

表 39 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
海外	010 試験	II	慢性咳嗽	コホート 1 29 例 コホート 2 30 例	投与期 1 及び投与期 2 にクロスオーバー法によりゲーファピキサント ^{a)} 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	有効性 【起床中の客観的咳嗽頻度】 安全性
海外	012 試験	II	慢性咳嗽	①64 例 ②63 例 ③63 例 ④63 例	1 日 2 回経口投与 ①ゲーファピキサント 7.5 mg ②ゲーファピキサント 20 mg ③ゲーファピキサント 50 mg ④プラセボ 12 週間	有効性 【投与 12 週時の起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量】 安全性
国内	033 試験	II	慢性咳嗽	①11 例 ②12 例	1 日 2 回経口投与 ①本剤 45 mg ②プラセボ 4 週間	安全性 有効性
国際共同	027 試験	III	慢性咳嗽	①244 例 ②244 例 ③244 例	1 日 2 回経口投与 ①本剤 15 mg ②本剤 45 mg ③プラセボ 52 週間	有効性 【投与 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）】 安全性
海外	030 試験	III	慢性咳嗽	①442 例 ②439 例 ③436 例	1 日 2 回経口投与 ①本剤 15 mg ②本剤 45 mg ③プラセボ 52 週間	有効性 【投与 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）】 安全性
国内	038 試験	III	慢性咳嗽	①84 例 ②85 例	1 日 2 回経口投与 ①本剤 15 mg ②本剤 45 mg 52 週間	安全性 有効性

a) 各コホートにおけるゲーファピキサントの用量は以下のとおり。コホート 1：50 mg、100 mg、150 mg 又は 200 mg。コホート 2：7.5 mg、15 mg、30 mg 又は 50 mg。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 慢性咳嗽患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1.1：010 試験〔2015 年 3 月～2016 年 2 月〕）

慢性咳嗽患者（表 40）（目標例数 60 例〔各コホート 30 例〕）を対象に、ゲーファピキサントの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 処置 2 期クロスオーバー用量漸増試験が米国で実施された。

表 40 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ①1 年以上継続する難治性の慢性咳嗽²¹⁾を有する ②スクリーニング前 12 カ月以内に撮影された胸部 X 線又は胸部 CT スキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない ③スクリーニング時の咳重症度 VAS が 40 mm 以上 ④18 歳以上 80 歳以下 <主な除外基準> ①スクリーニング前 6 カ月以内に喫煙歴がある又は 20 パック/年を超える喫煙歴がある ②FEV₁/FVC が 60%未満 ③ベースライン来院日前 4 週間以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた ④アンジオテンシン変換酵素阻害薬をベースライン来院日前 4 週間以内に服用 ⑤スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満 ⑥腎疾患の既往歴を有する ⑦スクリーニング前 5 年以内に腎臓結石又は膀胱結石の既往歴を有する ⑧腎結石症の既往歴又は素因となる疾患を有する ⑨スクリーニング時の収縮期血圧が 160 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える

²¹⁾ 逆流性疾患、喘息及び後鼻漏を含む咳嗽に関連すると考えられる原因疾患に対し 8 週間以上治療しても継続する咳嗽、又は原因不明の咳嗽（評価した結果、咳嗽の原因に客観的根拠がない咳嗽）。

本試験は2つのコホートから成り、各コホートはクロスオーバー法によりゲーファピキサント又はプラセボを投与する第1期及び第2期並びに両期の間の休薬期間から構成された。用法は、ゲーファピキサント又はプラセボを1日2回経口投与することと設定され、コホート1のゲーファピキサントの用量は50 mg、100 mg、150 mg、200 mgの順でそれぞれ4日間投与し、休薬期間は3～7日と設定され、コホート2のゲーファピキサントの用量は7.5 mg、15 mg、30 mg、50 mgの順でそれぞれ4日間投与し、休薬期間は14～21日と設定された。

無作為化された59例（コホート1：29例、コホート2：30例）全例に治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及び治験薬投与後に1回以上評価項目の測定が行われた全例がFAS（コホート1：29例、コホート2：30例）とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例はコホート1で10.3%（3/29例）、コホート2で3.3%（1/30例）に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性の主要評価項目である起床中の客観的咳嗽頻度は表41のとおりであった。

表 41 起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）（FAS）

			ゲーファビキサント群	プラセボ群
コホート 1	投与前		54.5±41.1 (28)	52.8±40.4 (26)
			37.0 [7.1, 155.1] 25.2, 70.8	43.3 [8.0, 139.8] 16.7, 84.0
	50 mg	投与終了時	29.9±22.5 (26)	51.1±39.5 (27)
			23.1 [3.7, 101.7] 16.6, 37.7	38.2 [5.7, 129.4] 15.5, 78.6
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.56 [0.43, 0.72]	0.95 [0.73, 1.23]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-41.2 [-59.3, -15.1]	
	100 mg	投与終了時	25.7±19.1 (24)	51.0±39.1 (26)
			22.1 [1.9, 68.0] 10.3, 35.7	40.9 [3.3, 144.3] 16.6, 69.7
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.46 [0.34, 0.61]	0.95 [0.71, 1.28]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-52.0 [-68.2, -27.4]	
	150 mg	投与終了時	26.0±17.9 (23)	56.0±48.7 (24)
			26.8 [2.2, 60.5] 9.9, 43.4	41.4 [4.1, 169.5] 16.4, 87.5
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.48 [0.35, 0.65]	0.90 [0.65, 1.24]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-46.9 [-66.3, -16.2]	
	200 mg	投与終了時	28.0±23.8 (25)	54.0±39.3 (27)
			21.2 [1.1, 105.1] 9.9, 43.7	51.1 [4.4, 161.8] 20.4, 77.7
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.45 [0.33, 0.63]	1.06 [0.75, 1.48]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-57.1 [-73.4, -30.8]	
コホート 2	投与前		49.6±44.0 (30)	46.1±39.8 (29)
			35.7 [0.1, 169.5] 18.1, 76.4	32.9 [0.7, 147.3] 14.4, 59.8
	7.5 mg	投与終了時	39.3±36.0 (29)	44.8±34.9 (28)
			35.9 [0.4, 164.4] 16.8, 55.1	39.5 [0, 139.0] 18.4, 62.7
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.80 [0.66, 0.96]	0.93 [0.77, 1.13]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-14.7 [-35.3, 12.5]	
	15 mg	投与終了時	34.8±31.4 (30)	41.4±33.3 (29)
			19.7 [0.1, 103.2] 14.0, 51.2	42.6 [0.8, 119.5] 12.9, 56.8
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.67 [0.57, 0.80]	0.90 [0.75, 1.08]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-25.2 [-42.0, -3.4]	
	30 mg	投与終了時	26.8±26.3 (29)	48.2±42.4 (29)
			20.4 [0.1, 101.4] 10.2, 32.4	38.4 [0.1, 145.5] 10.4, 66.1
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.53 [0.40, 0.69]	0.84 [0.64, 1.10]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-37.1 [-57.3, -7.4]	
	50 mg	投与終了時	27.0±27.4 (29)	50.6±34.4 (27)
			26.0 [0.1, 96.8] 5.3, 41.2	49.1 [3.5, 138.7] 22.7, 74.9
		投与前後の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.44 [0.32, 0.60]	1.00 [0.72, 1.38]
		プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-55.9 [-71.9, -30.8]	

平均値±標準偏差（例数）、網掛け部上段：中央値 [最小値、最大値]、網掛け部下段：第1四分位点、第3四分位点

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) $\{(\text{ゲーファビキサント群のベースラインと投与終了時の咳嗽頻度の比}) / (\text{プラセボ群のベースラインと投与終了時の咳嗽頻度の比}) - 1\} \times 100$

c) 起床中の咳嗽頻度の投与前後の変化量に対して、投与期、処置、用量、投与期と処置の交互作用、投与期と用量の交互作用、処置と用量の交互作用、投与期と処置と用量の交互作用を固定効果、第1期と該当する投与期のベースラインの平均値及び該当する投与期のベースライン値を共変量として含み、同一被験者内のデータの共分散構造に Heterogeneous Compound symmetry を仮定した MMRM

有害事象は、コホート 1 において、50 mg 投与期 60.7% (17/28 例)、100 mg 投与期 81.5% (22/27 例)、150 mg 投与期 88.5% (23/26 例)、200 mg 投与期 92.3% (24/26 例)、プラセボ投与期 50.0% (14/28 例)、コホート 2 において、7.5 mg 投与期 26.7% (8/30 例)、15 mg 投与期 33.3% (10/30 例)、30 mg 投与期 66.7% (20/30 例)、50 mg 投与期 76.7% (23/30 例)、プラセボ投与期 31.0% (9/29 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、コホート1の100 mg 投与期 3.7% (1/30 例、血管迷走神経反射／脱水／血清クレアチニン増加) 及びプラセボ投与期 3.6% (1/28 例、浸潤性乳管癌) 並びにコホート2の50 mg 投与期 3.3% (1/30 例、脳血管発作) に認められ、コホート1の100 mg 投与期1例 (血清クレアチニン増加) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、コホート1の50 mg 投与期 3.6% (1/28 例)、100 mg 投与期 3.7% (1/27 例) 及びプラセボ投与期 3.6% (1/28 例) 並びにコホート2の50 mg 投与期 3.3% (1/30 例) に認められた。

副作用は、コホート1の50 mg 投与期 60.7% (17/28 例)、100 mg 投与期 81.5% (22/27 例)、150 mg 投与期 88.5% (23/26 例)、200 mg 投与期 92.3% (24/26 例) 及びプラセボ投与期 14.3% (4/28 例) 並びにコホート2の7.5 mg 投与期 13.3% (4/30 例)、15 mg 投与期 16.7% (5/30 例)、30 mg 投与期 53.3% (16/30 例)、50 mg 投与期 63.3% (19/30 例) 及びプラセボ投与期 6.9% (2/29 例) に認められた。

表 42 いずれかの投与期で5.0%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	コホート1					コホート2				
	50 mg (28 例)	100 mg (27 例)	150 mg (26 例)	200 mg (26 例)	プラセボ (28 例)	7.5mg (30 例)	15mg (30 例)	30mg (30 例)	50mg (30 例)	プラセボ (29 例)
味覚異常	13 (46.4)	19 (70.4)	21 (80.8)	21 (80.8)	1 (3.6)	2 (6.7)	2 (6.7)	14 (46.7)	16 (53.3)	0
味覚減退	2 (7.1)	4 (14.8)	4 (15.4)	4 (15.4)	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (11.5)	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	0
尿量減少	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
味覚消失	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (6.7)	0
口の感覚鈍麻	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.7)	3 (11.5)	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0
口内乾燥	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.9)
側腹部痛	1 (3.6)	1 (3.7)	0	2 (7.7)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性 上気道感染	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (3.6)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	0	4 (13.3)	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	0

例数 (%)

7.1.2 慢性咳嗽患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 012 試験 [2015 年 12 月～2016 年 11 月])

慢性咳嗽患者 (表 43) (目標例数 200 例 [各群 50 例]²²⁾) を対象に、ゲーファピキサントの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及び英国で実施された。

²²⁾ 主要評価項目である投与 12 週時の起床中の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) のベースラインからの変化量についてゲーファピキサントの各投与量群とプラセボ群の期待群間差を 25、各投与群の標準偏差を 38 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力 85% を確保する例数として 1 群 43 例と算出し、13% の脱落例を考慮して 1 群 50 例 (4 群 200 例) と設定された。

