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

2.7.3 臨床的有効性の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.3 臨床的有効性の概要 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性評価の手順 9
2.7.3.1.1.1 自覚症状 9
2.7.3.1.1.2 他覚所見 11
2.7.3.1.2 統計解析方法 13
2.7.3.1.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験） 13
2.7.3.1.2.2 第 II 相試験（2-01 試験） 13
2.7.3.1.2.3 第 III 相比較試験（3-02 試験） 14
2.7.3.1.2.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験） 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験） 14
2.7.3.2.2 第 II 相試験（2-01 試験） 15
2.7.3.2.3 第 III 相比較試験（3-02 試験） 16
2.7.3.2.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験） 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 19
2.7.3.3.1.1 被験者内訳の比較 19
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及びベースライン値の特性の比較 20
2.7.3.3.1.3 有効性解析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 23
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.2.1 自覚症状 24
2.7.3.3.2.2 他覚所見 28
2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較 32
2.7.3.3.3.1 性別 32
2.7.3.3.3.2 年齢 35
2.7.3.3.3.3 日本人／非日本人 41
2.7.3.3.3.4 角膜上皮障害を有する患者 41
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 44
2.7.3.6 付録 45

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3 項で使用した略語及び用語を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　略語及び用語の定義一覧

略語又は用語	内容
DEQ-5	5-Item Dry Eye Questionnaire
DEQS	Dry Eye-Related Quality of Life Score（ドライアイ QOL 質問票）
ePRO	Electronic Patient Reported Outcomes（電子患者報告アウトカム）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
LOCF	Last Observation Carried Forward
LWE	Lid-Wiper Epitheliopathy
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
ODSI©	Ocular Surface Disease Index
QOL	Quality of Life（日常生活の質）
RRM ANCOVA	Rank Repeated Measures Analysis of Covariance（順位付け反復測定共分散分析）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（治療下で発現した有害事象）
VAS	Visual Analog Scale
VDT	Visual Display Terminals

2.7.3.1 背景及び概観

臨床的有効性に関する試験の要約を表 2.7.3-2 に、試験方法の概略を表 2.7.3-3 に、試験デザインの主な変更点と変更理由を表 2.7.3-4 に示した。

0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液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。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）では最終製剤を用いた。

表 2.7.3-2　臨床的有効性に関する試験の要約

試験番号 資料番号	試験区分	実施国 実施医療機関数	試験期間	投与被験者数 ／目標被験者数	デザイン	試験の目的
SJP-0132/ 1-01 5.3.3.2-1	第 I／II 相試験 （1-01 試験）	米国 1 施設	2019.10～ 2020.3	Part A （単回投与）： 29／32 名 Part B （反復投与）： 60／60 名	単施設 プラセボ対照 二重遮蔽 ランダム化 用量漸増	主要目的 • 安全性 • 忍容性 • 薬物動態 • 有効性（Part B のみ） 副次目的 • 有効性 （Part A 及び Part B）
SJP-0132/ 2-01 5.3.5.1-1	第 II 相試験 （2-01 試験）	日本 40 施設	2020.12～ 2021.9	344／332 名	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 至適用量
SJP-0132/ 3-02 5.3.5.1-2	第 III 相 比較試験 （3-02 試験）	日本 62 施設	2023.1～ 2023.10	536／498 名	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
SJP-0132/ 3-01 5.3.5.2-1	第 III 相 長期投与試験 （3-01 試験）	日本 22 施設	2023.1～ 2024.5	162／150 名	多施設共同 非対照 非遮蔽 長期投与	安全性 有効性

表 2.7.3-3　臨床的有効性に関する試験の試験方法の概略

試験区分	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）
	Part A	Part B			
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）		–
遮蔽化の手順	二重遮蔽				–
投与群の構成及びランダム化					
投与群の構成	4 コホート、2 群／コホート • プラセボ群 • モツギバトレプ群（0.03%、0.1%、0.3%、1%の順に漸増）	2 コホート、2 群／コホート • プラセボ群 • モツギバトレプ群（0.3%、1%の順に漸増）	4 群 • プラセボ群 • 0.1%群 • 0.3%群 • 1%群	2 群 • プラセボ群 • 0.3%群	1 群 • 0.3%群
ランダム化の手順	割付表に基づく静的割付		有効性評価対象眼の角膜全域のフルオレセイン染色スコア及び眼乾燥感の VAS を因子とした動的割付		–
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（うち日本人）： • プラセボ群：各コホート 10 名の計 20 名（各コホート 3 名の計 6 名） • 0.3%群：20 名（6 名） • 1%群：20 名（6 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					
観察期	2 週間、観察期用治験薬を 1 日 4 回投与				–
治療期	1 日	4 週間		8 週間	52 週間
	治療期用治験薬を単回投与	治療期用治験薬を 1 日 4 回投与			

試験区分	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）
	Part A	Part B			
併用薬	–				併用投与のみ： ドライアイ治療剤（ジクアホソルナトリウム、レバミピド）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）のいずれか 1 剤
対象疾患	ドライアイ				
主な選択基準					
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	• 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 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	–	
	–		• TBUT が両眼とも 5 秒以下		
有効性評価対象眼	角膜中央部の CFS スコアが高い眼（両眼とも選択基準を満たし、除外基準に抵触しておらず、スコアが同じ場合は右眼）		CFS の選択基準を満たし、除外基準に抵触していない眼。 両眼とも選択基準を満たす場合は以下の順で決定。 1) 角膜全域の CFS スコアが高い眼 2) 角膜中央部の CFS スコアが高い眼 3) 右眼	角膜全域の CFS スコアが高い眼（スコアが同じ場合は右眼）	

2.7.3 臨床的有効性の概要

試験区分	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）
	Part A	Part B			
有効性評価					
主要評価項目	－	• 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	• 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	• 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	–（安全性評価項目）
副次評価項目	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				
自覚症状	• ドライアイに関連する自覚症状の VAS • DEQ-5 スコア • OSDI©スコア		• DEQS スコア • ドライアイに関連する自覚症状の VAS • DEQ-5 スコア • ドライアイ症状の日々の自己評価スコア	• DEQS スコア • ドライアイに関連する自覚症状の VAS • DEQ-5 スコア • ドライアイ症状の日々の自己評価スコア	
他覚所見	• CFS スコア • TBUT • 結膜リサミングリーン染色スコア • LWE スコア • 涙液中 MMP-9		• CFS スコア • TBUT • 涙液分泌量 • 結膜リサミングリーン染色スコア • LWE スコア • 涙液中 MMP-9	• CFS スコア • TBUT • 涙液分泌量 • 結膜フルオレセイン染色スコア	

0.03%群：0.03%モツギバトレプ群、0.1%群：0.1%モツギバトレプ群、0.3%群：0.3%モツギバトレプ群、1%群：1%モツギバトレプ群

VAS = Visual Analog Scale、DEQ-5 = 5-Item Dry Eye Questionnaire、DEQS = ドライアイ QOL 質問票、CFS = 角膜フルオレセイン染色、TBUT = 涙液層破壊時間、OSDI© = Ocular Surface Disease Index、LWE = Lid-Wiper Epitheliopathy、MMP-9 = マトリクスメタロプロテアーゼ–9

– : 該当なし

*1　初期製剤

表 2.7.3-4　試験デザインの主な変更点と変更理由（プラセボ対照試験）

	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）	変更理由
主要評価項目	• 投与 4 週後の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量（4 時間値） • 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	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	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 II 相試験では、前相の試験結果から角膜中央部よりも全域での評価が妥当であると判断したため。 第 III 相比較試験では、日本のドライアイの診断基準に基づいて主要評価項目を自覚症状とし、評価方法として複合的な自覚症状が評価可能な DEQS での評価とした。
選択基準				
ドライアイの自覚症状	眼乾燥感の VAS が 40 以上であり、かつ DEQ-5 合計スコアが 6 以上		DEQS で 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上、眼乾燥感の VAS が 40 以上であり、かつ DEQ-5 合計スコアが 6 以上	第 III 相比較試験では、主要評価項目の変更に伴い選択基準を変更した。
TBUT	–	両眼とも TBUT の平均値が 5 秒以下		日本で実施する第 II 相試験以降で、日本のドライアイ診療ガイドライン [1)]で規定されたドライアイの診断基準を選択基準に追加した。
CFS	少なくとも片眼の角膜中央部の CFS スコアが Baylor の評価基準で 2〜4	少なくとも片眼の角膜中央部の CFS 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、及び耳側部）のうち少なくとも 1 領域のスコアが 1 以上	–	第 II 相試験及び第 III 相比較試験では、主要評価項目の変更に伴い選択基準を変更した。

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、DEQ-5 = 5-Item Dry Eye Questionnaire、TBUT = 涙液層破壊時間

2.7.3.1.1 有効性評価の手順

2.7.3.1.1.1 自覚症状

1) ドライアイ QOL 質問票（DEQS）

DEQS の各質問（表 2.7.3-5）について、被験者が回答した頻度及び程度を、表 2.7.3-6 に従ってスコア化した [2)]。

表 2.7.3-5　DEQS の質問項目

分類	質問内容
目の症状に関する質問 （この 1 週間の頻度及び程度）	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
日常生活への影響に対する質問 （この 1 週間の頻度及び程度）	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
全般的な状態に関する質問 （この 1 週間の評価）	目の症状やそれに伴う日常生活の困りごとを含めた全般的な状態

表 2.7.3-6　DEQS の頻度及び程度のスコア

質問	選択肢	スコア
A 欄： 頻度	なかった	0
	たまにあった	1
	時々あった	2
	よくあった	3
	いつもあった	4
B 欄： 程度 （A 欄が 0 以外のとき）	あまり気にならなかった（あまり困らなかった [1)]）	1
	やや気になった（やや困った [1)]）	2
	気になった（困った [1)]）	3
	非常に気になった（非常に困った [1)]）	4
全般的評価	最高に良い	1
	とても良い	2
	良い	3
	あまり良くない	4
	良くない	5
	ぜんぜん良くない	6

1：日常生活への影響に対する質問
DEQS 合計スコア＝質問項目（No.1～15）の B 欄のスコア合計÷B 欄の有効回答数×25（ただし、質問票 15 項目中 10 項目以上有効回答がある場合に計算した）

2) ドライアイに関連する自覚症状の Visual Analog Scale（VAS）

ドライアイに関連する自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、及び羞明）について、被験者が 0（全くない）～100（想像できる最大の程度）の範囲で評価した[3)]。なお、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、電子患者報告アウトカム（ePRO）に値を入力し、ePRO 入力画面では各自覚症状の表記を表 2.7.3-7 に示す平易な表現とした。

表 2.7.3-7　各自覚症状の ePRO での表記

各自覚症状	平易な表記（ePRO での表記）
眼乾燥感	眼が乾燥する感じ
不快感	不快な感じ
熱感	焼けるような／刺すような感じ
粘つき感	ねばねばする感じ
異物感	異物感
そう痒感	痒み
疼痛	痛み
霧視	視界がぼやける感じ
羞明	光に敏感な感じ

ePRO＝ 電子患者報告アウトカム

3) 5-Item Dry Eye Questionnaire（DEQ-5）

DEQ-5 の各質問［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（涙目）ように見えたり感じたりした頻度］について、被験者が回答し、表 2.7.3-8 に従ってスコア化した[4)]。

表 2.7.3-8　DEQ-5 の頻度及び程度のスコア

質問	選択肢	スコア
a) 頻度 （過去 1 ヵ月間の典型的な日の頻度）	全く感じなかった（全くなかった [1)]）	0
	まれに感じた（まれにあった [1)]）	1
	時々感じた（時々あった [1)]）	2
	頻繁に感じた（頻繁にあった [1)]）	3
	常に感じた（常にあった [1)]）	4
b) 程度 ［感じた場合、1 日の終わり（就寝前 2 時間以内）の程度］	感じたことはない	0
	非常に弱い ↓ 非常に強い	1 ↓ 5

1：眼に過剰に涙が出ている（涙目）の場合（頻度のみ回答）

4) ドライアイ症状の日々の自己評価

ドライアイ症状について、被験者が毎日就寝前に自己評価し、表 2.7.3-9 に従ってスコア化した。

表 2.7.3-9　日々の自己評価

自己評価	スコア
気にならなかった	0
ややつらかった	1
つらかった	2
とてもつらかった	3

5) Ocular Surface Disease Index（OSDI©）

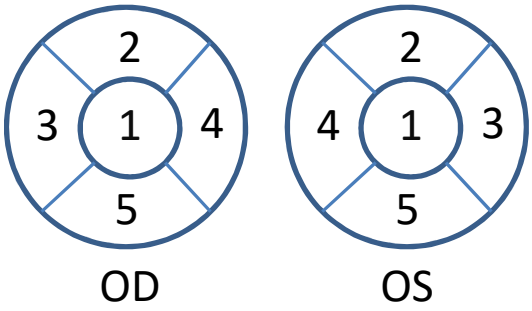
OSDI©は 0～100 で評価され、スコアが高いほど症状が重いことを示す。自覚症状・日常生活への影響・環境因子に関連する 12 個の質問で構成され、過去 1 週間での発現頻度でスコア化した（0～4）。各質問のスコアの合計を 25 倍し、回答された質問の数で割って OSDI©スコアを算出した[5]。

2.7.3.1.1.2 他覚所見

1) 角膜染色斑の観察

フルオレセイン染色を行い、細隙灯顕微鏡を用いて角膜染色斑を観察した。角膜を図 2.7.3-1 に示す 5 領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、及び下部）に区分して染色斑を計数し、Baylor の評価基準[6]を一部改変してスコア化した（表 2.7.3-10）。各領域の最高スコアは 5 であり、すべての領域（5 領域）の合計最高スコアは 25 となる。

図 2.7.3-1　Baylor の評価基準を用いる際の角膜の 5 領域



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

表 2.7.3-10　Baylor の評価基準（角膜染色斑）

1) 角膜染色斑の数による判定

角膜染色斑の数	スコア
1 領域に染色斑を認めない	0
1 領域に 1～5 個の染色斑を認める	1
1 領域に 6～15 個の染色斑を認める	2
1 領域に 16～30 個の染色斑を認める	3
1 領域に 31 個以上の染色斑を認める	4

2) 集積した角膜染色斑があった場合のスコアの加算

スコアの加算	加算スコア
1 領域に 1 つの集積した染色斑がある場合	+1
1 領域に 2 つ以上の集積した染色斑がある場合で、1) 角膜染色斑の数による判定のスコアが 3 以下の場合	+2
1 領域に 2 つ以上の集積した染色斑がある場合で、1) 角膜染色斑の数による判定のスコアが 4 の場合	+1

Baylor の評価基準を一部改変

2) 涙液層破壊時間

生理食塩水等（防腐剤を含まないものに限る）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、被験者に数回瞬きをするように指示し、涙液層破壊時間を測定した。最大値と最小値の差が 3 秒未満となる測定値が 3 つ得られるまで測定を繰り返した。涙液層破壊時間の解析には、3 回の測定結果の平均値を用いた。

