

貯 法：室温保存

有効期間：3年

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

処方箋医薬品^{注)}ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」
Sodium Hyaluronate Intra-articular Injection Syringes

承認番号	22500AMX00818
販売開始	1996年9月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ヒアルロン酸Na 関節注25mg シリンジ「NP」	1 シリンジ (2.5mL) 中 日本薬局方 精製ヒアルロン 酸ナトリウム 25mg	1 シリンジ (2.5mL) 中 塩化ナトリウム 21.25mg リン酸水素ナトリウム水 和物 1.34mg リン酸二水素ナトリウム 水和物 0.04mg

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比	性状
ヒアルロン 酸Na関節注 25mgシリンジ 「NP」	6.8 ~ 7.8	約 1 (生理食塩液に対する比)	無色澄 明な粘 稠性 のある液

4. 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

5. 効能・効果に関連する注意

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

6. 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（精製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。

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

通常、成人1回2.5mL（1シリンジ、精製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。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。

〈変形性膝関節症、関節リウマチにおける膝関節痛〉

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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、ALT異常値例がみられた。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		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）、熱感、局所の重苦しさ	腫脹、水腫、発赤、関節周囲のしびれ感
肝臓		AST上昇、ALT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、動悸、ほてり、総蛋白低下、BUN上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は膝関節腔内又は肩関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

14.2.2 シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。

14.2.3 押子（プランジャー）が外れたり、ガasketが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。

14.2.4 押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガasketから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。

14.2.5 押子を引かないこと。

14.2.6 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（パレル）を持って取り出すこと。

14.2.7 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。

14.2.8 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注射針を確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.2.9 本剤は粘稠なため、22～23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。

14.2.10 眼科用には使用しないこと。

14.2.11 血管内へは投与しないこと。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ウサギの膝関節腔内に 1^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム $0.1\text{mL}/\text{kg}$ を単回投与した結果、投与後約48時間に最高値を示し、以後徐々に減少した¹⁾。

16.2 吸収

ウサギの膝関節腔内に 1^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム $0.1\text{mL}/\text{kg}$ を単回投与した結果、大部分は投与後72時間（約3日間）で関節液中より消失した。関節液中半減期は約20時間であった¹⁾。

16.3 分布

ウサギの膝関節腔内に 1^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム $0.1\text{mL}/\text{kg}$ を単回投与した結果、関節組織内濃度は、靭帯、滑膜組織に高く、次いで半月板、関節軟骨で高い分布が認められた。肝臓、脾臓でも高い分布が認められたが、蓄積は認められなかった¹⁾。

16.4 代謝

ウサギの膝関節腔内に 1^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム $0.1\text{mL}/\text{kg}$ を単回投与した結果、関節液中ではほとんど代謝されることなく滑膜組織にとり込まれ、そこで一部低分子化をうけ血中へ移行したのち、主に肝臓で代謝された¹⁾。

16.5 排泄

ウサギの膝関節腔内に 1^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム $0.1\text{mL}/\text{kg}$ を単回投与した結果、大部分が呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ として排泄され、一部が尿・糞中に単糖およびヒアルロン酸の低分子化物として排泄された¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈変形性膝関節症〉

17.1.1 国内第III相群間比較試験

変形性膝関節症患者223例を対象とした多施設群間比較試験において、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注 2.5mL または対照薬剤（0.01%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 2.5mL ）を1週に1回、連続5回膝関節腔内に注射し、評価は試験開始時、毎回投与時に行った。運動時痛、安静時痛、圧痛、日常生活動作等を指標とし、試験終了時に各週の改善度の推移を総合的に考慮した有効率（最終全般改善度）（「中等度改善」以上）は、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注投与群では64.1%（66/103例）であり、対照薬剤投与群に比し有意に優れていた。副作用発現率は1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注投与群で0.9%（1/110例）であり、膝関節の局所痛がみられた。また、有用率（「かなり有用」以上）は64.1%（66/103例）であった²⁾。

〈肩関節周囲炎〉

17.1.2 国内第III相群間比較試験

肩関節周囲炎患者152例を対象とした群間比較試験において、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注 2.5mL または対照薬剤（0.01%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 2.5mL ）を1週に1回、連続5回肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包または上腕二頭筋長頭腱腱鞘）内に注射し、評価は試験開始時と毎回投与時に行った。夜間時痛、運動時痛、圧痛、日常生活動作等を指標とし、試験終了時に各週の改善度の推移を総合的に考慮した有効率（最終全般改善度）（「中等度改善」以上）は、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注投与群では70.2%（47/67例）であり、対照薬剤投与群に比し有意に優れていた。副作用発現率は1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注投与群で2.7%（2/74例）であり、いずれも注射時局所痛であった。また、有用率は68.7%（46/67例）であった³⁾。

17.1.3 国内第III相一般臨床試験

肩関節周囲炎患者37例を対象とした多施設共同（7施設）一般臨床試験において、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注 2.5mL を、群間比較試験と同様の試験方法で投与・評価した結果、有効率は70.6%（24/34例）であった。副作用発現率は2.8%（1/36例）であり、肩の疼痛増強がみられた。また、有用率は70.6%（24/34例）であった⁴⁾。

