

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021. 12. 03 第2版（2018. 10. 25 初版）

有効成分	ヒアルロン酸ナトリウム		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「科研」	科研製薬
	2	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「ニッター」	東亜薬品
	3	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「センジュ」	千寿製薬
	4	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「日新」	日新製薬（山形）
	5	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「ニッテン」	ニッテン
	6	ヒアルロン酸ナトリウムPF点眼液0.1%「日点」	日本点眼薬研究所
	7	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「ファイザー」	ファイザー
	8	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「TS」	テイカ製薬
	9	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「わかもと」	わかもと製薬
	10	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「トーワ」	東和薬品
	11	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」	キョーリンリメディオ
	12	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「JG」	日本ジェネリック
	13	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「ファイザー」	ファイザー
	14	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「TS」	テイカ製薬
	15	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「科研」	科研製薬
	16	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「トーワ」	東和薬品
	17	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「センジュ」	千寿製薬
	18	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「ニッター」	東亜薬品
	19	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」	キョーリンリメディオ
	20	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「JG」	日本ジェネリック
	21	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「日新」	日新製薬（山形）
	22	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「わかもと」	わかもと製薬
	23	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」	ニッテン
	24	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「日点」	日本点眼薬研究所
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ヒアレイン点眼液0.1%	参天製薬
	②	ヒアレインミニ点眼液0.1%	参天製薬
	③	ヒアレインミニ点眼液0.3%	参天製薬
	④	ヒアレイン点眼液0.3%	参天製薬
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾	該当資料なし		
溶解度 ¹⁾	水にやや溶けにくい（局方の溶解性表現）		
原薬の安定	水	なし	

性 ¹⁾	液性(pH)	なし			
	光	なし			
	その他	試験	保存条件	保存期間	保存形態
	長期 保存試験	室温	24ヵ月	ガラス瓶	変化なし
		15℃	12ヵ月	ガラス瓶	変化なし
膜透過性	なし				
BCS・Biowaiver option	なし				
薬効分類	131 眼科用剤				
規格単位	0.1% 5mL 1瓶 0.3% 5mL 1瓶				

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「科研」	科研製薬	○+	記載対象外		
2	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「ニットー」	東亜薬品	○#			
3	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「センジュ」	千寿製薬	○+			
4	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「日新」	日新製薬（山形）	○+			
5	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「ニッテン」	ニッテン	○+			
6	ヒアルロン酸ナトリウムPF点眼液0.1%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			
7	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「ファイザー」	ファイザー	○+			
8	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「TS」	テイカ製薬	○+			
9	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「わかもと」	わかもと製薬	○+			
10	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「トローワ」	東和薬品	○+			
11	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+#			
12	ヒアルロン酸Na点眼液0.1%「JG」	日本ジェネリック	○+			
13	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「ファイザー」	ファイザー	○+			
14	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「TS」	テイカ製薬	○+			
15	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「科研」	科研製薬	○+			
16	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「トローワ」	東和薬品	○+			
17	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「センジュ」	千寿製薬	○+			
18	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「ニットー」	東亜薬品	○+			
19	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			
20	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「JG」	日本ジェネリック	○+			
21	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「日新」	日新製薬（山形）	○+			
22	ヒアルロン酸Na点眼液0.3%「わかもと」	わかもと製薬	○+			
23	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」	ニッテン	○+			
24	ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータであり、#印がついているものは in vitro 試験のデータ。【5~16 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、点眼剤は検討対象外である。【17 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している。)全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【18 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【19 ページ】

注)ファイザー、テイカ製薬、東和薬品及び日本ジェネリックの点眼液 0.1%5mL は、承認時において他社と共同開発されたものである。ファイザー、テイカ製薬、東和薬品、千寿製薬、東亜薬品、キョーリンリメディオ、日本ジェネリック及び日新製薬(山形)の点眼液 0.3%5mL は、承認時において他社と共同開発されたものである。(医薬品審査管理課調査による)。

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「科研」

ウサギ角膜上皮障害モデル (角膜上皮創傷モデル及び強制開瞼ドライアイモデル) を用い、試験製剤 (ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「科研」) の治療効果を標準製剤 (点眼液、精製ヒアルロン酸ナトリウム濃度 0.1%) と比較した結果、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性が確認された。

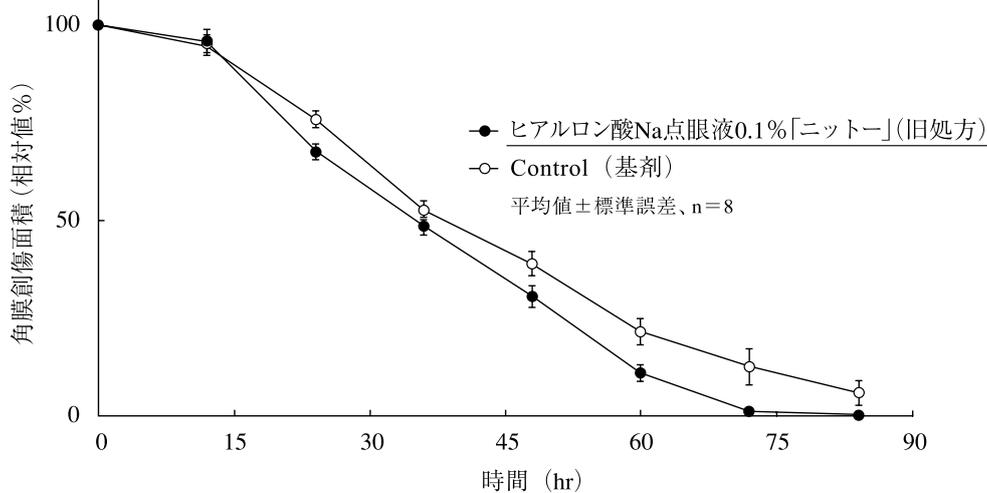
2 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「ニットー」

