アバレプト懸濁性点眼液 0.3%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）.....7
2.7.6.2 第 II 相試験（2-01 試験）.....40
2.7.6.3 第 III 相比較試験（3-02 試験）.....69
2.7.6.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）.....97
2.7.6.5 第 I 相経口投与試験（3260A1-1000-EU 試験）.....126

略語及び用語の定義一覧

略語又は用語	内容
AE	Adverse Event（有害事象）
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
ANOVA	Analysis of Variance（分散分析）
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}last}$	AUC from Time 0 to Time of the Last Time Point with Measurable Concentration（時間 0 から最終測定可能時間までの AUC）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from Time 0 Extrapolated to Infinity（時間 0 から無限大時間までの AUC）
$AUC_{0\text{-}last,norm}$	$AUC_{0\text{-}last}$ Divided by Dose per Body Weight（$AUC_{0\text{-}last}$ を体重あたりの投与量で割った値）
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$	$AUC_{0\text{-}\infty}$ Divided by Dose per Body Weight（$AUC_{0\text{-}\infty}$を体重あたりの投与量で割った値）
$AUC_{\%extrap}$	Percentage of $AUC_{0\text{-}\infty}$ That is Due to Extrapolation Beyond T_{last}（T_{last} から無限大まで外挿した部分の $AUC_{0\text{-}\infty}$に対する割合）
$AUMC_{0\text{-}last}$	Area Under the Moment Curve from Time 0 to Time of the Last Quantifiable Concentration（投与後 0 時間から最終測定可能時間までのモーメント曲線下面積）
$AUMC_{0\text{-}\infty}$	Area Under the Moment Curve Extrapolated to Infinity（無限大時間まで外挿したモーメント曲線下面積）
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein（乳がん耐性タンパク質）
bpm	Beats per Minute（1 分間あたりの拍数）
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL/F	Apparent Total Body Clearance（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	Maximum Plasma Concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max,norm}$	C_{max} Divided by Dose per Body Weight（C_{max} を体重あたりの投与量で割った値）
C_{trough}	Minimum (Predose) Plasma Concentration During Repeat Dosing［反復投与時の最低（投与前）血漿中濃度］
CV	Coefficient of Variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DEQ-5	5-Item Dry Eye Questionnaire
DEQS	Dry Eye-Related Quality of Life Score（ドライアイ QOL 質問票）
eCRF	Electric Case Report Form（電子症例報告書）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
ECS	Electrocardiogram Analysis Set（心電図解析対象集団）
EOS	End of Study（評価の終了日）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FSH	Follicle-Stimulating Hormone（卵胞刺激ホルモン）
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen（B 型肝炎表面抗原）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HIPAA	Health Information Portability and Accountability Act（医療保険の携行性と責任に関する法律）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HPPT	Heat Pain Perception Threshold（熱痛知覚閾値）
HPTT	Heat Pain Tolerance Threshold（熱痛耐性閾値）
ICH	International Conference on Harmonization（医薬品規制調和国際会議）
IPL	Intense Pulsed Light（集中制御パルス光療法）
λ_z	Terminal-phase Disposition Rate Constant（最終相速度定数）
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS Mean	Least Square Mean（最小二乗平均値）
LWE	Lid-Wiper Epitheliopathy
Max	Maximum（最大値）
MedDRA（/J）	Medical Dictionary for Regulatory Activities（/Japanese Version）［ICH 国際医薬用語集（日本語版）］
Min	Minimum（最小値）
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

略語又は用語	内容
$MRT_{0\text{-last}}$	Mean Residence Time from 0 to Time of Last Quantifiable Concentration（0 から最終測定可能時間までの平均滞留時間）
$MRT_{0\text{-}\infty}$	Mean Residence Time from 0 to Infinite Time（無限大時間まで外挿した平均滞留時間）
ms	Milliseconds（ミリ秒：1000 分の 1 秒）
NA	Not Applicable（該当せず）
OSDI©	Ocular Surface Disease Index
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PD 集団	Pharmacodynamic Population（薬力学的解析対象集団）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PK 集団	Pharmacokinetic Population（薬物動態解析対象集団）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PT	Preferred Term（基本語）
PTSS	Pre-Treatment Sign or Symptom（治験薬投与前に発現した症状及び徴候）
QOL	Quality of Life（生活の質）
QTc	Corrected QT Interval（補正 QT 間隔）
QTcB	Corrected QT Interval by Bazett's formula（Bazett の式で補正した QT 間隔）
QTcF	Corrected QT Interval by Fridericia's formula（Fridericia の式で補正した QT 間隔）
Rac	Accumulation Ratio（蓄積係数）
RRM ANCOVA	Rank Repeated Measures Analysis of Covariance（順位付け反復測定共分散分析）
SE	Standard Error（標準誤差）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SPF	Sun Protection Factor（紫外線防御指数）
SS	Safety Set（安全性解析対象集団）
STHP	Supra Threshold Heat Pain（閾上熱痛）
$T_{1/2}$	Apparent Elimination Half-Life（見かけの消失半減期）
T_{last}	Time to Last Quantifiable Concentration（濃度定量可能最終時間）
T_{max}	Time to Reach Maximum Concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（治療下で発現した有害事象）
TRPV1	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1
VAS	Visual Analog Scale
Vd/F	Apparent Volume of Distribution（見かけの分布容積）
VDT	Visual Display Terminals
V_z/F	Apparent Volume of Distribution（見かけの分布容積）

2.7.6 個々の試験のまとめ

モツギバトレプ懸濁性点眼液の臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に、モツギバトレプの第 I 相経口投与試験を国内承認申請の参考資料として表 2.7.6-2 に示した。

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 相試験では初期製剤、第 II 相試験、第 III 相比較試験、及び第 III 相長期投与試験では最終製剤を投与した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧（評価資料）

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

*1　安全性解析対象集団（SS）の被験者数を記載した。

表 2.7.6-2 臨床試験一覧（参考資料）

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

*2　安全性解析対象集団（SS）の被験者数を記載した。

2.7.6.1 第 I／II 相試験（1-01 試験）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

5.3.3.2-1

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

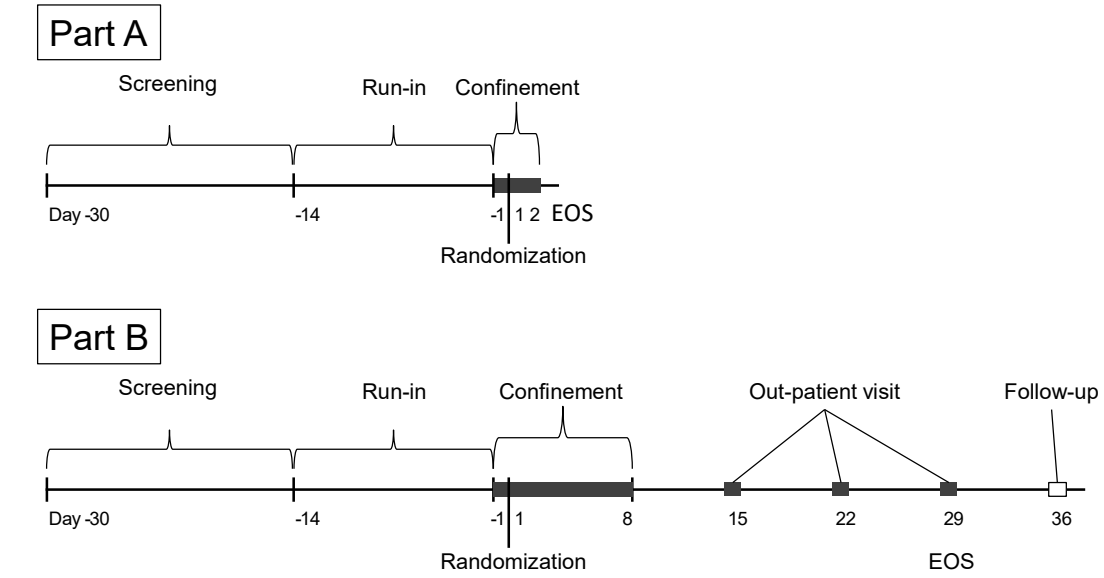
項目	内容
治験の標題	A Randomized, Double-Masked, Single-Center, Placebo-Controlled Single and Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of SJP-0132 in Subjects with Dry Eye Disease
目的	ドライアイ患者を対象に、モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）の安全性、忍容性、薬物動態（PK）プロファイル、及び有効性を検討する。
デザイン	単施設、ランダム化、二重遮蔽、プラセボ対照、用量漸増
治験方法	Part A では、ドライアイを有する非日本人被験者を対象とし、モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤の基剤（以下、プラセボ）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した（観察期）。観察期終了後、適格性が確認された被験者をプラセボ群、0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群にランダムに割り付けし、それぞれの治験薬を両眼に単回投与した（治療期）。なお、治療期では 4 つのコホートに分けられ、Cohort 1 では 0.03%モツギバトレプ群とプラセボ群、Cohort 2 では 0.1%モツギバトレプ群とプラセボ群、Cohort 3 では 0.3% モツギバトレプ群とプラセボ群、Cohort 4 では 1%モツギバトレプ群とプラセボ群でそれぞれ構成された。 Part B では、ドライアイを有する日本人及び非日本人被験者を対象とし、プラセボを両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した（観察期）。観察期終了後、適格性が確認された被験者をプラセボ群、0.3%又は 1% モツギバトレプ群にランダムに割り付けし、それぞれの治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間投与した（治療期）。なお、治療期では 2 つのコホートに分けられ、Cohort 5 では 0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群、Cohort 6 では 1%モツギバトレプ群とプラセボ群でそれぞれ構成された。 Part A 及び Part B の治験デザインの概要を図 2.7.6.1-1、Part A の治験スケジュールを表 2.7.6.1-2、Part B の治験スケジュールを表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。
対象	1. 対象疾患 ドライアイ 2. 選択基準 1) 同意説明文書及び治験実施計画書に記載されている要件や制限に対して遵守する意志があり、同意文書への署名が得られる 2) 同意取得日の年齢が満 18 歳以上の男性又は女性 3) Body mass index（BMI）が 18.5 以上、30.0 kg/m^2 以下で、体重が 45～100 kg 4) スクリーニング時に実施される既往歴、理学的検査、臨床検査、及び眼科学的検査により、概ね健康であることが確認できる 5) スクリーニング検査日の 6 ヵ月以上前から両眼にドライアイの既往がある 6) スクリーニング検査日及び Day −1 に以下のドライアイの自覚症状がある： • ベースラインの眼乾燥の Visual Analog Scale（VAS）が 40 mm 以上 • ベースラインの 5-Item Dry Eye Questionnaire（DEQ-5）のスコアが 6 以上 7) スクリーニング検査日及び Day −1 に以下のドライアイの他覚所見がある： • 少なくとも片眼（有効性評価対象眼）で、ベースラインの角膜中央部の染色スコアが Baylor スケールで 2～4 8) 非喫煙者又は禁煙期間が 12 ヵ月を超える元喫煙者 9) 男性の場合、治療期及び治験薬の最終投与日から少なくとも 7 日間は避妊すること及び精子提供をしないことに同意が得られる 10) 妊娠する可能性がある女性の場合、治験期間中及び治療期用治験薬の最終投与日から 30 日間は極めて効果的な避妊方法を使用することに同意が得られる 11) 日本人対象集団の被験者は日系人であること 3. 除外基準 1) 臨床的に重大な全身性又は眼科的疾患の既往がある 2) Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1（TRPV1）拮抗薬及びモ

項目	内容
	ツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤の成分に対し、過敏症の既往歴を有する 3) スクリーニング検査日に実施される血清妊娠検査又は Day −1 に実施される尿妊娠検査の結果が陽性である 4) ランダム化から過去 30 日以内に重大な出血の既往歴がある、若しくは 1 単位（450 mL）以上の献血（血漿成分献血を含む）又は輸血を受けたことがある 5) ランダム化から過去 14 日以内若しくは 5 半減期以内（いずれか長い方）、又は治験期間中に点眼剤、点鼻剤又はスプレー剤等の外用薬、ビタミン剤、代替・補完医薬品（生薬製剤を含む）等の処方薬又は市販薬を使用したことがある、若しくは使用する予定がある。（ただし、治験依頼者から治験で使用するために提供された点眼剤、散瞳薬、染色剤等の検査薬は該当しない） 6) ランダム化から過去 28 日以内にドライアイ治療薬（例：Restasis 及び Xiidra）を処方され使用した、又は治験期間中に使用する予定がある 7) ランダム化から過去 14 日以内にセイヨウオトギリソウ等のシトクロム P450（CYP）3A4 誘導剤を使用した、又は治験期間中に使用する予定がある 8) ランダム化から過去 48 時間以内に赤ワイン、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、セビルオレンジ、スターフルーツ、又はこれらを含むあらゆる製品や CYP3A4 を阻害する可能性のある食品を摂取した、若しくは治験期間中に摂取する予定がある 9) スクリーニング検査日又は Day−1 に実施される尿中アルコール検査の結果が陽性である 10) スクリーニング検査日又は Day−1 に実施される尿中薬物検査が陽性である 11) スクリーニング検査日の過去 6 ヵ月以内にアルコール又は薬物を乱用した、若しくはその証拠がある者 12) スクリーニング検査日に実施される B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査の結果が陽性である 13) ランダム化から過去 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた 14) 治験期間中（スクリーニングから治験終了まで）にコンタクトレンズの装用を中止できない 15) 過去 12 ヵ月以内に眼科手術（レーザー手術を含む）を受けた又は治験責任医師が不適当と判断した 16) 治験責任医師が治験実施計画書を遵守できない、又はスクリーニング検査日の来院及び入院ができないと判断した（例：治験期間中、長期にわたり治験実施地域外への旅行を計画している、治験期間中に入院の予定がある） 17) 突然死の家族歴がある 18) 心疾患（例：心停止、虚血性心疾患）を有している 19) 血清電解質異常があると治験責任医師が判断した 20) いずれかの眼の最高矯正視力が 20/100 以下 21) 涙点プラグを使用している又は治験期間中に挿入術を予定している 22) 永久的な涙点閉塞（焼灼術又はレーザー）の既往歴がある 23) 正常な涙液層の拡散に影響を及ぼす可能性のある角膜異常又は角膜疾患を有する（例：角膜瘢痕、円錐角膜、又は翼状片） 24) 重大な角膜疾患（再発性びらん又はヘルペス性角膜炎）を有する、又は既往歴がある 25) フルオレセイン、リサミングリーン又は治験薬のいずれかに対するアレルギー又は過敏症を有する
目標被験者数	92 名 Part A：4 コホートで計 32 名（各コホートのモツギバトレプ群 6 名、プラセボ群 2 名） Part B：2 コホートで計 60 名（各コホートのモツギバトレプ群 20 名、プラセボ群 10 名で、各投与群の日本人と非日本人の比は 3:7）
治験薬	観察期用治験薬：モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤の基剤（Lot No. [redacted]） 治療期用治験薬 • 被験薬：0.03%、0.1%、0.3%、1%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤（Lot No. [redacted]） • 対照薬：モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤の基剤（Lot No. [redacted]）
用法・用量 投与期間	Part A：両眼に 1 回 1 滴、単回投与 Part B：両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間の反復投与
併用薬・併用療法	• ランダム化から過去 14 日以内又は 5 半減期以内（いずれか長い方）から追跡調査のため

項目	内容
	の来院が終了するまで、点眼剤、点鼻剤又はスプレー剤等の外用薬、ビタミン剤、代替・補完医薬品（生薬製剤を含む）等の処方薬又は市販薬の使用を禁止した（治験責任医師及び治験依頼者が本治験に影響がないと判断した場合はこの限りではない）。 • ランダム化から過去 14 日以内又は治験期間中、セイヨウオトギリソウ等の CYP3A4 誘導剤の使用を禁止した。 • ランダム化から過去 28 日以内又は治験期間中、ドライアイ治療薬（例：Restasis、Xiidra）の使用を中止した。
評価基準	1. 有効性 1) 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（Day 1 投与前）からの変化量（4 時間値） • 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（Day 1 投与前）からの変化量 2) 副次評価項目： 下記の項目の各評価時点のベースラインからの変化量 • 角膜フルオレセイン染色スコア（中央部、上部、鼻側部、耳側部、下部、全域） • 結膜のリサミングリーン染色スコア（鼻側部及び耳側部の各 3 ヵ所、全域） • Lid-Wiper Epitheliopathy（LWE）スコア • 涙液層破壊時間 • ドライアイ自覚症状の VAS（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明） • Ocular Surface Disease Index（OSDI©） • DEQ-5 スコア • マトリクスメタロプロテアーゼ-9（MMP-9） 2. 安全性 • 有害事象及び治療下で発現した有害事象（TEAE） • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） • バイタルサイン（血圧、心拍数、口腔温、呼吸数） • 身体的所見及び眼科学的検査［視力（スネレン視標）、細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下及び散瞳下）、角膜知覚、シルマー試験 I 法（無麻酔下）、VAS（麻酔下）、眼圧、眼底検査］ 3. PK 血漿中のモツギバトレプ濃度を測定し、以下の PK パラメータを算出した。 • Part A：C_{max}、T_{max}、T_{last}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{\%extrap}$、$T_{1/2}$、$AUMC_{0\text{-}last}$、$AUMC_{0\text{-}\infty}$、$MRT_{0\text{-}last}$、$MRT_{0\text{-}\infty}$、Vd/F、CL/F、$C_{max,norm}$、$AUC_{0\text{-}last,norm}$、$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ • Part B：Day 1 の C_{max}、T_{max}、T_{last}、$AUC_{0\text{-}last}$、$C_{max,norm}$、及び $AUC_{0\text{-}last,norm}$、Day 2、4、8 の C_{trough}、蓄積係数（Rac）
統計手法	1. 解析対象集団 • 安全性解析対象集団（SS） ランダム割付後に治験薬を少なくとも 1 回以上投与したすべての被験者を対象とした。実際に投与された群に従って解析した。 • 最大の解析対象集団（FAS） ランダム割付後に治験薬を少なくとも 1 回以上投与し、ベースライン以降の有効性評価の測定値があるすべての被験者を対象とした。実際に投与された群に従って解析した。 • 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） 治験を完了した被験者のうち、治験期間全体の投与遵守率が 75%以上であり、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱及び違反がないすべての被験者を対象とした。 • 薬物動態解析対象集団 被験薬を少なくとも 1 回以上投与し、被験薬投与後の血漿中濃度の定量値が少なくとも 1 つあり、治験実施計画書からの重大な逸脱及び違反、又は薬物動態に著しく影響すると考えられる事象がないすべての被験者を対象とした。 2. データの取扱い 1) 有効性評価対象眼 角膜中央部のフルオレセイン染色スコアがより高い眼を有効性評価対象眼とした。両眼ともすべての選択基準を満たし、かつすべての除外基準に抵触せず、角膜中央部のフルオレセイン染色スコアが同じ場合は、右眼を有効性評価対象眼とした。 2) 欠測値の取扱い

項目	内容
	欠測値の補完は行わなかった。 3) ベースライン値 ベースライン値は、治療期開始日（Day 1）の治験薬投与前の測定値とした。MMP-9 のみ、Day −1 の測定値をベースライン値とした。 3．有効性評価の解析 FAS 及び PPS を対象に、主要評価項目及び副次評価項目の解析を実施した。 主要解析では、主要評価項目である Part B の投与 4 週後（4 時間値）の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量、及び投与 4 週後で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て、各用量のモツギバトレプ群とプラセボ群（全コホートを統合）を比較した。正規性の確認には Shapiro-Wilk 検定を用い、正規性が否定されなかった場合（$p \geq 0.05$）は t 検定の結果を、正規性が否定された場合（$p < 0.05$）は Wilcoxon 順位和検定の結果を用いて比較した。加えて、順位変換したベースラインからの変化量を従属変数とし、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、順位変換したベースラインの値を共変量とした、一般化推定方程式に基づく Rank Repeated Measures Analysis of Covariance（RRM ANCOVA）model を用いて解析した。 副次評価項目に対しては、各評価時点での実測値とベースラインからの変化量について、要約統計量（平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、95%信頼区間）を対象眼別及びコホート別に算出した。 4．安全性評価の解析 SS を対象に以下の安全性評価項目に対する解析を実施した。 1) 有害事象 有害事象の要約については、発現した被験者数、割合、及び件数をコホートごとに算出した。有害事象、TEAE、治験薬と因果関係がある TEAE、重篤な有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の事象名で層別し、コホートごとに発現被験者数及び発現割合を算出した。また、SOC 及び PT で層別した TEAE を、程度別に要約し、発現被験者数及び発現割合を算出した。治験中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は SOC 及び PT で層別し、一覧を作成した。 2) バイタルサイン バイタルサイン（血圧、心拍数、口腔温、呼吸数）の各評価時点での実測値とベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。加えて、各評価時点での異常所見（正常／臨床的に重要でない異常／臨床的に重要な異常／欠測）の発現被験者数及び発現割合も算出した。 3) 臨床検査 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の各評価時点での実測値とベースラインからの変化量について、要約統計量で算出した。 4) 身体検査及び眼科学的検査 視力、眼圧、角膜知覚、及び涙液分泌量（シルマー試験 I 法）の各評価時点での実測値とベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査は各評価時点の異常所見の発現被験者数と発現割合を算出した。 5．薬物動態の解析 被験者ごとに血漿中モツギバトレプ濃度と PK パラメータを示した。ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出し、要約統計量［N、n、算術平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均、及び変動係数（C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$C_{max,norm}$、$AUC_{0\text{-last,norm}}$、$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$、$AUMC_{0\text{-last}}$、$AUMC_{0\text{-}\infty}$、$C_{trough}$）］を用量別に算出した。
実施医療機関	1 施設（米国）
治験期間	2019 年 10 月 12 日～2020 年 3 月 03 日

図 2.7.6.1-1 治験デザインの概要



EOS = End of Study

表 2.7.6.1-2 治験のスケジュール（Part A）

Part A（単回投与）	**Screen**	**観察期**	**入院**	**治療期**								**退院**
手順 すべての 0 h 評価は治験薬投与の前に行う	**Day −30 〜 Day −15**	**Day −14 (+2)[*5]〜 Day −2**	**Day −1**	**Day 1**								**Day 2**
				0 h	**0.25 h**	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**
同意取得／HIPAA	X											
背景因子の調査	X											
薬剤歴／手術歴	X		X									
選択・除外基準の確認	X		X									
身体検査[*1]	X			X			X					X
身長	X											
体重	X		X									
バイタルサイン[*2]	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X
DEQ-5[*3]	X		X									
VAS[*3]	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X
OSDI©[*3]	X		X									
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査	X		X									X
血清学的検査（HIV, HBsAg, HCV）	X											
妊娠検査（血清）と FSH 測定（妊娠可能な女性のみ）	X											
薬物動態用検体採取				X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物／アルコール検査（尿検査）	X		X									
妊娠検査（尿検査）			X									
視力（スネレン視標）	X		X								X	X
細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）	X			X			X	X			X	X
マトリクスメタロプロテアーゼ–9 の測定[*4]	X		X									
涙液層破壊時間測定	X			X				X			X	X
角膜フルオレセイン染色（Baylor）	X		X	X				X			X	X
結膜リサミングリーン染色（Baylor + Lid Margin）	X			X								
角膜知覚測定	X											
涙液分泌量測定（無麻酔）	X		X								X	X
VAS（麻酔下）	X											
眼圧測定（iCare トノメータ）	X			X				X			X	X
細隙灯顕微鏡検査（散瞳下；水晶体検査）	X		X								X	X
眼底検査	X		X								X	X
有害事象の確認		継続										
併用薬の記録		継続										
入院期間		X										
ランダム化				X								
治験薬投与		プラセボ[*6]	プラセボ[*6]	X								

*1 頭、眼、耳、鼻、咽喉、心血管、呼吸器、消化管、皮膚、及び神経系の検査
*2 血圧、心拍数、呼吸数、口腔温
*3 質問票の記入は臨床検査及び薬物動態の検体採取前に完了した。眼科学的検査は臨床検査及び薬物動態の検体採取後に行った。
*4 染色検査の 30 分前
*5 Day −14 から Day −16 の期間内に来院したが、観察期開始日は治験実施計画書に従って Day −14 からとした。
*6 観察期開始時（Day −14 の来院時）、被験者へプラセボを処方するとともに、投与方法と点眼日誌の記載方法を説明した。

表 2.7.6.1-3 治験スケジュール（Part B：Screening～Day 3）

Part B（反復投与）	**Screen**	**観察期**	**入院**	**治療期**															
				Day 1								**Day 2**				**Day 3**			
手順 **すべての 0 h 評価は治験薬投与の前に行う**	**Day −30 ～ Day −15**	**Day −14 (+2)*5 ～Day −2**	**Day −1**	**0 h**	**0.25 h**	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**
同意取得／HIPAA	X																		
背景因子の調査	X																		
薬剤歴／手術歴	X		X																
選択・除外基準の確認	X		X																
身体検査*1	X			X			X					X				X			
身長	X																		
体重	X		X																
バイタルサイン*2	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DEQ-5*3	X		X																
VAS*3	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OSDI©*3	X		X																
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査	X		X																
血清学的検査（HIV, HBsAg, HCV）	X																		
妊娠検査（血清）と FSH 測定（妊娠可能な女性のみ）	X																		
薬物動態用検体採取				X	X	X	X	X	X			X							
薬物／アルコール検査（尿検査）	X		X																
妊娠検査（尿検査）			X																
視力（スネレン視標）	X		X								X	X				X			
細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）	X			X			X	X			X	X			X	X			X
マトリクスメタロプロテアーゼ−9 の測定*4	X		X																
涙液層破壊時間測定	X			X				X			X	X			X	X			X
角膜フルオレセイン染色（Baylor）	X		X	X				X			X	X			X	X			X
結膜リサミングリーン染色（Baylor + Lid Margin）	X			X							X	X			X	X			X
角膜知覚測定	X																		
涙液分泌量測定（無麻酔）	X		X								X	X							
VAS（麻酔下）	X																		
眼圧測定（iCare トノメータ）	X			X							X	X				X			
細隙灯顕微鏡検査（散瞳下；水晶体検査）	X		X								X								
眼底検査	X		X								X								
有害事象の確認		継続																	
併用薬の記録		継続																	
入院期間			Day−1 から Day 8																
ランダム化				X															
治験薬投与		プラセボ*6	プラセボ*6	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*1　頭、眼、耳、鼻、咽喉、心血管、呼吸器、消化管、皮膚、及び神経系の検査

*2　血圧、心拍数、呼吸数、口腔温
*3　質問票の記入は臨床検査及び薬物動態の検体採取前に完了した。眼科学的検査は臨床検査及び薬物動態の検体採取後に行った。
*4　染色検査の 30 分前
*5　Day −14 から Day −16 の期間内に来院したが、観察期開始日は治験実施計画書に従って Day −14 からとした。
*6　観察期開始時（Day –14 の来院時）、被験者へプラセボを処方するとともに、投与方法と点眼日誌の記載方法を説明した。

表 2.7.6.1-4 治験スケジュール（Part B：Day 4～Follow up）

Part B （反復投与）	**治療期（続き）**																							**End of Study**				**Follow Up**
手順 **すべての 0 h 評価は治験薬投与の前に行う**	**Day 4～Day 7**							**Day 8（退院）**				**Day 9～Day 28 投与**				**来院（外来）Days 15 ± 2, 22 ± 2**				**Day 29 ± 2**				**Day 36 ± 2**
	0 h	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**0 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	
身体検査[*1]	X							X								X						X		
体重																						X		
バイタルサイン[*2]	X							X								X						X		
DEQ-5[*3]																				X				
VAS[*3*4]	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		X		X	X	
OSDI©[*3]								X								X				X				
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査								X													X			
妊娠検査（血清）（妊娠可能な女性のみ）																					X			
薬物動態用検体採取	X[*5]							X																
視力（スネレン視標）	X							X								X							X	
細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）	X						X	X								X							X	
マトリクスメタロプロテアーゼ-9 の測定[*6]																				X				
涙液層破壊時間測定	X						X	X								X				X				
角膜フルオレセイン染色（Baylor）	X						X	X								X				X				
結膜リサミングリーン染色（Baylor + Lid Margin）	X						X	X								X				X				
涙液分泌量測定（無麻酔）								X															X	
眼圧測定（iCare トノメータ）								X								X							X	
細隙灯顕微鏡検査（散瞳下；水晶体検査）								X															X	
眼底検査								X															X	
有害事象の確認	継続																							
併用薬の記録	継続																							
入院期間	X							Out[*7]																
治験薬投与	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
電話による確認																								X

*1 頭、眼、耳、鼻、咽頭、心血管、呼吸器、消化器、皮膚、及び神経系の検査
*2 血圧、心拍数、呼吸数、口腔温
*3 質問票の記入は臨床検査及び薬物動態の検体採取前に完了した。眼科学的検査は臨床検査及び薬物動態の検体採取の後に行った。
*4 VAS の評価は Day 4 及び Day 7 では投与 0 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、及び 12 時間後に実施した。Day 5 及び Day 6 では、投与 0 時間、4 時間、8 時間、及び 12 時間後に実施した。
*5 Day 4 のみ
*6 染色検査の 30 分前
*7 Day 8 の投与 0 時間後の評価がすべて完了した後に退院した。

2.7.6.1.2 成績

Part A 及び Part B の各コホートで、プラセボに割り付けられたすべての被験者を、Part ごとにプラセボ群として併合して集計し、結果を記述した。

2.7.6.1.2.1 被験者の構成及び解析対象集団の構成

Part A では、47 名の被験者が組み入れられ、スクリーニングの後、合計 29 名の被験者がランダム化され、そのうち 28 名が治験を完了した。ランダム化されたすべての被験者が SS 及び FAS に採用され、同意撤回により治験を中止した 0.03%モツギバトレプ群の 1 名を除いた被験者が PPS に採用された（表 2.7.6.1-5）。

Part B では、110 名の被験者が組み入れられ、スクリーニングの後、合計 60 名の被験者がランダム化され、そのうち 59 名が治験を完了した。ランダム化されたすべての被験者が SS 及び FAS に採用され、同意撤回により治験を中止したプラセボ群の日本人被験者の 1 名を除いた被験者が PPS に採用された（表 2.7.6.1-6）。

表 2.7.6.1-5 被験者の構成及び解析対象集団の構成（Part A：組み入れられた被験者）

	Cohort 1 0.03% n (%)	Cohort 2 0.1% n (%)	Cohort 3 0.3% n (%)	Cohort 4 1% n (%)	Cohorts 1-4 Placebo n (%)	Overall n (%)
Enrolled in the study						47
Screen Failure						18
Screened						29
Randomized	6	6	5	4	8	29
SS	6 (100)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	8 (100)	29 (100)
FAS	6 (100)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	8 (100)	29 (100)
PPS	5 (83.3)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	8 (100)	28 (96.6)
PK	6 (100)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	0	21 (72.4)
Completed the Study	5 (83.3)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	8 (100)	28 (96.6)
Discontinued the Study	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
Primary Reasons for Discontinuation from Study						
Withdrawal by Subject	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)

0.03%：0.03%モツギバトレプ群、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、Placebo：プラセボ群

Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.1.1

表 2.7.6.1-6 被験者の構成及び解析対象集団の構成（Part B：組み入れられた被験者）

	Cohort 5 0.3% n (%)	Cohort 6 1% n (%)	Cohorts 5&6 Placebo n (%)	Overall n (%)
Enrolled in the study				110
Screen Failure				50
Screened				60
Randomized	20	20	20	60
SS	20 (100)	20 (100)	20 (100)	60 (100)
FAS	20 (100)	20 (100)	20 (100)	60 (100)
PPS	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	59 (98.3)
PK	12 (60.0)	12 (60.0)	0	24 (40.0)
Completed the Study	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	59 (98.3)
Discontinued the Study	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
Primary Reasons for Discontinuation from Study				
Withdrawal by Subject	0	0	1 (100)	1 (100)

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群

Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.1.2

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

1) 背景因子

Part A の FAS の背景因子を表 2.7.6.1-7、Part B の FAS の背景因子を表 2.7.6.1-8 に示した。

表 2.7.6.1-7 背景因子（Part A：FAS）

Characteristics Statistics	Cohort 1 0.03% N=6	Cohort 2 0.1% N=6	Cohort 3 0.3% N=5	Cohort 4 1% N=4	Cohorts 1-4 Placebo N=8	Overall N=29
Age (years)						
n	6	6	5	4	8	29
Mean	27.8	34.8	35.0	35.8	33.0	33.0
SD	5.64	7.78	6.82	11.87	6.72	7.60
Min	20	26	29	27	22	20
Median	29.5	34.0	32.0	31.5	34.0	33.0
Max	33	47	46	53	45	53
Gender, n (%)						
Male	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	4 (100)	2 (25.0)	13 (44.8)
Female	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	0	6 (75.0)	16 (55.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (37.5)	12 (41.4)
Not Hispanic or Latino	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (62.5)	17 (58.6)
Race, n (%)						
White	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	2 (25.0)	12 (41.4)
Black or African American	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.4)
Asian	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	15 (51.7)
Japanese	0	0	0	0	0	0
Non-Japanese	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	15 (51.7)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.4)
Height (cm)						
n	6	6	5	4	8	29
Mean	164.17	168.50	165.10	174.78	164.31	166.73
SD	4.698	10.895	9.099	5.373	6.369	7.979
Min	158.0	157.0	157.0	169.0	156.5	156.5
Median	163.25	165.00	160.00	174.25	163.50	164.50
Max	170.0	185.0	175.0	181.6	177.5	185.0
Weight (kg)[1]						
n	6	6	5	4	8	29
Mean	67.25	69.00	66.74	75.43	63.54	67.63
SD	14.020	15.316	15.884	12.657	10.226	13.053
Min	46.7	55.5	52.6	59.6	49.3	46.7
Median	68.30	63.20	62.30	76.15	65.00	66.60
Max	85.5	94.3	91.7	89.8	76.3	94.3
BMI (kg/m^2)						
n	6	6	5	4	8	29
Mean	24.675	23.882	24.144	24.593	23.303	24.029
SD	3.8471	4.0167	3.6329	3.5238	3.1095	3.3837
Min	19.59	20.10	20.97	20.76	19.03	19.03
Median	24.430	22.240	23.540	24.165	23.120	23.360
Max	29.79	29.32	30.04	29.28	27.89	30.04

0.03%：0.03%モツギバトレプ群、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、Placebo：プラセボ群

1: Weight is collected at baseline.

Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.2.1.2

表 2.7.6.1-8 背景因子（Part B：FAS）

Characteristics Statistics	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Cohorts 5&6 Placebo N=20	Overall N=60
Age (years)				
n	20	20	20	60
Mean	46.1	34.9	39.7	40.2
SD	14.34	8.07	11.74	12.38
Min	25	22	26	22
Median	46.5	33.0	34.5	36.5
Max	66	52	65	66
Gender, n (%)				
Male	7 (35.0)	12 (60.0)	7 (35.0)	26 (43.3)
Female	13 (65.0)	8 (40.0)	13 (65.0)	34 (56.7)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	6 (30.0)	8 (40.0)	10 (50.0)	24 (40.0)
Not Hispanic or Latino	14 (70.0)	12 (60.0)	10 (50.0)	36 (60.0)
Race, n (%)				
White	6 (30.0)	8 (40.0)	10 (50.0)	24 (40.0)
Black or African American	0	0	0	0
Asian	14 (70.0)	12 (60.0)	10 (50.0)	36 (60.0)
Japanese	6 (30.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	18 (30.0)
Non-Japanese	8 (40.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	18 (30.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Height (cm)				
n	20	20	20	60
Mean	163.30	167.38	166.68	165.79
SD	10.926	6.685	9.019	9.070
Min	152.0	155.0	151.0	151.0
Median	160.25	168.00	165.00	166.00
Max	189.0	181.0	185.0	189.0
Weight (kg)[1]				
n	20	20	20	60
Mean	63.16	71.25	68.18	67.53
SD	12.568	9.418	9.083	10.830
Min	50.8	53.8	57.1	50.8
Median	58.10	71.15	65.75	66.30
Max	97.3	87.4	86.4	97.3
BMI (kg/m^2)				
n	20	20	20	60
Mean	23.596	25.513	24.407	24.505
SD	2.9670	2.9228	2.7066	2.9280
Min	19.22	18.84	19.63	18.84
Median	22.970	25.720	24.235	24.265
Max	29.86	29.98	29.44	29.98

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
1: Weight is collected at baseline.
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.2.2.2.1

2) ベースラインの眼科学的特性

FAS を対象とした集計で、Part A の有効性評価対象眼での他覚所見のベースライン値のうち、角膜中央部のフルオレセイン染色スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は 0.03%、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群（初期製剤）並びにプラセボ群（以下同順）で 2.8 ± 0.75、2.7 ± 0.52、2.4 ± 0.55、3.0 ± 1.15、2.6 ± 0.92、角膜全域のフルオレセイン染色スコアは 9.0 ± 3.35、11.0 ± 4.34、9.8 ± 3.77、9.8 ± 4.35、11.8 ± 3.69、涙液層破壊時間は 4.437 ± 1.1374 秒、4.468 ± 1.2628 秒、3.592 ± 0.7793 秒、6.963 ± 1.2740 秒、5.257 ± 2.1020 秒であった。自覚症状のベースライン値について、眼乾燥感の VAS は 58.2 ± 17.02、57.0 ± 16.70、75.0 ± 14.44、56.5 ± 12.50、69.0 ± 9.89、

DEQ-5 合計スコアは 13.3 ± 3.78、13.3 ± 3.01、14.8 ± 3.49、13.0 ± 3.56、14.9 ± 1.36 であった。

FAS を対象とした集計で、Part B の有効性評価対象眼での他覚所見のベースライン値のうち、角膜中央部のフルオレセイン染色スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は 0.3%、及び 1%モツギバトレプ群（初期製剤）並びにプラセボ群（以下同順）で、2.8 ± 0.83、2.5 ± 0.76、2.6 ± 0.89、角膜全域のフルオレセイン染色スコアは、11.3 ± 3.55、8.6 ± 4.07、9.1 ± 3.94、涙液層破壊時間は 4.645 ± 2.1221 秒、4.388 ± 2.0466 秒、5.427 ± 2.3653 秒であった。自覚症状のベースライン値について、眼乾燥感の VAS は、74.5 ± 13.14、79.4 ± 13.72、78.5 ± 11.14、DEQ-5 合計スコアは 15.5 ± 2.04、16.4 ± 3.08、16.1 ± 2.21 であった。

その他のベースラインの眼科学的特性については、CTD 5.3.3.2-1 参照（Part A：Table 14.1.2.3.1、Part B：Table 14.1.2.3.2.1）。

3) 治療の遵守状況

Part A では、すべての被験者が Day 1 で治験実施計画書の規定どおりの量を単回投与した。

Part B では、治療期の治験薬投与期間の平均値は全体で 28.9 日であり、23〜31 日の範囲であった。治療期の投与遵守率の平均値は全体で 99.019%であり、79.49%〜100%の範囲であった。（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1）

2.7.6.1.2.3 有効性

FAS を主要な有効性解析対象集団として評価した。他覚所見では、有効性評価対象眼での結果を記した。

1) 主要評価項目

(1) 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（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、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、プラセボ群で−29.8 ± 30.13 であった（表 2.7.6.1-9）。Wilcoxon 順位和検定で解析した結果、0.3%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

RRM ANCOVA モデルで解析した結果も同様に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.5.1）。

表 2.7.6.1-9 投与 4 週後（4 時間値）の眼乾燥感の VAS の実測値とベースラインからの変化量（Part B：FAS）

Visit/Time Point	Statistics	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Cohorts 5&6 Placebo N=20
Baseline	n	20	20	20
	Mean	74.5	79.4	78.5
	SD	13.14	13.72	11.14
	CV%	17.64	17.28	14.19
	Min	42	55	56
	Median	77.0	82.0	80.0
	Max	91	100	96
	95% CI	68.3, 80.7	73.0, 85.8	73.3, 83.7

Visit/Time Point	Statistics	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Cohorts 5&6 Placebo N=20
Day 29/4 Hrs	n	19	20	19
	Mean	39.5	53.1	48.4
	SD	21.78	25.53	31.56
	CV%	55.09	48.07	65.25
	Min	2	7	3
	Median	43.0	51.0	50.0
	Max	72	94	96
	95% CI	29.0, 50.0	41.2, 65.0	33.2, 63.6
Change from Baseline	n	19	20	19
	Mean	-34.2	-26.3	-29.8
	SD	21.97	22.00	30.13
	CV%	-64.21	-83.66	-100.98
	Min	-73	-72	-85
	Median	-30.0	-19.5	-19.0
	Max	-4	-1	2
	95% CI	-44.8, -23.6	-36.6, -16.0	-44.4, -15.3
	p-value*1	0.0006		
	p-value*2	0.6127	0.6763	
	p-value*3	0.3350	0.9888	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
*1: p-value was derived based on Shapiro Wilk test with alpha 0.05 to check the normality.
*2: p-value was derived based on Two Sample t-test to compare mean change from baseline in VAS score of eye dryness symptom for Motugivatrep vs Placebo with alpha 0.05.
*3: p-value was derived based on Wilcoxon rank Sum test to compare VAS score of eye dryness symptom for Motugivatrep vs Placebo with alpha 0.05.
Source Data : CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.3.2.1

(2) 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

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、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、プラセボ群で−1.2 ± 1.36 であり、投与群間で特筆すべき差はなかった（表 2.7.6.1-10）。

角膜中央部のフルオレセイン染色スコアの変化量を Wilcoxon 順位和検定で解析した結果、0.3%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

RRM ANCOVA モデルで解析した結果も同様に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.2.4.1）。

表 2.7.6.1-10 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実測値とベースラインからの変化量（Part B：有効性評価対象眼、FAS）

Visit/Time Point	Statistics	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Cohorts 5&6 Placebo N=20
Baseline	n	20	20	20
	Mean	2.8	2.5	2.6
	SD	0.83	0.76	0.89
	CV%	29.77	30.44	34.79
	Min	2	2	2
	Median	3.0	2.0	2.0
	Max	4	4	5
	95% CI	2.4, 3.2	2.1, 2.9	2.1, 3.0

Visit/Time Point	Statistics	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Cohorts 5&6 Placebo N=20
Day 29	n	20	20	19
	Mean	1.8	1.2	1.3
	SD	1.25	1.01	1.11
	CV%	71.50	83.77	84.22
	Min	0	0	0
	Median	2.0	1.0	1.0
	Max	4	4	4
	95% CI	1.2, 2.3	0.7, 1.7	0.8, 1.8
Change from Baseline	n	20	20	19
	Mean	-1.1	-1.3	-1.2
	SD	1.19	1.08	1.36
	CV%	-113.43	-83.15	-112.12
	Min	-3	-4	-5
	Median	-1.0	-1.0	-1.0
	Max	2	1	1
	95% CI	-1.6, -0.5	-1.8, -0.8	-1.9, -0.6
	p-value*1	0.0003		
	p-value*2	0.6965	0.8206	
	p-value*3	0.9647	0.6146	

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
*1: p-value was derived based on Shapiro Wilk test with alpha 0.05 to check the normality.
*2: p-value was derived based on Two Sample t-test to compare corneal fluorescein staining score of central zone for Motugivatrep vs Placebo with alpha 0.05.
*3: p-value was derived based on Wilcoxon rank Sum test to compare corneal fluorescein staining score of central zone for Motugivatrep vs Placebo with alpha 0.05.
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.2.3.1.1, Table 14.2.1.2.1

2) 副次評価項目

(1) 自覚症状

a) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

Part A で、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）を単回投与した結果、投与 4 時間後の眼乾燥感の VAS は、0.03%～0.3%の濃度で用量依存的な改善傾向がみられ、t 検定を用いた解析で、0.03%、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.1-11）。眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、0.1%及び 0.3%モツギバトレプ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.03%及び 1%モツギバトレプ群でも、ほとんどの評価時点でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた（表 2.7.6.1-12）。眼乾燥感以外の各自覚症状の VAS のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果、霧視、疼痛、羞明、不快感の VAS では、0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群のいずれかの群が、プラセボ群よりベースラインからわずかに改善した。熱感、異物感、そう痒感、粘つき感では、プラセボ群を含む投与群間で特筆すべき差は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.1）。

Part B で、0.3%又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（初期製剤）を反復投与したとき、眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、0.3%モツギバトレプ群ではすべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（表 2.7.6.1-13）。眼乾燥感以外の各自覚症状の VAS のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した結果、不快感、そう痒感、及び羞明の VAS では、投与初期から 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改

善）を示したが、経時的にその差は小さくなった。概して 0.3%モツギバトレプ群の VAS のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び 1%モツギバトレプ群を上回る減少傾向を示した。霧視、熱感、異物感、及び疼痛の VAS のベースラインからの変化量は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群で概ね同様であった（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3）。

表 2.7.6.1-11 投与 4 時間後の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量
（Part A：FAS）

Statistics	Cohort 1 0.03% N=6	Cohort 2 0.1% N=6	Cohort 3 0.3% N=5	Cohort 4 1% N=4	Placebo Cohorts 1-4 N=8
n	5	6	5	4	8
Mean	-8.0	-13.7	-16.0	-4.8	-2.8
SD	14.05	16.63	11.85	7.54	10.63
CV%	-175.67	-121.71	-74.08	-158.83	-386.67
Min	-31	-37	-27	-16	-23
Median	0.0	-13.5	-17.0	-1.5	1.0
Max	2	9	2	0	10
p-value*1	0.0691				
p-value*2	0.4586	0.1591	0.0601	0.7461	
p-value*3	0.3341	0.1931	0.0490	0.3879	

0.03%：0.03%モツギバトレプ群、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、Placebo：プラセボ群
*1: p-value was derived based on Shapiro Wilk test with alpha 0.05 to check the normality.
*2: p-value was derived based on Two Sample t-test to compare mean change from baseline in VAS score of eye dryness symptom for Motugivatrep vs Placebo with alpha 0.05.
*3: p-value was derived based on Exact Wilcoxon rank Sum test to compare VAS score of eye dryness symptom for Motugivatrep vs Placebo with alpha 0.05.
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.1.3.1.1

表 2.7.6.1-12 各評価時点の眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量（Part A：FAS）

