2025 年 2 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号：873999

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

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」

Hyaluronate Na Intra Articular Injection Syringe

剤形	水性注射液（キット製剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）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、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・販売開始年月日	製造販売承認：2013 年 2 月 15 日 薬価基準収載：2023 年 6 月 16 日 販 売 開 始：1996 年 7 月　5 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発　売　元：日医工株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（https://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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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．IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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．IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……7
10．容器・包装……8
11．別途提供される資材類……8
12．その他……9

Ⅴ．治療に関する項目……10

1．効能又は効果……10
2．効能又は効果に関連する注意……10
3．用法及び用量……10
4．用法及び用量に関連する注意……10
5．臨床成績……11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……13

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……13
2．薬理作用……13

Ⅶ．薬物動態に関する項目……15

1．血中濃度の推移……15
2．薬物速度論的パラメータ……15
3．母集団（ポピュレーション）解析……15
4．吸収……15
5．分布……15
6．代謝……16
7．排泄……16
8．トランスポーターに関する情報……16
9．透析等による除去率……16
10．特定の背景を有する患者……16
11．その他……16

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……17

1．警告内容とその理由……17
2．禁忌内容とその理由……17
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……17
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……17
5．重要な基本的注意とその理由……17
6．特定の背景を有する患者に関する注意……17
7．相互作用……18
8．副作用……18
9．臨床検査結果に及ぼす影響……19
10．過量投与……19
11．適用上の注意……19
12．その他の注意……20

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……21

1．薬理試験……21
2．毒性試験……21

Ⅹ．管理的事項に関する項目……22

1．規制区分……22
2．有効期間……22
3．包装状態での貯法……22
4．取扱い上の注意点……22
5．患者向け資材……22

６．同一成分・同効薬 22
７．国際誕生年月日 22
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 22
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 22
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 23
11．再審査期間 23
12．投薬期間制限に関する情報 23
13．各種コード 23
14．保険給付上の注意 23

ＸＩ．文献 24

１．引用文献 24
２．その他の参考文献 24

ＸⅡ．参考資料 25

１．主な外国での発売状況 25
２．海外における臨床支援情報 25

ＸⅢ．備考 26

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 26
２．その他の関連資料 26

略 語 表

略語	略語内容
S.D.	標準偏差

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、精製ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする関節機能改善剤である。

「アドマックディスポ」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、1996 年 3 月 15 日に承認を取得、1996 年 7 月 5 日に販売を開始した。（薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき承認申請）

その後、微生物によりヒアルロン酸ナトリウムを生産する製法（発酵法）へ変更し、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2003 年 3 月 12 日に承認を取得した。

2006 年 5 月 19 日、「関節リウマチにおける膝関節痛」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

医療事故防止のため、以下の販売名変更を行った。

承認年月	販売名	旧販売名
2008 年 3 月 13 日	アドマックディスポ関節注 25mg	アドマックディスポ
2013 年 2 月 15 日	ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「テバ」	アドマックディスポ関節注 25mg

2023 年 6 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。
2023 年 6 月 16 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、精製ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする関節機能改善剤である。
（２）重大な副作用として、ショックが報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

特になし

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	タイトル、参照先
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

