

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

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<sup>®</sup>点眼液0.1% ヒアレイン<sup>®</sup>ミニ点眼液0.1%**

**ヒアレイン<sup>®</sup>点眼液0.3% ヒアレイン<sup>®</sup>ミニ点眼液0.3%**

**Hyalein<sup>®</sup> ophthalmic solution      Hyalein<sup>®</sup> 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1mg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3mg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1mg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3mg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・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ヒアレイン点眼液0.1%	2006年7月21日 (販売名変更による)	2006年12月8日 (販売名変更による)	1995年6月12日
	ヒアレイン点眼液0.3%	2010年7月15日	2010年11月19日	2010年11月29日
	ヒアレインミニ点眼液0.1% ヒアレインミニ点眼液0.3%	2006年7月21日 (販売名変更による)	2006年12月8日 (販売名変更による)	1995年6月12日
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			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL: 0120-921-839 06-7664-8624 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 <a href="https://www.santen.co.jp/medical-channel/">https://www.santen.co.jp/medical-channel/</a>			

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	- 3 -
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	- 5 -
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	- 8 -
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22

5. 分布 .....	23
6. 代謝 .....	24
7. 排泄 .....	25
8. トランスポーターに関する情報 .....	25
9. 透析等による除去率 .....	25
10. 特定の背景を有する患者 .....	25
11. その他 .....	25
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>26</b>
1. 警告内容とその理由 .....	26
2. 禁忌内容とその理由 .....	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	26
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	26
7. 相互作用 .....	27
8. 副作用 .....	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	30
10. 過量投与 .....	30
11. 適用上の注意 .....	30
12. その他の注意 .....	31
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>32</b>
1. 薬理試験 .....	32
2. 毒性試験 .....	32
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>33</b>
1. 規制区分 .....	33
2. 有効期間 .....	33
3. 包装状態での貯法 .....	33
4. 取扱い上の注意 .....	33
5. 患者向け資材 .....	33
6. 同一成分・同効薬 .....	33
7. 国際誕生年月日 .....	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	33
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	34
11. 再審査期間 .....	34
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	34
13. 各種コード .....	34
14. 保険給付上の注意 .....	34
<b>X I. 文献 .....</b>	<b>35</b>
1. 引用文献 .....	35
2. その他の参考文献 .....	35
<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>36</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	36
2. 海外における臨床支援情報 .....	37
<b>X III. 備考 .....</b>	<b>38</b>
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	38
2. その他の関連資料 .....	38

# 略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、鶏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。

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、同年11月に発売した。

## 2. 製品の治療学的特性

ヒアレインは、生体成分である精製ヒアルロン酸ナトリウムを含有する角結膜上皮障害の治療用点眼剤である。

1. 角膜の創傷に対して治癒促進作用を示した(ウサギ)。

(VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績の項参照)

2. 保水性にとみ(*in vitro*)、ドライアイ症状を呈する成人において涙液層の安定化作用が報告されている。

(VI.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用等に伴う角結膜上皮障害を改善した。

(V.5.(4).1)有効性検証試験の項参照)

4. 主な副作用として、眼のそう痒感、眼刺激、眼脂、結膜充血、眼の異物感、眼瞼炎、結膜炎が報告されている。

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)

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	該当資料なし
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	有	X.14. 険給付上の注意の項参照

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ヒアレイン®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

ヒアルロン酸の「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。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

精製ヒアルロン酸ナトリウム(JAN)

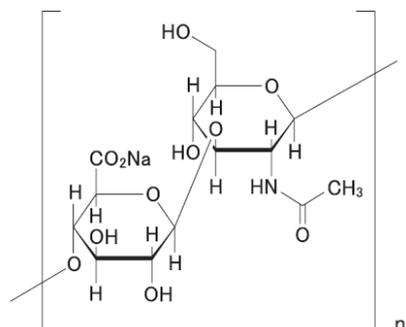
#### (2) 洋名(命名法)

Purified Sodium Hyaluronate (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>11</sub>)<sub>n</sub>

分子量: 平均分子量 50 万～149 万

## 5. 化学名(命名法)又は本質

[ $\rightarrow$ 3)-2-Acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranosyluronic acid-(1 $\rightarrow$ )]<sub>n</sub> (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DE-069

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

##### (2) 溶解性

溶媒	日局の溶解性表現
水	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない

##### (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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月	遮光気密容器	規格内
	15℃	36ヵ月	ポリエチレン袋/ 金属製容器	規格内

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### < 確認試験法 >

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」による

##### < 定量法 >

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区分

点眼剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3% 共通〉

無色澄明、粘稠性のある無菌水性点眼剤

#### (3) 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

#### (4) 製剤の物性

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3% 共通〉

pH: 6.0～7.0

浸透圧比: 0.9～1.1

#### (5) その他

特になし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	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	1mL 中に精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg を含有	1mL 中に精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg を含有	1mL 中に精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg を含有	1mL 中に精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg を含有
添加剤	塩化ナトリウム、プロピレングリコール、イプシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、クロルヘキシジングルコン酸塩液、pH 調節剤		塩化ナトリウム、塩化カリウム、イプシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