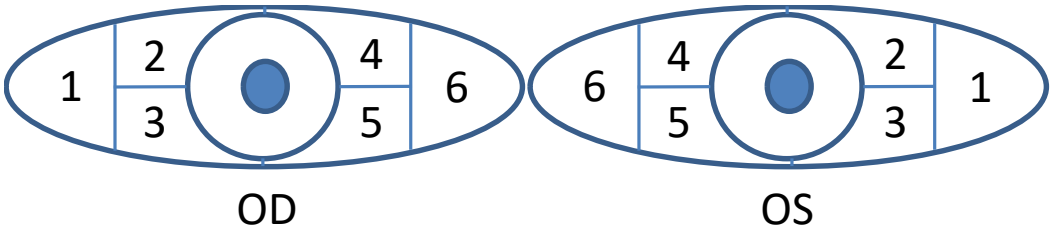
3) 涙液分泌量

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）単位で測定した。測定方法は添付文書のシルマー試験 I 法に従った。

4) 結膜染色斑の観察

第 I／II 相試験（1-01 試験）及び第 II 相試験（2-01 試験）ではリサミングリーン染色、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）ではフルオレセイン染色を行い、細隙灯顕微鏡を用いて結膜染色斑を観察した。結膜を図 2.7.3-2 に示す 6 領域（耳側部、耳側角膜寄りの上部、耳側角膜寄りの下部、鼻側角膜寄りの上部、鼻側角膜寄りの下部、及び鼻側部）に区分して染色斑を計数し、Baylor の評価基準 [6]を一部改変してスコア化した（表 2.7.3-11）。各領域の最高スコアは 5 であり、すべての領域（6 領域）の合計最高スコアは 30 となる。

図 2.7.3-2　Baylor 評価基準を用いる際の結膜の 6 領域



OD = Oculus Dexter（右眼）、OS = Oculus Sinister（左眼）
耳側部：1、耳側角膜寄りの上部：2、耳側角膜寄りの下部：3、
鼻側角膜寄りの上部：4、鼻側角膜寄りの下部：5、鼻側部：6

表 2.7.3-11　Baylor の評価基準（結膜染色斑）

1) 結膜染色斑の数による判定

結膜染色斑の数	スコア
1 領域に染色斑を認めない	0
1 領域に 1～5 個の染色斑を認める	1
1 領域に 6～15 個の染色斑を認める	2
1 領域に 16～30 個の染色斑を認める	3
1 領域に 31 個以上の染色斑を認める	4

2) 集積した結膜染色斑があった場合のスコアの加算

スコアの加算	加算スコア
1 領域に 1 つの集積した染色斑がある場合	+1
1 領域に 2 つ以上の集積した染色斑がある場合で、1) 結膜染色斑の数による判定のスコアが 3 以下の場合	+2
1 領域に 2 つ以上の集積した染色斑がある場合で、1) 結膜染色斑の数による判定のスコアが 4 の場合	+1

Baylor の評価基準を一部改変

5) Lid-Wiper Epitheliopathy（LWE）

リサミングリーン染色を行い、上眼瞼の lid wiper の染色の程度（グレード）を、表 2.7.3-12 の判定基準に従って評価した [7]。

表 2.7.3-12　LWE の判定基準

グレード	第 I／II 相試験（1-01 試験）		第 II 相試験（2-01 試験）
	水平方向の長さ	sagittal height (width)	水平方向の長さ
0	<2 mm	<25%	<2 mm
1	2～4 mm	25%～50%	<5 mm
2	5～9 mm	50%～75%	<10 mm
3	>9 mm	>75%	≥10 mm

6) 涙液中マトリクスメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）

InflammaDry®（国内未承認）を用いて、眼局所麻酔を使用せずに、涙液中 MMP-9 を測定した [8]。測定方法は InflammaDry®の添付文書に従った。

2.7.3.1.2 統計解析方法

2.7.3.1.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）

ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性データを有する被験者の集団を最大の解析対象集団（FAS）と定義した。FAS を用いる解析では、実際に投与された投与群に従って解析を実施した。

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、及び投与 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に対し、主要解析としてプラセボ群と各モツギバトレプ群の間で t 検定を実施した（有意水準：両側 5%）。なお、Shapiro-Wilk 検定で $p < 0.05$（正規分布ではない）となった場合は、Wilcoxon の順位和検定（有意水準:両側 5%）を用いた。更に、混合モデルによる順位付け反復測定共分散分析（RRM ANCOVA）を実施した。RRM ANCOVA モデルには、従属変数として順位変換したベースラインからの変化量、固定効果として投与群、Visit、投与群と Visit の交互作用、変量効果として被験者、共変量として順位変換したベースライン値を含めた。一般化推定方程式を用いた RRM ANCOVA モデルに、順位変換した統計量を組み込んだ。

副次評価項目に対しては、投与群ごとに要約統計量を求めた。

2.7.3.1.2.2 第 II 相試験（2-01 試験）

ランダム化された被験者から、治験薬の投与を一度も受けていない被験者及び有効性評価項目の主要・副次を問わず有効性評価が可能な観察データが 1 つもない被験者を除外した集団を FAS と定義し、有効性解析の主たる解析対象集団とした。FAS を用いる解析では、実際に投与された投与群に従って解析を実施した。

主要評価項目である有効性評価対象眼の投与 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に対し、投与 4 週後の欠測値に対して Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて補完した。主要解析としてプラセボ群と 0.3%モツギバトレプ群の間で、副次解析としてプラセボ群と 0.1%又は 1%モツギバトレプ群の間で、t 検定を実施した（有意水準：両側 5%）。

副次評価項目に対しては、投与群ごとに要約統計量を求め、プラセボ群と各モツギバトレプ群の間で t 検定を実施した。

2.7.3.1.2.3 第 III 相比較試験（3-02 試験）

ランダム化された被験者から、治療期用治験薬の投与を一度も受けていない被験者を除外した集団を FAS と定義し、有効性解析の主たる解析対象集団とした。FAS を用いる解析では、割り付けられた群に従って解析を実施した。

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に対しては、欠測メカニズムを missing at random と仮定し、制限付き最尤法による Mixed-Effects Models for Repeated Measures（MMRM）を用いた。カテゴリカル変数の固定効果として投与群、時点、投与群と時点の交互作用、連続変数の固定効果としてベースライン値を共変量とした。分散共分散構造には無構造（Unstructured）を設定し、自由度の推定には Kenward-Roger 法を用いた。有意水準 0.05（両側）にて、比較は投与 4 週後の群間の対比で行い、群間差の最小二乗平均に基づいた仮説検定を実施した。

副次評価項目に対しては、投与群ごとに要約統計量を求め、投与群間で t 検定を実施した。DEQS スコア及びドライアイ症状の日々の自己評価スコアでは、主要評価項目と同様に MMRM を用いた群間比較も行った。

2.7.3.1.2.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）

適格性を満たし登録された被験者から、以下の基準に該当する被験者を除外した集団を FAS と定義し、有効性解析の主たる解析対象集団とした。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 有効性評価項目のベースラインデータが 1 つもない被験者
- 有効性評価項目の治験薬投与後の評価が可能な有効性データが 1 つもない被験者

主要評価項目は安全性評価項目とした。

有効性評価項目に対しては、全体、単剤投与、及び併用投与ごとに要約統計量を求めた。DEQS スコア、VAS、DEQ-5 スコア、角膜フルオレセイン染色スコア、涙液層破壊時間、及び涙液分泌量では、ベースラインと治験薬投与後の各評価時点との Paired-t 検定を実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性の結果は FAS を対象とした解析結果とし、他覚所見は有効性評価対象眼での結果を記した。

2.7.3.2.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）

.....5.3.3.2-1

第 I／II 相試験（1-01 試験）の 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 週間反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性をプラセボと比較した。

Part A（単回投与）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。角膜フルオレセイン染色スコア及び涙液層破壊時間に用量依存的な変化はみられなかった。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投与 30 分後からプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、投与 4 時間後では 0.03%から 0.3%の範囲で用量依存的に改善がみられた。

Part B（反復投与）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 6 名）を FAS に採用した。有効性の 2 つの主要評価項目のうち投与 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。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（Wilcoxon の順位和検定：p＝0.3350 及び p＝0.9888）。もう 1 つの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 であった。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（Wilcoxon の順位和検定：p＝0.9647 及び p＝0.6146）。

有効性の副次評価項目のうち、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）で、0.3%モツギバトレプ群が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。各領域のスコアでも同様の傾向であった。涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、ほとんどの評価時点で、0.3%モツギバトレプ群がプラセボ群を上回る延長（改善）を示した。ドライアイに関連する自覚症状のうち、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。不快感、眼乾燥感、そう痒感、及び羞明の VAS のベースラインからの変化量は、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。ドライアイに関連する自覚症状の VAS のベースラインからの改善は、概して 0.3%モツギバトレプ群で 1%モツギバトレプ群と比べて大きかった。DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも改善がみられ、0.3%モツギバトレプ群がプラセボ群を上回る減少（改善）を示した。

Part A の安全性解析対象集団（ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者の集団）では、治療下で発現した有害事象（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、プラセボ群、0.03%、0.1%、及び 1%モツギバトレプ群では TEAE の発現はなかった。Part B の安全性解析対象集団では、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を否定できない TEAE は、Part B の 1%モツギバトレプ群で 1 名に認められた。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、治験薬の投与が中止に至った TEAE は認められなかった。Part A 及び Part B ともに、臨床検査、眼科学的検査、及びバイタルサインでは、いずれの投与群でも明らかな変動は認められなかった。

モツギバトレプの血漿中濃度は、用量に依存して高くなり、日本人と非日本人で同様であった。

2.7.3.2.2 第 II 相試験（2-01 試験）

.....5.3.5.1-1

第 II 相試験（2-01 試験）では、プラセボを対照として、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。

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。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%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。主要解析では、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は認められなかった（p＝0.1181：t 検定）。副次解析でも、0.1%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＝0.1990 及び p＝0.8276：t 検定）。

有効性の副次評価項目では、いずれの投与群でも概ねドライアイの改善方向への変化がみられた。0.3%モツギバトレプ群では、投与 1 週後の DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量及び投与 1 週後（0 時間値と 2 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量で、0.1%モツギバトレプ群では、投与 4 週後のそう痒感の VAS のベースラインからの変化量で、1%モツギバトレプ群では、投与 1 週後（0 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量及び投与 4 週後の涙液層破壊時間のベースラインからの変化量で、モツギバトレプ群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められ、プラセボ群を上回る改善を示した。

安全性解析対象集団（ランダム化されたすべての被験者のうち、治療期用治験薬の投与を一度も受けなかった被験者、初診時以降の再来院がない等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）で、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。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。死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。重要な（治験薬の投与が中止に至った）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%）に認められた。臨床検査、眼科学的検査、バイタルサイン、及び心電図検査では、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。

臨床至適用量の検討結果は、2.7.3.4 に記載した。

2.7.3.2.3 第 III 相比較試験（3-02 試験）

.....5.3.5.1-2

第 III 相比較試験（3-02 試験）では、プラセボを対照として、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。

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。

有効性の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 であった。MMRM を用いた分析の結果、投与群間差の最小二乗平均値（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）。

有効性の副次評価項目では、DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM を用いた分析の結果、投与 4 週後に加えて投与 1 週後及び投与 2 週後にも投与群間で統計学的な有意差

が認められ、0.3%モツギバトレプ群がプラセボ群を上回る改善を示した。ドライアイに関連する自覚症状の VAS のベースラインからの変化量では、眼乾燥感及び不快感で投与 1 週後及び投与 4 週後に、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、0.3%モツギバトレプ群がプラセボ群を上回る改善を示した。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、ドライアイ症状の日々の自己評価スコア（各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では、MMRM を用いた分析で投与 1 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められ、0.3%モツギバトレプ群がプラセボ群を上回る改善を示した。角膜中央部及び角膜全域のフルオレセイン染色スコア、涙液層破壊時間、並びに涙液分泌量のベースラインからの変化量では、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。

安全性解析対象集団（治療期用治験薬を割り付けられたすべての被験者のうち、治療期用治験薬投与後の安全性データが全くなかった被験者を除外した集団）で、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 3.7%（10 名）、5.6%（15 名）であった。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。死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。重要な（治験薬の投与が中止に至った）TEAE の発現割合は、両投与群ともに 1.1%（3 名）であった。眼科学的検査及びバイタルサインでは、両投与群ともに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。

2.7.3.2.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）

.....5.3.5.2-1

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、若しくはドライアイ治療剤又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。

FAS 全体での 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。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。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。ドライアイ症状の日々の自己評価スコア（各評価時点の前日から過去 7 日間のスコアの平均値）（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、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（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）。いずれの自覚症状でも改善効果は最初の評価時点から認められ、減弱することなく、52 週間持続することが示された。

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 週後まで概ね一定の値を維持した（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）。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。涙液分泌量（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 14.7 ± 10.37 mm 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（投与 52 週後の涙液分泌量：11.9 ± 10.45 mm）。

FAS 全体で改善効果が認められた有効性評価項目では、単剤投与、併用投与別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。

安全性解析対象集団（治験薬を投与されたすべての被験者のうち、治験薬投与後の安全性データが全くなかった被験者を除外した集団）で、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］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 14.8%（24 名）［12.4%（13 名）、19.3%（11 名）］であった。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。死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE の発現割合は 1.9%（3 名）［1.9%（2 名）、1.8%（1 名）］であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重要な（治験薬の投与が中止に至った）TEAE の発現割合は 1.9%（3 名）［1.9%（2 名）、1.8%（1 名）］であった。臨床検査、眼科学的検査、及びバイタルサインでは、治験薬投与後にベースラインからの明らかな変動は認められず、関連する TEAE が若干認められたものの、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

プラセボを対照として有効性を評価した試験（以下、プラセボ対照試験）である、第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B（反復投与）、第 II 相試験（2-01 試験）、及び第 III 相比較試験（3-02 試験）の結果を比較した。有効性の結果は FAS を対象とした解析結果とし、他覚所見は有効性評価対象眼での結果を記した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者内訳の比較

試験を中止した被験者の割合や中止理由に、試験間で明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13　被験者の内訳（プラセボ対照試験）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo n (%)	0.3% n (%)	1% n (%)	Placebo n (%)	0.1% n (%)	0.3% n (%)	1% n (%)	Placebo n (%)	0.3% n (%)
Randomized	20	20	20	85	87	87	85	267	268
Administered	20 (100)	20 (100)	20 (100)	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	267 (100)	268 (100)
Completed	19 (95.0)	20 (100)	20 (100)	81 (95.3)	81 (93.1)	79 (90.8)	72 (84.7)	259 (97.0)	260 (97.0)
Discontinued	1 (5.0)	0	0	4 (4.7)	6 (6.9)	8 (9.2)	13 (15.3)	8 (3.0)	8 (3.0)
Primary reason for discontinuation from study									
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Adverse event, Progressing of complication	0	0	0	0	0	2 (25.0)	5 (38.5)	3 (37.5)	3 (37.5)
Withdrawal of consent	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Not met inclusion criteria or met exclusion criteria	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Use of prohibited concomitant medications or prohibited concomitant procedures	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Participant not visit	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0
Protocol deviation	0	0	0	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (7.7)	0	0
Participant's reason	0	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (15.4)	2 (25.0)	3 (37.5)
Other, physician decision	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (37.5)	5 (38.5)	0	0

