

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 2008 に準拠して作成

<p>眼科手術補助剤</p> <p>オペガン® 0.6 眼粘弾剤1%</p> <p>オペガン® 1.1 眼粘弾剤1%</p> <p>OPEGAN® 0.6</p> <p>OPEGAN® 1.1</p> <p>精製ヒアルロン酸ナトリウム</p>

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	オペガン0.6眼粘弾剤1% :1筒(0.6mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 6mg 含有 オペガン1.1眼粘弾剤1% :1筒(1.1mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 11mg 含有			
一般名	和名 : ヒアルロン酸ナトリウム (JAN)、 精製ヒアルロン酸ナトリウム (日局) 洋名 : Sodium Hyaluronate (JAN)、 Purified Sodium Hyaluronate (日局)			
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	薬価基準 収載年月日	発売年月日
	オペガン0.6 眼粘弾剤1%	2007年8月6日	2007年12月21日	1999年7月21日
オペガン1.1 眼粘弾剤1%				
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 生化学工業株式会社 発売元 : 参天製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問合せ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL : 0120-921-0839 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 https://www.santen.co.jp/medical/admin/A300.jsp			

本IFは2014年4月作成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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4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、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯 -----	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 -----	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----	1	2. 薬理作用 -----	9
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名 -----	2	1. 血中濃度の推移・測定法 -----	12
2. 一般名 -----	2	2. 薬物速度論的パラメータ -----	12
3. 構造式又は示性式 -----	2	3. 吸収 -----	13
4. 分子式及び分子量 -----	2	4. 分布 -----	13
5. 化学名（命名法） -----	2	5. 代謝 -----	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----	2	6. 排泄 -----	15
7. CAS 登録番号 -----	2	7. 透析等による除去率 -----	15
III. 有効成分に関する項目		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 物理化学的性質 -----	3	1. 警告内容とその理由 -----	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----	3	2. 禁忌内容とその理由 -----	16
3. 有効成分の確認試験法 -----	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 -----	16
4. 有効成分の定量法 -----	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 -----	16
IV. 製剤に関する項目		5. 慎重投与内容とその理由 -----	16
1. 剤形 -----	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 -----	16
2. 製剤の組成 -----	4	7. 相互作用 -----	17
3. 注射剤の調製法 -----	4	8. 副作用 -----	17
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----	4	9. 高齢者への投与 -----	19
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 -----	19
6. 溶解後の安定性 -----	5	11. 小児等への投与 -----	19
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ---	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 -----	20
8. 生物学的試験法 -----	5	13. 過量投与 -----	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----	5	14. 適用上の注意 -----	20
10. 製剤中の有効成分の定量法 -----	5	15. その他の注意 -----	20
11. 力価 -----	5	16. その他 -----	20
12. 混入する可能性のある夾雑物 -----	5	IX. 非臨床試験に関する項目	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ---	5	1. 薬理試験 -----	21
14. その他 -----	5	2. 毒性試験 -----	21
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果 -----	6		
2. 用法及び用量 -----	6		
3. 臨床成績 -----	6		

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分 -----	23
2.有効期間又は使用期限 -----	23
3.貯法・保存条件 -----	23
4.薬剤取扱い上の注意点 -----	23
5.承認条件 -----	23
6.包装 -----	23
7.容器の材質 -----	23
8.同一成分・同効薬 -----	24
9.国際誕生年月日 -----	24
10.製造・輸入承認年月日及び承認番号 -----	24
11.薬価基準収載年月日 -----	24
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容 -----	24
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 -----	24
14.再審査期間 -----	24
15.投薬期間制限医薬品に関する情報 -----	24
16.各種コード -----	24
17.保険給付上の注意 -----	24

X I. 文献

1.引用文献 -----	25
2.その他の参考文献 -----	26

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況 -----	27
--------------------	----

X III. 備考

1.その他の関連資料 -----	28
------------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒアルロン酸ナトリウムの眼科領域への適用は、1977年 Millerらにより初めて試みられた。眼内レンズ挿入時にヒアルロン酸を前房内に注入しておくこと、前房深度を維持し、硝子体脱出を防止し、虹彩を定位置に抑え手術を容易にするばかりでなく、角膜内皮細胞を機械的侵襲から防護し、手術創の治癒を促進すると報告された。

本剤の有効成分は生化学工業(株)で開発されたヒアルロン酸ナトリウムで、新鮮な鶏冠から抽出し、高純度に精製され、特有の粘弾性、保水性並びに潤滑作用を有する。

生化学工業(株)と参天製薬(株)は前眼部手術時の眼組織の保護を目的とする眼科手術補助剤としてオペガンを開発し、「眼内レンズ挿入術、全層角膜移植術における手術補助」として有用性が認められたことから、1986年に承認を得て発売した。

「白内障手術における手術補助」の効能・効果、用法・用量について検討した結果、白内障手術においても本剤の有用性が認められ、1999年1月に容量を0.6mL及び1.1mLとするオペガン0.6及びオペガン1.1が承認され、発売に至った。

2007年12月、オペガン0.6及びオペガン1.1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、販売名をオペガン0.6眼粘弾剤1%及びオペガン1.1眼粘弾剤1%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

