

## 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

眼科手術補助剤

# ディスコビスク® 1.0眼粘弾剤

DisCoVisc® 1.0 Ophthalmic Viscoelastic Substance

剤形	眼粘弾剤(注射剤)
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16.5mg、 コンドロイチン硫酸エステルナトリウム40mgを含有
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 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 8月 20日 薬価基準収載年月日：2010年 4月 23日 発売年月日：2010年 5月 13日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元(輸入元)：日本アルコン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部 TEL：0120(825)266 FAX：03(6257)3647 受付時間 9：00～17：30(土、日、祝日、社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL： <a href="http://www.alcon.co.jp/hcp/index.html">http://www.alcon.co.jp/hcp/index.html</a>

本IFは2016年4月改訂の添付文書(第4版)の記載内容に基づき改訂した。

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。**Alcon**<sup>®</sup>

a Novartis company

## 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の作成の経緯

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。

(2008年9月)

## 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
	14. その他	8
<b>II. 名称に関する項目</b>		
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	4	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
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	6	
3. 有効成分の確認試験法	6	
4. 有効成分の定量法	6	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	7	
2. 製剤の組成	7	
3. 注射剤の調製法	7	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	
6. 溶解後の安定性	8	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	
11. 力価	8	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能・効果	9	
2. 用法・用量	9	
3. 臨床成績	10	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14	
2. 薬理作用	14	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	17	
2. 薬物速度論的パラメータ	17	
3. 吸収	18	
4. 分布	18	
5. 代謝	19	
6. 排泄	20	
7. 透析等による除去率	20	
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		
1. 警告内容とその理由	21	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21	

## 目次

5. 慎重投与内容とその理由	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	21	14. 再審査期間	30
7. 相互作用	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
8. 副作用	23	16. 各種コード	30
9. 高齢者への投与	24	17. 保険給付上の注意	30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24		
11. 小児等への投与	24	<b>XI. 文献</b>	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24	1. 引用文献	31
13. 過量投与	24	2. その他の参考文献	31
14. 適用上の注意	25		
15. その他の注意	25	<b>XII. 参考資料</b>	
16. その他	26	1. 主な外国での発売状況	32
		2. 海外における臨床支援情報	33
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	27	<b>XIII. 備考</b>	
2. 毒性試験	27	その他の関連資料	34
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	29		
2. 有効期間又は使用期限	29		
3. 貯法・保存条件	29		
4. 薬剤取扱い上の注意点	29		
5. 承認条件等	29		
6. 包装	29		
7. 容器の材質	29		
8. 同一成分・同効薬	29		
9. 国際誕生年月日	29		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29		
11. 薬価基準収載年月日	29		
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	30		



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

眼粘弾剤は、白内障手術時における水晶体摘出から眼内レンズ挿入までの一連の手術補助剤として、術野確保のための前房空間形成・維持、そして前房空間を満たすことにより、術中に発生する核片などからの角膜内皮細胞保護を主な役割として、長年に亘り広く使用されている。

眼粘弾剤は、これまで凝集型、分散型、viscoadaptive型の3種類に分類されてきた。凝集型はヒアルロン酸ナトリウム1%を有効成分とし、低分子量のものと高分子量のものに分けられる。前者は角膜内皮細胞保護能は期待できる一方で空間維持能に劣り、後者は空間維持能に優れるものの角膜内皮細胞保護能に劣る。分散型(ビスコート®0.5眼粘弾剤、以下ビスコート®)はヒアルロン酸ナトリウム3%とコンドロイチン硫酸エステルナトリウム4%の配合剤であることから、角膜内皮細胞保護能に優れるが、空間維持能に劣り、除去に時間がかかるという特徴を持つ。Viscoadaptive型は400万ダルトンの高分子量ヒアルロン酸ナトリウム2.3%から成り、空間維持能に極めて優れ、高い角膜内皮細胞保護能を有するが、残存した場合に術後の眼圧上昇を起こしやすいといわれている。

本剤はこのような一長一短のある眼粘弾剤の理想型を目指し、米国アルコン社が開発した、凝集型と分散型の特徴を併せ持つ新たな眼粘弾剤である。

米国アルコン社は、本邦で唯一の分散型眼粘弾剤であるビスコート®を開発した実績を持つ。そして本剤は、ビスコート®と同じ分子量及び濃度のコンドロイチン硫酸エステルナトリウムと、ビスコート®より高分子量でかつ低濃度のヒアルロン酸ナトリウムを配合することにより、凝集型と分散型を併せ持つ製剤として開発された。

本剤の凝集性/分散性指数(CDI; cohesion dispersion index)は、既存のヒアルロン酸ナトリウム単剤とビスコート®の中間であり、角膜内皮細胞保護能に優れるという分散型の利点はそのままで、前房形成維持能が高く、術終了時の吸引除去が容易であるという凝集型の利点も有する。本剤は、本邦における第Ⅲ相比較臨床試験において、超音波乳化吸引術(PEA; phacoemulsification and aspiration)後に眼内に残存することが確認され、術後の角膜内皮細胞減少率においても対照薬に対して非劣性が示され、PEAの術中に角膜内皮を保護していることが示唆された。また、白内障手術における一連の操作でも凝集型、分散型の両性質を有することが示されたため、有用な眼科手術補助剤と判断し製造販売承認の申請を行い、2009年8月承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、凝集型、分散型の両性質を併せ持ち、白内障手術の各段階において有効であることが、非臨床および臨床試験において示された。

### 1) 高い前房形成能及び維持能を有する。:前囊切開時、眼内レンズ挿入時

臨床試験にて、前囊切開時、眼内レンズ挿入時のそれぞれの時点で前房形成能・維持能を検討した結果、術者が「良い」と評価したのは前囊切開時で84.4%(130/154例)、眼内レンズ挿入時で81.8%(126/154例)であった。〔12ページ〕

### 2) 高い眼内滞留能により、良好な角膜内皮細胞保護効果を有する。:PEA時

PEA時の眼内滞留能について検討した臨床試験の結果、58.4%(90/154例)が「良い」と評価し、41.6%(64/154例)が「普通」とし、「悪い」とした術者は0例であった。〔12ページ〕 また、フルオレセインで染色した本剤を用いた別の臨床試験の結果でも、27.3%(3/11例)が「十分に残った」、72.7%(8/11例)が「かなり残った」との評価であった。〔10ページ〕

