

ヒアルロン酸ナトリウム

資料3-1	成分情報等	p. 3
資料3-2	関係医学会・医会見解	p. 11
参考資料1	医薬品インタビューフォーム	p. 17
参考資料2	2006 ドライアイ診断基準	p. 39
参考資料3	医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品への利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書	p. 43
参考資料4	平成24年6月14日付け薬食審査発0614第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	p. 51

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-1.1、H28-1.2	
要望内容	成分名 (一般名)	ヒアルロン酸ナトリウム
	効能・効果	H28-1.1：ドライアイ・角膜保護 H28-1.2：目の次の症状の緩和：乾き（涙液補助）、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、なみだ目、まぶしさ、目やに、充血
医療用医薬品の情報	販売名	ヒアレイン点眼液 0.1% 他 (投与経路：点眼) (剤形：水性点眼剤)
	効能・効果	下記疾患に伴う角結膜上皮障害 ・シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の内因性疾患 ・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患
	用法・用量	1回1滴、1日5～6回点眼し、症状により適宜増減する。 なお、通常は0.1%製剤を投与し、重症疾患等で効果不十分の場合には、0.3%製剤を投与する。
	会社名	参天製薬株式会社 他

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	<ul style="list-style-type: none"> ・2006年7月21日（販売名変更による） [注] ・1995年1月20日（旧販売名：ヒアレイン0.1）
	再審査期間	4年（1995年1月20日～1999年1月19日）
	再審査結果 通知日	2003年3月26日
	再審査結果	薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない（効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない）。
	開発の経緯 ¹⁾	<p>本剤は、鶏冠から分離抽出された精製ヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする点眼剤である。精製ヒアルロン酸ナトリウムは角結膜上皮障害に対する薬理作用を有することが見出され、ヒアレイン0.1、ヒアレインミニ0.1、ヒアレインミニ0.3は、角結膜上皮障害治療用点眼剤として開発され、有用性が認められた。このことから、1995年1月に承認され発売に至り、2003年再審査が終了している。2006年12月、ヒアレイン0.1、ヒアレインミニ0.1、ヒアレインミニ0.3は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成16年6月2日付薬食発第0602009号）」に基づき、それぞれ販売名をヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%に変更した。</p>
治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ① 角膜の創傷に優れた治癒促進効果を示す。 ② 保水性にとみ、涙液層の安定性を増加させる。 ③ 眼球乾燥症候群（ドライアイ）、コンタクトレンズ装用等に伴う角結膜上皮障害を改善する。 ④ 副作用発現率は、1.76%（74/4,208例）であった【承認時までの調査：3.10%（13/420例）、使用成績調査：1.61%（61/3,788例）】。 	

	<p>安全性に関する情報(添付文書より)</p>	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容：該当しない</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当しない 併用注意：該当しない</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="609 656 1295 831"> <tr> <td data-bbox="609 656 983 757">重大な副作用</td> <td data-bbox="983 656 1295 757">高頻度（5%以上）の副作用</td> </tr> <tr> <td data-bbox="609 757 983 831">該当なし</td> <td data-bbox="983 757 1295 831">該当なし</td> </tr> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	該当なし	該当なし
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用					
該当なし	該当なし					
	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p>	<p>該当なし</p>				
	<p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p>該当なし</p>				
<p>推定使用者数等</p>	<p>不明</p> <p><一般用医薬品市場 年間販売金額・販売個数> 一般用及び涙液タイプ目薬：販売金額 525 億円、10,600 万個 [推定方法] (株) インテージ SDI データ 2015.4~2016.3</p>					
<p>同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について</p>	<p>別添のとおり</p>					
<p>関連するガイドライン等</p>	<p>① 2006 年ドライアイ診断基準²⁾ (2016 年改訂中) ② 医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品への利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書³⁾</p>					
<p>その他</p>	<p>ヒアルロン酸ナトリウムは、平成 24 年 6 月 7 日に開催された薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会において「スイッチ候補成分」として妥当(ただし、条件付)と判断された成分である^{3) 4)}。</p>					

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ H28-1.1 の効能・効果：OTC とすることは否。
- ・ H28-1.2 の効能・効果：OTC とすることは可。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

- ・ ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感 (張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ) は効能効果から除外すべき。
- ・ 当該点眼液には一定量の防腐剤 (ベンザルコニウム塩化物) が含有されている。防腐剤による薬剤性障害を回避できるように、防腐剤非含有製剤もしくはベンザルコニウム塩化物を含まない製剤であることが望ましい。
- ・ 一週間程度使用しても改善が認められない場合は、眼科医を受診することを薬剤師が勧奨すべき。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) ヒアレイン点眼液 0.1%/ヒアレイン点眼液 0.3%/ヒアレインミニ点眼液 0.1%/ヒアレインミニ点眼液 0.3% 医薬品インタビューフォーム
- 2) 2006 ドライアイ診断基準, あたらしい眼科 24(2): 181~184, 2007
- 3) 医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品への利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書, 公益社団法人日本薬学会 (平成 23 年 3 月)
- 4) 平成 24 年 6 月 14 日付け薬食審査発 0614 第 3 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について」

		医療用医薬品		一般用医薬品	
販売名	ヒアレイン点眼液0.1%	ムコスタ点眼液UD2%	ジクアス点眼液3%	眼科用薬承認基準(人工涙液)	
薬効群	角結膜上皮障害治療用点眼剤	ドライアイ治療剤 (ムチン産生促進剤)	ドライアイ治療剤 (ムチン/水分分泌促進点眼剤)	眼科用薬	
成分分量(1mL中)	精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg	レハミピド 20mg	ジクアホソルナトリウム 30mg	アミノエチルスルホン酸 0.1% コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 0.5% 無機塩類 等	
剤形	水性点眼剤	水性懸濁点眼剤	水性点眼剤	点眼剤	
効能効果	下記疾患に伴う角結膜上皮障害 ・シエーグレン症候群、ステイブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群(ドライアイ)等の内因性疾患 ・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ着用等による外因性疾患	ドライアイ (効能・効果に関連する使用上の注意) 涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。	ドライアイ (効能・効果に関連する使用上の注意) 涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。	目の疲れ、涙液の補助(目のかわき)、ハードコンタクトレンズ又はソフトコンタクトレンズを装着していると多量の不快感、目のかすみ(目やに)	
用法用量	1回1滴、1日5～6回点眼し、症状により適宜増減する。なお、通常は0.1%製剤を投与し、重症疾患等で効果不十分の場合には、0.3%製剤を投与する。	通常、1回1滴、1日4回点眼する。	通常、1回1滴、1日6回点眼する。	1日3～6回の範囲で点眼するものとし、1回の滴数は1～3滴の範囲内で滴数を明記すること	
備考	0.3%製剤は0.1%製剤と同一効能				



**2016年6月改訂(第13版、日本薬局方新規収載に伴う改訂)
*2013年7月改訂

日本標準商品分類番号

871319

角結膜上皮障害治療用点眼剤

**日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液

ヒアレイン®点眼液0.1% ヒアレイン®ミニ点眼液0.1%
ヒアレイン®点眼液0.3% ヒアレイン®ミニ点眼液0.3%
Hyalein® ophthalmic solution Hyalein® Mini ophthalmic solution

	ヒアレイン点眼液0.1%	ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
承認番号	21800AMX10517000	22200AMX00735000	21800AMX10518000	21800AMX10519000
薬価収載	2006年12月	2010年11月	2006年12月 健保等一部限定適用	
販売開始	1995年6月	2010年11月	1995年6月	
再審査結果	2003年3月	—	2003年3月	

貯法：気密容器、室温保存
使用期限：ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%
外箱及びラベルに記載（3年）
ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%
外箱、アルミビロー及び容器に記載（3年）



【組成・性状】

販売名	ヒアレイン点眼液0.1%	ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
有効成分	精製ヒアルロン酸ナトリウム			
含量(1mL中)	1mg	3mg	1mg	3mg
添加物	イブシロン-アミノカブロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤		イブシロン-アミノカブロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、pH調節剤	
pH	6.0~7.0			
浸透圧比	0.9~1.1			
性状	無色澄明、粘稠性のある無菌水性点眼剤			

副作用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。

種類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症		眼瞼炎、眼瞼皮膚炎	—
眼		そう痒感、刺激感、結膜炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感	眼脂、眼痛

2. 適用上の注意

- 投与経路：点眼用のみ使用すること。
- 投与時：
 - 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。
 - 使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てるよう指導すること（開封時の容器破片除去のため）。
（ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%のみ）
 - 開封後は1回きりの使用とするよう指導すること。
（ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%のみ）
 - ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用しないよう指導すること。
（ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%のみ）

【効能・効果】

下記疾患に伴う角結膜上皮障害
・シェーグレン症候群、ステイブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の内因性疾患
・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患
（ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%の保険請求については、シェーグレン症候群又はステイブンス・ジョンソン症候群に伴う角結膜上皮障害に限る）

【用法・用量】

1回1滴、1日5~6回点眼し、症状により適宜増減する。なお、通常は0.1%製剤を投与し、重症疾患等で効果不十分の場合には、0.3%製剤を投与する。

【使用上の注意】

1. 副作用

承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例4,208例中、副作用が認められたのは74例(1.76%)であった。主な副作用は眼瞼そう痒感19件(0.45%)、眼刺激感15件(0.36%)、結膜充血10件(0.24%)、眼瞼炎7件(0.17%)等であった。（再審査終了時）

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人男子(6名)の片眼に1日目0.1%、2日目0.5%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日5回点眼し、3日目より0.5%点眼液を1日13回7日間点眼した。点眼開始前、3日目、9日目(最終日)及びその翌日の血清中ヒアルロン酸濃度を測定した。その結果、全ての被験者における全測定時点で点眼前と同様に定量限界(10 µg/mL)以下であった。(本剤が承認されている濃度は0.1%及び0.3%である。)

2.動物における眼組織内移行²⁾

(参考：ウサギ)

ウサギ正常角膜上に0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液50μLを1回点眼したとき、外眼部組織(眼球結膜、外眼筋、強膜)に高い放射能が検出され、特に眼球結膜では8時間後まで検出された。角膜では30分後にわずかに検出されただけであった。

一方、上皮剥離したウサギ角膜上に0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を同様に点眼したとき、正常角膜に比し、点眼1時間後において角膜及び房水に高い放射能が検出された。

[臨床成績]

二重盲検試験を含む臨床試験で、眼球乾燥症候群(ドライアイ)、シェーグレン症候群、コンタクトレンズ装用等種々の原因に伴う角結膜上皮障害患者に対する成績は次のとおりである。

製 剤	改善率(%) [改善以上]
ヒアレイン点眼液0.1%	67.5(83/123) ⁶⁾⁻⁸⁾
ヒアレイン点眼液0.3%	64.6(51/79) ⁷⁾⁻¹⁰⁾
ヒアレインミニ点眼液0.1%	52.1(75/144) ⁹⁾⁻¹¹⁾
ヒアレインミニ点眼液0.3%	76.0(38/50) ⁹⁾⁻¹²⁾

[薬効薬理]

1.作用機序

ヒアルロン酸ナトリウムはフィブロネクチンと結合し、その作用を介して上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる¹¹⁾⁻¹²⁾。また、その分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す¹³⁾。

2.角膜創傷治癒促進作用¹⁴⁾

外科的に角膜上皮下の基底膜まで剥離したウサギ角膜上皮剥離モデルに対し、0.1~0.5%ヒアルロン酸ナトリウムを点眼したとき、剥離24時間後より基剤点眼群と比較し有意な創傷面積の減少が認められた。

3.角膜上皮伸展促進作用¹⁵⁾

ウサギ摘出角膜片の培養系において、ヒアルロン酸ナトリウムは対照群(培養液のみ)と比較して有意に角膜上皮細胞層の伸展を促進した。

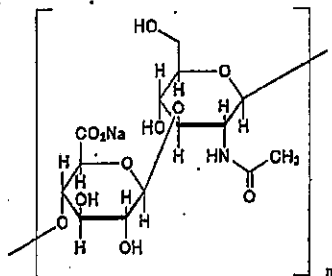
4.保水作用¹⁶⁾

0.1%~1.0%ヒアルロン酸ナトリウム溶液を寒天平板に滴下したとき、水分蒸発による寒天重量の減少を濃度依存的に抑制した。

[有効成分に関する理化学的知見]

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

構造式：



分子式：(C₁₄H₂₂NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量50万~149万

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。

[包 装]

ヒアレイン点眼液0.1%：

プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本、
5mL×50本

ヒアレイン点眼液0.3%：

プラスチック点眼容器 5mL×10本、5mL×50本

ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%：

プラスチック点眼容器 0.4mL×100本、0.4mL×500本

[主要文献及び文献請求先]

<主要文献>

- 1)ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験、参天製薬株式会社社内資料 [51601]
- 2)ヒアルロン酸ナトリウム(HA)の白色ウサギにおける眼内移行、
参天製薬株式会社社内資料 [51614]
- 3)榛村重人他：あたらしい眼科 10, 611(1993) [51603]
- 4)濱野 孝他：あたらしい眼科 10, 627(1993) [51606]
- 5)糸井素純他：あたらしい眼科 10, 617(1993) [51607]
- 6)濱野 孝他：日本コンタクトレンズ学会誌 36, 57(1994) [51610]
- 7)角膜上皮障害に対するヒアルロン酸点眼液の臨床効果-至適濃度の検討-、参天製薬株式会社社内資料 [51602]
- 8)北野周作他：日本眼科紀要 44, 487(1993) [51605]
- 9)北野周作他：あたらしい眼科 10, 603(1993) [51608]
- 10)重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性および安全性、参天製薬株式会社社内資料 [62493]
- 11)M. Nakamura et al. : J. Cellular Physiol., 159, 415(1994) [51599]
- 12)M. Nakamura et al. : Current Eye Res., 13, 385(1994) [51600]
- 13)M. Nakamura et al. : Cornea 12, 433(1993) [51598]
- 14)中村雅胤他：日本眼科紀要 46, 1256(1995) [51653]
- 15)M. Nakamura et al. : Current Eye Res., 11, 981(1992) [51597]

<文献請求先・製品に関するお問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19
TEL 0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 参天製薬株式会社
* 大阪市北区大深町4-20

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	公益財団法人 日本眼科学会	
要望番号	H28-1.1、H28-1.2	
要望内容	成分名 (一般名)	ヒアルロン酸ナトリウム
	効能・効果	H28-1.1：ドライアイ・角膜保護 H28-1.2：目の次の症状の緩和：乾き（涙液補助）、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、なみだ目、まぶしさ、目やに、充血

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

スイッチOTC化の妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>「ドライアイ・角膜保護」(H28-1.1) の効能・効果に関しては問題があると考えますが、H28-1.2 の効能・効果に関しては特段の問題はないと考えます。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>本成分のスイッチOTC化の可否については、これまでも規制当局より見解を求められているところです。</p> <p>その中で、「ドライアイ」を効能・効果としたスイッチOTC製剤については、ドライアイという疾患が眼科医により適切かつ継続的な診察が不可欠であるという理由からスイッチOTC化は不適であるという見解を既に提出しており、その見解に関しては現在も変わることはありません。</p> <p>その後、我々の見解を踏まえて日本薬学会がまとめた意見書の中で、本成分のスイッチOTC製剤の対象が涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼液が奏功する程度の目の乾きの症状であることが示されたことから、我々としてもそのような効能・効果であればスイッチOTC化に大きな問題はないとの見解を提出しており、この見解に関しても現在で変わるものではありません。</p> <p>以上のことより、H28-1.1については「ドライアイ・角膜保護」の効能・効果は、その対象者を消費者、薬剤師が判断する事は困難</p>
--------------	--

