

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アバレプト懸濁性点眼液0.3%
[一 般 名] モツギバトレブ
[申 請 者 名] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 1 月 17 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

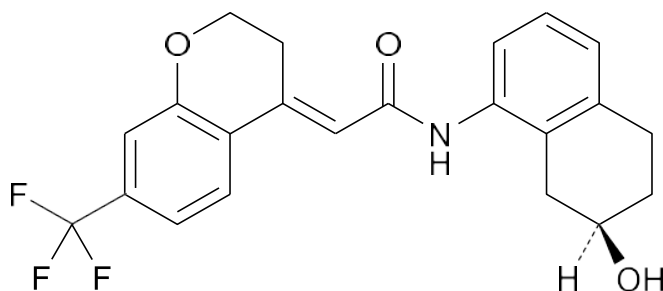
令和7年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アバレプト懸濁性点眼液 0.3%
[一般名] モツギバトレブ
[申請者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和7年1月17日
[剤形・含量] 1 mL 中にモツギバトレブ 3 mg を含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{22}H_{20}F_3NO_3$

分子量： 403.39

化学名：

(日本名) (2E)-N-[(7R)-7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-2-[7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1-ベンゾピラン-4-イリデン]アセトアミド

(英名) (2E)-N-[(7R)-7-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2-[7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-ylidene]acetamide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のドライアイに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

なお、使用実態下における、小児患者に対する本剤長期投与時の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果] ドライアイ

[用法及び用量] 通常、1回1滴、1日4回点眼する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年10月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	アバレプト懸濁性点眼液 0.3%
[一般名]	モツギバトレブ
[申請者]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	令和7年1月17日
[剤形・含量]	1 mL 中にモツギバトレブ 3 mg を含有する点眼剤

[申請時の効能・効果]	ドライアイ
[申請時の用法・用量]	通常、1回1滴、1日4回点眼する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	44
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	44
10.その他	44

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アバレプト懸濁性点眼液 0.3% (本剤) の有効成分であるモツギバトレブ (本薬) は、持田製薬株式会社により創製された低分子化合物であり、一次知覚神経に発現し、熱、炎症性物質、浸透圧等による刺激を受容することで活性化し、痛みに関与する代表的な陽イオンチャネルである transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) に対する拮抗薬である。

ドライアイは、涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感、視機能異常等の自覚症状が生じ、眼表面の障害を伴うことがあるとされる。涙液層の不安定化の要因として、涙液量の減少、角膜上皮の水濡れ性の低下及び涙液蒸発量の亢進が推測されている (診療ガイドライン)。ドライアイ患者では、涙液浸透圧が上昇することや、涙液中炎症性物質が増加することが知られており (Ocul Surf 2017; 15: 276-83、Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 7725-30 等)、これらの刺激は、TRPV1 を活性化し、角膜の知覚閾値低下及び更なる炎症性物質の産生を誘導すると考えられている (診療ガイドライン、Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 485-93)。

診療ガイドラインにおいて、ドライアイは、一部で外科的治療が行われるとされるが、治療の主体は点眼治療であり、点眼治療の選択肢として、ヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム及びレバミピドが推奨され、次いで人工涙液及び副腎皮質ステロイドが提案されている。しかしながら、既存治療により涙液層が正常化して角結膜上皮障害が消失しているにもかかわらず、眼不快感等の自覚症状が残る事例も報告されており、自覚症状と他覚所見の間にはしばしば乖離が認められ (あたらしい眼科 2019; 36: 719-24、診療ガイドライン)、これは角膜知覚の異常によると考えられている。

本剤は、TRPV1 阻害作用を介して、角膜知覚を正常化し、自覚症状を改善する治療効果を期待して開発が進められた。本邦において、本剤の臨床開発は 2020 年 12 月から開始され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、2025 年 10 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数 (pKa) 及び比旋光度について検討されている。原薬には、12 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では C、のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、質量分析、元素分析、UV/VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -NMR)、二次元 NMR (^1H - ^1H COSY-、 ^1H - ^{13}C HSQC-、 ^1H - ^{13}C HMBC-、 ^1H - ^1H ROESY-) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 実験計画法に基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法
元素不純物	製造方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
結晶多形	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程として、██████████の████及び████工程、██████████と██████████との████及び████工程、██████████の████工程、並びに██████████の████工程が設定されている。また、重要中間体として、██████████、██████████、██████████及び██████████が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、IR 及び粉末 X 線回折）、純度試験（類縁物質（HPLC）及び██████████（HPLC））、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	相対湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	██████████ 3ロット	25℃	60%	██████████袋 ██████████	36 カ月
加速試験	██████████ 3ロット	40℃	75%	██████████ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、████重████袋████、これを████ドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 mL 中に原薬 3 mg を含有する水性懸濁性点眼剤である。製剤には、チロキサポール、メチルセルロース、ホウ酸、塩化亜鉛、ホウ砂及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、薬液調製、充てん・装栓及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、[]工程及び[]工程が重要工程とされ、重要工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、pH、浸透圧比、純度試験（[]（HPLC））、不溶性微粒子、無菌、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	相対湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[] 3ロット	25℃	40%	ポリプロピレン製容器、 シュリンクラベル包装、 紙箱	[]カ月
加速試験	[] 3ロット	40℃	20%		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン製容器に充てんし、シュリンクラベル包装した上で、紙箱に入れて室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は[]カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、点眼投与における使用前例量を超えるチロキサポールが含有されている。機構は、提出された資料から、規格及び試験方法、安定性並びに安全性に問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の TRPV1 等に対する阻害活性、三叉神経節細胞、角膜上皮細胞及び活性化 T 細胞に対する作用、並びにドライアイモデルラットに対する作用を検討した試験の成績が提出された。副次的薬理試験として、本薬の角膜知覚閾値に対する作用及び各種酵素、受容体等に対する作用を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、体温、協調運動機能、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験の成績が提出された。薬力学的相互作用試験は実施されなかった。

なお、特に記載がない限り、薬理的パラメータは平均値で示す。また、以降、特に記載がない限り、投与量又は投与濃度は本薬としての量又は濃度で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TRPV1 等に対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2 (参考資料))

ヒト及びラット TRPV1 を発現させた CHO 細胞、並びにマウス、イヌ及びサル TRPV1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、カプサイシンによるヒト、ラット、マウス、イヌ及びサル TRPV1 の活性化に対する本薬の阻害活性を、細胞内カルシウム濃度を指標として検討したところ、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.66 nmol/L、0.46 nmol/L、2.1 nmol/L、1.2 nmol/L 及び 0.57 nmol/L であった。

また、同様に、TRPV1 以外の各種 transient receptor potential (TRP) 陽イオンチャネルを発現させた CHO 細胞を用いて、アリルイソチオシアネートによるヒト TRPA1、メントールによるヒト TRPM8、2-Aminoethoxydiphenylborate 又はカンファー (樟脳) によるヒト TRPV3、及び 4 α -Phorbol 12,13-didecanoate によるヒト TRPV4 の活性化に対する本薬 (1~10 μ mol/L) の阻害活性を検討した。TRPV4 に対しては本薬 10 μ mol/L の濃度で阻害活性がみられたものの、TRPA1、TRPM8 及び TRPV3 に対しては本薬 10 μ mol/L の濃度においても阻害活性を示さなかった。

3.1.2 三叉神経節細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

ラット三叉神経節細胞を用いて、TRPV1 へのカプサイシン刺激により誘発されるサブスタンス P 放出に対する本薬 (0.1~100 nmol/L) の作用を ELISA 法により検討した。本薬は 1 nmol/L 以上の濃度でサブスタンス P の放出を抑制した。

3.1.3 角膜上皮細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7)

ヒト角膜上皮細胞株 (HCE-T) を用いて、TRPV1 への高浸透圧刺激により誘発される CCL5 mRNA 発現量の増加に対する本薬 (0.1~10 μ mol/L) の作用を定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法により検討した。本薬は検討した濃度において CCL5 mRNA 発現量の増加を抑制した。

3.1.4 活性化 T 細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-8)

抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体により活性化された、マウス脾臓由来 CD4 陽性 T 細胞を用いて、IFN γ 産生に対する TRPV1 を介した本薬 (1 又は 10 nmol/L) の作用を ELISA 法により検討した。本薬は検討した濃度において IFN γ 産生を抑制した。

3.1.5 ドライアイモデルラットにおける瞬目回数に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

雄ラット (SD) にスコポラミン充てん浸透圧ポンプ埋植処置を行い、ドライアイモデルを作製し、低湿度環境下での飼育時における瞬目回数増加に対する本薬 (0.1%、0.3%又は 1.0%) 又は基剤¹⁾を単回点眼投与時の作用を検討した。瞬目回数は、一般的に眼の乾燥及び不快感に対する動物の行動的指標として用いられる (Comp Med 2016; 66: 112-8、Mol Vis 2024; 30: 150-9)。基剤群と比較して、本薬 0.3%及び 1.0%群では瞬目回数増加が抑制された。

また、本薬 1.0%による瞬目回数増加抑制作用の持続時間を検討したところ、単回点眼投与後 4 時間時点まで瞬目回数増加の抑制が持続した。

¹⁾ 非臨床試験用の製剤の基剤 (1 mL 当たり \blacksquare mg、 \blacksquare mg 及び \blacksquare mg を含む)

3.1.6 ドライアイモデルラットにおける角膜上皮障害に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

3.1.5 項の検討と同様のドライアイモデルラットを用いて、角膜上皮障害の一つである点状表層角膜症の程度を表す SPK スコア²⁾上昇に対する本薬 0.3%又は基剤³⁾1日4回14日間反復点眼投与時の作用を検討した。基剤群と比較して、本薬 0.3%群では SPK スコアの上昇を抑制した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ドライアイモデルラットにおける角膜知覚閾値に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

3.1.5 項の検討と同様のドライアイモデルラットを用いて、機械刺激に係る角膜知覚閾値に対する本薬 0.3%又は基剤³⁾1日4回14日間反復点眼投与時の作用を検討した。基剤群と本薬 0.3%群間で角膜知覚閾値に差は認められなかった。

3.2.2 オフターゲットプロファイリング (CTD 4.2.1.2-2 (参考資料))

主要なイオンチャンネル、受容体、トランスポーター及び酵素に対する本薬 \blacksquare $\mu\text{mol/L}$ の阻害活性を放射性リガンド結合アッセイ及び酵素アッセイにより検討したところ、5-HT_{2A} (\blacksquare %) 及び 5-HT_{2B} (\blacksquare %) を除き、 \blacksquare %以上の阻害活性が認められたものはなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表4のとおりであった。

²⁾ 角膜を3分割し、各部位における染色状態を、0点：点状染色がない、1点：点状染色の密度が疎である（点状の染色が離れている）、2点：点状染色の密度が中程度である（1点と3点の間）、3点：点状染色の密度が密である（点状の染色がほとんど隣接している）で評価し、足し合わせたスコア（最大9点）。

³⁾ 0.1%ポリソルベート 80 含有 Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline

表4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	例数	評価項目・方法等	用量 (投与経路)	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (Han Wistar)	雄各群 6	感覚、運動及び行動機能、体温、一般状態	0、4、40、400 mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 4 mg/kg：投与後1時間時点の接触反応増加及びハンドリング時の発声増加、体温上昇(2.1°C上昇) 40 mg/kg：投与後1時間時点の眼球突出及び接触反応増加、1～8時間時点のハンドリング時の発声増加、4時間時点の体温上昇(1.0°C上昇) 400 mg/kg：投与後1及び4時間時点のハンドリング時の発声増加及び体温上昇(2.0°C及び0.8°C上昇)、4時間時点のケージ内離散行動 	4.2.1.3-1
体温	ラット (SD)	雄各群 5	直腸温	0、3 mg/kg/日 (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 投与1日目：投与後0.5時間時点で直腸温が約1°C上昇 投与3及び4日目：投与後0.5時間時点で直腸温が約0.2°C上昇 	4.2.1.3-7 (参考資料)
	イヌ (ビーグル)	雄3	体温、一般行動	0、10 mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 投与後1～8時間時点で、媒体(コーン油)投与(38.4°C)と比較して体温上昇(39.6～40.2°C)、投与後24時間時点でも継続(媒体：38.3°C、本薬：39.3°C) 	4.2.1.3-8 (参考資料)
	サル (カニクイザル)	雄3	体温、一般行動	0、3 mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 投与後1～8時間時点で体温上昇(投与前及び投与後0.5時間時点：38.3°C、1～8時間時点：38.7～38.8°C、24時間時点：38.4°C) 	4.2.1.3-9 (参考資料)
協調運動機能	ラット (SD)	雄各群 10	協調運動機能	0、1、3、10 mg/kg (経口)	影響なし	4.2.1.3-10 (参考資料)
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	—	hERG 電流	1 µmol/L (0.40 µg/mL)	hERG 電流抑制率(平均値±標準偏差) ・8.5±2.7%阻害	4.2.1.3-2 (参考資料)
				0.248 µmol/L (0.1 µg/mL)、 0.744 µmol/L (0.3 µg/mL)、 2.48 µmol/L (1 µg/mL)	hERG 電流抑制率(平均値±標準偏差) ・0.248 µmol/L：5.0±7.2%阻害 ・0.744 µmol/L：3.2±4.3%阻害 ・2.48 µmol/L：12.8±4.1%阻害	4.2.1.3-3 4.2.1.3-4 (参考資料)
	イヌ (ビーグル)	雄4	心電図、血圧、心拍数、体温	0、4、40、400 mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> すべての用量でQTcF及びQTcQの非用量依存的な短縮 すべての用量で投与後1～20時間時点の体温上昇(4 mg/kg：1.75°C上昇、40 mg/kg：1.88°C上昇、400 mg/kg：1.85°C上昇) 平均心拍数及び動脈圧では一貫性のある変化はなかった 	4.2.1.3-5
呼吸系	ラット (Han Wistar)	雄各群 8	呼吸数、一回換気量	0、4、40、400 mg/kg (経口)	影響なし	4.2.1.3-6

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、ドライアイに対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

TRPV1は、カプサイシン、熱、炎症性物質、浸透圧等を受容し、活性化する陽イオンチャネルである。ドライアイ患者では、涙液浸透圧の上昇や涙液中炎症性物質の増加が知られており、それらの刺激によってTRPV1の活性化又は感作が生じることで(Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 485-93、Pain 2016; 157: 1346-62等)、角膜の知覚神経の閾値低下が誘導されると考えられている(診療ガイドライン)。本薬は、TRPV1阻害作用を有しており、角膜知覚を支配する三叉神経の、角膜上皮に分布する自由神経終末に発現するTRPV1を阻害することで、角膜知覚を正常化し、ドライアイの自覚症状に対する改善作用を示すことが主に期待される。

また、ドライアイ患者の涙液中で増加するCCL5、サブスタンスP、IFN γ 等は、角膜上皮障害等のドライアイの病態形成に関与することが報告されている(Curr Eye Res 2012; 37: 12-7、Cornea 2023; 42: 557-64等)。本薬は、TRPV1阻害作用を介して、角膜上皮細胞におけるCCL5の発現、三叉神経自由終末からのサブスタンスPの放出及びT細胞からのIFN γ の産生を抑制することで、ドライアイの他覚所見の一つである角膜上皮障害を改善する可能性もあると考える。

機構は、提出された資料より、本薬の TRPV1 阻害作用は示されており、ドライアイに対する本薬の効果は説明可能であると判断した。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた体温上昇及び QT 間隔短縮について、以下のように説明している。

複数の TRPV1 拮抗薬が経口鎮痛薬として過去に開発されていたが、主な副作用として、ときに 40 度に至る体温上昇が認められたこと等を理由に、開発が中止されている (Pharmacol Rev 2009; 61: 225-7)。TRPV1 拮抗薬は、内臓に発現する TRPV1 の阻害により (Pharmacol Rev 2009; 61: 225-7、J Neurosci 2007; 27: 7459-68)、体温調整中枢である視床下部を介して体温変動を引き起こすと考えられている (Elife 2022; 11: e80139)。また、TRPV1 の持続的活性化は皮膚血管収縮や熱産生を抑制することから、TRPV1 拮抗薬により当該抑制反応が阻害されることで、体温上昇が惹起されると考えられる (J Neurosci 2007; 27: 7459-68)。本薬を経口投与した安全性薬理試験においても体温上昇が認められたものの、体温上昇に伴う安全性上問題となるような全身での影響は認められていないことから、曝露量が限定的である点眼投与による臨床使用上の懸念は低いと考える。

また、QT 間隔短縮については、イヌにおいて体温上昇との相関が報告されていること (Br J Pharmacol 2008; 154: 1474-81) を踏まえると、本薬のイヌを用いた安全性薬理試験で認められた QT 間隔短縮は体温上昇に伴う二次的な変化であると考えられ、本薬が催不整脈作用を持つ可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

安全性薬理試験において認められた QT 間隔短縮は体温上昇に伴う二次的な変化であり、本薬が催不整脈作用を持つ可能性が低いとの申請者の説明は理解可能である。しかしながら、本薬経口投与時に低用量群から体温上昇及び QT 間隔短縮が認められており、安全域が得られていないことを踏まえると、本薬点眼投与時の体温上昇及び QT 間隔短縮に係る懸念については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある (7.R.3 項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット及びイヌにおける経口及び静脈内投与時の試験成績、イヌ及びウサギにおける点眼投与時の試験成績等が提出された。血漿中本薬濃度は、LC/MS/MS (定量下限: ラット (50.0 ng/mL)、イヌ (0.100 ng/mL (反復投与試験) 又は 10.0 ng/mL (単回投与試験))、ウサギ (2.00 ng/mL)) により、試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター、HPLC-RAD 又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

ラット及びイヌに本薬 ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表5 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)	F (%)
ラット	静脈内	1	雄 3 ^{a)}	—	—	32.0	6.9	32.8	326	—
			雌 3 ^{a)}	—	—	39.3	10.2	27.1	398	—
	経口	3	雄 3 ^{a)}	4.48	8	71.2	6.0	—	—	80.5
			雌 3 ^{a)}	4.82	8	88.5	9.1	—	—	85.5
イヌ	静脈内	1	雄 3	—	—	5.24	7.6	203	2,230	—
			雌 3	—	—	6.32	6.5	169	1,590	—
	経口	5	雄 3	1.26	2	18.2	8.8	—	—	69.1
			雌 3	1.10	4	15.4	7.2	—	—	48.0