角膜内皮保護作用においては、指標として術後角膜内皮細胞減少率を臨床試験で検討した結果、PEA後90日目の角膜内皮細胞の減少率は、対照薬のヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤が3.8%であったのに対し、本剤は1.8%であった。〔11～12ページ〕 なお、ウサギを用いた非臨床試験でも、良好な角膜内皮細胞保護効果を有することが示唆された。〔14ページ〕

3) 前房内視認性が良好である。：術中

臨床試験にて、術中の視認性を検討した結果、「良い」と評価した術者は89.6% (138/154例) で、対照薬のヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤に対しても有意差が認められた。〔12ページ〕

4) 除去が容易である。：術終了時

臨床試験にて、術終了時の吸引除去の容易性について検討した結果、「容易」と評価した術者は51.9% (80/154例) で、対照薬のヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤の4.3% (7/163例) に対しても有意差が認められた。また、同じ臨床試験にて、眼内レンズ挿入後の術後灌流・吸引(I/A)時間を検討した結果、本剤群が $29.6 \pm 13.4$ 秒、対照薬のヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤群が $36.2 \pm 17.5$ 秒で、本剤群のI/A時間が有意に短かった。〔12ページ〕

5) 副作用発現率は5.9% (11/188例) で、いずれも術後5時間目の眼圧上昇であった(承認時)。〔23ページ〕



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ディスコビスク®1.0眼粘弾剤

(2) 洋名

DisCoVisc®1.0 Ophthalmic Viscoelastic Substance

(3) 名称の由来

Dispersiveness (分散性)とCohesiveness (凝集性)を併せ持つViscoelastic (粘弾性物質)という意味で、それぞれの英単語の最初の音節を組み合わせた。

### 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)

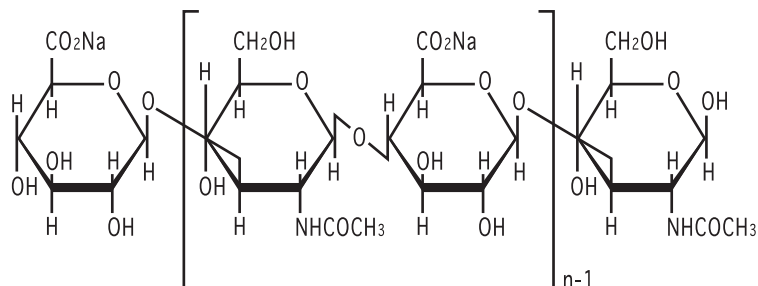
sodium hyaluronate (JAN)/purified sodium hyaluronate(日局)  
chondroitin sulfate sodium (JAN)

(3) ステム(stem)

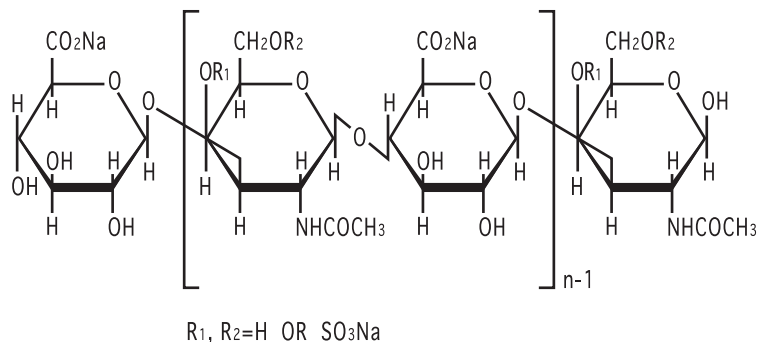
不明

### 3. 構造式又は示性式

精製ヒアルロン酸ナトリウムの一次構造式



コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの一次構造式



4. 分子式及び分子量

ヒアルロン酸ナトリウム

1) 分子式： $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

2) 分子量：平均分子量50～390万

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

1) 分子式： $(C_{14}H_{19}NNa_2O_{14}S)_n$

2) 分子量：平均分子量20,000～24,000

5. 化学名(命名法)

ヒアルロン酸ナトリウム

[ $\rightarrow$ 3)-2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucofuranosyluronic acid-(1 $\rightarrow$ )]<sub>n</sub> (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号

治験番号：AL-2354

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

白色の粉末又は繊維状の凝集体で、わずかに特異なおいがある。

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(95)、アセトン又はジエチル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

#### (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(日局)

分子量	極限粘度
50万～120万	10.0～19.5 dL/g
150万～390万	25.0～55.0 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

精製ヒアルロン酸ナトリウム

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃/なりゆき湿度	プラスチック製の蓋付きガラス瓶に入れ、その瓶をさらに乾燥剤を入れたアルミホイル袋に封入	156週	変化なし。
加速試験	4±2℃/35±5%RH		156週	粘度低下が認められた。
苛酷試験	25±2℃/60±5%RH		16週	8週及び16週で粘度の低下が認められた。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

局外規収載品であることから安定性試験は実施しなかった。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の確認試験法による。

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法
- 2) ナトリウム塩の定性反応(1)。

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

- 1) グルクロン酸:カルバゾール試液により赤～赤紫色を呈する。
- 2) 多糖:アクリノール処理で黄色の沈殿を生じる。
- 3) 硫酸エステル:塩酸で処理後、硫酸塩の定性反応を呈する。
- 4) ナトリウムイオン:ナトリウム塩の定性反応で黄色の炎を呈する。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

- 1) 窒素:窒素定量法
- 2) イオウ:酸素フラスコ燃焼法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 製剤の区別、規格及び性状

- 1) 区別：眼粘弾剤(注射剤)
- 2) 規格：1mL中  
日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 16.5mg  
コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 40mg
- 3) 性状：無色澄明の粘稠な液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

- 1) 溶液のpH：6.8～7.6
- 2) 浸透圧比：0.93～1.15（生理食塩液に対する比）
- 3) 粘度：50,000～110,000mPa·s（25℃、せん断速度 1s<sup>-1</sup>）

(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

1シリンジ(1mL)中、日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム16.5mg及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム40mgを含有する。