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」

（２）洋名

Hyaluronate Na Intra Articular Injection Syringe

（３）名称の由来

一般名より

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）

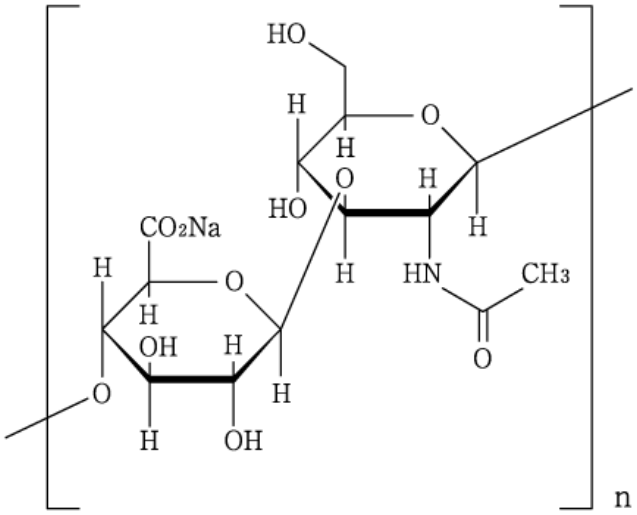
Purified Sodium Hyaluronate（日局）

（３）ステム（stem）

不明

３．構造式又は示性式

化学構造式：



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

［→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

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）

（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。

（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：10.0～24.9dL/g 又は 25.0～55.0 dL/g

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

２）定性反応

本品の水溶液はナトリウム塩の定性反応（1）を呈する。

（２）定量法

紫外可視吸光度測定法

試料溶液及び標準溶液の吸光度を測定する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

水性注射液（キット製剤）

（２）製剤の外観及び性状

販売名	ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」
色・性状	無色澄明、粘稠な水性注射液
pH	6.8～7.8
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

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	ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」
有効成分	1 シリンジ（2.5mL）中： 精製ヒアルロン酸ナトリウム　25mg
添加剤	無水リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、等張化剤

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

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[1)]

（１）加速試験

◇加速試験　40℃　［プラスチック製シリンジ（無色透明）］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状 ＜無色澄明な粘稠性のある液＞	5WEL 6WEL 7WEL	適合	適合	適合	適合
pH ＜6.8～7.8＞	5WEL 6WEL 7WEL	7.27±0.03※2	7.26±0.03※2	7.26±0.03※2	7.25±0.03※2
浸透圧比 ＜1.0～1.2＞	5WEL 6WEL 7WEL	1.12±0.01※2	1.12±0.01※2	1.12±0.01※2	1.12±0.01※2
極限粘度（dL/g） ＜11.8～19.5＞	5WEL 6WEL 7WEL	14.88±0.34※2	14.66±0.17※2	14.42±0.17※2	14.13±0.13※2
エンドトキシン ＜0.03EU/mL 未満＞	5WEL 6WEL 7WEL	適合	－	－	適合
不溶性異物 ＜不溶性異物を認めない＞	5WEL 6WEL 7WEL	不溶性異物を認めない	不溶性異物を認めない	不溶性異物を認めない	不溶性異物を認めない
不溶性微粒子試験 ＜10μm 以上：6000 個以下/容器 25μm 以上：600 個以下/容器＞	5WEL 6WEL 7WEL	適合	－	－	適合
無菌試験 ＜細菌・真菌：菌の発育を認めない＞	5WEL 6WEL 7WEL	菌の発育を認めない	－	－	菌の発育を認めない
含量（%）※1 ＜90.0～110.0%＞	5WEL 6WEL 7WEL	100.7±0.9※2	100.2±0.4※2	100.5±0.4※2	100.4±0.5※2

※1：表示量に対する含有率（%）　※2：平均値±S.D.

（２）長期保存試験

◇長期保存試験　25℃・60%RH　［環状ポリオレフィンシリンジ+ポリエチレン袋+紙箱］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	36ヵ月
性状 ＜無色澄明な粘稠性のある液＞	適合	適合
pH ＜6.8～7.8＞	7.2±0.0※2	7.1±0.0※2
浸透圧比 ＜1.0～1.2＞	1.0±0.0※2	1.0±0.0※2
極限粘度（dL/g） ＜11.8～19.5＞	14.3	14.1
不溶性異物 ＜不溶性異物を認めない＞	不溶性異物を認めない	不溶性異物を認めない
不溶性微粒子試験 ＜10μm 以上：6000 個以下/容器 25μm 以上：600 個以下/容器＞	適合	適合
含量（%）※1 ＜90.0～110.0%＞	100±1※2	101±1※2

※1：表示量に対する含有率（%）　※2：平均値±S.D.

