

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

1. 候補成分に関連する事項

候補成分の情報	成分名 (一般名)	ジクアホソルナトリウム
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	眼の乾燥感、異物感
	OTC としての ニーズ	長期で使用しても特段の問題が感じられないから
	OTC 化された 際の使われ方	
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	① ジクアス点眼液 3% ② ジクアス LX 点眼液 3% (投与経路：点眼) (剤形：水性点眼剤)
	効能・効果	ドライアイ
	用法・用量	① 通常、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。 ② 通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。
	会社名	参天製薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	① 2010 年 4 月 16 日 ② 2022 年 6 月 20 日
	再審査期間	① 2010 年 4 月 16 日～2018 年 4 月 15 日 ② 該当しない
	再審査結果 通知日	① 2019 年 9 月 11 日 ② 該当しない
	再審査結果	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。
	開発の経緯 (インタビュー フォーム ¹⁾ ²⁾ 等より)	① ジクアス点眼液 3% (以下、1 日 6 回点眼製剤) P2Y ₂ 受容体作動薬であるジクアホソルナトリウムを有効成分とする製剤である。P2Y ₂ 受容体は、眼表面組織において、眼瞼・眼球結膜上皮 (杯細胞を含む) およびマイボーム腺 (脂肪細胞および導管上皮細胞) 等に局在することが知られており、ATP (アデノシン 3 リン酸) あるいは UTP (ウリジン 3 リン酸) は、この P2Y ₂ 受容体に作用し、結膜から水分およびムチンの分泌を促進することが報告されている。ジヌクレオチド誘導体であるジクアホソルナトリウムは、ATP および UTP に比べて水溶液中での安定性に優れることから、水性点眼剤として製剤化に適しており、また、非臨床試験より、結膜においてムチンを含む涙液の分泌を促進し、涙液を質的および量的の両側面から改善する新規の作用機序を有することが確認され、ドライアイ治療薬として効果が期待された。このような中、本邦においてドライアイ患者を対象とした臨床試験を実施した。第Ⅲ相試験において、1 日 6 回点眼製剤 (3%ジクアホソルナトリウム点眼液) 投与によるフルオレセイン染色スコア改善を指標とした角膜上皮障害の改善、ローズベンガル染色スコア改善を指標とした角結膜上皮障害の改善、また、52 週間の点眼試験において、その有効性及び安全性が確認された結果、2010 年 4 月にドライアイ治療用点眼剤として製造販売承認を取得した。
		② ジクアス LX 点眼液 3% (以下、1 日 3 回点眼製剤) ジクアホソルナトリウムを有効成分とする、1 日 3 回点眼のドライアイ治療剤である。ドライアイ治療の主体は点眼治療とされており、添付文書通りの回数を点眼する必要がある。しかし、ドライアイ診療ガイドラインで推奨されているドライアイ治療剤が処方されている患者 92 例を対象に行われた点眼状況の調査報告では、使用薬剤にかかわらず処方通りに点眼できなかった患者の割合は 59.8%であったと報告されている。また、国内 2,645 例のドライアイ患者を対象に行われた点眼実態に関する Web アンケート調査では、使用薬剤にかかわらず添付文書通りの回数を点眼できている患者の割合が 10.2%であったことや、1 日 6 回点眼製剤 (添付文書通りの点眼回数: 1 日 6 回) 処方患者で 1 日の点眼回数が 4 回以下だった患者の割合が約 80%であったことが報告されている。また、使用薬剤にかかわらず、添付

