

アバレプト懸濁性点眼液 0.3% 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、千寿製薬株式会社に戻すものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

千寿製薬株式会社

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

0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液（以下、本剤）は、Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1)¹⁾拮抗薬であるモツギバトレブを有効成分とし、1 mL 中にモツギバトレブを 3 mg 含有する製剤である。本剤は三叉神経節細胞、角膜上皮細胞、及び T 細胞の TRPV1 を阻害することでドライアイに伴う自覚症状及び他覚所見を改善すると考えられる。

日本でのドライアイの定義は、「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 2016 年に改められ、眼不快感・視機能異常などの自覚症状を有し、かつ涙液層破壊時間が 5 秒以下であることがドライアイの診断基準とされた³⁾。ドライアイに対する現行の治療は主に薬物療法が行われており、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、ジクアホソルナトリウム点眼液、及びレバミピド点眼液がドライアイ診療ガイドラインで推奨されているが⁴⁾、いずれも自覚症状に対しての改善が主たる効果ではない。自覚症状が十分に改善しない場合、患者自身の判断で治療・通院を断念する事例も報告されている⁵⁾。また、涙液層が正常化して角膜上皮障害が消失しているにもかかわらず、眼不快感等の自覚症状が残る事例も存在し、自覚症状と他覚所見の間にはしばしば乖離を認めることが知られている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。これは角膜知覚の異常と考えられ、角膜知覚の異常がドライアイの病態に及ぼす影響について研究が進められている⁴⁾が、ドライアイの自覚症状発現のメカニズムに直接作用する治療薬は上市されていない。したがって、眼不快感をはじめとするドライアイの自覚症状を改善するため、知覚異常に対する病態解析の進歩と、それをターゲットにした治療薬の開発が期待されている⁶⁾。

ドライアイの自覚症状を改善する治療薬の開発を目指し、標的分子として角膜知覚との関連が近年注目されている TRPV1 に着目した。TRPV1 は主に一次知覚神経に発現し、カプサイシン、酸、熱等の侵害刺激を受容するイオンチャネル型受容体であり¹⁾²⁾、「痛み」に関与する代表的なレセプターとして知られている⁴⁾。ドライアイの病態では、涙液浸透圧の上昇や Tumor necrosis factor- α 、プロスタグランジン、Nerve growth factor 等の涙液中炎症性物質の増加が知られており⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、それらは TRPV1 を活性化又は感作させ、知覚神経の閾値低下や炎症性物質の産生を誘導すると考えられている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。これまで TRPV1 拮抗薬は、さまざまな疼痛モデルで効果が認められたことから鎮痛剤として開発が進められてきたが、主な副作用として体温上昇が認められ、その多くは開発が中止されてきた¹⁸⁾¹⁹⁾。しかしながら、TRPV1 拮抗薬による体温上昇が薬物曝露量に依存すること²⁰⁾や内臓の TRPV1 が体温上昇のターゲットになっているという報告¹⁸⁾から、眼局所に限定した投与により TRPV1 拮抗薬の全身曝露量を抑えることで、体温上昇の問題を回避できると考えた。

1.5.2 開発の経緯

モツギバトレブは強力かつ選択的な TRPV1 拮抗薬として、持田製薬株式会社により創製された低分子化合物である。モツギバトレブを用いた非臨床試験では、ラットのドライアイモデルによる薬効薬理試験で、0.3%及び 1%モツギバトレブ懸濁性点眼液（検討用製剤）は乾燥刺激による瞬目回数の増加（自覚症状の指標）を有意に抑制した。また、0.3%モツギバトレブ懸濁液は、点状表層角膜症（SPK）スコア（他覚所見の指標）をムコスタ[®]点眼液 UD 2%と比較して早期から改善

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

することが示された。毒性試験では、モツギバトレブの投与による毒性変化は認められず、臨床試験を開始するにあたっての安全性上の懸念は認められなかった。これらの非臨床試験成績に基づき実施した臨床試験では、本剤を投与することによりドライアイの自覚症状を早期から改善する効果がみられ、また涙液層の安定性低下や角膜上皮障害を改善する傾向が示唆された。加えて、52週間の長期投与でもドライアイに対する有効性が持続し、留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく、本剤の良好な安全性が示された。

以上のことから、本剤はドライアイの自覚症状を早期に改善し、涙液層の安定性の低下及び角膜上皮障害に対しても改善が期待できる薬剤として、現在のドライアイの定義及び診断基準に対応した治療を提供することが可能である。更に、ドライアイの自覚症状と角膜知覚との関連が近年注目されている中、本剤は知覚に関与する TRPV1 を阻害する新規作用機序により、ドライアイを改善する世界初の治療剤として革新をもたらす薬剤となると考えた。そこで、「ドライアイ」を効能又は効果とし、「通常、1回1滴、1日4回点眼する」を用法及び用量として、本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2.1 開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	
品質	物理化学的性質、規格及び試験方法								
	安定性試験								
非臨床	薬理								
	薬物動態								
	毒性	単回投与毒性							
		反復投与毒性							
		遺伝毒性							
		がん原性							
		生殖発生毒性							
		局所刺激性 その他の毒性							
臨床	第I/II相								
	第III相								
	第III相比較								
	第III相長期投与								
	第III相経口投与(参考)								

1.5.2.2 規制当局からの助言

本剤の臨床開発について受けた規制当局からの助言は 2.5.1.5.2 に示した。米国で [] にあたり FDA との [] Meeting を実施し、FDA から助言を得て、臨床開発計画の立案の参考とした。以降の臨床開発に関して [] 回の治験相談で PMDA から助言を得て、臨床開発計画の立案の参考とした。

1.5.2.3 非臨床開発の経緯

モツギバトレブをドライアイの治療薬として開発するにあたり、以下の薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験を行った。

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1) 薬理試験 (2.4.2)

モツギバトレブの効力を裏付ける試験として、薬理活性、ドライアイモデルラットでの瞬目回数増加の抑制及び他覚所見改善作用、三叉神経節細胞に対する作用、角膜上皮細胞に対する作用、活性化T細胞に対する作用について評価を行った。また、副次的薬理試験として角膜知覚閾値に対する影響及び主要なイオンチャネル、受容体及びトランスポーターに対する影響について評価を行った。モツギバトレブの安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系、呼吸器系、体温、及び協調運動機能に対する影響について評価を行った。

2) 薬物動態試験 (2.4.3)

モツギバトレブの薬物動態を明らかにするため、薬理試験及び毒性試験で使用したラット及びイヌを用いて静脈内及び経口投与での *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験を行った。また、トキシコキネティクス (TK) として、ウサギ及びイヌにおける反復点眼投与時の薬物動態を評価した。*In vitro* 試験においては、薬理試験及び毒性試験で用いた各種動物生体試料及びヒト生体試料を用いて薬物動態試験を行った。

3) 毒性試験 (2.4.4)

モツギバトレブの非臨床における安全性を評価する目的で、マウス及びラットを用いた単回経口あるいは静脈内投与毒性試験、ウサギ及びイヌを用いた反復点眼投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験、細菌、哺乳類培養細胞及びラットを用いた遺伝毒性試験、Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、ウサギを用いた眼局所刺激性試験、マウスを用いた皮膚感作性試験、モルモットを用いた皮膚光感作性試験及び哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験を行った。また、反復経口投与毒性試験でみられたビリルビンの高値の原因究明のため、ビリルビン測定法への干渉作用の検討を行った。原薬中の不純物はモツギバトレブの反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験で評価した。

なお、主要な試験は GLP を遵守して行った。

1.5.2.4 臨床開発の経緯

本剤の臨床データパッケージ (評価資料) は、ドライアイ患者を対象とした 4 試験 (1-01 試験、2-01 試験、3-02 試験、3-01 試験) で構成した。(表 1.5-1)

米国で実施した第 I/II 相試験 (1-01 試験) では、ドライアイ患者を対象として、Part A では 0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレブ懸濁性点眼液 (初期製剤) を単回投与、Part B では 0.3%又は 1%モツギバトレブ懸濁性点眼液 (初期製剤) を 1 日 4 回、4 週間反復投与し、モツギバトレブ懸濁性点眼液の安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性を、プラセボを対照に比較検討した。Part A (単回投与) では非日本人、Part B (反復投与) では日本人及び非日本人を対象とした。

第 II 相試験 (2-01 試験)、第 III 相比較試験 (3-02 試験)、及び第 III 相長期投与試験 (3-01 試験) は日本で実施した。第 II 相試験 (2-01 試験) では、ドライアイ患者を対象として、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレブ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、4 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照に比較検討した。第 III 相比較試験 (3-02 試験) では、ドライアイ患者を対象として、0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照に比較検討した。第 III 相長期投与試験 (3-01 試験) では、ドライアイ患者を対象として、0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

また、参考資料として、健康成人を対象にモツギバトレプを単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学プロファイルを検討した第I相試験を採択した（表 1.5-2）。

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-1 臨床試験一覧（評価資料）

試験区分 (試験番号) 資料番号	実施 国	試験の種類	対象	被験者数 *1	投与群	用法	投与期間	個々の試験結果の 要約
第 I/II 相試験 (1-01 試験) 5.3.3.2-1	米国	単施設 ランダム化 プラセボ対照 用量漸増 二重遮蔽 並行群間比較	ドライアイ 患者	89 名	Part A (単回投与) : 29 名 ・ 0.03%モツギバトレブ群 6 名 ・ 0.1%モツギバトレブ群 6 名 ・ 0.3%モツギバトレブ群 5 名 ・ 1%モツギバトレブ群 4 名 ・ プラセボ群 8 名 Part B (反復投与) : 60 名 ・ 0.3%モツギバトレブ群 20 名 ・ 1%モツギバトレブ群 20 名 ・ プラセボ群 20 名	[Part A] 両眼に 1 回 1 滴 単回投与 [Part B] 両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	[Part A] 観察期 : 2 週間 治療期 : 単回投与 [Part B] 観察期 : 2 週間 治療期 : 4 週間	2.5.3.3.1 (薬物動態) 2.5.4.2.1 (有効性) 2.5.5.2.1 1) (安全性)
第 II 相試験 (2-01 試験) 5.3.5.1-1	日本	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	ドライアイ 患者	344 名	・ 0.1%モツギバトレブ群 87 名 ・ 0.3%モツギバトレブ群 87 名 ・ 1%モツギバトレブ群 85 名 ・ プラセボ群 85 名	両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	観察期 : 2 週間 治療期 : 4 週間	2.5.3.3.2 (薬物動態) 2.5.4.2.2 (有効性) 2.5.5.2.1 2) (安全性)
第 III 相比較試験 (3-02 試験) 5.3.5.1-2	日本	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	ドライアイ 患者	536 名	・ 0.3%モツギバトレブ群 269 名 ・ プラセボ群 267 名	両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	観察期 : 2 週間 治療期 : 8 週間	2.5.4.2.3 (有効性) 2.5.5.2.1 3) (安全性)
第 III 相長期投与試験 (3-01 試験) 5.3.5.2-1	日本	多施設共同 非対照 非遮蔽 長期投与	ドライアイ 患者	162 名	・ 単剤投与 : 105 名 ・ ドライアイ治療剤又は角結膜上皮 障害治療剤の併用投与 : 57 名	両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	52 週間	2.5.4.2.4 (有効性) 2.5.5.2.1 4) (安全性)

*1 安全性解析対象集団 (SS) の被験者数を記載した。

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-2 臨床試験一覧（参考資料）

試験区分 (試験番号) 資料番号	実施国	試験の種類	対象	被験者数 *2	投与群	用法	投与期間	個々の試験結果の要約
第 I 相経口投与試験 (3260A1-1000-EU) 5.3.3.1-1	英国	[Part A] 単施設 ランダム化 二重遮蔽 治験依頼者非遮蔽 プラセボ対照 用量漸増 群逐次デザイン [Part B] 単施設 非ランダム化 クロスオーバー	健康成人	[Part A] 40 名 [Part B] 8 名	[Part A] ・ 2.5 mg、7.5 mg、15 mg、30 mg、及 び 60 mg モツギバトレブ群各 6 名 ・ プラセボ群 10 名 [Part B] ・ 7.5 mg モツギバトレブ群 8 名	[Part A] プラセボ又はモツギ バトレブを 1 回 2.5 mg、7.5 mg、 15 mg、30 mg、又は 60 mg の用量で単回 経口投与 [Part B] 空腹時及び高脂肪食 摂取後 5 分以内にモ ツギバトレブを 1 回 7.5 mg の用量で単回 経口投与	[Part A] 単回投与 [Part B] 空腹時及 び食後に それぞれ 単回投与	2.7.6.5

