\*：苛酷試験では測定せず

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法 (1)

ジクロフェナクの硝酸酸化による呈色反応により、赤褐色を呈する。

#### 確認試験法 (2)

日本薬局方 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品スペクトルと参照スペクトルを比較することにより確認する。

#### 定量法

日本薬局方 紫外可視吸光度測定法

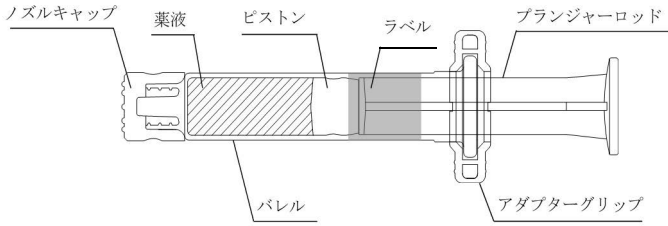
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ルアーロック付きプラスチックシリンジに薬液を充填した単回使用の注射剤でプレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジョイクル関節注 30 mg
性状	無色澄明の粘稠な水性注射液
外観	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 4.8～5.4

浸透圧比 : 0.9～1.1 (生理食塩液に対する比)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジョイクル関節注 30 mg
有効成分	1 シリンジ (3 mL <sup>*</sup> ) 中にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg を含有する。
添加剤	マクロゴール 400 (189 mg)

※本剤はプレフィルドシリンジ型注射剤であり、使用される注射針への残量や充填機の充填精度を考慮し過量充填されており、実充填量は 3.34 mL である。

#### (2) 電解質等の濃度

	含量
Na <sup>+</sup> *	35 mEq/L
citrate <sup>3-</sup> *	29 mEq/L

\* : 添加物に由来するものを含む

#### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に存在する可能性のある不純物は、有効成分の目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の包装状態での貯法は「凍結を避け、2～8℃で保存」であり、また外箱開封後は遮光して保存する必要がある。本剤は、箱又はブリスター包装の状態で冷蔵庫から取り出し、遮光下で室温に戻してから投与すること。また、ブリスター包装を開封後は速やかに使用すること（「X. 管理的事項に関する項目」の項参照）。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、それらの保存条件を推奨するものではない。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5℃、暗所	シリンジ+ ブリスター包装	24 ヶ月 (試験継続中)	規格内	
加速試験	25℃/60%RH、暗所		6 ヶ月	分解物の増加（規格内）が認められた。	
苛酷試験	温度	シリンジ	3 ヶ月	分解物の増加（1 ヶ月まで規格内、2 ヶ月で純度試験が規格外）、分子量の低下（規格内）が認められた。	
		(5℃、36 ヶ月保存後) 30℃、暗所	シリンジ+ ブリスター包装	1 ヶ月	規格内
	光	シリンジ	25 日	5℃、2000 lx (D65 蛍光灯)	褐変及びゲル化（1 日で性状が規格外）、不溶性微粒子の増加（1 日で規格外）、含量の低下（1 日まで規格内、3 日で規格外）が認められた。一部の試験項目は3 日以降、試料のゲル化の進行により判定不能。
				シリンジ+紙箱	25 日
		シリンジ+ ブリスター包装	8 週	規格内	
		シリンジ+ ブリスター包装	1 週	規格内	
	温度 サイクル	シリンジ	3 日	25℃、1000 lx (白色蛍光灯)	規格内 経時的に排出力が上がる傾向が認められた。
				シリンジ+紙箱	3 サイクル

測定項目：性状、確認試験\*\*、浸透圧比、pH、純度試験、エンドトキシン\*、採取容量\*\*、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌\*、分子量評価、含量

\*：苛酷試験では測定せず、\*\*：苛酷試験の一部では測定せず

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

以下の配合変化試験は、本剤と他の薬剤（ステロイド剤、局所麻酔剤、抗生剤及び造影剤。以下、併用薬とする）が連続して同一部位に投与される可能性があることを考慮し実施したものであり、試験の結果をもって、他の薬剤との配合を推奨するものではない。

配合変化試験

### 【試験方法】

本剤 1 シリンジ全量（3 mL）に併用薬 1 mL を静かに加え、両液の境界面を肉眼で観察した。溶液をかき混ぜ、混合直後及び室温、遮光条件下で 24 時間静置後の溶液の性状、pH 及び浸透圧比を観察、測定した。

### 【試験結果】

配合変化表は「X III. 2. その他の関連資料」の項参照。

本剤とデポ・メドロール水懸注 20 mg 及びアミカシン硫酸塩注射液 100 mg 「サワイ」の混合後に以下の性状の変化を認めた。その他の併用薬に特筆すべき変化はなかった。

- ・デポ・メドロール水懸注 20 mg：混合直後、溶液の粘性が増大し、24 時間静置後も変化はなかった。
- ・アミカシン硫酸塩注射液 100 mg 「サワイ」：混合直後にわずかに白濁し、溶液の粘性が低下した。24 時間静置後はわずかに白濁のゲルと無色透明の液に分離していた。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

1 シリンジ [3 mL×1]

10 シリンジ [3 mL×10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

バレル：環状ポリオレフィン系樹脂

ピストン：ブチルゴム及びフッ素樹脂フィルム

ノズルキャップ：ブチルゴム及びフッ素樹脂フィルム

## 11. 別途提供される資料類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

変形性関節症（膝関節、股関節）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人 1 回 1 シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg）を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第 I 相試験（613/1111 試験）において、日本人健康成人男性にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 15 mg、30 mg 又は 60 mg を膝関節腔内に単回投与したとき [60 mg 群は、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg/3 mL を 2 本（計 6 mL）投与し、その他の用量はいずれも 3 mL]、60 mg までの忍容性が確認された。

投与量について、現在、医療現場で使用されている HA 製剤の投与量及び 3 mL の HA は十分に膝関節腔表面を被覆するとの報告を参考に 3 mL とした<sup>1)</sup>。

用量について、国内第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）において、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 15 mg 又は 30 mg を 3 mL、膝関節腔内に単回投与したとき、15 mg 群、30 mg 群ともに主要評価項目である WOMAC pain（痛み）スコアにプラセボ群との有意差は認められなかったが、副次評価項目を含む各項目において、15 mg 群と比較して 30 mg 群で高い有効性が示唆され、安全性においては用量間の安全性プロファイルは同等であった。

投与期間について、非臨床試験の抗原誘発ウサギ関節炎モデルにジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを単回投与した結果、滑膜組織に 28 日間 DF が存在すること、投与後 28 日間膝関節腫脹を抑制していることが確認された。また、国内第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）の追加解析の結果、投与後 4 週時点のジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg 群の有効性が最も高いことが示された。

そこで、膝 OA 患者の膝関節腔内に本剤 30 mg を 4 週間ごとに繰り返し 3 回投与した国内第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）を実施し、本剤 30 mg のプラセボに対する WOMAC pain（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアの有意な改善が認められた。

これらの非臨床試験及び臨床試験の成績を踏まえ、国内第 III 相試験（613/1031 試験）では膝 OA 患者を対象として本剤 30 mg を 4 週間ごとに繰り返し 6 回膝関節腔内投与し、その結果、プラセボに対する優越性が検証された。また、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に 4 週間ごとに繰り返し 3 回投与時の有効性及び安全性を確認する国内第 III 相試験（613/1033 試験）を実施し、股 OA 患者に対する有効性が確認された。国内第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）では、膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に 4 週間ごとに繰り返し 13 回投与し、長期投与に伴う効果の減弱はないことが確認された。安全性については、国内第 III 相試験（613/1031 試験、613/1032 試験、613/1033 試験）において、本剤群にアナフィラキシー（アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック）が 0.4%（2/532 例）に認められた。いずれの事象も中等度で、薬剤等による治療により回復が確認されており、通常診療下で管理可能であった。

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

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

試験名 (治験実施計画書番号)	実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 (解析例数)	用法/用量
評価資料					
海外第Ⅰ相試験 (613/1111 試験)	英国	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	白人健康成人男性 40 例 日本人健康成人男 性 24 例	膝関節腔内 3 mL 又は 6 mL 単回投与 プラセボ※ ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 3、6、 15、30、60 mg
国内第Ⅱ相試験 (613/1021 試験)	日本	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 121 例	膝関節腔内 3 mL 単回投与 プラセボ※ ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 15、30 mg
国内第Ⅱ相試験 (613/1022 試験)	日本	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 176 例	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ※ ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 30 mg
国内第Ⅲ相試験 (613/1031 試験)	日本	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 440 例	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 6 回投与 プラセボ※ ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 30 mg
国内第Ⅲ相試験 (613/1033 試験)	日本	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 290 例	対象関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ※ ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 30 mg
国内第Ⅲ相長期投与試験 (613/1032 試験)	日本	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 166 例	対象関節腔内 3 mL 4 週ごと 13 回投与 ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 30 mg
参考資料					
海外第Ⅱ相試験 (613/1121 試験)	米国	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 80 例	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ※ ジクロフェナクエタルヒア ルロン酸ナトリウム 30 mg

※ プラセボ：有効成分を含有しない添加剤のみの注射剤（成分：クエン酸緩衝液、マクロゴール 400、注射用水）

## (2) 臨床薬理試験

< 海外第 I 相試験<sup>2)</sup> (613/1111 試験) >

英国において、白人健康成人男性 40 例及び日本人成人健康男性 24 例を対象に、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを膝関節腔内に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討した。白人男性には、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 又は 60 mg 若しくはプラセボを、日本人男性には、15 mg、30 mg 又は 60 mg 若しくはプラセボを投与した。その結果、重度の有害事象である失神が 15 mg を投与した白人男性 1 例に発現したが、処置なく回復し、治験薬との因果関係は否定された。その他、安全性及び忍容性について確認された。薬物動態の成績は、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人 1 回 1 シリンジ (ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg) を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。

## (3) 用量反応探索試験

1) 国内第 II 相単回投与試験<sup>3)</sup> (613/1021 試験)

## ①方法

試験デザイン	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
目的	膝 OA 患者を対象にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム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。
対象	膝 OA 患者 121 例 (15 mg 群 40 例、30 mg 群 41 例、プラセボ群 40 例)
試験方法	ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 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。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢&gt;50 歳</li> <li>・朝のこわばりの持続時間&lt;30 分</li> <li>・軋轢音を有する</li> </ul> </li> <li>X 線所見で Kellgren and Lawrence (KL) grade 2 又は 3 である患者</li> <li>同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下である男女</li> <li>スクリーニング及び投与日に、対象となる膝の WOMAC pain (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</li> <li>スクリーニング及び投与日に、対象膝とは反対の膝の WOMAC pain (痛み) スコア 5 項目の平均値が 20 mm 以下である患者</li> <li>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 等</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>同意取得時から投与後 12 週の観察終了日まで、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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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 等</li> </ol>

V. 治療に関する項目

評価項目	有効性
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目 WOMAC pain (痛み) スコアの投与前から投与後 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週のベースラインからの変化量</li> <li>・ 副次評価項目 WOMAC pain (痛み)、WOMAC stiffness (こわばり)、WOMAC physical function (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 等</li> </ul>
	安全性
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン</li> </ul>

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人 1 回 1 シリンジ (ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg) を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。

②有効性の結果

< 主要評価項目 >

主要評価項目である WOMAC pain (痛み) スコアのベースラインからの変化量について投与後 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、15 mg 群では -3.1 mm、-0.9 mm、0.5 mm、0.7 mm、0.2 mm、30 mg 群では -3.3 mm、-0.2 mm、-1.9 mm、-3.7 mm、-0.2 mm であり、15 mg 群及び 30 mg 群ともに、プラセボ群との間に有意差は認められなかった (共分散分析)。

WOMAC pain (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

評価 時点	変化量					
	プラセボ群		15 mg 群		30 mg 群	
	例数	推定値 [95%信頼区間]	例数	推定値 [95%信頼区間]	例数	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]

評価 時点	群間比較			
	15 mg 群-プラセボ群		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 Last Observation Carried Forward (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共分散分析

## ＜副次評価項目＞

WOMAC stiffness（こわばり）、WOMAC physical function（日常行動の困難度）、被験者による全般的評価及び医師による全般的評価について、投与後 1 週、2 週、4 週、8 週及び 12 週での各評価項目のベースラインからの変化量は、15 mg 群及び 30 mg 群ともに、プラセボ群との間に有意差は認められなかった（共分散分析）。各評価時点での高度改善患者割合及び改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria）について、いずれの評価時点でも 15 mg 群及び 30 mg 群ともに、プラセボ群との間に有意差は認められなかった（Logistic 回帰分析）。

## ＜追加解析＞

部分集団での効果を検討するため、主要評価項目である WOMAC pain（痛み）スコアの平均値におけるベースラインからの変化量と、WOMAC pain（痛み）スコアのベースラインでの疼痛の程度（50 mm 以上及び 50 mm 未満）及び疼痛期間（12 週以上及び 12 週未満）との関係について追加解析を実施した。その結果、WOMAC pain（痛み）スコアのベースライン値が 50 mm 以上かつ疼痛期間が 12 週以上の集団において、WOMAC pain（痛み）スコアの平均値のベースラインからの変化量の投与後 1 週、2 週、4 週、8 週及び 12 週におけるプラセボ群との差は、15 mg 群では -4.9 mm、-3.6 mm、-2.4 mm、-6.5 mm、-5.7 mm、30 mg 群では -7.1 mm、-2.0 mm、-8.8 mm、-7.1 mm、-3.7 mm であり、30 mg 群の投与後 4 週が -8.8 mm で最も大きかった。

## ③安全性の結果

副作用はプラセボ群で 7.5%（3/40 例）、15 mg 群で 5.0%（2/40 例）、30 mg 群で 4.9%（2/41 例）に発現した。本試験において、死亡及びその他の重篤な副作用、並びに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。

2) 国内第 II 相反復投与試験<sup>4)</sup>（613/1022 試験）

## ①方法

試験デザイン	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
目的	膝 OA 患者を対象に、本剤又はプラセボを膝関節腔内に 4 週ごとに 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討する。
対象	膝 OA 患者 176 例（本剤群 87 例、プラセボ群 89 例）
試験方法	本剤 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。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象膝に痛みを有する</li> <li>X 線画像所見にて対象膝に骨棘形成が認められる</li> <li>少なくとも以下のうち 1 つに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>年齢 &gt; 50 歳</li> <li>朝のこわばりの持続時間 &lt; 30 分</li> <li>軋轢音を有する</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>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</li> <li>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</li> <li>同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問</li> <li>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 pain（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</li> <li>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 pain（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</li> <li>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 等</li> </ol>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 対象膝の OA が、外傷又はその他の疾患による二次性 OA であることが明らかな患者</li> <li>2. スクリーニング検査日又は初回投与日に、下半身に、評価に影響を与える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</li> <li>3. スクリーニング検査日又は初回投与日に、対象膝関節に炎症疾患、感染症等を有する患者又はこれら疾患の罹患期間が同意取得前 1 年以内の患者</li> <li>4. スクリーニング検査日又は初回投与日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者</li> <li>5. 本治験の結果に影響を与える治療（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 等</li> </ol>
<p>評価項目</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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 pain（痛み）、被験者日誌による膝の痛み、50-foot walk test</li> <li>・ 副次評価項目 WOMAC stiffness（こわばり）、WOMAC physical function（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 等</li> </ul> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン、関節徒手検査</li> </ul>

②有効性の結果

< 主要評価項目 >

主要評価である初回投与後 12 週間の WOMAC pain（痛み）スコア、50-foot walk test 痛みスコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアのうち、WOMAC pain（痛み）スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアにおいて、本剤のプラセボに対する有意な改善が認められた [Mmixed model for repeated measures (MMRM) 解析]。

WOMAC pain（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）

	例数	ベースラインからの変化量 調整済平均値±標準誤差	プラセボ群との差	
			調整済平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
<b>WOMAC pain スコア (mm)</b>				
プラセボ群	89	-21.7 ± 2.1	—	—
本剤群	87	-28.7 ± 2.1	-7.0 [-12.7, -1.2]	p = 0.018
<b>50-foot walk test スコア (mm)</b>				
プラセボ群	89	-21.3 ± 2.0	—	—
本剤群	87	-26.3 ± 2.0	-5.0 [-10.3, 0.3]	p = 0.065
<b>被験者日誌による膝の痛みスコア</b>				
プラセボ群	89	-1.3 ± 0.2	—	—
本剤群	87	-1.9 ± 0.2	-0.6 [-1.1, -0.2]	p = 0.008

投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM 解析

## ＜副次評価項目＞

副次評価項目の WOMAC stiffness（こわばり）スコア、WOMAC physical function（日常生活の困難度）スコア、WOMAC 全項目、被験者による全般的評価スコア及び医師による全般的評価スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で大きかった。

WOMAC stiffness（こわばり）スコア、WOMAC physical function（日常生活の困難度）スコア、WOMAC 全項目スコア、被験者による全般的評価スコア及び医師による全般的評価スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価

副次評価項目	投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	変化量 調整済平均値±標準偏差	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	P 値
WOMAC stiffness スコア (mm)	プラセボ群	89	54.0 ± 20.7	-13.1 ± 2.1	-5.4 [-11.0, 0.2]	p = 0.061
	本剤群	87	53.4 ± 22.0	-18.5 ± 2.1		
WOMAC physical function スコア (mm)	プラセボ群	89	57.3 ± 15.5	-14.1 ± 2.0	-6.7 [-12.0, -1.4]	p = 0.014
	本剤群	87	57.0 ± 17.0	-20.8 ± 2.0		
WOMAC 全項目 スコア (mm)	プラセボ群	89	58.9 ± 13.1	-15.7 ± 2.0	-6.6 [-11.9, -1.4]	p = 0.014
	本剤群	87	58.5 ± 14.4	-22.3 ± 1.9		
被験者による全般的 評価スコア (mm)	プラセボ群	89	65.0 ± 14.9	-16.4 ± 1.9	-7.6 [-12.7, -2.5]	p = 0.004
	本剤群	87	67.2 ± 15.2	-24.0 ± 1.9		
医師による全般的 評価スコア (mm)	プラセボ群	89	63.2 ± 11.9	-16.5 ± 1.6	-5.1 [-9.4, -0.7]	p = 0.023
	本剤群	87	63.3 ± 11.8	-21.5 ± 1.6		

