

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

アダント[®] 関節注25mg

ADANT[®] INTRA-ARTICULAR INJECTION 25mg

日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

アダント[®] ディスポ関節注25mg

ADANT[®] DISPO INTRA-ARTICULAR INJECTION 25mg

キット製品

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	アダント関節注 25mg： 1アンプル（2.5 mL）中、日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 25 mg 含有 アダントディスポ関節注 25mg： 1シリンジ（2.5 mL）中、日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 25 mg 含有		
一般名	和名：精製ヒアルロン酸ナトリウム（JAN） 洋名：Purified Sodium Hyaluronate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		アダント関節注 25mg	アダントディスポ関節注 25mg
	製造販売承認年月日 （販売名変更による）	2008年3月27日	2008年3月27日
	薬価基準収載年月日 （販売名変更による）	2008年6月20日	2008年6月20日
	発売年月日	1995年9月25日	1995年12月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX(03)3272-2438 受付時間：9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/		

本IFはアダント関節注25mg（2016年6月改訂（第5版））及びアダントディスポ関節注25mg（2016年6月改訂（第7版））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、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー 日本病院薬剤師会 ー

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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法) …… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法) …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 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…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等…………… 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) 電解質の濃度…………… 7
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
 - (5) その他…………… 7
3. 注射剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 7

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 8
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床効果…………… 9
 - (3) 臨床薬理試験…………… 9
 - (4) 探索的試験…………… 9
 - (5) 検証的試験…………… 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
 - 2) 比較試験…………… 9
 - 3) 安全性試験…………… 9
 - 4) 患者・病態別試験…………… 10
 - 6) 治療的使用…………… 10
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験…………… 10
 - 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…………… 10

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…………… 11
2. 薬理作用…………… 11
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 11
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 11
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 13
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 13
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 13
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 13
 - (4) 中毒域…………… 13
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 13
 - (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…………… 13
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 13
 - (1) 解析方法…………… 13
 - (2) 吸収速度定数…………… 13
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 13

(4)消失速度定数	13
(5)クリアランス	13
(6)分布容積	13
(7)血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	14
4. 分布	14
(1)血液—脳関門通過性	14
(2)血液—胎盤関門通過性	14
(3)乳汁への移行性	14
(4)髄液への移行性	14
(5)その他の組織への移行性	14
5. 代謝	14
(1)代謝部位及び代謝経路	14
(2)代謝に関与する酵素 (CYP450等) の 分子種14	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	14
(4)代謝物の活性の有無及び比率	14
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	15
(1)排泄部位及び経路	15
(2)排泄率	15
(3)排泄速度	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15

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	16
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	16
7. 相互作用	17
(1)併用禁忌とその理由	17
(2)併用注意とその理由	17
8. 副作用	17
(1)副作用の概要	17
(2)重大な副作用と初期症状	17
(3)その他の副作用	17
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	17
(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	17
(6)薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	17
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18

13. 過量投与	18
14. 適用上の注意	19
15. その他の注意	19
16. その他	19

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	20
(1)薬効薬理試験	20
(2)副次的薬理試験	20
(3)安全性薬理試験	20
(4)その他の薬理試験	20
2. 毒性試験	20
(1)単回投与毒性試験	20
(2)反復投与毒性試験	20
(3)生殖発生毒性試験	20
(4)その他の特殊毒性	20

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	21
2. 有効期間又は使用期限	21
3. 貯法・保存条件	21
4. 薬剤取扱い上の注意点	21
(1)薬局での取扱い上の留意点について	21
(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)	22
(3)調剤時の留意点について	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	23
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	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23

XI. 文献

1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24

XII. 参考資料

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

その他の関連資料	26
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒアルロン酸は、1934年にMeyer, Palmerにより初めてウシの硝子体液より単離された高分子多糖体であり、コンドロイチン硫酸などとともに、哺乳動物の結合組織に広く存在するグリコサミノグリカンの一種である。ヒアルロン酸は優れた粘弾性と保水性を有し、結合組織においては細胞外マトリックス成分として組織を保持し、また外力や細菌感染に対する防御などの役割が考えられている。治療薬としてのヒアルロン酸はニワトリのトサカから抽出され、軟骨の破壊を伴う変形性膝関節症治療薬として開発され、本邦では1987年に発売された。また1989年に肩関節周囲炎、2005年に慢性関節リウマチにおける膝関節痛の適応が追加された。