## 6. 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
長期 保存試験	ヒアレイン 点眼液0.1%、0.3%	25°C、40%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 <sup>※1</sup>
	ヒアレインミニ 点眼液0.1%、0.3%	25°C、60%RH			
苛酷 試験	ヒアレイン 点眼液0.1%、0.3%	60°C	1ヵ月	点眼容器	規格外(粘度の低下がみられた) <sup>※2</sup>
			27日	アルミピロー包装	規格外(粘度の低下がみられた) <sup>※3</sup>
	ヒアレイン 点眼液0.1%、0.3%	25°C	120万lx・hr	点眼容器 (シュリンクラベルあり、投薬袋・箱なし)	規格内 <sup>※2</sup>
				ディスポーザブル用 点眼容器 (アルミピロー包装・ 投薬袋・箱なし)	規格内 <sup>※4</sup>
					規格内 <sup>※3</sup>
	ヒアレイン 点眼液0.1%、0.3%	40°C、25%RH 以下	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 <sup>※1</sup>
ヒアレインミニ 点眼液0.1%、0.3%		40°C、75%RH			
アルミピロー包装 開封後の安定性	ヒアレインミニ 点眼液0.1%、0.3%	25°C、40%RH	6ヵ月	ディスポーザブル用 点眼容器 (アルミピロー包装・ 投薬袋なし、箱入り)	規格内 <sup>※2</sup>

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

※2 測定項目：性状、浸透圧比、pH、粘度、不溶性異物、含量

※3 測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、粘度、不溶性異物、含量

※4 測定項目：性状、浸透圧比、pH、含量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## (2) 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（投薬袋同梱）

〈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（投薬袋同梱）

〈ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%〉

プラスチック点眼容器 0.4mL×100本（アルミピロー1袋 100本入り）、0.4mL×500本（アルミピロー1袋 100本入り×5袋）（投薬袋同梱）

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%〉

点眼容器：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、ラベル：ポリエチレンテレフタレート、投薬袋：ポリエチレン

〈ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%〉

点眼容器：ポリエチレン、ラベル：ポリプロピレン、アルミピロー包装：ポリエチレン+ポリエチレンテレフタレート+アルミニウム、投薬袋：ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

〈ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%〉

本剤はディスポーザブルタイプのプラスチック点眼容器に 0.4mL 充填している。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V.5.(3)用量反応探索試験、V.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

〈参考〉

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) <sup>1)3)7)</sup>
ヒアレイン点眼液0.3%	64.6(51/79) <sup>1)8)</sup>
ヒアレインミニ点眼液0.1%	52.1(75/144) <sup>2)4)5)7)</sup>
ヒアレインミニ点眼液0.3%	76.0(38/50) <sup>6)8)</sup>

#### (2) 臨床薬理試験

##### 第I相試験<sup>9)</sup>

健康成人男性(6例)を対象とし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回片眼(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。

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。

(3) 用量反応探索試験

第Ⅱ相試験<sup>1)</sup>

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) 本剤が承認されている濃度は0.1%および0.3%であり、用法・用量は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		オープンラベル試験									
対象		角結膜上皮障害患者(150例)									
試験方法		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)									
主な評価項目		①全般改善度(自覚症状 <sup>*1</sup> 、他覚所見 <sup>*2</sup> 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: 疼痛、異物感、乾燥感、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、角膜潰瘍、角膜細胞浸潤、角膜浮腫、結膜充血									
結果	全般改善度			著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率(改善以上)	Kruskal-WallisのH検定  not significant (p=0.5925)
		0.05%	例数(%)	6(13.6)	16(36.4)	16(36.4)	3(6.8)	3(6.8)	44(100)	22/44(50.0)	
		0.1%	例数(%)	9(20.9)	20(46.5)	4(9.3)	7(16.3)	3(7.0)	43(100)	29/43(67.4)	
		0.3%	例数(%)	7(13.2)	26(49.1)	7(13.2)	13(24.5)	0(0)	53(100)	33/53(62.3)	
濃度間に有意な差は認められなかったが、0.1%群の改善率が最も高かった。											
結果	概括安全度			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  not significant (p=0.7515)	
		0.05%	例数(%)	47(95.9)	1(2.0)	1(2.0)	0(0)	49(100)	2/49(4.1)		
		0.1%	例数(%)	43(97.7)	0(0)	1(2.3)	0(0)	44(100)	1/44(2.3)		
		0.3%	例数(%)	53(94.6)	2(3.6)	1(1.8)	0(0)	56(100)	3/56(5.4)		
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。 0.05%群では「流涙・充血」、「刺激症状(しみる)」が各1例、0.1%群では「かさかさする」が1例、0.3%群では「かゆみ」が2例、「異物感(しみる)」が1例認められた。											
結果	有用度			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)	Kruskal-WallisのH検定  not significant (p=0.8351)
		0.05%	例数(%)	6(13.6)	18(40.9)	14(31.8)	6(13.6)	0(0)	44(100)	24/44(54.5)	
		0.1%	例数(%)	5(11.6)	24(55.8)	6(14.0)	7(16.3)	1(2.3)	43(100)	29/43(67.4)	
		0.3%	例数(%)	6(11.3)	25(47.2)	12(22.6)	10(18.9)	0(0)	53(100)	31/53(58.5)	
濃度間に有意な差は認められなかった。											

