

ジクアス点眼液 3%に関する資料

**本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は参天製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。**

参天製薬株式会社

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.4 特許情報

参天製薬株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text block containing multiple lines of text, likely a patent status report or legal notice. The text is obscured by black redaction boxes.]

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

参天製薬株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

ドライアイは様々な要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う¹。ドライアイには、加齢、シェーグレン症候群やスティーブンス・ジョンソン症候群などによる内因性のドライアイの他に、大気などの環境汚染、VDT（視覚表示端末）作業、エアコンによる室内乾燥、コンタクトレンズ装用やLASIK等の屈折矯正術などによる外因性のドライアイがある^{2,3,4,5,6}。日本での潜在患者は約800万人とも推定されており⁴、今後、日本においても、内因性のドライアイ患者の増加のみならず、様々な環境変化による外因性のドライアイ患者も増加していくと考えられている。

日本のドライアイ研究会がドライアイ診断基準を提唱した1990年代半ばより、涙液（又は涙液層）異常はドライアイの重要な要因の1つと考えられてきた⁷。現在のところ根治的療法はなく、ドライアイに対する主な薬物治療は、人工涙液やヒアルロン酸ナトリウム点眼液（以下、HA点眼液）の点眼治療が行われている^{8,9}。既存の点眼液によって十分な効果が期待できない患者に対しては、鼻涙管への涙液の流出を抑え、涙液を貯溜させて涙液量を増加させることを目的とした、涙点プラグ挿入術や涙点閉鎖術等の外科的処置が施行されている^{10,11}。

涙液層は、角結膜上皮に接する側から、角結膜上皮細胞・結膜杯細胞より分泌される「ムチン層」、涙腺・結膜上皮より分泌される「水層」、マイボーム腺より分泌される「油層」で構成されている。水層には栄養分や成長因子が含まれ、角結膜上皮側に濃度勾配を持って存在するムチンが涙液を角結膜上皮表面に広げる手助けをする。この涙液層の保持が角結膜上皮表面上での涙液の分布及び蒸発防止、ひいては正常な角結膜上皮細胞の機能維持に重要な役割を担う。

ドライアイの発症原因は、これら涙液層の組成、あるいは性状の異常、量的な異常とされており、具体的には、涙液中のムチンや水分の減少、脂質（油分）の異常などが挙げられる¹⁰。近年の研究では涙液層の異常により不正乱視の増大、視力低下が生じることも明らかにされている^{12,13}。従って、人工的な水分補充による量的な維持・改善だけではなく、涙液の質的維持・改善も重要となる。このような観点から、新たな治療薬としてムチン産生促進物質などを含む点眼剤の臨床的有用性が考えられ、現在、臨床研究並びに治療薬開発が試みられている¹⁴。

ジクアホソルナトリウムは、粘膜組織である結膜及び肺組織に発現する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、インスパイア社（アメリカ）のYerxaら¹⁵によってその薬理作用が見出された化合物である。P2Y₂受容体の作動薬であるATPあるいはUTPは、水分及びムチン分泌を促進することが報告されている^{16,17,18}。ジクアホソルナトリウムは、ATPやUTPに比べて水溶液中の安定性が優れていることから水性点眼剤としての製剤化に適している。

従って、P2Y₂受容体アゴニストであるジクアホソルナトリウムは、製剤的にも安定で、眼組織において水分及びムチンを含む涙液を供給することで、涙液を量的・質的の両面から正常な

眼表面環境に近づける事が期待されるという、臨床上有用な新規の作用機序を有することが特徴である。涙液の分泌機能が低下したドライアイ患者に対しては、涙液の量及び質を改善することが、より根本的な治療といえる。すなわち、ジクアホソルナトリウムを含有する点眼剤は、ドライアイの根本的な治療により近い治療薬になり得る。

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、ドライアイに伴う角結膜上皮障害の治療を目的として、ジクアホソルナトリウム（開発コード：DE-089）を含有する点眼剤の研究に着手した。

1.5.2 開発の経緯

参天製薬株式会社はジクアホソルナトリウムをインスパイア社（アメリカ）より導入し、1999年よりドライアイ治療を目的とした点眼剤の国内開発を進めてきた。開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

ジクアホソルナトリウムの合成方法、構造確認、物理化学的特性、規格及び試験方法の設定等の原薬開発は導入元のインスパイア社及び原薬製造元のヤマサ醤油株式会社により行われた。参天製薬株式会社はジクアホソルナトリウムの供給を受け、DE-089 点眼液の製剤開発、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験及び国内での臨床試験を実施した。非臨床試験のうち、
全身暴露による安全性試験データの一部は、当初、
が実施した。

臨床試験実施に先立ち、毒性試験として眼刺激性試験（ウサギ）、単回静脈内投与毒性試験（ラット及びイヌ）、1ヵ月反復静脈内投与毒性試験（ラット及びイヌ）、6週間反復点眼毒性試験（ウサギ）、皮膚感作性試験（モルモット）、生殖発生毒性試験（ラット、胚・胎児発生）並びに遺伝毒性試験を実施し、安全性を確認した。一方、効力を裏付ける試験として、正常動物及びドライアイモデル動物を用いて用量依存的な涙液及びムチン分泌の増加及び角結膜上皮障害改善作用を確認した。以上の結果から、本剤が臨床的に有用な角結膜上皮障害治療薬になり得ると考え、第Ⅰ相臨床試験を開始した。

第Ⅰ相試験（00890003 及び 00890103）では、健康成人を対象として 5%濃度までの安全性及び忍容性、血中薬物動態を確認した。前期第Ⅱ相試験（00890207）では、ドライアイ患者を対象とした探索的試験として 3% DE-089 点眼液とプラセボ点眼液の有効性と安全性を多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験にて検討した。後期第Ⅱ相試験（00890404）では、ドライアイ患者を対象とした用量設定試験として 1% DE-089 点眼液、3% DE-089 点眼液及びプラセボ点眼液の有効性と安全性を多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験にて検証し、臨床推奨用量が 3%であることを確認した。後期第Ⅱ相試験と並行して実施した 3% DE-089 点眼液の長期試験①（00890405）では、3% DE-089 点眼液のドライアイ患者での長期点眼時（28 週間）の安全性及び有効性を多施設共同オープンラベル試験にて検討した。

[redacted]、医薬品医療機器総合機構の治験相談（[redacted]
 [redacted]）にて、[redacted]、[redacted]
 [redacted]、[redacted]について助言を得た。

[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED],
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]

ドライアイ患者を対象とした第Ⅲ相試験 (00890602) の結果、フルオレセイン染色スコア変化量の 0.1% HA 点眼液に対する非劣性とローズベンガル染色スコア変化量の 0.1% HA 点眼液に対する優越性が確認された。また、並行して実施した長期試験② (00890603) においても、ドライアイ患者での最長 28 週間までの安全性が確認された。

長期試験① (00890405) と長期試験② (00890603) の安全性解析対象集団における 28 週の投与を完了した症例数は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(薬審第 592 号、平成 7 年 5 月 24 日)において適当とされる 6 ヶ月間投与例数の基準 300 例～600 例を満たしていた。これより、長期試験② (00890603) は治療期間 28 週間の結果 (28 週の投与を完了した症例と 28 週までに中止・脱落した症例の結果)をもって製造販売承認申請を行い、治療期間 52 週間の結果は申請後に追加提出した。

がん原性試験については、復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、小核試験並びに反復投与毒性試験において、遺伝毒性や病理組織学的所見として前がん病変は認められず、DE-089 点眼液による全身暴露も極めて低いことから、「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）に基づく試験は実施しなかった（モジュール 2.6.6.5 参照）。

以上より、新規の作用機序を有するドライアイに伴う角結膜上皮障害治療薬として、3% DE-089 点眼液の有効性及び安全性かつ臨床的有用性が確認され、また [] にて大きな問題はないとされた臨床データパッケージが整備されたことから、製造販売承認申請は妥当と判断した。

申請品目	ジクアス点眼液 3%
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

試験項目			
品質試験	原薬	規格及び試験方法	
		安定性	長期保存試験 及び加速試験
			苛酷試験
	製剤	規格及び試験方法	
		安定性	長期保存試験（継続中）
			加速試験
			苛酷試験
薬理試験			
吸収・分布・代謝・排泄			
毒性試験	単回投与	ラット・静脈内	
		イス・静脈内	
	反復投与	ラット・静脈内・1ヵ月	
		イス・静脈内・1ヵ月	
		ラット・静脈内・6ヵ月	
		イス・静脈内・9ヵ月	
	眼毒性	眼刺激・ウサギ・1日	
		ウサギ・点眼・6週	
		ウサギ・点眼・9ヵ月	
	皮膚感作・モルモット		
	生殖発生	受胎能・初期胚発生・ラット・静脈内	
		胚・胎児発生・ラット	
		胚・胎児発生・ウサギ	
		出生前・出生後の発生・母体機能・ラット	
	変異原性	復帰突然変異 (ネズミチフス菌・大腸菌)	
		染色体異常 (CHO 細胞)	
		マウスリンフォーマ TK (L6178 細胞)	
		小核・マウス	
臨床試験	第Ⅰ相 単回・1日頻回点眼試験 (00890003)		
	第Ⅰ相 連続点眼試験 (00890103)		
	前期第Ⅱ相試験 (00890207)		
	後期第Ⅱ相試験 (00890404)		
	第Ⅲ相試験 (00890602)		
	長期試験① (00890405)		
	長期試験② (00890603)		
治験相談 ()			

図 1.5.2-1. 開発経緯図

1.5.2.1 非臨床試験

非臨床試験は 19 年 から 20 年 にかけて実施された（製剤の安定性試験については 20 年 まで継続中）。

1.5.2.1.1 原薬開発

規格として性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、ナトリウム、旋光度）、純度試験（重金属、ヒ素、類縁物質、残留溶媒）、水分、含量を設定した。ジクアホソルナトリウム原薬は白色の結晶性の粉末で、含量は ～ %（液体クロマトグラフィー）、主な類縁物質は（以下）である。5℃±3℃（ ）の保存条件でリテスト期間を 3 年とした。

1.5.2.1.2 製剤開発

本剤は容器成型同時充てん機にて成型されたポリエチレン製容器とポリプロピレン製キャップから構成される点眼容器に 5mL 充填した無菌製剤である。ジクアホソルナトリウムは水に極めて溶けやすいことから、浸透圧比 1.0～1.1、pH7.2～7.8、無色澄明の水性点眼剤とし、安定かつ十分な保存効力が得られる処方設計を行った。また、開発期間中は同一処方を用い、製剤変更は行わなかった。

規格として性状、確認試験（紫外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、ジクアホソルナトリウム含量を設定した。

本剤は室温で 3 年間安定であることが推定されるが、長期保存試験結果に基づき暫定有効期間を 24 ヶ月とした。なお、長期保存試験は継続中である。

1.5.2.1.3 薬理試験

正常動物（ウサギ及びラット）において、DE-089 はタンパク質成分を含む涙液の分泌及び結膜杯細胞からのムチンの分泌を促進した。また、本涙液分泌促進作用は、DE-089 の反復投与によっても維持されと考えられた。ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおいて、DE-089 は涙液の分泌を促進し、結膜組織内ムチン量を増加させた。

