

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」

HYALURONATE Na

剤形	水性注射液
製剤の規制区分	処方箋医薬品* ※注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1アンプル(2.5mL)中日局精製ヒアルロン酸ナトリウム25mg含有
一般名	和名: 精製ヒアルロン酸ナトリウム 洋名: Purified Sodium Hyaluronate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日: 2013年 6月17日(販売名変更) 薬価基準収載年月日: 2013年12月13日(販売名変更) 発売年月日: 1995年 9月 1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL: 0120-381-999、FAX: 06-6394-7355 医療関係者向けホームページ: http://med.sawai.co.jp

本IFは2016年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	16
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	17
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	18
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	18
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	18
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	18
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	19
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	19
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	20
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	20
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	21
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	21
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	21
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 貯法・保存条件	21
8. 生物学的試験法	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	5. 承認条件等	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	6. 包装	21
11. 力価	7	7. 容器の材質	21
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 同一成分・同効薬	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	9. 国際誕生年月日	22
14. その他	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
V. 治療に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	22
1. 効能又は効果	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	22
2. 用法及び用量	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
3. 臨床成績	8	14. 再審査期間	22
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	23
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	23
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文献	24
1. 血中濃度の推移・測定法	13	1. 引用文献	24
2. 薬物速度論的パラメータ	13	2. その他の参考文献	24
3. 吸収	14	XII. 参考資料	25
4. 分布	14	1. 主な外国での発売状況	25
5. 代謝	14	2. 海外における臨床支援情報	25
6. 排泄	15	XIII. 備考	25
7. トランスポーターに関する情報	15	その他の関連資料	25
8. 透析等による除去率	15		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」は、日局精製ヒアルロン酸ナトリウムを含有する関節機能改善剤である。

精製ヒアルロン酸ナトリウムは、ニワトリのトサカより得られるD-グルクロン酸及びN-アセチル-D-グルコミサンの二糖単位からなるグリコサミノグリカンのナトリウム塩である。皮膚の真皮成分で、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸が交互にβ-1, 4-結合した重合体で、分子量200,000から400,000のムコ多糖類。保湿作用が大きく、眼の硝子体、臍帯や関節腔液にも含まれる。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	ハリソン(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	昭和55年5月30日 薬発第698号
承認	1995年2月
上市	1995年9月

2006年5月に「関節リウマチにおける膝関節痛」の効能・効果が追加承認された。(X. -12. 参照)

2008年6月に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付 医薬発第935号)に基づき、「ハリソン関節注25mg」に販売名を変更した。

また、2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 関節軟骨表面の被覆・保護作用などにより、疼痛の緩解や関節可動域の改善をもたらす。¹⁾
- 2) 薬理的試験(ラット関節疼痛抑制作用、ラット腱癒着防止作用及びウサギ関節拘縮抑制作用)において、標準製剤と比較し同等であることが確認された(VI. -2. 参照)。²⁾
- 3) 重大な副作用として、ショックが報告されている(頻度不明)。

また、その他の副作用として、蕁麻疹等の発疹、そう痒感、疼痛(主に投与後の一過性の疼痛)、腫脹等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」

2) 洋名

HYALURONATE Na

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

精製ヒアルロン酸ナトリウム(JAN)

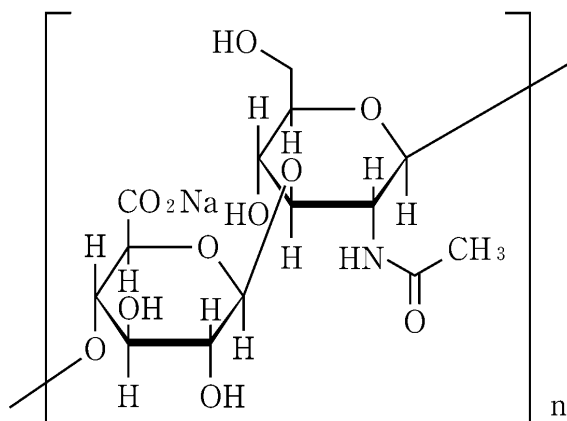
2) 洋名(命名法)

Purified Sodium Hyaluronate(JAN、INN)

3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量 60万～120万

5. 化学名(命名法)
[→3)-2-Acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranosyluronic
acid-(1→]_n(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

7. CAS登録番号
9067-32-7[Purified Sodium Hyaluronate]
9004-61-9[Hyaluronic Acid]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

