

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剤

日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1% / 0.3% 「トローワ」

SODIUM HYALURONATE OPHTHALMIC SOLUTION 0.1% “TOWA” /
OPHTHALMIC SOLUTION 0.3% “TOWA”

製 品 名	ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.1%「トローワ」	ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.3%「トローワ」
剤 形	点眼剤	
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない	
規 格 ・ 含 量	1mL 中 日局 精製ヒアルロ ン酸ナトリウム 1mg 含有	1mL 中 日局 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	2013年3月21日	
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2013年3月21日	
発 売 年 月 日	2011年11月28日	
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：	
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター(24時間受付対応)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff	

本 IF は 2018 年 10 月改訂(第 3 版、適用上の注意の項)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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、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 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.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に配慮して、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 が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・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、効率の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、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版、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。
- 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 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もあり、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。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	20
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	20
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	20
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	21
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	21
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	22
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	2. 毒性試験	22
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	23
6. 溶解後の安定性	8	2. 有効期間又は使用期限	23
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	3. 貯法・保存条件	23
8. 溶出性	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
9. 生物学的試験法	8	5. 承認条件等	23
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	6. 包装	23
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	7. 容器の材質	24
12. 力価	9	8. 同一成分・同効薬	24
13. 混入する可能性のある夾雑物	9	9. 国際誕生年月日	24
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
15. 刺激性	9	11. 薬価基準収載年月日	24
16. その他	9	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	25
V. 治療に関する項目	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
1. 効能・効果	10	14. 再審査期間	25
2. 用法・用量	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 臨床成績	10	16. 各種コード	25
VI. 薬効薬理に関する項目	12	17. 保険給付上の注意	25
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12	XI. 文 献	26
2. 薬理作用	12	1. 引用文献	26
VII. 薬物動態に関する項目	16	2. その他の参考文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	16	XII. 参考資料	26
2. 薬物速度論的パラメータ	16	1. 主な外国での発売状況	26
3. 吸収	17	2. 海外における臨床支援情報	26
4. 分布	17	XIII. 備 考	26
5. 代謝	17	その他の関連資料	26
6. 排泄	18		
7. トランスポーターに関する情報	18		
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は角結膜上皮障害治療用点眼剤であり、本邦では1995年に上市されている。富士フイルムファーマ株式会社が後発医薬品として、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「FFP」及びヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「FFP」の開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011年7月にそれぞれ承認を取得、2011年11月に東和薬品株式会社が発売した。

その後、2013年3月に富士フイルムファーマ株式会社から東和薬品株式会社へ製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーワ」及びヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」は、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)等の内因性疾患や、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に伴う角結膜上皮障害に対して、1回1滴、1日5～6回点眼することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、眼瞼炎、眼瞼皮膚炎、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、異物感等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

製剤的特性

- ・ 本剤は、pHをヒトの涙液(7.4)に近づけた処方設計となっている。
- ・ ウサギを用いた薬力学的検証において、標準製剤と同等であることが確認された。
- ・ ウサギを用いた眼刺激性試験において、眼刺激度の評価区分では無刺激物に分類された。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1% 「トーワ」
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3% 「トーワ」

(2) 洋名

SODIUM HYALURONATE OPHTHALMIC SOLUTION 0.1% “TOWA”
SODIUM HYALURONATE OPHTHALMIC SOLUTION 0.3% “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

精製ヒアルロン酸ナトリウム(JAN)

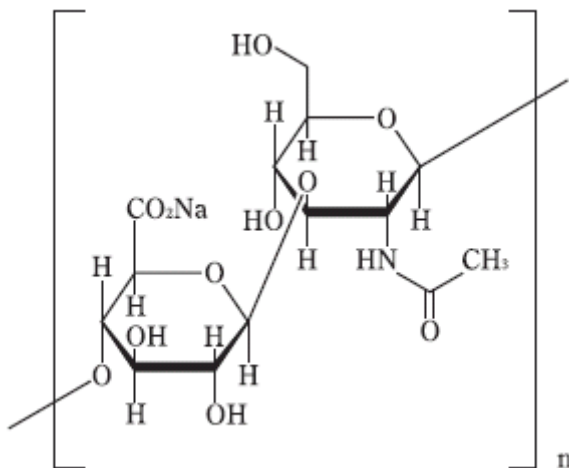
(2) 洋名(命名法)