*2 安全性解析対象集団（SS）の被験者数を記載した。

1.5.3 効能又は効果、用法及び用量（案）

【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4回点眼する。

1.5.4 参考文献

- 1)Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol.* 2004;61:3-12.
- 2)Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997;389:816-24.
- 3)ドライアイ研究会、ドライアイの定義および診断基準委員会. 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂（2016年版）. *あたらしい眼科.* 2017;34:309-13.
- 4)ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会. ドライアイ診療ガイドライン. *日眼会誌.* 2019;123:489-592.
- 5)Uchino M, Yokoi N, Kawashima M, Ryutaro Y, Uchino Y, Tsubota K. Treatment trends in dry eye disease and factors associated with ophthalmic follow-up discontinuation in Japan. *J Clin Med.* 2019;8:1120.
- 6)益岡尚由、石橋隆治. ドライアイにおける眼痛ならびに眼不快感の発生メカニズム. *あたらしい眼科.* 2019;36:719-24.
- 7)草田夏樹、加藤弘明、横井則彦. 角膜センシングとドライアイ. *京府医大誌.* 2020;129:699-708.
- 8)Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15:276-83.
- 9)Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7725-30.
- 10)Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. *Ophthalmology.* 2012;119:2211-19.
- 11)Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:981-6.
- 12)Liedtke W. Role of TRPV ion channels in sensory transduction of osmotic stimuli in mammals. *Exp Physiol.* 2007;92:507-12.
- 13)Rozas P, Lazcano P, Piña R, Cho A, Terse A, Pertusa M, et al. Targeted overexpression of tumor necrosis factor- α increases cyclin-dependent kinase 5 activity and TRPV1-dependent Ca^{2+} influx in trigeminal neurons. *Pain.* 2016;157:1346-62.
- 14)Schnitzler K, Shutov LP, Van Kanegan MJ, Merrill MA, Nichols B, McKnight GS, et al. Protein kinase A anchoring via AKAP150 is essential for TRPV1 modulation by forskolin and prostaglandin E_2 in mouse sensory neurons. *J Neurosci.* 2008;28:4904-17.
- 15)Eskander MA, Ruparel S, Green DP, Chen PB, Por ED, Jeske NA, et al. Persistent Nociception Triggered by Nerve Growth Factor (NGF) Is Mediated by TRPV1 and Oxidative Mechanisms. *J Neurosci.* 2015;35:8593-603.
- 16)Pan Z, Wang Z, Yang H, Zhang F, Reinach PS. TRPV1 Activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:485-93.
- 17)Masuoka T, Yamashita Y, Nakano K, Takechi K, Niimura T, Tawa M, et al. Chronic tear deficiency sensitizes transient receptor potential vanilloid 1-mediated responses in corneal sensory nerves. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:598678.
- 18)Ayoub SS, Hunter JC, Simmons DL. Answering the burning question of how transient receptor potential vanilloid-1 channel antagonists cause unwanted hyperthermia. *Pharmacol Rev.* 2009;61:225-7.

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

- 19) 中川貴之. 痛みの受容機構と新規鎮痛薬創製の可能性. 生化学. 2013;85:561-5.
- 20) Othman AA, Nothaft W, Awni WM, Dutta S. Effects of the TRPV1 antagonist ABT-102 on body temperature in healthy volunteers: pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of three phase 1 trials. Br J Clin Pharmacol. 2013;75:1029-40.

1.6 外国における使用状況

1.6.1 外国における承認及び販売状況

本製造販売承認申請時点で、本剤はいずれの国でも承認及び販売されていないが、■■■、■■■、■■■、■■■■■等に対して開発及び開発検討中である。

1.7 同種同効薬一覧

1.7 同種同効薬一覧

本剤及び同種同効薬の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効薬一覧

販売名	アバレプト懸濁性点眼液 0.3%	ジクアス®LX 点眼液 3%	ムコスタ® 点眼液 UD2%	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®点眼液 0.3%、ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3%
一般名	モツギバトレブ	ジクアホソル ナトリウム	レバミピド	ジクアホソル ナトリウム	精製ヒアルロン酸 ナトリウム
会社名	千寿製薬 株式会社	参天製薬 株式会社	大塚製薬 株式会社	参天製薬 株式会社	参天製薬 株式会社
効能・効果	ドライアイ	ドライアイ	ドライアイ 効能・効果に関連する注意 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。	ドライアイ 効能・効果に関連する注意 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着等による外因性疾患
添付文書の作成・改訂年月日	2025年1月作成	2022年6月作成（第1版）	2023年3月改訂（第1版）	2022年9月改訂（第1版）	2022年7月改訂（第1版）

貯 法：室温保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号

871319

承認番号 30400AMX00210

販売開始 2022年11月

ドライアイ治療剤 (水分分泌促進/ムチン分泌・産生促進/涙液中脂質増加点眼剤)

ジクアホソルナトリウム点眼液

処方箋医薬品^{注)}

ジクアス[®]LX点眼液3%

DIQUAS[®]LX ophthalmic solution

Santen

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジクアスLX点眼液3%
有効成分	1mL中 ジクアホソルナトリウム 30mg
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ポビドン、硝酸銀、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ジクアスLX点眼液3%
pH	7.0～7.7
浸透圧比	1.0～1.1
性状	無色～淡黄色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能・効果

ドライアイ

6. 用法・用量

通常、1回1滴、1日3回点眼する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
眼	眼刺激、眼脂	眼の異常感(乾燥感、違和感、ねばつき感)、眼のそう痒感、結膜充血	眼痛、眼の異物感、眼部不快感、眼瞼炎、結膜下出血、霧視、羞明、流涙増加、結膜炎、糸状角膜炎・表層角膜炎・角膜びらん等の角膜上皮障害
その他		疼痛	頭痛、好酸球増加、ALT(GPT)上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性の両眼に0.3%、1%、3%、5%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)を1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^{注)}したときの血漿中未変化体及び代謝物濃度を測定した結果、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値(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^{1),2)}。

注)本剤は1日3回点眼製剤であり、承認されている濃度は3%である。

16.3 分布

白色ウサギの両眼に3%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)及び本剤(1日3回点眼製剤)を単回点眼したとき、角膜、結膜及び涙液中ジクアホソル濃度はいずれも点眼後15分(角膜及び結膜)又は1分(涙液)に最高濃度を示した後、時間経過とともに減少した。角膜、結膜及び涙液中ジクアホソル濃度は両製剤で同程度であった³⁾。

16.4 代謝

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^{4),5)}(*in vitro*)。

ジクアホソルナトリウムはecto alkaline phosphodiesterase Iにより、UTP及びUMPに加水分解されると考えられた⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

ドライアイ患者337例(有効性解析対象336例)を対象とした無作為化二重遮蔽比較試験において、観察期にプラセボ点眼液を1日3回、2週間点眼後、本剤又はプラセボ点眼液を1回1滴、

1日3回、4週間点眼した結果、本剤(168例)ではプラセボ点眼液(168例)と比較して、角膜フルオレセイン染色スコア*の有意な低下が認められ、本剤のプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。

副作用は本剤群169例中12例(7.1%)に認められ、主な副作用は眼刺激3.6%(6/169例)、眼脂1.8%(3/169例)であった⁷⁾。

フルオレセイン染色スコア*の比較(FAS)

	本剤 (168例)	プラセボ点眼液 (168例)
変化量(投与後4週) (平均値±標準偏差) (例数)	-1.35±1.26 (166)	-0.80±1.25 (164)
変化量** (投与後4週) [95%信頼区間]	-1.32 [-1.49, -1.15]	-0.81 [-0.98, -0.64]
プラセボ点眼液との差 [95%信頼区間] p値***	-0.51[-0.75~-0.27] <0.0001	

* 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。

** 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The mixed-effects model for repeated measures(経時測定データに対する混合効果モデル)、最小二乗平均値

*** 有意水準両側5%

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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促進作用を示す。また、角膜上皮の膜結合型ムチンの発現・産生促進作用も有する。さらに、涙液中脂質を増加させる^{8)~13)}。

18.2 ムチンを含む涙液分泌促進作用

- ・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^{11),14),15)}。
- ・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^{16),17)}。

18.3 角膜上皮細胞のムチン産生促進作用

ジクアホソルナトリウムは、角膜上皮細胞のムチンの遺伝子発現及びタンパク質産生を促進した(*in vitro*)^{12),18)}。

18.4 涙液中脂質増加作用

本剤の単回点眼により、正常ウサギの涙液中脂質は増加した¹³⁾。

18.5 角膜上皮障害改善作用

ラットドライアイモデルに本剤を4週間反復点眼した結果、角膜上皮障害は点眼回数依存的に改善し、1日3回点眼以上で最大効果を示し、その効果は3%ジクアホソルナトリウム点眼液(1日6回点眼製剤)の1日6回点眼と同程度であった¹⁹⁾。

19. 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)tetraphosphate

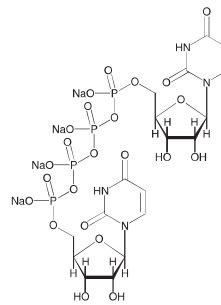
分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

分子量：878.23

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は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。

構造式：



22. 包装

プラスチック点眼容器：5mL×10本、5mL×50本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第I相単回・1日頻回点眼試験(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.7.6.1) [62135]
- 2) 社内資料：第I相連続点眼試験(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.7.6.2) [62136]
- 3) 社内資料：ウサギ単回点眼時の涙液、角膜及び結膜中ジクアホソル濃度 [66613]
- 4) 社内資料：In vitroにおける代謝(血漿におけるin vitro代謝物)(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.6.4.5) [62176]
- 5) 社内資料：In vitroにおける代謝(ヒト肝ミクロソームにおけるin vitro代謝物)(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.6.4.5) [62177]
- 6) Picher, M. et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000; 23: 255-261. [66614]
- 7) 社内資料：3%DE-089C点眼液のドライアイを対象としたプラセボ対照多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験—第III相、検証的試験— [66615]
- 8) Cowlen, M. S. et al. : Exp. Eye Res. 2003; 77: 77-84 [61701]
- 9) Pendergast, W. et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001; 11: 157-160 [61691]
- 10) 七條優子他：あたらしい眼科 2011; 28: 543-548 [62642]
- 11) 七條優子他：あたらしい眼科 2011; 28: 1029-1033 [62766]
- 12) 阪元明日香他：別冊Bio Clinica 2015; 4: 114-117 [64790]
- 13) 社内資料：涙液中脂質に対する作用 [66616]
- 14) 社内資料：正常動物に対する作用(涙液分泌促進作用)(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.6.2.2) [62202]
- 15) Fujihara, T. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2002; 18: 363-370 [61630]
- 16) 社内資料：ドライアイモデル動物に対する作用(涙液分泌促進作用)(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.6.2.2) [62203]
- 17) 社内資料：ドライアイモデル動物に対する作用(ムチン分泌促進作用)(2010年4月16日承認、ジクアス点眼液3%CTD2.6.2.2) [62204]
- 18) 七條優子他：あたらしい眼科 2011; 28: 425-429 [62609]
- 19) 社内資料：角膜上皮障害改善作用 [66617]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

貯法：室温保存

点眼口を上向きにして保管すること。

有効期間：36箇月

ドライアイ治療剤(ムチン産生促進剤)

レバミピド懸濁点眼液

ムコスタ®点眼液UD2%

Mucosta® ophthalmic suspension UD2%

AD94X2B09

承認番号	22300AMX01213
販売開始	2012年1月

2. 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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	有効成分	添加剤
ムコスタ点眼液UD2%	1mL中 レバミピド20mg	ポリビニルアルコール(部分けん化物)、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム[等張化剤]、塩化カリウム[等張化剤]、塩酸[pH調整剤]、水酸化ナトリウム[pH調整剤]、精製水

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比	性状
ムコスタ点眼液UD2%	5.5~6.5	0.9~1.1 (生理食塩液に対する比)	白色の無菌水性懸濁点眼剤

4. 効能又は効果

ドライアイ

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

8.2 涙道閉塞、涙嚢炎があらわれることがあるので、眼科検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット：経口)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 涙道閉塞(0.1~5%未満)、涙嚢炎(頻度不明)**

涙道閉塞、涙嚢炎が認められた症例では涙道内に白色物質が認められることがある。[8.2、14.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満
過敏症		発疹、蕁麻疹
眼		眼脂、眼の充血、眼痛、異物感、刺激感、霧視、不快感、流涙増加、そう痒、眼瞼炎、眼瞼浮腫、結膜炎、乾燥感、角膜障害、角膜炎、潰瘍性角膜炎、視神経乳頭出血、視力障害、視力低下、複視
消化器	苦味	胃部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、舌炎、舌変色
その他		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、コレステロール上昇、LDH上昇、白血球減少、カリウム上昇、BUN上昇、尿糖陽性、気管支炎、副鼻腔炎、鼻炎、歯肉腫瘍、浮動性めまい、頭痛

14. 適用上の注意**14.1 薬剤投与時の注意**

点眼用により使用すること。

14.2 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- 本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじくこと。
- 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫した後、開眼すること。
- 眼周囲等に流出した液は拭きとること。
- 二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。
- 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上間隔をあけてから点眼すること。
- 本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、点眼口を下向きにして保管しないこと。
- 眼表面、涙道等に本剤の成分が凝集することがあるので、目や鼻の奥に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。[11.1.1 参照]
- 本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

16. 薬物動態**16.1 血中濃度****16.1.1 単回点眼**健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1滴単回点眼した時の血漿中薬物動態パラメータを示す(表16-1)¹⁾。

