

再審査報告書

令和元年 7 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジクアス点眼液 3%
有 効 成 分 名	ジクアホソルナトリウム
申 請 者 名	参天製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ドライアイ
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジクアス点眼液 3%（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	以下の事項を把握することを主な目的とする。 (1) 未知の副作用（特に重要な副作用について） (2) 本剤の使用実態下における副作用の発生状況 (3) 安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤使用歴のないドライアイ患者であって、本剤投与開始時に角結膜染色検査を実施したもの
実施期間	平成 23 年 1 月～平成 25 年 9 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 2 カ月間
実施施設数	467 施設
収集症例数	3,810 例
安全性解析対象症例数	3,196 例
有効性解析対象症例数	3,196 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	使用実態下における本剤の長期的な安全性、有効性及び患者報告アウトカムとしてドライアイ QOL 質問票（以下、「DEQS」）を用いた QOL 改善効果並びに DEQS における Minimal Important Difference（以下、「MID」）を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の対象選択基準を満たし、本調査への協力の同意が得られた患者 ＜対象選択基準＞ ・ドライアイと診断※されている ・本剤の使用経験がない ・長期（6 カ月以上）のフォローアップが可能である ・本剤投与開始時にフルオレセインによる角結膜染色検査を実施している
実施期間	平成 25 年 2 月～平成 28 年 7 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始日から 12 カ月間
実施施設数	49 施設
収集症例数	677 例
安全性解析対象症例数	580 例
有効性解析対象症例数	580 例
備考	※：2006 年ドライアイ診断基準のうち、少なくとも自覚症状と涙液異常を有する。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 3,196 例のうち、202 例に 237 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 6.3%（202/3,196 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 23.7%（155/655 例）に比べて高くなかった。

表 3 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
眼障害	193	(6.0)
眼の異常感	8	(0.3)
眼瞼炎	19	(0.6)
結膜炎	5	(0.2)
アレルギー性結膜炎	9	(0.3)
眼脂	30	(0.9)
眼刺激	30	(0.9)
眼痛	22	(0.7)
流涙増加	20	(0.6)
眼充血	6	(0.2)
霧視	9	(0.3)
眼の異物感	12	(0.4)
眼そう痒症	14	(0.4)
眼部不快感	5	(0.2)
潰瘍性角膜炎	5	(0.2)

MedDRA/J version 16.1

4.2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性解析対象 580 例のうち、62 例に 83 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 4 のとおりであった。副作用発現割合は 10.7%（62/580 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相長期投与試験及び第Ⅲ相長期投与試験）における副作用発現割合 27.4%（100/365 例）に比べて高くなかった。

表 4 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	7	(1.2)
結膜炎	5	(0.9)
眼障害	57	(9.8)
眼脂	17	(2.9)
眼刺激	14	(2.4)
眼痛	6	(1.0)
流涙増加	5	(0.9)
眼の異物感	5	(0.9)
眼そう痒症	6	(1.0)

MedDRA/J version 19.1

本剤の投与期間別（30 日ごと）の副作用発現割合は、「1～30 日」が 5.5%（32/580 例）と最も高く、次いで「31～60 日」で 1.3%（7/531 例）、61 日以降の各期間の副作用発現割合は 1%未満であったことから、本剤の投与期間の延長に伴い、副作用の発現割合が上昇する傾向はみられなかった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1 例 1 件（接触皮膚炎）、予測できない重篤な副作用は 7 例 7 件、予測できない非重篤な副作用は 179 例 215 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。本剤との関連性が明確な副作用は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	185	222	7	7	179	215
神経系障害	31	35	0	0	31	35
浮動性めまい	14	15	0	0	14	15
味覚異常	5	5	0	0	5	5
眼障害	61	62	4	4	57	58
眼精疲労	5	5	0	0	5	5
眼沈着物	5	5	0	0	5	5
視力低下	9	9	0	0	9	9
潰瘍性角膜炎	7	7	2	2	5	5
胃腸障害	21	25	0	0	21	25
悪心	7	7	0	0	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	21	21	0	0	21	21
医療機器関連眼合併症	8	8	0	0	8	8

