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）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.2 臨床薬理の概要 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 3
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 4
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合及び血液/血漿分配比 4
2.7.2.2.1.2 ヒト肝細胞における代謝 4
2.7.2.2.1.3 CYP に対する阻害作用 5
2.7.2.2.1.4 UGT に対する阻害作用 5
2.7.2.2.1.5 トランスポーターに対する阻害 5
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験） 5
2.7.2.2.2.2 代謝物探索（第 II 相試験：2-01 試験） 8
2.7.2.2.2.3 第 I 相経口投与試験（3260A1-1000-EU 試験） 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 特別な試験 10
2.7.2.5 付録 10

2.7.2 臨床薬理の概要

本項で使用した略語及び用語の定義を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1　略語及び用語の定義一覧

略語及び用語	内容
$AUC_{0\text{-last}}$	Area Under the Concentration-Time Curve 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薬物濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time 0 Extrapolated to Infinity（時間 0 から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積）
$AUMC_{0\text{-}\infty}$	Area Under the Moment Curve Extrapolated to Infinity（無限大時間まで外挿したモーメント曲線下面積）
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）
Caco-2 細胞	Human Colorectal Adenocarcinoma Cell（ヒト結腸癌由来細胞）
C_{max}	Maximum Plasma Concentration （最高血漿中濃度）
C_{trough}	Minimum (predose) plasma concentration during repeat dosing（反復投与時の投与前血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
IC_{50}	Concentration Required for 50% Target Inhibition（50%阻害濃度）
LC/MS/MS	Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法）
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion（多剤排出輸送体）
MRT	Mean Residence Time from 0 to Infinite Time（平均滞留時間）
MS^n	Multi Stage Mass Spectrometry（多段階質量分析）
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）
P-gp	P-Glycoprotein（P–糖蛋白質）
Rac	Accumulation Ratio（蓄積係数）
RAD	Radioactivity Detector（放射能検出装置）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
$T_{1/2}$	Apparent Elimination Half-Life（見かけの消失半減期）
T_{max}	Time to Reach Maximum Plasma Concentration （最高血漿中濃度到達時間）
UGT	Uridine 5’-Diphospho-Glucuronosyltransferase（ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素）
UV	Ultra Violet（紫外線）

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2　ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	試験内容	ヒト試料	資料番号
in vitro タンパク結合率	血漿タンパク結合率	血漿	4.2.2.3-1
in vitro 血液/血漿分配比	血液/血漿分配比	血液	4.2.2.3-1
in vitro 代謝	代謝	新鮮肝細胞	4.2.2.4-1
in vitro 薬物相互作用	CYP 阻害	肝ミクロソーム	4.2.2.6-1
	UGT 阻害	肝ミクロソーム	4.2.2.6-2
	トランスポーター阻害	Caco-2 細胞、各トランスポーター発現細胞及び発現ベシクル	4.2.2.6-3

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ドライアイ患者にモツギバトレプ懸濁性点眼液を投与した際の薬物動態を検討した臨床試験及び代謝物を探索した臨床試験の概略を表 2.7.2-3 に示した。また、健康成人にモツギバトレプを経口投与した際の薬物動態及び薬力学的作用を検討した第 I 相経口投与試験を参考資料とした。

表 2.7.2-3　薬物動態を検討した臨床試験の概略

試験名 試験番号 資料番号	対象	デザイン	目的
第 I／II 相試験 （1-01 試験） SJP-0132/1-01 5.3.3.2-1	ドライアイ患者	単施設 プラセボ対照 二重遮蔽 ランダム化 用量漸増	安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性
第 II 相試験 （2-01 試験） SJP-0132/2-01 5.3.5.1-1	ドライアイ患者	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	有効性、安全性、及び臨床至適用量
【参考資料】 第 I 相経口投与試験 （3260A1-1000-EU） 5.3.3.1-1	健康成人	Part A（単回漸増）： 単施設 プラセボ対照 二重遮蔽 ランダム化 用量漸増 Part B（食事の影響）： 単施設 非ランダム化 クロスオーバー	安全性、忍容性、 薬力学、及び薬物動態

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合及び血液/血漿分配比

…… 4.2.2.3-1

ヒト血漿におけるモツギバトレプの *in vitro* タンパク結合率を、平衡透析法により評価した。タンパク結合率は 99.33%と高く、その結合率は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。また、ヒト血液/血漿分配比はモツギバトレプ濃度が 1、10、及び 100 µmol/L でそれぞれ 0.543、0.537、及び 0.711 と血球移行性は低く、モツギバトレプ濃度に依存した変動も認められなかった。

