

# ヒアルロン酸ナトリウム架橋体製剤 (サイビスクディスポ<sup>®</sup>関節注 2mL)

## 特定使用成績調査

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。平素より格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、ヒアルロン酸ナトリウム架橋体製剤（サイビスクディスポ<sup>®</sup>関節注 2mL）は、保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏功しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者を対象に、本剤の製造販売後の使用実態下における複数回使用を含めた安全性及び有効性について確認することを目的として、2010年12月より、特定使用成績調査を実施してまいりました。

この度、951例を対象に調査を終えましたことから集計結果をご報告いたします。本剤の適正使用のためのご参考にしていただければ幸いです。

弊社といたしましては、本剤の特性を把握し、より安全にご使用いただくために適正使用の推進を図る所存です。引き続きご理解とご協力を賜りたく、よろしく願い申し上げます。

謹白

2018年3月

製造販売  
サノフィ株式会社

## 調査概要

本剤の効能・効果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を対象に、本剤の製造販売後の使用実態下における複数回使用を含めた安全性及び有効性について確認することを目的とし、調査登録予定症例数を 900 例に設定し、連続調査方式（登録期間：2010 年 12 月～2013 年 11 月）にて特定使用成績調査を実施した。調査の概要を以下に示す。

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、サイビスクディスポ関節注 2mL（以下、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、評価することを目的とする。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を行う。
対象	本剤の効能・効果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。
目標症例数	900 例
調査期間	2010 年 12 月 ～ 2014 年 11 月 30 日
観察期間	クール毎に初回投与日から 1 年間（12 ヶ月間）もしくは中止時点 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 年間または 3 クール目が投与されるまでを観察期間とする。1 クール目投与から 1 年以内に 3 クール目が投与された場合には、3 クール目投与開始時からさらに 1 年間または 4 クール目が投与されるまでを観察期間とする。
調査方法	連続調査方式とし、調査担当医師は本剤が投与された順に登録票に記入。

## 集計結果

### 1. 症例構成

本調査において、固定症例 951 例を対象に安全性及び有効性を検討した。固定症例のうち、安全性解析除外症例に該当する「契約期間外の情報（本剤の投薬情報）が記載された症例」7 例、「連続性が確認できない症例」9 例及び「医師の確認署名が得られなかった症例」53 例の計 69 例を除く 882 例を安全性解析対象症例とした。症例構成図を図 1 に示す。

