

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 3. 16 初版

有効成分	ヒアルロン酸ナトリウム				
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	アダント関節注25mg	Meiji Seika ファルマ		
	2	ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」	沢井製薬		
	3	ヒアルロン酸ナトリウム関節注25mg「日医工」	日医工		
	4	ヒアルロン酸Na関節注25mg「日新」	日新製薬（山形）		
	5	ヒアルロン酸Na関節注25mg「トーワ」	東和薬品		
	6	ヒアロス関節注25mg	あゆみ製薬		
	7	アダントディスポ関節注25mg	Meiji Seika ファルマ		
	8	ヒカミロンディスポ関節注25mg	鶴原製薬		
	9	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ「NP」	ニプロ		
	10	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ「AFP」	シオノケミカル		
	11	ヒアルロン酸ナトリウム関節注25mgシリンジ「日医工」	日医工		
	12	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ「テバ」	武田テバファーマ		
	13	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ「トーワ」	東和薬品		
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	アルツ関節注25mg	生化学工業		
	②	スベニールバイアル関節注25mg	中外製薬		
	③	アルツディスポ関節注25mg	生化学工業		
	④	スベニールディスポ関節注25mg	中外製薬		
効能・効果	http://www.bbdb.jp				
用法・用量	http://www.bbdb.jp				
添加物	http://www.bbdb.jp				
解離定数 ¹⁾	pKa=約2.9（Mathewsの方法）				
溶解度 ²⁾	水にやや溶けにくい（溶解度： $1.0 \times 10^{-2} \sim 1.4 \times 10^{-2}$ g/mL）。				
原薬の安定性	水 ^{1)、2)}	なし			
	液性(pH) 1)、2)	なし			
	光	① ¹⁾ 苛酷試験			
		保存条件	保存期間/ 総光照射量	保存形態	結果
		人工太陽光 (2万lx)	90時間 (180万lx・hr)	開放ガラス シャーレ	極限粘度の低下が認められた。 その他の項目については変化なし

		② ²⁾				
		保存条件	保存期間	保存形態	結果	
		蛍光灯下 2000Lux	1 ヶ月 (約140万Lux・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。	
	その他	① ¹⁾				
		試験	保存条件	保存期間/ 総光照射量	保存形態	結果
		長期保存 試験	5℃	14 ヶ月/遮光	ポリプロ ピレン製 ボトル	極限粘度の低下がみられた が、規格内であった。 その他の項目については変 化なし。
		苛酷試験	25℃ 75%RH	6 ヶ月/遮光		極限粘度の低下が認められ た。 その他の項目については変 化なし。
			40℃ 75%RH	3 ヶ月/遮光		極限粘度の低下が認められ た。その他の項目について は変化なし
		② ²⁾				
		保存条件	保存期間	保存形態	結果	
		15℃、遮光	42 ヶ月	ガラス容器、密封	変化なし。	
		室温、遮光	3 ヶ月		変化なし。	
		40℃、遮光	6 ヶ月		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。	
膜透過性	なし					
BCS・Biowaiver option	なし					
薬効分類	399 他に分類されない代謝性医薬品					
規格単位	1%2. 5mL 1管 1%2. 5mL 1瓶 1%2. 5mL 1筒					

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	アダント関節注25mg	Meiji Seika ファルマ	○+	記載 対象 外		
2	ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」	沢井製薬	○+			
3	ヒアルロン酸ナトリウム関節注25mg「日 医工」	日医工				
4	ヒアルロン酸Na関節注25mg「日新」	日新製薬（山形）	○+			
5	ヒアルロン酸Na関節注25mg「トーワ」	東和薬品	○+			
6	ヒアロス関節注25mg	あゆみ製薬	○+			
7	アダントディスポ関節注25mg	Meiji Seika ファルマ	○+			
8	ヒカミロンディスポ関節注25mg	鶴原製薬	○+			
9	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ 「NP」	ニプロ	○+			
10	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ 「AFP」	シオノケミカル				
11	ヒアルロン酸ナトリウム関節注25mgシリ ンジ「日医工」	日医工				
12	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ 「テバ」	武田テバファーマ	○+			
13	ヒアルロン酸Na関節注25mgシリンジ 「トーワ」	東和薬品	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~12ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、注射剤は検討対象外である。【13ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している。)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【14ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【15ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

1) 関節軟骨に対する作用

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。

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)

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 μ 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 μ g/mL でプロテオグリカンの遊離を有意に抑制した。

