

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

関節機能改善剤

日本薬局方

精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

スベニール[®] ディスポ関節注 25mg

SUVENYL[®] Dispo for 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	日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 1 シリンジ（2.5mL）中 25mg 含有
一般名	和名：精製ヒアルロン酸ナトリウム（JAN） 洋名：Purified Sodium Hyaluronate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年8月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 販売開始年月日：2000年8月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2022 年 4 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<https://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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 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..... 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性..... 6
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績..... 9

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 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 23
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 母集団（ポピュレーション）解析 26
4. 吸収 26
5. 分布 26
6. 代謝 28
7. 排泄 28
8. トランスポーターに関する情報..... 29
9. 透析等による除去率..... 29
10. 特定の背景を有する患者 29
11. その他 29

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 30
2. 禁忌内容とその理由 30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 30
5. 重要な基本的注意とその理由 30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 30

7. 相互作用	32
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
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	38
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	38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39

XI. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42

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	43
2. その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒアルロン酸は、1934年 Karl Meyer によって初めて牛の硝子体から分離された N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸とが結合した二糖の繰り返し連鎖からなる直鎖状の高分子多糖類（グリコサミノグリカン類）である。ヒアルロン酸は関節液や眼の硝子体をはじめとして、動物生体内に広く分布し、その分子量は数百万にもおよぶ。1970年 Rydell らにより競走馬の関節炎にヒアルロン酸の関節内注入が有効であることが報告されて以来、ヒアルロン酸は関節炎治療薬として関心がもたれるようになった。その後本邦でもヒアルロン酸は医薬品としての応用がはじまり、1987年より鶏冠からの抽出品が市場に供されているが、粘度平均分子量 100 万を超えるヒアルロン酸の生産は精製工程が複雑となり十分に満足しうるものではなかった。この点に注目し、電気化学工業（現デンカ）では鶏冠からの抽出品よりもさらに分子量の高い、即ち生体内に生理的に広く存在するヒアルロン酸を得るべく 1980 年代より研究を開始した。その結果、ヒトに対して非病原性の Lancefield group C に属するヒアルロン酸産生乳酸菌 *Streptococcus equi* を選択し、育種改良を重ね生体内ヒアルロン酸に近い平均分子量 150~390 万の高分子量ヒアルロン酸を安定的に産生する発酵法システムの確立に成功した。1989 年より開始した基礎研究において分子量依存的な関節疼痛抑制作用、鎮痛抗炎症作用、軟骨変性抑制作用などが確認されたことに伴い、変形性膝関節症（OA）、肩関節周囲炎（FS）、に加え関節リウマチ（RA）の膝関節局所の炎症・疼痛に対しても有用性が見出される可能性が期待されるようになり 1991 年より本邦でも OA、FS、RA における膝関節痛に対する本剤の本格的な臨床試験が開始された。その結果、OA、FS における各関節症状及び RA における膝関節痛に対し優れた臨床的有用性が認められ、1996 年 10 月に OA、FS に係わる効能又は効果を、また 2000 年 3 月には初めて RA における膝関節痛に係わる効能又は効果を取得した。

2004 年 6 月 8 日に再審査申請を行った結果、2007 年 10 月 3 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イ～ハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 関節リウマチにおける膝関節痛*、変形性膝関節症、肩関節周囲炎における 5 回投与・長期投与** において改善が認められた（臨床）。
（「V-5. 臨床成績」の項参照）
- (2) 正常関節液中に存在するヒアルロン酸に近い特性（粘性・弾力性）を有する高分子量ヒアルロン酸ナトリウムである（*in vitro*）。
（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 軟骨変性（ウサギ、*in vitro*）、炎症（サル、*in vitro*）及び疼痛（イヌ、*in vitro*）に対し抑制効果が認められた。
（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) 関節液の潤滑作用を示した（*in vitro*）。
（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5) 重大な副作用としてショック（頻度不明）があらわれることがある。
主な副作用は、投与関節での疼痛 41 件（1.29%）、ALT（GPT）上昇 12 件（0.38%）、Al-P 上昇 10 件（0.31%）、AST（GOT）上昇 9 件（0.28%）、LDH 上昇 8 件（0.25%）等が報告されている。（関節リウマチにおける膝関節痛*についての再審査終了時）
なお、重大な副作用としてショック（頻度不明）があらわれることがある。
（「VIII-8. 副作用」の項参照）

*以下の基準を全て満たす場合に限る。

- (1) 抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
- (2) 全身の炎症症状が CRP 値として 10mg/dL 以下の場合
- (3) 膝関節の症状が軽症から中等症の場合
- (4) 膝関節の Larsen X 線分類が Grade I から Grade III の場合

**肩関節周囲炎については、長期投与のデータ未掲載。

3. 製品の製剤学的特性
特になし

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スベニール®ディスポ関節注 25mg

(2) 洋名

SUVENYL® Dispo for Intra-Articular Injection 25mg

(3) 名称の由来

関節の滑らかな動作を印象付ける名称とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

精製ヒアルロン酸ナトリウム (JAN)

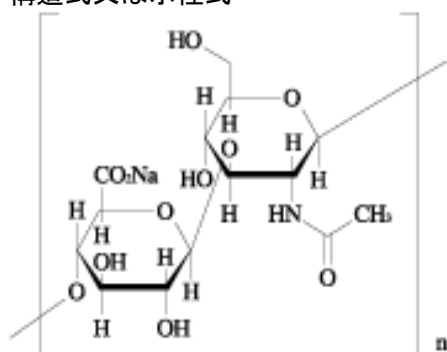
(2) 洋名 (命名法)

Purified Sodium Hyaluronate (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

分子量：平均分子量 150万～390万

5. 化学名 (命名法) 又は本質

[\rightarrow 3]-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-sodium glucopyranosyluronate-(1 \rightarrow) $_n$ (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：NRD101、DHA

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、粒又は繊維状の塊である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 220℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=約 2.9 (Mathews の方法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 比旋光度

$[\alpha]_D^{20} : -65^\circ \sim -77^\circ$

(乾燥物に換算したものの 0.1g、水、100mL、100mm)

2) pH : 5.3~6.8 (1 w/v%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間/ 総光照射量	保存形態	結果
長期 保存 試験	5℃	14 箇月/遮光	ポリプロピレン製 ボトル	極限粘度の低下がみられたが、規格 内であった。 その他の項目については変化なし。
苛 酷 試 験	25℃ 75%RH	6 箇月/遮光	ポリプロピレン製 ボトル	極限粘度の低下が認められた。 その他の項目については変化なし。
	40℃ 75%RH	3 箇月/遮光	ポリプロピレン製 ボトル	極限粘度の低下が認められた。 その他の項目については変化なし
	人工太陽光 (2 万 lx)	90 時間 (180 万 lx·hr)	開放ガラスシャーレ	極限粘度の低下が認められた。 その他の項目については変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の確認試験による。

定量法：日本薬局方「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明な粘稠性のある液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

1) pH：6.8～7.8

2) 浸透圧比：約 1.1（生理食塩液に対する比）

3) 極限粘度：24.5～31.5dL/g

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無

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	スベニールディスプレイ関節注25mg
有効成分	1シリンジ（2.5mL）中 日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 25mg
添加剤	1シリンジ（2.5mL）中 L-メチオニン 2.5mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム水和物 塩化ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

塩化ナトリウムを含有する。

(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

なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

バイアル製剤*の安定性は次の通りである。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	バイアル	37 箇月	極限粘度のわずかな低下がみられたが、規格値内であった。その他の項目については変化が認められなかった。
中間的試験	30℃	バイアル	12 箇月	極限粘度のわずかな低下がみられたが、規格値内であった。その他の項目については変化が認められなかった。
加速試験	40℃	バイアル	6 箇月	極限粘度のわずかな低下がみられたが、規格値内であった。その他の項目については変化が認められなかった。

試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、極限粘度 等

* バイアル製剤は販売終了

また、シリンジ製剤については、相対比較試験（40℃、6 箇月）によりバイアル製剤と同等の安定性が確認された。

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（物理化学的変化）

(1) 殺菌消毒剤（外用剤）との配合変化

（ベンザルコニウム塩化物液、クロルヘキシジングルコン酸塩液）

試験方法：スベニール 2.5mL を上記の 2 つの殺菌消毒剤と混合し、配合変化を観察した。

試験結果：以下に示す通り、2 つの殺菌消毒剤共に、配合直後に濃度に関係なく白色の沈殿物を生じた。

1) ベンザルコニウム塩化物液（オスバン 10%消毒剤：日本製薬－武田薬品）

①10%液（原液）

配合薬剤の量	結果
0.5mL	白色の沈殿物を生じた
1.0mL	白色の沈殿物を生じた
2.5mL	白色の沈殿物を生じた

②0.1%液(100 倍希釈液：通常使用濃度)

配合薬剤の量	結果
0.5mL	白色の沈殿物を生じた
1.0mL	白色の沈殿物を生じた
2.5mL	白色の沈殿物を生じた

2) クロルヘキシジングルコン酸塩液（ヒビテン・グルコネート液：住友製薬）

① 20%液（原液）

配合薬剤の量	結果
0.5mL	白色の沈殿物を生じた
1.0mL	白色の沈殿物を生じた
2.5mL	白色の沈殿物を生じた

②0.5%液(40 倍希釈液：通常使用濃度)

配合薬剤の量	結果
0.5mL	白色の沈殿物を生じた
1.0mL	白色の沈殿物を生じた
2.5mL	白色の沈殿物を生じた

(2) その他の薬剤との配合変化

「XII－2. その他の関連資料」の項参照

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

2.5mL×10 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

プラスチック、ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

本剤用の専用アダプターを用意している。
請求先：中外製薬株式会社医薬情報担当者

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 関節リウマチにおける膝関節痛（下記（1）～（4）の基準を全て満たす場合に限る）
 - （1）抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
 - （2）全身の炎症症状が CRP 値として 10mg/dL 以下の場合
 - （3）膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - （4）膝関節の Larsen X 線分類が Grade I から GradeIII の場合

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

- 5.1 膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
- 5.2 関節リウマチでは膝関節の器質的変化が高度なものは有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。

〈解説〉

- 5.1 慢性関節リウマチの膝関節障害は起立、歩行等の基本的な日常生活活動に繋がり QOL の低下に最も関係することから、膝関節症状の緩解は QOL 改善の観点から医療上の意義が高いと考えられる。また、膝関節は非荷重関節と異なり各種抗リウマチ薬でコントロールされても、なお十分な効果が得られにくい部位と考えられることや注入操作における技術的制限等の理由から臨床試験では膝関節部を対象とした。このため、他の関節に対する使用経験はない。
- 5.2 治験実施計画書には除外基準として「高度の器質的変化が認められ、手術療法が適当と判断されるなど薬物療法の対象として不適当と判断される患者」を規定していた。このため、慢性関節リウマチでは膝関節の器質的変化が高度な場合は有効性・安全性が確立されていない。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈変形性膝関節症〉

通常、成人 1 回 2.5mL を 1 週間毎に連続 5 回膝関節腔内に投与する。その後、症状の維持を目的とする場合は、2～4 週間隔で投与する。

〈肩関節周囲炎〉

通常、成人 1 回 2.5mL を 1 週間毎に連続 5 回肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱腱鞘）内に投与する。

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

通常、成人 1 回 2.5mL を 1 週間毎に連続 5 回膝関節腔内に投与する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5（3）用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 症状の改善が認められない場合は、5 回を限度として投与を中止すること。

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

- 7.2 本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。

<解説>

- 7.1 本剤の臨床試験（変形性膝関節症前期第Ⅱ相試験）において最終評価時点の全般改善度評価と同じ評価に到達するのに必要な投与回数を調べたところ、約 8 割の症例が 5 回投与後までに定常状態に達した。よって本剤の有効性を判定するのに必要最低限の投与回数は 5 回以下と考えられる²⁾ので、5 回投与までに症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。
- 7.2 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意し、抗リウマチ薬等による治療を継続すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験³⁾※

健康成人男子各 29 名に対し生理食塩液 2.5mL を対照にヒアルロン酸ナトリウム 15、20、25mg を含有する本剤 2.5mL 及び 50mg を含有する本剤 5mL を単回膝関節腔内投与し自覚症状、血圧、脈拍数、体重、臨床検査値等の検査項目につき測定した。その結果 20～25mg 含有製剤で投与部位周辺における軽度な運動痛及び違和感などの自覚症状が出現したが用量依存性はなく、プラセボ投与群でも同様な症状が認められた。また、臨床検査値では 25～50mg 含有製剤で白血球数、ESR、CRP、AST (GOT) 及び ALT (GPT) の一過性の軽度な上昇が認められたが用量依存性はなく、またプラセボ群でも同様な変動が散見された。これら副作用、臨床検査値異常いずれも本剤に起因するものではないと考えられた。血清中ヒアルロン酸濃度も生理的血清中濃度の変動域を有意に越えるものではなかった。

※：本剤の承認された 1 回用量はヒアルロン酸ナトリウムとして 25mg である
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験※

変形性膝関節症患者 33 例を対象に、1%又は 0.6%濃度製剤各々 1 回 2.5mL を、原則として 1 週に 1 回の割合で連続 5 回膝関節腔内投与を行い、疼痛症状、炎症症状、日常生活動作、関節可動域を指標として総合的に評価した結果、有効性は 0.6%製剤 64.3%、1%製剤 77.8%であった。また連続投与においても副作用は見られなかった²⁾。

