

再審査報告書

令和元年 11 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サイビスクディスボ関節注 2 mL
有 効 成 分 名	ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー 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 名	サノフィ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量*	通常、成人 1 回 2 mL（ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして 14.4 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 1.6 mg）を 1 週間ごとに連続 3 回、膝関節腔内に投与する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 7 月 23 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	*誤記のため、平成 22 年 9 月 16 日付けで用法・用量が変更された（下線部分）。初回承認 時の用法・用量は以下のとおり。 通常、成人 1 回 2 mL（ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして <u>12.8 mg</u> 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 <u>3.2 mg</u> ）を 1 週 間ごとに連続 3 回、膝関節腔内に投与する。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サイビスクディスポ関節注 2 mL (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
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を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集・評価すること。また、本剤の複数回使用時の安全性及び有効性についても調査すること。
調査方法	連続調査方式
対象患者	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。 なお、最初に投与された膝を調査対象とし、同日に両膝に投与された場合には、症状の重い方の膝を調査対象とする。また、症状が同じ場合には、利き足を調査対象膝とする。
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 28 年 9 月
目標症例数	900 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年間とする。 なお、1 年以内に調査対象膝に本剤の 2 クール*目が投与された場合には、2 クール目の投与開始時からさらに 1 年間又は 3 クール目が投与されるまでを観察期間とする。
実施施設数	179 施設
収集症例数	951 例
安全性解析対象症例数	882 例
有効性解析対象症例数	882 例
備考	*1 週間ごとに連続 3 回投与を 1 クール。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

安全性解析対象 882 例のうち、64 例に 89 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 2 のとおりであった。本調査でも多く発現した関節炎に関連する副作用については、国内での症例集積により、平成 23 年 9 月に本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に「関節炎」を新設し、発熱、疼痛、水腫を伴う関節炎の発現について注意喚起を行っている。本調査での副作用発現割合は 7.3% (64/882 例) であり、承認時まで臨床試験（海外における変形性膝関節症患者を対象とした 7 試験）における副作用発現割合 9.0% (46/511 例) より高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
皮膚および皮下組織障害	2	(0.2)
そう痒症	2	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	56	(6.3)
関節痛	14	(1.6)
関節炎	13	(1.5)
関節滲出液	23	(2.6)
関節腫脹	11	(1.2)
滑膜炎	3	(0.3)
筋骨格不快感	2	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(1.0)
熱感	2	(0.2)
注射部位疼痛	2	(0.2)

MedDRA/J version 19.0

本剤の投与クール別(「クール1」及び「クール2以降」)の副作用発現状況(基本語別で2件以上)は表3のとおりであり、「1クール」に比べて「クール2以降」の副作用発現割合は高かったものの、発現した副作用事象の傾向に特段の違いはなかった。なお、クール2以降も本剤を継続した149例における、「クール1」及び「クール2以降」での副作用発現割合はそれぞれ2.0%(3/149例)及び12.1%(18/149例)であった。既に初回クールに比べて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ことは承認時より注意喚起しており、本調査の結果に基づいた新たな安全確保措置を講じる必要はないと考えた。なお、2クール目が投与された149例について検討したところ、クール間隔と副作用発現に特段の関連性は認められなかった。

表 3 投与クール別の主な副作用

副作用等の種類	クール1		クール2以降	
	発現例数	発現割合 (%)	発現例数	発現割合 (%)
調査症例数	882		149	
副作用発現症例数	47		18	
副作用発現割合 (%)	5.3		12.1	
皮膚および皮下組織障害	2	0.2	0	0
そう痒症	2	0.2	0	0
骨格筋系および結合組織障害	39	4.4	17	11.4
関節痛	9	1.0	5	3.4
関節炎	8	0.9	5	3.4
関節滲出液	16	1.8	7	4.7
関節腫脹	9	1.0	2	1.3
滑膜炎	3	0.3	0	0
筋骨格不快感	2	0.2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	0.9	1	0.7
熱感	2	0.2	0	0
注射部位疼痛	2	0.2	0	0