アダント[®]関節注25mg及びアダント[®]ディスポ関節注25mgは、乳酸菌の一種である *Streptococcus zooepidemicus* を用いた発酵生成物を精製して得た精製ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする関節内注射剤で、明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）が後発医薬品として薬発第698号通知（昭和55年5月30日）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（薬効薬理試験）ならびに参考として物理化学的性質及び毒性的性質の同等性の確認を実施し、1995年（平成7年）2月に承認を得て、アダント[®]関節注25mgは同年9月、またアダント[®]ディスポ関節注25mgは同年12月に発売に至った。本剤は、ヒアルロン酸ナトリウム特有の粘弾性、保水性及び潤滑作用を有し、変形性膝関節症、肩関節周囲炎の疼痛を寛解し、関節可動域の改善並びに病的関節液の正常化をもたらす関節機能改善剤である。なおアダント[®]ディスポ関節注25mgは投与時の簡便性、無菌性の確保及び異物混入の防止を目的としたキット製品である。

その後2007年2月に、「慢性関節リウマチにおける膝関節痛」に対する適応が追加されている。

また、2008年（平成20年）6月には、医療事故防止対策に基づく販売名の変更（薬食審査発第0922001号通知）により、製品名を「アダント[®]注射液」及び「アダント[®]ディスポ」から「アダント[®]関節注25mg」及び「アダント[®]ディスポ関節注25mg」に改めた。

※慢性関節リウマチの呼称は、「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」（薬食審査発0703第10号、薬食安発0703第10号、平成21年7月3日）に基づき、2010年11月に関節リウマチに改めた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 本剤の有効成分は、乳酸菌の一種である *Streptococcus zooepidemicus* を用いた発酵生成物を精製して得たヒアルロン酸ナトリウムである。
- ② アダント[®]ディスポ関節注25mgは投与時の簡便性、無菌性の確保及び異物混入の防止を目的としたキット製品である。
- ③ 副作用（頻度不明）
重大な副作用として、ショックがあらわれることがある。（17頁参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アダント[®]関節注 25mg

アダント[®]ディスポ関節注25mg

(2) 洋名

ADANT[®] INTRA-ARTICULAR INJECTION 25mg

ADANT[®] DISPO INTRA-ARTICULAR INJECTION 25mg

(以下、販売名の[®]を省略する)

(3) 名称の由来

Andante “ゆるやかに” に由来し、ヒアルロン酸がゆっくり効果をあらわしてくることを意味している。

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 (局方名)

(2) 洋名 (命名法)

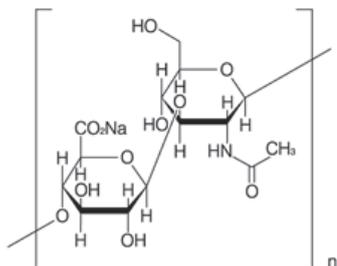
Sodium Hyaluronate (JAN)

Purified Sodium Hyaluronate (局方名)

(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 50万～120万

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

7. CAS登録番号

9067-32-7 [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¹⁾

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。

溶 媒	溶解度 (g/mL)
水	80.6
エタノール	> 10000
アセトン	> 10000
エーテル	> 10000

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点は示さず 195℃から着色し、約 210℃で黒変した。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.61 (滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$: $-70^\circ \sim -81^\circ$

(乾燥後、0.05 g、水 10 mL、100 mm)

水溶液 (1→100) の pH : 5.5~7.0

極限粘度 : 10.0~19.5 dL/g¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結 果
15℃ 遮 光	ガラス容器、 密封	12 ヶ月	変化なし

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よる)¹⁾

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- 2) ナトリウム塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法

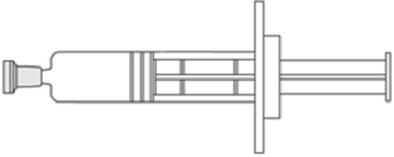
(日局 精製ヒアルロン酸ナトリウムの定量法による)¹⁾

紫外可視吸光度測定法 (波長 530nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	アダント関節注 25mg	アダントディスポ関節注 25mg
剤形の区別	水性の注射剤	
規格	1 アンプル(2.5 mL)中に日局精製ヒアルロン酸ナトリウムを 25 mg 含有する。	1 シリンジ(2.5 mL)中に日局精製ヒアルロン酸ナトリウムを 25 mg 含有する。
直接の容器	ガラスアンプル	ガラス製シリンジ 
性状	無色澄明の粘稠性の水性注射液	

(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(日局生理食塩液対比)

極限粘度：11.8~19.5

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

アダント関節注 25mg : 窒素

アダントディスポ関節注25mg : なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アダント関節注 25mg は 1 アンプル(2.5 mL)中に下記の成分を含有する。