(2) 添加物

リン酸二水素ナトリウム水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、等張化剤、pH調整剤2成分

(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

該当しない

### 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	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃/なりゆき湿度	36ヶ月	粘度に僅かな低下傾向が認められたが、規格範囲内であった。 その他の項目は変化なし。
加速試験	25℃/40%RH/遮光	4週間	粘度に低下傾向が認められたが、規格範囲内であった。 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)

該当しない

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

10. 製剤中の有効成分の定量法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある  
夾雑物

製剤の有効成分についての試験で不純物は全く検出されなかった。

13. 治療上注意が必要な  
容器に関する情報

必ず添付の専用ディスプレイカニューレを使用し、カニューレロック用リングを装着すること(脱落、液漏れ防止のため)。

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能・効果

水晶体再建術の手術補助

<設定理由>

第Ⅲ相比較臨床試験にて、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤を対照薬として、白内障手術時の手術補助剤の有効性について非劣性を検証した。主要評価項目は術後5時間目又は24時間目の眼圧が30mmHg以上となった症例の発現率と術後90日目のベースラインからの角膜内皮細胞減少率とし、いずれも本剤が対照薬に比べ非劣性であることが確認された。また、副次評価項目として術後24時間目の角膜厚増加率、術者評価、I/A時間(眼内レンズ挿入術後の試験薬除去時間)、眼圧値、眼圧変化量及び眼圧変化率についても解析し、本剤の有効性が認められた。

これらの成績に基づき「水晶体再建術の手術補助」を「効能・効果」に設定した。

なお、「白内障手術」と「眼内レンズ挿入術」は、2006年に診療報酬区分で合わせられ、「水晶体再建術」の名称に改定されている。

### 2. 用法・用量

通常、白内障摘出時には0.1～0.4mL、眼内レンズ挿入時には0.1～0.4mLを前房内に注入する。また、必要に応じて眼内レンズコーティングに約0.1mL使用する。

<設定理由>

本邦で実施した3つの臨床試験(第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、眼内滞留能試験、計188例)の使用量を集計したところ、前囊切開時の平均使用量は $0.196 \pm 0.061$ mL(平均値±標準偏差、以下同様)で全体の99.5%が0.4mL以内であり、眼内レンズ挿入時の平均使用量は $0.239 \pm 0.102$ mLで、全体の96.8%が0.4mL以内であったことから、これらのデータに基づき至適使用量を設定した。また、インジェクターカートリッジへの充填の際も眼内レンズが眼粘弾剤でコーティングされることなどを考慮し、眼内レンズコーティングに適量を使用することとした。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

	試験区分	対象	結果
国内	◎第Ⅱ相試験	白内障患者 20例	本剤の安全性と有効性の指標を探索的に検討
	◎第Ⅲ相試験	白内障患者 323例	対照製剤 <sup>※1)</sup> に対する本剤の非劣性(有効性)の検証と安全性を比較検討
	◎眼内滞留能試験	白内障患者 11例	染色した本剤を用いた眼内滞留能の観察
海外	○比較試験	白内障患者 249例	対照製剤 <sup>※2)</sup> に対する本剤の有効性と安全性を比較検討

◎：評価資料 ○：参考資料

※1) ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤

※2) ヒアルロン酸ナトリウム1%製剤

#### (2) 臨床効果

国内6施設で実施した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ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤を対照とした無作為割付非盲検比較試験323例において、術後5時間又は24時間の眼圧が30mmHg以上の症例発現率は、本剤群7.2% (11/152例)、対照薬群8.6% (14/162例)であり、術後90日目の角膜内皮細胞減少率(平均値±標準偏差)は、本剤群1.8±8.7%、対照薬群3.8±8.3%であり、対照薬との非劣性が検証された<sup>1)</sup>。

1) 日本アルコン社内資料:日本人患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

#### (3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

臨床薬理試験の位置付けとして、患者を対象とした白内障手術時における本剤の眼内滞留能を観察した。

加齢性白内障患者11例(男性6例、女性5例)にフルオレセインナトリウムを用いて染色した本剤を用いて白内障摘出術を施行したところ、PEA時の本剤の残留について術者の評価は「十分に残った」3例(27.3%)、「かなり残った」8例(72.7%)であり、「少し残った」、「残らなかった」の評価はなかった<sup>2)</sup>。

2) 日本アルコン社内資料:国内における眼内滞留能に関する臨床試験



(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<sup>1)</sup>

目的

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術にて、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤(以下、対照薬)に対する非劣性(有効性)の検証及び安全性についての比較

試験デザイン

多施設共同、実薬対照、非盲検、無作為化、並行群間比較試験

対象

40歳以上の日本人白内障患者323例(患者1例につき1眼のみを対象とする)

主な登録基準

PEAによる白内障手術を必要とする40歳以上の日本人白内障患者

主な除外基準

- ・ Goldmann圧平眼圧測定に支障がある
- ・ 緑内障(偽落屑緑内障、色素性緑内障も含む)又は高眼圧症
- ・ ベースライン時の眼圧が22mmHg以上 等

試験方法

白内障手術時に、本剤(157例)又は対照薬(166例)の適量を各被験者の眼内に注入し、必要に応じて眼内レンズのコーティング等に用い、手術終了後に眼内から除去する。

主要評価項目

- ・ 術後5時間目又は術後24時間目の眼圧が30mmHg以上の症例発現率
- ・ 術後90日目のベースラインからの角膜内皮細胞減少率

副次評価項目

- ・ 術後24時間目(術翌日)の角膜厚増加率
- ・ 術者評価(前囊切開時及び眼内レンズ挿入時の前房維持能、PEA時の眼内滞留能、注入の容易性、前囊切開の容易性、術中の視認性及び術終了時の吸引除去の容易性)
- ・ I/A(irrigation and aspiration: 灌流吸引)時間(術後の吸引除去時間)
- ・ 眼圧値、眼圧変化量、眼圧変化率

## 結果

### 主要評価項目

- ・術後5時間目又は術後24時間目の眼圧が30mmHg以上の症例発現率は、本剤群では7.2% (11/152例)、対照群では8.6% (14/162例)であり、本剤群は対照群に対して統計的に非劣性であることが検証された。
- ・術後90日目のベースラインからの角膜内皮細胞減少率は、本剤群では $1.8 \pm 8.7\%$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、対照群では $3.8 \pm 8.3\%$ であり、本剤群は対照群に対して統計的に非劣性であることが検証された。