投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM 解析

高度改善患者割合及び改善患者割合（OMERACT-OARSI Responder Criteria）の初回投与後 12 週間の平均はプラセボ群に比べて本剤群で高く、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比（95%信頼区間、p 値）は、それぞれ 1.97 [1.2~3.3、p = 0.010、一般化推定方程式（GEE）解析] 及び 2.04（1.2~3.3、p = 0.005、GEE 解析）であった。

## ③安全性の結果

副作用は、本剤群の 1 例で認められた軽度の注射部位関節の炎症 [1.1% (1/87 例)] であり、投与中止に至った。なお本試験では、死亡及び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。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相検証的試験<sup>5)</sup>（613/1031 試験）（データカットオフ：2019 年 2 月）

## a. 方法

試験デザイン	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
目的	主目的： 膝 OA 患者を対象に、本剤 30 mg を膝関節腔内に 4 週間ごとに繰り返し投与したときの有効性について、WOMAC pain（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、本剤 30 mg を膝関節腔内に 4 週間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。
対象	膝 OA 患者 440 例（本剤群 220 例、プラセボ群 220 例） <sup>*</sup> <sup>*</sup> 最大の解析対象集団（FAS）は、投与後の有効性評価のない本剤群 2 例を除く 438 例

V. 治療に関する項目

試験方法	本剤 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。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. スクリーニング検査日に ACR の基準により膝 OA と診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象膝に痛みを有する</li> <li>・X 線画像所見にて対象膝に骨棘形成が認められる</li> <li>・少なくとも以下のうち 1 つに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢&gt;50 歳</li> <li>・朝のこわばりの持続時間&lt;30 分</li> <li>・軋轢音を有する</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>2. 同意取得日の 1 年以上前より、対象膝において OA による疼痛を有する患者</li> <li>3. 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</li> <li>4. 同意取得日の年齢が 40 歳以上 75 歳以下の患者。性別不問</li> <li>5. スクリーニング検査日及び初回投与日に、対象となる膝の WOMAC pain（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</li> <li>6. スクリーニング検査日及び初回投与日に、対象膝とは反対の膝の WOMAC pain（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</li> <li>7. 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 等</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 対象膝の OA が、外傷又はその他の疾患による二次性 OA であることが明らかな患者</li> <li>2. スクリーニング検査日又は初回投与日に、下半身に、評価に影響を与えうる原疾患以外の疼痛を有する患者若しくは膝以外の下半身に OA（足関節 OA、股関節 OA 等）を有する患者</li> <li>3. スクリーニング検査日又は初回投与日に、対象膝関節に OA による滑膜炎以外の炎症疾患、感染症等を有する患者又は同意取得前 1 年以内にこれら疾患の既往がある患者</li> <li>4. スクリーニング検査日又は初回投与日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者</li> <li>5. 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</li> <li>6. X 線画像所見で、骨棘又は関節裂隙の狭小化の程度が著しい患者</li> <li>7. スクリーニング開始日前 7 日以内にいずれかの膝に対し関節液の排液を行った患者</li> <li>8. スクリーニング検査日の Body Mass Index（BMI）が 35.0 kg/m<sup>2</sup>以上の患者 等</li> </ol>
評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目 WOMAC pain（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</li> <li>・副次評価項目 WOMAC stiffness（こわばり）、WOMAC physical function（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、アセトアミノフェンの消費量、SF-36 等</li> </ul> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象、副作用、バイタルサイン、臨床検査、関節徒手検査、X 線検査</li> </ul>



解析方法	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目</li> </ul> <p>FAS を対象に主要評価項目である WOMAC pain (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、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、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、本剤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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副次評価項目</li> </ul> <p>WOMAC pain (痛み) スコアについて、主要評価項目と同じモデル下で初回投与後から 24 週までのデータを用いて MMRM 解析を行い、初回投与後から 24 週間の平均及び各評価時点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。WOMAC stiffness (こわばり) スコア、WOMAC physical function (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 等について、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、GEE 解析を行った。ただし、説明変数は投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、WOMAC pain (痛み) のベースライン値、KL 分類、性別及び施設とした。また、被験者日誌による膝の痛みについて、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、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、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。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。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 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。各評価時点の平均 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。</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Version 21.1 で読み替え、安全性に関する解析対象集団 (SAFETY) を対象に器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (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。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。</p>
------	--

## b. 患者背景

背景	区分	プラセボ群 220 例	本剤 30 mg 群 218 例	合計 438 例
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	62.4 ± 8.1	63.3 ± 8.7	62.8 ± 8.4
	65 歳未満	119 (54.1)	98 (45.0)	217 (49.5)
	65 歳以上	101 (45.9)	120 (55.0)	221 (50.5)
性別	男	75 (34.1)	75 (34.4)	150 (34.2)
	女	145 (65.9)	143 (65.6)	288 (65.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	25.61 ± 3.95	25.46 ± 3.75	25.54 ± 3.85
	25.0 未満	106 (48.2)	105 (48.2)	211 (48.2)
	25.0 以上	114 (51.8)	113 (51.8)	227 (51.8)
疼痛期間 (週)	平均値±標準偏差	268.3 ± 257.8	252.4 ± 262.0	260.4 ± 259.7
KL 分類	Grade 2	124 (56.4)	122 (56.0)	246 (56.2)
	Grade 3	96 (43.6)	96 (44.0)	192 (43.8)
WOMAC pain スコア (mm)	平均値±標準偏差	65.2 ± 7.6	64.9 ± 7.9	65.1 ± 7.8
	70 mm 未満	163 (74.1)	162 (74.3)	325 (74.2)
	70 mm 以上	57 (25.9)	56 (25.7)	113 (25.8)

例数 (%)

## c. 有効性の結果

&lt; 主要評価項目 &gt;

主要評価項目である WOMAC pain (痛み) スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量の本剤群のプラセボ群との差 (95%信頼区間、p 値) は、-6.1 mm (-9.4~-2.8 mm、p <0.001、MMRM 解析) であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

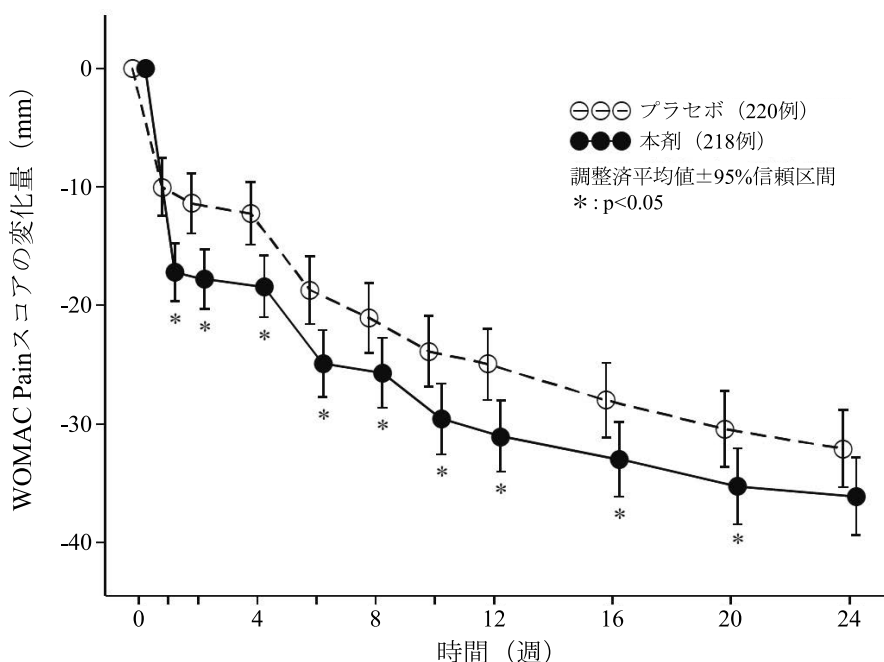
WOMAC pain (痛み) スコアのベースラインからの変化量 (投与後 1~12 週までの平均による評価)

投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>		
			変化量 調整済平均値 [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群	220	65.2 ± 7.6	-17.1 [-19.8, -14.4]	—	—
本剤群	218	64.9 ± 7.9	-23.2 [-25.9, -20.4]	-6.1 [-9.4, -2.8]	p <0.001

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類、性別及び医療機関を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM 解析

## ＜副次評価項目＞

WOMAC pain (痛み) スコアの初回投与後 24 週間の平均のベースラインからの変化量の本剤群のプラセボ群との差 (95%信頼区間、p 値) は、-5.6 mm (-9.1~-2.2 mm、p=0.001、MMRM 解析) であり、本剤群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。また、WOMAC pain (痛み) スコアの各評価時点のベースラインからの変化量において、初回投与後 1 週から 20 週まで本剤群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた (MMRM 解析)。



WOMAC pain (痛み) スコアのベースラインからの変化量の推移

WOMAC pain (痛み) スコアのベースラインからの変化量 (初回投与後 24 週までの各評価時点)

評価時点	WOMAC pain スコア (mm)
	調整済平均値のプラセボ群との差 (95%信頼区間, P 値)
1 週	-7.2 (-10.5, -3.9, p < 0.001)
2 週	-6.4 (-9.8, -2.9, p < 0.001)
4 週	-6.2 (-9.8, -2.5, p = 0.001)
6 週	-6.2 (-10.2, -2.3, p = 0.002)
8 週	-4.7 (-8.8, -0.6, p = 0.026)
10 週	-5.7 (-9.9, -1.6, p = 0.007)
12 週	-6.1 (-10.3, -2.0, p = 0.004)
16 週	-5.0 (-9.3, -0.6, p = 0.024)
20 週	-4.9 (-9.3, -0.4, p = 0.033)
24 週	-4.0 (-8.6, 0.5, p = 0.082)

投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類、性別及び医療機関を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM 解析

WOMAC stiffness (こわばり) スコア、WOMAC physical function (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スコア、50-foot walk test スコア、被験者による全般的評価スコア及び医師による全般的評価スコアについて、初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量はいずれもプラセボ群と比較して本剤群で大きく、有意な改善が認められた (MMRM 解析)。

V. 治療に関する項目

WOMAC stiffness（こわばり）、WOMAC physical function（日常生活の困難度）、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及び医師による全般的評価の投与後 1 週から 12 週までの平均による評価

副次評価項目	投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	変化量 調整済平均値±標準誤差	プラセボ群と群の差 [95%信頼区間]	P 値
WOMAC stiffness スコア (mm)	プラセボ群	220	57.5 ± 21.4	-13.3 ± 1.4	-4.6 [-8.0, -1.2]	p = 0.008
	本剤群	218	56.6 ± 20.9	-17.9 ± 1.4		
WOMAC physical function スコア (mm)	プラセボ群	220	61.3 ± 12.8	-13.2 ± 1.3	-5.7 [-8.9, -2.5]	p < 0.001
	本剤群	218	59.8 ± 12.8	-18.9 ± 1.4		
WOMAC 全項目 スコア (mm)	プラセボ群	220	61.8 ± 11.0	-14.0 ± 1.3	-5.6 [-8.7, -2.4]	p < 0.001
	本剤群	218	60.6 ± 11.3	-19.6 ± 1.3		
被験者日誌による 膝の痛みスコア	プラセボ群	220	6.69 ± 1.20	-1.20 ± 0.11	-0.56 [-0.82, -0.31]	p < 0.001
	本剤群	218	6.60 ± 1.27	-1.76 ± 0.11		
50-foot-walk test スコア (mm)	プラセボ群	220	68.0 ± 7.6	-21.3 ± 1.5	-6.8 [-10.5, -3.2]	p < 0.001
	本剤群	218	68.0 ± 8.5	-28.1 ± 1.5		
被験者による全般的 評価スコア (mm)	プラセボ群	220	70.1 ± 12.7	-18.1 ± 1.3	-6.5 [-9.7, -3.3]	p < 0.001
	本剤群	218	69.7 ± 12.9	-24.6 ± 1.3		
医師による全般的 評価スコア (mm)	プラセボ群	220	62.5 ± 14.1	-16.4 ± 1.1	-4.5 [-7.2, -1.9]	p < 0.001
	本剤群	218	62.9 ± 14.0	-20.9 ± 1.1		

投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、KL 分類、性別及び医療機関を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM 解析

被験者日誌による膝の痛みスコアについて、初回投与後 0 週（初回投与）、4 週（2 回目投与）、8 週（3 回目投与）における投与後 7 日間の 1 日ごとのベースラインからの変化量を比較した。本剤群のプラセボ群との差（p 値）は 0 週で -0.80 ~ -0.15（ $p < 0.001 \sim 0.310$ 、共分散分析）、4 週で -0.67 ~ -0.43（ $p < 0.001 \sim 0.015$ 、共分散分析）、8 週で -0.66 ~ -0.54（ $p < 0.001 \sim 0.003$ 、共分散分析）であり、本剤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）を除き有意差が認められた。

OMERACT-OARSI Responder Criteria における高度改善患者割合は、プラセボ群及び本剤群で初回投与後 1 週では 13.7%（30/219 例）及び 22.9%（50/218 例）、12 週では 41.0%（87/212 例）及び 54.3%（114/210 例）、24 週では 55.0%（115/209 例）及び 62.6%（129/206 例）、改善患者割合は、初回投与後 1 週では 26.9%（59/219 例）及び 45.0%（98/218 例）、12 週では 63.7%（135/212 例）及び 76.7%（161/210 例）、24 週では 71.8%（150/209 例）及び 81.1%（167/206 例）であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。高度改善患者割合及び改善患者割合のプラセボ群に対する本剤群のオッズ比（95%信頼区間、p 値）は、初回投与後 12 週間の平均でそれぞれ 1.74（1.25 ~ 2.43、 $p = 0.001$ 、GEE 解析）及び 1.69（1.24 ~ 2.30、 $p < 0.001$ 、GEE 解析）、初回投与後 24 週間の平均で 1.68（1.25 ~ 2.30、 $p = 0.001$ 、GEE 解析）及び 1.65（1.22 ~ 2.24、 $p = 0.001$ 、GEE 解析）であった。

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患者の割合は、プラセボ群で 62.3%（137/220 例）、本剤群で 57.3%（125/218 例）であった。評価時点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は、本剤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 週までの全ての評価時点で有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定）。

アセトアミノフェンの平均1日消費量 (mg/日) のベースラインからの変化量  
(初回投与後1~12週までの各評価時点)

	投与後期間						
	1週	2週	4週	6週	8週	10週	12週
プラセボ群	-34.0 ± 200.2	-17.8 ± 239.8	46.7 ± 285.8	2.7 ± 275.0	10.2 ± 285.4	-12.4 ± 272.2	-18.1 ± 299.4
本剤群	-76.6 ± 172.8	-72.3 ± 218.5	-33.5 ± 239.3	-66.6 ± 303.8	-65.4 ± 306.2	-76.8 ± 304.3	-75.4 ± 320.9
P値	p = 0.010	p = 0.043	p = 0.024	p = 0.014	p = 0.028	p = 0.042	p = 0.019

平均値±標準偏差

Wilcoxon 順位和検定

SF-36 サマリースコアの初回投与後12週間の平均のベースラインからの変化量について、精神的健康度及び役割/社会的健康度については投与群間で有意差は認められなかったが、身体的健康度では、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた (それぞれ  $p = 0.209$ 、 $p = 0.588$  及び  $p = 0.049$ 、MMRM 解析)。SF-36 下位尺度の初回投与後12週間の平均のベースラインからの変化量について、本剤群のプラセボ群との差は、身体機能で2.1、体の痛みで1.4であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた (それぞれ  $p = 0.020$  及び  $p = 0.008$ 、MMRM 解析)。SF-36 下位尺度のその他の項目 [日常役割機能 (身体)、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康] では、投与群間で有意差は認められなかった (MMRM 解析)。

SF-36 サマリースコアの初回投与後12週までの平均による評価

SF-36 サマリースコア	投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	変化量 調整済平均値±標準誤差	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	P値
精神的健康度	プラセボ群	220	55.8 ± 8.3	-0.1 ± 0.4	0.6 [-0.4, 1.7]	$p = 0.209$
	本剤群	218	55.4 ± 8.1	0.5 ± 0.4		
役割/社会的健康度	プラセボ群	220	45.1 ± 13.0	2.5 ± 0.7	-0.4 [-2.0, 1.1]	$p = 0.588$
	本剤群	218	47.2 ± 13.1	2.1 ± 0.7		
身体的健康度	プラセボ群	220	25.8 ± 10.5	4.3 ± 0.7	1.6 [0.0, 3.2]	$p = 0.049$
	本剤群	218	25.9 ± 11.6	5.9 ± 0.7		

MMRM 解析

#### d. 安全性の結果

##### <副作用>

副作用の発現割合はプラセボ群で3.2% (7/220例)、本剤群で4.1% (9/220例)であった。主に認められた副作用は注射部位関節痛で、その発現割合はプラセボ群で1.4% (3/220例)、本剤群で1.8% (4/220例)であった。重篤な副作用として、本剤群にアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各0.5% (1/220例)認められた。アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は、本剤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、本剤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。

##### <関節徒手検査>

投与局所の状態を確認する目的で、投与関節の関節液滲出、腫脹、発赤及び熱感の程度を初回投与後24週までの各評価時点で調査した。ベースラインからの悪化が認められた患者の割合は、関節滲出液はプラセボ群で3.8~8.5%、本剤群で1.9~6.9%、腫脹はプラセボ群で4.3~7.9%、本剤群で3.7~6.4%、発赤はプラセボ群で0~1.4%、本剤群で0~1.4%、熱感はプラセボ群で0.5~4.2%、本剤群で0.9~4.2%であった。

< X線検査 >

関節構造変化（悪化）の有無を確認する目的で、X線検査を用いた評価を行った。最終評価時（初回投与後 24 週又は中止時）の対象膝の構造変化（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」と判断された患者の割合は、骨棘はプラセボ群で 0.9% (2/219 例)、本剤群で 1.8% (4/220 例)、関節裂隙狭小化はプラセボ群で 3.2% (7/219 例)、本剤群で 3.6% (8/220 例)、骨硬化はプラセボ群で 0.5% (1/219 例)、本剤群で 0.9% (2/220 例)、骨端変形はプラセボ群で 0.5% (1/219 例)、本剤群で 0% (0/220 例) であった。