有効成分	日局精製ヒアルロン酸ナトリウム*	25 mg

※*Streptococcus* 属の菌株を用いた発酵生成物より精製

アダントディスポ関節注 25mg は 1 シリンジ(2.5 mL)中に下記の成分を含有する。

有効成分	日局精製ヒアルロン酸ナトリウム*	25 mg

※*Streptococcus* 属の菌株を用いた発酵生成物より精製

(2) 添加物

アダント関節注 25mg

添加物	リン酸水素ナトリウム水和物、pH 調整剤、等張化剤

アダントディスポ関節注 25mg

添加物	リン酸水素ナトリウム水和物、pH 調整剤、等張化剤

(3) 電解質の濃度

塩化ナトリウムを含有する。(Na : 180 mEq/L)

(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

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

アダント関節注 25mg

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C60%RH、 遮光	ガラス容器；密封	42 ヶ月	変化なし
苛酷試験	25°C、D ₆₅ ランプ (120 万 lux・hr)	ガラス容器；密封	25 日	変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、極限粘度、不溶性異物検査、含量

最終包装製品を用いた長期保存試験（25°C、相対湿度60%、42ヵ月）の結果、**アダント関節注 25mg**は通常の商品流通下において3年間安定であることが確認された²⁾。

アダントディスポ関節注 25mg

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C75%RH 暗所	シリンジ容器；密封	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	25°C60%RH、 D ₆₅ ランプ (120万 lux・hr)	シリンジ容器；密封	25日	変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、極限粘度、不溶性異物検査、含量

最終包装製品を用いた加速試験（40°C、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、**アダントディスポ関節注25mg**は通常の商品流通下において3年間安定であることが推測された³⁾。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アダント関節注25mg

適用上の注意

2) その他

⑥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。

アダントディスポ関節注25mg

適用上の注意

2) その他

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。

各種製剤との配合変化試験結果：「XIII 備考 その他の関連資料」の項 参照

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」の確認試験による¹⁾

- 1) カルバゾール-硫酸法によるグルクロン酸の呈色反応
- 2) 酵素分解後のN-アセチルグルコサミンの呈色反応
- 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」の確認試験による¹⁾

紫外可視吸光度測定法（カルバゾール-硫酸法による）

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

該当しない

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10 mg/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（アダント関節注25mg）または、1シリンジ（アダントディスポ関節注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

該当資料なし

(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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

関節軟骨表面の被覆・保護作用、軟骨組織の変性変化抑制作用、拘縮関節の可動域改善作用、関節疼痛抑制作用を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 関節軟骨に対する作用^{4, 5)}

① 正常ウサギ膝関節腔内投与により、軟骨表層への取り込みが認められた。また、ヒト変形性膝関節症軟骨 (*in vitro*) において、分布は時間とともに軟骨表層から全層へと広がり、この軟骨内分布はプロテオグリカンの喪失部位と一致していた⁴⁾。

② ウシ関節軟骨細胞のプロテオグリカン遊離に対する影響 (*in vitro*)⁴⁾

成熟ウシ関節軟骨から分離した軟骨細胞をヒアルロン酸 (アダント関節注 25mg 及び標準製剤) の存在 (10、100、1000 $\mu\text{g/mL}$)、非存在下に 48 時間培養し、培養液中へ遊離したプロテオグリカン量を測定した。その結果、アダント関節注 25mg 及び標準製剤ともに、ヒアルロン酸濃度 1000 $\mu\text{g/mL}$ でプロテオグリカンの遊離を有意に抑制した。

