

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[®] 関節注25mg

ARTZ[®] 25mg

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)
貯法
室温保存
使用期限
外箱及びアンプルに表示
注意
取扱い上の注意の項参照

	アルツ関節注25mg
承認番号	21800AMX10773000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1987年3月
効能追加	1989年12月 2005年5月
再審査結果	1995年3月

【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

※【組成・性状】

有効成分	1 アンプル(2.5mL)中に日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム25mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
製剤の性状	無色澄明の粘稠な水性注射液で、においはない。
pH	6.8~7.8
浸透圧比	1.0~1.2(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 関節リウマチにおける膝関節痛(下記(1)~(4)の基準を全て満たす場合に限る)
 - (1)抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
 - (2)全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
 - (3)膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - (4)膝関節のLarsen X線分類がGrade I からGrade IIIの場合

※【用法・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(精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間ごとに連続5回膝関節腔内又は肩関節(肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱鞘)内に投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。
- 関節リウマチにおける膝関節痛
通常、成人1回2.5mL(1アンプル、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。

【使用上の注意】

1. 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。]

2. 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。

3. 副作用

総症例9,574例中、副作用が報告されたのは50例(0.52%)73件であった。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(0.57%)68件の主なものは、局所疼痛37件(0.47%)、腫脹14件(0.18%)、関節水腫3件(0.04%)であった。

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(0.29%)5件の主なものは、局所疼痛4件(0.23%)であった。

(アルツ再審査終了時：承認申請資料及び再審査申請資料)

(1)重大な副作用

ショック

ショック症状(頻度不明^{注1)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)、注2)}
過敏症 ^{注3)}			蕁麻疹等の発疹、そう痒感	浮腫(顔面、眼瞼等) ^{注1)} 、顔面発赤 ^{注1)}
投与関節	疼痛(主に投与後の一過性の疼痛)、腫脹		水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ	関節周囲のしびれ感 ^{注2)}
肝臓				AST(GOT)上昇 ^{注2)} 、ALT(GPT)上昇 ^{注2)} 、Al-P上昇 ^{注2)} 、LDH上昇 ^{注2)}
血液				好酸球増多 ^{注2)} 、ヘマトクリット低下 ^{注2)} 、白血球増多 ^{注2)}
その他				嘔気・嘔吐 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、倦怠感 ^{注2)} 、蛋白尿 ^{注2)} 、尿沈渣異常 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、ほてり ^{注2)} 、総蛋白低下 ^{注2)} 、BUN上昇 ^{注2)}

注1) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注2) 関節リウマチにおける膝関節痛適用をもつ類薬により認められている副作用のため頻度不明。

注3) 発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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。

5. 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。]

6. 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。

7. 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、18~20G程度の太めの注射針を用いて注射筒に吸引し、22~23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- 4) 本剤は粘稠なため、アンプルの頭部に注射液が付着することがあるので、アンプルを振り、付着した注射液をアンプルの底部に流下させ、ゆっくりと注射筒へ吸入すること。
- 5) 本剤は、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。

【薬物動態】^{1,2)}

(参考)動物における吸収、分布、代謝、排泄

ウサギの膝関節腔内に1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム0.1mL/kgを単回投与した結果は以下のとおりであった。

関節液中濃度	投与後約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。
血中濃度	投与後約48時間に最高値を示し、以後徐々に減少した。
関節組織内濃度	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。
代謝	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、主に肝で代謝された。
排泄	大部分が呼気中に、一部が尿中及び糞中に排泄された。

【臨床成績】

国内の延べ109施設において総計557例の変形性膝関節症及び肩関節周囲炎を対象として実施された群間比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 変形性膝関節症

422例を対象として実施した比較試験³⁾及び一般臨床試験の結果、運動時痛、安静時痛、圧痛、日常生活動作等を指標とした有効率（中等度改善以上）は66.1% (279/422)であった。また、比較試験で有用性が認められている。

2. 肩関節周囲炎

101例を対象として実施した比較試験⁴⁾及び一般臨床試験の結果、夜間時痛、運動時痛、圧痛、日常生活動作等を指標とした有効率（中等度改善以上）は70.3% (71/101)であった。また、比較試験で有用性が認められている。

【薬効薬理】

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、変性軟骨に浸みこみ、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みこみ、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。

1. 関節組織浸透性

変性軟骨や滑膜の深部まで浸透する（モルモット⁵⁾、*in vitro*⁶⁾）。

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、保護する（ウサギ^{7, 8)}）。
- (2)軟骨の変性変化を抑制する（ウサギ^{9, 10, 11, 12, 13)}、マウス¹⁴⁾）。
- (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の産生を抑制する（*in vitro*^{15, 16)}）。
- (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、軟骨代謝を改善する（ウサギ¹⁷⁾、*in vitro*^{6, 7, 18)}）。
- (5)関節軟骨の変性変化を抑制し、軟骨下骨の修復を促進する（ウサギ¹⁹⁾）。

