

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

ドライアイ治療剤
(ムチン/水分分泌促進点眼剤)

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ジクアス[®]点眼液3%

DIQUAS[®] ophthalmic solution 3%

ジクアホソルナトリウム点眼液

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL 中ジクアホソルナトリウム 30mg 含有
一般名	和名:ジクアホソルナトリウム (JAN) 洋名: Diquafosol Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2010年4月16日 薬価基準収載年月日:2010年12月10日 発売年月日:2010年12月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-6321-7056 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2017年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

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、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

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

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

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 -----1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 -----3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----3
- 3. 有効成分の確認試験法 -----3
- 4. 有効成分の定量法 -----4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 -----5
- 2. 製剤の組成 -----5
- 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 -----5
- 6. 溶解後の安定性 -----6
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
- 8. 溶出性 -----6
- 9. 生物学的試験法 -----6
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----6
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 -----6
- 12. 力価 -----6
- 13. 混入する可能性のある夾雑物 -----6
- 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----6
- 15. 刺激性 -----6
- 16. その他 -----6

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----7
- 2. 用法及び用量 -----7
- 3. 臨床成績 -----7

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 ----- 15
- 2. 薬理作用 ----- 15

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 22
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 22
- 3. 吸収 ----- 23
- 4. 分布 ----- 23
- 5. 代謝 ----- 26
- 6. 排泄 ----- 27
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 28
- 8. 透析等による除去率 ----- 28

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 ----- 29
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 29
- 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 29
- 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 29
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 29
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 29
- 7. 相互作用 ----- 29
- 8. 副作用 ----- 29
- 9. 高齢者への投与 ----- 32
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 32
- 11. 小児等への投与 ----- 32
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 32
- 13. 過量投与 ----- 32
- 14. 適用上の注意 ----- 32
- 15. その他の注意 ----- 32
- 16. その他 ----- 32

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 33
- 2. 毒性試験 ----- 34

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	36
2.有効期間又は使用期限-----	36
3.貯法・保存条件-----	36
4.薬剤取扱い上の注意点-----	36
5.承認条件等-----	36
6.包装-----	36
7.容器の材質-----	36
8.同一成分・同効薬-----	36
9.国際誕生年月日-----	36
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	36
11.薬価基準収載年月日-----	36
12.効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容-----	36
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	37
14.再審査期間-----	37
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	37
16.各種コード-----	37
17.保険給付上の注意-----	37

X I . 文献

1.引用文献-----	38
2.その他の参考文献-----	38

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	39
2.海外における臨床支援情報-----	39

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	40
-----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

このような中、参天製薬株式会社は、インスパイア社からジクアホソルナトリウムを導入し、本邦においてドライアイ患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、本剤(3%ジクアホソルナトリウム点眼液)のフルオレセイン染色スコア改善を指標とした角膜上皮障害改善効果、ローズベンガル染色スコア改善を指標とした角結膜上皮障害改善効果が示され、また、長期点眼試験において、その効果の維持および安全性が確認された。

これらの試験をもとに承認申請し、2010 年 4 月にドライアイ治療用点眼剤として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ドライアイ治療に対し新規の薬理作用を有する世界初の P2Y₂ 受容体作動点眼剤である。
(VI-2 の項参照)
2. 「水分分泌」および「ムチン分泌」の両方を促進する。(ウサギ・ラット)
(VI-2 の項参照)
3. ドライアイ患者の角結膜上皮障害に対し、ヒアレイン点眼液 0.1%(0.1% 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液)と同程度のフルオレセイン染色スコア改善効果および優れたローズベンガル染色スコア改善効果を有する。
(V-3-(5)-2) の項参照)
4. ドライアイ患者を対象とした長期点眼試験において、長期的な臨床症状の改善効果が認められた。
(V-3-(5)-3) の項参照)
5. 副作用(臨床検査値異常変動を含む)発現頻度は、承認時までの調査:23.7%(155/655 例)、使用成績調査(再審査終了時):6.3%(202/3,196 例)、特定使用成績調査(再審査終了時):10.7%(62/580 例)であった。
(VIII-8 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジクアス点眼液 3%

(2) 洋名

DIQUAS ophthalmic solution 3%

(3) 名称の由来

ジクアホソルナトリウム+アクアス

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジクアホソルナトリウム (JAN)

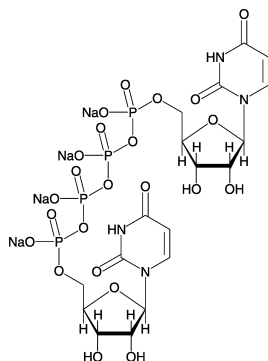
(2) 洋名 (命名法)

Diquafosol Sodium (JAN)、diquafosol (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{18}H_{22}N_4 Na_4O_{23}P_4$

分子量: 878.23

5. 化学名 (命名法)

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

7. CAS登録番号

211427-08-6

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、20mL、100mm)

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 シリカゲル入り ファイバードラム*2	変化なし
加速試験		25℃/60%RH	6 ヶ月	ポリエチレンバッグ シリカゲル入り ファイバードラム*2	変化なし
苛酷試験	温度	80℃	14 日	開放	UMP*3、UDP*4 等の分解物生成
			14 日	密閉	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	変化なし

*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/m² 以上

*2: 防水・防湿性に優れたアルミ内張りの紙製のドラム缶 *3: UMP;ウリジン5'-1リン酸 *4: UDP;ウリジン5'-2リン酸

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

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

(2) ナトリウム塩の定性反応

本品の水溶液(1→1000)はナトリウム塩の定性反応(1)を呈する。

(3) 旋光度測定法

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

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 投与経路
点眼
- (2) 剤形の区別、外観及び性状
剤形:水性点眼剤
規格:1mL 中にジクアホソルナトリウム 30mg を含有する。
性状:無色澄明の液である。
- (3) 製剤の物性
該当資料なし
- (4) 識別コード
該当しない
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
pH:7.2~7.8
浸透圧比:1.0~1.1
- (6) 無菌の有無
無菌製剤である。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
1mL 中にジクアホソルナトリウム 30mg を含有する。
- (2) 添加物
添加物としてリン酸水素ナトリウム水和物（緩衝剤）、エデト酸ナトリウム水和物（安定剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、塩化カリウム（等張化剤）、クロルヘキシジングルコン酸塩液（防腐剤）、pH 調節剤を含有する。
- (3) 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

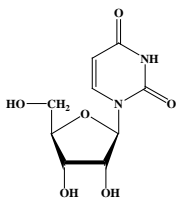
試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/40%RH	36 ヶ月	最終製品 (箱入り)	変化なし※1
加速試験		40℃/25%RH 以下	6 ヶ月	最終製品 (箱入り)	変化なし※1
苛酷試験	光	25℃	120万 lx・hr※3	シヨリンクラベルあり (箱なし)	変化なし※2
	温度	60℃	2ヵ月	最終製品 (箱入り)	変化なし※2

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

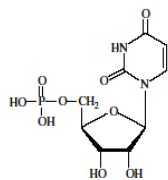
※2 : 性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

※3 : 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/m² 以上

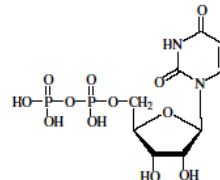
6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	—
8. 溶出性	該当しない
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効成分の 確認試験法	紫外可視吸光度測定法 紫外可視吸収スペクトル 本品と標準物質のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
12. 力価	該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物	



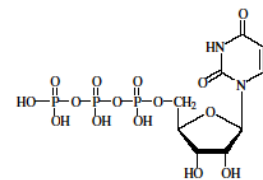
Uridine
(ウリジン)



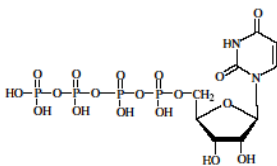
UMP
(ウリジン5'-1リン酸)



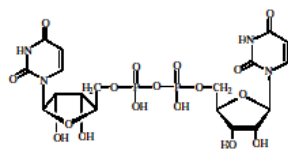
UDP
(ウリジン5'-2リン酸)



