

審査報告書

令和4年5月17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] ジクアス LX 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] 令和3年8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 (5) 新剤形医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ドライアイ

[用法及び用量]

通常、1回1滴、1日3回点眼する。

審査報告 (1)

令和 4 年 4 月 27 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ジクアス LX 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〕 令和 3 年 8 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

〔申請時の効能・効果〕 ドライアイ
〔申請時の用法・用量〕 通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	14
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	14

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ジクアス LX 点眼液 3%」（以下、「本剤」）の有効成分であるジクアホソルナトリウム（以下、「本薬」）は、米国インスパイア社により薬理作用が見いだされたジヌクレオチド誘導体であり、結膜上皮及び杯細胞膜等に発現する P2Y₂ 受容体に対するアゴニスト作用を有する。本薬は、申請者により 3% 製剤（ジクアス点眼液 3%、以下、「既承認ジクアス」）が開発され、2010 年 4 月にドライアイの効能・効果、1 日 6 回点眼の用法・用量にて承認されている。

ドライアイは、本邦において 1995 年に「涙液（層）の質的または量的な異常により引き起こされた角結膜上皮障害」とドライアイ研究会で定義された後も議論が継続され、2006 年に「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」と変更され、2016 年には現在の定義である「様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」とされた（ドライアイ診療ガイドライン：日本眼科学会雑誌 2019; 123: 489-592）。

ドライアイ診療ガイドラインにおいて、ドライアイの治療は、一部で外科的治療が行われるとされるが、治療の主体は点眼治療であり、点眼治療の選択肢として、ヒアルロン酸、本薬及びレバミピドが強く推奨され、次いで人工涙液及び副腎皮質ステロイドが推奨されている。点眼治療では、一般に 1 日に複数回の点眼が必要であり、これら点眼治療薬剤の承認用法・用量における 1 日当たりの点眼回数は、ヒアルロン酸が 5～6 回、本薬が 6 回、レバミピドが 4 回となっている。複数回の点眼が必要である件に関して、医療機関が実施したドライアイ点眼薬のアドヒアランス調査では、1 日当たり 6 回の点眼指示に対して、3/4 のドライアイ患者が指示された点眼回数を守れなかったとの報告がある（公立南丹病院医学雑誌 2015; 17: 31-6）。また、本邦のドライアイ研究会より、既承認ジクアスの用法・用量である 1 日 6 回点眼を行うためには、2～3 時間間隔での点眼となり、アドヒアランスが不良で、期待される効果が得られていない患者等が存在することから、食事等の生活サイクルと点眼タイミングを日々の生活に組み込むことが容易な、より点眼回数が少ない本薬点眼剤の開発を期待する旨の意見が申請者宛て提出された。

以上の状況等を踏まえ、患者の利便性及びアドヒアランス向上を目的に既承認ジクアスより点眼回数が少ないドライアイ点眼薬として、本薬の 1 日 3 回点眼製剤の開発が進められた。

本剤の臨床開発は、本邦において 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるジクアホソルナトリウムは、 を用い、 であるが、 を変更したことから、当該原薬の が新たに提出された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に原薬 30 mg を含有する水性点眼剤である。製剤には、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、ポビドン（ ）、硝酸銀、エデト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、希塩酸及び精製水が添加剤として含まれ、既承認ジクアスと比較して高い粘度を有する。

2.2.2 製造方法

製剤は受入試験、薬液調製、無菌ろ過・充填・装栓及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、無菌ろ過・充填・装栓工程が重要工程として位置付けられ、薬液調製及び無菌ろ過・充填・装栓工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 1 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧比	規格及び試験方法
動粘度	規格及び試験方法
不溶性異物及び不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
保存効力	██████████
無菌性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、粘度、██████████、類縁物質及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、██████████が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2℃	40±5%RH	ポリエチレン製容器、 シュリンクラベル包装、紙箱	12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	20±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン製容器に充填し、シュリンクラベル包装した上で、紙箱に入れて室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は █████ 月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、点眼における使用前例量を超える新添加剤であるポビドン（██████████）及び添加剤としての使用前例のない新添加剤である硝酸銀が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

