

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ドライアイ治療剤（TRPV1※拮抗薬）  
モツギバトレプ懸濁性点眼液  
**アバレプト®懸濁性点眼液0.3%**  
**AVAREPT® OPTHALMIC SUSPENSION 0.3%**  
※Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

剤形	水性懸濁性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL中 モツギバトレプ 3mg含有
一般名	和名：モツギバトレプ（JAN） 洋名：Motugivatrep（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年12月22日 薬価基準収載年月日：2026年3月18日 販売開始年月日：2026年4月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.senju.co.jp/">https://www.senju.co.jp/</a>

※本IFは2025年12月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで  
確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3
1. 販 売 名 .....	3
2. 一 般 名 .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7
1. 剤 形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7
4. 力 価 .....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8

7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>10</b>
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>44</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 薬理作用	44
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>51</b>
1. 血中濃度の推移	51
2. 薬物速度論的パラメータ	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
4. 吸収	53
5. 分布	53
6. 代謝	55
7. 排泄	56
8. トランスポーターに関する情報	56
9. 透析等による除去率	57
10. 特定の背景を有する患者	57
11. その他	57

<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	58
1. 警告内容とその理由 .....	58
2. 禁忌内容とその理由 .....	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	58
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	59
7. 相互作用 .....	60
8. 副作用 .....	60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	63
10. 過量投与 .....	63
11. 適用上の注意 .....	63
12. その他の注意 .....	63
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b> .....	65
1. 薬理試験 .....	65
2. 毒性試験 .....	66
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	69
1. 規制区分 .....	69
2. 有効期間 .....	69
3. 包装状態での貯法 .....	69
4. 取扱い上の注意 .....	69
5. 患者向け資材 .....	69
6. 同一成分・同効薬 .....	69
7. 国際誕生年月日 .....	69
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	70
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	70
11. 再審査期間 .....	70

12. 投薬期間制限に関する情報	70
13. 各種コード	70
14. 保険給付上の注意	70
<b>XI. 文 献</b>	71
1. 引用文献	71
2. その他の参考文献	73
<b>XII. 参考資料</b>	74
1. 主な外国での発売状況	74
2. 海外における臨床支援情報	74
<b>XIII. 備 考</b>	74
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	74
2. その他の関連資料	74

## 略語表

略語又は用語	内容
AUC <sub>0-last</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to the last time point with measurable concentration (時間0から最終測定可能時間までの薬物濃度-時間曲線下面積)
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to the last time point with measurable concentration (時間0から最終測定可能時間 (t) までの薬物濃度-時間曲線下面積)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (乳がん耐性タンパク質)
BLQ	Below the lower limit of quantification (定量下限値未満)
BSEP	Bile Salt Export Pump (胆汁排泄ポンプ)
Caco-2 細胞	Human Colorectal Adenocarcinoma Cell (ヒト結腸癌由来細胞)
CCL5	C-C motif chemokine ligand 5
CFS	Corneal fluorescein staining (角膜フルオレセイン染色)
CHO	Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
C <sub>trough</sub>	Minimum (predose) plasma concentration during repeat dosing [反復投与時の最低 (投与前) 血漿中濃度]

略語又は用語	内容
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)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素結合免疫吸着測定法)
ePRO	Electronic patient reported outcomes (電子患者報告アウトカム)
FAS	Full analysis set (最大の解析対象集団)
hERG	Human <i>ether-a-go-go</i> -related gene (ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子)
IC <sub>50</sub>	Concentration required for 50% target inhibition (50%阻害濃度)
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL-6	Interleukin-6
LOCF	Last observation carried forward
LWE	Lid-wiper epitheliopathy
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion (多剤排出輸送体)
MMRM	Mixed-effects models for repeated measures
OAT	Organic Anion Transporter (有機アニオントランスポーター)
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)
OCT	Organic Cation transporter (有機カチオントランスポーター)
PCR	Polymerase chain reaction (ポリメラーゼ連鎖反応)
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
P-gp	P-Glycoprotein (P-糖蛋白質)
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia (Fridericia の式で補正した QT 間隔)
QTcQ	Corrected QT interval by animal-specific formula (動物種固有の補正式で補正した QT 間隔)
Rac	Accumulation ratio (蓄積係数)
SPK	Superficial punctate keratopathy (点状表層角膜症)
SS	Safety set (安全性解析対象集団)
T <sub>1/2</sub>	Elimination Half-life (消失半減期)
TEAE	Treatment-emergent adverse event (治療下で発現した有害事象)
TFOD	Tear film oriented diagnosis (眼表面の層別診断)
TFOT	Tear film oriented therapy (眼表面の層別治療)
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration (最高血漿中濃度到達時間)
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha
TRPA1	Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1
TRPM8	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8
TRPV1	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
TRPV3	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 3
TRPV4	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4
UGT	Uridine 5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase (ウリジンニリン酸-グルクロン酸転移酵素)
VAS	Visual analog scale

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ドライアイに対する日本の現行の治療は、患者の自覚症状と「眼表面の層別診断 (TFOD)<sup>1, 2)</sup>」に基づき、涙液層の破壊パターンを鑑別することにより、眼表面の不足成分を油層、液層、表層上皮に層別した後、「眼表面の層別治療 (TFOT)」の概念に沿って、眼表面の不足成分を補うための治療が選択されている<sup>1~5)</sup>。

ドライアイ治療は主に薬物療法が行われており、ドライアイ診療ガイドラインでは涙液量低下及び角結膜上皮障害を改善するさまざまな点眼液が推奨されている<sup>1)</sup>。しかし、涙液層が正常化して角膜上皮障害が消失しているにもかかわらず、眼不快感等の自覚症状が残る事例も存在し、自覚症状と他覚所見の間にはしばしば乖離を認めることが知られている<sup>1, 6, 7)</sup>。この原因は角膜知覚の異常と考えられ、ドライアイの自覚症状を改善するため、知覚異常に対する病態解析の進歩と、それをターゲットにした治療薬の開発が期待されている<sup>6)</sup>。

TRPV1は主に一次知覚神経に発現し、カプサイシン、酸、熱等の侵害刺激を受容するイオンチャネル型受容体であり<sup>8, 9)</sup>、「痛み」に関与する代表的なレセプターとして知られている<sup>1)</sup>。ドライアイの病態では、涙液浸透圧の上昇や涙液中炎症性物質の増加が認められ<sup>10~13)</sup>、それらはTRPV1を活性化又は感作させ、知覚神経の閾値低下や炎症性物質の産生を誘導すると考えられている<sup>14~19)</sup>。

千寿製薬株式会社では、以上のような背景に着目して、持田製薬株式会社が創製・導出したTRPV1拮抗薬であるモツギバトレブを点眼液として開発を進め、ドライアイ患者を対象とした臨床試験（国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）を実施した。その結果、本剤による有効性・安全性が確認されたことから、2025年12月に「アバレプト懸濁性点眼液0.3%」の販売名、「ドライアイ」を効能又は効果、として承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ドライアイ治療において新規の作用機序を有する、世界初のTRPV1拮抗点眼剤である。[44~46ページ参照]
- ドライアイモデルラットを用いた非臨床試験において自覚症状改善作用（瞬目回数の減少）、他覚所見改善作用（角膜上皮障害の改善）が認められた（ラット）。[47~49ページ参照]
- ドライアイ患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の主要評価項目「投与4週後におけるドライアイQOL質問票 (DEQS) 合計スコアのベースラインからの変化量」において、プラセボ群に対するアバレプト懸濁性点眼液0.3%群の優越性が検証された ( $p=0.0433$ 、MMRM) (検証的解析結果)。[23~32ページ参照]
- 主な副作用は、眼部冷感、霧視、冷感（いずれも1~5%未満）、アレルギー性結膜炎、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼部不快感、流涙増加、口の錯感覚、アレルギー性鼻炎（いずれも0.1~1%未満）、眼部熱感、温度覚鈍麻、体温上昇、熱感、異常感覚、ほてり（いずれも頻度不明）であった。[61ページ参照]

電子添文の副作用の項及びV. 治療に関する項目の安全性の結果を参照のこと。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2026年4月6日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与） ・特定使用成績調査（小児）
有効性に関する調査・試験の計画
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

※各項目の最新の内容は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和 名

アバレプト懸濁性点眼液0.3%

#### (2) 洋 名

AVAREPT OPHTHALMIC SUSPENSION 0.3%

#### (3) 名称の由来

自由で生命力に満ちた印象を与えるAVAにTRPV1拮抗薬名の語幹 (-VATREP) のアナグラムであるVAREPTを組み合わせ「AVAREPT (アバレプト)」とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和 名 (命名法)

モツギバトレプ (JAN)

#### (2) 洋 名 (命名法)

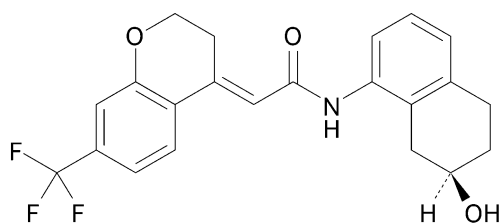
Motugivatrep (JAN)

#### (3) ス テ ム

TRP拮抗薬: -trep

### 3. 構造式又は示性式

構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{22}H_{20}F_2NO_3$

分子量: 403.39

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：モツギバトレブ

開発記号：SJP-0132

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約234℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa:pH 1～12の範囲でイオン化しない

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $-3.7^\circ$  (10mg/mLジメチルスルホキシド溶液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	36 ヶ月	一次包装：プラスチック袋 二次包装：プラスチック容器	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6 ヶ月		
苛酷試験 (光)	成り行き	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m <sup>2</sup> 以上を曝光	石英シャーレ	規格内

長期保存・加速試験：〔測定項目〕性状、確認試験、純度試験、水分、定量法 (含量)、粒子径  
苛酷試験：〔測定項目〕性状、純度試験、水分、定量法 (含量)、粒子径

(千寿製薬社内資料)

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

(1) 液体クロマトグラフィー法

判定：試料溶液から得られたモツギバトレプのピークの保持時間と標準溶液から得られたモツギバトレプのピークの保持時間は等しい。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

判定：本品のスペクトルと参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度を認める。

(3) 粉末X線回析測定法

判定：本品の粉末X線回析パターンと参照粉末X線回析パターンを比較するとき、両者の粉末X線回析パターンは一致する。

#### 定量法

液体クロマトグラフィー法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### (1) 剤形の区別

水性懸濁性点眼剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

振り混ぜるとき、白色の無菌水性懸濁性点眼剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 7.2~7.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9~1.1

#### (5) そ の 他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	アバレプト懸濁性点眼液 0.3%
有効成分	1 mL 中 モツギバトレブ 3 mg
添 加 剤	チロキサポール、メチルセルロース、ホウ酸、塩化亜鉛、ホウ砂

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱 量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

モツギバトレブ由来の分解生成物を認めた。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：40%RH	24 ヶ月	5 mL無色ポリプロピレン 製容器＋シュリンクラベ ル包装＋紙箱包装	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：20%RH	6 ヶ月		規格内
苛酷試験	温度：60℃ 湿度：成り行き	4 週間	5 mL無色ポリプロピレン 製容器＋シュリンクラベ ル包装＋紙箱包装	規格内
	温度：25℃ 湿度：成り行き 光：3000lx D65ランプ	総照度として120 万 lx・h 以上及び 総近紫外放射エ ネルギーとして 200W・h/m <sup>2</sup> 以上を 満たす期間	5 mL無色ポリプロピレン 製容器	規格内
			5 mL無色ポリプロピレン 製容器＋シュリンクラベ ル包装＋紙箱包装	規格内

長期保存試験・加速試験：〔測定項目〕性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験、不溶性微粒子、無菌、定量法（含量）、粒子径

苛酷試験：〔測定項目〕性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験、不溶性微粒子、定量法（含量）、粒子径  
(千寿製薬社内資料)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## 9. 溶 出 性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包 装

プラスチック点眼容器 5 mL×10、5 mL×50

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本 体：ポリプロピレン

ノ ズ ル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

ドライアイ

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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

ドライアイ患者を対象とした第Ⅱ相試験（2-01試験）では、0.1%、0.3%、又は1%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1日4回4週間投与した。有効性の主要評価項目である投与4週後の角膜全域のCFSスコアのベースラインからの変化量では、各モツギバトレブ群とプラセボ群の間で統計学的な有意差は認められなかったものの、0.3%モツギバトレブ群ではプラセボ群を上回る改善傾向がみられた。副次評価項目のうち自覚症状については、ほとんどの評価時点で、0.3%モツギバトレブ群でのベースラインからの改善は他の投与群と比べて大きく、0.3%モツギバトレブ群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められた。安全性の評価では、TEAEの発現割合が用量依存的に増加する傾向が認められたが、0.3%群では安全性が許容可能と判断された。この結果から、ドライアイに対する自覚症状の改善効果を有し、かつ安全性が許容可能であるモツギバトレブの濃度は0.3%であると判断した。

ドライアイ患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（3-02試験）では0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1日4回8週間、第Ⅲ相長期投与試験（3-01試験）では0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1日4回52週間投与した。3-02試験の主要評価項目である投与4週後のドライアイQOL質問票（DEQS）の合計スコアのベースラインからの変化量では、0.3%モツギバトレブ群での改善の程度はプラセボ群と比べて大きく、MMRMを用いた分析の結果、投与群間で統計学的な有意差が認められた。3-01試験の主要評価項目である安全性については、発現したTEAEの程度はいずれも軽度又は中程度であり、重度のTEAEは認められず、長期投与により顕著に発現割合が増加するTEAEは認められなかった。副次評価項目である有効性については、52週間を通して自覚症状及び他覚所見の改善効果が認められた。

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

以上より、用法及び用量を 0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液の1日4回投与とすることは妥当であると考えた。

<注意>・本剤の承認された濃度は0.3%である。

・本剤の承認された用法及び用量は「通常、1回1滴、1日4回点眼する。」である。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験目的			試験デザイン	対象、被験者数*
			有効性	安全性	薬物動態		
米国	第I/II相試験	1-01 <sup>20)</sup>	◎ (反復投与)	◎	◎	単施設無作為化二重遮蔽プラセボ対照用量漸増並行群間比較試験	ドライアイ患者 89 例 ・単回投与:29 例 (0.03%モツギバトレブ群 6 例、0.1%モツギバトレブ群 6 例、0.3%モツギバトレブ群 5 例、1%モツギバトレブ群 4 例、プラセボ群 8 例) ・反復投与:60 例 (0.3%モツギバトレブ群 20 例、1%モツギバトレブ群 20 例、プラセボ群 20 例)
日本	第II相試験	2-01 <sup>21)</sup>	◎	◎	-	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	ドライアイ患者 344 名 (0.1%モツギバトレブ群 87 例、0.3%モツギバトレブ群 87 例、1%モツギバトレブ群 85 例、プラセボ群 85 例)
	第III相比較試験	3-02 <sup>22)</sup>	◎	◎	-	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	ドライアイ患者 536 例 (0.3%モツギバトレブ群 269 例、プラセボ群 267 例)
	第III相長期投与試験	3-01 <sup>23)</sup>	◎	◎	-	多施設共同非対照非遮蔽長期投与試験	ドライアイ患者 162 例 (0.3%モツギバトレブ単剤投与:105 例、0.3%モツギバトレブと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 例)

\*安全性解析対象集団 (SS) の被験者数を記載した。

## (2) 臨床薬理試験

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」  
の項 (P. 51) 参照

## (3) 用量反応探索試験

ドライアイ患者を対象としたモツギバトレブ懸濁性点眼液の臨床至適濃度探索試験 (国内第Ⅱ相試験 : 2-01)<sup>21)</sup>

### i) 対象

ドライアイ患者

#### 【主な選択基準】

満 20 歳以上の外来患者 (性別不問)、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有する、両眼とも涙液層破壊時間の平均値が 5 秒以下、ドライアイの他覚所見として、片眼の角膜中央部の CFS スコアが Baylor の評価基準で 2～4、かつ角膜全域の合計スコアが 4～20。ただし角膜周辺部 4 領域 (上部、下部、鼻側部、及び耳側部) のうち少なくとも 1 領域のスコアが 1 以上、眼乾燥感の VAS が 40 以上、DEQ-5 合計スコアが 6 以上。

### ii) 症例数

モツギバトレブ懸濁性点眼液群

0.1%群 : 87 例、0.3%群 : 87 例、1%群 : 85 例

プラセボ群 : 85 例

### iii) 試験デザイン

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

### iv) 試験方法

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、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、0.1%、0.3%、1%モツギバトレブ懸濁性点眼液群又はプラセボ群に 1 : 1 : 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、4 週間投与した (治療期)。

有効性については以下の順で評価対象眼を決定した。

1) 角膜全域 CFS スコアが高い眼、2) 角膜中央部の CFS スコアが高い眼、3) 右眼  
安全性については両眼を評価対象眼とした。

v) 評価項目

■ 有効性

【主要評価項目】

- ・投与4週後の全角膜領域のCFSスコアのベースラインからの変化量（検証的解析項目）

【副次評価項目】

<自覚症状>

- ・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

<他覚所見>

- ・各評価時点における角膜の各領域（中央値、上部、耳側部、鼻側部、下部）及び全域のCFS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）及び全域のリザ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涙液分泌量とベースラインからの変化量
- ・涙液中MMP-9測定結果とベースラインからの変化

■ 安全性

- ・有害事象及びTEAE（治療下で発現した有害事象）（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

ベースラインは治療期開始日の治療期用治験薬投与前又は0時間とした。  
ただし、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査（散瞳下）の解析についてはスクリーニング検査日、合併症の解析については観察期開始日をベースラインとした。

vi) 解析計画

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

主要評価項目である有効性評価対象眼の投与4週後の角膜全域のCFSスコアのベースラインからの変化量に対し、投与4週後の欠測値に対してLOCFを用いて補完した。主要解析としてプラセボ群と0.3%モツギバトレブ群の間で、副次解析としてプラセボ群と0.1%又は1%モツギバトレプト群の間で、t検定を実施した（有意水準：両側5%）。