②国内第Ⅲ相試験<sup>6)</sup> (613/1033 試験) (データカットオフ：2019 年 6 月)

a. 方法

試験デザイン	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
目的	<p>主目的： OA（肩関節、肘関節、股関節、足関節）の患者を対象に、本剤 30 mg を各関節腔内に 4 週間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。</p> <p>副次目的： OA（肩関節、肘関節、股関節、足関節）の患者を対象に、本剤 30 mg を各関節腔内に 4 週間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。</p>
対象	<p>OA 患者 290 例（肩関節 90 例、肘関節 50 例、股関節 90 例、足関節 60 例） 本剤群 146 例（肩関節 45 例、肘関節 25 例、股関節 46 例、足関節 30 例） プラセボ群 144 例（肩関節 45 例、肘関節 25 例、股関節 44 例、足関節 30 例）</p>
試験方法	本剤 30 mg 又はプラセボを全量（3 mL）対象部位の関節腔に 4 週間ごとに投与した。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。
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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</li> <li>2. 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</li> <li>3. 同意取得日の 6 ヶ月以上前より、対象部位において OA による疼痛を有する患者</li> <li>4. 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。性別不問</li> <li>5. 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</li> <li>6. スクリーニング開始日から 12 週の観察終了まで、原疾患に対して本治療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 等</li> </ol>

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>スクリーニング検査日の BMI が 35.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の患者 等</li> </ol>
評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目 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（初回投与後 1～12 週の平均）</li> <li>副次評価項目 部位特異的評価指標 [肩関節：Shoulder 36、肘関節：Patient-Rated Elbow Evaluation The Japanese Version (PREE-J)、股関節：WOMAC、足関節：足部足関節評価質問票 (SAFE-Q)]、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 等</li> </ul> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象、副作用、バイタルサイン、臨床検査、関節徒手検査、X 線検査</li> </ul>
解析方法	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目 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、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、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、本剤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。</li> <li>副次評価項目 被験者日誌による対象部位の痛みについて、主要評価項目と同じモデル下で初回投与後から 12 週までのデータを用いて MMRM 解析を行い、対象関節ごとに各評価時点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。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、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、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。</li> </ul>

V. 治療に関する項目

	<p>安全性：</p> <p>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。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。</p>
--	--

b. 患者背景

背景	区分	肩関節 90 例	肘関節 50 例	股関節 90 例	足関節 60 例	合計※ 290 例
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	70.2 ± 11.4	61.3 ± 13.0	59.9 ± 8.9	65.4 ± 11.6	64.5 ± 11.8
	65 歳未満	21 (23.3)	27 (54.0)	66 (73.3)	27 (45.0)	141 (48.6)
	65 歳以上 75 歳以下	37 (41.1)	16 (32.0)	18 (20.0)	20 (33.3)	91 (31.4)
	76 歳以上	32 (35.6)	7 (14.0)	6 (6.7)	13 (21.7)	58 (20.0)
性別	男	47 (52.2)	37 (74.0)	10 (11.1)	13 (21.7)	107 (36.9)
	女	43 (47.8)	13 (26.0)	80 (88.9)	47 (78.3)	183 (63.1)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	24.03 ± 3.46	24.32 ± 3.47	23.43 ± 3.37	24.67 ± 3.54	24.03 ± 3.46
	25.0 未満	60 (66.7)	26 (52.0)	65 (72.2)	38 (63.3)	189 (65.2)
	25.0 以上	30 (33.3)	24 (48.0)	25 (27.8)	22 (36.7)	101 (34.8)
疼痛期間 (週)	平均値±標準偏差	161.3 ± 186.4	358.5 ± 401.8	241.8 ± 255.7	188.3 ± 196.1	225.9 ± 266.0
	52 週未満	34 (37.8)	6 (12.0)	20 (22.2)	13 (21.7)	73 (25.2)
	52 週以上	56 (62.2)	44 (88.0)	70 (77.8)	47 (78.3)	217 (74.8)
OA の分類	一次性	69 (76.7)	43 (86.0)	18 (20.0)	42 (70.0)	172 (59.3)
	二次性	21 (23.3)	7 (14.0)	72 (80.0)	18 (30.0)	118 (40.7)
病期分類	Stage A <sup>a)</sup>	53 (58.9)	22 (44.0)	27 (30.0)	19 (31.7)	121 (41.7)
	Stage B <sup>b)</sup>	37 (41.1)	28 (56.0)	63 (70.0)	41 (68.3)	169 (58.3)
被験者日誌による対象部位の痛みスコア	平均値±標準偏差	6.63 ± 1.08	6.69 ± 0.93	6.94 ± 1.06	7.02 ± 1.06	6.82 ± 1.05
	7 未満	52 (57.8)	29 (58.0)	41 (45.6)	28 (46.7)	150 (51.7)
	7 以上	38 (42.2)	21 (42.0)	49 (54.4)	32 (53.3)	140 (48.3)

例数 (%)

a) 肩・肘関節：KL 分類の Grade2、股関節：日本整形外科学会股関節症病期分類の初期、足関節：内反型変形性関節症病期分類の Stage1/Stage2

b) 肩・肘関節：KL 分類の Grade3、股関節：日本整形外科学会股関節症病期分類の進行期、足関節：内反型変形性関節症病期分類の Stage3

※股、足、肩及び肘関節の合計 (適応外含む)

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症 (膝関節、股関節)



## c. 有効性の結果

## ＜主要評価項目＞

主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコア [11 points Numeric rating scale (NRS)] の初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量の群間差 (本剤群－プラセボ群) (95%信頼区間) は、股関節では-0.81 (-1.48～-0.13) であり、股関節ではプラセボ群と比較して本剤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 (MMRM 解析)。

被験者日誌による痛みスコアのベースラインからの変化量 (初回投与後 12 週間の平均)

対象関節	投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	
				変化量 調整済平均値 [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
肩関節	プラセボ群	45	6.77 ± 1.12	-1.99 [-2.49, -1.50]	0.15 [-0.48, 0.78]
	本剤群	45	6.50 ± 1.03	-1.84 [-2.33, -1.35]	
肘関節	プラセボ群	25	6.42 ± 0.90	-2.89 [-3.79, -1.99]	0.61 [-0.41, 1.62]
	本剤群	25	6.97 ± 0.89	-2.28 [-3.19, -1.38]	
股関節	プラセボ群	44	6.99 ± 1.05	-2.10 [-2.93, -1.26]	-0.81 [-1.48, -0.13]
	本剤群	46	6.89 ± 1.08	-2.90 [-3.66, -2.15]	
足関節	プラセボ群	30	6.86 ± 1.14	-1.89 [-2.71, -1.08]	-0.07 [-1.03, 0.89]
	本剤群	30	7.18 ± 0.98	-1.96 [-2.72, -1.19]	

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、OA の分類、病期分類、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した MMRM 解析

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症 (膝関節、股関節)

## ＜副次評価項目＞

被験者日誌による対象部位の痛みの各評価時点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に初回投与後 1 週で低下した。投与群間で比較すると、股関節ではいずれの評価時点でもプラセボ群と比較して本剤群で変化量が大きかった。一方、肩関節では初回投与後 6 週以降、肘関節では初回投与後 2 週以降、プラセボ群と比較して本剤群で変化量が小さかった。また、足関節では初回投与後の推移に投与群間で一貫した結果は得られなかった (MMRM 解析)。

被験者日誌による対象部位の痛みスコアの投与後 1 週から 12 週までの各評価時点の評価

対象関節		1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週
肩関節	プラセボ群との差	-0.13	0.12	-0.09	0.24	0.11	0.28	0.53
	[95%信頼区間]	[-0.72, 0.46]	[-0.54, 0.78]	[-0.75, 0.57]	[-0.46, 0.95]	[-0.66, 0.87]	[-0.49, 1.06]	[-0.27, 1.32]
肘関節	プラセボ群との差	0.11	0.60	0.82	0.87	0.59	0.79	0.48
	[95%信頼区間]	[-0.71, 0.92]	[-0.35, 1.54]	[-0.26, 1.90]	[-0.22, 1.95]	[-0.62, 1.79]	[-0.43, 2.01]	[-0.85, 1.81]
股関節	プラセボ群との差	-0.74	-0.73	-0.77	-0.79	-0.70	-0.93	-0.98
	[95%信頼区間]	[-1.54, 0.06]	[-1.50, 0.04]	[-1.44, -0.09]	[-1.55, -0.03]	[-1.47, 0.07]	[-1.71, -0.16]	[-1.78, -0.18]
足関節	プラセボ群との差	-0.40	-0.16	0.34	-0.44	0.10	-0.04	0.14
	[95%信頼区間]	[-1.34, 0.54]	[-1.25, 0.94]	[-0.62, 1.30]	[-1.53, 0.65]	[-0.99, 1.18]	[-1.28, 1.20]	[-0.99, 1.28]

## MMRM 解析

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症 (膝関節、股関節)

WOMAC（股関節）の各項目 [WOMAC pain（痛み）、WOMAC stiffness（こわばり）、WOMAC physical function（日常行動の困難度）及び全項目の平均] 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、調整済み平均値の投与群間の差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）は、WOMAC pain（痛み）で-9.2 mm（-17.1～-1.4 mm）、WOMAC stiffness（こわばり）で-7.8 mm（-15.5～0.0 mm）、WOMAC physical function（日常行動の困難度）で-9.9 mm（-17.5～-2.3 mm）、WOMAC 全項目で-9.7 mm（-17.2～-2.2 mm）であった（MMRM 解析）。

被験者による全般的評価スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量について、調整済み平均値の投与群間の差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）は、股関節では-9.9 mm（-17.9～-1.8 mm）であった（MMRM 解析）。医師による全般的評価スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量について、調整済み平均値の投与群間の差（本剤群－プラセボ群）は、股関節では-3.8 mm（-10.6～3.0 mm）であった。（MMRM 解析）。

初回投与後 12 週における被験者日誌による対象部位の痛みが 30%以上改善した患者の割合（改善患者割合）は、股関節ではプラセボ群で 45.2%（19/42 例）及び本剤群で 68.2%（30/44 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。被験者日誌による対象部位の痛みが 30%以上改善した患者の割合（改善患者割合）のプラセボ群に対する本剤群の初回投与後 12 週間の平均オッズ比（95%信頼区間）は、股関節で 2.23（1.12～4.44、GEE 解析）であった。

#### d. 安全性の結果

##### <副作用>

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 例）、本剤群で 4.1%（6/146 例）に発現した。2 例以上に発現した副作用は本剤群の倦怠感 1.4%（2/146 例）であった。本試験において、死亡及びその他重篤な副作用、並びに投与中止に至った副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

##### <関節徒手検査>

初回投与後 12 週までの各評価時点において、対象関節（肩、肘、股及び足関節合計）の関節徒手検査（関節滲出液、腫脹、発赤及び熱感）でベースラインからの悪化が認められた患者の割合は、関節滲出液はプラセボ群で 1.4～2.8%、本剤群で 0～2.1%、腫脹はプラセボ群で 2.9～7.1%、本剤群で 3.4～4.9%、発赤はプラセボ群で 0～0.7%、本剤群で 0～0.7%、熱感はプラセボ群で 2.1～4.3%、本剤群で 0.7～1.4%であった。

##### <X 線検査>

最終評価時（初回投与後 12 週又は中止時）の対象関節（肩、肘、股及び足関節合計）の X 線検査による構造変化について、ベースラインから「変化あり」と判断された患者の割合は、骨棘はプラセボ群で 1.4%（2/144 例）、本剤群で 0.7%（1/146 例）、関節裂隙狭小化はプラセボ群で 2.1%（3/144 例）、本剤群で 5.5%（8/146 例）、骨硬化はプラセボ群で 2.1%（3/144 例）、本剤群で 2.7%（4/146 例）、骨端変形はプラセボ群で 0.7%（1/144 例）、本剤群で 0.7%（1/146 例）であった。

## 2) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験<sup>7)</sup> (613/1032 試験) (データカットオフ: 2019年8月)

## ①方法

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
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、本剤 30 mg を各関節腔内に 4 週間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、本剤 30 mg を各関節腔内に 4 週間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。
対象	OA（膝関節、肩関節、肘関節、股関節及び足関節）患者 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）]
試験方法	本剤 30 mg を全量（3 mL）関節腔内に 4 週間ごとに繰り返し投与した。投与回数は 13 回、観察期間は初回投与後 52 週とした。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。
主な選択基準	1. スクリーニング検査日に X 線検査により対象部位に変形性変化の所見が認められ OA と診断された患者 2. 同意取得日の 12 週以上前より、対象部位において OA による疼痛を有する患者 3. 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。性別不問 4. スクリーニング検査日及び被験者本登録日の両日に、NRS による対象部位の OA による痛みが、4 以上 9 以下である患者 等
主な除外基準	1. スクリーニング検査日又は被験者本登録日に、対象部位に OA による滑膜炎以外の炎症疾患、感染症等を有する患者又は同意取得前 1 年以内にこれら疾患の既往がある患者 2. スクリーニング検査日又は被験者本登録日に、投与部位に皮膚疾患又は感染があり、注射による感染等のおそれがある患者 3. スクリーニング開始前 1 年以内に対象関節に対する関節鏡検査を含む外科的処置を受けた患者（関節液の排液は除く） 4. X 線画像所見で、大きな骨棘又は顕著な関節裂隙の狭小化等、関節の変形の程度が著しい患者 5. 本試験の結果に影響を与える治療（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 等
評価項目	有効性 対象部位の痛み、部位特異的評価指標、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 等 安全性 有害事象、副作用、バイタルサイン、臨床検査、関節徒手検査、X 線検査

V. 治療に関する項目

②患者背景

背景		区分	膝関節 126 例	膝以外の対象関節※1 40 例	合計※2 166 例
年齢 (歳)	平均値±標準偏差		67.0 ± 10.2	62.1 ± 13.4	65.9 ± 11.2
	65 歳未満		51 (40.5)	19 (47.5)	70 (42.2)
	65 歳以上 75 歳以下		45 (35.7)	14 (35.0)	59 (35.5)
	76 歳以上		30 (23.8)	7 (17.5)	37 (22.3)
性別	男		33 (26.2)	17 (42.5)	50 (30.1)
	女		93 (73.8)	23 (57.5)	116 (69.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差		26.06 ± 4.92	25.33 ± 4.49	25.88 ± 4.82
	25.0 未満		54 (42.9)	20 (50.0)	74 (44.6)
	25.0 以上		72 (57.1)	20 (50.0)	92 (55.4)
疼痛期間 (週)	平均値±標準偏差		299.4 ± 336.4	211.6 ± 277.6	278.3 ± 324.6
	52 週未満		31 (24.6)	13 (32.5)	44 (26.5)
	52 週以上		95 (75.4)	27 (67.5)	122 (73.5)
OA の分類	一次性		122 (96.8)	30 (75.0)	152 (91.6)
	二次性		4 (3.2)	10 (25.0)	14 (8.4)
原因疾患 <sup>a)</sup>	外傷		2 (50.0)	1 (10.0)	3 (21.4)
	腱板断裂		—	2 (20.0)	2 (14.3)
	半月板損傷		2 (50.0)	—	2 (14.3)
	寛骨臼形成不全		—	6 (60.0)	6 (42.9)
	その他		0	1 (10.0)	1 (7.1)
病期分類	膝関節 肩関節 肘関節	Grade 1	18 (14.3)	13 (32.5)	31 (18.7)
		Grade 2	52 (41.3)	5 (12.5)	57 (34.3)
		Grade 3	43 (34.1)	4 (10.0)	47 (28.3)
		Grade 4	13 (10.3)	1 (2.5)	14 (8.4)
	股関節	初期	—	5 (12.5)	5 (3.0)
		進行期	—	3 (7.5)	3 (1.8)
		末期	—	1 (2.5)	1 (0.6)
	足関節	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)
	対象部位の痛みスコア	平均値±標準偏差		6.0 ± 1.1	5.7 ± 1.3
5 未満		15 (11.9)	12 (30.0)	27 (16.3)	
5 以上 7 未満		71 (56.3)	19 (47.5)	90 (54.2)	
7 以上		40 (31.7)	9 (22.5)	49 (29.5)	

例数 (%)

a) 分母は OA の分類が二次性であった被験者の例数

※1 : 股、足、肩及び肘関節合計 (適応外を含む)

※2 : 膝、股、足、肩及び肘関節合計 (適応外を含む)

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症 (膝関節、股関節)

対象部位の痛みが 30%以上改善した患者の割合（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 例）、12 週で 46.9%（76/162 例）、24 週で 57.6%（91/158 例）、44 週で 65.0%（102/157 例）、52 週で 68.8%（108/157 例）であった。

### ③安全性の結果

#### <副作用>

副作用は、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 9.0%（15/166 例）、膝関節では 7.1%（9/126 例）、膝以外の対象関節では 15.0%（6/40 例）に発現した。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注射部位関節痛で、膝、肩、肘、股及び足関節合計で 7.8%（13/166 例）、膝関節では 6.3%（8/126 例）、膝以外の対象関節では 12.5%（5/40 例）に認められた。本試験において、死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。本剤の投与中止に至った副作用として、動悸が股 OA の 1 例（0.6%）に認められた。

#### <関節徒手検査>

初回投与後 52 週までの各評価時点において、対象関節（膝、肩、肘、股及び足関節合計）の関節徒手検査（関節滲出液、腫脹、発赤及び熱感）でベースラインからの悪化が認められた患者の割合は、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た。

#### <X 線検査>

初回投与後 24 週及び最終評価時（52 週又は中止時）の X 線検査による構造変化について、ベースラインから「変化あり」と判断された患者の割合は、初回投与後 24 週と 52 週で下表の通りであった。「変化あり」と判断された患者のうち、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が、当該有害事象の因果関係は「関連なし」とされ、本剤の投与中止又は中断はなく、初回投与後 52 週に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た。

X 線検査で関節構造の変化を示した患者の割合

	膝関節 126 例	膝以外の対象関節※1 40 例	合計※2 166 例
初回投与後 24 週			
骨棘	0	0	0
関節裂隙狭小化	3 (2.5)	0	3 (1.9)
骨硬化	1 (0.8)	0	1 (0.6)
骨端変形	0	0	0
最終評価時（初回投与後 52 週又は中止時）			
骨棘	0	1 (2.5)	1 (0.6)
関節裂隙狭小化	3 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.4)
骨硬化	2 (1.6)	1 (2.5)	3 (1.8)
骨端変形	0	0	0

例数 (%)

