

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 2008 に準拠して作成

眼科手術補助剤	
オペガンハイ[®] 0.4 眼粘弾剤1% オペガンハイ[®] 0.6 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%	
OPEGAN Hi[®] 0.4 OPEGAN Hi[®] 0.6 OPEGAN Hi[®] 0.7 OPEGAN Hi[®] 0.85	
精製ヒアルロン酸ナトリウム	

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	オペガンハイ0.4 眼粘弾剤1% :1筒(0.4mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 4mg 含有 オペガンハイ0.6 眼粘弾剤1% :1筒(0.6mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 6mg 含有 オペガンハイ0.7 眼粘弾剤1% :1筒(0.7mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 7mg 含有 オペガンハイ0.85 眼粘弾剤1% :1筒(0.85mL)中 日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 8.5mg 含有			
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		製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	発売年月日
	オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1%	2010年7月15日	2010年11月19日	2011年1月24日
	オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1%			
	オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%	2007年8月6日 (販売名変更)	2007年12月21日 (販売名変更)	1995年8月1日
	オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%			1999年7月21日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 生化学工業株式会社 発売元 : 参天製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問合せ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL : 0120-921-0839 06-6321-7056 受付時間 : 9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical/admin/A300.jsp			

本IFは2014年4月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.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新たなIF記載要領が策定された。

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判、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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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、今後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。

(2008年9月)

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
2. 一般名 ----- 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
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
2. 製剤の組成 ----- 4
3. 注射剤の調製法 ----- 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ----- 4
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. 生物学的試験法 ----- 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ----- 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 ----- 5
11. 力価 ----- 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 ----- 5
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 --- 5
14. その他 ----- 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ----- 6
2. 用法及び用量 ----- 6
3. 臨床成績 ----- 6

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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 10
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 10
3. 吸収 ----- 11
4. 分布 ----- 11
5. 代謝 ----- 12
6. 排泄 ----- 12
7. 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 ----- 14
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 14
4. 用法・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 ----- 15
8. 副作用 ----- 15
9. 高齢者への投与 ----- 17
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 17
11. 小児等への投与 ----- 17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 17
13. 過量投与 ----- 17
14. 適用上の注意 ----- 17
15. その他の注意 ----- 17
16. その他 ----- 17

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 18
2. 毒性試験 ----- 18

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分 -----	20
2.有効期間又は使用期限 -----	20
3.貯法・保存条件 -----	20
4.薬剤取扱い上の注意点 -----	20
5.承認条件 -----	20
6.包装 -----	20
7.容器の材質 -----	20
8.同一成分・同効薬 -----	21
9.国際誕生年月日 -----	21
10.製造・輸入承認年月日及び承認番号 -----	21
11.薬価基準収載年月日 -----	21
12.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 -----	21
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 -----	21
14.再審査期間 -----	21
15.投薬期間制限医薬品に関する情報 -----	21
16.各種コード -----	21
17.保険給付上の注意 -----	21

X I. 文献

1.引用文献 -----	22
2.その他の参考文献 -----	22

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況 -----	23
--------------------	----

X III. 備考

1.その他の関連資料 -----	24
------------------	----

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の眼科領域への適用は、1977年 Millerらにより初めて試みられた。眼内レンズ挿入時にヒアルロン酸を前房内に注入しておくこと、前房深度を維持し、硝子体脱出を防止し、虹彩を定位置に抑え手術を容易にするばかりでなく、角膜内皮細胞を機械的侵襲から防護し、手術創の治癒を促進すると報告された。

本剤の有効成分は生化学工業(株)で開発されたヒアルロン酸ナトリウムで、新鮮な鶏冠から抽出し、高純度に精製され、特有の粘弾性、保水性並びに潤滑作用を有する。

生化学工業(株)と参天製薬(株)は前眼部手術時の眼組織の保護を目的とする眼科手術補助剤としてオペガンを開発し、「眼内レンズ挿入術、全層角膜移植術における手術補助」として有用性が認められたことから、1986年に承認を得て発売した。オペガンは前眼部手術時における眼組織保護において高い有用性が認められていることから広く臨床に使用されているが、前眼部手術時における術者の粘弾性物質の選択を広げる観点から眼内空間の保持能力をさらに高める製剤の開発に着手し、オペガンよりもヒアルロン酸ナトリウムの分子量を高めたオペガンハイ「0.7mL」容量の製品化を行い、1995年2月承認が得られ発売に至った。