いずれの新添加剤も公定規格*適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

申請者は、本剤を点眼した場合のポビドン（ ）及び硝酸銀について、以下の点から眼局所及び全身に対する安全性上の問題が生じる懸念は低いと説明している。

- ウサギを用いた最長 26 週間反復点眼毒性試験（5.1 項参照）において、ポビドン（ ）を 及び硝酸銀を 含有する基剤投与群において、異常所見は認められていない。
- ポビドン（ ）は分子量約 の高分子であり、眼組織から直接吸収される可能性は低い。また、鼻涙管及び咽喉経路を通じた消化管からの吸収が想定されるが、ポビドン（ ）と同様の構造を有するが分子量が小さいポリビニルピロリドン（分子量範囲： ）でも消化管からはほぼ吸収されず、毒性試験成績等から安全性に特段の懸念はないとされている（「食品健康影響評価の結果の通知について 別添 添加物評価書 ポリビニルピロリドン」〔府食第 630 号平成 25 年 7 月 30 日付け〕）。
- 硝酸銀の全身曝露について、本剤を申請用法・用量で投与したとき、含有されている硝酸銀が全量生体内に吸収されると仮定した場合でも 1 日あたりの推定銀曝露量は であり、ICH Q3D ガイドラインで示されている注射剤における銀の許容一日曝露量（14 µg/day）を下回る。

機構は、本剤の用法・用量の範囲内において、本剤におけるこれらの添加剤の使用に、特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ドライアイモデルラットにおける角膜上皮障害に対する作用及び涙液中脂質に対する作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。なお、本申請は新剤形に係るものであり、その他の効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験に関する資料は、既承認ジクアスの承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ドライアイモデルラットにおける角膜上皮障害に対する作用（CTD 4.2.1.1-1）

眼窩外涙腺を摘出した雄性ラットに、摘出 1 週間後から本剤、基剤 A¹⁾、基剤 B²⁾又は既承認ジクアスを 1 回 5 µL、4 週間両眼に反復点眼（本剤：1 日 2～4 回、基剤 A 及び B：1 日 3 回、既承認ジクアス：1 日 6 回）し、フルオレセイン染色により角膜上皮障害の程度が評価された。

基剤 A 点眼群と比較して、点眼 2 週間後には本剤 1 日 3 回点眼群で、点眼 4 週間後には本剤 1 日 3 回及び 4 回点眼群、並びに既承認ジクアス点眼群で、角膜上皮障害スコア³⁾の低下が認められた。また、点眼 4 週間後の本剤 1 日 3 回及び 4 回点眼群の角膜上皮障害スコアは、既承認ジクアス点眼群と同程度であった。

¹⁾ 本剤から本薬を除いた溶液

²⁾ ポビドンを含まない点以外、ほぼ基剤 A と処方方が同じ溶液

³⁾ 角膜を 3 分割し、各部位における染色状態を 0：点状染色が無い、1：疎（点状のフルオレセイン染色が離れている）、2：中間（1 と 3 の中間）、3：密（点状のフルオレセイン染色のほとんどが隣接している）の 9 点満点で評価したスコア（点数が高いほど障害の程度が大きい）。スコアは 0.5 点が最小単位とされた。

なお、点眼 2 及び 4 週後の基剤 A 点眼群、基剤 B 点眼群及び無点眼群の角膜上皮障害スコアに有意な群間差は認められなかった。

3.1.2 正常ウサギにおける涙液中脂質に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2)

雄性ウサギの両眼に本剤又は基剤 A¹⁾を 50 μ L 点眼し、15、30 及び 60 分後にシルマー試験紙により涙液が採取された。試験紙のオイルレッド染色により脂質量が評価され、本剤点眼群では、基剤 A 点眼群と比較して、点眼 15 及び 30 分後にオイルレッド陽性面積率の増加が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、既承認ジクアス承認時における評価に加え、提出された資料より、ドライアイに対する本剤の効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

分布に関する資料として、ウサギを用いた点眼試験成績が提出された。本申請は新剤形に係るものであるが、その他の分布に関する資料、並びに吸収、代謝及び排泄に関する資料については、既承認ジクアスの承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。角膜、結膜及び涙液中本薬濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（定量下限：ホモジネート中濃度として 0.1 ng/mL [角膜及び結膜]、シルマー試験紙からの抽出液中濃度として 2 ng/mL [涙液]）により測定された。なお、特に記載のない限り、測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示す。

4.1 分布

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.3-1~2)

雄性ウサギ（角膜及び結膜：各時点 3 例 6 眼、涙液：8 例 8 眼）に本剤、既承認ジクアス及び本薬 5% 製剤⁴⁾を単回点眼したときの角膜、結膜及び涙液における本薬濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 ウサギ単回点眼時の角膜、結膜及び涙液中本薬濃度（角膜及び結膜：ng/g、涙液： μ g/mL）