		文書通りの回数を点眼するよう指導された患者（「決まった回数ではなく、○回～△回」という点眼指導に、添付文書に記載された頻度が含まれる患者を含む）がその通りに点眼できなかった理由は、「症状を感じた後に点眼したから」が約 65%、「外出時に点眼薬を持ち歩くのを忘れた／面倒だから」が約 50%、「1 日の点眼回数が多いから」、「点眼により症状が改善し、その後、点眼する必要がなかったから」がそれぞれ約 40%と報告されている。このことから、ドライアイ治療において、現在より点眼回数を低減した点眼液を開発することは、臨床上の未充足ニーズを満たし、臨床上有益となると考え、1 日 6 回点眼製剤の点眼回数の低減化を目的に製剤改良を行った。そして、粘稠化剤として PVP（ポリビニルピロリドン、別名ポビドン）を新たに添加することで、点眼回数を 1 日 3 回に低減した 1 日 3 回点眼製剤を開発し、日本人ドライアイ患者を対象とした臨床試験を実施した。第Ⅲ相試験において角膜フルオレセイン染色スコアを指標とした角膜上皮障害に対し、1 日 3 回点眼製剤のプラセボ点眼液に対する優越性が検証され、また、第Ⅲ相試験および第Ⅲb 相試験において 1 日 3 回点眼製剤の安全性が確認された。これらの試験をもとに承認申請し 2022 年 6 月にドライアイ治療用点眼剤として製造販売承認を取得した。
	治療学的・製剤学的特性 （インタビュフォーム¹⁾²⁾等より）	<製剤学的特性> ① 1日6回点眼製剤 1. P2Y₂受容体作動薬であるジクアホソルナトリウムを有効成分とするドライアイ治療剤である。 2. 「水分分泌」および「ムチン分泌・産生」を促進する。（ウサギ・ラット・<i>in vitro</i>） 3. ドライアイ患者を対象とした第Ⅲ相試験において、フルオレセイン染色スコアを指標とした角膜上皮障害に対し、ヒアレイン点眼液 0.1%（0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液）に対する非劣性が検証された。また、ローズベンガル染色スコアを指標とした角結膜上皮障害に対しては、ヒアレイン点眼液 0.1%（0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液）に対する優越性が検証された。 4. 52 週の点眼試験において、ドライアイ患者に対し、投与開始時と比較してすべての時点において有意な改善効果が認められた。 5. 国内臨床試験において、副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現頻度は 23.7%（総症例 655 例中、155 例）であった。総症例 655 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 155 例（23.7%）であった。主な副作用は、眼刺激感 44 件（6.7%）、眼脂 31 件（4.7%）、結膜充血 24 件（3.7%）、眼痛 18 件（2.7%）、眼そう痒感 16 件（2.4%）、異物感 14 件（2.1%）、眼不快感 7 件（1.1%）等であった（承認時社内集計）。結膜充血は眼充血と結膜充血の合計、眼そう痒感は眼瞼そう痒症と眼そう痒症の合計、異物感 は眼の異物感を示す。使用成績調査（再審査終了時）において、副作用発現頻度は

		6.3%（総症例 3,196 例中、202 例）であった。総症例 3,196 例中、副作用が認められたのは 202 例（6.3%）であった。主な副作用は、眼刺激感 30 件（0.9%）、眼脂 30 件（0.9%）、眼痛 22 件（0.7%）、流涙増加 20 件（0.6%）、眼瞼炎 19 件（0.6%）等であった。 ② 1 日 3 回点眼製剤 1. P2Y₂受容体作動作用を有する、日本初の 1 日 3 回点眼のドライアイ治療剤である。 2. 涙液中の「水分分泌」（ウサギ・ラット）及び「ムチン分泌」（ウサギ・<i>in vitro</i>・ラット）を促進し、「脂質増加」（ウサギ）が認められた。 3. 製剤処方工夫により、1 日 3 回点眼製剤は 1 日 3 回点眼以上で、1 日 6 回点眼製剤は 1 日 6 回点眼で 1 日 3 回点眼製剤基剤（ポビドン含有基剤）と比較して、点眼 4 週後に有意な角膜上皮障害改善作用を示した（$p<0.01$:Nunnett の多重比較検定、ラットドライアイモデル） 4. ドライアイ患者を対象としたプラセボ対照比較試験（第Ⅲ相、検証的試験）では、1 日 3 回点眼製剤を 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 週間点眼した結果、投与後 4 週における 0 週からの角膜フルオレセイン染色スコアの変化量（調整済み平均値）において、1 日 3 回点眼製剤のプラセボに対する優越性が検証された。 5. ドライアイ患者を対象に 1 日 3 回点眼製剤と 1 日 6 回点眼製剤を用いて行われたオープンラベルクロスオーバー比較試験（第Ⅲb 相、探索的試験）において、点眼第Ⅰ期（0～2 週）及び第Ⅱ期（2～4 週）の点眼遵守率は 1 日 3 回点眼製剤群でそれぞれ 80.0%、89.7%、1 日 6 回点眼製剤群でそれぞれ 70.0%、66.7%であった。 6. 1 日 3 回点眼製剤と 1 日 6 回点眼製剤の臨床試験における安全性の統合解析において、副作用は、1 日 3 回点眼製剤の第Ⅲ相試験で 169 例中 12 例（7.1%）、1 日 6 回点眼製剤承認時のプラセボ対照併合集団で 146 例中 26 例（17.8%）、3 試験併合集団で 509 例中 114 例（22.4%）に認められた。 7. 主な副作用は眼刺激、眼脂などであった。 <製剤学的特性>（1日6回点眼製剤及び1日3回点眼製剤に共通） 1. 添加剤に BAK（ベンザルコニウム塩化物）を含まない点眼剤である。
	臨床での使用 われ方 ³⁾	BUT 短縮型ドライアイは、従来から使用されていた人工涙液やヒアルロン酸点眼では効果が乏しく難治なドライアイを構成するが、ムチン産生を増やす点眼薬であるジクアホソルナトリウムとレバミピドによって改善することが報告されている。 ジクアホソルナトリウムでは涙液量が増加し、分泌型ムチンが分泌促進されることから、特に涙液量が低下しているような症例には最も良い治療法であるといえる。

