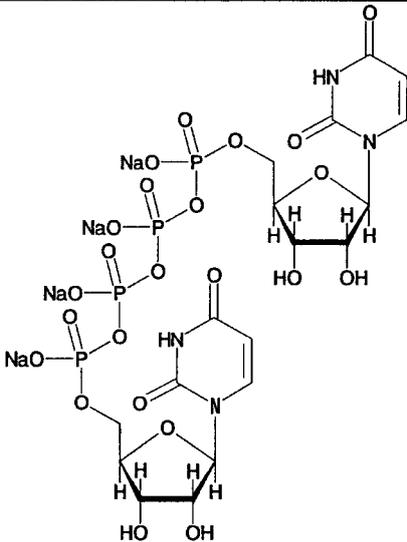


(新聞発表用)

製造販売

1	販売名	ジクアス点眼液 3%
2	一般名	ジクアホソルナトリウム
	本質・構造式	 <p>分子式：C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>23</sub>P<sub>4</sub> 分子量：878.23</p>
3	申請者名	参天製薬株式会社
4	成分・分量	1 mL 中にジクアホソルナトリウム 30 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、1回1滴、1日6回点眼する。
6	効能・効果	ドライアイ
7	備考	<ul style="list-style-type: none"><li>添付文書(案)を、別紙として添付</li><li>本剤は、P2Y<sub>2</sub> 受容体作動点眼剤で、水分及びムチン分泌促進作用を有しており、効能・効果はドライアイである。</li></ul>

20〇〇年〇月作成(新様式第1版)

**P2Y<sub>2</sub>受容体作動点眼剤**

処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**ジクアス点眼液 3%****DIQUAS ophthalmic solution 3%**

ジクアホソルナトリウム点眼液

貯 法: 気密容器、室温保存

使用期限: 外箱及びラベルに記載(〇年)

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	20〇〇年〇月

**Santen****〔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

**〔組成・性状〕**

販 売 名	ジクアス点眼液 3%
有 効 成 分	ジクアホソルナトリウム
含 量( 1mL 中)	30mg
添 加 物	塩化カリウム、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム水和物、pH調整剤
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

**〔効能・効果〕**

ドライアイ

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

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。

**〔用法・用量〕**

通常、1回1滴、1日6回点眼する。

**〔使用上の注意〕****1. 副作用**

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)副作用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。

頻度 種類	5%以上	0.1~5%未満
過敏症	—	眼瞼炎
眼	刺激感	眼脂、結膜充血、眼痛、そう痒感、異物感、不快感、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
その他	—	頭痛、好酸球増加、ALT(GPT)上昇

**2. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

**3. 適用上の注意**

1) 投与経路: 点眼用にのみ使用すること。

2) 投与时:

- (1) 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よう指導すること。
- (2) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。
- (3) 含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けるよう指導すること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。]

**〔薬物動態〕****1. 血漿中濃度<sup>1,2)</sup>**

健康成人男性に0.3%、1%、3%、5%ジクアホソルナトリウム点眼液を両眼に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。その結果、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界(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。(本剤が承認されている濃度は3%である。)

**2. 動物における眼組織移行<sup>3)</sup>**

(参考:ウサギ)

ウサギに3% <sup>14</sup>C-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放射能が認められた。結膜及び角膜では、点眼後5分に最高放射能濃度を示し、点眼後24時間には最高放射能濃度の4~30%となった。

**3. 代謝<sup>4,5,6)</sup>**(参考:ヒト(*in vitro*))

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。

(参考:ウサギ)

ウサギに3% <sup>14</sup>C-ジクアホソルナトリウム点眼液を点眼後30分の眼組織にはジクアホソルナトリウムはほとんど認められず、UTP、UDP、UMP、ウリジン及びウラシル等が検出された。

## 【臨床成績】

### 1. 後期第Ⅱ相試験(プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)<sup>7)</sup>

ドライアイ患者を対象に実施した後期第Ⅱ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者 16 例を含む 93 例)はプラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者 23 例を含む 93 例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア\*、並びに角膜および結膜におけるローズベンガル染色スコア\*を有意に低下させた。

フルオレセイン染色スコア\*の比較

	本剤(n=93)	プラセボ(n=93)
変化量 (4 週後または中止時)	-1.55±0.13	-0.95±0.14
群間差[95%信頼区間] (本剤-プラセボ)	-0.60 [-0.98~-0.22]	

(平均±標準偏差)

ローズベンガル染色スコア\*の比較

	本剤(n=93)	プラセボ(n=93)
変化量 (4 週後または中止時)	-1.71±0.23	-0.86±0.21
群間差[95%信頼区間] (本剤-プラセボ)	-0.85[-1.46~-0.24]	