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 : $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

分子量 : 50 万～149 万

5. 化学名(命名法)

[\rightarrow 3)-2-Acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-

(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyluronic acid-(1 \rightarrow)]_n (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : HA

7. CAS登録番号

9004-61-9 : hyaluronic acid, hyaluronan

9067-32-7 : sodium hyaluronate

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。本品は無味、無臭である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
水	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	10000mL 以上	ほとんど溶けない

本品 1g は、水約 90mL に溶ける。

(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：10.0～19.5(dL/g)(乾燥物に換算)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

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) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

製品名	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トローワ」	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トローワ」
剤形の区別	点眼剤	
性状	無色澄明、わずかに粘性のある無 菌水性点眼剤	無色澄明、粘性のある無菌水性点 眼剤

(3) 製剤の物性

製品名	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トローワ」	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トローワ」
pH	6.8～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1	
動粘度(mm ² /s)	3.0～4.0(第1法、30℃)	17～30(第1法、30℃)

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

(3) 製剤の物性の項を参照

(6) 無菌の有無

本品は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トローワ」

1mL 中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg を含有する。

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トローワ」

1mL 中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg を含有する。

(2) 添加物

使用目的	添加物
緩衝剤	ホウ酸、ホウ砂
等張化剤	塩化ナトリウム、塩化カリウム
防腐剤	クロルヘキシジングルコン酸塩

(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

加速試験

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーフ」¹⁾

包装形態：ポリプロピレン容器に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	無色澄明のわずかに 粘性のある液	同左
浸透圧比	1.00～1.01	0.99～1.01
確認試験	適合	同左
粘度(mm ² /s)	3.63～3.82	3.03～3.14
pH	7.37～7.38	7.35～7.36
不溶性異物試験	適合	同左
不溶性微粒子試験	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	98.5～102.0	99.5～102.1

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」²⁾

包装形態：ポリプロピレン容器に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	無色澄明の 粘性のある液	同左
浸透圧比	1.00～1.01	1.00～1.01
確認試験	適合	同左
粘度(mm ² /s)	27.1～29.4	18.4～20.9
pH	7.35～7.38	7.32～7.34
不溶性異物試験	適合	同左
不溶性微粒子試験	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.0～100.7	100.4～102.7

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーワ」及びヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

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)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の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点眼液」の確認試験による

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液」の定量法による

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験において、「無刺激物」の評価であった。

〔IX. 2. (4)その他の特殊毒性の項を参照〕

16. その他

製品名	1 滴量
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トローワ」	約 50 μ L
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トローワ」	

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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)

該当資料なし

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

該当資料なし

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

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム等のムコ多糖類

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

角膜上皮の進展促進により創傷治癒を促進するとともに、水分保持作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

生物学的同等性試験³⁾

1) 角膜上皮障害モデルに対する効果

ウサギ正常角膜上に n-ヘプタノール液を浸漬させた直径 6mm のフィルターを 1 分間適用することにより角膜創傷を作製した。創傷作製直後、2、4 及び 6 時間後に検体を 1 回 50 μ L 投与した。創傷作製直後および作製後 6、12、24、36、48 時間に 1%フルオレセインナトリウム液で眼表面を染色し、デジタルスリットランプにて眼表面を撮影した。評価は、染色された角膜創傷部分の面積を測定し、治癒率を求めた。

① ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーワ」

創傷惹起後 24 時間における治癒率は、試験製剤群、標準製剤(点眼液、0.1%)群、基剤群及び生理食塩液群それぞれ 69.4 \pm 1.74%、67.3 \pm 1.40%、53.2 \pm 1.50%、55.8 \pm 1.45%であった(表 1)。治癒率の対数の平均値の差の 90%信頼区間は、-0.00424 \sim 0.03024 であり、これは $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ (=-0.09691 \sim 0.09691)の範囲内であることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。両製剤とも対照製剤である生理食塩液群及び基剤群と比べ有意な治癒促進作用が認められた。また、試験製剤群及び標準製剤群の間に有意な差は認められなかった。