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験(第Ⅱ相試験)<sup>10)</sup>

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) 本剤が承認されている濃度は0.1%および0.3%であり、用法・用量は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	封筒法による臨床薬理試験
対象	綿糸法(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)
試験方法	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剤の点眼は1週間以上の間隔をあけて実施。
主な評価項目	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)
結果	<p>(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)</p> <p>*: p&lt;0.05, 点眼前との比較          平均値±標準誤差 (n=12) (Duncanの多重範囲検定)</p> <p>*: p&lt;0.05, 基剤との比較</p> <p>涙液の安定性の指標であるNIBUT(非侵襲的涙液層破壊時間)を測定した結果、点眼前と比較し、0.1%および0.3%群では点眼後5分~3時間までの全ての測定時点において有意な延長が認められた。また、基剤との比較では、0.1%群では点眼後1時間まで、0.3%群では点眼後3時間まで有意な延長が認められた。</p>

比較試験（第Ⅲ相試験）

人工涙液型基剤との比較試験<sup>2)</sup>

ドライアイに伴う中等度以上の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、人工涙液型基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	人工涙液型基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、スティーブンス・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、人工涙液型基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製剤を使用）																																						
主な評価項目	①全般改善度（自覚症状※ <sup>1</sup> 、他覚所見※ <sup>2</sup> 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） ※ <sup>1</sup> : 眼の疲れ、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、眼脂、かゆみ、他 ※ <sup>2</sup> : フルオレセイン染色、ローズベンガル染色、結膜充血、他																																						
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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 (%)</td> <td>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 rowspan="2">P &lt; 0.05 (p=0.0134)</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>例数 (%)</td> <td>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> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">HA群：0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、P群：基剤群</p> <p>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。</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	両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、スティーブンス・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（「結膜浮腫」、「アレルギー性結膜炎」）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。																																						
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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 (%)</td> <td>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 rowspan="2">P &lt; 0.05 (p=0.0134)</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>例数 (%)</td> <td>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> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">HA群：0.1%ヒアルロン酸ナトリウム群、P群：基剤群</p> <p>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。</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)	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)
				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)	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)																															

### グルタチオンとの比較試験<sup>3)</sup>

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2%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	封筒法によるグルタチオン点眼液対照象比較試験																																					
対象	角結膜上皮障害患者(シェーグレン症候群、スティーブンス・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 <sup>*1</sup> 、他覚所見 <sup>*2</sup> 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:疼痛、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																																					
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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(%)</td> <td>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 rowspan="2">P&lt;0.01 (p=0.0001)</td> </tr> <tr> <td>GSH群</td> <td>例数(%)</td> <td>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> </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</p> <p>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。</p> <p>評価判定の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&lt;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&lt;0.01、Wilcoxonの順位和検定)を示した。</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	<p>両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)。</p> <p>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。</p> <p>いずれの群も臨床上問題となるような重篤な副作用は認められなかった。</p>																																					
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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(%)</td> <td>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 rowspan="2">P&lt;0.01 (p=0.0001)</td> </tr> <tr> <td>GSH群</td> <td>例数(%)</td> <td>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> </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</p> <p>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)																														

### コンタクトレンズ装用者を対象とした比較試験<sup>5)</sup>

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(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	プラセボ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 <sup>※1</sup> 、他覚所見 <sup>※2</sup> 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) <sup>※1</sup> :コンタクトの調子が悪い、疼痛、異物感、乾燥感、充血、その他 <sup>※2</sup> :フルオレセイン染色、充血																																						
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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(%)</td> <td>6(25.0)</td> <td>6(25.0)</td> <td>9(37.5)</td> <td>3(12.5)</td> <td>0(0)</td> <td>24(100)</td> <td>12/24(50.0)</td> <td rowspan="2">P&lt;0.05 (p=0.0337)</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>例数(%)</td> <td>0(0)</td> <td>7(30.4)</td> <td>9(39.1)</td> <td>5(21.7)</td> <td>2(8.7)</td> <td>23(100)</td> <td>7/23(30.4)</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(角膜フルオレセイ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&lt;0.01、Wilcoxonの順位和検定)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の順位和検定)。</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(%)	6(25.0)	6(25.0)	9(37.5)	3(12.5)	0(0)	24(100)	12/24(50.0)	P<0.05 (p=0.0337)	P群	例数(%)	0(0)	7(30.4)	9(39.1)	5(21.7)	2(8.7)	23(100)	7/23(30.4)
				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(%)	6(25.0)	6(25.0)	9(37.5)	3(12.5)	0(0)	24(100)	12/24(50.0)	P<0.05 (p=0.0337)																												
P群	例数(%)	0(0)	7(30.4)	9(39.1)	5(21.7)	2(8.7)	23(100)	7/23(30.4)																															
概括安全度	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))。																																						
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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(%)</td> <td>6(25.0)</td> <td>6(25.0)</td> <td>9(37.5)</td> <td>3(12.5)</td> <td>0(0)</td> <td>24(100)</td> <td>12/24(50.0)</td> <td rowspan="2">P&lt;0.1 (p=0.0543)</td> </tr> <tr> <td>P群</td> <td>例数(%)</td> <td>0(0)</td> <td>7(31.8)</td> <td>9(40.9)</td> <td>5(22.7)</td> <td>1(4.5)</td> <td>22(100)</td> <td>7/22(31.8)</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50.0%、P群31.8%で、HA群の方が有用性が高い傾向を示した。</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(%)	6(25.0)	6(25.0)	9(37.5)	3(12.5)	0(0)	24(100)	12/24(50.0)	P<0.1 (p=0.0543)	P群	例数(%)	0(0)	7(31.8)	9(40.9)	5(22.7)	1(4.5)	22(100)	7/22(31.8)
				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(%)	6(25.0)	6(25.0)	9(37.5)	3(12.5)	0(0)	24(100)	12/24(50.0)	P<0.1 (p=0.0543)																												
P群	例数(%)	0(0)	7(31.8)	9(40.9)	5(22.7)	1(4.5)	22(100)	7/22(31.8)																															

