

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（1998年9月）に準拠して作成

眼科手術補助剤

オペリード® 0.5眼粘弾剤1%
オペリード® 0.6眼粘弾剤1%
オペリード® 1.1眼粘弾剤1%
 OPELEAD® 0.5 OPHTHALMIC VISCOELASTIC PREPARATION 1%
 OPELEAD® 0.6 OPHTHALMIC VISCOELASTIC PREPARATION 1%
 OPELEAD® 1.1 OPHTHALMIC VISCOELASTIC PREPARATION 1%

ヒアルロン酸ナトリウム製剤

剤 形	眼粘弾剤
規 格 ・ 含 量	0.5 : 1筒 (0.5mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム 5mgを含有 0.6 : 1筒 (0.6mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム 6mgを含有 1.1 : 1筒 (1.1mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム 11mgを含有
一 般 名	和 名 : ヒアルロン酸ナトリウム (JAN) 洋 名 : Hyaluronate Sodium (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2007年9月14日 薬価基準収載年月日 : 2007年12月21日 発 売 年 月 日 : (0.5) 1993年7月2日 (0.6) 1998年7月21日 (1.1) 2003年7月23日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 株式会社資生堂 発 売 元 : 千寿製薬株式会社 販 売 : 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	Tel : Fax :

*本IFは2009年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
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. 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)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. C A S 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4

3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7
(3) 酸価、ヨウ素価等	7
(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7
(2) 添加物	7
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
8. 電解質の濃度	9
9. 混入する可能性のある夾雑物	9
10. 生物学的試験法	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
12. 製剤中の有効成分の定量法	9
13. 力価	10
14. 容器の材質	10
15. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11

3. 臨床成績	11
(1) 臨床効果	11
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	11
(5) 治療的使用	12
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 最高血中濃度到達時間	15
(3) 通常用量での血中濃度	15
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 吸収速度定数	15
(2) バイオアベイラビリティ	15
(3) 消失速度定数	15
(4) クリアランス	15
(5) 分布容積	15
(6) 血漿蛋白結合率	15
3. 吸　　収	15
4. 分　　布	15
(1) 血液－脳関門通過性	15
(2) 胎児への移行性	16

(3) 乳汁中への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代 謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排 泄	18
(1) 排泄部位	18
(2) 排 泄 率	18
(3) 排泄速度	18
7. 透析等による除去率	18
(1) 腹膜透析	18
(2) 血液透析	18
(3) 直接血液灌流	18

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	19
8. 副 作 用	20
(1) 副作用の概要	20
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(3) 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	20
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20

9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	21
15. その他の注意	21
16. その他	21
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 一般薬理	22
(1) 中枢神経系に対する作用	22
(2) 呼吸・循環器系に対する作用	22
(3) 自律神経系及び末梢神経系に対する作用	22
(4) 視覚系及びその他の系に対する作用	22
2. 毒性	23
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	23
(4) その他の特殊毒性	23
1) 抗原性	23
2) 皮膚感作性	23
3) 眼毒性	23
X. 取扱い上の注意等に関する項目	25
1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	26
5. 包装	26

6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	26
9. 薬価基準収載年月日	26
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
12. 再審査期間	27
13. 長期投与の可否	27
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	27
15. 保険給付上の注意	28
XI. 文 献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	30
3. 文献請求先	30
XII. 参考資料	30
主な外国での発売状況	30
XIII. 備 考	30
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、株式会社資生堂が*Streptococcus zooepidemicus*を用いた醗酵法により量産化したヒアルロン酸ナトリウムの1%製剤である。

本剤は、ヒアルロン酸ナトリウムの分子量の違いによる粘弾性特性を基礎的に検討し、適切な粘弾性を有する眼科手術補助剤として開発された製剤で、1993年3月に眼内レンズ挿入術及び全層角膜移植術を適応症として承認され、2000年7月に白内障手術の適応が追加承認された。

その後、販売名を「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」（平成12年9月19日付厚生省医薬安全局長通知医薬発935号）に従い、容量ごとに、0.5mL製剤は「オペリード0.5眼粘弾剤1%」、0.6mL製剤は「オペリード0.6眼粘弾剤1%」、1.1mL製剤は「オペリード1.1眼粘弾剤1%」として代替新規申請を行い、2007年9月に承認を取得した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 醗酵法により製造されたヒアルロン酸ナトリウムを用いた眼科手術補助剤です。
- (2) 眼科手術の補助に必要な粘弾性（分子量）に配慮し、開発された製剤です。
- (3) 安定した粘弾性を有し、操作性に優れています。
- (4) 優れた前房形成作用・角膜内皮保護作用を有します。（*in vitro*、ウサギ）
- (5) 術後の眼圧上昇に影響を与えるといわれる洗浄性・排出性が良好です。（ウサギ）
- (6) 眼内レンズ挿入術341例中眼圧上昇が12例（3.52%）に認められましたが、いずれも一過性で眼圧降下剤の投与で速やかに回復しました。また、全層角膜移植術49例では副作用は認められませんでした（承認時）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