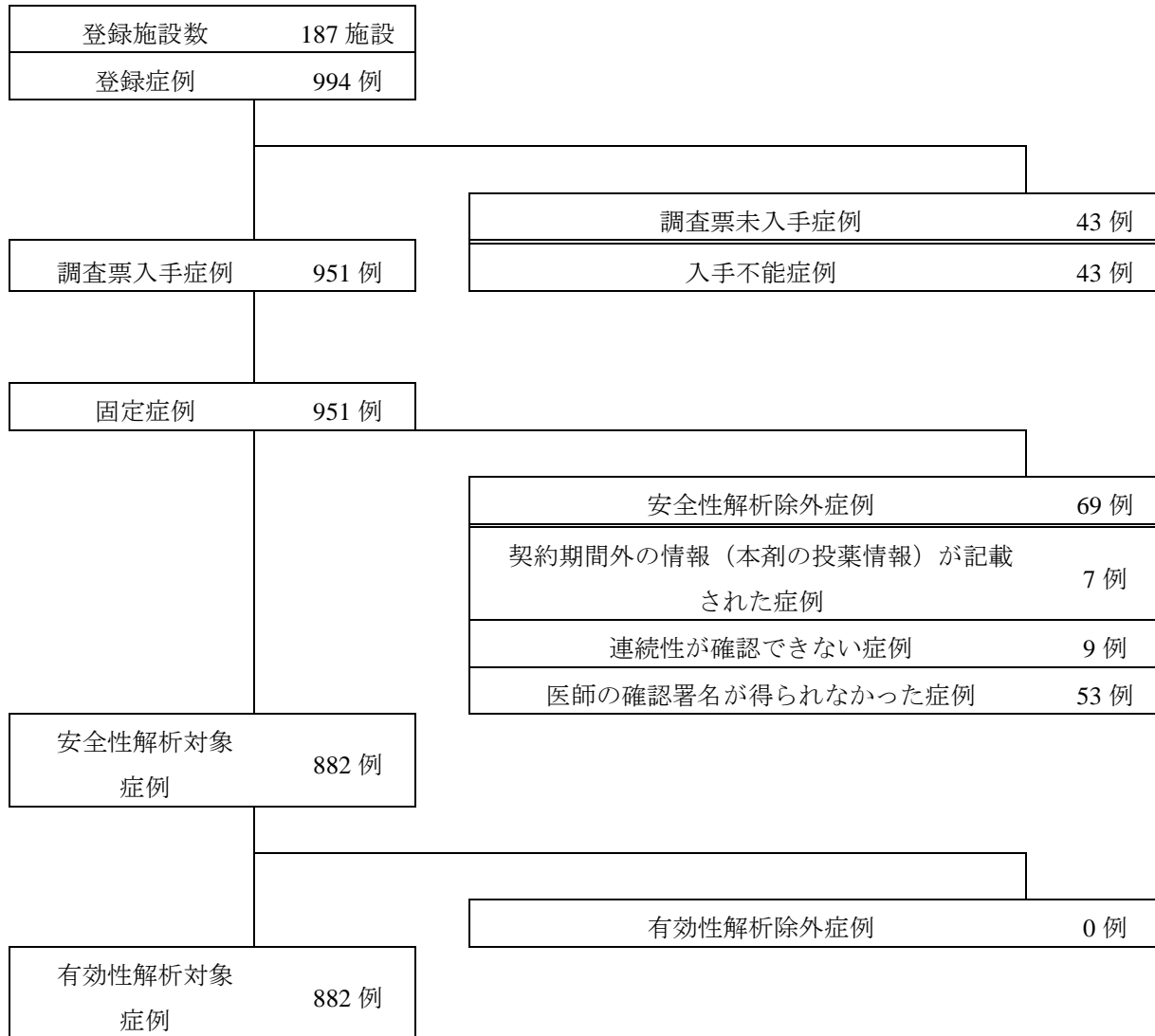


図 1 症例構成図

## 2. 患者背景

### 2.1 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景を表 2 に示す。

**表 2 患者背景**

		安全性解析対象症例	
		例数	構成率 (%)
合計		882	100.00
年齢	16 歳未満	0	0.00
	16 歳以上 65 歳未満	236	26.76
	65 歳以上	646	73.24
	不明	0	0.00
性別	男	242	27.44
	女	640	72.56
体重 (kg)	40kg 未満	11	1.25
	40～50kg 未満	123	13.95
	50～60kg 未満	292	33.11
	60～70kg 未満	177	20.07
	70～80kg 未満	78	8.84
	80～90kg 未満	29	3.29
	90～100kg 未満	10	1.13
	100kg 以上 未測定	3 159	0.34 18.03
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5 未満	27	3.06
	18.5 以上 25 未満	434	49.21
	25 以上 30 未満	205	23.24
	30 以上	56	6.35
	不明	160	18.14
入院外来の区分	入院	16	1.81
	外来	849	96.26
	入院・外来	17	1.93
診断名	変形性膝関節症	879	99.66
	その他	3	0.34
既往歴	無	483	54.76
	有	363	41.16
	不明	36	4.08
合併症	無	503	57.03
	有	367	41.61
	不明	12	1.36
合併症 腎機能障害	無	853	96.71
	有	20	2.27
	不明	9	1.02
合併症 肝機能障害	無	850	96.37
	有	21	2.38
	不明	11	1.25
合併症 その他	無	524	59.41
	有	352	39.91
	不明	6	0.68
特記すべき体質・過敏性素因の有無	無	830	94.10
	有	27	3.06
	不明	25	2.83
膝関節内へのヒアルロン酸製剤使用経験の有無	使用経験なし	215	24.38
	使用経験あり	644	73.02

		安全性解析対象症例	
		例数	構成率 (%)
	不明	23	2.61
妊娠の有無	非妊娠	628	98.13
	妊娠	0	0.00
	不明	12	1.88
罹患部位	右膝	262	29.71
	左膝	239	27.10
	両膝	381	43.20
本調査の調査対象膝	右膝	512	58.05
	左膝	370	41.95
罹病期間	1年未満	251	28.46
	1年～3年未満	205	23.24
	3年～5年未満	147	16.67
	5年～10年未満	124	14.06
	10年以上	109	12.36
	不明	46	5.22
Kellgren-Lawrence 分類	Grade0	16	1.81
	Grade I	152	17.23
	Grade II	304	34.47
	Grade III	263	29.82
	Grade IV	125	14.17
	不明	22	2.49
投与前重症度	軽症	222	25.17
	中等症	546	61.90
	重症	113	12.81
	不明	1	0.11
腫脹の有無	無	597	67.69
	有	285	32.31
使用理由	変形性膝関節症の疼痛の緩和	842	95.46
	その他	3	0.34
	変形性膝関節症の疼痛の緩和・その他	37	4.20
膝の手術歴の有無	無	759	86.05
	有	119	13.49
	不明	4	0.45
調査対象膝の手術歴の有無	無	800	90.70
	有	78	8.84
	不明	4	0.45
本剤投与前の治療（関節内注入薬）の有無	無	307	34.81
	有	560	63.49
	不明	15	1.70
調査対象膝へ本剤投与前の治療（関節内注入薬）の有無	無	3	0.34
	有	557	63.15
	不明	322	36.51
本剤投与前の治療（関節内注入薬以外）の有無	無	508	57.60
	有	349	39.57
	不明	25	2.83
併用療法の有無	無	578	65.53
	有	304	34.47
関節液の排出の有無	無	745	84.47
	有	135	15.31
	不明	2	0.23