平均値、—：該当なし又は未算出

a) 測定時点当たりの例数、最終評価時点である投与 48 時間後のみ 5 例

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.2.2-5）

ウサギ及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験並びにイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、本薬 0.3%、1%又は 3%を 50 μL/眼で両眼に 1 日 8 回又は 1 日 6 回反復点眼投与したときのトキシコキネティクスを検討したところ、本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。ウサギ及びイヌに点眼投与したとき、検討した用量範囲において、用量の増加とともに曝露量の増加が認められた。ウサギにおける投与 1 日目及び 28 日目の比較において、反復投与による曝露量の増加傾向はすべての用量群で認められた。また、イヌにおける投与 1 日目及び 273 日目の比較において、本薬 3%群では反復投与による曝露量の増加傾向が認められたが、本薬 0.3%群及び 1%群では明らかな増加は認められなかった。ウサギ及びイヌにおいて 4 週間反復点眼投与したときの曝露量に明らかな性差は認められなかったが、イヌにおいて 39 週間反復点眼投与したときの曝露量は雄と比較して雌で高い傾向が認められた。

表6 反復点眼投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間 (投与回数)	投与濃度	採血日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
ウサギ	4週間 (8回/日)	0.3%	1日目	雄3	32.9±3.4	0.67±0.29	272±59
				雌3	37.9±5.4	0.67±0.29	299±69
			28日目	雄3	51.4±10.1	1.2±0.8	629±63
				雌3	46.1±10.2	0.50±0.00	572±141
		1%	1日目	雄3	107±19	1.5±0.9	1,110±300
				雌3	108±43	1.0±0.9	1,010±230
			28日目	雄3	151±13	3.2±4.2	1,830±220
				雌3	146±30	8.2±7.8	2,110±480
		3%	1日目	雄6	300±43	2.4±2.8	2,840±710
				雌6	367±66	1.7±0.5	3,700±950
			28日目	雄6	398±80	6.0±5.9	4,570±1,330
				雌6	485±139	2.1±3.0	6,060±1,640
イヌ	4週間 (8回/日)	0.3%	1日目	雄3	23.2±9.5	0.67±0.29	191±92
				雌3	16.7±7.3	0.83±0.29	145±71
			28日目	雄3	24.8±10.3	0.50±0.00	223±122
				雌3	24.8±12.7	0.50±0.00	235±143
		1%	1日目	雄3	52.7±38.9	1.2±0.8	505±391
				雌3	69.1±56.4	1.7±0.6	646±615
			28日目	雄3	57.6±39.2	1.7±2.0	558±504
				雌3	84.1±45.9	0.83±0.29	817±618
		3%	1日目	雄6	216±72	1.1±0.7	2,410±840
				雌6	270±146	1.0±0.5	2,310±1,490
			28日目	雄6	272±77	0.75±0.27	2,830±860
				雌6	293±131	1.2±0.7	2,880±1,610
	39週間 (6回/日)	0.3%	1日目	雄3	14.4±5.1	5.8±0.3	122±54
				雌3	19.1±3.6	6.3±0.6	215±40
			273日目	雄3	11.8±2.9	5.5±0.0	136±52
				雌3	20.8±4.8	5.8±0.3	297±82
		1%	1日目	雄3	23.5±14.4	6.0±0.0	186±96
				雌3	66.4±35.2	6.3±0.6	764±335
			273日目	雄3	20.5±8.2	6.3±0.6	206±70
				雌3	53.9±21.6	13±10	774±183
		3%	1日目	雄6	59.7±31.6	6.0±0.5	719±457
				雌6	98.1±35.0	7.0±1.1	1,210±490
			273日目	雄6	96.8±50.8	6.3±0.6	1,320±900
				雌6	180±58	6.2±0.7	2,710±1,080

平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-6 (参考資料))

Caco-2細胞を用いて、本薬(1 μmol/L)の膜透過性を検討したところ、頂端膜側から基底膜側の吸収方向の見かけの透過係数(P_{app})は、26.1×10⁻⁶ cm/秒であった⁴⁾。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合、血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1)

ラット、イヌ及びヒト血漿を用いて本薬(1、10又は100 μmol/L)の血漿タンパク結合率を平衡透析法により検討したところ、平均値±標準偏差は、それぞれ99.8±0.12%⁵⁾、99.5±0.04%及び99.3±0.08%であった。

ラット、イヌ及びヒト全血を用いて本薬(1、10又は100 μmol/L)の全血/血漿分配比を検討したところ、範囲は、それぞれ0.560~0.592、0.427~0.487及び0.537~0.711であった。

⁴⁾ マンニトール0.033 μmol/Lを添加したときのP_{app}は3.70×10⁻⁶ cm/秒であった。

⁵⁾ ラット血漿に本薬1 μmol/Lを添加したときの非結合型本薬濃度は検出下限未満であり、平均値の算出に用いていない。

4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.3-2)

雄白色ラット及び雄有色ラットに、本薬 ^{14}C 標識体を 3 mg/kg で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより組織分布⁶⁾を検討した⁷⁾。

白色ラットにおいて、放射能濃度は、消化管内容物、消化管粘膜、副腎及び肝臓において高値を示した。大部分の組織で投与 6 時間後に放射能濃度が最高となり、投与 7 日後に定量下限付近まで低下した。

有色ラットでは、投与 3 日後及び 7 日後の放射能濃度は大部分の組織で白色ラットと同程度であり、投与 28 日後には定量下限未満又は定量下限付近まで低下した。メラニン含有組織である被毛 (有色) において、検討した組織の中で最も高い放射能濃度が認められたが、投与 28 日後には定量下限未満となった。

4.2.3 眼組織分布 (CTD 4.2.2.3-3 (参考資料))

雄性ウサギに本薬 0.3% を 40 μL /眼で両眼に単回点眼投与したときの各眼組織における本薬濃度は表 7 のとおりであった。

表 7 ウサギ単回点眼投与時の各眼組織中本薬濃度 (涙液、房水及び硝子体 : ng/mL、角膜、結膜、虹彩-毛様体及び網脈絡膜 : ng/g)

組織	投与 5 分後	投与 10 分後	投与 15 分後	投与 30 分後	投与 1 時間後	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 6 時間後	投与 24 時間後
涙液	182,000 ±140,000	2,830± 1,850	1,020± 672	490± 507	1,230± 2,260	70.4± 38.6	3,310± 8,030	86.8± 91.0	20.7± 25.8
角膜	—	—	445±66.1	522±364	142±69.6	72.0±66.2	27.7±27.4	—	—
結膜	—	—	1,090±314 ^{a)}	591±533	168±150	85.4±10.9	125±109	—	—
房水	—	—	0.379± 0.261	2.12±1.71	1.15±0.313	0.496± 0.0834	0.201± 0.0874	—	—
虹彩-毛様体	—	—	28.1±8.85	85.0±54.0	89.5±26.0	85.8±106	22.9±4.99	—	—
硝子体	—	—	1.32±1.14	1.14±1.13	0.792± 0.475	0.534± 0.244	0.525± 0.431	—	—
網脈絡膜	—	—	6.57±1.58	12.0±4.35	14.6±7.83	10.8±1.36	17.7±4.51	—	—

平均値±標準偏差、—：未測定

角膜、結膜、房水、虹彩-毛様体、硝子体及び網脈絡膜：各時点 4 例 4 眼、涙液：3 例 5~6 眼

a) 明らかに高値 (10,300 ng/g) であった 1 眼を除いた 3 眼から算出

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-4 (参考資料))

本薬 ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下でラット、イヌ及びヒトの肝細胞をインキュベートしたとき、いずれの動物種においても、 ^{14}C 標識体は主に未変化体として検出された。本薬 ^{14}C 標識体の代謝物として計 12 種の代謝物 (一水酸化体 (7 種)、一水酸化ケトン体、ケトン体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体及び一水酸化硫酸抱合体) が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下でヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 発現系をインキュベートしたとき、CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 による本薬の代謝が認められた。

⁶⁾ 検討対象とされた組織：副腎、大動脈、血液、骨、骨髄、脳、尿道球腺、盲腸内容物、盲腸粘膜、精巣上体、眼窩外涙腺、眼、脂肪 (褐色)、脂肪 (白色)、被毛 (有色ラットでは被毛 (白色) 及び被毛 (有色))、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎臓 (皮質)、腎臓 (髄質)、大腸内容物、大腸粘膜、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻粘膜、膵臓、歯根膜、松果体、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚 (有色ラットでは皮膚 (白色) 及び皮膚 (有色))、小腸内容物、小腸粘膜、脊髄、脾臓、胃内容物、胃粘膜、精巣、胸腺、甲状腺、舌、歯髄、膀胱、ブドウ膜 (有色ラットのみ)

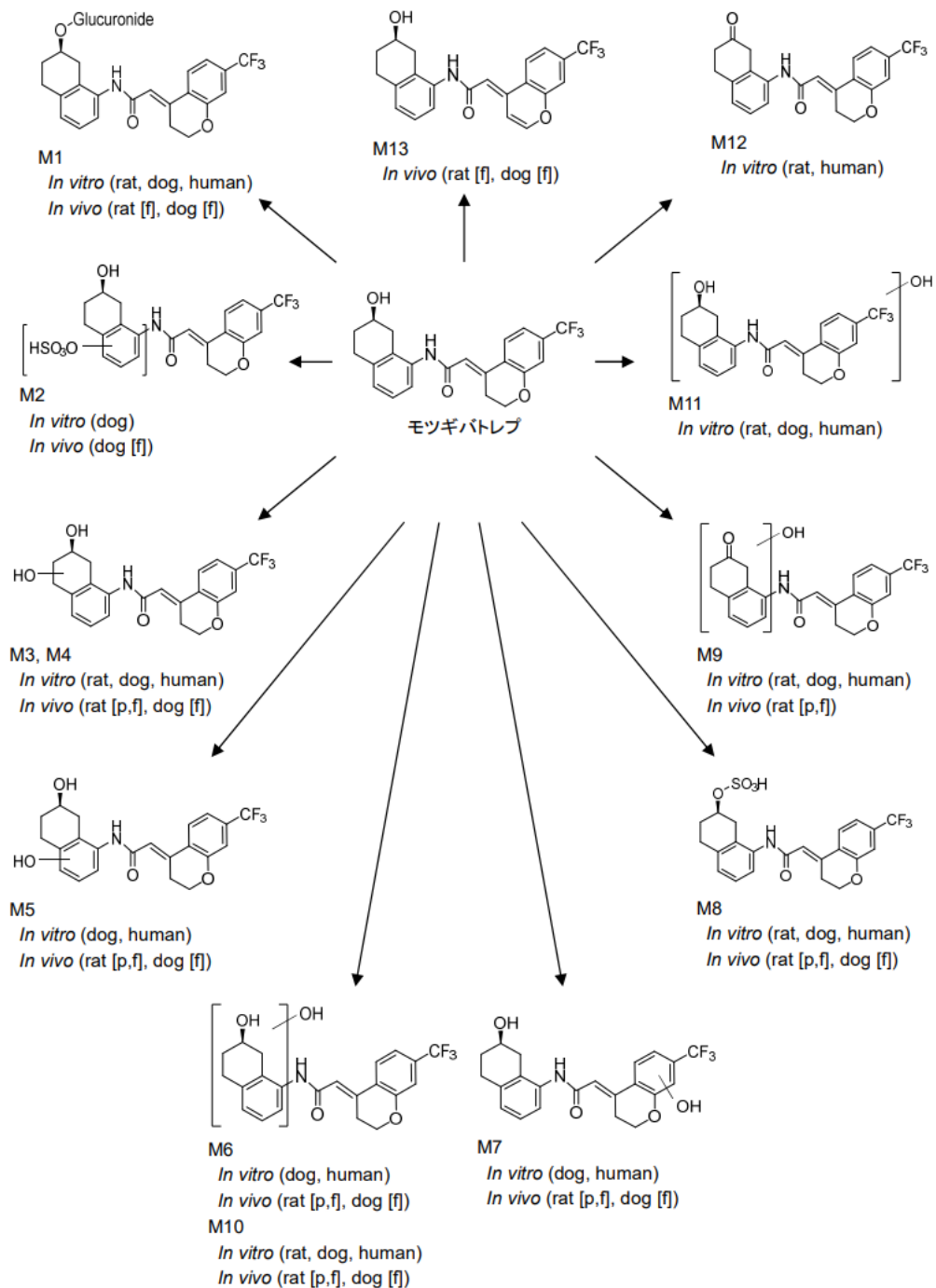
⁷⁾ 白色ラットでは、投与 2 時間、6 時間、1 日、2 日、3 日、7 日後、有色ラットでは、投与 3 日、7 日、28 日後に組織中放射能濃度が測定された。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)

ラットに本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び糞中ではそれぞれ計 9 種及び計 8 種の放射性成分が認められ、主な成分は未変化体であった。尿中では計 10 種の放射性成分が認められ、いずれも投与放射能の 1% 未満であり、また未変化体は検出されなかった。LC/MS/MS による構造解析の結果、糞中の本薬の代謝物として、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、6 種類の一水酸化体、一水酸化ケトン体及び不飽和体が推定された。なお、血漿中及び尿中の放射能濃度は低値であったことから、代謝物の構造解析は実施されなかった。

イヌに本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体のみが検出された。尿中の放射能濃度は低値であったことから、尿中代謝プロファイルは得られなかった。糞中では計 13 種の放射性成分が認められ、主な成分は未変化体であった。LC/MS/MS による構造解析の結果、糞中の本薬の代謝物として、グルクロン酸抱合体、一水酸化硫酸抱合体、硫酸抱合体、6 種類の一水酸化体及び不飽和体が推定された。

以上の代謝試験成績に基づく検討から、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。



括弧内 []の p は血漿、f は糞を表す。

図1 本薬のラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

ラット及びイヌに本薬 ¹⁴C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの放射能の排泄率は表 8 のとおりであった。

表8 本薬 ¹⁴C 標識体を投与したときの放射能排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	測定試料	試料回収期間 (h)	投与放射能に対する排泄率 (%)
ラット	経口	3	雄4	尿	0~48	3.04±1.35
					0~168	3.77±1.54
				糞	0~48	79.0±1.97
					0~168	86.0±1.79
イヌ	静脈内	1	雄3	尿	0~48 ^{a)}	4.09±0.23
				糞	0~48 ^{a)}	75.3±6.70
	経口	5	雄3	尿	0~48	3.80±1.30
					0~168	4.86±1.00
				糞	0~48	68.9±6.75
					0~168	83.1±2.51

平均値±標準偏差

a) [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]。投与 48 時間後以降、安楽死時点までに回収された試料の測定結果も排泄率の算出に用いた。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害作用及び誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.2.6-4 (参考資料))

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する本薬 (0.01、0.1、0.5、1 又は 5 µmol/L) の阻害作用を検討した⁸⁾。本薬は CYP2B6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した⁹⁾が、CYP2B6 を含むいずれの CYP 分子種においても、IC₅₀ 値は 5 µmol/L を上回った。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1 及び UGT2B7 に対する本薬 (0.25 µmol/L) の阻害作用を検討した¹⁰⁾。本薬は UGT1A1 及び UGT2B7 に対する阻害作用を示さなかった。

凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する本薬 (1、10 又は 30 µmol/L) の誘導作用を検討した。本薬 10 µmol/L 以上において CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加が認められたが、本薬 1 µmol/L ではいずれの CYP 分子種においても mRNA 発現量の増加は認められなかった。

海外第 I 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析を参照し推定¹¹⁾された、本薬 0.3% をドライアイ患者の両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回点眼投与したときの定常状態における C_{max} (1.92 ng/mL (0.00476 µmol/L)) 及び本薬のヒト血漿タンパク結合率 (99.3%) を踏まえると、本薬の点眼投与により上記の分子種を阻害又は誘導することによる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断された。

4.5.2 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-3)

P-gp 及び BCRP を内因的に発現する Caco-2 細胞、各種ヒトトランスポーター (OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K) 発現 HEK293 細胞及び BSEP 発現ベシクルを用いて、各種トランスポーターに対する本薬 (0.025、0.25 若しくは 2.5 µmol/L (P-gp 及び BCRP) 又は 0.25 µmol/L (OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP)) の阻害作用を検討し

⁸⁾ 検討に用いられた各 CYP 分子種の基質: CYP1A2; フェナセチン、CYP2A6; クマリン、CYP2B6; プロピオン、CYP2C8; パクリタキセル、CYP2C9; ジクロフェナク、CYP2C19; S-メフェニトイン、CYP2D6; プララロール、CYP2E1; クロルゾキサゾン、CYP3A4; テストステロン及びミダゾラム

⁹⁾ 本薬 5 µmol/L 存在下で 5 分間又は 30 分間インキュベーション後、基質を添加したときの阻害率はそれぞれ 1.1% 及び 36.7%

¹⁰⁾ 検討に用いられた各 UGT 分子種の基質: UGT1A1; β-エストラジオール、UGT2B7; 3'-アジド-3'-デオキシチミジン

¹¹⁾ 健康成人を対象に本薬を経口投与した 3260A1-1000-EU 試験 (6.2.1 項参照) から得られた血漿中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施され、本薬の薬物動態は、[REDACTED] モデルにより記述された。当該モデルについて、本薬を点眼投与したとき、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、本薬を点眼投与したときの血漿中本薬濃度を推定した。その結果、本薬 0.3% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回点眼投与したときの定常状態における C_{max} は 1.92 ng/mL、C_{trough} は 1.61 ng/mL、AUC_{0-24,ss} は 42.4 ng·h/mL と推定された。

た¹²⁾。その結果、P-gp 及び BCRP 以外のトランスポーターの IC₅₀ 値は検討濃度を上回ったが、P-gp 及び BCRP の IC₅₀ 値はそれぞれ 2.5 及び 0.25 µmol/L と算出され、本薬は P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示された。