標準製剤 (先発品) v. s 旧処方製剤

1. 実験的角膜上皮障害モデルに対する治癒効果

(ウサギ)



旧処方製剤 v. s 新処方製剤

2. 角膜乾燥防止効果 (in vitro 保水作用)

代替角膜 (ソフトコンタクトレンズ) に試験製剤 [ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「ニットー」 (新処方)] あるいは標準製剤 [ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「ニットー」 (旧処方)] を反復滴下して初回滴下後 3 時間における残存率 (相対湿重量) を算出した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

3 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「センジュ」

1. 涙液保持作用

ウサギに本剤あるいは標準製剤をフルオレセインナトリウムとともに単回点眼し、点眼 3 分後の涙液中フルオレセインナトリウムの蛍光強度を涙液保持作用の指標として比較検討した。その結果、両製剤間における蛍光強度の平均値の差の 90% 信頼性区間は $-0.0514 \sim 0.2662$ であり、標準製剤の平均値に対する割合が $-1.55 \sim 8.04\%$ と $\pm 20\%$ 以内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	フルオレセインナトリウムの蛍光強度
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「センジュ」	3.4198 ± 0.2269
標準製剤 (点眼液、0.1%)	3.3124 ± 0.3739

(平均値±標準偏差, n=10)

2. 角膜乾燥防止作用

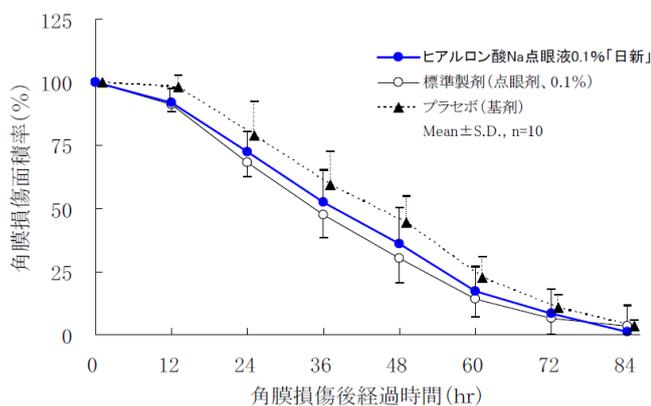
ウサギを強制的に開瞼して本剤あるいは標準製剤を点眼し、点眼 2 時間後の角膜上皮障害の程度を角膜乾燥防止作用の指標として比較検討した。なお、角膜上皮障害の程度はメチレンブルーで障害部位を染色し、その抽出液の吸光度により定量的に求めた。その結果、両製剤間における吸光度の平均値の差の 90%信頼性区間は $-0.00597 \sim 0.00497$ であり、標準製剤の平均値に対する割合が $-11.59 \sim 9.64\%$ と $\pm 20\%$ 以内の範囲であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	メチレンブルーの吸光度
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「センジュ」	0.05103 ± 0.01973
標準製剤 (点眼液、0.1%)	0.05153 ± 0.02252

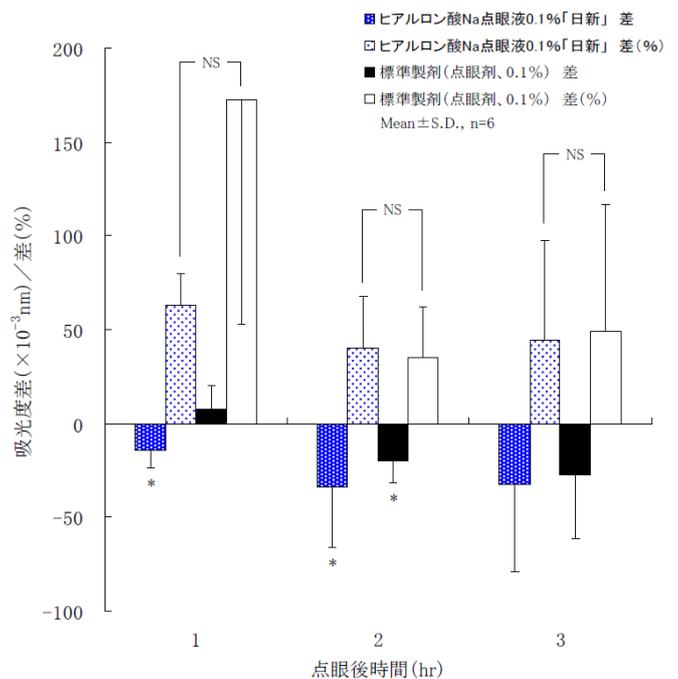
(平均値 \pm 標準偏差, n=20)

4 <参考> (ウサギ)