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

安全性解析対象集団は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、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。

vii) 有効性の評価基準

<自覚症状>

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（眼乾燥感、不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、及び羞明）について、被験者が0（全くない）～100（想像できる最大の程度）の範囲で評価した<sup>24)</sup>。試験では電子患者報告アウトカム（ePRO）に値を入力し、ePRO入力画面では各自覚症状の表記を下表に示す平易な表現とした。

各自覚症状のePROでの表記

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

DEQ-5

DEQ-5の各質問〔眼の不快感の頻度及び程度、眼の乾燥感の頻度及び程度、目に過剰に涙が出ている（涙目）ように見えたり感じたりした頻度〕について、被験者が回答し、次頁表に従ってスコア化した<sup>25)</sup>。

DEQ-5の頻度及び程度のスコア

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

注1：眼に過剰に涙が出ている (涙目) の場合 (頻度のみ回答)

DEQS

各質問に対する頻度及び程度について、被験者の回答をスコア化し<sup>26)</sup>、DEQS 合計スコアを算出した。

DEQS 合計スコア = 質問項目 (No. 1~15) の B 欄のスコア合計 ÷ B 欄の有効回答数 × 25 (ただし、質問票 15 項目中 10 項目以上有効回答がある場合に計算した)

DEQS の質問項目

分類	質問内容
目の症状に関する質問 (この1週間の頻度及び程度)	1. 目がゴロゴロする (異物感) 2. 目が乾く 3. 目が痛い 4. 目が疲れる 5. まぶたが重たい 6. 目が赤くなる
日常生活への影響に対する質問 (この1週間の頻度及び程度)	7. 目を開けているのがつらい 8. 目を使っていると物がかすんで見える 9. 光をまぶしく感じる 10. 新聞、雑誌、本などを読んでいる時、目の症状が悪くなる 11. テレビを見ている時、パソコン・ケータイを使っている時に目の症状が悪くなる 12. 目の症状のため集中力が低下する 13. 目の症状のため仕事・家事・勉強に差し障りがある 14. 目の症状のため外出を控えがち 15. 目の症状のため気分が晴れない

DEQS の頻度及び程度スコア

質問	選択肢	スコア
A 欄：頻度	なかった	0
	たまにあった	1
	時々あった	2
	よくあった	3
	いつもあった	4
B 欄：程度（A 欄が 0 以外 のとき）	あまり気にならなかった（あまり困らなかった <sup>注2</sup> ）	1
	やや気になった（やや困った <sup>注2</sup> ）	2
	気になった（困った <sup>注2</sup> ）	3
	非常に気になった（非常に困った <sup>注2</sup> ）	4

注2：日常生活への影響に対する質問

ドライアイ症状の日々の自己評価

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

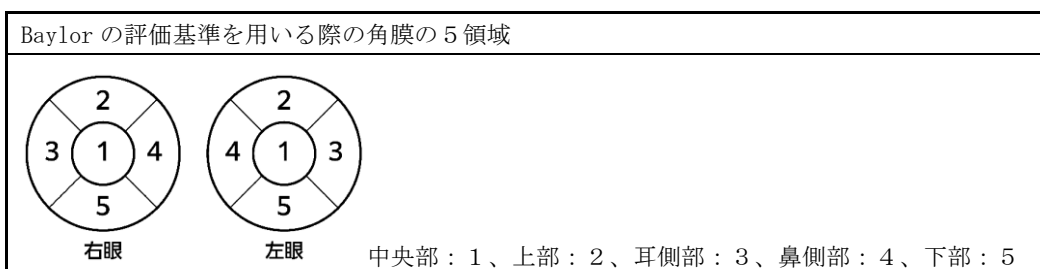
日々の自己評価

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

<他覚所見>

角膜染色斑の観察

フルオレセイン染色を行い、細隙灯顕微鏡を用いて角膜染色斑を観察した。角膜を下図に示す 5 領域（中央部、上部、耳側部、鼻側部、及び下部）に区分して染色斑を計数し、Baylor の評価基準<sup>27)</sup> を一部改変してスコア化した（次頁表）。各領域の最高スコアは 5 であり、すべての領域（5 領域）の合計最高スコアは 25 となる。



Baylor の評価基準（角膜染色斑）

1) 角膜染色斑の数による判定

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

2) 集積した角膜染色斑があった場合のスコアの加算

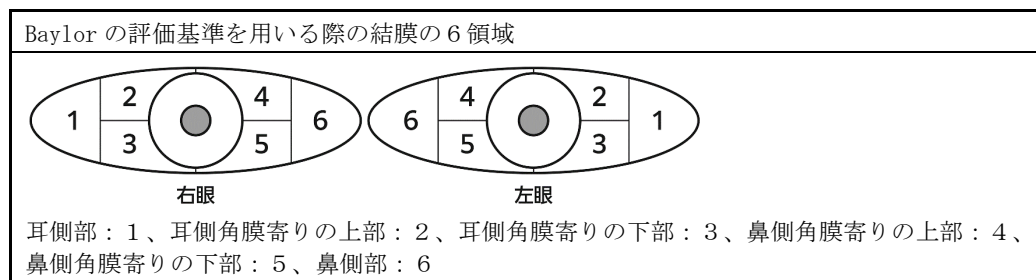
スコアの加算	加算スコア
1 領域に 1 つの集積した染色斑がある場合	+ 1
1 領域に 2 つ以上の集積した染色斑がある場合で、1) 角膜染色斑の数による判定のスコアが 3 以下の場合	+ 2
1 領域に 2 つ以上の集積した染色斑がある場合で、1) 角膜染色斑の数による判定のスコアが 4 の場合	+ 1

Baylor の評価基準を一部改変

結膜染色斑の観察

試薬※を用いて生体染色を行い、細隙灯顕微鏡を用いて結膜染色斑を観察した。結膜を下図に示す 6 領域（耳側部、耳側角膜寄りの上部、耳側角膜寄りの下部、鼻側角膜寄りの上部、鼻側角膜寄りの下部、及び鼻側部）に区分して染色斑を計数し、Baylor の評価基準<sup>27)</sup>を一部改変してスコア化した（下表）。各領域の最高スコアは 5 であり、すべての領域（6 領域）の合計最高スコアは 30 となる。

※用量反応探索試験ではリサミングリーン、国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅲ相長期投与試験ではフルオレセインを用いた。



Baylor の評価基準（結膜染色斑）

1) 結膜染色斑の数による判定

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

2) 集積した結膜染色斑があった場合のスコアの加算

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

Baylor の評価基準を一部改変

LWE の観察

リサミンググリーン染色を行い、上眼瞼の lid wiper の染色部分の水平方向の長さを判定基準（下表）に従って評価した。

LWE の判定基準

染色部分の水平方向の長さ (mm)	グレード
< 2 mm	0
< 5 mm	1
< 10 mm	2
≥ 10mm	3

涙液層破壊時間

生理食塩水等（防腐剤を含まないものに限る）を滴下して湿らせたフルオレセイン試験紙を結膜嚢内に接触させ、被験者に数回瞬きをするように指示し、涙液層破壊時間を測定した。最大値と最小値の差が 3 秒未満となる測定値が 3 つ得られるまで測定を繰り返した。涙液層破壊時間の解析には、3 回の測定結果の平均値を用いた。

涙液分泌量

シルマー試験紙を用いて、眼局所麻酔剤を使用せずに自然瞬目下で 5 分間の涙液分泌量をミリメートル (mm) 単位で測定した。測定方法はシルマー試験 I 法に従った。

viii) 試験結果

■有効性

【主要評価項目】

投与 4 週後の全角膜領域の CFS スコアのベースラインからの変化量

(1) 主要解析（検証的解析結果）

投与 4 週後の角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量を、0.3%モツギバトレブ群とプラセボ群との間で比較した。その結果、投与 4 週後の角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) (平均値±標準偏差) は、0.3%モツギバトレブ群及びプラセボ群でそれぞれ $-4.0 \pm 2.98$  及び $-3.2 \pm 3.28$  であった。0.3%モツギバトレブ群とプラセボ群との平均値の群間差

(95%信頼区間) は $-0.8$  ( $-1.7\sim 0.2$ ) であり、統計学的に有意な差を認めなかった ( $p=0.1181$ 、 $t$  検定)。

(2) 副次解析

投与4週後の角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量について、0.1%モツギバトレブ群又は1%モツギバトレブ群とプラセボ群との間で比較した。その結果、投与4週後の角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、プラセボ群、0.1%モツギバトレブ群、及び1%モツギバトレブ群でそれぞれ $-3.2\pm 3.28$ 、 $-3.9\pm 3.96$ 、及び $-3.3\pm 3.99$ 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%モツギバトレブ群及び1%モツギバトレブ群でそれぞれ $-0.7$  ( $-1.8\sim 0.4$ ) 及び $-0.1$  ( $-1.3\sim 1.0$ ) であり、いずれも統計学的な有意差は認めなかった ( $t$  検定)。

【副次評価項目】

1) 自覚症状

・DEQS スコア

DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、0.1%及び0.3%モツギバトレブ群ではすべての評価時点でプラセボ群を上回る減少を示した。投与1週後の0.3%モツギバトレブ群及びプラセボ群でそれぞれ $-13.49\pm 12.904$  及び $-9.62\pm 11.708$  であり、統計学的な有意な差を認めた ( $p<0.05$ 、名目上の  $p$  値、 $t$  検定)。

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%モツギバトレブ群でプラセボ群を上回る減少を示し、このうち日常生活への影響スコアの変化量は、投与1週後、2週後、4週後に、0.3%モツギバトレブ群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めた ( $p<0.05$ 、名目上の  $p$  値、 $t$  検定)。

- ・ドライアイに関連する自覚症状の VAS

投与 1 週後、2 週後、3 週後、及び 4 週後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。

眼乾燥感に対する VAS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、0.3%及び 1%モツギバトレブ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る減少を示した。投与 1 週後の 0 時間値は 0.3%、1%モツギバトレブ群及びプラセボ群でそれぞれ $-25.5 \pm 22.24$ 、 $-27.0 \pm 20.87$  及び $-16.3 \pm 22.42$ 、投与 1 週後の 2 時間値は 0.3%モツギバトレブ群及びプラセボ群でそれぞれ $-42.3 \pm 22.37$  及び $-33.9 \pm 26.42$  であり、各モツギバトレブ群とプラセボ群との間で統計学的な有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の p 値、t 検定)。0.1%モツギバトレブ群では、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を認めなかった (t 検定)。そう痒感の VAS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、0.1%モツギバトレブ群ですべての評価時点でプラセボ群を上回る減少を示した。投与 4 週後に 0.1%モツギバトレブ群及びプラセボ群でそれぞれ $-21.1 \pm 28.21$  及び $-11.9 \pm 25.50$  であり統計学的な有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の p 値、t 検定)。

- ・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傾向を示したため、0.1%、0.3%、及び 1%モツギバトレブ群のいずれも、プラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。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ブ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

- ・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%モツギバトレブ群でプラセボ群を上回る減少を示したが、投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

## 2) 他覚所見

### ・CFS スコア

角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量は、投与 2 週後以降の評価時点でいずれのモツギバトレブ群でもプラセボ群を上回る減少を示し、0.3%モツギバトレブ群が最もベースラインから減少した。しかし、いずれのモツギバトレブ群もプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。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 CFS スコアと同様に、いずれのモツギバトレブ群でもプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

### ・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 (平均値±標準偏差) は、0.3%及び 1%モツギバトレブ群では、すべての評価時点でプラセボ群を上回る延長を示し、投与 4 週後の 1%モツギバトレブ群及びプラセボ群でそれぞれ  $0.896 \pm 1.3329\text{sec}$  及び  $0.473 \pm 1.0639\text{sec}$  であり統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の p 値、t 検定)。

### ・結膜のリサミンググリーン染色スコア

結膜全域のリサミング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したが、いずれのモツギバトレブ群でもプラセボ群との間で統計学的な有意な差を認めなかった (t 検定)。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なかった。

### ・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たが、いずれのモツギバトレブ群でもプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

### ・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なかった。

#### ・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、0.1%、0.3%、1%モツギバトレブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ5/66名、9/63名、6/57名及び13/67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8/16名、7/19名、9/18名及び8/14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ブ群でもプラセボ群との間で明らかな違いは認めなかった。

#### ■安全性

治験薬との因果関係を否定できない TEAE（以下、副作用）は全体で344例中42例（12.2%）に発現した。それぞれの投与群では0.1%モツギバトレブ群で87例中5例（5.7%）、0.3%モツギバトレブ群で87例中10例（11.5%）、1%モツギバトレブ群で85例中20例（23.5%）、プラセボ群で85例中7例（8.2%）に発現した。

主な副作用は0.1%モツギバトレブ群で眼の異物感、眼の異常感、アレルギー性結膜炎、結膜充血及び眼そう痒症各1例（各1.1%）、0.3%モツギバトレブ群で冷感4例（4.6%）、霧視、アレルギー性結膜炎、結膜充血、眼そう痒症、眼刺激、眼の知覚低下、眼部不快感、口の錯感覚、体温上昇、浮動性めまい及び敏感肌各1例（各1.1%）、1%モツギバトレブ群で冷感8例（9.4%）、眼の異物感、霧視、眼の異常感、眼脂及び敏感肌各2例（2.4%）、眼瞼刺激、口 of 感覚鈍麻、熱感、倦怠感、アミラーゼ上昇、異常感覚、味覚不全、感覚鈍麻、味覚障害、上気道の炎症、紅斑及びほてり各1例（1.2%）であった。

投与中止に至った副作用は、0.3%モツギバトレブ群で2例（2.3%）2件（冷感、結膜充血各1件）、1%モツギバトレブ群で5例（5.9%）8件（冷感、敏感肌各2件、倦怠感、異常感覚、味覚障害、及びほてり各1件）に認められた。

本試験において死亡例を含む重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

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（国内第Ⅲ相試験：3-02）<sup>22)</sup>

###### i) 対象

ドライアイ患者

###### 【主な選択基準】

満 18 歳以上の外来患者（性別不問）、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有する、DEQS の 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上、眼乾燥感の VAS が 40 以上、DEQ-5 合計スコアが 6 以上、両眼とも涙液層破壊時間の平均値が 5 秒以下

###### ii) 症例数

アバレプト点眼液群：269 例（FAS：268 例、SS：269 例）

プラセボ（アバレプト点眼液の基剤）群：267 例（FAS：267 例、SS：267 例）

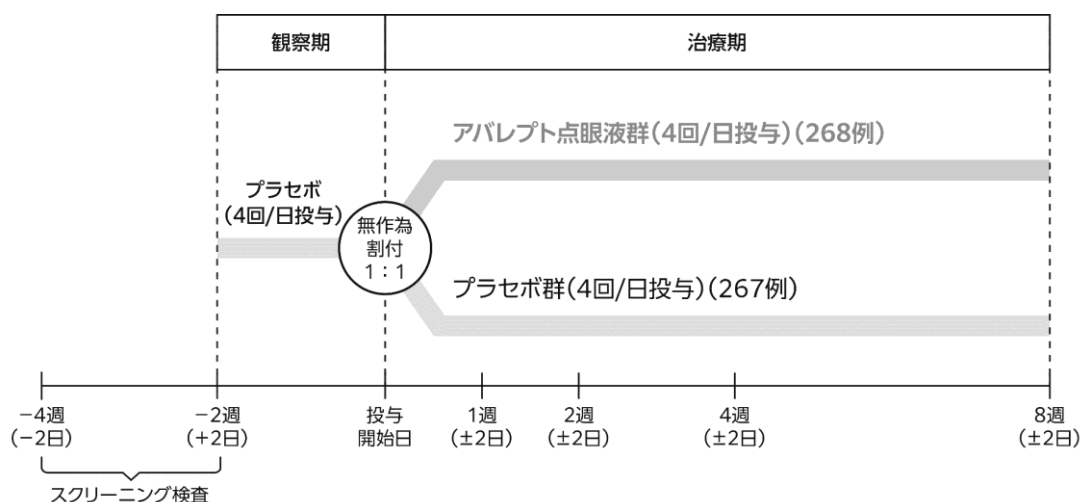
###### iii) 試験デザイン

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

###### iv) 試験方法

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、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、アバレプト点眼液群又はプラセボ群に 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）。

有効性については投与開始日の角膜全域のCFSスコアが高い眼を評価対象眼とし（スコアが同じ場合は右眼を対象眼）、安全性については両眼を評価対象眼とした。



v) 評価項目

■有効性評価項目

【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（検証的解析項目）

【副次評価項目】

< 自覚症状 >

- ・各評価時点における DEQS スコア [合計スコア、質問分類スコア [目の症状（質問項目 No. 1～6 の程度スコアの合計）、日常生活への影響（質問項目 No. 7～15 の程度スコアの合計）]] 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 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

< 他覚所見 >

- ・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 CFS 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涙液分泌量とベースラインからの変化量

■安全性評価項目

- ・TEAE（治療下で発現した有害事象）の程度と発現頻度（治療期用治験薬との因果関係を否定できない TEAE を含む）
- ・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、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

ベースラインは、ドライアイ症状の日々の自己評価は投与開始日 1 週間前～投与開始日前日の平均スコアとし、それ以外の評価項目は投与開始日の治療期用治験薬投与前とした。

#### vi) 解析計画

ランダム化された被験者から、治療期用治験薬の投与を一度も受けていない被験者を除外した集団を FAS と定義し、有効性解析の主たる解析対象集団とした。

主要評価項目に対しては、欠測メカニズムを missing at random と仮定し、制限付き最尤法による 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。有意水準 0.05（両側）にて、比較は投与 4 週後の群間の対比で行い、群間差の最小二乗平均に基づいた仮説検定を実施した。副次評価項目に対しては、投与群ごとに要約統計量を求め、投与群間で t 検定を実施した。DEQS スコア及びドライアイ症状の日々の自己評価スコアでは、主要評価項目と同様に MMRM を用いた群間比較も行った。

また、ドライアイ症状の日々の自己評価では投与 1 週間までの 1 日ごとのスコアのベースラインからの変化量についても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。