	Cohort 1 0.03% N=6	Cohort 2 0.1% N=6	Cohort 3 0.3% N=5	Cohort 4 1% N=4	Placebo Cohorts 1-4 N=8
Baseline					
n	6	6	5	4	8
Mean	58.2	57.0	75.0	56.5	69.0
SD	17.02	16.70	14.44	12.50	9.89
Change from baseline					
Day 1/0.5h					
n	6	6	5	4	8
Mean	-2.7	-14.5	-13.2	2.5	-2.9
SD	14.79	16.91	19.77	7.14	12.63
Day 1/1h					
n	6	6	5	4	8
Mean	-6.0	-14.2	-14.2	-4.5	-4.3
SD	17.45	8.16	19.33	10.47	12.41
Day 1/2 h					
n	6	6	5	4	8
Mean	-6.5	-10.3	-15.0	-8.0	-4.0
SD	17.12	9.79	17.03	14.02	9.80
Day 1/4 h					
n	5	6	5	4	8
Mean	-8.0	-13.7	-16.0	-4.8	-2.8
SD	14.05	16.63	11.85	7.54	10.63

	Cohort 1 0.03% N=6	Cohort 2 0.1% N=6	Cohort 3 0.3% N=5	Cohort 4 1% N=4	Placebo Cohorts 1-4 N=8
Day 1/8 h					
n	5	6	5	4	8
Mean	-19.0	-11.8	-17.2	-5.0	-6.1
SD	12.90	8.06	16.63	10.13	12.67
Day 1/12 h					
n	5	6	5	4	8
Mean	-12.0	-12.5	-20.8	-10.3	-4.5
SD	21.46	6.72	17.71	11.15	7.35
Day 2/24 h					
n	5	6	5	4	8
Mean	-18.6	-8.3	-20.8	-9.0	-1.3
SD	29.96	11.20	13.31	12.83	9.41

0.03%：0.03%モツギバトレプ群、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、Placebo：プラセボ群
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.1

表 2.7.6.1-13 眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量（Part B：FAS）

	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Placebo Cohorts 5&6 N=20
Baseline			
n	20	20	20
Mean	74.5	79.4	78.5
SD	13.14	13.72	11.14
Change from baseline			
Day 1/0.5 Hr			
n	20	20	20
Mean	-8.9	-3.6	-3.4
SD	14.36	6.10	7.75
Day 1/1 h			
n	19	20	20
Mean	-12.6	-5.8	-3.2
SD	21.46	10.18	8.41
Day 1/2 h			
n	20	20	20
Mean	-17.3	-7.8	-5.6
SD	23.51	11.10	12.38
Day 1/4 h			
n	20	20	20
Mean	-13.8	-8.1	-6.7
SD	15.34	11.33	10.89
Day 1/8 h			
n	20	20	20
Mean	-18.1	-9.7	-8.0
SD	21.75	15.01	12.10
Day 1/12 h			
n	20	20	20
Mean	-18.9	-8.5	-8.9
SD	23.12	12.22	12.63
Day 2/0 h			
n	20	20	20
Mean	-14.3	-12.1	-8.0
SD	17.82	17.92	14.74

	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Placebo Cohorts 5&6 N=20
Day 3/0 h			
n	20	20	20
Mean	-21.7	-17.6	-13.9
SD	22.70	19.40	16.14
Day 4/0 h			
n	20	20	20
Mean	-22.1	-15.5	-16.8
SD	20.54	21.49	20.36
Day 4/0.5 h			
n	20	20	20
Mean	-23.8	-22.2	-19.8
SD	23.98	20.03	22.24
Day 4/1 h			
n	20	20	20
Mean	-26.6	-21.2	-21.1
SD	22.58	19.89	22.06
Day 4/2 h			
n	20	20	20
Mean	-26.5	-20.0	-20.4
SD	23.90	18.58	22.94
Day 4/4 h			
n	20	20	20
Mean	-25.1	-20.4	-14.7
SD	20.18	19.38	23.93
Day 4/8 h			
n	20	20	20
Mean	-25.3	-21.8	-19.5
SD	21.91	19.05	24.52
Day 4/12 h			
n	20	20	20
Mean	-25.4	-19.2	-20.6
SD	22.08	17.11	23.41
Day 5/0 h			
n	20	20	20
Mean	-23.8	-16.4	-18.9
SD	22.49	22.95	23.85
Day 6/0 h			
n	20	20	20
Mean	-26.2	-20.3	-22.4
SD	20.87	20.32	25.10
Day 7/0 h			
n	20	20	20
Mean	-28.1	-21.4	-26.0
SD	25.70	20.33	25.99
Day 7/0.5 h			
n	20	20	20
Mean	-30.3	-23.1	-23.8
SD	24.34	19.95	25.80
Day 7/1 h			
n	20	20	20
Mean	-31.2	-24.8	-26.5
SD	25.01	20.28	25.24
Day 7/2 h			
n	20	20	20
Mean	-32.9	-24.1	-25.9
SD	23.69	21.80	24.91

	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Placebo Cohorts 5&6 N=20
Day 7/4 h			
n	20	20	20
Mean	-30.4	-25.2	-27.0
SD	24.05	20.04	24.54
Day 7/8 h			
n	20	20	20
Mean	-31.4	-22.9	-27.2
SD	25.29	20.43	25.21
Day 7/12 h			
n	20	20	20
Mean	-29.7	-22.0	-25.5
SD	23.14	21.28	25.91
Day 8/0 h			
n	20	20	20
Mean	-29.7	-22.3	-24.2
SD	24.08	21.33	27.03
Day 15/0 h			
n	20	20	20
Mean	-30.1	-17.6	-22.8
SD	21.44	21.03	24.12
Day 22/0 h			
n	19	20	19
Mean	-30.3	-21.9	-28.9
SD	23.47	22.21	29.71
End of Treatment (Day 29) /0 h			
n	20	20	19
Mean	-34.6	-23.9	-26.8
SD	22.27	22.46	30.28

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.4.3

b) OSDI©

Part B の OSDI©スコアのベースラインからの変化量は、1%モツギバトレプ群では改善傾向が他の投与群より小さく、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群では同程度の値を示した。

c) DEQ-5

Part B の DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、0.3%モツギバトレプ群では、プラセボ群をやや上回る減少（改善）を示した（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.6.1）。

(2) 他覚所見

a) 角膜のフルオレセイン染色スコア

Part A の角膜フルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量を投与群間で比較した結果、いずれの領域でも用量依存的な変化はみられなかった（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.1.1）。

Part B の角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点（0 時間値）にて 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、1%モツギバトレプ群はプラセボ群と同様であった（表 2.7.6.1-14）。各領域のスコアでも同様の傾向であった。（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.1.3）

表 2.7.6.1-14 各評価時点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（Part B、FAS）

Visit/Time Point	Cohort 5 0.3% N=20	Cohort 6 1% N=20	Cohorts 5&6 Placebo N=20
Baseline			
n	20	20	20
Mean	11.3	8.6	9.1
SD	3.55	4.07	3.94
Change from baseline			
Day 2/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.2	0.9	0.1
SD	2.87	3.82	3.32
Day 3/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.9	-0.2	0.3
SD	4.66	2.37	4.49
Day 4/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.5	0.4	0.3
SD	4.44	2.35	3.66
Day 5/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.6	0.2	0.3
SD	4.77	3.66	4.22
Day 6/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.0	1.1	0.4
SD	4.52	4.34	3.23
Day 7/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.2	2.4	1.5
SD	5.07	4.25	4.12
Day 8/0h			
n	20	20	20
Mean	-1.9	0.6	-0.6
SD	4.84	2.74	2.96
Day 15/0h			
n	20	20	20
Mean	-3.9	-0.2	-2.3
SD	3.92	4.76	5.70
Day 22/0h			
n	19	20	19
Mean	-4.4	0.2	-1.4
SD	3.50	5.16	3.85
End of Treatment (Day 29)/0h			
n	20	20	19
Mean	-3.4	-1.8	-1.8
SD	3.82	5.15	4.94

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.1.3

b) 涙液層破壊時間

Part A では、モツギバトレプ群の涙液層破壊時間に用量依存的な変化は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.3.1）。

Part B では、0.3%モツギバトレプ群の涙液層破壊時間は、ほとんどの評価時点で 1%モツギバトレプ群及びプラセボ群よりわずかに増加した（CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.2.3.3）。

c) 結膜のリサミングリーン染色スコア

Part B の耳側部の結膜のリサミングリーン染色スコアでは、ほとんどの評価時点で 0.3%モツギバトレプ群が 1%モツギバトレプ群及びプラセボ群を上回る減少（改善）を示した。その他の領域は、いずれの投与群もベースラインからほとんど変化せず、すべての投与群が同程度の値を示した。

d) LWE スコア

Part B では、1%モツギバトレプ群はプラセボ群と同程度の値を示した。0.3%モツギバトレプ群で改善傾向がわずかに認められた。

e) MMP-9

Part B では、ベースラインでは 0.3%モツギバトレプ群の 14 名が MMP-9 陽性であったが、最終来院時では陽性が 2 名であった。1%モツギバトレプ群及びプラセボ群では経時的な変化は認められなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性

1) 有害事象

(1) 有害事象の要約

Part A で TEAE は 29 名中 2 名に発現した（表 2.7.6.1-15）。発現した投与群の内訳は 0.3%モツギバトレプ群で 2 名（40.0%）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与が中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-15 有害事象の要約（Part A、SS）

Category	Cohort 1 0.03% N=6 n (%) [E]	Cohort 2 0.1% N=6 n (%) [E]	Cohort 3 0.3% N=5 n (%) [E]	Cohort 4 1% N=4 n (%) [E]	Cohorts 1-4 Placebo N=8 n (%) [E]	Overall N=29 n (%) [E]
AE						
Any AEs	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (40.0) [2]	0	0	4 (13.8) [4]
Serious AEs	0	0	0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0
TEAE						
Any TEAEs	0	0	2 (40.0) [2]	0	0	2 (6.9) [2]
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Study drug related-TEAE						
Any TEAEs	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

0.03%：0.03%モツギバトレプ群、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、Placebo：プラセボ群
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1

Part B で TEAE は 60 名中 13 名に発現し、その内訳はプラセボ群で 7 名（35.0%）、0.3%モツギバトレプ群で 1 名（5.0%）、1%モツギバトレプ群で 5 名（25.0%）であり、モツギバトレプ群よりもプラセボ群で多く TEAE が発現した（表 2.7.6.1-16）。1%モツギバトレプ群の TEAE のうち 1 名は、治験薬との因果関係ありと判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与が中止に至った TEAE は認められなかった。人種別で TEAE の発現を比較したとき、日本人よりも非日本人で TEAE の発現割合が高かった。性別での比較では、男性よりも女性で TEAE の発現割合が高かった。

表 2.7.6.1-16 有害事象の要約（Part B、SS）

Category	Stratification Variable	Cohort 5 0.3% N=20 n (%) [E]	Cohort 6 1% N=20 n (%) [E]	Cohorts 5&6 Placebo N=20 n (%) [E]	Overall N=60 n (%) [E]
Overall					
AE					
Any AEs		1 (5.0) [1]	5 (25.0) [5]	7 (35.0) [10]	13 (21.7) [16]
Serious AEs		0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation		0	0	0	0
AEs leading to death		0	0	0	0

Category	Stratification Variable	Cohort 5 0.3% N=20 n (%) [E]	Cohort 6 1% N=20 n (%) [E]	Cohorts 5&6 Placebo N=20 n (%) [E]	Overall N=60 n (%) [E]
TEAE					
Any TEAEs		1 (5.0) [1]	5 (25.0) [5]	7 (35.0) [9]	13 (21.7) [15]
Serious TEAEs		0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation		0	0	0	0
TEAEs leading to death		0	0	0	0
Study drug related-TEAE					
Any TEAEs		0	1 (5.0) [1]	0	1 (1.7) [1]
Serious TEAEs		0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation		0	0	0	0
TEAEs leading to death		0	0	0	0
By Japanese / Non-Japanese					
Total number of subjects (J / NJ)	J	0	0	3 (15.0)	3 (5.0)
	NJ	1 (5.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	10 (16.7)
AE					
Any AEs	J	0	0	3 (15.0) [4]	3 (5.0) [4]
	NJ	1 (5.0) [1]	5 (25.0) [5]	4 (20.0) [6]	10 (16.7) [12]
Serious AEs	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
AEs leading to death	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
TEAE					
Any TEAEs	J	0	0	3 (15.0) [4]	3 (5.0) [4]
	NJ	1 (5.0) [1]	5 (25.0) [5]	4 (20.0) [5]	10 (16.7) [11]
Serious TEAEs	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
TEAEs leading to death	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
Study drug related-TEAE					
Any TEAEs	J	0	0	0	0
	NJ	0	1 (5.0) [1]	0	1 (1.7) [1]
Serious TEAEs	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
TEAEs leading to death	J	0	0	0	0
	NJ	0	0	0	0
By sex					
Total number of subjects (M/F)	F	1 (5.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	10 (16.7)
	M	0	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (5.0)
AE					
Any AEs	F	1 (5.0) [1]	3 (15.0) [3]	6 (30.0) [8]	10 (16.7) [12]
	M	0	2 (10.0) [2]	1 (5.0) [2]	3 (5.0) [4]
Serious AEs	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
AEs leading to death	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
TEAE					
Any TEAEs	F	1 (5.0) [1]	3 (15.0) [3]	6 (30.0) [7]	10 (16.7) [11]
	M	0	2 (10.0) [2]	1 (5.0) [2]	3 (5.0) [4]
Serious TEAEs	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0

Category	Stratification Variable	Cohort 5 0.3% N=20 n (%) [E]	Cohort 6 1% N=20 n (%) [E]	Cohorts 5&6 Placebo N=20 n (%) [E]	Overall N=60 n (%) [E]
TEAEs leading to death	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
Study drug related-TEAE					
Any TEAEs	F	0	1 (5.0) [1]	0	1 (1.7) [1]
	M	0	0	0	0
Serious TEAEs	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0
TEAEs leading to death	F	0	0	0	0
	M	0	0	0	0

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
J = Japanese、NJ = Non-Japanese、M = Male、F = Female.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2

(2) 有害事象の表示

Part A では、TEAE は 0.3%モツギバトレプ群の 2 名（40.0%）に頭痛が発現したが（表 2.7.6.1-17）、治験薬との因果関係は否定された。TEAE はいずれも軽度であった。いずれも眼局所以外に発現した TEAE であり、眼局所に発現した TEAE は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 Listing 16.2.7.1.1）。

表 2.7.6.1-17 SOC 及び PT 別の TEAE の発現割合（Part A、SS）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 0.03% N=6 n (%)	Cohort 2 0.1% N=6 n (%)	Cohort 3 0.3% N=5 n (%)	Cohort 4 1% N=4 n (%)	Cohorts 1-4 Placebo N=8 n (%)
Total number of TEAEs	0	0	2	0	0
Total number of subjects who had at least one TEAE	0	0	2 (40.0)	0	0
神経系障害	0	0	2 (40.0)	0	0
頭痛	0	0	2 (40.0)	0	0

0.03%：0.03%モツギバトレプ群、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、Placebo：プラセボ群
MedDRA/J Version 22.1
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Tabke 14.3.1.3.1

Part B では、TEAE はプラセボ群で 7 名（35.0%）、0.3%モツギバトレプ群で 1 名（5.0%）、1%モツギバトレプ群で 5 名（25.0%）に発現した（表 2.7.6.1-18）。Part B では 2 名以上に発現した TEAE はなく、いずれの事象も各 1 名にのみ認められた。発現した TEAE の程度はいずれも軽度で、中等度又は重度と判断された TEAE はなかった。0.3%及び 1%モツギバトレプ群では非日本人のみに TEAE が認められた。眼局所の TEAE は、プラセボ群の 1 名（16.7%）に発現した結膜出血のみであり、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.1-19）。眼局所以外の TEAE のうち、1%モツギバトレプ群の 1 名に発現した敏感肌は、治験薬との因果関係が否定できないと判定されたが、発現から 8 日後に回復した。敏感肌以外の TEAE は、すべて治験薬との因果関係が否定された（CTD 5.3.3.2-1 Listing 16.2.7.1.2）。

表 2.7.6.1-18 SOC 及び PT 別の TEAE の発現割合（Part B、SS）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 0.3%			Cohort 6 1%			Cohorts 5&6 Placebo		
	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)
Total number of TEAEs	0	1	1	0	5	5	4	5	9
Total number of subjects who had at least one TEAE	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	5 (35.7)	5 (25.0)	3 (50.0)	4 (28.6)	7 (35.0)
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)
胃腸障害	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0	1 (16.7)	2 (14.3)	3 (15.0)
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)
悪心	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	2 (33.3)	2 (14.3)	4 (20.0)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	1 (7.1)	1 (5.0)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)
神経系障害	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	1 (7.1)	1 (5.0)
頭痛	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	1 (7.1)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (10.0)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0
敏感肌	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
J = Japanese、NJ = Non-Japanese.
MedDRA/J Version 22.1
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.3.2

表 2.7.6.1-19 因果関係が否定できない TEAE の発現割合（Part B、SS）

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 0.3%			Cohort 6 1%			Cohorts 5&6 Placebo		
	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)
TEAE 発現被験者数	0	1	1	0	5	5	4	5	9
因果関係あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
おそらく因果関係あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない	0	0	0	0	1	1	0	0	0
因果関係なし	0	1	1	0	4	4	4	5	9
TEAE が少なくとも 1 回発現した被験者数	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	5 (35.7)	5 (25.0)	3 (50.0)	4 (28.6)	7 (35.0)
因果関係あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
おそらく因果関係あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0
因果関係なし	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	4 (28.6)	4 (20.0)	3 (50.0)	4 (28.6)	7 (35.0)

System Organ Class Preferred Term	Cohort 5 0.3%			Cohort 6 1%			Cohorts 5&6 Placebo		
	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)	J N=6 n (%)	NJ N=14 n (%)	Overall N=20 n (%)
皮膚および皮下組織障害									
敏感肌	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0
因果関係あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
おそらく因果関係あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.0)	0	0	0
因果関係なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群

J = Japanese、NJ = Non-Japanese.

MedDRA/J Version 22.1

Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.5.2

(3) 有害事象の分析

Part A では、TEAE は 0.3%モツギバトレプ群の 2 名（40.0%）にのみ認められ、他の投与群では TEAE は発現しなかった。なお、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれも眼局所以外に発現した TEAE であり、眼局所の TEAE は認められなかった。

Part B では、TEAE はプラセボ群で 7 名（35.0%）、0.3%モツギバトレプ群で 1 名（5.0%）、1%モツギバトレプ群で 5 名（25.0%）に発現し、モツギバトレプ群よりもプラセボ群で多く TEAE が発現した。眼局所の TEAE はプラセボ群の 1 名（16.7%）に発現した結膜出血のみであり、眼局所以外の TEAE はプラセボ群で 7 名（35.0%）、0.3%モツギバトレプ群で 1 名（5.0%）、1%モツギバトレプ群で 5 名（25.0%）であった。

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与が中止に至った TEAE は認められなかった。また、最終来院後（電話でのフォローアップ調査）に報告された有害事象はなかった。

2) 臨床検査値の評価

Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の異常に関連する TEAE は認められなかった。

3) バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、臨床的に重要な異常は認められなかった。

(2) 身体的所見

診察時、Part A で 0.3%モツギバトレプ群に軽度の頭痛が 1 名認められた。Part B では 1%モツギバトレプ群で Day 4 に関節痛及び腓腹部の圧痛が 1 名、最終投与時に右肩及び背部に皮疹（接触皮膚炎）が 1 名認められた。プラセボ群では、Day 2 に軽度の羞明、Day 7 に右眼発赤、Day 7 に軽度の腹痛、Day 8 に口唇乾燥がそれぞれ 1 名ずつ報告された。

(3) 眼科学的検査

a) 視力検査

スネレン視標による視力検査の結果、Part A 及び Part B のいずれの投与群も、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

Part A の 0.03%、0.1%、及び 0.3%モツギバトレプ群では、読み取った行数の平均値は 1.0

～4.5 行増加したが、1%モツギバトレプ群では投与 12 時間後の時点で 1.8 行減少した。

Part B で読み取った行数の平均値は、Day 8 までは 0.9～14.9 行増加したが、Day 15 以降では減少し、0.3%及び 1%モツギバトレプ群とプラセボ群で同程度の値を示した。

b) 細隙灯顕微鏡検査

Part A では、細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下／散瞳下での水晶体検査）で臨床的に重要な異常は認められなかった。

Part B では、無散瞳下で、ドライアイに関連する臨床的に重要な異常（表 2.7.6.1-20）が認められた。これらの所見はドライアイを有する被験者に通常認められる所見であり、本治験の対象集団と関連があるものであった。そのためこれらの異常所見に治験薬との関連はないと考えられた。散瞳下での水晶体検査では、臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.1-20 細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）の異常所見（Part B）

Subject ID	Cohort	Day/Time	Abnormality
[redacted]	5	Day 6/0 hour	前房細胞
[redacted]	6	Day 15/0 hour	眼瞼充血
[redacted]	6	Day 15/0 hour	結膜浮腫（軽度）
			結膜充血（軽度）
[redacted]	6	Day 15/0 hour	結膜充血（軽度）
[redacted]	6	Days 1 through 7	濾胞性結膜炎（軽度）

Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table19

c) 涙液分泌量（シルマー試験 I 法）

Part A、Part B いずれも、治験期間中に、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

d) 眼圧

Part A、Part B いずれも、治験期間中に、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

e) 眼底検査

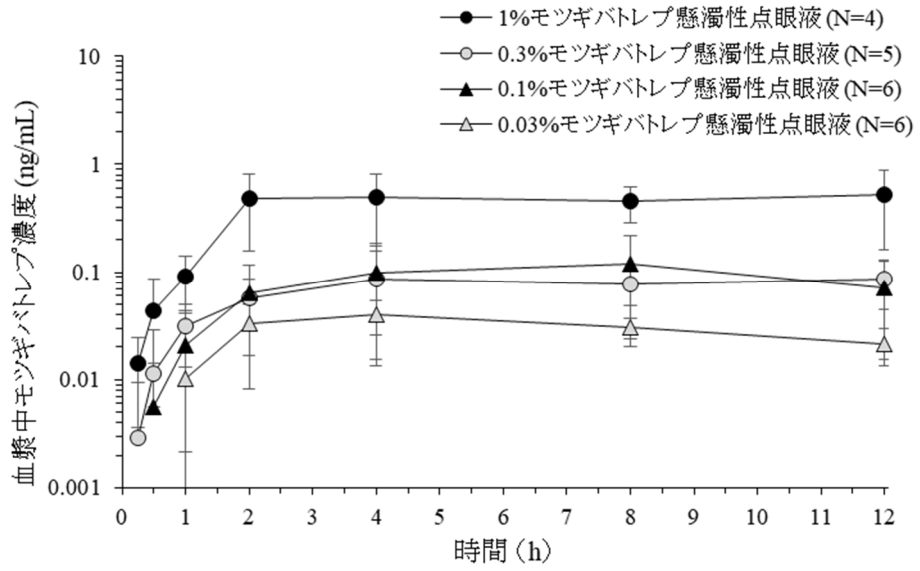
Part A、Part B いずれも、スクリーニング時に複数の被験者で異常所見が認められたが、臨床的に重大と判断される異常は認められなかった。

2.7.6.1.2.5 薬物動態

1) 単回投与（Part A）

0.03%、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を両眼に 1 滴ずつ非日本人に単回投与したとき、いずれの群でも、血漿中モツギバトレプ濃度は投与後 3～12 時間で最高濃度に達した後、緩やかに低下又は同程度の濃度で推移した（図 2.7.6.1-2）。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、概ね用量依存的に増加し、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はそれぞれ 0.102 ng/mL 及び 0.854 ng·h/mL であった（表 2.7.6.1-21）。

図 2.7.6.1-2 単回投与時の血漿中モツギバトレプ濃度（Part A、薬物動態解析対象集団）



モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を投与
平均値±標準偏差
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.5.1

表 2.7.6.1-21 薬物動態パラメータ（Part A、薬物動態解析対象集団）

PK Parameters	Statistics	Cohort 1 0.03% N=6	Cohort 2 0.1% N=6	Cohort 3 0.3% N=5	Cohort 4 1% N=4
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	5	4
	Arithmetic Mean	0.03773	0.12940	0.10228	0.69275
	(SD)	(0.015911)	(0.095403)	(0.063893)	(0.293932)
	CV%	42.2	73.7	62.5	42.4
	Min	0.0180	0.0111	0.0466	0.3230
	Median	0.0352	0.1510	0.0845	0.7315
	Max	0.0635	0.2320	0.2110	0.9850
T_{max} (h)	n	6	6	5	4
	Min	2.0000	4.0000	4.0000	2.0000
	Median	3.0000	6.0000	12.0000	10.0000
	Max	8.0000	12.0000	12.0000	12.0000
T_{last} (h)	N	6	6	5	4
	Min	2.0000	4.0000	12.0000	12.0000
	Median	11.8333	12.0000	12.0000	12.0000
	Max	11.8333	12.0000	12.0000	12.0000
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	n	6	6	5	4
	Arithmetic Mean	0.28671	1.02449	0.85442	5.15571
	(SD)	(0.158116)	(0.827814)	(0.462688)	(2.537673)
	CV%	55.1	80.8	54.2	49.2
	Min	0.0090	0.0275	0.4444	1.9970
	Median	0.3252	1.0594	0.7398	5.2092
	Max	0.4537	2.1726	1.6458	8.2074
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	n	2	0	0	1
	Arithmetic Mean	0.48910	NA	NA	12.80499
	(SD)	(0.246864)	(NA)	(NA)	(NA)
	CV%	50.5	NA	NA	NA
	Min	0.3145	NA	NA	12.8050
	Median	0.4891	NA	NA	NA
	Max	0.6637	NA	NA	12.8050
$T_{1/2}$ (h)	n	2	0	0	1
	Arithmetic Mean	5.98066	NA	NA	13.97824
	(SD)	(0.011866)	(NA)	(NA)	(NA)
	CV%	0.2	NA	NA	NA
	Hamonic Mean	5.98065	NA	NA	13.97824
	Min	5.9723	NA	NA	13.9782
	Median	5.9807	NA	NA	NA
	Max	5.9891	NA	NA	13.9782
$AUMC_{0\text{-}last}$ (ng·h^2/mL)	n	6	6	5	4
	Arithmetic Mean	1.69392	6.89883	5.78031	34.50261
	(SD)	(0.939489)	(5.551619)	(2.798068)	(17.49040)
	CV%	55.5	80.5	48.4	50.7
	Min	0.0180	0.0771	3.1104	14.9161
	Median	2.0093	7.3202	5.1867	33.2809
	Max	2.4489	13.9538	10.4215	56.5326
$MRT_{0\text{-}last}$ (h)	n	6	6	5	4
	Arithmetic Mean	5.28735	6.13652	6.87731	6.77560
	(SD)	(1.667975)	(1.740051)	(0.389912)	(0.828053)
	CV%	31.5	28.4	5.7	12.2
	Min	2.0000	2.8087	6.3324	5.5857
	Median	5.7297	6.6906	6.9994	7.0237
	Max	6.4844	7.7404	7.3656	7.4693

PK Parameters	Statistics	Cohort 1 0.03% N=6	Cohort 2 0.1% N=6	Cohort 3 0.3% N=5	Cohort 4 1% N=4
Vd/F (L)	n	2	0	0	1
	Arithmetic Mean	6061.782	NA	NA	15748.81
	(SD)	(3049.052)	(NA)	(NA)	(NA)
	CV%	50.3	NA	NA	NA
	Min	3905.777	NA	NA	15748.81
	Median	6061.782	NA	NA	NA
	Max	8217.788	NA	NA	15748.81
CL/F (L/h)	n	2	0	0	1
	Arithmetic Mean	702.9010	NA	NA	780.9456
	(SD)	(354.7739)	(NA)	(NA)	(NA)
	CV%	50.5	NA	NA	NA
	Min	452.0380	NA	NA	780.9456
	Median	702.9010	NA	NA	NA
	Max	953.7640	NA	NA	780.9456
$C_{max,norm}$ (ng/mL)/(mg/kg)	n	6	6	5	4
	Arithmetic Mean	8.23748	8.84500	2.19313	5.17917
	(SD)	(3.760257)	(6.160539)	(1.201931)	(2.241734)
	CV%	45.6	69.6	54.8	43.3
	Min	5.1300	0.7570	1.1200	2.3514
	Median	7.3320	12.4115	1.4816	5.2673
	Max	15.5575	13.5490	3.8683	7.8308
$AUC_{0\text{-last,norm}}$ (ng·h/mL)/(mg/kg)	n	6	6	5	4
	Arithmetic Mean	60.61383	68.61475	18.32772	39.48454
	(SD)	(35.59017)	(49.59120)	(8.536128)	(21.88479)
	CV%	58.7	72.3	46.6	55.4
	Min	2.5650	1.8721	10.6798	14.5382
	Median	64.9879	91.5067	13.2821	39.0755
	Max	111.1565	120.5765	30.1721	65.2490
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ (ng·h/mL)/(mg/kg)	n	2	0	0	1
	Arithmetic Mean	114.37794	NA	NA	76.31773
	(SD)	(68.191996)	(NA)	(NA)	(NA)
	CV%	59.6	NA	NA	NA
	Min	66.1589	NA	NA	76.3177
	Median	114.3779	NA	NA	NA
	Max	162.5970	NA	NA	76.3177

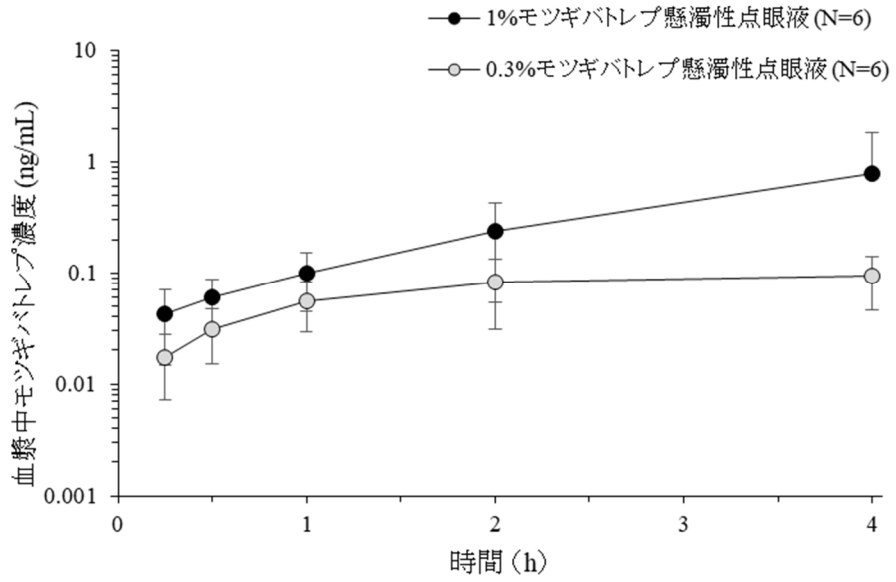
0.03%：0.03%モツギバトレプ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.5.3

2) 反復投与（Part B）

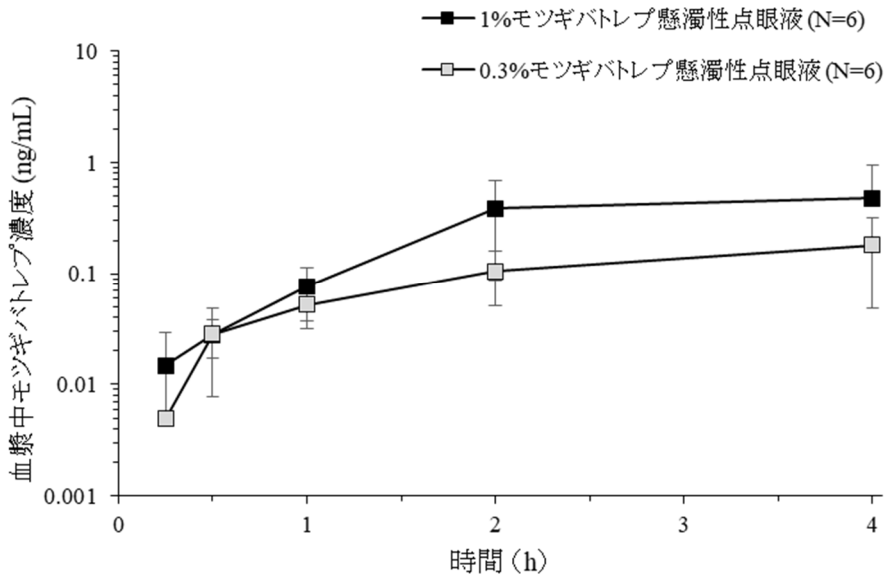
0.3%又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間反復投与したとき、Day 1 では単回投与と同様に、いずれの群でも血漿中モツギバトレプ濃度は投与後約 2 時間にかけて上昇し、投与後 4 時間まで同程度の濃度で推移した（図 2.7.6.1-3）。また、Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は、用量依存的に増加した。C_{trough} の平均値は 0.3%及び 1%モツギバトレプ群ともに投与 24 時間後から Day 8 にかけて徐々に上昇した（表 2.7.6.1-22）。日本人（6 名）と非日本人（6 名）で血漿中薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

図 2.7.6.1-3 Day 1 の血漿中モツギバトレプ濃度（Part B、薬物動態解析対象集団）

日本人



非日本人



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

表 2.7.6.1-22 薬物動態パラメータ（Part B、薬物動態解析対象集団）

		Cohort 5 0.3%			Cohort 6 1%		
PK Parameters	Statistics	J N=6	NJ N=6	Overall N=12	J N=6	NJ N=6	Overall N=12
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	0.09910	0.18243	0.14077	0.77428	0.49117	0.63273
	(SD)	(0.052946)	(0.134458)	(0.106705)	(1.069900)	(0.480407)	(0.804411)
	CV%	53.4	73.7	75.8	138.2	97.8	127.1
	Min	0.0379	0.0607	0.0379	0.0762	0.1130	0.0762
	Median	0.1010	0.1515	0.1295	0.3004	0.3535	0.3535
	Max	0.1670	0.4120	0.4120	2.8100	1.4200	2.8100
T_{max} (h)	n	6	6	12	6	6	12
	Min	2.0000	3.9167	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
	Median	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167
	Max	3.9333	3.9167	3.9333	3.9167	3.9333	3.9333
T_{last} (h)	n	6	6	12	6	6	12
	Min	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167
	Median	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167	3.9167
	Max	3.9333	3.9167	3.9333	3.9167	3.9333	3.9333
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	0.26710	0.37900	0.32305	1.19386	1.09822	1.14604
	(SD)	(0.135714)	(0.210358)	(0.178608)	(1.203457)	(0.924716)	(1.024450)
	CV%	50.8	55.5	55.3	100.8	84.2	89.4
	Min	0.1298	0.1154	0.1154	0.2440	0.3227	0.2440
	Median	0.2544	0.3638	0.3306	0.7771	0.8486	0.8486
	Max	0.4434	0.6568	0.6568	3.2356	2.8457	3.2356
$C_{max,norm}$ (ng/mL)/(mg/kg)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	1.98423	3.77251	2.87837	5.26284	3.65738	4.46011
	(SD)	(0.821277)	(3.116511)	(2.365077)	(7.364768)	(4.097247)	(5.743524)
	CV%	41.4	82.6	82.2	139.9	112.0	128.8
	Min	0.8199	1.0597	0.8199	0.5275	0.8995	0.5275
	Median	2.1137	2.6822	2.3367	2.1007	2.3882	2.3882
	Max	2.9670	9.4485	9.4485	19.4171	11.7860	19.4171
$AUC_{0\text{-}last,norm}$ (ng·h/mL)/(mg/kg)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	5.35692	7.65689	6.50691	8.11348	8.10631	8.10990
	(SD)	(2.037750)	(4.727028)	(3.672448)	(8.208063)	(7.910968)	(7.685752)
	CV%	38.0	61.7	56.4	101.2	97.6	94.8
	Min	2.8086	3.1125	2.8086	1.3737	2.5685	1.3737
	Median	5.2475	6.4353	5.9109	5.4947	5.7527	5.7527
	Max	7.8774	15.0619	15.0619	22.3582	23.6193	23.6193
C_{trough} Day 2 (ng/mL)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	0.52117	0.69100	0.60608	1.11883	1.84217	1.48050
	(SD)	(0.396907)	(0.431628)	(0.405162)	(0.746033)	(0.874325)	(0.862063)
	CV%	76.2	62.5	66.8	66.7	47.5	58.2
	Min	0.1770	0.1490	0.1490	0.4330	0.9330	0.4330
	Median	0.3430	0.6945	0.5205	0.8760	1.8150	1.1350
	Max	1.2300	1.4300	1.4300	2.4900	2.9700	2.9700
C_{trough} Day 4 (ng/mL)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	0.92300	1.04217	0.98258	1.97700	2.60833	2.29267
	(SD)	(0.827298)	(0.454990)	(0.639588)	(1.841625)	(1.356590)	(1.576975)
	CV%	89.6	43.7	65.1	93.2	52.0	68.8
	Min	0.2940	0.2430	0.2430	0.6220	1.1200	0.6220
	Median	0.6620	1.0200	1.0050	1.3950	2.4000	1.6950
	Max	2.5000	1.5100	2.5000	5.6700	5.0700	5.6700

PK Parameters	Statistics	Cohort 5 0.3% J N=6	Cohort 5 0.3% NJ N=6	Cohort 5 0.3% Overall N=12	Cohort 6 1% J N=6	Cohort 6 1% NJ N=6	Cohort 6 1% Overall N=12
C_{trough} Day 8 (ng/mL)	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	1.47683	1.15933	1.31808	3.31450	4.13167	3.72308
	(SD)	(0.980302)	(0.394475)	(0.731464)	(2.949301)	(2.325058)	(2.567713)
	CV%	66.4	34.0	55.5	89.0	56.3	69.0
	Min	0.4800	0.5400	0.4800	0.9570	1.4500	0.9570
	Median	1.1050	1.2350	1.1350	2.1450	3.4150	2.8200
	Max	3.2300	1.5700	3.2300	8.9000	7.5000	8.9000
Rac Day 4/Day 2	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	1.85072	1.66445	1.75758	1.85202	1.48964	1.67083
	(SD)	(0.919962)	(0.478108)	(0.705735)	(1.033463)	(0.552158)	(0.812324)
	CV%	49.7	28.7	40.2	55.8	37.1	48.6
	Min	0.8329	1.0559	0.8329	0.7995	0.9102	0.7995
	Median	1.7488	1.6116	1.6116	1.7340	1.4273	1.4273
	Max	3.1243	2.4455	3.1243	3.3949	2.4083	3.3949
Rac Day 8/Day 2	n	6	6	12	6	6	12
	Arithmetic Mean	3.58950	2.10568	2.84759	3.11211	2.47103	2.79157
	(SD)	(2.331174)	(0.920196)	(1.858905)	(1.901617)	(1.523386)	(1.676501)
	CV%	64.9	43.7	65.3	61.1	61.6	60.1
	Min	1.3320	0.9301	0.9301	0.9825	1.0857	0.9825
	Median	3.0097	2.0409	2.3105	2.8347	2.0548	2.3102
	Max	6.7241	3.6242	6.7241	6.3426	5.2917	6.3426

0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群

J = Japanese、NJ = Non-Japanese

Source Data: CTD 5.3.3.2-1 Table 14.2.5.4

2.7.6.1.3 結論

- TEAE はいずれも軽度であり、重篤なものはなかったことから、モツギバトレプは 0.03%～1%の用量で、安全性及び忍容性が良好であることが確認できた。
- モツギバトレプの血漿中濃度は用量増加に伴い上昇し、日本人及び非日本人被験者で同程度であった。
- 0.3%モツギバトレプ群は 1%モツギバトレプ群及びプラセボ群よりも有効性を示す傾向が認められた。

2.7.6.2 第 II 相試験（2-01 試験）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

5.3.5.1-1

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	SJP-0132 第 II 相試験 –ドライアイ患者を対象とした多施設共同無作為化二重遮蔽プラセボ対照並行群間比較による用量反応試験–
目的	ドライアイ患者を対象として、モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、4 週間投与し、モツギバトレプ懸濁性点眼液の有効性及び安全性並びに臨床至適用量を検討する。
デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	本治験は、ドライアイ患者を対象とし、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 週間両眼に投与したときの、モツギバトレプ懸濁性点眼液の有効性及び安全性並びに臨床至適用量を検討した。 組み入れられた被験者は、観察期用治験薬［モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤（以下、プラセボ）］を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した（観察期）後、プラセボ群、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群に、1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けられ、それぞれの治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間投与した（治療期）。 治験デザインの概要を図 2.7.6.2-1、治験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。
対象	1. 対象疾患 ドライアイ 2. 選択基準 以下の基準をすべて満たす場合のみ、治験の組入れ対象とした。 同意取得時に確認する事項： 1) 本治験の内容について十分な説明を受けた後、被験者本人の自由意思による文書同意が得られる 2) 同意取得日の年齢が満 20 歳以上の外来患者（性別不問） 3) 日本国内に居住 4) 同意取得日の 180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項： 5) 両眼とも涙液層破壊時間の平均値が 5 秒以下 6) ドライアイの他覚所見として、少なくとも片眼（スクリーニング検査日及び治療期開始日両日で同一の眼）の角膜中央部のフルオレセイン染色スコアが Baylor の評価基準で 2～4、かつ角膜全域の合計スコアが 4～20。ただし角膜周辺部 4 領域（上部、下部、鼻側部、耳側部）のうち少なくとも 1 領域のスコアが 1 以上 7) ドライアイの自覚症状として、眼乾燥感の Visual Analog Scale（VAS）が 40 以上であり、かつ、5-Item Dry Eye Questionnaire（DEQ-5）合計スコアが 6 以上 3. 除外基準 以下のいずれかの基準に該当する場合は、治験の組入れ対象から除外した。 スクリーニング検査日に確認する事項： 1) いずれかの眼に過去にモツギバトレプ懸濁性点眼液を投与したことがある 2) スクリーニング検査日から過去 90 日以内に他の臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた、又は本治験中に他の臨床試験に参加する予定がある 3) スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了までの期間、コンタクトレンズ（用途によらず）の装用を中止することができない スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項： 4) いずれかの眼にドライアイ以外の活動性眼疾患（眼球又は眼付属器の感染症、アレルギー性疾患、又は増殖性疾患を含む）を有する。ただし、慢性的な疾患を有しているが治療を要さず、その疾患が治療期終了までの期間中に進行しないと考えられる場合は可とする 5) Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1（TRPV1）拮抗薬及び本治験で使用する薬剤の成分（フルオレセイン等）に対し、過敏症又は重大な副作用の既

項目	内容
	往を有する 6) いずれかの眼の最高矯正視力が 0.2 以下 7) いずれかの眼に角膜移植術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 8) いずれかの眼に涙点閉鎖術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 9) いずれかの眼に涙点プラグ（上下とも又は上下のいずれか）を使用している、スクリーニング検査日の過去 30 日以内に涙点プラグが脱落又は除去された、若しくは治療期終了までの期間中に涙点プラグ挿入術を予定している 10) 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで、ドライアイ治療薬（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）の点眼を中止できない 11) 観察期開始日から治療期終了まで、眼科学的検査に使用する検査薬を除き、一般用医薬品を含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与等）の使用、点鼻薬及び漢方薬の使用を中止できない 12) 観察期開始日から治療期終了まで、以下を含有する医療用又は一般用医薬品・サプリメントの使用を中止できない • 涙液の産生又は分泌若しくは知覚神経に影響を与える成分（例：抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬、オピオイド類、消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイド薬、β 遮断剤、免疫抑制剤、オメガ 3 脂肪酸） • 薬物排出トランスポーター［Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）又は P-糖蛋白質（P-gp)］の基質薬 13) 観察期開始日の検査開始から治療期終了まで、眼部のマッサージや温罨法、洗眼等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置及び鼻洗浄（ただし、ドライアイ症状の日々の自己評価を実施した後の鼻洗浄は可）を中止できない 14) スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に眼表面の知覚神経を傷害し得る眼手術又は眼部の形態学的変化を伴う手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、眼瞼下垂手術等）の既往を有する、又は治験期間中に実施を予定している 15) がんに罹患している、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心血管系疾患、又は重篤な内分泌系疾患等の全身性疾患に罹患している、あるいはうつ病等の神経精神疾患を有しており、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が適切でないと判断した 16) 妊娠、授乳中の者、又は妊娠している可能性がある。同意取得時から治療期終了までに妊娠を希望している。同意取得時から治療期終了まで、避妊することに同意を得られない 17) 同意取得時から治療期終了まで、適切な避妊法を用いること及び精子提供をしないことに同意を得られない 18) 治験計画書を遵守できない又は予定されている来院ができないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した（例：治療期終了までの期間中に治験地域外への旅行を計画している、治療期終了までの期間中に入院の予定がある） 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の参加に支障があると判断した 治療期開始日に確認する事項： 20) 観察期用治験薬の投与遵守率が 75%未満 21) 観察期のドライアイ症状の日々の自己評価の記録率が 75%未満
目標被験者数	332 名［各投与群 83 名、心電図検査及び血漿中代謝物探索の評価対象被験者数は 24 名以上（各投与群 6 名以上)］
治験使用薬	観察期用治験薬：プラセボ（Lot No.[redacted]） 治療期用治験薬： • 被験薬：0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（Lot No.[redacted]） • 対照薬：プラセボ（Lot No.[redacted]）
用法・用量 投与期間	観察期及び治療期ともに、両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回（3 時間以上の間隔をあけて）投与した。 観察期には観察期用治験薬を 2 週間投与した。その後、治療期に治療期用治験薬のうちいずれかを 4 週間投与した。
併用薬・併用療法	1.　併用禁止薬 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで両眼とも以下の薬剤の併用を禁止： 1) ドライアイ治療薬（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド） 観察期開始日から治療期終了まで以下の薬剤の併用を禁止（一般用医薬品及びサプリメン