さらに1999年3月に「白内障手術における手術補助」の効能・効果、用法・用量の追加及び「0.85mL」容量が承認された。

2007年12月、オペガンハイは「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について(平成16年6月2日付薬食発第0602009号)」に基づき、販売名をオペガンハイ 0.7眼粘弾剤1%及びオペガンハイ 0.85眼粘弾剤1%に変更した。

2011年1月、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について(平成18年3月10日付医政発第0310001号)」に基づき、「0.4mL」「0.6mL」容量を発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

平均分子量150万～390万の精製ヒアルロン酸ナトリウムを用いた0.4mL、0.6mL、0.7mL、0.85mL容量の製剤である。

1. 眼内空間を保持し、前眼部手術を容易にする(ウサギ)。
高い粘弾性を有することにより眼内組織を押し広げ、手術操作の空間を保ち、前眼部手術を容易にする。
2. 術中、機械的侵襲から眼内組織を保護する(ウサギ)。
角膜内皮、虹彩、水晶体囊などの眼内組織を被覆し、手術器具、眼内レンズなどによる機械的侵襲から眼内組織を保護する。
3. 容器はセッティングが容易なシリンジタイプである。
セッティング操作が少なく、手術中の緊急時もすばやく対応できる。
4. 主な副作用は眼圧上昇である。

Ⅱ. 名称に関する項目

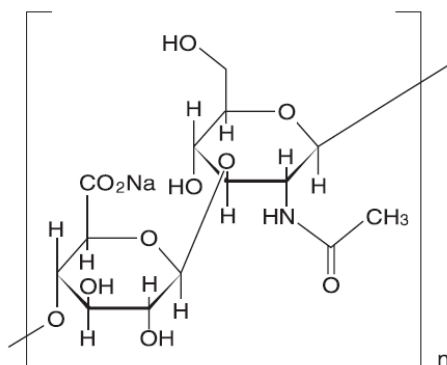
1. 販売名

- (1) 和名：オペガンハイ[®] 0.4 眼粘弾剤 1%
 オペガンハイ[®] 0.6 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%
- (2) 洋名：OPEGAN Hi[®] 0.4、OPEGAN Hi[®] 0.6
 OPEGAN Hi[®] 0.7、OPEGAN Hi[®] 0.85
- (3) 名称の由来：眼科手術に用いる薬剤であることから operation (手術) と gan (眼)、さらに high molecular weight (高分子量) より命名された。

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 150 万～390 万

5. 化学名 (命名法)

[→3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranosyluronic acid-(1→]_n (IUPAC による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

9067-32-7

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

測定温度：20±5℃

溶 媒	本品 1g を溶解する のに要する溶媒量	日局の 溶解性表現
水	30mL	やや溶けにくい
エタノール	1000mL 以上	ほとんど溶けない
アセトン	1000mL 以上	ほとんど溶けない
エーテル	1000mL 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 : 25.0 ~ 55.0dL/g (乾燥物に換算)

分子量 : 平均分子量 150 万~390 万

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。

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。

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 : 水性注射剤

規格 : オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1% :

1 筒 (0.4mL) 中

日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 4mg 含有

オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1% :

1 筒 (0.6mL) 中

日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 6mg 含有

オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1% :

1 筒 (0.7mL) 中

日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 7mg 含有

オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1% :

1 筒 (0.85mL) 中

日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム 8.5mg 含有

直接容器 : ガラスシリンジ

性状 : 無色澄明の粘稠な溶液で、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

pH : 7.0~7.5

浸透圧比 : 0.9~1.3 (生理食塩液に対する比)

極限粘度 : 25~45dL/g

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「1-(1) 剤形の区別、規格及び性状」の項参照

(2) 添加物

添加物として塩化ナトリウム (等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム (緩衝剤)、リン酸水素ナトリウム水和物 (緩衝剤) を含有する。

(3) 電解質の濃度

Na : 145mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

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。

<理由>

本剤は無菌製剤であり開封後は細菌汚染の可能性があるため。

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

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1% オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1%	23℃ 遮光	6 ヶ月	最終包装 製品	極限粘度に僅かな低下 傾向（規格内）を認め た。その他の項目は変 化なし。
	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%	23℃ 遮光	6 ヶ月	最終包装 製品	極限粘度に僅かな低下 傾向（規格内）を認め た。その他の項目は変 化なし。
長期保存 試験	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%	8℃ 遮光	36 ヶ月	最終包装 製品	極限粘度に僅かな低下 傾向（規格内）を認め た。その他の項目は変 化なし。