連続投与での至適投与回数及び至適濃度の検討のため、0.6%及び 1%製剤ともに 1 回投与液量を 2.5mL に固定し、変形性膝関節症患者 139 例を対象に週 1 回の割合で膝関節腔内投与をオープン試験により行った。その結果、有意差はみられなかったものの改善率で 1%製剤 (75.0%) が 0.6%製剤 (67.8%) を上回り、また投与回数では連続 5 回の投与により改善率の推移 (評価) はほぼプラトーに達した。安全性に関しては軽度から中程度の一過性の膝関節痛、膝部発疹等が見られた²⁾。

なお、肩関節周囲炎⁴⁾に対する至適濃度、至適回数検討結果もほぼ同様であったが、関節リウマチに伴う症状⁵⁾に対する至適濃度検討結果では、改善率で 1%群が 0.6%群に比し有意に優っていた (最終投与 1 週後：P=0.0044 Wilcoxon 順位和検定)。

※：本剤の承認された 1 回用量はヒアルロン酸ナトリウムとして 25mg である
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験※

①無作為化並行用量反応試験

週 1 回、連続 5 回投与での至適投与液量検討のため、変形性膝関節症患者 164 例及び肩関節周囲炎患者 167 例を対象に 1%製剤 1mL、2.5mL、5mL 投与による無作為割り付け群間比較試験を行った結果、下記全般改善度 (中等度改善以上) が得られ共に 2.5mL 投与群で 70%以上の改善率が得られた。

	改善率(%)「中改以上」			安全性
	1mL群	2.5mL群	5mL群	
変形性膝関節症患者 ⁶⁾	42.2	73.5*	60.0	軽度から中等度の一過性の関節液貯留、関節腫脹が1mL、5mL群に見られたが3用量群間の安全性に差は見られない
肩関節周囲炎患者 ⁷⁾	52.0	74.4	51.1	1、2.5、5mLいずれの群とも副作用見られない

*：1mL群と2.5mL群間に有意差（ $P<0.05$ Dunnの多重比較）が見られた

なお、症状の共通する変形性膝関節症と関節リウマチ両疾患に対する至適用量は膝関節腔内に対応した適切な液量があるものと同様に考えられうることから、変形性膝関節症に対する検討結果を踏まえ関節リウマチに伴う症状の至適用量を1回2.5mLとした。

②比較試験⁸⁾

関節リウマチに伴う症状に対する本剤（1%製剤）の臨床的有用性を客観的に評価するため、アメリカリウマチ協会の診断基準で Classical 又は Definite RA と診断され膝関節に症状を有する軽症から中等症の22～79歳の患者（両側罹患例は条件を満たす片方のみ対象とした）203例に、0.01%製剤を対照として無作為割り付け群間比較試験を各々1回2.5mL、週1回、連続5回膝関節腔内注入により行った。このうち解析除外23例を除く180例中、関節リウマチにおける膝関節痛に対する使用基準（「V-1. 効能又は効果」の項参照）全てを満たす138例について解析を行った。その結果、全般改善度（中等度改善以上）は本剤投与群64.7%（44/68例）、0.01%投与群5.7%（4/70例）であり、両者間に有意差（ $P=0.0001$ Wilcoxon 順位和検定）が認められた。安全性に関しては本剤投与群に軽度の副作用が1例（1%）認められたが臨床的に問題になるものではなかった。

2) 安全性試験

本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で変形性膝関節症（OA）⁹⁾患者114例及び関節リウマチ（RA）に伴う症状を有する患者101例を対象に1%製剤を1回2.5mL、週1回、連続5回投与しその後、症状に応じて1回2.5mLを原則として2～4週間に1回の割合で連続5～10回（計10～15回）、2～5カ月間（3～6カ月間）投与による長期投与を行った。その結果、5回投与後平均2週間隔で最高15回の投与が行われたが、副作用及び臨床検査値には長期投与によって生じたと思われる新規な症状は見られなかった。また、長期投与における改善率は変形性膝関節症で86.0%（43/50例）、関節リウマチに伴う症状で61.8%（47/76例）であり、共に5回連続投与後の効果が2～3週間程度の間隔での投与でほぼ維持されていた。

※：本剤の承認された1回用量はヒアルロン酸ナトリウムとして25mgである（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(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

①使用成績調査

2000年8月から2003年3月まで、関節リウマチにおける膝関節痛注）を対象とした使用成績調査を実施した。

安全性について、安全性集計対象症例1,413例における副作用発現症例率は3.47%（49/1,413例）、発現件数は71件であり、承認時の関節リウマチにおける膝関節痛を対象とした臨床試験での副作用発現症例率3.53%（14/397例）と同様の結果であった。また、変形性膝関節症、肩関節周囲炎を含めた承認時の副作用発現症例率3.05%（42/1376例）とも大きな差は認められなかった。（安全性の詳細については、「VIII-8. 副作用」の項参照）

有効性については、有効性集計対象症例1295例を全般改善度により「著明改善」、「改善」、「や

や改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定した。その結果、「著明改善」と「改善」を「改善症例」とした改善率は57.22% (741/1,295例)、「不変」と「悪化」を「無効症例」とした無効率は14.05% (182/1,295例)であり、承認時(第Ⅲ相比較試験)における改善率64.71% (44/68例)、無効率16.18% (11/68例)と比較して、有意差は認められなかった。

②特別調査

2000年8月から2003年9月まで、使用成績調査等で妊産婦への投与が判明した症例を対象とし、妊産婦における安全性、有効性等の適正使用情報の検出または確認を目的とした特別調査を実施したが、使用成績調査等で妊産婦への投与が判明した症例は認められず、特別調査の収集症例はなかった。

③市販後臨床試験

○「ヒアルロン酸ナトリウムの関節リウマチ患者の膝関節痛※に対する用量－反応関係の確認(0.6%群と1%群の比較)」

2001年5月から2003年9月まで、第Ⅱ相臨床試験で得られた用量－反応関係が再現されることの確認を目的とした二重盲検比較試験を実施した。

有効性については、主要評価項目である最終時における疼痛症状合計スコアの変化率(Mean±S.D.)が、0.6%群で $-25.8 \pm 103.2\%$ 、1%群で $-44.7 \pm 62.4\%$ であり、0.6%群と比較して1%群で疼痛症状の合計スコアの変化率の有意な改善が認められた(P=0.013 Wilcoxon順位和検定)。安全性について、安全性評価対象例274例における副作用発現率は、0.6%群で7.30% (10/137例)、1%群で11.68% (16/137例)、全体で9.49% (26/274例)であった。比較的頻度の高い副作用(1%以上)は、0.6%群では「投与部位関節疼痛」が3例(2.19%)、1%群では「投与部位関節疼痛」が6例(4.38%)、「けん怠感」が3例(2.19%)であった。また、第Ⅱ相試験と比較すると、本試験では副作用発現率が少し高いものの、症状及び程度は同様であった。

以上のとおり、オープン試験で行われた第Ⅱ相臨床試験と同様に0.6%群と1%群の間には用量－反応性が認められ、1%群で対象膝の疼痛症状の合計スコアの変化率の有意な改善が認められた。

○「スベニールの関節リウマチ患者における膝関節痛※に対する長期使用時における安全性の確認」

2001年5月から2003年9月まで、本剤の長期使用時における安全性の確認を目的とした市販後臨床試験を実施した。使用方法は週1回連続5回投与の後、患者の症状に応じて最高21回まで(合計26回)を1年間(52週)投与することとした。

有効性について、疼痛症状の合計スコアの変化率(Mean±S.D.)は1年経過1～4週時で $-35.7 \pm 100.5\%$ 、最終観察時で $-22.6 \pm 96.6\%$ であり、投与開始時に対して有意な症状の改善が認められた(1年経過1～4週時:P<0.001、最終観察時:P<0.001 Wilcoxon順位和検定)。

安全性について、安全性評価対象例116例における副作用発現率は、10.34% (12/116例)に21件認められたが、いずれも重篤な副作用ではなかった。比較的頻度の高い副作用(1%以上)は、「注射部位関節疼痛」が5例(4.31%)、「注射部位関節水症」が2例(1.72%)であった。長期投与による副作用発現率の上昇は認められず、投与前後のX線評価対象例105例において骨・軟骨への悪影響は認められなかった。

以上より、スベニールは関節リウマチにおける膝関節痛に対する長期投与においても安全性が確認された。

※:「V-1. 効能又は効果」の項参照

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

関節リウマチ患者における膝関節痛に対する第Ⅱ相試験で得られた用量－反応関係が再現されることの確認、及び関節リウマチ患者における膝関節痛に対する本剤の長期使用時における安全性の確認を目的とした市販後臨床試験を実施した。

試験結果の概要については、「V-5 (6) 1) ③市販後臨床試験」の項を参照のこと。

(7) その他

〈変形性膝関節症〉

国内第Ⅲ相試験

第Ⅲ相比較臨床試験における本剤群の最終全般改善度評価対象例 95 例の成績は次のとおりである¹⁰⁾。

疾患名	改善率（中等度改善以上）
変形性膝関節症	69/95（72.6%）

本剤群の安全性評価対象例 100 例中 2 例（2.0%）に副作用が発現し、膝関節周囲の痛み・しびれ、肝機能異常各 1 例であった。

〈肩関節周囲炎〉

国内第Ⅲ相試験

第Ⅲ相比較臨床試験における本剤群の最終全般改善度評価対象例 99 例の成績は次のとおりである¹¹⁾。

疾患名	改善率（中等度改善以上）
肩関節周囲炎	65/99（65.7%）

本剤群の安全性評価対象例 109 例中 1 例（0.9%）に副作用が発現し、肩関節の熱感・疼痛増強であった。

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

国内第Ⅲ相試験

第Ⅲ相比較臨床試験での、関節リウマチにおける膝関節痛に対する使用基準に適合した、本剤群の最終全般改善度評価対象例 68 例の成績は次のとおりである⁸⁾。

疾患名	改善率（中等度改善以上）
関節リウマチにおける膝関節痛	44/68（64.7%）

関節リウマチにおける膝関節痛に対する使用基準に適合した、本剤群の安全性評価対象例 72 例中 1 例（1.4%）に副作用が発現し、そう痒感であった。

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

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

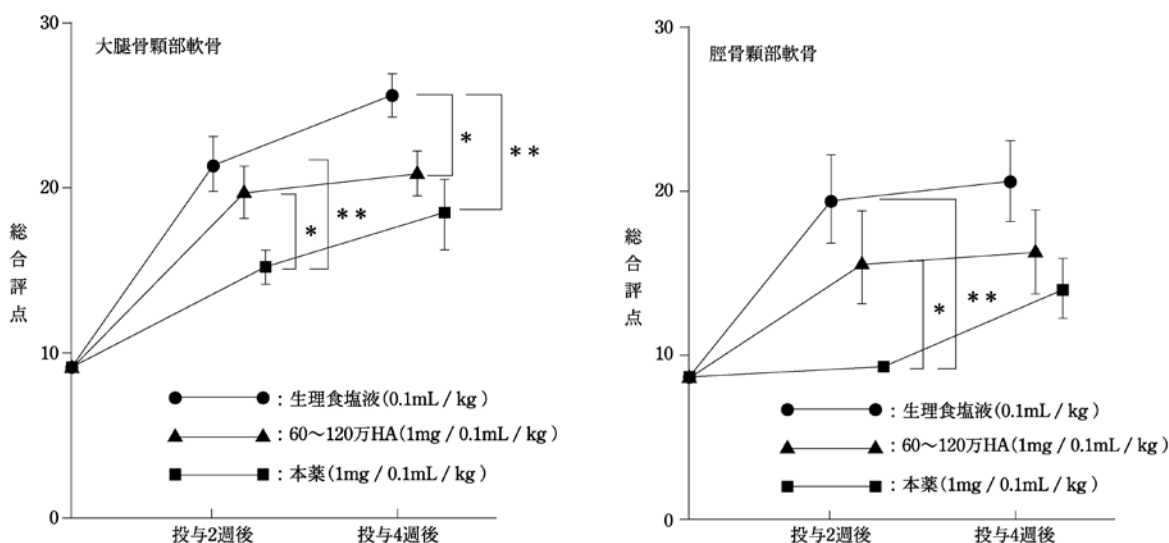
スベニールの薬理作用は、ヒアルロン酸が軟骨組織に結合し表面を被覆することによる粘弾性¹²⁾及び潤滑作用¹³⁾、軟骨基質の安定化による関節軟骨保護作用(変性抑制作用¹⁴⁾、修復作用¹⁵⁻¹⁷⁾、炎症性細胞及び滑膜細胞の表面を被覆することによる、また発痛増強物質の産生抑制等による鎮痛作用¹⁸⁻²⁰⁾、さらに滑膜及び軟骨変性を伴う関節炎と密接な関わりをもつ滑膜細胞、軟骨細胞及び好中球やマクロファージといった炎症性細胞に影響を及ぼして発現される炎症作用にも関与している²¹⁾と考えられる。これら作用により臨床的に疼痛の軽減あるいは日常生活活動及び関節可動域の改善をもたらしている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

以下の図表中の30万HA、80万HA、60~120万HA、120万HA及び本薬(190万HA)はそれぞれ粘度平均分子量約30万、80万、60~120万(既存ヒアルロン酸ナトリウム製剤)、120万及び190万のヒアルロン酸ナトリウムを表わす。

