

## 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  
(水分分泌促進/ムチン分泌・産生促進/涙液中脂質増加点眼剤)

ジクアホソルナトリウム点眼液

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**ジクアス<sup>®</sup>LX点眼液3%**

**DIQUAS<sup>®</sup> LX 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)<br>洋名:Diquafosol Sodium (JAN)                                                                                                                                                   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日:2022 年 6 月 20 日<br>薬価基準収載年月日:2022 年 11 月 16 日<br>販売開始年月日:2022 年 11 月 16 日                                                                                                                  |
| 製造販売(輸入)・<br>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<br>TEL:0120-921-839 06-7664-8624<br>受付時間:9 時～17 時(土・日・祝日を除く)<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.santen.co.jp/medical-channel/">https://www.santen.co.jp/medical-channel/</a> |

本IFは 2022 年 6 月作成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。

## 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ない。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（物理化学的変化） .....  | 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. 効能又は効果に関連する注意 .....      | 10     |
| 3. 用法及び用量 .....             | 10     |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....      | 10     |
| 5. 臨床成績 .....               | 10     |
| VI. 薬効薬理に関する項目 .....        | - 18 - |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... | 18     |
| 2. 薬理作用 .....               | 18     |
| VII. 薬物動態に関する項目 .....       | - 25 - |
| 1. 血中濃度の推移 .....            | 25     |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....        | 25     |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....    | 25     |
| 4. 吸収 .....                 | - 26 - |

|                                            |               |
|--------------------------------------------|---------------|
| 5. 分布 .....                                | - 26 -        |
| 6. 代謝 .....                                | - 29 -        |
| 7. 排泄 .....                                | 30            |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....                    | 30            |
| 9. 透析等による除去率 .....                         | 30            |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....                      | 30            |
| 11. その他 .....                              | 30            |
| <b>VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>       | <b>- 31 -</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                         | 31            |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                         | 31            |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....                | 31            |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....                | 31            |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                     | 31            |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....                 | 31            |
| 7. 相互作用 .....                              | 32            |
| 8. 副作用 .....                               | 32            |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                      | - 33 -        |
| 10. 過量投与 .....                             | 33            |
| 11. 適用上の注意 .....                           | 34            |
| 12. その他の注意 .....                           | 34            |
| <b>VIII. 非臨床試験に関する項目 .....</b>             | <b>- 35 -</b> |
| 1. 薬理試験 .....                              | 35            |
| 2. 毒性試験 .....                              | 36            |
| <b>IX. 管理的事項に関する項目 .....</b>               | <b>- 38 -</b> |
| 1. 規制区分 .....                              | 38            |
| 2. 有効期間 .....                              | 38            |
| 3. 包装状態での貯法 .....                          | 38            |
| 4. 取扱い上の注意 .....                           | 38            |
| 5. 患者向け資材 .....                            | 38            |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                          | 38            |
| 7. 国際誕生年月日 .....                           | 38            |
| 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 ..... | 38            |
| 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 .....    | 38            |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....           | 39            |
| 11. 再審査期間 .....                            | 39            |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                     | 39            |
| 13. 各種コード .....                            | 39            |
| 14. 保険給付上の注意 .....                         | 39            |
| <b>X I. 文献 .....</b>                       | <b>- 40 -</b> |
| 1. 引用文献 .....                              | 40            |
| 2. その他の参考文献 .....                          | 40            |
| <b>X II. 参考資料 .....</b>                    | <b>- 41 -</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                        | 41            |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                      | 41            |
| <b>X III. 備考 .....</b>                     | <b>- 42 -</b> |
| 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 .....      | 42            |
| 2. その他の関連資料 .....                          | 42            |

## 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 LX 点眼液 3%)は、2010 年に発売したジクアス点眼液 3%の製剤改良製品であり、両製剤で用法・用量が次の通り異なる。

本書では、“1 日 3 回点眼製剤”は、ジクアス LX 点眼液 3%、“1 日 6 回点眼製剤”は、ジクアス点眼液 3% を指す。

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。

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。

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ジクアス LX 点眼液 3%(以下、「本剤」)は、米国のインスパイア社で開発された P2Y<sub>2</sub> 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、1 日 3 回点眼のドライアイ治療剤である。

本剤の有効成分であるジクアホソルナトリウムは、結膜組織に作用し水分およびムチンを含む涙液の促進作用とともに、角膜上皮の膜結合型ムチンの発現・産生促進作用により、涙液を量的・質的の両面から改善し、ドライアイの症状および角膜上皮障害を改善すると考えられる。

ジクアホソルナトリウムを含有する点眼液は、参天製薬によって開発され、2010 年 4 月にドライアイ治療剤としてジクアス点眼液 3%(1 回 1 滴、1 日 6 回点眼)の日本における製造販売承認を取得した。

ドライアイ治療の主体は点眼治療とされており<sup>1)</sup>、添付文書通りの回数を点眼する必要がある。しかし、ドライアイ診療ガイドラインで推奨されているドライアイ治療剤が処方されている患者 92 例を対象に行われた点眼状況の調査報告<sup>2)</sup>では、使用薬剤にかかわらず処方通りに点眼できなかった患者の割合は 59.8%であったと報告されている。また、国内 2,645 例のドライアイ患者を対象に行われた点眼実態に関する Web アンケート調査<sup>3)</sup>では、使用薬剤にかかわらず添付文書通りの回数を点眼できている患者の割合が 10.2%であったことや、ジクアス点眼液 3%(添付文書通りの点眼回数:1 日 6 回)処方患者で 1 日の点眼回数が 4 回以下だった患者の割合が約 80%であったことが報告されている。また、使用薬剤にかかわらず、添付文書通りの回数を点眼するよう指導された患者(「決まった回数ではなく、〇回～△回」という点眼指導に、添付文書に記載された頻度が含まれる患者を含む)がその通りに点眼できなかった理由は、「症状を感じた後に点眼したから」が約 65%、「外出時に点眼薬を持ち歩くのを忘れた/面倒だから」が約 50%、「1 日の点眼回数が多いから」、「点眼により症状が改善し、その後、点眼する必要がなかったから」がそれぞれ約 40%と報告されている。このことから、ドライアイ治療において、現在より点眼回数を低減した点眼液を開発することは、臨床上の未充足ニーズを満たし、臨床上有益となると考え、ジクアス点眼液 3%(1 日 6 回点眼剤)の点眼回数の低減化を目的に製剤改良を行った。そして、粘稠化剤として PVP(ポリビニルピロリドン、別名ポビドン)を新たに添加することで、点眼回数を 1 日 3 回に低減した本剤を開発し、日本人ドライアイ患者を対象とした臨床試験を実施した。

第Ⅲ相試験において角膜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、本剤のプラセボ点眼液に対する優越性が検証され、また、第Ⅲ相試験および第Ⅲb 相試験において本剤の安全性が確認された。

これらの試験をもとに承認申請し 2022 年 6 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. P2Y<sub>2</sub> 受容体作動作用を有する、日本初の 1 日 3 回点眼<sup>※1</sup>のドライアイ治療剤である。  
(Ⅵ-2-(1)の項参照)
2. 涙液中の「水分分泌」(ウサギ・ラット)及び「ムチン分泌」(ウサギ・*in vitro*・ラット)を促進し、「脂質増加」(ウサギ)が認められた。  
(Ⅵ-2-(2)の項参照)
3. 製剤処方工夫により、本剤は 1 日 3 回点眼以上で、ジクアス点眼液 3%は 1 日 6 回点眼で本剤基剤(ポビドン含有基剤)と比較して、点眼 4 週後に有意な角膜上皮障害改善作用を示した( $p<0.01$ :Dunnett の多重比較検定、ラットドライアイモデル)。  
(Ⅵ-2-(2)-5)の項参照)
4. ドライアイ患者を対象としたプラセボ対照比較試験(第Ⅲ相、検証的試験)では、本剤を 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 週間点眼した結果、投与後 4 週における 0 週からの角膜フルオレセイン染色スコア<sup>※2</sup>の変化量(調整済み平均値)において、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

(V-5-(4)-1) の項参照)

5. ドライアイ患者を対象に本剤(1日3回点眼製剤)とジクアス点眼液3%(1日6回点眼製剤)を用いて行われたオープンラベルクロスオーバー比較試験(第Ⅲb相、探索的試験)において、点眼第Ⅰ期(0～2週)及び第Ⅱ期(2～4週)の点眼遵守率<sup>※3</sup>は本剤群でそれぞれ80.0%、89.7%、ジクアス点眼液3%群でそれぞれ70.0%、66.7%であった。

(V-5-(4)-1) の項参照)

6. 本剤(1日3回点眼製剤)とジクアス点眼液3%(1日6回点眼製剤)の臨床試験における安全性の統合解析において、副作用は、本剤の第Ⅲ相試験で169例中12例(7.1%)、ジクアス点眼液3%承認時のプラセボ対照併合集団で146例中26例(17.8%)、3試験併合集団で509例中114例(22.4%)に認められた。

(Ⅷ-8-(2)の項参照)

7. 主な副作用は眼刺激、眼脂などであった。

(Ⅷ-8の項参照)

※1 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、1回1滴、1日3回点眼する。」である。

※2 角膜フルオレセイン染色スコア:角膜を上中下に3分割し、それぞれ0点から3点で障害の程度をスコア化し、合計9点満点として評価した。

※3 点眼遵守状況:患者日誌を確認し、各期の点眼開始翌日から次回来院日前日までに点眼が100%遵守できた患者の割合を点眼遵守率として評価した。

### 3. 製品の製剤学的特性

1. 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料,<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>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料      | 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® LX 点眼液 3%

#### (2) 洋名

DIQUAS® LX 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)

「LX」は、“Lasting extend”という造語に由来し、効果をさらに長く引き伸ばす“持続性”を意味している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ジクアホソルナトリウム(JAN)

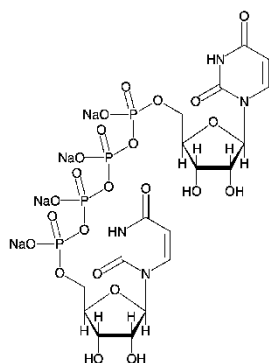
#### (2) 洋名(命名法)

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:  $C_{18}H_{22}N_4Na_4O_{23}P_4$

分子量: 878.23

### 5. 化学名(命名法)又は本質

Tetrasodium  $P^1, P^4$ -bis(5'-uridylyl)tetrphosphate (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℃/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℃ (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° ~ -10° (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℃        | 36 ヶ月          | ポリエチレンバッグ<br>ファイバードラム*2 | 規格内                      |
| 加速試験   |    | 25℃/60%RH | 6 ヶ月           |                         | 規格内                      |
| 苛酷試験   | 温度 | 80℃       | 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℃/60%RH | 120万 lx・hr*1以上 | 露光                      | 規格内                      |

\*1: 総照度 120 万 lx・hr 以上および総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m<sup>2</sup> 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

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -8~-10° (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～淡黄色澄明、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: 7.0～7.7

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 LX 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、ポリドソ、硝酸銀、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

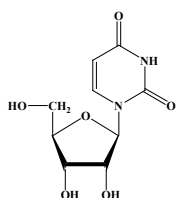
該当しない

### 4. 力価

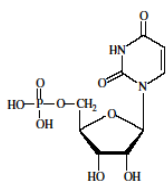
該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

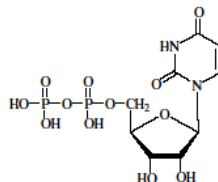
製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物(合成中間体、副生成物)及び製剤由来分解生成物である。



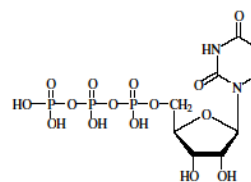
Uridine  
(ウリジン)



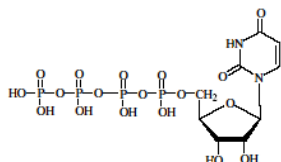
UMP  
(ウリジン 5'-1 リン酸)