オペリード0.5眼粘弾剤1%

オペリード0.6眼粘弾剤1%

オペリード1.1眼粘弾剤1%

(2) 洋 名

OPELEAD 0.5 OPHTHALMIC VISCOELASTIC PREPARATION 1%

OPELEAD 0.6 OPHTHALMIC VISCOELASTIC PREPARATION 1%

OPELEAD 1.1 OPHTHALMIC VISCOELASTIC PREPARATION 1%

(3) 名称の由来

operation (手術) と lead (リードする) を組み合わせたオペリードに、各々の容量「0.5」「0.6」「1.1」を付与した。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

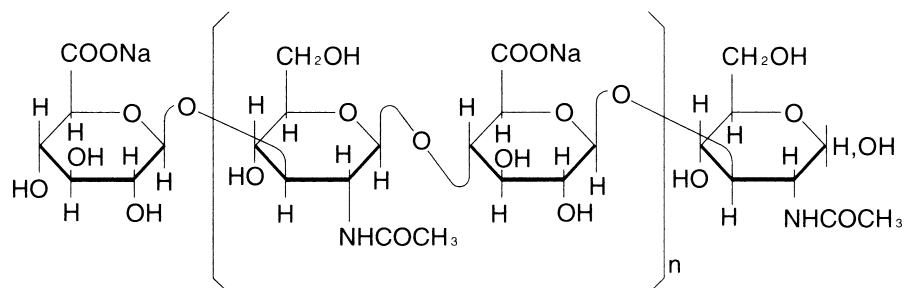
ヒアルロン酸ナトリウム (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Hyaluronate Sodium (JAN)

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

分子量：平均分子量153万～213万

5. 化学名 (命名法)

[\rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyluronic acid
-(1 \rightarrow)]_n (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：SL-1010

7. CAS登録番号

9067-32-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

なし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

エタノール、アセトン又はエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

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

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-70.0 \sim -77.0^\circ$ (乾燥後、0.2g、水、100mL、100mm)

pH : 本品0.1gを水100mLに溶かした液のpHは6.0~6.6である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	試験期間	保存形態	結果
熱	30℃ 遮光	1, 3, 6ヵ月	ガラス アンプル	極限粘度の低下が認められ、その程度は温度が高いほど著しかった。
	40℃ 遮光			
	60℃ 遮光	1, 2, 3ヵ月		
光	日光 被光	1, 2, 3ヵ月	ガラス アンプル	遮光に比べて被光で極限粘度の低下が大きかった。
	日光 遮光			
	蛍光灯被光 (1000ルクス、冷所)	1, 3, 6ヵ月	ガラス アンプル	変化なし
	蛍光灯遮光 (冷所)			
湿度	相対湿度 (RH) 60% (30℃)	1, 3, 6ヵ月	ガラス シャーレ フタ開放	加湿条件下で、乾燥減量の増加が認められ、その程度は相対湿度が高いほど大きかった。
	75% (30℃)			
	90% (30℃)			
pH*	pH 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (30℃)	1, 2, 3ヵ月	ガラス アンプル	pH依存的に極限粘度は低下し、その程度は酸性またはアルカリ性が強いほど著しかった。

* 1%ヒアルロン酸ナトリウムリン酸緩衝液を塩酸及び水酸化ナトリウムでpH調整

(資生堂社内資料, 1992.)

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品の水溶液（0.1→1000） 1 mLに硫酸 6 mLを加え、沸騰水浴中で10分間加熱し、室温になるまで氷冷後、カルバゾール^{注1)} 試液0.2 mLを加えて室温に放置するとき、液は赤紫色を呈する。
- (2) 本品の水溶液（0.2→100） 1.0 mLにリン酸緩衝液^{注2)} 1.0 mL及びストレプトミセス製ヒアルロニダーゼ 2 TRUを加え、37°Cで20時間保温する。この液にホウ酸カリウム溶液（1→20） 1 mLを加え沸騰水浴中で7分間加熱する。冷後、氷酢酸 6 mL及びp-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 2 mLを加えて室温に放置するとき、液は黄赤色を呈する。
- (3) 本品の水溶液（0.1→100） 10 mLに塩化セチルピリジニウム^{注3)} 溶液（5→100） 2～3滴を加えるとき、白色の沈殿を生じる。
- (4) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数3400 cm^{-1} 、1610 cm^{-1} 、1405 cm^{-1} 及び1040 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (5) 本品の水溶液（0.1→100） はナトリウム塩の定性反応を呈する。