表16-1 単回点眼後の血漿中薬物動態パラメータ

t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
6例	6例	4例	6例
1.50 (1.0~4.0)	0.79±0.48	11.34±4.76	5.55±2.39

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

16.1.2 反復点眼

健康成人6例に2%レバミピド点眼液を両眼に1回1滴、1日4回、14日間反復点眼した時、1日目の1日4回点眼後の最高血漿中濃度は約2.2ng/mL、14日間反復点眼後の最高血漿中濃度は約1.7ng/mLであった。14日間反復点眼後で血漿中レバミピド濃度の上昇は認められなかった²⁾。

16.3 分布

ウサギに1%¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼した時、眼組織内の標識化合物は点眼15分後には角膜、結膜及び瞬膜に高濃度に検出された³⁾。

16.4 代謝

レバミピドの代謝物である8位水酸化体は、ヒト肝代謝酵素CYP3A4により生成した⁴⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1滴単回点眼した時のレバミピドの尿中排泄率は、3.95%であった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

ドライアイ患者を対象に、プラセボ点眼液を対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤又はプラセボ点眼液を1回1滴、1日4回、4週間点眼した。本剤(シェーグレン症候群患者14例を含む102例)は、プラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者17例を含む103例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア^{注)}及び結膜におけるリサミングリーン染色スコア^{注)}を有意に低下させた(表17-1)⁵⁾。

表17-1 国内後期第Ⅱ相試験の成績

	プラセボ	本剤
フルオレセイン角膜染色	-1.8±0.2(103)	-3.7±0.2(102)
	-1.9(-2.51~-1.31)***	
リサミングリーン結膜染色	-1.9±0.3(103)	-4.5±0.3(102)
	-2.6(-3.42~-1.80)***	

上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)
下段は群間差(95%信頼区間)、***: p<0.001(Dunnett検定)

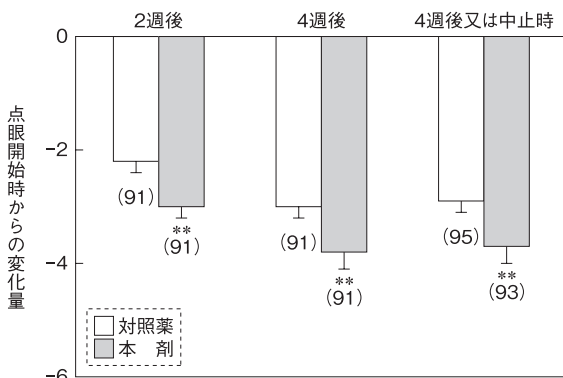
副作用発現頻度は、本剤で102例中19例(18.6%)であった。副作用は、味覚異常16例(15.7%)、眼刺激2例(2.0%)、霧視、眼そう痒症、気管支炎、尿中ブドウ糖陽性及び白血球数減少が各1例(1.0%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

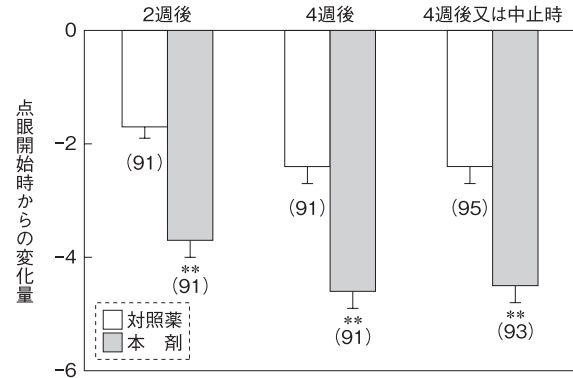
ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤(1回1滴、1日4回)又は対照薬(1回1滴、1日6回)を4週間点眼した。本剤(シェーグレン症候群患者17例を含む93例)と対照薬(シェーグレン症候群患者17例を含む95例)の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^{注)}で非劣性(群間差の95%信頼区間の上限-0.24は、非劣性マージン0.4を下回った)を示し(表17-2、図17-1)、結膜におけるリサミングリーン染色スコア^{注)}で優越性を示した(図17-2)⁶⁾。

表17-2 フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析

	対照薬	本剤
4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)	-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
群間差(95%信頼区間)	-0.9(-1.47~-0.24)	



平均値±標準誤差(例数)、** : p<0.01(t検定)
図17-1 フルオレセイン角膜染色スコアの変化量



平均値±標準誤差(例数)、** : p<0.01(t検定)
図17-2 リサミングリーン結膜染色スコアの変化量

副作用発現頻度は、本剤で93例中15例(16.1%)であった。副作用は、味覚異常9例(9.7%)、視力障害及び白血球数減少が各2例(2.2%)、霧視、眼そう痒症、腹部不快感、口渇及びアスパラギン酸トランスフェラーゼ増加が各1例(1.1%)であった。

17.1.3 国内長期投与試験

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者26例、ステイーブンス・ジョンソン症候群患者5例を含む154例)を対象にした長期投与試験において、本剤を1回1滴、1日4回、52週間点眼した。角膜におけるフルオレセイン染色スコア^{注)}及び結膜におけるリサミングリーン染色スコア^{注)}は、点眼開始2週後より低下を示し、その効果は52週後まで維持された⁷⁾。副作用発現頻度は、154例中36例(23.4%)であった。主な副作用は、味覚異常21例(13.6%)、霧視5例(3.2%)、眼刺激4例(2.6%)及び血中尿素増加2例(1.3%)であった。

注)臨床試験でのスコアリング方法

- ・フルオレセイン角膜染色：
角膜を上側、中央、下側、鼻側及び耳側に5分画し、それぞれ0点から3点で角膜障害の程度をスコア化し、合計15点満点として評価した。
- ・リサミングリーン結膜染色：
結膜を耳側、上耳側、下耳側、鼻側、上鼻側及び下鼻側に6分画し、それぞれ0点から3点で結膜障害の程度をスコア化し、合計18点満点として評価した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レバミピドは、角膜上皮細胞のムチン遺伝子発現を亢進し、ムチン産生を促進させる^{8,9)}。また、角膜上皮細胞の増殖を促進し、結膜ゴブレット細胞数を増加させる^{10,11)}。

18.2 結膜ムチン産生促進作用

レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、用量依存的に結膜組織ムチン量は増加した^{12,13)}。

18.3 角膜ムチン産生促進作用

1%レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜組織ムチン量は増加した^{13,14)}。

18.4 角結膜上皮障害改善作用

1%レバミピド点眼液を眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜及び結膜上皮障害は改善した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レバミピド〔Rebamipide (JAN)〕

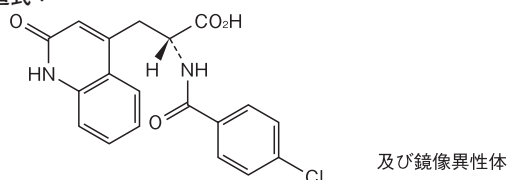
化学名：(2R)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid

分子式：C₁₉H₁₅ClN₂O₄

分子量：370.79

性状：白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：約291℃(分解)

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器：0.35mL×112本(28本×4)

23. 主要文献


- 1) 東 純一：社内資料(単回点眼試験). 2004.(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) 東 純一：社内資料(反復点眼試験). 2005.(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 笹辺裕行：社内資料(眼組織への分布試験). 2000.(2011年9月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 4) Koyama, N. et al. : Xenobiotica. 2002 ; 32(7) : 573-586.
- 5) 佐渡一成：社内資料(後期第Ⅱ相試験). 2008.(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.6)
- 6) 川北哲也：社内資料(第Ⅲ相試験). 2010.(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 7) 佐渡一成：社内資料(52週間長期投与試験). 2010.(2011年9月26日承認、CTD2.7.6.12)
- 8) 浦島博樹：社内資料(ムチン遺伝子発現作用). 2005.(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 9) 浦島博樹：社内資料(ムチン増加作用). 2005.(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 竹治康広：社内資料(角膜上皮細胞増殖作用). 2000.(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) 竹治康広：社内資料(結膜ゴブレット細胞数増加作用). 1998.(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 竹治康広：社内資料(ウサギ眼結膜ムチン増加作用). 1998.(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 13) Urashima, H. et al. : Cornea. 2004 ; 23(6) : 613-619.
- 14) 浦島博樹：社内資料(ウサギ眼角膜ムチン増加作用). 2001.(2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号

871319

承認番号 22200AMX00300

販売開始 2010年12月

ドライアイ治療剤 (ムチン/水分分泌促進点眼剤)

ジクアホソルナトリウム点眼液

処方箋医薬品^{注)}

ジクアス[®]点眼液3%

DIQUAS[®] ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジクアス点眼液3%
有効成分	1mL中 ジクアホソルナトリウム 30mg
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クロルヘキシジングルコン酸塩液、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ジクアス点眼液3%
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

4. 効能・効果

ドライアイ

5. 効能・効果に関連する注意

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。

6. 用法・用量

通常、1回1滴、1日6回点眼する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激	眼脂、結膜充血、眼痛、眼のそう痒感、眼の異物感、眼部不快感、眼瞼炎	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、結膜炎	糸状角膜炎・表層角膜炎・角膜びらん等の角膜上皮障害
その他			頭痛、好酸球増加、ALT上昇	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性の両眼に0.3%、1%、3%、5%ジクアホソルナトリウム点眼液^{注)}を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値(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^{1),2)}。
注)本剤が承認されている濃度は3%である。

16.3 分布

白色ウサギの両眼に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濃度で検出され、結膜及び角膜では点眼後5分に最高濃度を示し、点眼後24時間には最高濃度の4~30%となった³⁾。

16.4 代謝

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^{4),5)}(*in vitro*)。

ジクアホソルナトリウムはecto alkaline phosphodiesterase Iにより、UTP及びUMPに加水分解されると考えられた⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

ドライアイ患者287例(有効性解析対象286例)を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、観察期にプラセボ点眼液を2週間1日6回点眼後、本剤又は0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1日6回、4週間点眼した結果、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、角膜及び結膜ローズベンガル染色スコア*を有意に低下させた。

副作用は本剤群144例中22例(15.3%)に認められ、主な副作用は眼刺激6.3%(9/144例)、眼脂2.8%(4/144例)及び眼の異物感2.8%(4/144例)であった⁷⁾。

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)

*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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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促進作用を示す。また、角膜上皮の膜結合型ムチンの発現・産生促進作用も有する^{8)~12)}。

18.2 ムチンを含む涙液分泌促進作用

- ・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^{11), 13), 14)}。
- ・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^{15), 16)}。

18.3 角膜上皮細胞のムチン産生促進作用

ジクアホソルナトリウムは、角膜上皮細胞のムチンの遺伝子発現及びタンパク質産生を促進した(*in vitro*)^{12), 17)}。

18.4 角膜上皮障害改善作用

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溶液を1日6回、4週間反復点眼した結果、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%ジクアホソルナトリウム溶液を2週間反復点眼した結果、1日6回以上の点眼回数で最大改善効果を示した^{18), 19)}。

19. 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)tetraphosphate

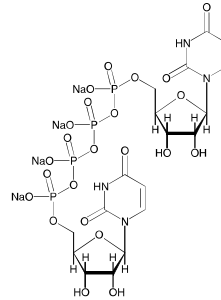
分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

分子量：878.23

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は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。

構造式：



22. 包装

プラスチック点眼容器5mL×10本、5mL×50本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第I相単回・1日頻回点眼試験(2010年4月16日承認、CTD2.7.6.1) [62135]
- 2) 社内資料：第I相連続点眼試験(2010年4月16日承認、CTD2.7.6.2) [62136]
- 3) 社内資料：ウサギ単回点眼時の眼内動態(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4) [62137]
- 4) 社内資料：*In vitro*における代謝(血漿における*in vitro*代謝物)(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.5) [62176]
- 5) 社内資料：*In vitro*における代謝(ヒト肝ミクロソームにおける*in vitro*代謝物)(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.5) [62177]
- 6) Picher, M. et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000 ; 23 : 255-261 [66614]
- 7) Takamura, E. et al. : Br. J. Ophthalmol. 2012 ; 96 : 1310-1315 [62181]
- 8) Cowlen, MS. et al. : Exp. Eye Res. 2003 ; 77 : 77-84 [61701]
- 9) Pendergast, W. et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001 ; 11 : 157-160 [61691]
- 10) 七條優子他：あたらしい眼科 2011 ; 28 : 543-548 [62642]
- 11) 七條優子他：あたらしい眼科 2011 ; 28 : 1029-1033 [62766]
- 12) 阪元明日香他：別冊 BIO Clinica 2015 ; 4 : 114-117 [64790]
- 13) 社内資料：正常動物に対する作用(涙液分泌促進作用)(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2) [62202]
- 14) Fujihara, T. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2002 ; 18 : 363-370 [61630]
- 15) 社内資料：ドライアイモデル動物に対する作用(涙液分泌促進作用)(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2) [62203]
- 16) 社内資料：ドライアイモデル動物に対する作用(ムチン分泌促進作用)(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2) [62204]
- 17) 七條優子他：あたらしい眼科 2011 ; 28 : 425-429 [62609]