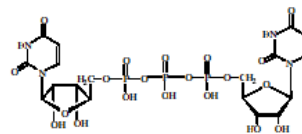
UTP
(ウリジン5'-3リン酸)



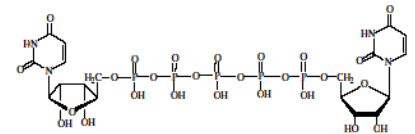
UP4
(ウリジン5'-4リン酸)



UP2U
(P¹, P²[ウリジン-5']
2リン酸)



UP3U
(P¹, P³[ウリジン-5']
3リン酸)



UP5U
(P¹, P⁵[ウリジン-5']
5リン酸)

14. 注意が必要な容器・外観が特 殊な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性	Ⅸ-2-(4) の項参照
16. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ドライアイ

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

<解説>

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

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

2. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日6回点眼する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

全ての臨床試験は日本国内において実施した。

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬および対照薬	対象および 症例数 ^{※1}	用法・用量	目的
第Ⅰ相 単回・1日頻回 点眼試験	オープン試験 [漸増法] (1日間)	0.3% シクアホルナトリウム点眼液 1% シクアホルナトリウム点眼液 3% シクアホルナトリウム点眼液 5% シクアホルナトリウム点眼液	健康成人男性 単回:32例 頻回(3%、5%のみ):16例	1回1滴 単回:1回 頻回:6回 両眼点眼	忍容性の評価、 薬物動態の検討
第Ⅰ相 連続点眼試験	無作為化 二重盲検試験 (7日間)	3% シクアホルナトリウム点眼液 5% シクアホルナトリウム点眼液 プラセボ点眼液	健康成人男性 24例	1回1滴 1日6回 両眼点眼	忍容性の評価、 薬物動態の検討
前期第Ⅱ相試験	無作為化 二重盲検試験 (6週間)	3% シクアホルナトリウム点眼液 プラセボ点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 97例	1回1滴 1日6回 点眼	有効性の探索 (プラセボ対照)
後期第Ⅱ相試験	無作為化 二重盲検試験 (6週間)	1% シクアホルナトリウム点眼液 3% シクアホルナトリウム点眼液 プラセボ点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 286例	1回1滴 1日6回 点眼	用量反応性の検証
第Ⅲ相試験	無作為化 二重盲検試験 (4週間)	3% シクアホルナトリウム点眼液 0.1% 精製ヒアルロン酸ナトリウム 点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 287例	1回1滴 1日6回 点眼	有効性の検証 (実薬対照)
第Ⅱ相 長期点眼試験	オープン試験 (28週間)	3% シクアホルナトリウム点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 121例	1回1滴 1日6回 点眼	長期安全性の評価
第Ⅲ相 長期点眼試験	オープン試験 (28週間、 52週間)	3% シクアホルナトリウム点眼液	ドライアイ患者 ^{※2} 28週:244例 52週:119例	1回1滴 1日6回 点眼	長期安全性の評価

※1 安全性解析対象集団における症例数

※2 ドライアイ診断基準および評価基準については「XⅢ. 備考」参照

(2) 臨床効果

1. 後期第Ⅱ相試験(プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)¹⁾

ドライアイ患者を対象に実施した後期第Ⅱ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者16例を含む93例)はプラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者23例を含む93例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア*、並びに角膜および結膜におけるローズベンガル染色スコア*を有意に低下させた。

フルオレセイン染色スコア*の比較

	本剤(n=93)	プラセボ(n=93)
変化量 (4週後または中止時)	-1.55±0.13	-0.95±0.14
群間差[95%信頼区間] (本剤-プラセボ)	-0.60 [-0.98~-0.22]	

(平均±標準誤差)

ローズベンガル染色スコア*の比較

	本剤(n=93)	プラセボ(n=93)
変化量 (4週後または中止時)	-1.71±0.23	-0.86±0.21
群間差[95%信頼区間] (本剤-プラセボ)	-0.85[-1.46~-0.24]	

(平均±標準誤差)

1) Matsumoto Y et al.:Ophthalmology.,119(10),1954(2012)

2. 第Ⅲ相試験(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)²⁾

ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬として実施した第Ⅲ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者36例を含む144例)は対照薬(シェーグレン症候群患者32例を含む142例)に比較して、同等の角膜フルオレセイン染色スコア*の低下が認められた。さらに、本剤は対照薬に比較して、角膜および結膜ローズベンガル染色スコア*を有意に低下させた。

フルオレセイン染色スコア*の比較

	本剤(n=144)	0.1%HA(n=142)
変化量 (4週後または中止時)	-2.12±0.14	-2.08±0.13
群間差[95%信頼区間] (本剤-0.1%HA)	-0.03[-0.405~0.338]	

0.1%HA : 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
(平均±標準誤差)

ローズベンガル染色スコア*の比較

	本剤(n=144)	0.1%HA(n=141)
変化量 (4週後または中止時)	-3.06±0.19	-2.38±0.18
群間差[95%信頼区間] (本剤-0.1%HA)	-0.67[-1.18~-0.16]	

0.1%HA : 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
(平均±標準誤差)

2) Takamura E et al.:Br J Ophthalmol.,96,1310(2012)

3. 第Ⅲ相長期点眼試験³⁾

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者9例、スティーブンス・ジョンソン症候群患者2例を含む244例)を対象に実施した長期点眼試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア*、並びに角膜および結膜におけるローズベンガル染色スコア*は52週を通して投与開始前に比較し低下を示し、その効果は維持された。

3) 山口昌彦他:あたらしい眼科 29,527(2012)

*臨床試験でのスコアリング方法 「XⅢ. 備考」参照

フルオレセイン染色では角膜を上中下に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。ローズベンガル染色では3分割した角膜の評価に加えて鼻側結膜および耳側結膜をそれぞれ0点から3点で障害の程度をスコア化し、合計15点満点として評価した。

(3) 臨床薬理試験

第Ⅰ相単回・1日頻回点眼試験⁴⁾ および 第Ⅰ相連続点眼試験⁵⁾

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

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

注)本剤の承認されている用法・用量は3%を1回1滴、1日6回点眼である。

4) DE-089点眼液の第Ⅰ相単回・1日頻回点眼試験, 社内資料

5) DE-089点眼液の第Ⅰ相連続点眼試験, 社内資料

(4) 探索的試験

前期第Ⅱ相試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）⁶⁾

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

目的:ドライアイ患者における有効性および安全性に関する探索的検討

試験デザイン	プラセボ対照 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験												
対象	ドライアイと診断された患者 (n=97、シェーグレン症候群 (n=31)を含む)												
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが1点以上(9点満点)等 												
試験方法	3%ジクアホソルナトリウム点眼液またはプラセボ点眼液をドライアイ確定眼に1回1滴、1日6回(2~3時間毎)、6週間点眼												
主要評価項目	6週/中止時のフルオレセイン染色スコアの変化量、ローズベンガル染色スコアの変化量												
結果	有効性	<p>フルオレセイン染色スコアおよびローズベンガル染色スコアのベースライン値からの平均変化量の推移において、3%ジクアホソルナトリウム群は、治療期の全ての評価時点でプラセボ群を上回るスコアの改善傾向を示した。なかでも点眼4週におけるフルオレセイン染色スコアのベースライン値からの平均変化量(平均値±標準誤差)は、3%ジクアホソルナトリウム群で-1.68 ± 0.28、プラセボ群で-0.83 ± 0.26であり、両群間に有意差が認められた(t検定、$P=0.028$)。</p>											
	安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>副作用発現例数</th> <th>副作用発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=47)</td> <td>9</td> <td>19.1</td> </tr> <tr> <td>3%ジクアホソルナトリウム群 (n=50)</td> <td>11</td> <td>22.0</td> </tr> <tr> <td>検定</td> <td colspan="2">P=0.805 (Fisherの直接確率法)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用の発現率について、群間に有意差は認められなかった。</p> <p>副作用の程度については全て軽度であり、3%ジクアホソルナトリウム群で発現率が高かった副作用は、「眼刺激」14.0%(7/50例)、「眼脂」6.0%(3/50例)であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常は3%ジクアホソルナトリウム群で1件(BUN上昇)認められたが、治験薬投与終了後に医学的に問題のない程度まで回復した。</p>	投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)	プラセボ群 (n=47)	9	19.1	3%ジクアホソルナトリウム群 (n=50)	11	22.0	検定	P=0.805 (Fisherの直接確率法)
投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)											
プラセボ群 (n=47)	9	19.1											
3%ジクアホソルナトリウム群 (n=50)	11	22.0											
検定	P=0.805 (Fisherの直接確率法)												