1. 角膜上皮創傷治癒効果



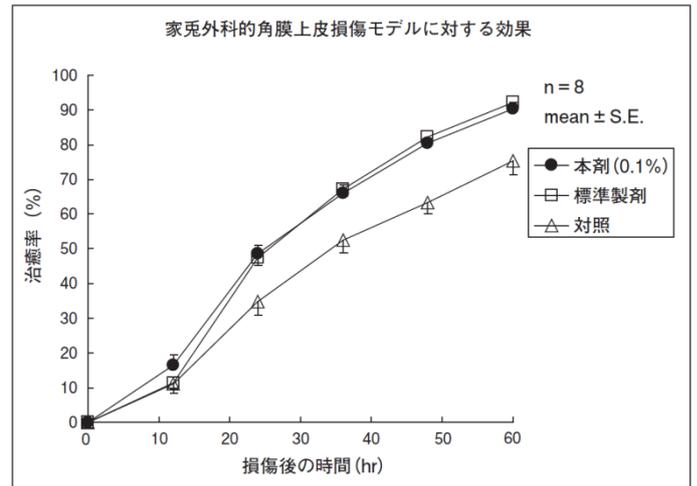
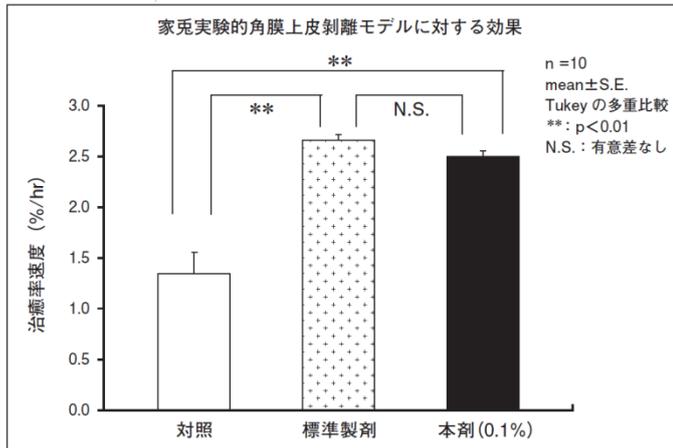
2. 保水効果



(インタビューフォームより)

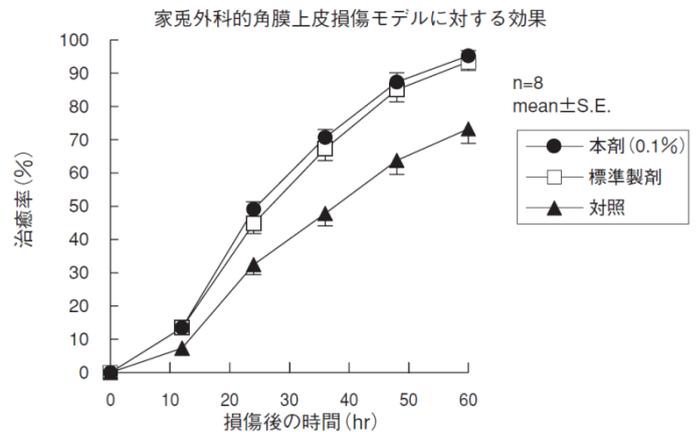
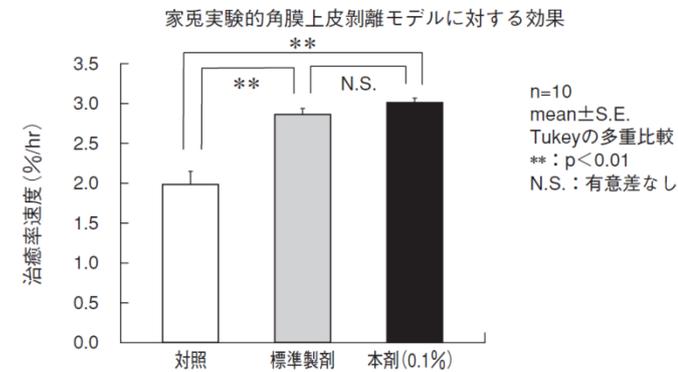
5 <参考>

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1% 「ニッテン」



6 <参考>

ヒアルロン酸ナトリウム PF 点眼液 0.1% 「日点」



7 <参考> (ウサギ)

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1% 「ファイザー」

(1) n-ヘプタノール角膜創傷に対する治癒作用

治癒率の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(2) 角膜上皮障害に対する抑制作用

色素量の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

8 <参考>

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1% 「TS」

1. 角膜上皮障害モデルに対する効果

ウサギ n-ヘプタノール角膜上皮障害モデルに対する治癒効果を標準製剤 (0.1%) を対照に比較検討した。

創傷惹起後 24 時間における治癒率は、試験製剤群、標準製剤 (点眼剤、0.1%) 群、基剤群及び生理食塩液群それぞれ $69.4 \pm 1.74\%$ 、 $67.3 \pm 1.40\%$ 、 $53.2 \pm 1.50\%$ 、 $55.8 \pm 1.45\%$ であった (表 1)。治癒率の対数の平均値の差の 90%信頼区間は、 $-0.00424 \sim 0.03024$ であり、これは $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内であることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。両製剤とも対照製剤である生理食塩液群及び基剤群と比べ有意な治癒促進作用が認められた。また、試験製剤群及び標準製剤群の間に有意な差は認められなかった。

表 1. 治癒率

	創傷面積 (mm ²)		治癒率 (%)
	創傷作製時	24 時間後	
試験製剤	33.9 ± 0.78	10.4 ± 0.64	69.4 ± 1.74 ** ###
標準製剤 (点眼剤、0.1%)	33.6 ± 0.52	11.0 ± 0.46	67.3 ± 1.40 ** ###
基剤	32.3 ± 0.97	15.1 ± 0.44	53.2 ± 1.50
生理食塩液	32.8 ± 0.87	14.5 ± 0.22	55.8 ± 1.45