1) 関節軟骨に対する作用

①ウサギの実験的変形性関節症モデルにおいて、濃度及び分子量依存的な軟骨変性抑制作用を示した¹⁴⁾。

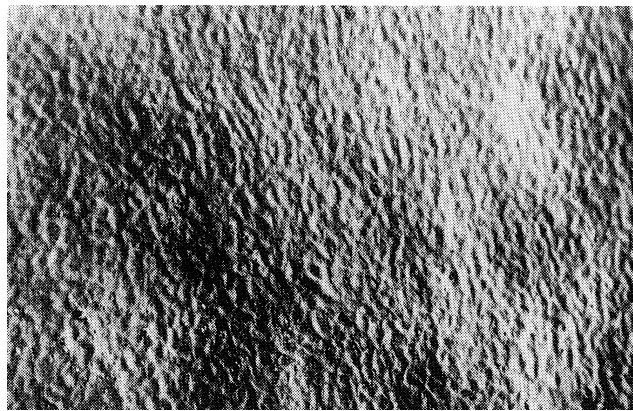


半月板切除ウサギの大腿骨顆部軟骨及び脛骨顆部軟骨における分子量差による病理組織学的変性抑制作用

(* : p<0.05, ** : p<0.01, U 検定) 平均値 ± S.D. (N=6)

病理組織学的評価基準

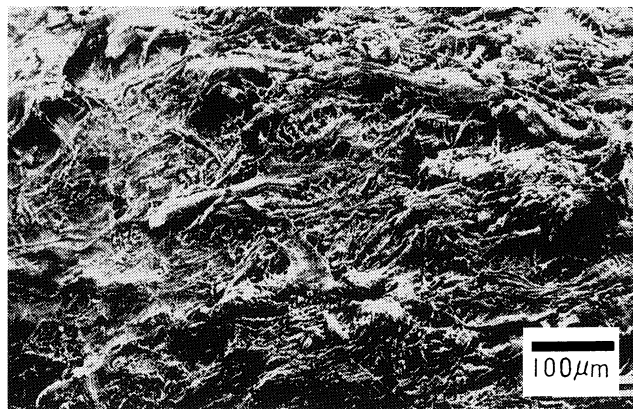
病理組織学的 評価項目	評 点			
	+1	+2	+3	+4
1)表層の消失	<軽度	中等度	局所的に重度	広範囲に重度
2)軟骨糜爛	<ごく軽度	中等度	局所的に重度	広範囲に重度
3)粗造化、亀裂	<ごく軽度	中等度	顕著	広範囲
4)可染色性プロテオグリ カンの消失	<サフラニン好性 の軽度消失	サフラニン好性 の中等度消失	サフラニン好性 の顕著な消失	サフラニン好性 の完全な消失
5)軟骨細胞層の配列の 乱れ	<ごく軽度	中等度、柱 の一部消失	柱の顕著な 消失	認知しうる 組織なし
6)軟骨細胞の消失	<細胞のごく 軽度の減少	細胞の中等 度の減少	細胞の顕著 な減少	細胞の極めて 広範囲の減少
7)軟骨下骨の露出	局所的骨露出	中等度の骨 露出	かなり広範囲な 骨露出	極めて広範囲 な骨露出
8)房状集簇の形成	<小(3-4) または中(1-2)	小(5-6)、中(3-4) または大(1-2)	中(7以上)、 または大(5-6)	小(7以上)、中(5-6) または大(3-4)



A : 正常



B : 生理食塩液投与 (対照)
(0.1mL/kg)



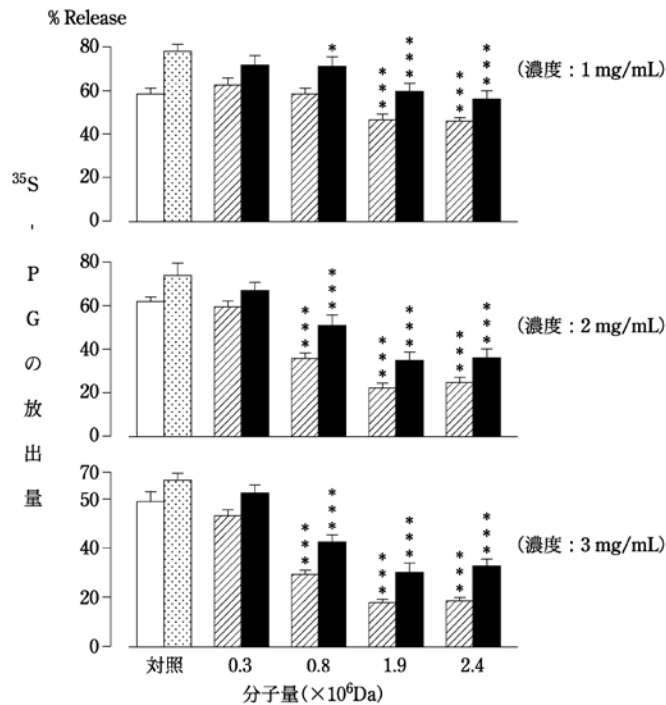
C : 本薬投与
(1mg/0.1mL/kg)

大腿骨顆部軟骨表層の走査電子顕微鏡像

正常な大腿骨顆部軟骨の表層は、平坦な構造をしており線維像は認められなかった（写真 A）。半月板切除ウサギの大腿骨顆部軟骨は、対照では明らかな粗造化が認められ深部に至る大きな断裂や大小様々なコラーゲン線維が露見していた（写真 B）。一方、手術直後からの本薬投与では軽度な表層部の線維像及び粗造化が認められるのみであった。（写真 C）

- ②ラットの実験的関節軟骨損傷モデルに本剤 0.5mg/0.05mL/body を手術直後より 1 週間に 1 回、5 週間投与した際、投与 3 週間以降に有意な軟骨修復作用を示した¹⁵⁾。
- ③ウサギの関節軟骨培養系において、軟骨基質を保持し、プロテオグリカン及びフィブロネクチンの遊離を濃度及び分子量依存的に抑制した (*in vitro*)^{16,17)}。

□ : IL-1 α 非添加
 ▨ : IL-1 α (20unit / mL) 添加 } 対照
 ▩ : 本薬添加
 ■ : 本薬+IL-1 α (20unit / mL) 添加

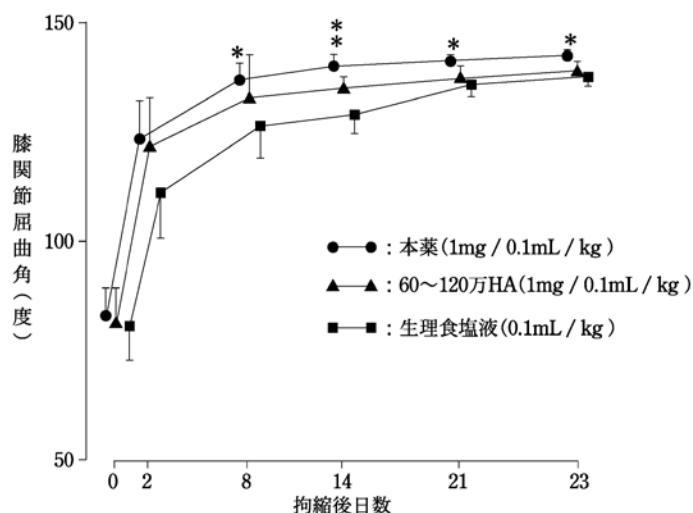


³⁵S-プロテオグリカンの培養液中への遊離抑制作用

(培養 48 時間後の対照との有意差, * : p<0.05, *** : p<0.001, t 検定) 平均値±S.D. (4 回培養)

2) 関節可動域改善及び腱癒着防止作用

①ウサギの実験的関節拘縮モデルにおいて、関節の可動域を改善した²²⁾。



ウサギの拘縮関節における関節可動域の改善作用

(対照との有意差, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, U 検定)
 平均値 \pm S.D. (N=6)

②ニワトリの趾屈筋腱を外科的に半切した損傷腱に対して、癒着防止作用が認められた²³⁾。

ニワトリ趾屈筋腱の肉眼的癒着所見の評点を指標とした腱癒着防止作用

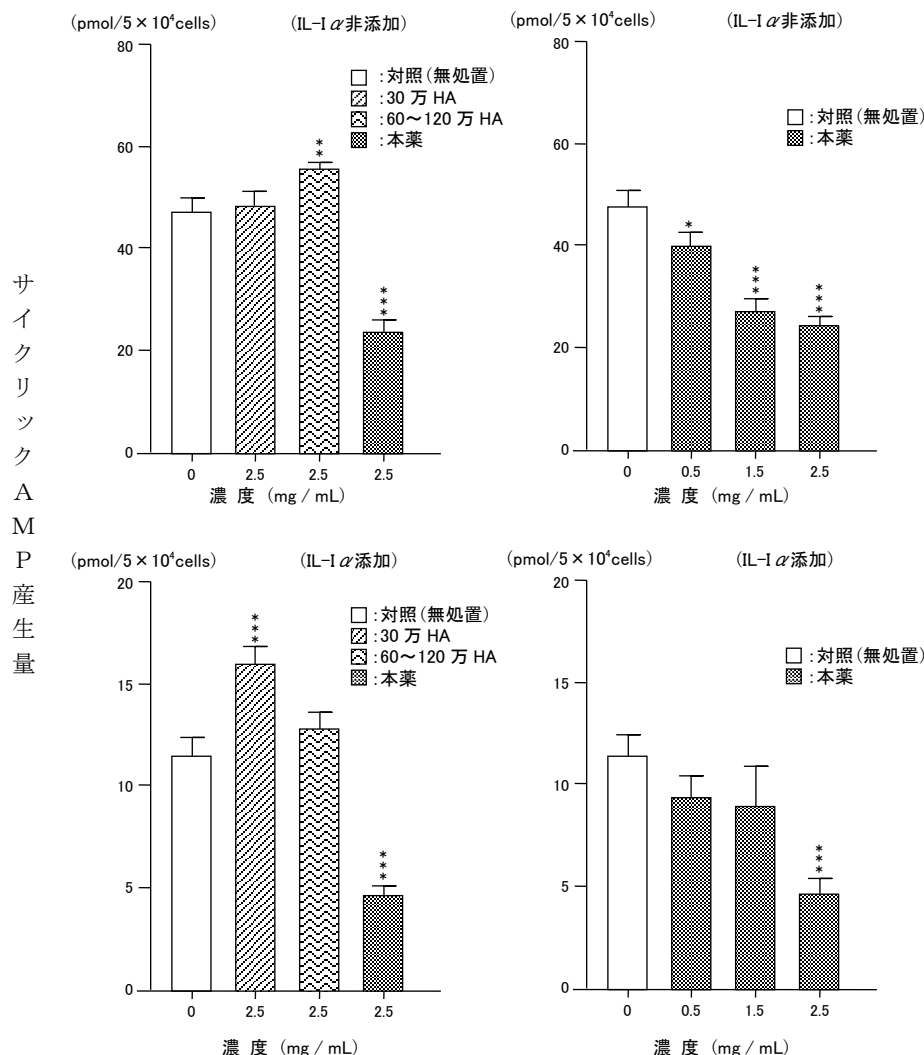
手術後	投与群	投与量 (mg or mL/body)	例 数	癒着所見の評点					U 検定 対照との差
				I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型	
3 週	本 薬	2	10	3	5	2	0	0	*** $p < 0.001$
	60~120 万 HA	2	10	3	4	2	1	0	** $p < 0.01$
	生理食塩液	0.2	10	0	1	3	5	1	—

ニワトリ趾屈筋腱の肉眼的癒着評価基準

癒着の型	DIP 関節の 可動性	肉眼的癒着所見
I 型	≡	全く癒着のないもの
II 型	≡	癒着は模様で DIP 関節の可動性には支障のないもの
III 型	+	癒着は模様を呈し、DIP 関節に力の伝達は可能であるもの
IV 型	—	滑走床側のみに癒着を強固に形成するもので DIP 関節の可動性は全くないもの
V 型	—	滑走床及び腿周囲組織が一塊となって癒着するもの

3) 滑膜に対する作用

①ヒト由来の滑膜細胞を単離培養し、IL-1 α と種々分子量又は種々濃度のヒアルロン酸を共存させ、48時間培養後上清を除去しPGE₂にて刺激した際のcAMP産生量を指標に滑膜変性抑制作用を検討した。その結果、cAMPの産生が分子量及び濃度依存的に抑制され、PGE₂刺激に対する感受性の抑制が認められた (*in vitro*)¹⁸⁾。



プロスタグランジン E₂ 刺激下による IL-1 α 添加及び非添加時の cAMP の産生抑制作用

(対照との有意差, * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001, t 検定)

