5. ラベリング

5. ラベリング
5.1. 添付文書（案）及びその設定根拠
5.1.1. 添付文書（案）

2010 年　　月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

サイビスクディスポ関節注 2mL
Synvisc 2mL

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【貯法】室温保存

【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること

【禁忌【次の患者には投与しないこと】
本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	1 シリンジ（2mL）中にヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー 12.8mg 及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 3.2mg を含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 リン酸水素二ナトリウム
性状	無色のゲルで異物を認めない。
pH	6.9～7.5
浸透圧比	1.05～1.15（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】
保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和

【用法・用量】
通常、成人 1 回 2mL を 1 週間ごとに連続 3 回、膝関節腔内に投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1) 本剤の使用は、1 週間ごとに連続 3 回投与を 1 クールとし、原則 1 クールとする。
(2) 複数回クールでの有効性・安全性は確立していない。[本剤は初回クールに比較して、2 クール目以降では有害事象が増加するとの報告がある。]
(3) 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。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 治療対象の関節側の下肢に静脈血またはリンパ液のうっ滞が認められる患者 [血液循環の低下と注射部位の感染によ

る合併症を起こす可能性が考えられる。]

(2) 肝障害又はその既往のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]

(3) 投与関節部に皮膚疾患または感染がある患者[本剤は関節内に投与するため。]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤と非ステロイド性抗炎症薬(ＮＳＡＩＤ)との併用による有効性は確立していない。また、他の関節内注入療法との併用は、原則避けること。

(2) 関節液の貯留がある場合には、あらかじめ関節液を除去する。

(3) 変形性膝関節症で関節に炎症が著しい場合は、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。

(4) 本剤の投与により、局所痛を起こすおそれがあるので、投与後の局所安静を指示するなどの措置を講ずること。

(5) 関節腔外に漏れると疼痛や肉芽腫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。

(6) 投与後15分間は、医療機関にて観察を行い、過敏反応の徴候の有無を観察すること。

3. 副作用

海外における変形性膝関節症患者を対象とした7試験（症例数511例（559膝）、1771回の投与）において、511例中46例（9.0%）に副作用が認められた。投与部位に認められた主な副作用は疼痛28例（5.5%）、腫脹24例（4.7%）、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各1例（各0.2%）であった。投与部位に関連しない副作用は、10例（2.0%）で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各1例(各0.2%)であった。[承認申請時]

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明注)
投与関節	疼痛	腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感	関節滲出液
その他全身症状等		発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫	発疹、蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹

注)海外において自発報告により認められている副作用のため頻度不明

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。

(2) 乳汁中への移行については不明であるため、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

1)開封後は速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。

2)本剤の投与にあたっては 18～23 ゲージの適切な長さの注射針を使用すること。

3)疼痛の軽減が認められない場合は、使用を中止すること。

(2) その他

1)関節内投与後は、長時間体重負荷のかかる活動や激しい運動を避けること。

2)関節外、滑膜組織内および関節包内に本剤を投与しないこと。

3)本剤を血管内へ投与しないこと。

4) 投与の際、殺菌消毒剤（塩化ベンザルコニウム等の第 4 級アンモニウム塩及びクロルヘキシジン）により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

【薬物動態】

1. 関節内動態

本剤標識化合物をウサギ膝関節内に単回注入後、関節組織への分布を検討した結果、28 日間以上関節腔内に滞留することが認められた。関節内組織以外への分布は認められなかった。

2. 静脈内投与後の分布

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体の標識化合物をラットに静脈内投与後の動態を検討した結果、投与後 1 時間以内に尿中に約 75%が排泄された。

【臨床成績】

海外で実施された臨床試験

1) 他の保存療法及び薬物療法が無効で日常的に疼痛を有する変形性膝関節症患者 117 例を対象とし、生理食塩液投与を対照群として、無作為比較試験を実施した。12 週目及び 26 週目の体重負荷時痛、夜間痛、膝の運動の改善及び活動性の低下の評価において、本剤投与群は対照群より有意な疼痛の改善を示した（$p<0.05$）。12 週目及び 26 週目の無症状患者の割合は、本剤投与群の方が対照群より高かった（$p<0.05$）[1]。

2) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）によって疼痛の軽減の得られなかった変形性膝関節症患者 102 例を対象とし、本剤単独群、本剤と非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）併用群、及び NSAID 単独群について、無作

為比較臨床試験を実施した。12週目で、いずれの群においても治療前よりも有意な疼痛の改善を示した（$p<0.05$）。26週目の平均VASスコアでは、本剤とNSAID併用群は運動時痛、安静時痛、夜間痛、活動性の制限及び疼痛の全般的評価についてNSAID単独群より有意な改善が見られた（$p<0.05$）。無症状患者の割合は、本剤単独群又は本剤とNSAID併用群はNSAID単独群より有意に高かった（$p<0.05$）[2]。

【薬効薬理】

疼痛軽減作用

(1) ネコの正常膝関節及び炎症膝関節において、痛覚受容求心神経線維からの神経応答が低下し、疼痛軽減作用が認められた[3]。

(2) ラットの正常膝関節及び炎症膝関節において、疼痛誘発性神経活動を低減し疼痛軽減作用が認められた[4]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

本　質：本品は、健康なニワトリのトサカ由来のヒアルロン酸誘導体（分子量：約6,000,000）で、ヒアルロン酸及びタンパク質がホルムアルデヒド処理により架橋されている。

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体

本　質：本品は、ヒアルロン酸誘導体（分子量：6,000,000以上）で、ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーがジビニルスルホン処理により架橋されている。

【取扱い上の注意】

1. 再滅菌して使用しないこと。
2. 使用前に本剤の包装が開封されたり、破損している際は使用しないこと。

【包装】

サイビスクディスポ関節注2mL：1シリンジ

【主要文献】

1) Wobig et al.: Knee. Clin Ther. 1998; 20 (3): 410 - 423.
2) Adams et al.: Osteoarthritis Cartilage. 1999; 3: 213 – 25.
3) Pozo et al.:Exp Brain Res. 1997; 116: 3-9.
4) Gomis et al.: Arthritis and Rheumatism. 2004; 50(1) : 314-326.

