

第 30 回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議
議事次第

令和 7 年 2 月 7 日(金) 18:00～20:00

場所：A P 虎ノ門 A ルーム

議 事

1. 開催要綱の改正について
2. パブリックコメントを踏まえたスイッチ OTC 化の課題点とその対応策について
3. 候補成分のスイッチ OTC 化について
4. その他

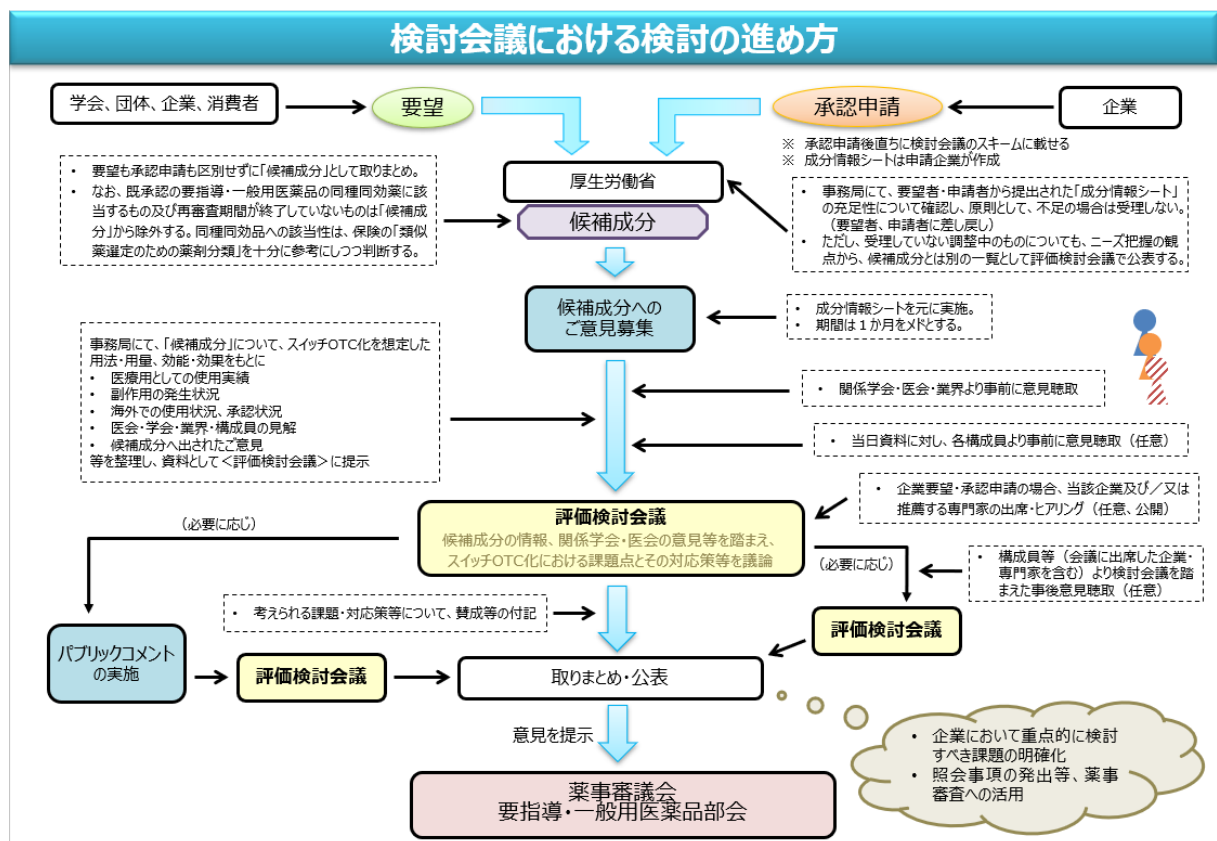
配付資料一覧

1. 開催要綱の変更について
 - 資料 1-1 開催要綱改正案 p 1
 - 資料 1-2 寄附金・契約金等受取り申告書（案） p 3
2. パブリックコメントを踏まえたスイッチ OTC 化の課題点とその対応策について
 - デキサメタゾンシペシル酸エステル
 - 資料 2-1 検討会議結果（案） p 4
 - 資料 2-2 ご意見等 p 6
 - ツロブテロール
 - 資料 3-1 検討会議結果（案） p 8
 - 資料 3-2 ご意見等 p11
 - トリプタン系
 - 資料 4-1 検討会議結果（案） p19
 - 資料 4-2 ご意見等 p23
 - エピナスチン塩酸塩
 - 資料 5-1 検討会議結果（案） p26
 - 資料 5-2 ご意見等 p29
 - オロパタジン塩酸塩
 - 資料 6-1 検討会議結果（案） p33
 - 資料 6-2 ご意見等 p35
3. 候補成分のスイッチ OTC 化について
 - ジクアホソルナトリウム
 - 資料 7-1 成分情報等 p38
 - 資料 7-2 関係医学会・医会・業界見解 p51
 - 資料 7-3 候補成分へのご意見募集に寄せられたご意見 p57
 - レバミピド
 - 資料 8-1 成分情報等 p61
 - 資料 8-2 関係医学会・医会・業界見解 p70
 - 資料 8-3 候補成分へのご意見募集に寄せられたご意見 p87
4. その他
 - 緊急避妊薬について
 - 資料 9 緊急避妊薬のスイッチ OTC 化に向けた進捗について p91

- 参考資料 1 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」開催要綱
- 参考資料 2 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」構成員
- 参考資料 3 日本におけるスイッチ OTC 成分

開催要綱の改正について

- 第 29 回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議（令和 6 年 10 月 4 日開催、以下「検討会議」という。）において、検討会議における検討の進め方を変更したことにより、候補成分の議論に際し、希望する場合には、企業及び／又は推薦する専門家（以下「企業等」という。）が新たに検討会議に出席し、意見を述べるができることとなった。
- 従前は、候補成分の要望者又は申請者は非公表情報としていたが、今般の変更により、企業等が検討会議に出席する場合はそれが開示されることとなる。そのため、企業等が検討会議に出席する場合に限り、検討会議に出席する構成員及び参考人に対して、「①企業等」及び「②候補成分が要指導・一般用医薬品として承認された場合に市場で競合品目となりうる品目の製造販売業者」との利益相反の有無を確認し、新たにその結果を公表することとしたい。
- なお、薬事審議会審議参加規程第 18 条を準用し、当該議論により影響を受ける企業（要望・申請企業及び影響企業 3 社）について、企業ごとに、申告対象期間中で委員等の寄附金・契約金受取り状況を確認（自己申告）することとし、その申告書を検討会議参考資料として厚生労働省ホームページ上で公開することをもって、当該委員等は議論に加わることができるものとする。



「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」
開催要綱（案）

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課
令和 7 年 1 月

1. 目的

医療用医薬品から要指導・一般用医薬品への転用（スイッチ化）について、欧米諸国での承認状況及び消費者・学会等からの要望等を定期的に把握し、消費者等の多様な主体からの意見を幅広く収集した上で、要指導・一般用医薬品としての適切性・必要性を検討するとともにスイッチ化する上での課題点を整理し、さらに、その解決策を検討すること。その検討結果を意見として、薬事審議会に提示すること。

また、その検討を通じて、開発の可能性についてその予見性を向上させるとともに、検討過程の透明性を確保することを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 消費者・学会等の要望の定期的な把握
- (2) 要指導・一般用医薬品としての適切性・必要性に関する科学的検討
- (3) 要望成分について、スイッチ化する上での課題点の整理及び解決策の検討
- (4) スwitch化における共通の課題点の解決策、考え方等の検討
- (5) 添付文書理解度調査等の新たな評価手法についての提言 等

3. メンバー構成

- (1) 評価検討会議のメンバーは、各疾患領域における薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者、医療関係者、消費者代表、産業界代表、販売関係者等からなる委員から構成する。
- (2) 評価検討会議は、委員のうち1人を座長として選出する。
- (3) 座長は、検討項目により、要望者、産業界関係者、専門的な知見を有する者に対して、参考人としての出席を求めることができる。また、要望者は、評価検討会議への参考人としての出席又は書面により、自らの要望に関して意見を述べることができる。
- (4) 座長は、要望者又は申請者たる企業（企業が推薦する専門家のみの参加を含む）が出席を希望する場合にあっては、それを認め、出席させることができる。

4. 運営

- (1) 評価検討会議は、年4回程度開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- (2) 評価検討会議に要望者又は申請者たる企業（企業が推薦する専門家のみの参加を含む）が出席する場合にあっては、委員等の寄附金・契約金受取り状況を確認し、公表する。
- (3) 検討会議の庶務は医薬局医薬品審査管理課で行う。

第〇回 医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議
寄附金・契約金等受取り申告書

500 万円以下：空欄

500 万円超：○

	企業名	寄付金等
1	(候補成分)	
2	(競合品目 1)	
3	(競合品目 2)	
4	(競合品目 3)	

()： ○を記入すべきところはありません。
(いずれからの寄付金等が 500 万円以下の場合のみ記載)

令和 年 月 日

氏名 _____

候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	デキサメタゾンシペシル酸エステル（カプセル外用及び点鼻粉末）
効能・効果	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

2. 検討会議での議論

- ※ 太字記載については、「スイッチ OTC 化のニーズ等」においては必要性が高いという意見が、「スイッチ OTC 化する上での課題点等」においては重要性が高いという意見が、「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」においては賛成意見が、各々多かったもの。

スイッチ OTC 化のニーズ等	
○ 本剤は1日1回投与であり、局所での高い貯留性と持続的な抗炎症作用を得られるため、スイッチ OTC 化による利便性の向上が期待できる。 ○ スイッチ OTC として承認された粉末タイプの点鼻ステロイド剤はなく、現在一般用医薬品として使用されている液体点鼻剤がしみるために使いにくい方には新たな選択肢となりうる。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【①薬剤の特性】 ○ 本剤は局所製剤ではあるが、他の点鼻ステロイド剤と比較して全身に循環する薬剤量が低く抑えられているとは判断し難い。 ○ ステロイドに反応して眼圧が上がるステロイドレスポnderは成人の1/3程度、9歳くらいまでの学童の半数程度存在し、全身に循環する薬剤量が少なくない本剤は特に小児で緑内障のリスクとなる。 ○ 粉末タイプの薬剤であるため、鼻粘膜に吸着されて局所に長く停留する利点があるが、副作用が生じた場合には、その利点がゆえに内科的・眼科的副作用リスクが強く出る可能性がある。 ○ 粉末が鼻の入り口に付着するため、鼻づまりの改善を目的に使用してもかえって粘りが発生して、鼻閉感が改善しない事例もある。	○ 緑内障のリスクを低減するために、通年性ではなく季節性の使用に限定し、かつ小児の使用は対象外とするべきである。（短期的課題）
【②疾患の特性】 （特になし）	
【③適正使用】 ○ 医療用医薬品の添付文書の重要な基本的注意事項に「通年性の患者において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量または休薬に努めること」と記載されていること、また、デキサメタゾンはストロングであることも踏まえ、医療現場では短期の使用に留めることが多い。	○ 使用期間を限定するための方策として、他の点鼻ステロイド薬と同じく季節に限定された花粉症のみを適用とすること及び1年間で最長でも合計3か月の使用に留めることが重要ではないか。（短期的課題）

○ 医療用医薬品と同様に小児は対象外とするべきである。 ○ カプセル外用については、粉末が充てんされたカプセルを使用者が噴霧器にセットして使用する製剤であるため、カプセルを誤飲する危険性がある。 ○ エリザスカプセル外用に類する使用方法の製剤では、カプセル誤飲に関わる事例が一定数報告されている。なお、エリザスカプセル外用剤自体での誤飲の事例報告はない。	○ カプセルの誤飲を防ぐことは服薬指導上の大きなポイントであるため、薬剤師からの説明を徹底することで管理可能なリスクだと考える。(短期的課題) ○ 薬剤師が使用方法について販売時に入念的に説明しても、ある程度時間が経過すると誤用する危険があるため、カプセル外用は OTC 化に不向きなのではないか。(中長期的課題) ○ 単回の誤飲であれば、健康被害はあまり考えなくても良い。(中長期的課題) ○ 使用方法を失念した場合の誤飲に限らず、子供が誤飲する可能性があるため、防止策を講ずることが肝要である。(短期的課題) ○ カプセル外用より利便性があり、カプセルの誤飲の可能性がない点鼻粉末のみをスイッチ OTC 化するのがよいのではないか。(中長期的課題) ○ 薬剤師の説明を加えることで、誤飲しにくい工夫の可能性もあるのではないか。(短期的課題)
【④販売体制】 (特になし)	
【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 ○ 同種同効薬が既に複数 OTC 化されており、本剤より安全に使用できるステロイドの点鼻薬が存在する状況でこれ以上選択肢を増やす必要はないのではないか。 ○ 同種同効薬が多くある場合に、使用者に合った薬を販売者が提供できるのか、使用者自身が最適な薬を選択できるのかが問題である。	○ 公平性の観点から、特段の懸念がない状態で同種同効の数が多いという理由だけで OTC 化を拒むことは困難ではないか。(短期的課題) ○ 承認された製剤については、需要者が少なく採算性が乏しかったとしても、適切な供給を継続することは製造販売業者の責任である。(中長期的課題)
【⑥その他】 ○ 本成分の医療用医薬品で使用されている噴霧器は使いにくいため、使用方法が分からなくなる可能性がある。 ○ 本剤は粉末点鼻剤であるため、液体点鼻剤がしみるために使いにくい方には新たな選択肢となりうるが、逆に、使用感があまりないため、何回も使用してしまう方がいる。	○ OTC 化の際には、医療用医薬品に工夫して、使用性に優れた噴霧器を検討することも一案である。(中長期的課題) ○ 用法・用量を守るように情報提供をする必要がある。(短期的課題)
総合的意見 (総合的な連携対応策など)	
(特になし)	

(編注)

網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見を踏まえ新たな課題点及び対応策を追記。なお、最終的な検討会議結果報告書においては網掛けを外して公表する予定。

「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について

令和6年12月13日（金）から令和6年12月26日（木）まで御意見を募集したところ、デキサメタゾンシペシル酸エステルに関して7件の御意見が提出された。お寄せいただいた御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	条件など付けずに OTC 化しても特に問題ないでしょう。
2	個人	デキサメタゾンシペシル酸エステル（点鼻粉末）：スイッチ OTC 化に賛成します。類似の OTC はすでに販売されており、医療用でも使用実績が十分にあり、大きな全身性副作用がないと考えられるためです。 ※類似薬のベクロメタゾン点鼻液も OTC 化されていますが、ベクロメタゾンの粉末（点鼻吸入）が処方せん医薬品に指定されたままなのはなぜでしょうか？粉末であっても鼻粘膜に付着し薬効を示すという点で点鼻液と同等と考えます。 デキサメタゾンシペシル酸エステル（カプセル外用）：パッケージや包装など誤飲防止措置を講じた上であれば賛成です。文字での注意は基本として、カートリッジ方式として吸入容器に差し込むとカプセルが充填されるなどの機構があるとなお良いと思います。
3	個人	スイッチ OTC 化する際には、必ず、副作用や他の病気を見逃すことを理由に反対意見が多く出されるが、そのリスクは生活者は理解しており、まずは、自分が使って良い薬かどうか確認するし、それでも副作用が生じたら病院に行くし、OTC を使用しても治らなければ心配で病院にも行く。OTC は気になる症状に対して早期対処できるので、症状の悪化を防ぐなど一定のメリットがあり、購入する際の制限を設けず、使ってはいけない人だけ明確に記載してくれたら、適切に使用できると思う。
4	個人以外	デキサメタゾンシペシル酸エステル（カプセル外用及び 点鼻粉末）は、1日1回での使用で済むことから、持ち歩く必要がなくなるなどの利便性が向上できることからニーズも高いと考えられ、服薬コンプライアンス向上も期待できる。 唯一の粉末の噴霧点鼻で、液だれがしにくく、化粧が崩れないなどニーズがあると思われる。鼻粘膜への刺激も少なく、スプレー剤に含まれる塩化ベンザルコニウムのような刺激や匂いが苦手な方へもお勧めしやすい。 カプセル外用は使い方が特徴的であり、誤って粉末カプセルを誤飲する可能性があるが、薬剤師からの説明の徹底で回避可能である。
5	個人	スイッチ OTC 化を早期に進めるべきと考えます。 主に花粉症に対して使われると思われる点鼻薬、点眼薬については患者自身に病識があることが多く重篤化のリスクも少ないため OTC 向きの薬剤であると思われます。 花粉症時期の耳鼻科は非常に混雑し、患者・医師のいずれの QOL も下げる原因となるためこれらが OTC で解決できるようになるメリットは大変大きいと考えます。
6	個人	デキサメタゾンシペシル酸エステル（カプセル外用及び点鼻粉末） ○粉末タイプの薬剤であるため、鼻粘膜に吸着されて局所に長く停留する利点があるが、副作用が生じた場合には、その利点がゆえに内科的・眼科的副作用リスクが強く出る可能性がある。 ▼長く貯留とは何分でしょうか？何時間でしょうか？吸収率 50%と見積もっても 200ug ですが、PSL 換算いくらでしょうか？それによる内科的・眼科的副作用リスクが強く出る可能性とは？可能性ばかりで国民を煙にまいてるように見えます。定量的な議論をお願いいたします。 ○デキサメタゾンはストロングであることも踏まえ、医療現場では短期の使用に留めることが多い。 ▼処方された持参薬を見る機会が多いですが、町のお医者さんが処方した外用も内用も意義不明の長期間使用ステロイドを多々見かけますので、“医療現場では短期の使用に留めることが多い”に違和感があります。医療現場でも適正使用できていません。

		○同種同効薬が既に複数 OTC 化されており、より安全に使用できるステロイドの点鼻薬が存在する状況でこれ以上選択肢を増やす必要はないのではないか。 ▼液体タイプをしみると感じる患者は一定数おり、選択肢を増やす意味で類似薬であっても本剤を OTC 化する意義はあると思われる。 ▼OTC 化するとしても簡易な点鼻粉末だけでよいのでは？ 実際調剤や持参薬チェックをしていてもカプセル外用を触った記憶がない。まさかカプセルタイプまで OTC 化の俎上に上がるとは思わなかった。 ※会議で誤飲した際の安全性について発言がありましたが、審査報告書にしっかり書いてあります。 ○需要者が少なく採算性が乏しかったとしても、適切な供給を継続することは製造販売業者の責任である。 ▼これがないと死んでしまうというような薬ではないので、採算にのらないなら撤退してもよいのでは。製造販売業に過度の責任を負わせすぎである。そこまでして供給させる根拠もよくわからない。
7	個人以外	意見 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「薬剤師が使用方法について販売時に入念的に説明しても、ある程度時間が経過すると誤用する危険があるため、カプセル外用は OTC 化に不向きなのではないか」、「カプセル外用より利便性があり、カプセルの誤飲の可能性がない点鼻粉末のみをスイッチ OTC 化するのが良いのではないか」、との意見があったが、一方で「薬剤師の説明を加えることで、誤飲しにくい工夫の可能性もあるのではないか」との意見もあり、こちらに賛同する。 理由・根拠 エリザスカプセル外用剤自体での誤飲の事例報告はないことから、薬剤師からの説明を徹底することで誤飲リスクは低減でき、点鼻粉末と同様に OTC 化可能と考える。

候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	ツロブテロール
効能・効果	せき、喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとまなうせき、たん

2. 検討会議での議論

- ※ 太字記載については、「スイッチ OTC 化のニーズ等」においては必要性が高いという意見が、「スイッチ OTC 化する上での課題点等」においては重要性が高いという意見が、「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」においては賛成意見が、各々多かったもの。

スイッチ OTC 化のニーズ等	
○ 昨今、ウイルス感染等に伴う長期的な咳嗽等で受診する方が増えているので、OTC 化した際の需要はある。 ○ 貼付剤という剤形であり、長年、小児のせき症状を改善してきた実績があるため、保護者からのニーズは高い。 ○ 夜間の救急医療や診療を利用する程ではないが、寝苦しい程度の急性気管支炎を発症したときに翌日の診療までの短期間をしのぐために使用するニーズがある。 ○ 気管支拡張薬は既に OTC として同様の症状に用いられている成分が存在するため、一定のニーズがある。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【①薬剤の特性】 ○ 本剤は気管を広げることで咳を止める気管支拡張剤であるため、鎮咳去痰薬として OTC 化することは適切ではない。 ○ 小児のガイドラインにおいて、本剤は最重症の患者に使用する薬と位置付けられているため、OTC 化は適切ではない。	○ 保護者の間では、子供が夕方に咳をし始めた時に寝る前に貼付すると子供の睡眠が守れる薬、つまり咳止めと誤って認識されていることがある。（短期的課題） ○ 気管支を拡張することによる咳の緩和を目的に医療現場でも使用されている。（短期的課題） ○ 本剤を「咳止め」として広く一般に認識されていることが問題であり、その認識を是正する必要がある。（短期的課題） ○ 薬理作用の観点から咳止めとして使用するのには適切ではないという考えは理解できるが、咳止めとして使用されている実態、再審査結果（動悸：0.66%、振戦：0.52%）及び 30 年以上安全に使用できている薬剤であることを踏まえると、大きな懸念とは言い難いのではないか。（短期的課題） ○ 本剤は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023 において、他の喘息治療薬に加えて短期間使用する薬剤として位置付けられており、軽症の患者にも使用するとされている。 ○ 本剤は、咳嗽治療薬や喀痰治療薬の 1 つとして咳嗽・喀痰診療ガイドライン 2019 に掲載されており、一定の効果を期待して急性気管支炎における症状緩和を目的に医療機関でも処方されている。
○ 振戦、動悸等の心臓に対する副作用が発生	○ 本剤の副作用として頻脈や振戦、心悸亢進等