2.7.2.2.1.2 ヒト肝細胞における代謝

…… 4.2.2.4-1

ヒトの新鮮肝細胞と ^{14}C-モツギバトレプを 37°C でインキュベートした後、放射能検出-高速液体クロマトグラフィー（HPLC-RAD）により代謝物プロファイルを分析した結果、主な放射性成分は未変化体であった。液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により代謝物の構造を推定したところ、モツギバトレプの代謝物として 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。

2.7.2.2.1.3 CYP に対する阻害作用

4.2.2.6-1

モツギバトレプが CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4 の活性に及ぼす影響を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。

モツギバトレプの各 CYP 分子種に対する代謝阻害作用の 50%阻害濃度（IC_{50}）値は、いずれも 5 µmol/L を上回った。また、30 分間プレインキュベーション後に同様の検討を行った結果、モツギバトレプは CYP2B6 に対してのみ弱い時間依存的阻害作用を示したが、IC_{50} は 5 µmol/L を上回った。したがって、本剤投与後にモツギバトレプが CYP の活性に与える影響は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.4 UGT に対する阻害作用

4.2.2.6-2

UGT1A1 及び UGT2B7 の活性に対するモツギバトレプの阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。

0.25 µmol/L のモツギバトレプは UGT1A1 及び UGT2B7 の活性を阻害しなかった。したがって、本剤投与後にモツギバトレプが UGT の活性に与える影響は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.5 トランスポーターに対する阻害

4.2.2.6-3

モツギバトレプがヒトトランスポーターによる基質の輸送に及ぼす影響を、Caco-2 細胞、各種ヒトトランスポーター発現細胞、及び発現ベシクルを用いて評価した（[redacted]）。

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤排出輸送体（MATE）1、MATE2-K、及び胆汁排泄ポンプ（BSEP）発現ベシクルにおいて、0.25 µmol/L のモツギバトレプによって各基質の輸送は阻害されなかった。Caco-2 細胞において、モツギバトレプ濃度が 2.5 µmol/L のとき P–糖蛋白質（P-gp）の基質である ^{3}H-ジゴキシンの輸送が 44.7%阻害されたものの、0.25 µmol/L 以下のとき輸送は阻害されなかった。また、モツギバトレプ濃度が 2.5 µmol/L のとき乳がん耐性タンパク質（BCRP）の基質である ^{3}H-硫酸エストロンの輸送が 89.8%、0.25 µmol/L のとき 44.6%阻害された。したがって、モツギバトレプが OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP による基質の輸送に与える影響は低い一方で、P-gp 及び BCRP による基質の輸送を阻害する可能性が考えられた。しかしながら、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液 1 滴（[redacted]µL）をヒトの両眼に点眼したときの投与量はモツギバトレプとして [redacted]mg になる。この投与量 [redacted] mg を [redacted]mL で除した値 [redacted]µmol/L は、BCRP の IC_{50} 値 0.25 µmol/L の [redacted] 倍となり、「ICH HARMONISED GUIDELINE DRUG INTERACTION STUDIES M12」（Adopted on 21 May 2024）で求められるカットオフ値（＜10）を下回った。したがって、本剤と併用投与された薬剤に対して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考えられた。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）

5.3.3.2-1, 5.3.3.2-2

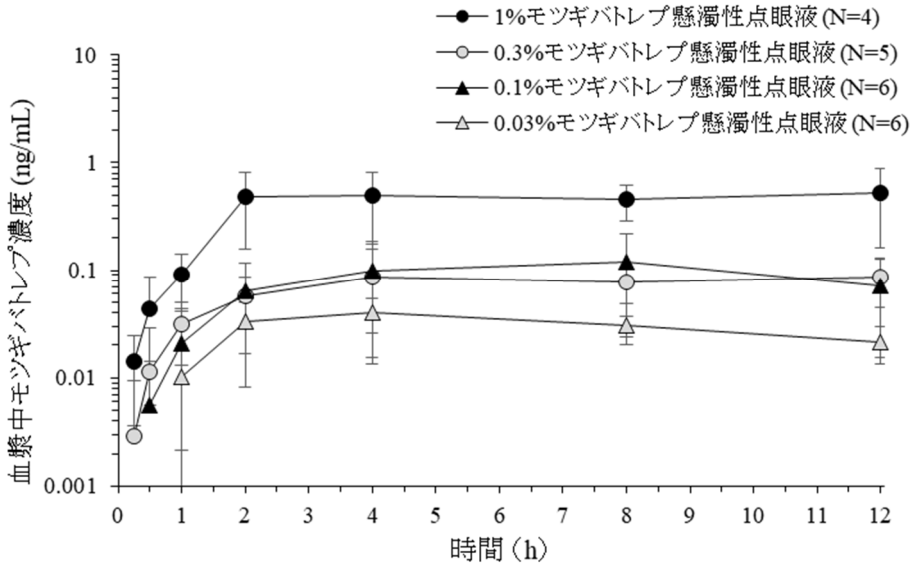
2.7.2.2.2.1.1 単回投与（Part A）

ドライアイ患者に、0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を両眼に単回投与したときの非日本人の血漿中モツギバトレプ濃度推移を図 2.7.2-1 に、血漿中モツギ

