

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 2018（2019 年更新版）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

アルツディスポ[®]関節注25mg

ARTZ Dispo[®]25mg intra-articular injection

剤 形	注射剤
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シリンジ（2.5mL）中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム25mg
一 般 名	和名：ヒアルロン酸ナトリウム（JAN）、 精製ヒアルロン酸ナトリウム（日局） 洋名：Sodium hyaluronate（JAN）、 Purified Sodium Hyaluronate（日局）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2006 年 8 月 17 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006 年 12 月 8 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1993 年 2 月 1 日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	発 売 元：科研製薬株式会社 製造販売元：生化学工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 T E L：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明かにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
3. 製品の製剤学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	10
（1）承認条件	2	（1）注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	10
（2）流通・使用上の制限事項	2	（2）包 装	10
6. RMPの概要	2	（3）予備容量	10
II. 名称に関する項目	3	（4）容器の材質	10
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	10
（1）和 名	3	12. その他	10
（2）洋 名	3	V. 治療に関する項目	11
（3）名称の由来	3	1. 効能又は効果	11
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	11
（1）和 名（命名法）	3	3. 用法及び用量	11
（2）洋 名（命名法）	3	（1）用法及び用量の解説	11
（3）ステム（stem）	3	（2）用法及び用量の設定経緯・根拠	11
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	（1）臨床データパッケージ	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	（2）臨床薬理試験	12
III. 有効成分に関する項目	5	（3）用量反応探索試験	12
1. 物理化学的性質	5	（4）検証的試験	13
（1）外観・性状	5	（5）患者・病態別試験	14
（2）溶解性	5	（6）治療的使用	14
（3）吸湿性	5	（7）その他	15
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	16
（5）酸塩基解離定数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
（6）分配係数	5	2. 薬理作用	16
（7）その他の主な示性値	5	（1）作用部位・作用機序	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	（2）薬効を裏付ける試験成績	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	（3）作用発現時間・持続時間	25
IV. 製剤に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 剤 形	7	1. 血中濃度の推移	26
（1）剤形の区別	7	（1）治療上有効な血中濃度	26
（2）製剤の外観及び性状	7	（2）臨床試験で確認された血中濃度	26
（3）識別コード	7	（3）中毒域	26
（4）製剤の物性	7	（4）食事・併用薬の影響	26
（5）その他	7	2. 薬物速度論のパラメータ	26
2. 製剤の組成	8	（1）解析方法	26
（1）有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	8	（2）吸収速度定数	26
（2）電解質等の濃度	8	（3）消失速度定数	26
（3）熱 量	8	（4）クリアランス	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	（5）分布容積	26
4. 力 価	8	（6）その他	26

3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
（1）解析方法	26
（2）パラメータ変動要因	26
4. 吸 収	27
5. 分 布	28
（1）血液－脳関門通過性	28
（2）血液－胎盤関門通過性	28
（3）乳汁への移行性	28
（4）髄液への移行性	28
（5）その他の組織への移行性	28
（6）血漿蛋白結合率	28
6. 代 謝	29
（1）代謝部位及び代謝経路	29
（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の 分子種、寄与率	29
（3）初回通過効果の有無及びその割合	29
（4）代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	29
7. 排 泄	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその 理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその 理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
（1）合併症・既往歴等のある患者	31
（2）腎機能障害患者	31
（3）肝機能障害患者	31
（4）生殖能を有する者	31
（5）妊婦	31
（6）授乳婦	31
（7）小児等	32
（8）高齢者	32
7. 相互作用	32
（1）併用禁忌とその理由	32
（2）併用注意とその理由	32
8. 副作用	32
（1）重大な副作用と初期症状	32
（2）その他の副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	33
12. その他の注意	34
（1）臨床使用に基づく情報	34

（2）非臨床試験に基づく情報	34
IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
（1）薬効薬理試験	35
（2）安全性薬理試験	35
（3）その他の薬理試験	36
2. 毒性試験	36
（1）単回投与毒性試験	36
（2）反復投与毒性試験	37
（3）遺伝毒性試験	37
（4）がん原性試験	37
（5）生殖発生毒性試験	37
（6）局所刺激性試験	37
（7）その他の特殊毒性	37
X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	39
9. 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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII. 備考	44
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	44
（1）粉砕	44
（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	44
2. その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

従来、変形性膝関節症や肩関節周囲炎などの有痛性関節疾患治療は、保存療法として非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与や局所麻酔剤及びステロイド剤の局所投与が行われているが、いずれも対症療法であり、また、非ステロイド性消炎鎮痛剤による胃腸障害、ステロイド剤による関節障害等が問題となっており、より安全性が高く有用な薬剤の開発が望まれていた。この観点から研究を重ねた結果、ヒアルロン酸がこれらの病状改善に有効であることが確認された。

本剤の有効成分は、生化学工業㈱が開発されたヒアルロン酸ナトリウム[※]で、新鮮な鶏冠から抽出し、高純度に精製され、特有の粘弾性、保水性および潤滑作用を有する。

ヒアルロン酸ナトリウム注射剤の「アルツ」は、非臨床試験において、軟骨変性抑制、疼痛抑制、関節可動域の改善、腱癒着に対する防止作用および潤滑能改善、滑膜炎抑制、病的関節液の性状改善等の薬理作用を示し、また安全性において特に問題は認められなかった。つづいて実施された変形性膝関節症を対象とした臨床試験において高い有用性が認められ、1987年3月にヒアルロン酸ナトリウムの関節内注射液として世界で初めて発売し、その後1989年12月に肩関節周囲炎の効能を追加した。一方、「アルツディスポ」はアンプル製剤である「アルツ」を、注射時の調製の手間を省くこと、注射時の迅速性を増すこと、感染の危険を軽減すること等を目的としてガラス製のディスポーザブル注射筒にあらかじめ充填し、キット製剤化したものであり、1992年に承認を得て発売に至り、1997年には、包装内を滅菌処理したブリストア包装の製品を発売した。

その後、2005年5月に「アルツ」「アルツディスポ」は慢性関節リウマチにおける膝関節痛の効能を追加した。(2009年7月3日付薬食審査発0703第10号・薬食安発0703第10号通知「医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて」により、「慢性関節リウマチ」の呼称を「関節リウマチ」として取り扱うことになったことから、本IFにおいても「関節リウマチ」として表記する。) さらに、2010年1月に「アルツディスポ」は容器としてプラスチックシリンジを追加した。

なお、「アルツ」「アルツディスポ」については「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(2000年9月19日付医薬発第935号)」に基づき、2006年8月にそれぞれ「アルツ関節注25mg」「アルツディスポ関節注25mg」へ名称を変更し現在に至っている。

本剤は米国を含め、海外4カ国(2022年10月現在)で承認・販売されている。

なお、「アルツ関節注25mg」(アンプル製剤)は、2022年3月31日をもって薬価基準から削除(経過措置期間満了)となった。

「精製ヒアルロン酸ナトリウム」は第十六改正日本薬局方に、「精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液」は第十七改正日本薬局方に収載された。

(※ただし、本IFにおいて、非臨床試験に関する項目においては試験実施時の名称を使用している。)

2. 製品の治療学的特性

- 1) 関節組織を被覆・保護し、発痛物質による疼痛を抑制する。(モルモット、ラット、イヌ、*in vitro*) (「VI. 2. (2), 1) 関節組織浸透性、5) 疼痛抑制作用」の項参照)
- 2) 関節軟骨の変性を抑制し、軟骨代謝を改善する。(ウサギ、*in vitro*) (「VI. 2. (2), 2) 関節軟骨に対する作用」の項参照)
- 3) 滑膜炎の炎症、変性変化を抑制する。(イヌ、ラット、*in vitro*) (「VI. 2. (2), 3) 滑膜炎に対する作用」の項参照)
- 4) 腱の癒着を防止し、関節の拘縮を改善する。(ラット、ウサギ) (「VI. 2. (2), 6) 関節拘縮改善作用」の項参照)
- 5) 病的関節液の性状を改善する。(ヒト) (「VI. 2. (2), 4) 関節液に対する作用」の項参照)
- 6) 疼痛の寛解、日常生活動作の改善などの臨床効果を発揮する。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 7) 副作用発現率は0.52%(50/9,574例)である。また、臨床検査値には一定傾向の変動は認められなかった。

変形性膝関節症については、7,845 例中にみられた副作用 45 例、68 件のうち、主なものは局所疼痛 37 件（0.47%）、注射部腫脹（腫脹 14 件（0.18%）、関節水腫 3 件（0.04%））である。

肩関節周囲炎については、1,729 例中にみられた副作用 5 例、5 件のうち、主なものは局所疼痛 4 件（0.23%）である。

なお、重大な副作用としてショック（自発報告により認められている副作用のため頻度不明）が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

アルツディスポ関節注 25mg は、注射時の調製の手間を省くこと、注射時の迅速性を増すこと、注射時の感染の危険を軽減することなどを目的に、あらかじめディスポーザブルシリンジに充填したプレフィルドシリンジ製剤である。また、シリンジ全体を覆うブリスター包装であり、包装内を滅菌処理している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和 名

アルツディスポ®関節注 25mg

(2) 洋 名

ARTZ Dispo® 25mg intra-articular injection

(3) 名称の由来

Arthrosis（関節症）より命名した

2．一般名

(1) 和 名（命名法）

ヒアルロン酸ナトリウム（JAN）、精製ヒアルロン酸ナトリウム（日局）

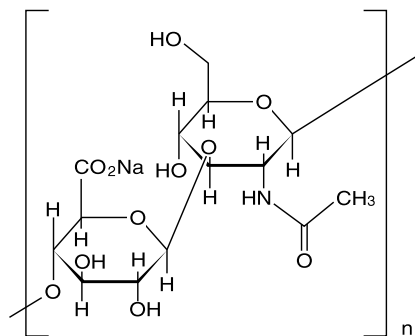
(2) 洋 名（命名法）

Sodium hyaluronate（JAN）、Purified Sodium Hyaluronate（日局）

(3) ステム（stem）

不明

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式： $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

分子量：平均分子量 50 万～120 万

5．化学名（命名法）又は本質

$[\rightarrow 3)\text{-}2\text{-acetamido-}2\text{-deoxy-}\beta\text{-D-glucopyranosyl-}(1\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-glucopyranosyluronic acid-}(1\rightarrow)]_n$
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

〈治験成分記号〉 SPH

〈Chemical Abstracts Service (CAS) 登録番号〉

9004-61-9 : hyaluronic acid, hyaluronan

9067-32-7 : sodium hyaluronate

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。

(2) 溶解性

溶 媒	溶解度 (g/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	$1.0 \times 10^{-2} \sim 1.4 \times 10^{-2}$	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	1.0×10^{-4} 以下	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(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：10.0～19.5 dL/g（乾燥物に換算）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
15℃、遮光	36 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 金属容器、気密	極限粘度の低下傾向がみられたが規格内。その他の項目については大きな変動はなく規格内。
30℃、遮光	6 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 金属容器、気密	極限粘度の低下傾向がみられたが規格内。その他の項目については大きな変動はなく規格内。
40℃、遮光*	6 ヶ月	ガラス容器、密封	極限粘度の低下傾向がみられた。その他の項目については変化なし。
蛍光灯下 2000lx*	1 ヶ月 (約 140 万 lx・hr)	ガラス容器、密封	極限粘度の低下傾向がみられた。その他の項目については変化なし。

測定項目：性状、確認試験、極限粘度、純度試験、乾燥減量、微生物限度、平均分子量、定量法 等

*：微生物限度試験は実施していない。

強制分解による生成物

本品水溶液の長時間のオートクレーブ処理により、低分子ヒアルロン酸と構成成分である単糖およびその分解物が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の確認試験による。

- 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 (1)