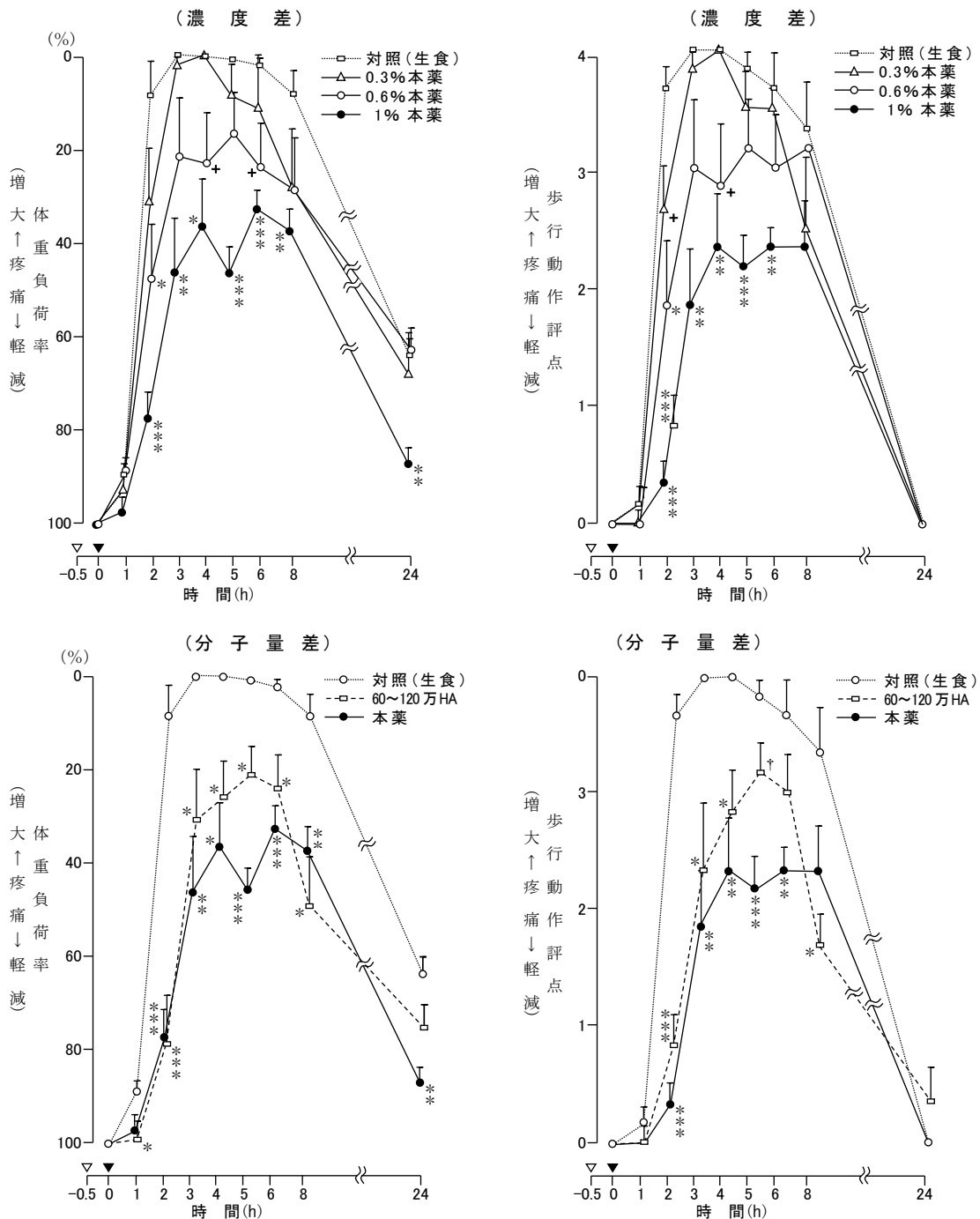
平均値±S.D. (N=4)

②ヒトの滑膜細胞培養系において、本薬無添加培地のものに比べ、本薬添加培地のものでは高分子量のヒアルロン酸の産生を促進した (*in vitro*)²⁴⁾。

③ヒトの滑膜細胞培養系において、血管新生に関与する塩基性線維芽細胞増殖因子の産生を濃度及び分子量依存的に抑制した (*in vitro*)²⁵⁾。

4) 関節疼痛抑制作用

① イヌの尿酸塩結晶誘発関節疼痛モデルにおいて、濃度及び分子量依存的な関節疼痛抑制作用（歩行動作及び体重負荷率を指標）が認められた²⁶⁾。



イヌの尿酸塩結晶誘発関節疼痛モデルにおける関節疼痛抑制作用

▽：本薬，60～120万 HA，生理食塩液投与

▼：尿酸塩結晶投与

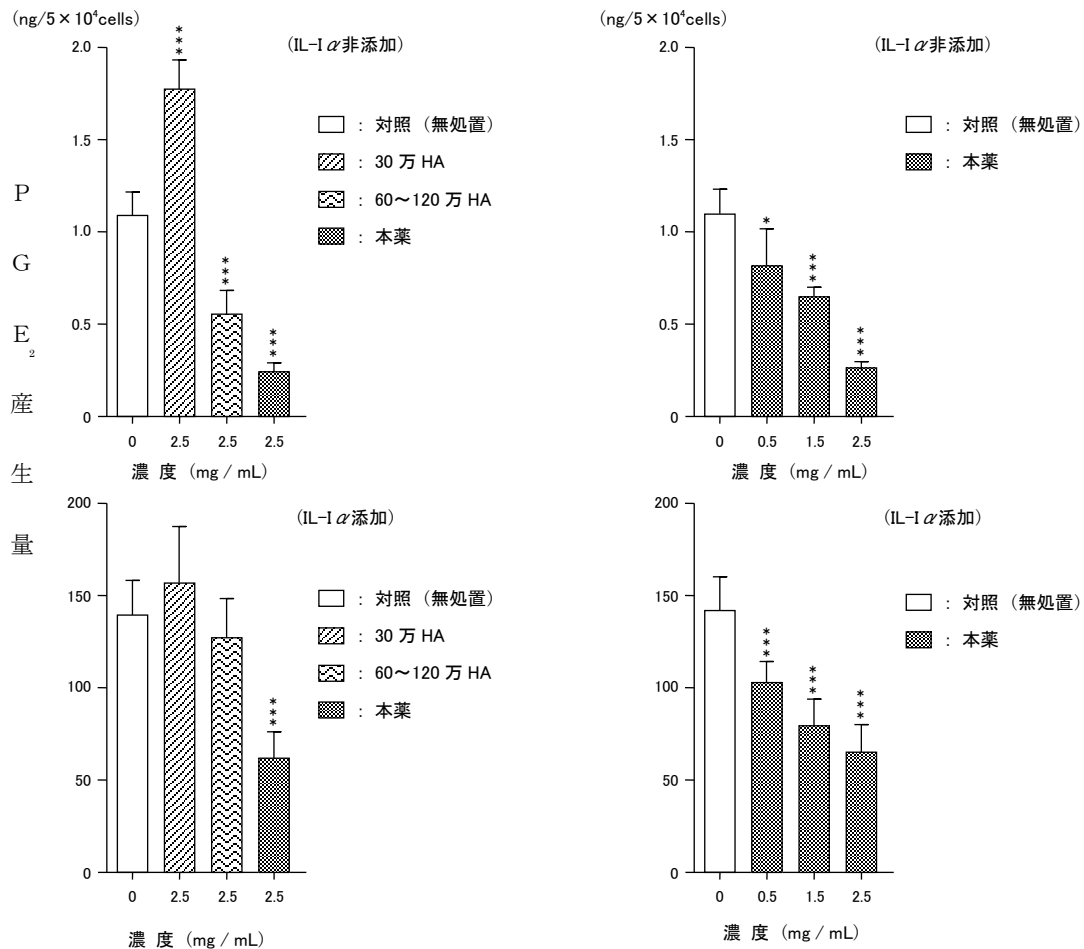
(対照との有意差†：p<0.10, *：p<0.05, **：p<0.01, ***：p<0.001, t検定)
 平均値±S.E.(N=6)

肉眼的跛行スコア

区分	肉眼的歩行動作	跛行スコア
不変	正常歩行	0
軽度	普通に立つが、歩き方は不自然	1
中等度	四肢をついて立つが、投与足を浮かすことが多い	2
高度	歩行時につま先しかつけない	3
著しく高度	体重をかけられず、3本足で歩く	4

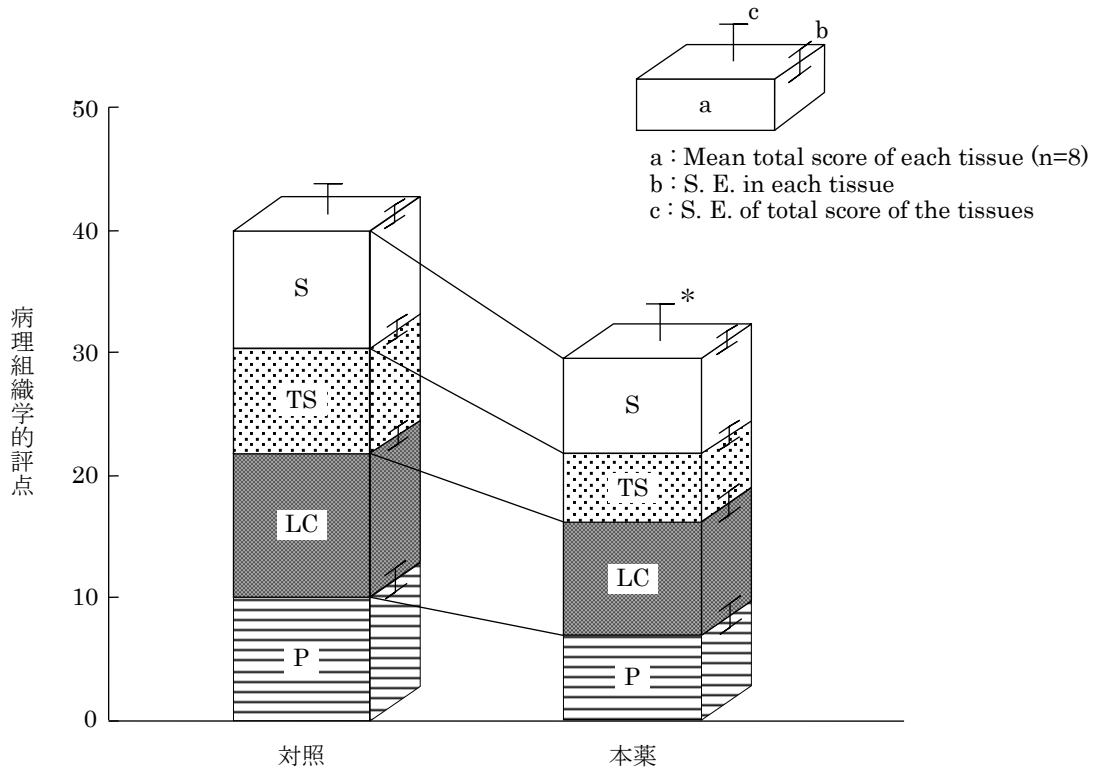
②ヒト由来の滑膜細胞を単離培養し IL-1 α 添加及び非添加にて、種々濃度のヒアルロン酸を共存させ 48 時間培養したところ、滑膜細胞による自発的及び IL-1 α により誘導される PGE₂ 生成反応を濃度依存的に抑制した。

また分子量との関係では本薬で高い抑制効果が見られた (*in vitro*)¹⁸⁾。



IL-1 α 添加及び非添加時のプロスタグランジン E₂ 産生抑制作用
 (対照との有意差, * : p<0.05, *** : p<0.001, t 検定)
 平均値±S.D. (N=6)

- ③ラットのコラーゲン関節炎モデルにおいて、投与関節で発痛増強物質の産生抑制が認められた²⁰⁾。
 ラットの実験的コラーゲン関節炎に対する作用
 ウシⅡ型コラーゲンを Freund の不完全アジュバンドと共に感作することにより作製したラットのコラーゲン関節炎に本薬 (0.5mg/0.05mL/body) 及び生理食塩水 (0.5mL/body) を投与し、関節の病理組織学的観察をした結果、本薬投与群では関節局所において炎症性細胞の浸潤の抑制等が認められ対照群に比べ有意 ($p<0.05$) な炎症抑制作用を示した。



ラットの実験的コラーゲン関節炎モデルでの病理組織学的評点

(S : 滑膜、TS : 大腿骨滑車溝、LC : 大腿骨外側骨、P : 膝蓋骨)

対照との有意差 * : $P<0.05$ 、Mann-Whitney's U test, 平均値±S.E. (N=8)

コラーゲン関節炎の評価基準

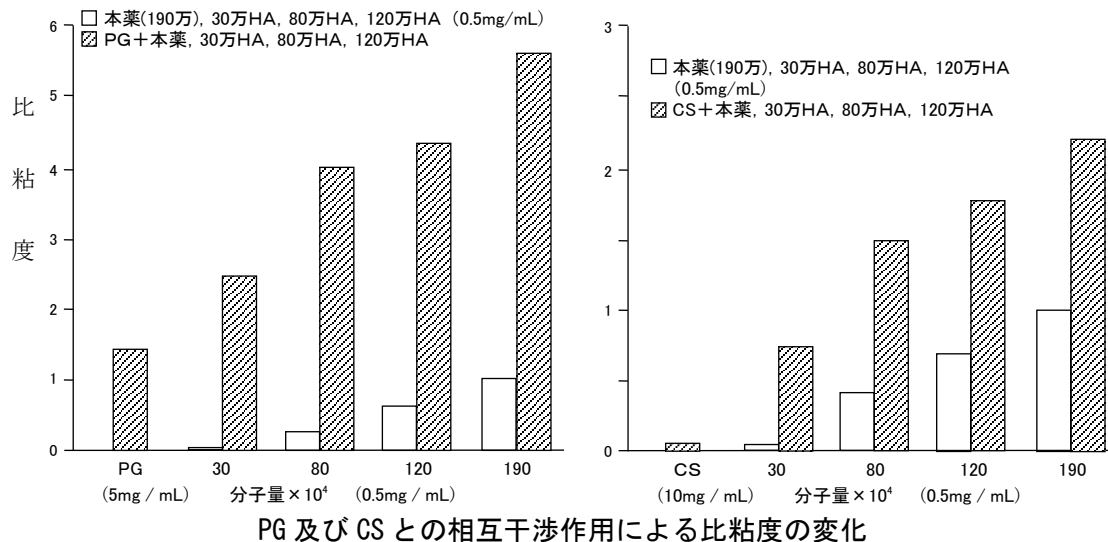
組織	項目	評価基準		
		評点	程度	基準
滑膜	浮腫 炎症性細胞浸潤 滑膜細胞増殖 肉芽組織形成 繊維化 関節腔内侵出物	0	変化なし	変化なし
		1	軽微な変化あり	変化は全体の1/4以下の範囲
		2	軽度な変化あり	全体の1/4-2/4の範囲に明白な変化あり
大腿骨滑車溝 大腿骨外側顆 膝蓋骨	パンス形成 軟骨破壊 骨破壊 骨棘形成	3	中等度な変化あり	全体の2/4-3/4の範囲に高度な変化あり
		4	高度な変化あり	全体の3/4-4/4の範囲に高度な変化あり