5. 有効成分の定量法

(1) 窒素

本品を乾燥物に換算し、その約60mgを精密に量り、窒素定量法により試験を行う。

$$0.01\text{mol/L硫酸 } 1\text{ mL} = 0.14007\text{mgN}$$

(2) グルクロン酸

本品を乾燥物に換算し、約50mgを精密に量り、0.2mol/L塩化ナトリウム溶液^{注4)}を加えて溶かし、正確に100mLとする。この溶液の5 mLを正確にとり、0.2mol/L塩化ナトリウム溶液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。この試料溶液1.0 mLを試験管に正確にとり、氷水中で冷却しながらホウ酸ナトリウムの硫酸溶液（0.953→100） 5 mLを加えて混和し、沸騰水浴中で10分間加熱した後、直ちに氷水中で室温まで冷却し、カルバゾール試液0.2 mLを加えて混和し、再び水浴中で15分間加熱し、室温まで冷却する。別に0.2mol/L塩化ナトリウム溶液1.0 mLをとって、同様に操作して得た液を対照液として、層長1 cm、波長530nmで吸光度を測定する。また、検量線標準溶液として、D-グルクロノラクトン^{注5)}を精密に量り、0.2mol/L塩化ナトリウム溶液を加えて溶かし、1 mL中にD-グルクロノラクトン10、20、30及び40 μg を含む溶液を調製し、それぞれの溶液について同様に操作した後、層長1 cm、波長530nm吸光度で測定する。吸光度を縦軸に、対応するD-グルクロノラクトン濃度

($\mu\text{g/mL}$) を横軸にとり検量線を作成する。検量線から得られた試料溶液のD-グルクロノラクトン濃度 ($\mu\text{g/mL}$) に係数1.102を乗じた値をグルクロン酸濃度 ($\mu\text{g/mL}$) とする。

$$\text{グルクロン酸量 (\%)} = \frac{\text{試料溶液中のグルクロン酸濃度 (\mu\text{g/mL})} \times 100}{\text{試料溶液の濃度 (\mu\text{g/mL})}$$

注1) カルバゾール $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$: 167.21 (JIS K8258), [一級]

カルバゾール試液 : カルバゾール0.125gにエタノールを加えて溶かし、100mLとする。

注2) リン酸緩衝液

リン酸一水素ナトリウム0.30g及びリン酸二水素カリウム0.80gに水を加えて100mLとする。

注3) 塩化セチルピリジニウム $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{ClN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (局外規)

注4) 0.2mol/L塩化ナトリウム溶液

塩化ナトリウム11.7gに水を加えて溶かし、1000mLとする。

注5) D-グルクロノラクトン $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$

本品を乾燥したものは定量するとき、D-グルクロノラクトン ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) 99.0~102.0%を含む。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：眼粘弾剤

規 格：定量するとき、表示量の90～110%に対応するヒアルロン酸ナトリウム

$[(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n : 401.30 \times n]$ を含む。

性 状：無色澄明の粘稠な水性注射液で、においはない。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

溶液のpH：7.0～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.2

極限粘度：24.0～31.0（dL/g）

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

な し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量

オペリード0.5眼粘弾剤1%：1筒0.5mL中にヒアルロン酸ナトリウム5mgを含有

オペリード0.6眼粘弾剤1%：1筒0.6mL中にヒアルロン酸ナトリウム6mgを含有

オペリード1.1眼粘弾剤1%：1筒1.1mL中にヒアルロン酸ナトリウム11mgを含有

(2) 添 加 物

リン酸水素ナトリウム水和物（緩衝剤）、結晶リン酸二水素ナトリウム（緩衝剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 注射剤の調製法

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

長期保存試験*

試験項目 \ 期間 (月)	試験開始時	6	12	18	24	30	36
外 観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左
pH	7.2	7.4	7.3	7.3	7.3	7.3	7.4
浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
極限粘度 (dL/g)	27.5	27.6	27.2	26.6	26.4	26.2	25.9
ヒアルロン酸ナトリウム残存率** (%)	100	99.5	99.7	100.7	101.1	101.1	100.0

*オペリド0.5眼粘弾剤1%でのデータ

保存条件：15℃

容量・容器材質：0.5mL・ガラス（カートリッジ型容器）

※残存率は試験開始時のヒアルロン酸ナトリウム定量値を100%として算出した。

(資生堂社内資料)

加速試験

オペリド0.5・0.6・1.1眼粘弾剤1%（各々容量が0.5mL、0.6mL、1.1mL）について〔容器材質：ガラス（一体型容器）〕、30℃ 75%RH 6ヵ月保存における安定性を検討した結果、各測定項目ともほとんど変化は認められず、安定であった。

(資生堂社内資料)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジンにより沈殿を生じることがある。

8. 電解質の濃度

該当しない

9. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品0.1mLに水を加えて20mLとし、その1mLに硫酸6mLを加え、水浴中で10分間加熱する。
冷後、カルバゾール^{注1)}試液0.1mLを加えて室温に放置するとき、液は赤紫色を呈する。
- (2) 本品0.1mLに水を加えて1mLとし、塩化セチルピリジニウム一水和物^{注2)}溶液（1→20）
2～3滴を加えるとき、白色の沈殿を生じる。
- (3) 本品0.2mLにエタノール（95）1mLを加えたときに生じる沈殿をアセトン2mLで洗浄した後、乾燥（減圧、酸化リン（V）、60℃、4時間）し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数3400 cm^{-1} 、1610 cm^{-1} 、1405 cm^{-1} 及び1040 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