6) DE-089点眼液のドライアイを対象とした二重盲検試験-前期第Ⅱ相、探索的試験-, 社内資料

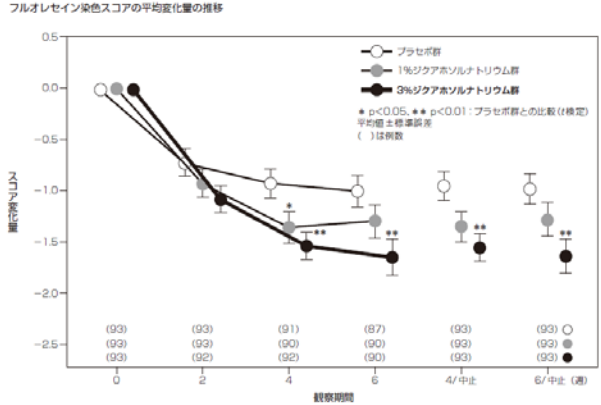
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）¹⁾

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

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

試験デザイン	プラセボ対照 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
対象	ドライアイと診断された患者 (n=286、シェーグレン症候群 (n=59)を含む)																						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが1点以上(9点満点)等 																						
試験方法	1%および3%ジクアホソルナトリウム点眼液またはプラセボ点眼液をドライアイ確定眼に1回1滴、1日6回(2~3時間毎)、6週間点眼																						
主要評価項目	4週/4週未満中止時のフルオレセイン染色スコアの変化量																						
結果	有効性	<p>4週/4週未満中止時のフルオレセイン染色スコアのベースライン値からの平均変化量において、最大対比法の結果、線形な用量反応性、1%群以上で飽和する用量反応性のいずれにおいても有意であったが、線形な用量反応性がより強く認められた。</p> <p>また、4週/4週未満中止時のフルオレセイン染色スコアのベースライン値からの平均変化量(平均値±標準誤差)は、下表のとおりであり、3%ジクアホソルナトリウム群とプラセボ群の間に有意差が認められた。</p>  <p style="text-align: center;">4週/4週未満中止時におけるフルオレセイン染色スコアの平均変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>平均±標準誤差</th> <th>P値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=93)</td> <td>-0.95±0.14</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1%群 (n=93)</td> <td>-1.34±0.15</td> <td>0.051</td> </tr> <tr> <td>3%群 (n=93)</td> <td>-1.55±0.13</td> <td>0.002</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*: プラセボ群との群間比較 (t検定)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>対比係数</th> <th>Raw P値</th> <th>調整P値**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-2 1 1 (1%で飽和)</td> <td>0.004</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>-1 0 1 (線形)</td> <td>0.003</td> <td>0.004</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">**: パーミュテーション法(両側検定)</p>	投与群	平均±標準誤差	P値*	プラセボ群 (n=93)	-0.95±0.14	—	1%群 (n=93)	-1.34±0.15	0.051	3%群 (n=93)	-1.55±0.13	0.002	対比係数	Raw P値	調整P値**	-2 1 1 (1%で飽和)	0.004	0.006	-1 0 1 (線形)	0.003	0.004
	投与群	平均±標準誤差	P値*																				
プラセボ群 (n=93)	-0.95±0.14	—																					
1%群 (n=93)	-1.34±0.15	0.051																					
3%群 (n=93)	-1.55±0.13	0.002																					
対比係数	Raw P値	調整P値**																					
-2 1 1 (1%で飽和)	0.004	0.006																					
-1 0 1 (線形)	0.003	0.004																					
安全性	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>副作用発現例数</th> <th>副作用発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=94)</td> <td>13</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>1%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)</td> <td>12</td> <td>12.5</td> </tr> <tr> <td>3%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)</td> <td>15</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>検定</td> <td colspan="2">P=0.822 (χ²検定)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用の発現率について、群間に有意差は認められなかった。</p> <p>主な副作用は「眼刺激」で、プラセボ群:3.2%(3/94例)、1%ジクアホソルナトリウム群:7.3%(7/96例)、3%ジクアホソルナトリウム群:12.5%(12/96例)に認められた。</p> <p>副作用の程度については、高度の副作用はいずれの群においても認められず、中等度の副作用は1%ジクアホソルナトリウム群で「眼刺激」1例、3%ジクアホソルナトリウム群で「眼痛」1例が認められた以外は、全て軽度であった。</p> <p>因果関係が否定できない臨床検査値異常は3%ジクアホソルナトリウム群で5件(AST(GOT上昇)2件、ALT(GPT)上昇2件、AL-P上昇1件)認められたが、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。</p>		投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)	プラセボ群 (n=94)	13	13.8	1%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)	12	12.5	3%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)	15	15.6	検定	P=0.822 (χ ² 検定)							
投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)																					
プラセボ群 (n=94)	13	13.8																					
1%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)	12	12.5																					
3%ジクアホソルナトリウム群 (n=96)	15	15.6																					
検定	P=0.822 (χ ² 検定)																						

1) Matsumoto Y et al.:Ophthalmology.,119(10),1954(2012)

2) 比較試験

第Ⅲ相試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験）²⁾

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

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

試験デザイン	0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験									
対象	ドライアイと診断された患者 (n=287、シェーグレン症候群 (n=68)を含む)									
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが3点以上(9点満点)およびローズベンガル染色スコアが3点以上(15点満点)等 									
試験方法	3%ジクアホソルナトリウム点眼液または0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液をドライアイ確定眼に1回1滴、1日6回(2~3時間毎)、4週間点眼									
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・4週/中止時のフルオレセイン染色スコアの変化量(非劣性の検証) ・4週/中止時のローズベンガル染色スコアの変化量(優越性の検証) 									
結果	有効性	<p>・4週/中止時におけるフルオレセイン染色スコア平均変化量(平均値±標準誤差)は、3%ジクアホソルナトリウム群が -2.12 ± 0.14、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群が -2.08 ± 0.13 であり、平均変化量の差は -0.03 (95%信頼区間: $-0.405 \sim 0.338$) となり、その上限値は事前に規定した非劣性限界値 0.34 を超えなかった。以上より、非劣性が検証された。</p> <p>・4週/中止時におけるローズベンガル染色スコア平均変化量(平均値±標準誤差)は、3%ジクアホソルナトリウム群が -3.06 ± 0.19、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群が -2.38 ± 0.18 であり、平均変化量の差は -0.67 (95%信頼区間: $-1.18 \sim -0.16$) となり、両群間に有意差が認められた。以上より、優越性が検証された。</p>								
	安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>副作用発現例数</th> <th>副作用発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3%ジクアホソルナトリウム群 (n=144)</td> <td>22</td> <td>15.3</td> </tr> <tr> <td>0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群 (n=143)</td> <td>7</td> <td>4.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>検定 P=0.005 (Fisherの直接確率法)</p> <p>副作用の発現率について、群間に有意差が認められたが、そのほとんどが軽度かつ間歇的であった。また全ての副作用は、治験薬投与継続中または治験薬投与終了後に消失または医学的に問題のない程度まで回復した。</p> <p>主な副作用は、3%ジクアホソルナトリウム群では「眼刺激」6.3% (9/144例)、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群では「眼瞼炎」、「眼そう痒症」ともに1.4% (2/143例)であった。</p> <p>副作用の程度については、3%ジクアホソルナトリウム群で認められた中等度の副作用「羞明」1例を除き全て軽度であった。</p> <p>因果関係が否定できない臨床検査値異常は、両群に認められたが、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。</p>	投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)	3%ジクアホソルナトリウム群 (n=144)	22	15.3	0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群 (n=143)	7
投与群	副作用発現例数	副作用発現率(%)								
3%ジクアホソルナトリウム群 (n=144)	22	15.3								
0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム群 (n=143)	7	4.9								