Dunnett の多重比較検定 ** : $p < 0.01$; 対生理食塩液 (Mean \pm S.E. : n=6)
: $p < 0.01$; 対基剤

2. ドライアイモデルに対する効果

ウサギ強制開瞼ドライアイモデルに対する効果を標準製剤 (0.1%) を対照に比較検討した。

色素量は、試験製剤、標準製剤 (点眼剤、0.1%)、生理食塩液及び基剤それぞれ $1.60 \pm 0.05 \mu\text{g}$ 、 $1.62 \pm 0.09 \mu\text{g}$ 、 $2.48 \pm 0.10 \mu\text{g}$ 及び $2.48 \pm 0.18 \mu\text{g}$ であった (表 3)。有意差検定を行った結果、試験製剤及び標準製剤は、生理食塩液及び基剤に対して有意な抑制作用が認められた。また、生理食塩液と基剤の間、試験製剤と標準製剤の間には有意な差は認められなかった (Dunnett の多重比較検定)。試験製剤と標準製剤の色素量の対数の平均値の差の 90%信頼区間は、 $-0.07183 \sim 0.07703$ であり、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内にあることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 3. 色素量

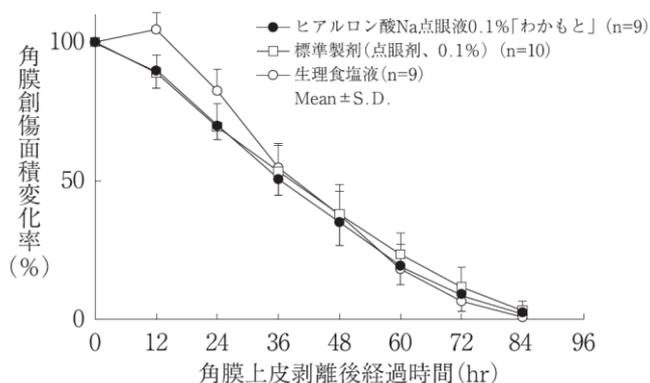
	色素量 (μg)
試験製剤	1.60 ± 0.05 * #
標準製剤 (点眼剤、0.1%)	1.62 ± 0.09 * #
基剤	2.48 ± 0.18
生理食塩液	2.48 ± 0.10

Dunnett の多重比較検定 * : $p < 0.05$; 対生理食塩液 (Mean \pm S.E. : n=6)
: $p < 0.05$; 対基剤

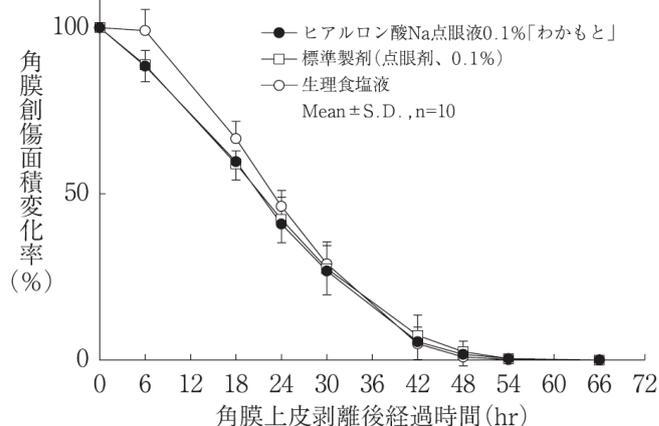
(一部インタビューフォームより)

9 <参考> (白色ウサギ)

(1) 実験的角膜上皮剥離モデルに対する治療効果 (外科的剥離)



(2) 実験的角膜上皮剥離モデルに対する治療効果 (n-ヘプタノール損傷)



10 <参考>

1. 角膜上皮障害モデルに対する効果

ウサギ n-ヘプタノール角膜上皮障害モデルに対する効果を標準製剤(0.1%)を対照に比較検討した。統計解析の結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーワ」及び標準製剤(0.1%)はそれぞれ有意な治癒効果を認め、生物学的同等性が確認された。

2. ドライアイモデルに対する効果

ウサギ強制開瞼ドライアイモデルに対する効果を標準製剤(0.1%)を対照に比較検討した。統計解析の結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「トーワ」及び標準製剤(0.1%)はそれぞれ有意な治癒効果を認め、生物学的同等性が確認された。

11 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1%「杏林」

1) 角膜上皮の n-ヘプタノールによる損傷に対する作用

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」、標準製剤(点眼剤、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、本剤及び標準製剤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、生物学的な同等性が確認された。

2) 角膜上皮の外科的損傷に対する作用

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、本剤及び標準製剤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。

3) 角膜乾燥防止作用に対する作用 (in vivo)

ウサギの右眼に本剤、標準製剤、本剤基剤を各々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、本剤と標準製剤間の平均水分保有率に有意差は認められず、生物学的な同等性が確認された。

4) 角膜乾燥防止作用に対する作用 (in vitro)

寒天培地に本剤、標準製剤、本剤基剤を各々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、本剤及び標準製剤の相対重量は添加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。

12 <参考>

(1) 角膜上皮障害モデルに対する効果

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1%「JG」と標準製剤(点眼液、0.1%)の創傷治癒作用を、ウサギ n-ヘプタノール角膜上皮障害モデルを用い検討した。その結果、両剤は、ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1%「JG」基剤及び生理食塩液に対し有意な創傷治癒作用を認め、90%信頼区間法による統計解析の結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