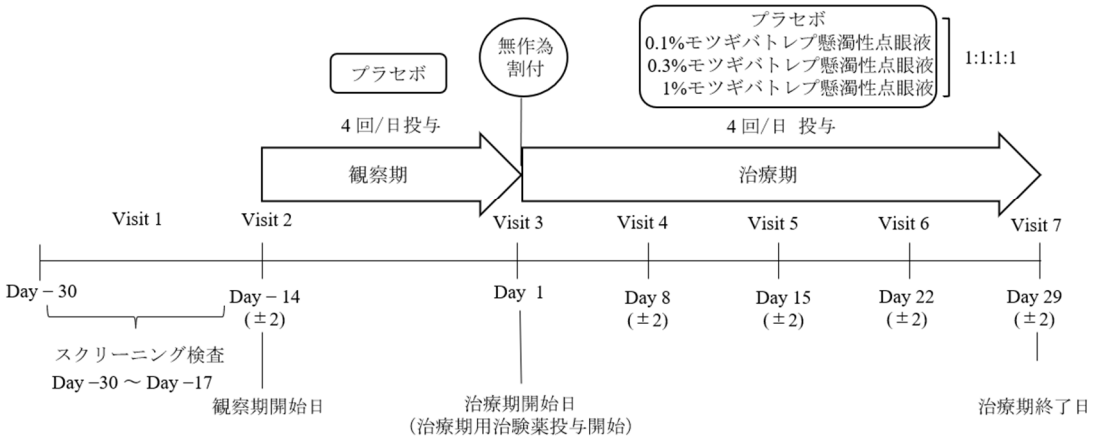
項目	内容
	トを含む）： 2) 眼科学的検査に使用する検査薬を除くすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与等） 3) すべての点鼻薬 4) 抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬、オピオイド類、消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイド薬、β遮断剤、免疫抑制剤、オメガ3脂肪酸 5) 漢方薬 6) 薬物排出トランスポーター（BCRP又はP-gp）の基質薬を含有する薬剤 2. 併用禁止処置 スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了まで両眼ともに以下の処置を禁止： 1) 眼及び眼付属器の手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、涙道手術） 2) 涙点プラグの挿入 3) コンタクトレンズの装用。ただし、スクリーニング検査日当日はスクリーニング検査開始まで装用可とし、スクリーニング検査開始以降は装用不可とした。 観察期開始日から治療期終了まで両眼ともに以下の処置を禁止： 4) 眼部のマッサージや温罨法、洗眼等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置。ただし、各来院日のすべての検査終了後に染色色素除去を目的とした洗眼は可とした。 5) 鼻洗浄。ただし、ドライアイ症状の日々の自己評価を実施した後の鼻洗浄は可とした。
評価基準	1. 有効性の主要評価項目 投与4週後（Visit 7）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 2. 有効性の副次評価項目 • 各評価時点のドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）のVASとベースラインからの変化量 • 各評価時点のDEQ-5スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点のドライアイQOL質問票（DEQS）スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点のドライアイ症状の日々の自己評価の過去1週間のスコアの平均値とベースラインからの変化量 • 各評価時点の角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点の結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のリサミングリーン染色スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点のLid-Wiper Epitheliopathy（LWE）のグレードのスコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点の涙液層破壊時間とベースラインからの変化量 • 各評価時点の涙液分泌量とベースラインからの変化量 • 涙液中 Matrix Metalloproteinase-9（MMP-9）測定結果（陽性／陰性）とベースラインからの変化 3. 安全性評価項目 • 有害事象及び治療下で発現した有害事象（TEAE）（治験薬との因果関係を否定できない有害事象及びTEAEを含む）の程度と発現頻度 • 眼科学的検査［最高矯正視力、細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体の所見）、角膜知覚値の実測値、眼圧の実測値、及び眼底検査（硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、網膜周辺部の所見）］とベースラインからの変化量又は変化 • 血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、及び体温とベースラインからの変化量 • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の各項目の実測値とベースラインからの変化量又は変化 • 心電図検査のFridericiaの式で補正したQT間隔（QTcF）とベースラインからの変化量、心電図所見の異常の有無
統計手法	1. 解析対象集団 解析に際して以下の4つの解析対象集団を定義した。 • 最大の解析対象集団（FAS） ランダム化された被験者から、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

項目	内容
	って解析を行った。 −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 • 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） FAS のうち、以下の基準に該当する被験者を除外した集団を対象とした。 −選択及び除外基準違反の被験者、治療期開始日から治療期終了までに併用禁止薬を使用した被験者、併用禁止処置を施した被験者 −治療期の投与遵守状況が 75%未満の被験者 −1 日の投与回数が 4 回を超えて過量に投与した被験者 −中止した被験者（ただし、効果不十分により中止した被験者は採用とした） その他、被験者及びデータの取扱いに関して治験実施計画書に記載されていない事項については、症例検討のうえ決定した。 • 安全性解析対象集団（SS） 治療期用治験薬をランダム割付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とした。なお、安全性評価に関する眼科関連検査データについては治験薬投与眼を対象とした。 なお、「溶血」「乳び」等のコメントがある臨床検査データの集計からの除外等の取扱いについては、症例検討のうえ決定した。 • 心電図解析対象集団（ECS） 心電図検査に同意し、治療期用治験薬をランダムに割り付けられた被験者のうち、以下の基準に該当する被験者を除外した集団とした。 −治療期治験薬の投与を一度も受けなかった被験者 −投与 4 週後（Visit 7）の実測値が得られなかった被験者 −治療期の投与遵守状況が 75%未満の被験者 −中止した被験者 2.　人口統計学的データの集計・解析 FAS、PPS、SS、及び ECS を対象に、被験者の背景因子［性別、年齢、人種、日本人／非日本人、虹彩色、主たるドライアイの原疾患又は関連疾患、ベースラインの Visual Display Terminals（VDT）作業の 1 日の平均時間、ドライアイ前治療薬の有無、ドライアイ前治療薬（ドライアイ前治療薬の有無が有の場合）、眼局所又は眼局所以外の合併症の有無］及び治験薬投与後の因子（眼局所又は眼局所以外の併用薬の有無及び併用処置の有無）について投与群ごとに頻度集計した。投与群ごとに年齢の要約統計量を算出した。 また、他の基準値の特性として、FAS の有効性評価対象眼及び僚眼のベースラインの以下の眼科的所見について、投与群ごとに頻度集計又は要約統計量を算出した。 • 角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコア • ドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS • DEQ-5 合計スコア • DEQS 合計スコア • ドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間の平均値 • 結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のリサミングリーン染色スコア • LWE スコア • 涙液層破壊時間 • 涙液分泌量 • 涙液中 MMP-9 • 角膜知覚値 3.　有効性評価の解析 FAS 及び PPS を対象に、主要評価項目及び副次評価項目の解析を行った。主要解析の主たる解析は FAS とした。 1) 主要評価項目 (1) 主要解析 有効性評価対象眼の投与 4 週後（Visit 7）の角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベ

項目	内容
	ースラインからの変化量［Last Observation Carried Forward（LOCF）］について、以下のプラセボ群に対する 0.3%モツギバトレプ群の両側仮説検定を、t 検定を用いて行い、確率値（P 値）並びに群間差の 95%信頼区間を算出した。 帰無仮説（H_0）：0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液 = プラセボ 対立仮説（H_1）：0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液≠ プラセボ (2) 副次解析 (1)主要解析と同様に、有効性評価対象眼の投与 4 週後（Visit 7）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）について、プラセボ群に対する 0.1%モツギバトレプ群又は 1%モツギバトレプ群の両側仮説検定を、t 検定を用いてそれぞれ行い、確率値（P 値）並びに群間差の 95%信頼区間を算出した。 帰無仮説（H_0）：0.1%モツギバトレプ懸濁性点眼液= プラセボ 対立仮説（H_1）：0.1%モツギバトレプ懸濁性点眼液≠ プラセボ 帰無仮説（H_0）：1%モツギバトレプ懸濁性点眼液= プラセボ 対立仮説（H_1）：1%モツギバトレプ懸濁性点眼液≠ プラセボ 「(1)主要解析」及び上記解析と同様に、僚眼の投与 4 週後（Visit 7）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）について、プラセボ群に対する 0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群の両側仮説検定を、t 検定を用いてそれぞれ行い、確率値（P 値）並びに群間差の 95%信頼区間を算出した。 2) 副次評価項目 (1) 自覚症状 以下の各項目について、各評価時点での実測値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。各評価時点で t 検定によりプラセボ群と 0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群との群間比較を行った。 a) ドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS b) DEQ-5 スコア c) DEQS スコア d) ドライアイ症状の日々の自己評価（各評価時点の前日から過去 7 日間のスコアの平均値） (2) 他覚所見 以下の各項目に対し、有効性評価対象眼及び僚眼ごとに各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。各評価時点で t 検定によりプラセボ群と 0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群との群間比較を行った。 a) 角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコア b) 結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のリサミングリーン染色スコア c) LWE スコア d) 涙液層破壊時間 e) 涙液分泌量 以下の項目について、有効性評価対象眼及び僚眼ごとに、投与群ごとにベースラインと各評価時点のシフトテーブルを示した。 f) 涙液中 MMP-9 測定結果（陽性／陰性） 4. 安全性評価の解析 SS を対象に以下の安全性評価項目に関する解析を行った。ただし、心電図検査に関しては SS ではなく ECS を対象に解析を行った。なお、眼科学的検査については、片眼（有効性評価対象眼及び僚眼）ごとに解析を行った。 1) 有害事象 有害事象の要約〔投与群ごとの有害事象［全体、眼局所（有効性評価対象眼、僚眼及び両眼）、及び眼局所以外］〕、程度別の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象（治療期用治験薬投与が中止に至った有害事象）、比較的よくみられた有害事象（発現被験者数がいずれかの投与群で2名以上だった有害事象）の発現頻度を算出した。

項目	内容
	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の有害事象、程度別有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象、比較的よくみられた有害事象の発現頻度を算出した。 副作用についても有害事象と同様の解析を行った。 2) 眼科学的検査 (1) 眼科学的所見（角膜・結膜・眼瞼・前房・水晶体） 判定基準に従って評価された細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体の所見）の各項目の異常の有無について投与群ごとに各観察時点で頻度集計し、ベースラインと各観察時点のシフトテーブルを示した。 (2) 眼科学的検査 角膜知覚値及び眼圧は、各観察時点の実測値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 最高矯正視力は、投与群ごとに投与前後のシフトテーブルを示した。 眼底検査（硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、網膜周辺部の所見）の各項目の異常の有無について投与群ごとに各観察時点で頻度集計し、投与前後のシフトテーブルを示した。 3) バイタルサイン（血圧・脈拍数・体温） バイタルサイン［血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、体温］は各観察時点の実測値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに各項目の要約統計量を算出した。 4) 臨床検査 臨床検査は投与群ごとに各観察時点の各項目の頻度集計又は実測値及びベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。 5) 心電図検査 心電図検査は QTcF 間隔について、投与群ごとに各観察時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、心電図所見の異常の有無について、投与群ごとに頻度集計した。 5. 有意水準 統計的仮説検定での有意水準は、原則両側 5%とした。
実施医療機関	40 施設（日本）
治験期間	2020 年 12 月 25 日～2021 年 9 月 16 日

図 2.7.6.2-1 治験デザインの概要



観察期用治験薬の投与開始をもって、観察期開始とした。
治療期用治験薬のランダム割付をもって、観察期終了、治療期開始とした。治療期終了日又は中止時のすべての検査項目完了をもって治療期終了とした。

表 2.7.6.2-2 治験スケジュール

期	SCR[9]／WO	観察	治療[10]									–
来院	Visit 1	Visit 2	Visit 3		Visit 4		Visit 5		Visit 6		Visit 7	中止時[11]
来院日及び来院許容期間	Day −30〜−17	Day −14 (±2)	Day 1		Day 8 (±2)		Day 15 (±2)		Day 22 (±2)		Day 29 (±2)	–
検査時間及び許容時間	–	–	投与前 0h	投与後 2h (±10 min)	投与前 0h	投与後 2h (±10 min)	投与前 0h	投与後 2h (±10 min)	投与前 0h	投与後 2h (±10 min)		
同意取得	○											
背景因子調査	●											
合併症の確認		●										
選択・除外基準の確認	●		●									
有害事象の確認		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→		●
併用薬及び併用処置の記録		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→		●
臨床検査（採尿）[1]	●		●								●	●
妊娠検査（妊娠可能な女性、尿検査）	●		●								●	●
バイタルサイン　血圧・脈拍数	●		●								●	●
バイタルサイン　体温	●		●		●		●		●		●	●
心電図検査[2]	●		●								●	●
最高矯正視力	●		●								●	●
VAS	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
DEQ-5	●		●								●	●
DEQS	●		●		●		●		●		●	●
涙液中 MMP-9 測定[3]	●		●								●	●
臨床検査（採血）[1]	●		●								●	●
代謝物探索用検体の採取（採血）[2]			●								●	●
細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）[3]	●		●		●		●		●		●	●
涙液層破壊時間測定	●		●		●		●		●		●	●
角膜フルオレセイン染色（Baylor）	●		●		●		●		●		●	●
結膜リサミングリーン染色（Baylor）（LWE を含む）	●		●		●		●		●		●	●
角膜知覚測定	●		●								●	●
涙液分泌量測定	●		●								●	●
眼圧測定	●		●								●	●
眼底検査[4]	●										●	●
細隙灯顕微鏡検査（散瞳下）[5]	(●)										(●)	(●)
治験薬の処方		●	●		●		●		●			
点眼状況／ドライアイ症状の日々の自己評価の記録状況の確認			●		●		●		●		●	●
点眼（観察期用治験薬）[6]		←――→										
ランダム化			●									
点眼（治療期用治験薬）[7]			―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→		●
ドライアイ症状の日々の自己評価[8]		←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→		●

2.7.6 個々の試験のまとめ

SCR/WO = スクリーニング／ウォッシュアウト
○：スクリーニング検査実施前に文書による同意を取得した。　　（●）：治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合のみ実施した。

1. スクリーニング検査日（Visit 1）及び中止時の臨床検査は、直前の摂食時間を問わない。治療期開始日（Visit 3）及び治療期終了日（Visit 7）の臨床検査は、8 時間以上の絶食後（空腹時）に実施した。
2. 同意を取得した被験者のみで実施した。
3. 涙液中の MMP-9 測定と細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）は 30 分以上間隔をあけて実施した。
4. 眼底検査は、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、散瞳下で実施した。
5. 散瞳下での細隙灯顕微鏡検査は、検査が必要と判断された場合のみ行った。
6. 臨床検査を含むすべてのスクリーニング検査結果の確認後に観察期の投与を開始した。観察期用治験薬は 1 回 1 滴、1 日 4 回（3 時間以上間隔をあけて）投与した。治療期開始日（Visit 3）の前日まで投与を継続した。
7. 治療期用治験薬は 1 回 1 滴、1 日 4 回（3 時間以上間隔をあける）投与した。治療期の各 Visit の 1 回目の投与は、投与 2 時間後の VAS 評価を除くすべての検査実施後に行った。投与は治療期終了日（Visit 7）の前日まで継続した。ただし、Visit 7 の来院許容期間を超えて投与を継続しないこととした。
8. 毎日就寝前にドライアイ症状の日々の自覚症状を自己評価し、治療期終了日（Visit 7）の前日まで記録した。
9. スクリーニング検査は許容される来院日の範囲内（Day −30〜−17）で複数日に分けて実施しても良いこととした（ただし、血圧及び脈拍数はその限りではない）。
10. 治療期の各 Visit の検査は、許容期間内の同日内に行った。
11. 中止時の観察及び検査は中止と判断してから速やかに実施した。観察期用治験薬を投与する前に治験を中止・脱落した被験者、又は治療期終了時（Visit 7）のすべての検査を終了した時点で治験を中止した被験者は、中止時検査は不要とした。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 被験者の構成

532 名から同意（そのうち心電図検査及び血漿中代謝物探索に対して 78 名から同意）を取得し、ランダム化された全 344 名に治験薬が投与され、そのうち 313 名が治験を完了した（表 2.7.6.2-3）。治験を中止した 31 名（9.0%）の中止理由の内訳は、被験者の都合が 8 名（各投与群 2 名）、有害事象の発現又は合併症の増悪が 7 名［プラセボ群、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群（以下同順）で 0 名、0 名、2 名、及び 5 名］、治験実施計画書からの逸脱が 5 名（1 名、2 名、1 名、及び 1 名）、選択基準に不適合又は除外基準に抵触が 1 名（0.1%モツギバトレプ群）、その他、医師の判断が 10 名（1 名、1 名、3 名、及び 5 名）であった。

表 2.7.6.2-3 被験者の構成（治験参加に同意した被験者）

	Placebo n (%)	0.1% n (%)	0.3% n (%)	1% n (%)	Total n (%)
Informed consent	-	-	-	-	532
Informed consent for ECG test and plasma metabolite profile	-	-	-	-	78
Screen failure	-	-	-	-	188
Randomized	85	87	87	85	344
Not treated[1]	0	0	0	0	0
Treated[1]	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	344 (100)
Completed[1]	81 (95.3)	81 (93.1)	79 (90.8)	72 (84.7)	313 (91.0)
Discontinued[1]	4 (4.7)	6 (6.9)	8 (9.2)	13 (15.3)	31 (9.0)
Primary reason for discontinuation from study[2]					
Progressing of primary disease	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Adverse event, Progressing of complication	0	0	2 (25.0)	5 (38.5)	7 (22.6)
Withdrawal of consent	0	0	0	0	0
Not met inclusion criteria or met exclusion criteria	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)
Participant not visit	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (7.7)	5 (16.1)
Participant's reason	2 (50.0)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (15.4)	8 (25.8)
Death	0	0	0	0	0
Adjustment of factor in dynamic allocation	0	0	0	0	0
Other, physician decision	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (37.5)	5 (38.5)	10 (32.3)

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
1: Percentages are based on the number of participants randomized.
2: Percentages the reason for discontinuation are based on the number of discontinued participants.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-1

2.7.6.2.2.2 解析対象集団の構成

ランダム化された 344 名全例が FAS 及び SS に採用され、その内訳はプラセボ群、0.1%、0.3%、及び1%モツギバトレプ群（以下同順）でそれぞれ85名、87名、87名、及び85名であった（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-4）。FAS のうち、295 名（77 名、76 名、74 名、及び 68 名）が PPS に採用された。PPSから除外された49名の除外理由の内訳（重複あり）は、中止が31名（4名、6名、8名、及び 13 名）、併用禁止薬の使用又は併用禁止処置の実施が 22 名（2 名、5 名、7 名、及び 8 名）、治験実施計画書 3 版で追加された併用禁止薬の使用による除外基準違反が 12 名（0 名、3 名、3 名、及び6名）、治験薬の用量用法違反が 11 名（1 名、2 名、2 名、及び6名）、投与日又は評価日の欠損が 5 名（2 名、1 名、2 名、及び 0 名）、選択基準又は除外基準違反が 1 名（0.1%モツギバ

トレプ群）であった。心電図検査に同意し、ランダム化された 42 名のうち 38 名（10 名、10 名、10 名、及び 8 名）が ECS に採用された。ECS から除外された 4 名の除外理由の内訳（重複あり）は、中止が 4 名（0 名、1 名、1 名、及び 2 名）、QTcF 間隔データの欠損が 4 名（0 名、1 名、1 名、及び 2 名）、治験薬の用法・用量違反が 2 名（0 名、1 名、0 名、及び 1 名）であった。

2.7.6.2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

1) 背景因子

背景因子を表 2.7.6.2-4 に示した。

表 2.7.6.2-4 背景因子（FAS）

Parameter	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	0.3% (N=87)	1% (N=85)	Total (N=344)
Sex - n (%)					
Male	9 (10.6)	16 (18.4)	12 (13.8)	13 (15.3)	50 (14.5)
Female	76 (89.4)	71 (81.6)	75 (86.2)	72 (84.7)	294 (85.5)
Age (years)					
n	85	87	87	85	344
Mean (SD)	55.0 (15.19)	51.4 (16.09)	53.6 (16.16)	54.4 (15.13)	53.6 (15.65)
Min, Max	22, 87	20, 82	20, 85	25, 81	20, 87
Age categories 1 (years) - n (%)					
20<= <30	4 (4.7)	9 (10.3)	8 (9.2)	6 (7.1)	27 (7.8)
30<= <40	11 (12.9)	11 (12.6)	8 (9.2)	11 (12.9)	41 (11.9)
40<= <50	14 (16.5)	21 (24.1)	19 (21.8)	15 (17.6)	69 (20.1)
50<= <60	21 (24.7)	18 (20.7)	17 (19.5)	20 (23.5)	76 (22.1)
60<= <70	19 (22.4)	11 (12.6)	18 (20.7)	15 (17.6)	63 (18.3)
70<= <80	13 (15.3)	16 (18.4)	14 (16.1)	16 (18.8)	59 (17.2)
80<=	3 (3.5)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.4)	9 (2.6)
Age categories 2 (years) - n (%)					
20<= <40	15 (17.6)	20 (23.0)	16 (18.4)	17 (20.0)	68 (19.8)
40<= <65	46 (54.1)	43 (49.4)	46 (52.9)	41 (48.2)	176 (51.2)
65<=	24 (28.2)	24 (27.6)	25 (28.7)	27 (31.8)	100 (29.1)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0
Asian	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	344 (100)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other pacific islander	0	0	0	0	0
White	0	0	0	0	0
More than one race	0	0	0	0	0
Japanese/Non-Japanese - n (%)					
Japanese	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	344 (100)
Non-Japanese	0	0	0	0	0
Primary and related disease[2] - n (%)					
Primary Sjogren's syndrome	0	1 (1.1)	2 (2.3)	0	3 (0.9)
Secondary Sjogren's syndrome	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
Other[1]	85 (100)	86 (98.9)	85 (97.7)	85 (100)	341 (99.1)
Conjunctivochalasis	3 (3.5)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	5 (1.5)
Decreased epithelial water wettability	2 (2.4)	7 (8.1)	7 (8.2)	6 (7.1)	22 (6.5)
Evaporative dry eye	50 (58.8)	49 (57.0)	46 (54.1)	40 (47.1)	185 (54.3)
Increased eyelid friction	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
Meibomian gland dysfunction	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	4 (1.2)
Tear deficient dry eye	27 (31.8)	29 (33.7)	29 (34.1)	39 (45.9)	124 (36.4)

Parameter	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	0.3% (N=87)	1% (N=85)	Total (N=344)
Wearing contact lens	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	12 (3.5)
Average daily time for VDT work at Baseline (hour) - n (%)					
<4	32 (37.6)	31 (35.6)	28 (32.2)	35 (41.2)	126 (36.6)
4<= <8	38 (44.7)	40 (46.0)	38 (43.7)	38 (44.7)	154 (44.8)
8<=	15 (17.6)	16 (18.4)	21 (24.1)	12 (14.1)	64 (18.6)
Prior medication for dry eye (Study eye) - n (%)					
Y	27 (31.8)	24 (27.6)	27 (31.0)	28 (32.9)	106 (30.8)
N	58 (68.2)	63 (72.4)	60 (69.0)	57 (67.1)	238 (69.2)
Prior medication for dry eye (Fellow eye) - n (%)					
Y	27 (31.8)	24 (27.6)	27 (31.0)	28 (32.9)	106 (30.8)
N	58 (68.2)	63 (72.4)	60 (69.0)	57 (67.1)	238 (69.2)
Prior medication for dry eye (Both eyes) - n (%)					
Y at least one eye	27 (31.8)	24 (27.6)	27 (31.0)	28 (32.9)	106 (30.8)
N	58 (68.2)	63 (72.4)	60 (69.0)	57 (67.1)	238 (69.2)
Ocular concomitant disease (Study eye) - n (%)					
Y	15 (17.6)	17 (19.5)	15 (17.2)	18 (21.2)	65 (18.9)
N	70 (82.4)	70 (80.5)	72 (82.8)	67 (78.8)	279 (81.1)
Ocular concomitant disease (Fellow eye) - n (%)					
Y	14 (16.5)	17 (19.5)	14 (16.1)	19 (22.4)	64 (18.6)
N	71 (83.5)	70 (80.5)	73 (83.9)	66 (77.6)	280 (81.4)
Ocular concomitant disease (Both eyes) - n (%)					
Y at least one eye	15 (17.6)	18 (20.7)	15 (17.2)	20 (23.5)	68 (19.8)
N	70 (82.4)	69 (79.3)	72 (82.8)	65 (76.5)	276 (80.2)
Nonocular concomitant disease - n (%)					
Y	36 (42.4)	42 (48.3)	39 (44.8)	44 (51.8)	161 (46.8)
N	49 (57.6)	45 (51.7)	48 (55.2)	41 (48.2)	183 (53.2)
Ocular concomitant medication (Study eye) - n (%)					
Y	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (4.7)	8 (2.3)
N	84 (98.8)	86 (98.9)	85 (97.7)	81 (95.3)	336 (97.7)
Ocular concomitant medication (Fellow eye) - n (%)					
Y	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.4)	7 (2.0)
N	83 (97.6)	86 (98.9)	85 (97.7)	83 (97.6)	337 (98.0)
Ocular concomitant medication (Both eyes) - n (%)					
Y at least one eye	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (4.7)	9 (2.6)
N	83 (97.6)	86 (98.9)	85 (97.7)	81 (95.3)	335 (97.4)
Nonocular concomitant medication - n (%)					
Y	29 (34.1)	28 (32.2)	27 (31.0)	34 (40.0)	118 (34.3)
N	56 (65.9)	59 (67.8)	60 (69.0)	51 (60.0)	226 (65.7)
Ocular concomitant therapy (Study eye) - n (%)					
Y	0	0	0	0	0
N	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	344 (100)
Ocular concomitant therapy (Fellow eye) - n (%)					
Y	0	0	0	0	0
N	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	344 (100)

Parameter	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	0.3% (N=87)	1% (N=85)	Total (N=344)
Ocular concomitant therapy (Both eyes) - n (%)					
Y at least one eye	0	0	0	0	0
N	85 (100)	87 (100)	87 (100)	85 (100)	344 (100)
Nonocular concomitant therapy - n (%)					
Y	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (0.6)
N	85 (100)	87 (100)	86 (98.9)	84 (98.8)	342 (99.4)

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: Percentages the other, specify are based on the number of selected other for each item.
2: Participants may have more than one disease.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-5

2) ドライアイ前治療薬

FAS を対象とした集計で、有効性評価対象眼でのドライアイに対する前治療薬は、ジクアホソルナトリウムが 77 名（22.4%）、レバミピドが 45 名（13.1%）で使用された。ドライアイに対する前治療薬の種類に、投与群間で特記すべき差はなかった（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-9）。

3) ベースラインの眼科学的特性

ベースラインの眼科学的特性は、いずれの項目でも投与群間で特記すべき差はなかった（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.1-13）。

4) 治療の遵守状況

FAS を対象とした解析で、観察期の投与遵守率（平均値±標準偏差、以下同様）は、全体で 97.25 ± 5.119%であり、全例が「投与遵守率が 75%～100%」であった。観察期の投与遵守率に投与群間で明らかな差は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-1）。

治療期の投与遵守率は、全体で 96.86 ± 6.516%であり、「投与遵守率が 75%～100%」であった被験者の割合は 98.3%（338/344 名）、治療期の治験薬投与期間（平均値±標準偏差）は 26.4 ± 5.45 日であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。一方、治療期の治験薬投与期間が 8 日以下の被験者の割合は、プラセボ群、0.1%モツギバトレプ群、0.3%モツギバトレプ群、及び 1%モツギバトレプ群でそれぞれ 1.2%（1/85 名）、2.3%（2/87 名）、3.4%（3/87 名）、及び 8.2%（7/85 名）であり、1%モツギバトレプ群で高かった。

2.7.6.2.2.4 有効性

FAS を主要な有効性解析対象集団として評価した。他覚所見では、有効性評価対象眼での結果を記した。

1) 主要評価項目

(1) 主要解析

投与 4 週後の角膜全域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量を、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で比較した（表 2.7.6.2-5）。その結果、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、プラセボ群及び 0.3%モツギバトレプ群でそれぞれ−3.2 ± 3.28 及び−4.0 ± 2.98 であった。0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群との平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.8（−1.7～0.2）であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2-5 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）（0.3%モツギバトレプ群 vs プラセボ群）（FAS）

	Placebo (N=85)	0.3% (N=87)
n	83	85
Mean (SD)	-3.2 (3.28)	-4.0 (2.98)
Min, Max	-12, 5	-12, 3
Difference to Placebo		
Difference of mean		-0.8
95% Confidence interval		(-1.7, 0.2)
P-value[1]		0.1181

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: Using two-sided t-test.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-3

(2) 副次解析

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ついて、0.1%モツギバトレプ群又は 1%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で比較した（表 2.7.6.2-6）。その結果、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、0.1%モツギバトレプ群、及び 1%モツギバトレプ群でそれぞれ−3.2 ± 3.28、−3.9 ± 3.96、及び−3.3 ± 3.99 であった。プラセボ群との平均値の群間差（95%信頼区間）は 0.1%モツギバトレプ群及び 1%モツギバトレプ群でそれぞれ−0.7（−1.8～0.4）及び−0.1（−1.3～1.0）であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-6 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）（0.1%モツギバトレプ群又は 1%モツギバトレプ群 vs プラセボ群）（FAS）

	Placebo (N=85)	0.1% (N=87)	1% (N=85)
n	83	85	79
Mean (SD)	-3.2 (3.28)	-3.9 (3.96)	-3.3 (3.99)
Min, Max	-12, 5	-19, 12	-13, 10
Difference to Placebo			
Difference of mean		-0.7	-0.1
95% Confidence interval		(-1.8, 0.4)	(-1.3, 1.0)
P-value[1]		0.1990	0.8276

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
1: Using two-sided t-test.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-5

2) 副次評価項目

(1) 自覚症状

a) DEQS スコア

DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量は、0.1%及び 0.3%モツギバトレプ群ではすべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.3%モツギバトレプ群では投与 1 週後（Day 8）にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.2-7）。

DEQS の各質問分類［目の症状（質問項目 No.1～6）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15）］のスコアのベースラインからの変化量は、ほとんどの評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示し、このうち日常生活への影響スコアの変化量は、投与 1 週後、2 週後（Day 15）、4 週後（Day 29）に、0.3%モツギバトレプ群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-13）。

表 2.7.6.2-7 DEQS 合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量（FAS）

Visit	Placebo (N=85)		0.1% (N=87)		0.3% (N=87)		1% (N=85)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline								
n	84		87		87		85	
Mean	35.71		35.74		37.05		36.14	
SD	22.330		19.371		20.607		19.689	
Min, Max	1.7, 91.7		1.7, 81.7		5.0, 95.0		6.7, 86.7	
Visit 4 (Day 8)								
n	83	83	83	83	83	83	77	77
Mean	25.54	-9.62	25.52	-10.39	23.09	-13.49	26.45	-9.07
SD	18.378	11.708	16.419	11.254	16.600	12.904	18.666	10.056
Min, Max	0.0, 78.3	-45.0, 21.7	1.7, 66.7	-45.0, 11.7	0.0, 80.0	-66.7, 11.7	1.7, 81.7	-46.7, 13.3
P-value[1]				0.6640		0.0443		0.7516

Visit	Placebo (N=85)		0.1% (N=87)		0.3% (N=87)		1% (N=85)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Visit 5 (Day 15)								
n	82	82	82	82	81	81	75	75
Mean	23.52	-11.38	22.24	-13.59	22.35	-14.65	23.76	-11.44
SD	19.729	12.322	16.027	13.272	18.278	12.839	17.386	10.775
Min, Max	0.0, 93.3	-55.0, 18.3	0.0, 75.0	-60.0, 11.7	0.0, 73.3	-71.7, 23.3	3.3, 78.3	-40.0, 15.0
P-value[1]				0.2712		0.0992		0.9732
Visit 6 (Day 22)								
n	81	81	80	80	80	80	75	75
Mean	19.94	-15.12	19.56	-16.76	20.19	-16.85	21.33	-13.87
SD	17.219	15.933	15.492	13.195	17.781	13.597	17.192	10.743
Min, Max	0.0, 81.7	-81.7, 16.7	0.0, 73.3	-58.3, 8.3	0.0, 70.0	-63.3, 13.3	0.0, 73.3	-45.0, 13.3
P-value[1]				0.4783		0.4598		0.5675
Visit 7 (Day 29)								
n	81	81	79	79	79	79	72	72
Mean	20.66	-14.40	18.99	-16.51	18.57	-18.46	21.18	-13.59
SD	17.948	14.251	16.878	13.321	16.362	14.194	17.526	11.949
Min, Max	0.0, 83.3	-56.7, 20.0	0.0, 76.7	-56.7, 10.0	0.0, 71.7	-68.3, 8.3	0.0, 75.0	-48.3, 21.7
P-value[1]				0.3355		0.0732		0.7039

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
Baseline is defined as the measurement at Visit 3 (Day 1) of prior to first dose.
1: t-test of placebo group and each Motugivatrep group for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-13

b) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

投与 1 週後（Day 8）、2 週後（Day 15）、3 週後（Day 22）、及び 4 週後（Day 29）で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について、t 検定を用いて投与群間で比較した。

眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.3%モツギバトレプ群では投与 1 週後の 0 時間値及び 2 時間値、1%モツギバトレプ群では投与 1 週後の 0 時間値で統計学的に有意な差が認められた。0.1%モツギバトレプ群では、投与 2 週後の 2 時間値を除いたすべての評価時点で、プラセボ群を上回る減少を示したが、いずれの評価時点でも統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2-8）。そう痒感の VAS のベースラインからの変化量は、投与 4 週後に 0.1%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示し、投与群間で統計学的な有意差が認められた。その他のドライアイに関連する各自覚症状の VAS では、投与群間で統計学的な有意差は認められなかったものの、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ群でプラセボ群よりも概ね改善する傾向がみられた（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9）。

表 2.7.6.2-8 眼乾燥感の VAS の実測値及びベースラインからの変化量（FAS）

Visit (Timepoint)	Placebo (N=85)		0.1% (N=87)		0.3% (N=87)		1% (N=85)	
	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline								
n	84		87		87		85	
Mean	68.7		68.4		68.3		68.5	
SD	13.97		14.52		15.51		15.19	
Min, Max	46, 100		40, 100		40, 100		43, 100	
Visit 3 (Day 1) /2h								
n	83	83	86	86	84	84	84	84
Mean	43.2	-25.4	42.5	-26.2	41.6	-27.2	40.0	-28.7
SD	24.92	24.69	26.65	21.44	25.95	22.81	26.74	21.64
Min, Max	0, 87	-91, 22	0, 91	-86, 11	0, 94	-91, 20	0, 100	-80, 6
P-value[1]				0.8119		0.6242		0.3570
Visit 4 (Day 8) /0h								
n	83	83	82	82	82	82	76	76
Mean	52.2	-16.3	51.0	-17.1	43.7	-25.5	41.2	-27.0
SD	25.73	22.42	24.31	18.76	27.26	22.24	27.16	20.87
Min, Max	0, 100	-86, 16	0, 100	-50, 23	0, 100	-73, 18	0, 97	-72, 11
P-value[1]				0.7933		0.0088		0.0022
Visit 4 (Day 8) /2h								
n	83	83	81	81	81	81	75	75
Mean	34.7	-33.9	31.2	-37.1	26.9	-42.3	28.4	-40.0
SD	26.73	26.42	26.06	22.65	25.03	22.37	27.45	22.74
Min, Max	0, 100	-100, 15	0, 90	-86, 23	0, 95	-91, 12	0, 93	-89, 4
P-value[1]				0.4021		0.0293		0.1234
Visit 5 (Day 15) /0h								
n	79	79	82	82	80	80	74	74
Mean	43.4	-24.8	39.7	-29.0	38.1	-29.9	37.1	-31.4
SD	27.75	24.82	26.67	22.60	30.09	24.86	29.08	23.24
Min, Max	0, 100	-100, 29	0, 100	-83, 24	0, 96	-75, 33	0, 100	-85, 16
P-value[1]				0.2586		0.2005		0.0924
Visit 5 (Day 15) /2h								
n	80	80	80	80	80	80	74	74
Mean	25.3	-42.9	26.5	-41.7	22.7	-45.2	25.1	-43.4
SD	25.57	24.85	27.64	24.60	24.53	20.05	27.31	22.44
Min, Max	0, 84	-100, 25	0, 100	-84, 18	0, 83	-90, 7	0, 87	-88, 14
P-value[1]				0.7617		0.5226		0.9005
Visit 6 (Day 22) /0h								
n	81	81	80	80	80	80	74	74
Mean	36.2	-32.6	33.8	-34.7	34.7	-33.8	33.2	-35.0
SD	29.52	26.39	27.41	24.53	31.56	25.39	29.42	24.08
Min, Max	0, 100	-100, 42	0, 96	-85, 19	0, 91	-77, 24	0, 100	-88, 25
P-value[1]				0.6027		0.7724		0.5527
Visit 6 (Day 22) /2h								
n	80	80	79	79	79	79	70	70
Mean	25.4	-43.5	22.8	-45.5	21.4	-47.1	23.0	-45.6
SD	27.96	26.76	26.48	24.58	26.53	25.08	25.94	21.93
Min, Max	0, 100	-100, 29	0, 96	-93, 10	0, 89	-91, 23	0, 87	-89, 3
P-value[1]				0.6190		0.3778		0.6013

Visit (Timepoint)	Placebo (N=85) Actual Value	Placebo (N=85) Change from Baseline	0.1% (N=87) Actual Value	0.1% (N=87) Change from Baseline	0.3% (N=87) Actual Value	0.3% (N=87) Change from Baseline	1% (N=85) Actual Value	1% (N=85) Change from Baseline
Visit 7 (Day 29)								
n	80	80	78	78	77	77	72	72
Mean	34.6	-34.5	30.0	-38.5	30.0	-38.2	25.6	-42.0
SD	29.37	27.16	29.71	26.42	29.76	24.83	29.09	25.18
Min, Max	0, 100	-100, 43	0, 100	-92, 11	0, 88	-87, 27	0, 100	-89, 14
P-value[1]				0.3451		0.3707		0.0806

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
Baseline is defined as the measurement at Visit 3 (Day 1) /0h of prior to first dose.
1: t-test of placebo group and each Motugivatrep group for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-9

c) DEQ-5 スコア

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、すべての投与群が同程度の減少（改善）傾向を示したため、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群のいずれも、プラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2-9）。DEQ-5 の各質問に対するスコアのベースラインからの変化量も、合計スコアと同様すべての投与群で同程度減少し、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-11）。

表 2.7.6.2-9 DEQ-5 合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量（FAS）

Visit	Placebo (N=85) Actual Value	Placebo (N=85) Change from Baseline	0.1% (N=87) Actual Value	0.1% (N=87) Change from Baseline	0.3% (N=87) Actual Value	0.3% (N=87) Change from Baseline	1% (N=85) Actual Value	1% (N=85) Change from Baseline
Baseline								
n	84		87		87		85	
Mean	12.7		12.2		11.8		11.9	
SD	3.49		3.70		3.81		3.63	
Min, Max	6, 21		6, 21		6, 20		6, 20	
Visit 7 (Day 29)								
n	81	81	79	79	79	79	72	72
Mean	8.2	-4.4	7.7	-4.6	7.2	-4.7	7.3	-4.3
SD	4.00	2.96	4.39	3.86	4.05	3.55	3.86	3.26
Min, Max	0, 17	-13, 2	0, 21	-19, 2	0, 18	-16, 3	1, 18	-14, 5
P-value[1]				0.6296		0.5129		0.8759

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
Baseline is defined as the measurement at Visit 3 (Day 1) of prior to first dose.
1: t-test of placebo group and each Motugivatrep group for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-11

d) ドライアイ症状の日々の自己評価スコア

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

表 2.7.6.2-10 ドライアイ症状の日々の自己評価スコアの評価値及び
ベースラインからの変化量（FAS）

	Placebo (N=85)		0.1% (N=87)		0.3% (N=87)		1% (N=85)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline								
n	85		87		87		85	
Mean	0.86		0.86		0.84		0.94	
SD	0.653		0.639		0.640		0.669	
Min, Max	0.0, 3.0		0.0, 2.4		0.0, 3.0		0.0, 3.0	
Day 8 (Visit 4)								
n	84	84	87	87	87	87	85	85
Mean	0.81	-0.05	0.79	-0.06	0.69	-0.16	0.83	-0.11
SD	0.606	0.480	0.575	0.389	0.569	0.464	0.630	0.440
Min, Max	0.0, 3.0	-1.2, 1.0	0.0, 2.7	-1.3, 0.9	0.0, 2.6	-1.8, 1.0	0.0, 3.0	-1.1, 1.4
P-value[1]				0.8159		0.1426		0.4121
Day 15 (Visit 5)								
n	84	84	85	85	85	85	78	78
Mean	0.75	-0.11	0.69	-0.18	0.60	-0.25	0.71	-0.24
SD	0.636	0.545	0.580	0.437	0.625	0.516	0.630	0.493
Min, Max	0.0, 3.0	-1.7, 1.6	0.0, 2.3	-1.4, 1.2	0.0, 2.7	-1.9, 1.3	0.0, 3.0	-1.4, 1.0
P-value[1]				0.3551		0.0941		0.1004
Day 22 (Visit 6)								
n	82	82	82	82	82	82	75	75
Mean	0.61	-0.25	0.64	-0.24	0.57	-0.28	0.72	-0.20
SD	0.549	0.505	0.500	0.523	0.582	0.552	0.591	0.491
Min, Max	0.0, 3.0	-1.4, 1.3	0.0, 2.3	-1.9, 0.6	0.0, 2.8	-1.9, 0.9	0.0, 3.0	-1.3, 1.0
P-value[1]				0.8436		0.7682		0.5219
Day 29 (Visit 7)								
n	82	82	82	82	80	80	75	75
Mean	0.55	-0.31	0.62	-0.26	0.48	-0.39	0.61	-0.31
SD	0.578	0.565	0.537	0.574	0.562	0.536	0.581	0.523
Min, Max	0.0, 3.0	-1.7, 1.4	0.0, 2.4	-2.3, 0.9	0.0, 2.1	-2.0, 0.8	0.0, 3.0	-1.5, 1.0
P-value[1]				0.5380		0.4016		0.9262

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
Baseline is defined as average score of Day -7 to Day -1.
The value at each visit is average score for the past week.
1: t-test of placebo group and each Motugivatrep group for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-15

(2) 他覚所見

a) 角膜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のベースラインからの変化量は、投与 2 週後（Day 15）以降の評価時点でいずれのモツギバトレプ群でもプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、0.3%モツギバトレプ群が最もベースラインから改善した（表 2.7.6.2-11）。しかし、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。各領域のスコアのベースラインからの変化量は角膜全域のスコアと同様に、いずれのモツギバトレプ群でもプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-17）。

表 2.7.6.2-11 各評価時点の角膜全域のフルオレセイン染色スコアの実測値及びベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）

	Placebo (N=85)		0.1% (N=87)		0.3% (N=87)		1% (N=85)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline								
n	84		87		87		85	
Mean	9.2		8.9		8.9		9.0	
SD	3.79		3.82		3.78		3.86	
Min, Max	4, 19		4, 20		4, 20		4, 20	
Visit 4 (Day 8)								
n	83	83	83	83	83	83	77	77
Mean	7.0	-2.3	6.6	-2.4	6.7	-2.2	6.7	-2.3
SD	4.32	2.98	4.43	3.40	4.41	3.34	3.93	2.50
Min, Max	0, 23	-13, 7	0, 21	-14, 12	1, 20	-11, 9	1, 20	-9, 3
P-value[1]				0.8274		0.7878		0.9498
Visit 5 (Day 15)								
n	82	82	82	82	81	81	75	75
Mean	6.8	-2.5	5.9	-3.1	5.7	-3.1	6.3	-2.6
SD	5.12	3.90	4.19	3.08	4.15	3.00	4.03	2.90
Min, Max	0, 24	-13, 10	0, 21	-11, 8	0, 22	-13, 7	0, 19	-10, 8
P-value[1]				0.2779		0.2549		0.8021
Visit 6 (Day 22)								
n	81	81	80	80	80	80	75	75
Mean	6.3	-3.0	5.9	-3.2	5.3	-3.6	5.9	-3.1
SD	4.66	3.62	5.00	3.36	4.14	2.82	4.23	3.43
Min, Max	0, 23	-14, 7	0, 20	-15, 8	0, 18	-11, 2	0, 19	-11, 10
P-value[1]				0.7342		0.2432		0.8720
Visit 7 (Day 29)								
n	81	81	79	79	79	79	72	72
Mean	6.1	-3.2	5.1	-4.0	4.8	-4.1	5.6	-3.3
SD	4.34	3.30	4.03	4.01	3.82	2.80	4.72	4.03
Min, Max	0, 21	-12, 5	0, 20	-19, 12	0, 18	-12, 2	0, 19	-13, 10
P-value[1]				0.1891		0.0801		0.8844

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
Baseline is defined as the measurement at Visit 3 (Day 1) of prior to first dose.
1: t-test of placebo group and each Motugivatrep group for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-17

b) 涙液層破壊時間

涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る延長（改善）を示し、投与 4 週後（Day 29）では、プラセボ群と 1%モツギバトレプ群の間で統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.6.2-12）。

表 2.7.6.2-12 各評価時点の涙液層破壊時間（秒）の実測値及びベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）

	Placebo (N=85)		0.1% (N=87)		0.3% (N=87)		1% (N=85)	
Visit	Actual Value	Change from Baseline[1]	Actual Value	Change from Baseline[1]	Actual Value	Change from Baseline[1]	Actual Value	Change from Baseline[1]
Baseline								
n	84		87		87		85	
Mean	2.895		2.923		2.730		2.816	
SD	0.9450		0.9550		0.8733		0.9863	
Min, Max	0.95, 4.87		0.95, 4.93		0.97, 4.71		0.70, 4.83	
Visit 4 (Day 8)								
n	83	83	83	83	83	83	77	77
Mean	3.375	0.503	3.358	0.451	3.290	0.535	3.394	0.567
SD	1.4485	1.2043	1.3533	0.9209	1.1693	0.9393	1.3472	1.0316
Min, Max	0.82, 8.16	-2.02, 5.76	1.05, 7.12	-1.21, 3.14	0.78, 6.76	-1.84, 4.06	0.97, 7.45	-1.69, 4.29
P-value[2]				0.7554		0.8514		0.7217
Visit 5 (Day 15)								
n	82	82	82	82	81	81	75	75
Mean	3.304	0.448	3.739	0.805	3.436	0.668	3.336	0.506
SD	1.3361	1.1429	1.7628	1.4442	1.3907	1.1353	1.4385	1.2308
Min, Max	0.94, 6.83	-2.05, 3.72	1.11, 11.43	-1.35, 8.10	0.84, 8.44	-1.22, 5.00	0.94, 8.47	-2.44, 6.24
P-value[2]				0.0806		0.2185		0.7586
Visit 6 (Day 22)								
n	81	81	80	80	80	80	75	75
Mean	3.295	0.432	3.805	0.909	3.386	0.625	3.525	0.695
SD	1.2702	1.0983	2.3312	2.1182	1.5110	1.1891	1.4664	1.2033
Min, Max	0.95, 7.23	-2.65, 3.64	0.95, 19.73	-2.16, 16.97	0.88, 8.65	-1.61, 4.13	0.97, 9.73	-1.47, 6.07
P-value[2]				0.0741		0.2852		0.1558
Visit 7 (Day 29)								
n	81	81	79	79	79	79	72	72
Mean	3.336	0.473	3.732	0.771	3.434	0.695	3.754	0.896
SD	1.3696	1.0639	1.5323	1.1459	1.5521	1.3218	1.6234	1.3329
Min, Max	0.93, 6.90	-1.43, 3.43	0.95, 7.48	-1.33, 3.50	0.95, 7.41	-1.74, 4.66	1.07, 8.15	-1.17, 5.39
P-value[2]				0.0899		0.2437		0.0310