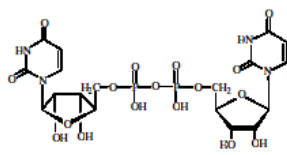
UDP  
(ウリジン 5'-2 リン酸)



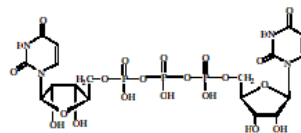
UTP  
(ウリジン 5'-3 リン酸)



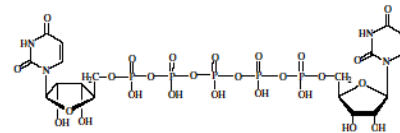
UP4  
(ウリジン 5'-4 リン酸)



UP2U  
(P<sup>1</sup>,P<sup>2</sup>2[ウリジン-5']  
2 リン酸)



UP3U  
(P<sup>1</sup>,P<sup>3</sup>2[ウリジン-5']  
3 リン酸)



UP5U  
(P<sup>1</sup>,P<sup>5</sup>2[ウリジン-5'] 5 リン酸)

## 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℃、40%RH  | 24 ヲ月<br>(継続試験中)          | 最終製品<br>(箱入り)                    | 規格内※ <sup>1</sup> |
| 加速試験   |    | 40℃、20%RH  | 6 ヲ月                      | 最終製品<br>(箱入り)                    | 規格内※ <sup>1</sup> |
| 苛酷試験   | 光  | 25℃、成り行き湿度 | 120 万 lx・hr※ <sup>3</sup> | 点眼容器<br>(シュリンクラベルあり、<br>箱・投薬袋なし) | 規格内※ <sup>2</sup> |
|        | 温度 | 60℃        | 8 週                       | 最終製品<br>(箱入り)                    | 規格内※ <sup>2</sup> |

※<sup>1</sup> 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、純度試験(類縁物質)、粘度、含量、無菌

※<sup>2</sup> 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、粘度、含量

※<sup>3</sup> 総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m<sup>2</sup> 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)

—

## 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

設定されていない

### 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3回点眼する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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〉

| 試験名        | 試験デザイン<br>(投与期間)                                       | 被験薬及び対照薬                 | 対象及び症例数※           | 目的                                    |
|------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 第Ⅲ相試験      | 多施設共同、無作為化、<br>二重遮蔽、並行群間比較<br>(4週間)                    | ジクアスLX点眼液3%<br>プラセボ点眼液   | ドライアイ患者<br>日本人337例 | 有効性の検証(プラセボに<br>対する優越性)、<br>安全性の検討    |
| 第Ⅲb相<br>試験 | 多施設共同、無作為化、<br>オープンラベル、<br>クロスオーバー比較<br>(2剤2期)(2週間×2期) | ジクアスLX点眼液3%<br>ジクアス点眼液3% | ドライアイ患者<br>日本人60例  | 点眼コンプライアンス及び<br>アドヒアランスの検討、<br>安全性の検討 |

※:安全性解析対象集団における症例数

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 国内第Ⅲ相試験(無作為化二重遮蔽並行群間比較試験)<sup>4)</sup>

ドライアイ患者 337 例(有効性解析対象 336 例)を対象とし、観察期にプラセボ点眼液を 1 日 3 回、2 週間点眼後、本剤又はプラセボ点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 週間点眼した。

その結果、本剤はプラセボ点眼液に比較して、角膜フルオレセイン染色スコア<sup>\*</sup>、及び結膜リサミンググリーン染色スコア<sup>\*</sup>の有意な低下が認められ、本剤のプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。

DEQS<sup>\*</sup>目の症状項目 2)「目が乾く」のスコア改善、涙液層破壊時間(BUT)<sup>\*</sup>の変化量、及びシルマー試験 I 法<sup>\*</sup>の変化量については、いずれも優越性は示されなかった。

副作用は本剤群 169 例中 12 例(7.1%)に認められ、主な副作用は眼刺激 3.6%(6/169 例)、眼脂 1.8%(3/169 例)であった。

※ XⅢ-2 の項参照

##### 〈目的〉

ドライアイ患者における本剤の有効性の検証(プラセボ点眼液に対する優越性)、及び安全性の検討

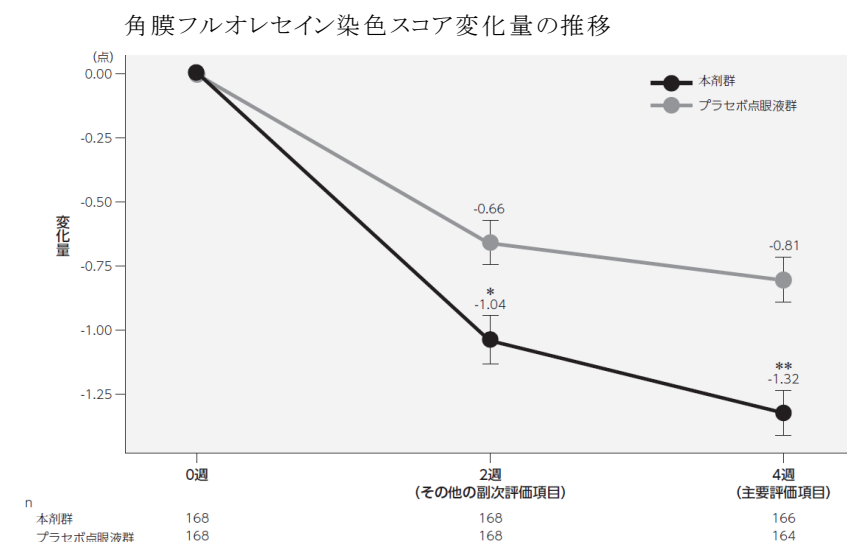
|                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン                                                                                                                                                                                                                                                | プラセボ対照 多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象                                                                                                                                                                                                                                                    | 両眼ともにドライアイと診断された患者(337 例)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 試験方法                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>観察期にプラセボ点眼液を 1 日 3 回、2 週間点眼後、本剤又はプラセボ点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 週間点眼</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 有効性評価項目                                                                                                                                                                                                                                               | <p>〈主要評価項目〉</p> <p>投与後 4 週における 0 週からの角膜フルオレセイン染色スコアの変化量</p> <p>〈重要な副次評価項目〉</p> <p>投与後 4 週における 0 週からの DEQS 目の症状項目「2) 目が乾く」のスコアの変化量</p> <p>〈その他の副次評価項目〉</p> <p>投与後 2 週における 0 週からの角膜フルオレセイン染色スコアの変化量</p> <p>投与後 2 週における 0 週からの DEQS 目の症状項目「2) 目が乾く」のスコアの変化量</p> <p>投与後 2、4 週における 0 週からの結膜リサミンググリーン染色スコアの変化量</p> <p>投与後 2、4 週における 0 週からの涙液層破壊時間(BUT)の変化量</p> <p>投与後 4 週における 0 週からのシルマー試験 I 法の変化量</p> <p>投与後 2、4 週における 0 週からの DEQS による QOL スコアの変化量</p> |
| 結果                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>■ 有効性</p> <p>〈主要評価項目〉</p> <p><b>投与後 4 週における 0 週からの角膜フルオレセイン染色スコアの変化量</b></p> <p>投与後 4 週において、本剤群はプラセボ点眼液群に比較して、角膜フルオレセイン染色スコア<sup>*</sup>の有意な低下が認められ、本剤群のプラセボ点眼液群に対する角膜フルオレセイン染色スコア改善の優越性が検証された。(p&lt;0.0001: 無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

〈その他の副次評価項目〉

### 投与後2週における0週からの角膜フルオレセイン染色スコアの変化量

投与後2週における本剤群のプラセボ点眼液群に対する角膜フルオレセイン染色スコア改善の優越性が示された。

( $p=0.0022$ : 無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)



調整済み平均値±標準誤差

\*:  $p=0.0022$ , \*\*:  $p<0.0001$  (プラセボ点眼液群との比較)

無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル  
(従属変数: 0週からの変化量、固定効果: 投与群、ベースライン値、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、0週のスコアと評価時点の交互作用)

〈重要な副次評価項目〉

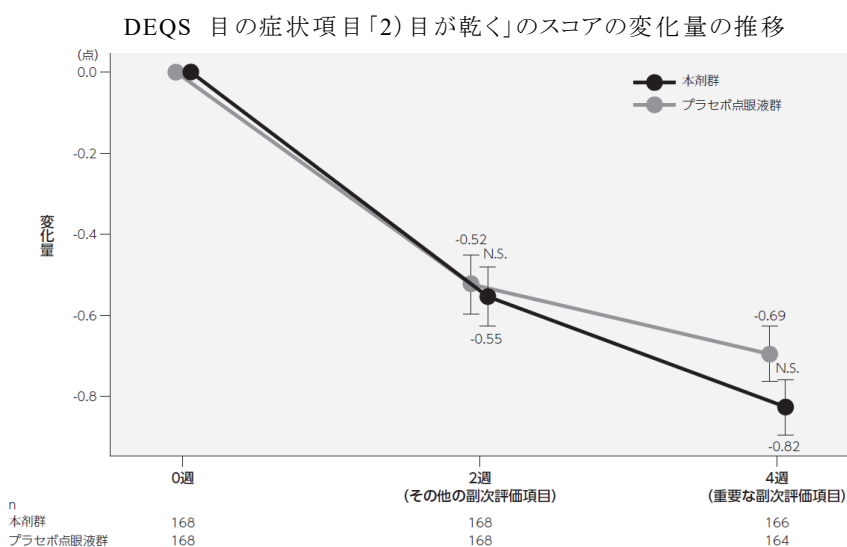
### 投与後4週における0週からのDEQS 目の症状項目「2」目が乾く」のスコアの変化量

本剤群のプラセボ点眼液群に対する優越性は示されなかった。(無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)

〈その他の副次評価項目〉

### 投与後2週における0週からのDEQS 目の症状項目「2」目が乾く」のスコアの変化量

本剤群のプラセボ点眼液群に対する優越性は示されなかった。(無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)



調整済み平均値±標準誤差

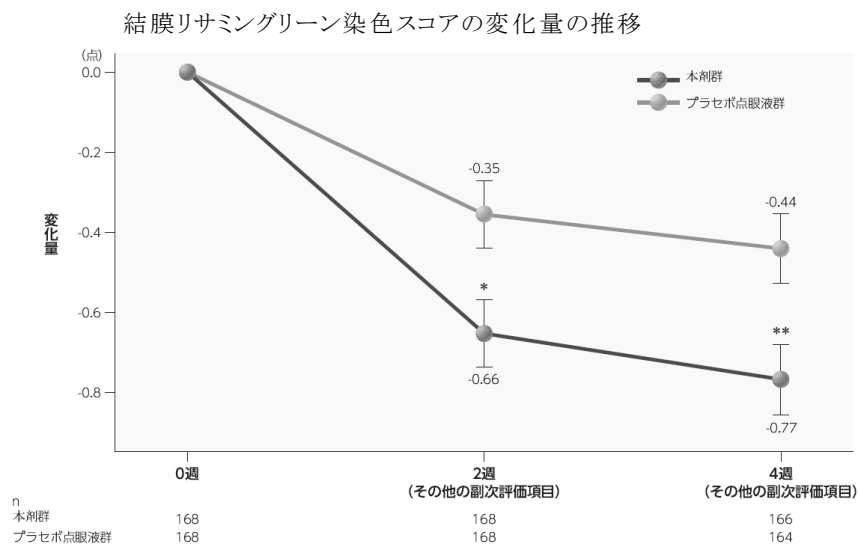
N.S.: 有意差なし(プラセボ点眼液群との比較)

無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル  
(従属変数: 0週からの変化量、固定効果: 投与群、ベースライン値、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、0週のスコアと評価時点の交互作用)