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を、DE-089 は 1 日 6 回、4 週間の反復点眼で、0.1%以上にて改善し、1%以上で最大反応を示した。また、同モデルにおける角膜上皮障害を、1% DE-089 溶液の 2 週間の反復点眼で、1 日 4 回以上にて改善し、1 日 6 回以上で最大反応を示した。さらに、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の発症を、0.1%以上の DE-089 溶液が抑制した。既存の角結膜上皮障害治療薬である 0.1% HA 点眼液との効力比較試験として、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

害の改善効果を比較した結果、DE-089 点眼液は、0.1% HA 点眼液と同程度以上の効果を示した。

作用機序に関する試験により、結膜上皮及び結膜杯細胞膜上には P2Y₂ 受容体が存在すること、DE-089 は P2Y₂ 受容体に高い親和性を示すこと及び細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させることが明らかになった。また、DE-089 は、結膜組織からの水分分泌及びムチン分泌を促進し、カルシウムキレート剤が本作用を抑制した。

以上の結果より、DE-089 は結膜組織上の P2Y₂ 受容体に作用し、結膜上皮細胞内のカルシウムイオン濃度を上昇させ、ムチンを含む涙液の分泌を促進することにより、角結膜上皮障害の発症抑制及び改善作用を示していると考えられた。

1.5.2.1.4 薬物動態試験

ラット及びウサギに ¹⁴C-DE-089 点眼液を単回点眼したときの血漿中放射能濃度は、点眼後 0.5～1 時間に C_{max} を示した後、15～17 時間の t_{1/2} で消失した。ラット及びウサギに ¹⁴C-DE-089 点眼液を単回点眼したとき、すべての眼組織に放射能は分布し、結膜及び角膜などの外眼部組織で放射能濃度が高かった。ラットに ¹⁴C-DE-089 点眼後、放射能は全身組織にも広く分布し、最も高い放射能濃度を示したのは十二指腸であった。各眼組織及び全身組織に分布した放射能の消失は緩慢であった。ウサギに ¹⁴C-DE-089 点眼後 30 分の眼組織には DE-089 はほとんど認められず、生体内物質である UTP、UDP、UMP、ウリジン及びウラシルなどの代謝物が検出された。血漿、眼組織及び肝ミクロソームを用いた *in vitro* における代謝反応でも、DE-089 は速やかに代謝され、上記代謝物の生成が認められた。さらに、ラットに ¹⁴C-DE-089 点眼液を単回点眼したとき、放射能の大部分が呼気中に排泄された。従って、DE-089 は点眼後、速やかに代謝を受け、UTP、UDP、UMP、ウリジン及びウラシルなどの生体内物質として、血漿及び組織中に存在し、既知の代謝経路を経て、生体から消失すると考えられた。また、ウサギに DE-089 を反復点眼したときのトキシコキネティクスの結果より、DE-089 点眼後に定量された代謝物は、点眼前あるいは基剤群にも同程度認められたことから、DE-089 の点眼による代謝物の全身暴露は、内因性成分としての生理的濃度に影響を与えないと考えられた。

1.5.2.1.5 毒性試験

ウサギを用いた反復点眼毒性試験では、8% DE-089 点眼液点眼後の DE-089 及び生体内物質である代謝物の明らかな全身暴露は認められなかった。ウサギ 9 ヶ月反復点眼試験では、3% 以上で軽度の眼刺激症状が観察されたが、器質的変化を伴っていないこと、ならびに、5%までの濃度では回復性が確認されたことから、無毒性量は 5%と推察された。体重 60 kg のヒトに本剤の臨床使用濃度である 3%の DE-089 点眼液を 1 回 50 µL/眼を両眼に 1 日 6 回点眼した場合の投与量 (0.3 mg/kg/日) に比較して、ラット静脈内投与による 6 ヶ月反復投与毒性試験における

無毒性量はその 10 倍、イヌ静脈内投与による 9 ヶ月反復投与毒性試験において無毒性量が低かった雌の無毒性量で 50 倍あり、点眼時の全身暴露が極めて低いことも含めて考慮すると、本薬は点眼剤として十分な安全性を有していると考えられた。また、DE-089 に遺伝毒性、生殖発生毒性、皮膚感作性は認められなかった。

1.5.2.2 臨床試験

20 年より DE-089 点眼液の臨床開発を開始し、すべての臨床試験を日本国内において実施した。その内訳は第Ⅰ相試験が 2 試験 (00890003 及び 00890103)、前期第Ⅱ相試験 (00890207)、後期第Ⅱ相試験 (00890404) 及び第Ⅲ相試験 (00890602) が各 1 試験、長期投与試験が 2 試験 (長期試験①; 00890405 及び長期試験②; 00890603) であり、第Ⅰ相試験以外はすべてドライアイ患者を対象とした試験であった。

1.5.2.2.1 第Ⅰ相単回・1 日頻回点眼試験 (00890003)

健康成人男性を対象に、0.3%、1%、3%、5% DE-089 点眼液を単回点眼及び 3%、5% DE-089 点眼液を 1 日頻回点眼 (1 日 6 回、1 日間) し、DE-089 点眼液の安全性及び薬物動態を検討した。

単回点眼試験及び 1 日頻回点眼試験とも有害事象は認められなかった。また、臨床検査値の異常変動は、単回点眼において、1% DE-089 点眼液で 1 件、3% DE-089 点眼液で 1 件、1 日頻回点眼において、5% DE-089 点眼液で 3 件に認められたが、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。

点眼投与された DE-089 は血漿中には定量されず、代謝物である UTP、UDP 及び UMP 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。

以上の結果より、0.3～5% DE-089 点眼液単回点眼及び 3～5% DE-089 点眼液 1 日頻回点眼時の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

1.5.2.2.2 第Ⅰ相連続点眼試験 (00890103)

健康成人男性を対象に、3%及び 5% DE-089 点眼液又はプラセボ点眼液を連続点眼 (1 日 6 回、7 日間) し、DE-089 点眼液の安全性及び薬物動態を検討した。

本治験では、有害事象は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、3% DE-089 点眼液で 1 件、5% DE-089 点眼液で 2 件、プラセボ点眼液で 1 件、合計 4 件みられたが、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。

点眼投与された DE-089 は血漿中には定量されず、代謝物である UTP、UMP 及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。

以上の結果より、3% 及び 5% DE-089 点眼液の連続点眼時（1 日 6 回、7 日間）の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

1.5.2.2.3 前期第Ⅱ相試験 (00890207)

ドライアイ患者における DE-089 点眼液（1 回 1 滴、1 日 6 回、6 週間点眼）の有効性及び安全性を、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により探索的に検討した。

有効性について、DE-089 群では、フルオレセイン染色スコア及びローズベンガル染色スコアの低下及び BUT の延長が認められた。これらの結果から、3% DE-089 点眼液は角結膜上皮障害の改善効果及び涙液の質的又は量的異常の改善効果を有する可能性があると考えられた。

安全性については、有害事象及び副作用の発現頻度において、群間に有意差は認められなかった。副作用はすべて軽度の事象で、投与中止に至る事象は認められなかった。また、認められた副作用は治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に消失又は医学的に問題のない程度まで回復した。DE-089 群で発現率が高かった副作用は、「眼刺激」及び「眼脂」であった。すべての臨床検査値の異常変動は、治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に、治験開始時と同じ程度か医学的に問題のない程度まで回復した。これらの結果から、3% DE-089 点眼液の 1 回 1 滴、1 日 6 回、6 週間点眼に対する忍容性が確認された。

以上の結果より、3% DE-089 点眼液は、ドライアイ患者に対する臨床的有用性を有する薬剤であることが示唆された。

1.5.2.2.4 後期第Ⅱ相試験 (00890404)

ドライアイ患者における DE-089 点眼液（1 回 1 滴、1 日 6 回、6 週間点眼）の有効性に関する用量反応性及び安全性を多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検証し、至適濃度を検討した。

有効性については、主要評価項目である 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に関して、主解析の用量反応関係については、線形な用量反応性がより強く認められ、副解析のベースライン値からの平均変化量の群間比較については、3%群の平均変化量がプラセボ群に比して有意なスコアの低下を示した。副次的評価項目である 6 週/中止時におけるフルオレセイン染色スコアの変化量に関して、用量反応関係については、主要評価項目の主解析結果と同様に線形な用量反応性がより強く認められ、ベースライン値からの平均変化量の群間比較について、3%群の平均変化量がプラセボ群に比して有意なスコアの低下を示した。また、ローズベンガル染色スコアは 1%群及び 3%群ともに 4 週以降のすべての評価時点において、プラセ

ボ群に比して有意なスコアの低下を示した。BUT の平均変化量については1%及び3%群ともにプラセボ群との有意差は認められなかった。自覚症状(11項目)スコアの変化量については、1%群では、眼の乾燥感は4週、6週、4週/4週未満中止時、6週/中止時において、プラセボ群に比して有意なスコアの低下を示した。3%群では、眼の乾燥感は4週、4週/4週未満中止時及び6週/中止時において、眼の鈍重感は2週において、プラセボ群に比して有意なスコアの低下を示した。これらの結果から、3%群は1%群よりも高い有効性を示すと考えられた。

安全性については、有害事象及び副作用の発現頻度において、群間に有意差は認められなかった。1%群及び3%群において発現率が高かった副作用は、「眼刺激」であったが、安全性に問題のある程度ではなかった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動が、3%群のみに認められたが、治験薬投与終了後に回復が確認され、全身症状等を伴うものではなかった。これらの結果から、1%群及び3%群ともに安全性面に重大な問題は認められず、1%及び3% DE-089点眼液の1回1滴、1日6回、6週間点眼に対する安全性については、十分忍容できる程度であり、臨床的に問題ないことが確認された。

以上の結果より、有効性及び安全性を総合的に勘案し、ドライアイ患者における至適濃度は3%であると考えられた。

1.5.2.2.5 第Ⅲ相試験 (00890602)

ドライアイ患者における3% DE-089点眼液(1回1滴、1日6回、4週間点眼)の有効性と安全性について、0.1% HA点眼液を対照薬として、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討した。

有効性に関しては、主要評価項目であるフルオレセイン染色スコアの改善効果について、3% DE-089群の0.1% HA群に対する非劣性が検証された。また、ローズベンガル染色スコアの改善効果について、3% DE-089群の0.1% HA群に対する優越性が検証された。また、角膜中央部の上皮障害について、3% DE-089群は0.1% HA群に有意に優る改善効果を示した。BUTの平均変化量の差では群間に有意差は認められなかった。自覚症状(11項目)スコアの変化量について、3% DE-089群では、4週の鈍重感において、0.1% HA群に比して有意なスコアの低下を示した。また、0.1% HA群では、治療期のすべての評価時点の眼脂において、3% DE-089群に比して有意なスコアの低下を示した。