平均分子量50万～120万の精製ヒアルロン酸ナトリウムを用いた0.6mL、1.1mL容量の製剤である。

1. 超音波乳化吸引時、角膜内皮を保護する。

眼内組織を被覆することにより超音波水晶体乳化吸引における角膜内皮障害に対し抑制効果を有する。

2. 眼内から速やかに消失し（ウサギ）、眼圧への影響が少ない。

ウサギ前房内の生物学的半減期は約1.4時間で、速やかに排泄される。

3. 眼内空間を保持し、前眼部手術を容易にする（ウサギ）。

眼内組織を押し広げ手術操作の空間を保つことにより、前眼部手術を容易にする。

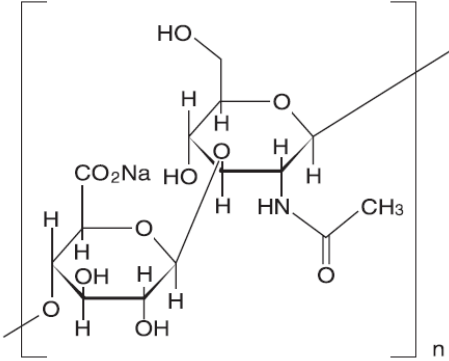
4. 容器はセッティングが容易なシリンジタイプである。

セッティング操作が少なく、手術中の緊急時もすばやく対応できる。

5. 副作用発現率は2.5%（440/17618例）で、主な副作用は眼圧上昇であった。

ヒアルロン酸ナトリウム製剤の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における副作用発現率は2.5%（440/17618例）であった（1999年1月現在）。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	<p>(1) 和名：オペガン[®] 0.6 眼粘弾剤 1% オペガン[®] 1.1 眼粘弾剤 1%</p> <p>(2) 洋名：OPEGAN[®] 0.6 OPEGAN[®] 1.1</p> <p>(3) 名称の由来：眼科手術に用いる薬剤であることから operation (手術) と gan (眼) より命名された。</p>
2. 一般名	<p>(1) 和名 (命名法) : ヒアルロン酸ナトリウム (JAN) 精製ヒアルロン酸ナトリウム (日局)</p> <p>(2) 洋名 (命名法) : Sodium Hyaluronate (JAN) Purified Sodium Hyaluronate (日局)</p> <p>(3) ステム : 不明</p>
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	<p>分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n</p> <p>分子量：平均分子量 50 万～120 万</p>
5. 化学名 (命名法)	<p>[→3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranosyluronic acid-(1→]_n (IUPAC による)</p>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	<p>DE-050、SI-4401</p>
7. CAS 登録番号	<p>9067-32-7</p>

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

測定温度：20℃

溶 媒	溶解度(g/mL)	日局の溶解性表現
水	$1.0 \times 10^{-2} \sim 1.4 \times 10^{-2}$	やや溶けにくい
エタノール	1.0×10^{-4} 以下	ほとんど溶けない
アセトン	1.0×10^{-4} 以下	ほとんど溶けない
エーテル	1.0×10^{-4} 以下	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(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 : 10.0～19.5dL/g（乾燥物に換算）

分子量 : 平均分子量 50万～120万

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	15℃ 遮光	42 ヶ月	ガラス容器 密封	外観、におい、味、pH、旋光度、極限粘度、吸光度、乾燥減量、含量に変化なし。
加速試験	40℃ 遮光	6 ヶ月	ガラス容器 密封	極限粘度に低下傾向を認めた。その他の項目は変化なし。
苛酷試験	蛍光灯下 2000Lux	1 ヶ月 (約 140 万 Lux・hr)	ガラス容器 密封	極限粘度に低下傾向を認めた。その他の項目は変化なし。

強熱分解による生成物

1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液のオートクレーブ処理（121℃、5時間）により、低分子ヒアルロン酸と構成成分である単糖及びその分解物が認められた。

3. 有効成分の確認試験法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形 : 水性注射剤

規格 : オペガン 0.6 眼粘弾剤 1% :

1 筒 (0.6mL) 中

日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 6mg 含有

オペガン 1.1 眼粘弾剤 1% :

1 筒 (1.1mL) 中

日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 11mg 含有

直接容器 : ガラスシリンジ

性状 : 無色澄明の粘稠な溶液で、においはない。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 6.8~7.8

浸透圧比 : 1.0~1.2 (生理食塩液に対する比)

極限粘度 : 11.8~19.5dL/g

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「1-(1)剤形の区別、規格及び性状」の項参照

(2) 添加物

添加物として塩化ナトリウム (等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム (緩衝剤)、リン酸水素ナトリウム水和物 (緩衝剤) を含有する。

(3) 電解質の濃度

Na : 145mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

本剤の開封後の使用は 1 回限りとし、残液は容器とともに廃棄すること。

<理由>

本剤は無菌製剤であり開封後は細菌汚染の可能性があるため。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下に
おける安定性

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	オペガン 0.6 眼粘弾剤 1% オペガン 1.1 眼粘弾剤 1%	25℃ 遮光	36 ヶ月	最終包装製品	極限粘度に僅かな低下傾向（規格内）を認めた。その他の項目は変化なし。
加速試験	オペガン 0.6 眼粘弾剤 1% オペガン 1.1 眼粘弾剤 1%	40℃ 遮光	6 ヶ月	ガラスシリンジ	極限粘度に僅かな低下傾向（規格内）を認めた。その他の項目は変化なし。
苛酷試験	オペガン（0.5mL）	蛍光灯下 2000 Lux	180 万 Lux・hr	ガラスシリンジ	極限粘度に僅かな低下傾向（規格内）を認めた。その他の項目は変化なし。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
（物理化学的变化）

眼科手術時に使用される可能性のある消毒薬との配合変化について、外観、pH、浸透圧比及び粘度について配合前後及び配合後 24 時間迄の変化を試験した。その結果、ポビドンヨード（イソジン）、クロルヘキシジン（ヒビテン）と配合すると混濁が認められた。また、ベンザルコニウム塩化物等の第 4 級アンモニウム塩により沈殿を生じることがある。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

(1)カルバゾールー硫酸法による D-グルクロン酸の呈色反応
(2)酵素分解後の N-アセチル-D-グルコサミンの呈色反応

10. 製剤中の有効成分の
定量法

カルバゾールー硫酸法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある
夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な
容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

白内障手術・眼内レンズ挿入術・全層角膜移植術における手術補助

2. 用法及び用量

白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常 0.4～1.0mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして 4～10mg）を前房内へ注入する。また、眼内レンズのコーティングに約 0.1mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして約 1mg）使用する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。

白内障手術：通常0.1～0.6mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1～6mg）を前房内へ注入する。

眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常0.1～0.5mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1～5mg）を前房内へ注入する。また、眼内レンズのコーティングに約0.1mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして約1mg）使用する。

全層角膜移植術：移植眼の角膜片を除去後に、通常0.1～0.5mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1～5mg）を前房内へ注入し、移植片角膜を本剤上に浮遊させて縫合を行う。また、提供眼の移植片角膜のコーティングに約0.1mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして約1mg）使用する。

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。

第一相臨床試験¹⁾により安全性を確認した後、白内障手術、眼内レンズ挿入術及び全層角膜移植術の臨床試験を実施した。

1) 馬嶋慶直他：日本眼科紀要 35,2480(1984)