バトレプの薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。

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 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、その後緩やかに低下又は同程度の濃度で推移した。C_{max} 及び時間 0 から最終測定可能時間までの薬物濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）の平均値は、概ね用量依存的に増加した。

図 2.7.2-1　ドライアイ患者にモツギバトレプ懸濁性点眼液を単回投与したときの血漿中モツギバトレプ濃度推移（Part A、薬物動態解析対象集団）



モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を投与
平均値±標準偏差
0.03%モツギバトレプ懸濁性点眼液投与後 15 分及び 30 分並びに 0.1%モツギバトレプ懸濁性点眼液投与後 15 分における血漿中モツギバトレプ濃度は定量下限値未満（< 0.01 ng/mL）
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.5.1, Figure 14.2.5.1.4.1

表 2.7.2-4　ドライアイ患者にモツギバトレプ懸濁性点眼液を単回投与したときの薬物動態パラメータ（Part A、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		0.03% モツギバトレプ N=6	0.1% モツギバトレプ N=6	0.3% モツギバトレプ N=5	1% モツギバトレプ N=4
C_{max} (ng/mL)	N	6	6	5	4
	Mean (SD)	0.0377 (0.0159)	0.129 (0.095)	0.102 (0.064)	0.693 (0.294)
T_{max} (h)	N	6	6	5	4
	Median	3.00	6.00	12.0	10.0
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	N	6	6	5	4
	Mean (SD)	0.287 (0.158)	1.02 (0.83)	0.854 (0.463)	5.16 (2.54)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	N	2	0	0	1
	Mean (SD)	0.489 (0.247)	NA (NA)	NA (NA)	12.8 (NA)
$T_{1/2}$ (h)	N	2	0	0	1
	Mean (SD)	5.98 (0.01)	NA (NA)	NA (NA)	14.0 (NA)

NA: Not Applicable
薬物動態パラメータは有効数字 3 桁で表示した
Source Data: CTD5.3.3.2-1 Table 14.2.5.3

2.7.2.2.2.1.2 反復投与（Part B）

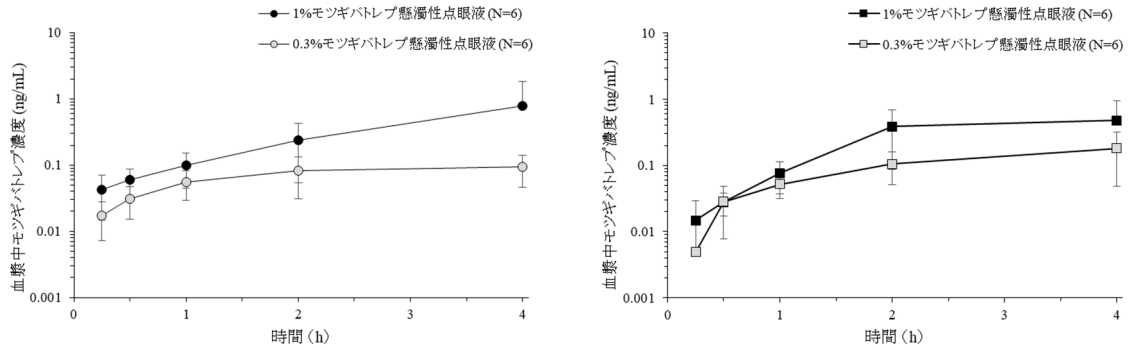
ドライアイ患者の両眼に 0.3%又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を 1 回 1 滴、1 日

4 回、4 週間反復投与した。初日（Day 1）の日本人及び非日本人の血漿中モツギバトレプ濃度推移を図 2.7.2-2 に、血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示した。

Day 1 では単回投与と同様に、いずれの群において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。反復投与時の投与前血漿中濃度（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後 24 時間から Day 8 にかけて徐々に上昇した。いずれの群においても、Day 1 における薬物動態パラメータに、日本人と非日本人で大きな差は認められなかった。また、反復投与したときの C_{trough} 及び蓄積係数（Rac）も同様に日本人と非日本人で大きな差は認められなかった。

