

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

2006年7月



製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津 1-5-22

この度『ヒアロス』につきまして、平成 18 年 6 月 16 日付で「慢性関節リウマチにおける膝関節痛」の効能が追加され、これに伴い【用法・用量】並びに【使用上の注意】を改訂致しました。また、後発医薬品の情報提供の充実を図るため、【薬効薬理】、【取扱い上の注意】及び【主要文献】につきましても併せて改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

なお、この度の改訂添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日時を要すると存じますので、ご了承下さいますようお願い申し上げます。

【効能・効果】、【用法・用量】改訂内容（下線部追加）—全文—

改訂後	改訂前
<p>〔効能・効果〕 変形性膝関節症、肩関節周囲炎 <u>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）</u> <u>(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</u> <u>(2) 全身の炎症症状が CRP 値として 10mg/dL 以下の場合</u> <u>(3) 膝関節の症状が軽症から中等症の場合</u> <u>(4) 膝関節の Larsen X線分類が Grade I から Grade III の場合</u></p>	<p>〔効能・効果〕 変形性膝関節症、肩関節周囲炎 <記載なし></p>
<p>〔用法・用量〕 変形性膝関節症、肩関節周囲炎 通常、成人 1 回 1 シリンジ（ヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 25mg）を 1 週間ごとに連続 5 回膝関節腔内又は肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱鞘）内に投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。 <u>慢性関節リウマチにおける膝関節痛</u> <u>通常、成人 1 回 2.5mL（1 シリンジ、ヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 25mg）を 1 週間毎に連続 5 回膝関節腔内に投与する。</u></p> <p>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。</p>	<p>〔用法・用量〕 通常、成人 1 回 1 筒（2.5mL）を 1 週間ごとに連続 5 回膝関節腔内又は肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱鞘）内に投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。 <記載なし></p> <p>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。</p>

【改訂理由】

医薬品製造販売の承認事項の一部変更が承認されたことに伴い、【効能・効果】【用法・用量】に「慢性関節リウマチにおける膝関節痛」に関する記載を追加しました。

【使用上の注意】改訂内容（下線部追加）—改訂部分のみ抜粋—

改 訂 後	改 訂 前																				
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>変形性膝関節症、慢性関節リウマチにおける膝関節痛については、投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、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。</u></p> <p>(2)、(3)略</p> <p>(4) <u>慢性関節リウマチにおける膝関節痛については以下の点に注意すること。</u></p> <p><u>1) 本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。</u></p> <p><u>2) 抗リウマチ薬等の治療により全身の病勢がコントロールできても膝関節痛がある場合、当該膝関節腔内に投与すること。</u></p> <p><u>3) 膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。</u></p> <p><u>4) 慢性関節リウマチでは膝関節の器質的変化が高度なものは有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。</u></p> <p><u>5) 慢性関節リウマチでは、連続5回投与後、症状の維持を目的として、原則2～3週間隔で最高10回（合計15回）までの使用経験はあるが、それ以上の安全性は確立していない。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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、炎症症状を除去してから本剤を投与することが望ましい。</p> <p>(2)、(3)略</p> <p>(4) <記載なし></p>																				
<p>3. 副作用</p> <p>省略</p> <p>(1)省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p><u>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。</u></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫（顔面、眼瞼等）、顔面発赤</td> </tr> <tr> <td>投与関節</td> <td>疼痛（主に投与後の一過性の疼痛）、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ、<u>関節周囲のしびれ感</u></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球増多、ヘマトクリット低下、白血球増多</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>嘔気・嘔吐、発熱、倦怠感、蛋白尿、尿沈渣異常、<u>動悸、ほてり、総蛋白低下、BUN 上昇</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫（顔面、眼瞼等）、顔面発赤	投与関節	疼痛（主に投与後の一過性の疼痛）、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ、 <u>関節周囲のしびれ感</u>	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	血液	好酸球増多、ヘマトクリット低下、白血球増多	その他	嘔気・嘔吐、発熱、倦怠感、蛋白尿、尿沈渣異常、 <u>動悸、ほてり、総蛋白低下、BUN 上昇</u>	<p>3. 副作用</p> <p>省略</p> <p>(1)省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫（顔面、眼瞼等）、顔面発赤</td> </tr> <tr> <td>投与関節</td> <td>疼痛（主に投与後の一過性の疼痛）、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>嘔気・嘔吐、発熱</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫（顔面、眼瞼等）、顔面発赤	投与関節	疼痛（主に投与後の一過性の疼痛）、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ	その他	嘔気・嘔吐、発熱
	頻度不明																				
過敏症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫（顔面、眼瞼等）、顔面発赤																				
投与関節	疼痛（主に投与後の一過性の疼痛）、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ、 <u>関節周囲のしびれ感</u>																				
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇																				
血液	好酸球増多、ヘマトクリット低下、白血球増多																				
その他	嘔気・嘔吐、発熱、倦怠感、蛋白尿、尿沈渣異常、 <u>動悸、ほてり、総蛋白低下、BUN 上昇</u>																				
	頻度不明																				
過敏症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫（顔面、眼瞼等）、顔面発赤																				
投与関節	疼痛（主に投与後の一過性の疼痛）、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ																				
その他	嘔気・嘔吐、発熱																				

