

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	30700AMX00260
販売開始	—

貯 法：上向き・室温保存
有効期間：3年

ドライアイ治療剤(TRPV1拮抗薬)
モツギバトレブ懸濁性点眼液
処方箋医薬品^(注)

アバレプト[®]懸濁性点眼液0.3%

AVAREPT[®] OPHTHALMIC SUSPENSION 0.3%

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※ Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アバレプト懸濁性点眼液0.3%
有効成分	1mL中 モツギバトレブ3mg
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

3.2 製剤の性状

販売名	アバレプト懸濁性点眼液0.3%
性状	振り混ぜるとき、白色の無菌水性懸濁性点眼剤
pH	7.2～7.7
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.1

4. 効能又は効果

ドライアイ

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

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、熱源に気づかずに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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

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に対策を講じるよう指導すること。[8.2、15.1.1、15.1.2参照]

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]

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。

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、涙液増加	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

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。

15. その他の注意

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¹⁾。[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²⁾。[8.2、9.7.2、9.8参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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^{注)}を1滴ずつ単回点眼したとき(各コホート順に6、6、5及び4例)、血漿中モツギバトレブ濃度は投与後3～12時間で最高濃度に達し、その後緩やかに低下又は同程度の濃度で推移した。C_{max}及びAUC_{0-last}は、概ね用量依存的に増加し、0.3%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-last}の平均値はそれぞれ0.102ng/mL及び0.854ng・h/mLであった³⁾(外国人データ)。

16.1.2 反復投与

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^{注)}を1回1滴、1日4回、28日間反復点眼したとき、日本人(6例)と外国人(6例)で投与後2、4及び8日のC_{trough}に大きな差は認められなかった³⁾。

表 モツギバトレブ懸濁性点眼液を反復投与後2、4及び8日のC_{trough}

C _{trough} (ng/mL)	0.3%		1%	
	日本人 (6例)	外国人 (6例)	日本人 (6例)	外国人 (6例)
投与後2日	0.521±0.397	0.691±0.432	1.12±0.75	1.84±0.87
投与後4日	0.923±0.827	1.04±0.45	1.98±1.84	2.61±1.36
投与後8日	1.48±0.98	1.16±0.39	3.31±2.95	4.13±2.33

平均値±標準偏差

16.3 分布

白色ラット及び有色ラットに¹⁴C-モツギバトレブを3mg/kgの用量で単回経口投与したとき、ほとんどの組織中放射能濃度は、両者で同程度であったことから、メラニン含有組織に対して強い親和性を有さないことが示唆された⁴⁾。ヒト血漿におけるモツギバトレブの平均タンパク結合率(モツギバトレブ濃度:1～100μmol/L)は99.33%であった⁵⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

ヒト肝細胞を用いた代謝反応において、主要代謝物は2種類の一水酸化体及び一水酸化ケトン体であると推定された⁶⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

ラット及びイヌに、それぞれ3mg/kg及び5mg/kgの¹⁴C-モツギバトレブ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1mg/kgの¹⁴C-モツギバトレブ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、モツギバトレブは胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた⁷⁾。[9.3参照]

注)本剤の承認された濃度は0.3%である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

ドライアイ患者536例を対象にプラセボを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験で、本剤又はプラセボを両眼に1回1滴、1日4回、8週間点眼した。その結果、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)合計スコア^{注)}のベースラインからの変化量で本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された⁸⁾。

表 投与4週後のDEQS合計スコアのベースラインからの変化量(FAS)

	ベースラインからの 変化量 ^{a)}	プラセボ群との差 ^{a)} p値 ^{a), b)}
本剤群 (268例)	-16.76 [-18.40, -15.12]	-2.40 [-4.72, -0.07] p=0.0433
プラセボ群 (267例)	-14.36 [-16.01, -12.72]	

最小二乗平均値[95%信頼区間]

a)投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果、治療期間開始時のDEQS合計スコアを共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM

b)有意水準両側5%

本剤群の副作用は269例中15例(5.6%)に認められ、主な副作用は冷感6例(2.2%)、眼部冷感3例(1.1%)、霧視3例(1.1%)であった。

注)ドライアイQOL質問票(DEQS)は、目の症状、日常生活への影響に関する15項目の質問で構成される。総合的なQOL障害度は合計スコアで評価され、スコアが高いほど状態が悪いことを示す。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モツギバトレブは三叉神経節細胞、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⁹⁻¹¹⁾。

18.2 TRPV1阻害作用

モツギバトレブはヒト及びラットTRPV1に対して阻害活性(IC₅₀=0.6635nmol/L及び0.4588nmol/L)を示した¹²⁾(*in vitro*)。

18.3 瞬目回数増加の抑制作用

乾燥環境で誘発されるドライアイモデルラットの瞬目回数の増加を、モツギバトレブ懸濁液は単回点眼投与30分後に抑制し、その効果は0.1～1.0%の範囲で用量依存的であった¹³⁾。

18.4 角膜上皮障害改善作用

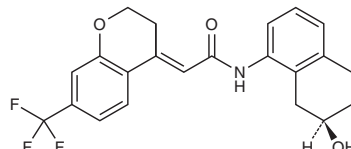
0.3%モツギバトレブ懸濁液を1日4回、14日間点眼投与することでドライアイモデルラットの角膜上皮障害が改善した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: モツギバトレブ(Motugivatrep)〔JAN〕

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

構造型:



分子式: C₂₂H₂₀F₃NO₃

分子量: 403.39

性 状: モツギバトレブは白色の粉末である。

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。

融 点: 約234℃

21. 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。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10、5mL×50

23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) Kort ME, et al. : Prog Med Chem, 2012 ; 51 : 57-70
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 社内資料：肝細胞を用いた*in vitro*代謝物検索(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.6.4.1)
- 7) 社内資料：ラット及びブイヌにおける排泄(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.6.4.6)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号
TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577
受付時間 9:00～17:30(土、日、祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

千 寿 製 薬 株 式 会 社
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号