2) Takamura E et al.: Br J Ophthalmol., 96, 1310 (2012)

3) 安全性試験

第Ⅱ相長期点眼試験および第Ⅲ相長期点眼試験（オープンラベル試験）⁷⁾

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

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

試験デザイン	オープンラベルによる28または52週間点眼試験																
対象	ドライアイと診断された患者（28週：n=365、52週：n=119、 シェーグレン症候群（n=11）/ステイブンス・ジョンソン症候群（n=2）を含む）																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ドライアイ確定患者 ・観察期終了時のフルオレセイン染色スコアが1点以上（9点満点） 																
試験方法	3%ジクアホソルナトリウム点眼液をドライアイ確定眼に1回1滴、1日6回（2～3時間毎）、28または52週間点眼 なお、52週まで継続点眼する場合は、28週時点で患者の意思および医師による判断が行われた。																
主要評価項目	<p>治療期28週間または52週間の各項目の推移</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルオレセイン染色スコアの変化量 ・フルオレセイン染色のクリアリング（スコアの消失） ・ローズベンガル染色スコアの変化量 ・涙液層破壊時間（BUT）変化量 ・自覚症状（11項目：異物感、羞明感、そう痒感、眼痛、乾燥感、鈍重感、霧視、眼疲労感、眼不快感、眼脂、流涙） 																
結果	有効性	<p>フルオレセイン染色スコア、ローズベンガル染色スコア（V-3-(2)-3の項参照）およびBUTは、治療期の全ての評価時点において、ベースライン値と比較して有意なスコアの低下、もしくはBUTの延長を示し、28または52週間の投与により効果が減弱することはなかった（対応のあるt検定、$P < 0.001$）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>28週（n=341）</th> <th>52週（n=112）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フルオレセイン染色スコア平均変化量（平均値±標準誤差）</td> <td>-1.83±0.08</td> <td>-1.83±0.13</td> </tr> <tr> <td>ローズベンガル染色スコア平均変化量（平均値±標準誤差）</td> <td>-2.22±0.12</td> <td>-1.54±0.17</td> </tr> <tr> <td>角膜全体のクリアリング割合</td> <td>50.1%（171例）</td> <td>50.0%（56例）</td> </tr> <tr> <td>BUT平均変化量（平均値±標準誤差）</td> <td>1.72±0.12</td> <td>1.95±0.19</td> </tr> </tbody> </table> <p>自覚症状については、治療期の全ての評価時点で異物感、羞明感、そう痒感、眼痛、乾燥感、鈍重感、霧視、眼疲労感および眼不快感は投与4週目までに改善し、28または52週間まで改善した状態を維持した。眼脂と流涙は改善効果が認められなかったが、投与期間中の悪化も認められなかった。</p>	評価項目	28週（n=341）	52週（n=112）	フルオレセイン染色スコア平均変化量（平均値±標準誤差）	-1.83±0.08	-1.83±0.13	ローズベンガル染色スコア平均変化量（平均値±標準誤差）	-2.22±0.12	-1.54±0.17	角膜全体のクリアリング割合	50.1%（171例）	50.0%（56例）	BUT平均変化量（平均値±標準誤差）	1.72±0.12	1.95±0.19
	評価項目	28週（n=341）	52週（n=112）														
フルオレセイン染色スコア平均変化量（平均値±標準誤差）	-1.83±0.08	-1.83±0.13															
ローズベンガル染色スコア平均変化量（平均値±標準誤差）	-2.22±0.12	-1.54±0.17															
角膜全体のクリアリング割合	50.1%（171例）	50.0%（56例）															
BUT平均変化量（平均値±標準誤差）	1.72±0.12	1.95±0.19															
安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>副作用発現例数</th> <th>副作用発現率（%）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3%ジクアホソルナトリウム群（n=365）</td> <td>92</td> <td>25.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現率が高かった副作用は、「眼脂」6.6%（24/365例）、「結膜充血」5.5%（20/365例）、「眼刺激」4.4%（16/365例）および「眼痛」3.3%（12/365例）であった。 副作用の程度については、ほとんどが軽度であり、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。 因果関係が否定できない臨床検査値異常は、20件認められたが、治験薬投与継続中または終了後に治験開始時と同程度か医学的に問題のない程度まで回復した。</p>		投与群	副作用発現例数	副作用発現率（%）	3%ジクアホソルナトリウム群（n=365）	92	25.2									
投与群	副作用発現例数	副作用発現率（%）															
3%ジクアホソルナトリウム群（n=365）	92	25.2															

7)DE-089点眼液のドライアイを対象としたオープンラベルによる長期点眼試験—第Ⅱ相、第Ⅲ相—、社内資料

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査（再審査終了時）

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

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

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

特定使用成績調査：長期使用に関する調査（再審査終了時）

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

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

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群

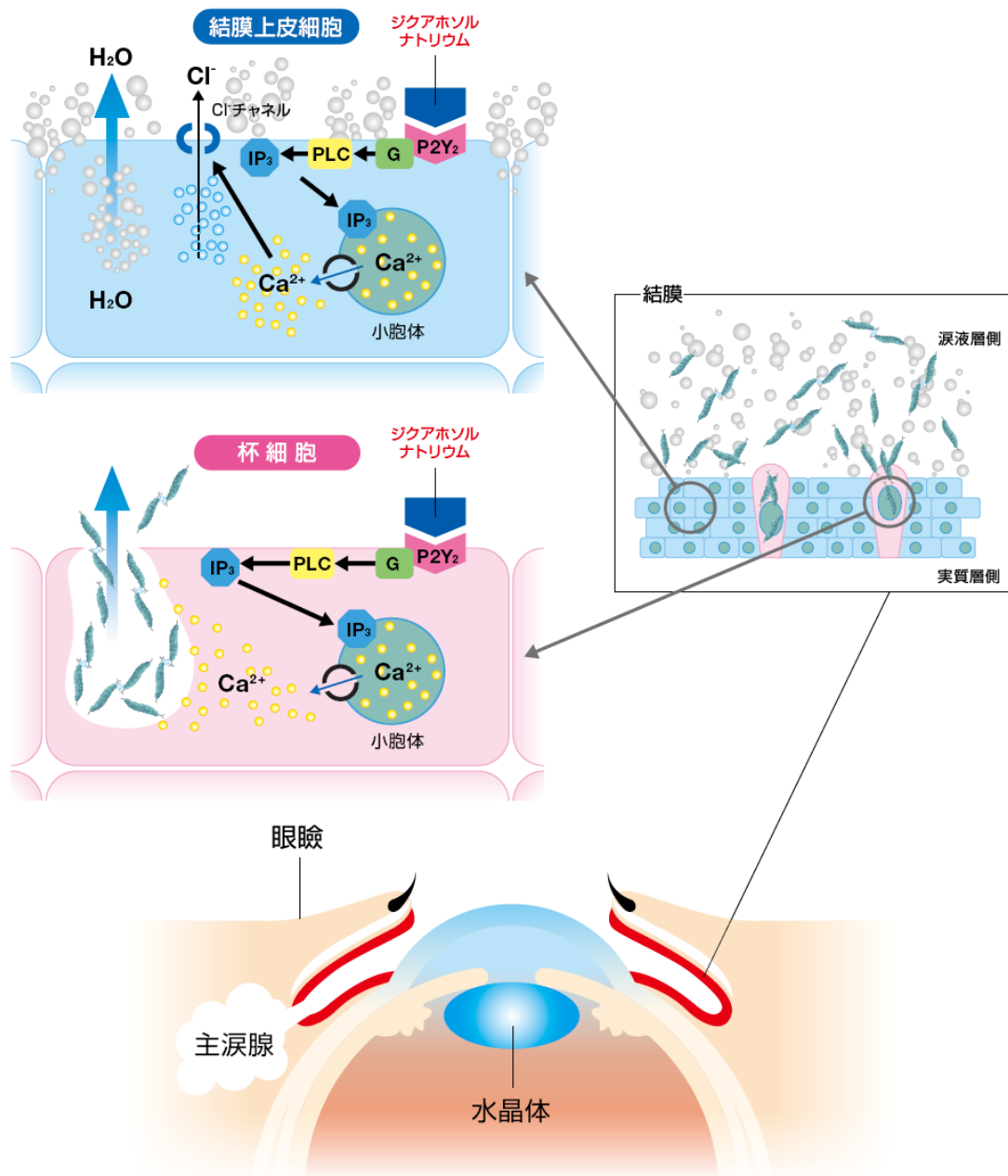
ATP(アデノシン 3 リン酸)、UTP(ウリジン 3 リン酸)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 ^{8) 9) 10) 11) 12) 13)}