12. 製剤中の有効成分の定量法

本品0.5mLに対応する質量を精密に量り、0.2mol/L塩化ナトリウム溶液^{注3)}を加えて正確に100mLとした液を試料溶液とする。この試料溶液1.0mLを正確に試験管にとり、氷水中で冷却しながら0.953g/dL四ホウ酸ナトリウム十水和物の硫酸溶液5mLを加えて混和し、水浴中で10分間加熱した後、直ちに氷冷し、カルバゾール試液0.2mLを加えて混和し、再び水浴中で15分間加熱し、冷後、試料溶液とする。別に、0.2mol/L塩化ナトリウム溶液1.0mLをとり、同様に操作して得た液を対照液として、層長1cm、波長530nmで吸光度を測定する。また検量線標準溶液として、D-グルクロノラクトン標準品^{注4)}を精密に量り、0.2mol/L塩化ナトリウム溶液を加えて溶かし、1mL中にD-グルクロノラクトン10、20、30及び40 μg を含む溶液を調製し、それぞれの溶液について同様に操作した後、層長1cm、波長530nmで吸光度を測定する。吸光度を縦軸に、対応するD-グルクロノラクトン濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を横軸にとり検量

線を作成する。検量線から得られた試料溶液のD-グルクロノラクトン濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) に係数 1.102 を乗じた値をグルクロン酸濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) とし、次式により本品中のヒアルロン酸ナトリウム濃度 (w/v%) を求める。

$$\text{ヒアルロン酸ナトリウム濃度 (w/v\%)} = \frac{A \times \text{比重}}{\text{採取量 (g)} \times 48.38}$$

A : 試料溶液中のグルクロン酸濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

比重 : 比重及び密度測定法第 4 法により求める

注 1) カルバズール $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$: 167.21 [JIS K8258, 1 級]

カルバズール試液 : カルバズール 0.125g にエタノール (95) を加えて溶かし、100mL とする。

注 2) 塩化セチルピリジニウム一水和物 $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{ClN} \cdot \text{H}_2\text{O}$

注 3) 0.2mol/L 塩化ナトリウム溶液

塩化ナトリウム 11.7g に水を加えて溶かし、1000mL とする。

注 4) D-グルクロノラクトン標準品 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

本品を乾燥したものは定量するとき、D-グルクロノラクトン ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) 99.0% 以上を含む。

13. 力 価

該当しない

14. 容器の材質

シリンジ : ガラス

プランジャーロッド : ポリスチレン

ゴムキャップ : ブチルゴム

ルアーロックアダプター : ポリカーボネート

15. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

白内障手術・眼内レンズ挿入術・全層角膜移植術における手術補助

2. 用法及び用量

白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常0.4～1.0mLを前房内へ注入する。また、眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。

白内障手術：通常0.1～0.6mLを前房内へ注入する。

眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常0.1～0.5mLを前房内へ注入する。また、眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。

全層角膜移植術：移植眼の角膜片を除去後に、通常0.1～0.5mLを前房内へ注入し、移植片角膜を本剤上に浮遊させて縫合を行う。また、提供眼の移植片角膜のコーティングに約0.1mL使用する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

比較試験を含む眼内レンズ挿入術341例（臨床効果判定例325例）及び全層角膜移植術49例（臨床効果判定例48例）についての臨床試験成績の概要は次のとおりである。

術式	手術の容易率 (%) (やや容易以上)	有用率 (%) (有用以上)
眼内レンズ挿入術	96.6 (314/325)	99.4 (323/325)
全層角膜移植術	93.8 (45/48)	100.0 (48/48)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

なし

2) 比較試験

3) 安全性試験

な し

4) 患者・病態別試験

な し

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

な し

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

グリコサミノグリカン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：前房、角膜

作用機序：1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液は、分子量約35万以上で網目構造が形成され始めて、本剤の分子量で力学的に飽和されて高い粘弾性を示し¹⁾、前房形成作用及び角膜内皮保護作用はその高い粘弾性に基づくものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 前房形成作用

< *in vitro* >

ウサギ摘出眼球の前房水を各種分子量の1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液で置換して500mg荷重下で前房深度を測定し、前房形成作用を検討したところ、その作用は分子量162万以上ではほぼ同等で、143万以下では有意に低下し、本剤の分子量で明らかな前房形成作用が認められた²⁾。

< ウサギ >

ウサギの前房水を各種分子量の1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液で置換し、角膜切開口からの流出状態を観察したところ、分子量149万以上で前房を形成し、本剤の分子量で明らかな前房形成作用が認められた²⁾。

2) 角膜内皮保護作用

< 機械的傷害に対する保護作用、*in vitro* >

ウサギの角膜内皮に各種分子量の1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液を滴下後、角膜内皮に重りのついた眼内レンズを載せて等速回転で傷害を与え、生体染色法により角膜内皮細胞傷害性を検討した。その結果、分子量の増加に伴い傷害率が低下し、分子量143万でほぼ一定になり、本剤の分子量で角膜内皮保護作用が認められた²⁾。