表 43 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ①1年以上継続する治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽を有する
- ②スクリーニング前5年以内に撮影された胸部X線又は胸部CTスキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない
- ③スクリーニング時の咳重症度VASが40mm以上
- ④18歳以上80歳以下

<主な除外基準>

- ①スクリーニング前6カ月以内に喫煙歴がある
- ②FEV₁/FVCが60%未満
- ③ベースライン来院日前4週間以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた
- ④アンジオテンシン変換酵素阻害薬をベースライン来院日前4週間以内に服用
- ⑤スクリーニング時のeGFRが60 mL/min/1.73 m²未満
- ⑥嚢胞性線維症又は気管支拡張症の既往歴を有する
- ⑦腎疾患の既往歴を有する
- ⑧スクリーニング前5年以内に腎臓結石又は膀胱結石の既往歴を有する
- ⑨腎結石症の既往歴又は素因となる疾患を有する
- ⑩スクリーニング時の収縮期血圧が160 mmHgを超える又は拡張期血圧が90 mmHgを超える

用法・用量は、ゲーファピキサント7.5 mg、20 mg、50 mg又はプラセボを1日2回、12週間経口投与することと設定された。

無作為化された253例（7.5 mg群64例、20 mg群63例、50 mg群63例、プラセボ群63例）のうち、治験薬が投与されなかった1例を除く252例（各群63例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及び治験薬投与後に1回以上主要評価項目の測定が行われた全例がFAS（7.5 mg群59例、20 mg群59例、50 mg群57例、プラセボ群61例）とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例は7.5 mg群12.5%（8/64例）、20 mg群7.9%（5/63例）、50 mg群20.6%（13/63例）、プラセボ群7.9%（5/63例）に認められ、主な中止理由は有害事象（7.5 mg群3.1%〔2/64例〕、20 mg群4.8%〔3/63例〕、50 mg群15.9%〔10/63例〕、プラセボ群3.2%〔2/63例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与12週時の起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化は表44のとおりであった。

表 44 投与12週時の起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）（FAS）

投与群	7.5 mg 群	20 mg 群	50 mg 群	プラセボ群
ベースライン	48.3±95.8 (59)	37.0±32.3 (59)	39.8±40.6 (57)	36.4±26.2 (61)
	27.5 [1.3, 733.5]	28.2 [0.4, 171.8]	28.0 [2.7, 268.2]	31.7 [1.9, 116.9]
	14.4, 48.2	14.1, 53.4	18.2, 49.6	15.8, 49.4
投与12週時	37.7±85.9 (56)	23.0±18.9 (56)	16.7±12.7 (51)	29.6±25.4 (57)
	13.9 [0.5, 511.3]	19.8 [0, 70.3]	12.5 [0.4, 47.8]	21.6 [1.3, 104.1]
	6.5, 34.8	6.6, 34.9	6.0, 24.3	7.7, 44.2
ベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.53 [0.43, 0.65]	0.52 [0.42, 0.65]	0.42 [0.34, 0.53]	0.67 [0.55, 0.83]
プラセボ群に対する相対減少率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-22.0 [-41.8, 4.6]	-22.2 [-42.0, 4.3]	-37.0 [-53.3, -14.9]	
P値 ^{c),d)}	—	0.0928	0.0027	

平均値±標準偏差（例数）、網掛け部上段：中央値〔最小値、最大値〕、網掛け部下段：第1四分位点、第3四分位点

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) $\{ (\text{ゲーファピキサント群のベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比}) / (\text{プラセボ群のベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比}) - 1 \} \times 100$

c) 対数変換後の起床中の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、実施国、投与群と時点の交互作用を固定効果、対数変換後のベースライン値を共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM

d) 有意水準両側5%、本剤高用量群からの閉検定手順により仮説検定の多重性を調整

有害事象は、7.5 mg群69.8%（44/63例）、20 mg群85.7%（54/63例）、50 mg群92.1%（58/63例）、プラセボ群61.9%（39/63例）に認められ、主な事象は表45のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、50 mg 群 1.6% (1/63 例、凍傷) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、7.5 mg 群 3.2% (2/63 例)、20 mg 群 4.8% (3/63 例)、50 mg 群 15.9% (10/63 例)、プラセボ群 3.2% (2/63 例) に認められた。

副作用は、7.5 mg 群 30.2% (19/63 例)、20 mg 群 68.3% (43/63 例)、50 mg 群 87.3% (55/63 例)、プラセボ群 34.9% (22/63 例) に認められた。

表 45 いずれかの投与群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	7.5 mg 群 (63 例)	20 mg 群 (63 例)	50 mg 群 (63 例)	プラセボ群 (63 例)
味覚異常	6 (9.5)	21 (33.3)	30 (47.6)	3 (4.8)
上気道感染	5 (7.9)	9 (14.3)	6 (9.5)	2 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (7.9)	2 (3.2)	0	0
頭痛	4 (6.3)	12 (19.0)	4 (6.3)	3 (4.8)
口の錯感覚	4 (6.3)	5 (7.9)	4 (6.3)	5 (7.9)
尿路感染	3 (4.8)	5 (7.9)	2 (3.2)	2 (3.2)
咳嗽	2 (3.2)	5 (7.9)	5 (7.9)	2 (3.2)
口の感覚鈍麻	2 (3.2)	4 (6.3)	5 (7.9)	3 (4.8)
口内乾燥	2 (3.2)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (9.5)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0	4 (6.3)	2 (3.2)
味覚減退	0	11 (17.5)	15 (23.8)	1 (1.6)
悪心	0	4 (6.3)	6 (9.5)	0
鼻咽頭炎	0	4 (6.3)	0	2 (3.2)
味覚消失	0	3 (4.8)	13 (20.6)	1 (1.6)

例数 (%)

7.1.3 慢性咳嗽患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 033 試験 [2018 年 3 月~2018 年 6 月])

日本人慢性咳嗽患者 (表 46) (目標例数 20 例 [各群 10 例]) を対象に、本剤の安全性及び有効性を探索的に検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

表 46 主な選択・除外基準

<主な選択基準>
①1 年以上継続する治療抵抗性 ²³⁾ 又は原因不明 ²⁴⁾ の慢性咳嗽を有する
②スクリーニング前 5 年以内に撮影された胸部 X 線又は胸部 CT スキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない
③スクリーニング時及びベースライン来院日の咳重症度 VAS が 40 mm 以上
④20 歳以上
<主な除外基準>
①スクリーニング前 12 カ月以内に喫煙歴がある又は 20 パック/年を超える喫煙歴がある
②FEV ₁ /FVC が 60%未満
③スクリーニング前 4 週以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた
④慢性気管支炎 (臨床的に有意な量の喀痰 [およそテーブルスプーン 1 杯 (大さじ 1 杯) を超える痰] を伴う咳嗽が年に 3 カ月以上毎日続き、それが少なくとも連続 2 年以上続く) の既往歴を有する
⑤アンジオテンシン変換酵素阻害薬をスクリーニング前 3 カ月以内に服用
⑥スクリーニング時の eGFR が 50 mL/min/1.73 m ² 未満
⑦スクリーニング時の収縮期血圧が 160 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える

用法・用量は、本剤 45 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、28 日間経口投与することと設定された。

無作為化された 23 例 (45 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及び治験薬投与後に 1 回以上評価項目の測定

²³⁾ 咳嗽に関連すると考えられる原因疾患 (GERD、喘息、上気道咳嗽症候群等) に対し、ACCP ガイドラインに基づき適切な診断のための検査と治療を受けているにもかかわらず咳嗽が継続

²⁴⁾ ACCP ガイドラインに基づいて咳嗽に関する臨床評価を行った結果、関連すると考えられる原因疾患が不明

が行われた全例が FAS（45 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は 45 mg 群 9.1%（1/11 例）に認められ、中止理由は有害事象であった。

有害事象は、45 mg 群 81.8%（9/11 例）、プラセボ群 16.7%（2/12 例）に認められ、主な事象は味覚異常（45 mg 群 7 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、45 mg 群 9.1%（1/11 例、薬疹）に認められた。

副作用は、45 mg 群 72.7%（8/11 例）に認められた。

有効性評価項目である投与 4 週時の 24 時間及び起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は表 47 のとおりであった。

表 47 咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

		45 mg 群	プラセボ群
24 時間	ベースライン	12.4±21.2 (11)	15.4±15.4 (12)
		11.9 [0.2, 300.3] 7.9, 23.0	17.7 [2.8, 73.3] 8.6, 30.6
	投与 4 週時	10.6±12.4 (11)	5.2±8.5 (12)
		11.9 [1.6, 120.7] 4.3, 18.1	5.3 [0.1, 37.1] 2.7, 20.0
	ベースラインと投与 4 週時の 咳嗽頻度の比 [95%CI] a),c)	0.80 [0.35, 1.81]	0.36 [0.16, 0.79]
	プラセボ群に対する相対減少 率 [95%CI] (%) a),b),c)	121.3 [-29.1, 590.8]	
起床中	ベースライン	15.2±26.2 (11)	19.6±18.3 (12)
		14.1 [0.3, 357.4] 10.6, 32.4	22.4 [3.6, 66.9] 10.7, 39.6
	投与 4 週時	13.6±15.2 (11)	6.9±10.9 (12)
		13.8 [2.6, 179.6] 6.5, 22.4	6.9 [0.1, 42.1] 3.5, 27.9
	ベースラインと投与 4 週時の 咳嗽頻度の比 [95%CI] a),c)	0.82 [0.37, 1.82]	0.38 [0.18, 0.82]
	プラセボ群に対する相対減少 率 [95%CI] (%) a),b),c)	114.7 [-29.3, 552.3]	

平均値±標準偏差（例数）、網掛け部上段：中央値 [最小値、最大値]、網掛け部下段：第 1 四分位点，第 3 四分位点

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) {（本剤群のベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比）－1} × 100

c) 対数変換後の咳嗽頻度に対して、投与群、性別を固定効果、自然対数変換したベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 慢性咳嗽患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1.4 : 027 試験 [2018 年 3 月～2020 年 6 月]）

慢性咳嗽患者（表 48）（目標例数 720 例 [各群 240 例]²⁵⁾）を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む米国、英国、韓国等 17 の国又は地域で実施された。

²⁵⁾ 主要評価項目である投与 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）について、プラセボ群に対する相対減少率の期待値として 15 mg 群で－■%、45 mg 群で－■%と仮定し、有意水準両側 4.99%の下、検出力■%以上を確保するために必要な例数として 1 群 240 例（3 群 720 例）と設定された。

表 48 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ①1年以上継続する慢性咳嗽を有し、RCC²⁶⁾又はUCC²⁴⁾と診断 ②スクリーニング前5年以内に撮影された胸部X線又は胸部CTスキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない ③スクリーニング時及びベースライン来院時の咳重症度VASが40mm以上 ④18歳以上 <主な除外基準> ①スクリーニング前12カ月以内に喫煙歴がある又は20パック/年を超える喫煙歴がある ②FEV₁/FVCが60%未満 ③スクリーニング前4週以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた ④慢性気管支炎（臨床的に有意な量の喀痰〔およそテーブルスプーン1杯（大さじ1杯）を超える痰〕を伴う咳嗽が年に3カ月以上毎日続き、それが少なくとも連続2年以上続く）の既往歴を有する ⑤アンジオテンシン変換酵素阻害薬をスクリーニング前3カ月以内に服用 ⑥スクリーニング時のeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満、又はスクリーニング時のeGFRが30 mL/min/1.73 m²以上50 mL/min/1.73 m²未満かつ血清クレアチニンがスクリーニング時の6カ月以上に測定した値と比較して50%以上上昇 ⑦スクリーニング時の収縮期血圧が160 mmHgを超える又は拡張期血圧が90 mmHgを超える