(平均±標準偏差)

### 2. 第Ⅲ相試験(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)<sup>8)</sup>

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て実施した第Ⅲ相試験において、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、角膜および結膜ローズベンガル染色スコア\*を有意に低下させた。

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±標準偏差)

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±標準偏差)

### 3. 長期点眼試験(第Ⅲ相試験)<sup>9)</sup>

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者 9 例、スティーブンス・ジョンソン症候群患者 2 例を含む 244 例)を対象に実施し

た長期点眼試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア\*、並びに角膜および結膜におけるローズベンガル染色スコア\*は 52 週を通して投与開始前に比較し低下を示し、その効果は維持された。

### \*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。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>10,11,12,13,14)</sup>

ジクアホソルナトリウムは、結膜上皮及び杯細胞膜上の P2Y<sub>2</sub> 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を促進した。

### 2. ムチンを含む涙液分泌促進作用<sup>15,16,17,18,19)</sup>

1) 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。

2) 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。

### 3. 角膜上皮障害改善<sup>20,21)</sup>

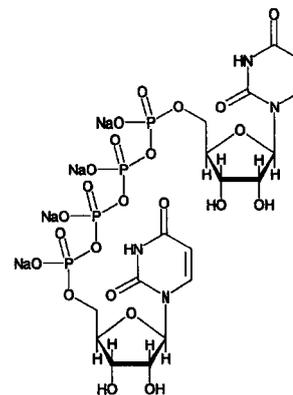
ラットドライアイモデルにおける角膜上皮障害は、ジクアホソルナトリウムの 1 日 6 回、4 週間反復点眼で濃度依存的に改善され、1%以上で最大効果を示した。また、1%の 2 週間反復点眼において、1 日 6 回以上で最大改善効果を示した。

## 【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<sup>1</sup>, P<sup>4</sup>-bis(5'-uridyl) tetrphosphate

構造式 :



分子式 : C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>23</sub>P<sub>4</sub>

分子量 : 878.23

性状 : 本品は白色の結晶性の粉末である。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。

## 〔包装〕

プラスチック点眼容器:5mL×10本

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### 〈主要文献〉

- 1) DE-089点眼液の第I相単回・1日頻回点眼試験, 参天製薬㈱社内資料
- 2) DE-089点眼液の第I相連続点眼試験, 参天製薬㈱社内資料
- 3) 白色ウサギにおける3% <sup>14</sup>C-INS365点眼液単回点眼時の眼内動態, 参天製薬㈱社内資料
- 4) ラット、ウサギ、イヌおよびヒト血漿における<sup>14</sup>C-DE-089の*in vitro*代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 5) ヒト肝ミクロソームにおける<sup>14</sup>C-DE-089の*in vitro*代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 6) <sup>14</sup>C-DE-089の白色ウサギにおける点眼投与後の眼組織中代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 7) DE-089点眼液のドライアイを対象とした用量反応試験-後期第II相、検証的試験-, 参天製薬㈱社内資料
- 8) DE-089点眼液のドライアイを対象とした二重盲検比較試験(0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照とした多施設共同試験)-第III相、検証的試験-, 参天製薬㈱社内資料
- 9) DE-089点眼液のドライアイを対象としたオープンラベルによる長期点眼試験-第III相-, 参天製薬㈱社内資料
- 10) Cowlen MS et al. : Exp. Eye Res., 77, 77 (2003)
- 11) Pendergast W et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 157 (2001)
- 12) DE-089の初代培養ウサギ結膜上皮細胞内カルシウム濃度に及ぼす影響, 参天製薬㈱社内資料
- 13) INS365点眼による正常ウサギ結膜杯細胞からのムチン分泌-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 14) ウサギ結膜組織からのムチン様糖タンパク質分泌に対するDE-089の効果-濃度依存性の検討-, 参天製薬㈱社内資料
- 15) 正常ウサギに対するINS365の涙液分泌促進作用-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 16) 正常ラットにおけるINS365点眼による涙液分泌促進効果-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 17) Fujihara T et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther., 18, 363 (2002)
- 18) 眼窩外涙腺摘出ラットに対するINS365点眼による涙液分泌促進効果, 参天製薬㈱社内資料
- 19) ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける結膜杯細胞中ムチン様糖タンパク質に対するDE-089点眼液反復点眼の効果, 参天製薬㈱社内資料
- 20) 眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対するINS365点眼の効果-用量設定試験, 参天製薬㈱社内資料
- 21) 眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対するINS365点眼の効果-用法設定試験-, 参天製薬㈱社内資料

### 〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室  
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19  
電話 06-6321-7056

製造販売元  **参天製薬株式会社**  
大阪市東淀川区下新庄 3-9-19