安全性に関しては、有害事象の発現頻度において群間に有意差は認められなかった。しかし副作用の発現頻度については、0.1% HA群に比して3% DE-089群の方が有意に高かった。認められた副作用のうち、最も発現率が高かった事象は3% DE-089群で「眼刺激」、0.1% HA群で「眼瞼炎」及び「眼そう痒症」であった。副作用の程度は1例を除きすべて軽度であり、治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に消失又は医学的に問題のない程度まで回復した。また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は両群に認められたが、すべて治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に、治験開始時と同じ程度か医学的に問題のない程度まで回復した。以上

より、3% DE-089 点眼液の安全性は、0.1% HA 点眼液に比して副作用の発現頻度が高いものの、そのほとんどが軽度かつ間歇的であり、臨床的に問題ないことが確認された。

1.5.2.2.6 長期試験① (00890405)

ドライアイ患者を対象に 3% DE-089 点眼液の長期点眼時（1 回 1 滴、1 日 6 回、28 週間点眼）の安全性及び有効性について、オープンラベルによる多施設共同試験により検討した。

有効性について、フルオレセイン染色スコア、ローズベンガル染色スコア及び BUT は、治療期のすべ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 週間の投与により効果が減弱することはなかった。また、自覚症状については、異物感、羞明感、そう痒感、乾燥感、鈍重感、眼疲労感、眼不快感及び自覚症状合計スコアは治療期のすべての評価時点において、眼痛は 2 週を除く治療期のすべての評価時点において、霧視は 12 週及び 28 週において、ベースライン値と比較して有意なスコアの低下を示した。また、28 週間の投与により、これらの効果が減弱することはなかった。

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現頻度は 58.7%、副作用の発現頻度は 24.0% であった。発現率が高かった副作用は「眼脂」8.3%（10/121 例）及び「結膜充血」5.8%（7/121 例）であった。治療期に発現した副作用の程度は、中等度の副作用が 9 例に認められたが、それ以外はすべて軽度であった。また、副作用のため治験薬の投与中止に至った症例の割合は、2.5%（3/121 例）であった。治療期に認められた副作用の程度及び発現頻度は、投与期間に応じて高まることはなかった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は 14 件認められたが、いずれも治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に、治験開始時と同じ程度か医学的に問題のない程度まで回復した。また、眼科的検査では、医学的に問題となる変動は認められなかった。

以上の結果より、3% DE-089 点眼液のドライアイ患者に対する 28 週間での長期点眼における安全性及び有効性が確認された。

1.5.2.2.7 長期試験② (00890603)

ドライアイ患者を対象に 3% DE-089 点眼液の長期点眼時（1 回 1 滴、1 日 6 回、28 週間又は 52 週間点眼）の安全性及び有効性について、オープンラベルによる多施設共同試験により検討した。

有効性について、フルオレセイン染色スコア、ローズベンガル染色スコア及び BUT は、治療期のすべ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 週間又は 52 週間の投与により効果が減弱することはなかった。また、自覚症状については、異物感、眼痛、乾燥感、鈍重感、霧視、眼疲労感、眼不快感及び自覚症

状態合計スコアは治療期のすべての評価時点において、また、羞明感及びそう痒感はそれぞれ2週及び4週を除く治療期のすべ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を示した。また、28週間又は52週間の投与により、これらの効果が減弱することはなかった。

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現頻度は71.3%、副作用の発現頻度は25.8%であった。治療期に発現した副作用は、中等度の1例を除いてすべて軽度で、また、発現部位は3例を除いてすべて眼局所であった。これら副作用はすべて治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に回復した。治療期に発現した副作用のうち、最も発現率が高かった事象は「眼脂」であり、その発現率は5.7%（14/244例）であった。その他発現率の高かった事象は、「結膜充血」5.3%（13/244例）、「眼刺激」4.9%（12/244例）、「眼痛」4.1%（10/244例）であった。発現時期別の有害事象及び副作用の発現頻度は、0～4週の時期が他の時期に比較して高く、それ以降投与期間に応じて高まることはなかった。また、4週以降に初めて発現した副作用は、いずれも発現頻度が低く、その発現頻度が投与期間に応じて高まることもないことから、長期投与に起因した発現ではないと推察された。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は6件認められたが、すべて治験薬投与継続中又は治験薬投与終了後に、治験開始時と同じ程度か医学的に問題のない程度まで回復した。また、眼科的検査では、医学的に問題となる変動は認められなかった。

以上の結果より、3% DE-089 点眼液のドライアイ患者に対する長期点眼における安全性及び有効性が確認された。

1.5.3 本剤の特徴のまとめ

1.5.3.1 本剤の位置づけ

ドライアイに伴う角結膜上皮障害に対する治療は、まず涙液を質的及び量的に正常の状態に近づけることとされている^{11,19}。しかし、現在、そのような薬理作用を有する治療薬はなく、ドライアイに伴う角結膜上皮障害に対しての適応を有する治療薬は、HA 点眼液のみである²⁰。HA 点眼液の薬理作用は角膜上皮障害治療促進と保水性による涙液層の安定化であり、ドライアイに伴う角結膜上皮障害に対して広く一般的に使用されている^{11,21}。

ドライアイでは角膜上皮障害に加えて、角膜や結膜上皮細胞の角化や変性により眼表面でムチンの被覆が不十分な部位が生じる（角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害）。しかし、HA 点眼液は角膜上皮障害に選択的に有効で、角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害に対する治療効果が不十分である可能性が指摘されている^{22,23}。また、眼表面の涙液量が極度に減少したドライアイ患者では、HA 点眼液の保水性による治療効果が低く角膜上皮障害の改善に至らないなど²⁴、HA 点眼液は必ずしもすべてのドライアイ患者に対して有効とはいえない。

HA 点眼液による治療効果が期待できない場合は、涙点プラグ挿入術や涙点閉鎖術などの外科的処置、自己血清点眼液の使用が検討される。しかし、涙点プラグには、自然脱落により頻繁に再挿入が必要になることや、プラグの鼻涙管内への埋没、肉芽形成、涙液交換率の悪化やプラグの細菌汚染に起因する結膜炎の発症などの様々な問題があり、観血的処置である外科的涙点閉鎖術には、高い侵襲性と涙点の再疎通などが問題となっている^{25,26,27,28,29}。また、涙点プラグ挿入術などの外科的処置によっても期待効果が得られない患者に対しては、涙液に近い成分の補給を目的とした自己血清点眼液が、一部の医療機関で臨床試用されている。自己血清点眼液の調製には、各医療機関内にて患者本人から採血し、得られた血清を生理食塩水にて希釈する必要がある。そのため、調製できる医療機関が限定されるだけでなく、採血による患者への精神的・肉体的負担や自己血清点眼液の細菌汚染の危険などの様々な問題がある^{30,31}。

このように、ドライアイに伴う角結膜上皮障害に対する治療薬は HA 点眼液のみであり、治療薬の選択肢が非常に少ないうえに、角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害に対する有効性が不十分であるなど、ドライアイ患者の病態に即した治療薬を医師が選択できない状況である。また、HA 点眼液で効果が期待できない場合は、問題点の多い外科的処置や自己血清点眼の使用等に頼らざるを得ないことから、ドライアイに伴う角結膜上皮障害の治療、特に難治例の治療は困難を極めており、よりドライアイ患者の病態に即した臨床上有用な新規の作用機序を有した治療薬が、臨床現場から強く求められている。

3% DE-089 点眼液は P2Y₂ 受容体アゴニスト作用に基づき結膜細胞より水分及びムチンを含む涙液成分を分泌させ、涙液を量的及び質的に改善すると考えられる（図 1.5.3.1-1）。涙液の分泌機能が低下したドライアイ患者に対しては、涙液の量及び質を改善することが、より根本的な治療といえる。涙液に対する HA 点眼液の効果は保水効果を有するのみであり、現在、涙

液の量及び質を改善する治療薬はない。すなわち、3% DE-089 点眼液はドライアイの病態に即した臨床的に有用な新規の作用機序を有する薬剤といえる。

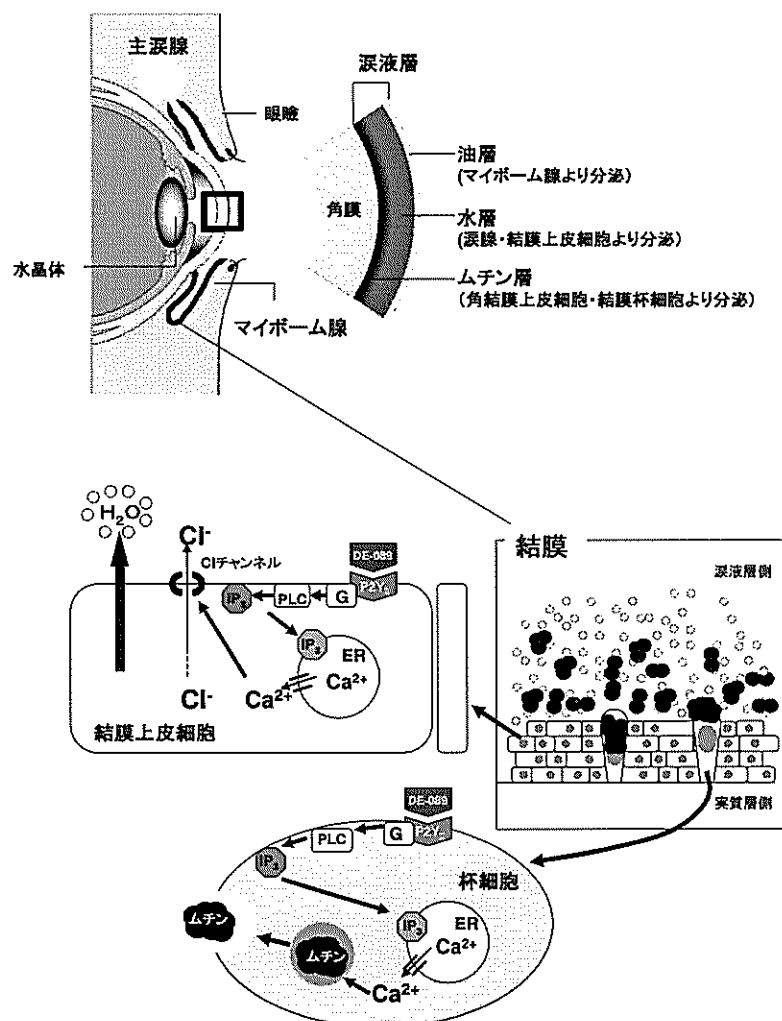


図 1.5.3.1-1. DE-089 点眼液の水分及びムチン分泌促進作用機序

G: Gタンパク, PLC: フォスホリパーゼ C, IP₃: イノシトール三リン酸, ER: 細胞内小胞体

第Ⅲ相試験では、3% DE-089 点眼液は 0.1% HA 点眼液に比して劣らない角膜上皮障害改善効果と、0.1% HA 点眼液に比して有意に優る角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害改善効果が示された。また、長期投与により有効性が減弱することなく、長期投与の安全性にも問題はなかった。