安全性解析対象集団は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。

※有効性評価基準については、P. 14～18 参照。

#### vii) 試験結果

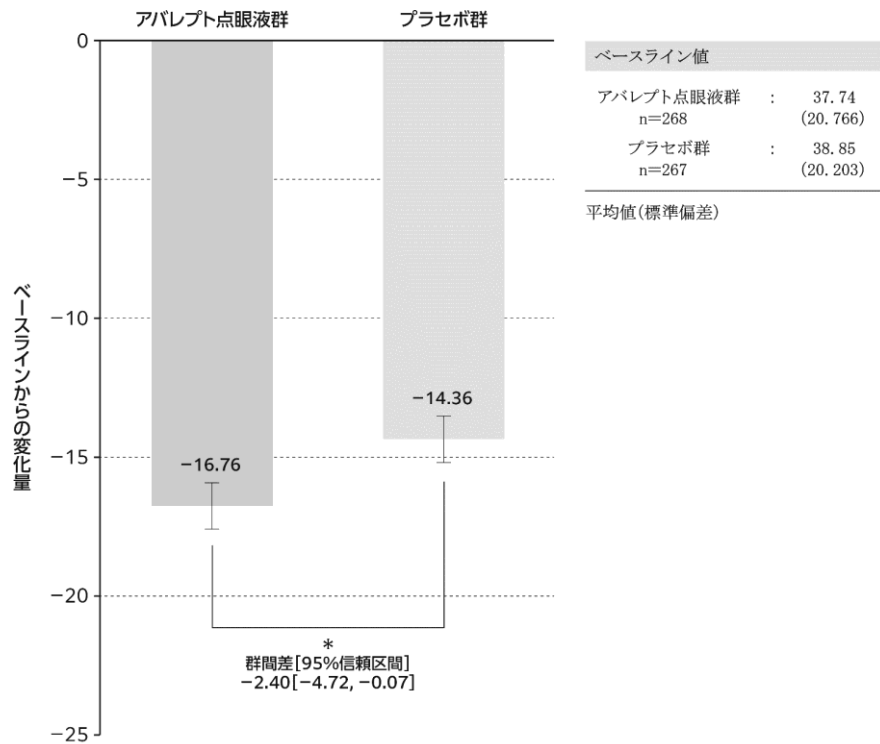
##### ■有効性

##### <自覚症状>

- ・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（主要評価項目）  
（検証的解析結果）

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）[95%信頼区間]はアバレプト点眼液群で  $-16.76 \pm 0.836$  [-18.40, -15.12]、プラセボ群で  $-14.36 \pm 0.838$  [-16.01, -12.72] であった。投与群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は  $-2.40$  [-4.72, -0.07] であり、統計学的な有意差が認められ、プラセボ群に対するアバレプト点眼液群の優越性が検証された ( $p=0.0433$ , MMRM)（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 (FAS) : 主要評価項目



最小二乗平均値±標準誤差

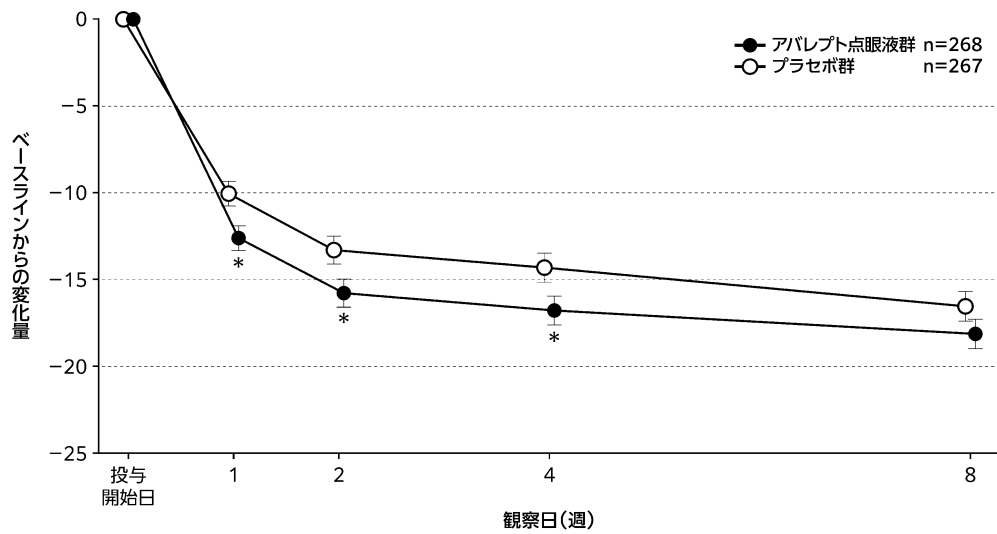
\* : p=0.0433 vs プラセボ群

固定効果を投与群、評価時点(投与1週、2週、4週)、及び投与群と評価時点の交互作用とし、ベースライン値を共変量とした MMRM

• DEQS スコアとベースラインからの変化量 (副次評価項目)

各評価時点における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量及び、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は次頁図のとおりであり、アプレプト点眼液群はプラセボ群に対し、DEQS 合計スコアの投与1、2、4週後、目の症状 (質問項目 No. 1～6) の投与1、2週後、日常生活への影響 (質問項目 No. 7～15) の投与1、4週後の評価時点で統計学的に有意な差を認めた (p<0.05、名目上の p 値、MMRM)。その他の評価時点では統計学的に有意な差を認めなかった (MMRM)。

各評価時点における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



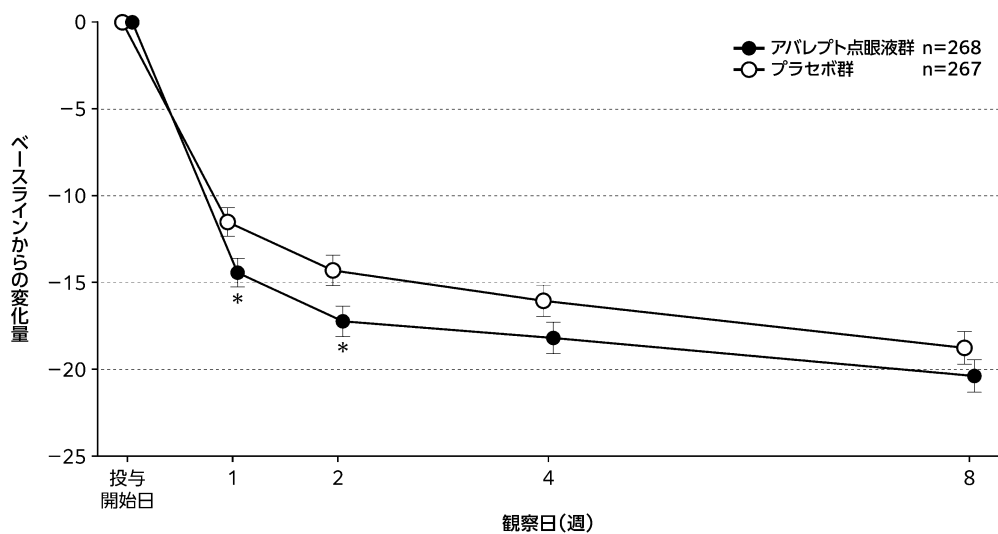
最小二乗平均値±標準誤差

\* :  $p < 0.05$  vs プラセボ群 (名目上の p 値)

固定効果を投与群、評価時点 (投与 1 週、2 週、4 週、8 週)、及び投与群と評価時点の交互作用とし、ベースライン値を共変量とした MMRM

ベースライン平均値 (標準偏差) アバレプト点眼液群 : 37.74 (20.766)、プラセボ群 : 38.85 (20.203)

各評価時点における DEQS 質問分類スコア [目の症状] のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



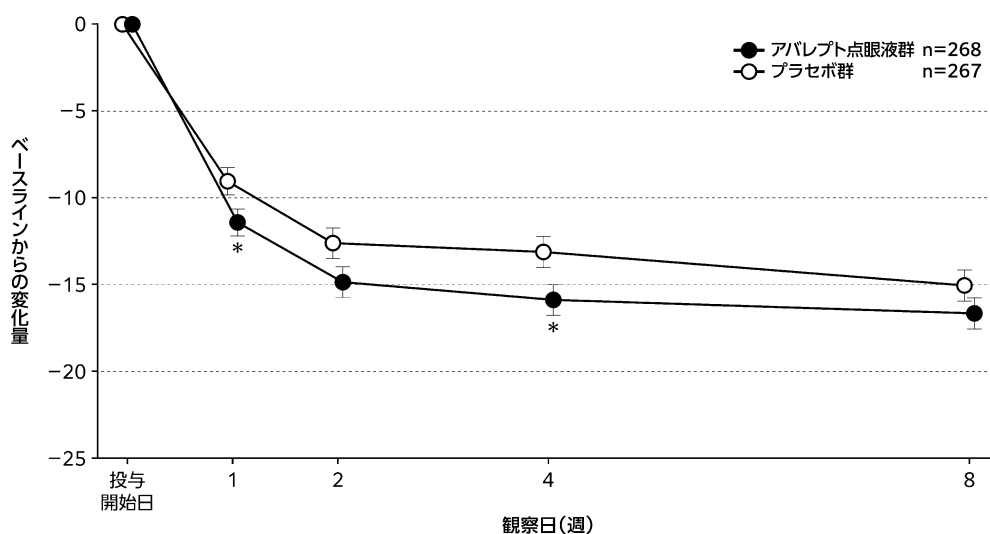
最小二乗平均値±標準誤差

\* :  $p < 0.05$  vs プラセボ群 (名目上の p 値)

固定効果を投与群、評価時点 (投与 1 週、2 週、4 週、8 週)、及び投与群と評価時点の交互作用とし、ベースライン値を共変量とした MMRM

ベースライン平均値 (標準偏差) アバレプト点眼液群 : 43.86 (20.170)、プラセボ群 : 44.76 (20.096)

各評価時点における DEQS 質問分類スコア[日常生活への影響]のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



最小二乗平均値±標準誤差

\* :  $p < 0.05$  vs プラセボ群 (名目上の p 値)

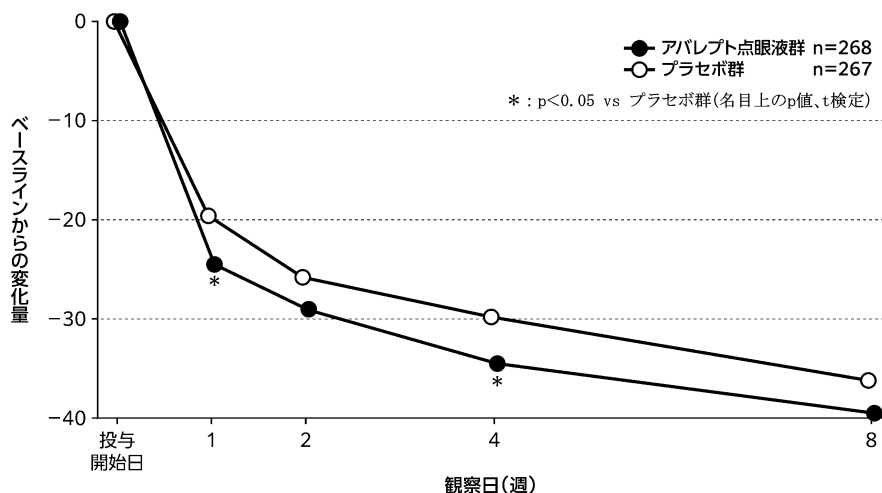
固定効果を投与群、評価時点 (投与 1 週、2 週、4 週、8 週)、及び投与群と評価時点の交互作用とし、ベースライン値を共変量とした MMRM

ベースライン平均値 (標準偏差) アバレプト点眼液群 : 33.65 (23.078)、プラセボ群 : 34.90 (22.515)

- ・ドライアイに関連する各自覚症状の VAS とベースラインからの変化量 (副次評価項目)  
眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は次頁図のとおりであり、アバレプト点眼液群はプラセボ群に対し、投与 1、4 週後の評価時点において統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の p 値、t 検定)。

他の自覚症状 (不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明) の VAS のベースラインからの変化量では、アバレプト点眼液群はプラセボ群に対し、不快感の投与 1、4 週後、粘つき感及び霧視の投与 4 週後の評価時点において統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の p 値、t 検定)。その他の評価時点では統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

各評価時点における眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



	1 週	2 週	4 週	8 週
アバレプト点眼液群	-24.5 (22.26) 266	-29.1 (23.97) 259	-34.5 (24.41) 259	-39.5 (24.16) 252
プラセボ群	-19.6 (22.97) 262	-25.8 (24.24) 262	-29.8 (24.49) 257	-36.2 (25.22) 255

表中はベースラインからの平均変化量 (標準偏差)、症例数の順に示した。

ベースライン平均値 (標準偏差) アバレプト点眼液群 : 66.7 (12.81)、プラセボ群 : 67.1 (13.66)

・ DEQ-5 スコアとベースラインからの変化量 (副次評価項目)

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、アバレプト点眼液群はプラセボ群に対し、投与4週後の評価時点において統計学的に有意な差を認めたが ( $p=0.0376$ 、名目上の  $p$  値、 $t$  検定)、投与8週後では認めなかった ( $t$  検定)。

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目

		測定値	ベースラインからの変化量	
		投与開始日	4 週	8 週
アバレプト点眼液群	平均値 (標準偏差) n	12.0 (3.59) 268	-4.6 (3.76) 259	-5.6 (4.14) 252
プラセボ群	平均値 (標準偏差) n	12.1 (3.63) 267	-3.9 (3.49) 258	-5.1 (3.93) 255
p 値 (名目上の $p$ 値、 $t$ 検定)		—	0.0376	0.1986

・ 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 (副次評価項目)

ドライアイ症状の日々の自己評価スコアの投与1週間までの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) では、アバレプト点眼液群はプラセボ群に対し、投与1、4、5日後の評価時点において統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の  $p$  値、MMRM)。その他の評価時点では統計学的に有意な差を認めなかった (MMRM)。

投与 1 週後までのドライアイ症状の日々の自己評価スコアのプラセボ群との差 (FAS) : 副次評価項目

	プラセボ群との差							
	投与開始日	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日 (1 週)
最小二乗平均値±標準誤差	-0.05 ±0.050	-0.11 ±0.051	0.05 ±0.051	-0.09 ±0.052	-0.16 ±0.054	-0.12 ±0.056	-0.10 ±0.053	-0.02 ±0.050
p 値 (名目上の p 値、MMRM)	0.3140	0.0254	0.3601	0.0692	0.0026	0.0262	0.0631	0.6599

固定効果を投与群、評価時点 (投与開始日から投与 1 週後までの 1 日ごと)、及び投与群と評価時点の交互作用とし、ベースライン値を共変量とした MMRM

ベースライン: 投与開始 7 日前から 1 日前までのスコアの平均値

ベースライン平均値 (標準偏差) アバレプト点眼液群: 0.85 (0.657)、プラセボ群: 0.94 (0.711)

アバレプト点眼液群 268 例、プラセボ群 267 例

また、投与 8 週後までのドライアイ症状の日々の自己評価スコア (各評価時点の前日から過去 7 日間のスコアの平均値) のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差を認めなかったが (t 検定)、MMRM を用いた分析では、アバレプト点眼液群はプラセボ群に対し、投与 1 週後の評価時点において統計学的に有意な差を認めた (p=0.0092、名目上の p 値、MMRM)。その他の評価時点では統計学的に有意な差を認めなかった (MMRM)。

投与 8 週後までの 1 週ごとのドライアイ症状の日々の自己評価スコアのプラセボ群との差 (FAS) : 副次評価項目

	プラセボ群との差			
	1 週	2 週	4 週	8 週
最小二乗平均値±標準誤差	-0.09 ±0.036	-0.06 ±0.037	0.01 ±0.041	-0.03 ±0.043
p 値 (名目上の p 値、MMRM)	0.0092	0.0992	0.8736	0.5159

固定効果を投与群、評価時点 (投与 1 週、2 週、4 週、8 週)、及び投与群と評価時点の交互作用とし、ベースライン値を共変量とした MMRM

ベースライン: 投与開始 7 日前から 1 日前までのスコアの平均値

ベースライン平均値 (標準偏差) アバレプト点眼液群: 0.85 (0.657)、プラセボ群: 0.94 (0.711)

アバレプト点眼液群 268 例、プラセボ群 267 例

<他覚所見>

- ・角膜の全域及び各領域の CFS スコアとベースラインからの変化量

(副次評価項目)

角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量は次頁表のとおりであり、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

また、各領域のいずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

角膜全域の CFS スコアのベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）：副次評価項目

		測定値	ベースラインからの変化量			
		投与開始日	1 週	2 週	4 週	8 週
アバレプト 点眼液群	平均値	4.5	-0.7	-1.3	-1.3	-1.8
	(標準偏差)	(4.47)	(2.77)	(3.32)	(3.19)	(3.33)
	n	268	267	259	259	252
プラセボ群	平均値	4.3	-1.1	-1.3	-1.2	-1.5
	(標準偏差)	(4.23)	(2.87)	(2.95)	(3.33)	(3.45)
	n	267	263	262	257	255
p 値(名目上の p 値、t 検定)		—	0.1674	0.9313	0.5303	0.3466

- ・ 結膜の全域及び各領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  
(副次評価項目)

結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では、アバレプト点眼液群はプラセボ群に対し、耳側角膜寄りの上部の投与2、4、8週後、鼻側部の投与4週後の評価時点において統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の p 値、t 検定)。その他の領域、評価時点では統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

- ・ 涙液層破壊時間とベースラインからの変化量（副次評価項目）

涙液層破壊時間のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）：副次評価項目

		測定値	ベースラインからの変化量			
		投与開始日	1 週	2 週	4 週	8 週
アバレプト 点眼液群	平均値	2.943	0.452	0.544	0.737	0.844
	(標準偏差)	(1.0570)	(1.0546)	(1.2794)	(1.4077)	(1.5228)
	n	268	267	259	259	252
プラセボ群	平均値	2.886	0.399	0.572	0.677	0.687
	(標準偏差)	(1.0229)	(1.1612)	(1.4277)	(1.8374)	(1.4454)
	n	267	263	262	257	255
p 値(名目上の p 値、t 検定)		—	0.5858	0.8168	0.6777	0.2327

