

*2023年12月改訂(第2版)
2023年4月改訂

日本標準商品分類番号
871319

貯法：室温保存
有効期間：3年

	0.1%	0.3%
承認番号	30300AMX00338000	23000AMX00623000
販売開始	2024年2月	2018年12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

* **ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」**
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」
Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution

*3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」
有効成分	1mL中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg	1mL中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg
添加剤	ホウ酸、ホウ砂、クロルヘキシジングルコン酸塩、等張化剤	

3.2 製剤の性状

販売名	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」
pH	6.8～7.8	
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用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。

- ・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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性の片眼に1日目0.1%、2日目0.5%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液³⁾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³⁾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 μ g/mL)以下であった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、デイスボーザブル製剤)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、デイスボーザブル製剤)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(*in vitro*)⁹⁾。

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(*in vitro*)⁷⁾。

*18.5 生物学的同源性試験

〈ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」〉

18.5.1 角膜上皮創傷モデルに対する効果

n-ヘプタノールによりウサギ角膜上皮創傷モデルを作製し、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」、ヒアレイン点眼液0.1%又は対照物質(生理食塩液又は基剤)を点眼し、創傷作製後24時間の治癒面積から治癒率を求め、創傷に対する治癒作用を比較検討した。その結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」及びヒアレイン点眼液0.1%投与群の治癒率は対照物質投与群に対し有意な差を認めた。また、両製剤群間では有意な差は認められず、生物学的同源性が確認された^{10)、注)}。

	治癒率(%)
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」	69.4±1.74 ^{##,††}
ヒアレイン点眼液0.1%	67.3±1.40 ^{##,††}
生理食塩液	55.8±1.45
基剤	53.2±1.50

(平均値±標準誤差、各群n=6)

##: p<0.01 (Dunnettの多重比較検定、対生理食塩液)

††: p<0.01 (Dunnettの多重比較検定、対基剤)

18.5.2 強制開瞼ドライアイモデルに対する効果

ウサギの眼瞼を強制的に開瞼してドライアイ角膜上皮創傷モデルを作製し、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」、ヒアレイン点眼液0.1%又は対照物質(生理食塩液又は基剤)を点眼して3時間後に創傷部位をメチレンブルーで染色し、その色素抽出量から角膜上皮創傷に対する治癒作用を比較検討した。その結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」及びヒアレイン点眼液0.1%投与群の色素抽出量は基剤投与群に対し有意な差を認めた。また、両製剤群間では有意な差は認められず、生物学的同源性が確認された^{11)、注)}。

	色素抽出量(μg)
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」	1.60±0.05 ^{#,†}
ヒアレイン点眼液0.1%	1.62±0.09 ^{#,†}
生理食塩液	2.48±0.10
基剤	2.48±0.18

(平均値±標準誤差、各群n=6)

#: p<0.05 (Dunnettの多重比較検定、対生理食塩液)

†: p<0.05 (Dunnettの多重比較検定、対基剤)

〈ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」〉

18.5.3 角膜上皮創傷モデルに対する効果

n-ヘプタノールによりウサギ角膜上皮創傷モデルを作製し、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」、ヒアレインミニ点眼液0.3%又は対照物質(生理食塩液又は基剤)を点眼し、創傷作製後24時間の治癒面積から治癒率を求め、創傷に対する治癒作用を比較検討した。その結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」及びヒアレインミニ点眼液0.3%投与群の治癒率は対照物質投与群に対し有意な差を認めた。また、両製剤群間では有意な差は認められず、生物学的同源性が確認された^{12)、注)}。

	治癒率(%)
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」	69.5±1.95 ^{#,††}
ヒアレインミニ点眼液0.3%	70.2±2.71 ^{#,††}
生理食塩液	60.2±2.58
基剤	56.7±1.67

(平均値±標準誤差、各群n=6)

#: p<0.05 (Dunnettの多重比較検定、対生理食塩液)

††: p<0.01 (Dunnettの多重比較検定、対基剤)

18.5.4 強制開瞼ドライアイモデルに対する効果

ウサギの眼瞼を強制的に開瞼してドライアイ角膜上皮創傷モデルを作製し、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」、ヒアレインミニ点眼液0.3%又は対照物質(生理食塩液又は基剤)を点眼して3時間後に創傷部位をメチレンブルーで染色し、その色素抽出量から角膜上皮創傷に対する治癒作用を比較検討した。その結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」及びヒアレインミニ点眼液0.3%投与群の色素抽出量は対照物質投与群に対し有意な差を認めた。また、両製剤群間では有意な差は認められず、生物学的同源性が確認された^{13)、注)}。

	色素抽出量(μg)
ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」	1.24±0.13 ^{#,†}
ヒアレインミニ点眼液0.3%	1.19±0.13 ^{#,†}
生理食塩液	2.49±0.11
基剤	2.50±0.08

(平均値±標準誤差、各群n=7)

#: p<0.05 (Dunnettの多重比較検定、対生理食塩液)

†: p<0.05 (Dunnettの多重比較検定、対基剤)

注) ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」及びヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」の生物学的同源性に関しては、平成23年承認のヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「TS」及びヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「TS」の申請時添付資料により評価された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

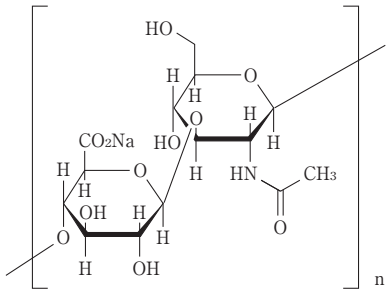
一般名: 精製ヒアルロン酸ナトリウム (Purified Sodium Hyaluronate)

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。

構造式:



22. 包装

〈ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「Nitten」〉

プラスチック点眼容器 5mL×10本、5mL×50本

〈ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」〉

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) 樺村重人 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) 社内資料: 生物学的同源性試験 I-1
- 11) 社内資料: 生物学的同源性試験 I-2
- 12) 社内資料: 生物学的同源性試験 II-1
- 13) 社内資料: 生物学的同源性試験 II-2

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒457-0038 名古屋市南区桜本町40番地の2
TEL : 0120-691-910 FAX : 052-823-9115

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ロートニッテンファーマ株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2

26.2 販売元

Rohto ロートニッテン株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2