	<p>であり医師による適切な診断、治療機会を損なう可能性を有する点において問題があると考えます。</p> <p>一方で、H28-1.2の効能・効果については、涙液補助を目的とした人工涙液の効能・効果の範疇であると考えるので、スイッチ OTC 化に特段の問題はないと考えます。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>①一週間程度使用しても改善が認められない場合は、眼科医を受診することを薬剤師が勧奨する。</p> <p>②点眼液に配合される防腐剤による薬剤性障害の回避に考慮した製剤とする。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>①については、眼科治療対象となるドライアイ患者の抽出に必須であると考えます。</p> <p>②については、本製品の使用対象の背景から、薬剤性の角膜障害リスクがあり、点眼液に配合される防腐剤の種類によっては眼に対して障害を引き起こすことが知られていることから、防腐剤非含有製剤もしくはベンザルコニウム塩化物を含まない製剤である事が望ましいと考えます。</p> <p>3. その他 特になし。</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	公益社団法人 日本眼科医会	
要望番号	H28-1.1	
要望内容	成分名 (一般名)	ヒアルロン酸ナトリウム
	効能・効果	ドライアイ・角膜保護

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について スイッチ OTC 化は認められない。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 ドライアイは医師の診療が必要な疾患である。また角膜保護は治療行為にあたるため、この適応での OTC 化は認められない。 当該点眼液には一定量の防腐剤（塩化ベンザルコニウム）が含有されている。当該点眼液は角膜上皮障害が発症した場合に使用されることが多いが、角膜上皮細胞のバリアー機能が破綻し、点眼薬に含まれている防腐剤が角膜実質層に通常より相当多量に移行するため、つけすぎによりその毒性が増大して発揮される可能性がある。</p> <p>眼科医療機関での診察を受けないで、当該点眼液を角膜保護目的に使用すると、失明に至る危険性のある角膜潰瘍等の重篤な角膜感染症による眼痛を緩和してしまう。角膜感染症の患者が眼科医療機関を受診する機会を遅らせることにつながり、失明に至る危険性が非常に高まる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 、 〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p>
-----------------------	--

備考	
----	--

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	公益社団法人 日本眼科医会	
要望番号	H28-1.2	
要望内容	成分名・ (一般名)	ヒアルロン酸ナトリウム
	効能・効果	目の次の症状の緩和：乾き（涙液補助）、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、なみだ目、まぶしさ、目やに、充血

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について スイッチ OTC 化を容認する。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 スイッチ OTC 化には問題が残るが、下記留意事項を遵守することで、容認する。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 当該点眼液には一定量の防腐剤（塩化ベンザルコニウム）が含有されている。当該点眼液は角膜上皮障害が発症した場合に使用されることが多いが、角膜上皮細胞のバリアー機能が破綻し、点眼薬に含まれている防腐剤が角膜実質層に通常より相当多量に移行するため、つけすぎによりその毒性が増大して薬剤性角膜障害が発症する可能性がある。よって、防腐剤を含有しないことが望ましい。</p> <p>使用後 1 週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、0.1%から 0.3%に変更し引き延ばすことなく、速やかに薬剤師が眼科医への受診を勧奨することを要件とすることで、漫然とした使用による重篤な合併症等の防止を図りたい。</p> <p>また、コンタクトレンズには防腐剤を吸着する性質があるため、コンタクトレンズを装着中の点眼は認められない。効能・効果の「ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）」</p>
-----------------------	--

	<p>の箇所は削除すべきである。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 漫然とした使用による防腐剤の副作用発現を減らし、重篤な角膜感染症の患者が眼科医療機関を受診する機会を遅らせることを防ぐためである。</p> <p>3. その他</p>
備考	

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

角結膜上皮障害治療用点眼液
 日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
ヒアレイン点眼液0.1% ヒアレインミニ点眼液0.1%
ヒアレイン点眼液0.3% ヒアレインミニ点眼液0.3%
 Hyalain[®]ophthalmic solution Hyalain[®]Mini ophthalmic solution

剤形	点眼剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	ヒアレイン点眼液 0.1%: 1mL中精製ヒアルロン酸ナトリウムA1mg含有 ヒアレイン点眼液 0.3%: 1mL中精製ヒアルロン酸ナトリウムA3mg含有 ヒアレインミニ点眼液0.1%: 1mL中精製ヒアルロン酸ナトリウムA1mg含有 ヒアレインミニ点眼液0.3%: 1mL中精製ヒアルロン酸ナトリウムA3mg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	製造販売承認年月日 2006年7月21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)	発売年月日 1995年6月12日
製造標準収載・発売年月日	2010年7月15日	2010年11月19日	2010年11月29日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 参天製薬株式会社		
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL: 0120-921-839 06-6321-7056 受付時間: 9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/		

本IFは2016年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> 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てきたことを受けて、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を配慮して、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が審査・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、効率的な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、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判、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。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相当のものとす。

目次

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
2. 一般名	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)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確証試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	5
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
8. 溶出性	5
9. 生物学的試験法	5
10. 製剤中の有効成分の確証試験法	6
11. 製剤中の有効成分の定量法	6
12. 力価	6
13. 注入する可能性のある夾雑物	6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
15. 刺激性	6
16. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
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	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	20
4. 分布	20
5. 代謝	22
6. 排泄	23
7. トランスポートに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23
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	24
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	24
8. 副作用	24
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦・産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
13. 過量投与	28
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	29
16. その他	29
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	30

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充するとの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「医薬品インタフェーフオーム記載要領 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、電子媒体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所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタフェーフオーム作成の手引き」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の有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ついては、IFが改訂されるまでは、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「主な外国での発症状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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があくまで添付文書を補充する情報資料であり、今後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)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、薄冠から抽出された精製ヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする点眼剤である。精製ヒアルロン酸ナトリウムは角膜上皮障害に対する薬理作用を有することが見出され、ヒアレイン0.1、ヒアレインミニ0.1、ヒアレインミニ0.3は、角膜上皮障害治療用点眼剤として開発され、有用性が認められた。このことから、1995年1月に承認され発売に至り、2003年再審査が終了している。2006年12月、ヒアレイン0.1、ヒアレインミニ0.1、ヒアレインミニ0.3は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について(平成16年6月2日付薬食発第0602009号)」に基づき、それぞれ販売名をヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%に変更した。また、ヒアレイン点眼液0.3%は2010年7月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 角膜の創傷に優れた治癒促進効果を示す。
(W-2-(2)薬効を裏付ける試験成績の項参照)
2. 保水性にとみ、涙液層の安定性を増加させる。
(W-2-(2)薬効を裏付ける試験成績の項参照)
3. 眼球乾燥症候群(ドライアイ)、コンタクトレンズ装着等に伴う角膜結膜上皮障害を改善する。
(V-3-(2)臨床効果の項参照)
4. 副作用発現率は、1.76%(74/4,208例)であった【承認時までの調査：3.10%(13/420例)、使用成績調査：1.61%(61/3,788例)】。
(Ⅷ-8 副作用の項参照)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国産誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
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	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

X I. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

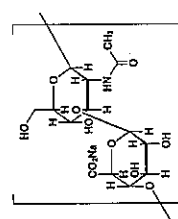
X III. 備考

1. その他の関連資料	35
-------------	----

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 ヒアレイン®点眼液0.1%
 ヒアレイン®点眼液0.3%
 ヒアレイン®ミニ点眼液0.1%
 ヒアレイン®ミニ点眼液0.3%
- (2) 洋名
 Hyalein® ophthalmic solution 0.1%
 Hyalein® ophthalmic solution 0.3%
 Hyalein® Mini ophthalmic solution 0.1%
 Hyalein® Mini ophthalmic solution 0.3%
- (3) 名称の由来
 ヒアルロン酸を意味する「ヒア」と角結膜を潤すという意味で「レイン(雨)」を組み合わせた。

- (1) 和名 (命名法)
 精製ヒアルロン酸ナトリウム(JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
 Purified Sodium Hyaluronate (JAN)
- (3) スズム
 不明



- 分子式: $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$
 分子量: 平均分子量 50 万 ~ 149 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)

DE-069

9067-32-7

6. 慣用名、別名、略号、
 記号番号

7. CAS登録番号

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外觀・性状
 白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。
- (2) 溶解性

溶媒	局方の溶解性表現
水	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない
アセトン	ほとんど溶けない
エーテル	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 ~ 24.9 (dL/g)
 分子量: 平均分子量 50 万 ~ 149 万

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験 長期 保存試験	保存条件 室温 15℃	保存期間 24か月 12か月	保存形態 ガラス瓶 ガラス瓶	結果 変化なし 変化なし
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	--------------------

日馬「精製ヒアルロン酸ナトリウム」による

日馬「精製ヒアルロン酸ナトリウム」による

3. 有効成分の確認試験法

4. 有効成分の定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形:水性点眼剤

規格:

ヒアレイン点眼液0.1%	1mL中に精製ヒアルロン酸ナトリウム1mgを含有する。
ヒアレインミニ点眼液0.1%	1mL中に精製ヒアルロン酸ナトリウム3mgを含有する。
ヒアレイン点眼液0.3%	1mL中に精製ヒアルロン酸ナトリウム1mgを含有する。
ヒアレインミニ点眼液0.3%	1mL中に精製ヒアルロン酸ナトリウム3mgを含有する。

性状:無色澄明の粘稠性のある液である。

(3) 製剤の物性

動粘度:

ヒアレイン点眼液0.1%	3.0~4.0mm ² /s(30±0.1℃)
ヒアレインミニ点眼液0.1%	3.0~4.0mm ² /s(30±0.1℃)
ヒアレイン点眼液0.3%	17~30mm ² /s(30±0.1℃)
ヒアレインミニ点眼液0.3%	17~30mm ² /s(30±0.1℃)

(4) 識別コード

包装を識別する情報:

ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3% キャップ天面に濃度表示あり
ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3% 本体およびラベルの色を区別

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH:6.0~7.0

浸透圧比:0.9~1.1

(6) 無菌の有無

無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ヒアレイン点眼液0.1%	1mL中に精製ヒアルロン酸ナトリウム1mgを含有する。
ヒアレインミニ点眼液0.1%	1mgを含有する。
ヒアレイン点眼液0.3%	1mL中に精製ヒアルロン酸ナトリウム3mgを含有する。
ヒアレインミニ点眼液0.3%	3mgを含有する。

(2) 添加物

ヒアレイン点眼液 0.1%、ヒアレイン点眼液 0.3%

添加物として、イブシロン-アミノカプロン酸(緩衝剤)、エチトランナトリウム水和物(安定化剤)、プロピレングリコール(等張化剤)、塩化ナトリウム(等張化剤)、ベンザルコニウム塩化物(防腐剤)、pH調節剤を含有する。

ヒアレインミニ点眼液 0.1%、ヒアレインミニ点眼液 0.3%

添加物として、イブシロン-アミノカプロン酸(緩衝剤)、エチトランナトリウム水和物(安定化剤)、塩化カリウム(等張化剤)、塩化ナトリウム(等張化剤)、pH調節剤を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に對する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤	保存条件		保存期間	保存形態	結果
		温度	湿度			
長期保存試験	ヒアレイン点眼液0.1%	25℃、60%RH	60℃	36か月	最終製品(箱入り)	変化なし ^{※1}
	ヒアレイン点眼液0.3%					
	ヒアレインミニ点眼液0.1%					
	ヒアレインミニ点眼液0.3%					
	ヒアレインミニ点眼液0.1%					
	ヒアレインミニ点眼液0.3%					
苛酷試験	ヒアレイン点眼液0.1%	25℃、1000lx	60℃	27日間	アルミビロー包装	動粘度の低下がみられた ^{※2}
	ヒアレイン点眼液0.3%					
	ヒアレインミニ点眼液0.1%					
	ヒアレインミニ点眼液0.3%					
	ヒアレインミニ点眼液0.1%					
	ヒアレインミニ点眼液0.3%					
加速試験	ヒアレイン点眼液0.1%	40℃、75%RH	室温、800lx	6か月	最終製品(箱入り)	変化なし ^{※1}
	ヒアレイン点眼液0.3%					
	ヒアレインミニ点眼液0.1%					
	ヒアレインミニ点眼液0.3%					
	ヒアレインミニ点眼液0.1%					
	ヒアレインミニ点眼液0.3%					

※1 測定項目:性状、濁度試験、浸透圧比、動粘度、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

※2 測定項目:性状、濁度試験、浸透圧比、動粘度、pH、不溶性異物、含量

※3 測定項目:性状、濁度試験、pH、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

—

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果
 下記疾患に伴う角結膜上皮障害
 ・シェーグレン症候群、ステイブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群
 (ドライアイ)等の内因性疾患
 ・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患
 (ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%の保険請求につ
 いては、シェーグレン症候群又はステイブンス・ジョンソン症候群に伴う角
 結膜上皮障害に限る)

2. 用法及び用量
 1回1滴、1日5～6回点眼し、症状により適宜増減する。
 なお、通常は0.1%製剤を投与し、重症疾患等で効果不十分の場合には、
 0.3%製剤を投与する。

3. 臨床成績
 (1) 臨床データパッケージ
 該当しない
 (2) 臨床効果
 国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。
 二重盲検試験を含む臨床試験で、眼球乾燥症候群(ドライアイ)、シェ
 ーグレン症候群、コンタクトレンズ装用等種々の原因に伴う角結膜上皮
 障害患者に対する成績は次のとおりであった。

製剤	改善率(%) [改善以上]
ヒアレイン点眼液0.1%	67.5(83/123) (1997)
ヒアレイン点眼液0.3%	64.6(51/79) (19)
ヒアレインミニ点眼液0.1%	52.1(75/144) (1997)
ヒアレインミニ点眼液0.3%	76.0(38/50) (9)

- 1) 角結膜上皮障害に対するヒアルロン酸点眼液の臨床効果一至適濃
 度の検討一 社内資料【51602】
 2) 藤村重人他:あたらしい眼科 10,611(1993)【51603】
 3) 北野周作他:日本眼科紀要 44,487(1993)【51605】
 4) 濱野孝他:あたらしい眼科 10,627(1993)【51606】
 5) 糸井素純他:あたらしい眼科 10,617(1993)【51607】
 6) 北野周作他:あたらしい眼科 10,603(1993)【51608】
 7) 濱野孝他:日本コンタクトレンズ学会誌 36,57(1994)【51610】
 8) 重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の
 有効性および安全性、社内資料【62493】
- (3) 臨床薬理試験
 第I相試験⁹⁾
 健康成人男性(6例)を対象とし1日0.1%、2日0.5%ヒアルロン酸ナ
 トリウム点眼液を1回1滴、1日5回点眼(他眼は無処置)に点眼した結果、
 眼科検査および一般検査で異常は認められなかった。続いて3日目以
 降0.5%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を片眼(他眼は無処置)に1回1滴、
 1時間おきに1日13回7日間連続点眼した結果、眼科検査および一般検
 査で異常は認められなかった。以上の結果より、0.5%濃度までの安全
 性、忍容性に問題のないことが確認された。
 9) 原二郎:ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験 社内資料【51601】
 注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1および0.3%濃度で1回1滴、
 1日5～6回である。

該当しない

該当しない

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液」による

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液」による

該当しない

特になし

Ⅷ-14-2)-(2)、(3)参照

Ⅸ-2-(4)-2) 参照

8. 溶出性

9. 生物学的試験法

10. 製剤中の有効成分の
 確認試験法

11. 製剤中の有効成分の定量法

12. 力価

13. 混入する可能性のある変性物

14. 注意が必要な容器・外觀が
 特殊な容器に関する情報

15. 刺激性

16. その他

(4) 探索的試験

第II相試験¹⁾

ドライアイ等に伴う角結膜上皮障害患者(150例)を対象とし、0.05%、0.1%および0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、4週間(びまん性表層角膜炎の場合は8週間)点眼した結果、臨床至適濃度は0.1%であることが示唆された。
また、角結膜上皮障害を重症度別に層別解析した結果、重症の角結膜上皮障害(角膜上皮欠損)に対しては、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液がより有効である可能性が示された。