する可能性があるので、このような副作用が発現しやすい人には販売しない対応が必要である。 ○ 本剤は、血中濃度がピークになるまでに 10 時間程度かかるため、少し切れは悪いけれども、効いてくれば非常に良く、また急性の副作用等が起きにくい薬剤と言える。	が認められ、特に甲状腺機能や心臓に疾患のある患者においては増悪のおそれがあることが医療用製剤でも注意喚起されていることから、OTC においては、製品に表示することや、販売時のチェックシートを用いるなどして、それらの患者が使用しないよう、周知徹底すべきである。(短期的課題) ○ 夜間のせきに対して本剤を使用したとしても、効果発現までに 4 時間程度、ピークまでに 8～12 時間かかることに鑑みると、本剤はレスキューとしては使えないのではないかな。(短期的課題)
【②疾患の特性】 ○ 喘息の方に本剤を使用すると一時的に症状は治まるが、気管支喘息の治療は吸入ステロイドが第一選択薬であるため、喘息の方及び喘息が疑われる方が本剤を単独で長期に使用すると適切な治療機会を逃すだけでなく、病態を悪化させるおそれがあり、非常に危険である。 ○ 体調不良時に喘鳴が起こりやすい小児が存在するが、原因は先天的に気管が細ことである場合がある。そのような児が本剤の短期使用繰り返した場合、根本的な原因の発見が遅れる可能性がある。	○ 効能・効果に挙げられている「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとまなうせき」は感冒や急性気管支炎の症状である場合もあるが、喘息、肺炎、心不全等の症状である場合もあるので、「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとまなう」は効能・効果から削除すべきである。(短期的課題) ○ 夜間等、病院を受診できない場合の対応策として OTC 化するのであれば、一時的な使用に留められるよう、数枚の販売に限定する必要がある。また、改善が見られない場合には、薬剤師からの受診勧奨を徹底するべきである。(短期的課題) ○ 喘息、肺炎、心不全等の方が誤用することを避け、中枢性鎮咳薬とは作用メカニズムの異なる気管支拡張剤であることを明示するために、効能・効果は「かぜ又はかぜの後期における次の諸症状の緩和：喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとまなうせき、たん」とすることも一案ではないか。 ○ 既承認 OTC の効能・効果において「〇〇（病名）による次の諸症状の緩和」のように病名を使用している例があるため、本剤の効能・効果を「急性気管支炎による次の諸症状の緩和：せき、喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとまなうせき、たん」とすることも一案と考える。 ○ 本剤の処方実績を踏まえると、急性気管支炎の患者のみを対象とできるのであれば、1 週間程度の使用が妥当であると考ええる。 ○ 先天性の器質的な兆候を見逃さないために、小児においては短期的使用に限り、症状を繰り返す場合には速やかに受診につなげていくことが重要と考える。
【③適正使用】 ○ 医療現場において、子供の貼付量を医師の	○ 医療用医薬品としては含量違いで 3 規格が

指示なしに保護者の判断で増減させ、場合によっては小児の用量を超えて使用している事例が見受けられる。	存在するが、OTC 化の際には規格を限定してはどうか。(短期的課題) ○ 副作用発現を防ぐ観点から複数枚の同時使用を厳密に禁止し、1 回 1 枚の使用を徹底するように情報提供をすることが重要と考える。また、成人と小児の双方に適切に 1 回 1 枚を徹底させるためには、それぞれに適切な用量の製剤を販売することが肝要と考える。
【④販売体制】 (特になし)	
【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 ○ ツロブテロールに限らず、スイッチ OTC 化する際、初めて使う人がずっと使用した場合の副作用が危険ではないか、などの議論があるが、本当に最も危険な使い方を基準に考えるべきなのか。例えば、診断がついている人、あるいは、過去に処方された経験のある人に出すなどの枠組みを整備することで、スイッチ化できる余地がある品目もあるのではないかな。	○ せき・たんの症状は、いずれも既に OTC の効能・効果として承認されており、本人の罹患経験に基づき自覚可能と考えるため、過去の診断経験・処方経験によらず、セルフケアに適していると考えられる。また、重篤な副作用報告症例として報告された 30 症例のうち多くは、スイッチ OTC 化された場合の本剤の除外対象と説明されている喘息又は COPD の患者、医療用医薬品において「特定の背景を有する患者に関する注意」に挙げられている高血圧や心疾患のある患者、若しくは「併用注意」の項に挙げられる薬剤を併用している患者に該当する。販売時のチェックシート等により、それらの患者が使用しないように周知徹底することで、OTC としての安全性を担保できると考える。
【⑥その他】 ○ 本成分の貼付剤は、先発医薬品と後発医薬品で血中濃度の挙動が異なることが報告されている。	○ 国立医薬品食品衛生研究所が公開している医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）において、本剤の後発医薬品の品質についての問題は指摘されていない。
総合的意見（総合的な連携対応策など）	
○ 小児の休日・夜間の医療体制は大変にひっ迫しており、特に準夜勤帯（18 時～23 時）に呼吸器系の疾患で受診する方が多い。準夜勤帯は要指導医薬品の販売店では対応可能な時間帯であるため、本剤を使用したことがある方に限って 3 日～1 週間の使用量を目安に販売することで、小児医療の提供体制を守れるのではないかな。 ○ 本剤のニーズと休日・夜間の全般的な医療体制とを結びつけて議論を行うのは適切ではない。本剤の薬剤としての目的は、服用後 8～12 時間での効果を目指しており、休日・夜間救急を持ち出して議論すべきではない。	

(編注)

網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見を踏まえ、新たな課題点及び対応策を追記。なお、最終的な検討会議結果報告書においては網掛けを外して公表する予定。

「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について

令和6年12月13日（金）から令和6年12月26日（木）まで御意見を募集したところ、ツロブテロールに関して35件の御意見が提出された。お寄せいただいた御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	医薬品が足りないと言って処方薬としてももらえないこともあるので必ず OTC 化することが望ましい。喘息では使用している人に限り、受診できる場合は直ちに受診するのと、咳は1週間程度使用して改善が無ければ受診をする。
2	個人	咳止めとしての誤用は注意が必要であると考えられますが、賛成です。貼付剤という剤形に限れば安全性が極めて高く、使用実績も多くあります。ただし誤った使用を防ぐために、1度に1枚の使用の注意喚起および、用量に合わせた使用目安体重や年齢などをパッケージに記載するなどがあるとなお良いかと思います。
3	個人	3日以内の使用に制限すべきとの意見が出ていたが、かぜをこじらせた際に1週間程度処方されていたので3日間では短いと感じる。かぜをひいた際にせきとたんだけが残って気になる時によく効いた。1週間程度の使用ではせきの症状に使用しても問題ないと思う。お医者さんから先発品と後発品で吸収のされ方に違いがあり、効く時間も違うと聞いた。それが本当であれば先発品が OTC 化されてほしい。かぜがきっかけのせき、たんの症状は誰しも経験があり、自己判断可能と思う。薬の使用経験があって理解をしても毎回薬剤師による対面販売での指導を受けないと購入できないのは不便だと感じる。
4	個人	子供が小さい頃気管支が狭いのかまたは風邪の初期症状かくらいの症状が出ることがよくあり、とくに夜になると日中に比べると少し咳や息苦しい様子の際に貼ると、気管支が広がって楽に寝られるなどすごく助かりました。副作用のようなものは感じることはできませんでしたが、OTC となったとしても問題なく皆様が使いやすいものだと思います。
5	個人	以前子供が処方いただいたときは1週間以上のテープをいただいた。3日以上症状は続いていたと思いますし3日は少ないと感じました。
6	個人	風邪をこじらせた際に処方されたことがあり1週間分くらいでしていたと思う。OTC としては3日分としてということだったが、受診した時も1週間分処方されて様子見てと判断を委ねられた。たまたま仕事が忙しい時もあるので病院と同じく1週間分くらいは1回で購入できるとありがたい。
7	個人	風邪をこじらせて夜少し息苦しい時に症状が和らぐものと認識していて実際助かっていたので、普通の咳止めとして認識されているというコメントには少し驚いた。この薬が効く症状をわかっている方も多いのでは。病院では1週間分くらい処方されて効果を感じたので3日分のみしか購入できない場合は少し短いのではないかと感じる。1週間分くらいを一度に購入できるようにしてほしい。
8	個人	以前、微熱の後に咳と痰が残り病院に行ったところ、急性気管支炎と診断された。他の薬と共にホクナリンテープが処方され、寝ている間の呼吸が楽になりとても助かった。先日、同じような症状になったが、病院に行く時間がなくしんどかった。長く使い続けるのはよくなさそうだが、病院で処方された1週間程度を薬局で買えるようになるとうれしい。
9	個人	知っている薬がせっかく OTC で買えるようになりそうなのに、その薬の使い方を知っているにも毎回店舗にいった薬剤師のいる時間に対面販売でないと購入できないという不便な状況がどうして改善できないかなと疑問に思ってます。
10	個人	スイッチ OTC 化する際には、必ず、副作用や他の病気を見逃すことを理由に反対意見が多く出されるが、そのリスクは生活者は理解しており、まずは、自分が使って良い薬かどうか確認するし、それでも副作用が生じたら病院に行くし、OTC を使用しても治らなければ心配で病院にも行く。OTC は気になる症状に対して早期対処できるので、

		症状の悪化を防ぐなど一定のメリットがあり、購入する際の制限を設けず、使ってはいけない人だけ明確に記載してくれたら、適切に使用できると思う。
11	個人	前に別の OTC をドラッグストアに買いにいった時に、2 回連続で薬剤師不在の時間に当たって買えなかった。働いていて、病院に行く時間がない時の対処として知っている薬を OTC を買いたいのに、薬剤師のいる時間にわざわざ訪問して指導がないといつまでも本当に買えない薬剤ばかりなのか疑問に思う。ツロブテロールテープもそうなるのか
12	個人	かぜをひいたときに処方してもらったことがあり助かったことがあるので本当は子供に使いたい。でも、初めてツロブテロールテープを OTC とする際に、適正な使用がされるかや不具合等が気になるという事であれば、最初は大人用だけでもスイッチ OTC 化してほしい。大人用で OTC として問題なく使用出来たら、是非、子供用もスイッチ OTC 化してほしい。
13	個人	ツロブテロールテープをぜんそくの方が誤って使うリスクがあると意見が出ていたが喘息の場合は受診してくださいと製品にわかるように書いてあれば、それを無視してわざわざ使う人はいないのではないかな。まずは成人からきちんと使えるかをみても良いと思う。
14	個人	子供に病院で後発品を処方され使用した時に、朝起きたらのはがれておりテープを見つけるまでは誤飲してないかととても心配だった。また、夜中にはがれて窒息してしまう可能性もあるのではと不安になった。朝まではがれないホクナリンテープが買えるようになるのは助かる。
15	個人	ツロブテロールは貼付剤らしいですが、このような医薬品は飲み薬が苦手な患者でも使いやすいのでスイッチ OTC 化を望みます。
16	個人以外	β_2 刺激薬は OTC 薬にはなく、気道閉塞性障害に基づく諸症状に非常に有用な薬剤であり、喘息の既往を持つ方や、アレルギー体質の方にとっては、受診するほどではない咳嗽にニーズがあると思われる。また、夜間などの緊急時の一時対応としても有用である。貼付剤であり、小児にも使いやすい。血中濃度のピークまでに時間はかかるが、効果を短時間で感じる患者は多く、有用と考える。動悸や振戦の副作用が報告されているが、0.6%前後と頻度も高くなく、安全性の高い薬剤である。喘息発作の治療・受診遅延防止のため、使用期間には制限を設けた方が良い。
17	個人	スイッチ OTC 化に賛成します。
18	個人	ツロブテロールのスイッチに賛成です。1 週間以上咳が続くとさすがに、自分自身も心配になるので、病院に行くと思いますので、ツロブテロールテープの使用期間としては、1 週間程度が目安ではないかと思います。
19	個人	ツロブテロールのスイッチに賛成です。ホクナリンテープは、貼ればすぐにせきが止まるものではなく、徐々に効いてくるものだとして理解しています。寝ているときや明け方に咳が出やすいので、寝る前に貼ることで咳を緩和できるホクナリンテープがドラッグストアで購入できるようにしてほしいです。
20	個人	ツロブテロールのスイッチに賛成です。「喘鳴をとまなうせき」は喘息の場合もあるので効能効果としては適切でないという意見が出ていたが、自分自身で、喘息かどうかはわかるし、自分の咳が「ぜーぜーいう咳かどうか」もわかる。ツロブテロールテープが気管支を広げる薬だという事であれば、単なる「せき」より「喘鳴をとまなうせき」に効くと示してもらった方が間違いがないと思う。この薬をドラッグストアで購入できるようにしてほしい。咳の薬はすでに OTC にある薬でもあり、上述のとおり、自分で症状もわかるので、薬剤師がいるときしか買えない OTC にはしてほしい。
21	個人	スイッチ OTC 化に賛成。医療現場で子供に大人用のシートを使っているケースがあるとの発言があったが、これはおそらく、子供に咳が出た時に、大人用に処方されたツロブテロールテープが家にある場合に使用してしまう家庭が多いのではないかなと思う。これこそ、ドラッグストアでいつでも大人用、子供用のそれぞれが購入できるようになれば、対象者にあわせて適切に購入、使用することが出来ると思う。子供には子供用の薬を使いたいと親は常に思っている。
22	個人	スイッチ OTC 化すべき。子供のころからホクナリンテープはよく処方されている

		が、これまで使用して何か問題があったことはないし、会議で提示されていた副作用や発生率も今の OTC 薬と比べても問題ないレベルかと思う。スイッチ OTC 化する際に議論される「診断された人」や「使用経験のある人」というのは、成分によっては設定が必要だが、ホクナリンテープでこういった制限が必要なのかかなり疑問がある。咳は自分でも症状がわかるし、病院に行くべきかどうかはまずは自己判断できる。OTC をつかっても治らないなら病院に行くし、自分を危険にさらしてまで OTC を使い続けようとは誰も思っていない。まずは自分で判断し、対処の方法を選択する権利は患者側に欲しい。
23	個人	スイッチ OTC 化を早期に進めるべきと考えます。
24	個人	○ 振戦、動悸等の心臓に対する副作用が発生する可能性があるため、このような副作用が発現しやすい人には販売しない対応が必要である ▼OTC 化に際しあれこれ注文つけるより、ぜひ医科向けで適正使用を推進してください。 ○小児のガイドラインにおいて、本剤は最重症の患者に使用する薬と位置付けられているため、OTC 化は適切ではない ▼では日々小児科で乱発されている処方されているツロブテロールは何なのですか？（成人の内科もですが）みんな最重症患者とでも言うのでしょうか？累計で 35 億枚も医科向けで適当に処方されているのに、OTC 化はまかりならんとは詭弁でしょう。あまりにも長年医科で処方されまくったことで安全性は確立しています。OTC 化は適切ではないというなら、不適切な処方をしている医者側にも処方する資格はありません。リタリンのような流通管理委員会を設置すべきでしょう。参考人の所属機関でも日本呼吸器学会でも小児科関係の学会でも町医者団体でも、ツロブテロールの適正使用について実行性のある啓発活動をしているとかは聞いたことがありません。 ○ 本成分の貼付剤は、先発医薬品と後発医薬品で血中濃度の挙動が異なることが報告されている。 ▼なんだかどさくさに紛れて後発医薬品の事が入っていますが、ホクナリンテープの後発品はどれもヒトにおける生物学的同等性試験を実施し、先発品と同等であることを確認し製造販売承認されているものです。血中濃度の挙動が想定とずれるのは皮膚バリア機能が低下している個所に貼付した場合と思われる。ただ単に後発品を揶揄するのではなく、どうしたらよいのか建設的な意見をご教示ください。（この場合は肌荒れしているところへの貼付は避ける、などでしょう） ・ホクナリンテープ、後発品が適さないのは誰？ https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201706/551497_2.html ・YAKUGAKU ZASSHI.2011;131:1483-92 ○医療用医薬品としては含量違いで 3 規格が存在するが、OTC 化の際には規格を限定してはどうか。（短期的課題） 0.5mg のみ→1 mg で使用するには 7 枚売りでも少ない 1 mg のみ→0.5mg にするために半分にカット？ この 2 規格は販売せざるを得ないと思いますが
25	個人	喘息には使わないこと、一定期間使っても咳が治らない場合には病院に行くことをしっかり伝えてくれたら、ホクナリンテープを OTC として咳の症状に使用することは問題ないのではないのでしょうか。咳の種類によって効く、効かないがあるのであれば、「喘鳴をともなう咳」とすることで、選択ができると思います。
26	個人	ツロブテロールテープ（ホクナリンテープ）の OTC、是非お願いします。私には 4 歳の娘がいます。保育園で集団生活をしているためか、よく風邪をひきます。風邪を早く治すにはとにかく睡眠と栄養が大事だと思っています。よく食べてよく寝れば、風邪などは 2、3 日ですっかりよくなることを知っています。特に睡眠は大切で、質の高い睡眠が長時間とれるようにいつも考えています。そのためには、風邪の症状を抑えるお薬がとても役に立っていると思います。特にホクナリンテープは、飲み薬が苦手な子供でも簡単に貼ってあげられて、ずっと効くのでとても助かっています。娘は、風邪を引くと鼻水と咳と痰の症状が出ます。（小児科の先生はいつも聴診器を当ててくださり、喘息ではない、ただの風邪と診断してくださいます。）そのようなとき、

		いつも鼻水を抑える薬と痰を柔らかくする薬とホクナリンテープが処方されます。いつもの薬剤師さんは、ホクナリンテープは辛い時だけ貼ればよいと言っています。そのため、ホクナリンテープを使わないこともあります。しかし、ホクナリンテープを使わない時は、必ず夜明け前に咳で起きてしまいます。なので、私は、ホクナリンテープは娘に合っているし、よく効くお薬だと思っています。しかし、ホクナリンテープは、市販品がありません。病院にいかねばならぬ事ができず、とても不便です。OTCとして市販してもらえると、保育園に通っている子供達はとても助かると思います。先日は、夕方6時過ぎに娘を保育園に迎えに行ったときに、保育士さんから「お昼寝の後から咳が出ている」と言われました。鼻水も出ていたので、帰りに病院に行ったのですが、1時間も待たなければならぬ事でした（インフルエンザ予防接種の時期と重なったこともありましたが）。診療が終わったのは、夜8時前でした。既に多くの処方箋薬局は閉まっていた。少し遠く遅くまで開いている薬局へ行きお薬をもらおうと、もう、8時半です。元気なときでも夜9時半には寝かせるようにしているのに、風邪の時はもっと早く寝かせたいと思うのに、帰宅して、ご飯を食べさせて、お風呂に入れて寝かしつけることは、あと1時間ではどんなに頑張っても無理です。お薬をもらわず早く帰宅し早く寝ければ途中で起きてしまうし、お薬をもらって帰れば寝る時間は遅くなるしと、とても困りました。子供用の風邪薬は市販ではあまり多くありません。保育園のお迎えのときに風邪に気づいて、病院へ行かずに、何度か市販のシロップ剤（数種類）を購入したこともあります。しかし、どれも独特の味で用法・容量通りに飲ませることができませんでした。ホクナリンテープは飲ませる必要もないし、長く効くし、こんなにいいお薬は他にないと思っています。しかし、病院と調剤薬局に行くと、長時間を費やさないと入手できないので困ります（しかもその長時間は、他の病気をもらってしまわないか不安で過ごします）。風邪の時に病院で処方される他のお薬も、市販品のシロップと違い、水やジュースに溶かして子供でも飲みやすい味のものが多くあります。このような飲み薬もホクナリンテープと一緒にOTCにしてもらえると嬉しく思います。長くなってしまいましたが、私は、ホクナリンテープのOTCとして、市販での販売していただけることを強く希望しています。是非、よろしくお願いいたします。
27	個人	ツロブテロールのスイッチに賛成です。喘息の人が病院に行くのが面倒で、ツロブテロールテープを長期間使用し続けるのは問題だと思うので、使用期間を一時的な使用とすることは仕方がないと思いますが、「3日間」というのは、あまりにも短すぎるように思います。咳の症状は実際には1週間くらい続く事もあるし、連休や長期休暇で病院に行けないこともあるので、1週間くらいは使用しても問題ないのではないのでしょうか。その方がOTCしてありがたいと思います。
28	個人	咳で寝苦しくて眠れない時にホクナリンテープを貼ると、息苦しさが改善されて、楽になった印象があります。咳止めと誤って認識されているとの議論がありましたが、私は気管支を広げてくれる気管支拡張剤だと認識していて、単なる咳止め薬と違う効果を実感しています。持続時間が飲み薬に比べて長い点も気に入っています。OTCで買えるようになったら嬉しいです。OTC化を希望します。
29	個人	ホクナリンテープとジェネリックのテープ、両方処方されたことがあるが、朝方の咳など効果の持続という面で、ホクナリンテープの方がよく効いたように思う。モノによって違いがあるのであれば、それがわかるようにOTC化してほしい。
30	個人以外	意見・理由1： 『薬剤の特性』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『夜間のせきに対して本剤は、効果発現までに4時間程度、ピークまでに8～12時間かかることに鑑みると、レスキューとしては使えないのではないか』と示されている。また、『総合的意見』においても『本剤の薬剤としての目的は、服用後8～12時間での効果を目標としており、休日・夜間救急を持ち出して議論すべきではない。』と示されている。確かに呼吸困難のような重症のせき症状の場合は直ちに医療機関を受診すべきと考える。しかし、日中のせき症状から、夜中・明け方に寝苦しい程度のせき症状が予想される場合は、医療機関が閉まっている休日や夕方・夜であっても、OTCとして購入、使用することが出来れば、時間外受診を少しでも回避することが出来ると考える。

		意見 2 『疾患の特性』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともしせき」は感冒や急性気管支炎の症状である場合もあるが、喘息、肺炎、心不全等の症状である場合もあるので、「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともしせき」は効能・効果から削除するべきである。』と示されている。まず、喘息、肺炎、心不全等が疑われる方の本剤の使用を避けるためには販売時のチェックシート等によってこれらの方が使わないように対応する必要がある。その上で、本剤が対象とする急性気管支炎の症状をわかりやすく判断してもらうために、生活者が自覚できる「かぜから生じたせき、たんの症状が主訴」である場合を対象とすることを効能・効果に明示することが妥当と考える。また、本剤は気管支拡張剤であり、気管の収縮を伴うせき症状の緩和に有効であることから対象となるせきをわかりやすく示すために、効能・効果には単なる「せき」ではなく、「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともしせき」を記載することが生活者による適切な薬剤選択に資すると考える。これらを踏まえ、具体的な効能・効果としては「かぜ又はかぜの後期における次の諸症状の緩和：喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともしせき、たん」とすることも一案と考える。なお、これに加えて、小児の夕方～夜間におけるせきの一時的な緩和のニーズを考えると、かぜに限らず、過去に処方歴がある方も対象に加えることを別途考えていくことが必要ではないか。 理由 2 本剤は抗微生物薬適正使用の手引き（第三版）に記載の急性気管支炎の概念に則り、「急性気管支炎」を生活者にわかりやすく示すために、鼻水やのどの痛みなどのかぜの症状からはじまりせき、たんが主訴となる場合を対象としていることを効能・効果に明示することで喘息、肺炎、心不全等の方が誤用することを避けられるのではないかと考える。さらに本剤は中枢性鎮咳薬とは作用メカニズムの異なる気管支拡張剤であるため、対象となる「せき」を区別するためにも「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともしせき」を効能・効果とすることが妥当であると考え。 意見 3 『OTC 医薬品を取り巻く環境』のスイッチ OTC 化する上での課題点等にて『例えば、診断がついている人、あるいは、過去に処方された経験のある人に出すなどの枠組みを整備することで、スイッチ化できる余地がある品目もあるのではないか。』と示されている。本剤は小児から高齢者まで長年使用され、安全性も確認されている医薬品である。本剤の対象は「かぜから生じたせき、たんの症状が主訴の状態（急性気管支炎）」であり、かぜやせき・たんの症状は、いずれも既存の OTC 効能の範ちゅうであり、これまでのり患経験に基づき自覚可能と考える。従って安全性や対象症状の特徴から過去の診断経験・処方経験によらず、セルフケアに適していると考えられる。 理由 3 効能・効果のわかりやすい設定や、販売時の情報提供などにより、適正使用は可能と考えられること、加えて、安全性においては以下に示す通り、幅広い年代で 25 年以上も安全に使用されている薬剤であることから、OTC へのアクセスの妨げになる可能性がある、診断経験や使用経験に限定すべきではないと考える。 （本剤の安全性） 再審査報告書によると、使用成績調査における小児（16 歳未満）での副作用発現率は 1.7%（29/1704 例）、高齢者の副作用発現率は 3.3%（21/639 例）26 件であり、非高齢者（16～65 歳未満）の副作用発現率 4.1%（29/715 例）35 件と比べ、小児・高齢者における副作用発現率は高くないことが確認されており、『特別な背景を有する患者（小児・高齢者等）について新たな対応が必要となるような問題点はない』と結論づけられている。 なお、再審査を含む現在までの重篤な副作用報告症例として主には循環器系副作用が挙げられる。報告された 30 症例のうち多くは、患者の背景としてスイッチ OTC 化された場合の本剤の除外対象と説明されている喘息、COPD の患者、医療用製剤の「特定
--	--	---

