

令和3年6月1日

【照会先】

医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
課長補佐 酒井 萌 (内線 2757)
専門官 野寺 快明 (内線 2691)
(直通電話) 03(3595)2435
(代表電話) 03(5253)1111

報道関係者 各位

関節機能改善剤「ジョイクル関節注30mg」投与患者における ショック、アナフィラキシーに関する注意喚起について

本日、関節機能改善剤「ジョイクル関節注30mg」（別添1）について、ショック、アナフィラキシーが複数発現していることを踏まえ^(注)、添付文書の「警告」を新設し、「重要な基本的注意」等を改訂するとともに、「安全性速報（ブルーレター）」（別添2）により、医療関係者等に対して速やかに注意喚起を行うよう、製造販売業者に指示しました（別添3）。

なお、「ジョイクル関節注30mg」は、承認申請時に提出された臨床試験成績を踏まえ、既に令和3年3月の承認当初から、添付文書において重大な副作用としてショック、アナフィラキシーに関する注意喚起がなされているほか、本剤の成分等に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌とされています。

(注) 本剤の承認後における副作用報告において、重篤なショック、アナフィラキシーを認めた症例が10例、うち死亡に至った症例が1例報告されました。なお、本剤との因果関係は調査中です。

安全性速報の概要

【今回の医療関係者に対する注意喚起のポイント】

本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が報告されていることから、次の事項に十分に注意すること。

1. 本剤の投与に際しては、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で行うこと。
2. 本剤の投与後少なくとも30分間は、医師の管理下で患者の状態を十分に観察すること。投与直後に限らず、医療機関から帰宅後に発現している症例も報告されている点に留意すること。
3. 患者又は家族等に対して、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

患者・家族向けのリーフレットの概要

- 本剤投与後数時間は、アナフィラキシーが起こる可能性があること。
- 投与直後から帰宅後にかけて、状態をよく観察いただき、体調変化には十分注意すること。
- 異常が認められた場合には、すぐに医療機関を受診すること。受診の際は「ジョイクル関節注」の投与を受けたことを伝えること。
- 特に顔色が悪い、意識の消失、息苦しさなどは緊急性の高い症状であり、救急車を呼ぶなど直ちに対応すること。

品目情報

- 販 売 名：ジョイクル関節注 30mg
- 一 般 名：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム
- 製造販売業者：生化学工業株式会社
- 効能・効果：変形性関節症（膝関節、股関節）
- 用法・用量：通常、成人1回1シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして1回30mg）を4週間ごとに関節腔内に投与する。
- 製造販売承認日：令和3年3月23日
- 販 売 開 始 日：令和3年5月19日
- 推定使用患者数：約5,500人（承認～令和3年5月28日）
- 作用機序：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、滑膜細胞での高分子量ヒアルロン酸の産生促進、軟骨細胞でのマトリックスメタロプロテアーゼの産生抑制及びシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン類の産生抑制を介して、変形性関節症の臨床症状を改善すると考えられる。

安全性速報

2021年6月
21-01号

ジョイクル®関節注30mgによる ショック、アナフィラキシーについて

2021年3月23日の製造販売承認取得以降、5月28日までの間に、本剤使用患者において重篤なショック、アナフィラキシーの症例が10例報告されています（推定使用患者数 約5,500人^注）。

このうち1例は、因果関係は不明ですが、死亡に至った症例として報告されています。このため、本剤の「使用上の注意」の「警告」を新設し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」を改訂することと致しました。

注) 推定使用患者数は承認から2021年5月28日まで

本剤の使用にあたっては、下記の事項に十分にご留意ください。

- 本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、投与に際しては、緊急時に十分な対応のできる準備をしてください。
- 本剤投与後少なくとも30分間は、医師の管理下で患者の状態を十分に観察してください。また、本剤投与後のショック、アナフィラキシーの発現は、投与直後に限らず、医療機関から帰宅後に発現している症例も報告されている点に留意してください。
- 患者又は家族等に対して、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。