海外第 I 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析を参照し推定¹¹⁾された、本薬 0.3% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回点眼投与したときの定常状態における C_{max} (1.92 ng/mL (0.00476 µmol/L))、本薬のヒト血漿タンパク結合率 (99.3%)、及び本薬が鼻涙管を介して消化管から吸収される可能性を考慮したときの ICH M12 ガイドラインに基づくカットオフ値を踏まえると、本薬の点眼投与によりトランスポーター阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験）の成績が提出された。なお、経口投与時の溶媒として、コーン油が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験及び単回静脈内投与毒性試験において、本薬の急性毒性が評価され、結果は表 9 のとおりであった。経口投与では、いずれの動物種においても死亡例及び急性症状は認められなかった。静脈内投与では、マウスで本薬 100 mg/kg 投与により急性症状（円背位、立毛、運動失調等）が、ラットで本薬 50 及び 100 mg/kg 投与により死亡及び急性症状（昏睡、運動失調等）が認められた。以上から、概略の致死量は、経口投与時にマウス及びラットで 2,000 mg/kg 超、静脈内投与時にマウスで 100 mg/kg 超、ラットで 50 mg/kg 未満と判断された。

イヌを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本薬を最大 500 mg/kg まで漸増投与する試験において死亡及び一般状態の異常は認められず、イヌにおける概略の致死量は経口投与時に 500 mg/kg 超と判断された（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	2,000	なし	>2,000	4.2.3.1-1 (参考資料)
雌雄ラット (Han Wistar)	経口	2,000	なし	>2,000	4.2.3.1-2 (参考資料)
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	50、100	100 (雌雄) : 円背位、立毛 100 (雄) : 運動失調、眼瞼下垂、呼吸数減少、努力性呼吸	>100	4.2.3.1-3 (参考資料)
雌雄ラット (Han Wistar)	静脈内	50、100	【死亡】100 (雌 1/2 例、雄 3/4 例)、50 (雌 1/2 例、雄 1/5 例) 50 : 昏睡、運動失調、呼吸数減少、努力性呼吸、喘ぎ呼吸	<50	4.2.3.1-4 (参考資料)
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	100→200→350→500 ^{a)}	≥100: 血漿中総ビリルビンの高値 (雌雄)、血漿中コレステロールの高値 (雄のみ)	>500	4.2.3.2-5 (参考資料)

a) 各用量を 1 日 1 回 4 日間漸増投与する試験

¹²⁾ 検討に用いられた各トランスポーターの基質: P-gp; [³H] ジゴキシシン、BCRP・OAT3; [³H] 硫酸エストロン、OATP1B1・OATP1B3; [³H] エストラジオール 17β-D-グルクロニド、OAT1; [³H] 4-アミノ馬尿酸、OCT2・MATE1・MATE2-K; [¹⁴C] メトホルミン、BSEP; [³H] タウロコール酸

5.2 反復投与毒性試験

ウサギ及びイヌを用いた反復点眼投与毒性試験が実施された（表 10）。いずれの試験でも毒性所見は認められず、イヌ 39 週間反復点眼投与毒性試験における無毒性量は、雌雄ともに 3%と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 39 週時における本薬の AUC_{last} は雄で 1,320 ng・h/mL、雌で 2,710 ng・h/mL であり、推定臨床曝露量¹⁾（AUC_{0-24h}：42.4 ng・h/mL）の 31 倍及び 64 倍であった。

表 10 反復点眼投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間 (投与回数)	投与濃度 (%)	主な所見	無毒性量 (濃度：%)	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (JW)	点眼	4 週間 (8 回 ^{a)} /日) +回復 4 週間	0 (基剤 ^{b)})、0.3、1、3	なし	3	4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	点眼	4 週間 (8 回 ^{a)} /日) +回復 4 週間	0 (基剤 ^{b)})、0.3、1、3	なし	3	4.2.3.2-2
雌雄イヌ (ビーグル)	点眼	39 週間 (6 回 ^{a)} /日) +回復 4 週間	0 (基剤 ^{c)})、0.3、1、3	なし	3	4.2.3.2-3

a) 50 µL/眼で両眼に約 1 時間間隔で投与。

b) 非臨床試験用の製剤の基剤 (1 mL あたり █████ mg、█████ mg、█████ mg を含む)

c) 本剤の基剤 (1 mL あたりホウ酸 █████ mg、ホウ砂 █████ mg、チロキサポール █████ mg、メチルセルロース █████ mg、塩化亜鉛 █████ mg を含む)

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 11）。ラット 26 週間反復経口投与毒性試験では副腎及び甲状腺重量の増加が認められたものの、病理組織学的検査結果に異常が認められていないこと等から毒性学的意義の低い所見と考えられ、無毒性量は、雌雄ともに 50 mg/kg と判断された。当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬の AUC_{last} は雄で 312,000 ng・h/mL、雌で 913,000 ng・h/mL であり、推定臨床曝露量（AUC_{0-24h}：42.4 ng・h/mL）の 7,300 倍以上及び 21,000 倍以上であった。なお、本薬群で認められた血漿中ビリルビンの高値については、本薬の代謝物が測定法に干渉したことに起因すると判断された。

表 11 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間 (投与回数)	投与量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Han Wistar)	経口	4 週間 (1 回/日) +回復 2 週間	0、2.7、 9.0、277.5	≥2.7：血漿中総ビリルビンの高値 (雌雄) ^{a)} 277.5：副腎 (雌雄)・甲状腺 (雌) の重量の高値 ^{b)} 回復性：あり	277.5	4.2.3.2-7
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (1 回/日) +回復 2 週間	0、4.5、 22.9、371.3	≥4.5：血漿中総ビリルビンの高値 (雌雄) ^{a)} 、肝細胞小葉中心性炎症 (雌雄) ^{a)} 、フィブリノゲンの低値傾向 (雌雄) ^{a)} 371.3：軟便・水様便、血漿中コレステロールの高値 ^{b)} (雌雄) 回復性：あり ^{c)}	371.3	4.2.3.2-8
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日) +回復 4 週間	0、0.5、 5、50	≥5：副腎重量の高値 (雌) ^{b)} 50：副腎・甲状腺重量の高値 (雄) ^{b)} 回復性：あり	50	4.2.3.2-10

a) 本薬の代謝物が Jendrassik-Grof 法に干渉したものであり、血漿中のビリルビンの変動によるものではないと判断された。

b) 関連する病理組織学的変化はなく、回復性がみられたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 所見は軽微又は軽度で回復性がみられ、肝細胞傷害を示唆する血液生化学的検査の異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

d) 肝細胞傷害又は肝機能低下を示唆する他の血液生化学的検査の異常は認められず、回復性がみられたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

e) 血漿中総ビリルビンの高値は休薬後にも認められた。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びマウスリンフォーマ L5178Y 細

胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施され、陰性と判断された（表 12）。また、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施された（表 12）。当該試験では、本薬 2,000 mg/kg 群で小核を有する幼若赤血球の出現頻度が陰性対照群と比較してわずかに高く、統計学的に有意であったものの、陽性判定基準を満たさなかったことから、本薬は染色体異常誘発能を有しないと判断された。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA1535、TA1537、 TA98、TA100 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、5、17、50、167 ^{b)} 、500 ^{c)} 、 1,667 ^{c)} µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞 を用いる遺伝子 突然変異試験	マウスリンフォー マ L5178Y 細胞	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、20、30、50 ^{e)} 、70 ^{d)} 、100 ^{d)} µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9- (4 時間)	0 ^{a)} 、5、15、50、150 ^{d)} 、500 ^{d)} µg/mL		
S9+ (4 時間)	0 ^{a)} 、10、20、40、80 ^{d)} 、160 ^{d)} µg/mL					
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雄ラット(SD) 骨髄		0、200、600、2,000 mg/kg/日 (経口、 2 日間)	陰性	4.2.3.3.2-3

- a) DMSO
b) プレインキュベーション法にて被験物質の析出あり
c) プレート法及びプレインキュベーション法にて被験物質の析出あり
d) 被験物質の析出あり
e) 50%以上の細胞増殖抑制あり

5.4 がん原性試験

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験が実施された（表 13）。腫瘍性病変として、本薬 10 mg/kg 以上の群では全身又は脾臓における血管肉腫及び肺・細気管支における細胞腺腫又は肺胞癌の発現頻度が対照群と比較して高い傾向が認められたが、用量相関がない又は試験実施施設における背景データの範囲内であること等から、本薬投与との関連はないと判断された。非腫瘍性病変は認められなかった。

本薬の非発がん量は 100 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 4 週時における本薬の AUC_{last} は雄で 71,600 ng・h/mL、雌で 91,300 ng・h/mL であり、推定臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 42.4 ng・h/mL) の 1,600 倍以上及び 2,100 倍以上であった。

表 13 rasH2-Tg マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	性 匹	投与量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒		本薬			
					0	1	10	100		
雌雄 マウス (rasH2-Tg)	経口	26 週間	腫瘍性病変						100	4.2.3.4.1-2
			全身/血管肉腫 ^{a)}	雄	3	2	2	1		
				雌	3	3	7	2		
			脾臓/血管肉腫	雄	1	0	2	1		
				雌	0	0	2	2		
			肺・細気管支/肺胞腺腫	雄	0	0	3	3		
				雌	2	1	2	2		
			肺・細気管支/肺胞癌	雄	0	0	0	0		
				雌	1	0	0	2		
			肺・細気管支/肺胞腺腫・ 肺胞癌 ^{b)}	雄	0	0	3	3		
雌	3	1		2	4					
その他所見										
生存率 (%)	雄	100	92	100	100					
	雌	96	96	96	92					
非腫瘍性病変：なし										

- a) いずれかの組織に血管肉腫がみられた個体数の合算値
b) 肺胞腺腫・肺胞癌の合算値

ラットを用いた 24 カ月間経口投与がん原性試験が実施された (表 14)。腫瘍性病変として、本薬 50 mg/kg 群の雌では乳腺の線維腺腫及び腺癌の発現頻度が対照群と比較して高い傾向が認められたものの、試験実施施設の背景データの範囲内であることから本薬投与との関連はないと判断された。非腫瘍性病変として本薬 5 mg/kg 以上の群の雄で大腿四頭筋の萎縮の増強 (発現頻度及び程度の増加) が認められた。

以上より、本薬の非発がん量は 50 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬の AUC_{last} は雄で 368,000 ng・h/mL、雌で 829,000 ng・h/mL であり、推定臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 42.4 ng・h/mL) の 8,600 倍以上及び 19,000 倍以上であった。

表 14 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	投与量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬				
					0	0.5	5	50		
雌雄ラット (SD)	経口	24 カ月 ^{a)}	腫瘍性病変				50	4.2.3.4.1-3		
			乳腺/線維腺腫	雄	2	0			0	2
				雌	26	29			26	31
			乳腺/腺癌	雄	1	1			0	0
				雌	9	8			9	17
			その他の所見							
			生存率	雄	48	48			63	45
雌	25	28		47	47					
≥5 : 大腿四頭筋の萎縮の増強 (雄) 50 : 体重・摂餌量の低値										

a) 雌の溶媒対照群の累積死亡率が 75%に達したため、雌の全生存動物は投与 99 週に剖検された。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された (表 15)。毒性所見は認められず、雌雄受胎能及び一般状態並びに初期胚発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断され、当該用量を投与したラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (5.2 項参照) における投与 1 日目の本薬の AUC_{last} は雄で 396,000 ng・h/mL、雌で 500,000 ng・h/mL であり、推定臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 42.4 ng・h/mL) の 9,300 倍以上及び 11,000 倍以上であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 15)。ラットでは異常は認められなかった。ウサギでは、本薬 200 mg/kg 群で流産が認められた。妊娠ウサギでは妊娠中期から後期の摂餌量低下による流産の感受性が高いことが知られており (J Toxicol Sci 2006; 31: 169-75)、200 mg/kg 群で流産が認められた動物 (1/22 例) に摂餌量減少又は廃絶が認められたことから、本薬投与との関連はないと判断された。また、胚・胎児に内臓異常 (脳室拡張、大動脈狭窄等) 及び内臓変異 (肺副葉欠損、大静脈後尿管) の発現頻度増加が認められ、本薬 200 mg/kg 群で認められた肺副葉欠損については、本薬投与との関連が否定できないと判断された。その他の所見については、試験実施施設の背景データの範囲内又は自然発生所見としても認められること (Congenit Anom 2012; 52: 155-61) 等から、本薬投与との関連はないと判断された。

以上から、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 50 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日と判断され、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、ラットで 40,300 ng/mL 及び 787,000 ng・h/mL (妊娠 17 日時)、ウサギで 1,560 ng/mL 及び 30,300 ng・h/mL (妊娠 18 日時) であり、推定臨床曝露量 (AUC_{0-24h} :

42.4 ng・h/mL) の 20,000 倍以上及び 18,000 倍以上 (ラット) 並びに 810 倍以上及び 710 倍以上 (ウサギ) であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 15)。母動物の生殖能に対する影響は認められなかった。以上より、出生児に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断され、出生児に対する無毒性量を母動物に反復投与した際の授乳 20 日時における本薬の AUC_{last} は 603,000 ng・h/mL であり、推定臨床曝露量 (AUC_{0-24h}: 42.4 ng・h/mL) の 14,000 倍以上であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間 (投与回数)	投与量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄: 交配 2 週前～ 剖検前日まで (42 日間) (1 回/日)	0、2、10、50	親動物 (雄) なし 授胎能 (雄) なし	親動物 一般毒性: 50 授胎能: 50	4.2.3.5.1-1
			雌: 交配 2 週前～ 妊娠 6 日 (1 回/日)		親動物 (雌) なし 受胎能 (雌) なし 初期胚発生 なし		
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～ 妊娠 17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 20 日	0、2、10、50	母動物 なし 胚・胎児発生 なし	母動物: 50 胚・胎児発生: 50	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～ 妊娠 19 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 28 日		母動物 200: 流産 ^{a)} 胚・胎児発生 ≥ 10: 平均着床後死亡率の増加傾向 ^{b)} 200: 内臓異常 (脳室拡張、大動脈狭窄等) ^{c)} ・内臓変異 (肺副葉欠損、大静脈尿管) の発現頻度増加 ^{d)}		
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～ 授乳 20 日 (1 回/日)	0、2、10、50	母動物 なし F ₁ 出生児 50: F ₂ 胎児の平均着床後死亡率の高値 ^{e)}	母動物: 50 出生児発生: 50	4.2.3.5.3-1

- a) 摂餌量減少又は廃絶に起因し本薬投与との関連はないと判断された。
b) 本薬 40 mg/kg 以上の群で試験実施施設の背景データをわずかに上回るものの、着床後死亡の認められた母動物数は対照群と同様であり、本薬投与との関連はないと判断された。
c) 試験実施施設の背景データの範囲内又は自然発生所見としても認められることから、本薬投与との関連はないと判断された。
d) 大静脈尿管を有する胎児の発現頻度は試験実施施設の背景データをわずかに上回る程度であり、本薬投与との関連はないと判断された。
e) F₁ 母動物の体重、妊娠中期観察所見に影響が認められなかったこと、生存胚が認められなかった 1/16 例を除き、母動物ごとの着床後死亡率は対照群の着床後死亡率の範囲内であることから、本薬投与との関連はないと判断された。

5.6 局所刺激性試験

本剤を用いた眼刺激性試験が実施され (表 16)、眼刺激性は認められなかった。本試験及びイヌを用いた 39 週間反復点眼投与毒性試験で眼刺激性を示唆する所見は認められていないこと (5.2 項参照)、これらの試験で使用した製剤と本剤は同一組成であり、局所刺激性に影響する品質特性 (pH、浸透圧) も同様であることから、本剤の局所刺激性の懸念は低いと判断された。

表 16 局所刺激性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
眼刺激性試験	雄ウサギ (JW)	生理食塩液、本剤又は本剤に保存剤であるクロルヘキシジングルコン酸塩を添加した剤を 100 µL/眼で両眼に約 1 時間間隔で 1 日 6 回、7 日間反復投与し、眼科学的検査（肉眼検査、検眼鏡的検査及び眼底検査）を実施。	なし	4.2.3.6-1

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬の光毒性試験が実施され（表 17）、本薬の光毒性は陰性と判断された。当該結果に加え、有色ラットを用いた単回経口投与による組織分布試験において、投与 28 日後のメラニン含有組織（被毛、ブドウ膜）における本薬の濃度は定量下限値未満又はわずかに上回る程度であったこと（4.2.2 項参照）及び本薬の臨床試験¹³⁾において本薬投与と関連する光毒性所見（紅斑、丘疹等）は認められなかったことから、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 17 光毒性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス 線維芽細胞 Balb/c 3T3	本薬 0、1.9、2.66、3.72、5.21、7.29、10.2、14.3 又は 20 ^{a)} µg/mL UVA (5 J/cm ²) 照射	光毒性なし	4.2.3.7.7-5 (参考資料)

a) 被験物質の析出が認められたため、当該用量の結果は評価に用いられなかった。

5.7.2 皮膚感作性試験

本薬の皮膚感作性試験が実施され（表 18）、本薬は皮膚感作性を有しないと判断された。

表 18 皮膚感作性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ節 試験 (LLNA)	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部に 0.3%、1% 又は 3% 非臨床試験用製剤、陽性対照 (25% v/v ヘキシルシンナムアルデヒド)、媒体対照 (アセトン：オリーブ油 4:1 v/v 混合液) 又は基剤対照を 1 日 1 回 3 日間塗布。	なし	4.2.3.7.7-1