(2) ドライアイモデルに対する効果

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1%「JG」と標準製剤(点眼液、0.1%)の角膜上皮障害の抑制作用を、ウサギ強制開瞼ドライアイモデルを用い検討した。その結果、両剤は、ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.1%「JG」基剤及び生理食塩液に対し有意な角膜上皮障害の抑制作用を認め、90%信頼区間法による統計解析の結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

13 <参考> (ウサギ)

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「ファイザー」

(1) n-ヘプタノール角膜創傷に対する治癒作用

治癒率の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(2) 角膜上皮障害に対する抑制作用

色素量の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

14 <参考>

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3% 「TS」

1. 角膜上皮障害モデルに対する効果

ウサギ n-ヘプタノール角膜上皮障害モデルに対する効果を標準製剤 (0.3%) を対照に比較検討した。

創傷惹起後 24 時間における治癒率は、試験製剤群、標準製剤 (点眼剤、0.3%) 群、基剤群及び生理食塩液群それぞれ $69.5 \pm 1.95\%$ 、 $70.2 \pm 2.71\%$ 、 $56.7 \pm 1.67\%$ 、 $60.2 \pm 2.58\%$ であった (表 2)。治癒率の対数の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $-0.01525 \sim 0.02285$ であり、これは $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内であることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。両製剤とも対照製剤である生理食塩液群及び基剤群と比べ有意な治癒促進作用が認められた。また、試験製剤群及び標準製剤群の間に有意な差は認められなかった。

表 2. 治癒率

	創傷面積 (mm ²)		治癒率 (%)
	創傷作製時	24 時間後	
試験製剤	32.9 ± 0.84	10.1 ± 0.85	69.5 ± 1.95 * ##
標準製剤 (点眼剤、0.3%)	33.1 ± 0.65	9.9 ± 0.94	70.2 ± 2.71 * ##
基剤	31.1 ± 0.48	13.5 ± 0.49	56.7 ± 1.67
生理食塩液	30.7 ± 0.66	12.3 ± 1.01	60.2 ± 2.58

Dunnett の多重比較検定 * : $p < 0.05$; 対生理食塩液 (Mean \pm S.E. : n=6)

: $p < 0.01$; 対基剤

2. ドライアイモデルに対する効果

ウサギ強制開眼ドライアイモデルに対する効果を標準製剤 (0.3%) を対照に比較検討した。

色素量は、試験製剤、標準製剤 (点眼剤、0.3%)、生理食塩液及び基剤それぞれ $1.24 \pm 0.13 \mu\text{g}$ 、 $1.19 \pm 0.13 \mu\text{g}$ 、 $2.49 \pm 0.11 \mu\text{g}$ 、 $2.50 \pm 0.08 \mu\text{g}$ であった (表 4)。有意差検定を行った結果、試験製剤及び標準製剤は、生理食塩液及び基剤に対して有意な抑制作用が認められた。また、生理食塩液と基剤の間、試験製剤と標準製剤の間には有意な差は認められなかった (Dunnett の多重比較検定)。試験製剤と標準製剤の色素量の対数の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $-0.02999 \sim 0.07719$ であり、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内にあることから試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 4. 色素量

	色素量 (μg)
試験製剤	1.24 ± 0.13 * #
標準製剤 (点眼剤、0.3%)	1.19 ± 0.13 * #
基剤	2.50 ± 0.08
生理食塩液	2.49 ± 0.11

Dunnett の多重比較検定 * : $p < 0.05$; 対生理食塩液 (Mean \pm S.E. : n=7)

: $p < 0.05$; 対基剤

(一部インタビューフォームより)

15 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「科研」

ウサギ角膜上皮障害モデル (角膜上皮創傷モデル及び強制開眼ドライアイモデル) を用い、試験製剤 (ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「科研」) の治療効果を標準製剤 (点眼液、精製ヒアルロン酸ナトリウム濃度 0.3%) と比較した結果、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性が確認された。

16 <参考>

1. 角膜上皮障害モデルに対する効果

ウサギ n-ヘプタノール角膜上皮障害モデルに対する効果を標準製剤（0.3%）を対照に比較検討した。統計解析の結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」及び標準製剤（0.3%）はそれぞれ有意な治癒効果を認め、生物学的同等性が確認された。

2. ドライアイモデルに対する効果

ウサギ強制開瞼ドライアイモデルに対する効果を標準製剤（0.3%）を対照に比較検討した。統計解析の結果、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「トーワ」及び標準製剤（0.3%）はそれぞれ有意な治癒効果を認め、生物学的同等性が確認された。

17 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「センジュ」

1. n-ヘプタノール損傷による角膜創傷モデルに対する治療効果

n-ヘプタノールにより角膜創傷させたウサギに対して、本剤、標準製剤あるいは Control（生理食塩液）を点眼し、創傷作製時及び 24 時間後の創傷面積から求めた治癒率を比較検討した。その結果、両剤ともに Control との間に有意な差が認められ、両剤間では有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。

	治癒率 (%)
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「センジュ」	69.5±1.95*
標準製剤（点眼液、0.3%）	70.2±2.71*
Control（生理食塩液）	60.2±2.58

（平均値±標準誤差, n=6）

* : p<0.05 [Dunnett の多重比較検定、対 Control（生理食塩液）]