	の背景を有する患者に関する注意」に挙げられている高血圧や心疾患のある患者、あるいは併用薬として「併用注意」の項に挙げられる薬剤を併用している患者に該当する。販売時のチェックシートを用いるなどして、それらの患者が使用しないよう、周知徹底することで OTC としての安全性を担保できると考える。 意見 4 『疾患の特性』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『夜間等、病院を受診できない場合の対応策として OTC 化するのであれば、一時的な使用に留められるよう、数枚の販売に限定する必要がある。』と示されている。確かに本剤を一時的な使用に留めるべきとの意見は理解できるが、一方で、急性気管支炎、つまり、かぜから生じたせき、たんの症状が主訴の方にも本剤は長年に渡り安全に使われている。また、急性気管支炎のせきは2～3週間程度続く（注）とされているが、医療機関での処方実態としては1週間（7日）以内が多くを占めている。これらを踏まえると、本来であれば、病態にあわせ、2～3週間の使用が必要であると考ええるが、OTC としては医療機関での処方実態を考慮し、1週間分程度の容量で提供することが妥当であると考ええる。 注：MSD マニュアルプロフェッショナル版 理由 4 本剤が急性気管支炎に本剤が処方される場合の処方日数としては、1日：0.6%、2日：0.7%、3日：2.9%、4日：9.6%、5日：30.1%、6日：2.8%、7日：40.6%、8日：1.5%、9日：0.1%、10日：3.9%、14日：5.7%（出典：ジャムネット株式会社アドホック調査）と1週間が最頻であり、「かぜから生じたせき、たんの症状」として急性気管支炎の患者がトリアージできれば、急性気管支炎によるせきの持続期間も考慮して1週間程度の使用が妥当であると考ええる。 意見 5 『薬剤の特性』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『本剤を「咳止め」として広く一般に認識されていることが問題であり、その認識を是正する必要がある。』と示されている。確かに、本剤は気管支拡張作用により咳の症状を緩和する薬剤であり、中枢性の鎮咳薬などとは異なる作用であるため、その作用の違いを生活者に伝えていくことが必要である。 理由 5 OTC において既に気管支拡張剤を配合した鎮咳去痰薬が長年販売されており、それらの製品においては効能・効果の見直しや使用上の注意の改訂等の指示はなく安全に使用されている。一方で、OTC の鎮咳去痰薬には、中枢性の鎮咳薬も使用されていることから、有効成分の作用や特徴等を製造販売事業者から生活者に伝達し、製品の選択に資することは必要であると考ええる。 意見 6 『適正使用』の課題点等に対する対応策、考え方、意見等にて『医療用医薬品としては含量違いで3規格が存在するが、OTC 化の際には規格を限定してはどうか。』と示されている。しかし、本剤は成人・小児共に一定のニーズはある。そのうえで成人と小児の双方に適切に1回1枚を徹底させるためにも対象年齢に応じた製剤を提供することが重要であり、成人用、小児用の双方を出す必要がある。特に副作用発生を防ぐ観点から複数枚の同時使用を厳密に禁止するよう情報提供を促すことが重要となる。 理由 6 『スイッチ OTC 化のニーズ等』にて『長年、小児のせき症状を改善してきた実績があるため、保護者からのニーズは高い。』と示されている。この状況を踏まえると成人のみならず小児へも本剤の使用ニーズがあると考えられる。そのため、双方に適切な用法用量を遵守させるためにも複数の規格が販売され、成人、小児ともに適正な用量で本剤にアクセスできることが国民の適正使用に繋がり、望ましいと考えられる。OTC ではかぜ薬などにおいても、成人・小児の両方の規格があるが、パッケージや注意喚起にて、生活者が適切に製品を選択し、使用している。本剤も同様に、パッケージ等で
--	--

		対象年齢や規格をわかりやすく示すとともに、年齢に応じた正しい規格の使用や1日1回1枚使用の用法遵守について製造販売事業者から生活者にしっかりと伝達し、注意喚起していく事により、適正使用を促せると考える。 意見・理由7 『薬剤の特性』のスイッチ OTC 化する上での課題点等にて『小児のガイドラインにおいて、本剤は最重症の患者に使用する薬と位置付けられているため、OTC 化は適切ではない。』と示されている。しかし、本剤は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023 において、他の喘息治療薬に加えて短期間使用する薬剤として位置付けられており、軽症の患者にも使用するとされている。 意見・理由8 『疾患の特性』のスイッチ OTC 化する上での課題点等にて、先天的に気管が細い小児に対して『本剤の短期使用を繰り返した場合、根本的な原因の発見が遅れる可能性がある。』と示されている。先天性の器質的な兆候を見逃さないためにも小児において本剤は短期的使用とし、症状を繰り返す場合には速やかに受診につなげていくことが重要と考える。 意見・理由9 『その他』のスイッチ OTC 化する上での課題点等にて『本成分の貼付剤は、先発医薬品と後発医薬品で血中濃度の挙動が異なることが報告されている。』と示されている。しかし、PMDA が公開している医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）にツロブテロールテープについて記載されており、後発医薬品の品質についての問題は指摘されていない。
31	個人	喘息や心不全でも喘鳴をとまなう咳があるとのことですが、喘息や心不全などを OTC で対処したいと思わないですし、病院に行きます。例えば、「かぜをひいたことで続く喘鳴をとまなう咳」などとすると、喘息や心不全などの人は流石に対象ではないことがわかるのではないかと思います。ツロブテロールの OTC 化の際にはパッケージで誰に向けた製品なのかが見てわかれば良いのではないのでしょうか。
32	個人以外	意見：本剤のスイッチ OTC 化においては、まずは成人のみの用法（15 歳以上）で開始し、使用に際しての注意喚起や適正使用が実行できていることを確認することが適切と考えます。 理由・根拠等：「子供の貼付量を医師の指示なしに保護者の判断で増減させ、場合によっては小児の用量を超えて使用している事例が見受けられる」などと小児の適正使用における課題が示されているため、まずは成人用量、1 規格で、適正使用における対策の妥当性を確認することが必要と考えます。一方で、本剤が、小児の急性気管支炎におけるせき症状に処方され、症状改善してきた長年の実績や保護者からのニーズを踏まえると、成人における適正使用対策などの適切性が製造販売後調査等において検証された上で、将来にむけては段階的に、対象年齢の範囲を検討する（例えば：2 mg の用法拡大（9 歳以上に変更）、1 mg（3～9 歳未満）の用法拡大等）などと慎重に進めるのがよいのではないかと考えます。
33	個人	<意見> 喘息等の患者の使用は避けるべきという事であれば、効能効果として、「急性気管支炎による次の諸症状の緩和：せき、喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとまなうせき、たん」とするのが良いのではないかと。 <理由・根拠等> 効能・効果の参考例として、既存の一般用医薬品で、鼻炎内服薬において「急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による次の諸症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり、なみだ目、のどの痛み、頭が重い」、ビタミン E 主薬製剤において「末梢血行障害による次の諸症状の緩和：肩・首すじのこり、手足のしびれ・冷え、しもやけ」というように対象となる集団を限定した上での対象症状が記載されている前例があり、長年生活者に適切に用いられています。これらのように、本剤でも対象集団を明示し OTC

		として適切な対象者に使用を限定することも一案と考えます。
34	個人	一時的にせきとたんが長引いた時に処方されて、とても楽になったので OTC になるかもしれないのはありがたいけど、診断を受けた人限定での販売となると結局忙しい中病院に行かなければいけないので意味がないと思う。1 週間分程度であれば診断によらず買えるようにしてほしい。
35	個人	当該成分のスイッチ OTC 化を希望します。検討会議の学会意見書で「喀痰症状の改善については必ずしも妥当性のある薬剤ではない」と示されています。本剤は気管を広げることでせき症状を緩和する気管支拡張剤であり、線毛運動の賦活化による粘液纖毛クリアランスの促進作用も期待されます。そのため、咳嗽治療薬や喀痰治療薬の 1 つとして咳嗽・喀痰診療ガイドライン 2019 にも掲載されており、一定の効果を期待して急性気管支炎における症状緩和を目的に医療機関でも処方がなされています。

候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、 エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩、 ゾルミトリプタン
効能・効果	片頭痛

2. 検討会議での議論

- ※ 太字記載については、「スイッチ OTC 化のニーズ等」においては必要性が高いという意見が、「スイッチ OTC 化する上での課題点等」においては重要性が高いという意見が、「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」においては賛成意見が、各々多かったもの。

スイッチ OTC 化のニーズ等	
○ 片頭痛の症状に悩まされている方に対して対処方法の選択肢を広げ、その機会を提供することは有意義であり、QOL の改善に大きく寄与する。 ○ 出張等で手持ちがない状態の方に対して非常に少ない包装単位で販売されることは恩恵になると考える。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【①薬剤の特性】 (特になし)	
【②疾患の特性】 ○ 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではない。	○ 頭痛は大まかに一次性頭痛（主に片頭痛や緊張型頭痛）と二次性頭痛に分類され、緊急性を伴う二次性頭痛については、受診勧奨を行う必要がある。(短期的課題) ○ 特に、高齢者の頭痛の原因が片頭痛であることは少ないため、他の疾患を念頭に置いて受診勧奨することが大切である。(短期的課題) ○ 高齢者であっても医師による片頭痛の確定診断がなされており、トリプタンで効果が確認されているのであれば、必ずしも受診勧奨が必要とは判断できず、トリプタンの使用を制限する必要はないのではないか。 ○ 受診勧奨とは、ただ受診を勧めることなく、どのような状況の時にどの医療機関にかかれば良いかを教えることである。(短期的課題) ○ 使用者に何か不都合が生じた際、販売した薬剤師が訴訟等に関する覚悟を持つ必要がある

	成分である。(中長期的課題) ○ 使用者を以前に医師から片頭痛の診断・トリプタンによる治療を受けたことがある方であかつ症状が安定している方に限定することにより、自身の症状が片頭痛によるものであると判断することが可能になるものと考えられる。(短期的課題) ○ 症状の安定を薬剤師及び患者自身が十分に確認できるようにするため、例えば「頭痛のお悩み症状 相談用ガイド」(日本 OTC 医薬品協会提出資料)を利用してはどうか。(短期的課題) ○ あるトリプタンは効果がなくても別のトリプタンは効果がある事象が認められているため、需要者に対して効果が認められるトリプタンを販売することが重要である。(短期的課題)
【③適正使用】 ○ 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛 (MOH) 患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタン系医薬品がある。MOH の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高い。	○ 頭痛の診療ガイドライン 2021 には MOH の診断基準として、A.以前から頭痛疾患をもつ患者において、頭痛は 1 ヶ月に 15 日以上存在する、B.1 種類以上の急性期または対処的頭痛治療薬を 3 か月を超えて定期的に乱用している、C.ほかに最適な ICHD-3 の診断がない、と記載されている。トリプタンの販売に際しては、上記の MOH の患者を排除するため、店頭にて鎮痛剤の服用有無、期間、頻度を確認し、使用過多による症状であることが疑われる場合には医療機関の受診を促すことが必要である。(短期的課題) ○ 短期間の服用に留めるような服薬指導として、1 回の服用又は効果不十分による追加服用をしても効果が見られない場合や副作用が生じた場合は受診を促すことや、包装単位に必要最小量の制限を付すことも MOH の回避に効果的であると考えられる。(短期的課題) ○ 片頭痛患者の中には、本来はトリプタンの対象であるにも関わらず、緊急的に症状を緩和するために一般用医薬品の NSAIDs を使用

○ 要指導医薬品として継続できる体制が整備された上で、片頭痛の診断を受け、医師の指導を受けている者に対して、「再発例に限る」「セルフチェックシートを活用すること」「包装単位を必要最小量にする」ということに限定した内容とすべきである。	している方が想定されるため、トリプタンのスイッチ OTC 化を通じて、片頭痛に対する知識を啓発し、適正使用を推進することは、NSAIDs の漫然とした使用による MOH の回避にも寄与するものと考えられる。(中長期的課題) ○ 以前に医師から片頭痛の診断・治療を受けたことがある方に限定すること、店頭で薬剤師がセルフチェックシートの確認や使用者ガイドを用いて使用上の注意等の説明を行うこと、また包装単位を必要最小量にすることで適正使用が可能になると考えられる。更に、患者自身の判断に資する資材を準備することで適正使用や濫用対策になると考える。(短期的課題) ○ トリプタンの処方歴は確実に確認する必要があり、そのための手法として、お薬手帳やマイナンバー保険証を活用することも一案と考える。(短期的課題) ○ 医療用のトリプタンの包装単位は 6～10 錠であるため、OTC としての包装単位は受診までの間をつなぐ観点から 2 錠程度に留めるのが良いのではないか。(短期的課題) ○ トリプタンを必要とする方への適切な供給を確保するために包装単位は 10 錠程度としてはどうか。(短期的課題) ○ 使用者をトリプタンの服用で効果があることを確認できている方に限定していること及び OTC 化の目的はトリプタンで効果があることが確認されている方が自己管理することを踏まえると、頭痛が発症するたびに購入に行かなければならないのは使用者の負担が大きいの複数回使用できる包装単位の選択肢も残しておくべきではないか。
【④販売体制】 (特になし)	

【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 ○ スイッチ OTC として承認された医薬品については、製造販売後調査終了後、特段の問題がなければ要指導医薬品からインターネット販売が可能な一般用医薬品へと移行される。要指導医薬品として継続できる制度であることが必要である。	○ トリプタン系医薬品の製造販売後調査期間中の安全性情報などから、インターネット販売にて本剤の短期使用が担保できるか、また、どのような問題が生じ得るかについて別途検討していく。（中長期的課題） ○ インターネット販売から購入した OTC のかぜ薬が不適切使用に用いられていることは、適正販売がインターネットで実施できていないことを示唆しているため、既承認 OTC よりもリスクの高い本剤をインターネット販売することは適切ではない。
【⑥その他】 ○ 諸外国においても、ほとんど OTC として承認されている実績がない。	○ 2024 年 8 月現在、以下の 9 か国において、OTC として承認されている実績がある。（短期的課題） ● リザトリプタン安息香酸塩酸塩：スウェーデン、ニュージーランド、スイス ● スマトリプタンコハク酸塩：イギリス、ドイツ、スウェーデン、ニュージーランド、フィンランド、メキシコ、スイス、アイルランド、オーストリア ● ナラトリプタン塩酸塩：ドイツ、スイス ● ゴルミトリプタン：イギリス、スウェーデン、ニュージーランド、オーストリア、スイス
総合的意見（総合的な連携対応策など）	
（特になし）	

（編注）

網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見を踏まえ、新たな課題点及び対応策を追記。なお、最終的な検討会議結果報告書においては網掛けを外して公表する予定。

「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について

令和6年12月13日（金）から令和6年12月26日（木）まで御意見を募集したところ、リザトリプタン安息香酸塩、スマトリプタンコハク酸塩、エレトリプタン臭化水素酸塩、ナラトリプタン塩酸塩及びゾルミトリプタンに関して7件の御意見が提出された。お寄せいただいた御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	MRIなどの画像診断で片頭痛の診断を受け薬を使用中の方に限る方が良いと思います。また私自身がそうですが、片頭痛自体でも、薬を飲んでも吐き気が出る人もあるので、今回は話題になっていませんが吐き気止めも市販してもらいたいです。
2	個人	リザトリプタン等の片頭痛治療薬による薬剤の使用過多による頭痛は、よく知られており、スイッチ OTC 化のベネフィットより、自己判断で薬を飲むことのリスクの方が大きいと思われる。スイッチ OTC 化には反対である。
3	個人	スイッチ OTC 化に賛成。片頭痛は患者 QOL を著しく低下させることがあり、ニーズが高いこと、副作用リスクが比較的低いことなどからスイッチ OTC 化されることには大きな意義があると考えます。片頭痛と他の原因からくる頭痛はチェックシートなどを用意し簡易的に判断、改善しない場合には受診につなげるなど薬剤師による関与があるとなお良いかと思います。
4	個人以外	医療機関に受診することができない状況においても、突然やってくる片頭痛に OTC で対応できることは、有用であり、ニーズがあると思われるが心血管、脳血管系といった重篤な副作用の発生懸念、安全使用の促し、適正な症状の判別が困難なためスイッチ OTC 化は時期早々と考える。懸念点として、以下が考えられる。 ● 頭痛種別の判別が困難、作用に個人差があり効果判定など店頭での対応に限界がある。 ● 再発防止としての濫用 ● 使用法の煩雑さ（併用禁忌薬、追加投与）
5	個人	スイッチ OTC 化を早期に進めるべきと考えます。片頭痛薬もいつ必要になるかわからない薬剤であり、現在は常に病院を受診して手元にストックしておかないといけないというプレッシャーのもとで服用している患者が多い。OTC 化されることでいざという時に手に入りやすくなるのは患者の安心感につながりメリットが大きいと考えます。
6	個人	○使用者に何か不都合が生じた際、販売した薬剤師が訴訟等に関する覚悟を持つ必要がある成分である。（中長期的課題） ▼この薬に限った事ではなく、OTC 全般そうなのでは？そして免許を使って仕事をしている以上間違っただけで訴えられる覚悟は普段から持っています。医療従事者はみなそうです。医者のみの大げさな特権ではありません。 ○頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（MOH）患者が多く、その原因に市販の鎮痛薬とトリプタン系医薬品がある。MOH の発症を避けるためにも、

		適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC 化は現状ではリスクが高い。 ▼Rizatriptan as an Over-the-Counter Triptan in the Treatment of Migraine Attacks (Pain Ther (2024) 13:813-827 https://doi.org/10.1007/s40122-024-00625-2) では“片頭痛と頭痛の自己治療は世界中で確立されており、市販薬を使用した治療に対する満足度は高い“とあります。日本だけでできない理由は何かあるのでしょうか？ ○日本脳神経外科学会見解について ▼根拠が全く記されておりません。13 人中何人が賛成とかいう話しか乗っていません。 ○トリプタン系医薬品の製造販売後調査期間中の安全性情報などから、インターネット販売にて本剤の短期使用が担保できるか、また、どのような問題が生じ得るかについて別途検討していく。(中長期的課題) ▼まずはインターネットでの販売はやめるべきだと思います。現状店舗だけではなくネットで買った風邪薬の OD 患者も多数みかけます。インターネットでの販売は風邪薬すら適正に販売できていないので、効果の高いスイッチ OTC を扱うレベルに達していないと思われます(抗ヒスタミン点眼とかはネット販売してもよいと思うが) ※OTC 業界は配合剤を作りたがります(風邪薬にテオフィリン配合とか)。売ればいいという製造業者・販売側に、トリプタン系とカフェイン/イソプロピルアンチピリン/ブロモバレリル尿素配合などというトリプタン系配合剤を作らせないようにすることも肝心かと思われます。 ※何かにつけて危険な頭痛があることを理由に OTC 化を妨害したいようですが、OTC 化に際しては除外すべきも危険な頭痛として NICE の頭痛に関するガイダンス(12 歳以上の頭痛：診断と管理 https://www.nice.org.uk/guidance/cg150) や Uptodate の患者教育の項目(Patient education: Headaches in adults (The Basics)、Patient education: Headache causes and diagnosis in adults (Beyond the Basics))などを参考にすればよいと思います。
7	個人以外	意見 1 【疾患の特性】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「特に、高齢者の頭痛の原因が片頭痛であることは少ないため、他の疾患を念頭に置いて受診勧奨することが大切である」との意見があるが、医師による片頭痛の確定診断がなされており、トリプタンで効果が確認されている高齢者については必ずしも受診勧奨が必要とも言えず、トリプタンの OTC 使用を選択することは可能と考える。 理由及び根拠 1 高齢者の頭痛の原因が片頭痛であることが少ないのは確かであるが、医師の片頭痛との診断やトリプタンによる治療歴があれば、その使用を制限することはないのではないか。 意見 2 【疾患の特性】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「あるトリプタンは効果がなくても別のトリプタンは効果がある事象が認められているため、需要者に

	対して効果が認められるトリプタンを販売することが重要である」との意見があるが、他のトリプタンを使用する選択肢も残しておくべきではないか。 理由及び根拠 2 現時点でスイッチ可能なトリプタンは5成分あり、薬局で全てのトリプタンを揃えるのが可能なのかという状況や、薬価算定のための「類似薬選定のための薬剤分類」において、トリプタン系5成分は類似性が高いと整理されていることから、以前に医師が処方して明らかに効果がないことが確認されている成分はともかく、未使用の他のトリプタンを使用しても一定の効果は期待できるのではないか。 意見 3 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「短期間の服用に留めるような服薬指導として、1回の服用又は効果不十分による追加服用をしても効果が見られない場合や副作用が生じた場合は受診を促すことや、包装単位に必要最小量の制限を付すことも MOH の回避に効果的であると考えられる」とあるが、OTC トリプタンの使用は、トリプタンの服用で効果があることを確認できている方を対象とするのが基本であり、複数回使用できる包装単位の選択肢も残しておくべきではないか。 理由及び根拠 3 本剤を必要とする片頭痛の方のことを考慮すると、頭痛が発症するたびに購入に行かなければならないのは負担が大きすぎるのではないか。 意見 4 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「医療用のトリプタンの包装単位は6～10錠であるため、OTC としての包装単位は受診までの間をつなぐ観点から2錠程度に留めるのが良いのではないか。」との意見があるが、一方で「トリプタンを必要とする方への適切な供給を確保するために包装単位は10錠程度としてはどうか。」との意見もあり、後者に賛同する。 理由・根拠 4 OTC トリプタンの使用は、トリプタンで効果があることが確認されている方が OTC を使用して自己管理することが目的である。受診までの間をつなぐことだけが目的とは考えにくい。従って、使用者の負担を考慮し、複数回使用できる包装単位の選択肢も残しておくべきではないか。
--	---