部位	製剤	投与 1 分後	投与 2 分後	投与 5 分後	投与 15 分後	投与 30 分後	投与 60 分後	投与 90 分後	投与 120 分後
角膜	本剤	—	—	—	55.3 $\pm$ 35.0	10.9 $\pm$ 5.12	2.76 $\pm$ 1.58	NC	NC
	既承認ジクアス	—	—	—	51.3 $\pm$ 83.2	8.95 $\pm$ 3.08	2.42 $\pm$ 2.60	NC	NC
	本薬 5%製剤	—	—	—	55.5 $\pm$ 20.0	26.7 $\pm$ 5.2	5.07 $\pm$ 2.24	2.61 $\pm$ 2.63	NC
結膜	本剤	—	—	—	311 $\pm$ 245	79.6 $\pm$ 47.3	18.7 $\pm$ 17.6	8.07 $\pm$ 6.41	16.7 $\pm$ 17.8
	既承認ジクアス	—	—	—	159 $\pm$ 226	61.3 $\pm$ 51.9	16.8 $\pm$ 19.0	8.12 $\pm$ 7.57	4.05 $\pm$ 5.57
	本薬 5%製剤	—	—	—	176 $\pm$ 86.8	141 $\pm$ 97.8	43.0 $\pm$ 21.6	32.0 $\pm$ 31.3	18.6 $\pm$ 16.5
涙液	本剤	49,400 $\pm$ 7,510	32,300 $\pm$ 13,200	20,600 $\pm$ 11,000	4,380 $\pm$ 3,440	496 $\pm$ 1,060	8.38 $\pm$ 8.98	4.11 $\pm$ 4.14	2.37 $\pm$ 3.00
	既承認ジクアス	31,400 $\pm$ 3,230	19,900 $\pm$ 6,040	17,100 $\pm$ 9,250	3,690 $\pm$ 3,010	807 $\pm$ 1,320	5.32 $\pm$ 6.18	3.55 $\pm$ 3.57	4.70 $\pm$ 7.22
	本薬 5%製剤	47,200 $\pm$ 8,810	29,900 $\pm$ 10,000	16,200 $\pm$ 6,870	2,340 $\pm$ 2,220	791 $\pm$ 1,130	5.41 $\pm$ 3.88	6.82 $\pm$ 8.74	6.03 $\pm$ 7.83

平均値 $\pm$ 標準偏差、—：測定なし、NC：算出なし、角膜及び結膜：6 眼、涙液：8 眼

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

4.R 機構における審査の概略

機構は、本剤点眼時の角膜、結膜及び涙液中本薬濃度は、既承認ジクアス及び本薬の無毒性量である

⁴⁾ 既承認ジクアスと本薬濃度のみ異なる製剤。ウサギ 9 カ月反復点眼毒性試験における本薬の無毒性量は 5%であった（平成 22 年 2 月 9 日付け審査報告書「モイスティア点眼液 3%」参照〔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、販売名を「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販売名が変更されたことから、審査報告書は変更前の販売名が記載されている〕）。

本薬 5%製剤点眼時と同程度又はそれ以下であったことから、本薬の眼内動態は既承認ジクアス評価時と大きく異なるものではないと判断し、本剤の臨床使用にあたり薬物動態学的観点から新たな懸念は示唆されていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、眼毒性に着目した反復点眼毒性試験が実施された。なお、本申請は新剤形に係るものであり、その他の毒性試験に関する資料は、既承認ジクアスの承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5.1 反復投与毒性試験

雄性ウサギを用いた 4 週間及び 26 週間反復点眼毒性試験が実施され、本剤の眼局所毒性が評価された（表 4）。本剤点眼群において流涙及び結膜分泌物が認められたが、眼の病理組織学的検査では異常所見は認められていないことから、26 週間反復点眼毒性試験における眼局所に対する無毒性量は 3%と判断されている。なお、流涙及び結膜分泌物は既承認ジクアス点眼群でも認められた。

表 4 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	点眼液（本薬濃度）	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雄 ウサギ	点眼	4 週間 (6 回/日)	基剤 A ^{a)} (0%) 本剤 (3%) 既承認ジクアス (3%)	本剤：流涙、結膜分泌物 既承認ジクアス：流涙、結膜分泌物	3%	4.2.3.2-1
雄 ウサギ	点眼	26 週間 (6 回/日) +回復 2 週	基剤 A ^{a)} (0%) 本剤 (3%) 既承認ジクアス (3%)	本剤：流涙、結膜分泌物 既承認ジクアス：流涙、結膜分泌物 回復期間：なし	3%	4.2.3.2-2

a) 本剤から本薬を除いた溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の眼局所に対する影響について既承認ジクアスと比較して明らかな違いは認められず、既承認ジクアス評価時と同じく、特段の安全性上の懸念は認められていないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、日本人健康成人に本薬 0.3～5%含有製剤を点眼した際の薬物動態を検討した試験成績が既承認ジクアスの承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す 2 試験の成績が提出された。