- ・ 涙液分泌量とベースラインからの変化量（副次評価項目）

涙液分泌量のベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった (t 検定)。

涙液分泌量 (mm) のベースラインからの変化量 (有効性評価対象眼、FAS) : 副次評価項目

		測定値	ベースラインからの変化量	
		投与開始日	4 週	8 週
アバレプト点眼液群	平均値	18.9	-3.4	-2.8
	(標準偏差)	(10.97)	(10.78)	(10.02)
	n	268	259	252
プラセボ群	平均値	18.1	-2.1	-3.7
	(標準偏差)	(11.14)	(9.49)	(10.02)
	n	267	257	255
p 値(名目上の p 値、t 検定)		—	0.1577	0.3539

■安全性

治験薬との因果関係を否定できない TEAE (以下、副作用) は、アバレプト点眼液群で 269 例中 15 例 (5.6%)、プラセボ群で 267 例中 10 例 (3.7%) に発現した。

主な副作用は、アバレプト点眼液群で冷感 6 例 (2.2%)、眼部冷感 3 例 (1.1%)、霧視 3 例 (1.1%)、プラセボ群で眼そう痒症 2 例 (0.7%) であった。

投与中止に至った副作用は、アバレプト点眼液群で 1 例 (0.4%) 2 件 (アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎各 1 件)、プラセボ群で 1 例 (0.4%) 1 件 (薬疹) に認められた。

本試験において死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。

2) 安全性試験<sup>23)</sup>

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 (国内第Ⅲ相試験 : 3-01)

i) 対象

ドライアイ患者

【主な選択基準】

満 18 歳以上の外来患者 (性別不問)、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有する、DEQS の 1 つ以上の質問項目でスコアが 1 以上、眼乾燥感の VAS が 40 以上、DEQ-5 合計スコアが 6 以上、両眼とも涙液層破壊時間の平均値が 5 秒以下

ii) 症例数

162 例 (単剤投与 : 105 例、併用投与 : 57 例) (全例 FAS、SS に採用)

iii) 試験デザイン

多施設共同非対照非遮蔽長期投与試験

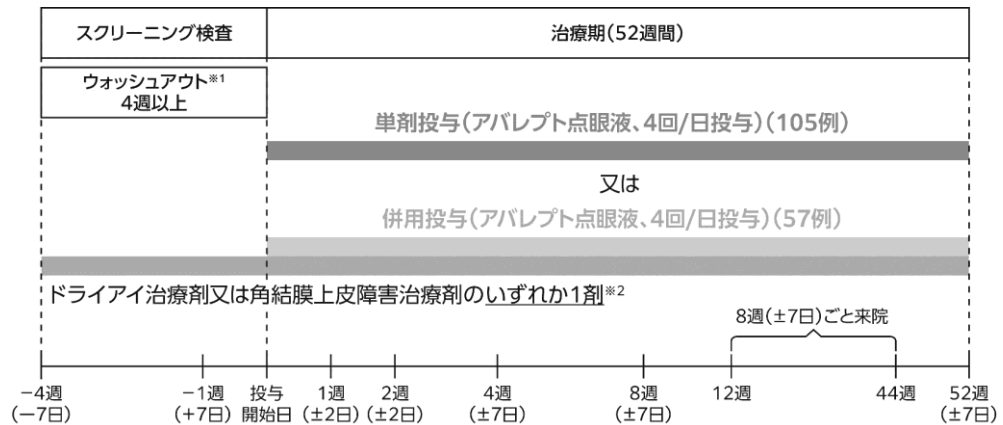
iv) 試験方法

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：アバレプト点眼液を両眼に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点眼液、レバミピド懸濁点眼液）又は角結膜上皮障害治療剤（ヒアルロン酸ナトリウム点眼液）のいずれか1剤で治療中の被験者にアバレプト点眼液を追加（両眼に1回1滴、1日4回）して52週間投与した。

安全性については両眼を評価対象眼とし、有効性については投与開始日の角膜全域のCFSスコアが高い眼を評価対象眼とした（スコアが同じ場合は右眼を対象眼とした）。



※1 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（併用薬は除く）、投与開始日までに4週以上のウォッシュアウト期間を設けた（起点となる日を含む）。

※2 ドライアイ治療剤はジクアホソルナトリウム点眼液又はレバミピド懸濁点眼液、角結膜上皮障害治療剤はヒアルロン酸ナトリウム点眼液

## v) 評価項目

### ■安全性評価項目

#### 【主要評価項目】

- 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

## ■有効性評価項目

### 【副次評価項目】

#### <自覚症状>

- ・各評価時点における DEQS スコア [合計スコア、質問分類スコア [目の症状 (質問項目 No. 1～6 の程度スコアの合計)、日常生活への影響 (質問項目 No. 7～15 の程度スコアの合計)]] 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 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

#### <他覚所見>

- ・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 CFS 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涙液分泌量とベースラインからの変化量

ベースラインは、ドライアイ症状の日々の自己評価は投与開始日のスコアとし、それ以外の評価項目は投与開始日の治験薬投与前とした。

#### vi) 解析計画

安全性解析対象集団は、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。

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

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

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

有効性評価基準については、P. 14~18 参照。

## vii) 試験結果

### ■安全性

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 (主要評価項目)

TEAE は、162 例中 73 例 (45.1%) [単剤投与 105 例中 41 例 (39.0%)、併用投与 57 例中 32 例 (56.1%)] に認められた。

重篤な TEAE は、3 例 (1.9%) 3 件 (単剤投与：肺炎、関節損傷各 1 件、併用投与：腎盂腎炎 1 件) 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。

臨床検査、眼科学的検査、及びバイタルサインでは、関連する TEAE が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係を否定できない TEAE (以下、副作用) は、162 例中 24 例 (14.8%) [単剤投与 105 例中 13 例 (12.4%)、併用投与 57 例中 11 例 (19.3%)] に発現した。

主な副作用は、冷感 12 例 (7.4%) [単剤投与 5 例 (4.8%)、併用投与 7 例 (12.3%) ]、眼脂 5 例 (3.1%) [単剤投与 1 例 (1.0%)、併用投与 4 例 (7.0%) ] であった。

投与中止に至った副作用は、1 例 (0.6%) 3 件 (併用投与：冷感、温度覚鈍麻、味覚障害各 1 件) に認められた。

本試験において、死亡に至った TEAE は認められず、重篤な副作用も認められなかった。

副作用発現状況一覧表 (SS)

	全体 n = 162 例数 (%)	単剤投与 n = 105 例数 (%)	併用例数 n = 57 例数 (%)
副作用発現症例数(副作用発現頻度)	24 (14.8)	13 (12.4)	11 (19.3)
副作用の種類			
眼局所の副作用	14 (8.6)	8 (7.6)	6 (10.5)
眼障害	14 (8.6)	8 (7.6)	6 (10.5)
眼の異常感 <sup>注)</sup>	2 (1.2)	2 (1.9)	0
眼脂	5 (3.1)	1 (1.0)	4 (7.0)
眼瞼炎	1 (0.6)	1 (1.0)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	1 (1.0)	0
角膜びらん	1 (0.6)	1 (1.0)	0
涙液分泌低下	1 (0.6)	1 (1.0)	0
羞明	1 (0.6)	1 (1.0)	0
霧視	1 (0.6)	1 (1.0)	0
結膜充血	1 (0.6)	0	1 (1.8)
角膜炎	1 (0.6)	0	1 (1.8)
眼の異物感	1 (0.6)	0	1 (1.8)
眼局所以外の副作用	13 (8.0)	6 (5.7)	7 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.0)	6 (5.7)	7 (12.3)
冷感	12 (7.4)	5 (4.8)	7 (12.3)
熱感	1 (0.6)	1 (1.0)	0
神経系障害	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.8)
温度覚鈍麻	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.8)
味覚障害	1 (0.6)	0	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (1.0)	0
咳嗽	1 (0.6)	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	1 (1.8)
敏感肌	1 (0.6)	0	1 (1.8)

MedDRA/J, Version 25.1 注) 眼部冷感、眼の違和感各 1 例

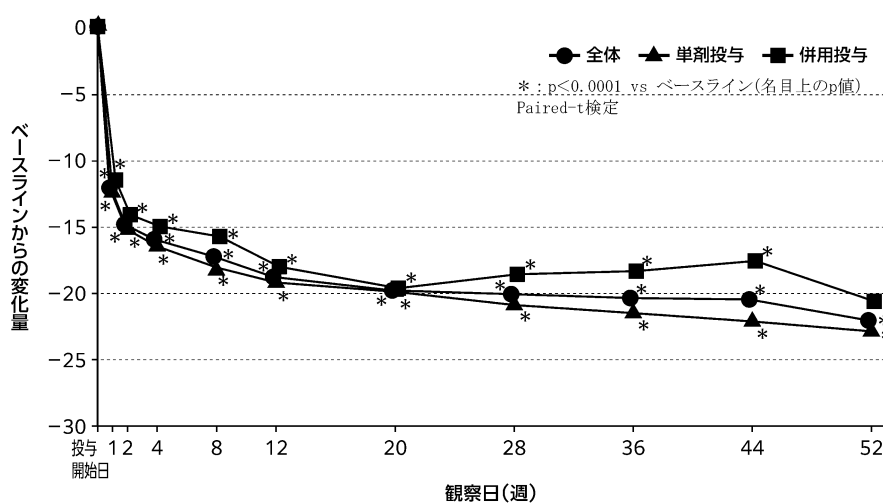
## ■有効性

### <自覚症状>

- ・ DEQS スコアとベースラインからの変化量 (副次評価項目)

各評価時点における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量は次頁図のとおりであり、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.0001$ 、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定)。

各評価時点における DEQS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



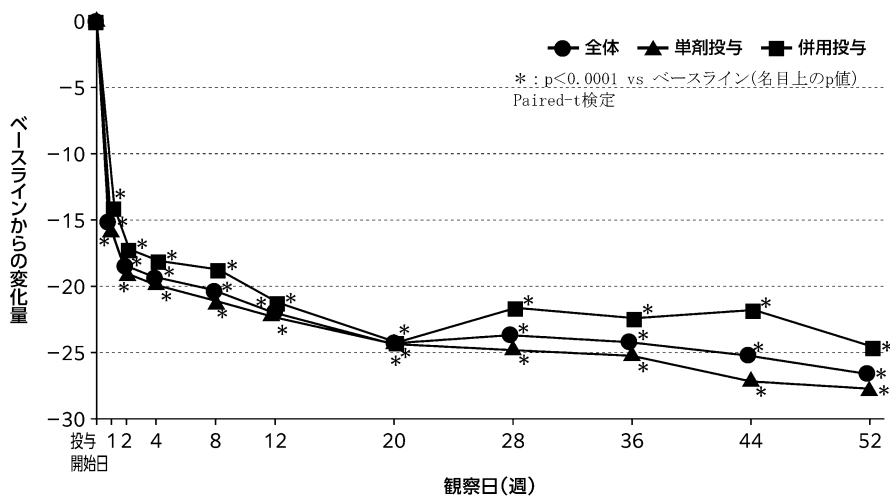
	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	20 週	28 週	36 週	44 週	52 週
全体 162 例	-12.17 (11.893) 160	-14.93 (12.803) 162	-16.06 (14.065) 162	-17.36 (14.231) 161	-18.90 (14.383) 157	-19.92 (15.331) 152	-20.20 (15.664) 152	-20.49 (15.616) 150	-20.60 (16.470) 149	-22.18 (16.256) 148
単剤投与 105 例	-12.48 (11.919) 104	-15.33 (13.050) 105	-16.59 (14.429) 105	-18.19 (13.506) 104	-19.32 (15.490) 101	-20.02 (15.035) 99	-21.02 (15.299) 98	-21.63 (16.170) 96	-22.26 (16.839) 95	-23.01 (16.847) 94
併用投与 57 例	-11.58 (11.927) 56	-14.21 (12.417) 57	-15.09 (13.439) 57	-15.85 (15.476) 57	-18.13 (12.227) 56	-19.75 (16.014) 53	-18.70 (16.345) 54	-18.46 (14.504) 54	-17.69 (15.522) 54	-20.74 (15.216) 54

表中はベースラインからの平均変化量 (標準偏差)、症例数の順に示した。

ベースライン平均値 (標準偏差) 全体: 37.61 (20.663)、単剤投与: 37.43 (19.963)、併用投与: 37.95 (22.075)

各評価時点における質問分類 [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は次頁図のとおりであり、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた (p<0.0001、名目上の p 値、Paired-t 検定)。

各評価時点における DEQS 質問分類スコア [目の症状] のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目

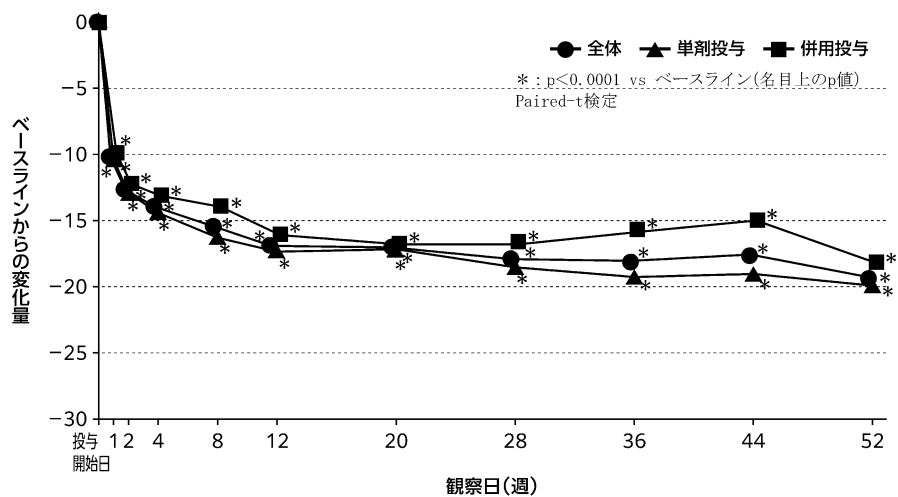


	1週	2週	4週	8週	12週	20週	28週	36週	44週	52週
全体 162例	-15.13 (14.611) 160	-18.35 (15.840) 162	-19.24 (16.635) 162	-20.24 (17.317) 161	-21.92 (16.547) 157	-24.29 (18.521) 152	-23.66 (19.251) 152	-24.19 (18.285) 150	-25.20 (18.724) 149	-26.58 (18.213) 148
単剤投与 105例	-15.71 (14.010) 104	-18.99 (15.906) 105	-19.88 (17.308) 105	-21.07 (16.307) 104	-22.32 (17.456) 101	-24.33 (18.110) 99	-24.79 (17.230) 98	-25.22 (18.231) 96	-27.15 (18.191) 95	-27.70 (18.500) 94
併用投与 57例	-14.06 (15.743) 56	-17.18 (15.789) 57	-18.06 (15.397) 57	-18.71 (19.080) 57	-21.21 (14.892) 56	-24.21 (19.442) 53	-21.60 (22.490) 54	-22.38 (18.409) 54	-21.76 (19.319) 54	-24.61 (17.701) 54

表中はベースラインからの平均変化量(標準偏差)、症例数の順に示した。

ベースライン平均値(標準偏差) 全体:44.65(20.771)、単剤投与:45.24(19.675)、併用投与:43.57(22.796)

各評価時点における DEQS 質問分類スコア [日常生活への影響] のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



	1週	2週	4週	8週	12週	20週	28週	36週	44週	52週
全体 162例	-10.19 (12.650) 160	-12.65 (13.538) 162	-13.94 (15.481) 162	-15.44 (15.048) 161	-16.88 (15.828) 157	-17.01 (15.828) 152	-17.89 (16.291) 152	-18.02 (16.203) 150	-17.54 (16.767) 149	-19.26 (17.202) 148
単剤投与 105例	-10.34 (13.333) 104	-12.88 (14.311) 105	-14.39 (15.364) 105	-16.27 (14.767) 104	-17.33 (17.250) 101	-17.14 (15.608) 99	-18.51 (16.941) 98	-19.24 (17.177) 96	-19.01 (17.677) 95	-19.89 (18.022) 94
併用投与 57例	-9.92 (11.384) 56	-12.23 (12.095) 57	-13.11 (15.799) 57	-13.94 (15.568) 57	-16.07 (12.983) 56	-16.77 (16.379) 53	-16.77 (15.128) 54	-15.84 (14.201) 54	-14.97 (14.841) 54	-18.16 (15.776) 54

表中はベースラインからの平均変化量（標準偏差）、症例数の順に示した。

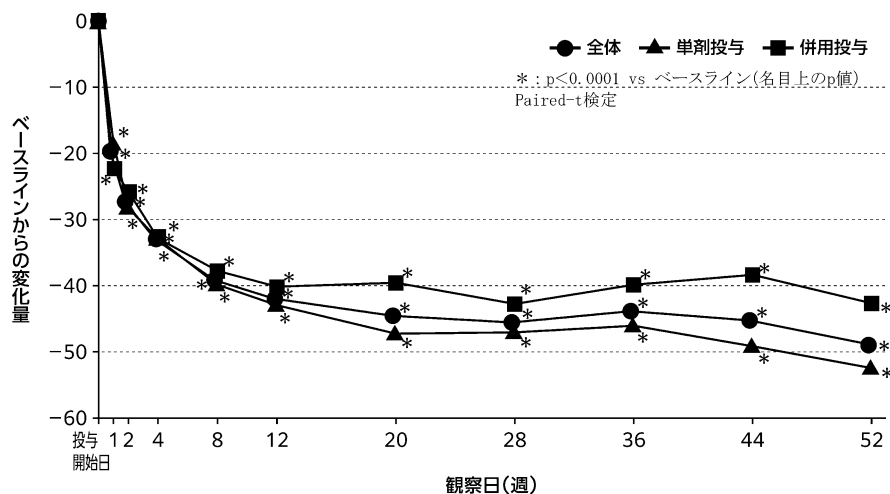
ベースライン平均値（標準偏差） 全体:32.92 (22.550)、単剤投与:32.22 (21.908)、併用投与:34.21 (23.833)

- ・ドライアイに関連する各自覚症状の VAS とベースラインからの変化量（副次評価項目）

眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量は下図のとおりであり、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.0001$ 、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定)。