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）

眼科手術時に使用される可能性のある消毒薬との配合変化につ
いて、外観、pH、浸透圧比及び粘度について配合前後及び配合後
24 時間迄の変化を試験した。その結果、ポビドンヨード（イソジ
ン）、クロルヘキシジン（ヒビテン）と配合すると混濁が認めら
れた。また、ベンザルコニウム塩化物等の第 4 級アンモニウム塩
により沈殿を生じることがある。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

(1)カルバゾールー硫酸法による D-グルクロン酸の呈色反応
(2)酵素分解後の N-アセチル-D-グルコサミンの呈色反応

10. 製剤中の有効成分の
定量法

カルバゾールー硫酸法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある
夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な
容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

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0.2～0.75mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして2～7.5mg）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（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして約1mg）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0.1～0.4mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1～4mg）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（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1～5mg）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（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして約1mg）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0.1～0.6mL（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1～6mg）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（精製ヒアルロン酸ナトリウムとして約1mg）使用する。

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：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

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

該当しない

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

ムコ多糖類

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：前眼房

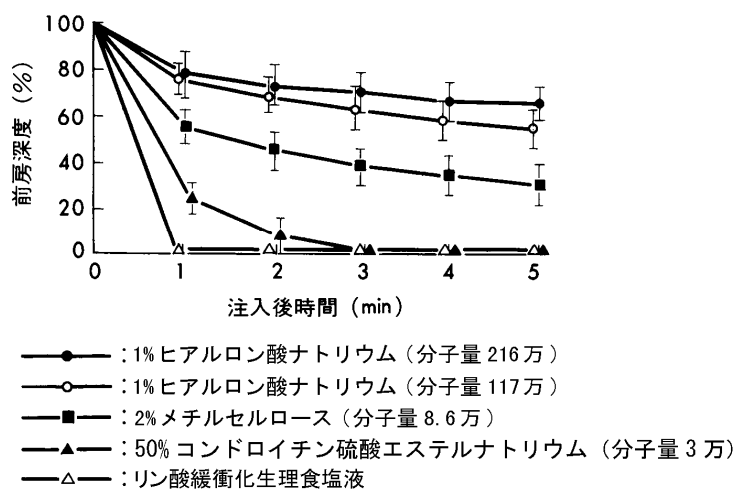
作用機序：ヒアルロン酸溶液が持つ高い粘弾性により、前房内の組織を押し広げ、前房深度を維持し、またその粘弾性により手術器具、眼内レンズ等による機械的侵襲から眼内組織を保護する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は前眼部手術に適用するとき、下記の作用により手術を容易にし、その予後を良好に保つ。

1) 前房深度の維持 (*in vitro*)

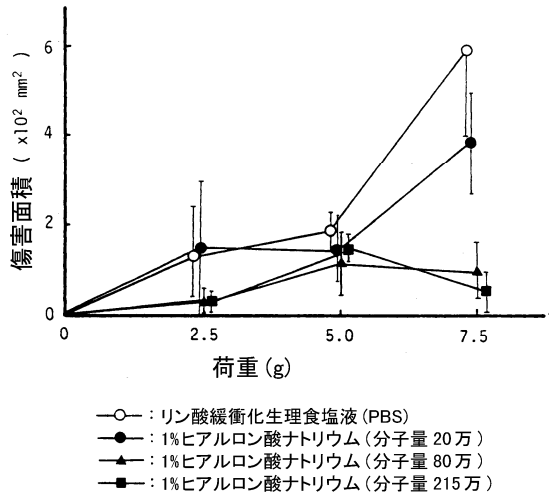
白色ウサギ摘出眼球に1%ヒアルロン酸ナトリウム（分子量216万）0.3mLで前房内置換した時、注入5分後に70%の前房深度を維持した^{1,2)}。



n=4 mean ± S.D.