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
Baseline is defined as the measurement at Visit 3 (Day 1) of prior to first dose.
1: Change from baseline: "value at each visit" - "value at baseline". For each visit, only participants who have both the value at baseline visit and the value at each visit are included.
2: t-test of placebo group and each Motugivatrep group for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.2-23

c) 結膜のリサミングリーン染色スコア

結膜全域のリサミングリーン染色スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点でいずれの投与群でもベースラインから減少（改善）し、いずれのモツギバトレプ群でもプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。各領域のスコアはいずれもベースラインからの明らかな変動は認められなかった。

d) 涙液分泌量

涙液分泌量のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点及びいずれの投与群でも若干減少し、いずれのモツギバトレプ群でもプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

e) LWE スコア

LWE スコアはいずれの評価時点、及びいずれの投与群でもベースラインからの明らかな変動は認められなかった。

f) 涙液中 MMP-9

涙液中 MMP-9 がベースラインで陽性の被験者のうち、投与 4 週後又は中止時に陰性となったのは、プラセボ群、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群（以下同順）でそれぞれ 13/67 名、5/66 名、9/63 名、及び 6/57 名であった。一方、ベースラインで陰性の被験者のうち、投与 4 週後又は中止時に陽性となったのは、それぞれ 8/14 名、8/16 名、7/19 名、及び 9/18 名であった。ベースラインから投与 4 週後又は中止時の涙液中 MMP-9 の変化についていずれのモツギバトレプ群でもプラセボ群との間で明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.2.2.5 安全性

1) 有害事象

(1) 有害事象の要約

TEAE が認められた被験者は、SS の 344 名のうち 68 名（19.8%）で、プラセボ群、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群（以下同順）でそれぞれ 15 名（17.6%）、12 名（13.8%）、16 名（18.4%）、及び 25 名（29.4%）であった（表 2.7.6.2-13）。このうち治験薬との因果関係を否定できない TEAE が認められた被験者は全体で 42 名（12.2%）、それぞれの投与群で 7 名（8.2%）、5 名（5.7%）、10 名（11.5%）、及び 20 名（23.5%）であった。

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。中等度の因果関係を否定できない TEAE が認められた被験者は、プラセボ群の 1 名（1.2%）及び 1%モツギバトレプ群の 2 名（2.4%）であった。

重要な（治療期用治験薬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%）及び 1%モツギバトレプ群で 5 名（5.9%）であり、1%モツギバトレプ群の 1 名を除き治験薬との因果関係を否定できなかった。

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

表 2.7.6.2-13 TEAE の要約（SS）

	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
Any adverse events	15 (17.6) [16]	12 (13.8) [14]	16 (18.4) [24]	25 (29.4) [42]	68 (19.8) [96]
Mild	14 (16.5) [15]	11 (12.6) [13]	15 (17.2) [23]	21 (24.7) [37]	61 (17.7) [88]
Moderate	1 (1.2) [1]	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	4 (4.7) [5]	7 (2.0) [8]
Severe	0	0	0	0	0
Adverse events leading to death	0	0	0	0	0
Serious adverse events	0	0	0	0	0
Significant adverse events	0	0	2 (2.3) [2]	5 (5.9) [10]	7 (2.0) [12]
Any study drug-related adverse events	7 (8.2) [7]	5 (5.7) [5]	10 (11.5) [16]	20 (23.5) [30]	42 (12.2) [58]
Mild	6 (7.1) [6]	5 (5.7) [5]	10 (11.5) [16]	18 (21.2) [28]	39 (11.3) [55]
Moderate	1 (1.2) [1]	0	0	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
Severe	0	0	0	0	0
Study drug-related adverse events leading to death	0	0	0	0	0
Serious study drug-related adverse events	0	0	0	0	0
Significant study drug-related adverse events	0	0	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [8]	6 (1.7) [10]

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.3-3

(2) 有害事象の表示

有害事象の集計にあたり、eCRF に記載された有害事象名を MedDRA/J Version 23.1 に基づいて SOC、PT に読み替えた。同一被験者に同一事象が複数発現した場合は、1 つの有害事象名で代表させた。また、程度別の有害事象又は副作用の発現被験者数を算出する際は、同一被験者、同一 SOC 又は PT の中で程度が最も重いものを当該被験者の事象の値とした。なお、同一被験者で同じ有害事象が両眼同時に発現し経過が両眼で同じ場合は、1 件の有害事象として収集した。有害事象の集計は、投与群ごとに眼局所［有効性評価対象眼／僚眼／両眼（少なくとも片眼に発現）］／眼局所以外に分けて集計した。

a) 眼局所の有害事象

比較的よくみられた（いずれかの投与群で 2 名以上に認められた）眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現、以下同様）］の TEAE は、眼の異物感［プラセボ群：2 名（2.4%）、0.1%モツギバトレプ群：1 名（1.1%）、1%モツギバトレプ群：2 名（2.4%）］、眼瞼炎［プラセボ群：3 名（3.5%）、0.1%モツギバトレプ群：1 名（1.1%）］、霧視［0.3%モツギバトレプ群：1 名（1.1%）、1%モツギバトレプ群：2 名（2.4%）］、眼の異常感［0.1%モツギバトレプ群：1 名（1.1%）、1%モツギバトレプ群：2 名（2.4%）］、眼脂［1%モツギバトレプ群：2 名（2.4%）］、角膜びらん［プラセボ群：2 名（2.4%）］、眼瞼そう痒症［プラセボ群：2 名（2.4%）］であった（表 2.7.6.2-14）。プラセボ群及び 0.1%モツギバトレプ群に認められた眼瞼炎のうち各 1 名、並びにプラセボ群に認められた角膜びらんのうち 1 名では治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.2-15）。眼局所の TEAE の程度はプラセボ群の 1 名で認められた中等度の眼瞼炎を除き、いずれも軽度であった。この中等度の眼瞼炎は治験薬との因果関係を否定できなかった。

表 2.7.6.2-14 SOC 及び PT 別の眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
Number of participants with at least one adverse event	12 (14.1) [12]	7 (8.0) [7]	6 (6.9) [9]	11 (12.9) [15]	36 (10.5) [43]
眼障害	12 (14.1) [12]	7 (8.0) [7]	6 (6.9) [9]	11 (12.9) [15]	36 (10.5) [43]
眼の異物感	2 (2.4) [2]	1 (1.1) [1]	0	2 (2.4) [2]	5 (1.5) [5]
眼瞼炎	3 (3.5) [3]	1 (1.1) [1]	0	0	4 (1.2) [4]
霧視	0	0	1 (1.1) [1]	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
眼の異常感	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
眼そう痒症	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]	3 (0.9) [3]
アレルギー性結膜炎	1 (1.2) [1]	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	3 (0.9) [3]
眼脂	0	0	0	2 (2.4) [2]	2 (0.6) [2]
結膜充血	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
眼部不快感	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
角膜びらん	2 (2.4) [2]	0	0	0	2 (0.6) [2]
眼瞼そう痒症	2 (2.4) [2]	0	0	0	2 (0.6) [2]
結膜出血	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
結膜炎	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
虹彩炎	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
角膜後面沈着物	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
眼瞼刺激	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
眼瞼ミオキミア	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
眼刺激	0	0	1 (1.1) [2]	0	1 (0.3) [2]
眼の知覚低下	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
結膜障害	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
麦粒腫	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]
角膜炎	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse events are coded by MedDRA/J, Version 23.1.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.3-4

表 2.7.6.2-15 SOC 及び PT 別の眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の因果関係を否定できない TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
Number of participants with at least one adverse event	7 (8.2) [7]	5 (5.7) [5]	6 (6.9) [8]	7 (8.2) [9]	25 (7.3) [29]
眼障害	7 (8.2) [7]	5 (5.7) [5]	6 (6.9) [8]	7 (8.2) [9]	25 (7.3) [29]
眼の異物感	2 (2.4) [2]	1 (1.1) [1]	0	2 (2.4) [2]	5 (1.5) [5]
霧視	0	0	1 (1.1) [1]	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
眼の異常感	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
眼脂	0	0	0	2 (2.4) [2]	2 (0.6) [2]
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
結膜充血	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
眼そう痒症	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
眼瞼炎	2 (2.4) [2]	0	0	0	2 (0.6) [2]
眼瞼そう痒症	2 (2.4) [2]	0	0	0	2 (0.6) [2]

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
眼瞼刺激	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
眼刺激	0	0	1 (1.1) [2]	0	1 (0.3) [2]
眼の知覚低下	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼部不快感	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
角膜びらん	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse events are coded by MedDRA/J, Version 23.1.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.3-5

b) 眼局所以外の有害事象

比較的よくみられた眼局所以外の TEAE は、冷感［0.3%モツギバトレプ群：4 名（4.6%）、1%モツギバトレプ群：8 名（9.4%）］及び敏感肌［0.3%モツギバトレプ群：1 名（1.1%）、1%モツギバトレプ群：2 名（2.4%）］であったが、いずれも治験薬との因果関係を否定できなかった（表 2.7.6.2-16、表 2.7.6.2-17）。眼局所以外の TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度の眼局所以外の TEAE は、0.1%モツギバトレプ群で頭痛が 1 名、0.3%モツギバトレプ群で歯周炎が 1 名、1%モツギバトレプ群で膀胱炎、靭帯捻挫、剥離骨折、異常感覚、及び敏感肌が各 1 名に認められた（靭帯捻挫及び剥離骨折は同一被験者に認められた）。このうち 1%モツギバトレプ群の各 1 名に認められた異常感覚及び敏感肌は治験薬との因果関係を否定できなかった。

表 2.7.6.2-16 SOC 及び PT 別の眼局所以外の TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
Number of participants with at least one adverse event	4 (4.7) [4]	5 (5.7) [7]	13 (14.9) [15]	18 (21.2) [27]	40 (11.6) [53]
胃腸障害	0	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]	2 (2.4) [2]	5 (1.5) [5]
下痢	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
消化不良	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
口の錯感覚	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2) [1]	1 (1.1) [1]	5 (5.7) [5]	10 (11.8) [10]	17 (4.9) [17]
冷感	0	0	4 (4.6) [4]	8 (9.4) [8]	12 (3.5) [12]
熱感	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
倦怠感	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
注射部位疼痛	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
発熱	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.3) [1]
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]
感染症および寄生虫症	2 (2.4) [2]	0	3 (3.4) [3]	1 (1.2) [1]	6 (1.7) [6]
上咽頭炎	1 (1.2) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
膀胱炎	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
歯周炎	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼻ヘルペス	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
帯状疱疹	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1) [2]	0	1 (1.2) [2]	2 (0.6) [4]
靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
剥離骨折	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
挫傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.3) [1]
皮膚擦過傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.3) [1]
臨床検査	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [3]	5 (1.5) [5]
体温上昇	0	0	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]	2 (0.6) [2]
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
白血球数減少	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (0.6) [2]
背部痛	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋肉痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.3) [1]
神経系障害	0	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]	3 (3.5) [4]	6 (1.7) [7]
異常感覚	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
味覚不全	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
味覚障害	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
浮動性めまい	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
錯感覚	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
頭痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.3) [1]
生殖系および乳房障害	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]
月経困難症	1 (1.2) [1]	0	0	0	1 (0.3) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
上気道の炎症	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [3]	4 (1.2) [4]
敏感肌	0	0	1 (1.1) [1]	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
紅斑	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
血管障害	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
ほてり	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse events are coded by MedDRA/J, Version 23.1.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.3-6

表 2.7.6.2-17 SOC 及び PT 別の眼局所以外の因果関係を否定できない TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
Number of participants with at least one adverse event	0	0	7 (8.0) [8]	14 (16.5) [21]	21 (6.1) [29]
胃腸障害	0	0	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]	2 (0.6) [2]
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
口の錯感覚	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) [E]	0.1% (N=87) n (%) [E]	0.3% (N=87) n (%) [E]	1% (N=85) n (%) [E]	Total (N=344) n (%) [E]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (4.6) [4]	10 (11.8) [10]	14 (4.1) [14]
冷感	0	0	4 (4.6) [4]	8 (9.4) [8]	12 (3.5) [12]
熱感	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
倦怠感	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
臨床検査	0	0	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]	2 (0.6) [2]
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
体温上昇	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
神経系障害	0	0	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [4]	4 (1.2) [5]
異常感覚	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
味覚不全	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
味覚障害	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
浮動性めまい	0	0	1 (1.1) [1]	0	1 (0.3) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
上気道の炎症	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [3]	4 (1.2) [4]
敏感肌	0	0	1 (1.1) [1]	2 (2.4) [2]	3 (0.9) [3]
紅斑	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
血管障害	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]
ほてり	0	0	0	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse events are coded by MedDRA/J, Version 23.1.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.3-7

(3) 有害事象の分析

プラセボ群、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレプ群（それぞれ 85 名、87 名、87 名、及び 85 名、以下同順）の TEAE の発現割合は、それぞれ 17.6%、13.8%、18.4%、及び 29.4%で、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。1%モツギバトレプ群の TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、他の投与群と比較して高かった。

眼局所の TEAE［両眼（少なくとも片眼に発現）］の発現割合はそれぞれ 14.1%、8.0%、6.9%、及び 12.9%で、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%、6.9%、及び 8.2%であった。眼局所の TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。また、眼局所の TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の種類にも投与群間で明らかな差は認められなかった。

眼局所以外の TEAE の発現割合はそれぞれ 4.7%、5.7%、14.9%、及び 21.2%で、因果関係を否定できない TEAE の発現割合はそれぞれ 0.0%、0.0%、8.0%、及び 16.5%であった。因果関係の有無を問わず、プラセボ群及び 0.1%モツギバトレプ群と比較して 0.3%モツギバトレプ群及び 1%モツギバトレプ群で発現割合が高かった。眼局所以外の TEAE で最も発現割合の高かった冷感は、0.3%及び 1%モツギバトレプ群でのみ認められ、発現割合はそれぞれ 4.6%及び 9.4%であった。いずれも治験薬との因果関係を否定できなかったが、程度はいず

れも軽度であった。

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡

死亡に至った TEAE 及び有害事象は認められなかった。

b) その他の重篤な有害事象

治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

c) 他の重要な有害事象

本治験では、治験薬の投与が中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。

重要な TEAE は 0.3%モツギバトレプ群で 2 名（2.3%）、及び 1%モツギバトレプ群で 5 名（5.9%）に認められた（表 2.7.6.2-18）。重要な TEAE は、冷感が 0.3%モツギバトレプ群で 1 名、及び 1%モツギバトレプ群で 2 名に、敏感肌が 1%モツギバトレプ群で 2 名に、虹彩炎、角膜後面沈着物、倦怠感、異常感覚、味覚障害、及びほてりが 1%モツギバトレプ群で各 1 名に、結膜充血が 0.3%モツギバトレプ群で 1 名に認められた。1%モツギバトレプ群の 1 名に認められた虹彩炎及び角膜後面沈着物を除き、いずれも治験薬との因果関係を否定できなかった。

表 2.7.6.2-18 SOC 及び PT 別の重要な有害事象の発現割合（SS）

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

Placebo：プラセボ群、0.1%：0.1%モツギバトレプ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群、1%：1%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
Adverse events are coded by MedDRA/J, Version 23.1.
Source Data: CTD 5.3.5.1-1 Table 14.3-14

2) 臨床検査値の評価

本治験では、臨床上問題となる検査値の変動が認められた場合は、その原因疾患を特定し疾患

名を有害事象として取り扱った。原因疾患を特定できない場合は、検査値の変動を有害事象として取り扱った。

臨床検査値に関連する TEAE として、白血球数減少が 0.1%モツギバトレプ群の 1 名に、膀胱炎（尿潜血）、アミラーゼ増加、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1%モツギバトレプ群の各 1 名に認められた。このうち、1%モツギバトレプ群に認められた膀胱炎の程度は中等度で転帰が未回復であったが、治験薬との因果関係は否定された。1%モツギバトレプ群に認められたアミラーゼ増加は治験薬投与終了後の投与 31 日後に判明したが、治験薬との因果関係を否定できなかった。程度は軽度で、治療や処置を要さず回復した。0.1%モツギバトレプ群に認められた白血球数減少及び 1%モツギバトレプ群に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 件はいずれも治験薬投与終了後の投与 28 日後に判明し、程度は軽度で治験薬との因果関係は否定され、治療や処置を要さず回復又は軽快した。

3) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 眼科学的検査

a) 眼科学的所見（細隙灯顕微鏡検査）

細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体の所見）で、ベースラインで正常又は臨床的に重要でない異常であった被験者のうち、投与 4 週後又は中止時に臨床的に重要な異常が認められた被験者は、プラセボ群で角膜 1 名（片眼：有効性評価対象眼）及び眼瞼 3 名（両眼）、0.1%モツギバトレプ群で結膜 1 名（両眼）、0.3%モツギバトレプ群で結膜 1 名（両眼）、1%モツギバトレプ群で前房 1 名（片眼：有効性評価対象眼）であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。

b) 眼科学的検査

投与 4 週後又は中止時の眼圧及び角膜知覚値のベースラインからの変化量に投与群間で明らかな差は認められなかった。最高矯正視力は、いずれの眼及び投与群でも治験薬投与後に最高矯正視力の変動が認められた被験者がみられたが、いずれも生理的変動内であった。眼底検査については、投与 4 週後又は中止時にベースライン以降で臨床的に重要な異常が新たに認められた被験者はいなかった。

(2) バイタルサイン

いずれの投与群でも治験薬投与後のバイタルサインにベースラインからの明らかな変動は認められなかった。

(3) 心電図検査

いずれの投与群でも投与 4 週後又は中止時の QTcF にベースラインからの明らかな変動は認められなかった。治験薬投与後に臨床的に重要な心電図所見の異常が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.2.3 結論

ドライアイ患者を対象に、0.1%、0.3%、又は 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 回 1 滴、1 日 4 回、4 週間投与したとき、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、プラセボ群とモツギバトレプ群との間で統計学的に有意な差は認められなかったが、副次評価項目の眼乾燥感の VAS では投与 1 週後で統計学的な有意差が

認められ、自覚症状の改善がみられた。

1%モツギバトレプ群の TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、他の投与群と比較して高かった。発現した TEAE の程度はいずれの投与群も軽度又は中等度で、重度の TEAE、死亡に至った TEAE、及び重篤な TEAE は認められなかった。

安全性及び有効性の結果から、臨床至適用量は 0.3%であることが示唆された。

2.7.6.3 第 III 相比較試験（3-02 試験）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

5.3.5.1-2

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	SJP-0132 第 III 相試験 –ドライアイ患者を対象とした多施設共同無作為化二重遮蔽プラセボ対照並行群間比較試験–
目的	ドライアイ患者を対象として、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を 1 日 4 回、8 週間投与したときの有効性及び安全性を検証する。
デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験方法	同意取得後、被験者はスクリーニングを経て、観察期に組み入れられた。組み入れられた被験者は、観察期用治験薬［モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤（以下、プラセボ）］を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した（観察期）後、プラセボ群又は 0.3%モツギバトレプ群に 1:1 の割合でランダムに割り付けられ、治療期用治験薬をそれぞれ両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、8 週間投与した（治療期）。 治験デザインの概要を図 2.7.6.3-1、治験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。
対象	1. 対象疾患 ドライアイ 2. 選択基準 同意取得時に確認する事項： 1) 本治験の内容について十分な説明を受けた後、被験者本人の自由意思による文書同意が得られる 2) 同意取得日の年齢が満 18 歳以上の外来患者（性別不問） 3) 日本国内に居住 4) 同意取得日の 180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項： 5) ドライアイの自覚症状として、ドライアイ QOL 質問票（DEQS）で 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上、眼乾燥感の Visual Analog Scale（VAS）が 40 以上であり、かつ 5-Item Dry Eye Questionnaire（DEQ-5）の合計スコアが 6 以上 6) 両眼とも涙液層破壊時間の平均値が 5 秒以下 3. 除外基準 スクリーニング検査日に確認する事項： 1) いずれかの眼に過去にモツギバトレプ懸濁性点眼液を投与したことがある 2) スクリーニング検査日から過去 90 日以内に他の臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた、又は本治験の終了までの期間に他の臨床試験に参加する予定がある 3) スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了までの期間、コンタクトレンズ（用途によらず）の装用を中止することができない 4) いずれかの眼に角膜移植術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 5) いずれかの眼に涙点閉鎖術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 6) いずれかの眼に涙点プラグ（上下とも又は上下のいずれか）を使用している、スクリーニング検査日の過去 30 日以内に涙点プラグが脱落又は除去された、若しくは治療期終了までの期間中に涙点プラグ挿入術を予定している 7) スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に眼表面の知覚神経を傷害し得る眼手術又は眼部の形態学的変化を伴う手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、眼瞼下垂手術等）の既往を有する、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 22) スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に Intense Pulsed Light（IPL）若しくは Thermal pulsation（例：LipiFlow®）治療の既往を有する、又は治療期

項目	内容
	終了までの期間中に実施を予定している スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項： 8) いずれかの眼にドライアイ以外の活動性眼疾患（眼球又は眼付属器の感染症、アレルギー性疾患、又は増殖性疾患を含む）を有する。ただし、慢性的な疾患を有しているが治療を要さず、その疾患が治療期終了までの期間中に進行しないと判断できる場合は該当しない 9) ドライアイの原因となる疾患（例：シェーグレン症候群、慢性移植片対宿主病、結膜弛緩症、又はマイボーム腺機能不全等）を除き、ドライアイの自覚症状への影響が否定できない疾患（例：白内障）を有する 10) Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1（TRPV1）拮抗薬及び本治験で使用する薬剤の成分（フルオレセイン等）に対し、過敏症又は重大な副作用の既往を有する 11) いずれかの眼の矯正視力が 0.2 以下 12) 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで、ドライアイ治療剤（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療剤（例：ヒアルロン酸ナトリウム）の投与を中止できない 13) 観察期開始日から眼科学的検査に使用する検査薬を除き一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与等）を中止できない 14) 観察期開始日の来院時から治療期終了まで、眼部のマッサージや温罨法等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置を中止できない 15) がんに罹患している、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心血管系疾患、又は重篤な内分泌系疾患等の全身性疾患に罹患している、あるいはうつ病等の神経精神疾患を有しており、治験責任（分担）医師が本治験への参加が適切でないと判断した 16) 妊娠、授乳中の者、又は妊娠している可能性がある。同意取得時から治療期終了までに妊娠を希望している。同意取得時から治療期終了まで、避妊することに同意を得られない 17) 同意取得時から治療期終了まで、適切な避妊法を用いること及び精子提供をしないことに同意を得られない 18) 治験計画書を遵守できない又は予定されている来院ができないと治験責任（分担）医師が判断した（例：治療期終了までの期間中に治験地域外への旅行を計画している、治療期終了までの期間中に入院の予定がある） 19) その他、治験責任（分担）医師が治験の参加に支障があると判断した 治療期開始日に確認する事項： 20) 観察期用治験薬の投与遵守率が 75%未満 21) 観察期のドライアイ症状の日々の自己評価の記録率が 75%未満
目標被験者数	498 名（各投与群 249 名）
治験使用薬	観察期用治験薬：プラセボ点眼液（モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤）、Lot No. [redacted] 治療期用治験薬： 被験薬：0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液、Lot No. [redacted] 対照薬：プラセボ点眼液、Lot No. [redacted] その他の治験使用薬：フルオレセイン試験紙 治験使用機器相当：InflammaDry®
用法・用量 投与期間	観察期： 観察期用治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した。 治療期： 治療期用治験薬（被験薬又は対照薬）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、8 週間投与した。

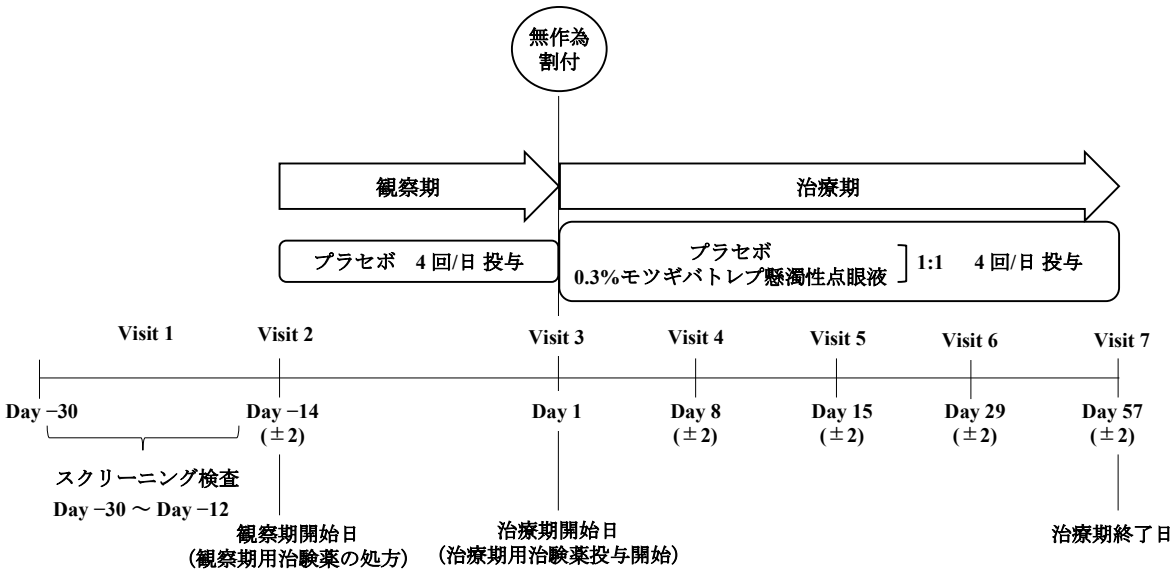
項目	内容
併用薬・併用療法	1.　併用禁止薬 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで両眼とも以下の薬剤の併用を禁止： 1) ドライアイ治療剤（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療剤（例：ヒアルロン酸ナトリウム） 観察期開始日から治療期終了まで以下の薬剤の併用を禁止（一般用・要指導医薬品を含む）： 2) 副腎皮質ステロイド薬（眼瞼周囲を除く皮膚局所投与以外の併用を禁止した） 3) 涙液産生及び分泌に影響を与える薬剤（例：抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬） 4) ドライアイの自覚症状又は涙液層の安定性を改善すると考えられるサプリメント等（例：オメガ 3 脂肪酸） 5) 眼科学的検査に使用する検査薬を除き一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与等） 2.　併用禁止処置 スクリーニング検査日から治療期終了まで両眼ともに以下の処置を禁止： 1) 眼及び眼付属器の手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、涙道手術） 2) 涙点プラグの挿入 3) コンタクトレンズの装用。ただし、スクリーニング検査日当日はスクリーニング検査開始まで装用可とし、スクリーニング検査開始以降は装用不可とする。 4) マイボーム腺機能不全等ドライアイの症状に影響を与える疾患に対する IPL 及び Thermal pulsation（例：LipiFlow）治療 観察期開始日の来院時から治療期終了まで両眼ともに以下の処置を禁止： 5) 眼部のマッサージや温罨法等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置 3.　併用制限薬 漢方薬は次の条件を満たす場合には併用を認めたが、観察期開始日から治療期終了まで新たな投与、投与中止、及び用法・用量の変更を禁止した。なお、治験薬との併用を予定していない場合は、観察期開始日からその薬剤の投与を中止した。 • 観察期開始日の過去 28 日以上前から用法・用量が変更されていない（ただし、頓服は不可） • 治療期終了時まで継続使用予定である
評価基準	1.　有効性の主要評価項目 • 投与 4 週後における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量 2.　有効性の副次評価項目 • 各評価時点におけるドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS とベースラインからの変化量 • 各評価時点における DEQS スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点における DEQ-5 スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点におけるドライアイ症状の日々の自己評価とベースラインからの変化量 • 各評価時点における涙液層破壊時間とベースラインからの変化量 • 各評価時点における角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域の Baylor の評価基準によるフルオレセイン染色スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点における結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域の Baylor の評価基準によるフルオレセイン染色スコアとベースラインからの変化量 • 各評価時点における涙液分泌量とベースラインからの変化量 3.　安全性評価項目 • 治療下で発現した有害事象（TEAE）（治療期用治験薬との因果関係を否定できない TEAE を含む）の程度と発現頻度 • 眼科学的検査［矯正視力、細隙灯顕微鏡所見（角膜、結膜、眼瞼）、眼圧値、眼底所見］とベースラインからの変化量又は変化 • バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）とベースラインからの変化量

項目	内容
統計手法	1.　解析対象集団 解析に際して以下の 3 つの解析対象集団を定義した。 • 最大の解析対象集団（FAS） ランダム化された被験者から、以下の基準に該当する被験者を除外した集団を有効性解析の主たる解析対象集団とした。また、FAS は割り付けられた群に従って解析を行った。 −治療期用治験薬の投与を一度も受けていない被験者 • 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） FAS のうち、以下の基準に該当する被験者の集団とした。また、PPS は実際に投与された群に従って解析を行った。 −主要評価項目が収集された被験者 −有効性評価に影響を及ぼす逸脱がない被験者 • 安全性解析対象集団（SS） 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とした。また、SS は実際に投与された群に従って解析を行った。 2.　評価対象眼 治療期開始日の角膜全域のフルオレセイン染色スコアが高い眼を有効性評価対象眼とした。スコアが同じ場合は右眼を対象眼とした。 安全性については両眼を評価対象眼とした。 3.　人口統計学的データの集計・解析 有効性解析対象集団及び SS について、被験者の背景因子［性別、年齢、人種、日本人／非日本人、虹彩色、主たるドライアイの原疾患又は関連疾患、Visual Display Terminals（VDT）作業の 1 日の平均時間、ドライアイ前治療薬の有無、ドライアイ前治療薬（ドライアイ前治療薬の有無が有の場合）、眼局所の合併症の有無、眼局所以外の合併症の有無］及び治療期用治験薬投与後の因子（併用薬の有無、併用処置の有無）について投与群ごとに頻度集計を行った。年齢の投与群ごとの要約統計量を算出した。 また、他の基準値の特性として、FAS の治療期開始日における以下の項目について、投与群ごとに頻度集計又は要約統計量を算出した。 • DEQS スコア • 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、羞明）の VAS • DEQ-5 スコア • ドライアイ症状の日々の自己評価 • 角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコア • 結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のフルオレセイン染色スコア • 涙液層破壊時間 • 涙液分泌量 • 涙液中マトリクスメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）測定結果 4.　有効性評価の解析 FAS 及び PPS に対し、以下の解析を行った。 1) 主要評価項目 有効性評価対象眼について、以下の解析を行った。 DEQS 合計スコア（質問項目 No.1～15 の程度スコアの合計）のベースライン（治療期開始日の治験薬投与前）からの変化量に対し、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 Unstructured を用いた。自由度の推定に 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行った。収束しなかった場合、初期値を Fisher's scoring 法に変更することとした。次に分散共分散構造を Toeplitz、Heterogeneous Compound Symmetry、First-order Autoregressive、Compound Symmetry の順に指定することとした。構造化された分散共分散構造で推定する場合、サンドウィッチ分散を用い、自由度は Between-Within 法を用

項目	内容
	いた。最初に収束した構造を主要評価項目の解析とした。解析は SAS Software の MIXED Procedure を用いた。 2) 副次評価項目 (1) 自覚症状 a) DEQS スコア (a) 各評価時点における MMRM を用いた分析 DEQS 合計スコア、DEQS 質問分類スコア［目の症状（質問項目 No.1～6 の程度スコアの小計）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15 の程度スコアの小計）］、DEQS 各質問項目の頻度スコア、DEQS 各質問項目の程度スコア、及び DEQS 全般的な状態のスコアの各評価時点のベースライン（治療期開始日の治験薬投与前）からの変化量について、投与 8 週後までのデータ及び投与 4 週後までのデータを用いて、主要評価項目と同様の解析を行い、各評価時点で群間比較を行った。 (b) 測定値と変化量の推移 DEQS 合計スコア、DEQS 質問分類スコア、DEQS 各質問項目の頻度スコア、DEQS 各質問項目の程度スコア、及び DEQS 全般的な状態のスコアの測定値並びにベースラインからの変化量に対し、投与群ごとに各評価時点の要約統計量を求めた。 (c) DEQS 合計スコアの変化量の t 検定による群間比較 DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量について各評価時点で t 検定による群間比較を行った。 b) ドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS 測定値及びベースライン（治療期開始日の治験薬投与前）からの変化量に対し、投与群ごとに各評価時点の要約統計量を求めた。また、各評価時点のベースラインからの変化量に対し t 検定による群間比較を行った。 c) DEQ-5 の各質問項目のスコア及び合計スコア 上記「b) ドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS」と同様の解析を行った。 d) ドライアイ症状の日々の自己評価 治療期開始日から投与 1 週後までの 1 日ごとのスコアのベースライン（Day −7 から Day −1 までのスコアの平均値）からの変化量について、投与 1 週後までのデータを用いて上記「a)DEQS スコア」と同様の解析を行った。 投与 1 週後、投与 2 週後、投与 4 週後、及び投与 8 週後の前日から過去 7 日間の平均スコアのベースラインからの変化量について、「a)DEQS スコア」と同様の解析を行った。 (2) 他覚所見 有効性評価対象眼及び僚眼別に、以下の他覚所見の各項目について測定値とベースライン（治療期開始日の治験薬投与前）からの変化量に対し、投与群ごとに各評価時点の要約統計量を求めた。また、評価時点で t 検定による群間比較を行った。 a) 角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコア b) 結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のフルオレセイン染色スコア c) 涙液層破壊時間 d) 涙液分泌量 5. 安全性評価の解析 SS に対し、以下の解析を行った。なお、眼科学的検査については、有効性評価対象眼と僚眼に分けて解析を行った。 1) 有害事象 TEAE の発現割合を算出した。また、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で層別した TEAE、重篤な TEAE、程度別 TEAE、眼局所の TEAE（有効性評価対象眼、僚眼、両眼のいずれか）、眼局所以外の TEAE、重要な TEAE（治験薬の投与が中止に至った有害事象）、及び比較的よくみられ

項目	内容
	る TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）についても投与群別に発現割合を算出した。 治療期用治験薬との因果関係を否定できない TEAE を「治験薬との因果関係を否定できない TEAE（Study Drug-Related TEAE）」として TEAE と同様の集計を行った。 2) 眼科学的検査 矯正視力、細隙灯顕微鏡所見（角膜、結膜、眼瞼）、眼圧、及び眼底所見の測定値とベースラインからの変化量又は変化を投与群間で比較した。 3) バイタルサイン 血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、及び体温の測定値とベースラインからの変化量を投与群間で比較した。 6. 有意水準 統計的仮説検定における有意水準は、原則両側 5%とした。
実施医療機関	62 施設（日本）
治験期間	2023 年 1 月 19 日～2023 年 10 月 27 日

図 2.7.6.3-1 治験デザインの概要



※1：同意取得前にドライアイ治療剤（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療剤（例：ヒアルロン酸ナトリウム）を使用している場合は、スクリーニング検査終了後にそれらを中止し、治療期開始までに 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた（起点となる日を含めた）。

治験期間：　同意取得時から治験の終了（被験者が有害事象の追跡調査などを含む治験スケジュールで定められた最後の治験手順を完了したとき）まで
スクリーニング期：　同意取得時から観察期用治験薬処方前まで
観察期：　観察期用治験薬処方時から、治療期用治験薬のランダム割付前まで
治療期：　被験者へ治療期用治験薬をランダムに割り付けたときから、Visit 7 又は中止時のすべての検査項目が完了したときまで

表 2.7.6.3-2 治験スケジュール

期	SCR[6]	観察	治療[7]						–
来院	Visit 1	Visit 2	Visit 3		Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	中止時[8]
来院日（来院許容期間）	Day −30〜−12	Day −14 (±2)	Day 1		Day 8 (±2)	Day 15 (±2)	Day 29 (±2)	Day 57 (±2)	–
検査時間（許容時間）	–	–	投与前	投与後 2h (±10 min)	投与前	投与前	投与前	–	
同意取得	○								
背景因子調査	●								
選択・除外基準の確認	●		●						
合併症の確認	●								
併用療法・処置の記録	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→	●
観察期用治験薬の処方		●							
観察期用治験薬の投与[1]		←――― Visit 3 の前日まで継続							
ランダム化[2]			●						
治療期用治験薬の処方			●		●	●	●		
治療期用治験薬の投与[3]			←―――	―――	―――	―――	――― Visit 7 の前日まで継続		
点眼状況／ドライアイ症状の日々の自己評価の記録状況の確認			●		●	●	●	●	●
ドライアイ症状の日々の自己評価		←―――	―――	―――	―――	―――	――― Visit 7 の前日まで継続		●
妊娠検査（妊娠可能な女性、尿検査）	●		●					●	●
矯正視力	●		●				●	●	●
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）	●		●				●	●	●
VAS	●		●	●	●	●	●	●	●
DEQ-5	●		●				●	●	●
DEQS	●		●		●	●	●	●	●
細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）[4]	●		●		●	●	●	●	●
涙液層破壊時間測定	●		●		●	●	●	●	●
角膜フルオレセイン染色	●		●		●	●	●	●	●
涙液分泌量測定	(●)		●				●	●	●
涙液中 MMP-9 測定[4]			●						
結膜フルオレセイン染色			●		●	●	●	●	●
眼圧測定			●				●	●	●
眼底検査[5]			●				●	●	●

2.7.6 個々の試験のまとめ

期	SCR[6]	観察	治療[7]					–
来院	Visit 1	Visit 2	Visit 3		Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	中止時[8]
来院日（来院許容期間）	Day −30〜−12	Day −14 (±2)	Day 1		Day 8 (±2)	Day 15 (±2)	Day 29 (±2)	Day 57 (±2)	–
検査時間（許容時間）	–	–	投与前	投与後 2h (±10 min)	投与前	投与前	投与前	–	
有害事象の確認	←―――							―→	●

SCR = スクリーニング期

○：スクリーニング検査実施前に文書による同意を取得した。　　（●）：治験責任（分担）医師が必要と判断した場合のみ実施することとした。

1. すべてのスクリーニング検査結果の確認後に観察期の投与を開始した。観察期用治験薬は 1 回 1 滴、1 日 4 回（3 時間以上間隔をあけて）投与した。治療期開始日（Visit 3）の前日まで投与を継続した。
2. 治療期開始日の有効性評価対象眼の涙液分泌量測定の結果が 5 mm 以下の被験者数はランダム化された被験者全体の 20%以下に制御した。
3. 治療期用治験薬は 1 回 1 滴、1 日 4 回（3 時間以上間隔をあけて）投与した。治療期の各 Visit の 1 回目の投与は、投与 2 時間後の VAS 評価を除くすべての検査実施後に行った。投与は治療期終了日（Visit 7）の前日まで継続した。ただし、Visit 7 の来院許容期間を超えて投与を継続しなかった。
4. 涙液中の MMP-9 測定と細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）は 30 分以上間隔をあけて実施した。
5. 眼底検査は、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合、散瞳下で実施した。
6. スクリーニング検査は許容される来院日の範囲内（Day −30〜−12）で複数日に分けて実施しても良いこととした。ただし、血圧及び脈拍数はその限りではないこととした。
7. 治療期の各 Visit の検査は、許容期間内の同日内に行った。
8. 中止時の観察及び検査は中止と判断してから速やかに実施した。観察期用治験薬を投与する前に治験を中止・脱落した被験者、又は治療期終了時（Visit 7）のすべての検査を終了した時点で治験を中止した被験者は、中止時検査は不要とした。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成

ランダム化された被験者、治療期用治験薬を投与された被験者、治験を完了した被験者、治験を中止した被験者の割合に投与群間で差はなかった（表 2.7.6.3-3）。主な中止理由は、有害事象の発現又は合併症の増悪［各投与群 3 名（37.5%）］、被験者都合［プラセボ群 2 名（25.0%）、0.3%モツギバトレプ群 3 名（37.5%）］であった。

表 2.7.6.3-3 被験者の構成（治験参加に同意した被験者）

	Placebo n (%)	0.3% n (%)	Total n (%)
Informed consent	-	-	704
Screen failure[1]	-	1	169
Randomized	267	268	535
Not administered[2]	0	0	0
Administered[2]	267 (100.0)	268 (100.0)	535 (100.0)
Completed[2]	259 (97.0)	260 (97.0)	519 (97.0)
Discontinued[2]	8 (3.0)	8 (3.0)	16 (3.0)
Primary reason for discontinuation from study[3]			
Progressing of primary disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Adverse event, progressing of complication	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)
Withdrawal of consent	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Not met inclusion criteria or met exclusion criteria	0	0	0
Use of prohibited concomitant medications or prohibited concomitant procedures	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Participant not visit	2 (25.0)	0	2 (12.5)
Pregnancy	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Participant's reason	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (31.3)
Death	0	0	0
Met eligibility criteria but not needed	0	0	0
Other, physician decision	0	0	0

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: Participant who was not randomized but was administered is included.
2: Percentages are based on the number of participants randomized.
3: Percentages of the reason for discontinuation are based on the number of discontinued participants.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-1

2.7.6.3.2.2 解析対象集団の構成

ランダム化され、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（以下同順）］を FAS とした（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-4）。FAS から有効性評価に影響を及ぼす逸脱がある被験者及び主要評価項目が収集されていない被験者を除外した 505 名（251 名、254 名）を PPS とした。PPS から除外された被験者の割合に投与群間で大きな差はなかった。

SS は、ランダム化されずに治験薬を投与された 1 名を含む 536 名（267 名、269 名）とした。

2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

本項では FAS を対象とした解析結果を示す。PPS 及び SS を対象とした解析結果は、FAS の結果と同様であった。

1) 背景因子

背景因子を表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4 背景因子（FAS）

Parameter	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)	Total (N=535)
Sex - n (%)			
Male	76 (28.5)	74 (27.6)	150 (28.0)
Female	191 (71.5)	194 (72.4)	385 (72.0)
Age (years)			
n	267	268	535
Mean (SD)	51.3 (14.88)	50.3 (14.76)	50.8 (14.81)
Min, Max	18, 87	18, 87	18, 87
Age categories 1 (years) - n (%)			
18<= <30	20 (7.5)	23 (8.6)	43 (8.0)
30<= <40	37 (13.9)	41 (15.3)	78 (14.6)
40<= <50	71 (26.6)	68 (25.4)	139 (26.0)
50<= <60	63 (23.6)	71 (26.5)	134 (25.0)
60<= <70	38 (14.2)	33 (12.3)	71 (13.3)
70<= <80	29 (10.9)	24 (9.0)	53 (9.9)
80<=	9 (3.4)	8 (3.0)	17 (3.2)
Age categories 2 (years) - n (%)			
18<= <40	57 (21.3)	64 (23.9)	121 (22.6)
40<= <65	156 (58.4)	162 (60.4)	318 (59.4)
65<=	54 (20.2)	42 (15.7)	96 (17.9)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska native	0	0	0
Asian	267 (100.0)	267 (99.6)	534 (99.8)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other pacific islander	0	0	0
White	0	0	0
More than one race	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Japanese/Non-Japanese - n (%)			
Japanese	266 (99.6)	268 (100.0)	534 (99.8)
Non-Japanese	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Iris color (Study eye) - n (%)			
Black	36 (13.5)	41 (15.3)	77 (14.4)
Blue	0	0	0
Brown	230 (86.1)	225 (84.0)	455 (85.0)
Gray	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Green	0	0	0
Hazel	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Other[1]	0	0	0
Iris color (Fellow eye) - n (%)			
Black	36 (13.5)	41 (15.3)	77 (14.4)
Blue	0	0	0
Brown	230 (86.1)	226 (84.3)	456 (85.2)
Gray	0	0	0
Green	0	0	0
Hazel	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Other[1]	0	0	0

Parameter	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)	Total (N=535)
Primary and related disease[2] - n (%)			
Primary Sjogren's syndrome	1 (0.4)	5 (1.9)	6 (1.1)
Secondary Sjogren's syndrome	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Other[1]	265 (99.3)	263 (98.1)	528 (98.7)
After cataract operation	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Basedow's disease	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Conjunctivochalasis	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
Decreased epithelial water wettability	15 (5.7)	9 (3.4)	24 (4.5)
Evaporative dry eye	202 (76.2)	192 (73.0)	394 (74.6)
Graft-versus-host disease	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lasik	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Meibomian gland dysfunction	9 (3.4)	6 (2.3)	15 (2.8)
Tear deficient dry eye	46 (17.4)	49 (18.6)	95 (18.0)
Wearing contact lens	5 (1.9)	10 (3.8)	15 (2.8)
Average daily time for VDT work at Baseline (hour) - n (%)			
<4	89 (33.3)	84 (31.3)	173 (32.3)
4<= <8	107 (40.1)	123 (45.9)	230 (43.0)
8<=	71 (26.6)	61 (22.8)	132 (24.7)
Prior medication for dry eye (Study eye) - n (%)			
Y	81 (30.3)	89 (33.2)	170 (31.8)
N	186 (69.7)	179 (66.8)	365 (68.2)
Prior medication for dry eye (Fellow eye) - n (%)			
Y	81 (30.3)	89 (33.2)	170 (31.8)
N	186 (69.7)	179 (66.8)	365 (68.2)
Prior medication for dry eye (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	81 (30.3)	89 (33.2)	170 (31.8)
N	186 (69.7)	179 (66.8)	365 (68.2)
Ocular concomitant disease (Study eye) - n (%)			
Y	34 (12.7)	46 (17.2)	80 (15.0)
N	233 (87.3)	222 (82.8)	455 (85.0)
Ocular concomitant disease (Fellow eye) - n (%)			
Y	39 (14.6)	45 (16.8)	84 (15.7)
N	228 (85.4)	223 (83.2)	451 (84.3)
Ocular concomitant disease (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	40 (15.0)	48 (17.9)	88 (16.4)
N	227 (85.0)	220 (82.1)	447 (83.6)
Nonocular concomitant disease - n (%)			
Y	128 (47.9)	130 (48.5)	258 (48.2)
N	139 (52.1)	138 (51.5)	277 (51.8)
Ocular concomitant medication (Study eye) - n (%)			
Y	2 (0.7)	0	2 (0.4)
N	265 (99.3)	268 (100.0)	533 (99.6)
Ocular concomitant medication (Fellow eye) - n (%)			
Y	1 (0.4)	0	1 (0.2)
N	266 (99.6)	268 (100.0)	534 (99.8)
Ocular concomitant medication (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	2 (0.7)	0	2 (0.4)
N	265 (99.3)	268 (100.0)	533 (99.6)

