

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 2013 に準拠して作成

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

アイケア[®]点眼液0.1%
アイケア[®]点眼液0.3%

EYECARE Ophthalmic Solution

剤 形	点眼剤
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない
規 格 ・ 含 量	アイケア点眼液 0.1%： 1mL 中に日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg を含有する アイケア点眼液 0.3%： 1mL 中に日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg を含有する
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） 洋名：Sodium Hyaluronate（JAN） Purified Sodium Hyaluronate（日局）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	アイケア点眼液 0.1% 製造販売承認年月日：2007 年 8 月 16 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007 年 12 月 21 日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：2000 年 7 月 13 日
	アイケア点眼液 0.3% 製造販売承認年月日：2012 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2012 年 6 月 22 日 発 売 年 月 日：2012 年 6 月 25 日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：科研製薬株式会社 発売元：テイカ製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 合 せ 窓 口	テイカ製薬株式会社 学術グループ TEL：076-431-1717 FAX：076-431-6707 医療関係者向けホームページ： http://www.teika.co.jp/

本 IF は 2018 年 10 月改訂（アイケア点眼液 0.1%・アイケア点眼液 0.3%）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い、IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 2
 - (1) 和名 2
 - (2) 洋名 2
 - (3) 名称の由来 2
- 2. 一般名 2
 - (1) 和名（命名法） 2
 - (2) 洋名（命名法） 2
 - (3) ステム 2
- 3. 構造式又は示性式 2
- 4. 分子式及び分子量 2
- 5. 化学名（命名法） 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
- 7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
- 3. 有効成分の確認試験法 3
- 4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 4
 - (1) 投与経路 4
 - (2) 剤形の区別、外観及び性状 4
 - (3) 製剤の物性 4
 - (4) 識別コード 4
 - (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 4
 - (6) 無菌の有無 4
- 2. 製剤の組成 4
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量 4
 - (2) 添加物 4
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量 4
- 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 5
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 5
- 6. 溶解後の安定性 5
- 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5

- 8. 溶出性 5
- 9. 生物学的試験法 5
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 5
- 12. 力価 5
- 13. 混入する可能性のある夾雑物 5
- 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 6
- 15. 刺激性 6
- 16. その他 6

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 7
- 2. 用法及び用量 7
- 3. 臨床成績 7
 - (1) 臨床データパッケージ 7
 - (2) 臨床効果 7
 - (3) 臨床薬理試験 7
 - (4) 探索的試験 7
 - (5) 検証的試験 7
 - (6) 治療的使用 7

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 8
- 2. 薬理作用 8
 - (1) 作用部位・作用機序 8
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 8
 - (3) 作用発現時間・持続時間 10

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 11
 - (1) 治療上有効な血中濃度 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間 11
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 11
 - (4) 中毒域 11
 - (5) 食事・併用薬の影響 11
 - (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 11
- 2. 薬物速度論のパラメータ 11
 - (1) 解析方法 11
 - (2) 吸収速度定数 11
 - (3) バイオアベイラビリティ 11
 - (4) 消失速度定数 11
 - (5) クリアランス 11
 - (6) 分布容積 11
 - (7) 血漿蛋白結合率 11
- 3. 吸収 12
- 4. 分布 12
 - (1) 血液－脳関門通過性 12

(2) 血液－胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	12
(4) 髄液への移行性	12
(5) その他の組織への移行性	12
5. 代謝	12
(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排泄	12
(1) 排泄部位及び経路	12
(2) 排泄率	12
(3) 排泄速度	13
7. トランスポーターに関する情報	13
8. 透析等による除去率	13

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	14
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	14
7. 相互作用	14
(1) 併用禁忌とその理由	14
(2) 併用注意とその理由	14
8. 副作用	14
(1) 副作用の概要	14
(2) 重大な副作用と初期症状	14
(3) その他の副作用	14
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	15
(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	15
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	15
9. 高齢者への投与	15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
11. 小児等への投与	15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
13. 過量投与	15
14. 適用上の注意	15
15. その他の注意	15
16. その他	15

