

## 審議結果報告書

平成 22 年 5 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] サイビスクディス<sup>®</sup>関節注 2mL  
[一 般 名] ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー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  
[申 請 者] ジェンザイム・ジャパン株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 8 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 4 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

## 審査報告書

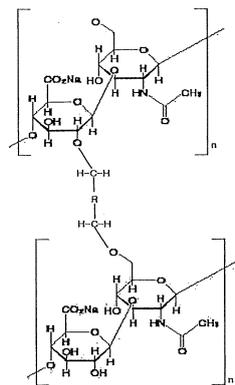
平成 22 年 4 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 販 売 名 ] サイビスクディスポ関節注 2mL
- [ 一 般 名 ] ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー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
- [ 申 請 者 ] ジェンザイム・ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 18 年 12 月 8 日
- [ 剤 型 ・ 含 量 ] 1 回注入量 (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 を含有する関節注入用注射剤
- [ 申 請 区 分 ] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [ 化 学 構 造 ] ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

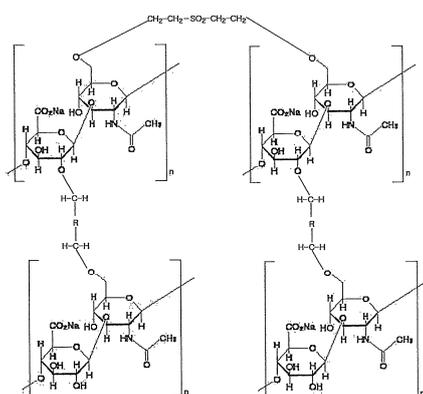


本質記載： (日本名) 本品は、健康なニワトリのトサカ由来のヒアルロン酸誘導体(分子量:約6,000,000)で、ヒアルロン酸及びタンパク質がホルムアルデヒド処理により架橋されている。

(英語名) Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymel is a

hyaluronate derivative (molecular weigh : ca 6,000,000) derived from healthy cockscomb in which hyaluronate and protein are crosslinked by a treatment of formaldehyde.

[ 化学構造 ] 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



本質記載 : (日本名) 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。

(英語名) Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Crosslinked with vinylsulfone is a hyaluronate derivative (molecular weight : more than 6,000,000) in which Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer is crosslinked by a treatment of divinylsulfone.

[ 特記事項 ] なし

[ 審査担当部 ] 医療機器審査第二部、新薬審査第四部

## 審査結果

平成 22 年 4 月 13 日

- [ 販 売 名 ] サイビスクディスク関節注 2mL
- [ 一 般 名 ] ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー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
- [ 申 請 者 ] ジェンザイム・ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 18 年 12 月 8 日
- [ 特 記 事 項 ] なし

### 審査結果

本品は、変形性膝関節症における疼痛を緩和することを目的として、関節腔内に注入する鶏冠由来のヒアルロン酸を架橋処理した高分子粘弾性関節機能改善剤である。

本品の有効性及び安全性を検証する目的で、以下の試験成績が提出された。

保存療法及び既存薬物療法による治療が無効で日常的に疼痛を有する変形性膝関節症患者を対象に、2 週間の非治療期間を設定し、生理食塩液注入を対照として 2 つの二重盲検比較試験が実施された。治療 12 週後での視覚的アナログスケール(Visual analogue scale, VAS) スコアで表わしたベースラインからの疼痛の改善について、本品群は対照群と比較して有意な改善が認められた ( $p<0.05$ )。

4 週間の非治療期間を設定した、関節穿刺を対照とした無作為化比較試験が実施された(第 I 相)。治療 2 週後での VAS スコアに基づく改善度について本品群と対照群との間に有意差は認められなかったが、非治療期間に疼痛が増悪した再燃患者について解析した結果、本品群では対照群に比べて改善度が有意に高かったことから、明らかな疼痛を有する再燃患者への有効性が示唆された ( $p<0.05$ )。また、関節穿刺による対照群も VAS スコアが改善されたことについては、関節穿刺の手技(排液効果等)によるものが考えられる。一方、第 I 相終了後 8 週間にて疼痛再燃した患者集団に対し反復治療における有効性及び安全性を評価した結果(第 II 相)、全般的関節痛評価項目の VAS 値について 1 クールと 2 クールに有意差は認められなかった ( $p>0.1$ )。

非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)によって疼痛の軽減が得られなかった患者に対し、非治療期間を設けず、NSAID 療法から本品への治療方法の転換または NSAID に加えて本品を補助療法として追加した場合の有効性及び安全性を検証するために、NSAID を対照とした無作為化 3 群比較試験(本品単独治療に移行した群、NSAID 治療継続+関節穿刺群、本品+NSAID 治療継続群)が実施され、3 群とも初回注入前のベースラインと比較して治療 12 週後の VAS スコアは有意に改善した ( $p<0.05$ )。しかし、本品と NSAID の治療の併用も、いずれか一方の単独治療も、その有効性に有意差は認められず、NSAID 療法から本品への

治療方法の転換またはNSAIDに加えて本品を補助療法として追加した場合の有効性は明らかとはならなかったが、本品単独群とNSAID+関節穿刺群が同程度の治療効果が得られたことから、NSAIDが奏効しない患者又は使用できない患者においては、非治療期間を設けなくても、本品による疼痛緩和が得られる可能性がある。

いずれの試験においても重篤な全身性及び局所の不具合は認められず、後遺症を残すことなく鎮静化しており、安全性について大きな問題はないと考えられた。これらの試験から、既存療法やNSAIDを含めた薬物療法が奏効しない変形性膝関節症に伴う疼痛を有する患者に対する本品の有効性及び安全性が評価できた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の効能又は効果及び用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。また、本品は医療機器として申請されたが、本品の本質であるヒアルロン酸の架橋処理成分と類似するヒアルロン酸ナトリウムを含有し、同様の目的で関節腔内注射液として使用される製品が医薬品として承認されていることを踏まえ、本品を医薬品として承認することが適当であり、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。さらに、販売名については、医療過誤防止の観点から、シンビスクから「サイビスクディスポ関節注 2mL」に変更することが妥当と判断した。また、それを踏まえて、申請者に対して、医薬品としての添付文書の作成等、所要の資料整備を行うよう求めた。なお、申請書の品質及び製造方法に係る記載整備を申請者に指示した。

また、本品に含まれるハイラン A 及びハイラン B の医薬品としての一般的名称 (JAN) については、承認申請後の JAN 専門協議の検討結果より、それぞれ「ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー」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」とされた。

#### 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。

#### 用法及び用量

通常、成人 1 回 2mL (ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして 12.8 mg 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として 3.2 mg) を 1 週間ごとに連続 3 回膝関節腔内に投与する。

## 審査報告

平成 22 年 4 月 13 日

### 1. 審議品目

[ 類 別 ]	医療用品 4. 整形用品
[ 一般的名称 ]	
[ 販売名 ]	シンビスク
[ 申請者 ]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 18 年 12 月 8 日
[ 申請時の使用目的 ]	変形性膝関節症の疼痛緩和を目的とする関節液補填材

### 2. 審議品目の概要

本品は、変形性膝関節症における疼痛を緩和することを目的として、関節腔内に注入する。本品は鶏冠由来のヒアルロン酸を架橋処理した高分子粘弾性関節液をシリンジに充填したものである。本品に充填されている高分子粘弾性物質は架橋処理を施した高分子ヒアルロン酸誘導体であるハイラン A 及びハイラン A をさらに架橋したハイラン B ゲルを混合した高い弾性と粘性を有するゲル状のハイラン G-F20 であり、本品にはハイラン G-F20 2mL がシリンジに充填されている。