- 18)社内資料：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－用量反応試験－ [62205]
- 19)社内資料：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－点眼回数検討－ [62206]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

貯 法：室温保存
有効期間：3年

	ヒアレイン点眼液0.1%	ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
承認番号	21800AMX10517	22200AMX00735	21800AMX10518	21800AMX10519
販売開始	1995年6月	2010年11月	1995年6月	

角結膜上皮障害治療用点眼剤

日本薬局方 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®点眼液0.3% **ヒアレイン®ミニ点眼液0.3%**

Hyalein® ophthalmic solution

Hyalein® Mini ophthalmic solution

Santen

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒアレイン点眼液0.1%	ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
有効成分	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 1mg	1mL中 精製ヒアルロン酸ナトリウム 3mg
添加剤	塩化ナトリウム、プロピレングリコール、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、クロルヘキシジングルコン酸塩液、pH調節剤		塩化ナトリウム、塩化カリウム、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、pH調節剤	

3.2 製剤の性状

販売名	ヒアレイン点眼液0.1%	ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
pH	6.0~7.0			
浸透圧比	0.9~1.1			
性状	無色澄明、粘稠性のある無菌水性点眼剤			

4. 効能・効果

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

6. 用法・用量

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診断又は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断又は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%~5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼のそう痒感	眼刺激、眼脂、結膜充血、眼の異物感、眼瞼炎、結膜炎	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、眼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

〈製剤共通〉

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

〈ミニ点眼液〉

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性(6例)の片眼に1日目0.1%、2日目0.5%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液^{注)}を1回1滴、1日5回点眼し、3日目より0.5%点眼液を1日13回^{注)}7日間点眼した。点眼開始前、3日目、9日目(最終日)及びその翌日の血清中ヒアルロン酸濃度を測定したとき、全ての被験者における全測定時点で点眼前と同様に定量下限(10 μ g/mL)未満であった¹⁾。

注)本剤が承認されている濃度は0.1%及び0.3%であり、用法用量は1日5~6回点眼で、症状により適宜増減である。

16.3 分布

白色ウサギの正常角膜上に0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液50 μ Lを1回点眼したとき、外眼部組織(眼球結膜、

外眼筋、強膜)に高い濃度で検出され、特に眼球結膜では8時間後まで検出された。角膜では30分後にわずかに検出されただけであった。

一方、上皮剥離したウサギ角膜上に0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を同様に点眼したとき、正常角膜に比し、点眼1時間後において角膜及び房水に高い濃度で検出された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験①

ドライアイ等に伴う角結膜上皮障害患者115例を対象に、人工涙液を少なくとも1週間点眼後、本剤0.1%又はグルタチオン点眼液を1日5回、両眼に4週間点眼した結果、本剤0.1%群の改善率は71.4%(40/56例)であり、グルタチオン点眼液群の31.5%(17/54例)と比較し、有意な改善が認められた。副作用は本剤群の55例中1例(1.8%)に認められ、しみる1例のみであった³⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験②

ドライアイ(シェーグレン症候群を含む)に伴う中等度以上の角結膜上皮障害患者104例208眼を対象に、人工涙液を2週間1日6回点眼後、本剤ミニ0.1%及び基剤をそれぞれ片眼に1日6回、4週間点眼した結果、本剤ミニ0.1%群の改善率は51.6%(47/91眼)であり、基剤群の41.8%(38/91眼)と比較し、有意な改善が認められた。

副作用は2例に認められ、結膜浮腫及びアレルギー性結膜炎が各1例であった⁴⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験③

コンタクトレンズ装用に伴う角結膜上皮障害患者51例を対象に、原則コンタクトレンズを装用したまま、本剤ミニ0.1%又は基剤を1日6回、両眼に2週間点眼した結果、本剤ミニ0.1%群の改善率は50.0%(12/24例)であり、基剤群の30.4%(7/23例)と比較し、有意な改善が認められた。

副作用は認められなかった⁵⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験④

難治性又は重症の角結膜上皮障害患者35例を対象に、本剤ミニ0.3%を1日6回、4週間点眼した結果、改善率は76.7%(23/30例)であった。

副作用は35例中1例(2.9%)に認められ、かゆみ1例のみであった⁶⁾。

17.1.5 国内臨床試験

難治性の角結膜上皮障害患者46例を対象に、本剤0.3%又は本剤ミニ0.3%を1日6回、4週間点眼した結果、改善率は本剤0.3%群69.2%(18/26例)、本剤ミニ0.3%群75.0%(15/20例)であった。

副作用は、本剤ミニ0.3%群において20例中1例(5.0%)にかゆみが認められた。本剤0.3%群において副作用は認められなかった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒアルロン酸ナトリウムはフィブロネクチンと結合し、その作用を介して上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる^{8),9)}。また、その分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す¹⁰⁾。

18.2 角膜創傷治癒促進作用

外科的に角膜上皮下の基底膜まで剥離したウサギ角膜上皮剥離モデルに対し、0.1~0.5%ヒアルロン酸ナトリウムを点眼したとき、剥離24時間後より基剤点眼群と比較し有意な創傷面積の減少が認められた¹¹⁾。

18.3 角膜上皮伸展促進作用

ウサギ摘出角膜片の培養系において、ヒアルロン酸ナトリウムは対照群(培養液のみ)と比較して有意に角膜上皮細胞層の伸展を促進した¹²⁾ (*in vitro*)。

18.4 保水作用

0.1%~1.0%ヒアルロン酸ナトリウム溶液を寒天平板に滴下したとき、水分蒸発による寒天重量の減少は濃度依存的に抑制された¹⁰⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：精製ヒアルロン酸ナトリウム(Purified Sodium Hyaluronate)

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

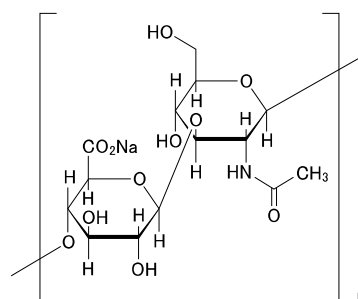
分子量：平均分子量50万~149万

性状：本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

〈ミニ点眼液〉

アルミピロー包装開封後は、添付の投薬袋に入れて室温で保存し、6ヵ月以内に使用すること。

22. 包装

〈ヒアレイン点眼液0.1%〉

プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本

〈ヒアレイン点眼液0.3%〉

プラスチック点眼容器 5mL×10本、5mL×50本

〈ヒアレインミニ点眼液0.1%〉

プラスチック点眼容器 0.4mL×100本(アルミピロー1袋100本入り)、0.4mL×500本(アルミピロー1袋100本入り×5袋)

〈ヒアレインミニ点眼液0.3%〉

プラスチック点眼容器 0.4mL×100本(アルミピロー1袋100本入り)、0.4mL×500本(アルミピロー1袋100本入り×5袋)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験 [51601]
- 2) 社内資料：ヒアルロン酸ナトリウム(HA)の白色ウサギにおける眼内移行 [51614]
- 3) 北野周作他：日本眼科紀要 1993；44：487-497 [51605]
- 4) 榛村重人他：あたらしい眼科 1993；10：611-616 [51603]
- 5) 糸井素純他：あたらしい眼科 1993；10：617-626 [51607]
- 6) 北野周作他：あたらしい眼科 1993；10：603-610 [51608]
- 7) 社内資料：重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効性および安全性 [62493]
- 8) Nakamura, M. et al. : J. Cellular Physiol. 1994；159：415-422 [51599]

- 9) Nakamura, M. et al. : Current Eye Res. 1994 ;
13 : 385-388 [51600]
- 10) Nakamura, M. et al. : Cornea. 1993 ; 12 :
433-436 [51598]
- 11) 中村雅胤他 : 日本眼科紀要 1995 ; 46 : 1256-1260 [51653]
- 12) Nakamura, M. et al. : Current Eye Res. 1992 ;
11 : 981-986 [51597]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

25. 保険給付上の注意

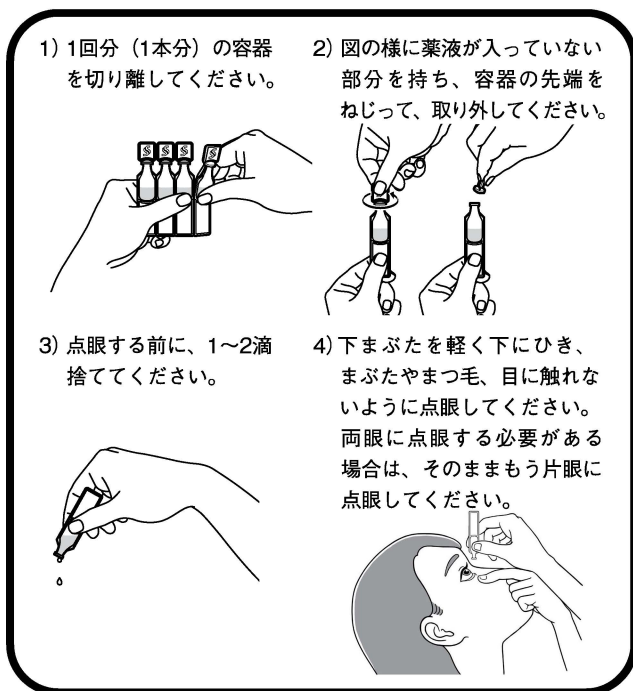
ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%は、
シェーグレン症候群又はスティーブンス・ジョンソン症候群
に伴う角結膜上皮障害の患者に使用した場合に限り算定する
ものであること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

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
使用方法



貯 法：上向き・室温保存
有効期間：3年

ドライアイ治療剤(TRPV1拮抗薬)
モツギバトレブ懸濁性点眼液
処方箋医薬品^{注)}

アバレプト[®]懸濁性点眼液0.3%

AVAREPT[®] OPHTHALMIC SUSPENSION 0.3%

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※ Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アバレプト懸濁性点眼液0.3%
有効成分	1mL中 モツギバトレブ3mg
添加剤	チロキサポール、メチルセルロース、ホウ酸、塩化亜鉛、ホウ砂

3.2 製剤の性状

販売名	アバレプト懸濁性点眼液0.3%
性状	振り混ぜるとき、白色の無菌水性懸濁性点眼剤
pH	7.2~7.7
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9~1.1

4. 効能又は効果

ドライアイ

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。
- 8.2 TRPV1拮抗薬は、血漿中薬物濃度依存的に、重度の発熱を含む体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇等の温度覚の異常を引き起こす可能性がある。特に小児等を含む低体重の患者では、本剤投与時に血漿中モツギバトレブ濃度が上昇する可能性があるため、これらの患者に投与する場合にはリスクとベネフィットを十分に考慮すること。また、熱痛知覚閾値上昇により、熱源に気づかずに低温熱傷を含む熱傷に至る可能性があるため、熱源によって低温熱傷を含む熱傷が生じることを理解し、温度覚の異常があらわれた場合でも熱源を避けることができる患者であることを確認すること。[9.7.2、9.8、15.1.1、15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合の薬物動態は検討されていない。[16.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 保護者等に対し、温度覚の異常に関するリスクを十分に理解させ、体温を慎重に確認するとともに、熱傷を負うおそれのある熱源に誤って近づかないように対策を講じるよう指導すること。[8.2、15.1.1、15.1.2参照]

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能等が低下している。[8.2、15.1.1、15.1.2参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明
眼	眼部冷感、霧視	アレルギー性結膜炎、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼部不快感、流涙増加	眼部熱感
消化器		口の錯感覚	
呼吸器		アレルギー性鼻炎	
その他	冷感		温度覚鈍麻、体温上昇、熱感、異常感覚、ほてり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、開栓前までは上向きに保管すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 モツギバトレブを単回経口投与した海外臨床試験において血漿中モツギバトレブ濃度依存的な体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇が認められている¹⁾。[8.2、9.7.2、9.8参照]

15.1.2 他のTRPV1拮抗薬を経口投与したとき、ときに40℃に至る体温上昇が認められたとの報告がある²⁾。[8.2、9.7.2、9.8参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

ドライアイ患者の両眼に0.03%、0.1%、0.3%又は1%モツギバトレブ懸濁性点眼液^{注)}を1滴ずつ単回点眼したとき(各コホート順に6、6、5及び4例)、血漿中モツギバトレブ濃度は投与後3～12時間で最高濃度に達し、その後緩やかに低下又は同程度の濃度で推移した。C_{max}及びAUC_{0-last}は、概ね用量依存的に増加し、0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を点眼したときのC_{max}及びAUC_{0-last}の平均値はそれぞれ0.102ng/mL及び0.854ng・h/mLであった³⁾(外国人データ)。

16.1.2 反復投与

ドライアイ患者の両眼に0.3%又は1%モツギバトレブ懸濁性点眼液^{注)}を1回1滴、1日4回、28日間反復点眼したとき、日本人(6例)と外国人(6例)で投与後2、4及び8日のC_{trough}に大きな差は認められなかった³⁾。