【お問い合わせ先】

販売元：小野薬品工業株式会社 くすり相談室

(電話 0120-626-190 受付時間：土日・祝日・会社休日を除く 9時～17時)

[ジョイクル治験時のアナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応の詳細]

| 症例 1 | 性別 年齢(歳) | 報告者の用語 基本語 | 発現の タイミング ^a | 転帰 転帰日(日 ^b) | 重症度 重篤性 | 因果関係 治験薬に対して とられた処置 | その他の処置 |
|------|-------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|---------------------------|--------|
| | 女性 55 | Anaphylactic shock アナフィラキシーショック | 初回投与後 1 日 | 回復 発現後 6 日 | 中等度 重篤 | 投与中止 | 併用薬、排液 |

MedDRA/J Version 21.1 a: 発現日 - 投与開始日 + 1 b: 転帰日 - 発現日 + 1

| 初回投与後日数 | 経過及び処置 |
|---|---|
| 投与開始日 | 10:31 治験薬を対象膝(右膝)に投与。治験薬投与前血圧 141/78 mmHg。治験薬投与後、会社へ向かう途中で右膝の腫れ、痛みあり。 13:00 蕁麻疹発現。 15:00 嘔気あり。 16:23 被験者から治験協力者へ電話連絡あり、上記の症状があることを聴取したと報告を受け、すぐに来院するよう指示。 18:20 治験実施医療機関に到着。到着時に全身発疹、冷感、気分不快、顔面蒼白、ふるえの症状あり。 18:30 生理食塩液 100 mL + デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム点滴開始。右膝が腫れているため関節液を排液。 血圧: 88/64 mmHg。 19:00 点滴終了。血圧 99/72 mmHg。 19:30 症状軽快のため、帰宅。プレドニゾロン、ベタメタゾン吉草酸エステル/ゲンタマイシン硫酸塩、ピラスチンを 5 日分処方。 治験薬投与後の事象であり、治験薬との関連が否定できない状況であるため、これ以上の治験継続は困難と判断した。 また、対象膝関節液の一般細菌検査及び免疫学的検査、臨床検査を実施。 |
| 投与後 4 日 | 蕁麻疹の発現と消失を繰り返している、その他の症状はない。 |
| 投与後 6 日 | 再診。治験薬投与開始日に処方の内服薬は飲み切り終了。本日から蕁麻疹の発現なし。全身状態良好。(転帰:回復) |
| 被験者背景: 女性、55 歳、身長: 16●.4 cm、体重: 6●.8 kg 既往歴: なし、合併症: 背部痛、変形性関節症 併用薬(有害事象発現までに使用された薬剤): なし 他の有害事象: なし | |

| 症例 2 | 性別 年齢(歳) | 報告者の用語 基本語 | 発現の タイミング ^a | 転帰 転帰日(日 ^b) | 重症度 重篤性 | 因果関係 治験薬に対して とられた処置 | その他の処置 |
|------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|---------------------------|--------|
| | 女性 52 | Anaphylaxis アナフィラキシー反応 | 初回投与後 1 日 | 回復 発現後 8 日 | 中等度 重篤 | 投与中止 | 併用薬 |