表5 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて1回1滴、両眼点眼)	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	0089C01LT (01 試験)	Ⅲ	ドライアイ患者	①169 ②168	①本剤1日3回点眼 ②プラセボ	有効性・安全性 【投与4週時における角膜フルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量】
国内	0089C02LT (02 試験)	Ⅲb	ドライアイ患者	①30 ②30	①本剤1日3回点眼 →既承認ジクアス1日6回点眼 ②既承認ジクアス1日6回点眼 →本剤1日3回点眼	点眼アドヒアランス・安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 ドライアイ患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-1: 0089C01LT 試験 [20 年 月～20 年 月]、以下「01 試験」)

ドライアイ患者 (表6) (目標例数 300 例 [各群 150 例]⁹⁾) を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

表6 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	両眼ともにドライアイと診断されている
2.	観察期開始時に、少なくとも片眼が以下のすべての基準を満たす ①角膜フルオレセイン染色スコアが1以上 ②DEQS: 2) 「目が乾く」回答値が1以上
3.	選択基準2を満たした眼のうち、観察期終了時に、少なくとも片眼が以下のすべての基準を満たす ①角膜フルオレセイン染色スコアが1以上 ②DEQS: 2) 「目が乾く」回答値が1以上 ③シルマー試験Ⅰ法が5分間で5mm以下 ④BUTが5秒以下
4.	20歳以上
＜主な除外基準＞	
1.	眼表面に影響するドライアイ以外の何らかの角結膜の異常又はその他の疾患を有する
2.	眼瞼けいれん、兔眼等の閉瞼不全を有する
3.	角膜屈折矯正手術の既往を有する
4.	観察期開始前90日以内に内眼手術 (レーザー治療を含む) の既往を有する
5.	涙点の閉塞を目的とした治療 (涙点プラグ挿入術、外科的涙点閉鎖術等) を観察期開始前30日以内まで継続していた
6.	試験期間中にコンタクトレンズの装用を必要とする

本試験は、2期 (投与-2～0週まで: 観察期、投与0～4週まで: 投与期) から構成され、用法・用量は以下のとおり設定された。

観察期: プラセボを1回1滴、1日3回両眼点眼

投与期: 本剤又はプラセボを1回1滴、1日3回両眼点眼

無作為化された 337 例 (本剤群 169 例、プラセボ群 168 例) のうち、全例に治験薬が1回以上投与され、かつベースライン及び投与期に1回以上有効性評価が実施された 336 例 (本剤群 168 例、プラセボ群 168 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が1回以上投与された 337 例 (本剤群 169 例、プラセボ群 168 例) が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 1.8% (3/169 例、COVID-19 の流行による影響 2 例、追跡不能 1 例)、プラセボ群 2.4% (4/168 例、医師による判断 2 例、同意撤回、有害事象各 1 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与4週時における角膜フルオレセイン染色スコア (定義は10項参照) のベースラインからの変化量は表7のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的

⁹⁾ 主要評価項目である投与4週時における角膜フルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量の期待値として、本剤群とプラセボ群の差を、標準偏差をと仮定し、有意水準両側5%の下、80%の検出力を確保できる被験者数を164例 (各群82例) と算出し、脱落率等を考慮して、300例 (各群150例) が目標例数とされた。

に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表7 角膜フルオレセイン染色スコアの成績 (FAS、評価眼^{a)})

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	2.84±1.62 (168)	2.72±1.50 (168)
投与4週時	1.49±1.33 (166)	1.91±1.65 (164)
ベースラインからの変化量	-1.35±1.26 (166)	-0.80±1.25 (164)
ベースラインからの変化量 [95%CI] ^{b)}	-1.32 [-1.49, -1.15]	-0.81 [-0.98, -0.64]
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	-0.51 [-0.75, -0.27]	
p値 ^{c)}	<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)、太字斜体部：最小二乗平均値

- a) ベースラインにおいて表6の選択基準2及び3を満たし、治験薬が投与された眼が評価眼とされた。両眼とも基準を満たす場合には、ベースラインにおける角膜フルオレセイン染色スコアの低い方が、当該スコアが両眼とも同じ場合は右眼が評価眼とされた。
- b) 投与群、評価時点、ベースラインにおける角膜フルオレセイン染色スコア、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインにおける角膜フルオレセイン染色スコアと評価時点の交互作用を共変量とした無構造の共分散構造を仮定したMMRM
- c) 有意水準両側5%

有害事象は本剤群 13.6% (23/169 例)、プラセボ群 9.5% (16/168 例) に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡及び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プラセボ群 0.6% (1/168 例) に認められた。

副作用は本剤群 7.1% (12/169 例)、プラセボ群 0.6% (1/168 例) に認められた。

表8 いずれかの群で2例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (169 例)	プラセボ群 (168 例)
眼刺激	6 (3.6)	0
眼脂	3 (1.8)	0
結膜出血	2 (1.2)	0
上咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.2)

例数 (%)

7.1.2 ドライアイ患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.4-1: 0089C02LT 試験 [20 年 月~20 年 月]、以下「02 試験」)