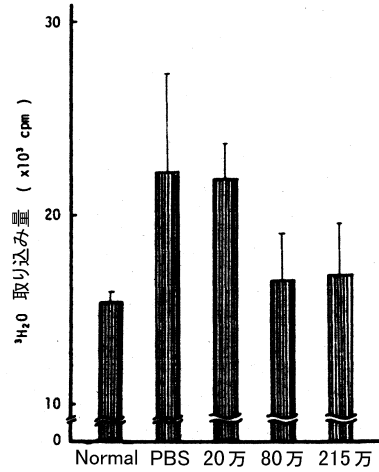
2) 眼内組織の保護 (*in vitro*)

ヒアルロン酸ナトリウム(分子量215万)で被覆した白色ウサギ摘出角膜内皮を眼内レンズの材質であるポリメチルメタクリレート (PMMA) のディスク表面で荷重をかけて傷つけた時、傷害された角膜内皮の面積はリン酸緩衝化生理食塩液で被覆した場合に比べ小さく、また角膜実質層への水の取り込み量は正常角膜と同程度であった³⁾。



○：リン酸緩衝化生理食塩液 (PBS)
 ●：1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 20万)
 ▲：1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 80万)
 ■：1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 215万)

n=4 mean ± S.D.

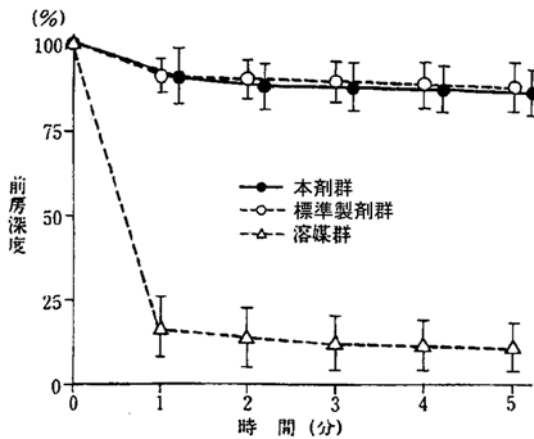


n=4 mean ± S.D.

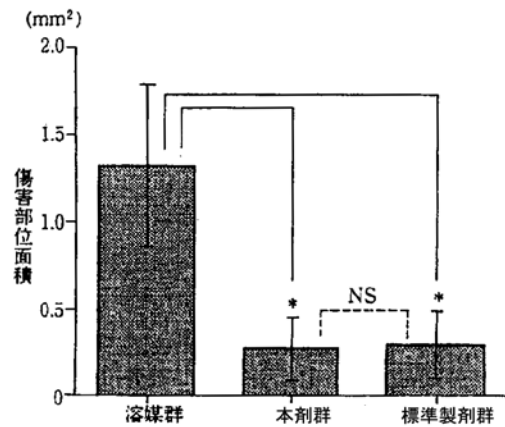
<生物学的同等性試験>

(in vitro)

白色ウサギ摘出眼球及び角膜を用いて本剤と標準製剤の前房深度維持能力と角膜内皮保護能力について検討した。摘出眼球に被験物質 0.3mL で前房内置換した時、注入 1、2、3、4、5 分後における本剤群と標準製剤群の前房深度に有意差は認められなかった。被験物質 0.2mL で被覆した摘出角膜内皮を PMMA チップで荷重をかけて傷つけた時、本剤群と標準製剤群の傷害部位面積に有意差は認められなかった。以上の結果より両剤の作用に有意な差はなく、生物学的同等性が確認された⁴⁾。



n=8 mean ± S.D.



* : P < 0.05 (Tukey の多重比較検定)

n=8 mean ± S.D.

(3) 作用発現時間・持続時間

<参考> VI-2-(2)-1参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

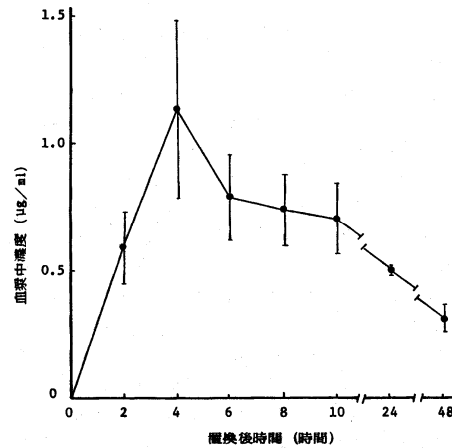
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

<参考：ウサギ>

白色ウサギに 1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム（分子量 60～120 万）で前房内置換した時、血中放射能濃度は置換後短時間で上昇し、4 時間後に最高に達した後徐々に減少した⁵⁾。



n=3 mean±S.D.