白内障手術^{2,3)}

全国 5 施設で総計 132 例の白内障手術患者を対象とした群間比較試験及び一般臨床試験を実施した結果、眼内組織保護効果を指標とした有効率（「有効」以上）は 90.2%であった。

2) 清水公也他：新薬と臨床 45,519(1996)

3) 清水公也他：新薬と臨床 45,539(1996)

眼内レンズ挿入術・全層角膜移植術⁴⁾

全国 36 施設で本剤の臨床試験が実施され、眼内レンズ挿入術・全層角膜移植術（291 例）における“手術のしやすさ”、“手術の経過”について検討されたが、眼内レンズ挿入術（229 例）においては手術が「極めてやりやすかった＋比較的やりやすかった」症例は 97.4%、手術の経過が「極めて良かった＋比較的良かった」症例は 95.6%、全層角膜移植術（62 例）においてはそれぞれ 91.9%、87.1%と高い有用性が認められた。

4) 北野周作他：眼科臨床医報 79,564(1985)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁾

老人性白内障患者 10 名を対象とし、眼内レンズ挿入を伴う白内障手術で前房形成及びレンズ表面のコティング用にヒアルロン酸ナトリウム 0.3mL を使用した結果、いずれの症例においても局所及び全身的な副作用並びに術中・術後合併症やヒアルロン酸ナトリウムに起因すると考えられる検査所見はみられず、安全性及び有効性が認められた。

1) 馬嶋慶直他：日本眼科紀要 35,2480(1984)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

既存の治療との比較臨床試験

白内障手術^{2,3)}

① 超音波水晶体乳化吸引術 (PEA)²⁾

白内障患者 224 例を対象とし、超音波水晶体乳化吸引術による白内障手術時において眼内灌流液のみを用いた従来の手術方法との比較検討を行った。その結果、本剤投与群の角膜内皮細胞密度の減少率は眼内灌流群に対して有意に低く ($P < 0.01$ 、 t 検定)、眼内組織保護効果が認められた。術後 12 週目に、角膜内皮細胞の保護効果を主として、眼内炎症の程度、眼圧、視力等の所見を総合して評価する有効率は 87.1% (88/101 例) で、眼内灌流群に比べて有意に優れていた ($P = 0.0013$ 、 χ^2 検定)。副作用はみられなかった。

2) 清水公也他：新薬と臨床 45,519(1996)

② 計画的囊外摘出術 (ECCE)³⁾

白内障患者 32 例を対象とし、計画的囊外摘出術による白内障手術を行った結果、術後 12 週目に、角膜内皮細胞の保護効果を主として、眼内炎症の程度、眼圧、視力等の所見を総合して評価する有効率は 100% (31/31 例) であった。

副作用はみられなかった。

3) 清水公也他：新薬と臨床 45,539(1996)

眼内レンズ挿入術⁴⁾

老人性白内障患者 229 例を対象とし、ヒアルロン酸ナトリウムを使用し眼内レンズ挿入術を実施した結果、術後 12 週目に、手術前後の眼圧、角膜の厚さ、角膜内皮細胞数、術中・術後の前房深度、視力等の観察項目に基づいて判定する有効率は 100.0% (229/229 例) であった。

副作用は、眼圧上昇 3 例、眼内レンズ前面の混濁 2 例及び霧視やかすみ 2 例の計 7 例であった。

4) 北野周作他：眼科臨床医報 79,564(1985)

全層角膜移植術⁴⁾

円錐角膜や角膜白斑等の角膜移植を必要とする患者 62 例を対象とし、ヒアルロン酸ナトリウムを使用し全層角膜移植術を実施した結果、術後 12 週目に、手術前後の眼圧、角膜の厚さ、角膜内皮細胞数、術中・術後の前房深度、視力等の観察項目に基づいて判定する有効率は 86.9% (53/61 例) であった。副作用は、角膜浮腫＋浅前房 1 例、眼圧上昇 1 例、瞳孔散大 1 例の計 3 例であった。

4) 北野周作他：眼科臨床医報 79,564(1985)

承認用法・用量における背景因子別有効性一覧表（社内集計）

背景因子		眼内レンズ挿入術	全層角膜移植術	白内障手術	
				PEA	ECCE
性別	男	104	42	30	11
	女	125	20	71	20
年齢	～19	0	7	0	0
	20～29	0	13	0	0
	30～39	0	12	0	0
	40～49	0	8	0	0
	50～59	0	6	7	1
	60～69	95	7	27	4
	70～	134	9	67	26
合計		229	62	101	31
「有効」以上 (有効率)		229(100.%)	53(86.9%)	88(87.1%)	31(100%)
				119(90.2%)	

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査

有効性解析対象症例 4670 例（眼内レンズ挿入術 4308 例、全層角膜移植術 362 例）について、「手術のしやすさ」や「手術の経過」の効果判定は 90% 以上の高い有効率を示し、承認時の臨床試験との比較では、同程度であったことから、眼内レンズ挿入術及び全層角膜移植術での手術補助剤として有効であることが確認できた。

	眼内レンズ挿入術	全層角膜移植術
手術のしやすさ	94.7% (4076 例)	92.8% (336 例)
手術の経過	96.1% (4142 例)	93.6% (339 例)
臨床効果	90.4% (3894 例)	75.7% (274 例)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

ムコ多糖類

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：前眼房

作用機序：ヒアルロン酸溶液が持つ高い粘弾性により、前房内の組織を押し広げ、前房深度を維持し、またその粘弾性により手術器具、眼内レンズ等による機械的侵襲から眼内組織を保護する。また、超音波水晶体乳化吸引における前房内組織（角膜内皮）障害に対し抑制効果を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は前眼部手術に適用するとき、下記の作用により手術を容易にし、その予後を良好に保つ。

1) 前房深度の維持

（患者：成人男女）

術中前房深度の維持又は術後前房深度の維持を 1%ヒアルロン酸ナトリウム注入の主目的とする緑内障手術において、術中・術後の前房深度を生理食塩水等を適用した対照群と比較した。