製品の外観写真



### 3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

## イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

### 【起原又は発見の経緯】

変形性膝関節症とは、加齢性変化の代表的な疾患の一つで、中高年で比較的肥満型体型で内反膝の女性に好発し、典型的な初期症状として、立ち上がり時の強い膝関節痛や歩行時の持続性疼痛であり、病状の進行とともに安静時痛や歩行困難などの症状となり、日常生活の中でも障害度の大きな疾患である。現在は主訴である疼痛を軽減させる目的で、外科的治療の前に運動療法、装具治療や薬物療法等の保存療法が行われる。薬物療法は、投与方法の違いにより、関節内注入療法、内服療法、外用療法に分けられ、使用される医薬品としては、ステロイド剤、ヒアルロン酸ナトリウム製剤、非ステロイド性抗炎症薬(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下「NSAIDs」)などがあるが、ステロイド剤では頻用による関節破壊の助長や化膿性膝関節炎などの合併症、NSAIDs では消化器障害、腎機能障害等の合併症、心血管リスクの上昇などの問題点がある。

関節液中にはヒアルロン酸が多く含まれており、ヒアルロン酸の分子ネットワークにより、粘弾性を発揮する。このネットワークは歩行などのようなゆっくりとした機械的負荷のもとでは潤滑材のように働き、ランニングなどのような急激な動作においては衝撃吸収材のように働く。正常のヒトヒアルロン酸の分子量は 400~500 万であるのに対し、変形性膝関節症の患者は、分子量が 50~400 万に低下することが知られており<sup>1)</sup>、これにより関節液としての機能が低下している。

本品は関節液の粘弾性に焦点をあて、正常な関節液に近いレオロジー特性(弾性、粘性)の保持を意図してバイオマトリックス社(現 ジェンザイム社)により開発された。

本品はタンパク質を介してホルムアルデヒドで架橋処理を施した高分子ヒアルロン酸誘導体であるハイラン A(直鎖状ヒアルロン酸分子に架橋を形成した構造をもつ水溶性の粘弾性溶液で分子量は約 600 万)及びハイラン B(ハイラン A をさらにビニルスルホンで架橋処理し、無数の分子ネットワーク構造を形成させた不溶性でさらに弾性の高いゲル状物質)を容量比 8:2 で混合することにより、健康な人(18~27 歳)の関節液と類似したレオロジー特性を有するように設計されたものである。

本品は関節腔内に比較的長く滞留し、変形性膝関節症患者の関節液の弾性を回復し、変形性膝関節症に伴う疼痛を緩和する関節液であり、使用方法は週に 1 回、連続して合計 3 回注入(1クール)である。

### 【外国における使用状況】

本品は 1992 年にカナダ、1995 年に英国、ドイツ、フランスを含む欧州、1997 年に米国において承認、認可され、医療機器として販売されている。またスウェーデン、ニュージーランド、シンガポール等の国では医薬品として販売されており、2008 年 10 月現在で世界 71 カ国において承認されている。

本品は米国、ドイツ、フランス及び英国で合わせて毎年            本以上が販売されており、

1992年の販売開始以来、既に全世界で約[ ]本が使用されている。

#### 【本品もしくは本品に類似した製品における不具合又は有害事象発生状況】

2003年~2007年の調査をもとにFDAに報告された本品の有害事象と、その間の販売本数から求めた発現率は次の通りである。局所有害事象は0.24%/ [ ]例であり、疼痛、腫脹、及び関節滲出液の頻度が高かったが、いずれも一過性で軽度又は中等度であった。全身性有害事象は0.16%であり、歩行困難、末梢浮腫、四肢痛の頻度が高かったが、いずれも一過性で後遺症なく回復した。

また、自発報告においては、2003~2007年度までの4年間に肉芽腫が6件(発生頻度 [ ]%)、2001年~2007年までの7年間でアナフィラキシーは8件(発生頻度 [ ]%)報告されている。

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

ハイラン G-F20 の品目仕様については、性状、pH、浸透圧、レオロジー特性(粘性率、弾性率)、定量試験(グルクロン酸含量)、無菌試験、エンドトキシン、生物学的安全性の各項目、シリンジに対して、[ ]性、[ ]性、[ ]性、無菌試験、残留エチレンオキシドガス濃度、エンドトキシンの項目が設定され、全てにおいて規格に適合する結果が示された。

総合機構は、以下の点について申請者の見解を求めた。

本品によるアナフィラキシーのリスクコントロールのため、最終製品のタンパク質含量が適切に設定されていることを確認し、それを規格に設定すること。

これに対し、申請者から以下の回答が得られた。

最終製品はハイラン A とハイラン B を 8:2 の割合で物理的に混合したもので、タンパク質量に変化を及ぼす工程は含まれないことから、製造元においても最終製品ではなく、ハイラン A 及び B の原材料規格にてタンパク質含量を規定している。

製造元において、ハイラン A 中のタンパク質含量については、中間工程検査にて測定を行い、[ ]- [ ]µg/mL の範囲内で管理している。ハイラン A をさらに架橋処理したハイラン B についても、混在タンパク質含量 [ ]µg/mL 以下の規格値を設定して管理している。これらのタンパク質含量について、20 [ ]年 [ ]月 [ ]日~20 [ ]年 [ ]月 [ ]日までの実測値を調査した結果、ハイラン A については、規格値 [ ]- [ ]µg/mL に対し、[ ]- [ ]µg/mL、ハイラン B については規格値 [ ]µg/mL 以下に対して、[ ]- [ ]µg/mL であった。この結果を踏まえ、日本での受け入れ規格値を、ハイラン A : [ ]- [ ]µg/mL、ハイラン B : [ ]µg/mL 以下に設定する。

総合機構は、製品のタンパク質含量の規格値は、アナフィラキシーのリスクコントロール及び品質の一定性を確保する観点から、実生産レベルにおける実測値をもとに適切に設

定される必要があると考える。規格値については最終製品にて設定してはいないものの、ハイラン A 及び B の混合工程において、タンパク質含量に影響を与える工程を含んでいないことから、ハイラン A 及び B の規格値にて、最終製品でのタンパク質含量が規定できるものとする。

提出されたハイラン A 及び B のタンパク質含量の実測値及びそのロットごとの分布図から、日本での受入れ規格値を、ハイラン A :  $\blacksquare$   $\mu\text{g/mL}$ 、ハイラン B :  $\blacksquare$   $\mu\text{g/mL}$  以下に設定することは妥当と考え、総合機構は申請者の回答を了承した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

安定性試験に関する資料において、本品 3 ロットについて  $\blacksquare$ °C 及び  $\blacksquare$ ~ $\blacksquare$ °C で  $\blacksquare$ ヶ月間保存し、品目仕様の項目である定量試験(グルクロン酸含量)、レオロジー特性(粘性率、弾性率)、浸透圧、pH、エンドトキシン及び無菌試験を実施し、全ての規格を満たすことを確認している。この結果より、総合機構は本品の有効期間を室温保存 3 年とする申請者の見解を妥当と判断した。

#### ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これらを妥当なものとして判断した。

#### ホ. 性能に関する資料

##### 【安全性を裏付ける試験に関する資料】

##### a. 物理的、化学的特性試験

ハイラン G-F20 の物理的、化学的な特性として、ハイラン A、ハイラン B について、pH、レオロジー特性、浸透圧、タンパク質含量、グルクロン酸定量、エンドトキシン、クロロホルム、イソプロパノール、総ホルムアルデヒド及び遊離ホルムアルデヒドが、ハイラン B についてビニルスルホン、ビニルスルホン水和物の分析及びハイラン G-F20 の分子量分布の結果が提出された。その結果、ハイラン G-F20 は設計要求事項を満たすことが確認された。