### 副次評価項目

- ・術後24時間目(術翌日)の角膜厚増加率は、本剤群では $4.0 \pm 5.0\%$ 、対照群では $3.3 \pm 5.9\%$ であり、両群間に有意差は認められなかった。
- ・術者評価は以下の通りであった。

評価項目		試験薬*	良い % (例)	普通 % (例)	悪い % (例)	p 値†
前房形成・ 維持能	前囊切開時	本剤群	84.4 (130)	15.6 (24)	0.0 (0)	0.0008
		対照群	68.7 (112)	29.4 (48)	1.8 (3)	
	眼内レンズ挿入時	本剤群	81.8 (126)	18.2 (28)	0.0 (0)	0.0055
		対照群	68.7 (112)	28.8 (47)	2.5 (4)	
PEA時の眼内滞留能		本剤群	58.4 (90)	41.6 (64)	0.0 (0)	0.0009
		対照群	41.7 (68)	52.8 (86)	5.5 (9)	
注入の容易性‡		本剤群	91.6 (141)	7.8 (12)	0.6 (1)	<0.0001
		対照群	30.7 (50)	66.3 (108)	3.1 (5)	
前囊切開の容易性‡		本剤群	53.2 (82)	46.8 (72)	0.0 (0)	<0.0001
		対照群	9.2 (15)	67.5 (110)	23.3 (38)	
術中の視認性		本剤群	89.6 (138)	10.4 (16)	0.0 (0)	<0.0001
		対照群	39.9 (65)	58.9 (96)	1.2 (2)	
術終了時の吸引除去の 容易性‡		本剤群	51.9 (80)	46.8 (72)	1.3 (2)	<0.0001
		対照群	4.3 (7)	81.6 (133)	14.1 (23)	

\* : 本剤群 (n=154)、対照群 (n=163)

† : Rank Scoreを用いたCochran-Mantel-Haenszel 検定。

‡ : 術者は「容易」「普通」「困難」で評価した。

- ・ I/A時間は、本剤群では $29.6 \pm 13.4$ 秒、対照群では $36.2 \pm 17.5$ 秒であり、本剤群は対照群に対し有意に短かった。
- ・ 眼圧値は、ベースライン時は両群とも同様であり、術後5時間目には、両群とも上昇がみられたが、本剤群が対照群に対し眼圧が低い傾向を示した ( $p=0.0512$ 、対応のない *t*-検定)。術後24時間目では、両群ともベースライン時の眼圧値に復した。

	ベースライン	5時間	24時間	7日目	30日目	90日目
デイスコビスク® (標準偏差) (mmHg)	14.3 (2.4)	18.8 (5.8)	14.5 (3.4)	13.0 (2.6)	12.5 (2.5)	12.7 (2.3)
ヒアルロン酸ナトリウム 2.3%製剤 (標準偏差) (mmHg)	14.1 (2.5)	19.6 (6.3)	15.2 (4.1)	12.7 (2.6)	12.7 (2.7)	12.7 (2.5)
p値* (対応のない <i>t</i> -検定)	0.5396	0.0512	0.0895	0.5447	0.5700	0.8931

\* ベースライン：一元配置分散分析

\* 5時間以降：反復測定分散分析 (時点ごとの検定)

#### 副作用<sup>1)</sup>

- ・ 本剤群に発現した副作用は眼圧上昇の11例11件 (7.0%) で、すべて軽度であった。また、対照群に発現した副作用は、眼圧上昇15例15件 (9.0%)、角膜障害1例1件 (0.6%)、角膜肥厚1例1件 (0.6%) 及び黄斑浮腫1例1件 (0.6%) で、眼圧上昇1例及び黄斑浮腫1例が中等度、その他は軽度であった。

1) 日本アルコン社内資料:日本人患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

#### 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

- 1) 作用部位：前房、角膜
- 2) 作用機序：PEA時の灌流・吸引下でも眼内に滞留することで前房空間を維持し、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

##### 1) 角膜内皮細胞保護作用(ウサギ)

ウサギの前房内に、前房を完全に満たす量の本剤、ビスコート®、プロビスク®、ヒアルロン酸ナトリウム1%製剤、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤の眼粘弾剤を投与し、PEAを3つの流量(20、40及び60mL/分)で行い、各眼粘弾剤が前房内に残留した厚みを検討した。本剤はいずれの流量においても前房内によく残留し、良好な角膜内皮細胞保護作用を示した<sup>3)</sup>。

##### ▼生体共焦点顕微鏡スルーフォーカス測定法による眼粘弾剤の残留厚

平均値±標準偏差(n)、単位：μm

	流量			全流量総合	PEAなし
	20mL/分	40mL/分	60mL/分		
ディスコビスク®	368±217 (7)	388±168 (6)	275±162 (6)	324±164* (19)	664 (1)
ビスコート®	277±103 (7)	249±102 (5)	206±102 (6)	251±101* (18)	363 (1)
プロビスク®	17±23 (7)	4±8 (5)	4±10 (6)	10±17 (18)	648 (1)
ヒアルロン酸 ナトリウム1%製剤	0±0 (6)	7±16 (6)	5±12 (6)	4±11 (18)	-
ヒアルロン酸 ナトリウム2.3%製剤	0±0 (6)	2±4 (6)	0±0 (6)	1±2 (18)	-

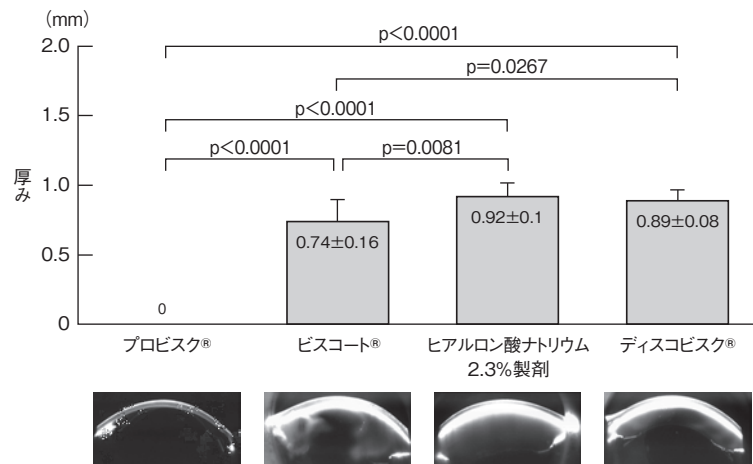
\*：p<0.05(プロビスク®、ヒアルロン酸ナトリウム1%製剤、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤との比較、Dunn 検定)