〈関節リウマチにおける膝関節痛〉

17.1.4 国内第III相群間比較試験

アメリカリウマチ協会の診断基準でClassical又はDefinite RAと診断され膝関節に疼痛、炎症等の症状を有する軽症から中等症の患者203例に、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注 2.5mL および対照として0.01%ヒアルロン酸ナトリウム関節注 2.5mL を用いて、無作為割り付け群間比較試験を各々1回 2.5mL 、週1回、連続5回膝関節腔内注入により行った。138例について解析を行った結果、全般改善度（「中等度改善」以上）は1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注投与群64.7%（44/68例）、0.01%投与群5.7%（4/70例）であり、両者間に有意差（ $P=0.0001$ Wilcoxon順位検定）が認められた。副作用は、1%ヒアルロン酸ナトリウム関節注投与群に軽度のそう痒感が1例（1%）認められたが臨床的に問題となるものではなかった⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

精製ヒアルロン酸ナトリウムは、関節組織を被覆・保護し、潤滑機能を改善するとともに、変性軟骨に浸透し、変性変化の抑制、軟骨代謝の改善をもたらす。さらに滑膜組織に浸透し、炎症及び変性変化を抑制する。また、発痛物質の作用を抑制して、疼痛抑制作用を発揮する。これらのことから疼痛の寛解、日常生活動作及び関節可動域の改善をもたらす。

18.2 関節組織浸透性

変形性膝関節症自然発症モルモット⁶⁾ およびウシ関節軟骨片 (*in vitro*)⁷⁾ を用いた試験で、変性軟骨や滑膜の深部まで浸透した。

18.3 関節軟骨に対する作用

18.3.1 ウサギ膝関節内の軟骨と親和性を有し、軟骨表面を被覆、保護した^{8), 9)}。

18.3.2 ウサギ^{10) -14)} 及びマウス¹⁵⁾ の変形性膝関節症モデルにおいて、軟骨の変性変化を抑制した。

18.3.3 ウシ関節軟骨の培養細胞¹⁶⁾、変形性膝関節症患者由来の軟骨細胞¹⁷⁾ を用いた試験で、軟骨破壊に関与する軟骨からの活性酸素、マトリックスメタロプロテアーゼ-1、3及び13の産生を抑制した。

18.3.4 膝関節にパバイン処理を施したウサギ¹⁸⁾ 及びウシ⁷⁾・ウサギ⁸⁾・ブタ¹⁹⁾ の軟骨細胞 (*in vitro*) を用いた試験で、軟骨マトリックスからのプロテオグリカンの遊出を抑制し、軟骨代謝を改善させた。

18.3.5 両膝関節の大腿骨軟骨面に円筒型軟骨欠損を作製し自家肋軟骨を移植したウサギにおいて、関節軟骨の変性変化を抑制し、軟骨下骨の修復を促進した²⁰⁾。

18.4 滑膜に対する作用

18.4.1 イヌ変形性膝関節症モデル²¹⁾ 及びリウマチ患者由来滑膜線維芽細胞 (*in vitro*)²²⁾ を用いた試験において、滑膜細胞に作用し、滑膜の炎症及び変性変化を抑制した。

18.4.2 リウマチ患者由来滑膜細胞 (*in vitro*) を用いた試験で、滑膜細胞に作用し、インターロイキン-1 β の産生を抑制し、軟骨の変性変化を抑制した²³⁾。

18.4.3 コラーゲンで誘発したラット実験的関節炎モデルにおいて、滑膜の炎症を抑制した²⁴⁾。

18.5 関節液に対する作用

18.5.1 イヌ変形性膝関節症モデル²¹⁾ 及び変形性膝関節症患者(成人男女)²⁵⁾ において、滑膜細胞に作用し、高分子ヒアルロン酸の合成を促進した。

18.5.2 変形性膝関節症患者(成人男女)において、病的関節液のヒアルロン酸濃度及び分子量を高め、曳糸性等を改善させた^{25)、26)}。

18.5.3 変形性膝関節症患者(成人男女)において、関節液中のコンドロイチン4硫酸及びコンドロイチン6硫酸、ヒアルロン酸濃度を改善させた²⁷⁾。

18.6 疼痛抑制作用

18.6.1 ラット実験的関節疼痛モデルにおいて、ブラジキニン単独及びブラジキニンとPGE₂併用による発痛作用を抑制した^{28) -30)}。

18.6.2 尿酸塩結晶によるイヌ関節疼痛モデルにおいて、発痛作用を抑制した³¹⁾。

18.6.3 変形性膝関節症患者(成人男女)³²⁾ 及び関節リウマチ患者(成人男女)³³⁾ において、関節液中の炎症性疼痛増強物質であるPGE₂の産生等を抑制し、疼痛を抑制した。