【文献請求先】

ジェンザイム・ジャパン株式会社　バイオサージェリー事業本部 ORTHOPEDIC 事業部

〒107-6337　東京都港区赤坂五丁目3番1号

TEL：03-3560-4423、FAX：03-3560-4601

【製造販売業者及び製造業者の名称及び住所等】

製造販売元：ジェンザイム・ジャパン株式会社

〒107-6337　東京都港区赤坂五丁目3番1号

TEL：03-3560-4420

製造元：ジェンザイム・コーポレーション
Genzyme Biosurgery 米国

5.1.2. 外国における添付文書等との比較

表 5. 1-2 外国における使用上の注意と邦訳(米国版)

米国版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
INDICATIONS Synvisc is indicated for the treatment of pain in osteoarthritis (OA) of the knee in patients who have failed to respond adequately to conservative nonpharmacologic therapy and simple analgesics, e.g., acetaminophen.	**適応症** シンビスクは、従来の非薬物療法及び単純鎮痛薬（例えばアセトアミノフェン）には十分に反応しない患者における変形性膝関節症（OA）による疼痛治療に用いる。	**【効能・効果】** 保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和
CONTRAINDICATIONS	**禁忌**	
● Do not administer to patients with known hypersensitivity (allergy) to hyaluronan (sodium hyaluronate) preparations	● ヒアルロン酸（ヒアルロン酸ナトリウム）製剤に過敏症（アレルギー）を示すことが分かっている患者には使用してはならない。	**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】** 本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者
● Do not inject Synvisc in the knees of patients having knee joint infections or skin diseases or infections in the area of the injection site.	● 膝関節の感染、あるいは注入部位に皮膚疾患又は感染がある患者の膝にはシンビスクを注入してはならない。	**【使用上の注意】** **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (3) 投与関節部に皮膚疾患または感染がある患者[本剤は関節内に投与するため。]
WARNINGS	**警告**	
● Do not concomitantly use disinfectants containing quaternary ammonium salts for skin preparation because hyaluronan can precipitate in their presence.	● ヒアルロン酸は第 4 級アンモニウム塩が存在すると析出することがあるため、皮膚の注入前準備にこれを含む消毒薬を併用してはならない。	**7. 適用上の注意** **(2)その他** 4) 投与の際、殺菌消毒剤（塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジン）により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。
● Do not inject Synvisc extra-articularly or into the synovial tissues and capsule. Local and systemic adverse events, generally in the area of the injection, have occurred following extra-articular injection of Synvisc.	● 関節外、滑膜組織内及び関節包内にシンビスクを注入してはならない。シンビスクを関節外に注入することにより、局所的及び全身性（一般には注入部位）の有害事象が生じることが知られている。	**7. 適用上の注意** **(2)その他** 2) 関節外、滑膜組織内および関節包内に本剤を投与しないこと。
● Intravascular injections of Synvisc may cause systemic adverse events.	● シンビスクを血管内注入すると、全身性の有害事象が生じる場合がある。	**7. 適用上の注意** **(2)その他** 3) 本剤を血管内へ注入しないこと。
PRECAUTIONS **General**	**使用上の注意** **一般**	
● The effectiveness of a	● 1回の治療サイクルに	記載なし。

米国版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
single treatment cycle of less than three injections of Synvisc has not been established.	おいて、シンビスク注入回数が3回未満であった場合の治療効果は確立されていない。	
● The safety and effectiveness of Synvisc in locations other than the knee and for conditions other than osteoarthritis have not been established.	● シンビスクを膝以外の部位へ注入した場合と、変形性関節症以外の疾患に使用した場合の安全性及び有効性は確立されていない。	記載なし。
● Do not inject anesthetics or other medications into the knee joint during Synvisc therapy. Such medications may dilute Synvisc and affect its safety and effectiveness.	● シンビスク治療中は、膝関節に麻酔薬や他の薬剤を注射してはならない。このような投薬によりシンビスクは希釈され、その安全性と有効性に影響する場合がある。	記載なし。
● Use caution when injecting Synvisc into patients who are allergic to avian proteins, feathers, and egg products.	● 鳥類のタンパク質、羽毛、及び卵製品にアレルギーを示す患者にシンビスクを使用する場合には、慎重に注入すること。	**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】** 本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者
● The safety and effectiveness of Synvisc in severely inflamed knee joints have not been established.	● 重度の炎症を起こしている膝関節に対するシンビスクの安全性及び有効性は確立されていない。	**2. 重要な基本的注意** (2)変形性膝関節症で関節に炎症が著しい場合は、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。
● Strict aseptic administration technique must be followed.	● 厳密な無菌的操作により注入すること。	**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** (3)本剤は関節内に注入するので、厳重な無菌的操作のもとで行うこと。
● STERILE CONTENTS. The syringe is intended for single use. The contents of the syringe must be used immediately after its packaging is opened. Discard any unused Synvisc.	● **滅菌済製品。**シリンジは1回限りの使用を目的としたものである。シリンジの内容物は、開封直後に使用しなければならない。未使用のシンビスクは全て廃棄する。	**7. 適用上の注意** (1)注射時の注意 1)開封後は速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。
● Do not use Synvisc if package is opened or damaged. Store in original packaging(protected from light) at room temperature below 86°F(30℃). DO NOT FREEZE.	● 包装が開封されていたり破損している場合は、そのシンビスクを使用してはならない。保存は、元の包装（遮光）のまま、86° F（30 ℃）未満の室温で行い、**凍結してはならない。**	**【取扱い上の注意】** 2. 使用前に本剤の包装が開封されたり、破損している際は使用しないこと。