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	16
(1) 薬効薬理試験	16
(2) 副次的薬理試験	16
(3) 安全性薬理試験	16
(4) その他の薬理試験	16
2. 毒性試験	16
(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 生殖発生毒性試験	16
(4) その他の特殊毒性	16

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	17
2. 有効期間又は使用期限	17
3. 貯法・保存条件	17
4. 薬剤取扱い上の注意点	17
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	17
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	17
(3) 調剤時の留意点について	17
5. 承認条件等	17
6. 包装	17
7. 容器の材質	17
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
11. 薬価基準収載年月日	18
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	18
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
14. 再審査期間	18
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
16. 各種コード	18
17. 保険給付上の注意	19

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21

ⅩⅢ. 備考

1. その他の関連資料	22
(1) GS1コード	22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒアルロン酸ナトリウム※点眼剤は、角膜障害の治癒促進作用、角膜上皮細胞の伸展促進作用、角膜の乾燥防止作用等の薬理作用が認められ、本邦では 1995 年に上市され、角結膜上皮障害治療用点眼剤として広く臨床で使用されている。また、ヒアルロン酸ナトリウムは白内障等の眼科手術補助剤（1986 年上市）、変形性膝関節症等の関節機能改善剤（1987 年上市）としても広く使用されている。

アイケア®点眼液 0.1%は、ヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする点眼剤（0.1%製剤）の後発医薬品として科研製薬株式会社が開発を企画し、薬発第 698 号（1980 年 5 月 30 日）に基づき規格及び試験方法を設定し、動物による生物学的同等性試験、安定性試験を行い、2000 年 3 月に「アイケア®0.1」として承認を取得、2000 年 7 月に発売に至った。

なお、「アイケア®0.1」は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）」に基づき、2007 年 8 月に「アイケア®点眼液 0.1%」へ名称を変更した。

アイケア®点眼液 0.3%は、ヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする点眼剤（0.3%製剤）の後発医薬品として、薬食発第 0331015 号（2005 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、動物による生物学的同等性試験、安定性試験を行い、2012 年 2 月に承認を取得、2012 年 6 月に発売に至った。

（※本剤の主成分であるヒアルロン酸ナトリウムは、「精製ヒアルロン酸ナトリウム」として第十六改正日本薬局方第二追補に収載された。ただし、本 IF の一部項目では、試験実施時の一般的名称（ヒアルロン酸ナトリウム）を使用している。また、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、第十七改正日本薬局方に収載された。）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

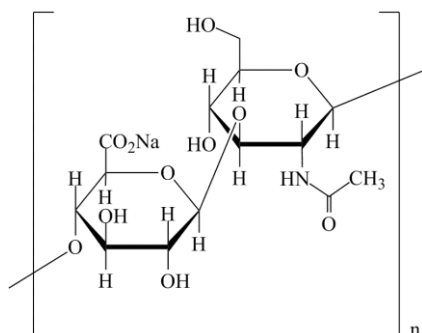
1. 販売名

- (1) 和名：アイケア[®]点眼液 0.1%
アイケア[®]点眼液 0.3%
- (2) 洋名：EYECARE Ophthalmic Solution 0.1%
EYECARE Ophthalmic Solution 0.3%
- (3) 名称の由来：眼を意味するアイ (EYE) と看護を意味するケア (CARE) 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)
- (2) 洋名 (命名法)：Sodium Hyaluronate (JAN)
Purified Sodium Hyaluronate (日局)
- (3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n
分子量：平均分子量 50 万～149 万

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：HA

7. CAS 登録番号

9004-61-9 : hyaluronic acid, hyaluronan
9067-32-7 : sodium hyaluronate

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

(2) 溶解性

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
水	10mL以上 30mL未満	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	10,000mL以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