定量法

日本薬局方「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の定量法による。

- ・紫外可視吸光度測定法

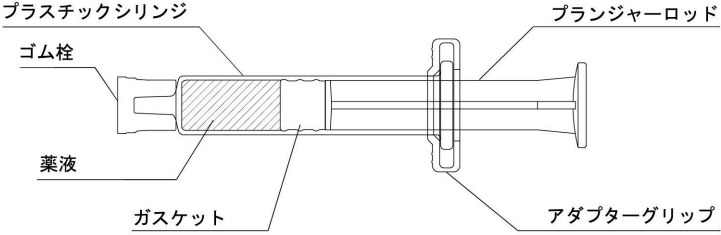
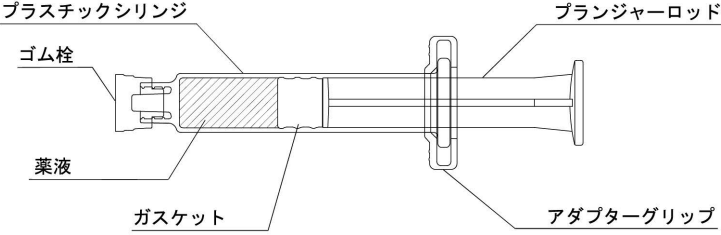
IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

プラスチックシリンジに薬液を充填した単回使用の注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	 〈プラスチックシリンジ（ルアーフィット）〉
	 〈プラスチックシリンジ（ルアーロック付き）〉
性状	無色澄明の粘稠な水性注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.8～7.8
浸透圧比	1.0～1.2 ^{注)}
極限粘度	11.8～19.5dL/g
比 重	約 1
安定な pH 域	中性

注) 生理食塩液に対する比

(5) その他

ブリスター包装内は滅菌済みである。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アルツディスポ関節注 25mg
有効成分	1 シリンジ (2.5mL) 中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 25mg
添加剤	塩化ナトリウム（等張化剤） リン酸水素ナトリウム水和物（緩衝剤） リン酸二水素ナトリウム水和物（緩衝剤）

(2) 電解質等の濃度

Na : 180mEq/L

(3) 熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

性状、pH、浸透圧比、極限粘度および含量等の各項目の試験を行い、いずれも規格に適合した。

保存形態	保存条件	保存期間	結 果
無色プラスチック シリンジ	25℃、60%RH	42 ヶ月	極限粘度の低下傾向がみられたが 規格内。その他の項目については 大きな変動はなく規格内。
	40℃、75%RH	6 ヶ月	
無色ガラスシリンジ	蛍光灯下 2000lx	180 万 lx・hr	
		180 万 lx・hr 遮光（箱入り）	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合変化試験 1

①試験方法

アルツ 2.5mL（1 アンプル）に配合薬剤 1.0mL を静かに加え、両液の境界面を肉眼で観察し、その後激しく振り混ぜて経時的に観察した。

※関節腔内用・皮内用ケナコルトーA はアルツ 2.5mL に対し、0.5mL を添加した。

②保存条件および試験項目

室温にて保存し、外観、pH、浸透圧比（生理食塩液比）、粘度について、配合直後、24 時間後に観察、測定した。

③試験結果

分類	配 合 剤		外 観		pH		浸透圧比		粘度 (mPa・s)	
	商品名*1	メーカー*1	直後	24時間後	直後	24時間後	直後	24時間後	直後	24時間後
ステロイド剤	デポ・メドロール	ファイザー	白色懸濁 粘稠	同左	7.3	7.2	1.1	1.1	438	435
	ソル・メドロール	ファイザー	無色澄明 粘稠	同左	7.6	7.5	1.4	1.3	410	420
	オルガドロン 注射液	第一三共	無色澄明 粘稠	同左	7.3	7.4	測定 不能	同左	430	430
	リンデロン 懸濁注	塩野義	白色懸濁 粘稠	同左	7.1	7.1	測定 不能	同左	420	420
	関節腔内用・皮内用 ケナコルト-A	プリストル・ マイヤーズ	白色懸濁 粘稠	同左	7.3	7.3	1.1	1.1	681	682
	ブレドニン注(1%)	塩野義	白色懸濁 粘稠	同左	7.1	7.2	1.1	1.0	500	500
	リノロサル 注射液	わかもと	無色澄明 粘稠	同左	7.7	7.6	1.1	1.1	410	260
局所麻酔剤	塩酸プロカイン 注射液	アイロム 製薬	無色澄明 粘稠	同左	6.2	6.2	1.0	1.0	350	348
	ペルカミンエス 注射液*2	マイラン	無色澄明 粘稠	同左	6.6	6.6	測定 不能	同左	323	311
	カルボカイン注	アストラ ゼネカ	無色澄明 粘稠	同左	6.6	6.7	1.1	1.1	354	343
	キシロカイン 注射液	アストラ ゼネカ	無色澄明 粘稠	同左	6.8	6.8	1.1	1.1	356	345
	テトカイン	杏林	無色澄明 粘稠	同左	6.8	6.8	0.9	0.8	360	352
抗生剤	セフメタゾン (1g/mL)	第一三共	微黄色澄明 粘稠	同左	5.3	4.7	2.8	2.8	540	520
	セファメジン (0.5g/mL)	アステラス	無色澄明 粘稠	同左	5.1	5.8	測定 不能	1.9	460	450
	パンスポリン (1g/mL)	武田	黄色澄明 粘稠	同左	6.9	6.7	測定 不能	同左	510	520
	リンコシン 注射液	ファイザー	無色澄明 粘稠	同左	5.7	5.7	2.6	2.6	420	420
	アミカマイシン 注射液	明治製菓	無色澄明 粘稠	同左	6.8	6.9	測定 不能	同左	450	450
その他	ノイロトロピン 特号	日本臓器	無色澄明 粘稠	同左	7.2	7.2	1.0	1.0	410	420
	生理食塩液	—	無色澄明 粘稠	同左	7.3	7.2	1.0	1.0	410	400

*1 商品名、メーカーは、試験実施当時のものであり、現在では変更されている製品もある。

*2 現在は販売されていない。

上記より、アルツとリノロサル注射液との配合により 24 時間後、粘度に低下がみられたが、その他では一切変化は認められなかった。

(2) 配合変化試験 2

①試験方法

アルツ 3.5mL にアドナ 3.5mL を静かに加え、両液の境界面を肉眼で観察した。コンレイ注との配合の際には、アルツ 1.0mL とコンレイ注 2.0mL を配合して変化のないことを確認した後、キシロカイン 6.0mL を加え、激しく振り混ぜた後に観察した。

②保存条件および試験項目

室温にて保存し、外観、pH、浸透圧比（生理食塩液比）、粘度について、配合直後、一夜後に観察、測定した。

③試験結果

配 合 剤		外 観		pH		浸透圧比		粘度 (mPa・s)	
商品名*	メーカー*	直後	一夜後	直後	一夜後	直後	一夜後	直後	一夜後
アドナ	田辺三菱	橙色澄明 粘稠	同 左	6.1	6.1	1.6	1.6	157	153
コンレイ注 + キシロカイン注射液	第一三共 アストラゼネカ	無色澄明	同 左	5.2	5.0	2.0	2.1	6.0	4.8

*商品名、メーカーは、試験実施当時のものであり、現在では変更されている製品もある。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包 装

10 シリンジ (1% 2.5mL×10 シリンジ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

直接容器	ブリスター容器	タイベックシート	個装箱
シリンジ： 環状ポリオレフィン樹脂 ゴム栓、ガスケット： 塩素化ブチルゴム プランジャーロッド： ポリプロピレン	ポリエチレン テレフタラート	ポリエチレン	紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は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。

（解説）

効能又は効果のうち、関節リウマチにおける膝関節痛に対しては、「効能又は効果に関連する注意」の項を設定し、有効性・安全性が確立している範囲を具体的に示した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5.（3）用量反応探索試験」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び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。

(解説)

「用法及び用量」を補足するため「用法及び用量に関連する注意」の項を設け、症状の改善が認められない場合、投与回数は 5 回を限度とするように注意事項を記載した。また、関節リウマチにおける膝関節痛に対しての本剤による治療は、原因療法ではなく対症療法であるため、抗リウマチ薬等による治療を継続すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

単回投与試験¹⁾

健常成人男子 11 名を対象とし、6 名には本剤 1 アンプル (1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 2.5mL) を、5 名には 2 アンプルを左膝関節腔内に単回投与した。

投与直後から 2 週間にわたり、いずれの投与量においても、各種検査・観察項目において、本剤に起因すると考えられる異常値および異常所見は認められなかったことから、ヒトにおける本剤の関節腔内注射の安全性が確認された^{注)}。

注) 本剤の変形性膝関節症、肩関節周囲炎について承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

(3) 用量反応探索試験

1) 変形性膝関節症²⁾ :

変形性膝関節症 206 例を対象に、本剤 1 アンプル (1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 2.5mL) または 2 アンプルを 1 週または 2 週に 1 回膝関節腔内に投与し経過を観察した。投与回数は原則として 1 週間隔では 4 回以上 7 回まで、2 週間隔では 4 回とし、評価は投与開始時、毎回投与時および試験終了時に実施した^{注)}。

その結果、有効性の総合評価において、1 週間隔投与の「有効」以上の有効率は 1 アンプル投与群で 67.9%、2 アンプル投与群で 65.2%であり、投与量による差は認められなかった。一方、2 週間隔投与の 1 アンプル投与群と 2 アンプル投与群の有効率は、それぞれ 48.3%、25.0%であり、投与間隔別ではいずれの投与量においても 1 週間隔投与の方が有効率が高かった。試験全体の副作用発現率は 3.4%であった。

以上の結果より、1 回投与量、投与間隔および投与回数については、1 週に 1 回、1 アンプル (2.5mL) を 4~5 回投与することが適当と判断された。

2) 肩関節周囲炎³⁾ :

一次性肩関節周囲炎 (いわゆる五十肩) および二次性肩関節周囲炎 (外傷や片麻痺に伴うもの) 52 例を対象に、本剤 1 アンプル (1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 2.5mL) または 2 アンプルを 1 週または 2 週に 1 回肩関節腔内あるいは肩峰下滑液包内に投与し経過を観察した。投与回数は原則として 1 週間隔では 4 回以上 7 回まで、2 週間隔では 4 回とし、評価は投与開始時、毎回投与時および試験終了時に実施した^{注)}。

その結果、有効性の総合評価において、「有効」以上の有効率は 56.3%であり、発症原因別では一次性肩関節周囲炎が 55.3%、二次性肩関節周囲炎が 60.0%であった。一次性肩関節周囲炎について 1 週間隔投与の有効率は 63.6%、2 週間隔投与は 43.8%であり、投与間隔別では 1 週間隔投与の方が有効率が高かった。試験全体の副作用発現率は 5.8%であった。有用度は、「有用」以上で 60.4%であった。

注) 本剤の変形性膝関節症、肩関節周囲炎について承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈無作為化並行用量反応試験〉

①変形性膝関節症⁴⁾：

対照とすべき既存薬がなかったことなどから、薬剤の濃度差による予備試験の結果を踏まえ、1アンプル 5mL 中にヒアルロン酸ナトリウム 25mg を含有する 0.5% 溶液を被験薬剤とし、1アンプル 5mL 中にヒアルロン酸ナトリウム 0.5mg を含有する 0.01% 溶液を対照薬剤とした。変形性膝関節症 107 例を対象に、被験薬剤を 1 週に 1 回、連続 5 回膝関節腔内に注射し、評価は試験開始時と毎回投与時に実施した^{注)}。

その結果、0.5% 投与群の有効率は 60.4% で、0.01% 投与群の 34.0% に比し有意に優れていた。副作用発現率は 0.5% 投与群で 2.0%、0.01% 投与群で 3.8% であった。有用度は、「有用」以上で 0.5% 投与群 58.3%、0.01% 投与群 34.0% であり、0.5% 投与群の方が有意に優れていた。

②肩関節周囲炎⁵⁾：

肩関節周囲炎 70 例を対象に、1% ヒアルロン酸ナトリウム溶液 1mL、2.5mL および 5mL の 3 用量を 1 週間に 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）内に注射した。なお、被験薬剤は群間で投与用量が相違することから盲検法による試験は困難と考えられたため、封筒法による randomized controlled study を実施し、評価は試験開始時、毎回投与時および最終投与時 1 週間後に行った^{注)}。