< 眼内レンズ挿入術における効果（ウサギ） >

ウサギに本剤を使用して、眼内レンズ挿入術（ECCE+PCL）を行ったところ、角膜内皮細胞の減少を抑制し、角膜内皮細胞の形態保持、術後の角膜厚の経過から角膜内皮保護作用が認められた。また、術前後で眼圧の有意な上昇は認められなかった。

<全層角膜移植術における効果（ウサギ）>

ウサギに本剤を使用して、自己角膜の回転移植法により、全層角膜移植術を行ったところ、角膜内皮細胞の減少を抑制し、角膜内皮保護作用が認められた³⁾。（対照には本剤の基剤である等張化リン酸緩衝液を使用）

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) 通常用量での血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸 収

参 考：ウサギ

1% ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム溶液0.2mLを前房水置換によってウサギ前房内に投与し、投与後経時的に前房内を生理食塩液で洗浄することにより残存している¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを回収してその放射能を測定したところ、0次に近い消失を示し、半減期は約12時間で、投与後24時間で17.6%、48時間で0.7%の残存率を示した⁴⁾。

4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

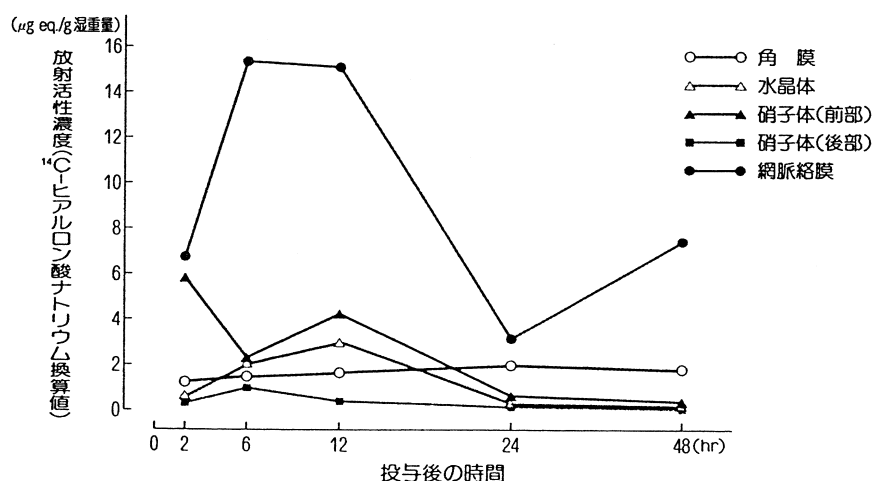
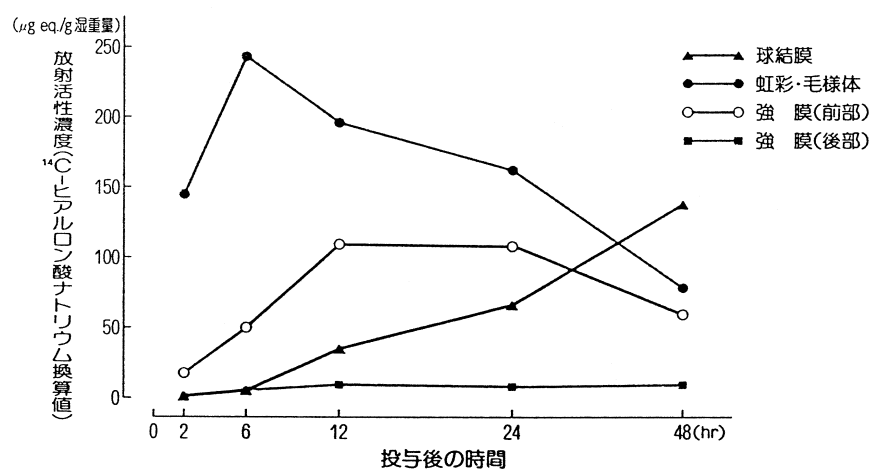
(5) その他の組織への移行性

1) 前房内投与後の組織内濃度 (参考: ウサギ)

1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム溶液0.2mLを前房水置換によりウサギ前房内に投与し、放射能濃度を測定した試験では、眼内分布及び各組織内濃度の時間的推移は次のとおりであった。

虹彩・毛様体、次いで前部強膜に高い放射能が認められ、虹彩・毛様体では投与6時間後で、前部強膜では12時間後で穏やかなピークを示した。角膜、水晶体、後部強膜及び硝子体ではいずれの時間においても放射能は低い値であった⁴⁾。

前房内投与後の眼部組織内濃度



2) 眼部オートラジオグラフィー (参考: ウサギ)

1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム溶液0.2mLを前房水置換によりウサギ前房内に投与し、眼組織内分布をオートラジオグラフィーで検討したところ、投与部位である前房内の放射能は投与2及び6時間後では高かったものの24時間後では低下し、48時間後ではほとんど認められなかった。投与部位以外の組織分布は前房隅角近位の組織に限局され、強膜及び角膜(前房近辺を除く)、後房、水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜には全期間を通して放射能は認められなかった⁵⁾。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