極限粘度：10.0～24.9 (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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「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（臭化カリウム錠剤法）

(2) ナトリウム塩の定性反応 (1)

4. 有効成分の定量法

日局「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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

	アイケア点眼液 0.1%	アイケア点眼液 0.3%
剤形の区別	水性点眼剤	水性点眼剤
規格 (1mL 中)	日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg を含有する。	日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg を含有する。
性状	無色澄明の粘稠性のある無菌水性 点眼液	無色澄明の粘稠性のある無菌水性 点眼液
浸透圧比※	0.9～1.1	0.9～1.1
粘度	3.0～4.0 mm ² /s (動粘度、30℃)	17～30 mm ² /s (動粘度、30℃)
pH	6.8～7.8	6.8～7.8
添加物	ホウ酸、トロメタモール、塩化ナト リウム、塩化カリウム、クロルヘキ シジングルコン酸塩	ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、 塩化カリウム、クロルヘキシジング ルコン酸塩

※日局生理食塩液に対する比

(3) 製剤の物性

「(2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

「(2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(6) 無菌の有無

アイケア点眼液 0.1%・点眼液 0.3%は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

「1－(2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(2) 添加物

「1－(2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

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^{1,2)}

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、アイケア点眼液 0.1%及びアイケア点眼液 0.3%は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

製品名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
アイケア点眼液 0.1%	25±2℃ 60±5%RH	最終包装形態	3年	適合※
アイケア点眼液 0.3%				

※性状、確認試験（カルバゾール反応、CPC 沈殿）、浸透圧比、動粘度、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液」の確認試験法による。

- (1) 酢酸及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸・酢酸試液による呈色反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（ATR法）

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液」の定量法による。

- ・液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

「IX. 非臨床試験に関する項目」参照

16. その他

1 滴量：	アイケア点眼液 0.1%	約 44 μ L
	アイケア点眼液 0.3%	約 44 μ L

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

該当資料なし

（6）治療的使用

該当資料なし

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

コンドロイチン硫酸エステルナトリウム等のムコ多糖類

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

角膜上皮の伸展促進により創傷治癒を促進するとともに、水分保持作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アイケア点眼液 0.1% (「アイケア 0.1」承認時)

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(1997年12月22日付 医薬審第487号)

① *n*-heptanol 角膜上皮創傷モデル (ウサギ) を用いた検証⁴⁾

n-heptanol を浸漬した直径 6mm のフィルターを眼表面に置き、ウサギ角膜上皮創傷モデルを作製した。試験製剤 (本剤)、標準製剤 (0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼剤)、及び基剤 (各 100 μ L) を 1 時間おきに 3 回点眼し、創傷作製後 24 時間の治癒面積の変化を検討した。

その結果、各検体投与群の治癒面積、治癒率は下表のとおりであり、試験製剤及び標準製剤群は基剤群との間に有意差が認められた。

また、試験製剤及び標準製剤群の創傷作製後 24 時間における治癒面積を用いて 90%信頼区間を算出し生物学的同等性の検証を行ったところ、その値は $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

検体	創傷面積 (mm ²)		治癒面積 (mm ²)	治癒率 (%)
	創傷作成直後	24 時間後		
試験製剤	36.633 $\pm$ 0.802	14.276 $\pm$ 1.03	22.356 $\pm$ 1.53**	60.75 $\pm$ 3.19**
標準製剤	36.484 $\pm$ 1.18	13.944 $\pm$ 1.58	22.540 $\pm$ 1.60**	61.86 $\pm$ 4.13**
基剤	35.580 $\pm$ 0.648	23.334 $\pm$ 0.791	12.246 $\pm$ 0.989	34.30 $\pm$ 2.50

(mean $\pm$ S.E., 各群 n=8)

