

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

眼科手術補助剤

ヒールン[®] 眼粘弾剤 1% シリンジ 0.4mL

ヒールン[®] 眼粘弾剤 1% シリンジ 0.6mL

ヒールン[®] 眼粘弾剤 1% シリンジ 0.85mL

Healon[®] Ophthalmic Viscoelastic Substance 1% syringe 0.4mL

Healon[®] Ophthalmic Viscoelastic Substance 1% syringe 0.6mL

Healon[®] Ophthalmic Viscoelastic Substance 1% syringe 0.85mL

剤 形	水性注射剤
製剤の規制区分	該当しない
規 格 ・ 含 量	ヒールン眼粘弾剤1%シリンジ0.4mL: 1製剤(0.4mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム4mg含有
	ヒールン眼粘弾剤1%シリンジ0.6mL: 1製剤(0.6mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム6mg含有
	ヒールン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL: 1製剤(0.85mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム8.5mg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:2018年2月15日 薬価基準収載年月日:2018年6月15日 発売年月日:2018年7月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:エイエムオー・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	エイエムオー・ジャパン株式会社 TEL. 03-4411-5059 FAX. 03-4411-5121

本IFは、2018年6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、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.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、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が添付文書を補完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。
- 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、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名(命名法)……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2
7. CAS登録番号……………2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………3
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………3
3. 有効成分の確認試験法……………3
4. 有効成分の定量法……………3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………4
2. 製剤の組成……………4
3. 注射剤の調製法……………4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………4
5. 製剤の各種条件下における安定性……………5
6. 溶解後の安定性……………5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………5
8. 生物学的試験法……………5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………5
10. 製剤中の有効成分の定量法……………5
11. 力価……………5
12. 混入する可能性のある夾雑物……………5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………5
14. その他……………5

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

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……………8
2. 薬理作用……………8

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………9
2. 薬物速度論的パラメータ……………10
3. 吸収……………10
4. 分布……………11
5. 代謝……………12
6. 排泄……………13
7. トランスポーターに関する情報……………13
8. 透析等による除去率……………13

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……………14
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………14
5. 慎重投与内容とその理由……………14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………14
7. 相互作用……………14
8. 副作用……………15
9. 高齢者への投与……………15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………15
11. 小児等への投与……………15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………15
13. 過量投与……………15
14. 適用上の注意……………16
15. その他の注意……………16
16. その他……………16

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………17
2. 毒性試験……………18

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………19
2. 有効期間又は使用期限……………19
3. 貯法・保存条件……………19
4. 薬剤取扱い上の注意点……………19
5. 承認条件等……………19
6. 包装……………19
7. 容器の材質……………19
8. 同一成分・同効薬……………19
9. 国際誕生年月日……………20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………20
11. 薬価基準収載年月日……………20
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………20
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………20
14. 再審査期間……………20
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………20
16. 各種コード……………20
17. 保険給付上の注意……………21

XI. 文献

1. 引用文献……………22
2. その他の参考文献……………22

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………23
2. 海外における臨床支援情報……………23

XIII. 備考

- その他の関連資料……………24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、*Streptococcus Equi*を培養し、製造された精製ヒアルロン酸ナトリウムの1%製剤であり、高い粘弾性、保水性並びに潤滑作用を有する。

眼科手術の手術手技の1つである Viscosurgery では、メスを入れることにより内部構造が不安定となり手術が困難となるため、粘弾性のある物質を挿入し、細胞、組織を機械的損傷から保護し、空間を保持又は形成し、組織の分離や表面の潤滑を行いながら組織の処置を行う。従来はこの目的で生理食塩液、乳酸リンゲル剤、BSS (Balanced Salt Solution)、空気などが用いられたが、いずれも粘性がなく十分な効果が得られなかった。そこでスウェーデンのファルマシア(現ジョンソン・エンド・ジョンソン サージカルビジョン)は、上記目的を十分満足させるため、粘弾性の高い高分子ヒアルロン酸ナトリウム製剤を開発した。

本邦においては、1986年に「人工水晶体挿入術・全層角膜移植術における手術補助」を効能・効果として、ヒアルロン酸ナトリウム1%製剤「ヒーロン」(以下、先発製剤)の承認を取得した。1994年に再審査に伴い、「眼内レンズ挿入術及び全層角膜移植術における手術補助」の適応変更の承認を取得した。その後、1998年に「白内障手術」の追加適応が承認された。

また、2000年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、2009年6月に販売名を「ヒーロン0.4眼粘弾剤1%」「ヒーロン0.6眼粘弾剤1%」及び「ヒーロン0.85眼粘弾剤1%」に変更した。