※1：股、足、肩及び肘関節合計（適応外を含む）

※2：膝、股、足、肩及び肘関節合計（適応外を含む）

各項目の割合は、各評価時点の X 線検査実施例数（初回投与後 24 週：膝関節 121 例、膝以外の対象関節 37 例、合計 158 例、最終評価時：膝関節 126 例、膝以外の対象関節 40 例、合計 166 例）より算出

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症（膝関節、股関節）

④有効性の結果

対象部位の痛みスコア（11 points NRS）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と低下した。その後も徐々に低下し、初回投与後52週で3.1であった。また、各部位の対象部位の痛みスコアの平均値は、ベースライン時、初回投与後2週、初回投与後52週において、膝関節（126例）では、6.0、4.9、3.1、股関節（9例）では、5.7、3.8、4.3であった。

膝関節における各項目〔WOMAC pain（痛み）、WOMAC stiffness（こわばり）、WOMAC physical function（日常行動の困難度）及び全項目の平均〕を評価したところ、ベースライン時、初回投与後2週、初回投与後52週において、WOMAC pain（痛み）ではそれぞれ40.9 mm、33.1 mm、21.7 mm、WOMAC stiffness（こわばり）ではそれぞれ39.9 mm、32.2 mm、21.8 mm、WOMAC physical function（日常行動の困難度）ではそれぞれ40.5 mm、35.0 mm、22.0 mm、WOMAC全項目の平均（総合）ではそれぞれ40.5 mm、34.4 mm、21.9 mmであった。

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 mm、初回投与後2週で43.4 mmであり、その後も徐々に低下し、初回投与後52週で24.9 mmであった。

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 mm、初回投与後2週で41.6 mmであり、その後も徐々に低下し、初回投与後52週で23.7 mmであった。

注）本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症（膝関節、股関節）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（長期投与）

変形性関節症（膝関節、股関節）患者を対象とし、製造販売後の長期使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集・把握する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## 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

精製ヒアルロン酸ナトリウム（一般名）

ジクロフェナクナトリウム（一般名）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

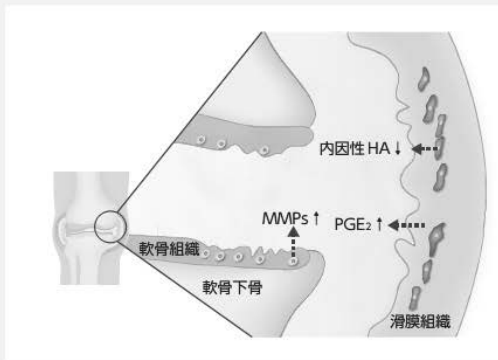
本剤は関節腔内に投与され、関節局所で直接作用する。

本剤は滑膜細胞での高分子量 HA の産生促進、軟骨細胞での MMP の産生抑制及び COX-2 阻害によるプロスタグランジン類の産生抑制を介して、OA の臨床症状を改善すると考えられる。

#### ■ ジョイクルの作用機序

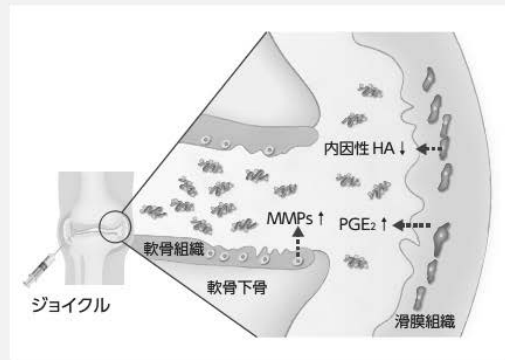
##### ① ジョイクル投与前の関節腔内<sup>8)~11)</sup>

滑膜組織におけるPGE<sub>2</sub>産生亢進<sup>8),9)</sup>、軟骨組織におけるMMPs産生亢進<sup>10)</sup>、さらに関節液中では滑膜細胞で産生される内因性HAの濃度及び分子量が低下しています<sup>11)</sup>。



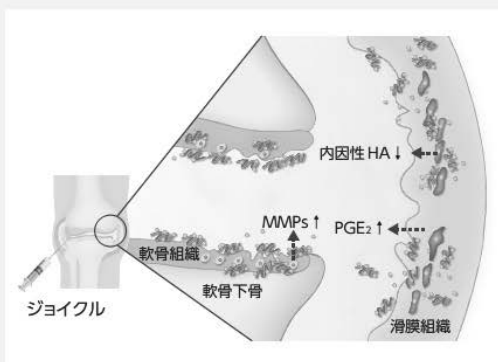
##### ② ジョイクルの関節腔内投与

ジョイクルは関節腔内投与後、加水分解により一部のDFを遊離し、滑膜組織に移行したDFがCOX-2を阻害し、PGE<sub>2</sub>の産生抑制を介した消炎鎮痛作用が期待されます。



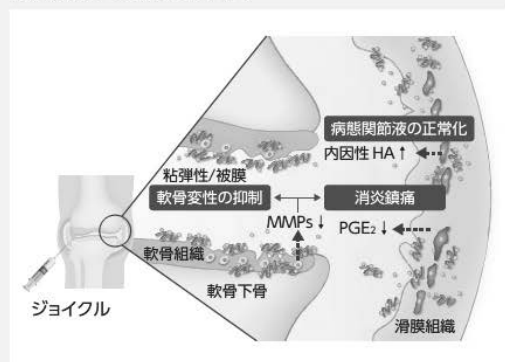
##### ③ ジョイクルの浸透・滞留

ジョイクルは関節腔内から徐々に滑膜・軟骨を含む関節組織に移行して滞留し、加水分解によりDFを一定期間遊離すると考えられます。



##### ④ 関節局所において作用を示す

さらに、ジョイクルは滑膜細胞において高分子量の内因性HA産生を促進し、軟骨細胞においてMMPs産生を抑制します。ジョイクルは、これらの作用を介して関節機能改善作用を示すと考えられます。



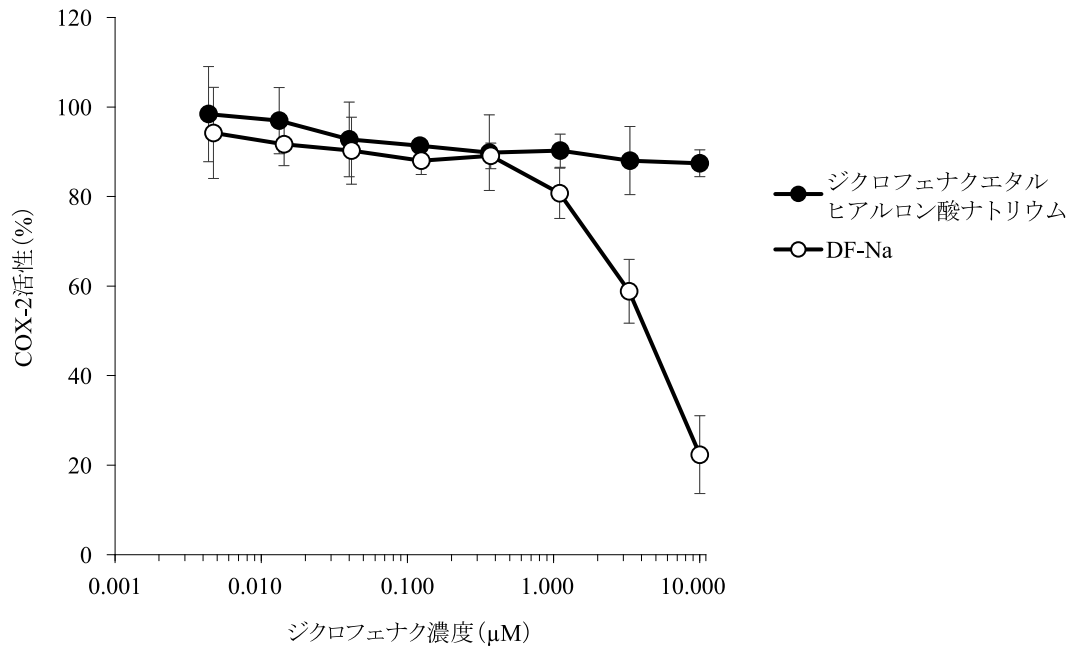
PGE<sub>2</sub>: プロスタグランジンE<sub>2</sub>  
MMPs: マトリックスメタロプロテアーゼ類  
HA: ヒアルロン酸ナトリウム  
DF: ジクロフェナク  
COX-2: シクロオキシゲナーゼ-2

監修：名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科 教授 西田 佳弘 先生

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトシクロオキシゲナーゼ-2に対する作用 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

ヒト COX-2 酵素に対するジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの阻害活性を *in vitro* で評価した結果、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムそのものは DF 濃度として 0.0043~10  $\mu\text{M}$  の範囲で COX-2 阻害活性を示さなかった。対照物質として用いたジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの構成成分であるジクロフェナクナトリウム (DF-Na) は、濃度依存的にヒト COX-2 活性を阻害した。



ヒト COX-2 活性に対する作用  
 平均値±標準偏差で表示 (n = 3)

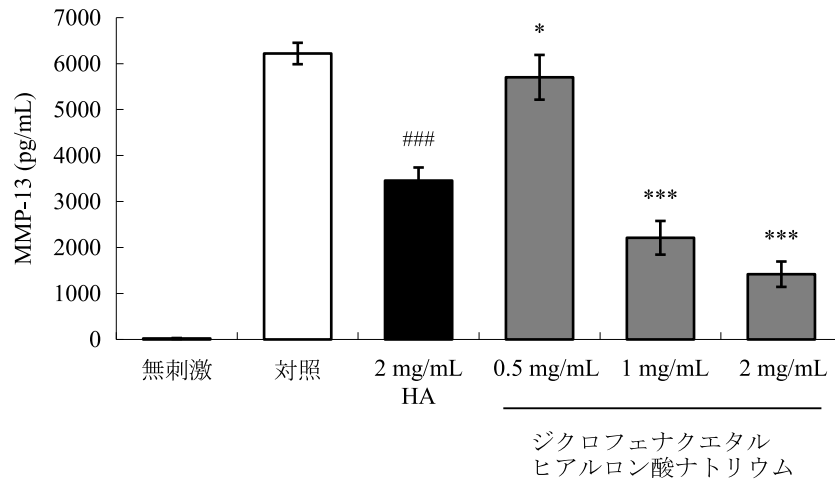
## 【試験方法】

COX-2 のペルオキシダーゼ活性は、*N,N,N',N'*-テトラメチル-*p*-フェニレンジアミン二塩酸塩 (TMPD) を基質とし、酸化 TMPD を比色定量する方法で測定した。



2) ヒト軟骨細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-1、-3 及び-13 産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、0.5～2 mg/mL の範囲で濃度依存的に MMP-13 産生を有意に抑制した ( $p < 0.05$  及び  $p < 0.001$ 、Williams 検定)。陽性対照とした用いたジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの構成成分である HA も MMP-13 産生を抑制した。MMP-1 及び MMP-3 においても同様の結果が得られた。



インターロイキン-1 $\beta$  誘発 MMP-13 産生に対する作用

平均値±標準偏差で表示 (n = 6)

\*  $p < 0.05$ 、\*\*\*  $p < 0.001$  : 対照に対する Williams 検定による有意差

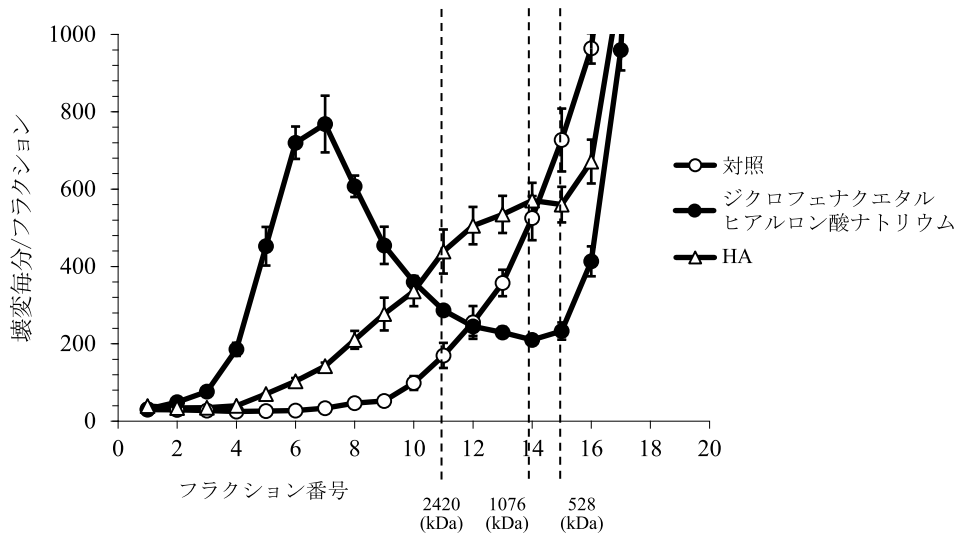
###  $p < 0.001$  : 対照に対する Student *t* 検定による有意差

## 【試験方法】

正常ヒト膝関節軟骨細胞を 24 ウェルプレートに  $1.5 \times 10^5$  細胞/ウェルで播種し、37°C で培養した。翌日にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (終濃度 0.5、1 又は 2 mg/mL)、HA (終濃度 2 mg/mL) 又はリン酸緩衝塩化ナトリウム液 (PBS、対照) を含有する培地に交換した。30 分後にインターロイキン-1 $\beta$  を添加し、16 時間培養した後、培養上清を回収した。培養上清中の MMP-1、-3 及び-13 濃度を酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。

3) ヒト滑膜細胞における高分子量ヒアルロン酸産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、HA と同様に高分子量 HA 産生を促進した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム添加後に産生された HA の分子量は、HA 添加後に産生されたものよりもさらに高く、240 万 Da 以上であった。



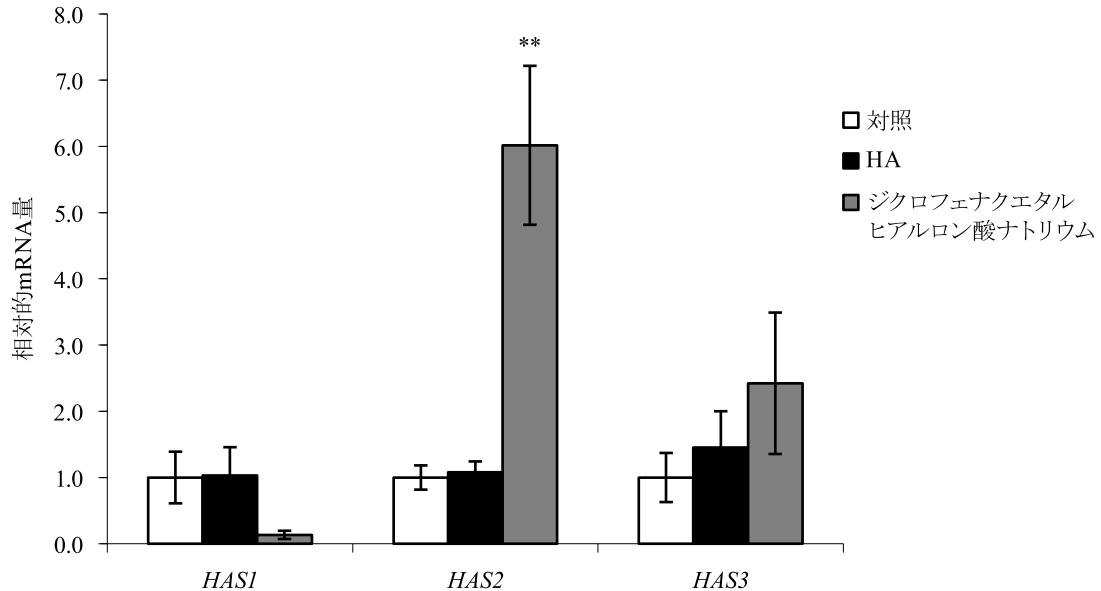
ヒト滑膜細胞の高分子量 HA 産生に対する作用  
 平均値±標準誤差で表示 (n = 3)

## 【試験方法】

ヒト OA 患者由来滑膜細胞を 6 ウェルプレートに  $3 \times 10^5$  細胞/ウェルで播種した。トリチウム標識グルコサミン及びジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (終濃度 1 mg/mL)、HA (終濃度 1 mg/mL) 又は PBS (対照) を添加し、48 時間培養した。培養上清を回収した後、トリチウム標識グルコサミンを取り込んで新たに産生された培養上清中の HA をサイズ排除クロマトグラフィーにより分画し、各フラクションの放射線量を液体シンチレーションカウンターで測定した。

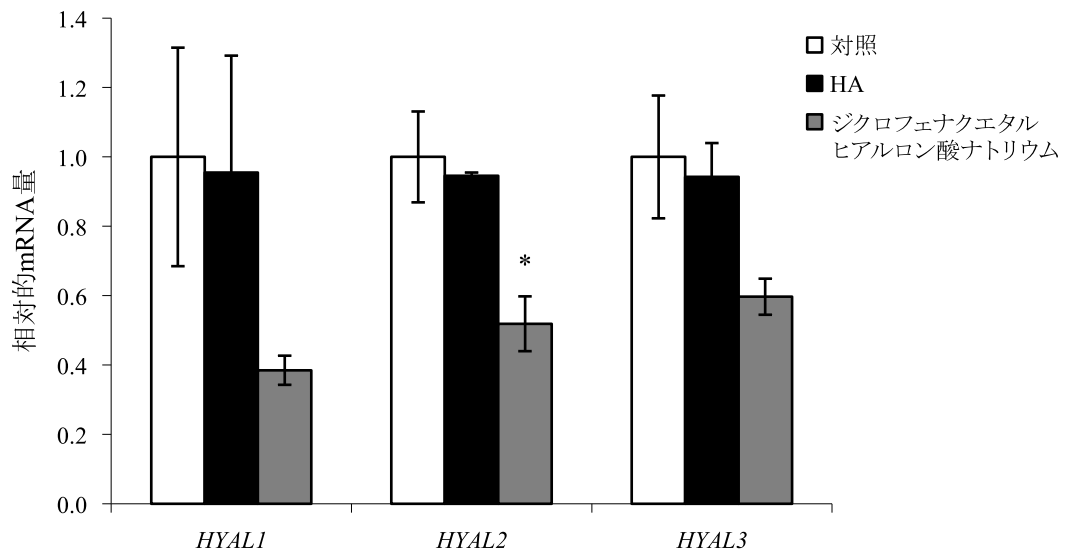
4) ヒト滑膜細胞におけるヒアルロン酸合成酵素及びヒアルロン酸分解酵素の mRNA 発現に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、ヒアルロン酸合成酵素 2 (*HAS2*) mRNA 発現を対照と比較して有意に促進し、ヒアルロン酸分解酵素 2 (*HYAL2*) mRNA 発現を対照と比較して有意に抑制した ( $p < 0.01$  及び  $p < 0.05$ 、Dunnett 検定)。