参 考 : ウサギ

非標識あるいは¹⁴C標識の1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液0.2mLを前房水置換によりウサギ前房内に投与し、投与後経時的に前房内から¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを回収してその分子量分布を測定したところ、前房内のヒアルロン酸ナトリウムの分子量分布は投与前のヒアルロン酸ナトリウムのそれと基本的には変わらないが、時間の経過とともに低分子部分の割合が少なくなった。このことより、低分子部分が前房内からより速く消失し、前房内でヒアルロン酸ナトリウムの低分子化は起きないと考えられた⁴⁾。

(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

参 考：ウサギ

1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム溶液0.2mLを前房水置換によりウサギ前房内に投与し、投与後の呼気、尿及び糞中排泄率を測定したところ、投与後48時間までの投与量に対する累積排泄率は呼気41.1%、尿中3.5%、糞中0.9%であった⁴⁾。

(2) 排 泄 率

(1) 排泄部位の項参照

(3) 排泄速度

(1) 排泄部位の項参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

本剤の成分又は蛋白系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・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・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

- (1) 注意深く、ゆっくりと注入すること。
- (2) 過量に注入しないこと。[術後の眼圧上昇の原因となる可能性がある。]
- (3) 超音波乳化吸引術を行う前に吸引灌流を行い、水晶体と本剤との間に灌流液で満たした空間を作ること。[空間が不十分なまま超音波乳化吸引を行うとチップの閉塞により、灌流不全となり角膜熱傷を起こすことがある。]
- (4) 特に手術直後は、注意深く眼圧を観察すること。もし眼圧上昇があらわれた場合は適切な処置を行うこと。
- (5) 手術後、できるだけ洗浄等により本剤を除去することが望ましい。

7. 相互作用

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

眼内レンズ挿入術341例中眼圧上昇が12例（3.52%）に認められたが、いずれも一過性で眼圧降下剤の投与で速やかに回復した。また、全層角膜移植術49例では副作用は認められなかった（承認時）。

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

＜ヒアルロン酸ナトリウム製剤 再審査結果（平成6年3月公表）＞

	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	眼圧上昇	炎症反応、嚢胞様黄斑浮腫、角膜浮腫、角膜混濁、前房出血、虹彩新生血管、虹彩後癒着、結膜癒着不全、散瞳、水晶体混濁、浅前房、疼痛、霧視、かゆみ
その他	眼内レンズ表面の混濁	

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	症 例 数 (%)		
	眼内レンズ挿入術	全層角膜移植術	
総 症 例 数	341例	49例	
副作用発現症例数	12例 (3.52%)	0例	
副 作 用 内 容	一過性の眼圧上昇	12例 (3.52%)	—

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分又は蛋白系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) 投与経路：本剤は眼科用剤として、用法・用量にしたがって使用し、血管内へは投与しないこと。
- (2) 使用時：1) 本剤は冷所に保存するので、使用に先立って室温に30分以上保つことが望ましい。
- 2) 本剤の主成分であるヒアルロン酸ナトリウムは、ベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクロルヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。
- 3) 本剤の開封後の使用は1回限りとし、残液は容器とともに廃棄すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ヒアルロン酸ナトリウムの一般薬理について、100、20、1、0.05mg/kgの皮下投与により検討した。なお、試験により適宜、静脈内投与、点眼投与及び*in vitro*適用を用いた。

(1) 中枢神経系に対する作用（マウス、ラット、ウサギ）

ヒアルロン酸ナトリウムは一般症状、自発運動量、催眠延長作用、協調運動、抗痙攣作用、筋弛緩作用、正向反射、条件回避反応、脊髄反射、鎮痛・抗炎症作用及び体温にほとんど影響を及ぼさなかった。100mg/kgの皮下投与（ウサギ）により慢性自発脳波において5例中2例で新皮質に高振幅徐波成分の増加傾向が、更に海馬では α 波の減少傾向と不規則な θ 波の有意な増加が認められたが、臨床常用量の約1000倍での影響であった⁶⁾。

(2) 呼吸・循環器系に対する作用（ラット、ウサギ、カエル）

ヒアルロン酸ナトリウムの皮下投与による呼吸、血圧、心電図及び血流量に及ぼす影響並びに*in vitro*適用による摘出心臓、摘出心房及び末梢血管に及ぼす影響を検討したが、すべての試験で影響は認められなかった。静脈内投与の場合には、20mg/kg以上で呼吸及び血圧に、10mg/kgで心電図に、0.2%濃度以上で末梢血管標本に影響が認められたが、これらはいずれもヒアルロン酸ナトリウムの高粘稠性に起因する変化と考えられた⁷⁾。