角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害は、ドライアイにおいて眼表面環境悪化の悪循環に陥る原因であり、悪循環に陥ると薬剤による治療が非常に困難であった。3% DE-089 点眼液は HA 点眼液では効果が期待できなかったムチン被覆障害の治療が可能であり、眼表面環境悪化の悪

循環を阻止し、薬物で適切かつ効果的にドライアイに伴う角結膜上皮障害を治療することができる。

特に、ドライアイでは角膜のみならず結膜上皮も障害を受けるが、HA 点眼液では結膜の治療効果が不十分であり外科的処置や自己血清点眼液使用に頼らざるを得なかった。3% DE-089 点眼液は、HA 点眼液にはない結膜の改善効果も期待できる点において、臨床的に非常に有用なドライアイに伴う角結膜上皮障害の治療薬といえる。また、眼の自覚症状に対する改善効果は 0.1% HA 点眼液と同程度と考えられたものの、角膜中央部の上皮障害改善効果は 0.1% HA 点眼液よりも優れている可能性が示された。角膜中央部の上皮障害は、視機能の悪化などに大きく影響し、QOL の低下に至るとされていることから、3% DE-089 点眼液は QOL 改善に関して 0.1% HA 点眼液より高い有効性が期待できると考えられた。

以上、3% DE-089 点眼液はドライアイの病態に即した臨床上有用な新規の作用機序を有し、ドライアイ患者の角膜及び結膜の障害の種類、程度、涙液の質及び量などを踏まえた適切な治療法を医療現場に提供でき、ドライアイに伴う角結膜上皮障害の治療方法を大きく改善させると考えられる。

1.5.3.2 非臨床試験成績からの特徴及び有用性

1) P2Y₂ 受容体アゴニスト作用を有する。

P2Y₂ 受容体発現細胞におけるイノシトールリン酸生成作用は native リガンドである UTP と同程度 ($EC_{50}=0.15 \mu M$) であった。P2Y 受容体の選択性は $P2Y_2=P2Y_4>P2Y_6>P2Y_1$ であり、P2Y 受容体以外の膜受容体及びイオンチャンネルに対し高い親和性を示さなかった。(2.6.2.2. p21-24)

2) 涙液の分泌を促進する。

摘出ウサギ結膜からの水分分泌を促進した。(2.6.2.2. p28-29)

正常動物（ウサギ、ラット）及び眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルにおいて涙液分泌量を示すシルマー試験値を濃度依存的に増加した。(2.6.2.2. p8-12、2.6.2.2. p14)

3) ムチンの分泌を促進する。

正常ウサギにおいて PAS 染色により結膜杯細胞内のムチン分泌を促進した。(2.6.2.2. p12-13)

摘出ウサギ結膜からのムチン分泌を促進し、眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルにおいて結膜組織内ムチン量を増加した。(2.6.2.2. p15、2.6.2.2. p29-30)

1.5.3.3 臨床試験成績からの特徴及び有用性

1) 角膜上皮障害を改善する。

3% DE-089 点眼液は、角膜上皮障害に関して、プラセボ点眼液に優る改善効果を示し、0.1% HA 点眼液に劣らない改善効果を示した。また、角膜中央部の上皮障害改善効果（クリアリング）に関して 0.1% HA 点眼液に比して有意に優る改善効果を示した。（2.7.3.3. p23-26）

2) 角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害を改善する。

3% DE-089 点眼液は、角膜及び結膜上皮のムチン被覆障害に関して、プラセボ点眼液に優る改善効果を示し、0.1% HA 点眼液に有意に優る改善効果を示した。（2.7.3.3 p26-29）

3) QOL を改善する。

3% DE-089 点眼液は、ドライアイの自覚症状である乾燥感の改善に関して、プラセボ点眼液に優る改善効果を示した。（2.7.3.3. p31-32）

4) 長期点眼においても有効性が持続する。

3% DE-089 点眼液の点眼で認められた有効性は、28 週間又は 52 週間の長期点眼でも効果が持続し減弱しないことが確認された。（2.7.3.5. p47-54）

5) シェーグレン症候群及びスティーブンス・ジョンソン症候群患者においても効果がある。

3% DE-089 点眼液は、シェーグレン症候群及びスティーブンス・ジョンソン症候群合併例においても、有効性及び安全性が認められた。（2.7.3.2. p15、2.7.3.3. p36、2.7.4.5. p29）

6) 安全性に重大な懸念がなく、長期点眼でも問題がない。

3% DE-089 点眼液との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による中止率は 3.5%（23/655 例）と低く、忍容性は高かった。（2.7.4.2. p22）

3% DE-089 点眼液の眼以外の全身における安全性上の問題は認められず、主な副作用は、「眼刺激」、「眼脂」、「結膜充血」であり、これらの副作用はほとんどが軽度であった。また、ほとんどの副作用は軽度で点眼の継続が可能で、点眼を継続中か点眼を中止後に消失した。点眼中止が必要な場合も、中止することにより速やかに消失した。（2.7.4.2. p10-22）

さらに、3% DE-089 点眼液の長期点眼による安全性上の問題も認められなかった。（2.7.4.2. p13-18）

1.5.4 参考文献

- (1) 島崎潤; ドライアイ研究会. 2006 年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科. 2007;24:181-4.
- (2) 丸山邦夫, 横井則彦. 環境と眼の乾き. あたらしい眼科. 2005;22:311-6.
- (3) Lemp MA. Pathogenesis and classification of dry eye disease. In: Asbell PA, Lemp MA, editors. Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment. New York: Thieme medical publishers; 2006. p. 16-23.
- (4) Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, Hamano T, Ri M, Araki K, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233:555-8.
- (5) 小野眞史. 病態と診断. In: 島崎潤, 坪田一男, editors. 角膜診療ハンドブック. 初版. 東京: 中外医学社; 1999. p. 34-46.
- (6) Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. N Engl J Med. 1993;328:584.
- (7) Lemp MA. Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J. 1995; 21:221-32.
- (8) 福田昌彦, 下村嘉一. 人工涙液. In: ドライアイ研究会, editor. ドライアイ診療 PPP. 第 1 版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 194-7.
- (9) 小室青, 木下茂. ヒアルロン酸点眼液. In: ドライアイ研究会, editor. ドライアイ診療 PPP. 第 1 版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 198-202.
- (10) 木下茂, 大橋裕一, 下村嘉一. ドライアイ. In: 眞鍋禮三, editor. 眼科学—疾患とその基礎. 第 1 版. 東京: メディカル葵出版; 2001. p. 104-6.
- (11) 本田理恵, ムラトドール. ドライアイ治療 Overview. あたらしい眼科. 2005;22:329-36.
- (12) Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T, et al. Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. Am J Ophthalmol. 2002;134:115-117.
- (13) Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. Am J Ophthalmol 2005;139:253-8.
- (14) 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. p. 108-13.
- (15) Yerxa BR, inventor; Inspire Pharmaceuticals, Inc., assignee. Method of treating dry eye disease with uridine triphosphates and related compounds. United States patent 5900407. 1999.

- (16) Hosoya K, Ueda H, Kim K, Lee VL. Nucleotide stimulation of Cl⁻ secretion in the pigmented rabbit conjunctiva. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:53-9.
- (17) Li Y, Kuang K, Yersa B, Wen Q, Rosskoth H, Fischbarg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y₂ receptor agonists stimulate Cl⁻ and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;281:C595-602.
- (18) Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y₂ nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res*. 1998;67:341-6.
- (19) 横井則彦. ドライアイの EBM. *臨眼*. 2001;55:72-85.
- (20) ヒアレイン®点眼液 0.1%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.1%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3% 添付文書. 2007 年 12 月改訂 (第 7 版)
- (21) Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. *Cornea*. 1993;12:433-6.
- (22) 榛村重人, 真島行彦, 島崎潤, 山田昌和, 深川和己, 小川葉子, 他. 多施設二重盲検法によるドライアイに対するヒアルロン酸ナトリウム点眼液の臨床評価. *あたらしい眼科*. 1993;10:611-6.
- (23) Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:1007-11.
- (24) 横井則彦. ドライアイ診療のフローチャート. *日本の眼科*. 1997;68:729-34.
- (25) 濱野孝. 涙点プラグ (涙道閉鎖). In: 坪田一男, editor. *眼科プラクティス 3*. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2005. p. 96-101.
- (26) Shinozaki K, Takamura E, Yukari J, Hori S. Silicone punctal plug insertion in the treatment of severe dry eye. In: Sullivan D, editor. *Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndrome 3, Basic Science and Clinical Relevance*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002. p. 1273-6.
- (27) Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, Quantock AJ, Takada Y, Nakamura Y, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea*. 2001;20:362-5.
- (28) 濱野孝. 外科的治療 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(9):94-7.
- (29) 楊浩勇, 佐竹良之, 小野真史, 藤島浩, 島崎潤, 坪田一男. ドライアイに対する恒久的涙点閉鎖術. *眼紀*. 1995;46:683-6.
- (30) 松本幸裕, 坪田一男. 自己血清点眼. In: ドライアイ研究会, editor. *ドライアイ診療 PPP*. 第 1 版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 203-8.

- (31) 高村悦子. 血清点眼. In: 坪田一男, editor. 眼科プラクティス 3. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2005. p. 102-5.