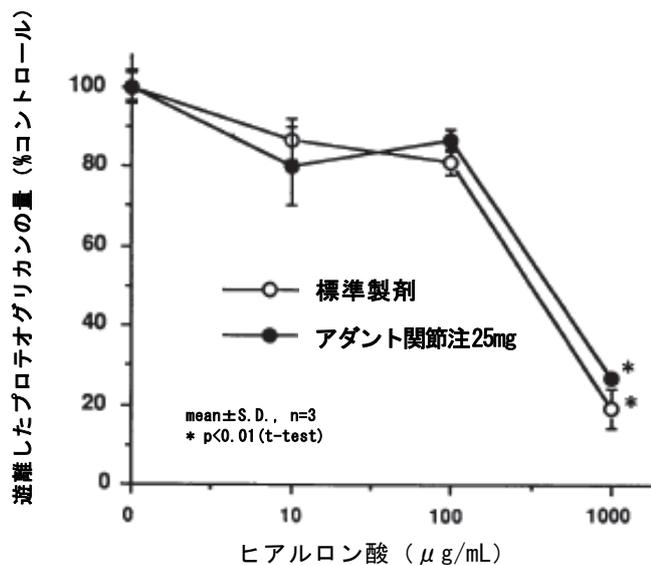


図 軟骨細胞によるプロテオグリカンの遊離に対するヒアルロン酸の影響

③ ウサギを用いた変形性膝関節症モデル及び固定膝関節拘縮モデルにおいて、関節腔内投与により、軟骨の変性を抑制し、その程度は標準製剤と同等と考えられた⁵⁾。

2) 関節可動域の改善作用⁵⁾

ウサギを用いて固定膝関節拘縮モデルを作製し、膝関節固定術後4週目及びその後3日ごとにヒアルロン酸(アダント関節注 25mg または標準製剤)、または生理食塩液を0.1 mL/kgの用量で固定肢の関節腔内に投与した。400 g 負荷時の可動角度を、投与開始日(0日目)、2、8、14、21及び28日に測定した結果、生理食塩液投与群に比較し、アダント関節注 25mg 投与群では投与開始2日目以降、標準製剤投与群では投与開始8日目以降28日目まで可動角度の有意な増進がみられ、特に14日目以降はほぼ正常動物と同程度まで回復し、両製剤とも明白な治療効果が確認された。またアダント関節注 25mg 投与群と標準製剤投与群間には有意差は認められず、可動角度の改善効果は同等であった。

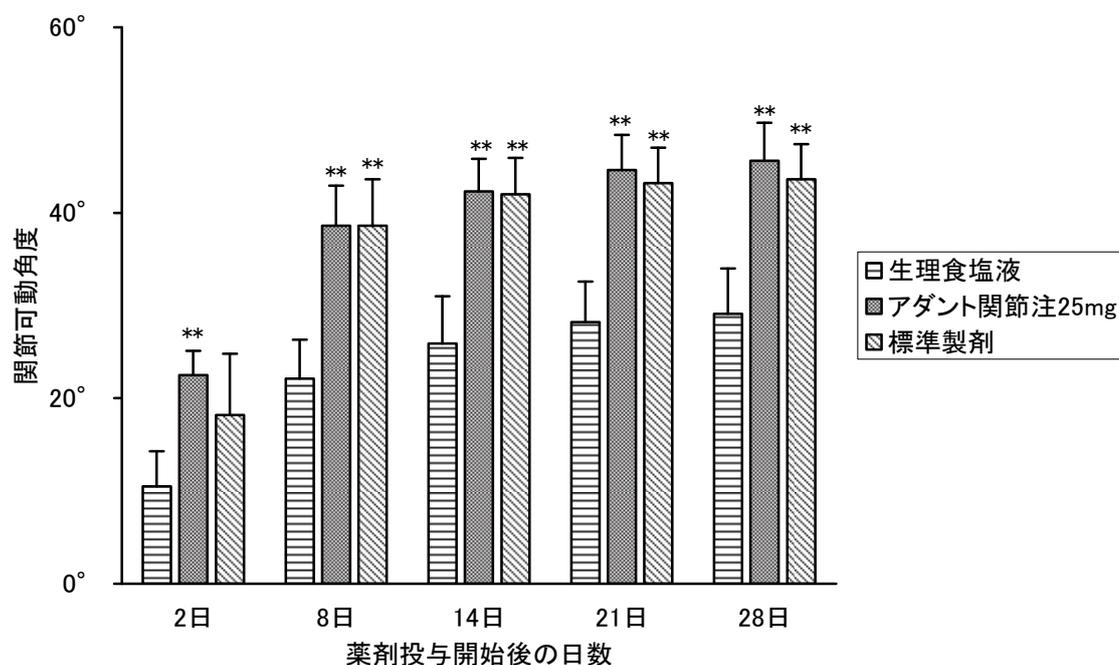


図 関節可動角度の改善効果

mean ± S. D., n=5

** : 生理食塩液群と比較して有意差あり, p < 0.05 (t-test)

3) 疼痛抑制作用⁶⁾

イヌを用いた尿酸塩結晶誘発膝関節疼痛に対し、抑制作用が認められた。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(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

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 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%¹⁴C標識ヒアルロン酸ナトリウム0.1 mL/kgを単回投与した場合、72時間（約3日間）で関節液中より消失する。関節液中の半減期は約20時間である¹⁾。

2) 血中濃度

ウサギの膝関節腔内に1%¹⁴C標識ヒアルロン酸ナトリウム0.1 mL/kgを単回投与した場合、血漿中濃度は投与後約48時間に最高値を示し、以後徐々に減少する¹⁾。

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

該当資料なし

<参考：動物データ>

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

該当資料なし

<参考：動物データ（ウサギ）>

ウサギの膝関節腔内に1%¹⁴C標識ヒアルロン酸ナトリウム0.1 mL/kgを単回投与した場合、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、そこで一部が低分子化を受け、血中へ移行したのち主に肝で代謝される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

