

医療用品 04 整形用品
高度管理医療機器 ヒアルロン酸使用軟組織注入材（70441000）
レスチレン ディファイン

再使用禁止**【警告】****＜適用対象（患者）＞**

1. 出血傾向のある患者〔出血のリスクが増加する。特に、出血性疾患のある患者、アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤や血小板機能に影響を及ぼす薬剤、血栓溶解剤、抗凝固剤を使用している患者は、注入部位の内出血や出血が増大する可能性がある〕

＜使用方法＞

1. 本品を筋肉内又は血管内に注入しないこと。〔誤って鼻や頬骨部等の血管内又は血管付近に注入した場合、血管の損傷、閉塞、又は障害による局所的な表在性壊死や瘢痕が生じるおそれがある。注入予定部位に外科手術を受けた患者は、特に注意が必要である。〕
2. 視力の変化、脳卒中の徴候、皮膚の白化、処置中又は処置直後の異常疼痛等の症状が生じた場合は、直ちに注入を中止すること。本品を血管内に注入した場合、速やかに医師の診察を受けさせ、場合によっては適切な専門家による評価を受けさせること。〔顔面の血管系に本品を注入すると、塞栓、血管閉塞、虚血、壊死又は梗塞を注入部位若しくはその近傍で生じるおそれがある。まれに、一時的又は永続的な視力障害、失明、脳梗塞につながる脳虚血又は脳出血、皮膚壊死、顔面骨格の損傷等を起こすおそれがある。〕
3. 炎症症状（嚢胞、ざ瘡、発疹、蕁麻疹等の皮疹）、感染及び腫瘍がある部位へは本品を使用しないこと。〔病態の悪化や合併症を避けるために、治療は病態がコントロールされてから行う。〕
4. 本品を他の製品と混合して使用しないこと。〔他の医薬品や医療機器との混合使用の安全性は確立されていない。〕

【禁忌・禁止】**＜使用方法＞****再使用禁止**

本製品は、患者 1 人につき 1 回のみ使用可能。

＜適用対象（患者）＞

次の患者には使用しないこと。

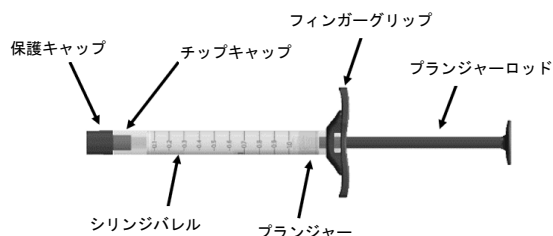
- ・ 本品の成分又は連鎖球菌タンパクに対する過敏症の既往歴のある患者〔本品には微量の連鎖球菌由来タンパクが含まれている可能性がある。〕
- ・ リドカイン等のアミド型局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状・構造及び原理等】

本品は、非動物性の架橋ヒアルロン酸ナトリウムのゲルを含む注射可能な軟組織インプラントである。ゲルには、ヒアルロン酸 20mg/mL 及び局所麻酔薬であるリドカイン塩酸塩を 3mg/mL 含有している。併用機器として、滅菌済みニードル 2 本が同梱されている。

1. 構成

- (1) ヒアルロン酸ゲル（1mL）
- (2) シリンジ
- (3) ニードル（27G TW×1/2 インチ）

＜外観図＞**2. 原材料**

〔ゲルの組成〕（人体に直接接触）

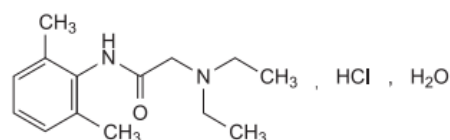
主材： ヒアルロン酸ナトリウム
リドカイン塩酸塩水和物
希釈液： リン酸緩衝生理食塩水

リドカイン塩酸塩は、神経膜のナトリウムチャンネルに作用し、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経及び運動神経の伝達経路を遮断する局所麻酔薬である。

本品を 0.9%塩化ナトリウム含有 1.5mmol/L リン酸塩緩衝液 500mL 中に浸漬し、37℃、30rpm で 攪拌し、試験溶液から 1mL を採取し、HPLC 法（UV 検出）でリドカイン 濃度を測定したところ、リドカインは約 4 時間以内に放出された。

一般名： リドカイン塩酸塩水和物
(Lidocaine Hydrochloride Monohydrate) (JAN)

化学名： 2- (Diethylamino) -N- (2,6-dimethylphenyl) acetamide monohydrochloride monohydrate