他の自覚症状（不快感、熱感、粘つき感、異物感、そう痒感、疼痛、霧視、羞明）の VAS のベースラインからの変化量については、併用投与の熱感の投与 1 週後、粘つき感の投与 1、28 週後ではベースラインとの間に統計学的に有意な差を認めなかったが (Paired-t 検定)、その他の評価時点については、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定)。

各評価時点における眼乾燥感の VAS のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目



	1週	2週	4週	8週	12週	20週	28週	36週	44週	52週
全体 162例	-19.7 (21.56) 160	-27.3 (23.41) 162	-32.9 (24.43) 161	-39.1 (24.84) 161	-41.9 (25.29) 157	-44.5 (23.62) 151	-45.5 (23.93) 145	-43.8 (24.69) 149	-45.2 (25.28) 149	-48.8 (24.59) 148
単剤投与 105例	-18.3 (19.76) 104	-28.2 (23.27) 105	-32.9 (24.48) 104	-39.8 (25.27) 104	-42.9 (26.29) 101	-47.2 (23.17) 99	-47.0 (23.93) 94	-46.0 (24.21) 95	-49.1 (23.39) 95	-52.4 (22.88) 94
併用投与 57例	-22.2 (24.54) 56	-25.7 (23.79) 57	-32.8 (24.58) 57	-37.7 (24.21) 57	-40.1 (23.50) 56	-39.5 (23.87) 52	-42.7 (23.91) 51	-39.8 (25.23) 54	-38.3 (27.18) 54	-42.6 (26.39) 54

表中はベースラインからの平均変化量（標準偏差）、症例数の順に示した。

ベースライン平均値（標準偏差） 全体：68.6 (13.60)、単剤投与：69.3 (13.85)、併用投与：67.2 (13.14)

・ DEQ-5 スコアとベースラインからの変化量（副次評価項目）

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた（ $p < 0.0001$ 、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定）。

DEQ-5 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）：副次評価項目

	4週	8週	12週	20週	28週	36週	44週	52週
全体 162例	-4.8 (3.71) 162	-5.7 (4.00) 161	-6.6 (3.99) 157	-6.8 (3.93) 152	-6.7 (3.77) 152	-6.8 (4.24) 150	-7.0 (4.14) 149	-7.3 (3.96) 148
単剤投与 105例	-5.1 (3.66) 105	-6.4 (3.47) 104	-7.3 (3.98) 101	-7.2 (3.83) 99	-7.2 (3.81) 98	-7.4 (4.15) 96	-7.7 (4.29) 95	-7.9 (4.00) 94
併用投与 57例	-4.3 (3.78) 57	-4.4 (4.58) 57	-5.3 (3.71) 56	-6.0 (4.03) 53	-5.9 (3.56) 54	-5.7 (4.21) 54	-5.6 (3.50) 54	-6.1 (3.66) 54

表中はベースラインからの平均変化量（標準偏差）、症例数の順に示した。

ベースライン平均値（標準偏差） 全体：12.2 (3.41)、単剤投与：12.5 (3.34)、併用投与：11.5 (3.47)

全体、単剤投与、併用投与いずれもすべての評価時点で  $p < 0.0001$  (vs ベースライン、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定)

・ 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（副次評価項目）

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）とベースラインからの変化量は、次頁表のとおりであった。

ドライアイ症状の日々の自己評価のベースラインからの変化量 (FAS) : 副次評価項目

	1週	2週	3週	4週	8週	12週	20週	28週	36週	44週	52週
全体 162例	-0.11 (0.522) 162	-0.20 (0.567) 162	-0.25 (0.651) 162	-0.34 (0.675) 162	-0.41 (0.681) 162	-0.43 (0.685) 160	-0.46 (0.714) 157	-0.48 (0.727) 153	-0.48 (0.701) 153	-0.45 (0.689) 150	-0.48 (0.704) 113
単剤投与 105例	-0.09 (0.491) 105	-0.19 (0.541) 105	-0.23 (0.614) 105	-0.32 (0.627) 105	-0.42 (0.686) 105	-0.44 (0.685) 103	-0.46 (0.675) 102	-0.48 (0.705) 99	-0.48 (0.700) 98	-0.47 (0.687) 95	-0.47 (0.729) 74
併用投与 57例	-0.16 (0.578) 57	-0.22 (0.617) 57	-0.29 (0.719) 57	-0.39 (0.759) 57	-0.38 (0.677) 57	-0.42 (0.691) 57	-0.46 (0.789) 55	-0.48 (0.771) 54	-0.48 (0.709) 55	-0.43 (0.698) 55	-0.49 (0.661) 39

表中はベースラインからの平均変化量 (標準偏差)、症例数の順に示した。

ベースライン平均値 (標準偏差) 全体 : 0.8 (0.76)、単剤投与 : 0.8 (0.75)、併用投与 : 0.9 (0.77)

<他覚所見>

- ・角膜全域のCFSスコアとベースラインからの変化量 (副次評価項目)

角膜全域のCFSスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上のp値、Paired-t検定)。

角膜全域のCFSスコアのベースラインからの変化量 (有効性評価対象眼、FAS) : 副次評価項目

	2週	4週	8週	12週	20週	28週	36週	44週	52週
全体 162例	-1.1 (2.97) 162	-1.7 (2.86) 162	-2.0 (3.47) 161	-1.8 (3.70) 157	-2.2 (3.42) 152	-1.5 (3.38) 152	-1.5 (3.31) 150	-1.5 (3.84) 149	-1.4 (3.12) 148
単剤投与 105例	-1.0 (3.00) 105	-1.5 (2.78) 105	-1.7 (3.40) 104	-1.7 (3.65) 101	-1.7 (3.49) 99	-1.4 (3.63) 98	-0.9 (3.17) 96	-1.0 (4.08) 95	-1.1 (3.17) 94
併用投与 57例	-1.4 (2.91) 57	-2.2 (2.98) 57	-2.4 (3.60) 57	-2.1 (3.82) 56	-3.0 (3.13) 53	-1.8 (2.89) 54	-2.5 (3.32) 54	-2.5 (3.18) 54	-1.9 (2.98) 54

表中はベースラインからの平均変化量 (標準偏差)、症例数の順に示した。

ベースライン平均値 (標準偏差) 全体 : 4.5 (3.96)、単剤投与 : 3.7 (3.65)、併用投与 : 5.9 (4.16)

全体、単剤投与、併用投与いずれもすべての評価時点で  $p < 0.05$  (vs ベースライン、名目上のp値、Paired-t検定)

- ・結膜の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 (副次評価項目)

結膜全域のフルオレセイン染色スコアは、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた ( $p < 0.05$ 、名目上のp値、Paired-t検定)。

・涙液層破壊時間とベースラインからの変化量（副次評価項目）

涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、全体、単剤投与、併用投与いずれもベースラインに対し、すべての評価時点で統計学的に有意な差を認めた（ $p < 0.05$ 、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定）。

涙液層破壊時間（秒）のベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）：副次評価項目

	2 週	4 週	8 週	12 週	20 週	28 週	36 週	44 週	52 週
全体 162 例	0.407 (1.2362) 162	0.584 (1.4437) 162	0.730 (1.3996) 161	0.624 (1.1854) 157	0.716 (1.2566) 152	0.780 (1.4505) 152	0.824 (1.4712) 150	0.858 (1.6959) 149	0.944 (1.7671) 148
単剤投与 105 例	0.372 (1.3313) 105	0.652 (1.6315) 105	0.845 (1.5793) 104	0.653 (1.2688) 101	0.699 (1.3290) 99	0.672 (1.4605) 98	0.716 (1.5805) 96	0.933 (1.8631) 95	1.066 (1.9842) 94
併用投与 57 例	0.471 (1.0467) 57	0.458 (1.0121) 57	0.522 (0.9701) 57	0.573 (1.0270) 56	0.749 (1.1201) 53	0.976 (1.4246) 54	1.017 (1.2442) 54	0.725 (1.3589) 54	0.732 (1.2963) 54

表中はベースラインからの平均変化量（標準偏差）、症例数の順に示した。

ベースライン平均値（標準偏差） 全体：2.706 (1.1002)、単剤投与：2.754 (1.0809)、併用投与：2.619 (1.1396)  
全体、単剤投与、併用投与いずれもすべての評価時点で  $p < 0.05$  (vs ベースライン、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定)

・涙液分泌量とベースラインからの変化量（副次評価項目）

涙液分泌量のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、全体及び単剤投与の投与 4、28、52 週後、併用投与の投与 28 週後でベースラインに対し統計学的に有意な差を認めた（ $p < 0.05$ 、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定）。その他の評価時点では統計学的に有意な差を認めなかった（Paired-t 検定）。

涙液分泌量（mm）のベースラインからの変化量（有効性評価対象眼、FAS）：副次評価項目

	4 週	8 週	28 週	52 週
全体 162 例	-2.1 (8.74) 162	-3.3 (9.38) 25	-2.9 (10.15) 152	-2.1 (10.04) 148
単剤投与 105 例	-2.4 (8.86) 105	-4.3 (11.09) 12	-3.1 (10.98) 98	-2.3 (10.86) 94
併用投与 57 例	-1.7 (8.58) 57	-2.3 (7.81) 13	-2.6 (8.52) 54	-1.7 (8.52) 54

表中はベースラインからの平均変化量（標準偏差）、症例数の順に示した。

ベースライン平均値（標準偏差） 全体：14.7 (10.37)、単剤投与：16.3 (10.33)、併用投与：11.6 (9.82)  
全体及び単剤投与は投与 4、28、52 週後、併用投与は投与 28 週後の評価時点で  $p < 0.05$  (vs ベースライン、名目上の  $p$  値、Paired-t 検定)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

TRPV1 拮抗薬

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

モツギバトレプは三叉神経節細胞、角膜上皮細胞、T細胞のTRPV1を阻害することでドライアイに伴う自覚症状及び他覚所見を改善すると考えられる<sup>28~30)</sup>。

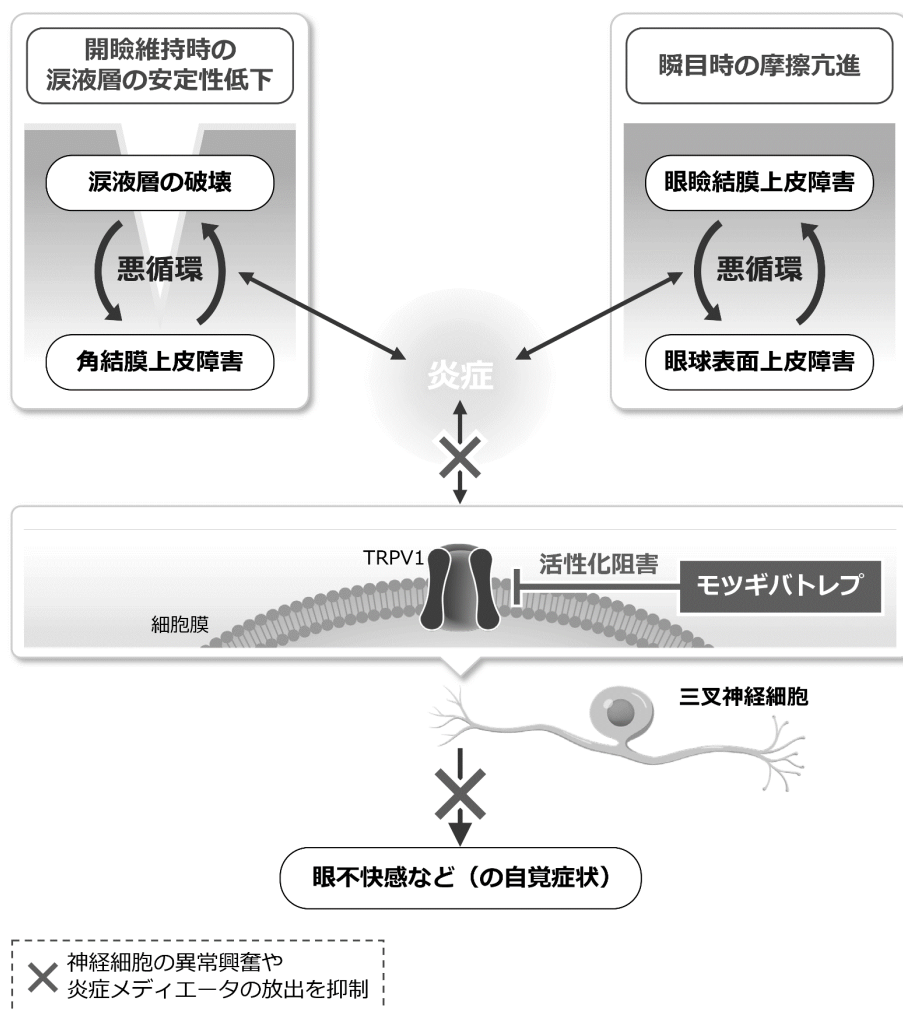
<ドライアイにおける2つのメカニズムとTRPV1を介した自覚症状の発現>

ドライアイにおける2つのメカニズム<sup>1)</sup>と、それにより生じた炎症がTRPV1を介して自覚症状を発現させる流れを示した。

ドライアイのメカニズムである涙液層の安定性低下と瞬目摩擦亢進の悪循環の過程で、角膜上皮障害といった他覚所見が生じるとともに、サブクリニカルな炎症が生じる。

この炎症は、カプサイシン、酸、熱などの侵害刺激を受容するイオンチャネル型受容体であるTRPV1<sup>9)</sup>の活性化や、その閾値の低下を通じて三叉神経を興奮させ、眼不快感や眼乾燥感などの自覚症状を増悪させる<sup>31)</sup>。

アバレプト懸濁性点眼液0.3%の有効成分であるモツギバトレプは、TRPV1の活性化を阻害し、眼不快感や眼乾燥感などの自覚症状を改善するとともに、炎症を介した他覚所見を改善すると考えられる<sup>28~30)</sup>。



監修：横井 則彦 先生（京都市立医科大学）

### <ドライアイの炎症の場合におけるモツギバトレプの作用点>

ドライアイのメカニズムの結果として生じる炎症は、ドライアイに関連する主たる細胞である三叉神経細胞、角膜上皮細胞及び炎症細胞のTRPV1の活性化を促す。

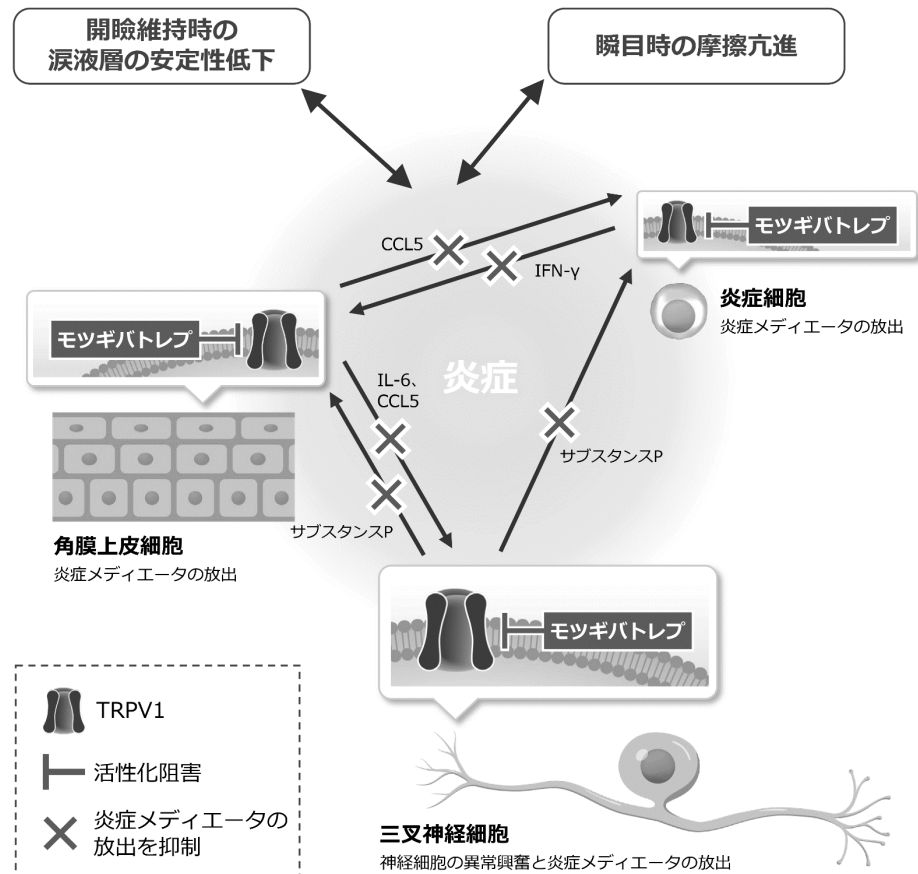
ドライアイの病態では、涙液浸透圧の上昇や、IL-6、TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub>などの涙液中炎症メディエータの増加が知られている。これらの炎症メディエータは三叉神経細胞及び角膜上皮細胞に発現するTRPV1の活性化、あるいはその閾値の低下を介して<sup>15、16、18、32</sup>、以下のように炎症メディエータの更なる放出を促すと考えられる。

- ① 三叉神経細胞では、自覚症状の発現とともにサブスタンスPなどの炎症メディエータの放出が促される<sup>28、33</sup>。その結果、三叉神経細胞や角膜上皮細胞、炎症細胞のTRPV1活性化<sup>18、34、35</sup>、及び炎症細胞の増殖促進<sup>36</sup>が引き起こされる。
- ② 角膜上皮細胞では、CCL5やIL-6などの炎症メディエータの放出が促される<sup>18、29</sup>。その結果、三叉神経細胞のTRPV1活性化<sup>15</sup>や、炎症部位への炎症細胞の遊走<sup>37</sup>及び角膜上皮障害<sup>38</sup>が引き起こされる。

③ 炎症細胞では、IFN- $\gamma$ などの炎症メディエータの放出が促される<sup>30)</sup>。その結果、角膜上皮障害が引き起こされる<sup>39)</sup>。