米国版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
● Remove synovial fluid or effusion before each Synvisc injection.	● シンビスクの注入前には毎回、貯留した関節液を除去する。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1)関節液の貯留がある場合には、あらかじめ関節液を除去する
● Synvisc should be used with caution when there is evidence of lymphatic or venous stasis in that leg.	● 対象脚にリンパ液や静脈血の鬱滞の所見がある患者に、シンビスクを使用する場合には慎重に使用する。	**【使用上の注意】** **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 治療対象の関節側の四肢に静脈血またはリンパ液のうっ滞が認められる患者[血液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こす可能性が考えられる。]
Use in Specific Populations	**特殊な集団における使用**	
● **Pregnancy:** The safety and effectiveness of Synvisc have not been established in pregnant women. ● **Nursing mothers:** It is not known if Synvisc is excreted in human milk. The safety and effectiveness of Synvisc have not been established in lactating women.	●**妊娠：**妊娠中の女性におけるシンビスクの安全性と有効性は確立されていない。 ●**授乳中の母親：**シンビスクが母乳中に排泄されるかどうかは不明である。授乳中の女性におけるシンビスクの安全性と有効性は確立されていない。	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 (2) 乳汁中への移行については不明であるため、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。
● The safety and effectiveness of Synvisc have not been established in children.	●小児におけるシンビスクの安全性と有効性は確立されていない。	**6. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
ADVERSE EVENTS **Adverse Events Involving the Injected Joint**	**有害事象** **注入した関節に関係する有害事象**	**3. 副作用** 海外における変形性膝関節症患者を対象とした7試験（症例数511例（559膝）、1771回の投与）において、511例中46例（9.0%）に副作用が認められた。投与部位に認められた主な副作用は疼痛28例（5.5%）、腫脹24例（4.7%）、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各1例（各0.2%）であった。投与部位に関連しない副作用は、10例（2.0%）で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各1例(各0.2%)であった。[承認申請時]
Clinical Trials: A total of 511 patients (559 knees) received 1771 injections in seven clinical trials of Synvisc. There were 39 reports in 37 patients (2.2% of injections, 7.2% of patients) of knee pain and/or swelling after these injections. Ten patients (10 knees) were treated with	**臨床試験：**シンビスクに関する7つの臨床試験において、合計511人の患者（559の膝）が1771回の注入を受けた。これらの注入後に、37人の患者から膝の疼痛及び/又は腫脹が39例報告された（注入の2.2%、患者の7.2%）。その治療と	(1)重大な副作用 ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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し、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>米国版原文</th><th>邦訳</th><th>対応する国内の添付文書</th></tr>
<tr>
<td>arthrocentesis and removal of joint effusion. Two additional patients (two knees) received treatment with intra-articular steroids. Two patients (two knees) received NSAIDs. One of these patients also received arthrocentesis. One patient was treated with arthroscopy. The remaining patients with adverse events localized to the knee received no treatment or only analgesics.</td>
<td>して、10 人の患者（10 の膝）では関節穿刺と貯留した関節液の除去が実施された。別の 2 人の患者（2 つの膝）には関節内にステロイドが投与された。2 人の患者（2 つの膝）には NSAID が投与された。このうち 1 人では関節穿刺も実施された。1 人の患者は関節鏡検査で治療を行った。膝に限局した有害事象が起こった残りの患者は、治療を受けなかったか鎮痛薬のみを投与された。</td>
<td rowspan="2">
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>投与関節</td><td>疼痛</td><td>腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感</td><td>関節滲出液</td></tr>
<tr><td>その他全身症状等</td><td></td><td>発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫</td><td>発疹、蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹</td></tr>
</table>
注)海外において自発報告により認められている副作用のため頻度不明
</td>
</tr>
<tr>
<td>Postmarket Experience: The most common adverse events reported have been pain, swelling and/or effusion in the injected knee. In some cases the effusion was considerable and caused pronounced pain. In some instances, patients have presented with knees that were tender, warm and red. It is important to rule out infection or crystalline arthropathies in such cases. Synovial fluid aspirates of varying volumes have revealed a range of cell counts, from very few to over 50,000 cells/mm^3. Reported treatments included symptomatic therapy (e.g., rest, ice, heat, elevation, simple analgesics and NSAIDs) and/or arthrocentesis. Intra-articular corticosteroids have been used when infection was excluded. Rarely, arthroscopy has been performed. The occurrence of post-injection effusion may be associated with patient history of effusion, advanced stage of disease and/or the number of injections or treatment courses a patient receives. Reactions generally abate</td>
<td>市販後の実績：最も多く報告されている有害事象は、注入した膝の疼痛、腫脹及び/又は関節液の貯留である。場合によっては、関節液の貯留が多く、かなりの疼痛が生じた。また、膝の圧痛、熱感及び発赤を示して来院する症例もあった。このような場合には感染と結晶性関節症の可能性を除外することが重要である。吸引された様々な量の関節液は、細胞がほとんど存在しないものから 5 万個/mm^3 を超えるものまで様々であった。報告された有害事象に対する治療法は、対症療法（たとえば安静、氷冷、温熱、挙上、単純鎮痛薬及び NSAID 投与など）及び/又は関節穿刺であった。感染が除外された場合には、関節内にコルチコステロイドが投与された。まれに関節鏡検査が実施された。注入後の関節液の貯留の発生率は、患者の関節液の貯留の病歴、病期の進行度及び/又は患者が受けた注入あるいは治療クールの回数と関係しているようである。反応は一般に 2～3 日以内に軽減す</td>
</tr>
</table>

米国版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
within a few days. Clinical benefit from the treatment may still occur after such reactions.	る。このような反応が現れたとしても、シンビスクによる治療効果は、発現すると考えられる。	
The clinical trials described above included 38 patients who received a second course of Synvisc injections (132 injections). There were twelve reports in nine patients (9.1% of injections, 23.7% of patients) of knee pain and/or swelling after these injections. Reports of two additional clinical trials in which patients received repeated courses of Synvisc treatment have appeared during the post-marketing period. One of these trials included 48 patients who received 210 injections during a second course of Synvisc treatment; the other contained 71 patients who received 211 injections during a second course of Synvisc treatment.	上記の臨床試験はシンビスクの注入（132 回注入）を 2 クール受けた患者 38 人が含まれている。これらの注入後に、9 人の患者から膝の疼痛及び/又は腫脹が 12 例報告された（注入の 9.1%、患者の 23.7%）。患者が反復クールのシンビスク治療を受けた2つの追加臨床試験が市販後期間中に報告された。これらの試験の 1 つでは、2 クールのシンビスク治療中に 48 人の患者が 210 回の注入を受けた 1。もう 1 つの試験では、2 クールのシンビスク治療中に 71 人の患者が 211 回の注入を受けた。	
A total of 157 patients have received 553 injections in the three clinical trials of repeated courses of Synvisc treatment. The reports in these trials describe a total of 48 reports of adverse events localized to the injected knee in 35 patients that occurred after injections that patients had received during their second course of treatment. These adverse events accounted for 6.3% of injections in 22.3% of patients as compared to 2.2% of injections in 7.2% of patients in a single course of Synvisc injections. In addition, reports of two retrospective studies during the post-marketing period have described adverse events localized to the injected knee that have occurred after 4.4% and 8.5% of injections that	反復クールシンビスク治療の3つの臨床試験において、合計 157 人の患者が 553 回の注入を受けた。これらの臨床試験では、治療の2クール中に患者が注入を受けた後に 35 人の患者について注入した膝に限局した有害事象が 48 例報告された。これらの有害事象は、シンビスク注入の単回クールにおける患者の 7.2%、注入の 2.2%に比べて、患者の 22.3%、注入の 6.3%の割合で発生した。さらに、市販後期間の 2 つのレトロスペクティブ試験の報告では、シンビスク治療の1回もしくはそれ以上の反復クール中に患者が受けた注入後、注入の 4.4%、8.5%に、注入した膝に限局した有害事象が起こったと記載されてい	

米国版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
patients had received during one or more repeated courses of Synvisc treatment. Intra-articular infections did not occur in any of the clinical trials and have been reported only rarely during clinical use of Synvisc.	る。 いずれの臨床試験でも関節内感染は起こっておらず、シンビスクを臨床現場で使用した場合にごくまれに報告されているに過ぎない。	
Other Adverse Events **Clinical Trials:** In three concurrently controlled clinical trials with a total of 112 patients who received Synvisc and 110 patients who received either saline or arthrocentesis, there were no statistically significant differences in the numbers or types of adverse events between the group of patients that received Synvisc and the group that received control treatments. Systemic adverse events each occurred in 10 (2.0%) of the Synvisc-treated patients. There was one case each of rash (thorax and back) and itching of the skin following Synvisc injections in these studies. These symptoms did not recur when these patients received additional Synvisc injections. The remaining generalized adverse events reported were calf cramps, hemorrhoid problems, ankle edema, muscle pain, tonsillitis with nausea tachyarrythmia, phlebitis with varicosities and low back sprain.	**その他の有害事象** **臨床試験：**シンビスクについて、3 つの対照並行群間比較試験を実施した。試験群の合計は、シンビスク治療群 112 人、対照群（生理食塩液投与又は関節穿刺を受けた）110 人であった。シンビスク治療群と対照群の間に、有害事象の数と種類に関する統計学的有意差は認められなかった。全身性有害事象はシンビスク治療患者の 10 人（2.0%）で発生した。シンビスク注入後に皮膚の発疹（胸部と背部）及びそう痒感がそれぞれ 1 例ずつ発生した。同じ患者にシンビスクを追加注入しても、これらの症状は再発しなかった。他に報告された全身性有害事象は、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、悪心を伴う扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈瘤を伴う静脈炎及び腰部の捻挫であった。	
Postmarket Experience: Other adverse events reported include: rash, *hives*, **itching,** *fever*, **nausea,** *headache, dizziness, chills*, **muscle cramps,** *paresthesia*, **peripheral edema,** *malaise, respiratory difficulties, flushing* **and** *facial swelling*. **There have been rare reports of** *thrombocytopenia* **coincident with Synvisc**	**市販後の実績：他に報告された有害事象は、発疹、***蕁麻疹***、そう痒感、***発熱***、悪心、***頭痛、浮動性めまい、悪寒***、筋痙攣、***錯感覚***、末梢性浮腫、***倦怠感、呼吸困難、潮紅***及び***顔面腫脹***であった。シンビスク注入と同時に起こる***血小板減少症***がまれに報告されているが、これらの事象は、シン**	