〈その他の副次評価項目〉

### 投与後2、4週における0週からの結膜リサミングリーン染色スコアの変化量

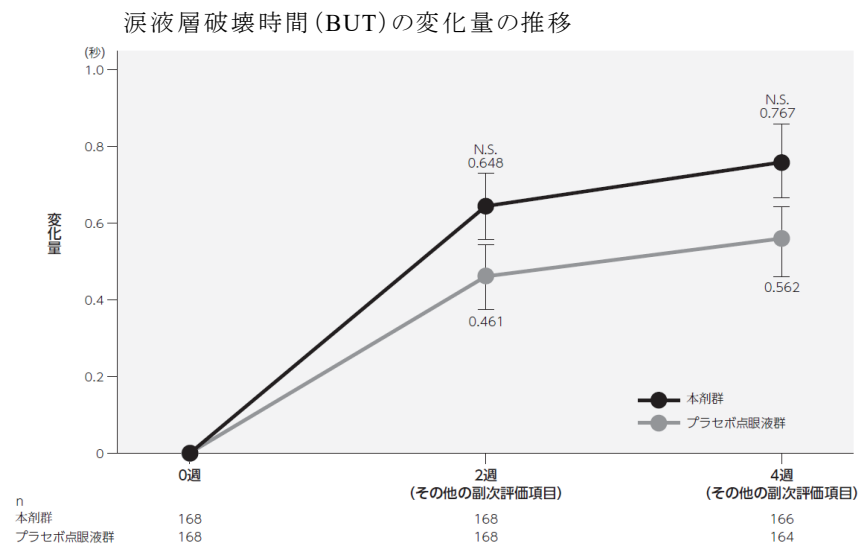
投与後2、4週における本剤群のプラセボ点眼液群に対する結膜リサミングリーン染色スコア改善の優越性が示された。  
(2週 $p=0.0141$ 、4週 $p=0.0093$ :無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)。



〈その他の副次評価項目〉

### 投与後2、4週における0週からの涙液層破壊時間(BUT)の変化量

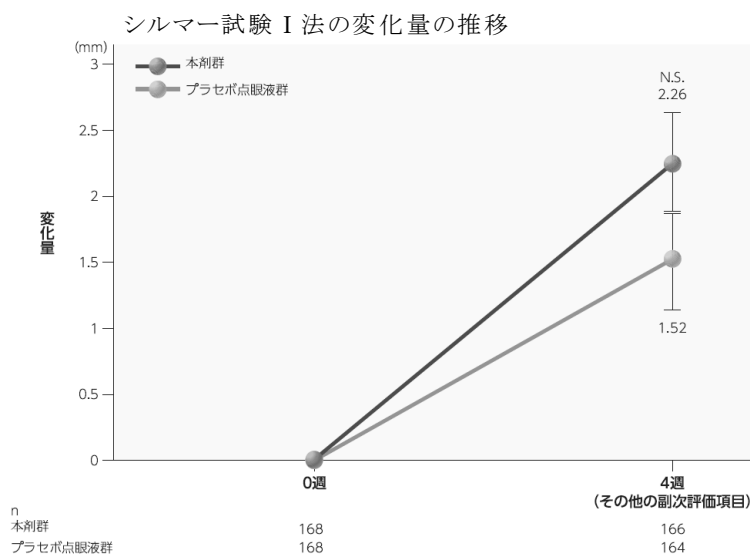
本剤群のプラセボ点眼液群に対する優越性は示されなかった。(無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)



〈その他の副次評価項目〉

#### 投与後4週における0週からのシルマー試験 I 法の変化量

本剤群のプラセボ点眼液群に対する優越性は示されなかった。(ANCOVA)



〈その他の副次評価項目〉

#### 投与後2、4週における0週からのDEQSによるQOLスコアの変化量

本剤群のプラセボ点眼液群に対する優越性は示されなかった。(無構造の共分散構造を仮定した経時測定データに対する混合効果モデル)

#### ■ 安全性

|        | 本剤群             | プラセボ点眼液群       |
|--------|-----------------|----------------|
| 副作用発現率 | 7.1% (12/169 例) | 0.6% (1/168 例) |

副作用は全て眼の副作用であり、程度はいずれも軽度であった。

本剤群において最も高頻度に認められた副作用は、眼刺激3.6% (6/169例)、次いで眼脂1.8% (3/169例)であった。

# 国内第Ⅲb 相試験（無作為化オープンラベルクロスオーバー比較試験）<sup>5)</sup>

ドライアイ患者 60 例（有効性解析対象 60 例）を対象とし、本剤（1 日 3 回）及びジクアス点眼液 3%（1 日 6 回）を 1 回 1 滴、2 週間点眼した。

その結果、本剤（1 日 3 回点眼）はジクアス点眼液 3%（1 日 6 回点眼）に比較して、点眼コンプライアンス（完全点眼遵守状況）、及びアドヒアランス（点眼負担感）ともに良好で、点眼負担感が軽く、点眼継続志向性が高い点眼液であることが示唆された。また、点眼遵守、点眼負担感及び点眼継続志向性に対する影響因子として点眼回数が考えられた。

副作用は、本剤で 5.1%（3/59 例）、ジクアス点眼液 3% で 1.7%（1/60 例）に認められ、本剤の副作用は、眼刺激 3.4%（2/59 例）、結膜充血 1.7%（1/59 例）であった。

## 〈目的〉

ドライアイ患者における本剤の点眼コンプライアンス及びアドヒアランスの検討、安全性の検討

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------|--------|-------|------------------|-------------------------|-----------|------------------|------------------|-------|-------------------------|------------------|-----------|------------------|------------------|
| 試験デザイン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ジクアス点眼液 3%対照 多施設共同無作為化オープンラベルクロスオーバー比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| 対象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 両眼ともにドライアイと診断された患者（60 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| 試験方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>本試験は、2期（第Ⅰ期：投与0～2週まで、第Ⅱ期：投与2～4週まで）から構成され、第Ⅰ期では、グループAに本剤（1日3回）、グループBにジクアス点眼液3%（1日6回）を2週間点眼した。第Ⅱ期では第Ⅰ期と異なる点眼液を2週間点眼した。</p> <div><div>症例登録</div><div>同意取得</div><div><div>第Ⅰ期（2週間）</div><div>第Ⅱ期（2週間）</div></div><div><div>グループ A</div><div>本剤<br/>1回1滴、1日3回（4～6時間毎）、両眼点眼</div><div>グループ A</div><div>ジクアス点眼液 3%<br/>1回1滴、1日6回（2～3時間毎）、両眼点眼</div></div><div><div>グループ B</div><div>ジクアス点眼液 3%<br/>1回1滴、1日6回（2～3時間毎）、両眼点眼</div><div>グループ B</div><div>本剤<br/>1回1滴、1日3回（4～6時間毎）、両眼点眼</div></div></div> |                         |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| 評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>〈主要評価項目〉</p> <p>点眼コンプライアンスの比較検討（完全点眼遵守状況の比較）</p> <p>点眼アドヒアランスの比較検討（点眼負担感の比較）</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <p>点眼継続志向性の検討（治験終了後も継続すると仮定した場合の点眼継続可否評価結果の比較）</p> <p>点眼遵守、点眼負担感、点眼継続志向性に対する影響因子の検討</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| 結果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| <p>〈主要評価項目〉</p> <p>点眼コンプライアンスの比較検討（第Ⅰ期及び第Ⅱ期終了時に評価）</p> <p>第Ⅰ期及び第Ⅱ期において規定の点眼回数を完全に遵守した症例の割合は下表の通りであった。</p> <p>各期の点眼開始日翌日から次回来院日前日までの各薬剤群の完全点眼遵守達成割合</p> <table><tr><td></td><td>第Ⅰ期終了時</td><td>第Ⅱ期終了時</td></tr><tr><td>グループA</td><td>本剤 80.0%（24/30例）</td><td>ジクアス点眼液3% 66.7%（20/30例）</td></tr><tr><td>[95%信頼区間]</td><td>[61.43 -92.29 %]</td><td>[47.19 -82.71 %]</td></tr><tr><td>グループB</td><td>ジクアス点眼液3% 70.0%（21/30例）</td><td>本剤 89.7%（26/29例）</td></tr><tr><td>[95%信頼区間]</td><td>[50.60 -85.27 %]</td><td>[72.65 -97.81 %]</td></tr></table> <p>点眼アドヒアランスの比較検討（第Ⅱ期終了時のみ評価）</p> <p>各薬剤について、点眼の負担が大きいと回答したのは下表の通りであり、本剤の方がジクアス点眼液 3%に比較し、点眼負担感が軽いことが示唆された。</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         | 第Ⅰ期終了時 | 第Ⅱ期終了時 | グループA | 本剤 80.0%（24/30例） | ジクアス点眼液3% 66.7%（20/30例） | [95%信頼区間] | [61.43 -92.29 %] | [47.19 -82.71 %] | グループB | ジクアス点眼液3% 70.0%（21/30例） | 本剤 89.7%（26/29例） | [95%信頼区間] | [50.60 -85.27 %] | [72.65 -97.81 %] |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 第Ⅰ期終了時                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 第Ⅱ期終了時                  |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| グループA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 本剤 80.0%（24/30例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ジクアス点眼液3% 66.7%（20/30例） |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| [95%信頼区間]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [61.43 -92.29 %]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [47.19 -82.71 %]        |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| グループB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ジクアス点眼液3% 70.0%（21/30例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 本剤 89.7%（26/29例）        |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |
| [95%信頼区間]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [50.60 -85.27 %]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [72.65 -97.81 %]        |        |        |       |                  |                         |           |                  |                  |       |                         |                  |           |                  |                  |

薬剤間での点眼負担感の比較

|                                       | 第Ⅱ期終了時                            |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 本剤の方が点眼の負担が大きいと回答<br>[95%信頼区間]        | 7/59例 (11.9%)<br>[4.91 -22.93%]   |
| ジクアス点眼液3%の方が点眼の負担が大きいと回答<br>[95%信頼区間] | 52/59例 (88.1%)<br>[77.07 -95.09%] |

〈副次評価項目〉

点眼継続志向性の検討

各薬剤について、点眼を継続できると回答したのは下表の通りであり、本剤の方がジクアス点眼液3%に比較し、点眼継続志向性が高いことが示唆された。

薬剤間での点眼継続可否評価の比較

|                                   | 第Ⅱ期終了時                            |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 本剤の方が継続できると回答<br>[95%信頼区間]        | 52/59例 (88.1%)<br>[77.07 -95.09%] |
| ジクアス点眼液3%の方が継続できると回答<br>[95%信頼区間] | 7/59例 (11.9%)<br>[4.91 -22.93%]   |

点眼遵守、点眼負担感、点眼継続志向性に対する影響因子の検討

各薬剤について、点眼不遵守/遵守の影響因子は下表の通りであった。

また、患者が点眼を継続するにあたり感じた負担について「点眼回数の多さ」と回答したのは、52.5% (31/59 例)、「その他」と回答したのは、47.5% (28/59 例)であった。

点眼不遵守の理由

|                     | 本剤<br>[95%信頼区間]                  | ジクアス点眼液3%<br>[95%信頼区間]            |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 点眼する時間的余裕がなかったから    | 7/11例 (63.6%)<br>[30.79 -89.07%] | 18/24例 (75.0%)<br>[53.29 -90.23%] |
| 点眼する必要がないと感じたから     | 2/11例 (18.2%)<br>[2.28 -51.78%]  | 1/24例 (4.2%)<br>[0.11 -21.12%]    |
| 頻繁に点眼することが面倒くさかったから | 0/11例 (0.0%)<br>[0.00 -28.49%]   | 0/24例 (0.0%)<br>[0.00 -14.25%]    |
| その他                 | 2/11例 (18.2%)<br>[2.28 -51.78%]  | 5/24例 (20.8%)<br>[7.13 -42.15%]   |