2. ドライアイモデルに対する角膜乾燥抑制効果

ウサギのドライアイモデルに対して、本剤、標準製剤あるいは Control（生理食塩液）を点眼し、点眼 1 時間後、角膜障害部位を染色した。染色した角膜より抽出した液の吸光度から求めた色素量を比較検討した。その結果、両剤ともに Control との間に有意な差が認められ、両剤間では有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。

	色素量 (μg)
ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「センジュ」	1.24±0.13*
標準製剤（点眼液、0.3%）	1.19±0.13*
Control（生理食塩液）	2.49±0.11

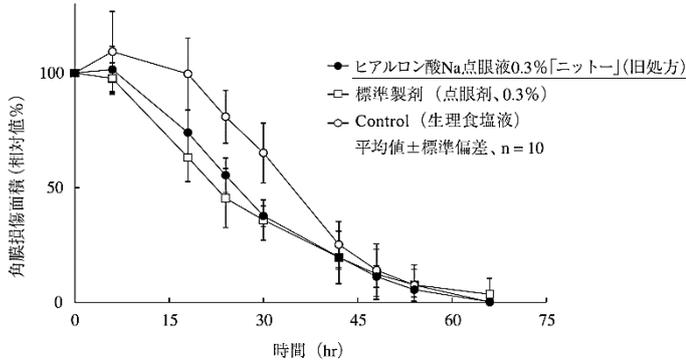
（平均値±標準誤差, n=7）

* : p<0.05 [Dunnett の多重比較検定、対 Control（生理食塩液）]

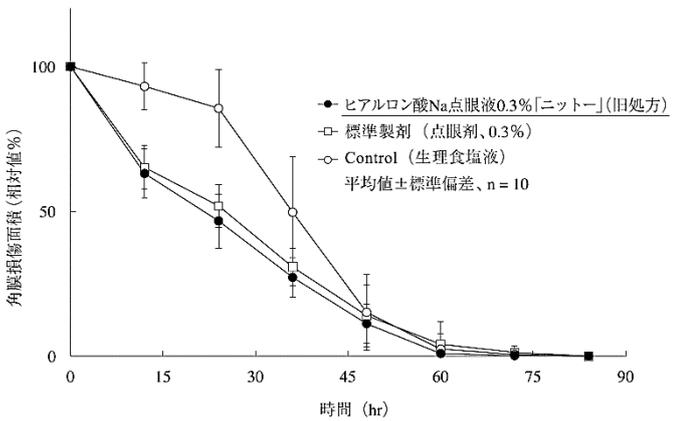
18 <参考> (ウサギ)

標準製剤 (先発品) v. s 旧処方製剤

1. 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



2. 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

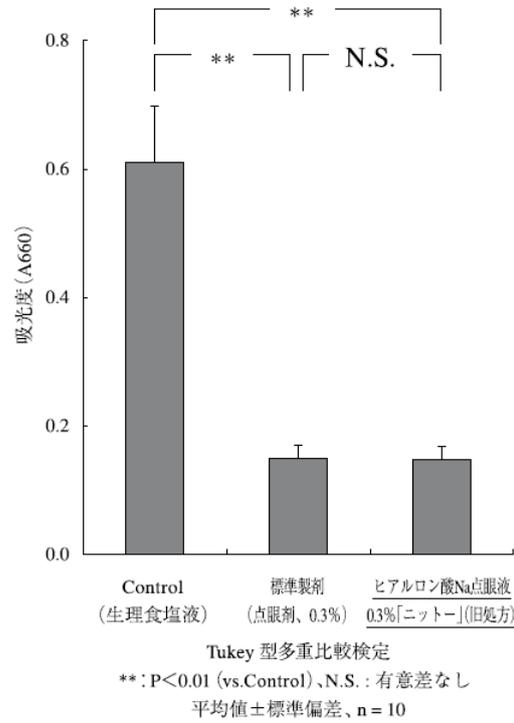


旧処方製剤 v. s 新処方製剤

4. 角膜乾燥防止効果 (in vitro 保水作用)

代替角膜 (ソフトコンタクトレンズ) に試験製剤 [ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「ニットー」 (新処方)] あるいは標準製剤 [ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3% 「ニットー」 (旧処方)] を反復滴下して初回滴下後 3 時間における残存率 (相対湿重量) を算出した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

3. ドライアイモデルに対する角膜乾燥防止効果



19 <参考>

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「杏林」

1) 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

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」、標準製剤（点眼剤、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、本剤及び標準製剤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考えられ、生物学的同等性が確認された。

2) 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

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、本剤及び標準製剤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考えられ、生物学的同等性が確認された。

3) ドライアイモデルに対する角膜乾燥防止効果

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」、標準製剤（点眼剤、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、本剤及び標準製剤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、生物学的同等性が確認された。

20 <参考>

(1) 角膜上皮障害モデルに対する効果

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「JG」と標準製剤（点眼液、0.3%）の創傷治癒作用を、ウサギ n-ヘプタノール角膜上皮障害モデルを用い検討した。その結果、両剤は、ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「JG」基剤及び生理食塩液に対し有意な創傷治癒作用を認め、90%信頼区間法による統計解析の結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