候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	エピナスチン塩酸塩
効能・効果	眼のかゆみ

2. 検討会議での議論

- ※ 太字記載については、「スイッチ OTC 化のニーズ等」においては必要性が高いという意見が、「スイッチ OTC 化する上での課題点等」においては重要性が高いという意見が、「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」においては賛成意見が、各々多かったもの。

スイッチ OTC 化のニーズ等	
○ アレルギー性結膜炎は非常に罹患率が高い疾患であるため、OTC 化することで病院に行く機会が持てない方が点眼できるメリットがある。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【①薬剤の特性】 (特になし)	
【②疾患の特性】 ○ アレルギー性結膜炎の中には重症化して重篤な視力障害に繋がる合併症を発症する場合があるので、使用しても治らない場合には受診することが大切である。	○ 目のかゆみの原因が急激に進行する不可逆性の疾患であった場合には、本薬を点眼しても症状が悪化するので、2日使用しても改善傾向が認められない場合には、専門医を受診する必要がある。なお、既に OTC 化された同種同効薬であるクロモグリク酸ナトリウムでは、効果判定の目安として2日が設定されている。(短期的課題) ○ 本薬は2日で効果が実感できる方が多いため、受診の目安を2日に設定することは妥当と考える。(短期的課題) ○ 目のかゆみに加えて、目が痛い、目やにがたくさん出る、見えにくい等の症状が認められた場合には受診するとの注意書きを付すことも一案である。(短期的課題) ○ 海外で販売されている OTC 類薬の状況を踏まえ、目の痛み、視力の変化、目の赤みの増加、かゆみが悪化又は72時間以上続く場合を受診の目安とすることも一案である。
【③適正使用】 ○ 目のかゆみの原因は多岐に渡るが、原因がアレルギーであるかの判断は医師でも困難	○ 過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい。(短期的課題)

な場合がある。	題) ○ 効能・効果を「季節性アレルギー性結膜炎による目のかゆみ」とすることが妥当と考える。(短期的課題) ○ 既に OTC 化されている同種同効薬と同様の規制にするべきと考えるため、本薬の使用に際し医師の診断が必要であるかは疑問がある。(短期的課題) ○ 効能・効果に診断名を記載するのであれば、既承認 OTC に照らして「再発性」という語を付してはどうか。(短期的課題) ○ 本剤の安全性の関するリスクが既に OTC 化されている同種同効薬より高いとは考えられないため、既承認類薬と同様の効能・効果にすることが適切と考える。
○ 本剤の医療用医薬品には1日の使用回数が異なる2つの製剤が存在するため、両方の製剤が OTC 化された場合には誤用の懸念がある。	○ 医療用としての使用経験が長い1日4回使用する製剤を OTC 化することが望ましい。一方で、既に OTC 化された同種同効薬も1日4回使用であることを踏まえると、1日2回使用が新たに OTC 化されれば、携帯する必要がない選択肢を提供することになり利便性が増す。(短期的課題) ○ 内服薬ではあまり見られない現象であるが、点眼薬では、効果が感じられないことを理由に意図的に用法・用量を超えて使用の方が認められるため、濃度が高い1日2回使用する製剤を OTC 化することには懸念がある。(短期的課題) ○ 使用者の利便性及び安全性を図る観点から、いずれかの使用回数の製剤に限定して OTC 化する努力を製造販売業者がすべきである。(短期的課題) ○ 臨床試験成績等の有効性及び安全性のデータに鑑み、いずれかの製剤に限定するのではなく、表示や添付文書等の工夫により適正使用をどのように講じられるかを検討するべきである。
○ 製品によって、コンタクトを着用している	○ 1日4回使用する製剤を OTC 化すると仮定

時に使用できない点眼薬と使用可能な点眼薬が分かれているが、それぞれを誤って使用している事例が臨床現場で多く見受けられる。	した場合、コンタクト着用時に点眼することは避けられないが、販売時にコンタクトの材質を確認し、点眼の適否を判断することは困難であると考えられるため、コンタクト使用者には注意を促すことが大切である。(短期的課題) ○ 既に承認された OTC の同種同効薬との整合性を考慮し、コンタクトレンズを装着したまま使用しないこととすることが適切である。
【④販売体制】 (特になし)	
【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 (特になし)	
【⑥その他】 (特になし)	
総合的意見 (総合的な連携対応策など)	
(特になし)	

(編注)

網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見を踏まえ、新たな課題点及び対応策を追記。なお、最終的な検討会議結果報告書においては網掛けを外して公表する予定。

「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について

令和 6 年 12 月 13 日（金）から令和 6 年 12 月 26 日（木）まで御意見を募集したところ、エピナスチン塩酸塩に関して 6 件の御意見が提出された。お寄せいただいた御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	条件など付けずに OTC 化しても特に問題ないでしょう。
2	個人	スイッチ OTC 化に賛成。使用実績が多く、安全性が高いと考えられるため。高濃度製剤も OTC 化された場合、利便性が高くなると思います。 以下の懸念については、用法・用量を逸脱したからといって特段の有害事象は認められておらず、両方の規格が存在する医療用において適切に使い分けできているのであれば薬剤師が関与することで適切に対応できると考えられます。特に高濃度製剤においては BAK 非含有であってエピナスチン自体が防腐作用を示すことが示唆されていることも他の点眼薬ではなくエピナスチンが OTC 化されるべきと考える理由です。（特許によるため他社では製造できない可能性があり、BAK 含有と非含有が混在する可能性があることに注意が必要） 「内服薬ではあまり見られない現象であるが、点眼薬では、効果が感じられないことを理由に意図的に用法・用量を超えて使用する方が認められるため、濃度が高い 1 日 2 回使用する製剤を OTC 化することには懸念がある。」
3	個人以外	第二世代抗ヒスタミン薬は第一世代抗ヒスタミン薬より選択的に H1 受容体に結合し副作用も起こりにくく、また、アレルギー性結膜炎は罹患率が高いため、病院に受診できない患者にニーズがあると考えます。ベンザルコニウム非含有が一般的であり、ソフトコンタクトに使用可能。臨床試験において点眼 15 分後にアレルギー症状を統計学的に有意に抑制することが確認されており、さらに点眼 8 時間後でも症状を抑制していたという報告がある。問題となるような副作用もなく、安全に使用可能と考える。
4	個人	スイッチ OTC 化を早期に進めるべきと考えます。
5	個人	○目のかゆみの原因が急激に進行する不可逆性の疾患であった場合には、本薬を点眼しても症状が悪化するので、2 日使用しても改善傾向が認められない場合には、専門医を受診する必要がある。なお、既に OTC 化された同種同効薬であるクロモグリク酸ナトリウムでは、効果判定の目安として 2 日が設定されている。（短期的課題） ▼“海外の OTC である PATADAY、SYSTANE ZADITOR は目の痛み、視力の変化、目の赤みの増加、かゆみが悪化または 72 時間以上続く場合は、使用を中止して医師にご相談ください”とあります。それに準拠すればいいのでは ○目のかゆみの原因は多岐に渡るが、原因がアレルギーであるかの判断は医師でも困難な場合がある。 ○過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい。（短期

		的課題) ▼季節的にかゆくなるのは自分でわかります。 ○本剤の医療用医薬品には1日の使用回数が異なる2つの製剤が存在するため、両方の製剤がOTC化された場合には誤用の懸念がある。 ▼アレジオン点眼を多めに誤用したところで何か不都合がありますか？そんなに重篤な副作用がおきるのであればRMPが作成されているはずですが、ありません。添付文書上の記載もありません。文献もなさそうです。 ○内服薬ではあまり見られない現象であるが、点眼薬では、効果が感じられないことを理由に意図的に用法・用量を超えて使用する方が認められるため、濃度が高い1日2回使用する製剤をOTC化することには懸念がある。(短期的課題) ▼懸念懸念と懸念ばかりですが、濃度の高い製剤を用法・用量を超えて使用することでどういうリスクがどの程度あるのか根拠を以てご発言下さい。添付文書から承認審査報告書から文献から調べましたが推察できません。発言者は開示されていないデータをお持ちでしょうか？根拠もないのに思いつきであれば、会議では根拠のない“懸念”を禁句にすべきではないでしょうか？ ○使用者の利便性及び安全性を図る観点から、いずれかの使用回数の製剤に限定してOTC化する努力を製造販売業者がすべきである。(短期的課題) ▼値段という観点からは、あるいは商売の自由で1日4回だろうが1日2回だろうが売る自由もあるし消費者の選択肢を狭めないということで重要と思います。売れないなら自然に淘汰されるでしょう。それと使用者の安全性とは何でしょうか？抗ヒスタミン点眼の過剰使用による有害事象って何でしょうか。どの程度の頻度で起きる、どの様な危険から国民を守ろうとしているのか、具体的な事項および根拠(レアすぎるケースの症例報告とかではなく)をご提示ください。 ○過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい。(短期的課題) ▼では眼科で診断されてもないのに、患者の求めるがままに出されている内科処方抗ヒスタミン点眼は何なのでしょう？これが短期的課題となる理由が不明です。セルフメディケーションの否定です。 ○効能・効果に診断名を記載するのであれば、既承認OTCに照らして「再発性」という語を付してはどうか。(短期的課題) ▼わざわざ既OTCに合わせて利便性を低下させる縛りをつける理由が不明です。OTCに診断名とかいうのも意味不明です。そうしたほうが国民のメリットになる根拠はなんのでしょうか？
6	個人以外	意見1 【疾患の特性】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「2日間試験しても改善傾向が認められない場合の受診の目安として2日間に設定することが妥当」、との意見があったが、既承認・同種同効薬の同じく1週間位とするのが妥当であると考える。 理由・根拠1 既承認・同種同効薬であるケトチフェンフマル酸塩の添付文書では症状改善の判断

	は「1週間位」とされている。ただし、副作用による使用中止の判断は1～2日目。なお、クロモグリク酸ナトリウムは、類似薬選定のための薬剤分類上では同種同効薬ではないためあくまでも参考として取り扱われるべきである。 意見 2 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい」、との意見があったが、その必要はないと考える。 理由・根拠 2 既承認の同種同効薬は、季節性アレルギーと診断された対象者に使用を限定するものではないので、既承認の同種同効薬と同様に、本剤に医師の診断を条件に課す必要はないと考える。 意見 3 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「効能・効果を「季節性アレルギー性滑膜炎による目のかゆみ」とすることが妥当と考える」、との意見があったが、その必要はないと考える。 理由・根拠 3 既承認の同種同効薬と同様に、本剤も効果と安全性が期待できる製剤であり、対象者を季節性アレルギーに限定する必要はなく、既承認の同種同効薬と同じ効能とすべきである。 意見 4 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「効能・効果に診断名を記載するのであれば、既承認 OTC に照らして「再発性」という語を付してはどうか」、との意見があったが、その必要はないと考える。 理由・根拠 4 既承認の同種同効薬と比較考量した上で、効能・効果の記載を考えるべきである。なお、OTC の抗アレルギー用点眼薬では効能・効果には「再発性」の文言はない。 意見 5 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「1日4回使用する製剤を OTC 化することが望ましい」との意見があったが、1日2回使用の可能性は残すべきであると考ええる。 理由・根拠 5 臨床試験成績等の有効性および安全性のデータに鑑み当初より1日2回使用の可能性は否定すべきではない。そのうえで適正使用をどのように講じるかが考慮されるべきである。 意見 6 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「使用者の利便性及び安全性を図る観点から、いずれかの使用回数の製剤に限定して OTC 化する努力を製造販売業者がするべきである」との意見があったが、いずれの使用回数の製剤も可能性は残すべきであると考ええる。 理由・根拠 6
--	--

	各々の製剤ごとに1日の使用回数を使用者が誤認しないよう表示や添付文書などを工夫して、使える道を残しておくべきではないか。 意見7 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「コンタクト使用者には注意を促すことが大切である」との意見があったが、コンタクト着用時の点眼は避けるべきであると考える。 理由・根拠7 コンタクトレンズ着用時の点眼は、使用者への注意喚起に合わせて、点眼の可否等については、既承認・同種同効薬の添付文書等では「コンタクトレンズを装着したまま使用しないでください」との記載が既に示されているので、その同種同効薬と同様の記載でよいのではないか。
--	--

候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論

1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	オロパタジン塩酸塩
効能・効果	眼のかゆみ

2. 検討会議での議論

- ※ 太字記載については、「スイッチ OTC 化のニーズ等」においては必要性が高いという意見が、「スイッチ OTC 化する上での課題点等」においては重要性が高いという意見が、「課題点等に対する対応策、考え方、意見等」においては賛成意見が、各々多かったもの。

スイッチ OTC 化のニーズ等	
○ アレルギー性結膜炎は非常に罹患率が高い疾患であるため、OTC 化することで病院に行く機会が持てない方が点眼できるメリットがある。	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【①薬剤の特性】 (特になし)	
【②疾患の特性】 ○ アレルギー性結膜炎の中には重症化して重篤な視力障害に繋がる合併症を発症する場合があるので、使用しても治らない場合には受診することが大切である。	○ 目のかゆみの原因が急激に進行する不可逆性の疾患であった場合には、本薬を点眼しても症状が悪化するので、2日使用しても改善傾向が認められない場合には、専門医を受診する必要がある。なお、既に OTC 化された同種同効薬であるクロモグリク酸ナトリウムでは、効果判定の目安として2日が設定されている。(短期的課題) ○ 本薬は2日で効果が実感できる方が多いため、受診の目安を2日に設定することは妥当と考える。(短期的課題) ○ 目のかゆみに加えて、目が痛い、目やにがたくさん出る、見えにくい等の症状が認められた場合には受診するとの注意書きを付すことも一案である。(短期的課題) ○ 海外で販売されている同成分の OTC の状況を踏まえ、目の痛み、視力の変化、目の赤みの増加、かゆみが悪化又は72時間以上続く場合を受診の目安とすることも一案である。
【③適正使用】 ○ 目のかゆみの原因は多岐に渡るが、原因がアレルギーであるかの判断は医師でも困難	○ 過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい。(短期的課題)

な場合がある。	題) ○ 効能・効果を「季節性アレルギー性結膜炎による目のかゆみ」とすることが妥当と考える。(短期的課題) ○ 既に OTC 化されている同種同効薬と同様の規制にするべきと考えるため、本薬の使用に際し医師の診断が必要であるかは疑問がある。(短期的課題) ○ 効能・効果に診断名を記載するのであれば、既承認 OTC に照らして「再発性」という語を付してはどうか。(短期的課題) ○ 本剤の安全性に関するリスクが既に OTC 化されている同種同効薬より高いとは考えられないため、既承認類薬と同様の効能・効果にすることが適切と考える。
○ 製品によって、コンタクトを着用している時に使用できない点眼薬と使用可能な点眼薬が分かれているが、それぞれを誤って使用している事例が臨床現場で多く見受けられる。	○ 1日4回使用する製剤を OTC 化すると仮定した場合、コンタクト着用時に点眼することは避けられないが、販売時にコンタクトの材質を確認し、点眼の適否を判断することは困難であると考えられるため、コンタクト使用者には注意を促すことが大切である。(短期的課題) ○ 既に承認された OTC の同種同効薬との整合性を考慮し、コンタクトレンズを装着したまま使用しないこととすることが適切である。
【④販売体制】 (特になし)	
【⑤OTC 医薬品を取り巻く環境】 (特になし)	
【⑥その他】 (特になし)	
総合的意見 (総合的な連携対応策など)	
(特になし)	

(編注)

網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見を踏まえ、新たな課題点及び対応策を追記。なお、最終的な検討会議結果報告書においては網掛けを外して公表する予定。

「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について

令和 6 年 12 月 13 日（金）から令和 6 年 12 月 26 日（木）まで御意見を募集したところ、オロパタジン塩酸塩に関して 6 件の御意見が提出された。お寄せいただいた御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	条件など付けずに OTC 化しても特に問題ないでしょう。
2	個人	スイッチ OTC 化に賛成。使用実績が多く、安全性が高いと考えられるため。高濃度製剤も OTC 化された場合、利便性が高くなると思います。 以下の懸念については、用法・用量を逸脱したからといって特段の有害事象は認められておらず、両方の規格が存在する医療用において適切に使い分けできているのであれば薬剤師が関与することで適切に対応できると考えられます。特に高濃度製剤においては BAK 非含有であってエピナスチン自体が防腐作用を示すことが示唆されていることも他の点眼薬ではなくエピナスチンが OTC 化されるべきと考える理由です。（特許によるため他社では製造できない可能性があり、BAK 含有と非含有が混在する可能性があることに注意が必要） 「内服薬ではあまり見られない現象であるが、点眼薬では、効果が感じられないことを理由に意図的に用法・用量を超えて使用する方が認められるため、濃度が高い 1 日 2 回使用する製剤を OTC 化することには懸念がある。」
3	個人以外	第二世代抗ヒスタミン薬は第一世代抗ヒスタミン薬より選択的に H1 受容体に結合し副作用も起こりにくく、また、アレルギー性結膜炎は罹患率が高いため、病院に受診できない患者にニーズがあると考え。ソフトコンタクトを使用したままでは使えず、注意喚起が必要となるが、薬剤師からの説明にて問題なく対応可能。問題となるような副作用もなく、安全に使用可能と考える。アレジオン点眼液より使い勝手は悪くなるが、薬価が約半分であり、価格面からニーズはあると考える。
4	個人	スイッチ OTC 化を早期に進めるべきと考えます。主に花粉症に対して使われると思われる点鼻薬、点眼薬については患者自身に病識があることが多く重篤化のリスクも少ないため OTC 向きの薬剤であると思われます。
5	個人以外	○目のかゆみの原因が急激に進行する不可逆性の疾患であった場合には、本薬を点眼しても症状が悪化するので、2 日使用しても改善傾向が認められない場合には、専門医を受診する必要がある。なお、既に OTC 化された同種同効薬であるクロモグリク酸ナトリウムでは、効果判定の目安として 2 日が設定されている。（短期的課題） ○本薬は 2 日で効果が実感できる方が多いため、受診の目安を 2 日に設定することは妥当と考える。（短期的課題） ▼ “海外の OTC である PATADAY は目の痛み、視力の変化、目の赤みの増加、かゆみが悪化または 72 時間以上続く場合は、使用を中止して医師にご相談ください”とあります。それに準拠すればいいのでは。

		FDA News Release FDA Approves Three Drugs for Nonprescription Use Through Rx-to-OTC Switch Process https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-three-drugs-nonprescription-use-through-rx-otc-switch-process ○過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい。(短期的課題) ○効能・効果を「季節性アレルギー性結膜炎による目のかゆみ」とすることが妥当と考える。(短期的課題) ▼セルフメディケーションの否定です。どの辺が妥当なのか跳躍しすぎていたよくわかりません。シンプルに眼のかゆみでいいでしょう。 ※点眼薬もそうですが、OTC 業界は配合剤を作りすぎです。古めかしい余計な成分がたくさん配合されているものばかりで、オロパタジン単剤の OTC 点眼がないという事態は避けていただきたい。
6	個人以外	意見 1 【疾患の特性】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「2 日間試験しても改善傾向が認められない場合の受診の目安として 2 日間に設定することが妥当」、との意見があったが、既承認・同種同効薬の同じく 1 週間位とするのが妥当であると考え。 理由・根拠 1 既承認・同種同効薬であるケトチフェンフマル酸塩の添付文書では症状改善の判断は「1 週間位」とされている。ただし、副作用による使用中止の判断は 1 ～ 2 日目。なお、クロモグリク酸ナトリウムは、類似薬選定のための薬剤分類上では同種同効薬ではないためあくまでも参考として取り扱われるべきである。 意見 2 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「過去に眼科で季節性アレルギーと診断された方が使用することが望ましい」、との意見があったが、その必要はないと考える。 理由・根拠 2 既承認の同種同効薬は、季節性アレルギーと診断された対象者に使用を限定するものではないので、既承認の同種同効薬と同様に、本剤に医師の診断を条件に課す必要はないと考える。 意見 3 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「効能・効果を「季節性アレルギー性滑膜炎による目のかゆみ」とすることが妥当と考える」、との意見があったが、その必要はないと考える。 理由・根拠 3 既承認の同種同効薬と同様に、本剤も効果と安全性が期待できる製剤であり、対象者を季節性アレルギーに限定する必要はなく、既承認の同種同効薬と同じ効能とすべきである。 意見 4

	【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「効能・効果に診断名を記載するのであれば、既承認 OTC に照らして「再発性」という語を付してはどうか」、との意見があったが、その必要はないと考える。 理由・根拠 4 既承認の同種同効薬と比較考量した上で、効能・効果の記載を考えるべきである。 なお、OTC の抗アレルギー用点眼薬では効能・効果には「再発性」の文言はない。 意見 5 【適正使用】の課題点等に対する対応策、考え方、意見等で、「コンタクト使用者には注意を促すことが大切である」との意見があったが、コンタクト着用時の点眼は避けるべきであると考ええる。 理由・根拠 5 コンタクトレンズ着用時の点眼は、使用者への注意喚起に合わせて、点眼の可否等については、既承認・同種同効薬の添付文書等では「コンタクトレンズを装着したまま使用しないでください」との記載が既に示されているので、その同種同効薬と同様の記載でよいのではないかと考える。
--	---

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 （インタビューフォーム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

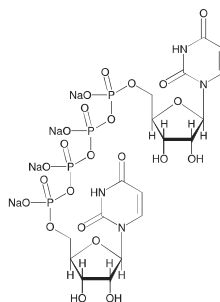
分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

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sein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sein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sein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sein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sein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

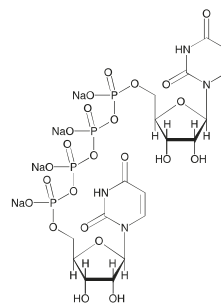
分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

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

＜日本眼科学会 見解＞
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

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
	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	－

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 作用機序が分子標的型であることから、類薬よりも重症のドライアイ患者を対象としている。 【対象疾患の観点から】 ドライアイの病型は多様であり、薬剤を選択するにあたっては、眼科医による眼所見の確認と的確な診断が重要である。 またドライアイは慢性疾患であり、薬剤を継続して使用することになるため、眼科医による継続的な経過観察も必要である。 【適正使用の観点から】 ドライアイに類似する症状をきたす眼疾患は数多くあり、適正使用のためには眼科医による的確な診断と経過観察が不可欠である。 自己判断で薬剤が使用されることのリスク（不要な点眼、他疾患の見落としなど）が懸念される。 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ドライアイは罹患率が高い疾患であり、眼疾患の軽視、眼科受診率の低下に繋がる可能性が高い。 自己判断で薬剤が使用されることのリスク（不要な点眼、他疾患の見落としなど）が懸念される。
-----------------------	--

	2. その他
備考	

<日本眼科医会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

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
	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	－