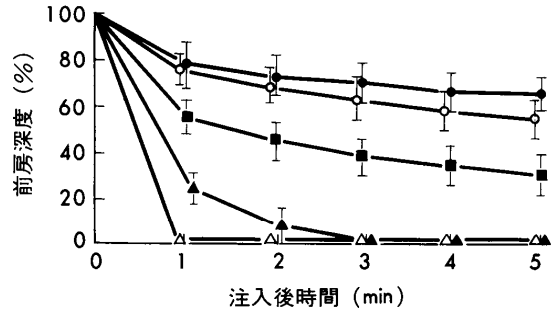
術中前房深度の維持が術前に比べて「深い・正常」のものは、ヒアルロン酸ナトリウム群で 80%（8/10 例）、対照群では認められなかった（0/2 例）。術後前房深度の維持が術前に比べて「深い・正常」のものは、ヒアルロン酸ナトリウムで 50%（10/20 例）、対照群で 16.7%（1/6 例）であった⁴⁾。

		深い・正常	浅い	非常に浅い	欠除	計
術中前房深度維持	ヒアルロン酸ナトリウム	8	2	0	0	10
	対照	0	1	0	1	2
術後前房深度維持	ヒアルロン酸ナトリウム	10	8	2	0	20
	対照	1	2	3	0	6

（例）

(*in vitro*)

白色ウサギ摘出眼球に1%ヒアルロン酸ナトリウム（分子量117万）0.3mLで前房内置換した時、注入5分後に60%の前房深度を維持した⁵⁾。また、1%ヒアルロン酸ナトリウム（分子量79万）0.3mLで前房内置換した時、注入5分後に約30%の前房深度を維持した⁶⁾。



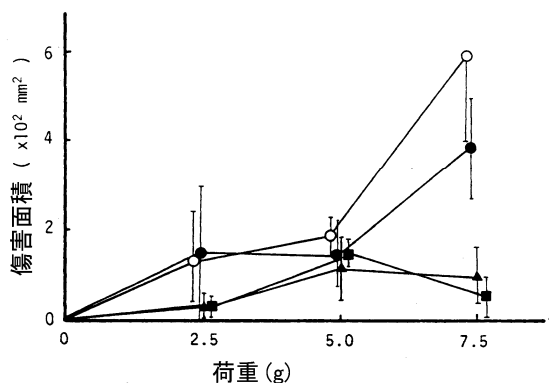
- : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 216万)
- : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 117万)
- : 2%メチルセルロース (分子量 8.6万)
- ▲— : 50%コンドロイチン硫酸エステルナトリウム (分子量 3万)
- △— : リン酸緩衝化生理食塩液

n=4 mean ± S.D. ⁵⁾

2) 眼内組織の保護

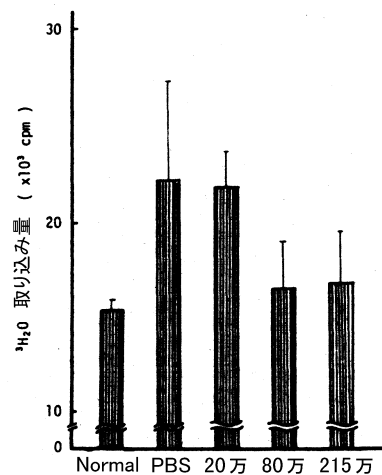
(*in vitro*)

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量80万）で被覆した白色ウサギ摘出角膜内皮を眼内レンズの材質であるポリメチルメタクリレート（PMMA）のディスク表面で荷重をかけて傷つけた時、傷害された角膜内皮の面積はリン酸緩衝化生理食塩液で被覆した場合に比べ小さく、また角膜実質層への水の取り込み量は正常角膜と同程度であった⁷⁾。



- : リン酸緩衝化生理食塩液 (PBS)
- : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 20万)
- ▲— : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 80万)
- : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 215万)

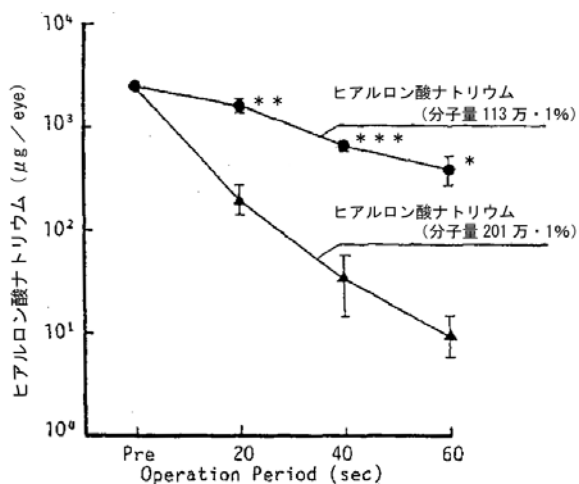
n=4 mean ± S.D.



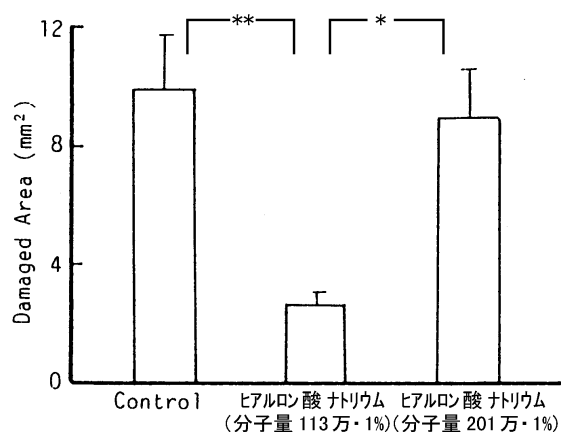
n=4 mean ± S.D.

(in vitro)

白色ウサギ摘出眼球に1%蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウムを前房内置換し、60秒間超音波水晶体乳化吸引を行った時、ヒアルロン酸ナトリウム(分子量113万)の前房内残存量はヒアルロン酸ナトリウム(分子量201万)に比べ有意に多く(P<0.05、t検定)、角膜内皮障害部位面積は対照群に比べ有意に少なかった(P<0.01、t検定)。ヒアルロン酸ナトリウム(分子量201万)は、吸引開始後20秒以内に消失し、角膜内皮障害部位面積は置換しなかった対照群と同程度であった⁸⁾。



*:P<0.05 ** :P<0.01 ***:P<0.001
n=6 mean±S.E.