その結果、「中等度改善」以上の有効率は、1mL 投与群 38.1%、2.5mL 投与群 72.7%、5mL 投与群 45.5% であり、2.5mL 投与群が最も高かった。副作用および臨床検査値の異常は全く認められなかった。有用度は、「有用」以上で 1mL 投与群 47.6%、2.5mL 投与群 72.7%、5mL 群 54.5% であり、2.5mL 投与群が最も高かった。

以上の成績より、肩関節周囲炎に対する 1% ヒアルロン酸ナトリウム溶液の 1 回投与量としての至適用量は 2.5mL が妥当と判断された。

注) 本剤の変形性膝関節症、肩関節周囲炎について承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

〈国内第Ⅲ相群間比較試験〉

①変形性膝関節症⁶⁾：

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、本剤（1% ヒアルロン酸ナトリウム溶液 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、本剤投与群では 64.1%（66/103 例）であり、対照薬剤投与群の 30.5%（32/105 例）に比し有意に優れていた。副作用発現率は本剤投与群で 0.9%（1/110 例）であり、膝関節の局所痛がみられた。一方、対照薬剤投与群では 4.6%（5/109 例）であり、膝関節の局所痛、熱感、重苦しさがみられた。また、有用率（「有用」以上）は、本剤投与群では 64.1%（66/103 例）、対照薬剤投与群では 28.6%（30/105 例）であり、本剤投与群で有意に優れていた。

②肩関節周囲炎⁷⁾：

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、本剤（1% ヒアルロン酸ナトリウム溶液 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、本剤投与群では 70.2%（47/67 例）であり、対照薬剤投与群の 36.1%（26/72 例）に比し有意に優れていた。副作用発現率は本剤投与群で 2.7%（2/74 例）、

対照薬剤投与群で 2.6% (2/76 例) であり、いずれも注射時局所痛であった。また、有用率は本剤投与群では 68.7% (46/67 例)、対照薬剤投与群では 38.9% (28/72 例) であり、本剤投与群で有意に優れていた。

③関節リウマチにおける膝関節痛⁸⁾：

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 順位和検定) 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。

2) 安全性試験

長期投与試験(変形性膝関節症)⁹⁾：

一般臨床試験の症例の一部 43 例について、本剤 1 アンプル (1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 2.5mL) を 1 週に 1 回、連続 5 回注射後、1～3 週間隔でさらに 7～20 回継続して注射した。総集計症例数 43 例における平均投与期間は 25.9 週 (13～40 週)、平均投与回数は 13.7 回 (8～23 回) であった。評価は毎回投与時と試験終了時に実施した。その結果、判定対象症例 33 例中「中等度改善」以上の有効率は 87.8%、副作用は全 43 例中 1 例も認められなかった。

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査¹⁰⁾：

6 年間の再審査期間中 (1987 年 1 月 12 日～1993 年 1 月 11 日) 675 施設より解析対象症例として収集した 9,023 例 (膝：7,404 例、肩：1,619 例) の使用状況、有効性、安全性および有用性について分析、評価した^{注)}。

①有効性：

有効性解析対象 8,830 例において、「中等度改善」以上の有効率は、変形性膝関節症では 72.6% (5,269/7,262 例)、肩関節周囲炎では 78.1% (1,224/1,568 例) であった。悪化例については、変形性膝関節症では 0.3% (24/7,262 例)、肩関節周囲炎では 0.2% (3/1,568 例) であった。

②安全性：

安全性解析対象 9,023 例において、副作用発現率は変形性膝関節症では 0.50% (37/7,404 例)、肩関節周囲炎では 0.12% (2/1,619 例) であった。
(副作用発現頻度については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

③有用性：

有用性解析対象は、8,830 例において、最終全般改善度および概括安全度から有用度を評価し、「かなり有用」以上と評価された症例から有用率を求めた。有用率は、変形性膝関節症では 70.3% (5,107/7,262 例)、肩関節周囲炎では 74.8% (1,173/1,568 例) であった。以上より、アルツは変形性膝関節症および肩関節周囲炎に対して有用な治療剤であることが確認された。

注) 本調査は、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1993年6月28日薬安第54号)又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(1997年3月27日薬安第34号)により実施された調査ではない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

変形性膝関節症及び肩関節周囲炎患者を対象に実施した国内第Ⅲ相一般臨床試験の成績は以下のとおりであった。

〈変形性膝関節症〉

変形性膝関節症患者 計 333 例を対象とした一般臨床試験(11 試験)において、本剤(1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 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 66.8% (213/319 例)であった。副作用は 7 例に 9 症状認められ発現率は 2.1% (7/331 例)であった。その内訳は、膝関節の局所痛(7/331 例、2.1%)、熱感(1/331 例、0.3%)、重苦しさ(1/331 例、0.3%)であった。また、有用率は 66.1% (211/319 例)であった。

〈肩関節周囲炎〉¹¹⁾

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、本剤(1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ムコ多糖類

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

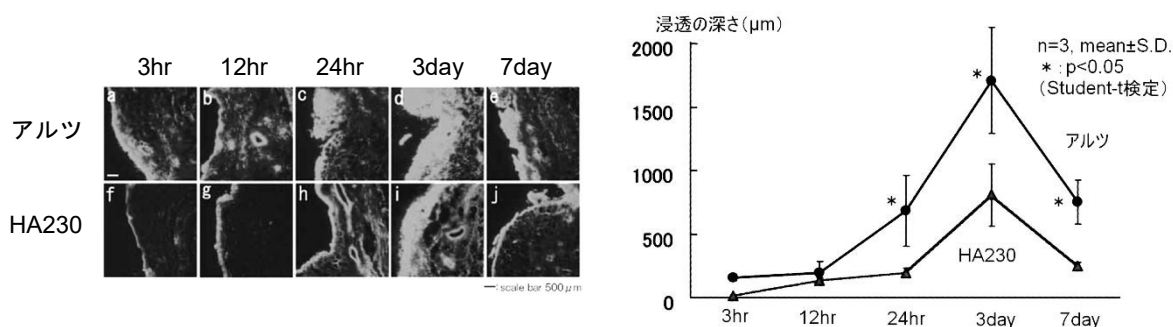
本剤は、関節組織を被覆・保護し、潤滑機能を改善するとともに、変性軟骨に浸透し、変性変化の抑制、軟骨代謝の改善をもたらす。さらに滑膜組織に浸透し、炎症及び変性変化を抑制する。また、発痛物質の作用を抑制して、疼痛抑制作用を発揮する。これらのことから疼痛の寛解、日常生活動作及び関節可動域の改善をもたらす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

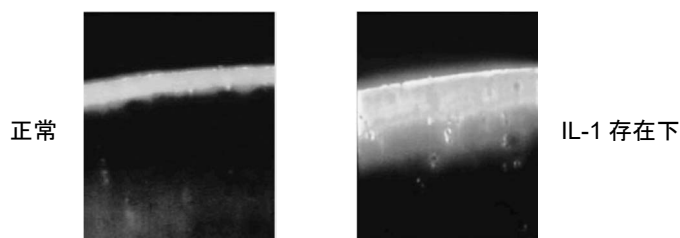
1) 関節組織浸透性

① 変性軟骨や滑膜の深部まで浸透した。

- i) 変形性膝関節症自然発症モルモットにおいて、蛍光標識したアルツ（ヒアルロン酸平均分子量 90 万）または HA230（同 230 万）を後肢膝関節に単回投与し、投与後 3、12、24 時間、3 日、7 日に膝関節滑膜を採取し、レーザー顕微鏡下でヒアルロン酸の浸透の深さを検討した。その結果、いずれの時点でも、滑膜細胞層においてアルツの方が HA230 に比べてより深く浸透し、また、早く滑膜組織内に浸透していた^{12,13)}。



- ii) ウシ関節軟骨片を 24 時間インターロイキン-1 (IL-1) 存在下または非存在下（正常）で培養し、その後、蛍光標識したアルツを含む培養液に交換し、さらに 24 時間培養を行った。その結果、アルツは IL-1 により変性した軟骨基質の深部にまで浸透し、軟骨細胞周囲の基質に分布していることが確認された (*in vitro*)¹⁴⁾。



2) 関節軟骨に対する作用

① 軟骨と親和性を有し、軟骨表面を被覆、保護した。

- i) ウサギの膝に蛍光標識したアルツを投与した後、関節軟骨の蛍光分布を観察した結果、関節軟骨と親和性を有し、軟骨表面を被覆・保護していることが確認された¹⁵⁾。

- ii) ウサギ膝関節内にフィブロネクチンフラグメントを投与し惹起した関節炎モデルに対し、アルツを惹起前あるいは惹起後に単回投与した。投与なしのコントロールに比べて、アルツの両投与は、両者とも有意に軟骨中のプロテオグリカン量の減少を抑制した。アルツは軟骨表面を被覆保護し、フィブロネクチンフラグメントが軟骨に侵入するのを阻害することを確認した¹⁶⁾。

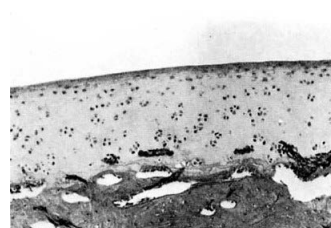
②軟骨の変性変化を抑制した。

- i) ウサギに滑膜切除術を施し、術後2日目より右膝関節内に週2回アルツを注入、左膝には対照として生理食塩液を注入し、6週間後の関節軟骨を組織学的に観察した結果、対照群で線維性変化が認められたのに対し（写真 A）、アルツ投与群では著明な変性はみられなかった（写真 B）¹⁷⁾。

A：対照群



B：アルツ投与群



- ii) ウサギ膝関節を2週間ギプス固定して作製した変形性関節症モデルに対し、20万、50万、87万、110万および157万のヒアルロン酸ナトリウムの影響について検討した。ヒアルロン酸ナトリウムを固定直前および固定後（週2回、計5回）関節腔内に投与し、関節軟骨を顕微鏡および顕微鏡で観察したところ、分子量50万～110万のヒアルロン酸ナトリウムは生理食塩液を投与した対照に比べ、表層細胞の変性変化を明らかに抑制した。特に、分子量87万投与群において軟骨の表面が滑らかで正常軟骨に近い形態をしていた¹⁸⁾。

- iii) ウサギの片膝前十字靱帯（ACL）を切断した変形性膝関節症モデルに対し、術後4週目からHA50（ヒアルロン酸平均分子量50万）、アルツ、HA360（同360万）またはPBS（リン酸緩衝液）を週1回、連続5回両膝関節腔内に投与した。投与6週後に関節軟骨の組織学的、生化学的検討を行ったところ、大腿骨遠位端軟骨において、アルツ群では軟骨がよく温存されていたが、PBS群では明らかな軟骨変性が認められた。また、コラーゲン間の架橋基であるピリジノリン量の測定においても、アルツでのみACL切断群と非手術群とに有意な差は認められず、コラーゲン強度が保たれていることが示唆された¹⁹⁾。