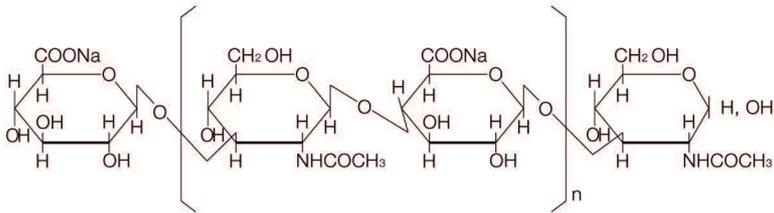
先発製剤は、鶏冠から抽出された動物由来原料であり、抽出溶媒としてクロロホルムを使用していたことから、これらの使用中止を目的として微生物由来原薬の使用を検討した。

近年、微生物培養技術の進歩に伴い、これまでは製造が困難とされていた、分子量 150 万～390 万領域のヒアルロン酸ナトリウムの生産が可能となった。そこで、微生物培養で製造した精製ヒアルロン酸ナトリウムに原薬を変更し、「ヒーロン眼粘弾剤 1%シリンジ 0.4mL」「ヒーロン眼粘弾剤 1%シリンジ 0.6mL」及び「ヒーロン眼粘弾剤 1%シリンジ 0.85mL」として 2018 年 2 月に代替新規承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 高分子量(平均分子量150万～390万)の製剤である。
2. 白内障手術及び眼内レンズ挿入術において、角膜内皮の保護作用を示す。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名
- (1) 和名
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.4mL
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.6mL
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL
- (2) 洋名
Healon Ophthalmic Viscoelastic Substance 1% syringe 0.4mL
Healon Ophthalmic Viscoelastic Substance 1% syringe 0.6mL
Healon Ophthalmic Viscoelastic Substance 1% syringe 0.85mL
- (3) 名称の由来
硝子体のギリシャ名hyalos、英名Hyaloid bodyを由来とする。
2. 一般名
- (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)
- (2) 洋名(命名法)
Sodium Hyaluronate (JAN)
Purified Sodium Hyaluronate (日局)
- (3) ステム
不明
3. 構造式又は示性式
構造式:
- 
4. 分子式及び分子量
1) 分子式: $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$
2) 分子量: 平均分子量 150万~390万
5. 化学名(命名法)
英名: $[\rightarrow 3]-2\text{-acetamido-2-deoxy-}\beta\text{-D-glucopyranosyl-}(1\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-glucopyranosyluronic acid-}(1\rightarrow)_n$ (IUPAC)
日本名: $[\rightarrow 3]-2\text{-アセタミド-2-デオキシ-}\beta\text{-D-グルコピラノシル-}(1\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-グルコピラノシルウロン酸-}(1\rightarrow)_n$
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
なし
7. CAS登録番号
9067-32-7

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 | 水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 |
| (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 | 粘度:25.0~55.0dL/g |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | ヒアルロニダーゼ、酸化還元反応、UV照射等により低分子化される。加熱処理は温度が高くなればなるほど加速的に極限粘度の低下(低分子化)を引き起こす。また、希薄溶液になればなるほど凍結融解により低分子化される度合が高くなる。 |
| 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、外観及び性状 | 剤形: 水性注射剤
規格: ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.4mL: 1製剤(0.4mL) 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム4mg含有
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.6mL: 1製剤(0.6mL) 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム6mg含有
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL: 1製剤(0.85mL) 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム8.5mg含有
性状: 無色澄明な粘稠性のある液
直接の容器: ガラスシリンジ(内筒) |
| (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: 7.1~7.6
浸透圧比: 0.9~1.3(生理食塩液に対する比)
粘度: 80~200(Pa・s) |
| (3) 注射剤の溶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 | ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.4mL: 1製剤(0.4mL) 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム4mg含有
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.6mL: 1製剤(0.6mL) 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム6mg含有
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL: 1製剤(0.85mL) 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム8.5mg含有 |
| (2) 添加物 | 塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤 |
| (3) 電解質の濃度 | 該当しない |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 該当しない |
| (5) その他 | 該当資料なし |

3. 注射剤の調製法

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

試験項目:性状、確認試験、粘度、pH、浸透圧比、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量

試験製剤:ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.4mL、ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL

試験種類	保存条件	保存期間	結果
加速試験	25℃ 60%RH	6ヵ月	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。
長期保存試験	5℃	24ヵ月	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。

保存形態:ガラスシリンジに充填された製剤をブリスターパッケージで包装したもの

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)

本剤の有効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。

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

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の 定量法

紫外可視吸光度測定法

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. 注意が必要な容器・外観 が特殊な容器に関する 情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

