

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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

ドライアイ治療剤 (ムチン/水分分泌促進点眼剤)

ジクアホソルナトリウム点眼液

処方箋医薬品^{注)}

ジクアス[®]点眼液3%

DIQUAS[®]ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	1mL 中ジクアホソルナトリウム 30mg 含有
一 般 名	和名:ジクアホソルナトリウム (JAN) 洋名:Diquafosol Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2010年4月16日 薬価基準収載年月日:2010年12月10日 販売開始年月日:2010年12月13日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 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-channel/

本IFは2022年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることが可能となった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移	23
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
4. 吸收	24

5. 分布	24
6. 代謝	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
7. 相互作用	30
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31 -
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	32
12. 他の注意	32
IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	34
X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	36
9. 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	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
X I. 文献	38
1. 引用文献	38
2. 他の参考文献	38
X II. 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
X III. 備考	40
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	40
2. 他の関連資料	40

略語表

なし(個別に各項目において解説する)。

なお、本製品(ジクアス点眼液 3%)発売後、2022 年に製剤改良製品であるジクアス LX 点眼液 3%が発売されており、両製剤で用法・用量が次の通り異なる。

ジクアス点眼液 3%

【用法・用量】通常、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。

ジクアス LX 点眼液 3%

【用法・用量】通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、米国のインスパイア社で開発された P2Y₂受容体作動薬であるジクアホソルナトリウムを有効成分とする製剤である。

P2Y₂受容体は、眼表面組織において、眼瞼・眼球結膜上皮(杯細胞を含む)およびマイボーム腺(脂肪細胞および導管上皮細胞)等に局在することが知られており¹⁾、ATP(アデノシン 3 リン酸)あるいは UTP(ウリジン 3 リン酸)は、この P2Y₂受容体に作用し、結膜から水分およびムチンの分泌を促進することが報告されている。

ジヌクレオチド誘導体であるジクアホソルナトリウムは、ATP および UTP に比べて水溶液中での安定性に優れることから、水性点眼剤として製剤化に適しており、また、非臨床試験より、結膜においてムチンを含む涙液の分泌を促進し、涙液を質的および量的の両側面から改善する新規の作用機序を有することが確認され、ドライアイ治療薬として効果が期待された。

このような中、参天製薬株式会社は、インスパイア社からジクアホソルナトリウムを導入し、本邦においてドライアイ患者を対象とした臨床試験を実施した。

第Ⅲ相試験において、本剤(3%ジクアホソルナトリウム点眼液)投与によるフルオレセイン染色スコア改善を指標とした角膜上皮障害の改善、ローズベンガル染色スコア改善を指標とした角結膜上皮障害の改善、また、52週間の点眼試験において、その有効性および安全性が確認された結果、2010年4月にドライアイ治療用点眼剤として製造販売承認を取得した

2. 製品の治療学的特性

1. P2Y₂受容体作動薬であるジクアホソルナトリウムを有効成分とするドライアイ治療剤である。

(VI. 2. (1) 作用部位・作用機序 の項参照)

2. 「水分分泌」および「ムチン分泌・產生」を促進する。(ウサギ・ラット・*in vitro*)

(VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 の項参照)

3. ドライアイ患者を対象とした第Ⅲ相試験において、フルオレセイン染色スコアを指標とした角膜上皮障害に対し、ヒアレイン点眼液 0.1%(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液)に対する非劣性が検証された。また、ローズベンガル染色スコアを指標とした角結膜上皮障害に対しては、ヒアレイン点眼液 0.1%(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液)に対する優越性が検証された。

(V. 5. (4). 1) 有効性検証試験 の項参照)

4. 52週の点眼試験において、ドライアイ患者に対し、投与開始時と比較してすべての時点において有意な改善効果が認められた。

(V. 5. (4). 1) 有効性検証試験 の項参照)

5. 国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常変動を含む)発現頻度は 23.7%(総症例 655 例中、155 例)であった。

総症例 655 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められたのは 155 例(23.7%)であった。主な副作用は、眼刺激感 44 件(6.7%)、眼脂 31 件(4.7%)、結膜充血 24 件(3.7%)、眼痛 18 件(2.7%)、眼そう痒感 16 件(2.4%)、異物感 14 件(2.1%)、眼不快感 7 件(1.1%)等であった(承認時社内集計)。結膜充血は眼充血と結膜充血の合計、眼そう痒感は眼瞼そう痒症と眼そう痒症の合計、異物感は眼の異物感を示す。

使用成績調査(再審査終了時)において、副作用発現頻度は 6.3%(総症例 3,196 例中、202 例)であった。

総症例 3,196 例中、副作用が認められたのは 202 例(6.3%)であった。主な副作用は、眼刺激感 30 件(0.9%)、眼脂 30 件(0.9%)、眼痛 22 件(0.7%)、流涙増加 20 件(0.6%)、眼瞼炎 19 件(0.6%)等であった。

(VIII. 8 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 添加剤にBAK(ベンザルコニウム塩化物)を含まない点眼剤である。

(IV-2-(1)の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジクアス®点眼液 3%

(2) 洋名

DIQUAS® ophthalmic solution 3%

(3) 名称の由来

ジクアホソルナトリウム + アクアス

(Diquafosol Sodium + Aquas: ラテン語で“水(複数形)”の意味)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ジクアホソルナトリウム(JAN)

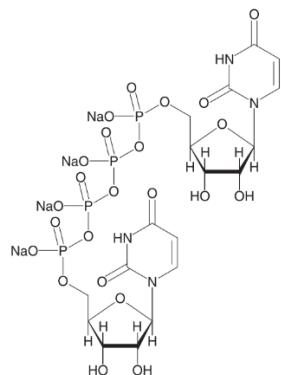
(2) 洋名(命名法)

Diquafosol Sodium(JAN)、diquafosol(INN)

(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: C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

分子量: 878.23

5. 化学名(命名法)又は本質

Tetrasodium *P*¹,*P*⁴-bis(5'-uridyl)tetraphosphate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

INS365、DE-089およびUP4U,4Na

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	局方の溶解性表現
水	極めて溶けやすい
ホルムアミド	溶けやすい
メタノール	極めて溶けにくい
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25°C/33%RH以上で吸湿性を示した。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 222°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.3

(6) 分配係数

logP<-2(pH3~9)であり、いずれのpHでもほとんどが水層に分配した。

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{25}:-8^\circ \sim -10^\circ$ (脱水物に換算したもの 1.0g、水、20 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C	36 カ月	ポリエチレンバッグ ファイバードラム*2	規格内
加速試験	25°C / 60%RH	6 カ月		規格内
苛酷試験	温度 80°C	14 日	開放	規格外(UMP*3、UDP*4等の分解物生成)
		14 日	密閉	規格外(ウリジン、UMP*3等の分解物生成)
	光	25°C / 60%RH	120万lx·hr*1以上	露光

*1: 総照度 120 万 lx·hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m² 以上

*2: 防水・防湿性に優れたアルミ内張りの紙製のドラム缶

*3: UMP;ウリジン 5'-1 リン酸 *4: UDP;ウリジン 5'-2 リン酸

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルとジクアホソルナトリウム標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) ナトリウム塩の定性反応

本品の水溶液(1→1000)はナトリウム塩の定性反応(1)を呈する。

(3) 旋光度測定法

$[\alpha]_D^{25} : -8 \sim -10^\circ$ (脱水物に換算したもの 1.0 g、水、20 mL、100 mm)

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色透明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 7.2～7.8

浸透圧比: 1.0～1.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジクアス点眼液 3%
有効成分	1mL 中ジクアホソルナトリウム 30mg
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、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液、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

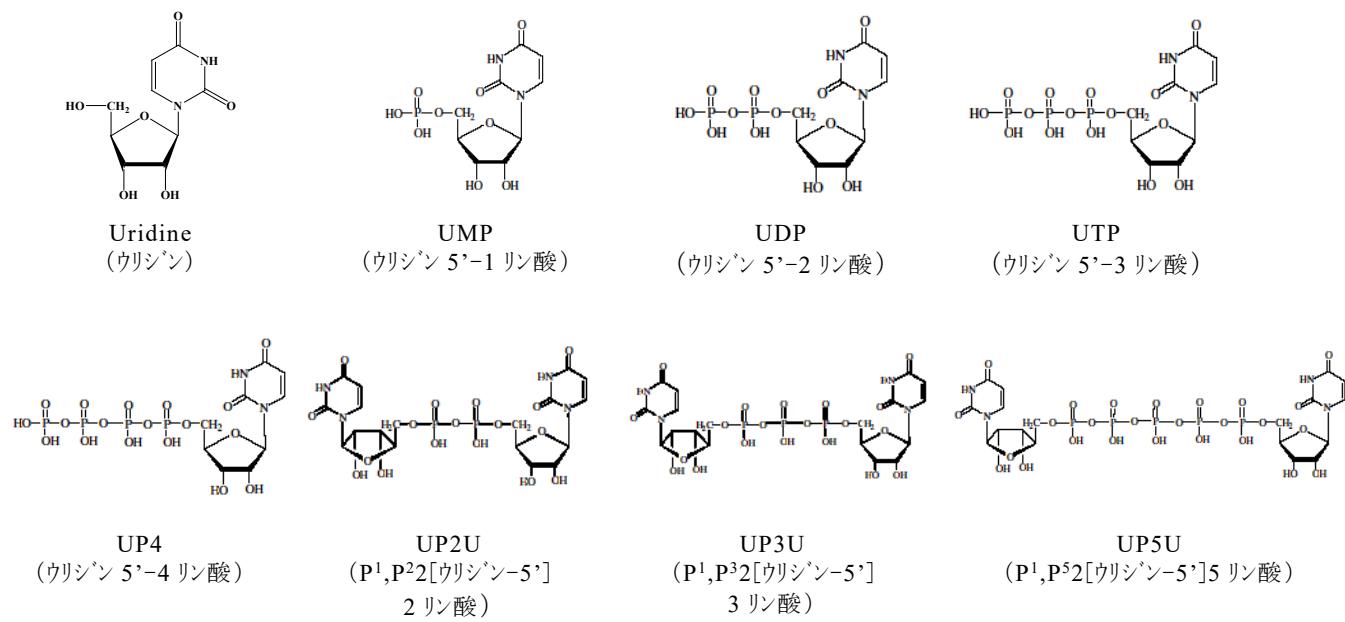
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物(合成中間体、副生成物)及び製剤由来分解生成物である。



6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C、40%RH	36カ月	最終製品 (箱入り)	規格内※1
加速試験		40°C、25%RH以下	6カ月	最終製品 (箱入り)	規格内※1
苛酷試験	光	25°C、成り行き湿度	120万lx·hr※3	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 箱・投薬袋なし)	規格内※2
	温度	60°C	2カ月	最終製品 (箱入り)	規格内※2

※1 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、無菌

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

※3 総照度 120 万 lx·hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m² 以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器:5mL×10本、5mL×50本(投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器:ポリエチレン、キャップ:ポリプロピレン、ラベル:ポリエチレンテレフタレート、投薬袋:ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ドライアイ

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

〈解説〉

ドライアイ治療剤としての本剤の位置付けおよび適応をより明確にするために設定した。

本剤は、涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者さんに使用すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日6回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V.5.(4).1).① の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉 全ての臨床試験は日本国内において実施した。