(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) コンパートメントモデル

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

<参考: *in vivo*、*in vitro*>

ゲルろ過法等 (*in vivo* 及び *in vitro*) により検討したが、ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 60~120 万)と NZW ウサギ血清蛋白との結合性は認められなかった⁶⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考: ウサギ>

NZW ウサギに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 60~120 万)1.0mg/kg を静脈内投与した時、大脳への分布は低かった⁷⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考: ラット>

妊娠ラットに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 60~120 万)34.25mg/kg を妊娠 18 日目に静脈内投与した。投与 24、72 時間後の胎仔への放射能の移行が認められた。胎仔の中樞神経系、肝、水晶体では胎仔血液より高い放射能が認められたが、胎仔血液は母体血液と同レベルであった⁸⁾。

(3) 乳汁中への移行性

<参考: ラット>

授乳期ラットに ¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 60~120 万)10mg/kg を静脈内投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 16 時間に投与直後の血漿中濃度の約 6% の最高濃度に到達した⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

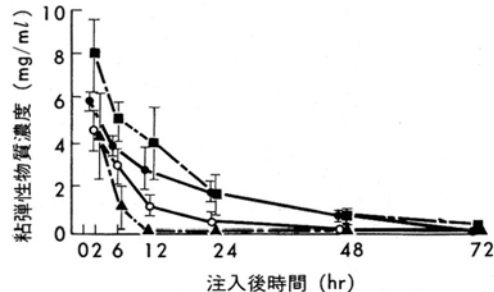
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

1) 前房内からの消失 (ウサギ)

白色ウサギに 1%ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 216 万) 0.20mL を前房内置換し、房水中濃度を経時的に測定した結果、72 時間以内に房水中から消失した¹⁾。

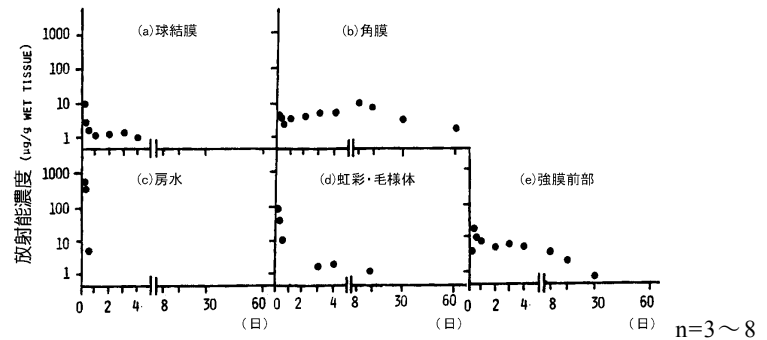


● : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 216万)
○ : 1%ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 117万)
■ : 2%メチルセルロース (分子量 8.6万)
▲ : 3.0%コンドロイチン硫酸エステルナトリウム (分子量 3万)

n=4 mean±S.D.

2) 眼組織内分布 (ウサギ)

NZW ウサギに 1% ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 60~120 万) 0.25mL を前房内置換し、各眼組織内の放射能濃度を経時的に測定した。房水、虹彩・毛様体、球結膜、前部強膜及び角膜に放射能が検出された。角膜における放射能濃度は置換後 2 時間目より 12 時間目まで減少し、その後 8 日目までにきわめてわずかずつであるが増加したのち、再び減少した。半減期は 452 時間であった¹⁰⁾。



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：ウサギ>

ウサギ前房内に注入されたヒアルロン酸ナトリウムの大部分は、前房内では低分子化されずにシュレム管を通して血中に移行する。また、一部は虹彩及び強角膜接合部を通過して排出され、その際に、これらの組織に存在するヒアルロニダーゼにより分解される^{11,12)} (72 時間以内に房水中から消失)¹⁾。血中に移行したヒアルロン酸ナトリウム及びその分解物は主に肝臓で代謝され低分子化されたのちヒアルロン酸のオリゴ糖や *N*-acetyl-D-glucosamine に分解され、一部は尿中に、大部分はさらに代謝を受け、最終的には CO_2 として呼気中に排出される⁷⁾。

(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

該当しない

(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) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

<参考：ウサギ>

NZW ウサギに ^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム（分子量 60～120 万）を 1.0mg/kg 静脈内単回投与し、呼気・尿・糞中への排泄量を検討した。ウサギにおける主排泄経路は呼気であった⁷⁾。

^{14}C -ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 60～120 万)をウサギに投与した際の呼気・尿・糞中への排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	採取時間	累積排泄率 (投与量に対する%)		
				呼気	尿	糞
ウサギ	静脈内	1.0	0-100 時間	約 63	約 20	約 0.5

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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（特に設定されていない）