##### b. 生物学的安全性試験

本品の生物学的安全性試験として、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、遺伝毒性(復帰突然変異、染色体異常、遺伝子突然変異、不定期 DNA 合成)、発熱性、埋植、溶血性、慢性毒性に関する試験成績が提出された。また参考資料として生殖毒性試験が提出

された。試験結果について、皮膚感作性試験、慢性毒性試験を除いて、試験結果に毒性の兆候は認められていない。

皮膚感作性について、本邦における「医療用具および医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」（平成7年6月27日、薬機第99号）に基づいて実施された試験では、本品100%濃度で惹起した場合に陽性率20%、極めて弱い陽性反応が認められた。本品10%濃度以下の希釈液で惹起した場合には、陽性反応は認められなかった。一方、海外で実施された本品の皮膚感作性試験では陰性とされた。

埋植試験としては7日間及び30日間のウサギの筋肉内埋植試験が行われた。7日の肉眼的及び顕微鏡的所見では陰性対照との差は見られなかったが、30日においては肉眼的所見では陰性対照との差はないものの、顕微鏡的に軽微な刺激がみられた。

またヨザル(試験群20頭、対照群14頭)を用いた本品の反復関節注入(週1回、6ヶ月間1膝あたり平均24回)の慢性毒性試験が実施され、試験期間及び1年間の追跡期間後において局所性あるいは全身性有害反応は確認されていない。6ヶ月注入終了後の血清分析において、12検体中4検体で抗体価の上昇が認められた。

総合機構は以下の点について申請者に説明を求めた。

1. 提出された慢性毒性試験結果において、抗体産生が認められていることから、異種タンパクによるアナフィラキシーショック等のリスクが考えられる。タンパク質含量及び抗原性のリスクについて説明した上で、リスクベネフィット評価を行うこと。
2. 提出された生物学的安全性試験で、本品の特性（粘弾性の高いゲル状物質、関節内頻回注入、吸収性物質等）を踏まえた毒性を十分検証できているか説明すること。

これに対して、申請者は次のように回答した。

1. 本品中のタンパク質含量は、文献報告<sup>2)</sup>において、 $7.5\pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ であるのに対し、他のヒアルロン製剤(販売名：アルツ)は $0.5\pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ と、本品の方が高値であると報告されている。しかし、ハイラン A 中のタンパク質成分は、ゲル電気泳動法にて検討した結果、架橋構造に利用されていることが示唆されており、構造的にタンパク質がポリマーの内側に埋没した状態となることが想定されること、追加提出したウサギを用いた抗原性試験において、ハイラン A、ハイラン B の PCA(Passive Cutaneous Anaphylaxis)反応を評価した結果、抗体は検出されなかったことから、抗原性のリスクは高いものではないと考える。

また海外において報告されたアナフィラキシーは2001年から2007年度までの7年間に8例であり、          例に          例と極めて少ないと考えられる。しかしながら、本品によるアナフィラキシー報告を踏まえ、添付文書の禁忌にて、「本材の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者」、使用上の注意に「鳥類のタンパク質、羽毛及び卵に過敏反応を示す患者」、重大な副作用に「アナフィラキシー反応が現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注入を中止し、適切な処置を行うこと。」の旨の記載

をして注意喚起を行っている。

2. 急性毒性試験においては、マウス腹腔内に本品を 9.8 mg/mL にて 50 mL/kg 注入し、一般毒性症状を観察した結果、死亡や毒性の徴候は認められなかった。当該試験における注入量において、本品中のヒアルロン酸架橋ポリマー量は 50 mL/kg であり、患者の体重を 50 kg とした場合、臨床用量は 0.04 mL/kg となることから、当該試験の 50 mL/kg は約 1250 倍に相当する。またヨザルを用いた本品の反復関節注入試験では、週 1 回、16~31 回、両膝にそれぞれ 0.1 mL を反復注入したところ(総投与量 3.2~6.2 mL)、弱い抗体の産生は認められたものの、その他の毒性症状は認められなかった。当該試験における最大累積注入量において、本品中のヒアルロン酸架橋ポリマー量は 6.2 mL/kg であり、患者の体重を 50 kg とした場合、臨床用量は 0.12 mL/kg となることから、当該試験の 6.2 mL/kg は約 50 倍に相当する。なお、本材注入を 26 回受けた翌週に 1 頭、注入終了後の 12~18 ヶ月の観察期間中に 4 頭の死亡が確認されたが、剖検の結果、本材との因果関係は否定されている。以上の結果を踏まえ、安全性上問題ないと考える。

総合機構は、本品の異種タンパク質含量は既存のヒアルロン酸製剤より高い可能性は否定できないが、①その多くが架橋構造に利用されており、構造的にもタンパク質がポリマーの内側に埋没した状態になると考えられること、②海外における不具合等の報告より、過去 7 年間におけるアナフィラキシーの発生頻度は極めて低いことから、臨床で大きな問題となる可能性は高いものではないと考える。しかしながら、アナフィラキシー反応の重篤性から、「本品の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のタンパク質、羽毛及び卵に過敏反応を示す患者」を禁忌にするとともに、市販後の使用成績調査においても安全性を治療後 1 年以上確認し、アレルギー反応が発現した場合は、抗体検査を実施し、原因の調査を行うことが妥当と判断した。また、本品の LD<sub>50</sub> は評価されてはいないものの、急性毒性においては体重換算でヒトでの臨床使用量の 1000 倍以上で死亡若しくは毒性の徴候は見られていないことから安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えられる。一方、ヨザルで実施した反復関節注入(16~31 回、総注入量 3.2~6.2mL / 両膝)においては、体重で補正した場合、ヒトでの総臨床使用量(総注入回数を 3~9 回とした場合)の 30~60 倍で毒性の徴候は確認されていないものの、後述の臨床試験の複数クール使用において、有害事象の発生が 1 クールに比べて上昇することが確認されていることから、本品の使用は原則 1 クールとすることが妥当であると考えられる。

審査及び専門協議の議論を踏まえ、総合機構は以上の注意喚起及び使用方法を規定することで、本品の生物学的安全性について申請者の回答を了承した。

#### c. 分布及び排泄に関する試験

体内分布及び排泄に関する資料として、本品のウサギ膝関節内注入試験、ハイラン A のウサギ耳静脈内注入クリアランス試験、ハイラン B 可溶化分解物のラット静脈内注入によ

る生体内分布試験が提出された。

関節内注入試験においては、標識された本品( $^{14}\text{C}$ -ハイラン A 溶液と $^3\text{H}$ -ハイラン B ゲルの混合物)をウサギの膝関節に投与後 1、3、7 及び 28 日の関節内排出動態及び主要臓器における分布を評価した。その結果、関節内半減期は、 $^{14}\text{C}$ -ハイラン A で  $1.5\pm 0.2$  日、 $^3\text{H}$ -ハイラン B ゲルは  $8.8\pm 0.9$  日であった。関節組織内では主に滑膜組織、膝蓋骨下脂肪体、半月板、靭帯、腱に多く分布し、30 日目までに $^{14}\text{C}$ -ハイラン A の 99%以上、 $^3\text{H}$ -ハイラン B の 95%以上が膝関節内から排出された。また、いずれの標識化合物も投与後 28 日間において、関節内組織以外の臓器(腎臓、脾臓、肝臓、肺)への放射能分布は有意には認められなかった。

ウサギ耳静脈内注入クリアランス試験において、ハイラン A をウサギの耳静脈内に  $0.67\text{mg/kg}$ (ウサギの血中内在性ヒアルロン酸の約 290 倍)投与した時の血中半減期は 17 分で、投与後 60 分での消失量は投与量の 81%であった。