米国版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
injection. These medical events occurred under circumstances where causal relationship to Synvisc is uncertain. (Adverse events reported *only* in worldwide postmarketing experience, **not seen in clinical trials, are considered more rare and are** *italicized.*)	ビスクとの因果関係がはっきりしなかった。（世界中で市販された後でのみ報告され、臨床試験では見られなかった有害事象を*斜体で*表記している。このような有害事象は、他のものよりまれと考えられる。）	

表 5. 1-3 外国における使用上の注意と邦訳(欧州版)

欧州版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
INDICATIONS AND USAGE	適応症及び用法	【効能・効果】
● Synvisc is a temporary replacement and supplement for synovial fluid. ● Synvisc is beneficial for patients in all stages of joint pathology. ● Synvisc is most effective in patients who are actively and regularly using the affected joint. ● Synvisc is only intended for intra-articular use by a physician to treat pain associated with osteoarthritis of the knee and hip. Synvisc achieves its therapeutic effect through viscosupplementation, a process whereby the physiological and rheological states of the arthritic joint tissues are restored. Viscosupplementation with Synvisc is a treatment to decrease pain and discomfort, allowing more extensive movement of the joint. In vitro studies have shown that Synvisc protects cartilage cells against certain physical and chemical damage.	● シンビスクは一時的に関節液を置換又は補充するための物質である。 ● シンビスクはあらゆる進行度の関節疾患をもつ患者に有益である。 ● シンビスクは、罹患した関節を活発かつ規則的に使用している患者に最も有効である。 ● シンビスクは、膝、股関節、足首及び肩の変形性関節症に伴う痛みを治療するため、医師が関節内に使用することのみを目的とする。 シンビスクは、粘弾性補充療法を通してその治療効果を発揮する。これは、関節症を起こした関節組織の生理学的及びレオロジー的状態を回復させることにより、痛みと不快感を緩和して関節のより広範な動きを可能にする治療法である。In vitro の研究により、シンビスクが軟骨細胞をある種の物理化学的損傷から保護することが証明されている。	保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和
CONTRAINDICATIONS	禁忌	
● If venous or lymphatic stasis is present in the relevant limb, Synvisc should not be injected into the joint.	● 該当する脚に静脈血又はリンパ液の鬱滞がある場合には、シンビスクを関節に注入して	【使用上の注意】 **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 治療対象の関節側の四肢に静脈血またはリンパ液の鬱滞が認められる患者[血

欧州版原文	邦訳	対応する国内の添付文書
	はならない。	液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こす可能性が考えられる。]
● Synvisc should not be used in infected or severely inflamed joints or in patients having skin diseases or infections in the area of the injection site.	● 関節に感染又は重度の炎症がある場合や、注入部位に皮膚病又は感染症がある場合には、シンビスクを使用してはならない。	**【使用上の注意】** **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (3) 投与関節部に皮膚疾患または感染がある患者[本剤は関節内に投与するため。]
WARNINGS	**警告**	
● Do not inject intravascularly.	● 静脈内に注入しないこと。	**7. 適用上の注意** (2) その他 3) 本剤を血管内へ注入しないこと。
● Do not inject extra-articularly or into the synovial tissues and capsule. Adverse events, generally in the area of the injection, have occurred following extra-articular injection of Synvisc.	● 関節外、滑膜組織内及び関節包内に注入しないこと。注入部位に関する有害事象は、シンビスクの関節外注入によって起こることが一般的である。	**7. 適用上の注意** (2) その他 2) 関節外、滑膜組織内および関節包内に本品を注入しないこと。
● Do not concomitantly use disinfectants containing quaternary ammonium salts for skin preparation because hyaluronan can precipitate in their presence.	● ヒアルロン酸は第4級アンモニウム塩が存在すると析出することがあるため、皮膚の注入前準備にこれを含む消毒薬を併用してはならない。	**7. 適用上の注意** (2) その他 4) 投与の際、殺菌消毒剤（塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジン）により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。
PRECAUTIONS	**使用上の注意**	
● Synvisc should not be used if there is a large intra-articular effusion prior to the injection.	● 注入前に大量の関節液が貯留している場合はシンビスクを使用してはならない。	記載なし。 **【使用上の注意】2. 重要な基本的注意**に炎症症状に関する注意事項を記載した。
● As with any invasive joint procedure, it is recommended that the patient avoid any strenuous activities following the intra-articular injection, and resume full activities within a few days.	● その他の侵襲性の関節処置の場合と同様に、関節内注入後は激しい活動を避け、2〜3日かけて通常の活動に戻していくことが勧められる。	**7. 適用上の注意** (2) その他 1) 関節内投与後は、長時間体重負荷のかかる活動や激しい運動を避けること。
● Synvisc has not been tested in pregnant women or	● シンビスクは妊娠中の女性及び18	**5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立さ

<table>
<tr><th>欧州版原文</th><th>邦訳</th><th>対応する国内の添付文書</th></tr>
<tr><td>children under 18 years of age.</td><td>歳未満の小児では試験されていない。</td><td>れていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。</td></tr>
<tr><td>● Synvisc contains small amounts of avian protein and should not be used in patients with related hypersensitivities.</td><td>● シンビスクには少量の鳥類タンパク質が含まれているため、それに関連する過敏症の患者には使用するべきではない。</td><td>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>ADVERSE EVENTS</td><td>有害事象</td><td>3. 副作用</td></tr>
<tr><td>● Adverse events involving the injected joint: transient pain and/or, swelling and/or effusion in the injected joint may occur after intra-articular injections of Synvisc. In some cases the effusion may be large and can cause pronounced pain; it is important to remove and to analyse the fluid to rule out infection or crystalline arthropathies. These reactions generally abate within a few days. Clinical benefit from the treatment may still be apparent after such reactions. Intra-articular infections did not occur in any of the clinical trials and have been reported only rarely during clinical use of Synvisc.</td><td>● 注入した関節に伴う有害事象：シンビスクの関節内注入後には、注入した関節に一時的な疼痛、腫脹及び/又は関節液の貯留が生じる場合がある。場合によっては関節液の貯留が大量で、ひどい痛みを引き起こすことがある。その場合には感染や結晶性関節症の可能性を除外するために関節腔内から液を除去し、分析しなければならない。これらの反応は一般に2～3日以内に軽減する。このような反応がみられたとしても、この治療による効果は発現すると考えられる。いずれの臨床試験でも関節内感染は起こっておらず、シンビスクを臨床現場で使用した症例について、ごくまれに報告されているに過ぎない。</td><td>海外における変形性膝関節症患者を対象とした 7 試験（症例数 511 例（559 膝）、1771 回の投与）において、511 例中 46 例（9.0%）に副作用が認められた。投与部位に認められた主な副作用は疼痛 28 例（5.5%）、腫脹 24 例（4.7%）、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各 1 例（各 0.2%）であった。投与部位に関連しない副作用は、10 例（2.0%）で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各 1 例(各 0.2%)であった。[承認申請時]