また、発痛・炎症増強物質である $TNF\alpha$ の関節組織での染色性を $TNF\alpha$ 抗体を用いた免疫組織染色を行い検討した。本薬注入関節での $TNF\alpha$ の染色性は、対照関節の染色性より低下していた。

- ④ラットのコラーゲン関節炎モデルにおいて、安静時及び連続他動運動時の膝関節内侵害受容器からの発射活動電位が抑制され、疼痛抑制作用が認められた²⁷⁾。

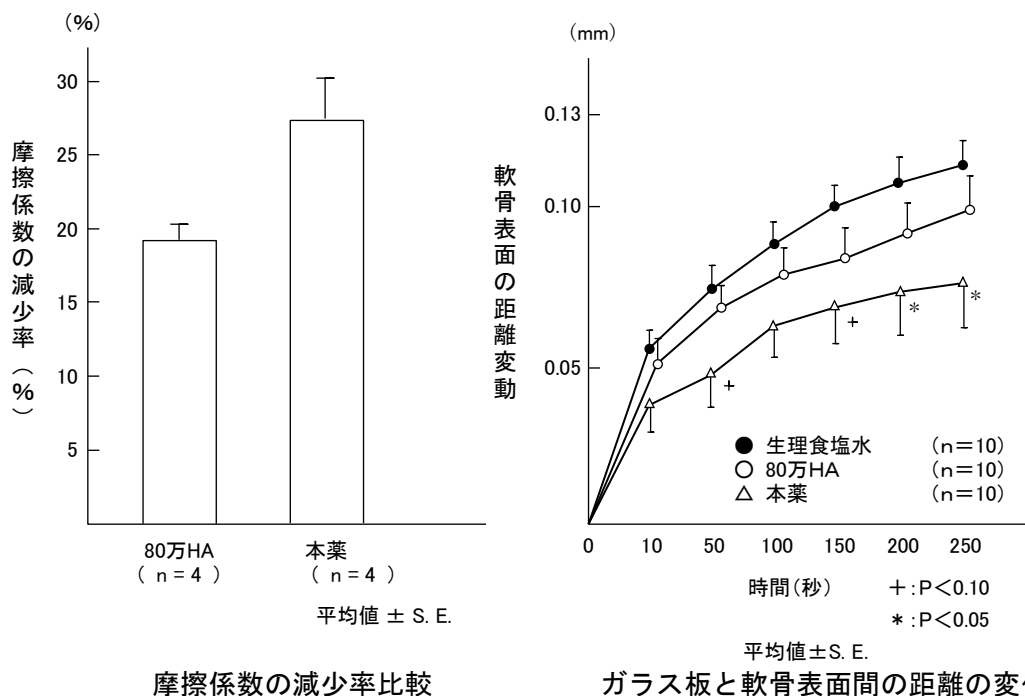
5) 関節液に対する作用

ウシの関節軟骨から抽出したプロテオグリカン (PG) 及びコンドロイチン硫酸 (CS) に本薬を添加することにより、相互干渉作用に基づく比粘度の上昇が認められた (*in vitro*)²⁸⁾。これにより関節炎における本薬の軟骨被覆保護作用、プロテオグリカン遊離抑制作用及び鎮痛作用に関する役割を果たしていることが示唆された。

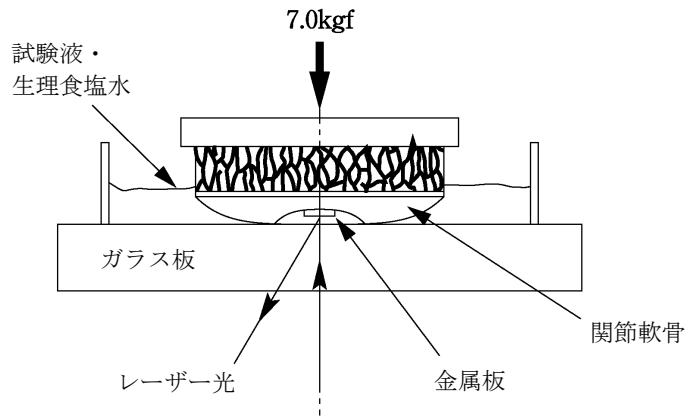


6) 関節潤滑作用

関節軟骨を一定荷重でガラス板に圧迫し、ガラス板との距離を経時的に測定したところ、ヒト関節軟骨とガラス板との間の摩擦係数を、分子量依存的に減少させるとともに、両者間に形成された液体膜の厚さ (レーザー変位計法) を維持した (*in vitro*)¹³⁾。



生体関節では荷重により軟骨内の液体が流出し、一方軟骨独特のクリープ変形により関節面の液体を閉じ込めることにより液体プールが作られる。この形成された十分な液圧を有する液体膜が関節面の直接接触を極めて少なくし、関節軟骨の磨耗防止と低摩擦をもたらす液体膜潤滑となる。このことから液体膜の厚さの維持は極めて重要と言える。

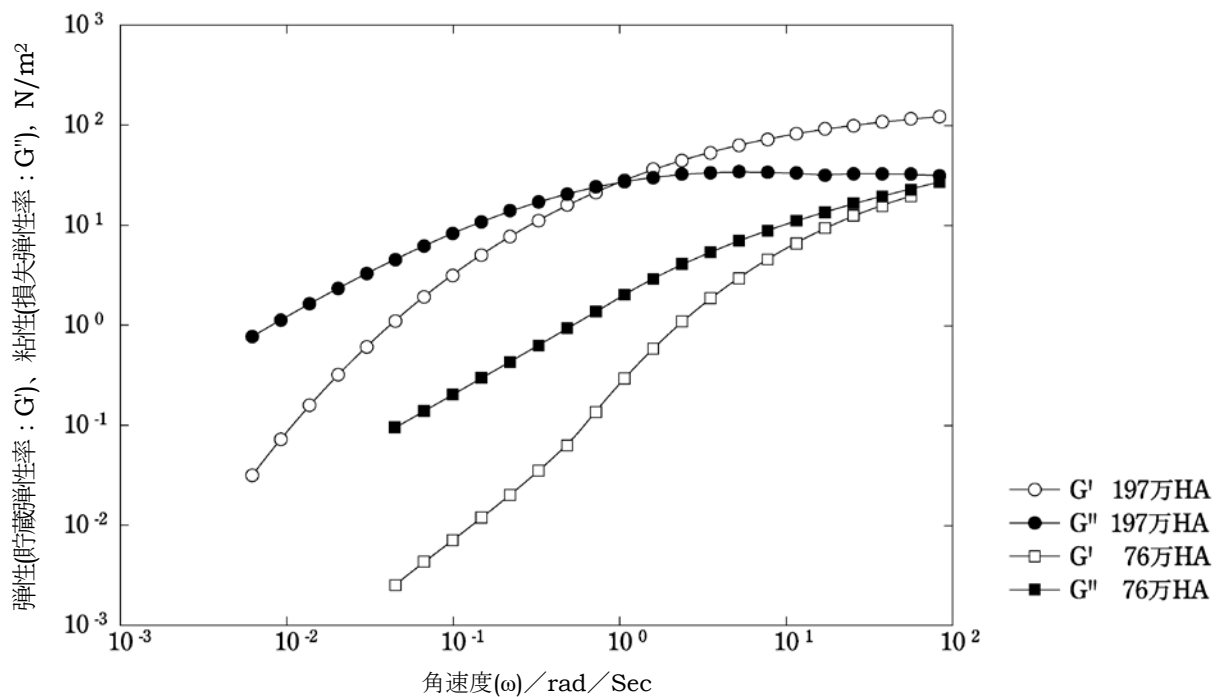


ガラスの板と軟骨との隙間の測定装置

骨軟骨片を一定荷重でガラス板に押しつけ、軟骨中央凹部とガラス板との距離の変化をガラス板を通して照射したレーザー光変位計により測定した。金属板は、厚さ100 μ mでレーザー光のtargetとなる。

7) 粘弾性効果

粘度平均分子量 190 万ヒアルロン酸ナトリウムでは弾性、粘性からなる粘弾性特性が高く、正常関節液と同様な特性を示すことが認められた (*in vitro*)¹²⁾。



分子量の異なる HA の 5°Cにおける 1%溶液の動的粘弾性

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

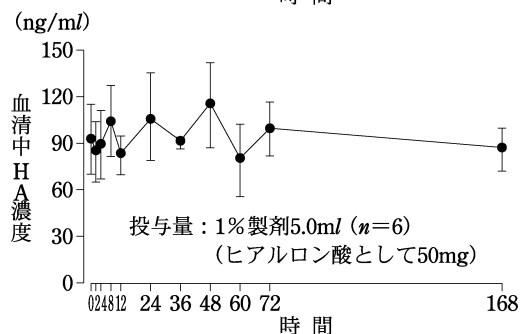
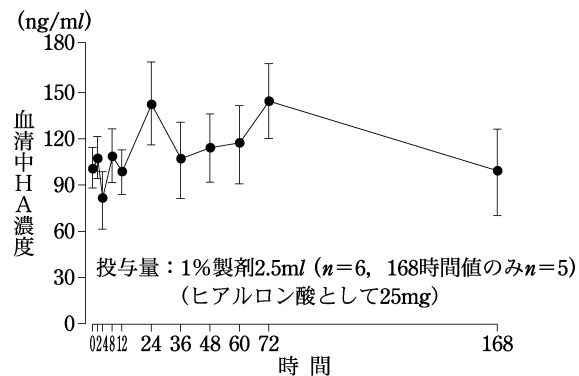
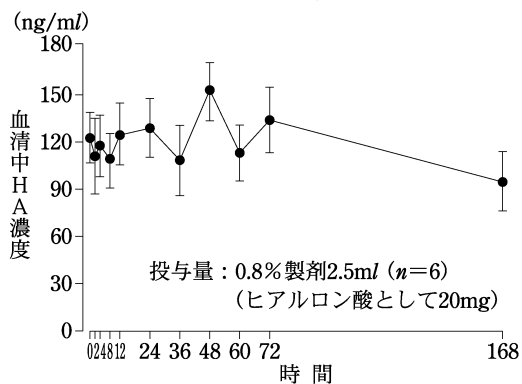
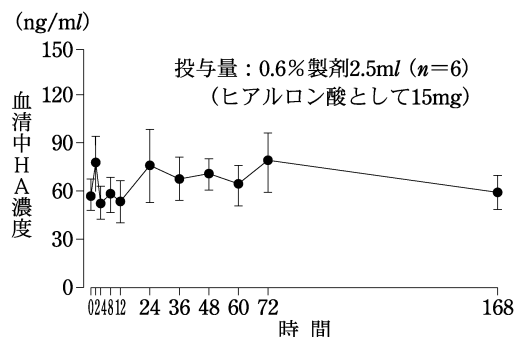
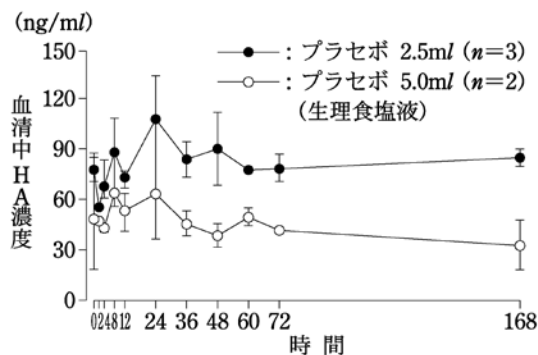
該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{3) ※}

健康成人の膝関節腔内へ本剤（15～50mg）を単回投与したときの血清中ヒアルロン酸濃度は、投与前から投与168時間後を通じて約50～150ng/mLの範囲内で変動し、対照のプラセボ（生理食塩液）投与群の約30～110ng/mLの範囲内の変動とほぼ同様の推移を示していた。

即ち、各用量の外因性ヒアルロン酸（本剤15、20、25及び50mg）とプラセボを投与した際の血清中ヒアルロン酸濃度変動は30～150ng/mLの範囲内で推移していた。

※：本剤の承認された1回用量はヒアルロン酸ナトリウムとして25mgである（「V-3. 用法及び用量」の項参照）



膝関節腔内投与における血清中ヒアルロン酸濃度の推移

(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

<参考>動物での体内動態

血中への移行

①単回投与²⁹⁾

ウサギ及びイヌの膝関節腔内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与 (1mg/0.1mL/kg) した際の血漿中放射能濃度は投与 4 時間後にそれぞれ、25 及び 17ng eq./mL を示したのち上昇し、投与 48 時間後にそれぞれ最高濃度 181 及び 238ng eq./mL に達し、その後緩徐に消失した。