5.7.3 皮膚光感作性試験

本薬の皮膚光感作性試験が実施され（表 19）、本薬は皮膚光感作性を有しないと判断された。

表 19 皮膚光感作性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
Harber 法	雌モルモット (Hartley)	背部皮膚に 0.3%、1% 又は 3% 非臨床試験用製剤、陽性対照 (2% TCSA 溶液)、陰性対照 (生理食塩液) を 0.1 mL 開放塗布後に紫外線照射 (UVB 1 J/cm ² 照射後 UVA 30 J/cm ²) を計 3 回実施 (光感作)、光感作 21 日後に感作時とは別の背部皮膚に 1 日 1 回 3 日間塗布 0.3%、1% 又は 3% 非臨床試験用製剤を 0.05 mL 開放塗布 ^{a)} 、UVA 9 J/cm ² を照射 (惹起) し、惹起 24 及び 48 時間後に皮膚反応を評価。	なし	4.2.3.7.7-2

a) 陽性対照感作動物は、陽性対照 (0.2% TCSA 溶液) 又はアセトンで惹起された。

¹³⁾ 通院により実施した 1-01 試験のパート B、2-01 試験、3-01 試験及び 3-02 試験

5.7.4 不純物の毒性評価

原薬の不純物である 不純物A* は規格値が ■■■%以下と設定されており、ICH Q3A ガイドラインで規定される安全性確認の閾値 (0.15%) を超えるため、その一般毒性及び遺伝毒性について、不純物A* を ■■■%含む被験物質を用いて行われたラット及びイヌの 4 週間反復経口投与毒性試験の成績 (5.2 項参照)、並びに Ames 試験及びほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験の成績 (5.3 項参照) を基に評価が行われた。一般毒性試験における当該不純物の摂取量は、本剤の臨床使用で想定される 不純物A* の摂取量¹⁴⁾ (■■■■mg/kg/日) の 1000 倍以上であるものの、毒性学的意義のある所見は認められておらず、また、遺伝毒性試験の結果は陰性であることを踏まえ、当該不純物に起因する安全性の懸念は低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果より、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

5.R.1 遺伝毒性評価の充足性について

申請者は、本剤における本薬濃度 (0.3% (3,000 µg/mL)) を踏まえた遺伝毒性評価の充足性について、以下のように説明している。

本薬の遺伝毒性試験 (5.3 項参照) の *in vitro* における検討濃度は、Ames 試験及びマウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた試験でそれぞれ最高 833 µg/mL 及び 500 µg/mL である。また、*in vivo* における検討濃度は、ラット骨髄小核試験で陰性結果が得られている最高用量 2,000 mg/kg/日及び本薬のがん原性試験 (5.4 項参照) における非発がん量 (rasH2 マウス: 100 mg/kg/日及びラット: 50 mg/kg/日) を投与した際の本薬の血漿中濃度 (C_{max}) から、ラット骨髄小核試験で 73.8 µg/mL、rasH2 マウスのがん原性試験で 6.64 µg/mL (雄) 及び 8.20 µg/mL (雌)、ラットがん原性試験で 19.9 µg/mL (雄) 及び 40.4 µg/mL であり、*in vitro* 及び *in vivo* における検討濃度はいずれも、本剤における本薬濃度 (0.3% (3,000 µg/mL)) を下回っている。本薬の *in vitro* 遺伝毒性試験では、被験物質の析出がみられたため、本剤における本薬濃度での評価が十分でないものの、検討した濃度範囲では最大濃度においても陰性結果が得られている。なお、本薬について Case Ultra (Ver ■■■■) を用いて *in silico* 構造活性相関による変異原性を評価したところ、知識ベース、統計ベースのいずれの評価手法でも変異原性は陰性と判定された。

一般に、点眼投与された薬剤は、涙液によって点眼投与直後に点眼液濃度の約 1/10 まで希釈されると考えられており (日本白内障学会誌 2021; 33: 32-6)、本剤点眼投与時も局所濃度は 0.03% (300 µg/mL) 程度に希釈され、*in vitro* 遺伝毒性試験の検討濃度を下回ると考えられる。また、本薬の水に対する溶解度は 0.2 µg/mL と低く、本剤の点眼投与後、本薬の多くは眼表面に不溶性の微粒子として存在すると考えられる。そのため、本薬が DNA や他の染色体成分に直接作用する可能性は低いと考える。なお、発がん性を示す不溶性微粒子は、慢性炎症に伴う活性酸素種及びその二次的な DNA 酸化傷害が発がんの一因と考えられているが (Inhal Toxicol 2007; 19 Suppl 1: 189-98)、本薬を 3%までの濃度で反復点眼投与した試験 (ウサギ 4 週間、イヌ 4 週間及び 39 週間) において、眼表面の炎症性変化は認められなかった (5.2 項参照)。

以上から、本剤が臨床適用濃度において、直接的又は間接的に遺伝毒性を引き起こす可能性は低いと考える。

¹⁴⁾ 体重 60 kg のヒトが本剤を両眼に 1 回 1 滴 (40 µL/眼)、1 日 4 回投与したときの摂取量

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

5.R.2 幼若動物を用いた評価の必要性について

機構は、本剤が小児ドライアイ患者にも使用される可能性を踏まえ、本薬の幼若動物を用いた評価の必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ICH S11 ガイドラインに基づき、①本薬の全身曝露を介した発達中の組織／器官への影響、及び②本薬の投与局所である眼組織への影響の評価の観点から、本薬の幼若動物を用いた評価の要否について以下のとおり検討した。

① 本薬の全身曝露を介した発達中の組織／器官への影響について

以下の点を踏まえると、10歳未満の小児に対するリスク評価は困難であるものの、既存の非臨床情報からは、本薬が全身の組織／器官の発達に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、留意すべき懸念点である体温上昇等の温度覚の異常は、本薬の臨床試験成績から特定されていること（7.R.3 項参照）から、新たに幼若動物を用いた本薬の評価を行う意義は低いと考える。

- 一般的な薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現量は、10歳以上の小児と成人とで大きく異ならないとの考え（「成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」（令和2年6月30日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡））を踏まえ、10歳の小児に対して本剤を両眼に1回1滴、1日4回点眼投与した際の定常状態における血漿中曝露量（ C_{max} ：5.16 ng/mL、 AUC_{0-24h} ：114 ng·h/mL¹⁵⁾）を予測したところ、本薬のイヌを用いた39週間反復点眼投与毒性試験における無毒性量（3%）（5.2 項参照）を投与した際の血漿中曝露量（ C_{max} ：96.8 ng/mL 及び AUC_{last} ：1,320 ng·h/mL）との比較による安全域は10倍以上である。
- 本薬のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の無毒性量（50 mg/kg/日）（5.5 項参照）を投与した際の授乳20日における母動物の血漿中曝露量（ C_{max} ：36,000 ng/mL 及び AUC_{0-24h} ：603,000 ng·h/mL）及び本薬の乳汁移行に関する特性（分子量、脂溶性、半減期等）を踏まえると、F₁出生児は乳汁を介して本薬に曝露されていると考えるが、F₁出生児の組織／器官の発達に影響は認められない。
- TRPV1 ノックアウトマウスにおいて、生存への影響は認められておらず、全身の組織／器官の発達に対し、明らかな影響を及ぼすとの報告はない（Nat Neurosci 2006; 9: 93-8、Mol Pharmacol 2004; 66: 204-8 等）。

② 本薬の投与局所である眼組織への影響について

本薬は点眼投与後、主に投与部位である角膜及び結膜に分布し、他の眼組織への分布は限定的である（4.2.3 項参照）。ヒトの眼組織は後眼部の発達を含め、組織学的には5歳頃までに完了するが（Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48: 4989-99、Birth Defects Res 2017; 109: 1540-67、Jpn J Ophthalmol 2009; 53: 7-11 等）、投与局所である角膜の曲率は4～9歳頃に発達すること（小児眼科診療実践マニュアル 日本医事新法社 2023; 1-12）、小児と成人の角結膜におけるTRPV1の発現量の異同が不明であること等を踏まえると、10歳未満の小児において本剤が眼組織の発達に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。し

¹⁵⁾ 定常状態における推定血漿中曝露量の算出に用いた1-01試験での本薬群の平均体重は63.16 kgであったことを踏まえ、10歳の小児の正常体重下限（女兒の3%タイル）である体重23 kgの小児における推定血漿中曝露量を体重換算により求めた。

かしながら、動物の成長発達に伴う眼組織の TRPV1 発現量についての知見は限られていること (Histol Histopathol 2013; 28: 1507-16)、ヒトと動物では眼組織の構造に違いがあること (Humana Press, New York 2013: 1-21)、ヒトの眼組織の早期発達段階に相当する時期において動物では開眼していないこと (Anat Histol Embryol. 2017; 46: 423-30) 等を踏まえると、幼若動物に本薬を点眼投与し、眼組織への影響を評価する意義は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

小児ドライアイ患者への本剤投与に係るリスク評価に際し、本薬の幼若動物を用いた評価を実施する意義が低いとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。ただし、本薬の成熟動物を用いた毒性試験において懸念すべき毒性所見は認められないものの、本剤の小児に対する投与経験はないこと、本剤は新規作用機序を持つ薬剤であること、TRPV1 阻害に伴う組織/器官発達への影響に係る現時点での情報は限定的であること及び本剤投与時に想定されるリスク (TRPV1 阻害に伴う体温上昇等の温度覚の異常) を踏まえると、本剤の小児ドライアイ患者への投与の可否及び添付文書における注意喚起等の安全対策については、臨床試験成績等も踏まえて検討する必要がある (7.R.3 項及び 7.R.4 項参照)。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

血漿中本薬濃度は、LC/MS/MS (定量下限: 1 ng/mL (3260A1-1000-EU 試験)、0.01 ng/mL (1-01 試験)) により測定された。

本剤の臨床開発では、2 種類の処方製の製剤が用いられた。第 I/II 相 1-01 試験では初期製剤が用いられ、第 II 相 2-01 試験並びに第 III 相 3-02 試験及び 3-01 試験では本剤又は本剤と本薬濃度のみが異なる製剤が使用された。なお、海外第 I 相 3260A1-1000-EU 試験では、経口投与製剤として本薬の [REDACTED] が使用された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ドライアイ患者を対象とした臨床試験成績が、参考資料として健康成人を対象とした臨床試験成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: 3260A1-1000-EU 試験 (20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月~20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月、参考資料))

外国人健康成人に本薬 2.5、7.5、15、30 又は 60 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、検討した用量範囲において用量に比例した C_{max} 及び AUC_{last} の増加が認められた。本薬経口投与後の体温及び熱痛知覚閾値 (HPPT)¹⁶⁾ のベースラインからの変化量は表 21 及び表 22 のとおりであり、本薬の経口投与により体温上昇及び HPPT の上昇が認められた。また、本薬経口投与後の QTcF のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、本薬の経口投与により QT 間隔の短縮が認められた。

¹⁶⁾ 前腕内側に接触させたプローブを 32°C から 1 秒間に 1°C ずつ温度上昇 (最大 52°C) させ、熱い又は痛いと感じたときの温度を、3 回繰返し測定したときの平均値

表 20 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与群 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
2.5	6 ^{a)}	17.1±5.88	92.5±58.3	1.27 [1, 1.5]	2.4, 8.1	178, 237	255, 1,140
7.5	6 ^{b)}	52.2±11.6	526±321	1.5 [1.5, 3]	16.6±5.3	398±182	268±47.1
15	6 ^{b)}	90.4±28.7	778±523	1.5 [1, 2]	15.9±4.5	499±186	359±46.2
30	6	221±61.2	1,630±618	1.5 [0.75, 2]	11.5±2.4	323±105	332±106
60	6 ^{a)}	391±93.8	4,270±1,470	2 [1.5, 3]	14.4, 18.9	333, 461	268, 282

平均値±標準偏差又は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個別値

a) t_{1/2}、V_z/F、CL/F では 2 例

b) t_{1/2}、V_z/F、CL/F では 3 例

表 21 単回経口投与時の体温のベースラインからの変化量 (°C)

投与群 (mg)	例数	ベースライン	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
プラセボ	10	35.9±0.43 [34.9, 36.4]	0.38±0.45 [-0.1, 1.2]	0.26±0.52 [-0.5, 1.4]	0.49±0.48 [-0.1, 1.5]	0.12±0.37 [-0.6, 0.8]	0.17±0.39 [-0.5, 0.8]
2.5	6	36.1±0.19 [35.8, 36.3]	0.63±0.41 [0.2, 1.1]	1.18±0.28 [0.8, 1.5]	0.97±0.41 [0.5, 1.7]	0.25±0.16 [0.1, 0.5]	-0.05±0.16 [-0.2, 0.2]
7.5	6	35.9±0.38 [35.4, 36.2]	1.03±0.41 [0.7, 1.8]	1.18±0.53 [0.3, 1.9]	1.50±0.46 [1.0, 2.3]	0.53±0.59 [-0.5, 1.2]	0.22±0.43 [-0.3, 0.8]
15	6	36.1±0.36 [35.5, 36.5]	1.20±0.42 [0.8, 1.9]	1.38±0.41 [0.9, 2.1]	1.58±0.39 [1.2, 2.2]	0.68±0.51 [0.2, 1.6]	0.22±0.46 [-0.3, 1.0]
30	6	36.1±0.21 [35.8, 36.4]	0.85±0.22 [0.5, 1.1]	1.38±0.32 [1.0, 1.9]	1.48±0.71 [0.1, 2.0]	0.62±0.34 [0.2, 1.2]	0.22±0.17 [0.0, 0.5]
60	6	36.1±0.40 [35.5, 36.6]	1.10±0.57 [0.3, 2.0]	1.5±0.46 [0.8, 2.2]	1.53±0.40 [1.1, 2.3]	0.97±0.52 [0.5, 1.8]	0.55±0.56 [-0.2, 1.2]

平均値±標準偏差〔範囲〕

表 22 単回経口投与時の HPPT のベースラインからの変化量 (°C)

投与群 (mg)	例数	ベースライン	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
プラセボ	10	37.3±1.90	0.65±2.44	1.29±2.73	0.28±2.57	-0.15±2.07	0.82±3.30
2.5	6	39.5±4.20	5.75±3.08	3.74±4.62	1.66±4.14	0.51±2.61	-0.99±5.22
7.5	6	37.3±1.59	8.74±4.24	10.76±2.76	8.74±3.89	5.44±5.70	0.43±3.21
15	6	38.7±2.73	7.72±5.66	7.87±4.26	7.09±3.43	5.08±3.83	1.53±1.84
30	6	39.4±2.68	9.08±3.53	9.74±2.53	9.55±2.02	6.54±2.68	1.03±4.07
60	6	36.9±1.13	12.77±1.25	13.04±1.76	12.62±1.45	11.47±1.05	8.29±4.14

平均値±標準偏差

表 23 単回経口投与時の QTcF のベースラインからの変化量 (ms)

投与群 (mg)	例数	ベースライン	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
プラセボ	10	388±11.9	-0.167±10.2	0.833±9.95	-3.47±8.43	-1.77±12.1	0.0333±9.91
2.5	6	394±20.9	-14.7±4.66	-8.33±4.32	-13.7±8.40	-9.33±7.02	-6.33±10.9
7.5	6	391±12.8	-11.9±12.7	-3.61±10.4	-8.11±6.13	-8.11±10.5	0.0556±11.1
15	6	381±21.9	-11.6±6.23	-12.0±8.63	-11.5±8.9	-4.64±9.28	3.36±13.2
30	6	389±15.3	-16.9±10.8	-10.6±2.16	-16.1±8.68	-13.1±25.1	4.78±13.1
60	6	385±17.5	-12.8±7.06	-10.2±9.42	14.7±10.6	-10.3±7.64	-9.17±9.73

平均値±標準偏差

6.2.2 ドライアイ患者における検討

6.2.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 1-01 試験 (2019 年 10 月~2020 年 3 月))

本試験は、パート A 及び B から構成され、パート A では外国人ドライアイ患者、パート B では日本人及び外国人ドライアイ患者を対象に、本薬 0.03、0.1、0.3 若しくは 1% を両眼に 1 回 1 滴単回点眼投与 (パート A) 又は本薬 0.3% 若しくは 1% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回 4 週間反復点眼投与 (パート B) したときの本薬の薬物動態をそれぞれ検討した。

パート A における本薬単回点眼投与時の薬物動態パラメータ及び体温のベースラインからの変化量は表 24 及び表 25 のとおりであった。

パート B における本薬初回点眼投与後の C_{max} 及び AUC_{last} (平均値±標準偏差) は日本人で 0.10 ± 0.05 ng/mL 及び 0.27 ± 0.14 ng·h/mL (本薬 0.3%)、 0.77 ± 1.07 ng/mL 及び 1.19 ± 1.20 ng·h/mL (本薬 1%)、外国人で 0.18 ± 0.13 ng/mL 及び 0.38 ± 0.21 ng·h/mL (本薬 0.3%)、 0.49 ± 0.48 ng/mL 及び 1.10 ± 0.92 ng·h/mL (本薬 1%) であった。また、反復点眼投与したときの投与 2、4 及び 8 日目の血漿中本薬 C_{trough} 推移並びに累積係数は表 26 のとおりであり、日本人及び外国人において、薬物動態パラメータ及び累積係数に明らかな差異は認められなかった。なお、血漿中本薬濃度の測定は投与 8 日目までの実施であったものの、海外第 I 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析を参照し推定した値¹¹⁾から、投与 8 日目までに定常状態に到達していたことが示唆された。また、本薬反復点眼投与時の体温のベースラインからの変化量は表 27 のとおりであり、本薬の点眼投与による体温上昇は認められなかった。

表 24 単回点眼投与時の本薬の薬物動態パラメータ (パート A)

対象集団	投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d/F (L)	CL/F (L/h)
外国人	0.03%	6 ^{a)}	0.04 ± 0.02	0.29 ± 0.16	3.00 [2.00, 8.00]	5.97, 5.99	3,910, 8,220	452, 954
	0.1%	6	0.13 ± 0.10	1.02 ± 0.83	6.00 [4.00, 12.0]	—	—	—
	0.3%	5	0.10 ± 0.06	0.85 ± 0.46	12.0 [4.00, 12.0]	—	—	—
	1%	4 ^{b)}	0.69 ± 0.29	5.16 ± 2.54	10.0 [2.00, 12.0]	14.0	15,700	781

平均値±標準偏差又は中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個別値、—：未算出

a) $t_{1/2}$ 、 V_d/F 、CL/F では 2 例

b) $t_{1/2}$ 、 V_d/F 、CL/F では 1 例

表 25 単回点眼投与時の体温のベースラインからの変化量 (°C、パート A)