-：実施せず

2) 角膜内皮細胞保護作用・易除去性(ブタ)

ブタ摘出眼の前房内に本剤、プロビスク®、ビスコート®、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤を投与後にPEAを実施し、前房内に残留した各眼粘弾剤の厚みを測定した。本剤は、プロビスク® (p<0.0001) 及びビスコート® (p=0.0267) と比較して前房内に厚く残留し、良好な角膜内皮細胞保護作用を示した<sup>4)</sup>。

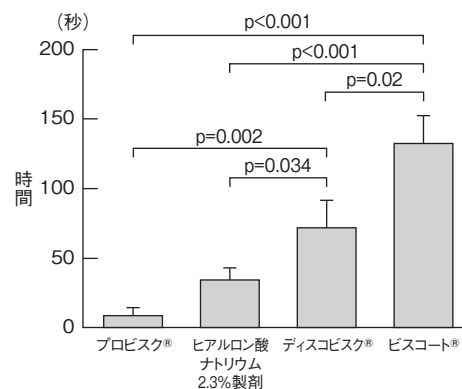
▼残留した眼粘弾剤の厚み



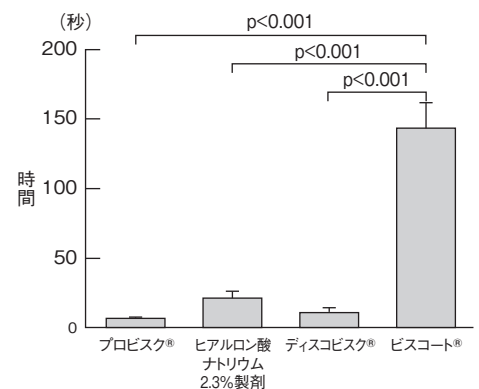
一元配置分散分析及びTurkey's HSD test

フルオレセインで染色した本剤、プロビスク®、ビスコート®、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤をそれぞれブタ摘出眼の前房が完全に満たされるまで投与し、PEAを35mL/分の固定流量で実施したところ、本剤はPEA時には十分な時間前房内に滞留し、眼内レンズ挿入後の除去はプロビスク®、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤と差はなく、ビスコート®に比べ有意に短時間であった<sup>5)</sup>。

▼超音波チップで前房から完全に吸引されるのに要した時間



▼I/Aチップで前房から完全に除去するまでの時間



平均値±標準偏差、分散分析 p<0.001 (群間比較)、Bonferroni多重比較

3) PEA時の挙動及び吸引(ブタ)

フルオレセインで染色した本剤、ビスコート®、プロビスク®、ヒアルロン酸ナトリウム1%製剤、ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤を各0.4mLをブタ摘出眼の前房内に投与した後、PEAを実施し、さらに眼内レンズ挿入前に各眼粘弾剤0.2mLを投与した。眼内レンズ挿入後、60mL/分の流量で各眼粘弾剤を吸引し、除去時間を測定したところ、本剤は2.75mm、2.2mmいずれの切開創においても前房内に残留し、術後灌流・吸引(I/A)の際は容易に除去された<sup>6)</sup>。

▼眼内レンズ挿入後の吸引除去時間

単位：秒

眼粘弾剤	2.75mm 切開創	2.2mm 切開創
ディスコビスク®	10.68 ± 1.21* <sup>1</sup>	13.77 ± 1.74* <sup>4</sup>
ビスコート®	53.23 ± 8.94	—
プロビスク®	3.66 ± 0.64* <sup>2</sup>	3.17 ± 0.12
ヒアルロン酸ナトリウム1%製剤	3.6 ± 10.52* <sup>3</sup>	—
ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤	14.92 ± 2.56	18.62 ± 2.38

Welch 検定

\*1：p=0.0369 (vs ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤)

\*2：p=0.0015 (vs ビスコート®)、p=0.0021 (vs ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤)、p=0.0003 (vs ディスコビスク®)

\*3：p=0.0015 (vs ビスコート®)、p=0.0024 (vs ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤)、p=0.0004 (vs ディスコビスク®)

\*4：p=0.0279 (vs ヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤)

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 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

<参考>

ウサギに<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウムを前房内投与(2mg/眼)した後の血漿中放射能濃度は、24時間までに0.265 $\mu$ g eq/gの最高値に達した<sup>7)</sup>。また、同様の条件で最高値が約1 $\mu$ g eq/gに達したとの報告もある<sup>8)</sup>。

(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 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

#### <参考>

前房内投与後、ヒアルロン酸ナトリウム並びにコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの体循環への吸収は、線維柱帯を通り上強膜静脈叢・シュレム管を経て結膜静脈に入る房水流の輸送によってなされると考えられている<sup>9)</sup>。

### 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

#### <参考>

妊娠ラット(妊娠17~18日)に<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウムを10mg/kg静脈内投与し、胎盤移行性について検討した。胎児の放射能濃度は1時間後は低かった(投与量の0.023%)が、24時間後には母動物の血漿中濃度に相当する程度に上昇したと報告されている<sup>10)</sup>。

#### (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

#### <参考>

##### 房水中薬物動態

白色ウサギに本剤50  $\mu$ Lを前房内投与したところ、30分後に房水中最高濃度( $C_{max}$ )を示し、ヒアルロン酸ナトリウムは $4,560 \pm 631 \mu\text{g/mL}$ 、コンドロイチン硫酸は $8,930 \pm 1,400 \mu\text{g/mL}$ だった。その後、ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸は、それぞれ半減期1.8時間及び1.7時間で低下し、投与後24時間の時点で $1.98 \pm 0.688 \mu\text{g/mL}$  ( $C_{max}$ の0.04%)となり、コンドロイチン硫酸濃度は投与後18時間の時点で定量限界値( $22 \mu\text{g/mL}$ )を下回った<sup>11)</sup>。