(1)重大な副作用
ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用
以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>投与関節</td><td>疼痛</td><td>腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感</td><td>関節滲出液</td></tr>
<tr><td>その他全身症状等</td><td></td><td>発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃</td><td>発疹、蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>● The post marketing</td><td>● 市販後実績から</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>欧州版原文</th><th>邦訳</th><th>対応する国内の添付文書</th></tr>
<tr>
<td>experience has identified the following systemic events to occur rarely with Synvisc administration: rash, hives, itching, fever, nausea, headache, dizziness, chills, muscle cramps, paresthesia, peripheral oedema, malaise, respiratory difficulties, flushing and facial swelling. In the controlled clinical trials, there were no statistically significant differences in the number or types of systemic adverse events between the group of patients that received Synvisc and the group that received control treatments.</td>
<td>次のような全身的事象が、シンビスク注入によってまれに起こることが確認された：発疹、蕁麻疹、そう痒感、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、筋痙攣、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹。対照臨床試験において、シンビスクの注入を受けた患者群と対照治療群との間には全身性有害事象の種類あるいは数に統計的な有意差はみられなかった。</td>
<td><table><tr><td></td><td></td><td>炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫</td><td>覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹</td></tr></table>注)海外において自発報告により認められている副作用のため頻度不明</td>
</tr>
</table>

5.1.3. 使用目的、効能又は効果の設定根拠

【効能・効果】
保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和

【設定根拠】

本品はゲル状の高分子粘弾性物質である架橋処理ヒアルロン酸ポリマー（ハイラン G-F20）から成り、変形性膝関節症患者の関節内に注入して病的関節液を物理的に置換する関節液補填材である。変形性膝関節症の主要な症状は疼痛である。本品はその疼痛の軽減を目的として正常な関節液に近いレオロジー特性（弾性、粘性）の保持と関節内滞留時間の増大による注入回数の低減、及び効果持続期間の延長を期待して開発された。

今回、外国臨床試験データに基づく承認申請であることから、「使用目的・効能又は効果」を米国で承認された使用目的と合わせて設定することが妥当であると考えた。そのため、米国の使用目的設定の根拠となった PMA 申請時の 7 件の臨床試験成績のうち、ピボタル臨床試験であるプラセボ対照の生理食塩液対照二重盲検比較試験（試験 3）及び関節穿刺対照二重盲検比較試験（試験 5）、本品の市販後の使用状況を最も反映した試験である NSIAD 対照比較試験（試験 6）、さらに FDA にてピボタル試験とみなされた用法用量検討のうち実際の使用方法に基づいた生理食塩液対照二重盲検比較試験（試験 2）を添付資料として用いることとしたものである。

今回、本品の使用目的を米国で承認された使用目的と同様に設定することから、本品の「使用目的、効能又は効果」を以下のとおりとした。

【使用目的、効能又は効果】

保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和

＜本品の使用目的設定の妥当性＞　（資料概要 4.3　総括参照）

- 米国では変形性膝関節症患者に、まず物理療法などの保存的非薬物療法、さらに薬物療法としては鎮痛剤としてアセトアミノフェンでの治療を開始するのが一般的である。1995 年の米国リウマチ学会の変形性膝関節症による疼痛の治療ガイドラインにも含まれている。従って典型的な変形性膝関節症の臨床試験では、保存的非薬物療法やアセトアミノフェンを使用しているにも関わらず疼痛を有する患者が含まれることが通常である。
- 本品について米国で評価した 7 つの臨床試験の対象患者はすべて疼痛を有する患者を対象としており、保存的非薬物療法や薬物療法を行っているにも関わらず疼痛を有す

る患者が含まれるものである。7 つの試験のうち、ドイツで実施した PMA 試験 1、2、3、4 及び 7 の患者選択基準は、「薬物療法による治療が無効」と規定されており、使用目的の根拠となった主な試験である。米国で実施した PMA 試験 5 では、以前の投薬に関する参加基準はなく、4 週間の非治療期間を設け特に再燃患者を対象とした。4 週間の非治療期間は疼痛が耐えられない場合のみ、アセトアミノフェンを鎮痛薬として服用することを許可し、4 週後のベースライン時に疼痛を有する患者を対象としている。カナダで実施した PMA 試験 6 は NSAID との比較試験であり、NSAID を 30 日以上服用しても疼痛を有する患者を対象とした。PMA 試験 5 及び 6 とも緊急避難薬として鎮痛薬であるアセトアミノフェンのみを許可している。以上より、7 試験全てにおいて試験に参加した患者は保存的非薬物療法及び薬物療法には十分に反応しない患者に該当するものであると考えられる。

- FDA での審査において、7 件の臨床試験より、本品はさまざまな対照群（生理食塩液、関節穿刺、NSAIDs 及び低分子量ヒアルロン酸）と比較して、疼痛評価の指標である WOMAC スコアを用いて評価した結果、変形性膝関節症の疼痛軽減に 1 回/週×3 回の使用方法で疼痛改善効果が確認され、承認された。
- 本使用目的として承認された FDA での審査経緯を以下に説明する。

FDA は 1997 年 8 月 8 日に、書簡にて申請者であるバイオマトリックス社に承認の通知を出した。その書簡で、CDRH は、使用目的を「鎮痛薬（アセトアミノフェンを含む）及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の治療に反応しない患者に使用する」ことについて検討したが、本品による治療には NSAIDs の有害事象である消化管反応が認められないことから、NSAIDs は除き単一成分の鎮痛薬（アセトアミノフェンを含む）の治療に反応しない患者に使用することと決定した旨通知した。

米国では変形性膝関節症にアセトアミノフェンが第一選択薬として一般的に使用されている。米国 FDA は、NSAIDs は胃腸障害等の副作用が報告されていることから、NSAIDs に関する事項は使用目的から除かれたものである。従って、単一成分の鎮痛薬とした場合には、NSAIDs は含まれない。

米国 FDA で承認された使用目的は、以下のとおりである。

＜米国における使用目的＞

「保存的非薬物療法及び単一成分の鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）には十分に反応しない患者における変形性膝関節症による疼痛治療に用いる」

英文を示す。

Indication :

Synvisc is indicated for treatment of pain in osteoarthritis (OA) of the knee in patients who have failed to respond adequately to conservative nonpharmacologic therapy and simple analgesics, e.g., acetaminophen.