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

角結膜染色スコアについては、角結膜染色検査の染色法（フルオレセイン、ローズベンガル、リサミングリーン）及び染色度を以下の基準に基づきスコア化したものを用いた。

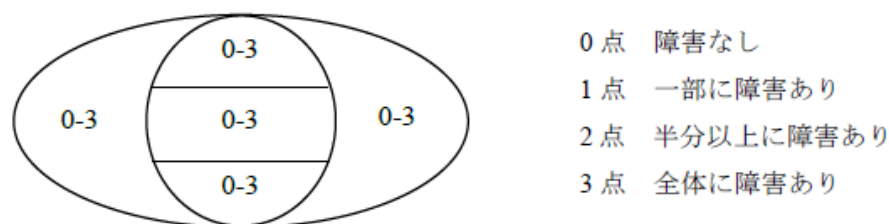


図1 角結膜染色スコアリング（フルオレセイン、ローズベンガル、リサミンググリーン共通）

フルオレセイン染色液による、角膜3分画（上部、中央、下部）を合計した角膜スコア（9点満点）、結膜2分画（鼻側、耳側）を合計した結膜スコア（6点満点）及び角膜スコアと結膜スコアを合計した角結膜スコア（15点満点）の推移は表6のとおりであった。いずれについても、本剤投与開始時と比較して投与後のすべての時点でスコアの低下が認められた。なお、ローズベンガル染色液又はリサミンググリーン染色液による角結膜染色スコアが得られた症例は少なかったが（2～24例）、同様の傾向であった。本調査で収集された患者のうち、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期点眼試験）の対象患者である「新規に本剤が単独で使用され、本剤投与開始時の角膜フルオレセイン染色スコアが1以上の患者」における、本剤投与1カ月及び2カ月の投与開始時からの角結膜スコアの変化量（平均値±標準偏差（例数）、以下同様）はそれぞれ -2.2 ± 2.0 （596例）及び -2.6 ± 2.2 （424例）であった。本剤投与状況等が異なることから直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期点眼試験）における本剤投与1カ月及び2カ月の投与開始時からの角結膜スコアの変化量（それぞれ -1.6 ± 1.9 （241例）及び -1.7 ± 2.2 （240例））と比べて、特に問題となる結果ではないと考える。

表6 フルオレセイン染色液による角結膜染色スコアの推移

	観察時期	症例数	実測値 (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
角結膜スコア (15点満点)	投与開始時	2,873	3.5 ± 2.9	—
	投与1カ月	2,043	1.9 ± 2.3	-1.7 ± 2.0
	投与2カ月	1,490	1.6 ± 2.0	-2.0 ± 2.3
	最終観察時	2,873	1.6 ± 2.1	-1.9 ± 2.3
角膜スコア (9点満点)	投与開始時	3,015	2.3 ± 1.9	—
	投与1カ月	2,152	1.2 ± 1.5	-1.1 ± 1.4
	投与2カ月	1,568	1.0 ± 1.3	-1.3 ± 1.6
	最終観察時	3,015	1.0 ± 1.3	-1.2 ± 1.6
結膜スコア (6点満点)	投与開始時	2,887	1.3 ± 1.5	—
	投与1カ月	2,054	0.8 ± 1.2	-0.6 ± 1.1
	投与2カ月	1,500	0.6 ± 1.1	-0.8 ± 1.2
	最終観察時	2,887	0.6 ± 1.1	-0.7 ± 1.2

また、涙液層破壊時間（以下、「BUT」）の推移は表7のとおりであった。本剤投与後のいずれの観察時期においても、投与開始時に比べてBUT延長がみられた。

表 7 BUT の推移

観察時期	症例数	実測値 (秒) (平均値±標準偏差)	変化量 (秒) (平均値±標準偏差)
投与開始時	2,529	3.6±1.9	—
投与 1 カ月	1,827	4.7±2.3	1.1±1.8
投与 2 カ月	1,312	4.9±2.4	1.3±1.9
最終観察時	2,529	4.9±2.4	1.3±1.9

