

貯法：室温保存
有効期間：3年

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Na点眼液0.1%「杏林」

ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」

HYALURONATE Na Ophthalmic Solution

	0.1%	0.3%
承認番号	22700AMX00118000	22700AMX00722000
販売開始	2002年7月	2015年12月

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒアルロン酸Na 点眼液0.1%「杏林」	ヒアルロン酸Na 点眼液0.3%「杏林」
有効成分 (1mL中)	日局精製ヒアルロン酸 ナトリウム 1mg	日局精製ヒアルロン酸 ナトリウム 3mg
添加剤	イブシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、メチルパラベン、プロピルパラベン、塩化カリウム、塩化ナトリウム、pH調節剤	イブシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ヒアルロン酸Na 点眼液0.1%「杏林」	ヒアルロン酸Na 点眼液0.3%「杏林」
剤形・性状	無色澄明、粘稠性のある無菌水性点眼剤	
pH	6.0～7.0	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	
識別コード	PH009	KRM010

4. 効能又は効果

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着等による外因性疾患

6. 用法及び用量

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診断又は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断又は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

11.2 その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼のそう痒感	眼刺激、眼脂、結膜充血、眼の異物感、眼瞼炎、結膜炎	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、眼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
 - ・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こと。

- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性（6例）の片眼に1日目0.1%、2日目0.5%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液^{注1}を1回1滴、1日5回点眼し、3日目より0.5%点眼液を1日13回^{注2}7日間点眼した。点眼開始前、3日目、9日目（最終日）及びその翌日の血清中ヒアルロン酸濃度を測定したとき、全ての被験者における全測定時点で点眼前と同様に定量下限（10μg/mL）未満であった¹。

注)本剤が承認されている濃度は0.1%及び0.3%であり、用法用量は1日5～6回点眼で、症状により適宜増減である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験①

ドライアイ等に伴う角結膜上皮障害患者115例を対象に、人工涙液を少なくとも1週間点眼後、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液又はグルタチオン点眼液を1日5回、両眼に4週間点眼した結果、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液群の改善率は71.4%（40/56例）であり、グルタチオン点眼液群の31.5%（17/54例）と比較し、有意な改善が認められた。

副作用は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液群の55例中1例（1.8%）に認められ、しみる1例のみであった²。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験②

ドライアイ（シェーグレン症候群を含む）に伴う中等度以上の角結膜上皮障害患者104例208眼を対象に、人工涙液を2週間1日6回点眼後、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（保存剤なし、ディスポーザブル製剤）及び基剤をそれぞれ片眼に1日6回、4週間点眼した結果、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（保存剤なし、ディスポーザブル製剤）群の改善率は51.6%（47/91眼）であり、基剤群の41.8%（38/91眼）と比較し、有意な改善が認められた。

副作用は2例に認められ、結膜浮腫及びアレルギー性結膜炎が各1例であった³。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験③

難治性又は重症の角結膜上皮障害患者35例を対象に、0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（保存剤なし、ディスポーザブル製剤）を1日6回、4週間点眼した結果、改善率は76.7%（23/30例）であった。

副作用は35例中1例（2.9%）に認められ、かゆみ1例のみであった⁴。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒアルロン酸ナトリウムはフィブロネクチンと結合し、その作用を介して上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる^{5）、6}。また、その分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す⁷。

18.2 角膜創傷治癒促進作用

外科的に角膜上皮下の基底膜まで剥離したウサギ角膜上皮剥離モデルに対し、0.1～0.5%ヒアルロン酸ナトリウムを点眼したとき、剥離24時間後より基剤点眼群と比較し有意な創傷面積の減少が認められた⁸。

18.3 角膜上皮伸展促進作用

ウサギ摘出角膜片の培養系において、ヒアルロン酸ナトリウムは対照群（培養液のみ）と比較して有意に角膜上皮細胞層の伸展を促進した⁹（*in vitro*）。

18.4 保水作用

0.1%~1.0%ヒアルロン酸ナトリウム溶液を寒天平板に滴下したとき、水分蒸発による寒天重量の減少は濃度依存的に抑制された⁷⁾ (*in vitro*)。

18.5 生物学的同源性試験

(ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」)

18.5.1 角膜上皮のn-ヘプタノールによる損傷に対する作用 (ウサギ)

n-ヘプタノールにより角膜上皮を損傷させたウサギのモデルを用いて、角膜損傷直後、2、4及び6時間後に、右眼にヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」、ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」基剤を、左眼には対照群として生理食塩液を各々50 μ L点眼し、角膜上皮損傷面積を指標として比較検討した(n=10)。各群の左右眼の比較はStudentのt検定あるいはAspin-Welchのt検定を行い、右眼の群間比較はTukey型の多重比較検定を行った結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」及びヒアレイン点眼液0.1%の平均損傷面積は対照群及び基剤群に比べ有意に小さく、角膜上皮損傷に対する明らかな治癒促進作用が認められ、また両製剤の損傷面積は統計学的に差がなく、生物学的な同源性が確認された¹⁰⁾。

18.5.2 角膜上皮の外科的損傷に対する作用 (ウサギ)