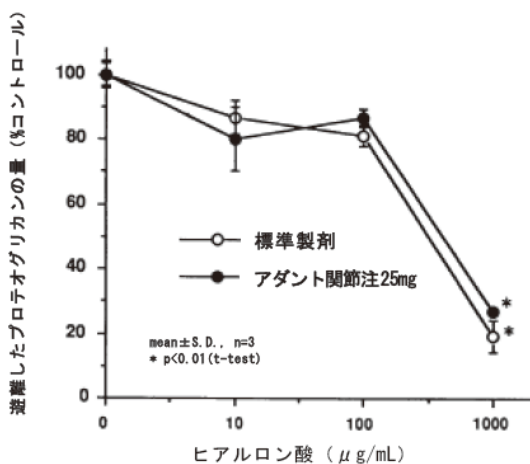


図 軟骨細胞によるプロテオグリカンの遊離に対するヒアルロン酸の影響

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。

2) 関節可動域の改善作用

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。

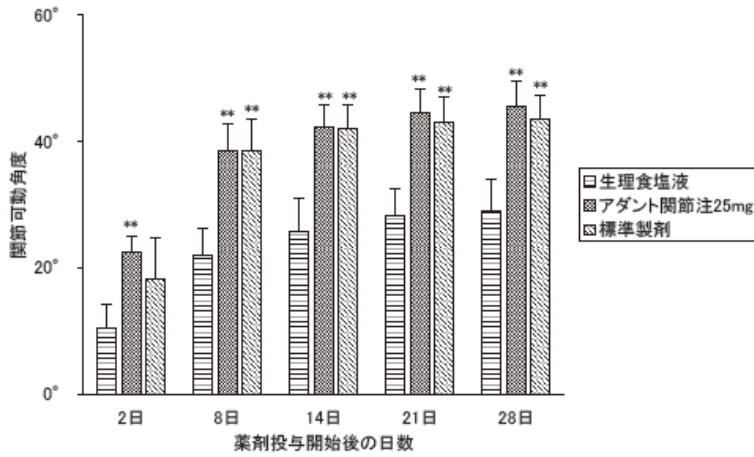


図 関節可動角度の改善効果

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) 痛抑制作用

イヌを用いた尿酸塩結晶誘発膝関節痛に対し、抑制作用が認められた。

(インタビューフォームより)

2 <参考>

1) ラット関節疼痛抑制作用

<方法>

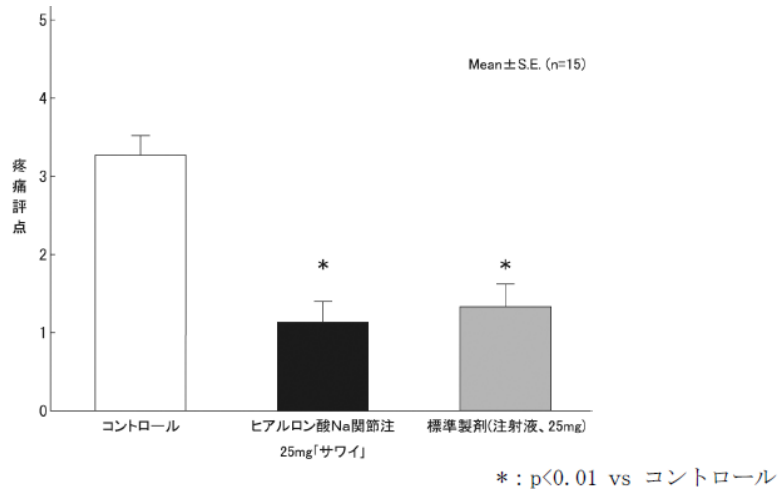
ラット(SD系、雄性)の後肢関節腔内にヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」、標準製剤又は生理食塩液(コントロール群)を各々0.05mL投与し、30分後にブラジキニンを投与して疼痛を誘発した。歩行動作の観察を行った後、下記の判定基準に基づき、疼痛の程度を5段階に評点化した。

判定基準	評点
	0 : 非跛行から5秒以内の跛行
	1 : 6秒から30秒以内の跛行
	2 : 31秒以上の跛行又は5秒以内の足上げ
	3 : 足上げその後の跛行または5秒以内の足上げを維持しながら歩きその後跛行
	4 : 6秒以上の足上げを維持しながら歩きその後跛行

<結果>

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤投与群は、コントロール群に比し、有意な関節疼痛抑制作用が認められた。また、両製剤の疼痛抑制作用に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」と標準製剤は同等の薬理作用を有するものと判断した。