ハイラン B のラット静脈内注入による生体内分布試験においては、ハイラン B が不溶性であり、全身体内分布の評価が不能であるため、酸加水分解により分解、中和を行い、 $^3\text{H}$ -ハイラン B 可溶性分解物を作製し、試験に供した。 $^3\text{H}$ -ハイラン B 可溶性分解物のラット静脈内投与後 6 時間の累積糞尿中排泄率は 79.93% (尿 : 79.79%、糞 : 0.14%)、24 時間後で 89.71% (尿 : 82.30%、糞 : 7.41%) であった。また肝臓、脾臓、肺及び血液の組織内分布の合計は 6 時間後、24 時間後それぞれ 1.92%及び 1.84%であった。また、 $^3\text{H}$ -ハイラン B 可溶性分解物をウサギの耳静脈内に  $23.7\text{ mg/kg}$  (臨床容量の約 74 倍量に相当) 投与した際の血中半減期は 22 分、投与後 60 分での消失量は投与量の 96%であった。

総合機構は本品注入後の代謝過程について申請者に説明を求めた。

これについて、申請者は次のように回答した。

本試験では投与化合物及び尿中代謝物が同定されておらず、またカーカスも測定していないため、この試験結果を用いて本品の分布・代謝・排泄を明確に説明することは困難であるが、一般に、関節腔におけるヒアルロン酸の分解を積極的に証明する報告はなく<sup>34)</sup>、関節注入時に多く分布する滑膜組織でのヒアルロン酸の分解は確認されていないと報告されている<sup>5)</sup>。一方、様々な分子量のヒアルロン酸がリンパ中に検出され、末梢組織からのヒアルロン酸消失の主要経路は細胞外マトリクス、リンパを介するとして報告も見られる<sup>6-12)</sup>。またリンパがリンパ節を通過する際にはヒアルロン酸の濃度も分子量も低下することが明らかとなっている<sup>13)</sup>。ウサギ膝関節内注入試験及び文献的考察から、関節腔内に注入したハイラン A 及び B は関節腔から滑膜組織等の関節周囲組織、細胞外マトリクス、リンパ、リンパ節、血液に緩徐に移行して排泄されると考えられる。その過程において、低分子ヒアルロン酸、ならびにホルムアルデヒド又はスルホニル架橋部位を有するヒアルロン酸架橋体に分解されて血液中に移行すると考えられる。関節腔を出て関節周辺組織に移行した

ヒアルロン酸は滑膜組織のヒアルロニダーゼの分解を受け、関節周辺組織における低分子ヒアルロン酸の増加が確認されている<sup>3)</sup>。ハイラン B の関節内半減期は  $8.8 \pm 0.9$  日であり、酸加水分解したハイラン B の血中半減期は 22 分で、大半が尿中に検出された。以上から関節腔内注入後に代謝物が血中に移行後は直ちに排泄されると推察される。

総合機構は、提出された資料から本品を関節内に注入した際、関節腔内から 30 日時点で 95%以上が排出されているが、30 日までの間、主要臓器への分布が認められていないこと、また本品を静脈に注入した場合にも、血中半減期は約 20 分で、注入後 6 時間で主に尿中に約 80%が排泄されることから、本品が主要臓器に蓄積される可能性は低いものとする。しかしながら、本品の反復注入に関する安全性については提出資料から十分に確認されていないことから、本品の使用は原則 1 クールとすることで、申請者の回答を了承した。

#### 【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける資料として、ウマの運動機能の改善を確認する試験及びネコの膝関節における痛覚受容求心神経線維からの神経放電（内側関節神経）の減少を確認する試験が提出された。

運動機能の改善については、関節症の競走馬（本品 31 例、対照 30 例）に対して、6 週目までの跛行の改善状況を 4 段階（非常に良好な改善 / 良好な改善 / ある程度の改善 / 改善なし）で評価し、ウマ用ヒアルロン酸製剤（平均分子量 200~300 万）を比較対照として検証した。注入後 6 週で良好な改善以上だったのは、本品が 80%（25 / 31 頭）だったのに対し対照群は 50%（15 / 30 頭）であり、本品は粘弾性が低い低分子量ウマ用ヒアルロン酸と比べ有意な跛行の改善効果が認められた（ $p < 0.003$ ）。

また、ネコ正常膝関節及び炎症関節モデル（カオリン-カラゲナン投与により実験的に関節炎を誘導したモデル）の関節腔に本品及び非粘弾性化した本品（酸加水分解により低分子量化したもの）を注入後、強制的に関節運動を行い、内側関節神経内の痛覚受容求心神経線維からの神経放電を測定した。本品の関節内注入により痛覚受容求心神経線維からの神経応答が、正常膝関節では注入前の  $41.7 \pm 12.6\%$ （ $p < 0.05$ ）に、炎症モデルにおいても注入前の  $57.9 \pm 3.8\%$ （ $p < 0.01$ ）と、有意に減少したが、非粘弾性化した本品注入の場合にはいずれも減少は見られなかった。

総合機構は、本品が関節腔内において疼痛軽減をもたらす作用機序のうち物理的作用について説明するよう申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者から以下の回答が得られた。

関節痛は、関節包・靭帯などに分布する痛覚受容器の興奮に起因する。関節包・靭帯などは粘弾性を有する関節液で満たされているが、その主成分はヒアルロン酸である。正常

な関節液においては、ヒアルロン酸が分子ネットワークを形成し、歩行運動等の衝撃に対して、その特性である粘弾性により、衝撃吸収材としての役割を果たすが、変形性膝関節症ではこのヒアルロン酸分子ネットワークによる粘弾性が低下していることが知られている。提出されたウマ及びネコを用いた試験から、粘弾性の高いヒアルロン酸での関節機能の改善及び神経応答の軽減が示された。これらの結果から、本品が神経終末周囲の痛覚受容器に対して粘弾性を有する衝撃吸収材として作用し、痛覚受容器周囲に物理的な保護外被を作り、その結果、疼痛が低下する作用機序が示唆される。

総合機構は本品による除痛の作用機序は明確になっていないものの、ウマ及びネコでの性能試験の結果、粘弾性の高いヒアルロン酸で疼痛軽減効果が高いこと、後述の臨床試験においても、運動時痛の改善が見られることから、本品による炎症関節への有効性は一定の効果が見込まれると考え、専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を了承した。

#### へ. リスク分析に関する資料

「ISO14971 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」(JIS T14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」)に基づき実施されたリスクマネジメントの社内規定とその実施体制および実施状況の概要を示す資料が添付された。

なお、本品及び類似品について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、以上のリスク分析に関する資料について了承した。

#### ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する資料として、滅菌パラメータ、ウイルス安全性に関する資料、工程内の検査項目に関する資料が提出された。

ハイラン A 及びハイラン B は、獣医師による検査を受け感染症及び伝染病に罹患していないことが確認された健康なニワトリのトサカから製造される。製造工程においては、スライスされたトサカに対し、                    処理溶液 (                     vol%、                     vol%、                     vol%) により、    ～    時間と    ～    時間の    回の処理が行われること、ハイラン B ゲルについては、さらに                     (    °C、    分) が設定されていることにより確保している。                    処理のウイルス不活化能については、鳥インフルエンザウイルス (H5N2) を接種したニワトリからトサカを採取し、                    処理溶液で処理したところ、処理後    時間までにトサカに含まれる鳥インフルエンザウイルスが検出限界以下となり、    log<sub>10</sub> ELD<sub>50</sub>/g 組織以上 (ELD<sub>50</sub>: 50% 胚致死量) の不活化が確認された。また、                    処理溶液に各種ウイルス原液を添加し、    時間又は    時間処理したところ、処理後    時間で検出限界以下となり、その不活化能は、鶏痘ウイルス  $\geq$       log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>/0.05mL、トリアデノウイルス  $\geq$