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬および対照薬	対象および 症例数※1	用法・用量	目的
第I相 単回・1日頻回 点眼試験	オープン試験 〔漸増法〕 (1日間)	0.3% ジクアホソルナトリウム点眼液 1% ジクアホソルナトリウム点眼液 3% ジクアホソルナトリウム点眼液 5% ジクアホソルナトリウム点眼液	健康成人男性 単回:32例 頻回(3%、5%のみ):16例	1回1滴 単回:1回 頻回:6回 両眼点眼	忍容性の評価、 薬物動態の検討
第I相 連続点眼試験	無作為化 二重盲検試験 (7日間)	3% ジクアホソルナトリウム点眼液 5% ジクアホソルナトリウム点眼液 プラセボ点眼液	健康成人男性 24例	1回1滴 1日6回 両眼点眼	忍容性の評価、 薬物動態の検討
前期第II相試験	無作為化 二重盲検試験 (6週間)	3% ジクアホソルナトリウム点眼液 プラセボ点眼液	ドライアイ患者※2 97例	1回1滴 1日6回 点眼	有効性の探索 (プラセボ対照)
後期第II相試験	無作為化 二重盲検試験 (6週間)	1% ジクアホソルナトリウム点眼液 3% ジクアホソルナトリウム点眼液 プラセボ点眼液	ドライアイ患者※2 286例	1回1滴 1日6回 点眼	用量反応性の検証
第III相試験	無作為化 二重盲検試験 (4週間)	3% ジクアホソルナトリウム点眼液 0.1% 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液	ドライアイ患者※2 287例	1回1滴 1日6回 点眼	有効性の検証 (実薬対照)

第Ⅱ相 長期点眼試験	オープン試験 (28週間)	3% ジクアホソルナトリウム点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 121例	1回1滴 1日6回 点眼	長期安全性の評価
第Ⅲ相 長期点眼試験	オープン試験 (28週間、 52週間)	3% ジクアホソルナトリウム点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 28週:244例 52週:119例	1回1滴 1日6回 点眼	長期安全性の評価

※1 安全性解析対象集団における症例数

※2 ドライアイ診断基準および評価基準については「X III. 備考」 参照

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相単回・1日頻回点眼試験¹⁾ および 第Ⅰ相連續点眼試験²⁾

健康成人男性(8例に漸増法、計32例)に0.3%、1%、3%、5%ジクアホソルナトリウム点眼液を1回1滴、両眼に単回点眼した結果、自他覚的な有害事象、および因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった。また、健康成人男性(8例に漸増法、計16例)に3%、5%ジクアホソルナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、1日間あるいは7日間、両眼に点眼した結果も同様であった。

以上の結果より、5%までのジクアホソルナトリウム点眼液の1回1滴、1日6回7日間連続点眼時の安全性、忍容性が確認された。

注)本剤の承認されている用法・用量は3%を1回1滴、1日6回点眼である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考> 前期第Ⅱ相試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）³⁾

ドライアイ患者(97例)を対象に、3%ジクアホソルナトリウム点眼液またはプラセボ点眼液を1回1滴、1日6回、6週間点眼した結果、ドライアイ患者に対する臨床的有効性を有する薬剤であることが示唆された。

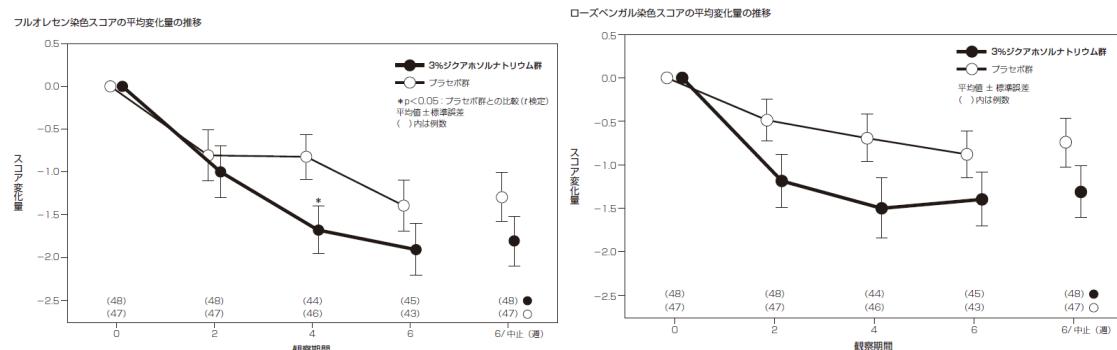
目的:ドライアイ患者における有効性および安全性に関する探索的検討

試験デザイン	プラセボ対照 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	ドライアイと診断された患者(n=97、シェーグレン症候群(n=31)を含む)
主な登録基準	・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが1点以上(9点満点) 等
試験方法	3%ジクアホソルナトリウム点眼液またはプラセボ点眼液をドライアイ確定眼に 1回1滴、1日6回(2~3時間毎)、6週間点眼
主要評価項目	6週/中止時のフルオレセイン染色スコアの変化量、ローズベンガル染色スコアの変化量

結果

■ 有効性

フルオレセイン染色スコアおよびローズベンガル染色スコアのベースライン値からの平均変化量の推移において、3%ジクアホソルナトリウム群は、治療期の全ての評価時点でプラセボ群を上回るスコアの改善傾向を示した。なかでも点眼4週におけるフルオレセイン染色スコアのベースライン値からの平均変化量(平均値±標準誤差)は、3%ジクアホソルナトリウム群で-1.68±0.28、プラセボ群で-0.83±0.26であり、両群間に有意差が認められた(t検定、P=0.028)。



■ 安全性

投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)
プラセボ群 (n=47)	9	19.1
3%ジクアホソルナトリウム群 (n=50)	11	22.0
検定	P=0.805 (Fisher の直接確率法)	

副作用の発現率について、群間に有意差は認められなかった。

副作用の程度については全て軽度であり、3%ジクアホソルナトリウム群で発現率が高かった副作用は、「眼刺激」14.0% (7/50 例)、「眼脂」6.0% (3/50 例) であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常は 3%ジクアホソルナトリウム群で 1 件 (BUN 上昇) 認められたが、治験薬投与終了後に医学的に問題のない程度まで回復した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験(無作為化二重盲検並行群間比較試験)⁴⁾

ドライアイ患者(286 例)を対象に、1%および 3%ジクアホソルナトリウム点眼液またはプラセボ点眼液を 1 回 1 滴、1 日 6 回、6 週間点眼した結果、本剤の臨床至適濃度は 3%であると考えられた。

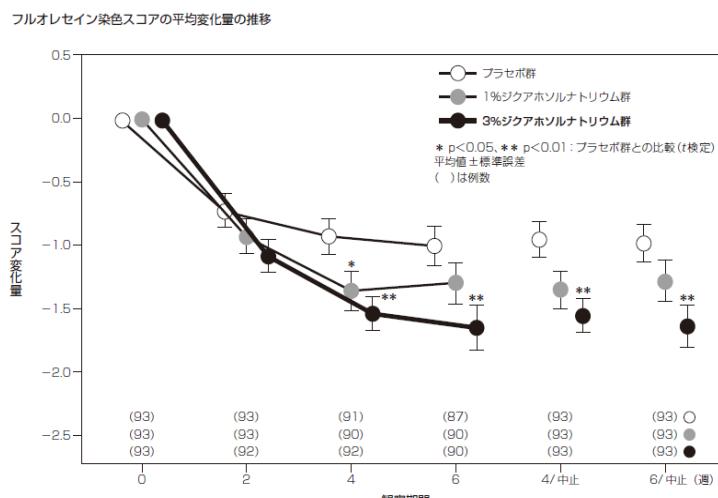
目的:ドライアイ患者における有効性に関する用量反応性および安全性の検証、至適濃度の選定

試験デザイン	プラセボ対照 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	ドライアイと診断された患者(n=286、シェーグレン症候群(n=59)を含む)
主な登録基準	・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが 1 点以上(9 点満点) 等
試験方法	1%および 3%ジクアホソルナトリウム点眼液またはプラセボ点眼液をドライアイ確定眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回(2~3 時間毎)、6 週間点眼
主要評価項目	4 週/4 週未満中止時のフルオレセイン染色スコアの変化量
	結果

■ 有効性

4 週/4 週未満中止時のフルオレセイン染色スコアのベースライン値からの平均変化量において、最大対比法の結果、線形な用量反応性、1%群以上で飽和する用量反応性のいずれにおいても有意であったが、線形な用量反応性がより強く認められた。

また、4 週/4 週未満中止時のフルオレセイン染色スコアのベースライン値からの平均変化量(平均値±標準誤差)は、下表のとおりであり、3%ジクアホソルナトリウム群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



4週/4週未満中止時におけるフルオレセイン染色スコアの平均変化量

投与群	平均±標準誤差	P 値*	対比係数	Raw P 値	調整 P 値**
プラセボ群 (n=93)	-0.95±0.14	—	-2 1 1 (1%で飽和)	0.004	0.006
1%群 (n=93)	-1.34±0.15	0.051	-1 0 1 (線形)	0.003	0.004
3%群 (n=93)	-1.55±0.13	0.002			

*: プラセボ群との群間比較(t検定)

**: パーミュテーション法(両側検定)

■ 安全性

投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)
プラセボ群 (n=94)	13	13.8
1%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)	12	12.5
3%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)	15	15.6
検定		P=0.822 (χ^2 検定)

副作用の発現率について、群間に有意差は認められなかった。

主な副作用は「眼刺激」で、プラセボ群:3.2%(3/94例)、1%ジクアホソルナトリウム群:7.3%(7/96例)、3%ジクアホソルナトリウム群:12.5%(12/96例)に認められた。

副作用の程度については、高度の副作用はいずれの群においても認められず、中等度の副作用は1%ジクアホソルナトリウム群で「眼刺激」1例、3%ジクアホソルナトリウム群で「眼痛」1例が認められた以外は、全て軽度であった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常は3%ジクアホソルナトリウム群で5件(AST(GOT)上昇)2件、ALT(GPT)上昇2件、AL-P上昇1件)認められたが、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。

② 比較試験

第Ⅲ相試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）⁵⁾

ドライアイ患者(287例)を対象に、3%ジクアホソルナトリウム点眼液または0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、4週間点眼した結果、フルオレセイン染色スコアおよびローズベンガル染色スコアの改善効果について、それぞれ3%ジクアホソルナトリウム群の0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群に対する非劣性および優越性が検証された。

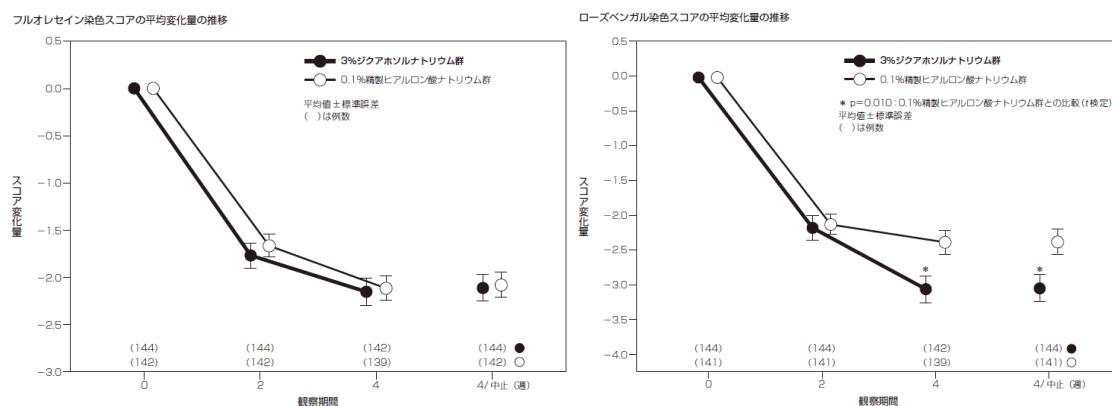
目的：ドライアイ患者における有効性・安全性に関する本剤と0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液との比較評価

試験デザイン	0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	ドライアイと診断された患者(n=287、シェーグレン症候群(n=68)を含む)
主な登録基準	・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが3点以上(9点満点)およびローズベンガル染色スコアが3点以上(15点満点)等
試験方法	3%ジクアホソルナトリウム点眼液または0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液をドライアイ確定眼に1回1滴、1日6回(2~3時間毎)、4週間点眼
主要評価項目	・4週/中止時のフルオレセイン染色スコアの変化量(非劣性の検証) ・4週/中止時のローズベンガル染色スコアの変化量(優越性の検証)