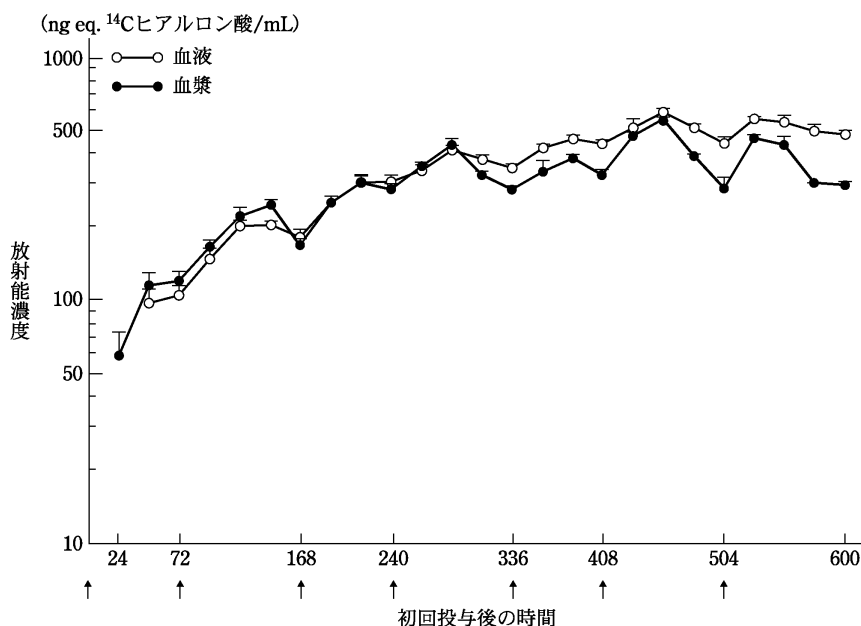
ウサギ及びイヌの投与 312 時間後までの AUC は、それぞれ 25.1 及び 36.6µg・hr/mL であった。

ウサギ及びイヌに¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを膝関節腔内投与した際の血漿中薬物速度論的パラメータ (投与量 1mg/0.1mL/kg)

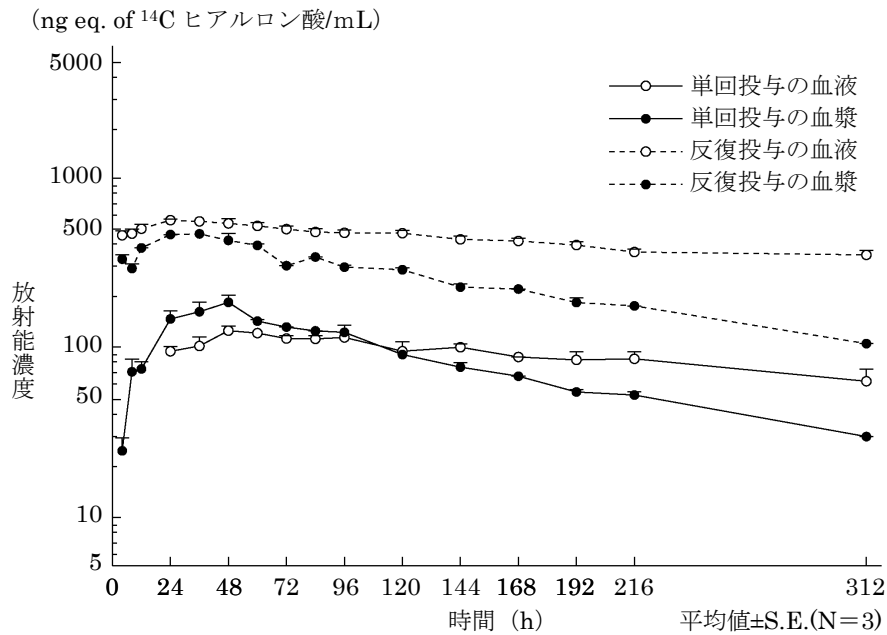
パラメータ	ウサギ	イヌ
C _{max}	181 (ng eq./mL)	238 (ng eq./mL)
T _{max}	48 (hr)	48 (hr)
T _{1/2} (48-120hr)	3.3 (day)	—
T _{1/2} (48-312hr)	—	5.2 (day)
T _{1/2} (120-312hr)	5.0 (day)	—
AUC (0-312hr)	25.1 (µg・hr/mL)	36.6 (µg・hr/mL)

②反復投与³⁰⁾

ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを 3 日あるいは 4 日間隔で 7 回反復投与した際の血漿中放射能濃度は 6 回投与でほぼ定常状態に達し、7 回投与 36 時間後に最高濃度を示した後緩徐に消失した。



ウサギ膝関節腔内へ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム反復投与時の血漿及び血中濃度推移



ウサギの膝関節腔内へ¹⁴C-スベニールを単回及び7回反復投与後の血漿と血液中放射能濃度推移 (投与量 1mg/0.1mL/kg)

ウサギの膝関節腔内へ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回及び反復投与後の血漿中薬物速度論的パラメータの比較 (投与量1mg/0.1mL/kg)

パラメータ	単回投与	反復投与
C _{max}	181 (ng eq./mL)	472 (ng eq./mL)
T _{1/2} (48-120hr)	3.3 (day)	—
T _{1/2} (120-312hr)	5.0 (day)	—
T _{1/2} (48-312hr)	—	5.5 (day)

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>動物での体内動態

胎盤及び胎児への移行³⁰⁾

①妊娠 13 日目ラットの全身オートラジオグラム

静脈内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1mg/2mL/kg）した際の全身オートラジオグラムは、投与 10 分後では胎盤に母体血液とほぼ同程度の放射能が認められたが、胎児、羊水には認められなかった。投与 6 時間後では胎盤、卵巣、子宮、胎児には母体血液より高い放射能が認められていたが、羊水中に放射能は認められなかった。投与 48 時間後では全体の放射能は低下した。

②妊娠 18 日目ラットの全身オートラジオグラム

静脈内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1mg/2mL/kg）した際の全身オートラジオグラムは、投与 10 分後では胎盤に母体血液とほぼ同程度の放射能が認められ、胎児、羊水には放射能は認められなかった。投与 6 時間後では胎盤、卵巣、子宮には母体血液より高い放射能が認められたが、羊水には放射能は認められなかった。

③妊娠 18 日目ラットの組織内濃度

静脈内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1mg/2mL/kg）した際の組織内濃度は、投与 10 分後では胎児は検出限界以下であったが、投与 6 時間後では胎児全身は母体の血漿中放射能濃度の 65%であった。胎児の各組織では肝で高く、母体血漿中放射能濃度の 1.4 倍を示し、肺、腎、心、血液及び脳における放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 35～84%であった。投与 48 時間の胎児の各組織では血液が最高濃度の 80%、他の組織は 58%以下に減少した。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

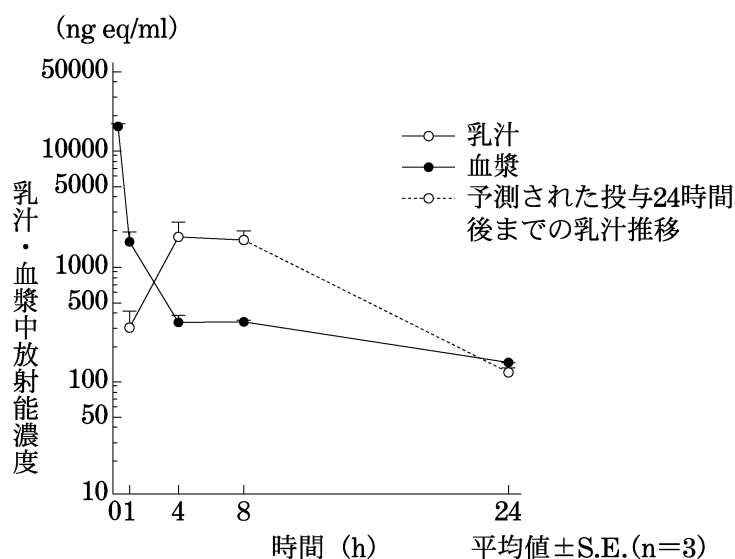
<参考>動物での体内動態

乳汁中への移行³⁰⁾

分娩後 13 日目の哺育中ラットの乳汁中濃度

静脈内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1mg/2mL/kg）した際の乳汁中放射能濃度は、投与 1 時間後までは血漿中放射能濃度より低く、4 時間後に最高濃度の 1863ng eq./mL を示したのち、8 時間後に 1706ng eq./mL を示し、24 時間以降は

検出限界 (137ng eq./mL) 以下に減少した。



分娩後 13 日目の哺育中ラットの静脈内へ ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与した際の乳汁中及び血漿中放射能濃度推移
(投与量 1mg/kg)

(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> 動物での体内動態

組織内分布

① 単回投与 ²⁹⁾

ウサギの後肢膝関節腔内に粘度平均分子量約 190 万の ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与 (1mg/0.1mL/kg) した際の組織内放射能濃度を測定したところ、投与部位組織 (滑膜組織、半月板、関節軟骨) では投与後最初の測定時間である 24 時間後で最も高く以後漸減した。投与部位以外では肝臓で最も高く、投与 48 時間後に最高値 (血漿中放射能濃度の約 5.7 倍: 872 ± 92µg eq./g) を示し以後徐々に減少した。他の組織では脾臓、下顎腺、腎、精巣上体等で高い値を示した。

② 反復投与 ³⁰⁾

ウサギの後肢膝関節腔内に粘度平均分子量約 190 万の ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウムを 1mg/0.1mL/kg/回で初回投与 3、7、10、14、17 及び 21 日後に最高 7 回投与したところ、組織内放射能濃度は投与部位組織を除き投与回数に伴い上昇傾向を示したが血漿、脳、脊髄、骨格筋、精巣、精巣上体、胃及び小腸では 7 回投与までにほぼ定常状態に達した。7 回投与後肝臓、副腎、骨髄及び白色脂肪等は高い放射能濃度を示したが、濃度上昇の大きな組織は骨髄及び白色脂肪で 7 回投与後では単回投与群の 7.5 倍及び 6.7 倍であった。他の組織は 5 倍以下であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>動物での体内動態

関節腔内へ投与された本薬は、関節腔内から滑膜で主に低分子化され、循環血中へと運ばれる。さらに肝にて低分子化され、その多くは呼気中へ、一部は尿及び糞中へと排泄され、一部は生体成分として再利用されていると考えられる³¹⁾。

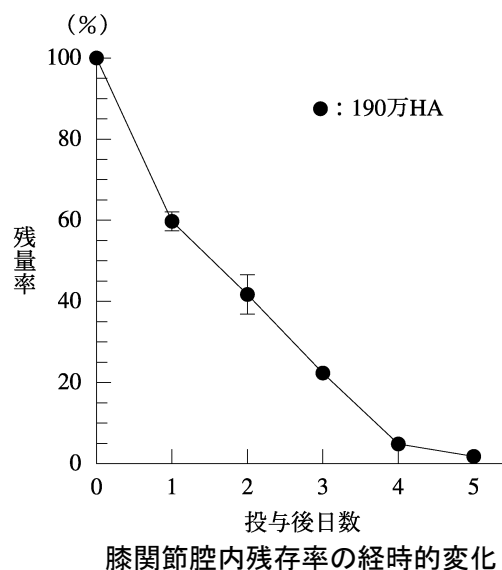
関節腔内での代謝

ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与 (1mg/0.1mL/kg) したとき、投与後 24 時間では軟骨組織及び関節液中の分子量の低下はほとんどみられなかった³¹⁾。

関節腔内における残存時間

① ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約 190 万のヒアルロン酸ナトリウムを単回投与 (1mg/0.1mL/kg) したとき、関節腔内における貯留は投与後約 5 日間認められた³²⁾。

② ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約 190 万の ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与 (1mg/0.1mL/kg) したとき、軟骨組織、滑膜組織及び関節液中における放射能の残存は投与後 216 時間 (9 日間) まで認められた²⁹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(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

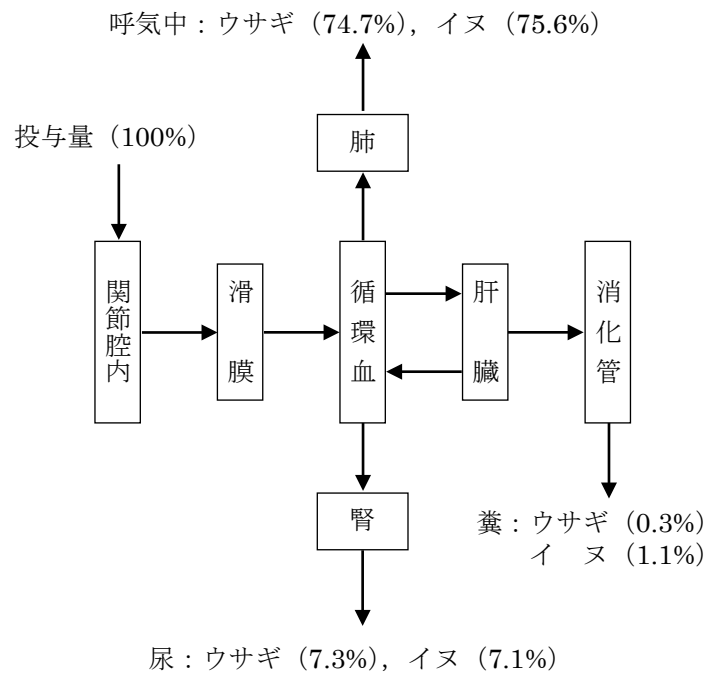
7. 排泄

該当資料なし

<参考>動物での体内動態

①単回投与²⁹⁾

ウサギ及びイヌの投与 216 時間後までの排泄はそれぞれ、尿中には 7.3 及び 7.1%、糞中には 0.3 及び 1.1%、呼気中には 74.7 及び 75.6%が排泄され、ウサギ及びイヌとともに呼気中への排泄が主であった。ウサギ及びイヌの尿、糞、呼気中への総排泄率はそれぞれ、投与放射能の 82.3 及び 83.8%であった。



ウサギ及びイヌの関節腔内へ ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与した際の生体内動態

②反復投与³⁰⁾

ウサギへの週2回、7回反復投与後216時間までに糞中には排泄されず、尿中には7.9%、呼気中には78.2%が排泄され、呼気中への排泄が主であった。また、尿及び呼気中総排泄率は累積投与放射エネルギーの86.0%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