（3）曝光下の安定性

◇曝光　曝光量 60 万 Lx･hr［環状ポリオレフィン樹脂製シリンジ］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜無色澄明な粘稠性のある液＞	608916	無色澄明の粘稠な液	無色澄明の粘稠な液
pH ＜6.8～7.8＞	608916	7.07±0.00※	7.03±0.02※
残存率（%）	608916	100	99.67

※：平均値±S.D.

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（物理化学的変化）[2)]

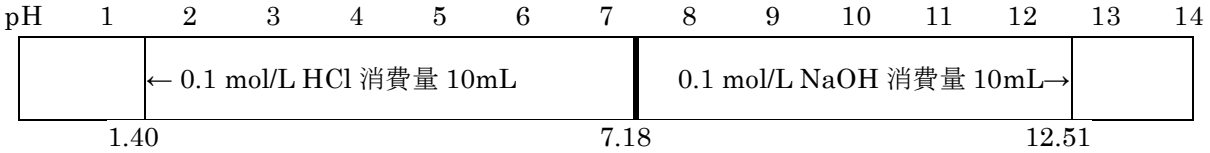
本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

＜pH 変動試験＞

（精製水で 10 倍希釈し 10mL とした）

試料 （ロット番号）	試料 pH	0.1mol/L HCl　（A）mL 0.1mol/L NaOH（B）mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」 （ロット番号：229302）	7.18	（A）　10	1.40	5.78	なし
		（B）　10	12.51	5.33	なし



9．溶出性

該当しない

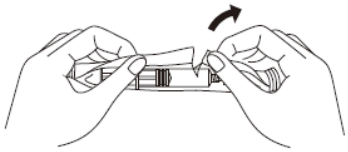
10. 容器・包装

（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

○シリンジの使用方法

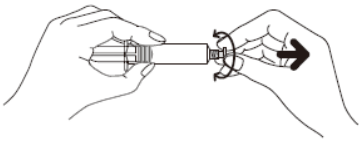
①ピロー包装を切り口から静かに開封し、シリンジ本体側から取り出してください。

〈注　意〉
- ●ピロー包装内は滅菌済みのため、使用直前まで開封しないでください。
- ●プランジャーを持って引き出さないでください。
- ●輸送中の振動等でプランジャーが緩む場合があるため、使用の際には緩みを確認の上、巻き締めし直して使用してください。



②ゴム栓を回しながら引き抜いてください。

〈注　意〉
- ●ゴム栓取り外しの際、ゴム栓の先端部をつまみ、シリンジ先端部（針装着部）に指が触れないようにしてください。
  誤って指が触れてしまった場合は使用しないでください。



③ゴム栓を外したら直ちに注射針（22～23G程度）を装着し、ご使用ください。

投与に先立ち、注射部位を厳重に消毒してください。

（２）包装

2.5mL×10 シリンジ

（３）予備容量

該当資料なし

（４）容器の材質

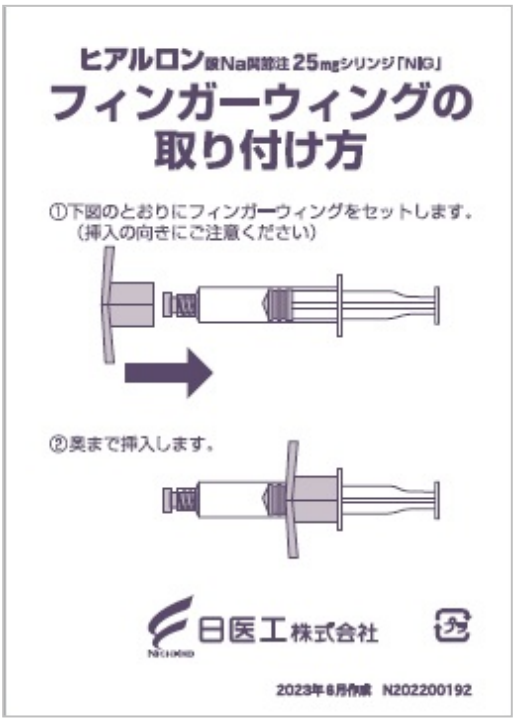
シリンジ：環状ポリオレフィン

ゴム部分：ブチルゴム

ピロー　：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

フィンガーウイング：20 個／袋



12. その他

該当記載事項なし

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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