ヒト滑膜細胞における HAS mRNA 発現に対する作用  
 平均値±標準誤差で表示 (n = 3)

\*\*  $p < 0.01$  : 対照に対する Dunnett 検定による有意差



ヒト滑膜細胞における HYAL mRNA 発現に対する作用  
 平均値±標準誤差で表示 (n = 3)

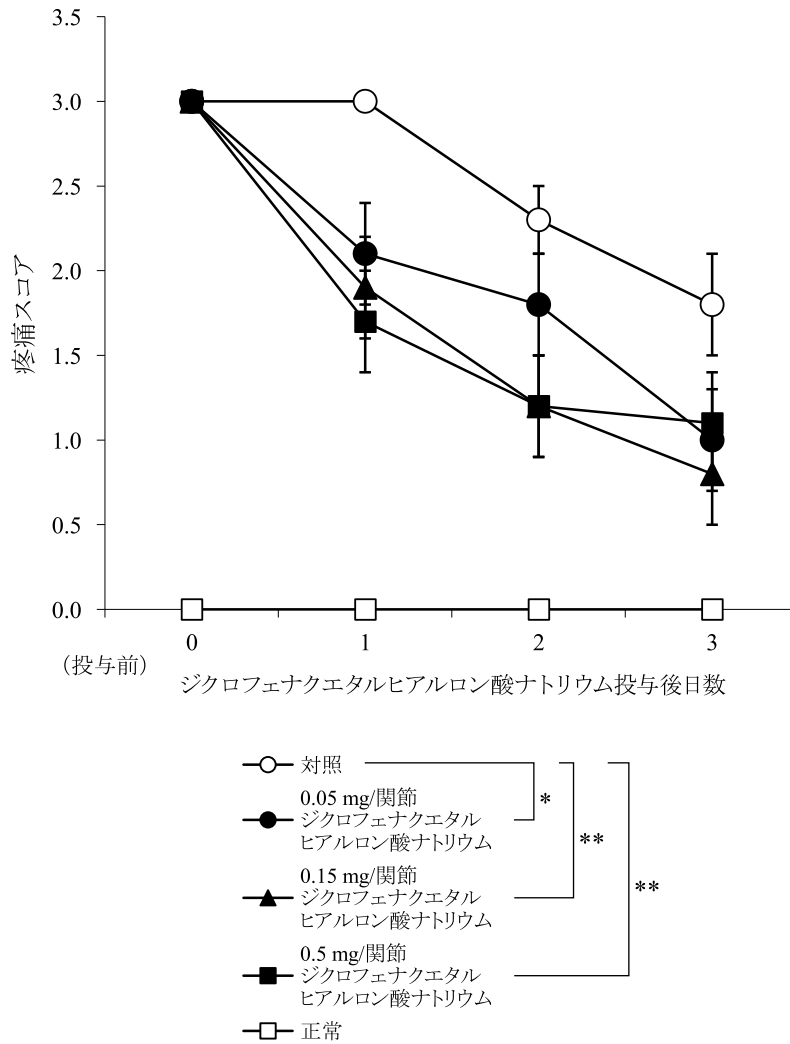
\*  $p < 0.05$  : 対照に対する Dunnett 検定による有意差

## 【試験方法】

ヒト OA 患者由来滑膜細胞を 6 ウェルプレートに  $3 \times 10^5$  細胞/ウェルで播種した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (終濃度 1 mg/mL)、HA (終濃度 1 mg/mL) 又は PBS (対照) を添加し、48 時間培養した。培養終了後、細胞ライセートを回収し、細胞内における HAS (*HAS1*, 2, 3) 及び HYAL (*HYAL1*, 2, 3) の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により測定した。

5) 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛抑制作用（用量反応）<sup>16)</sup>

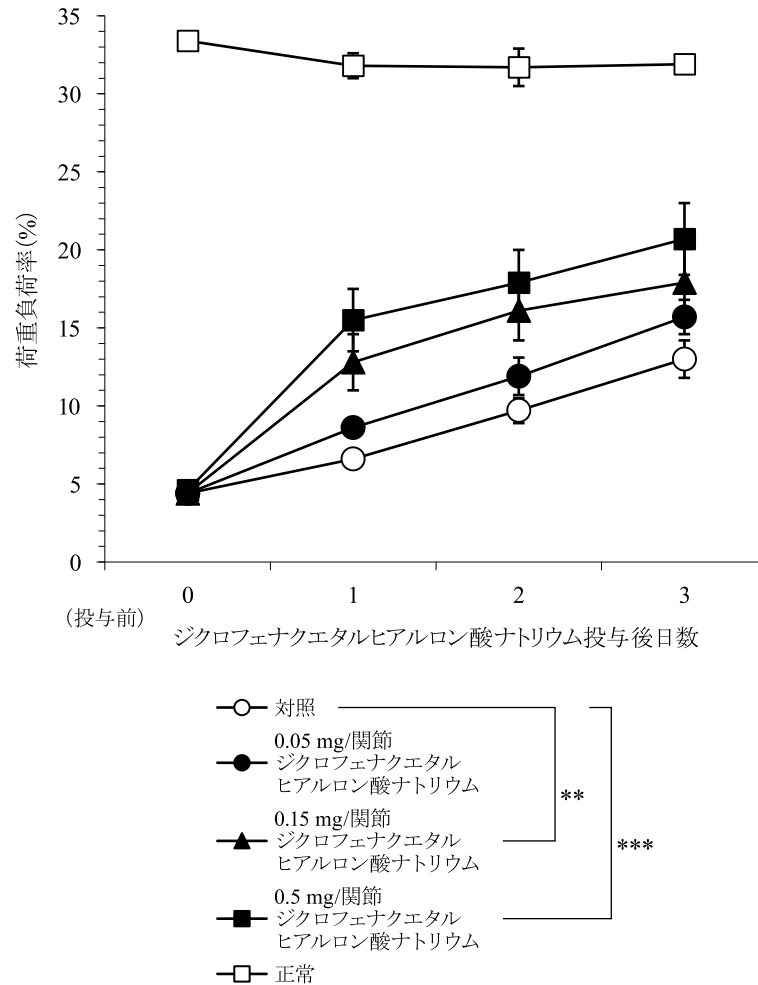
硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルを用いて疼痛抑制作用の用量反応を検討した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 0.05、0.15 及び 0.5 mg/関節の用量で投与した結果、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは用量依存的に歩行時の疼痛スコアを改善した ( $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$ 、Williams 検定)。また、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 0.15 及び 0.5 mg/関節の用量で投与した結果、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは対照と比較して有意に荷重負荷率を増加させた ( $p < 0.01$  及び  $p < 0.001$ 、Williams 検定)。



硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛スコアに対する作用

平均値±標準誤差で表示 (n=9、正常は n=3)

\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$  : 対照に対する Williams 検定による有意差



硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける荷重負荷率に対する作用  
 平均値±標準誤差で表示 (n=9、正常は n=3)

\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.001 : 対照に対する Williams 検定による有意差

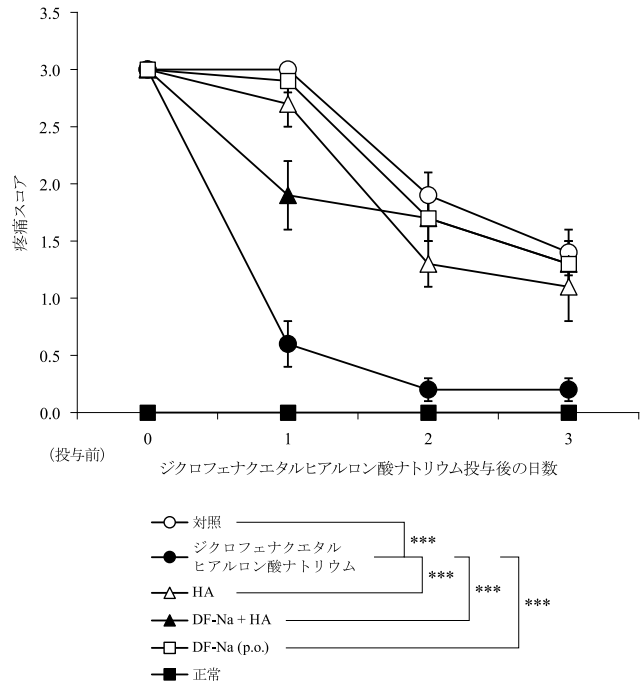
#### 【試験方法】

雄性 Sprague Dawley (SD) ラットの左後肢膝関節腔内に 1%硝酸銀溶液 50  $\mu$ L を注入してモデルを作製した。注入後 1 日に同関節腔内に 0.05、0.15 又は 0.5 mg/関節のジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 50  $\mu$ L/関節の容量で単回投与した。なお、対照には PBS を同様に投与した。疼痛反応は、歩行状態を 4 段階にスコア化するとともに左後肢への荷重負荷率を測定することによって、経時的に評価した。

#### 6) 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛抑制作用 (コンセプト証明)<sup>17)</sup>

硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルを用いて疼痛抑制作用をジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの構成成分と比較した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの膝関節腔内投与は、PBS、HA、DF-Na と HA の混合液の膝関節腔内投与及び DF-Na の経口投与と比較して有意に疼痛スコアを改善させるとともに、荷重負荷率を増加させた (p < 0.001、Tukey 検定)。DF-Na と HA の混合液は、投与後 1 日では対照と比較して疼痛スコアを改善させたが、その作用は投与後 2 日には消失した。

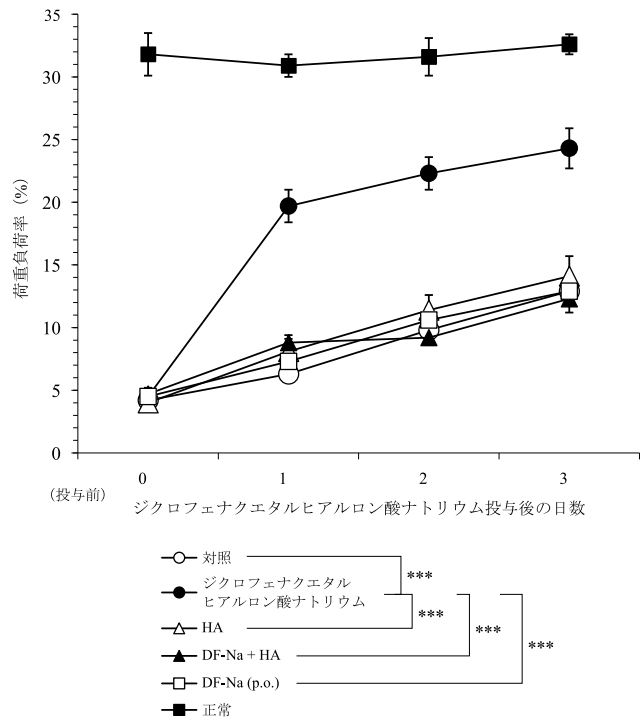
VI. 薬効薬理に関する項目



硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛スコアに対する作用

平均値±標準誤差で表示 (n=9、正常は n=3)

\*\*\* p < 0.001 : ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムに対する Tukey 検定による有意差



硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける荷重負荷率に対する作用

平均値±標準誤差で表示 (n=9、正常は n=3)

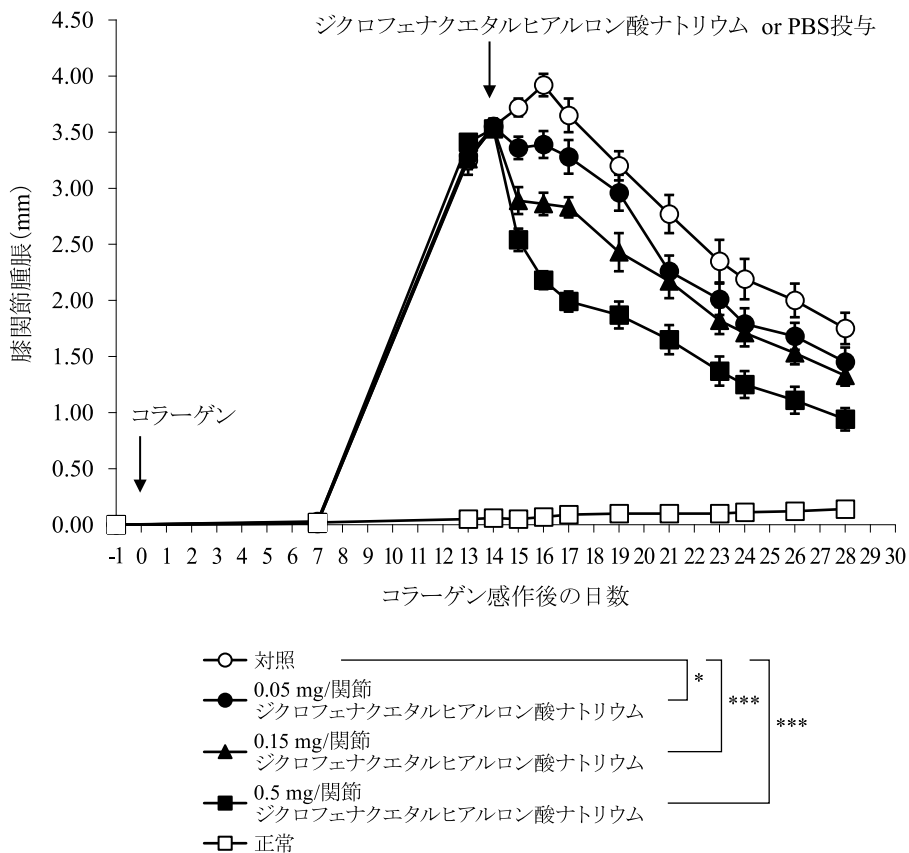
\*\*\* p < 0.001 : ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムに対する Tukey 検定による有意差

【試験方法】

「VI. 2. (2) 5) 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛抑制作用（用量反応）」と同様の方法で関節疼痛モデルを作製した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（0.5 mg/関節）、HA（0.5 mg/関節）、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの0.5 mg/関節に相当するDF-Na（59 μg/関節）とHA（0.5 mg/関節）の混合液（DF-Na+HA）又はPBS（対照）を50 μL/関節の容量で膝関節腔内に単回投与した。DF-Naに関しては、2 mg/kgの用量で1日に1回3日間経口投与した。疼痛反応は、「VI. 2. (2) 5) 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛抑制作用（用量反応）」と同様の方法で評価した。

7) コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける抗炎症作用（用量反応）<sup>18)</sup>

コラーゲン誘発ラット関節炎モデルを用いて抗炎症作用の用量反応を検討した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、0.05~0.5 mg/関節の用量で用量依存的に膝関節腫脹を抑制した（ $p < 0.05$  及び  $p < 0.001$ 、Williams 検定）。



コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける関節腫脹に対する作用

平均値±標準誤差で表示（n=9、正常はn=5）

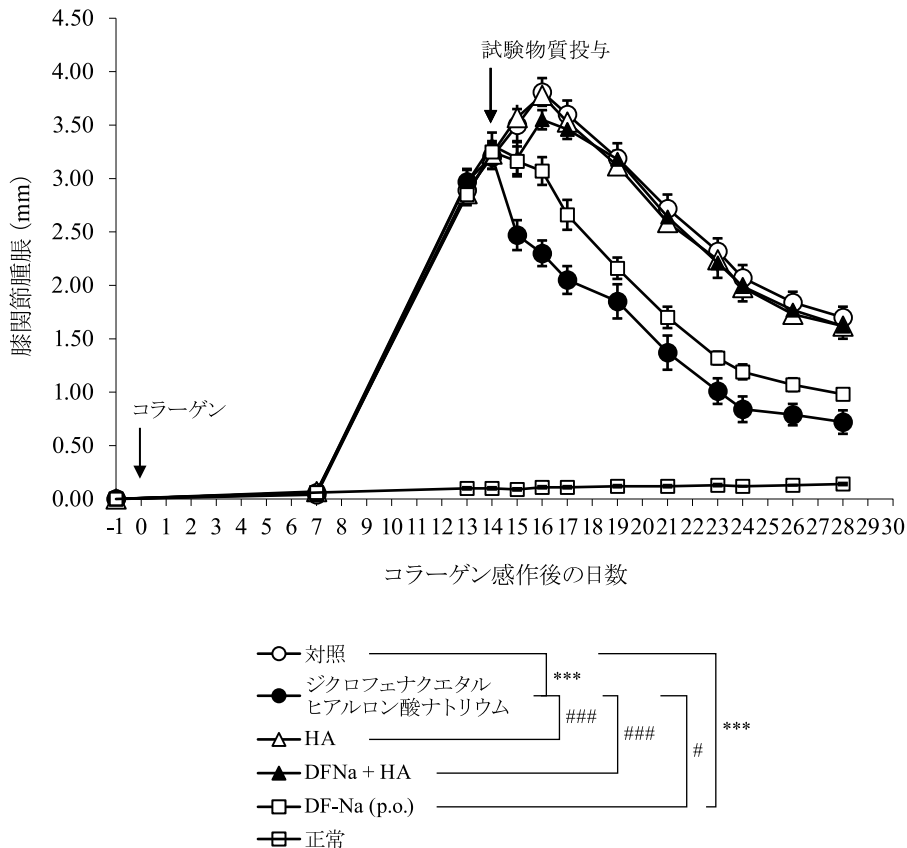
\*  $p < 0.05$ 、\*\*\*  $p < 0.001$ ：対照に対する Williams 検定による有意差

【試験方法】

雌性 Dark Agouti ラットの尾根部にウシII型コラーゲンエマルジョンを0.2 mg/個体の用量で注入感作し、膝関節腫脹を誘発した。感作後14日に、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを0.05、0.15又は0.5 mg/50 μL/関節の用量で両後肢膝関節腔内に単回投与した。対照にはPBSを同様に投与した。膝関節腫脹は、コラーゲン感作前、感作後7、13、14、15、16、17、19、21、23、24、26及び28日に評価した。

8) コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける抗炎症作用（コンセプト証明）<sup>19)</sup>