構造式：**3. 原理**

本品は組織に膨隆作用を供与する皮膚注入材であり、皮膚の外観を希望のレベルまで整容する。膨隆作用は、ヒアルロン酸ナトリウムが多量の水と結合することにより生じる。また、リドカインの添加により施術時の疼痛を軽減する。

【使用目的又は効果】

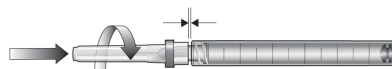
本品は、真皮中間層から深層に注入し、中等度から重度の顔の皺（ほうれい線等）の矯正及び整容を目的とする。なお、口唇、眼瞼への使用及び隆鼻術等の形状の変更を目的とした使用は本品の適応に含まれない。

【使用方法等】**事前準備**

1. 滅菌済み手袋を着用する。
2. ニードルからキャップを外し、シリンジから保護キャップ／チップキャップを回して外す。
3. シリンジバレルをしっかりと持ち、もう片方の手でニードルシールドをつかむ。ニードルが完全にロックされるまで、ニードルを押しながら回転させ、しっかりとねじ込む。
4. 正しく組み立てるために、ニードルシールドとシリンジ間

の隙間は最小限にする。

5. 注入直前にニードルシールドを回転させずに、まっすぐ引き抜いて取り外す。
6. ニードルの代わりに下記のカニューレを同様の手順で使用する事ができる。
「TSK サイドホールカヌラ」(医療機器承認番号：23000BZX00317000)サイズ：25G 38mm



注入方法

1. 治療部位を消毒薬で清拭し、乾燥させる。
2. ニードルの先端に液滴が見えるまで、プランジャーロッドを慎重に押し下げる。
3. シリンジを軸に回転させ、ニードルのベベルを合わせる。
4. 先の丸いカニューレを使用する際は、適切なサイズのニードルで皮膚に穿刺する。注入の際、カニューレの側孔を下向きにして、皮膚表面から離す。
5. 血管へ注入するリスクを避けるため、注入前に吸引して血液の逆流がないことを確認する。
6. プランジャーロッドを軽く押し、ゆっくりとゲルを注入する。
7. 別の治療部位に注入する際はニードル又はカニューレを交換する。
8. 注入後、治療部位を優しくマッサージする。

〈使用方法に関連する使用上の注意〉

併用機器

本品に同梱されている滅菌済みニードル(27G×1/2 インチニードル)の使用を推奨する。なお、推奨のニードル・カニューレ以外の併用機器を使用した場合の有効性、安全性は臨床試験等では確認されていない。不適切な組み立ては、漏れやニードル・カニューレ外れを引き起こす可能性がある。[ニードル・カニューレのサイズと長さは、注入材の押し出し力に影響を及ぼす。不適切なニードル・カニューレの使用は、注入時の抵抗を増大し、注入材の漏れやシリンジからのニードル・カニューレ外れにつながるリスクが高まる。]

事前準備

1. 準備及び処置中は厳密な無菌手技に従うこと。
2. 破損を避けるため、ニードル・カニューレを湾曲させないこと。ニードル・カニューレが湾曲した場合は、そのニードル・カニューレを廃棄し、代替りのニードル・カニューレで処置を行うこと。
3. シリンジの内容物が分離の徴候を示す場合又は混濁している場合には、当該製品を使用しないこと。
4. 本品が疼痛緩和のための麻酔効果を持つ注入材であることを患者に説明し、追加の疼痛緩和を希望するかどうかを確認すること。

注入方法

1. 注入量は、治療部位あたり最大2 mLに制限する。
2. 注入手技は、連続穿刺、リニアスレディング、クロスハッチングなど、さまざまな手技から選択する。
3. ゆっくりと注入し、シリンジに過度に力をかけないようにすること。瘢痕組織では、ニードルが前に進まない場合がある。抵抗を感じた場合には、ニードルを少し引き戻して位置を変えるか、ニードルを完全に抜去して動作確認すること。
4. 過注入を行わないこと。周辺組織の外観となじむよう、注入後に注入部位をマッサージすること。注入により皮膚に変形が生じた場合、その部分の変形が消えるまで手でなじませることにより、期待する外観が得られる。
5. 注入深度が浅すぎる場合、軟部組織の支持や被覆が限られている顔面、あるいは眼窩周囲、鼻頬溝、眉間及び額等の皮膚が薄い部位に注入する場合は、輪郭の凹凸や触