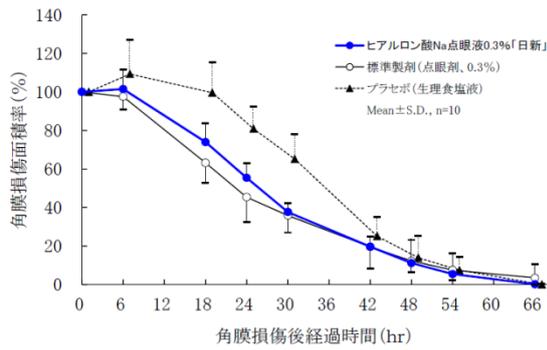
(2) ドライアイモデルに対する効果

ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「JG」と標準製剤（点眼液、0.3%）の角膜上皮障害の抑制作用を、ウサギ強制開眼ドライアイモデルを用い検討した。その結果、両剤は、ヒアルロン酸 Na 点眼液 0.3%「JG」基剤及び生理食塩液に対し有意な角膜上皮障害の抑制作用を認め、90%信頼区間法による統計解析の結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

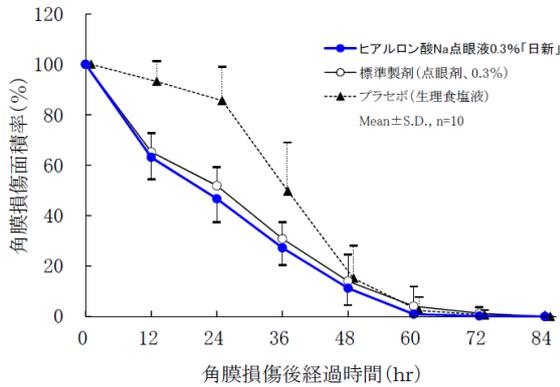
21 <参考>

1. 角膜上皮損傷治療効果

<角膜損傷面積率(n-ヘプタノール剥離)>

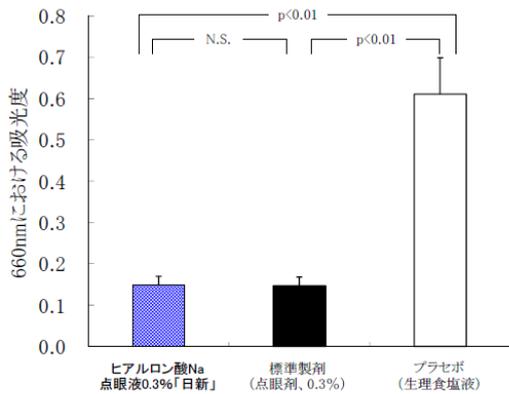


<角膜損傷面積率(外科的剥離)>



2. 角膜乾燥防止効果 (保水効果)

<ウサギを用いたドライアイモデルによる角膜乾燥防止効果試験>



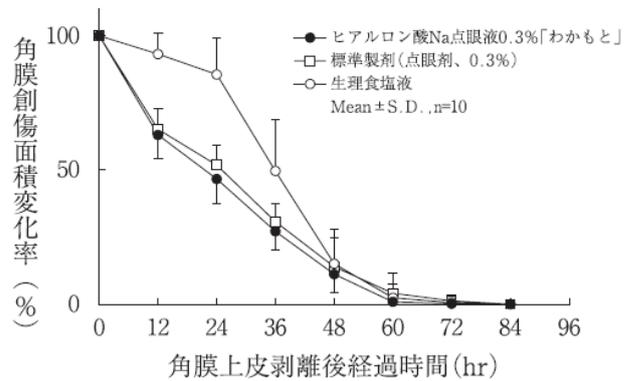
Tukey型多重比較検定、N.S.: 有意差なし

Mean±S.D., n=10

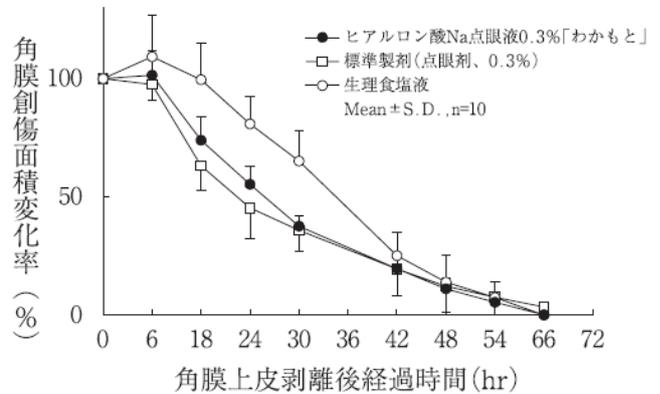
(インタビューフォームより)

22 <参考> (ウサギ)

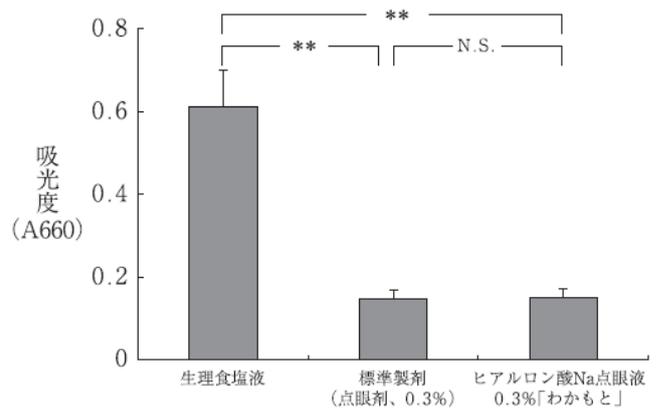
(1) 実験の角膜上皮剥離モデルに対する治療効果 (外科的剥離)



(2) 実験の角膜上皮剥離モデルに対する治療効果 (n-ヘプタノール損傷)