結果

■ 有効性

- ・4週/中止時におけるフルオレセイン染色スコア平均変化量(平均値±標準誤差)は、3%ジクアホソルナトリウム群が -2.12 ± 0.14 、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群が -2.08 ± 0.13 であり、平均変化量の差は -0.03 (95%信頼区間： $-0.405 \sim 0.338$)となり、その上限値は事前に規定した非劣性限界値0.34を超えてなかった。以上より、非劣性が検証された。
- ・4週/中止時におけるローズベンガル染色スコア平均変化量(平均値±標準誤差)は、3%ジクアホソルナトリウム群が -3.06 ± 0.19 、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群が -2.38 ± 0.18 であり、平均変化量の差は -0.67 (95%信頼区間： $-1.18 \sim -0.16$)となり、両群間に有意差が認められた。以上より、優越性が検証された。



■ 安全性

投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)
3%ジクアホソルナトリウム群(n=144)	22	15.3
0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群(n=143)	7	4.9
検定		P=0.005(Fisherの直接確率法)

副作用の発現率について、群間に有意差が認められたが、そのほとんどが軽度かつ間歇的であった。また全ての副作用は、治験薬投与継続中または治験薬投与終了後に消失または医学的に問題のない程度まで回復した。

主な副作用は、3%ジクアホソルナトリウム群では「眼刺激」6.3%(9/144例)、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群では「眼瞼炎」、「眼うそう症」とともに1.4%(2/143例)であった。

副作用の程度については、3%ジクアホソルナトリウム群で認められた中等度の副作用「羞明」1例を除き全て軽度であった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常は、両群に認められたが、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。

2) 安全性試験

第Ⅱ相長期点眼試験および第Ⅲ相長期点眼試験（オープンラベル試験）⁶⁾

ドライアイ患者（28週：365例、52週：119例）を対象に、3%ジクアホソルナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、28または52週間点眼した結果、安全性および有効性が確認された。

目的：ドライアイ患者における長期点眼時（1回1滴、1日6回、28又は52週間）の安全性・有効性に関する検討

試験デザイン	オープンラベルによる28または52週間点眼試験
対象	ドライアイと診断された患者（28週：n=365、52週：n=119、シェーグレン症候群（n=11）/スティーブンス・ジョンソン症候群（n=2）を含む）
主な登録基準	・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが1点以上（9点満点）
試験方法	3%ジクアホソルナトリウム点眼液をドライアイ確定眼に1回1滴、1日6回（2～3時間毎）、28または52週間点眼 なお、52週まで継続点眼する場合は、28週時点で患者の意思および医師による判断が行われた。
主要評価項目	治療期28週間または52週間の各項目の推移 ・フルオレセイン染色スコアの変化量 ・フルオレセイン染色のクリアリング（スコアの消失） ・ローズベンガル染色スコアの変化量 ・涙液層破壊時間（BUT）変化量 ・自覚症状（11項目：異物感、羞明感、そう痒感、眼痛、乾燥感、鈍重感、霧視、眼疲労感、眼不快感、眼脂、流涙）

結果

■ 有効性

フルオレセイン染色スコア、ローズベンガル染色スコア（XIII. 備考の項参照）およびBUTは、治療期の全ての評価時点において、ベースライン値と比較して有意なスコアの低下、もしくはBUTの延長を示し、28または52週間の投与により効果が減弱することはなかった（対応のあるt検定、P<0.001）。

評価項目	28週（n=341）	52週（n=112）
フルオレセイン染色スコア平均変化量 (平均値±標準誤差)	-1.83±0.08	-1.83±0.13
ローズベンガル染色スコア平均変化量 (平均値±標準誤差)	-2.22±0.12	-1.54±0.17
角膜全体のクリアリング割合	50.1%（171例）	50.0%（56例）
BUT平均変化量（平均値±標準誤差）	1.72±0.12	1.95±0.19

自覚症状については、治療期の全ての評価時点で異物感、羞明感、そう痒感、眼痛、乾燥感、鈍重感、霧視、眼疲労感および眼不快感は投与4週目までに改善し、28または52週間まで改善した状態を維持した。眼脂と流涙は改善効果が認められなかつたが、投与期間中の悪化も認められなかつた。

■ 安全性

投与群	副作用発現例数	副作用発現率（%）
3%ジクアホソルナトリウム群（n=365）	92	25.2

発現率が高かつた副作用は、「眼脂」6.6%（24/365例）、「結膜充血」5.5%（20/365例）、「眼刺激」4.4%（16/365例）および「眼痛」3.3%（12/365例）であった。

副作用の程度については、ほとんどが軽度であり、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。

因果関係が否定できない臨床検査値異常は、20件認められたが、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、

製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査(再審査終了時)

使用実態下の安全性、有効性の確認を目的とする使用成績調査(観察期間2ヵ月間)を2011年1月～2013年9月の期間で実施し、467施設から3,810例の調査票が収集された。

解析対象症例3,196例における副作用発現症例率は6.3%(202/3,196例)であり、主な副作用は、眼脂0.94%、眼刺激0.94%、眼痛0.69%、流涙増加0.63%、眼瞼炎0.59%等であった。

解析対象症例3,196例においてフルオレセイン染色液による、角膜スコア(9点満点)、結膜スコア(6点満点)及び角膜スコアと結膜スコアを合計した角結膜スコア(15点満点)の推移を検討した結果、本剤投与開始時の角膜スコア(2.3 ± 1.9)、結膜スコア(1.3 ± 1.5)、角結膜スコア(3.5 ± 2.9)から、いずれについても、本剤投与後のすべての時点においてスコアの低下が認められた。また、涙液層破壊時間(秒、以下BUT)の推移を検討した結果、本剤投与開始時のBUT(3.6 ± 1.9)から、本剤投与後のすべての時点で延長がみられた。

特定使用成績調査：長期使用に関する調査(再審査終了時)

使用実態下の長期的な安全性、有効性及びQOL改善効果の検討を目的とする特定使用成績調査(観察期間12ヵ月間)を2013年2月～2016年7月の期間で実施し、49施設から677例の調査票が収集された。

解析対象症例580例における副作用発現症例率は10.7%(62/580例)であり、主な副作用は、眼脂2.93%、眼刺激2.41%、眼痛1.03%、眼そ痒症1.03%、流涙増加0.86%、眼の異物感0.86%、結膜炎0.86%等であった。

解析対象症例580例においてフルオレセイン染色液による、角膜スコア(3点満点)、結膜スコア(6点満点)及び角膜スコアと結膜スコアを合計した角結膜スコア(9点満点)の推移を検討した結果、本剤投与開始時の角膜スコア(1.1 ± 0.9)、結膜スコア(1.5 ± 1.5)、角結膜スコア(2.6 ± 2.1)から、いずれについても、本剤投与後12ヵ月を通してスコアの低下が認められた。また、BUTの推移を検討した結果、本剤投与開始時のBUT(2.9 ± 1.5)から、本剤投与後12ヵ月を通して延長が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

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

ATP(アデノシン 3 リン酸)、UTP(ウリジン 3 リン酸)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参考すること。

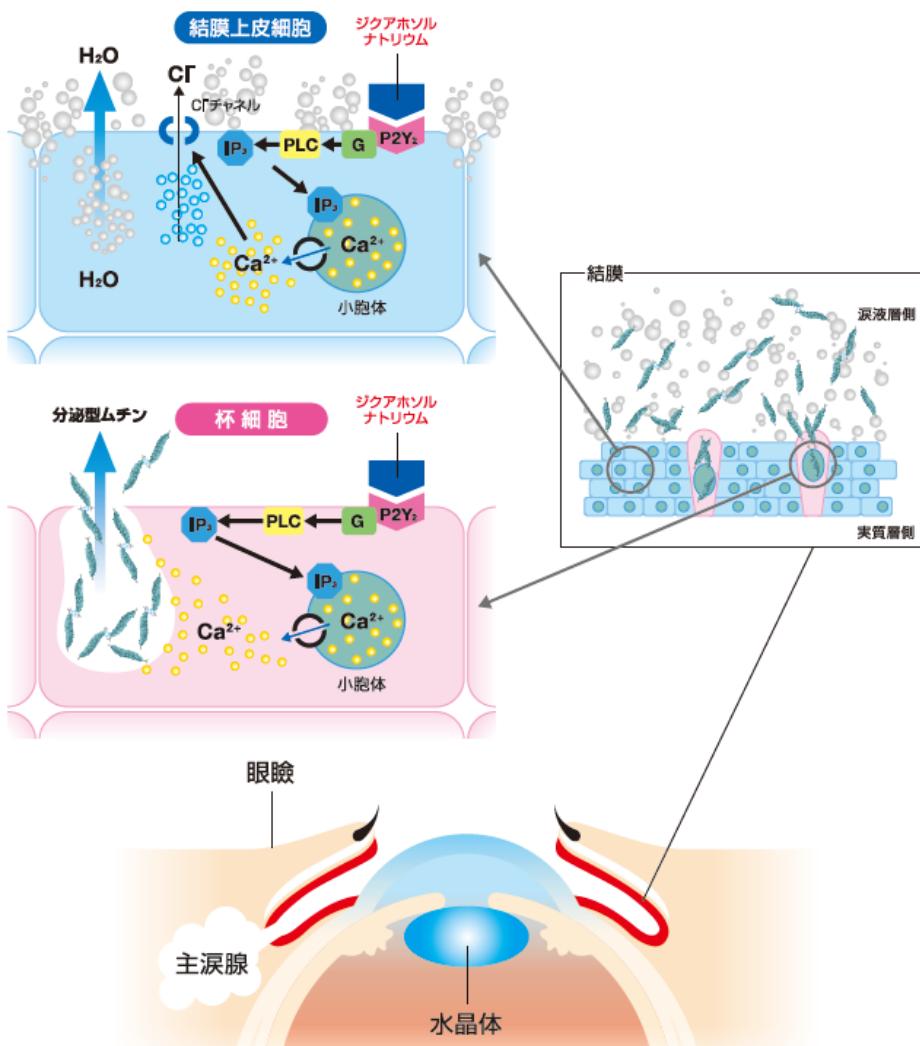
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7)~12)}

作用部位: 角膜上皮、結膜上皮および結膜杯細胞膜上の P2Y₂受容体

作用機序: 結膜上皮、結膜杯細胞の細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させ、水分およびムチン分泌促進作用を示す。さらに、角膜上皮の膜型ムチンの発現・産生促進作用も有する。これらの作用により眼表面の環境をより正常な状態に近づけ、ドライアイの症状および角結膜上皮障害を改善すると考えられている。

ジクアホソルナトリウムの水分および分泌型ムチン分泌促進作用機序



G: Gタンパク質、PLC: ホスホリバーゼC、IP₃: イノシトール3リン酸、Cl⁻: 塩化物イオン

結膜上皮細胞の P2Y₂受容体が活性化されると、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、 Ca^{2+} 依存型 Cl^- チャネルが活性化して、 Cl^- を涙液層側に放出し、それによって生じる浸透圧差が駆動力となり実質層側から涙液層側への水分分泌が生じると考えられている。また同様に、結膜杯細胞の P2Y₂受容体が活性化されると、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇した結果、分泌型ムチンの分泌が促進されると考えられている。

P2Y 受容体親和性 (*in vitro*)¹³⁾

ヒト P2Y 受容体サブタイプ(P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄あるいは P2Y₆)を発現させた 1321N1 細胞を用いて、ジクアホソルナトリウムのイノシトール 3 リン酸生成能を検討した。P2Y₂受容体を発現させた細胞におけるイノシトール 3 リン酸生成量より得られたジクアホソルナトリウムの EC₅₀ は 0.15 μM と陽性対照の UTP と同程度であった。また、陽性対照より得られた最大効果で比較したジクアホソルナトリウムの P2Y 受容体サブタイプに対する親和性は、P2Y₂=P2Y₄>P2Y₆>P2Y₁ の順であった。

< P2Y受容体サブタイプ発現細胞におけるイノシトール3リン酸生成能 >

受容体サブタイプ	ジクアホソルナトリウム EC ₅₀ (μM)	最大効果 (%陽性対照最大効果)	陽性対照	陽性対照 EC ₅₀ (μM)
P2Y ₁	3.90	34	ATP	1.00
P2Y ₂	0.15	100	UTP	0.17
P2Y ₄	0.26	100	UTP	0.42
P2Y ₆	1.40	62	UDP	0.33