本品は無味、無臭である。¹⁾

2) 溶解性

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。

本品 1 gは、水約90mLに溶ける。¹⁾

3) 吸湿性

吸湿性である。

乾燥減量：15.0%以下(0.1g、減圧・0.67kPa以下、酸化リン(V)、60℃、5時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

極限粘度：10.0～19.5dL/g(乾燥物に換算)¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件：遮光して、15℃以下で保存する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の確認試験に準ずる。

1) 赤外吸収スペクトル測定法

2) ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の定量法に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

有効成分・含量	1 アンプル(2.5mL)中、日局精製ヒアルロン酸ナトリウム25mg
剤形・性状	無色澄明の粘稠な水性注射液

2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH	6.8~7.8
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

有：窒素

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1 アンプル(2.5mL)中、日局精製ヒアルロン酸ナトリウム25mgを含有する。

2) 添加物

添加物として、塩化ナトリウム、pH調節剤を含有する。

3) 電解質の濃度

該当資料なし

4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) アンプル品の安定性(加速試験)³⁾

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」(ガラスアンプルに入れたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	30°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	無色澄明の粘稠な水性注射液であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
極限粘度	18.27	16.67
浸透圧比	1.02	1.02
pH	7.24	7.30
抗原性試験	抗原性を認めなかった	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	99.9	100.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) アンプル品の安定性(長期保存試験)³⁾

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」(ガラスアンプルに入れたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の粘稠な水性注射液であった	同左
極限粘度	15.6	15.4
pH	7.3	7.3
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
定量試験※	100.9	100.6

※：表示量に対する含有率(%)

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

・XIII. 備考「配合変化試験成績」参照⁴⁾

<pH変動試験結果>⁴⁾

含量/容量	規格 pH	試料 pH	外観	(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	最終pH 又は変化点pH	移動指数	変化所見
25mg/2.5mL	6.8~ 7.8	7.3	無色 澄明	(A) 10.0mL	1.3	6.0	無色澄明
				(B) 10.0mL	12.4	5.1	無色澄明

・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。

8. 生物学的試験法
該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液」の確認試験法に準ずる。
1)カルバゾール試液による呈色反応
2)酢酸及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸・酢酸試液による呈色反応
3)セチルピリジニウム塩化物一水和物溶液による沈殿反応
10. 製剤中の有効成分の定量法
日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液」の定量法による。(紫外可視吸光度測定法)
11. 力価
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
アンプルカット時：本品はワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。
なお、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
14. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・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GradeⅢの場合

2. 用法及び用量

- ・変形性膝関節症、肩関節周囲炎
通常、成人1回1アンプルを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。
- ・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。

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。

3. 臨床成績

1)臨床データパッケージ

該当しない

2)臨床効果

該当資料なし

3)臨床薬理試験

該当資料なし

4)探索的試験

該当資料なし

5)検証的試験

(1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2)比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ムコ多糖類

2. 薬理作用

精製ヒアルロン酸ナトリウムの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

関節軟骨表面の被覆・保護作用などにより、疼痛の緩解や関節可動域の改善をもたらす。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ラット関節疼痛抑制作用^{2, 5)}

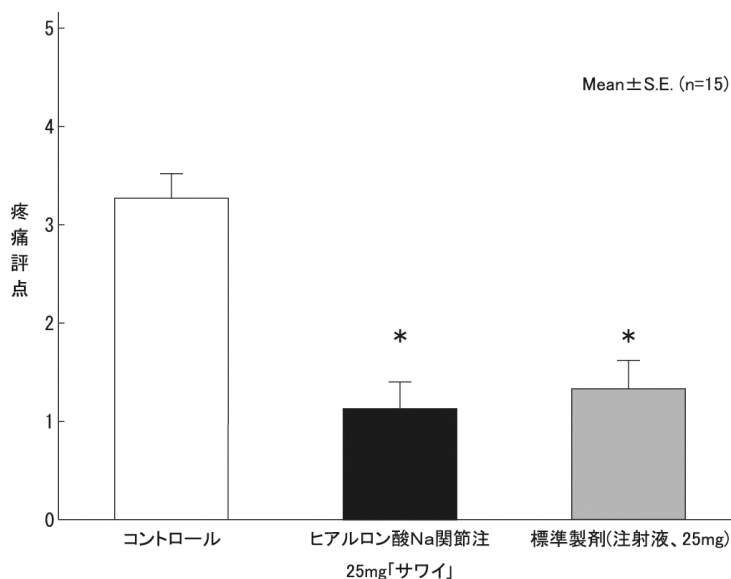
〈方法〉

ラット(SD系、雄性)の後肢関節腔内にヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」、標準製剤又は生理食塩液(コントロール群)を各々0.05mL投与し、30分後にブラジキニンを投与して疼痛を誘発した。歩行動作の観察を行った後、下記の判定基準に基づき、疼痛の程度を5段階に評点化した。