今回の導入にあたり、本邦においては、変形性膝関節症に薬物療法としてNSAIDを使用することは米国よりも一般的であるため、使用目的を以下のとおり設定したものである。

「保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和」

5.1.4. 操作方法又は使用方法の設定根拠

【用法・用量】
通常、成人 1 回 2mL を 1 週間ごとに連続 3 回、膝関節腔内に投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1) 本剤の使用は、1 週間ごとに連続 3 回投与を 1 クールとし、原則 1 クールとする。
(2) 複数回クールでの有効性・安全性は確立していない。[本剤は初回クールに比較して、2 クール目以降では有害事象が増加するとの報告がある。]
(3) 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。

【設定根拠】
本品の使用方法は、1 回 2mL を 1 週間に 1 回、合計 3 回膝関節腔内に注入する。

本品の膝関節への注入回数及び頻度を検討するために、本品 2mL を 2 週間に 1 回計 2 回注入及び 1 週間に 1 回計 3 回注入の使用方法設定のための試験を実施し、有効性と安全性について比較評価した。その結果、12 週目において 1 回/週×3 回注入する方が、1 回/2 週×2 回注入するよりも体重負荷時痛の無症状スコアに達する症例の割合が高かった。26 週目では、2 回注入と 3 回注入の VAS スコアの有意差は見られなかったが、いずれも生食対照群より有意な疼痛軽減を示した。この結果に基づき、本品の使用方法として「1 週間に 1 回、計 3 回注入する」こととした。
1997 年 FDA より本使用方法にて承認を取得して以来、米国を初め欧州他の国々でも販売されて 10 年以上の使用経験があることから確立された使用方法であると考えられる。

一方、米国ジェンザイム社は、注入回数の少ない使用方法の開発を目的として、新たな臨床試験を実施した。この試験は、現在使用されている 2mL より高用量の 4mL もしくは 6mL まで 1 回あたりの注入量を増量し、注入回数を 1 回もしくは 2 回に減らして、以下の 5 通りの新しい用法・用量の組合せについて有効性及び安全性の評価を行なったものである。
6mL×1 回群、4mL×1 回群、4mL/回/週×2 回群、4mL/回/週×3 回群、
2mL/回/週×3 回群
その結果、全ての使用方法においてベースライン時から 24 週後までに有意な疼痛の改善が見られたが、6mL×1 回、4mL/回/週×3 回、2mL/回/週×3 回の注入法で一貫して良好な疼痛緩和効果が認められた。各注入方法における安全性プロファイルに大きな相違はなかった。

一方、対面助言において、長期使用時における安全性について検討することとの助言を

受けたため、今回の申請では外国における本品使用実態下の安全性プロファイル並びに 2 クール以上使用時の安全性について文献的考察を行い参考資料として提出した。

2 クールの使用においても概ね安全性プロファイルは、初回クールと同様と考えられたが、2 クール以上の有害事象の発現頻度が高くなるとの報告もあることから、今回、本品を導入するにあたって、本邦における本品の使用は原則 1 クールとすることとした。

5.1.5. 使用上の注意に関する設定根拠

本品の臨床試験成績等をもとに、下記のごとく設定した。また、設定にあたっては、外国（米国及び欧州）における本品の添付文書の使用上の注意、並びに他のヒアルロン酸製品の使用上の注意を参考にした。

使用上の注意（案）	外国の添付文書等の該当箇所	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】		
本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者	**禁忌**（米国） ヒアルロン酸ナトリウム製剤に過敏症（アレルギー）を示すことがわかっている患者に使用してはならない。 **使用上の注意**（米国） 鳥類のタンパク質、羽毛、及び卵製品にアレルギーを示す患者にシンビスクを使用する場合には、慎重に注入すること **使用上の注意**（欧州） シンビスクには少量の鳥類タンパク質が含まれているため、それに関連する過敏症の患者には使用するべきではない	臨床試験時の除外基準及び米国添付文書の「禁忌」に基づくほか、他のヒアルロン酸製品の「禁忌」に準拠した。 本品はニワトリのトサカから抽出されたヒアルロン酸ナトリウムを使用しているため、本品の注入により免疫反応を引き起こす可能性が否定できないため、記載した。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞		米国添付文書の「使用上の注意」に準じて記載したほか、以下の理由による
(1) 本剤の使用は、1 週間ごとに連続 3 回投与を 1 クールとし、原則 1 クールとする。		本品の使用は原則として合計3回注入の1クールであるため、用法・用量に関連する注意事項を記載した。
(2) 複数回クールでの有効性・安全性は確立していない。[本剤は初回クールに比較して、2 クール目以降では有害事象が増加するとの報告がある。]	－	
(3) 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。	**使用上の注意**（米国） 厳重な無菌的操作により注入すること。	米国添付文書の「使用上の注意」に準じて記載した。
【使用上の注意】		いずれも外国の添付文書の「使用上の注意」を採用したほか、以下の理由により設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 治療対象の関節側の四肢に静脈血またはリンパ液の鬱滞が認められる患者に使用しないこと。[血液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こす可能性が考えられる。]	**禁忌**（欧州） 該当する脚に静脈血又はリンパ液の鬱滞がある場合には、シンビスクを関節内に注入してはならない。	欧州添付文書の「禁忌」に基づき設定した。静脈血またはリンパ液の鬱滞が認められる患者では、血液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こす可能性が考えられた。
(2) 肝障害又はその既往のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]	－	肝障害を悪化させるおそれがある。他のヒアルロン酸製品の使用上の注意に準拠した。

