

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] モイスティア点眼液 3%
[一 般 名] ジクアホソルナトリウム
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日

[審議結果]

平成 22 年 2 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

また、販売名について、「モイスティア点眼液 3%」から「ジクアス点眼液 3%」に変更することとされた。

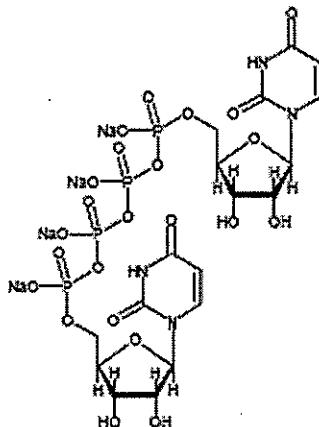
審査報告書

平成 22 年 2 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] モイスティア点眼液 3%
[一般名] ジクアホソルナトリウム
[申請者名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日
[剤形・含量] 1 mL 中にジクアホソルナトリウム 30 mg を含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

分子量： 878.23

化学名：

(日本名) P¹, P⁴-ビス(5'-ウリジル)四リン酸エステル四ナトリウム

(英名) Tetrasodium P¹, P⁴-bis(5'-uridyl) tetraphosphate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 2 月 9 日

[販 売 名] モイスティア点眼液 3%

[一 般 名] ジクアホソルナトリウム

[申 請 者 名] 参天製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のドライアイに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものと考えるが、製造販売後調査において引き続き使用実態下での安全性を検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

審査報告 (1)

平成 22 年 1 月 13 日作成

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販売名] | モイスティア点眼液 3% |
| [一般名] | ジクアホソルナトリウム |
| [申請者名] | 参天製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 20 年 5 月 30 日 |
| [剤型・含量] | 1 mL 中にジクアホソルナトリウム 30 mg を含有する点眼剤 |
| [申請時効能・効果] | ドライアイ（シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群を含む）に伴う角結膜上皮障害 |
| [申請時用法・用量] | 通常、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。 |
| [特記事項] | なし |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるジクアホソルナトリウム（本薬）は、粘膜組織である結膜及び肺組織に発現するプリン受容体の 1 つである P2Y₂受容体に対してアゴニスト作用を有するジヌクレオチド誘導体であり、米国インスパイア社でその薬理作用が見出された化合物である。

ドライアイは、眼不快感や視機能異常を伴う、様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患である。現在のところ根治的療法はなく、薬物治療としては、人工涙液やヒアルロン酸ナトリウム（HA）点眼液が用いられており、既存の点眼液で十分な効果が得られない患者に対しては、自己血清の点眼や涙点プラグ挿入術、涙点閉鎖術等の外科的処置が行われている。本薬は、P2Y₂受容体へ作用することにより水分及びムチン分泌を促進し、涙液の量的及び質的な改善に寄与すると考えられたことから、ドライアイに対する新規の作用機序を有する点眼剤として開発が進められた。

本邦においては、本剤の臨床開発は 20 ■ 年 ■ 月より開始され、今般、国内臨床試験成績からドライアイに対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

なお、海外では、現時点において、本剤が承認又は開発されている国はないが、米国インスパイア社において開発された本薬を有効成分とする点眼剤（本剤とは別製剤）が、米国において、2009 年 11 月現在承認審査中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤の原薬であるジクアホソルナトリウムは、ヤマサ醤油株式会社により登録番号 220MF10109 として原薬等登録原簿に登録されている。原薬の製造工程等に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

(1) 製剤

製剤は、原薬 3%を含有するマルチドーズの水性点眼剤であり、原薬、緩衝剤、等張化剤、防腐剤（ベンザルコニウム塩化物）、pH 調節剤、溶解剤からなり、ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製キャップを容器及び施栓系とする。添加剤はすべて日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。

本剤の製造工程は、第 1 工程（[] 工程）、第 2 工程（無菌ろ過、[]、[] 工程）、第 3 工程（包装・表示工程）より構成され、第 [] 工程が重要工程とされ、pH、無菌ろ過フィルターの完全性、並びに[]、質量について、工程内試験及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（UV 可視吸収スペクトル）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ベンザルコニウム塩化物含量（HPLC）、定量（HPLC）が設定されている。純度試験（類縁物質 < []、[]、[]、
[]、[]、未知類縁物質>）については検討されたが、製剤化に伴う新たな原薬由来の分解生成物は認められず、また長期保存試験及び加速試験においていずれも最大 [] %以下であったことから、規格として設定されていない。

製剤の安定性については、長期保存試験（25°C/40%RH/暗所/24 カ月）、加速試験（40°C/25%RH 以下/暗所/6 カ月）、苛酷試験（光 <25°C/湿度成り行き/120 万 lx·hr+226 W·h/m²>）及び苛酷試験（温度 <60°C/湿度成り行き/暗所/2 カ月>）が実施され、規格及び試験方法として設定された測定項目に加え、純度試験（類縁物質）、水分損失、保存効力試験が測定項目とされた。

長期保存試験においては、pH の低下（約 []）、水分損失（[]～[] %）に伴う浸透圧比（約 []）、ジクアホソルナトリウム含量及びベンザルコニウム塩化物含量（各約 [] %）の上昇が認められた。加速試験においても、pH の低下（約 []）、水分損失（[]～[] %）に伴う浸透圧比（約 []）、ジクアホソルナトリウム含量（約 [] %）及びベンザルコニウム塩化物含量（約 [] %）の上昇が認められた。苛酷試験（光）においては、いずれの試験項目においても変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、pH の低下、水分損失に伴う浸透圧比、ジクアホソルナトリウム含量及びベンザルコニウム塩化物含量の上昇、類縁物質含量の増加傾向が認められた。長期保存試験及び加速試験で認められた経時的変化は問題のない範囲と考えられたことから、本剤の有効期間は、室温で 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、本剤は 1 日 6 回の点眼が予定されていることから、使用時の薬液量の減少に伴う安定性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、本剤は約 10～12 日間で点眼液 1 本を使用すると考えられるため、使用状況を想定し、開封後、1 回につき 1 滴の滴下操作を 1 日 6 回 12 日間行い、使用前後の性状、浸透圧比、pH、類縁物質、不溶性異物、ベンザルコニウム塩化物含量、ジクアホソルナトリウム含量を測定したところ、いずれの項目にも特段の変化は認められず、使用後の製剤の生菌数試験においても菌の発育を認めなかったことから、本剤使用時の安定性に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、正常あるいはドライアイモデル動物を用いた涙液分泌促進作用及びムチン分泌促進作用、ドライアイモデル動物を用いた角膜上皮障害改善作用、角膜上皮障害炎症抑制作用、既存薬である HA 点眼液との薬効比較及び本薬の作用機序に関する試験が提出された。安全性薬理試験については、本薬が安全性薬理試験ガイドライン中の「試験が不必要的条件」に該当するとして、現行のガイドラインに基づいた GLP 試験は実施されなかつたが、GLP 非準拠の一般薬理試験の結果が参考資料として提出された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 正常動物に対する作用

① 正常ウサギにおける涙液分泌促進作用

i) 単回投与の効果 (4.2.1.1-001、4.2.1.1-002)

雄性ウサギの両眼に本薬 8.5% を 50 µL 単回点眼したところ、涙液分泌の指標であるシルマー試験値は点眼 5、15 及び 30 分後において生理食塩液群と比べて有意に増加し、点眼 15 分後に最大値を示した。また、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 8.5% を単回点眼したところ、点眼 15 分後のシルマー試験値は濃度依存的に増加し、0.3%以上の濃度で生理食塩液群と比べて有意差を認め、その作用は 1%以上の濃度で最大に達した。

ii) 反復投与の効果 (4.2.1.1-003)

雄性ウサギの両眼に本薬 0.3、1 又は 3% を 1 回 50 µL、1 日 6 回 4 週間反復点眼したところ、点眼 15 分後のシルマー試験値は、初回点眼から 4 週間を通して、いずれの濃度においても生理食塩液群に比べて有意に増加した。

② 正常ウサギにおける涙液中タンパク質質量增加作用 (4.2.1.1-004)

雄性ウサギの両眼に本薬 0.3、1 又は 3% を 50 µL 単回点眼したところ、シルマー試験値は濃度依存的に増加し、いずれの濃度においても基剤群と比べて有意差が認められた。試験紙に吸収されているタンパク質質量を Bradford 法により定量したところ、涙液中タンパク質濃度はいずれの本薬濃度においても基剤群と同程度（約 30 mg/mL）で有意差は認められなかつたが、涙液中タンパク質濃度に涙液量を乗じて算出したタンパク質質量は濃度依存的に増加し、本薬 1%及び 3%群において基剤群と比べて有意差が認められた。

③ 正常ラットにおける涙液分泌促進作用 (4.2.1.1-005、4.2.1.1-006)

雄性ラットの両眼に本薬 8.5% を 5 µL 単回点眼したところ、シルマー試験値は点眼 10 及び 30 分後において生理食塩液群と比べて有意に増加し、点眼 10 分後に最大値を示した。また、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 8.5% を単回点眼したところ、点眼 10 分後のシルマー試験値は 3%以上の濃度で生理食塩液群と比べて有意に増加した。

④ 正常ウサギ結膜杯細胞からのムチン分泌促進作用（4.2.1.1-007、4.2.1.1-008）

雄性ウサギの両眼に本薬 8.5%を 50 μL 単回点眼した後、Impression Cytology を行い、結膜杯細胞中のムチン様糖タンパク質量の指標として結膜上皮組織標本（セルロースアセテート膜）1 mm²あたりの PAS 染色陽性部位面積率（%）を算出し、結膜杯細胞からのムチン分泌量を PAS 染色陽性面積率の減少量にて示したところ、本薬点眼 2、5 及び 15 分後の PAS 染色陽性部位面積率は生理食塩液投与群と比べて有意に減少した。また、本薬 0.001、0.01、0.1、1 又は 8.5%を単回点眼したところ、点眼 5 分後の Impression Cytology における PAS 染色陽性部位面積率は 0.01%以上の濃度で生理食塩液群と比べて有意に減少し、その減少は 0.1%以上の濃度で最大に達した。

2) ドライアイモデル動物に対する作用

① ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける涙液分泌促進作用（4.2.1.1-009）

眼窩外涙腺を摘出した雄性ラットの両眼に本薬 0.1、0.3、1、3 又は 8.5%を 5 μL 単回点眼したところ、涙腺摘出のみの群では正常群の約 1/2 までシルマー試験値が有意に減少したのに対し、本薬は涙腺摘出により減少したシルマー試験値を濃度依存的に増加させ、3 及び 8.5%群では生理食塩液群に比べて有意差が認められた。

② ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける結膜上皮組織中ムチン増加作用（4.2.1.1-010）

眼窩外涙腺を摘出した雄性ラットの両眼に本薬 0.3、1 又は 3%を 1 回 5 μL、1 日 6 回 4 週間反復点眼した後、結膜の病理組織切片を作成し、結膜杯細胞中のムチン様糖タンパク質量の指標として PAS 染色陽性部位面積 (mm²) を算出したところ、涙腺摘出のみの群では PAS 染色陽性部位面積は正常群の約 65%まで有意に減少したのに対し、本薬は涙腺摘出により減少した PAS 染色陽性部位面積を濃度依存的に増加させ、1 及び 3%群では基剤群と比べて有意差が認められた。

③ ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける角膜上皮障害改善作用

i) 用量反応試験（4.2.1.1-011）

眼窩外涙腺を摘出した雄性ラットの両眼に、本薬 0.03、0.1、0.3、1 又は 3%を 1 回 5 μL、1 日 6 回 4 週間反復点眼したところ、涙腺摘出のみの群では角膜上皮障害度の指標であるフルオレセインの角膜透過性が正常群の約 3.5 倍まで上昇したのに対し、本薬は涙腺摘出により上昇したフルオレセイン透過性を濃度依存的に低下させた。点眼 1 週間後においては 3%、点眼 2 及び 4 週後においては 0.1%以上の濃度でフルオレセイン透過性は生理食塩液群と比べて有意に低下し、点眼 4 週後における効果は 1%以上の濃度で最大に達した。

ii) 点眼回数の検討（4.2.1.1-012）

眼窩外涙腺を摘出した雄性ラットの両眼に、本薬 1%を 1 回 5 μL、1 日 2、4、6 又は 8 回、2 週間反復点眼したところ、涙腺摘出のみの群ではフルオレセインの角膜透過性は正常群の約 3.5 倍まで上昇したのに対し、本薬は涙腺摘出により上昇したフルオレセイン透過性を 1 日点眼回数に依存して低下させた。1 日 4 回以上の点眼でフルオレセイン透過性は生理食塩液群と比べて有意に低下し、1 日 6 回以上で最大効果に達した。