点眼遵守の理由

|                  | 本剤<br>[95%信頼区間]                   | ジクアス点眼液3%<br>[95%信頼区間]            |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 点眼する必要性を理解しているから | 19/48例 (39.6%)<br>[25.77 -54.73%] | 16/35例 (45.7%)<br>[28.83 -63.35%] |
| 治験だから            | 21/48例 (43.8%)<br>[29.48 -58.82%] | 19/35例 (54.3%)<br>[36.65 -71.17%] |
| 点眼しやすい点眼回数だから    | 8/48例 (16.7%)<br>[7.48 -30.22%]   | 0/35例 (0.0%)<br>[0.00 -10.00%]    |
| その他              | 0/48例 (0.0%)<br>[0.00 -7.40%]     | 0/35例 (0.0%)<br>[0.00 -10.00%]    |

■ 安全性

|        | 本剤群           | ジクアス点眼液3%群    |
|--------|---------------|---------------|
| 副作用発現率 | 5.1% (3/59 例) | 1.7% (1/60 例) |

副作用は全て眼の副作用であり、程度はいずれも軽度であった。

本剤の副作用は、眼刺激3.4% (2/59例)、結膜充血1.7% (1/59例)であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

長期使用に関する特定使用成績調査(実施予定)

ドライアイ患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。

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、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

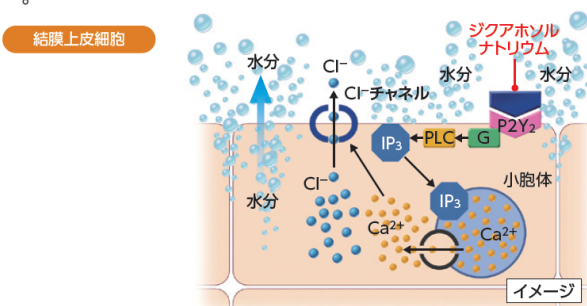
作用部位：角膜上皮、結膜上皮および結膜杯細胞膜上の  $P2Y_2$  受容体

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。また、角膜上皮の膜型ムチンの発現・産生促進作用も有する。さらに、涙液中脂質を増加させる※。

※ 涙液を増やすことにより瞬目時に涙液と眼瞼縁上の脂質貯留槽の接触が容易になると考えられる。

#### ① 水分分泌促進作用

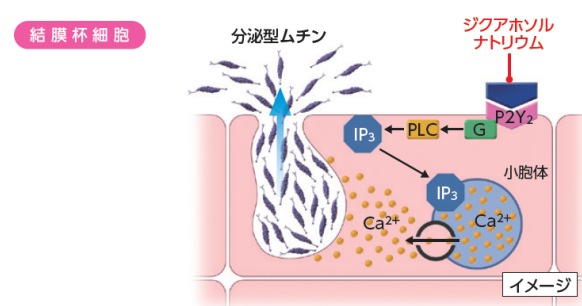
【本剤の作用機序】  
 [ジクアホソルナトリウム (1日6回点眼製剤) の作用機序]  
 ジクアホソルナトリウムにより結膜上皮細胞の  $P2Y_2$  受容体が活性化されると<sup>1,2)</sup>、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度が上昇し、 $Ca^{2+}$  依存型  $Cl^-$  チャネルが活性化して、 $Cl^-$  を涙液層側に放出し、それによって生じる浸透圧差が駆動力となり実質層側から涙液層側への水分分泌が生じると考えられます<sup>3)</sup>。



G：Gタンパク質、PLC：ホスホリパーゼC、IP<sub>3</sub>：イノシトール3リン酸

#### ② 分泌型ムチン分泌促進作用

【本剤の作用機序】  
 [ジクアホソルナトリウム (1日6回点眼製剤) の作用機序]  
 ジクアホソルナトリウムは結膜杯細胞の  $P2Y_2$  受容体に作用し<sup>1, 2)</sup>、細胞内の  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させて、分泌型ムチンの分泌を促進します<sup>4, 5)</sup>。



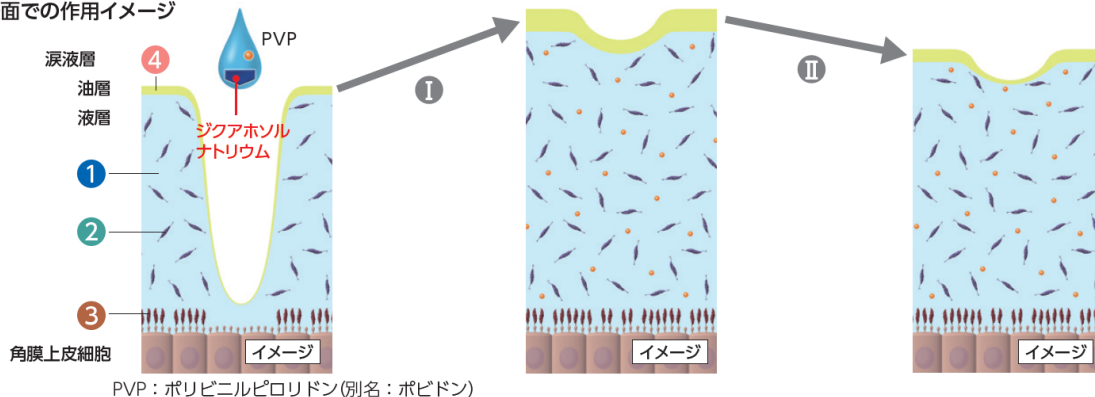
#### ③ 膜型ムチン発現・産生促進作用

【本剤の作用機序】  
 [ジクアホソルナトリウム (1日6回点眼製剤) の作用機序]  
 詳細なメカニズムは明らかになっておりませんが、ジクアホソルナトリウムは、角膜上皮からの膜型ムチンの発現・産生を促進します<sup>6, 7)</sup>。

#### ④ 涙液中脂質増加作用

【本剤の作用機序】  
 詳細なメカニズムは明らかになっておりませんが、本剤は、涙液中脂質を増加させます<sup>8)</sup>

#### 眼表面での作用イメージ



PVP：ポリビニルピロリドン(別名：ポビドン)

#### <参考> ジクアホソルナトリウム点眼液(1日3回点眼製剤)で推測される脂質増加のメカニズム

① ジクアホソルナトリウムの水分・ムチン分泌促進作用<sup>3-5)</sup>により、液層の厚みが増加する結果、脂質貯留槽の脂質の液層への伸展が促進され、涙液中の脂質が増加する<sup>8)</sup>と考えられます。

② 時間の経過とともに、液層の厚みが減少していく結果、脂質の液層への伸展が徐々に制限されるようになり、涙液中の脂質が減少していくと考えられます。

京都府立医科大学 横井則彦先生 ご監修

- ※1 Cowlen, M. S. et al.:Exp. Eye Res. 2003;77:77-84 [61701]
- ※2 Pendergast, W. et al.:Bioorg. Med. Chem.Lett. 2001;11:157-160 [61691]
- ※3 七條優子他:あたらしい眼科 2011;28:1029-1033 [62766]
- ※4 七條優子他:あたらしい眼科 2011;28:543-548 [62642]
- ※5 Fujihara, T. et al.:J Ocul. Pharmacol. Ther. 2002;18(4):363-370 [61630]
- ※6 七條優子他:あたらしい眼科 2011;28:425-429 [62609]
- ※7 阪元明日香他:別冊 Bio Clinica 2015;4:114-117 [64790]
- ※8 社内資料:涙液中脂質に対する作用 [66616]

## P2Y 受容体親和性 (*in vitro*)

ヒト P2Y 受容体サブタイプ (P2Y<sub>1</sub>、P2Y<sub>2</sub>、P2Y<sub>4</sub>あるいは P2Y<sub>6</sub>) 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。P2Y<sub>2</sub> 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 EC<sub>50</sub> は 0.15μM 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、P2Y<sub>2</sub>=P2Y<sub>4</sub>>P2Y<sub>6</sub>>P2Y<sub>1</sub> 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<br>サブタイプ     | ジクアホソルナトリウム<br>EC <sub>50</sub> (μM) | 最大効果<br>(%陽性対照最大効果) | 陽性<br>対照 | 陽性対照<br>EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------|--------------------------------------|---------------------|----------|-------------------------------|
| P2Y <sub>1</sub> | 3.90                                 | 34                  | ATP      | 1.00                          |
| P2Y <sub>2</sub> | 0.15                                 | 100                 | UTP      | 0.17                          |
| P2Y <sub>4</sub> | 0.26                                 | 100                 | UTP      | 0.42                          |
| P2Y <sub>6</sub> | 1.40                                 | 62                  | UDP      | 0.33                          |

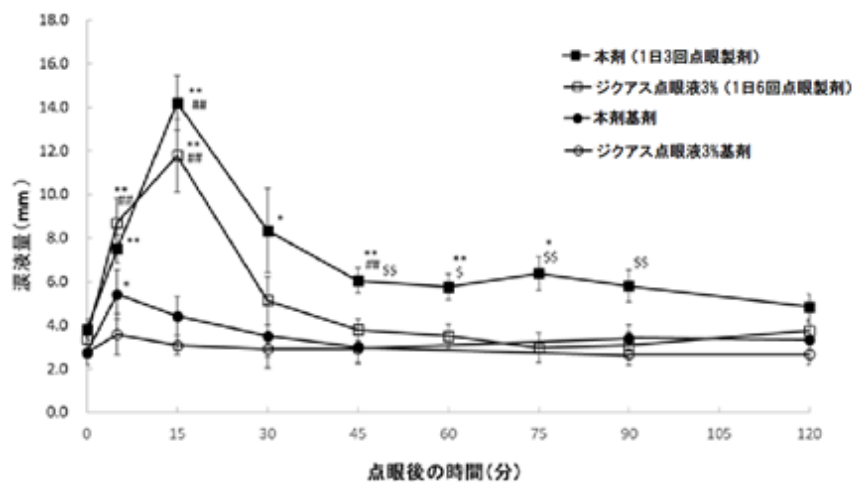
EC<sub>50</sub>:ジクアホソルナトリウムまたは陽性対照薬による最大効果の50%の効果を示す濃度

## (2)薬効を裏付ける試験成績

### 1)涙液分泌促進作用

#### ①-1.正常動物における涙液分泌促進作用<sup>6)</sup>

正常ウサギに本剤 (1 日 3 回点眼製剤)、ジクアス点眼液 3% (1 日 6 回点眼製剤)、及び両製剤の基剤をそれぞれ点眼し、シルメル試験紙で 1 分間涙液量を測定した結果、本剤群はジクアス点眼液 3% 群に比し、点眼後 45~90 分において涙液量の有意な増加が認められた。



平均値±標準誤差 (n=6, 12)

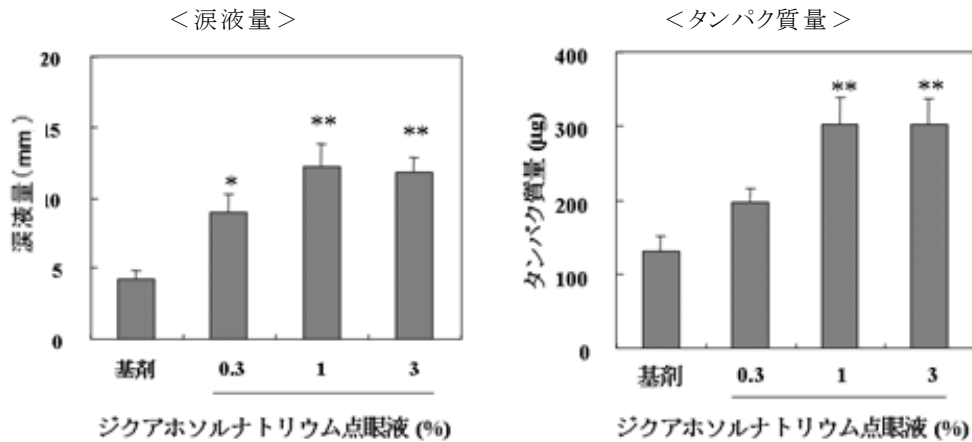
\*:p<0.05, \*\*:p<0.01、0 分値との比較 (対応のある t 検定)