2. 禁忌内容とその理由
（原則禁忌を含む）

〔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

<解説>

本剤の有効成分は鶏冠から抽出・精製された高純度のヒアルロン酸ナトリウムであるが、生体由来薬剤に対する一般的注意として記載。

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（特に設定されていない）

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（特に設定されていない）

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない（特に設定されていない）

6. 重要な基本的注意とその
理由及び処置方法

1. 重要な基本的注意

- 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。

<解説>

2) 術後の眼圧上昇を予防するため。

3) 超音波乳化吸引術を行う際の超音波チップからの発熱は、通常、灌流液によって冷却されている。しかし、核による超音波チップの閉塞などで灌流量が少なくなることがあり、この状態が長く続くと冷却に必要な灌流量が得られなくなる。その結果として生じる超音波チップの温度上昇や前房内に流れ込む灌流液の温度上昇が、角膜熱傷の原因と考えられている。一方、ヒアルロン酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸エステルナトリウム配合剤を使用することにより、超音波チップが閉塞し角膜熱傷が生じやすいことも報告されている。本剤は1%精製ヒアルロン酸ナトリウム製剤であるが、本剤での発現の可能性が完全に否定できないことから、厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡（平成14年8月12日付）により「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起することにした。なお、現在のところ、本剤使用における角膜熱傷の発現は報告さ

れていない。

5)オペガンの市販後調査（使用成績調査）において、本剤の術後洗浄除去の有無による副作用発現率に有意差は認められなかったが、洗浄なし群の発現率がわずかに高く、全調査症例の84.0%（3951/4702例）で術後本剤の洗浄除去が行われていたため。

背景因子		要因	評価例数	副作用発現		
				例数	件数	率(%)
洗浄	なし		751	15	15	2.00
	あり		3951	60	60	1.52
	未記載		0	0	0	

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない（特に設定されていない）

(2) 併用注意とその理由

該当しない（特に設定されていない）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない（特に設定されていない）

2) その他の副作用

次の副作用が報告されているので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を講じること。

分類	頻度	
	0.1%以上 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	

（新医薬品等の再審査結果平成5年度（その2）に基づく）

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度

<参考>

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ため、発現頻度については文献等^{13,14,15)}を参考に集計した。

調査症例数	17618 例
副作用発現症例数	440 例(2.497%)
副作用発現件数	465 件(2.639%)
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)
眼圧上昇	374(2.123)
炎症反応	12(0.068)
嚢胞様黄斑浮腫	8(0.045)
角膜浮腫	11(0.062)
角膜混濁	2(0.011)
前房出血	4(0.023)
虹彩新生血管	1(0.006)
虹彩後癒着	3(0.017)
結膜癒着不全	1(0.006)
散瞳	3(0.017)
水晶体混濁	1(0.006)
浅前房	1(0.006)
疼痛	2(0.011)
霧視	2(0.011)
かゆみ	1(0.006)
眼内レンズ表面の混濁	39(0.221)

臨床検査値異常

<参考>

オペガンの臨床試験においてオペガン使用群 604 例中臨床検査が実施された症例は 146 例で、オペガンに起因すると考えられる臨床検査値の異常は認められなかった。

(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

〔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

<解説>

本剤投与により過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、再投与もしないこと。

<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>該当しない（特に設定されていない）</p> <p><参考></p> <p>オペガンの使用成績調査の結果では年齢と副作用発現率との相関はなかった。</p>
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>該当しない（特に設定されていない）</p> <p><参考></p> <p>オペガンの使用成績調査では妊婦への使用例はなかった。</p>
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>該当しない（特に設定されていない）</p> <p><参考></p> <p>オペガンの使用成績調査では小児への投与は全層角膜移植術で8例報告されたが、問題となる症例はなかった。</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当しない（特に設定されていない）</p>
<p>13. 過量投与</p>	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>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）。</p>
<p>14. 適用上の注意</p>	<p>3. 適用上の注意</p> <p>1) 投与経路</p> <p>本剤は眼科用剤として、用法・用量にしたがって投与し、血管内へは投与しないこと。</p> <p>2) 投与時</p> <p>(1) 本剤は冷所に保存するので、投与に先立って室温に30分以上保つことが望ましい。</p> <p>(2) 本剤の主成分である精製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。</p> <p>(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。</p>
<p>15. その他の注意</p>	<p>該当しない（特に設定されていない）</p>
<p>16. その他</p>	<p>本品はカニューレ脱落防止のために、ルアーロック式の容器を採用しておりますので、ルアーロック用のカニューレを使用し、しっかり回して固定して下さい。</p>

