アバレプト懸濁性点眼液 0.3%

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

千寿製薬株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 ドライアイの病態 5
2.5.1.3 ドライアイの治療と問題点 5
2.5.1.4 本剤の開発を行った科学的背景 6
2.5.1.5 臨床開発計画及び規制当局からの助言 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 11
2.5.3.2 健康成人における薬物動態 11
2.5.3.3 ドライアイ患者における薬物動態 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 有効性試験の概観 12
2.5.4.2 個々の試験結果の要約 15
2.5.4.3 部分集団の評価 24
2.5.4.4 推奨用法・用量の検討 25
2.5.4.5 有効性の結論 26
2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 安全性の評価方法 27
2.5.5.2 ドライアイ患者に対する安全性評価 28
2.5.5.3 市販後データ 37
2.5.5.4 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現 37
2.5.5.5 安全性の結論 38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.6.1 治療の背景 39
2.5.6.2 ベネフィット 39
2.5.6.3 リスク 41
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 42
2.5.6.5 補遺 42
2.5.7 参考文献 42

2.5 臨床に関する概括評価

本項で使用した略語及び用語を以下に示した。

略語及び用語の定義一覧

略語	略さない語又は定義
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from Time 0 to the Last Time Point with Measurable Concentration（時間 0 から最終測定可能時間までの AUC）
BAK	Benzalkonium Chloride（ベンザルコニウム塩化物）
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein（乳がん耐性タンパク質）
BSEP	Bile Salt Export Pump（胆汁排泄ポンプ）
CFS	Corneal Fluorescein Staining（角膜フルオレセイン染色）
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences（国際医学団体協議会）
C_{max}	Maximum Plasma Concentration（最高血漿中濃度）
C_{trough}	Minimum (Predose) Plasma Concentration During Repeat Dosing［反復投与時の最低（投与前）血漿中濃度］
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DEQ-5	5-Item Dry Eye Questionnaire
DEQS	Dry Eye-Related Quality of Life Score（ドライアイ QOL 質問票）
DEWS	Dry Eye Workshop（世界ドライアイワークショップ）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FDA	Food and Drug Administration（アメリカ食品医薬品局）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
ICH	International Conference on Harmonization（医薬品規制調和国際会議）
LLT	Lowest Level Term（下層語）
LOCF	Last Observation Carried Forward
LWE	Lid-Wiper Epitheliopathy
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）
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9（マトリクスメタロプロテアーゼ-9）
MMRM	Mixed-Effects Models for Repeated Measures
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）
OCT	Organic Cation Transporter（有機カチオントランスポーター）
OSDI©	Ocular Surface Disease Index
P-gp	P-glycoprotein（P–糖蛋白質）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PT	Preferred term（基本語）
QOL	Quality of Life（日常生活の質）
QTc	Corrected QT Interval（補正 QT 間隔）
QTcF	Corrected QT Interval by Fridericia's formula（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）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SPK	Superficial Punctate Keratopathy（点状表層角膜症）
SS	Safety Set（安全性解析対象集団）
TBUT	Tear Film Break Up Time（涙液層破壊時間）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（治療下で発現した有害事象）
TFOD	Tear Film Oriented Diagnosis（眼表面の層別診断）
TFOT	Tear Film Oriented Therapy（眼表面の層別治療）
TRPV1	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1
UGT	Uridine 5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase（ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素）

略語	略さない語又は定義
VAS	Visual Analog Scale
VDT	Visual Display Terminals

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

モツギバトレプは、持田製薬株式会社が創製した低分子化合物であり、カプサイシン、酸、熱等の侵害刺激を受容する Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1[1)2)]（TRPV1）に対する阻害作用を有する。0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液（以下、本剤）は、1 mL 中にモツギバトレプを 3 mg 含有する製剤で、三叉神経節細胞、角膜上皮細胞、及び T 細胞の TRPV1 を阻害することでドライアイに伴う自覚症状及び他覚所見を改善すると考えられる。

2.5.1.2 ドライアイの病態

ドライアイは、1995 年に「涙液（層）の質的または量的な異常により引き起こされた角結膜上皮障害」と世界に先がけて日本で定義され[3)]、2006 年には「眼不快感や視機能異常を伴う」とする自覚症状の概念がその定義に取り入れられた[4)5)]。その後、2016 年に「様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」と改められ[6)7)]、眼不快感・視機能異常などの自覚症状を有し、かつ涙液層破壊時間（TBUT）が 5 秒以下であることがドライアイの診断基準とされた。ドライアイの定義及び診断基準の改訂により、1995 年及び 2006 年の診断基準でドライアイの確定要件とされていた、涙液の量的異常及び角結膜上皮障害の有無が診断基準から除外され、涙液層の安定性低下と自覚症状を呈する疾患として理解されるようになった。また、現在のドライアイの病態生理では、内因性・外因性のリスクファクターにより、開瞼維持時の涙液層の安定性低下と瞬目時の摩擦亢進が生じ、これら 2 つのメカニズムがそれぞれ悪循環することで、ドライアイが引き起こされるという考え方が提唱されている[7)8)]。

一方、世界ドライアイワークショップ（DEWS）II の 2017 年の報告書では、ドライアイを「涙液層の恒常性の破綻によって特徴づけられる、多因子性の眼表面疾患であり、何らかの眼の自覚症状を有しており、涙液層の不安定性や高浸透圧、眼表面の炎症や傷害、神経感覚異常が病因的な役割を担っているもの」と定義している[9)]。DEWS II の定義では、ドライアイは「涙液の恒常性を阻害するもの」と位置づけられていること、及びドライアイに伴う異常の一つに「神経感覚異常」が含まれている[7)9)]。

このように、ドライアイの定義は日本のドライアイ研究会及び DEWS II で異なるものの、いずれも涙液層の安定性低下及び自覚症状を有することが定義に含まれている。

2.5.1.3 ドライアイの治療と問題点

ドライアイに対する日本の現行の治療は、患者の自覚症状と「眼表面の層別診断（TFOD）[7)10)]」に基づき、角膜フルオレセイン染色下で涙液層の破壊パターンを鑑別することにより、眼表面の不足成分を油層、液層、表層上皮に層別した後、「眼表面の層別治療（TFOT）」の概念に沿って、眼表面の不足成分を補うための適切な治療が選択されている[7)8)10)11)12)]。

ドライアイ治療は主に薬物療法が行われており、ドライアイに対する治療薬として、ドライアイ診療ガイドラインでは精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、ジクアホソルナトリウム点眼液、及びレバミピド点眼液が推奨されている[7)]。精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は主に保水性[13)]により涙液の液層に対する治療で、ジクアホソルナトリウム点眼液は水分及びムチン分泌促進作

用[14]により液層と角膜上皮に対する治療で、レバミピド点眼液は主にムチン産生促進[15]により液層と角膜上皮の治療で、それぞれ使用されている。加えて、液層の水分に対しては、従来から使用されていた人工涙液や涙点プラグ挿入による治療が行われ、涙液の油層や眼表面炎症を治療対象とする薬物療法には、ドライアイの病態や症状の程度に応じて、ステロイド点眼剤等が用いられている[7]。一方で、ドライアイに対する既存の治療薬は、従来のドライアイの診断基準であった涙液量低下及び角結膜上皮障害を改善する治療薬であり、現在のドライアイ診断基準の 1 つである自覚症状に対しての改善が主たる効果ではない。

自覚症状が十分に改善しない場合、患者自身の判断で治療・通院を断念する事例も報告されている[16]。また、涙液層が正常化して角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存在し、自覚症状と他覚所見の間にはしばしば乖離を認めることが知られている[7)17)18]。これは角膜知覚の異常と考えられ、角膜知覚の異常がドライアイの病態に及ぼす影響について研究が進められている[7]が、ドライアイの自覚症状発現のメカニズムに直接作用する治療薬は上市されていない。したがって、眼不快感をはじめとするドライアイの自覚症状を改善するため、知覚異常に対する病態解析の進歩と、それをターゲットにした治療薬の開発が期待されている[17]。

2.5.1.4 本剤の開発を行った科学的背景

ドライアイの自覚症状を改善する治療薬の開発を目指し、標的分子として角膜知覚との関連が近年注目されている TRPV1 に着目した。TRPV1 は主に一次知覚神経に発現し、カプサイシン、酸、熱等の侵害刺激を受容するイオンチャネル型受容体であり[1)2)]、「痛み」に関与する代表的なレセプターとして知られている[7]。ドライアイの病態では、涙液浸透圧の上昇や Tumor necrosis factor-α、プロスタグランジン、Nerve growth factor 等の涙液中炎症性物質の増加が認められ[9)19)20)21)]、それらは TRPV1 を活性化又は感作させ、知覚神経の閾値低下や炎症性物質の産生を誘導すると考えられている[22)23)24)25)26)27)]。これまで TRPV1 拮抗薬は、さまざまな疼痛モデルで効果が認められたことから鎮痛剤として開発が進められてきたが、主な副作用として体温上昇が認められ、その多くは開発が中止されてきた[28)29)]。しかしながら、TRPV1 拮抗薬による体温上昇が薬物曝露量に依存すること[30)]や内臓の TRPV1 が体温上昇のターゲットになっているという報告[28)]から、眼局所に限定した投与により TRPV1 拮抗薬の全身曝露量を抑えることで、体温上昇の問題を回避できると考えた。

モツギバトレプは強力かつ選択的な TRPV1 拮抗薬として、持田製薬株式会社により創製された低分子化合物である。モツギバトレプを用いた非臨床試験では、ラットのドライアイモデルによる薬効薬理試験で、0.3%及び 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（検討用製剤）は乾燥刺激による瞬目回数の増加（自覚症状の指標）を有意に抑制した。また、0.3%モツギバトレプ懸濁液は、点状表層角膜症（SPK）スコア（他覚所見の指標）をムコスタ®点眼液 UD 2%と比較して早期から改善することが示された。毒性試験では、モツギバトレプの投与による毒性変化は認められず、臨床試験を開始するにあたっての安全性上の懸念は認められなかった。

これらの非臨床試験成績に基づき、モツギバトレプ懸濁性点眼液は既存の治療薬とは異なる作用機序で、ドライアイの自覚症状及び他覚所見を改善し、ドライアイ治療の新たな選択肢になり得ると期待して、ドライアイ患者を対象とした臨床試験の実施に至った。

2.5.1.5 臨床開発計画及び規制当局からの助言

2.5.1.5.1 臨床開発計画の概要

本剤の臨床データパッケージ（評価資料）は、ドライアイ患者を対象とした 4 試験（1-01 試験、2-01 試験、3-02 試験、3-01 試験）で構成した（表 2.5.1-1）。

米国で実施した第 I／II 相試験（1-01 試験）では、ドライアイ患者を対象として、Part A では 0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を単回投与、Part B では 0.3%又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を 1 日 4 回、4 週間反復投与し、モツギバトレプ懸濁性点眼液の安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性を、プラセボを対照に比較検討した。Part A（単回投与）では非日本人、Part B（反復投与）では日本人及び非日本人を対象とした。

第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）は日本で実施した。第 II 相試験（2-01 試験）では、ドライアイ患者を対象として、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、4 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照に比較検討した。第 III 相比較試験（3-02 試験）では、ドライアイ患者を対象として、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照に比較検討した。第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、ドライアイ患者を対象として、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

また、参考資料として、健康成人を対象にモツギバトレプを単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学プロファイルを検討した第 I 相試験を採択した（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧（評価資料）

試験区分 （試験番号） 資料番号	実施国	試験の種類	対象	被験者数 *1	投与群	用法	投与期間
第 I／II 相試験 （1-01 試験） 5.3.3.2-1	米国	単施設 ランダム化 プラセボ対照 用量漸増 二重遮蔽 並行群間比較	ドライアイ患者	89 名	[Part A]（単回投与）：29 名 • 0.03%モツギバトレプ群 6 名 • 0.1%モツギバトレプ群 6 名 • 0.3%モツギバトレプ群 5 名 • 1%モツギバトレプ群 4 名 • プラセボ群 8 名 [Part B]（反復投与）：60 名 • 0.3%モツギバトレプ群 20 名 • 1%モツギバトレプ群 20 名 • プラセボ群 20 名	[Part A] 両眼に 1 回 1 滴 単回投与 [Part B] 両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	[Part A] 観察期： 2 週間 治療期： 単回投与 [Part B] 観察期： 2 週間 治療期： 4 週間
第 II 相試験 （2-01 試験） 5.3.5.1-1	日本	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	ドライアイ患者	344 名	• 0.1%モツギバトレプ群 87 名 • 0.3%モツギバトレプ群 87 名 • 1%モツギバトレプ群 85 名 • プラセボ群 85 名	両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	観察期： 2 週間 治療期： 4 週間
第 III 相比較試験 （3-02 試験） 5.3.5.1-2	日本	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	ドライアイ患者	536 名	• 0.3%モツギバトレプ群 269 名 • プラセボ群 267 名	両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	観察期： 2 週間 治療期： 8 週間
第 III 相長期投与試験 （3-01 試験） 5.3.5.2-1	日本	多施設共同 非対照 非遮蔽 長期投与	ドライアイ患者	162 名	• 単剤投与：105 名 • ドライアイ治療剤又は角結膜上皮障害治療剤の併用投与：57 名	両眼に 1 回 1 滴 1 日 4 回	52 週間