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0.2～0.75mL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0.1～0.4mL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0.1～0.6mL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 先発製剤「ヒーロン」における試験成績の概要は次のとおりである。
- 1) 白内障手術、眼内レンズ挿入術(連続施行)
全国16施設174例につき白内障手術に先発製剤を使用しない群を対照として実施された。白内障手術に囊外摘出術あるいは超音波乳化吸引術を用いた先発製剤投与群の有用率はそれぞれ81.4%(35/43)あるいは95.6%(43/45)であった。
 - 2) 眼内レンズ挿入術
全国13施設総計293例につき主に空気を対照として実施された。先発製剤投与群の有用率は98.8%(161/163)であった。
 - 3) 全層角膜移植術
全国35施設60例につきリンゲル液を対照として実施された。先発製剤投与群の有用率は90.6%(29/32)であった。

(3)臨床薬理試験： 忍容性試験	該当資料なし
(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)	該当しない
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: 前房、角膜

作用機序:

前房深度形成能についてはヒアルロン酸ナトリウムの高い粘稠性に基づくと考えられる。また、角膜内皮保護作用についてはその高い粘稠性が一種の潤滑剤として働いていること及び深い前房を形成することで手術時間が十分に確保されることに基づくと考えられる。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 前房形成効果

ブタ摘出眼球を用い、先発製剤「ヒーロン0.6 眼粘弾剤1%」を対照とし前房形成試験を実施した。製剤注入時から水晶体乳化吸引除去後までの各段階において、前房深度は対照群と同等であり、十分な前房形成効果を確認した。²⁾

前房深度		(対処置前(%)±SD)
試験製剤	注入後	水晶体除去後
本剤 n=10	115.28±12.58	82.23±5.70
先発製剤 n=3	114.77±8.27	79.47±6.36

2) 角膜内皮保護作用

ユカタンミニブタ(n=6)で右眼・本剤、左眼・先発製剤「ヒーロン0.6 眼粘弾剤1%」を用いた眼内レンズ挿入術を実施し、角膜内皮細胞保護効果を検証した。術後14日までの経過観察において、試験全体で角膜内皮細胞数、角膜厚及び細胞密度に関して、明らかな左右差はみられず、本剤は先発製剤と同等の角膜内皮保護効果を有することを確認した。³⁾

(3) 作用発現時間・ 持続時間

該当資料なし

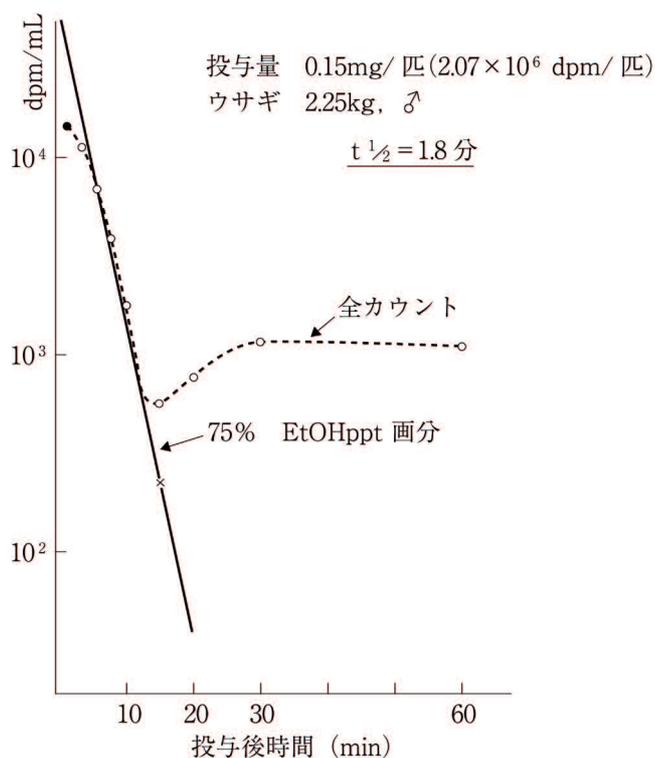
VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

<参考>

生体内のあらゆる組織にもともと存在しているヒアルロン酸ナトリウムと区別するため¹⁴Cでラベルしたヒアルロン酸ナトリウムを投与し、ウサギにおける血中動態を調べた。

¹⁴C-HA 静脈内投与後の血中消失パターン



ウサギの眼球の前房内に投与した¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムは低分子化されることなく24時間後には95%が全房隅角から血中に移行するものと考えられる。

血中に移行したヒアルロン酸ナトリウムは主に肝臓で代謝され、そのほとんどが呼気により排泄される。⁴⁾

- | | |
|--------------------------------------|--------|
| (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