用法・用量は、本剤 15 mg、45 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 732 例（各群 244 例）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（45 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除く 730 例が安全性解析対象集団（15 mg 群 244 例、45 mg 群 243 例、プラセボ群 243 例）とされた。そのうち、ベースライン及び治験薬投与後に 1 回以上評価項目の測定が行われた全例²⁷⁾が FAS（15 mg 群 244 例、45 mg 群 243 例、プラセボ群 243 例）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、15 mg 群 18.0%（44/244 例）、45 mg 群 24.6%（60/244 例）、プラセボ群 18.4%（45/244 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（15 mg 群 16.0%〔39/244 例〕、45 mg 群 22.5%〔55/244 例〕、プラセボ群 15.2%〔37/244 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は、表 49 のとおりであり、45 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、15 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった。また、日本人部分集団の成績は表 50 のとおりであった。

²⁶⁾ 咳嗽に関連すると考えられる原因疾患（GERD、喘息、上気道咳嗽症候群等）に対し、スクリーニング前に ACCP ガイドラインに基づき適切な診断のための検査と少なくとも 2 カ月の治療を受けており、現在も治療中であるにもかかわらず咳嗽が継続

²⁷⁾ RCC 患者のうち、咳嗽の原因に対する治療が 2 カ月未満であった 9 例（15 mg 群 5 例、45 mg 群 2 例、プラセボ群 2 例）を含む。

表 49 24 時間の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) (FAS)

	15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群
ベースライン	26.8±21.1 (235)	28.5±37.1 (237)	38.1±79.4 (232)
	21.1 [0.8, 131.3] 12.5, 35.5	19.2 [0.2, 386.4] 11.6, 33.9	25.4 [0.4, 1055.5] 12.3, 42.6
投与 12 週時	15.5±14.8 (218)	14.4±19.2 (199)	20.8±45.9 (216)
	10.8 [0.1, 100.4] 5.3, 21.1	8.5 [0, 174.3] 3.5, 18.6	11.2 [0.2, 562.7] 4.9, 25.3
ベースラインと投与 12 週時の 咳嗽頻度の比 [95%CI] a),c)	0.48 [0.41, 0.55]	0.38 [0.33, 0.44]	0.47 [0.41, 0.54]
プラセボ群に対する相対減少 率 [95%CI] (%) a),b),c)	1.6 [-16.1, 23.0]	-18.5 [-32.9, -0.9]	
P 値 d),e)	0.874	0.041	

平均値±標準偏差 (例数)、網掛け部上段: 中央値 [最小値、最大値]、網掛け部下段: 第 1 四分位点, 第 3 四分位点
ベースライン値又は投与後値が存在しない 15 mg 群の 17 例、45 mg 群の 26 例、プラセボ群の 21 例がモデルを用いた解析から除外されている。

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) $\{ (\text{本剤群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比}) / (\text{プラセボ群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比}) - 1 \} \times 100$

c) 対数変換後の 24 時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

d) 有意水準両側 4.99%。仮説検定の多重性を調整するために、45 mg 群とプラセボ群との比較で統計的に有意であった場合に、15 mg 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた。

表 50 24 時間の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) (FAS、日本人部分集団)

	15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群
ベースライン	31.5±38.9 (6)	63.9±96.4 (14)	109.9±273.0 (14)
	15.4 [9.5, 110.4] 14.6, 24.0	31.6 [9.5, 386.4] 20.9, 64.0	39.0 [4.5, 1055.5] 21.5, 52.9
投与 12 週時	18.1±23.2 (6)	20.3±35.0 (14)	47.3±88.1 (14)
	7.0 [3.9, 63.5] 4.9, 22.5	8.4 [1.1, 132.5] 2.8, 14.3	23.0 [0.9, 340.5] 6.1, 33.9
ベースラインと投与 12 週時の 咳嗽頻度の比 [95%CI] a),c)	0.52 [0.22, 1.27]	0.24 [0.13, 0.43]	0.44 [0.23, 0.84]
プラセボ群に対する相対減少 率 [95%CI] (%) a),b),c)	19.0 [-56.8, 228.1]	-46.2 [-75.3, 17.1]	

上段: 平均値±標準偏差 (例数)、網掛け部上段: 中央値 [最小値、最大値]、網掛け部下段: 第 1 四分位点, 第 3 四分位点

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) $\{ (\text{本剤群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比}) / (\text{プラセボ群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比}) - 1 \} \times 100$

c) 対数変換後の 24 時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

有害事象は、15 mg 群 76.2% (186/244 例)、45 mg 群 85.6% (208/243 例)、プラセボ群 75.7% (184/243 例) に認められ、主な事象は表 51 のとおりであった。

死亡は、15 mg 群 1 例 (気道感染)、プラセボ群 2 例 (死亡、偶発的死亡各 1 例) 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。

重篤な有害事象は、15 mg 群 7.0% (17/244 例)、45 mg 群 5.3% (13/243 例)、プラセボ群 5.8% (14/243 例) に認められ、このうち、プラセボ群 1 例 (尿管結石症) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 6.1% (15/244 例)、45 mg 群 21.0% (51/243 例)、プラセボ群 5.8% (14/243 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 20.1% (49/244 例)、45 mg 群 65.0% (158/243 例)、プラセボ群 19.3% (47/243 例) に認められた。

表 51 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (244 例)	45 mg 群 (243 例)	プラセボ群 (243 例)	事象名	15 mg 群 (244 例)	45 mg 群 (243 例)	プラセボ群 (243 例)
味覚不全	22 (9.0)	88 (36.2)	8 (3.3)	上気道感染	18 (7.4)	13 (5.3)	9 (3.7)
上咽頭炎	47 (19.3)	50 (20.6)	51 (21.0)	口内乾燥	7 (2.9)	13 (5.3)	6 (2.5)
味覚消失	3 (1.2)	33 (13.6)	0	味覚減退	5 (2.0)	13 (5.3)	1 (0.4)
頭痛	34 (13.9)	29 (11.9)	31 (12.8)	下痢	15 (6.1)	12 (4.9)	14 (5.8)
味覚障害	2 (0.8)	24 (9.9)	2 (0.8)	気管支炎	20 (8.2)	11 (4.5)	11 (4.5)
背部痛	14 (5.7)	20 (8.2)	19 (7.8)	喘息	9 (3.7)	11 (4.5)	17 (7.0)
咳嗽	14 (5.7)	17 (7.0)	10 (4.1)	尿路感染	14 (5.7)	9 (3.7)	11 (4.5)
悪心	8 (3.3)	17 (7.0)	13 (5.3)	関節痛	13 (5.3)	9 (3.7)	8 (3.3)
口腔咽頭痛	13 (5.3)	14 (5.8)	10 (4.1)	例数 (%)			

日本人部分集団における有害事象は、15 mg 群 100% (6/6 例)、45 mg 群 100% (14/14 例)、プラセボ群 100% (14/14 例) に認められ、主な事象は表 52 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 16.7% (1/6 例、気管支肺アスペルギルス症／ブドウ球菌性肺炎)、45 mg 群 7.1% (1/14 例、外傷性血胸)、プラセボ群 7.1% (1/14 例、ラクナ梗塞) 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。

中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、15 mg 群 33.3% (2/6 例)、45 mg 群 100% (14/14 例)、プラセボ群 42.9% (6/14 例) に認められた。

表 52 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	15 mg 群 (6 例)	45 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)	事象名	15 mg 群 (6 例)	45 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)
味覚不全	1 (16.7)	8 (57.1)	0	口内炎	0	2 (14.3)	1 (7.1)
上咽頭炎	2 (33.3)	7 (50.0)	7 (50.0)	丘疹性皮疹	0	2 (14.3)	1 (7.1)
喘息	1 (16.7)	4 (28.6)	4 (28.6)	急性副鼻腔炎	0	2 (14.3)	0
味覚障害	0	4 (28.6)	1 (7.1)	単純ヘルペス	0	2 (14.3)	0
蕁麻疹	0	4 (28.6)	1 (7.1)	インフルエンザ	0	2 (14.3)	0
気管支炎	2 (33.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	肋骨骨折	0	2 (14.3)	0
頭痛	0	3 (21.4)	4 (28.6)	咳嗽	0	2 (14.3)	0
浮動性めまい	0	3 (21.4)	0	咽頭炎	0	1 (7.1)	2 (14.3)
膀胱炎	2 (33.3)	2 (14.3)	0	口腔内不快感	0	1 (7.1)	2 (14.3)
背部痛	1 (16.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	偶発的過量投与	2 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	発声障害	2 (33.3)	0	0

例数 (%)

7.2.2 慢性咳嗽患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1.5 : 030 試験〔2018 年 3 月～2020 年 8 月〕）

慢性咳嗽患者（表 48）（目標例数 1,290 例〔各群 430 例〕²⁸⁾）を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、英国、ウクライナ等 20 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 15 mg、45 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 1,317 例（15 mg 群 442 例、45 mg 群 439 例、プラセボ群 436 例）のうち、治験薬が投

²⁸⁾ 主要評価項目である投与 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）について、プラセボ群に対する相対減少率の期待値として 15 mg 群で—■%、45 mg 群で—■%と仮定し、有意水準両側 4.99%の下、検出力■%以上を確保するために必要な例数として 1 群 430 例（3 群 1,290 例）と設定された。

与されなかった3例（15 mg 群2例及びプラセボ群1例）を除く1,314例²⁹⁾（15 mg 群442例、45 mg 群440例、プラセボ群432例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースラインと治験薬投与後に各1回以上評価項目の測定が行われた全例³⁰⁾がFAS（15 mg 群440例、45 mg 群439例、プラセボ群435例）とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例は、15 mg 群16.7%（74/442例）、45 mg 群19.1%（84/439例）、プラセボ群12.4%（54/436例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（15 mg 群15.4%〔68/442例〕、45 mg 群16.9%〔74/439例〕、プラセボ群10.6%〔46/436例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与24週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は、表53のとおりであり、45 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、15 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった。

表 53 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

	15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群
ベースライン	26.8±21.3 (431)	26.8±27.0 (434)	27.4±24.4 (432)
	21.4 [0.8, 151.6]	19.1 [0.2, 230.1]	20.5 [0.7, 179.8]
	10.6, 38.9	10.2, 35.6	11.3, 36.3
投与 24 週時	15.1±19.1 (370)	12.1±16.1 (352)	14.8±15.3 (369)
	9.3 [0, 213.2]	7.2 [0, 132.3]	10.7 [0, 93.9]
	3.5, 19.2	3.3, 14.7	3.9, 19.5
ベースラインと投与 24 週時の 咳嗽頻度の比 [95%CI] ^{a),c)}	0.43 [0.38, 0.47]	0.37 [0.33, 0.41]	0.43 [0.39, 0.48]
プラセボ群に対する相対減少 率 [95%CI] (%) ^{a),b),c)}	-1.14 [-14.3, 14.0]	-14.6 [-26.1, -1.43]	
P 値 ^{c),d)}	0.875	0.031	

上段：平均値±標準偏差（例数）、網掛け部上段：中央値〔最小値、最大値〕、網掛け部下段：第1四分位点、第3四分位点

ベースライン値又は投与後値が存在しない15 mg 群の25例、45 mg 群の30例、プラセボ群の16例がモデルを用いた解析から除外されている。

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) $\{ (\text{本剤群のベースラインと投与 24 週時の咳嗽頻度の比}) / (\text{プラセボ群のベースラインと投与 24 週時の咳嗽頻度の比}) - 1 \} \times 100$

c) 対数変換後の24時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

d) 有意水準両側4.99%。仮説検定の多重性を調整するために閉検定手順が用いられた。45 mg 群とプラセボ群との比較が最初に実施され、当該比較において統計的に有意であった場合に、45 mg 群とプラセボ群の副次評価項目に関する複数の比較が順に実施される計画であり、当該45 mg 群の副次評価項目に関する複数の比較の全てで統計的に有意であった場合に15 mg 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた。