*1　安全性解析対象集団（SS）の被験者数を記載した。

表 2.5.1-2　臨床試験一覧（参考資料）

試験区分 （試験番号） 資料番号	実施国	試験の種類	対象	被験者数*2	投与群	用法	投与期間
第 I 相経口投与試験 （3260A1-1000-EU） 5.3.3.1-1	英国	[Part A] 単施設 ランダム化 二重遮蔽 治験依頼者非遮蔽 プラセボ対照 用量漸増 群逐次デザイン [Part B] 単施設 非ランダム化 クロスオーバー	健康成人	[Part A] 40 名 [Part B] 8 名	[Part A] • 2.5 mg、7.5 mg、15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群各 6 名 • プラセボ群 10 名 [Part B] • 7.5 mg モツギバトレプ群 8 名	[Part A] プラセボ又はモツギバトレプを 1 回 2.5 mg、7.5 mg、15 mg、30 mg、又は 60 mg の用量で単回経口投与 [Part B] 空腹時及び高脂肪食摂取後 5 分以内にモツギバトレプを 1 回 7.5 mg の用量で単回経口投与	[Part A] 単回投与 [Part B] 空腹時及び食後にそれぞれ単回投与

*2　安全性解析対象集団（SS）の被験者数を記載した。

2.5.1.5.2 規制当局からの助言

本剤の臨床開発について受けた規制当局からの助言を示す。米国で[redacted]にあたり FDA との [redacted]Meeting を実施し、FDA から助言を得て、臨床開発計画の立案の参考とした。以降の臨床開発に関して[redacted]回の治験相談で PMDA から助言を得て、臨床開発計画の立案の参考とした。

1) [redacted] meeting（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]試験を[redacted]するにあたり、FDA との [redacted] Meeting を実施した[31]。[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]）、[redacted]、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]）について相談し、FDA の助言を得た。

2) [redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

[redacted]試験を[redacted]するにあたり、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と治験相談［区分：[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号#[redacted]］を行った。[redacted]試験デザイン（[redacted]）及び[redacted]試験［[redacted]（[redacted]）］について相談し、PMDA の助言を得た。

3) [redacted] [redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

[redacted]試験及び[redacted]試験を[redacted]するにあたり、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と治験相談［区分：[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号#[redacted]］を行った。[redacted]試験デザイン（[redacted]）、[redacted]試験デザイン（[redacted]）、及び[redacted]及び[redacted]について相談し、PMDA の助言を得た。

4) [redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と治験相談［区分：[redacted]相談（受付番号#[redacted]）］を行った。[redacted]について相談し、PMDA の助言を得た。

5) [redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに PMDA と治験相談［区分：[redacted]相談（受付番号#[redacted]）］を行った。[redacted]について相談し、PMDA の意見を得た。

2.5.1.5.3 関連するガイダンス

米国で行われた第 I／II 相試験（1-01 試験）では、治験実施計画書に従い、ヘルシンキ宣言及び国際医学団体協議会（CIOMS）を含む国際的なガイドラインに基づく倫理原則、ICH GCP ガイドライン、適用される法律及び規制を遵守して実施した。

日本で行われた第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、治験実施計画書、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 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」等の関連規制法規を遵守して実施した。

また、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付、薬審第 592 号）に従い、投与期間を設定した。

各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」（平成 10 年 11 月 30 日付）のガイドラインを考慮して解析を実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の開発にあたり、生物薬剤学的な試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

モツギバトレプのヒト血漿でのタンパク結合率は 99.33%と高く、モツギバトレプ濃度が 1～100 μmol/L の範囲で、濃度に関わらずほぼ同程度であった。血球への移行性は低く、モツギバトレプ濃度が 1～100 μmol/L の範囲で、濃度に依存した変動もみられなかった。ヒトの新鮮肝細胞とともにモツギバトレプをインキュベートした後に代謝物を分析した結果、主な成分は未変化体であり、代謝物として 7 種類の一水酸化体、一水酸化ケトン体、ケトン体、グルクロン酸抱合体、及び硫酸抱合体が推定された。モツギバトレプが CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4）、UGT（UGT1A1 及び UGT2B7）、及びトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び BSEP）に与える影響は低く、P-gp 及び BCRP に対する阻害はあるものの、本剤が薬物動態学的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えた。

2.5.3.2 健康成人における薬物動態

本剤の開発にあたり、健康成人を対象とした薬物動態を評価する試験は実施していない。

2.5.3.3 ドライアイ患者における薬物動態

2.5.3.3.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）

0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を非日本人の両眼に単回投与したとき、いずれの群でも、血漿中モツギバトレプ濃度は投与後 3～12 時間で最高濃度に達した後、緩やかに低下又は同程度の濃度で推移した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は概ね用量依存的に増加し、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はそれぞれ 0.102 ng/mL 及び 0.854 ng·h/mL であった。

0.3%又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を日本人及び非日本人の両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間反復投与したとき、Day 1 では単回投与と同様に、いずれの群でも血漿中モツギバトレプ濃度は投与後約 2 時間にかけて上昇し、投与後 4 時間まで同程度の濃度で推移した。また、Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は、用量依存的に増加した。C_{trough} の平均値は 0.3%及び 1%モツギバトレプ群ともに投与 24 時間後から Day 8 にかけて徐々に上昇した。日本人（6 名）と非日本人（6 名）で血漿中薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

2.5.3.3.2 代謝物探索（第 II 相試験：2-01 試験）

1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を投与した被験者の血漿を用いてモツギバトレプの代謝物を探索した結果、血漿中にモツギバトレプの代謝物は存在しないか、存在してもごく少量であることが示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性試験の概観

本剤を製造販売承認申請する裏付けとして、ドライアイ患者を対象とした第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の計 4 試験の結果に基づいて有効性を評価した（表 2.5.4-1）。第 I／II 相試験（1-01 試験）は米国で実施し、Part A（単回投与）では非日本人、Part B（反復投与）では日本人及び非日本人を対象とした。第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）は国内で実施した。

なお、第 I／II 相試験（1-01 試験）では初期製剤を、第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では最終製剤を用いた。

表 2.5.4-1　有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験の概略

試験区分	第 I／II 相試験（1-01 試験）		第 II 相試験	第 III 相比較試験	第 III 相長期投与試験
	Part A	Part B	（2-01 試験）	（3-02 試験）	（3-01 試験）
試験デザイン	単施設、プラセボ対照、二重遮蔽、ランダム化、用量漸増		多施設共同、プラセボ対照、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較		多施設共同、非対照、非遮蔽、長期投与
治験薬					
観察期用	プラセボ（モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤[*1]）		プラセボ（モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤）		–
治療期用（被験薬）	0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液[*1]	0.3%又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液[*1]	0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液	0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液	0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液
治療期用（対照薬）	プラセボ（モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤[*1]）		プラセボ（モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤）		–
被験者数	ランダム化被験者数： • プラセボ群：各コホート 2 名の計 8 名 • 0.03%群：6 名 • 0.1%群：6 名 • 0.3%群：5 名 • 1%群：4 名	ランダム化被験者数 • プラセボ群：各コホート 10 名の計 20 名 • 0.3%群：20 名 • 1%群：20 名	ランダム化被験者数： • プラセボ群：85 名 • 0.1%群：87 名 • 0.3%群：87 名 • 1%群：85 名	ランダム化被験者数： • プラセボ群：267 名 • 0.3%群：268 名	登録被験者数：162 名 • 単剤投与：105 名 • 併用投与：57 名
投与期間、用法・用量					
観察期	2 週間、観察期用治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回投与				–
治療期	1 日	4 週間	4 週間	8 週間	52 週間
	治療期用治験薬を両眼に 1 回 1 滴、単回投与	治療期用治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回投与			

–：該当なし
*1　初期製剤

2.5.4.1.1 対象集団

対象患者の概略（主な選択基準）を表 2.5.4-2 に示した。

日本のドライアイの診断基準 [7]に従って、いずれの試験でもドライアイの自覚症状を有する患者を対象とした。自覚症状の選択基準として、いずれの試験でも眼乾燥感の Visual Analog Scale（VAS）が 40 以上で、5-Item Dry Eye Questionnaire（DEQ-5）合計スコアが 6 以上であり、6 ヵ月以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を有する患者を組み入れた。第 III 相試験では、主要評価項目の変更に伴い、ドライアイ QOL 質問票（DEQS）の 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上であることも選択基準に追加した。

他覚所見について、日本で実施した第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、日本のドライアイの診断基準 [7]に従って、涙液層破壊時間が 5 秒以下であることを選択基準に設定した。なお、第 I／II 相試験（1-01 試験）及び第 II 相試験（2-01 試験）では、角膜フルオレセイン染色（CFS）スコアの基準を選択基準に設定したが、第 III 相比較試験（3-02 試験）及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、主要評価項目の変更に伴い、角膜フルオレセイン染色スコアを選択基準に設定しなかった。

なお、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、ドライアイ治療剤（ジクアホソルナトリウム点眼液、レバミピド点眼液）又は角結膜上皮障害治療剤（精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液）のいずれか 1 剤を継続使用し、かつ適格基準を満たしている患者も対象とした。

表 2.5.4-2　対象患者の概略（主な選択基準）

	第 I／II 相試験 （1-01 試験）	第 II 相試験 （2-01 試験）	第 III 相比較試験 （3-02 試験）	第 III 相長期投与試験 （3-01 試験）
対象疾患	ドライアイ			
年齢	満 18 歳以上	満 20 歳以上	満 18 歳以上	
自覚症状	• 眼乾燥感の VAS が 40 以上 • DEQ-5 合計スコアが 6 以上 • 6 ヵ月以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を有する			
	–		DEQS の 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上	
他覚所見	–	両眼とも TBUT の平均値が 5 秒以下		
	少なくとも片眼で、角膜中央部の CFS スコアが 2～4	少なくとも片眼で、CFS スコアが以下の条件を満たす −角膜中央部のスコアが 2～4 −角膜全域の合計スコアが 4～20 −角膜周辺部 4 領域のうち少なくとも 1 領域のスコアが 1 以上	–	–

2.5.4.1.2 対照薬の選択

既承認薬の治験が実施された時期からドライアイの定義及び診断基準が改訂されているため、既承認薬で実施済の臨床試験と、本剤の臨床試験では対象患者の背景が異なる。そのため、本剤の臨床試験で対象となる集団での既承認薬の効果の予測は困難である。また、本剤の有効性を評価する上で、既承認薬では検証されていない評価項目や評価時期を設定したため、既承認薬との実薬対照とした場合、比較の公平性を保てないと判断した。そのため、プラセボを対照薬とした

有効性評価が妥当であると考え、第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、及び第 III 相比較試験（3-02 試験）ではプラセボ対照にて実施した。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

各試験の有効性評価項目及び統計手法の概略を表 2.5.4-3 に示した。

第 I／II 相試験（1-01 試験）では、投与 4 週後の眼乾燥感の VAS（4 時間値）及び角膜中央部のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量の 2 項目を主要評価項目として設定した。

第 II 相試験（2-01 試験）では、前相の試験結果を踏まえ、投与 4 週後の角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。

第 III 相比較試験（3-02 試験）では、2.5.1.5.2 3)での相談結果を踏まえ、自覚症状を主要評価項目とすることとし、投与 4 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目に設定した。

表 2.5.4-3　各試験の有効性評価項目及び統計手法の概略

<table>
<tr><th></th><th>第 I／II 相試験
（1-01 試験）</th><th>第 II 相試験
（2-01 試験）</th><th>第 III 相比較試験
（3-02 試験）</th><th>第 III 相長期投与試験
（3-01 試験）</th></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>• 投与 4 週後（4 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量
• 投与 4 週後の角膜中央部の CFS スコアのベースラインからの変化量</td><td>• 投与 4 週後の角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量</td><td>• 投与 4 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量</td><td>–（安全性評価項目）</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>• Shapiro-Wilk 検定で
−p < 0.05 の場合：Wilcoxon の順位和検定
−p ≥ 0.05 の場合：t 検定
• RRM ANCOVA</td><td>t 検定［欠測値に対して LOCF を用いて補完］</td><td>MMRM</td><td>–</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td colspan="4">以下の自覚症状及び他覚所見の各評価時点の値及びベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>自覚症状</td><td>–</td><td colspan="3">• DEQS
• ドライアイ症状の日々の自己評価スコア</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">• ドライアイに関連する自覚症状の VAS
• DEQ-5 スコア</td></tr>
<tr><td></td><td>• OSDI©スコア</td><td colspan="3">–</td></tr>
<tr><td>他覚所見</td><td colspan="4">• CFS スコア
• TBUT</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">• 結膜リサミングリーン染色スコア</td><td colspan="2">• 結膜フルオレセイン染色スコア</td></tr>
<tr><td></td><td>–</td><td colspan="3">• 涙液分泌量</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">• LWE スコア
• MMP-9</td><td colspan="2">–</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>–（Part A の眼乾燥感の VAS の 4 時間値のみ、主要評価項目と同様の解析を実施）</td><td>t 検定</td><td>t 検定（DEQS とドライアイ症状の日々の自己評価スコアでは MMRM も実施）</td><td>Paired-t 検定</td></tr>
</table>