*:P<0.05 ** :P<0.01
n=6 mean±S.E.

(in vitro)

白色ウサギ摘出強角膜片の角膜内皮側を1%ヒアルロン酸ナトリウム(分子量115万)400μLで被覆後、強角膜片を灌流液に浸した。超音波、灌流および吸引処理を行った後、角膜内皮傷害面積を測定したところ、対照群に比べて有意に小さかった。一方、被覆後、洗浄した場合のヒアルロン酸ナトリウムの付着残存率は2.88%であり、これらの量では角膜内皮傷害を抑制しえなかった⁹⁾。

群名	対照群	115万群	115万洗浄群	191万群	191万洗浄群	灌流群
傷害面積 (mm ²)	11.10±1.19	6.36±0.38	12.50±0.94	6.30±0.18	12.70±1.17	1.90±0.38

対照群：被覆なし

灌流群：被覆なし、灌流及び吸引処理のみ

(n=6 mean±S.D.)

(3)作用発現時間・持続時間

<参考> VI-2-(2)-1参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

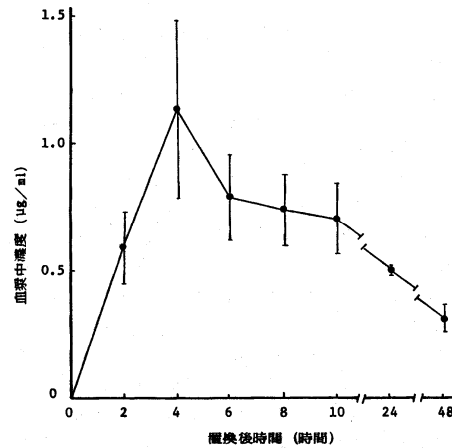
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

<参考：ウサギ>

白色ウサギに 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウムで前房内置換した時、血中放射能濃度は置換後短時間で上昇し、4 時間後に最高に達した後徐々に減少した¹⁰⁾。



n=3 mean±S.D.

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

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

<参考：ウサギ>

NZW ウサギの房水における消失速度定数は、 0.49hr^{-1} であった¹¹⁾。

(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

<参考：in vivo、in vitro>

ゲルろ過法等 (in vivo 及び in vitro) により検討したが、ヒアルロン酸ナトリウムと NZW ウサギ血清蛋白との結合性は認められなかった¹²⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考：ウサギ>

NZW ウサギに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム 1.0mg/kg を静脈内投与した時、大脳への分布は低かった¹³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考：ラット>

妊娠ラットに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム 34.25mg/kg を妊娠 18 日目に静脈内投与した。投与 24、72 時間後の胎仔への放射能の移行が認められた。胎仔の中樞神経系、肝、水晶体では胎仔血液より高い放射能が認められたが、胎仔血液は母体血液と同レベルであった¹⁴⁾。

(3) 乳汁中への移行性

<参考：ラット>

授乳期ラットに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム 10mg/kg を静脈内投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 16 時間に投与直後の血漿中濃度の約 6% の最高濃度に到達した¹⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

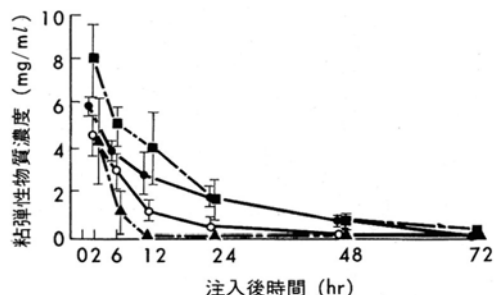
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

1) 前房内からの消失 (ウサギ)

白色ウサギに 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 117 万) 0.20mL を前房内置換し、房水中濃度を経時的に測定した結果、48 時間以内に房水中から消失した⁵⁾。

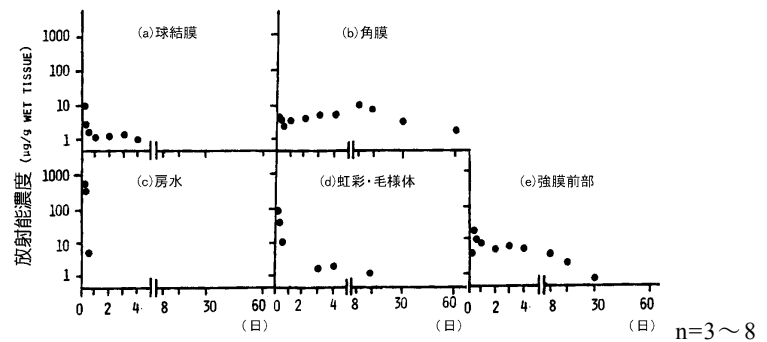


● : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 216万)
○ : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 117万)
■ : 2%メチルセルロース (分子量 8.6万)
▲ : 3.0%コンドロイチン硫酸エステルナトリウム (分子量 3万)

n=4 mean±S.D.

2) 眼組織内分布 (ウサギ)

NZW ウサギに 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム 0.25mL を前房内置換し、各眼組織内の放射能濃度を経時的に測定した。房水、虹彩・毛様体、球結膜、前部強膜及び角膜に放射能が検出された。角膜における放射能濃度は置換後 2 時間目より 12 時間目まで減少し、その後 8 日目までにきわめてわずかずつであるが増加したのち、再び減少した。半減期は 452 時間であった。また、房水中放射能濃度は置換後減少し、12 時間後 $5.2 \mu\text{g/g}$ 、24 時間後には検出されなかった。半減期は 85 分であった¹¹⁾。



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：ウサギ>

ウサギ前房内に注入されたヒアルロン酸ナトリウムの大部分は、前房内では低分子化されずにシュレム管を通して血中に移行する。また、一部は虹彩及び強角膜接合部を通過して排出され、その際に、これらの組織に存在するヒアルロニダーゼにより分解される^{16,17)} (48 時間以内に房水中から消失)⁵⁾。血中に移行したヒアルロン酸ナトリウム及びその分解物は主に肝臓で代謝され低分子化されたのちヒアルロン酸のオリゴ糖や *N*-acetyl-D-glucosamine に分解され、一部は尿中に、大部分はさらに代謝を受け、最終的には CO_2 として呼気中に排出される¹³⁾。