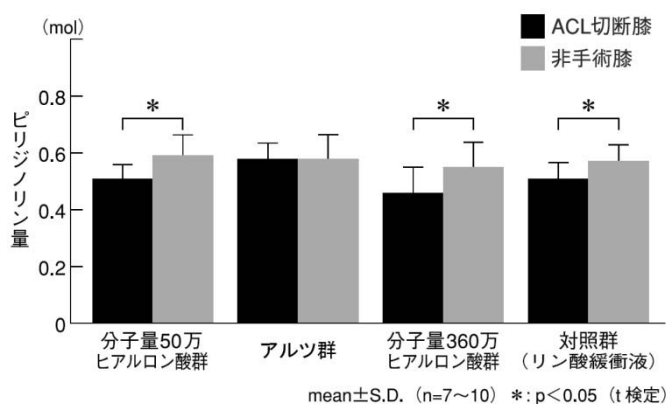


アルツ群



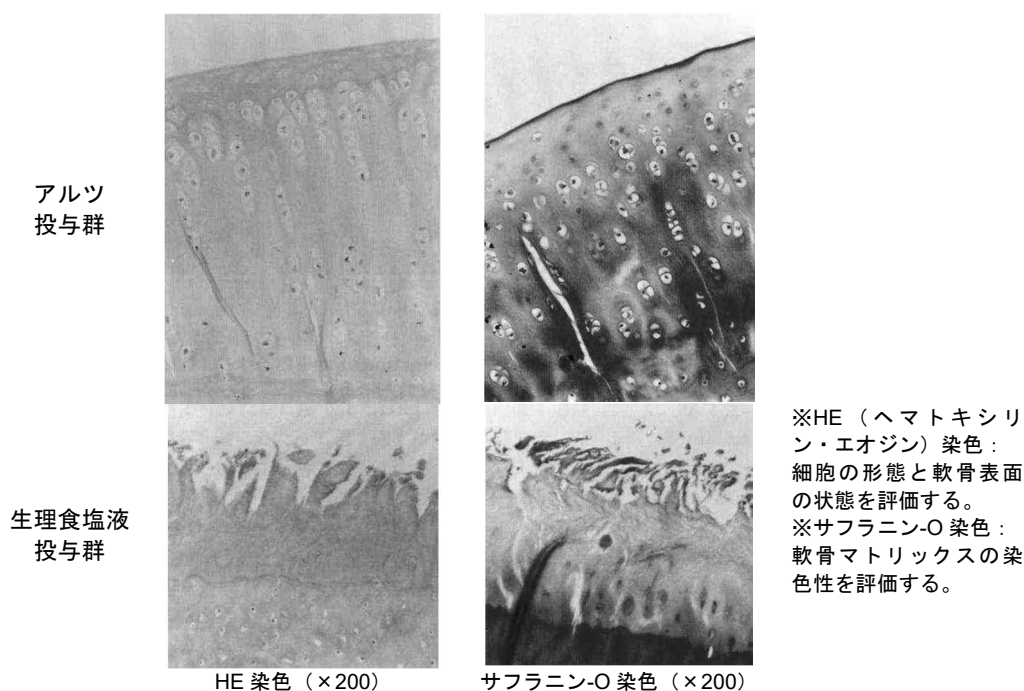
対照群（リン酸緩衝液）

大腿骨遠位端軟骨の肉眼的所見

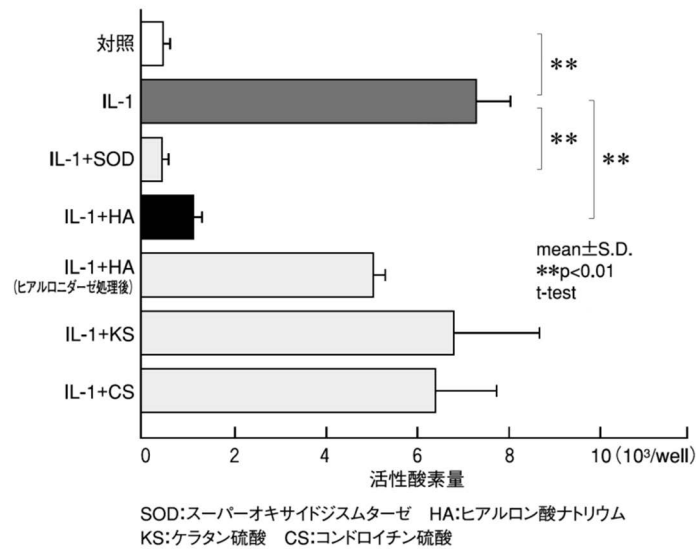


軟骨のコラーゲン架橋基による評価（コラーゲン強度）

- iv) ウサギの ACL を切断した変形性膝関節症モデルにおいて、術後 4 週目からアルツ、生理食塩液のいずれかを週 1 回、連続 5 回膝関節腔内に投与し、術後 9 週目に関節軟骨の変性変化とアポトーシスについて検討した。アルツは軟骨の変性変化、軟骨細胞のアポトーシスを有意 ($p < 0.05$) に抑制し、軟骨保護作用を示した²⁰⁾。
- v) ウサギの ACL を切除した変形性膝関節症モデルにおいて、術後 4 週目からアルツ、生理食塩液のいずれかを週 1 回、連続 5 回膝関節腔内に投与した。術後 24 週目に大腿骨内顆部の病理組織について評価した。その結果、アルツ投与群では、マトリックス染色性のやや低下が認められるが、関節軟骨の表面は平滑であり、硝子軟骨細胞も保たれていた。生理食塩液投与群では、関節軟骨の欠損が強く、表面は不整で、マトリックスの染色性は明らかに低下していた²¹⁾。



- vi) C57 ブラックマウス変形性膝関節症実験モデルにおいてアルツを膝関節腔内に週 1 回連続 5 回投与し、組織学的に検討したところ、生理食塩液群および無処置群に比べ、アルツ群では発症した変形性膝関節症の重症度は軽症を示す傾向がみられた²²⁾。
- ③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。
- i) ウシ関節軟骨の培養細胞に、IL-1 を添加して誘導される活性酸素の産生量を測定した。培養軟骨細胞内に活性酸素により発光する蛍光色素を取り込ませ、次に、IL-1 と、同時に各種薬剤を添加し、活性酸素の産生量を発光量として測定した。アルツは、SOD (活性酸素分解酵素) と同様に活性酸素の産生を有意に抑制した。一方、他のグリコサミノグリカンであるケラタン硫酸やコンドロイチン硫酸では抑制作用は認められなかった (*in vitro*)²³⁾。



- ii) 変形性膝関節症患者由来の軟骨細胞を IL-1 β で刺激し、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -1、3、13 を誘導する系にアルツを添加すると、MMP-1、3、13 の遺伝子発現を有意に抑制した (*in vitro*)²⁴⁾。

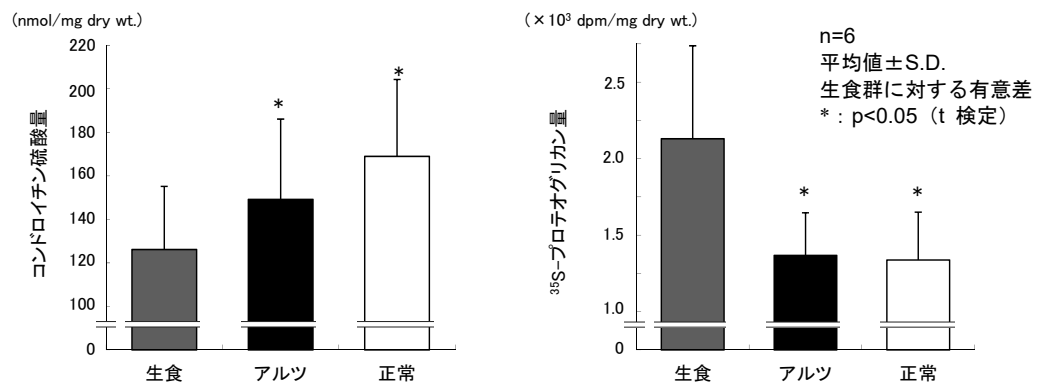
④軟骨マトリックスからのプロテオグリカンの遊出を抑制し、軟骨代謝を改善させた。

- i) ウシ関節軟骨片を IL-1 で刺激しアルツを添加し培養したところ、IL-1 により抑制されたプロテオグリカン (PG) の合成をアルツは促進した (*in vitro*)¹⁴⁾。
- ii) パパイン (たん白分解酵素) 投与による変形性関節症ウサギの大腿骨顆部軟骨のスライスにアルツを添加し培養した。アルツ群は対照群に比し、軟骨組織からの培地中への PG の遊出を有意に抑制した (*in vitro*)¹⁵⁾。

- iii) パパインで処理したウサギ膝関節にアルツ、また対照として生理食塩液を投与し、軟骨中の PG 代謝に及ぼす影響について検討した。対照群では、PG の合成量 (³⁵S-PG 量[※]) が増加しているにもかかわらず軟骨中のコンドロイチン硫酸 (CS) 量^{※※}は低下しており、PG の遊出と合成のバランスが崩れていた。一方、アルツ群では CS 量が正常値に近く、PG 合成の亢進も抑制され、代謝のバランスが正常化された²⁵⁾。

※ ³⁵S-プロテオグリカン (PG) 量：新たに合成された軟骨中プロテオグリカン量の指標

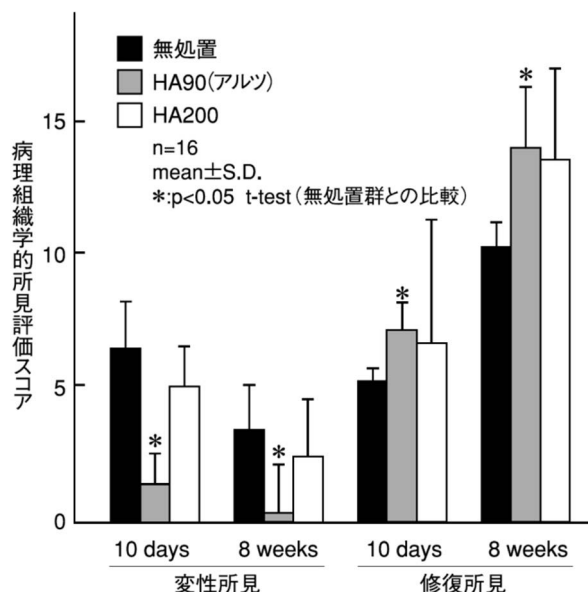
※※ コンドロイチン硫酸 (CS) 量：軟骨中のプロテオグリカン量の指標



iv) 幼若ブタの軟骨細胞を浮遊培養し、種々濃度のヒアルロン酸を共存させ、PG 合成量 (^{35}S 取り込み量) およびコラーゲン合成量 (^3H -プロリン取り込み量) の変化を調べた。PG 合成量およびコラーゲン合成量ともに、IL-1 を添加した群では対照群に比べ合成量が減少したが、ヒアルロン酸を添加した群ではヒアルロン酸濃度 $100\ \mu\text{g/mL}$ をピークに増加した (*in vitro*)²⁶⁾。

⑤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。

ウサギ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。移植後、右膝は無処置とし、左膝関節内に週 2 回、アルツまたは HA200 (ヒアルロン酸平均分子量 200 万) を投与し、10 日後 (3 回投与) と 8 週間後 (16 回投与) に移植部位の病理組織学的検討を行った。変性所見において、アルツ群は、対照群に比して有意に変性抑制を認めた。また、修復所見において、アルツ群は対照群に比して有意に修復変化を促進した。一方、HA200 群は対照群と有意差はなかった²⁷⁾。



3) 滑膜に対する作用

①滑膜細胞に作用し、滑膜の炎症及び変性変化を抑制した。

i) イヌの ACL を切断した変形性膝関節症モデルを作製し、非手術膝を正常群とした。術後 4 週目から左膝にアルツまたは HA230 (ヒアルロン酸平均分子量 230 万) を、右膝に対照として PBS (リン酸緩衝液) を、週 1 回、連続 5 回膝関節内に投与した。滑膜炎に関連する関節液量、関節液中 PGE_2 濃度、滑膜空胞変性細胞数および滑膜肥厚 (厚さ) の抑制は、アルツが HA230 に比べて優れていた²⁸⁾。

		正常群 (n=6)	対照群 (PBS) (n=12)	アルツ (n=6)	HA230 (n=6)
関節液	関節液量 (mL)	0.9±0.0	1.5±0.1**	1.2±0.1	1.6±0.1**
	PGE_2 濃度 (pg/mL)	39.8±5.0	89.8±19.5*	75.0±18.7	95.2±10.6**
滑 膜	空胞変性細胞数 (%)	N.D.	18.4±3.3	4.2±2.9#	7.7±3.7
	厚さ (μm)	13.2±0.8	31.0±1.2**	24.3±1.6***	26.4±1.5***