図 2.7.2-2　モツギバトレプ懸濁性点眼液を反復投与したときの Day 1 の血漿中モツギバトレプ濃度推移（Part B、薬物動態解析対象集団）

日本人　　非日本人



モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を投与
平均値±標準偏差
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.5.2, Figure 14.2.5.1.4.2

表 2.7.2-5　ドライアイ患者にモツギバトレプ懸濁性点眼液を反復投与したときの薬物動態パラメータ（Part B、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		0.3%モツギバトレプ			1% モツギバトレプ		
		J	NJ	Overall	J	NJ	Overall
		N=6	N=6	N=12	N=6	N=6	N=12
Day 1 の C_{max} (ng/mL)	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	0.0991	0.182	0.141	0.774	0.491	0.633
	(SD)	(0.0529)	(0.134)	(0.107)	(1.070)	(0.480)	(0.804)
Day 1 の t_{max} (h)	N	6	6	12	6	6	12
	Median	3.92	3.92	3.92	3.92	3.92	3.92
Day 1 の $AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	0.267	0.379	0.323	1.19	1.10	1.15
	(SD)	(0.136)	(0.210)	(0.179)	(1.20)	(0.93)	(1.02)
Day 2 の C_{trough} (ng/mL)	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	0.521	0.691	0.606	1.12	1.84	1.48
	(SD)	(0.397)	(0.432)	(0.405)	(0.75)	(0.87)	(0.86)
Day 4 の C_{trough} (ng/mL)	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	0.923	1.04	0.983	1.98	2.61	2.29
	(SD)	(0.827)	(0.45)	(0.640)	(1.84)	(1.36)	(1.58)
Day 8 の C_{trough} (ng/mL)	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	1.48	1.16	1.32	3.31	4.13	3.72
	(SD)	(0.98)	(0.39)	(0.73)	(2.95)	(2.33)	(2.57)

薬物動態パラメータ		0.3%モツギバトレプ J N=6	0.3%モツギバトレプ NJ N=6	0.3%モツギバトレプ Overall N=12	1% モツギバトレプ J N=6	1% モツギバトレプ NJ N=6	1% モツギバトレプ Overall N=12
Rac Day 4/Day 2	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	1.85	1.66	1.76	1.85	1.49	1.67
	(SD)	(0.92)	(0.48)	(0.71)	(1.03)	(0.55)	(0.81)
Rac Day 8/Day 2	N	6	6	12	6	6	12
	Mean	3.59	2.11	2.85	3.11	2.47	2.79
	(SD)	(2.33)	(0.92)	(1.86)	(1.90)	(1.52)	(1.68)

J: Japanese, NJ: Non-Japanese
Source Data: CTD5.3.3.2-1 Table 14.2.5.4
薬物動態パラメータは有効数字 3 桁で表示した

2.7.2.2.2.2 代謝物探索（第 II 相試験：2-01 試験）

…… 5.3.2.3-1

9 名のドライアイ患者に 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を最長 4 週間反復投与したときの血漿を用いて、モツギバトレプの代謝物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及びタンデム質量分析（MS^n）により分析した。

未変化体は 9 名中 6 名の血漿中にわずかにマスクロマトグラムで検出されたが、紫外線（UV）クロマトグラムではいずれの被験者の血漿においても検出されなかった。

2.7.2.2.2.3 第 I 相経口投与試験（3260A1-1000-EU 試験）

…… 5.3.3.1-1, 5.3.3.1-2【参考資料】

2.7.2.2.2.3.1 単回投与（Part A）

健康成人に、モツギバトレプ 2.5、7.5、15、30、又は 60 mg を単回経口投与したときの血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示した。

2.5～60 mg の用量範囲で、C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、及び時間 0 から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の平均値は、モツギバトレプの用量依存的に増加した。見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）は、7.5～60 mg の用量範囲ではほとんど変化を示さなかったが、2.5 mg で減少した。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、2.5～60 mg の用量範囲でほとんど変化しなかった。

表 2.7.2-6　健康成人にモツギバトレプを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Part A）