投与群	例数	ベースライン	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 12 時間後	投与 24 時間後
プラセボ	8	36.8 ± 0.23 [36.5, 37.2]	0.00 ± 0.25 [-0.5, 0.3]	-0.08 ± 0.35 [-0.7, 0.2]	0.04 ± 0.26 [-0.3, 0.6]	-0.01 ± 0.26 [-0.4, 0.4]	0.00 ± 0.19 [-0.4, 0.2]
0.03%	6	36.8 ± 0.19 [36.5, 37.0]	-0.15 ± 0.18 [-0.4, 0.1]	-0.18 ± 0.24 [-0.6, 0.0]	0.06 ± 0.11 [-0.1, 0.2]	0.12 ± 0.11 [0.0, 0.3]	-0.10 ± 0.19 [-0.4, 0.1]
0.1%	6	36.7 ± 0.15 [36.5, 36.9]	0.07 ± 0.18 [-0.2, 0.3]	-0.03 ± 0.18 [-0.3, 0.2]	0.18 ± 0.18 [0.0, 0.5]	0.22 ± 0.21 [0.0, 0.5]	-0.18 ± 0.38 [-0.9, 0.2]
0.3%	5	36.8 ± 0.14 [36.6, 37.0]	-0.14 ± 0.05 [-0.2, -0.1]	-0.10 ± 0.12 [-0.3, 0.0]	-0.12 ± 0.28 [-0.4, 0.3]	0.10 ± 0.10 [0.0, 0.2]	0.10 ± 0.14 [0.0, 0.3]
1%	4	36.6 ± 0.18 [36.4, 36.8]	0.30 ± 0.18 [0.1, 0.5]	0.28 ± 0.25 [0.0, 0.6]	0.40 ± 0.29 [0.1, 0.7]	0.13 ± 0.13 [0.0, 0.3]	-0.03 ± 0.19 [-0.3, 0.1]

平均値±標準偏差 [範囲]

表 26 反復点眼投与時の血漿中本薬 C_{trough} 推移及び累積係数 (パート B)

人種	投与群	例数	投与 2 日目 (ng/mL)	投与 4 日目 (ng/mL)	投与 8 日目 (ng/mL)	累積係数 (投与 4 日目/投与 2 日目)	累積係数 (投与 8 日目/投与 2 日目)
日本人	0.3%	6	0.52 ± 0.40	0.92 ± 0.83	1.48 ± 0.98	1.85 ± 0.92	3.59 ± 2.33
外国人		6	0.69 ± 0.43	1.04 ± 0.45	1.16 ± 0.39	1.66 ± 0.48	2.11 ± 0.92
日本人	1%	6	1.12 ± 0.75	1.98 ± 1.84	3.31 ± 2.95	1.85 ± 1.03	3.11 ± 1.90
外国人		6	1.84 ± 0.87	2.61 ± 1.36	4.13 ± 2.33	1.49 ± 0.55	2.47 ± 1.52

平均値±標準偏差

表 27 反復点眼投与時の体温のベースラインからの変化量 (°C、パート B)

人種	投与群	例数	ベースライン	投与 2 日目 (0 時間値)	投与 4 日目 (0 時間値)	投与 8 日目 (0 時間値)
日本人	プラセボ	6	36.6±0.16 [36.4, 36.8]	0.05±0.18 [-0.2, 0.2]	0.03±0.15 [-0.1, 0.2]	0±0.21 [-0.2, 0.4]
外国人		14	36.7±0.22 [36.4, 37.0]	-0.01±0.16 [-0.4, 0.2]	-0.05±0.27 [-0.6, 0.4]	-0.06±0.22 [-0.5, 0.2]
日本人	0.3%	6	36.6±0.12 [36.4, 36.7]	0.25±0.14 [0.1, 0.5]	0.17±0.19 [-0.1, 0.4]	0.37±0.21 [0.0, 0.6]
外国人		14	36.6±0.17 [36.4, 36.9]	0.14±0.15 [-0.1, 0.3]	0.19±0.25 [-0.2, 0.6]	0.19±0.19 [-0.1, 0.5]
日本人	1%	6	36.9±0.20 [36.6, 37.1]	0.03±0.14 [-0.2, 0.2]	-0.22±0.21 [-0.6, 0.0]	0.03±0.20 [-0.3, 0.3]
外国人		14	36.8±0.28 [36.4, 37.3]	-0.01±0.29 [-0.6, 0.4]	-0.14±0.29 [-0.6, 0.3]	-0.10±0.37 [-0.8, 0.4]

平均値±標準偏差 [範囲]

6.2.2.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 2-01 試験 (2020 年 12 月～2021 年 9 月))

日本人ドライアイ患者を対象に本薬 1、0.3 若しくは 0.1% 又はプラセボを両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回 4 週間反復点眼投与したときの体温のベースラインからの変化量 (平均±標準偏差 (例数)) は、それぞれ $-0.05 \pm 0.36^{\circ}\text{C}$ (72 例)、 $-0.02 \pm 0.30^{\circ}\text{C}$ (79 例) 若しくは $-0.07 \pm 0.37^{\circ}\text{C}$ (79 例) 又は $0.02 \pm 0.33^{\circ}\text{C}$ (81 例) であり、本薬の点眼投与による体温上昇は認められなかった。QTcF のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 (例数)) は、 $5.0 \pm 9.5 \text{ ms}$ (8 例)、 $0.8 \pm 7.8 \text{ ms}$ (10 例) 若しくは $2.4 \pm 6.6 \text{ ms}$ (10 例) 又は $-1.9 \pm 5.8 \text{ ms}$ (10 例) であり、本薬の点眼投与による QT 間隔への影響は認められなかった。また、1% 群の患者のうち 9 例を対象に血漿中の本薬及び代謝物を測定した結果、6 例の血漿中から本薬が検出されたものの、代謝物はいずれの患者の血漿中からも検出されなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

提出された試験成績から、本薬の薬物動態について、特段の問題は認められないと判断した。

また、本薬による体温及び HPPT の上昇並びに QT 間隔の短縮のリスクについて、本薬単回経口投与時に体温及び HPPT の上昇並びに QT 間隔の短縮が認められた一方、本薬を点眼投与した臨床薬理試験では、HPPT は検討されていないが、体温上昇及び QT 間隔短縮は認められなかった。本剤におけるこれらの事象のリスクについては、本薬点眼投与の臨床試験における安全性の成績も踏まえて判断する必要がある (7.R.3 項参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

相	試験名	実施地域	対象患者	割付又は登録例数	用法・用量の概略 (すべて、以下の製剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回、両眼に点眼投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅱ	2-01	国内	角膜上皮障害を有するドライアイ患者	①85 ②87 ③87 ④85	①本薬 1% ②本薬 0.3% (本剤) ③本薬 0.1% ④プラセボ	有効性・安全性、臨床至適用量 【投与 4 週時における評価眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの治療期開始時からの変化量】
Ⅲ	3-02	国内	ドライアイ患者	①269 ②267	①本薬 0.3% (本剤) ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量】
Ⅲ	3-01	国内	ドライアイ患者	162	本薬 0.3% (本剤)	安全性・有効性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：2-01 試験（2020年12月～2021年9月））

角膜上皮障害を有するドライアイ患者（表 29）（目標症例数 332 例（各群 83 例）¹⁷⁾）を対象に、本剤の有効性、安全性及び臨床至適用量を検討するために、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 40 施設で実施された。

表 29 主な選択・除外基準等

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none">1. 同意取得日に 20 歳以上である。2. 同意取得日の 180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する。3. スクリーニング検査日及び治療期開始日に以下をすべて満たす。<ol style="list-style-type: none">a. 両眼とも BUT の平均値が 5 秒以下b. 少なくとも片眼（スクリーニング検査日及び治療期開始日両日で同一の眼）の角膜中央部のフルオレセイン染色スコアが Baylor の評価基準で 2～4、かつ角膜全域の合計スコアが 4～20。ただし、角膜周辺部 4 領域（上部、下部、鼻側部、耳側部）のうち少なくとも 1 領域のスコアが 1 以上c. 眼乾燥感の VAS が 40 以上かつ DEQ-5 合計スコアが 6 以上 <p><主な除外基準></p> <p><u>スクリーニング検査日に確認する事項：</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了までの期間、コンタクトレンズ（用途によらず）の装用を中止することができない。 <p><u>スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項：</u></p> <ol style="list-style-type: none">2. いずれかの眼にドライアイ以外の活動性眼疾患（眼球又は眼付属器の感染症、アレルギー疾患、又は増殖性疾患を含む）を有する。ただし、慢性的な疾患を有しているが治療を要さず、その疾患が治療期終了までの期間中に進行しないと考えられる場合は除外しない。3. いずれかの眼に角膜移植術若しくは涙点閉鎖術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している。4. いずれかの眼に涙点プラグを使用している、スクリーニング検査日の過去 30 日以内に涙点プラグが脱落若しくは除去された、又は治療期終了までの期間中に涙点プラグ挿入術を予定している。5. 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで、ドライアイ治療薬（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）の点眼投与を中止できない。6. 観察期開始日から治療期終了まで、眼科検査に使用する検査薬を除き、一般用医薬品を含むすべての眼局所用薬（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与）の使用、点鼻薬及び漢方薬の使用を中止できない。7. 観察期開始日から治療期終了まで、以下を含有する医療用若しくは一般用医薬品又はサプリメントの使用を中止できない。<ol style="list-style-type: none">a. 涙液の産生若しくは分泌又は知覚神経に影響を与える成分（例：抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬、オピオイド類、消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド薬、β 遮断薬、免疫抑制薬、オメガ 3 脂肪酸）b. 薬物排出トランスポーター（BCRP 又は P-gp）の基質薬8. スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に眼表面の知覚神経を傷害し得る眼手術又は眼部の形態学的変化を伴う手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、眼瞼下垂手術）の既往を有する、又は試験期間中に実施を予定している。 <p><その他></p> <p>治療期開始日の評価眼のシルマー試験 I 法の結果が 5 mm 以下の患者の組入れは、全体の 20%以下とされた。</p>

本試験は、2 週間の観察期と、4 週間の治療期から構成された。

用法・用量は、観察期にはプラセボを、治療期には本薬 1、0.3（本剤）若しくは 0.1% 又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、3 時間以上の間隔をあけて点眼投与することとされた。ドライアイ治療薬の使用等は禁止された¹⁸⁾。

¹⁷⁾ 主要評価項目である投与 4 週時における評価眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの治療期開始時からの変化量について、0.3% 群及びプラセボ群の期待値をそれぞれ -3.2 及び -1.2、並びに共通の標準偏差を 4.44 と仮定し、有意水準両側 5% の下、両群間の対比較における検出力を 80% としたときに必要な症例数が 1 群 79 例であったことから、これに脱落等を考慮して設定した。

¹⁸⁾ 禁止された薬剤等は、以下のとおりであった。

- 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで：ドライアイ治療薬の使用（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）
- 観察期開始日から治療期終了まで：眼科学的検査に使用する検査薬を除く一般用・要指導医薬品、サプリメントを含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与）、すべての点鼻薬、抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬、オピオイド薬、消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド薬、β 遮断薬、免疫抑制薬、オメガ 3 脂肪酸、漢方薬及び薬物排出トランスポーター（BCRP 又は P-gp）の基質薬を含有する薬剤の使用、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある

治療期に無作為化¹⁹⁾された 344 例（1%群 85 例、0.3%群 87 例、0.1%群 87 例、プラセボ群 85 例）全例が治療期に治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が本試験の主たる有効性解析対象集団とされた。

試験中止は、1%群 15.3%（13/85 例）、0.3%群 9.2%（8/87 例）、0.1%群 6.9%（6/87 例）、プラセボ群 4.7%（4/85 例）に認められ、主な中止理由は、治験参加者の判断（1%群 2 例、0.3%群 2 例、0.1%群 2 例、プラセボ群 2 例）、有害事象の発現又は合併症の増悪（1%群 5 例、0.3%群 2 例）、治験実施計画書からの逸脱（1%群 1 例、0.3%群 1 例、0.1%群 2 例、プラセボ群 1 例）、選択基準に不適合又は除外基準に抵触（0.1%群 1 例）、その他治験担当医師の判断（1%群 5 例、0.3%群 3 例、0.1%群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 4 週時における評価眼（定義は 10 項参照）の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの治療期開始時からの変化量は表 30 のとおりであり、0.3%群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 30 投与 4 週時における評価眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの治療期開始時からの変化量（FAS、LOCF）

	1%群 (85 例)	0.3%群 (87 例)	0.1%群 (87 例)	プラセボ群 (85 例)
治療期開始時	9.0±3.9 (85 例)	8.9±3.8 (87 例)	8.9±3.8 (87 例)	9.2±3.8 (84 例)
治療期開始時からの変化量	-3.3±4.0 (79 例 ^{a)})	-4.0±3.0 (85 例 ^{a)})	-3.9±4.0 (85 例 ^{a)})	-3.2±3.3 (83 例 ^{a)})
プラセボ群との差 [95%CI]	-0.1 [-1.3, 1.0]	-0.8 [-1.7, 0.2]	-0.7 [-1.8, 0.4]	
p 値 ^{b)}	—	0.1181	—	

平均値±標準偏差

- a) 治療期開始時又は治療期開始後の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの値がないために変化量が算出できなかった症例が除外されている。
- b) 有意水準両側 5%、t 検定。1%群とプラセボ群、0.1%群とプラセボ群の比較は、試験全体の第 1 種の過誤確率の調整下で実施されていないため、p 値は記載していない。

有害事象は、1%群 29.4%（25/85 例）、0.3%群 18.4%（16/87 例）、0.1%群 13.8%（12/87 例）、プラセボ群 17.6%（15/85 例）に認められ、主な有害事象は表 31 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1%群 5.9%（5/85 例）、0.3%群 2.3%（2/87 例）、0.1%群 0%（0/87 例）、プラセボ群 0%（0/85 例）に認められた。

副作用は、1%群 23.5%（20/85 例）、0.3%群 11.5%（10/87 例）、0.1%群 5.7%（5/87 例）、プラセボ群 8.2%（7/85 例）に認められた。

る眼部のマッサージ、温罨法、洗眼等の処置（各来院日のすべての検査終了後に染色色素除去を目的とした洗眼は可）及び日々の自己評価実施前の鼻洗浄

- スクリーニング検査日から治療期終了まで：眼及び眼付属器の手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、涙道手術）、涙点プラグの挿入及びスクリーニング検査開始後のコンタクトレンズの装用

¹⁹⁾ 治験期開始日の評価眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコア（■未満/■以上）及びシルマー値（■mm 以下/■mm 超）、眼乾燥感の VAS（■未満/■以上）、並びに施設が層別因子とされた。

表 31 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	1%群 (85 例)	0.3%群 (87 例)	0.1%群 (87 例)	プラセボ群 (85 例)
冷感	8 (9.4)	4 (4.6)	0	0
霧視	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0
敏感肌	2 (2.4)	1 (1.1)	0	0
眼の異物感	2 (2.4)	0	1 (1.1)	2 (2.4)
眼の異常感	2 (2.4)	0	1 (1.1)	0
眼脂	2 (2.4)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.1)	3 (3.5)
角膜びらん	0	0	0	2 (2.4)
眼瞼そう痒症	0	0	0	2 (2.4)

例数 (%)

MedDRA/J version 23.1

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：3-02 試験（2023 年 1 月～2023 年 10 月））

ドライアイ患者（表 32）（目標症例数 498 例（各投与群 249 例）²⁰⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 62 施設で実施された。

表 32 主な選択・除外基準等

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 同意取得日に 18 歳以上である。 同意取得日の 180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する。 スクリーニング検査日及び治療期開始日に以下をいずれも満たす。 <ol style="list-style-type: none"> DEQS 合計スコアの定義に含まれる質問項目のうち、1 項目以上のスコアが 1 以上、かつ眼乾燥感の VAS が 40 以上、かつ DEQ-5 合計スコアが 6 以上 両眼とも BUT の平均値が 5 秒以下 <p><主な除外基準></p> <p>スクリーニング検査日に確認する事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了までの期間、コンタクトレンズ（用途によらず）の装用を中止することができない。 いずれかの眼に角膜移植術若しくは涙点閉鎖術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している。 いずれかの眼に涙点プラグを使用している、スクリーニング検査日の過去 30 日以内に涙点プラグが脱落若しくは除去された、又は治療期終了までの期間中に涙点プラグ挿入術を予定している。 スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に眼表面の知覚神経を傷害し得る眼手術又は眼部の形態学的変化を伴う手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、眼瞼下垂手術）、IPL 治療若しくは Thermal pulsation 治療の既往を有する、又は治療期間中に実施を予定している。 <p>スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> いずれかの眼にドライアイ以外の活動性眼疾患（眼球又は眼付属器の感染症、アレルギー疾患、又は増殖性疾患を含む）を有する。ただし、慢性的な疾患を有しているが治療を要さず、その疾患が治療期終了までの期間中に進行しないと考えられる場合は除外しない。 ドライアイの原因となる疾患（例：シェーグレン症候群、慢性移植片対宿主病、結膜弛緩症、又はマイボーム腺機能不全症）以外のドライアイの自覚症状への影響が否定できない疾患（例：白内障）を有する。 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで、ドライアイ治療薬（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療薬（例：ヒアルロン酸ナトリウム）の点眼投与を中止できない。 観察期開始日から眼科学的検査に使用する検査薬を除き一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用薬（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与）を中止できない。 観察期開始日の来院時から治療期終了まで、眼部のマッサージや温罌法等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置を中止できない <p><その他></p> <p>治療期開始日の評価眼のシルマー試験 I 法の結果が 5 mm 以下の患者の組入れは、全体の 20%以下とされた。</p>

本試験は、2 週間の観察期と、8 週間の治療期で構成された。

²⁰⁾ 主要評価項目である投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量について、0.3%群とプラセボ群の差を-3.5、標準偏差を 11.4 と仮定し、有意水準両側 5%の下、両群間の対比較における検出力を 90%としたときに必要な症例数が 1 群 224 例であったことから、これに脱落等を考慮して設定した。

用法・用量は、観察期にはプラセボを、治療期には本薬 0.3% (本剤) 又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、3 時間以上の間隔をあけて点眼投与することとされた。ドライアイ治療薬の使用等は禁止された²¹⁾。

治療期に無作為化²²⁾された 535 例 (0.3%群 268 例、プラセボ群 267 例) 全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、FAS とされ、本試験の主たる有効性解析対象集団とされた。また、無作為化されずに本剤が投与された 1 例を加えた 536 例 (0.3%群 269 例、プラセボ群 267 例) が安全性解析対象集団とされた。