(3) 自律神経系及び末梢神経系に対する作用（マウス、ラット、モルモット、ウサギ）

ヒアルロン酸ナトリウムの自律神経系に対する作用を腸管（*in vitro*）、子宮（*in vitro*）、皮下投与による炭末輸送能に及ぼす影響で、末梢神経系に対する作用を横隔膜神経筋（*in vitro*）、皮下及び静脈内投与による坐骨神経-腓骨筋、皮下投与による交感神経節に及ぼす影響で検討した。その結果、100mg/kg以下の皮下投与、20mg/kg以下の静脈内投与、*in vitro*における 2×10^{-4} g/mL以下の濃度ではすべての試験で影響は認められなかった⁸⁾。

(4) 視覚系及びその他の系に対する作用（ウサギ、ラット）

ヒアルロン酸ナトリウムの対光反射、局所麻酔作用、瞳孔径、眼底像及び網膜電位等の視覚系に及ぼす影響並びに肝機能、腎機能、血液凝固及び線溶能に及ぼす影響について検討したが、100mg/kg以下の皮下投与並びに1%濃度以下の点眼では、すべての試験で影響は認められなかった^{9,10)}。

2. 毒 性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀、mg/kg^{11, 12)}

投与経路	動物種	マウス		ラット		イヌ	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口		>500	>500	>200	>200	—	—
皮下		>600	>600	>300	>300	>50	>50
腹腔内		>600	>600	—	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて13週間の反復皮下投与と4週間の回復試験を実施した。その結果、ラットの25mg/kg、イヌの10mg/kg投与群ではヒアルロン酸ナトリウム溶液の残留によると考えられる投与部位の硬結及び浮腫以外に変化は認められず、無毒性量はラットでは25mg/kg、イヌでは10mg/kgと推定された^{13, 14)}。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠初期、器官形成期、周産期・授乳期投与試験並びにウサギの器官形成期投与試験において、ヒアルロン酸ナトリウム溶液を皮下投与したところ、いずれの投与群でも影響はみられず、母体、胎児及び出生児に対する無毒性量は50mg/kgと推定された^{15~18)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモット及びウサギを用いてヒアルロン酸ナトリウムの全身・皮膚アナフィラキシー反応、角膜反応、沈降反応、凝集反応を、マウスを用いて皮膚アナフィラキシー反応を調べたところ、抗原性は認められなかった^{19, 20)}。

2) 皮膚感作性

モルモットを用いてMaximization testを行ったところ、皮膚感作性は認められなかった²¹⁾。

3) 眼毒性

① 点眼試験

ウサギに1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液0.1mLを1日5回、連続7日間点眼投与した。その結果、生理食塩液群に比較して平均瞬目回数及び結膜に対する刺激症状が若干高い傾向にあったが、これらは被験溶液の粘性によるものと考えられ、いずれも一過性であった²²⁾。

② 前房内投与試験

ウサギの前房水を本剤0.2mLで単回及び3週間間隔で3回置換し、眼刺激症状、前眼部所見、角膜厚、眼圧等を検討した。その結果、結膜充血、虹彩充血、角膜厚の軽度の増減、投与3時間後に眼圧の上昇などが認められたが、いずれも軽度ないし一過性であった。

サルの前房水を本剤0.15mLで単回置換した試験では、前房内に少数の細胞及び眼圧の上昇がみられたが、いずれも軽度かつ一過性であった^{23~25)}。

③ 硝子体注入試験

ウサギの硝子体内に本剤0.1mLを注入し、7日間にわたり網膜電位図、眼底、細隙灯顕微鏡検査等を実施したところ、網膜に何ら影響は認められなかった²⁶⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年

外箱に表示の使用期限内に使用すること（使用期限内であっても、開封後は速やかに使用すること）。

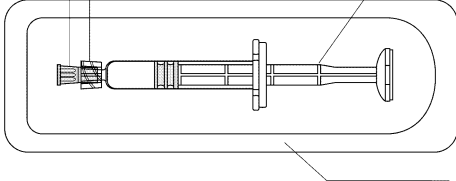
2. 貯法・保存条件

- (1) 凍結を避け、冷所に保存すること。
- (2) 外箱開封後は、遮光して保存すること。

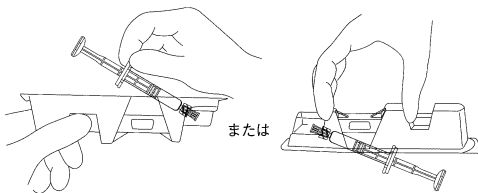
3. 薬剤取扱い上の注意点

< 使用法 >

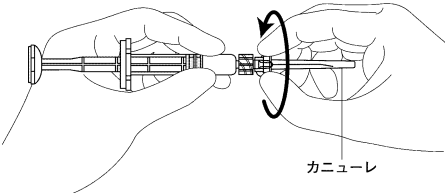
製品仕様



1 シールをはがしてケースから注射器を取り出し^{注1}、滅菌した場所に置く。 2 ゴムキャップの先端をつまみ、ゆっくりねじるようにして取り外し、適当なカニューレを最後まで確実にねじ込んで使用する。^{注2}



注1) 右図の方法で取り出す場合は、ケースに刻み込まれている▲印の部分を図のように両側から軽くはさむように押さえてください。



注2) ①液漏れ及び気泡混入防止のため、セッティングの際、プランジャーロッドやルアーロックアダプターにふれないようにしてください。
②カニューレ脱落防止のため、ルアーロック式のカニューレをご使用ください。