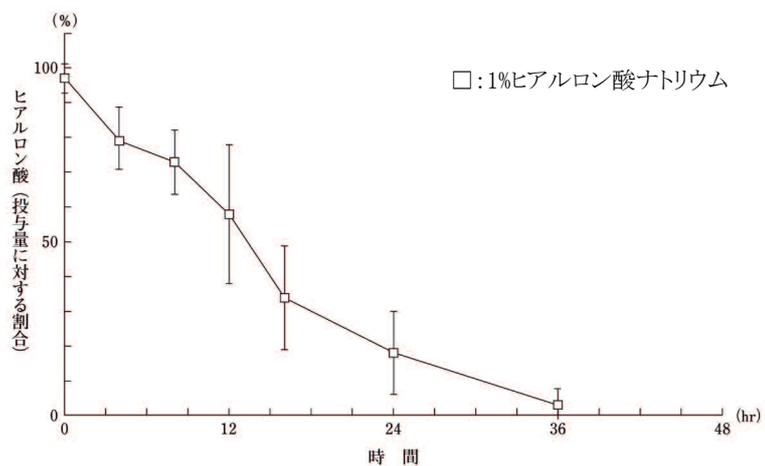
<参考>

1) 吸収部位、経路

前房内投与したヒアルロン酸ナトリウムは、低分子化されことなく房水の流出経路である線維柱帯からさらにシュレム管を通して血中に移行するものと考えられる(ウサギ前房内投与試験より考察)。

2) 吸収率(前房内投与後の消失時間)

ウサギの前房内に投与した1%ヒアルロン酸ナトリウム0.1mLは徐々に前房より消失し、投与後5~8時間で約50%が、24時間後には95%が消失した。32時間後にはほぼ完全に前房より消失した。⁴⁾



4. 分布

<参考>

11.4 μ g/mL濃度の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムをラットに1mL/匹 (7.35 \times 10⁵dpm/匹) 尾静脈より注射し、各主要臓器の分布率を調べた。

その結果、臓器湿重量あたりの放射活性は、肝臓で最も多く、投与後10分までは次に多い脾臓の10倍以上の濃度で分布していることがわかった。その後、ヒアルロン酸ナトリウムの分解が進むにつれ肝臓と脾臓の濃度比は縮まっているが、投与1時間後では5倍、1日後でも2倍と、肝臓への特異的な分布が示された。これよりヒアルロン酸ナトリウムの代謝の主な臓器は肝臓であると考えられる。⁴⁾

全投与量に対する各主要臓器の分布率(%)

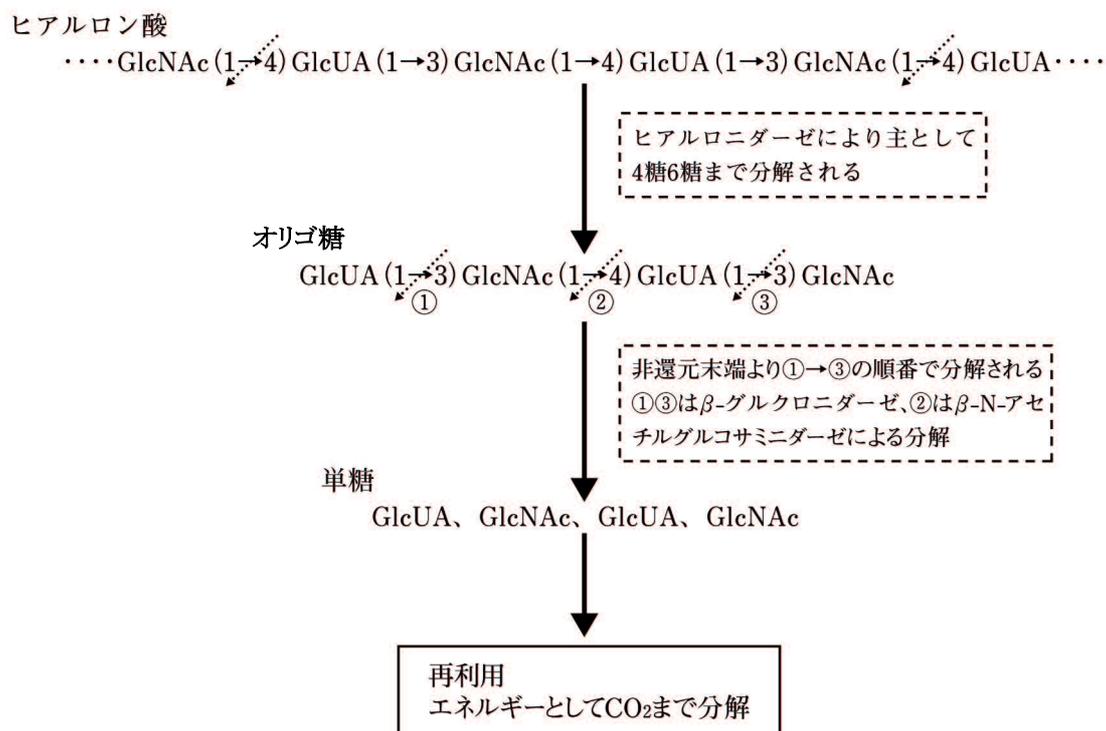
臓器	投与後時間											
	5min	10min	20min	30min	1hr	2hr	3hr	5hr	8hr	1day	2day	3day
脳	0.07	0.05	0.09	0.33	0.89	0.49	0.35	0.11	0.17	0.16	0.11	0.08
胸腺	0.02	0.01	0.02	0.04	0.09	0.09	0.10	0.07	0.06	0.07	0.05	0.08
心臓	0.16	0.04	0.11	0.16	0.17	0.20	0.13	0.07	0.07	0.04	0.04	0.03
肺	0.33	0.07	0.10	0.21	0.24	0.15	0.15	0.13	0.09	0.11	0.07	0.05
肝臓	76.08	87.88	70.94	30.32	25.95	18.31	17.22	15.32	10.87	5.61	3.83	5.51
腎臓	1.18	0.28	0.47	0.51	0.54	0.44	0.40	0.35	0.31	0.23	0.21	0.18
脾臓	0.54	0.34	0.66	0.41	0.42	0.38	0.26	0.28	0.19	0.13	0.12	0.07
膵臓	0.07	0.02	0.08	0.10	0.25	0.37	0.23	0.16	0.09	0.06	0.04	0.05
胃	0.08	0.02	0.11	0.19	0.21	0.39	0.22	0.19	0.16	0.16	0.09	0.09
睾丸	0.09	0.04	0.09	0.13	0.33	0.33	0.30	0.20	0.18	0.20	0.14	0.14