注)本剤の承認されている用法・用量は0.1%および0.3%で1回1滴、1日5~6回である。

目的：角結膜上皮障害に対するヒアルロン酸ナトリウム点眼液の至適濃度の検討

試験デザイン	対象	試験方法	主な評価項目																																																								
オープンラベル試験	角結膜上皮障害患者(150例)	0.05%、0.1%および0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、4週間点眼(びまん性表層角膜炎の場合は8週間点眼)	①全般改善度(自覚症状群、他覚所見群)を総合的に判断し判定、②臨床安全度、③有用度(全般改善度、概括安全度から判定) ※1:痒痛、風物感、乾眼感、羞明、かすみ、流涙、眼腫 ※2:びまん性表層角膜炎、角膜上皮欠損、角膜浮腫、角膜細胞浸潤、角膜浮腫、結膜充血																																																								
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>改善</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率(改善以上)</th> <th>Kruskal-WallisのH検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>6</td> <td>16</td> <td>44</td> <td>22/44</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(13.6)</td> <td>(36.4)</td> <td>(100)</td> <td>(50.0)</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>9</td> <td>20</td> <td>43</td> <td>29/43</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(20.9)</td> <td>(46.5)</td> <td>(100)</td> <td>(67.4)</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>7</td> <td>26</td> <td>53</td> <td>33/53</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(13.2)</td> <td>(49.1)</td> <td>(100)</td> <td>(62.3)</td> </tr> </tbody> </table>	改善	悪化	合計	改善率(改善以上)	Kruskal-WallisのH検定	例数	6	16	44	22/44	(%)	(13.6)	(36.4)	(100)	(50.0)	例数	9	20	43	29/43	(%)	(20.9)	(46.5)	(100)	(67.4)	例数	7	26	53	33/53	(%)	(13.2)	(49.1)	(100)	(62.3)	not significant (p=0.5925)																					
改善	悪化	合計	改善率(改善以上)	Kruskal-WallisのH検定																																																							
例数	6	16	44	22/44																																																							
(%)	(13.6)	(36.4)	(100)	(50.0)																																																							
例数	9	20	43	29/43																																																							
(%)	(20.9)	(46.5)	(100)	(67.4)																																																							
例数	7	26	53	33/53																																																							
(%)	(13.2)	(49.1)	(100)	(62.3)																																																							
結果	概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用なし</th> <th>軽度副作用</th> <th>中等度副作用</th> <th>重度副作用</th> <th>合計</th> <th>副作用発現率</th> <th>Kruskal-WallisのH検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>47</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>48</td> <td>2/49</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(95.9)</td> <td>(2.0)</td> <td>(0)</td> <td>(100)</td> <td>(4.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>43</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>43</td> <td>1/44</td> <td>not significant (p=0.7515)</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(97.7)</td> <td>(0)</td> <td>(0)</td> <td>(100)</td> <td>(2.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>53</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>56</td> <td>3/56</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(94.6)</td> <td>(3.6)</td> <td>(1.8)</td> <td>(100)</td> <td>(5.4)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用なし	軽度副作用	中等度副作用	重度副作用	合計	副作用発現率	Kruskal-WallisのH検定	例数	47	1	0	48	2/49		(%)	(95.9)	(2.0)	(0)	(100)	(4.1)		例数	43	0	0	43	1/44	not significant (p=0.7515)	(%)	(97.7)	(0)	(0)	(100)	(2.3)		例数	53	2	1	56	3/56		(%)	(94.6)	(3.6)	(1.8)	(100)	(5.4)									
副作用なし	軽度副作用	中等度副作用	重度副作用	合計	副作用発現率	Kruskal-WallisのH検定																																																					
例数	47	1	0	48	2/49																																																						
(%)	(95.9)	(2.0)	(0)	(100)	(4.1)																																																						
例数	43	0	0	43	1/44	not significant (p=0.7515)																																																					
(%)	(97.7)	(0)	(0)	(100)	(2.3)																																																						
例数	53	2	1	56	3/56																																																						
(%)	(94.6)	(3.6)	(1.8)	(100)	(5.4)																																																						
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用とは言えない</th> <th>使用しない</th> <th>合計</th> <th>有用率(有用以上)</th> <th>Kruskal-WallisのH検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>6</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>44</td> <td>24/44</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(13.6)</td> <td>(40.9)</td> <td>(31.8)</td> <td>(13.6)</td> <td>(100)</td> <td>(54.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>5</td> <td>24</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>43</td> <td>29/43</td> <td>not significant (p=0.8351)</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(11.6)</td> <td>(55.8)</td> <td>(14.0)</td> <td>(2.3)</td> <td>(100)</td> <td>(67.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>6</td> <td>25</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>53</td> <td>31/53</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(11.3)</td> <td>(47.2)</td> <td>(22.6)</td> <td>(18.9)</td> <td>(100)</td> <td>(58.5)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	極めて有用	有用	やや有用	有用とは言えない	使用しない	合計	有用率(有用以上)	Kruskal-WallisのH検定	例数	6	18	14	6	44	24/44		(%)	(13.6)	(40.9)	(31.8)	(13.6)	(100)	(54.5)		例数	5	24	6	1	43	29/43	not significant (p=0.8351)	(%)	(11.6)	(55.8)	(14.0)	(2.3)	(100)	(67.4)		例数	6	25	12	10	53	31/53		(%)	(11.3)	(47.2)	(22.6)	(18.9)	(100)	(58.5)		
極めて有用	有用	やや有用	有用とは言えない	使用しない	合計	有用率(有用以上)	Kruskal-WallisのH検定																																																				
例数	6	18	14	6	44	24/44																																																					
(%)	(13.6)	(40.9)	(31.8)	(13.6)	(100)	(54.5)																																																					
例数	5	24	6	1	43	29/43	not significant (p=0.8351)																																																				
(%)	(11.6)	(55.8)	(14.0)	(2.3)	(100)	(67.4)																																																					
例数	6	25	12	10	53	31/53																																																					
(%)	(11.3)	(47.2)	(22.6)	(18.9)	(100)	(58.5)																																																					

1)角結膜上皮障害に対するヒアルロン酸点眼液の臨床効果一至適濃度の検討一 社内資料【51602】

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用重反成試験 (第II相試験)¹⁾

ドライアイ症状を呈する成人(各群12例)を対象とし、基剤、0.05%、0.1%および0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を単回点眼し、非侵襲的涙液層破壊時間を指標に比較検討した結果、臨床有効濃度は0.1%以上であると考えられた。また、0.1%以上の濃度で点眼後3時間まで作用が持続することが示唆され、1日の点眼回数は5~6回が妥当であると考えられた。

注)本剤の承認されている用法・用量は0.1%および0.3%で1回1滴、1日5~6回である。

目的：ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効濃度および点眼回数決定のための持続時間の検討

試験デザイン	対象	試験方法	主な評価項目
封筒法による臨床薬理試験	新法法(フェノールレッド法、15秒値)で、15mm以下の涙液の少ない成人(各群12例)	基剤、0.05%、0.1%および0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を無作為に4期に分けて1滴を両眼に単回点眼。4期の点眼は1週間以上の間隔をあけて実施。	点眼前、点眼後5、15、30、60、120、180分のNIBUT(非侵襲的涙液層破壊時間) (ヒアルロン酸ナトリウム点眼液によるNIBUTの変化) (ヒアルロン酸ナトリウム点眼液によるNIBUTの延長)
結果			

10) 濱野孝他:日本眼科学会雑誌 97,928(1993)【51619】

グルタチオンとの比較試験¹⁾

ドライアイ等に伴う角結膜上皮障害患者(115例)を対象とし、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、および52%グルタチオン点眼液を1回1滴、1日5回、4週間点眼した結果、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、2%グルタチオン点眼液に比べ、角結膜上皮障害に対して有用かつ安全であることが示唆された。

目的：角結膜上皮障害に対する0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の臨床効果の検討

試験デザイン	新法によるグルタチオン点眼液対照比較試験																											
対象	角結膜上皮障害患者(シェーグレン症候群、ステイブンス-ジョンソン症候群を含む)(115例)																											
試験方法	0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および2%グルタチオン点眼液をそれぞれ1回1滴、1日5回、4週間点眼																											
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全度、③有用度 (全般改善度、概括安全度から判定) ※1:痒感、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、その他 ※2:角結膜上皮障害度																											
全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率(改善以上)</th> <th>Wilcoxonの順位和検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA群</td> <td>例数 (%) 21 (37.5)</td> <td>19 (33.9)</td> <td>11 (19.6)</td> <td>3 (5.4)</td> <td>2 (3.6)</td> <td>56 (100)</td> <td>40/56 (71.4)</td> <td>P<0.01 (p=0.0001)</td> </tr> <tr> <td>GSH群</td> <td>例数 (%) 6 (11.1)</td> <td>11 (20.4)</td> <td>10 (18.5)</td> <td>17 (31.5)</td> <td>10 (18.5)</td> <td>54 (100)</td> <td>17/54 (31.5)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>HA群:0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、GSH群:2%グルタチオン群 改善率(改善以上)は、HA群で71.4%、GSH群では31.5%と有意差が認められた。 群間判定の1つである他覚所見において、HA群の改善率(改善以上)は85.7%(42/49例)、GSH群は32.6%(14/43例)で、HA群で有意な改善(p<0.01、Wilcoxonの順位和検定)を示した。 また自覚症状については、HA群の改善率(改善以上)は78.0%(39/50例)、GSH群は30.3%(13/43例)で、HA群で有意な改善(p<0.01、Wilcoxonの順位和検定)を示した。 同群間に有意な差は認められなかった(p=0.0917、Wilcoxonの順位和検定)。 HA群では、軽度副作用1例(「点眼直後しみる」が認められ、副作用発現率は1.8%(1/55例)であった。GSH群では、中等度副作用3例(「点眼後の充血」、「結膜びらん」および「点眼直後の眼痛」)、軽度副作用2例(「角膜びらん」、「点眼直後のかすみ」)が認められ、副作用発現率は9.1%(5/55例)であった。 いずれの群も臨床問題となるような重篤な副作用は認められなかった。</p>		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	Wilcoxonの順位和検定	HA群	例数 (%) 21 (37.5)	19 (33.9)	11 (19.6)	3 (5.4)	2 (3.6)	56 (100)	40/56 (71.4)	P<0.01 (p=0.0001)	GSH群	例数 (%) 6 (11.1)	11 (20.4)	10 (18.5)	17 (31.5)	10 (18.5)	54 (100)	17/54 (31.5)	
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	Wilcoxonの順位和検定																				
HA群	例数 (%) 21 (37.5)	19 (33.9)	11 (19.6)	3 (5.4)	2 (3.6)	56 (100)	40/56 (71.4)	P<0.01 (p=0.0001)																				
GSH群	例数 (%) 6 (11.1)	11 (20.4)	10 (18.5)	17 (31.5)	10 (18.5)	54 (100)	17/54 (31.5)																					
概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらとも言えない</th> <th>有用と思われない</th> <th>合計</th> <th>有用率(有用以上)</th> <th>Wilcoxonの順位和検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA群</td> <td>例数 (%) 21 (38.2)</td> <td>19 (34.5)</td> <td>10 (18.2)</td> <td>4 (7.3)</td> <td>1 (1.8)</td> <td>55 (100)</td> <td>40/55 (72.7)</td> <td>P<0.01 (p=0.0001)</td> </tr> <tr> <td>GSH群</td> <td>例数 (%) 6 (11.5)</td> <td>10 (19.2)</td> <td>9 (17.3)</td> <td>19 (36.5)</td> <td>8 (15.4)</td> <td>52 (100)</td> <td>16/52 (30.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>HA群:0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、GSH群:2%グルタチオン群 有用率(有用以上)は、HA群72.7%、GSH群30.8%で、HA群の方が有意に高かった。</p>		極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	有用と思われない	合計	有用率(有用以上)	Wilcoxonの順位和検定	HA群	例数 (%) 21 (38.2)	19 (34.5)	10 (18.2)	4 (7.3)	1 (1.8)	55 (100)	40/55 (72.7)	P<0.01 (p=0.0001)	GSH群	例数 (%) 6 (11.5)	10 (19.2)	9 (17.3)	19 (36.5)	8 (15.4)	52 (100)	16/52 (30.8)	
	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	有用と思われない	合計	有用率(有用以上)	Wilcoxonの順位和検定																				
HA群	例数 (%) 21 (38.2)	19 (34.5)	10 (18.2)	4 (7.3)	1 (1.8)	55 (100)	40/55 (72.7)	P<0.01 (p=0.0001)																				
GSH群	例数 (%) 6 (11.5)	10 (19.2)	9 (17.3)	19 (36.5)	8 (15.4)	52 (100)	16/52 (30.8)																					
結果	同群間に有意な差は認められなかった(p=0.5000、Wilcoxonの符号付順位和検定)。 102例(シェーグレン症候群:42例、ステイブンス-ジョンソン症候群:1例、ドライアイ:59例)のうち、HA群では中等度副作用2例(「結膜充血」、「アレルギク性結膜炎」)が認められ、副作用発現率は2.0%(2/102例)、P群では副作用は認められなかった。																											

3)北野潤作他:日本眼科紀要 44:487(1993)[51605]

2)比較試験(第Ⅲ相試験)

人工涙液型薬剤との比較試験²⁾
ドライアイに伴う角結膜上皮障害患者(104例208眼)を対象とし、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および基剤を、それぞれ片眼に1回1滴、1日6回、4週間点眼した結果、角結膜上皮障害に対し、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、人工涙液型薬剤に比べて有効であることが示唆された。

目的：角結膜上皮障害に対する0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性・安全性および有用性の検討

試験デザイン	人工涙液型薬剤対照二重盲検両眼比較試験																											
対象	角結膜上皮障害患者(シェーグレン症候群、ステイブンス-ジョンソン症候群を含む)(104例208眼)																											
試験方法	0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を片眼に、人工涙液型薬剤を他眼にそれぞれ1回1滴、1日6回、4週間点眼(両点眼液ともに防腐剤を含まない1回使いきりタイプの薬剤を使用)																											
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全度、③有用度 (全般改善度、概括安全度から判定) ※1:眼の痒れ、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、眼痛、かゆみ、他 ※2:フルオレセイン染色、ローズベンガル染色、結膜充血、他																											
全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率(改善以上)</th> <th>Wilcoxonの符号付順位和検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA群</td> <td>例数 (%) 15 (16.5)</td> <td>32 (35.2)</td> <td>22 (24.2)</td> <td>20 (22.0)</td> <td>2 (2.2)</td> <td>91 (100)</td> <td>47/91 (51.6)</td> <td>P<0.05 (p=0.0134)</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>例数 (%) 7 (7.7)</td> <td>31 (34.1)</td> <td>24 (26.4)</td> <td>18 (19.8)</td> <td>11 (12.1)</td> <td>91 (100)</td> <td>38/91 (41.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>HA群:0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、P群:基剤群 改善率(改善以上)は、HA群で51.6%、P群では41.8%とHA群が有意に高かった。 同群間に有意な差は認められなかった(p=0.5000、Wilcoxonの符号付順位和検定)。 102例(シェーグレン症候群:42例、ステイブンス-ジョンソン症候群:1例、ドライアイ:59例)のうち、HA群では中等度副作用2例(「結膜充血」、「アレルギク性結膜炎」)が認められ、副作用発現率は2.0%(2/102例)、P群では副作用は認められなかった。</p>		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	Wilcoxonの符号付順位和検定	HA群	例数 (%) 15 (16.5)	32 (35.2)	22 (24.2)	20 (22.0)	2 (2.2)	91 (100)	47/91 (51.6)	P<0.05 (p=0.0134)	P群	例数 (%) 7 (7.7)	31 (34.1)	24 (26.4)	18 (19.8)	11 (12.1)	91 (100)	38/91 (41.8)	
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	Wilcoxonの符号付順位和検定																				
HA群	例数 (%) 15 (16.5)	32 (35.2)	22 (24.2)	20 (22.0)	2 (2.2)	91 (100)	47/91 (51.6)	P<0.05 (p=0.0134)																				
P群	例数 (%) 7 (7.7)	31 (34.1)	24 (26.4)	18 (19.8)	11 (12.1)	91 (100)	38/91 (41.8)																					
概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらとも言えない</th> <th>有用と思われない</th> <th>合計</th> <th>有用率(有用以上)</th> <th>Wilcoxonの符号付順位和検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA群</td> <td>例数 (%) 15 (16.5)</td> <td>32 (35.2)</td> <td>22 (24.2)</td> <td>20 (22.0)</td> <td>2 (2.2)</td> <td>91 (100)</td> <td>51/91 (56.0)</td> <td>P<0.05 (p=0.0134)</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>例数 (%) 7 (7.7)</td> <td>31 (34.1)</td> <td>24 (26.4)</td> <td>18 (19.8)</td> <td>11 (12.1)</td> <td>91 (100)</td> <td>38/91 (41.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>HA群:0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、P群:基剤群 有用率(有用以上)は、HA群で51.6%、P群では41.8%とHA群が有意に高かった。 2)橋村重人他:あたらしい眼科 10:611(1993)[51603]、他</p>		極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	有用と思われない	合計	有用率(有用以上)	Wilcoxonの符号付順位和検定	HA群	例数 (%) 15 (16.5)	32 (35.2)	22 (24.2)	20 (22.0)	2 (2.2)	91 (100)	51/91 (56.0)	P<0.05 (p=0.0134)	P群	例数 (%) 7 (7.7)	31 (34.1)	24 (26.4)	18 (19.8)	11 (12.1)	91 (100)	38/91 (41.8)	
	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	有用と思われない	合計	有用率(有用以上)	Wilcoxonの符号付順位和検定																				
HA群	例数 (%) 15 (16.5)	32 (35.2)	22 (24.2)	20 (22.0)	2 (2.2)	91 (100)	51/91 (56.0)	P<0.05 (p=0.0134)																				
P群	例数 (%) 7 (7.7)	31 (34.1)	24 (26.4)	18 (19.8)	11 (12.1)	91 (100)	38/91 (41.8)																					
結果	同群間に有意な差は認められなかった(p=0.5000、Wilcoxonの符号付順位和検定)。 102例(シェーグレン症候群:42例、ステイブンス-ジョンソン症候群:1例、ドライアイ:59例)のうち、HA群では中等度副作用2例(「結膜充血」、「アレルギク性結膜炎」)が認められ、副作用発現率は2.0%(2/102例)、P群では副作用は認められなかった。																											