2) ラット腱癒着防止作用

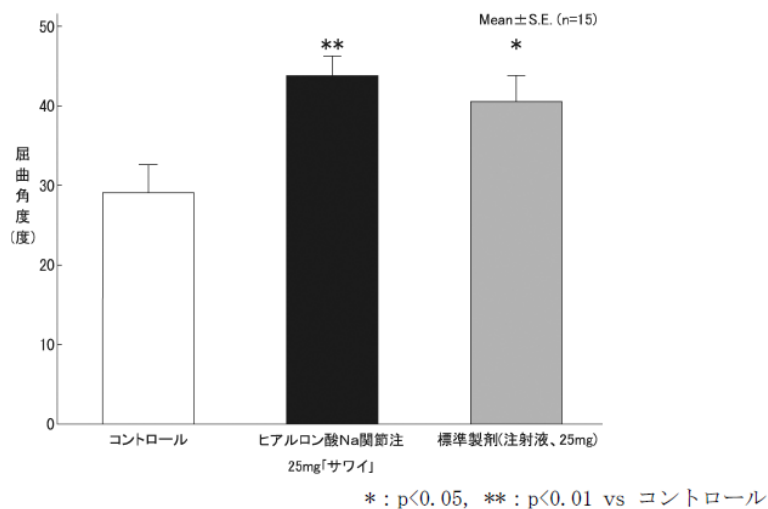
〈方法〉

ラット(Wistar系、雄性)の左後肢の深趾屈筋腱を半切し、腱癒着モデルを作成した。ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」、標準製剤又は生理食塩液(コントロール群)を半切した腱周囲に0.05mL投与(滴下)し、4週間後に腱癒着の指標として関節の可動域を測定し、屈曲角度を求めた。

〈結果〉

ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤投与群はコントロール群に比し、有意に屈曲角度が大きく、腱癒着の防止効果が認められた。また、両製剤の腱癒着防止効果に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」と標準製剤は同等の薬理作用を有するものと判断した。



3) ウサギ関節拘縮抑制作用(2, 5)

〈方法〉

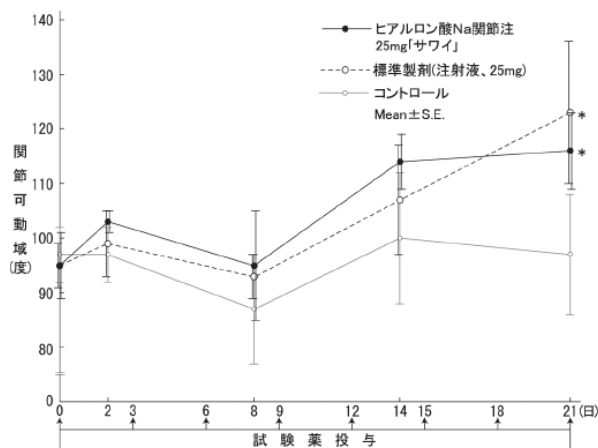
ウサギ(日本白色、雄性、体重2.1~3.2kg)の右後肢関節を伸展位でギプス固定し、関節拘縮モデルを作成した。ギプス除去後、ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」、標準製剤又は生理食塩液(コントロール群)を3日間隔で右後肢の関節腔内に0.2mL/kgの容量で投与した。

ギプス除去後、0、2、8、14、21日目に関節拘縮の指標として、関節可動域を最大伸展角度と最大屈曲角度の差から求めた。

〈結果〉

コントロール群では 21 日目まで関節可動域はほぼ一定の値を示したのに対し、ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg「サワイ」及び標準製剤投与群では関節可動域の増加傾向を示し、21 日目では 0 日目に比較して有意な関節可動域の増加が認められ、関節拘縮抑制作用を示した。また、両製剤の間に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg「サワイ」と標準製剤は同等の薬理作用を有するものと判断した。



* : $p < 0.05$ vs 0 日目 (ギプス除去後)
(ヒアルロン酸Na関節注25mg「サワイ」及び標準製剤:n=6、コントロール:n=8)

(インタビューフォームより)

3

なし

4

(1) 関節拘縮改善作用

実験的関節拘縮モデル (ウサギ) の関節可動域を改善し、関節拘縮を抑制した。

日本白色種雄性家兎 30 匹を 1 群 10 匹とし、ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg「日新」群 (以下、試験製剤群)、標準製剤群、生理食塩液群の 3 群に分け、試験に供した。