知可能な腫瘍、青変を生じるおそれがある。

6. 表面の皮膚が白変した場合は特に注意し、直ちに注入を止め、正常な皮膚色に戻るまでその部位をマッサージすること。
7. 注入直後、治療部位が腫れている場合は、適切な保護布をつけたアイスパックを短時間その部位に当てること。患部がまだ麻酔で麻痺している場合は、凍傷を避けるため、氷は注意して使用すること。
8. 最適な矯正・整容効果を得るために、初回注射後(3週間後)にタッチアップ注射が必要になる場合がある。また、48週後を目途に効果の持続が認められない場合には再注射を行い、必要に応じて再注射の3週後に再タッチアップ注射を行うことができる。
9. 初期症状である腫脹及び紅斑が消失するまで、処置部位に対する直射日光、紫外線ランプ、極端な低温環境への曝露を最小限に抑えるよう患者に説明すること。処置後24時間は、激しい運動や、日光や高温への長時間の曝露、飲酒は避けること。一時的に、注入部位に発赤、腫脹、そう痒が起こりうることを患者に説明すること。
10. 本品の使用により問題となるような兆候があれば直ちに医師へ報告するよう患者に説明すること。
11. ヒアルロン酸は塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム塩との不適合がみられることから、本品をこの種の物質と接触させないこと。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- (1) アナフィラキシーの既往歴又は複数の重篤なアレルギーの既往歴又は存在により重篤なアレルギーのある患者[注入手技及び皮膚注入材成分に対する忍容性が低い可能性があるため。]
- (2) 自己免疫疾患の既往歴のある患者[治療後の自己免疫反応のリスクがある]
- (3) 免疫抑制又は免疫抑制療法を受けている患者[感染のリスクが高くなる。]
- (4) 顔面浮腫形成の既往傾向のある患者[体液の蓄積による腫脹のおそれがある。]
- (5) ヘルペスウイルス感染症の既往歴のある患者[ヘルペスウイルス感染症の再発を引き起こす可能性がある。]
- (6) 連鎖球菌性疾患(再発性の咽頭痛、急性のリウマチ熱等)の既往歴のある患者、及び心臓合併症を伴う急性リウマチ熱がみられる患者[類似のヒアルロン酸注入材に同様の注意喚起が設定されている。]
- (7) ケロイド形成、肥厚性瘢痕、色素異常症を発症しやすい患者やその他の治癒障害のある患者[注入後、炎症後の色素沈着や瘢痕形成が起こる可能性がある。]
- (8) 高齢者又は全身状態が不良の患者[本品にはリドカインが含まれており、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。]
- (9) 心刺激伝導障害のある患者[本品はリドカインを含有しており、高用量のリドカインは症状を悪化させるおそれがある。]
- (10) 重症の肝機能障害又は腎機能障害のある患者[本品はリドカインを含有しており、高用量のリドカインは症状を悪化させるおそれがある]
- (11) ボルフィリン症の患者[リドカインについて、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。]
- (12) てんかんの患者[本品はリドカインを含有しており、高用量のリドカインは症状を悪化させるおそれがある]
- (13) 皮膚の黒い患者(Fitzpatrick タイプIV-VI)[軟組織注入材注入後に炎症後の色素沈着を引き起こす可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品は、潜在的な合併症(血管、神経及びその他の脆弱な組織の穿孔又は圧迫)のリスクを最小限にするため、注入部位及びその近傍の解剖学的構造について十分な知識を有する医師のみが使用すること。

- (2) 処置に先立ち、患者の既往歴を確認し、適応対象、期待される効果、必要な注意事項及び発現する可能性のある有害事象（外見的に望ましくない有害事象を含む）について患者に説明すること。過度の整容効果を期待する患者は、本品による治療に適さない。
- (3) 本品の使用に際しては、患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。
- (4) 本品はリドカインを含有しているが、鎮痛のために追加麻酔が必要となる場合がある。高用量のリドカインの投与は、まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあることが知られている。ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために次の諸点に留意すること。
- リドカインによる歯科麻酔や局所投与が同時に行われる場合は、リドカインの総投与量を考慮すること。高用量（4.5mg/kg 以上）は、中枢神経系および心臓伝導に影響を及ぼす症状として現れる急性毒性反応を引き起こす可能性がある。
 - 血管の多い部位に注入する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。
 - 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。

