

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

	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%
承認番号	21800AMX10517	22200AMX00735	21800AMX10518	21800AMX10519
販売開始	1995年6月	2010年11月	1995年6月	

## 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

# ヒアレイン®点眼液0.1% ヒアレイン®ミニ点眼液0.1% ヒアレイン®点眼液0.3% ヒアレイン®ミニ点眼液0.3%

Hyalein® ophthalmic solution      Hyalein® Mini ophthalmic solution

**Santen**

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	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%
有効成分	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg
添加剤	塩化ナトリウム、プロピレングリコール、イプシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、クロルヘキシジングルコン酸塩液、pH調節剤		塩化ナトリウム、塩化カリウム、イプシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤	

#### 3.2 製剤の性状

販売名	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%
pH	6.0~7.0			
浸透圧比	0.9~1.1			
性状	無色澄明、粘稠性のある無菌水性点眼剤			

### 4. 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

### 6. 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。

### 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にのみ投与すること。

#### 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。

##### 〈製剤共通〉

- ・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。

##### 〈ミニ点眼液〉

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。

### 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<sup>注)</sup>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<sup>注)</sup>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(10 $\mu$ g/mL)未満であった<sup>1)</sup>。

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。

#### 16.3 分布

白色ウサギの正常角膜上に0.1%<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液50 $\mu$ Lを1回点眼したとき、外眼部組織(眼球結膜、

外眼筋、強膜)に高い濃度で検出され、特に眼球結膜では8時間後まで検出された。角膜では30分後にわずかに検出されただけであった。

一方、上皮剥離したウサギ角膜上に0.1%<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を同様に点眼したとき、正常角膜に比し、点眼1時間後において角膜及び房水に高い濃度で検出された<sup>2)</sup>。

## 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、本剤0.1%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、本剤0.1%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。

副作用は本剤群の55例中1例(1.8%)に認められ、しみる1例のみであった<sup>3)</sup>。

#### 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、本剤ミニ0.1%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、本剤ミニ0.1%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<sup>4)</sup>。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験③

コンタクトレンズ装用に伴う角結膜上皮障害患者51例を対象に、原則コンタクトレンズを装用したまま、本剤ミニ0.1%又は基剤を1日6回、両眼に2週間点眼した結果、本剤ミニ0.1%群の改善率は50.0%(12/24例)であり、基剤群の30.4%(7/23例)と比較し、有意な改善が認められた。

副作用は認められなかった<sup>5)</sup>。

#### 17.1.4 国内第Ⅲ相試験④

難治性又は重症の角結膜上皮障害患者35例を対象に、本剤ミニ0.3%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<sup>6)</sup>。

#### 17.1.5 国内臨床試験

難治性の角結膜上皮障害患者46例を対象に、本剤0.3%又は本剤ミニ0.3%を1日6回、4週間点眼した結果、改善率は本剤0.3%群69.2%(18/26例)、本剤ミニ0.3%群75.0%(15/20例)であった。

副作用は、本剤ミニ0.3%群において20例中1例(5.0%)にかゆみが認められた。本剤0.3%群において副作用は認められなかった<sup>7)</sup>。

## 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<sup>8),9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

### 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<sup>11)</sup>。

### 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<sup>12)</sup> (*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<sup>10)</sup> (*in vitro*)。

## 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：(C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>11</sub>)<sub>n</sub>

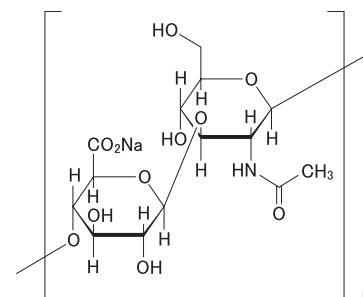
分子量：平均分子量50万~149万

性状：本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

本品は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。

本品は吸湿性である。

構造式：



## 20. 取扱い上の注意

### 〈ミニ点眼液〉

アルミピロー包装開封後は、添付の投薬袋に入れて室温で保存し、6ヵ月以内に使用すること。

## 22. 包装

### 〈ヒアレイン点眼液0.1%〉

プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本

### 〈ヒアレイン点眼液0.3%〉

プラスチック点眼容器 5mL×10本、5mL×50本

### 〈ヒアレインミニ点眼液0.1%〉

プラスチック点眼容器 0.4mL×100本(アルミピロー1袋100本入り)

### 〈ヒアレインミニ点眼液0.3%〉

プラスチック点眼容器 0.4mL×100本(アルミピロー1袋100本入り)

## 23. 主要文献

- 社内資料：ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験 [51601]
- 社内資料：ヒアルロン酸ナトリウム(HA)の白色ウサギにおける眼内移行 [51614]
- 北野 周作，他：日本眼科紀要. 1993；44：487-497 [51605]
- 榛村 重人，他：あたらしい眼科. 1993；10：611-616 [51603]
- 糸井 素純，他：あたらしい眼科. 1993；10：617-626 [51607]
- 北野 周作，他：あたらしい眼科. 1993；10：603-610 [51608]
- 社内資料：重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性および安全性 [62493]

- 8) Nakamura M, et al. : J. Cellular Physiol.  
1994 ; 159 : 415-422 [51599]
- 9) Nakamura M, et al. : Current Eye Res. 1994 ;  
13 : 385-388 [51600]
- 10) Nakamura M, et al. : Cornea. 1993 ; 12 : 433-  
436 [51598]
- 11) 中村 雅胤, 他 : 日本眼科紀要. 1995 ; 46 : 1256-  
1260 [51653]
- 12) Nakamura M, et al. : Current Eye Res. 1992 ;  
11 : 981-986 [51597]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター  
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20  
TEL 0120-921-839 06-7664-8624  
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

## 25. 保険給付上の注意

ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%は、  
シェーグレン症候群又はスティーブンス・ジョンソン症候群  
に伴う角結膜上皮障害の患者に使用した場合に限り算定する  
ものであること。

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**参天製薬株式会社**  
大阪市北区大深町4-20

ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%の  
使用方法