試験中止は、0.3%群 3.0% (8/268 例)、プラセボ群 3.0% (8/267 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象又は合併症の発現 (0.3%群 3 例、プラセボ群 3 例)、治験参加者の判断 (0.3%群 3 例、プラセボ群 2 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量は表 33 のとおりであり、0.3%群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 33 投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量 (FAS)

	0.3%群 (268 例)	プラセボ群 (267 例)
治療期開始時	37.74±20.77	38.85±20.20
治療期開始時からの変化量 ^{a)}	-16.76 [-18.40, -15.12]	-14.36 [-16.01, -12.72]
プラセボ群との差 ^{a)} p 値 ^{a), b)}	-2.40 [-4.72, -0.07] 0.0433	

平均値±標準偏差又は最小二乗平均値 [95%CI]

a) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果、治療期開始時の DEQS 合計スコアを共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、0.3%群 19.7% (53/269 例)、プラセボ群 14.6% (39/267 例) に認められ、主な有害事象は表 34 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.3%群 1.1% (3/269 例)、プラセボ群 1.1% (3/267 例) に認められた。

副作用は、0.3%群 5.6% (15/269 例)、プラセボ群 3.7% (10/267 例) に認められた。

²¹⁾ 禁止された薬剤等は、以下のとおりであった。

- 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで：ドライアイ治療薬 (例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド) 及び角結膜上皮障害治療薬 (例：ヒアルロン酸ナトリウム) の使用
- 観察期開始日から治療期終了まで：副腎皮質ステロイド薬 (眼瞼周囲皮膚を除く皮膚局所投与は可)、涙液産生及び分泌に影響を与える薬 (例：抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬)、ドライアイの症状に影響を与える可能性のあるサプリメント (例：オメガ 3 脂肪酸) 及び眼科学的検査に使用する検査薬を除く一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用剤 (例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与) の使用
- 観察期開始日の来院時から治療期終了まで：ドライアイの症状に影響を与える可能性のある眼部のマッサージ、温罨法等の処置
- スクリーニング検査日から治療期終了まで：眼及び眼付属器の手術 (例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、涙道手術)、涙点プラグの挿入、スクリーニング検査開始後のコンタクトレンズの装用、マイボーム腺機能不全などドライアイの症状に影響を与える疾患に対する IPL 治療、Thermal pulsation 治療

²²⁾ 治療期開始日の眼乾燥感の VAS (■ 未満 / ■ 以上) 及び評価眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコア (■ 未満 / ■ 以上) が層別因子とされた。

表 34 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	0.3%群 (269 例)	プラセボ群 (267 例)
COVID-19	7 (2.6)	2 (0.7)
冷感	6 (2.2)	0
上咽頭炎	4 (1.5)	7 (2.6)

例数 (%) MedDRA/J version 25.1

7.2.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：3-01 試験（2023 年 1 月～2024 年 5 月））

ドライアイ患者（表 35）（目標症例数 150 例（本剤単独投与例：70 例以上、他のドライアイ等治療薬²³⁾との併用投与例：各薬剤 10 例以上かつ計 50 例以上））を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するために、非対照非遮蔽試験が国内 22 施設で実施された。

表 35 主な選択・除外基準等

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 同意取得日に 18 歳以上である。 同意取得日の 180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する。 スクリーニング検査日及び治療期開始日に以下をいずれも満たす。 <ol style="list-style-type: none"> DEQS 合計スコアの定義に含まれる質問項目のうち、1 項目以上のスコアが 1 以上、かつ眼乾燥感の VAS が 40 以上、かつ DEQ-5 合計スコアが 6 以上 両眼とも BUT の平均値が 5 秒以下 <p><主な除外基準></p> <p>スクリーニング検査日に確認する事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了までの期間、コンタクトレンズ（用途によらず）の装用を中止することができない。 いずれかの眼に角膜移植術若しくは涙点閉鎖術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している。 いずれかの眼に涙点プラグを使用している、スクリーニング検査日の過去 30 日以内に涙点プラグが脱落若しくは除去された、又は治療期終了までの期間中に涙点プラグ挿入術を予定している スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に眼表面の知覚神経を傷害し得る眼手術又は眼部の形態学的変化を伴う手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、眼瞼下垂手術）、IPL 治療若しくは Thermal pulsation 治療の既往を有する、又は治験期間中に実施を予定している。 <p>スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> いずれかの眼にドライアイ以外の活動性眼疾患（眼球又は眼付属器の感染症、アレルギー疾患、又は増殖性疾患を含む）を有する。ただし、慢性的な疾患を有しているが治療を要さず、その疾患が治療期終了までの期間中に進行しないと考えられる場合は除外しない。 ドライアイの原因となる疾患（例：シェーグレン症候群、慢性移植片対宿主病、結膜弛緩症、又はマイボーム腺機能不全症）以外の、ドライアイの自覚症状への影響が否定できない疾患（例：白内障）を有する。 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで、ドライアイ治療薬（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療薬（例：ヒアルロン酸ナトリウム）の投与を中止できない。ただし、他のドライアイ等治療薬との併用投与例として登録される患者はジクアホソルナトリウム、レバミピド又はヒアルロン酸ナトリウムのいずれか 1 剤を継続使用しても除外しない。 スクリーニング検査終了から眼科学的検査に使用する検査薬を除き一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用薬（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与）を中止できない。ただし、治療期開始日前日までの人工涙液（防腐剤フリー）の投与は可とする。 スクリーニング開始日の検査開始から治療期終了まで、眼部のマッサージや温罌法等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置を中止できない <p><その他></p> <p>治療期開始日の評価眼のシルマー試験 I 法の結果が 5 mm 以下の患者の組入れは、全体の 20%以下とされた。</p>

本試験は、52 週間の治療期のみで構成され、患者は本剤単剤投与例又は他のドライアイ等治療薬との併用投与例のいずれかとして登録された。

用法・用量は、本薬 0.3%（本剤）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、3 時間以上の間隔をあけて点眼投与することとされた。ドライアイ治療薬の使用等は禁止された²⁴⁾が、他のドライアイ等治療薬との併用投

²³⁾ ドライアイを効能・効果とするジクアホソルナトリウム及びレバミピド点眼剤、並びに眼球乾燥症候群（ドライアイ）に伴う角結膜上皮障害を効能・効果とするヒアルロン酸ナトリウム点眼剤

²⁴⁾ 禁止された薬剤等は、以下のとおりであった。

与例として登録された患者は、ジクアホソルナトリウム、レバミピド、又はヒアルロン酸ナトリウムのいずれか1剤について、治療期開始日の28日前から治療期終了まで同一薬剤（有効成分が同一かつ同一濃度であれば製品の変更は可）を同一用法・用量で使用することとされた。

登録された162例（単剤投与例105例、併用投与例57例）全例が本剤の投与を1回以上受け、安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが本試験の主たる有効性解析対象集団とされた。

試験中止は、8%（13/162例）（単剤投与例9.5%（10/105例）、併用投与例5.3%（3/57例））に認められ、主な中止理由は、治験参加者の判断8例（単剤投与例6例、併用投与例2例）、有害事象の発現3例（単剤投与例2例、併用投与例1例）であった。

有害事象は、45.1%（73/162例）（単剤投与例39.0%（41/105例）、併用投与例56.1%（32/57例））に認められ、主な有害事象は表36のとおりであった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、1.9%（3/162例）（単剤投与例1.9%（2/105例（肺炎、関節損傷各1例））、併用投与例1.8%（1/57例（腎盂腎炎1例）））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1.9%（3/162例）（単剤投与例1.9%（2/105例）、併用投与例1.8%（1/57例））に認められた。

副作用は、14.8%（24/162例）（単剤投与例12.4%（13/105例）、併用投与例19.3%（11/57例））に認められた。

表36 全体で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体 (162例)	単剤投与例 (105例)	併用投与例 (57例)
冷感	12 (7.4)	5 (4.8)	7 (12.3)
上咽頭炎	10 (6.2)	6 (5.7)	4 (7.0)
COVID-19	6 (3.7)	2 (1.9)	4 (7.0)
眼脂	6 (3.7)	1 (1.0)	5 (8.8)
インフルエンザ	5 (3.1)	4 (3.8)	1 (1.8)
咳嗽	5 (3.1)	3 (2.9)	2 (3.5)
背部痛	4 (2.5)	2 (1.9)	2 (3.5)
アレルギー性結膜炎	4 (2.5)	2 (1.9)	2 (3.5)

例数 (%)

MedDRA/J version 25.1

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦においてドライアイは、主に涙液層の安定性低下と眼不快感又は視機能異常の発現により定義されている。また、診断基準は、涙液層の安定性の評価指標である BUT が5秒以下、かつ、眼不快感、視機能異常等の自覚症状があることとされている（診療ガイドライン）。ドライアイの自覚症状は、ドライアイの原因又は病型を問わず現れ、ドライアイの診断に必須とされていることから、主にドライアイ

- 治療期開始日の28日前から治療期終了まで：ドライアイ治療薬（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療薬（例：ヒアルロン酸ナトリウム）、並びにドライアイに対する一般用・要指導医薬品の使用
- スクリーニング検査日から治療期終了まで：副腎皮質ステロイド薬（眼瞼周囲皮膚を除く皮膚局所投与は可）、涙液産生及び分泌に影響を与える薬（例：抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬）、ドライアイの症状に影響を与える可能性のあるサプリメント（例：オメガ3脂肪酸）及び眼科学的検査に使用する検査薬を除く一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与）の使用、眼及び眼付属器の手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、涙道手術）、涙点プラグの挿入、スクリーニング検査開始後のコンタクトレンズの装用、マイボーム腺機能不全などドライアイの症状に影響を与える疾患に対する IPL 治療、Thermal pulsation 治療並びに眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある眼部のマッサージ、温罨法等の処置

の自覚症状改善効果が期待される本剤（3 項参照）は、ドライアイの定義と診断基準に従い、診断されたすべての患者に投与可能な治療薬になり得ると考え開発を進めてきた。

以上の開発方針及び本剤の用量反応関係を検討するために実施した国内第Ⅱ相 2-01 試験等の臨床試験成績を踏まえ、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験である国内第Ⅲ相 3-02 試験を計画及び実施し、当該試験成績を主要な臨床成績と位置付けて臨床データパッケージを構築し、日本人ドライアイ患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。また、3-02 試験は、後述のとおり投与期間を 8 週間とし、脚注 21 のとおり既存のドライアイ治療薬との併用を禁止した試験であるが、本剤によるドライアイ治療は、長期に及び、既存のドライアイ治療薬との併用も想定されるため、別途、投与期間を 52 週間とし、既存のドライアイ治療薬との併用を可とした非対照非遮蔽長期投与試験である国内 3-01 試験を実施し、本剤の長期投与時及び既存のドライアイ治療薬との併用時の有効性及び安全性を評価することとした。

加えて、申請者は、3-02 試験計画について、以下のように説明している。

● 対象患者について

本剤の投与対象は、すべてのドライアイ患者になると考えたことから、3-02 試験の対象患者はドライアイの原因となる涙液層の不安定化の要因又はドライアイに伴うことのある角膜上皮障害の有無を問わず、診断基準に従い、BUT が 5 秒以下で、一定の自覚症状を有するドライアイ患者とした。

自覚症状については、以下の選択基準を、それぞれ下記の理由から設定し、これらの基準をすべて満たした患者を対象にした。

- DEQS 合計スコアの定義に含まれる質問項目のうち、1 項目以上のスコアが 1 以上：DEQS 合計スコアは、後述のとおり、主要評価項目に用いた指標であるが、計画策定時点においてドライアイ診断のためのカットオフ値は報告されていなかった。そのため、最低限、治療薬によるドライアイ改善効果を観察することが可能になるよう、カットオフ値を 1 以上と設定した²⁵⁾。
- 眼乾燥感の VAS が 40 以上：眼乾燥感はドライアイの代表的な自覚症状であることから、米国で実施された他のドライアイ治療薬の第Ⅲ相試験を参考に、本基準を設定した。
- DEQ-5 合計スコアが 6 点以上：Dry Eye Workshop (DEWS) II において、ドライアイ診断のための精密検査の実施要否を判断するための基準の 1 つとして「DEQ-5 合計スコアが 6 点以上」が推奨されていたことから (Ocul Surf 2017; 15: 802-12)、本基準を設定した。

選択基準として複数の自覚症状に係る基準を設定した理由は、上述のとおり計画策定時点では DEQS 合計スコアのカットオフ値が報告されておらず、DEQS 合計スコアのみで自覚症状に係る選択基準を適切に設定することは困難と判断し、補完する項目が必要と考えたためである。

なお、ドライアイは、季節、生活環境等の外的因子の影響を受けて症状が変動し得る疾患であることから、180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する患者を対象とすることで、一過性のドライアイ患者を除外した。

²⁵⁾ 本申請時点において、ドライアイ診断のためのカットオフ値を 15 以上とする報告がある (Sci Rep 2024; 14: 4623)。3-02 試験の治療期開始時において、DEQS 合計スコアが 15 以上の患者の割合は、0.3%群 86.9% (233/268 例)、プラセボ群 88.8% (237/267 例)であった。

● 有効性評価項目について

主要評価項目は、以下の理由から、「投与4週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量」と設定した。

- 評価指標は、本剤で期待される主たる効果がドライアイの自覚症状改善であったことから、ドライアイの自覚症状の評価指標であり、本邦において作成され日本人ドライアイ患者における評価に適していると考えられる DEQS を用い、治療期開始時からの変化量を評価することとした。
- 評価時期は、2-01 試験において、DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量のプラセボ群と本薬各群の群間差が、投与1週時から認められ、4週時まで維持されていたことから、投与4週時とした。

また、本剤が、ドライアイの本質であるとされる涙液層の安定性に与える影響を評価するため、BUT を指標とした副次評価項目も設定した。

● 用法・用量について

本剤の用法について、ドライアイモデルラットを用いた薬理試験(3.1項参照)において、本薬0.3%を1日4回点眼投与したときに SPK スコア²⁾の上昇が抑制されたこと、及び瞬目回数の増加に対する抑制効果が点眼投与後4時間時点まで持続したことから、1日の至適投与回数を4回と想定し、臨床開発を進めた。2-01試験等において、特段問題が認められなかったことから、1回1滴、1日4回とした。

また、本剤の濃度について、2-01試験の以下の結果から、ドライアイの自覚症状に対する最も大きな改善効果を有し、かつ安全性に問題のない濃度と判断した0.3%と設定した。

- 副次評価項目とされた各評価時点における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量は、プラセボ群に対して0.3%群で投与1週時から4週時まで一貫して改善傾向を示し、この改善傾向は、1%群及び0.1%群のいずれの群よりも大きかった。
- 1%群、0.3%群、0.1%群及びプラセボ群における有害事象の発現割合は、それぞれ29.4% (25/85例)、18.4% (16/87例)、13.8% (12/87例) 及び17.6% (15/85例) であり、用量依存的な増加傾向が認められた。一方、治験薬との因果関係を否定できず、治験責任(分担)医師により中等度以上と判断された有害事象は、1%群2.4% (2/85例)、プラセボ群1.2% (1/85例) であり、0.3%群及び0.1%群では認められなかった。

● 投与期間について

既存のドライアイ治療薬の主たる第Ⅲ相試験で設定された最長の投与期間が4週間であったことを参考にした一方、本剤によるドライアイ治療は長期に及ぶと考えられることから、より長期の有効性及び安全性をプラセボ対照二重遮蔽比較試験で確認できるよう、医学専門家からのドライアイ患者の来院間隔に係る助言を踏まえ、8週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

3-02試験で設定されたドライアイの自覚症状に係る選択基準について、計画策定時点で、複数の自覚症状に係る基準を組み合わせるにより、どのような患者集団を組み入れようとするのかを明確にしておくことが望ましかった。しかしながら、一定の自覚症状を有するドライアイ患者が対象とされていたと理解することは可能であり、本剤の有効性を評価する上で大きな問題はない。以上より、3-02試験を主要な臨床試験とした臨床データパッケージにより、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能

と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、ドライアイに対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

3-02 試験において、主要評価項目である投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量について、0.3%群とプラセボ群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された (表 33)。

また、DEQS 合計スコア及び BUT の推移は表 37 のとおりであり、投与 8 週時まで 0.3%群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 37 DEQS 合計スコア等の推移 (3-02 試験、FAS)

		0.3%群	プラセボ群
DEQS 合計スコア			
治療期開始時		37.74±20.77 (268)	38.85±20.20 (267)
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	-16.60±15.76 (259)	-14.53±15.36 (258)
	投与 8 週時	-18.02±15.87 (252)	-16.88±16.15 (255)
評価眼の BUT			
治療期開始時		2.943±1.057 (268)	2.886±1.023 (267)
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	0.737±1.408 (259)	0.677±1.837 (257)
	投与 8 週時	0.844±1.523 (252)	0.687±1.445 (255)

平均値±標準偏差 (例数)

ドライアイのコア・メカニズムの一つとして、涙液層の安定性低下、角膜上皮障害及び上皮の水濡れ性低下の悪循環が考えられている (診療ガイドライン)。角膜上皮障害の有無はドライアイの診断において問われないものの、重要な所見の一つであることから、本剤の有効性に対する治療期開始時の角膜上皮障害の有無による影響について検討した。治療期開始時にいずれかの目で角膜フルオレセイン染色スコアが 1 以上の場合を角膜上皮障害ありと定義したときの、角膜上皮障害の有無別の部分集団解析結果は表 38 のとおりであった。

DEQS 合計スコアの改善は、いずれの部分集団においても、0.3%群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。一方、BUT の改善については、角膜上皮障害の有無により異なる傾向が認められ、角膜上皮障害がない部分集団では、0.3%群がプラセボ群を下回った。角膜上皮障害がない部分集団の症例数は限られており偶然の可能性はあるものの、この結果は、角膜上皮障害がある患者集団では、本剤の TRPV1 阻害作用により、炎症性物質の産生が抑制されることで角膜上皮障害を改善し、角膜の水濡れ性を改善したのに対し、角膜上皮障害がない患者集団においては、当該機序による BUT の改善が認められなかったことをあらわしている可能性もあると考える。

