

## 承認内容の要旨

一般名： ヒアルロン酸ナトリウム  
販売名： スベニールバイアル、同ディスク  
ダラドールバイアル、同ディスク  
ヒアルロン酸ナトリウム注射液「電化」、同ディスク「電化」

承認取得者名： アベンティス ファーマ株式会社  
(前：ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社、元：森下ルセル株式会社)  
中外製薬株式会社  
電気化学工業株式会社

承認日： 平成 12 年 3 月 10 日

### 効能・効果：

慢性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Grade IIIの場合

(効能追加)

# 調査報告書

平成11年10月25日  
新医薬品第三調査会

調 査	一 般 名	ヒアルロン酸ナトリウム
品 目	販 売 名	スベニールバイアル、同デイスポ、ダラドールバイアル、同デイスポ、ヒアルロン酸ナトリウム注射液「電化」、同デイスポ「電化」
製 造 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 を 申 請 した 会 社 名	ルセル森下株式会社（現ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社）、 中外製薬株式会社、電気化学工業株式会社	
<p>調査の概要</p> <p>本薬は有効成分としてヒアルロン酸ナトリウムを1%含有する注射剤である。本薬は1996年10月に「変形性膝関節症」及び「肩関節周囲炎」を効能・効果として承認されている。今回、「慢性関節リウマチにおける膝関節痛」の効能・効果の追加並びにエンドトキシン規格値及び試験方法の変更を目的に製造承認事項一部変更承認申請がルセル森下株式会社（現ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社）、中外製薬株式会社、及び電気化学工業株式会社からなされた。</p> <p>よって、今回は安定性に関する資料、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料及び吸収、分布、代謝、排泄に関する資料については新たな資料は提出されていない。</p> <p>物理化学的性質及び規格及び試験方法等に関する資料では、第十三改正日本薬局方に対応すべくエンドトキシン試験法の見直し、及びそれに伴う新たな規格値が設定され、調査会ではこれを了承した。</p> <p>薬理作用に関する資料としては、前回申請時に提出されたサルを用いた実験的コラーゲン関節炎モデルでの検討、鎮痛、粘弾性及び潤滑作用に関する試験成績に加え、新たに慢性関節リウマチ関節炎モデルとして、コラーゲン関節炎ラットを用いた試験成績が提出された。病理組織学的評点を算出した結果、本薬投与群では、生理食塩水投与群と比較して関節局所において炎症性細胞の浸潤抑制が認められ炎症抑制作用を示した。また、関節内侵害受容器に及ぼす効果では、本薬投与群で安静時及び連続他動運動時共に生理食塩水投与群と比較して抑制作用を示した。</p> <p>調査会では提出された試験成績について、1用量での検討であること、病理組織学的評点を部位別に分けて評価しながら、対照群との比較は全ての部位をあわせた評点で評価している等の問題点を指摘した。また、慢性関節リウマチ患者の膝関節症に対して、特に高分子のヒアルロン酸ナトリウム製剤が低分子のヒアルロン酸ナトリウム製剤よりも有効であると主張されているが臨床的裏付けがないことから、このことに関連する主張を全て取り下げ、申請時提出資料概要から削除することを指示し、修正された。さらに、本薬の作用は関節の潤滑や被覆に由来すると考えられるもの</p>		

であり、本薬が慢性関節リウマチの病因・病態に対して効果があるような主張については認めることはできないと判断した。

臨床試験の試験成績に関する資料については、以下の経緯がある。

「変形性膝関節症」及び「肩関節周囲炎」の効能・効果が承認された際に、これらの効能・効果の他に「慢性関節リウマチ」も申請されていた。その後の調査会指摘事項を受けて「慢性関節リウマチ」の効能・効果については、「慢性関節リウマチに伴う膝関節症状の緩解」と変更された。しかしながら、調査会では、本薬が慢性関節リウマチの膝関節炎にしばしば合併する変形性膝関節症に効果を示したにすぎないのではないかとの疑問を提示した。これに対し申請者は、慢性関節リウマチに伴う投与関節局所の疼痛には改善効果が認められたが、慢性関節リウマチに特有な膝関節症状を改善したか否かについては明確に示し得ないとして、「慢性関節リウマチ」の効能を自主的に取り下げた。

今回、申請者は慢性関節リウマチ治療における本剤の位置付けを明確にすることにより、新たに臨床試験を追加することなく効能の追加が可能と判断し「下記疾患における膝関節痛：慢性関節リウマチ（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に限る）」を効能・効果として申請している。