VAS = Visual Analog Scale、CFS = 角膜フルオレセイン染色、DEQS = ドライアイ QOL 質問票、RRM ANCOVA = Rank Repeated Measures Analysis of Covariance、LOCF = Last Observation Carried Forward、MMRM = Mixed-Effects Models for Repeated Measures、DEQ-5 = 5-Item Dry Eye Questionnaire、OSDI = Ocular Surface Disease Index、TBUT = 涙液層破壊時間、LWE = Lid-Wiper Epitheliopathy、MMP-9 = マトリクスメタロプロテアーゼ–9

2.5.4.2 個々の試験結果の要約

2.5 項では、最大の解析対象集団（FAS）を対象とし、主な有効性評価項目での解析結果を示した。他覚所見は有効性評価対象眼での結果を記した。

試験対象集団の被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン値の特性、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異は、CTD 2.7.3.3.1 項に記した。

2.5.4.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）

第 I／II 相試験（1-01 試験）では、ドライアイ患者を対象に、モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）の安全性、忍容性、薬物動態プロファイル、及び有効性を検討した。

Part A では、ドライアイを有する非日本人被験者を対象とし、観察期にモツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤の基剤（以下、プラセボ）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した。観察期終了後、適格性が確認された被験者をプラセボ群、0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群にランダムに割り付けし、それぞれの治験薬を両眼に単回投与した（治療期）。

Part B では、ドライアイを有する日本人及び非日本人被験者を対象とし、観察期にプラセボを両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した。観察期終了後、適格性が確認された被験者をプラセボ群、0.3%又は 1%モツギバトレプ群にランダムに割り付けし、それぞれの治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間投与した（治療期）。

Part A では、ランダム化され、治療期用治験薬が投与された 29 名（プラセボ群 8 名、0.03%モツギバトレプ群 6 名、0.1%モツギバトレプ群 6 名、0.3%モツギバトレプ群 5 名、1%モツギバトレプ群 4 名）を FAS に採用した。

Part B では、ランダム化され、治療期用治験薬が投与された 60 名（プラセボ群、0.3%及び 1%モツギバトレプ群が各 20 名、うち日本人は各投与群 6 名）を FAS に採用した。

1) 自覚症状

(1) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

主要評価項目である投与 4 週後（4 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で−29.8±30.13、0.3%モツギバトレプ群で−34.2±21.97、1%モツギバトレプ群で−26.3±22.00 であった（表 2.7.6.1-9）。Wilcoxon 順位和検定の結果、0.3%及び 1.0%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.3350$ 及び $p = 0.9888$）。

Part A での投与 4 時間後の眼乾燥感の VAS は、0.03%～0.3%の濃度で用量依存的な改善傾向がみられたが、0.03%、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（t 検定、表 2.7.6.1-11）。眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、0.1%及び 0.3%モツギバトレプ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.03%及び 1%モツギバトレプ群でも、ほとんどの評価時点でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた（表 2.7.6.1-12）眼乾燥感以外の各自覚症状の VAS のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果、霧視、疼痛、羞明、不快感の VAS では、0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群のいずれかの群が、プラセボ群よりベースラインからわずかに改善した。熱感、異物感、そう痒感、粘つき感では、プラセボ群を含む投与群間で特筆すべき差はなかった。

Part B での眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、0.3%モツギバトレプ群ではすべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（表 2.7.6.1-13）。眼乾燥感以外の各自覚

症状の VAS のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果、不快感、そう痒感、及び羞明の VAS では、投与初期から 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示したが、経時的にその差は小さくなった。概して 0.3%モツギバトレプ群の VAS のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び 1%モツギバトレプ群を上回る減少傾向を示した。霧視、熱感、異物感、及び疼痛の VAS のベースラインからの変化量は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群で概ね同様であった。

(2) DEQ-5 スコア

Part B の DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、0.3%モツギバトレプ群では、プラセボ群をやや上回る減少（改善）を示した。

2) 他覚所見

(1) 角膜フルオレセイン染色スコア

主要評価項目である投与 4 週後の角膜中央部のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で−1.2 ± 1.36、0.3%モツギバトレプ群で−1.1 ± 1.19、1%モツギバトレプ群で−1.3 ± 1.08 であり、投与群間で特筆すべき差はなかった（表 2.7.6.1-10）。Wilcoxon 順位和検定で解析した結果、0.3%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群の間で、統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.9647$ 及び $p = 0.6146$）。

Part A の角膜のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、いずれの領域でも用量依存的な変化はみられなかった。

Part B での角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点（0 時間値）の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、1%モツギバトレプ群はプラセボ群と同様であった（表 2.7.6.1-14）。各領域のスコアでも概ね同様の傾向であった。

(2) 涙液層破壊時間

Part A の涙液層破壊時間に用量依存的な変化は認められなかった。Part B での 0.3%モツギバトレプ群の涙液層破壊時間は、ほとんどの評価時点で 1%モツギバトレプ群及びプラセボ群よりわずかに増加した。

2.5.4.2.2 第 II 相試験（2-01 試験）

第 II 相試験（2-01 試験）は、ドライアイ患者を対象として、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、4 週間投与したときの、有効性及び安全性並びに臨床至適用量を検討した。

組み入れられた被験者は、観察期用治験薬［モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤（以下、プラセボ）］を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した（観察期）後、プラセボ群、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群に、1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けられ、それぞれの治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間投与した（治療期）。

ランダム化され、治療期用治験薬が投与された 344 名（プラセボ群、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群がそれぞれ 85 名、87 名、87 名、及び 85 名）を FAS に採用した。

1) 自覚症状

(1) DEQS スコア

DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量は、0.1%及び 0.3%モツギバトレプ群ではすべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.3%モツギバトレプ群では投与 1 週後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.2-7）。

DEQS の各質問分類［目の症状（質問項目 No.1～6）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15）］のスコアのベースラインからの変化量は、ほとんどの評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示し、このうち日常生活への影響スコアの変化量は、投与 1 週後、2 週後、4 週後に、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた。

(2) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.3%モツギバトレプ群では投与 1 週後の 0 時間値及び 2 時間値、1%モツギバトレプ群では投与 1 週後の 0 時間値で、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。0.1%モツギバトレプ群では、投与 2 週後の 2 時間値を除いたすべての評価時点で、プラセボ群を上回る減少を示したが、いずれの評価時点でもプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.2-8）。そう痒感に対する VAS のベースラインからの変化量は、すべての評価時点の 0.1%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示し、投与 4 週後で投与群間に統計学的な有意差が認められた。その他のドライアイに関連する各自覚症状の VAS では、投与群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群でプラセボ群よりも概ね改善する傾向がみられた。

(3) DEQ-5 スコア

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、すべての投与群が同程度の減少（改善）傾向を示したため、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群のいずれも、プラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2-9）。DEQ-5 の各質問に対するスコアのベースラインからの変化量も、合計スコアと同様すべての投与群で同程度減少し、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

(4) ドライアイ症状の日々の自己評価スコア

ドライアイ症状の日々の自己評価スコア（評価時点の前日から過去 7 日間のスコアの平均値）は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示したが、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2-10）。

2) 他覚所見

(1) 角膜フルオレセイン染色スコア

有効性の主要評価項目である投与 4 週後の角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で−3.2±3.28、0.1%モツギバトレプ群で−3.9±3.96、0.3%モツギバトレプ群で−4.0±2.98、1%モツギバトレプ群で−3.3±3.99 であった（表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6）。主要評価項目に対する主要解析として、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で比較した結果、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群との平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.8（−1.7～0.2）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p＝0.1181）。主要評価項目に対する副次解析として、0.1%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群の間で比較し

た結果、プラセボ群との平均値の群間差（95%信頼区間）は 0.1%モツギバトレプ群で−0.7（−1.8〜0.4）、1%モツギバトレプ群で−0.1（−1.3〜1.0）であり、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、投与 2 週後以降の評価時点でいずれのモツギバトレプ群もプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.3%モツギバトレプ群が最もベースラインから改善した（表 2.7.6.2-11）。しかし、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。各領域のスコアのベースラインからの変化量は角膜全域のスコアと同様に、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

(2) 涙液層破壊時間

涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る延長（改善）を示し、投与 4 週後では、プラセボ群と 1%モツギバトレプ群の間で統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.03310$）（表 2.7.6.2-12）。

2.5.4.2.3 第 III 相比較試験（3-02 試験）

第 III 相比較試験（3-02 試験）は、ドライアイ患者を対象として、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、8 週間投与したときの有効性及び安全性を検証した。

組み入れられた被験者は、観察期用治験薬［モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤（以下、プラセボ）］を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した（観察期）後、プラセボ群又は 0.3%モツギバトレプ群に 1:1 の割合でランダムに割り付けられ、治療期用治験薬をそれぞれ両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、8 週間投与した（治療期）。

ランダム化され、治療期用治験薬が投与された 535 名（プラセボ群 267 名、0.3%モツギバトレプ群 268 名）を FAS に採用した。

1) 自覚症状

(1) DEQS スコア

主要評価項目である投与 4 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群で−14.36±0.838、0.3%モツギバトレプ群で−16.76±0.836 であり、0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（表 2.5.4-4）。Mixed-Effects Models for Repeated Measures（MMRM）を用いた分析の結果、投与群間差の最小二乗平均値（両側 95%信頼区間）は−2.40（−4.72〜−0.07）であり、統計学的な有意差が認められた（$p = 0.0433$）。

各評価時点の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（図 2.5.4-1、表 2.5.4-5）。MMRM を用いた分析の結果、投与 1 週後、投与 2 週後、及び投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

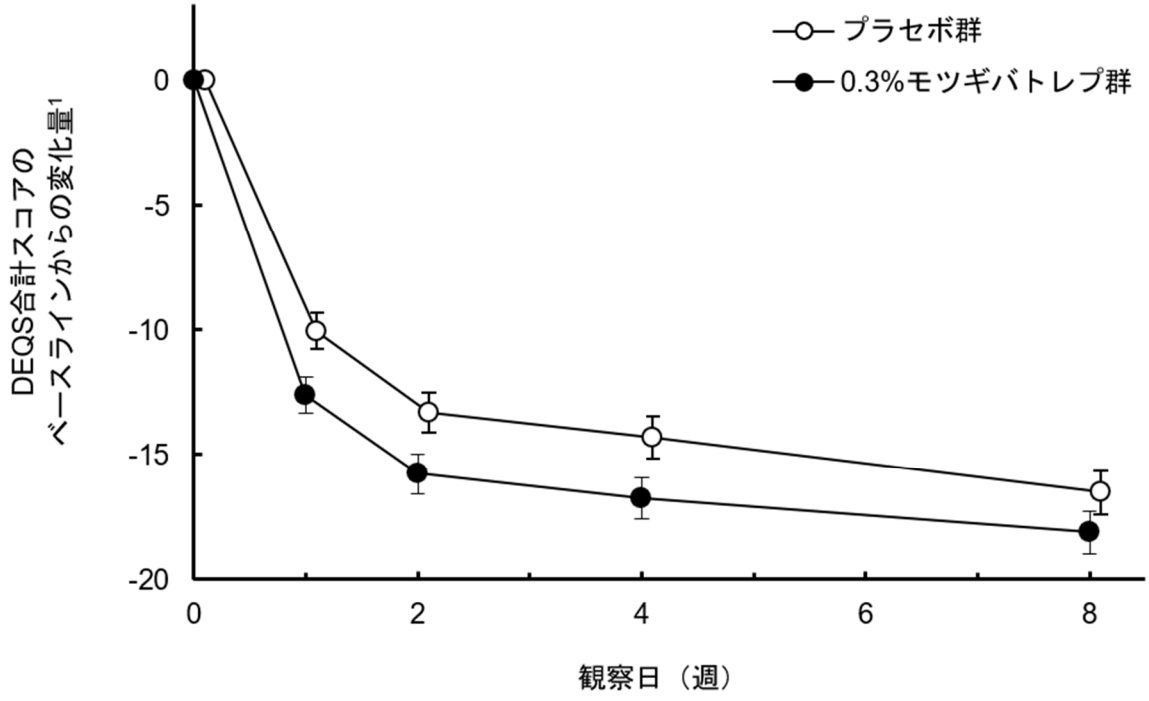
質問分類［目の症状（質問項目 No.1〜6）、日常生活への影響（質問項目 No.7〜15）］に基づくスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した。MMRM を用いた分析の結果、目の症状の合計スコアで投与 1 週後及び投与 2 週後、日常生活への影響の合計スコアで投与 1 週後及び投与 4 週後に、投与群間で統計学的な有意差が認められた。