設定されていない

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

臨床試験において発疹等の過敏症が発現している。問診の結果、本剤による発疹等の過敏症の既往歴が判明した場合は、一般に再投与により前回よりも早期に重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、発現症状の程度を問わず投与すべきでないと考えられる。

また、本剤の成分については「Ⅳ－2. 製剤の組成」を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ－2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ－4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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、投与後の局所安静を指示するなどの措置を講じること。

8.2 注入部位以外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、確実に投与すること。

〈変形性膝関節症、関節リウマチにおける膝関節痛〉

8.3 投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合、本剤の投与により当該部位の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〉

8.1 本剤の効能追加時までの臨床試験の副作用において、投与関節での局所疼痛 12 件/1,376 例（0.87%）が報告されている。

8.2 本剤自体の刺激は少ないと考えられるが、注射部位以外に漏れると当該部位に留まり、物理的な刺激としての疼痛が起こる可能性が考えられる。なお、本剤の効能追加時までの臨床試験の副作用においては、注射部位以外に漏れたためと考えられる疼痛の報告はなかった。

8.3 ヒアルロン酸ナトリウムにおいて、注射するとかえって局所の炎症症状が悪化する場合もある³³⁾との報告がある。特に投与関節の炎症が著しい（疼痛、腫脹、熱感等の諸症状を伴い歩行困難が考えられる）場合は注意すること。関節炎症状が高度な場合は、抗炎症剤の関節内注入³⁴⁾等により炎症を抑えてから本剤を投与すること。また、本剤の効能追加時までの臨床試験の副作用において、投与関節での局所疼痛 12 件/1,376 例（0.87%）のうち、膝関節痛の増悪 1 件（変形性膝関節症患者）、疼痛増強 1 件（肩関節周囲炎患者）が報告されている。

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 他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 対象関節部に皮膚疾患又は感染症のある患者

本剤は関節内に投与するため。

<解説>

9.1.1 問診の結果、他の薬剤で発疹等の過敏症の既往歴が判明した場合は、本剤の投与により同様又はより重篤な過敏症状がより早期に発現する可能性があるため、発現した症状の程度に関係なく本剤の投与に際しては注意が必要である。

9.1.2 関節内注射に随伴した感染症の報告はよく知られており³⁵⁻³⁷⁾、本剤は関節腔内に投与する注射剤であるため、投与にあたっては厳重な無菌的操作が必要となる。このような観点から、投与の対象関節部に皮膚疾患又は感染症のある患者については、本剤の投与に際してより慎重な注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

<解説>

効能追加時までに実施された臨床試験において、重篤な肝疾患等の合併や既往歴のある患者は投与対象から除外されており、本剤の使用経験に関するデータはない。また、当臨床試験において、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P 上昇等の臨床検査値異常の報告があるため、本剤の投与に際しては注意が必要である。

(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。

<解説>

承認時までに実施された臨床試験において、妊婦及び妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されており、安全性について検討した成績がないため、このように設定している。

「Ⅶ-5 (2) 血液-胎盤関門通過性 <参考>動物での体内動態-胎盤及び胎児への移行」の項参照

(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。動物実験 (ラット i.v.) で乳汁中へわずかに移行することが認められている。[16.5 参照]

<解説>

哺育中のラットに¹⁴C ラベルのヒアルロン酸ナトリウムを 1mg/0.1mL/kg 静注投与し乳汁への移行を測定した結果、乳汁中 C_{max} は、投与 4 時間後に 1,863ng eq./mL に達した (血漿中濃度と比較して 5.6 倍) のち、24 時間以降は検出限界以下 (137ng eq./mL) に減少した³⁰⁾。なお、ヒトでの乳汁中移行に関する臨床データはないが、ラットにおける結果から、このように設定している。

「Ⅶ-5 (3) 乳汁への移行性 <参考>動物での体内動態-乳汁中への移行」の項参照

(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>

承認時までに実施された臨床試験において、小児（15歳以下）を対象とした試験は実施されておらず、安全性について検討した成績はないため、このように設定している。

(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

設定されていない

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（頻度不明）

ショック症状があらわれることがある。

<解説>

市販後において、本剤との因果性が否定できないショック症例が集積されたため、記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～2%未満	0.1%未満
過敏症	発疹	発熱、そう痒症、蕁麻疹、紅斑
投与部位	疼痛、腫脹、関節液貯留、熱感	関節周囲のしびれ感
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、AL-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓	尿沈渣異常、BUN 上昇	尿中蛋白陽性
血液	白血球数増加	好酸球数増加、ヘマトクリット減少
その他		総蛋白減少、けん怠感、動悸、ほてり

注) 副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	効能又は効果追加時 (2000年3月) までの調査	使用成績調査※ 2000.8～ 2003.3	市販後臨床試験※		合計
			用量反応試験 2001.5～ 2003.9	長期投与試験 2001.5～ 2003.9	
調査症例数	1,376	1,413	274	116	3179
副作用等の発現症例数	42	49	26	12	129
副作用等の発現件数	54	71	33	21	179
副作用等の発現症例率 (%)	3.05	3.47	9.49	10.34	4.06
副作用等の種類	副作用等の発現件数 (%)				
胃腸障害					
悪心			1(0.36)		1(0.03)
便秘				1(0.86)	1(0.03)
血液およびリンパ系障害					
貧血		1(0.07)			1(0.03)
心臓障害					
動悸	1(0.07)				1(0.03)
全身障害および投与局所様態					
熱感			1(0.36)		1(0.03)
注射部位知覚消失	1(0.07)				1(0.03)
けん怠感	2(0.15)	1(0.07)			3(0.09)
疲労			3(1.09)		3(0.09)
末梢性浮腫		1(0.07)			1(0.03)
発熱	2(0.15)	1(0.07)			3(0.09)
注射部位紅斑			1(0.36)		1(0.03)
注射部位関節炎			1(0.36)		1(0.03)
注射部位関節水症	1(0.07)	3(0.21)		2(1.72)	6(0.19)
注射部位関節腫脹	1(0.07)	5(0.35)	1(0.36)		7(0.22)
注射部位関節疼痛	12(0.87)	15(1.06)	9(3.28)	5(4.31)	41(1.29)
注射部位関節熱感	2(0.15)	1(0.07)	1(0.36)		4(0.13)
感染症および寄生虫症					
急性気管支炎				1(0.86)	1(0.03)
単純ヘルペス				1(0.86)	1(0.03)
臨床検査					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(0.51)	3(0.21)	1(0.36)	1(0.86)	12(0.38)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(0.36)	3(0.21)		1(0.86)	9(0.28)
アルブミン・グロブリン比減少				1(0.86)	1(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.22)	5(0.35)			8(0.25)
血中尿素増加	1(0.07)	1(0.07)	2(0.73)	1(0.86)	5(0.16)
C-反応性蛋白増加		5(0.35)			5(0.16)
好酸球数増加	1(0.07)	1(0.07)			2(0.06)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1(0.07)	1(0.36)	1(0.86)	3(0.09)
ヘマトクリット減少	1(0.07)				1(0.03)
ヘモグロビン減少			1(0.36)	1(0.86)	2(0.06)
肝機能検査値異常		1(0.07)	1(0.36)		2(0.06)

	効能又は効果追加時 (2000年3月) までの調査	使用成績調査※ 2000.8～ 2003.3	市販後臨床試験※		合計
			用量反応試験 2001.5～ 2003.9	長期投与試験 2001.5～ 2003.9	
単球数増加		2(0.14)			2(0.06)
好中球数減少		1(0.07)			1(0.03)
血小板数減少		1(0.07)			1(0.03)
リンパ球数減少			1(0.36)	1(0.86)	2(0.06)
総蛋白減少	1(0.07)	1(0.07)			2(0.06)
尿円柱	1(0.07)			1(0.86)	2(0.06)
尿沈渣異常			1(0.36)		1(0.03)
白血球数減少		2(0.14)			2(0.06)
白血球数増加	1(0.07)	3(0.21)			4(0.13)
尿中白血球陽性	1(0.07)		2(0.73)		3(0.09)
血沈亢進		3(0.21)			3(0.09)
血小板数増加		3(0.21)			3(0.09)
尿中蛋白陽性	2(0.15)			1(0.86)	3(0.09)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.29)	5(0.35)	1(0.36)		10(0.31)
筋骨格系および結合組織障害					
関節運動範囲減少			1(0.36)		1(0.03)
神経障害					
感覚減退			1(0.36)		1(0.03)
振戦				1(0.86)	1(0.03)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	1(0.07)		1(0.36)		2(0.06)
発疹	2(0.15)	1(0.07)			3(0.09)
蕁麻疹		1(0.07)			1(0.03)
そう痒性皮疹				1(0.86)	1(0.03)
血管障害					
ほてり	1(0.07)				1(0.03)
潮紅			1(0.36)		1(0.03)

※効能又は効果のうち、「関節リウマチにおける膝関節痛」のみを対象とした調査および試験

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 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 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 血管内へは投与しないこと。

14.2.3 眼科用には使用しないこと。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 本剤の使用は開封後 1 回限りとして速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。

<解説>

14.1.1 変形性膝関節症では 50mL 以上の著しい水腫を伴うものはまれであるが、20～50mL の水腫でも疼痛が生じるので穿刺排液を行う³⁸⁾との報告がある。

(参考) 本剤の承認時までに実施された臨床試験において、変形性膝関節症患者 34.7% (116/334 例) で液貯留の程度等により必要に応じて排液を行っていた^{2,6,9,10)}。

14.2.1 本剤は製造工程において無菌製剤である。さらに投与時においても細菌汚染に留意し、施行者の手指を十分消毒した上で滅菌手袋を使用し、患者の刺入部を中心に周囲の皮膚を十分消毒する等^{39,40)}、厳重な無菌操作を行うこと。

14.2.2 血管内投与は承認されていない用法であり、安全性も確認されていないので、血管内への投与は避けること。

また、血管内投与は本剤の作用機序から効果が期待できない。

(「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」の項参照)

14.2.3 本剤の眼科用での使用は承認されていない用法であり、安全性や効果等は確認されていないので、眼科用での使用は避けること。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

14.3.1 本剤の使用後は、残液の細菌汚染等の可能性が考えられるため、残液は廃棄し、使用は避けること。

なお、本剤には保存剤は含まれていない。

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⁴¹⁻⁴³⁾

	試験項目	動物	投与経路	投与量	試験成績	
中枢神経系	行動観察	マウス	i.p.	10,30,100 mg/kg	影響なし	
	自発運動量					
	睡眠増強作用					
	抗痙攣作用					
	正常体温					
	発熱体温	ラット				
	筋弛緩作用	マウス				
	脳波	ラット	i.v.	10,30 mg/kg		
	腓腹筋標本			3,10,30 mg/kg		
	脊髄反射			3,10,30 mg/kg		
浸潤麻酔作用	モルモット	s.c.	2,4,8 mg/kg			
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、血流量、心拍数、心電図	イヌ	i.v.	3,10,30 mg/kg	影響なし	
	NE*、ACh**での血圧変化	イヌ	i.v.	3,10,30 mg/kg		
	摘出心房	モルモット (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL			
自律神経系	生体位	ウサギ	i.v.	3,10mg/kg	影響なし	
	胃腸管運動	ウサギ				
	瞳孔直径	ネコ				
	摘出回腸	モルモット (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/ml			
	摘出気管	ラット				
	摘出子宮	ラット (<i>in vitro</i>)				
血液系	血液凝固作用	ウサギ	i.p.	10,30,100 mg/kg	影響なし	
	溶血作用	ウサギ (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL			
	血糖量	ウサギ	i.p.	10,30,100 mg/kg		
	赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血漿浸透圧	イヌ	i.v.	3,10,30 mg/kg		
その他	利尿作用	ラット	i.p.	10,30,100 mg/kg		

*NE：ノルエピネフリン **ACh：アセチルコリン

(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^{44, 45)}

LD ₅₀			
動物 \ 投与経路	経口(mg/kg)	皮下(mg/kg)	腹腔内(mg/kg)
ラット♂・♀	>600	>600	>600
イヌ♂	—	>360	—

(2) 反復投与毒性試験⁴⁶⁻⁴⁹⁾

ラットの腹腔内投与による4週間反復投与試験(20~80mg/kg/日)及び26週間反復投与試験(10~40mg/kg/日)を実施した結果、両試験とも腹腔内への反復投与による腹囲の膨満(投与検体の貯留)がみられたが、毒性変化は観察されなかった。無毒性量はそれぞれ80mg/kg/日及び40mg/kg/日と考えられた。

イヌの膝関節腔内投与(週2回)による4週間反復投与試験(1.6~4.8mg/kg/回)及び26週間反復投与試験(0.96~2.8mg/kg/回)を実施した結果、両試験とも投与検体の貯留による投与部膝関節の腫脹が観察されたが、関節腔内洗浄液の細胞学的検査や関節軟骨の病理組織学的検査も含め、いずれも毒性変化を認めなかった。無毒性量はそれぞれ4.8mg/kg/回及び2.8mg/kg/回と考えられた。なお、これらの変化は休薬により消失した。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁰⁾

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験を実施したが、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁵¹⁻⁵⁴⁾

ラットでは腹腔内投与、ウサギでは皮下投与により実施した。

- 1) ラット(16~64mg/kg/日)の妊娠前・妊娠初期投与試験を実施した結果、親動物の生殖能に対する無毒性量は32mg/kg/日と考えられた。
胎児に及ぼす影響は認められなかった。
- 2) ラット(16~64mg/kg/日)及びウサギ(10~40mg/kg/日)の器官形成期投与試験を実施した結果、無毒性量はラット64mg/kg/日、及びウサギ40mg/kg/日と考えられ、催奇形性は認められなかった。
- 3) ラット(16~64mg/kg/日)の周産期・授乳期投与試験を実施した結果、母動物や次世代動物に及ぼす影響は認められず、無毒性量は64mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