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

ヒアルロン酸ナトリウム(分子量 60～120 万)についての一般薬理試験としてマウス、ラット、ウサギ、イヌ、モルモットを用い、一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、末梢神経系、肝・腎機能並びに血液について検討した。マウス、ラットへの腹腔内投与(400mg/kg)により投与直後にわずかな鎮静が観察された以外一般症状にはほとんど変化は認められなかった^{16,17)}。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

いずれの投与経路においても投与可能な最大量の本剤を投与したが、経口、皮下及び腹腔内投与では特記すべき異常は認められず、死亡例もなかった。ラットでは、皮下投与部位で肉芽組織の形成とマクロファージの出現が認められたが、これらの変化は未吸収の検体に対する生体反応と考えられた。また、雌1例で投与部皮膚の潰瘍と壊死、同部皮下に炎症性細胞浸潤ならびに脾臓に髄外造血が認められた。イヌでの皮下投与においては摂餌量の減少及び物理的作用によると考えられる投与部位での脱毛、皮下の出血及び線維化が1例に認められた^{18,19)}。

LD₅₀ (mg/kg)

動物種		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	>500	>2000	>2000
	雌	>500	>2000	>2000
イヌ	雄	—	>500	—

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける本剤の無毒性量は、13週間反復皮下投与で雌雄共に40mg/kg/日以上であった。中毒症状及び死亡は観察されなかったが、20mg/kg/日以上では雌雄共に投与部位に軟性の腫瘍が認められ、内部には無色、淡褐色または淡赤色の粘稠液または膠様物が貯留していたが、4週間の休薬期間により減少した。光学顕微鏡検査では雌で10mg/kg/日以上、雄で20mg/kg/日以上で投与部位の皮下組織にcyst形成が認められ、休薬期間により軽減し回復の傾向がみられた。40mg/kg/日では雄で体重の増加が認められた²⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた皮下投与(10～40mg/kg/日)による妊娠初期投与試験及び器官形成期投与試験において、本剤の無影響量は40mg/kg/日であった。親動物の一般毒性、生殖能力及び胚・胎児及び出産児に対する影響は認められなかった^{21,22)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー反応、受動皮膚アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集反応のいずれにおいても陰性であり、本剤の抗原性は認められなかった²³⁾。

2) 変異原性

培養細胞を用いた染色体異常試験において本剤の変異原性は認められなかった²⁴⁾。

3) 眼毒性

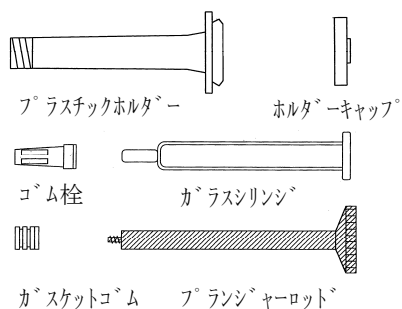
本剤で白色ウサギ前房内置換後、Draize 法、房水中の蛋白濃度及びヒアルロン酸ナトリウム濃度において対照群との差は認められず、前眼部病理組織学的検査においても特記すべき所見は認められなかった²⁵⁾。眼圧に関しては6時間後に一過性の眼圧上昇が観察されたが、24時間で正常値に回復した²⁶⁾。

4) 眼粘膜刺激性

JW 系ウサギ（本剤を1回150 μ L、1時間間隔1日5回点眼を7日間）を用いた試験において、Draize 法の評点はすべて0であり、眼刺激性は認められなかった²⁷⁾。

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
3. 貯法・保存条件	遮光、2～8℃保存（凍結を避けること）
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1)薬局での取り扱いについて</p> <p>本剤は冷所に保存するので、投与に先立って室温に30分以上保つことが望ましい。</p> <p>ブリスター包装内は滅菌済みのため、使用直前に開封すること。開封後は速やかに使用すること。</p> <p>ブリスター包装が開封していたり、破損している場合、使用しないこと。</p> <p>(2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）</p> <p>該当しない</p>
5. 承認条件	該当しない
6. 包装	<p>オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1% ： 0.4mL×1 筒</p> <p>オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1% ： 0.6mL×1 筒</p> <p>オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1% ： 0.7mL×1 筒</p> <p>オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1% ： 0.85mL×1 筒</p>
7. 容器の材質	<p>プラスチックホルダー ： ポリカーボネート</p> <p>ホルダーキャップ ： ポリプロピレン</p> <p>ゴム栓 ： ブチルゴム</p> <p>ガラスシリンジ ： ガラス</p> <p>ガスケットゴム ： ブチルゴム</p> <p>フランジヤード ： ポリスチレン</p> <p>ラベル ： ポリプロピレン</p> <p>箱 ： 紙</p> <p>ブリスター容器 ： ポリエチレンテレフタレート</p> <p>タイバックシート ： ポリエチレン</p>



