

- * 規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
貯 法：室温保存
* 使用期限：包装に表示の使用
期限内に使用すること

関節機能改善剤
日本薬局方
精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液
スベニール[®]ディスポ関節注25mg
スベニール[®]バイアル関節注25mg
SUVENYL[®]

	ディスポ	バイアル
承認番号	21800AMX10829	21800AMX10828
薬価収載	2006年12月	2006年12月
販売開始	2000年8月	2000年8月
効能追加	2000年3月	2000年3月
再審査結果	2007年10月	2007年10月



Roche ロシュグループ

【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

【組成・性状】

販 売 名		スベニール ディスポ関節注25mg	スベニール バイアル関節注25mg
成分・含有量	有効成分	1 シリンジ(2.5mL)中	1 バイアル(2.5mL)中
		日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 25mg	
添加物		L-メチオニン 25mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム 塩化ナトリウム	
剤 形		注射剤	
性 状		無色澄明な粘稠性のある液	
pH		6.8～7.8	
浸透圧比		約1.1（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 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）
 - (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
 - (2)全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
 - (3)膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - (4)膝関節のLarsen X線分類がGrade I からGrade III の場合

【用法・用量】

- 変形性膝関節症
通常、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与する。その後、症状の維持を目的とする場合は、2～4週間隔で投与する。
- 肩関節周囲炎
通常、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱腱鞘）内に投与する。
- 関節リウマチにおける膝関節痛
通常、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5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〉

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)他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

- (2)肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3)対象関節部に皮膚疾患又は感染症のある患者〔本剤は関節内に投与するため。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)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。
- (2)注入部位以外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、確実に投与すること。
- (3)変形性膝関節症、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、本剤の投与により当該部位の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)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のある場合、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)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。

3. 副作用

承認時までの臨床試験、市販後の使用成績調査及び市販後臨床試験における安全性評価対象例3,179例中、129例（4.06%）、179件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、投与関節での疼痛41件（1.29%）、ALT（GPT）上昇12件（0.38%）、Al-P上昇10件（0.31%）、AST（GOT）上昇9件（0.28%）、LDH上昇8件（0.25%）等であった。（関節リウマチにおける膝関節痛^{注2)}についての再審査終了時）

(1)重大な副作用

ショック（頻度不明）：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

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～2 %未満	0.1%未満
過 敏 症	発疹	発熱、痒痒症、蕁麻疹、 紅斑
投 与 部 位	疼痛、腫脹、関節液貯留、熱感	関節周囲のしびれ感
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT) 上 昇、Al-P上昇、LDH上昇	
腎 臓	尿 沈 渣 異 常、BUN上昇	尿中蛋白陽性
血 液	白血球数増加	好酸球数増加、ヘマトクリット減少
そ の 他		総蛋白減少、倦怠感、 動悸、ほてり

注 2)「効能・効果」の項参照

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット i. v.）で乳汁中へわずかに移行することが認められている。〕

5. 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)。

6. 適用上の注意

- (1)調製方法
 - 1)本剤は粘稠なため、バイアル製剤では18～20G程度の注射針を用いて注射筒に吸引し、投与時は22～23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
 - 2)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ロロ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。
- (2)投与部位
 - 1)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)血管内へは投与しないこと。
 - 3)眼科用には使用しないこと。
- (3)投与時
 - 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。
- (4)投与残液の取扱い
 - 本剤の使用は開封後1回限りとして速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人の膝関節腔内へ本剤（15～50mg）を単回投与したときの血清中ヒアルロン酸濃度は、投与前から投与168時間後を通じて約50～150ng/mLの範囲内で変動し、対照のプラセボ（生理食塩液）投与群の約30～110ng/mLの範囲内の変動とはほぼ同様の推移を示していた。
(注) 本剤の承認された1回用量は25mgである（「用法・用量」の項参照）

2. (参考) 動物における吸収・分布・代謝・排泄

- (1)関節腔内における残存時間
 - 1)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万のヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/0.1mL/kg）したとき、関節腔内における貯留は投与後約5日間認められた²⁾。
 - 2)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/0.1mL/kg）し

たとき、軟骨表層、滑膜及び関節液中における放射能の残存は投与後216時間（9日間）まで認められた³⁾。

(2)関節腔内での代謝

ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/0.1mL/kg）したとき、投与後24時間では軟骨組織、滑膜組織及び関節液中の分子量の低下はほとんどみられなかった⁴⁾。