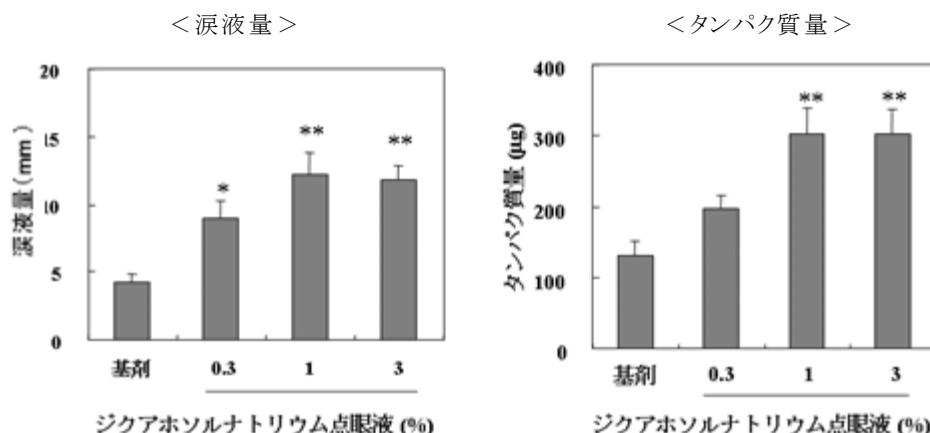
EC₅₀:ジクアホソルナトリウムまたは陽性対照薬による最大効果の50%の効果を示す濃度

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)涙液分泌促進作用

①正常動物における涙液分泌促進作用¹⁰⁾

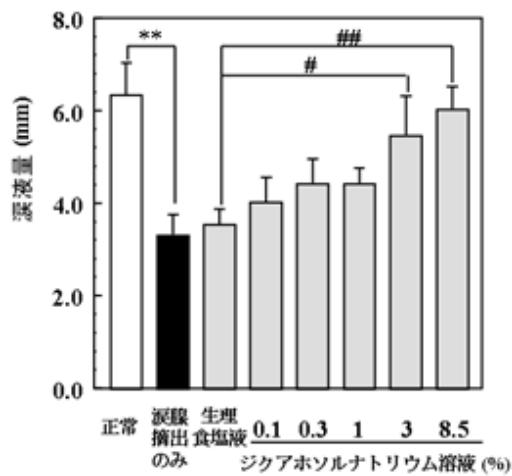
正常白色ウサギにジクアホソルナトリウム点眼液を単回点眼し、シルメル試験紙で 1 分間涙液量を測定した結果、涙液量は濃度依存的に増加し、基剤群に比し 0.3%群で約 2 倍、1%および 3%群で約 3 倍であり、いずれの用量においても有意差が認められた。また、涙液中タンパク質濃度に涙液量を乗じたタンパク質量は、濃度依存的に増加し、基剤群に比し 0.3%群で約 1.5 倍、1%および 3%群で約 2 倍であり、1%および 3%群において有意差が認められた。



平均値±標準誤差(点眼 15 分後、基剤および 1%群:各 9 眼、0.3%および 3%群:各 10 眼)
*: P<0.05、**: P<0.01、基剤点眼群との比較 (Dunnettの多重比較検定)

②ドライアイモデル動物における涙液分泌促進作用¹⁴⁾

眼窩外涙腺を摘出したラットにジクアホソルナトリウム溶液を単回点眼し、シルメル試験紙で1分間涙液量を測定した結果、涙腺摘出により有意に減少した涙液量は濃度依存的に増加し、3%以上で生理食塩液群に比し有意差が認められた。



平均値±標準誤差(点眼10分後、各8眼)

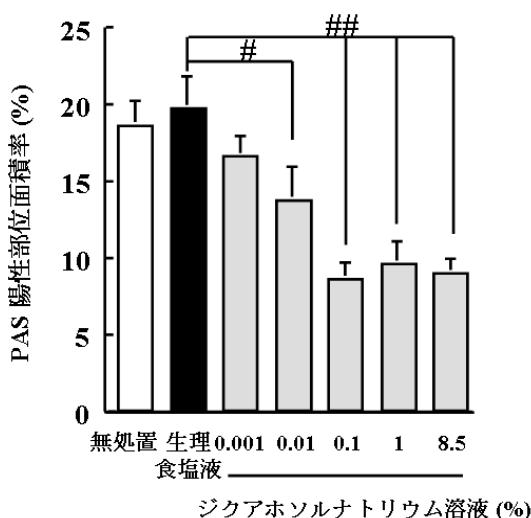
**: P<0.01、正常群との比較 (Studentのt検定)

#: P<0.05、##: P<0.01、生理食塩液群との比較 (Dunnettの多重比較検定)

2)ムチン分泌促進作用

①正常動物におけるムチン分泌促進作用¹⁵⁾

正常白色ウサギにジクアホソルナトリウム溶液を単回点眼した結果、結膜杯細胞中に含まれるムチン量は0.1%まで濃度依存的に減少し、0.01%以上で生理食塩液群に比し有意に結膜杯細胞からのムチン分泌が促進されることが示唆された。



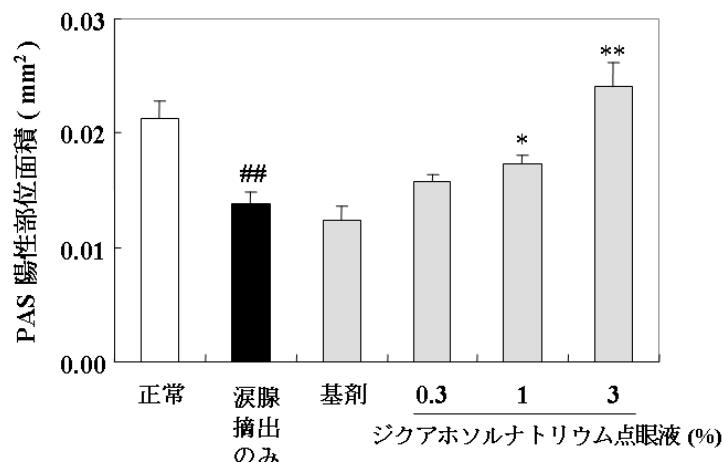
平均値±標準誤差(点眼5分後、各8眼)

#: P<0.05、##: P<0.01、生理食塩液群との比較 (Dunnettの多重比較検定)

※PASは多糖類を染色する色素であり、PAS陽性部位面積率の減少は、結膜杯細胞からムチン(多糖類)が分泌されたことを意味すると考えられる。

②ドライアイモデル動物における結膜上皮組織中ムチン増加作用¹⁶⁾

眼窩外涙腺を摘出したラットにジクアホソルナトリウム点眼液を1日6回、4週間反復点眼した結果、涙腺摘出により有意に減少した結膜上皮組織中のムチン含有量は、1%および3%群で基剤群に比して有意に増加した。



平均値±標準誤差(各16眼)

##: P<0.01、正常群との比較(Studentのt検定)

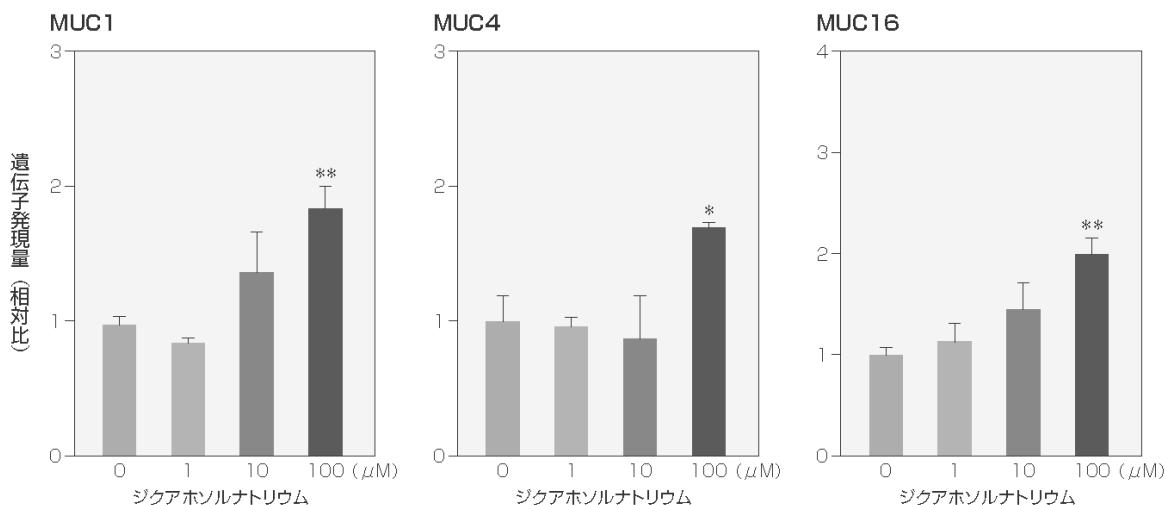
*: P<0.05、**: P<0.01、基剤群との比較(Dunnettの多重比較検定)

※PASは多糖類を染色する色素であり、PAS陽性部位は、主にムチン(多糖類)を含有する粘膜上皮の杯細胞である。

3)膜型ムチン産生促進作用

①in vitroにおける膜型ムチン遺伝子発現促進作用¹²⁾

SV40 不死化ヒト角膜上皮細胞(HCE-T)をジクアホソルナトリウム溶液で3時間処理した結果、ジクアホソルナトリウム無添加群に対する膜型ムチン遺伝子(MUC1,MUC4 および MUC16)の発現量は濃度依存的に増加し、100μMではジクアホソルナトリウム無添加群に比して有意であった。



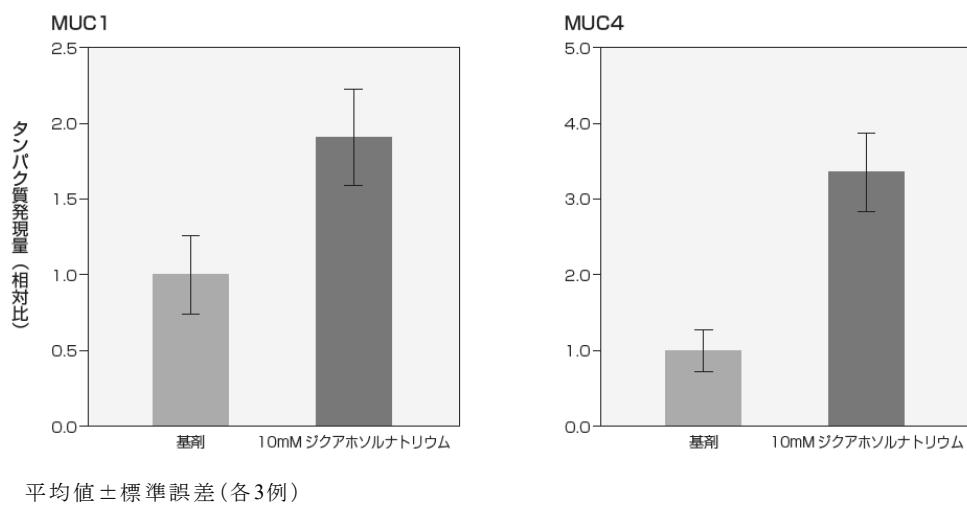
平均値±標準誤差(各4例)

*: P<0.05、**: P<0.01、ジクアホソルナトリウム無添加群との比較(Dunnettの多重比較検定)

② $in vitro$ における膜型ムチンタンパク質産生促進作用¹¹⁾

培養不死化ヒト角膜上皮細胞(HCE-T)を10mMジクアホソルナトリウム溶液で24時間処理した結果、タンパク質発現量は10mMジクアホソルナトリウム溶液で処置した群が基剤に比して高くなつた。