##:p<0.01、各基剤群との比較 (F 及び t 検定)

\$:p<0.05, \$\$:p<0.01、ジクアス点眼液 3% 群との比較 (F 及び t 検定)

### ①-2.正常動物における涙液分泌促進作用<sup>7)</sup>

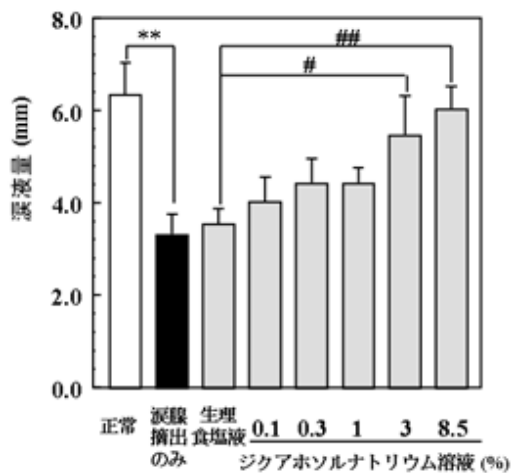
正常白色ウサギにジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)を単回点眼し、シルメル試験紙で1分間涙液量を測定した結果、涙液量は濃度依存的に増加し、基剤群に比し0.3%群で約2倍、1%および3%群で約3倍であり、いずれの用量においても有意差が認められた。また、涙液中タンパク質濃度に涙液量を乗じたタンパク質量は、濃度依存的に増加し、基剤群に比し0.3%群で約1.5倍、1%および3%群で約2倍であり、1%および3%群において有意差が認められた。



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<sup>8)</sup>

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。

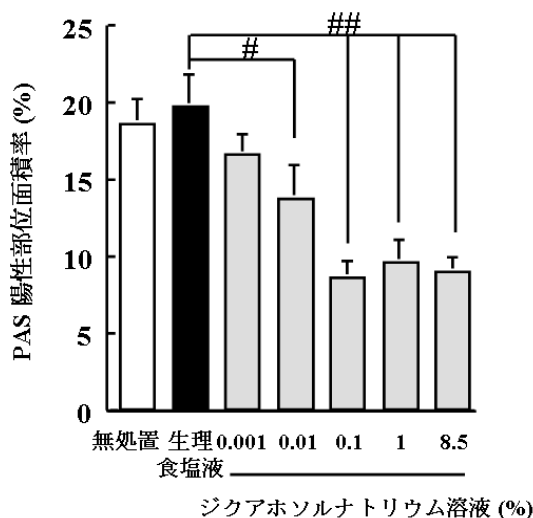


平均値±標準誤差(点眼10分後、各8眼)  
\*\*:P<0.01、正常群との比較(Studentのt検定)  
#:P<0.05、##:P<0.01、生理食塩液群との比較(Dunnettの多重比較検定)

## 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<sup>9)</sup>

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。



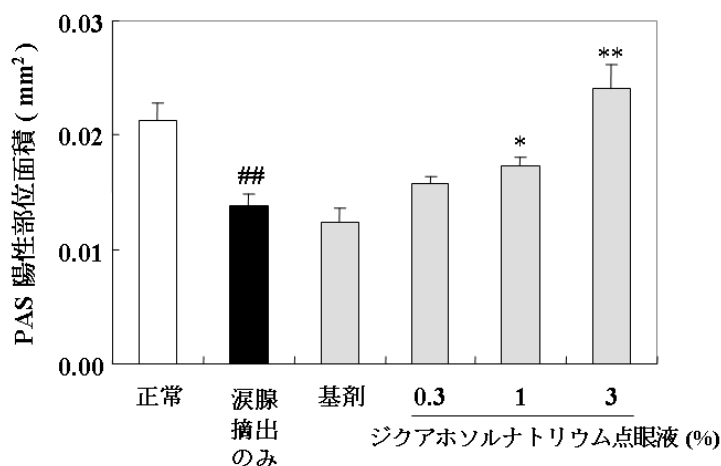
平均値±標準誤差(点眼5分後、各8眼)

#: 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<sup>10)</sup>

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(1日6回点眼製剤)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)

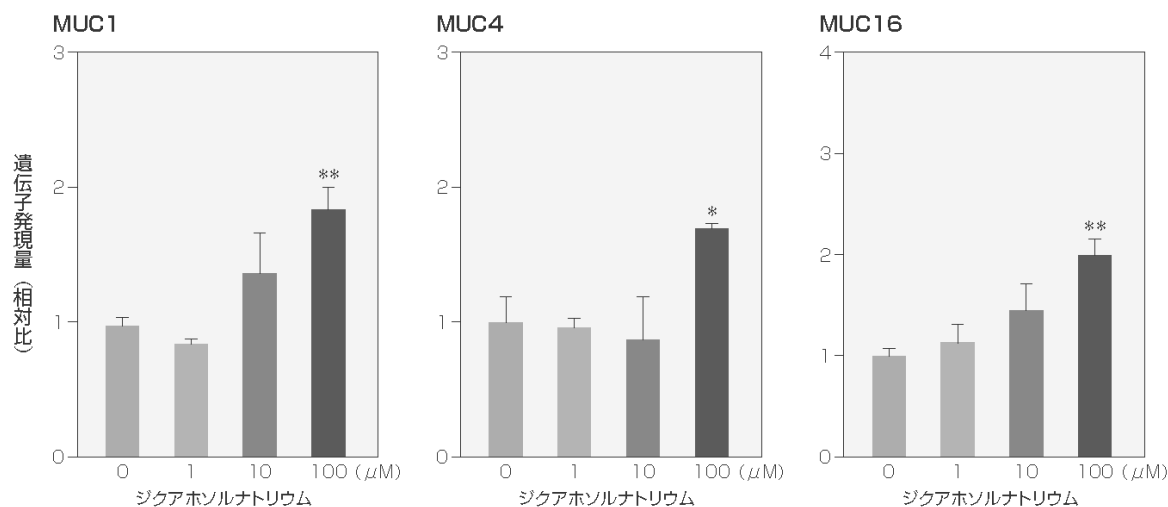
\*: P<0.05、\*: P<0.01、基剤群との比較 (Dunnettの多重比較検定)

※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

#### ① *in vitro* における膜型ムチン遺伝子発現促進作用 <sup>11)</sup>

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、100 $\mu$ M 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。



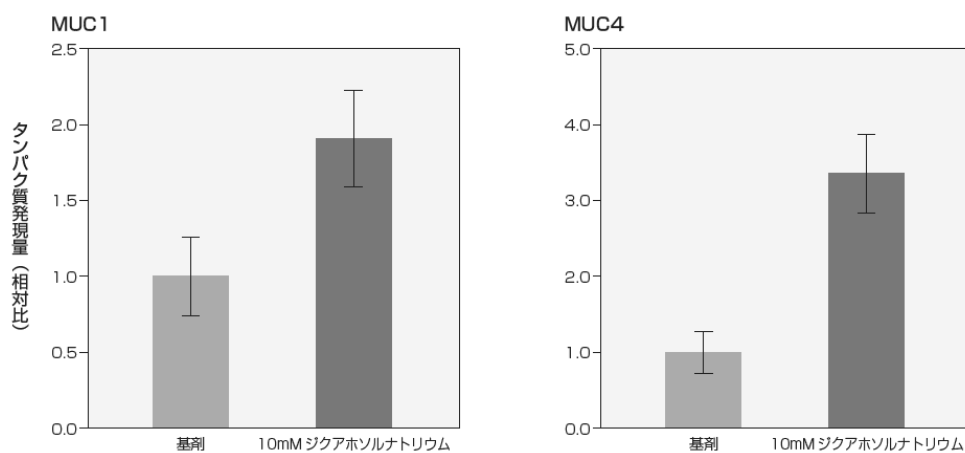
平均値 $\pm$ 標準誤差(各4例)

\*: 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 <sup>12)</sup>

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った。

MUC1 では約 1.9 倍、MUC4 では約 3.4 倍であった。

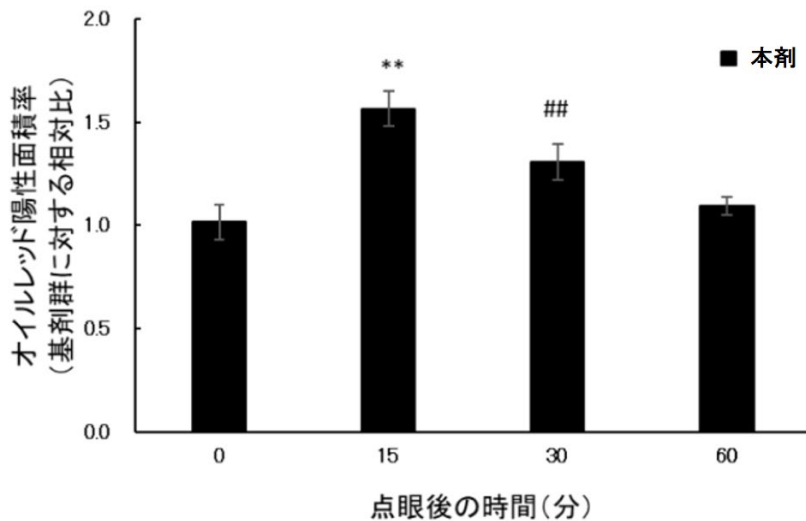


平均値 $\pm$ 標準誤差(各3例)

### 4)涙液中脂質増加作用

#### ① 正常動物における涙液中脂質増加作用 <sup>13)</sup>

正常白色ウサギに、本剤:ジクアス LX 点眼液 3%又は基剤を単回両眼点眼し、点眼後 15、30 及び 60 分にシルマー試験紙により涙液を採取した。試験紙のオイルレッド染色陽性面積率により脂質量を評価した結果、本剤点眼群は、基剤点眼群に比較して、点眼後 15 及び 30 分におけるオイルレッド陽性面積率を有意に増加させた。



平均値±標準誤差 (20眼)

\*\* :  $P < 0.01$ 、基剤群との比較 (Aspin-Welchのt検定)

## :  $P < 0.01$ 、基剤群との比較 (Studentのt検定)

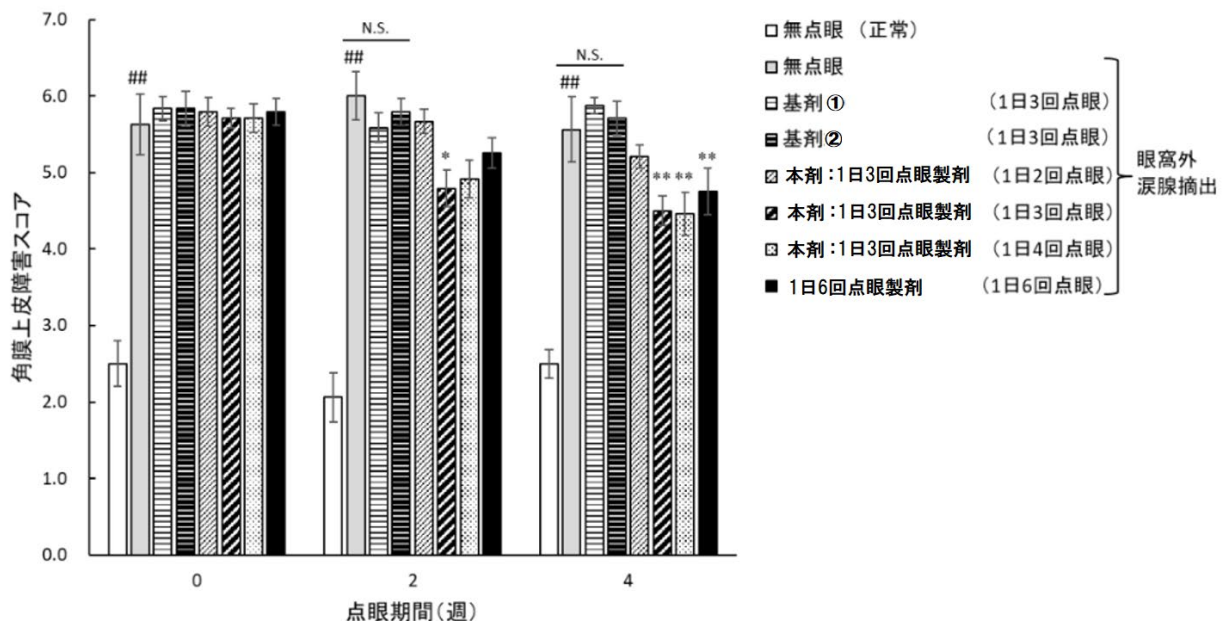
## 5) 角膜上皮障害改善・発症抑制作用

### 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<sup>14)</sup>

眼窩外涙腺を摘出したラットに、本剤：ジクアス LX 点眼液 3% (1日3回点眼製剤を1日2~4回点眼)、本剤基剤① (1日3回点眼)、水溶性高分子不含本剤基剤② (1日3回点眼)、及び3%ジクアホソルナトリウム点眼液 (1日6回点眼製剤を1日6回点眼) を4週間両眼に反復点眼した。