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

<参考：ウサギ>

NZW ウサギに¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを1.0mg/kg 静脈内単回投与し、呼気・尿・糞中への排泄量を検討した。ウサギにおける主排泄経路は呼気であった¹³⁾。

¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムをウサギに投与した際の呼気・尿・糞中への排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	採取時間	累積排泄率 (投与量に対する%)		
				呼気	尿	糞
ウサギ	静脈内	1.0	0-100 時間	約 63	約 20	約 0.5

7. 透析等による除去率

(3) 排泄速度

該当資料なし

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない（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）

〔原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）〕
本剤の成分又は蛋白系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の有効成分は鶏冠から抽出・精製された高純度のヒアルロン酸ナトリウムであるが、生体由来薬剤に対する一般的注意として記載。

3. 効能・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・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

1. 重要な基本的注意

- 1)注意深く、ゆっくりと注入すること。
- 2)過量に注入しないこと（術後の眼圧上昇の原因となる可能性がある）。
- 3)超音波乳化吸引術を行う前に吸引灌流を行い、水晶体と本剤との間に灌流液で満たした空間を作ること（空間が不十分なまま超音波乳化吸引を行うとチップの閉塞により、灌流不全となり角膜熱傷を起こすことがある）。
- 4)特に手術直後は、注意深く眼圧を観察すること。もし眼圧上昇があらわれた場合は適切な処置を行うこと。
- 5)手術後、できるだけ洗浄等により本剤を除去することが望ましい。

<解説>

2)術後の眼圧上昇を予防するため。

3)超音波乳化吸引術を行う際の超音波チップからの発熱は、通常、灌流液によって冷却されている。しかし、核による超音波チップの閉塞などで灌流量が少なくなることがあり、この状態が長く続くと冷却に必要な灌流量が得られなくなる。その結果として生じる超音波チップの温度上昇や前房内に流れ込む灌流液の温度上昇が、角膜熱傷の原因と考えられている。一方、ヒアルロン酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸エステルナトリウム配合剤を使用することにより、超音波チップが閉塞し角膜熱傷が生じやすいことも報告されている。本剤は1%精製ヒアルロン酸ナトリウム製剤であるが、本剤での発現の可能性が完全に否定できないことから、厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡（平成14年8月12日付）により「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起することにした。なお、現在のところ、本剤使用における角膜熱傷の発現は報告さ

れていない。

5)オペガンの市販後調査（使用成績調査）において、本剤の術後洗浄除去の有無による副作用発現率に有意差は認められなかったが、洗浄なし群の発現率がわずかに高く、全調査症例の84.0%（3951/4702例）で術後本剤の洗浄除去が行われていたため。

背景因子		要因	評価例数	副作用発現		
				例数	件数	率(%)
洗浄	なし		751	15	15	2.00
	あり		3951	60	60	1.52
	未記載		0	0	0	

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

ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数 17,618 例中、副作用発現症例は 440 例（2.5%）であり、副作用発現件数は延べ 465 件であった。その主なものは、眼圧上昇 374 件（2.1%）、眼内レンズ表面の混濁 39 件（0.2%）、炎症反応 12 件（0.07%）、角膜浮腫 11 件（0.06%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

1) 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）

2) その他の副作用

次の副作用が報告されているので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を講じること。

頻度 分類	0.1%以上 5%未満	0.1%未満
	眼	眼圧上昇
その他	眼内レンズ表面の混濁	

（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度

ヒアルロン酸ナトリウム製剤の承認時まで及び承認時以降の調査集計

調査症例数	17618 例
副作用発現症例数	440 例(2.497%)
副作用発現件数	465 件(2.639%)
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)
眼圧上昇	374(2.123)
炎症反応	12(0.068)
嚢胞様黄斑浮腫	8(0.045)
角膜浮腫	11(0.062)
角膜混濁	2(0.011)
前房出血	4(0.023)
虹彩新生血管	1(0.006)
虹彩後癒着	3(0.017)
結膜癒着不全	1(0.006)
散瞳	3(0.017)
水晶体混濁	1(0.006)
浅前房	1(0.006)
疼痛	2(0.011)
霧視	2(0.011)
かゆみ	1(0.006)
眼内レンズ表面の混濁	39(0.221)

「新医薬品等のまとめ平成 6 年 3 月 4 日再審査結果通知成分(その 1)」より

臨床検査値異常

オペガンの臨床試験においてオペガン使用群 604 例中臨床検査が実施された症例は 146 例で、オペガンに起因すると考えられる臨床検査値の異常は認められなかった。

(3)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 4702 例中)

背景因子		要因	評価例数	副作用発現		
				例数	件数	率(%)
性別	男		1844	32	32	1.74
	女		2858	43	43	1.50
年齢	35歳未満		67	0	0	0.00
	35歳以上		69	0	0	0.00
	45歳以上		239	2	2	0.84
	55歳以上		699	8	8	1.14
	65歳以上		1675	34	34	2.03
	75歳以上		1653	28	28	1.69
	85歳以上		300	3	3	1.00
適応症	眼内レンズ挿入術		4308	73	73	1.69
	全層角膜移植術		362	1	1	0.28
	その他		32	1	1	3.13
合併症	術中	有	4493	65	65	1.45
		無	209	10	10	4.78
	術後	有	4230	30	30	0.71
		無	472	45	45	9.53
	眼科	有	3819	58	58	1.52
		無	883	17	17	1.93
	全身	有	2930	39	39	1.33
		無	1772	36	36	2.03
併用療法	有		3637	65	65	1.79
	無		460	0	0	0.00
	未記載		605	10	10	1.65

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）〕

本剤の成分又は蛋白系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤投与により過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、再投与もしないこと。

9. 高齢者への投与

該当しない（特に設定されていない）

<参考>

オペガンの使用成績調査の結果では年齢と副作用発現率との相関はなかった（Ⅷ-8の表参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない（特に設定されていない）

<参考>

オペガンの使用成績調査では妊婦への使用例はなかった。

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>

オペガンの使用成績調査では小児への投与は全層角膜移植術で8例報告されたが、問題となる症例はなかった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない（特に設定されていない）