表 2.5.4-4　投与 4 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量
（第 III 相比較試験：MMRM 解析、FAS）

	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
n	258	259
Mean (SD)	-14.53 (15.362)	-16.60 (15.762)
Min, Max	-73.3, 40.0	-81.7, 30.0
Least square mean (SE)	-14.36 (0.838)	-16.76 (0.836)
95% Confidence interval	-16.01, -12.72	-18.40, -15.12
Difference to Placebo		
Least square mean (SE)		-2.40 (1.183)
95% Confidence interval		-4.72, -0.07
P-value[1]		0.0433

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: t-test for the amount of change in least square mean difference by MMRM.
The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), and Day 29 (Visit 6).
Source Data: CTD 2.7.6 表 2.7.6.3-5

図 2.5.4-1　DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（第 III 相比較試験：MMRM 解析、FAS）



LS Mean ± Standard Error.
1: The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), Day 29 (Visit 6), and Day 57 (Visit 7).
Source Data: CTD 2.7.6 図 2.7.6.3-2

表 2.5.4-5　各評価時点の DEQS 合計スコアの測定値及びベースラインからの変化量
（第 III 相比較試験、FAS）

	Placebo (N=267)		0.3% (N=268)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline				
n	267		268	
Mean	38.85		37.74	
SD	20.203		20.766	
Min, Max	3.3, 100.0		1.7, 96.7	
Day 8 (Visit 4)				
n	263	263	267	267
Mean	28.57	-10.27	25.36	-12.48
SD	19.420	12.461	18.638	13.242
Min, Max	0.0, 85.0	-73.3, 28.3	0.0, 91.7	-78.3, 18.3
P-value[1]				0.0487
MMRM model 1				
Least square mean (SE)		-10.07 (0.717)		-12.61 (0.713)
95% Confidence interval		-11.48, -8.66		-14.02, -11.21
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-2.55 (1.011)
95% Confidence interval				-4.53, -0.56
P-value[2]				0.0121
MMRM model 2				
Least square mean (SE)		-10.04 (0.718)		-12.60 (0.714)
95% Confidence interval		-11.45, -8.62		-14.00, -11.20
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-2.56 (1.013)
95% Confidence interval				-4.55, -0.57
P-value[2]				0.0117
Day 15 (Visit 5)				
n	262	262	259	259
Mean	25.45	-13.52	21.90	-15.59
SD	19.541	14.269	18.464	15.285
Min, Max	0.0, 90.0	-73.3, 36.7	0.0, 86.7	-83.3, 16.7
P-value[1]				0.1108
MMRM model 1				
Least square mean (SE)		-13.33 (0.811)		-15.78 (0.810)
95% Confidence interval		-14.92, -11.73		-17.37, -14.19
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-2.45 (1.147)
95% Confidence interval				-4.71, -0.20
P-value[2]				0.0328
MMRM model 2				
Least square mean (SE)		-13.29 (0.809)		-15.77 (0.809)
95% Confidence interval		-14.88, -11.70		-17.36, -14.18
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-2.48 (1.144)
95% Confidence interval				-4.73, -0.23
P-value[2]				0.0307

Visit	Placebo (N=267) Actual Value	Placebo (N=267) Change from Baseline	0.3% (N=268) Actual Value	0.3% (N=268) Change from Baseline
Day 29 (Visit 6)				
n	258	258	259	259
Mean	24.52	-14.53	21.36	-16.60
SD	19.191	15.362	18.105	15.762
Min, Max	0.0, 96.7	-73.3, 40.0	0.0, 86.7	-81.7, 30.0
P-value[1]				0.1327
MMRM model 1				
Least square mean (SE)		-14.36 (0.838)		-16.76 (0.836)
95% Confidence interval		-16.01, -12.72		-18.40, -15.12
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-2.40 (1.183)
95% Confidence interval				-4.72, -0.07
P-value[2]				0.0433
MMRM model 2				
Least square mean (SE)		-14.30 (0.836)		-16.77 (0.834)
95% Confidence interval		-15.95, -12.66		-18.40, -15.13
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-2.46 (1.181)
95% Confidence interval				-4.78, -0.14
P-value[2]				0.0375
Day 57 (Visit 7)				
n	255	255	252	252
Mean	21.63	-16.88	19.47	-18.02
SD	17.772	16.150	17.368	15.872
Min, Max	0.0, 78.3	-86.7, 26.7	0.0, 80.0	-81.7, 26.7
P-value[1]				0.4223
MMRM model 2				
Least square mean (SE)		-16.53 (0.851)		-18.12 (0.852)
95% Confidence interval		-18.20, -14.85		-19.80, -16.45
Difference to Placebo				
Least square mean (SE)				-1.59 (1.204)
95% Confidence interval				-3.96, 0.77
P-value[2]				0.1861

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群

1: t-test for the amount of change.

2: t-test for the amount of change in least square mean difference by MMRM.

MMRM model 1: The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), and Day 29 (Visit 6).

MMRM model 2: The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), Day 29 (Visit 6), and Day 57 (Visit 7).

Source Data: CTD 2.7.6 表 2.7.6.3-6

(2) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

ドライアイに関連する自覚症状のうち、眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、投与 1 週後及び投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.3-7）。

他の自覚症状の VAS のベースラインからの変化量のうち、不快感、熱感、粘つき感、及び霧視ではすべての評価時点、異物感及び疼痛では投与 8 週後を除くすべての評価時点、そう痒感では投与 2 週後及び投与 4 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、不快感で投与 1 週後及び投与 4 週後、粘つき感及び霧視で投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた。羞明の VAS のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示さなかった。

(3) DEQ-5 スコア

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点（投与 4 週後及び投与 8 週後）の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

DEQ-5 の各質問項目のスコアのベースラインからの変化量のうち、眼の乾燥感の頻度・程度スコア及び涙目の頻度スコアではすべての評価時点、眼の不快感の頻度・程度スコアでは投与 4 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、眼の乾燥感の頻度スコアで投与 4 週後及び投与 8 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

(4) ドライアイ症状の日々の自己評価スコア

ドライアイ症状の日々の自己評価スコアの投与 1 週後（Day 8）までの 1 日ごとのスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、Day 3 を除くすべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した。MMRM を用いた分析の結果、Day 2、Day 5、及び Day 6 に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

投与 8 週後までの 1 週ごとのスコア（前日から過去 7 日間の平均スコア）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、投与 1 週後、投与 2 週後、及び投与 8 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示した。MMRM を用いた分析の結果、投与 1 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

2) 他覚所見

(1) 角膜フルオレセイン染色スコア

角膜全域及び各領域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、投与 4 週後及び投与 8 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群をやや上回る減少（改善）を示したが、投与群間で特筆すべき差はなかった（表 2.7.6.3-8）。

角膜中央部及び角膜全域のフルオレセイン染色スコアが 0 となった被験者の割合は、いずれの評価時点でも投与群間で特筆すべき差はなかった。

(2) 涙液層破壊時間

涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、投与 1 週後、投与 4 週後、及び投与 8 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る延長（改善）を示したが、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.3-9）。

2.5.4.2.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液（単剤、又はドライアイ治療剤若しくは角結膜上皮障害治療剤との併用）を 1 日 4 回、52 週間投与したときの安全性及び有効性を評価した。

治験薬が投与された 162 名（単剤投与 105 名、併用投与 57 名）を FAS に採用した。以下、FAS を対象とした主な有効性評価項目の解析結果を示した。なお、単剤投与／併用投与別でも、FAS と同様の結果が得られた。

1) 自覚症状

(1) DEQS スコア

DEQS 合計スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 37.61±20.663 であり、最初の評価時点である投与 1 週後でベースラインから減少（改善）した後も経時的に減少し、投与 52 週後で 14.55±14.918 であった（表 2.7.6.4-5）。各質問分類に基づくスコア［目の症状（質問項目 No.1～6）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15）］は、いずれも DEQS 合計スコアと概ね同様の傾向がみられた。

(2) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

眼乾燥感の VAS（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 68.6±13.60 であり、最初の評価時点である投与 1 週後でベースラインから減少（改善）した後も経時的に減少し、投与 52 週後で 19.7±24.16 であった（表 2.7.6.4-6）。

そう痒感の VAS は投与 12 週後まで、粘つき感及び疼痛の VAS は投与 10 週後まで経時的に減少し、その後、投与 52 週後まで概ね一定の値で推移した。他の自覚症状の VAS は、眼乾燥感の VAS と概ね同様の傾向がみられた。

(3) DEQ-5 スコア

DEQ-5 合計スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 12.2±3.41 であり、最初の評価時点である投与 4 週後でベースラインから減少（改善）した後も経時的に減少し、投与 52 週後で 4.8±3.48 であった。DEQ-5 の各質問項目のスコアも DEQ-5 合計スコアと概ね同様の傾向がみられた。

(4) ドライアイ症状の日々の自己評価スコア

ドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間のスコアの平均値（各評価時点の前日から過去 6 日間又は 7 日間の平均値）（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 0.8 ± 0.76 であり、最初の評価時点である投与 1 週後でベースラインから減少（改善）し、その後、投与 8 週後まで経時的に減少した後に、投与 52 週後までは概ね一定の値で推移した（投与 52 週後のドライアイ症状の日々の自己評価スコア：0.31±0.492）。

2) 他覚所見

(1) 角膜フルオレセイン染色スコア

角膜全域のフルオレセイン染色スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 4.5±3.96 であり、最初の評価時点である投与 2 週後でベースラインから減少（改善）し、投与 8 週後まで経時的に減少した後に、投与 52 週後までは概ね一定の値で推移した（投与 52 週後の角膜全域のフルオレセイン染色スコア：3.1±3.51）（表 2.7.6.4-7）。角膜各領域でも、角膜上部を除き、角膜全域と概ね同様の傾向がみられた。角膜上部では、治験薬投与後ほとんど変動がみられなかった。

(2) 涙液層破壊時間

涙液層破壊時間（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 2.706 ± 1.1002 秒であり、最初の評価時点である投与 2 週後でベースラインから延長（改善）した後も経時的に延長し、投与 52 週後で 3.628 ± 2.0341 秒であった（表 2.7.6.4-8）。

2.5.4.3 部分集団の評価

背景因子（性別、年齢）で層別した集団について、DEQS 合計スコアは第 II 相試験（2-01 試験）及び第 III 相比較試験（3-02 試験）、眼乾燥感の VAS は第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B、第 II 相試験（2-01 試験）、及び第 III 相比較試験（3-02 試験）、角膜中央部のフルオレセイン染色スコアは第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B、角膜全域のフルオレセイン染色スコアは第 II 相試験（2-01 試験）及び第 III 相比較試験（3-02 試験）、涙液層破壊時間は第 III 相比較試験（3-02 試験）の結果を用いて比較した。日本人集団と非日本人集団について、第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B の眼乾燥感の VAS 及び角膜中央部のフルオレセイン染色スコアの結果を用いて比較した。また、角膜上皮障害を有する患者（ベースラインの角膜フルオレセイン染色スコアが少なくとも片眼で、角膜中央部のスコアが 2～4、角膜全域の合計スコアが 4～20、角膜周辺部 4 領域のうち少なくとも 1 領域のスコアが 1 以上）について、第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B、第 II 相試験（2-01 試験）、及び第 III 相比較試験（3-02 試験）の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの結果を用いて比較した。なお、いずれもプラセボ群及び 0.3%モツギバトレプ群の結果で比較した。

2.5.4.3.1 性別

プラセボ対照試験での、DEQS 合計スコア、眼乾燥感の VAS、角膜中央部のフルオレセイン染色スコア、角膜全域のフルオレセイン染色スコア、及び涙液層破壊時間のベースラインからの変化量について、性別（男性／女性）で比較したとき、いずれの試験でも、男性と女性で同様の改善傾向を示した（表 2.7.3-23、表 2.7.3-24、表 2.7.3-25、表 2.7.3-26、表 2.7.3-27）。

2.5.4.3.2 年齢

プラセボ対照試験での、DEQS 合計スコア、眼乾燥感の VAS、角膜中央部のフルオレセイン染色スコア、角膜全域のフルオレセイン染色スコア、及び涙液層破壊時間のベースラインからの変化量について、年齢別で比較した。その結果、いずれの試験でも、すべての年齢層で概ね改善傾向が示され、40 歳未満の層でより改善する傾向が認められた（表 2.7.3-28、表 2.7.3-29、表 2.7.3-30、表 2.7.3-31、表 2.7.3-32）。

2.5.4.3.3 日本人／非日本人

第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B での、投与 4 週後（4 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量を日本人集団と非日本人集団で比較したとき、被験者数が少ないため解釈に注意が必要であるが、日本人では 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群よりベースラインから減少（改善）する傾向がみられ、非日本人では投与群間で違いはみられなかった。角膜中央部のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量については、日本人及び非日本人ともに、投与群間で違いはみられなかった（表 2.7.3-33）。