その他の注意については、リドカインの添付文書を参照すること。

- (5) 他の経皮的手技と同様、本品の注入には感染のリスクがある。注入材に関する一般的な無菌の注意を遵守すること。
- (6) 本品は局所麻酔剤を含むため、眼窩周囲へは慎重に使用すること。〔持続性眼筋機能不全を引き起こすリスクがある。〕
- (7) 非臨床試験等に基づき、本品の患者への注入量は体重 60kg あたり年間 48 mL を超えてはならない。この量を超える注入量の安全性は確立されていない。
- (8) 下眼瞼の色素過剰及び頬部浮腫の既往歴のある患者は、眼窩周囲に処置した場合、顕著な変色や腫脹を生じるおそれがある。
- (9) 潜在的な有害事象を悪化させ、治療の効果を妨げるおそれがあるため、ヒアルロン酸ナトリウム以外のインプラントが埋め込まれている部位やその近傍への注入は避けること。
- (10) 輪郭の凹凸やしこりが生じるおそれがあるため、大量のボラス注入は避けること。
- (11) 本品による処置後に、レーザー治療、ケミカルピーリング又はその他の皮膚への処置を行う場合、注入部位に炎症反応を誘発するリスクがある。これらの処置の実施後、皮膚が完全に治癒する前に本品を注入する場合も同じリスクがある。
- (12) 個人差や治療部位により、本品の分解に影響を与える場合がある。まれに、本品による臨床効果が治療前の状態に戻った際に、組織から本品の残留物が検出されることがある。
- (13) 超音波、MRI、CT スキャンなどの画像診断において、移植された製材が偶発的な所見として現れる可能性がある。

3. 相互作用（他の医薬品、医療機器との併用に関すること）
本品に含まれるリドカインは、主として肝代謝酵素 CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝される。

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
クラスⅢ抗不整脈剤アミオダロ	心機能抑制作用が増強するおそれがある	作用が増強することが考えられる。

ン等	ので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	
血管収縮剤 アドレナリン等	リドカインの局所作用が増強および遷延するおそれがある。	リドカインの血管内への吸収阻害による拡散低下が考えられる。
アミド型局所麻酔剤クラスⅠ抗不整脈薬	中毒症状が相加的に起こるおそれがある。	併用により中毒症状が相加的に起こることが考えられる。

4. 不具合・有害事象

本品に関して以下の有害事象がある。可能性のある有害事象も含まれるが、以下に限らない。

- (1) その他の不具合
ニードルの脱落、漏出

(2) 重大な有害事象

血管障害：血管内への誤注入又は局所的血管圧迫の結果、注入部位又は血流の供給を受けている部位の虚血が生じることがあり、白変、変色、網状皮斑、水疱様の事象、壊死又は潰瘍などの症状が現れる可能性がある。ごくまれに遠位血栓による虚血が、一過性の視覚障害、失明、脳梗塞を引き起こす可能性がある。顔面手術を受けた患者では、局所血管系の変化により、このような事象を生じるリスクが高い。

その他の重大な有害事象として、腫瘍形成を伴う感染、肉芽腫、過敏症又はアレルギー反応を含む腫瘍・硬結、丘疹・結節などがある。

(3) その他の有害事象

治療直後※から数週間の腫脹、疼痛・圧痛※、紅斑※、内出血・出血※、炎症、膿疱・蜂巣炎及びび性分泌を含む感染、変色、異物反応、そう痒症※、顔面神経麻痺・感覚鈍麻及び錯感覚を含む神経学的症状、その他注入部位反応及び灼熱感、剥脱、刺激、不快感、乾燥及び温感等の皮膚反応、医療機器位置異常、発疹、非対称・変形、眼瞼下垂・霧視及び視力障害を含む眼障害、水疱・小水疱、ヘルペス感染の再活性化、萎縮・瘢痕、分泌、ざ瘡、毛細血管拡張症等の毛細血管障害、皮膚炎、蕁麻疹、被包反応、局所脱毛症、口唇のひび割れ、皮膚乾燥及び皮膚しわ等のその他皮膚科学的事象又は浮動性めまい、頭痛、倦怠感及び発熱等の非皮膚科学的事象

※：これらの事象は注入に関連して起き得る反応であり、通常は、注入後数日以内に自然に消失する。

海外臨床試験では、本品又は処置と関連のある重篤でない有害事象は次のとおりであった：注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位不快感、肌のつっぱり、アレルギー性皮膚炎、間質性肉芽腫性皮膚炎、流涎過多、歯の知覚過敏、過少量投与、失神寸前の状態、動脈狭窄
海外臨床試験では、本品と因果関係がある重篤な有害事象は認められなかった。（【臨床成績】の項を参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

次の患者への安全性及び有効性は確立していない。

- (1) 妊婦及び授乳婦
(2) 18 歳未満の患者（本品の治療は 34 歳以上の被験者について評価が行われた。）

6. その他の注意

- (1) 包装が開封されていたり、破損していたり、有効期限やロット番号が判読できない場合は使用しないこと。
(2) 未使用の医療機器への汚染、感染のリスクを防ぐため、使用後のシリンジ及びニードルは、感染性廃棄物として、適切に処理すること。再滅菌禁止。