有害事象は、15 mg 群84.4%（373/442例）、45 mg 群90.7%（399/440例）、プラセボ群80.8%（349/432例）に認められ、主な事象は表54のとおりであった。

死亡は、15 mg 群1例（心肺不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、15 mg 群5.4%（24/442例）、45 mg 群5.7%（25/440例）、プラセボ群5.8%（25/432例）に認められ、45 mg 群の1例（低血糖）以外は治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、15 mg 群9.0%（40/442例）、45 mg 群22.7%（100/440例）、プラセボ群5.8%（25/432例）に認められた。

副作用は、15 mg 群32.8%（145/442例）、45 mg 群70.9%（312/440例）、プラセボ群21.1%（91/432例）に認められた。

²⁹⁾ プラセボ群に割り当てられた3例に誤って本剤15 mg（1例）及び45 mg（2例）が投与されたことから、安全性解析では各本剤群に含めた解析とされた。

³⁰⁾ RCC患者のうち、咳嗽の原因に対する治療が2カ月未満であった2例（いずれも15 mg 群）を含む。

例) に認められた。

表 54 いずれかの群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (442 例)	45 mg 群 (440 例)	プラセボ群 (432 例)	事象名	15 mg 群 (442 例)	45 mg 群 (440 例)	プラセボ群 (432 例)
味覚不全	56 (12.7)	193 (43.9)	28 (6.5)	上気道感染	38 (8.6)	30 (6.8)	27 (6.3)
上咽頭炎	93 (21.0)	70 (15.9)	70 (16.2)	下痢	27 (6.1)	27 (6.1)	18 (4.2)
頭痛	74 (16.7)	70 (15.9)	67 (15.5)	インフルエンザ	30 (6.8)	24 (5.5)	35 (8.1)
味覚消失	13 (2.9)	67 (15.2)	6 (1.4)	口腔咽頭痛	13 (2.9)	23 (5.2)	19 (4.4)
味覚減退	17 (3.8)	60 (13.6)	3 (0.7)	関節痛	22 (5.0)	21 (4.8)	30 (6.9)
悪心	26 (5.9)	47 (10.7)	32 (7.4)	尿路感染	34 (7.7)	19 (4.3)	23 (5.3)
味覚障害	8 (1.8)	37 (8.4)	1 (0.2)	気管支炎	20 (4.5)	18 (4.1)	24 (5.6)
咳嗽	30 (6.8)	32 (7.3)	18 (4.2)	背部痛	30 (6.8)	17 (3.9)	25 (5.8)
口内乾燥	15 (3.4)	32 (7.3)	11 (2.5)	副鼻腔炎	23 (5.2)	14 (3.2)	18 (4.2)

例数 (%)

7.2.3 慢性咳嗽患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 038 試験 [2018 年 10 月~2020 年 10 月])

日本人慢性咳嗽患者 (表 55) (目標例数 160 例 [各群 80 例]) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

表 55 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ①同意取得時に 4 カ月以上継続する慢性咳嗽を有し、治療抵抗性³¹⁾又は原因不明³²⁾の慢性咳嗽と診断された ②スクリーニング前 5 年以内に撮影された胸部 X 線又は胸部 CT スキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない ③診療ガイドラインに基づき治療しているにもかかわらず、咳嗽が継続し、更なる治療が必要と判断された ④20 歳以上 <主な除外基準> ①スクリーニング前 12 カ月以内に喫煙歴がある ②FEV₁/FVC が 60%未満 ③スクリーニング前 4 週以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた ④慢性気管支炎 (臨床的に有意な量の喀痰 [およそテーブルスプーン 1 杯 (大さじ 1 杯) を超える痰] を伴う咳嗽が年に 3 カ月以上毎日続き、それが少なくとも連続 2 年以上続く) の既往歴を有する ⑤アンジオテンシン変換酵素阻害薬をスクリーニング前 3 カ月以内に服用 ⑥スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満、又はスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満かつ血清クレアチニンがスクリーニング時の 6 カ月以上前に測定した値と比較して 50%以上上昇 ⑦スクリーニング時の収縮期血圧が 160 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える

用法・用量は、本剤 15 mg 又は 45 mg を 1 日 2 回、52 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 175 例 (15 mg 群 88 例、45 mg 群 87 例) のうち、GCP 不遵守の 1 施設 6 例を除く 169 例 (15 mg 群 84 例、45 mg 群 85 例) が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン及び治験薬投与後に各 1 回以上評価項目の測定が行われた全例が FAS (15 mg 群 84 例、45 mg 群 85 例) とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、15 mg 群 4.8% (4/84 例)、45 mg 群 7.1% (6/85 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (15 mg 群 3.6% [3/84 例]、45 mg 群 7.1% [6/85 例]) であった。

有害事象は、15 mg 群 94.0% (79/84 例)、45 mg 群 96.5% (82/85 例) に認められ、主な事象は表 56 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 2.4% (2/84 例)、45 mg 群 11.8% (10/85 例) に認められたが、いずれも

³¹⁾ 咳嗽に関連すると考えられる原因疾患 (GERD、喘息、上気道咳嗽症候群等) に対し、診療ガイドラインに基づき適切な診断のための検査と治療を受けているにもかかわらず咳嗽が継続

³²⁾ 診療ガイドラインに基づいて咳嗽に関する臨床評価を行った結果、関連すると考えられる原因疾患が不明

治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 7.1% (6/84 例)、45 mg 群 20.0% (17/85 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 39.3% (33/84 例)、45 mg 群 76.5% (65/85 例) に認められた。

表 56 いずれかの群で 5.0%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (84 例)	45 mg 群 (85 例)	事象名	15 mg 群 (84 例)	45 mg 群 (85 例)
味覚不全	14 (16.7)	40 (47.1)	不眠症	1 (1.2)	5 (5.9)
上咽頭炎	25 (29.8)	33 (38.8)	味覚消失	0	5 (5.9)
味覚減退	9 (10.7)	14 (16.5)	咽頭炎	8 (9.5)	4 (4.7)
咳嗽	19 (22.6)	11 (12.9)	気管支炎	10 (11.9)	3 (3.5)
味覚障害	6 (7.1)	10 (11.8)	頭痛	9 (10.7)	3 (3.5)
喘息	11 (13.1)	6 (7.1)	偶発的過量投与	5 (6.0)	3 (3.5)
発熱	5 (6.0)	6 (7.1)	下痢	7 (8.3)	2 (2.4)
胃腸炎	2 (2.4)	6 (7.1)	便秘	6 (7.1)	2 (2.4)
口の錯感覚	1 (1.2)	5 (5.9)	胃食道逆流性疾患	6 (7.1)	1 (1.2)

例数 (%)

有効性の評価項目である、投与 12 週時の LCQ 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 57 のとおりであった。

表 57 投与 12 週時の LCQ 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	投与 12 週時	
	15 mg 群	45 mg 群
ベースライン	13.8±3.6 (84)	14.1±3.3 (85)
投与 12 週時	15.2±3.8 (83)	14.9±3.6 (81)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	1.4±3.3 1.4 [0.7, 2.0]	0.9±3.5 0.9 [0.3, 1.6]

平均値±標準偏差 (例数)、斜体部：最小二乗平均値 [95%CI]

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用項を固定効果、ベースラインを共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定した経時データ型の共分散分析モデル

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (027 試験) では ACCP ガイドラインに基づいて原因疾患を診断及び治療した上で、被験者の適格性の判断を行うこととした。ACCP ガイドラインでは咳嗽を持続期間で分類し、咳嗽の原因を特定し、原因に対する特異的な治療をすることが推奨されており、慢性咳嗽の原因疾患の診断とその特異的な治療は本邦のガイドラインと概して同様であることから、国内外で診断及び治療体系に大きな差はないと考えられた。ガイドラインに則った治療により多くの患者が改善する一方で、徹底した原因診断や治療を行っても奏効しない患者も存在し、本邦及び海外において、このような治療抵抗性の慢性咳嗽 (Refractory chronic cough : RCC) 又は原因が説明できない慢性咳嗽 (Unexplained chronic cough : UCC) の患者の多くは女性で高齢であるとされる (Allergol Int 2019; 68: 478-85、Eur Respir J 2014; 44: 1149-55)。国内外における診断及び治療体系に本質的な差異がなく、日本人と外国人で本剤の薬物動態に臨床的な影響を及ぼしうる違いが認められていない (6.R.1 参照) ことから、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験 (027 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (030 試験) を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

<対象患者>

ゲーファピキサントは咳嗽の治療標的である C 線維に存在する P2X3 受容体に対する拮抗薬であり、末梢性の非特異的鎮咳薬であるが、診療ガイドラインでは非特異的鎮咳薬の使用よりも咳の原因疾患や病態に応じた特異的治療が優先されることを踏まえ、咳嗽治療において現在効果的な治療法が確立していない RCC 患者及び UCC 患者を対象とすることとした。

慢性咳嗽の持続期間について、診療ガイドラインにおける基準は 8 週間以上とされているが、より長期間継続している患者を対象とすることにより咳嗽の状態が容易に変動しない被験者を選択可能と考え、027 及び 030 試験では、試験参加時の咳嗽継続期間を 1 年以上と設定した。また、RCC 又は UCC に対する治療を必要とする患者を対象とするため、スクリーニング時及びベースライン来院時に自己評価による咳重症度 VAS (0~100 mm) が 40 mm 以上の患者を対象とするとともに、RCC では治療抵抗性であることを確認するため、咳嗽の原因と考えられる疾患に対して少なくとも 2 カ月以上の治療を受けている患者を対象とした。

<用法・用量>

012 試験の結果から、1 日 2 回 7.5~50 mg の用量範囲で、咳嗽頻度並びに患者の自己評価による咳嗽の重症度及び QOL が用量依存的に改善した一方で、味覚関連の有害事象の発現割合も用量依存的に上昇した (7.1.2 参照)。また、曝露-応答関係モデルにより、ゲーファピキサント 0~50 mg の用量範囲で、2.5 mg 毎に咳嗽頻度の低下率、味覚関連事象の発現割合及び中止率をシミュレーションした結果、15 mg は臨床的に意味のある咳嗽頻度の低下 (プラセボと比較して咳嗽頻度が約 20%低下) がみられ、かつ約 80%の患者で味覚関連事象が発現しないと予想され、45 mg は患者の中止率を低く保つことができる用量範囲で (中止率の予測中央値: 16.2%)、ほぼ最大の咳嗽頻度の低下 (プラセボと比較して咳嗽頻度が約 30%低下) が得られると予想された。以上より、有効性及び安全性の観点から適切な用量を検討するため、第Ⅲ相試験では、本剤の用量を 15 mg 又は 45 mg とし、ゲーファピキサントは経口投与後に速やかに吸収され、消失半減期は約 6~10 時間であることから、本剤の用法は 1 日 2 回投与と設定した。

なお、慢性咳嗽に関連する GERD、喘息、上気道咳嗽症候群、非喘息性好酸球性気管支炎等に対する治療薬は、スクリーニング時の 2 週間以上前から一定用量で投与されており、かつ試験終了まで用量変更の可能性が低いと判断される場合には併用可能とした。