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（1-01 試験は初期製剤）
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.1.2、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-1、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-1

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及びベースライン値の特性の比較

性別及び年齢に、試験間で明らかな違いはみられなかった。人種は、米国で実施した第 I／II 相試験（1-01 試験）の Part B ではアジア人が白人よりやや多く、以降の試験は日本で実施したため第 II 相試験（2-01 試験）ではすべてがアジア人であり、第 III 相比較試験（3-02 試験）では 1 名を除きすべてがアジア人であった。

ドライアイの原疾患又は関連疾患、合併症、併用薬、及び併用処置に、第 II 相試験（2-01 試験）と第 III 相比較試験（3-02 試験）の間で明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14　背景因子（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	1% (N=20)	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	0.3% (N=87)	1% (N=85)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Sex - n (%)									
Male	7 (35.0)	7 (35.0)	12 (60.0)	9 (10.6)	16 (18.4)	12 (13.8)	13 (15.3)	76 (28.5)	74 (27.6)
Female	13 (65.0)	13 (65.0)	8 (40.0)	76 (89.4)	71 (81.6)	75 (86.2)	72 (84.7)	191 (71.5)	194 (72.4)
Age (years)									
n	20	20	20	85	87	87	85	267	268
Mean (SD)	39.7 (11.74)	46.1 (14.34)	34.9 (8.07)	55.0 (15.19)	51.4 (16.09)	53.6 (16.16)	54.4 (15.13)	51.3 (14.88)	50.3 (14.76)
Min, Max	26, 65	25, 66	22, 52	22, 87	20, 82	20, 85	25, 81	18, 87	18, 87
Age categories (years) - n (%)									
<40	–	–	–	15(17.6)	20(23.0)	16(18.4)	17(20.0)	57(21.3)	64(23.9)
40<= <65	–	–	–	46(54.1)	43(49.4)	46(52.9)	41(48.2)	156(58.4)	162(60.4)
65<=	–	–	–	24(28.2)	24(27.6)	25(28.7)	27(31.8)	54(20.2)	42(15.7)
Race - n (%)									
Asian	10 (50.0)	14 (70.0)	12 (60.0)	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	267 (100)	267 (99.6)
White	10 (50.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	0	0	0	0	0	0
More than one race	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Japanese/Non-Japanese[1] - n (%)									
Japanese	6 (30.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	266 (99.6)	268 (100)
Non-Japanese	14 (70.0)	14 (70.0)	14 (70.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	0

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	1% (N=20)	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	0.3% (N=87)	1% (N=85)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Primary and related disease[2] - n (%)									
Primary Sjogren's syndrome	–	–	–	0	1 (1.1)	2 (2.3)	0	1 (0.4)	5 (1.9)
Secondary Sjogren's syndrome	–	–	–	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0
Other[3]	–	–	–	85 (100)	86 (98.9)	85 (97.7)	85 (100)	265 (99.3)	263 (98.1)
Evaporative dry eye	–	–	–	50 (58.8)	49 (57.0)	46 (54.1)	40 (47.1)	202 (76.2)	192 (73.0)
Tear deficient dry eye	–	–	–	27 (31.8)	29 (33.7)	29 (34.1)	39 (45.9)	46 (17.4)	49 (18.6)
Decreased epithelial water wettability	–	–	–	2 (2.4)	7 (8.1)	7 (8.2)	6 (7.1)	15 (5.7)	9 (3.4)
Wearing contact lens	–	–	–	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	5 (1.9)	10 (3.8)
Meibomian gland dysfunction	–	–	–	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	9 (3.4)	6 (2.3)
Conjunctivochalasis	–	–	–	3 (3.5)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	3 (1.1)	4 (1.5)
Lasik	–	–	–	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Increased eyelid friction	–	–	–	0	0	0	2 (2.4)	0	0
After cataract operation	–	–	–	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Basedow's disease	–	–	–	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Graft-versus-host disease	–	–	–	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Ocular concomitant disease (Study eye) - n (%)									
Y	—	—	—	15 (17.6)	17 (19.5)	15 (17.2)	18 (21.2)	34 (12.7)	46 (17.2)
N	—	—	—	70 (82.4)	70 (80.5)	72 (82.8)	67 (78.8)	233 (87.3)	222 (82.8)
Nonocular concomitant disease - n (%)									
Y	—	—	—	36 (42.4)	42 (48.3)	39 (44.8)	44 (51.8)	128 (47.9)	130 (48.5)
N	—	—	—	49 (57.6)	45 (51.7)	48 (55.2)	41 (48.2)	139 (52.1)	138 (51.5)
Ocular concomitant medication (Study eye) - n (%)									
Y	—	—	—	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (4.7)	2 (0.7)	0
N	—	—	—	84 (98.8)	86 (98.9)	85 (97.7)	81 (95.3)	265 (99.3)	268 (100)
Nonocular concomitant medication - n (%)									
Y	—	—	—	29 (34.1)	28 (32.2)	27 (31.0)	34 (40.0)	103 (38.6)	103 (38.4)
N	—	—	—	56 (65.9)	59 (67.8)	60 (69.0)	51 (60.0)	164 (61.4)	165 (61.6)
Ocular concomitant therapy (Study eye) - n (%)									
Y	—	—	—	0	0	0	0	0	0
N	—	—	—	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	267 (100)	268 (100)

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	1% (N=20)	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	0.3% (N=87)	1% (N=85)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Nonocular concomitant therapy - n (%)									
Y	—	—	—	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	5 (1.9)	1 (0.4)
N	—	—	—	85 (100)	87 (100)	86 (98.9)	84 (98.8)	262 (98.1)	267 (99.6)
Average daily time for VDT work at Baseline (hour) - n (%)									
<4	—	—	—	32 (37.6)	31 (35.6)	28 (32.2)	35 (41.2)	89 (33.3)	84 (31.3)
4<= <8	—	—	—	38 (44.7)	40 (46.0)	38 (43.7)	38 (44.7)	107 (40.1)	123 (45.9)
8<=	—	—	—	15 (17.6)	16 (18.4)	21 (24.1)	12 (14.1)	71 (26.6)	61 (22.8)

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（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum、VDT = Visual Display Terminals
–：調査／集計せず
1: 第 I／II 相試験（1-01 試験）では Japanese は Japanese Asian を、Non-Japanese は non-Japanese Asian と White の合計を示した
2: 複数の疾患を有する場合あり
3: 各疾患の%は、その他の疾患を有する全被験者に対する割合を示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.2.2.1.1、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5

2.7.3.3.1.3 有効性解析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

すべての試験でドライアイの自覚症状を有する患者を対象とした。他覚所見について、国内で実施した第 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[1)]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（表 2.7.3-3）。よって、国内で実施した 3 試験では、日本のドライアイの診断基準を満たす患者を対象に試験を実施することができた。米国で実施した第 I／II 相試験（1-01 試験）では、組み入れられた被験者の約 90%は、スクリーニング又は治療期開始日の投与前のいずれかの時点、若しくは両方の時点で、有効性評価対象眼の涙液層破壊時間が 5 秒以下であったため、大部分の被験者が日本のドライアイの診断基準を満たす患者であった。

日本で実施された疫学研究によると、ドライアイの有病率は女性で高く、加齢や Visual Display Terminals（VDT）作業がドライアイ発症の危険因子となることが報告されている[1)9)10)]。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 FAS の背景因子でも、女性が男性より多く、中高年以上の年齢層が大部分を占め、VDT 作業時間が 4 時間以上の被験者が半数以上であった（表 2.7.3-14、CTD 5.3.5.2-1 Table 14.1-5）。治験薬の有効性評価に影響を及ぼす一部の要因（例：眼部術後、コンタクトレンズ装着）を有する被験者は試験対象集団に含まれていないものの、FAS の背景因子の特徴は、国内で報告されているドライアイ患者の背景因子の特徴と概ね一致していた。

したがって、日本のドライアイ診断基準及び国内で報告されているドライアイ患者の背景因子の特徴の観点から、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団を比較したとき、大きな差異はないと考えた。

なお、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。0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液は、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上記 3 剤と併用される可能性も考えられる。そのため、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、レバミピド）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）のいずれか 1 剤で治療中であり、試験の適格基準を満たしている患者も対象とし、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。よって、他剤と併用する患者も試験対象集団に含まれており、市販後にモツギバトレプ懸濁性点眼液の投与が想定される患者集団の多くを対象に有効性を評価できたと考える。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、プラセボ対照試験のプラセボ群及び 0.3%モツギバトレプ群の結果を示し、投与群間及び試験間で比較検討した。なお、第 I／II 相試験（1-01 試験）では他試験と同時点で比較するため、0 時間値の結果のみを記載した。

2.7.3.3.2.1 自覚症状

1) DEQS スコア

0.3%モツギバトレプ群での DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量は、第 II 相試験（2-01 試験）及び第 III 相比較試験（3-02 試験）の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、両試験ともに投与 1 週後（Day 8）に投与群間で統計学的な有意差が認められた（t 検定）。0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの変化量は、試験間で概ね同様であった（表 2.7.3-15）。

なお、第 III 相比較試験（3-02 試験）の MMRM を用いた分析では、投与 1 週後、投与 2 週後（Day 15）、及び投与 4 週後（Day 29）に投与群間で統計学的な有意差が認められた（投与 4 週後までのデータを用いた解析：p = 0.0121、p = 0.0328、及び p = 0.0433、投与 8 週後までのデータを用いた解析：p = 0.0117、p = 0.0307、及び p = 0.0375）（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-5）。

表 2.7.3-15　DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline				
n	84	87	267	268
Mean	35.71	37.05	38.85	37.74
SD	22.330	20.607	20.203	20.766
Change from Baseline				
Day 8				
n	83	83	263	267
Mean	-9.62	-13.49	-10.27	-12.48
SD	11.708	12.904	12.461	13.242
P-value[1]		0.0443		0.0487
Day 15				
n	82	81	262	259
Mean	-11.38	-14.65	-13.52	-15.59
SD	12.322	12.839	14.269	15.285
P-value[1]		0.0992		0.1108
Day 22				
n	81	80	–	–
Mean	-15.12	-16.85	–	–
SD	15.933	13.597	–	–
P-value[1]		0.4598		–
Day 29				
n	81	79	258	259
Mean	-14.40	-18.46	-14.53	-16.60
SD	14.251	14.194	15.362	15.762
P-value[1]		0.0732		0.1327
Day 57				
n	–	–	255	252
Mean	–	–	-16.88	-18.02
SD	–	–	16.150	15.872
P-value[1]				0.4223

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-13、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-5

2) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

0.3%モツギバトレプ群での眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、いずれの試験でも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、第 II 相試験（2-01 試験）の投与 1 週後（Day 8）、第 III 相比較試験（3-02 試験）の投与 1 週後及び投与 4 週後（Day 29）に投与群間で統計学的な有意差が認められた（t 検定）。0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの変化量は、試験間で概ね同様であった（表 2.7.3-16）。

0.3%モツギバトレプ群での眼乾燥感以外のドライアイに関連する自覚症状の VAS のベースラインからの変化量は、いずれの試験でも概ねプラセボ群を上回る減少（改善）を示した。第 III 相比較試験（3-02 試験）では、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（t 検定）（付表 2.7.3.6-1～付表 2.7.3.6-8）。

表 2.7.3-16　ドライアイに関連する自覚症状（眼乾燥感）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	78.5	74.5	68.7	68.3	67.1	66.7
SD	11.14	13.14	13.97	15.51	13.66	12.81
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-24.2	-29.7	-16.3	-25.5	-19.6	-24.5
SD	27.03	24.08	22.42	22.24	22.97	22.26
P-value[1]		–		0.0088		0.0118
Day 15						
n	20	20	79	80	262	259
Mean	-22.8	-30.1	-24.8	-29.9	-25.8	-29.1
SD	24.12	21.44	24.82	24.86	24.24	23.97
P-value[1]		–		0.2005		0.1185
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-28.9	-30.3	-32.6	-33.8	–	–
SD	29.71	23.47	26.39	25.39	–	–
P-value[1]		–		0.7724		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-26.8	-34.6	-34.5	-38.2	-29.8	-34.5
SD	30.28	22.27	27.16	24.83	24.49	24.41
P-value[1]		–		0.3707		0.0289
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-36.2	-39.5
SD	–	–	–	–	25.22	24.16
P-value[1]		–		–		0.1299

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

3) DEQ-5 スコア

0.3%モツギバトレプ群での DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、第 I 相試験（1-01 試験）及び第 II 相試験（2-01 試験）の投与 4 週後（Day 29）、第 III 相比較試験（3-02 試験）の投与 4 週後及び投与 8 週後（Day 57）にプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、第 III 相比較試験（3-02 試験）の投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた（t 検定）。0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの変化量は、試験間で概ね同様であった（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-17　DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	16.1	15.5	12.7	11.8	12.1	12.0
SD	2.21	2.04	3.49	3.81	3.63	3.59
Change from Baseline						
Day 29						
n	19	20	81	79	258	259
Mean	-3.6	-6.0	-4.4	-4.7	-3.9	-4.6
SD	3.59	3.46	2.96	3.55	3.49	3.76
P-value[1]		–		0.5129		0.0376
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-5.1	-5.6
SD	–	–	–	–	3.93	4.14
P-value[1]		–		–		0.1986

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.6.1、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-11、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-9

4) ドライアイ症状の日々の自己評価

0.3%モツギバトレプ群でのドライアイ症状の日々の自己評価スコア（各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、第 II 相試験（2-01 試験）のすべての評価時点並びに第 III 相比較試験（3-02 試験）の投与 1 週後（Day 8）及び投与 2 週後（Day 15）にプラセボ群を上回る減少（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（t 検定）。0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの変化量は、試験間で概ね同様であった（表 2.7.3-18）。

なお、第 III 相比較試験（3-02 試験）の MMRM を用いた分析では、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（投与 4 週後までのデータを用いた解析：p＝0.0102、投与 8 週後までのデータを用いた解析：p＝0.0092）（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-11）。

表 2.7.3-18　ドライアイ症状の日々の自己評価スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline				
n	85	87	267	268
Mean	0.86	0.84	0.94	0.85
SD	0.653	0.640	0.711	0.657
Change from Baseline				
Day 8				
n	84	87	267	268
Mean	-0.05	-0.16	-0.12	-0.17
SD	0.480	0.464	0.507	0.420
P-value[1]		0.1426		0.1625
Day 15				
n	84	85	265	268
Mean	-0.11	-0.25	-0.22	-0.24
SD	0.545	0.516	0.565	0.494
P-value[1]		0.0941		0.5896
Day 22				
n	82	82	–	–
Mean	-0.25	-0.28	–	–
SD	0.505	0.552	–	–
P-value[1]		0.7682		–
Day 29				
n	82	80	264	265
Mean	-0.31	-0.39	-0.33	-0.28
SD	0.565	0.536	0.630	0.522
P-value[1]		0.4016		0.3594
Day 57				
n	–	–	260	261
Mean	–	–	-0.42	-0.41
SD	–	–	0.671	0.566
P-value[1]		–		0.7500