平均値±S.D. * : p<0.05, ** : p<0.01 (正常群との比較)

: p<0.05, ## : p<0.01 (対照群との比較) (TUKEY の多重比較)

- ii) リウマチ患者由来の滑膜線維芽細胞を $\text{TNF-}\alpha$ または $\text{IL-1}\beta$ で刺激し MMP-1 を誘導する系にアルツを添加すると MMP-1 の遺伝子発現を有意に抑制した (*in vitro*)²⁹⁾。

②滑膜細胞に作用し、 $\text{IL-1}\beta$ の産生を抑制し軟骨の変性変化を抑制した。

リウマチ患者由来の滑膜細胞を $\text{phorbol 12-myristate-13 acetate (PMA)}$ で刺激し $\text{IL-1}\beta$ を誘導する系にアルツを添加すると、 $\text{IL-1}\beta$ の発現を有意に抑制した (*in vitro*)³⁰⁾。

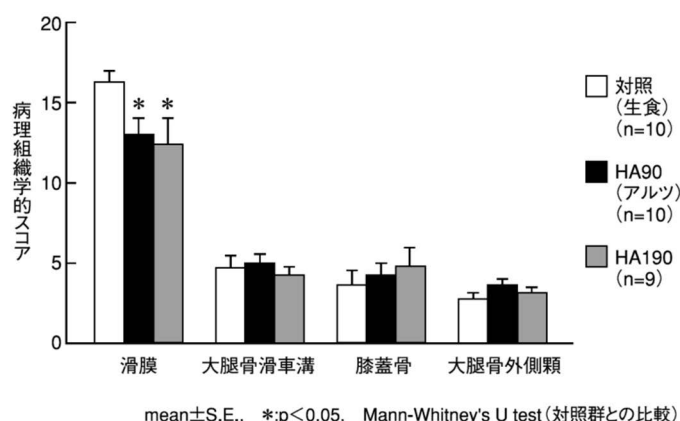
③コラーゲンで誘発した実験的関節炎モデルにおいて、滑膜の炎症を抑制した。

コラーゲン誘発関節炎ラットにアルツ、HA190 (ヒアルロン酸平均分子量 190 万) を投与し、抗炎症作用を比較した。感作時 (1 日目) および感作後 6、11、16、21 日目に、アルツ、HA190 または対照として生理食塩液をラットの膝関節腔内に投与し、感作後 26 日目に投与膝関節を摘出し、病理組織学的な観察を行った。コラーゲン誘発関節リウマチモデルにおいて、アルツは滑膜炎を有意に抑制した³¹⁾。

【観察組織および評価項目】

組織	評価項目
滑膜	6 項目
	水腫
	炎症性細胞浸潤
	滑膜細胞増殖
	肉芽組織形成
	線維化
大腿骨滑車溝 膝蓋骨 大腿骨外側顆	関節腔内滲出物
	各々3 項目
	パンプス形成
	軟骨破壊
	骨破壊

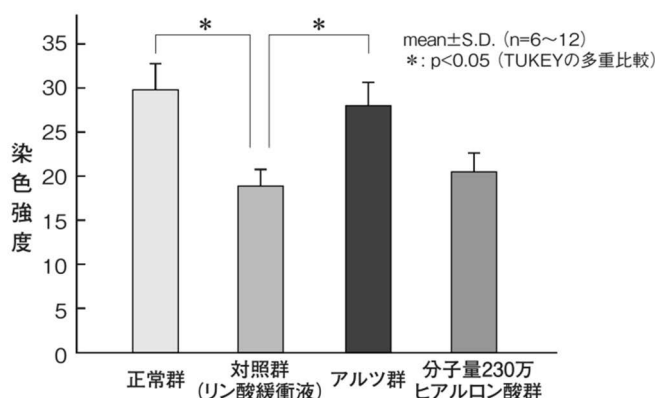
各項目を 0 点から 4 点 (5 段階) で評価し、合計得点を病理組織学的スコアとする。



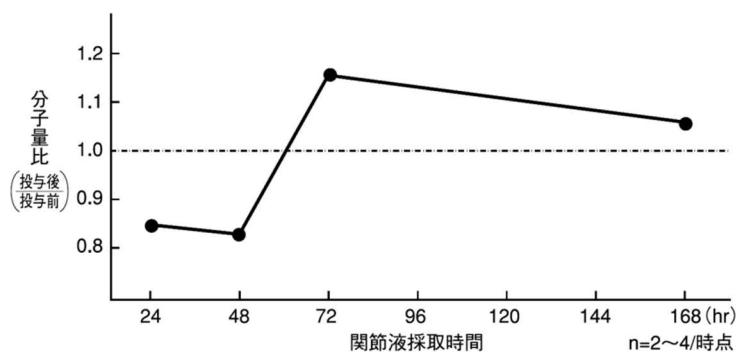
4) 関節液に対する作用

①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。

- i) イヌの ACL を切断した変形性膝関節症モデルを作製し、非手術膝を正常群とした。術後 4 週目から左膝にアルツまたは HA230 (ヒアルロン酸平均分子量 230 万) を、右膝に对照として PBS を週 1 回、連続 5 回膝関節内に投与した。ヒアルロン酸結合たん白 (HA binding protein) により、内因性ヒアルロン酸産生能を測定した。対照群は正常群に比べ染色強度は低下したが、アルツは正常群と同等のヒアルロン酸産生能を保持していた。一方、HA230 では、その作用は認められなかった²⁸⁾。

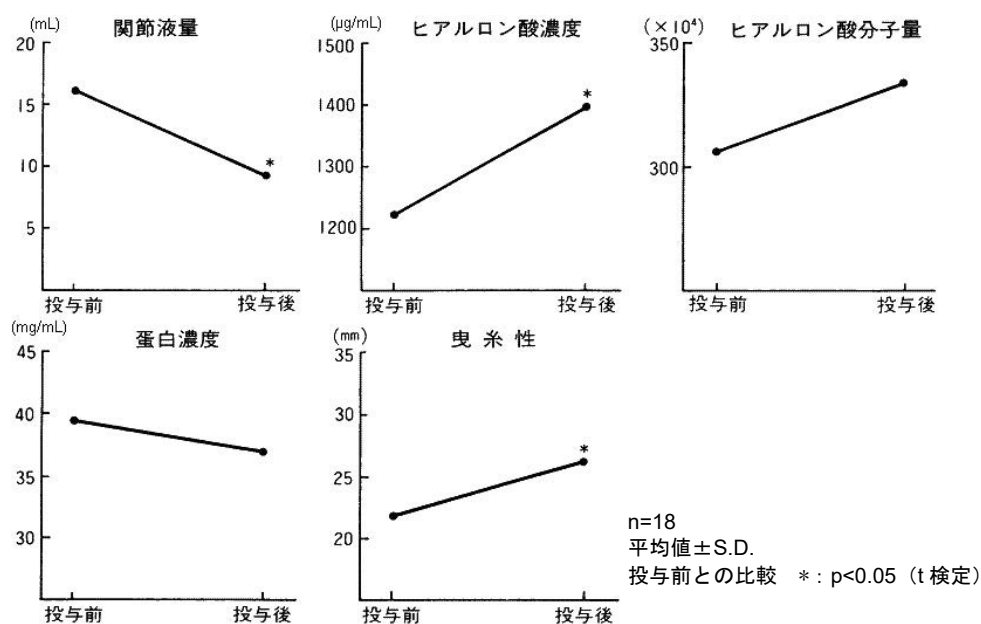


- ii) 変形性膝関節症患者にアルツを単回投与し、投与前、投与後 24、48、72 時間および 7 日後の関節液中のヒアルロン酸分子量を測定したところ、72 時間以降でヒアルロン酸分子量が増大した³²⁾。



- ②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。

変形性膝関節症患者 18 例を対象にアルツを週 1 回、連続 5 回膝関節腔内に投与し、投与前後の関節液を採取し測定した。その結果、関節液量が有意に減少し、ヒアルロン酸濃度、曳糸性が有意に上昇したことから、病的関節液の改善作用が認められた³³⁾。



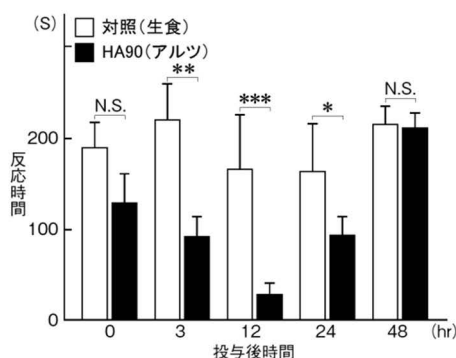
- ③関節液中のコンドロイチン 4 硫酸及びコンドロイチン 6 硫酸、ヒアルロン酸濃度を改善させた。

変形性膝関節症患者 133 例にアルツを週 1 回、連続 5 回膝関節腔内に投与した。初診時、最終投与時に関節液穿刺を行い、関節液中のコンドロイチン 6 硫酸 (C6S)、コンドロイチン 4 硫酸 (C4S)、ヒアルロン酸濃度、関節液量を比較した。アルツ投与後、C6S および C4S 濃度、関節液量は低下し、ヒアルロン酸濃度は増加したことから、病的関節液の改善作用が認められた³⁴⁾。

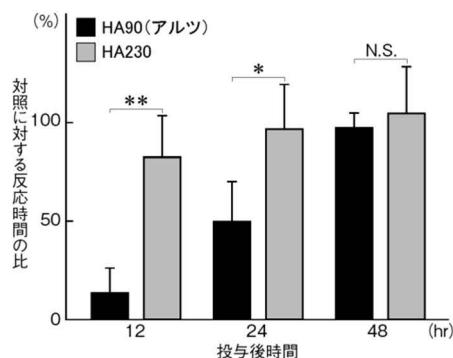
5) 疼痛抑制作用

①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 PGE_2 併用による発痛作用を抑制した。

- i) ラット膝関節腔内にアルツ、ヒアルロン酸を低分子化したオリゴ糖、アルツと同程度の粘性を有するメチルセルロースをあらかじめ投与し、投与後 30 分にブラジキニン (BK) を投与して疼痛を誘発したところ、アルツは有意に疼痛を抑制した³⁵⁾。
- ii) ラットの膝関節内に、アルツまたは HA230 (ヒアルロン酸平均分子量 230 万) を BK を投与する直前、3、12、24、48 時間前に投与し、BK により誘発される反応性膝屈筋活動の持続時間 (反応時間) を筋電図記録から計測した。対照群には生理食塩液を投与した。その結果、アルツは、3~24 時間前投与において有意に反応時間を抑制し、12 時間で最も著明であった。12、24、48 時間においてアルツと HA230 の反応抑制率を比較すると、12、24 時間でアルツにおいて、有意な抑制効果が認められた^{36, 37)}。



アルツ投与後時間と反応時間



n=5, mean $\pm$ S.D., *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ paired t-test

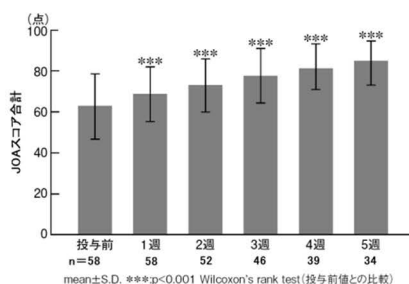
ヒアルロン酸分子量と反応抑制率

②尿酸塩結晶による関節疼痛モデルにおいて、発痛作用を抑制した。

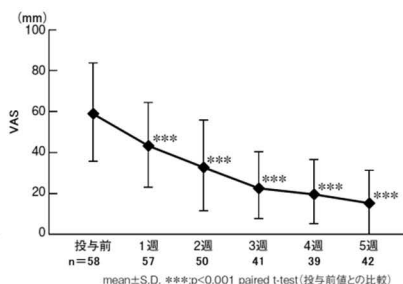
ビーグル犬の左後肢関節腔内にアルツ、HA190 (ヒアルロン酸平均分子量 190 万) および対照として生理食塩液をそれぞれ投与し、投与 30 分後に 2%尿酸塩結晶を投与した。薬剤投与前および尿酸塩結晶投与後 2 時間から 8 時間の各評価時点において、体重負荷率および歩行動作を評価した。その結果、アルツは対照群に比べ、有意に体重負荷率の減少を抑制したことから、疼痛の抑制がみられた。また、歩行動作においても有意に軽減が認められた³⁸⁾。