5.2. 特定使用成績調査

角結膜フルオレセイン染色スコアは、以下の基準に基づきスコア化したものを用いた。

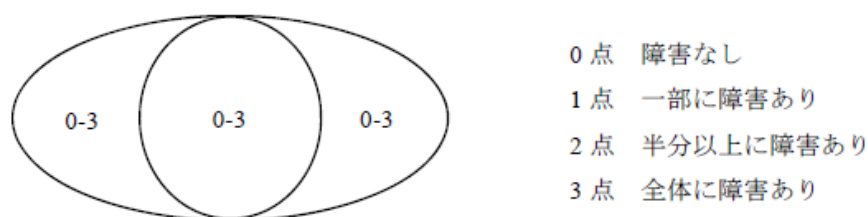


図 2 角結膜フルオレセイン染色スコアリング

フルオレセイン染色液による、角膜スコア（3点満点）、結膜2分画（鼻側、耳側）を合計した結膜スコア（6点満点）及び角膜スコアと結膜スコアを合計した角結膜スコア（9点満点）の推移は表8のとおりであった。いずれについても、本剤投与後12カ月を通して本剤投与開始時と比較してスコアの低下が認められた。承認時までの臨床試験（第Ⅱ相長期投与試験及び第Ⅲ相長期投与試験）における本剤投与開始時及び投与12カ月における角膜スコアはそれぞれ 2.6 ± 0.1 （243例）及び 0.7 ± 0.1 （112例）で、変化量は -1.8 ± 0.1 であったが、角膜スコアを3象限に分けて各3点満点（合計9点満点）で評価しており、本調査と評価方法が異なることから、比較は困難であった。

表 8 角結膜フルオレセイン染色スコアの推移

	観察時期	症例数	実測値 (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
角結膜スコア (9点満点)	投与開始時	575	2.6 ± 2.1	—
	投与 3 カ月	378	1.5 ± 1.7	-1.2 ± 1.7
	投与 6 カ月	294	1.2 ± 1.6	-1.4 ± 1.8
	投与 9 カ月	231	1.1 ± 1.4	-1.5 ± 1.7
	投与 12 カ月	215	1.2 ± 1.6	-1.5 ± 1.7
角膜スコア (3点満点)	投与開始時	580	1.1 ± 0.9	—
	投与 3 カ月	382	0.6 ± 0.7	-0.5 ± 0.8
	投与 6 カ月	296	0.5 ± 0.6	-0.5 ± 0.8
	投与 9 カ月	232	0.5 ± 0.6	-0.6 ± 0.8
	投与 12 カ月	215	0.5 ± 0.7	-0.6 ± 0.8
結膜スコア (6点満点)	投与開始時	575	1.5 ± 1.5	—
	投与 3 カ月	378	0.9 ± 1.3	-0.7 ± 1.3
	投与 6 カ月	294	0.7 ± 1.2	-0.9 ± 1.3
	投与 9 カ月	231	0.7 ± 1.1	-0.9 ± 1.3
	投与 12 カ月	215	0.7 ± 1.1	-0.9 ± 1.3

また、BUT の推移は表 9 のとおりであり、本剤投与後 12 カ月を通して本剤投与開始時と比較して改善が認められた。

表 9 BUT の推移

観察時期	症例数	実測値 (秒) (平均値±標準偏差)	変化量 (秒) (平均値±標準偏差)
投与開始時	573	2.9±1.5	—
投与 3 カ月	361	4.0±2.0	1.1±1.7
投与 6 カ月	279	4.2±2.1	1.4±2.0
投与 9 カ月	225	4.2±2.1	1.5±1.9
投与 12 カ月	208	4.4±2.1	1.5±2.0

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上