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは Day −7 から Day −1 までのスコアの平均値と定義した
各評価時点の値は前日から過去 7 日間のスコアの平均値を示した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-15、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-11

2.7.3.3.2.2 他覚所見

1) 角膜フルオレセイン染色スコア

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、いずれの試験でも概ねプラセボ群を上回る減少（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（t 検定）。0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの変化量は、第 III 相比較試験（3-02 試験）で第 I／II 相試験（1-01 試験）及び第 II 相試験（2-01 試験）に比べて小さかった（表 2.7.3-19）。第 III 相比較試験（3-02 試験）では、選択基準に角膜フルオレセイン染色スコアを設定しておらず、角膜上皮障害のないドライアイ患者が多く組み入れられた結果、第 I／II 相試験（1-01 試験）及び第 II 相試験（2-01 試験）に比べてベースライン値が低くなり、ベースラインからの変化量も小さくなったと考えた。

角膜中央部のフルオレセイン染色スコアも角膜全域と同様の結果であった（表 2.7.3-20）。

表 2.7.3-19　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
（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	9.1	11.3	9.2	8.9	4.3	4.5
SD	3.94	3.55	3.79	3.78	4.23	4.47
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	83	263	267
Mean	-0.6	-1.9	-2.3	-2.2	-1.1	-0.7
SD	2.96	4.84	2.98	3.34	2.87	2.77
P-value[1]		–		0.7878		0.1674
Day 15						
n	20	20	82	81	262	259
Mean	-2.3	-3.9	-2.5	-3.1	-1.3	-1.3
SD	5.70	3.92	3.90	3.00	2.95	3.32
P-value[1]		–		0.2549		0.9313
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-1.4	-4.4	-3.0	-3.6	–	–
SD	3.85	3.50	3.62	2.82	–	–
P-value[1]		–		0.2432		–
Day 29						
n	19	20	81	79	257	259
Mean	-1.8	-3.4	-3.2	-4.1	-1.2	-1.3
SD	4.94	3.82	3.30	2.80	3.33	3.19
P-value[1]		–		0.0801		0.5303
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-1.5	-1.8
SD	–	–	–	–	3.45	3.33
P-value[1]		–		–		0.3466

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.1.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-17、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-13

表 2.7.3-20　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（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	2.6	2.8	2.3	2.3	0.6	0.6
SD	0.89	0.83	0.65	0.65	0.99	1.06
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	83	263	267
Mean	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9	-0.1	0.0
SD	0.91	1.21	0.85	0.93	0.89	0.88
P-value[1]		–		0.9306		0.3681
Day 15						
n	20	20	82	81	262	259
Mean	-1.1	-1.5	-1.0	-1.0	-0.1	-0.2
SD	1.73	1.32	1.08	0.97	0.87	0.86
P-value[1]		–		0.8797		0.5966
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-0.7	-1.6	-1.0	-1.2	–	–
SD	1.49	1.17	1.07	0.96	–	–
P-value[1]		–		0.1405		–
Day 29						
n	19	20	81	79	257	259
Mean	-1.2	-1.1	-1.3	-1.5	-0.2	-0.2
SD	1.36	1.19	0.96	0.93	1.01	0.94
P-value[1]		–		0.2206		0.6322
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-0.3	-0.3
SD	–	–	–	–	1.04	0.91
P-value[1]		–		–		0.9589

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.1.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-17、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-13

2) 涙液層破壊時間

0.3%モツギバトレプ群での涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、いずれの試験でも概ね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（t 検定）。0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの変化量は、試験間で概ね同様であった（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-21　涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	5.53	4.65	2.895	2.730	2.886	2.943
SD	2.502	2.122	0.9450	0.8733	1.0229	1.0570
Change from Baseline						
Day 8						
n	19	20	83	83	263	267
Mean	0.52	0.54	0.503	0.535	0.399	0.452
SD	2.024	2.580	1.2043	0.9393	1.1612	1.0546
P-value[1]		–		0.8514		0.5858
Day 15						
n	20	20	82	81	262	259
Mean	-0.08	1.26	0.448	0.668	0.572	0.544
SD	2.755	2.848	1.1429	1.1353	1.4277	1.2794
P-value[1]		–		0.2185		0.8168
Day 22						
n	18	19	81	80	–	–
Mean	0.89	0.98	0.432	0.625	–	–
SD	2.212	2.560	1.0983	1.1891	–	–
P-value[1]		–		0.2852		–
Day 29						
n	19	20	81	79	257	259
Mean	0.66	1.29	0.473	0.695	0.677	0.737
SD	1.720	3.435	1.0639	1.3218	1.8374	1.4077
P-value[1]		–		0.2437		0.6777
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	0.687	0.844
SD	–	–	–	–	1.4454	1.5228
P-value[1]		–		–		0.2327

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.3.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-23、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-19

3) 涙液分泌量

0.3%モツギバトレプ群での涙液分泌量は、両試験ともに、いずれの評価時点でもベースラインから減少した（表 2.7.3-22）。

表 2.7.3-22 涙液分泌量（mm）のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline				
n	84	87	267	268
Mean	13.8	15.4	18.1	18.9
SD	9.08	10.68	11.14	10.97
Change from Baseline				
Day 29				
n	81	79	257	259
Mean	-2.7	-2.7	-2.1	-3.4
SD	7.17	9.55	9.49	10.78
P-value[1]		0.9967		0.1577
Day 57				
n	–	–	255	252
Mean	–	–	-3.7	-2.8
SD	–	–	10.02	10.02
P-value[1]		–		0.3539

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-25、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-23

2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較

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。

2.7.3.3.3.1 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）。

表 2.7.3-23　DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量
（第 II 相試験、第 III 相比較試験：FAS、性別）

	第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）			
	男性		女性		男性		女性	
	Placebo (N=9)	0.3% (N=12)	Placebo (N=76)	0.3% (N=75)	Placebo (N=76)	0.3% (N=74)	Placebo (N=191)	0.3% (N=194)
Baseline								
n	–	–	–	–	76	74	191	194
Mean	–	–	–	–	40.04	36.17	38.37	38.33
SD	–	–	–	–	22.876	20.414	19.080	20.919
Change from Baseline								
Day 8								
n	–	–	–	–	75	74	188	193
Mean	–	–	–	–	-10.01	-12.21	-10.37	-12.58
SD	–	–	–	–	12.962	12.627	12.289	13.500
P-value[1]		–		–		0.2967		0.0962
Day 29								
n	8	10	73	69	74	73	184	186
Mean	-11.46	-17.17	-14.73	-18.65	-15.17	-16.03	-14.28	-16.82
SD	12.000	11.468	14.511	14.609	16.940	16.084	14.722	15.672
P-value[1]		0.3191		0.1109		0.7541		0.1088
Day 57								
n	–	–	–	–	68	70	187	182
Mean	–	–	–	–	-19.17	-17.71	-16.05	-18.14
SD	–	–	–	–	17.469	15.751	15.610	15.960
P-value[1]		–		–		0.6081		0.2036

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査／集計せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、Table 14.2-37、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-28

表 2.7.3-24　眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS、性別）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B				第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）			
	男性		女性		男性		女性		男性		女性	
	Placebo (N=7)	0.3% (N=7)	Placebo (N=13)	0.3% (N=13)	Placebo (N=9)	0.3% (N=12)	Placebo (N=76)	0.3% (N=75)	Placebo (N=76)	0.3% (N=74)	Placebo (N=191)	0.3% (N=194)
Baseline												
n	7	7	13	13	–	–	–	–	76	74	191	194
Mean	73.3	77.7	81.3	72.8	–	–	–	–	66.4	66.5	67.4	66.8
SD	10.72	11.03	10.70	14.27	–	–	–	–	12.72	10.89	14.03	13.49
Change from Baseline												
Day 8												
n	–	–	–	–	–	–	–	–	74	73	188	193
Mean	–	–	–	–	–	–	–	–	-19.5	-25.3	-19.6	-24.2
SD	–	–	–	–	–	–	–	–	25.29	21.71	22.06	22.51
P-value[1]		–		–		–		–		0.1372		0.0423
Day 29												
n	7	6	12	13	8	10	72	67	73	73	184	186
Mean	-18.0	-30.7	-36.8	-35.8	-22.3	-38.6	-35.8	-38.2	-30.5	-33.9	-29.5	-34.8
SD	25.05	13.75	31.66	25.22	26.35	22.89	27.08	25.27	25.45	23.46	24.16	24.83
P-value[1]		–		–		0.1779		0.6036		0.4050		0.0403
Day 57												
n	–	–	–	–	–	–	–	–	68	70	187	182
Mean	–	–	–	–	–	–	–	–	-38.7	-38.7	-35.3	-39.9
SD	–	–	–	–	–	–	–	–	24.28	22.69	25.55	24.76
P-value[1]		–		–		–		–		0.9931		0.0821

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査／集計せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
第 I／II 相試験は 4 時間値（治験薬投与 4 時間後）、他の試験は 0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.1.2、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、Table 14.2-35、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-29

表 2.7.3-25　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
（第 I／II 相試験：FAS、性別）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			
	男性		女性	
	Placebo (N=7)	0.3% (N=7)	Placebo (N=13)	0.3% (N=13)
Baseline				
n	7	7	13	13
Mean	2.7	3.0	2.5	2.7
SD	0.76	0.82	0.97	0.85
Change from Baseline				
Day 29				
n	7	7	12	13
Mean	-1.0	-1.3	-1.3	-0.9
SD	1.15	0.76	1.50	1.38

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（初期製剤）
SD = Standard Deviation
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.2.1.2

表 2.7.3-26　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
（第 II 相試験、第 III 相比較試験：FAS、性別）

	第 II 相試験（2-01 試験）				第 III 相比較試験（3-02 試験）			
	男性		女性		男性		女性	
	Placebo (N=9)	0.3% (N=12)	Placebo (N=76)	0.3% (N=75)	Placebo (N=76)	0.3% (N=74)	Placebo (N=191)	0.3% (N=194)
Baseline								
n	–	–	–	–	76	74	191	194
Mean	–	–	–	–	3.1	3.5	4.8	4.9
SD	–	–	–	–	3.24	4.24	4.48	4.51
Change from Baseline								
Day 29								
n	9	12	74	73	73	73	184	186
Mean	-1.9	-4.2	-3.4	-3.9	-0.5	-1.5	-1.4	-1.2
SD	2.71	3.27	3.33	2.95	3.76	3.04	3.12	3.25
P-value[1]		0.1065		0.2766		0.0576		0.5941
Day 57								
n	–	–	–	–	68	70	187	182
Mean	–	–	–	–	-1.0	-1.6	-1.7	-1.9
SD	–	–	–	–	3.61	3.97	3.39	3.06
P-value[1]		–		–		0.3790		0.5844

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査／集計せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、Table 14.2-34、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-30

表 2.7.3-27　涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量
（第 III 相比較試験：FAS、性別）

	第 III 相比較試験（3-02 試験）			
	男性		女性	
	Placebo (N=76)	0.3% (N=74)	Placebo (N=191)	0.3% (N=194)
Baseline				
n	76	74	191	194
Mean	2.989	3.029	2.844	2.910
SD	0.9769	1.0952	1.0402	1.0430
Change from Baseline				
Day 29				
n	73	73	184	186
Mean	0.730	0.947	0.657	0.655
SD	2.3102	1.6310	1.6191	1.3053
P-value[1]		0.5118		0.9906
Day 57				
n	68	70	187	182
Mean	0.732	0.867	0.670	0.836
SD	1.6292	1.6380	1.3768	1.4807
P-value[1]		0.6295		0.2669

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-31

2.7.3.3.3.2 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［第 I／II 相試験（1-01）試験では 40 歳未満／40 歳以上、第 II 相試験（2-01）試験及び第 III 相比較試験（3-02）試験では 40 歳未満／40 歳以上 65 歳未満／65 歳以上］で比較したとき、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、及び表 2.7.3-32）。

表 2.7.3-28　DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（第 II 相試験、第 III 相比較試験：FAS、年齢別）

	第 II 相試験（2-01 試験）						第 III 相比較試験（3-02 試験）					
	<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=		<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=	
	Placebo (N=15)	0.3% (N=16)	Placebo (N=46)	0.3% (N=46)	Placebo (N=24)	0.3% (N=25)	Placebo (N=57)	0.3% (N=64)	Placebo (N=156)	0.3% (N=162)	Placebo (N=54)	0.3% (N=42)
Baseline												
n	–	–	–	–	–	–	57	64	156	162	54	42
Mean	–	–	–	–	–	–	45.12	37.24	39.99	40.94	28.92	26.15
SD	–	–	–	–	–	–	20.527	19.202	19.145	21.504	19.612	15.728
Change from Baseline												
Day 8												
n	–	–	–	–	–	–	57	64	152	161	54	42
Mean	–	–	–	–	–	–	-8.12	-11.77	-11.56	-12.93	-8.92	-11.83
SD	–	–	–	–	–	–	9.584	11.260	12.558	14.062	14.479	13.003
P-value[1]		–		–		–		0.0590		0.3641		0.3103
Day 29												
n	13	15	44	43	24	21	53	63	151	157	54	39
Mean	-17.69	-18.33	-17.39	-21.55	-7.15	-12.22	-15.12	-17.25	-15.30	-17.29	-11.82	-12.74
SD	11.253	9.900	15.441	15.483	10.795	12.342	13.705	13.195	15.399	16.842	16.718	14.836
P-value[1]		0.8738		0.2126		0.1488		0.3978		0.2794		0.7853
Day 57												
n	–	–	–	–	–	–	52	61	149	152	54	39
Mean	–	–	–	–	–	–	-19.66	-18.44	-18.11	-18.64	-10.80	-14.96
SD	–	–	–	–	–	–	13.383	14.818	16.627	16.481	16.005	15.051
P-value[1]		–		–		–		0.6506		0.7830		0.2084

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査／集計せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、Table 14.2-37、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-28