④ ウサギ強制開瞼ドライアイモデルにおける角膜上皮障害発症抑制作用（4.2.1.1-013、
4.2.1.1-014）

雄性ウサギの両眼に本薬 1%を 50μL 単回点眼した後、両眼を 3 時間強制開瞼させたところ、生理食塩液群では角膜上皮障害度の指標であるメチレンブルー吸光度は開瞼時間に依存して上昇したのに対し、本剤群では吸光度の上昇はほとんど認められず、いずれの開瞼時間においても生理食塩液群と比べて有意に低かった。また、本薬 0.001、0.01、0.1 又は 1%を単回点眼したところ、開瞼 3 時間後におけるメチレンブルー吸光度の上昇は濃度依存的に抑制され、0.1%以上の濃度で生理食塩液群と比べて有意差が認められた。

⑤ ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける角膜上皮障害に対する 0.1%HA 点眼液との効力比較（4.2.1.1-015）

眼窩外涙腺を摘出した雄性ラットの両眼に、本薬 1、3%、又は HA0.1%を 1 回 5μL、1 日 6 回 6 週間反復点眼したところ、涙腺摘出のみの群ではフルオレセインによる角膜染色スコアはいずれの観察時においても正常群と比べて有意に高かったのに対し、本薬 1、3%、0.1%HA はいずれも涙腺摘出により上昇した角膜染色スコアを低下させ、各群ともに点眼 4 及び 6 週後において基剤群と比べて有意差が認められた。また、点眼 6 週後における本薬 3%群の角膜染色スコアは 0.1%HA 群と比べて有意に低かった。

3) 作用機序

① P2Y 受容体発現細胞におけるイノシトール酸生成作用（4.2.1.1-016）

各ヒト P2Y 受容体サブタイプ（P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄ 又は P2Y₆）を発現させた 1321N1 細胞において、本薬の各 P2Y 受容体サブタイプに対する親和性がイノシトール 3 リン酸生成能を指標に検討された。P2Y₂受容体を発現させた細胞において、イノシトール 3 リン酸生成に対する本薬の EC₅₀ 値は 0.15 μM であり、陽性対照である UTP の EC₅₀ 値（0.17 μM）と同程度であった。陽性対照での最大効果を 100%として、各 P2Y 受容体サブタイプを発現させた細胞に対する本薬の EC₅₀ 値を比較すると、本薬の親和性は P2Y₂=P2Y₄>P2Y₆>P2Y₁ の順で高かった。

② 種々の膜受容体及びイオンチャネルに対する親和性（4.2.1.1-017）

種々の受容体及びイオンチャネルを有する組織の膜標本あるいはこれらを強制発現させた細胞を用いて、標識リガンドと受容体又はイオンチャネルとの結合に対する本薬 10⁻⁵ M の阻害作用を検討したところ、本薬は P2Y 受容体以外の受容体あるいはイオンチャネルに対しては 50%以上の結合阻害作用を示さなかった。

③ 結膜組織における P2Y₂受容体の局在（4.2.1.1-018）

Digoxigenin 標識 P2Y₂受容体リボプローブを用いたハイブリダイゼーション法により、アカゲザルの眼瞼・眼球組織における P2Y₂受容体の局在が検討された。P2Y₂受容体は、陽性対照である肺・気管支組織においては気管支上皮（杯細胞を含む）、粘膜下腺上皮に発現が認められた。眼瞼・眼球組織においては、眼瞼・眼球結膜上皮（杯細胞を含む）、及びマイボーム腺（脂肪細胞及び導管上皮）に発現が認められた。

④ ウサギ結膜上皮細胞における細胞内カルシウムイオン濃度上昇作用（4.2.1.1-019）

ウサギ培養結膜上皮細胞における細胞内カルシウムイオン濃度に対する本薬 1~1000 μM の作用が Fura-2 を用いた 2 波長 (340 nm/380 nm) 測定法により検討された。本薬は 10 μM 以上で基剤群と比べて有意に細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させ、100 μM でほぼ最大反応を示した。

⑤ ウサギ摘出結膜組織における Cl⁻イオン輸送促進作用（4.2.1.1-020、4.2.1.1-021）

ウサギ摘出結膜組織を用いて、Cl⁻イオン輸送に対する本薬の作用が短絡電流法により検討された。本薬又は UTP 10⁻⁷~10⁻³ M を涙液（上皮）側に添加したところ、両被験薬のいずれの濃度においても添加直後より短絡電流値は一過性に上昇し、その後徐々に低下した。また、短絡電流値のコントロールレベルからの増加率は本薬又は UTP の濃度依存的に上昇し、いずれも 10⁻⁵ M (10 μM) でほぼ最大反応に達した。

次に本薬による短絡電流上昇作用に対するカルシウムキレート剤 BAPTA-AM の影響が検討された。ウサギ摘出結膜組織への本薬 10 μM 添加による短絡電流の上昇は、BAPTA-AM (3、10 及び 30 μM) の前処理により濃度依存的に抑制され、10 μM 以上で BAPTA-AM 無処置群と比べて有意差が認められた。

⑥ ウサギ摘出結膜組織における水分分泌促進作用（4.2.1.1-020）

ウサギ摘出結膜組織を用いて、水分輸送に対する本薬の作用が検討された。本薬 10⁻⁵ M 又は UTP 10⁻⁵ M を涙液（上皮）側に添加したところ、実質（基底膜）側から涙液側への水分輸送速度はいずれも約 50% 増加した。

⑦ ウサギ摘出結膜組織におけるムチン分泌促進作用（4.2.1.1-022～4.2.1.1-024）

ウサギ摘出結膜組織を用いて、ムチン様糖タンパク質分泌に対する本薬の作用が検討された。ウサギ摘出結膜組織に本薬 100 μM を 30~120 分間作用させたところ、作用時間に依存して培養液上清中のムチン様糖タンパク質濃度は上昇し、いずれの作用時間においても基剤群と比べて有意差が認められた。また、本薬 1~1000 μM を 90 分間作用させたところ、培養液上清中のムチン様糖タンパク質濃度は本薬の濃度依存的に上昇し、10 μM 以上で基剤群と比べて有意差が認められ、100 μM 以上で最大に達した。

次に本薬によるムチン様糖タンパク質分泌促進作用に対するカルシウムキレート剤 BAPTA-AM の影響が検討された。ウサギ摘出結膜組織に本薬 100 μM を 90 分間作用したところ、培養液上清中のムチン様糖タンパク質濃度は基剤群の約 2.7 倍に上昇したが、この上昇作用は BAPTA-AM (3、10 及び 30 μM) の前処理により濃度依存的に抑制され、10 μM 以上で BAPTA-AM 無処置群と比べて有意差が認められた。

以上より申請者は、本薬は結膜上皮及び結膜杯細胞膜上の P2Y₂受容体に作用し、細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させ、Cl⁻イオンの輸送に伴う水分分泌促進作用及びムチン分泌促進作用を示すと考えられる旨を説明している。

（2）安全性薬理試験（参考資料 4.2.1.3-001）

1) 中枢神経系に及ぼす作用

雄性マウス（各群 6～10 例）の一般症状及び行動、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発麻酔、電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール痙攣に対し、本薬の静脈内投与による影響は 100 mg/kg まで認められなかった。また、雄性ラット（各群 10 例）に本薬 1、10 又は 100 mg/kg を静脈内投与し、痛覚及び体温に及ぼす影響を検討したところ、いずれの用量においても痛覚反応に対する影響は認められず、体温に対する影響は 10 mg/kg まで認められなかったが、100 mg/kg では投与 30 分後に軽度の体温低下が認められ、投与 120 分後には回復した。

2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす作用

ウサギ摘出回腸自発収縮に対して、本薬は 10^{-6} M まで影響を及ぼさなかったが、 10^{-5} M では自発収縮の抑制傾向が認められ、 10^{-4} M では有意な収縮抑制が認められた。また、モルモット摘出気管張力に対して本薬は 10^{-4} M まで影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす作用

麻酔下イヌ（雌雄 4 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg/30 min を静脈内持続投与したところ、呼吸には変化は認められず、心拍数、左心室内圧（LVP）については有意ではないものの低下傾向が認められた。30 及び 100 mg/kg/30min 持続投与により平均血圧の有意な低下が認められた。100 mg/kg/30min 持続投与により LVP の微分値である LVdP/dt、及び大腿動脈血流量の有意な低下が認められた。心電図については、いずれの用量においても QT 間隔の延長が認められたが、QTc には変化は認められなかった。また、100 mg/kg/30min 持続投与により PR 間隔の延長が認められた。これら一連の変化は持続投与中に限り認められ、投与終了後には速やかに回復した。

4) 水及び電解質代謝に及ぼす作用

雄性ラット（各群 6 例）に本薬 1、10 及び 100 mg/kg を静脈内投与したところ、10 mg/kg まで尿量、尿中電解質排泄量に対する影響は認められなかったが、100 mg/kg では尿量の有意な減少、尿中 Na^+ 及び Cl^- 排泄量の有意な減少が認められた。

<審査の概略>

機構は、本薬の各 P2Y 受容体サブタイプに対する親和性は $\text{P2Y}_2 = \text{P2Y}_4 > \text{P2Y}_6 > \text{P2Y}_1$ の順で高く、 P2Y_2 受容体以外のサブタイプについても親和性を持つことから、各 P2Y 受容体サブタイプのヒトにおける分布及び生理機能を踏まえ、点眼後の本薬がこれらの受容体を介して影響を及ぼす可能性について考察するよう求めた。

申請者は、 P2Y_1 、 P2Y_2 、 P2Y_4 、 P2Y_6 受容体のいずれも全身に広範囲に分布しており、多様な生理機能を有するが (von Kugelgen I. *Pharmacol Ther.* 110: 415-32, 2006, Erlinge D, Burnstock G. *Purinergic Signal.* 4: 1-20, 2008, Fischer W, Krügel U. *Curr Med Chem.* 14: 2429-55, 2007)、ヒトに点眼された本薬は血漿中に検出されず、本薬の代謝物についても、内因性成分としての生理的濃度を超えていたことから、本薬が点眼により全身に移行し、生体の恒常性に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる旨を説明した。また、ヒト眼表面組織においては、角膜上皮層に P2Y_1 、 P2Y_2 、 P2Y_4 及び P2Y_6 受容体のいずれもが発現し、角膜上皮創傷治癒促進に関与することが報告されている (Klepeis VE et al. *J Cell Biochem.* 93: 1115-33, 2004) ことから、本薬がいずれの受容体に作用しても角膜上皮障害の改善作用をもたらすと推測されること、その他のヒト眼表面組織に

については、P2Y₂受容体が結膜組織にも発現していること (Jumblatt JE, Jumblatt MM. *Exp Eye Res.* 67: 341-6, 1998) 以外には P2Y₁、P2Y₄、P2Y₆受容体の発現及び生理機能についての報告がないため、本薬による影響の有無は不明であること、ヒト眼表面以外の眼組織においては、線維柱帯 (P2Y₁、P2Y₄) (Crosson CE et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 309: 484-9, 2004)、網膜色素上皮 (P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄) (Tovell VE, Sanderson J. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 350-7, 2008)、網膜ミュラー細胞 (P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄、P2Y₆) (Fries JE et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46: 3000-7, 2005) での P2Y 受容体の発現が報告されているものの、点眼された本薬は眼表面で速やかにウリジン及びウラシルに代謝され、これらの代謝物は、P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄ 及び P2Y₆受容体に対してほとんど親和性を示さないことが (4.2.2.4-002、4.2.2.4-004)、眼表面以外の眼組織の P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄ 及び P2Y₆受容体には影響を及ぼさないと考えられる旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。また、提出された資料及び回答より、ドライアイに対する本薬点眼の薬理学的な意義は認められるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット及びウサギにおける単回点眼又は単回静脈内投与時の試験成績が提出された。また、ウサギに反復点眼投与、ラット及びイヌに反復静脈内投与したトキシコキネティクス試験の成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 (¹⁴C 標識体) が用いられ、血漿中の本薬及び代謝物の濃度は高速液体クロマトグラフ/UV 検出器又は高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計を用いて定量された（血漿中本薬濃度の定量下限 : 100 ng/mL 又は 2 ng/mL）。また、組織中放射能は液体シンチレーションカウンター（定量下限 : パックグランド値の 2 倍又は 30 cpm）を用いて、¹⁴C 標識体の代謝物は放射能検出高速液体クロマトグラフ（定量下限 : パックグランド値の 2 又は 3 倍）を用いて定量された。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-001~4.2.2.2-003)