家兎の右後肢膝関節を伸展位でギプス固定し、14 日目にギプスを除去した。ギプス除去直後から 3 日間隔で、固定側の膝関節腔内に各製剤を 0.1mL/kg 投与し、2、8、14、21 日目に関節可動域を測定した。

その結果、ギプス除去 2 日後から試験製剤群と標準製剤群において屈曲角度の増加が認められた。Student の t 検定による統計解析の結果、試験製剤群、標準製剤群ともに生理食塩液群との間で、ギプス除去 2 日後において 5%、8、14 日後において 1% の危険率で有意差が認められた。また、両製剤間にはいずれにおいても有意差は認められなかった。

(2) 疼痛抑制作用

ブラジキニン誘発実験的関節疼痛モデル (ラット) に対し、滑膜等に存在する痛覚受容器を被覆し、発痛物質の作用を抑制し、鎮痛効果を示した。

SD 系雄性ラット 30 匹を 1 群 10 匹とし、ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg「日新」群 (以下、試験製剤群)、標準製剤群、生理食塩液群の 3 群に分け、試験に供した。

ラットの右後肢膝関節腔内に各製剤を 0.05mL 投与し、投与後 0 (同時投与)、0.5、6、24、48、72 時間後に 2.7 μ M

ブラジキニンを 0.05mL 投与し、このときの歩行状態を判定基準に従い評点し、疼痛に対する抑制効果を比較検討した。

その結果、薬剤投与直後から、試験製剤群と標準製剤群において、ブラジキニン誘発疼痛に対する抑制作用が認められた。

Student の t-検定による統計解析の結果、試験製剤群、標準製剤群ともに、生理食塩液群に対して、薬剤投与直後から 1%の危険率で有意差が認められた。また、両製剤間にはいずれにおいても有意差は認められなかった。

(インタビューフォームより)

5 <参考>

関節可動域増加作用及び疼痛抑制作用

雄性ウサギ実験的変形性関節症モデル（1群 10匹）におけるヒアルロン酸 Na 関節注 25mg「トーフ」及び標準製剤（注射剤、0.1mL/kg）の膝関節可動域の増加作用、及び雄性ラット実験的関節疼痛モデル（1群 10匹）におけるヒアルロン酸 Na 関節注 25mg「トーフ」及び標準製剤（注射剤、0.05mL）の疼痛抑制作用を比較検討した。

本剤及び標準製剤は、いずれも関節拘縮改善作用及び関節疼痛抑制作用を示し、生物学的に同等であると判断された。

6 <参考>

ヒアロス関節注 25mg

生物学的同等性試験において、本剤は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

イヌ尿酸関節疼痛モデルを用いて、本剤 1 シリンジ (2.5mL、精製ヒアルロン酸ナトリウムとして 25mg) 及び標準製剤の関節疼痛抑制作用における生物学的同等性を検討した。イヌの膝関節腔内に本剤及び標準製剤を投与し、30分後に尿酸塩結晶を投与、その後 1 時間ごとに 6 時間まで投与肢の負重測定及び跛行観察を行った結果、統計学的に本剤及び標準製剤との差はなく、イヌ尿酸関節疼痛モデルにおける関節疼痛抑制作用は生物学的に同等であった。

ウサギ膝関節の装具固定によるモデルを用いて、本剤及び標準製剤の関節軟骨変性及び関節拘縮に対する抑制作用を検討した。固定開始時より週 2 回、5 週間本剤及び標準製剤を 0.1mL/kg の割合で膝関節腔内に投与し、週 1 回関節可動域の測定、投与終了後膝関節を解剖し、関節軟骨及び滑膜組織について病理組織学的検査を行った結果、統計学的に本剤及び標準製剤との差はなく、ウサギ膝関節の装具固定によるモデルにおける関節軟骨変性抑制作用及び関節拘縮抑制作用は生物学的に同等であった。

7<参考>

1) 関節軟骨に対する作用

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。

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)