【改訂理由】

医薬品製造販売の承認事項の一部変更承認による【効能・効果】、【用法・用量】の改訂に伴い、【使用上の注意】についても自主改訂しました。

改訂部分はDSU（医薬品安全対策情報）No. 151に掲載されます。

●4 ページに改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。

【薬効薬理】、【取扱い上の注意】、【主要文献】改訂内容（下線部追加）—改訂部分のみ抜粋—

改 訂 後	改 訂 前
<p>〔薬効薬理〕</p> <p>1.、2. 省略</p> <p>3. <u>生物学的同等性試験</u></p> <p><u>生物学的同等性試験において、本剤は標準製剤との生物学的同等性が確認された。</u></p> <p><u>イヌ尿酸関節疼痛モデルを用いて、本剤1シリンジ（2.5mL、ヒアルロン酸ナトリウムとして25mg）及び標準製剤の関節疼痛抑制作用における生物学的同等性を検討した。イヌの膝関節腔内に本剤及び標準製剤を投与し、30分後に尿酸塩結晶を投与、その後1時間ごとに6時間まで投与肢の負重測定及び跛行観察を行った結果、統計学的に本剤及び標準製剤との差はなく、イヌ尿酸関節疼痛モデルにおける関節疼痛抑制作用は生物学的に同等であった。</u></p> <p><u>ウサギ膝関節の装具固定によるモデルを用いて、本剤及び標準製剤の関節軟骨変性及び関節拘縮に対する抑制作用を検討した。固定開始時より週2回、5週間本剤及び標準製剤を0.1mL/kgの割合で膝関節腔内に投与し、週1回関節可動域の測定、投与終了後膝関節を解剖し、関節軟骨及び滑膜組織について病理組織学的検査を行った結果、統計学的に本剤及び標準製剤との差はなく、ウサギ膝関節の装具固定によるモデルにおける関節軟骨変性抑制作用及び関節拘縮抑制作用は生物学的に同等であった。</u></p>	<p>〔薬効薬理〕</p> <p>1.、2. 省略</p> <p>3. <記載なし></p>
<p>〔取扱い上の注意〕</p> <p><u>安定性試験</u></p> <p><u>最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6カ月）の結果、室温保存で3年間安定であることが推測された。</u></p>	<p><記載なし></p>
<p>〔主要文献〕</p> <p>1)、2)省略</p> <p>3) <u>難波隆二郎ら：マルホ(株)社内資料(1995)</u></p>	<p>〔主要文献〕</p> <p>1)、2)省略</p> <p><記載なし></p>

【改訂理由】

薬食安発第0324006号「後発医薬品に係る情報提供の充実について」に基づき、「生物学的同等性試験」及び「安定性試験」に関する記載を追加しました。

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔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) 他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害又はその既往歴のある患者〔同一成分薬で肝障害の既往歴のある患者において AST (GOT)、ALT (GPT) 異常値例がみられたとの報告がある〕
- (3) 投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者〔本剤は関節内に投与するため〕

2. 重要な基本的注意

- ** (1) 変形性膝関節症、慢性関節リウマチにおける膝関節痛については、投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、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。
- (2) 本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、投与後の局所安静を指示するなどの措置を講じること。
- (3) 関節腔外に漏れると疼痛を起すおそれがあるので、関節腔内に確実に投与すること。

- ** (4) 慢性関節リウマチにおける膝関節痛については以下の点に注意すること。

- 1) 本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。
- 2) 抗リウマチ薬等の治療により全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛がある場合、当該膝関節腔内に投与すること。
- 3) 膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
- 4) 慢性関節リウマチでは膝関節の器質の変化が高度なものは有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
- 5) 慢性関節リウマチでは、連続5回投与後、症状の維持を目的として、原則2～3週間隔で最高10回(合計15回)までの使用経験はあるが、それ以上の安全性は確立していない。

3. 副作用

本剤は副作用の内容及び頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用については同一成分薬を参考に記載した。

(1) 重大な副作用

ショック: ショック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。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫(顔面、眼瞼等)、顔面発赤
投与関節	疼痛(主に投与後の一過性の疼痛)、腫脹、水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ、 <u>関節周囲のしびれ感</u>
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 <u>Al-P 上昇、LDH 上昇</u>
血液	<u>好酸球増多、ヘマトクリット低下、白血球増多</u>
その他	<u>嘔気・嘔吐、発熱、倦怠感、蛋白尿、尿沈渣異常、動悸、ほてり、総蛋白低下、BUN 上昇</u>

注) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠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にのみ投与すること。〔動物実験(ウサギ)では催奇形性は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている〕

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。

7. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

- 1) 本剤は膝関節腔内又は肩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。
- 2) 症状の改善が認められない場合は5回を限度として投与を中止すること。
- 3) 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。

(2) その他

- 1) 血管内へは投与しないこと。
- 2) 眼科用には使用しないこと。
- 3) 本剤は粘稠なため、22～23G程度の注射針を用いることが望ましい。
- 4) 本剤の使用は1回限りとし、開封後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。
- 5) 本剤は、殺菌消毒剤であるベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びク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。

本件に関するお問い合わせは、医薬情報担当者もしくは下記にお願い申し上げます。

マルホ株式会社 安全管理部 TEL 06-6371-8898