- (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 <参考>

肝臓に取り込まれたヒアルロン酸の代謝に関与する酵素には、リゾーム由来のヒアルロニダーゼ、 β -グルクロニダーゼ、 β -N-アセチルグルコサミニダーゼが知られており、その分解様式は主として下図の通りと考えられている。なお単糖になったものは、糖タンパク質などにそのまま利用されたり、エネルギー源としてCO₂にまで分解されたりするものと考えられた。⁴⁾



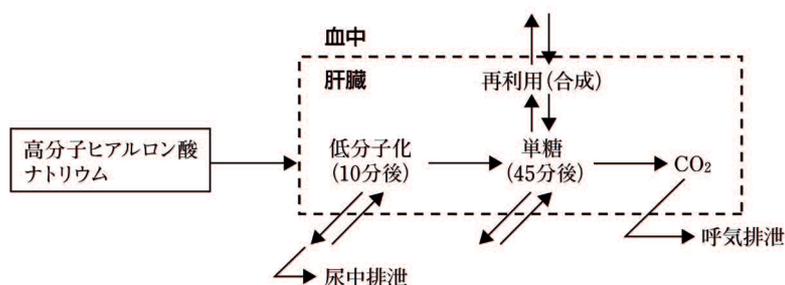
- | | |
|----------------------------|--------|
| (2)代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種 | 該当資料なし |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 該当資料なし |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率 | 該当資料なし |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ | 該当資料なし |

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考>

ウサギ(前房内)及びラット(静脈内)投与における主な排泄経路は呼気と尿である(下図参照)。⁴⁾



(2) 排泄率

<参考>

ラットに¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを60 μg/kgにて静脈内投与した後72時間までの放射能の主な排泄経路は呼気であった(投与放射能の68.5%)。尿及び糞中への排泄率はそれぞれ投与放射能の11.2%及び1.2%であった。⁴⁾

ラット静脈内投与後の呼気・尿・糞中累積排泄率

(3匹の平均値)

投与後 時間	累積排泄率(%)			累積 総排泄率 (%)
	呼気中	尿中	糞中	
1hr	2.7	—	—	2.7
3hr	38.5	—	—	38.5
5hr	55.2	—	—	55.2
8hr	62.5	6.4	—	68.9
24hr	65.2	10.3	0.6	76.1
48hr	66.3	11.0	0.9	78.2
72hr	68.5	11.2	1.2	80.9

(3) 排泄速度

「VII. 薬物動態に関する項目」6. 排泄(1)排泄部位及び経路の項を参照。

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) | <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>【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</p></div> <p>(解説)
先発製剤に準じて設定した。</p> |
| 3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 | 該当しない |
| 4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 | 該当しない |
| 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>重要な基本的注意</p><p>(1) 注意深く、ゆっくりと注入すること。</p><p>(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)。</p><p>(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)。</p><p>(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。</p><p>(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。</p></div> <p>(解説)
先発製剤に準じて設定した。</p> |
| 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

以下のような副作用が現れた場合、症状に応じて適切な処置を行うこと。

眼	眼圧上昇、炎症反応、嚢胞様黄斑浮腫、角膜浮腫、角膜混濁、前房出血、虹彩新生血管、虹彩後癒着、結膜癒着不全、散瞳、水晶体混濁、浅前房、疼痛、霧視、かゆみ
その他	眼内レンズ表面の混濁

(解説)

先発製剤「ヒーロン」の臨床試験結果に基づいて記載した。

(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

【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)

先発製剤に準じて設定した。

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

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

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) 投与时

- 1) 本剤は冷所に保存するので、投与に先立って室温に30分以上保つことが望ましい。
- 2) 本剤の使用にあたっては、ルアーロック式のカニューレを使用し、カニューレがシリンジに完全に装着したことを確認してから使用すること。装着が完全でないと、使用中にカニューレが外れ重大な事故が起こるおそれがある。
- 3) 本剤の有効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。
- 4) 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

16. その他

本剤の使用法は、添付文書または XIII.備考 その他の関連資料の「ヒアルロン眼粘弾剤 1%シリンジの使用法」の項を参照

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 鶏冠由来のヒアルロン酸ナトリウムについての一般薬理試験結果は以下のとおり⁵⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量	作用
中枢神経系に対する作用				
一般症状及びLD50	マウス ラット	i.v.	13.9mg/kg以下 24.0mg/kg以下	死亡動物、毒性症状ともに認めず
	マウス ラット	i.v.	16.7mg/kg以上 28.8mg/kg以上	死亡動物の出現、チアノーゼ、腹臥、呼吸困難、痙攣等が観察され、本剤の高粘性に起因すると考えられる循環障害が示唆された マウス LD ₅₀ :18.2 mg/kg ラット LD ₅₀ :24.0~28.8 mg/kg
自発運動量に及ぼす影響	マウス	i.v.	0.2,2.0,13.9mg/kg	変化認めず
睡眠時間に及ぼす影響	マウス	i.p.	0.2,2.0,13.9mg/kg	変化認めず
誘発痙攣に及ぼす影響				
①薬物痙攣	マウス	i.v.	0.2,2.0,13.9mg/kg	変化認めず
②電撃痙攣	マウス	i.v.	0.2,2.0,13.9mg/kg	変化認めず
脳波に及ぼす影響	ウサギ	i.v.	0.2,2.0,20.0mg/kg	変化認めず
体温に及ぼす影響	ウサギ	i.v.	0.2,2.0,20.0mg/kg	変化認めず
自律神経系に対する作用				
小腸炭末輸送能に及ぼす影響	マウス	i.v.	0.2,2.0,13.9mg/kg	変化認めず
摘出腸管に及ぼす影響	モルモット	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず
生体位腸管運動に及ぼす影響	ウサギ	i.v.	0.2,2.0,20.0mg/kg	変化認めず
摘出子宮に及ぼす影響				
①非妊娠及び妊娠子宮の自発運動に及ぼす影響	ラット	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず
②非妊娠及び妊娠子宮の薬物収縮に及ぼす影響	ラット	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず
生体位子宮運動に及ぼす影響				
①非妊娠子宮に及ぼす影響	ウサギ	i.v.	0.2,2.0mg/kg 20mg/kg	変化認めず 抑制運動が認められ約20分後に回復した
②妊娠子宮に及ぼす影響	ラット	i.v.	0.2,2.0,20mg/kg	変化認めず
瞳孔径に及ぼす影響	ウサギ	i.v.	0.2,2.0,20mg/kg	変化認めず
神経接合部に対する作用				
	ラット	i.v.	0.2,2.0,20mg/kg	変化認めず
知覚神経系に対する作用				
①表面麻酔作用	ウサギ	点眼	5, 10mg/mL	変化認めず
②浸潤麻酔作用	モルモット	i.d.	5, 10mg/mL	変化認めず
腎機能に対する作用				
	ラット	i.v.	0.2,2.0,20mg/kg	変化認めず
呼吸及び循環器系に対する作用				
①呼吸、血圧、血流及び心電図に及ぼす影響	イヌ	i.v.	0.2,2.0mg/kg 20mg/kg	変化認めず 血圧の軽度上昇(10~15mmHg)と脈圧の軽度減少(5~10mmHg)を示したが、投与後30分ではほぼ回復し、呼吸、血流量、及び心電図に対して影響は認めず
②摘出心臓に及ぼす影響	モルモット	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず
③摘出心房に及ぼす影響	モルモット	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず
④耳介灌流に及ぼす影響	ウサギ	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず
血液に対する作用				
①凝固線溶系に及ぼす影響	ウサギ	i.v.	0.2,2.0,20mg/kg	プロトロンビン、部分トロンボプラスチン時間、ユーグロブリン溶解時間に変化認めず
②溶血性	ウサギ ヒト	—	2.5×10 ⁻⁴ g/mL	変化認めず