3) 安全性試験

長期投与試験
ドライアイ等に伴う角結膜上皮障害患者(31例)を対象とし、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、6か月以上連続点眼した結果、長期点眼においても有用かつ安全であることが示唆された。

目的：角結膜上皮障害に対する0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の長期点眼における有効性、安全性および有用性の検討

試験デザイン	オープンラベル長期点眼試験																																									
対象	角結膜上皮障害患者(31例)																																									
試験方法	0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、27週～65週連続点眼																																									
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全度、③有用度(全般改善度、概括安全度から判定) ※1:痒み、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、眼脂 ※2:びんばい生衣蓋角膜炎、角膜上皮欠損、角膜浮腫、角膜細胞脱落、角膜浮腫、結膜充血																																									
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率(改善以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>27～39週</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>40～52週</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>28.6%</td> </tr> <tr> <td>53～65週</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>22</td> <td>59.1%</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>4</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>31</td> <td>54.8%</td> </tr> </tbody> </table>	投与期間	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	27～39週	0	2	0	0	0	2	100%	40～52週	0	2	4	0	1	7	28.6%	53～65週	4	9	9	0	0	22	59.1%	合計	4	13	13	0	1	31	54.8%
	投与期間	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)																																		
27～39週	0	2	0	0	0	2	100%																																			
40～52週	0	2	4	0	1	7	28.6%																																			
53～65週	4	9	9	0	0	22	59.1%																																			
合計	4	13	13	0	1	31	54.8%																																			
概括安全度	全般改善度は54.8%(17/31例)であった。 副作用は軽度副作用1例(異物感)が認められ、副作用発現率は3.2%(1/31例)であった。																																									
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と同等でない</th> <th>使用に耐えない</th> <th>合計</th> <th>有用率(有用以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>27～39週</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>40～52週</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>28.6%</td> </tr> <tr> <td>53～65週</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>22</td> <td>59.1%</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>4</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>31</td> <td>54.8%</td> </tr> </tbody> </table>	投与期間	極めて有用	有用	やや有用	有用と同等でない	使用に耐えない	合計	有用率(有用以上)	27～39週	0	2	0	0	0	2	100%	40～52週	0	2	4	1	0	7	28.6%	53～65週	4	9	8	1	0	22	59.1%	合計	4	13	12	2	0	31	54.8%	
投与期間	極めて有用	有用	やや有用	有用と同等でない	使用に耐えない	合計	有用率(有用以上)																																			
27～39週	0	2	0	0	0	2	100%																																			
40～52週	0	2	4	1	0	7	28.6%																																			
53～65週	4	9	8	1	0	22	59.1%																																			
合計	4	13	12	2	0	31	54.8%																																			

有用率(有用以上)は、54.8%(17/31例)であった。

コンタクトレンズ装用者を対象とした比較試験⁵⁾
コンタクトレンズ装用に伴う角結膜上皮障害患者(51例)を対象とし、コンタクトレンズ装用したまま0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および基剤(ともに防腐剤なし)を1回1滴、1日6回、2週間点眼した結果、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、コンタクトレンズ装用に伴う角結膜上皮障害に対し、装用したままの点眼で有効であることが示唆された。

目的：コンタクトレンズ(CL)装用に伴う角結膜上皮障害に対する0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性、安全性および有用性の検討

試験デザイン	ブラセ対照二重盲検比較試験																									
対象	CL装用に伴う角結膜上皮障害患者(51例)：ソフトCL装用者5例、ハードCL装用者46例																									
試験方法	コンタクトレンズを装用したまま、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および基剤をそれぞれ1回1滴、1日6回、2週間点眼(両点眼液ともに防腐剤を含まない1回使いきりタイプの製剤を使用)																									
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全度、③有用度(全般改善度、概括安全度から判定) ※1:コンタクトの曇りが悪い、痒み、異物感、乾燥感、充血、その他 ※2:フルオロセレン染色、充血																									
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HA群</th> <th>例数(%)</th> <th>改善(%)</th> <th>合計</th> <th>悪化</th> <th>不変</th> <th>改善率(改善以上)</th> <th>Wilcoxonの順位検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA群</td> <td>6(25.0)</td> <td>6(25.0)</td> <td>24(100)</td> <td>0(0)</td> <td>3(12.5)</td> <td>12/24(50.0)</td> <td>P<0.05</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>0(0)</td> <td>7(30.4)</td> <td>23(100)</td> <td>2(8.7)</td> <td>5(21.7)</td> <td>7/23(30.4)</td> <td>(p=0.0337)</td> </tr> </tbody> </table>	HA群	例数(%)	改善(%)	合計	悪化	不変	改善率(改善以上)	Wilcoxonの順位検定	HA群	6(25.0)	6(25.0)	24(100)	0(0)	3(12.5)	12/24(50.0)	P<0.05	P群	0(0)	7(30.4)	23(100)	2(8.7)	5(21.7)	7/23(30.4)	(p=0.0337)
	HA群	例数(%)	改善(%)	合計	悪化	不変	改善率(改善以上)	Wilcoxonの順位検定																		
HA群	6(25.0)	6(25.0)	24(100)	0(0)	3(12.5)	12/24(50.0)	P<0.05																			
P群	0(0)	7(30.4)	23(100)	2(8.7)	5(21.7)	7/23(30.4)	(p=0.0337)																			
概括安全度	HA群:0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、P群:基剤群 改善率(改善以上)は、HA群で50.0%、P群では30.4%と有意差が認められた。 評価判定の1つである他覚所見(角膜フルオロセレン染色スコアおよび球結膜充血スコア)において、HA群の改善率(改善以上)は66.6%(16/24例)、P群は34.8%(8/23例)で、HA群で有意な改善(p<0.01、Wilcoxonの順位検定)を示した。 また自覚症状については、両群ともに投与開始時に比べて改善を認めたが、両群間に有意差はなかった(p=0.8022、Wilcoxonの順位検定)。 両群ともに副作用は認められなかった(副作用発現率 HA群:0%(0/25例)、P群:0%(0/25例))。																									
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HA群</th> <th>例数(%)</th> <th>有用</th> <th>合計</th> <th>有用と同等でない</th> <th>有用以上</th> <th>有用率(有用以上)</th> <th>Wilcoxonの順位検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA群</td> <td>6(25.0)</td> <td>6(25.0)</td> <td>24(100)</td> <td>0(0)</td> <td>12/24(50.0)</td> <td>P<0.1</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>0(0)</td> <td>7(31.8)</td> <td>22(100)</td> <td>1(4.5)</td> <td>7/22(31.8)</td> <td>(p=0.0543)</td> </tr> </tbody> </table>	HA群	例数(%)	有用	合計	有用と同等でない	有用以上	有用率(有用以上)	Wilcoxonの順位検定	HA群	6(25.0)	6(25.0)	24(100)	0(0)	12/24(50.0)	P<0.1	P群	0(0)	7(31.8)	22(100)	1(4.5)	7/22(31.8)	(p=0.0543)			
HA群	例数(%)	有用	合計	有用と同等でない	有用以上	有用率(有用以上)	Wilcoxonの順位検定																			
HA群	6(25.0)	6(25.0)	24(100)	0(0)	12/24(50.0)	P<0.1																				
P群	0(0)	7(31.8)	22(100)	1(4.5)	7/22(31.8)	(p=0.0543)																				

有用率(有用以上)は、HA群50.0%、P群31.8%で、HA群の方が有用性が高い傾向を示した。

5) 糸井素純他:あたらしい眼科 10.617(1993)[51607]

防腐剤の影響

点状角膜上皮障害患者(55例)を対象とし、防腐剤の有無による2種類の0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、原則として1日6回、8週間以上点眼した結果、両群間で有効性、安全性に有意差は認められなかった。⁷⁾
また、重症の角結膜上皮障害(角膜上皮欠損および重症のびまん性角膜上皮炎)(46例)を対象とし、防腐剤の有無による2種類の0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回4週間点眼した結果、両群間で有効性、安全性に有意差は認められなかった。

目的：0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性、安全性および有用性に対する防腐剤の有無による影響の検討

試験デザイン	点状角膜上皮障害患者(55例)
対象	0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(防腐剤なし)および0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(防腐剤あり)をそれぞれ1回1滴、原則として1日6回、8週間以上点眼
試験方法	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全性、③有用度(全般改善度、概括安全性から判定)
主な評価項目	※1:疼痛、異物感、乾眼感、羞明、かすみ、流涙、眼脂 ※2:フルオレセイン染色

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	Wilcoxonの順位和検定
防腐剤なし群	1 (4.3)	12 (52.2)	1 (4.3)	6 (26.1)	3 (13.0)	23 (100)	13/23 (56.5)	not significant
防腐剤あり群	4 (16.7)	10 (41.7)	1 (4.2)	7 (29.2)	2 (8.3)	24 (100)	14/24 (58.3)	not significant (p=0.5239)

両群間で有意な差は認められなかった。
評価判定の1つである他覚所見(フルオレセイン染色)による点状角膜上皮障害スコア)において、防腐剤の有無に関わらず両群のスコアは投与前後で有意に減少した(p<0.01, Wilcoxonの符号付順位和検定)。一方、群間の比較では有意差は認められなかった(p=0.9251, Wilcoxonの順位和検定)。自覚症状では、全ての項目において投与前後で有意に改善するものは認められなかったが、最も強い自覚症状については、防腐剤の有無に関わらず投与前後で有意に減少した(防腐剤なし群p=0.0137, 21例、防腐剤あり群p=0.0012, 21例、Wilcoxonの符号付順位和検定)。しかし、群間の比較においては有意な差は認められなかった(Wilcoxonの順位和検定 P=0.4016)。

両群間で有意な差は認められなかった。
両群の副作用の発現率に有意差は認められなかった(Wilcoxonの順位和検定 P=0.5635)。
防腐剤なし群では、軽度副作用1例(「そう痒感、流涙および眼脂」)、中等度副作用1例(「刺激症状および充血」)が認められ、副作用発現率は8.0%(2/25例)であった。防腐剤あり群では、中等度副作用1例(「そう痒感および眼脂」)が認められ、副作用発現率は3.8%(1/26例)であった。

	極めて有用	有用	やや有用	有用と は言え ない	使用 に耐え ない	合計	有用率(有用以上)	Wilcoxonの順位和検定
防腐剤なし群	1 (4.3)	12 (52.2)	6 (26.1)	4 (17.4)	0 (0)	23 (100)	13/23 (56.5)	not significant
防腐剤あり群	4 (16.7)	10 (41.7)	7 (28.2)	3 (12.5)	0 (0)	24 (100)	14/24 (58.3)	not significant (p=0.5160)

両群間で有意な差は認められなかった。
7) 渡野孝他:日本コンタクトレンズ学会誌 36.57(1994)1516101, 他

目的：重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性および安全性の検討

試験デザイン	オープンランダム試験
対象	難治性の角結膜上皮障害患者(46例)
試験方法	0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(防腐剤なし)および0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(防腐剤あり)をそれぞれ1回1滴、1日6回、4週間点眼
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全性、③有用度(全般改善度、概括安全性から判定) ※1:疼痛、異物感、乾眼感、羞明、かすみ、流涙、眼脂 ※2:びまん性表層角膜炎、角膜上皮欠損、角膜上皮剥離、角膜上皮浸潤、角膜浮腫、結膜充血

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	U検定
防腐剤なし群	6 (30.0)	9 (45.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0)	20 (100)	15/20 (75.0)	not significant
防腐剤あり群	7 (26.9)	11 (42.3)	6 (23.1)	2 (7.7)	0 (0)	26 (100)	18/26 (69.2)	not significant (p=0.7598)

両群間で有意な差は認められなかった。
両群の副作用の発現率に有意差は認められなかった(U検定 P=0.2729)。
防腐剤なし群では、軽度副作用1例(「かゆみ」)が認められ、副作用発現率は5.0%(1/20例)であった。防腐剤あり群では、副作用は認められなかった。

	極めて有用	有用	やや有用	有用と は言え ない	使用 に耐え ない	合計	有用率(有用以上)	U検定
防腐剤なし群	8 (40.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0)	20 (100)	14/20 (70.0)	not significant
防腐剤あり群	8 (30.8)	10 (38.5)	5 (19.2)	3 (11.5)	0 (0)	26 (100)	18/26 (69.2)	not significant (p=0.6670)

両群間で有意な差は認められなかった。

安全性解析対象症例中における副作用発現症例率は1.61% (61/3,788例)であった(Ⅷ-8の項参照)。

特別調査：長期使用に関する調査

シェーグレン症候群、ステイブンス・ジョンソン症候群、眼瞼乾燥症候群等の内因性疾患に伴う角結膜上皮障害においては長期使用による可能性があるため、標準観察期間を1年間とする長期使用に関する特別調査を実施した。

有効性については、主治医判定の全般改善度「改善、不変、悪化」における改善の有効といたして、有効性解析対象症例(n=303)における有効率は86.5% (262/303例)であった。承認時までの長期投与試験の有効率は58.5% (24/41例)と比較して有意に高かった(p<0.001、 χ^2 検定)が、承認時迄の調査と使用成績調査とは判定基準が異なるため単純に比較することはできない。観察時期における有効率は、観察期間が長くなるに従って上昇し、安全かつ効果の認められる症例に対し、長期に投与されたと考えられた。

安全性解析対象症例(n=324)における副作用発現症例率は3.09% (10/324例)であり、承認時迄の長期投与試験の副作用発現症例率は2.44% (1/41例)と比較して有意な差は認められなかった。また、使用成績調査の副作用発現症例率1.61% (61/3,788例)と比較しても有意な差は認められなかった。主な副作用の種類は、眼瞼そう痒感3件、眼刺激(症状)3件、眼瞼炎2件であり、長期使用において副作用の種類に特徴的なものは認められなかった。副作用発現までの平均投与期間は28.6日であった。

観察期間毎の有効率

観察期間	症例数	有効例数	有効率(%)
投与開始1か月	165	122	73.9
投与開始3か月	224	168	75.0
投与開始6か月	213	177	83.1
投与開始9か月	184	157	85.3
投与開始12か月	172	150	87.2

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

4)患者・病態別試験

難治性・重症の角結膜上皮障害患者⁶⁾
 難治性または重症の角結膜上皮障害患者(35例)を対象とし、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回4週間点眼した結果、難治性または重症の角結膜上皮障害に対し、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は有効かつ安全であることが示唆された。

目的：0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の難治性または重症の角結膜上皮障害に対する有効性、安全性および有用性の検討