** : $p < 0.01$ (Dunnett 多重比較検定 基剤投与群に対する有意差を示す。試験製剤投与群と標準製剤投与群の間には有意差は認められなかった)

② 強制開瞼ドライアイモデル (ウサギ) を用いた検証⁵⁾

ウサギの眼瞼を強制的に開瞼してドライアイ上皮障害モデルを作製し、試験製剤 (本剤)、標準製剤 (0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼剤)、及び基剤 (各 100 μ L) を 1 時間おきに 3 回点眼した。障害部位をメチレンブルーで染色し、その色素抽出量にて障害度を評価した。

その結果、各検体投与群の色素抽出量は表のとおりであり、試験製剤及び標準製剤群は基剤群に対し有意な治癒効果が認められた。

また、試験製剤及び標準製剤群の色素抽出量を用いて 90%信頼区間を算出し生物学的同等性の検証を行ったところ、その値は $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

検体	色素抽出量 (μg)
試験製剤	$1.9103 \pm 0.0708^{**}$
標準製剤	$1.9909 \pm 0.0935^{**}$
基剤	4.2225 ± 0.3691

(mean $\pm$ S.E., 各群 n=8)

** : $p < 0.01$ (Dunnett 多重比較検定 基剤投与群に対する有意差を示す。試験製剤投与群と標準製剤投与群の間には有意差は認められなかった)

③機械的角膜上皮剥離モデル (ウサギ) を用いた検証⁶⁾

ゼラチンを塗布したガラス平板を用いて機械的角膜上皮剥離モデルを作製した。試験製剤 (本剤)、標準製剤 (0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼剤)、及び基剤 (各 $100 \mu\text{L}$) を 1 時間おきに 3 回点眼し、障害作成後 4 時間の治癒面積の変化を検討した。その結果、各検体投与群の治癒面積、治癒率は下表のとおりであり、試験製剤及び標準製剤群は基剤群との間に有意差が認められた。

また、試験製剤及び標準製剤群の障害作製後 4 時間における治癒面積を用いて 90%信頼区間を算出し生物学的同等性の検証を行ったところ、その値は $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

検体	障害面積 (mm^2)		治癒面積 (mm^2)	治癒率 (%)
	障害作成直後	4 時間後		
試験製剤	30.522 ± 0.375	3.423 ± 1.76	$27.098 \pm 1.65^{**}$	$88.90 \pm 5.71^{**}$
標準製剤	30.812 ± 0.653	3.520 ± 2.05	$27.292 \pm 1.95^{**}$	$88.78 \pm 6.46^{**}$
基剤	29.775 ± 0.846	22.180 ± 1.26	7.595 ± 1.59	25.12 ± 5.04

(mean $\pm$ S.E., 各群 n=6)

** : $p < 0.01$ (Dunnett 多重比較検定 基剤投与群に対する有意差を示す。試験製剤投与群と標準製剤投与群の間には有意差は認められなかった)

2) アイケア点眼液 0.1% (添加物変更時)⁷⁾

n-heptanol を浸漬した直径 6mm のろ紙を眼表面に置き、ウサギ角膜上皮創傷モデルを作製した。試験製剤 (変更後製剤)、標準製剤 (変更前製剤)、及び変更後製剤の基剤 (各 $50 \mu\text{L}$) を 1 日 4 回 (最終投与日は 3 回)、計 3 日間点眼し、創傷作製後 54 時間まで創傷面積を経時的に測定した。

その結果、試験製剤群は創傷作製後 6 及び 30 時間、標準製剤群は創傷作製後 6, 18 及び 30 時間の時点において、基剤群と比較して角膜上皮の創傷面積の有意な減少が認められた。また、試験製剤群と標準製剤群の間には、いずれの時点においても有意差は認められなかった。

表 各測定時間での相対角膜創傷面積率 (単位 : %)