③炎症性疼痛増強物質である PGE_2 の産生等を抑制し、疼痛を抑制した。

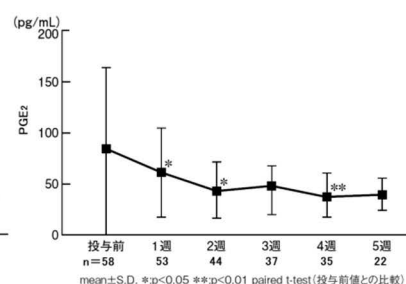
- i) 変形性膝関節症患者 58 例の膝関節腔内にアルツを週 1 回、連続 5 回投与し、関節液中の PGE_2 濃度および臨床症状の評価として JOA スコア、疼痛に関する Visual analogue scale (VAS) を検討した。アルツ投与 1 週間後から、 PGE_2 濃度の低下が認められ、疼痛 VAS の改善と一致していた。また JOA スコアは有意に改善した。アルツは、炎症性メディエーターである PGE_2 産生を抑制することで、疼痛抑制および臨床症状の改善をもたらす³⁹⁾。



mean $\pm$ S.D., ***: $p < 0.001$ Wilcoxon's rank test (投与前値との比較)

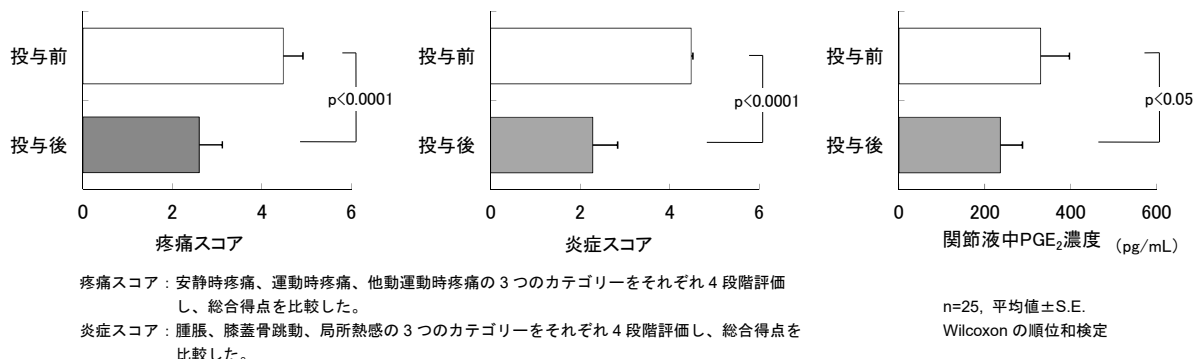


mean $\pm$ S.D., ***: $p < 0.001$ paired t-test (投与前値との比較)



mean $\pm$ S.D., *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ paired t-test (投与前値との比較)

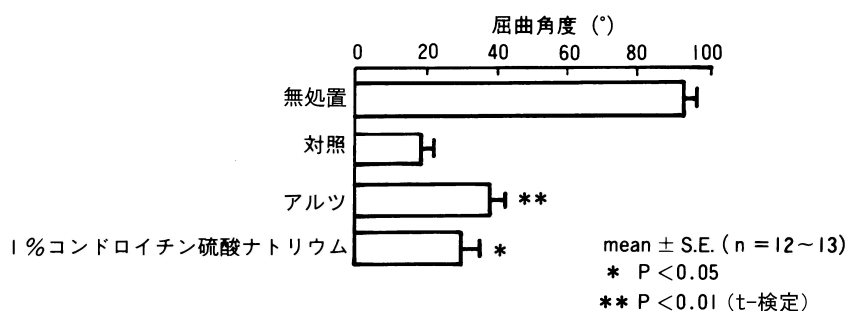
- ii) アメリカリウマチ学会（ACR）の診断基準（1987 年）で関節リウマチ（RA）と診断された 25 例 25 膝を対象とし、アルツ 2.5mL を週 1 回、連続 5 回、膝関節腔内投与した。その結果、アルツは関節液中 PGE₂ 濃度を有意に抑制し、さらに局所の臨床症状を改善した⁴⁰⁾。



6) 関節拘縮改善作用

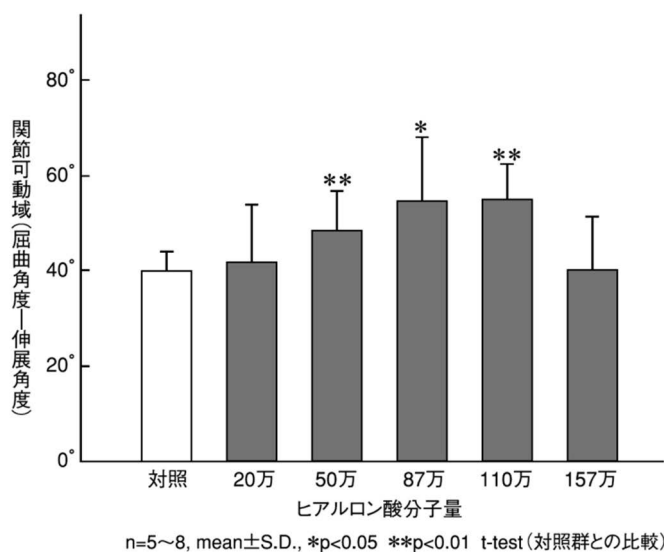
- ① 腱と腱鞘の間の物理的なバリアとして働き、腱の癒着を防止した。

ラット足趾の深趾屈筋腱を半切し、腱損傷モデルを作製し、一侧にアルツ、一侧に对照として生理食塩水を腱周囲に滴下し、4 週間後に足趾の屈曲角度を測定したところ、アルツ投与群は有意に屈曲制限を緩和し、腱癒着防止作用が認められた⁴¹⁾。



- ② 実験的関節拘縮モデルの関節可動域を改善させた。

- i) ウサギの後肢膝関節を伸展位で 2 週間ギプス固定し、ギプス固定直前に、各種分子量ヒアルロン酸または生理食塩水を投与し、ギプス固定後は週 2 回、計 5 回有窓より関節腔内に投与した。その結果、関節拘縮および軟骨変性変化に対するヒアルロン酸の有効な分子量は、50 万～110 万であった¹⁸⁾。



- ii) ウサギの膝をギプス固定した関節拘縮モデルに対して、アルツをギプス固定前に単回投与、あるいはギプス固定解除直後より3日間隔で7回投与し、経時的に関節可動域を測定した。生理食塩水のコントロールに比べて、アルツの両投与は、可動拘縮を抑制した⁴²⁾。

(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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

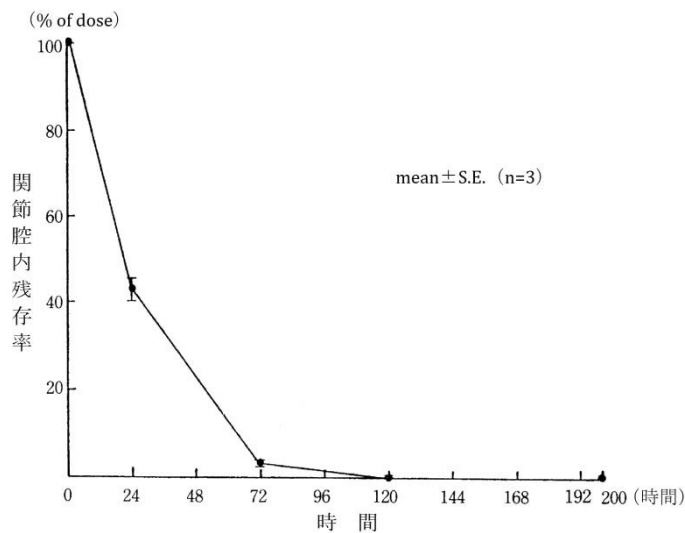
4. 吸 収

該当資料なし

<参考：動物データ>

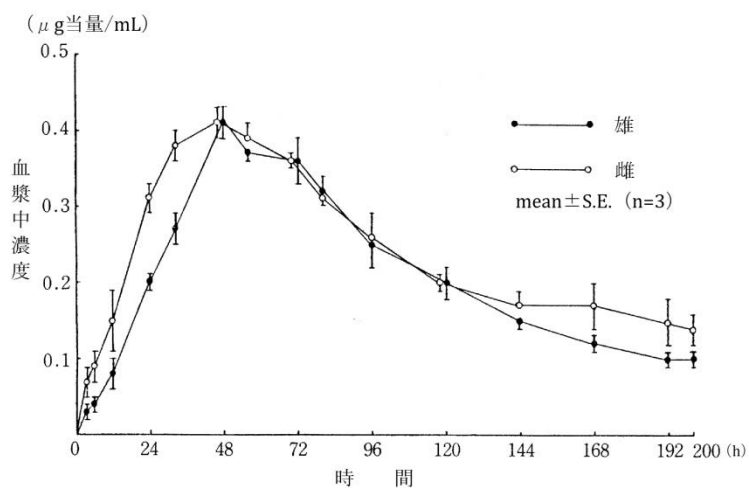
1) 関節液中濃度

ウサギの膝関節腔内に 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム 0.1mL/kg を単回投与した結果、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⁴³⁾。



2) 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 0.1mL/kg を単回投与した結果、血漿中濃度は投与後約 48 時間に最高値を示し、以後徐々に減少した⁴³⁾。



5. 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

<参考：動物データ>

妊娠ラットの静脈内に ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウムを投与した後の全身オートラジオグラフィでは、胎仔への移行性が認められた⁴⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

授乳期ラットの静脈内に ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム 10mg/kg を単回投与し、乳汁中への移行を検討した結果、移行は比較的遅く投与後 16 時間にピークがみられた。乳汁中の最高濃度 (20.6 μg SPH 当量/g) は投与直後の血漿中濃度 (347.0 μg SPH 当量/mL) の約 6%であった⁴⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

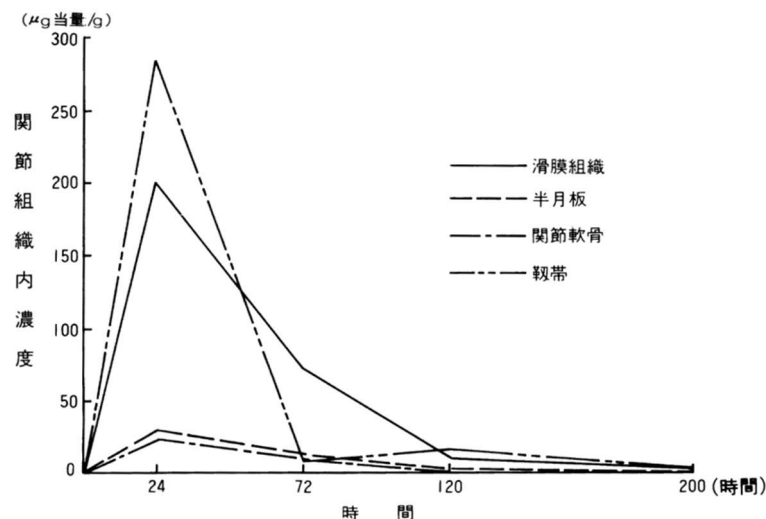
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ウサギの膝関節腔内に 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム 0.1mL/kg を単回投与し、各組織への分布を検討した結果、関節組織内濃度は、靱帯、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⁴³⁾。



(6) 血漿蛋白結合率

血清蛋白との結合性は認められなかった⁴⁶⁾。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ウサギの膝関節腔内に 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム 0.1mL/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取り込まれ、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⁴³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