(3)血中動態

- 1)ウサギ及びイヌの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/0.1mL/kg）した際の血中放射能濃度は、投与48時間後に最高濃度に達し、その後緩徐に消失した³⁾。
- 2)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを7回反復投与（1 mg/0.1mL/kg）した際の血中放射能濃度は、投与6回目ではほぼ定常状態に達し、最終回投与以降は緩徐に消失した⁵⁾。

(4)組織内濃度

- 1)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/0.1mL/kg）した際の組織内放射能濃度は投与24及び48時間後に肝、脾、下顎腺で高く、脊髄、副腎、骨格筋、皮膚、精巣及び精巣上体は投与72時間後に、また、他の組織は投与48時間後に最高濃度を示した³⁾。
- 2)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを週2回、7回反復投与（1 mg/0.1 mL/kg）した際、軟骨、半月板、骨髄、副腎、リンパ節、皮膚は投与72時間後に、骨格筋、脊髄、甲状腺、脂肪は投与後120時間後に最高濃度を示し、他の組織は48時間後に最高濃度を示した⁵⁾。
- 3)妊娠ラットの静脈内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/2 mL/kg）した際の胎児のオートラジオグラムの放射能分布は、投与10分後では認められず、投与6時間後では母体血漿より高い放射能濃度が認められた。なお、本現象は本剤の代謝分解物を生体が再利用したことによるものと考えられる⁵⁾。
- 4)分娩後13日目の哺育中ラットの静脈内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/2 mL/kg）した際の乳汁中放射能濃度は、投与1時間後までは血漿中濃度より低く、投与4時間後に最高濃度を示したのち、投与24時間後には検出限界以下まで減少した⁵⁾。

(5)排泄

ウサギ及びイヌの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与（1 mg/0.1mL/kg）した際の投与後216時間までの呼気中、尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ74.7%及び75.6%、7.3%及び7.1%、0.3%及び1.1%であった³⁾。

【臨床成績】⁶⁻¹⁶⁾

「変形性膝関節症」、「肩関節周囲炎」及び「関節リウマチにおける膝関節痛」に対する第Ⅲ相比較臨床試験における成績は次のとおりである。

疾患名	改善率(中等度改善以上)
変形性膝関節症	69/95 (72.6%)
肩関節周囲炎	65/99 (65.7%)
関節リウマチにおける膝関節痛 ^{注2)}	44/68 (64.7%)

注 2)「効能・効果」の項参照

【薬効薬理】

1. 関節軟骨に対する作用

- (1)ウサギの実験的変形性膝関節症モデルにおいて、濃度及び分子量依存的な軟骨変性抑制作用を示した¹⁷⁾。
- (2)ラットの実験的関節軟骨損傷モデルにおいて、軟骨修復作用を示した¹⁸⁾。
- (3)ウサギの関節軟骨培養系において、軟骨基質を保持し、プロテオグリカン及びフィブロネクチンの遊離を濃度及び分子量依存的に抑制した (*in vitro*)^{19,20)}。

2. 関節可動域改善及び腱癒着防止作用

- (1)ウサギの実験的関節拘縮モデルにおいて、関節の可動域を改善した²¹⁾。
- (2)ニワトリの趾屈筋腱を外科的に半切した損傷腱に対して、腱癒着防止作用が認められた²²⁾。

3. 滑膜に対する作用

- (1)ヒトの滑膜細胞培養系において、サイクリックAMPの産生を分子量依存的に抑制した (*in vitro*)²³⁾。
- (2)ヒトの滑膜細胞培養系において、本薬無添加培地のものに比べ、本薬添加培地のものでは高分子量のヒアルロン酸の産生を促進した (*in vitro*)²⁴⁾。
- (3)ヒトの滑膜細胞培養系において、血管新生に関与する塩基性繊維芽細胞増殖因子の産生を濃度及び分子量依存的に抑制した (*in vitro*)²⁵⁾。

4. 関節疼痛抑制作用

- (1)イヌの尿酸塩結晶誘発関節疼痛モデルにおいて、濃度及び分子量依存的な関節疼痛抑制作用（歩行動作及び体重負荷率を指標）が認められた²⁶⁾。
- (2)ヒトの滑膜細胞培養系において、PGE₂の産生を抑制した (*in vitro*)²³⁾。
- (3)サル²⁷⁾及びラット²⁸⁾のコラーゲン関節炎モデルにおいて、投与関節で発痛増強物質の産生抑制が認められた。
- (4)ラットのコラーゲン関節炎モデルにおいて、安静時及び連続他動運動時の膝関節内侵害受容器からの発射活動電位が抑制され、疼痛抑制作用が認められた²⁹⁾。