試験デザイン	オーブントラバクル試験																						
対象	難治性または重症の角結膜上皮障害患者(35例)																						
試験方法	0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、4週間点眼(防眩剤を含まない1回使いきりタイプの製剤を使用)																						
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} を総合的に判断し判定)、②概括安全性、③有用度(全般改善度、概括安全性から判定) <small>※1:痒痛、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、涙液、他</small> <small>※2:角結膜上皮障害</small>																						
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率(改善以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>30</td> <td>23/30 (76.7)</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(53.3)</td> <td>(13.3)</td> <td>(0)</td> <td>(20.0)</td> <td>(100)</td> <td>(76.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>改善率(改善以上)は、76.7% (23/30例)であった。 評価判定の1つである自覚症状改善度は73.9% (17/23例)、他覚所見改善度は82.6% (19/23例)であった。診断名別にみると、遷延性角膜炎・皮膚欠損での改善率(改善以上)は、76.5% (13/17例)であり、その他のびまん性表層角膜炎・角膜炎びらんでは、76.9% (10/13例)であった。 副作用は軽度副作用1例「かすみ」が認められ、副作用発現率は2.9% (1/35例)であった。</p>	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	例数	19	4	0	6	30	23/30 (76.7)	(%)	(53.3)	(13.3)	(0)	(20.0)	(100)	(76.7)
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)																
例数	19	4	0	6	30	23/30 (76.7)																	
(%)	(53.3)	(13.3)	(0)	(20.0)	(100)	(76.7)																	
概括安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらとも思えない</th> <th>有用とどちらとも思えない</th> <th>合計</th> <th>有用率(有用以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>18</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>30</td> <td>23/30 (76.7)</td> </tr> <tr> <td>(%)</td> <td>(60.0)</td> <td>(16.7)</td> <td>(0)</td> <td>(3.3)</td> <td>(100)</td> <td>(76.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>有用率は有用以上は、76.7% (23/30例)であった。 6)北野周作他:あたらしい眼科 10,603(1993)[51608]</p>		極めて有用	有用	やや有用	どちらとも思えない	有用とどちらとも思えない	合計	有用率(有用以上)	例数	18	5	0	1	30	23/30 (76.7)	(%)	(60.0)	(16.7)	(0)	(3.3)	(100)	(76.7)
極めて有用	有用	やや有用	どちらとも思えない	有用とどちらとも思えない	合計	有用率(有用以上)																	
例数	18	5	0	1	30	23/30 (76.7)																	
(%)	(60.0)	(16.7)	(0)	(3.3)	(100)	(76.7)																	

(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)
 使用成績調査

1995年1月20日～1999年1月19日に本剤の使用成績調査を実施したところ、全国619施設、4,112例の症例が収集できた。
 有効性については、主治医判定の全般改善度「改善、不変、悪化」における有効率は91.8% (3,427/3,735例)であった。承認時までの臨床試験の有効率は62.4% (247/396例)と比較して有意に高かった(p<0.001、 χ^2 検定)が、承認時迄の調査と使用成績調査とは判定基準が異なるため単純に比較することはできない。

VI. 薬物薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

グルタチオン、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

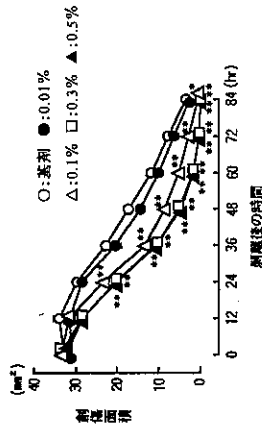
作用部位：角結膜上皮の障害部位で作用する。

作用機序：ヒアルロン酸ナトリウムはフィブリンと結合し、その作用を介して角膜上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる(11,12)。またその分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す(13)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 角膜上皮創傷治癒促進作用 (ウサギ) (14)

角膜上皮層と上皮下の基底膜を同時に外科的に剥離した重症な角膜上皮剥離モデルにおいて、0.1~0.5%ヒアルロン酸ナトリウムの点眼は基剤に対し剥離24時間後より有意な創傷面積の減少が認められた ($p < 0.01, 0.05$, Dunnett(多重比較検定))。



外科的角膜上皮剥離モデルの角膜上皮創傷面積の経時変化
n=8 mean±S.E. *, p<0.05, **, p<0.01 vs 基剤 Dunnett多重比較検定

2) 角膜上皮細胞の伸展促進作用 (in vitro) (15)

ウサギ角膜片を用いた上皮細胞層の伸展作用を検討した結果、ヒアルロン酸ナトリウムは対照群(培養液のみ)と比較して有意に角膜上皮の伸展を促進したが、他のグリコサミングリカンでは認められなかった ($p < 0.01$, Dunnett多重比較検定)。

各種グリコサミングリカンの角膜上皮伸展に対する効果

グリコサミングリカン (1mg/ml)	角膜上皮伸展長 (μm)
control	441 ± 21
精製ヒアルロン酸ナトリウム	593 ± 23**
コンドロイチン	419 ± 38
コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	423 ± 59
チロシン硫酸ナトリウム	447 ± 34
ヘパタン硫酸ナトリウム	181 ± 6**

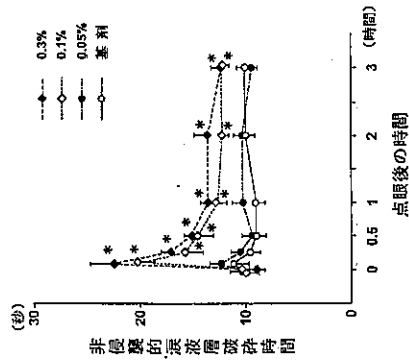
n=6 mean±S.E. **, p<0.01 vs control Dunnett多重比較検定

3) 保水作用 (in vitro) (1)

寒天平板を用いた保水作用を検討した結果、水分蒸発による重量減少は、0.1%~1.0%ヒアルロン酸ナトリウムでは濃度依存的に認められ、0.1%濃度で滴下0.5~1時間後、0.5および1.0%濃度では0.5~4時間後まで基剤に対して有意差が認められた ($p < 0.05, 0.01$, Scheffé's多重比較)。

4) 涙液層安定化作用 (1)

ドライアイ症状を呈する成人 (n=12) を対象とし0.05~0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴単回投与し、涙液の安定性の指標である非侵襲的涙液層破壊時間を測定した結果、0.1および0.3%濃度で点眼3時間後まで点眼前に比べ有意な延長が認められた ($p < 0.05$, Duncanの多重範囲検定)。



ヒアルロン酸ナトリウム点眼液による非侵襲的涙液層破壊時間の変化。

n=12 mean±S.E. *, p<0.05 Duncanの多重範囲検定

(3) 作用発現時間・持続時間

V-3-(5)-1, VI-2-(2)-1 および 4) 参照

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(Ⅳ-1-(3)の項参照)
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度^{*)}
健康成人男性(n=6)の片眼に1日目0.1%、2日目0.5%とアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日5回点眼し、3日目より0.5%点眼液を1日13回7日間点眼した。点眼開始前、3日目、9日目(最終日)およびその翌日の血清中ヒアルロン酸濃度を測定した。その結果、全ての被験者における全測定時点で点眼前と同様に定量限界(10µg/mL)以下であった。(本剤が承認されている濃度は0.1%および0.3%である。)
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 薬量・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

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

(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

<参考>

1) 眼組織内分布-単回投与(ウサギ)¹⁶⁾

白色ウサギに0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液50µLを片眼に点眼し、各眼組織中濃度を測定した。外眼組織(眼球、結膜、角膜、外眼筋および強膜)では高い放射能が検出され、特に眼球結膜では8時間経過後で検出された。角膜では点眼0.5時間後にのみわずかに検出された。

白色ウサギにおける0.1%¹⁴C-精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液単回投与時の眼組織中濃度

組織	組織中濃度 (ng eq./g or mL)				
	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr
血液	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球結膜	1,103.6±1014.7	214.6±207.1	31.1±43.4	68.5±97.6	31.0±31.0
外眼筋	476.7±563.7	48.1±31.4	N.D.	37.8±62.4	N.D.
角膜	13.2±11.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
強膜	284.8±340.4	95.7±138.3	N.D.	59.1±104.1	N.D.
房水	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
虹彩-毛様体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
水晶体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
硝子体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
網膜-脈絡膜	27.6±28.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

n=4 mean±S.D. N.D.:検出限界未満

2) 眼組織内分布-反復投与(ウサギ)¹⁶⁾

白色ウサギに0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液1回50µL 1日6回合計19回を片眼に反復点眼した結果、点眼時だけでなく血漿や対照眼にも放射能が検出され蓄積が認められた。放射能の蓄積は、鼻涙管を経由し鼻粘膜または消化管より吸収され、血液中に移行したヒアルロン酸ナトリウムが構成糖にまで代謝されたのち、生体成分に取り込まれ、血液を介して対照眼組織中へ移行するものと考えられた。

白色ウサギにおける0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液反復投与時の血漿中濃度

点眼回数	血漿中濃度 (ng eq./mL)	
	1時間	2時間
1回	N.D.	N.D.
7回	16.0±6.6	16.8±6.0
19回	41.5±5.2	39.5±8.1

n=3 mean±S.D. N.D.:検出限界未満

白色ウサギにおける0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液反復投与時の眼組織中濃度(最終点眼2時間後)

組織	組織中濃度 (ng eq./g or mL)	
	点眼眼	対照眼
眼球結膜	229.4	37.2
外眼筋	108.4	40.2
角膜	30.5	22.8
房水	6.6	5.2
虹彩-毛様体	42.0	35.8

n=2 mean

(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 (VII-1-(3) 参照)

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

3) 角膜創傷時の眼組織内分布一挙回投与 (ウサギ)¹⁶⁾
片眼の角膜上皮を n-ヘプタノールで剥離した白色ウサギに 0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 50µL を両眼に点眼し、点眼 1 時間後の各眼組織中濃度を測定した。創傷眼においてのみ角膜および房水中放射能が検出され、ヒアルロン酸ナトリウムの標的組織である創傷角膜への移行が確認された。

角膜創傷白色ウサギにおける 0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液投与時の眼組織中濃度

組織	組織中濃度 (ng eq./g or mL)	対照眼
眼球結膜	891.3 ± 477.2	658.2 ± 504.0
外眼筋	415.5 ± 320.3	367.8 ± 168.8
角膜	407.5 ± 238.6	N.D.
房水	125.5 ± 118.8	N.D.

n=4 mean±S.D. N.D.: 検出限界未満

4) メラニンに対する親和性¹⁶⁾

ウシ眼球から調整したメラニンを用いた *in vitro* の試験において、ヒアルロン酸ナトリウムはメラニンの親和性は低いと考えられた。

薬物名	結合率 (%)
ヒアルロン酸ナトリウム	6.4 ± 0.7
クロロキンニリン酸塩	96.0 ± 4.4

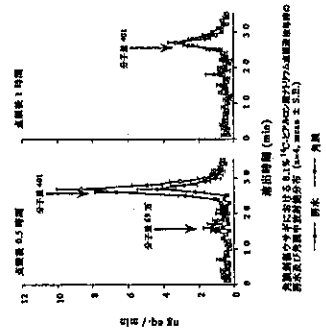
n=3 mean±S.D.

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

角膜創傷時の房水および角膜での存在形態 (ウサギ)¹⁷⁾
角膜上皮を n-ヘプタノールで剥離した白色ウサギに 0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 50µL を両眼に点眼し、房水および角膜中における分子分布を調べた。点眼 0.5 時間後に一部高分子 (分子量 69 万付近) の成分が存在したが、点眼 0.5 および 1 時間後には大部分がヒアルロン酸ナトリウム構成 1 単位である分子量 401 以下の成分に存在した。創傷眼において点眼投与されたヒアルロン酸ナトリウムは、最初に高分子の状態で作成部位である角膜に移行し、角膜実質でヒアルロニダーゼにより単糖にまで低分子化され角膜を透過して房水へ移行したと考えられた。



角膜創傷白色ウサギにおける 0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液投与後の房水及び角膜中放射能分布 (n=4, mean ± S.D.)

(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 (VII-1-(3) 参照)

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

7. トランスポートターに関する情報

8. 透析等による除去率

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(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

該当しない(特に設定されていない)

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(特に設定されていない)

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法

該当しない(特に設定されていない)

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない(特に設定されていない)
- (2) 併用注意とその理由
該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例 4,208 例中、副作用が認められたのは 74 例 (1.76%) であった。主な副作用は眼輪そう痒感 19 件 (0.45%)、眼刺激感 15 件 (0.36%)、結膜充血 10 件 (0.24%)、眼輪炎 7 件 (0.17%) 等であった。(再審査終了時)

<解説>

承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況に基づいて記載した。
【2003年3月改訂】

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない(特に設定されていない)

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用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。

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	眼輪炎、眼刺激感、眼輪炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感	—	—
眼	眼輪炎、眼刺激感、眼輪炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感	—	—

<解説>

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの自発報告に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び使用成績調査結果に基づいている。

総症例4,208例中に認められた副作用発現件数は下記の通り。

過敏症

眼輪炎:7件 (0.17%)

【1996年2月追加改訂】 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>

眼輪皮膚炎(接触皮膚炎):1件 (0.02%)

【1996年2月追加改訂】 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>

腫

そう痒感:19件 (0.45%)

【承認時より記載】

刺激感(眼刺激感):15件 (0.36%)

【承認時より記載】

結膜炎:5件 (0.12%)

【1999年7月追加改訂】

結膜充血:10件 (0.24%)

【承認時より記載】

びまん性表層角膜炎等の角膜障害(角膜炎):9件 (0.21%)

【1998年5月追加改訂】 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>

異物感:6件 (0.14%)

【2009年2月追加改訂】

眼脂:3件 (0.07%)

【1999年7月追加改訂】

眼痛:4件 (0.1%)

【2009年2月追加改訂】

(5) 基盤薬類、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
背景因子別・副作用の発現頻度一覧表(使用成績調査社内集計)

性別	患者背景別要因	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	発現率(%)
男		1,130	8	12	0.71
女		2,658	53	59	1.99
年齢					
15歳未満		142	0	0	0.00
15~30歳未満		634	4	5	0.63
30~50歳未満		832	11	13	1.32
50~65歳未満		893	17	19	1.90
65~80歳未満		1,054	25	28	2.37
80歳以上		233	4	6	1.72
診断		3,787	61	71	1.61
	眼乾燥症候群	1	0	0	0.00
	シェーグレン症候群	240	9	9	3.75
	スライプ・シモンズ症候群	8	1	2	12.50
	眼乾燥症候群	1,396	38	43	2.72
	術後	154	2	4	1.30
	薬剤	50	0	0	0.00
	外傷	582	3	3	0.52
	コンタクトレンズ	567	3	3	0.53
	その他	331	2	2	0.60
	複数原因	225	2	3	0.89
	不明・未記載	235	1	2	0.43
	無	1,975	18	20	0.91
	有	1,700	39	47	2.29
	不明・未記載	113	4	4	3.54
	無	3,532	46	52	1.30
	有	107	6	10	5.61
	不明・未記載	149	9	9	6.04
	特記事項なし	3,425	43	49	1.26
	アレルギー体質	248	11	13	4.44
	その他	5	0	0	0.00
	不明・未記載	110	7	9	6.36
	7日以内	3,788	28	34	0.74
	8~14日	3,163	15	17	0.47
	15~30日	2,575	12	12	0.47
	31~90日	1,360	4	6	0.29
	91日以上	354	0	0	0.00
	不明・未記載	0	2	2	—
	5回未満	2,096	32	36	1.53
	5~6回	1,545	28	33	1.81
	6回超	90	1	2	1.11
	不明・未記載	57	0	0	0.00
	無	977	12	13	1.23
	有	2,811	49	58	1.74
	点眼剤	2,772	48	57	1.73
	角膜炎患剤	403	8	9	1.99
	ステロイド剤	591	11	14	1.86
	非ステロイド性消炎剤	276	6	6	2.17
	抗生物質・合成抗菌剤	1,604	15	20	0.94
	抗ウイルス剤	270	10	11	3.70
	人工涙液類	737	18	20	2.44
	その他	304	6	6	1.97
	その他	25	0	0	0.00
	角膜炎患剤	23	1	1	4.35
	ステロイド剤	269	5	5	1.86
	その他	5	0	0	0.00
	不明	3,788	61	71	1.61
	総症例				

副作用一覧表(再審査終了時社内集計)