コラーゲン誘発ラット関節炎モデルを用いて抗炎症作用をジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの構成成分と比較した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、HA、DF-Na と HA の混合液、PBS 及び連日経口投与した DF-Na と比較して膝関節腫脹を有意に抑制した（ $p < 0.05$  及び  $p < 0.001$ 、Tukey 検定）。経口投与した DF-Na は、対照と比較して有意に関節腫脹を抑制した（ $p < 0.001$ 、Tukey 検定）。



コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける関節腫脹に対する作用

平均値±標準誤差で表示（n = 9、正常は n = 5）

\*\*\*  $p < 0.001$  : 対照に対する Tukey 検定による有意差

#  $p < 0.05$ 、###  $p < 0.001$  : ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムに対する Tukey 検定による有意差

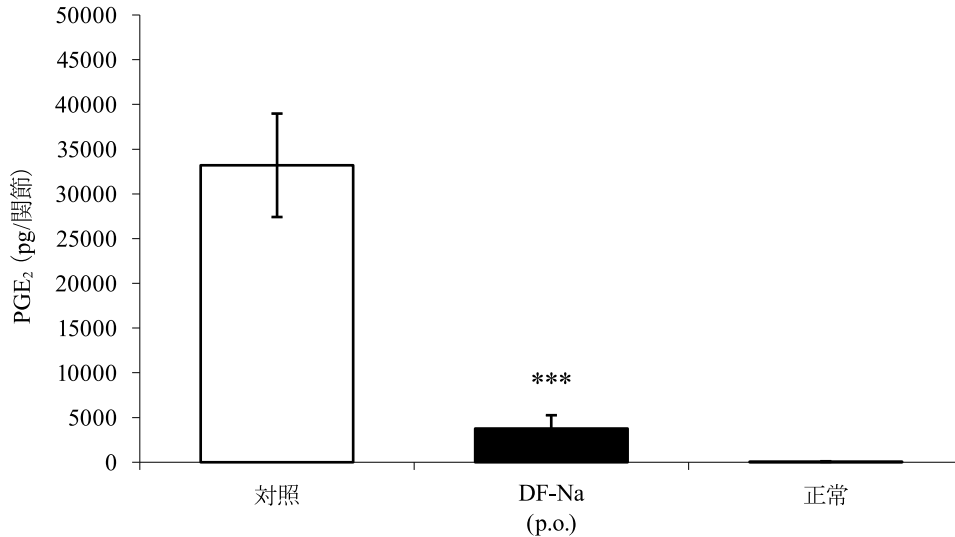
【試験方法】

「VI. 2. (2) 7) コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける抗炎症作用（用量反応）」と同様の方法で関節炎モデルを作製した。感作後 14 日に、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（0.5 mg/関節）、HA（0.5 mg/関節）、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの 0.5 mg/関節に相当する DF-Na（59  $\mu$ g/関節）と HA（0.5 mg/関節）の混合液又は PBS（対照）を 50  $\mu$ L/関節の容量で両後肢膝関節腔内に単回投与した。DF-Na に関しては 2 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与した。膝関節腫脹は、「VI. 2. (2) 7) コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける抗炎症作用（用量反応）」と同様の方法で評価した。



9) 抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける関節液中プロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生に対する作用<sup>20)</sup>

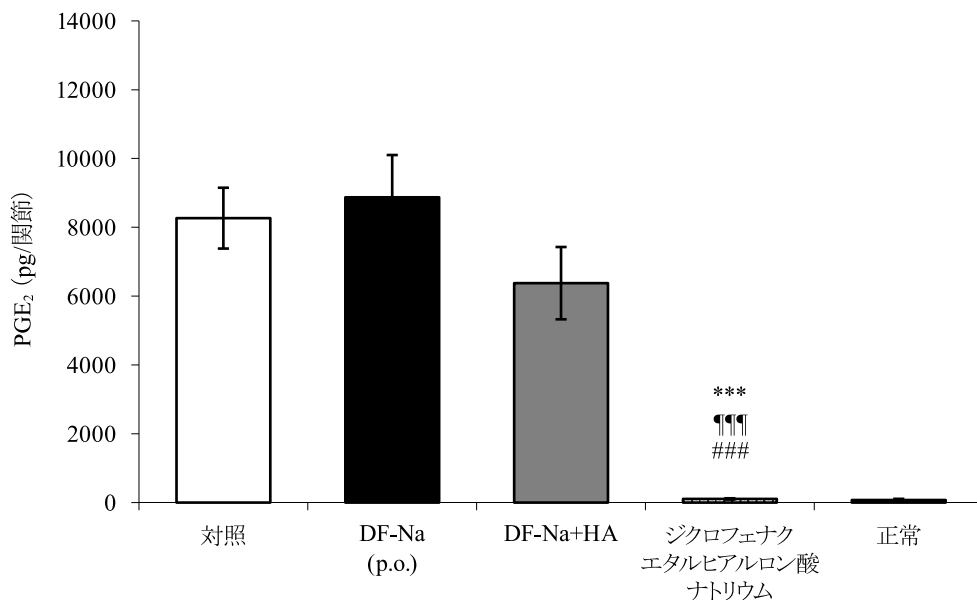
抗原誘発ウサギ関節炎モデルを用いて関節液中のプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 産生に対する作用を評価した。試験物質投与後 3 時間において、経口投与された DF-Na は、対照と比較して関節液中の PGE<sub>2</sub> 濃度を有意に抑制した ( $p < 0.001$ 、Student  $t$  検定)。試験物質投与後 72 時間において、ジクロフェナクエタールヒアルロン酸ナトリウムは、DF-Na、DF-Na と HA の混合液及び対照と比較して有意に関節液中 PGE<sub>2</sub> の産生を抑制した ( $p < 0.001$ 、Tukey 検定)。一方、DF-Na、DF-Na と HA の混合液及び対照の間に有意な差は認められなかった。



抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける投与後 3 時間の関節液中 PGE<sub>2</sub> に対する作用

平均値±標準誤差で表示 (n = 10、正常は n = 5)

\*\*\* p < 0.001 : 対照に対する Student  $t$  検定による有意差



抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける投与後 72 時間の関節液中 PGE<sub>2</sub> に対する作用

平均値±標準誤差で表示 (n = 10、正常は n = 5)

\*\*\* p < 0.001 : 対照に対する Tukey 検定による有意差

¶ ¶ p < 0.001 : DF-Na に対する Tukey 検定による有意差

### p < 0.001 : DF-Na+HA に対する Tukey 検定による有意差

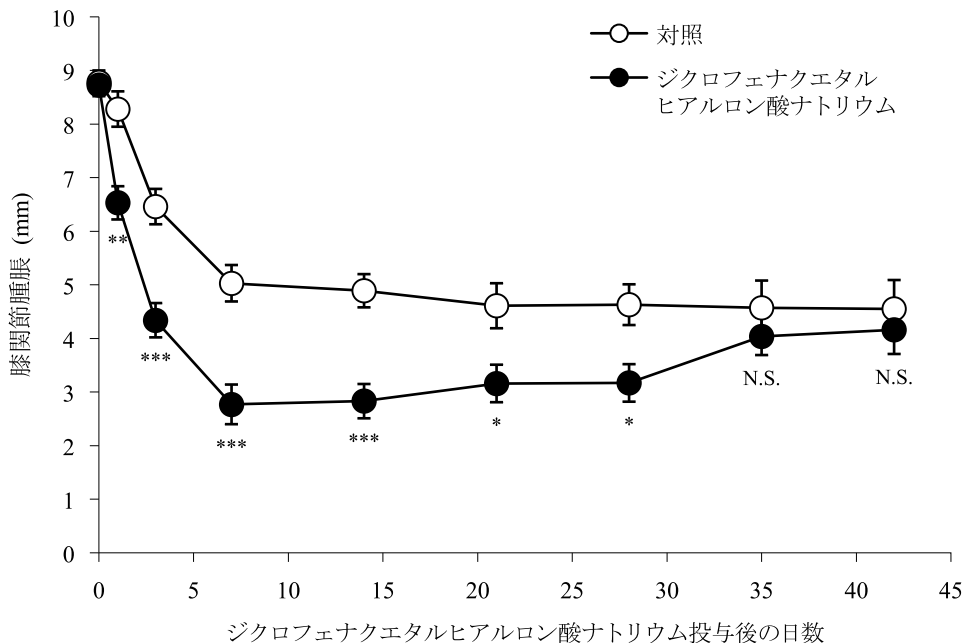
## 【試験方法】

雄性ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギの背部皮内に卵白アルブミンエマルジョンを 5 mg/個体の用量で 2 回皮内感作した。初回感作後 25 日に 1%卵白アルブミン溶液を 500  $\mu$ L/関節の容量で左後肢膝関節腔内に注入することで関節炎を誘発した。関節炎誘発後 2 日に、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (5 mg/関節)、又はジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの 5 mg/関節に相当する DF-Na (0.59 mg/関節) と HA (5 mg/関節) の混合液 (DF-Na+HA) を 500  $\mu$ L/関節の容量で左後肢膝関節腔内に単回投与した。DF-Na に関しては 2 mg/kg の用量で単回経口投与した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム又は DF-Na と HA の混合液を投与しない個体には対照物質として PBS を膝関節腔内に単回投与した。DF-Na を投与しない個体には対照物質として注射用水を単回経口投与した。試験物質投与後 3 時間及び 72 時間に関節液を採取し、抗炎症作用のバイオマーカーとして関節液中の PGE<sub>2</sub> 濃度を ELISA キットを用いて測定した。

## (3) 作用発現時間・持続時間

抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける抗炎症作用 (持続性評価) <sup>21)</sup>

抗原誘発ウサギ関節炎モデルを用いて抗炎症作用の持続性を評価した。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、投与後 1 日から対照と比較して有意に膝関節腫脹を抑制した ( $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$  及び  $p < 0.001$ 、Holm 補正 Student  $t$  検定)。その作用は投与後 28 日まで持続した。投与後 35 日及び 42 日では有意な差は認められなかった。



抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける抗炎症作用  
 平均値±標準誤差で表示 (n=20)

\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$ 、\*\*\*  $p < 0.001$  : 対照に対する Holm 補正 Student  $t$  検定による有意差  
 N.S. : 有意差なし

## 【試験方法】

「VI. 2. (2) 9 抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける関節液中プロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生に対する作用」と同様の方法で関節炎モデルを作製した。関節炎誘発後 2 日に、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (5 mg/関節) 又は PBS (対照) を 500  $\mu$ L/関節の容量で同膝関節腔内に単回投与した。膝関節腫脹は、試験物質投与前、投与後 1、3、7、14、21、28、35 及び 42 日に評価した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与（613/1111 試験）<sup>2)</sup>

日本人健康成人男性（6 例）にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg を単回膝関節腔内投与したとき、血漿中ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム濃度は、全時点（投与後 28 日間）で定量下限未満（<0.2 µg/mL）であった。ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム及び主な代謝物である DF の薬物動態パラメータ、並びに DF の血漿中濃度推移は次のとおりであった。

日本人健康成人男性（6 例）にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを  
単回膝関節腔内投与したときの薬物動態パラメータ

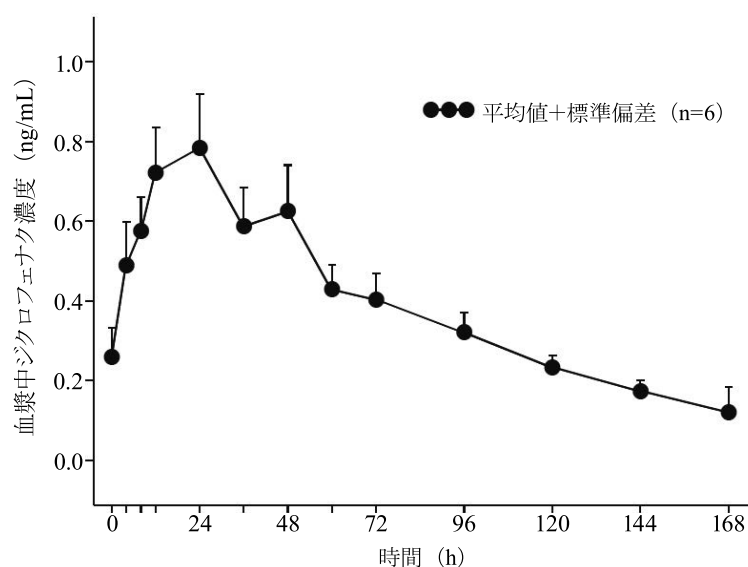
薬物動態パラメータ	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-168h</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)
ジクロフェナクエタル ヒアルロン酸ナトリウム	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>
DF	0.808 (12.8)	24.00 (12.00, 24.05)	64.46 (14.1)	74.87 <sup>c)</sup> (14.5)	61.52 (31.5)

a) 幾何平均値（幾何 CV [%]）

b) 中央値（最小値，最大値）

c) 5 例

d) 定量下限未満（<0.2 µg/mL）であったため 算出不可



日本人健康成人男性にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを  
単回膝関節腔内投与したときの血漿中 DF 濃度推移

参考) 1%DF-Na 軟膏 4 g 及び DF-Na 錠 25 mg 投与時の DF の全身曝露量

投与した DF-Na 製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
1%DF-Na軟膏4 g (1日4回、3日間反復) <sup>22)</sup>	8.61	132.6 (AUC <sub>48-72h</sub> )
DF-Na錠 25 mg (単回経口投与) <sup>23)</sup>	415	998 (AUC <sub>0-24h</sub> )

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

## 5. 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

<参考>ラット<sup>24)</sup>

妊娠7及び17日目のSDラットに<sup>14</sup>C標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、胎児中放射能濃度はそれぞれ母体血漿中放射能濃度の0.24~1.26倍及び0.15~0.23倍であった。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット<sup>24)</sup>

分娩後11日目の授乳期SDラットに<sup>14</sup>C標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、放射能濃度の乳汁/血漿比は0.22~0.53であった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

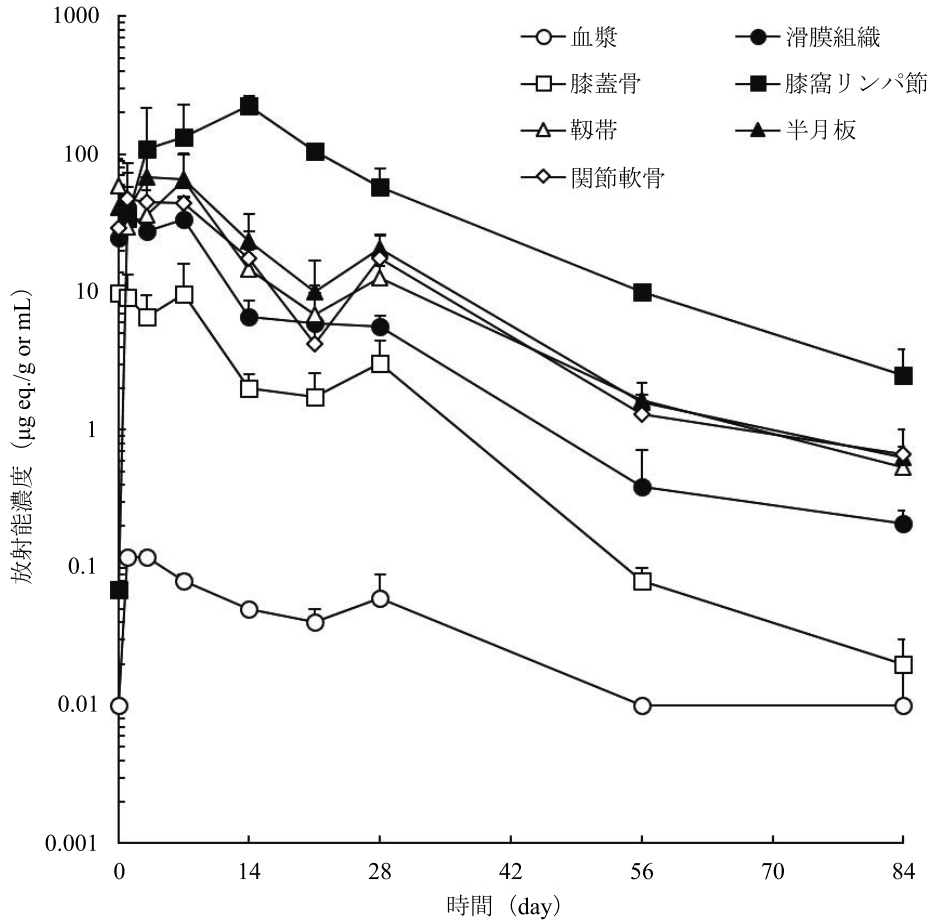
<参考>ラット、ウサギ<sup>24)</sup>

#### 1) ラット膝関節腔内投与時の全身分布<sup>24)</sup>

雄性SDラットに<sup>14</sup>C標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、特に腰リンパ節に高濃度の放射能が認められ、次いで肝臓>脾臓>腎臓>副腎の順に高濃度であった。投与後12週までに腰リンパ節及び副腎を除く組織で放射能の消失が認められた。

2) ウサギ膝関節腔内投与時の局所分布（膝関節付近の分布）<sup>24)</sup>

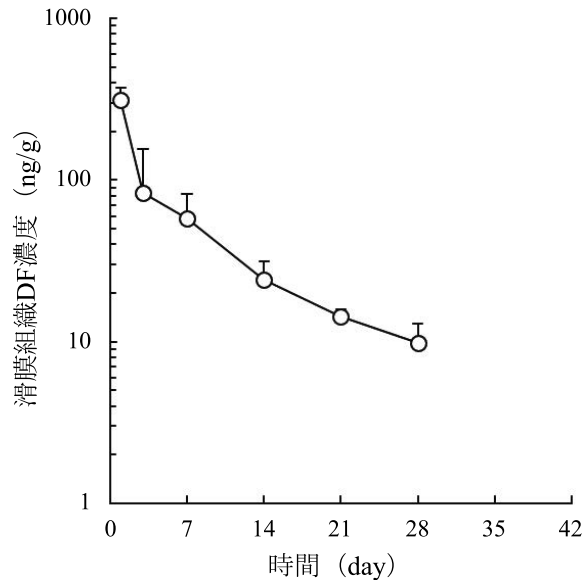
雄性 NZW ウサギに <sup>14</sup>C 標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、各膝関節組織への放射能分布は非常に速やかで、投与後 5 分までに採取した全ての膝関節組織で放射能の分布が認められた。特に膝窩リンパ節に高濃度の放射能が認められ、次いで滑膜組織、靭帯、半月板及び軟骨の放射能濃度が高く、膝蓋骨が最も低かった。関節洗浄液中には投与後 5 分で投与量の大部分となる 76.01%の放射能が認められ、投与後 3 日に投与量の 4.87%まで急激に減少した。膝関節組織や関節洗浄液中の放射能は投与後 12 週においても残存が認められた。