表 1. 治癒率

	創傷面積(mm ²)		治癒率(%)	
	創傷作製時	24 時間後		
試験製剤	33.9 \pm 0.78	10.4 \pm 0.64	69.4 \pm 1.74	** ##
標準製剤(点眼液、0.1%)	33.6 \pm 0.52	11.0 \pm 0.46	67.3 \pm 1.40	** ##
基剤	32.3 \pm 0.97	15.1 \pm 0.44	53.2 \pm 1.50	
生理食塩液	32.8 \pm 0.87	14.5 \pm 0.22	55.8 \pm 1.45	

** : p<0.01(Dunnett の多重比較検定、対生理食塩液)

(Mean \pm S.E. : n=6)

: p<0.01(Dunnett の多重比較検定、対基剤)

② ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」

創傷惹起後 24 時間における治癒率は、試験製剤群、標準製剤群、基剤群及び生理食塩液群それぞれ $69.5 \pm 1.95\%$ 、 $70.2 \pm 2.71\%$ 、 $56.7 \pm 1.67\%$ 、 $60.2 \pm 2.58\%$ であった(表 2)。治癒率の対数の平均値の差の 90%信頼区間は、 $-0.01525 \sim 0.02285$ であり、これは $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$)の範囲内であることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。両製剤とも対照製剤である生理食塩液群及び基剤群と比べ有意な治癒促進作用が認められた。また、試験製剤群及び標準製剤群の間に有意な差は認められなかった。

表 2. 治癒率

	創傷面積(mm ²)		治癒率(%)	
	創傷作製時	24 時間後		
試験製剤	32.9 ± 0.84	10.1 ± 0.85	69.5 ± 1.95	* ##
標準製剤(点眼液、0.3%)	33.1 ± 0.65	9.9 ± 0.94	70.2 ± 2.71	* ##
基剤	31.1 ± 0.48	13.5 ± 0.49	56.7 ± 1.67	
生理食塩液	30.7 ± 0.66	12.3 ± 1.01	60.2 ± 2.58	

* : $p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定、対生理食塩液)

(Mean \pm S.E. : n=6)

: $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定、対基剤)

2) ドライアイモデルに対する効果

ウサギに 25%カルバミド酸エチルで全身麻酔を施し、開瞼器を用いて両眼を 3 時間強制的に開瞼後、ウサギを安楽死させ、両眼球を摘出した。眼球は染色液 100 μ L を滴下して染色し、生理食塩液で余分な染色液を洗浄後、角膜を切り出して、飽和硫酸ナトリウム/アセトン混液 (3 : 7)3mL に一晩浸漬した。一晩抽出した液を遠心分離後、上清の吸光度(660nm)を測定し、作製した検量線を用いて、各角膜の色素量を算出した。群間の有意差検定については Dunnett の多重比較検定を用いて検討した。点眼方法は、0.1%製剤では検体を強制開瞼直後、開瞼 1 時間目及び 2 時間目の計 3 回、0.3%製剤は抑制作用の確認できた最低回数である強制開瞼直後及び開瞼 1 時間目の計 2 回で実施した。

① ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1% 「トーフ」

色素量は、試験製剤、標準製剤(点眼液、0.1%)、基剤及び生理食塩液それぞれ $1.60 \pm 0.05 \mu\text{g}$ 、 $1.62 \pm 0.09 \mu\text{g}$ 、 $2.48 \pm 0.18 \mu\text{g}$ 及び $2.48 \pm 0.10 \mu\text{g}$ であった(表 3)。有意差検定を行った結果、試験製剤及び標準製剤は、生理食塩液及び基剤に対して有意な抑制作用が認められた。また、生理食塩液と基剤の間、試験製剤と標準製剤の間には有意な差は認められなかった(Dunnett の多重比較検定)。試験製剤と標準製剤の色素量の対数の平均値の差の 90%信頼区間は、 $-0.07183 \sim 0.07703$ であり、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$)の範囲内にあることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 3. 色素量