判定基準	評点
	0 : 非跛行から5秒以内の跛行
	1 : 6秒から30秒以内の跛行
	2 : 31秒以上の跛行又は5秒以内の足上げ
	3 : 足上げその後の跛行または5秒以内の足上げを維持しながら歩きその後跛行
	4 : 6秒以上の足上げを維持しながら歩きその後跛行

〈結果〉

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤投与群は、コントロール群に比し、有意な関節疼痛抑制作用が認められた。また、両製剤の疼痛抑制作用に有意な差は認められなかった。以上の結果より、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」と標準製剤は同等の薬理作用を有するものと判断した。



* : p<0.01 vs コントロール

2) ラット腱癒着防止作用^{2, 5)}

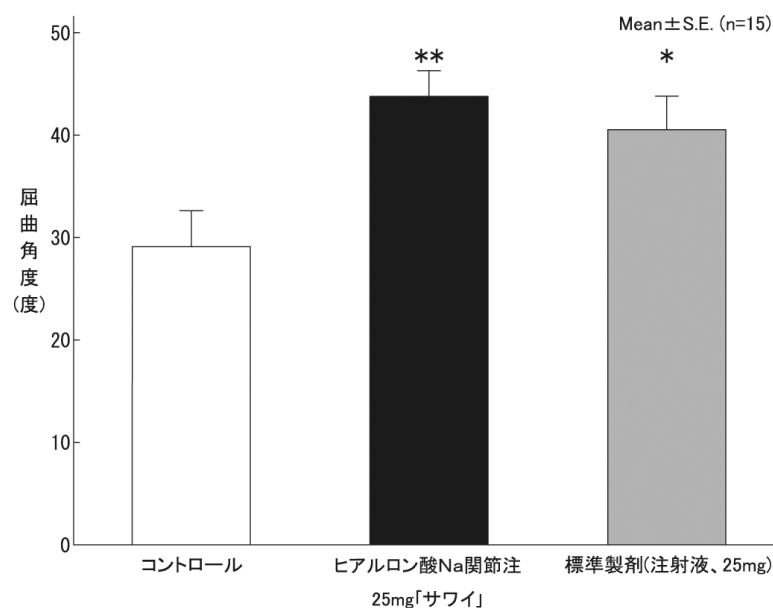
〈方法〉

ラット(Wistar系、雄性)の左後肢の深趾屈筋腱を半切し、腱癒着モデルを作成した。ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」、標準製剤又は生理食塩液(コントロール群)を半切した腱周囲に0.05mL投与(滴下)し、4週間後に腱癒着の指標として関節の可動域を測定し、屈曲角度を求めた。

〈結果〉

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤投与群はコントロール群に比し、有意に屈曲角度が大きく、腱癒着の防止効果が認められた。また、両製剤の腱癒着防止効果に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」と標準製剤は同等の薬理作用を有するものと判断した。



* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs コントロール

3) ウサギ関節拘縮抑制作用^{2, 5)}

〈方法〉

ウサギ(日本白色、雄性、体重2.1~3.2kg)の右後肢関節を伸展位でギプス固定し、関節拘縮モデルを作成した。ギプス除去後、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」、標準製剤又は生理食塩液(コントロール群)を3日間隔で右後肢の関節腔内に0.2mL/kgの容量で投与した。

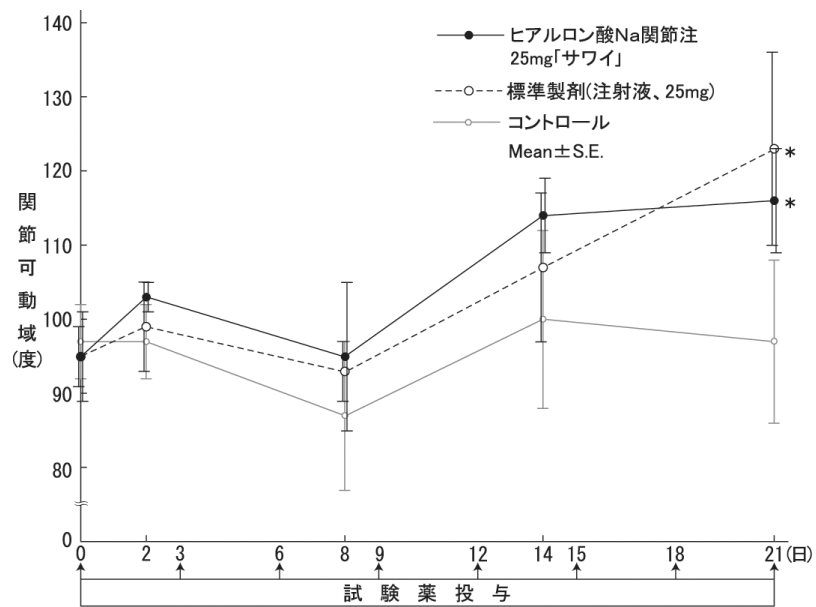
ギプス除去後、0、2、8、14、21日目に関節拘縮の指標として、関節可動域を最大伸展角度と最大屈曲角度の差から求めた。