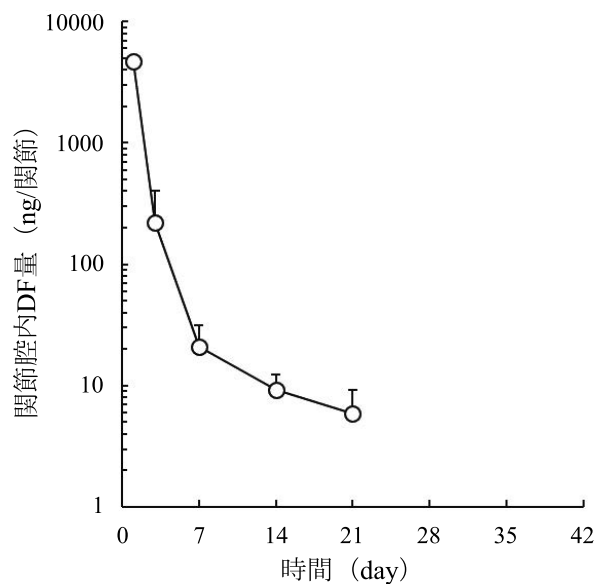
雄性 NZW ウサギに <sup>14</sup>C 標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを単回膝関節腔内投与したときの膝関節組織中放射能濃度推移  
 平均値+標準偏差 (n = 3)

3) 抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける膝関節腔内投与時の DF 長期残留性評価<sup>24)</sup>

抗原誘発ウサギ関節炎モデルにジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、滑膜組織中 DF 濃度は投与後 28 日に 9.754 ng/g、投与後 35 日に定量下限未満 (<5 ng/g) を示した。また、関節腔内 DF 量は投与後 21 日に 5.940 ng/関節、投与後 28 日に定量下限未満 (関節洗浄液中 DF 濃度として <1 ng/mL) を示した。投与後 28 日まで滑膜組織に、投与後 21 日まで関節腔内に DF が残留することが認められた。



抗原誘発ウサギ関節炎モデルにジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを  
単回膝関節腔内投与したときの滑膜組織中 DF 濃度推移  
平均値 + 標準偏差 (n = 3)



抗原誘発ウサギ関節炎モデルにジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを  
単回膝関節腔内投与したときの関節腔内 DF 量推移  
平均値 + 標準偏差 (n = 3)





## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

シトクロム P450 (CYP) 阻害作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いて、主要なヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に対するジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの阻害作用を評価した。最高濃度となる 50 µg/mL のジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム存在下における各 CYP 分子種の活性残存率は、いずれも 80%以上であった。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

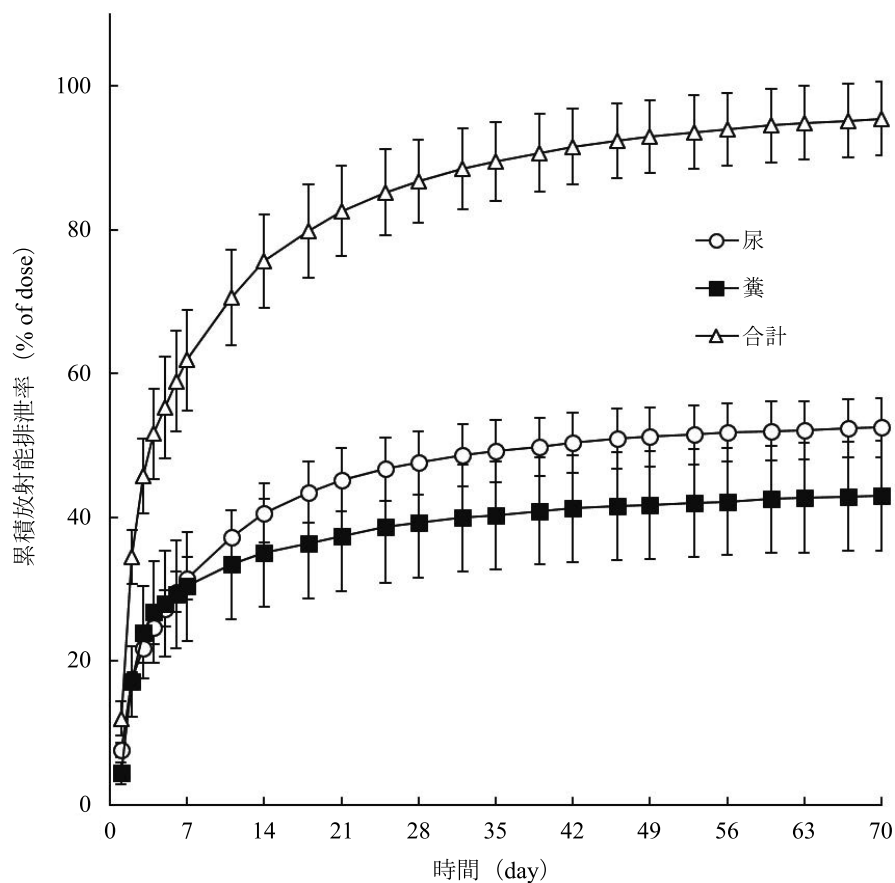
該当資料なし

## 7. 排泄

日本人健康成人男性 (6 例) に本剤 30 mg を単回膝関節腔内投与したとき、投与された DF の 2.8%が、投与後 7 日までに DF 又は低分子化したヒアルロン酸が結合している DF 等として尿中に排泄された<sup>2)</sup>。

<参考>ラット<sup>24)</sup>

雄性 SD ラットに <sup>14</sup>C 標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、投与後 70 日までの尿及び糞中累積放射能排泄率は、それぞれ投与量の 52.5%及び 43.0%であった。呼気中の放射能はいずれの測定時点においても検出限界未満であった。



雄性 SD ラットに <sup>14</sup>C 標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを  
単回膝関節腔内投与したときの尿中及び糞中累積放射能排泄率

平均値 + 標準偏差 (n=3)

胆管にカニューレを施した雄性 SD ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを 0.5 mg/関節の用量で単回膝関節腔内投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁及び尿中累積放射能排泄率は、それぞれ投与量の 27.9%及び 3.7%であった。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

該当資料なし

## 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

#### 1. 警告

本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与し、投与後も十分な観察を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

製造販売承認取得以降、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が報告され、令和3年6月1日付け薬生安発 0601 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について』による措置として、上記の警告の新設が指示されたため設定した。

※安全性速報「ジョイクル®関節注 30mg によるショック、アナフィラキシーについて」（2021年6月1日）  
(PMDAの公開サイト) <https://www.pmda.go.jp/files/000240961.pdf>

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分、ジクロフェナクナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウムに対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者  
[9.1.2 参照]

(解説)

2.1 本剤は DF の遊離と HA の低分子化により代謝される。本剤の成分、DF-Na 及び HA に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症状が発現する可能性があることから、本剤を投与しないこと。

<本剤の組成>

有効成分：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム

添加物：マクロゴール 400

2.2 NSAID は、プロスタグランジン生合成阻害作用を有することより、リポキシゲナーゼ系が亢進し、喘息誘発作用を有するロイコトリエン類の生成を促進し喘息発作を誘発することが知られている。承認までに実施した臨床試験ではアスピリン喘息、喘息発作の副作用は報告されていないが、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、NSAID の記載に準じて設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、投与に際しては、緊急処置を取れる準備をすること。投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。

また、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者又は家族等に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者等を指導すること。[1、11.1.1 参照]

- 8.2 本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、投与後の局所安静などを患者に指示すること。
- 8.3 本剤が関節腔外に漏れると疼痛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。
- 8.4 投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くおそれがあるので、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)

8.1 製造販売承認取得以降、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が報告され、令和3年6月1日付け薬生安発 0601 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について』による措置として、上記の重要な基本注意の追加が指示されたため設定した。

※安全性速報「ジョイクル®関節注 30mg によるショック、アナフィラキシーについて」(2021年6月1日)  
(PMDAの公開サイト) <https://www.pmda.go.jp/files/000240961.pdf>

8.2 国内第Ⅲ相試験(613/1031 試験、613/1032 試験、613/1033 試験)における治験薬投与部位の有害事象は以下の通りであり、治験薬投与部位に高頻度で有害事象が認められたため設定した。

■本剤投与部位に発現した有害事象一覧表

	613/1031 試験 220 例	613/1032 試験 166 例	613/1033 試験 146 例
全ての有害事象	19 (8.6)	18 (10.8)	10 (6.8)
免疫系障害 (SOC)	2 (0.9)	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.5)	0	0
アナフィラキシーショック	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 (SOC)	9 (4.1)	2 (1.2)	2 (1.4)
関節ロック	0	1 (0.6)	0
関節痛	3 (1.4)	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	0
変形性関節症	4 (1.8)	1 (0.6)	0
腱炎	1 (0.5)	0	0
関節裂隙狭小化	0	0	1 (0.7)
筋骨格痛	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC)	8 (3.6)	16 (9.6)	8 (5.5)
注射部位知覚低下	0	0	1 (0.7)
注射部位関節滲出液	0	1 (0.6)	0
注射部位関節痛	6 (2.7)	14 (8.4)	6 (4.1)
注射部位関節腫脹	0	1 (0.6)	1 (0.7)
注射部位浮腫	0	1 (0.6)	0
倦怠感	1 (0.5)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症 (SOC)	0	1 (0.6)	0
上顎炎	0	1 (0.6)	0

例数 (%)

- 8.3 他の関節内投与製剤で、関節腔外への薬液の漏れによると思われる疼痛が報告されていることから、関節内投与製剤の記載に準じて設定した。
- 8.4 関節内投与製剤の記載に準じて設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者**

関節内感染を誘発するおそれがある。

**9.1.2 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴がある患者を除く）**

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。

気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。[2.2 参照]

(解説)

9.1.1 関節内投与製剤の記載に準じて設定した。

9.1.2 NSAID は、プロスタグランジン合成阻害作用を有することより、リポキシゲナーゼ系が亢進し、喘息誘発作用を有するロイコトリエン類の生成を促進し喘息発作を誘発することが一般的に知られていることから、NSAID の記載に準じて設定した（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。また、本剤を単回膝関節腔内投与したラットにおいて、胎盤・胎児移行性が認められている<sup>24)</sup>。

(解説)

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムをラット及びウサギに静脈内投与した時、胚・胎児発生に影響は認められなかった。ただし、ジクロフェナクナトリウム（外皮用剤）等の使用上の注意には「シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。」<sup>\*</sup>及び「他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤では、妊娠後期の女性に使用した場合に、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。」<sup>\*\*</sup>との記載がある。ラットに<sup>14</sup>C 標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの単回膝関節腔内投与した時に、放射能の胎盤・胎児移行性が認められており、本剤が胎児に移行する可能性があるため設定した（「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照）。

※ 令和3年2月25日付け薬生安発0225第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『「使用上の注意」の改訂について』参照

※※ 平成26年3月25日付け薬食安発0325第1号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知『「使用上の注意」の改訂について』参照

(6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のラットにおける単回膝関節腔内投与時に乳汁中への移行が認められている<sup>24)</sup>。

(解説)

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムをラットに静脈内投与した時、母動物の生殖機能及び次世代の発生に影響は認められなかった。ラットに<sup>14</sup>C 標識ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムを単回膝関節腔内投与した時に、放射能の乳汁への移行性が認められている(「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)。授乳を通して本剤が哺乳中の児へ曝露される可能性があり、ヒトでの哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児患者の安全性に関する情報は得られていないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

**7. 相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

**10.2 併用注意 (併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質である GABA の受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎鎮痛剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている <sup>26)</sup> 。

(解説)

NSAID の外皮用剤の記載に準じて設定した。

**8. 副作用**

**11. 副作用**

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (0.4%) [1、8.1 参照]

(解説)

国内第Ⅲ相試験 (613/1031 試験、613/1032 試験、613/1033 試験) において、本剤群にアナフィラキシー (アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック) が 0.4% (2/532 例) 報告されている。また、製造販売承認取得以降、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が報告されている。DF 外皮用剤の添付文書では「ショック、アナフィラキシー」が重大な副作用として記載され、注意喚起がなされているため、ショック、アナフィラキシーは発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%～5%未満	0.1%～1%未満
神経系障害		頭痛、振戦
心臓障害		動悸
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害		悪心、嘔吐
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋肉痛、四肢不快感
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位関節痛	倦怠感、発熱、注射部位関節腫脹
臨床検査		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常

(解説)

国内第Ⅲ相試験 (613/1031 試験、613/1032 試験、613/1033 試験) で認められた副作用の結果に基づいて設定した。

■ 副作用発現一覧表

613/1031 試験

	本剤群 220 例
全ての副作用	9 (4.1)
免疫系障害 (SOC)	2 (0.9)
アナフィラキシー反応	1 (0.5)
アナフィラキシーショック	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害 (SOC)	1 (0.5)
四肢不快感	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC)	4 (1.8)
注射部位関節痛	4 (1.8)
臨床検査 (SOC)	2 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.5)

例数 (%)

MedDRA/J Version 21.1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

613/1032 試験

	膝関節 126 例	膝以外の対象関節 <sup>※1</sup> 40 例	合計 <sup>※2</sup> 166 例
全ての副作用	9 (7.1)	6 (15.0)	15 (9.0)
神経系障害 (SOC)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.6)
心臓障害 (SOC)	0	1 (2.5)	1 (0.6)
動悸	0	1 (2.5)	1 (0.6)
胃腸障害 (SOC)	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 (SOC)	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)

例数 (%)

MedDRA/J Version 22.0

※1：股、足、肩及び肘関節合計（適応外を含む）

※2：膝、股、足、肩及び肘関節合計（適応外を含む）

注）本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症（膝関節、股関節）

613/1033 試験

	本剤群				
	肩関節 45 例	肘関節 25 例	股関節 46 例	足関節 30 例	合計 <sup>※1</sup> 146 例
全ての副作用	2 (4.4)	0	3 (6.5)	1 (3.3)	6 (4.1)
神経系障害 (SOC)	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
振戦	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
心臓障害 (SOC)	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
動悸	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (SOC)	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
呼吸困難	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
胃腸障害 (SOC)	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
悪心	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害 (SOC)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	2 (1.4)
筋骨格痛	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)
筋肉痛	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC)	0	0	2 (4.3)	1 (3.3)	3 (2.1)
注射部位関節腫脹	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.7)
倦怠感	0	0	2 (4.3)	0	2 (1.4)
発熱	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)

例数 (%)

MedDRA/J Version 22.0

※1：股、足、肩及び肘関節合計（適応外を含む）

注）本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。

変形性関節症（膝関節、股関節）



**9. 臨床検査結果に及ぼす影響**

設定されていない

**10. 過量投与**

設定されていない

**11. 適用上の注意****14. 適用上の注意****14.1 薬剤投与前の注意**

14.1.1 本剤を箱又はブリスター包装の状態から取り出し、遮光下で室温に戻してから投与すること。

**14.2 薬剤投与時の注意**

14.2.1 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。

14.2.2 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。

14.2.3 本剤は粘稠なため、22～23G 程度の注射針を用いて投与することが望ましい。

14.2.4 ルアーロック用注射針を使用し、しっかり固定するまで装着すること。

14.2.5 ブリスター包装を開封後は速やかに使用すること。

14.2.6 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

14.1.1 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは光及び温度の影響を受けやすい性質を有することから、必要な事前の準備について設定した。

14.2.1 関節内投与の一般的注意事項として設定した。

14.2.2 関節内投与の一般的注意事項として設定した。

14.2.3 本剤が粘稠な液体であることを踏まえ設定した。

14.2.4 本剤が粘稠な液体であることを踏まえ設定した。

14.2.5 本剤の品質の確保の観点から設定した。

14.2.6 本剤は無菌製剤であるため、開封済み製品及び残液が再使用されないよう設定した。

**12. その他の注意****(1) 臨床使用に基づく情報**

設定されていない

**(2) 非臨床試験に基づく情報**

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>27)</sup>

試験項目	動物種	性別及び動物数	投与経路/投与液	投与量 (投与頻度)	結果
中枢神経系 <sup>a)</sup> (4週間反復投与毒性試験)	SDラット	雌雄各6匹/群	静脈内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムPBS溶液	0、1 mg/kg (4週間連日投与)	影響なし
心血管系 [ホールセルパッチクランプ法による Human ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 電流]	Human embryonic kidney 293 (HEK293) 細胞	各濃度5細胞	<i>in vitro</i>	10、30、100 µg/mL	影響なし
心血管系 <sup>b)</sup> (単回投与毒性試験)	ビーグル犬	雌雄各2匹/群	静脈内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムPBS溶液	0、5 mg/kg (単回投与)	投与後45分に一過性の血圧低下が認められた。心電図は影響なし。
心血管系 <sup>b)</sup> (4週間反復投与毒性試験)	ビーグル犬	雌雄各2~5匹/群	膝関節腔内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムPBS溶液	0、1、2、6 mg/kg (週1回、計4回投与)	影響なし
心血管系 <sup>c)</sup> (13週間反復投与毒性試験)	ビーグル犬	雌雄各5匹/群	膝関節腔内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムPBS溶液	0 mg/kg (4週1回、計4回投与)、 6 mg/kg (週1回、計13回投与)	影響なし
心血管系 <sup>b)</sup> (53週間反復投与毒性試験)	カニクイザル	雌雄各2~9匹/群	膝関節腔内/本剤	0、4 mg/kg (4週1回、計14回投与)	影響なし
呼吸系 <sup>d)</sup> (4週間反復投与毒性試験)	SDラット	雌雄各6匹/群	静脈内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムPBS溶液	0、1 mg/kg (4週間連日投与)	影響なし

a) 機能観察総合評価

b) 血圧及び心電図

c) 心電図

d) 呼吸数、一回換気量及び分時換気量

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>28)</sup>

動物種	投与方法/投与液	投与量	性別及び動物数	概略の致死量	特記すべき所見
SD ラット	静脈内/ジクロフェナク エタルヒアルロン酸ナ トリウム PBS 溶液	10 mg/kg	雌雄各 5 匹	>10 mg/kg	投与直後に一過性の運動性 低下、不規則呼吸及び腹臥 位が認められた。
ビーグル犬	静脈内/ジクロフェナク エタルヒアルロン酸ナ トリウム PBS 溶液	0、5 mg/kg	雌雄各 2 匹	>5 mg/kg	投与直後に一過性の口腔粘 膜、眼瞼結膜及び耳介の蒼 白及び運動性低下が、投与 後 45 分に一過性の血圧低 下が、投与後 1 日に一過性 の血清中アラニンアミノト ランスフェラーゼの高値が 認められた。