角膜上皮を外科的に損傷させたウサギのモデルを用いて、前項と同様の試験方法にて、角膜損傷面積を指標として比較検討した(n=10)。その結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」及びヒアレイン点眼液0.1%の平均損傷面積は対照群及び基剤群に比べ有意に小さく、また両製剤の損傷面積は統計学的に差がなく、両剤の角膜上皮損傷に対する治癒促進作用は生物学的に同等であることが確認された¹⁰⁾。

18.5.3 角膜乾燥防止作用に対する作用 (*in vivo*) (ウサギ)

ウサギの右眼にヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」、ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」基剤を各々50 μ L点眼し、左眼は対照群として無処置眼とし、点眼1時間後に両眼を摘出し、角膜乾燥重量を測定して水分保有率を算出した(n=10)。各群の水分保有率の比較はTukey型の多重比較検定を行った結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」とヒアレイン点眼液0.1%間の平均水分保有率に有意差は認められず、生物学的な同源性が確認された¹⁰⁾。

18.5.4 角膜乾燥防止作用に対する作用 (*in vitro*)

寒天培地にヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」、ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」基剤を各々50 μ Lを添加し、添加0.2、0.5、1、2、3、4時間後の寒天培地重量を測定し乾燥防止作用を比較検討した(n=10)。各群間の比較はTukey型の多重比較検定を行った結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」及びヒアレイン点眼液0.1%の相対重量は添加0.5時間以降4時間まで無処置対照群を有意に上回っており、添加後1及び2時間でも基剤群に対しても有意差があり、寒天乾燥防止作用が認められ、また両製剤間の相対重量に統計的な差はなく、生物学的に同等な角膜乾燥防止作用が確認された¹⁰⁾。

(ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」)

18.5.5 n-ヘプタノール損傷による実験的角膜上皮障害モデルに対する治療効果 (ウサギ)

n-ヘプタノールにより角膜上皮を損傷させたウサギのモデルに対して、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」、ヒアレイン点眼液0.3%、生理食塩液(対照群)を点眼し、角膜上皮損傷面積を指標として比較検討した(n=10)。各観察時点での角膜損傷面積率(%)及び角膜損傷面積率-時間曲線下面積に関して、Tukey型多重比較検定により各投与群間の比較を行った結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」及びヒアレイン点眼液0.3%投与群ともに対照群との間に有意な差が認められ、また、両製剤群間では有意な差が認められず、両製剤は同等の治療効果を有すると思われる、生物学的同源性が確認された¹⁰⁾。

18.5.6 外科的剥離による実験的角膜上皮障害モデルに対する治療効果 (ウサギ)

角膜上皮を外科的に剥離させたウサギのモデルに対して、前項と同様の試験方法にて、角膜上皮損傷面積を指標として比較検討した(n=10)。各観察時点での角膜損傷面積率(%)及び角膜損傷面積率-時間曲線下面積に関して、Tukey型多重比較検定により各投与群間の比較を行った結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」及びヒアレイン点眼液0.3%投与群ともに対照群との間に有意な差が認められ、また、両製剤群間では有意な差が認められず、両製剤は同等の治療効果を有すると思われる、生物学的同源性が確認された¹⁰⁾。

18.5.7 ドライアイモデルに対する角膜乾燥防止効果 (ウサギ)

ウサギのドライアイモデルに対して、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」、ヒアレイン点眼液0.3%、生理食塩液(対照群)を点眼し、点眼3時間後眼球摘出し、角膜上皮障害部位をメチレンブルーで染色し、角膜からの抽出液中の色素吸光度を指標として角膜乾燥防止効果を比較検討した(n=10)。各群から得られた抽出液の吸光度についてTukey型多重比較検定により各投与群間の比較を行った結果、ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」及びヒアレイン点眼液0.3%投与群ともに対照群との間に有意な差が認められ、また、両製剤群間では有意な差が認められなかったことから、生物学的同源性が確認された¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：精製ヒアルロン酸ナトリウム

(Purified Sodium Hyaluronate)

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

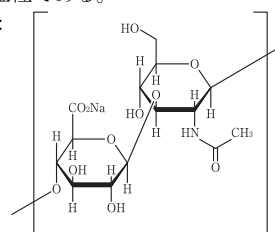
分子量：平均分子量50万~149万

性状：白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

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。

吸湿性である。

化学構造式：



22. 包装

<ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」>

プラスチック点眼容器 5mL×10本

<ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」>

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 : C4223-C4226
- 2) 北野周作他：日本眼科紀要 1993 ; 44 : 487-497
- 3) 榛村重人他：あたらしい眼科 1993 ; 10 : 611-616
- 4) 北野周作他：あたらしい眼科 1993 ; 10 : 603-610
- 5) Nakamura, M. et al. : J. Cellular Physiol. 1994 ; 159 : 415-422
- 6) Nakamura, M. et al. : Current Eye Res. 1994 ; 13 : 385-388
- 7) Nakamura, M. et al. : Cornea. 1993 ; 12 : 433-436
- 8) 中村雅胤他：日本眼科紀要 1995 ; 46 : 1256-1260
- 9) Nakamura, M. et al. : Current Eye Res. 1992 ; 11 : 981-986
- 10) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」・0.3%「杏林」の生物学的同源性試験に関する資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社 学術部
〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

*26.2 販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区大手町一丁目3番7号