2.5.4.3.4 角膜上皮障害を有する患者

角膜上皮障害に対する本剤の有効性について、角膜上皮障害を有している被験者を対象とした第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、及び第 III 相試比較試験（3-02 試験）の部分集団［第 II 相試験（2-01 試験）で設定した角膜フルオレセイン染色スコアの選択基準（表 2.5.4-2）を満たす被験者］で評価した。

0.3%モツギバトレプ群での角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、第 I／II 相試験（1-01 試験）のすべての評価時点、第 II 相試験（2-01 試験）及び第 III 相比較試験（3-02 試験）の部分集団の投与 2 週後以降の評価時点で、プラセボ群を上回る減少（改善）を示した。いずれの試験でも、投与群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、投与開始後に時間が経過するにつれて 0.3%モツギバトレプ群での改善の程度は大きくなる傾向が認められた（表 2.7.3-34）。

2.5.4.4 推奨用法・用量の検討

用量について、ラットドライアイモデルを用いた薬理試験で、モツギバトレプ懸濁性点眼液（検討用製剤）を 0.3%濃度で 1 日 4 回点眼したときに角膜フルオレセイン染色スコアが有意に低下したこと、また、乾燥負荷による瞬目回数の増加が 0.1%濃度から用量依存的に抑制され、その効果は 0.3%濃度でプラトーに達したことから、臨床至適用量は 0.3%と推定した。

第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part A で、0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%のモツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を単回投与した結果、眼乾燥感の改善傾向が 0.03%～0.3%の濃度で用量依存的にみられた。Part B で、0.3%又は 1%のモツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を 1 日 4 回、4 週間投与した結果、0.3%モツギバトレプ群では 1%モツギバトレプ群及びプラセボ群と比べてドライアイの自覚症状（眼乾燥感の VAS）及び他覚所見（角膜フルオレセイン染色スコア）の改善傾向がみられた。Part A 及び Part B ともに、治療下で発現した有害事象（TEAE）はすべて軽度で、その他の安全性評価指標でも臨床的に異常とされる所見はなく、1%までの忍容性が認められた。

第 II 相試験（2-01 試験）では、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、4 週間投与した結果、有効性の主要評価項目である投与 4 週後の角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量では、0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る改善傾向がみられた。副次評価項目のうち自覚症状については、ほとんどの評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群、0.1%モツギバトレプ群、及び 1%モツギバトレプ群を上回る改善を示し、投与 1 週後の DEQS 合計スコア及び眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量では、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められた。TEAE の発現割合は、プラセボ群、0.1%モツギバトレプ群、0.3%モツギバトレプ群、及び 1%モツギバトレプ群でそれぞれ 17.6%、13.8%、18.4%、及び 29.4%であり、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合はそれぞれ 8.2%、5.7%、11.5%、及び 23.5%であった。

第 III 相比較試験（3-02 試験）で 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、8 週間投与した結果、主要評価項目である投与 4 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量では、0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る改善を示し、投与群間で統計学的な有意差が認められた。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、52 週間投与した結果、52 週間を通して自覚症状（DEQS 合計スコア、眼乾燥感の VAS、DEQ-5 合計スコア、ドライアイ症状の日々の自己評価スコア）及び他覚所見（角膜全域のフルオレセイン染色ス

コア、涙液層破壊時間）の改善効果が認められた。

用法について、ラットドライアイモデルを用いた薬理試験でモツギバトレプを 0.3%濃度で 1 日 4 回点眼したときに角膜フルオレセイン染色スコアが有意に低下したこと、また、乾燥負荷による瞬目回数の増加に対する抑制効果が点眼 4 時間後まで持続したことから、1 日 4 回を選択した。臨床試験ではいずれも 1 日 4 回投与とした。

以上の結果より、推奨用法・用量を 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の 1 日 4 回投与とすることは妥当であると考えた。

2.5.4.5 有効性の結論

ドライアイ患者を対象とした第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）により、モツギバトレプ懸濁性点眼液の有効性は以下のように結論づけられる。

- モツギバトレプ懸濁性点眼液のドライアイに対する推奨用法・用量は、0.3%濃度の 1 回 1 滴、1 日 4 回投与である。
- 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液は、ドライアイの自覚症状（DEQS スコア、眼乾燥感の VAS、DEQ-5 スコア、ドライアイ症状の日々の自己評価スコア）に対してプラセボを上回る改善効果を示し、複数の評価時点で統計学的な有意差が認められた。他覚所見（角膜フルオレセイン染色スコア、涙液層破壊時間）についても、プラセボを上回る改善傾向を示した。
- ドライアイの自覚症状及び他覚所見に対する改善効果は投与後早期から認められ、減弱することなく、52 週間持続することが確認できた。
- ドライアイ治療剤又は角結膜上皮障害治療剤と併用して 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を投与したときも、ドライアイの自覚症状及び他覚所見に対して改善効果を有することが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

モツギバトレプ懸濁性点眼液の安全性は、ドライアイ患者を対象とした第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の計 4 試験の結果に基づいて評価した（表 2.5.1-1、表 2.5.4-1）。第 I／II 相試験（1-01 試験）は米国で実施し、Part A（単回投与）では非日本人、Part B（反復投与）では日本人及び非日本人を対象とした。第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）は日本で実施した。なお、第 I／II 相試験（1-01 試験）では初期製剤、第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では最終製剤を投与した。

2.5 項では、有害事象及び副作用の分類には ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）［第 I／II 相試験（1-01 試験）: Version 22.1、第 II 相試験（2-01 試験）: Version 23.1、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）: Version 25.1］で読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を対象に集計した。

同一被験者に同一事象が複数発現した場合は、当該事象の他の情報にかかわらず、1 名として集計した。また、程度別の TEAE 又は治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現被験者数を算出する際は、同一被験者、同一 SOC 又は PT の中で程度が最も重いものを当該被験者の事象の値とした。

安全性解析対象集団（SS）は、治療期用治験薬の投与を一度でも受けた被験者から、初診時以降の再来院がないなどの理由により安全性が評価できなかった被験者を除外した集団と定義し、2.5.5 項では SS を対象としてモツギバトレプ懸濁性点眼液の安全性を評価した。

2.5.5.1 安全性の評価方法

各試験の安全性の評価項目を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1　安全性の評価項目

項目	第 I／II 相試験（1-01 試験）	第 II 相試験（2-01 試験）	第 III 相比較試験（3-02 試験）	第 III 相長期投与試験（3-01 試験）
有害事象、副作用	調査	調査	調査	調査
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査 その他スクリーニング検査	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査	–	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査
バイタルサイン	血圧 心拍数 体温（口腔温） 呼吸数	血圧 脈拍数 体温	血圧 脈拍数 体温	血圧 脈拍数 体温
眼科学的検査	細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前房、虹彩、その他）、外観検査	細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体）	細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼）	細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体）
	眼圧	眼圧	眼圧	眼圧
	非矯正・矯正視力（スネレン視標）	最高矯正視力	矯正視力	矯正視力

項目	第 I／II 相試験 （1-01 試験）	第 II 相試験 （2-01 試験）	第 III 相比較試験 （3-02 試験）	第 III 相長期投与試験 （3-01 試験）
眼科学的検査（続き）	眼底検査 （硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、その他）	眼底検査 （硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、網膜周辺部）	眼底検査 （硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、網膜周辺部）	眼底検査 （硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、網膜周辺部）
	涙液分泌量（シルマー試験 I 法）	角膜知覚		角膜知覚
診察	実施	–	–	–
心電図検査	–	12 誘導心電図検査	–	–

–：安全性の評価項目としては設定せず

「有害事象」とは、治験使用薬又は治験使用機器相当の使用により被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候をいい、当該治験使用薬又は治験使用機器相当との因果関係の有無は問わないこととした。

また、検査値の変動が認められた場合は、その原因疾患を特定し疾患名を有害事象として取り扱った。原因疾患を特定できない場合は、検査値の変動を有害事象として取り扱った。同意取得時から治験終了までの被験者又はそのパートナーの妊娠は、原則、有害事象とはしなかった。

有害事象のうち、以下のものを TEAE とした。2.5.5 項では、特記しない限り、TEAE を対象として安全性を評価した。

- 治療期用治験薬の投与開始後に発現した有害事象
- 治療期用治験薬投与開始前から発現していた有害事象のうち投与開始後に悪化した有害事象
- 治療期用治験薬の投与開始後に合併症が悪化した場合

有害事象の程度は、「軽度、中等度、重度」の 3 分類とし、有害事象の転帰は、「回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明」の 6 分類とした。

2.5.5.2 ドライアイ患者に対する安全性評価

2.5.5.2.1 有害事象及び副作用

1) 第 I／II 相試験（1-01 試験）

Part A（単回投与）での TEAE の発現割合は、0.3%モツギバトレプ群で 40.0%（2/5 名）であり、その他の投与群では TEAE は認められなかった（表 2.7.4-11）。治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった。

Part B（反復投与）での TEAE の発現割合は、プラセボ群で 35.0%（7/20 名）、0.3%モツギバトレプ群で 5.0%（1/20 名）、1%モツギバトレプ群で 25.0%（5/20 名）であった（表 2.7.4-12）。治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、1%モツギバトレプ群の 1 名（7.1%）に発現し、その他の投与群では認められなかった（表 2.7.4-13）。

Part A 及び Part B ともに、発現した TEAE の程度はいずれも軽度であり、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、及び重要な（治験薬の投与中止に至った）TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった（表 2.7.4-10）。

2) 第 II 相試験（2-01 試験）

第 II 相試験（2-01 試験）での TEAE の発現割合は、プラセボ群で 17.6%（15/85 名）、0.1%モツギバトレプ群で 13.8%（12/87 名）、0.3%モツギバトレプ群で 18.4%（16/87 名）、1%モツギバトレプ群で 29.4%（25/85 名）であり、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、それ

ぞれ 8.2%（7 名）、5.7%（5 名）、11.5%（10 名）、23.5%（20 名）であった（表 2.7.4-10）。

死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった。

重要な（治験薬の投与中止に至った）TEAE は、0.3%モツギバトレプ群で 2 名（2.3%）、1%モツギバトレプ群で 5 名（5.9%）に発現し、プラセボ群及び 0.1%モツギバトレプ群では認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は、0.3%モツギバトレプ群で 2 名（2.3%）、1%モツギバトレプ群で 4 名（4.7%）に発現した。

眼局所［両眼（少なくとも片眼）に発現、以下同様］の TEAE の発現割合は、プラセボ群で 14.1%（12/85 名）、0.1%モツギバトレプ群で 8.0%（7/87 名）、0.3%モツギバトレプ群で 6.9%（6/87 名）、1%モツギバトレプ群で 12.9%（11/85 名）であり、そのうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 8.2%（7 名）、5.7%（5 名）、6.9%（6 名）、8.2%（7 名）であった（表 2.7.4-14、表 2.7.4-15）。眼局所以外の TEAE の発現割合は、それぞれ 4.7%（4 名）、5.7%（5 名）、14.9%（13 名）、21.2%（18 名）であり、そのうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 0%、0%、8.0%（7 名）、16.5%（14 名）であった（表 2.7.4-16、表 2.7.4-17）。

TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度であった眼局所の TEAE は、プラセボ群で 1 名に発現した。程度が中等度であった眼局所以外の TEAE は、0.1%モツギバトレプ群で 1 名、0.3%モツギバトレプ群で 1 名、1%モツギバトレプ群で 4 名に発現した。モツギバトレプ群で発現した中等度の眼局所以外の TEAE のうち、異常感覚及び敏感肌（いずれも 1%モツギバトレプ群で各 1 名に発現）は治験薬との因果関係を否定できなかったが、転帰はいずれも回復であった。

3) 第 III 相比較試験（3-02 試験）

第 III 相比較試験（3-02 試験）での TEAE の発現割合は、プラセボ群で 14.6%（39/267 名）、0.3%モツギバトレプ群で 19.7%（53/269 名）であった（表 2.7.4-10）。治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 3.7%（10 名）、5.6%（15 名）であった。

死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は、両投与群ともに認められなかった。

重要な（治験薬の投与中止に至った）TEAE は、プラセボ群及び 0.3%モツギバトレプ群で各 3 名（1.1%）に発現した。治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は両投与群ともに 1 名（0.4%）に発現した。

眼局所の TEAE の発現割合は、プラセボ群で 6.7%（18 名）、0.3%モツギバトレプ群で 9.3%（25 名）であり、そのうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 3.4%（9 名）、3.7%（10 名）であった（表 2.7.4-18、表 2.7.4-19）。眼局所以外の TEAE の発現割合は、それぞれ 9.0%（24 名）、13.0%（35 名）であり、そのうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 0.7%（2 名）、2.6%（7 名）であった（表 2.7.4-20、表 2.7.4-21）。

TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度であった眼局所の TEAE は、プラセボ群で 1 名、0.3%モツギバトレプ群で 3 名に発現した。0.3%モツギバトレプ群で発現した中等度の眼局所の TEAE のうち、流涙増加及びアレルギー性結膜炎は、治験薬との因果関係を否定できなかったが、転帰はいずれも回復であった。程度が中等度であった眼局所以外の TEAE は、プラセボ群で 5 名、0.3%モツギバトレプ群で 4 名に発現した。0.3%モツギバトレプ群で発現した中等度の眼局所以外の TEAE のうち、アレルギー性鼻炎は治験薬との因果関係を否定できなかったが、転帰は回復であった。

4) 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）での TEAE の発現割合は、45.1%（73/162 名）［単剤投与 39.0%（41/105 名）、併用投与 56.1%（32/57 名）、（以下同順）］、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 14.8%（24 名）［12.4%（13 名）、19.3%（11 名）］であった（表 2.7.4-10）。

死亡に至った TEAE は認められなかった。

重篤な TEAE は 3 名（1.9%）［2 名（1.9%）、1 名（1.8%）］に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重要な（治験薬の投与中止に至った）TEAE は 3 名（1.9%）［2 名（1.9%）、1 名（1.8%）］に発現し、併用投与の 1 名（1.8%）では治験薬との因果関係を否定できなかった。

眼局所の TEAE の発現割合は 18.5%（30 名）［15.2%（16 名）、24.6%（14 名）］であり、そのうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 8.6%（14 名）［7.6%（8 名）及び 10.5%（6 名）］であった（表 2.7.4-22、表 2.7.4-23）。眼局所以外の TEAE の発現割合は 38.9%（63 名）［31.4%（33 名）及び 52.6%（30 名）］であり、そのうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 8.0%（13 名）［5.7%（6 名）及び 12.3%（7 名）］であった（表 2.7.4-24、表 2.7.4-25）。

TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった。眼局所の TEAE の程度はいずれも軽度であった。程度が中等度であった眼局所以外の TEAE は 4.9%（8 名）［3.8%（4 名）及び 7.0%（4 名）］に発現した。このうち、冷感、温度覚鈍麻、及び味覚障害［併用投与の 1 名（同一被験者）に発現］は治験薬との因果関係を否定できなかったが、転帰はいずれも回復であった。

2.5.5.2.2 比較的よくみられた有害事象

第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part A では、TEAE の発現割合は 0.3%モツギバトレプ群でのみ 40.0%（2/5 名）に認められ、発現した TEAE はいずれも頭痛であり、治験薬との因果関係は否定された。Part B では、いずれかの投与群で 2 名以上に認められた TEAE はなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）のいずれかのモツギバトレプ群で、比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）眼局所の TEAE は、眼の異物感［プラセボ群、0.1%モツギバトレプ群、0.3%モツギバトレプ群、1%モツギバトレプ群でそれぞれ 2.4%、1.1%、0%、2.4%（以下同順）］、霧視（0%、0%、1.1%、2.4%）、眼の異常感（0%、1.1%、0%、2.4%）、及び眼脂（0%、0%、0%、2.4%）であり、比較的よくみられた眼局所以外の TEAE は、冷感（0%、0%、4.6%、9.4%）及び敏感肌（0%、0%、1.1%、2.4%）であった（表 2.5.5-2）。

第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）眼局所の TEAE はなかった。0.3%モツギバトレプ群で発現割合が最も高かった眼局所の TEAE は、眼の異常感［プラセボ群 0%、0.3%モツギバトレプ群 1.9%（以下同順）］及び眼痛（0%、1.9%）であった。0.3%モツギバトレプ群で比較的よくみられた眼局所以外の TEAE は、冷感（0%、2.2%）及び COVID-19（0.7%、2.6%）であった（表 2.5.5-3）。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で比較的よくみられた（全体で発現割合が 2%以上）眼局所の TEAE は、眼脂（3.7%）及びアレルギー性結膜炎（2.5%）であり、比較的よくみられた眼局所以外の TEAE は、冷感（7.4%）、上咽頭炎（6.2%）、COVID-19（3.7%）、インフルエンザ（3.1%）、咳嗽（3.1%）、及び背部痛（2.5%）であった（表 2.5.5-4）。

第 II 相試験（2-01 試験）及び第 III 相比較試験（3-02 試験）では、眼の異常感及び冷感の発現割合が、プラセボ群と比較してモツギバトレプ群で高かった。第 III 相長期投与試験（3-01 試験）

では、発現割合が最も高い TEAE が冷感であった。なお、第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で眼の異常感が発現した 5 名のうち 3 名では、MedDRA/J の下層語（LLT）は眼部冷感であり、うち 1 名では眼局所以外の TEAE の冷感も発現していた。第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、眼の異常感は 2 名（1.2%）に発現し、うち 1 名では MedDRA/J の LLT は眼部冷感であった。

表 2.5.5-2　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった TEAE の発現割合
（第 II 相試験、SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%)	0.1% (N=87) n (%)	0.3% (N=87) n (%)	1% (N=85) n (%)	Total (N=344) n (%)
眼障害					
眼の異物感	2 (2.4)	1 (1.1)	0	2 (2.4)	5 (1.5)
眼瞼炎	3 (3.5)	1 (1.1)	0	0	4 (1.2)
霧視	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (0.9)
眼の異常感	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	3 (0.9)
眼脂	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
角膜びらん	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
眼瞼そう痒症	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
冷感	0	0	4 (4.6)	8 (9.4)	12 (3.5)
皮膚および皮下組織障害					
敏感肌	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (0.9)

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
MedDRA/J Version 23.1
Source Data: CTD 2.7.4 表 2.7.4-26、表 2.7.4-27

表 2.5.5-3　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった TEAE の発現割合
（第 III 相比較試験、SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%)	0.3% (N=269) n (%)	Total (N=536) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
冷感	0	6 (2.2)	6 (1.1)
感染症および寄生虫症			
COVID-19	2 (0.7)	7 (2.6)	9 (1.7)
上咽頭炎	7 (2.6)	4 (1.5)	11 (2.1)

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD2.7.4 表 2.7.4-28

表 2.5.5-4　全体で発現割合が 2%以上であった TEAE の発現割合
（第 III 相長期投与試験、SS）

System Organ Class Preferred Term	0.3% 全体 (N=162) n (%)	0.3% 単剤投与 (N=105) n (%)	0.3% 併用投与 (N=57) n (%)
眼障害			
アレルギー性結膜炎	4 (2.5)	2 (1.9)	2 (3.5)
眼脂	6 (3.7)	1 (1.0)	5 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
冷感	12 (7.4)	5 (4.8)	7 (12.3)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	10 (6.2)	6 (5.7)	4 (7.0)
インフルエンザ	5 (3.1)	4 (3.8)	1 (1.8)
COVID-19	6 (3.7)	2 (1.9)	4 (7.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	4 (2.5)	2 (1.9)	2 (3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	5 (3.1)	3 (2.9)	2 (3.5)

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
MedDRA/J, Version 25.1
Source Data: CTD 2.7.4 表 2.7.4-29、表 2.7.4-30

2.5.5.2.3 比較的よくみられた副作用

第 I／II 相試験（1-01 試験）では、Part A 及び Part B いずれも、発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE はなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）のいずれかのモツギバトレプ群で、比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）治験薬との因果関係が否定できない眼局所の TEAE は、眼の異物感［プラセボ群、0.1%モツギバトレプ群、0.3%モツギバトレプ群、1%モツギバトレプ群でそれぞれ 2.4%、1.1%、0%、2.4%（以下同順）］、霧視（0%、0%、1.1%、2.4%）、眼の異常感（0%、1.1%、0%、2.4%）、及び眼脂（0%、0%、0%、2.4%）であった。これらの TEAE の程度はいずれも軽度であり、転帰はすべて回復であった。いずれかのモツギバトレプ群で比較的よくみられた治験薬との因果関係が否定できない眼局所以外の TEAE は、冷感（0%、0%、4.6%、9.4%）及び敏感肌（0%、0%、1.1%、2.4%）であった。これらの TEAE の程度は、敏感肌の 1 名のみ中等度で、その他はすべて軽度であった。冷感が発現した被験者のうちの 3 名（0.3%モツギバトレプ群 1 名、1%モツギバトレプ群 2 名）は、TEAE により治験薬の投与を中止したが、いずれも転帰は回復であった。敏感肌が発現した被験者のうち 1%モツギバトレプ群の 2 名は、TEAE により治験薬の投与を中止したが、その後の転帰は回復であった。それ以外の被験者は冷感又は敏感肌が発現した後も治験を継続し、その後の転帰は回復であった。

第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）治験薬との因果関係が否定できない眼局所の TEAE はなかったが、眼の異常感［プラセボ群 0%、0.3%モツギバトレプ群 1.5%（以下同順）］の発現割合が最も高かった。0.3%モツギバトレプ群で比較的よくみられた治験薬との因果関係が否定できない眼局所以外の TEAE は、冷感（0%、2.2%）であった。これらの TEAE の程度はすべて軽度で、TEAE が発現した後も治験を継続し、

転帰は回復であった。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）で比較的よくみられた（全体で発現割合が 2%以上）治験薬との因果関係が否定できない眼局所の TEAE は、眼脂（3.1%）であり、比較的よくみられた治験薬との因果関係が否定できない眼局所以外の TEAE は、冷感（7.4%）であった。これらの TEAE の程度は、冷感が発現し治験薬の投与を中止した 1 名のみ中等度で、その他はすべて軽度であった。冷感が発現した被験者のうちの 1 名は、冷感により治験薬の投与を中止したが、その後の転帰は回復であった。1 名の被験者では試験期間中に 3 件冷感が認められ、治験薬の投与を一時中断したものの、その後投与再開し、転帰は回復であった。その他の被験者は、冷感が発現した後も治験薬の投与を継続し、転帰はいずれも回復であった。

第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）のモツギバトレプ群で共通して認められた、治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、いずれの試験の 0.3%モツギバトレプ群でも発現割合が 2%以上であった TEAE は冷感であった。

2.5.5.2.4 重篤な有害事象

1) 死亡

安全性評価に用いた臨床試験では、死亡した被験者はいなかった。

2) その他の重篤な有害事象

第 I／II 相試験（1-01 試験）及び第 II 相試験（2-01 試験）では、重篤な有害事象は認められなかった。

第 III 相比較試験（3-02 試験）では、重篤な TEAE は認められなかった。観察期で 1 名に重篤な有害事象（くも膜下出血及び頭蓋骨骨折）が発現した。当該事象は事故による偶発的なものであり、観察期用治験薬との因果関係は否定された。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、重篤な TEAE が 3 名（肺炎、関節損傷、及び腎盂腎炎が各 1 名）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も程度は中等度であり、治験薬投与は継続され、転帰は回復又は軽快であった。

2.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

重要な TEAE は、治験薬の投与が中止に至った TEAE と定義した。

第 I／II 相試験（1-01 試験）では、重要な TEAE は認められなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）では、重要な TEAE は 0.3%モツギバトレプ群で 2 名（2.3%）、1%モツギバトレプ群で 5 名（5.9%）に発現し、プラセボ群及び 0.1%モツギバトレプ群では認められなかった（表 2.5.5-5）。治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は、0.3%モツギバトレプ群で 2 名（2.3%）、1%モツギバトレプ群で 4 名（4.7%）に発現した。0.3%モツギバトレプ群で発現した治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は、結膜充血及び冷感（各 1 名）であり、転帰はいずれも回復であった。1%モツギバトレプ群で発現した治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は、冷感及び敏感肌（各 2 名）、倦怠感、異常感覚、味覚障害、及びほてり（各 1 名）であり、転帰はいずれも回復であった。

第 III 相比較試験（3-02 試験）では、重要な TEAE はプラセボ群及び 0.3%モツギバトレプ群で各 3 名（1.1%）に発現し（表 2.5.5-6）、治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は各 1 名（0.4%）に発現した。0.3%モツギバトレプ群で発現した治験薬との因果関係を否定できない重

要な TEAE は、アレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎であり、転帰はいずれも回復であった。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、重要な TEAE は 3 名（1.9%）［単剤投与 2 名（1.9%）、併用投与 1 名（1.8%）］に発現し（表 2.5.5-7）、併用投与の 1 名（1.8%）では治験薬との因果関係を否定できなかった。治験薬との因果関係を否定できない重要な TEAE は、冷感、温度覚鈍麻、及び味覚障害であり、転帰はいずれも回復であった。

表 2.5.5-5　重要な TEAE の発現割合（第 II 相試験）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%)	0.1% (N=87) n (%)	0.3% (N=87) n (%)	1% (N=85) n (%)	Total (N=344) n (%)
Number of participants with at least one TEAE	0	0	2 (2.3)	5 (5.9)	7 (2.0)
眼障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (0.6)
虹彩炎	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
角膜後面沈着物	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
結膜充血	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (1.2)
冷感	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (0.9)
倦怠感	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
神経系障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
異常感覚	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
味覚障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
敏感肌	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
血管障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
ほてり	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
MedDRA/J Version 23.1
Source Data: CTD 2.7.4 表 2.7.4-32