使用上の注意（案）	外国の添付文書等の該当箇所	設定根拠
(3)　投与関節部に皮膚疾患または感染がある患者[本剤は関節内に投与するため。]	**禁忌**（米国） 膝関節の感染、あるいは注入部位に皮膚疾患又は感染がある患者の膝にはシンビスクを注入してはならない。 **禁忌**（EU） 関節に感染又は重度の炎症がある場合や注入部位に皮膚病又は感染症がある場合にはシンビスクを使用してはならない。	臨床試験の除外基準及び米国並びに欧州添付文書の「禁忌」に準じた。
2.重要な基本的注意 **(1)**　本剤と非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)との併用による有効性は確立していない。また、他の関節内注入療法との併用は、原則避けること。		本品と NSAID との併用による有効性は確立していない。本剤と投与部位が同一であり、併用による有効性・安全性は確認されていない。
(2)　関節液の貯留がある場合には、あらかじめ関節液を除去する。	**使用上の注意**（米国） シンビスクの注入前には毎回、貯留した関節液を除去する。	米国添付文書の「使用上の注意」に準じて記載した。
(3)　変形性膝関節症で関節に炎症が著しい場合は、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。	**使用上の注意**（米国） 重度の炎症を起こしている関節に対する本品の安全性は確立されていない。	米国添付文書の「使用上の注意」に基づくほか、他のヒアルロン酸製品の使用上の注意に準拠した。
(4)　本剤の投与により、局所痛を起こす恐れがあるので、投与後の局所安静を指示するなどの措置を講ずること。		他のヒアルロン酸製品の使用上の注意に準拠した。
(5)　関節腔外に漏れると疼痛や肉芽腫を起こす恐れがあるので、関節腔内に確実に投与すること。		投与に関する注意事項を記載した。
(6)　投与後 15 分間は、医療機関にて観察を行い、過敏反応の徴候の有無を観察すること。	ー	本品は過敏反応を引き起こす可能性があるため、注意事項を記載した。
3.　副作用 海外における変形性膝関節症患者を対象とした 7 試験（症例数 511 例（559 膝）、1771 回の投与）において、511 例中 46 例（9.0%）に副作用が認められた。投与部位に認められた主な副作用は疼痛 28 例（5.5%）、腫脹 24 例（4.7%）、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各 1 例（各 0.2%）であった。投与部位に関連しない副作用は、10 例（2.0%）で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各 1 例(各 0.2%)であった。[承認申請時]	**有害事象**（米国） **注入して関節に関係する有害事象** **臨床試験**：シンビスクに関する 7 つの臨床試験において、合計 511 人の患者（559 の膝）が 1771 回の注入を受けた。これらの注入後に、37 人の患者から膝の疼痛及び/又は腫脹が 39 例報告された（注入の 2.2%、患者の 7.2%）。その治療として、10 人の患者（10 の膝）では関節穿刺と貯留した関節液の除去が実施された。別の 2 人の患者（2 つの膝）には関節内にステロイドが投与された。2 人の患者（2 つの膝）には NSAID が投与された。このうち 1 人では関節穿刺も実施された。1 人の患者は関節鏡検査で治療を行った。膝に限局した有害事象が起こった残りの患者は、治療を受けなかったか鎮痛薬のみを投与された。 **市販後の実績**：最も多く報告されている有害事象は、注入した膝の疼痛、腫脹及び/又は関節液の貯留である。場合によっては、関節液の貯留が多く、かなりの疼痛が生じた。また、膝の圧痛、熱感及び発赤を示して来院する症例もあった。こ	臨床試験の結果より、副作用発現の概要を記載した。
(1)重大な副作用 ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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し、適切な処置を行うこと。		海外の市販後の安全性報告から、アナフィラキシー反応が報告されたため、記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>外国の添付文書等の該当箇所</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr>
<td>(2)その他の副作用
以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>投与関節</td><td>疼痛</td><td>腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感</td><td>関節滲出液</td></tr>
<tr><td>その他全身症状等</td><td></td><td>発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫</td><td>発疹、蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹</td></tr>
</table>
注)海外において自発報告により認められている副作用のため頻度不明</td>
<td>のような場合には感染と結晶性関節症の可能性を除外することが重要である。吸引された様々な量の関節液は、細胞がほとんど存在しないものから 5 万個/mm^{3}を超えるものまで様々であった。報告された有害事象に対する治療法は、対症療法（たとえば安静、氷冷、温熱、挙上、単純鎮痛薬及び NSAID 投与など）及び/又は関節穿刺であった。感染が除外された場合には、関節内にコルチコステロイドが投与された。まれに関節鏡検査が実施された。注入後の関節液の貯留の発生率は、患者の関節液の貯留の病歴、病期の進行度及び/又は患者が受けた注入あるいは治療クールの回数と関係しているようである。反応は一般に 2～3 日以内に軽減する。このような反応が現れたとしても、シンビスクによる治療効果は、発現すると考えられる。
上記の臨床試験はシンビスクの注入（132 回注入）を 2 クール受けた患者 38 人が含まれている。これらの注入後に、9 人の患者から膝の疼痛及び/又は腫脹が 12 例報告された（注入の 9.1%、患者の 23.7%）。患者が反復クールのシンビスク治療を受けた 2 つの追加臨床試験が市販後期間中に報告された。これらの試験の 1 つでは、2 クールのシンビスク治療中に 48 人の患者が 210 回の注入を受けた 1。もう 1 つの試験では、2 クールのシンビスク治療中に 71 人の患者が 211 回の注入を受けた。
反復クールシンビスク治療の 3 つの臨床試験において、合計 157 人の患者が 553 回の注入を受けた。これらの臨床試験では、治療の 2 クール中に患者が注入を受けた後に 35 人の患者について注入した膝に限局した有害事象が 48 例報告された。これらの有害事象は、シンビスク注入の単回クールにおける患者の 7.2%、注入の 2.2%に比べて、患者の 22.3%、注入の 6.3%の割合で発生した。さらに、市販後期間の 2 つのレトロスペクティブ試験の報告では、シンビスク治療の 1 回もしくはそれ以上の反復クール中に患者が受けた注入後、注入の 4.4%、8.5%に、注入した膝に限局した有害事象が起こったと記載されている。
いずれの臨床試験でも関節内感染は起こっておらず、シンビスクを臨床現場で使用した場合にごくまれに報告されているに過ぎない。
その他の有害事象
臨床試験：シンビスクについて、3 つの対照並行群間比較試験を実施した。試験群の合計は、シンビスク治療群 112 人、対照群（生理食塩液投与又は関節穿刺を受けた）110 人であった。シンビスク治療群と対照群の間に、有害事象の数と種類に関する統計学的有意差は認められ</td>
<td>記載事項は米国の添付文書を参考に、海外の臨床試験並びに市販後に報告されている主な副作用を記載した。</td>
</tr>
</table>

使用上の注意（案）	外国の添付文書等の該当箇所	設定根拠
	なかった。 全身性有害事象はシンビスク治療患者の 10 人（2.0%）で発生した。シンビスク注入後に皮膚の発疹（胸部と背部）及びそう痒感がそれぞれ 1 例ずつ発生した。同じ患者にシンビスクを追加注入しても、これらの症状は再発しなかった。他に報告された全身性有害事象は、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、悪心を伴う扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈瘤を伴う静脈炎及び腰部の捻挫であった。 **市販後の実績：他に報告された有害事象は、発疹、*蕁麻疹*、そう痒感、*発熱*、悪心、*頭痛*、*浮動性めまい*、*悪寒*、筋痙攣、*錯感覚*、末梢性浮腫、*倦怠感*、*呼吸困難*、*潮紅*及び*顔面腫脹*であった。シンビスク注入と同時に起こる*血小板減少症*がまれに報告されているが、これらの事象は、シンビスクとの因果関係がはっきりしなかった。（世界中で市販された後でのみ報告され、臨床試験では見られなかった有害事象を*斜体*で表記している。このような有害事象は、他のものよりまれと考えられる。）**	
4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。		他のヒアルロン酸製品の「使用上の注意」に準拠した。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)　妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。	**特殊な集団における使用**（米国）： 妊娠：妊娠中の女性における本品の安全性は確立されていない。 **使用上の注意**（欧州） シンビスクは妊娠中の女性及び 18 歳未満の小児では試験されていない。	外国添付文書の記載、及び他のヒアルロン酸製品の「使用上の注意」に準拠した。
(2)　乳汁中への移行については不明であるため 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。	**特殊な集団における使用**（米国）： 授乳婦：本品が母乳中に排泄されるかどうかは不明である。授乳婦における本品の安全性は確立されていない。	米国添付文書の記載、及び他のヒアルロン酸製品の「使用上の注意」に準拠した。
6. 小児等への投与 小児における本品の安全性は確立されていない（使用経験がない）。	**特殊な集団における使用**（米国）： 小児におけるシンビスクの有効性と安全性は確立されていない。 **使用上の注意**（欧州） シンビスクは妊娠中の女性及び 18 歳未満の小児では試験されていない。	外国添付文書の記載に準じて、平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に従い、使用経験がないことを記載した。
7. 適用上の注意		
(1)注射時の注意		
1)　開封後は速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。	**使用上の注意**(米国) 滅菌済製品。シリンジは 1 回限りの使用を目的としたものである。シリンジの内容物は開封直後に使用し	本品は無菌製剤であるため、開封済み製品及び残液は再使用をされないようその扱いに注意を喚起した。