## 2) 安全性試験

### 長期投与試験<sup>1)</sup>

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ヵ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 <sup>※1</sup> 、他覚所見 <sup>※2</sup> 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: 疼痛、異物感、乾燥感、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、角膜潰瘍、角膜細胞浸潤、角膜浮腫、結膜充血								
結果	全般改善度	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%
全般改善度は54.8%(17/31例)であった。									
	概括安全度	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。							
結果	有用度	投与期間	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)
		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。									

### 防腐剤(ベンザルコニウム塩化物)の影響

点状角膜上皮障害患者(55例)を対象とし、防腐剤(ベンザルコニウム塩化物)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。<sup>7)</sup>

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表層角膜炎)(46例)を対象とし、防腐剤(ベンザルコニウム塩化物)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(ベンザルコニウム塩化物)の有無による影響の検討

試験デザイン	防腐剤(ベンザルコニウム塩化物)の有無の違いによる点眼液を用いた二重盲検比較試験																																						
対象	点状角膜上皮障害患者(55例)																																						
試験方法	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(ベンザルコニウム塩化物あり)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																																						
主な評価項目	①全般改善度(自覚症状※ <sup>1</sup> 、他覚所見※ <sup>2</sup> 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:疼痛、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、眼脂 ※2:フルオレセイン染色																																						
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></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>防腐剤なし群</td> <td>例数(%)</td> <td>1(4.3)</td> <td>12(52.2)</td> <td>1(4.3)</td> <td>6(26.1)</td> <td>3(13.0)</td> <td>23(100)</td> <td>13/23(56.5)</td> <td rowspan="2">not significant (p=0.5239)</td> </tr> <tr> <td>防腐剤あり群</td> <td>例数(%)</td> <td>4(16.7)</td> <td>10(41.7)</td> <td>1(4.2)</td> <td>7(29.2)</td> <td>2(8.3)</td> <td>24(100)</td> <td>14/24(58.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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&lt;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)。</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	防腐剤なし群	例数(%)	1(4.3)	12(52.2)	1(4.3)	6(26.1)	3(13.0)	23(100)	13/23(56.5)	not significant (p=0.5239)	防腐剤あり群	例数(%)	4(16.7)	10(41.7)	1(4.2)	7(29.2)	2(8.3)	24(100)	14/24(58.3)
				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	例数(%)	1(4.3)	12(52.2)	1(4.3)	6(26.1)	3(13.0)	23(100)	13/23(56.5)	not significant (p=0.5239)																												
防腐剤あり群	例数(%)	4(16.7)	10(41.7)	1(4.2)	7(29.2)	2(8.3)	24(100)	14/24(58.3)																															
概括安全度	<p>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「そう痒感および眼瞼腫脹」が認められ、副作用発現率は3.8%(1/26例)であった。</p>																																						
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <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>使用に耐えない</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>防腐剤なし群</td> <td>例数(%)</td> <td>1(4.3)</td> <td>12(52.2)</td> <td>6(26.1)</td> <td>4(17.4)</td> <td>0(0)</td> <td>23(100)</td> <td>13/23(56.5)</td> <td rowspan="2">not significant (p=0.5160)</td> </tr> <tr> <td>防腐剤あり群</td> <td>例数(%)</td> <td>4(16.7)</td> <td>10(41.7)</td> <td>7(29.2)</td> <td>3(12.5)</td> <td>0(0)</td> <td>24(100)</td> <td>14/24(58.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>両群間で有意な差は認められなかった。</p>											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	例数(%)	1(4.3)	12(52.2)	6(26.1)	4(17.4)	0(0)	23(100)	13/23(56.5)	not significant (p=0.5160)	防腐剤あり群	例数(%)	4(16.7)	10(41.7)	7(29.2)	3(12.5)	0(0)	24(100)	14/24(58.3)
				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	例数(%)	1(4.3)	12(52.2)	6(26.1)	4(17.4)	0(0)	23(100)	13/23(56.5)	not significant (p=0.5160)																												
防腐剤あり群	例数(%)	4(16.7)	10(41.7)	7(29.2)	3(12.5)	0(0)	24(100)	14/24(58.3)																															

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	オープンラベル試験										
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:ベンザルコニウム塩化物あり)をそれぞれ1回1滴、1日6回、4週間点眼										
主な評価項目	<p>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)</p> <p>*1:疼痛、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、眼脂</p> <p>*2:びまん性表層角膜炎、角膜上皮欠損、角膜潰瘍、角膜細胞浸潤、角膜浮腫、結膜充血</p>										
結果	全般改善度			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	例数(%)	6(30.0)	9(45.0)	3(15.0)	2(10.0)	0(0)	20(100)	15/20(75.0)	not significant (p=0.7598)
		防腐剤あり群	例数(%)	7(26.9)	11(42.3)	6(23.1)	2(7.7)	0(0)	26(100)	18/26(69.2)	
両群間で有意な差は認められなかった。											
	概括安全度	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。									
結果	有用度			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	例数(%)	8(40.0)	6(30.0)	4(20.0)	2(10.0)	0(0)	20(100)	14/20(70.0)	not significant (p=0.6670)
		防腐剤あり群	例数(%)	8(30.8)	10(38.5)	5(19.2)	3(11.5)	0(0)	26(100)	18/26(69.2)	
両群間で有意な差は認められなかった。											