表 2.5.5-6　重要な TEAE の発現割合（第 III 相比較試験）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%)	0.3% (N=269) n (%)	Total (N=536) n (%)
Number of participants with at least one TEAE	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
眼障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
眼痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
薬疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 2.7.4 表 2.7.4-33

表 2.5.5-7　重要な TEAE の発現割合（第 III 相長期投与試験）

System Organ Class Preferred Term	0.3% 全体 (N=162) n (%)	0.3% 単剤 (N=105) n (%)	0.3% 併用 (N=57) n (%)
Number of participants with at least one TEAE	3 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.8)
眼障害	2 (1.2)	2 (1.9)	0
結膜びらん	1 (0.6)	1 (1.0)	0
麦粒腫	1 (0.6)	1 (1.0)	0
角膜障害	1 (0.6)	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	1 (1.8)
冷感	1 (0.6)	0	1 (1.8)
神経系障害	1 (0.6)	0	1 (1.8)
温度覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (1.8)
味覚障害	1 (0.6)	0	1 (1.8)

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
MedDRA/J, Version 25.1.
Source Data: CTD 2.7.4 表 2.7.4-34

2.5.5.2.6 臨床検査値の評価

第 I／II 相試験（1-01 試験）では、いずれの投与群でも、臨床検査値に関連する TEAE は認められなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）では、いずれの投与群でも、臨床検査値の平均値及び尿検査の定性値の分布状況に明らかな変動は認められなかった。臨床検査値に関連する TEAE として、0.1%モツギバトレプ群で白血球数減少が 1 名に、1%モツギバトレプ群で膀胱炎（尿潜血）、アミラーゼ増加、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 名に認められた。このうち、アミラーゼ増加

は治験薬との因果関係を否定できなかった。

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、臨床検査値の平均値及び尿検査の定性値の分布状況に明らかな変動は認められなかった。臨床検査値に関連する TEAE として、上咽頭炎が 2 名、肝機能異常、アミラーゼ増加、リンパ球形態異常、尿中ブドウ糖陽性、COVID-19、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 名に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、第 III 相比較試験（3-02 試験）では、臨床検査を実施しなかった。

2.5.5.2.7 安全性に関連するその他の観察項目

バイタルサイン、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査、眼圧、視力、眼底検査、角膜知覚値、涙液分泌量）、及び診察では、各試験のいずれの投与群でも明らかな変動が認められない、又は投与群間で明らかな差は認められなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）で、心電図解析対象集団 38 名を対象に心電図検査を実施し集計した結果、いずれの投与群でも、Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）に明らかな変動は認められず、心電図所見で臨床的に重要な異常が認められた被験者はいなかった。

2.5.5.2.8 内因性要因及び外因性要因の検討

1) 内因性要因

第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B（反復投与）での TEAE の発現割合は、非日本人ではプラセボ群で 28.6%（4/14 名）、0.3%モツギバトレプ群で 7.1%（1/14 名）、1%モツギバトレプ群で 35.7%（5/14 名）、日本人ではプラセボ群で 50.0%（3/6 名）であり、日本人のモツギバトレプ群で TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、非日本人の 1%モツギバトレプ群の 1 名（7.1%）に発現した。Part A 及び Part B ともに、TEAE の発現状況に内因性要因（性別、年齢）による違いは認められなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、内因性要因（性別、年齢、人種、日本人／非日本人、ベースラインの眼科学的特性、主たるドライアイの原疾患又は関連疾患、合併症の有無）で層別して、TEAE の発現割合を解析した。いずれの試験でも、TEAE の発現割合に内因性要因による違いは認められなかった。

2) 外因性要因

第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、外因性要因［ドライアイ前治療薬の有無、併用薬の有無、ベースラインの Visual Display Terminals（VDT）作業の 1 日の平均時間］で層別して、TEAE の発現割合を解析した。いずれの試験でも、TEAE の発現割合に外因性要因による違いは認められなかった。

2.5.5.2.9 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では、妊娠中の患者、妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者を安全性上除外したことから、妊娠及び授乳時に使用した場合の安全性の成績は得られていない。

なお、モツギバトレプ経口投与によるラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、明らかな毒性は認められていない。

2.5.5.2.10 過量投与

本剤の申請用法は 1 日 4 回だが、第 II 相試験（2-01 試験）で 2 名、第 III 相比較試験（3-02 試験）で 5 名、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）で 3 名の被験者が、本剤を規定より多く（1 日 5 回以上）投与したことが報告された。これらの被験者のうち、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 1 名は、本剤を規定より多く投与した日より後に TEAE（腎盂腎炎）が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。その他の被験者ではその後、TEAE の発現はなかった。

本剤の申請用量は 0.3%であるが、1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を規定より多く投与した場合の影響についても確認した。その結果、第 II 相試験（2-01 試験）の 1%モツギバトレプ群のうち 2 名の被験者が 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を規定より多く投与したことが報告された。いずれの被験者もその後に TEAE の発現はなかった。

加えて、0.3%モツギバトレプ群と比較して 1%モツギバトレプ群で発現割合が高かった事象を検討した結果、第 II 相試験（2-01 試験）の 1%モツギバトレプ群では、冷感の発現割合が他の投与群と比較して高く［1%モツギバトレプ群 9.4%（8/85 名）、0.3%モツギバトレプ群で 4.6%（4/87 名）、プラセボ群及び 0.1%モツギバトレプ群では発現なし］、いずれも、治験薬との因果関係を否定できなかった。

以上、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 5 回以上投与したことにより発現した TEAE は認められなかったものの、0.3%モツギバトレプ群と比較して 1%モツギバトレプ群で発現割合が高かった事象は、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の過量投与により発現割合が高くなる又は程度が悪化する可能性がある。

2.5.5.2.11 薬物乱用

臨床試験では、薬物乱用の評価をしておらず、該当事象は報告されていない。

2.5.5.2.12 離脱症状及び反跳現象

臨床試験では、離脱症状及び反跳現象の評価をしておらず、該当事象は報告されていない。

2.5.5.2.13 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床試験では、霧視が 7 名［第 II 相試験（2-01 試験）の 0.3%モツギバトレプ群 1 名及び 1%モツギバトレプ群 2 名、第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群 3 名、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 1 名］に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できなかった。

モツギバトレプは白色の粉末であり、水にほとんど溶けず、懸濁液であることも踏まえ、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意が必要である。

2.5.5.3 市販後データ

モツギバトレプ懸濁性点眼液は、いずれの国でも販売されていない。

2.5.5.4 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

イヌを用いた反復経口投与毒性試験並びにイヌ、サル、及びラットを用いた安全性薬理試験では、モツギバトレプ投与後に体温上昇が認められたが、モツギバトレプ懸濁性点眼液を用いた臨

床試験では体温への影響は認められなかった。

イヌにモツギバトレプを単回経口投与したとき、体温上昇の二次的変化と考えられる QTcF 及び QTcQ の短縮が認められたが、臨床試験では QT 間隔への影響は認められなかった。

2.5.5.5 安全性の結論

ドライアイ患者を対象とした第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）により、モツギバトレプ懸濁性点眼液の安全性を検証し、以下の結果を得た。

- 第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part A（単回投与）での TEAE の発現割合は、0.3%モツギバトレプ群で 40.0%（2/5 名）であり、その他の投与群では TEAE は認められなかった。Part B（4 週間の反復投与）での TEAE の発現割合は、プラセボ群で 35.0%（7/20 名）、0.3%モツギバトレプ群で 5.0%（1/20 名）、1%モツギバトレプ群で 25.0%（5/20 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、Part B の 1%モツギバトレプ群の 1 名（7.1%）のみに発現し、その他では認められなかった。
- 第 II 相試験（2-01 試験）での TEAE の発現割合は、プラセボ群、0.1%モツギバトレプ群、0.3%モツギバトレプ群、1%モツギバトレプ群（以下同順）で 17.6%（15/85 名）、13.8%（12/87 名）、18.4%（16/87 名）、29.4%（25/85 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 8.2%（7 名）、5.7%（5 名）、11.5%（10 名）、23.5%（20 名）であった。
- 第 III 相比較試験（3-02 試験）での TEAE の発現割合は、プラセボ群、0.3%モツギバトレプ群（以下同順）で 14.6%（39/267 名）、19.7%（53/269 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、それぞれ 3.7%（10 名）、5.6%（15 名）であった。
- 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）での TEAE の発現割合は、45.1%（73/162 名）［単剤投与 39.0%（41/105 名）、併用投与 56.1%（32/57 名）、（以下同順）］、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 14.8%（24 名）［12.4%（13 名）、19.3%（11 名）］であった。
- 第 II 相試験（2-01 試験）のいずれかのモツギバトレプ群で比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）TEAE は、眼の異物感、霧視、眼の異常感、眼脂、冷感、及び敏感肌であった。第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で比較的よくみられた TEAE は、冷感及び COVID-19 であった。第 III 相長期投与試験（3-01 試験）で比較的よくみられた TEAE は、眼脂、アレルギー性結膜炎、冷感、上咽頭炎、COVID-19、インフルエンザ、咳嗽、及び背部痛であった。
- 第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）のモツギバトレプ群で共通して認められた、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、眼の異常感、霧視、アレルギー性結膜炎、眼の異物感、冷感であった。このうち冷感は、いずれの試験の 0.3%モツギバトレプ群でも発現割合が 2%以上であった。
- その他の安全性評価項目である臨床検査値、バイタルサイン、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査、眼圧、視力、眼底検査、角膜知覚値、涙液分泌量）、診察、及び心電図検査では、各試験のいずれの投与群でも明らかな変動が認められない、又は投与群間で明らかな差はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ドライアイの疾患又は症状は 2.5.1.2 項に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

ドライアイの現行の治療は 2.5.1.3 項に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

1) 新規作用機序を有するドライアイ治療剤である

モツギバトレプは強力かつ選択的な TRPV1 拮抗薬として創製された低分子化合物であり、その点眼液として開発した本剤は、既存のドライアイ治療剤とは作用機序が異なり、知覚神経、角膜上皮細胞、及び T 細胞に直接作用すると考えられる（2.5.1.1 項参照）。ドライアイの自覚症状及び他覚所見の発現には TRPV1 の関与が考えられており、TRPV1 拮抗薬である本剤は、ドライアイに対する改善効果を有することが臨床試験で示された。本剤の臨床試験では既存薬でよくみられる副作用の報告は少なかったことから、既存薬で十分な改善効果が得られないドライアイ患者だけでなく、副作用により既存薬が使用できないドライアイ患者に対しても、新たな治療の選択肢となることが期待できる。更に、現行のドライアイ治療剤又は角結膜上皮障害治療剤との併用時でも本剤の有効性及び安全性が確認されているため、既存薬との併用治療も可能である。よって本剤は、TFOD・TFOT の概念に基づいた治療だけでなく、新規作用機序により角膜知覚にも作用するドライアイ治療剤として、ドライアイ治療に新たな選択肢を提供できると考える。

2) ドライアイの自覚症状を早期から改善する効果を有する

第 III 相比較試験（3-02 試験）では、主要評価項目である投与 4 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量で、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。（表 2.5.4-4）。副次評価項目のうち、DEQS 合計スコア、眼乾燥感及び不快感の VAS、ドライアイ症状の日々の自己評価スコア（評価時点の前日から過去 7 日間のスコアの平均値）のベースラインからの変化量は、最初の評価時点である投与 1 週後に、プラセボ群と比較して 0.3%モツギバトレプ群で有意な改善を示し、その後もプラセボ群を上回る改善傾向は維持された。粘つき感及び霧視の VAS 並びに DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量では、投与 4 週後にプラセボ群と比較して 0.3%モツギバトレプ群で有意な改善が認められ、その後もプラセボ群を上回る改善傾向は維持された。

なお、ドライアイに関連する自覚症状の VAS は、いずれの試験でも投与 1 日目に評価時点を設定し、より早期からの自覚症状の改善傾向を評価した。第 I／II 相試験（1-01 試験）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量では、Part A 及び Part B のいずれでも、0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る改善が最初の評価時点である投与 30 分後からみられた（表 2.7.6.1-12、表 2.7.6.1-13）。第 II 相試験（2-01 試験）及び第 III 相比較試験（3-02 試験）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量でも、0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る改善が、最初の評価時点である投与 2 時間後からみられた。

以上の結果から、本剤の投与により、ドライアイの自覚症状は改善し、その効果は早期から認められることが示された。

3) 他覚所見に対しても改善傾向が期待される

ドライアイ患者を対象とした第 I／II 相試験（1-01 試験）、第 II 相試験（2-01 試験）、及び第 III 相比較試験（3-02 試験）で、角膜全域のフルオレセイン染色スコア及び涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、いずれの試験でも投与群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、概ね 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る改善を示した。