5. 代謝

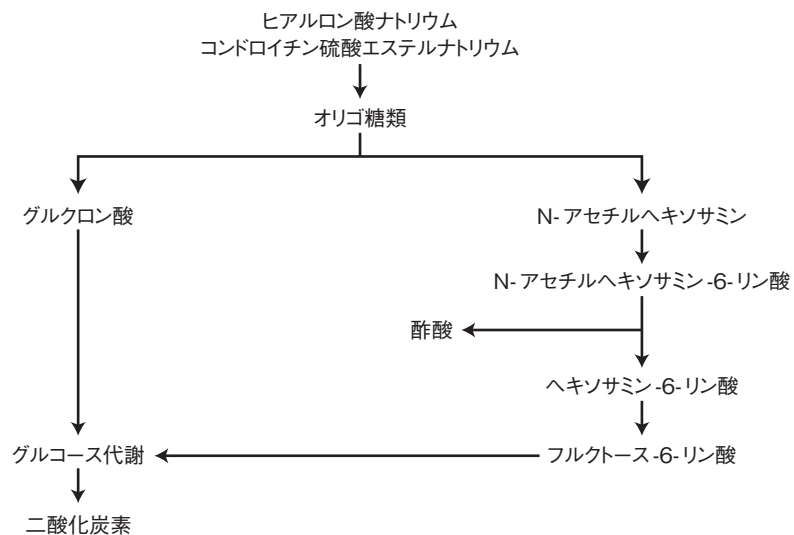
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

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は、生体内に存在するグリコサミノグリカンとして知られる多糖で、既に詳しく報告されている生体内成分に共通な酵素による代謝経路で分解される<sup>7) 12) ~14)</sup>。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の分解は、単糖類への分解とグルコース代謝のように単糖類のさらなる分解を伴う。体循環に移行したグリコサミノグリカンの分解は、主に肝臓及び腎臓で行われ、前房内投与後の眼内での分解は、わずかしかなことが確認されている<sup>7) 15)</sup>。

▼グリコサミノグリカンの分解経路



(2) 代謝に関する酵素 (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

#### <参考>

ウサギに<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウムを前房内投与(2mg/眼)した場合、主な排泄経路は呼気、尿及び糞中であると報告されている<sup>7)</sup>。

### (2) 排泄率

該当資料なし

#### <参考>

ウサギに<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウムを前房内投与(2mg/眼)した場合、投与後48時間までに呼気、尿及び糞中への排泄率は、それぞれ投与量の41.1%、3.5%及び0.9%であった<sup>7)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 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)

【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>

類薬に準じて設定した。

### 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

(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こと。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

<解説>

本剤の使用にあたり、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 16.その他 (1)本剤の使用法」[26ページ]を必ず参照すること。

カニューレは、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。

カニューレをシリンジ筒に装着後、必ずカニューレロック用リングをシリンジ筒に装着すること。カニューレやカニューレロック用リングの装着が不十分な場合、あるいはカニューレロック用リングを使用しなかった場合には、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) 注意深く、ゆっくりと注入すること。

<解説>

類薬に準じて設定した。

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) 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)。

<解説>

手術後の眼圧上昇を防ぐため設定した。

本剤の承認時までに実施された臨床試験において、眼圧上昇を認めた症例が報告されている。過量に注入すると、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術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)。

<解説>

類薬に準じて設定した。

PEA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、眼粘弾剤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<sup>16)~19)</sup>。

(5) 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。

<解説>

手術後の眼圧上昇を防ぐため設定した。

眼圧上昇があらわれた場合には、 $\beta$ 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) 手術後、吸引灌流し、挿入したレンズの後方や前房隅角等眼内すべてから本剤を完全に除去すること(眼圧上昇を起こすことがある)。

<解説>

手術後の眼圧上昇を防ぐため設定した。

本剤は、PEA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

(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

承認時までの国内で実施した臨床試験で、総症例(日本人) 188例中、副作用発現は11例11件(5.9%)であり、いずれも術後5時間目の眼圧上昇であった。

<解説>

国内での臨床試験成績に基づき設定した。

(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

### 1) その他の副作用

眼圧上昇があらわれることがある。このような場合には、眼圧下降薬を投与する等、適切な処置をとること。

種類/頻度	5%以上
眼	眼圧上昇

<解説>

国内での臨床試験成績に基づき設定した。

眼圧上昇は、眼粘弾剤に起因する術後一過性に生じる事象であり、全例術後5時間目検査で発現したが、術後24時間目又は7日目にはベースライン時の眼圧値付近に回復した。

### 2) その他の副作用(類薬)

類薬で、角膜浮腫、近視、虹彩炎、角膜熱傷、炎症反応、嚢胞様黄斑浮腫、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、嘔気・嘔吐、眼内レンズ表面の混濁があらわれたとの報告がある。

<解説>

類薬の副作用情報に基づき設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	症例数/件数 (%)
総症例数	188例
副作用発現症例数	11例 (5.9)
副作用発現件数	11件
眼圧上昇	11例 (5.9)

(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

背景因子		副作用例数/総例数 (%)
性別	男性	2/67例 (3.0)
	女性	9/121例 (7.4)
年齢	65歳 未満	0/46例 (0.0)
	65歳 以上	11/142例 (7.7)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

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

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)。

<解説>

承認時までには実施された国内の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象にしていない。

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

<参考>

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (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)。」「[22ページ]を参照すること。

#### 14. 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。

##### <解説>

本剤は水晶体再建術の手術補助剤であるため、血管内への投与はしないよう注意喚起するものである。

##### (2) 使用時

- 1) ガラス容器が損傷している場合は使用しない。
- 2) 澄明な製剤のみを使用する。
- 3) 本剤は冷所に保存するので、使用に先立って室温に30分以上保つことが望ましい。
- 4) 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。
- 5) 術後は本剤を十分に除去すること。

##### <解説>

- 1) 手術を安全に行うためにも、容器が損傷している製剤は使用しないこと。
- 2) 本剤は澄明な製剤なので、混濁や結晶が析出している場合には使用しないこと。
- 3) 冷所保存のため、使用前に室温に戻すことが望ましい。
- 4) 術中の前房内視認性低下につながることもあるため、気泡の混入は避けることが望ましい。
- 5) 手術後に本剤が残存することによる眼圧上昇を防ぐため。