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

ス イ ッ チ O T C 化 の 妥 当 性	1. OTC とすることの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 本剤は薬剤としての安全性は比較的高いと考えられる。しかしながら、頻回の点眼によって角膜上皮障害を生じることが知られており、臨床においても点眼回数が過多になるなど適切な点眼回数が守られないことも多い。 ジクアホソルナトリウム点眼液は、点眼後の刺激感（しみる）、点眼後の目やに（ムチンの増加によるもの）、点眼後の流涙（水層の増加によるもの）等が臨床でも見られ、患者がきちんと作用を理解していないと継続困難な点眼薬である。また、ヒアルロン酸点眼液とは異なり、ドライアイのサブタイプのなかでも、涙液分泌減少型ならびに水濡れ性低下型のドライアイに特化して効果のある点眼薬のため、ドライアイを感じる患者すべてに効果があるわけではない。この観点からも、眼科医の診断に基づく処方が必要である。 加えて、臨床においては本剤による角膜障害はドライアイによる症状と判別は難しい、眼脂が見られる場合には本剤の効果か感染症によるものか判別が難しい、等の理由により、継続する場合には医師による診察が必要である。 以上より本剤は角結膜表面の状態を評価しながら、医師の診断に基づいて涙液分泌減少型ならびに水濡れ性低下型のドライアイに対して用いるべき点眼液であり、自覚症状などからは適応の可否は判断できないため、現時点での OTC 化には反対する。
--	--

	【対象疾患の観点から】 本剤は「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」とされており、使用に際しては医師の診断が必要である。 【適正使用の観点から】 目の乾き、異物感はドライアイ以外でもアレルギー性角結膜疾患、角膜感染症などでも広く見られる症状であり、医師の診察なしで使用された場合、疾患の発見が遅れ透光体に混濁を残す可能性が危惧される。 2. その他 参考文献 *1 ドライアイ診療ガイドライン （日眼会誌 123 : 489-592, 2019） https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/dryeye_guideline.pdf
備考	

<日本OTC医薬品協会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

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
	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	－

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：賛成 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ● 再審査報告書によると、使用実態下における有効性及び安全性を検討した使用成績調査では、本剤の有効性は角結膜染色スコア及び涙液層破壊時間（BUT）は投与開始時に比べ、角結膜染色スコアでは低下が、BUT では延長が見られ、改善がみられている。安全性解析対象 3,196 例中の副作用発現割合は 6.3%、また、長期的な使用に関する調査としての特定使用成績調査では、安全性解析対象 580 例中の副作用発現割合は 10.7%であり、いずれも承認時までの臨床試験における副作用発現割合 23.7%、27.4%に比べて高くなかった。「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）であり、予測できない副作用で本剤との関連性が明確な症例の集積がないことより、新たな対応は不要と結論付けている。 【対象疾患の観点から】 ● OTC 化された際に同様の使われ方を期待する既承認の「精製ヒアルロン酸ナトリウム」は、スイッチ化（ヒアレイン S）される際に効能・効果が「目の次の症状の緩和：乾き、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感」とされている。本成分の効能・効果も同様の症状であることから、セルフメディケーションの選択肢の一つとなり得る
-----------------------	---

	【適正使用の観点から】 ● ヒアレイン S がスイッチ化され第 2 類医薬品とされていることから、本成分がヒアレイン S と同様の症状に対してスイッチ化されても、適正に使用できるものと考えられる 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ● 「精製ヒアルロン酸ナトリウム」がスイッチ化された際と同様の症状のため、セルフメディケーションにおけるニーズが高い 2. OTC とする際の課題点について ● ドライアイ等いずれの症状も持たない健康成人男性を対象とした第 I 相単回点眼試験および連続点眼試験の結果、いずれも自他覚的有害事象および因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められていない。 3. その他 ● 特になし
備考	

候補成分のスイッチ OTC 化に関する御意見等について

令和 6 年 11 月 25 日（月）から令和 6 年 12 月 24 日（火）まで御意見を募集したところ、ジクアホソルナトリウムのスイッチ OTC 化に係る課題及びその解決策等に関して 28 件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は、適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	スイッチ化賛成です。既存の OTC になっているヒアルロン酸製剤よりも眼の滞留時間が長く、防腐剤の選択によっては処方箋医薬品同様コンタクトレンズ装着時でも使用可能であり、ドライアイ患者増加傾向である世の中で市販で購入できるのは非常に意味があると考えます。また、禁忌や併用に関する制限も少ないためスイッチしたほうがメリットが多い気がします。
2	個人	ジクアス点眼については市販薬化は概ね問題ないと考えられる。
3	個人	反対 理由 処方箋が不要になるということは、偽造防止機能としてのセキュアファーマ（securPharm）表示が廃止されることにつながる（偽造品のリスク）から。
4	個人	スイッチ OTC 賛成。比較的安全性が高い薬品で使用実績もあるため。ドライアイ増加傾向における保険料使用抑制になる、また、保険薬局の負担軽減へつながる
5	個人	いずれも賛成である。 理由は以下の通りである。 ジクアホソルナトリウム及びレバミピドの成分情報等シートの「OTC としてのニーズ」欄に「長期で使用しても特段の問題が感じられないから」とあり、実際に保険診療・保険調剤でも長期使用されているため、両成分が OTC 化されドライアイの自己治療の選択肢が増えることは有益である。もし効果が不十分な場合は医師・薬剤師へ相談するよう添付文書に記載することで、適切な受診も可能だと考えられる。よって、ジクアホソルナトリウム点眼液及びレバミピド点眼液のスイッチ OTC 化に賛成である。
6	個人	ジクアス・ムコスタ点眼薬についても OTC 化に賛成です。病的な方はもちろん保険診療になると思いますが、良い目薬なので、いつでも使いたいというニーズがあると思います。そのような方に保険診療で処方されていないとは言えないと思いますので、医療費の削減につながるのではないかと考えます。
7	個人	スイッチ OTC 化を進めるべきと考えております。「ジクアホソルナトリウム」及び「レバミピド」の 2 成分についても、大きな副作用もなく、広く使用が可能な成分であるため、スイッチ OTC 化に賛成しております。医療機関への受診が不要となることで、

		医療費削減の一助にもなると考えます。
8	個人	スイッチ OTC 化に反対です。
9	個人	OTC 化に反対です。既に多くの医薬品の OCT 化の要請があるなか、本件よりもより緊急度が高く、必要とされている医薬品を優先して OCT 化すべきです。特に、既に議論があり、不可解な理由にて否決された緊急避妊薬の OCT 化があるのに、その緊急避妊薬を使わざるを得ない状況を促進するような「タダラフィル」、「ジクアホソルナトリウム」及び「レバミピド」の OCT 化は認められるべきではありません。
10	個人	スイッチ OTC 化に反対
11	個人	スイッチ OTC を促進すべき。ドライアイは自覚症状がほとんどであり、医師の診察の意義が薄い。ジクアホソルナトリウムは副作用もほばないため市販化して患者の選択肢を増やすべきである。
12	個人	点眼薬全て OTC 化に反対します。そして点眼薬について。私自身ドライアイで受診したら緑内障を指摘されたという実体験があります。コンタクトレンズ着用者、糖尿病の者、帯状疱疹、コロナ感染など眼科に行く必要のある者は予想以上に多いと思われます。OTC 化が進むと眼科受診が減り失明に繋がる重篤な疾患が見逃されるリスクが何よりもデメリットです。眼科受診推奨のため今回の意見としては反対ですが、既にドライアイ用の目薬が溢れる中確実に効果のある物が売り場にあるのはいい環境かとも思います。
13	個人	OTC 化に賛成します。 ・他の成分（点眼薬）については、成分説明を読む限りですが問題なしと判断しました。
14	個人	どの成分についてもスイッチ OTC 化に賛成です。合わせて緊急避妊薬についても OTC 化をよろしく願いいたします。どの成分についても安全性は概ね問題なさそうなため
15	個人	ジクアホソルナトリウム、レバミピドについては OTC 化に賛成。長期服用が問題なく、リスクも比較的小さいと考える。
16	個人	点眼液に関してはスイッチ OTC 化におおむね賛成です
17	個人	ジクアホソルナトリウム、レバミピドの OTC 化は問題ないと思います。
18	個人	点眼液 2 点については OTC 化を進めても問題ないと思います。デジタル作業が増えた時代に適していると感じます。
19	個人	ジクアホソルナトリウム、レバミピドも年一度眼科検診で検査を受けている場合に限り、軽症ドライアイも含めて市販で販売可能にした方が良くと思います。長く使用され安全性はどちらの薬も確認されている。そして市販されている医薬品の使用は保険から外したり、7割負担とする準備をし、ガンや難病・介護出来ない人（つまり市販薬ではどうにもならない人のため）に医療費や介護費がしっかり回った方が良くと思います。限りある資源（税金）の分配をしっかりと見直せば、無駄な増税は抑えられると思います。

20	個人	ジクアス点眼液 LX は製薬会社のクラス 2 の回収をしており流通がなく、医療機関や薬局への医療用医薬品への流通改善を先に行うべきである。以上を踏まえ、医薬品の安全な使用、適正な流通、そして規制の解放の見直しを強く要望いたします。
21	個人	処方箋医薬品としての長期間投与されていて、適切な案内や指導があれば十分にスイッチ OTC として提供できるものと思います。点眼薬 3 つについてはぜひスイッチ化をおこない、早い使用ができることがベネフィットを高めることになると思います。
22	個人	現状、ジクアスもジクアス LX（こちらは今供給問題もあるが）も患者の求めに応じて非眼科専門医も大量に do 処方している薬剤であり、OTC 化しても問題ないと思われる。本来であれば消費者の値段的な選択肢を確保するためにジクアスもジクアス LX（こちらは今出荷停止中だが）も両方 OTC 化すべきである。ジクアスかジクアス LX か、断じて片方しか OTC 化しないというのであれば、1 日 2 回で済む簡便なジクアス LX を OTC 化すべきと思います。ジクアス LX に関してはポビドンおよび硝酸銀が新規添加剤としておりますが、国の認可を受けており安全なものです。問題視するのであれば根拠をご提示ください。問題視するのであれば医科でも非眼科専門医による 5 本とか 10 本とかの処方を差し止め、処方できる医者を限定すべきです。 ※2024/10/4 の会議でエピナスチン点眼が俎上に上がった際、構成員は点眼回数の議論に終始し、1 日 4 回タイプを押し付けようとしていた。その根拠は回数を間違っている患者が多いとする個人の感想に基づくものである。誤用している患者が多いとすれば、それは処方医および調剤した薬剤師の責任であり、OTC 化の際に説明がより必要かもしれないという検討事項を与えてくれるだけで、1 日 2 回タイプより 1 日 4 回タイプを発売すべきという結論にもっていくのは国民の健康・利便性を蔑ろにした議論だと思っています。
23	個人	ジクアホソルナトリウム【意見】渇き目の患者様も多く、需要が多いため。【根拠】OTC 接客する際に、ドライアイ-渇き目の自身での判断がついていない患者様が多い。ヘルペス治療薬と同様に再発防止として販売は可能と考えられる。ドライアイでは市販の治療薬がないため、選択肢の 1 つとして、セルフメディケーション推進の為に必要と考える。
24	個人以外	ジクアホソルナトリウムは一時的な乾燥の治療（ヒアルロン酸等）ではなく、自己涙液流出の促進のみならず、ムチンの分泌促進により結膜の構造改善ができる薬剤は非常に有用であり、ニーズは高く、OTC 化が望ましいと考える。冬場の空気乾燥・冷暖房の使用・モニター類を凝視する時間の増加（瞬き回数の減少）により、目の乾燥を感じることは年々多くなってくることが予測される。目の刺激感が起きやすいという難点はあるが、危険な副作用ではなく、一時的な症状である。事前の説明を行えば適正に使用可能である。また、重大な副作用として報告されている事項もなし。
25	個人	意見）OTC 化に賛成する 根拠）有効性・安全性が十分に認められており、OTC 化における利便性の向上が想定され、安心して使える環境が整備できていると考える。
26	個人以外	PC の利用が増えている中、ドライアイは日常で発症しやすい疾患であるため、受診機会を逃すと眼球を痛めてしまうなど生活に

		悪影響を及ぼす可能性がある。効果の高いドライアイ治療薬がスイッチ OTC 化されることにより、影響を最小限に抑えられると考える。また、ジクアホソルナトリウムは副作用も少なく安全に使用することができるため、スイッチ OTC 化することに異議はない。
--	--	--

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)	レバミピド
	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	ムコスタ点眼液 UD2% (投与経路：点眼) (剤形：水性懸濁点眼剤)
	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。
	会社名	大塚製薬株式会社

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	2011 年 9 月 26 日
	再審査期間	2011 年 9 月 26 日～2017 年 9 月 25 日
	再審査結果 通知日	2019 年 3 月 7 日
	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等 ¹⁾ より)	ムコスタ点眼液 UD2%の有効成分であるレバミピドは、大塚製薬で合成・開発されたキノリノン誘導体である。薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用があり、1990 年に「ムコスタ錠 100」として製造承認を取得して以来、胃炎・胃潰瘍治療剤として臨床の場で広く使用されている。 ドライアイは、様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う疾患である。近年、Visual Display Terminals（VDT）作業の増加や室内環境の変化によりドライアイ患者数は増加しているが、現在のところ、根本的治療法は無く、新たな薬理作用で涙液を安定化させるドライアイ治療薬が求められていた。 ドライアイは、角膜及び結膜上皮の障害により眼表面のムチン量が減少し、水層を安定化させる機能が障害される。また、この涙液の不安定化が更なる角結膜上皮障害をもたらすと考えられている。 レバミピドは、薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用を有していることから、眼ムチンに対する作用について検討したところ、非臨床試験において、ムチンを産生する結膜ゴブレット細胞数の増加作用、角膜及び結膜ムチンの増加作用が確認されたことから新たなドライアイ治療剤として開発に着手した。その結果、臨床試験において、角膜上皮障害改善効果、結膜上皮障害改善効果とともに自覚症状改善効果が示され、長期試験により有効性の維持、安全性が確認された。これらの成績を基に、2011 年 9 月に「ドライアイ」を効能・効果として製造販売承認を取得した。
	治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム等 ¹⁾ より)	<治療学的特性> ・角結膜上皮障害を改善する。 ・異物感・眼痛等の自覚症状を改善する。 ・涙液層破壊時間（BUT）を延長させる。

	ム等 ¹⁾ より)	・ムチン産生促進作用とゴブレット細胞数の増加作用を併せ持つ。 ・重大な副作用として、涙道閉塞、涙嚢炎が報告されている。 ＜製剤学的特性＞ ・ユニットドーズ（1回使用タイプ）の製剤であり、保存剤を含有していない。					
	臨床での使用 われ方 ²⁾	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。 レバミピドは従来の点眼治療（人工涙液・ヒアルロン酸）に比べて自覚症状、上皮障害を有意に改善させ、治療の選択肢として推奨する。					
	安全性に関する情報（添付文書 ³⁾ より）	＜副作用＞ <table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr><tr><td>涙道閉塞、涙嚢炎</td><td>苦味</td></tr></table>		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	涙道閉塞、涙嚢炎	苦味
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用						
涙道閉塞、涙嚢炎	苦味						
	禁忌・注意事項（添付文書 ³⁾ より）	＜警告＞該当なし ＜禁忌＞ 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＞ 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。 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。 ＜特定の背景を有する患者に関する注意＞ 1. 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。 2. 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。 3. 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。					

		4. 高齢者 一般に生理機能が低下している。 <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	不明 ※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。⁴⁾	
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) ムコスタ点眼液 UD2%医薬品インタビューフォーム 2023 年 3 月改訂（第 7 版） 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. 令和元年 5 月 10 日、日眼会誌 123 : 489-592, 2019、, p.510, 553 3) ムコスタ点眼液 UD2%添付文書 2023 年 3 月改訂（第 1 版） 4) 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

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

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、菌肉膿瘍、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

点眼用にのみ使用すること。

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した後、開瞼すること。
- ・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)

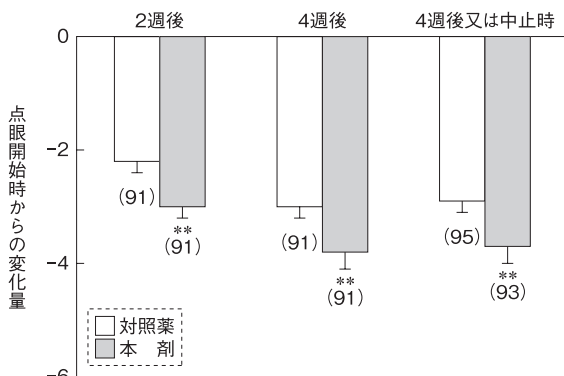
副作用発現頻度は、本剤で102例中19例(18.6%)であった。副作用は、味覚異常16例(15.7%)、眼刺激2例(2.0%)、霧視、眼そう痒症、気管支炎、尿中ブドウ糖陽性及び白血球数減少が各1例(1.0%)であった。

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⁾。

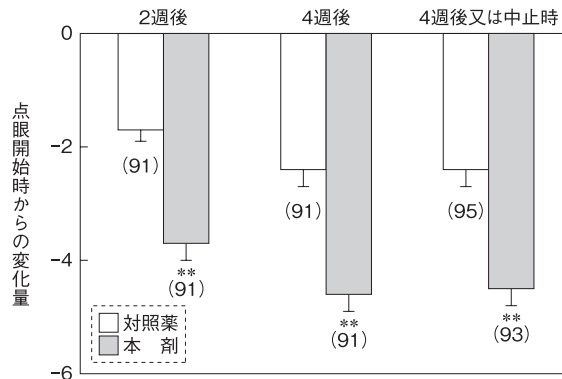
表17-2 フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析

	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)〕

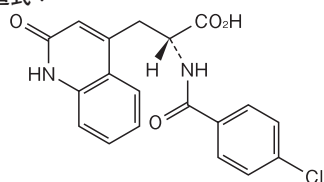
化学名: (2R)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid

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：



及び鏡像異性体

融 点：約291℃(分解)

20. 取扱い上の注意

アルミビ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

＜日本眼科学会 見解＞
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

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)	レバミピド
	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	－

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ムチン産生促進作用とゴブレット細胞数の増加作用を併せ持つ。 重大な副作用として、涙道閉塞、涙囊炎が報告されている。 【対象疾患の観点から】 ドライアイの病型は多様であり、薬剤を選択するにあたっては、 眼科医による眼所見の確認と的確な診断が重要である。 またドライアイは慢性疾患であり、薬剤を継続して使用すること になるため、眼科医による継続的な経過観察も必要である。 【適正使用の観点から】 ドライアイに類似する症状をきたす眼疾患は数多くあり、適正使 用のためには眼科医による的確な診断と経過観察が不可欠である。 自己判断で薬剤が使用されることのリスク（不要な点眼、他疾患 の見落としなど）が懸念される。 本剤の使用に伴う合併症の発症が懸念される。 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ドライアイは罹患率が高い疾患であり、眼疾患の軽視、眼科受 診率の低下に繋がる可能性が高い。 自己判断で薬剤が使用されることのリスク（不要な点眼、他疾患 の見落としなど）が懸念される。
-----------------------	---

	2. その他
備考	

<日本眼科医会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

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)	レバミピド
	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	—

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

ス イ ッ チ O T C 化 の 妥 当 性	1. OTC とすることの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 本剤は胃粘膜保護剤としても使用されており、薬剤としての安全性は高いと考えられる。しかしながら、懸濁液であることから点眼時に霧視があること、コンタクトレンズの種類によっては吸着することがあること、眼表面や涙道に本剤が吸着し、涙道閉塞や涙囊炎を生じることが報告され^{*1}、添付文書^{*2}にも記載されている。また点眼後に苦味を感じることも多く、臨床においても適切な点眼回数がなされないことも多い。そのため医師の管理の下に使用すべきと考える。 【対象疾患の観点から】 本剤は「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」とされており、使用に際しては医師の診断が必要である。 【適正使用の観点から】 ドライアイはもとより角結膜上皮障害や前眼部感染症を併発しやすい状態である。目の乾き、異物感はドライアイ以外でも広く見られる症状であり、またレバミピド点眼液の副作用としても報告されている。本剤が OTC 化され、医師の診察なしに使用された場合、疾患の発見が遅れ、中間透光体に混濁が残ることにより、恒久的な視力障害を生じる可能性が強く危惧される。 ドライアイ診療ガイドライン^{*3}によると、ドライアイには涙液分泌低下型、水濡れ性低下型、蒸発亢進型がある。その病態には角結膜上皮・眼瞼の異常が密接に関わっていることが知られており、臨床では原因に基づい
--	---

	て適切な点眼が選択されている。その決定には必要な検査と医師の診察が不可欠である。 2. その他 参考資料 1. Fukutaro Mano et al. Proteomic Analysis of Dacryoliths from Patients with or without Topical Rebamipide Treatment. Biomed Hub 2018;3:487585 (DOI:10.1159/000487585) 2. ムコスタ点眼液添付文書 3. ドライアイ診療ガイドライン (日眼会誌 123 : 489-592, 2019) https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/dryeye_guideline.pdf
備考	

Research Article

Proteomic Analysis of Dacryoliths from Patients with or without Topical Rebamipide Treatment

Fukutaro Mano^a Hiroki Takimoto^b Masako Oe^c Kuo-chung Chang^a
Tomiya Mano^a Yutaka Yoshida^b

^aSuita Tokushukai Hospital Eye Center, Suita, ^bDepartment of Structural Pathology, Kidney Research Center, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, ^cTane Memorial Eye Hospital, Osaka, Japan

What Is It about?

This is the first report to clinically detect the different features of dacryoliths (lacrimal stones) related to long-term use of rebamipide eye drops. Each protein profile with or without topical rebamipide use was obtained by proteomic analysis and related to immune and inflammatory responses. Interestingly, bacterial infection had a stronger association with dacryoliths in the rebamipide (–) group compared to the rebamipide (+) group. It is possible that lacrimal protein alteration may be accelerated by topical rebamipide treatment, resulting in less bacterial infection. Our research contributes to the expansion of knowledge regarding proteomic analysis of dacryoliths.

Keywords

Dacryoliths · Dacryocystorhinostomy · Proteomic analysis · Rebamipide eye drops · Unipept

Abstract

Background: A dacryolith mainly contains organic material, but its specific protein content is unknown. We observed a unique dacryolith formation in patients with long-term use of rebamipide eye drops and tried to identify the differences in protein compositions of dacryoliths from patients with or without use of rebamipide eye drops using novel proteomic analysis. **Methods:** Dacryolith samples were obtained from 7 patients (4 samples were without rebamipide usage, 3 were with rebamipide usage) who underwent endo-dacryocystorhinostomy or lacrimal endoscopic surgery and were subjected to protein identification and meta-proteomic analysis. **Results:** The proteomic analysis revealed that most core proteins of dacryoliths were related to immune and inflammatory responses.