ドライアイ患者 (表9) (目標例数 50 例 [各群 25 例]) を対象に、本剤の点眼アドヒアランス及び安全性の検討を目的として、既承認ジクアスを対照とした非遮蔽無作為化クロスオーバー試験が実施された。

表9 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 両眼ともにドライアイと診断されている
2. ドライアイ治療薬の点眼経験がある
3. DEQS : 2) 「目が乾く」回答値が1以上
4. 少なくとも片眼の BUT が5秒以下
5. 20歳以上

<主な除外基準>

1. ドライアイ以外の治療を必要とする眼疾患を有する
2. 治験薬投与開始前90日以内に内眼手術 (レーザー治療を含む) の既往を有する
3. 涙点の閉塞を目的とした治療 (涙点プラグ挿入術、外科的涙点閉鎖術等) を治験薬投与開始前30日以内にまで継続していた

本試験は、2期 (第I期: 投与0~2週まで、第II期: 投与2~4週まで) から構成され、グループAは第I期に本剤、第II期に既承認ジクアスを、グループBでは第I期に既承認ジクアス、第II期に本剤

を点眼することとされ、用法・用量は以下のとおり設定された。

本剤：1回1滴、1日3回両眼点眼

既承認ジクアス：1回1滴、1日6回両眼点眼

無作為化された60例（グループA：30例、グループB：30例）のうち、全例に治験薬が1回以上投与され、かつベースライン及び第I期以降に1回以上点眼アドヒアランスが評価された60例（グループA：30例、グループB：30例）がFASとされ、FASが点眼アドヒアランスの解析対象集団とされた。また、治験薬が1回以上投与された60例が安全性解析集団とされた。

中止例はグループBの1例（有害事象）に認められた。

点眼アドヒアランスの評価項目は、点眼遵守率（定義は10項参照）及び点眼負担感とされた。各投与期における点眼遵守率は、本剤投与期ではグループA：80.0%（24/30例）、グループB：89.7%（26/29例）であり、既承認ジクアス投与期ではグループA：66.7%（20/30例）、グループB：70.0%（21/30例）であった。また、点眼負担感について、点眼の負担が大きいとされたのは本剤11.9%（7/59例）、既承認ジクアス88.1%（52/59例）であった。

有害事象は、本剤投与期の8.5%（5/59例）、既承認ジクアス投与期の6.7%（4/60例）の被験者に認められ、発現した有害事象は表10のとおりであった。

死亡及び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、既承認ジクアス投与期の1.7%（1/60例）の被験者に認められた。

副作用は、本剤投与期の5.1%（3/59例）、既承認ジクアス投与期の1.7%（1/60例）の被験者に認められた。

表10 認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与期 (59例)	既承認ジクアス投与期 (60例)
眼刺激	2 (3.4)	1 (1.7)
結膜充血	1 (1.7)	1 (1.7)
眼脂	1 (1.7)	1 (1.7)
眼そう痒症	1 (1.7)	0
ぶどう膜炎	0	1 (1.7)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

ドライアイ診療ガイドライン（日本眼科学会雑誌 2019; 123:489-591）において、点眼治療の選択肢として、ヒアルロン酸、本薬及びレバミピドが強く推奨され、次いで人工涙液及び副腎皮質ステロイドが推奨されている。医療機関が実施したドライアイ点眼薬のアドヒアランス調査において、1日6回の点眼指示に対して、3/4のドライアイ患者が指示された点眼回数を守れなかったとの報告（公立南丹病院医学雑誌 2015; 17:31-6）や、ドライアイ研究会からの“食事等の生活サイクルのタイミングとの同調が容易な点眼回数が少ないドライアイ点眼薬の開発を期待する”旨の意見等を踏まえ、既承認ジクアスの製剤処方を一部見直し、点眼回数を少なくできるドライアイ点眼薬を目指して本剤の開発を行った。

以上の開発計画に基づき、両眼ともにドライアイと診断されている患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験である 01 試験において本剤の有効性及び安全性を検討することとし、

既承認ジクアスとの非遮蔽無作為化クロスオーバー試験である 02 試験において本剤の点眼アドヒアランス及び安全性を検討することとした。

01 試験及び 02 試験における本剤の用法・用量は、以下の点を踏まえ、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼と設定した。

- ドライアイモデルラットを用いた非臨床薬理試験において、本剤の 1 日 3 回点眼と既承認ジクアスの 1 日 6 回点眼で同程度の角膜上皮障害スコアの低下が認められた（3.1.1 項参照）。
- 雄性ウサギを用いた反復投与毒性試験において、本剤と既承認ジクアスを 1 日 6 回点眼した際の眼局所に対する影響に明らかな違いは認められていない（5.1 項参照）。