提出された第Ⅱ相試験はオープン試験で実施され、最終全般改善度（膝関節局所：中等度改善度以上）は0.6%製剤で24.6%（16/65）、1%製剤で55.3%（47/85）であった。また、概括安全度（全く副作用なし）は0.6%製剤で98.7%（74/75）、1%製剤で96.9%（94/97）であった。第Ⅲ相比較試験は無作為割り付けによる群間比較試験で実施され、最終全般改善度（プロトコール遵守例の膝関節局所：中等度改善以上）は1%製剤で62.0%（57/92）、0.01%製剤で4.5%（4/88）であった。また、概括安全度（全く副作用なし）は1%製剤で99.0%（100/101）、0.01%製剤で100%（99/99）であった。

調査会では、市販後、病態の異なる慢性関節リウマチ患者の変形性膝関節症に対し、広範に使用された場合の危険性及び副作用が明確にされていないこと、どのような慢性関節リウマチ患者の変形性膝関節症に使用すべきであるかについて、具体的な使用基準が明確にされていないこと、及び慢性関節リウマチ患者の膝関節症に対して、特に高分子ヒアルロン酸ナトリウム製剤が有効であるとの臨床的裏付けがなされていないことから、申請された効能・効果は証明されていないと判断した。これに対して、申請者からは効能・効果を「慢性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」と変更して回答が提出された。なお、この場合の第Ⅲ相比較試験の成績の事後解析結果は最終全般改善度（中等度改善以上）として、1%製剤で64.7%（44/68）、0.01%製剤で5.7%（4/70）であった。また、概括安全度（最終的な効能・効果における使用基準適合例）は「全く副作用なし」が1%製剤で98.6%（71/72）、0.01%製剤で100%（79/79）であった。その他に実施された臨床試験（第Ⅱ相試験、長期投与試験）での最終全般改善度は、1%製剤で第Ⅱ相

試験 55.6% (30/54)、長期投与試験 62.5% (40/64) であった。なお、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、長期投与試験での最終的な効能・効果における使用基準適合例の割合は 73.0～87.5%であった。

この回答に関して調査会では、事後解析で設定された対象患者の選択基準であり、予めこれらの基準を使用した臨床試験を実施する必要があるのではないかと。また、設定された対象患者の選択基準において、さらに厳格かつ客観的な指標が必要ではないかと、例えば、「全身の病態がコントロールできている」を具体的な臨床症状、検査値など具体的に示す必要性や「全身の病態がコントロールできている」ことが「CRP 値として 10mg/dL 以下の場合」に矛盾することはないかと。さらに、「膝関節の症状が軽症から中等症の場合」についての具体的な記述の必要性、「Larsen X 線分類」の普及度等について意見が出された。しかし、設定された対象患者の選択基準は事後解析ではあるが、示された慢性関節リウマチの病態において本薬の効果が認められていること、慢性関節リウマチ患者のうちこの基準を満足する患者も存在すること等から本薬を承認しても差し支えないのではないかと意見が多数を占めた。

なお、慢性関節リウマチ患者の膝関節症に対して高分子のヒアルロン酸ナトリウム製剤が低分子のヒアルロン酸ナトリウム製剤よりも有効である旨の主張については根拠が希薄であるとの指摘に対し、申請者は申請時提出資料概要から該当箇所を削除したので、これを了承した。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、市販後に有効性、安全性を評価できる適切なデザインによる比較臨床試験を実施し、設定された対象患者の選択基準での有効性、安全性が第Ⅱ相試験結果を満足するものであることを確認すること、及び長期使用にかかる安全性を確認できる試験を実施することを承認条件とすることで本薬を承認しても差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

#### <承認条件>

市販後調査において、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、結果を再審査資料として報告すること。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
スベニールバイアル スベニールデイスボ ダラドールバイアル ダラドールデイスボ ヒアロン酸ナトリウム注射液 「電化」 ヒアロン酸ナトリウム注射液 デイスボ「電化」	アベンティス ーマ(株) 中外製薬(株) 電気化学工業(株)	1. ガル又は1. シリゲ中、ヒアルロン酸ナトリウムを25mg含有する注射剤 新効能医薬品 (「慢性関節リウマチにおける関節痛(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) 関節の症状が軽症から中等症の場合 (4) 関節のLarsen X線分類がGrade IからGrade IIIの場合」 の効能・効果及びその用量・用法の追加; 従来は「変形性関節症、肩関節周囲炎」である。)	4年 規制区分 指定医薬品	再審査の対象は「慢性関節リウマチにおける関節痛」の効能・効果及びその用量・用法である。 承認条件は「市販後調査において、第II相試験で得られた用量一反応関係が再現されることの確認、及び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、結果を再審査資料として報告すること。」

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。