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.6 外国における使用状況等に関する資料

参天製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤と同じ製剤を開発している国はない（2010 年 1 月現在）。

ジクアホソルナトリウムを主薬とする点眼剤は、米国にてインスパイア社（Inspire Pharmaceuticals, Inc.、米国）が 20 年 月 日に として下記の内容で承認申請を行い、現在審査中である（2010 年 1 月現在）。

剤型・含量：2%ジクアホソルナトリウムを含む点眼剤

効能・効果：

用法・用量：

ジクアス点眼液 3%に関する資料

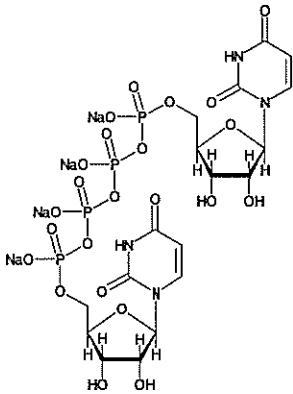
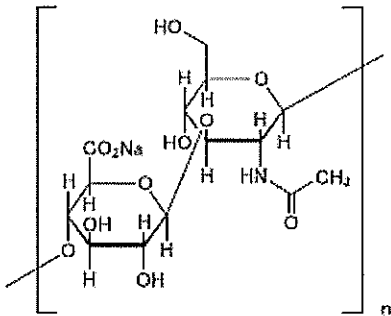
モジュール 1.7 同種同効品一覧

参天製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧

本剤の申請効能・効果と類似した効能・効果を有する医薬品で、現在本邦で承認されているものは精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（ヒアレイン®点眼液 0.1%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.1%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3%）のみであるため、同薬剤を同種同効品に選択した（表 1.7-1）。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

一般的名称	ジクアホソルナトリウム (Diquafosol Sodium)	精製ヒアルロン酸ナトリウム (Purified Sodium Hyaluronate)
販売名	ジクアス点眼液 3%	ヒアレイン [®] 点眼液 0.1% ヒアレイン [®] ミニ点眼液 0.1% ヒアレイン [®] ミニ点眼液 0.3%
会社名	参天製薬株式会社	参天製薬株式会社
承認年月日	—	1995 年 1 月 20 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	2003 年 3 月 26 日
規制区分	—	—
化学構造式		
剤型・含量	点眼液 1mL 中にジクアホソルナトリウムを 30mg を含有する。 添加剤：塩化カリウム、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム水和物、pH 調節剤	点眼液 1mL 中に精製ヒアルロン酸ナトリウムを 1mg 又は 3mg を含有する。 添加剤：イプシロン-アミノカプロン酸、エデト酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤 (ヒアレイン[®]ミニ点眼液 0.1%、ヒアレイン[®]ミニ点眼液 0.3% はベンザルコニウム塩化物を含まない)

一般的名称	ジクアホソルナトリウム (Diquafosol Sodium)	精製ヒアルロン酸ナトリウム (Purified Sodium Hyaluronate)
効能・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。	下記疾患に伴う角結膜上皮障害 ・ シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群(ドライアイ)等の内因性疾患 ・ 術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患 (ヒアレイン[®]ミニ点眼液 0.1%、ヒアレイン[®]ミニ点眼液 0.3%の保険請求については、シェーグレン症候群又はスティーブンス・ジョンソン症候群に伴う角結膜上皮障害に限る)
用法・用量	通常、1回1滴、1日6回点眼する。	1回1滴、1日5～6回点眼し、症状により適宜増減する。なお、通常は0.1%製剤を投与し、重症疾患等で効果不十分の場合には、0.3%製剤を投与する。

一般的名称	ジクアホソルナトリウム (Diquafosol Sodium)	精製ヒアルロン酸ナトリウム (Purified Sodium Hyaluronate)																					
使用上の注意	1.副作用 総症例 655 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 155 例(23.7%)であった。主な副作用は、眼刺激感 44 件 (6.7%)、眼脂 31 件(4.7%)、結膜充血 24 件(3.7%)、眼痛 18 件 (2.7%)、眼そう痒感 16 件 (2.4%)、異物感 14 件(2.1%)、眼不快感 7 件(1.1%)等であった。（承認時） 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。 <table border="1"> <tr> <th>頻度 種類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>—</td><td>眼瞼炎</td></tr> <tr> <td>眼</td><td>刺激感</td><td>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</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>—</td><td>頭痛、好酸球増加、ALT(GPT)上昇</td></tr> </table>	頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	過敏症	—	眼瞼炎	眼	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	1.副作用 承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例 4,208 例中、副作用が認められたのは 74 例(1.76%)であった。主な副作用は眼瞼そう痒感 19 件(0.45%)、眼刺激感 15 件 (0.36%)、結膜充血 10 件 (0.24%)、眼瞼炎 7 件(0.17%)等であった。（再審査終了時） 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。 <table border="1"> <tr> <th>頻度 種類</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>眼瞼炎、眼瞼皮膚炎</td><td>—</td></tr> <tr> <td>眼</td><td>そう痒感、刺激感、結膜炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感</td><td>眼脂、眼痛</td></tr> </table>	頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症	眼瞼炎、眼瞼皮膚炎	—	眼	そう痒感、刺激感、結膜炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感	眼脂、眼痛
頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満																					
過敏症	—	眼瞼炎																					
眼	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																					
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満																					
過敏症	眼瞼炎、眼瞼皮膚炎	—																					
眼	そう痒感、刺激感、結膜炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感	眼脂、眼痛																					

一般的名称	ジクアホソルナトリウム (Diquafosol Sodium)	精製ヒアルロン酸ナトリウム (Purified Sodium Hyaluronate)
	2.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）。 3.適用上の注意 1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。 2) 投与時： (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。 (3)含水性ソフトコンタクトレンズ装用時の点眼は避けるよう指導すること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。]	2.適用上の注意 1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。 2)投与時： (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)使用の際は、最初の 1～2 滴は点眼せずに捨てるよう指導すること(開封時の容器破片除去のため)。 (ヒアレイン®ミニ点眼液 0.1%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3%のみ) (3)開封後は 1 回きりの使用とするよう指導すること。 (ヒアレイン®ミニ点眼液 0.1%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3%のみ) (4)ソフトコンタクトレンズを装用したまま使用しないよう指導すること。 (ヒアレイン®点眼液 0.1%のみ)
添付文書の作成年月	—	2009 年 10 月

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.8 添付文書（案）

参天製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

20〇〇年〇月作成(新様式第1版)

ドライアイ治療剤（ムチン/水分分泌促進点眼剤）

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せん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

貯 法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱及びラベルに記載（〇年）

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	20〇〇年〇月

Santen

〔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

〔組成・性状〕

販 売 名	ジクアス点眼液 3%
有 効 成 分	ジクアホソルナトリウム
含量(1mL 中)	30mg
添 加 物	塩化カリウム、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム水和物、pH調節剤
pH	7.2～7.8
浸 透 圧 比	1.0～1.1
性 状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔効能・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。

〔用法・用量〕

通常、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。

〔使用上の注意〕

1. 副作用

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

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	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	—	眼瞼炎
眼	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

2. 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）。

3. 適用上の注意

1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

2) 投与時：

- (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。
- (3) 含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けるよう指導すること。〔本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。〕

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度^{1,2)}

健康成人男性に 0.3%、1%、3%、5% ジクアホソルナトリウム点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 1 日間、1 日 6 回 1 日間もしくは 1 日 6 回 7 日間点眼したときの血漿中未変化体及び代謝物濃度を測定した。その結果、血漿中未変化体濃度は、すべ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。代謝物（UTP、UDP、UMP、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かった。（本剤が承認されている濃度は 3%である。）

2. 動物における眼組織移行³⁾

（参考：ウサギ）

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、結膜、角膜などの外眼部組織に高い放射能が認められた。結膜及び角膜では、点眼後 5 分に最高放射能濃度を示し、点眼後 24 時間には最高放射能濃度の 4～30%となった。

3. 代謝^{4,5,6)}（参考：ヒト（*in vitro*））

ヒト血漿及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝反応において、ジクアホソルナトリウムは速やかに代謝を受け、UMP、ウリジン及びウラシルの生成が認められた。

（参考：ウサギ）

ウサギに 3% ¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液を点眼後 30 分の眼組織にはジクアホソルナトリウムはほとんど認められず、UTP、UDP、UMP、ウリジン及びウラシル等が検出された。

〔臨床成績〕

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）⁷⁾

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)

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）⁸⁾

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)3. 長期点眼試験（第Ⅲ相試験）⁹⁾

ドライアイ患者（シェーグレン症候群患者 9 例、ステーブンス・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。

*臨床試験でのスコアリング方法

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及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。

〔薬効薬理〕

1. 作用機序^{10,11,12,13,14)}

ジクアホソルナトリウムは、結膜上皮及び杯細胞膜上の P2Y₂ 受容体に作用し、細胞内のカルシウム濃度を上昇させることにより、水分及びムチンの分泌を促進した。

2. ムチンを含む涙液分泌促進作用^{15,16,17,18,19)}

1) 正常動物（ウサギ及びラット）において、ジクアホソルナトリウムの単回点眼により涙液の分泌及び結膜細胞からのムチン分泌を促進した。

2) ラットドライアイモデルにおいて、ジクアホソルナトリウムの単回点眼により涙液の分泌を促進した。また、反復点眼により結膜組織内のムチン量は増加した。

3. 角膜上皮障害改善^{20,21)}

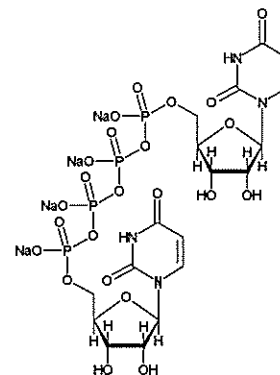
ラットドライアイモデルにおける角膜上皮障害は、ジクアホソルナトリウムの 1 日 6 回、4 週間反復点眼で濃度依存的に改善され、1%以上で最大効果を示した。また、1%の 2 週間反復点眼において、1 日 6 回以上で最大改善効果を示した。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ジクアホソルナトリウム (Diquafosol Sodium)

化学名：Tetrasodium P¹, P⁴-bis(5'-uridyl) tetrphosphate

構造式：



分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

分子量：878.23

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、ホルムアミドに溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノールにほとんど溶けない。

〔包装〕

プラスチック点眼容器：5mL×10 本

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

- 1) DE-089点眼液の第Ⅰ相単回・1日頻回点眼試験, 参天製薬㈱社内資料
- 2) DE-089点眼液の第Ⅰ相連続点眼試験, 参天製薬㈱社内資料
- 3) 白色ウサギにおける3% ¹⁴C-INS365点眼液単回点眼時の眼内動態, 参天製薬㈱社内資料
- 4) ラット、ウサギ、イヌおよびヒト血漿における¹⁴C-DE-089の*in vitro*代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 5) ヒト肝ミクロソームにおける¹⁴C-DE-089の*in vitro*代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 6) ¹⁴C-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, 参天製薬㈱社内資料
- 7) DE-089点眼液のドライアイを対象とした用量反応試験-後期第Ⅱ相、検証的試験-, 参天製薬㈱社内資料
- 8) DE-089点眼液のドライアイを対象とした二重盲検比較試験(0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照とした多施設共同試験)-第Ⅲ相、検証的試験-, 参天製薬㈱社内資料
- 9) 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Ⅲ相-, 参天製薬㈱社内資料
- 10) Cowlen MS et al. : Exp. Eye Res., 77, 77 (2003)
- 11) Pendergast W et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 157 (2001)
- 12) DE-089の初代培養ウサギ結膜上皮細胞内カルシウム濃度にあぼす影響, 参天製薬㈱社内資料
- 13) DE-089によるウサギ摘出結膜における短絡電流上昇作用にあぼすカルシウムキレート剤の影響, 参天製薬㈱社内資料
- 14) DE-089によるウサギ結膜組織からの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の影響, 参天製薬㈱社内資料
- 15) 正常ウサギに対するINS365の涙液分泌促進作用-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 16) 正常ラットにおけるINS365点眼による涙液分泌促進効果-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 17) Fujihara T et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther., 18, 363 (2002)
- 18) 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, 参天製薬㈱社内資料
- 19) 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, 参天製薬㈱社内資料
- 20) 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-, 参天製薬㈱社内資料
- 21) 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-, 参天製薬㈱社内資料