また、有効性の評価項目に関しては、01 試験計画策定段階の 20 年当時、ドライアイ診断基準（2016 年）における診断基準⁹⁾に基づき、自覚症状等を評価することの重要性が認識されつつあったものの、既承認ジクアスより点眼回数の少ないドライアイ治療薬としての開発を目指していたことから、既承認ジクアス等の臨床試験における主要評価項目として設定されている「投与 4 週時における角膜フルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量」を 01 試験でも設定することとした。ただし、前述した最新のドライアイ診断基準（2016 年）を踏まえ、副次評価項目に自覚症状や BUT を設定し、自覚症状等の結果も含めて本剤の有効性を評価することとした。

機構は、開発が行われた時期におけるドライアイの評価方法の変化等を考慮すると申請者の説明は理解でき、01 試験を臨床データパッケージにおける主要な臨床試験として位置付け、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、ドライアイに対する本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

ドライアイ患者を対象とした 01 試験において、主要評価項目である投与 4 週時における角膜フルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（7.1.1 項参照）。

また、目の乾燥感を含む自覚症状を評価した DEQS に係る成績は表 11 及び表 12、BUT に係る成績は表 13 のとおりであり、“日常生活への影響に関する QOL スコア”（表 12）を除き、いずれの評価項目でも本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。“日常生活への影響に関する QOL スコア”については、スコアを構成する 9 項目中 6 項目（「目を開けているのがつらい」、「光をまぶしく感じる」、「目の症状のため集中力が低下する」、「目の症状のため仕事・家事・勉強に差し障りがある」、「目の症状のため外出を控えがち」及び「目の症状のため気分が晴れない」）において、ベースラインの回答値の平均が 1 未満と低かったこと（回答値の「1」は「あまり困らなかった」を意味する）が影響を及ぼしたと考えられた。

また、点眼アドヒアランスの検討を行った 02 試験では、既承認ジクアスに比べて、本剤では、既定の点眼回数を遵守した被験者の割合が多く、点眼負担感も軽減されたことが確認され、点眼回数を減少させた本剤の利便性向上が示唆された。

以上より、ドライアイに対する本剤の有効性は示されていると考える。

⁹⁾ ①眼不快感・視機能異常などの自覚症状、②BUT が 5 秒以下、のいずれも満たす場合にドライアイと診断する。

表 11 目の乾燥感に係る成績 (01 試験、FAS、評価眼)

	本剤群	プラセボ群
DEQS : 2) 「目が乾く」 回答値 (最小値 0~最大値 4)		
ベースライン ^{a)}	1.97±0.92 (168)	1.91±0.87 (168)
投与 4 週時 ^{a)}	1.14±1.07 (166)	1.21±0.99 (164)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.83±0.96 (166)	-0.70±0.91 (164)
スコアが 1 以上改善した被験者の割合 ^{b)}	66.1 (111/168)	56.0 (94/168)
スコアが 0 となった被験者の割合 ^{b)}	33.3 (56/168)	26.2 (44/168)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)、a) OC、b) NRI

表 12 DEQS QOL スコアの成績 (01 試験、FAS、評価眼、OC)

	本剤群	プラセボ群
DEQS QOL スコア (最小値 0~最大値 100)		
ベースライン	21.77±16.38 (168)	21.72±17.94 (168)
投与 4 週時	15.32±15.85 (166)	15.69±15.82 (164)
ベースラインからの変化量	-6.54±11.46 (166)	-5.89±11.82 (164)
目の症状 QOL スコア (最小値 0~最大値 100)		
ベースライン	27.43±16.23 (168)	27.13±18.92 (168)
投与 4 週時	18.15±15.98 (166)	19.61±18.00 (164)
ベースラインからの変化量	-9.34±13.89 (166)	-7.37±15.14 (164)
日常生活への影響 QOL スコア (最小値 0~最大値 100)		
ベースライン	17.99±18.82 (168)	18.11±19.20 (168)
投与 4 週時	13.44±17.48 (166)	13.08±16.07 (164)
ベースラインからの変化量	-4.67±12.09 (166)	-4.91±11.93 (164)

平均値±標準偏差 (例数)

表 13 BUT に係る成績 (01 試験、FAS、評価眼)

	本剤群	プラセボ群
BUT (秒)		
ベースライン ^{a)}	2.16±1.10 (168)	2.03±1.06 (168)
投与 4 週時 ^{a)}	2.90±1.60 (166)	2.61±1.53 (164)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	0.75±1.32 (166)	0.57±1.23 (164)
BUT が 1 秒以上改善した被験者の割合 ^{b)}	35.1 (59/168)	31.5 (53/168)
BUT が 5 秒超となった被験者の割合 ^{b)}	7.7 (13/168)	4.2 (7/168)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)、a) OC、b) NRI