作用部位: 角膜上皮、結膜上皮および結膜杯細胞膜上の P2Y₂ 受容体
作用機序: 結膜上皮、結膜杯細胞の細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させ、水分およびムチン分泌促進作用を示す。さらに、角膜上皮の膜型ムチンの発現・産生促進作用も有する。

ジクアホソルナトリウムの水分およびムチン分泌促進作用機序



G: Gタンパク質, PLC: ホスホリパーゼ C, IP₃: イノシトール3リン酸

P2Y 受容体親和性 (*in vitro*)

P2Y 受容体親和性 (*in vitro*)

ヒトP2Y受容体サブタイプ(P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄あるいはP2Y₆)を発現させた1321N1細胞を用いて、ジクアホソルナトリウムのイノシトール3リン酸生成能を検討した。P2Y₂受容体を発現させた細胞におけるイノシトール3リン酸生成量より得られたジクアホソルナトリウムのEC₅₀は0.15μM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、P2Y₂=P2Y₄>P2Y₆>P2Y₁の順であった。

<P2Y受容体サブタイプ発現細胞におけるイノシトール3リン酸生成能>

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

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

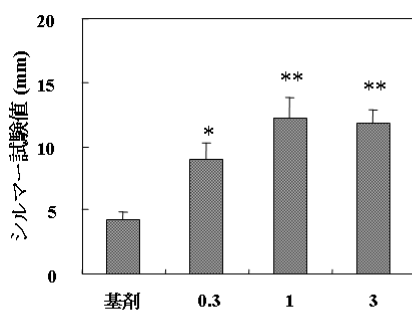
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 涙液分泌促進作用

1. 正常動物における涙液分泌促進作用¹¹⁾

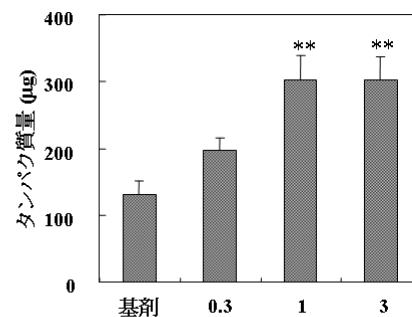
正常白色ウサギにジクアホソルナトリウム点眼液を単回点眼した結果、シルマー試験値は濃度依存的に増加し、基剤群に比し0.3%群で約2倍、1%および3%群で約3倍であり、いずれの用量においても有意差が認められた。また、涙液中タンパク質濃度に涙液量を乗じたタンパク質量は、濃度依存的に増加し、基剤群に比し0.3%群で約1.5倍、1%および3%群で約2倍であり、1%および3%群において有意差が認められた。

<涙液量>



ジクアホソルナトリウム点眼液 (%)

<タンパク質量>

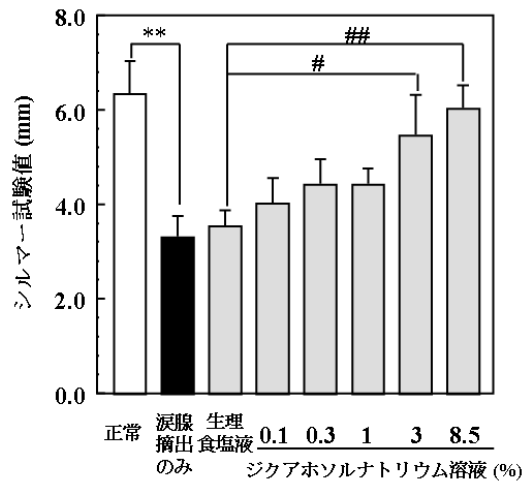


ジクアホソルナトリウム点眼液 (%)

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

2. ドライアイモデル動物における涙液分泌促進作用¹⁴⁾

眼窩外涙腺を摘出したラットにジクアホソルナトリウム溶液を単回点眼した結果、涙腺摘出により有意に減少したシルマー試験値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)

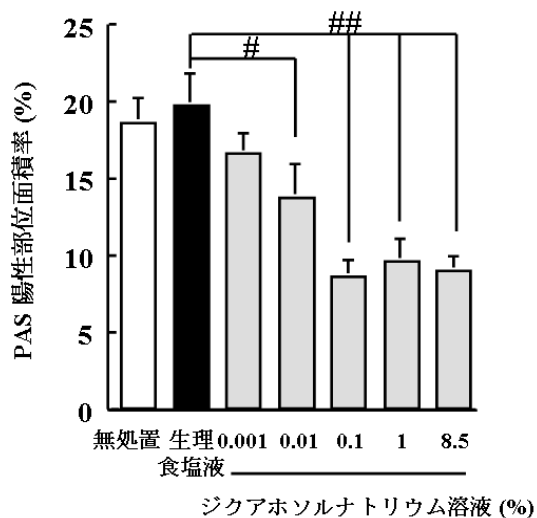
** : P<0.01、正常群との比較 (Studentのt検定)

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

2) ムチン分泌促進作用

1. 正常動物におけるムチン分泌促進作用¹⁵⁾

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



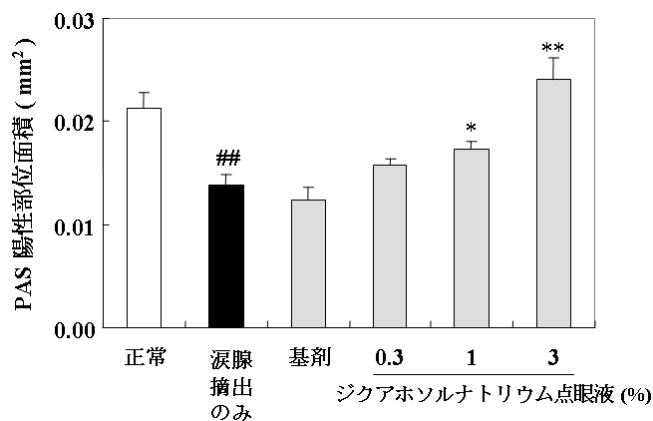
平均値±標準誤差(点眼5分後、各8眼)

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

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

2. ドライアイモデル動物における結膜上皮組織中ムチン増加作用¹⁶⁾

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



平均値±標準誤差(各16眼)

##: P<0.01、正常群との比較 (Studentのt検定)

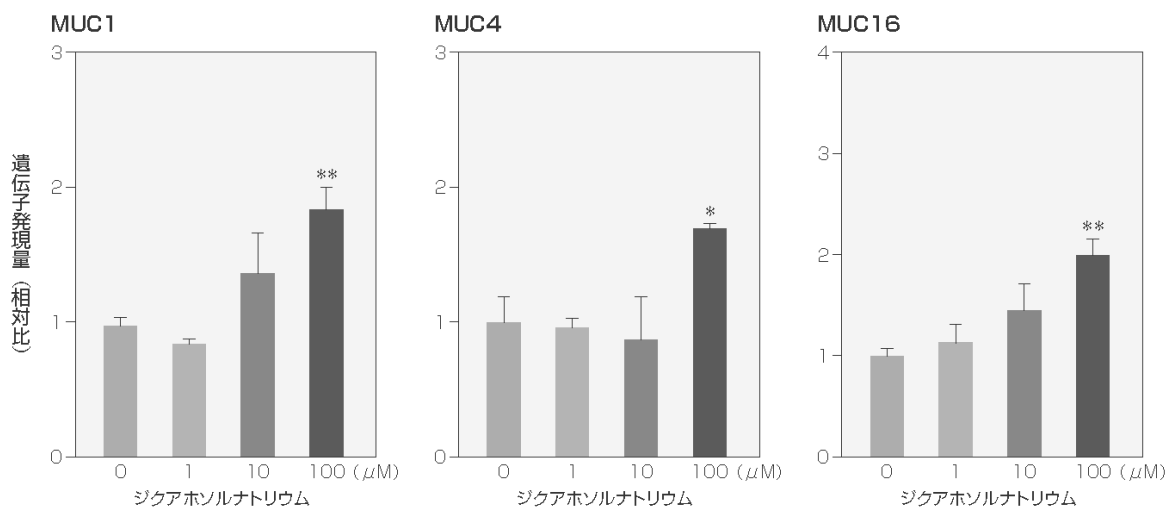
*: P<0.05、**: P<0.01、基剤群との比較 (Dunnettの多重比較検定)