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。

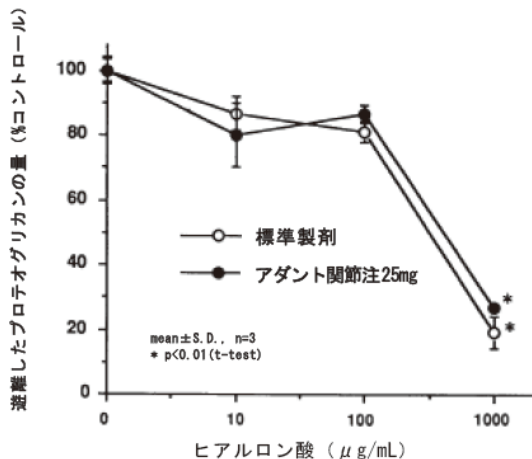


図 軟骨細胞によるプロテオグリカンの遊離に対するヒアルロン酸の影響

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。

2) 関節可動域の改善作用

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。

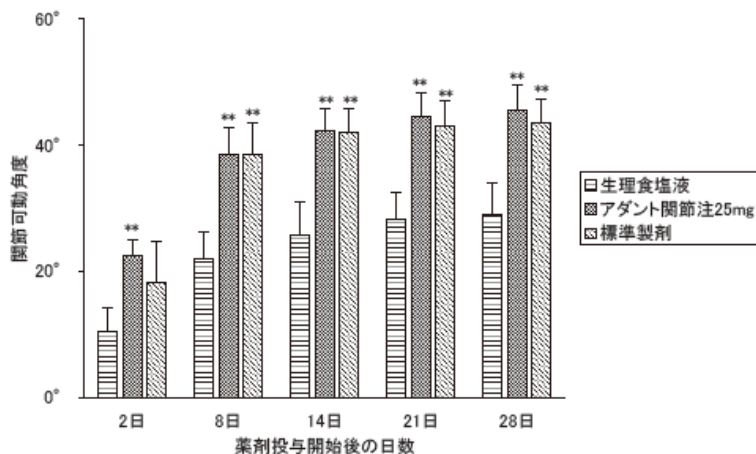


図 関節可動角度の改善効果

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) 痛抑制作用

イヌを用いた尿酸塩結晶誘発膝関節痛に対し、抑制作用が認められた。

(インタビューフォームより)

8 <参考>

(1) 関節拘縮改善作用

ウサギを用いた実験で長期間固定による後足膝関節可動域の低下に対し、ヒカミロンディスポ関節注 25mg 及び標準製剤はともに有意な改善作用が認められた。また両製剤間において、有意な差は認められなかった。

(2) 疼痛抑制作用

ラットのブラジキニン誘発疼痛に対し、ヒカミロンディスポ関節注 25mg 及び標準製剤はともに有意な抑制作用を示した。また両製剤間において、有意な差は認められなかった。

9 <参考>

1. ウサギ固定関節モデルを用いた薬効薬理による生物学的同等性試験

ウサギ固定関節モデルにおける関節拘縮ならびに軟骨変性に対する効果は、ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」と先発品投与群間には有意差が認められなかったことから、ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」及び先発品は同等の効果を有することが明らかとなった。

2. イヌ関節疼痛モデルを用いた薬効薬理による生物学的同等性試験

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」投与群及び先発品投与群では陰性対照群と比較して負重率の低下抑制及び跛行の悪化の抑制が観察され、関節疼痛の発生の抑制が認められ、これらの両抑制効果は陰性対照群と比較して統計的に有意差が認められた。また、この抑制効果はヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「NP」および先発品の両投与群間で有意差が認められず、同等の効果であることが確認された。

(社内資料より)

10 なし	11 なし
----------	----------

12 <参考>

(1) 疼痛抑制作用

ヒアルロン酸 Na 関節注 25mg シリンジ「テバ」(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。

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「テバ」	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「テバ」(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。

<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「テバ」	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

(インタビューフォームより)

13 <参考>

(1) 膝関節疼痛に対する作用

ビーグル犬膝関節疼痛モデル（1群3匹）におけるヒアルロン酸 Na 関節注 25 mg シリンジ「トーワ」と標準製剤（注射液、25 mg）の左右後肢にかかる体重の負荷量並びに跛行の程度を比較検討した。

本剤及び標準製剤は、ブラジキニン誘発膝関節疼痛を抑制し、両剤の作用は同程度であると考えられた。

(2) 固定膝関節に対する作用

ウサギ固定膝関節モデル（1群10匹）におけるヒアルロン酸 Na 関節注 25 mg シリンジ「トーワ」と標準製剤（注射液、25 mg）の左右後肢膝関節可動域を比較検討した。

本剤及び標準製剤は、ギプス固定による膝関節の拘縮に対する改善作用を示し、両剤の作用においても有意差は認められなかった。

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法（純度試験）】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) スベニールディスポ関節注 25mg／バイアル関節注 25mg（製造販売元：中外製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2017年1月改訂、第10版）
- 2) アルツ関節注 25mg／ディスポ関節注 25mg（製造販売元：生化学工業株式会社）医薬品インタビューフォーム（2016年8月改訂、第12版）