MUC1では約1.9倍、MUC4では約3.4倍であった。

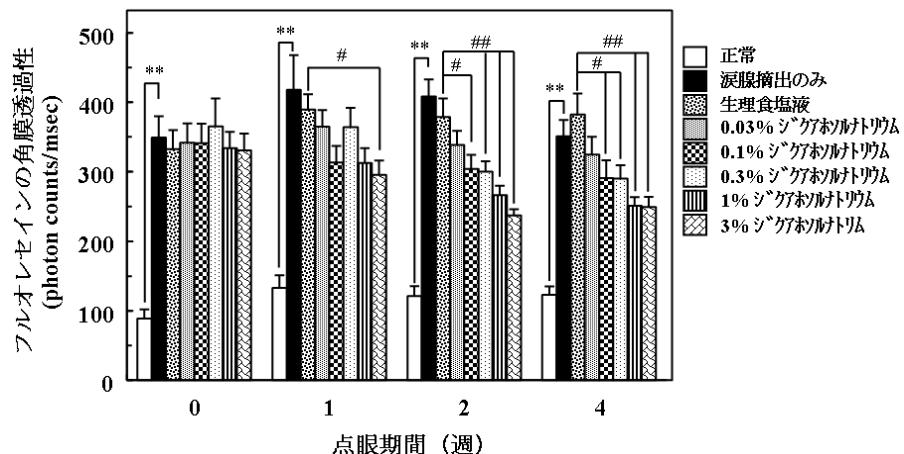


4)角膜上皮障害改善・発症抑制作用

①ドライアイモデル動物における角膜上皮障害改善作用^{17) 18)}

眼窩外涙腺摘出により角膜上皮バリア機能を低下させたラットにジクアホソルナトリウム溶液を1日6回、4週間反復点眼した結果、0.1%以上の群で生理食塩液群に比して有意に角膜上皮バリア機能を改善し、1%以上の群で最大の効果を示した。

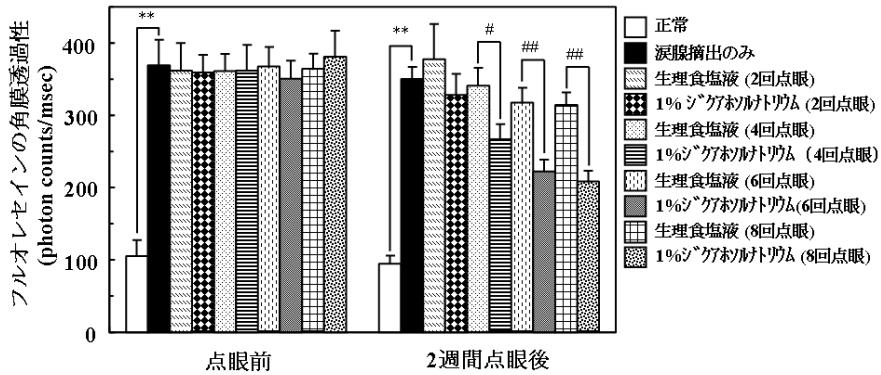
また、1%ジクアホソルナトリウム溶液を2週間反復点眼した結果、1日4回以上の点眼回数で生理食塩液群に比し有意な角膜上皮バリア機能の改善を示し、1日6回以上の点眼回数で最大の効果を示した。



平均値土標準誤差(各16眼、4週目の3%のみ14眼)

**: P<0.01、正常群との比較 (Studentのt検定)

#: P<0.05、##: P<0.01、生理食塩液群との比較 (Dunnett の多重比較検定)



平均値土標準誤差(各12眼)

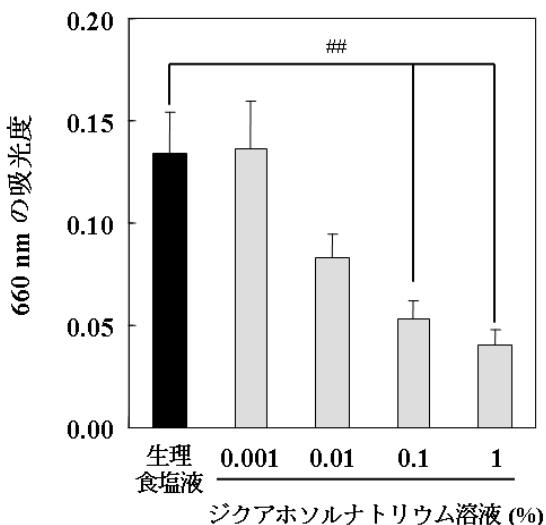
**: P<0.01、正常群との比較(Studentのt検定)

#: P<0.05, ##: P<0.01、各点眼回数の生理食塩液群との比較(Studentのt検定)

②ドライアイモデル動物における角膜上皮障害発症抑制作用¹⁵⁾

白色ウサギにジクアホソルナトリウム溶液あるいは生理食塩液を単回点眼し、3時間強制的に開瞼させることにより角膜を乾燥させた後、メチレンブルー染色により角膜上皮障害の程度を評価した。その結果、ジクアホソルナトリウム溶液は濃度依存的にメチレンブルー吸光度の上昇を抑制し、その作用は0.1%以上の群で生理食塩液群に比し有意差が認められた。

以上より、ジクアホソルナトリウム溶液の点眼により、強制開瞼により生じる角膜上皮障害の発症を抑制することが示された。



平均値土標準誤差(各10眼)

##: P<0.01、生理食塩液群との比較(Dunnettの多重比較検定)

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(参考)

- 正常白色ウサギに8.5%ジクアホソルナトリウム溶液あるいは生理食塩液を単回点眼し、涙液分泌に対する作用を検討した結果、シルマー試験値は点眼後5分から増加し、点眼後5分、15分および30分において生理食塩液群に比し有意に増加した¹⁰⁾。

- 正常白色ウサギに8.5%ジクアホソルナトリウム溶液あるいは生理食塩液を単回点眼し、結膜杯細胞からのムチン分泌に対する作用を検討した結果、点眼後2分より生理食塩液群に比して有意であった¹⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{1) 2)}

健康成人男性の両眼に 0.3%、1%、3% および 5% ジクアホソルナトリウム点眼液を単回点眼(8例に漸増法)、並びに 3% および 5% ジクアホソルナトリウム点眼液を 1 日 頻回(1 日 6 回)点眼(8例に漸増法)、および 1 日 6 回、7 日間反復点眼(8例)したとき、未変化体であるジクアホソルナトリウムの血漿中濃度は、全ての被験者における全測定時点で定量下限界(2ng/mL)未満であった。

また代謝物である UTP、UDP、UMP およびウリジンについても内因性成分に由来する生理的濃度に影響を与えるものと推察された。

注) 本剤の承認されている濃度は3%である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 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) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考: ラット^{19) 20)}、ウサギ²¹⁾〉

3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液をラット(5μL/眼)および白色ウサギ(50μL/眼)にそれぞれ両眼単回点眼したとき、血漿中放射能濃度は点眼後30分～1時間にC_{max}を示した後、15～17時間のt_{1/2}で消失した。

ラットおよびウサギに¹⁴C-ジクアホソルナトリウムを単回点眼あるいは単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度から求めた薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	性別	点眼液濃度	投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng eq./mL)	AUC(ng eq·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ラット	点眼 ^a	雄	3%	1.1 mg/kg (0.3 mg/動物)	1	170	859 ^d	16
		雌	3%	1.6 mg/kg (0.3 mg/動物)	0.5	267	1090 ^d	15
	静脈内 ^b	雄	—	1 mg/kg	NA	NA	1050 ^d	12
ウサギ	点眼 ^c	雄	3%	1.36 mg/kg (3 mg/動物)	0.5	354.8	2551.2 ^e	17.4

平均値(a: n=6、b: n=4、c: n=2)

d: AUC_{0-24hr}、e: AUC_{0-∞}

NA: 該当せず

吸収部位(ラット)

ラットに3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5μL/眼)を両眼単回点眼したときのオートラジオルミノグラムより、投与部位である眼球以外では、口腔、食道、胃内容物および腸内容物に放射能が認められた。このことから点眼された放射能の一部は経口ルートにより吸収されるものと考えられた。

吸収率(ラット)¹⁹⁾²⁰⁾

ラットに¹⁴C-ジクアホソルナトリウム1mg/kg 単回静脈内投与時のAUC_{0-24hr}に対する3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液の両眼単回点眼時のAUC_{0-24hr}の比を算出したところ、81.8%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考: ラット¹⁹⁾〉

ラットに3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5μL/眼)を両眼単回点眼したとき、大脳および小脳における放射能濃度は、それぞれ点眼後2時間および1時間にC_{max}を示した。大脳および小脳の放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べ低かった。

(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

〈参考〉

1) 動物における眼組織移行

(ウサギ)²¹⁾

白色ウサギに3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(50μL/眼)を両眼単回点眼したとき、放射能は広く眼組織に分布した。

点眼後の放射能濃度は、眼瞼結膜、眼球結膜、外眼筋、角膜、虹彩-毛様体、網膜-脈絡膜および強膜は点眼

後 5 分(最初の測定時点)に、房水は点眼後 30 分に、水晶体および硝子体では点眼後 2 時間にそれぞれ C_{max} を示した。最も放射能濃度が高かったのは眼瞼結膜で、次いで眼球結膜、角膜、強膜、外眼筋、房水、虹彩-毛様体の順であった。

点眼後 24 時間には、房水に放射能は定量されなかったが、眼瞼結膜、眼球結膜および角膜ではそれぞれ C_{max} の 4%、8% および 30%、その他の眼組織においても C_{max} の 8~82% の放射能が認められ、各眼組織からの放射能の消失は緩慢であった。

ウサギに 3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液を単回点眼したときの眼組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度(ng eq./g or mL)				
	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間
眼瞼結膜	406326.2 ± 340889.3	19975.1 ± 15246.1	26314.7 ± 14497.1	11747.7 ± 2957.3	24726.7 ± 7836.0
眼球結膜	40998.3 ± 34873.3	6801.0 ± 3871.0	7779.2 ± 3459.5	3221.9 ± 997.5	7156.6 ± 2317.2
外眼筋	3169.5 ± 2593.6	612.4 ± 641.9	626.9 ± 189.8	608.4 ± 116.0	492.5 ± 101.6
房水	692.0 ± 325.2	764.1 ± 306.8	1540.1 ± 351.1	1261.7 ± 180.5	812.1 ± 181.9
角膜	11413.3 ± 2787.2	6332.0 ± 684.6	7515.4 ± 2953.8	4939.7 ± 1239.4	5471.4 ± 2736.7
虹彩-毛様体	1495.7 ± 489.7	981.1 ± 456.7	1271.4 ± 515.1	674.8 ± 160.6	782.9 ± 211.7
水晶体	ND	ND	71.7 ± 16.1	132.2 ± 7.0	225.9 ± 29.5
硝子体	33.6 ± 18.3	36.9 ± 23.9	64.0 ± 16.7	76.6 ± 4.8	101.6 ± 7.4
網膜-脈絡膜	702.7 ± 533.5	509.7 ± 391.4	562.8 ± 225.3	424.7 ± 60.0	395.6 ± 40.6
強膜	3540.7 ± 1929.3	1714.4 ± 778.0	1689.7 ± 871.5	686.8 ± 81.5	826.8 ± 281.9
血漿	25.4	198.5	354.8	278.7	138.7
血液	28.9	176.1	334.5	303.8	131.8

組織	組織中放射能濃度(ng eq./g or mL)			
	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間
眼瞼結膜	14099.4 ± 5389.5	18015.6 ± 6134.2	12343.3 ± 2105.4	15293.7 ± 3062.9
眼球結膜	3005.5 ± 2147.6	3984.9 ± 1120.8	2990.5 ± 643.1	3144.5 ± 950.6
外眼筋	392.2 ± 39.0	534.2 ± 235.6	303.0 ± 10.0	260.7 ± 11.5
房水	135.0 ± 13.7	71.2 ± 7.5	58.0 ± 10.2	ND
角膜	3692.1 ± 848.2	5657.2 ± 1055.2	4125.0 ± 925.9	3369.8 ± 753.9
虹彩-毛様体	435.4 ± 87.6	496.2 ± 36.3	488.9 ± 39.2	509.7 ± 55.3
水晶体	153.1 ± 13.2	153.9 ± 23.5	146.1 ± 18.0	185.1 ± 32.8
硝子体	75.8 ± 4.1	55.2 ± 4.5	44.0 ± 7.0	24.6 ± 6.3
網膜-脈絡膜	515.7 ± 40.5	483.6 ± 99.5	456.9 ± 53.3	460.0 ± 73.1
強膜	646.5 ± 106.4	629.5 ± 158.0	544.5 ± 45.1	531.1 ± 60.7
血漿	89.0	71.4	55.8	34.7
血液	85.2	65.4	51.3	48.2