機構は、以下のように考える。

ドライアイ患者を対象とした 01 試験において、投与 4 週時における角膜フルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群との対比較の結果、主要評価項目に統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、ベースライン値が低かった“日常生活への影響 QOL スコア”を除く自覚症状及び BUT の各評価項目に関してもプラセボ群を上回る改善傾向が認められていたことを踏まえ、ドライアイに対する本剤の有効性は期待できると判断した。また、02 試験から、既承認ジクアスに比べ、本剤は、一定の利便性向上が示唆されているとの申請者の説明は理解できる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性及び製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

01 試験及びドライアイ患者を対象とした既承認ジクアスの臨床試験の併合集団における安全性の概略及び認められた主な有害事象は表 14 のとおりであり、本剤と既承認ジクアスの安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。また、既承認ジクアスの市販後安全性情報からは特段の安全性上

の懸念は示唆されていない（令和元年 7 月 9 日付け再審査報告書「ジクアス点眼液 3%」参照）ことを踏まえると、既承認ジクアスで実施されている安全対策と同様の安全対策を実施することにより、ドライアイ患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

表 14 本剤及び既承認ジクアスの臨床試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

試験名／併合集団	01 試験		プラセボ対照併合集団 ^{a)}		3 試験併合集団 ^{b)}
	本剤群	プラセボ群	既承認ジクアス群	プラセボ群	既承認ジクアス群
投与群	169	168	146	141	509
総曝露期間 (人・年)	13.4	13.2	16.5	16.1	254.1
安全性の概略					
全有害事象	23 (13.6) 179.8	16 (9.5) 128.7	64 (43.8) 750.6	47 (33.3) 558.5	283 (55.6) 277.1
重篤な有害事象	0	0	1 (0.7) 6.1	0	5 (1.0) 2.0
死亡	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (0.6) 7.6	6 (4.1) 84.7	2 (1.4) 31.0	16 (3.1) 13.8
副作用	12 (7.1) 89.9	1 (0.6) 7.6	26 (17.8) 254.2	22 (15.6) 248.2	114 (22.4) 74.0
主な有害事象 (本剤群又は既承認ジクアス群のいずれかで1%以上認められた事象)					
眼刺激	6 (3.6) 44.9	0	20 (13.7) 157.4	4 (2.8) 24.8	28 (5.5) 11.4
眼脂	3 (1.8) 22.5	0	5 (3.4) 30.3	3 (2.1) 18.6	38 (7.5) 18.1
結膜出血	2 (1.2) 15.0	0	1 (0.7) 6.1	0	16 (3.1) 6.3
上咽頭炎	1 (0.6) 7.5	2 (1.2) 15.1	10 (6.8) 60.5	11 (7.8) 68.3	110 (21.6) 57.1
頭痛	1 (0.6) 7.5	1 (0.6) 7.6	4 (2.7) 30.3	3 (2.1) 18.6	7 (1.4) 3.5
眼の異常感	1 (0.6) 7.5	0	3 (2.1) 18.2	3 (2.1) 18.6	3 (0.6) 1.6
眼そう痒症	1 (0.6) 7.5	0	2 (1.4) 12.1	3 (2.1) 24.8	26 (5.1) 11.0
眼痛	0	1 (0.6) 7.6	7 (4.8) 48.4	6 (4.3) 37.2	26 (5.1) 13.8
下痢	0	1 (0.6) 7.6	2 (1.4) 12.1	2 (1.4) 12.4	2 (0.4) 1.2
背部痛	0	1 (0.6) 7.6	2 (1.4) 12.1	0	1 (0.2) 0.4
結膜充血	0	0	4 (2.7) 30.3	4 (2.8) 37.2	44 (8.6) 22.0
眼充血	0	0	3 (2.1) 18.2	0	0
眼の異物感	0	0	2 (1.4) 12.1	3 (2.1) 18.6	31 (6.1) 12.6
咳嗽	0	0	2 (1.4) 12.1	3 (2.1) 18.6	5 (1.0) 2.0
節足動物刺傷	0	0	2 (1.4) 12.1	2 (1.4) 12.4	3 (0.6) 1.2
結膜浮腫	0	0	2 (1.4) 12.1	1 (0.7) 12.4	6 (1.2) 2.8
眼瞼腫脹	0	0	2 (1.4) 18.2	1 (0.7) 6.2	2 (0.4) 0.8
霧視	0	0	2 (1.4) 12.1	0	11 (2.2) 5.1
耳痛	0	0	2 (1.4) 12.1	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.7) 6.1	3 (2.1) 24.8	7 (1.4) 3.5
眼部不快感	0	0	1 (0.7) 6.1	1 (0.7) 6.2	16 (3.1) 6.7
角膜障害	0	0	1 (0.7) 6.1	0	8 (1.6) 3.5
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.7) 6.2	8 (1.6) 3.1
関節痛	0	0	0	1 (0.7) 6.2	8 (1.6) 3.5
流涙増加	0	0	0	0	10 (2.0) 4.7
眼瞼炎	0	0	0	0	6 (1.2) 2.4