MedDRA/J version 19.0

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は169例229件、予測できない重篤な副作用は12例13件であり、予測できない非重篤な副作用は33例47件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上収集された副作用は表4のとおりであった。ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症を認めた9例9件のうち、1例は関節液にピロリン酸カルシウム結晶を認めず、もう1例はピロリン酸カルシウム結晶の確認結果が不明であった。他の7例については、原疾患である変形性関節症の影響も考えられ、本剤との関連性が明確な症例は認められなかった。投与部位に発現した事象として、紅斑3例5件（うち1例1件は両下肢発赤）、注射部位紅斑2例2件及び出血性関節症3例3件が認められており、本剤の添付文書の「その他の副作用」に投与部位反応に関して追記して注意喚起することとした。その他については、本剤との関連性が明確な副作用は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	43	60	12	13	33	47
神経系障害	3	3	1	1	2	2
感覚鈍麻	2	2	0	0	2	2
肝胆道系障害	3	3	0	0	3	3
肝機能異常	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	5	7	0	0	5	7
紅斑	3	5	0	0	3	5
骨格筋系および結合組織障害	22	24	6	7	16	17
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	9	9	2	2	7	7
四肢痛	3	4	0	0	3	4
出血性関節症	3	3	0	0	3	3
変形性関節症	1	2	1	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	1	1	3	3
注射部位紅斑	2	2	1	1	1	1
臨床検査	8	12	2	2	6	10
C-反応性蛋白増加	3	3	1	1	2	2
白血球数増加	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本調査において、本剤の有効性は、本剤初回投与から1年間又は次クール開始前の時点で、担当医師により、「有効」、「無効」又は「判定不能」で判定された。各投与クールにおける「有効」、「無効」又は「判定不能」と判定された症例数及び調査対象例数から「判定不能」症例を除いた

うちの「有効」又は「無効」症例の割合は表5に示したとおりであり、「有効」症例の割合（有効率）は84%以上であった。なお、2クール目が投与された149例について、クール間隔と有効性との関連性を検討したが、特段の関連性は認められなかった。

表5 投与クール別の有効性判定結果

	調査対象例数 (例)	有効		無効		判定不能 (例)
		例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	
1クール目	882	649	84.1	123	15.9	110
2クール目	149	115	90.6	12	9.4	22
3クール目	11	11	100	0	0	0
4クール目	2	2	100	0	0	0

また、投与クール別の疼痛緩和持続時間は表6に示すとおりであり、1クール目の疼痛緩和持続時間が6カ月以上の症例の割合は40.1%（250/624例）であった。

表6 投与クール別の疼痛緩和持続時間

		1クール目		2クール目		3クール目		4クール目	
		例数	割合 (%)						
合計		882		149		11		2	
持続時間	1カ月	128	20.5	16	14.3	1	9.1	0	0
	2カ月	79	12.7	16	14.3	2	18.2	0	0
	3カ月	81	13.0	16	14.3	4	36.4	1	50.0
	4カ月	51	8.2	14	12.5	0	0	1	50.0
	5カ月	35	5.6	10	8.9	3	27.3	0	0
	6カ月	92	14.7	23	20.5	1	9.1	0	0
	6カ月超	158	25.3	17	15.2	0	0	0	0
	不明	258		37		0		0	

割合 (%) : 各持続時間の症例数 / (合計 - 不明の症例数) × 100

承認時までの海外臨床試験（生理食塩液対照の二重盲検試験）では、疼痛に関する視覚的アナログスケールのスコア（以下、「VASスコア」）を指標に評価されており、治療26週間における体重負荷時痛が無症状（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、本剤群で39%、対照群で13%という結果であった。評価方法が異なることから直接的な比較は困難であるが、本調査での結果は、特段に低い有効率ではないことから、現時点で本剤の有効性に関して新たな措置は必要ないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は1件であった（表7）。米国で回収された製品は国内に流通していないことから、対応は不要とした。

表 7 措置報告の概要

措置報告	① 米国において、本剤とは規格が異なる同成分の製剤の特定ロットが回収（平成29年12月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、上述の投与部位関連事象以外は現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上