5. 関節液に対する作用

ウシの関節軟骨から抽出されたプロテオグリカン及びコンドロイチン硫酸に本薬を添加することにより、相互干渉に基づく粘度の上昇が認められた (*in vitro*)³⁰⁾。

6. 潤滑作用

ヒトの関節軟骨とガラス板との間の摩擦係数を、分子量依存的に減少させるとともに、液体膜の厚さを維持した (*in vitro*)³¹⁾。

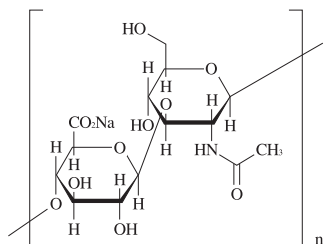
7. 粘弾性効果

貯蔵弾性率（弾性）、損失弾性率（粘性）からなる粘弾性が分子量依存的に上昇することが認められた (*in vitro*)³²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：精製ヒアルロン酸ナトリウム(Purified Sodium Hyaluronate)

構造式：



分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量 150万～390万

性状：白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

吸湿性である。

*【包装】

スベニールディスポ関節注25mg：2.5mL×10シリンジ
スベニールバイアル関節注25mg：2.5mL×10バイアル

【主要文献】

- 1) 岩田 久, 他：薬理と治療, 22(6)：311(1994)
- 2) 梅田俊彦, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S779(1994)
- 3) 堀 勝行, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S717(1994)
- 4) 石崎正男, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S765(1994)
- 5) 堀 勝行, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S745(1994)
- 6) 山本 真, 他：薬理と治療, 21(3)：247(1993)
- 7) 山本龍二, 他：薬理と治療, 21(2)：267(1993)
- 8) 田中清介, 他：臨床リウマチ, 12(2)：157(2000)
- 9) 山本 真, 他：薬理と治療, 22(6)：327(1994)
- 10) 山本龍二, 他：薬理と治療, 22(6)：351(1994)
- 11) 山本 真, 他：薬理と治療, 22(9)：319(1994)
- 12) 山本龍二, 他：薬理と治療, 22(9)：289(1994)
- 13) 田中清介, 他：臨床リウマチ, 12(2)：179(2000)
- 14) 山本龍二, 他：薬理と治療, 22(9)：251(1994)
- 15) 田中清介, 他：臨床リウマチ, 12(3)：213(2000)
- 16) 黒川高秀, 他：薬理と治療, 22(9)：267(1994)
- 17) 菊地寿幸, 他：Osteoarthritis Cartilage, 4(2)：99(1996)
- 18) 伊勢亀富士朗, 他：関節外科, 13(7)：761(1994)
- 19) 菊地寿幸, 他：Jpn. J. Rheumatol., 5(3)：207(1994)
- 20) 中村茂夫, 他：関節外科, 13(3)：275(1994)
- 21) 並木 脩, 他：Prog. Med., 14(2)：189(1994)
- 22) 池上博泰, 他：Prog. Med., 14(2)：211(1994)
- 23) 田元浩一, 他：Jpn. J. Rheumatol., 5(3)：227(1994)
- 24) 池谷仁志, 他：Connect. Tissue, 25(4)：243(1994)
- 25) 松原 司, 他：臨床リウマチ, 5(4)：247(1994)
- 26) 小田康弘, 他：Prog. Med., 16(1)：84(1996)
- 27) 鵜狩善一, 他：日本リウマチ・関節外科学会雑誌, 12(4)：351(1993)
- 28) 金 強中, 他：関節外科, 17(2)：247(1998)
- 29) 社内資料：山下義久, 他：ラットのコラーゲン関節炎モデルにおける疼痛抑制作用の検討
- 30) 棕代義樹, 他：関節外科, 13(6)：619(1994)
- 31) 岡 正典, 他：日本リウマチ・関節外科学会雑誌, 12(3)：259(1993)
- 32) 小林良之, 他：Biorheology, 31(3)：235(1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

** 中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

84012981/P2401-05