投与群	創傷作成後経過時間 (hr)							
	0	6	18	24	30	42	48	54
基剤	100.0 ± 0.0	96.1 ± 8.0	59.6 ± 5.5	40.7 ± 5.2	28.1 ± 5.4	6.2 ± 5.0	1.3 ± 2.3	0.0 ± 0.0
	—	—	—	—	—	—	—	—
試験製剤	100.0 ± 0.0	89.1 ± 4.7	57.4 ± 6.4	36.7 ± 2.9	22.0 ± 4.3	3.2 ± 3.0	0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.0
	—	—	—	—	—	—	—	—
検定結果 (vs 基剤)	—	*	—	—	*	—	—	—
検定結果 (vs 標準製剤)	—	—	—	—	—	—	—	—
標準製剤	100.0 ± 0.0	87.3 ± 5.5	53.2 ± 5.2	37.0 ± 3.5	22.9 ± 4.4	4.7 ± 2.9	0.4 ± 0.8	0.0 ± 0.0
	—	—	—	—	—	—	—	—
検定結果 (vs 基剤)	—	**	*	—	*	—	—	—

(mean $\pm$ S.D., 各群 n=12)

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, 基剤群との間に Tukey 型多重比較検定で有意差あり

— : Tukey 型多重比較検定で有意差なし

3) アイケア点眼液 0.3% ⁸⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2006 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）

①実験的ウサギ角膜上皮創傷モデル（*n*-heptanol 剥離）に対する治療効果試験

n-heptanol を浸漬した直径 6mm のフィルターを眼表面に置き、ウサギ角膜上皮創傷モデルを作製した。試験製剤（本剤）、標準製剤（0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼剤（1 回使い切り製剤））、及び対照物質（生理食塩液及び試験製剤基剤）を、創傷作製直後（0 時間）、2、4 及び 6 時間後に、それぞれ 50 μ L ずつ点眼し、創傷作製後 24 時間の治癒面積の変化を検討した。

その結果、各検体投与群の治癒面積、治癒率は下表のとおりであり、試験製剤及び標準製剤投与群は対照物質投与群との間に有意差が認められた。

また、試験製剤及び標準製剤群の創傷作製後 24 時間における治癒率を用いて 90%信頼区間を算出し生物学的同等性の検証を行ったところ、その値は log (0.8) ~ log (1.25) の範囲内にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

検体	創傷面積 (mm ²)		治癒率 (%)
	創傷作成直後	24 時間後	
試験製剤	32.9 $\pm$ 0.84	10.1 $\pm$ 0.85	69.5 $\pm$ 1.95 ^{*,##}
標準製剤	33.1 $\pm$ 0.65	9.9 $\pm$ 0.94	70.2 $\pm$ 2.71 ^{*,##}
試験製剤基剤	31.1 $\pm$ 0.48	13.5 $\pm$ 0.49	56.7 $\pm$ 1.67
生理食塩液	30.7 $\pm$ 0.66	12.3 $\pm$ 1.01	60.2 $\pm$ 2.58

(mean $\pm$ S.E., 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、対試験製剤基剤)

試験製剤投与群と標準製剤投与群の間には有意差は認められなかった。

②強制開瞼ドライアイモデル（ウサギ）を用いた検証

ウサギの眼瞼を強制的に開瞼してドライアイ上皮障害モデルを作製し、試験製剤（本剤）、標準製剤（0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼剤（1 回使い切り製剤））、及び対照物質（生理食塩液及び試験製剤基剤）を強制開瞼直後及び開瞼 1 時間目の計 2 回、それぞれ 100 μ L ずつ点眼した。3 時間の強制開瞼終了後、障害部位をメチレンブルーで染色し、その色素抽出量にて障害度を評価した。

その結果、各検体投与群の色素抽出量は表のとおりであり、試験製剤及び標準製剤群は基剤群に対し有意な治癒効果が認められた。

また、試験製剤及び標準製剤群の色素抽出量を用いて 90%信頼区間を算出し生物学的同等性の検証を行ったところ、その値は log (0.8) ~ log (1.25) の範囲内にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