<有効性評価項目及び評価時期>

027 及び 030 試験における主要評価項目は、客観的評価項目であり、012 試験の結果から本剤の有効性をより正確に評価可能と考えられたデジタル咳録音装置を用いて測定した咳嗽回数から計算した 24 時間の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) と設定した。また、RCC 患者及び UCC 患者にとって起床中の咳嗽頻度を評価することは有意義と考えられたことから、起床中の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) の検討も行った。加えて、咳嗽に特有な QOL 評価である LCQ 合計スコア及び患者の自己評価による咳嗽の重症度 (CSD 合計スコア及び咳重症度 VAS) を設定した。

なお、咳嗽治療薬の臨床評価期間についてコンセンサスは得られていないことから、同様の慢性呼吸器疾患である [] の治療薬開発に関する [] を参考に、027 試験の主要評価項目の評価時期は投与 12 週時と設定した。その後、030 試験では []

■に基づき、治療効果の持続性を評価するために評価時期を投与 24 週時とした。

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した 027 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

RCC 患者及び UCC 患者を対象とした 027 試験及び 030 試験では、主要評価項目である 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）について、45 mg 群のみプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 45 mg 群の優越性が検証された（表 49 及び表 53）。なお、027 試験及び 030 試験の主要評価時点（027 試験：12 週時、030 試験：24 週時）における 45 mg 群での 24 時間の咳嗽頻度のプラセボ群に対する相対減少率はそれぞれ－18.5%（95%CI：－32.9，－0.86）及び－14.6%（95%CI：－26.1，－1.43）であり、症例数設定根拠に用いた 012 試験のデータに基づく期待値（－■%）より小さかったが、これは 027 試験及び 030 試験のプラセボ群における有効性が 012 試験よりも大きかったためと考えられ、027 試験及び 030 試験の 45 mg 群での各主要評価時点における 24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比は 012 試験の投与 12 週時点におけるベースラインとの比と同様であった（表 44 及び表 58）。咳嗽患者におけるプラセボ効果については、難治性の慢性咳嗽患者 315 例を対象にした NK-1 受容体阻害剤（orvepitant）のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験においても、プラセボ群における起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化率は投与 2 から 12 週時にかけて約－15%から－30%と経時的に大きくなることが報告（Eur Respir J.2019; 54: Suppl 63, PA600）される等、咳嗽を対象とした臨床試験ではしばしば大きなプラセボ効果が認められることがある。治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽を対象とした新薬開発の臨床試験におけるプラセボ効果については国際学会（American Cough Conference; 2021 Jun 11-12）でも取り上げられているところである。

また、主な有効性評価項目の成績は表 58 のとおりであり、いずれの評価項目についても 45 mg 群でプラセボ群を上回る成績が認められるとともに、投与 52 週時まで評価された主観的評価項目については効果が維持されていた。また、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 58 主な有効性評価項目の成績 (027 試験及び 030 試験、全体集団)

		027 試験			030 試験		
		15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群	15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群
24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比 [95%CI] ^{a),b)}	投与 4 週時	0.57 [0.50, 0.64]	0.43 [0.38, 0.49]	0.64 [0.57, 0.73]	0.57 [0.52, 0.62]	0.46 [0.42, 0.50]	0.63 [0.58, 0.68]
	投与 8 週時	0.48 [0.42, 0.55]	0.40 [0.35, 0.46]	0.52 [0.45, 0.59]	0.48 [0.44, 0.53]	0.48 [0.38, 0.46]	0.53 [0.48, 0.59]
	投与 12 週時	0.48 [0.41, 0.55]	0.38 [0.33, 0.44]	0.47 [0.41, 0.54]	0.47 [0.43, 0.52]	0.39 [0.36, 0.44]	0.48 [0.44, 0.54]
	投与 24 週時	/	/	/	0.43 [0.38, 0.47]	0.37 [0.33, 0.41]	0.43 [0.39, 0.48]
24 時間の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) がベースラインから 30%以上減少した患者の割合	投与 4 週時	124/224 (55.4)	141/207 (68.1)	105/217 (48.4)	239/409 (58.4)	276/403 (68.5)	208/412 (50.5)
	投与 8 週時	141/218 (64.7)	132/199 (66.3)	123/208 (59.1)	261/389 (67.1)	261/377 (69.2)	239/398 (60.1)
	投与 12 週時	135/210 (64.3)	134/194 (69.1)	136/205 (66.3)	245/373 (65.7)	256/363 (70.5)	238/383 (62.1)
	投与 24 週時	/	/	/	248/363 (68.3)	252/347 (72.6)	244/368 (66.3)
起床中の咳嗽頻度のベースラインとの比 [95%CI] ^{a),b)}	投与 4 週時	0.55 [0.49, 0.63]	0.42 [0.37, 0.48]	0.64 [0.57, 0.73]	0.56 [0.52, 0.62]	0.45 [0.41, 0.49]	0.62 [0.57, 0.67]
	投与 8 週時	0.47 [0.41, 0.55]	0.39 [0.34, 0.45]	0.50 [0.44, 0.58]	0.47 [0.43, 0.52]	0.41 [0.37, 0.45]	0.52 [0.47, 0.58]
	投与 12 週時	0.47 [0.41, 0.55]	0.38 [0.33, 0.44]	0.46 [0.40, 0.53]	0.46 [0.42, 0.51]	0.39 [0.35, 0.43]	0.47 [0.42, 0.52]
	投与 24 週時	/	/	/	0.41 [0.37, 0.46]	0.36 [0.32, 0.40]	0.42 [0.38, 0.47]
起床中の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) がベースラインから 30%以上減少した患者の割合	投与 4 週時	131/224 (58.5)	137/207 (66.2)	106/217 (48.8)	239/409 (58.4)	277/403 (68.7)	207/412 (50.2)
	投与 8 週時	144/218 (66.1)	125/199 (62.8)	119/208 (57.2)	258/389 (66.3)	264/377 (70.0)	235/398 (59.0)
	投与 12 週時	131/210 (62.4)	133/194 (68.6)	134/204 (65.4)	242/373 (64.9)	256/363 (70.5)	241/383 (62.9)
	投与 24 週時	/	/	/	253/363 (69.7)	258/347 (74.4)	242/368 (65.8)
LCQ 合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント ^{a)} 以上増加した患者の割合	投与 4 週時	137/210 (65.2)	129/190 (67.9)	118/203 (58.1)	232/382 (60.7)	242/368 (65.8)	226/386 (58.5)
	投与 8 週時	150/212 (70.8)	138/194 (71.1)	117/199 (58.8)	247/368 (67.1)	251/360 (69.7)	250/381 (65.6)
	投与 12 週時	139/200 (69.5)	134/194 (69.1)	123/196 (62.8)	257/362 (71.0)	257/352 (73.0)	235/372 (63.2)
	投与 24 週時	145/204 (71.1)	129/185 (69.7)	124/193 (64.2)	264/352 (75.0)	262/342 (76.6)	245/355 (69.0)
	投与 52 週時	148/184 (80.4)	116/163 (71.2)	122/180 (67.8)	261/300 (79.1)	267/322 (82.9)	229/334 (68.6)
CSD 合計スコアの週平均がベースラインから 1.3 ポイント ^{a)} 以上減少した患者の割合	投与 4 週時	118/237 (49.8)	119/226 (52.7)	93/235 (39.6)	215/417 (51.6)	233/418 (55.7)	174/420 (41.4)
	投与 8 週時	134/229 (58.5)	128/210 (61.0)	112/220 (50.9)	246/409 (60.1)	244/387 (63.0)	225/410 (54.9)
	投与 12 週時	137/217 (63.1)	129/204 (63.2)	112/211 (53.1)	259/386 (67.1)	249/374 (66.6)	238/397 (59.9)
	投与 24 週時	140/189 (74.1)	131/181 (72.4)	114/181 (63.0)	253/336 (75.3)	253/331 (76.4)	237/346 (68.5)
	投与 52 週時	123/169 (72.8)	118/156 (75.6)	102/157 (65.0)	222/291 (76.3)	217/271 (80.1)	206/302 (68.2)
咳重症度 VAS の週平均がベースラインから 30 mm ^{a)} 以上減少した患者の割合	投与 4 週時	43/237 (18.1)	63/226 (27.9)	31/235 (13.2)	92/417 (22.1)	130/418 (31.1)	63/420 (15.0)
	投与 8 週時	69/229 (30.1)	75/210 (35.7)	52/220 (23.6)	130/409 (31.8)	155/387 (40.1)	112/410 (27.3)
	投与 12 週時	79/217 (36.4)	87/204 (42.6)	63/211 (29.9)	157/386 (40.7)	174/374 (46.5)	145/397 (36.5)
	投与 24 週時	80/189 (42.3)	92/181 (50.8)	61/181 (33.7)	178/336 (53.0)	178/331 (53.8)	150/346 (43.4)
	投与 52 週時	85/169 (50.3)	84/156 (53.8)	65/157 (41.4)	168/291 (57.7)	172/271 (63.5)	165/302 (54.6)

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) ベースラインと各時点の対数変換後の咳嗽頻度の差を反応変数、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

c) LCQ に関する公表データ (Handb Exp Pharmacol. 2009; 187: 311-20) 及び 012 試験のデータに基づき、臨床的に重要な改善の閾値と定義。

d) CSD の計量心理学的な評価の一部として PGIC の分布法及びアンカー法を組み合わせた解析結果 (Ther Adv Respir Dis 2020; 14: 1-15) に基づき、1.3~2.7 ポイント (0~10 ポイントスケール) 減少する範囲を臨床的に重要な改善の閾値と定義。

e) 咳重症度 VAS の計量心理学的な評価の一部として PGIC の分布法及びアンカー法を組み合わせた解析結果に基づき、臨床的に重要な改善の閾値と定義。

表 59 主な有効性評価項目の成績 (027 試験、日本人部分集団)

		15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群
24時間の咳嗽頻度のベースラインとの比 [95%CI] ^{a),b)}	投与 4 週時	0.87 [0.40, 1.91]	0.39 [0.25, 0.63]	0.76 [0.45, 1.31]
	投与 8 週時	0.40 [0.13, 1.17]	0.34 [0.17, 0.69]	0.42 [0.20, 0.89]
	投与 12 週時	0.52 [0.22, 1.27]	0.24 [0.13, 0.43]	0.44 [0.23, 0.84]
24 時間の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) がベースラインから 30%以上減少した患者の割合	投与 4 週時	3/5 (60.0)	13/14 (92.9)	6/14 (42.9)
	投与 8 週時	6/6 (100)	11/14 (78.6)	10/14 (71.4)
	投与 12 週時	5/6 (83.3)	13/14 (92.9)	10/14 (71.4)
起床中の咳嗽頻度のベースラインとの比 [95%CI] ^{a),b)}	投与 4 週時	0.86 [0.39, 1.90]	0.37 [0.23, 0.60]	0.73 [0.42, 1.26]
	投与 8 週時	0.40 [0.14, 1.18]	0.32 [0.16, 0.66]	0.39 [0.18, 0.83]
	投与 12 週時	0.54 [0.23, 1.29]	0.22 [0.12, 0.39]	0.41 [0.22, 0.78]
起床中の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) がベースラインから 30%以上減少した患者の割合	投与 4 週時	3/5 (60.0)	13/14 (92.9)	6/14 (42.9)
	投与 8 週時	5/6 (83.3)	11/14 (78.6)	10/14 (71.4)
	投与 12 週時	5/6 (83.3)	13/14 (92.9)	10/14 (71.4)
LCQ 合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント ^{a)} 以上増加した患者の割合	投与 4 週時	3/6 (50.0)	12/14 (85.7)	9/13 (69.2)
	投与 8 週時	5/6 (83.3)	12/13 (92.3)	9/13 (69.2)
	投与 12 週時	6/6 (100)	11/14 (78.6)	11/13 (84.6)
	投与 24 週時	5/6 (83.3)	10/14 (71.4)	9/13 (69.2)
	投与 52 週時	5/6 (83.3)	11/14 (78.6)	10/13 (76.9)
CSD 合計スコアの週平均がベースラインから 1.3 ポイント ^{a)} 以上減少した患者の割合	投与 4 週時	3/6 (50.0)	6/14 (42.9)	6/14 (42.9)
	投与 8 週時	5/6 (83.3)	10/14 (71.4)	9/14 (64.3)
	投与 12 週時	5/6 (83.3)	10/14 (71.4)	9/13 (69.2)
	投与 24 週時	5/6 (83.3)	11/14 (78.6)	9/14 (64.3)
	投与 52 週時	5/6 (83.3)	10/14 (71.4)	10/14 (71.4)
咳重症度 VAS の週平均がベースラインから 30 mm ^{a)} 以上減少した患者の割合	投与 4 週時	1/6 (16.7)	4/14 (28.6)	2/14 (14.3)
	投与 8 週時	2/6 (33.3)	5/14 (35.7)	3/14 (21.4)
	投与 12 週時	3/6 (50.0)	6/14 (42.9)	5/13 (38.5)
	投与 24 週時	4/6 (66.7)	6/14 (42.9)	4/14 (28.6)
	投与 52 週時	5/6 (83.3)	6/14 (42.9)	7/14 (50.0)