(5) 患者・病態別試験

難治性・重症の角結膜上皮障害患者<sup>6)</sup>

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 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	オープンラベル試験								
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 <sup>*1</sup> 、他覚所見 <sup>*2</sup> 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:疼痛、異物感、乾燥感、羞明、かすみ、流涙、他 ※2:角結膜上皮障害度								
結果	全般改善度		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(63.3)	4(13.3)	0(0)	6(20.0)	1(3.3)	30(100)	23/30(76.7)
	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、遷延性角膜上皮欠損での改善率(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・角膜びらんでは、76.9%(10/13例)であった。								
概括安全度	副作用は軽度副作用1例「かゆみ」が認められ、副作用発現率は2.9%(1/35例)であった。								
有用度		極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	有用とは思えない	合計	有用率(有用以上)	
	例数(%)	18(60.0)	5(16.7)	0(0)	6(20.0)	1(3.3)	30(100)	23/30(76.7)	
有用率(有用以上)は、76.7%(23/30例)であった。									

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### 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」の3段階のうち改善を有効としたところ、有効性解析対象症例(n=3,735)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62.4%(247/396例)と比較して有意に高かった(p<0.001、 $\chi^2$ 検定)が、承認時迄の調査と使用成績調査とで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。

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。

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」の3段階のうち改善を有効としたところ、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58.5%(24/41例)と比較して有意に高かった(p<0.001、 $\chi^2$ 検定)が、承認時迄の調査と使用成績調査とで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ヵ月	165	122	73.9
投与開始3ヵ月	224	168	75.0
投与開始6ヵ月	213	177	83.1
投与開始9ヵ月	184	157	85.3
投与開始12ヵ月	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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

特になし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

グルタチオン、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

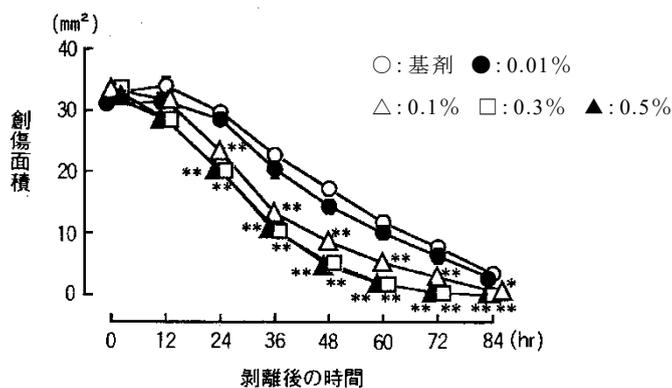
作用部位：角結膜上皮

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、その作用を介して角膜上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる<sup>12,13</sup>。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<sup>14</sup>。

#### (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)<sup>15)</sup>

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*)<sup>16)</sup>

ウサギ角膜片を用い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、他のグリコサミノグリカンでは認められなかった(p<0.01、Dunnett多重比較検定)。

各種グリコサミノグリカンの角膜上皮伸展に対する効果

グリコサミノグリカン(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
ケラタン硫酸ナトリウム	447±34
ヘパラン硫酸ナトリウム	181±6**

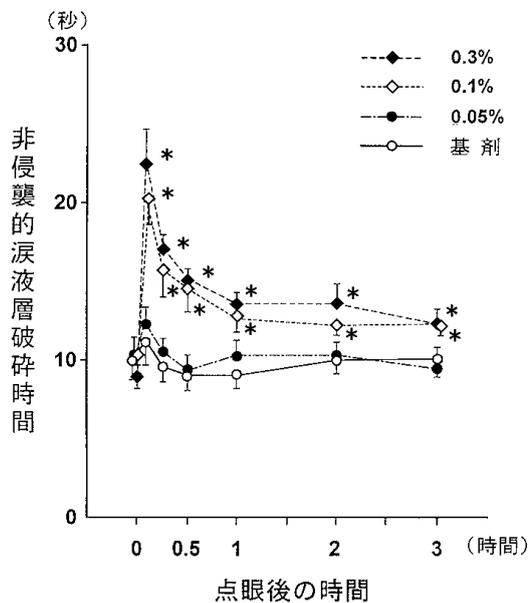
n=6 mean±S.E. \*\*:p<0.01 vs control Dunnett多重比較検定

### 3)保水作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

寒天平板を用い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多重比較)。

### 4)涙液層安定化作用<sup>10)</sup>

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.5.(4).1 有効性検証試験>無作為化並行用量反応試験(第Ⅱ相試験)、及び V.2.(2).1 角膜上皮創傷治療促進作用(ウサギ)、V.2.(2).4 涙液層安定化作用 の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>9)</sup>

健康成人男性(6例)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)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下限(10 $\mu$ g/mL)未満であった。

(本剤が承認されている濃度は0.1%および0.3%であり、用法用量は1日5~6回点眼で、症状により適宜増減である。)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

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)<sup>17)</sup>

白色ウサギに0.1%<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液50μLを片眼に単回点眼し、各眼組織中濃度を測定した。外眼部組織(眼球結膜、外眼筋および強膜)では高い濃度で検出され、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%<sup>14</sup>C-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	24hr
血漿	N.D.	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	N.D.
外眼筋	476.7 ± 563.7	48.1 ± 31.4	N.D.	37.8 ± 62.4	N.D.	N.D.
角膜	13.2 ± 11.7	N.D.	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.	N.D.
房水	N.D.	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.	N.D.
水晶体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
硝子体	N.D.	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.D.