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

a) 第Ⅱ相試験 (00890207 及び 00890404 試験)、b) 第Ⅲ相／長期投与試験 (00890602、00890405 及び 00890603 試験)

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の投与にあたっては、既承認ジクアスにおける既知の副作用の発現に留意するとともに、既承認ジクアスと同様の安全対策を実施する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は既承認ジクアスと同様の臨床的位置付けの薬剤になるものと想定され、本薬によるドライアイ治療に対して点眼回数に係る新たな治療選択肢を提供するものとする。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、01 試験で設定された用法・用量により本剤のドライアイ患者に対する有効性及び安全性が確認されており、本剤の用法・用量を、申請のとおり「通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目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考える。本剤は既承認製剤よりも 1 日の点眼回数が少なく、ドライアイに対す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する。

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、本品目を承認して差し支えないとする。

10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
角膜フルオレセイン 染色スコア	角膜の上部、中央部、下部の3エリア（下図参照）について、それぞれのエリアでのフルオレセインによる染色度を0点（障害なし）、1点（一部に障害あり）、2点（半分以上に障害あり）、3点（全体に障害あり）で評価し、合計したスコア。 
DEQS	目の症状と日常生活についての質問票で、以下に示す「目の症状」6項目、「日常生活への影響」9項目の過去1週間について、0（なかった）、1（あまり気にならなかった／あまり困らなかった）、2（やや気になった／やや困った）、3（気になった／困った）、4（非常に気になった／非常に困った）で回答し、次式により算出したスコア（0～100）。 $\text{DEQS} = (\text{回答値の合計}) / \text{回答数} \times 25$ なお、10項目以上有効な回答がある場合に算出する（カテゴリー「目の症状、日常生活への影響」別のスコア算出時を除く）。 【目の症状】 1) 目がゴロゴロする（異物感） 2) 目が乾く 3) 目が痛い 4) 目が疲れる 5) まぶたが重い 6) 目が赤くなる 【日常生活への影響】 7) 目を開けているのがつらい 8) 目を使っていると物がかすんで見える 9) 光をまぶしく感じる 10) 新聞、雑誌、本などを読んでいる時、目の症状が悪くなる 11) テレビを見ている時、パソコン・ケータイを使っている時に目の症状が悪くなる 12) 目の症状のため集中力が低下する 13) 目の症状のため仕事・家事・勉強に差し障りがある 14) 目の症状のため外出を控えがち 15) 目の症状のため気分が晴れない
BUT	涙液をフルオレセイン染色液で染色し、細隙灯顕微鏡により観察した、涙液層が破綻し角膜表面が露出するまでの時間（秒）
点眼遵守率	治験薬の点眼状況に関する質問票において、点眼遵守できたと回答した被験者の割合

以上

審査報告 (2)

令和4年5月17日

申請品目

〔販売名〕	ジクアス LX 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〕	令和3年8月30日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤のドライアイに対する有効性は示されていると考えるが、現在のドライアイの診断基準を踏まえると、ドライアイに対する有効性は自覚症状及び BUT に係る評価項目を中心に評価されることが望ましかった。また、本剤は、既承認ジクアスの適用対象となるドライアイ患者に対して、利便性向上が期待される医薬品になると思われる。

機構は、以下のように考える。

本剤の開発の時期及び経緯を考慮すると、臨床試験において自覚症状及び BUT を副次的な評価項目としたことに一定の理解は可能であり、両項目ともに概ね本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた点を踏まえ、本剤のドライアイに対する有効性は期待できると判断する。なお、現在のドライアイの診断基準では、自覚症状や BUT がドライアイの診断や治療に際し中心的な役割を担っていると考えられることから、本剤の臨床試験における自覚症状や BUT は、副次的に評価された臨床試験成績であること等を丁寧に説明することが重要である。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。

〔効能・効果〕

ドライアイ

[用法・用量]

通常、1回1滴、1日3回点眼する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BUT	Break up time	涙液層破壊時間
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
DEQS	Dry eye-related quality of life score questionnaire	ドライアイ QOL 質問票
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3D ガイドライン	—	「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 4 号)
MF	Drug master file	原薬等登録原簿
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	繰り返し測定法に関する混合効果モデル
NRI	Non responder imputation	ノンレスポnder補完法
OC	Observed case	実測値による解析
RH	Relative humidity	相対湿度
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
既承認ジクアス	—	ジクアス点眼液 3%
本剤	—	ジクアス LX 点眼液 3%
本薬	—	ジクアホソルナトリウム