a) 幾何平均の最小二乗推定値

b) ベースラインと各時点 (投与 4、8、12 週) の対数変換後の咳嗽頻度の差を反応変数、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

c) LCQ に関する公表データ (Handb Exp Pharmacol. 2009; 187: 311-20) 及び 012 試験のデータに基づき、臨床的に重要な改善の閾値と定義。

d) CSD の計量心理学的な評価の一部として PGIC の分布法及びアンカー法を組み合わせた解析結果 (Ther Adv Respir Dis 2020; 14: 1-15) に基づき、1.3~2.7 ポイント (0~10 ポイントスケール) 減少する範囲を臨床的に重要な改善の閾値と定義。

e) 咳重症度 VAS の計量心理学的な評価の一部として PGIC の分布法及びアンカー法を組み合わせた解析結果に基づき、臨床的に重要な改善の閾値と定義。

027 及び 030 試験併合データにおける投与 12 週時における患者背景別の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）のベースラインとの比は表 60 のとおりであった。

表 60 背景因子別の投与 12 週時における 24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比（027 及び 030 試験併合、FAS）

背景因子			15 mg 群	45 mg 群	プラセボ群
年齢	65 歳未満		0.45 [0.40, 0.50] (419)	0.37 [0.33, 0.42] (405)	0.46 [0.41, 0.51] (415)
	65 歳以上		0.52 [0.45, 0.59] (223)	0.42 [0.37, 0.48] (221)	0.52 [0.46, 0.59] (226)
性別	男性		0.43 [0.36, 0.50] (160)	0.37 [0.31, 0.44] (156)	0.47 [0.40, 0.55] (161)
	女性		0.50 [0.46, 0.55] (482)	0.41 [0.37, 0.45] (470)	0.49 [0.45, 0.54] (480)
BMI	25 kg/m ² 未満		0.47 [0.41, 0.55] (180)	0.39 [0.33, 0.45] (182)	0.50 [0.43, 0.59] (182)
	25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満		0.45 [0.39, 0.51] (230)	0.44 [0.38, 0.51] (234)	0.49 [0.43, 0.56] (235)
	30 kg/m ² 以上		0.49 [0.42, 0.56] (232)	0.33 [0.29, 0.39] (209)	0.43 [0.37, 0.50] (224)
喫煙歴	なし		0.47 [0.43, 0.52] (472)	0.39 [0.35, 0.43] (456)	0.46 [0.42, 0.51] (468)
	あり		0.47 [0.40, 0.54] (170)	0.38 [0.33, 0.45] (170)	0.51 [0.44, 0.59] (173)
診断	RCC		0.48 [0.44, 0.53] (388)	0.39 [0.36, 0.44] (390)	0.47 [0.42, 0.52] (404)
	UCC		0.46 [0.40, 0.54] (254)	0.39 [0.33, 0.45] (236)	0.50 [0.43, 0.58] (237)
罹病期間	1 年以上 5 年未満		0.44 [0.37, 0.51] (180)	0.38 [0.33, 0.45] (195)	0.38 [0.32, 0.45] (172)
	5 年以上 10 年未満		0.44 [0.37, 0.52] (155)	0.38 [0.32, 0.45] (165)	0.47 [0.40, 0.56] (176)
	10 年以上		0.52 [0.46, 0.58] (307)	0.40 [0.35, 0.46] (266)	0.55 [0.48, 0.62] (293)
ベースラインにおける 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）	20 回未満		0.55 [0.48, 0.62] (303)	0.47 [0.41, 0.53] (317)	0.54 [0.48, 0.61] (295)
	20 回以上		0.41 [0.37, 0.46] (339)	0.33 [0.29, 0.37] (309)	0.42 [0.38, 0.47] (346)
ベースラインにおける咳重症度 VAS	60 mm 未満		0.46 [0.39, 0.53] (209)	0.42 [0.36, 0.50] (178)	0.48 [0.41, 0.56] (191)
	60 mm 以上		0.48 [0.43, 0.53] (432)	0.37 [0.34, 0.41] (446)	0.47 [0.43, 0.52] (448)
原因疾患	胃食道逆流性疾患		0.53 [0.46, 0.61] (208)	0.44 [0.38, 0.50] (197)	0.52 [0.46, 0.60] (213)
	喘息		0.49 [0.43, 0.56] (211)	0.42 [0.37, 0.48] (241)	0.50 [0.44, 0.57] (228)
	上気道咳症候群		0.53 [0.36, 0.78] (30)	0.33 [0.22, 0.50] (31)	0.46 [0.31, 0.67] (30)
	その他		0.32 [0.24, 0.43] (49)	0.25 [0.18, 0.34] (42)	0.38 [0.28, 0.52] (47)
前治療薬	閉塞性気道疾患治療薬	あり	0.47 [0.42, 0.51] (467)	0.40 [0.36, 0.44] (467)	0.47 [0.43, 0.52] (480)
		なし	0.48 [0.40, 0.57] (175)	0.35 [0.29, 0.41] (159)	0.47 [0.39, 0.56] (161)
	胃酸関連障害用薬	あり	0.49 [0.44, 0.54] (396)	0.39 [0.35, 0.44] (372)	0.46 [0.41, 0.51] (387)
		なし	0.44 [0.38, 0.51] (246)	0.37 [0.32, 0.43] (254)	0.50 [0.43, 0.58] (254)
	耳鼻科用製剤	あり	0.48 [0.43, 0.53] (378)	0.40 [0.36, 0.45] (369)	0.49 [0.44, 0.54] (403)
		なし	0.46 [0.40, 0.53] (264)	0.37 [0.32, 0.42] (257)	0.45 [0.39, 0.52] (238)
	全身性の抗ヒスタミン薬	あり	0.46 [0.41, 0.53] (269)	0.36 [0.32, 0.41] (267)	0.46 [0.41, 0.53] (283)
		なし	0.47 [0.42, 0.53] (373)	0.41 [0.37, 0.46] (359)	0.48 [0.43, 0.54] (358)
	咳嗽及びかぜ製剤	あり	0.46 [0.41, 0.53] (269)	0.36 [0.32, 0.41] (267)	0.46 [0.41, 0.53] (283)
		なし	0.47 [0.42, 0.53] (373)	0.41 [0.37, 0.46] (359)	0.48 [0.43, 0.54] (358)

最小二乗平均値 [95%CI]（例数）

ベースラインと各時点の対数変換後の咳嗽頻度の差を反応変数、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

申請者は、背景因子別の本剤の有効性に関して、以下のように説明している。

限られた患者を対象とした事後解析のため、結果の解釈には留意が必要であるが、慢性咳嗽の罹病期間が 1 年以上 5 年未満の部分集団では 45 mg 群においてプラセボ群を上回る有効性が示せなかった理由として、プラセボ群の 24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比が想定よりも低かったことが要因と考えられる。しかしながら、罹病期間によらず、45 mg 群の 24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比（表 60）や、患者自身の主観的評価である LCQ の投与 24 週時の LCQ 合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した患者の割合（027 及び 030 試験併合、罹病期間 1 年以上 5 年未満：7.69、5 年以上：

5.75) では、同様の有効性が示されており、45 mg 群の有効性に罹病期間の違いが大きな影響を及ぼす結果は得られておらず、慢性咳嗽の罹病期間にかかわらず一定の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験 2 試験において、大きなプラセボ効果が認められ、主要評価項目である 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）のプラセボ群との群間差は経時的に小さくなる傾向が認められた。また、主要評価時点におけるプラセボ群に対する本剤 45 mg 群の相対減少率は－18～－14%程度であったものの、いずれの試験においてもプラセボ群に対する本剤 45 mg 群の優越性が検証されるとともに、評価期間を通じて本剤 45 mg 群の減少率はプラセボ群を上回る傾向が認められたことから、本剤の咳嗽に対する一定の有効性は示されているものと考ええる。また、一定の意義を有すると考えられる閾値が設定されたレスポンス割合を含むその他の客観的評価項目及び QOL 等に係る主観的評価項目についても、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、主観的評価項目については 52 週時までプラセボ群を上回る傾向が認められていること、さらに現時点において RCC 及び UCC に対する治療法は限られていることも勘案すれば、RCC 患者及び UCC 患者に対する本剤の臨床的有用性は認め得ると考える。

また、027 試験の日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められていることから、本剤は日本人 RCC 患者及び UCC 患者に対して一定の有効性が期待できると判断した。なお、慢性咳嗽の罹病期間と有効性に関する申請者の説明は理解可能であり、本剤の有効性に慢性咳嗽の罹病期間が及ぼす影響は小さいと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、慢性咳嗽患者を対象とした 027 試験及び 030 試験の併合データ（以下、「027/030 試験併合」）並びに 027 試験、030 試験、033 試験及び 038 試験の併合データ（以下、「4 試験併合」）の解析結果等に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

各集団における安全性の概要は表 61 のとおりであった。また、027/030 試験併合及び 4 試験併合集団で認められた主な有害事象は表 62 及び表 63 のとおりであった。