ラット（雌雄各 6 例）の両眼に ¹⁴C 標識体 3%を単回点眼（各眼 5 μL、0.3 mg/匹、平均投与量 : 雄 1.1 mg/kg、雌 1.6 mg/kg）したときの薬物動態パラメータは、雄及び雌それぞれで C_{max} : 170±91 及び 267±100 ng eq./mL、t_{max} : 1 及び 0.5 時間、AUC_{0-24hr} : 859 及び 1090 ng eq.·hr/mL、t_{1/2} : 16 及び 15 時間であった。

雄性ラット（4 例）に ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、AUC_{0-24hr} は 1050 ng eq.·hr/mL、t_{1/2} は 12 時間であった。また、静脈内投与時の AUC_{0-24 hr} から算出した本薬点眼時の生物学的利用率は 81.8% であった。

雄性ウサギ（2 例）の両眼に ¹⁴C 標識体 3%を単回点眼（各眼 50 μL、3 mg/匹、1.36 mg/kg）したとき、C_{max} は 354.8 ng eq./mL、t_{max} は 0.5 時間、AUC_{0-∞} は 2551.2 ng eq.·hr/mL、t_{1/2} は 17.4 時間であった。

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス試験）(4.2.3.2-001~4.2.3.2-006)

ウサギ（雌雄各5例）の片眼に本薬8%又はプラセボを1回50μL、1日7回6週間反復点眼し、点眼1日及び6週目に本薬及び代謝物（UTP、UDP及びUMP）の血漿中濃度（点眼前<6週目のみ>、点眼後5、15、30、60分）を測定したとき、本薬濃度については、1日目では点眼後5又は30分に10例中3例で2.03～3.93ng/mLが定量された以外は定量下限値（2ng/mL）未満であり、6週目の点眼前では5例で2.13～4.60ng/mL、点眼後では9例で点眼後の時間に関わらず、散発的に2.13～5.41ng/mLが定量された。プラセボ群でも、1日目は10例全例が定量下限値未満であったが、6週目には6例で2.32～4.44ng/mLが定量された。UTP濃度は、1日目では10例全例で、6週目では7例で定量されたが、100.52～316.80ng/mLと定量下限値（100ng/mL）付近であり、点眼前又はプラセボ群でも同程度の濃度が定量された。UDP及びUMP濃度は、本剤群、プラセボ群ともにほとんどの測定時点で定量下限値（100ng/mL）未満であった。

ウサギ（雌雄各6例）の片眼に本薬8%又はプラセボを1回50μL、1日7回9ヵ月間反復点眼し、第1日、6、13及び39週目の本薬及び代謝物（ウリジン及びウラシル）の血漿中濃度を測定したとき（各測定日の第1回点眼前、第7回点眼後5～60分<本薬は各測定日の第1回点眼前と第7回点眼後5分、ウリジンは全ポイント、ウラシルは13及び39週日の全ポイントで測定>）、本薬濃度は、第13週の点眼前に3.43～18.05ng/mL（5/12例）、第7回点眼後5分に2.80ng/mL（1/12例）が定量された以外は定量下限値（2ng/mL）未満であった。ウリジン及びウラシルについても本薬点眼後に定量されたが、経時的な変化や反復点眼による変化は認められず、点眼前又はプラセボ群でも同程度の濃度が認められた。

以上より申請者は、ウサギにおいて本薬点眼後に定量された代謝物は、点眼前又はプラセボ群にも同程度認められたことから大部分は内因性成分に由来するものと考えられ、本薬点眼に起因する未変化体及び代謝物の全身曝露は極めて少ないと考えられる旨を説明している。

ラット（雌雄各10例）に本薬10、30又は100mg/kg/日を1ヵ月間反復静脈内投与し、第1日及び第4週目の血漿中本薬及び代謝物（UTP、UDP及びUMP）濃度を測定したとき、本薬濃度はすべての測定時点で定量下限値（100ng/mL）未満¹であった。UTP濃度は、10mg/kg群及び100mg/kg群で定量されたが、30mg/kg群ではすべての測定時点で定量下限値（100ng/mL）未満であった。UDP濃度は100mg/kg群で第1日の投与後5分に定量された以外はすべて定量下限値（100ng/mL）未満であった。UMP濃度はすべての測定時点で定量下限値（500ng/mL）未満であった。

ラット（雌雄各9例）に本薬3、10、30又は100mg/kg/日を6ヵ月間反復静脈内投与し、第1及び29日、13及び26週目の血漿中本薬及び代謝物（UTP、UDP、UMP及びウリジン）濃度を測定したとき、本薬濃度はすべての測定時点で定量下限値（100ng/mL）未満であった。UTP濃度は投与量及び測定時点に関わらず定量されたが定量下限値（100ng/mL）付近であり、UDP及びUMP濃度はほとんどの測定時点で定量下限値（100及び500ng/mL）未満であった。ウリジン濃度は、10mg/kg/日以上の投与群で投与後2分（最初の測定時点）～15分に定量され、投与後30分までに定量下限値（500ng/mL）未満となり、投与後2分の濃度は投与量の増加に伴い投与量比以上に上昇したもの、いずれの投与量でも反復投与による大きな変動は認められなかった。

イヌ（雄雌各3例）に本薬50、100又は150mg/kg/日を1ヵ月反復静脈内投与し、第17日及び4週目の血漿中本薬及び代謝物（UTP、UDP及びUMP）濃度を測定したとき、本薬濃度は、100及び150mg/kg/日投与群において投与後5分（最初の測定時点）に定量され、投与後30分には定

¹ ラット及びイヌを対象とした反復静脈内投与試験（4.2.3.2-003～4.2.3.2-006）において、各測定時点の定量値は、測定例中半数以上が定量下限値未満又は平均値が定量下限値未満の場合、定量下限値未満とされた。

量下限値（100 ng/mL）未満となった。UTP 及び UMP 濃度は 100 及び 150 mg/kg 群、UDP 濃度は 150 mg/kg 群のいずれも投与後 5 分に定量され、投与後 30 分にはすべて定量下限値(UTP 及び UDP: 100 ng/mL、UMP: 500 ng/mL) 未満となった。

イヌ（雄雌各 4 例）に本薬 15、50 及び 150 mg/kg/日を 9 カ月間反復静脈内投与し、第 1 日、4、13、26 及び 39 週目の血漿中本薬及び代謝物（UTP、UDP、UMP 及びウリジン）濃度を測定したとき、本薬濃度は 15 及び 50 mg/kg 群ではすべての測定時点で定量下限値（100 ng/mL）未満であり、150 mg/kg 群では投与後 5 分（最初の測定時点）～15 分に定量され、投与後 30 分には定量下限値未満となった。UTP、UDP 及び UMP 濃度は、150 mg/kg 群の投与後 5 分～1 時間に定量され、投与後 2 時間に定量下限値（UTP 及び UDP: 100 ng/mL、UMP: 500 ng/mL）未満となった。ウリジン濃度はいずれの投与量でも投与後 5 分から定量され、15 mg/kg 群では投与後 15 分に、50 mg/kg 群では投与後 30 分に、150 mg/kg 群では投与後 2 時間に定量下限値（200 ng/mL）未満となり、投与後 5 分の濃度は投与量の増加に伴い投与量比以上に上昇したもの、いずれの投与量でも反復投与による大きな変動は認められなかった。

なお、ウサギを用いた反復投与試験において、本薬点眼前及びプラセボ群でも血漿中本薬濃度が定量された理由について、申請者は、バリデーション試験で使用したブランク血漿において、未変化体の保持時間付近に定量に影響を及ぼさない程度のわずかなピークが認められていることから、サンプルによっては内因性夾雑物のピーク強度が定量下限値を上回り、未変化体として定量された可能性があると説明している。機構は、ウサギ血漿における定量法の特異性には疑問が残るもの、本薬（未変化体）の血漿中濃度が低いとの結論に影響を及ぼすものではなく、本試験成績を評価することは可能と判断した。

（2）分布

1) 眼組織及び全身組織分布試験（4.2.2.2-001～4.2.2.2-003）

ラット（雄雌各 6 例）の両眼に ¹⁴C 標識体 3%を単回点眼（各眼 5 μL、0.3 mg/匹）したとき、放射能は眼組織及び全身組織に広く分布した。眼組織では、外眼部組織での放射能濃度が高く、点眼後 4 時間の角膜で最も濃度が高く（雄：5665±5451 ng eq./g、雌：4259±1880 ng eq./g）、次いで、点眼後 15 分の眼球結膜、虹彩-毛様体及び房水（雄性ラットでそれぞれ 3288±1614、3180±1262 及び 1872±208 ng eq./mL）の順であった。全身組織では、点眼後 1 時間の十二指腸で最も濃度が高く（雄：653±434 ng eq./g、雌：941±725 ng eq./g）、血漿に比べて雄で 3.84 倍、雌で 4.28 倍であった。各眼組織及び全身組織からの放射能の消失は緩慢であった。また、ラット（雌雄各 2 例）を用いた全身オートラジオルミノグラフィーにおいて、点眼後 10 分では眼球に、点眼後 1 時間では胃、腸内容物、口腔及び食道付近に放射能が認められ、点眼後の本薬又はその代謝物の一部は消化管に移行すると考えられた。雄性及び雌性ラットの眼組織及び全身組織への放射能分布はほぼ同様であった。

雄性ラット（4 例）に ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 2（最初の測定時点）～5 分に最高濃度を示し、顎下腺、腎臓、脾臓、骨髓及び顎下リンパ節で血漿より高く、投与後 1 時間以降の組織からの放射能の消失は緩慢であった。また、ラット（雌雄各 2 例）を用いた全身オートラジオルミノグラフィーにおいて、放射能は速やかに全身に分布し、膀胱内尿、顎下腺、包皮腺等で高い放射能が認められた。雄性及び雌性ラットの

眼組織及び全身組織への放射能分布はほぼ同様であった。

雄性ウサギ（2例）の両眼に¹⁴C標識体3%を単回点眼（各眼50 μL、3 mg/匹）したときの眼組織中放射能濃度は、眼瞼結膜、眼球結膜、角膜、強膜、外眼筋、房水、虹彩-毛様体の順に高く（房水は点眼後30分、それ以外は点眼後5分<最初の測定時点>に最高濃度を示した）、各眼組織からの放射能の消失は緩慢であった。

2) メラニンに対する親和性（4.2.2.3-001）

ウシ眼球より調製したメラニンと本薬（10 nmol/L）の結合率は6.25±4.16%であり、本薬のメラニンに対する親和性は低いと考えられた。

(3) 代謝

1) 血漿における in vitro 代謝物（4.2.2.4-001）

ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿と¹⁴C標識体（10 μmol/L）を反応させたとき、本薬に対する代謝活性はラット>ウサギ>イヌ=ヒトの順であった。いずれの動物種においても、代謝物としてUMP、ウリジン及びウラシルが生成され、ラット及びヒトではウリジン、ウサギ及びイヌではUMPが最も多かった。ラット、ウサギ、イヌ血漿の代謝活性は雌雄で同程度であった。

2) ウサギ眼組織における in vitro 代謝物（4.2.2.4-002）

ウサギの眼瞼結膜S9、眼球結膜S9、角膜S9、虹彩-毛様体S9及び房水と¹⁴C標識体（20及び200 μmol/L）を反応させたとき、虹彩-毛様体、眼瞼結膜、角膜、眼球結膜の順で代謝が速く、房水ではほとんど代謝されなかった。代謝物としてUTP、UDP、UMP、ウリジン、ウラシル、ジヒドロウラシル及び未知代謝物が検出され、ウリジンが最も多かった。

3) ヒト肝ミクロソームにおける in vitro 代謝物（4.2.2.4-003）

ヒト肝ミクロソームと¹⁴C標識体（10 μmol/L）を反応させたとき、Mg²⁺非存在下ではほとんど代謝されず、Mg²⁺存在下では速やかに代謝され、UMP、ウリジン及びウラシルが生成された。反応後6時間でほぼウリジン（56.0%）及びウラシル（36.5%）に代謝された。本薬の代謝には、ジヌクレオチドポリリン酸を加水分解することが知られており、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。

4) ウサギ点眼時の血漿及び眼組織中代謝物（4.2.2.4-004）

雄性ウサギ（2例）の両眼に¹⁴C標識体3%を単回点眼（各眼50 μL、3 mg/匹）したとき、点眼後5分の血漿では本薬が最も多かったが、点眼後30分には本薬は定量下限値（バックグラウンド値の3倍）未満となり、ウリジン、ウラシル及びジヒドロウラシルが検出された。点眼後5分の眼組織ではウリジンの割合が最も高く、点眼後30分には本薬はほぼ検出されず、ウリジン、ウラシル及びジヒドロウラシルが大部分を占め、点眼後4時間には房水を除く眼組織ではUMP、房水ではジヒドロウラシルの割合が高かった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び呼気中排泄（4.2.2.2-001、4.2.2.2-002）