時期	承認時までの調査 (%)	使用成績調査の累計 (%)	計 (%)
調査症例数	420	3,788	4,208
副作用発現症例数	13(3.10)	61(1.61)	74(1.76)
副作用発現件数	19	71	90
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	—	1(0.03)	1(0.02)
接触(性)皮膚炎	6(1.43)	13(0.34)	19(0.45)
眼縁そり痒感	—	1(0.03)	1(0.02)
発疹	—	2(0.05)	2(0.05)
自律神経系障害	—	—	—
眼瞼発赤	—	—	—
視覚障害	—	—	—
角膜炎	—	1(0.03)	1(0.02)
びまん性表層角膜炎	—	6(0.16)	6(0.14)
角瞼びらん	—	2(0.05)	2(0.05)
眼の風物感	3(0.71)	3(0.08)	6(0.14)
眼痛	—	4(0.11)	4(0.10)
結膜炎	—	5(0.13)	5(0.12)
眼刺激(症状)	3(0.71)	12(0.32)	15(0.36)
眼脂	1(0.24)	2(0.05)	3(0.07)
結膜充血	2(0.48)	8(0.21)	10(0.24)
結膜浮腫	2(0.48)	—	2(0.05)
霧視(感)	—	1(0.03)	1(0.02)
流涙	1(0.24)	—	1(0.02)
眼の乾燥感	—	1(0.03)	1(0.02)
眼瞼炎	—	7(0.18)	7(0.17)
消化管障害	—	—	—
嘔吐	—	1(0.03)	1(0.02)
一般的全身障害	—	—	—
眼瞼腫脹	1(0.24)	1(0.03)	2(0.05)

(再審査期間 1995年1月20日~1999年1月19日)

臨床検査値異常
該当資料なし

9. 高齢者への投与

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

該当しない(特に設定されていない)

<参考>

使用成績調査結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現症例率は2.25%(29/1,287例)であり、65歳未満の副作用発現症例率1.28%(32/2,401例)と比較し有意に高かった($p<0.05$, χ^2 検定)。

該当しない(特に設定されていない)

<参考>

使用成績調査結果では、妊婦7例において副作用の発現は認められなかった。また、出生児の状態等につき追跡調査を行った結果、1例のみ出産後に来院があり、産婦は異常なしであったが、出生児の状態は確認できなかった。他の患者は使用成績調査終了後来院がなく、以後の経過は不明である。

11. 小児等への投与

該当しない(特に設定されていない)

<参考>

使用成績調査結果では、15歳未満の小児142例において、副作用の発現は認められなかった。

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

適用上の注意

1)投与経路：点眼用のみ使用すること。

2)投与時：

(1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。

(2)使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てるよう指導すること(開封時の容器破片除去のため)。

(ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%のみ)

(3)開封後は1回きりの使用とするよう指導すること。

(ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%のみ)

(4)ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用しないよう指導すること。(ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%のみ)

15. その他の注意

16. その他

該当しない(特に設定されていない)

<解説>

1)点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。
本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにする。

[承認時より記載]

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

(1)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や細菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

[承認時より記載、1999年2月理由の追加及び表現を変更]
(2)ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%はシングルユースのプラスチック容器であるので、開封したときに生じるプラスチック破片が閉封口に付着している可能性がある。破片の混入を回避するために記載した。

[承認時より記載、1999年2月表現を変更]
(3)ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%は防腐剤を含んでいない。二次的な感染を防止するために記載した。

[承認時より記載、1999年2月表現を変更]
(4)ベンザルコニウム塩化物などの成分がコンタクトレンズに吸着することが知られており¹⁾、一般的には、ソフトコンタクトレンズ装着時にベンザルコニウム塩化物を含む点眼薬の点眼は避けたいと考
えられている。ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%は防腐剤としてベンザルコニウム塩化物を含有するため、ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けるよう指導すること。
[承認時より記載、1999年2月表現を変更]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬物薬理試験 (「VI. 薬物薬理に関する項目」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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

1) 皮膚感作性¹⁹⁾

モルモットを用いたマキシマイゼーション試験において、1%皮内投与および10%皮膚塗布により感作した場合には陰性であった。

2) 眼刺激性

白色ウサギ(1%、2%点眼液を1回1滴、1時間間隔1日5回点眼を7日間)を用いた試験において、瞬目回数、前眼部刺激症状に変化は認められなかった²⁰⁾。

白色ウサギ(0.5%点眼液を1回1滴、1時間間隔1日13回点眼を7日間)を用いた試験において、眼科学的検査、病理組織学的検査、一般状態、体重に変化は認められなかった¹⁹⁾。

白色ウサギ(0.3および0.5%点眼液を1回1滴、1時間間隔1日8回点眼を4週間)を用いた試験において、眼科学的検査、病理組織学的検査、一般状態、体重に変化は認められなかった¹⁹⁾。

白色ウサギ(0.3%点眼液を1回1滴、1日8回点眼を26週間)を用いた試験において、眼科学的検査、病理組織学的検査、一般状態、体重に変化は認められなかった²¹⁾。

また、白色ウサギにおいて、加速試験によるヒアルロン酸ナトリウム点眼液の保存品(40℃/75%RH、6ヵ月、0.3%点眼液を1回1滴、30分間隔1日10回点眼)を用いた試験においても眼科学的検査、一般状態に変化は認められなかった¹⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない、有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について
特になし

(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)

Ⅷ-14. 適用上の注意 の項参照

- 患者向医薬品ガイド：無し

- くすりのしおり：有り

- 服薬指導箋：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヒアレイン点眼液0.1%	プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本
ヒアレイン点眼液0.3%	プラスチック点眼容器 5mL×10本、5mL×50本
ヒアレインミニ点眼液0.1%	プラスチック点眼容器
ヒアレインミニ点眼液0.3%	0.4mL×100本、0.4mL×500本

7. 容器の材質

本体	ヒアレイン点眼液0.1% ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1% ヒアレインミニ点眼液0.3%
キャップ	ポリエチレン	ポリエチレン
ラベル	ポリエチレンテレフタレート	ポリエチレン
コニパック	ポリエチレン	ポリエチレン
ピロ包装	-	+ポリエチレンテレフタレート
箱	紙	+アクリルニウム 紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オベガン0.6眼粘弾剤1%、オベガン1.1眼粘弾剤1%、
オベガンハイ0.7眼粘弾剤1%、オベガンハイ0.85眼粘弾剤1%等
同効薬：ジクアホルナトリウム点眼液

9. 国際誕生年月日

1980年7月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認番号	製造承認年月日	承認番号
ヒアレイン点眼液0.1%	2006年7月21日	21800AMX10517000
ヒアレイン点眼液0.3%	2010年7月15日	22200AMX00735000
ヒアレインミニ点眼液0.1%	2006年7月21日	21800AMX10518000
ヒアレインミニ点眼液0.3%	2006年7月21日	21800AMX10519000
旧 販 売 名		(07AM)第0010号
ヒアレイン0.1	1995年1月20日	(07AM)第0011号
ヒアレインミニ0.1		(07AM)第0012号
ヒアレインミニ0.3		

11. 薬価基準収載年月日

ヒアレイン点眼液0.1%	2006年12月8日
ヒアレイン点眼液0.3%	2010年11月19日
ヒアレインミニ点眼液0.1%	2006年12月8日
ヒアレインミニ点眼液0.3%	2006年12月8日
旧 販 売 名	
ヒアレイン0.1	1995年5月26日
ヒアレインミニ0.1	
ヒアレインミニ0.3	

ヒアレイン点眼液 0.3%は、旧販売名なし

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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2003年3月26日(再審査結果通知 医薬発第0326002号)薬審法第14条第2項各号のいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)

14. 再審査期間

1995年1月20日～1999年1月19日(終了)

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

販売名	包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 種取載医薬品コード	レセプト計算 コード
ヒアレイン点眼液0.1%	5mL×5本	1021813010104		
	5mL×10本	1021813010105	1319720Q3078	620004816
	5mL×50本	1021813010106		
ヒアレイン点眼液0.3%	5mL×10本	1199925010101	1319720Y2020	621999201
	5mL×50本	1199925010102		
ヒアレインミニ点眼液0.1%	0.4mL×100本	1021820010103	1319720Q4031	620004817
	0.4mL×500本	1021820010104		
ヒアレインミニ点眼液0.3%	0.4mL×100本	1021837010103	1319720Q5038	620004818
	0.4mL×500本	1021837010104		

17. 保険給付上の注意

ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%の保険請求については、シニエーグレン症候群又はステアロイド性ブドウ膜炎・ブドウ膜炎・ブドウ膜炎に伴う角膜炎上皮様層に限る。

X I. 文献

1. 引用文献

- 角結膜上皮障害に対するヒアルロン酸点眼液の臨床効果—至適濃度の検討— 社内資料【51602】
- 横村重人他:あたらしい眼科 10,611(1993)【51603】
- 北野周作他:日本眼科紀要 44,487(1993)【51605】
- 渡野孝他:あたらしい眼科 10,627(1993)【51606】
- 糸井素純他:あたらしい眼科 10,617(1993)【51607】
- 北野周作他:あたらしい眼科 10,603(1993)【51608】
- 渡野孝他:日本コンタクトレンズ学会誌 36,57(1994)【51610】
- 重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性および安全性,社内資料【62493】
- 原二郎:ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験 社内資料【51601】
- 渡野孝他:日本眼科学会雑誌 97,928(1993)【51619】
- Nakamura M. et al.:J. Cellular Physiol. 159,415(1994)【51599】
- Nakamura M. et al.:Curr. Eye Res. 13,385(1994)【51600】
- Nakamura M. et al.:Cornea 12,433(1993)【51598】
- 中村雅雄他:日本眼科紀要 46,1256(1995)【51653】
- Nakamura M. et al: Curr. Eye Res. 11,981(1992)【51597】
- 高階秀男他:ヒアルロン酸ナトリウム(HA)の白色ウサギにおける眼内移行 社内資料【51614】
- 高階秀男他:角膜創傷ウサギにおける0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液点眼後の眼内動態—房水および角膜中放射能の存在形態について— 社内資料【51649】
- 崎元卓他:日本コンタクトレンズ学会誌 35,177(1993)【55502】
- 細井一弘他:基礎と臨床 26,4647(1992)【51611】
- 上野則夫他:日本眼科紀要 35,584(1984)【52677】
- 細井一弘他:基礎と臨床 26,4657(1992)【51613】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年11月現在

ヒアレイン点眼液0.1%

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能効果	用法用量
韓国	Hyalain 0.1	Taejoon Pharm. Co., Ltd.	1996年		日本と同じ	
香港	Hialid 0.1	DKSH Hong Kong Ltd.	1996年		日本と同じ	
中国	愛麗 (Hialid)	参天製薬(中国)有限公司	1997年			
フィリピン	Hialid 0.1%	Santen Philippines Inc.	1999年			
シンガポール	Hialid 0.1	Santen Pharmaceutical Asia Pte Ltd.	2000年	1mg/mL	*1	日本と同じ
ベトナム	Sanlein 0.1	DKSH Vietnam Co., Ltd.	2000年		日本と同じ	
タイ	Hialid 0.1	Santen Thailand Co., Ltd.	2003年		*2	
インドネシア	Hialid 0.1	PT. Perron Par. Pharmaceuticals	2005年		*3	
マレーシア	Hialid 0.1	Santen Pharma Malaysia Sdn Bhd	2005年			

ヒアレイン点眼液0.3%

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能効果	用法用量
韓国	Hyalain 0.3	Taejoon Pharm. Co., Ltd.	2014年		日本と同じ	
シンガポール	Hialid 0.3	Santen Pharmaceutical Asia Pte Ltd.	2016年	3mg/mL	*1	日本と同じ
ベトナム	Sanlein 0.3	DKSH Vietnam Co., Ltd.	2016年		日本と同じ	
タイ	Hialid 0.3	Santen Thailand Co., Ltd.	2016年		*3	

ヒアレインミニ点眼液0.1%

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能効果	用法用量
韓国	Hyalain Mini 0.1%	Taejoon Pharm. Co., Ltd.	2003年		日本と同じ	
中国	愛麗 (Hialid)	参天製薬(中国)有限公司	2007年	1mg/mL	日本と同じ	
ベトナム	Sanlein Mini 0.1	DKSH Vietnam Co., Ltd.	2016年			

ヒアレインミニ点眼液0.3%

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能効果	用法用量
中国	愛麗 (Hialid)	参天製薬(中国)有限公司	2000年		日本と同じ	
韓国	Hyalain Mini 0.3%	Taejoon Pharm. Co., Ltd.	2005年	3mg/mL		日本と同じ
シンガポール	Hialid Mini ophthalmic solution 0.3%	Santen Pharmaceutical Asia Pte Ltd.	2008年		*1	

*1: ドライアイに伴う結膜の緩和
 *2: 眼乾燥による目赤、眼痛、刺激感、刺激感の軽減
 *3: シェーグレン症候群、眼乾燥症候群 (ドライアイ) 等の眼表面障害の治癒促進
 *4: シェーグレン症候群、眼乾燥症候群 (ドライアイ) およびコンタクトレンズ装用による外因性疾患による角結膜上皮障害の治癒に効果あり

*5: ドライアイに伴う結膜の緩和
 次の疾患に起因する角結膜上皮障害
 ・シェーグレン症候群、皮膚粘膜炎症候群 (ステイブンス-ジョンソン症候群)、眼乾燥症候群 (ドライアイ) などの内因性疾患
 ・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用などによる外因性疾患
 *5: ドライアイ症状に伴う角結膜上皮障害

2. 海外における臨床支援情報
 該当資料なし。

XIII. 備考

1. その他の関連資料

◎その他の副作用の症例の概要
 【眼瞼炎、眼瞼皮膚炎】

No.	性別・年齢	患者 使用理由 (合併症)	製品名 1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	備考
1	男・60代	シェーグレン症候群	ヒアレインミニ点眼液0.1% 3回 5日	投与5日目: 眼瞼腫脹、結膜充血が発現したが、そのまま投与を継続していた。 投与16日目: 再診、同症状が認められたため本剤の投与を(投与中止日)中止した。 その後、生理食塩水とアズレン点眼液にて経過観察していたが、回復しないため人工涙液に変更した。 中止29日後: 症状は消失した。	
2	女・70代	併用薬: アズレン点眼液 眼瞼乾燥症候群 に伴う角瞼上皮障害	ヒアレイン点眼液0.1% 5回 17日	投与17日目: 両眼下眼瞼の発赤腫脹発現。 投与18日目: 受診し、本剤の投与を中止した。フラジオマイ(投与中止日)シリン、メチルプレドニゾン軟膏を処方。 中止9日後: 症状回復。	
3	女・70代	併用薬: ビンブリン点眼液、シアノコバラミン点眼液 角瞼乾燥症	ヒアレイン点眼液0.1% 4回 5日	投与5日目: 両眼瞼周囲の発赤及び腫脹発現。本剤中止し(投与中止日)プレドニゾン軟膏にて処置。 中止7日後: 症状回復。	
		併用薬: シアコバラミン点眼液、ノルプロキカサン点眼液、フラビンアデニンジンスクロレオチド(FAD)点眼液、グトチフェンアマル、微量点眼液			

【角瞼障害】

No.	性別・年齢	患者 使用理由 (合併症)	製品名 1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	備考
1	女・60代	角瞼乾燥症候群 (両眼) 糸状角膜炎(右眼)	ヒアレイン点眼液0.1% 1-2滴6回 10日	本剤投与前: 人工涙液、オフロキサシン点眼液、FAD点眼液にて治療しており、症状は増悪、改善を繰り返していた。オフロキサシン点眼液、FAD点眼液を中止し、本剤の投与を開始した。 日付不明: 眼瞼腫脹、結膜充血が発現したが、そのまま投与を継続していた。 投与11日目: 両眼に角瞼潰瘍、左眼に新たに糸状角膜炎を(投与中止日)認め、本剤の点眼を直ちに中止し、オフロキサシン点眼液、FAD点眼液の投与を開始した。 人工涙液は継続した。 中止5日後: わずかにびらんを認める程度に軽快。	
2	女・50代	併用薬: 人工涙液 眼瞼乾燥症候群に伴う点状状角膜炎(右眼)	ヒアレイン点眼液0.1% 4~6回 12日	本剤投与前: コンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液、FAD点眼液、人工涙液にて治療していた。 投与13日目: 本剤は両眼に点眼していたが、右眼の点状状角膜炎(投与中止日)層角膜炎の悪化を認め、本剤及びびんブリンアデニンジンスクロレオチド点眼液を直ちに中止し、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液、FAD点眼液、オフロキサシン点眼液に変更した。 中止20日後: 軽快。	