8. 同一成分・同効薬 同一成分：ヒアレイン点眼液 0.1%・0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.1%・0.3%、オペガン 0.6・1.1 眼粘弾剤 1%、ヒéron 0.4・0.6・0.85 眼粘弾剤 1%
同効薬：なし
9. 国際誕生年月日 不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名		製造販売承認年月日	承認番号
オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1%		2010 年 7 月 15 日	22200AMX00724000
オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1%			22200AMX00725000
オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%		2007 年 8 月 6 日	21900AMX01106000
オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%			21900AMX01109000
旧販売名	オペガンハイ*	1995 年 2 月 15 日	20700AMZ00347000

*0.7mL、0.85mL 包装のみ

11. 薬価基準収載年月日

販売名		薬価基準収載年月日
オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1%		2010 年 11 月 19 日
オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1%		
オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%		2007 年 12 月 21 日
オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%		
旧販売名	オペガンハイ (0.7mL 包装)	1995 年 7 月 7 日
	オペガンハイ (0.85mL 包装)	1999 年 7 月 9 日

12. 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 1999 年 3 月 8 日「白内障手術における手術補助」の効能・効果、用法・用量が追加承認された。
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

販売名	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
オペガンハイ 0.4 眼粘弾剤 1%	120036201	1319720Q1105	622003601
オペガンハイ 0.6 眼粘弾剤 1%	120037901	1319720Q7154	622003701
オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%	102184401	1319720Q6077	620006396
オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%	102195001	1319720Q8134	620006397

17. 保険給付上の注意
オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%の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 11 年 7 月 9 日付保険発第 102 号厚生省保険局医療課長通知)

X I . 文 献

1. 引用文献

1. 宮内聡：眼科手術 1,123(1988) 【52676】
2. Miyauchi S. et al. : J. Ocul. Pharmacol. 2,267(1986) 【52657】
3. Miyauchi S. et al. : Curr.Eye Res. 3,1063(1984) 【52659】
4. 宮内聡他：薬理と治療 24,2383(1996) 【52726】
5. 宮内聡他：ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)ウサギ前房内置換後の血中への移行 社内資料 【52731】
6. 富永明宏他：ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)と血清たん白との結合性 社内資料 【52732】
7. 坂本崇他：応用薬理 28,421(1984) 【52688】
8. 江角凱夫他：応用薬理 28,433(1984) 【52733】
9. 水野祥二他：ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)の乳汁中への移行 社内資料 【52730】
10. 松本順三他：日本眼科紀要 36,412(1985) 【52679】
11. Miyauchi S. et al. : Curr.Eye Res. 3,611(1984) 【52681】
12. Iwata S. et al. : Jpn.J.Ophthalmol. 29,187(1985) 【52682】
13. 清水公也他：新薬と臨床 45,519(1996) 【52690】
14. 清水公也他：新薬と臨床 45,539(1996) 【52691】
15. 平成5年度新医薬品等の副作用のまとめ 医薬品副作用情報別冊（平成7年3月厚生省薬務局） 【52737】
16. 宮崎匡輔他：応用薬理 28,1137(1984) 【52685】
17. 坂本崇他：ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)の血液凝固、線溶、血栓形成及び溶血に対する作用 社内資料 【52687】
18. 鈴木泰二他：応用薬理 49,621(1995) 【52713】
19. 豊吉亨他：応用薬理 50,41(1995) 【52714】
20. 鹿島秀敏他：応用薬理 50,53(1995) 【52715】
21. 服部充晴他：応用薬理 50,93(1995) 【52716】
22. 久間田淳一他：応用薬理 50,105(1995) 【52717】
23. 鎌田紘八他：応用薬理 50,47(1995) 【52718】
24. 鈴木音哉他：応用薬理 50,73(1995) 【52719】
25. 森田美香他：応用薬理 50,13(1995) 【52721】
26. Miyauchi S. et al. : J.Ocul.Pharmacol. 5,221(1989) 【52658】
27. 中島真一他：応用薬理 50,9(1995) 【52720】

2. その他の参考文献

第十五改正日本薬局方第二追補解説書

X II . 参考資料

1 . 主な外国での発売状況

発売されていない

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料