薬物動態パラメータ		2.5 mg モツギバトレプ N=6	7.5 mg モツギバトレプ N=6	15 mg モツギバトレプ N=6	30 mg モツギバトレプ N=6	60 mg モツギバトレプ N=6
C_{max} (ng/mL)	N	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	17.1 (5.9)	52.2 (11.6)	90.4 (28.8)	221 (61)	391 (94)
T_{max} (h)	N	6	6	6	6	6
	Median	1.27	1.50	1.50	1.50	2.00
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	N	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	92.5 (58.3)	526 (321)	778 (523)	1630 (620)	4270 (1470)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	N	2	3	3	6	2
	Mean (SD)	100 (89)	478 (93)	705 (95)	1670 (630)	3640 (130)
$T_{1/2}$ (h)	N	2	3	3	6	2
	Mean (SD)	5.25 (4.03)	16.6 (5.3)	15.9 (4.5)	11.5 (2.4)	16.7 (3.2)

薬物動態パラメータは有効数字 3 桁で表示した
Source Data: CTD5.3.3.1-1 Table 11-7、Listing 16.2.2.2

2.7.2.2.2.3.2 食事の影響（Part B）

健康成人に、モツギバトレプ 7.5 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータを表 2.7.2-7 に示した。

食事により C_{max} は減少し、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、無限大時間まで外挿したモーメント曲線下面積（$AUMC_{0-\infty}$）、及び無限大時間まで外挿した平均滞留時間（MRT）が増加した。

表 2.7.2-7　健康成人にモツギバトレプを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Part B）

薬物動態パラメータ		7.5 mg モツギバトレプ 空腹時 N=8	7.5 mg モツギバトレプ 食後 N=8
C_{max} (ng/mL)	N	8	8
	Mean (SD)	41.1 (14.3)	35.2 (11.6)
T_{max} (h)	N	8	8
	Median	1.50	1.75
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	N	8	8
	Mean (SD)	359 (250)	324 (217)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N	4	3
	Mean (SD)	387 (226)	565 (158)
$AUMC_{0-\infty}$ (ng·h^2/mL)	N	4	3
	Mean (SD)	7810 (7190)	17200 (9900)
MRT (h)	N	4	3
	Mean (SD)	16.3 (8.9)	28.9 (8.6)
$T_{1/2}$ (h)	N	4	3
	Mean (SD)	12.3 (6.5)	21.8 (6.0)

薬物動態パラメータは有効数字 3 桁で表示した
Source Data: CTD5.3.3.1-1 Table 11-10

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

血漿中モツギバトレプ濃度は単回投与後約 2 時間にかけて上昇し、その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-last} の平均値は、概ね用量依存的に増加した。反復投与時の 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後 24 時間から投与後 1 週にかけて徐々に上昇した。日本人と非日本人で薬物動態に大きな差は認められなかった。

1%モツギバトレプ群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。

モツギバトレプの単回経口投与時の C_{max}、AUC_{0-last}、及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は、2.5～60 mg の範囲で用量依存的に増加した。また、食事により C_{max} は減少し、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$、及び MRT が増加した。

モツギバトレプの点眼投与時にバイタルサインとして体温を測定した第 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）では、1%濃度の用量まで体温上昇は認められていない［CTD2.7.6.1.2.4 3) (1)、CTD 2.7.6.2.2.5 3) (2)、CTD 2.7.6.3.2.5 3) (2)、CTD 2.7.6.4.2.5 3) (2)］が、モツギバトレプの単回経口投与時［第 I 相経口投与試験（3260A1-1000-EU 試験）］で、用量依存的な体温上昇が認められたこと［CTD 2.7.6.5.2.3 3) (1)］から、全身曝露量の増加に伴う影響であることが示唆された。なお、単回経口投与時（3260A1-1000-EU 試験）及び点眼投与時（1-01 試験、2-01 試験、3-02 試験、3-01 試験）で、有害事象として報告された体温上昇及び発熱のうち、治験薬と因果関係が否定できないと判断されたのは、2-01 試験の 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液投与時で体温上昇が 1 名［CTD

2.7.6.2.2.5 1) (2)］と、3260A1-1000-EU 試験の 7.5 mg モツギバトレプの経口投与時で発熱が 1 名［CTD 2.7.6.5.2.3 1) (3)］のみであった。点眼投与においても治験薬との因果関係が否定できない体温上昇が認められているが、当該事象の発現に明確な用量依存性は認められていない。このことから、2.5 mg の経口投与時相当の曝露量までは体温上昇が発現する懸念は低いと考えた。1%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を、成人に 1 回 1 滴、1 日 4 回、両眼に反復点眼投与したときの定常状態における推定 C_{max} 6.40 ng/mL（探索試験にて算出）は、2.5 mg の経口投与時の C_{max} の平均値 17.1 ng/mL の 2.67 倍低い。同様に、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液投与時の全身曝露は 8.91 倍低いため、点眼投与時の体温上昇のリスクは経口投与時と比較して小さいと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし