

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

シェルガン®0.5 眼粘弾剤 SHELLGAN®0.5

精製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

剤形	眼科用水性注射剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1筒(0.5mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 15mg、 コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 20mg 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) コンドロイチン硫酸エステルナトリウム (JAN) 洋名：Sodium Hyaluronate (JAN)、Purified Sodium Hyaluronate (日局) Chondroitin Sulfate Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 発売年月日：2016年7月5日
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：0120-921-839 06-6321-7056 受付時間：9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本 IF は 2016 年 2 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、**医薬品医療機器総合機構ホームページ** <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 — 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、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		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連ある 化合物又は化合物群	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	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	3	1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸収	12
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	12
5. 化学名（命名法）	4	5. 代謝	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 排泄	14
7. CAS登録番号	4	7. トランスポーターに関する情報	14
III. 有効成分に関する項目		8. 透析等による除去率	14
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	15
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
IV. 製剤に関する項目		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	15
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
3. 注射剤の調製法	6	7. 相互作用	16
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	8. 副作用	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 高齢者への投与	17
6. 溶解後の安定性	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	11. 小児等への投与	17
8. 生物学的試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	13. 過量投与	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	14. 適用上の注意	18
11. 力価	7	15. その他の注意	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	16. その他	18
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	IX. 非臨床試験に関する項目	
14. その他	7	1. 薬理試験	19
V. 治療に関する項目		2. 毒性試験	19
1. 効能又は効果	8		
2. 用法及び用量	8		
3. 臨床成績	8		

X. 管理的事項に関する項目

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

X I. 文献

1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22

X II. 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

X III. 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

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、現在までに、眼科手術補助剤として広く使用されるようになった。

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、ヒアルロン酸ナトリウムを主成分とするオペガンを開発し、1986年に承認を得て発売した。さらに、眼内空間の保持能力を高めるため、オペガンよりも主成分の分子量を高めたオペガンハイの開発に着手し、1995年2月に承認を得て発売している。

シエルガン 0.5 眼粘弾剤の有効成分は、生化学工業(株)で開発されたヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムで、それぞれ新鮮な鶏冠及びサメ軟骨から抽出・高純度に精製され、特有の粘弾性、保水性、潤滑作用及び被覆作用を有する。

生化学工業(株)は、世界で初めてコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの工業生産に成功し、独自の抽出・精製技術を蓄積・確立している。これら独自の技術を生かし、前眼部手術に用いる粘弾性物質の選択の幅を広げる観点から、主成分にコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを加え、角膜内皮保護能を高めた本剤の開発を手掛けた。2016年2月、「次の一連の眼科手術における手術補助：超音波乳化吸引法による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術」の効能・効果で承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 精製ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを含有した分散型製剤^{注1)}で、凝集型製剤^{注2)}と併用したソフトシェル法^{注3)}による白内障手術が可能である。
^{注1)} 分子同士が固まらずバラバラになる性質をもつ。組織に貼り付く性質上、角膜内皮面を覆い、白内障手術時の角膜内皮保護効果が強い。
^{注2)} 分子同士が互いに集まろうとする性質をもつ。分子量が高くなるほど弾性が向上し前房の形成能力は上昇する。前房から一塊になって流失しやすい。
^{注3)} 分散型と凝集型の2種類の眼粘弾剤を用いて、手術中の角膜内皮細胞への影響を少なくする白内障手術手技。
2. 角膜内皮細胞を保護する。
機械的侵襲からの角膜内皮保護効果(*in vitro*)
超音波乳化吸引時の角膜内皮保護効果(ウサギ)
(VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績 の項参照)
3. 室温での保存が可能である。
(IV-5.製剤の各種条件下における安定性 の項参照)
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簡便で、手術中の緊急時もすばやく対応できる。
5. 専用眼科針を添付している。
針容器の封はヒートシールを採用しており、ワンタッチで開封できる。
6. 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。同一成分同一規格の眼粘弾剤の副作用として、眼圧上昇^{注4)}、角膜浮腫、角膜混濁等が報告されている。
^{注4)} 眼圧上昇があらわれた場合には、眼圧降下剤を投与する等、適切な処置をとること。
(VIII-8.副作用 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

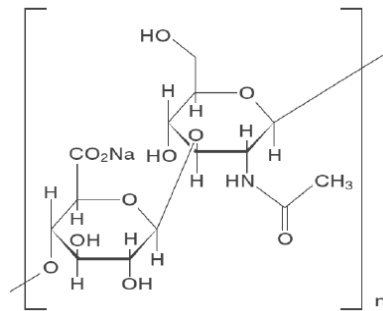
- (1) 和名：シェルガン®0.5 眼粘弾剤
 (2) 洋名：SHELLGAN®0.5
 (3) 名称の由来：主に眼科手術のソフトシェル法にて用いる薬剤であることから soft shell technique と gan（眼）より命名された。

2. 一般名

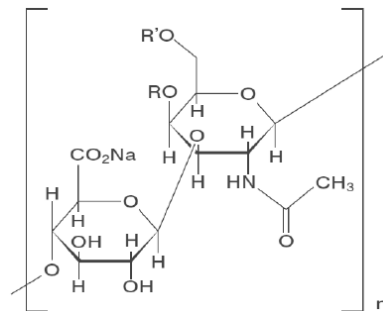
- (1) 和名（命名法）
 ヒアルロン酸ナトリウム（JAN）、精製ヒアルロン酸ナトリウム（日局）
 コンドロイチン硫酸エステルナトリウム（JAN）
 (2) 洋名（命名法）
 Sodium Hyaluronate（JAN）、Purified Sodium Hyaluronate（日局）
 Chondroitin Sulfate Sodium（JAN）
 (3) ステム
 不明

3. 構造式又は示性式

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



R = SO₃Na and R' = H
 or
 R = H and R' = SO₃Na

4. 分子式及び分子量

ヒアルロン酸ナトリウム

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

分子式：(C₁₄H₁₉NNa₂O₁₄S)_n

5. 化学名 (命名法)	ヒアルロン酸ナトリウム $[\rightarrow 3)\text{-}2\text{-acetamido-}2\text{-deoxy-}\beta\text{-D-glucopyranosyl-(}1\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-glucopyranosyluronic acid-(}1\rightarrow]_n$ (IUPAC による)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	オペガン CS
7. CAS 登録番号	ヒアルロン酸ナトリウム : 9067-32-7 コンドロイチン硫酸エステルナトリウム : 9082-07-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

精製ヒアルロン酸ナトリウム

白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

白色～微黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおい及び味がある。

(2) 溶解性

精製ヒアルロン酸ナトリウム

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。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

水に溶けやすく、エタノール、アセトン又はエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

精製ヒアルロン酸ナトリウム

吸湿性である。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

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

精製ヒアルロン酸ナトリウム

極限粘度：10.5～13.5dL/g（乾燥物に換算）

分子量：52万～74万

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

水溶液（1→100）のpHは5.5～7.5である。

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

精製ヒアルロン酸ナトリウム

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の確認試験法による。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

局外規「コンドロイチン硫酸エステルナトリウム」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

精製ヒアルロン酸ナトリウム

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の定量法による。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

局外規「コンドロイチン硫酸エステルナトリウム」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 : 眼科用水性注射剤
性状 : 無色澄明の粘稠な液
外観 : プラスチックシリンジ

(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 : 7.0~7.5
浸透圧比 : 0.9~1.3 (生理食塩液に対する比)
粘度 : 35000~60000mPa·s (25℃、せん断速度 2s⁻¹)

(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

1mL 中
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 30mg 及び
コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 40mg 含有

(2) 添加物

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)、D-ソルビトール (安定剤)

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(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¹⁾

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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH 遮光	24ヵ月	最終包装製品	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(低湿度)	40℃ 25%RH以下 遮光	6ヵ月	最終包装製品	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(光)	25℃ 2000lx	120万 lx・hr	プレフィルド シリンジ	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)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

(1)多糖：アクリノール水和物溶液(1→100)を加えると黄色の沈殿を生じる。
(2)電気泳動：酢酸セルロース膜

10. 製剤中の有効成分の
定量法

キャピラリー電気泳動法による。

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

必ず添付のカニューレのみを使用し、しっかり回して固定されるよう装着すること。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の一連の眼科手術における手術補助：

超音波乳化吸引法による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術

2. 用法及び用量

通常、超音波乳化吸引法による白内障摘出時には 0.1～0.4mL、眼内レンズ挿入時には 0.1～0.3mL を前房内へ注入する。

又、必要に応じて眼内レンズのコーティングに 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

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

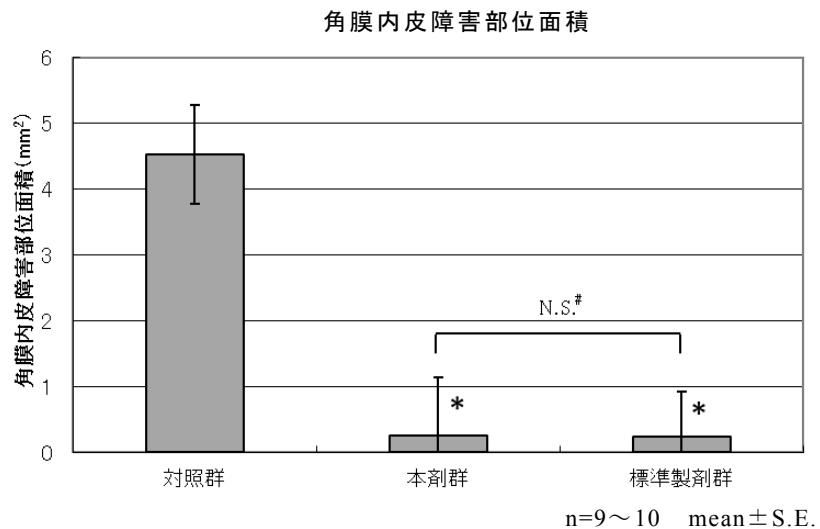
作用機序：分散性が高く、超音波乳化吸引術時の灌流・吸引下でも眼内に滞留することで前房空間を保持し、手術時の機械的侵襲や超音波による侵襲から角膜内皮細胞を物理的に保護する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

生物学的同等性試験²⁾

角膜内皮保護効果 (*in vitro*)

ブタ摘出角膜を用いて、内皮に本剤、標準製剤（精製ヒアルロン酸ナトリウム 3% 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 4% 含有眼粘弾剤）又はオキシグルタチオン含有眼灌流液（対照群）を 100 μ L 滴下し、眼内レンズ素材（ポリメチルメタクリレート）接触後の角膜内皮障害部位面積を指標に角膜内皮保護効果を評価した。統計解析の結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。また本剤群、標準製剤群ともに、対照群より障害部位面積が有意に少なかった。



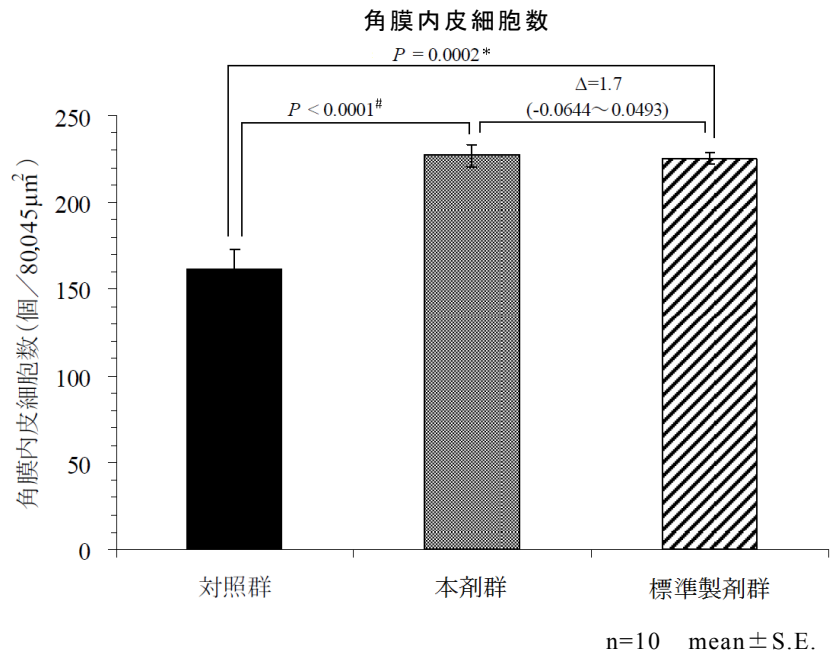
* : P=0.0004 : Satterthwaite t 検定 (対照群 vs 本剤群、標準製剤群)

: t 検定 (本剤群 vs 標準製剤群)

[判定基準] 本剤群および標準製剤群の角膜内皮障害部位面積が、対照群のそれと比較して有意水準 5%において統計学的に有意に小さく、かつ両製剤群間の角膜内皮障害部位面積が有意水準 15%においても統計学的に有意差を認めないとき、同等であるとして判定。

角膜内皮保護効果（ウサギ）

ウサギ眼球を用いて、本剤、標準製剤（精製ヒアルロン酸ナトリウム 3% 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 4% 含有眼粘弾剤）又はオキシグルタチオン含有眼灌流液（対照群）で前房水（250 μ L）を置換後、超音波乳化吸引術後の一定面積当たりの角膜内皮細胞数を指標に角膜内皮保護効果を評価した。統計解析の結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。また本剤群、標準製剤群ともに、対照群より角膜内皮細胞数減少が有意に少なかった。



* : Satterthwaite t 検定（対照群 vs 標準製剤群）

: t 検定（対照群 vs 本剤群）

Δ : 両製剤の角膜内皮細胞数の平均の差

()内は本剤群と標準製剤群での、角膜内皮細胞数の平均値の差の標準製剤群に対する比率の 90% 信頼区間

[判定基準] 本剤群および標準製剤群の角膜内皮細胞数が、対照群のそれと比較して有意水準 5% において統計学的有意に多く、かつ本剤群と標準製剤群の平均値の差の標準製剤群に対する比率の 90% 信頼区間が $-0.20 \sim +0.20$ の範囲にあるとき、同等であるとして判定。

(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

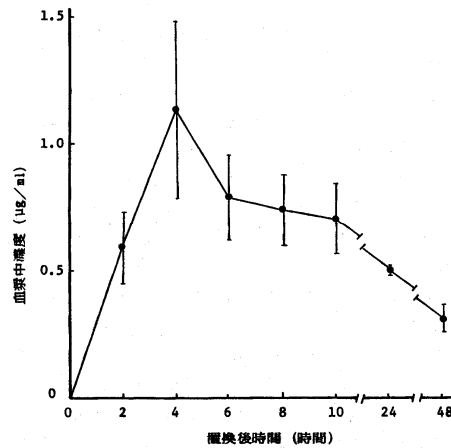
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<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(分子量 60~120万)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³⁾。



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) 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

<参考：ウサギ>

NZW ウサギに1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム (平均分子量約80万) 0.25mLを前房内置換した時、前房における消失速度定数は、 0.49hr^{-1} であった⁹⁾。

(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

<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 (分子量 60~120 万) と NZW ウサギ血清蛋白との結合性は認められなかった⁴⁾。

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

<参考：ウサギ>

NZW ウサギに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 60~120 万) 1.0mg/kg を静脈内投与した時、大脳への分布は低かった⁵⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠ラットに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 60~120 万) 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⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

授乳期ラットに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 60~120 万) 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⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

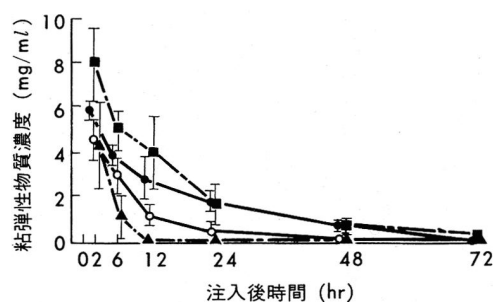
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ウサギ>

1) 前房内からの消失

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⁸⁾。

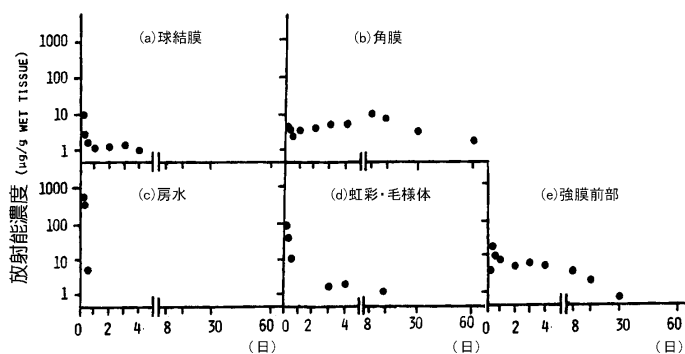


- : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 216万)
- : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 117万)
- : 2%メチルセルロース (分子量 8.6万)
- ▲--- : 3.0%コンドロイチン硫酸エステルナトリウム (分子量 3万)

n=4 mean±S.D.

2) 眼組織内分布

NZW ウサギに 1% ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 60～120 万) 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 μg/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⁹⁾。



n=3～8

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<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ナーゼにより分解される^{10,11)} (48 時間以内に房水中から消失)⁸⁾。

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 CO₂ として呼気中に排出される⁵⁾。

(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

該当資料なし

<参考：ウサギ>

NZW ウサギに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム（分子量 60～120 万）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⁵⁾。

¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム（分子量 60～120 万）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

(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（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>

本剤の有効成分の一つであるヒアルロン酸ナトリウムは、鶏冠から抽出・精製された高純度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. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない（特に設定されていない）

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない（特に設定されていない）

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない（特に設定されていない）

6. 重要な基本的注意とその
理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付のカニューレを使用し、カニューレが完全にシリンジに装着したことを確認してから使用する。装着が完全でないと、使用中にカニューレが外れ重篤な事故が生ずる可能性がある。
- (2) 注意深く、ゆっくりと注入すること。
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 特に手術後は、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。
- (6) 手術後、洗浄により本剤を除去すること。ただし、本剤は低凝集性のため、高凝集性の類薬に比べて洗浄に時間を要するので慎重に行うこと。

<解説>

- (1) 本剤の使用にあたり、添付文書またはXⅢ. 備考 その他の関連資料の「シエルガン®0.5 眼粘弾剤の使用法」を必ず参照し、本剤に添付されているカニューレを使用すること。
添付のカニューレは本剤の容器であるシリンジ筒に装着するよう設計されている。また、金属製カニューレ等、製品に添付されている以外の器具を装着しないこと。
カニューレの装着が不完全な場合には、本剤を眼内へ注入する際にカニューレが外れ、眼に刺さる等の重篤な事故を起こすおそれがある。
- (2) 過量に注入されるのを防ぐため、眼内の状態に十分留意の上、ゆっくりと注入すること。
- (3) 術後の眼圧上昇を予防するため記載。
- (4) 超音波乳化吸引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、粘弾性物質などにより超音波チップが閉塞されると灌流量が減少し、超音波チップや前房内に流れ込む灌流液の温度が上昇し、角膜熱傷を起こすことが報告されている¹²⁻¹⁵⁾。
- (5) 眼圧上昇があらわれた場合には、β遮断薬や炭酸脱水酵素阻害薬を投与するなど、眼圧を下降させるための適切な処置をとること。
- (6) 本剤は、粘性が低く分子量が小さい低凝集性の粘弾性物質であるため、超音波水晶体乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術中の灌流・吸引時にも前房内に滞留し、角膜内皮細胞を保護する。手術終了後、前房内に本剤が残存すると、眼圧上昇の原因となるため、手術終了前に再度灌流・吸引を行い、前房内から本剤を除去すること。

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

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（特に設定されていない）

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(1) その他の副作用

分類	頻度	頻度不明
眼		眼圧上昇 ^{注1)} 、角膜浮腫、角膜混濁

注1) 眼圧上昇があらわれた場合には、眼圧降下剤を投与する等、適切な処置をとること。

(2) その他の副作用（類薬）

類薬（ヒアルロン酸ナトリウム）で、炎症反応、嚢胞様黄斑浮腫、前房出血、虹彩新生血管、虹彩後癒着、結膜癒着不全、水晶体混濁、散瞳、浅前房、疼痛、霧視、かゆみ、眼内レンズ表面の混濁があらわれたとの報告がある。

(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>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項を参照

9. 高齢者への投与

該当しない（特に設定されていない）

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）

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

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

重要な基本的注意

(3) 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

(1) 投与経路

血管内へ投与しないこと。

(2) 使用時

1) 本剤の使用にあたっては、気泡の混入を防ぐため使用方法に十分留意すること（「シエルガン®0.5 眼粘弾剤の使用法」の項を参照）。

2) 術後は本剤を十分に除去すること。

(3) 開封後

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「シエルガン®0.5 眼粘弾剤の使用法」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

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

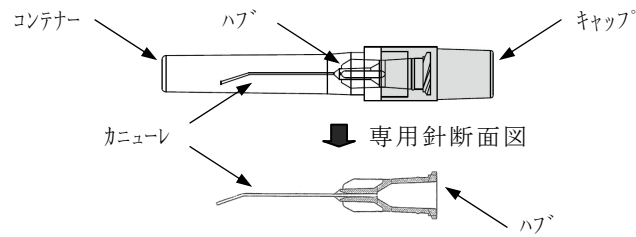
(4) その他の特殊毒性

1) 添加物の眼刺激性¹⁶⁾

本剤の添加剤である D-ソルビトール 0.1 mL で、白色ウサギの前房内を置換し、置換後 6 時間から 2 日または 14 日まで前眼部検査（Draize 法、McDonald-Shadduck 法）、眼圧測定を行い、置換後 2 日または 14 日に房水中蛋白濃度測定、剖検、眼球の病理組織学的検査を行った。いずれの検査および測定においても、D-ソルビトールに起因した変化は認められず、本試験条件下において D-ソルビトールは眼刺激性を有しないと判断した。