表 2.7.3-29　眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS、年齢別）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B				第 II 相試験（2-01 試験）						第 III 相比較試験（3-02 試験）					
	<40 歳		≥40 歳		<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=		<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=	
	Placebo (N=12)	0.3% (N=8)	Placebo (N=8)	0.3% (N=12)	Placebo (N=15)	0.3% (N=16)	Placebo (N=46)	0.3% (N=46)	Placebo (N=24)	0.3% (N=25)	Placebo (N=57)	0.3% (N=64)	Placebo (N=156)	0.3% (N=162)	Placebo (N=54)	0.3% (N=42)
Baseline																
n	12	8	8	12	–	–	–	–	–	–	57	64	156	162	54	42
Mean	78.3	71.6	78.8	76.4	–	–	–	–	–	–	72.2	66.0	68.3	68.4	58.4	61.0
SD	9.74	13.45	13.70	13.17	–	–	–	–	–	–	12.94	11.68	13.57	13.25	10.58	11.12
Change from Baseline																
Day 8																
n	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	56	63	152	161	54	42
Mean	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	-12.5	-24.6	-18.7	-20.8	-29.4	-38.8
SD	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20.14	21.41	23.50	21.43	21.21	21.32
P-value[1]		–		–		–		–		–		0.0019		0.4036		0.0350
Day 29																
n	11	7	8	12	13	14	43	42	24	21	53	63	151	157	53	39
Mean	-38.5	-25.7	-18.0	-39.2	-33.9	-43.4	-38.1	-36.5	-28.3	-38.2	-24.2	-35.1	-29.2	-31.5	-37.3	-45.9
SD	29.67	22.82	28.29	20.81	26.14	25.02	27.69	27.20	26.70	19.89	20.71	25.14	26.13	24.74	21.50	18.14
P-value[1]		–		–		0.3472		0.7928		0.1725		0.0128		0.4296		0.0452
Day 57																
n	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	52	61	149	152	54	39
Mean	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	-29.1	-39.0	-36.3	-38.3	-42.7	-45.1
SD	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	25.67	24.43	26.01	24.79	20.78	20.81
P-value[1]		–		–		–		–		–		0.0381		0.4995		0.5815

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査／集計せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
第 I／II 相試験は 4 時間値（治験薬投与 4 時間後）、他の試験は 0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.1.4、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、Table 14.2-35、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-29

表 2.7.3-30　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（第 I／II 相試験、Part B：FAS、年齢別）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			
	<40 歳		≥40 歳	
	Placebo (N=12)	0.3% (N=8)	Placebo (N=8)	0.3% (N=12)
Baseline				
n	12	8	8	12
Mean	2.6	2.5	2.5	3.0
SD	0.79	0.76	1.07	0.85
Change from Baseline				
Day 29				
n	11	8	8	12
Mean	-1.3	-1.6	-1.1	-0.7
SD	0.90	0.52	1.89	1.37

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（初期製剤）
SD = Standard Deviation
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.2.1.4

表 2.7.3-31　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（第 II 相試験、第 III 相比較試験：FAS、年齢別）

	第 II 相試験（2-01 試験）						第 III 相比較試験（3-02 試験）					
	<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=		<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=	
	Placebo (N=15)	0.3% (N=16)	Placebo (N=46)	0.3% (N=46)	Placebo (N=24)	0.3% (N=25)	Placebo (N=57)	0.3% (N=64)	Placebo (N=156)	0.3% (N=162)	Placebo (N=54)	0.3% (N=42)
Baseline												
n	–	–	–	–	–	–	57	64	156	162	54	42
Mean	–	–	–	–	–	–	3.5	3.1	4.5	4.9	4.6	4.8
SD	–	–	–	–	–	–	3.88	3.42	4.55	4.84	3.53	4.05
Change from Baseline												
Day 29												
n	15	16	44	45	24	24	53	63	150	157	54	39
Mean	-2.1	-5.4	-3.5	-3.5	-3.3	-4.0	-0.5	-1.0	-1.2	-1.5	-1.7	-1.3
SD	3.00	2.87	3.35	2.78	3.32	3.22	3.47	2.68	3.36	3.40	3.05	3.12
P-value[1]		0.0046		0.9311		0.4836		0.3262		0.4609		0.4801
Day 57												
n	–	–	–	–	–	–	52	61	149	152	54	39
Mean	–	–	–	–	–	–	-0.9	-1.7	-1.7	-2.1	-1.8	-0.8
SD	–	–	–	–	–	–	3.68	2.61	3.48	3.57	3.13	3.23
P-value[1]		–		–		–		0.1633		0.2716		0.1412

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
–：調査／集計せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5、Table 14.2-34、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-30

表 2.7.3-32　涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量
（第 III 相比較試験：FAS、年齢別）

	第 III 相比較試験（3-02 試験）					
	<40 歳		40 歳<= <65 歳		65 歳<=	
	Placebo (N=57)	0.3% (N=64)	Placebo (N=156)	0.3% (N=162)	Placebo (N=54)	0.3% (N=42)
Baseline						
n	57	64	156	162	54	42
Mean	3.027	3.390	2.888	2.840	2.731	2.656
SD	1.0103	1.0133	1.0125	1.0317	1.0623	1.0399
Change from Baseline						
Day 29						
n	53	63	150	157	54	39
Mean	1.033	0.815	0.533	0.708	0.729	0.731
SD	2.4194	1.6282	1.5756	1.3750	1.8433	1.1631
P-value[1]		0.5662		0.3026		0.9934
Day 57						
n	52	61	149	152	54	39
Mean	0.783	0.768	0.580	0.814	0.889	1.084
SD	1.6649	1.3663	1.3234	1.5775	1.5399	1.5519
P-value[1]		0.9601		0.1664		0.5484

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5、Table 14.2-31

2.7.3.3.3.3 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（Day 29）（4 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量について、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。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）。

表 2.7.3-33　眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量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（第 I／II 相試験、Part B：FAS、日本人／非日本人別）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B			
	日本人		非日本人	
	Placebo (N=6)	0.3% (N=6)	Placebo (N=14)	0.3% (N=14)
眼乾燥感の VAS				
Baseline				
n	6	6	14	14
Mean	82.3	74.5	76.9	74.5
SD	11.33	17.40	11.06	11.67
Change from Baseline				
Day 29				
n	5	5	14	14
Mean	-28.0	-43.2	-30.5	-31.0
SD	32.92	22.82	30.37	21.58
角膜中央部の CFS スコア				
Baseline				
n	6	6	14	14
Mean	3.2	3.2	2.3	2.6
SD	1.17	0.75	0.61	0.84
Change from Baseline				
Day 29				
n	5	6	14	14
Mean	-2.2	-1.5	-0.9	-0.9
SD	1.79	1.05	1.03	1.23

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（初期製剤）
VAS = Visual Analog Scale、SD = Standard Deviation、CFS = 角膜フルオレセイン染色
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
VAS は 4 時間値（治験薬投与 4 時間後）、CFS は 0 時間値（治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.1.1、Table 14.2.1.2.1.1

2.7.3.3.3.4 角膜上皮障害を有する患者

角膜上皮障害に対する 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の有効性を評価するため、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（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）を満たす被験者を対象として、部分集団解析を実施した。

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（Day 15）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 2.7.3-34）。

表 2.7.3-34　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
（プラセボ対照試験：角膜上皮障害を有する患者）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B FAS		第 II 相試験（2-01 試験）FAS		第 III 相比較試験（3-02 試験）FAS のうち部分集団	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=28)	0.3% (N=35)
Baseline						
n	20	20	84	87	28	35
Mean	9.1	11.3	9.2	8.9	10.0	10.9
SD	3.94	3.55	3.79	3.78	3.81	4.12
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	83	27	35
Mean	-0.6	-1.9	-2.3	-2.2	-3.4	-2.8
SD	2.96	4.84	2.98	3.34	3.19	4.28
P-value[1]		–		0.7878		0.5649
Day 15						
n	20	20	82	81	27	32
Mean	-2.3	-3.9	-2.5	-3.1	-3.2	-4.7
SD	5.70	3.92	3.90	3.00	3.95	3.94
P-value[1]		–		0.2549		0.1608
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-1.4	-4.4	-3.0	-3.6	–	–
SD	3.85	3.50	3.62	2.82	–	–
P-value[1]		–		0.2432		–
Day 29						
n	19	20	81	79	26	35
Mean	-1.8	-3.4	-3.2	-4.1	-2.9	-4.6
SD	4.94	3.82	3.30	2.80	4.55	4.17
P-value[1]		–		0.0801		0.1338
Day 57						
n	–	–	–	–	28	34
Mean	–	–	–	–	-3.3	-5.1
SD	–	–	–	–	4.74	4.17
P-value[1]		–		–		0.1236

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
FAS = 最大の解析対象集団、SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.1.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-17、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-36

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

ドライアイ患者を対象とした第 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 0.3%以下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、発現した 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。

ドライアイ患者を対象とした第 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。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、各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ものの、0.3%モツギバトレプ群では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で、0.3%モツギバトレプ群でのベースラインからの改善は他の投与群と比べて大きく、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。安全性の評価では、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%モツギバトレプ群の TEAE の発現割合はそれぞれ 17.6%、13.8%、18.4%、及び 29.4%、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。この結果から、ドライアイに対する自覚症状の改善効果を有し、かつ安全性に問題のないモツギバトレプの濃度は 0.3%であると判断した。

ドライアイ患者を対象とした第 III 相比較試験（3-02 試験）では 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回 8 週間、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。第 III 相比較試験（3-02 試験）の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の改善の程度はプラセボ群と比べて大きく、MMRM を用いた分析の結果、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、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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の結果に基づき、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の長期投与によるドライアイ症状の改善効果の持続性及び耐薬性を検討した。自覚症状では、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（付表 2.7.3.6-9～付表 2.7.3.6-20）。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（付表 2.7.3.6-21～付表 2.7.3.6-23）。以上より、ドライアイ症状の改善効果は最初の評価時点から認められ、減弱することなく 52 週間持続したことから、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の長期投与により耐性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.3.6 付録

付表 2.7.3.6-1　ドライアイに関連する自覚症状（不快感）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	71.6	67.3	55.6	57.3	55.9	57.1
SD	19.17	11.69	26.99	27.21	24.99	22.85
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-33.7	-34.9	-13.7	-22.4	-17.2	-22.5
SD	25.62	24.27	30.24	26.78	24.61	22.54
P-value[1]		–		0.0515		0.0098
Day 15						
n	20	20	79	80	262	259
Mean	-33.0	-35.2	-23.8	-27.3	-24.9	-26.5
SD	26.32	23.60	31.80	26.15	25.71	24.59
P-value[1]		–		0.4605		0.4595
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-37.2	-35.1	-29.8	-30.0	–	–
SD	25.90	24.37	30.11	28.67	–	–
P-value[1]		–		0.9575		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-37.1	-39.1	-32.0	-33.3	-26.3	-30.8
SD	28.57	23.50	32.20	28.33	26.70	25.37
P-value[1]		–		0.7792		0.0479
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-33.3	-35.4
SD	–	–	–	–	26.33	26.78
P-value[1]		–		–		0.3750

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-2　ドライアイに関連する自覚症状（熱感）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	62.9	56.8	25.1	24.1	23.2	21.0
SD	22.45	22.48	26.95	29.50	26.88	25.26
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-34.5	-29.9	-9.5	-12.0	-7.8	-9.5
SD	24.74	24.08	25.09	22.62	19.47	21.28
P-value[1]		–		0.5078		0.3276
Day 15						
n	20	20	79	80	262	259
Mean	-32.2	-27.5	-9.2	-13.6	-9.2	-11.6
SD	27.66	28.26	30.58	24.91	20.65	18.96
P-value[1]		–		0.3201		0.1739
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-36.1	-30.6	-13.7	-13.1	–	–
SD	27.24	24.06	27.18	24.45	–	–
P-value[1]		–		0.8752		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-33.0	-32.9	-12.7	-15.4	-11.2	-12.4
SD	29.59	25.39	24.94	24.71	20.37	20.84
P-value[1]		–		0.5086		0.4886
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-12.6	-13.5
SD	–	–	–	–	22.82	21.98
P-value[1]		–		–		0.6613

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-3　ドライアイに関連する自覚症状（粘つき感）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	65.0	50.9	22.5	21.7	20.7	21.9
SD	24.12	22.15	26.64	26.26	25.51	26.45
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-33.5	-24.7	-5.6	-7.4	-4.7	-7.2
SD	23.14	20.96	20.19	14.41	18.35	20.62
P-value[1]		–		0.4943		0.1376
Day 15						
n	20	20	79	80	262	259
Mean	-30.5	-26.0	-8.1	-7.3	-7.5	-8.8
SD	24.66	19.39	24.26	18.44	18.25	20.17
P-value[1]		–		0.8234		0.4303
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-36.9	-27.4	-8.3	-9.5	–	–
SD	24.72	23.12	21.72	19.17	–	–
P-value[1]		–		0.7270		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-36.0	-29.5	-9.6	-11.0	-7.4	-11.2
SD	25.90	23.06	24.38	19.78	19.40	21.15
P-value[1]		–		0.6836		0.0297
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-10.7	-12.0
SD	–	–	–	–	21.42	24.32
P-value[1]		–		–		0.5163

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-4　ドライアイに関連する自覚症状（異物感）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	61.1	54.3	39.0	37.6	38.6	36.0
SD	23.16	23.42	31.78	31.64	29.17	29.07
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-34.8	-24.3	-16.1	-13.6	-14.1	-15.7
SD	22.87	24.95	22.39	23.71	23.19	25.68
P-value[1]		–		0.4853		0.4735
Day 15						
n	20	20	79	80	262	259
Mean	-32.0	-26.2	-17.3	-17.3	-17.6	-18.5
SD	23.53	20.89	33.50	23.97	24.50	24.39
P-value[1]		–		0.9994		0.6908
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-34.5	-27.5	-22.9	-18.6	–	–
SD	24.93	24.39	33.02	25.86	–	–
P-value[1]		–		0.3662		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-34.8	-30.6	-23.9	-22.5	-19.6	-21.2
SD	22.69	21.21	30.47	26.94	26.45	26.03
P-value[1]		–		0.7683		0.4885
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-23.4	-23.2
SD	–	–	–	–	26.99	27.08
P-value[1]		–				0.9422

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-5　ドライアイに関連する自覚症状（そう痒感）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	62.0	57.6	29.2	29.7	28.2	25.9
SD	25.70	22.64	30.00	30.20	29.91	28.89
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-28.2	-30.1	-10.2	-10.7	-7.8	-7.8
SD	26.01	19.66	22.60	21.55	20.64	23.70
P-value[1]		–		0.8979		0.9983
Day 15						
n	20	19	79	80	262	259
Mean	-27.7	-27.2	-12.1	-12.0	-10.5	-10.6
SD	32.93	20.88	25.40	26.16	22.16	24.33
P-value[1]		–		0.9778		0.9420
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-31.3	-28.1	-13.9	-12.3	–	–
SD	28.58	20.37	24.93	28.67	–	–
P-value[1]		–		0.7166		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-31.1	-28.7	-11.9	-17.5	-11.8	-12.3
SD	32.61	19.96	25.50	27.41	25.28	25.25
P-value[1]		–		0.1854		0.8224
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-15.2	-14.9
SD	–	–	–	–	24.02	25.26
P-value[1]		–		–		0.8901

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-6　ドライアイに関連する自覚症状（疼痛）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	56.3	44.3	28.8	27.6	29.0	26.7
SD	22.99	22.49	29.99	29.88	29.19	28.05
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-33.3	-23.0	-10.2	-10.0	-10.2	-11.9
SD	20.94	19.79	26.11	21.91	20.56	22.85
P-value[1]		–		0.9488		0.3599
Day 15						
n	20	19	79	80	262	259
Mean	-32.1	-23.4	-10.9	-12.2	-12.2	-13.8
SD	23.75	19.84	30.78	25.00	23.27	21.57
P-value[1]		–		0.7614		0.4005
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-33.7	-23.1	-15.6	-13.0	–	–
SD	22.76	22.32	27.71	26.64	–	–
P-value[1]		–		0.5576		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-34.4	-23.6	-15.8	-16.0	-14.0	-15.0
SD	22.58	21.08	25.96	26.31	24.45	22.57
P-value[1]		–		0.9572		0.6243
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-18.1	-16.1
SD	–	–	–	–	26.07	25.06
P-value[1]		–		–		0.3812