##### (3) 開封後

本剤の開封後の使用は1回限りとし、残液はカニューレ及び容器とともに廃棄し、再使用しないこと。

##### <解説>

本剤は無菌製剤であり、使い切りのシングルユースシリンジ製剤であるため、使用後は速やかに廃棄すること。

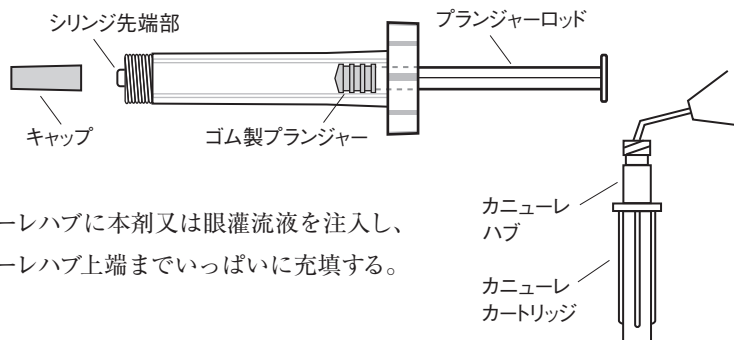
#### 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

### (1) 本剤の使用法

- 1) 無菌的操作でプリスターパックからふたをはがす。
- 2) シリンジ先端部についているキャップをはずす(キャップはきつくしまっている)。

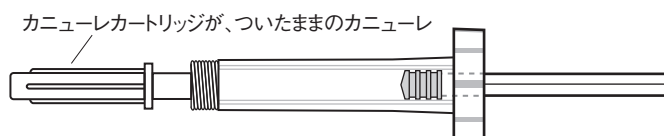


- 3) カニューレハブに本剤又は眼灌流液を注入し、カニューレハブ上端までいっぱい充填する。

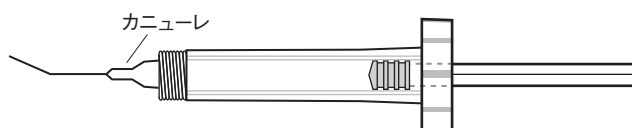
- 4) シリンジ筒を片手で持ち、もう一方の手でプランジャーロッドを押しながらシリンジ先端部から空気を抜く。本剤がシリンジ先端部から漏れないように注意すること。

- 5) カニューレカートリッジをねじりながらカニューレをシリンジ筒に装着する。その際、カニューレがしっかりと固定されるまでねじりこむ。なお、必ず添付のカニューレのみを使用すること。

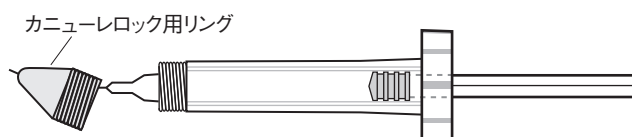
- 6) カニューレとシリンジ筒の接続部分が完全に装着されていることを目で見確認する。



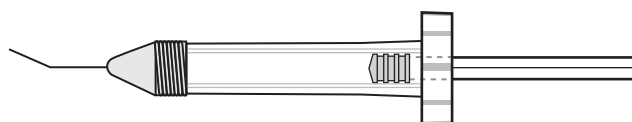
- 7) カニューレからカニューレカートリッジをまっすぐに抜く。カートリッジを抜く際にカニューレをひねったり、ねじって緩めたりしないよう注意する。



- 8) シリンジを縦にしてカニューレロック用リングの穴にカニューレの針を通す。



- 9) カニューレロック用リングを右回り(時計回り)に回してシリンジにしっかり固定する。



- 10) 空気を完全に取り除くために、シリンジを片手で持ち、もう一方の手で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と押す。



## 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

#### <参考>

本剤と同一有効成分のビスコート®を用いた一連の一般薬理試験では、マウス及びラットの経口投与(10mL/kg)、イヌ及びモルモットの静脈内投与(1mL/kg)で中枢神経系、循環器系、呼吸器系、自律神経系、腎機能への影響が検討された。また、ウサギに眼前房内投与(0.1mL)し、瞳孔径への影響も検討された。いずれの試験においても、生物学的に意義のある作用は認められなかった<sup>20)</sup>。

#### (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

ニュージーランド白色種ウサギの眼前房内に単回投与し、本剤の単回投与毒性試験を行った。眼圧が投与4時間後に上昇したが、24時間後までに投与前値まで回復した。また、軽度の虹彩炎の発生率が投与24時間後にわずかに増加した。本剤投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった<sup>21)</sup>。

#### <参考>

本剤と同一有効成分のビスコート®の単回毒性試験では、マウス及びラットの経口(10mL/kg)、腹腔内(10mL/kg)と静脈内(5mL/kg)投与で、また、ウサギの静脈内(2.5mL/kg)投与で、いずれも毒性は認められなかった<sup>22)~26)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### <参考>

本剤と同一有効成分のビスコート®を用いた4週間静脈内反復投与試験が実施された。ウサギ毒性試験(0.5mL/kg/日)では毒性は認められなかった<sup>27)</sup>。ラット毒性試験(0.15、0.45、1.5mL/kg/日)では、赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビンの軽度な減少(5~10%)が1.5mL/kg/日群で認められ、網赤血球の上昇が0.45及び1.5mL/kg/日群の比較で認められた<sup>28)</sup>。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験