Fukutaro Mano and Hiroki Takimoto contributed equally to this manuscript.

Fukutaro Mano
21-1 Senriokanishi
Suita, Osaka 565-0814 (Japan)
E-Mail manofuku666@gmail.com

ryoliths are involved in immune and inflammatory responses and rebamipide-related proteins participated in several biological processes, including immune response, receptor-mediated endocytosis, and negative regulation of endopeptidase activity. Metaproteomic analysis of taxonomic diversity of dacryolith proteomes suggested less involvement of bacterial infections in dacryoliths from patients with long-term use of rebamipide. **Conclusion:** This is the first report to clinically detect the different features of dacryoliths related with long-term use of rebamipide eye drops with proteomic analysis. It is possible that lacrimal protein alteration may be accelerated by topical rebamipide treatment with less bacterial infection involvement, but this requires further study. Long-term rebamipide eye drop use may be restricted in patients with nasolacrimal duct obstruction.

© 2018 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Lacrimal sac dacryoliths are often diagnosed during dacryocystorhinostomy (DCR), although their cause is unclear. Some authors have described the components of dacryoliths to reveal the mechanism of their formation. Several studies have described the etiology and gender and age-association of nasolacrimal duct obstruction (NLDO) and smoking; however, the results of each study differed in accordance with limited attendance [1, 2].

Reports have described the components of dacryoliths. Paulsen et al. [3] reported that trefoil factor (TFF) peptide and mucins are the major components of dacryoliths. Iliadelis et al. [4] performed a histochemical analysis of dacryoliths in a series of DCR procedures. The histological examination revealed acellular amorphous organic material and limited calcium salt depositions, while the chemical analysis showed mainly organic (over 90%) and minimal inorganic material as the components of dacryoliths. Orhan et al. [5] similarly described that dacryoliths comprised amorphous materials and organic materials. However, these previous studies failed to identify the type of organic material. Lew et al. [6] reported a change in the concentration of electrolytes and proteins in the tear samples of patients with NLDO, and detected low levels of lysozymes. However, no specific causative protein was detected immunologically in their study.

Dacryoliths are commonly characterized by yellowish hard stones accompanied with nasolacrimal discharge (Fig. 1). We have noticed unique dacryolith formation that was rather white and brittle in patients with long-term use (over 6 months) of rebamipide eye drops (Fig. 2). We hypothesized that there are different protein compositions between dacryoliths from patients who did not use rebamipide eye drops and dacryoliths from patients who had used rebamipide eye drops over a long period of time, and we tried to identify the major protein composition using novel proteomic analysis. The peptide sequences of the identified proteins were analyzed by Unipept, a recently developed open-source web application designed to explore biodiversity of complex metaproteome samples.

Materials and Methods

Patient and Tissues

A retrospective dacryolith evaluation using proteomic analysis was performed at a single center.

Tissue specimens (dacryoliths in the lacrimal sac) were obtained from 7 patients (Table 1) who underwent endo-DCR or lacrimal endoscopic surgery for NLDO (1 male, 6 females, aged 69–82 years, mean age 75.6 years) at Tane Memorial Eye Hospital from April 2015 to



Fig. 1. A normal dacryolith characterized by yellowish hard stones.



Fig. 2. A dacryolith from a patient who had used rebamipide eye drops over a long period of time was white and brittle.

Table 1. Dacryolith case information

Case	Gender	Age, years	Duration of epiphora, months	Diagnosis	Treatment	Rebamipide use	Duration of usage, months
1	female	75	30	NLDO	DCR	–	
2	female	75	6	canaliculitis + NLDO	DCR	–	
3	male	76	12	NLDO	endoscopic surgery	–	
4	female	78	20	NLDO	endoscopic surgery	–	
5	female	82	36	NLDO	DCR	+	6
6	female	74	18	NLDO	DCR	+	10
7	female	69	50	NLDO	DCR	+	40

NLDO, nasolacrimal duct obstruction; DCR, dacryocystorhinostomy; –, no rebamipide treatment; +, rebamipide treatment.

December 2016. Material from surgical procedures was obtained with the permission of the medical ethics commission and used in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients were carefully reviewed for the duration of epiphora, history of acute dacryocystitis, general conditions (existence of cancer or Sjogren's syndrome, which may cause severe dry eye), usage of rebamipide eye drops, and duration of eye drop usage.

Dacryolith samples were analyzed at the Department of Structural Pathology, Kidney Research Center, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, and used to perform protein identification and metaproteomic analysis.

Each patient had been diagnosed with NLDO (case 2 had canalculitis, additionally), accompanied by refractory discharge, with a history of acute dacryocystitis, and underwent DCR or endoscopic surgery. The first four patients were never administered with topical rebamipide treatment in their medical history. Patients 5–7 patients had a history of topical rebamipide treatment.

In these three cases, rebamipide eye drops were administered over 6 months for severe dry eyes, and the dacryoliths with the use of rebamipide eye drops were larger and whiter than those without the use of rebamipide eye drops. The patients had no systemic symptoms, including Sjogren's syndrome and cancer.

Protein Extraction from Dacryolith

Each dacryolith sample was divided into small pieces using tweezers. Dacryoliths from patients treated with rebamipide eye drops were easier to cut than those from patients who had never received rebamipide. The dacryolith pieces were suspended in sodium dodecyl sulfate (SDS) sample buffer (2% SDS, 10% glycerol, 62.5 mM Tris-HCl pH 6.8, and 2% 2-mercaptoethanol) and homogenized using a Polytron homogenizer (Kinematica, Littau, Switzerland) and an ultrasonic disintegrator (Hielscher, Teltow, Germany). The homogenate was heated at 95°C for 10 min and centrifuged at 20,000 *g* for 20 min to obtain a supernatant as the protein extract.

Trypsin Digestion for Mass Spectrometric Analysis

The protein extract (30 µL containing 10 µg of protein) was transferred into a new micro-centrifuge tube for “tube-gel digestion,” a modified in-gel trypsin digestion procedure [7] to generate dithiothreitol-reduced, iodoacetamide-alkylated tryptic peptides for nano-flow liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometer (LC-MS/MS). Briefly, the protein extract was mixed with 11.3 µL of acrylamide solution [acrylamide, 36% and *N,N'*-methylenebis (acrylamide), 4%], 0.4 µL each of 10% ammonium persulfate and *N, N, N', N'*-tetramethylethylenediamine and polymerized for 60 min at room temperature. The polymerized tube gel was incubated for 30 min at room temperature in 50% methanol and 7% acetic acid and stored at 4°C in 5% acetic acid. The tube gels were subjected to in-gel digestion with trypsin (Sigma, Proteomics Sequencing Grade) using the protocol described by Katayama et al. [8].

Mass Spectrometry

The peptides generated from each dacryolith sample was finally dissolved in 15 µL of 0.3% formic acid and 5 µL of the sample was injected into nano-flow LC (Eksigent nanoLC 415 with ekspert cHiPLC, Sciex) coupled through a nano-electrospray ionization (ESI) ion source with a tandem mass spectrometer (TripleTOF5600+, Sciex). Analysis was conducted in duplicates for each sample under the trap and elute mode using a ChromeXP C18 Chip column (200 µm × 0.5 mm) as a trap column and a ChromeXP C18 Chip column (75 µm × 150 mm) as an analytical column. Mobile phases A and B were 0.1% formic acid and 0.1% formic acid in acetonitrile, respectively. Peptides were eluted by a 40-min gradient from 2% B to 32% B at 300 nL/min. MS spectrum (250 ms) followed by 10 MS/MS spectra (100 ms each) were acquired under a data-dependent mode. Dynamic exclusion time was set at 12 s. Autocali-

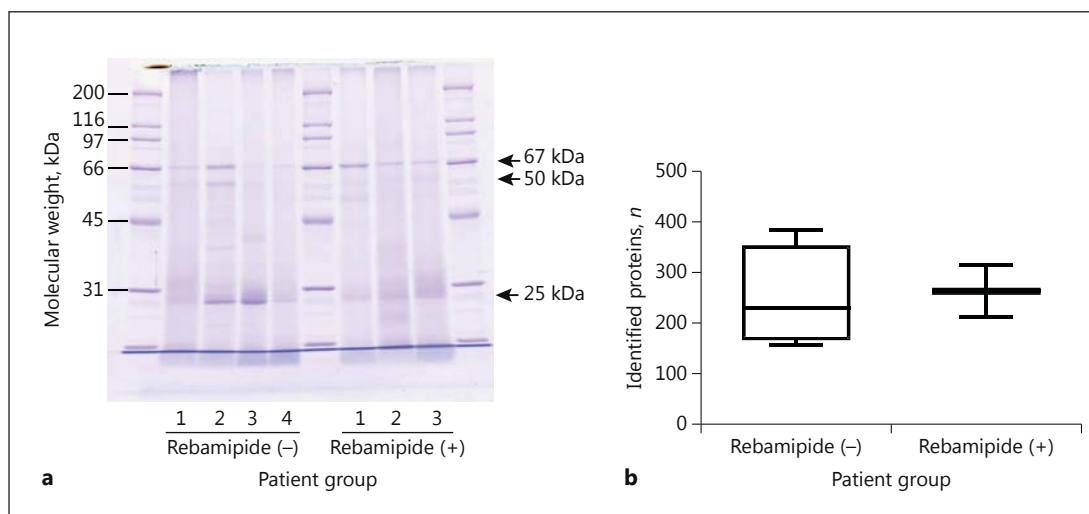


Fig. 3. a SDS-PAGE profiles of dacryolith proteins from patients with rebamipide (+) or without rebamipide (-) eye drop treatment. The protein extract (10 µg) from each sample was loaded and separated on 10% polyacrylamide gel, followed by staining of the gel with Coomassie Brilliant Blue R-250. **b** The number of proteins identified by mass spectrometry was compared between the two groups.

bration using 50-fmol tryptic peptides of bovine serum albumin (KYA Technology, Tokyo, Japan) was performed for every 5 or 6 samples.

Protein Identification

The raw data generated by Analyst TF1.6 (Build 6211) were converted to mascot generic files by MS Converter (Sciex). Two mascot generic files generated from duplicate runs for one sample were merged and searched against the Swiss-Prot protein sequence database (2017-03 release) under the taxonomy of *Homo sapiens* parameter settings as follows: instrumental setting, ESI-QUAD-TOF; peptide tolerance, ± 20 ppm; MS/MS tolerance, ± 0.1 Da. Modification settings were as follows: fixed modification of carbamidomethylation on cysteine; variable modifications of deamidation on asparagine and/or glutamine (*N*-terminal glutamine to pyroglutamate and *N*-terminal glutamate to pyroglutamate) and oxidation on methionine. A maximum of two missed cleavages was allowed. The false discovery rate was targeted below 1%. For quantitative analysis, we used the normalized spectral abundance factor (NSAF), a label-free, spectral counting method that correlates with protein abundance (relative molar ratio) [9].

After completion of the identification of human proteins, unassigned queries (MS/MS spectra) were extracted and searched against all taxonomies (all entries of the Swiss-Prot database) to evaluate the convolution of bacterial proteins. Other parameters were the same as those for the identification of human proteins as described above.

Results

Proteomic Profiling of Dacryolith

Figure 3a shows the comparison of SDS polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) results of dacryolith proteins from patients with or without rebamipide eye drop treatment. Bands with molecular weights of approximately 67, 50, and 25 kDa, possibly representing

Table 2. Supposed functions of the top 20 abundant core proteins of dacryolith

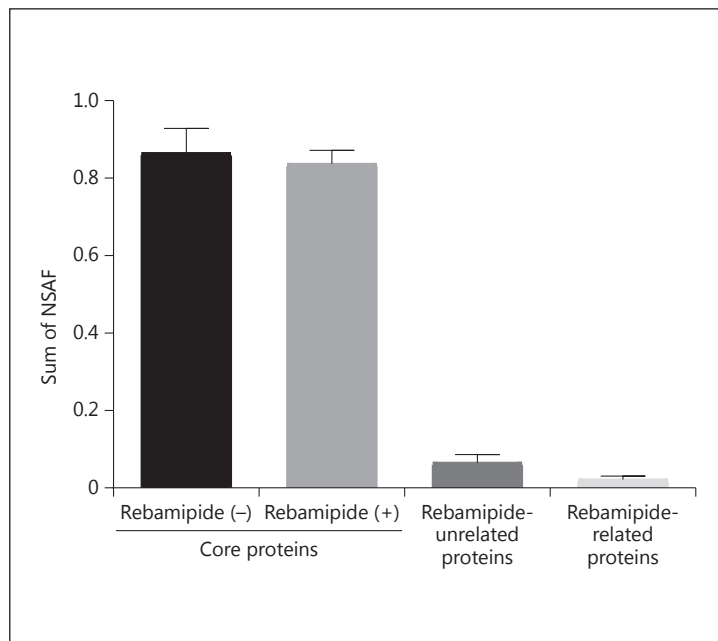
Protein name	Gene name	Supposed function
S100-A9	S100A9	Regulation of inflammatory processes and immune response; predominantly found calprotectin (s100a8/a9)
S100-A8	S100A8	Regulation of inflammatory processes and immune response; predominantly found calprotectin (S100A8/A9)
Lysozyme C	LYZ	Bacteriolytic, associated with the monocyte-macrophage system
Neutrophil defensin 1	DEFA1	Antibacterial, antifungal, and antiviral activity
Cathepsin G	CTSG	Antibacterial activity; serine protease cleaves complement C3
Azurocidin	AZU1	Neutrophil granule-derived antibacterial and monocyte- and fibroblast-specific chemotactic proteins
Neutrophil elastase	ELANE	Modifies the functions of natural killer cells, monocytes, and granulocytes
Prolactin-inducible protein	PIP	Detection of chemical stimulus involved in sensory perception of bitter taste; negative regulation of T cell apoptotic process
Eosinophil cationic protein	RNASE3	Cytotoxin and helminthotoxin with low-efficiency RNase activity; exhibits antibacterial activity
Myeloperoxidase	MPO	Part of the host defense system of polymorphonuclear leukocytes; responsible for antimicrobial activity
Lactotransferrin	LTF	Antimicrobial activity and able to permeabilize different ions through liposomal membrane
Myeloblastin	PRTN3	Polymorphonuclear leukocyte serine protease that degrades elastin, fibronectin, laminin, vitronectin, and collagen types 1, II, and IV (in vitro)
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	LCN2	Iron-trafficking protein involved in multiple processes such as apoptosis, innate immunity, and renal development

The top 20 abundant core proteins of dacryoliths were selected from online supplementary Table 2S. Of these, plasma proteins (hemoglobin subunit alpha, hemoglobin subunit beta, hemoglobin subunit delta, serum albumin) and immunoglobulins (immunoglobulin kappa constant, immunoglobulin kappa light chain, immunoglobulin lambda constant 2) were excluded. Supposed functions were provided from neXtProt (release 2017-04-12, <http://www.nextprot.org>), a well curated human protein database.

albumin and heavy and light chains of immunoglobulins, respectively, were commonly observed in samples from both groups. The electrophoretic pattern was more similar in samples from patients with rebamipide treatment [rebamipide (+)] as compared with those from patients without rebamipide treatment [rebamipide (-)].

Proteins identified in the dacryolith samples are summarized in online supplementary Table 1S (for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000487585) along with their NSAF values. No significant difference was observed in the number of dacryolith proteins identified from patients with and without rebamipide treatment (Fig. 3b). However, the variability in the number of identified proteins among samples was obvious in

Fig. 4. Protein abundance, expressed as the normalized spectral abundance factor (NSAF), of core, rebamipide-unrelated, and rebamipide-related proteins of dacryoliths from patients with rebamipide (+) or without rebamipide (–) treatment. Core proteins (76 proteins) were identified from all dacryolith samples from both groups, while rebamipide-related proteins (57 proteins) were commonly identified in dacryolith samples from the rebamipide (+) group, but not the rebamipide (–) group. Rebamipide-unrelated proteins (16 proteins) were commonly identified in dacryolith samples from the rebamipide (–) group, but not the rebamipide (+) group.



the rebamipide (–) group in comparison to the rebamipide (+) group, possibly corresponding to the difference in SDS-PAGE patterns between the two groups (Fig. 3a). It is interesting that the number of proteins commonly identified in samples of the rebamipide (+) group ($n = 133$) was larger than the number of proteins commonly identified in samples of rebamipide (–) group ($n = 92$).

We compared the 133 and 92 proteins and found that 76 proteins were commonly identified in all the samples from both groups. We termed these proteins as “core proteins” of the dacryoliths. In addition, 57 proteins were commonly identified in dacryolith samples from the rebamipide (+) group, but not the rebamipide (–) group; these proteins were termed as “rebamipide-related proteins.” Moreover, 16 proteins that were commonly identified in the dacryolith samples from the rebamipide (–) group, but not the rebamipide (+) group, were termed as “rebamipide-unrelated proteins.” The sum of NSAF representing relative protein abundance was compared among core, rebamipide-related, and rebamipide-unrelated proteins. This comparison clearly indicated that core proteins are highly abundant, while the abundance of rebamipide-related and rebamipide-unrelated proteins was much less (Fig. 4; Table 2; online suppl. Table 1S).

Bioinformatics of Dacryolith Proteome

Gene ontology analysis based on biological process terms was adopted to characterize core proteins of the dacryoliths. David Bioinformatics Resources 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov>) indicated innate immune response, proteolysis, receptor-mediated endocytosis, inflammatory response, defense response to bacterium, and immune response as the top six enriched biological processes (Fig. 5). This result suggests the involvement of immune and inflammatory responses in dacryolith generation, which was confirmed by the functions of top 20 abundant proteins (Table 2). Most of the abundant proteins were related to immune and inflammatory responses.

The relative abundance of rebamipide-related and unrelated proteins was very low as compared with that of core proteins (Fig. 4; online suppl. Table 2S). Gene ontology analysis

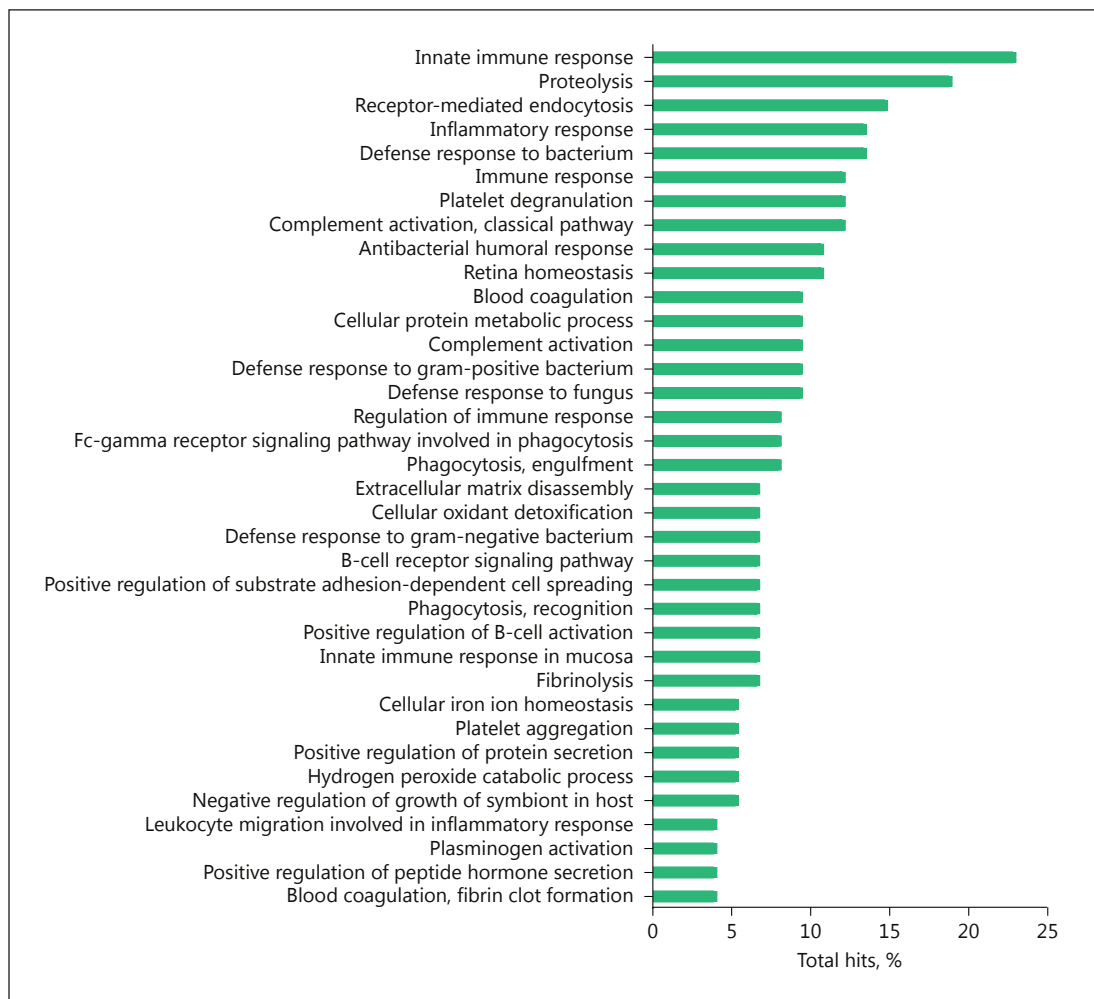


Fig. 5. Gene ontology analysis of core proteins of the dacryolith proteome using biological process terms. Core proteins, defined as proteins commonly identified in all dacryolith samples, were analyzed based on the Gene Ontology (GO) Biological Process using David Bioinformatics Resources 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov>). Only overexpressed or enriched GO terms statistically significant from those with all the genes of *Homo sapiens* are shown ($p < 0.0001$ by modified Fisher's exact test).

using biological process terms showed that biological processes are significantly enriched in rebamipide-related proteins (Fig. 6). The same analysis on rebamipide-unrelated proteins, on the other hand, failed to give any significantly enriched biological processes.