(3) ドライアイモデルに対する角膜乾燥防止効果



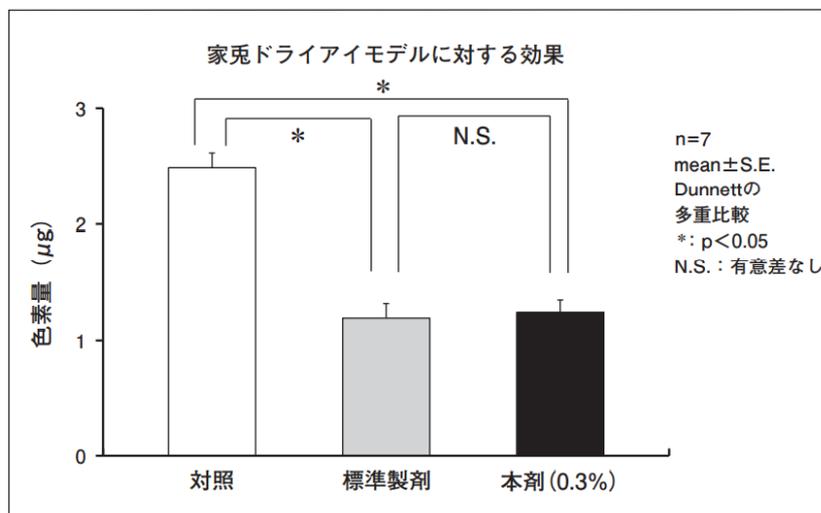
Mean±S.D., n=10
Tukey型多重比較検定、** : P<0.01 (vs. 生理食塩液)

23 <参考>

(1) 家兎実験的角膜上皮損傷モデルに対する効果

家兎における実験的 1-Heptanol 誘発角膜上皮損傷モデルを用いて、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「ニッテン」と標準製剤の角膜上皮創傷治癒効果を治癒率速度又は治癒率で評価した結果、両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。

(3) 家兎ドライアイモデルに対する効果



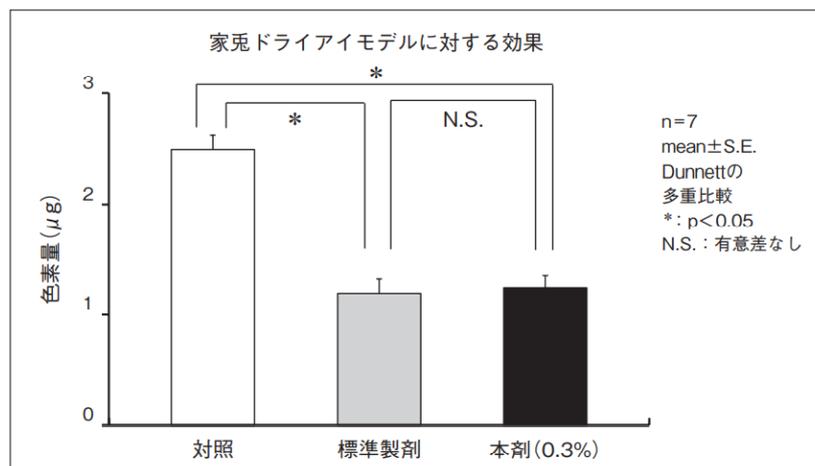
注) ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「ニッテン」の生物学的同等性に関しては、平成 23 年承認のヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「TS」の申請時添付資料により評価された。

24 <参考>

(1) 家兎実験的角膜上皮損傷モデルに対する効果

家兎における実験的 1-Heptanol 誘発角膜上皮損傷モデルを用いて、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.3%「日点」と標準製剤の角膜上皮創傷治癒効果を治癒率速度又は治癒率で評価した結果、両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。

(3) 家兎ドライアイモデルに対する効果



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

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
Purified Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution

定量法 本品の精製ヒアルロン酸ナトリウム $[(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n]$ 約 1.5mg に対応する容量 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 30mL とし、試料溶液とする。別に定量用ヒアルロン酸ナトリウムを酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 5 時間減圧(0.67kPa 以下)乾燥し、その約 50mg を精密に量り、塩化ナトリウム溶液(9→1000)に溶かし、正確に 50mL とする。この液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のヒアルロン酸のピーク面積 A_1 及び A_2 を測定する。

本品 1mL 中の精製ヒアルロン酸ナトリウム $[(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n]$ の量(mg)

$$= M \times A_1 / A_2 \times 1 / V \times 3 / 100$$

M : 定量用ヒアルロン酸ナトリウムの秤取量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210nm)

カラム : 内径 7.8mm, 長さ 30cm のステンレス管に 7 μ m の液体クロマトグラフィー用多孔性ポリメタクリレートを充填する。

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : 硫酸ナトリウム十水和物 32.2g を水に溶かし、1000mL とする。

流量 : ヒアルロン酸の保持時間が約 5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 精製ヒアルロン酸ナトリウム 50mg を塩化ナトリウム溶液(9→1000) 50mL に溶かす。この液 1mL 及びイプシロン-アミノカプロン酸溶液(1→500) 2mL をとり、移動相を加えて 20mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ヒアルロン酸、イプシロン-アミノカプロン酸の順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ヒアルロン酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) ヒアレイン点眼液 0.1%／点眼液 0.3%／ミニ点眼液 0.1%／ミニ点眼液 0.3%（製造販売元：参天製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2018年7月改訂、第11版）
- 2) 第十七改正日本薬局方（平成28年3月7日厚生労働省告示第64号）