ニュージーランド白色種ウサギを用いて急性皮内反応試験を実施したところ、一次刺激指数 (PII) は極めて小さいと判定された<sup>29)</sup>。

2) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施しなかった。

3) がん原性毒性試験

がん原性試験は実施しなかった。

4) 感作性試験

モルモットを用いたmaximization testを実施したところ、本剤は遅延型アレルギーを示さなかった<sup>30)</sup>。

5) 細胞毒性試験

L-929マウス線維芽細胞を用いた細胞毒性試験(寒天重層法)を実施したところ、本剤は細胞溶解もしくは細胞毒性を示さなかった<sup>31)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	デイスコビスク®1.0眼粘弾剤：該当しない 有効成分 ヒアルロン酸ナトリウム：該当しない コンドロイチン硫酸エステルナトリウム：該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びラベルに表示(2年)
3. 貯法・保存条件	1) 貯法：遮光して、凍結を避け、冷所(2～8℃)で保存。 2) 取扱い上の注意：本剤への気泡の混入を防ぐため、包装の表示に従って保存すること。
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での 取扱いについて	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	医薬品注入器入り 1.0mL×1筒 専用デイスポーザブルカニューレ27G(滅菌済)入り1個
7. 容器の材質	シリンジ：ガラス チップキャップおよびプランジャーストッパー：ブチルゴム カニューレ針：ステンレス その他：プラスチック
8. 同一成分・同効薬	1) 同一成分薬：ビスコート® (精製ヒアルロン酸ナトリウム3%、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム4%含有) 2) 同効薬：ヒーロン、ヒーロン0.6、ヒーロンV0.6、オベガンハイ0.7眼粘弾剤1%など
9. 国際誕生年月日	2004年9月28日(EU)
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	1) 製造販売承認年月日：2009年8月20日 2) 承認番号：22100AMX02234000
11. 薬価基準収載年月日	2010年4月23日

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	該当しない
16. 各種コード	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：1319818Q1025 HOT番号：1197143010101 レセプト電算コード：621971401
17. 保険給付上の注意	以前は、診療報酬の手術区分の名称として、「白内障手術」及び「眼内レンズ挿入術」が存在したが、現在は「水晶体再建術(眼内レンズを挿入する場合/しない場合)」とされている。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 日本アルコン社内資料:日本人患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験
- 2) 日本アルコン社内資料:国内における眼内滞留能に関する臨床試験
- 3) Petroll WM, et al: J Cataract Refract Surg, 31: 2363-2368, 2005
- 4) 日本アルコン社内資料:眼内滞留能試験(ブタ)
- 5) Oshika T, et al: Br J Ophthalmol, 90: 485-487, 2006
- 6) Bissen-Miyajima H: J Cataract Refract Surg, 32: 1026-1031, 2006
- 7) 岩田祐平, 他: 薬理と治療, 19 (supplement): 309-326, 1991
- 8) Nimrod A, et al: J Ocul Pharmacol, 8 (2): 161-172, 1992
- 9) Lerner LE, et al: Invest Ophthalmol Vis Sci, 38: 1222-1228, 1997
- 10) 岩田祐平, 他: 薬理と治療, 19 (supplement): 379-389, 1991
- 11) 日本アルコン社内資料:尿水中薬物動態(1) 単回前房内投与後のHA及びCSの房水中濃度推移(ウサギ)
- 12) Rodén L, et al: Enzymic pathways of hyaluronan catabolism. In: The biology of hyaluronan. Chichester: Wiley; p.60-86, 1989
- 13) Ronca G, et al: Int J Clin Pharm Res, 13 (Supplement): 27-34, 1993
- 14) Lebel L: Adv Drug Deliv Rev, 7: 221-235, 1991
- 15) Schubert HD, et al: Exp Eye Res, 39 (2): 137-152, 1984
- 16) Health Device November 25 (11): 426-431, 1996
- 17) Ernest P, et al: J Cataract Refract Surg, 27 (11): 1829-1839, 2001
- 18) 門田遊: あたらしい眼科, 12 (11): 1735-1736, 1995
- 19) 大木孝太郎: あたらしい眼科, 19 (7): 885-886, 2002
- 20) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 一般薬理試験
- 21) 日本アルコン社内資料:前房内単回投与1週間毒性試験(ウサギ)
- 22) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 経口・腹腔内投与による単回投与毒性試験(マウス)
- 23) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 静脈内投与による単回投与毒性試験(マウス)
- 24) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 経口・腹腔内投与による単回投与毒性試験(ラット)
- 25) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 静脈内投与による単回投与毒性試験(ラット)
- 26) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 静脈内投与による単回投与毒性試験(ウサギ)
- 27) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 反復静脈内注射4週間試験(ウサギ)
- 28) 日本アルコン社内資料:ビスコート® 反復静脈内注射4週間試験(ラット)
- 29) 日本アルコン社内資料:急性皮内反応試験
- 30) 日本アルコン社内資料:感作性試験
- 31) 日本アルコン社内資料:細胞毒性試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

<効能又は効果>

水晶体再建術の手術補助

<用法及び用量>

通常、白内障摘出時には0.1～0.4mL、眼内レンズ挿入時には0.1～0.4mLを前房内に注入する。また、必要に応じて眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。

本剤は、2010年1月現在、世界63ヶ国で医療機器として承認されている。主要国における承認状況の概要を示す。

国名	販売名	承認年月	含量
アメリカ		2005年3月	1mL中 ヒアルロン酸ナトリウム 1.65mg コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 4.0mg
カナダ		2006年4月	
EU (CEマーク) イギリス、フランス、 イタリア、デンマーク、 スペイン、スウェーデン、 オランダ、スイス 他		2004年9月	
オーストラリア		2007年6月	

<効能・効果> (各国共通)

DisCoVisc®は前眼部手術の際に使用し、前房深度の形成と維持、及び角膜内皮や他の眼内組織の保護、手術中の操作の容易性を高める。白内障摘出時及びIOL挿入時の眼内レンズや器具のコーティングに用いることもできる。

<用法・用量> (各国共通)

DisCoVisc®を前眼房内に注入する際は、標準的な無菌操作にて慎重に行うこと。水晶体の摘出前又は後にDisCoVisc®を眼房に注入する。水晶体摘出前にDisCoVisc®を注入することで、角膜内皮をさらに保護することができる。白内障摘出術中にDisCoVisc®のコーティングが、手術器具による障害から角膜内皮を保護するので、水晶体摘出前に注入することが重要である。DisCoVisc®は手術器具の先端や挿入前の眼内レンズのコーティングにも用いられる。前眼部の手術中、眼房を十分に維持するために、あるいは手術中に失われた量を補填することを目的として、追加注入することもできる。手術終了時には、無菌灌流液で灌流・吸引を十分に行うことにより、眼内に残留したDisCoVisc®をできるだけ完全に除去することが推奨される。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIV. 備考

その他の関連資料

該当資料なし





**Alcon**<sup>®</sup>

a Novartis company

**日本アルコン株式会社**

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先: メディカル統括部学術情報部 0120-825-266)

SMC038-2

201603

1603OMC

© 2016 Novartis