【臨床成績】

レスチレンディファインとリドカインを含まない陽性対照薬の有効性と安全性は、無作為化、評価者盲検、多施設共同、陽性対照比較試験において検討された。本試験では 18 歳以上で、Fitzpatrick 分類の皮膚タイプⅣ～Ⅵの 61 例を含む 162

例（年齢：34～75 歳、平均：53.7 歳、男性：6 例、女性 156 例）を無作為化し、被験者のほうれい線の方にレスチレンディファインを、他方に陽性対照機器を注射し（初回注射、スプリットフェイスデザイン）、これら 2 つのほうれい線のセットを 2 つのデータセットとして評価した。必要に応じて、初回注射 3 週後にタッチアップ注射（初回タッチアップ注射）を行った。さらに初回注射（初回タッチアップ注射を含む）の 48 週後には、顔面両側へのレスチレンディファインの再注射を可能とした。再タッチアップ注射は再注射 3 週後に可能とした。

有効性評価

盲検治験担当医が評価したシワの重症度評価尺度（Wrinkle Severity Rating Scale: WSRS）スコアにおける有効性において、臨床的に有意な改善（1 ポイント以上改善）が注射 48 週後まで維持した。結果を表 1 に示す。被験者あたりの平均総注射量は、初回注射（初回タッチアップ注射を含む）では 1.39 ± 0.54 mL で、再注射（再タッチアップ注射を含む）では 0.74 ± 0.36 mL であった。

表 1 注射 48 週後までに WSRS スコアが 1 ポイント以上改善のあった被験者数（ITT 群）

評価時点	レスチレンディファイン (n=162)
注射 12 週後	87.7% (142/162)
注射 24 週後	77.2% (125/162)
注射 36 週後	84.4% (125/148)
注射 48 週後	69.8% (104/149)

安全性評価

レスチレンディファインの安全性は、試験を通して収集された有害事象と各注射 3 週間後の被験者日誌により評価した。安全性フォローアップ評価は、1 週時には電話連絡にて、3 週時には被験者日誌にて、12、36、48 週時には治験担当医による診察にて行った。

被験者日誌

想定された注射に関連する事象として、発赤、腫脹、内出血、腫瘍／小腫瘍形成、疼痛／圧痛およびそう痒が被験者日誌により収集された。これらの事象は両治療側間で同様であった。注射後、短期間に報告される手技に関連する事象は、その多くが軽度または中等度であり、その多くが注射後 1～3 日間で発現し、1～2 週間は持続した。

有害事象

フォローアップ時に収集された有害事象は両治療間で同様であった。主な製品または注射に関連する有害事象（2 例以上で発現）は注射部位腫脹、注射部位紅斑および注射部位疼痛であった。重篤な有害事象はなかった。

表 2 レスチレンディファイン注射時に認められた有害事象

有害事象名	レスチレンディファイン (n=162)
注射部位腫脹	4 例 (2.5%)
注射部位紅斑	3 例 (1.9%)
注射部位疼痛	2 例 (1.2%)
注射部位炎症	1 例 (0.6%)
注射部位不快感	1 例 (0.6%)
肌のつっぱり感	1 例 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	1 例 (0.6%)
間質性肉芽腫性皮膚炎	1 例 (0.6%)
流涎過多	1 例 (0.6%)
歯の知覚過敏	1 例 (0.6%)
過少量投与	1 例 (0.6%)
失神寸前の状態	1 例 (0.6%)
動脈狭窄※	1 例 (0.6%)

※一時的な血管圧縮

1. 保管方法

- (1) 25℃以下。
- (2) 直射日光及び凍結を避けること。

2. 有効期間

滅菌より 24 ヶ月（外箱に表示）

【主要文献および文献請求先】

<主要文献>

Baumann L, Weiss R A, Grekin S, Narins R, Gold M, Donofrio L, Nogueira A, Shawcross H, Brown S, Mashburn, J H. 2018. Comparison of Hyaluronic Acid Gel With (HARDL) and Without Lidocaine (HAJUP) in the Treatment of Moderate-To-Severe Nasolabial Folds: A Randomized, Evaluator-Blinded Study. *Dermatol Surg.* 44(6):833-840. 2018.

<文献請求先>

氏名又は名称：ガルデルマ株式会社 お客様相談室
電話番号：0120-407-001

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

<製造販売業者>

ガルデルマ株式会社

<https://www.galderma.com/jp-jp/japan>

<外国製造業者>

キューメッド社（スウェーデン）

Q-Med AB

【保管方法及び有効期間等】