(2) 反復投与毒性試験<sup>29)</sup>

動物種 性別及び動物数	投与方法/投与液/投与量/投与期間	無毒性量	特記すべき所見
カニクイザル 雌雄 5、7 又は 9 匹/群	膝関節腔内/本剤/0、0.4、1.2、4 mg/kg (0、0.2、0.6、2 mg/kg/関 節、両膝投与)/53 週間 (4 週 1 回、計 14 回) 又は 21 週間 (4 週 1 回、計 6 回)	雌雄 4 mg/kg/4 週 (2 mg/kg/関節/4 週)	最高用量である 4 mg/kg においても、 膝関節及びその他の全身組織に毒性 変化は認められなかった。0.4 mg/kg 以上で、膝関節滑膜に泡沫状マクロ ファージ、単核細胞浸潤、乳頭状増 生、多核巨細胞及びマクロファージ の限局性壊死などの変化が認められ た。これらは、ジクロフェナクエタ ルヒアルロン酸ナトリウムを異物と 認識した生体における異物処理を反 映した変化であり、組織傷害も認め られなかったことから毒性変化では ないと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 性別及び動物数	投与方法/投与液/投与量/投与期間	無毒性量	特記すべき所見
ビーグル犬 雌雄各 3 又は 5 匹/群	膝関節腔内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液/0、1、2、6 mg/kg (0、0.5、1、3 mg/kg/関節、両膝投与) /4 週間 (週 1 回、計 4 回)	雌雄 1 mg/kg/週未満 (0.5 mg/kg/関節/週未満)	最高用量である 6 mg/kg においても、膝関節 (下腿部を含む) を除く全身組織に毒性変化は認められなかった。1 mg/kg 以上で下腿部の筋間質に線維化が、2 mg/kg 以上で下腿部の筋間質に水腫が、6 mg/kg で膝関節滑膜に線維化が認められた。イヌの下腿部は解剖学的に膝関節腔と連続しているため、膝関節滑膜同様の変化が認められたと考えられた。これらは、臨床製剤より粘弾性の高いジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液を膝関節腔内投与したことに起因する変化と考えられた <sup>30)</sup> 。これらの変化は休薬により回復性を示した。1 mg/kg 以上で膝関節滑膜及び下腿部の筋間質に、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験と同様、異物処理を反映した変化が認められた。
ビーグル犬 雌雄各 3 又は 5 匹/群	膝関節腔内/ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液/0、2、6 mg/kg (0、1、3 mg/kg/関節、両膝投与) /13 週間 (0、2、6 mg/kg : 4 週 1 回、計 4 回、6 mg/kg : 週 1 回、計 13 回)	雌雄 2 mg/kg/ 4 週 (1 mg/kg/関節/4 週) 未満	最高用量である 6 mg/kg においても、膝関節 (下腿部を含む) を除く全身組織に毒性変化は認められなかった。2 mg/kg 以上で、膝関節滑膜に水腫及びフィブリン様物質を伴うマクロファージ及びリンパ球主体の炎症が認められた。炎症に伴う変化として、2 mg/kg 以上で膝関節滑膜に線維化が、下腿部の筋間質に水腫が散見され、週 1 回投与の 6 mg/kg では下腿部の筋間質に出血及び線維化が散見された。イヌの下腿部は解剖学的に膝関節腔と連続しているため、膝関節滑膜同様の変化が認められたと考えられた。これらは、臨床製剤より粘弾性の高いジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液を膝関節腔内投与したことに起因する変化と考えられた <sup>30)</sup> 。これらの変化は休薬により回復傾向を示した。2 mg/kg 以上で膝関節滑膜及び下腿部の筋間質に、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験と同様、異物処理を反映した変化が認められた。

動物種 性別及び動物数	投与方法/投与液/投与量/投与期間	無毒性量	特記すべき所見
SD ラット 雌雄各 12 又は 18 匹/群	静脈内/ジクロフェナクエタルヒ アルロン酸ナトリウム PBS 溶液 /0、1、3、10 mg/kg (1 日 1 回) /4 週間連日	雌雄 1 mg/kg/日	3 mg/kg 及び 10 mg/kg で投与直後に一 過性のよろめき歩行が認められた。
SD ラット 雌雄各 10 又は 15 匹/群	静脈内/ジクロフェナクエタルヒ アルロン酸ナトリウム PBS 溶液 /0、0.3、1、3 mg/kg (1 日 1 回) /26 週間連日	雌雄 3 mg/kg/日	最高用量である 3 mg/kg においても毒 性変化は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>31)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びラットを用いた小核試験 (*in vivo*) の結果は、いずれも陰性であった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム及び代謝物に遺伝毒性の懸念がないこと、反復投与毒性試験において膝関節及び全身に前がん病変並びに腫瘍形成を示唆する変化が認められていないこと、並びに本剤の構成成分である HA 及び DF の臨床使用においてがん原性を示唆する有害事象が報告されていないことから、がん原性試験は実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>32)</sup>

臨床投与経路である膝関節腔内投与ではジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの全身曝露が得られないため、投与経路は、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの確実な全身曝露を目的に静脈内投与とした。

#### 1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

SD ラット (雌雄各 20 匹/群) にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液を 0、1、3 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回、雄は交配前 14 日から剖検前日まで、雌は交配前 14 日から妊娠 7 日まで連日静脈内投与したとき、10 mg/kg で一過性のよろめき歩行、運動性の低下又は不規則呼吸が投与直後に認められた。10 mg/kg まで受胎能及び初期胚発生に毒性変化は認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 3 mg/kg/day、受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/day であった。

#### 2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 SD ラット (20 匹/群) にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液を 0、1、3 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 7 日から 17 日まで連日静脈内投与したとき、10 mg/kg で一過性のよろめき歩行及び運動性の低下が投与直後に認められた。10 mg/kg まで母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に毒性変化は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 3 mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/day であった。

#### 3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 NZW ウサギ (20~21 匹/群) にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液を 0、0.4、1.2 及び 4 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6 日から 18 日まで連日静脈内投与したとき、4 mg/kg で一過性の呼吸促進が投与直後に認められた。4 mg/kg まで母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に毒性変化は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 1.2 mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 4 mg/kg/day であった。

## 4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

妊娠 SD ラット (22 匹/群) にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム PBS 溶液を 0、1、3 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 7 日から分娩後 20 日まで静脈内投与したとき、3 mg/kg 以上で一過性によるめき歩行及び運動性の低下が投与直後に認められた。10 mg/kg まで母動物 (F<sub>0</sub>) の生殖機能及び次世代 (F<sub>1</sub>) の発生に毒性変化は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 1 mg/kg/day、母動物の生殖機能及び次世代の発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/day であった。

(6) 局所刺激性試験<sup>33)</sup>

## 1) カニクイザルにおける 13 週間反復膝関節腔内投与局所刺激性試験

カニクイザル (雌 2 又は 3 匹/群) に本剤を 0.2、0.6 及び 2 mg/kg/関節 (両膝投与) の用量で 13 週間 (4 週 1 回、計 4 回) 膝関節腔内投与したとき、2 mg/kg/関節/4 週まで膝関節への刺激性は認められなかった。0.2 mg/kg 以上で膝関節滑膜に泡沫状マクロファージ、単核細胞浸潤及び乳頭状増生が認められた。これらは、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた変化と同様、毒性変化すなわち刺激性を示す変化ではなく、異物処理を反映した変化と考えられた。

## 2) ウサギにおける単回膝関節腔内投与局所刺激性試験 (1)

NZW ウサギ (雄 6 匹/群) にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム製剤<sup>a)</sup>を 0.2、0.5 及び 2 mg/kg/関節 (片膝投与) の用量で単回膝関節腔内投与し、投与後 1 日及び 14 日で観察したとき、2 mg/kg/関節まで膝関節への刺激性は認められなかった。

## 3) ウサギにおける単回膝関節腔内投与局所刺激性試験 (2)

NZW ウサギ (雄 2 又は 3 匹/群) にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム製剤<sup>a)</sup>を 2 mg/kg/関節 (両膝投与) の用量で単回膝関節腔内投与し、投与後 18 ヶ月まで観察したとき、膝関節への刺激性は認められなかった。

a) 添加剤の含量が本剤と異なる溶媒を用いた製剤

## (7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 (*in vitro*)<sup>34)</sup>

Balb/c 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法による光毒性試験で評価した結果、光毒性は認められなかった。

## 2) 細胞毒性試験

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞) を用いたコロニー形成法による細胞毒性試験で評価した結果、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは 280 µg/mL 以上で細胞増殖抑制作用を示した (*in vitro*)<sup>35)</sup>。カニクイザルや SD ラットなどを用いた反復投与毒性試験においては、細胞増殖抑制を示唆する変化は認められなかった (*in vivo*)<sup>29)</sup>。

3) 代謝物の毒性試験<sup>36)</sup>

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの主な代謝物である DF-ラクタムの細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びラットを用いた小核試験 (*in vivo*) を実施した。その結果、染色体異常試験において数的異常誘発性 (倍数性) が認められたが、構造異常誘発性は認められなかった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた小核試験はいずれも陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ジョイクル関節注 30mg

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム  
劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。

20.2 ブリスター包装が開封していたり、破損している場合、又はシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

(解説)

20.1 本剤の有効成分は光に不安定であるため設定した。

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他患者向け資料：ジョイクル<sup>®</sup>関節注 30mg を使用されている方へ

(「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

「ジョイクル<sup>®</sup>関節注 30mg」を投与される患者様とご家族の皆様へ (患者様説明用補足資料)

(RMPのリスク最小化活動のために作成された資料) (「I. 4. 適性使用に関して周知すべき特性」及び「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アルツディス<sup>®</sup>関節注 25mg、スベニールディス<sup>®</sup>関節注 25mg、ボルタレン錠 25mg / ボルタレンサポ 12.5mg・25mg・50mg / ボルタレンゲル 1% など

### 7. 国際誕生年月日

「日本」2021年3月23日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジョイクル関節注 30mg	2021年3月23日	30300AMX00234000	2021年5月19日	2021年5月19日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

8年間：2021年3月23日～2029年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジョイクル関節注 30mg	3999458G1024	3999458G1024	128648901	622864801

14. 保険給付上の注意

該当資料なし



# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 並木 脩, 他: 膝. 1983; 9: 69-73.
- 2) 生化学工業 (株) 社内資料: 第 I 相試験 (613/1111 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) 生化学工業 (株) 社内資料: 国内第 II 相単回投与試験 (613/1021 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 生化学工業 (株) 社内資料: 国内第 II 相反復投与試験 (613/1022 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 生化学工業 (株) 社内資料: 国内第 III 相試験 (613/1031 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 生化学工業 (株) 社内資料: 国内第 III 相試験 (613/1033 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.5)
- 7) 生化学工業 (株) 社内資料: 国内第 III 相長期投与試験 (613/1032 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.6)
- 8) Fan HW, et al.: Genet Mol Res. 2015; 14 (4): 12872-12879. (PMID : 26505439)
- 9) Li X, et al.: Arthritis Rheum. 2009; 60 (2): 513-523. (PMID : 19180509)
- 10) Tetlow LC, et al.: Arthritis Rheum. 2001; 44 (3): 585-594. (PMID : 11263773)
- 11) 近藤 仁, 他: 北里医学. 1980; 10 (6): 485-498.
- 12) 生化学工業 (株) 社内資料: ヒト COX-2 に対する作用 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 13) 生化学工業 (株) 社内資料: ヒト軟骨細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-1、-3 及び-13 産生に対する作用 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 14) 生化学工業 (株) 社内資料: ヒト滑膜細胞における高分子量ヒアルロン酸産生に対する作用 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- 15) 生化学工業 (株) 社内資料: ヒト滑膜細胞におけるヒアルロン酸合成酵素及びヒアルロン酸分解酵素の mRNA 発現に対する作用 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 16) 生化学工業 (株) 社内資料: 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛抑制作用 (用量反応) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 17) 生化学工業 (株) 社内資料: 硝酸銀誘発ラット関節疼痛モデルにおける疼痛抑制作用 (他剤比較) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
- 18) 生化学工業 (株) 社内資料: コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける抗炎症作用 (用量反応) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.3)
- 19) 生化学工業 (株) 社内資料: コラーゲン誘発ラット関節炎モデルにおける抗炎症作用 (他剤比較) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.4)
- 20) 生化学工業 (株) 社内資料: 抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける関節液中プロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生に対する作用 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.6)
- 21) 生化学工業 (株) 社内資料: 抗原誘発ウサギ関節炎モデルにおける抗炎症作用 (持続性評価) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.5)
- 22) Moreira SA, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55 (4): 368-372. (PMID : 27936526)
- 23) 水島 裕, 他: 炎症. 1988; 8 (5): 475-482.
- 24) 生化学工業 (株) 社内資料: 非臨床試験における薬物動態 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4)
- 25) 生化学工業 (株) 社内資料: ヒト CYP 阻害作用試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4.7.1)
- 26) 堀 誠治: 日本化学療法学会雑誌. 2004; 52: 293-303.
- 27) 生化学工業 (株) 社内資料: 安全性薬理試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.2.4)
- 28) 生化学工業 (株) 社内資料: 単回投与毒性試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.6.2)
- 29) 生化学工業 (株) 社内資料: 反復投与毒性試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.6.3)
- 30) Armaghan Emami, et al: Int J Toxicol 2018; 37: 4-27 (PMID : 29264927)
- 31) 生化学工業 (株) 社内資料: 遺伝毒性試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.6.4)
- 32) 生化学工業 (株) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.6.6)
- 33) 生化学工業 (株) 社内資料: 局所刺激性試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.6.7)

- 34) 生化学工業（株）社内資料：光毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.8.1)
- 35) 生化学工業（株）社内資料：細胞毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 36) 生化学工業（株）社内資料：代謝物の安全性評価（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.8.3)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

海外では発売されていない（2021年10月時点）

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

## ⅩⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### (1) 追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療関係者様向け安全性速報（2021年6月1日）「ジョイクル関節注®30mg によるショック、アナフィラキシーについて」（2021年6月21-01号）
- ・「ジョイクル関節注®30mg」を投与される患者様とご家族の皆様へ（患者様説明用補足資料）  
小野薬品工業株式会社ホームページ <https://www.ononavi1717.jp/area/oa/joyclu> 参照

#### (2) その他患者向け資料

ジョイクル®関節注 30mg を使用されている方へ

小野薬品工業株式会社ホームページ <https://www.ononavi1717.jp/products/documents/area/oa/joyclu> 参照

#### (3) 配合変化表

（「Ⅳ. 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照）

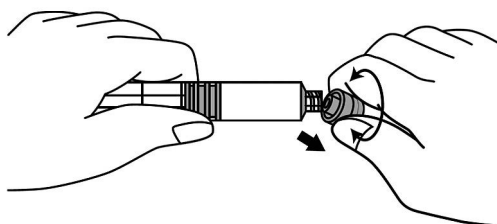
分類	商品名※	添加直後の 両液の境界面	性状		浸透圧比		pH	
			混合直後	24時間後	混合直後	24時間後	混合直後	24時間後
ステロイド剤	デボ・メドロール水懸注 20 mg	併用薬自体が懸濁 剤のため評価不能	白色懸濁、粘稠 (粘性増大)	白色懸濁、粘稠 (粘性増大)	1.0	1.0	4.9	4.9
	オルガドロン注射液1.9 mg	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	1.0	1.0	5.9	6.1
	デカドロン注射液1.65 mg	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	0.9	0.9	6.2	6.3
	リンデロン注2 mg (0.4%)	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	1.0	1.0	6.2	6.3
	ケナコルト-A筋注用関節 腔内用水懸注40 mg/1 mL	併用薬自体が懸濁 剤のため評価不能	白色懸濁、粘稠	白色懸濁、粘稠	1.0	1.0	5.0	5.0
	水溶性ブレドニン10 mg	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	0.8	0.8	5.7	5.6
	リノロサル注射液4 mg (0.4%)	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	1.0	1.0	7.1	7.0
局所麻酔剤	1%塩酸プロカイン注射液 「ニッシン」	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	0.7	0.7	4.9	4.9
	ネオビタカイン注2 mL	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	0.9	0.9	4.6	4.6
	1%カルボカイン注	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	1.0	1.0	4.9	4.9
	キシロカイン注射液1%	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	0.9	0.9	5.0	5.0
	テトカイン注用20 mg 「杏林」	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	0.7	0.6	5.1	5.1
抗生剤	リンコシン注射液300 mg	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	2.9	2.6	4.9	4.8
	セファメジンα注射用0.5 g	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	1.6	1.6	5.0	5.1
	アマカシン硫酸塩注射液 100 mg「サワイ」	無色澄明	わずかに白濁、粘稠 (粘性低下)	わずかに白濁の ゲルと無色澄明の 液に分離	1.1	1.1	5.6	5.7
造影剤	ウログラフィン注60%	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	2.9	2.7	4.9	4.9
	イソピスト注240	無色澄明	無色澄明、粘稠	無色澄明、粘稠	1.0	1.1	5.3	5.3

※2020年7月時点の商品名

## (4) ジョイクル関節注 30mg の使用方法

## ジョイクル関節注30mgの使用方法

- ① ジョイクルを箱又はブリストア包装の状態から冷蔵庫から取り出し、遮光下で室温に戻してください。
- ② ブリストア包装を開封し、ジョイクルを取り出してください。
- ③ ゴム栓を外してください。



ゴム栓をつまみ、回しながら斜め方向にゆっくりと引き抜いてください。なお、シリンジ先端部に触れないようにしてください。

- ④ 22～23G 程度のルアーロック用注射針をしっかり固定されるまで装着してください。