【角膜障害(つづき)】

No.	患者		製剤名 1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・年齢	使用理由 (合併症)			
3	男・60代	薬剤性のびまん性表層角膜炎(左眼)	ビレンキン点 眼液0.1% 4回 約1ヵ月	本剤投与前:他院にて老人性白内障に対しビレンキン点眼液の処方を受けた(左眼)。約1ヵ月後より左眼異物感出現し、びまん性表層角膜炎の診断のもとにビレンキン点眼液を中止、本剤及びオフロキサシン点眼液の処方を受けた。 投与約半月後:症状はさらに悪化、自発閉鎖性となり、疼痛時に随時使用するようオキシプロカイン塩酸塩点眼液を追加された。 投与約1ヵ月後:症状はさらに悪化し当院へ転院。直ちに本剤(投与中止日)期とオキシプロカイン塩酸塩点眼液を中止、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(防腐剤無添加)に変更、オフロキサシン点眼液は継続した。 中止9日後:自発閉鎖も容易となり、角膜炎も軽快。プレドニゾロン内服開始。 中止27日後:回復。	
4	女・60代	併用薬:オフロキサシン点眼液、オキシプロカイン塩酸塩点眼液 シエンダーグレン症候群に伴うびまん性表層角膜炎(両眼)	ヒアレイン点 眼液0.1% 5~6回 9日	本剤投与前:FAD・コンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液、プラノプロフェン点眼液にて治療していたが、FAD・コンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液を中止し本剤の投与を開始した。 投与10日後:左眼に角膜びらん発現。本剤を直ちに中止(投与中止日)し、オフロキサシン点眼液に変更。プラノプロフェン点眼液は継続した。 中止7日後:軽快。	
5	男・60代	併用薬:プラノプロフェン点眼液 外傷によるびまん性角膜上皮びらん(左眼)	ヒアレイン点 眼液0.1% 5~6回 1日	本剤投与前:本剤の使用理由となった角膜上皮びらんについては、起床時の開眼の際、膜結膜によって角膜上皮の一部が引き裂かれたと推定。本剤開始時の所見は約1/4角膜径の混濁及びびらん、周辺結膜の軽度充血。 投与1日後:角膜全体の微濁、球結膜の充血、浮腫の増強(投与中止日)を認めた。本剤及びヒアレイン点眼液を直ちに中止し、オフロキサシン点眼液、デキサメタゾンタタスルホ安息香酸エステルナトリウム点眼液を追加した。 中止4日後:回復。	
6	女・20代	併用薬:オフロキサシン点眼液、セブアレキシンカプセル コンタクトレンズによる表層角膜炎(左眼)	ヒアレイン点 眼液0.1% 4回 4日	本剤投与前:コンタクトレンズにより左眼角膜中央部に表層角膜炎を認め、コンタクトレンズ装用を中止し、本剤の投与を開始した。 投与5日後:角膜周辺部にも角膜炎が増加した。本剤を直ちに中止(投与中止日)し、生理食塩水を点眼。 中止3日後:回復。	
		併用薬:なし			

2006 年ドライアイ診断基準

Definition and Diagnosis of Dry Eye 2006

島崎 潤* (ドライアイ研究会**)

**ドライアイ研究会：世話人代表：坪田一男（慶應義塾大学） 世話人：木下 茂（京都府立医科大学） 大橋裕一（愛媛大学） 下村嘉一（近畿大学） 田川義継（北海道大学） 濱野 孝（ハマノ眼科） 高村悦子（東京女子医科大学） 横井則彦（京都府立医科大学） 渡辺 仁（関西ろうさい病院） 島崎 潤（東京歯科大学）（順不同）

I ドライアイ診断基準見直しの経緯

ドライアイ研究会が、1995年にドライアイの定義と診断基準を発表してから10年が経過した¹⁾。同じ診断基準にのっとって臨床研究を行うことが、ドライアイ研究を進めるうえで欠かせない、という認識のもとに前回の発表を行ったが、この10年間でその目的は十分に果たしたと考えている。

この10年はドライアイ研究にとって非常に多くの進歩が見られた。新しい診断機器の導入、涙腺、涙液、オキュラサーフェスに関する基礎的・臨床的研究の進歩、ドライアイの内科的・外科的治療の開発など、多方面で新しい知見が得られた。そのかなりの部分が、わが国の研究者からもたらされたことはまことに喜ばしい。さらに、一般の人々の間でのドライアイの認知も大幅に進んだ。最近では自分がドライアイではないか、とって来院される受診者も珍しくなくなった。これらドライアイを取り巻く環境の変化に応じて、10年前に発表したドライアイの定義・診断基準の見直しを図ることとし、今回、ドライアイ研究会のメンバーによる協議の結果、改訂版を発表するに至った。

アメリカでも日本と時を同じくして、1995年にNational Eye Instituteのサポートのもとに、Dr Lempが中心となってドライアイの定義と分類が定められた²⁾。10年が経過し、世界中のドライアイ研究者の間よ

りこれを見直そうという動きが2004年より具体化し、Dry Eye Workshop (通称 DEWS) が結成された。定義と診断基準に限らず、検査、疫学調査、基礎研究、治療の各分野にわたる広い範囲で現在に至るまで検討が行われている (<http://www.tearfilm.org/dewshome.html>)。DEWSにおけるドライアイの定義・診断基準の決定は、まだ最終結論を得るに至っていないが、方向性はかなりまとまってきたので、今回、ドライアイ研究会としてはこの流れを参考にして新しい基準を作成することとした。

II 診断基準改訂に当たったの立場

今回の改訂に当たっては、以下の3つの点を特に留意した。

1. 世界の基準との整合性

上述のように、世界的にドライアイの定義・診断基準の見直しが行われており、わが国もこれに参加している。今回のドライアイ研究会の改訂は、わが国のドライアイの定義と診断基準を定めるために行われたが、世界の動きとの整合性を図ることは、日本発の研究を国際的に広めていくうえでも重要と考えられる。したがって、特にドライアイの定義を定めるに当たっては、DEWSでの討議を意識した。もちろんまったくの翻訳ではなく、ニュアンスが多少異なる部分もある。また診断基準

* Jun Shimazaki : ドライアイ研究会, 東京歯科大学市川総合病院眼科
〔別刷請求先〕 島崎 潤 : 〒272-8513 市川市菅野 5-11-13 東京歯科大学市川総合病院眼科

など、わが国のほうがむしろ検討が進んでいる部分も多い。今回、わが国での基準が定められて広く用いられるようになれば、これをもとに世界に情報を発信して世界の診断基準に影響を与えることも期待される。

2. 検査法と診断基準

10年前の論文でも同様のことを述べたが、診断基準に用いられる検査法は、「ほとんどの施設で日常的に行うことができる」ものを取り上げた。いかに優れた検査法であっても、一部の施設でしか行うことができないのでは、診断基準に含める意味がないと考えた。したがって、検査機器や診断法の進歩によっては、今後の新たな検査法が取り入れられることは十分考えられる。

3. 診断基準とカットオフ値

ドライアイの検査法には絶対的なものがないことはよく知られている。個々の方法の感度・特異度は十分でなく、再現性にも問題がある。そのなかで最善の基準をもって判定が行われるべきであるのは当然のことである。たとえば、シルマー法で何ミリより少なければ異常とするか、についての基準(カットオフ値の設定)は、エビデンスに基づいて行われるべきと考える。1995年の基準は、その時点でのドライアイ専門家の意見を元に定められた。これが適当であったかどうかの検討もドライアイ研究会で行ってきたが、十分な結論が得られたとはいえない。この点については今後も研究を続けていき、より良い基準を作ることが重要と考えている。したがって今回の改訂では、明らかに変更したほうがよいと意見が一致したものを除いて、カットオフ値の変更は行わなかった。今後の研究によって新たなデータが得られれば、これについても変更される可能性がある。

III ドライアイの定義

今回の討議により、ドライアイの定義は表1のように改訂された。10年前の定義「涙液(層)の量的・質的異常によって引き起こされる角結膜上皮障害」と比較すると、いくつかの大きな変化があったことがわかる。一つは、自覚症状を有することが定義に含まれた点である。

表1 ドライアイの定義(2006年, ドライアイ研究会)

ドライアイとは、様々な要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う

日常診療においても、涙液分泌の少ない患者がすべて眼不快感を訴えるわけではない。ドライアイ治療の目的の多くが、患者の自覚症状の軽減にあることを考えると、自覚症状を有することが定義に含まれたのは自然のことといえる。ちなみにNEI(National Eye Institute)の定義²⁾でも自覚症状は含まれており、新しいDEWSの討議でも症状を有することが定義として明記されている。

さらに今回、「眼不快感」だけでなく、「視機能異常」もドライアイの症状と定められたことも大きな特徴である。ドライアイの多くは、視機能異常をきたすことはないといわれてきたが、近年の研究で運転やVDT(visual display terminal)作業など、瞬目が少なくなるような環境では、持続開眼によって不正乱視の増大、視力低下が生じることが明らかとなってきた^{3,4)}。日常診療でも、ドライアイ患者が漠然とした見づらさを訴えることはよく経験されるが、矯正視力には異常がないことが多かった。今回の定義で視機能異常が含まれたことは、ドライアイ検査法の進歩が、ようやく患者の訴えを検出できるまで進歩したことの表れといえる。また、ステーブンス・ジョンソン症候群などの重症ドライアイでは、眼表面の著明な角化によって逆に異物感や乾燥感などの眼不快感を訴えなくなることが経験されるが、こうした場合も視機能異常を伴うことが定義に定められたことで矛盾がなくなった。

今回、ドライアイの原因が多岐にわたる「多因子による疾患」であることが明記された。これまでも「ドライアイ症候群」という単語もあるように、多くの因子がその発症や増悪に関わっていることが指摘されていたが、今回この点を定義に含めたことでさらに明確となった。

IV 診断基準

今回定められた診断基準を表2, 3に示す。10年前のもの比べると、以下の点で違いがある。

1. 自覚症状を有することが診断基準に含まれた

定義のところでも述べたが、ドライアイの自覚症状(視機能異常を含む)を有することが、診断の必須項目となった。内容をよく吟味すれば疫学的調査(ドライアイの頻度や性差など)もアンケートのみによって行うことは十分可能であることが示されている⁵⁻⁸⁾。ここで問題となるのが、どういった症状をいかにして捉えるか、という点である。患者側から訴えるもののみを取り上げ

表2 ドライアイの診断基準

1. 涙液の異常
① シルマー試験I法にて5mm以下
② 涙液層破壊時間 (BUT) 5秒以下
①, ②のいずれかを満たすものを陽性とする
2. 角結膜上皮障害*
① フルオレセイン染色スコア-3点以上 (9点満点)**
② ローゼンガル染色スコア-3点以上 (9点満点)**
③ リサミングリーン染色スコア-3点以上 (9点満点)**
①, ②, ③のいずれかを満たすものを陽性とする

*生体染色スコアリングを臨床研究に用いる場合は、用いる治療法や薬剤の特性を考慮して、適宜変更して用いることが望ましい。

**図1参照。

表3 ドライアイ診断における確定例と疑い例

①自覚症状	○	○	×	○
②涙液異常	○	○	○	×
③角結膜上皮障害	○	×	○	○
ドライアイの診断	確定	疑い	疑い	疑い*

*涙液の異常を認めない角結膜上皮障害の場合は、ドライアイ以外の原因検索を行うことを基本とする。

るのか、医師側から積極的に聞くのか、あるいは問診表などの形式をとるのかによって、自覚症状をもつ者の割合は大きく左右される。自覚症状を聴取することには、(1)疫学的調査、(2)ドライアイの診断、(3)ドライアイの治療判定、などいくつかの目的がある。それぞれによって聴取項目や方法が異なることは当然である。この点については、ドライアイ研究会が中心となって標準となる症状の聴取項目の設定がなされる見通しである。この問題は DEWSでも独立したワーキンググループのもとでディスカッションが行われている。これによってさらに統一されたドライアイ診断が行われることが期待される。

また、ドライアイの定義に含まれた視機能異常を検出する方法の確立も望まれる。従来の視力検査では検出することができなかった異常を調べる検査法として、tear film stability analysis system や実用視力などが提唱されている^{4,9,10)}が、その検査法や解析法はいまだ検討中であり、検査機器の入手法とともにその確立が望まれる。

2. 涙液検査

涙液異常の検査法としては、シルマー法と涙液層破壊時間 (BUT) が選ばれた。以前の診断基準に含まれてい

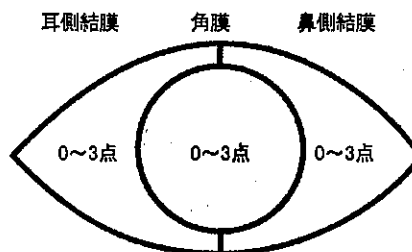


図1 角結膜上皮障害スコアリング (フルオレセイン、ローゼンガル、リサミングリーンとも) 耳側球結膜、角膜、鼻側球結膜における染色の程度を各々3点満点で判定し、これを合算して9点満点として計算する。

表4 涙液層破壊時間 (BUT) 検査の方法

- 点眼するフルオレセイン溶液の量は最小限にする
- 時間の測定はストップウォッチやメトロノームで正確に行う
- 検査は3回行って、その平均をとる
- 涙液層の破綻は、角膜全体のどこかに生じたときに陽性とする

た綿糸法 (10mm以下が異常) は、国際的に広く行われているとはいえないことと、必ずしも涙液貯留量を反映しているとはいえない¹¹⁾などの理由で今回の基準からは省かれた。ただし、コンタクトレンズ装用の適否のスクリーニングなどの場での有用性はあると考えられるので、検査法そのものの意義が否定されたわけではない。

検査法の標準化も大きな問題として取り上げられた。シルマー法、BUT検査ともにいろいろなバリエーション、判定方法があり、これを標準化しないと一定の基準で判定したことになる。シルマー法は、点眼麻酔を用いない第I法で自然瞬目状態で測定することが推奨されたが、用いる試験紙の種類や試験紙の挟み方、検査時に涙液をふき取るかどうかなど、施設によって微妙な差異がある。またBUT検査はさらにバリエーションが大きく、用いるフルオレセイン染色液の濃度と量、時間の測定法、繰り返して結果を平均化するか、涙液 break-up の判定法などさまざまである。研究会で推奨する方法を表4に示すが、これらの検査法の標準化に向けてさらなる啓発と基礎的検討が必要であることが示された。

3. 角結膜上皮障害の検査

染色試験によって角結膜上皮障害の判定を行うことには変わりがないが、その判定基準と用いる染色液については若干の変更があった。まず、フルオレセイン染色試験の判定方法では、従来の角膜上の染色を3点満点で判定

して1点以上を陽性とする基準から、角膜と結膜を9点満点で判定して3点以上を陽性とする基準に改められた(表3, 図1)。ドライアイにおいては、結膜上皮の障害が角膜上皮障害より高率に認められ、点眼や涙点プラグなどの治療を行った後も結膜染色が残存する傾向が強い。従来、結膜上皮障害は、ローズベンガル染色によって判定することが推奨され、今回もこの判定基準はそのまま残された。フルオレセインとローズベンガルの染色メカニズムが異なることは報告されているが、日常診療においては、フルオレセイン染色によっても結膜上皮障害を十分に判定しうると考えられる。フルオレセインによる結膜上皮障害をさらに詳細に検討・記録するには、ブルーフリーフィルターなどを使用する方法もある¹²⁾。結膜の異常に目を向けることが、ドライアイ診療において重要であることが示されたといえる。また、ローズベンガルとともに、リサミンググリーンも角結膜上皮障害の判定に用いることができることが示された¹³⁾。ローズベンガルの染色スコアは、シェーグレン症候群の診断基準にも用いられているが、点眼後の疼痛を訴える例が多く、特に光毒性が強いため日常診療には用いにくいという欠点があった。リサミンググリーンはこうした障害が少なく、特別な観察フィルターも必要がないため、その有用性があると判断された。