MedDRA/J Version 21.1 a: 発現日 - 投与開始日 + 1 b: 転帰日 - 発現日 + 1

| 初回投与後日数 | 経過及び処置 |
|---------|---|
| 投与開始日 | 12:10 治験薬投与。治験薬投与前血圧: 129/85 mmHg。 12:30 頃 有害事象なく帰宅。 14:30 頃 被験者より電話連絡あり。投与部位(右膝)に腫脹、熱感あり。経過観察とした。 15:00 頃 そう痒感発現。 15:30 頃 再度電話連絡あり。全身発赤・そう痒感あり。再来院を指示。 16:00 頃 再来院。血圧: 108/74 mmHg、脈拍数: 94 拍/分、SpO ₂ : 96%、呼吸数: 23 回/分。 全身に発疹・そう痒感・体動時の呼吸苦あり。併用薬はなく、治験薬によるアレルギー症状と判断し、治験中止とした。 α-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg 点滴投与。 点滴終了後、症状軽快。血圧: 114/81 mmHg、脈拍数: 75 拍/分。 ベタメタゾン・α-クロルフェニラミンマレイン酸塩を処方し、一旦帰宅 20:18 呼吸苦・吐気・嘔吐・発疹にて治験実施医療機関へ救急搬送され、処置の後入院と判断。 到着時、体温: 36.2°C、脈拍数: 77 拍/分、血圧: 127/95 mmHg、SpO ₂ : 98%、呼吸数: 28 回/分。 呼吸苦(-)、顔面・下腿膨隆疹(+)、そう痒感(-)、嘔吐(-)。 乳酸リンゲル液 500 mL、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 200 mg、α-クロルフェニラミンマレイン酸塩 10 mg、塩酸メクロプラミド 10 mg を点滴投与。 22:30 顔面・下腿膨隆疹(-)。乳酸リンゲル液 500 mL を点滴投与。 |
| 投与後 2 日 | 両手・大腿部・下腿部・足底に軽度膨隆疹あり。前日から腹痛、下痢あり。 α-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、乳酸リンゲル液 500 mL、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500 mg、アミノフィリン水和物 250 mg を点滴投与。体温: 37.5°C、脈拍数: 85 拍/分、血圧: 123/71 mmHg、呼吸数: 14 回/分。 発疹軽快。11:00 より外出。 帰院後、20:30 頃に膨隆疹発現、そう痒感あり。 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg、グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・L-システイン 40 mL を点滴投与し膨隆疹軽快、そう痒感消失。 |
| 投与後 3 日 | 膨隆疹発現、そう痒感軽度あり。 α-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を点滴投与。 膨隆疹軽減傾向にて 8:30 より外出。 |

| | |
|--|--|
| | 20:15 帰院後、両頬紅潮あり。徐々に全身膨隆疹発現、そう痒感、疼痛軽度あり。 メクロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を点滴投与後、軽快。 |
| 投与後 4 日 | 膨隆疹消失、そう痒感(-)、呼吸苦(-)、跛行(-)、腫脹(-)。発疹の頻度は下がっており、退院と判断。 念のため、メクロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を点滴投与。ベタメタゾン・メクロルフェニラミンマレイン酸塩は、3 錠/日から 6 錠/日に増量継続とし、引き続き経過観察とした。 |
| 投与後 8 日 | 治験中止時検査実施。 退院後は症状再発なく、ベタメタゾン・メクロルフェニラミンマレイン酸塩は、本日より服用を一旦中止とした。(転帰:回復) |
| 被験者背景: 女性、52 歳、身長: 16●.5 cm、体重: 6●.1 kg 既往歴: なし、合併症: 背部痛 併用薬(有害事象発現までに使用された薬剤): なし 他の有害事象: 下痢(症例報告書の記載名: diarrhea)(治験薬投与開始日) | |

◆ [ジョイクル市販後のアナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応の一覧]

| No. | 発現年度 | 年齢 | 性別 | 副作用 (PT) | 転帰 | 最終投与から発症までの時間 |
|-----|------|-------|----|-----------------------|----|----------------------------|
| 1 | 2021 | 80 歳 | 女 | アナフィラキシーショック | 死亡 | 不明 (自宅にタクシーで帰り、自宅近くで) |
| 2 | 2021 | 85 歳 | 女 | 冷汗、蕁麻疹、腹部不快感、 血圧低下 | 不明 | 数分後 |
| 3 | 2021 | 不明 | 不明 | アナフィラキシーショック | 不明 | 不明 |
| 4 | 2021 | 不明 | 不明 | アナフィラキシー反応 | 回復 | 投与直後 |
| 5 | 2021 | 不明 | 不明 | アナフィラキシー反応 | 不明 | 不明 (午前中に本剤投与し、午後診療開始時に再来院) |
| 6 | 2021 | 83 歳 | 不明 | アナフィラキシーショック | 軽快 | 数分後 |
| 7 | 2021 | 81 歳 | 女 | 全身のかゆみ (特に両腕のかゆみ)、膨隆疹 | 不明 | 不明 (1 日後に再来院) |
| 8 | 2021 | 75 歳 | 女 | アナフィラキシーショック | 不明 | 投与後 5~10 分後 |
| 9 | 2021 | 70 歳代 | 女 | アナフィラキシーショック | 不明 | 使用した直後 |
| 10 | 2021 | 不明 | 不明 | アナフィラキシー、蕁麻疹 | 不明 | 不明 |

