

ジョイクル関節注 30 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

生化学工業株式会社

ジョイクル関節注 30 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ジョイクル関節注30 mg	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
製造販売業者	生化学工業株式会社	薬効分類	87399
提出年月日		令和7年1月28日	

1.1. 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】
<u>ショック、アナフィラキシー</u>	<u>アスピリン喘息</u>	<u>該当なし</u>
	<u>動脈管収縮等の胎児への有害作用</u>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>該当なし</u>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
<u>特定使用成績調査（長期投与）</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>該当なし</u>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<u>患者向け資材（「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）の作成及び提供</u>

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：生化学工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年3月23日	薬効分類	87399
再審査期間	8年	承認番号	30300AMX00234000
国際誕生日	2021年3月23日		
販売名	ジョイクル関節注 30 mg		
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		
含量及び剤形	1 シリンジ (3 mL) 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 を含有する注射剤である。		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	変形性関節症 (膝関節、股関節)		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 <u>令和 6 年 10 月 24 日</u>
変更内容の概要： ① 「1.1 安全性検討事項」の「ショック、アナフィラキシー」の「リスク最小化活動」、 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」に患者向け資材 を新設。 ② 「1.1 安全性検討事項」の「ショック、アナフィラキシー」の「リスク最小化活動」、 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」に患者向医薬品 ガイドを追記。 ③ 製造販売後調査等業務のための組織体制の変更（軽微変更、添付資料）
変更理由： ① 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材（「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）を作成したため。 ② 記載整備 ③ 業務委託会社が社名を変更したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 製造販売承認取得以降、2021年5月28日までの間に、因果関係は不明ではあるものの死亡例1例を含む重篤なショック、アナフィラキシーの症例が10例報告されていることから、安全性速報(ブルーレター)の配布を行った（令和3年6月1日付薬生安発0601第1号 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）。 ・ 本剤においては、国内第III相試験において、本剤群に、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー（アナフィラキシー反応およ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。 ・ 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。 以上の理由により、「ショック、アナフィラキシー」を重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、特定使用成績調査（長期投与）を実施する。 【選択理由】 製造販売後において重点的に情報を収集し、ショック、アナフィラキシーの発現状況（発現率、発現時期等）をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。<u>また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u> ・ <u>追加のリスク最小化活動として、患者向け資材（「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）を作成し、提供する。</u> 【選択理由】 <u>医療従事者に対し、ショック、アナフィラキシーが発現するおそれがあることを情報提供し、適正使用を促すため。また患者および家族に対し、投与後に注意が必要な症状や対策について、情報提供を行うため。</u>

重要な潜在的リスク	
アスピリン喘息	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 本剤投与時の代謝物として、非ステロイド性消炎鎮痛剤の有効成分であるジクロフェナクが検出される。非ステロイド性消炎鎮痛剤は、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。 ・ 国内の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。 以上の理由により、アスピリン喘息を重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、特定使用成績調査（長期投与）を実施する。 【選択理由】 アスピリン喘息の発現頻度は極めて低いと考えられるが、通常の安全性監視活動により幅広く情報を収集するほか、発現状況（発現率、背景因子等）をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」の項に記載して、注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し、アスピリン喘息が発現するおそれがあることを情報提供し、適正使用を促すため。
動脈管収縮等の胎児への有害作用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 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が、ラットにおける膝関節腔内投与時に、胎盤・胎児移行性が認められている。 ・ シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。 以上の理由により、動脈管収縮等の胎児への有害作用を重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、特定使用成績調査（長期投与）を実施する。 【選択理由】 発現頻度は極めて低いと考えられることから、国内及び海外の文献等の調査を実施することで、幅広く情報を収集するほか、発現状況（発現率、背景因子等）をより詳細に把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して、注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対して妊婦又は妊娠している可能性のある女性には慎重に使用することを情報提供し、適正な使用を促すため。
--	--

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし	
	有効性に関する検討事項とした理由：
	有効性に関する調査・試験の名称：
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期投与）	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 長期使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集・把握 【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始9ヵ月後から5年間 目標症例数：750例 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：初回投与後52週 【実施計画の根拠】 観察期間： 臨床試験時の時期別有害事象発現頻度を検討した結果、初回投与後から4週投与前が最も高く、また投与回数の増加に伴い発現頻度が増加するような有害事象は認められなかった。一方で国内第Ⅲ相長期試験（613/1032）での変形性股関節症の症例数が限定されていたことを踏まえ、本剤長期投与の影響を検討するため本調査の観察期間を52週間とすることを妥当と判断した。 目標症例数設定の根拠： 安全性検討事項のうち、臨床試験において発現が認められたショック、アナフィラキシーに着目し目標症例数の設定を行った。本剤の国内第Ⅲ相試験におけるショック、アナフィラキシーの発現率は0.4%（2/532例）であった。閾値となる発現率を0.4%とすると、仮に真のリスクが閾値の3倍以上存在した場合に、両側95%信頼区間の下限が閾値0.4%を超えることを確認するためには725例が必要となることから、安全性解析対象症例数を750例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時（全症例固定後）。全症例のデータの固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

	【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、関連資材の改訂要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査（長期投与）の実施内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、特定使用成績調査あるいはリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし	

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供（使用上の注意改訂を含む）	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（「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）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 <u>ショック、アナフィラキシー</u> 【目的】 <u>本剤によるショック、アナフィラキシーの自覚症状、発現時期、発現時の対応等について、患者の確実な理解を促すための情報を提供する。</u> 【具体的な方法】 ・ <u>納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して、提供、説明し、資材の活用を依頼する。</u> ・ <u>販売会社ホームページ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。</u> 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 <u>安全性定期報告時に重大な転帰をたどったショック、アナフィラキシーの発現状況を確認する。リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</u> <u>報告の予定時期：安全性定期報告時</u>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年1 月提出)
特定使用成績調査(長期投 与)	750例(安全性解析対 象症例数として)	安全性定期報 告時 調査終了時(全 症例固定後)	実施中	安全性定期 報告時 調査終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供（使用上の注意改訂を含む）		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	終了
安全性速報及び国民（患者）向け 情報の配布	－	終了
患者向け資材（「 <u>ジョイクル®</u> 関 節注 30mg」を投与される患者様 とご家族の皆様へ）の作成及び 提供	<u>安全性定期報告時</u>	<u>実施中</u>