	色素量(μg)
試験製剤	1.60 ± 0.05 * #
標準製剤(点眼液、0.1%)	1.62 ± 0.09 * #
基剤	2.48 ± 0.18
生理食塩液	2.48 ± 0.10

Dunnett の多重比較検定 * : $p < 0.05$ 対生理食塩液、# : $p < 0.05$ 対基剤 (Mean \pm S.E. : $n=6$)

② ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3% 「トーフ」

色素量は、試験製剤、標準製剤(点眼液、0.3%)、基剤及び生理食塩液それぞれ $1.24 \pm 0.13 \mu\text{g}$ 、 $1.19 \pm 0.13 \mu\text{g}$ 、 $2.50 \pm 0.08 \mu\text{g}$ 、 $2.49 \pm 0.11 \mu\text{g}$ であった(表 4)。有意差検定を行った結果、試験製剤及び標準製剤は、生理食塩液及び基剤に対して有意な抑制作用が認められた。また、生理食塩液と基剤の間、試験製剤と標準製剤の間には有意な差は認められなかった(Dunnett の多重比較検定)。試験製剤と標準製剤の色素量の対数の平均値の差の 90%信頼区間は、 $-0.02999 \sim 0.07719$ であり、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$)の範囲内にあることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 4. 色素量

	色素量(μg)
試験製剤	1.24 ± 0.13 * #
標準製剤(点眼液、0.3%)	1.19 ± 0.13 * #
基剤	2.50 ± 0.08
生理食塩液	2.49 ± 0.11

Dunnett の多重比較検定 * : $p < 0.05$ 対生理食塩液、# : $p < 0.05$ 対基剤 (Mean \pm S.E. : $n=7$)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(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) 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

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

6. 排 泄

(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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

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

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

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
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。

	頻度不明
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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(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

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

1) 投与経路

点眼用にのみ使用すること。

2) 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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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を参照

(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

眼粘膜刺激性試験⁴⁾

ウサギ(6羽)を用いた頻回点眼試験(1時間間隔で1日7回7日間、1回0.1mL)において、生理食塩液を対照とし、本剤と標準製剤とを比較した結果、本剤および標準製剤は、眼刺激度の評価区分ではいずれも無刺激物に分類された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.1% 「トーフ」	容器包装	5mL×10
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.3% 「トーフ」	容器包装	5mL×10

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.1%「トーフ」	容器包装	容器、蓋 : ポリプロピレン
		中栓 : ポリエチレン
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.3%「トーフ」	容器包装	容器、蓋 : ポリプロピレン
		中栓 : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：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%、オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1%、オペガンハイ 0.6 眼粘
弾剤 1%、オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%、オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%、
オペガン 0.6 眼粘弾剤 1%、オペガン 1.1 眼粘弾剤 1% 等

同効薬：なし

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.1%「トーフ」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00885000	
	2013 年 3 月 21 日	22300AMX00885000	製造販売元承継による

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.3%「トーフ」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00886000	
	2013 年 3 月 21 日	22300AMX00886000	製造販売元承継による

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.1%「トーフ」	2011 年 11 月 28 日	
	2013 年 3 月 21 日	製造販売元承継による

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液 0.3%「トーフ」	2011 年 11 月 28 日	
	2013 年 3 月 21 日	製造販売元承継による

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

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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	包装単位	HOT 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
ヒアルロン酸ナトリ ウム点眼液 0.1% 「トーワ」	5mL×10	1211214020101	1319720Q3183	622112102
ヒアルロン酸ナトリ ウム点眼液 0.3% 「トーワ」	5mL×10	1211221020101	1319720Y2071	622112202

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーワ」)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%/0.3%「トーワ」)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：ウサギ眼粘膜刺激性試験(ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%/0.3%「トーワ」)

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方解説書，廣川書店（2011）

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号