ラット（雄 5 例、雌 6 例）の両眼に ^{14}C 標識体 3% を単回点眼（各眼 5 μL 、0.3 mg/匹）したとき、点眼後 168 時間までの排泄率（投与量に対する割合）は、雄性及び雌性ラットでそれぞれ、呼気中 : 84.5 ± 3.9 及び $79.4 \pm 5.2\%$ 、尿中 : 6.8 ± 1.0 及び $7.6 \pm 0.9\%$ 、糞中 : 4.5 ± 0.8 及び $4.1 \pm 0.7\%$ であった。また、ラット（雄雌各 4 例）に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの排泄率は、雄性及び雌性ラットでそれぞれ、呼気中 : 84.6 ± 2.5 及び $84.6 \pm 3.7\%$ 、尿中 : 11.2 ± 1.0 及び $10.7 \pm 0.8\%$ 、糞中 : 0.6 ± 0.1 及び $0.6 \pm 0.1\%$ であり、点眼及び静脈内投与時の本薬の主排泄経路は呼気であることが示された。

2) 胆汁中排泄 (4.2.2.2-001)

胆管カニューレーションを施したラット（雄雌各 4 例）の両眼に ^{14}C 標識体 3% を単回点眼（各眼 5 μL 、0.3 mg/匹）したとき、点眼後 48 時間までの胆汁中排泄率（投与量に対する割合）は、雄性及び雌性ラットでそれぞれ、 0.3 ± 0.1 及び $0.2 \pm 0.0\%$ であり、本薬は胆汁中にほとんど排泄されなかった。

以上の代謝及び排泄試験の結果より、本薬は、まず ecto alkaline phosphodiesterase I により、UTP と UMP に加水分解され、その後、生体内物質と同様に UTP はピリミジンヌクレオチドの代謝経路に従い、UDP と UMP へ代謝され、さらに UMP からウリジン、ウラシル、ジヒドロウラシル、 β -ウレイドプロピオニ酸を経て、 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推定されている。

<審査の概略>

機構は、点眼後の本薬の眼組織における薬物動態と薬効発現との関連について説明を求めた。

申請者は、本薬の作用点は結膜上皮と結膜杯細胞膜上に局在する P2Y₂ 受容体であるが、P2Y₂ 受容体に対する親和性は未変化体と UTP で同程度であり（4.2.1.1-016）、UDP もわずかに親和性を有していること（Brunschweiger A, Müller CE. *Curr Med Chem.* 13: 289-312, 2006）から、これら 3 化合物が薬効発現に関与していると考えられること、また、ウサギを用いた ^{14}C 標識体 3% の単回点眼試験（4.2.2.4-004）において、点眼後 5~30 分の眼瞼及び眼球結膜中における未変化体、UTP 及び UDP の割合は低く、これらは点眼後速やかに眼表面で代謝を受け結膜から消失すると考えられることを踏まえると、本薬点眼後には、未変化体、代謝により生成した UTP 及び UDP が極めて短時間に P2Y₂ 受容体に結合して、薬理作用を発現し、その後速やかに薬理作用を有さないウリジン、ウラシル等に代謝されると推測されると説明した。

機構は、単回投与組織分布試験において、多くの眼組織及び全身組織での放射能濃度は血漿中放射能濃度の半減期に比べて明らかに長かったこと、反復投与時の組織分布について検討されていないことから、反復投与時の眼組織及び全身組織における蓄積性について予測し、安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、 ^{14}C 標識体 3% を用いたウサギ単回点眼時の眼組織分布試験及びラット単回点眼時の全身・眼組織分布試験の結果を用いて、1 日 6 回、1.5 時間間隔で 14 日間反復点眼投与したときの組織中放射能濃度を重ね合わせ法によりシミュレーションしたところ、ウサギの血漿及び角膜中放射能濃度は反復投与によりそれぞれ 1.5 倍及び 3.0 倍程度まで増加すると予測されたが、それぞれ投与後 5 及び 14 日までには定常に到達すると予測されたこと、同様に、ラットの血漿、眼球

結膜、角膜及び十二指腸中放射能濃度は、それぞれ 1.4、2.4、1.3 及び 1.2 倍程度まで増加すると予測されたが、いずれの組織においても投与後 7 日目までには定常に到達すると予測されたことを説明した上で、ウサギに本薬 5%を 1 日 7 回、6 週及び 9 カ月間反復点眼した試験（4.2.3.2-001 及び 4.2.3.2-002）において、眼組織及び全身組織に毒性上問題となる所見は認められなかったこと、さらに臨床長期投与試験においても、52 週間までの投与により副作用の重症度や発現率が投与期間に応じて高まることはなかったことから、本薬を反復点眼投与した際の組織中代謝物濃度は、安全性に影響を与えるレベルではないと考えられると説明した。

なお申請者は、ウサギを用いた単回点眼試験（4.2.2.4-004）において、点眼後の眼組織には未変化体はほとんど認められず、ウリジン及びウラシルが主要成分として検出されたことから、組織中に残留した放射能はこれらの代謝物に由来するものと考えられること、また、ウリジンはヌクレオシドトランスポーターによって細胞内に取り込まれることが知られており、各組織からの放射能の消失が緩慢であったことの一因と考えられることを併せて説明した。

機構は、以上の説明を了承し、反復投与時に本薬又は代謝物の蓄積が予想されるものの、蓄積に起因して安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験（眼刺激性試験、単回静脈内投与毒性試験）、反復投与毒性試験（反復点眼試験、反復静脈内投与試験）、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び皮膚感作性試験の成績が提出された。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1-001～4.2.3.1-003）

眼刺激性試験では、ウサギの片眼に 0（対照）、1、3、8 及び 16%の本薬を 1 日 10 回（30 分間隔）点眼する試験が実施され、3 及び 8%で軽度、16%で中等度の眼刺激症状（結膜の発赤及び浮腫）がみられ、一般状態に影響は認められなかった。

単回静脈内投与毒性試験では、ラットで死亡、自発性運動性低下、呼吸不整等、イヌでは嘔吐、鎮静等が認められ、概略の致死量はラットで 185 mg/kg、イヌで 370 mg/kg を上回るものと判断されている。

（2）反復投与毒性試験

反復点眼試験が、ウサギ（6 週間、9 カ月）を用いて実施され、眼刺激症状（結膜の発赤及び浮腫）が認められている。その他、反復静脈内投与毒性試験が、ラット（1、6 カ月）、イヌ（1、9 カ月）を用いて実施され、主な毒性所見として、ラットで腺胃に粘膜への石灰沈着及び上皮過形成、並びに腎臓髓質に石灰沈着、イヌで腎糸球体に石灰沈着が認められている。

1) ウサギを用いた 6 週間反復点眼試験（4.2.3.2-001）

ウサギ（雌雄各 5 例/群）の両眼に 0（対照）1、3、5 及び 8%の本薬を 1 回 50 μ L、1 日 7 回（2 時間間隔）、6 週間点眼した試験において、5%以上で軽度な眼刺激症状（結膜の発赤及び浮腫）がみられたが、関連した病理組織学的変化は観察されず、1 週間の休薬により回復傾向が認められ

ることから、otoxicological的な意義はないとされ、無毒性量は8%と判断されている。

2) ウサギを用いた9ヵ月間反復点眼試験 (4.2.3.2-002)

ウサギ(雌雄各6例/群)の両眼に0(対照)、1、3、5及び8%の本薬を1回50μLを1日7回(2時間間隔)、9ヵ月間点眼した試験において、3%以上で眼刺激症状(結膜の発赤及び浮腫)がみられ、関連した病理組織学的变化は認められなかったものの、8%での結膜発赤については、点眼開始9ヵ月後の検査で回復性が確認できなかったことから、無毒性量は5%と判断されている。

3) ラットを用いた1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-003)

ラット(雌雄各10例/群)に本薬0(対照)、10、30及び100mg/kg/日を1ヵ月間静脈内投与した試験において、すべての投与群で一過性の耳介・四肢の発赤、100mg/kg/日で歩行異常、呼吸異常、円背位、横臥等の一般症状の変化が認められた。100mg/kg/日で腺胃に粘膜への石灰沈着及び上皮過形成、並びに腎臓髓質に石灰沈着が認められ、1ヵ月間の休薬により回復傾向がみられた。無毒性量は30mg/kg/日と判断されている。

4) ラットを用いた6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-004)

ラット(雌雄各12例/群)に本薬0(対照)、3、10、30及び100mg/kg/日を6ヵ月間静脈内投与した試験において、すべての投与群で一過性の耳介・四肢の発赤、10mg/kg/日以上で腸間膜リンパ節におけるヘモジデリン沈着、30mg/kg/日以上で体重増加抑制、肺動脈中膜の肥厚等、100mg/kg/日で副腎及び脾臓重量の増加、腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加、並びに腺胃、卵胞囊胞及び腎臓髓質における石灰沈着等が認められた。無毒性量は3mg/kg/日と判断されている。

5) イヌを用いた1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-005)

イヌ(雌雄各3例/群)に0(対照)、50、100及び150mg/kg/日を1ヵ月間静脈内投与した試験において、toxicological的な意義のある変化は認められず、無毒性量は150mg/kg/日と判断されている。

6) イヌを用いた9ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-006)

イヌ(雌雄各4例/群)に0(対照)、15、50及び150mg/kg/日を9ヵ月間静脈内投与した試験において、150mg/kg/日で一過性の振戦が観察され、50mg/kg/日以上の雌と150mg/kg/日の雌雄で腎糸球体に石灰沈着が認められた。無毒性量は、雄で50mg/kg/日、雌で15mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-001~4.2.3.3-004)

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンゴーマTK試験、マウスを用いた小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

本薬は、遺伝毒性が陰性であること、投与後速やかに内因性成分であるUTP、UDP、UMP、ウリジン及びウラシルに代謝されること、反復点眼試験において本薬の血中曝露量は定量下限値未

満であり、代謝物の血中曝露量も生理的濃度を超えないこと、反復点眼試験及び反復静脈内投与試験において前がん病変が認められないことから、「がん原性試験ガイドライン」（平成 11 年 11 月 1 日 医薬審発第 1607 号）を踏まえ、がん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、及び出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が、静脈内投与により実施されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、親動物に精巣上体重量及び精子形成の低下がみられ、胚・胎児発生に関する試験で催奇形性は認められていない。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5-001）

雌雄ラット（雌雄各 22 例/群）に 0（対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日を、雄は交配前 29 日から剖検前日まで、雌は交配前 15 日から妊娠 7 日まで静脈内投与した試験において、すべての投与群で一過性の耳介・四肢の発赤が認められ、100 mg/kg/日では筋緊張の一過性の低下、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。100 mg/kg/日で精巣上体重量、精巣上体尾部の精子数、及び正常精子率の減少等がみられたが、交尾率及び受胎率等に本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性については 30 mg/kg/日、親動物の生殖発生毒性については雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日、初期胚の発生毒性に対しては 100 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5-002、4.2.3.5-003）

妊娠ラット（22 例/群）に 0（対照）、30、100、及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与した試験において、母動物では、すべての投与群で一過性の耳介・四肢の発赤、100 mg/kg/日以上で自発運動の低下、300 mg/kg/日では体重及び摂餌量の減少、呼吸異常、筋緊張低下、眼部蒼白、痙攣等が認められ、4 例が死亡した。胎児では、外表、内臓及び骨格検査において異常はみられず、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては 30 mg/kg/日、母動物の生殖毒性及び胚・胎児に対しては 300 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5-004）

妊娠ウサギ（22 例/群）に 0（対照）、3、10 及び 40→30 mg/kg/日（2 例が切迫殺されたため、9 例について妊娠 10、12 及び 13 日目から減量、11 例は 30 mg/kg/日で投与開始）を妊娠 6 日から 19 日まで静脈内投与した試験において、母動物では、40 mg/kg/日で一般状態の悪化により 2 例が切迫殺され、40→30 mg/kg/日で痙攣、一過性の瞳孔径変化（縮瞳 9/22 例、散瞳 5/22 例）、呼吸不整等が認められた。胎児では、外表、内臓及び骨格検査において異常はみられず、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては 10 mg/kg/日、母動物の生殖毒性及び胚・胎児に対しては 30 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5-005）

妊娠ラット（21~22 例/群）に、0（対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで静脈内投与した試験において、母動物では、すべての投与群で一過性の耳介・四肢の発赤が認められ、100 mg/kg/日で体重増加抑制が認められた。母動物の妊娠期間、分娩及び授乳に対する影響は認められなかった。

る影響はみられず、出生児の一般状態、生殖機能、行動にも本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては 30 mg/kg/日、母動物の生殖毒性及び出生児に対しては 100 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (4.2.3.7-001)