平均値±標準偏差(眼組織は 2 匹 4 眼で n=4、血漿および全血は n=2)

ND: 定量下限界未満

(ラット)¹⁹⁾

ラットに 3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5μL/眼)を両眼単回点眼したとき、水晶体、硝子体、網膜-脈絡膜および強膜は点眼後 5 分に、眼球結膜、房水および虹彩-毛様体では点眼後 15 分に、角膜は点眼後 4 時間にそれぞれ C_{max} を示した。最も高い放射能が検出された眼組織は角膜で、次いで眼球結膜、虹彩-毛様体、房水、硝子体、強膜、網膜-脈絡膜、水晶体の順であった。各眼組織からの放射能の消失は緩慢で、点眼後 24 時間ににおいて、角膜では C_{max} の 44%、その他の眼組織は C_{max} の 1~24% の放射能が認められた。

2) 動物における全身組織移行(ラット)¹⁹⁾

ラットに 3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5μL/眼)を両眼単回点眼したとき、眼組織以外の組織中放射能濃度は、ハーダー腺が点眼後 15 分、気管は点眼後 30 分、回腸、膀胱、脾臓、結腸および大脳は点眼後 2 時間、他の組織では点眼後 1 時間にそれぞれ C_{max} を示した。大部分の全身組織が C_{max} を示した点眼後 1 時間では、十二

指腸の放射能濃度が血漿中濃度の3.84倍で最も高く、回腸、頸下リンパ節、ハーダー腺、膀胱および頸下腺の放射能濃度は血漿とほぼ同程度であった。

3) メラニンに対する親和性 (*in vitro*)

ウシ眼球から調製したメラニンを用いて、*in vitro*で検討した結果、ジクアホソルナトリウムのメラニン結合率は低く、その親和性は極めて低いと考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

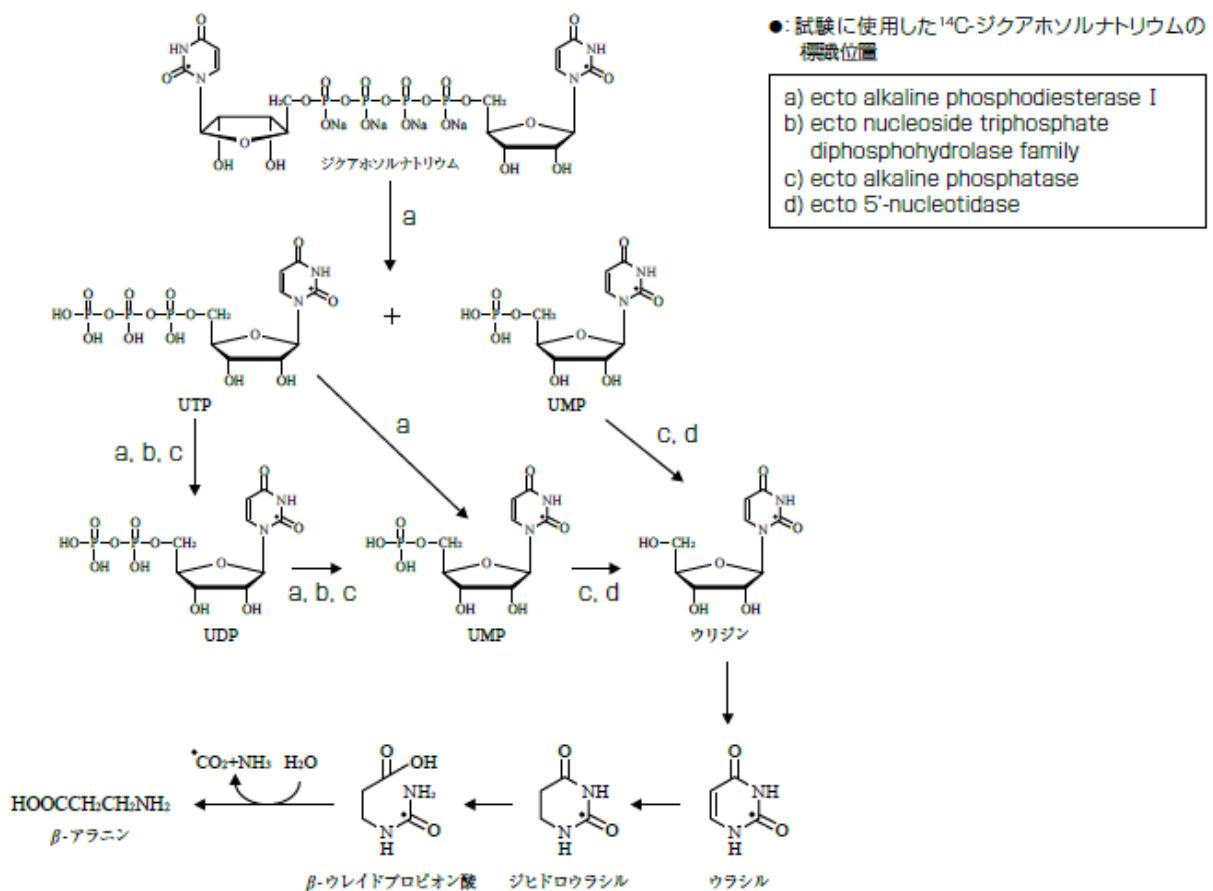
(1) 代謝部位及び代謝経路

点眼されたジクアホソルナトリウムは、眼表面において ecto alkaline phosphodiesterase I により、UTP および UMP に加水分解され、その後、ピリミジンヌクレオチドの代謝経路に従い、 β -ウレイドプロピオン酸を経て、 β -アラニンとして尿中に、二酸化炭素として呼気中に排泄されると考えられた。

（参考：ウサギ）²²⁾

白色ウサギに3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(50μL/眼)を両眼単回点眼後30分、眼組織には未変化体であるジクアホソルはほとんど認められなかった。代謝物であるウリジン、ウラシルおよびジヒドロウラシルが主要成分で、これらを合わせた眼組織中放射能の割合は65.1～100%であった。

ジクアホソルナトリウムの推定代謝経路



(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率²³⁾

ジクアホソルナトリウムのようなジスクレオチドポリリン酸は、2価の陽イオン存在下で ecto alkaline phosphodiesterase I により加水分解されることが知られているため、ジクアホソルナトリウムの代謝に対する Mg²⁺ の添加の影響について調べた。

ヒト肝ミクロソームと ¹⁴C-ジクアホソルナトリウム(10 μmol/L)を 37°C で、0.5~6 時間インキュベーションし、生成する代謝物を確認したところ、ジクアホソルナトリウムは Mg²⁺ 非存在下ではほとんど代謝されなかった。一方、Mg²⁺ 存在下ではジクアホソルナトリウムは速やかに代謝を受け、UMP、ウリジンおよびウラシルの生成が認められた。従つて、ジクアホソルナトリウムの代謝には Mg²⁺ を補因子とする ecto alkaline phosphodiesterase I が関与していることが示唆された。

(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活性比、存在比率

P2Y₂受容体を発現させた細胞におけるイノシトール 3 リン酸生成量より得られた UTP の EC₅₀ は 0.17μM であり、ジクアホソルナトリウム(EC₅₀=0.15μM)と同程度であった。(VI-2-(1)の項参照)

7. 排泄

〈参考〉

尿、糞および呼気中排泄率（ラット）¹⁹⁾

ラットに 3% ¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5 μL/眼)を両眼単回点眼したとき、点眼後 168 時間までに呼気中に排泄された放射能の割合は、雄および雌でそれぞれ投与量の 84.5% および 79.4% であり、主排泄経路は呼気であることが示された。¹⁴C-ジクアホソルナトリウムの標識位置の炭素は最終的に二酸化炭素に変換される(VII-6-(1) の項参照)ことから、二酸化炭素として呼気中に排泄されると考えられた。尿中排泄率は雄が 6.8%、雌が 7.6%、糞中排泄率は雄が 4.5%、雌が 4.1% であった。

ラットに ¹⁴C-ジクアホソルナトリウムを両眼単回点眼(5 μL/眼)および単回静脈内投与(1 mg/kg)したときの尿、糞および呼気中排泄率

投与経路	性別	試料採取時間 (hr)	累積排泄率(投与量に対する%)			総排泄率 (投与量に対する%)
			尿	糞	呼気	
点眼 ¹⁹⁾	雄 ^a	0~24	5.3±1.1	2.6±0.3	78.6±6.4	86.6±6.6
		0~168	6.8±1.0	4.5±0.8	84.5±3.9	95.7±3.4
	雌 ^b	0~24	4.3±0.6	1.5±0.5	66.5±7.4	72.3±8.1
		0~168	7.6±0.9	4.1±0.7	79.4±5.2	91.0±4.1
静脈内 ²⁰⁾	雄 ^c	0~24	10.4±1.0	0.3±0.1	81.2±2.3	91.8±1.2
		0~168	11.2±1.0	0.6±0.1	84.6±2.5	96.3±1.5
	雌 ^c	0~24	9.8±0.8	0.3±0.1	80.7±3.9	90.6±4.0
		0~168	10.7±0.8	0.6±0.1	84.6±3.7	95.9±3.8

平均値±標準偏差(a: n=5, b: n=6, c: n=4)

胆汁中排泄率（ラット）

胆管カニューレーションを施したラットに 3% ¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5 μL/眼)を両眼単回点眼したとき、点眼後 48 時間までに胆汁中に排泄された放射能の割合は、雄および雌でそれぞれ投与量の 0.3% および 0.2% であり、ジクアホソルナトリウムは胆汁中にはほとんど排泄されないことが示された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

モルモットAdjuvant and Patch Test法による皮膚感作性試験ではジクアホソルナトリウム点眼液に皮膚感作性は認められなかつたが、本剤の臨床試験において眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼そう痒感が認められていることから、既存薬を参考に記載した。

本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者さんには使用しないこと。

[承認時より記載]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能・効果に関連する注意

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

〈解説〉

ドライアイ治療剤としての本剤の位置付けおよび適応をより明確にするために設定した。

本剤は、涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者さんに使用すること。

[承認時より記載]

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

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。

〈解説〉

本剤の臨床試験では 20 歳以上を対象としており、小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

[2022 年 9 月より記載]

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激	眼脂、結膜充血、眼痛、眼のそう痒感、眼の異物感、眼部不快感、眼瞼炎	結膜下出血、眼の異常感(乾燥感、違和感、ねばつき感)、霧視、羞明、流涙、結膜炎	糸状角膜炎・表層角膜炎・角膜びらん等の角膜上皮障害
その他			頭痛、好酸球増加、ALT上昇	

〈解説〉

承認時までの臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に基づいて記載した。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。

[角膜上皮障害、結膜炎：2012年8月追加改訂、それ以外の副作用：承認時より記載]