Parameter	Placebo (N=267)	0.3% (N=268)	Total (N=535)
Nonocular concomitant medication - n (%)			
Y	103 (38.6)	103 (38.4)	206 (38.5)
N	164 (61.4)	165 (61.6)	329 (61.5)
Ocular concomitant therapy (Study eye) - n (%)			
Y	0	0	0
N	267 (100.0)	268 (100.0)	535 (100.0)
Ocular concomitant therapy (Fellow eye) - n (%)			
Y	0	0	0
N	267 (100.0)	268 (100.0)	535 (100.0)
Ocular concomitant therapy (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	0	0	0
N	267 (100.0)	268 (100.0)	535 (100.0)
Nonocular concomitant therapy - n (%)			
Y	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (1.1)
N	262 (98.1)	267 (99.6)	529 (98.9)

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: Percentages of the other, specify are based on the number of selected other for each item.
2: Participants may have more than one disease.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-5

2) ドライアイ前治療薬

ドライアイの前治療薬の有無及び種類に、投与群間で特筆すべき差はなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-8）。

3) ベースラインの眼科学的特性

ベースラインの眼科学的特性に、投与群間で特筆すべき差はなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.1-11）。

4) 治療の遵守状況

観察期及び治療期の治験薬投与遵守率の平均値は両投与群ともに 97%以上であった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-1）。治療期の治験薬投与期間の平均値は両投与群ともに 55.2 日であった。観察期及び治療期の治験薬投与遵守率及び投与期間に、投与群間で特筆すべき差はなかった。

2.7.6.3.2.4 有効性

FAS を主要な有効性解析対象として評価した。他覚所見では、有効性評価対象眼での結果を記した。

1) 主要評価項目

投与 4 週後における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はプラセボ群で−14.36 ± 0.838、0.3%モツギバトレプ群で−16.76 ± 0.836 であり、0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（表 2.7.6.3-5）。MMRM を用いた分析の結果、投与群間差の最小二乗平均値（両側 95%信頼区間）は−2.40（−4.72～−0.07）であり、統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.3-5 投与 4 週後における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量
（MMRM 解析、FAS）

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

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: t-test for the amount of change in least square mean difference by MMRM.
The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), and Day 29 (Visit 6).
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-3

2) 副次評価項目

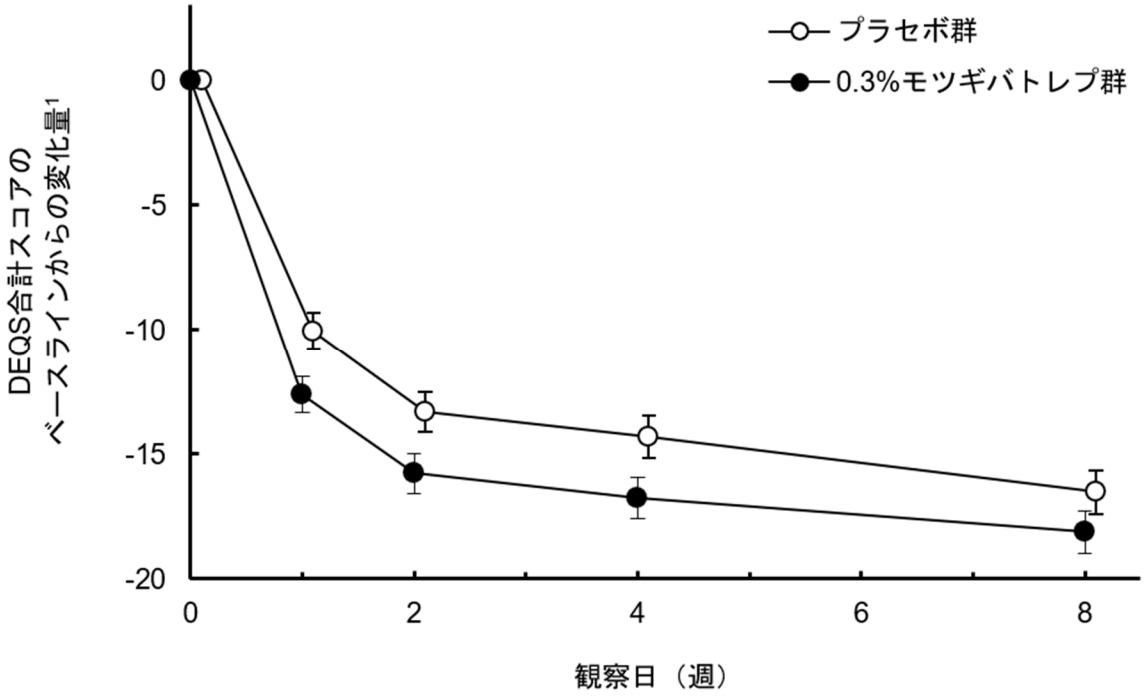
(1) 自覚症状

a) DEQS スコア

DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（図 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-6）。MMRM を用いた分析の結果、投与 1 週後（Day 8）、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。

質問分類［目の症状（質問項目 No.1～6）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15）］に基づくスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-5）。MMRM を用いた分析の結果、目の症状の合計スコアで投与 1 週後及び投与 2 週後、日常生活への影響の合計スコアで投与 1 週後及び投与 4 週後に、投与群間で統計学的な有意差が認められた。

図 2.7.6.3-2 DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM 解析、FAS）



LS Mean ± Standard Error.
1: The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), Day 29 (Visit 6), and Day 57 (Visit 7).
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-5

表 2.7.6.3-6 各評価時点の DEQS 合計スコアの測定値及びベースラインからの変化量（FAS）

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

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

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: t-test for the amount of change.
2: t-test for the amount of change in least square mean difference by MMRM.
MMRM model 1: The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), and Day 29 (Visit 6).
MMRM model 2: The MMRM model of analysis of covariance includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and DEQS QOL score (Total) at baseline as covariate. Visits used in the model are Day 8 (Visit 4), Day 15 (Visit 5), Day 29 (Visit 6), and Day 57 (Visit 7).
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-5

b) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

ドライアイに関連する自覚症状のうち、眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は、すべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、投与 1 週後（Day 8）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（表 2.7.6.3-7）。

他の自覚症状の VAS のベースラインからの変化量のうち、不快感、熱感、粘つき感、及

び霧視ではすべての評価時点、異物感及び疼痛では投与 8 週後を除くすべての評価時点、そう痒感では投与 2 週後及び投与 4 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、不快感で投与 1 週後及び投与 4 週後、粘つき感及び霧視で投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた（t 検定）（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7）。羞明の VAS のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示さなかった。

表 2.7.6.3-7 各評価時点の眼乾燥感の VAS の測定値及びベースラインからの変化量（FAS）

	Placebo (N=267)		0.3% (N=268)	
Visit / Timepoint	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline				
n	267		268	
Mean	67.1		66.7	
SD	13.66		12.81	
Min, Max	40, 100		42, 100	
Day 8 (Visit 4)				
n	262	262	266	266
Mean	47.5	-19.6	42.1	-24.5
SD	26.66	22.97	25.86	22.26
Min, Max	0, 100	-100, 31	0, 100	-78, 21
P-value[1]				0.0118
Day 15 (Visit 5)				
n	262	262	259	259
Mean	41.4	-25.8	37.5	-29.1
SD	28.21	24.24	26.19	23.97
Min, Max	0, 100	-100, 34	0, 97	-90, 25
P-value[1]				0.1185
Day 29 (Visit 6)				
n	257	257	259	259
Mean	37.3	-29.8	32.4	-34.5
SD	27.31	24.49	26.75	24.41
Min, Max	0, 100	-100, 19	0, 99	-84, 24
P-value[1]				0.0289
Day 57 (Visit 7)				
n	255	255	252	252
Mean	30.9	-36.2	27.3	-39.5
SD	27.62	25.22	26.58	24.16
Min, Max	0, 100	-100, 30	0, 100	-92, 27
P-value[1]				0.1299

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-7

c) DEQ-5 スコア

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は、すべての評価時点（投与 4 週後及び投与 8 週後）の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、投与 4 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた（t 検定）（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-9）。

DEQ-5 の各質問項目のスコアのベースラインからの変化量のうち、眼の乾燥感の頻度・程

度スコア及び涙目の頻度スコアではすべての評価時点、眼の不快感の頻度・程度スコアでは投与 4 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、眼の乾燥感の頻度スコアで投与 4 週後及び投与 8 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた（t 検定）。

d) ドライアイ症状の日々の自己評価スコア

ドライアイ症状の日々の自己評価スコアの投与 1 週後（Day 8）までの 1 日ごとのスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、Day 3 を除くすべての評価時点の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-11）。MMRM を用いた分析の結果、Day 2、Day 5、及び Day 6 に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

投与 8 週後（Day 57）までの 1 週ごとのスコア（前日から過去 7 日間の平均スコア）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、投与 1 週後、投与 2 週後、及び投与 8 週後の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示した。MMRM を用いた分析の結果、投与 1 週後に投与群間で統計学的な有意差が認められた。

(2) 他覚所見

a) 角膜のフルオレセイン染色スコア

角膜全域及び各領域のフルオレセイン染色スコアのベースラインからの変化量は、投与 4 週後（Day 29）及び投与 8 週後（Day 57）の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群をやや上回る減少（改善）を示したが、投与群間で特筆すべき差はなかった（表 2.7.6.3-8、CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-13）。

角膜中央部及び角膜全域のフルオレセイン染色スコアが 0 となった被験者の割合は、いずれの評価時点でも投与群間で特筆すべき差はなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-15、Table 14.2-17）。

表 2.7.6.3-8 角膜全域のフルオレセイン染色スコアの測定値及びベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）

Visit	Placebo (N=267) Actual Value	Placebo (N=267) Change from Baseline	0.3% (N=268) Actual Value	0.3% (N=268) Change from Baseline
Baseline				
n	267		268	
Mean	4.3		4.5	
SD	4.23		4.47	
Min, Max	0, 23		0, 21	
Day 8 (Visit 4)				
n	263	263	267	267
Mean	3.2	-1.1	3.7	-0.7
SD	3.72	2.87	4.23	2.77
Min, Max	0, 25	-15, 11	0, 24	-10, 11
P-value[1]				0.1674
Day 15 (Visit 5)				
n	262	262	259	259
Mean	3.0	-1.3	3.1	-1.3
SD	3.70	2.95	4.10	3.32
Min, Max	0, 20	-17, 14	0, 21	-14, 16
P-value[1]				0.9313
Day 29 (Visit 6)				
n	257	257	259	259
Mean	3.2	-1.2	3.2	-1.3
SD	3.92	3.33	4.35	3.19
Min, Max	0, 20	-18, 16	0, 23	-13, 9
P-value[1]				0.5303
Day 57 (Visit 7)				
n	255	255	252	252
Mean	2.8	-1.5	2.8	-1.8
SD	3.53	3.45	3.84	3.33
Min, Max	0, 20	-20, 15	0, 20	-18, 10
P-value[1]				0.3466

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-13

b) 涙液層破壊時間

涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、投与 1 週後（Day 8）、投与 4 週後（Day 29）、及び投与 8 週後（Day 57）の 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る延長（改善）を示したが、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-9 涙液層破壊時間（秒）の測定値及びベースラインからの変化量
（有効性評価対象眼、FAS）

Visit	Placebo (N=267) Actual Value	Placebo (N=267) Change from Baseline	0.3% (N=268) Actual Value	0.3% (N=268) Change from Baseline
Baseline				
n	267		268	
Mean	2.886		2.943	
SD	1.0229		1.0570	
Min, Max	0.41, 4.95		0.00, 4.97	
Day 8 (Visit 4)				
n	263	263	267	267
Mean	3.277	0.399	3.399	0.452
SD	1.3873	1.1612	1.2877	1.0546
Min, Max	0.39, 8.52	-1.97, 5.40	0.74, 7.67	-2.40, 4.05
P-value[1]				0.5858
Day 15 (Visit 5)				
n	262	262	259	259
Mean	3.453	0.572	3.500	0.544
SD	1.6057	1.4277	1.5571	1.2794
Min, Max	0.00, 11.77	-2.68, 7.20	0.66, 9.56	-2.25, 5.74
P-value[1]				0.8168
Day 29 (Visit 6)				
n	257	257	259	259
Mean	3.553	0.677	3.680	0.737
SD	2.0734	1.8374	1.7070	1.4077
Min, Max	0.72, 16.12	-2.57, 12.47	0.24, 11.31	-2.63, 6.70
P-value[1]				0.6777
Day 57 (Visit 7)				
n	255	255	252	252
Mean	3.584	0.687	3.829	0.844
SD	1.6879	1.4454	1.8407	1.5228
Min, Max	0.71, 10.71	-2.86, 5.95	0.76, 13.92	-1.90, 9.95
P-value[1]				0.2327

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-19

c) 結膜のフルオレセイン染色スコア

結膜全域、耳側角膜寄りの上部、鼻側部、及び鼻側角膜寄りの上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は、投与 1 週後、投与 2 週後、投与 4 週後、及び投与 8 週後のうち2時点以上の0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少（改善）を示し、耳側角膜寄りの上部で投与 2 週後、投与 4 週後、及び投与 8 週後、鼻側部で投与 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）（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-21）。耳側部、耳側角膜寄りの下部、及び鼻側角膜寄りの下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は、いずれの評価時点でも 0.3%モツギバトレプ群でプラセボ群を上回る減少を示さなかった。

d) 涙液分泌量

涙液分泌量は、いずれの評価時点（投与 4 週後及び投与 8 週後）でも、両投与群ともにベ

ースラインから減少した（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.2-23）。ベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも投与群間で特筆すべき差はなかった。

2.7.6.3.2.5 安全性

1) 有害事象

(1) 有害事象の要約

TEAE の発現割合は、プラセボ群（267 名）及び 0.3%モツギバトレプ群（269 名）（以下同順）でそれぞれ 14.6%（39 名）及び 19.7%（53 名）であった（表 2.7.6.3-10）。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、各投与群 1.1%（各 3 名）であった。治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、3.7%（10 名）及び 5.6%（15 名）であった。

眼局所［両眼（少なくとも片眼）に発現、以下同様］の TEAE の発現割合は、6.7%（18 名）及び 9.3%（25 名）、眼局所の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、3.4%（9 名）及び 3.7%（10 名）であった（表 2.7.6.3-11）。眼局所以外の TEAE の発現割合は、9.0%（24 名）及び 13.0%（35 名）、眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、0.7%（2 名）及び 2.6%（7 名）であった（表 2.7.6.3-12）。

表 2.7.6.3-10 TEAE の要約（SS）

	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Any TEAEs	39 (14.6) [47]	53 (19.7) [81]	92 (17.2) [128]
Mild	33 (12.4) [41]	47 (17.5) [74]	80 (14.9) [115]
Moderate	6 (2.2) [6]	6 (2.2) [7]	12 (2.2) [13]
Severe	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0
Significant TEAEs	3 (1.1) [3]	3 (1.1) [5]	6 (1.1) [8]
Any study drug-related TEAEs	10 (3.7) [11]	15 (5.6) [22]	25 (4.7) [33]
Mild	9 (3.4) [10]	13 (4.8) [19]	22 (4.1) [29]
Moderate	1 (0.4) [1]	2 (0.7) [3]	3 (0.6) [4]
Severe	0	0	0
Study drug-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious study drug-related TEAEs	0	0	0
Significant study drug-related TEAEs	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [2]	2 (0.4) [3]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-2

表 2.7.6.3-11 眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の TEAE の要約（SS）

	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Any TEAEs	18 (6.7) [19]	25 (9.3) [35]	43 (8.0) [54]
Mild	17 (6.4) [18]	22 (8.2) [32]	39 (7.3) [50]
Moderate	1 (0.4) [1]	3 (1.1) [3]	4 (0.7) [4]
Severe	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0
Significant TEAEs	2 (0.7) [2]	2 (0.7) [2]	4 (0.7) [4]
Any study drug-related TEAEs	9 (3.4) [9]	10 (3.7) [13]	19 (3.5) [22]
Mild	8 (3.0) [8]	8 (3.0) [11]	16 (3.0) [19]
Moderate	1 (0.4) [1]	2 (0.7) [2]	3 (0.6) [3]
Severe	0	0	0
Study drug-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious study drug-related TEAEs	0	0	0
Significant study drug-related TEAEs	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-2

表 2.7.6.3-12 眼局所以外の TEAE の要約（SS）

	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Any TEAEs	24 (9.0) [28]	35 (13.0) [46]	59 (11.0) [74]
Mild	19 (7.1) [23]	31 (11.5) [42]	50 (9.3) [65]
Moderate	5 (1.9) [5]	4 (1.5) [4]	9 (1.7) [9]
Severe	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0
Significant TEAEs	1 (0.4) [1]	2 (0.7) [3]	3 (0.6) [4]
Any study drug-related TEAEs	2 (0.7) [2]	7 (2.6) [9]	9 (1.7) [11]
Mild	2 (0.7) [2]	6 (2.2) [8]	8 (1.5) [10]
Moderate	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Severe	0	0	0
Study drug-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious study drug-related TEAEs	0	0	0
Significant study drug-related TEAEs	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-2

(2) 有害事象の表示

有害事象の集計にあたり、eCRF に入力された有害事象名を MedDRA/J Version 25.1 に基づいて SOC、PT に読み替えた。なお、同一被験者で同じ有害事象が両眼同時に発現し、経過が両眼で同じ場合は 1 件の有害事象として収集した。

a) 眼局所の TEAE

眼局所の TEAE 及び治験薬との因果関係を否定できない TEAE のうち、いずれかの投与群

で発現割合が 2%以上であった（比較的よくみられる）TEAE はなかった（表 2.7.6.3-13）。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった眼局所の TEAE［プラセボ群、0.3%モツギバトレプ群の発現割合（以下同順）］は、眼の異常感［0%（0 名）、1.9%（5 名）］、眼痛［0%（0 名）、1.9%（5 名）］、霧視［0%（0 名）、1.1%（3 名）］、及びアレルギー性結膜炎［1.1%（3 名）、0.4%（1 名）］であった。このうち、いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった眼局所の治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、眼の異常感［0%（0 名）、1.5%（4 名）］及び霧視［0%（0 名）、1.1%（3 名）］であったが、これらの転帰はいずれも回復であった（表 2.7.6.3-14、CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-2）。なお、上記の眼の異常感のうち 3 名の症状は眼部冷感であった。

眼局所の TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.6.3-11）。中等度の眼局所の TEAE は、プラセボ群でドライアイが 0.4%（1 名）に、0.3%モツギバトレプ群で流涙増加、アレルギー性結膜炎、及び涙液分泌低下が各 0.4%（1 名）に認められた（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-7）。このうち、プラセボ群に認められたドライアイ並びに 0.3%モツギバトレプ群に認められた流涙増加及びアレルギー性結膜炎は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-8、Listing 16.2.7-2）。

表 2.7.6.3-13 眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Number of participants with at least one TEAE	18 (6.7) [19]	25 (9.3) [35]	43 (8.0) [54]
眼障害	18 (6.7) [19]	25 (9.3) [35]	43 (8.0) [54]
眼の異常感	0	5 (1.9) [6]	5 (0.9) [6]
眼痛	0	5 (1.9) [5]	5 (0.9) [5]
霧視	0	3 (1.1) [3]	3 (0.6) [3]
眼そう痒症	2 (0.7) [2]	2 (0.7) [2]	4 (0.7) [4]
流涙増加	0	2 (0.7) [2]	2 (0.4) [2]
眼の異物感	0	2 (0.7) [2]	2 (0.4) [2]
眼部不快感	0	2 (0.7) [2]	2 (0.4) [2]
アレルギー性結膜炎	3 (1.1) [3]	1 (0.4) [1]	4 (0.7) [4]
涙液分泌低下	2 (0.7) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.6) [3]
角膜びらん	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
眼瞼炎	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
麦粒腫	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
光視症	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
睫毛乱生	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
季節性アレルギー	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
結膜充血	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
結膜障害	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
角膜障害	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼瞼皮膚乾燥	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼瞼ミオキミア	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
結膜出血	2 (0.7) [2]	0	2 (0.4) [2]
結膜嚢胞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ウイルス性結膜炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
角膜擦過傷	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ドライアイ	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼脂	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼刺激	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
眼瞼腫脹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
視力低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼瞼そう痒症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-3

表 2.7.6.3-14 眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Number of participants with at least one study drug-related TEAE	9 (3.4) [9]	10 (3.7) [13]	19 (3.5) [22]
眼障害	9 (3.4) [9]	10 (3.7) [13]	19 (3.5) [22]
眼の異常感	0	4 (1.5) [4]	4 (0.7) [4]
霧視	0	3 (1.1) [3]	3 (0.6) [3]
眼そう痒症	2 (0.7) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.6) [3]
アレルギー性結膜炎	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
角膜びらん	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
流涙増加	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼の異物感	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
眼部不快感	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
結膜嚢胞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
ドライアイ	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
眼刺激	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
涙液分泌低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
視力低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-4

b) 眼局所以外の TEAE

眼局所以外の TEAE のうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった（比較的よくみられる）TEAE［プラセボ群、0.3%モツギバトレプ群の発現割合（以下同順）］は、COVID-19［0.7%（2 名）、2.6%（7 名）］、冷感［0%（0 名）、2.2%（6 名）］、及び上咽頭炎［2.6%（7 名）、1.5%（4 名）］であった（表 2.7.6.3-15）。このうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、冷感［0%（0名）、2.2%（6名）］であったが、転帰はいずれも回復であった（表 2.7.6.3-16、CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-2）。

眼局所以外の TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.6.3-12）。中等度の眼局所以外の TEAE は、プラセボ群で上咽頭炎、橈骨骨折、創傷、変形性脊椎症、及び頭痛が各 0.4%（1 名）に、0.3%モツギバトレプ群で COVID-19 が 0.7%（2 名）、筋痙縮及びアレルギー性鼻炎が各 0.4%（1 名）に認められた（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-9）。このうち、0.3%モツギバトレプ群に認められたアレルギー性鼻炎は治験薬との因果関係が否定されなかった

が、転帰は回復であった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-10、Listing 16.2.7-2）。

表 2.7.6.3-15 眼局所以外の TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Number of participants with at least one TEAE	24 (9.0) [28]	35 (13.0) [46]	59 (11.0) [74]
耳および迷路障害	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
回転性めまい	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃腸障害	2 (0.7) [2]	3 (1.1) [3]	5 (0.9) [5]
上腹部痛	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃腸障害	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
口の錯感覚	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃潰瘍	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
舌炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4) [1]	12 (4.5) [14]	13 (2.4) [15]
冷感	0	6 (2.2) [7]	6 (1.1) [7]
発熱	0	5 (1.9) [5]	5 (0.9) [5]
倦怠感	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [2]	2 (0.4) [3]
感染症および寄生虫症	12 (4.5) [13]	12 (4.5) [14]	24 (4.5) [27]
COVID-19	2 (0.7) [2]	7 (2.6) [7]	9 (1.7) [9]
上咽頭炎	7 (2.6) [8]	4 (1.5) [5]	11 (2.1) [13]
膀胱炎	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
胃腸炎	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
皮膚感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
コロナウイルス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
口腔ヘルペス	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7) [2]	2 (0.7) [2]	4 (0.7) [4]
熱中症	0	2 (0.7) [2]	2 (0.4) [2]
橈骨骨折	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
創傷	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7) [3]	3 (1.1) [3]	5 (0.9) [6]
背部痛	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
関節滲出液	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
筋痙縮	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
関節痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
筋肉痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
変形性脊椎症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
脂肪腫	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
神経系障害	3 (1.1) [3]	3 (1.1) [3]	6 (1.1) [6]
頭痛	2 (0.7) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.6) [3]
感覚鈍麻	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
片頭痛	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
頚腕症候群	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
精神障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
不眠症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4) [1]	4 (1.5) [4]	5 (0.9) [5]
口腔咽頭痛	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
鼻漏	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
口腔咽頭不快感	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.6) [3]
接触皮膚炎	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
薬疹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
手皮膚炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-5

表 2.7.6.3-16 眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=267) n (%) [E]	0.3% (N=269) n (%) [E]	Total (N=536) n (%) [E]
Number of participants with at least one study drug-related TEAE	2 (0.7) [2]	7 (2.6) [9]	9 (1.7) [11]
胃腸障害	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
口の錯感覚	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
舌炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	6 (2.2) [7]	6 (1.1) [7]
冷感	0	6 (2.2) [7]	6 (1.1) [7]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
薬疹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

Placebo：プラセボ群、0.3%：0.3%モツギバトレプ群
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-6

(3) 有害事象の分析

a) 投与群ごとの TEAE の発現割合

眼局所の TEAE の発現割合は、プラセボ群（267 名）及び 0.3%モツギバトレプ群（269 名）（以下同順）でそれぞれ 6.7%（18 名）及び 9.3%（25 名）、眼局所の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、3.4%（9 名）及び 3.7%（10 名）であった（表 2.7.6.3-11）。

眼局所以外の TEAE の発現割合は、9.0%（24 名）及び 13.0%（35 名）、眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、0.7%（2 名）及び 2.6%（7 名）であった（表 2.7.6.3-12）。

いずれの発現割合も投与群間で大きな差はなかった。

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡

死亡に至った TEAE 及び有害事象は認められなかった（表 2.7.6.3-10、CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-3）。

b) その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は認められなかった（表 2.7.6.3-10）。

観察期で 1 名に重篤な有害事象（くも膜下出血及び頭蓋骨骨折）が認められた（CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-4）。いずれも治験薬及び治験使用薬との因果関係は否定された。

c) 他の重要な有害事象

重要な（治験薬の投与が中止に至った）TEAE は、両投与群で各 1.1%（3 名）に認められた（表 2.7.6.3-10）。重要な TEAE は、プラセボ群ではアレルギー性結膜炎、ウイルス性結膜炎、及び薬疹が各 0.4%（1 名）に、0.3%モツギバトレプ群ではアレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎（同一被験者）、上腹部痛及び感覚鈍麻（同一被験者）、並びに眼痛が各 0.4%（1 名）に認められた（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-13、Listing 16.2.7-5）。このうち、プラセボ群に認められた薬疹、0.3%モツギバトレプ群に認められたアレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

2) 臨床検査値の評価

本治験では安全性の評価項目として臨床検査値を測定しなかった。

3) バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 眼科学的検査

a) 細隙灯顕微鏡検査

治療期用治験薬投与後に細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼）で、臨床的に重要である異常所見を認めた被験者の割合に投与群間で特筆すべき差はなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-23、Table 14.3-24）。治療期用治験薬投与後に新たに認められた臨床的に重要である異常所見は TEAE とされ、プラセボ群でアレルギー性結膜炎が 2 名、角膜擦過傷、ウイルス性結膜炎、及び結膜嚢胞が各 1 名に、0.3%モツギバトレプ群で眼瞼炎が 1 名に認められた（CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.9-2）。いずれも程度は軽度で、プラセボ群の各 1 名に認められたアレルギー性結膜炎及び結膜嚢胞を除き、治験薬との因果関係が否定された（CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-2）。プラセボ群の 1 名に認められたウイルス性結膜炎は治験薬の投与中止に至った。0.3%モツギバトレプ群の 1 名に認められた眼瞼炎が治験終了時に未回復であったのを除き、いずれも回復した。

b) 眼圧

両投与群ともに治療期用治験薬投与前後で眼圧に明らかな変動は認められなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-25）。眼圧に関連する TEAE は認められなかった（表 2.7.6.3-13）。

c) 矯正視力

両投与群ともに治療期用治験薬投与前後で矯正視力が変動した被験者は散見されたが、一定の傾向はみられなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-26）。視力に関連する TEAE は、プラセボ群で視力低下が 0.4%（1 名）に認められた（表 2.7.6.3-13）。当該事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係が否定されなかったが、治療を要さず回復した（CTD 5.3.5.1-2 Listing

16.2.7-2）。

d) 眼底検査

眼底検査（硝子体、黄斑部、網膜、視神経、脈絡膜、網膜周辺部）で、治療期用治験薬投与後に新たに臨床的に重要である異常所見を認めた被験者はなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-27、Table 14.3-28）。眼底検査で異常所見を認めた被験者の割合に投与群間で特筆すべき差はなかった。

(2) バイタルサイン

両投与群ともに治療期用治験薬投与前後でバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）に明らかな変動は認められなかった（CTD 5.3.5.1-2 Table 14.3-29）。バイタルサインに関連する TEAE として、発熱が 0.3%モツギバトレプ群の 1.9%（5 名）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.3-15、CTD 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-2）。

2.7.6.3.3 結論

ドライアイ患者を対象に、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、主要評価項目である投与 4 週後の DEQS 合計スコアで、プラセボに対する優越性が検証された。

ドライアイに関する自覚症状（DEQS 合計スコア及び眼乾燥感の VAS）は最初の評価時点である投与 1 週後から投与 4 週後まで有意に改善し、投与 8 週後まで改善傾向は持続した。他覚所見（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）では、投与 4 週後から投与 8 週後にかけて改善する傾向が認められた。

TEAE の発現割合はプラセボと比較して大きな差はなく、その程度はいずれも軽度又は中等度で、重度の TEAE、死亡に至った TEAE、及び重篤な TEAE は認められなかった。

以上のことから、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、ドライアイ患者に対する有効性が検証され、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

5.3.5.2-1

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	SJP-0132 第 III 相試験 –ドライアイ患者を対象とした多施設共同非対照非遮蔽長期投与試験–
目的	ドライアイ患者を対象とし、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を単剤又はドライアイ治療剤等との併用で 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する。
デザイン	多施設共同、非対照、非遮蔽、長期投与
治験方法	同意取得後、被験者はスクリーニングを経て、以下の単剤投与又は併用投与のいずれかに登録され、治療期を開始した。 単剤投与：0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、52 週間投与した。 併用投与：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（ヒアルロン酸ナトリウム）のいずれか 1 剤で治療中の被験者に 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を追加（両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回）して 52 週間投与した。 治験デザインの概要を図 2.7.6.4-1、治験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。
対象	1. 対象疾患 ドライアイ 2. 選択基準 同意取得時に確認する事項： 1) 本治験の内容について十分な説明を受けた後、被験者本人の自由意思による文書同意が得られる 2) 同意取得日の年齢が満 18 歳以上の外来患者（性別不問） 3) 日本国内に居住 4) 同意取得日の 180 日以上前から両眼にドライアイに関連する自覚症状を継続的に有する スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項： 5) ドライアイの自覚症状として、ドライアイ QOL 質問票（DEQS）で 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上、眼乾燥感の Visual Analog Scale（VAS）が 40 以上であり、かつ 5-Item Dry Eye Questionnaire（DEQ-5）の合計スコアが 6 以上 6) 両眼とも涙液層破壊時間の平均値が 5 秒以下 3. 除外基準 スクリーニング検査日に確認する事項： 1) いずれかの眼に過去にモツギバトレプを投与したことがある 2) スクリーニング検査日から過去 90 日以内に他の臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた、又は本治験の終了までの期間に他の臨床試験に参加する予定がある 3) スクリーニング検査日の検査開始から治療期終了までの期間、コンタクトレンズ（用途によらず）の装用を中止することができない 4) いずれかの眼に角膜移植術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 5) いずれかの眼に涙点閉鎖術の既往がある、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 6) いずれかの眼に涙点プラグ（上下とも又は上下のいずれか）を使用している、スクリーニング検査日の過去 30 日以内に涙点プラグが脱落又は除去された、若しくは治療期終了までの期間中に涙点プラグ挿入術を予定している 7) スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に眼表面の知覚神経を傷害し得る眼手術又は眼部の形態学的変化を伴う手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、眼瞼下垂手術等）の既往を有する、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している 20) スクリーニング検査日の過去 365 日以内に、いずれかの眼に Intense Pulsed Light

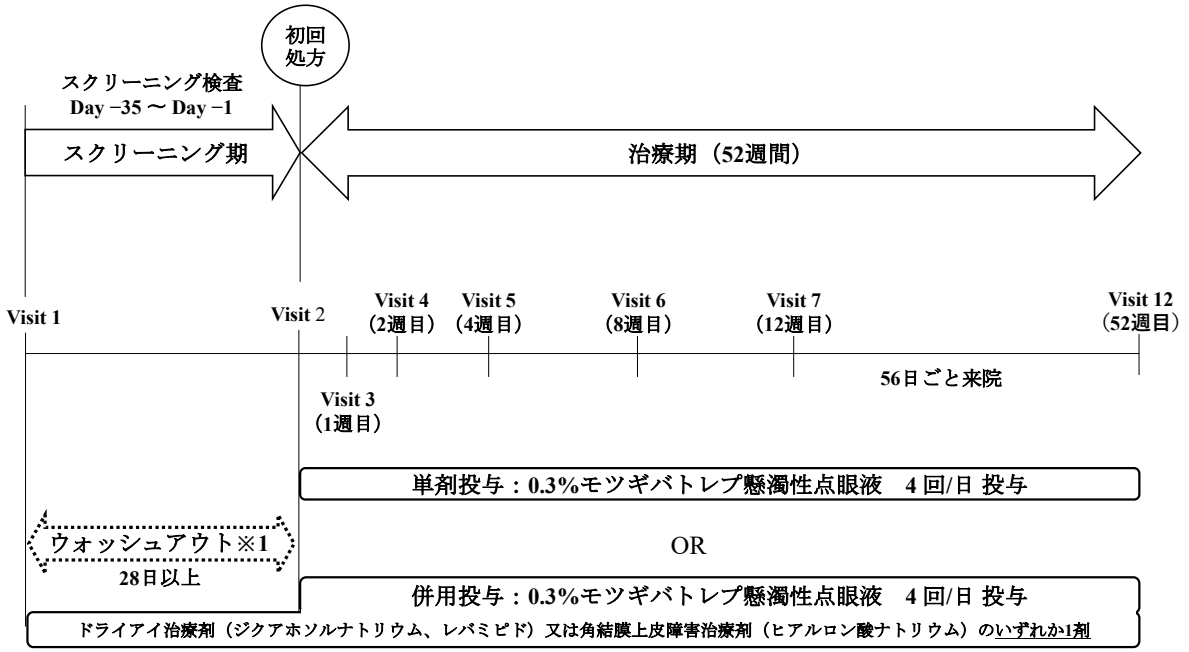
項目	内容
	（IPL）若しくは Thermal pulsation（例：LipiFlow®）治療の既往を有する、又は治療期終了までの期間中に実施を予定している スクリーニング検査日及び治療期開始日に確認する事項： 8) いずれかの眼にドライアイ以外の活動性眼疾患（眼球又は眼付属器の感染症、アレルギー性疾患、又は増殖性疾患を含む）を有する。ただし、慢性的な疾患を有しているが治療を要さず、その疾患が治療期終了までの期間中に進行しないと判断できる場合は該当しない 9) ドライアイの原因となる疾患（例：シェーグレン症候群、慢性移植片対宿主病、結膜弛緩症、又はマイボーム腺機能不全等）を除き、ドライアイの自覚症状への影響が否定できない疾患（例：白内障）を有する 10) Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1（TRPV1）拮抗薬及び本治験で使用する薬剤の成分（フルオレセイン等）に対し、過敏症又は重大な副作用の既往を有する 11) いずれかの眼の矯正視力が 0.2 以下 12) 治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで、ドライアイ治療剤（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療剤（例：ヒアルロン酸ナトリウム）の投与を中止できない。ただし、併用投与例に関してはジクアホソルナトリウム、レバミピド、又はヒアルロン酸ナトリウムのいずれか 1 剤を継続使用する。ドライアイに対する併用薬に関しては、治療期開始日の 28 日前から治療期終了まで同一の薬剤（有効成分が同一かつ同一濃度であれば製品の変更は可）とし、用法・用量も同じとする 13) スクリーニング検査終了から眼科学的検査に使用する検査薬を除き一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与等）を中止できない。ただし、治療期開始日前日までの人工涙液（防腐剤フリー）の投与は可とする 14) スクリーニング開始日の検査開始から治療期終了まで、眼部のマッサージや温罨法等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置を中止できない 15) がんに罹患している、重篤な肝障害、重篤な腎障害、重篤な心血管系疾患、又は重篤な内分泌系疾患等の全身性疾患に罹患している、あるいはうつ病等の神経精神疾患を有しており、治験責任（分担）医師が本治験への参加が適切でないと判断した 16) 妊娠、授乳中の者、又は妊娠している可能性がある。同意取得時から治療期終了までに妊娠を希望している。同意取得時から治療期終了まで、避妊することに同意を得られない 17) 同意取得時から治療期終了まで、適切な避妊法を用いること及び精子提供をしないことに同意を得られない 18) 治験計画書を遵守できない又は予定されている来院ができないと治験責任（分担）医師が判断した（例：治療期終了までの期間中に治験地域外への旅行を計画している、治療期終了までの期間中に入院の予定がある） 19) その他、治験責任（分担）医師が治験の参加に支障があると判断した
目標被験者数	150 名（単剤投与：70 名以上、併用投与：各薬剤 10 名以上かつ計 50 名以上）
治験使用薬	治験薬： 被験薬：0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液、Lot No. [redacted] その他の治験使用薬：フルオレセイン試験紙 治験使用機器相当：Cochet-Bonnet 型角膜知覚計、InflammaDry®
用法・用量 投与期間	治験薬を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回、52 週間投与した。

項目	内容
併用薬・併用療法	1.　ドライアイに対する併用薬 　併用投与に登録された被験者は、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（ヒアルロン酸ナトリウム）のいずれか 1 剤を併用投与（両眼）することを可とした。治療期開始日の 28 日前から治療期終了（Visit 12）まで同一の薬剤（有効成分が同一かつ同一濃度であれば製品の変更は可）とし、用法・用量も同じとした。なお、各 Visit では投与は行わずに来院し、すべての検査後にその日の 1 回目の投与を行った。 2.　併用禁止薬 治療期開始日の 4 週間前から治療期終了まで両眼とも以下の薬剤の併用を禁止： 1) ドライアイ治療剤（例：ジクアホソルナトリウム、レバミピド）及び角結膜上皮障害治療剤（例：ヒアルロン酸ナトリウム）。ただし、併用投与として登録された被験者は、上記 1. ドライアイに対する併用薬に準じて併用投与可とした。ドライアイに対して使用している一般用・要指導医薬品も同様に併用禁止とした。 スクリーニング検査終了から治療期終了まで以下の薬剤の併用を禁止（一般用・要指導医薬品含む）： 2) 副腎皮質ステロイド薬（眼瞼周囲を除く皮膚局所投与以外の併用を禁止した） 3) 涙液産生及び分泌に影響を与える薬剤（例：抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、コリン作動薬） 4) ドライアイの自覚症状及び涙液層の安定性を改善すると考えられるサプリメント等（例：オメガ 3 脂肪酸）。 5) 眼科学的検査に使用する検査薬を除き一般用・要指導医薬品を含むすべての眼局所用剤（例：点眼、眼軟膏、眼内注射、眼瞼周囲の皮膚局所投与等）。治療期開始日前日までの人工涙液型点眼剤（防腐剤フリー）の投与は可とした。 3.　併用禁止処置 スクリーニング検査日から治療期終了まで両眼ともに以下の処置を禁止： 1) 眼及び眼付属器の手術（例：白内障手術、角膜屈折矯正手術、涙道手術） 2) 涙点プラグの挿入 3) コンタクトレンズの装用。ただし、スクリーニング検査日当日はスクリーニング検査開始まで装用可とし、スクリーニング検査開始以降は装用不可とした。 4) マイボーム腺機能不全等ドライアイの症状に影響を与える疾患に対する IPL 及び Thermal pulsation（例：LipiFlow®）治療 5) 眼部のマッサージや温罨法等、眼表面を傷つけるあるいは眼症状を改善する可能性のある処置
評価基準	1.　主要評価項目 • 安全性評価項目： −Treatment-Emergent Adverse Event（TEAE）（治験薬との因果関係を否定できない TEAE を含む）の程度と発現割合 −眼科学的検査［矯正視力、細隙灯顕微鏡所見（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体）、角膜知覚、眼圧、眼底所見］とベースラインからの変化量又は変化 −バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）とベースラインからの変化量 −臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の各項目の測定値とベースラインからの変化量又は変化 2.　副次評価項目 • 有効性評価項目 −各評価時点におけるドライアイに関連する各自覚症状（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS とベースラインからの変化量 −各評価時点における DEQS スコアとベースラインからの変化量 −各評価時点における DEQ-5 スコアとベースラインからの変化量 −各評価時点のドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間のスコアの平均値とベースラインからの変化量 −各評価時点における涙液層破壊時間とベースラインからの変化量 −各評価時点における角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域の Baylor の評価基準によるフルオレセイン染色スコアとベースラインからの変化量

項目	内容
	−各評価時点における結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域の Baylor の評価基準によるフルオレセイン染色スコアとベースラインからの変化量 −各評価時点における涙液分泌量とベースラインからの変化量
統計手法	1.　解析対象集団 解析に際して以下の 3 つの解析対象集団を定義した。 • 最大の解析対象集団（FAS） 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 • 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） FAS のうち、以下の基準に該当する被験者を除外した集団とした。 −中止した被験者 −有効性評価に影響を及ぼす逸脱が生じた被験者 • 安全性解析対象集団（SS） 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とした。なお、「溶血」「乳び」等のコメントがある臨床検査データの取扱いは検討のうえ、決定した。 2.　評価対象眼 安全性については両眼を評価対象眼とした。 有効性については、治療期開始日の角膜全域のフルオレセイン染色スコアが高い眼を有効性評価対象眼とした。スコアが同じ場合は右眼を対象眼とした。 3.　人口統計学的データの集計・解析 有効性解析対象集団及び SS を対象として、被験者の背景因子［性別、年齢、人種、日本人／非日本人、虹彩色、主たるドライアイの原疾患又は関連疾患、Visual Display Terminals（VDT）作業の 1 日の平均時間、ドライアイ前治療薬の有無、ドライアイ前治療薬（ドライアイ前治療薬の有無が有の場合）、眼局所の合併症の有無、及び眼局所以外の合併症の有無］及び治験薬投与後の因子［ドライアイに対する併用薬名（併用投与のみ）、眼局所の併用薬の有無、眼局所以外の併用薬の有無、眼局所の併用処置の有無、及び眼局所以外の併用処置の有無］について頻度集計した。年齢の要約統計量を算出した。 ドライアイ前治療薬名及びドライアイに対する併用薬名の頻度集計には、WHO Drug Dictionary の一般名（Preferred Name）を用いた。 また、他の基準値の特性として、FAS の治療期開始日における以下の項目について、頻度集計又は要約統計量を算出した。 • DEQS スコア • 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、羞明）の VAS • DEQ-5 スコア • 角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコア • ドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間のスコアの平均値 • 結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のフルオレセイン染色スコア • 涙液層破壊時間 • 涙液分泌量 • 角膜知覚値 • 涙液中マトリクスメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）測定結果 4.　有効性評価の解析 FAS 及び PPS を対象として、解析対象集団全体、単剤投与及び併用投与ごとに、以下の各評価項目の測定値及びベースラインからの変化量に対し、各評価時点の要約統計量を算出した。また、各スコアでベースラインと治験薬投与後の各評価時点との Paired-t 検定を行った（ドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間のスコアの平均値を除く）。他覚所見は有効性評価対象眼及び僚眼ごとに解析を行った。

項目	内容
	ベースラインは、ドライアイ症状の日々の自己評価は治療期開始日のスコアとし、それ以外は治療期開始日の治験薬投与前のスコアとした。 (1) 自覚症状 a) DEQS 合計スコア（質問項目 No.1～15 の程度スコアの合計）、DEQS 質問分類スコア［目の症状（質問項目 No.1～6 の程度スコアの小計）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15 の程度スコアの小計）］、DEQS 各質問項目の頻度スコア、DEQS 各質問項目の程度スコア、及び DEQS 全般的な状態スコア b) 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、羞明）の VAS c) DEQ-5 スコアの各質問項目のスコア及び合計スコア d) ドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間のスコアの平均値（各評価時点の前日から過去 6 日間又は 7 日間の平均値） (2) 他覚所見 a) 角膜の各領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のフルオレセイン染色スコア b) 涙液層破壊時間 c) 結膜の各領域（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、鼻側部）及び全域のフルオレセイン染色スコア d) 涙液分泌量 5.　安全性評価の解析 SS を対象として、解析対象集団全体、単剤投与及び併用投与ごとに、以下の解析を行った。なお、眼科学的検査については、有効性評価対象眼と僚眼に分けて解析を行った。 1) 有害事象 TEAE の発現割合を算出した。また、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で層別した TEAE、重篤な TEAE、程度別 TEAE、眼局所の TEAE（有効性評価対象眼、僚眼、両眼のいずれか）、眼局所以外の TEAE、重要な（治験薬の投与が中止に至った）TEAE、及び比較的よくみられる TEAE（単剤投与又は併用投与で発現割合が 2%以上）についても発現割合を算出した。 治験薬との因果関係を否定できない TEAE についても TEAE と同様に集計した。 2) 眼科学的検査 矯正視力、細隙灯顕微鏡所見（角膜、結膜、眼瞼、前房、水晶体）、角膜知覚、眼圧、及び眼底所見とベースラインからの変化量又は変化を示した。 3) バイタルサイン 血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数、及び体温とベースラインからの変化量を示した。 4) 臨床検査 血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の各項目の測定値とベースラインからの変化量又は変化を示した。 6.　有意水準 統計的仮説検定における有意水準は、原則両側 5%とした。
実施医療機関	22 施設（日本）
治験期間	2023 年 1 月 25 日～2024 年 5 月 29 日

図 2.7.6.4-1 治験デザインの概要



※1　同意取得前にドライアイの治療目的とした薬剤等（一般用・要指導医薬品含む）の前治療薬を使用している場合は、スクリーニング検査終了後にそれらを中止し（併用する薬剤は除く）、治療期開始日までに 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた（起点となる日を含めた）。