また、第 III 相比較試験（3-02 試験）の FAS のうち、第 II 相試験（2-01 試験）で設定した角膜フルオレセイン染色スコアの選択基準（表 2.5.4-2）を満たす被験者を対象として、部分集団解析を実施した結果、本剤はプラセボを上回る改善を示した。投与群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、投与開始後に時間が経過するにつれ、本剤を投与した被験者の改善の程度は大きくなる傾向が認められた。

以上の結果から、ドライアイ患者に本剤を投与したとき、角膜上皮障害及び涙液層の安定性の低下に対する改善傾向が示された。

4) 長期投与でも有効性を維持し、安全である

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、本剤を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。その結果、安全性については、発現した TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であり、重度の TEAE は認められなかった。長期投与により顕著に発現割合が増加する TEAE はなく、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液投与の安全性に問題は認められなかった（2.5.5.2 項参照）。有効性の結果のうち自覚症状については、いずれのスコアも最初の評価時点でベースラインから減少（改善）し、その後も投与 52 週後まで経時的に減少、又は経時的に減少した後に投与 52 週後まで概ね一定の値を維持した。他覚所見では、角膜全域のフルオレセイン染色スコアは最初の評価時点でベースラインから減少（改善）し、投与 8 週後まで経時的に減少した後に、投与 52 週後まで概ね一定の値を維持した。涙液層破壊時間は最初の評価時点でベースラインから延長（改善）し、その後も投与 52 週後まで経時的に延長した（2.5.4.2.4 項参照）。

ドライアイは慢性疾患であるため、長期間の継続的な治療が施されることから、長期投与でも有効性が維持され、安全である治療薬が必要とされる。本剤を長期投与した場合でも安全性に問題なかったことに加え、ドライアイに対する改善効果は投与後早期から認められ、減弱することなく、52 週間持続した。これらの結果から、長期的な治療が求められるドライアイ患者にとって、本剤は有用な治療薬となることが期待できる。

5) 現行のドライアイ治療剤との併用時もドライアイを改善し、安全である

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）では、ドライアイ治療剤（ジクアホソルナトリウム点眼液、レバミピド点眼液）又は角結膜上皮障害治療剤（精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液）のいずれか 1 剤を継続使用し、かつ試験の適格基準を満たしている患者も試験の対象として組み入れ、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を併用投与したときの安全性及び有効性を確認した。その結果、TEAE の発現割合は、単剤投与で 39.0%（41/105 名）、併用投与 56.1%（32/57 名）であり、単剤投与と比べて併用投与でやや高かったものの、単剤投与と併用投与で安全性に大きな違いは認められなかった（2.5.5.2.1 4)参照）。併用投与での TEAE の発現割合に、併用薬の種類による違いは認められなかった。有効性については、ドライアイ治療剤又は角結膜上皮障害治療剤を併用投与した被験者でも、改善効果が最初の評価時点から認められ、減弱することなく、52 週間持続した（2.5.4.2.4 項参照）。

ドライアイ診療ガイドラインでは、ジクアホソルナトリウム点眼液、レバミピド点眼液、及び

精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の 3 剤が治療薬として推奨されている [7]。本剤は、既存の治療薬とは作用機序が異なるため、上市後の臨床現場では単剤での使用だけでなく上記 3 剤と併用することも想定されるが、これらの治療薬との併用時もドライアイを改善し、安全性上の問題は認められなかった。

6) ベンザルコニウム塩化物を含有していない

ベンザルコニウム塩化物（BAK）は、水溶性及び安定性に優れ、広い抗菌スペクトルを有するという利点を持つ [32]ことから保存剤として最も広く用いられている [33]。一方で、細胞傷害性を有するため、BAK を含む点眼液の長期使用による眼表面への影響が懸念されている [32]。ドライアイ患者は、長期間にわたり継続的に点眼液を使用することが想定され、ドライアイ診療ガイドラインでも、BAK を含有しないドライアイ治療薬を選択することが提案されている [7]。BAK を含有していない本剤は、点眼液の長期使用による角膜上皮障害の発現・悪化のリスクが低く、より利便性の高い製剤となることが期待できる。

2.5.6.3 リスク

1) 有害事象

臨床試験で発現した TEAE はすべて軽度又は中等度であり、死亡に至った TEAE、重度の TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は認められなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相比較試験（3-02 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）のモツギバトレプ群で共通して認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、冷感、眼の異常感、霧視、アレルギー性結膜炎、及び眼の異物感であった。このうち冷感では、いずれの試験の 0.3%モツギバトレプ群でも発現割合が 2%以上であった。

以上より、上記に記した TEAE は本剤の投与後の副作用として発現する可能性はあるが、安全性上のリスクは低いと考えた。

(1) 冷感

冷感は、第 II 相試験（2-01 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で 4 名（4.6%）及び 1%モツギバトレプ群で 8 名（9.4%）、第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群で 6 名（2.2%）、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）で 12 名（7.4%）［単剤投与 5 名（4.8%）、併用投与 7 名（12.3%）］に発現し、いずれも治験薬との因果関係を否定できなかった。程度は第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 1 名のみで中等度であり、その他の被験者では軽度であった。第 II 相試験（2-01 試験）の 3 名（0.3%モツギバトレプ群 1 名、1%モツギバトレプ群 2 名）及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 1 名は、冷感により治験薬の投与を中止したが、転帰はいずれも回復であった。第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 1 名では試験期間中に 3 件冷感が認められ、治験薬の投与を一時中断したものの、その後投与再開し、転帰は回復であった。その他の被験者は、冷感が発現した後も治験薬の投与を継続し、転帰はいずれも回復であった。

以上より、臨床試験で冷感の TEAE は比較的よくみられたが、いずれも軽度又は中等度であり転帰は回復であったため、安全性に大きな問題はないと判断した。

(2) 霧視

臨床試験では、霧視が 7 名［第 II 相試験（2-01 試験）の 0.3%モツギバトレプ群 1 名及び 1%モツギバトレプ群 2 名、第 III 相比較試験（3-02 試験）の 0.3%モツギバトレプ群 3 名、第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 1 名］に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できなかった。

モツギバトレプは白色の粉末であり、水にほとんど溶けず、懸濁液であるため、本剤の投与後、一時的に目がかすむ可能性がある。そのため、機械類の操作や自動車等の運転には注意する必要がある。

2) 体温上昇

TRPV1 拮抗薬は、主な副作用として体温上昇が認められ、その多くは開発が中止されたことが報告されている[28)29)]。

第 I／II 相試験（1-01 試験）で、モツギバトレプ懸濁性点眼液投与後の体温を測定した結果、臨床的に問題となる変化は認められず、体温上昇の TEAE はなかった。

第 II 相試験（2-01 試験）では、体温上昇が 0.3%モツギバトレプ群の 1 名及び 1%モツギバトレプ群の 1 名に認められた。このうち、0.3%モツギバトレプ群の 1 名に発現した体温上昇は、治験薬との因果関係は否定できなかった。

第 III 相比較試験（3-02 試験）及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）で、体温上昇の TEAE は認められなかった。

以上より、体温上昇の TEAE は第 II 相試験（2-01 試験）のみで認められ、発現割合は低かった。TRPV1 拮抗薬による体温上昇が薬物曝露量に依存すること[30)]や内臓の TRPV1 が体温上昇のターゲットになっているという報告[28)]から、眼局所に限定した投与によりモツギバトレプの全身曝露量を抑えることで、体温上昇の問題を回避できており、安全性に大きな問題はないと考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

実施した臨床試験の結果から、TRPV1 拮抗薬である本剤を投与することにより、ドライアイの自覚症状を早期から改善する効果がみられ、また涙液層の安定性低下や角膜上皮障害を改善する傾向が示唆された。加えて、52 週間の長期投与でもドライアイに対する有効性が持続し、留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく、本剤の良好な安全性が示された。

したがって、本剤はドライアイの自覚症状を早期に改善し、涙液層の安定性の低下及び角膜上皮障害に対しても改善が期待できる薬剤として、現在のドライアイの定義及び診断基準に対応した治療を提供することが可能である。更に、ドライアイの自覚症状と角膜知覚との関連が近年注目されている中、本剤は知覚に関与する TRPV1 を阻害する新規作用機序により、ドライアイを改善する世界初の治療剤として革新をもたらす薬剤となることが期待される。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1)Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. J Neurobiol. 2004;61:3-12.
2)Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997;389:816-24.
3)島﨑潤．ドライアイの定義と診断基準．眼科．1995;37:765-70.
4)島﨑潤．2006 年ドライアイ診断基準．あたらしい眼科．2007;24:181-4.
5)島﨑潤. ドライアイの新しい考え方:2006 年度の診断基準の示すもの. 日本の眼科. 2007;78:705-

9.
6)ドライアイ研究会、ドライアイの定義および診断基準委員会．日本のドライアイの定義と診断基準の改訂（2016 年版）．あたらしい眼科．2017;34:309-13.
7)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．日眼会誌．2019;123:489-592.
8)横井則彦.ドライアイの治療方針：TFOT．あたらしい眼科．2015;32:9-16.
9)Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15:276-83.
10)横井則彦.ドライアイの新しい治療戦略―眼表面の層別治療―．日本の眼科．2012;83:1318-22.
11)Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al. Classification of fluorescein breakup patterns: a novel method of differential diagnosis for dry eye. Am J Ophthalmol. 2017;180:72-85.
12)横井則彦.ドライアイ診療のための涙液層のブレイクアップ分類最前線．あたらしい眼科．2017;34:315-22.
13)ヒアレイン®点眼液 0.1% ヒアレインミニ®点眼液 0.1% ヒアレイン®点眼液 0.3% ヒアレイン®ミニ点眼液 0.3%添付文書．第 1 版（2022 年 7 月）．参天製薬株式会社.
14)ジクアス®点眼液 3%添付文書．第 1 版（2022 年 9 月）．参天製薬株式会社.
15)ムコスタ®点眼液 UD 2%添付文書．第 1 版（2023 年 3 月）．大塚製薬株式会社.
16)Uchino M, Yokoi N, Kawashima M, Ryutaro Y, Uchino Y, Tsubota K. Treatment trends in dry eye disease and factors associated with ophthalmic follow-up discontinuation in Japan. J Clin Med. 2019;8:1120.
17)益岡尚由、石橋隆治．ドライアイにおける眼痛ならびに眼不快感の発生メカニズム．あたらしい眼科．2019;36;719-24.
18)草田夏樹、加藤弘明、横井則彦．角膜センシングとドライアイ．京府医大誌．2020;129;699-708.
19)Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52:7725-30.
20)Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. Ophthalmology. 2012;119:2211-19.
21)Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. Arch Ophthalmol. 2011;129:981-6.
22)Liedtke W. Role of TRPV ion channels in sensory transduction of osmotic stimuli in mammals. Exp Physiol. 2007;92:507-12.
23)Rozas P, Lazcano P, Piña R, Cho A, Terse A, Pertusa M, et al. Targeted overexpression of tumor necrosis factor-α increases cyclin-dependent kinase 5 activity and TRPV1-dependent Ca^{2+} influx in trigeminal neurons. Pain. 2016;157:1346-62.
24)Schnizler K, Shutov LP, Van Kanegan MJ, Merrill MA, Nichols B, McKnight GS, et al. Protein kinase A anchoring via AKAP150 is essential for TRPV1 modulation by forskolin and prostaglandin E_2 in mouse sensory neurons. J Neurosci. 2008;28:4904-17.
25)Eskander MA, Ruparel S, Green DP, Chen PB, Por ED, Jeske NA, et al. Persistent Nociception Triggered by Nerve Growth Factor (NGF) Is Mediated by TRPV1 and Oxidative Mechanisms. J Neurosci. 2015;35:8593-603.
26)Pan Z, Wang Z, Yang H, Zhang F, Reinach PS. TRPV1 Activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:485-93.
27)Masuoka T, Yamashita Y, Nakano K, Takechi K, Niimura T, Tawa M, et al. Chronic tear deficiency

sensitizes transient receptor potential vanilloid 1-mediated responses in corneal sensory nerves. Front Cell Neurosci. 2020:14:598678.

28)Ayoub SS, Hunter JC, Simmons DL. Answering the burning question of how transient receptor potential vanilloid-1 channel antagonists cause unwanted hyperthermia. Pharmacol Rev. 2009;61:225-7.

29)中川貴之．痛みの受容機構と新規鎮痛薬創製の可能性．生化学. 2013;85:561-5.

30)Othman AA, Nothaft W, Awni WM, Dutta S. Effects of the TRPV1 antagonist ABT-102 on body temperature in healthy volunteers: pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of three phase 1 trials. Br J Clin Pharmacol. 2013;75:1029-40.

31)U.S. Food and Drug Administration. PIND 143445 MEETING MINUTES. 社内資料.

32)後藤涼花、長井紀章．点眼薬における保存剤の功と罪．MB OCULI. 2022;107:11-8.

33)中田雄一郎、向井健悟、曽根高沙紀、佐々勝彦、向井淳治. 医療用点眼剤の製剤情報と安全性. あたらしい眼科．2021;38:699-704.