13. 過量投与

1. 重要な基本的注意
2) 過量に注入しないこと（術後の眼圧上昇の原因となる可能性がある）。

14. 適用上の注意

3. 適用上の注意
1) 投与経路
本剤は眼科用剤として、用法・用量にしたがって投与し、血管内へは投与しないこと。
2) 投与時
(1) 本剤の主成分である精製ヒアルロン酸ナトリウムは、ベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。
(2) 本剤の開封後の使用は1回限りとし、残液は容器とともに廃棄すること。

15. その他の注意

該当しない（特に設定されていない）

16. その他

本品はカニューレ脱落防止のために、ルアーロック式の容器を採用しておりますので、ルアーロック用のカニューレを使用し、しっかり回して固定して下さい。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ヒアルロン酸ナトリウムについての一般薬理試験としてマウス、ラット、ウサギ、イヌ、モルモットを用い、一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、末梢神経系、肝・腎機能並びに血液について検討した。マウス、ラットへの腹腔内投与（400mg/kg）により投与直後にわずかな鎮静が観察された以外一般症状にはほとんど変化は認められなかった^{18,19)}。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

いずれの投与経路においても投与可能な最大量を投与したが、経口及び皮下投与では特記すべき異常は認められず、死亡例もなかった。腹腔内投与においてのみ、鎮静、貧血、チアノーゼ及び斜頸を伴う旋回運動などの症状や死亡例がみられた。死亡例の剖検において粘稠液の腹腔内残留が認められ、ヒアルロン酸ナトリウムの物性（粘性及び保水性）に基づく血液粘度の上昇や循環血液量の増加により脳において循環障害に起因する脳出血が誘発されて死亡したものと推察された²⁰⁾。なお、1.25%ヒアルロン酸ナトリウム溶液 0.2mL/10g をマウス静注内投与した結果、高い粘性が原因と考えられる塞栓性の死亡がみられたため静脈内投与による試験は実施しなかった²¹⁾。

LD₅₀(mg/kg)

動物種		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	>2400	>4000	>2000
	雌	>2400	>4000	≥ 2000
ラット	雄	> 800	>4000	1770
	雌	> 800	>4000	≥ 2000
ウサギ	雄	>1000	>2000	>2000
	雌	>1000	>2000	1820

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおけるヒアルロン酸ナトリウムの毒性発現量は、3ヵ月間腹腔内投与で雌雄共に 60mg/kg あるいはそれ以上であった²²⁾。同様の1ヵ月間投与においては、120mg/kg/日以上で投与5日目より鎮静、貧血、チアノーゼ、さらに斜頸及び旋回運動などの症状や死亡例がみられた。血液学的及び血清生化学的変化は雌雄共にほぼ 60mg/kg/日以上で認められ、剖検所見、臓器重量、病理組織学的所見における変化は雌雄共に

120mg/kg/日以上で認められた。120mg/kg/日については5週間、240mg/kg/日については9週間の休薬期間とともに正常に回復した²³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた皮下投与(7~60mg/kg/日)による妊娠前・妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験及び周産・授乳期投与試験において、生殖能力及び胎仔ならびに新生仔への催奇形成に対する影響は認められなかった^{24,25,26)}。

NZW ウサギを用いた腹腔内投与(7~60mg/kg/日)による器官形成期投与試験において、60mg/kg/日で胎仔の死胚率の増加がみられたが、ヒアルロン酸ナトリウムの腹腔内に長期間残留することによる物理的影響と考えられた。催奇形性は認められなかった²⁷⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

マウス、モルモット及びJW-NIBS系ウサギを用いた全身性アナフィラキシー反応、皮内反応、角膜反応及び受動皮膚アナフィラキシー反応、またモルモットを用いたマキシミゼーション試験のいずれにおいても抗原性は認められなかった^{28,29,30)}。NZW ウサギを用いた硝子体内注入においても眼組織における抗原性は認められなかった³¹⁾。

2) 変異原性

微生物を用いた復帰変異試験、マウスを用いた小核試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験において変異原性は認められなかった^{32,33,34)}。

3) 眼毒性

NZW ウサギ前房内に1及び2%ヒアルロン酸ナトリウムを1回及び3回置換を行った後の炎症の程度は対照群と同程度で、ヒアルロン酸ナトリウムによる炎症及び抗原性は認められなかった^{35,36)}。眼組織における形態学的変化は、注入後6時間で角膜下方周辺部の内皮細胞の不整化が認められたが1週間で回復した。その他の眼組織には異常所見は認められなかった³⁷⁾。眼圧に関しては6時間後に一過性の眼圧上昇が観察されたが、12時間で正常値に回復した³⁸⁾。

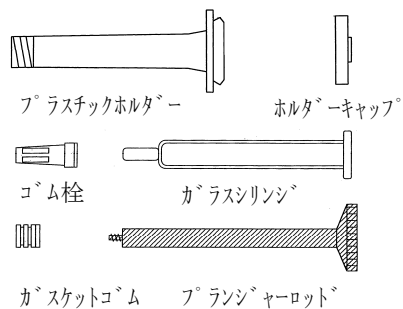
カニクイザル前房内に1%ヒアルロン酸ナトリウムを置換した後の眼圧は2~6時間後に上昇したが12時間後では対照群と同程度であった。角膜厚は一時的に軽度な増加がみられたが、角膜内皮細胞の平均面積には変化なく、角膜内皮細胞及び隅角線維柱帯内皮細胞には、組織学的異常は認められなかった³⁹⁾。

4) 眼粘膜刺激性

NZW ウサギ(1%及び2%ヒアルロン酸ナトリウムを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、瞬目回数は対照群と同程度であり、刺激性及び障害性は認められなかった⁴⁰⁾。

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
3. 貯法・保存条件	室温保存（1～30℃）
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 薬局での取り扱いについて</p> <p>本剤は室温保存ではあるが、直射日光下や高温な場所での保管は避けること。</p> <p>ブリスター包装内は滅菌済みのため、使用直前に開封すること。開封後は速やかに使用すること。</p> <p>ブリスター包装が開封していたり、破損している場合、使用しないこと。</p> <p>(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）</p> <p>該当しない</p>
5. 承認条件	該当しない
6. 包装	<p>オペガン 0.6 眼粘弾剤 1% : 0.6mL×1 筒</p> <p>オペガン 1.1 眼粘弾剤 1% : 1.1mL×1 筒</p>
7. 容器の材質	<p>プラスチックホルダー : ポリカーボネート</p> <p>ホルダーキャップ : ポリプロピレン</p> <p>ゴム栓 : ブチルゴム</p> <p>ガラスシリンジ : ガラス</p> <p>ガスケットゴム : ブチルゴム</p> <p>フランジヤード : ポリスチレン</p> <p>ラベル : ポリプロピレン</p> <p>箱 : 紙</p> <p>ブリスター容器 : ポリエチレンテレフタレート</p> <p>タイバックシート : ポリエチレン</p>