表 モツギバトレブ懸濁性点眼液を反復投与後2、4及び8日のC_{trough}

C _{trough} (ng/mL)	0.3%		1%	
	日本人 (6例)	外国人 (6例)	日本人 (6例)	外国人 (6例)
投与後2日	0.521±0.397	0.691±0.432	1.12±0.75	1.84±0.87
投与後4日	0.923±0.827	1.04±0.45	1.98±1.84	2.61±1.36
投与後8日	1.48±0.98	1.16±0.39	3.31±2.95	4.13±2.33

平均値±標準偏差

16.3 分布

白色ラット及び有色ラットに¹⁴C-モツギバトレブを3mg/kgの用量で単回経口投与したとき、ほとんどの組織中放射能濃度は、両者で同程度であったことから、メラニン含有組織に対して強い親和性を有さないことが示唆された⁴⁾。ヒト血漿におけるモツギバトレブの平均タンパク結合率(モツギバトレブ濃度:1～100µmol/L)は99.33%であった⁵⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

ヒト肝細胞を用いた代謝反応において、主要代謝物は2種類の一水酸化体及び一水酸化ケトン体であると推定された⁶⁾(*in vitro*)。

注)本剤の承認された濃度は0.3%である。

16.5 排泄

ラット及びイヌに、それぞれ3mg/kg及び5mg/kgの¹⁴C-モツギバトレブを単回経口投与したとき、投与168時間後までに排泄された放射能の投与量に対する割合は、糞中に86.0%及び83.1%、尿中に3.8%及び4.9%であった。また、イヌに1mg/kgの¹⁴C-モツギバトレブを単回静脈内投与したとき、投与約48時間後までに排泄された放射能の投与量に対する割合は、糞中に75.3%、尿中に4.1%であったことから、モツギバトレブは胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた⁷⁾。[9.3参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

ドライアイ患者536例を対象にプラセボを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験で、本剤又はプラセボを両眼に1回1滴、1日4回、8週間点眼した。その結果、主要評価項目である投与4週後のドライアイQOL質問票(DEQS)合計スコア^{注)}のベースラインからの変化量で本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された⁸⁾。

表 投与4週後のDEQS合計スコアのベースラインからの変化量(FAS)

	ベースラインからの 変化量 ^{a)}	プラセボ群との差 ^{a), b)} p値 ^{a), b)}
本剤群 (268例)	-16.76 [-18.40, -15.12]	-2.40 [-4.72, -0.07] p=0.0433
プラセボ群 (267例)	-14.36 [-16.01, -12.72]	

最小二乗平均値[95%信頼区間]

a)投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果、治療期開始時のDEQS合計スコアを共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM

b)有意水準両側5%

本剤群の副作用は269例中15例(5.6%)に認められ、主な副作用は冷感6例(2.2%)、眼部冷感3例(1.1%)、霧視3例(1.1%)であった。

注)ドライアイQOL質問票(DEQS)は、目の症状、日常生活への影響に関する15項目の質問で構成される。総合的なQOL障害度は合計スコアで評価され、スコアが高いほど状態が悪いことを示す。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モツギバトレブは三叉神経節細胞、角膜上皮細胞、T細胞のTRPV1を阻害することでドライアイに伴う自覚症状及び他覚所見を改善すると考えられる⁹⁻¹¹⁾。

18.2 TRPV1阻害作用

モツギバトレブはヒト及びラットTRPV1に対して阻害活性(IC₅₀=0.6635nmol/L及び0.4588nmol/L)を示した¹²⁾(*in vitro*)。

18.3 瞬目回数増加の抑制作用

乾燥環境で誘発されるドライアイモデルラットの瞬目回数増加を、モツギバトレブ懸濁液は単回点眼投与30分後に抑制し、その効果は0.1～1.0%の範囲で用量依存的であった¹³⁾。

18.4 角膜上皮障害改善作用

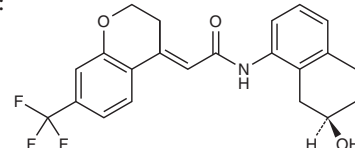
0.3%モツギバトレブ懸濁液を1日4回、14日間点眼投与することでドライアイモデルラットの角膜上皮障害が改善した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般名:モツギバトレブ(Motugivatrep)〔JAN〕

化学名:(2E)-N-[(7R)-7-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2-[7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-ylidene]acetamide

構造式:



分子式: C₂₂H₂₀F₃NO₃

分子量: 403.39

性状:モツギバトレブは白色の粉末である。

エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点:約234℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10、5mL×50

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第Ⅰ相経口投与試験(承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.5)
- 2) Kort ME, et al. : Prog Med Chem, 2012 ; 51 : 57-70
- 3) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.2.2)
- 4) 社内資料：ラットにおける単回経口投与後の全身分布(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.4)
- 5) 社内資料：血漿タンパク結合(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.4)
- 6) 社内資料：肝細胞を用いた*in vitro*代謝物検索(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.1)
- 7) 社内資料：ラット及びイスにおける排泄(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.6)
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.3)
- 9) 社内資料：三叉神経節細胞に対する作用(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2)
- 10) 社内資料：ヒト角膜上皮細胞に対する作用(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2)
- 11) 社内資料：T細胞に対する作用(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2)
- 12) 社内資料：ヒト及びラットTRPV1発現細胞に対する作用(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料：ドライアイモデルラットに対する瞬目回数増加の抑制作用(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：ドライアイモデルラットに対する他覚所見改善作用(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号
TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577
受付時間 9：00～17：30（土、日、祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

千寿製薬株式会社
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.1 効能又は効果及びその設定根拠

4. 効能又は効果

ドライアイ

【設定根拠】

現行のドライアイの診断基準である「眼不快感・視機能異常などの自覚症状を有し、かつ涙液層破壊時間が5秒以下¹²⁾」を対象被験者の選択基準とし、第III相比較試験(3-02試験)及び第III相長期投与試験(3-01試験)でドライアイ患者に対する0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液(以下、本剤)の効果を確認した。第III相比較試験(3-02試験)の主要評価項目はドライアイの自覚症状とし、ドライアイの主たる症状である眼乾燥感以外にも眼不快感や視機能異常¹⁾等の複合的な自覚症状の評価が可能なDEQSを評価指標とした。

第III相比較試験(3-02試験)に組み入れられた被験者は、観察期用治験薬(プラセボ)を両眼に1回1滴、1日4回、2週間投与した(観察期)後、プラセボ群又は0.3%モツギバトレブ群に1:1の割合でランダムに割り付けられ、治療期用治験薬(プラセボ又は本剤)をそれぞれ両眼に1回1滴、1日4回、8週間投与した(治療期)。主要評価項目である投与4週後のDEQS合計スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、プラセボ群で -14.36 ± 0.838 、0.3%モツギバトレブ群で -16.76 ± 0.836 、投与群間差の最小二乗平均値は -2.40 (両側95%信頼区間: $-4.72 \sim -0.07$)であり、統計学的な有意差が認められた($p = 0.0433$)。副次評価項目のうち、涙液層破壊時間は、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、概ね0.3%モツギバトレブ群でプラセボ群を上回る改善傾向を示した。

第III相長期投与試験(3-01試験)では、組み入れられた被験者は本剤を1日4回、52週間投与した。その結果、DEQS合計スコアは、最初の評価時点から減少し、その後52週まで経時的に減少した。涙液層破壊時間は、最初の評価時点でベースラインから延長(改善)し、その後も投与52週後まで経時的に延長した。

実施した臨床試験の結果から、本剤を投与することにより、ドライアイの自覚症状を改善する効果がみられ、涙液層の安定性低下に対しても改善する傾向が示唆された。加えて、52週間の長期投与でも、ドライアイに対する有効性は持続することが示された。

ドライアイに対する有効性が示されたことから、本剤の効能又は効果を「ドライアイ」と設定した。

1.8.2 用法及び用量並びにその設定根拠

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

【設定根拠】

ドライアイ患者を対象とした第II相試験(2-01試験)では、0.1%、0.3%、又は1%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1日4回、4週間投与した結果、有効性の主要評価項目である投与4週後の角膜全域の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では、0.3%モツギバトレブ群でプラセボ群を上回る改善傾向がみられた。副次評価項目のうち自覚症状については、ほとんどの評価時点の0.3%モツギバトレブ群でプラセボ群、0.1%モツギバトレブ群、及び1%モツギバトレブ群を上回る改善を示した。治験薬との因果関係を否定できない治療

下で発現した有害事象 (TEAE) の発現割合は、プラセボ群、0.1%モツギバトレブ群、0.3%モツギバトレブ群、及び1%モツギバトレブ群でそれぞれ8.2%、5.7%、11.5%、及び23.5%であった。

第III相比較試験(3-02試験)で0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1日4回、8週間投与した結果、主要評価項目である投与4週後のDEQS合計スコアのベースラインからの変化量では、0.3%モツギバトレブ群でプラセボ群を上回る改善を示し、投与群間で統計学的な有意差が認められた。治験薬との因果関係を否定できないTEAEの発現割合は、プラセボ群、0.3%モツギバトレブ群でそれぞれ3.7%、5.6%であった。また、第III相長期投与試験(3-01試験)で、0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1日4回、52週間投与した結果、治験薬との因果関係を否定できないTEAEの発現割合は14.8%であった。TEAEの程度はいずれも軽度又は中等度であり、長期投与した場合でも安全性に問題はなかった。

用法について、ラットドライアイモデルを用いた薬理試験でモツギバトレブを0.3%濃度で1日4回点眼したときに角膜フルオレセイン染色スコアが有意に低下したこと、また、乾燥負荷による瞬目回数の増加に対する抑制効果が点眼4時間後まで持続したことから、1日4回点眼を選択した。臨床試験ではいずれも1日4回投与とした。

以上の結果より、本剤の用法及び用量は「通常、1回1滴、1日4回点眼する」が適切であると判断した。

1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

1. 警告

該当なし

2. 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

【設定根拠】

本剤の成分による過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、投与を避ける必要があるため記載した。

5. 効能又は効果に関連する注意(4. 効能又は効果:ドライアイ)

該当なし

7. 用法及び用量に関連する注意(6. 用法及び用量:通常、1回1滴、1日4回点眼する)

該当なし

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

8.2 TRPV1拮抗薬は、血漿中薬物濃度依存的に、重度の発熱を含む体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇等の温度覚の異常を引き起こす可能性がある。特に小児等を含む低体重の患者では、本剤投与時に血漿中モツギバトレブ濃度が上昇する可能性があるため、これらの患者に投与する場合にはリスクとベネフィットを十分に考慮すること。また、熱痛知覚閾値上昇により、

熱源に気づかずに低温熱傷を含む熱傷に至る可能性があるので、熱源によって低温熱傷を含む熱傷が生じることを理解し、温度覚の異常があらわれた場合でも熱源を避けることができる患者であることを確認すること。[9.7.2、9.8、15.1.1、15.1.2 参照]

【設定根拠】

- 8.1 点眼後に、一過性の霧視が発現することがあるので、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意するように記載した。
- 8.2 承認時までに実施した臨床試験では、温度覚に関連する副作用は認められたが、臨床的に問題となる重度あるいは重篤に至る体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇等の温度覚の異常は認められなかった。しかし、温度覚の異常は血漿中薬物濃度依存的に発現割合が増加する傾向があり、特に小児等を含む低体重の患者においては、血漿中モツギバトレブ濃度が上昇する可能性があることから注意喚起として記載した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

該当なし

9.2 腎機能障害患者

該当なし

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合の薬物動態は検討されていない。[16.5 参照]

【設定根拠】

本剤の主要な消失経路は肝代謝又は胆汁排泄と考えられる。本剤は肝臓へ蓄積しないことが明らかになっており、肝代謝についても安定で肝機能障害患者において薬物動態が大きく変化する可能性は低いと考えられる。しかし、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていないことから、当該患者では排泄遅延により血中濃度が上昇する可能性が否定できない。これらのことから、肝機能障害のある患者には状態を考慮の上、慎重に投与する必要があると考え、注意喚起として記載した。

9.4 生殖能を有する者

該当なし

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

【設定根拠】

承認時までに実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のあるものは対象から除外しており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、非臨床毒性試験において胎児毒性が認められなかったことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とした。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

【設定根拠】

承認時まで実施した臨床試験では、授乳婦は対象から除外しており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、ヒトにおける乳汁中への移行が不明であることから、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」とした。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 保護者等に対し、温度覚の異常に関するリスクを十分に理解させ、体温を慎重に確認するとともに、熱傷を負うおそれのある熱源に誤って近づかないように対策を講じるよう指導すること。[8.2、15.1.1、15.1.2 参照]

【設定根拠】

9.7.1 承認時まで実施した臨床試験では、小児等は対象から除外しており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。

9.7.2 成人と比較して低体重であることから、小児等では血漿中薬物濃度が上昇する可能性があり、温度覚の異常の発現リスクが高まることが考えられ、リスクに対する保護者等の十分な理解が必要であると考え、注意喚起として記載した。

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能等が低下している。[8.2、15.1.1、15.1.2 参照]

【設定根拠】

高齢者の場合、一般的に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい傾向にあることから記載した。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