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-7　ドライアイに関連する自覚症状（霧視）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	64.2	52.9	39.6	42.5	41.3	42.5
SD	24.88	24.90	35.06	34.65	31.76	32.28
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-20.0	-18.5	-9.4	-15.2	-11.5	-15.3
SD	20.32	15.96	23.62	21.00	22.02	24.38
P-value[1]		–		0.0998		0.0622
Day 15						
n	20	19	79	80	262	259
Mean	-20.1	-23.1	-12.7	-17.5	-15.7	-18.9
SD	20.68	16.32	25.60	23.98	23.61	23.28
P-value[1]		–		0.2274		0.1248
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-23.3	-21.9	-18.5	-20.3	–	–
SD	19.97	19.01	25.63	27.32	–	–
P-value[1]		–		0.6768		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-25.5	-22.8	-19.5	-24.4	-17.3	-22.0
SD	23.56	19.23	26.48	30.49	23.93	25.59
P-value[1]		–		0.2833		0.0321
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-21.6	-23.6
SD	–	–	–	–	26.91	27.14
P-value[1]		–		–		0.3861

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-8　ドライアイに関連する自覚症状（羞明）の VAS のベースラインからの変化量（プラセボ対照試験：FAS）

	第 I／II 相試験（1-01 試験）Part B		第 II 相試験（2-01 試験）		第 III 相比較試験（3-02 試験）	
	Placebo (N=20)	0.3% (N=20)	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)
Baseline						
n	20	20	84	87	267	268
Mean	66.2	57.7	39.5	42.0	46.2	39.4
SD	27.08	26.65	35.13	34.93	32.26	33.00
Change from Baseline						
Day 8						
n	20	20	83	82	262	266
Mean	-18.3	-22.4	-7.5	-14.2	-14.2	-14.0
SD	26.66	22.50	27.66	20.87	23.06	21.18
P-value[1]		–		0.0806		0.9165
Day 15						
n	20	19	79	80	262	259
Mean	-21.2	-25.2	-11.9	-18.6	-17.9	-17.6
SD	27.98	22.68	26.43	24.73	25.77	23.43
P-value[1]		–		0.1033		0.9056
Day 22						
n	19	19	81	80	–	–
Mean	-23.1	-24.7	-16.3	-20.6	–	–
SD	27.09	21.69	25.49	27.65	–	–
P-value[1]		–		0.3102		–
Day 29						
n	19	20	80	77	257	259
Mean	-26.2	-28.0	-18.5	-20.9	-19.9	-19.7
SD	29.99	22.30	27.12	29.75	27.91	24.63
P-value[1]		–		0.6006		0.9499
Day 57						
n	–	–	–	–	255	252
Mean	–	–	–	–	-22.6	-21.9
SD	–	–	–	–	28.37	27.24
P-value[1]		–		–		0.7725

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群（1-01 試験は初期製剤）
SD = Standard Deviation
–：調査せず
1: t 検定による群間比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の 0 時間値（治験薬投与前）と定義した
0 時間値（各測定日の治験薬投与前）を表示した
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3、CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-9　DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	37.61		37.43		37.95	
SD	20.663		19.963		22.075	
Min, Max	1.7, 93.3		1.7, 93.3		3.3, 93.3	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	25.35	-12.17	24.86	-12.48	26.28	-11.58
SD	18.956	11.893	18.815	11.919	19.353	11.927
Min, Max	0.0, 95.0	-50.0, 10.0	0.0, 95.0	-50.0, 10.0	1.7, 75.0	-41.7, 8.3
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	22.68	-14.93	22.10	-15.33	23.74	-14.21
SD	18.750	12.803	18.624	13.050	19.100	12.417
Min, Max	1.7, 95.0	-71.7, 10.0	1.7, 95.0	-71.7, 8.3	1.7, 76.7	-61.7, 10.0
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 29 (Visit 5)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	21.55	-16.06	20.84	-16.59	22.87	-15.09
SD	18.708	14.065	18.262	14.429	19.601	13.439
Min, Max	0.0, 93.3	-61.7, 11.7	0.0, 93.3	-61.7, 11.7	0.0, 80.0	-60.0, 11.7
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	20.43	-17.36	19.52	-18.19	22.11	-15.85
SD	17.713	14.231	17.376	13.506	18.348	15.476
Min, Max	0.0, 91.7	-60.0, 25.0	0.0, 91.7	-56.7, 5.0	0.0, 71.7	-60.0, 25.0
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	18.42	-18.90	18.18	-19.32	18.84	-18.13
SD	17.132	14.383	17.736	15.490	16.134	12.227
Min, Max	0.0, 95.0	-76.7, 8.3	0.0, 95.0	-76.7, 5.0	0.0, 68.3	-50.0, 8.3
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	152	152	99	99	53	53
Mean	17.32	-19.92	17.59	-20.02	16.82	-19.75
SD	17.403	15.331	17.676	15.035	17.038	16.014
Min, Max	0.0, 98.3	-66.7, 10.0	0.0, 98.3	-66.7, 5.0	0.0, 70.0	-55.0, 10.0
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	152	152	98	98	54	54
Mean	17.07	-20.20	16.45	-21.02	18.21	-18.70
SD	16.938	15.664	16.613	15.299	17.614	16.345
Min, Max	0.0, 95.0	-75.0, 15.0	0.0, 95.0	-75.0, 3.3	0.0, 78.3	-58.3, 15.0
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	150	150	96	96	54	54
Mean	17.06	-20.49	15.73	-21.63	19.41	-18.46
SD	17.235	15.616	15.817	16.170	19.437	14.504
Min, Max	0.0, 95.0	-68.3, 10.0	0.0, 95.0	-68.3, 6.7	0.0, 71.7	-58.3, 10.0
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	16.21	-20.60	14.77	-22.26	18.73	-17.69
SD	16.277	16.470	15.203	16.839	17.880	15.522
Min, Max	0.0, 93.3	-86.7, 13.3	0.0, 93.3	-86.7, 6.7	0.0, 81.7	-56.7, 13.3
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	14.55	-22.18	13.42	-23.01	16.51	-20.74
SD	14.918	16.256	14.024	16.847	16.308	15.216
Min, Max	0.0, 90.0	-86.7, 5.0	0.0, 90.0	-86.7, 1.7	0.0, 63.3	-60.0, 5.0
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-3