$\log_{10}TCID_{50}/0.05\text{mL}$ 、ニワトリ脳脊髄炎ウイルス $\geq$  [ ]  $\log_{10}EID_{50}/0.2\text{mL}$  ( $TCID_{50}$  : 培養細胞の 50%に感染する量、 $EID_{50}$  : 発育鶏卵の 50%に感染する量) のウイルス不活化が確認された。以上のウイルスクリアランス試験の他、 [ ] 処理溶液の濃度を変化させたときのウイルス不活化能、トサカ表面にウイルスを添加した後に [ ] 処理した場合のウイルス不活化能等のデータが提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

本品の有効性及び安全性を検証する目的で、4 件の臨床試験が評価資料として提出された。  
< [ ] 生理食塩液対照二重盲検比較試験 (PMA2 試験) >

本試験 (ドイツ 1 施設 30 例 : 本品群 15 例 15 膝、対照群 15 例 15 膝) は後述の臨床試験 PMA3 に先立ち、パイロット試験として実施された。保存療法及び既存薬物療法による治療が無効で日常的に疼痛を有する変形性膝関節症患者を対象に、2 週間にわたりステロイド及び非ステロイドの抗炎症薬又は鎮痛薬による非治療期間の後に、生理食塩液を比較対照として、1 週間に 1 回、連続 3 回の注入で行われた。有効性評価は、体重負荷時疼痛、夜間痛などの改善について、12 週後に患者及び評価担当者、並びに 26 週後に評価担当者による電話聞き取りを行い、視覚的アナログスケール (Visual analogue scale : 以下「VAS」と言う。) におけるスコア (以下、「VAS スコア」と言う。0 : 疼痛なし~100 : 耐えられない疼痛又は完全な動作停止とする) の治療前 (ベースライン) からの変化を指標として行われた。

注入前後における VAS スコアの比較を表 1 に示す。VAS スコアにおける治療前との変化量は、「体重負荷時疼痛」については、12 週及び 26 週後ともに本品群は対照群に比して有意な改善 ( $p<0.05$ ) が見られたが、「夜間痛」については、両群ともに治療前からの改善傾向はあるものの、両群間では治療前からの変化量の有意差は認めなかった。また、「患者の活動性」については、本品群が対照群に比して、治療前からの改善量が有意に大きいことが示された。一方、不具合については、本品群で本品注入毎の「筋痛」(本品との関連はあるかもしれない、部位特定不明) が 1 例、対照群において、尿酸による関節炎 (おそらく関連なし) 1 例が認められたが、いずれも本試験を中止する程重篤ではなく、試験は継続された。筋痛の症例について、筋痛の部位は特定されなかったが、後遺症を残すことなく軽快した。

表1 注入前後における、VAS スコアの実測値及び治療前からの変化量の比較

表 1-a 患者による評価

(平均値±SEM)

有効性評価項目	本品群		対照群		p 値
	実測値	変化量	実測値	変化量	
<u>ベースラインの患者評価</u>					
体重負荷時痛	65±4		70±4		
夜間痛	30±7		33±7		
<u>12 週目の患者の評価</u>					
体重負荷時痛	11±5	54±4	43±5	27±4	0.0001
夜間痛	2±3	27±6	15±3	18±6	NS

表 1-b 評価担当者による評価

有効性評価項目	本品群		対照群		p 値
	実測値	変化量	実測値	変化量	
<u>ベースラインの評価担当者評価</u>					
体重負荷時痛	65±3		66±3		
夜間痛	26±6		30±6		
活動性の低下	58±6		52±6		
<u>12 週目の評価担当者的評価</u>					
体重負荷時痛	10±4	55±4	46±4	20±4	0.0001
夜間痛	2±3	24±5	18±3	12±5	NS
活動性の低下	9±6	49±5	41±6	11±5	0.0001
<u>26 週目の評価担当者的評価</u>					
体重負荷時痛	22±6	42±6	45±6	21±6	0.0180
夜間痛	3±4	23±6	16±4	15±6	NS
活動性の低下	14±6	44±7	45±6	7±7	0.0004

(対応のある t 検定)

< 多施設共同無作為割付生理食塩液対照二重盲検比較試験 (PMA3 試験) >

本試験(ドイツ 4 施設 114 例 117 膝:本品群 56 例 57 膝、対照群 58 例 60 膝)は、前出の PMA2 試験の結果を検証するために行われた、PMA2 試験と同一プロトコルの多施設共同試験である。VAS スコアのベースラインからの改善の比較とカテゴリー解析 (各群において、臨床的に意味のある改善が認められた患者数の比率)を実施した。その結果、「体重負荷時痛」「夜間痛」「患者の活動性」いずれの項目についても、12 週目及び 26 週目ともに本品群において対照群より有意な改善が見られた(表 2)。

治療 26 週後におけるカテゴリー解析 (表 3) では、体重負荷時痛及び夜間痛について、VAS スコアがベースラインから 50%以上の改善が見られた患者の割合及び無症状 (VAS スコア 20mm 未満への低下又は VAS スコアの改善が 80mm 以上) の患者の割合は、対照群に比べて本品群が有意に高いことが示された (表 3)。

表2 注入前後における、VAS スコア実測値及び治療前からの変化量の比較 (平均値±SEM)

表 2-a 患者による評価

有効性評価測定項目	本品群		対照群		p 値
	実測値	変化量	実測値	変化量	
<u>ベースラインの患者評価</u>					
体重負荷時痛	70±2		75±2		
夜間痛	41±4		46±4		
<u>12 週目の患者の評価</u>					
体重負荷時痛	23±3	47±4	60±3	15±4	0.0001
夜間痛	12±3	29±4	30±3	16±4	0.0128

表 2-b 評価担当者による評価

有効性評価測定項目	本品群		対照群		p 値
	実測値	変化量	実測値	変化量	
<u>ベースラインの評価担当者評価</u>					
体重負荷時痛	70±2		75±2		
夜間痛	40±3		46±3		
活動性の低下	59±3		67±3		
<u>12 週目の評価担当者の評価</u>					
体重負荷時痛	24±3	46±3	58±3	17±3	0.0001
夜間痛	14±3	26±3	33±3	13±3	0.0018
活動性の低下	22±3	37±3	54±3	13±3	0.0001
<u>26 週目の評価担当者の評価</u>					
体重負荷時痛	35±4	35±4	56±4	18±3	0.0008
夜間痛	16±3	24±4	34±3	13±4	0.0319
活動性の低下	24±4	35±4	50±4	17±4	0.0014

(対応のある t 検定)

表 3 26 週後におけるカテゴリー解析の比較

項目	治療群	50%以上改善の患者の割合		無症状患者の割合	
		%	p 値	%	p 値
体重負荷時痛	本品	50	0.006	39	0.001
	対照	25		13	
夜間痛	本品	63	0.040	71	0.004
	対照	43		45	

安全性については、本品群 56 例中 5 例に、注入部位に限局しない有害事象の発現を認められた (表 4)。本有害事象に対しては治療の必要なく症状軽快し、予定の 3 回注入を完了した。対照群については、2 例に関節内注入後の関節液貯留と腫脹を発現したが、後遺症なく回復した。