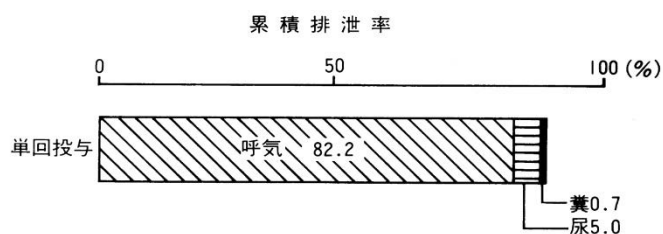
該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ウサギ膝関節腔内に 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム 0.1mL/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。投与後 200 時間までの呼気、尿中、糞中への累積排泄率はそれぞれ投与量の 82.2%、5.0%および 0.7%であった⁴³⁾。



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤による発疹等の過敏症の報告があるが、問診により過敏症の既往歴が判明した場合は、一般に再投与により前回よりも重篤な過敏症状が発現する可能性があるため、発現症状の程度を問わず投与すべきでないと考えられる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）

8.1 変形性膝関節症を対象とした臨床第Ⅲ相試験において、441例中膝関節痛が8例報告されており、そのうち3例は継続投与可能、他は投与中止あるいは消炎鎮痛剤の投与により症状は消失している。また、肩関節周囲炎を対象とした臨床第Ⅱ相用量設定試験～臨床第Ⅲ相試験において134例中注射時局所痛が3例報告されており、そのうち2例は継続投与可能、1例は投与中止により症状は消失している。

8.2 変形性膝関節症を対象とした臨床第Ⅲ相試験において、441例中本剤が関節腔外に漏れたためと思われる疼痛を訴えた症例が3例報告されている。

8.3 市販後調査で関節に炎症症状のある患者への投与で、中等度～重度の水腫、腫脹を5例認めたが、投与を中止し消炎鎮痛剤投与により症状は消失している。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

9.1.1 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

9.1.2 関節内投与製剤における一般的な注意事項として設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)

変形性膝関節症を対象とした臨床試験で、本剤との因果関係は否定されたものの、肝障害の既往歴のある患者における本剤投与後の AST (GOT)、ALT (GPT) 異常値例が 2 例報告されている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

動物実験 (ウサギ) で催奇形性は認められていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して臨床試験での使用例はないことを考慮して設定した。 (「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

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。

(解説)

動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが認められており、ヒトでの哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。 (「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児患者の安全性に関する情報は得られていないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

市販後の自発報告により認められた副作用であるため、設定した。

(2) その他の副作用

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

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

		膝関節内投与症例		肩関節内投与症例		合計
		承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	
調査症例数		441	7,404	110	1,619	9,574
副作用発現症例数（発現率％）		8(1.81)	37(0.50)	3(2.73)	2(0.12)	50(0.52)
副作用の種類		副作用発現件数（発現率％）				
適用部位障害	注射部疼痛	8(1.81)	29(0.39)	3(2.73)	1(0.06)	41(0.43)
	注射部腫脹	1(0.23)	16(0.22)	-	-	17(0.18)
	注射部発赤（熱感）	1(0.23)	3(0.04)	-	-	4(0.04)
皮膚・皮膚附属器障害	発疹	-	3(0.04)	-	-	3(0.03)
	そう痒感	-	1(0.01)	-	-	1(0.01)
一般的全身障害	全身倦怠感	-	-	-	1(0.06)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害	血清AST（GOT）上昇	-	2(0.03)	-	-	2(0.02)
	血清ALT（GPT）上昇	-	3(0.04)	-	-	3(0.03)
代謝・栄養障害	Al-P 上昇	-	1(0.01)	-	-	1(0.01)
合 計		10(2.27)	58(0.78)	3(2.73)	2(0.12)	73(0.76)

承認時：国内第Ⅲ相群間比較試験、国内第Ⅲ相一般臨床試験を統合
使用成績調査期間：1987年1月12日～1993年1月11日

65歳以上の高齢者と65歳未満で副作用発現率はそれぞれ0.47％（26/5,537例）、0.37％（13/3,485例）で有意差は認められなかった（使用成績調査）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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 ブリスター包装内は滅菌済みのため、使用直前に開封すること。開封後はすみやかに使用すること。

14.2.3 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。

14.2.4 眼科用には使用しないこと。

14.2.5 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 本剤の使用は1回限りとし、使用後は廃棄すること。

（解説）

14.1.1 関節内投与における一般的な注意事項として設定した。

14.2.1 関節内投与における一般的な注意事項として設定した。

14.2.2 本剤の品質を確保するため設定した。

- 14. 2. 3 本剤は粘稠な液体であるため設定した。
- 14. 2. 4 本剤は関節内投与製剤であり、その他の投与経路での使用を防止するため設定した。
- 14. 2. 5 本剤は関節内投与製剤であり、その他の投与経路での使用を防止するため設定した。
- 14. 3. 1 本剤は無菌製剤であり、開封済み製品及び残液が再使用されないため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ddy 系マウス、SD 系およびウィスター系ラット、ハートレイ系モルモット、JW 種ウサギ、雑種ネコ、雑種イヌを用いて検討した結果、中枢神経系、末梢神経系、肝および腎機能並びに血液に対し、特記すべき薬理作用は認められなかった⁴⁷⁾。

試験項目	動物種 (n)	性	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系に対する作用					
一般症状に及ぼす影響	ddy系マウス(10) SD系ラット(6)	雄	腹腔	10, 20, 100, 400	400mg/kg投与で投与直後にわずかな鎮静作用が観察された以外は、ほとんど変化は認めなかった。
自発運動量に及ぼす影響 (Animex法)	ddy系マウス(10)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
睡眠増強作用 (Hexobarbital麻酔)	ddy系マウス(15)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
薬物痙攣に及ぼす作用 (Picrotoxin痙攣) (Strychine痙攣)	ddy系マウス(10)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
協調運動に及ぼす作用 (回転棒法)	ddy系マウス(10)	雄	腹腔 静脈	20, 100 20	影響を及ぼさなかった。
筋弛緩作用 (懸垂法)	ddy系マウス(10)	雄	腹腔 静脈	20, 100 20	作用を示さなかった。
脳波に及ぼす作用	JW種ウサギ(2-3)	雄	静脈	10, 30	影響を及ぼさなかった。
正常体温に及ぼす影響 (直腸温度)	ddy系マウス(10)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
発熱体温に及ぼす影響 (Endotoxin投与)	JW種ウサギ(5)	雄	腹腔 静脈	20, 100 10, 20	影響を及ぼさなかった。
自律神経系に対する作用					
摘出回腸に及ぼす影響 (自発性収縮) (Acetylcholine収縮) (Histamine収縮) (Nicotine収縮) (Serotonin収縮) (BaCl ₂ 収縮)	ハートレイ系 モルモット	雄	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	影響を及ぼさなかった。
摘出子宮に及ぼす影響 (自発性収縮)	SD系ラット	雌	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	影響を及ぼさなかった。
瞳孔経に及ぼす影響	JW種ウサギ(4)	雄	静脈	10	影響を及ぼさなかった。
			点眼	10 ⁻³ (g/0.1mL)	影響を及ぼさなかった。
末梢神経系に対する作用					
横隔膜神経筋に及ぼす影響 (横隔膜神経刺激) (筋刺激)	SD系ラット	雄	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	ほとんど影響を及ぼさなかった。
腓骨神経-前脛骨筋に及ぼす影響	JW種ウサギ(3)	雄	大腿動脈	20	ほとんど影響を及ぼさなかった。
角膜反射に及ぼす影響	JW種ウサギ(6)	雄	点眼	10 ⁻³ , 2×10 ⁻³ (g/0.1mL)	影響を及ぼさなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 (n)	性	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
呼吸・循環器系に対する作用					
呼吸、血圧、血流量、心拍数および心電図に及ぼす影響	麻酔下雑種イヌ (2-4)	雄・雌	静脈	10, 20	影響を及ぼさなかった。
血圧、血流量および心拍数に及ぼす影響	雑種ネコ(2)	雄・雌	静脈	2.5, 10	影響を及ぼさなかった。
Norepinephrineおよびacetylcholineによる血圧反応に及ぼす影響	麻酔下雑種イヌ (2-4)	雄・雌	静脈	10, 20	影響を及ぼさなかった。
摘出心臓に及ぼす影響 (心収縮力、心拍数および冠血管流量)	JW種ウサギ	雄	<i>in vitro</i>	2×10^{-6} , 2×10^{-5} , 2×10^{-4} (g)	影響を及ぼさなかった。
摘出心房に及ぼす影響	ハートレイ系 モルモット	雄	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-4} (g/mL)	影響を及ぼさなかった。
末梢血流量に及ぼす影響	麻酔下雑種イヌ (3)	雄	大腿動脈	5×10^{-4} , 2.5×10^{-3} (g)	影響を及ぼさなかった。
肝および腎機能に対する作用					
ICG排泄能に及ぼす影響	SD系ラット(7)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
PSP排泄能に及ぼす影響	SD系ラット(7)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
尿量および尿中電解質に及ぼす影響 (尿量、pH、電解質)	SD系ラット(7)	雄	腹腔	20, 100	影響を及ぼさなかった。
血液に対する作用					
全血凝固時間に及ぼす影響	ウィスター系ラット(4)	雄	静脈	25	影響を及ぼさなかった。
			腹腔	200	影響を及ぼさなかった。
	JW種ウサギ(3)	雄	静脈	5, 10	影響を及ぼさなかった。
プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間に及ぼす影響	JW種ウサギ(3-4)	雄	静脈	10	影響を及ぼさなかった。
血栓形成に及ぼす影響	JW種ウサギ(2-3)	雄	静脈	10	影響を及ぼさなかった。
線溶に及ぼす影響	JW種ウサギ(2-3)	雄	静脈	20	影響を及ぼさなかった。
溶血に及ぼす影響	ウィスター系ラット	雄	<i>in vitro</i>	6.3×10^{-5} , 1.3×10^{-4} , 2.5×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-3} (g/mL)	影響を及ぼさなかった。

(3) 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

		LD ₅₀ (mg/kg)		
動物	投与経路	経口	皮下	腹腔内
ddy 系マウス	♂	> 2,400	> 4,000	> 2,000
	♀	> 2,400	> 4,000	≥ 2,000
SD 系ラット	♂	> 800	> 4,000	1,770
	♀	> 800	> 4,000	≥ 2,000
NZW 種ウサギ	♂	> 1,000	> 2,000	> 2,000
	♀	> 1,000	> 2,000	1,820

いずれの投与経路においても投与可能な最大量を投与したが、経口および皮下投与では特記すべき異常は認められず、死亡例もなかった。腹腔内投与においてのみ鎮静、貧血、チアノーゼおよび斜頸を伴う旋回運動などの症状や死亡例がみられた。死亡例の剖検において粘稠液の腹腔内残留が認められ、物性による循環障害などがみられた⁴⁸⁾。

(2) 反復投与毒性試験

NZW 種ウサギの膝関節腔内に 2, 4 および 8mg/kg/回を週 2 回、3 ヶ月間反復投与すると、4mg/kg/回以上の群で滑膜の軽度の充血と肥厚がみられたが、薬剤の物性（粘度や保水性）による影響と考えられ、休薬により回復した。なお軟骨、一般症状や血液検査等の異常はなかった^{49, 50)}。

SD 系ラットの腹腔内に 15, 30 および 60mg/kg/日を 3 ヶ月間反復投与すると、30mg/kg 以上で赤血球の減少、60mg/kg で総蛋白の減少がみられたが、薬剤の物性に基づく循環血液量の増加による血液の希釈のためと考えられ、休薬により回復した。投与量を増加しての 1 ヶ月間反復投与では、120mg/kg または 240mg/kg で鎮静、貧血、チアノーゼ等の症状がみられたが休薬により回復した^{51, 52)}。

ビーグル犬の膝関節腔内に 2, 6 および 12mg/kg/回を週 2 回、6 ヶ月間反復投与すると、6mg/kg/回以上の群で滑膜の軽度の充血と肥厚がみられたが休薬により回復した。軟骨等の異常はなかった^{53, 54)}。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験（Ames 試験）⁵⁵⁾、染色体異常試験（*in vitro*）⁵⁶⁾および小核試験⁵⁷⁾で変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