〈角膜上皮障害、結膜炎：症例概要はX III. 備考の項参照〉

◆副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現状況一覧表（再審査終了時社内集計）

	承認時迄の 状況	使用成績 調査	特定使用 成績調査		承認時迄の 状況	使用成績 調査	特定使用 成績調査
安全性解析対象症例	655	3196	580	眼障害(つづき)	134 (20.46)	189 (5.91)	57 (9.83)
副作用発現症例数	155	202	62	霧視	5 (0.76)	9 (0.28)	2 (0.34)
副作用発現件数	234	237	83	視力低下	2 (0.31)	1 (0.03)	—
副作用発現症例率	23.66%	6.32%	10.69%	硝子体浮遊物	—	—	1 (0.17)
副作用等の種類	発現症例率(%)			眼の異物感	14 (2.14)	12 (0.38)	5 (0.86)
感染症および寄生虫症	4 (0.61)	11 (0.34)	7 (1.21)	結膜充血	23 (3.51)	3 (0.09)	—
アデノウイルス結膜炎	—	1 (0.03)	—	眼瞼そう痒症	3 (0.46)	—	—
結膜炎	1 (0.15)	5 (0.16)	5 (0.86)	眼そう痒症	13 (1.98)	14 (0.44)	6 (1.03)
涙小管炎	—	1 (0.03)	—	眼部不快感	7 (1.07)	5 (0.16)	2 (0.34)
眼感染	—	—	1 (0.17)	眼瞼痛	—	1 (0.03)	—
歯肉炎	1 (0.15)	—	—	角膜障害	—	2 (0.06)	—
麦粒腫	1 (0.15)	—	—	瞼裂斑炎	—	1 (0.03)	—
副鼻腔炎	—	1 (0.03)	—	潰瘍性角膜炎	1 (0.15)	5 (0.16)	—
細菌性結膜炎	—	1 (0.03)	1 (0.17)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.31)	—	1 (0.17)
口腔ヘルペス	1 (0.15)	—	—	喉頭浮腫	1 (0.15)	—	—
眼部単純ヘルペス	—	2 (0.06)	—	鼻痛	1 (0.15)	—	1 (0.17)
神経系障害	4 (0.61)	3 (0.09)	1 (0.17)	胃腸障害	—	1 (0.03)	1 (0.17)
味覚異常	—	—	1 (0.17)	胃炎	—	—	1 (0.17)
頭痛	3 (0.46)	3 (0.09)	—	悪心	—	1 (0.03)	—
神経痛	1 (0.15)	—	—	皮膚および皮下組織障害	1 (0.15)	—	—
眼障害	134 (20.46)	189 (5.91)	57 (9.83)	乾皮症	1 (0.15)	—	—
眼の異常感	5 (0.76)	8 (0.25)	2 (0.34)	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.15)	—	—
調節障害	—	1 (0.03)	—	筋骨格痛	1 (0.15)	—	—
眼精疲労	2 (0.31)	2 (0.06)	1 (0.17)	一般・全身障害および投与部位	—	—	1 (0.17)
眼瞼炎	2 (0.31)	19 (0.59)	3 (0.52)	異常感	—	—	1 (0.17)
眼瞼痙攣	1 (0.15)	—	1 (0.17)	臨床検査	21 (3.21)	1 (0.03)	—
霰粒腫	—	3 (0.09)	—	ALT 増加	3 (0.46)	—	—
結膜沈着物	1 (0.15)	—	—	AST 増加	2 (0.31)	—	—
結膜濾胞	1 (0.15)	—	—	血中ビリルビン増加	1 (0.15)	—	—
結膜出血	6 (0.92)	1 (0.03)	—	血中コレステロール減少	1 (0.15)	—	—
結膜浮腫	1 (0.15)	2 (0.06)	—	血中カリウム増加	1 (0.15)	—	—
アレルギー性結膜炎	—	9 (0.28)	3 (0.52)	血中尿素增加	3 (0.46)	—	—
角膜びらん	—	4 (0.13)	—	好酸球数増加	3 (0.46)	—	—
眼瞼湿疹	1 (0.15)	—	—	γ -GTP 増加	1 (0.15)	—	—
眼瞼紅斑	2 (0.31)	1 (0.03)	—	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.15)	—	—
眼脂	31 (4.73)	30 (0.94)	17 (2.93)	眼圧上昇	—	1 (0.03)	—
眼刺激	44 (6.72)	30 (0.94)	14 (2.41)	リンパ球数減少	1 (0.15)	—	—
眼痛	18 (2.75)	22 (0.69)	6 (1.03)	リンパ球数増加	1 (0.15)	—	—
眼瞼浮腫	2 (0.31)	—	—	好中球数減少	2 (0.31)	—	—
虹彩炎	—	1 (0.03)	—	好中球数増加	2 (0.31)	—	—
角膜炎	—	4 (0.13)	2 (0.34)	血小板数減少	1 (0.15)	—	—
流涙増加	3 (0.46)	20 (0.63)	5 (0.86)	白血球数減少	1 (0.15)	—	—
瞼板腺炎	—	2 (0.06)	—	白血球数増加	3 (0.46)	—	—
眼充血	1 (0.15)	6 (0.19)	2 (0.34)	尿中蛋白陽性	2 (0.31)	—	—
羞明	3 (0.46)	—	—	血中 AI-P 増加	1 (0.15)	—	—
点状角膜炎	—	3 (0.09)	—				

副作用の種類（副作用名）は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version (19.1)）の基本語を使用しています。

(略語) AI-P : アルカリホスファターゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
 γ -GTP : γ -グルタミルトランスフェラーゼ

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。
- ・患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙囊部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上間隔をあけてから点眼すること。

〈解説〉

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙囊部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔2022年9月より記載〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

12. その他注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系	一般症状観察 (Irwin法)	マウス 1, 3, 10, 30, 100 (静脈内投与)	変化なし
	自発運動量	マウス 1, 10, 100 (静脈内投与)	変化なし
	麻酔作用 (hexobarbital誘発)	マウス 1, 10, 100 (静脈内投与)	変化なし
	電撃痙攣	マウス 1, 10, 100 (静脈内投与)	変化なし
	pentetetrazol誘発痙攣 (協力作用)	マウス 1, 10, 100 (静脈内投与)	変化なし
	痛覚に及ぼす影響 (圧刺激法)	ラット 1, 10, 100 (静脈内投与)	変化なし
	体温 (正常体温)	ラット 1, 10, 100 (静脈内投与)	100mg/kgで投与30分後に低下
自律神経および平滑筋	摘出回腸 自発収縮に対する作用	ウサギ $1 \times 10^{-9}, 1 \times 10^{-8},$ $1 \times 10^{-7}, 1 \times 10^{-6},$ $1 \times 10^{-5}, 1 \times 10^{-4}M$ (<i>in vitro</i>)	$1 \times 10^{-5}M$ で抑制傾向、 $1 \times 10^{-4}M$ で抑制
	摘出気管 張力に対する作用	モルモット $1 \times 10^{-9}, 1 \times 10^{-8},$ $1 \times 10^{-7}, 1 \times 10^{-6},$ $1 \times 10^{-5}, 1 \times 10^{-4}M$ (<i>in vitro</i>)	変化なし
呼吸・循環器系	麻酔下における呼吸、 血圧、左心室内圧、心拍数、心電図および血流量に対する作用	イヌ 10, 30, 100 mg/kg/30min (静脈内投与)	<u>10mg/kg/30min</u> : 投与中にQT延長 (QTcに変化なし) <u>30mg/kg/30min</u> : 投与中に血圧低下、投与直後までQT延長 (QTcに変化なし) <u>100mg/kg/30min</u> : 投与中に血流量減少、血圧およびLVdp/dtの低下、投与中にPR延長、投与直後までQT延長 (QTcに変化なし)
水・電解質代謝	尿量および尿中電解質	ラット 1, 10, 100 (静脈内投与)	100mg/kgで尿量減少、Na ⁺ およびCl ⁻ 排泄量減少

(3) 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

動物種	投与経路	投与量	主な所見	概略致死量
ウサギ ²⁴⁾ (雄)	点眼	1, 3, 8, 16%点眼液、 50μL/眼/回、10回/日	IX-2-(6) の項参照	>16% (>32mg/kg)
ラット(雌雄)	静脈内	79, 120, 185 mg/kg	<u>全投与群</u> : 自発運動の低下、呼吸不整 (30分後までには回復) <u>120mg/kg</u> : よろめき歩行、眼球蒼白等(15 分後までには回復) <u>185mg/kg</u> : 雌性 2/5 例 死亡、よろめき歩 行、眼球蒼白等(30分後までには回復)	185mg/kg
イヌ(雌雄)	静脈内	92, 185, 370 mg/kg	<u>全投与群</u> : 一過性の舌なめずり、鼻汁およ び嘔吐(1時間後までには回復) <u>370mg/kg</u> : 鎮静(1時間後までには回復)	>370mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量	主な所見	無毒性量
ウサギ	点眼	6週間 ²⁵⁾	1, 3, 5, 8%点眼液 、 50μL/眼/回、7回/日	<u>5%以上</u> : 器質的変化を伴わない回復性の あるごく軽度の眼刺激症状	8% (11.2mg/kg/日)
		9ヵ月 ²⁶⁾		<u>3%以上</u> : 器質的変化を伴わない軽度の眼 刺激症状 <u>3%、5%</u> : 眼刺激症状に回復性あり	5% (7.0 mg/kg/日)
ラット	静脈内	1ヵ月	10, 30, 100 mg/kg/日	<u>10mg/kg/日以上</u> : 投与直後に回復するごく一過 性の耳介・四肢発赤 <u>100mg/kg/日</u> : 雌性1例死亡、歩行異常、呼 吸異常、円背位、不活発、立毛、腹臥位、 軽度の腺胃粘膜石灰沈着、軽度の腺胃上 皮過形成、中等度の腎臓質石灰沈着	30mg/kg/日
		6ヵ月	3, 10, 30, 100 mg/kg/日	<u>3mg/kg/日以上</u> : 投与直後に回復するごく一過性 の耳介・四肢発赤 <u>10mg/kg/日以上</u> : 腸間膜リンパ節におけるヘモジ デリン沈着、尿中 Cl ⁻ 排泄量増加(雌性) <u>30mg/kg/日以上</u> : 体重増加抑制、血中総タンパク の増加、腸間膜リンパ節の暗色領域、腸間膜リン パ節における赤血球出現・貪食、肺動脈中膜の 肥厚、腺胃の腺腔拡張、黄体数減少 <u>100mg/kg/日</u> : 不活発、呼吸異常、嗜眠、血 中 ALP、ALT、AST 活性減少、血中トリグリセ リド增加、血中総コレステロール増加、尿 pH 上昇、尿比重低下、尿中 Na ⁺ 排泄量増加、副 腎および脾臓重量の増加、腸間膜リンパ節 の肥満細胞増加、腺胃粘膜石灰沈着、卵 胞囊胞および腎臓質の石灰沈着	3mg/kg/日
イヌ	静脈内	1ヵ月	50, 100, 150 mg/kg/日	<u>50mg/kg/日以上</u> : 投与直後の一過性の舌な めずり、嘔吐、流涎、鼻汁	150mg/kg/日
		9ヵ月	15, 50, 150 mg/kg/日	<u>15mg/kg/日以上</u> : 投与直後の一過性の舌なめず り、空吐(投与第3週以降は散発的) <u>50mg/kg/日以上</u> : 投与直後の一過性の嘔吐、ご く軽度ないし軽度の腎糸球体石灰沈着(雄は 150mg/kg/日でのみ発現) <u>150mg/kg/日</u> : 一過性の振戦、空吐	雄性: 50mg/kg/日 雌性: 15mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

試験方法	対象	結果
復帰突然変異試験	細菌	遺伝毒性認めず
染色体異常試験	ほ乳類培養細胞	
マウスリンゴーマTK試験	マウス培養細胞	
小核試験	マウス	

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	① 投与期間 ② 投与量(mg/kg/日)	生殖発生に関する主な所見	無毒性量
受胎能および着床までの初期胚発生	ラット	①(雄)交配前29日～交配期間を含む剖検前日まで (雌)交配前15日～交配期間を含む妊娠7日まで ②10, 30, 100(静脈内)	<u>100mg/kg/日:</u> (雄)精巣上体の絶対重量の軽度低下、精子運動性の低下傾向、精巣上体内的精子数の軽度減少、正常精子数の減少 交尾率、受胎能には影響なし (雌)妊娠第14日の帝王切開の結果、親の生殖パラメータに影響なし	一般毒性: 30mg/kg/日 生殖能: (雄)30mg/kg/日 (雌)100mg/kg/日 胎児: 100mg/kg/日
胚・胎児発生	ラット	①妊娠6日～17日 ②30, 100, 300(静脈内)	<u>全投与群:</u> 妊娠第20日の帝王切開の結果、親の生殖パラメータに影響なし 胎児の外表、内臓、骨格検査において胚・胎児毒性・催奇形性を示唆する異常所見なし	一般毒性: 30mg/kg/日 生殖能: 300mg/kg/日 胎児: 300mg/kg/日
	ウサギ	①妊娠6日～19日 ②3, 10, 40(30)* (静脈内)	<u>全投与群:</u> 妊娠第29日の帝王切開の結果、親の生殖パラメータに影響なし 胎児の外表、内臓、骨格検査において胚・胎児毒性・催奇形性を示唆する異常所見なし	一般毒性: 10mg/kg/日 生殖能: 30mg/kg/日 胎児: 30mg/kg/日
出生前および出生後の発生並びに母体の機能	ラット	①妊娠6日～分娩後20日 ②10, 30, 100(静脈内)	<u>全投与群:</u> 分娩時の異常なし F_1 出生児の離乳時生存率、身体的発達、運動活動性、学習・記憶、神経筋機能、生殖能に影響なし	一般毒性: 30mg/kg/日 生殖能: 100mg/kg/日 出生児: 100mg/kg/日