該当なし

10.2 併用注意（併用に注意すること）

該当なし

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

該当なし

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
眼	眼部冷感、霧視	アレルギー性結膜炎、 角膜びらん、眼そう痒 症、眼の異常感、眼の異 物感、眼部不快感、流涙 増加	眼部熱感
消化器		口の錯感覚	
呼吸器		アレルギー性鼻炎	
その他	冷感		温度覚鈍麻、体温上昇、 熱感、異常感覚、ほてり

【設定根拠】

国内で実施した第 III 相比較試験において本剤が投与された 269 例中に発現した副作用に基づいて設定した。また、頻度不明の欄には、注意喚起の一環として国内で実施した第 II 相試験（1.0%群と 0.1%群を含む）及び第 III 相長期投与試験において本剤が投与された 421 例中に発現した温度覚の異常に関連する副作用を記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当なし

13. 過量投与

該当なし

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分以上間隔をあけてから点眼すること。
- 本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、開栓前までは上向きに保管すること。

【設定根拠】

- 懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に容器内有効成分が沈殿する可能性があるため、使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用すること。
- 本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
- 点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部

を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。

- 他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼剤の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼剤と後に使用した点眼剤が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。
- 本剤は上向き以外で保管すると容器底面に沈降した粒子が空気層にさらされて乾燥し、容器内表面に固着する可能性があるため、開栓前まで上向きを維持された状態で保管する必要があることから記載した。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 モツギバトレブを単回経口投与した海外臨床試験において血漿中モツギバトレブ濃度依存的な体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇が認められている³⁾。[8.2、9.7.2、9.8 参照]

15.1.2 他の TRPV1 拮抗薬を経口投与したとき、ときに 40°C に至る体温上昇が認められたとの報告がある⁴⁾。[8.2、9.7.2、9.8 参照]

【設定根拠】

15.1.1 海外で実施した健康成人を対象とした単回経口投与試験で、モツギバトレブの TRPV1 拮抗作用に基づくと考えられる体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇が認められていることから記載した。

15.1.2 モツギバトレブ以外の TRPV1 拮抗薬を臨床試験で経口投与した際、40°C に至る体温上昇が認められた報告があることから記載した。

1.8.4 参考文献

- 1) ドライアイ研究会、ドライアイの定義および診断基準委員会. 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂 (2016 年版). あたらしい眼科. 2017;34:309-13.
- 2) ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会. ドライアイ診療ガイドライン. 日眼会誌. 2019;123:489-592.
- 3) アバレプト懸濁性点眼液 0.3%CTD2.7.6 個々の試験のまとめ CTD2.7.6.5 第 I 相経口投与試験 (3260A1-1000-EU 試験). 千寿製薬株式会社.
- 4) Kort ME, Kym PR. TRPV1 antagonists: clinical setbacks and prospects for future development. Prog Med Chem., 2012;51:57-70.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和6年3月11日付け薬食審査発第0311第1号により通知された。

JAN :

(日本名) モツギバトレブ

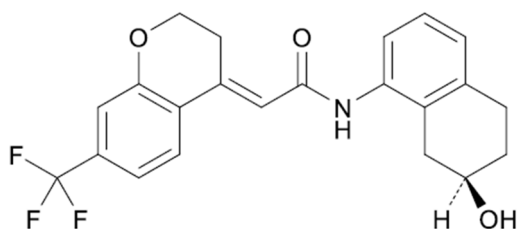
(英名) Motugivatrep

化学名 :

(日本名) (2*E*)-*N*-[(7*R*)-7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-2-[7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4*H*-1-ベンゾピラン-4-イリデン]アセトアミド

(英名) (2*E*)-*N*-[(7*R*)-7-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2-[7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-4*H*-1-benzopyran-4-ylidene]acetamide

構造式 :



分子式 : C₂₂H₂₀F₃NO₃

分子量 : 403.39

1.9.2 INN

INN : motugivatrep

化学名 : (2*E*)-*N*-[(7*R*)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2-[7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-4*H*-1-benzopyran-4-ylidene]acetamide

出典 : WHO Drug Information 2022, Vol.36, No.3, r-INN List88

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	モツギバトレブ					
構造式						
効能・効果	ドライアイ					
用法・用量	通常、1回1滴、1日4回点眼する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：モツギバトレブ 製剤：アバレプト懸濁性点眼液 0.3% (1 mL 中モツギバトレブ 3 mg)					
毒性	1) 単回投与毒性試験					
	動物種/系統	投与経路	性・動物数	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	
	ラット/ Han Wistar	静脈内	雄:50 mg/kg 投与群 5 匹、 100 mg/kg 投与群 4 匹 雌:2 匹/群	50、100	<50	
	マウス/CD-1	静脈内	雌雄各 5 匹/群	50、100	>100	
	マウス/CD-1	経口	雌雄各 5 匹	2000	>2000	
	ラット/ Han Wistar	経口	雌雄各 5 匹	2000	>2000	
	イヌ/ ビーグル	経口	雌雄各 1 匹	100、200、350、 500	>500	
	2) 反復投与毒性試験					
	動物種/系統	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	ウサギ (SPF) / Kbl: JW	4 週間	点眼	0、2.4、8、24 (mg/body/day) (それぞれ 0.3%、1%及び 3% 検討用製剤を 1 眼あたり 1 回 50 µL、約 1 時間間隔で 1 日 8 回投与)	24 (mg/body/day) (NOAEL:3%)	いずれの評価項目にもモツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。
イヌ/ ビーグル	4 週間	点眼	0、2.4、8、24 (mg/body/day) (それぞれ 0.3%、1%及び 3% 検討用製剤を 1 眼あたり 1 回 50 µL、約 1 時間間隔で 1 日 8 回投与)	24 (mg/body/day) (NOAEL:3%)	いずれの評価項目にもモツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。	
イヌ/ ビーグル	39 週間	点眼	0、1.8、6、18 (mg/body/day) (それぞれ 0.3%、1%及び 3% 製剤を 1 眼あたり 1 回 50 µL、 約 1 時間間隔で 1 日 6 回投 与)	18 (mg/body/day) (NOAEL:3%)	いずれの評価項目にもモツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。	
ラット/ Han Wistar	4 週間	経口	0、2.7、9.0、277.5 (mg/kg/day) (1 日 1 回、4 週間反復投与)	277.5 (mg/kg/day)	いずれの評価項目にもモツギバトレブ投与に関連する毒性学的意義のある変化はみられなかつ	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

						た。																		
	イヌ /ビーグル	4週 間	経口	0、4.5、22.9、371.3 (mg/kg/day) (1日1回、4週間反復投与)	371.3 (mg/kg/day)	いずれの評価項目にもモツギバトレブ投与に関連する毒性学的意義のある変化はみられなかった。																		
	ラット /CrI:CD (SD)	26週 間	経口	0、0.5、5、50 (mg/kg/day) (1日1回、26週間反復投与)	50 (mg/kg/day)	いずれの評価項目にもモツギバトレブに関連する毒性学的意義のある変化はみられなかった。																		
副作用 (臨床検査値の 異常を含む)	<p>1) 副作用発現率 A (副作用発現例数：39例) / B (症例数：431例) = 9.0% (発現率)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数 [発現率 (%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>冷感</td> <td>18 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>眼の異常感</td> <td>6 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>眼脂</td> <td>5 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>霧視</td> <td>4 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>アレルギー性結膜炎</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>角膜びらん</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>眼の異物感</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>温度覚鈍麻</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> </tbody> </table>						副作用の種類	例数 [発現率 (%)]	冷感	18 (4.2)	眼の異常感	6 (1.4)	眼脂	5 (1.2)	霧視	4 (0.9)	アレルギー性結膜炎	2 (0.5)	角膜びらん	2 (0.5)	眼の異物感	2 (0.5)	温度覚鈍麻	2 (0.5)
	副作用の種類	例数 [発現率 (%)]																						
冷感	18 (4.2)																							
眼の異常感	6 (1.4)																							
眼脂	5 (1.2)																							
霧視	4 (0.9)																							
アレルギー性結膜炎	2 (0.5)																							
角膜びらん	2 (0.5)																							
眼の異物感	2 (0.5)																							
温度覚鈍麻	2 (0.5)																							
<p>2) 臨床検査異常発現率 臨床検査を実施した臨床試験では、臨床検査の平均値及び尿検査の定性値の分布状況に明らかな変動は認めなかった。また、臨床検査を実施しなかった臨床試験を含め、いずれの試験でも臨床検査値に関連する有害事象は治験薬との因果関係が否定された (症例数 431例)。</p>																								
会社	千寿製薬株式会社 原体：輸入 製剤：製造																							

1.12 添付資料一覧

第3部 (モジュール3) 品質に関する報告書

3.2 データ又は報告書

資料番号	表題	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1-1	名称		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2-1	構造		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3-1	一般特性		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1-1	製造業者		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-1	原材料の管理		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション/プロセス評価		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-2	RSM Justification Report of ██████████		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-3	Quality Risk Assessment of Preparation of ██████████		20 年 月~20 年 月, 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-4	Quality Risk Assessment of Preparation of ██████████		20 年 月~20 年 月, 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-5	Quality Risk Assessment of Preparation of ██████████		20 年 月~20 年 月, 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-6	Quality Risk Assessment of Preparation of ██████████		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-7	Quality Risk Assessment of Preparation of ██████████		20 年 月~20 年 月, 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-8	Quality Risk Assessment of Purification of ██████████		20 年 月~20 年 月, 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-9	Design of Experiment (DoE) Report for ██████████ Process of ██████████		20 年 月~20 年 月, 20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1-1	Confirmation of Structure ██████████ (Batch: ██████████)		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.1-2	Single Crystal Cultivation and Analysis Report		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-1	不純物		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-2	Confirmation of Structure ██████████ (Batch: ██████████)		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.3.2-3	Confirmation of Structure (Batch:)		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-1	試験方法 (分析方法)		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-1	SJP-0132原薬 確認試験、純度試験 (類縁物質) 及び定量法の分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-2	Determination for by		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-3	SJP-0132原薬 粒子径測定法の分析法バリデーション (フローセル法)		20 年 月~20 年 月, 20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-4	SJP-0132原薬 粒子径測定法の分析法バリデーション (順雑性)		20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-5	SJP-0132原薬の微生物限度試験 (生菌数測定法) の適合性試験		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-6	FT-IR Identification Method for		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-7	X-ray Powder Diffraction Analytical Method for		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4-1	ロット分析		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	容器及び施栓系		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-1	Stability Study Report for up to 36M time point		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-2	Stability Study Report for up to 36M		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-3	Stability Study Report		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.7.3-4	Stability Study Report		20 年 月~20 年 月		海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

3.2.P.1-1	製剤及び処方		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
-----------	--------	--	----------	----------	----	------	------

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1-1	製剤成分		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-1	製剤		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3-1	製造工程の開発の経緯		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5-1	微生物学的な観点から見た特徴		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6-1	溶解液や使用時の容器/用具との適合性		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1-1	製造者		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2-1	製造処方		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション/プロセス評価		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4-1	添加剤の管理		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
-----------	--------	--	----------	----------	----	------	------

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	試験方法 (分析方法)		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	SJP-0132点眼液0.3% 確認試験及び定量法の分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	SJP-0132点眼液0.3% (処方) の確認試験, 純度試験 () 及び含量 (SJP-0132) のシステム適合性の設定 システム適合性の設定		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	SJP-0132点眼液0.3% (処方) 純度試験 () 試験法の分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	SJP-0132点眼液0.3% (処方) の無菌試験法バリデーション		20 年 月~20 年 月		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	SJP-0132点眼液0.3% (処方) 粒子径試験法の分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-6	SJP-0132点眼液0.3% (処方) 純度試験 () の分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-7	SJP-0132点眼液0.3% (処方) の塩化亜鉛含量測定分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-8	SJP-0132点眼液0.3% (処方) ホウ酸含量測定分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.5.3-9	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) 放出試験の分析法バリデーション		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-10	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) 保存効力試験法の適合性試験		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-1	CERTIFICATE OF ANALYSIS (Lot Number.)		20 年 月, 20 年 月~20 年 月		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-2	CERTIFICATE OF ANALYSIS (Lot Number.)		20 年 月, 20 年 月		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-3	CERTIFICATE OF ANALYSIS (Lot Number.)		20 年 月		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-4	CERTIFICATE OF ANALYSIS (Investigational product) (Lot No.)		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-5	試験検査成績書 (ロット番号)		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-6	試験検査成績書 (ロット番号)		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4-7	試験検査成績書 (ロット番号)		20 年 月~20 年 月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-1	SJP-0132 における DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理に関する資料 (日本)		20 年 月~20 年 月, (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-2	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の元素不純物リスクアセスメント		20 年 月~20 年 月, (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-3	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の元素不純物試験		20 年 月~20 年 月 (20 年 月)		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6-1	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の規格設定		20 年 月~20 年 月, (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品及び標準物質

3.2.P.6-1	標準品及び標準物質		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
-----------	-----------	--	----------	----------	----	------	------

3.2.P.7 容器及び施栓系

3.2.P.7-1	容器及び施栓系		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
-----------	---------	--	----------	----------	----	------	------