モルモット（雌 6 例/群）に 0 (対照)、1、3 及び 8% の本薬を用いてアジュバントパッチ試験が実施され、いずれの動物にも皮膚反応はみれらず、本薬に皮膚感作性はないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で母動物に認められた瞳孔径変化について、発現機序及びヒトでの安全性を考察するよう求めた。

申請者は、P2Y 受容体は瞳孔括約筋及び瞳孔散大筋の収縮・弛緩、また交感神経系を介した瞳孔径の調節への関与が報告されているが (Pintor J et al. *Purinergic Signal.* 1: 83-90, 2004)、本薬と瞳孔径変化との関連性は明らかではないこと、また、瞳孔径の変化は、高用量の静脈内投与において呼吸不整等の重篤な一般症状の変化とともに認められているが、ウサギを用いた眼刺激性試験、反復点眼試験、並びに第 I 相臨床試験では臨床濃度よりも高濃度で瞳孔径に影響がみられないことから、本薬点眼による瞳孔への影響はないと考える旨を説明した。

機構は、ラット静脈内投与試験でみられた耳介及び四肢の発赤、並びにウサギ反復投与試験でみられた結膜発赤について、本薬との関連性及びヒトでの安全性について考察するよう求めた。

申請者は、P2Y₂受容体作動薬は、血管内皮細胞に作用し、プロスタグランジン I₂ 及び一酸化炭素を介して血管拡張に働くことが報告されていることから (Erlinge D, Burnstock G. *Purinergic Signal.* 4: 1-20, 2008)、ラット反復静脈内投与毒性試験で認められた耳介・四肢における発赤、並びにウサギ反復投与試験において認められた結膜発赤はいずれも、本薬あるいは代謝物が血管内皮細胞に作用することにより発現した可能性は否定できないと説明した。一方、臨床試験においてこれらと関連する可能性のある有害事象として結膜充血が認められているが、短期投与集団における発現率は、プラセボ群 2.8% (4/141 例)、本剤 1%群 4.2% (4/96 例)、本剤 3%群 2.4% (7/290 例) であり、プラセボ群と本薬群で差が認められないことから、本薬点眼の影響によるものとは考えにくい旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承し、本薬点眼時の毒性に関して大きな問題はないと考えるが、ウサギ 9 カ月反復点眼試験の無毒性量 (5%) と臨床濃度 (3%) が近接していることを踏まえると、臨床使用時にも本薬の薬理作用に起因する結膜充血の発現の可能性は否定できないと考えられることから、臨床試験成績及び製造販売後調査等により臨床における安全性を慎重に検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回・1 日

頻回点眼試験（00890003<5.3.3.1-001>）及び第I相連続点眼試験（00890103<5.3.3.1-003>）の成績が提出された。血漿中の本薬及び代謝物の UTP、 UDP 及び UMP は液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計を用いて、ウリジンは高速液体クロマトグラフ/UV 検出器を用いて定量された（定量下限：本薬 2 ng/mL、UTP 及び UDP 20 ng/mL、UMP 50 ng/mL、ウリジン 500 ng/mL）。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。また、ヒト生体試料を用いた試験については、非臨床薬物動態試験において記述した。

（1）健康成人を対象とした試験

1) 第I相単回・1日頻回点眼試験（5.3.3.1-001: 00890003<20■年■月～20■年■月>）

日本人健康成人男性（8例、20～26歳）を対象に、同一被験者への漸増法により、本剤 0.3、1、3 及び 5%をそれぞれ6日間の休薬期間をおきながら、両眼に単回点眼したときの本薬及び代謝物（UTP、UDP 及び UMP）の薬物動態が検討された。点眼後1時間までの血漿中本薬、UTP、UDP 及び UMP 濃度は表1のとおりであった。

表1 日本人健康成人男性に本薬を単回点眼した時の血漿中本薬及び代謝物濃度推移（ng/mL）

| 測定物質 | 本薬濃度 | 点眼前 | 点眼後5分 | 点眼後15分 | 点眼後30分 | 点眼後1時間 |
|------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 本薬 | 0.3, 1, 3, 5% | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| UTP | 0.3% | 69.96 ± 22.82 | 142.35 ± 39.76 | 179.84 ± 53.98 | 163.29 ± 47.94 | 188.79 ± 51.54 |
| | 1% | 193.82 ± 61.05 | 192.50 ± 57.69 | 187.44 ± 50.73 | 200.27 ± 59.33 | 183.24 ± 57.02 |
| | 3% | 159.46 ± 33.36 | 175.43 ± 26.91 | 225.45 ± 51.13 | 200.28 ± 28.83 | 222.48 ± 48.75 |
| | 5% | 119.33 ± 34.30 | 120.21 ± 32.52 | 128.45 ± 26.03 | 123.76 ± 27.12 | 137.05 ± 40.85 |
| UDP | 0.3% | 23.42 ± 16.48 | 52.37 ± 24.15 | 48.63 ± 15.16 | 57.54 ± 21.97 | 63.07 ± 23.62 |
| | 1% | 63.22 ± 11.81 | 59.75 ± 14.06 | 57.69 ± 15.84 | 66.09 ± 17.04 | 56.74 ± 14.19 |
| | 3% | 79.26 ± 13.81 | 89.40 ± 16.94 | 98.36 ± 18.67 | 101.43 ± 16.01 | 96.25 ± 21.67 |
| | 5% | 55.64 ± 15.69 | 61.12 ± 15.46 | 56.76 ± 12.83 | 62.70 ± 13.35 | 63.67 ± 20.52 |
| UMP | 0.3, 1, 3, 5% | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |

BLQ：定量下限値未満

平均値±標準偏差

日本人健康成人男性（8例、20～23歳）を対象に、同一被験者への漸増法により、本剤 3 及び 5%をそれぞれ6日間の休薬期間をおきながら、両眼に1回1滴ずつ、2時間間隔で1日6回点眼したときの本薬及び代謝物（UTP、UDP 及び UMP）の薬物動態が検討された。初回及び6回点眼後1時間までの血漿中本薬、UTP、UDP 及び UMP 濃度は表2のとおりであった。

表2 日本人健康成人男性に本薬を1日6回点眼した時の血漿中本薬及び代謝物濃度推移（ng/mL）

| 初回点眼 | | | | | | |
|-------|-------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 測定物質 | 本薬濃度 | 点眼前 | 点眼後5分 | 点眼後15分 | 点眼後30分 | 点眼後1時間 |
| 本薬 | 3, 5% | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| UTP | 3% | 215.75 ± 42.78 | 161.97 ± 45.55 | 169.78 ± 51.63 | 164.62 ± 41.96 | 164.34 ± 47.66 |
| | 5% | 234.54 ± 106.25 | 191.69 ± 62.98 | 205.65 ± 73.44 | 222.74 ± 59.39 | 202.72 ± 38.73 |
| UDP | 3% | 68.74 ± 31.60 | 55.45 ± 26.50 | 55.95 ± 30.31 | 51.59 ± 19.17 | 51.68 ± 26.55 |
| | 5% | 86.16 ± 34.96 | 72.12 ± 21.81 | 75.57 ± 27.11 | 70.57 ± 22.84 | 74.71 ± 19.05 |
| UMP | 3, 5% | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 6回目点眼 | | | | | | |
| 本薬 | 3, 5% | — | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| UTP | 3% | — | 154.04 ± 34.28 | 168.51 ± 35.11 | 170.13 ± 52.40 | 167.60 ± 32.84 |
| | 5% | — | 177.64 ± 50.20 | 207.39 ± 39.59 | 191.86 ± 40.80 | 180.00 ± 26.64 |
| UDP | 3% | — | 44.24 ± 27.92 | 46.22 ± 18.30 | 50.43 ± 37.22 | 55.15 ± 27.71 |
| | 5% | — | 63.99 ± 20.68 | 63.81 ± 17.88 | 69.83 ± 17.66 | 66.77 ± 25.67 |
| UMP | 3, 5% | — | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |

BLQ：定量下限値未満、—：測定せず

平均値±標準偏差

単回及び頻回投与ともに本薬は全測定時点において定量下限値（2 ng/mL）未満であった。また、

UMP は全測定時点において定量下限値 (50 ng/mL) 未満であり、UTP 及び UDP は単回及び頻回投与とともに全測定時点で定量されたが、本剤の用量及び点眼後の時間に関わらずほぼ一定の濃度で推移し、点眼前にも同程度の濃度が認められたことから、大部分は内因性成分に由来するものと推察された。

2) 第 I 相連続点眼試験 (5.3.3.1-003: 00890103<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性 (24 例、20～27 歳) を対象に、本薬 3%、5% 又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 6 回、7 日間連続点眼したときの本薬及び代謝物 (UTP、UDP、UMP 及びウリジン) の薬物動態が検討された。

初回及び 7 日間点眼時の点眼前、点眼後 5 分、15 分、30 分及び 1 時間の血漿中本薬濃度は各群の全測定時点で定量下限値 (2 ng/mL) 未満であった。血漿中 UTP 濃度は、各群の全測定点で定量され、本剤の用量及び点眼後の時間に関わらずほぼ一定の濃度で推移し、点眼 1 日目、7 日目ともに 3 群でほぼ同様の推移を示した。血漿中ウリジン濃度は、各群の全測定点で定量され、すべての群において点眼前と比較して点眼後に減少傾向がみられ、点眼 1 日目では 3% 群は 5% 群及びプラセボ群に比べ高く推移したが、点眼 7 日目では 3 群とも同様の推移を示した。血漿中 UMP 濃度は、各群の全測定時点で定量下限値 (50 ng/mL) 未満であった。なお、血漿中 UTP 濃度は測定試料中の内標準物質のピーク面積値の減少により、実際より高く見積もっている可能性があるため参考値とされ、血漿中 UDP 濃度はピーク形状の悪化により算出が不可能であったためデータなしとされている。

<審査の概略>

機構は、ドライアイ患者では角膜及び結膜に障害が生じていることから、重症度の違いによって本薬の薬物動態が変化し、安全性に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、重症度の高いドライアイ患者においてより広範囲に角結膜障害が生じているために本薬の移行量が増加し、眼組織中の本薬及び代謝物濃度が高くなる可能性が考えられるが、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験及び第 III 相試験の本薬 3% 群において、フルオレセイン染色 (以下、FL) スコアによる重症度別 (1～3 点、4～6 点、7～9 点) の眼局所の有害事象 (発現率 1% 以上) を検討したところ、FL スコアに依存した有害事象の発現件数の増加は認められなかったことから、ドライアイの重症度により本薬の眼内移行性が変化しても、安全性に影響を与えないと考えられると説明した。

機構は、現時点では以上の説明を了承するが、国内臨床試験において本薬 3% 群に組み入れられた重症度の高い症例は限られている (特に 7 点以上の患者は 39 例のみ) ことから、製造販売後調査の中で重症度による安全性への影響についてさらに確認する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

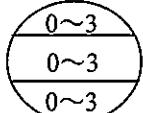
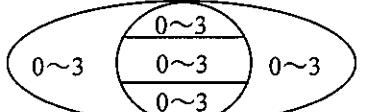
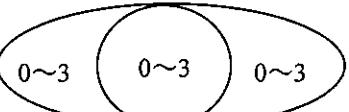
<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、ドライアイ患者を対象とした前期第 II 相試験 (00890207<5.3.5.1-001>)、後期第 II 相試験 (00890404<5.3.5.1-002>)、第 III 相試験 (00890602<5.3.5.1-003>)、長期試験① (00890405<5.3.5.2-001>)、長期試験② (00890603<5.3.5.2-003>) の成績が提出された。

また、安全性の評価資料として、健康成人を対象とした第I相単回・1日頻回点眼試験(00890003<5.3.3.1-001>)及び第I相連続点眼試験(00890103<5.3.3.1-003>)の成績が提出された。

なお、ドライアイ患者を対象とした各臨床試験における、FLスコア及びローズベンガル染色(以下、RB)スコアのスコアリングについては、図1のように、1995年ドライアイ診断基準におけるスコアリング方法を改変した方法が用いられた。

図1 臨床試験とドライアイ診断基準とのスコアリング方法の比較

| 本剤の臨床試験 | 1995年ドライアイ診断基準 |
|---|--|
| FL  | FL  |
| RB  | RB  |

各部位の染色の程度を各3点満点で評価し、これを合算する

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 単回・1日頻回点眼試験 (5.3.3.1-001: 00890003<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数16例<各ステップ8例>)を対象に、本剤の単回点眼時及び1日6回点眼時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態は「(i)生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、単回投与では本剤0.3% (ステップ1)、1% (ステップ2)、3% (ステップ3)又は5% (ステップ4)を、両眼に1回1滴ずつ、1日1回点眼することとされ、1日6回投与では、本剤3% (ステップ5)又は5% (ステップ6)を、両眼に1回1滴ずつ、1日6回点眼することとされた。ステップ1から4及び5から6は同一被験者で実施され、各ステップの休薬期間は6日間とされた。