i.v.: 静脈内投与 i.p.: 腹腔内投与 i.d.: 皮内投与

(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

マウス、ラットに対するヒアルロン酸ナトリウム(1%)投与時のLD₅₀は下記のとおりであった。⁵⁾

動物	性	LD ₅₀ (mg/kg)		
		腹腔内投与	皮下投与	経口投与
マウス	雄	>3000	>1000	>500
	雌	>3000	>1000	>500
ラット	雄	>3000	>1000	>500
	雌	>3000	>1000	>500

(2) 反復投与毒性試験

ラットに対するヒアルロン酸ナトリウム(0.5%)の最大無影響量は、30日間腹腔内投与で28mg/kg/日、90日間腹腔内投与で9mg/kg/日であった。^{6,7)}

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおいては、妊娠前・妊娠初期投与による親世代の生殖機能に対する無影響量は20mg/kg/日、妊娠前・妊娠初期投与による次世代の発生、器官形成期投与及び周産期・授乳期投与による母体及び次世代に対する無影響量は60mg/kg/日であった。ウサギ器官形成期投与における無影響量は、母体に対し16mg/kg/日、胎児に対し40mg/kg/日であった。^{8,9,10,11)}

(4) その他の特殊毒性

1) 溶血性、組織障害性

全血法による観察ではウサギ全血を用いた場合、先発製剤「ヒーロン」 2.5×10^{-4} g/mLまで溶血を認めず、ヒト全血に対しても 2.5×10^{-4} g/mLまで溶血を認めなかった。また、赤血球サスペンション法による試験ではウサギ赤血球を用いた場合、終濃度 2.5×10^{-4} g/mLまで対照(生理食塩液)と差を認めず、ヒト赤血球に対しても終濃度 2.5×10^{-4} g/mLまで対照と差を認めなかった。¹²⁾

2) 抗原性

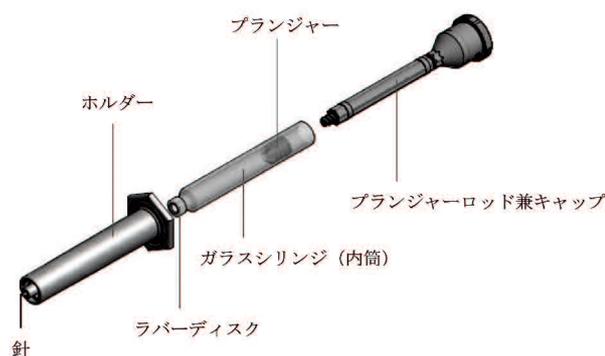
モルモットにおける全身アナフィラキシーショック試験、ウサギ及びラットにおける感作試験により、先発製剤「ヒーロン」は抗原性を有しないと判断された。¹³⁾

3) 眼粘膜刺激

Draize法に従い一次刺激作用をウサギを用いて検討した結果、先発製剤「ヒーロン」0.1mL点眼後1、4、24、48、72時間後及び4日後、7日後いずれの観察時間においても角膜の混濁、虹彩及び結膜の発赤、腫脹は肉眼的に全く観察されず、点眼7日後の組織学的検査においても何ら異常は認められず、先発製剤「ヒーロン」は眼粘膜に対して刺激作用を有しないと判断された。¹⁴⁾

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:外箱に記載(製造から3年) |
| 3. 貯法・保存条件 | 凍結を避け、2～8℃で遮光保存 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | |
| (1)薬局での取り扱いについて | 該当しない |
| (2)薬剤交付時の注意
(患者等に留意すべき必須事項等) | 該当しない |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包装 | ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.4mL:0.4mL×1筒
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.6mL:0.6mL×1筒
ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL:0.85mL×1筒 |
| 7. 容器の材質 | ガラスシリンジ(内筒):ガラス
プランジャー:プロモブチルゴム
ラバーディスク:プロモブチルゴム、アルミニウム
ホルダー:セルロースプロピオネート
針:ステンレス
プランジャーロッド兼キャップ:ポリエチレン |