〈結果〉

コントロール群では21日目まで関節可動域はほぼ一定の値を示したのに対し、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤投与群では関節可動域の増加傾向を示し、21日目では0日目に比較して有意な関節可動域の増加が認められ、関節拘縮抑制作用を示した。また、両製剤の間に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」と標準製剤は同等の薬理作用を有するものと判断した。

VI. 薬効薬理に関する項目



* : $p < 0.05$ vs 0日目(ギプス除去後)
 (ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤:n=6、コントロール:n=8)

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

精製ヒアルロン酸ナトリウム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法
 - 1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
 - 2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
 - 3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
 - 4) 中毒域
該当資料なし
 - 5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
 - 6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ
 - 1) 解析方法
該当資料なし
 - 2) 吸収速度定数
該当資料なし
 - 3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
 - 4) 消失速度定数
該当資料なし
 - 5) クリアランス
該当資料なし
 - 6) 分布容積
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

<参考>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。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

体内に入ったヒアルロン酸ナトリウムは肝臓で代謝される。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

体内に入ったヒアルロン酸ナトリウムは呼気中にCO₂として排出される。ふん及び胆汁中へはほとんど排泄されない。¹⁾

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由……………

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[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。]
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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

重要な基本的注意
1) 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こすおそれがあるので、**関節腔内に確実に投与すること**。
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) 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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)
 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。

3) その他の副作用

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1)}	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、関節周囲のしびれ感 ^{注2)}
肝 臓	AST(GOT)上昇 ^{注2)} 、ALT(GPT)上昇 ^{注2)} 、Al-P上昇 ^{注2)} 、LDH上昇 ^{注2)}
血 液	好酸球増多 ^{注2)} 、ヘマトクリット低下 ^{注2)} 、白血球増多 ^{注2)}
そ の 他	嘔気・嘔吐、発熱、倦怠感 ^{注2)} 、蛋白尿 ^{注2)} 、尿沈渣異常 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、ほてり ^{注2)} 、総蛋白低下 ^{注2)} 、BUN上昇 ^{注2)}

注1) 発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 注2) 関節リウマチにおける膝関節痛適用をもつ類薬により認められている副作用

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

精製ヒアルロン酸ナトリウム製剤(同剤形)の副作用が以下のとおり報告されている。
 副作用発現率は0.52%(50/9,574)であり、主な副作用は注射部疼痛0.43%、注射部腫脹0.18%、注射部発赤(熱感)0.04%等であった。⁶⁾

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

副作用

- 1) 重大な副作用(頻度不明)

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1)}	蕁麻疹等の発疹、そう痒感、浮腫(顔面、眼瞼等)、顔面発赤

注1) 発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 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。

10. 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。〔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。〕

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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) **アンプルカット時**：本品は、ワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。なお、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- 3) **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、18～20G程度の太めの注射針を用いて注射筒に吸引し、22～23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
 - (4) 本剤は粘稠なため、アンプルの頭部に注射液が付着することがあるので、アンプルを振り、付着した注射液をアンプルの底部に流下させ、ゆっくりと注射筒へ吸入すること。
 - (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。

15. その他の注意.....
該当しない

16. その他.....

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

VIII. -6. 参照

3) 調剤時の留意点について

VIII. -14. 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10アンプル

7. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アルツ関節注25mg/デイスポ関節注25mg

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2013年6月17日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00935000

ハリソン関節注25mg(旧販売名)

製造販売承認年月日：2008年3月13日(販売名変更)、承認番号：22000AMX00745000

ハリソン(旧販売名)

製造販売承認年月日：1995年2月15日、承認番号：(07AM)0350

11. 薬価基準収載年月日

●ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)

ハリソン関節注25mg(旧販売名)：2008年6月20日(販売名変更)

ハリソン(旧販売名)：1995年7月7日 経過措置期間終了：2009年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ハリソン(旧販売名)