表 38 治療期開始時の角膜上皮障害の有無別の部分集団における DEQS 合計スコア等の推移 (3-02 試験、FAS)

		治療期開始時に角膜上皮障害あり (いずれかの眼の角膜全域の フルオレセイン染色スコアが 1 以上)		治療期開始時に角膜上皮障害なし (いずれの眼の角膜全域の フルオレセイン染色スコアも 0)	
		0.3%群	プラセボ群	0.3%群	プラセボ群
DEQS 合計スコア					
治療期開始時		36.40±19.90 (221)	38.49±19.56 (219)	44.01±23.66 (47)	40.45±23.06 (48)
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	-16.03±15.32 (213)	-14.48±15.21 (210)	-19.24±17.61 (46)	-14.79±16.18 (48)
	投与 8 週時	-17.21±15.40 (210)	-16.79±15.75 (207)	-22.07±17.69 (42)	-17.26±17.97 (48)
評価眼の BUT					
治療期開始時		2.916±1.050 (221)	2.804±1.032 (219)	3.069±1.094 (47)	3.259±0.901 (48)
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	0.790±1.420 (213)	0.641±1.805 (209)	0.493±1.339 (46)	0.837±1.985 (48)
	投与 8 週時	0.880±1.380 (210)	0.643±1.366 (207)	0.667±2.110 (42)	0.876±1.751 (48)
評価眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコア					
治療期開始時		5.4±4.4 (221)	5.3±4.1 (219)		
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	-1.7±3.4 (213)	-1.5±3.6 (209)		
	投与 8 週時	-2.2±3.4 (210)	-2.0±3.6 (207)		

平均値±標準偏差 (例数)

ドライアイの病態において涙液層の不安定化を来す要因として推測されているもののうち、明確な確認方法が存在する涙液量の減少について、治療期開始時のいずれかの眼のシルマー試験 I 法の結果が 5 mm 以下²⁰⁾の場合を涙液量減少ありと定義したとき、涙液量減少の有無別の部分集団解析結果は表 39 のとおりであった。涙液量減少がある部分集団における DEQS 合計スコアの改善は、0.3%群でプラセボ群を下回る傾向が認められた。しかしながら、当該集団においても BUT の改善については、0.3%群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、部分集団の定義が一部異なるものの、類似した集団であると考えられる、治療期開始時の評価眼のシルマー試験 I 法の結果 (評価眼以外の眼の結果を問わない) が 5 mm 以下の部分集団において、DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量は、0.3%群がプラセボ群を上回る傾向が認められた (投与 4 週時: 0.3%群-13.84±9.94 (23 例)、プラセボ群-13.80±15.35 (20 例)、投与 8 週時: 0.3%群-17.17±13.65 (23 例)、プラセボ群-15.62±14.25 (19 例))。一貫した結果が得られていないことも踏まえれば、涙液量減少がある部分集団における DEQS 合計スコアの結果は、当該部分集団の症例数が限られていることによる偶然の可能性があり、涙液量が減少しているドライアイ患者における本剤の有効性を否定するものではないと考える。

表 39 治療期開始時の涙液量減少の有無別の部分集団における DEQS 合計スコア等の推移 (3-02 試験、FAS)

		治療期開始時に涙液量減少あり (いずれかの眼のシルマー試験 I 法の結果が 5 mm 以下)		治療期開始時に涙液量減少なし (いずれの眼のシルマー試験 I 法の結果も 5 mm 超)	
		0.3%群	プラセボ群	0.3%群	プラセボ群
DEQS 合計スコア					
治療期開始時		35.51±18.94 (36)	37.92±22.40 (37)	38.08±21.05 (232)	38.99±19.88 (230)
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	-11.71±11.78 (36)	-13.50±15.47 (36)	-17.38±16.20 (223)	-14.70±15.37 (222)
	投与 8 週時	-14.86±14.00 (36)	-15.89±15.09 (34)	-18.55±16.13(216)	-17.03±16.34 (221)
評価眼の BUT					
治療期開始時		2.892±1.178 (36)	2.356±0.951 (37)	2.951±1.040 (232)	2.971±1.010 (230)
治療期開始時 からの変化量	投与 4 週時	0.675±1.260 (36)	0.559±1.395 (36)	0.747±1.433 (223)	0.697±1.901 (221)
	投与 8 週時	0.903±1.379 (36)	0.616±1.339 (34)	0.835±1.548 (216)	0.698±1.464 (221)

平均値±標準偏差 (例数)

3-02 試験の計画策定時点において、DEQS 合計スコアの変化量に係る臨床的に意義のある最小の差は

²⁰⁾ 本邦における最新のドライアイの診断基準には記載がないものの、2016 年までのドライアイの診断基準で用いられていたカットオフ値であり、また、涙液減少型ドライアイの代表的な原因疾患であるシェーグレン症候群の診断基準で用いられているカットオフ値でもある。

確立しておらず、DEQS 合計スコアを用いたドライアイ診断と重症度分類のためのカットオフ値は報告されていなかった。本申請時点においても、DEQS 合計スコアの変化量に係る臨床的に意義のある最小の差は確立していないものの、DEQS 合計スコアを用いたドライアイ診断と重症度分類のためのカットオフ値については、診断で 15.0 以上とし、重症度では軽度 15.0 以上 20.0 未満、中等度 20.0 以上 26.8 未満、重度 26.8 以上とする報告がある (Sci Rep 2024; 14: 4623)。また、ドライアイの診断基準において、BUT の基準値は 5 秒以下とされている。本剤の有効性の臨床的意義を検討するに当たり、ドライアイの診断基準に当たらなくなること又は軽症になることには意義があると考え、事後的にこれらのカットオフ値未満/超の患者の割合の推移を解析した (表 40)。その結果、いずれの基準及びいずれの時点においても一貫して 0.3% 群で、プラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 40 DEQS 合計スコア及び BUT がカットオフ値未満/超となった患者の割合の推移 (3-02 試験、FAS)

	0.3%群	プラセボ群
DEQS 合計スコア 15.0 未満の患者の割合		
治療期開始時	13.1 (35/268)	11.2 (30/267)
投与 4 週時	44.8 (116/259)	40.3 (104/258)
投与 8 週時	48.8 (123/252)	43.5 (111/255)
DEQS 合計スコア 20.0 未満の患者の割合		
治療期開始時	20.9 (56/268)	20.2 (54/267)
投与 4 週時	59.1 (153/259)	48.4 (125/258)
投与 8 週時	61.9 (156/252)	55.3 (141/255)
DEQS 合計スコア 26.8 未満の患者の割合		
治療期開始時	34.7 (93/268)	32.2 (86/267)
投与 4 週時	72.2 (187/259)	62.0 (160/258)
投与 8 週時	75.0 (189/252)	69.0 (176/255)
評価眼の BUT 5.0 秒超の患者の割合		
治療期開始時	0 (0/268)	0 (0/267)
投与 4 週時	19.7 (51/259)	12.8 (33/257)
投与 8 週時	24.2 (61/252)	16.5 (42/255)

% (例数)

3-01 試験における長期投与時及び既承認薬との併用投与時の DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量の推移は図 2 のとおりであり、比較対象のない非遮蔽下の成績ではあるものの、単剤投与及び併用投与ともに、本剤の長期投与に伴って効果が減弱する傾向は認められなかった。

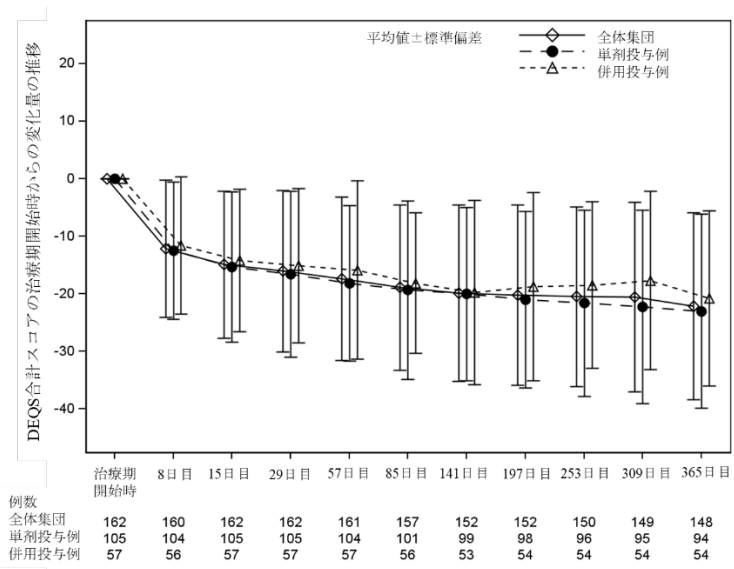


図 2 DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量の推移 (3-01 試験、FAS)

以上のとおり、3-02 試験において、主要評価項目である投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量について、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、他覚症状の評価指標である BUT も 0.3%群で一貫した改善傾向が認められ、本剤の有効性が明らかに期待できない患者集団は特定されなかった。ドライアイ患者における、DEQS 合計スコアの臨床的に意義のある最小の差は不明であるものの、DEQS 合計スコアを用いたドライアイ診断と重症度分類のためのカットオフ値を用いた事後解析では、0.3%群で一貫した改善傾向を示した。長期投与時の有効性については、比較対象のない非遮蔽下の成績ではあるものの、既承認薬との併用の有無を問わず、本剤の有効性が減弱する傾向は認められなかった。以上を踏まえると、日本人ドライアイ患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、3-02 試験において、主要評価項目である投与 4 週時における DEQS 合計スコアの治療期開始時からの変化量について、本剤のプラセボに対する優越性が検証されていること等を踏まえ、ドライアイに対する本剤の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、2-01 試験、3-02 試験及び 3-01 試験成績に基づき、以下のように説明している。

2-01 試験、3-02 試験及び 3-01 試験における安全性の概要及び主な有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。全有害事象及び副作用の発現率は、2-01 試験では用量依存的な増加傾向が、3-02 試験では 0.3%群でプラセボ群より高い傾向が、3-01 試験では併用投与例で単剤投与例より高い傾向が、それぞれ認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は、2-01 試験において用量依存的な増加傾向が認められたが、3-02 試験では 0.3%群とプラセボ群との間に明らかな違いは認められなかった。死亡はいずれの試験においても認められず、重篤な副作用は 3-01 試験で認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された（7.1 項及び 7.2 項参照）。以上から、本剤では、用量依存的な有害事象発現リスクの増加が認められるもの、重篤な転帰に至るおそれは低いと考えた。

表 41 各臨床試験における安全性の概要及び主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験名	2-01 試験				3-02 試験		3-01 試験			本薬 0.3% (本剤) 投与例 ^{a)} (518 例)
	1%群 (85 例)	0.3%群 (87 例)	0.1%群 (87 例)	プラセボ群 (85 例)	0.3%群 (269 例)	プラセボ群 (267 例)	全体 (162 例)	単剤投与例 (105 例)	併用投与例 (57 例)	
総曝露期間 (人・年)	5.85	6.34	6.36	6.35	40.55	40.35	153.53	98.69	54.84	200.41
全有害事象	25 (29.4) 533.37	16 (18.4) 283.14	12 (13.8) 199.86	15 (17.6) 258.80	53 (19.7) 149.98	39 (14.6) 105.92	73 (45.1) 65.52	41 (39.0) 52.73	32 (56.1) 95.03	142 (27.4) 93.17
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	3 (1.9) 1.97	2 (1.9) 2.05	1 (1.8) 1.84	3 (0.6) 1.51
投与中止に至った有害事象	5 (5.9) 86.10	2 (2.3) 31.75	0	0	3 (1.1) 7.41	3 (1.1) 7.44	3 (1.9) 1.96	2 (1.9) 2.03	1 (1.8) 1.83	8 (1.5) 4.00
副作用	20 (23.5) 409.70	10 (11.5) 170.20	5 (5.7) 81.35	7 (8.2) 115.43	15 (5.6) 38.70	10 (3.7) 25.31	24 (14.8) 17.63	13 (12.4) 14.65	11 (19.3) 23.23	49 (9.5) 27.11
温度覚の異常 ^{b)}	14 (16.5) 265.77	5 (5.7) 82.30	1 (1.1) 15.74	0	13 (4.8) 33.07	0	17 (10.5) 11.90	9 (8.6) 9.74	8 (14.0) 15.84	35 (6.8) 18.59
冷感	8 (9.4) 145.23	4 (4.6) 65.25	0	0	6 (2.2) 15.07	0	12 (7.4) 8.24	5 (4.8) 5.27	7 (12.3) 13.80	22 (4.2) 11.48
眼部冷感 ^{c)}	0	0	0	0	3 (1.1) 7.48	0	1 (0.6) 0.66	1 (1.0) 1.02	0	4 (0.8) 2.01
熱感	1 (1.2) 17.29	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.66	1 (1.0) 1.02	0	1 (0.2) 0.50
眼部熱感 ^{c)}	2 (2.4) 35.09	0	0	0	0	0	0	0	0	0
温度覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	2 (1.2) 1.31	1 (1.0) 1.02	1 (1.8) 1.83	2 (0.4) 1.00
体温上昇	1 (1.2) 17.14	1 (1.1) 15.92	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.50
発熱	0	0	1 (1.1) 15.74	0	5 (1.9) 12.39	0	3 (1.9) 1.96	2 (1.9) 2.04	1 (1.8) 1.83	8 (1.5) 4.01
ほてり	1 (1.2) 17.10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (1.2) 17.10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼局所の有害事象 ^{d)}	11 (12.9) 208.82	6 (6.9) 99.34	7 (8.0) 114.40	12 (14.1) 202.07	25 (9.3) 66.22	18 (6.7) 46.58	30 (18.5) 22.51	16 (15.2) 18.06	14 (24.6) 31.32	61 (11.8) 34.45
霧視	2 (2.4) 35.04	1 (1.1) 15.92	0	0	3 (1.1) 7.48	0	1 (0.6) 0.66	1 (1.0) 1.02	0	5 (1.0) 2.51
全身性の有害事象 ^{e)}	18 (21.2) 345.66	13 (14.9) 224.40	5 (5.7) 80.06	4 (4.7) 64.47	35 (13.0) 93.05	24 (9.0) 62.40	63 (38.9) 52.68	33 (31.4) 40.03	30 (52.6) 80.75	111 (21.4) 68.10

上段：例数（%）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

2-01 試験では MedDRA/J version 23.1 が、3-02 試験及び 3-01 試験では MedDRA/J version 25.1 が用いられたが、集計対象の下層語について、上位階層の基本語及び器官別大分類は version 間で変更されていない。

特記事項が無い限り、事象名は基本語で記載

- a) 2-01 試験及び 3-02 試験の 0.3%群並びに 3-01 試験における本薬 0.3%（本剤）投与例のデータを合わせて集計
- b) 基本語：冷感、熱感、温度覚鈍麻、体温上昇、発熱、ほてり及び異常感覚、並びに下層語：眼部冷感及び眼部熱感
- c) 基本語：眼の異常感に含まれる下層語
- d) 器官別大分類：眼障害
- e) 器官別大分類：眼障害以外

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用等を踏まえ、以下に示す事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.1 温度覚の異常について

申請者は、以下のように説明している。

温度覚に関連する事象は、温度覚を司る主要な分子である TRPV1（J Neurobiol 2004; 61: 3-12、Nature 1997; 389: 816-24 等）に対する拮抗薬に特徴的な副作用と考え、MedDRA/J 基本語：冷感、熱感、温度覚鈍麻、体温上昇、発熱、ほてり及び異常感覚、並びに下層語：眼部冷感及び眼部熱感を合わせて「温度覚の異常」と定義し、2-01 試験、3-02 試験及び 3-01 試験での発現状況を集計した。温度覚の異常は、本

薬投与例にのみ 50/690 例に認められ、2-01 試験では用量依存的な発現率の上昇が認められた。3-01 試験では単剤投与例に比べて併用投与例で発現率がやや高い傾向がみられた（表 41）。

● 体温上昇又は発熱について

過去には複数の TRPV1 拮抗薬が経口鎮痛薬として開発されていたが、主な副作用として、ときに 40 度に至る体温上昇が認められ、開発が中止されている（Pharmacol Rev 2009; 61: 225-7、生化学 2013; 85: 561-5 等）。本薬も、本薬が経口投与された 3260A1-1000-EU 試験では体温上昇が認められたが（6.2.1.1 項参照）、TRPV1 拮抗薬による体温上昇は血漿中薬物濃度依存的であり、内臓の TRPV1 が阻害されることにより生じると考えられていること（Pharmacol Rev 2009; 61: 225-7、J Neurosci 2007; 27: 7459-68）から、主に眼局所に作用し、全身曝露が限定的である点眼投与において問題になる可能性は低いと考える。実際に、点眼投与試験である 2-01 試験等の体温の測定結果において、臨床的に問題となる変化は認められず、有害事象として報告された体温上昇又は発熱はいずれも軽度かつ非重篤であり、転帰は回復であった。投与中止に至った発熱が 1 例認められたが、日常生活における偶発的な事象と判断され、本薬との因果関係は否定されている。また、因果関係が否定できない体温上昇が 1 例認められたが、投与を継続したまま回復している。

以上から、本剤の点眼投与において、体温上昇又は発熱に関する重大な懸念はないと考える。

● 熱痛知覚閾値（HPPT）に対する影響について

本薬が経口投与された 3260A1-1000-EU 試験において、TRPV1 の阻害に基づくと考えられる、用量依存的な HPPT の上昇が認められた（6.2.1.1 項参照）。本薬を点眼投与したときの HPPT に対する影響は検討されていないが、関連する有害事象として、3-01 試験で 2 例に温度覚鈍麻の報告があった。1 例は中等度かつ非重篤で投与を中止し、1 例は軽度かつ非重篤で投与を継続したが、2 例とも転帰は回復であった。温痛覚の低下に伴うリスクと考えられる熱傷の発現は、これらの 2 例を含め、本薬が点眼投与された試験において認められなかった。