Metaproteomic Analysis of Dacryoliths

Proteomic analysis of the core proteins of the dacryoliths indicated the predominance of proteins that were functional in immune and/or inflammatory responses. This result suggests that proteins with a microorganism origin may be components of dacryoliths. To explore this possibility, we re-searched unassigned spectra (MS/MS spectra excluded from searching against the *Homo sapiens* protein database) against Swiss-Prot under all entries (all taxa). This approach resulted in the identification of additional proteins as summarized in online supplementary Table 3S. Although many spectra cross-matched to proteins of other mammals, a significant number of spectra were well matched to proteins with a microorganism origin

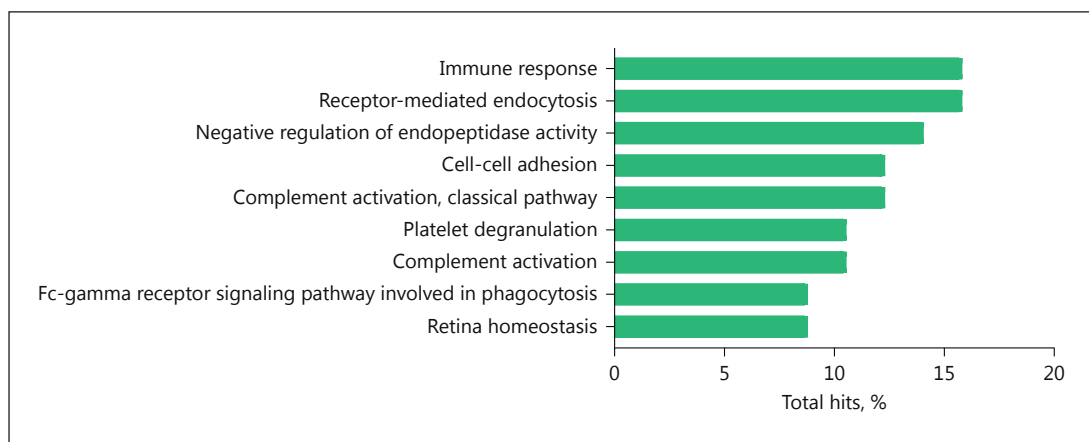


Fig. 6. Gene ontology analysis of rebamipide-related proteins of dacryolith proteome using biological process terms. Rebamipide-related proteins, defined as proteins uniquely identified in all dacryolith samples from the rebamipide (+) group, were analyzed based on the Gene Ontology (GO) Biological Process using David Bioinformatics Resources 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov>). Only overexpressed or enriched GO terms statistically significant from those with all the genes of *Homo sapiens* are shown ($p < 0.0001$ by modified Fisher's exact test).

(online suppl. Table 3S). The bacterial elongation factor Tu was detected in all dacryolith samples from the rebamipide (–) group, while it was undetected in samples from the rebamipide (+) group.

The peptide sequences of the additionally identified proteins were further analyzed by Unipept 3.1 (<http://unipept.ugent.be>). Unipept is a recently developed open-source web application designed to explore biodiversity of complex metaproteome samples with excellent data visualization, and evaluate tryptic peptides that are unique to a particular genus, species, or any other taxon. Analysis using Unipept was performed without filtering out duplicate peptides and the results were visualized in tree-view images (Fig. 7a, b). In the tree-view images, the size of a node corresponded to the number of peptides associated with the node or any of its children, while the width of each branch corresponded to the size of the destination node [10, 11]. The bacterial-specific peptide sequence was shown in blue code, while the sequence nonspecific to bacteria peptides was shown in a green or orange code.

In 2 out of 3 dacryolith samples from the rebamipide (+) group (Fig. 7a), bacterial specific peptide sequences were undetected. In contrast, bacterial specific peptide sequences were found in all four samples from the rebamipide (–) group. In addition, the bacterial node and its branches appeared to be wide and large in 3 of 4 dacryolith samples from the rebamipide (–) group.

Discussion

Core proteins of dacryoliths were characterized by the immune and inflammatory responses which were confirmed by the top 20 abundant proteins.

Gene ontology analysis showed that biological processes are significantly enriched in rebamipide-related proteins and not so rich in rebamipide-unrelated proteins.

The metaproteomic analysis suggests that proteins of bacterial origin were less frequent in the rebamipide (+) group.

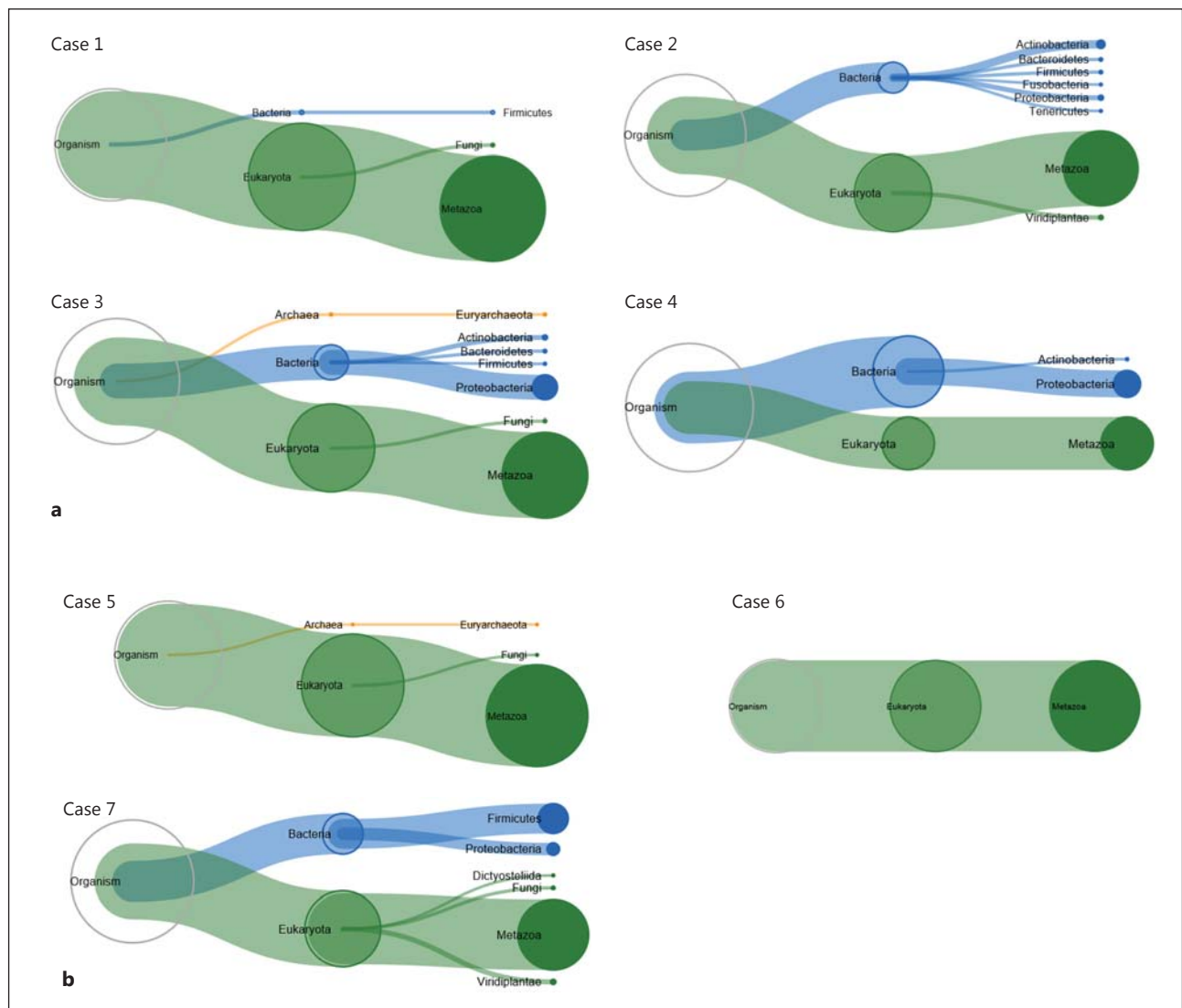


Fig. 7. Metaproteomic analysis of taxonomic diversity of the dacryolith proteome. After completion of the identification of human proteins using the Mascot search engine with the Swiss-Prot protein sequence database under taxonomy *Homo sapiens*, unassigned queries (MS/MS spectra) were extracted and searched against all entries in the Swiss-Prot database (see Materials and Methods for more details). Identified peptides (online suppl. Table 3S) were analyzed by Unipept 3.1, an open-source web application (<http://unipept.ugent.be>) without filtering duplicate peptides. Results were visualized in tree-view images. **a** Results of dacryolith samples from the rebamipide (-) group (cases 1–4). **b** Results from the rebamipide (+) group (cases 5–7).

This is a first report about proteomic analysis of dacryoliths. It contributes a lot to further study because the previous study could not identify the proteins of dacryoliths. Many proteins are related to immune and inflammatory responses and have been proven to be associated with bacterial infection. This suggests bacterial infection is one of the processes involved in the creation of dacryoliths. In addition, proteomic analysis revealed that the TFF peptide, considered as the predominant component in previous report [3], was not a major component of the dacryoliths in our study. However, the possibility of the TFF peptide may not be excluded because no histological examination was performed in our study.

The rebamipide-related proteins were characterized with less involvement of bacterial infections and highly enriched biological process. This evidence indicates that the original category of dacryoliths related to the long-term use of rebamipide eye drops may be clarified. It is possible that lacrimal protein alteration may be accelerated by topical rebamipide treatment with less involvement of bacterial infection; however, this requires further study. Whether these results of the proteomic analysis directly represent the features in stiffness and colors of dacryoliths is still unclear. Other factors of inorganic materials may also determine the characters of dacryoliths.

Clinically, we should note the different characters of dacryolith formation with long-term use of rebamipide eye drops. How often dacryoliths occur in patients with long-term use of rebamipide eye drops is questionable; however, rebamipide use may be withheld in patients with NLDO because it may create dacryoliths.

There are several limitations of this study which should be acknowledged. For one, our small sample size did not have the power to determine whether or not a statistical significance existed between the two groups. Also, the samples were obtained only from patients who had dacryoliths; therefore, the results in this study are subject to selective bias from unobserved differences. Secondly, proteomic analysis is basically quantitative. Histopathological assessment is much more qualitative but was not performed correspondingly. Accordingly, a prospective study with larger samples based on rebamipide use needs to be performed using well-matched controls to confirm our findings.

Disclosure Statement

None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.

References

- 1 Mushra K, Hu KY, Kamel S, Andron A, Della Rocca RC, Ali MJ, Nair AG: Dacryolithiasis: a review. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2017;33:83–89.
- 2 Yazici B, Hammad AM, Meyer DR: Lacrimal sac dacryoliths: predictive factors and clinical characteristics. *Ophthalmology* 2001;108:1308–1312.
- 3 Paulsen FP, Schaudig U, Fabian A, Ehrich D, Sel S: TFF peptide and mucins are major components of dacryoliths. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1160–1170.
- 4 Iliadelis ED, Karavatakis VE, Sofoniou MK: Dacryoliths in a series of dacryocystorhinostomies: histologic and chemical analysis. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:657–662.
- 5 Orhan M, Onerci M, Dayanir V, Orhan D, Irkeç T, Irkeç M: Lacrimal sac dacryolith: a study with atomic absorption spectrophotometry and scanning electron microscopy. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:478–480.
- 6 Lew H, Lee SY, Yun YS: Measurement of pH, electrolytes and electrophoretic studies of tear proteins in tears of patients with dacryoliths in a novel concept for dacryoliths. *Ophthalmologica* 2004;218:130–135.
- 7 Lu X, Zhu H: Tube-gel digestion. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:1948–1958.
- 8 Katayama H, Nagasu T, Oda Y: Improvement of in-gel digestion protocol for peptide mass fingerprinting by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2001;15:1416–1421.
- 9 Paoletti AC, Parmely TJ, Tomomori-Sato C, Sato S, Zhu D, Conaway RC, Conaway JW, Florens L, Washburn MP: Quantitative proteomic analysis of distinct mammalian mediator complexes using normalized spectral abundance factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18928–18933.
- 10 Mesuere B, Devreese B, Debyser G, Aerts M, Vandamme P, Dawyndt P: Unipept: tryptic peptide-based biodiversity analysis of metaproteome samples. *J Proteome Res* 2012;11:5773–5780.
- 11 Mesuere B, Debyser G, Aerts M, Devesse B, Vandamme P, Dawyndt P: The Unipept metaproteomics analysis pipeline. *Proteomics* 2015;15:1437–1442.

<日本OTC医薬品協会 見解>
スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

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)	レバミピド
	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	—

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの賛否について 結論：賛成 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ● 再審査報告書によると、使用実態下における有効性及び安全性を検討した特定使用成績調査における本剤の有用性は生体染色スコア及び涙液層破壊時間（BUT）は開始時に比べ、生体染色スコアでは低下が、BUT では延長が見られ、承認時と同様に改善がみられている。また、安全性については安全性解析対象症例 916 例中副作用発現割合は 14.6%であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 24.3%に比べて高くなかった。また、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。重篤な副作用も一定程度認められているが、医療用医薬品としての「使用上の注意」から類推できるものであり、予測できない副作用で本剤との関連性が明確な症例の集積がないことより、新たな安全確保措置を講じる必要はないと結論付けている。よって、OTC 化の際には副作用等の異常を感じた際の受診勧奨等、十分な情報提供を行うことで対処できると思われる。 【対象疾患の観点から】 ● OTC 化された際に同様の使われ方を期待する既承認の「精製ヒアルロン酸ナトリウム」は、スイッチ化（ヒアレイン S）される際に効能・効果が「目の次の症状の緩和：乾き、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、ソフトコンタクトレン

	ズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感」とされている。要望する効能・効果も同様の症状であることから、セルフメディケーションの選択肢の一つとなり得る 【適正使用の観点から】 ● ヒアレイン S がスイッチ化され第 2 類医薬品とされていることから、本成分がヒアレイン S と同様の症状に対してスイッチ化されても、適正に使用できるものと考えられる 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ● 「精製ヒアルロン酸ナトリウム」がスイッチ化された際と同様の症状のため、セルフメディケーションにおけるニーズが高い 2. OTC とする際の課題点について ● 動物実験（ラット：経口）で乳汁中への移行が報告されており、医療用医薬品では妊婦及び授乳婦への使用が制限されている。OTC 化の際には同様の制限が必要となることが想定される ● 医療用医薬品の添付文書の「重要な基本的注意」において、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、とされている。OTC 化の際には同様の対応が必要となることが想定される ● 医療用医薬品の添付文書の「重要な基本的注意」において、涙道閉塞、涙囊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、とされている。OTC 化の際には異常を感じた際の受診勧奨等、十分な情報提供を行う必要がある ● ドライアイ等いずれの症状も持たない健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験における有害事象は味覚異常（苦み）、眼そう痒症等が発現したが軽度であり無処置にて発現後 1 時間以内に回復したこと、また、第 I 相反復投与試験（14 日間）では有害事象は認められず、臨床的に有意な異常や変化は認められていない。 3. その他 ● 特になし
備考	

候補成分のスイッチ OTC 化に関する御意見募集にて寄せられた課題等

令和 6 年 11 月 25 日（月）から令和 6 年 12 月 24 日（火）まで御意見を募集したところ、レバミピドのスイッチ OTC 化に係る課題及びその解決策等に関して 29 件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は、適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	ジクアスがスイッチされれば特に不要な気がします。妊産婦や高齢者での注意事項があることや、液が白濁性のため点眼後のカスミなどが生じた場合に運転する可能性などを考慮するとスイッチなしでもいいのではないかと考えます。
2	個人	ムコスタ点眼では懸濁性の点眼薬であり、多くの市販のような透明性が無いことから車などの運転の前では使用が不適當であるため、その点に置いて市販化を一度慎重になるべきだと思う。
3	個人	スイッチ OTC 賛成。比較的安全性が高い薬品で使用実績もあるためドライアイ増加傾向における保険料使用抑制になる、また、保険薬局の負担軽減へつながる
4	個人	賛成である。 理由は以下の通りである。 ジクアホソルナトリウム及びレバミピドの成分情報等シートの「OTC としてのニーズ」欄に「長期で使用しても特段の問題が感じられないから」とあり、実際に保険診療・保健調剤でも長期使用されているため、両成分が OTC 化されドライアイの自己治療の選択肢が増えることは有益である。もし効果が不十分な場合は医師・薬剤師へ相談するよう添付文書に記載することで、適切な受診も可能だと考えられる。 よって、ジクアホソルナトリウム点眼液及びレバミピド点眼液のスイッチ OTC 化に賛成である。
5	個人	ムコスタ点眼薬についても OTC 化に賛成です。病的な方はもちろん保険診療になると思いますが、良い目薬なので、いつでも使いたいというニーズがあると思います。そのような方に保険診療で処方されていないとは言えないと思いますので、医療費の削減につながるのではないかと考えます。
6	個人	OTC 化を進めるべきと考えております。「ジクアホソルナトリウム」及び「レバミピド」の 2 成分につき、大きな副作用もなく、広く使用が可能な成分であるため、スイッチ OTC 化に賛成しております。医療機関への受診が不要となることで、医療費削減の一助にもなると考えます。
7	個人	スイッチ OTC 化に反対です。それより女性の緊急避妊薬の OTC 化が遅れています。男性の薬に対して何年遅れているとお思いでしょうか。女性の主体的な選択肢を狭める、無視する行為はやめていただきたいです。

8	個人	oct 化に反対です。既に多くの医薬品の OCT 化の要請があるなか、本件よりもより緊急度が高く、必要とされている医薬品を優先して OCT 化すべきです。特に、既に議論があり、不可解な理由にて否決された緊急避妊薬の OCT 化があるのに、その緊急避妊薬を使わざるを得ない状況を促進するような「タダラフィル」、「ジクアホソルナトリウム」及び「レバミピド」の OCT 化は認められるべきではありません。
9	個人	スイッチ OTC 化を促進すべき。ドライアイは自覚症状がほとんどであり、医師の診察の意義が薄い。レバミピドは使用上の注意点が多いが、これは薬剤師による指導で十分フォロー可能である。副作用として涙道閉塞、涙道炎などあるが、症状が出たら眼科を受診するといった対応をあらかじめ伝えておけばフォロー可能と考えられ、市販化して患者の選択肢を増やすべきである。
10	個人	そして点眼薬について。私自身ドライアイで受診したら緑内障を指摘されたという実体験があります。コンタクトレンズ着用者、糖尿病の者、帯状疱疹、コロナ感染など眼科に行く必要のある者は予想以上に多いと思われます。OTC 化が進むと眼科受診が減り失明に繋がる重篤な疾患が見逃されるリスクが何よりもデメリットです。眼科受診推奨のため今回の意見としては反対ですが、既にドライアイ用の目薬が溢れる中確実に効果のある物が売り場にあるのはいい環境かとも思います。
11	個人	OTC 化に賛成します。成分説明を読む限りですが問題なしと判断しました。
12	個人	スイッチ OTC 化に賛成です。合わせて緊急避妊薬についても OTC 化をよろしく願いいたします。どの成分についても安全性は概ね問題なさそうなため
13	個人	御意見 レバミピドの点眼剤を OTC 化するに当たっては、製品の患者向け説明文書において、苦味の副作用があることを強調し、液滴が鼻腔や口腔に入らないように、適切な手技にて点眼する旨の注意書きを必ず記載するように、製造販売業者へご指示のほど、お願いいたします。 御意見の理由、根拠等 本成分は長年の使用経験によって、応用性の広さと安全性が広く認められており、本成分の OTC 化は順当なところと考えます。 しかしながら、ムコスタ点眼液の添付文書にも記載されている通り、本成分を点眼薬として使用した場合は、明らかな苦味の副作用がありますので、それには注意が必要と考えます。私の経験ですが、私はレバミピドがどれほど苦いものかと、自分に処方されたレバミピド錠を試しに粉碎して服用してみたことがあります。その苦さは非常に耐え難いものがあり、1錠分を1回服用しただけで、1週間ほど味覚異常に悩みました。私はムコスタ点眼液を自分に使用したことはありませんが、これが鼻腔を通じて口腔内に入りますと、同様に耐え難い苦味があるものと思われます。これらのことから、レバミピドの点眼剤の苦味の副作用は、購入者に対して必ず知らせなければならない事項と考えます。
14	個人	OTC 化に賛成。長期服用が問題なく、リスクも比較的小さいと考える。

15	個人	点眼液に関してはスイッチ OTC 化におおむね賛成です
16	個人	レバミピドの OTC 化は問題ないと思います。
17	個人	点眼液 2 点については OTC 化を進めても問題ないと思います。デジタル作業が増えた時代に適していると感じます。
18	個人	ジクアホソルナトリウム、レバミピドも年一度眼科検診で検査を受けている場合に限り、軽症ドライアイも含めて市販で販売可能にした方が良くと思います。長く使用され安全性はどちらの薬も確認されている。そして市販されている医薬品の使用は保険から外したり、7 割負担とする準備をし、ガンや難病・介護出来ない人（つまり市販薬ではどうにもならない人のため）に医療費や介護費がしっかり回った方が良くと考えます。限りある資源（税金）の分配をしっかりと見直せば、無駄な増税は抑えられると思います。
19	個人	この 3 成分は処方箋医薬品としての長期間投与されていて、適切な案内や指導があれば十分にスイッチ OTC として提供できるものと思います。点眼薬 3 つについてはぜひスイッチ化をおこない、早い使用ができることがベネフィットを高めることになると思います。
20	個人	・現状、非眼科専門医も大量に do 処方している薬剤であり、OTC 化しても問題ないと思われる。 点眼薬が誘因と思われる涙石・涙嚢炎から鼻涙管閉塞をきたした 1 例なんていう報告もあるようですが、長期使用（used long-term (more than 3 years)）によるものであり、通常の OTC 販売では考慮しなくてもよい事例と思います。 ・ムコスタ点眼 UD のみ組上に上がっているようですが、ディンプルボトルの後発も発売されました。マルチドーズ型レバミピド点眼も OTC 化可となれば発売される可能性があるという解釈でよいでしょうか？
21	個人	【意見】 渇き目の患者様も多く、需要が多いため。【根拠】 OTC 接客する際に、ドライアイ-渇き目の自身での判断がついていない患者様が多い。ヘルペス治療薬と同様に再発防止として販売は可能と考えられる。ドライアイでは市販の治療薬がないため、選択肢の 1 つとして、セルフメディケーション推進の為に必要と考える。
22	個人以外	レバミピド点眼は、ジクアホソルナトリウム点眼液と同様、一時的な涙液補充でない目薬は有用だと考える。また、ムチンの生成促進効果により、乾燥しやすい目の構造的な改善が期待できニーズは高く、OTC 化が望ましいと考える。粘性が高く、涙道閉塞や涙嚢炎が副作用として懸念されるほか、色・粘性から使用後の目のかすみが懸念されるが、涙道閉塞や涙嚢炎については、涙があふれだす場合・炎症の兆候がある場合の対応方法を情報提供によってカバーすれば、その他大きな支障はない。目のかすみは事前に了承して、良いタイミングで使用していただければ問題ない。
23	個人	意見）両剤の OTC 化に賛成する 根拠）有効性・安全性が十分に認められており、OTC 化における利便性の向上が想定され、安心して使える環境が整備できていると考える。

24	個人以外	PC の利用が増えている中、ドライアイは日常で発症しやすい疾患であるため、受診機会を逃すと眼球を痛めてしまうなど生活に悪影響を及ぼす可能性がある。効果の高いドライアイ治療薬がスイッチ OTC 化されることにより、影響を最小限に抑えられると考える。また、レバミピドは副作用も少なく安全に使用することができるため、スイッチ OTC 化することに異議はない。しかし、レバミピドは懸濁剤であるため期待する効果を発現するためには、薬剤師による十分な使用方法の説明が必要である。
----	------	--