該当資料なし

<参考：動物データ（ウサギ）>

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、呼気中に CO₂ として排出される。ふん及び胆汁中に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. 治療に関する項目」を参照のこと。

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

重大な副作用

ショック

ショック症状(頻度不明)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

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。

種類\頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、痒痒感、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
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 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

注)発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

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

ショック

ショック症状(頻度不明)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

種類\頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	蕁麻疹等の発疹、痒痒感、浮腫(顔面、眼瞼等)、顔面発赤

注)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

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

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

アダント関節注 25mg

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) 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、18～20 G程度の太めの注射針を用いて注射筒に吸引し、22～23 G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、ワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、カット部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。
- ⑥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。

アダントディスポ関節注 25mg

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) 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、22～23 G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- ④本剤の使用は1回限りとし、開封後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。
- 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

16. その他

該当資料なし

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⁷⁾

ラットの腹腔内に精製ヒアルロン酸ナトリウム原末を単回投与した時のLD₅₀値は、雄では2014 mg/kg、雌では1761 mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験⁷⁾

ラットの腹腔内に精製ヒアルロン酸ナトリウム原末30、60、120及び240 mg/kg/dayを28日間反復投与した時の無影響量は30 mg/kg/dayであった。60 mg/kg/day以上の投与で赤血球や総蛋白などの種々の血液化学的検査値の減少が用量依存的に認められた。これは、本薬投与による血液状態の変化に関連したものと考えられたが、休薬により回復傾向を示した。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性⁸⁾

1) 抗原性

モルモットを用いて精製ヒアルロン酸ナトリウム原末を筋肉内及び関節腔内投与により感作し、能動アナフィラキシー反応、関節腔内反応、皮内反応、角膜反応、PCA 反応等の試験を行った結果、いずれにおいても抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

精製ヒアルロン酸ナトリウム原末について細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) を行った結果、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

3) 局所刺激性

ウサギに本剤の0.1 mLを1回点眼した結果、角膜、虹彩、結膜に及ぼす影響は認められず眼粘膜刺激性は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アダント関節注25mg、アダントディスポ関節注25mg：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 アダント関節注25mg : 3年 (アンプル及び外箱に最終年月表示)

アダントディスポ関節注25mg : 3年 (シリンジ及び外箱に最終年月表示)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

アダント関節注25mg

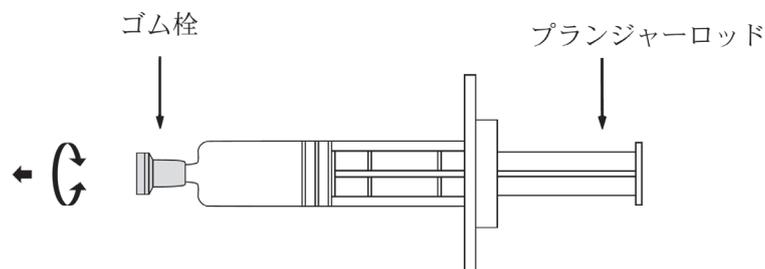
- 1) 本剤は粘稠なため、アンプルの頭部に注射液が付着することがあるので、アンプルを振り、付着した注射液をアンプルの底部に流下させ、ゆっくりと注射筒へ吸入すること。
- 2) 本剤は、ワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

アダントディスポ関節注25mg

本剤の使用は1回限りとし、開封後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。構成部品は分別して廃棄することができる。

アダントディスポ関節注 25mg の使用方法

- ① ブリスターパックよりシリンジを取り出して下さい。
- ② シリンジはガラス製ですので、取扱いには十分注意してご使用下さい。
万一、シリンジにひび・破損等の異常が認められた場合には使用しないで下さい。
- ③ ゴム栓を回しながら引き抜いて下さい。



- ④ 注射針(22~23G程度)をしっかりと取り付けて下さい。
- ⑤ プランジャーロッドを押して投与を開始して下さい。
 - ・ 投与に先立ち、注射部位を厳重に消毒して下さい。
 - ・ 本品を落としたり衝撃を与えたりしないで下さい。容器の破損の原因となることがあります。

(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）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アダント関節注25mg : 1% 2.5 mL 10アンプル

アダントディスポ関節注25mg : 1% 2.5 mL (キット製品) 10シリンジ

7. 容器の材質

アダント関節注25mg

アンプル : ガラス

トレイ : 紙

中板 : 紙

外箱 : 紙

アダントディスポ関節注25mg

シリンジ外筒 : ガラス

ガスケット（シリンジ内筒のゴム）、ゴム栓 : ブチルゴム

プランジャーロッド、フィンガーグリップ : ポリプロピレン

ブリスターパック : ポリエチレンテレフタレート

外箱 : 紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : アルツ[®]関節注25mg、アルツ ディスポ[®]関節注25mgなど