総投与症例数は16例であり、8例がステップ1から4までの4用量、8例がステップ5から6までの2用量の投与を受けたため、のべ48例について情報が収集され、全例が安全性解析対象とされた。

有害事象(臨床検査値異常変動を除く)は認められなかった。また、臨床検査値異常変動は、単回点眼試験において本剤1%で好中球上昇が1例、3%で尿ウロビリノーゲン陽転が1例、1日6回点眼試験において本剤5%でAST(GOT)上昇・ALT(GPT)上昇・γ-GTP上昇が1例に認められたが、いずれも一過性で無処置にて基準値内に回復し、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤0.3～5%の単回点眼時及び3～5%の1日6回点眼時の安全性及び忍容性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

2) 第I相連続点眼試験 (5.3.3.1-003: 00890103<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数24例<本剤群各ステップ8例、プラセボ各ステップ4例>)を対象に、本剤の連続点眼時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照二重

盲検試験が実施された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 3%（ステップ 7）、5%（ステップ 8）又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 6 回点眼することとされ、投与期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 24 例（各ステップ本剤群 8 例、プラセボ群 4 例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は認められなかった。また、臨床検査値異常変動は、本剤 3%群で単球上昇が 1 例、5%群で尿沈査・白血球上昇、白血球数上昇が各 1 例、プラセボ群で単球上昇が 1 例に認められたが、いずれも一過性で無処置にて基準値内に回復し、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤 3 及び 5% の連続点眼時（1 日 6 回、7 日間）の安全性及び忍容性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

（2）ドライアイ患者を対象とした試験

1) 前期第Ⅱ相試験（5.3.5.1-001: 00890207<20■年■月～20■年■月>）

ドライアイ患者²（目標症例数 80 例<各群 40 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3% 又はプラセボを、ドライアイ確定眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回点眼することとされ、投与期間は 6 週間とされた。

総投与症例 97 例（本剤群 50 例、プラセボ群 47 例）全例が安全性解析対象とされ、そのうち併用禁止薬使用例 1 例と併用禁止療法使用例 1 例を除く 95 例（本剤群 48 例、プラセボ群 47 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である FL スコアのベースライン値からの変化量のプラセボ群との差（本剤群－プラセボ群；点推定値[95%信頼区間]）は、2 週時-0.19 [-1.03, 0.65]、4 週時-0.86 [-1.62, -0.09]、6 週時又は中止時-0.51 [-1.33, 0.30] であり、RB スコアのベースライン値からの変化量の群間差（点推定値 [95%信頼区間]）は、2 週時-0.70 [-1.47, 0.07]、4 週時-0.80 [-1.68, 0.07]、6 週時又は中止時-0.57 [-1.38, 0.24] であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、本剤群 38.0%（19/50 例）35 件、プラセボ群 29.8%（14/47 例）18 件に認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群 1 例、プラセボ群 1 例に認められ、プラセボ群の 1 例（角膜上皮欠損）では治験薬との因果関係が否定されなかったが、治験薬投与終了後に回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤群 22.0%（11/50 例）14 件、プラセボ群 19.1%（9/47 例）10 件に認められ、いずれかの群で 3% 以上の発現が認められた事象は頭痛（プラセボ群 4.3%<2/47 例>）、眼の異常感（本剤群 4.0%<2/50 例>、プラセボ群 2.1%<1/47 例>）、眼脂（本剤群 6.0%<3/50 例>）、眼刺激（本剤群 14.0%<7/50 例>、プラセボ群 2.1%<1/47 例>）及び眼痛（プラセボ群 4.3%<2/47 例>）であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 4.0%（2/50 例）2 件、プラセボ群 2.1%（1/47 例）1 件に認められ、このうち本剤群の 1 例（BUN 上昇）が副作用とされた。

以上より申請者は、本剤群の FL 及び RB スコア変化量はすべての評価時期でプラセボ群を上回

² 1995 年ドライアイ診断基準（①シルマー試験 I 法で 5 分間に 5mm 以下又は涙液層破壊時間が 5 秒以下、及び②FL スコアが 1 点以上<3 点満点>又は RB スコアが 3 点以上<9 点満点>を満たす）に基づき、ドライアイと診断され、かつ観察期終了時に本剤のスコア評価基準における FL スコアが 1 以上の患者

ったことからドライアイに対する本剤の有効性が示唆され、安全性について臨床上問題はないと考える旨を説明した。

2) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-002: 00890404<20■年■月～20■年■月>)

ドライアイ患者（目標症例数 270 例<各群 90 例>）³を対象に、本剤の有効性に関する用量反応性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1%、3%又はプラセボを、ドライアイ確定眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回点眼することとされ、投与期間は 6 週間とされた。

総投与症例 286 例（本剤 1%群 96 例、3%群 96 例及びプラセボ群 94 例）全例が安全性解析対象とされ、そのうち有効性データが利用できない 3 例を除く 283 例（本剤 1%群 95 例、3%群 95 例及びプラセボ群 93 例）が FAS とされ、更に併用禁止薬使用例 1 例、投与期間不足 2 例、投与回数不遵守 1 例を除く 279 例（本剤 1%群 93 例、3%群 93 例及びプラセボ群 93 例）が PPS (Per Protocol Set) とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である 4 週時又は 4 週未満中止時の FL スコアのベースライン値からの平均変化量は表 3 のとおりであり、主解析としてプラセボ群、本剤 1%群、3%群に対し設定された線形な用量反応性の対比 (-1,0,1)、1%群以上で飽和する用量反応性の対比 (-2,1,1) のいずれにおいても有意差が認められた。また、副解析としてプラセボ群と本剤群の群間比較が行われ、表 3 のとおり、3%群ではプラセボ群と比べて有意なスコアの低下が認められた。

表3 4週時又は4週未満中止時のFLスコアの平均変化量の用量反応性

| 投与群 | 例数 | 変化量 (平均値±標準偏差) | 検定結果 |
|-------|----|-------------------|---|
| プラセボ群 | 93 | -0.95±1.33 | 用量反応性の対比検定* (プラセボ群、1%群、3%群) [-1, 0, 1] : p=0.004, [-2, 1, 1] : p=0.006 プラセボ群との群間比較 (t 検定、3%群からの閉手順) 1%群 : p=0.051, 3%群 : p = 0.002 |
| 1%群 | 93 | -1.34±1.43 | |
| 3%群 | 93 | -1.55±1.30 | |

*: パーミュテーション法に基づく最大対比法の調整 P 値

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤 1%群 32.3% (31/96 例) 49 件、3%群 46.9% (45/96 例) 79 件及びプラセボ群 35.1% (33/94 例) 65 件に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 3%群に肺腺癌が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 1%群 4 例、3%群 5 例及びプラセボ群 1 例に認められ、このうち本剤 1%群の 2 例（眼刺激・眼瞼浮腫、眼痛）、3%群の 3 例（眼刺激・眼の異物感・羞明・眼痛・眼の異常感、眼痛、結膜充血）、プラセボ群の 1 例（浮動性めまい・鼻閉・眼痛）では治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも治験薬投与終了後に回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤 1%群 12.5% (12/96 例) 16 件、3%群 15.6% (15/96 例) 23 件及びプラセボ群 13.8% (13/94 例) 28 件に認められた。いずれかの群で 3%以上の発現が認められた事象は、眼脂（本剤 1%群 2.1%<2/96 例>、プラセボ群 3.2%<3/94 例>）、眼刺激（本剤 1%群 7.3%<7/96 例>、3%群 12.5%<12/96 例>、プラセボ群 3.2%<3/94 例>）、眼痛（本剤 1%群 1.0%<1/96 例>、3%群 4.2%<4/96 例>、プラセボ群 3.2%<3/94 例>）、眼の異物感（本剤 3%群 1.0%<1/96 例>、

³ 1995 年ドライアイ診断基準に基づき、ドライアイと診断され、かつ観察期終了時に本剤のスコア評価基準における FL スコアが 1 以上の患者

プラセボ群 3.2%<3/94 例>）及び結膜充血（本剤 1%群 3.1%<3/96 例>、3%群 1.0%<1/96 例>、プラセボ群 3.2%<3/94 例>）であった。

臨床検査値異常変動は、本剤 3%群 8.3%（8/96 例）12 件、プラセボ群 4.3%（4/94 例）4 件に認められ、このうち本剤 3%群の 5 件（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各 2 件、Al-P 上昇 1 件）は副作用とされた。

以上より申請者は、3%群は 1%群よりも高い有効性を示し、安全性についても臨床上の問題はないと考えられることから、本剤の至適濃度は 3%であると考える旨を説明した。

3) 長期試験①（5.3.5.2-001: 00890405<20■年■月～20■年■月>）

ドライアイ患者⁴（目標症例数 118 例以上）を対象に、本剤の長期点眼時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回点眼投与することとされ、投与期間は 28 週間とされた。

総投与症例 121 例全例が安全性解析対象とされ、そのうち有効性データが利用できない 1 例を除く 120 例が FAS とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の評価項目である FL スコアのベースライン値からの平均変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時-1.77±1.32（118 例）、28 週時-1.94±1.58（114 例）であり、RB スコアのベースライン値からの平均変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時-2.30±2.11（118 例）、28 週時-2.81±2.43（114 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、58.7%（71/121 例）141 件に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、胃炎が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、3 例（筋骨格痛、眼そう痒症、眼痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかつたが、治験薬投与終了後に回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、24.0%（29/121 例）47 件に認められた。3%以上の発現が認められた事象は、眼脂 8.3%（10/121 例）、眼刺激 3.3%（4/121 例）、結膜充血 5.8%（7/121 例）及び眼そう痒症 4.1%（5/121 例）であった。

臨床検査値異常変動は、14.0%（17/121 例）27 件に認められ、このうち 14 件（好中球上昇 2 件、尿蛋白陽転、尿糖陽転、BUN 上昇、リンパ球減少、血小板数減少、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇、総コレステロール減少、好酸球上昇、白血球増加、白血球減少各 1 件）は副作用とされた。

以上より申請者は、ドライアイ患者に対する本剤の 28 週までの長期投与時の有効性が示され、安全性について臨床上問題はないと考える旨を説明した。

4) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-003: 00890602<20■年■月～20■年■月>）

ドライアイ患者⁵（目標症例数 270 例<各群 135 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、0.1% HA 点眼液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁴ 1995 年ドライアイ診断基準に基づき、ドライアイと診断され、かつ観察期終了時に本剤のスコア評価基準における FL スコアが 1 点以上の患者

⁵ 1995 年ドライアイ診断基準に基づき、ドライアイと診断され、かつ観察期終了時に本剤のスコア評価基準における FL スコアが 3 点以上かつ RB スコアが 3 点以上の患者

用法・用量は、本剤 3%又は 0.1%HA 点眼液を、ドライアイ確定眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回点眼することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

本試験における非劣性限界値（FL スコア平均変化量の群間差 [本剤群-HA 群]）は、0.1% HA 点眼液の第Ⅲ相試験でのシルマー試験 I 法 5mm 以下の層における 4 週時の基剤群と HA 群との FL スコア変化量の群間差 0.68 に基づき、本剤群が HA 群に対してプラセボ群との差の半分以上劣らないことを示す基準として 0.34 と設定された。

総投与症例 287 例（本剤群 144 例及び HA 群 143 例）全例が安全性解析対象とされ、そのうち有効性データが利用できない 1 例を除く 286 例（本剤群 144 例及び HA 群 142 例）が FAS とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は投与終了時（4 週時又は中止時）の FL スコア及び RB スコアのベースライン値からの平均変化量とされ、FL スコア変化量について本剤群の HA 群に対する非劣性が検証された場合に、RB スコア変化量について本剤群の優越性の検討を行うこととされた。FL スコアの平均変化量は、表 4 のとおりであり、群間差の両側 95% 信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性マージンである 0.34 を下回ったため、本剤群の HA 群に対する非劣性が検証された。また、RB スコアの平均変化量は表 5 のとおりであり、本剤群の HA 群に対する優越性が検証された（ $p=0.010$ 、t 検定）。

表 4 FL スコアの平均変化量 (FAS)

| | 本剤群 | HA 群 |
|-------------------|-----------------------|------------|
| 例数 | 144 | 142 |
| 平均値±標準偏差 | -2.12±1.66 | -2.08±1.52 |
| HA 群との差 [95%信頼区間] | -0.03 [-0.405, 0.338] | |

表 5 RB スコアの平均変化量 (FAS)

| | 本剤群 | HA 群 |
|-------------------|----------------------|------------|
| 例数 | 144 | 141 |
| 平均値±標準偏差 | -3.06±2.27 | -2.38±2.08 |
| HA 群との差 [95%信頼区間] | -0.67 [-1.18, -0.16] | |