(2) 専用針

コンテナ、キャップ : ポリプロピレン
ハブ (針基) : ポリプロピレン
カニューレ (針管) : ステンレス



(3) 包装

ブリスター容器 : ポリエチレンテレフタレート
タイベックシート : ポリエチレン
箱 : 紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : ビスコート 0.5 眼粘弾剤、ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤
同効薬 : オペガン 0.6・1.1 眼粘弾剤 1%、
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%

9. 国際誕生年月日

1986 年 4 月 30 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2016 年 2 月 15 日
承認番号 : 22800AMX00042000

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 6 月 17 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

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT (9 桁) 番号 : 124782401
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード : 1319816Q1042
レセプト電算コード : 622478201

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

1. 生化学工業（株）社内資料（安定性試験）【65037】
2. 生化学工業（株）社内資料（生物学的同等性試験）【64948】
3. 宮内聡他：ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)ウサギ前房内置換後の血中への移行 社内資料【52731】
4. 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】
5. 坂本崇他：応用薬理 28,421(1984)【52688】
6. 江角凱夫他：応用薬理 28,433(1984)【52733】
7. 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】
8. 宮内聡：眼科手術 1,123(1988)【52676】
9. 松本順三他：日本眼科紀要 36,412(1985)【52679】
10. Miyauchi S. et al. : Curr. Eye Res. 3,611(1984)【52681】
11. Iwata S. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 29,187(1985)【52682】
12. Health Device 25, 426(1996)【64949】
13. Ernest P. et al. : J. Cataract Refract. Surg. 27,1829(2001)【64950】
14. 門田遊：あたらしい眼科 12,1735(1995)【01520】
15. 大木孝太郎：あたらしい眼科 19,885(2002)【00139】
16. 生化学工業（株）社内資料（添加物評価試験）【64951】

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方解説書

X II . 参 考 資 料

- | | |
|---------------------|----------|
| 1. 主な外国での発売状況 | 発売されていない |
| 2. 海外における臨床支援
情報 | 該当資料なし |

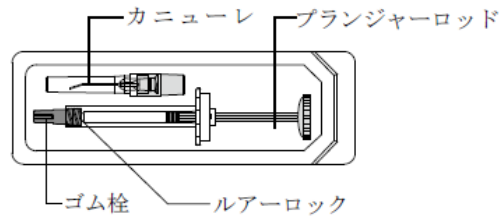
ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

シェルガン®0.5 眼粘弾剤の使用法

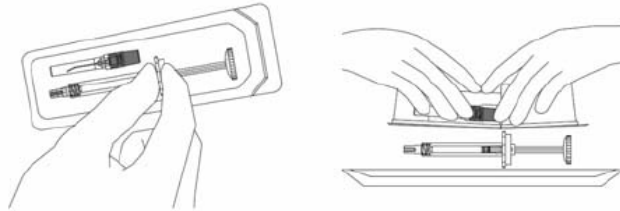
正確なセッティングを行うために、下記の順序を必ずお守りください。

製品仕様



1. パッケージを開け本体、カニューレを取り出す。

- つまんで引き出す方法 ● トレーに落とす方法

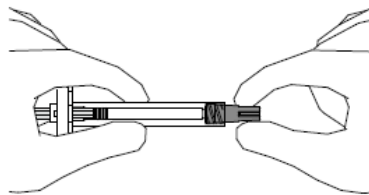


2. カニューレのキャップを取り外す

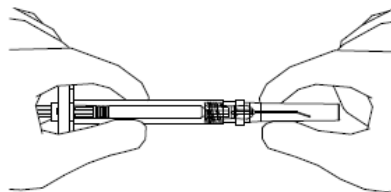
- 両手で取り外す方法 ● 片手で取り外す方法



3. 先端のゴム栓をつまみ、一旦強く押し込んでから、ゆっくりねじるようにして取り外す。



4. しっかり固定されるようカニューレを装着する。



本品はカニューレ脱落防止のためにルアーロック式容器を採用しております。添付のカニューレのみを使用し、しっかり固定してください。

5. カニューレ内の空気を除くため、本剤が先端から出てくるまでプランジャーロッドをゆっくり押す。