その結果、角膜上皮障害は本剤において点眼回数依存的に改善し、1日3回点眼以上で最大効果を示し、その効果は3%ジクアホソルナトリウム点眼液 (1日6回点眼製剤) の1日6回点眼と同程度と考えられた。

なお、基剤①、②、及び無点眼群では角膜上皮障害改善効果は認められなかった。



平均値±標準誤差 (8眼あるいは12眼)

\* :  $P < 0.05$ 、\*\* :  $P < 0.01$ 、基剤①群との比較 (Dunnettの多重比較検定)

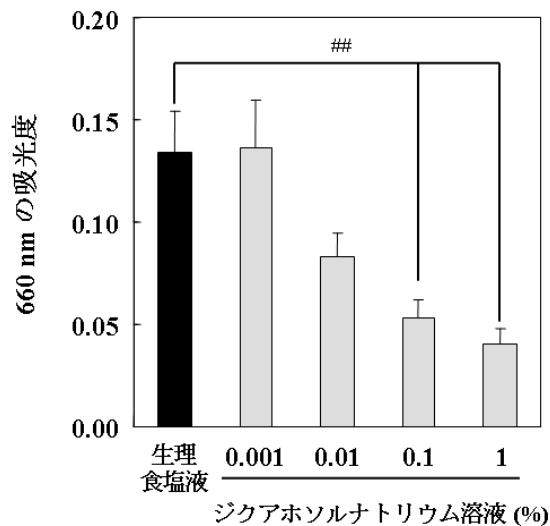
## :  $P < 0.01$ 、正常・無点眼群との比較 (Studentのt検定)

N.S.: 有意差なし (Tukeyの多重比較検定)

## 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<sup>9)</sup>

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 ± 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〉

- ・正常ウサギに本剤(1日3回点眼製剤)を点眼しシルメル試験紙により涙液量を測定した結果、点眼後徐々に涙液量は増加し、点眼後15分に最大に達した。0分値と比べて点眼後5～75分まで涙液量は有意に増加し、その後も120分まで有意差は認められないものの高値であった。<sup>6)</sup>
- ・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。
- ・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<sup>9)</sup>。
- ・正常白色ウサギに本剤:ジクアス LX 点眼液 3%(1日3回点眼製剤)を単回点眼し、涙液中脂質増加作用を検討した結果、基剤点眼群に比較し、点眼後15及び30分に有意なオイルレッド陽性面積率の増加が認められた<sup>13)</sup>。

## 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<sup>15) 16)</sup>

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(1 日 6 回点眼製剤)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(1 日 6 回点眼製剤)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ないものと推察された。

注)本剤は1日3回点眼製剤であり、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<sup>17)</sup>18)、ウサギ<sup>19)</sup>〉

3%<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)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<sub>max</sub>を示した後、15～17時間のt<sub>1/2</sub>で消失した。

ラットおよびウサギに<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム(1日6回点眼製剤)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 <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (ng eq./mL) | AUC(ng eq.·hr/mL)   | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|-----|------------------|----|-------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------|
| ラット | 点眼 <sup>a</sup>  | 雄  | 3%    | 1.1 mg/kg<br>(0.3 mg/動物) | 1                     | 170                          | 859 <sup>d</sup>    | 16                    |
|     |                  | 雌  | 3%    | 1.6 mg/kg<br>(0.3 mg/動物) | 0.5                   | 267                          | 1090 <sup>d</sup>   | 15                    |
|     | 静脈内 <sup>b</sup> | 雄  | —     | 1 mg/kg                  | NA                    | NA                           | 1050 <sup>d</sup>   | 12                    |
| ウサギ | 点眼 <sup>c</sup>  | 雄  | 3%    | 1.36 mg/kg<br>(3 mg/動物)  | 0.5                   | 354.8                        | 2551.2 <sup>e</sup> | 17.4                  |

平均値 (a: n=6, b: n=4, c: n=2)

d: AUC<sub>0-24hr</sub>, e: AUC<sub>0-∞</sub>

NA: 該当せず

### 吸収部位(ラット)

ラットに3%<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)(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)<sup>17)18)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム1mg/kg単回静脈内投与時のAUC<sub>0-24hr</sub>に対する3%<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)の両眼単回点眼時のAUC<sub>0-24hr</sub>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<sup>17)</sup>〉

ラットに3%<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)(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<sub>max</sub>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)<sup>20)</sup>

白色ウサギに3%ジクアホソルナトリウム点眼液(本剤:1日3回点眼製剤)、同(1日6回点眼製剤)、及び5%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)50μL/眼を単回両眼点眼したとき、角膜及び結膜中ジクアホソル濃度は、いずれの点眼液においても最初の組織採取時点である点眼後15分にC<sub>max</sub>を示し、その後速やか

に減少した。また、涙液中ジクアホソル濃度は、いずれの点眼液においても点眼後 1 分に  $C_{\max}$  を示し、その後速やかに減少した。

本剤(1日3回点眼製剤)を点眼後の角膜、結膜及び涙液中ジクアホソル濃度は、3%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)と同程度あるいはわずかに高い濃度であり、5%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)点眼時と比較して低いあるいは同程度の濃度を示した。

ウサギに 3%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日3回点眼製剤及び1日6回点眼製剤)及び 5%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)を単回点眼したときの角膜、結膜及び涙液中ジクアホソル濃度

| 組織 | 製剤                 | 組織中ジクアホソル濃度(角膜及び結膜:ng/g、涙液:µg/mL) |               |               |             |
|----|--------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------|
|    |                    | 1分                                | 2分            | 5分            | 15分         |
| 角膜 | 3%点眼液(本剤:1日3回点眼製剤) | —                                 | —             | —             | 55.3±35.0   |
|    | 3%点眼液(1日6回点眼製剤)    | —                                 | —             | —             | 51.3±83.2   |
|    | 5%点眼液(1日6回点眼製剤)    | —                                 | —             | —             | 55.5±20.0   |
| 結膜 | 3%点眼液(本剤:1日3回点眼製剤) | —                                 | —             | —             | 311±245     |
|    | 3%点眼液(1日6回点眼製剤)    | —                                 | —             | —             | 159±226     |
|    | 5%点眼液(1日6回点眼製剤)    | —                                 | —             | —             | 176±86.8    |
| 涙液 | 3%点眼液(本剤:1日3回点眼製剤) | 49,400±7,510                      | 32,300±13,200 | 20,600±11,000 | 4,380±3,440 |
|    | 3%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 31,400±3,230                      | 19,900±6,040  | 17,100±9,250  | 3,690±3,010 |
|    | 5%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 47,200±8,810                      | 29,900±10,000 | 16,200±6,870  | 2,340±2,220 |

| 組織 | 製剤                 | 組織中ジクアホソル濃度(角膜及び結膜:ng/g、涙液:µg/mL) |           |           |           |
|----|--------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|    |                    | 30分                               | 60分       | 90分       | 120分      |
| 角膜 | 3%点眼液(本剤:1日3回点眼製剤) | 10.9±5.12                         | 2.76±1.58 | NC        | NC        |
|    | 3%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 8.95±3.08                         | 2.42±2.60 | NC        | NC        |
|    | 5%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 26.7±5.2                          | 5.07±2.24 | 2.61±2.63 | NC        |
| 結膜 | 3%点眼液(本剤:1日3回点眼製剤) | 79.6±47.3                         | 18.7±17.6 | 8.07±6.41 | 16.7±17.8 |
|    | 3%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 61.3±51.9                         | 16.8±19.0 | 8.12±7.57 | 4.05±5.57 |
|    | 5%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 141±97.8                          | 43.0±21.6 | 32.0±31.3 | 18.6±16.5 |
| 涙液 | 3%点眼液(本剤:1日3回点眼製剤) | 496±1,060                         | 8.38±8.98 | 4.11±4.14 | 2.37±3.00 |
|    | 3%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 807±1,320                         | 5.32±6.18 | 3.55±3.57 | 4.70±7.22 |
|    | 5%点眼液(1日6回点眼製剤)    | 791±1,130                         | 5.41±3.88 | 6.82±8.74 | 6.03±7.83 |

平均値±標準偏差、—:測定なし、NC:算出し、角膜及び結膜:6眼、涙液:8眼

定量下限値未満は0とし、設定例数の半数以上が定量下限値未満の場合は平均値及び標準偏差は算出していない。

#### (ウサギ)<sup>19)</sup>

白色ウサギに3%<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)(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% <sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液 (1 日 6 回点眼製剤) 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)<sup>17)</sup>

ラットに 3% <sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液 (1 日 6 回点眼製剤) (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<sub>max</sub> 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 時間において、角膜では C<sub>max</sub> の 44%、その他の眼組織は C<sub>max</sub> 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)<sup>17)</sup>

ラットに 3% <sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液 (1 日 6 回点眼製剤) (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<sub>max</sub> を示した。大部分の全身組織が C<sub>max</sub> 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、顎下リンパ節、ハーダー腺、膀胱および顎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