ドライアイの自覚症状及び他覚所見は、三叉神経細胞、角膜上皮細胞及び炎症細胞の相互作用により増悪する。

モツギバトレブは、これら細胞におけるTRPV1の活性化を阻害し、ドライアイの自覚症状及び他覚所見を改善すると考えられる<sup>28~30、40)</sup>。



監修：横井 則彦 先生（京都府立医科大学）

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### ① TRPV1阻害作用 (*in vitro*)<sup>41)</sup>

ヒト又はラットTRPV1チャネルを発現しているCHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞を用いて、モツギバトレブのTRPV1に対するアンタゴニスト活性を測定した。0.03~30 $\times 10^{-9}$  mol/Lのモツギバトレブを処置した細胞を1 $\times 10^{-8}$  mol/Lカプサイシンで活性化し、細胞内カルシウム濃度を指標として、モツギバトレブのTRPV1アンタゴニスト活性を測定した。その結果、カプサイシンによって活性化されたヒトTRPV1又はラットTRPV1に対するモツギバトレブのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ6.635 $\times 10^{-10}$  mol/L又は4.588 $\times 10^{-10}$  mol/Lであった。

ヒトTRPV1、ヒトTRPA1、ヒトTRPM8、ヒトTRPV3、又はヒトTRPV4を発現している細胞を用いて、各TRPファミリーのアゴニスト刺激に対するモツギバトレブの作用を検討した結果、TRPV1に選択的であることが示された。

モツギバトレブのTRPV1阻害活性

	IC <sub>50</sub> (mol/L)
ヒトTRPV1	6.635×10 <sup>-10</sup>
ラットTRPV1	4.588×10 <sup>-10</sup>

②三叉神経節細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

ラットの三叉神経節から細胞を分離し、TRPV1アゴニストであるカプサイシン単独又はカプサイシンと最終濃度0.1、0.3、1、3、10、100×10<sup>-9</sup>mol/Lのモツギバトレブの混和液を添加して培養した。添加後30分で培養上清を回収し、放出されたサブスタンスP量をELISA法で定量した。その結果、カプサイシン刺激により誘発される三叉神経節細胞からのサブスタンスPの放出は1、3、10、100×10<sup>-9</sup>mol/Lのモツギバトレブ群において有意に抑制された [n=3、p<0.025、カプサイシン刺激群 (モツギバトレブの添加なし) との比較、Williamsの多重比較検定]。

③角膜上皮細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

ヒト角膜上皮細胞を完全培地又はスクロースを含む培地で培養した。モツギバトレブ処置群のヒト角膜上皮細胞には、スクロースに加えて最終濃度0.1、1、10×10<sup>-6</sup>mol/Lのモツギバトレブを培地中に添加し培養した。培養後、CCL5の遺伝子発現量をリアルタイムPCR法で定量した。その結果、スクロース添加に伴う高浸透圧刺激によるCCL5の発現上昇は、いずれの濃度のモツギバトレブ群においても有意に抑制された [n=3、p<0.05 (0.1×10<sup>-6</sup>mol/L群)、p<0.01 (1、10×10<sup>-6</sup>mol/L群)、スクロース群 (モツギバトレブの添加なし) との比較、Dunnett検定、両側]。

④活性化T細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>30)</sup>

免疫磁気分離法を用いて、マウスより単離した脾臓細胞からCD4陽性T細胞を分離した。培養培地に抗CD3抗体及び抗CD28抗体を混和してマウス脾臓由来CD4陽性T細胞を活性化させ、1、10×10<sup>-9</sup>mol/Lのモツギバトレブを添加した。2日間培養後、培養上清中のIFN-γ産生量をELISA法で定量した。本試験を3回実施した結果、2回目、3回目においてT細胞からのIFN-γ産生はいずれの濃度のモツギバトレブ群においても有意に抑制された (p<0.01、モツギバトレブ非添加群との比較、Williamsの多重比較検定)。

⑤瞬目回数増加の抑制作用 (ラット)<sup>42)</sup>

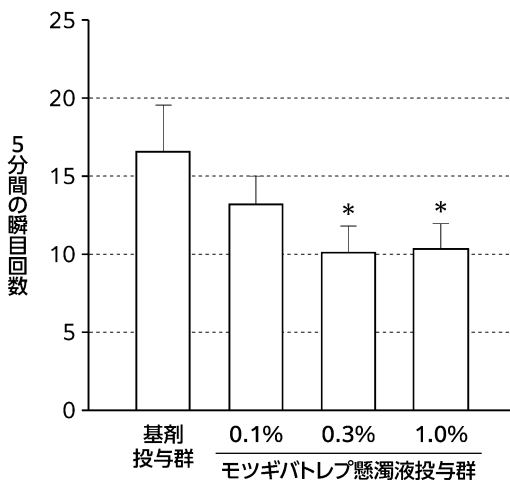
スコポラミンを充填した浸透圧ポンプをラットの皮下に埋植して作製したドライアイモデルラット (ドライアイモデルラット) を低湿度環境で飼育し、瞬目回数を眼の乾燥及び不快

感に対する動物の行動的指標として、モツギバトレブの用量反応性及び持続性を検討した。ドライアイモデルラットに0.1%、0.3%、1.0%モツギバトレブ懸濁液、又はその基剤を単回点眼投与し、投与0.5時間後から瞬目回数を5分間測定した。基剤投与群の瞬目回数（平均値±標準誤差）は16.58±2.97回であった。

一方、0.1%、0.3%、1.0%モツギバトレブ懸濁液投与群の瞬目回数はそれぞれ13.17±1.78回、10.08±1.74回、10.33±1.64回であり、0.3%及び1.0%モツギバトレブ懸濁液投与群では基剤投与群と比較して有意に少なかった（いずれも $p < 0.05$ 、Williamsの多重比較検定）。

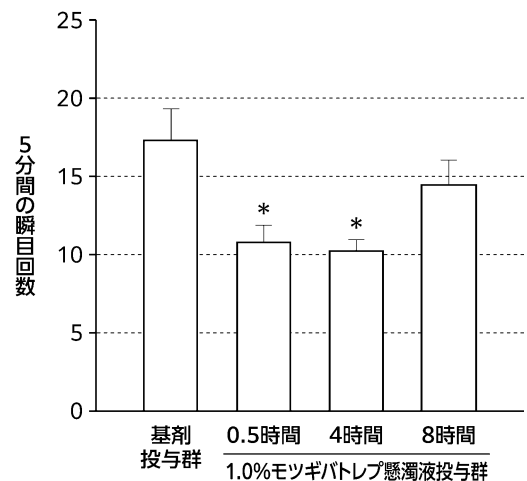
また、ドライアイモデルラットに1.0%モツギバトレブ懸濁液又はその基剤を単回点眼投与し、基剤投与0.5時間後並びに1.0%モツギバトレブ懸濁液投与0.5、4、8時間後に5分間の瞬目回数を測定した。その結果、基剤投与0.5時間後、1.0%モツギバトレブ懸濁液投与0.5、4、8時間後の瞬目回数（平均値±標準誤差）はそれぞれ、17.33±2.01回、10.75±1.14回、10.25±0.73回及び14.42±1.60回であり、1.0%モツギバトレブ懸濁液投与0.5時間及び4時間後の瞬目回数は基剤投与0.5時間後に比べて有意に少なかった（ $p < 0.05$ 、Williamsの多重比較検定）。

低湿度環境で飼育したドライアイモデルラットでの瞬目回数増加抑制作用の用量反応



平均値±標準誤差 (n=12)  
\* :  $p < 0.05$  (vs 基剤投与群、Williams の多重比較検定)

低湿度環境で飼育したドライアイモデルラットでの瞬目回数増加抑制作用の持続



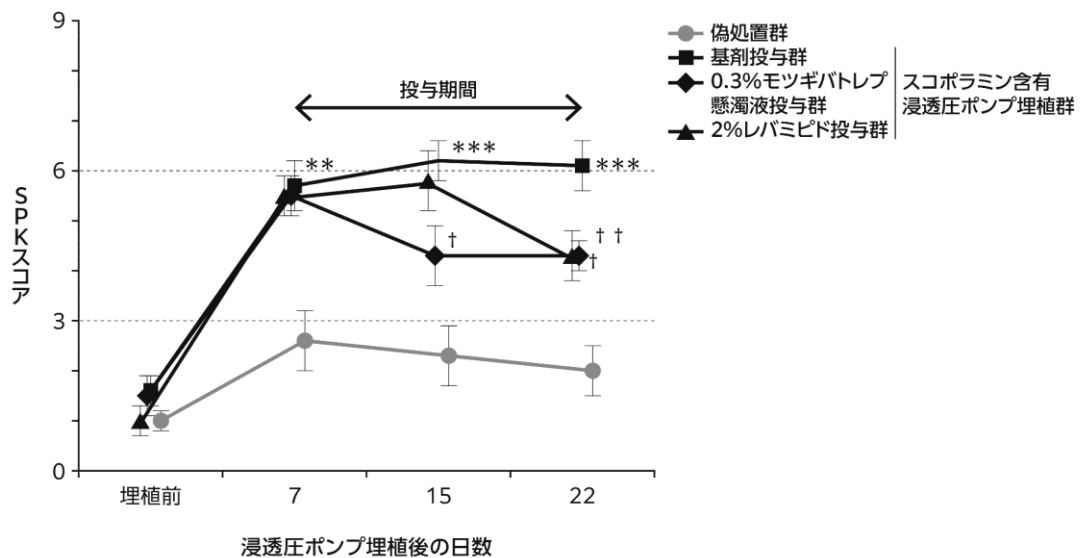
平均値±標準誤差 (n=12)  
\* :  $p < 0.05$  (vs 基剤投与群、Williams の多重比較検定)

#### ⑥角膜上皮障害改善作用（ラット）<sup>43)</sup>

スコポラミンを充填した浸透圧ポンプをラットの皮下に埋植して作製したドライアイモデルラット（ドライアイモデルラット）に、埋植8日後から、0.3%モツギバトレブ懸濁液、その基剤、又は2%レバミピド懸濁点眼液（以下、2%レバミピド）を1日4回14日間点

眼投与した。また、偽処置群として生理食塩液を充填したポンプを埋植したラットを用意した。埋植前、埋植7日後、15日後（点眼投与開始7日後）、22日後（点眼投与開始14日後）にCFSスコアを測定し、それを指標として点状表層角膜症（SPK）の改善作用を検討した。基剤投与群のSPKスコアは、偽処置群と比較して有意に上昇したが〔 $p < 0.01$ （7日後）、 $p < 0.001$ （15、22日後）、マン・ホイットニーのU検定、片側〕、ドライアイモデルラットのSPKスコアは、基剤投与群と比較して0.3%モツギバトレブ懸濁液投与群及び2%レバミピド投与群で有意に低下した〔0.3%モツギバトレブ懸濁液投与群： $p < 0.05$ （15日後）、 $p < 0.01$ （22日後）、2%レバミピド投与群： $p < 0.05$ （22日後）、Steel検定、片側〕。

ドライアイモデルラットでの角膜上皮障害改善作用



平均値±標準誤差（n=8~12）

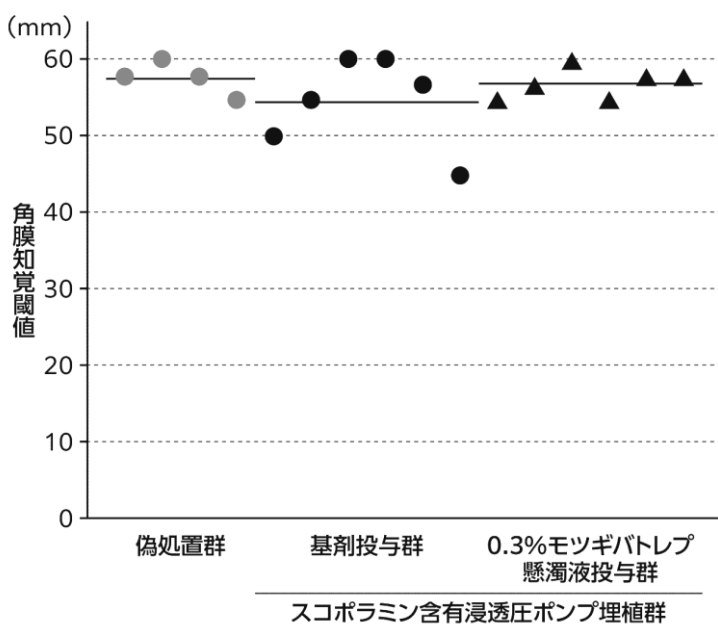
\*\*： $p < 0.01$ 、\*\*\*： $p < 0.001$ （vs 偽処置群、マン・ホイットニーのU検定、片側）

†： $p < 0.05$ 、††： $p < 0.01$ （vs 基剤投与群、Steel検定、片側）

⑦角膜知覚閾値への影響（ラット）（参考情報）<sup>44)</sup>

スコポラミンを充填した浸透圧ポンプをラットの皮下に埋植して作製したドライアイモデルラットに、埋植8日後から0.3%モツギバトレブ懸濁液又はその基剤を1日4回14日間点眼し、点眼開始14日後にCochet&Bonnet角膜知覚計を用いて角膜知覚閾値を測定した結果、偽処置群 $57.9 \pm 1.0\text{mm}$ 、基剤投与群 $54.4 \pm 2.4\text{mm}$ 、0.3%モツギバトレブ懸濁液投与群 $57.2 \pm 0.8\text{mm}$ であった（平均値±標準誤差）。

角膜知覚閾値への影響



平均値（横棒）及び個別値（n=4~6）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

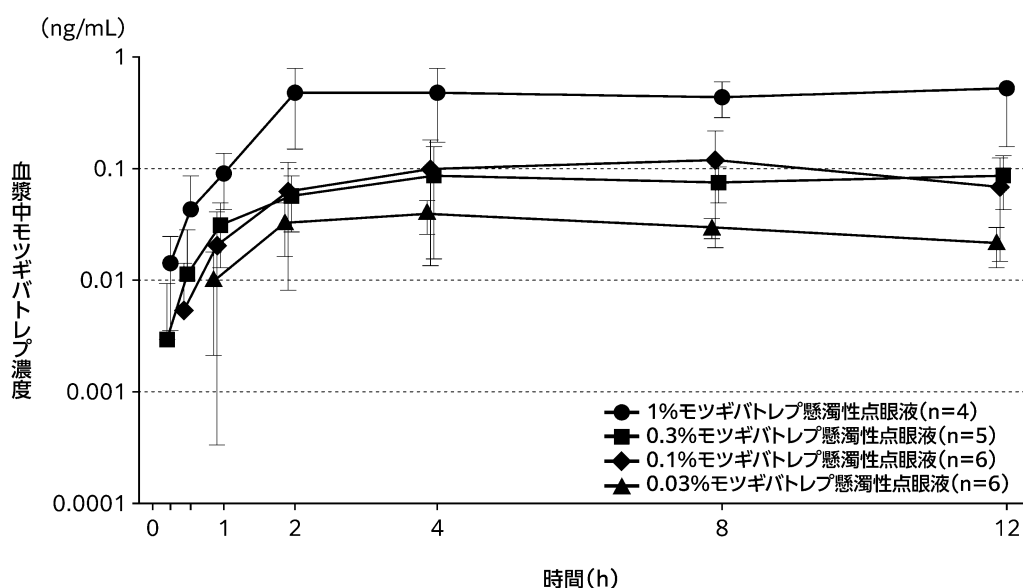
該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>45)</sup>

単回投与（外国人データ）

ドライアイ患者の両眼に、0.03%、0.1%、0.3%又は1%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1滴ずつ単回点眼したとき、血漿中モツギバトレブ濃度は投与後3～12時間（中央値）で最高濃度（ $C_{max}$ ）に達した。0.03%、0.1%、0.3%又は1%のモツギバトレブ懸濁性点眼液を点眼したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-1ast}$ の平均値はそれぞれ0.0377ng/mL及び0.287ng・h/mL、0.129ng/mL及び1.02ng・h/mL、0.102ng/mL及び0.854ng・h/mL、0.693ng/mL及び5.16ng・h/mLであった。

ドライアイ患者にモツギバトレブ懸濁性点眼液を単回投与した時の血漿中モツギバトレブ濃度推移



平均値±標準偏差

0.03%モツギバトレブ懸濁性点眼液投与後15分及び30分並びに0.1%モツギバトレブ懸濁性点眼液投与後15分における血漿中モツギバトレブ濃度は定量下限値未満(<0.01ng/mL)

- <注意>・本剤の承認された用法及び用量は「通常、1回1滴、1日4回点眼する。」である。  
・本剤の承認された濃度は0.3%である。

反復投与（日本人、外国人データ）

ドライアイ患者の両眼に0.3%又は1%モツギバトレブ懸濁性点眼液を1回1滴、1日4回、4週間反復点眼したときの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>45)</sup>。

ドライアイ患者にモツギバトレブ懸濁性点眼液を反復点眼した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		0.3%			1%		
		日本人 n=6	外国人 n=6	全体 n=12	日本人 n=6	外国人 n=6	全体 n=12
Day 1 の C <sub>max</sub> (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	0.0991 (0.0529)	0.182 (0.134)	0.141 (0.107)	0.774 (1.070)	0.491 (0.480)	0.633 (0.804)
Day 1 の t <sub>max</sub> (h)	中央値	3.92	3.92	3.92	3.92	3.92	3.92
Day 1 の AUC <sub>0-last</sub> (ng・h/mL)	平均値 (標準偏差)	0.267 (0.136)	0.379 (0.210)	0.323 (0.179)	1.19 (1.20)	1.10 (0.93)	1.15 (1.02)
Day 2 の C <sub>trough</sub> (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	0.521 (0.397)	0.691 (0.432)	0.606 (0.405)	1.12 (0.75)	1.84 (0.87)	1.48 (0.86)
Day 4 の C <sub>trough</sub> (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	0.923 (0.827)	1.04 (0.45)	0.983 (0.640)	1.98 (1.84)	2.61 (1.36)	2.29 (1.58)
Day 8 の C <sub>trough</sub> (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	1.48 (0.98)	1.16 (0.39)	1.32 (0.73)	3.31 (2.95)	4.13 (2.33)	3.72 (2.57)
Rac Day 4/Day 2	平均値 (標準偏差)	1.85 (0.92)	1.66 (0.48)	1.76 (0.71)	1.85 (1.03)	1.49 (0.55)	1.67 (0.81)
Rac Day 8/Day 2	平均値 (標準偏差)	3.59 (2.33)	2.11 (0.92)	2.85 (1.86)	3.11 (1.90)	2.47 (1.52)	2.79 (1.68)