＜文献請求先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室

〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

電話 06-6321-7056

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

（1） 効能・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。

（2） 設定根拠

ジクアホソルナトリウムは水分及びムチン分泌促進作用に基づくドライアイ治療薬として開発され、各種臨床試験が実施された。なお、これら全ての臨床試験でシェーグレン症候群に伴うドライアイ患者についても対象被験者として含めると共に、長期投与試験（治験実施計画書番号：00890603）ではスティーブンス・ジョンソン症候群に伴うドライアイ患者をも対象被験者に含めた。

前期第Ⅱ相試験（00890207）において、探索的試験として3%ジクアホソルナトリウム点眼液の有効性を検討したところ、3%ジクアホソルナトリウム点眼液はプラセボ点眼液と比較してドライアイ患者の角膜フルオレセイン染色スコアを有意に低下させた。

後期第Ⅱ相試験（00890404）において、1%及び3%ジクアホソルナトリウム点眼液の有効性に関する用量反応性を検討したところ、これらの濃度のジクアホソルナトリウム点眼液はドライアイ患者の角膜のフルオレセイン染色スコアをプラセボ点眼液に比較して用量依存的に有意に低下させると共に、角結膜のローズベンガル染色スコアをプラセボ点眼液に比較して有意に低下させた。

第Ⅲ相試験（00890602）において、ドライアイ患者を対象として3%ジクアホソルナトリウム点眼液の有効性を同様の効能・効果を取得している0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（ヒアレイン[®]点眼液0.1%）と比較し、角膜のフルオレセイン染色スコアの平均変化量では非劣性、角結膜のローズベンガル染色スコアの平均変化量では優越性が検証された。

さらに、長期点眼試験（00890405 及び 00890603）において、3%ジクアホソルナトリウム点眼液投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア及び角結膜におけるローズベンガル染色スコアは 28 週及び 52 週を通して投与開始前に比較し有意な低下を示し、その効果は維持された。

シェーグレン症候群合併の有無が本剤の有効性に影響を与えるかを比較検討したところ、比較試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）においてシェーグレン症候群合併例及び非合併例のいずれも同様に改善効果が認められた。また、長期点眼試験（00890603）では 2 例のステীবンス・ジョンソン症候群合併患者が治験に組入れられたが、いずれの患者も本剤の点眼前後で角膜フルオレセイン染色スコア及び角結膜ローズベンガル染色スコアの改善効果が認められた。

以上の結果より、本剤のドライアイに対する有効性が確認されたことから、効能・効果を「ドライアイ」と設定するとともに、本剤の適正使用のため、効能・効果に関連する使用上の注意として「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。」と設定した。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

(1) 用法・用量

通常、1回1滴、1日6回点眼する。

(2) 用法・用量の設定根拠

1) 用法の設定根拠

用法（点眼回数）は、非臨床試験成績より導いた点眼回数の妥当性を臨床試験で検証することにより設定した。非臨床試験では、ラットドライアイモデルにおけるフルオレセインを用いた角膜バリア機能の改善効果の指標に、1%ジクアホソルナトリウム点眼液を1日2回、4回、6回、8回の点眼回数で比較したところ、1日4回以上の点眼で有効性が認められ、1日6回以上で効果が最大となった。臨床試験では、1日6回点眼で実施した前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験において、有効性が認められ、かつ安全性に問題が無いことが確認された。また、点眼遵守状況にも問題がなかったことから、臨床推奨用法を1日6回点眼とした。

2) 用量の設定根拠

後期第Ⅱ相試験では、用量設定を目的としプラセボ点眼液、1%ジクアホソルナトリウム点眼液及び3%ジクアホソルナトリウム点眼液を1回1滴1日6回点眼で比較した。主解析である最大対比法の結果、線形な用量反応性 $(-1, 0, 1)$ 、1%ジクアホソルナトリウム点眼液群以上で飽和する用量反応性 $(-2, 1, 1)$ のいずれにおいても有意であったが、線形な用量反応性がより強く認められた。また、副解析である4週/4週未満中止時における角膜フルオレセイン染色スコアの平均変化量の群間比較では、3%ジクアホソルナトリウム点眼液群とプラセボ群の間に有意差が認められ、1%ジクアホソルナトリウム点眼液群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

また、安全性では 1%ジクアホソルナトリウム点眼液群と 3%ジクアホソルナトリウム点眼液群に差がなく、3%ジクアホソルナトリウム点眼液の安全性に問題がなかったことから、臨床推奨用量を 3%とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

【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

1. 副作用

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

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。

種類 \ 頻度	5%以上	0.1～5%未満
	—	眼瞼炎
過敏症	—	眼瞼炎
眼	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、目の異常感（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

2. 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）。

3. 適用上の注意

1)投与経路：点眼用により使用すること。

2)投与時：

(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。

(3) 含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けるよう指導すること。〔本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。〕

（設定根拠）

禁忌について

本剤の安全性を考慮し、既存薬の記載事項を参考に設定した。

1. 副作用について

本剤の臨床試験で安全性解析対象となった総症例 655 例中に認められた副作用（本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動例数を含む）について、発現頻度並びに発現部位別に記載した。また、主な副作用の発現件数とその発現率を記載した。

2. 小児等への投与について

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いことから設定した。

3. 適用上の注意について

1) 及び 2) の (1) 及び (2) については、点眼剤の一般的な適用上の注意であることから設定した。

2) の (3) については、添加物としてベンザルコニウム塩化物を含む点眼剤の一般的な適用上の注意であることから設定した。

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.9 一般的名称に係る文書

参天製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

ジクアホソルナトリウムの JAN、INN 及び化学名は下記のとおりである。

一般的名称 (JAN)

日本名：ジクアホソルナトリウム

英 名：Diquafosol Sodium

国際的名称 (INN)

日本名：ジクアホソル

英 名：diquafosol

化学名

日本名： P^1, P^4 -ビス(5'-ウリジル)四リン酸エステル四ナトリウム

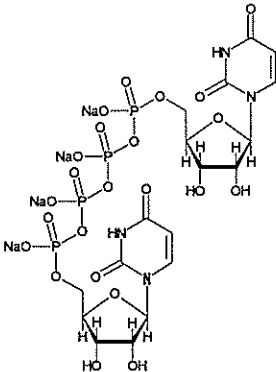
英 名：Tetrasodium P^1, P^4 -bis(5'-uridyl) tetrphosphate

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

参天製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ジクアホソルナトリウム															
構造式																
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。															
劇薬等の指定																
市販名及び有	製剤：ジクアス点眼液 3%															
効成分・分量	(1mL 中にジクアホソルナトリウム 30 mg 含有)															
毒性	単回投与毒性 <table><tr><th colspan="2">概略の致死量(mg/kg)</th><th>静脈</th></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td>185</td></tr><tr><td>♀</td><td>185</td></tr><tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>♂</td><td>370<</td></tr><tr><td>♀</td><td>370<</td></tr></table>			概略の致死量(mg/kg)		静脈	ラット	♂	185	♀	185	イヌ	♂	370<	♀	370<
概略の致死量(mg/kg)		静脈														
ラット	♂	185														
	♀	185														
イヌ	♂	370<														
	♀	370<														

反復投与毒性					
動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒 性量	主な所見
ウサギ	6週間	点眼	1、3、5、8% 点眼液、 50μL/眼/回、 7回/日	8%	器質的変化を伴わない回復性のある軽 度の眼刺激症状（5%以上）
	9ヵ月		1、3、5、8% 点眼液、 50μL/眼/回、 7回/日	5%	・ 3%及び5%：軽度眼刺激症状（器 質的変化なし、回復性あり） ・ 8%：軽度眼刺激症状（器質的変化 なし）
ラット	1ヵ月	静脈内	10、30、100 mg/kg/日	30 mg/kg /日	・ 10mg/kg/日以上：投与直後に回復す るごく一過性の耳介・四肢発赤 ・ 100mg/kg/日：雌1例死亡、歩行異常、 呼吸異常、円背位、不活発、立毛、 腹臥位、軽度腺胃粘膜石灰沈着、軽 度腺胃上皮過形成、中等度腎髄質石 灰沈着

		6 ヶ月		3、10、30、 100 mg/kg/日	3 mg/kg /日	・ 3mg/kg/日以上：投与直後に回復するごく一過性の耳介・四肢発赤 ・ 10mg/kg/日以上：腸間膜リンパ節へモジデリン沈着 ・ 30mg/kg/日以上：体重増加抑制、血中総タンパク増加、腸間膜リンパ節暗色領域、腸間膜リンパ節赤血球出現・食食、肺動脈中膜肥厚、腺胃腺腔拡張、黄体数減少 ・ 100mg/kg/日以上：不活発、呼吸異常、嗜眠、血中 ALP 活性減少、血中 ALT 活性減少、血中 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、血中総タンパク増加、尿 pH 上昇、尿比重低下、尿中 Na 排泄量増加、尿中 Cl 排泄量増加、副腎重量増加、脾臓重量増加、腸間膜リンパ節肥満細胞増加、腺胃腺腔拡張、腺胃粘膜石灰沈着、卵胞嚢胞石灰沈着、腎髄質石灰沈着
	イヌ	1 ヶ月	静脈内	50、100、150 mg/kg/日	150 mg/kg /日	投与直後の一過性の舌なめずり、嘔吐、流涎、鼻汁（50mg/kg/日以上）
		9 ヶ月		15、50、150 mg/kg/日	♂：50 ♀：15 mg/kg /日	・ 15mg/kg/日以上：投与直後の一過性の舌なめずり、空吐 ・ 50mg/kg/日以上：腎糸球体石灰沈着（雄は 150mg/kg/日でのみ発現） ・ 150mg/kg/日以上：一過性の振戦、空吐、嘔吐

副作用	副作用・臨床検査値異常変動発現率 155/655 例=23.7%			
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常変動	件数
	眼刺激感	44 件	好酸球増加	3 件
	眼脂	31 件	ALT 上昇	3 件
	結膜充血	24 件	白血球数増加	3 件
	眼痛	18 件	BUN 上昇	3 件
	眼そう痒感	16 件 等	AST 上昇	2 件 等
会社	参天製薬株式会社 製剤：製造、販売			

ジクアス点眼液 3%に関する資料

モジュール 1.12 添付資料一覧

参天製薬株式会社

第3部（品質）		報告書番号
品質に関する文書 DE-089 点眼液 （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19 年 月 ～ 20 年 月]		—
3.2.P.5-001	3%ジクアホソルナトリウム点眼液のジクアホソルナトリウム 定量法及び類縁物質測定法バリデーション （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wa170
3.2.P.5-002	3%ジクアホソルナトリウム点眼液のベンザルコニウム塩化物 定量法バリデーション （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wa180
3.2.P.8-001	3%ジクアホソルナトリウム点眼液の長期保存試験（12 ヶ月ま で） （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wb010
3.2.P.8-002	3%ジクアホソルナトリウム点眼液の加速試験 （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wb010
3.2.P.8-003	3%ジクアホソルナトリウム点眼液の苛酷試験（光安定性） （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wa310
3.2.P.8-004	3%ジクアホソルナトリウム点眼液の苛酷試験（熱安定性） （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wa320
3.2.P.8-005	3%ジクアホソルナトリウム点眼液の長期保存試験（24 ヶ月ま で） （参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20 年 月 ～ 20 年 月]	174Wb010