治験期間：	同意取得時から治験の終了（被験者が有害事象の追跡調査等を含む治験スケジュールで定められた最後の治験手順を完了したとき）まで
スクリーニング期：	同意取得から最初の治験薬処方まで
治療期：	被験者へ治験薬を初回処方したときから、Visit 12 又は中止時のすべての検査項目が完了したときまで

表 2.7.6.4-2 治験スケジュール

期	SCR[7]	治療期[8]							
来院	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7-11	Visit 12	中止時[9]
		治療期開始	投与 1 週	投与 2 週	投与 4 週	投与 8 週	投与 12-44 週	投与 52 週	
来院日（来院許容期間）	Day −35〜−1	Day 1	Day 8 (±2)	Day 15 (±2)	Day 29 (±7)	Day 57 (±7)	56 日ごと (±7)	Day 365 (±7)	
検査時間	–	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	–	
同意取得	○								
登録（単剤 or 併用投与）	●								
背景因子調査	●								
選択・除外基準の確認	●	●							
合併症の確認	●								
併用療法・処置の記録	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→	●
ドライアイに対する併用薬の投与（併用投与）[1]	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
登録（治療期開始）[2]		●							
治験薬の処方		●			●	●	●		
治験薬投与[3]		←―――	―――	―――	―――	―――	―――→ Visit 12 の前日まで継続		
妊娠検査（尿検査）	●	●					● 12,28 週のみ	●	●
矯正視力	●	●			●	●	●	●	●
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）	●	●	●	●	●	●	●	●	●
VAS	●	●	●	●	●	●	●	●	●
DEQ-5	●	●			●	●	●	●	●
DEQS	●	●	●	●	●	●	●	●	●
細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）[4]	●	●	●	●	●	●	●	●	●
涙液層破壊時間測定	●	●		●	●	●	●	●	●
角膜フルオレセイン染色	●	●		●	●	●	●	●	●
涙液分泌量測定	(●)	●			●	(●)	● 28 週のみ	●	●
眼底検査[5]		●					● 28 週のみ	●	●
細隙灯顕微鏡検査（散瞳下）		(●)					(●) 28 週のみ	(●)	(●)
臨床検査（採尿）[6]		●					● 12,28 週のみ	●	●

期	SCR[7]	治療期[8]							
来院	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7-11	Visit 12	中止時[9]
		治療期開始	投与 1 週	投与 2 週	投与 4 週	投与 8 週	投与 12-44 週	投与 52 週	
来院日（来院許容期間）	Day −35〜−1	Day 1	Day 8 (±2)	Day 15 (±2)	Day 29 (±7)	Day 57 (±7)	56 日ごと (±7)	Day 365 (±7)	
検査時間	–	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	–	
臨床検査（採血）[6]		●					● 12,28 週のみ	●	●
涙液中 MMP-9 測定[4]		●							
結膜フルオレセイン染色		●		●	●	●	●	●	●
角膜知覚測定		●					● 28 週のみ	●	●
眼圧測定		●			●	●	●	●	●
ドライアイ症状の日々の自己評価		←――― Visit 12 の前日まで継続 ―――→							●
点眼状況／ドライアイ症状の日々の自己評価の記録状況の確認			●	●	●	●	●	●	●
有害事象の確認	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→	●

SCR = スクリーニング期

○：スクリーニング検査実施前に文書による同意を取得した。　　（●）：治験責任（分担）医師が必要と判断した場合のみ実施することとした。

1. 治療期の各 Visit の 1 回目の投与は、ドライアイに対する併用薬（併用投与）及び治験薬ともにすべての検査実施後に行った。投与は併用薬→治験薬の順で行い、投与間隔は 5 分以上とした。
2. 治療期開始日の涙液分泌量測定の結果が有効性評価対象眼にて 5 mm 以下の被験者を、治験薬を処方された被験者全体の 20%以下に制御した。
3. 治験薬は 1 回 1 滴、1 日 4 回（3 時間以上間隔をあけて）投与した。治療期の各 Visit の 1 回目の投与は、すべての検査実施後に行った。投与は治療期終了日（Visit 12）の前日まで継続した。ただし、Visit 12 の来院許容期間を超えて投与を継続しなかった。
4. 涙液中 MMP-9 測定と細隙灯顕微鏡検査（無散瞳下）は 30 分以上間隔をあけて実施した。
5. 眼底検査は、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合、散瞳下で実施した。
6. 中止時を除く規定来院での臨床検査は、8 時間以上の絶食後（空腹時）に実施した。絶食中は水又はお茶（糖分や牛乳等が入っていないものに限る）の摂取は可能とした。中止時の臨床検査については直前の摂食時間を問わないこととした。
7. スクリーニング検査は許容される来院日の範囲内（Day −35〜−1）で複数日に分けて実施してもよいこととした。ただし、血圧及び脈拍数はその限りではないとした。前治療薬（一般用・要指導医薬品を含むドライアイの治療を目的とした薬剤等）のウォッシュアウトを行う場合は治療期開始日までに 28 日以上の期間を設けた（起点となる日を含めた）。
8. 治療期の各 Visit の検査は、許容期間内の同日内に行った。
9. 中止時の観察及び検査は中止と判断してから速やかに実施した。治験薬を投与する前に治験を中止・脱落した被験者、又は治療期終了時（Visit 12）のすべての検査を終了した時点で治験を中止した被験者は、中止時検査は不要とした。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 被験者の構成

登録された被験者のうち治験を中止した被験者の割合は 8.0%（13/162 名）であった。中止理由は、被験者都合（8 名）が最も多く、次いで有害事象の発現又は合併症の増悪（3 名）が多かった（表 2.7.6.4-3）。単剤投与と併用投与で治験を中止した被験者の割合及び中止理由に特筆すべき違いはなかった。

表 2.7.6.4-3 被験者の構成（治験参加に同意した被験者）

	0.3%		
	全体 n (%)	単剤投与 n (%)	併用投与 n (%)
Informed consent	183	-	-
Screen failure	21	-	-
Enrolled	162	105	57
Not administered[1]	0	0	0
Administered[1]	162 (100.0)	105 (100.0)	57 (100.0)
Completed[1]	149 (92.0)	95 (90.5)	54 (94.7)
Discontinued[1]	13 (8.0)	10 (9.5)	3 (5.3)
Primary reason for discontinuation from study[2]			
Progressing of primary disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Adverse event, progressing of complication	3 (23.1)	2 (20.0)	1 (33.3)
Withdrawal of consent	1 (7.7)	1 (10.0)	0
Not met inclusion criteria or met exclusion criteria	0	0	0
Use of prohibited concomitant medications or prohibited concomitant procedures	0	0	0
Participant not visit	1 (7.7)	1 (10.0)	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Participant's reason	8 (61.5)	6 (60.0)	2 (66.7)
Death	0	0	0
Met eligibility criteria but not needed	0	0	0
Other, physician decision	0	0	0

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: Percentages are based on the number of participants enrolled.
2: Percentages of the reason for discontinuation are based on the number of discontinued participants.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.1-1

2.7.6.4.2.2 解析対象集団の構成

登録された被験者 162 名全員が FAS 及び SS に採用された（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.1-4）。FAS のうち、中止した被験者及び有効性評価に影響を及ぼす逸脱が生じた被験者を除外した 82 名を PPS とした。登録された被験者の 49.4%（80 名）が PPS から除外され、最も多かった除外理由は「有効性評価項目で解析上採用されるデータが揃っていない」（65 名）であった。

2.7.6.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

本項では FAS を対象とした解析結果を示す。PPS を対象とした解析結果は、FAS の結果と概ね同様であった。

1) 背景因子

背景因子を表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4 背景因子（FAS）

Parameter	0.3% 全体 (N=162)	0.3% 単剤投与 (N=105)	0.3% 併用投与 (N=57)
Sex - n (%)			
Male	37 (22.8)	29 (27.6)	8 (14.0)
Female	125 (77.2)	76 (72.4)	49 (86.0)
Age (years)			
n	162	105	57
Mean (SD)	55.0 (15.63)	51.9 (14.94)	60.7 (15.37)
Min, Max	20, 85	20, 83	31, 85
Age categories 1 (years) - n (%)			
18<= <30	6 (3.7)	6 (5.7)	0
30<= <40	21 (13.0)	15 (14.3)	6 (10.5)
40<= <50	36 (22.2)	29 (27.6)	7 (12.3)
50<= <60	40 (24.7)	25 (23.8)	15 (26.3)
60<= <70	18 (11.1)	10 (9.5)	8 (14.0)
70<= <80	30 (18.5)	16 (15.2)	14 (24.6)
80<=	11 (6.8)	4 (3.8)	7 (12.3)
Age categories 2 (years) - n (%)			
18<= <40	27 (16.7)	21 (20.0)	6 (10.5)
40<= <65	88 (54.3)	60 (57.1)	28 (49.1)
65<=	47 (29.0)	24 (22.9)	23 (40.4)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska native	0	0	0
Asian	162 (100.0)	105 (100.0)	57 (100.0)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other pacific islander	0	0	0
White	0	0	0
More than one race	0	0	0
Japanese/Non-Japanese - n (%)			
Japanese	161 (99.4)	104 (99.0)	57 (100.0)
Non-Japanese	1 (0.6)	1 (1.0)	0
Iris color (Study eye) - n (%)			
Black	19 (11.7)	9 (8.6)	10 (17.5)
Blue	0	0	0
Brown	142 (87.7)	95 (90.5)	47 (82.5)
Gray	0	0	0
Green	0	0	0
Hazel	1 (0.6)	1 (1.0)	0
Other[1]	0	0	0
Iris color (Fellow eye) - n (%)			
Black	19 (11.7)	9 (8.6)	10 (17.5)
Blue	0	0	0
Brown	142 (87.7)	95 (90.5)	47 (82.5)
Gray	0	0	0
Green	0	0	0
Hazel	1 (0.6)	1 (1.0)	0
Other[1]	0	0	0

Parameter	0.3% 全体 (N=162)	0.3% 単剤投与 (N=105)	0.3% 併用投与 (N=57)
Primary and related disease[2] - n (%)			
Primary Sjogren's syndrome	4 (2.5)	0	4 (7.0)
Secondary Sjogren's syndrome	0	0	0
Other[1]	158 (97.5)	105 (100.0)	53 (93.0)
Decreased epithelial water wettability	6 (3.8)	5 (4.8)	1 (1.9)
Evaporative dry eye	113 (71.5)	82 (78.1)	31 (58.5)
Meibomian gland dysfunction	4 (2.5)	2 (1.9)	2 (3.8)
Tear deficient dry eye	39 (24.7)	21 (20.0)	18 (34.0)
Wearing contact lens	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.9)
unable to diagnose by past record	1 (0.6)	0	1 (1.9)
Average daily time for VDT work at Baseline (hour) - n (%)			
<4	66 (40.7)	39 (37.1)	27 (47.4)
4<= <8	68 (42.0)	45 (42.9)	23 (40.4)
8<=	28 (17.3)	21 (20.0)	7 (12.3)
Prior medication for dry eye (Study eye) - n (%)			
Y	81 (50.0)	24 (22.9)	57 (100.0)
N	81 (50.0)	81 (77.1)	0
Prior medication for dry eye (Fellow eye) - n (%)			
Y	81 (50.0)	24 (22.9)	57 (100.0)
N	81 (50.0)	81 (77.1)	0
Prior medication for dry eye (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	81 (50.0)	24 (22.9)	57 (100.0)
N	81 (50.0)	81 (77.1)	0
Ocular concomitant disease (Study eye) - n (%)			
Y	31 (19.1)	16 (15.2)	15 (26.3)
N	131 (80.9)	89 (84.8)	42 (73.7)
Ocular concomitant disease (Fellow eye) - n (%)			
Y	31 (19.1)	15 (14.3)	16 (28.1)
N	131 (80.9)	90 (85.7)	41 (71.9)
Ocular concomitant disease (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	32 (19.8)	16 (15.2)	16 (28.1)
N	130 (80.2)	89 (84.8)	41 (71.9)
Nonocular concomitant disease - n (%)			
Y	109 (67.3)	65 (61.9)	44 (77.2)
N	53 (32.7)	40 (38.1)	13 (22.8)
Ocular concomitant medication (Study eye)[3] - n (%)			
Y	3 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.8)
N	159 (98.1)	103 (98.1)	56 (98.2)
Ocular concomitant medication (Fellow eye)[3] - n (%)			
Y	2 (1.2)	2 (1.9)	0
N	160 (98.8)	103 (98.1)	57 (100.0)
Ocular concomitant medication (Both eyes)[3] - n (%)			
Y in at least one eye	4 (2.5)	3 (2.9)	1 (1.8)
N	158 (97.5)	102 (97.1)	56 (98.2)
Nonocular concomitant medication[3] - n (%)			
Y	99 (61.1)	51 (48.6)	48 (84.2)
N	63 (38.9)	54 (51.4)	9 (15.8)

Parameter	0.3% 全体 (N=162)	0.3% 単剤投与 (N=105)	0.3% 併用投与 (N=57)
Ocular concomitant therapy (Study eye) - n (%)			
Y	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.8)
N	160 (98.8)	104 (99.0)	56 (98.2)
Ocular concomitant therapy (Fellow eye) - n (%)			
Y	0	0	0
N	162 (100.0)	105 (100.0)	57 (100.0)
Ocular concomitant therapy (Both eyes) - n (%)			
Y in at least one eye	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.8)
N	160 (98.8)	104 (99.0)	56 (98.2)
Nonocular concomitant therapy - n (%)			
Y	4 (2.5)	4 (3.8)	0
N	158 (97.5)	101 (96.2)	57 (100.0)

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
1: Percentages of the other, specify are based on the number of selected other for each item.
2: Participants may have more than one disease.
3: Concomitant medication excluding concomitant medication for dry eye in combination therapy group.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.1-5

2) ドライアイ前治療薬

ドライアイ前治療薬は 50.0%（81/162 名）［単剤投与 22.9%（24/105 名）、併用投与 100.0%（57/57 名）］の被験者で使用され、ヒアルロン酸ナトリウムが最も多く使用されていた（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.1-8）。

3) 併用薬

併用投与の 57 名で使用された併用薬の内訳は、ヒアルロン酸ナトリウムが 38.6%（22 名）、ジクアホソルナトリウムが 36.8%（21 名）、レバミピドが 24.6%（14 名）であった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.1-11）。

4) ベースラインの眼科学的特性

自覚症状のベースライン値は、DEQS 合計スコア（平均値±標準偏差、以下同様）が 37.61 ± 20.663［単剤投与 37.43 ± 19.963、併用投与 37.95 ± 22.075（以下同順）］、眼乾燥感の VAS が 68.6 ± 13.60（69.3 ± 13.85、67.2 ± 13.14）、DEQ-5 合計スコアが 12.2 ± 3.41（12.5 ± 3.34、11.5 ± 3.47）、ドライアイ症状の自己評価スコア（治療期開始日のスコア）が 0.8 ± 0.76（0.8 ± 0.75、0.9 ± 0.77）であった。有効性評価対象眼での他覚所見のベースライン値は、角膜全域のフルオレセイン染色スコアが 4.5 ± 3.96（3.7 ± 3.65、5.9 ± 4.16)、涙液層破壊時間が 2.706 ± 1.1002 秒（2.754 ± 1.0809 秒、2.619 ± 1.1396 秒）、結膜全域のフルオレセイン染色スコアが 4.6 ± 4.87（3.8 ± 4.33、5.9 ± 5.51）、涙液分泌量が 14.7 ± 10.37 mm（16.3 ± 10.33 mm、11.6 ± 9.82 mm）であった。

5) 治療の遵守状況

治験薬投与遵守率の平均値は 97.50%（単剤投与 98.08%、併用投与 96.43%、以下同順）、投与期間（平均値±標準偏差）は、346.1 ± 59.82 日（343.3 ± 64.50 日、351.4 ± 50.18 日）であった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-1）。

2.7.6.4.2.4 有効性

FAS を主要な有効性解析対象として評価した。他覚所見では、有効性評価対象眼での結果を記した。

1) 自覚症状

(1) DEQS スコア

DEQS 合計スコアは、最初の評価時点である投与 1 週後（Day 8）でベースラインから減少（改善）し、その後、投与 52 週後（Day 365）まで経時的に減少した（表 2.7.6.4-5）。DEQS 合計スコアは、すべての評価時点でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。

各質問分類に基づくスコア［目の症状（質問項目 No.1～6）、日常生活への影響（質問項目 No.7～15）］は、いずれも DEQS 合計スコアと概ね同様の傾向がみられた（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-3）。

表 2.7.6.4-5 各評価時点の DEQS 合計スコアの測定値及びベースラインからの変化量（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	

	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 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	
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
1: Paired t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-3

(2) ドライアイに関連する自覚症状の VAS

眼乾燥感の VAS は、最初の評価時点である投与 1 週後（Day 8）でベースラインから減少（改善）し、その後、投与 52 週後（Day 365）まで経時的に減少した（表 2.7.6.4-6）。眼乾燥感の VAS は、すべての評価時点でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。

そう痒感の VAS は投与 12 週後（Day 85）まで、粘つき感及び疼痛の VAS は投与 10 週後（Day 141）まで経時的に減少し、その後、投与 52 週後まで概ね一定の値で推移した（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5）。他の自覚症状の VAS は、眼乾燥感の VAS と概ね同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.4-6 各評価時点の眼乾燥感の VAS の測定値及びベースラインからの変化量（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
1: Paired t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-5

(3) DEQ-5 スコア

DEQ-5 合計スコアは、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、その後、投与 52 週後まで経時的に減少した（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-7）。DEQ-5 合計スコアは、すべての評価時点でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。DEQ-5 の各質問項目のスコアも DEQ-5 合計スコアと概ね同様の傾向がみられた。

(4) ドライアイ症状の日々の自己評価スコア

ドライアイ症状の日々の自己評価の過去 1 週間のスコアの平均値（各評価時点の前日から過去 6 日間又は 7 日間の平均値）は、最初の評価時点である投与 1 週後でベースライン（治療期開始日のスコア）から減少（改善）し、その後、投与 8 週後まで経時的に減少し、投与 8 週後から投与 52 週後まで概ね一定の値で推移した（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-9）。

2) 他覚所見

(1) 角膜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は、最初の評価時点である投与 2 週後（Day 15）でベースラインから減少（改善）し、その後、投与 8 週後（Day 57）まで経時的に減少し、投与 8 週後から投与 52 週後（Day 365）まで概ね一定の値で推移した（表 2.7.6.4-7）。角膜全域のフルオレセイン染色スコアは、すべての評価時点でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。

角膜各領域でも、角膜上部を除き、角膜全域と概ね同様の傾向がみられた（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-11）。角膜上部のフルオレセイン染色スコアは、治験薬投与後ほとんど変動がみられなかった。

表 2.7.6.4-7 角膜全域のフルオレセイン染色スコアの測定値及びベースラインからの変化量
（有効性評価対象眼、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	

	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	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	
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
1: Paired t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-11

(2) 涙液層破壊時間

涙液層破壊時間は、最初の評価時点である投与 2 週後（Day 15）でベースラインから延長（改善）し、その後、投与 52 週後（Day 365）まで経時的に延長した（表 2.7.6.4-8）。涙液層破壊時間は、すべての評価時点でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.4-8 涙液層破壊時間（秒）の測定値及びベースラインからの変化量
（有効性評価対象眼、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	

	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 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	
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
1: Paired t-test for the amount of change.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-13

(3) 結膜のフルオレセイン染色スコア

結膜全域のフルオレセイン染色スコアは、最初の評価時点である投与 2 週後でベースラインから減少（改善）し、その後、投与 52 週後まで概ね一定の値で推移した（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-15）。結膜全域のフルオレセイン染色スコアは、すべての評価時点でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。結膜各領域でも、結膜全域と概ね同様の傾向がみられた。

(4) 涙液分泌量

涙液分泌量は、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、その後、投与 8 週後まで減少し、投与 8 週後から投与 52 週後まで概ね一定の値で推移した（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.2-17）。涙液分泌量は、投与 4 週後、投与 28 週後、及び投与 52 週後でベースラインとの間に統計学的な有意差が認められた。

2.7.6.4.2.5 安全性

1) 有害事象

(1) 有害事象の要約

TEAE は、全体［単剤投与及び併用投与（以下同順）］で 45.1%（73/162 名）［39.0%（41/105 名）及び 56.1%（32/57 名）］に認められた（表 2.7.6.4-9）。治験薬との因果関係を否定できない TEAE は 14.8%（24 名）［12.4%（13 名）及び 19.3%（11 名）］に認められた。

中等度の TEAE は 4.9%（8 名）［3.8%（4 名）及び 7.0%（4 名）］に認められ、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 は 1.9%（3 名）［1.9%（2 名）及び 1.8%（1 名）］に認められ、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 は 1.9%（3 名）［1.9%（2 名）及び 1.8%（1 名）］に認められ、併用投与の 1 名では治験薬との因果関係が否定されなかった。

眼局所［両眼（少なくとも片眼）に発現、以下同様］の TEAE は 18.5%（30 名）［15.2%（16 名）及び 24.6%（14 名）］に、眼局所の治験薬との因果関係を否定できない TEAE は 8.6%（14 名）［7.6%（8 名）及び 10.5%（6 名）］に認められた（表 2.7.6.4-10）。眼局所以外の TEAE は 38.9%（63 名）［31.4%（33 名）及び 52.6%（30 名）］に、眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE は 8.0%（13 名）［5.7%（6 名）及び 12.3%（7 名）］に認められた（表 2.7.6.4-11）。

表 2.7.6.4-9 TEAE の要約（SS）

	0.3%		
	全体 (N=162) n (%) [E]	単剤投与 (N=105) n (%) [E]	併用投与 (N=57) n (%) [E]
Any TEAEs	73 (45.1) [159]	41 (39.0) [78]	32 (56.1) [81]
Mild	65 (40.1) [149]	37 (35.2) [74]	28 (49.1) [75]
Moderate	8 (4.9) [10]	4 (3.8) [4]	4 (7.0) [6]
Severe	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	3 (1.9) [3]	2 (1.9) [2]	1 (1.8) [1]
Significant TEAEs	3 (1.9) [6]	2 (1.9) [3]	1 (1.8) [3]
Any study drug-related TEAEs	24 (14.8) [41]	13 (12.4) [22]	11 (19.3) [19]
Mild	23 (14.2) [38]	13 (12.4) [22]	10 (17.5) [16]
Moderate	1 (0.6) [3]	0	1 (1.8) [3]
Severe	0	0	0
Study drug-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious study drug-related TEAEs	0	0	0
Significant study drug-related TEAEs	1 (0.6) [3]	0	1 (1.8) [3]

0.3%： 0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-2

表 2.7.6.4-10 眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の TEAE の要約（SS）

	0.3%		
	全体 (N=162) n (%) [E]	単剤投与 (N=105) n (%) [E]	併用投与 (N=57) n (%) [E]
Any TEAEs	30 (18.5) [43]	16 (15.2) [25]	14 (24.6) [18]
Mild	30 (18.5) [43]	16 (15.2) [25]	14 (24.6) [18]
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0
Significant TEAEs	2 (1.2) [3]	2 (1.9) [3]	0
Any study drug-related TEAEs	14 (8.6) [21]	8 (7.6) [14]	6 (10.5) [7]
Mild	14 (8.6) [21]	8 (7.6) [14]	6 (10.5) [7]
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Study drug-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious study drug-related TEAEs	0	0	0
Significant study drug-related TEAEs	0	0	0

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-2

表 2.7.6.4-11 眼局所以外の TEAE の要約（SS）

	0.3%		
	全体 (N=162) n (%) [E]	単剤投与 (N=105) n (%) [E]	併用投与 (N=57) n (%) [E]
Any TEAEs	63 (38.9) [116]	33 (31.4) [53]	30 (52.6) [63]
Mild	55 (34.0) [106]	29 (27.6) [49]	26 (45.6) [57]
Moderate	8 (4.9) [10]	4 (3.8) [4]	4 (7.0) [6]
Severe	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	3 (1.9) [3]	2 (1.9) [2]	1 (1.8) [1]
Significant TEAEs	1 (0.6) [3]	0	1 (1.8) [3]
Any study drug-related TEAEs	13 (8.0) [20]	6 (5.7) [8]	7 (12.3) [12]
Mild	12 (7.4) [17]	6 (5.7) [8]	6 (10.5) [9]
Moderate	1 (0.6) [3]	0	1 (1.8) [3]
Severe	0	0	0
Study drug-related TEAEs leading to death	0	0	0
Serious study drug-related TEAEs	0	0	0
Significant study drug-related TEAEs	1 (0.6) [3]	0	1 (1.8) [3]

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-2

(2) 有害事象の表示

有害事象の集計にあたり、eCRF に入力された有害事象名を MedDRA/J Version 25.1 に基づいて SOC、PT に読み替えた。なお、同一被験者で同じ有害事象が両眼同時に発現し、経過が両眼で同じ場合は 1 件の有害事象として収集した。

a) 眼局所の TEAE

眼局所の TEAE のうち、全体で発現割合が 2%以上であった TEAE は、眼脂［3.7%（6/162 名）］及びアレルギー性結膜炎［2.5%（4 名）］であった（表 2.7.6.4-12）。このうち眼脂は単剤投与で 1.0%（1/105 名）、併用投与で 8.8%（5/57 名）に認められ、単剤投与と比べて併用投与で発現割合が高かった。

眼局所の TEAE の程度はいずれも軽度で、中等度及び重度の TEAE はなかった（表 2.7.6.4-10）。

眼局所の治験薬との因果関係を否定できない TEAE のうち、全体で発現割合が 2%以上であった TEAE は眼脂［3.1%（5/162 名）］であった（表 2.7.6.4-13）。治験薬との因果関係を否定できない眼脂の転帰はいずれも回復又は軽快であった（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-2）。治験薬との因果関係を否定できない眼脂は単剤投与で 1.0%（1/105 名）、併用投与で 7.0%（4/57 名）に認められ、単剤投与と比べて併用投与で発現割合が高かった。

なお、単剤投与の 2 名に認められた治験薬との因果関係を否定できない眼の異常感のうち、1 名の症状は眼部冷感であり、転帰は回復であった（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-2）。

表 2.7.6.4-12 眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の TEAE の発現割合（SS）

	0.3%		
	全体	単剤投与	併用投与
System Organ Class	(N=162)	(N=105)	(N=57)
Preferred Term	n (%) [E]	n (%) [E]	n (%) [E]
Number of participants with at least one TEAE	30 (18.5) [43]	16 (15.2) [25]	14 (24.6) [18]
眼障害	30 (18.5) [43]	16 (15.2) [25]	14 (24.6) [18]
結膜炎	3 (1.9) [3]	3 (2.9) [3]	0
アレルギー性結膜炎	4 (2.5) [4]	2 (1.9) [2]	2 (3.5) [2]
眼の異常感	2 (1.2) [3]	2 (1.9) [3]	0
羞明	2 (1.2) [2]	2 (1.9) [2]	0
眼脂	6 (3.7) [6]	1 (1.0) [1]	5 (8.8) [5]
結膜出血	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
麦粒腫	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
角膜炎	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
眼瞼炎	1 (0.6) [2]	1 (1.0) [2]	0
結膜びらん	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
角膜びらん	1 (0.6) [4]	1 (1.0) [4]	0
涙液分泌低下	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
眼の擦過傷	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
霧視	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
角膜障害	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
角膜擦過傷	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
眼痛	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
眼内異物	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
流涙増加	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
後嚢部混濁	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
視力低下	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
硝子体浮遊物	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
眼の異物感	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported plural events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-3

表 2.7.6.4-13 眼局所［両眼（少なくとも片眼に発現）］の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合（SS）

	0.3%		
System Organ Class Preferred Term	全体 (N=162) n (%) [E]	単剤投与 (N=105) n (%) [E]	併用投与 (N=57) n (%) [E]
Number of participants with at least one study drug-related TEAE	14 (8.6) [21]	8 (7.6) [14]	6 (10.5) [7]
眼障害	14 (8.6) [21]	8 (7.6) [14]	6 (10.5) [7]
眼の異常感	2 (1.2) [3]	2 (1.9) [3]	0
眼脂	5 (3.1) [5]	1 (1.0) [1]	4 (7.0) [4]
眼瞼炎	1 (0.6) [2]	1 (1.0) [2]	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
角膜びらん	1 (0.6) [4]	1 (1.0) [4]	0
涙液分泌低下	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
羞明	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
霧視	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
結膜出血	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
角膜炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
眼の異物感	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported plural events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-4

b) 眼局所以外の TEAE

眼局所以外の TEAE のうち、全体で発現割合が 2%以上であった TEAE は、冷感［7.4%、（12/162 名）］、上咽頭炎［6.2%（10 名）］、COVID-19［3.7%（6 名）］、インフルエンザ［3.1%（5 名）］、咳嗽［3.1%（5 名）］、及び背部痛［2.5%（4 名）］であった（表 2.7.6.4-14）。このうち冷感は単剤投与及び併用投与（以下同順）で 4.8%（5/105 名）及び 12.3%（7/57 名）に、COVID-19 は 1.9%（2 名）及び 7.0%（4 名）に認められ、単剤投与と比べて併用投与で発現割合が高かった。

中等度の眼局所以外の TEAE は、単剤投与で 4 名（耳痛、肺炎、関節損傷、及び背部痛が各 1 名）に、併用投与で 4 名（冷感、腎盂腎炎、肋骨骨折、挫傷、温度覚鈍麻、及び味覚障害が各 1 名）に認められた（表 2.7.6.4-11、CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-9）。冷感、温度覚鈍麻、及び味覚障害は同一被験者に認められた（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-2）。その他の眼局所以外の TEAE の程度はいずれも軽度であった。

眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE のうち、全体で発現割合が 2%以上であった TEAE は冷感［7.4%（12 名）］であった（表 2.7.6.4-15）。治験薬との因果関係を否定できない冷感の転帰はいずれも回復であった（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-2）。

中等度の眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、冷感、温度覚鈍麻、及び味覚障害が併用投与の 1 名（同一被験者）に認められ、転帰はいずれも回復であった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-10、Listing 16.2.7-2）。その他の眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.4-14 眼局所以外の TEAE の発現割合（SS）

	0.3%		
System Organ Class Preferred Term	全体 (N=162) n (%) [E]	単剤投与 (N=105) n (%) [E]	併用投与 (N=57) n (%) [E]
Number of participants with at least one TEAE	63 (38.9) [116]	33 (31.4) [53]	30 (52.6) [63]
耳および迷路障害	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
耳痛	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
胃腸障害	9 (5.6) [10]	6 (5.7) [6]	3 (5.3) [4]
齲歯	2 (1.2) [2]	2 (1.9) [2]	0
上腹部痛	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
慢性胃炎	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
歯周病	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
口内炎	2 (1.2) [3]	0	2 (3.5) [3]
虚血性大腸炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (10.5) [19]	8 (7.6) [8]	9 (15.8) [11]
冷感	12 (7.4) [14]	5 (4.8) [5]	7 (12.3) [9]
発熱	3 (1.9) [3]	2 (1.9) [2]	1 (1.8) [1]
熱感	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
胸痛	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
肝胆道系障害	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
肝機能異常	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
免疫系障害	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
季節性アレルギー	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
感染症および寄生虫症	27 (16.7) [33]	14 (13.3) [17]	13 (22.8) [16]
上咽頭炎	10 (6.2) [10]	6 (5.7) [6]	4 (7.0) [4]
インフルエンザ	5 (3.1) [5]	4 (3.8) [4]	1 (1.8) [1]
COVID-19	6 (3.7) [6]	2 (1.9) [2]	4 (7.0) [4]
咽頭炎	2 (1.2) [2]	2 (1.9) [2]	0
気管支炎	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
胃腸炎	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
肺炎	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
陰部ヘルペス	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
帯状疱疹	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
迷路炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
喉頭炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
耳下腺炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
腎盂腎炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
コロナウイルス感染	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
傷害、中毒および処置合併症	10 (6.2) [10]	3 (2.9) [3]	7 (12.3) [7]
肋骨骨折	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
関節損傷	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
半月板損傷	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
挫傷	3 (1.9) [3]	0	3 (5.3) [3]
転倒	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
歯の脱臼	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
咽頭異物	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]

	0.3%		
	全体	単剤投与	併用投与
System Organ Class	(N=162)	(N=105)	(N=57)
Preferred Term	n (%) [E]	n (%) [E]	n (%) [E]
臨床検査	4 (2.5) [4]	3 (2.9) [3]	1 (1.8) [1]
アミラーゼ増加	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
リンパ球形態異常	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.9) [10]	3 (2.9) [3]	5 (8.8) [7]
背部痛	4 (2.5) [5]	2 (1.9) [2]	2 (3.5) [3]
仙骨痛	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
筋力低下	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
筋肉痛	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
頚部痛	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
四肢痛	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
神経系障害	5 (3.1) [10]	1 (1.0) [1]	4 (7.0) [9]
温度覚鈍麻	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
頭痛	2 (1.2) [3]	0	2 (3.5) [3]
脳出血	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
浮動性めまい	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
閃輝暗点	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
傾眠	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
味覚障害	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
精神障害	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
不眠症	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
腎および尿路障害	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
尿失禁	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.3) [8]	4 (3.8) [5]	3 (5.3) [3]
咳嗽	5 (3.1) [5]	3 (2.9) [3]	2 (3.5) [2]
鼻漏	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
口腔咽頭痛	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
血管運動性鼻炎	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
皮膚および皮下組織障害	7 (4.3) [7]	3 (2.9) [3]	4 (7.0) [4]
湿疹	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
皮膚炎	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
発疹	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
水疱	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
皮膚乾燥	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
敏感肌	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported plural events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-5

表 2.7.6.4-15 眼局所以外の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合（SS）

	0.3%		
System Organ Class Preferred Term	全体 (N=162) n (%) [E]	単剤投与 (N=105) n (%) [E]	併用投与 (N=57) n (%) [E]
Number of participants with at least one study drug-related TEAE	13 (8.0) [20]	6 (5.7) [8]	7 (12.3) [12]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.0) [15]	6 (5.7) [6]	7 (12.3) [9]
冷感	12 (7.4) [14]	5 (4.8) [5]	7 (12.3) [9]
熱感	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
神経系障害	2 (1.2) [3]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [2]
温度覚鈍麻	2 (1.2) [2]	1 (1.0) [1]	1 (1.8) [1]
味覚障害	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
咳嗽	1 (0.6) [1]	1 (1.0) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]
敏感肌	1 (0.6) [1]	0	1 (1.8) [1]

0.3%：0.3%モツギバトレプ群
For each level of summarization, a participant is counted once if the participant reported plural events.
n represents the number of participants at each level of summarization.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
MedDRA/J Version 25.1
Source Data: CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-6

(3) 有害事象の分析

a) TEAE の発現割合

TEAE の発現割合は、全体［単剤投与及び併用投与（以下同順）］で 45.1%（73/162 名）［39.0%（41/105 名）及び 56.1%（32/57 名）］であり、単剤投与と比べて併用投与で高かった（表 2.7.6.4-9）。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）及び 19.3%（11 名）］であり、単剤投与と比べて併用投与でやや高かった。眼局所の TEAE、眼局所以外の TEAE のいずれの発現割合も単剤投与と比べて併用投与でやや高かった（表 2.7.6.4-10、表 2.7.6.4-11）。

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡

死亡に至った TEAE 及び有害事象は認められなかった（表 2.7.6.4-9、CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-3）。

b) その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は 3 名（単剤投与 2 名、併用投与 1 名）に認められた（表 2.7.6.4-9）。

重篤な TEAE は、単剤投与では肺炎及び関節損傷が各 1 名に、併用投与では腎盂腎炎が 1 名に認められた（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-4）。重篤な TEAE はいずれも中等度で、治験薬との因果関係は否定された。いずれも治験薬の投与の変更はなく、TEAE に対する治療薬又は（及び）処置を要したものの、転帰は回復又は軽快であった。

c) 他の重要な有害事象

重要な（治験薬の投与が中止に至った）TEAE は 3 名（単剤投与 2 名、併用投与 1 名）に

認められた（表 2.7.6.4-9）。

重要な TEAE は、単剤投与では結膜びらん及び角膜障害が 1 名（同一被験者）に、麦粒腫が 1 名に、併用投与では冷感、温度覚鈍麻、及び味覚障害が 1 名（同一被験者）に認められた（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-5）。単剤投与の 2 名で認められた重要な TEAE はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与を中止し、TEAE に対する治療薬の投与後に回復した。併用投与の 1 名で認められた重要な TEAE はいずれも中等度で、治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与を中止した後、他の治療を要さず回復した。

2) 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれの検査項目でもベースラインからの明らかな変動はみられなかった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-31、Table 14.3-32）。尿検査では、投与 12 週後に 6.8%（11/162 名）の被験者で尿潜血が 3+であり、陽性とされた被験者が多かったが、ベースラインからの異常が大半を占めており、尿潜血に関連する TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-33、Table 14.3-34、表 2.7.6.4-14）。他の尿検査の項目では特記すべき変動はみられなかった。

臨床検査に関連する TEAE は、上咽頭炎が単剤投与及び併用投与で各 1 名に、肝機能異常及びアミラーゼ増加が単剤投与の 1 名に、リンパ球形態異常、尿中ブドウ糖陽性が単剤投与の各 1 名に、COVID-19 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が併用投与の各 1 名に認められ、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された（CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.8-4、Listing 16.2.7-2）。

3) バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 眼科学的検査

a) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査（角膜、結膜、眼瞼、前室、水晶体）では、治験薬投与後に臨床的に重要な異常がみられた被験者は各評価時点で 0～2 名と少数認められた（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-23、Table 14.3-24）。

b) 眼圧

眼圧値では、治験薬投与後にベースラインからの明らかな変動はみられなかった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-25）。眼圧に関連する TEAE は認められなかった（表 2.7.6.4-12）。

c) 角膜知覚

角膜知覚値では、治験薬投与後にベースラインからの明らかな変動はみられなかった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-26）。

d) 矯正視力

矯正視力では、治験薬投与後にベースラインから 2 段階以上変動がみられた被験者は各評価時点で少数認められた（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-27）。矯正視力に関連する TEAE として、視力低下が併用投与の 1 名に認められ、軽度で治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.4-12、CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-2）。

e) 眼底検査

眼底検査では、治験薬投与後に臨床的に重要な異常がみられた被験者はいなかった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-28、Table 14.3-29）。

(2) バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）では、治験薬投与後にベースラインからの大きな変動は認められなかった（CTD 5.3.5.2-1 Table 14.3-30）。バイタルサインに関連する TEAE として、発熱が 3 名（単剤投与 2 名、併用投与 1 名）に認められ、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.4-14、CTD 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-2）。

2.7.6.4.3 結論

ドライアイ患者を対象とし、0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を単剤又はドライアイ治療剤若しくは角結膜上皮障害治療剤との併用で 1 日 4 回、52 週間投与し、安全性及び有効性を評価した。治験薬を投与された 162 名の被験者のうち 73 名に TEAE が発現したが、程度はいずれも軽度又は中等度であり、重度の TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 3 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、ドライアイの自覚症状（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、及びドライアイ症状の日々の自己評価スコア）及び他覚所見（角膜のフルオレセイン染色スコア、涙液層破壊時間、及び結膜のフルオレセイン染色スコア）の改善効果は、投与後最初の評価時点から認められ、ほぼ減弱することなく 52 週間持続した。

以上より、ドライアイ患者に 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を長期投与したとき、単剤療法又はドライアイ治療剤若しくは角結膜上皮障害治療剤との併用療法のいずれの場合でも、安全性に問題はなく、有効性は減弱することなく持続することが示された。

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

2.7.6.5.1 試験方法の概要

…… 5.3.3.1-1【参考資料】

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	A study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single doses of orally administered [redacted] in healthy adults subjects
目的	主要目的：健康成人を対象に、モツギバトレプを用量漸増で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 副次目的：健康成人を対象に、モツギバトレプを空腹時に用量漸増で単回経口投与したときの初期の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを明らかにする。加えて、健康成人を対象に、高脂肪食の摂取がモツギバトレプ投与後の PK に及ぼす影響を評価する。
デザイン	Part A：ランダム化、二重遮蔽、治験依頼者非遮蔽、プラセボ対照、単回投与、用量漸増、単施設、群逐次デザイン Part B：ランダム化、単施設、クロスオーバー
治験方法	本治験は、健康成人を対象に、モツギバトレプを単回経口投与したときの安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する First-in-Human の第 I 相試験であり、Part A と Part B の 2 パートに分けて実施した。 Part A では、2.5、7.5、15、30、60、120、及び 150 mg の計 7 コホートに各 8 名（モツギバトレプ群 6 名及びプラセボ群 2 名）の被験者を割り付けることとした。低用量での投与から開始し、得られた安全性及び忍容性データを検討に基づいて、次の用量のコホートへ段階的に投与した。なお、60 mg 投与の結果から、120 mg と 150 mg の投与は中止された。 Part B では、Part A とは異なる 1 コホートに 8 名の被験者を組み入れ、7.5 mg の用量でモツギバトレプを空腹時に単回投与した（第 1 期）後、同用量のモツギバトレプを標準的な高脂肪食の摂取後 5 分以内に投与した（第 2 期）。第 1 期及び第 2 期の間に 5 日間又は 5 半減期のいずれか長い期間で、ウォッシュアウト期間を設けた。なお、用量は Part A の結果から 7.5 mg が選択された。
対象	1. 選択基準 1) スクリーニング時に年齢が満 18 歳以上 55 歳以下で、治験薬投与後 90 日間継続して避妊すること及び精子提供をしないことに同意できる男性又は妊娠の可能性がない女性 2) 体格指数（BMI）が 18 以上、32 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 以上 3) スクリーニング評価に基づいて治験責任医師によって健康であると判定された 4) 非喫煙者又は喫煙歴から 1 日 10 本未満の喫煙者と判断され、入院期間中に喫煙を控えることができる 5) 治験を遵守及び完了する可能性が高い 2. 除外基準 1) 治験の完了を妨げる可能性のある疾患を有する、又は既往がある 2) ジルベール症候群（血中ビリルビン濃度の上昇を引き起こす遺伝的状態）を有する 3) 重大な心血管疾患、肝疾患、腎疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、血液疾患、神経疾患、又は精神疾患を有する 4) 治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄を妨げる可能性のある外科的又は内科的疾患を有する 5) Day 1 の過去 7 日以内に急性症状［例：悪心、嘔吐、発熱（口腔温>37.6°C 又は下痢）］を呈した 6) Day 1 の過去 1 年以内に薬物乱用の既往がある 7) 治験実施計画書の要件を遵守する能力を妨げる可能性のあるアルコール乱用又はアルコール使用歴がある 8) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査（ECG）の結果、補正 QT 間隔（QTc）測定値が男性>450 ms、女性被験者で>470 ms であった 9) 悪性高熱症の既往歴又は家族歴を有する 10) 身体検査、バイタルサイン（収縮期血圧>140 mmHg 又は<90 mmHg 及び／若しくは拡張期血圧>90 mmHg 又は<50 mmHg）、ECG、又は臨床検査値に正常範囲からの臨床的に重

項目	内容
	要な逸脱がある。スクリーニング時のビリルビン、コレステロール（スクリーニング時の許容閾値はコレステロール値が 5.0 mmol/L 未満）、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及びクレアチニン値が正常範囲上限を超える 11) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体の血清学的所見が陽性である 12) 尿中薬物検査で陽性反応が確認された（例：アンフェタミン、メタンフェタミン、バルビツール酸塩、三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン、メサドン、オピエート、フェンシクリジンなど） 13) スクリーニング時に起立性低血圧検査が陽性である。なお、2～3 分間起立した後、収縮期血圧の 20 mmHg 以上低下、拡張期血圧の 10 mmHg 以上低下、又は脈拍数の 30 bpm 以上増加のいずれかが該当した場合を陽性とした 14) スクリーニング時の熱痛知覚閾値（HPPT）>50°C の者 15) 治験期間中に左前腕及び右前腕を覆うか、承認された日焼け止め（SPF 30+）を使用することにより、強い日光及び紫外線（日焼けサロンなど）への曝露を避けること、並びに入院期間中、前腕にクリームやローションなどの外用剤を使用しないことに同意できない 16) 本治験の実施を妨げる可能性のある皮膚疾患（例：アトピー性皮膚炎又は異常感覚）、又は刺青、瘢痕、急性日焼け、局所色素異常などの活動性皮膚疾患を有する 17) スクリーニング時に閉眼した状態で、von Frey フィラメント（8 g、26 g、及び 60 g）を用いて掌側前腕に刺激された際に正確に識別できなかった者 18) 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往を有する 19) 治験薬投与過去 30 日以内に、局所麻酔薬や外用薬を含む治験薬又は処方薬を使用した 20) 投与 48 時間前（Part B の Day 1 又は第 2 期の Day 1）以降にカフェイン含有製品（例：コーヒー、紅茶、チョコレート、ソーダ）又はアルコール飲料を摂取した 21) Day 1 の過去 14 日以内から入院期間終了時（又は Part B の第 2 期終了後の退院時）までにグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有製品を摂取した 22) Day 1 の過去 14 日以内にハーブ系サプリメントを含む一般用医薬品を使用した［ただし、アセトアミノフェン（パラセタモール）及び推奨 1 日摂取量の 100%以下の用量のビタミン剤を頓用した場合を除く］ 23) Day 1 の過去 90 日以内に献血した者 注1)　除外基準 14)～17)は Part A のみ
目標被験者数	Part A：7 コホートで計 56 名（各コホートのモツギバトレプ群 6 名、プラセボ群 2 名） Part B：1 コホートで 8 名
治験薬	• 被験薬：モツギバトレプ [redacted] mg [redacted]（Batch No. [redacted]）、モツギバトレプ [redacted] mg [redacted]（Batch No. [redacted]） • 対照薬：プラセボ（Batch No. [redacted]）
用法・用量 投与期間	Part A：各コホートでプラセボ又はモツギバトレプを以下の用法・用量で単回経口投与した。なお、120 mg 及び 150 mg は投与されなかった。 • コホート 1：モツギバトレプ 2.5 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） • コホート 2：モツギバトレプ 7.5 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） • コホート 3：モツギバトレプ 15 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） • コホート 4：モツギバトレプ 30 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） • コホート 5：モツギバトレプ 60 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） • コホート 6：モツギバトレプ 120 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） • コホート 7：モツギバトレプ 150 mg（[redacted]）又はプラセボ（[redacted]） Part B：空腹時及び食後 5 分以内に経口でモツギバトレプを 1 回 7.5 mg（[redacted]）の用法・用量で各期に単回経口投与した。
併用薬・併用療法	本治験を通して併用薬の使用及び併用療法は許可されなかった。 治験薬投与（Day 1 又は Part B の第 2 期の 1 日目）の 48 時間前から入院期間終了まで、タバコの使用、カフェインを含む製品（例：コーヒー、紅茶、チョコレート、ソーダ）、及びアルコール飲料の摂取を禁止した。 Part B のウォッシュアウト期間中については、前述の禁止された飲料及びタバコの使用は、第 2 期の 1 日目の 48 時間前まで許可された。 Day 1 の 14 日前から入院期間終了まで（又は Part B の第 2 期終了後の退院まで）、グレー