使用上の注意の改訂内容

薬生安指示による改訂

下線部：改訂箇所


>

| 改訂後 | 改訂前 |
|---|--|
| <p><u>1. 警告</u></p> <p><u>本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与し、投与後も十分な観察を行うこと。〔8.1、11.1.1 参照〕</u></p> | <p><u>(新規)</u></p> |
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 <u>本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、投与に際しては、緊急処置を取れる準備をすること。投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。</u></p> <p><u>また、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者又は家族等に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者等を指導すること。〔1、11.1.1 参照〕</u></p> <p>8.2～8.4 (略)</p> | <p>8. 重要な基本的注意</p> <p><u>(新規)</u></p> <p>8.1～8.3 (略)</p> |
| <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 <u>ショック、アナフィラキシー (0.4%) 〔1、8.1 参照〕</u></p> | <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー (0.4%)</p> |

販売元

 **小野薬品工業株式会社**

製造販売元

 **生化学工業株式会社**

「ジョイクル[®]関節注30mg」を投与される
患者様とご家族の皆様へ

- 投与後数時間は、アナフィラキシーが起こる可能性があります。
- 投与直後から帰宅後にかけて、ご自身の状態をよく観察いただき、体調変化には十分ご注意ください。また、ご家族など周りの方は、帰宅後の患者さんの状態に注意してください。
- 下記のような症状があらわれた場合には、すぐに医療機関を受診してください。受診の際は、ジョイクル関節注を投与されたことを伝えてください。

◆皮膚症状

皮膚のかゆみ、
じんま疹、
紅斑・皮膚の
発赤 など



◆呼吸器症状

声のかすれ、
くしゃみ、
のどのかゆみ、
唇のはれ、
息苦しさ、
呼吸困難 など



◆循環器症状

頻脈、動悸、
顔色が悪い、
意識の消失、
ふらつき、
めまい など



◆消化器症状

腹痛、
吐き気、
下痢 など



- 特に、顔色が悪い、意識の消失などのショック症状や息苦しさなどは、緊急性の高い症状です。救急車を呼ぶなど直ちに対応してください。

【お問い合わせ先】

小野薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル：0120-886-336
受付時間：9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く)

薬生安発 0601 第 1 号
令和 3 年 6 月 1 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料を基に評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム(販売名:ジョイクル関節注 30mg)について、「使用上の注意」の改訂、安全性速報及び国民(患者)向け情報の配布が必要と考えますので、速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、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 52 条の 2 第 1 項の規定に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に改訂後の添付文書等記載事項の届出を行うよう、関係業者に対して併せて周知方お願い申し上げます。

なお、本件については、別途、生化学工業株式会社宛て連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

別紙

【薬効分類】 399 関節機能改善剤

【医薬品名】 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号局長通知）に基づく改訂（新記載要領）】

下線は変更箇所

| 現行 | 改訂案 |
|------------------------------------|---|
| (新規) | 1. 警告 <u>1.1本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与し、投与後も十分な観察を行うこと。[8.1、11.1.1参照]</u> |
| 8. 重要な基本的注意 (新規) 8.1～8.3 (略) | 8. 重要な基本的注意 8.1 <u>本剤投与により重篤なショック、アナフィラキシーが発現することがあるので、投与に際しては、緊急処置を取れる準備をすること。投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察すること。</u> <u>また、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者又は家族等に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者等を指導すること。[1.、11.1.1参照]</u> |

| | |
|---|---|
| | 8.2~8.4 (略) |
| 11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー (0.4%) | 11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー (0.4%) <u>[1.、8.1参照]</u> |