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

3) 膜型ムチン産生促進作用

1. *in vitro*における膜型ムチン遺伝子発現促進作用¹²⁾

SV40 不死化ヒト角膜上皮細胞(HCE-T)をジクアホルソナトリウム溶液で3時間処理した結果、ジクアホルソ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 μ M ではジクアホルソナトリウム無添加群に比して有意であった。



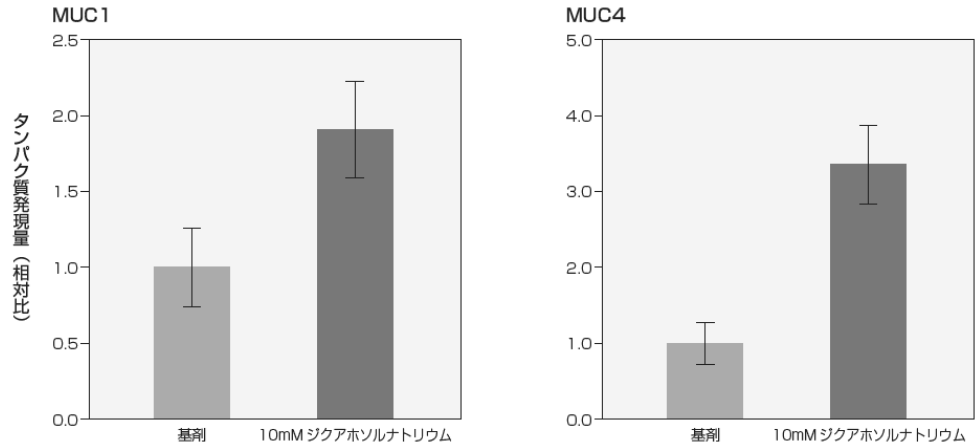
平均値±標準誤差(各4例)

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

2. *in vitro*における膜型ムチタンパク質産生促進作用¹³⁾

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。



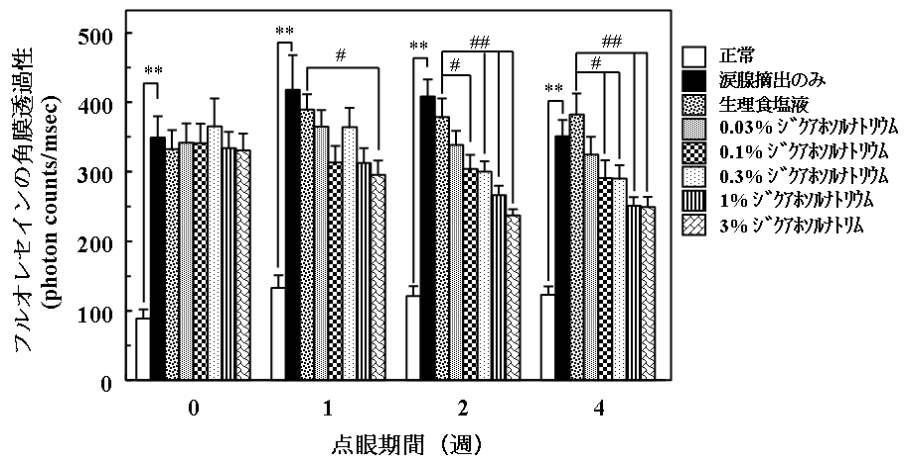
平均値±標準誤差(各3例)

4) 角膜上皮障害改善・発症抑制作用

1. ドライアイモデル動物における角膜上皮障害改善作用^{17) 18)}

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

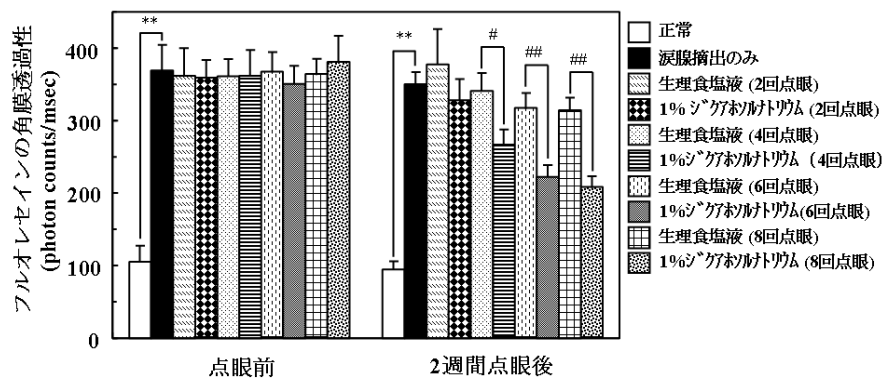
また、1%ジクアホソルナトリウム溶液を2週間反復点眼した結果、1日4回以上の点眼回数で生理食塩液群に比して有意な角膜上皮バリア機能の改善を示し、1日6回以上の点眼回数で最大の効果を示した。



平均値±標準誤差(各16眼、4週目の3%のみ14眼)

** : P<0.01、正常群との比較 (Studentのt検定)

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



平均値±標準誤差 (各12眼)

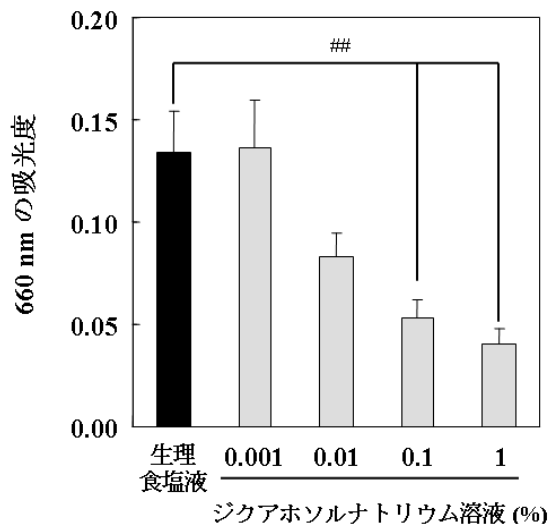
** : P<0.01、正常群との比較 (Studentのt検定)

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

2. ドライアイモデル動物における角膜上皮障害発症抑制作用¹⁵⁾

白色ウサギにジクアホソルナトリウム溶液あるいは生理食塩液を単回点眼し、3時間強制的に開眼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、強制開眼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 (Dunnnett の多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

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

生理食塩液群に比し有意に増加した。

また、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。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし (VII-1-(3) の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{4) 5)}

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

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

注)本剤の承認されている濃度は3%である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

<参考:ラット¹⁹⁾20)、ウサギ²¹⁾>

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

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

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

平均値(a: n=6、b: n=4、c: n=2)

d: AUC_{0-24hr}、e: AUC_{0-∞}

NA: 該当せず

吸収部位 (ラット)¹⁹⁾

ラットに3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5μL/眼)を両眼単回点眼したときのオートラジオグラフィより、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ロルートにより吸収されるものと考えられた。

吸収率 (ラット)¹⁹⁾²⁰⁾

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

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考:ラット¹⁹⁾>

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

1) 動物における眼組織移行

(ウサギ)²¹⁾

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

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

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

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

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

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

平均値±標準偏差(眼組織は2匹4眼でn=4、血漿および全血はn=2)