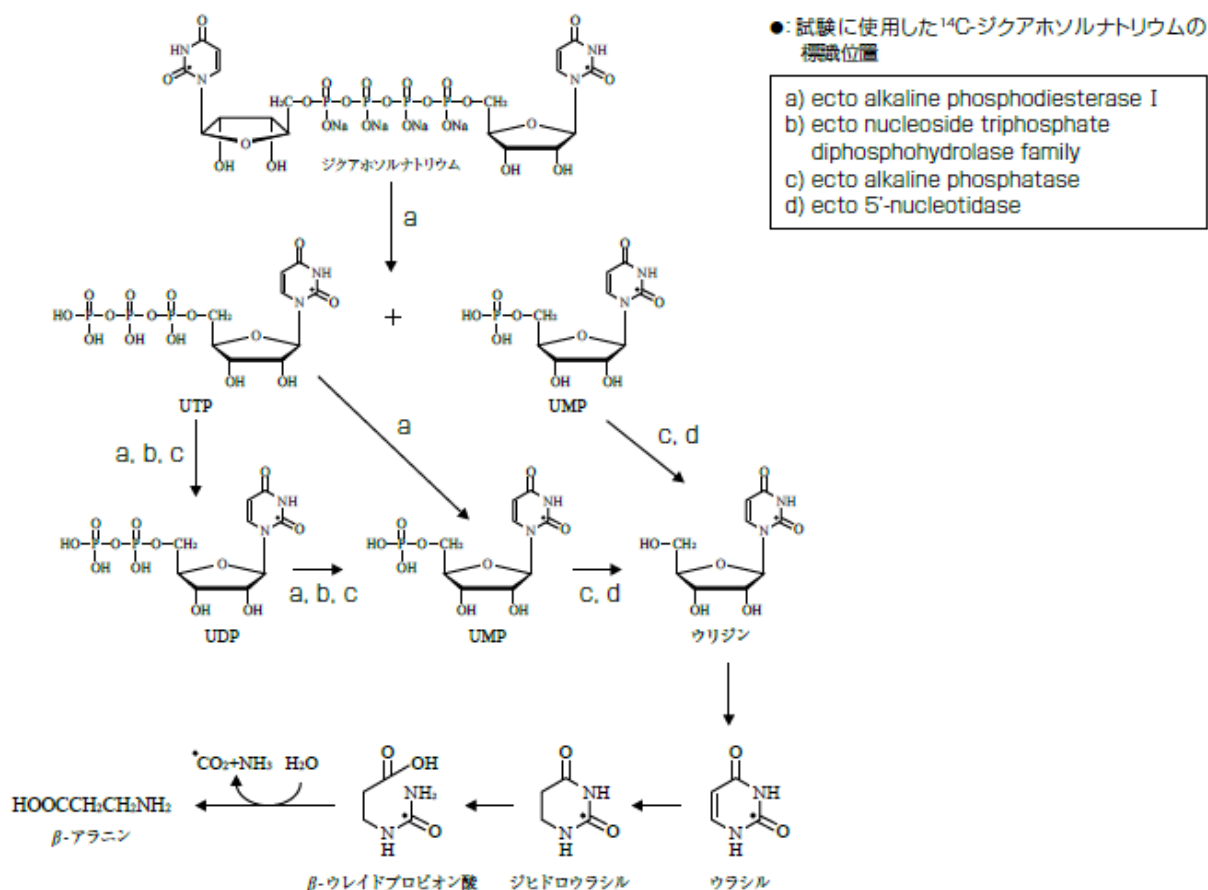
### (1) 代謝部位及び代謝経路

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、 $\beta$ -ウレイドプロピオン酸を経て、 $\beta$ -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<sup>21)</sup>〉

白色ウサギに3%  $^{14}\text{C}$ -ジクアホソルナトリウム点眼液（1日6回点眼製剤）（50 $\mu\text{L}$ /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) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率<sup>22)</sup>

ジクアホソルナトリウムのようなジヌ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  $\text{Mg}^{2+}$  の添加の影響について調べた。

ヒト肝ミクロソームと  $^{14}\text{C}$ -ジクアホソルナトリウム (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37 $^{\circ}\text{C}$  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  $\text{Mg}^{2+}$  非存在下ではほとんど代謝されなかった。一方、 $\text{Mg}^{2+}$  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。従って、ジクアホソルナトリウムの代謝には  $\text{Mg}^{2+}$  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

P2Y<sub>2</sub> 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 EC<sub>50</sub> は 0.17μM であり、ジクアホソルナトリウム (EC<sub>50</sub>=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）<sup>17)</sup>

ラットに3% <sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液（1日6回点眼製剤）（5μL/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。<sup>14</sup>C-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<sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム（1日6回点眼製剤）を両眼単回点眼（5μL/眼）および単回静脈内投与（1mg/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<br>(hr) | 累積排泄率(投与量に対する%) |         |          | 総排泄率<br>(投与量に対する%) |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------|---------|----------|--------------------|
|                    |                |                | 尿               | 糞       | 呼気       |                    |
| 点眼 <sup>17)</sup>  | 雄 <sup>a</sup> | 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 <sup>b</sup> | 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 <sup>18)</sup> | 雄 <sup>c</sup> | 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 <sup>c</sup> | 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% <sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液（1日6回点眼製剤）（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〉

一般的な「使用上の注意」の記載に準じて記載した。

本剤の有効成分もしくは添加物に過敏性反応を示す可能性のある患者には本剤を投与しないこと。

〔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

設定されていない

### 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。

〔承認時より記載〕

## (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

|     | 1～5%未満 | 0.1～1%未満                         | 頻度不明                                                              |
|-----|--------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 眼   | 眼刺激、眼脂 | 眼の異常感(乾燥感、違和感、ねばつき感)、眼のそう痒感、結膜充血 | 眼痛、眼の異物感、眼部不快感、眼瞼炎、結膜下出血、霧視、羞明、流涙増加、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 |        | 疼痛                               | 頭痛、好酸球増加、ALT(GPT)上昇                                               |

〈解説〉

承認時までの臨床試験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。

〔承認時より記載〕

副作用発現頻度一覧表<sup>23)</sup>

| 試験名／併合集団   | 第Ⅲ相試験                  |                   | プラセボ対照併合集団 <sup>a)</sup> |                    | 3試験併合集団 <sup>b)</sup> |
|------------|------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| 投与群        | ジクアスLX点眼液3%(1日3回点眼製剤)群 | プラセボ群             | ジクアス点眼液3%(1日6回点眼製剤)群     | プラセボ群              | ジクアス点眼液3%(1日6回点眼製剤)群  |
| 例数         | 169                    | 168               | 146                      | 141                | 509                   |
| 総曝露期間(人・年) | 13.4                   | 13.2              | 16.5                     | 16.1               | 254.1                 |
| 安全性の概略     |                        |                   |                          |                    |                       |
| 全有害事象      | 23 (13.6)<br>179.8     | 16 (9.5)<br>128.7 | 64 (43.8)<br>750.6       | 47 (33.3)<br>558.5 | 283 (55.6)<br>277.1   |
| 重篤な有害事象    | 0                      | 0                 | 1 (0.7)<br>6.1           | 0                  | 5 (1.0)<br>2.0        |
| 死亡         | 0                      | 0                 | 0                        | 0                  | 0                     |
| 中止に至った有害事象 | 0                      | 1 (0.6)<br>7.6    | 6 (4.1)<br>84.7          | 2 (1.4)<br>31.0    | 16 (3.1)<br>13.8      |

|                                                                        |                  |                 |                    |                    |                    |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 副作用                                                                    | 12 (7.1)<br>89.9 | 1 (0.6)<br>7.6  | 26 (17.8)<br>254.2 | 22 (15.6)<br>248.2 | 114 (22.4)<br>74.0 |
| 主な有害事象(ジクアスLX点眼液3%(1日3回点眼製剤)群又はジクアス点眼液3%(1日6回点眼製剤)群のいずれかで 1%以上認められた事象) |                  |                 |                    |                    |                    |
| 眼刺激                                                                    | 6 (3.6)<br>44.9  | 0               | 20 (13.7)<br>157.4 | 4 (2.8)<br>24.8    | 28 (5.5)<br>11.4   |
| 眼脂                                                                     | 3 (1.8)<br>22.5  | 0               | 5 (3.4)<br>30.3    | 3 (2.1)<br>18.6    | 38 (7.5)<br>18.1   |
| 結膜出血                                                                   | 2 (1.2)<br>15.0  | 0               | 1 (0.7)<br>6.1     | 0                  | 16 (3.1)<br>6.3    |
| 上咽頭炎                                                                   | 1 (0.6)<br>7.5   | 2 (1.2)<br>15.1 | 10 (6.8)<br>60.5   | 11 (7.8)<br>68.3   | 110 (21.6)<br>57.1 |
| 頭痛                                                                     | 1 (0.6)<br>7.5   | 1 (0.6)<br>7.6  | 4 (2.7)<br>30.3    | 3 (2.1)<br>18.6    | 7 (1.4)<br>3.5     |
| 眼の異常感                                                                  | 1 (0.6)<br>7.5   | 0               | 3 (2.1)<br>18.2    | 3 (2.1)<br>18.6    | 3 (0.6)<br>1.6     |
| 眼そう痒症                                                                  | 1 (0.6)<br>7.5   | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 3 (2.1)<br>24.8    | 26 (5.1)<br>11.0   |
| 眼痛                                                                     | 0                | 1 (0.6)<br>7.6  | 7 (4.8)<br>48.4    | 6 (4.3)<br>37.2    | 26 (5.1)<br>13.8   |
| 下痢                                                                     | 0                | 1 (0.6)<br>7.6  | 2 (1.4)<br>12.1    | 2 (1.4)<br>12.4    | 2 (0.4)<br>1.2     |
| 背部痛                                                                    | 0                | 1 (0.6)<br>7.6  | 2 (1.4)<br>12.1    | 0                  | 1 (0.2)<br>0.4     |
| 結膜充血                                                                   | 0                | 0               | 4 (2.7)<br>30.3    | 4 (2.8)<br>37.2    | 44 (8.6)<br>22.0   |
| 眼充血                                                                    | 0                | 0               | 3 (2.1)<br>18.2    | 0                  | 0                  |
| 眼の異物感                                                                  | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 3 (2.1)<br>18.6    | 31 (6.1)<br>12.6   |
| 咳嗽                                                                     | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 3 (2.1)<br>18.6    | 5 (1.0)<br>2.0     |
| 節足動物刺傷                                                                 | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 2 (1.4)<br>12.4    | 3 (0.6)<br>1.2     |
| 結膜浮腫                                                                   | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 1 (0.7)<br>12.4    | 6 (1.2)<br>2.8     |
| 眼瞼腫脹                                                                   | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>18.2    | 1 (0.7)<br>6.2     | 2 (0.4)<br>0.8     |
| 霧視                                                                     | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 0                  | 11 (2.2)<br>5.1    |
| 耳痛                                                                     | 0                | 0               | 2 (1.4)<br>12.1    | 0                  | 0                  |
| 眼精疲労                                                                   | 0                | 0               | 1 (0.7)<br>6.1     | 3 (2.1)<br>24.8    | 7 (1.4)<br>3.5     |
| 眼部不快感                                                                  | 0                | 0               | 1 (0.7)<br>6.1     | 1 (0.7)<br>6.2     | 16 (3.1)<br>6.7    |
| 角膜障害                                                                   | 0                | 0               | 1 (0.7)<br>6.1     | 0                  | 8 (1.6)<br>3.5     |
| アレルギー性鼻炎                                                               | 0                | 0               | 0                  | 1 (0.7)<br>6.2     | 8 (1.6)<br>3.1     |
| 関節痛                                                                    | 0                | 0               | 0                  | 1 (0.7)<br>6.2     | 8 (1.6)<br>3.5     |
| 流涙増加                                                                   | 0                | 0               | 0                  | 0                  | 10 (2.0)<br>4.7    |
| 眼瞼炎                                                                    | 0                | 0               | 0                  | 0                  | 6 (1.2)<br>2.4     |

上段:例数(%）、下段:総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 第II相試験(前期第II相試験、及び後期第II相試験)

b) 第III相／長期投与試験(第III相試験、第II相長期点眼試験、及び第III相長期点眼試験)

## 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。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分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〕

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢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。