8. 同一成分・同効薬
 同一成分：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%、オペガンハイ 0.4・0.6・0.7・0.85 眼粘弾剤 1%、ヒーロン 0.4・0.6・0.85 眼粘弾剤 1%
 同効薬：なし
9. 国際誕生年月日
 不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名		製造販売承認年月日	承認番号
オペガン 0.6 眼粘弾剤 1%		2007 年 8 月 6 日	21900AMX01130000
オペガン 1.1 眼粘弾剤 1%			21900AMX01108000
旧販売名	オペガン 0.6	1999 年 1 月 18 日	21100AMZ00014000
	オペガン 1.1		21100AMZ00015000

11. 薬価基準収載年月日

販売名		薬価基準収載年月日
オペガン 0.6 眼粘弾剤 1%		2007 年 12 月 21 日
オペガン 1.1 眼粘弾剤 1%		
旧販売名	オペガン 0.6	1999 年 5 月 14 日
	オペガン 1.1	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
 1999 年 1 月 18 日「白内障手術における手術補助」の効能・効果、用法・用量が追加承認された。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 <参考>
 1986 年 11 月 29 日承認のオペガンの容量違いの製剤であることからオペガンの再審査結果を参考に記載する。
 オペガンの再審査結果公表年月日：1994 年 3 月 4 日
 カテゴリー2：「効能・効果」「用法・用量」をヒアルロン酸ナトリウム製剤として統一した表現に改訂。

14. 再審査期間
 <参考>
 1986 年 11 月 29 日～1992 年 4 月 29 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 本剤は、投与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	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
オペガン 0.6 眼粘弾剤 1%	102192901	1319720Q7111	620006398
オペガン 1.1 眼粘弾剤 1%	102196701	1319720Q9041	620006399

17. 保険給付上の注意
 オペガン 1.1 眼粘弾剤 1%の保険適用上の取り扱い
 本製剤は、連続して行われる白内障手術及び眼内レンズ挿入術に伴って使用される場合に限り算定できるものであること。
 （平成 11 年 5 月 14 日保険発第 73 号厚生省保険局医療課長通知）

X I . 文 献

1. 引用文献

1. 馬嶋慶直他：日本眼科紀要 35,2480(1984)【52663】
2. 清水公也他：新薬と臨床 45,519(1996)【52690】
3. 清水公也他：新薬と臨床 45,539(1996)【52691】
4. 北野周作他：眼科臨床医報 79,564(1985)【52656】
5. 宮内聡：眼科手術 1,123(1988)【52676】
6. Miyauchi S. et al. : J. Ocul. Pharmacol. 2,267(1986)【52657】
7. Miyauchi S. et al. : Curr. Eye Res. 3,1063(1984)【52659】
8. Miyauchi S. et al. : J. Ocul. Pharmacol. 12,27(1996)【52707】
9. 向野豊法他：超音波により引き起こされる角膜内皮傷害に対するヒアルロン酸ナトリウムの保護効果—摘出ウサギ強角膜片による検討 社内資料【52708】
10. 宮内聡他：ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) ウサギ前房内置换後の血中への移行 社内資料【52731】
11. 松本順三他：日本眼科紀要 36,412(1985)【52679】
12. 富永明宏他：ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) と血清たん白との結合性 社内資料【52732】
13. 坂本崇他：応用薬理 28,421(1984)【52688】
14. 江角凱夫他：応用薬理 28,433(1984)【52733】
15. 水野祥二他：ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) の乳汁中への移行 社内資料【52730】
16. Miyauchi S. et al. : Curr. Eye Res. 3,611(1984)【52681】
17. Iwata S. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 29,187(1985)【52682】
18. 坂本崇他：ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) の血液凝固、線溶、血栓形成及び溶血に対する作用 社内資料【52687】
19. 宮崎匡輔他：応用薬理 28,1137(1984)【52685】
20. 長野聖他：薬理と治療 12,5369(1984)【52664】
21. 長野聖他：応用薬理 28,1013(1984)【52686】
22. 長谷川隆司他：応用薬理 28,1021(1984)【52665】
23. 長野聖他：薬理と治療 13,2763(1985)【52666】
24. 古橋忠和他：応用薬理 29,95(1985)【52667】
25. 古橋忠和他：応用薬理 29,111(1985)【52668】
26. 古橋忠和他：応用薬理 29,139(1985)【52669】
27. 古橋忠和他：応用薬理 29,131(1985)【52670】
28. 中川考五他：薬理と治療 12,141(1984)【52671】
29. 中川考五他：薬理と治療 12,151(1984)【52672】
30. 長野聖他：ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) の Maximization test による抗原性の検討 社内資料【52673】
31. 上野則夫他：日本眼科紀要 35,803(1984)【52678】
32. 田郷和枝他：ヒアルロン酸ナトリウムの微生物を用いた変異原性試験報告書 社内資料【52734】
33. 田郷和枝他：ヒアルロン酸ナトリウムのマウスを用いた小核試験報告書 社内資料【52735】

34. 鈴木音哉他：ヒアルロン酸ナトリウム「生化学」の培養細胞を用いた染色体異常試験 社内資料【62729】
35. 上野則夫他：日本眼科紀要 35,178(1984)【52674】
36. 上野則夫他：日本眼科紀要 35,407(1984)【52675】
37. 小玉祐司他：あたらしい眼科 1,537(1984)【52693】
38. Iwata S. et al. : Curr. Eye Res. 3,605(1984)【52662】
39. 谷島輝雄他：日本眼科学会雑誌 89,391(1985)【52661】
40. 上野則夫他：日本眼科紀要 35,584(1984)【52677】

2. その他の参考文献

第十五改正日本薬局方第二追補解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売されていない

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料