表 4 有害事象の発現症例

治療群	症例番号	不具合発現時の注入回数	治療との関連性	症状		3回の注入完了(完了又は未完了)	不具合に対する治療
				全身性	局所的		
本品群	A001*	2	おそらくなし	胸部及び背部の発疹	なし	完了	未治療
	A002*	1	あるかもしれない	皮膚のそう痒感	なし	完了	未治療
	A003*	2	あるかもしれない	腓腹筋痙攣	なし	完了	未治療
	A004*	1	あるかもしれない	痔核、及びこれに伴う血管運動反応	なし	完了	未治療
	A005*	1	不明	足首の浮腫	なし	完了	未治療
対照群	A006*	3	おそらくあり	なし	関節液貯留及び腫張	完了	治療
	A007*	3	おそらくあり	なし	関節液貯留及び腫張	完了	治療

< 多施設共同無作為割付関節穿刺対照比較試験（PMA5 試験） >

本試験(米国 5 施設第 I 相 94 例 104 膝 (両側性 10 例) : 本品群 51 例 52 膝、対照群 47 例 52 膝。第 II 相 76 例 82 膝 : 2 クール目の治療 38 例 38 膝、1 クール目の治療 41 例 44 膝。) は、中等度以上の特発性変形性膝関節症を有し、以前に間欠的ステロイド治療又は NSAID 投薬治療を行った患者を対象に 4 週間の非治療期間を設定して実施された。第 I 相、第 II 相ともに、1 週間に 1 回、計 3 回の関節内注入を「1 クール」として治療を実施した。第 I 相に組み入れられた患者集団のうち、治療前 4 週間、ステロイド性及び非ステロイド性の全ての抗炎症薬投与の中止 (以下、「非治療期間」という。) にて、VAS スコアが 20mm 以上上昇した患者集団を、「再燃患者」と定義し、全患者集団とは別に解析した。また、第 II 相試験に組み入れられた患者のうち、第 I 相で本品群となった患者では本品の 2 クール目の治療が、第 I 相で対照群となった患者では本品の 1 クール目の治療が実施された。本試験の試験目的として、第 I 相では、本品群と関節穿刺単独群との有効性及び安全性を比較し、第 II 相では、反復治療における有効性及び安全性を評価した。有効性評価は VAS スコアを用いて、運動時痛、安静時痛、夜間痛、歩行時痛、関節痛の全般的評価の 5 項目を患者が評価し、VAS スコアのベースラインからの改善度を主要評価項目とした。第 I 相では、試験開始日より 8 週間後での改善度を、第 II 相では、本品最終注入後 6 週目での改善度を評価した。また、第 I 相試験の開始後 26 週まで有害事象の観察を実施した。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

有効性の結果を表5に示す。第I相においては、主要評価項目について、本品群と対照群の間の改善度に有意差は認められなかった。また、患者のVASスコアは、治療前から50%以上の改善をみた患者群では本品群(29%)、対照群(26%)に有意差はなく( $p>0.1$ )、無症状(VASスコア20mm未満への低下又はVASスコアの改善が80mm以上)の患者群でも本品群(17%)と対照群(17%)に有意差は認めなかった( $p>0.1$ )。しかし、非治療期間の再燃患者の集団を解析したところ、本品群が対照群に比べて改善度が有意に高かった( $p<0.05$ )。また、第II相においては、全般的関節痛評価項目のVAS値について、1クール(33±5)と2クール(49±6)に有意差は認められなかった( $p>0.1$ )。

安全性について、本品群で14件の不具合が認められたものの、全身症状の出現はなく、いずれも疼痛や腫脹などの注入部位に限局したものであった。このうち治療に関連ありとされた事象は、疼痛及び腫脹をきたし第II相の2回目の注入が終了した所で中止した1件であった。本症例は、MRIにて半月板損傷が明らかとなり、関節形成術が行われ、後遺症を残すことなく回復している。他の13件のうち5件の患者が、注入を行った膝の有害事象(疼痛及び腫脹:2件、注入部位の疼痛:1件、注入に伴う疼痛1件、膝痛:1件)で治療を中止したが、後遺症を残すことなく回復している。

2クールの治療を受けた症例については、1クール目(0%)に比較して2クール目(26.3%)において多くの不具合が認められたが、内容としては、疼痛・腫脹(6件)、膝痛(1件)、膝の拘縮(1件)、局所的灼熱不快感(1件)、注入部位の疼痛(1件)などであり後遺症を残すことなく回復している。

表5 主要有効性評価項目 (関節痛の全般的評価)

有効性 評価項目	治療群	治療開始時のVASスコア			注入後のVASスコア			注入前後のVASスコアの差			
		N	平均値 ±SE	p値	N	平均値 ±SE	p値	N	平均値 ±SE	p1*	p2**
第II相	1クール	52	78±2	NS	34	33±5	NS	34	36±5	0.0001	NS
	2クール	52	78±2		24	49±6		24	27±6	0.0001	
第I相 <再燃集団>	対照	16	80±4	NS	16	62±6	0.0241	16	18±6	0.0071	0.0493
	本品	15	77±4		14	40±7		14	37±7	0.0001	

\* p1: ベースラインからの改善(対応のあるt検定) \*\* p2: 治療群間の比較(一元配置ANOVA)

< 多施設共同NSAID対照3群比較試験(PMA6試験) >

本試験(カナダ7施設102例:第1群(NSAID単独+関節穿刺)34例、第2群(本品単独+関節穿刺、NSAID中止)31例、第3群(本品+NSAID投与+関節穿刺)37例)は、NSAIDの長期投与によっても疼痛の軽減が得られなかった患者において、NSAID療法から本品へ転換した場合、及び補助療法として本品を追加した場合の有効性及び安全性を検証する目的で行

われ、非治療期間を設定することなく実施された。本品投与の2群については、PMA5 試験と同様、1週間に1回、計3回の関節内注入を「1クール」として治療を実施した。

有効性評価はVASスコアを用いて、運動時痛、安静時痛、夜間痛、歩行時痛、関節痛の全般的評価を治療12週目に患者が評価した。VASスコアのベースラインからの改善度については、3群ともにベースラインから有意に改善したが、治療群間の改善度に有意差は認められなかった(表6)。

安全性について、本品を注入した68例中の3例で注入部位に疼痛及び腫脹が認められたが、いずれも一過性で鎮痛薬の投与により改善し、後遺症をきたすことなく回復した。

表6 PMA6 試験における有効性評価(関節痛の全般的評価)

	NSAID			本品			本品+NSAID			p1*			p2**		
	N	VAS 値	変化量	N	VAS 値	変化量	N	VAS 値	変化量	NSAID	本品	本品及びNSAID	本品対NSAID	本品+NSAID対NSAID	本品+NSAID対本品
ベースライン															
患者評価	34	61±3	—	31	61±3	—	37	55±3	—	—	—	—	—	—	—
評価者評価	34	57±3	—	31	55±3	—	37	52±3	—	—	—	—	—	—	—
12週目															
患者評価	33	42±4	19±5	25	36±5	24±5	33	32±4	25±4	0.0001	0.0001	0.0001	NS	NS	NS
評価者評価	33	42±4	16±3	25	29±4	24±4	33	32±4	22±3	0.0001	0.0001	0.0001	NS	NS	NS

(平均値±SEM)

\* p1：対ベースライン比較

\*\* p2：治療群間比較

総合機構は、提出された臨床試験成績について、以下の内容について申請者に見解を求めた。

1. 本品の使用目的は「変形性膝関節症の疼痛緩和を目的とする関節液補綴材」としているが、評価対象とした外国臨床試験の適用患者基準を踏まえ、当該使用目的の妥当性について説明すること。
2. 2クール目の治療における有害事象発現率が高いことについて、複数クールの安全性について説明すること。
3. 長期の有効性及び安全性について説明すること。
4. PMA6 臨床試験の目的とその結果が示すことを明確にすること。