	安全性に関する情報(添付文書 ⁴⁾⁵⁾ より)	以下のいずれの項目も1日6回点眼製剤及び1日3回点眼製剤に共通。 ＜副作用＞	
	禁忌・注意事項(添付文書 ⁴⁾⁵⁾ より)	重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用
		該当なし	眼刺激
		以下のいずれの項目も1日6回点眼製剤及び1日3回点眼製剤に共通。 ＜警告＞該当なし ＜禁忌＞ 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ＜重要な基本的注意＞該当なし ＜特定の背景を有する患者に関する注意＞ 1. 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 ＜相互作用＞該当なし	
	習慣性、依存性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし	
推定使用者数等	日本におけるドライアイ患者は2,200万人いるといわれ、さらに増加しつつある。 ⁶⁾		
同種同効薬・類薬のスイッチOTC化の状況について	以下の角結膜上皮障害治療用点眼剤がスイッチOTC化されている。 ・精製ヒアルロン酸ナトリウム		
関連するガイドライン等	ドライアイ診療ガイドライン(令和元年5月10日) 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂(2016年版)		
その他			

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
医療用医薬品としての承認状況			
☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [備考]			

	食品、サプリメント等としての販売状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕

参考資料一覧

- 1) ジクアス点眼液 3%医薬品インタビューフォーム 2023 年 3 月改訂（第 13 版）
- 2) ジクアス LX 点眼液 3%医薬品インタビューフォーム 2022 年 11 月改訂（第 2 版）
- 3) 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．令和元年 5 月 10 日、日眼会誌 123 : 489-592, 2019、p.510, 553
- 4) ジクアス点眼液 3%添付文書 2022 年 9 月作成（第 1 版）
- 5) ジクアス LX 点眼液 3%添付文書 2022 年 6 月作成（第 1 版）
- 6) 公 益 財 団 法 人 日 本 眼 科 学 会 、
<https://www.nichigan.or.jp/public/disease/name.html?pdid=9>、（参照 2024-10-16）

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

Santen

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 *P*¹,*P*⁴-bis(5'-uridylyl)tetraphosphate

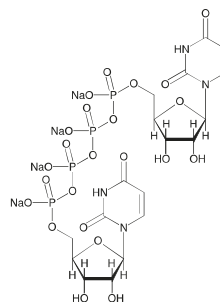
分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

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

**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

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

Santen**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 *P*¹, *P*⁴-bis(5'-uridyl)tetraphosphate

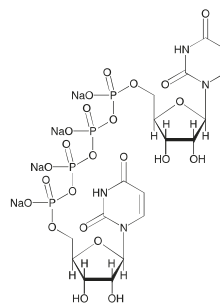
分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

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