		安全性解析対象症例	
		例数	構成率 (%)
調査対象膝の関節液の排出の有無	無	755	85.60
	有	125	14.17
	不明	2	0.23
併用薬剤の有無	無	186	21.09
	有	696	78.91
抗炎症薬剤の使用の有無	無	250	28.34
	有	631	71.54
	不明	1	0.11
抗炎症薬剤以外の併用薬剤の有無	無	467	52.95
	有	414	46.94
	不明	1	0.11

### 3. 安全性

#### 3.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 882 例中、副作用は 70 例(103 件)に発現し、副作用発現症例率は 7.94% (70/882 例) であった。主な副作用は関節滲出液 2.72% (24 例)、関節痛 1.81% (16 例)、関節炎 1.81% (16 例) 及び関節腫脹 1.36% (12 例) であった。副作用の発現状況を表 3.1 に示す。

表 3.1 副作用の発現状況

調査施設数	169	
調査症例数	882	
副作用等の発現症例数	70	
副作用等の発現件数	103	
副作用等の発現症例率(%)	7.94%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
血管障害	2	(0.23)
潮紅	1	(0.11)
* 深部静脈血栓症	1	(0.11)
胃腸障害	1	(0.11)
悪心	1	(0.11)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.23)
そう痒症	2	(0.23)
筋骨格系および結合組織障害	62	(7.03)
関節痛	16	(1.81)
関節炎	16	(1.81)
* ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	3	(0.34)
* 出血性関節症	1	(0.11)
関節滲出液	24	(2.72)
関節腫脹	12	(1.36)
滑膜炎	3	(0.34)
筋骨格不快感	2	(0.23)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(1.02)
熱感	2	(0.23)
* 注射部位紅斑	1	(0.11)
注射部位疼痛	2	(0.23)
疼痛	1	(0.11)
発熱	1	(0.11)
腫脹	1	(0.11)
注射部位腫脹	1	(0.11)
臨床検査	2	(0.23)
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.11)
* C-反応性蛋白増加	1	(0.11)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)
* 白血球数増加	1	(0.11)

\* : 未知の副作用

#### 3.2 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例 882 例中、重篤な副作用は 5 例 (6 件) に発現し、重篤な副作用発現症例率は 0.57% (5/882 例) であった。重篤な副作用は関節滲出液が 0.23% (2 例)、深部静脈血

栓症、関節炎、滑膜炎及び腫脹が各 0.11%（1 例）であった。

### 3.3 投与クール別の副作用発現状況

クール 1 においては 882 例中 51 例（5.78%）に副作用が発現した。主な副作用は関節滲出液 1.93%（17 例）、関節痛 1.13%（10 例）、関節炎 1.13%（10 例）及び関節腫脹 1.13%（10 例）であった。クール 2 以降においては 149 例中 20 例（13.42%）に副作用が発現した。主な副作用は関節滲出液 4.70%（7 例）、関節痛及び関節炎が 4.03%（6 例）であった。投与クール別の副作用発現状況を表 3.2 に示す。

表 3.2 クール別の副作用発現状況

副作用の種類	クール別副作用				合計	
	クール 1		クール 2 以降			
調査症例数	882		149		882	
発現症例数	51		20		70	
発現件数	78		25		103	
発現症例率(%)	5.78		13.42		7.94	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
血管障害	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
潮紅	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
深部静脈血栓症	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
胃腸障害	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
悪心	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
そう痒症	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
筋骨格系および結合組織障害	43	(4.88)	19	(12.75)	62	(7.03)
関節痛	10	(1.13)	6	(4.03)	16	(1.81)
関節炎	10	(1.13)	6	(4.03)	16	(1.81)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2	(0.23)	1	(0.67)	3	(0.34)
出血性関節症	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
関節滲出液	17	(1.93)	7	(4.70)	24	(2.72)
関節腫脹	10	(1.13)	2	(1.34)	12	(1.36)
滑膜炎	3	(0.34)	0	(0.00)	3	(0.34)
筋骨格不快感	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.91)	1	(0.67)	9	(1.02)
熱感	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
注射部位紅斑	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
注射部位疼痛	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
疼痛	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
発熱	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
腫脹	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
注射部位腫脹	0	(0.00)	1	(0.67)	1	(0.11)
臨床検査	2	(0.23)	0	(0.00)	2	(0.23)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
C-反応性蛋白増加	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)
白血球数増加	1	(0.11)	0	(0.00)	1	(0.11)



#### 4. 本結果のまとめ

調査期間	2010年12月から2014年11月30日
対象症例	保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏功しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者
登録症例	994例
集計対象症例	882例（安全性解析対象）
安全性情報	副作用は70例（103件）に発現し、副作用発現症例率は7.94%（70/882例）であった。主な副作用は関節滲出液2.72%（24例）、関節痛1.81%（16例）、関節炎1.81%（16例）及び関節腫脹1.36%（12例）であった。
重篤な副作用	重篤な副作用は5例（6件）に発現し、重篤な副作用発現症例率は0.57%（5/882例）であった。重篤な副作用は関節滲出液が0.23%（2例）、深部静脈血栓症、関節炎、滑膜炎及び腫脹が各0.11%（1例）であった。