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤群 26.4%（38/144 例）54 件、HA 群 18.9%（27/143 例）51 件に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、HA 群に胃腸出血が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例、HA 群で 1 例に認められ、このうち本剤群の 2 例（眼刺激、眼の異物感・結膜充血）では治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも治験薬投与終了後に回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤群 15.3%（22/144 例）32 件、HA 群 4.9%（7/143 例）10 件に認められた。いずれかの群で 3% 以上の発現が認められた事象は、眼刺激（本剤群 6.3%<9/144 例>、HA 群 0.7%<1/143 例>）であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 3.5%（5/144 例）9 件、HA 群 4.2%（6/143 例）19 件に認められ、このうち本剤群の 4 件（尿蛋白陽転、白血球数増加、好中球数減少、好酸球数増加各 1 件）、HA 群の 3 件（BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇各 1 件）が副作用とされた。

以上より申請者は、FL スコア変化量については HA に対する非劣性、RB スコア変化量については HA に対する優越性が検証されたことから、本剤のドライアイに対する有効性は示されたと考えること、安全性については、本剤投与による副作用の発現頻度は HA と比べて高かつたもの

の、いずれも軽度で可逆的なことから臨床上問題はないと考える旨を説明した。

5) 長期試験② (5.3.5.2-003: 00890603<20■年■月～20■年■月>

ドライアイ患者⁶（目標症例数 28 週投与例 220 例以上；52 週投与例 118 例以上）を対象に、本剤の長期点眼時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 6 回点眼投与することとされ、投与期間は 28 週間又は 52 週間とされた。

総投与症例 244 例全例が安全性解析対象とされ、そのうち有効性データが利用できない 1 例を除く 243 例が FAS とされ、有効性の主な解析対象とされた。なお、28 週までの投与完了例 227 例のうち 119 例が 52 週投与に移行し、112 例が 52 週までの投与を完了した。

有効性の評価項目である FL スコアのベースラインからの平均変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時-1.54±1.27 (236 例)、28 週時-1.78±1.36 (227 例)、40 週時-1.80±1.34 (116 例)、52 週時-1.83±1.35 (112 例) であり、RB スコアのベースラインからの平均変化量（平均値±標準偏差）は、12 週時-1.77±2.07 (236 例)、28 週時-1.93±2.04 (227 例)、40 週時-1.53±1.79 (116 例)、52 週時-1.54±1.84 (112 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、71.3% (174/244 例) 417 件に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、骨関節炎 2 例、乳管内乳頭腫、突発難聴が各 1 例に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。投与中止に至った有害事象は、4.9% (12/244 例) に認められ、このうち 3 例（羞明、霧視、結膜充血・眼の異常感）では治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれの事象も治験薬投与終了同日又は治験薬投与終了後に消失又は医学的に問題ない程度まで回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を除く）は、25.8% (63/244 例) 88 件に認められた。3%以上の発現が認められた事象は、眼脂 5.7% (14/244 例)、眼刺激 4.9% (12/244 例)、眼痛 4.1% (10/244 例) 及び結膜充血 5.3% (13/244 例) であった。

臨床検査値異常変動は、7.8% (19/244 例) 30 件に認められ、このうち 6 件（白血球数増加、好中球数減少、リンパ球数増加、好酸球数増加、BUN 上昇、K 上昇各 1 件）は副作用とされた。

以上より申請者は、ドライアイ患者に対する本剤の 52 週までの長期投与時の有効性が示され、安全性について臨床上問題はないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 本剤の臨床試験で使用されたスコア評価基準の妥当性について

機構は、本剤の臨床試験で用いた FL スコア及び RB スコアのスコアリング方法について、その設定根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、ドライアイの病態を把握するには、角膜上皮障害の有無だけではなく、その分布の評価も重要とされていること（大橋 裕一. 点状表層角膜症. 角膜クリニック 第 2 版<眞鍋 禮三編>. 東京, 医学書院 2003 : p36-43）、ドライアイの角膜上皮障害は、症状改善の過程で、角膜全体に分布していた障害が角膜下部に収束することが報告されていること（横井 則彦. ドライアイ

⁶ 1995 年ドライアイ診断基準に基づき、ドライアイと診断され、かつ観察期終了時に本剤のスコア評価基準における FL スコアが 1 点以上の患者

の EBM. 臨眼 2001, 55: 72-85) から、本剤の臨床試験においては、「部位別の障害程度」の情報を得ることにより、角膜上皮障害を詳細に評価し、治療効果の推移を把握すること、また臨床上特に重要と考えられる角膜中央部における治療効果の評価を可能とすることを考慮し、FL 及び RB とともに角膜を 3 分割するスコアリング方法を採用したことを説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 2006 年ドライアイ診断基準に基づいた有効性評価について

機構は、本剤の臨床試験では 1995 年ドライアイ診断基準が用いられているが、2006 年ドライアイ診断基準（以下、「新基準」）においては、表 6 のとおり、自覚症状（視機能異常を含む）を有することが新たに診断項目に含まれたこと、また、検査方法についても、FL スコアの判定基準が、従来の角膜上の染色を 3 点満点で判定して 1 点以上を陽性とする基準から、耳側結膜、角膜及び鼻側結膜を 9 点満点（各部位 3 点満点）で判定して 3 点以上を陽性とする基準に改められる等の変更が加えられたことから、新基準に合致する患者に対しても本剤の有効性を担保し得るか、説明するよう求めた。

表 6 2006 年ドライアイ診断基準における確定例

| |
|--------------------------------|
| 1. 自覚症状（視機能異常を含む）を有する |
| 2. 涙液の異常を有する（①、②のいずれかを満たす） |
| ① シルマー試験 I 法にて 5mm 以下 |
| ② 涙液層破壊時間 5 秒以下 |
| 3. 角結膜上皮障害を有する（①、②、③のいずれかを満たす） |
| ① FL 染色スコア 3 点以上（9 点満点）* |
| ② RB 染色スコア 3 点以上（9 点満点）* |
| ③ リサミングリーン染色スコア 3 点以上（9 点満点）* |

*:耳側結膜、角膜、鼻側結膜の 3 部位の染色の程度を各 3 点満点で評価し、これを合算する

1、2、3 のすべてを満たす場合を確定例とする。

申請者は、臨床試験に組み入れられた症例のうち、① 自覚症状については、0 週に何らかの眼の自覚症状スコアを有すること、② 涙液異常については、シルマー試験 I 法にて 5mm 以下又は涙液層破壊時間 5 秒以下であること（選択基準と同一のため、特段の考慮なし）、③ 角結膜上皮障害については、新基準と同様に角膜と結膜の両方を評価した RB スコアを用い、臨床試験における RB スコア（15 点満点）をドライアイ診断基準におけるスコア（9 点満点）に換算（角膜部分の 3 分割スコアのうち最高スコアを角膜スコアとし、これを鼻側・耳側結膜のスコアと合算）したスコアが 3 点以上であること、のいずれもを満たす症例を新基準確定例として選択したこと、後期第 II 相試験では 68.6% (194/283 例)、第 III 相試験では 92.3% (264/286 例) の症例が新基準確定例であったこと、なお、自覚症状については全体で 92.4% (949/1027 例) が 0 週時点で何らかの症状を有していたこと、角結膜上皮障害については換算後の RB スコアが新基準に適合しない場合でも、FL スコアで新基準を満たしている場合もあると考えられることから、実際にはこれらの割合以上に新基準確定例が存在すると推定されることを説明した。また、新基準確定例における 4 週時又は 4 週未満中止時の FL スコア及び RB スコアのベースライン値からの平均変化量は表 7 及び表 8 のとおりであり、新基準確定例においても、後期第 II 相試験、第 III 相試験ともに全体集団と同様の成績が示されたことから、ドライアイ診断基準の変更を考慮した場合にも本剤の有効性評価に影響ないと考える旨を説明した。

表7 新基準確定例の4週時又は4週未満中止時のFLスコア及びRBスコアのベースライン値からの平均変化量
(後期第II相試験)

| | FLスコア | | | | RBスコア | | | |
|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1%群 | | 3%群 | | 1%群 | | 3%群 | |
| | 確定例 | PPS | 確定例 | PPS | 確定例 | PPS | 確定例 | PPS |
| 例数 | 64 | 93 | 64 | 93 | 64 | 92 | 64 | 93 |
| 平均値±標準偏差 | -1.28±1.54 | -1.34±1.43 | -1.72±1.36 | -1.55±1.30 | -2.00±1.99 | -1.68±1.94 | -2.11±2.52 | -1.71±2.24 |
| プラセボとの差 [95%信頼区間] | -0.36 [-0.85, 0.14] | -0.40 [-0.80, 0.00] | -0.79 [-1.26, -0.33] | -0.60 [-0.98, -0.22] | -0.76 [-1.44, -0.08] | -0.82 [-1.39, -0.26] | -0.87 [-1.64, -0.09] | -0.85 [-1.46, -0.24] |

表8 新基準確定例の4週時又は4週未満中止時のFLスコア及びRBスコアのベースライン値からの平均変化量
(第III相試験)

| | FLスコア | | | | RBスコア | | | |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|------------|------------|
| | 3%群 | | HA群 | | 3%群 | | HA群 | |
| | 確定例 | FAS | 確定例 | FAS | 確定例 | FAS | 確定例 | FAS |
| 例数 | 131 | 144 | 133 | 142 | 131 | 144 | 133 | 141 |
| 平均値±標準偏差 | -2.15±1.66 | -2.12±1.66 | -2.11±1.53 | -2.08±1.52 | -3.12±2.34 | -3.06±2.27 | -2.42±2.10 | -2.38±2.08 |
| HA群との差 [95%信頼区間] | -0.04 [-0.43, 0.35] | -0.03 [-0.41, 0.34] | | | -0.70 [-1.24, -0.16] | -0.67 [-1.18, -0.16] | | |

機構は、臨床試験の実施時期を踏まえれば、旧基準に合致する患者を組み入れて臨床試験を実施したことはやむを得ず、新基準に合致する集団と全体集団の成績に大きな乖離は認められないことから、旧基準を用いた臨床試験成績に基づきドライアイに対する本剤の有効性を評価することに大きな問題はないものと判断した。

3) 本剤の有効性、HA点眼液に対する臨床的位置付け等について

機構は、角膜上皮障害の指標であるFLスコアの変化量について、後期第II相試験においてはプラセボに対する優越性、第III相試験においてはHA点眼液に対する非劣性が示されており、ドライアイの角膜上皮障害に対する本剤の有効性は示されたものと考える。

一方、第III相試験において、角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害の指標であるRBスコアの変化量がHA点眼液に優ったことの臨床的意義について、自覚症状ではHA点眼液に対する優位性は示されていないこととの関連も踏まえて説明した上で、HA点眼液に対する本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、ムチンの作用としては、外界からのバリア機能、涙液の表面張力の低下、角結膜表面の潤滑化、涙液の安定化等が挙げられ、ドライアイ患者では、角結膜表面のムチン被覆障害により、涙液の眼表面への均一な伸展が阻害され、涙液層の厚みが不均一になることにより眼表面環境悪化の悪循環に至ること（渡辺仁、粘液層の異常によるドライアイ. In: 渡辺仁, 田野保雄, editors. 眼科診療プラクティス 41. 東京: 文光堂; 1998, 1: 76-80.) から、ムチン被覆障害の改善はドライアイの治療において重要とされていること (Dua HS, Kruse FE. Innovations in the Treatment of dry eye disease: mucin stimulators and hormone replacement. In: Asbell PA, Lemp MA, editors. Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment. New York: Thieme medical publishers; 2006, p108-13) を説明し、第III相試験において本剤のRBスコアの変化量がHAに優ったことから、本剤によりHA点眼液では十分な効果が期待できなかったムチン被覆障害の改善が可能となり、より効果的にドライアイに伴う角結膜上皮障害を治療可能であることが示されたと考えた旨を説明した。また、その作用機序においても、HAの涙液に対する作用は保水作用のみであり、HAは涙液の改善を介さず角膜上皮に直接作用することで角膜上皮伸展作用を発揮するのに対し、本薬はムチンを含む涙液の分泌を促進し、涙液層を質的・量的に正常な状態に近づけることで角結膜上皮障害を改善すると推察されることから、本剤ではHA点眼液よりもドライアイの病態に即した