* 40mg/kg/日投与群のうち2例を安楽殺し、残り9例は妊娠10～13日より投与量を30mg/kg/日に変更

(6) 局所刺激性試験

試験項目	試験方法・投与量	対象	結果
眼刺激性 ²⁴⁾	1, 3, 8, 16%点眼液、50μL/眼/回、10回/日	ウサギ	<u>1%:</u> 眼刺激症状認めず <u>3%, 8%:</u> 軽度かつ一過性の眼刺激症状(結膜発赤および浮腫等)(点眼終了5時間後には回復) <u>16%:</u> 中等度かつ一過性の眼刺激症状(結膜発赤および浮腫等)(点眼翌日には回復)

(7) その他の特殊毒性

試験項目	試験方法	対象	結果
皮膚感作性	Adjuvant and Patch Test法	モルモット	8%濃度まで、皮膚感作性認めず

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:処方箋医薬品(注意ー医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:該当しない

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・ぐすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2010年4月16日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日:2010年4月16日

承認番号:22200AMX00300000

薬価基準収載年月日:2010年12月10日

販売開始年月日:2010年12月13日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2019年9月11日(再審査結果通知 薬生薬審発0911第4号)

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

11. 再審査期間

8年:2010年4月16日～2018年4月15日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319758Q1021	1319758Q1021	119857701	621985701

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:第Ⅰ相単回・1日頻回点眼試験(2010年4月16日承認、CTD2.7.6.1)〔62135〕
- 2) 社内資料:第Ⅰ相連続点眼試験(2010年4月16日承認、CTD2.7.6.2)〔62136〕
- 3) 社内資料:DE-089 点眼液のドライアイを対象とした二重盲検試験－前期第Ⅱ相、探索的試験－(2010年4月16日承認、CTD2.7.6.3)〔62207〕
- 4) Matsumoto, Y et al.:Ophthalmology. 2012;119(10):1954-1960 〔62179〕
- 5) Takamura, E. et al.:Br. J. Ophthalmol. 2012;96:1310-1315 〔62181〕
- 6) 社内資料:DE-089 点眼液のドライアイを対象としたオープンラベルによる長期点眼試験－第Ⅱ相、第Ⅲ相－〔62216〕
- 7) Cowlen, MS. et al.:Exp. Eye Res. 2003;77: 77-84 〔61701〕
- 8) Pendergast, W. et al.:Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001;11:157-160 〔61691〕
- 9) 七條優子他:あららしい眼科 2011;28:543-548〔62642〕
- 10) 七條優子他:あららしい眼科 2011;28:1029-1033 〔62766〕
- 11) 阪元明日香他:別冊 BIO Clinica 2015;4:114-117 〔64790〕
- 12) 七條優子他:あららしい眼科 2011;28:425-429 〔62609〕
- 13) 社内資料:P2Y受容体発現細胞におけるイノシトール酸生成作用(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)〔66314〕
- 14) 社内資料:ドライアイモデル動物に対する作用(涙液 分泌促進作用)(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)〔62203〕
- 15) Fujihara, T. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2002;18:363-370 〔61630〕
- 16) 社内資料:ドライアイモデル動物に対する作用(ムチン 分泌促進作用)(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)〔62204〕
- 17) 社内資料:ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける角膜上皮障害改善作用－用量反応試験－〔62205〕
- 18) 社内資料:ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける角膜上皮障害改善作用－点眼回数の検討－〔62206〕
- 19) 社内資料:ラット単回点眼時の体内動態(2010年4月16日承認、CTD2.6.4)〔62211〕
- 20) 社内資料:ラット単回脈内投与時の体内動態(2010年4月16日承認、CTD2.6.4)〔62212〕
- 21) 社内資料:ウサギ単回点眼時の眼内動態(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.3)〔62137〕
- 22) 社内資料:ウサギ点眼時の血漿及び眼組織中代謝物(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.5)〔62178〕
- 23) 社内資料:In vitroにおける代謝(ヒト肝ミクロソームにおけるin vitro代謝物)(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.5)〔62177〕
- 24) 社内資料:単回投与毒性試験－ウサギにおける1日10回点眼による眼刺激性試験－(2010年4月16日承認、CTD2.6.6.1)〔62213〕
- 25) 社内資料:ウサギを用いた6週間反復点眼試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3)〔62214〕
- 26) 社内資料:ウサギを用いた9ヵ月反復点眼試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3)〔62215〕
- 27) ドライアイの定義と診断基準.眼科 1995;37(7):765-770 〔20637〕

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる

〔効能・効果〕 ドライアイ

〔用法・用量〕 通常、1回1滴、1日6回点眼する。

国名	販売名	効能効果	用法用量
韓国	DIQUAS	ドライアイと関連した症状(角結膜上皮障害)の改善	1回1滴、1日6回点眼する。この薬と他の点眼剤を併用投与する場合には最小5分以上の間隔をおいて投与する。
	DIQUAS-S		1回1滴、1日6回点眼する。この薬と他の点眼剤を併用投与する場合には最小5分以上の間隔をおいて投与する。 使用後はすぐに廃棄する。
タイ	DIQUAS	日本と同じ	日本と同じ
カンボジア		日本と同じ	
インドネシア		日本と同じ	
ベトナム		ドライアイと関連した症状(角結膜上皮障害)の改善	
マレーシア		涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること	
フィリピン		ドライアイの治療	
台湾		乾性角結膜炎患者における角膜および結膜上皮障害	

(2023年3月時点)

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項は設定されていない。

オーストラリア分類	該当資料なし
-----------	--------

・小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国の添付文書

該当資料なし

X III. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

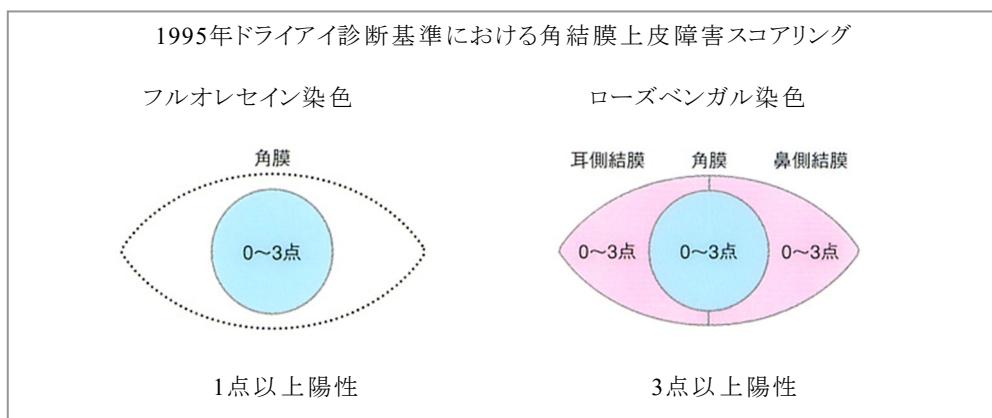
主な診断基準

臨床試験で対象としたドライアイ患者は、「1995年ドライアイ診断基準」によりドライアイ確定患者と診断された患者とした。

「1995年ドライアイ診断基準」²⁷⁾

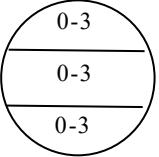
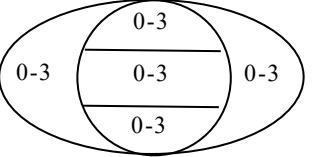
1. 液異常 および 2. 角結膜上皮障害 の両方が陽性の場合、ドライアイ確定患者とする。

1. 液異常	① シルマー試験 I 法にて 5mm 以下	①、②、③のいずれかを満たすものを陽性とする。
	② 純糸法にて 10mm 以下	
	③ 液層破壊時間 (BUT) が 5 秒以下	
2. 角結膜上皮障害	① フルオレセイン染色スコアが 1 点以上	①、②のいずれかを満たすものを陽性とする。
	② ローズベンガル染色スコアが 3 点以上	



主な評価基準

臨床試験では、次のスコアリング方法によって評価した。

フルオレセイン染色スコア	ローズベンガル染色スコア
角膜上皮細胞の脱落や細胞間隙の脆弱化による角膜上皮障害を評価	角膜および結膜上皮のムチン被覆障害を評価
 角膜の上部、中央部および下部の3カ所をそれぞれ0~3点の4段階でスコア化 (9点満点)	 角膜の上部、中央部および下部、球結膜の耳側および鼻側の5カ所をそれぞれ0~3点の4段階でスコア化 (15点満点)
0点：障害なし、1点：一部に障害あり、2点：半分以上に障害あり、3点：全体に障害あり	

◎その他の副作用の症例の概要

【角膜上皮障害】

No	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女・ 60代	ドライアイ (シェーグレン症候群)	両眼6回 30日間	糸状角膜炎(両眼) 投与開始日： 人工涙液を本剤に変更し点眼開始。精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(ユニットドーズ製剤)は継続。 投与30日目： 再診時、両眼の違和感を訴え、両眼の糸状角膜炎と軽度結膜充血、点状表層角膜症(SPK)の増加を認めた。糸状物を除去、本剤を中止し、人工涙液を処方した。 中止12日後： 再診時、糸状物の消失、充血の消失、SPKの改善をみた。回復。	
併用薬：精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(ユニットドーズ製剤)					
2	女・ 50代	ドライアイ (甲状腺機能不全)	両眼6回 30日間	角膜びらん(左眼) 投与前： 極度のドライアイにて、常に使い捨てソフトコンタクトレンズを使用していないと異物感が取れない状態であった。感染性角膜潰瘍や角膜びらんの既往あり。 投与開始日： 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液に本剤を追加。 投与29日目： 左眼の痛み、違和感を自覚。 投与30日目： 左眼角膜びらんを確認。本剤を中止して、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(ユニットドーズ製剤)、レボフロキサシン点眼液を開始。使い捨てソフトコンタクトレンズは使用中止。 中止4日後： 左眼角膜びらん消失、点状表層角膜炎を認めるだけとなつた。回復。	
併用薬：精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液					
3	女・ 50代	ドライアイ (緑内障)	両眼6回 84日間	点状表層角膜炎、そう痒感(両眼) 投与開始日： 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液に本剤を追加。 投与36日目： そう痒感発現。 投与71日目： 両眼の点状表層角膜炎の悪化を認めた。そう痒感は軽快。 投与84日目： 本剤と精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を中止し、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液(ユニットドーズ製剤)に変更した。 中止35日後： 点状表層角膜炎軽快。	
併用薬：精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液					

【結膜炎】

No	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女・ 60代	ドライアイ (結膜弛緩症)	両眼6回 2日間	アレルギー性結膜炎(両眼) 投与開始日： 本剤点眼開始。 投与2日目： 両眼に結膜充血、眼瞼腫脹、痒みが発生したため、患者の自己判断にて、点眼を中止した。 1~2日にて症状は改善したこと。 中止5日後： 再診時、充血、腫脹は認められず、治癒していた。回復。	
併用薬：なし					