〈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[3)]。

〈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（「有用」以上）は 68.7%（46/67 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[5)]。

２）安全性試験

該当資料なし

（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

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調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

〈肩関節周囲炎〉

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[6)]。

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

関節機能改善剤

注意：関連のある化合物の効能・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

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。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 関節組織浸透性

ウシ関節軟骨片（*in vitro*）を用いた試験で、変性軟骨や滑膜の深部まで浸透した[7]。

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]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 膝関節にパパ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]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-1β 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 PGE_2 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 PGE_2 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)]。

生物学的（薬力学的）同等性試験[36)]

１）疼痛抑制作用

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」（試験製剤）、標準製剤及び生理食塩液（コントロール）を、それぞれ 0.05mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして 0.5mg）ラット膝関節腔内に投与した。（SD 系雄性ラット使用）

その後、ブラディキニン生理食塩液溶液を投与して疼痛反応を惹起させたところ、試験製剤及び標準製剤はコントロールに対して有意に疼痛抑制作用を示し、また両製剤間に有意差は認められなかった。

＜疼痛症状評点の評価基準＞

評点	疼痛症状
0	跛行無し～跛行、5秒以内
1	跛行、6～30秒
2	以下の症状のうちいずれかを示す： 跛行、31秒以上 注射足を持ち上げる、5秒以内
3	以下の症状のうちいずれかを示す： 跛行に続き、注射足を持ち上げる 跛行に続き、注射足を持ち上げたまま歩行、5秒以内
4	跛行に続き、注射足を持ち上げたまま歩行、6秒以上

＜試験結果＞

	用　量 (mL/rat)	例数	疼痛評点	抑制率 (%)
コントロール	－	10	2.9	－
ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」	0.05	10	1.0**	65.5
標準製剤	0.05	10	1.2**	58.6

**：p＜0.01 対コントロール

２）関節拘縮改善作用

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」（試験製剤）、標準製剤及び生理食塩液（コントロール）を、それぞれ 0.05mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして 0.5mg）ラット実験的関節拘縮モデルの膝関節腔内に投与し、関節可動域を測定したところ、試験製剤及び標準製剤はコントロールに対して有意に関節拘縮改善作用を示し、また両製剤間に有意差は認められなかった。（SD 系雄性ラット使用）

＜試験結果＞

	用　量 (mL/rat)	例数	関節可動域（度）	
			8 日後	15 日後
コントロール	－	10	44.5	35.5
ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」	0.05	10	66.0**	64.5**
標準製剤	0.05	10	63.0*	65.5**

*：p＜0.05 対コントロール　**：p＜0.01 対コントロール

（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

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、投与後約 48 時間に最高値を示し、以後徐々に減少した[37)]。

（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

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、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[37)]。

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

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（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

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[37)]。

（６）血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

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[37)]。

（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

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、大部分が呼気中の $^{14}CO_2$ 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[37)]。

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る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。

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。

（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。

（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。

（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。

（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

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 ピロ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 使用に際しては、ピロー包装を切り口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。

14.2.4 押子（プランジャー）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。

14.2.5 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。

14.2.6 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。

14.2.7 眼科用には使用しないこと。

14.2.8 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）

14.2.2 本剤の品質を確保するため設定した。

14.2.6 本剤は粘稠な液体であるため設定した。

14.2.7、14.2.8 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

該当資料なし

（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

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）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

製　剤	ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	精製ヒアルロン酸ナトリウム	なし

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

20.1 ピロ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 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異状が認められるときは使用しないこと。

20.3 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：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

６．同一成分・同効薬

同一成分：アルツディスポ関節注 25mg、スベニールディスポ関節注 25mg 他

７．国際誕生年月日

不明

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

履歴	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
販売開始	アドマックディスポ	1996 年 3 月 15 日	20800AMZ00602000	1996 年 7 月 5 日	1996 年 7 月 5 日
製法変更	アドマックディスポ（発酵法）	2003 年 3 月 12 日	21500AMZ00205000	〃	〃
販売名変更	アドマックディスポ関節注 25mg	2008 年 3 月 13 日	22000AMX00824000	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
販売名変更	ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「テバ」	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00464000	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日
承継	ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」	〃	〃	2023 年 6 月 16 日	2023 年 6 月 16 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

＜効能又は効果、用法及び用量追加＞

追加年月日：2006 年 5 月 19 日

販売名　　：アドマックディスポ

内容　　：「関節リウマチにおける膝関節痛」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NIG」	3999408G1018	3999408G1468	108975206	620897506

14. 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）社内資料：安定性試験
２）社内資料：配合変化試験
３）七川歓次他：リウマチ. 1983；23：280-290
４）山本龍二他：臨床薬理. 1988；19：717-733
５）田中清介他：臨床リウマチ. 2000；12：179-204
６）高岸直人他：薬理と治療. 1988；16：3553-3567
７）福田寛二他：J Pharmacol Exp Ther. 1996；277：1672-1675（PMID：8667237）
８）坂本　崇他：整形外科基礎科学. 1984；11：264-266
９）J.M.Williams 他：Osteoarthritis and Cartilage. 1997；5：235-240（PMID：9404468）
10）豊島弘道：東京女子医科大学雑誌. 1978；48：890-910
11）並木　脩：関節外科. 1996；15：1173-1179
12）清水長司他：J Rheumatol. 1998；25：1813-1819（PMID：9733465）
13）高橋謙司他：J Rheumatol. 2000；27：1713-1720（PMID：10914857）
14）大塚博徳他：東日本臨床整形外科学会雑誌. 1996；8：51-55
15）中村靖史他：日本整形外科学会雑誌. 1989；63：S1189
16）福田寛二他：Inflamm Res. 1997；46：114-117（PMID：9098725）
17）S.M.Julovi 他：Arthritis Rheum. 2004；50：516-525（PMID：14872494）
18）岩田　久他：関節の外科. 1992；19：31-36
19）相部和士他：J Orthop Sci. 1996；1：268-276
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
21）浅利　晃他：Arch Histol Cytol. 1998；61：125-135（PMID：9650887）
22）清水　真他：J Rheumatol. 2003；30：1164-1172（PMID：12784385）
23）S.Takeshita 他：Biomedical Research. 1997；18：187-194
24）田澤洋一他：薬理と治療. 2005；33：481-488
25）並木　脩他：膝. 1983；9：69-73
26）新名正由他：膝. 1983；9：108-113
27）上坂真司他：関節の外科. 1999；26：106-112
28）後藤幸子他：日本薬理学雑誌. 1988；92：17-27
29）山下　泉他：北海道整形災害外科雑誌. 1993；36：33-36
30）山下　泉他：日本整形外科学会雑誌. 1995；69：735-743
31）田澤洋一他：薬理と治療. 2005；33：475-480
32）池田和男：東京女子医科大学雑誌. 1998；68：22-36
33）後藤　眞他：Clinical and Experimental Rheumatology. 2001；19：377-383（PMID：11491492）
34）後藤幸子他：応用薬理. 1988；35：359-364
35）宮崎匡輔他：整形外科基礎科学. 1984；11：125-127
36）社内資料：薬効薬理試験
37）坂本　崇他：応用薬理. 1984；28：375-387

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

なし

２．海外における臨床支援情報

なし

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）粉砕

該当しない

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

２．その他の関連資料

該当資料なし