緊急避妊薬のスイッチOTC化に向けた進捗について

令和 7 年 2 月

厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

緊急避妊薬とは（医療用医薬品ノルレボ錠1.5mg添付文書情報）



製造販売元：あすか製薬株式会社
販売元：武田薬品工業株式会社

<薬理作用>

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の子宮内膜に及ぼす作用、脱落膜腫形成に及ぼす作用、受精卵着床に及ぼす作用、子宮頸機能に及ぼす作用及び排卵・受精に及ぼす作用に関する各種非臨床試験を行った結果、本剤は主として排卵抑制作用により避妊効果を示すことが示唆され、その他に受精障害作用及び受精卵着床障害作用も関与する可能性が考えられた^{10), 11)}。

<臨床成績>

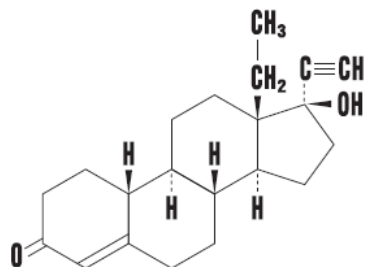
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

性交後72時間以内に他のレボノルゲストレル製剤1.5mgを1回経口投与した際の妊娠率及び妊娠阻止率は以下のように報告されている。

投与日	妊娠率 (妊娠例数/評価症例数)	妊娠阻止率
性交後1～3日 (0～72時間)	1.34% (16/1198)	84%

主な副作用は、不正子宮出血31.3% (426/1359例)、悪心13.9% (189/1359例)、疲労13.5% (184/1359例)、下腹部痛13.5% (183/1359例)、頭痛10.4% (142/1359例)、浮動性めまい9.7% (132/1359例)、乳房圧痛8.3% (113/1359例)、月経遅延4.6% (62/1359例)であった⁹⁾。[5.1参照]

<有効成分>



一般的名称：レボノルゲストレル (Levonorgestrel)

<用法及び用量>

6. 用法及び用量

性交後72時間以内にレボノルゲストレルとして1.5mgを1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤を投与する際には、できる限り速やかに服用するよう指導すること。

調査事業開始に至る経緯①

○平成28年

「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」（評価検討会議）へ**緊急避妊薬（レボノルゲストレル）のスイッチ化に係る要望書が提出**された

○平成29年11月

第3回評価検討会議にて**緊急避妊薬のスイッチOTC化は時期尚早**とされた。

（指摘された主な課題）

インターネットでの販売を含め、安易に販売される懸念のほか、悪用や濫用等の懸念がある。

避妊も含めた性教育の遅れなど使用者のリテラシーが不十分である。

販売を行う薬剤師が、女性の生殖や避妊、緊急避妊に関する専門的知識を身につける必要がある。

→ 課題の1つとされた、薬剤師の資質向上については、女性の性、避妊、緊急避妊薬等に関する研修を実施してきているところ。

○令和2年12月 第5次男女共同参画基本計画（閣議決定）

・予期せぬ妊娠の可能性が生じた女性が、緊急避妊薬に関する専門の研修を受けた薬剤師の十分な説明の上で対面で服用すること等を条件に、**処方箋なしに 緊急避妊薬を適切に利用できるよう、薬の安全性を確保しつつ、当事者の目線に加え、幅広く健康支援の視野に立って検討する。**

○令和3年5月 緊急避妊薬の再検討に係る要望受理

調査事業開始に至る経緯②

○令和3年6月 第16回評価検討会議

- ・ 緊急避妊薬に係る前回検討からの経緯及び現状等の説明
- ・ 緊急避妊薬に係る海外状況調査の実施について説明

○令和3年6月 経済財政運営と改革の基本方針2021（骨太方針2021）（閣議決定）

（2）女性の活躍

緊急避妊薬を処方箋なしに薬局で適切に利用できるようにすることについて、本年度中に検討を開始し、国内外の状況等を踏まえ、検討を進める。

○令和3年10月 第17回評価検討会議

- ・ 再検討までの経緯及び要望内容
- ・ 2017年に指摘された課題を巡る対応状況等
（関係領域の専門家等からのヒアリングを含む）

○令和4年3月 第19回評価検討会議

- ・ 緊急避妊薬に係る海外状況調査結果の報告
- ・ 関係領域の専門家からの追加のヒアリング

○令和4年4月 第20回評価検討会議

- ・ 性暴力支援センターからのヒアリング
- ・ 課題とされた点に対するこれまでの調査結果・主な意見の整理

注）規制改革会議の指摘を受け、令和3年3月以降、評価検討会議はスイッチOTC化の可否の決定までは行わず、スイッチOTC化を行う上での課題点とその解決策を検討する会議へと変更された。

調査事業開始に至る経緯③

- 令和4年9月 第22回評価検討会議
・パブリックコメント案の検討

- 令和4年12月27日～令和5年1月31日 パブリックコメントの実施

賛成：45,314件 （※対応策を講じれば将来的なOTC化に賛成等を含む）
反対：412件
賛否不明：586件

- 令和5年5月 第24回評価検討会議
・パブリックコメントを踏まえたスイッチ化の課題点と対応策の整理
 - ① 年齢制限の要否
 - ② プライバシーの確保の在り方
 - ③ 薬剤師による対面販売の在り方
 - ④ 産婦人科医との連携の在り方 等

- 令和5年6月 第25回評価検討会議
・緊急避妊薬販売に係るモデル的調査研究の議論
・検討会議結果（案）のとりまとめ

- 令和5年11月 モデル的調査研究事業の開始

注）規制改革会議の指摘を受け、令和3年3月以降、評価検討会議はスイッチOTC化の可否の決定までは行わず、スイッチOTC化を行う上での課題点とその解決策を検討する会議へと変更された。

令和5年度 緊急避妊薬販売に係る環境整備のための調査事業結果概要

【背景、目的】

- ・ 現在、緊急避妊薬は「処方箋医薬品」であり、原則として、医師の処方を受けた上で、薬局等で調剤される必要がある。
- ・ しかし、第5次男女共同参画基本計画において「処方箋なしに緊急避妊薬を利用できるよう検討する」ことが定められたことを受け、厚生労働省では、緊急避妊薬を「要指導・一般用医薬品」とする際の課題や対応策について検討を行ってきたところ。
- ・ 本事業は、一定の条件を満たす**薬局を指定した上で試験的に緊急避妊薬の薬局販売を行い、要指導・一般用医薬品へ転用した際に緊急避妊薬の適正販売が確保できるか等を調査**するもの。
- ・ 同事業は、日本薬剤師会にて研究事業（研究名「緊急避妊薬販売に係る環境整備のためのモデル的調査研究」、研究代表者：亀井美和子）として、2023年11月末より実施した。

【結果】

- ・ **2023年11月28日～2024年1月31日の販売実数は「2,181」**。都道府県によりばらつきがあるが、東京・神奈川では200超を販売。
- ・ 協力薬局への来局時期及び曜日について大きなばらつきは見られないが、**来局時間に関しては、概ね9時から19時に集中**しており、夜間・早朝（21時から8時まで）の来局は全体の2%程度だった。
- ・ 購入者への満足度調査では「薬剤師の対応」「説明のわかりやすさ」「プライバシーへの配慮」への満足度は高い一方で、「支払った費用」の満足度は低い傾向にあった（本研究では7～9千円の範囲内で各薬局で設定）。ただし、この傾向は医師の処方を受けた者でも同様に見られた。また、**購入者ほぼ全員が、薬剤師からの説明を「よく理解できた」と回答したが、連携産婦人科医の事後アンケートにおいては「薬剤師の説明を理解していない」との回答が1件**含まれていた。
- ・ 購入者への事後アンケート（購入後3～5週間に回答）での「今後、緊急避妊薬の服用が必要になったらどうしたいか」との設問には、**約8割の者が「医師の診察を受けずに、薬局で薬剤師の面談を受けてから服用したい」と回答した**。
- ・ 協力薬局に対する「販売可否に係るチェックリスト」への満足度調査では約9割が「容易に可否判断ができた」と回答した一方で、**「妊娠の可能性」の判断に関する項目を改善すべきと約半数が回答**した。
- ・ 協力薬局で発生した事象として「薬局の事情で公表した営業時間内に販売できないことがあった」との回答が一定程度報告された（40薬局）が、その半数以上が「研修を受けた薬剤師の不在」を理由に挙げていた。

【研究内容等】

- ・ 都道府県薬剤師会協力の下、**全国145の薬局で試験販売を実施**
- ・ **協力薬局は以下の条件を満たすものを選定**
 - a. オンライン診療に基づく緊急避妊薬の調剤の研修を終了した薬剤師が販売可能
 - b. 夜間及び土日祝日の対応が可能
 - c. プライバシー確保が可能な販売施設（個室等）を有する
 - d. **近隣の産婦人科医等との連携体制を構築可能**
- ・ 購入者は、HP案内等で事前に内容を理解した上で本研究へ参加
- ・ 協力薬局、購入者及び比較対象として医師の処方を受けた者へ緊急避妊薬の適正販売に係るアンケート調査を実施（分析に要する期間を考慮し、2023年11月末から2024年1月末までの販売分を解析対象とした）

令和 5 年度事業において抽出された課題

1. 協力薬局に対する「販売可否に係るチェックリスト」への調査において、「妊娠の可能性」の判断に関する項目を改善すべきと約半数が回答した（再掲）。

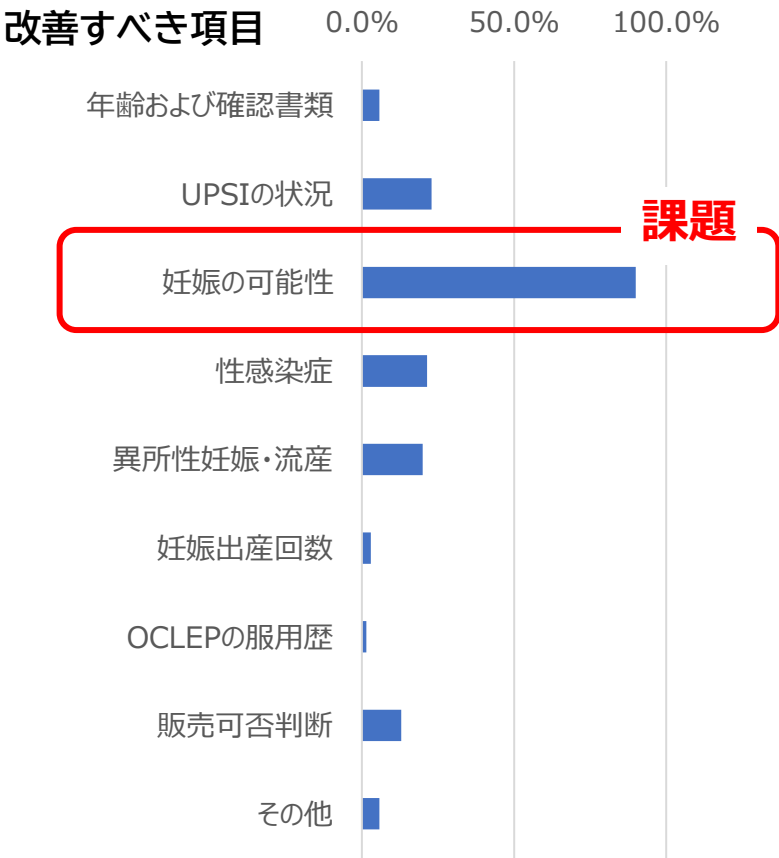
2. 購入者の服用後 3～5 週間後の状況

表 15 産婦人科を受診しましたか

	販売			参考：調剤	
	件数	%		件数	%
はい	153	14.4	←	4	14.3
いいえ	910	85.6		24	85.7
合計	1,063	100.0		28	100.0

表 16 産婦人科を受診しなかった理由

	販売 (n=910)			参考：調剤 (n=24)	
	件数	%		件数	%
生理が確認できたから	717	78.8	←	15	62.5
受診する時間がなかったから	197	21.6		3	12.5
診療代の負担が大きいから	92	10.1		3	12.5
これから受診する予定	97	10.7		3	12.5
その他の理由（具体的に）	38	4.2		2	8.3
特に理由はない	30	3.3			



服用後の避妊の成否の確認の重要性

令和 6 年度 緊急避妊薬の適正販売に係る環境整備のための調査事業概要

- 地域における販売時間帯や利用者の傾向を分析し、当該地域において対応すべき適正な時間帯や受け入れ体制を考察するために、**各地域における研究協力薬局数を増やす**。
- 販売プロトコルの適正化を検討するために、令和 5 年度事業において約半数の薬剤師が改善すべき項目として挙げた「**緊急避妊薬販売に係るチェックリスト**」における「**妊娠の可能性**」の判断に係る項目について、**内容を変更する**。
- 購入者の多く（86%）が服用後に産婦人科医を受診していないことから、UPSIの前の別のUPSIにより妊娠が成立しているにもかかわらず、緊急避妊薬の服用により安心し、その結果**予期せぬ妊娠や中絶機会の喪失につながる可能性があり、これを防ぐためにも、薬剤師が妊娠の可能性について十分に理解して購入者に対応**する必要がある。



①研究計画再変更（プロトコル変更、薬剤師向け資料の再見直し、購入者アンケート項目の変更等）

- **妊娠の可能性に関する聞き取り項目・説明項目を中心に、資料を再度見直し**
- 購入者全員に対し、**服用後 3 週間を目途に妊娠の有無を確認するよう徹底**（受診または検査薬）
- **妊娠の可能性についてより理解を深めるため、販売する薬剤師に対する追加的研修を実施**（既に「オンライン診療に伴う緊急避妊薬の調剤に関する研修」を修了しているが、十分でなかった「妊娠の可能性」への理解を補強するための内容）

②実施地域における連携体制の再確認

- **既存薬局・新規薬局とも、産婦人科医との連携体制が構築されていることを改めて確認**（連携内容・方法の明確化等）

令和6年度厚生労働科学特別研究事業（2024/10～） 「緊急避妊薬の薬局販売に備えた薬剤師研修用資材の作成」

令和5年度調査事業報告書
(研究代表者：亀井美和子)

令和5年度厚生労働省医薬品管理課事業

緊急避妊薬販売に係る環境整備のための調査事業
報告書

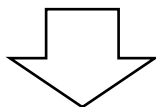
令和6（2024）年 3月
公益社団法人日本薬剤師会

＜令和5年度結果（抜粋）＞

協力薬局に対する「販売可否に係るチェックリスト」への満足度調査では約9割が「容易に可否判断ができた」と回答した一方で、「妊娠の可能性」の判断に関する項目を改善すべきと約半数が回答。

＜日本産婦人科医会コメント＞

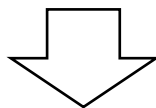
令和5年度調査結果によると、購入者の多く（86%）が服用後に産婦人科を受診しておらず、今後、OTC化された際も、同様に服用後の産婦人科受診は見込めないと考える。しかし、自身が「妊娠の危険があると考える性交（UPSI）」の前に「別のUPSI」があり、それにより既に妊娠が成立しているにも関わらず、緊急避妊薬の服用により安心し、その結果、予期せぬ妊娠や中絶機会の喪失に繋がる可能性があり、これを防ぐためにも、必要な場合は速やかに医療に繋がるよう使用者に丁寧に案内しつつも、薬剤師自身も、しっかりと「妊娠の可能性」について確認できるよう研修を設けて教育を受ける必要がある。



上記を踏まえつつ、

薬剤師の「妊娠の有無」の判断に資する研修資材を作成

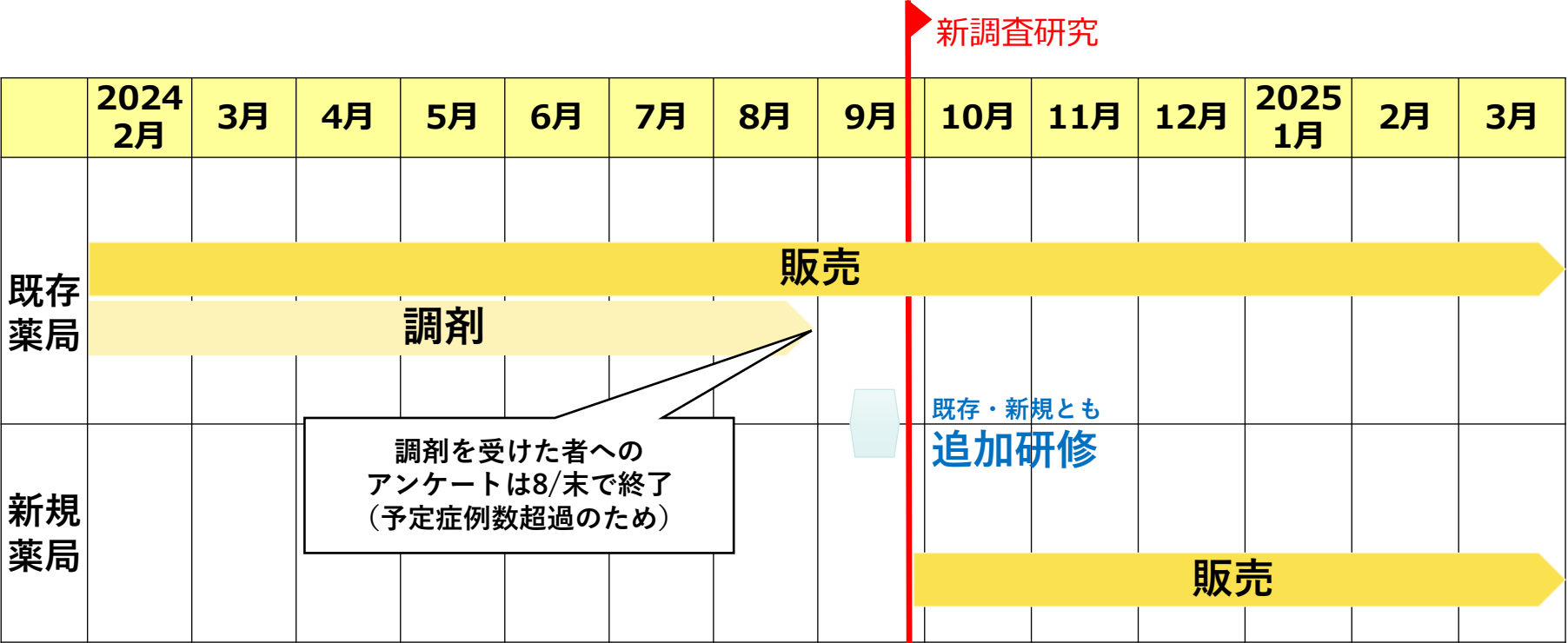
- ① 研修の在り方等（研修形態、確認試験、研修受講者等）
- ② 研修内容の検討（医学的内容）
- ③ 研修資材の作成



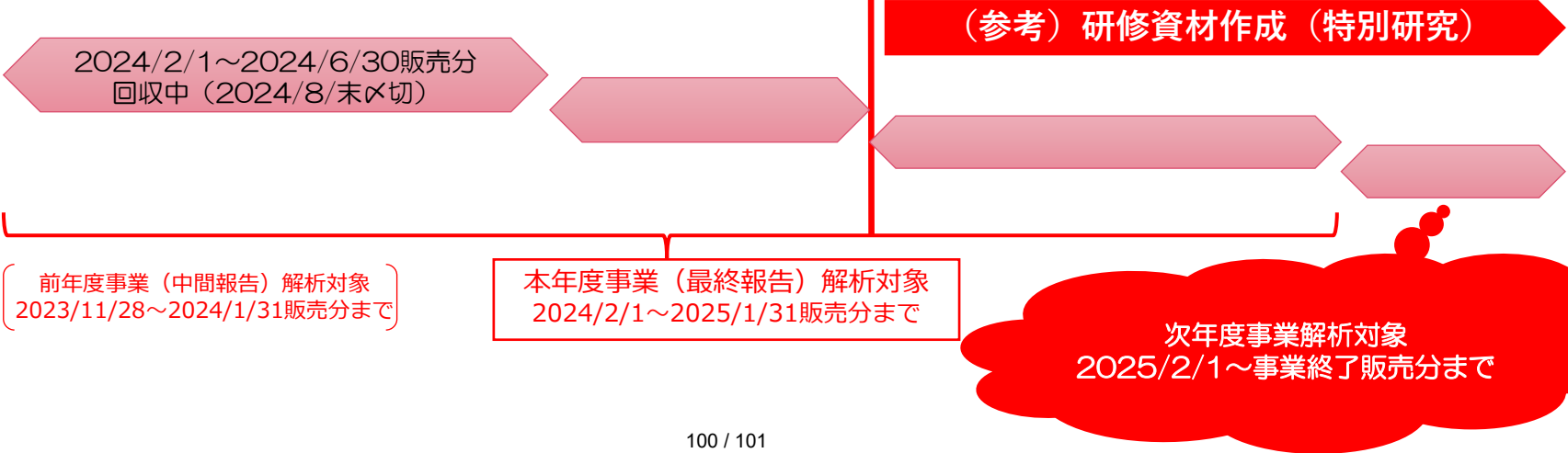
- ・ 緊急避妊薬を販売すべき方を薬剤師が的確に判別
- ・ 緊急避妊薬を必要とされる方に安心・安全に服用
頂く環境の整備

＜研究協力者＞
日本産婦人科医会
日本薬剤師会
薬剤師研修センター

今後のスケジュール（案）



販売事例回収サイクル



(3) 医薬品の販売区分及び販売方法の見直し

② 要指導医薬品の販売方法等

制度部会における論点提示

※ 令和6年度第6回医薬品医療機器制度部会 資料2抜粋

- 要指導医薬品についてオンライン服薬指導(映像及び音声によるリアルタイムでの双方向通信)を原則可能とする場合、オンラインのみでの販売を不可とする例外をどの範囲までとするかの検討が必要ではないか。
- 要指導医薬品の一部について、適正使用の観点から一般用医薬品に移行しないことを可能とする場合、要件をどのように考えるべきか。

制度改正にかかる対応

販売制度検討会の取りまとめにおいて示された方向性に沿って、以下のとおりの対応をすすめることとしたい。

- ・ 要指導医薬品についても、薬剤師の判断に基づき、オンライン服薬指導により、必要な情報提供等を行った上で販売することを可能とする。
なお、制度の具体化に際しては、医薬品の使用方法やリスクなどの特性に応じ、適正使用のための必要事項等の確認について対面で行うことが適切である品目については、オンラインによる情報提供等のみにより販売可能な対象から除外できる制度とする。
- ・ 医薬品の特性に応じ、必要な場合には、一般用医薬品に移行しないことを可能とする。
- ・ OTC医薬品の区分指定後においても、適時個別の品目について適切なリスク評価を行い、適切な区分へ移行する(リスクの高い区分への移行を含む。)ことを可能とする制度とする。

なお、制度の運用に当たっては、制度部会でのご指摘を踏まえ、オンラインのみでの販売を不可とする例外の範囲や、適正使用の観点から一般用医薬品に移行しないことを可能とする場合の要件を明確化していく予定。