〔承認時より記載〕

- ・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. その他の注意

### (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<br>1, 3, 10, 30, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                 | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
|             | 自発運動量                                              | マウス<br>1, 10, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                        | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
|             | 麻酔作用 (hexobarbital誘発)                              | マウス<br>1, 10, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                        | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
|             | 電撃痙攣                                               | マウス<br>1, 10, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                        | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
|             | pentetrazol誘発痙攣 (協力作用)                             | マウス<br>1, 10, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                        | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
|             | 痛覚に及ぼす影響 (圧刺激法)                                    | ラット<br>1, 10, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                        | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
|             | 体温 (正常体温)                                          | ラット<br>1, 10, 100<br>(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<br>$1 \times 10^{-9}$ , $1 \times 10^{-8}$ ,<br>$1 \times 10^{-7}$ , $1 \times 10^{-6}$ ,<br>$1 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ M<br>( <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<br>$1 \times 10^{-9}$ , $1 \times 10^{-8}$ ,<br>$1 \times 10^{-7}$ , $1 \times 10^{-6}$ ,<br>$1 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ M<br>( <i>in vitro</i> ) | 変化なし                                                                                                                                                                                                        |
| 呼吸・循環器系     | 麻酔下における呼吸、<br>血圧、左心室内圧、心<br>拍数、心電図および血<br>流量に対する作用 | イヌ<br>10, 30, 100<br>mg/kg/30min<br>(静脈内投与)                                                                                                                         | <u>10mg/kg/30min</u> : 投与中にQT延長 (QTc<br>に変化なし)<br><u>30mg/kg/30min</u> : 投与中に血圧低下、投<br>与直後までQT延長 (QTcに変化なし)<br><u>100mg/kg/30min</u> : 投与中に血流量減<br>少、血圧およびLVdp/dtの低下、投与中<br>にPR延長、投与直後までQT延長 (QTcに<br>変化なし) |
| 水・電解質代謝     | 尿量および尿中電解質                                         | ラット<br>1, 10, 100<br>(静脈内投与)                                                                                                                                        | 100mg/kgで尿量減少、 $\text{Na}^+$ および $\text{Cl}^-$ 排<br>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 <sup>24)</sup> (雄) | 点眼   | 1, 3, 8, 16%点眼液<br>(1日6回点眼製剤)、<br>50μL/眼/回、10回/日 | IX-2-(6) の項参照                                                                                                                                   | >16%<br>(>32mg/kg) |
| ラット(雌雄)                | 静脈内  | 79, 120, 185<br>mg/kg                            | 全投与群: 自発運動の低下、呼吸不整<br>(30分後までには回復)<br><u>120mg/kg</u> : よろめき歩行、眼球蒼白等(15<br>分後までには回復)<br><u>185mg/kg</u> : 雌性2/5例死亡、よろめき歩<br>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<br>mg/kg                            | 全投与群: 一過性の舌なめずり、鼻汁およ<br>び嘔吐(1時間後までには回復)<br><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   | 4週間 <sup>25)</sup>                | ジクアスLX点眼液3%<br>(1日3回点眼製剤)<br>ジクアス点眼液3%<br>(1日6回点眼製剤)<br>基剤 | ジクアスLX点眼液3%、ジクアス点眼液3%:<br>流涙、結膜分泌物<br>基剤: なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3%<br>(4.5 mg/kg/日)     |
|     |      | 26週間 <sup>26)</sup><br>+<br>回復2週間 | 50μL/眼/回、6回/日                                              | ジクアスLX点眼液3%、ジクアス点眼液3%:<br>流涙、結膜分泌物<br>基剤: なし<br>回復期間: いずれの群にも毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |
| ウサギ | 点眼   | 6週間 <sup>27)</sup>                | 1, 3, 5, 8%点眼液<br>(1日6回点眼製剤)、<br>50μL/眼/回、7回/日             | 5%以上: 器質的変化を伴わない回復性の<br>あるごく軽度の眼刺激症状                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8%<br>(11.2mg/kg/日)     |
|     |      | 9ヵ月 <sup>28)</sup>                |                                                            | 3%以上: 器質的変化を伴わない軽度の眼<br>刺激症状<br>3%、5%: 眼刺激症状に回復性あり                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5%<br>(7.0 mg/kg/日)     |
| ラット | 静脈内  | 1ヵ月                               | 10, 30, 100<br>mg/kg/日                                     | 10mg/kg/日以上: 投与直後に回復するごく一過<br>性の耳介・四肢発赤<br>100mg/kg/日: 雌性1例死亡、歩行異常、呼<br>吸異常、円背位、不活発、立毛、腹臥位、<br>軽度の腺胃粘膜石灰沈着、軽度の腺胃上<br>皮過形成、中等度の腎髄質石灰沈着                                                                                                                                                                                                                                       | 30mg/kg/日               |
|     |      | 6ヵ月                               | 3, 10, 30, 100<br>mg/kg/日                                  | 3mg/kg/日以上: 投与直後に回復するごく一過性<br>の耳介・四肢発赤<br>10mg/kg/日以上: 腸間膜リンパ節におけるヘモジ<br>デリン沈着、尿中Cl排泄量増加(雌性)<br>30mg/kg/日以上: 体重増加抑制、血中総タンパク<br>の増加、腸間膜リンパ節の暗色領域、腸間膜リン<br>パ節における赤血球出現・食食、肺動脈中膜の<br>肥厚、腺胃の腺腔拡張、黄体数減少<br>100mg/kg/日: 不活発、呼吸異常、嗜眠、血<br>中ALP、ALT、AST活性減少、血中トリグリセ<br>リド増加、血中総コレステロール増加、尿pH<br>上昇、尿比重低下、尿中Na排泄量増加、副<br>腎および脾臓重量の増加、腸間膜リンパ節<br>の肥満細胞増加、腺胃粘膜石灰沈着、卵<br>胞囊胞および腎髄質の石灰沈着 | 3mg/kg/日                |
| イヌ  | 静脈内  | 1ヵ月                               | 50, 100, 150<br>mg/kg/日                                    | 50mg/kg/日以上: 投与直後の一過性の舌な<br>めずり、嘔吐、流涎、鼻汁                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 150mg/kg/日              |
|     |      | 9ヵ月                               | 15, 50, 150<br>mg/kg/日                                     | 15mg/kg/日以上: 投与直後の一過性の舌なめず<br>り、空吐(投与第3週以降は散発的)<br>50mg/kg/日以上: 投与直後の一過性の嘔吐、ご<br>く軽度ないし軽度の腎糸球体石灰沈着(雄は                                                                                                                                                                                                                                                                       | 雄性:<br>50mg/kg/日<br>雌性: |

|  |  |  |  |                                          |           |
|--|--|--|--|------------------------------------------|-----------|
|  |  |  |  | 150mg/kg/日でのみ発現)<br>150mg/kg/日：一過性の振戦、空吐 | 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 |         |
| マウスリンフォーマ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<br>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<br>(雌)交配前15日～交配期間を含む妊娠7日まで<br>②10, 30, 100(静脈内) | 100mg/kg/日：<br>(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、精巣上体内の精子数の軽度減少、正常精子数の減少<br>交尾率、受胎能には影響なし<br>(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：<br>30mg/kg/日<br>生殖能：<br>(雄)30mg/kg/日<br>(雌)100mg/kg/日<br>胚児：<br>100mg/kg/日 |
| 胚・胎児発生               | ラット | ①妊娠6日～17日<br>②30, 100, 300(静脈内)                                          | 全投与群：<br>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<br>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：<br>30mg/kg/日<br>生殖能：<br>300mg/kg/日<br>胎児：<br>300mg/kg/日                    |
|                      | ウサギ | ①妊娠6日～19日<br>②3, 10, 40(30)*<br>(静脈内)                                    | 全投与群：<br>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<br>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：<br>10mg/kg/日<br>生殖能：<br>30mg/kg/日<br>胎児：<br>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<br>②10, 30, 100(静脈内)                                        | 全投与群：<br>分娩時の異常なし<br>F <sub>1</sub> 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：<br>30mg/kg/日<br>生殖能：<br>100mg/kg/日<br>出生児：<br>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 <sup>24)</sup> | 1, 3, 8, 16%点眼液<br>(1日6回点眼製剤)、<br>50μL/眼/回、10回/日 | ウサギ | 1%：眼刺激症状認めず<br>3%, 8%：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)<br>16%：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－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

2年:継続試験中(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

・くすりのしおり : 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:2022年6月20日

承認番号:30400AMX00210000

薬価基準収載年月日:2022年11月16日

販売開始年月日:2022年11月16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

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| 1319758Q2028          | 1319758Q2028        | 129243501 | 622924301            |

## 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) ドライアイ診療ガイドライン: 日本眼科学会雑誌 2019; 123 (5) : 489-592 [66236]
- 2) 稲垣香代子ほか: 公立南丹病院医学雑誌 2015; 17 (1) : 31-36 [66632]
- 3) Uchino M, et al.: J Clin Med. 2022; 11 (2) : 367 [66587]
- 4) 社内資料: 3%DE-089C 点眼液のドライアイを対象としたプラセボ対照多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験－第 III 相、検証的試験－ [66615]
- 5) 社内資料: 3% DE-089C 点眼液及びジクアス点眼液 3%のドライアイを対象としたオープンラベルクロスオーバー比較試験 [66629]
- 6) 社内資料: 正常ウサギに対する 3%DE-089C 点眼液及びジクアス点眼液 3%の涙液分泌促進作用の比較 [66637]
- 7) 社内資料: 正常動物に対する作用 (涙液分泌促進作用) (2010 年 4 月 16 日承認、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.2.2) [62202]
- 8) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.2.2) [62203]
- 9) Fujihara, T. et al.: J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2002; 18: 363-370 [61630]
- 10) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.2.2) [62204]
- 11) 七條優子他: あたらしい眼科 2011; 28: 425-429 [62609]
- 12) 阪元明日香他: 別冊 Bio Clinica 2015; 4: 114-117 [64790]
- 13) 社内資料: 涙液中脂質に対する作用 [66616]
- 14) 社内資料: 角膜上皮障害改善作用 [66617]
- 15) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.7.6.1) [62135]
- 16) 社内資料: 第 I 相連続点眼試験 (2010 年 4 月 16 日承認、ジクアス点眼液 3%CTD2.7.6.2) [62136]
- 17) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.4.4) [62211]
- 18) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.4.4) [62212]
- 19) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.4.4) [62137]
- 20) 社内資料: ウサギ単回点眼時の涙液、角膜及び結膜中ジクアホソル濃度 [66613]
- 21) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.4.5) [62178]
- 22) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.4.5) [62177]
- 23) 社内資料: 3%DE089C 点眼液及びジクアス点眼液 3%のドライアイ患者を対象とした臨床試験における安全性の統合解析 [66633]
- 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.6.1) [62213]
- 25) 社内資料: ウサギ点眼による 4 週間反復投与毒性試験 [66630]
- 26) 社内資料: ウサギ点眼による 26 週間反復投与毒性試験 [66631]
- 27) 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、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.6.3) [62214]
- 28) 社内資料: ウサギを用いた 9 ヶ月反復点眼試験 (2010 年 4 月 16 日承認、ジクアス点眼液 3%CTD2.6.6.3) [62215]
- 29) 島崎潤他: あたらしい眼科 2017; 34: 309-313 [65597]
- 30) Sakane Y et al.: JAMA Ophthalmol. 2013; 131: 1331-1338 [63624]

### 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

発売されていない

### 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

## XⅢ. 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、「2016年ドライアイの診断基準」によりドライアイ確定患者と診断された患者とした。

「2016年ドライアイの診断基準」<sup>29)</sup>

1. 2.を有する者をドライアイとする。

1. 眼不快感、視機能異常などの自覚症状

2. 涙液層破壊時間（BUT）が5秒以下

#### 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。

##### 角膜フルオレセイン染色スコア

角膜を上中下に3分割し、それぞれ0点から3点で障害の程度をスコア化し、合計9点満点として評価した。

##### 結膜リサミンググリーン染色スコア

耳側球結膜部、鼻側球結膜部の2ヵ所を、それぞれ0点から3点で障害の程度をスコア化し、合計6点満点として評価した。

(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)

#### DEQS (Dry Eye related Quality of life Score)

DEQS 目の症状項目「2)目が乾く」について評価した。

DEQSは、ドライアイの目の症状に関する質問6項目、日常生活への影響に関する質問9項目で構成される。それぞれに頻度と程度が聴取され、QOLの障害度がサマリースコアで算出される。サマリースコアが高いほど重症であることを示す<sup>30)</sup>。

#### BUT (Tear Film Break-up Time)

涙液をフルオレセイン染色液で染色し、涙液層が破綻し角膜表面が露出するまでの時間(秒)を、ストップウォッチ等を用いて細隙灯顕微鏡で観察し、その結果を記録した。測定は片眼につき3回行った。

#### シルマー試験Ⅰ法

リサミンググリーン染色を実施後に、無麻酔下でシルマー試験紙により5分間の涙液分泌量をミリメートル単位で測定した。