第4部（薬理試験）		報告書番号
4.2.1.1-001	正常ウサギに対する INS365 の涙液分泌促進作用 ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 19██.██]	182GT051
4.2.1.1-002	正常ウサギに対する INS365 の涙液分泌促進作用 －用量依存性－ ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 20██.██]	182GT111
4.2.1.1-003	正常ウサギに対する INS365 の涙液分泌促進作用 －反復点眼－ ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 20██.██]	182HT251
4.2.1.1-004	ウサギ涙液中タンパク質量に対する DE-089 点眼液の効果 ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	182Ha120
4.2.1.1-005	正常ラットにおける INS365 点眼による涙液分泌促進効果 ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 20██.██]	161GT161
4.2.1.1-006	正常ラットにおける INS365 点眼による涙液分泌促進効果 －用量依存性－ ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 19██.██]	161GT201
4.2.1.1-007	INS365 点眼による正常ウサギ結膜杯細胞からのムチン分泌 －time course－ ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 20██.██]	182HT151
4.2.1.1-008	INS365 点眼による正常ウサギ結膜杯細胞からのムチン分泌 －用量依存性－ ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 20██.██]	182HT191
4.2.1.1-009	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 ██████████（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：19██.██ ~ 19██.██]	161GT171

第4部（薬理試験）		報告書番号
4.2.1.1-010	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 （参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：20.1.1 ~ 20.1.1〕	182Ha100
4.2.1.1-011	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－ （参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：19.1.1 ~ 20.1.1〕	161HT281
4.2.1.1-012	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－ （参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：19.1.1 ~ 20.1.1〕	161HT381
4.2.1.1-013	ウサギ強制開瞼ドライアイモデルに対する INS365 点眼の予防効果－時間経過－ （参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：20.1.1 ~ 20.1.1〕	161HU101
4.2.1.1-014	ウサギ強制開瞼ドライアイモデルに対する INS365 点眼の予防効果－用量依存性－ （参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：20.1.1 ~ 20.1.1〕	161HU121
4.2.1.1-015	眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対する DE-089 点眼液とヒアレイン®0.1 の効力比較 （参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：20.1.1 ~ 20.1.1〕	182HY090
4.2.1.1-016	PHARMACOLOGY OF INS365 AT P2Y RECEPTORS: STIMULATION OF INOSITOL PHOSPHATE FORMATION BY INS365 AT P2Y₂, P2Y₁, P2Y₄ AND P2Y₆ RECEPTORS （ ）社内資料 〔試験期間：19.1.1 ~ 19.1.1〕	AAA*
4.2.1.1-017	AFFINITY OF INS365 FOR VARIOUS MEMBRANE RECEPTORS AND ION CHANNELS （ ）社内資料 〔試験期間：19.1.1 ~ 19.1.1〕	BBB*

第 4 部（薬理試験）		報告書番号
4.2.1.1-018	CELLULAR LOCALIZATION OF OCULAR P2Y ₂ RECEPTOR GENE EXPRESSION BY <i>IN SITU</i> HYBRIDIZATION [試験期間：19[] [] ～ 20[] []] [] ([]) 社内資料	CCC*
4.2.1.1-019	DE-089 の初代培養ウサギ結膜上皮細胞内カルシウム濃度に及ぼす影響 [] (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20[] [] ～ 20[] []]	431Hb020
4.2.1.1-020	INS365 STIMULATES SHORT CIRCUIT CURRENT ACTIVITY AND FLUID SECRETION IN EXCISED RABBIT CONJUNCTIVAL EPITHELIUM [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] [] ～ 20[] []]	DDD*
4.2.1.1-021	DE-089 によるウサギ摘出結膜における短絡電流上昇作用に及ぼすカルシウムキレート剤の影響 [] (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20[] [] ～ 20[] []]	431Hb030
4.2.1.1-022	ウサギ結膜組織からのムチン様糖タンパク質分泌に対する DE-089 の効果 - 反応時間の検討 - [] (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20[] [] ～ 20[] []]	431HY270
4.2.1.1-023	ウサギ結膜組織からのムチン様糖タンパク質分泌に対する DE-089 の効果 - 濃度依存性の検討 - [] (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20[] [] ～ 20[] []]	431HZ020
4.2.1.1-024	DE-089 によるウサギ結膜組織からの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の影響 [] (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20[] [] ～ 20[] []]	431HZ100
4.2.1.3-001 (参考資料)	INS365 の一般薬理試験 [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] [] ～ 20[] []]	EEE*

第 4 部（薬物動態試験）		報告書番号
4.2.2.1-001	VALIDATION OF A BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF INS365 AND METABOLITES UTP, UDP AND UMP IN RAT PLASMA () 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	FFF*
4.2.2.1-002	VALIDATION OF A BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF URIDINE IN RAT PLASMA () 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	GGG*
4.2.2.1-003	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method with UV Detection for the Determination of INS365 and UMP in Supernatant of Rat Plasma using a Lower TCA Volume () 社内資料 [試験期間：19. ~ 19.]	HHH*
4.2.2.1-004	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるウサギ血漿中 INS365 及び代謝物（UTP, UDP, UMP）濃度測定法のバリデーション () 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	III*
4.2.2.1-005	高速液体クロマトグラフィーによるウサギ血漿中ウリジン濃度測定法のバリデーション () 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	JJJ*
4.2.2.1-006	ウサギ血漿中ウラシル定量法のバリデーション (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	271LV14B
4.2.2.1-007	ウサギ血漿中ウラシル定量法のバリデーション 2 (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	271LW01B
4.2.2.1-008	VALIDATION OF A BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF INS365 AND METABOLITES UTP, UDP AND UMP IN RABBIT PLASMA () 社内資料 [試験期間：20. ~ 20.]	KKK*

第4部（薬物動態試験）		報告書番号
4.2.2.1-009	VALIDATION OF A BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF INS365 AND METABOLITES UTP, UDP AND UMP IN DOG PLASMA ██████████ (████████████████████) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	LLL*
4.2.2.1-010	VALIDATION OF A BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF URIDINE IN DOG PLASMA ██████████ (████████████████████) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	MMM*
4.2.2.2-001	INS365 の動態試験[Ⅱ] 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 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	NNN*
4.2.2.2-002	INS365 の動態試験[Ⅰ] 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 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	OOO*
4.2.2.2-003	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 ██████████ (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	271LU061
4.2.2.3-001	in vitro における INS365 のメラニン親和性評価 ██████████ (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	367LU091
4.2.2.4-001	ラット、ウサギ、イヌおよびヒト血漿における ^{14}C -DE-089 の <i>in vitro</i> 代謝物プロファイリング ██████████ (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	271Lb02A
4.2.2.4-002	^{14}C -DE-089 のウサギ眼組織を用いた <i>in vitro</i> 代謝物プロファイ リング ██████████ (████████████████████) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	PPP*
4.2.2.4-003	ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C -DE-089 の <i>in vitro</i> 代謝物プロ ファイリング ██████████ (参天製薬株式会社) 社内資料 [試験期間：20██.██ ~ 20██.██]	516Lb10A

第 4 部（薬物動態試験）	報告書番号
4.2.2.4-004 ¹⁴C-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 [試験期間：20. ~ 20.]	QQQ*

第 4 部（毒性試験）		報告書番号
4.2.3.1-001	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 [試験期間：20[] [] ~ 20[] []] [] ([]) 社内資料	009401
4.2.3.1-002	INS365 A SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CD RATS FOLLOWED BY A 14-DAY OBSERVATION PERIOD [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] [] ~ 20[] []]	RRR*
4.2.3.1-003	INS365 A SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOLLOWED BY A 14-DAY OBSERVATION PERIOD [] ([]) 社内資料 [試験期間：20[] [] ~ 20[] []]	SSS*
4.2.3.2-001	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 [試験期間：20[] [] ~ 20[] []]	TTT*
4.2.3.2-002	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 [試験期間：20[] [] ~ 20[] []]	UUU*
4.2.3.2-003	INS365 TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS FOLLOWED BY 4 WEEK RECOVERY PERIOD [] ([]) 社内資料 [試験期間：20[] [] ~ 20[] []]	VVV*
4.2.3.2-004	INS365 TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 26 WEEKS [] ([]) 社内資料 [試験期間：20[] [] ~ 20[] []]	WWW*

第 4 部（毒性試験）		報告書番号
4.2.3.2-005	INS365 TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS FOLLOWED BY A 4 WEEK RECOVERY PERIOD [試験期間：20[] ~ 20[]] [] ([]) 社内資料	XXX*
4.2.3.2-006	INS365 TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 39 WEEKS [] ([]) 社内資料 [試験期間：20[] ~ 20[]]	YYY*
4.2.3.3-001	Bacterial Reverse Mutation Assay with an Independent Repeat Assay [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] ~ 19[]]	ZZZ*
4.2.3.3-002	<i>IN VITRO</i> MAMMALIAN CYTOGENETIC TEST [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] ~ 19[]]	aaa*
4.2.3.3-003	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test with an Independent Repeat Assay [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] ~ 19[]]	bbb*
4.2.3.3-004	MICRONUCLEUS CYTOGENETIC ASSAY IN MICE [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] ~ 19[]]	ccc*
4.2.3.5-001	INS365 STUDY OF EFFECTS ON FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION IN CD RATS BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION [] ([]) 社内資料 [試験期間：20[] ~ 20[]]	ddd*
4.2.3.5-002	AN INTRAVENOUS BOLUS INJECTION TERATOLOGY STUDY OF INS365 IN THE RAT [] ([]) 社内資料 [試験期間：19[] ~ 19[]]	eee*

第 4 部（毒性試験）		報告書番号
4.2.3.5-003	THE DETERMINATION OF INS365 AND UMP IN SUPERNATANT OF RAT PLASMA USING A LOWER TCA VOLUME, BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH UV DETECTION [試験期間：19[] ~ 19[]] []（[]）社内資料	fff*
4.2.3.5-004	INS365 STUDY OF EFFECTS ON EMBRYO-FETAL TOXICITY IN THE RABBIT BY INTRAVENOUS ADMINISTRATION [試験期間：20[] ~ 20[]] []（[]）社内資料	ggg*
4.2.3.5-005	INS365 STUDY FOR EFFECTS ON PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT IN CD RATS BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION [試験期間：20[] ~ 20[]] []（[]）社内資料	hhh*
4.2.3.7-001	INS365 点眼液のモルモットにおける Adjuvant and Patch 試験 [試験期間：20[] ~ 20[]] []（参天製薬株式会社）社内資料	006302

第4部 (参考文献)	
4.3-001	Dilly PN. Structure and function of the tear film. Adv Exp Med Biol. 1994;350:239-47.
4.3-002	横井則彦. ドライアイの EBM. 臨眼. 2001;55:72-85.
4.3-003	本田理恵, ムラトドール. ドライアイ治療 Overview. あたらしい眼科. 2005;22:329-36.
4.3-004	横井則彦. 水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(9):70-4.
4.3-005	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(9):76-80.
4.3-006	Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. Exp Eye Res. 1991;53:753-8.
4.3-007	Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. Cornea. 1993;12:433-6.
4.3-008	榛村重人, 真島行彦, 島崎潤, 山田昌和, 深川和己, 小川葉子 他. 多施設二重盲検法によるドライアイに対するヒアルロン酸ナトリウム点眼液の臨床評価. あたらしい眼科. 1993;10:611-6.
4.3-009	Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. Br J Ophthalmol. 1995;79:1007-11.
4.3-010	Hosoya K, Ueda H, Kim K, Lee VL. Nucleotide stimulation of Cl ⁻ secretion in the pigmented rabbit conjunctiva. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291:53-9.
4.3-011	Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Roskoth H, Fischbarg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y ₂ receptor agonists stimulate Cl ⁻ and fluid secretion. Am J Physiol Cell Physiol. 2001;281:C595-602.
4.3-012	Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y ₂ nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. Exp Eye Res. 1998;67:341-6.