ND: 定量下限界未満

(ラット) ¹⁹⁾

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

2) 動物における全身組織移行 (ラット) ¹⁹⁾

ラットに3%¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液(5 μ L/眼)を両眼単回点眼したとき、眼組織以外の組織中放射能濃度は、ハーダー腺が点眼後15分、気管は点眼後30分、回腸、膀胱、脾臓、結腸および大脳は点眼後2時間、他の組織では点眼後1時間にそれぞれC_{max}を示した。大部分の全身組織がC_{max}を示した点眼後1時間では、十二指腸の放射能濃度が血漿中濃度の3.84倍で最も高く、回腸、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。

5. 代謝

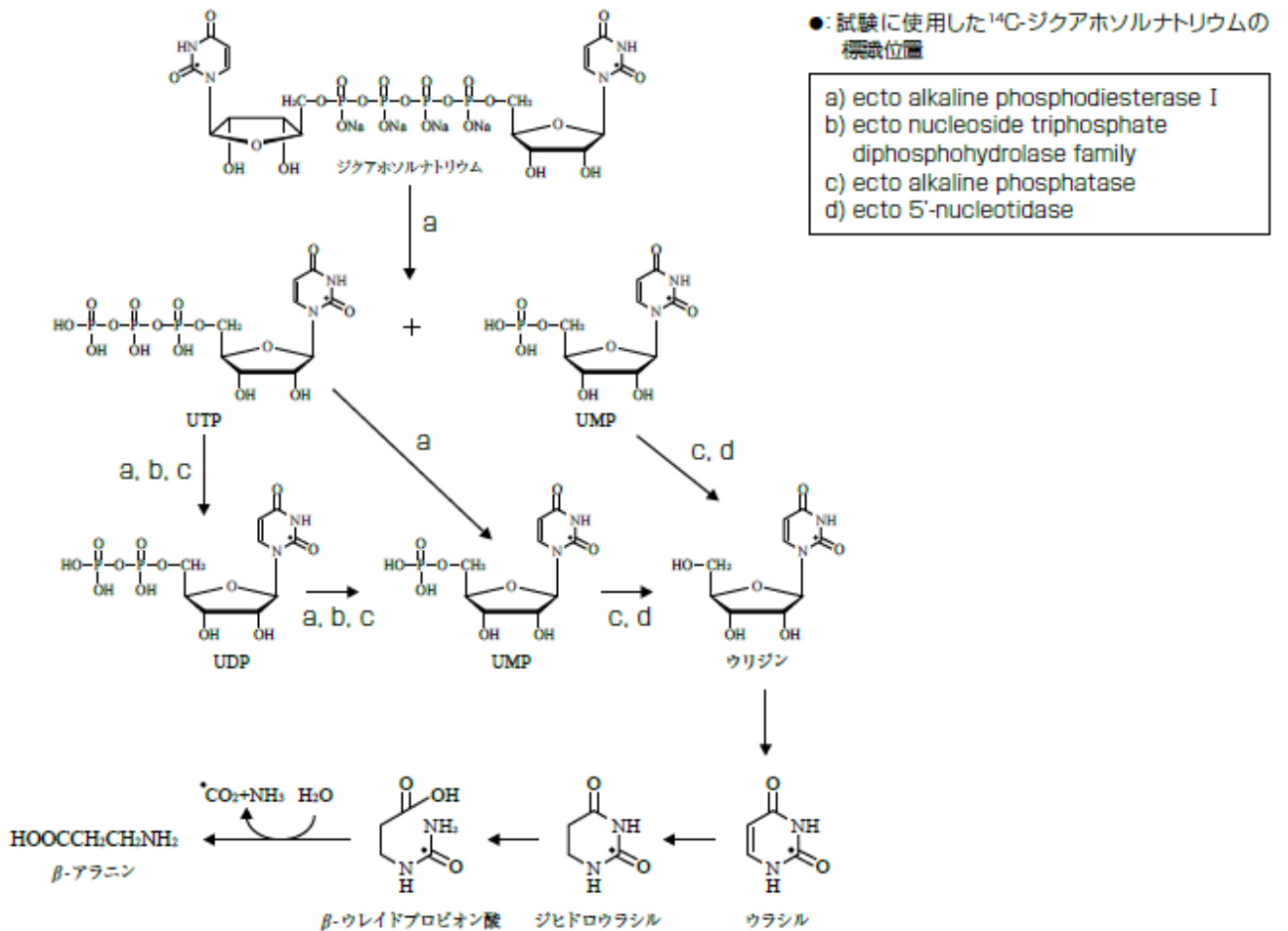
(1) 代謝部位及び代謝経路

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

<参考:ウサギ> 22)

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

ジクアホソルナトリウムの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 ²³⁾

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 Mg²⁺ の添加の影響について調べた。

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし (VII-1-(3) の項参照)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

VII-6-(2) の項参照

(2) 排泄率

< 参考 >

尿、糞および呼気中排泄率 (ラット) ¹⁹⁾

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

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

投与経路	性別	試料採取時間 (hr)	累積排泄率 (投与量に対する%)			総排泄率 (投与量に対する%)
			尿	糞	呼気	
点眼 ²¹⁾	雄 ^a	0~24	5.3 ± 1.1	2.6 ± 0.3	78.6 ± 6.4	86.6 ± 6.6
		0~168	6.8 ± 1.0	4.5 ± 0.8	84.5 ± 3.9	95.7 ± 3.4
	雌 ^b	0~24	4.3 ± 0.6	1.5 ± 0.5	66.5 ± 7.4	72.3 ± 8.1
		0~168	7.6 ± 0.9	4.1 ± 0.7	79.4 ± 5.2	91.0 ± 4.1
静脈内 ²²⁾	雄 ^c	0~24	10.4 ± 1.0	0.3 ± 0.1	81.2 ± 2.3	91.8 ± 1.2
		0~168	11.2 ± 1.0	0.6 ± 0.1	84.6 ± 2.5	96.3 ± 1.5
	雌 ^c	0~24	9.8 ± 0.8	0.3 ± 0.1	80.7 ± 3.9	90.6 ± 4.0
		0~168	10.7 ± 0.8	0.6 ± 0.1	84.6 ± 3.7	95.9 ± 3.8

平均値 ± 標準偏差 (a: n=5, b: n=6, c: n=4)

胆汁中排泄率（ラット）¹⁹⁾

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

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

本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者さんには使用しないこと。

〔承認時より記載〕

3. 効能・効果に関連する
使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法

該当しない(特に設定されていない)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(2) 併用注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時

総症例 655 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 155 例（23.7%）であった。主な副作用は、眼刺激感 44 件（6.7%）、眼脂 31 件（4.7%）、結膜充血 24 件（3.7%）、眼痛 18 件（2.7%）、眼そう痒感 16 件（2.4%）、異物感 14 件（2.1%）、眼不快感 7 件（1.1%）等であった。

使用成績調査（第 6 回安全性定期報告時）*

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

<解説>

承認時までの臨床試験及び使用成績調査の副作用発現状況に基づいて記載した。結膜充血は眼充血と結膜充血の合計、眼そう痒感は眼瞼そう痒

症と眼そう痒症の合計、異物感は眼の異物感を示す。

※:添付文書新記載要領への移行期間にあたるため、再審査終了に伴う製造販売後調査における副作用発現状況の改訂は行っていない。

(添付文書新記載要領関連通知)

- ・医療用医薬品の添付文書等の記載要領について(平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)
- ・新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点(Q&A)について(その 1)(平成 30 年 3 月 13 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部事務連絡)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない(特に設定されていない)

(3) その他の副作用

その他の副作用			
副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
頻度 種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
過敏症	—	—	眼瞼炎
眼	角膜上皮障害(糸状角膜炎、表層角膜炎、角膜びらん等)、結膜炎	刺激感	眼脂、結膜充血、眼痛、そう痒感、異物感、不快感、結膜下出血、眼の異常感(乾燥感、違和感、ねばつき感)、霧視、羞明、流涙
その他	—	—	頭痛、好酸球増加、ALT(GPT)上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。

<解説>

承認時までの臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に基づいて記載した。副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

<角膜上皮障害、結膜炎：症例概要はⅩⅢ.備考の項参照>

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◆副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現状況一覧表（再審査終了時社内集計）