● 冷感及び熱感について

冷感とは、全有害事象のうち発現例数が最も多かった事象であり、眼部冷感（基本語「眼の異常感」として集計された）を含めて、本薬を投与した 33/690 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。3-01 試験の 1 例のみ中等度であり、その他は軽度であった。2-01 試験の 3 例（1%群 2 例、0.3%群 1 例）及び 3-01 試験の 1 例は、冷感により本薬の投与を中止したが、転帰はいずれも回復であった。その他の治験参加者は、冷感が発現した後も本薬の投与を継続し、転帰はいずれも回復であった。

熱感とは、眼部熱感（基本語「眼の異常感」として集計された）を含めて、本薬を投与した 4/690 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。いずれも軽度であり、本薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

以上のとおり、本剤の点眼投与において、重度の体温上昇若しくは発熱又は重篤な転帰に至る可能性のある HPPT の上昇に関する重大な懸念はないと考える。一方、本剤投与により軽度の体温上昇、冷感等の事象は認められた。温度覚の異常については、医薬品リスク管理計画書における重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後の調査等で使用実態下での発現状況等についてさらに検討を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬を最高 1%の濃度で点眼投与した 2-01 試験等において、臨床的に問題となるような体温上昇は認められておらず（6.2 項参照）、温度覚の異常に関する重度又は重篤な有害事象も報告されていない。しかしながら、本薬が、臨床的に問題となり得る体温上昇又は HPPT の上昇を引き起こす、最小の血漿中濃度は検討されておらず、本薬を点眼投与した臨床試験において、本薬投与例にのみ温度覚の異常に関する有害事象が認められていることを踏まえれば、点眼剤である本剤が温度覚の異常に係るリスクを有することは否定できない。特に小児等の低体重患者では、成人と比較して本薬の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の投与に当たり、リスクとベネフィットを十分考慮する必要がある。また、HPPT の上昇に伴う、低温熱傷を含む熱傷リスクについては、本剤投与に当たり、熱源によって低温熱傷を含む熱傷が生じることを理解し、温度覚の異常があらわれた場合であっても熱源を避けることができる患者であることを確認する必要がある。これらについて、添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する必要がある。また、製造販売後の調査等において、温度覚の異常の発現状況等を検討する必要がある。

7.R.3.2 QT 間隔の短縮について

申請者は、以下のように説明している。

本薬が経口投与された 3260A1-1000-EU 試験において、体温上昇とともに、体温上昇による影響と考えられる QT 間隔の短縮が認められた（6.2.1.1 項参照）。一方、2-01 試験では、バイタルサインとして収集された体温の測定結果において臨床的に問題となる変化は認められず、心電図の結果において QT 間隔に対する影響も認められなかった（6.2.2.2 項参照）。また、点眼投与試験では、QT 間隔短縮又は不整脈に関連し得る有害事象として、2-01 試験の 0.3%群で本薬との因果関係が否定できない浮動性めまいが 1 例認められたが、不整脈との関連を示唆する情報は報告されていない。

薬物誘発性の QT 間隔短縮を引き起こす薬剤は限られているものの、これらの薬剤において薬物誘発性の QT 間隔短縮に伴う致命的な不整脈や心突然死の報告はほとんどなく、臨床的な問題は現時点では明らかとなっていない（Rev Port Cardiol 2018; 37: 435-46）。

以上から、本剤の臨床使用時における催不整脈の懸念は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.3.1 項における体温上昇に係る議論を踏まえれば、本剤の点眼投与によっても、QT 間隔短縮が生じる可能性は否定できない。本薬による QT 間隔短縮が不整脈等につながり得るか否かは明らかではないが、現時点までに得られている情報に基づくと、本剤の催不整脈の懸念は低いとの申請者の説明は一定の理解が可能である。現時点で添付文書における注意喚起は不要と考えるものの、製造販売後においては通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を継続的に検討していく必要がある。

7.R.3.3 霧視について

申請者は、以下のように説明している。

2-01 試験、3-02 試験及び 3-01 試験では、軽度の霧視が本薬投与例にのみ 7/690 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。中等度以上若しくは重篤又は事故や患者の負傷を伴う霧視は

認められなかった。本剤は白色の懸濁性点眼液であることも踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項で、機械類の操作や自動車の運転等を行う際には注意が必要である旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

霧視は本剤投与例にのみ認められたこと、本剤が懸濁性点眼液であることを踏まえれば、申請者が説明するとおり、添付文書において本剤投与時の機械類の操作や自動車の運転等に関して注意喚起する必要がある。また、製造販売後においては通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を継続的に検討していく必要がある。

機構は、7.R.3 項における検討を踏まえ、ドライアイ患者に対する本剤点眼投与による安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、通常のリスク最小化活動を適切に実施することにより、本剤のリスクは管理可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 小児に対する投与について

申請者は、小児に対する投与について、以下のように説明している。

本剤の点眼投与による臨床試験ではいずれも成人ドライアイ患者を対象としたが、実臨床では小児のドライアイ患者も一定数存在する。

ドライアイの病因、病態、診断及び治療は成人と小児とで変わらないと考えられる (Ocul Surf 2024; 31: 11-20)。また、本剤の標的である TRPV1 は、ヒトにおいて、出生前から三叉神経節細胞に発現し、その分布は成長及び加齢により大きく変わらない (J Anat 2016; 229: 755-67) ことから、本剤の有効性は小児においても期待できると考える。

また、以下の理由から、臨床試験で対象とされていない小児ドライアイ患者においても、本剤の安全性は許容可能と考える。

- 5.R.2 項で説明したとおり、TRPV1 ノックアウトマウスにおいて、生存への影響は認められておらず、全身の組織／器官の発達に対し、明らかな影響を及ぼすとの報告はない。また、ヒトにおいて、TRPV1 を介したシグナルの阻害が、成長や器官の発達に対して影響を及ぼすことを示唆する報告はない。
- 小児を対象とした本剤の薬物動態評価は実施していないが、成人と比較して曝露量が高くなることが想定され、特に低年齢で低体重の小児では、乳幼児突然死症候群のリスク因子とされている体温上昇、熱傷の原因となり得る HPPT の上昇等の温度覚の異常を来す曝露量に至る可能性は否定できないものの、医師による適切な指導と保護者等による適切な管理下であれば対処可能と考える。また、これらの事象以外に、小児における安全性上の重大な懸念はない。

ただし、現時点で小児に対する本剤の使用経験はないため、小児に対しては慎重に投与する必要があると考える。また、医薬品リスク管理計画書における重要な不足情報に「小児に関する安全性情報」を設定し、製造販売後の調査等で使用実態下における安全性等の情報を収集し、小児における本剤の安全性プロファイル等を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

小児ドライアイ患者に対しても本剤の有効性が期待されるとの申請者の説明について一定の理解は可能であり、本剤が治療選択肢の1つとなる小児ドライアイ患者が存在することは否定しないものの、一般に小児は成人と比較して低体重であり、本薬の血漿中濃度が成人と比べて高くなる可能性があると考えられることから、7.R.3.1項で議論した温度覚の異常等のリスクが高まると考えられる。そのため、添付文書では、7.R.3.1項に示す注意喚起に加え、特定の背景を有する患者に関する注意の小児等の項で、保護者等に対し、温度覚の異常に関するリスクを十分に理解させ、患児の体温を慎重に確認するとともに、熱傷を負うおそれのある熱源に誤って近づかないよう対策を講じるよう指導する必要がある旨を注意喚起する必要がある。また、製造販売後の調査等で小児における本剤の安全性プロファイルを検討し、得られた情報について医療現場に適宜提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに7.R.2項及び7.R.3項における検討から、本剤のドライアイに対する有効性及び安全性は確認されており、既承認薬とは異なる作用機序により角膜知覚を正常化し、主にドライアイの自覚症状の改善を期待して投与される薬剤として、本剤をドライアイに対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能であると判断した。また、本剤の効能・効果を、申請のとおり「ドライアイ」と設定することは可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料並びに7.R.2項、7.R.3項及び7.R.4項における検討から、3-02試験で用いられた本薬濃度0.3%の製剤である本剤について、当該試験で設定された用法・用量でドライアイ患者に対する有効性は示されており、安全性は許容可能であることから、本剤の用法・用量を、申請のとおり「通常、1回1滴、1日4回点眼する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

臨床試験で発現した副作用はすべて非重篤であり、本剤の安全性に重大な懸念は認められていない。しかしながら、7.R.3.1項で説明したとおり、温度覚の異常の発現状況を確認すること、及び7.R.4項で説明したとおり、小児患者における安全性プロファイルを確認することは重要であると考えられる。また、現時点で本剤を含めたTRPV1拮抗薬は国内外において承認されておらず、その安全性情報は限られていること、本剤は他のドライアイ治療薬との併用投与時に有害事象のリスクが高くなる可能性があること及びドライアイ治療は1年超の長期にわたる可能性が高いことを踏まえ、製造販売後には、成人及び

小児のドライアイ患者を対象に、観察期間を最長2年間とする使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の長期安全性に関する情報を収集する予定である。

機構は、7.R.3 項及び7.R.4 項における検討のとおり、これまでに得られている情報からは本剤の安全性は許容可能と考えるが、使用実態下における、小児患者に対する本剤長期投与時の安全性等について、製造販売後の調査等において情報収集し、安全性プロファイルを明らかにした上で、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のドライアイに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目はドライアイにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

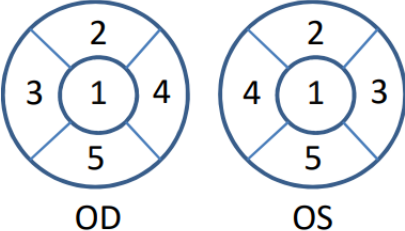
専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

各臨床試験における評価眼の定義は、以下のとおりである。

試験名	定義
2-01	表 29 の主な選択基準 3.b.を満たす眼。両眼とも満たす場合は治療期開始日の角膜全域のフルオレセイン染色スコアが高い眼。当該スコアが両眼で同じ場合は治療期開始日の角膜中央部のフルオレセイン染色スコアが高い眼。当該スコアが両眼で同じ場合は右眼。
3-02 3-01	治療期開始日の角膜全域のフルオレセイン染色スコアが高い眼。当該スコアが両眼で同じ場合は右眼。

臨床試験における評価項目等の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
DEQS 合計スコア	<p>患者が以下に示す【目の症状】6項目、【日常生活への影響】9項目に関する質問票に対して、過去1週間の状況を、0点（なかった）、1点（あまり気にならなかった／あまり困らなかった）、2点（やや気になった／やや困った）、3点（気になった／困った）、4点（非常に気になった／非常に困った）で回答し、得られたスコアを用いて次式により算出したもの（最大100点）。</p> <p>DEQS 合計スコア = (スコアの合計) / 有効回答数 × 25</p> <p>なお、10項目以上有効な回答がある場合に算出する。</p> <p>【目の症状】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 目がゴロゴロする（異物感） 2) 目が乾く 3) 目が痛い 4) 目が疲れる 5) まぶたが重たい 6) 目が赤くなる <p>【日常生活への影響】</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) 目を開けているのがつらい 8) 目を使っていると物がかすんで見える 9) 光をまぶしく感じる 10) 新聞、雑誌、本などを読んでいる時、目の症状が悪くなる 11) テレビを見ている時、パソコン・ケータイを使っている時に目の症状が悪くなる 12) 目の症状のため集中力が低下する 13) 目の症状のため仕事・家事・勉強に差し障りがある 14) 目の症状のため外出を控えがち 15) 目の症状のため気分が晴れない
BUT	<p>生理食塩水を滴下して湿らせたフルオレセイン試験紙を結膜嚢内に接触させ、治験参加者に数回瞬きをするように指示した後、涙液層が破壊されるまでの時間（秒）を測定する。最大値と最小値の差が3秒未満の測定値が3つ得られるまで測定を繰り返し、得られた3つの測定結果の平均値</p>
角膜フルオ レセイン 染色スコア	<p>片目ずつ、角膜の中央部、上部、耳側部、鼻側部及び下部の5領域（下図参照）について、各領域におけるフルオレセインによる染色斑を計数しスコア化し、足し合わせたもの（最大25点）</p> <p><角膜染色斑の数による判定></p> <p>0点（1領域に染色斑を認めない）、1点（1領域に1～5個の染色斑を認める）、2点（1領域に6～15個の染色斑を認める）、3点（1領域に16～30個の染色斑を認める）、4点（1領域に31個以上の染色斑を認める）で評価。</p> <p><集積した角膜染色斑があった場合のスコアの加算></p> <p>+1点（1領域に1つの集積した染色斑がある場合）、+2点（1領域に2つ以上の集積した染色斑がある場合で、<角膜染色斑の数による判定>のスコアが3以下の場合）、+1（1領域に2つ以上の集積した染色斑がある場合で、<角膜染色斑の数による判定>のスコアが4の場合）</p> <div style="text-align: center;">  <p>OD OS</p> <p>OD = Oculus Dexter (右眼)、OS = Oculus Sinister (左眼) 中央部：1、上部：2、耳側部：3、鼻側部：4、下部：5</p> </div>
シルマー 試験 I 法	<p>目盛付きシルマー試験紙を用いて、眼局所麻酔剤を使用せずに自然瞬目下で5分間の涙液分泌量をミリメートル（mm）単位で測定する。</p>
DEQ-5 合計 スコア	<p>患者が各質問（眼の不快感の頻度及び程度、眼の乾燥感の頻度及び程度、眼に過剰に涙が出ているように見えたり感じたりした頻度）について、過去1カ月間の典型的な日の頻度を、0点（全く感じなかった／全くなかった）、1点（まれに感じた／まれにあった）、2点（時々感じた／時々あった）、3点（頻繁に感じた／頻繁にあった）、4点（常に感じた／常にあった）で、1日の終わり（就寝前2時間以内）の程度を0点（感じたことはない）、1点（非常に弱い）～5点（非常に強い）で回答し、算出したスコアを足し合わせたもの（最大22点）</p>

以上

審査報告 (2)

令和7年11月18日

申請品目

[販売名]	アバレプト懸濁性点眼液 0.3%
[一般名]	モツギバトレブ
[申請者]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	令和7年1月17日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、小児に対する投与、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、小児に対する投与、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ドライアイ発症の背景は多様であること、本剤は既承認薬とは異なる作用機序の薬剤であること等を踏まえ、引き続き、長期投与時の有効性、及びドライアイのサブタイプの違いや角膜上皮障害の有無により有効性が異ならないかについて、検討していくことが望まれる。
- 本剤は点眼薬ではあるものの、TRPV1は全身の感覚神経に発現していることから、本剤長期投与により全身性の副作用が問題になることがないか、引き続き注視していく必要がある。
- 本剤による温度覚の異常については、小児に加え、高齢者や認知機能が低下している患者において問題にならないか、引き続き注視していく必要がある。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表42に示す安全性検討事項を設定した上で、表43に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者に対し特定使用成績調査計画の骨子(案)を提示するよう求めた。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・温度覚の異常	・小児に関する安全性情報
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与） ・特定使用成績調査（小児） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 44 及び表 45 のとおり、特定使用成績調査を実施し、使用実態下における、小児患者に対する本剤長期投与時の安全性等について検討する旨を説明した。

表 44 特定使用成績調査（長期投与）計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期投与時の安全性情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	ドライアイ患者（全年齢）
観察期間	2年間
予定症例数	866例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：温度覚の異常 ・患者背景（体重、ドライアイの状態（角膜染色スコア、サブタイプ）、合併症・基礎疾患、既往歴、等） ・本剤の使用状況 ・前治療歴、併用薬、併用療法 ・有害事象 ・ドライアイの臨床症状及び徴候

表 45 特定使用成績調査（小児）計画の骨子（案）

目的	本剤の小児ドライアイ患者に対する安全性情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	15歳未満のドライアイ患者
観察期間	2年間
予定症例数	1,080例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：温度覚の異常、小児に関する安全性情報 ・患者背景（体重、ドライアイの状態（角膜染色スコア、サブタイプ）、合併症・基礎疾患、既往歴等） ・本剤の使用状況 ・前治療歴、併用薬、併用療法 ・有害事象 ・ドライアイの臨床症状及び徴候

機構は、これらの骨子（案）を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年と判断する。

[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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve up to last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUT	Tear break up time	涙液層破壊時間
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
Caco-2 細胞	Human colorectal adenocarcinoma cell	ヒト結腸がん由来細胞株
CCL	CC-chemokine ligand	CC-ケモカインリガンド
CD	Cluster of differentiation	分化抗原
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
COSY	Correlation spectroscopy	相関分光法
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DEQ-5	5-Item dry eye questionnaire	－
DEQS	Dry eye-related quality of life score questionnaire	ドライアイ QOL 質問票
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human <i>ether-a-go-go</i> related gene	－
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation	異核種間遠隔相関分光法
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioactivity detection	高速液体クロマトグラフィー－放射能検出法
HPPT	Heat pain perception threshold	熱痛知覚閾値
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy	異核種間一量子コヒーレンス分光法
5-HT _{2A}	5-Hydroxytryptamine receptor 2A	－
5-HT _{2B}	5-Hydroxytryptamine receptor 2B	－
IC ₅₀	Concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements of pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH M12 ガイドライン	－	「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」(令和6年11月27日付け医薬薬審発 1127 第2号)
ICH Q1E ガイドライン	－	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン	－	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日付け医薬薬審発第 1216001 号)

ICH S11 ガイドライン	—	「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン」について（令和3年3月30日付け薬生薬審発0330第1号）
IFN γ	Interferon gamma	インターフェロンガンマ
IPL	Intense pulsed light	集中制御パルス光療法
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JW	Japanese white	日本白色種
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects models for repeated measures	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia	Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcQ	Corrected QT interval by animal-specific formula	動物種固有の補正式で補正した QT 間隔
ROESY	Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy	—
SD	Sprague-dawley	—
SPK スコア	Superficial punctate keratopathy score	点状表層角膜症スコア
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TCSA	3,3',4',5-Tetrachlorosalicylanilide	—
TRPA1	Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1	—
TRPM8	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8	—
TRPV1	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1	—
TRPV3	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 3	—
TRPV4	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4	—
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _d	Volume of distribution	分布容積
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	—	ドライアイ診療ガイドライン: 日本眼科学会雑誌 2019; 123: 489-592
本剤	—	アバレプト懸濁性点眼液 0.3%
本薬	—	モツギバトレブ

※臨床試験名は、冒頭の「SJP-0132/」を省略して記載した。