- | | |
|-------------|---|
| 8. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬:
ヒーロンV眼粘弾剤2.3%シリンジ0.6mL、
オペガン0.6眼粘弾剤1%、オペガン1.1眼粘弾剤1%、
オペリード0.5眼粘弾剤1%、オペリード0.6眼粘弾剤1%、
オペリード1.1眼粘弾剤1% |
| | 同効薬:
シエルガン0.5眼粘弾剤、ビスコート0.5眼粘弾剤、
ディスコビスク1.0眼粘弾剤 |

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
ヒーロン眼粘弾剤1% シリンジ0.4mL	2018年2月15日	23000AMX00202000
ヒーロン眼粘弾剤1% シリンジ0.6mL	2018年2月15日	23000AMX00203000
ヒーロン眼粘弾剤1% シリンジ0.85mL	2018年2月15日	23000AMX00204000

11. 薬価基準収載年月日 2018年6月15日

12. 効能又は効果追加、用法
及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 該当しない

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容 該当しない

14. 再審査期間 <参考>
先発製剤:ヒーロン
6年:1986年4月30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 該当しない

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
ヒーロン眼粘弾剤1% シリンジ0.4mL	102170703	1319720Q1164	620217003
ヒーロン眼粘弾剤1% シリンジ0.6mL	102188203	1319720Q7227	620218803
ヒーロン眼粘弾剤1% シリンジ0.85mL	102194303	1319720Q8215	620219403

17. 保険給付上の注意

ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジ0.85mL:

本剤は、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10年6月19日付保険発第103号厚生省保険局医療課長通知)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1)真崎 厚司ほか:基礎と臨床19(7):3076-3092, 1985
- 2)社内資料
- 3)社内資料
- 4)武智 和男ほか:基礎と臨床19(7):3093-3120, 1985
- 5)高橋 順一ほか:医学と薬学13(6):1413-1426, 1985
- 6)高橋 順一ほか:医学と薬学13(6):1427-1457, 1985
- 7)高橋 順一ほか:医学と薬学13(6):1458-1479, 1985
- 8)松本 剛ほか:医学と薬学13(6):1480-1499, 1985
- 9)松本 剛ほか:医学と薬学13(6):1500-1534, 1985
- 10)松本 剛ほか:医学と薬学13(6):1535-1563, 1985
- 11)松本 剛ほか:医学と薬学13(6):1564-1580, 1985
- 12)社内資料
- 13)川畑 好之康ほか:基礎と臨床19(7):3067-3075, 1985
- 14)川畑 好之康ほか:基礎と臨床19(7):3055-3066, 1985

2. その他の参考文献

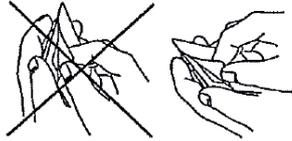
第十七改正日本薬局方

XIII. 備考

その他の関連資料

[ヒーロン眼粘弾剤1%シリンジの使用法]

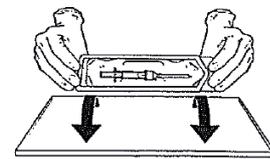
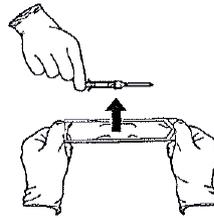
1) 注射筒が落ちないように注意してシールをはがす。



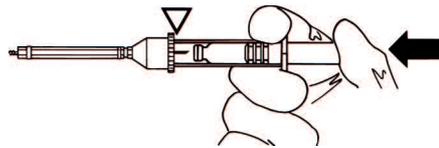
2) 注射筒を取り出す。

● つまんで引き出す方法

● 清潔域に落とす方法



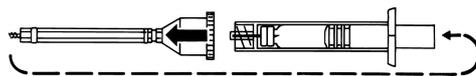
3) 無色ガラス容器(内筒)を完全に押し込み、針でゴム栓を突き破る。



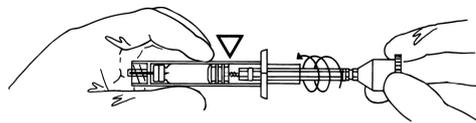
〈注意〉

必ず最初に無色ガラス容器(内筒)の後端を指で押して、最後まで押し込むこと。プランジャーロッド(押子)を先に使用すると本剤の逆流又は流出のおそれがある。

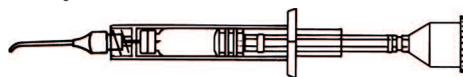
4) プランジャーロッド(押子)を外す。



5) プランジャーロッド(押子)をゴムのプランジャー(押子先端)にねじ込む。



6) ルアーロック式のカニューレを使用し、しっかり回して固定する。



開封後の使用は1回限りとする。

〈注意〉

ブリストア内は無菌包装されています。開封前に破れ、はがれ等があった場合は使用しないでください。

エイエムオー・ジャパン 株式会社
東京都港区虎ノ門5-13-1