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する（イヌ²⁰⁾、*in vitro*²¹⁾）。
- (2)滑膜細胞に作用し、インターロイキン-1 β の産生を抑制し、軟骨の変性変化を抑制する（*in vitro*²²⁾）。
- (3)コラーゲンで誘発した実験的関節炎モデルにおいて、滑膜の炎症を抑制する（ラット²³⁾）。

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する（患者：成人男女²⁴⁾、イヌ²⁰⁾）。
- (2)病的関節液のヒアルロン酸濃度及び分子量を高め、曳糸性を改善する（患者：成人男女^{24, 25)}）。

- (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する（患者：成人男女²⁶⁾）。

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PGE₂併用による発痛作用を抑制する（ラット^{27, 28, 29)}）。
- (2)尿酸塩結晶による関節疼痛モデルにおいて、発痛作用を抑制する（イヌ³⁰⁾）。
- (3)炎症性疼痛増強物質であるPGE₂の産生等を抑制し、疼痛を抑制する（患者：成人男女^{31, 32)}）。

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、腱の癒着を防止する（ラット³³⁾）。
- (2)実験的関節拘縮モデルの関節可動域を改善する（ウサギ^{10, 34)}）。

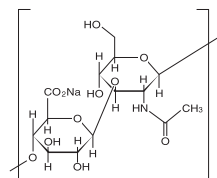
※【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量50万～120万

構造式：



性状：本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。本品は水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

【取扱い上の注意】

- (1)本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部の青マークを上にして、反対方向に折りとること。
- (2)本品はガラス製品のため、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。

【包装】

1%2.5mL：10アンプル、20アンプル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 坂本 崇他：応用薬理，28，375～387(1984)
- 2) 水野祥二他：基礎と臨床，22，972～981(1988)
- 3) 七川歆次他：リウマチ，23，280～290(1983)
- 4) 山本龍二他：臨床薬理，19，717～733(1988)
- 5) 浅利 晃：Chemistry and Biology of Hyaluronan，457～473(2004)

- 6) 福田寛二他：J Pharmacol Exp Ther, **277**,
1672～1675(1996)
- 7) 坂本 崇他：整形外科基礎科学, **11**, 264～266
(1984)
- 8) J. M. Williams他：Osteoarthritis and Cartilage,
5, 235～240(1997)
- 9) 豊島 弘道：東京女子医科大学雑誌, **48**,
890～910(1978)
- 10) 並木 脩：関節外科, **15**, 1173～1179(1996)
- 11) 清水長司他：J Rheumatol, **25**, 1813～1819
(1998)
- 12) 高橋謙司他：J Rheumatol, **27**, 1713～1720
(2000)
- 13) 大塚博徳他：東日本臨床整形外科学会雑誌, **8**,
51～55(1996)
- 14) 中村靖史他：日本整形外科学会雑誌, **63**, 1189
(1989)
- 15) 福田寛二他：Inflamm res, **46**, 114～117(1997)
- 16) S.M.Julovi他：Arthritis Rheum, **50**, 516～525
(2004)
- 17) 岩田 久他：関節の外科, **19**, 31～36(1992)
- 18) 相部和士他：J Orthop Sci, **1**, 268～276(1996)
- 19) 喜久生明男他：中部整形外科災害外科学会雑誌,
38, 333～334(1995)
- 20) 浅利 晃他：Arch Histol Cytol, **61**, 125～135
(1998)
- 21) 清水 真他：J Rheumatol, **30**, 1164～1172
(2003)
- 22) S. Takeshita他：Biochemical Research, **18**,
187～194(1997)
- 23) 田澤洋一他：薬理と治療, **33**, 481～488(2005)
- 24) 並木 脩他：膝, **9**, 69～73(1983)
- 25) 新名正由他：膝, **9**, 108～113(1983)
- 26) 上坂真司他：関節の外科, **26**, 106～112(1999)
- 27) 後藤幸子他：日本薬理学雑誌, **92**, 17～27(1988)
- 28) 山下 泉他：北海道整形災害外科雑誌, **36**,
33～36(1993)
- 29) 山下 泉他：日本整形外科学会雑誌, **69**, 735～
743(1995)
- 30) 田澤洋一他：薬理と治療, **33**, 475～480(2005)
- 31) 池田 和男：東京女子医科大学雑誌, **68**, 22～36
(1998)
- 32) 後藤 真他：Clinical and Experimental
Rheumatology, **19**, 377～383
(2001)
- 33) 後藤幸子他：応用薬理, **35**, 359～364(1988)
- 34) 宮崎匡輔他：整形外科基礎科学, **11**, 125～127
(1984)

〈文献請求先〉

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874



発売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8



製造販売元
生化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目6-1