第5部（臨床試験）		報告書番号
5.3.1.4-001	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるヒト血漿中 INS365 及び代謝物（UTP, UDP, UMP）濃度測定法のバリデーション [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■] 社内資料	iii*
5.3.1.4-002	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるヒト血漿中 INS365 及び代謝物（UTP, UDP, UMP）濃度測定法のバリデーション（再バリデーション -生体試料の保存安定性試験の追加） [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■] 社内資料	jjj*
5.3.1.4-003	高速液体クロマトグラフィーによるヒト血漿中ウリジン濃度測定法のバリデーション [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■] 社内資料	kkk*
5.3.3.1-001	DE-089 点眼液 臨床薬理試験（第Ⅰ相、単回・1日頻回点眼試験） [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■]	00890003
5.3.3.1-002	DE-089 点眼液 臨床薬理試験（第Ⅰ相、単回・1日頻回点眼試験）におけるヒト血漿中 INS365 及び代謝物（UTP, UDP, UMP）濃度測定 [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■] 社内資料	lll*
5.3.3.1-003	DE-089 点眼液 臨床薬理試験（第Ⅰ相、連続点眼試験） [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■]	00890103
5.3.3.1-004	DE-089 点眼液 臨床薬理試験（第Ⅰ相、連続点眼試験）におけるヒト血漿中 INS365 及び代謝物（UTP, UDP, UMP）濃度測定 [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■] 社内資料	mmm*
5.3.3.1-005	DE-089 点眼液 臨床薬理試験（第Ⅰ相、連続点眼試験）におけるヒト血漿中ウリジン濃度測定 [試験期間：20■■.■ ~ 20■■.■] 社内資料	nnn*

第 5 部（臨床試験）		報告書番号
5.3.5.1-001	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－ [試験期間：20■■.■～20■■.■]	00890207
5.3.5.1-002	DE-089 点眼液のドライアイを対象とした用量反応試験－後期 第Ⅱ相、検証的試験－ [試験期間：20■■.■～20■■.■]	00890404
5.3.5.1-003	DE-089 点眼液のドライアイを対象とした二重盲検比較試験 （0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照とした多施設共同試験）－第Ⅲ相、検証的試験－ [試験期間：20■■.■～20■■.■]	00890602
5.3.5.2-001	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 28 週間点眼試験 [試験期間：20■■.■～20■■.■]	00890405
5.3.5.2-002	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Ⅲ相－（28 週投与症例） [試験期間：20■■.■～20■■.■]	00890603
5.3.5.2-003	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Ⅲ相－ [試験期間：20■■.■～20■■.■]	00890603
5.3.5.3-001	統計解析報告書 DE-089 点眼液 CTD 用追加解析（有効性、安全性の統合解析等）	－
5.3.5.3-002	統計解析報告書 DE-089 点眼液 CTD 用追加解析（有効性、安全性の統合解析等）申請後の変更帳票（長期試験 52 週データ反映）	－
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－

第5部（参考文献）	
5.4-001	木下茂, 大橋裕一, 下村嘉一. ドライアイ. In: 眞鍋禮三, editor. 眼科学—疾患とその基礎. 第1版. 東京: メディカル葵出版; 2001. p. 104-6.
5.4-002	Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. Am J Ophthalmol. 2005;139:253-8.
5.4-003	Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. Am J Ophthalmol. 2007;143:409-15.e2.
5.4-004	丸山邦夫, 横井則彦. 環境と目の乾き. あたらしい眼科. 2005;22:311-6.
5.4-005	Lemp MA. Pathogenesis and classification of dry eye disease. In: Asbell PA, Lemp MA, editors. Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment. New York: Thieme medical publishers; 2006. p. 16-23.
5.4-006	Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, Hamano T, Ri M, Araki K, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233:555-8.
5.4-007	小野眞史. 病態と診断. In: 島崎潤, 坪田一男, editors. 角膜診療ハンドブック. 初版. 東京: 中外医学社; 1999. p. 34-46.
5.4-008	Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. N Engl J Med. 1993;328:584.
5.4-009	島崎潤; ドライアイ研究会診断基準委員会. ドライアイの定義と診断基準. 眼科. 1995;37:765-70.
5.4-010	島崎潤; ドライアイ研究会. 2006年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科. 2007;24:181-4.
5.4-011	福田昌彦, 下村嘉一. 人工涙液. In: ドライアイ研究会, editor. ドライアイ診療PPP. 第1版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 194-7.
5.4-012	小室青, 木下茂. ヒアルロン酸点眼液. In: ドライアイ研究会, editor. ドライアイ診療PPP. 第1版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 198-202.
5.4-013	本田理恵, ムラトドール. ドライアイ治療 Overview. あたらしい眼科. 2005;22:329-36.
5.4-014	濱野孝. 涙点プラグ (涙道閉鎖). In: 坪田一男, editor. 眼科プラクティス 3. 第1版. 東京: 文光堂; 2005. p. 96-101.
5.4-015	Shinozaki K, Takamura E, Yukari J, Hori S. Silicon punctal plug insertion in the treatment of severe dry eye. In: Sullivan D, editor. Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndrome 3, Basic Science and Clinical Relevance. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002. p. 1273-6.

第 5 部 (参考文献)	
5.4-016	Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, Quantock AJ, Takada Y, Nakamura Y, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. <i>Cornea</i> . 2001;20:362-5.
5.4-017	濱野孝. 外科的治療 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(9):94-7.
5.4-018	楊浩勇, 佐竹良之, 小野眞史, 藤島浩, 島崎潤, 坪田一男. ドライアイに対する恒久的涙点閉鎖術. <i>眼紀</i> . 1995;46:683-6.
5.4-019	松本幸裕, 坪田一男. 自己血清点眼. In: ドライアイ研究会, editor. ドライアイ診療 PPP. 第 1 版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 203-8.
5.4-020	高村悦子. 血清点眼. In: 坪田一男, editor. 眼科プラクティス 3. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2005. p. 102-5.
5.4-021	横井則彦. ドライアイの EBM. <i>臨眼</i> . 2001;55:72-85.
5.4-022	福田昌彦, 西田輝夫. ドライアイと角結膜上皮. <i>あたらしい眼科</i> . 1991;8:1037-42.
5.4-023	堀田喜裕, 池田恒彦, 石橋達朗, 金井淳, 丸尾敏夫, 三村治, 他. 角膜・強膜疾患. In: 所敬, 金井淳, editors. 現代の眼科学. 改訂第 8 版. 東京: 金原出版; 2002. p. 123-45.
5.4-024	田川義継. 総論. In: 白井正彦, 大橋裕一, 田川義継, 秦野寛, 林皓三郎, editors. 眼感染症クリニック. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2000. p. 34-6.
5.4-025	Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2008;49:133-8.
5.4-026	横井則彦. 点状表層角膜症. In: 西田輝夫, editor. 眼科診療プラクティス 79. 東京: 文光堂; 2002;5(2):56-8.
5.4-027	宮崎大. 角膜知覚検査. In: 眞鍋禮三, editors. 角膜クリニック. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2003. p. 195-7.
5.4-028	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(9):76-80.
5.4-029	ヒアレイン®点眼液 0.1%, ヒアレイン®ミニ点眼液 0.1%, ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3% 添付文書. 2007 年 12 月改訂 (第 7 版)
5.4-030	Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. <i>Cornea</i> . 1993;12:433-6.
5.4-031	榛村重人, 真島行彦, 島崎潤, 山田昌和, 深川和己, 小川葉子, 他. 多施設二重盲検法によるドライアイに対するヒアルロン酸ナトリウム点眼液の臨床評価. <i>あたらしい眼科</i> . 1993;10:611-6.

第5部 (参考文献)	
5.4-032	Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. <i>Br J Ophthalmol</i> . 1995;79:1007-11.
5.4-033	Hosoya K, Ueda H, Kim K, Lee VL. Nucleotide stimulation of Cl ⁻ secretion in the pigmented rabbit conjunctiva. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1999;291:53-9.
5.4-034	Li Y, Kuang K, Yersa B, Wen Q, Rosskothan H, Fischbarg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y ₂ receptor agonists stimulate Cl ⁻ and fluid secretion. <i>Am J Physiol Cell Physiol</i> . 2001;281:C595-602.
5.4-035	Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y ₂ nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. <i>Exp Eye Res</i> . 1998;67:341-6.
5.4-036	Dua HS, Kruse FE. Innovations in the Treatment of dry eye disease: mucin stimulators and hormone replacement. In: Asbell PA, Lemp MA, editors. <i>Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment</i> . New York: Thieme medical publishers; 2006. p. 108-13.
5.4-037	小島隆司. スリットランプ検査. In: 坪田一男, editor. <i>眼科プラクティス 3</i> . 第1版. 東京: 文光堂; 2005. p. 35-9.
5.4-038	山口昌彦, 大橋裕一. 細隙灯顕微鏡でわかるドライアイの特徴. In: 渡辺仁, 田野保雄, editors. <i>眼科診療プラクティス 41</i> . 東京: 文光堂; 1998;1(9):42-7.
5.4-039	Nelson JD. In-office diagnostic tests for dry eye disease. In: Asbell PA, Lemp MA, editors. <i>Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment</i> . New York: Thieme medical publishers; 2006. p. 33-46.
5.4-040	山口昌彦, 大橋裕一. フルオレセイン染色. In: ドライアイ研究会, editors. <i>ドライアイ診療 PPP</i> . 第1版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 41-5.
5.4-041	篠崎和美, 高村悦子. ローズベンガル染色. In: ドライアイ研究会, editors. <i>ドライアイ診療 PPP</i> . 第1版. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 46-7.
5.4-042	独立行政法人医薬品医療機器総合機構による医薬品 ██████████ 相談の記録 (20██年██月██日実施)