使用上の注意（案）	外国の添付文書等の該当箇所	設定根拠
	なければならない。未使用のシンビスクは全て廃棄する。	
2) 本剤の投与にあたっては18～23ゲージの適切な長さの注射針を使用すること。		本品はゲル状の粘弾性物質であることを踏まえ、関節内投与のための使用上の注意として記載した。
3) 疼痛の軽減が認められない場合は、使用を中止すること	－	本品の使用は原則として1クールであるため、追加投与を避けるために記載した。
(2) その他		
1) 関節内投与後は、長時間体重負荷のかかる活動や激しい運動を避けること。	**患者のための情報**（米国） その他の侵襲性の関節処置の場合と同様に、関節内注入後は、ジョギングやテニスなどの激しい活動や長時間体重負荷がかかる活動を避けることが勧められる **使用上の注意**（欧州） その他の侵襲性の関節処置の場合と同様に、関節内注入後は激しい活動を避け、2～3日かけて通常の活動に戻していくことが勧められる。	外国添付文書の記載に従った。 注入後の局所有害事象の発現を回避するために記載した。
2) 関節外、滑膜組織内および関節包内に本剤を投与しないこと。	**警告**（米国） 関節外、滑膜組織内及び関節包内にシンビスクを注入してはならない。シンビスクを関節外に注入することにより、局所的及び全身性（一般には注入部位）の有害事象が生じることが知られている。 **警告**（欧州） 関節外、滑膜組織内及び関節包内に注入しないこと。注入部位に関する有害事象は、シンビスクの関節外注入によって起こることが一般的である	外国の添付文書の記載に準じた。確実に関節腔内に注入しないと、疼痛等注入部位に関連する及び注入部位以外の有害事象が生じることがあるため。
3) 本剤を血管内へ投与しないこと。	**警告**（米国） シンビスクを血管内注入すると、全身性の有害事象が生じる場合がある。 **警告**（欧州） 静脈内に注入しないこと	外国の添付文書の記載に準じた。 本品を血管内に注入した場合は、注入部位以外の有害事象が生じることがあるため。
4) 投与の際、殺菌消毒剤（塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジン）により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。	**警告**（米国及び欧州） ヒアルロン酸は第4級アンモニウム塩が存在すると析出することがあるため皮膚の注入前準備にこれを含む消毒薬を併用してはならない。	外国の添付文書では「警告」に記載があるが、他のヒアルロン酸製品の使用上の注意に準拠した。

5.1.6. 使用説明書（案）

関節腔内は閉鎖空間で細菌が侵入すると感染を起こす可能性が高く、化膿性関節炎などの合併症を引き起こす危険性があることから厳重な無菌的操作に従うことが重要である。

今回、添付文書とは別に、関節内注入の際の使用方法に関する注意事項を記載した使用説明書を作成し、厳重な無菌的操作に関するポイントとして、図解等を含む下記の内容を盛り込む予定である。

さらに、本品を関節腔内に注入することが注入部位に発現する有害事象の発現のリスクを低減させるために重要であることから、関節腔内への確実な注入についても、「2.関節液の吸引除去」の項にて、注意喚起する。

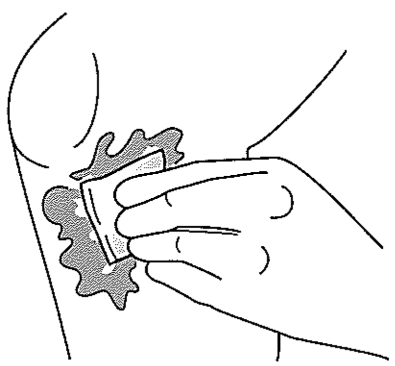
関節内注入の際の注意事項

1. 注入部位の消毒
2. 関節液の吸引除去
3. シンビスクの注入
4. 注入後の処置

＜関節内注入の際の注意事項＞

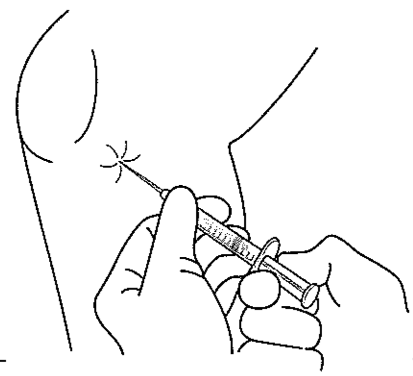
1. 注入部位の消毒

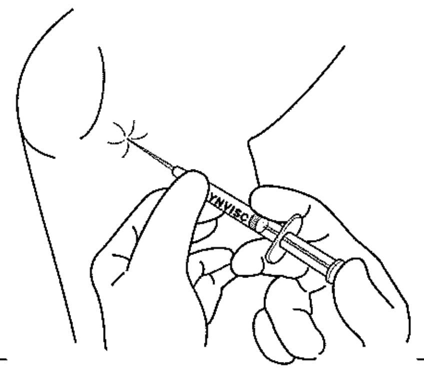
① 注射部位はアルコール綿等で拭いて汚れを落とします。
② イソジン等で、皮膚のしわを伸ばすように、中心から外に向かって広くこするように丁寧に消毒してください。
③ 消毒薬を塗布後、1分以上待ちます。
④ 消毒後、注射部位には手を触れないようにします。手を触れるときは注射部位の消毒と同様に術者の手も消毒するか、もしくは手術用ゴム手袋をします。



2. 関節液の吸引除去

18～23 ゲージの注射針を装着した空の滅菌プラスチックシリンジを滑膜腔内に穿刺し、関節液又は滲出液を除去してください。



3. シンビスクの注入 ①　関節液・滲出液を採取したシリンジをシンビスのクシリンジに交換します。 ②　全量(2mL)を関節腔内に注入してください。	
4. 注入後の処置 ① 注射後はハイポエタノール等を用いて再度消毒してください。 ② 刺入部位を滅菌ガーゼなどで保護してください。	

上市後においては、本品を使用するにあたり、注入手技の重要性について、医師への教育を行うことを予定している。

5.2. ラベル（案）

本体（シリンジ）表示

米国における表示を使用する。

製造販売業者 住所	—
販売名	SYNVISC*
医療機器のクラス	—
製造番号	××××
単回使用である旨	—
使用期限	××××

* 輸入先国における販売名

外装表示（最小包装箱）

製造販売業者	ジェンザイム・ジャパン株式会社 東京都港区赤坂五丁目 3 番 1 号
一般的名称	関節液補填材
販売名	シンビスク
内容量	2mL プレフィルドシリンジ×1 本（又は 3 本）
医療機器のクラス	高度管理医療機器
医療機器承認番号	××××
滅菌方法	無菌充てん
単回使用である旨	単回使用
製造番号	××××
使用期限	200××
保存条件	室温
注意事項	使用方法及び使用上の注意等は、添付文書をご参照ください。
製造元	Genzyme Biosurgery (USA)
GS1-128　コード	(01)00358468xxxxxx