n=4 mean ± S.D. N.D.: 検出下限未満

#### 2) 眼組織内分布 反復投与(ウサギ)<sup>17)</sup>

白色ウサギに0.1%<sup>14</sup>C-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、点眼眼だけではなく血漿や対側眼にも検出され蓄積が認められた。蓄積は、鼻涙管を經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、血液を介して対側眼組織中へ移行するためと考えられた。

白色ウサギにおける0.1%<sup>14</sup>C-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.: 検出下限未満

白色ウサギにおける0.1% <sup>14</sup>C-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	対側眼
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

### 3)角膜創傷時の眼組織内分布 単回投与(ウサギ)<sup>17)</sup>

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% <sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 50μLを両眼に単回点眼し、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で検出され、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% <sup>14</sup>C-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)	
	創傷眼	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.: 検出下限未満

### 4)メラニンに対する親和性<sup>17)</sup>

ウシ眼球から調製したメラニンを用いた*in vitro*での試験において、ヒアルロン酸ナトリウムはメラニンへ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.

### (6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

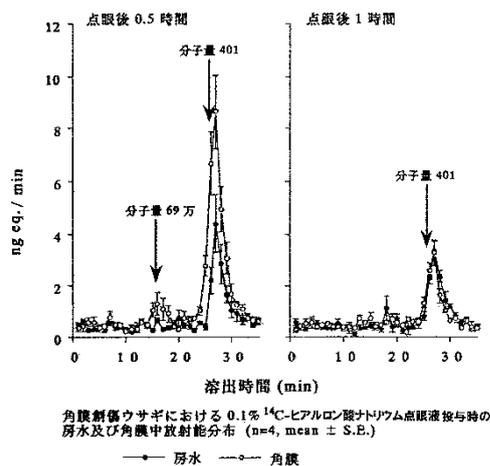
## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

#### 創傷時の房水および角膜での存在形態(ウサギ)<sup>18)</sup>

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% <sup>14</sup>C-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量分布を調べた。点眼 0.5 時間後に一部高分子(分子量 69 万付近)の画分が存在したが、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 以下の画分に存在した。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動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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

特になし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診断又は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈解説〉

本剤は妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を検討すること。

〔2022年7月より記載〕

〈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。

## (6) 授乳婦

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

### 9.6 授乳婦

診断又は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

〈解説〉

本剤は授乳中の女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。

[2022年7月より記載]

〈参考〉 VIII.6.(5)妊婦 の項参照

## (7) 小児等

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

[2022年7月より記載]

〈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。

VIII.6.(8)副作用 の項参照

## (8) 高齢者

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% (32/2,501例)と比較し有意に高かった( $p < 0.05$ 、 $\chi^2$ 検定)。

VIII.6.(8)副作用 の項参照

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3%共通〉

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼のそう痒感	眼刺激、眼脂、結膜充血、眼の異物感、眼瞼炎、結膜炎	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、眼痛

〈解説〉

国内の承認時までの臨床試験及び市販後の副作用発現状況に基づき記載した。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。

**眼**

眼のそう痒感	〔承認時より記載、2022年7月一部改訂〕
眼刺激感	〔承認時より記載、2022年7月一部改訂〕
眼脂	〔1999年7月追加改訂〕
結膜充血	〔承認時より記載〕
眼の異物感	〔2009年2月追加改訂、2022年7月一部改訂〕
眼瞼炎	〔1996年2月追加改訂〕
結膜炎	〔1999年7月追加改訂〕
びまん性表層角膜炎等の角膜障害	〔1998年5月追加改訂〕
眼痛	〔2009年2月追加改訂〕

症例概要はXⅢ.備考の項参照

**項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**

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			
接触(性)皮膚炎	—	1(0.03)	1(0.02)
眼瞼そう痒感	6(1.43)	13(0.34)	19(0.45)
発疹	—	1(0.03)	1(0.02)
自律神経系障害			
眼瞼発赤	—	2(0.05)	2(0.05)
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)
角膜びらん	—	2(0.05)	2(0.05)
眼の異物感	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

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
 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)

患者背景別要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率(%)
性別	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	角結膜上皮障害	3,787	61	71	1.61
	眼球乾燥症候群	1	0	0	0.00
角結膜上皮障害の原因	シェーグレン症候群	240	9	9	3.75
	ステイブンス・ジョンソン症候群	8	1	2	12.50
	眼球乾燥症候群	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
合併症	無	1,975	18	20	0.91
	有	1,700	39	47	2.29
	不明・未記載	113	4	4	3.54
薬剤アレルギー歴	無	3,532	46	52	1.30
	有	107	6	10	5.61
	不明・未記載	149	9	9	6.04
体質	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
投与期間	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	—
1日平均投与回数	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
併用薬剤	無	977	12	13	1.23
	有	2,811	49	58	1.74
	点眼剤	2,772	48	57	1.73
	角膜疾患用剤	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・抗ウイルス剤	1,604	15	20	0.94
	人工涙液類	270	10	11	3.70
	その他	737	18	20	2.44
	その他	304	6	6	1.97
	角膜疾患用剤	25	0	0	0.00
	ステロイド剤	23	1	1	4.35
	その他	269	5	5	1.86
	不明	5	0	0	0.00
総症例		3,788	61	71	1.61