付表 2.7.3.6-10　ドライアイに関連する自覚症状（眼乾燥感）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	68.6		69.3		67.2	
SD	13.60		13.85		13.14	
Min, Max	42, 100		42, 100		43, 100	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	48.8	-19.7	51.0	-18.3	44.6	-22.2
SD	24.43	21.56	22.65	19.76	27.15	24.54
Min, Max	0, 100	-91, 28	0, 100	-91, 28	0, 100	-73, 12
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	41.3	-27.3	41.1	-28.2	41.5	-25.7
SD	25.41	23.41	24.26	23.27	27.61	23.79
Min, Max	0, 99	-80, 25	0, 95	-80, 25	0, 99	-68, 23
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	35.7	-32.9	36.3	-32.9	34.4	-32.8
SD	25.67	24.43	25.35	24.48	26.42	24.58
Min, Max	0, 98	-84, 15	0, 96	-81, 15	0, 98	-84, 12
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	29.6	-39.1	29.6	-39.8	29.5	-37.7
SD	25.87	24.84	26.03	25.27	25.82	24.21
Min, Max	0, 91	-87, 12	0, 91	-87, 12	0, 89	-78, 7
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	26.8	-41.9	26.7	-42.9	26.9	-40.1
SD	26.37	25.29	26.97	26.29	25.50	23.50
Min, Max	0, 94	-91, 15	0, 94	-91, 15	0, 82	-79, 5
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	24.1	-44.5	22.2	-47.2	27.8	-39.5
SD	24.10	23.62	22.91	23.17	26.06	23.87
Min, Max	0, 92	-91, 10	0, 89	-91, 6	0, 92	-81, 10
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	23.3	-45.5	22.5	-47.0	24.7	-42.7
SD	24.70	23.93	23.85	23.93	26.39	23.91
Min, Max	0, 90	-91, 15	0, 87	-91, 9	0, 90	-74, 15
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	24.6	-43.8	23.0	-46.0	27.4	-39.8
SD	25.96	24.69	25.06	24.21	27.48	25.23
Min, Max	0, 100	-86, 16	0, 90	-86, 11	0, 100	-78, 16
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	23.4	-45.2	20.3	-49.1	28.9	-38.3
SD	25.97	25.28	23.87	23.39	28.72	27.18
Min, Max	0, 99	-91, 33	0, 87	-91, 4	0, 99	-82, 33
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	19.7	-48.8	16.8	-52.4	24.9	-42.6
SD	24.16	24.59	21.62	22.88	27.49	26.39
Min, Max	0, 100	-88, 27	0, 86	-88, 10	0, 100	-88, 27
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-11　ドライアイに関連する自覚症状（不快感）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	58.4		59.4		56.6	
SD	23.10		22.32		24.58	
Min, Max	0, 100		0, 100		0, 100	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	39.7	-18.6	40.0	-19.4	39.1	-17.1
SD	27.44	25.37	26.71	23.09	28.98	29.31
Min, Max	0, 100	-83, 94	0, 100	-83, 25	0, 100	-73, 94
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	32.6	-25.8	32.4	-27.0	33.0	-23.6
SD	27.00	25.84	26.42	24.58	28.27	28.12
Min, Max	0, 98	-86, 37	0, 98	-86, 37	0, 94	-72, 26
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	29.0	-29.3	28.5	-30.7	29.8	-26.8
SD	27.39	28.12	27.19	26.63	27.96	30.74
Min, Max	0, 100	-89, 62	0, 100	-88, 34	0, 90	-89, 62
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	24.8	-33.7	25.5	-34.0	23.6	-33.1
SD	25.82	26.23	26.63	26.07	24.44	26.72
Min, Max	0, 100	-83, 31	0, 100	-83, 31	0, 89	-81, 14
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	20.9	-37.7	20.7	-39.3	21.2	-34.9
SD	25.02	26.52	25.52	26.45	24.32	26.66
Min, Max	0, 100	-87, 34	0, 100	-87, 34	0, 88	-81, 15
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	18.3	-40.3	16.8	-42.9	21.2	-35.5
SD	22.68	26.48	21.95	25.33	23.95	28.16
Min, Max	0, 89	-88, 28	0, 89	-88, 20	0, 77	-84, 28
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	18.2	-40.6	17.1	-42.1	20.1	-37.8
SD	23.00	25.91	22.67	25.12	23.71	27.35
Min, Max	0, 91	-88, 15	0, 90	-88, 13	0, 91	-78, 15
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	18.3	-40.1	16.4	-42.7	21.4	-35.6
SD	23.39	26.87	22.21	25.17	25.23	29.33
Min, Max	0, 100	-89, 30	0, 91	-89, 15	0, 100	-81, 30
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	17.4	-41.1	16.1	-43.5	19.8	-36.9
SD	22.48	28.48	20.74	26.28	25.29	31.82
Min, Max	0, 97	-91, 42	0, 86	-90, 39	0, 97	-91, 42
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	14.6	-44.2	12.8	-46.4	17.6	-40.5
SD	20.73	25.58	19.67	25.07	22.32	26.27
Min, Max	0, 90	-91, 13	0, 90	-91, 13	0, 89	-84, 8
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-12　ドライアイに関連する自覚症状（熱感）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	22.4		23.1		21.1	
SD	26.61		26.00		27.87	
Min, Max	0, 91		0, 91		0, 88	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	16.6	-6.1	17.2	-6.1	15.3	-6.0
SD	23.87	21.52	23.46	17.31	24.78	27.89
Min, Max	0, 95	-80, 82	0, 94	-76, 38	0, 95	-80, 82
P-value[1]	0.0005		0.0005		0.1142	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	13.1	-9.3	14.1	-9.0	11.2	-9.8
SD	21.33	20.14	21.81	19.10	20.48	22.09
Min, Max	0, 87	-80, 50	0, 87	-76, 50	0, 75	-80, 19
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0014	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	13.3	-9.2	13.4	-10.0	13.2	-7.9
SD	22.50	23.21	21.53	20.18	24.36	28.06
Min, Max	0, 90	-83, 72	0, 90	-76, 53	0, 90	-83, 72
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0381	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	9.7	-12.9	10.4	-13.0	8.4	-12.6
SD	18.77	22.88	18.45	21.57	19.43	25.30
Min, Max	0, 87	-86, 34	0, 83	-76, 34	0, 87	-86, 30
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0004	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	10.0	-12.3	9.9	-13.4	10.1	-10.3
SD	21.52	23.51	20.64	23.13	23.21	24.27
Min, Max	0, 97	-90, 57	0, 97	-90, 57	0, 92	-86, 19
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0025	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	7.3	-15.1	7.0	-16.4	7.8	-12.6
SD	17.10	24.28	16.13	23.01	18.97	26.58
Min, Max	0, 87	-89, 26	0, 87	-89, 24	0, 75	-82, 26
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0012	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	6.0	-14.7	6.5	-14.8	5.2	-14.6
SD	14.69	23.57	14.20	21.87	15.66	26.65
Min, Max	0, 88	-87, 29	0, 82	-84, 29	0, 88	-87, 21
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0003	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	7.6	-14.7	7.8	-15.1	7.1	-14.0
SD	17.04	24.91	17.43	24.18	16.49	26.36
Min, Max	0, 83	-87, 57	0, 83	-86, 57	0, 59	-87, 23
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0003	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	6.5	-15.2	5.4	-17.3	8.4	-11.5
SD	16.44	24.46	14.52	23.09	19.37	26.51
Min, Max	0, 88	-90, 44	0, 88	-90, 21	0, 79	-88, 44
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0025	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	5.3	-16.1	4.5	-17.6	6.8	-13.6
SD	15.39	23.53	13.39	22.58	18.41	25.10
Min, Max	0, 81	-91, 17	0, 81	-91, 9	0, 79	-85, 17
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0002	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-13　ドライアイに関連する自覚症状（粘つき感）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	23.3		24.1		21.9	
SD	26.35		27.04		25.21	
Min, Max	0, 100		0, 100		0, 74	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	19.3	-4.3	19.8	-4.5	18.4	-3.9
SD	24.04	20.71	24.72	21.31	22.91	19.73
Min, Max	0, 100	-73, 78	0, 100	-73, 78	0, 76	-56, 74
P-value[1]	0.0102		0.0351		0.1473	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	16.9	-6.4	17.8	-6.3	15.3	-6.6
SD	23.83	21.73	24.02	21.90	23.59	21.60
Min, Max	0, 97	-73, 69	0, 97	-73, 68	0, 84	-55, 69
P-value[1]	0.0002		0.0040		0.0245	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	15.5	-7.9	16.6	-7.6	13.5	-8.4
SD	23.51	21.57	23.96	20.74	22.73	23.19
Min, Max	0, 97	-73, 67	0, 97	-73, 51	0, 87	-63, 67
P-value[1]	<0.0001		0.0003		0.0083	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	13.7	-9.7	13.0	-11.3	14.9	-7.0
SD	22.58	20.54	21.55	20.59	24.51	20.34
Min, Max	0, 94	-77, 40	0, 94	-77, 26	0, 82	-59, 40
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0121	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	13.4	-9.9	13.0	-11.5	14.3	-7.0
SD	23.64	22.42	22.73	22.10	25.38	22.91
Min, Max	0, 95	-76, 50	0, 95	-76, 38	0, 92	-58, 50
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0268	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	10.2	-12.7	9.6	-14.7	11.3	-9.0
SD	19.31	23.24	18.28	22.62	21.28	24.16
Min, Max	0, 91	-80, 69	0, 91	-80, 39	0, 89	-58, 69
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0096	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	11.5	-11.1	10.1	-13.4	14.3	-6.9
SD	21.83	24.86	19.55	23.80	25.50	26.46
Min, Max	0, 100	-80, 74	0, 95	-80, 46	0, 100	-58, 74
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0668	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	10.8	-12.6	10.5	-14.1	11.2	-9.9
SD	21.07	22.98	21.27	23.68	20.90	21.65
Min, Max	0, 95	-80, 51	0, 95	-80, 51	0, 91	-60, 51
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0015	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	10.4	-12.6	9.8	-14.5	11.5	-9.2
SD	20.58	23.50	19.24	23.17	22.91	23.93
Min, Max	0, 99	-80, 52	0, 88	-80, 40	0, 99	-64, 52
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0067	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	10.2	-13.0	9.0	-14.9	12.2	-9.8
SD	20.12	23.26	18.85	23.69	22.20	22.34
Min, Max	0, 93	-80, 44	0, 93	-80, 44	0, 83	-68, 36
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0022	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-14　ドライアイに関連する自覚症状（異物感）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	38.4		37.3		40.5	
SD	29.85		29.26		31.06	
Min, Max	0, 100		0, 100		0, 94	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	24.9	-13.9	24.3	-13.3	25.8	-15.0
SD	27.00	26.51	25.96	25.92	29.05	27.77
Min, Max	0, 100	-89, 76	0, 100	-89, 52	0, 92	-81, 76
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0002	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	21.8	-16.6	21.0	-16.3	23.2	-17.3
SD	26.28	26.37	25.47	27.30	27.88	24.79
Min, Max	0, 100	-89, 54	0, 100	-89, 54	0, 94	-87, 22
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	19.3	-19.3	18.3	-19.3	21.2	-19.3
SD	24.78	26.87	23.25	27.45	27.46	26.01
Min, Max	0, 100	-89, 40	0, 100	-89, 40	0, 85	-73, 40
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	15.8	-22.8	15.0	-22.5	17.1	-23.4
SD	22.98	27.33	22.39	27.30	24.17	27.62
Min, Max	0, 100	-89, 41	0, 100	-89, 41	0, 97	-87, 27
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	13.7	-24.5	13.0	-24.4	14.9	-24.8
SD	21.60	25.89	20.68	26.86	23.29	24.28
Min, Max	0, 93	-89, 29	0, 93	-89, 29	0, 88	-88, 9
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	12.0	-26.0	11.0	-26.0	13.8	-26.1
SD	19.97	27.64	18.19	27.76	23.05	27.69
Min, Max	0, 92	-89, 22	0, 92	-89, 22	0, 87	-87, 13
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	11.7	-26.3	12.2	-24.5	10.8	-29.5
SD	19.93	28.25	20.22	29.42	19.54	25.93
Min, Max	0, 91	-89, 39	0, 91	-89, 39	0, 89	-87, 8
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	12.3	-26.8	11.9	-25.9	12.9	-28.2
SD	21.18	26.75	19.65	27.12	23.83	26.28
Min, Max	0, 95	-89, 19	0, 95	-89, 19	0, 92	-88, 6
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	11.1	-27.4	10.1	-27.9	13.1	-26.4
SD	19.34	27.90	17.43	27.79	22.35	28.33
Min, Max	0, 98	-90, 22	0, 87	-90, 22	0, 98	-88, 19
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	10.6	-28.2	9.4	-28.0	12.6	-28.4
SD	19.70	27.74	17.43	28.72	23.16	26.21
Min, Max	0, 93	-89, 16	0, 93	-89, 16	0, 93	-87, 14
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-15　ドライアイに関連する自覚症状（そう痒感）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	31.7		34.5		26.4	
SD	30.10		29.57		30.63	
Min, Max	0, 100		0, 100		0, 96	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	22.8	-8.9	25.8	-8.7	17.3	-9.1
SD	26.68	24.91	26.77	24.13	25.84	26.53
Min, Max	0, 100	-100, 70	0, 100	-100, 69	0, 92	-71, 70
P-value[1]	<0.0001		0.0004		0.0129	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	18.5	-13.1	19.6	-14.9	16.5	-9.9
SD	24.16	23.40	24.07	22.55	24.41	24.77
Min, Max	0, 100	-91, 36	0, 95	-91, 26	0, 100	-71, 36
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0037	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	16.3	-15.5	17.6	-17.1	14.0	-12.5
SD	22.66	24.32	22.95	23.58	22.15	25.54
Min, Max	0, 100	-91, 60	0, 100	-91, 31	0, 92	-71, 60
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0005	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	13.6	-18.0	14.7	-19.8	11.6	-14.8
SD	21.07	24.95	20.75	24.46	21.68	25.71
Min, Max	0, 92	-97, 45	0, 92	-97, 23	0, 86	-71, 45
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	11.5	-19.7	13.6	-20.6	7.8	-18.0
SD	19.88	25.90	20.03	26.42	19.23	25.07
Min, Max	0, 94	-100, 19	0, 89	-100, 19	0, 94	-78, 8
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	10.9	-20.0	11.5	-22.2	9.7	-15.9
SD	20.04	28.52	19.53	27.53	21.11	30.17
Min, Max	0, 90	-100, 81	0, 90	-100, 30	0, 81	-77, 81
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0004	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	12.1	-19.1	12.2	-21.3	11.8	-14.9
SD	20.73	27.45	20.38	26.78	21.55	28.45
Min, Max	0, 92	-100, 65	0, 86	-100, 16	0, 92	-74, 65
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0005	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	10.3	-21.1	11.5	-22.8	8.2	-18.2
SD	19.40	27.31	19.30	27.96	19.58	26.13
Min, Max	0, 96	-100, 45	0, 86	-100, 45	0, 96	-79, 13
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	11.7	-19.3	12.5	-22.0	10.4	-14.6
SD	21.51	28.24	22.47	27.07	19.82	29.85
Min, Max	0, 92	-100, 67	0, 92	-100, 18	0, 67	-79, 67
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0007	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	10.4	-20.9	11.2	-22.7	9.1	-17.7
SD	20.30	29.42	20.13	27.57	20.71	32.42
Min, Max	0, 100	-100, 83	0, 100	-100, 16	0, 83	-87, 83
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0002	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-16　ドライアイに関連する自覚症状（疼痛）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	27.8		28.1		27.1	
SD	28.98		28.01		30.92	
Min, Max	0, 97		0, 97		0, 90	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	18.9	-9.2	18.8	-9.6	19.0	-8.6
SD	25.73	24.38	24.93	19.49	27.37	31.72
Min, Max	0, 100	-79, 87	0, 100	-79, 36	0, 98	-79, 87
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0480	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	14.7	-13.1	14.6	-13.5	14.8	-12.4
SD	23.38	22.63	22.78	22.25	24.65	23.50
Min, Max	0, 97	-84, 52	0, 91	-84, 52	0, 97	-74, 30
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0002	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	13.6	-14.3	13.8	-14.6	13.2	-13.9
SD	23.20	23.45	22.36	22.23	24.87	25.73
Min, Max	0, 100	-90, 47	0, 100	-84, 27	0, 91	-90, 47
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	11.5	-16.5	12.4	-16.0	9.8	-17.4
SD	20.34	23.64	20.50	22.43	20.12	25.89
Min, Max	0, 92	-90, 27	0, 92	-90, 25	0, 89	-78, 27
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	10.4	-17.0	11.1	-17.0	9.2	-16.9
SD	21.31	24.99	21.62	24.69	20.89	25.75
Min, Max	0, 95	-87, 43	0, 95	-85, 43	0, 93	-87, 20
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	8.9	-18.7	9.0	-19.0	8.6	-18.1
SD	18.74	24.77	18.30	24.31	19.72	25.86
Min, Max	0, 86	-91, 30	0, 86	-91, 30	0, 81	-86, 7
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	8.1	-18.7	8.5	-18.7	7.4	-18.6
SD	18.38	25.41	18.14	24.54	18.97	27.19
Min, Max	0, 89	-94, 36	0, 84	-94, 36	0, 89	-86, 16
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	8.9	-19.0	8.6	-19.8	9.3	-17.7
SD	18.95	26.39	17.98	25.18	20.70	28.59
Min, Max	0, 88	-97, 47	0, 88	-97, 23	0, 84	-88, 47
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	8.4	-18.6	7.3	-20.5	10.5	-15.2
SD	18.96	26.84	17.47	25.89	21.35	28.38
Min, Max	0, 97	-93, 49	0, 93	-93, 36	0, 97	-90, 49
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0002	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	6.4	-20.4	5.7	-21.4	7.6	-18.6
SD	16.64	26.45	15.62	25.93	18.36	27.49
Min, Max	0, 87	-97, 36	0, 87	-97, 27	0, 79	-85, 36
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-17　ドライアイに関連する自覚症状（霧視）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	41.0		40.4		42.0	
SD	30.94		30.68		31.64	
Min, Max	0, 100		0, 100		0, 100	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	28.8	-12.6	27.8	-12.8	30.6	-12.1
SD	29.21	23.10	29.36	21.44	29.11	26.10
Min, Max	0, 100	-92, 73	0, 100	-64, 35	0, 100	-92, 73
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0010	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	25.7	-15.3	25.1	-15.3	26.8	-15.2
SD	27.80	24.88	27.64	23.60	28.31	27.28
Min, Max	0, 97	-84, 61	0, 96	-84, 56	0, 97	-71, 61
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	25.1	-16.1	22.6	-18.1	29.7	-12.3
SD	29.54	26.52	26.48	23.76	34.20	30.82
Min, Max	0, 100	-78, 73	0, 100	-78, 46	0, 100	-77, 73
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0038	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	20.1	-21.2	18.7	-22.1	22.6	-19.4
SD	25.83	26.60	23.53	24.45	29.63	30.27
Min, Max	0, 100	-80, 85	0, 94	-80, 21	0, 100	-75, 85
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	17.6	-23.4	17.4	-23.5	17.9	-23.1
SD	23.42	27.61	22.93	25.91	24.50	30.69
Min, Max	0, 93	-92, 41	0, 93	-89, 41	0, 87	-92, 38
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	18.0	-23.0	16.6	-23.9	20.8	-21.1
SD	24.05	26.69	22.87	25.53	26.16	28.94
Min, Max	0, 100	-81, 54	0, 97	-81, 21	0, 100	-76, 54
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	18.1	-22.4	17.7	-23.0	19.0	-21.2
SD	25.34	29.27	25.08	27.65	26.05	32.30
Min, Max	0, 100	-100, 100	0, 97	-100, 60	0, 100	-75, 100
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	18.1	-23.7	16.4	-25.2	21.2	-21.2
SD	25.97	28.97	24.49	29.44	28.35	28.22
Min, Max	0, 100	-100, 68	0, 96	-100, 68	0, 100	-76, 31
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	17.4	-23.8	16.6	-24.9	18.8	-21.7
SD	25.20	29.46	24.24	28.89	26.98	30.60
Min, Max	0, 96	-100, 65	0, 96	-100, 61	0, 95	-75, 65
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	14.9	-26.3	13.1	-27.9	17.9	-23.6
SD	21.72	29.01	20.28	29.42	23.89	28.35
Min, Max	0, 89	-100, 55	0, 87	-100, 55	0, 89	-76, 55
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-18　ドライアイに関連する自覚症状（羞明）の VAS のベースラインからの変化量（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	40.4		37.9		45.1	
SD	31.44		29.36		34.73	
Min, Max	0, 100		0, 100		0, 99	
Day 8 (Visit 3)						
n	160	160	104	104	56	56
Mean	28.7	-11.7	26.8	-11.4	32.3	-12.3
SD	30.04	20.76	28.08	18.60	33.35	24.45
Min, Max	0, 96	-72, 77	0, 96	-72, 49	0, 95	-62, 77
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0004	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	25.4	-15.0	22.7	-15.2	30.4	-14.8
SD	29.11	22.32	26.61	20.87	32.89	24.95
Min, Max	0, 100	-89, 53	0, 97	-89, 47	0, 100	-66, 53
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 29 (Visit 5)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	25.6	-14.6	22.1	-15.4	32.2	-13.0
SD	29.81	25.39	26.36	22.71	34.57	29.81
Min, Max	0, 100	-91, 75	0, 96	-91, 75	0, 100	-70, 64
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0017	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	20.7	-20.0	17.6	-20.6	26.4	-18.7
SD	27.68	25.98	25.25	25.77	31.09	26.53
Min, Max	0, 100	-93, 96	0, 96	-93, 96	0, 100	-71, 42
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	19.7	-20.9	17.6	-20.9	23.4	-20.8
SD	28.59	25.52	26.83	25.96	31.43	24.95
Min, Max	0, 98	-93, 91	0, 96	-93, 91	0, 98	-83, 22
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	151	151	99	99	52	52
Mean	19.6	-20.4	14.8	-22.8	28.7	-16.0
SD	27.65	27.42	23.70	27.30	32.25	27.36
Min, Max	0, 99	-94, 87	0, 91	-94, 87	0, 99	-71, 52
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	145	145	94	94	51	51
Mean	17.6	-21.9	15.0	-21.9	22.3	-22.0
SD	26.13	27.44	23.30	26.93	30.37	28.64
Min, Max	0, 98	-92, 83	0, 91	-92, 83	0, 98	-79, 54
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 253 (Visit 10)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	17.4	-22.7	14.3	-23.1	22.9	-21.9
SD	26.28	28.44	23.84	29.22	29.54	27.27
Min, Max	0, 100	-90, 85	0, 87	-90, 85	0, 100	-83, 46
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	16.2	-23.3	11.9	-25.6	23.8	-19.4
SD	25.15	27.80	20.18	27.23	30.86	28.59
Min, Max	0, 100	-92, 65	0, 83	-92, 65	0, 100	-70, 52
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	15.1	-24.4	10.8	-26.1	22.6	-21.5
SD	25.32	27.92	18.93	28.23	32.54	27.37
Min, Max	0, 100	-93, 73	0, 83	-93, 73	0, 100	-71, 22
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

付表 2.7.3.6-19　DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量
（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	12.2		12.5		11.5	
SD	3.41		3.34		3.47	
Min, Max	6, 20		6, 20		6, 19	
Day 29 (Visit 5)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	7.4	-4.8	7.4	-5.1	7.2	-4.3
SD	3.96	3.71	3.95	3.66	4.00	3.78
Min, Max	0, 20	-18, 3	0, 20	-18, 2	0, 17	-14, 3
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	6.6	-5.7	6.2	-6.4	7.2	-4.4
SD	3.99	4.00	3.72	3.47	4.42	4.58
Min, Max	0, 19	-17, 10	0, 18	-17, 1	0, 19	-13, 10
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	5.6	-6.6	5.3	-7.3	6.1	-5.3
SD	3.70	3.99	3.69	3.98	3.68	3.71
Min, Max	0, 18	-18, 3	0, 18	-18, 2	0, 15	-15, 3
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	152	152	99	99	53	53
Mean	5.3	-6.8	5.4	-7.2	5.3	-6.0
SD	3.54	3.93	3.42	3.83	3.79	4.03
Min, Max	0, 18	-17, 4	0, 18	-16, 4	0, 15	-17, 4
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	152	152	98	98	54	54
Mean	5.4	-6.7	5.4	-7.2	5.6	-5.9
SD	3.53	3.77	3.48	3.81	3.64	3.56
Min, Max	0, 18	-17, 2	0, 18	-15, 1	0, 14	-17, 2
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 253 (Visit 10)						
n	150	150	96	96	54	54
Mean	5.4	-6.8	5.2	-7.4	5.8	-5.7
SD	3.74	4.24	3.43	4.15	4.25	4.21
Min, Max	0, 18	-17, 3	0, 18	-17, 1	0, 17	-15, 3
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	5.1	-7.0	4.8	-7.7	5.8	-5.6
SD	3.77	4.14	3.61	4.29	3.99	3.50
Min, Max	0, 18	-17, 2	0, 18	-17, 2	0, 17	-15, 2
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	4.8	-7.3	4.6	-7.9	5.3	-6.1
SD	3.48	3.96	3.24	4.00	3.84	3.66
Min, Max	0, 17	-17, 2	0, 17	-17, 2	0, 17	-15, 2
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-7

付表 2.7.3.6-20　ドライアイ症状の日々の自己評価のベースラインからの変化量
（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Average Value	Change from Baseline	Average Value	Change from Baseline	Average Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	0.8		0.8		0.9	
SD	0.76		0.75		0.77	
Min, Max	0, 3		0, 3		0, 3	
Day 8 (average of Day 2 to Day 7)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	0.68	-0.11	0.67	-0.09	0.70	-0.16
SD	0.593	0.522	0.585	0.491	0.610	0.578
Min, Max	0.0, 3.0	-2.0, 1.0	0.0, 3.0	-2.0, 1.0	0.0, 2.8	-1.7, 0.8
Day 15 (average of Day 8 to Day 14)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	0.59	-0.20	0.57	-0.19	0.64	-0.22
SD	0.566	0.567	0.549	0.541	0.598	0.617
Min, Max	0.0, 3.0	-1.7, 1.1	0.0, 3.0	-1.7, 1.0	0.0, 2.1	-1.7, 1.1
Day 22 (average of Day 15 to Day 21)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	0.54	-0.25	0.53	-0.23	0.57	-0.29
SD	0.571	0.651	0.563	0.614	0.591	0.719
Min, Max	0.0, 2.7	-2.0, 1.4	0.0, 2.7	-2.0, 1.0	0.0, 2.4	-1.7, 1.4
Day 29 (average of Day 22 to Day 28)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	0.45	-0.34	0.44	-0.32	0.47	-0.39
SD	0.552	0.675	0.527	0.627	0.600	0.759
Min, Max	0.0, 2.9	-2.0, 1.7	0.0, 2.9	-2.0, 1.0	0.0, 2.7	-2.0, 1.7
Day 57 (average of Day 50 to Day 56)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	0.39	-0.41	0.34	-0.42	0.48	-0.38
SD	0.527	0.681	0.482	0.686	0.596	0.677
Min, Max	0.0, 2.9	-3.0, 1.1	0.0, 2.9	-3.0, 1.0	0.0, 2.4	-2.0, 1.1
Day 85 (average of Day 78 to Day 84)						
n	160	160	103	103	57	57
Mean	0.37	-0.43	0.33	-0.44	0.44	-0.42
SD	0.518	0.685	0.486	0.685	0.571	0.691
Min, Max	0.0, 2.7	-3.0, 1.0	0.0, 2.7	-3.0, 1.0	0.0, 2.7	-2.0, 1.0
Day 141 (average of Day 134 to Day 140)						
n	157	157	102	102	55	55
Mean	0.34	-0.46	0.30	-0.46	0.40	-0.46
SD	0.521	0.714	0.488	0.675	0.579	0.789
Min, Max	0.0, 2.7	-2.0, 1.7	0.0, 2.7	-2.0, 1.0	0.0, 2.0	-2.0, 1.7

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Average Value	Change from Baseline	Average Value	Change from Baseline	Average Value	Change from Baseline
Day 197 (average of Day 190 to Day 196)						
n	153	153	99	99	54	54
Mean	0.32	-0.48	0.30	-0.48	0.36	-0.48
SD	0.479	0.727	0.470	0.705	0.497	0.771
Min, Max	0.0, 2.7	-2.4, 1.0	0.0, 2.7	-2.4, 1.0	0.0, 1.9	-2.0, 1.0
Day 253 (average of Day 246 to Day 252)						
n	153	153	98	98	55	55
Mean	0.32	-0.48	0.30	-0.48	0.37	-0.48
SD	0.482	0.701	0.463	0.700	0.517	0.709
Min, Max	0.0, 2.6	-2.6, 1.0	0.0, 2.6	-2.6, 1.0	0.0, 2.0	-2.0, 1.0
Day 309 (average of Day 302 to Day 308)						
n	150	150	95	95	55	55
Mean	0.35	-0.45	0.30	-0.47	0.43	-0.43
SD	0.535	0.689	0.481	0.687	0.614	0.698
Min, Max	0.0, 3.0	-2.3, 1.0	0.0, 2.7	-2.3, 1.0	0.0, 3.0	-2.0, 1.0
Day 365 (average of Day 358 to Day 364)						
n	113	113	74	74	39	39
Mean	0.31	-0.48	0.30	-0.47	0.33	-0.49
SD	0.492	0.704	0.451	0.729	0.569	0.661
Min, Max	0.0, 2.5	-2.6, 1.1	0.0, 2.3	-2.6, 1.1	0.0, 2.5	-2.0, 0.6

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
ベースラインは治療期開始日（Day 1）のスコアと定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-9

付表 2.7.3.6-21　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（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	4.5		3.7		5.9	
SD	3.96		3.65		4.16	
Min, Max	0, 17		0, 17		0, 17	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	3.4	-1.1	2.8	-1.0	4.5	-1.4
SD	3.55	2.97	3.17	3.00	3.97	2.91
Min, Max	0, 18	-16, 7	0, 16	-16, 7	0, 18	-10, 7
P-value[1]	<0.0001		0.0010		0.0005	
Day 29 (Visit 5)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	2.8	-1.7	2.3	-1.5	3.6	-2.2
SD	2.83	2.86	2.58	2.78	3.07	2.98
Min, Max	0, 17	-15, 6	0, 15	-15, 5	0, 17	-9, 6
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	2.6	-2.0	2.1	-1.7	3.5	-2.4
SD	2.97	3.47	2.35	3.40	3.70	3.60
Min, Max	0, 19	-17, 11	0, 12	-17, 11	0, 19	-13, 9
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	2.6	-1.8	2.0	-1.7	3.8	-2.1
SD	2.76	3.70	2.25	3.65	3.24	3.82
Min, Max	0, 16	-17, 9	0, 10	-17, 9	0, 16	-14, 8
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	152	152	99	99	53	53
Mean	2.3	-2.2	2.0	-1.7	2.7	-3.0
SD	2.59	3.42	2.35	3.49	2.95	3.13
Min, Max	0, 14	-13, 10	0, 11	-13, 10	0, 14	-11, 6
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	152	152	98	98	54	54
Mean	2.9	-1.5	2.3	-1.4	4.0	-1.8
SD	3.16	3.38	2.66	3.63	3.70	2.89
Min, Max	0, 14	-15, 12	0, 13	-15, 12	0, 14	-8, 6
P-value[1]	<0.0001		0.0003		<0.0001	
Day 253 (Visit 10)						
n	150	150	96	96	54	54
Mean	3.0	-1.5	2.8	-0.9	3.3	-2.5
SD	3.30	3.31	3.22	3.17	3.43	3.32
Min, Max	0, 17	-11, 10	0, 17	-11, 10	0, 15	-11, 7
P-value[1]	<0.0001		0.0056		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	3.0	-1.5	2.8	-1.0	3.3	-2.5
SD	3.46	3.84	3.43	4.08	3.52	3.18
Min, Max	0, 16	-17, 13	0, 16	-17, 13	0, 16	-13, 4
P-value[1]	<0.0001		0.0229		<0.0001	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	3.1	-1.4	2.7	-1.1	3.9	-1.9
SD	3.51	3.12	3.09	3.17	4.05	2.98
Min, Max	0, 16	-12, 10	0, 13	-9, 10	0, 16	-12, 5
P-value[1]	<0.0001		0.0014		<0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-11

付表 2.7.3.6-22　涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量
（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	2.706		2.754		2.619	
SD	1.1002		1.0809		1.1396	
Min, Max	0.41, 4.89		0.75, 4.89		0.41, 4.84	
Day 15 (Visit 4)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	3.113	0.407	3.125	0.372	3.091	0.471
SD	1.4798	1.2362	1.5560	1.3313	1.3409	1.0467
Min, Max	0.71, 11.68	-2.78, 8.53	0.71, 11.68	-2.78, 8.53	0.76, 6.38	-2.05, 3.94
P-value[1]	<0.0001		0.0051		0.0013	
Day 29 (Visit 5)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	3.290	0.584	3.406	0.652	3.077	0.458
SD	1.7113	1.4437	1.8608	1.6315	1.3850	1.0121
Min, Max	0.75, 11.33	-2.18, 8.18	0.75, 11.33	-2.18, 8.18	0.82, 5.76	-1.91, 3.27
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0012	
Day 57 (Visit 6)						
n	161	161	104	104	57	57
Mean	3.438	0.730	3.600	0.845	3.141	0.522
SD	1.6934	1.3996	1.8467	1.5793	1.3352	0.9701
Min, Max	0.75, 11.54	-1.75, 7.76	0.75, 11.54	-1.75, 7.76	0.78, 6.08	-1.02, 3.04
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0002	
Day 85 (Visit 7)						
n	157	157	101	101	56	56
Mean	3.335	0.624	3.414	0.653	3.194	0.573
SD	1.5157	1.1854	1.5733	1.2688	1.4083	1.0270
Min, Max	0.72, 11.00	-1.58, 7.23	0.75, 11.00	-1.58, 7.23	0.72, 6.05	-1.23, 3.28
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0001	
Day 141 (Visit 8)						
n	152	152	99	99	53	53
Mean	3.410	0.716	3.437	0.699	3.362	0.749
SD	1.5424	1.2566	1.5674	1.3290	1.5080	1.1201
Min, Max	0.75, 8.85	-1.71, 5.08	0.78, 8.85	-1.71, 5.08	0.75, 7.49	-1.69, 3.61
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 197 (Visit 9)						
n	152	152	98	98	54	54
Mean	3.485	0.780	3.427	0.672	3.591	0.976
SD	1.7154	1.4505	1.7221	1.4605	1.7141	1.4246
Min, Max	0.72, 11.13	-2.24, 7.80	0.75, 11.13	-2.24, 7.80	0.72, 7.51	-0.77, 4.20
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Day 253 (Visit 10)						
n	150	150	96	96	54	54
Mean	3.532	0.824	3.470	0.716	3.642	1.017
SD	1.7880	1.4712	1.8305	1.5805	1.7211	1.2442
Min, Max	0.72, 10.94	-2.09, 7.61	0.78, 10.94	-2.09, 7.61	0.72, 9.09	-0.89, 4.31
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Day 309 (Visit 11)						
n	149	149	95	95	54	54
Mean	3.540	0.858	3.674	0.933	3.306	0.725
SD	1.9588	1.6959	2.0771	1.8631	1.7248	1.3589
Min, Max	0.70, 11.64	-2.09, 7.87	0.70, 11.64	-2.09, 7.87	0.74, 8.55	-1.22, 4.70
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0003	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	3.628	0.944	3.794	1.066	3.341	0.732
SD	2.0341	1.7671	2.1768	1.9842	1.7403	1.2963
Min, Max	0.80, 11.95	-2.11, 10.58	0.81, 11.95	-2.11, 10.58	0.80, 7.18	-1.09, 4.60
P-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0001	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-13

付表 2.7.3.6-23　涙液分泌量（mm）のベースラインからの変化量
（第 III 相長期投与試験：FAS）

	0.3%					
	全体 (N=162)		単剤投与 (N=105)		併用投与 (N=57)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline						
n	162		105		57	
Mean	14.7		16.3		11.6	
SD	10.37		10.33		9.82	
Min, Max	0, 35		0, 35		0, 35	
Day 29 (Visit 5)						
n	162	162	105	105	57	57
Mean	12.5	-2.1	14.0	-2.4	9.9	-1.7
SD	9.87	8.74	10.11	8.86	8.89	8.58
Min, Max	0, 35	-26, 24	0, 35	-26, 24	0, 35	-25, 20
P-value[1]	0.0021		0.0072		0.1359	
Day 57 (Visit 6)						
n	25	25	12	12	13	13
Mean	9.9	-3.3	11.9	-4.3	8.0	-2.3
SD	7.77	9.38	8.34	11.09	7.00	7.81
Min, Max	1, 29	-28, 13	5, 29	-28, 12	1, 24	-21, 13
P-value[1]	0.0931		0.2030		0.3079	
Day 197 (Visit 9)						
n	152	152	98	98	54	54
Mean	11.4	-2.9	13.2	-3.1	8.0	-2.6
SD	10.25	10.15	10.65	10.98	8.61	8.52
Min, Max	0, 35	-35, 29	0, 35	-35, 29	0, 35	-29, 21
P-value[1]	0.0005		0.0067		0.0264	
Day 365 (Visit 12)						
n	148	148	94	94	54	54
Mean	11.9	-2.1	13.4	-2.3	9.2	-1.7
SD	10.45	10.04	10.55	10.86	9.82	8.52
Min, Max	0, 35	-32, 29	0, 35	-26, 29	0, 35	-32, 27
P-value[1]	0.0120		0.0422		0.1391	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
SD = Standard Deviation、Min = Minimum、Max = Maximum
1: Paired-t 検定によるベースラインとの比較
ベースラインは治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の値と定義した
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-17