同効薬 :

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名変更の一部変更承認年月日 : 2008年3月27日

承認番号 : アダント関節注25mg 22000AMX01482000

アダントディスポ関節注25mg 22000AMX01483000

(旧販売名 : 経過措置期間 2009年3月31日まで)

製造販売承認年月日 : 1995年2月15日

承認番号 : アダント注射液 (07AM) 第349号

アダントディスポ (07AM) 第355号

11. 薬価基準記載年月日

2008年6月20日

(旧販売名：経過措置期間 2009年3月31日まで)

1995年7月7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

効能・効果追加年月日：2007年2月23日

内容：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

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

統一名(告示名)	薬価基準記載 医薬品コード	HOT番号	レセプト電算 コード(統一名)
ヒアルロン酸ナトリウム 1%2.5mL注射液	3999408A1015	108945502	622139500
販売名	個別医薬品コード (YJコード)		レセプト電算コード (個別)
アダント関節注25mg	3999408A1201		620007165

平成24年3月5日付厚生労働省告示第79号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」による変更

統一名(告示名)	薬価基準記載 医薬品コード	HOT番号	レセプト電算 コード(統一名)
ヒアルロン酸ナトリウム 1%2.5mLキット	3999408G1018	108957802	622328400
販売名	個別医薬品コード (YJコード)		レセプト電算コード (個別)
アダントディスプレイ関節注25mg	3999408G1301		620007166

平成26年3月5日付厚生労働省告示第61号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」による変更

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) 第十七改正日本薬局方解説書（廣川書店）
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) 平田総一郎ほか：臨床リウマチ、5(1)：43, 1993
- 5) 舘田智昭ほか：薬理と治療、23(4)：833, 1995
- 6) 松井 裕ほか：薬理と治療、23(12)：3249, 1995
- 7) 小林裕幸ほか：基礎と臨床、29(6)：1357, 1995
- 8) 川初 透ほか：基礎と臨床、29(6)：1385, 1995

2. その他の参考文献

承認申請に際し、準拠または参考とした通知名

- ・医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について
薬発第698号（昭和55年5月30日）
- ・医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について
薬審第718号（昭和55年5月30日）
- ・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
薬食審査発第0922001号（平成17年9月22日）

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は1995年に本邦でアダント/アダントディスプレイとして承認を取得して以来、ADANT等の名称で本邦のほか38ヵ国（2016年3月現在）で発売されている。製剤の規格・容量はいずれも精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1シリンジ中25mg（2.5mL）である。

国名	会社名	販売名	発売年	用法・用量
フランス	Daiichi Sankyo France S. A. S.	Adant	2003	週1回、 連続5回投与
スペイン	Tedec-Meiji	Adant	1996	
ベルギー	Tramedico	Adant	2000	
アルゼンチン	IVAX Argentina S. A.	Artflex	1999	
ウルグアイ	IVAX Argentina S. A.	Artflex	2001	
ブラジル	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2002	
チリ	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2002	
ペルー	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2002	
エクアドル	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2002	
ベネズエラ	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2002	
ボリビア	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2003	
コロンビア	Tecnofarma S. A.	Dropyal	2002	
パラグアイ	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2003	
メキシコ	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2002	
ドミニカ共和国	Tecnofarma S. A.	Suprahyal	2004	
グアテマラ	Tecnofarma S. A.	Olter	2003	
インドネシア	PT Meiji	Adant	2001	週1回、 連続3-5回投与
トルコ	Er-kim Ilac Sanayi ve Ticaret A. S.	Adant	2001	

剤形はいずれも prefilled syringe であり、効能・効果は、変形性膝関節症と肩関節周囲炎である（インドネシアのみ、効能・効果は、変形性膝関節症）。

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

アダント関節注25mgの配合変化に関する資料

<試験方法>

1. 試験製剤

販売名	Lot No.	含量/容量	pH	外観	浸透圧比 (生理食塩液対比)	粘度 (cps)
アダント関節注 25mg [アダント注射液]	HLAM1	25 mg/2.5 mL	7.4	無色澄明 粘稠な液体	1.1	390

配合変化試験実施時の名称を[]内に注記した。

cps:センチポアズ

2. 配合薬剤

市販されている 28 種類の注射剤及び殺菌消毒剤を選択した。それらの薬剤の販売名、製造販売元、含量（力価）、容量、Lot No.、溶解条件等は試験結果の表中に記載した。

3. 配合試験

アダント関節注 25mg/2.5 mL アンプル (1 アンプル) に配合薬剤 1 mL の割合で混合した。試験は室温 (27°C~28°C) で行い、pH、外観、浸透圧比、粘度の 4 項目を配合直後と 24 時間後に測定した。

24 時間値の測定は、冷所 (5°C) で保存した混合液を 24 時間後室温に戻し、所定の試験項目について測定した。

4. 試験実施施設

明治製菓株式会社 (現 Meiji Seika ファルマ株式会社)

5. 試験実施期間

1995 年 8 月 1 日~1995 年 8 月 31 日

<配合変化試験結果>

分類	販売名 (製造販売元)	含量/容量 Lot No.	pH		配合変化試験			備考
			外観	測定項目	時間			
			浸透圧比		配合直後	24hr		
解熱鎮痛 消炎剤	ノイトロピン注射液 1.2 単位 [ノイトロピン特号] (日本臓器製薬)	1.2mg/1mL 3Z001	7.0~8.0	pH	7.3	—		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.0	—		
局所麻酔剤	テトカイン注用 20mg 「杏林」 [テトカイン] (杏林製薬)	2mg/1mL N530640	4.5~6.5	pH	7.0	7.1		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			—	浸透圧比	0.8	—		
	1%カルボカイン注 (アストラゼネカ[藤沢薬品工業])	10mg/1mL 2410	4.5~6.8	pH	6.6	6.7		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			1.1~1.3	浸透圧比	1.1	—		
	キシロカイン注射液 1% [キシロカイン注射液(1%)] (アストラゼネカ[藤沢薬品工業])	10mg/1mL 8270	5.0~7.0	pH	6.7	6.8		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.0	—		
	副腎ホルモン剤	リンデロン懸濁注 (塩野義製薬)	5mg/1mL 5005	6.8~7.2	pH	7.1	7.0	
				白色懸濁	外観	白色懸濁粘稠	—	
				約 0.7	浸透圧比	0.9	—	
ケナコルト-A 皮内用関節腔内用 水懸注 50mg/5mL [関節腔内用皮内用ケナコルト-A] (ブリistol・マイヤーズ スクイブ [ブリistolマイヤーズ kk])		10mg/1mL KAV028	5.0~7.0	pH	7.3	7.2		
			白色懸濁	外観	白色懸濁粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.1	—		
オルガドロン注射液 3.8mg [オルガドロン注射液] (共和クリティケア [三共])		3.8mg/1mL W121A	7.0~8.5	pH	7.6	—		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.1	1.0		
リンデロン注 20mg(2%) [リンデロン注 20mg] (塩野義製薬)		20mg/1mL 5001	7.3~8.3	pH	7.7	7.9		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.1	—		
			粘度(cps)	168	169			

—：配合直後と比較し、変化なし

浸透圧比：生理食塩液対比

注) 薬剤の品名及び製造販売元は 2016 年 8 月現在の名称等で記載し、配合変化試験実施時の名称及び製造販売元は [] 内に注記した。

< 配合変化試験結果（続き） >

分類	販売名 (製造販売元)	含量/容量 Lot No.	pH	配合変化試験			備考
			外観	測定項目	時間		
			浸透圧比		配合直後	24hr	
副腎ホルモ ン剤	リノロサル注射液 4mg (0.4%) [リノロサル注射液] (わかもと製薬)	4mg/1mL 4Y20	7.5~9.0	pH	8.2	8.1	
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—	
			約 1	浸透圧比	1.0	—	
				粘度 (cps)	173	170	
	水溶性プレドニン 10mg (塩野義製薬)	12.78mg /1mL 5011	6.5~7.2	pH	6.8	—	
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—	
			約 0.4	浸透圧比	0.9	—	
				粘度 (cps)	174	170	
	デボ・メドロール水懸注 20mg [デボ・メドロール 20mg] (ファイザー[日本アップジョン])	20mg/1mL HU221	5.5~7.0	pH	7.4	7.2	
			白色懸濁	外観	白色懸濁粘稠	—	
			約 1	浸透圧比	1.1	—	
				粘度 (cps)	178	—	
ソル・メドロール静注用 40mg [ソル・メドロール 20] (ファイザー[日本アップジョン])	40mg/sol. 1mL JF693	7.0~8.0	pH	7.7	7.6		
		無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
		約 2	浸透圧比	1.3	—		
			粘度 (cps)	172	168		
殺菌消毒剤	イソジン液 10% [イソジン液] (ムンディファーマ[明治製薬])	10mg/1mL ADL1478	黒褐色	pH	4.4	4.5	
				外観	黒褐色粘稠	—	
				浸透圧比	1.0	—	
				粘度 (cps)	188	185	
	イソプロパノール (純正化学)	1mL 4B5058	無色澄明	pH	7.7	—	
				外観	無色微濁粘稠	—	
				浸透圧比	測定不能	測定不能	
				粘度 (cps)	325	323	
	エタノール (国産化学)	1mL B127404	無色澄明	pH	7.8	7.9	
				外観	無色澄明粘稠	—	
				浸透圧比	測定不能	測定不能	
				粘度 (cps)	315	307	
	オスバン消毒液 10% [オスバン液「ダイゴ」] (日本製薬)	10%/1mL S315	無色澄明	pH			配合直後 沈殿が 生じた。
				外観	乳白色沈殿		
				浸透圧比			
				粘度 (cps)			
	ハイアミン液 10% [ハイアミン液] (第一三共エスファ[三共])	10%/1mL W165A	無色澄明	pH			配合直後 沈殿が 生じた。
				外観	白色沈殿		
浸透圧比							
粘度 (cps)							
5%ヒビテン液 [ヒビテン液] (大日本住友製薬[住友製薬])	5%/1mL JE114	桃色澄明	pH			配合直後 沈殿が 生じた。	
			外観	乳桃色沈殿			
			浸透圧比				
			粘度 (cps)				

— : 配合直後と比較し、変化なし

浸透圧比 : 生理食塩液対比

斜線 : 測定していない

注) 薬剤の品名及び製造販売元は 2016 年 8 月現在の名称等で記載し、配合変化試験実施時の名称及び製造販売元は [] 内に注記した。

< 配合変化試験結果 (続き) >

分類	販売名 (製造販売元)	含量/容量 Lot No.	pH		配合変化試験			備考
			外観	測定項目	時間			
					配合直後	24hr		
殺菌消毒剤	テゴ-51 消毒液 10% [テゴ-51] (アルフレッサファーマ[日本商事])	10%/1mL TL06	無色澄明	pH	8.6	8.8		
				外観	無色微濁粘稠	—		
				浸透圧比	測定不能	測定不能		
				粘度(cps)	258	—		
血液代用剤	生理食塩液「フソー」 [フィシザルツ] (扶桑薬品工業)	1mL 89D03A	無色澄明	pH	7.5	7.3		
				外観	無色澄明粘稠	—		
				浸透圧比	1.1	—		
				粘度(cps)	172	171		
抗生物質	リンコシン注射液 300mg [リンコシン注射液] (ファイザー[日本アップジョン])	300mg/1mL HU039	3.0~5.5	pH	5.6	—		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 8	浸透圧比	2.6	—		
				粘度(cps)	200	199		
	パニマイシン注射液 50mg [パニマイシン注射液] (Meiji Seika ファルマ[明治製菓])	50mg/1mL DKAS67	5.5~7.5	pH	6.8	—		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.1	—		
				粘度(cps)	153	154		
	アミカマイシン注射液 100mg [アミカマイシン注射液] (Meiji Seika ファルマ[明治製菓])	100mg/1mL AMAM60	6.0~7.5	pH	6.5	6.6		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			0.5~1.4	浸透圧比	1.1	—		
				粘度(cps)	170	163		
	セフメタゾン静注用 1g [セフメタゾン静注用] (第一三共[三共])	200mg /D. W. 1mL W296E	4.2~6.2	pH	5.8	5.0	配合 24 時間後 pH の低下傾向 が見られた。	
			淡黄色	外観	淡黄色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.5	—		
				粘度(cps)	168	167		
	セファメジンα 注射用 1g [セファメジン注射用] (アステラス製薬[藤沢薬品工業])	200mg /D. W. 1mL 3692	4.5~6.5	pH	6.2	6.1		
			無色	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.4	—		
				粘度(cps)	176	—		
	パンスポリン静注用 1g [パンスポリン静注用] (武田薬品工業)	200mg /D. W. 1mL HL471	5.5~7.2	pH	6.5	6.6		
			淡黄色	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 2	浸透圧比	2.4	—		
				粘度(cps)	172	—		
X線造影剤	ウログラフィン注 60% [ウログラフィン 60%] (バイエル薬品[日本シェーリング])	60%/1mL 44078	6.0~7.7	pH	6.9	6.8		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 6	浸透圧比	2.5	2.2		
				粘度(cps)	200	199		
	イソビスト注 240 [イソビスト 240] (バイエル薬品[日本シェーリング])	240mg/1mL 42014	6.5~8.0	pH	7.4	—		
			無色澄明	外観	無色澄明粘稠	—		
			約 1	浸透圧比	1.1	—		
				粘度(cps)	210	208		

— : 配合直後と比較し、変化なし

浸透圧比 : 生理食塩液対比

D. W. : 日局注射用水

注) 薬剤の品名及び製造販売元は 2016 年 8 月現在の名称等で記載し、配合変化試験実施時の名称及び製造販売元は [] 内に注記し

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFHL007612