検体	色素抽出量 (μ g)
試験製剤	1.24 $\pm$ 0.13 ^{*,#}
標準製剤	1.19 $\pm$ 0.13 ^{*,#}
試験製剤基剤	2.50 $\pm$ 0.08
生理食塩液	2.49 $\pm$ 0.11

(mean $\pm$ S.E., 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、対試験製剤基剤)

試験製剤投与群と標準製剤投与群の間には有意差は認められなかった。

(3) 作用発現時間・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

(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) 解析方法

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

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

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（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) 排泄部位および経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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）

該当しない

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

該当しない

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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（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

副作用

副作用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。

頻度 分類	頻度不明
過敏症	眼瞼炎、眼瞼皮膚炎
眼	そう痒感、刺激感、結膜炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感、眼脂、眼痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「(3) その他の副作用」の項参照

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

該当しない

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

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与時

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よう指導すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

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

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

眼粘膜刺激試験^{9,10,11)}

アイケア点眼液 0.1%及びアイケア点眼液 0.3%について、ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験を行った結果、いずれの製剤においても刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

（1）投与経路

点眼用にのみ使用すること。

（2）投与時

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よう指導すること。

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

なし

6. 包装

アイケア点眼液 0.1% : 5mL×10、5mL×50

アイケア点眼液 0.3% : 5mL×10

7. 容器の材質

容器、キャップ・・・ポリプロピレン

中栓・・・・・・・・・・ポリエチレン

個装箱・・・・・・・・紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヒアレイン点眼液、ヒアレインミニ点眼液、オペガン、アルツ関節注 25mg、アルツディスポ関節注 25mg など

同 効 薬：グルタチオン、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチド等

9. 国際誕生年月日

1980 年 7 月 22 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	承認年月日	承認番号
アイケア点眼液 0.1%	2007 年 8 月 16 日 (販売名変更による)	21900AMX01181000
アイケア点眼液 0.3%	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00407000

備考：旧販売名および旧販売名での承認年月日

アイケア 0.1 承認年月日：2000 年 3 月 13 日

11. 薬価基準収載年月日

アイケア点眼液 0.1% : 2007 年 12 月 21 日

アイケア点眼液 0.3% : 2012 年 6 月 22 日

備考：旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日、経過措置期間終了年月日

アイケア 0.1 薬価収載年月日：2000 年 7 月 7 日 経過措置期間終了：2008 年 8 月 31 日

12. 効能又は効果追加、用法及び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

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アイケア点眼液 0.1%	112294702	1319720Q3086	620006357
アイケア点眼液 0.3%	121674501	1319720Y2063	622167401

17. 保険給付上の注意

- ・アイケア点眼液 0.1%及びアイケア点眼液 0.3%は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.1% 安定性に関する資料）
- 2) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.3% 安定性に関する資料）
- 3) 第十五改正日本薬局方第二追補解説書（廣川書店）
- 4) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.1%の生物学的同等性に関する資料（1））
- 5) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.1%の生物学的同等性に関する資料（2））
- 6) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.1%の生物学的同等性に関する資料（3））
- 7) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.1% 角膜上皮創傷治癒効果に関する資料－添加物変更後製剤と変更前製剤の比較－）
- 8) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.3% 生物学的同等性に関する資料）
- 9) 科研製薬株式会社 社内資料（ウサギにおけるアイケア点眼液 0.1%の頻回投与眼粘膜刺激性試験）
- 10) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.1% 眼刺激性に関する資料－添加物変更後製剤と変更前製剤の比較－）
- 11) 科研製薬株式会社 社内資料（アイケア点眼液 0.3% 眼刺激性に関する資料）

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. その他の関連資料

(1) GS1 コード

製品名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
アイケア 点眼液 0.1%	5mL× 10	(01)14987399 088273	(01)04987399 088238
	5mL× 50	(01)14987399 088280	
アイケア 点眼液 0.3%	5mL× 10	(01)14987399 088297	(01)04987399 088207