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の長期保存試験 保管開始時~保管 月		20 年 月~20 年 月, (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の長期保存試験 (無菌試験) 月		20 年 月~20 年 月		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の加速試験		20 年 月~20 年 月 (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.8.3-4	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の加速試験 (無菌試験)		20 年 月 ~ 20 年 月 (20 年 月)		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-5	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の光安定性試験		20 年 月 ~ 20 年 月 (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-6	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の熱苛酷試験		20 年 月 ~ 20 年 月 (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-7	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の凍結融解試験		20 年 月 ~ 20 年 月 (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-8	SJP-0132点眼液0.3% () 処方) の使用時試験		20 年 月 ~ 20 年 月 (20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1-1	製造施設及び設備		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2-1	外来性感染性物質の安全性評価		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3-1	添加剤		(20 年 月)	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
------	-----	----	--------	--------	-----	-----	--------------

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1-1	Evaluation of antagonistic activity of SJP-0132 against TRPV1		20●年●月～20●年●月		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Effects of ● on In Vitro Activities of TRPV1 and Other TRP Channels		20●年●月～20●年●月		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-3	低湿度環境飼育及びスコボラミン誘発ラットドライアイモデルにおける●点眼液基剤の効果及び●の用量反応性の検討		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	低湿度環境飼育及びスコボラミン誘発ラットドライアイモデルにおけるSJP-0132の持続性の検討		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	スコボラミン誘発ラットドライアイモデルにおける●の効果検討		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	三叉神経節ニューロンを用いたSubstance P放出に対するSJP-0132の効果		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	ヒト角膜上皮細胞における高浸透圧誘導CCL5発現に対するSJP-0132の抑制効果		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	マウス脾臓由来細胞を用いたSJP-0132のT細胞活性化抑制効果の検討		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.2-1	スコボラミン誘発ラットドライアイモデルにおける●の効果検討		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	Off Target In Vitro Profiling of ● (● Profile)		20●年●月～20●年●月		国内	社内資料	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.3-1	●: Effects of ● in the Irwin Test in Rats		20●年●月～20●年●月		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	●: in Vitro Safety Pharmacological Study of hERG Currents		20●年●月～20●年●月		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-3	●: Effect of ● on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells		20●年●月～20●年●月		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-4	SJP-0132: hERG試験 (●) の溶媒対照群に対するテール電流抑制率の算出		20●年●月～20●年●月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-5	●: Cardiovascular Effects of ● in Conscious, Telemetered Beagle Dogs		20●年●月～20●年●月		海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3-6	Effects of on Respiration Rate and Tidal Volume in Conscious Rats		20年 月～20年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-7	Effects of on Rectal Temperature After Single or Repeated Administration in Rats		20年 月～20年 月		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-8	Effect of on Body Temperature in Dogs		20年 月～20年 月		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-9	Body Temperature Measurement Study in Monkeys Administered and		20年 月～20年 月		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-10	Effect of on Motor Coordination in Rat (Rotarod Test)		20年 月～20年 月		海外	社内資料	参考資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析方法及びバリデーション報告書

4.2.2.1-1	Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of in Rat Plasma		20年 月～20年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of in Dog Plasma		20年 月～20年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Dog Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Rabbit Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Rat Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Rabbit (New Zealand White) Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Transgenic Mouse Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Transgenic Mouse Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Mouse Plasma by LC/MS/MS		20年 月～20年 月		国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	██████: [¹⁴ C] ██████: Distribution, Metabolism and Excretion Studies in Rats	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.2-2	██████: [¹⁴ C] ██████: Distribution, Metabolism and Excretion Studies in Dogs	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.2-3	Toxicokinetic Analysis in the Study "A 4-week ocular instillation toxicity study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in rabbits with a 4-week recovery period (Study Number: ██████)"	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.2-4	Toxicokinetic Analysis in the Study "A 4-week ocular instillation toxicity study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in beagle dogs with a 4-week recovery period (Study Number: ██████)"	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.2-5	「SJP-0132のイヌを用いる39週間反復点眼投与毒性試験及び4週間回復性試験（試験番号 ██████）」におけるトキシコキネティクス測定	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.2-6	██████: Permeability in Caco-2 cell monolayer of ██████	██████	20██年██月～20██年██月	██████	国内	社内資料 ██████	参考資料

4.2.2.3 分布

4.2.2.3-1	██████: ██████: Inter-Species Comparison of the In Vitro Plasma Protein Binding and Plasma/Blood Cell Partitioning in Rat, Dog and Human	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.3-2	██████: ██████: Quantitative Whole Body Autoradiography Study in Rats	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.3-3	0.3% SJP-0132懸濁性点眼液を単回点眼したときの眼組織移行性試験	██████	20██年██月～20██年██月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料 ██████	参考資料

4.2.2.4 代謝

4.2.2.4-1	██████: Comparative In Vitro Metabolism Studies of [¹⁴ C] ██████ with Freshly Isolated Rat, Dog and Human Hepatocytes	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.4-2	██████: [¹⁴ C] ██████: Distribution, Metabolism and Excretion Studies in Rats	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料
4.2.2.4-3	██████: [¹⁴ C] ██████: Distribution, Metabolism and Excretion Studies in Dogs	██████	20██年██月～20██年██月	██████	海外	社内資料 ██████	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.4	██████████: Cytochrome P450s Responsible for Metabolism of ██████████	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料 ██████████	参考資料

4.2.2.5 排泄

4.2.2.5-1	██████████: [¹⁴ C]-██████████: Distribution, Metabolism and Excretion Studies in Rats	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	評価資料
4.2.2.5-2	██████████: [¹⁴ C]-██████████: Distribution, Metabolism and Excretion Studies in Dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

4.2.2.6-1	██████████: Assessment of the Potential for ██████████ to Inhibit Human Hepatic CYP450 Enzymes	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	評価資料
4.2.2.6-2	In Vitro Inhibitory Effect for UGT1A1 and UGT2B7 by SJP-0132 in Human Liver Microsomes	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料 ██████████	評価資料
4.2.2.6-3	In Vitro Inhibitory Effect for Human Transporters by SJP-0132	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料 ██████████	評価資料
4.2.2.6-4	██████████: Potential Induction of Cytochrome P450 Genes by ██████████ in Human Hepatocytes	██████████	不明～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	参考資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.1-1	██████████: Acute Oral Toxicity Study in the Mouse - Determination of the Maximum Tolerated Dose and the No Observed Adverse Effects Level	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.3.1-2	██████████: Acute Oral Toxicity Study in the Rat - Determination of the Maximum Tolerated Dose and the No Observed Adverse Effects Level	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.3.1-3	██████████: Acute Intravenous Toxicity Study in the Mouse - Determination of the Maximum Tolerated Dose and the No Observed Adverse Effects Level	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	参考資料
4.2.3.1-4	██████████: Acute Intravenous Toxicity Study in the Rat - Determination of the Maximum Tolerated Dose and the No Observed Adverse Effects Level	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	海外	社内資料 ██████████	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.2-1	A 4-week ocular instillation toxicity study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in rabbits with a 4-week recovery period	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████	国内	社内資料 ██████████	評価資料
-----------	---	------------	-------------------	------------	----	--------------------	------

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2-2	A 4-week ocular instillation toxicity study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in beagle dogs with a 4-week recovery period		20■■年■■月～20■■年■■月		国内	社内資料 ■■■■	評価資料
4.2.3.2-3	SJP-0132のイヌを用いる39週間反復点眼投与毒性試験及び4週間回復性試験		20■■年■■月～20■■年■■月		国内	社内資料 ■■■■	評価資料
4.2.3.2-4	■■■■: Maximum Tolerated Dose Study in Rats		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	参考資料
4.2.3.2-5	■■■■: Oral (Gavage) Maximum Tolerated Dose Study in Dogs		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	参考資料
4.2.3.2-6	■■■■: Multiple Dose (14 Days) Oral (Gavage) Ranging Study in Female Dogs		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	参考資料
4.2.3.2-7	■■■■: ■■■■: 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 14 Day Recovery Period		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	評価資料
4.2.3.2-8	■■■■: ■■■■: 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs Followed by a 14 Day Recovery Period		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	評価資料
4.2.3.2-9	■■■■: Twenty-Eight Day Oral (Gavage, BID) Toxicity Study in Male Dogs with a 28-Day Recovery		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	参考資料
4.2.3.2-10	SJP-0132のラットを用いる26週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験		20■■年■■月～20■■年■■月		国内	社内資料 ■■■■	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

4.2.3.3.1-1	■■■■: Testing for Mutagenic Activity with Salmonella Typhimurium TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and Escherichia coli WP2uvrA		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	評価資料
4.2.3.3.1-2	■■■■: Mouse Lymphoma Mutation Study		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

4.2.3.3.2-1	■■■■: Single Dose Oral (Gavage) Bone Marrow Micronucleus Study in Female Rats		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	参考資料
4.2.3.3.2-2	■■■■: Single Dose Oral (Gavage) Toxicokinetic Study in Female Rats		20■■年■■月～20■■年■■月		海外	社内資料 ■■■■	参考資料
4.2.3.3.2-3	SJP-0132のラットを用いる経口投与による骨髄小核試験		20■■年■■月～20■■年■■月		国内	社内資料 ■■■■	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	SJP-0132 のnon-Tg rasH2 マウスを用いる4週間 反復経口投与による用量設定試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-2	SJP-0132のrasH2マウスを用いる26週間反復経 口投与によるがん原性試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-3	SJP-0132 のラットを用いる24 ヶ月間経口投与 がん原性試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	SJP-0132のラットを用いる受胎能及び着床まで の初期胚発生に関する経口投与試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	SJP-0132 のラットにおける胚・胎児発生への 影響に関する経口投与試験の予備試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-2	SJP-0132のラットを用いる胚・胎児発生に関す る経口投与試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-3	SJP-0132のウサギにおける胚・胎児発生への影 響に関する経口投与試験の予備試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-4	SJP-0132のウサギを用いる胚・胎児発生に関す る経口投与試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	SJP-0132のラットを用いる出生前及び出生後の 発生並びに母体の機能に関する経口投与試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	0.3% SJP-0132 点眼液保存剤処方ウサギを用 いる1日6回7日間反復点眼投与による眼刺激 性比較試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	A local lymph node assay of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in mice (BrdU-ELISA method)		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料 ■	評価資料
4.2.3.7.7-2	A skin photosensitization study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in guinea pigs (Harber method)		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料 ■	評価資料
4.2.3.7.7-3	■ In Vitro Sample Spiking Study to Investigate the in Vivo Alteration of Select Clinical Pathology Parameters		20■年■月～20■年■月		海外	社内資料 ■	参考資料
4.2.3.7.7-4	■:Effect of ■ on Bilirubin in Rats		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料 ■	参考資料
4.2.3.7.7-5	■のBalb/c 3T3細胞を用いる光毒性試験		20■年■月～20■年■月		国内	社内資料 ■	参考資料

Module 4に添付する参考文献一覧

文献No.	文献名	引用箇所
4.3-1	Van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. <i>Br J Pharmacol.</i> 2008;154:1474-81.	2.6.2 3)
4.3-2	Gavva NR, Bannon AW, Surapaneni S, Hovland DN Jr, Lehto SG, Gore A, et al. The vanilloid receptor TRPV1 is tonically activated in vivo and involved in body temperature regulation. <i>J Neurosci.</i> 2007;27:3366-74.	2.6.2 4) 2.6.6 3)
4.3-3	Gavva NR, Bannon AW, Hovland DN Jr, Lehto SG, Klionsky L, Surapaneni S, et al. Repeated administration of vanilloid receptor TRPV1 antagonists attenuates hyperthermia elicited by TRPV1 blockade. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2007;323:128-37.	2.6.2 5) 2.6.6 4)
4.3-4	Fakih D, Migeon T, Moreau N, Baudouin C, Réaux-Le Goazigo A, Mélik Parsadaniantz S. Transient Receptor Potential Channels: Important Players in Ocular Pain and Dry Eye Disease. <i>Pharmaceutics.</i> 2022;14:1859.	2.6.2 6)
4.3-5	Zan Pan, Zheng Wang, Hua Yang, Fan Zhang, Peter S Reinach. TRPV1 activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2011;52:485-93.	2.6.2 7)
4.3-6	Andratsch M, Mair N, Constantin CE, Scherbakov N, Benetti C, Quarta S, et al. A key role for gp130 expressed on peripheral sensory nerves in pathological pain. <i>J Neurosci.</i> 2009;29:13473-83.	2.6.2 8)
4.3-7	González-Rodríguez S, Álvarez MG, García-Domínguez M, Lastra A, Cernuda-Cernuda R, Folgueras AR, et al. Hyperalgesic and hypoalgesic mechanisms evoked by the acute administration of CCL5 in mice. <i>Brain Behav Immun.</i> 2017;62:151-161.	2.6.2 9)
4.3-8	Higuchi A, Kawakita T, Tsubota K. IL-6 induction in desiccated corneal epithelium in vitro and in vivo. <i>Mol Vis.</i> 2011;17:2400-6.	2.6.2 10)
4.3-9	Murooka TT, Rahbar R, Platanius LC, Fish EN. CCL5-mediated T-cell chemotaxis involves the initiation of mRNA translation through mTOR/4E-BP1. <i>Blood.</i> 2008;111(10):4892-901.	2.6.2 11)
4.3-10	M T Tran, R N Lausch, J E Oakes. Substance P differentially stimulates IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2000;41:3871-7.	2.6.2 12)
4.3-11	Lambrecht BN, Germonpré PR, Everaert EG, Carro-Muino I, De Veerman M, de Felipe C, et al. Endogenously produced substance P contributes to lymphocyte proliferation induced by dendritic cells and direct TCR ligation. <i>Eur J Immunol.</i> 1999;29:3815-25.	2.6.2 13)
4.3-12	Yang X, Zuo X, Zeng H, Liao K, He D, Wang B, et al. IFN- γ facilitates corneal epithelial cell pyroptosis through the JAK2/STAT1 pathway in dry eye. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i>	2.6.2 14)
4.3-13	Kilic S, Kulualp K. Efficacy of several therapeutic agents in a murine model of dry eye syndrome. <i>Comp Med.</i> 2016;66(2):112-118.	2.6.2 1)
4.3-14	Chen M, Seo S, Simmons X, Maroud Y, Wong T, Schubert W, Yiu SC. Precise longitudinal monitoring of corneal change through in vivo confocal microscopy in a rat dry eye disease model. <i>Mol Vis.</i> 2024;30:150-159.	2.6.2 2)
4.3-15	FDA/Center for Drug Evaluation and Research, Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products, Tyloxapol, Database Last Updated: April 23, 2025. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm	1.13.4.1.2-5 1) 2.6.6 1)
4.3-16	アレバール®吸入用溶解液0.125% 添付文書. 第2版 (2019年12月). アルフレックスファーマ株式会社.	1.13.4.1.2-5 2) 2.6.6 2)

