

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)	<p>① ジクアス点眼液 3% (以下、1日6回点眼製剤) 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製剤である。P2Y₂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P2Y₂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。</p> <p>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</p>

		<p>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。</p>
	<p>治療学的・製剤学的特性 （インタビューフォーム^{1) 2)}等より）</p>	<p><製剤学的特性></p> <p>① 1日6回点眼製剤</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

		<p>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。</p> <p>② 1 日 3 回点眼製剤</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p><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)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。
	臨床での使われ方 ³⁾	<p>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されている。</p> <p>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。</p>

	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>	重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用
			該当なし	眼刺激
	禁忌・注意事項(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。 <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		
	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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			
<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
〔備考〕			

	<p>食品、サプリメント等としての販売状況</p> <p><input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[備考]</p>

参考資料一覧

<ol style="list-style-type: none"> 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)
--