この指摘に対し、申請者は以下のように回答した。

1. PMA2 試験及び PMA3 試験では、保存治療および既存薬物治療が奏効しない変形性膝関節症の患者に対する有効性が示されている。また、PMA5 試験では4週間の非治療期間にお

いて疼痛が増悪し明らかに疼痛を有する患者に対する有効性も示されている。以上を踏まえ、承認申請時の使用目的を見直し、「保存的非薬物治療及び経口薬物治療が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のための関節液の補填を目的とする。」に変更する。

2. 本品の2クール使用時の安全性を評価した外国臨床試験（PMA5 試験）における有害事象については、1クール目に比べて2クール目の発現率が高かったものの、全身的な事象は認められず、局所的な不具合についても長期に継続する例は報告されていない。その他の海外臨床では、有害事象の発現に関して、1クール目に対して2クール目の発現率が高いという報告<sup>15)</sup>がある一方で、後向き研究で実施された臨床研究では、1クール目に比べ2クール目の時点で原疾患の疾患グレードが進行し、有効性、安全性に影響したとする報告<sup>16)</sup>もある。また、1クール目、2クール目で有害事象の発現率に有意差を認めない報告<sup>14)</sup>もあり、多数回クールでの安全性に関して意見の一致をみていない。また、発生した有害事象のほとんどは軽度または中等度で、関節内注入治療を中止せずに疼痛の改善が得られると報告されている<sup>17)</sup>。従って、繰返し使用により局所有害事象の発現率が増加した原因については明らかにはなっていないものの、その内容、程度、経過は、初回クールと同様であり、長期に継続する例は報告されていない。また、不適切な部位への穿刺<sup>18-19)</sup>や関節内注入後に安静にせず活動をした場合<sup>20)</sup>などが文献により報告されているが、これらは臨床的に管理可能であると考え。以上のことから、反復注入によるリスクはベネフィットを上回るものではないと考える。

3. 長期の有効性については、PMA2 試験及び3 試験において、評価担当者による電話聞き取りの評価ではあるが治療26 週後までの有効性が評価されており、患者のVAS スコアがベースラインから50%以上の改善をみた患者の割合及び無症状スコア（VAS スコア20mm 未満への低下又はVAS スコアの改善が80mm 以上）の患者の割合は、対照群に比べて本品群が有意に高いことが示されている。

また、提出した4 件の海外臨床試験は26 週間の観察をしており、この間重篤な不具合は生じていないこと、市販後報告からは本品と関連があると思われる全身性の有害事象報告はないことを考慮すれば、長期の安全性についての特別な懸念はないと考える。

4. PMA6 試験は、本品による治療前の30 日間にNSAID 療法による疼痛の軽減が得られなかった患者において、NSAID 療法から本品への治療の転換と補助療法として本品を追加した場合の有効性及び安全性を検証する目的で、第1 群(NSAID+関節穿刺)、第2 群(本品単独)、第3 群(本品+NSAID)による3 群比較を行った。3 群ともに対ベースライン比較においては有意にVAS スコアが改善しているものの、3 群の治療群間について、ベースラインからのVAS スコアの改善に有意差は認められなかった。対照群として設定した関節穿刺は貯留し

た病的関節液を排泄することで疼痛軽減効果を発揮するとの報告があり、対照群とはいえ一定の治療効果が見込まれる。本試験においては、関節穿刺を単独で行った群は存在しないことから、第1群の効果が関節穿刺によるものかNSAIDによるものか、または変形性膝関節症の周期的な疼痛変動による自然経過によるものかを明らかにすることはできなかった。本品単独群とNSAID+関節穿刺群が同程度の治療効果であったことから、NSAIDが奏効しない患者又は使用できない患者においては、非治療期間を設けなくても、本品による疼痛緩和が得られる可能性がある。

総合機構は、評価資料として提出された4試験について、前治療や関節穿刺が本品の有効性の評価に及ぼす影響、疼痛という主観的要素に対するプラセボ効果、対象疾患の自然改善周期という時間的要素等を考慮すると、本品の有効性の判断は必ずしも容易ではないが、以下のように考察した。

保存療法及び薬物療法が奏効しない患者に対してこれらについて、非治療期間を設定し、生理食塩液を対照においた二重盲検比較で実施されたPMA2試験、PMA3試験では、体重負荷時痛の改善について本品群は対照群に比べて有意に良好であった。一方、NSAIDによる疼痛の軽減が得られなかった患者を対象に、非治療期間を設定することなく、本品単独治療に移行した群、NSAID治療継続+関節穿刺群及び本品+NSAID治療継続群の3群を比較したPMA6試験では、治療開始時からの痛みの改善について3群とも有意な改善を示したが、治療群間の改善度に有意差は認められなかったことから、本品はNSAIDを用いなくてもNSAIDに関節穿刺を追加した程度の効果は期待できると考える。しかしながら、PMA6試験はNSAID治療に焦点をあて本品のNSAIDに対する代替治療の可能性を検討したものであり、他の試験と患者背景や試験条件等も異なることから、本試験をもって本品の有効性及び安全性を検討することは困難と考える。以上より、本品は保存療法及び薬物治療による治療が無効で日常的に疼痛を有する変形性膝関節症患者（PMA2試験及びPMA3試験）や明らかな疼痛を有する再燃患者（PMA5試験）に対し、非治療期間を設けた際の有効性及びNSAIDに奏効しない患者に対する本品の有効性は示されているが、本品をNSAIDに上乗せした場合の有効性は確認できていないと判断した。本邦における学会の変形性膝関節症の治療ガイドラインは示されていないが、現状の一般的な治療方法は、非薬物治療による保存療法や経口薬物治療に始まり、その後に関節内注入による医薬品が試され则认为。関節内注入の治療法にはステロイド剤やヒアルロン酸ナトリウム製剤などが含まれ、それらの治療法の優先度は明確ではないが、本品の臨床試験における結果を踏まえ、本品は保存的非薬物治療や経口薬物治療が十分に奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症患者に使用することが妥当であると判断する。また、提出された試験から、本品はNSAIDを併用しない場合に有効性が確認されており、NSAIDへの上乗せ効果は確認されていないことから、臨床試験の内容を添付文書にて情報提供するとともに使用上の注意にNSAIDとの併

用による本品の有効性は確立していない旨記載することが妥当と判断した。さらに、本品は関節内に注入することで、関節液の粘弾性を補充することにより、その作用が期待されていることから、他の関節内注入療法との併用は、本品の作用に及ぼす影響が考えられることから、原則、行わないとすることが妥当と考え、添付文書にて注意喚起することとした。

本品の反復使用については、提出された資料においては比較対照がないことから有効性を評価することは困難であり、安全性については、後遺症が残るような重篤な事象はないものの、発生頻度の増加が認められている。これらの結果及び非臨床試験における抗体価が確認されたことに対するリスクを踏まえ、本品の反復使用については、有効性及び安全性が十分に確認されていないと判断し、本品の使用方法について、臨床試験 PMA5 及び 6 と同様の使用方法である、本品 1 回 2mL を 1 週間ごとに連続 3 回投与を「1 クール」とし、原則 1 クールとすることが妥当と判断した。また、長期の有効性及び安全性については、26 週後までの有効性及び安全性は評価担当者による聞き取りにて VAS スコアにより評価され、本品の有効性及び安全性が確認されたが、日本人患者における効果の持続時間及び安全性を確認するため、使用成績調査において効果の持続期間及び安全性を 1 年間確認することが妥当であると考えた。ただし、既承認品の関節機能改善剤の使用状況及び PMA5 試験において 2 クール実施後にいずれも軽微ではあるものの有害事象の発現率が高い傾向にあることを鑑み、使用成績調査において適正な休薬期間の評価等を含めた複数回クール使用時の長期的な有効性及び安全性の確認も併せて実施をすることが妥当と判断した。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、本品の使用目的及び使用方法を見直し、使用上の注意を追加することで臨床試験に関する資料について了承した。