承認年月日：2006年5月19日

効能・効果内容：下記効能・効果を追加した。

・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り

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・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
108951601	3999408A1015	620895101

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編，第十七改正 日本薬局方解説書，廣川書店，2016，C-4033
-C-4038
- 2) 矢田 登他，診療と新薬，**32**(6)，1219(1995).
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績]
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[薬理学的試験]
- 6) 厚生省薬務局，平成6年度 新医薬品等の副作用のまとめ，1996，p. 35.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験成績⁴⁾

<配合方法>

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」(以下、当社製剤)と他剤を配合し、外観、pH及び含量を測定した。

含量は配合直後のヒアルロン酸ナトリウム量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。

A：当社製剤を直接配合薬剤と混合した。

B：当社製剤を、あらかじめ添付溶解液又は注射用水で溶解した配合薬剤と混合した。

(保存条件)温度：1～30℃(室温) 時間：24時間 貯法：密栓、散光下

<略号>

D. W. : 注射用水 sol. : 添付溶解液

※2013年12月作成の配合変化試験成績を掲載した。

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」 配合変化試験成績

分類	配合薬剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験 項目	配合結果	
	品名 (配合前の外観、pH)	成分名または 分類名	配合量				配合直後	24時間後
局所麻酔剤	キシロカイン注射液2% 外観：無色澄明 pH：6.5	リドカイン塩酸塩	1mL	25mg /2.5mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.7	6.9
						含量(%)	100.0(100.6)	100.5
	マーカイン注0.5% 外観：無色澄明 pH：5.7	ブピバカイン塩酸塩 水和物	1mL	25mg /2.5mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.6	7.0
						含量(%)	100.0(101.7)	100.5
	2%カルボカイン注 外観：無色澄明 pH：5.8	メピバカイン塩酸塩	1mL	25mg /2.5mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.3	6.7
						含量(%)	100.0(101.2)	99.9
骨格筋弛緩剤	アナペイン注10mg/mL 外観：無色澄明 pH：5.2	ロピバカイン塩酸塩 水和物	1mL	25mg /2.5mL	A	外観	白色懸濁(白色沈殿あり)	白色懸濁(白色沈殿あり)
						pH	5.9	6.5
						含量(%)	—	—
副腎ホルモン剤	ソル・コーテフ静注用1000mg 外観：極微黄色澄明 pH：7.6	ヒドロコルチゾン コハク酸エステル ナトリウム	1mL※1	25mg /2.5mL	B	外観	極わずかに白濁	極わずかに白濁
						pH	7.5	6.9
						含量(%)	—	—
	デカドロン注射液3.3mg 外観：無色澄明 pH：7.9	デキサメタゾンリン 酸エステルナトリ ウム	1mL	25mg /2.5mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	7.6	7.0
						含量(%)	100.0(99.1)	98.8
	ケナコルト-A筋注用関節腔 内用水懸注40mg/1mL 外観：白色懸濁 pH：5.6	トリウムシノロン アセトニド	0.5mL	25mg /2.5mL	A	外観	白色懸濁	白色懸濁
						pH	7.2	7.1
						含量(%)	100.0(99.7)	97.5
	リンデロン注20mg(2%) 外観：無色澄明 pH：7.8	ベタメタゾンリン 酸エステルナトリ ウム	1mL	25mg /2.5mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	7.5	7.4
						含量(%)	100.0(100.0)	98.1
	水溶性プレドニン10mg 外観：無色澄明 pH：6.8	プレドニゾンコ ハク酸エステルナ トリウム	10mg /D.W.1mL	25mg /2.5mL	B	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.9	6.8
						含量(%)	100.0(98.4)	100.2
ソル・メドロール静注用1000mg 外観：無色澄明 pH：7.6	メチルプレドニゾ ロンコハク酸エス テルナトリウム	1mL※2	25mg /2.5mL	B	外観	無色澄明	無色澄明	
					pH	7.4	7.3	
					含量(%)	100.0(87.1)	98.2	
メチルプレドニゾンコハク酸エス テルNa注射用1000mg「サワイ」 外観：無色澄明 pH：7.5	メチルプレドニゾ ロンコハク酸エス テルナトリウム	1mL※2	25mg /2.5mL	B	外観	無色澄明	無色澄明	
					pH	7.4	7.3	
					含量(%)	100.0(88.3)	98.9	

※1：当社製剤(1000mg製剤 1V)に添付溶解液8mLを注入した混合液から1mLを使用した。

※2：当社製剤(1000mg製剤 1V)に添付溶解液16mLを注入した混合液から1mLを使用した。