1.12 添付資料一覧

第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Validation of an Analytical Method for the Determination of SJP-0132 Concentration in Human Plasma by LC/MS/MS		20██年██月～20██年██月		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-2	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of ██████ in human plasma		20██年██月～20██年██月		海外	社内資料	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	Metabolic Profiling of SJP-0132 in Human Plasma after Repeated Ophthalmic Instillation of SJP-0132 for 28 Days		20██年██月～20██年██月		国内	社内資料	評価資料
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	A study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single doses of orally administered ██████ in healthy adults subjects	持田製薬株式会社	20██年██月～20██年██月	持田製薬株式会社	海外	社内資料 3260A1-1000-EU	参考資料
5.3.3.1-2	Determination of MR1817 in human plasma samples by LC-MS/MS from clinical study 3260A1-1000-EU		20██年██月～20██年██月		海外	社内資料	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	A Randomized, Double-Masked, Single-Center, Placebo-Controlled Single and Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of SJP-0132 in Subjects with Dry Eye Disease	千寿製薬株式会社	2019年10月～2020年3月	千寿製薬株式会社	海外	社内資料 SJP-0132/1-01	評価資料
5.3.3.2-2	Determination of SJP-0132 Concentrations in Human Plasma in Support of Clinical Study of SJP-0132 (SJP-0132/1-01)		20██年██月～20██年██月		国内	社内資料	評価資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	SJP-0132 第II相試験 -ドライアイ患者を対象とした多施設共同無作為化二重遮蔽プラセボ対照並行群間比較による用量反応試験-	千寿製薬株式会社	2020年12月～2021年9月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料 SJP-0132/2-01	評価資料
5.3.5.1-2	SJP-0132 第III相試験 -ドライアイ患者を対象とした多施設共同無作為化二重遮蔽プラセボ対照並行群間比較試験-	千寿製薬株式会社	2023年1月～2023年10月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料 SJP-0132/3-02	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	SJP-0132第III相試験 -ドライアイ患者を対象とした多施設共同非対照非遮蔽長期投与試験-	千寿製薬株式会社	2023年1月～2024年5月	千寿製薬株式会社	国内	社内資料 SJP-0132/3-01	評価資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	千寿製薬株式会社	—	千寿製薬株式会社	—	—	評価資料

1.12 添付資料一覧

Module 5に添付する参考文献一覧

文献No.	文献名	引用箇所
5.4-1	Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. <i>J Neurobiol.</i> 2004;61:3-12.	1.5 1) 2.2 1) 2.5 1)
5.4-2	Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. <i>Nature.</i> 1997;389:816-24.	1.5 2) 2.2 2) 2.5 2)
5.4-3	島崎潤. ドライアイの定義と診断基準. <i>眼科.</i> 1995;37:765-70.	2.5 3)
5.4-4	島崎潤. 2006年ドライアイ診断基準. <i>あたらしい眼科.</i> 2007;24:181-4.	2.5 4)
5.4-5	島崎潤. ドライアイの新しい考え方: 2006年度の診断基準の示すもの. <i>日本の眼科.</i> 2007;78:705-9.	2.5 5)
5.4-6	ドライアイ研究会, ドライアイの定義および診断基準委員会. 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂(2016年版). <i>あたらしい眼科.</i> 2017;34:309-13.	1.5 3) 1.8 1) 2.2 3) 2.5 6)
5.4-7	ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会. ドライアイ診療ガイドライン. <i>日眼会誌.</i> 2019;123:489-592.	1.5 4) 1.8 2) 2.2 4) 2.5 7) 2.7.5 1)
5.4-8	横井則彦. ドライアイの治療方針: TFOT. <i>あたらしい眼科.</i> 2015;32:9-16.	2.5 8)
5.4-9	Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. <i>Ocul Surf.</i> 2017;15:276-83.	1.5 8) 2.2 8) 2.5 9)
5.4-10	横井則彦. ドライアイの新しい治療戦略—眼表面の層別治療—. <i>日本の眼科.</i> 2012;83:1318-22.	2.5 10)
5.4-11	Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al. Classification of fluorescein breakup patterns: a novel method of differential diagnosis for dry eye. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2017;180:72-85.	2.5 11)
5.4-12	横井則彦. ドライアイ診療のための涙液層のブレイクアップ分類最前線. <i>あたらしい眼科.</i> 2017;34:315-22.	2.5 12)
5.4-13	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®点眼液0.3% ヒアレイン®ミニ点眼液0.3%添付文書. 第1版(2022年7月). 参天製薬株式会社.	2.5 13)
5.4-14	ジクアス®点眼液3%添付文書. 第1版(2022年9月). 参天製薬株式会社.	2.5 14)
5.4-15	ムコスタ®点眼液UD 2%添付文書. 第1版(2023年3月). 大塚製薬株式会社.	2.5 15)
5.4-16	Uchino M, Yokoi N, Kawashima M, Ryutaro Y, Uchino Y, Tsubota K. Treatment trends in dry eye disease and factors associated with ophthalmic follow-up discontinuation in Japan. <i>J Clin Med.</i> 2019;8:1120.	1.5 5) 2.2 5) 2.5 16)
5.4-17	益岡尚由, 石橋隆治. ドライアイにおける眼痛ならびに眼不快感の発生メカニズム. <i>あたらしい眼科.</i> 2019;36:719-24.	1.5 6) 2.2 6) 2.5 17)
5.4-18	草田夏樹, 加藤弘明, 横井則彦. 角膜センシングとドライアイ. <i>京府医大誌.</i> 2020;129:699-708.	1.5 7) 2.2 7) 2.5 18)
5.4-19	Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2011;52:7725-30.	1.5 9) 2.2 9) 2.5 19)
5.4-20	Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. <i>Ophthalmology.</i> 2012;119:2211-19.	1.5 10) 2.2 10) 2.5 20)
5.4-21	Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. <i>Arch Ophthalmol.</i> 2011;129:981-6.	1.5 11) 2.2 11) 2.5 21)
5.4-22	Liedtke W. Role of TRPV ion channels in sensory transduction of osmotic stimuli in mammals. <i>Exp Physiol.</i> 2007;92:507-12.	1.5 12) 2.2 12) 2.5 22)

1.12 添付資料一覧

文献No.	文献名	引用箇所
5.4-23	Rozas P, Lazcano P, Piña R, Cho A, Terse A, Pertusa M, et al. Targeted overexpression of tumor necrosis factor- α increases cyclin-dependent kinase 5 activity and TRPV1-dependent Ca^{2+} influx in trigeminal neurons. <i>Pain</i> . 2016;157:1346-62.	1.5 13) 2.2 13) 2.5 23)
5.4-24	Schnizler K, Shutov LP, Van Kanegan MJ, Merrill MA, Nichols B, McKnight GS, et al. Protein kinase A anchoring via AKAP150 is essential for TRPV1 modulation by forskolin and prostaglandin E_2 in mouse sensory neurons. <i>J Neurosci</i> . 2008;28:4904-17.	1.5 14) 2.2 14) 2.5 24)
5.4-25	Eskander MA, Ruparel S, Green DP, Chen PB, Por ED, Jeske NA, et al. Persistent Nociception Triggered by Nerve Growth Factor (NGF) Is Mediated by TRPV1 and Oxidative Mechanisms. <i>J Neurosci</i> . 2015;35:8593-603.	1.5 15) 2.2 15) 2.5 25)
5.4-26	Pan Z, Wang Z, Yang H, Zhang F, Reinach PS. TRPV1 Activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2011;52:485-93.	1.5 16) 2.2 16) 2.5 26)
5.4-27	Masuoka T, Yamashita Y, Nakano K, Takechi K, Niimura T, Tawa M, et al. Chronic tear deficiency sensitizes transient receptor potential vanilloid 1-mediated responses in corneal sensory nerves. <i>Front Cell Neurosci</i> . 2020;14:598678.	1.5 17) 2.2 17) 2.5 27)
5.4-28	Ayoub SS, Hunter JC, Simmons DL. Answering the burning question of how transient receptor potential vanilloid-1 channel antagonists cause unwanted hyperthermia. <i>Pharmacol Rev</i> . 2009;61:225-7.	1.5 18) 2.2 18) 2.5 28)
5.4-29	中川貴之. 痛みの受容機構と新規鎮痛薬創製の可能性. <i>生化学</i> . 2013;85:561-5.	1.5 19) 2.2 19) 2.5 29)
5.4-30	Othman AA, Nothhaft W, Awni WM, Dutta S. Effects of the TRPV1 antagonist ABT-102 on body temperature in healthy volunteers: pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of three phase 1 trials. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2013;75:1029-40.	1.5 20) 2.2 20) 2.5 30)
5.4-31	U.S. Food and Drug Administration. PIND 143445 MEETING MINUTES. 社内資料.	2.5 31)
5.4-32	後藤涼花、長井紀章. 点眼薬における保存剤の功と罪. <i>MB OCULI</i> . 2022;107:11-8.	2.5 32)
5.4-33	中田雄一郎、向井健悟、曾根高沙紀、佐々勝彦、向井淳治. 医療用点眼剤の製剤情報と安全性. <i>あたらしい眼科</i> . 2021;38:699-704.	2.5 33)
5.4-34	Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T, et al. Development and validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score questionnaire. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2013;131:1331-8.	2.7.5 2)
5.4-35	European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (15 Dec 2016) EMA/CHMP/970057/2011.	2.7.5 3)
5.4-36	Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. <i>Cont Lens Anterior Eye</i> . 2010;33:55-60.	2.7.5 4)
5.4-37	Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. <i>Arch Ophthalmol</i> . 2000;118:615-21.	2.7.5 5)
5.4-38	De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, Hamill MB, Manuel K, Hassan SS, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2006;141:438-45.	2.7.5 6)
5.4-39	Korb DR, Herman JP, Blackie CA, Scaffidi RC, Greiner JV, Exford JM, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. <i>Cornea</i> . 2010;29:377-83.	2.7.5 7)
5.4-40	Sambursky R, Davitt 3rd WF, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2013;131:24-8.	2.7.5 8)
5.4-41	Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. <i>Ophthalmology</i> .	2.7.5 9)
5.4-42	Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2013;156:759-66.	2.7.5 10)
5.4-43	Kort ME, Kym PR. TRPV1 antagonists: clinical setbacks and prospects for future development. <i>Prog Med Chem</i> . 2012;51:57-70.	1.8 4)

1.12 添付資料一覧

提出すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

- 3.1 第3部目次
- 3.2 データ又は報告書
- 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

- 4.2 試験報告書
 - 4.2.1 薬理試験
 - 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
 - 4.2.2 薬物動態試験
 - 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
 - 4.2.3 毒性試験
 - 4.2.3.4 がん原性試験
 - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
 - 4.2.3.4.3 その他の試験
 - 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
 - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
 - 4.2.3.6 局所刺激性試験
 - 4.2.3.7 その他の毒性試験
 - 4.2.3.7.7 その他の試験

第5部 臨床試験報告書

- 5.3 試験報告書及び関連情報
 - 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
 - 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
 - 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
 - 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
 - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
 - 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
 - 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
 - 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
 - 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
 - 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
 - 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書
 - 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
 - 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
 - 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
 - 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
 - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
 - 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書