SD 系ラットの皮下に最高 60mg/kg/日投与したが何ら異常はなかった⁵⁸⁾。

2) 器官形成期投与試験

SD 系ラットの皮下に最高 60mg/kg/日投与したが何ら異常はなかった⁵⁹⁾。

NZW 種ウサギの腹腔内に 7, 20 および 60mg/kg/日を投与すると 60mg/kg/日の群で死胚率の増加傾向がみられたが、薬物の残留による圧迫の影響と考えられ、催奇形性は認められなかった⁶⁰⁾。

3) 周産期・授乳期投与試験

SD 系ラットの皮下に最高 60mg/kg/日投与したが何ら異常はなかった⁶¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

筋肉内投与局所障害性試験

NZW 種ウサギの筋肉内に間歇投与した試験において筋肉に対する局所障害性は認められなかった⁶²⁾。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

ハートレイ系モルモット⁶³⁾、ddy 系マウスおよび JW-NIBS 系ウサギ⁶⁴⁾を用いたアナフィラキシー反応、皮内反応、角膜反応、PCA 反応等のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3 年 6 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 ブリスター包装が開封していたり、破損している場合、またはシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.2 本品は、落としたり衝撃を与えたりしないこと。容器の破損の原因となることがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アルツディスポ関節注 25mg を注射される方へ（変形性膝関節症）

アルツディスポ関節注 25mg を注射される方へ（肩関節周囲炎）

（科研製薬株式会社 医療用医薬品等情報サイト参照：

<https://www.kaken.co.jp/medical/shidousen/product.html#artz>）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：スペニール、オペガン、ヒーロン、オペガンハイ、オペリード、ヒアレイン等

同 効 薬：ジョイクル関節注 30mg

7. 国際誕生年月日

1987 年 1 月 12 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アルツディスポ 関節注 25mg	2006 年 8 月 17 日 (販売名変更による)	21800AMX10774000	2006 年 12 月 8 日	1993 年 2 月 1 日

<備考 1> 旧販売名および旧販売名での承認年月日

アルツ 承認年月日：1987 年 1 月 12 日

アルツディスポ 承認年月日：1992 年 5 月 13 日

<備考 2> 旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日、経過措置期間満了年月日

アルツ 薬価収載年月日：1987 年 3 月 12 日 経過措置期間満了：2007 年 8 月 31 日

アルツディスポ 薬価収載年月日：1992 年 12 月 4 日 経過措置期間満了：2007 年 8 月 31 日

<備考 3> アルツ関節注 25mg (アンプル製剤) の薬価基準削除 (経過措置期間満了日)：2022 年 3 月 31 日

9. 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

①1989 年 12 月 18 日承認

【効能・効果】肩関節周囲炎

【用法・用量】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。（部：追加された用法・用量）

②2005 年 5 月 12 日承認

【効能・効果】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

【用法・用量】通常、成人 1 回 2.5mL（精製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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1995 年 3 月 9 日

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 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

変形性膝関節症：1987 年 1 月 12 日～1993 年 1 月 11 日（終了）

肩関節周囲炎：1989 年 12 月 18 日～1993 年 1 月 11 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アルツディスポ 関節注 25mg	3999408G1247	3999408G1247	108956101	620004641

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 並木 脩, 他: 生化学工業株式会社内資料 (1978)
- 2) 大島良雄, 他: 薬理と治療. 1983 ; 11 : 2253-2267
- 3) 大島良雄, 他: 薬理と治療. 1987 ; 15 : 1321-1336
- 4) 七川敏次, 他: 臨床薬理. 1983 ; 14 : 545-548
- 5) 山本龍二, 他: 臨床医薬. 1988 ; 4 : 2101-2120
- 6) 七川敏次, 他: リウマチ. 1983 ; 23 : 280-290
- 7) 山本龍二, 他: 臨床薬理. 1988 ; 19 : 717-733
- 8) 田中清介, 他: 臨床リウマチ. 2000 ; 12 : 179-204
- 9) 五十嵐三都男, 他: 薬理と治療. 1983 ; 11 : 4871-4888
- 10) 上野義夫, 他: 薬理と治療. 1995 ; 23 : 2151-2170
- 11) 高岸直人, 他: 薬理と治療. 1988 ; 16 : 497-511
- 12) 浅利 晃 : Chemistry and Biology of Hyaluronan. 2004 ; 457-473
- 13) 後藤 眞 : Progress in Medicine. 2006 ; 26 : 1295-1302
- 14) 福田寛二, 他: J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 1672-1675 (PMID: 8667237)
- 15) 坂本 崇, 他: 整形外科基礎科学. 1984 ; 11 : 264-266
- 16) J.M.Williams, 他: Osteoarthritis and Cartilage. 1997 ; 5 : 235-240 (PMID: 9404468)
- 17) 豊島弘道 : 東京女子医科大学雑誌. 1978 ; 48 : 890-910
- 18) 並木 脩 : 関節外科. 1996 ; 15 : 1173-1179
- 19) 清水長司, 他: J Rheumatol. 1998 ; 25 : 1813-1819 (PMID: 9733465)
- 20) 高橋謙司, 他: J Rheumatol. 2000 ; 27 : 1713-1720 (PMID: 10914857)
- 21) 大塚博徳, 他: 東日本臨床整形外科学会雑誌. 1996 ; 8 : 51-55
- 22) 中村靖史, 他: 日本整形外科学会雑誌. 1989 ; 63 : 1189
- 23) 福田寛二, 他: Inflamm Res. 1997 ; 46 : 114-117 (PMID: 9098725)
- 24) S.M.Julovi, 他: Arthritis Rheum. 2004 ; 50 : 516-525 (PMID: 14872494)
- 25) 岩田 久, 他: 関節の外科. 1992 ; 19 : 31-36
- 26) 相部和士, 他: J Orthop Sci. 1996 ; 1 : 268-276
- 27) 喜久生明男, 他: 中部整形外科災害外科学会雑誌. 1995 ; 38 : 333-334
- 28) 浅利 晃, 他: Arch Histol Cytol. 1998 ; 61 : 125-135 (PMID: 9650887)
- 29) 清水 真, 他: J Rheumatol. 2003 ; 30 : 1164-1172 (PMID: 12784385)
- 30) 竹下佐和子, 他: Biomed Res. 1997 ; 18 : 187-194
- 31) 田澤洋一, 他: 薬理と治療. 2005 ; 33 : 481-488
- 32) 並木 脩, 他: 膝. 1983 ; 9 : 69-73
- 33) 新名正由, 他: 膝. 1983 ; 9 : 108-113
- 34) 上坂真司, 他: 関節の外科. 1999 ; 26 : 106-112
- 35) 後藤幸子, 他: 日本薬理学雑誌. 1998 ; 92 : 17-27
- 36) 山下 泉, 他: 北海道整形災害外科雑誌. 1993 ; 36 : 33-36
- 37) 山下 泉, 他: 日本整形外科学会雑誌. 1995 ; 69 : 735-743
- 38) 田澤洋一, 他: 薬理と治療. 2005 ; 33 : 475-480
- 39) 池田和男 : 東京女子医科大学雑誌. 1998 ; 68 : 22-36
- 40) 後藤 眞, 他: Clinical and Experimental Rheumatology. 2001 ; 19 : 377-383 (PMID: 11491492)
- 41) 後藤幸子, 他: 応用薬理. 1988 ; 35 : 359-364
- 42) 宮崎匡輔, 他: 整形外科基礎科学. 1984 ; 11 : 125-127
- 43) 坂本 崇, 他: 応用薬理. 1984 ; 28 : 375-387
- 44) 江角凱夫, 他: 応用薬理. 1984 ; 28 : 433-439
- 45) 水野祥二, 他: 生化学工業株式会社内資料 (1984)
- 46) 富永明宏, 他: 生化学工業株式会社内資料
- 47) 宮崎匡輔, 他: 応用薬理. 1984 ; 28 : 1137-1149

- 48) 長野 聖, 他: 薬理と治療. 1984 ; 12 : 5369-5377
- 49) 古橋忠和, 他: 応用薬理. 1984 ; 28 : 1041-1057
- 50) 鈴木啓太郎, 他: 応用薬理. 1984 ; 28 : 1059-1069
- 51) 長谷川隆司, 他: 応用薬理. 1984 ; 28 : 1021-1040
- 52) 長野 聖, 他: 薬理と治療. 1985 ; 13 : 2763-2790
- 53) 三好幸二, 他: 応用薬理. 1985 ; 29 : 49-81
- 54) 鈴木啓太郎, 他: 応用薬理. 1985 ; 29 : 83-93
- 55) 田郷和枝, 他: 生化学工業㈱社内資料 (1980)
- 56) 鈴木音哉, 他: 生化学工業㈱社内資料 (1989)
- 57) 田郷和枝, 他: 生化学工業㈱社内資料 (1983)
- 58) 古橋忠和, 他: 応用薬理. 1985 ; 29 : 95-109
- 59) 古橋忠和, 他: 応用薬理. 1985 ; 29 : 111-129
- 60) 古橋忠和, 他: 応用薬理. 1985 ; 29 : 131-138
- 61) 古橋忠和, 他: 応用薬理. 1985 ; 29 : 139-153
- 62) 今井 順, 他: 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 1321-1330
- 63) 中川考五, 他: 薬理と治療. 1984 ; 12 : 141-150
- 64) 中川考五, 他: 薬理と治療. 1984 ; 12 : 151-161

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、現在以下の国で承認・販売されている。精製ヒアルロン酸ナトリウムの含量は、すべて1シリンジ（2.5mL）中に25mgである。

（2022年10月現在）

国名	販売名	承認年	発売年	剤型（注射剤）
中国	アル治	1997年	2000年	シリンジ
台湾	雅節	1998年	1998年	シリンジ
	利節	2017年	2018年	シリンジ
米国	SUPARTZ FX	2001年	2001年	シリンジ
	VISCO-3	2015年	2017年	
イタリア*	SUPARTZ	2014年	2014年	シリンジ

* イタリアでは、医薬品（ARTZ）として1995年に承認を受け、1997年から2014年まで販売した。2014年以降は、医療機器（SUPARTZ）として販売している。

主要国での効能又は効果、用法及び用量

国名	効能又は効果	用法及び用量（概要）
中国	変形性膝関節症、肩関節周囲炎	週1回、連続5回投与
台湾	変形性膝関節症（雅節）、肩腱板不全断裂（雅節、利節）	週1回、連続3回投与
米国	変形性膝関節症	週1回、連続5回投与（SUPARTZ FX）
		週1回、連続3回投与（VISCO-3）
イタリア	変形性膝関節症、肩関節周囲炎	週1回、連続5回投与

本邦における効能又は効果、用法及び用量は次のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

用法及び用量

〈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。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

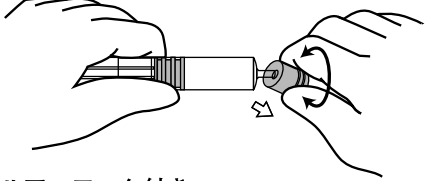
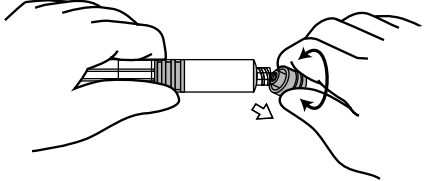
該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) アルツディスポ[®]関節注 25mg の使用方法

アルツディスポ [®] 関節注25mgの使用方法
①プリスター包装を開封し、シリンジを取り出してください。
②ゴム栓を外してください。
ルアーフィット

ルアーロック付き

ゴム栓の太い部分(先端側)をつまみ、回しながら斜め方向にゆっくりと引き抜いてください。なお、シリンジ先端部に触れないようにしてください。
③22～23G程度の注射針をしっかり固定されるまで装着してください。
投与に先立ち、注射部位を厳重に消毒してください。