ウサギにおける4週間反復膝関節内投与試験を実施したが、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁵⁵⁾

能動的全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集反応及び遅延型皮膚反応を実施したが抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：スベニールディスク®関節注 25mg 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：日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1986年4月30日（日本）

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
スベニールディスク® 関節注 25mg	2006年8月24日	21800AMX10829	2006年12月8日	2000年8月28日

(参考) 旧販売名

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
スベニールディスク®*	1996年10月8日	20800AMZ10131	2000年5月31日	2000年8月28日

*経過措置期間満了年月日：2007年8月31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

2000年3月10日

以下に示す効能又は効果追加

関節リウマチにおける膝関節痛（下記(1)～(4)の基準を全て満たす場合に限る）

(1)抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできている場合

(2)全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合

(3)膝関節の症状が軽症から中等症の場合

(4)膝関節のLarsen X線分類がGrade IからGrade IIIの場合

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2007年10月3日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イ～ハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

「関節リウマチにおける膝関節痛」に対して
2000年3月10日～2004年3月9日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、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
スベニールディスポ 関節注 25mg	3999408G1255	3999408G1255	113285401	620004685

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Rydell N, et al. Clin Orthop Relat Res. 1971;80:25-32. (PMID : 5002457)
- 2) 山本真, 他. 薬理と治療. 1993;21(3):891-907.
- 3) 岩田久, 他. 薬理と治療. 1994;22(6):2755-70.
- 4) 山本龍二, 他. 薬理と治療. 1993;21(2):587-600.
- 5) 田中清介, 他. 臨床リウマチ. 2000;12(2):157-78.
- 6) 山本真, 他. 薬理と治療. 1994;22(6):2771-94.
- 7) 山本龍二, 他. 薬理と治療. 1994;22(6):2795-818.
- 8) 田中清介, 他. 臨床リウマチ. 2000;12(2):179-204.
- 9) 黒川高秀, 他. 薬理と治療. 1994;22(9):4007-28.
- 10) 山本真, 他. 薬理と治療. 1994;22(9):4059-87.
- 11) 山本龍二, 他. 薬理と治療. 1994;22(9):4029-57.
- 12) Kobayashi Y, et al. Biorheology. 1994;31(3):235-44. (PMID : 8729484)
- 13) 岡正典, 他. 日本リウマチ・関節外科学会雑誌. 1993;12(3):259-66.
- 14) Kikuchi T, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1996;4(2):99-110. (PMID : 8806112)
- 15) 伊勢亀富士朗, 他. 関節外科. 1994;13(7):761-71.
- 16) Kikuchi T, et al. Jpn. J. Rheumatol. 1994;5(3):207-15.
- 17) 中村茂夫, 他. 関節外科. 1994;13(3):275-81.
- 18) Tamoto K, et al. Jpn. J. Rheumatol. 1994;5(3):227-36.
- 19) 鶴狩善一, 他. 日本リウマチ・関節外科学会雑誌. 1993;12(4):351-66.
- 20) 金強中, 他. 関節外科. 1998;17(2):247-57.
- 21) 炎症性細胞に及ぼす影響 (2000年3月10日承認、申請資料概要ホ.2-3)
- 22) 並木脩, 他. Prog. Med. 1994;14(2):189-210.
- 23) 池上博泰, 他. Prog. Med. 1994;14(2):211-8.
- 24) Ikeya H, et al. Connect. Tissue. 1994;25(4):243-9.
- 25) 松原司, 他. 臨床リウマチ. 1994;5(4):247-50.
- 26) 小田康弘, 他. Prog. Med. 1996;16(1):84-91.
- 27) ラットのコラーゲン関節炎に対する疼痛抑制作用 (2000年3月10日承認、申請資料概要ホ. 1-3)
- 28) 椋代義樹, 他. 関節外科. 1994;13(6):619-25.
- 29) 堀勝行, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):717-44.
- 30) 堀勝行, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):745-64.
- 31) 石崎正男, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):765-78.
- 32) 梅田俊彦, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):779-85.
- 33) 鳥巢岳彦. リウマチ科. 1989;1(5):609-17.
- 34) 山内裕雄, 他. 今日の整形外科治療指針 (第2版). 医学書院;1991. p.634-5.
- 35) 中山義人, 他. 関節の外科. 1991;18(4):195-9.
- 36) 紫藤徹郎, 他. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌. 1988;31(5):1686-7.
- 37) 石川浩一郎, 他. 整形外科. 1987;38(8):1350-6.
- 38) 腰野富久, 他. エッセンシャル整形外科学 (第2版). 医歯薬出版;1994. p.416.
- 39) 吉野寮三, 他. 注射法マニュアル. 南江堂;1991. p.84-89.
- 40) 渡辺房雄, 他. 治療. 1991;73(3):605-11.
- 41) 斎藤洋, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):675-84.
- 42) 加藤仁, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):685-91.
- 43) 高柳一成, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):693-702.
- 44) 中島裕夫, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):399-407.
- 45) 堀切和哉, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):409-21.
- 46) 前田博, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):423-51.
- 47) 奈良間功, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):453-83.

- 48) 奈良間功, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):485-526.
- 49) 奈良間功, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):527-63.
- 50) 有賀文彦, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):627-36.
- 51) 松浦哲郎, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):565-76.
- 52) 松浦哲郎, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):577-95.
- 53) 松浦哲郎, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):597-605.
- 54) 松浦哲郎, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):607-25.
- 55) 松浦哲郎, 他. 薬理と治療. 1994;22(Suppl.3):637-49.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

【配合変化表】

スベニール 5.0mL + 配合薬剤溶液 2.0mL (25±2°C)

薬効分類	品名* (メーカー名*) 含量/容量	外 観 pH 浸透圧比	試験項目	保存時間	
				配合直後	配合 24 時間後
局所麻酔剤	アナペイン注 2mg/mL (アストラゼネカ) 20mg/10mL	無色澄明 4.9 1.0	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.2	7.1
			浸透圧比	1.1	1.1
			粘度(Pa・s)	17.2	19.8
	オムニカイン注 2% (第一製薬) 20mg/1mL	無色澄明 4.5 0.5	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	6.7	6.6
			浸透圧比	0.9	0.9
			粘度(Pa・s)	18.3	19.4
	1%カルボカインアンブル (アストラゼネカ) 100mg/10mL	無色澄明 6.3 1.1	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	6.8	6.9
			浸透圧比	1.1	1.1
			粘度(Pa・s)	20.4	22.4
	キシロカイン注射液「2%」 エミレナミン(1:80,000)含有 (アストラゼネカ) 400mg/20mL	無色澄明 4.0 1.3	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	5.9	6.1
			浸透圧比	1.2	1.1
			粘度(Pa・s)	19.7	18.7
	テトカイン「杏林」20mg (杏林) 20mg/注射用水 20mL	無色澄明 5.5 0.0	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.3	7.2
			浸透圧比	0.8	0.8
			粘度(Pa・s)	18.3	20.7
	ネオペルカミン・S (メルク・ホエイ/ナガセ) 7.2mg/3mL	無色透明 4.3 2.1	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	6.8	6.8
			浸透圧比	1.3	1.4
			粘度(Pa・s)	23.4	22.5
マーカイン注 0.25% (アストラゼネカ) 50mg/20mL	無色澄明 5.7 1.0	外観	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.1	7.0	
		浸透圧比	1.1	1.1	
		粘度(Pa・s)	16.1	17.3	
副腎 ホルモン剤	オルガドロン注射液 (三共) 3.8mg/1mL	無色澄明 8.1 1.0	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.6	7.5
			浸透圧比	1.1	1.1
			粘度(Pa・s)	17.7	16.3
	関節腔内皮内用ケナコルト-A (ブリストル・マイヤーズ) 10mg/1mL	白色懸濁 5.2 1.1	外観	白色懸濁	白色懸濁
			pH	7.0	7.0
			浸透圧比	1.1	1.1
			粘度(Pa・s)	23.9	22.5

薬効分類	品名* (メーカー名*) 含量/容量	外 観 pH 浸透圧比	試験項目	保存時間	
				配合直後	配合 24 時間後
副腎 ホルモン剤	サクシゾン 100 (日研化学) 100mg/注射用水 2mL	無色澄明 7.4 1.9	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.4	7.2
			浸透圧比	1.4	1.4
			粘度(Pa・s)	18.9	18.4
	水溶性プレドニン 10mg (塩野義) 10mg/注射用水 1mL	無色澄明 6.9 0.4	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	6.9	6.8
			浸透圧比	0.9	0.9
			粘度(Pa・s)	18.3	19.3
	セルフチゾン注 (昭和薬品化工) 3.3mg/1mL	無色澄明 5.1 1.3	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.2	7.2
			浸透圧比	1.2	1.2
			粘度(Pa・s)	18.2	18.0
	ソル・メドロール 500 (ファイザー) 500mg/注射用水 8mL	無色澄明 7.6 1.1	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.6	7.4
			浸透圧比	1.2	1.2
			粘度(Pa・s)	18.4	18.7
デカドロン注射液 (萬有製薬) 3.3mg/1mL	無色澄明 7.9 0.8	外観	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.7	7.7	
		浸透圧比	1.0	1.0	
		粘度(Pa・s)	16.4	13.7	
デボ・メドロール 20mg (ファイザー) 20mg/1mL	白色懸濁 6.7 1.1	外観	白色懸濁	白色懸濁	
		pH	7.3	7.2	
		浸透圧比	1.1	1.1	
		粘度(Pa・s)	18.8	19.8	
リメタゾン (三共ウェルファーマ) 2.5mg/1mL	白色懸濁 7.7 1.0	外観	白色懸濁	白色懸濁	
		pH	7.3	7.3	
		浸透圧比	1.1	1.1	
		粘度(Pa・s)	21.6	19.9	
リンデロン懸濁注 (塩野義) 2.5mg/0.5mL	白色懸濁 7.1 0.6	外観	白色懸濁	白色懸濁	
		pH	7.1	7.0	
		浸透圧比	1.0	1.0	
		粘度(Pa・s)	19.1	18.7	
リンデロン注 100mg (塩野義) 100mg/5mL	無色澄明 8.0 1.0	外観	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.7	7.6	
		浸透圧比	1.1	1.1	
		粘度(Pa・s)	18.2	18.0	
血液代用剤	大塚生食注 (大塚製薬) 0.9g/100mL	無色澄明 5.9 1.0	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.3	7.3
			浸透圧比	1.1	1.1
			粘度(Pa・s)	18.6	18.5
溶解剤	大塚蒸留水 (大塚製薬) 20mL	無色澄明 5.8 0.0	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.4	7.2
			浸透圧比	0.8	0.8
			粘度(Pa・s)	18.7	19.1
X線造影剤	コンレイ注 (第一製薬) 12g/20mL	無色澄明 7.4 測定不能	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.2	7.1
			浸透圧比	2.4	2.4
			粘度(Pa・s)	22.6	22.2
抗生物質	セフメタゾン静注用 1g (三共) 1g/注射用水 10mL	微黄色澄明 4.3 1.2	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	5.4	3.7
			浸透圧比	1.2	1.2
			粘度(Pa・s)	17.7	20.2

薬効分類	品名* (メーカー名*) 含量/容量	外 観 pH 浸透圧比	試験項目	保存時間	
				配合直後	配合 24 時間後
抗生物質	パンスポリン静注用 1g (武田薬品) 1g/注射用水.20mL	淡黄色澄明 6.4 1.7	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	6.6	6.6
			浸透圧比	1.3	1.3
			粘度(Pa・s)	17.6	19.3
	ファーストシン静注用 1g (武田薬品) 1g/注射用水 20mL	黄色澄明 8.2 2.0	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
			pH	8.0	7.7
			浸透圧比	1.4	1.4
			粘度(Pa・s)	17.2	19.0
	フルマリン静注用 1g (塩野義) 1g/注射用水 10mL	微黄色澄明 5.0 1.9	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	5.9	5.5
			浸透圧比	1.3	1.4
			粘度(Pa・s)	18.9	17.1
	セファメジン α 注射用 (アステラス製薬) 1g/注射用水 10mL	微淡黄色澄明 5.3 1.0	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	6.0	5.8
			浸透圧比	1.2	1.2
			粘度(Pa・s)	16.4	15.4
	セフトアックス注射用 1g (中外製薬) 1g/注射用水 10mL	黄色澄明 5.3 1.3	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	5.8	5.0
			浸透圧比	1.2	1.2
			粘度(Pa・s)	17.3	15.6
モダシン静注用 (グラクソ・スミスクライン) 1g/注射用水 20mL	淡黄色澄明 6.3 0.7	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	
		pH	6.7	6.6	
		浸透圧比	1.0	1.0	
		粘度(Pa・s)	18.7	19.9	
ロセフィン静注用 1g (中外製薬) 1g/注射用水 10mL	黄色透明 6.6 1.3	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	
		pH	6.9	6.9	
		浸透圧比	1.2	1.2	
		粘度(Pa・s)	18.7	16.1	
骨格筋 弛緩剤	コンラックス注 (日本新薬) 2mg/1mL	無色澄明 5.5 1.1	外観	無色澄明	無色澄明
			pH	7.0	7.0
			浸透圧比	1.1	1.1
			粘度(Pa・s)	16.8	18.5

* 品名、メーカー名は試験実施時のものである。