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

##### 〈製剤共通〉

- ・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こと。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

##### 〈ミニ点眼液〉

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。

〈解説〉

##### 〈製剤共通〉

- ・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。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑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月理由の追記及び表現を変更〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔2022年7月より記載〕

##### 〈ミニ点眼液〉

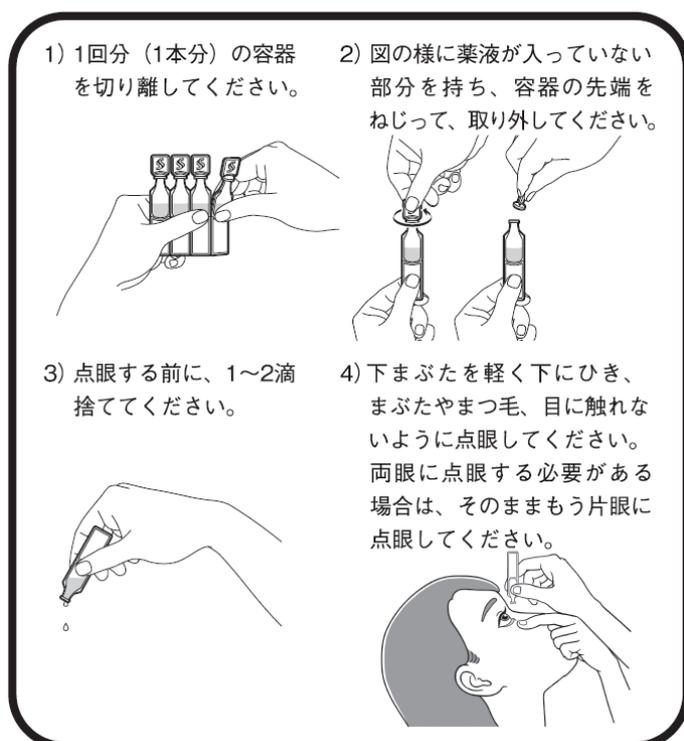
- ・ヒアレインミニ点眼液0.1%およびヒアレインミニ点眼液0.3%では、容器を開封したときに生じるプラスチック破片が、容器の開封口に付着している可能性がある。点眼時の破片の混入を回避するため、開封時は最初の1～2滴は捨てるよう指導すること。

〔承認時より記載、1999年2月表現を変更〕

- ・ヒアレインミニ点眼液0.1%およびヒアレインミニ点眼液0.3%は保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポザブルタイプの製剤である。二次的な感染を防止するため、使用後の残液は必ず廃棄す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、2022年7月表現を変更〕

## 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 使用方法



## 12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報  
設定されていない
- (2) 非臨床使用に基づく情報  
設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

##### 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<sup>19)</sup>。

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<sup>20)</sup>。

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<sup>20)</sup>。

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<sup>21)</sup>。

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°C/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<sup>20)</sup>。

#### (7) その他の特殊毒性

##### 皮膚感作性<sup>20)</sup>

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陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤 : 該当しない  
有効成分 : 該当しない

### 2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意 (ミニ点眼液)

アルミピロー包装開封後は、添付の投薬袋に入れて室温で保存し、6ヵ月以内に使用すること。

IV. 6 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

### 5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド : なし
- ・くすりのしおり : あり
- ・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

### 6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

1980年7月22日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認	承認番号	薬価基準収載	販売開始	
ヒアレイン点眼液0.1%	2006年7月21日	21800AMX10517000	2006年12月8日	2007年1月頃	
ヒアレイン点眼液0.3%	2010年7月15日	22200AMX00735000	2010年11月19日	2010年11月29日	
ヒアレインミニ点眼液0.1%	2006年7月21日	21800AMX10518000	2006年12月8日	2007年1月頃	
ヒアレインミニ点眼液0.3%		21800AMX10519000			
旧販売名	ヒアレイン0.1	1995年1月20日	(07AM)第0010号	1995年5月26日	1995年6月12日
	ヒアレインミニ0.1		(07AM)第0011号		
	ヒアレインミニ0.3		(07AM)第0012号		

ヒアレイン点眼液 0.3% は、旧販売名なし

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 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)

薬事法第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)。

## 11. 再審査期間

1995年1月20日～1999年1月19日(終了)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
ヒアレイン点眼液0.1%	1319720Q3078	1319720Q3078	102181301	620004816
ヒアレイン点眼液0.3%	1319720Y2020	1319720Y2020	119992501	621999201
ヒアレインミニ点眼液0.1%	1319720Q4031	1319720Q4031	102182001	620004817
ヒアレインミニ点眼液0.3%	1319720Q5038	1319720Q5038	102183701	620004818