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

副作用の種類（副作用名）は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version（19.1））の基本語を使用しています。
 （略語） AI-P：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
 γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
 該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 の項、<解説>参照

〔承認時より記載〕

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない(特に設定されていない)

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験がなく、安全性が十分検討されていないことから記載した。

〔承認時より記載〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当しない(特に設定されていない)

14. 適用上の注意

適用上の注意

1)投与経路:点眼用にのみ使用すること。

2)投与时:

(1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。

(2)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

<解説>

1)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。

本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにすること。

〔承認時より記載〕

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

(1)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。薬液の汚染およ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〕

(2)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分間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〕

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量	主な所見	概略致死量
ウサギ ²⁴⁾ (雄)	点眼	1, 3, 8, 16%点眼液、 50 μ L/眼/回、10回/日	IX-2-(4) の項参照	>16% (>32mg/kg)
ラット(雌雄)	静脈内	79, 120, 185 mg/kg	全投与群:自発運動の低下、呼吸不整 (30分後までには回復) <u>120mg/kg</u> :よろめき歩行、眼球蒼白等 (15分後までには回復) <u>185mg/kg</u> :雌性2/5例死亡、よろめき歩 行、眼球蒼白等(30分後までには回 復)	185mg/kg
イヌ(雌雄)	静脈内	92, 185, 370 mg/kg	全投与群:一過性の舌なめずり、鼻汁 および嘔吐(1時間後までには回復) <u>370mg/kg</u> :鎮静(1時間後までには回 復)	>370mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

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

(3) 生殖発生毒性試験

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

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

(4) その他の特殊毒性

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

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. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 特になし (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) Ⅷ-14. 適用上の注意の項参照 ・患者向医薬品ガイド : 無し ・くすりのしおり : 有り ・服薬指導箋 : 有り (3) 調剤時の留意点について 特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	プラスチック点眼容器:5mL×10本、5mL×50本
7. 容器の材質	本 体 :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 箱 :紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:なし 同効薬:精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
9. 国際誕生年月日	2010年4月16日(国内開発)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日:2010年4月16日 承認番号:22200AMX00300000
11. 薬価基準記載年月日	2010年12月10日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

2019年9月11日(再審査結果通知 薬生薬審発 0911 第4号)
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第
14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・効果、用法・
用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

8年:2010年4月16日～2018年4月15日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する
情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
(10本入)1198577010101 (50本入)1198577010102	1319758Q1021	621985701

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Matsumoto Y et al.: Ophthalmology., 119(10), 1954 (2012) 【62179】
- 2) Takamura E et al.: Br J Ophthalmol., 96, 1310 (2012) 【62181】
- 3) 山口昌彦他: あたらしい眼科 29, 527 (2012) 【63045】
- 4) DE-089 点眼液の第 I 相単回・1 日頻回点眼試験, 社内資料【62135】
- 5) DE-089 点眼液の第 I 相連続点眼試験, 社内資料【62136】
- 6) DE-089 点眼液のドライアイを対象とした二重盲検試験-前期第 II 相、探索的試験-, 社内資料【62207】
- 7) DE-089 点眼液のドライアイを対象としたオープンラベルによる長期点眼試験-第 II 相、第 III 相-, 社内資料【62216】
- 8) Cowlen MS et al.: Exp. Eye Res., 77, 77 (2003) 【61701】
- 9) Pendergast W et al.: Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 157 (2001) 【61691】
- 10) 七條優子他: あたらしい眼科 28, 543 (2011) 【62642】
- 11) 七條優子他: あたらしい眼科 28, 1029 (2011) 【62766】
- 12) 七條優子他: あたらしい眼科 28, 425 (2011) 【62609】
- 13) 阪本明日香他: 別冊 BIO Clinica 4, 114 (2015) 【64790】
- 14) 眼窩外涙腺摘出ラットに対する INS365 点眼による涙液分泌促進効果, 社内資料【62203】
- 15) Fujihara T et al.: J. Ocul. Pharmacol. Ther., 18, 363 (2002) 【61630】
- 16) ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける結膜杯細胞中ムチン様糖タンパク質に対する DE-089 点眼液反復点眼の効果, 社内資料【62204】
- 17) 眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対する INS365 点眼の効果-用量設定試験-, 社内資料【62205】
- 18) 眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対する INS365 点眼の効果-用法設定試験-, 社内資料【62206】
- 19) ラットにおける ^{14}C -INS365 単回点眼投与時の体内動態, 社内資料【62211】
- 20) ラットにおける ^{14}C -INS365 単回静脈内投与時の体内動態, 社内資料【62212】
- 21) 白色ウサギにおける 3% ^{14}C -INS365 点眼液単回点眼時の眼内動態, 社内資料【62137】
- 22) ^{14}C -DE-089 の白色ウサギにおける点眼投与後の眼組織中代謝物プロファイリング, 社内資料【62178】
- 23) ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C -DE-089 の in vitro 代謝物プロファイリング, 社内資料【62177】
- 24) INS365 点眼液のウサギにおける 1 日 10 回点眼による眼刺激性試験, 社内資料【62213】
- 25) INS365 のウサギにおける 6 週間反復点眼による眼毒性試験, 社内資料【62214】
- 26) INS365 点眼液のウサギにおける 39 週間反復点眼による眼毒性試験, 社内資料【62215】
- 27) ドライアイの定義と診断基準. 眼科 37(7): 765-770 (1995) 【20637】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

〔効能・効果〕 ドライアイ

〔用法・用量〕 通常、1回1滴、1日6回点眼する。

国名	販社名	販売名	規格	効能効果	用法用量
韓国	Santen Pharmaceutical Korea Co., Ltd	DIQUAS	30mg/mL × 5mL	ドライアイと関連した症状(角結膜上皮障害)の改善	1回1滴、1日6回点眼する。この薬と他の点眼剤を併用投与する場合には最小5分以上の間隔をおいて投与する。
		DIQUAS-S	30mg/mL × 0.9mL		1回1滴、1日6回点眼する。この薬と他の点眼剤を併用投与する場合には最小5分以上の間隔をおいて投与する。 使用後はすぐに廃棄する。
タイ	Santen Pharmaceutical Korea Co., Ltd	DIQUAS	30mg/mL × 5mL	日本と同じ	日本と同じ
ベトナム	Santen Pharmaceutical Korea Co., Ltd	DIQUAS	30mg/mL × 5mL	ドライアイと関連した症状(角結膜上皮障害)の改善	日本と同じ

(2017年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備 考

1. その他の関連資料

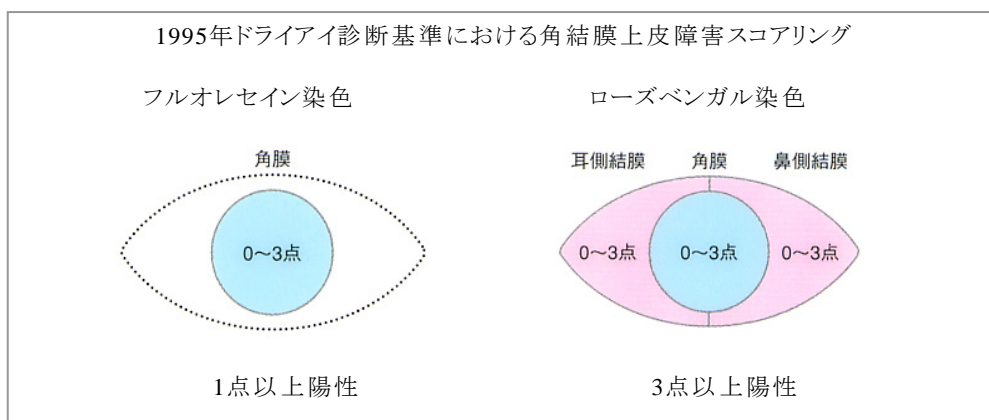
主な診断基準

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

「1995年ドライアイ診断基準」²⁷⁾

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

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



主な評価基準

臨床試験では、次のスコアリング方法によって評価した。

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

◎その他の副作用の症例の概要

【角膜上皮障害】

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

【結膜炎】

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