4. 承認条件

なし

5. 包装

注射器入り 0.5mL×1筒

注射器入り 0.6mL×1筒

注射器入り 1.1mL×1筒

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オペガン0.6眼粘弾剤1%、オペガン1.1眼粘弾剤1%、オペガンハイ0.7眼粘弾剤1%、オペガンハイ0.85眼粘弾剤1%、オペリードHV0.85眼粘弾剤1%、ヒーロン、ヒーロン0.6等

同効薬：ヒアルロン酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸ナトリウム

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

オペリード0.5眼粘弾剤1%：2007年9月14日

オペリード0.6眼粘弾剤1%：2007年9月14日

オペリード1.1眼粘弾剤1%：2007年9月14日

承認番号

オペリード0.5眼粘弾剤1%：21900AMX01514000

オペリード0.6眼粘弾剤1%：21900AMX01516000

オペリード1.1眼粘弾剤1%：21900AMX01517000

9. 薬価基準収載年月日

オペリード0.5眼粘弾剤1%：2007年12月21日

オペリード0.6眼粘弾剤1%：2007年12月21日

オペリード1.1眼粘弾剤1%：2007年12月21日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2000年7月12日

下線部の効能・効果、用法・用量を追加

【効能・効果】

白内障手術・眼内レンズ挿入術・全層角膜移植術における手術補助

【用法・用量】

白内障手術・眼内レンズ挿入術を連続して施行する場合には、通常0.4～1.0mLを前房内へ注入する。また、眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。ただし、白内障手術又は眼内レンズ挿入術のみを施行する場合には、以下のとおりとする。

白内障手術：通常0.1～0.6mLを前房内へ注入する。

眼内レンズ挿入術：眼内レンズ挿入前に、通常0.1～0.5mLを前房内へ注入する。また、眼内レンズのコーティングに約0.1mL使用する。

全層角膜移植術：移植眼の角膜片を除去後に、通常0.1～0.5mLを前房内へ注入し、移植片角膜を本剤上に浮遊させて縫合を行う。また、提供眼の移植片角膜のコーティングに約0.1mL使用する。

11. 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

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

オペリード0.5眼粘弾剤1%：1319720Q2063

オペリード0.6眼粘弾剤1%：1319720Q7120

オペリード1.1眼粘弾剤1%：1319720Q9050

15. 保険給付上の注意

0.5mL製剤、0.6mL製剤

な し

1.1mL製剤

保険適用上の取扱い

本製剤は、連続して行われる白内障手術及び眼内レンズ挿入術に伴って使用される場合に限り算定できるものであること。

(平成15年7月4日付 保医発第0704001号 厚生労働省保険局医療課長通知)

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Yanaki, T. et al. : Biopolymers, **30**, 415, 1990.
- 2) 小原 健男 他 : あたらしい眼科, **8**, 629, 1991.
- 3) 小原 健男 他 : 日本眼科紀要, **40**, 896, 1989.
- 4) 岩田 佑平 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 309, 1991.
- 5) 堀 勝行 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 327, 1991.
- 6) 松田 宏三 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 257, 1991.
- 7) 松田 宏三 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 273, 1991.
- 8) 松田 宏三 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 283, 1991.
- 9) 松田 宏三 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 295, 1991.
- 10) 五十嵐 功 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 303, 1991.
- 11) 脇坂 美国 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 7, 1991.
- 12) 森田 晴夫 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 13, 1991.
- 13) 森田 晴夫 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 19, 1991.
- 14) 森田 晴夫 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1) 53, 1991.
- 15) 田中 千晶 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 81, 1991.
- 16) 田中 千晶 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 93, 1991.
- 17) 和田 和義 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 111, 1991.
- 18) 太田 亮 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 121, 1991.
- 19) 板垣 宏 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 137, 1991.
- 20) 亀地 礼子 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 159, 1991.
- 21) 市川 秀之 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 153, 1991.
- 22) 小林 敏明 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 203, 1991.
- 23) 白鳥 耕也 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 225, 1991.
- 24) 白鳥 耕也 他 : 薬理と治療, **19** (Suppl. 1), 237, 1991.
- 25) 澤 充 他 : 日本眼科学会雑誌, **97**, 448, 1993.
- 26) 田中 稔 他 : あたらしい眼科, **8**, 655, 1991.

2. その他の参考文献

- 戸張 幾生 他：薬理と治療，**19**，519，1991.
深道 義尚 他：眼科臨床医報，**85**，2334，1991.
増田寛次郎 他：薬理と治療，**19**，1047，1991.
臼井 正彦 他：薬理と治療，**19**，1059，1991.
崎元 卓 他：薬理と治療，**19**，1079，1991.
高塚 忠宏 他：IOL，**6**，48，1992.

3. 文献請求先

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号
TEL ☎ 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577
受付時間 9：00～17：30（土、日、祝日を除く）

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

XIII. 備 考

その他の関連資料