#### 4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

##### 【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

##### 【GCP に係る書面及び実地調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づく GCP に係る書面調査の結果、GCP 上問題となる事項はなかったことから、GCP 適合と判断した。

#### 5. 総合評価

本品は変形膝関節症関節患者に対して、疼痛を緩和するために関節腔内に注入する鶏冠由来のヒアルロン酸を架橋処理した高分子粘弾性関節液である。本品の審査における論点は（１）本品の架橋に使用された異種タンパクによるリスクについて、及び（２）本品を用いた治療の長期的及び繰り返し使用の有効性及び安全性について、（３）本品の適応について、であった。以上の論点を含め、専門協議の結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

- （１） 本品は原材料由来のタンパク質を介して架橋反応をしており、本品に含まれる遊離タンパク質量は少なく、架橋構造中のタンパク質はヒアルロン酸に取り囲まれ表面に露出していないことから免疫反応を惹起する可能性は高くないと考えるが、更なるリスク低減のため原材料規格を実製品に基づいた値に見直すことが妥当と判断した。さらに、海外におけるアナフィラキシーの発現頻度は低いものの、反復投与試験で抗体産生が認められたことから、添付文書に「本品の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のタンパク質、羽毛及び卵に過敏反応を示す患者」を禁忌とし、重大な副作用に「アナフィラキシー反応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注入を中止し、適切な処置を行うこと」旨を記載するとともに、市販後の使用成績調査においても、アレルギー反応が発現した場合は、抗体検査を実施し原因の調査を行うことが妥当と判断した。
- （２） 提出された臨床試験成績から、26 週後の有効性及び安全性について、評価担当者による聞き取りにて確認されたが、日本人患者における効果の持続時間及び安全性を確認するため、使用成績調査において効果の持続期間及び安全性を治療 1 年間確認することが妥当であると判断した。また、2 クールの使用における有効性は確立されておらず、安全性については有害事象の発生頻度が 1 クール使用時よりも増加するとの報告があることから、繰り返し使用における有効性及び安全性について十分な評価がされていないと考え、本品の使用は、原則、1 クールとすることが妥当と判断した。ただし、既承認品の関節機能改善剤の使用状況を鑑み、使用成績調査において適正な休薬期間の評価等を含めた複数回クール使用時の本品の長期的な有効性及び安全性を併せて確認することが妥当と判断した。
- （３） 主たる臨床試験は保存的非薬物療法に加えて既存薬物療法に十分に反応しなかった患者を対象としており、申請時の使用目的である変形性膝関節症の疼痛治療全般を使用目的とすることは適当ではないと考えられることから、対象患者については、保存的非薬物療法及び経口薬物療法が十分に奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、本品を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

## 使用目的

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。

また、本品は医療機器として申請されたが、本品の本質であるヒアルロン酸の架橋処理成分と類似するヒアルロン酸ナトリウムを含有し、同様の目的で関節内注射液として使用される製品が医薬品として承認されていることを踏まえ、効能・効果及び用法・用量を以下の通り設定した上で、本品を医薬品として承認することが適当であり、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。また、販売名については、医療過誤防止の観点から、シンビスクから以下の販売名に変更することが妥当と判断した。

## 販売名

サイビスクディスポ関節注 2mL

## 効果又は効能

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。

## 用法及び用量

通常、成人 1 回 2mL（ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして 12.8 mg 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として 3.2 mg）を 1 週間ごとに連続 3 回膝関節腔内に投与する。

なお、本品はヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー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を有効成分とする関節腔内注射液として使用される新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

## 引用文献

- 1) Weiss C, Balazs E. 滑液の物理的性質とヒアルロン酸の役割. 膝の整形外科. P59-72, 協同医書出版社
- 2) Oshima Y. et al. Comparative Studies on Levels of Proteins, Bacterial Endotoxins and nucleic Acids in Hyaluronan Preparations Used to Treat Osteoarthritis of the Knee. *Jpn Pharmacol Ther.* 2004; 32(10):655-662.
- 3) 坂本崇, 水野祥二, 宮崎匡輔, 山口敏二郎, 豊島弘道, 並木脩. Sodium Hyaluronate (SPH) の体内動態 (第1報) 14C-SPH のウサギ関節腔内投与における分布、代謝ならびに排泄. *応用薬理.* 1984; 28 (2): 375-387.
- 4) Laurent UBG, Fraser JRE, Engstrom-Laurent TC. Catabolism of hyaluronan in the knee joint of the rabbit. *Matrix* 1992; 12: 130-6.
- 5) Fraser JRE, Laurent TC. Turnover and metabolism of hyaluronan, in *The Biology of Hyaluronan*, Evered, D. and Whelan, J., Eds., Ciba Foundation Symposium No. 143, John Wiley & Sons, Chichester, England, 1989, 41.
- 6) Laurent UBG, Laurent TC. On the origin of hyaluronate in blood, *Biochem. Int.*, 2, 195, 1981.
- 7) Tengblad A, Laurent UBG, Lilja K, Cahill RNP, Engström-Laurent A, Fraser JRE, Hansson HE, Laurent TC. Concentration and relative molecular mass of hyaluronate in lymph and blood. *Biochem J.* 236, 521, 1986.
- 8) Fraser JRE, Kimpton WG, Laurent TC, Cahill RNP, Vakakis N. Uptake and degradation of hyaluronan in lymphatic tissue. *Biochem J.* 256, 153, 1988.
- 9) Lebel L, Smith L, Risberg B, Gerdin B, Laurent TC. Effect of increased hydrostatic pressure on lymphatic elimination of hyaluronan from sheep lung, *J Appl Physiol.* 64, 1327, 1988.
- 10) Lebel L, Smith L, Risberg B, Gerdin B, Laurent TC. Increased lymphatic elimination of interstitial hyaluronan during E. coli sepsis in sheep. *Am J Physiol.* 256, H1524, 1989.
- 11) Reed RK, Laurent TC, Taylor AE. Hyaluronan in prenodal lymph from skin: changes with lymph flow. *Am J Physiol.* 259, H1097, 1990.
- 12) Ferrara J, Reed RK, Dyess DL, Townsle MI, Onarheim H, Laurent TC, Taylor AE. Increased hyaluronan flux from skin following burn injury. *J Surg Res.* in press.
- 13) Fraser JRE. Hyaluronan: sources, turnover and metabolism, in *Clinical Impact of Bone and Connective Tissue Markers*, Lindh E. and Thorell JI. Eds., Academic Press, London, 1989, 31.
- 14) Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:111-119
- 15) Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20(Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.*2002;84-A:1619-23.
- 16) Waddell DD, Estey DJ, Bricker D. Retrospective tolerance of hylan G-F20 using

fluoroscopically-confirmed injection and effectiveness of retreatment in knee osteoarthritis.  
*Arthr Rheum.*2001;44:S48

- 17) Waddell DD, Cefalu CA, Bricker DC. A second course of hylan G-F 20 for the treatment of osteoarthritic knee pain. *J Knee Surg* 18:7-15;2005
- 18) Lussier A, Cividion AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol.* 1996;23:1579-85.
- 19) Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of Needle Placement into the Intra-articular Space of the Knee. *J Bone Joint Surg.*2002 ;1522-1527.
- 20) Waddell DD, Bricker DC. Hylan G-F20 Tolerability with repeat treatment in a large orthopedic practice. A retrospective review. *J Surg Orthop Advance.*2006;15(1):53-57