## 14. 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% は、シェーグレン症候群又はスティーブンス・ジョンソン症候群に伴う角結膜上皮障害の患者に使用した場合に限り算定するものであること。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料: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— [51602]
- 2) 榛村重人他:あたらしい眼科 1993;10:611-616 [51603]
- 3) 北野周作他:日本眼科紀要 1993;44:487-497 [51605]
- 4) 濱野孝他:あたらしい眼科 1993;10:627-630 [51606]
- 5) 糸井素純他:あたらしい眼科 1993;10:617-626 [51607]
- 6) 北野周作他:あたらしい眼科 1993;10:603-610 [51608]
- 7) 濱野孝他:日本コンタクトレンズ学会誌 1994;36:57-61 [51610]
- 8) 社内資料: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 [62493]
- 9) 社内資料:ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験 [51601]
- 10)濱野孝他:日本眼科学会雑誌 1993;97:928-932 [51619]
- 11)社内資料:ヒアルロン酸点眼液の長期投与試験 [51616]
- 12)Nakamura, M. et al.: J. Cellular Physiol.1994;159:415-422 [51599]
- 13)Nakamura, M. et al.: Current Eye Res. 1994;13:385-388 [51600]
- 14)Nakamura, M. et al.: Cornea. 1993;12:433-436 [51598]
- 15)中村雅胤他:日本眼科紀要 1995;46:1256-1260 [51653]
- 16)Nakamura, M. et al.: Current Eye Res. 1992;11:981-986 [51597]
- 17)社内資料: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 [51614]
- 18)社内資料:角膜創傷ウサギにおける0.1%<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液点眼後の眼内動態 [51649]
- 19)上野則夫他:日本眼科紀要 1984;35:584-585 [52677]
- 20)細井一弘他:基礎と臨床 1992;26:4647-4656 [51611]
- 21)細井一弘他:基礎と臨床 1992;26:4657-4668 [51613]

### 2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〈ヒアレイン点眼液 0.1%、0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%、0.3% 共通〉

#### 〔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。

#### ヒアレイン点眼液0.1%

国名	販売名	効能効果	用法用量	
韓国	Hyalein 0.1	日本と同じ	日本と同じ	
ベトナム	Sanlein 0.1			
中国	愛麗 (Hialid)			
フィリピン	Hialid 0.1%			
香港				
タイ				
マカオ				
ミャンマー				
インドネシア				*1
マレーシア				*2
シンガポール				ドライアイに伴う緒症状の緩和
カンボジア				

上記以外にも発売されている。

#### ヒアレイン点眼液0.3%

国名	販売名	効能効果	用法用量
韓国	Hyalein 0.3	日本と同じ	日本と同じ
シンガポール	Hialid 0.3	*3	
タイ		日本と同じ	
香港			
マカオ			
ミャンマー			
ベトナム	Sanlein 0.3		

#### ヒアレインミニ点眼液0.1%

国名	販売名	効能効果	用法用量
韓国	Hyalein Mini 0.1	日本と同じ	日本と同じ
中国	愛麗 (Hialid)		
ベトナム	Sanlein Mini 0.1		
タイ	Hialid Mini 0.1		

ヒアレイミニ点眼液0.3%

国名	販売名	効能効果	用法用量
中国	愛麗 (Hialid)	日本と同じ	日本と同じ
韓国	Hyalain Mini 0.3		
シンガポール	Hialid Mini 0.3	ドライアイに伴う緒症状の緩和	
ベトナム	Sanlein Mini 0.3	日本と同じ	
タイ	Hialid Mini 0.3	ドライアイ症状に伴う角結膜上皮障害	

- \*1：眼乾燥による灼熱感、刺激感の軽減とシェーグレン症候群、眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の眼表面障害の治療促進
  - \*2：シェーグレン症候群、眼球乾燥症候群（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療に適用
  - \*3：ドライアイに伴う緒症状の緩和
- 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、皮膚粘膜眼症候群（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）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

（2023年6月時点）

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

### 2. 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.	患者		製品名 1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
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。	
併用薬：アズレン点眼液					
2	女・ 70代	眼球乾燥症候群 に伴う角膜上皮 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)シン・メチルプレドニゾロン軟膏を処方。 中止9日後：症状回復。	
併用薬：ピレノキシ点眼液、シアノコバロミン点眼液					
3	女・ 70代	角膜乾燥症	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)プレドニゾロン軟膏にて処置。 中止7日後：症状回復。	
併用薬：シアノコバロミン点眼液、ノルフロキサシン点眼液、フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)点眼液、ケ トチフェンフマル酸塩点眼液					

#### 【角膜障害】

No.	患者		製品名 1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
1	女・ 60代	角結膜乾燥症 (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：両眼に角膜潰瘍、左眼に新たに糸状角膜炎 を (投与中止日)認めた。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。	
併用薬：人工涙液					

2	女・50代	眼球乾燥症候群に伴う点状表層角膜炎(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、右眼の点状表(投与中止日)層角膜炎の悪化を認めた。本剤及びマイクロマイシン硫酸塩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。
併用薬:マイクロマイシン硫酸塩点眼液				
3	男・60代	薬剤性のびまん性表層角膜炎(左眼)	ヒアレイン点眼液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ピレノキシ点眼液の処方を受けた(左眼)。約2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ピレノキシ点眼液中止、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、自発開眼困難となり、疼痛時に随時使用するようオキシブ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(投与中止日)剤とオキシブ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:自発開眼も容易となり、角膜炎も軽快。プレドニゾロン内服開始。 中止27日後:回復。
併用薬:オフロキサシン点眼液、オキシブプロカイン塩酸塩点眼液				
4	女・60代	シェ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。
併用薬:プラノプロフェン点眼液				
5	男・60代	外傷による再発性角膜上皮びらん(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、瞼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。本剤及びセファレキシンカプセルを直ちに中止し、オフロキサシン点眼液継続、デキサメタゾンメ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。
併用薬:オフロキサシン点眼液、セファレキシンカプセル				
6	女・20代	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(投与中止日)に中止し、生理食塩水を点眼。 中止3日後:回復。
併用薬:なし				