表 61 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	027/030 試験併合			4 試験併合		
全体集団						
投与群	15 mg 群 (686 例)	45 mg 群 (683 例)	プラセボ群 (675 例)	15 mg 群 (770 例)	45 mg 群 (779 例)	プラセボ群 (687 例)
総曝露期間 (人・年)	596.57	517.16	597.69	675.72	585.50	599.09
全有害事象	559 (81.5) 93.70	607 (88.9) 117.37	533 (79.0) 89.18	638 (82.9) 94.42	698 (89.6) 119.21	535 (77.9) 89.30
重篤な有害事象	41 (6.0) 6.87	38 (5.6) 7.35	39 (5.8) 6.53	43 (5.6) 6.36	48 (6.2) 8.20	39 (5.7) 6.51
死亡	2 (0.3) 0.34	0	2 (0.3) 0.33	2 (0.3) 0.30	0	2 (0.3) 0.33
中止に至った有害事象	55 (8.0) 9.22	151 (22.1) 29.20	39 (5.8) 6.53	61 (7.9) 9.03	169 (21.7) 28.86	39 (5.7) 6.51
副作用	194 (28.3) 32.52	470 (68.8) 90.88	138 (20.4) 23.09	227 (29.5) 33.59	543 (69.7) 92.74	138 (20.1) 23.04
注目すべき有害事象						
味覚関連事象 ^{a)}	120 (17.5) 20.11	447 (65.4) 86.43	47 (7.0) 7.86	147 (19.1) 21.75	520 (66.8) 88.81	47 (6.8) 7.85
口の錯感覚	10 (1.5) 1.68	15 (2.2) 2.90	2 (0.3) 0.33	11 (1.4) 1.63	21 (2.7) 3.59	2 (0.3) 0.33
口の感覚鈍麻	6 (0.9) 1.01	21 (3.1) 4.06	1 (0.1) 0.17	9 (1.2) 1.33	21 (2.7) 3.59	1 (0.1) 0.17
血尿、結晶尿及び尿路結石 ^{b)}	40 (5.8) 6.70	33 (4.8) 6.38	31 (4.6) 5.19	41 (5.3) 6.07	35 (4.5) 5.98	31 (4.5) 5.17
肺炎及び下気道感染 ^{c)}	34 (5.0) 5.70	29 (4.2) 5.61	22 (3.3) 3.68	38 (4.9) 5.62	35 (4.5) 5.98	22 (3.2) 3.67
過敏症 ^{d)}	25 (3.6) 4.19	38 (5.6) 7.35	42 (6.2) 7.03	30 (3.9) 4.44	42 (5.4) 7.17	42 (6.1) 7.01
日本人部分集団						
投与群	15 mg 群 (6 例)	45 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)	15 mg 群 (90 例)	45 mg 群 (110 例)	プラセボ群 (26 例)
総曝露期間 (人・年)	6.20	14.50	14.20	85.35	82.84	15.60
全有害事象	6 (100) 96.75	14 (100) 96.55	14 (100) 98.56	85 (94.4) 99.59	105 (95.5) 126.75	16 (61.5) 102.58
重篤な有害事象	1 (16.7) 16.13	1 (7.1) 6.90	1 (7.1) 7.04	3 (3.3) 3.51	11 (10.0) 13.28	1 (3.8) 6.41
死亡	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	6 (6.7) 7.03	18 (16.4) 21.73	0
副作用	2 (33.3) 32.25	14 (100) 96.55	6 (42.9) 42.24	35 (38.9) 41.01	87 (79.1) 105.02	6 (23.1) 38.47
注目すべき有害事象						
味覚関連事象 ^{a)}	2 (33.3) 32.25	14(100) 96.55	1 (7.1) 7.04	29 (32.2) 33.98	87 (79.1) 105.02	1 (3.8) 6.41
口の錯感覚	0	1 (7.1) 6.90	1 (7.1) 7.04	1 (1.1) 1.17	7 (6.4) 8.45	1 (3.8) 6.41
口の感覚鈍麻	1 (16.7) 16.13	1 (7.1) 6.90	0	4 (4.4) 4.69	1 (0.9) 1.21	0
血尿、結晶尿及び尿路結石 ^{b)}	0	1 (7.1) 6.90	0	1 (1.1) 1.17	3 (2.7) 3.62	0
肺炎及び下気道感染 ^{c)}	1 (16.7) 16.13	0	0	5 (5.6) 5.86	6 (5.5) 7.24	0
過敏症 ^{d)}	1 (16.7) 16.13	6 (42.9) 41.38	3 (21.4) 21.12	6 (6.7) 7.03	10 (9.1) 12.07	3 (11.5) 19.23

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 味覚消失、味覚不全、味覚減退、味覚障害及び味覚過敏 (いずれも PT) について集計

b) 尿中結晶、尿中結晶陽性、膀胱結石、尿路結石、結晶尿、血尿、腎結石症及び尿管結石症 (いずれも PT) について集計

c) 異型肺炎、下気道感染、肺炎、細菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎及び気道感染 (いずれも PT) について集計

d) 口唇腫脹、舌腫脹、舌そう痒症、顔面浮腫、過敏症、血管浮腫、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、薬疹、多形紅斑、そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、小水疱性皮疹、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹 (いずれも PT) について集計

表 62 本剤群のうち全体集団いずれかの群で 5%以上又は日本人部分集団のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (027/030 試験併合集団、安全性解析対象集団)

事象名	全体集団			日本人部分集団		
	15 mg 群 (686 例)	45 mg 群 (683 例)	プラセボ群 (675 例)	15 mg 群 (6 例)	45 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)
味覚不全	78 (11.4)	281 (41.1)	36 (5.3)	1 (16.7)	8 (57.1)	0
上咽頭炎	140 (20.4)	120 (17.6)	121 (17.9)	2 (33.3)	7 (50.0)	7 (50.0)
味覚消失	16 (2.3)	100 (14.6)	6 (0.9)	0	1 (7.1)	0
頭痛	108 (15.7)	99 (14.5)	98 (14.5)	0	3 (21.4)	4 (28.6)
味覚減退	22 (3.2)	73 (10.7)	4 (0.6)	1 (16.7)	1 (7.1)	0
悪心	34 (5.0)	64 (9.4)	45 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
味覚障害	10 (1.5)	61 (8.9)	3 (0.4)	0	4 (28.6)	1 (7.1)
咳嗽	44 (6.4)	49 (7.2)	28 (4.1)	0	2 (14.3)	0
口内乾燥	22 (3.2)	45 (6.6)	17 (2.5)	1 (16.7)	0	1 (7.1)
上気道感染	56 (8.2)	43 (6.3)	36 (5.3)	0	1 (7.1)	0
下痢	42 (6.1)	39 (5.7)	32 (4.7)	1 (16.7)	1 (7.1)	1 (7.1)
背部痛	44 (6.4)	37 (5.4)	44 (6.5)	1 (16.7)	2 (14.3)	1 (7.1)
口腔咽頭痛	26 (3.8)	37 (5.4)	29 (4.3)	1 (16.7)	1 (7.1)	0
インフルエンザ	38 (5.5)	35 (5.1)	43 (6.4)	0	2 (14.3)	0
関節痛	35 (5.1)	30 (4.4)	38 (5.6)	1 (16.7)	0	0
喘息	22 (3.2)	30 (4.4)	29 (4.3)	1 (16.7)	4 (28.6)	4 (28.6)
気管支炎	40 (5.8)	29 (4.2)	35 (5.2)	2 (33.3)	3 (21.4)	2 (14.3)
浮動性めまい	22 (3.2)	29 (4.2)	15 (2.2)	0	3 (21.4)	0
尿路感染	48 (7.0)	28 (4.1)	34 (5.0)	0	0	1 (7.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	10 (1.5)	3 (0.4)	0	4 (28.6)	1 (7.1)

例数 (%)

表 63 本剤群のうちいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (4 試験併合集団、安全性解析対象集団)

事象名	全体集団			日本人部分集団		
	15 mg 群 (770 例)	45 mg 群 (779 例)	プラセボ群 (687 例)	15 mg 群 (90 例)	45 mg 群 (110 例)	プラセボ群 (26 例)
味覚不全	92 (11.9)	327 (42.0)	36 (5.2)	15 (16.7)	54 (49.1)	0
上咽頭炎	165 (21.4)	154 (19.8)	121 (17.6)	27 (30.0)	41 (37.3)	7 (26.9)
味覚消失	16 (2.1)	105 (13.5)	6 (0.9)	0	6 (5.5)	0
頭痛	117 (15.2)	102 (13.1)	98 (14.3)	9 (10.0)	6 (5.5)	4 (15.4)
味覚減退	31 (4.0)	87 (11.2)	4 (0.6)	10 (11.1)	15 (13.6)	0
味覚障害	16 (2.1)	72 (9.2)	3 (0.4)	6 (6.7)	15 (13.6)	1 (3.8)
悪心	35 (4.5)	68 (8.7)	45 (6.6)	1 (1.1)	5 (4.5)	1 (3.8)
咳嗽	63 (8.2)	60 (7.7)	28 (4.1)	19 (21.1)	13 (11.8)	0
口内乾燥	24 (3.1)	49 (6.3)	17 (2.5)	3 (3.3)	4 (3.6)	1 (3.8)
上気道感染	58 (7.5)	43 (5.5)	36 (5.2)	2 (2.2)	1 (0.9)	0
背部痛	47 (6.1)	41 (5.3)	44 (6.4)	4 (4.4)	6 (5.5)	1 (3.8)
下痢	49 (6.4)	41 (5.3)	32 (4.7)	8 (8.9)	3 (2.7)	1 (3.8)
口腔咽頭痛	30 (3.9)	39 (5.0)	29 (4.2)	5 (5.6)	3 (2.7)	0
喘息	33 (4.3)	36 (4.6)	29 (4.2)	12 (13.3)	10 (9.1)	4 (15.4)
インフルエンザ	41 (5.3)	36 (4.6)	43 (6.3)	3 (3.3)	3 (2.7)	0
気管支炎	50 (6.5)	32 (4.1)	35 (5.1)	12 (13.3)	6 (5.5)	2 (7.7)
偶発的過量投与	34 (4.4)	32 (4.1)	28 (4.1)	7 (7.8)	4 (3.6)	1 (3.8)
尿路感染	48 (6.2)	28 (3.6)	34 (4.9)	0	0	1 (3.8)
口の錯感覚	11 (1.4)	21 (2.7)	2 (0.3)	1 (1.1)	7 (6.4)	1 (3.8)
胃腸炎	22 (2.9)	20 (2.6)	12 (1.7)	3 (3.3)	6 (5.5)	1 (3.8)
膀胱炎	20 (2.6)	20 (2.6)	17 (2.5)	6 (6.7)	2 (1.8)	0
発熱	8 (1.0)	18 (2.3)	7 (1.0)	5 (5.6)	6 (5.5)	0
便秘	15 (1.9)	18 (2.3)	13 (1.9)	6 (6.7)	2 (1.8)	0
不眠症	15 (1.9)	17 (2.2)	6 (0.9)	2 (2.2)	6 (5.5)	0
咽頭炎	24 (3.1)	16 (2.1)	16 (2.3)	8 (8.9)	5 (4.5)	2 (7.7)
胃食道逆流性疾患	22 (2.9)	14 (1.8)	14 (2.0)	6 (6.7)	1 (0.9)	0
口内炎	4 (0.5)	7 (0.9)	1 (0.1)	3 (3.3)	6 (5.5)	1 (3.8)

例数 (%)

4 試験併合において、死亡は 15 mg 群において 2 例（心肺不全 1 例、気道感染 1 例）、プラセボ群で 2 例（死亡、偶発的死亡各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害

事象は、15 mg 群で 5.6% (43/770 例)、45 mg 群で 6.2% (48/779 例)、プラセボ群で 5.7% (39/687 例) に認められ、45 mg 群の 1 例 (低血糖) 及びプラセボ群の 1 例 (尿管結石症) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。4 試験併合の日本人部分集団において死亡例は認められず、重篤な有害事象は、15 mg 群で 3.3% (3/90 例)、45 mg 群で 10.0% (11/110 例)、プラセボ群で 3.8% (1/26 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、RCC 患者及び UCC 患者における疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況 (表 61) を確認した上で、特に以下の事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.1 味覚関連事象

申請者は、味覚関連事象 (味覚消失、味覚不全、味覚減退、味覚障害及び味覚過敏) について、以下のように説明している。

非臨床試験において P2X2/3 イオンチャネルの欠損又は機能的阻害と味覚の変化との関連を示す報告があり (J Physiol. 2005; 567: 621-39、J Physiol. 2015; 593: 1113-25、Chem Senses. 2009; 34:789-97)、本剤の臨床試験で発現した味覚関連事象も同様の機序に起因していることが示唆される。