18.7 関節拘縮改善作用

18.7.1 ラット腱損傷モデルにおいて、腱と腱鞘の間の物理的なバリアとして働き、腱の癒着を防止した³⁴⁾。

18.7.2 ウサギ実験的関節拘縮モデルにおいて、関節可動域を改善させた^{11)、35)}。

18.8 生物学的同等性試験

18.8.1 関節軟骨に対する作用

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」またはアルツディスポ関節注 25mg をウサギ固定関節モデルの膝関節腔内に投与した結果、陰性対照群と比較して、関節可動域は回復し、関節拘縮の改善が認められた。また、軟骨変性についても抑制効果が認められた。両投与群間で有意差が認められなかったことから、両剤は同等の効果を有することが確認された³⁶⁾。

18.8.2 疼痛抑制作用

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」またはアルツディスポ関節注 25mg をイヌ関節疼痛モデルの膝関節腔内に投与した結果、陰性対照群と比較して、関節疼痛反応(足肢への体重の負重率及び跛行の悪化)の抑制が認められた。両投与群間で有意差が認められなかったことから、両剤は同等の効果を有することが確認された³⁷⁾。

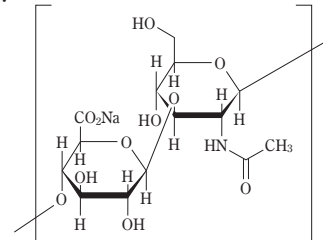
19. 有効成分に関する理化学的知見

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

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：50万～149万(平均分子量)

構造式：



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。

20. 取扱い上の注意

20.1 以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

22. 包装

2.5mL × 10 シリンジ

23. 主要文献

- 1) 坂本 崇他：応用薬理 . 1984 ; 28 : 375-387 (L20220415)
- 2) 七川 歆次他：リウマチ . 1983 ; 23 : 280-290 (L20220416)
- 3) 山本 龍二他：臨床薬理 . 1988 ; 19 : 717-733 (L20220417)
- 4) 高岸 直人他：薬理と治療 . 1988 ; 16 : 497-511 (L20220418)
- 5) 田中 清介他：臨床リウマチ . 2000 ; 12 : 179-204 (L20220419)
- 6) 浅利 晃：Chemistry and Biology of Hyaluronan. 2004 ; 457-473 (L20220497)
- 7) 福田 寛二他：J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 1672-1675 (L20220420)
- 8) 坂本 崇他：整形外科基礎科学 . 1984 ; 11 : 264-266 (L20220421)
- 9) J.M.Williams 他：Osteoarthritis and Cartilage. 1997 ; 5 : 235-240 (L20220422)
- 10) 豊島 弘道：東京女子医科大学雑誌 . 1978 ; 48 : 890-910 (L20220423)
- 11) 並木 脩：関節外科 . 1996 ; 15 : 1173-1179 (L20220424)

- 12) 清水長司他：J Rheumatol. 1998；25：1813-1819
(L20220425)
- 13) 高橋謙司他：J Rheumatol. 2000；27：1713-1720
(L20220426)
- 14) 大塚博徳他：東日本臨床整形外科学会雑誌. 1996；8：
51-55 (L20220427)
- 15) 中村靖史他：日本整形外科学会雑誌. 1989；63：1189
(L20220428)
- 16) 福田寛二他：Inflamm Res. 1997；46：114-117(L20220429)
- 17) S.M.Julovi 他：Arthritis Rheum. 2004；50：516-525
(L20220430)
- 18) 岩田 久他：関節の外科. 1992；19：31-36 (L20220431)
- 19) 相部和士他：J Orthop Sci. 1996；1：268-276 (L20220432)
- 20) 喜久生明男他：中部整形外科災害外科学会雑誌.
1995；38：333-334 (L20220433)
- 21) 浅利 晃他：Arch Histol Cytol. 1998；61：125-135
(L20220434)
- 22) 清水 真他：J Rheumatol. 2003；30：1164-1172
(L20220435)
- 23) S.Takeshita 他：Biomedical Research. 1997；18：187-
194 (L20220436)
- 24) 田澤洋一他：薬理と治療. 2005；33：481-488(L20220437)
- 25) 並木 脩他：膝. 1983；9：69-73 (L20220438)
- 26) 新名正由他：膝. 1983；9：108-113 (L20220439)
- 27) 上坂真司他：関節の外科. 1999；26：106-112(L20220440)
- 28) 後藤幸子他：日本薬理学雑誌. 1988；92：17-27
(L20220441)
- 29) 山下 泉他：北海道整形災害外科雑誌. 1993；36：
33-36 (L20220442)
- 30) 山下 泉他：日本整形外科学会雑誌. 1995；69：735-
743 (L20220443)
- 31) 田澤洋一他：薬理と治療. 2005；33：475-480(L20220444)
- 32) 池田和男：東京女子医科大学雑誌. 1998；68：22-36
(L20220445)
- 33) 後藤 真 他：Clinical and Experimental Rheumatology.
2001；19：377-383 (L20220446)
- 34) 後藤幸子他：応用薬理. 1988；35：359-364 (L20220447)
- 35) 宮崎匡輔他：整形外科基礎科学. 1984；11：125-127
(L20220448)
- 36) 社内資料：生物学的同等性試験（ウサギ固定関節モデル）
- 37) 社内資料：生物学的同等性試験（イヌ関節疼痛モデル）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号