薬物動態パラメータは有効数字3桁で表示した

Rac：蓄積係数

<注意>・本剤の承認された濃度は0.3%である。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

<ラット、イヌ>

ラット又はイヌにモツギバトレブをそれぞれ 3 mg/kg又は 5 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、 $T_{max}$ はそれぞれ 8 時間又は 2～4 時間であり、 $T_{1/2}$ はいずれも約 8 時間であった<sup>46)</sup>。

<ウサギ、イヌ>

0.3%、1%、及び3%モツギバトレブ懸濁性点眼液をウサギの両眼（50  $\mu$ L/眼）に1日8回4週間反復点眼投与したとき、血漿中モツギバトレブの $C_{max}$ 及び時間0から16時間までの $AUC_{0-16}$ は投与量の増加に伴って上昇し、反復投与により増加傾向が認められた。同濃度をイヌの両眼（50  $\mu$ L/眼）に1日6回39週間反復点眼投与したとき、3%投与群で $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は増加する傾向が認められたが、0.3%及び1%投与群では、増加傾向は認められなかった<sup>47)</sup>。

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

眼組織への分布<ウサギ>

雄性ウサギに0.3%モツギバトレブ懸濁性点眼液を40  $\mu$ L/眼で両眼に単回点眼投与したときの、各眼組織におけるモツギバトレブ濃度は下表のとおりであった<sup>48)</sup>。

眼組織中モツギバトレブ濃度

組織	モツギバトレブ濃度 ( $\mu$ g/mL or $\mu$ g/g)								
	0.083h	0.17h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	6h	24h
涙液	182 $\pm$ 140	2.83 $\pm$ 1.85	1.02 $\pm$ 0.67	0.490 $\pm$ 0.507	1.23 $\pm$ 2.26	0.0704 $\pm$ 0.0386	3.31 $\pm$ 8.03	0.0868 $\pm$ 0.0910	0.0207 $\pm$ 0.0258
角膜	—	—	0.445 $\pm$ 0.066	0.522 $\pm$ 0.364	0.142 $\pm$ 0.070	0.0720 $\pm$ 0.0662	0.0277 $\pm$ 0.0274	—	—
結膜	—	—	1.09 $\pm$ 0.31	0.591 $\pm$ 0.533	0.168 $\pm$ 0.150	0.0854 $\pm$ 0.0109	0.125 $\pm$ 0.109	—	—
房水	—	—	0.000379 $\pm$ 0.000261	0.00212 $\pm$ 0.00171	0.00115 $\pm$ 0.00031	0.000496 $\pm$ 0.000083	0.000201 $\pm$ 0.000087	—	—
虹彩 毛様体	—	—	0.0281 $\pm$ 0.0089	0.0850 $\pm$ 0.0540	0.0895 $\pm$ 0.0260	0.0858 $\pm$ 0.1063	0.0229 $\pm$ 0.0050	—	—
硝子体	—	—	0.00132 $\pm$ 0.00114	0.00114 $\pm$ 0.00113	0.000792 $\pm$ 0.000475	0.000534 $\pm$ 0.000244	0.000525 $\pm$ 0.000431	—	—
網脈絡膜	—	—	0.00657 $\pm$ 0.00158	0.0120 $\pm$ 0.0044	0.0146 $\pm$ 0.0078	0.0108 $\pm$ 0.0014	0.0177 $\pm$ 0.0045	—	—

涙液：平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=5 or 6 眼)、その他の眼組織：平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3 or 4 眼)

—：採取なし

組織への分布<ラット>

Han Wistar系雄性白色ラット及びLister Hooded系雄性有色ラットに<sup>14</sup>C-モツギバトレブを3 mg/kgの用量で単回経口投与した。白色ラットは投与後2及び6時間並びに投与後1、2、3、及び7日に、有色ラットは投与後3、7、及び28日に、定量的全身オートラジオグラフィにより組織中の放射能濃度を測定した。

その結果、白色ラット<sup>\*1</sup>において、各評価時点の放射能濃度の範囲は、投与後2時間で0.028~28.9<sup>\*2</sup>  $\mu$ g eq./g、投与後6時間で0.061~28.4<sup>\*2</sup>  $\mu$ g eq./g、投与後1日でBLQ<sup>\*3</sup>~11.8  $\mu$ g eq./g、投与後2日でBLQ~1.18  $\mu$ g eq./g、投与後3日でBLQ~2.11  $\mu$ g eq./g、投与後7日でBLQ~1.97  $\mu$ g eq./gであった。

有色ラット<sup>\*4</sup>において、各評価時点の放射能濃度の範囲は、投与後3日でBLQ~1.74  $\mu$ g eq./g、投与後7日でBLQ~0.974  $\mu$ g eq./g、投与後28日でBLQ~0.027  $\mu$ g eq./gであった。

また、投与後28日では、被毛で放射能は認められず (BLQ)、褐色脂肪で0.015  $\mu\text{g eq. /g}$ 、ぶどう膜で0.027  $\mu\text{g eq. /g}$ の放射能が認められたものの、定量下限値付近であった<sup>49)</sup>。

- ※1 評価した組織：副腎、血液、脳、褐色脂肪、被毛、腎臓 (皮質)、腎臓 (髄質)、肝臓、肺、脾臓、精巣、膀胱、その他の組織 (消化管を除く)、消化管
- ※2 定量上限値を超えたため外挿値 (定量上限値：20.4  $\mu\text{g eq. /g}$ )
- ※3 BLQ：定量下限値未満 (定量下限値：0.012  $\mu\text{g eq. /g}$ )
- ※4 評価した組織：副腎、血液、脳、褐色脂肪、被毛 (白色)、被毛 (有色)、腎臓 (皮質)、腎臓 (髄質)、肝臓、肺、脾臓、精巣、膀胱、ぶどう膜、その他の組織 (消化管を除く)、消化管

## (6) 血漿蛋白結合率

< *in vitro* >

ラット、イヌ、及びヒト血漿におけるモツギバトレプの *in vitro* タンパク結合率を、平衡透析法により評価した結果、ラット、イヌ、及びヒト血漿におけるモツギバトレプのタンパク結合率 (平均値、モツギバトレプ濃度：1、10、及び100  $\mu\text{mol/L}$ 、 $n=6$ ) はそれぞれ99.85%、99.53%、及び99.33%であった。

ラット、イヌ、及びヒト血液におけるモツギバトレプの血液/血漿分配比を評価した結果、モツギバトレプの血液/血漿中分配比 (平均値、 $n=2$ ) は1、10、及び100  $\mu\text{mol/L}$ の濃度において、ラットでそれぞれ0.568、0.592、及び0.560、イヌでそれぞれ0.427、0.431、及び0.487、並びにヒトでそれぞれ0.543、0.537、及び0.711であった<sup>50)</sup>。

## 6. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

< *in vitro* >

ラット、イヌ、及びヒトの新鮮肝細胞を用いて<sup>14</sup>C-モツギバトレプの代謝を評価した結果、モツギバトレプの主要代謝物は一水酸化体及び一水酸化ケトン体であると推定された。また、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

また、*in vivo*の代謝物検索として、ラットに3 mg/kg、イヌに5 mg/kgの<sup>14</sup>C-モツギバトレプを経口投与後、血漿、尿、及び糞中の代謝物プロファイルを分析した結果、未変化体が血漿中の主成分であり、ラット血漿に認められた主な代謝物はすべて *in vitro* 代謝のラット肝細胞中に検出された<sup>51)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

< *in vitro* >

ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害試験において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及びCYP3A4の代謝に対するモツギバトレプのIC<sub>50</sub>値は、いずれも5 µmol/Lを上回った。また、30分間プレインキュベーション後に同様の検討を行った結果、モツギバトレプはCYP2B6のみ弱い時間依存的阻害作用を示したが、IC<sub>50</sub>値は5 µmol/Lを上回った。したがって、本剤投与後にモツギバトレプがCYPの活性に影響を与える可能性は低いと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いたUGT阻害試験において、0.25 µmol/LのモツギバトレプはUGT1A1及びUGT2B7の活性を阻害しなかった。したがって、本剤投与後にモツギバトレプがUGTの活性に与える影響は低いと考えられた<sup>52)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排 泄

< ラット、イヌ >

ラット及びイヌに、それぞれ3 mg/kg及び5 mg/kgの<sup>14</sup>C-モツギバトレプを単回経口投与したとき、投与168時間後までに排泄された放射能の投与量に対する割合は、糞中に86.0%及び83.1%、尿中に3.8%及び4.9%であった。また、イヌに1 mg/kgの<sup>14</sup>C-モツギバトレプを単回静脈内投与したとき、投与約48時間後までに排泄された放射能の投与量に対する割合は、糞中に75.3%、尿中に4.1%であったことから、モツギバトレプは胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた<sup>53)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

Caco-2細胞、各種ヒトトランスポーター発現細胞、及び発現ベシクルを用いたトランスポーター阻害試験において、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、及びBSEP発現ベシクルにおいて、0.25 µmol/Lのモツギバトレプは各基質の輸送を阻害しなかった。

一方、Caco-2細胞においてはモツギバトレプ濃度が2.5 µmol/LのときP-gpの基質である<sup>3</sup>H-ジ

ゴキシンの輸送を44.7%阻害し、0.25  $\mu\text{mol/L}$ 以下では阻害しなかった。また、モツギバトレブ濃度が2.5  $\mu\text{mol/L}$ のときBCRPの基質である $^3\text{H}$ -硫酸エストロンの輸送を89.8%、0.25  $\mu\text{mol/L}$ のとき44.6%阻害した。したがって、モツギバトレブがOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、及びBSEPによる基質の輸送に与える影響は低い一方で、P-gp及びBCRPによる基質の輸送を阻害する可能性が考えられた。しかしながら、トランスポーター阻害薬としてのカットオフ値を下回っており、加えて本剤をヒトに点眼投与したときの曝露は低いことから、P-gpあるいはBCRPの基質となる薬剤との併用による薬物動態学的薬物相互作用に基づく副作用が生じる可能性は低いと考えられた<sup>52)</sup>。

#### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### 10. 特定の背景を有する患者

該当しない

#### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があり、投与を避ける必要があるため記載した。

本剤の成分：

有効成分	モツギバトレブ
添加剤	チロキサポール、メチルセルロース、ホウ酸、塩化亜鉛、ホウ砂

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

8.2 TRPV1拮抗薬は、血漿中薬物濃度依存的に、重度の発熱を含む体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇等の温度覚の異常を引き起こす可能性がある。特に小児等を含む低体重の患者では、本剤投与時に血漿中モツギバトレブ濃度が上昇する可能性があるため、これらの患者に投与する場合にはリスクとベネフィットを十分に考慮すること。また、熱痛知覚閾値上昇により、熱源に気づかず低温熱傷を含む熱傷に至る可能性があるため、熱源によって低温熱傷を含む熱傷が生じることを理解し、温度覚の異常があらわれた場合でも熱源を避けることができる患者であることを確認すること。[9.7.2、9.8、15.1.1、15.1.2 参照]

（解説）

8.1 点眼後に、一過性の霧視が発現することがあるので、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意するように記載した。

8.2 承認時まで実施した臨床試験では、温度覚に関連する副作用\*は認められたが、臨床的に問題となる重度あるいは重篤に至る体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇等の温度覚の異常は認められなかった。しかし、温度覚の異常は血漿中薬物濃度依存的に発現割合が増加する傾向があり、特に小児等を含む低体重の患者においては、血漿中モツギバトレブ濃度が上昇する可能性があることから注意喚起として記載した。

\*承認時まで実施した臨床試験で認められた温度覚に関連する副作用（温度覚の異常）は、以下のとおり

(「8. 副作用」参照)。

	温度覚の異常
眼	眼部冷感、眼部熱感
その他	冷感、温度覚鈍麻、体温上昇、熱感、異常感覚、ほてり

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合の薬物動態は検討されていない。[16.5参照]

(解説) 本剤の主要な消失経路は肝代謝又は胆汁排泄と考えられる。本剤は肝臓へ蓄積しないことが明らかになっており、肝代謝についても安定で肝機能障害患者において薬物動態が大きく変化する可能性は低いと考えられる。しかし、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていないことから、当該患者では排泄遅延により血中濃度が上昇する可能性が否定できない。これらのことから、肝機能障害のある患者には状態を考慮の上、慎重に投与する必要があると考え、注意喚起として記載した。なお、承認時までに実施した臨床試験では非重篤な肝障害を有する患者に本剤を投与しているが、肝機能に関連する臨床検査値の異常変動を含めた副作用は認められなかった。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊 婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説) 承認時までに実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のあるものは対象から除外しているため、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、非臨床毒性試験において胎児毒性が認められなかったことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とした。

### (6) 授 乳 婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説) 承認時までに実施した臨床試験では、授乳婦は対象から除外しており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、使用上の注意の記載に際しては、ヒトにおける乳汁中への移行が不明であることから、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」とした。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 保護者等に対し、温度覚の異常に関するリスクを十分に理解させ、体温を慎重に確認するとともに、熱傷を負うおそれのある熱源に誤って近づかないよう対策を講じるよう指導すること。[8.2、15.1.1、15.1.2参照]

(解説)

9.7.1 承認時まで実施した臨床試験では、小児等は対象から除外しており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。

9.7.2 成人と比較して低体重であることから、小児等では血漿中薬物濃度が上昇する可能性があり、温度覚の異常の発現リスクが高まることが考えられ、リスクに対する保護者等の十分な理解が必要であると見え、注意喚起として記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能等が低下している。[8.2、15.1.1、15.1.2参照]

(解説) 一般的に高齢者は生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあるため記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
眼	眼部冷感、霧視	アレルギー性結膜炎、角膜びらん、眼そう痒症、眼の異常感、眼の異物感、眼部不快感、流涙増加	眼部熱感
消化器		口の錯感覚	
呼吸器		アレルギー性鼻炎	
その他	冷感		温度覚鈍麻、体温上昇、熱感、異常感覚、ほてり

(解説) 国内で実施した第Ⅲ相比較試験において本剤が投与された269例中に発現した副作用に基づいて設定した。また、頻度不明の欄には、注意喚起の一環として国内で実施した第Ⅱ相試験(1.0%群と0.1%群を含む)及び第Ⅲ相長期投与試験において本剤が投与された計421例中に発現した温度覚の異常に関連する副作用(「8.2 重要な基本的注意」参照)を記載した。

■副作用発現状況一覧表

<第Ⅱ相試験 2-01 試験>

副作用の種類 <sup>a)</sup>		1%群 (N=85)	0.3% (本剤) 群 (N=87)	0.1%群 (N=87)
眼障害	眼の異物感	2 (2.4%)	0	1 (1.1%)
	霧視	2 (2.4%)	1 (1.1%)	0
	眼の異常感 <sup>b)</sup>	2 (2.4%)	0	1 (1.1%)
	眼脂	2 (2.4%)	0	0
	アレルギー性結膜炎	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
	結膜充血	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
	眼そう痒症	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
	眼瞼刺激	1 (1.2%)	0	0
	眼刺激	0	1 (1.1%)	0
	眼の知覚低下	0	1 (1.1%)	0
胃腸障害	眼部不快感	0	1 (1.1%)	0
	口の感覚鈍麻	1 (1.2%)	0	0
一般・全身障害 および投与部位 の状態	口の錯感覚	0	1 (1.1%)	0
	冷感	8 (9.4%)	4 (4.6%)	0
	熱感	1 (1.2%)	0	0
臨床検査	倦怠感	1 (1.2%)	0	0
	アミラーゼ増加	1 (1.2%)	0	0
神経系障害	体温上昇	0	1 (1.1%)	0
	異常感覚	1 (1.2%)	0	0
	味覚不全	1 (1.2%)	0	0
	感覚鈍麻	1 (1.2%)	0	0
	味覚障害	1 (1.2%)	0	0
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	浮動性めまい	0	1 (1.1%)	0
	上気道の炎症	1 (1.2%)	0	0
皮膚および皮下 組織障害	敏感肌	2 (2.4%)	1 (1.1%)	0
	紅斑	1 (1.2%)	0	0
血管障害	ほてり	1 (1.2%)	0	0

(MedDRA/J version 23.1)

a) MedDRA (国際医薬用語集; Medical Dictionary for Regulatory Activities) のSOC (System Organ Class) 及びPT (基本語; Preferred term)

b) MedDRA のLLT (下層語; Lowest Level Term) の眼部熱感を含む

< 第Ⅲ相比較試験 3-02 試験 >

副作用の種類 <sup>a)</sup>		本剤群 (N=269)
眼障害	眼の異常感 <sup>b)</sup>	4 (1.5%)
	霧視	3 (1.1%)
	眼そう痒症	1 (0.4%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)
	角膜びらん	1 (0.4%)
	流涙増加	1 (0.4%)
	眼の異物感	1 (0.4%)
	眼部不快感	1 (0.4%)
胃腸障害	口の錯感覚	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	冷感	6 (2.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)

(MedDRA/J version 25.1)

a) MedDRA (国際医薬用語集 ; Medical Dictionary for Regulatory Activities) の SOC (System Organ Class) 及び PT (基本語 ; Preferred term)

b) MedDRA の LLT (下層語 ; Lowest Level Term) の眼部冷感を含む

< 第Ⅲ相長期投与試験 3-01 試験 >

副作用の種類 <sup>a)</sup>		本剤群 (N=105)	本剤+併用薬 <sup>c)</sup> 群 (N=57)
眼障害	眼の異常感 <sup>b)</sup>	2 (1.9%)	0
	眼脂	1 (1.0%)	4 (7.0%)
	眼瞼炎	1 (1.0%)	0
	アレルギー性結膜炎	1 (1.0%)	0
	角膜びらん	1 (1.0%)	0
	涙液分泌低下	1 (1.0%)	0
	羞明	1 (1.0%)	0
	霧視	1 (1.0%)	0
	結膜出血	0	1 (1.8%)
	角膜炎	0	1 (1.8%)
	眼の異物感	0	1 (1.8%)
	一般・全身障害および投与部位の状態	冷感	5 (4.8%)
熱感		1 (1.0%)	0
神経系障害	温度覚鈍麻	1 (1.0%)	1 (1.8%)
	味覚障害	0	1 (1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	敏感肌	0	1 (1.8%)