項目	内容
	プフルーツ又はグレープフルーツを含む製品の摂取を禁止した。 入院中の食事は、Part B の第 2 期の朝食を除き、院内のスケジュールに従って標準的な中脂肪食が提供された。Part B の第 2 期の朝食では、FDA 推奨の高脂肪食（約 900 kcal）が提供され、摂取してから 5 分後にモツギバトレプが投与された。
評価項目	1. 安全性評価 • 有害事象（AE） • バイタルサイン［仰臥位での収縮期／拡張期血圧、呼吸数、体温（口腔温）、及び脈拍数、並びに立位での収縮期／拡張期血圧及び脈拍数］ • デジタル 12 誘導心電図 • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査） • 血中ビリルビン測定 • 身体的所見 • 心拍リズムテレメトリーモニタリング 2. 薬物動態評価 • 血漿中モツギバトレプ濃度及び血漿中 PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、λ_z、$T_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUMC_{0\text{-}last}$、$AUMC_{0\text{-}\infty}$、MRT、CL/F、Vz/F） • 尿中モツギバトレプ濃度、総排泄量、及び腎クリアランス 3. 薬力学評価 • 熱痛知覚閾値（HPPT）、熱痛耐性閾値（HPTT）、及び閾上熱痛（STHP） • 温水を用いた飲水行動の定性的評価（37°C、55°C、70°C）
統計手法	1. 解析対象集団 • 安全性解析対象集団（SS） ランダム化の後、治験薬（モツギバトレプ又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の安全性データを有する被験者を対象とした。 • 薬物動態解析対象集団（PK 集団） ランダム化の後、モツギバトレプが投与され、個々の血漿薬物濃度プロファイルから少なくとも 1 つの PK パラメータを計算できた被験者を対象とした。 • 薬力学的解析対象集団（PD 集団） ランダム化の後、治験薬（モツギバトレプ又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の PD データを有する被験者を対象とした。 2. データの取扱い 各コホートでプラセボが投与された被験者を統合してプラセボ群として集計した。 Part A 及び Part B 別に解析し、要約した。 安全性、PK、及び PD の各変数について、それぞれ SS、PK 集団、及び PD 集団を用いて記述統計量を示した。 1) 欠測値 欠測値の補完は行わなかった。 2) ベースライン値 特に指定のない限り、安全性評価、PK 評価、及び PD 評価のいずれも、Day 1 の投与前の値をベースライン値とした。 3. 安全性評価の解析 SS を対象に以下の解析を実施した。 1) 有害事象 有害事象は MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Affairs）Version 12.0 を用いて、各投与群及び全体で、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類された有害事象を 1 件以上発現した被験者の数及び割合を表に示した。なお、Day 1 の治験薬の初回投与中又はそれ以降、及び最終来院の終了時又はそれ以前に発現した事象を Treatment Emergent Adverse Events（TEAE）、Part A の Day 1 又は Part B の第 1 期の Day 1 の治験薬初回投与前に発現した事象を、Pre-Treatment Sign or Symptom（PTSS）、治験期間中（スクリーニング時に開始する投与前評価期間から治験の最終来院の完了まで）のいずれかの時点で発現した重篤な事象を重篤な有害事象と定義した。 2) バイタルサイン、口腔温、心電図 バイタルサイン、口腔温、及び心電図は実測値及びベースラインからの変化量を算出し、Part A では投与群ごとに、Part B では第 1 期及び第 2 期にごとに要約した。仰臥位から立位へ変化したときの血圧及び脈拍数の変化も同様に要約した。ベースラインからの変化量に対しては統計学的に評価し、95%信頼区間の推定値も算出した。バイタルサイ

項目	内容
	ン（仰臥位での収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び呼吸数）、口腔温、及び心電図（QT、QTcB、QTcF）を、反復測定混合モデル共分散分析（ANCOVA）を用いて評価した。Part A では、投与群（各モツギバトレプ群又はプラセボ群）を固定効果、ベースラインを共変量、時間を反復測定効果、被験者をランダム効果として含めた。結果は、投与群ごとに平均全体時間及び時点別の点推定値及び 95%信頼区間として示した。Part B では、心電図及びバイタルサインも同様に解析し、期間（空腹時及び食後）を主な因子とした。 3) 口腔温モニタリング WHO のグレードごとに、投与群ごと又は期間（食後又は空腹時）ごとに分類して要約した。 4) 臨床検査 臨床検査値（ビリルビン値含む）は Part A では各モツギバトレプ群及びプラセボ群ごとに、Part B では各期間（空腹時及び食後）ごとに、実測値及びベースラインからの変化量を要約した。ベースラインからの変化量に対しては統計学的に評価し、95%信頼区間の推定値も算出した。各臨床検査値は、ベースライン後の各時点別に ANCOVA モデルを用いて評価した。Part A では、ベースラインの測定値を共変量とし、投与群（各モツギバトレプ群又はプラセボ群）を主要因子とし、ベースラインと用量を交互作用項としたモデルを用いた。Part B では、期間（空腹時及び食後）を主要因子として代用した。 5) 身体所見 スクリーニング時及び追跡調査の評価時に、身体所見をカテゴリー別に要約した。 4. 薬物動態評価の解析 PK 集団を対象として解析した。血漿中モツギバトレプ濃度は、Part A の各モツギバトレプ群及び Part B の各期間（空腹時及び食後）の規定された採取時間ごとに、要約統計量（平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、及び観察数）を示した。 PK パラメータはノンコンパートメント法により算出し、Part A の各投与群及び Part B の各期間（空腹時及び食後）ごとに要約統計量を示した。各モツギバトレプ群間の PK パラメータの差を評価するため、用量正規化及び対数変換された主要 PK パラメータに対して分散分析（ANOVA）モデルを用いた。投与群を固定効果として含めた。全体的に統計学的に有意な差が認められた場合は、Scheffe 法を用いてすべての平均値のペア間の比較を行うこととした。その後、点推定値（最小二乗平均値）、95%信頼区間、及び各投与群間のペアワイズ差（%）を提示することとした。 Part B で得られたモツギバトレプの食後／空腹時の相対的バイオアベイラビリティ（%）を、対数変換した AUC パラメータに基づく ANOVA モデルを用いて算出した。期間（食後又は空腹時）を因子としてモデルに含めた。モデルの前提条件（正規性及び等分散性）を評価した後、最小二乗平均の差及び 90%信頼区間を逆変換して、モツギバトレプの相対的バイオアベイラビリティの幾何学的推定値を算出した。 5. 薬力学的評価の解析 PD 集団を対象として解析した。HPPT、HPTT、及び STHP［疼痛の Visual Analog Scale（VAS）での評価］のベースラインからの変化は、各時点で ANCOVA モデルを用いて評価した。ベースラインの測定値を共変量、投与群（各モツギバトレプ群又はプラセボ群）を主要因子、ベースラインと用量を交互作用項とした。統計学的に有意でない（$p > 0.10$）場合には、交互作用項をモデルから削除し、推定のために主要因子のみを用いてモデルを再適用した。モデルの前提条件として、正規性、等分散性、及び線形性を検討し、これらの条件を満たさない場合には対数変換を用いてこれらのデータを正規化した。交互作用項が統計学的に有意である場合には更に詳細な検討を加え、定性的又は定量的に識別した。各投与群の効果量の推定値を最小二乗平均値及び 95%信頼区間として示し、グラフで示した。また、Dunnett 検定を用いて各モツギバトレプ群とプラセボ群の最小二乗平均の差を比較した。
実施医療機関	1 施設（英国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 被験者の構成及び解析対象集団の構成

スクリーニングで適格性が確認された被験者をランダム化し、Part A では、2.5 mg、7.5 mg、15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群に各 6 名、プラセボ群に 10 名を割り付けた。ランダム化された被験者全員に治験薬が投与され、いずれの被験者も治験を完了し、中止した被験者はいなかった。40 名全員が SS 及び PD 集団に採用され、モツギバトレプが投与された 36 名全員が PK 集団に採用された（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-1）。60 mg モツギバトレプ群で 4 名の被験者に WHO のグレード 2 に相当する中等度の浮動性めまいが発現したため、事前に規定した Common Stopping Rule 3「モツギバトレプが投与された被験者の 50%以上で、同一の臓器又は器官系にて WHO グレード 2 以上の治験薬との因果関係が否定できない事象が発現した場合」に抵触した。そのため、モツギバトレプは 60 mg が最大耐量となり、120 mg 及び 150 mg モツギバトレプ群への投与は実施しなかった。

Part B では 8 名の被験者が組み入れられ、空腹時及び高脂肪食摂取後に 7.5 mg の用量でモツギバトレプが投与された。いずれの被験者も治験を完了し、中止した被験者はいなかった。8 名全員が SS、PK 集団、及び PD 集団に採用された（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-2）。

2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

Part A 及び Part B の SS の背景因子を表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2 背景因子（SS）

	Part A						Part B
	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=10)	7.5 mg (N=8)
Age (years)	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=10	n=8
Mean (SD)	38.0 (12.5)	38.2 (8.7)	35.2 (11.1)	28.3 (10.4)	39 (10.7)	30.6 (8.2)	35.1 (9.6)
Median (min-max)	38 (21-53)	38 (25-48)	37.5 (21-51)	26 (18-44)	41 (25-51)	29.5 (19-46)	36.5 (21-46)
Gender; n (%)	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=10	n=8
Male	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	8 (80.0)	6 (75.0)
Female	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (20.0)	2 (25.0)
Race; n (%)	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=10	n=8
White	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	9 (90.0)	8 (100.0)
Black	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Other	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (10.0)	0
Weight (kg)	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=10	n=8
Mean (SD)	72.2 (11.4)	74.1 (17.0)	82.6 (9.8)	76.3 (9.8)	81.6 (13.8)	77.4 (8.7)	77.7 (12.1)
Median (min-max)	70.9 (57.5-87.3)	67.0 (65.3-108.4)	80.1 (71.0-99.1)	79.4 (57.8-85.2)	81.2 (58.4-98.5)	75.0 (66.4-93.0)	75.5 (61.1-95.8)
Height (cm)	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=10	n=8
Mean (SD)	177.7 (5.7)	176.0 (10.0)	178.8 (5.0)	180.0 (11.2)	179.3 (10.9)	177.0 (8.5)	173.3 (10.5)
Median (min-max)	176.0 (172-188)	173.5 (167-195)	178.5 (173-187)	184.0 (163-193)	182.0 (158-189)	176.5 (165-192)	177.0 (156-186)
BMI (kg/m^2)	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=10	n=8
Mean (SD)	22.9 (3.2)	23.7 (2.5)	25.8 (1.9)	23.6 (2.8)	25.2 (2.5)	24.7 (1.9)	25.8 (2.4)
Median (min-max)	23.4 (18.6-27.2)	22.7 (21.4-28.5)	25.9 (23.2-28.3)	23.2 (20.0-28.0)	24.2 (22.9-29.1)	24.5 (22.0-28.2)	25.4 (21.9-29.6)

2.5 mg：2.5 mg モツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mg モツギバトレプ群、15 mg：15 mg モツギバトレプ群、30 mg：30 mg モツギバトレプ群、60 mg：60 mg モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 11-1

2.7.6.5.2.3 安全性

1) 有害事象

治験薬との因果関係が certainly／probable／possible のいずれかに判定された TEAE を「治験薬との因果関係が否定できない TEAE」として以下に記す。

(1) 有害事象の要約

Part A での TEAE の発現割合は、7.5 mg、15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群ではいずれも群も 100%（6 名）であり、2.5 mg モツギバトレプ群で 50%（3 名）、プラセボ群で 50%（5 名）であった（表 2.7.6.5-3）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、7.5 mg、15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群ではいずれの群も 100%（6 名）であり、2.5 mgモツギバトレプ群で33%（2名）、プラセボ群で20%（2名）であった。Part A では重篤な有害事象は認められず、重度の TEAE が 15 mg モツギバトレプ群の 1 名にのみ認められた。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。2.5 mg モツギバトレプ群及び 7.5 mg モツギバトレプ群で報告された TEAE の程度は、すべて軽度であった。

Part B で 7.5 mg モツギバトレプを空腹時に投与したときの TEAE の発現割合は 100%（8 名）で、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 100%（8 名）であった（表 2.7.6.5-4）。高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与したときの TEAE の発現割合は 87.5%（7 名）で、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 87.5%（7 名）であった。試験期間中、重篤な有害事象及び重度の TEAE は認められなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-3 有害事象の概要（Part A、SS）

	2.5 mg (N=6)		7.5 mg (N=6)		15 mg (N=6)		30 mg (N=6)		60 mg (N=6)		Placebo (N=10)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
All Adverse Events	4	66.7	6	100	6	100	6	100	6	100	6	60
Pretreatment Signs and Symptoms (PTSS)	2	33.3	1	16.7	0	0	1	16.7	0	0	2	20
Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)	3	50	6	100	6	100	6	100	6	100	5	50
Drug Relationship												
Related[1]	2	33.3	6	100	6	100	6	100	6	100	2	20
Not Related	1	16.7	3	50	1	16.7	0	0	1	16.7	4	40
Intensity												
Mild	3	50	6	100	6	100	6	100	6	100	5	50
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	16.7	4	66.7	0	0
Severe	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.5 mg：2.5 mgモツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mgモツギバトレプ群、15 mg：15 mgモツギバトレプ群、30 mg：30 mgモツギバトレプ群、60 mg：60 mgモツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
N：各群の全被験者数、n：各項目の被験者数
1：治験薬との因果関係が certainly／probable／possible のいずれかに判定された有害事象が発現した被験者数
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-1

表 2.7.6.5-4 有害事象の概要（Part B、SS）

	空腹時 (N=8)		食後 (N=8)	
	n	%	n	%
Pretreatment Signs and Symptoms (PTSS)	0	0	0	0
Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)	8	100	7	87.5
Drug Relationship				
Related[1]	8	100	7	87.5
Not Related	1	12.5	1	12.5
Intensity				
Mild	8	100	7	87.5
Moderate	1	12.5	1	12.5
Severe	0	0	0	0
Leading to Discontinuation	0	0	0	0
Serious AEs	0	0	0	0

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
N：各群の全被験者数、n：各項目の被験者数
1：治験薬との因果関係が certainly／probable／possible のいずれかに判定された有害事象が発現した被験者数
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-2

(2) 有害事象の表示

a) Part A

Part A でモツギバトレプを単回経口投与した被験者で認められた TEAE は、主なものとして冷感が 15 名［2.5 mg モツギバトレプ群で 0 名、7.5 mg モツギバトレプ群で 4 名（66.7%）、15 mg モツギバトレプ群で 4 名（66.7%）、30 mg モツギバトレプ群で 3 名（50%）、60 mg モツギバトレプ群で 4 名（66.7%）、以下同順］、浮動性めまいが 11 名［1 名（16.7%）、2 名（33.3%）、0 名、4 名（66.7%）、4 名（66.7%）］、及び味覚異常が 10 名［0 名、3 名（50%）、1 名（16.7%）、4 名（66.7%）、2 名（33.3%）］であった（表 2.7.6.5-5）。これらのうち 7.5 mg モツギバトレプ群の 1 名に発現した浮動性めまいを除き、すべて治験薬との因果関係が否定できないと判断された（表 2.7.6.5-6）。味覚異常はプラセボ群でも 1 名（10.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できないと報告されたが、冷感及び浮動性めまいはプラセボ群の被験者で発現しなかった。錯感覚は 15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群の被験者でのみ報告され、モツギバトレプの用量増加とともに発現割合が増加した。

重度の TEAE として 15 mg モツギバトレプ群の 1 名（16.7%）で失神寸前の状態が報告され、治験薬との因果関係ありと判断された。中等度の TEAE は浮動性めまい［30 mg モツギバトレプ群 1 名（16.7%）、60 mg モツギバトレプ群 4 名（66.7%）］、頭痛［60 mg モツギバトレプ群 1 名（16.7%）］、嗜眠［60 mg モツギバトレプ群 1 名（16.7%）］、悪心［60 mg モツギバトレプ群 1 名（16.7%）］が報告され、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の TEAE はすべて軽度であった（CTD 5.3.3.1-1 Listing 16.2.4.1）。

表 2.7.6.5-5 TEAE（Part A、SS）

System Organ Class Preferred Term	2.5 mg (N=6) n (%) f	7.5 mg (N=6) n (%) f	15 mg (N=6) n (%) f	30 mg (N=6) n (%) f	60 mg (N=6) n (%) f	Placebo (N=10) n (%) f
神経系障害	1 (16.7%) 2	5 (83.3%) 6	3 (50%) 4	6 (100%) 14	4 (66.7%) 12	3 (30%) 5
浮動性めまい	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 2	0	4 (66.7%) 4	4 (66.7%) 4	0
味覚異常	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	4 (66.7%) 4	2 (33.3%) 2	1 (10%) 1
頭部不快感	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
頭痛	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0	3 (50%) 3	1(16.7%) 1	2 (20%) 3
嗜眠	0	0	0	0	1(16.7%) 1	0
錯感覚	0	0	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 3	3 (50%) 4	0
失神寸前の状態	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	1 (10%) 1
全身障害および投与局所様態	0	6 (100%) 8	4 (66.7%) 5	5 (83.3%) 6	4 (66.7%) 6	1 (10%) 1
適用部位紅斑	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	2 (33.3%) 2	1 (16.7%) 1	0	0	0
冷感	0	4 (66.7%) 4	4 (66.7%) 4	3 (50%) 3	4 (66.7%) 4	0
熱感	0	0	0	2 (33.3%) 2	2 (33.3%) 2	1 (10%) 1
体温変動感	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
発熱	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 2	2 (33.3%) 2	0
冷汗	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
多汗症	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	0	1 (16.7%) 1	0
寝汗	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
胃腸障害	0	2 (33.3%) 3	1 (16.7%) 2	0	1 (16.7%) 2	0
下痢	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
舌痛	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
悪心	0	1 (16.7%) 2	0	0	1 (16.7%) 1	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
血管障害	0	0	2 (33.3%) 2	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0
潮紅	0	0	1 (16.7%) 1	0	1 (16.7%) 1	0
ほてり	0	0	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0	0
精神障害	0	1 (16.7%) 1	0	0	1 (16.7%) 2	0
激越	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
幻覚	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	1 (10%) 1
咳嗽	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (10%) 1
鼻漏	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
眼障害	2 (33.3%) 2	0	0	0	0	0
眼充血	1 (16.7%) 1	0	0	0	0	0
光視症	1 (16.7%) 1	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	2.5 mg (N=6) n (%) f	7.5 mg (N=6) n (%) f	15 mg (N=6) n (%) f	30 mg (N=6) n (%) f	60 mg (N=6) n (%) f	Placebo (N=10) n (%) f
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (10%) 1
関節損傷	0	0	0	0	0	1 (10%) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0

2.5 mg：2.5 mgモツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mgモツギバトレプ群、15 mg：15 mgモツギバトレプ群、30 mg：30 mgモツギバトレプ群、60 mg：60 mgモツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
N：各群の全被験者数、n：各項目の被験者数、f：発現件数
MedDRA/J Version 12.0
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-3

表 2.7.6.5-6 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Part A、SS）

System Organ Class Preferred Term	2.5 mg (N = 6) n (%) f	7.5 mg (N = 6) n (%) f	15 mg (N = 6) n (%) f	30 mg (N = 6) n (%) f	60 mg (N = 6) n (%) f	Placebo (N = 10) n (%) f
眼障害	1 (16.7%) 1	0	0	0	0	0
眼充血	1 (16.7%) 1	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	2 (33.3%) 3	1 (16.7%) 2	0	1 (16.7%) 2	0
下痢	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
舌痛	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
悪心	0	1 (16.7%) 2	0	0	1 (16.7%) 1	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (16.7%)1	0
全身障害および投与局所様態	0	5 (83.3%) 5	4 (66.7%) 4	5 (83.3%) 6	4 (66.7%) 6	1 (10%) 1
冷感	0	4 (66.7%) 4	4 (66.7%) 4	3 (50%) 3	4 (66.7%) 4	0
熱感	0	0	0	2 (33.3%) 2	2 (33.3%) 2	1 (10%) 1
体温変動感	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
発熱	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
神経系障害	1 (16.7%) 2	4 (66.7%) 5	3 (50 %) 4	6 (100%) 14	4 (66.7%) 12	1 (10%) 2
浮動性めまい	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0	4 (66.7%) 4	4 (66.7%) 4	0
味覚異常	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	4 (66.7%) 4	2 (33.3%) 2	1 (10%) 1
頭部不快感	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
頭痛	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	1 (10%) 1
嗜眠	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
錯感覚	0	0	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 3	3 (50%) 4	0
失神寸前の状態	0	0	1 (16.7%) 1	0	0	0
精神障害	0	1 (16.7%) 1	0	0	1 (16.7%) 2	0
激越	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
幻覚	0	1 (16.7%) 1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0

System Organ Class Preferred Term	2.5 mg (N = 6) n (%) f	7.5 mg (N = 6) n (%) f	15 mg (N = 6) n (%) f	30 mg (N = 6) n (%) f	60 mg (N = 6) n (%) f	Placebo (N = 10) n (%) f
皮膚および皮下組織障害	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	2 (33.3%) 2	2 (33.3%) 2	0
冷汗	0	0	0	0	1 (16.7%) 1	0
多汗症	0	3 (50%) 3	1 (16.7%) 1	0	1 (16.7%) 1	0
寝汗	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (16.7%) 1	0	0
血管障害	0	0	2 (33.3%) 2	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0
潮紅	0	0	1 (16.7%) 1	0	1 (16.7%) 1	0
ほてり	0	0	1 (16.7%) 1	1 (16.7%) 1	0	0

2.5 mg：2.5 mgモツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mgモツギバトレプ群、15 mg：15 mgモツギバトレプ群、30 mg：30 mgモツギバトレプ群、60 mg：60 mgモツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
N：各群の全被験者数、n：各項目の被験者数、f：発現件数
治験薬との因果関係が certainly／probable／possible のいずれかに判定された有害事象の発現被験者数及び発現件数を集計した
MedDRA/J Version 12.0
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-4

b) Part B

Part B で最も発現割合が高かった TEAE は、空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与（以下、食後投与）のいずれも冷感であり［空腹時投与 7 名（87.5%）、食後投与 6 名（75%）］（表 2.7.6.5-7）、これらはいずれも軽度で治験薬との因果関係が否定できないと判断された（表 2.7.6.5-8）。空腹時投与で 7 名（87.5%）に適用部位紅斑が認められた一方で、食後投与での発現は 1 名（12.5%）のみであった。これらはいずれも軽度であり、空腹時投与での 1 名を除き、すべて治験薬との因果関連が否定できないと判断された。浮動性めまいは空腹時投与で 3 名（37.5%）報告され、食後投与［1 名（12.5%）］よりも多く、いずれも軽度で治験薬との因果関連が否定できないと判断された。

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。中等度の TEAE は、空腹時投与で浮動性めまい及び頭痛が各 1 名、食後投与で悪心が 1 名（空腹時・食後のいずれの事象も同一被験者に発現）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された（CTD 5.3.3.1-1 Listing 16.2.4.1）。

表 2.7.6.5-7 TEAE（Part B、SS）

System Organ Class Preferred Term	空腹時 (N=8) n (%) f	食後 (N=8) n (%) f
胃腸障害	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 2
腹部不快感	0	1 (12.5%) 1
悪心	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 1
全身障害および投与局所様態	8 (100%) 16	6 (75%) 8
適用部位紅斑	7 (87.5%) 7	1 (12.5%) 1
カテーテル留置部位関連反応	1 (12.5%) 1	0
悪寒	1 (12.5%) 1	0
冷感	7 (87.5%) 7	6 (75%) 7
感染症および寄生虫症	1 (12.5%) 2	1 (12.5%) 1
歯感染	1 (12.5%) 1	0
上気道感染	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 1

System Organ Class Preferred Term	空腹時 (N=8) n (%) f	食後 (N=8) n (%) f
神経系障害	5 (62.5%) 11	4 (50%) 7
浮動性めまい	3 (37.5%) 4	1 (12.5%) 1
味覚異常	2 (25%) 2	2 (25%) 2
頭痛	3 (37.5%) 3	2 (25%) 2
錯感覚	2 (25%) 2	2 (25%) 2
腎および尿路障害	0	1 (12.5%) 1
血尿	0	1 (12.5%) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%) 1	0
呼吸困難	1 (12.5%) 1	0
血管障害	0	1 (12.5%) 1
ほてり	0	1 (12.5%) 1

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
N：各群の全被験者数、n：各項目の被験者数、f：発現件数
MedDRA/J Version 12.0
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-5

表 2.7.6.5-8 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Part B、SS）

System Organ Class Preferred Term	空腹時 (N = 8) n (%) f	食後 (N = 8) n (%) f
胃腸障害	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 2
腹部不快感	0	1 (12.5%) 1
悪心	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 1
全身障害および投与局所様態	8 (100%) 15	6 (75%) 8
適用部位紅斑	6 (75.0%) 6	1 (12.5%) 1
カテーテル留置部位関連反応	1 (12.5%) 1	0
悪寒	1 (12.5%) 1	0
冷感	7 (87.5%) 7	6 (75.0%) 7
感染症および寄生虫症	1 (12.5%) 2	0
歯感染	1 (12.5%) 1	0
上気道感染	1 (12.5%) 1	0
神経系障害	5 (62.5%) 11	4 (50%) 7
浮動性めまい	3 (37.5%) 4	1 (12.5%) 1
味覚異常	2 (25.0%) 2	2 (25.0%) 2
頭痛	3 (37.5%) 3	2 (25.0%) 2
錯感覚	2 (25.0%) 2	2 (25.0%) 2
腎および尿路障害	0	1 (12.5%) 1
血尿	0	1 (12.5%) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%) 1	0
呼吸困難	1 (12.5%) 1	0
血管障害	0	1 (12.5%) 1
ほてり	0	1 (12.5%) 1

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
N：各群の全被験者数、n：各項目の被験者数、f：発現件数
治験薬との因果関係が certainly／probable／possible のいずれかに判定された有害事象の発現被験者数及び発現件数を集計した
MedDRA/J Version 12.0
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-6

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与が中止に至った TEAE は認められなかった。

2) 臨床検査値の評価

Part A の血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、及び尿 pH 検査のうち、いずれかのモツギバトレプ群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた項目は、血小板数、好塩基球、単球、ナトリウム、血糖、クレアチニン、トリグリセリド、クレアチンキナーゼ、及び総ビリルビン（バナジン酸塩を用いて測定）であったが、評価時点及び各モツギバトレプ群の間で一貫した傾向は認められなかった（表 2.7.6.5-9）。また、各群の被験者数が少なかったことから、モツギバトレプ投与による影響を推測することはできなかった。ベースラインで基準値範囲内であった臨床検査値で、追跡調査／中止時までに特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14.4.6.5.5、Table 14.4.6.5.6、Table 14.4.6.5.7、Table 14.4.6.5.8）。

Part B の血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、及び尿 pH 検査のうち、総ビリルビン及び直接ビリルビンでは、いずれかの評価時点で空腹時投与と食後投与の間に統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.6.5-10）が、ベースラインで基準値範囲内であった臨床検査値で、Day 4 及び追跡調査時までに特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14.4.6.5.5、Table 14.4.6.5.6、Table 14.4.6.5.7、Table 14.4.6.5.8）。

表 2.7.6.5-9 臨床検査値の各モツギバトレプ群とプラセボ群の治療効果量の差
（Dunnett 検定で統計学的な有意差が認められた検査項目：Part A、SS）

Visit	LS Mean (±95% CI)				
	2.5 mg − Placebo	7.5 mg − Placebo	15 mg − Placebo	30 mg − Placebo	60 mg − Placebo
Platelets					
Day 4 72h	-0.62 -24.73, 23.489 p=1.0000	-12.238 -36.441, 11.966 p=0.5707	-8.859 -33.136, 15.418 p=0.8214	-24.839 -49.279, -0.398 p=0.0452*	-15.604 -39.727, 8.52 p=0.3324
Follow-up	14.616 -13.766, 42.999 p=0.5534	-17.228 -45.72, 11.265 p=0.3970	-0.121 -28.701, 28.458 p=1.0000	-34.444 -63.216, -5.673 p=0.0137*	2.279 -26.12, 30.678 p=0.9997
Basophils					
Follow-up	-0.006 -0.027, 0.014 p=0.8839	-0.009 -0.028, 0.01 p=0.5885	-0.002 -0.021, 0.017 p=0.9983	-0.028 -0.047, -0.009 p=0.0017**	-0.008 -0.027, 0.012 p=0.7612
Monocytes					
Follow-up	-0.039 -0.18, 0.102 p=0.9307	-0.16 -0.301, -0.019 p=0.0211*	-0.076 -0.216, 0.064 p=0.5075	-0.085 -0.228 to 0.057 p=0.4084	-0.013 -0.154 to 0.128 p=0.9995
Sodium					
Day 4 72h	0.68 -1.125, 2.485 p=0.8055	-2.564 -4.363, -0.765 p=0.0027**	0.602 -1.197, 2.401 p=0.8675	-0.153 -1.959, 1.652 p=0.9997	1.144 -0.77, 3.059 p=0.4105
Glucose					
Day 2 24h	0.2 -0.236, 0.636 p=0.6586	0.326 -0.11, 0.761 p=0.2068	0.079 -0.357, 0.515 p=0.9883	0.158 -0.277, 0.594 p=0.8244	0.448 0.012, 0.884 p=0.0420*

Visit	LS Mean (±95% CI)				
	2.5 mg − Placebo	7.5 mg − Placebo	15 mg − Placebo	30 mg − Placebo	60 mg − Placebo
Creatinine					
Day 2 24h	-2.01 -14.554, 10.534 p=0.9933	8.479 -4.126, 21.083 p=0.2964	12.867 0.312, 25.421 p=0.0428*	10.182 -2.363, 22.726 p=0.1489	3.686 -8.868, 16.239 p=0.9155
Triglycerides					
Follow-up	-0.09 -0.478, 0.298 p=0.9664	-0.392 -0.775, -0.008 p=0.0438*	-0.199 -0.581, 0.183 p=0.5444	-0.324 -0.706, 0.058 p=0.1228	-0.02 -0.41, 0.37 p=1.0000
Creatine Kinase					
Day 4 72h	-20.455 -38.968, -1.943 p=0.0255*	-8.604 -27.056, 9.847 p=0.6486	2.817 -15.471, 21.105 p=0.9946	-10.654 -29.015, 7.707 p=0.4410	-9.925 -29.777, 9.928 p=0.5858
Total Bilirubin (Vanadate)					
Day 4 72h	0.663 -3.934, 5.261 p=0.9959	-1.367 -5.907, 3.173 p=0.9077	-1.183 -5.706, 3.339 p=0.9457	0.67 -3.844, 5.184 p=0.9953	-5.078 -9.611, -0.546 p=0.0230*

2.5 mg：2.5 mg モツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mg モツギバトレプ群、15 mg：15 mg モツギバトレプ群、30 mg：30 mg モツギバトレプ群、60 mg：60 mg モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
治療効果量の差＝各モツギバトレプ群－プラセボ群
* = p<0.05、** = p<0.01、*** = p<0.001
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-7

表 2.7.6.5-10 臨床検査値のベースラインからの変化量及び空腹時投与と食後投与の治療効果量の差（ANCOVA で統計学的な有意差が認められた検査項目：Part B、SS）

Visit	空腹時 LS Mean (±95% CI)	食後 LS Mean (±95% CI)	Difference LS Mean (±95% CI)	p value
Total Bilirubin				
Day 1 2h	2.701 (0.819, 4.584)	-0.864 (-2.625, 0.897)	3.565 (0.987, 6.143)	0.0108*
Day 1 8h	2.185 (0.526, 3.844)	-2.526 (-4.3, -0.752)	4.711 (2.276, 7.145)	0.0011**
Total Bilirubin (vanadate)				
Day 1 8h	2.138 (-0.472, 4.747)	-1.600 (-4.209, 1.009)	3.738 (0.047, 7.428)	0.0475*
Day 4 72h	1.650 (-0.089, 3.389)	-1.738 (-3.476, 0.001)	3.388 (0.928, 5.847)	0.0107*
Direct Bilirubin (vanadate)				
Day 1 8h	0.438 (-0.251, 1.126)	-0.775 (-1.463, -0.087)	1.213 (0.239, 2.186)	0.0185*

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
治療効果量の差（Difference）＝空腹時－食後
* = p<0.05、** = p<0.01、*** = p<0.001
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 12-8

3) バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

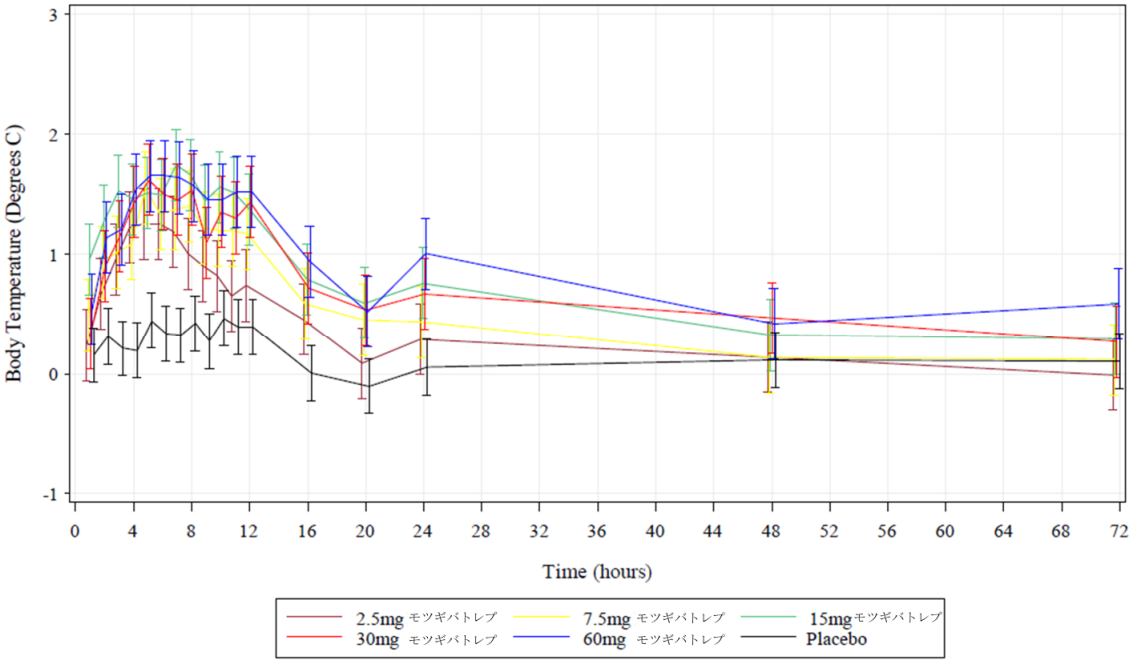
(1) 体温

a) Part A

Part A のモツギバトレプ群における体温のベースラインからの変化量は用量に依存して増加し、その増加はプラセボ群と比較して投与 12 時間後まで顕著であった（図 2.7.6.5-1、表 2.7.6.5-11）。いずれのモツギバトレプ群でも、複数の被験者で WHO 発熱スコアの「軽度」

に分類される発熱（37.7℃～38.5℃）が認められたが、投与 16 時間後以降の測定時にはいずれの被験者も WHO 発熱スコアの「正常」（37.7℃ 未満）に分類された（表 2.7.6.5-12）。

図 2.7.6.5-1 体温のベースラインからの変化量の推移（Part A、SS）



LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 12-5

表 2.7.6.5-11 体温のベースラインからの変化量（反復測定分散分析）（Part A、SS）

Assessment Time (h)	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=6)
Baseline (Day 1 –5min)						
Actual Value						
Mean	36.05	35.87	36.1	36.07	36.05	35.91
SD	0.19	0.38	0.36	0.21	0.4	0.43
Change from Baseline						
LS Mean (± 95% CI)						
1	0.24 (-0.06～0.53)	0.48 (0.19～0.78)	0.96 (0.66～1.26)	0.33 (0.04～0.63)	0.54 (0.24～0.83)	0.15 (-0.08～0.38)
2	0.67 (0.37～0.97)	0.93 (0.64～1.23)	1.28 (0.98～1.57)	0.9 (0.6～1.2)	1.14 (0.84～1.43)	0.31 (0.08～0.54)
3	0.95 (0.66～1.25)	1.02 (0.72～1.32)	1.53 (1.23～1.82)	1.15 (0.85～1.45)	1.2 (0.91～1.5)	0.21 (-0.02～0.44)
4	1.22 (0.92～1.52)	1.08 (0.79～1.38)	1.46 (1.16～1.76)	1.43 (1.14～1.73)	1.54 (1.24～1.83)	0.19 (-0.04～0.42)
5	1.25 (0.96～1.55)	1.55 (1.25～1.85)	1.51 (1.21～1.81)	1.62 (1.32～1.91)	1.65 (1.36～1.95)	0.44 (0.21～0.67)

Assessment Time (h)	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=6)
6	1.25 (0.96～1.55)	1.33 (1.04～1.63)	1.49 (1.19～1.79)	1.5 (1.2～1.8)	1.65 (1.36～1.95)	0.33 (0.1～0.56)
7	1.19 (0.89～1.48)	1.37 (1.03～1.72)	1.74 (1.44～2.04)	1.45 (1.15～1.75)	1.64 (1.34～1.93)	0.32 (0.09～0.55)
8	1 (0.71～1.3)	1.4 (1.1～1.7)	1.66 (1.36～1.96)	1.53 (1.24～1.83)	1.57 (1.27～1.87)	0.42 (0.19～0.65)
9	0.9 (0.61～1.2)	1.22 (0.92～1.52)	1.44 (1.14～1.74)	1.1 (0.8～1.4)	1.45 (1.16～1.75)	0.27 (0.04～0.5)
10	0.82 (0.52～1.12)	1.2 (0.9～1.5)	1.56 (1.26～1.86)	1.35 (1.05～1.65)	1.45 (1.16～1.75)	0.46 (0.23～0.69)
11	0.65 (0.36～0.95)	1.2 (0.9～1.5)	1.51 (1.21～1.81)	1.3 (1～1.6)	1.52 (1.22～1.82)	0.39 (0.16～0.62)
12	0.74 (0.44～1.03)	1.17 (0.87～1.47)	1.38 (1.08～1.67)	1.43 (1.14～1.73)	1.52 (1.22～1.82)	0.39 (0.16～0.62)
16	0.45 (0.16～0.75)	0.58 (0.29～0.88)	0.79 (0.49～1.09)	0.72 (0.42～1.01)	0.94 (0.64～1.23)	0 (-0.23～0.23)
20	0.09 (-0.21～0.38)	0.45 (0.15～0.75)	0.59 (0.29～0.89)	0.53 (0.24～0.83)	0.52 (0.22～0.82)	-0.11 (-0.34～0.12)
24	0.29 (-0.01～0.58)	0.43 (0.14～0.73)	0.76 (0.46～1.06)	0.67 (0.37～0.96)	1 (0.71～1.3)	0.05 (-0.18～0.28)
48	0.14 (-0.16～0.43)	0.13 (-0.16～0.43)	0.33 (0.03～0.62)	0.47 (0.17～0.76)	0.42 (0.12～0.72)	0.11 (-0.12～0.34)
72	-0.01 (-0.31～0.28)	0.12 (-0.18～0.42)	0.29 (-0.01～0.59)	0.27 (-0.03～0.56)	0.59 (0.29～0.88)	0.1 (-0.13～0.33)

2.5 mg：2.5 mgモツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mgモツギバトレプ群、15 mg：15 mgモツギバトレプ群、30 mg：30 mgモツギバトレプ群、60 mg：60 mgモツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14-56

表 2.7.6.5-12 WHO 発熱スコア別の体温の推移（Part A、SS）

	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=10)
Screening						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day −1 Admission						
Normal	6	6	6	6	6	9
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0

	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=10)
Day 1 −1h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 −5 minutes						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 1h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 2h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 3h						
Normal	6	6	6	6	5	10
Mild	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 4h						
Normal	6	6	6	4	4	10
Mild	0	0	0	2	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 5h						
Normal	5	5	4	2	4	10
Mild	1	1	2	4	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 6h						
Normal	5	6	5	2	3	10
Mild	1	0	1	4	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0

	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=10)
Day 1 7h						
Normal	4	3	2	2	3	10
Mild	2	1	4	4	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 8h						
Normal	5	4	1	2	3	10
Mild	1	2	5	4	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 9h						
Normal	6	6	4	5	3	10
Mild	0	0	2	1	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 10h						
Normal	6	5	4	4	4	10
Mild	0	1	2	2	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 11h						
Normal	6	5	4	3	4	10
Mild	0	1	2	3	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 12h						
Normal	6	6	4	4	4	10
Mild	0	0	2	2	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 16h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 1 20h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0

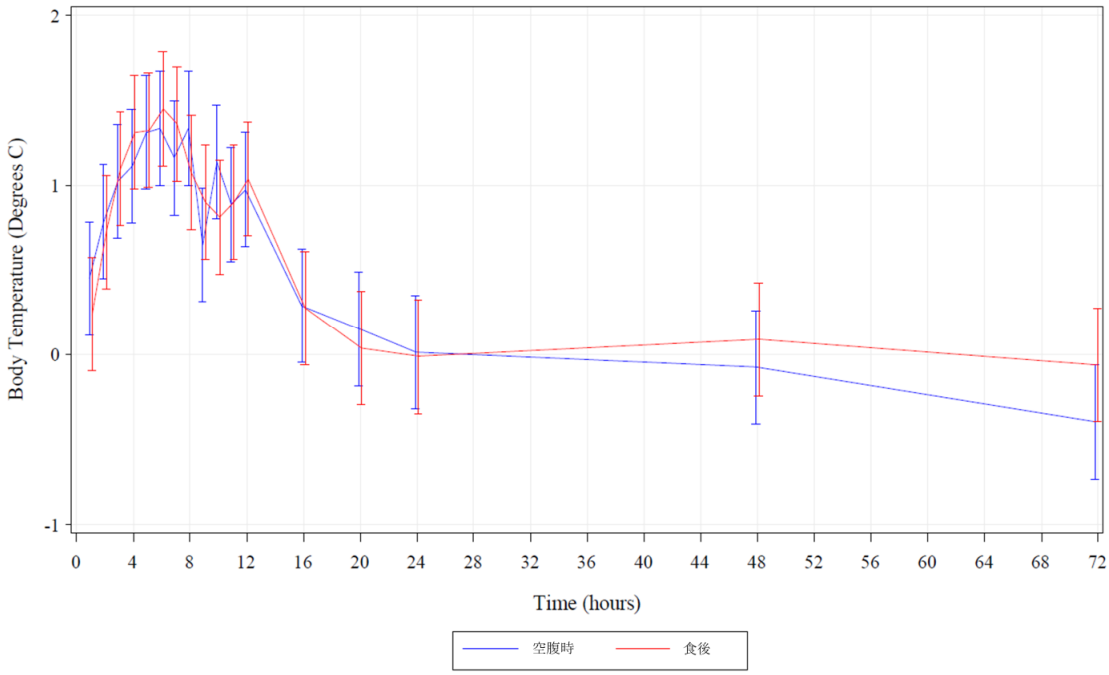
	2.5 mg (N=6)	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=6)	30 mg (N=6)	60 mg (N=6)	Placebo (N=10)
Day 2 24h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 2 30h						
Normal	1	0	5	2	0	4
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 2 36h						
Normal	1	0	1	1	0	3
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 3 48h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Day 4 72h						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0
Follow-up						
Normal	6	6	6	6	6	10
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Very Severe	0	0	0	0	0	0

2.5 mg：2.5 mgモツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mgモツギバトレプ群、15 mg：15 mgモツギバトレプ群、30 mg：30 mgモツギバトレプ群、60 mg：60 mgモツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
WHO Grading for Fever: Normal (<37.7°C); Mild (37.7～38.5°C); Moderate (38.6～39.5°C); Severe (39.6～40.5°C); Very Severe (>40.5°C)
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14-86

b) Part B

Part B での体温のベースラインからの変化量は、空腹時投与と食後投与のいずれも投与 12 時間後まで増加したが、その後投与 24 時間後までに徐々に減少し、投与 72 時間後まで概ね一定の値で推移した（図 2.7.6.5-2、表 2.7.6.5-13）。空腹時投与と食後投与のいずれも複数の被験者で WHO 発熱スコアの「軽度」に分類される発熱（37.7°C～38.5°C）が認められたが、投与 16 時間後以降の測定時にはいずれの被験者も WHO 発熱スコアの「正常」（37.7°C 未満）に分類された（表 2.7.6.5-14）。

図 2.7.6.5-2 体温のベースラインからの変化量の推移（Part B、SS）



空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 12-10

表 2.7.6.5-13 体温のベースラインからの変化量（反復測定分散分析）（Part B、SS）

Assessment Time (h)	空腹時 (N=8)	食後 (N=8)
Baseline (Day 1 –5min) Actual Value		
Mean	36.21	35.93
SD	0.41	0.39
Change from Baseline LS Mean (± 95% CI)		
1	0.45 (0.11～0.79)	0.24 (-0.1～0.57)
2	0.79 (0.45～1.12)	0.73 (0.39～1.06)
3	1.03 (0.69～1.36)	1.1 (0.76～1.44)
4	1.11 (0.78～1.45)	1.31 (0.98～1.65)
5	1.31 (0.98～1.65)	1.33 (0.99～1.66)
6	1.34 (1～1.67)	1.45 (1.11～1.79)
7	1.16 (0.83～1.5)	1.36 (1.03～1.7)
8	1.34 (1～1.67)	1.08 (0.74～1.41)
9	0.65 (0.31～0.99)	0.9 (0.56～1.24)
10	1.14 (0.8～1.47)	0.81 (0.48～1.15)