この上皮障害スコアリングとそのカットオフ値の正当性についても、今後の研究結果によっては変更がありうることを再度確認のために記しておく。また、生体染色液による上皮障害スコアリングを臨床研究に用いる場合は、用いる治療法や薬剤の特性を考慮して、適宜変更して用いることが望ましい。

ま と め

今回10年ぶりに改訂された、新しいドライアイの定義と診断基準を紹介した。いまだ発展途上であり、今後の研究の進展をまたなくてはならない部分も多いが、新

しい基準を用いることで、これまで以上にドライアイの病態の理解が深まることが期待される。

文 献

- 1) 島崎 潤: ドライアイの定義と診断基準. *眼科* 37: 765-770, 1995
- 2) Lemp MA: Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 21: 221-232, 1995
- 3) Koh S, Maeda N, Kuroda T et al: Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol* 134: 115-117, 2002
- 4) Ishida R, Kojima T, Dogru M et al: The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 139: 253-258, 2005
- 5) Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE et al: Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 136: 318-326, 2003
- 6) Lin PY, Tsai SY, Cheng CY et al: Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 110: 1096-1101, 2003
- 7) Schein OD, Munoz B, Tielsch JM et al: Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 124: 723-728, 1997
- 8) Lee AJ, Lee J, Saw SM et al: Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 86: 1347-1351, 2002
- 9) Goto T, Zheng X, Klyce SD et al: A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 135: 607-612, 2003
- 10) Kojima T, Ishida R, Dogru M et al: A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 1369-1374, 2004
- 11) Yokoi N, Kinoshita S, Bron AJ et al: Tear meniscus changes during cotton thread and Schirmer testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3748-3753, 2000
- 12) Koh S, Watanabe H, Hosohata J et al: Diagnosing dry eye using a blue-free barrier filter. *Am J Ophthalmol* 136: 513-519, 2003
- 13) Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN: Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology* 102: 1953-1957, 1995

☆

☆

☆

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（医療用販売名ヒアレイン）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せられた医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用についての意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
① ドライアイでは患者による的確な症状・症状把握が不可能である。	日本眼科学会	本成分であるヒアルロン酸ナトリウムのスイッチ OTC 医薬品の用途を想定しているのは、「ドライアイ」ではなく、一般用医薬品として既に汎用されている、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものを対象としている。
② ヒアルロン酸ナトリウム点眼液アルロン酸ナトリウム点眼液の効能・効果は、角結膜上皮障害である。	日本眼科学会	本成分であるヒアルロン酸ナトリウムのスイッチ OTC 医薬品の用途を想定しているのは、角結膜上皮障害をともなう「ドライアイ」ではなく、一般用医薬品として既に汎用されている、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものを対象としている。
③ ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の対象となるドライアイでは、眼科医による継続的な診療が必要である。	日本眼科学会	今回想定する使用対象は、人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものである。したがって、使用後 1 週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、薬剤師が眼科医への受診を勧奨することを要件とすることで、漫然とした使用による重篤な合併症等を防止できると考える。
④ ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は重症度に応じて適切に使用する必要がある。	日本眼科学会	今回想定しているのは、「ドライアイ」ではなく、一般用医薬品として既に汎用されている、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する程度の軽症の目の乾きの症状で、全身性疾患に由

		来しないものを対象としている。このため、1週間程度使用しても改善が認められないような重症度の場合は、他の病気の可能性を考慮して薬剤師が受診を勧奨することを要件とすることとしている。
⑤ 角結膜上皮障害を伴うドライアイにヒアルロン酸ナトリウム点眼液等の治療薬が眼科医による診療なしに漫然と使用された場合、重篤な合併症が起こる可能性がある(点眼薬に含まれる防腐剤による影響など)。	日本眼科学会	今回想定している用途は、角結膜上皮障害をともなう「ドライアイ」ではなく、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する軽症の目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものを対象としている。1週間程度の使用で改善しない場合は、薬剤師が受診勧奨することを要件としている。また、点眼薬に含まれる防腐剤による障害に対しては、防腐剤を含まない1回量使用型である「ミニ」タイプを用いることで対処可能と考える。
① 全身性の慢性炎症性疾患である関節リウマチ患者では、眼の合併症として、シェーグレン症候群、ドライアイ、角膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎などを発症するため、その初期治療にあたっては、眼科医との協力が必要である。	日本リウマチ学会	今回想定している軽症の目の乾きについて、1週間程度の使用によっても改善しない場合は、薬剤師が医師と連携し受診を勧奨することを要件とすることで、潜在的な患者を早期に発見することにも繋がると考えられる。

概要

コンタクトレンズの使用や、パソコン、ゲームなどモニターを見る機会がきわめて多い現代社会では、涙の分泌量が減ったり、量は十分でも涙の組成が変化したりすることによって、目の表面を潤す力が低下した状態である目の乾きの症状を持つ人が増えている。目の乾きの症状を緩和する人工涙液は、これまで、涙成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムの他に、アスパラギン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有するものだけが一般用医薬品として市販されている。目の表面を保護し、涙液を安定化させることで目の乾きを防ぐ効果のあるヒアルロン酸ナトリウム製剤が、一般用医薬品としての新たな選択肢の一つとして加わることは有用であると考えられる。

1. 一般用医薬品への転用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスクベネフィット評価

コンタクトレンズの使用や、パソコン、ゲームなどモニターを見る機会がきわめて多い現代社会では、涙の分泌量が減ったり、量は十分でも涙の組成が変化したりすることによって、目の表面を潤す力が低下した状態である目の乾きの症状を持つ人が増えている（現在、日本では1000万人もの対象者がいると言われている）。

点眼液の一般用医薬品としては、現在、一般点眼薬（目の疲れ、目のかゆみ、結膜充血、眼瞼炎などの症状を抑える成分含有）、アレルギー用点眼薬（花粉、ハウスダクトなどによる目のアレルギー症状を緩和する成分含有）、抗菌性点眼薬（細菌感染による結膜炎やものもらいなどの症状を緩和する成分含有）、人工涙液（目の疲れ、涙液補助、コンタクトレンズ装用時の不快感などの症状を緩和する成分（涙と類似）含有）及び洗眼薬（目の洗浄により眼病の予防を目的とする成分含有）などがある。しかし、目の乾きの症状を緩和する人工涙液は、これまで、涙成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムの他に、アスパラギン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有するものだけが一般用医薬品として市販されている。目の表面を保護し、角膜や結膜を起因とする傷の治癒を助けるとともに、涙液を安定化させることで目の乾きを防ぐ効果のあるヒアルロン酸ナトリウム製剤が、一般用医薬品としての新たな選択肢の一つとして加わることは、日々多忙でかつ酷使する目のケアを滞りがちな一般国民のセルフメディケーションの一助として、利に叶うものであり、その有用性も高いのではないかと考えられる。

また、開封後の品質保全のために、通常の点眼薬に含有される防腐剤（ベンザルコニウム）によるアレルギー等を防止する観点からは、防腐剤フリーの1回量包装である製剤（ヒアレインミニ）を、一般用医薬品に転用する意義は大きい。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

本剤は、雄鶏の鶏冠から分離抽出、精製されたヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする点眼薬である。十分に精製純化したヒアルロン酸ナトリウムは、眼球内に注入してもほとんど炎症性反応を起こさないこと、さらには、角結膜上皮障害に対する薬理作用を有することが見出され、角結膜上皮障害治療用点眼薬として開発され、有用性が認められたことから、1995年1月承認され発売された（1回量包装であるヒアレインミニも同時発売）。な

お、眼科手術補助剤としては、1986年4月に承認され、同年8月に発売されている。

(3) 当該分野における位置付け

目の乾きの症状を緩和する目的で、これまで市販されている一般用医薬品の点眼薬は、人工涙液（涙成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムの他に、アスパラギン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有する点眼薬）のみである。これを数時間ごとに眼にさすことで、目の乾きの症状を和らげてきた。本剤の主成分であるヒアルロン酸ナトリウムは、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどの人工涙液と同様の保水性及び涙液の安定性及び粘弾性を持つ。

(4) 本剤の安定性等

有効成分の長期保存試験の結果、室温、暗所で36カ月、5mlプラスチック点眼容器、最終製品（箱入り）保存で、ともに変化なし。苛酷試験（50℃、7日間）で、最終製品（梱包状態）は変化なし。また、25℃、1000ルクス（120万ルクス・時）下で、5mlプラスチック点眼容器、0.4mlプラスチック点眼容器ともに変化なし。加速試験（40℃、75RH、暗所で6カ月）で、5mlプラスチック点眼容器、最終製品（箱入り）ともに変化なし。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

1995年1月20日～1999年1月19日の再審査期間を経て、2003年3月26日に再審査結果が公表され、従来の効能効果、用法用量が確認されている（1回量包装であるヒアレインミニの再審査も同時）。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

①対象疾患の病態、症状

目の乾きの症状には、涙の分泌量不足が原因で起こる涙液欠乏性の場合と、涙の成分に異常があり涙がすぐに蒸発してしまうために起こる蒸発性の場合とがある。また、まれであるが涙液欠乏性の場合には、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群といった全身疾患の症状の1つとして発現することもある。

一般用医薬品が対象とするのは、人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものである。

②一般用医薬品としての効能に対する有効性

従来の人工涙液型基剤との比較試験において、有意な差が見られた。承認時までの臨床試験での有効率は62.4%（247/396例）であり、一般用医薬品として、目の乾きの症状改善に有効であると考えられる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

目の乾き（ドライアイ等）に伴う角結膜上皮障害患者（n=150）を対象とし、0.05%、0.1%

及び0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬を1回1滴、1日6回4週間（びまん性表層角膜炎の場合は8週間）投与し、至適濃度の検討を行った。その結果、有効性評価対象例中全般改善度では濃度間に有意な差は認められなかったが、0.1%以上の濃度で60%以上の改善率が得られ、0.1%群の改善率が最も高かった。概括安全度でも濃度間に有意な差は認められなかったが、0.1%群の副作用発現率が最も低かった。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用の概要

シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群等の内因性疾患に伴う角結膜上皮障害においては、長期に使用される可能性があるため、標準観察期間を1年間とする長期使用に関する特別調査を実施した。

安全性解析対象症例（n=324）における副作用発現症例率は、3.09%（10/324例）であり、承認時迄の長期投与試験の副作用発現症例率2.44%（1/41例）と比較して、有意な差は認められなかった。また、使用成績調査の副作用発現症例率1.61%（61/3788例）と比較しても、有意な差は認められなかった。主な副作用の種類は、眼瞼そう痒感3件、眼刺激（症状）3件、眼瞼炎2件であり、長期使用において、副作用の種類に特徴的なものは認められなかった。また、副作用発現までの平均投与期間は、28.6日であった。

②重大な副作用

該当しない（設定されていない）

③高齢者への投与

該当しない（設定されていない）

使用成績調査結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現症例率は2.25%（29/1287例）であり、65歳未満の副作用発現症例率1.28%（32/2501例）と比較して、有意に高かった（ $p<0.05$ 、 χ^2 検定）。

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない（設定されていない）

使用成績調査結果では、妊婦7例において、副作用の発現は認められなかった。また、出生児の状態等につき追跡調査を行った結果、1例のみ出産後に来院があり、産婦は異常なしであったが、出生児の状態は確認できなかった。他の患者は使用成績調査終了後来院がなく、以後の経過は不明である。

⑤小児に対する投与

該当しない（設定されていない）

使用成績調査結果では、15歳未満の小児142例において、副作用の発現は認められなかった。

⑥禁忌

該当しない（設定されていない）

⑦慎重投与

該当しない（設定されていない）

⑧相互作用（併用禁忌のみ）

該当しない（設定されていない）

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

①薬剤間相互作用

該当しない（設定されていない）

薬剤間相互作用ではないが、他の点眼薬と併用する場合は、点眼の間隔を3～5分程度あけて行う必要がある。

②留意すべき副作用とその対処方法

過敏症として、眼に対してそう痒感、刺激感、結膜充血、眼脂などがある。副作用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。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否

目の乾きは、目の疲れ、不快感、乾いた感じ、重い感じなど、消費者が明確な自覚症状をともなって発症するので、的確な判断は可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響

重篤な他の疾患として、ドライアイ類似のシェーグレイン症候群やステイブン・ジョンソン症候群などのような重篤な角結膜上皮障害が挙げられるが、自覚症状が類似しているため、1週間の継続使用によっても症状が改善する傾向の無い場合には、専門の医療機関への受診を勧奨する。

⑤医師の初回診察の必要性

特に必要はないと考えられる。ただし、使用後1週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、眼科医への受診を勧奨する。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

長期投与試験（標準観察期間を1年間）によって報告された主な副作用の種類は、眼瞼そう痒感3件、眼刺激（症状）3件、眼瞼炎2件である。長期使用において、副作用の種類に特徴的なものは認められなかったことから、危険性が少ないと考えられる。ただし、使用後1週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、他の疾患由来の症状の可能性のあることから、眼科医への受診を勧奨する。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

（1）安全性

・主な副作用は、眼瞼そう痒感、眼刺激感、結膜充血、眼瞼炎等である。重大な副作用は報告されておらず、安全性に問題はないと考えられる。また、一般用医薬品としては防腐剤フリーの点眼液のみとすることでより安全性を高める。

・他の点眼薬と併用する場合は、点眼の間隔を3～5分程度あけて行うよう指導する。

（2）有効性

目の乾き、目の疲れなどの症状の改善。コンタクトレンズを装着している時の不快感の

改善として問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

0.1%点眼液を1回1滴、1日5～6回点眼する。

②効能・効果

目の乾き、目の疲れなどの症状の改善。コンタクトレンズを装着している時の不快感の改善

(4) 包装単位（投与日数制限）

防腐剤フリーの1回使い切り型点眼薬0.4mL/本 x40本。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

重篤な他の疾患との区別をするためにも、薬剤師の関与が必要。

(6) 薬剤師の研修

- ・目の乾きの病態生理について
- ・目の乾きの症状を引き起こす全身性疾患について

(7) 販売実践ガイドランスの要否

特に必要ないと考えられる。

参考文献

- 6) ヒアレイ点眼液インタビューフォーム(2010年11月)
- 7) サンテドライケア添付文書
- 8) 今日の治療薬 2010(南江堂)

5. OTC医薬品として海外での販売状況

- (1) OTC医薬品としての販売の有無
特になし。

6. 付帯資料

- (1) 添付文書
参考文献を参照。

薬食審査発 0614 第 5 号
平成 24 年 6 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について

標記について、別添写しのとおり、日本製薬団体連合会あて通知しましたので、その写しを送付いたします。

薬食審査発 0614 第 3 号
平成 24 年 6 月 14 日

日本製薬団体連合会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について

医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品として転用することが適当と考えられるものについて、関係学会の意見を聴いた上で、薬事・食品衛生審議会において討議・公表することにより、その転用を、透明性を図りつつ、推進しようとするスキームが平成19年3月の薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会（以下「部会」という）において了承されているところです。

このスキームに基づき、本年6月7日開催の部会において、日本薬学会の報告書及び各医学会からの意見書を基に討議した結果、下記に示す成分は、一般用医薬品の成分として適当であるとの結論となりましたので、一般用医薬品としての開発を進めていただけますよう、貴傘下製造販売業者等に対し周知方よろしくお願いいたします。

記

	成 分	投与 経路	備 考	留意事項
1	ヒアルロン酸ナトリウム	点眼	涙液補助用点眼薬	防腐剤を含まない1回使用型（ミニタイプ）とする必要性。

(注)

- (1) 本スキームによって公表された有効成分を含む一般用医薬品の承認申請に際し添付する資料については、原則として、現在のスイッチOTC医薬品に求めている資料と同じ範囲であること。
- (2) 個々の品目の承認にあたっては、従来同様、薬事・食品衛生審議会の意見を聴くものであること。
- (3) 本スキームによって公表された有効成分以外のものについて、いわゆるスイッチOTC医薬品として不相当とするものではなく、その可否については、引き続き、提出された資料に基づき個々に審査するものであること。