根本的な治療が可能であると考えられる旨を説明した。

また申請者は、ドライアイに伴う自覚症状は角膜の知覚と関係していると考えられている (Belmonte C et al. *Exp Eye Res.* 78: 513-25, 2004) が、角膜の障害に応じて知覚が低下するとの報告と逆に過敏になるとの報告があり (De Paiva CS, Pflugfelder SC. *Am J Ophthalmol.* 137: 109-15, 2004, Situ P et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 2971-6, 2008)、ドライアイの他覚所見と自覚症状の動向は必ずしも一致しないとされていること、また、ムチン被覆障害と自覚症状との関係も明らかではないことを説明した上で、本剤の臨床試験成績に基づけば、第Ⅲ相試験における自覚症状合計スコア⁷の平均変化量(平均値±標準偏差)は、4週/中止時において本剤群-2.90±3.89、HA群-2.99±3.92、群間差と95%信頼区間0.09 [-0.84, 1.02] であり、自覚症状全般としての改善効果には群間で差はみられなかったものの、個々の症状をみると、鈍重感については、本剤群-0.68±0.80、HA群-0.33±1.05、群間差と95%信頼区間-0.35 [-0.71, 0.00] (p=0.052) であったことから、本剤の改善効果がHA点眼液を上回る可能性があること、一方、眼脂については、本剤群0.05±0.78、HA群-0.27±0.78、群間差と95%信頼区間0.32 [0.03, 0.62] (p=0.031) であり、本剤の改善効果が下回ると考えられたが、これについては、眼脂とは眼表面から分泌されるムチンを主成分とした粘稠液とされていることを踏まえると、本薬の薬理作用に起因している可能性もあると考えられる旨を説明した。

機構は、本剤とHA点眼液の使い分けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験において、本剤のHA点眼液に劣らない角膜上皮障害改善効果及びHA点眼液に優る角結膜のムチン被覆障害改善効果が示されたことから、本剤の有効性はHA点眼液よりも高く、また、いずれの試験においても安全性に大きな問題は認められなかつたことから、本剤はほぼすべてのドライアイ患者に対して使用可能であると考えられることを説明し、作用機序と有効性に基づけば、角結膜上皮障害がドライアイに起因すると考えられる場合には本剤の使用が推奨され、一方、角結膜上皮障害がドライアイに起因せず、外傷等による外因性疾患である場合にはHA点眼液の使用が推奨されることが適切と考える旨を説明した。さらに、現在の医療現場においては、HA点眼液で角膜や結膜のムチン被覆障害の改善が不十分な場合には外科的処置や自己血清点眼液の使用に頼らざるを得ないが、このような場合にも本剤による点眼治療が可能になる例が増えると予想されることを併せて説明した。

機構は、ムチン分泌の促進に係る本薬の作用機序を踏まえれば、本剤では既存薬であるHA点眼液に比べドライアイの病態により即した治療が可能であるとの申請者の主張を否定するものではないが、その臨床的な裏付けは十分とは言えず、今後、製造販売後調査等において、長期的なQOLの改善効果、寛解への寄与等の情報も集積した上で、本剤の位置付けをさらに明確にしていく必要があると考える。特に、従来では外科的処置や自己血清点眼液の対象となる症例に対しても本剤の適用が可能とする点については、臨床試験においてはこのような重症例は含まれておらず、現時点では推測の域を出ないことから、製造販売後調査において、重症例（特に本剤の特徴を示し得るムチン被覆障害が重症（RBスコアが高値）の症例）における本剤の有用性を十分に確認する必要があると考える。

⁷ 自覚症状（11項目）の合計スコア。なお、それぞれの自覚症状の程度は4段階（0～3点）で判定された。

(2) 安全性について

1) 眼局所の有害事象について

申請者は、本剤の安全性の特徴について以下のように説明している。

本剤 3%群における有害事象及び副作用の発現率は、短期投与集団ではそれぞれ 35.2% (102/290 例) 及び 16.6% (48/290 例)、長期投与集団ではそれぞれ 62.2% (227/365 例) 及び 22.5% (82/365 例) であり、短期、長期ともに副作用とされた事象のほとんどは眼局所の事象であった。

発現率の高い眼局所の有害事象は、眼刺激 7.3% (48/655 例)、眼脂 6.6% (43/655 例)、結膜充血 7.3% (48/655 例) であり、これらのうち結膜充血の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。また、治験中止に至った症例は眼刺激で 3 件、眼脂で 2 件、結膜充血で 7 件であり、ほとんどの症例は点眼の継続が可能であった。これらの多くは投与開始後 4 週までに発現しており、長期投与による発現率の上昇は認められなかった。

第Ⅲ相試験における対照薬である HA との比較では、眼刺激及び眼脂の有害事象の発現率は本剤群で高かったが（本剤群でそれぞれ 6.3 及び 2.8%、HA 群で 0.7 及び 1.4%）、ほとんどの症例で点眼の継続が可能であり、本剤の継続中もしくは投与終了・中止により速やかに回復したことから、本剤の安全性及び忍容性に問題はないと考えられる。

機構は、本剤点眼後には、臨床上問題となる全身性の有害事象及び副作用は認められていないこと、類薬と比べ眼局所の有害事象及び副作用の発現率が高いことが示されているものの、そのほとんどは軽度で回復性が認められていることから、現時点では本剤の安全性に大きな懸念はないと考えるが、使用実態下での安全性についてはさらに検討が必要であり、特に眼脂については本薬の薬理作用に起因して発現・増悪している可能性も示唆されていることから（(1) 有効性について 3) 本剤の有効性、HA 点眼液に対する臨床的位置付け等についての項参照）、製造販売後調査において、その発現状況、本剤との関連性等を重点的に検討する必要があると考える。また、ドライアイの原因は様々であることから、臨床試験には組み入れられなかったコンタクトレンズの装用や眼手術に起因して発症した患者、アレルギー性結膜炎を合併する患者等、リスクファクターとなり得る要因を有する患者での安全性についても、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。

2) 他の点眼薬との併用時の安全性について

機構は、本剤の臨床試験において他の点眼剤の併用は禁止されていたが、製造販売後においては他の点眼薬と併用される可能性があることから、併用時の安全性及び有効性について考察を求めた。

申請者は、本剤と併用される可能性のある点眼薬として、緑内障治療薬のチモロール、抗菌薬のレボフロキサシン及びオフロキサシン、副腎皮質ステロイド薬のフルオロメトロン及びベタメタゾン、非ステロイド抗炎症薬のプラノプロフェン及びアズレン、角膜治療薬の FAD、並びに HA 等が想定されるが、薬物動態学的な観点からは、本剤は点眼後速やかに生体成分に代謝されると考えられること、また、これらの点眼薬が本薬の代謝に関与する酵素 (ecto alkaline phosphodiesterase I 等) に影響を及ぼすとの報告はなく、逆に本薬及びその代謝物が他の併用点眼薬の薬物動態に影響を及ぼすことを示唆する報告もないことから、併用時に相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられること、また、薬力学的な観点からは、チモロールは β 受容体の遮断により眼圧下

降作用を発現するが、本薬は β 受容体への親和性を示さず(4.2.1.1-017)、チモロールがP2Y₂受容体に親和性を示すとの報告も存在しないこと、その他の点眼薬についても本薬とは作用機序が明らかに異なることから、併用による相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられることを踏まえると、製造販売後に本剤が他の点眼薬と併用される場合でも、適切に点眼間隔を空けることで、安全性及び有効性への影響はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、他の点眼薬との併用時のデータは全く得られていないことから、製造販売後調査においてその安全性を確認する必要があると考える。

(3) シエーグレン症候群及びスティーブンス・ジョンソン症候群に伴うドライアイ患者での有効性及び安全性について

申請者は、シエーグレン症候群(SS)及びスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)における成績について、以下のように説明している。

SSについては、全臨床試験において、81例（前期第Ⅱ相18例、後期第Ⅱ相16例、第Ⅲ相36例、長期投与11例）が本剤3%群に組み入れられた。前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤3%群におけるSS症例と非SS症例でのFLスコア及びRBスコアの結果は表9のとおりであり、いずれの試験においても両集団における有効性に大きな相違はないと考えられた。安全性については、全試験の併合集計の結果、眼刺激の発現率は非SS症例(6.3%<36/574例>)に比べSS症例(14.8%<12/81例>)で高かったが、総有害事象発現率はSS症例51.9%(42/81例)、非SS症例53.1%(305/574例)、副作用発現率はSS症例23.5%(19/81例)、非SS症例21.1%(121/574例)と両集団で差はなく、SS症例においても忍容性に問題は認められなかった。

表9 SS症例と非SS症例の4週時又は4週未満中止時のFLスコア及びRBスコアのベースライン値からの平均変化量(FAS)

| | 前期第Ⅱ相試験 | | 後期第Ⅱ相試験 | | 第Ⅲ相試験 | |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | SS症例 | 非SS症例 | SS症例 | 非SS症例 | SS症例 | 非SS症例 |
| 例数 | 18 | 30 | 16 | 79 | 36 | 108 |
| FLスコア | -1.56±2.12 | -1.53±1.70 | -1.19±1.60 | -1.59±1.22 | -1.81±2.07 | -2.22±1.50 |
| RBスコア | -1.78±3.04 | -1.07±1.64 | -1.56±3.08 | -1.68±2.06 | -2.72±2.55 | -3.17±2.17 |
| 平均値±標準偏差 | | | | | | |

SJSについては、長期投与試験(00890603試験)に2例が28週まで組み入れられ、有効性については、2例ともに本剤の点眼前後でFLスコア及びRBスコアの改善が認められた(症例番号895-05-02:28週時のFLスコア変化量-2、RBスコア変化量-5、症例番号895-13-02:28週時のFLスコア変化量-3、RBスコア変化量-3)。安全性については、症例番号895-05-02で結膜浮腫、眼精疲労各2件、瞼板腺炎、眼の異物感、羞明、眼痛、霧視、眼部不快感、眼脂、結膜充血各1件、症例番号895-13-02で鼻咽頭炎2件、角膜障害、結膜充血、眼刺激各1件が認められ、症例番号895-13-02の眼刺激、結膜充血は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも軽度で本剤を中止することなく回復した。

以上より、SS及びSJSに伴うドライアイに対する本剤の有効性及び安全性は確認できたと考える。

機構は、SSについては、各試験において一定数の症例が組み入れられており、SS症例と非SS症例で染色スコアの変化量に大きな乖離はないと考えられることから、有効性は期待できるもの

と考える。また、SJSについて臨床試験に組み入れられた症例は2例のみであるものの、本疾患の稀少性を鑑みると患者の組み入れが非常に困難であることは理解でき、2例ともFLスコア及びRBスコアの改善が認められ、全体集団と同様の傾向がみられていることから、一定の有効性は期待できるものと考える。また、SS及びSJSの安全性プロファイルについても全体集団との乖離はみられず、現時点では臨床上大きな問題はないと考えるが、いずれも検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において、引き続きこれらの症例における安全性及び有効性を検討する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、申請時の効能・効果は「ドライアイ（シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群を含む）に伴う角結膜上皮障害」とされているが、2006年ドライアイ診断基準において、ドライアイは様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患と定義されており、その診断や治療において原疾患の有無による特段の区別はなされていないこと、また、SSやSJSに伴うドライアイは、一般に重症度が高いものの、上述のとおり、原疾患により治療反応性に本質的な相違はないと考えられることから、本剤の効能・効果は「ドライアイ」とし、発症要因に関わらず、ドライアイの診断基準に合致する患者に対して本剤の適用が考慮されることが適切ではないかと考える。

なお、本剤の効能・効果については専門協議での検討を踏まえ、最終的に判断することとしたい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-001、5.3.5.1-002、5.3.5.1-003、5.3.5.2-002、5.3.5.2-003）に対してGCP実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、被験者からの同意取得に際し治験協力者による補足説明が行われたにもかかわらず同意文書にその日付が記載されていなかったこと、治験実施計画書に規定された併用禁止薬の投与により除外基準に抵触する被験者を組み入れていたことが認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、ドライアイに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規の作用機序を有することから、ドライアイにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。効能・効果については、

記載の変更が必要と考える。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 22 年 2 月 8 日作成

I. 申請品目

| | |
|-----------|------------------|
| [販 売 名] | モイスティア点眼液 3% |
| [一 般 名] | ジクアホソルナトリウム |
| [申 請 者 名] | 参天製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 20 年 5 月 30 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 効能・効果について

シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群については効能・効果の中に特記せず、発症要因に関わらず、ドライアイの診断基準に合致する患者に対して本剤の適用が考慮されることが適切との機構の判断は、専門委員からも支持された。機構は、効能・効果を「ドライアイ」と変更することが適切であると判断した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、本剤については、使用実態下における安全性情報等の集積が必要と判断し、長期投与時の安全性及び有効性についても検討が可能となるよう製造販売後調査を計画することを申請者に求めた。

申請者は、観察期間を 2 カ月間とする使用成績調査を実施し、治験では情報不足又は未検討であった重症例や小児患者での使用時の情報、併用薬による安全性・有効性への影響等について検討すること、さらに観察期間を 1 年間とする長期特定使用成績調査を実施し、この中で本剤投与による寛解、QOL への影響についても検討すること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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。