Assessment Time (h)	空腹時 (N=8)	食後 (N=8)
11	0.89 (0.55～1.22)	0.9 (0.56～1.24)
12	0.98 (0.64～1.31)	1.04 (0.7～1.37)
16	0.29 (-0.05～0.62)	0.28 (-0.06～0.61)
20	0.15 (-0.19～0.49)	0.04 (-0.3～0.37)
24	0.01 (-0.32～0.35)	-0.01 (-0.35～0.32)
48	-0.08 (-0.41～0.26)	0.09 (-0.25～0.42)
72	-0.4 (-0.74～-0.06)	-0.06 (-0.4～0.27)

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14-68

表 2.7.6.5-14 WHO 発熱スコア別の体温の推移（Part B、SS）

	空腹時 (N=8)					食後 (N=8)				
	Normal	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Normal	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
Screening	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Day −1	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Day 1										
−1h	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
−5mins	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
1h	7	1	0	0	0	8	0	0	0	0
2h	6	2	0	0	0	7	1	0	0	0
3h	6	2	0	0	0	7	1	0	0	0
4h	6	2	0	0	0	4	4	0	0	0
5h	4	4	0	0	0	6	2	0	0	0
6h	5	3	0	0	0	5	3	0	0	0
7h	6	2	0	0	0	4	4	0	0	0
8h	3	5	0	0	0	8	0	0	0	0
9h	8	0	0	0	0	7	1	0	0	0
10h	6	2	0	0	0	8	0	0	0	0
11h	7	1	0	0	0	8	0	0	0	0
12h	7	1	0	0	0	7	1	0	0	0
16h	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
20h	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Day 2										
24h	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Day 3										
48h	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Day 4										
72h	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Follow-up	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
WHO Grading for Fever: Normal (<37.7°C); Mild (37.7～38.5°C); Moderate (38.6～39.5°C); Severe (39.6～40.5°C); Very Severe (>40.5°C)
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14-87

(2) 血圧、脈拍、及び呼吸数

a) Part A

仰臥位収縮期血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、60 mg モツギバトレプ群では投与後 72 時間にわたって約 4〜9 mm Hg 上昇した（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-48）。その他のモツギバトレプ群でもベースライン値から上昇した評価時点も認めたが、その経時的推移に一貫した傾向は認められなかった。プラセボ群の被験者ではベースライン値からの顕著な変化は認められなかった。

仰臥位拡張期血圧のベースラインから変化量は、投与群間で明らかな差はなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-49、Table14-50）。

心拍数のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（±95%信頼区間）］は、60 mg モツギバトレプ群では投与 2 時間後［4.37（0.24〜8.5）bpm］から投与 8 時間後［11.7（7.57〜15.83）bpm］にかけて顕著な増加が認められた（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-52、Figure 12-3）。

呼吸数のベースラインからの変化量は、いずれの投与群もベースラインからの顕著な変動は認められず、投与群間で明らかな差はなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-53、Table14-54）。

体位変換による評価では、被験者が 10 分以上仰臥位で安静にした後の血圧及び脈拍数を測定し、その後 2〜3 分の立位の後に血圧及び脈拍数を測定した。その結果、プラセボ群の被験者と比較してモツギバトレプが投与された被験者で、投与後 12 時間にわたり起立時の血圧変化に影響があることが示唆された。その影響は特に収縮期血圧の変化で認められ、すべてのモツギバトレプ群で投与後 12 時間までに起立時の収縮期血圧が低下した（Table 14.4.2.15）。モツギバトレプが投与された被験者ではプラセボ群の被験者と比較して、投与 48 時間後まで起立時の心拍数が増加した（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-58）。

b) Part B

仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、空腹時投与と食後投与のいずれもベースラインから±10 mmHg 以内の変化であった（CTD 5.3.3.1-1 Figure 12-6、Figure 12-7、Table 14-60、Table 14-62）。空腹時と食後の間で統計学的な有意差は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 12-12）。

心拍数のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（±95%信頼区間）］は、空腹時では投与 1 時間後［−1.83（−6.73〜3.06）bpm］に減少した後、12 時間後［6.67（1.77〜11.56）bpm］までは増加し、その後 24 時間後以降はベースラインからの明らかな変動はなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-64）。食後では投与 4 時間後［4.67（−0.23〜9.56）bpm］まで増加し、その後はベースラインからの明らかな変動はなかった。空腹時投与と食後投与の間で統計学的な有意差は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 12-12）。

呼吸数のベースラインからの変化量は、空腹時投与と食後投与のいずれもベースラインからの顕著な変動は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-66）。空腹時と食後の間で統計学的な有意差は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 12-12）。

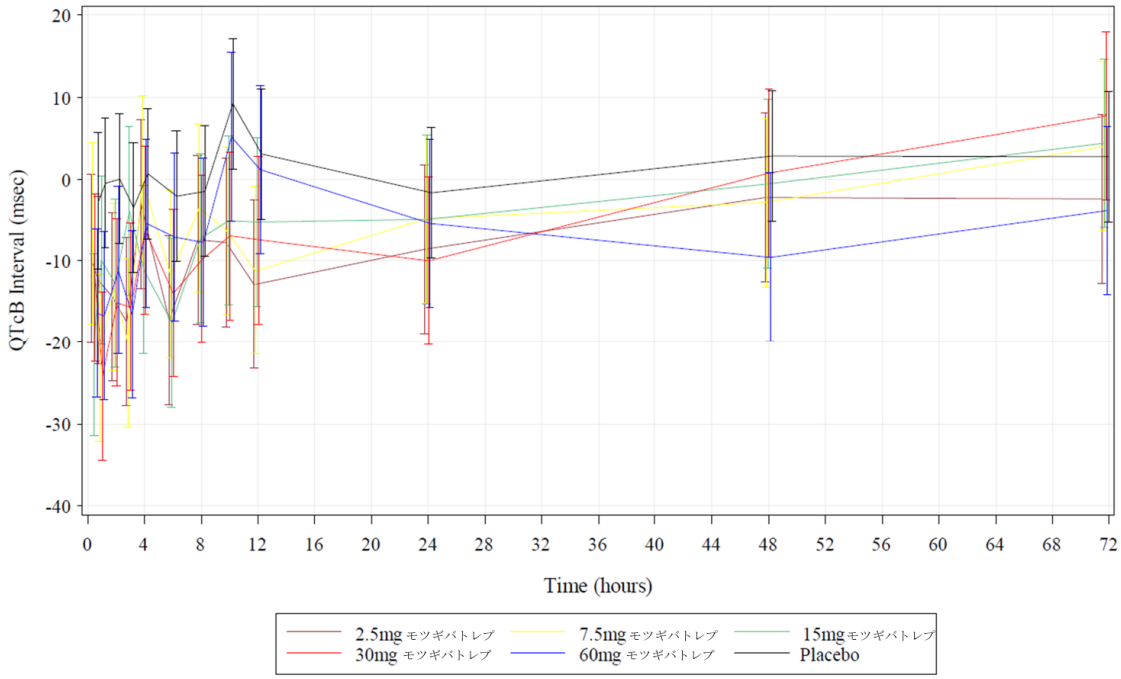
(3) 心電図

Part A の心電図検査では、すべてのモツギバトレプ群でプラセボ群と比較して、モツギバトレプ投与後に QTcB 及び QTcF の短縮が認められた（図 2.7.6.5-3、図 2.7.6.5-4）。QTcB のベースラインからの最大平均変化量［最小二乗平均値（±95%信頼区間）］は 30 mg モツギバトレプ群の投与 1 時間後で−24.1 ms（−34.4〜−13.8）、QTcF のベースラインからの最大平均変化量［最小二乗平均

値（±95%信頼区間）］は 30 mg モツギバトレプ群の投与 6 時間後で−22.3 ms（−30.4〜−14.1）であった。QTc のベースラインからの変化量に用量依存性はなかった。また、QT 間隔延長の潜在的可能性も示さなかった。

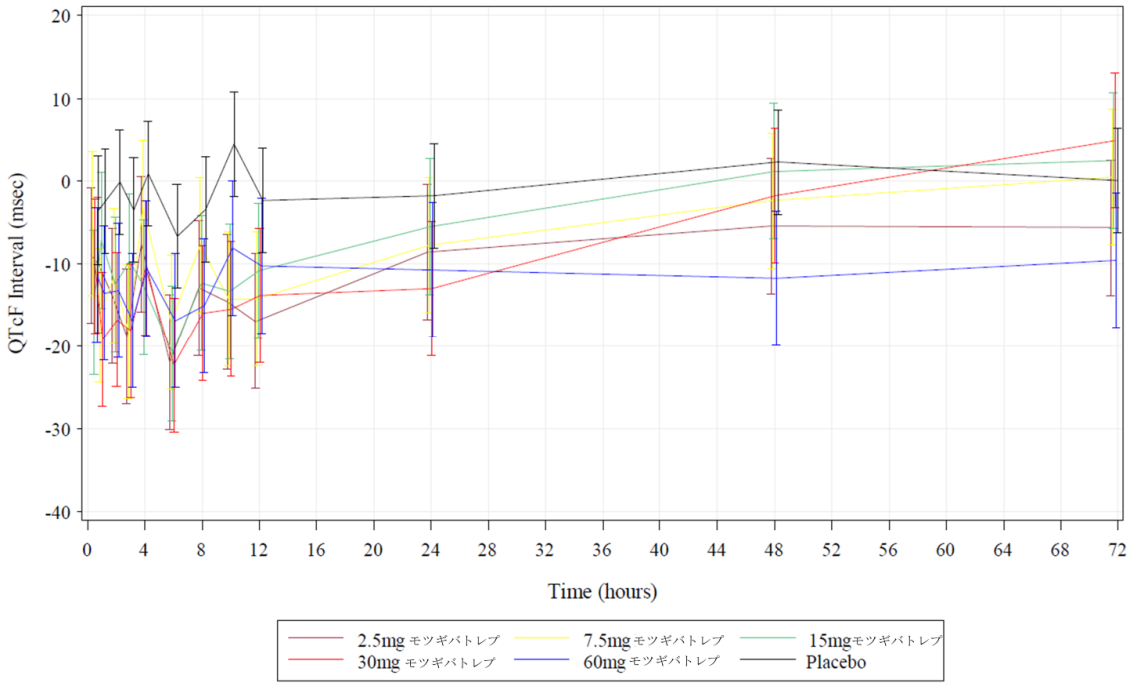
Part B の QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量は、空腹時及び食後のいずれも、投与後 0〜12 時間で概ね同程度に減少した後、投与 24〜48 時間で徐々に投与前値近くまで復し、72 時間まで比較的一定の値に留まった（CTD 5.3.3.1-1 Figure 12-15、Figure 12-16、Table 14-80、Table 14-82）。

図 2.7.6.5-3 QTcB のベースラインからの変化量の推移（Part A、SS）



LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 12-12

図 2.7.6.5-4 QTcF のベースラインからの変化量の推移（Part A、SS）



LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 12-13

(4) 身体的所見

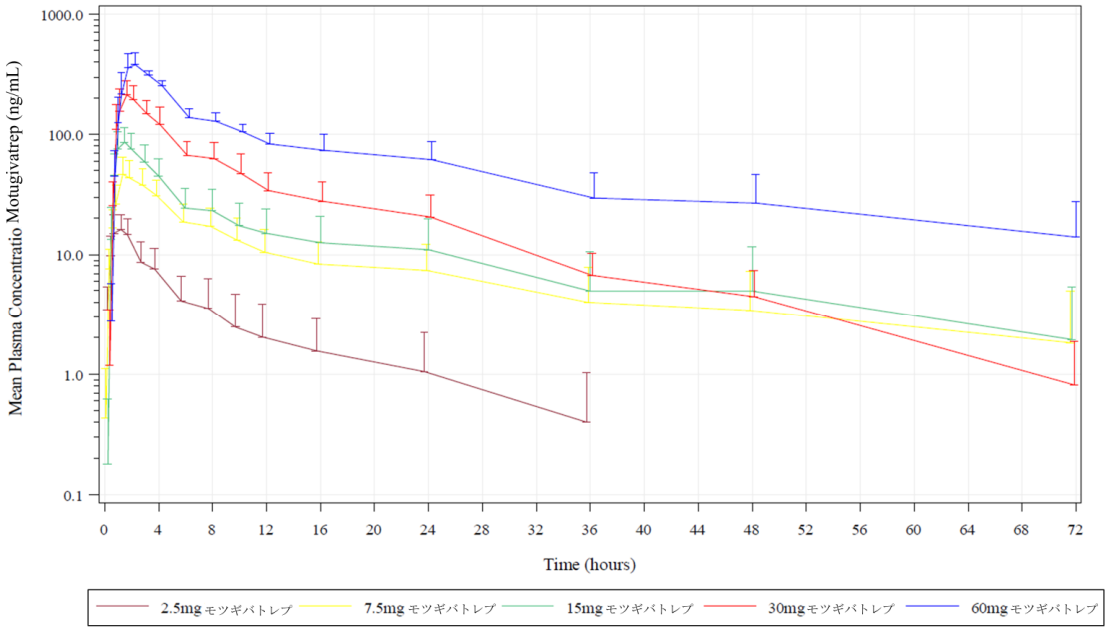
Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、特筆すべき所見は認められなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 14.4.7）。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

1) Part A

モツギバトレプを 2.5 mg、7.5 mg、15 mg、30 mg、又は 60 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中モツギバトレプ濃度は用量増加に伴い上昇し、いずれの群も投与後 1.5～2 時間で最高濃度に達した（図 2.7.6.5-5、CTD 5.3.3.1-1 Table 14-17）。C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び $AUMC_{0\text{-}\infty}$は、モツギバトレプの用量依存的に増加した（表 2.7.6.5-15）。$T_{1/2}$、MRT、及び V_z/F は 7.5 mg から 60 mg の用量の範囲ではほとんど変化しなかったが、2.5 mg で減少した。T_{max}は 2.5 mg から 60 mg の用量範囲でほとんど変化しなかった。用量比例性の評価において、各パラメータの傾きの推定値［最小二乗平均値（90% CI）］は C_{max}［1.002（0.920～1.084）］、$AUC_{0\text{-last}}$［1.212（1.044～1.380）］、$AUC_{0\text{-}\infty}$［1.136（0.950～1.322）］、及び $AUMC_{0\text{-}\infty}$［（1.299（0.947～1.651）］であり、すべてのパラメータが用量増加に伴い直線的に増加することが示された。したがって、モツギバトレプ経口投与の用量の範囲（2.5～60 mg）において、薬物動態パラメータは用量に正比例していると考えられた。

図 2.7.6.5-5 モツギバトレプを単回経口投与した時の
血漿中モツギバトレプ濃度（Part A、PK 集団）



Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 11-4

表 2.7.6.5-15 PK パラメータの要約（Part A、PK 集団）

薬物動態 パラメータ	2.5 mg (N = 6)	7.5 mg (N = 6)	15 mg (N = 6)	30 mg (N = 6)	60 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 6 17.13 (5.88) 18.55 (9.39-22.9)	n = 6 52.22 (11.61) 51.33 (37.1-68.7)	n = 6 90.42 (28.75) 100.5 (51.8-121)	n = 6 220.5 (61.15) 201.5 (175-340)	n = 6 390.67 (93.82) 357 (284-508)
T_{max} (h) 中央値 （最小値–最大値）	n = 6 1.27 (1-1.5)	n = 6 1.5 (1.5-3)	n = 6 1.5 (1-2)	n = 6 1.5 (0.75-2)	n = 6 2 (1.5-3)
$T_{1/2}$ (h) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 2 5.3 (4) 5.3 (2.4-8.1)	n = 3 16.6 (5.3) 16.9 (11.1-21.7)	n = 3 15.9 (4.5) 15.5 (11.6-20.6)	n = 6 11.5 (2.4) 12.5 (7.4-13.7)	n = 2 16.7 (3.2) 16.7 (14.4-18.9)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 6 92.5 (58.3) 106 (22-145)	n = 6 525.5 (321.1) 469.5 (159-1106)	n = 6 778 (523.1) 687.5 (212-1771)	n = 6 1627.7 (618.3) 1475 (1070-2706)	n = 6 4272.3 (1473.5) 3683.5 (2998-6975)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 2 100 (89.1) 100 (37-163)	n=3 477.7 (92.6) 434 (415-584)	n = 3 704.7 (94.9) 678 (626-810)	n = 6 1669.5 (628.6) 1495.5 (1095-2758)	n = 2 3641.5 (129.4) 3641.5 (3550-3733)
$AUMC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h^2/mL) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 2 976.5 (1175.9) 976.5 (145-1808)	n = 3 9665.7 (1405.2) 9025 (8695-11277)	n = 3 12928.7 (3687.6) 14837 (8678-15271)	n = 6 22752.2 (11259.4) 21283.5 (9551-41568)	n = 2 68379 (5850.6) 68379 (64242-72516)
MRT (h) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 2 7.5 (5) 7.5 (4-11.1)	n = 3 20.9 (5.9) 20.1 (15.4-27.2)	n = 3 18.5 (5.8) 18.3 (12.8-24.4)	n = 6 13.1 (2.3) 13.8 (8.7-15.1)	n = 2 18.8 (2.3) 18.8 (17.2-20.4)

薬物動態 パラメータ	2.5 mg (N = 6)	7.5 mg (N = 6)	15 mg (N = 6)	30 mg (N = 6)	60 mg (N = 6)
CL/F (mL/min) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 2 696.3 (624.2) 696.3 (254.9-1137.6)	n = 3 267.8 (47.1) 288.2 (213.9-301.2)	n = 3 359 (46.2) 369 (308.6-399.4)	n = 6 331.6 (106.1) 334.5 (181.3-456.7)	n = 2 274.8 (9.7) 274.8 (267.9-281.7)
Vz/F (L) 平均値（SD） 中央値 （最小値–最大値）	n = 2 207.9 (41.8) 207.9 (178.3-237.4)	n = 3 398.1 (182) 422.9 (205-566.6)	n = 3 499 (186.2) 415.2 (369.5-712.4)	n = 6 322.6 (104.5) 322.2 (214.4-487.4)	n = 2 397.2 (90.7) 397.2 (333.1-461.3)

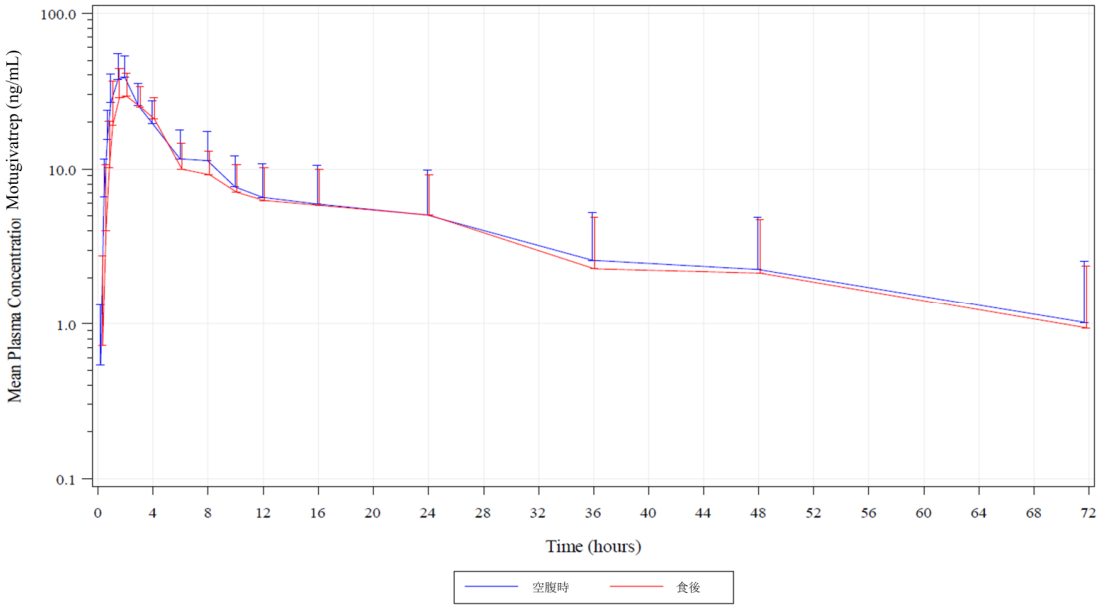
2.5 mg：2.5 mg モツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mg モツギバトレプ群、15 mg：15 mg モツギバトレプ群、30 mg：30 mg モツギバトレプ群、60 mg：60 mg モツギバトレプ群
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 11-7

2) Part B

7.5 mg モツギバトレプを空腹時又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、血漿中モツギバトレプ濃度はいずれも投与後 2 時間で最高濃度に達した（図 2.7.6.5-6、CTD 5.3.3.1-1 Table 14-31）

Part B の薬物動態パラメータの結果から、高脂肪食により C_{max} は減少し、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUMC_{0-\infty}$、MRT、及び CL/F が増加した（表 2.7.6.5-16）。

図 2.7.6.5-6 空腹時又は食後にモツギバトレプを単回経口投与した時の
血漿中モツギバトレプ濃度（Part B、PK 集団）



空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 11-14

表 2.7.6.5-16 PK パラメータの要約（Part B、PK 集団）

薬物動態パラメータ	空腹時 (N = 8)	食後 (N = 8)
C_{max} (ng/mL) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 8 41.09 (14.25) 44 (21-64.71)	n = 8 35.18 (11.62) 33.7 (17.4-52.6)
T_{max} (h) 中央値（最小値–最大値）	n = 8 1.5 (1.5-2)	n = 8 1.75 (1-3.02)
$T_{1/2}$ (h) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 4 12.3 (6.5) 13.1 (4.9-18)	n = 3 21.8 (6) 19 (17.6-28.7)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 8 359 (250.3) 358 (75-689)	n = 8 323.9 (216.7) 265.5 (101-611)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 4 386.8 (226.3) 396 (115-640)	n = 3 564.7 (158.4) 545 (417-732)
$AUMC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h^2/mL) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 4 7805.3 (7191.9) 6838 (796-16749)	n=3 17157 (9884.7) 13277 (9801-28393)
MRT (h) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 4 16.3 (8.9) 16.1 (6.9-26.2)	n = 3 28.9 (8.6) 24.4 (23.5-38.8)
CL/F (mL/min) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 4 364.4 (75.3) 347.5 (303.3-459.2)	n = 3 422.3 (71.3) 424.6 (349.9-492.5)
Vz/F (L) 平均値（SD） 中央値（最小値–最大値）	n = 4 486.1 (408.5) 332.3 (195.4-1084.3)	n = 3 233.3 (64.6) 229.5 (170.7-299.6)

空腹時：空腹時に 7.5 mg モツギバトレプを投与、食後：高脂肪食の摂取後に 7.5 mg モツギバトレプを投与
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 11-10

2.7.6.5.2.5 薬力学

Part A では、コンピューター制御の熱電対装置を用いて、ベースライン、投与 2、4、8、24、72 時間後、及び追跡調査時に熱痛知覚閾値（HPPT）、熱痛耐性閾値（HPTT）、及び閾上熱痛（STHP）を評価した。

温水を用いた飲水行動の定性的評価は、Part A 及び Part B の両方で評価した。

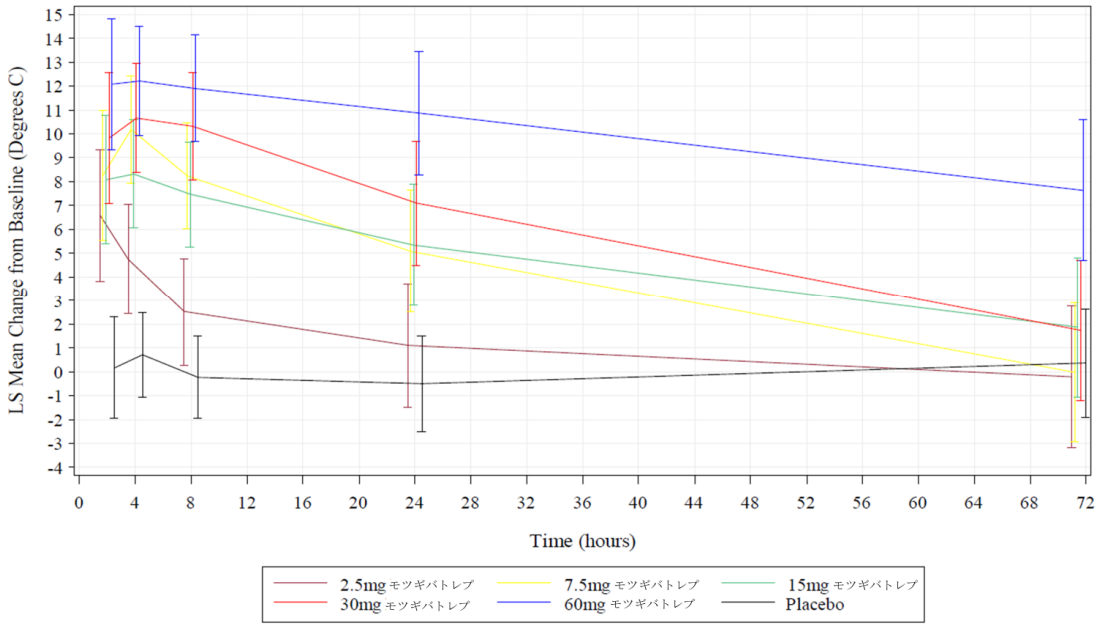
1) 熱痛知覚閾値（HPPT）

熱プローブを被験者の前腕掌側（内側）の皮膚に装着し、32°C から 1°C／秒の速度で熱刺激を上昇させたとき、被験者が熱痛を初めて感じた温度を HPPT として評価した。

モツギバトレプ群の HPPT のベースラインからの変化量は概ね用量依存的に増加した（図 2.7.6.5-7）。2.5 mg モツギバトレプ群では、投与 2 時間後で最もベースラインから増加したが、その他のモツギバトレプ群では投与 4 時間後で最も増加し、その後いずれのモツギバトレプ群も経時的に減少した（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-11、Table 14.3.5.2）。

各モツギバトレプ群とプラセボ群の HPPT のベースラインからの変化量を比較したとき、投与 2、4、8、及び 24 時間後の評価時点では、2.5 mg モツギバトレプ群の投与 8 時後及び投与 24 時間後を除き、各投与群間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.5-17）。投与 72 時間後では、60 mg モツギバトレプ群とプラセボとの間で統計的な有意差が認められた。追跡調査時では、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

図 2.7.6.5-7 HPPT のベースラインからの変化量の経時的推移（Part A、PD 集団）



LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 11-1

表 2.7.6.5-17 HPPT の各モツギバトレプ群とプラセボ群の治療効果量の差（Dunnetts 検定）（Part A、PD 集団）

Visit	LS Mean (±95% CI)				
	2.5 mg − Placebo	7.5 mg − Placebo	15 mg − Placebo	30 mg − Placebo	60 mg − Placebo
Day 1 2h	6.411 (1.745, 11.076) p=0.0039**	8.095 (3.619, 12.572) p=0.0001***	7.925 (3.367, 12.483) p=0.0002***	9.666 (5.02, 14.312) p<0.0001***	11.922 (7.441, 16.404) p<0.0001***
Day 1 4h	4.04 (0.153, 7.926) p=0.0390*	9.474 (5.744, 13.203) p<0.0001***	7.617 (3.821, 11.414) p<0.0001***	9.957 (6.087, 13.827) p<0.0001***	11.513 (7.780, 15.246) p<0.0001***
Day 1 8h	2.744 (-1.054, 6.541) p=0.2346	8.471 (4.827, 12.115) p<0.0001***	7.696 (3.986, 11.405) p<0.0001***	10.577 (6.776, 14.339) p<0.0001***	12.135 (8.487, 15.782) p<0.0001***
Day 2 24h	1.62 (-2.791, 6.031) p=0.8176	5.599 (1.367, 9.832) p=0.0057**	5.855 (1.546, 10.164) p=0.0044**	7.605 (3.213, 11.998) p=0.0003***	11.379 (7.143, 15.616) p<0.0001***
Day 4 72h	-0.567 (-5.603, 4.469) p=0.9987	-0.384 (-5.216, 4.449) p=0.9998	1.518 (-3.401, 6.438) p=0.8984	1.386 (-3.628, 6.401) p=0.9324	7.286 (2.449, 12.123) p=0.0015**
Follow-up	-0.796 (-5.631, 4.04) p=0.9924	0.51 (-4.13, 5.15) p=0.9988	-0.084 (-4.807, 4.64) p=1.0000	1.654 (-3.161, 6.469) p=0.8530	1.518 (-3.127, 6.162) p=0.8758

2.5 mg：2.5 mg モツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mg モツギバトレプ群、15 mg：15 mg モツギバトレプ群、30 mg：30 mg モツギバトレプ群、60 mg：60 mg モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
治療効果量の差＝各モツギバトレプ群のベースラインからの変化量－プラセボ群のベースラインからの変化量
* = p<0.05、** = p<0.01、*** = p<0.001
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14.3.5.2

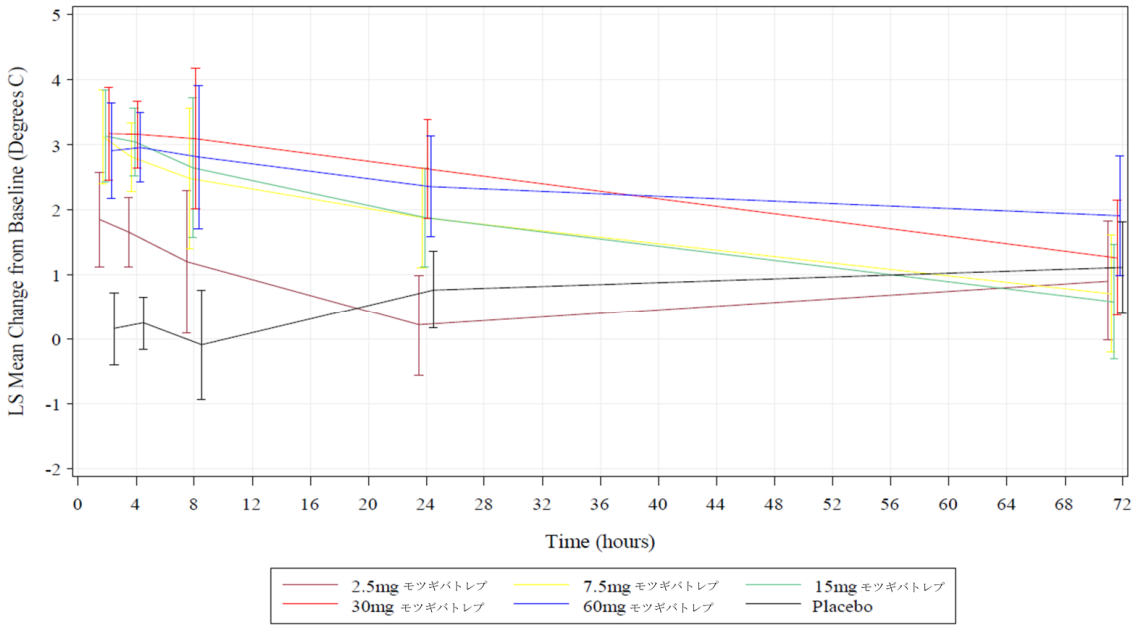
2) 熱痛耐性閾値（HPTT）

熱プローブを被験者の前腕掌側（内側）の皮膚に装着し、32°C から 1°C／秒の速度で熱刺激を上昇させたときの、被験者が耐えられる最大の熱痛を感じた温度を HPTT として評価した。

HPTT のベースラインからの変化量は、いずれのモツギバトレプ群も経時的に減少した（図 2.7.6.5-8）。2.5～30 mg モツギバトレプ群までは概ね用量依存的に増加し、60 mg モツギバトレプ群では投与 24 時間後までは 30 mg モツギバトレプ群をやや下回る値で推移したが、投与 72 時間後及び追跡調査時には 30 mg モツギバトレプ群をやや上回った（CTD 5.3.3.1-1 Table 14-12、Table 14.3.6.2）。

各モツギバトレプ群とプラセボ群の HPTT のベースラインからの変化量を比較したとき、投与 2、4、8、及び 24 時間後の評価時点では、2.5 mg モツギバトレプ群の投与 8 時後及び投与 24 時間後、7.5 mg 及び 15 mg モツギバトレプ群の投与 24 時間後を除き、各投与群間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.5-18）。投与 72 時間後及び追跡調査時では、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

図 2.7.6.5-8 HPTT のベースラインからの変化量の経時的推移（Part A、PD 集団）



LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 11-2

表 2.7.6.5-18 HPTT の各モツギバトレプ群とプラセボ群の治療効果量の差（Dunnetts 検定）（Part A、PD 集団）

Visit	LS Mean (±95% CI)				
	2.5mg − Placebo	7.5mg − Placebo	15 mg − Placebo	30 mg − Placebo	60 mg − Placebo
Day 1 2h	1.683 (0.452, 2.915) p=0.0041**	2.958 (1.78, 4.136) p<0.0001***	2.971 (1.79, 4.152) p<0.0001***	3.002 (1.818, 4.185) p<0.0001***	2.745 (1.512, 3.978) p<0.0001***
Day 1 4h	1.411 (0.511, 2.312) p=0.0009***	2.564 (1.703, 3.426) p<0.0001***	2.794 (1.93, 3.657) p<0.0001***	2.915 (2.049, 3.78) p<0.0001***	2.707 (1.805, 3.609) p<0.0001***
Day 1 8h	1.283 (-0.583, 3.149) p=0.2763	2.571 (0.785, 4.356) p=0.0024**	2.729 (0.939, 4.518) p=0.0013**	3.177 (1.384, 4.971) p=0.0002***	2.893 (1.024, 4.761) p=0.0011**
Day 2 24h	-0.546 (-1.853, 0.762) p=0.7328	1.114 (-0.137, 2.365) p=0.0960	1.117 (-0.137, 2.371) p=0.0958	1.864 (0.607, 3.12) p=0.0018**	1.597 (0.287, 2.906) p=0.0118*

Visit	LS Mean (±95% CI)				
	2.5mg − Placebo	7.5mg − Placebo	15 mg − Placebo	30 mg − Placebo	60 mg − Placebo
Day 4 72h	-0.209 (-1.763, 1.345) p=0.9970	-0.402 (-1.889, 1.084) p=0.9373	-0.532 (-2.022, 0.958) p=0.8326	0.148 (-1.345, 1.641) p=0.9993	0.8 (-0.755, 2.356) p=0.5536
Follow-up	-0.398 (-2.989, 2.193) p=0.9944	-0.609 (-3.088, 1.869) p=0.9570	-1.235 (-3.719, 1.249) p=0.5855	-0.839 (-3.329, 1.651) p=0.8619	-0.832 (-3.426, 1.762) p=0.8833

2.5 mg：2.5 mg モツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mg モツギバトレプ群、15 mg：15 mg モツギバトレプ群、30 mg：30 mg モツギバトレプ群、60 mg：60 mg モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
治療効果量の差＝各モツギバトレプ群のベースラインからの変化量－プラセボ群のベースラインからの変化量
* = p<0.05、** = p<0.01、*** = p<0.001
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14.3.6.2

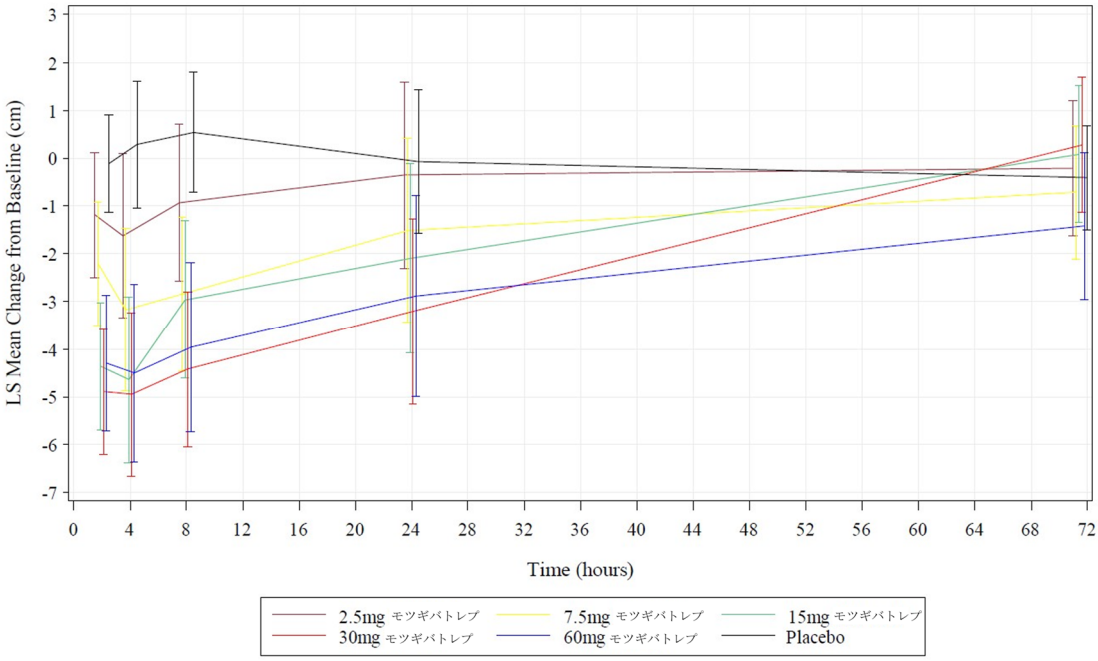
3) 閾上熱痛（STHP）

熱プローブの温度を 48°C に設定し、被験者の前腕掌側の皮膚に 5 秒間当てた後、被験者は温度による痛みの程度を VAS を用いて評価し、その値を STHP とした。

モツギバトレプ群の STHP のベースラインからの変化量は、いずれも投与 4 時間後に減少幅が最大になったが、その後時間の経過に伴い減少幅は縮小し、投与 72 時間後及び追跡調査時にはいずれのモツギバトレプ群もベースライン値に近い水準へと回復した（図 2.7.6.5-9、CTD 5.3.3.1-1 Table 14-13、Table 14.3.7.2）。

各モツギバトレプ群とプラセボ群の STHP のベースラインからの変化量を比較したとき、2.5 mg モツギバトレプ群とプラセボ群との間ではいずれの評価時点でも統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.5-19）。7.5 mg モツギバトレプ群とプラセボ群の間では、投与 4 時間後及び 8 時間後に統計学的な有意差が認められた。15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群とプラセボ群の間では、いずれも投与 2、4、及び 8 時間後に統計学的な有意差が認められた。投与 24 時間後、72 時間後及び追跡調査時では、いずれのモツギバトレプ群もプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

図 2.7.6.5-9 STHP のベースラインからの変化量の経時的推移（Part A、PD 集団）



LS Mean ± 95% CI
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Figure 11-3

表 2.7.6.5-19 STHP の各モツギバトレプ群とプラセボ群の治療効果量の差（Dunnetts 検定）（Part A、PD 集団）

Visit	LS Mean (±95% CI)				
	2.5 mg − Placebo	7.5 mg − Placebo	15 mg − Placebo	30 mg − Placebo	60 mg − Placebo
Day 1 2h	-1.069 (-3.258, 1.12) p=0.6059	-2.096 (-4.26, 0.069) p=0.0608	-4.247 (-6.462, -2.031) p<0.0001***	-4.781 (-6.965, -2.598) p<0.0001***	-4.183 (-6.448, -1.918) p=0.0001***
Day 1 4h	-1.907 (-4.775, 0.96) p=0.3085	-3.459 (-6.294, -0.623) p=0.0117*	-4.929 (-7.832, -2.027) p=0.0003***	-5.237 (-8.097, -2.377) p=0.0001***	-4.79 (-7.757, -1.823) p=0.0006***
Day 1 8h	-1.471 (-4.194, 1.251) p=0.5102	-3.391 (-6.083, -0.699) p=0.0088**	-3.508 (-6.264, -0.753) p=0.0080**	-4.972 (-7.688, -2.256) p=0.0001***	-4.506 (-7.323, -1.689) p=0.0007***
Day 1 24h	-0.279 (-3.534, 2.975) p=0.9997	-1.438 (-4.656, 1.78) p=0.6835	-2.02 (-5.314, 1.274) p=0.3857	-3.133 (-6.379, 0.113) p=0.0620	-2.809 (-6.176, 0.558) p=0.1323
Day 1 72h	0.198 (-2.162, 2.558) p=0.9997	-0.307 (-2.64, 2.026) p=0.9974	0.495 (-1.894, 2.883) p=0.9796	0.68 (-1.674, 3.034) p=0.9217	-1.011 (-3.452, 1.431) p=0.7430
Follow-up	0.123 (-1.802, 2.047) p=0.9999	1.704 (-0.198, 3.607) p=0.0935	0.999 (-0.948, 2.947) p=0.5601	1.307 (-0.612, 3.226) p=0.2871	0.257 (-1.734, 2.247) p=0.9976

2.5 mg：2.5 mg モツギバトレプ群、7.5 mg：7.5 mg モツギバトレプ群、15 mg：15 mg モツギバトレプ群、30 mg：30 mg モツギバトレプ群、60 mg：60 mg モツギバトレプ群、Placebo：プラセボ群
治療効果量の差＝各モツギバトレプ群のベースラインからの変化量－プラセボ群のベースラインからの変化量
* = p<0.05、** = p<0.01、*** = p<0.001
Source Data: CTD 5.3.3.1-1 Table 14.3.7.2

4) 温水を用いた飲水行動の定性的評価

被験者は、37°C、55°C、及び 70°C の水（30 mL）を 3 杯飲み、「水を速やかに摂取できる」、「徐々に摂取できる」、又は「飲水できない」のいずれかで評価した。それらの評価について、水を速やかに摂取できた場合は「速やかに摂取できた（Can be consumed rapidly）」、徐々に摂取できた又は飲水できなかった場合は「熱すぎて速やかに摂取できない（Too hot for rapid consumption）」の 2 つのカテゴリー別に分類した。37°C、55°C、及び 70°C の水に対する評価のうち、70°C の水に対する評価を以下に記す。

Part A では、プラセボ群及び 2.5 mg モツギバトレプ群ではほとんどの被験者が、いずれの評価時点でも、70°C の水を速やかに摂取できなかった（CTD 5.3.3.1-1 Table 11-5）。7.5 mg モツギバトレプ群では、投与 2 時間後で 3 名の被験者が、70°C の水を速やかに摂取できた。15 mg 及び 30 mg モツギバトレプ群では、投与前にはいずれの被験者も 70°C の水を速やかに摂取できなかったが、投与 2 時間後ではいずれの群も 6 名中 4 名の被験者が 70°C の水を速やかに摂取でき、投与後 4 時間では、15 mg モツギバトレプ群では 3 名、30 mg モツギバトレプ群では 5 名の被験者が、70°C の水を速やかに摂取できた。投与 24 時間後及び 72 時間後では、15 mg モツギバトレプ群のいずれの被験者も 70°C の水を速やかに摂取できなかったが、30 mg モツギバトレプ群では、1 名の被験者が 70°C の水を速やかに摂取できた。60 mg モツギバトレプ群では、投与 2、4 時間、及び 8 時間後で 5 名、24 時間後で 4 名、72 時間後で 2 名の被験者が、70°C の水を速やかに摂取できた。

Part B では、いずれの被験者もモツギバトレプの投与前の時点では、70°C の水を速やかに摂取できなかったが、投与 2 時間後及び 4 時間後では、空腹時及び食後のいずれも 4 名の被験者が、

70°C の水を速やかに摂取できた（CTD 5.3.3.1-1 Table 11-6）。投与 8 時間後については、空腹時ではすべての被験者が 70°C の水を速やかに摂取できなかったが、食後では 4 名の被験者が 70°C の水を速やかに摂取できた。投与 24 時間後及び 72 時間後では、空腹時及び食後のいずれもほとんどの被験者が、70°C の水を速やかに摂取できなかった。

2.7.6.5.3 結論

Part A で健康成人に 2.5、7.5、15、30、又は 60 mg の用量でモツギバトレプを単回経口投与したとき、主な TEAE は軽度の冷感、軽度又は中等度の浮動性めまい、及び軽度の味覚異常であった。Part B でモツギバトレプを 7.5 mg の用量で空腹時及び高脂肪食摂取後（以下、食後）に単回経口投与したとき、両方で最も多く認められた TEAE は冷感であり、その発現割合は空腹時と食後のいずれも同程度であった。

Part A のモツギバトレプ群での体温のベースラインからの変化量は用量に依存して増加し、その増加はプラセボ群と比較して投与 12 時間後まで顕著であった。Part B での体温のベースラインからの変化量は、空腹時と食後のいずれも投与 12 時間後まで増加したが、その後投与 24 時間後までの期間で徐々に減少し、投与 72 時間後まで概ね一定の値で推移した。Part A 及び Part B のいずれも WHO 発熱スコアの「軽度」に分類される発熱（37.7°C～38.5°C）が認められたが、投与 16 時間後以降の測定時にはいずれの被験者も WHO 発熱スコアの「正常」（37.7°C 未満）に分類された。Part A の 60 mg モツギバトレプ群では顕著な心拍数の上昇が認められたが、この心拍数の増加は体温の変化に伴う一時的なものと推測され、体温上昇及び体温調節に関連する心血管系の代償機序の一部である可能性が高いと考えられた。心電図検査ではすべてのモツギバトレプ群でプラセボ群と比較して、モツギバトレプ投与後に QTcB 及び QTcF の短縮が認められたが、ベースラインからの変化量に用量依存性はなかった。また、QT 間隔延長の潜在的可能性も示さなかった。

Part A での薬物動態の評価では、血漿中モツギバトレプ濃度は用量増加に伴い上昇し、いずれの群も投与後 1.5～2 時間で最高濃度に達した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び $AUMC_{0\text{-}\infty}$は、モツギバトレプの用量依存的に増加した。$T_{1/2}$、MRT、及び V_z/F は 7.5 mg から 60 mg の用量の範囲ではほとんど変化しなかったが、2.5 mg で減少した。T_{max} は 2.5 mg から 60 mg の用量範囲でほとんど変化しなかった。Part B の薬物動態パラメータの結果から、高脂肪食により C_{max} が減少し、$T_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUMC_{0\text{-}\infty}$、MRT、及び CL/F が増加した。

モツギバトレプ群の HPPT 及び HPTT のベースラインからの変化量は、概ね用量依存的に増加し、いずれのモツギバトレプ群も複数の評価時点で、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。モツギバトレプ群の STHP のベースラインからの変化量も概ね用量依存的に減少幅が増加し、7.5 mg、15 mg、30 mg、及び 60 mg モツギバトレプ群では複数の評価時点で、プラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

温水を用いた飲水行動の定性的評価では、モツギバトレプの用量の増加に伴い 70°C の水を速やかに摂取できる被験者が増加した。