(MedDRA/J version 25.1)

a) MedDRA (国際医薬用語集 ; Medical Dictionary for Regulatory Activities) の SOC (System Organ Class) 及び PT (基本語 ; Preferred term)

b) MedDRA の LLT (下層語 ; Lowest Level Term) の眼部冷感を含む

c) ドライアイ治療剤又は角結膜上皮障害治療剤

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・ 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- ・ 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・ 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・ 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・ 本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、開栓前までは上向きに保管すること。

(解説)

- ・ 懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存中に容器内有効成分が沈殿する可能性があるため、使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから使用していただくために記載した。
- ・ 本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
- ・ 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
- ・ 他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼剤の吸収が不十分となり、効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼剤と後に使用した点眼剤が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。
- ・ 本剤は上向き以外で保管すると容器底面に沈降した粒子が空気層にさらされて乾燥し、容器内表面に固着する可能性があるため、開栓前まで上向きを維持された状態で保管する必要があることから記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 モツギバトレブを単回経口投与した海外臨床試験において血漿中モツギバトレブ濃度依存的な体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇が認められている<sup>54)</sup>。[8.2、9.7.2、9.8参照]

15.1.2 他のTRPV1拮抗薬を経口投与したとき、ときに40℃に至る体温上昇が認められたとの報告がある<sup>55)</sup>。[8.2、9.7.2、9.8参照]

(解説)

- 15.1.1 海外で実施した健康成人を対象とした単回経口投与試験で、モツギバトレブのTRPV1拮抗作用に基づくと考えられる体温上昇及び熱痛知覚閾値上昇が認められていることから記載した。
- 15.1.2 モツギバトレブ以外のTRPV1拮抗薬を臨床試験で経口投与した際、40℃に至る体温上昇が認められた報告があることから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 44) 参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>56)</sup>

試験項目	動物種及び例数	投与経路	投与量又は濃度	試験結果	
中枢神経系 一般症状及び行動	ラット/ Han Wistar系 (雄6例/群)	経口	4、40、400mg/kg	すべての用量で一過性かつ軽度な中枢神経系への影響（接触反応の増加及びハンドリング時の発声の増加）がみられたが、臨床的意義のある影響ではないと判断した。	
心血管系	カリウムチャネル電流への作用	hERG導入 HEK-293細胞 (n=3)	<i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> mol/L (0.40 µg/mL)	hERG電流抑制率（平均値±標準偏差）：8.5%±2.7%	
	カリウムチャネル電流への用量反応性の評価	hERG導入 HEK-293細胞 (n=4又は6)	<i>in vitro</i> 0.248、0.744、 2.48×10 <sup>-6</sup> mol/L (0.1、0.3、1 µg/mL)	hERG電流抑制率（平均値±標準偏差）： 0.248×10 <sup>-6</sup> mol/L：5.0%±7.2% 0.744×10 <sup>-6</sup> mol/L：3.2%±4.3% 2.48×10 <sup>-6</sup> mol/L：12.8%±4.1% IC <sub>50</sub> >2.48×10 <sup>-6</sup> mol/L (1 µg/mL)	
	平均心拍数及び動脈圧測定	ビーグル犬 (雄4例)	経口	4、40、400mg/kg	すべての用量で体温上昇とその二次的変化と考えられるQTcF <sup>*1</sup> 及びQTcQ <sup>*2</sup> の短縮がみられた。血圧への影響はなかった。
呼吸系	呼吸数及び一回換気量の測定	ラット/ Han Wistar系 (雄8例/群)	経口	4、40、400mg/kg	呼吸系への影響はなかった。
体温	直腸温の測定	ラット/SD系 (雄5例)	経口	3 mg/kg/day (4日間反復)	投与1日目は投与後30分に直腸温が約1℃上昇した。投与3及び4日目の直腸温上昇は投与1及び2日目よりも減弱した。
	一般行動、体温及び血漿中のモツギバトレブ濃度の評価	ビーグル犬 (雄3例)	経口	10mg/kg	投与後1～8時間に対照群の体温(38.1℃～38.4℃)と比較して上昇した(39.6℃～40.2℃)。
	一般行動及び体温の評価	カニクイザル (雄3例)	経口	3 mg/kg	投与後1～8時間に投与前及び投与後30分の体温(38.3℃)と比較して上昇した(38.7℃～38.8℃)。
協調運動機能	ロータロッド試験	ラット/SD系 (雄10例/群)	経口	1、3、10mg/kg	協調運動機能への影響はなかった。

※1 Fridericiaの式で補正したQT間隔

※2 動物種固有の補正式で補正したQT間隔

### (3) その他の薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項 (P. 46) 参照

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>57)</sup>

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
マウス/CD-1 (雌雄各5例)	経口	単回	2000mg/kg	最大耐量は2000mg/kgを上回ると判断した。
ラット/Han Wistar (雌雄各5例)	経口	単回	2000mg/kg	最大耐量は2000mg/kgを上回ると判断した。
マウス/CD-1 (雌雄各5例/群)	静脈内	単回	50、100mg/kg	最大耐量は100mg/kgを上回ると判断した。
ラット/Han Wistar (雌雄各2～5例)	静脈内	単回	50、100mg/kg	最大耐量は50mg/kg未満であると判断した。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>58)</sup>

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
ウサギ/JW (雌雄各3又は6例/群)	点眼	4週	0.3、1、3%(8回/日) (0.8、2.7、8mg/kg/day) <sup>※3</sup>	モツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量：3%(8mg/kg/day)
イヌ/ビーグル (雌雄各3又は6例/群)	点眼	4週	0.3、1、3%(8回/日) (0.2、0.8、2.4mg/kg/day) <sup>※4</sup>	モツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量：3%(2.4mg/kg/day)
イヌ/ビーグル (雌雄各3又は6例/群)	点眼	39週	0.3、1、3%(6回/日) (0.2、0.6、1.8mg/kg/day) <sup>※4</sup>	モツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量：3%(1.8mg/kg/day)
ラット/Han Wistar (雌雄各10又は15例/群)	経口	4週	2.7、9.0、277.5mg/kg/day	モツギバトレブ投与に関連する毒性学的意義のある変化はみられなかった。無毒性量：277.5mg/kg/day
イヌ/ビーグル (雌雄各3又は5例/群)	経口	4週	4.5、22.9、371.3mg/kg/day	モツギバトレブ投与に関連する毒性学的意義のある変化はみられなかった。無毒性量：371.3mg/kg/day
ラット/SD (雌雄各12又は20例/群)	経口	26週	0.5、5、50mg/kg/day	モツギバトレブ投与に関連する毒性学的意義のある変化はみられなかった。無毒性量：50mg/kg/day

※3 ウサギは体重を3kgと仮定して算出

※4 イヌは体重を10kgと仮定して算出

(3) 遺伝毒性試験<sup>59)</sup>

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	<i>in vitro</i>	—	1及び2回目は同じ用量で実施 S9mix(-/+): 5~1667 µg/ plate	モツギバトレブは代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの条件においても、すべての菌株で変異原性はみられなかった。
マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞	<i>in vitro</i>	—	1回目 S9mix(-): 5~500 µg/mL S9mix(+): 10~160 µg/mL 2回目 S9mix(-): 20~100 µg/mL	モツギバトレブは代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの条件においても、変異発生率への影響を及ぼさなかった。
骨髓小核試験	ラット/SD (雄5例/群)	経口	2日	200、600、 2000mg/kg/day	2000mg/kg/day群で小核を有する幼若赤血球の出現頻度が陰性対照群と比較して高く、陰性対照群との比較及び傾向検定ともに統計学的に有意に増加した(p<0.05、Fisherの正確確率検定法)。しかし、2000mg/kg/day群における各個体の小核を有する幼若赤血球の出現割合は、陽性判定基準を満たさなかったことから、小核試験の結果は陰性と判定した。

(4) がん原性試験<sup>60)</sup>

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
マウス/Tg rasH2 (雄雌各25例/群)	経口	26週間	1、10、100mg/kg/day	モツギバトレブ投与による腫瘍発生の増加や非腫瘍性病変の発生はみられなかった。
ラット/SD (雄雌各60例/群)	経口	24ヵ月	0.5、5、50mg/kg/day	モツギバトレブ投与による腫瘍発生の増加はみられなかった。非腫瘍性変化として、加齢性変化である大腿四頭筋の萎縮が5及び50mg/kg/day群の雄で増強した。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>61)</sup>

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット/SD (雄雌各20例/群)	経口	雄:交配前2週から剖検前日 雌:交配前2週から妊娠6日	2、10、50mg/kg/day	受胎能及び初期胚発生に対しモツギバトレブ投与に関連する毒性学的意義のある変化はみられなかった。無毒性量:50mg/kg/day
胚・胎児発生に関する試験	ラット/SD (妊娠18~20例/群)	経口	雌:妊娠6日から妊娠17日	2、10、50mg/kg/day	母動物及び胚・胎児発生に対しモツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量:50mg/kg/day
	ウサギ/NZW (妊娠18~22例/群)	経口	雌:妊娠6日から19日	母動物 10、40、200mg/kg/day 胚・胎児 10、40、200mg/kg/day	母動物に対しモツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量:200mg/kg/day 胎児の内臓観察において200mg/kg群で肺副葉欠損(変異)を有する母体数及び変異胎児数の増加傾向がみられた。無毒性量:40mg/kg/day
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/SD (妊娠19又は20例/群)	経口	雌:妊娠6日から授乳20日	2、10、50mg/kg/day	母動物及び出生児に対しモツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量:50mg/kg/day

(6) 局所刺激性試験<sup>62)</sup>

動物系/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
ウサギ/JW (雄3例/群)	点眼	7日	0.3% (6回/日) (1.2mg/kg/day) <sup>※3</sup>	モツギバトレブ投与に関連する変化はみられなかった。

※3 ウサギは体重を3kgと仮定して算出

(7) その他の特殊毒性<sup>63)</sup>

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	試験結果	
光毒性試験	マウス 線維芽細胞 Balb/c 3T3 細胞	<i>in vitro</i>	—	1.90~14.3 μg/mL	光毒性を有しないと判断した。	
皮膚感作性試験	マウス/CBA/J (雌5例/群)	経皮	3日	0.3%、1%、3%	被験物質の塗布に関連する変化はみられず、皮膚感作性を有しないと判断した。	
皮膚光感作性試験	モルモット/ Hartley (雌10例/群)	感作	経皮	計3回 (光感作0、3、6日)	0.3%、1%、3%	被験物質の塗布に関連する変化はみられず、皮膚光感作性を有しないと判断した。
		惹起	経皮			

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アバレプト懸濁性点眼液0.3% 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

上向き・室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アバレプト懸濁性点眼液0.3%を使用される患者さまへ

「ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料」の項 (P.74) 参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：ジクアホソルナトリウム、精製ヒアルロン酸ナトリウム、レバミピド

### 7. 国際誕生年月日

2025年12月22日

日本

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2025年12月22日

承認番号：30700AMX00260000

薬価基準収載年月日：2026年3月18日

販売開始年月日：2026年4月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2025年12月22日～2033年12月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2027年3月末日までは、投薬は1回14日分が限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アバレプト懸濁性 点眼液 0.3%	1319767Q1020	1319767Q1020	1300260010101（5mL×10） 1300260010102（5mL×50）	623002601

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会：日眼会誌，2019；123：489-592
- 2) 横井則彦：日本の眼科，2012；83：1318-1322
- 3) 横井則彦：あたらしい眼科，2015；32：9-16
- 4) Yokoi N, et al. : Am J Ophthalmol, 2017；180：72-85 (PMID：28579061)
- 5) 横井則彦：あたらしい眼科，2017；34：315-322
- 6) 益岡尚由 他：あたらしい眼科，2019；36：719-724
- 7) 草田夏樹 他：京府医大誌，2020；129：699-708
- 8) Tominaga M, et al. : J Neurobiol, 2004；61：3-12 (PMID：15362149)
- 9) Caterina MJ, et al. : Nature, 1997；389：816-824 (PMID：9349813)
- 10) Craig JP, et al. : Ocul Surf. 2017；15：276-283 (PMID：28736335)
- 11) Boehm N, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011；52：7725-7730 (PMID：21775656)
- 12) Shim J, et al. : Ophthalmology, 2012；119：2211-2219 (PMID：22858125)
- 13) Lambiase A, et al. : Arch Ophthalmol, 2011；129：981-986 (PMID：21825181)
- 14) Liedtke W : Exp Physiol, 2007；92：507-512 (PMID：17350992)
- 15) Rozas P, et al. : Pain, 2016；157：1346-1362 (PMID：26894912)
- 16) Schnizler K, et al. : J Neurosci, 2008；28：4904-4917 (PMID：18463244)
- 17) Eskander MA, et al. : J Neurosci, 2015；35：8593-8603 (PMID：26041925)
- 18) Pan Z, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011；52：485-493 (PMID：20739465)
- 19) Masuoka T, et al. : Front Cell Neurosci, 2020；14：598678 (PMID：33424555)
- 20) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.6.1）（承認審査時評価資料）
- 21) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.6.2）（承認審査時評価資料）
- 22) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.6.3）（承認審査時評価資料）
- 23) 社内資料：国内第Ⅲ相長期投与試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.6.4）（承認審査時評価資料）
- 24) European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use

(CHMP).Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (15 Dec 2016)EMA/CHMP/970057/2011

- 25) Chalmers RL, et al. : Cont Lens Anterior Eye, 2010 ; 33 : 55-60 (PMID : 20093066)
- 26) Sakane Y, et al. : JAMA Ophthalmol, 2013 ; 131 : 1331-1338 (PMID : 23949096)
- 27) De Paiva CS, et al. : Am J Ophthalmol, 2006 ; 141 : 438-445 (PMID : 16490488)
- 28) 社内資料 : 三叉神経節細胞に対する作用 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.2)
- 29) 社内資料 : ヒト角膜上皮細胞に対する作用 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.2)
- 30) 社内資料 : T 細胞に対する作用 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.2)
- 31) Levin LA, et al. : Adler's Physiology of the Eye. (12th Ed) ; 2024
- 32) Andratsch M, et al. : J Neurosci. 2009 ; 29 : 13473-13483 (PMID : 19864560)
- 33) Lasagni Vitar RM, et al. : Prog Retin Eye Res. 2022 ; 86 : 100974 (PMID : 34098111)
- 34) Jo YY, et al. : Mediators Inflamm. 2016 ; 2016 : 5259321 (PMID : 7738388)
- 35) Pizzano M, et al. : Am J Pathol. 2024 ; 194 : 810-827
- 36) Lambrecht BN, et al. : Eur J Immunol. 1999 ; 29 : 3815-3825 (PMID : 10601989)
- 37) Zeng Z, et al. : Genes Dis. 2022 ; 9 : 12-27 (PMID : 34514075)
- 38) Higuchi A, et al. : Mol Vis. 2011 ; 17 : 2400-2406 (PMID : 21976951)
- 39) Ko JH, et al. : Cell Death Discov. 2023 ; 9 : 209 (PMID : 37391421)
- 40) Tarui T, et al. : 国際公開番号 WO 2021/066144
- 41) 社内資料 : ヒト及びラット TRPV1 発現細胞に対する作用 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.2)
- 42) 社内資料 : ドライアイモデルラットに対する瞬目回数増加の抑制作用 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.2)
- 43) 社内資料 : ドライアイモデルラットに対する他覚所見改善作用 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.2)
- 44) 社内資料 : 角膜知覚閾値に対する影響 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.2.3 (一部改変))
- 45) 社内資料 : 海外第 I / II 相試験 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.7.2.2)
- 46) 社内資料 : ラット及びイヌにおける吸収 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.4.3)
- 47) 社内資料 : ウサギ及びイヌにおける吸収 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、CTD2.6.4.3)
- 48) 社内資料 : ウサギに単回点眼投与したときの眼組織分布 (承認年月日 : 2025 年 12 月 22 日、

- CTD2. 6. 4. 4)
- 49) 社内資料：ラットにおける単回経口投与後の全身分布（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 4. 4)
- 50) 社内資料：血漿タンパク結合（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 4. 4)
- 51) 社内資料：モツギバトレプの代謝（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 4. 5)
- 52) 社内資料：モツギバトレプの薬物動態学的薬物相互作用（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 4. 7)
- 53) 社内資料：ラット及びイヌにおける排泄（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 4. 6)
- 54) 社内資料：第I相経口投与試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 7. 6. 5)
- 55) Kort ME, et al. : Prog Med Chem, 2012 ; 51 : 57-70 (PMID : 22520471)
- 56) 社内資料：安全性薬理試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 2. 4)
- 57) 社内資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 2)
- 58) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 3)
- 59) 社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 4)
- 60) 社内資料：がん原性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 5)
- 61) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 6)
- 62) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 7)
- 63) 社内資料：その他の毒性試験（承認年月日：2025年12月22日、CTD2. 6. 6. 8)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉 砕

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

患者向け資材（点眼方法）：「アバレプト懸濁性点眼液 0.3%を使用される患者さまへ」



医療従事者向け資材：「アバレプト懸濁性点眼液 0.3%を使用される患者さまへ」

医療関係者用



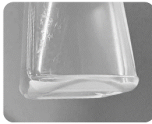

## アバレプト懸濁性点眼液0.3%を使用される患者さまへ

### 点眼にあたって

点眼する前に、  
点眼液のキャップをとじたまま、  
よく振り混ぜてください。

白色の薬剤成分が点眼容器の底に沈んでいます。▶  
(点眼液の状態が分かりやすいように、ラベルを剥がした状態で撮影しています。)

振り混ぜたときに液が泡立ちますが、  
そのまま使用できます。  
できるだけ点眼容器をまっすぐ立てて、  
真下に点眼してください。



SENJU 千寿製薬株式会社