027/030 試験併合における味覚関連事象の発現状況は表 64 のとおりであり、45 mg 群において、味覚関連の有害事象が 15 mg 群及びプラセボ群より高率に認められた。味覚関連の有害事象の大半は、治験薬との因果関係は否定できないと判定されたものの、ほとんどの事象の程度は軽度又は中等度であり、重篤な味覚関連の有害事象は認めなかった。なお、重篤又は中止に至るような味覚関連事象を発現しやすい患者特性等³³⁾について検討したものの、特段の傾向は認められなかった。

また、027/030 試験併合において 45 mg 群の味覚関連の有害事象を発現した患者の 96.0% で投与中又は投与中止後に味覚関連の有害事象は回復したことから、本剤の投与中止又は休薬が一つの対処法となり得ると考える。なお、033 試験で味覚関連の有害事象を発現したすべての患者に実施した聞き取り調査では、服薬数時間後、特に飲食時に味覚の異常を感じるとの回答が多かった。

³³⁾ 性別、年齢、人種、地域、BMI、原疾患、咳嗽の罹病期間、ベースライン時の咳重症度 VAS 及び 24 時間の咳嗽頻度別について検討。

表 64 味覚関連事象の発現状況 (027/030 試験併合、安全性解析対象集団)

		全体集団			日本人部分集団		
		15 mg 群 (686 例)	45 mg 群 (683 例)	プラセボ群 (675 例)	15 mg 群 (6 例)	45 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)
味覚関連有害事象 ／味覚関連副作用		120 (17.5) ／112(16.3)	447 (65.4) ／432(63.3)	47 (7.0) ／38(5.6)	2 (33.3) ／2 (33.3)	14 (100) ／14 (100)	1 (7.1) ／1 (7.1)
	味覚不全 (PT)	78 (11.4) ／73 (10.6)	281 (41.1) ／276 (40.4)	36 (5.3) ／29 (4.3)	1 (16.7) ／1 (16.7)	8 (57.1) ／8 (57.1)	0
	味 覚 不 全 (LLT)	23 (3.4) ／22 (3.2)	120 (17.6) ／118 (17.3)	12 (1.8) ／9 (1.3)	0	0	0
	金属味	24 (3.5) ／22 (3.2)	57 (8.3) ／56 (8.2)	13 (1.9) ／11 (1.6)	0	0	0
	塩味	7 (1.0) ／7 (1.0)	38 (5.6) ／37 (5.4)	2 (0.3) ／2 (0.3)	0	3 (21.4) ／3 (21.4)	0
	苦味	11 (1.6) ／9 (1.3)	34 (5.0) ／33 (4.8)	7 (1.0) ／6 (0.9)	1 (16.7) ／1 (16.7)	3 (21.4) ／3 (21.4)	0
	味覚倒錯	5 (0.7) ／5 (0.7)	13 (1.9) ／13 (1.9)	1 (0.1) ／1 (0.1)	0	0	0
	異味感	3 (0.4) ／3 (0.4)	8 (1.2) ／8 (1.2)	2 (0.3) ／1 (0.1)	0	0	0
	甘味	5 (0.7) ／5 (0.7)	6 (0.9) ／6 (0.9)	0	0	0	0
	異常味覚	1 (0.1) ／1 (0.1)	6 (0.9) ／6 (0.9)	0	0	1 (7.1) ／1 (7.1)	0
	味覚錯誤	1 (0.1) ／1 (0.1)	5 (0.7) ／5 (0.7)	0	0	2 (14.3) ／2 (14.3)	0
	酸味	0	4 (0.6) ／4 (0.6)	0	0	1 (7.1) ／1 (7.1)	0
	苦味塩味	0	4 (0.6) ／4 (0.6)	0	0	0	0
	化学物質味	0	2 (0.3) ／2 (0.3)	0	0	0	0
	白墨様味覚	0	2 (0.3) ／2 (0.3)	0	0	0	0
	薬剤の後味	1 (0.1) ／1 (0.1)	0	0	0	0	0
	味覚消失	16 (2.3) ／14 (2.0)	100 (14.6) ／98 (14.3)	6 (0.9) ／6 (0.9)	0	1 (7.1) ／1 (7.1)	0
	味覚減退	22 (3.2) ／21 (3.1)	73 (10.7) ／70 (10.2)	4 (0.6) ／3 (0.4)	1 (16.7) ／1 (16.7)	1 (7.1) ／1 (7.1)	0
	味覚障害	10 (1.5) ／10 (1.5)	61 (8.9) ／54 (7.9)	3 (0.4) ／2 (0.3)	0	4 (28.6) ／4 (28.6)	1 (7.1) ／1 (7.1)
	味覚過敏	2 (0.3) ／2 (0.3)	5 (0.7) ／5 (0.7)	2 (0.3) ／2 (0.3)	0	0	0
	味覚関連事象による投 与中止	9 (1.3) [7.5]	95 (13.9) [21.3]	2 (0.3) [4.3]	0	0	0
重 症 度 a)	軽度	93 (13.6) [77.5]	289 (42.3) [64.7]	41 (6.1) [87.2]	2 (33.3) [100]	12 (85.7) [85.7]	1 (7.1) [100]
	中等度	25 (3.6) [20.8]	141 (20.6) [31.5]	6 (0.9) [12.8]	0	2 (14.3) [14.3]	0
	重度	2 (0.3) [1.7]	17 (2.5) [3.8]	0	0	0	0
転 帰 b)	回復	109 [90.8]	429 [96.0]	40 [85.1]	2 [100]	14 [100]	1 [100]
	投与期間中	51 [42.5]	110 [24.6]	24 [51.1]	2 [100]	1 [7.1]	0
	最 終 投 与 後 14 日以内	42 [35.0]	244 [54.6]	10 [21.3]	0	7 [50.0]	0
	最 終 投 与 後 14 日以降	16 [13.3]	75 [16.8]	6 [12.8]	0	6 [42.9]	1 [100]
	継続	9 [7.5]	15 [3.4]	6 [12.8]	0	0	0
	その他	2 [1.7]	3 [0.7]	1 [2.1]	0	0	0
発現時期 (日)		36.4±55.9 [1, 313]	9.1±22.3 [1, 169]	43.1±41.8 [1, 138]	1.5±0.7 [1, 2]	1.4±0.6 [1, 3]	43
平均持続期間 ^{c)} (日)		178.1±143.4 [1, 391]	203.9±153.8 [1, 555]	132.6±143.5 [1, 510]	222.5±156.3 [112, 333]	366.9±32.6 [261, 402]	381

例数 (%)、[味覚関連有害事象を発現した患者に対する割合 (%)]、発現時期及び平均持続時間：平均値±標準偏差 [最大値, 最小値]

a) 軽度：容易に耐えうる／日常生活に支障がない、中等度：日常活動に支障をきたす、重度：通常の日常生活を妨げる

b) 複数事象発現例の回復時期は回復時期が遅い事象で集計。また、一部の味覚関連事象のみ回復した症例は「その他」とした。

c) 持続時間の情報を得た 15 mg 群 111 例、45 mg 群 432 例、プラセボ群 41 例での解析

機構は、臨床試験で認められた本剤投与による味覚関連事象の大半は軽度又は中等度であり、投与期間中に回復した例も認められているものの、本剤投与の継続に影響し得ることから、製造販売後に当該事象への対処方法を引き続き検討し、臨床現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.3.2 腎障害

申請者は、反復投与毒性試験において、尿中の結晶性異物に起因する腎臓組織の傷害性変化が認められたことを踏まえ（5.R.1 参照）、臨床試験における腎障害の発現状況等について以下の検討を行った結果、本剤による腎障害について、特段の注意喚起は不要と説明している。

- 健康成人に対し、高用量のゲーファピキサントが投与された臨床試験において、以下のとおりゲーファピキサントの尿中結晶が認められたものの、いずれの被験者においても尿路損傷を示す徴候や症状は認められなかった。
 - ・ ゲーファピキサント 300 mg を 1 日 2 回 14 日間投与した 8 例中 1 例及び 900 mg を 1 日 2 回投与した 8 例中 5 例（002 試験）
 - ・ ゲーファピキサント 1,800 mg を 1 日 2 回最長 14 日間投与した 8 例全例（003 試験）
 - ・ ゲーファピキサント 300 mg（1～7 日目）及び 600 mg（8～21 日目）を 1 日 2 回投与した 25 例中 4 例（007 試験）
- 慢性咳嗽患者を対象とした臨床試験において認められた関連所見は以下のとおりであった。
 - ・ 012 試験では、投与 4、8 及び 12 週時に尿検査を実施したところ、ゲーファピキサント 7.5～50 mg を 1 日 2 回投与した 189 例の尿中にゲーファピキサントの結晶及び血尿の有害事象は認められなかった。
 - ・ 027、030 及び 038 試験で投与前、投与 3、6 及び 12 カ月時に尿検査を実施したところ、030 試験の 45 mg 群の 1 例のみ、投与 12 カ月時に尿結晶が認められ、当該尿中結晶からはゲーファピキサントが検出されたが、尿結晶に起因する有害事象は認められなかった。
 - ・ 027/030 試験併合において、血尿、結晶尿及び尿路結石の有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも低く、投与群間で同程度であった（表 65）。また、投与群を通じて、eGFR、尿素窒素及びクレアチニンのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ $-1.2 \sim 0.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、 $0 \sim 0.5 \text{ mg/dL}$ 及び 0 mg/dL であり、これらは臨床的に意味のある変動ではなかった。

表 65 血尿、結晶尿及び尿路結石の発現状況（027/030 試験併合）

	全体集団			日本人部分集団		
	15 mg 群 (686 例)	45 mg 群 (683 例)	プラセボ群 (675 例)	15 mg 群 (6 例)	45 mg 群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)
血尿、結晶尿及び 尿路結石	40 (5.8)	33 (4.8)	31 (4.6)	0	0	0
尿中結晶	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
尿中結晶陽性	13 (1.9)	7 (1.0)	14 (2.1)	0	0	0
膀胱結石	0	1 (0.1)	0	0	0	0
尿路結石	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0
結晶尿	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0
血尿	20 (2.9)	20 (2.9)	13 (1.9)	0	1 (7.1)	0
腎結石症	6 (0.9)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0	0
尿管結石症	0	0	1 (0.1)	0	0	0

例数 (%)

機構は、臨床試験では腎機能へ影響を示唆する所見は認められていないものの、本剤の主な消失経路は腎排泄であり、第Ⅲ相試験では腎機能が一定未満の患者は除外されていたことから、本剤投与による腎障害の発現状況等を製造販売後の調査等において引き続き注視していく必要があると考える。

以上、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、添付文書において本剤の投与継続の可否に影響し得る味覚関連事象に関する注意喚起を行うことで、本剤の安全性は許容可能と判断した。また、臨床試験における日本人 RCC 及び UCC 患者の検討例数は限られていること等を踏まえ、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き集積し、得られた情報を医療現場に適宜、情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、RCC 及び UCC の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、慢性咳嗽の治療薬としては、咳嗽の原因疾患に対する特異的な治療薬に加え、咳嗽に対する非特異的な治療薬として咳中枢に直接作用する中枢性鎮咳薬（コデイン、デキストロメトルファン等）がある。しかしながら、中枢性鎮咳薬は生体防御機構としての咳の抑制や便秘、眠気などの副作用の問題が指摘されており、出来る限り使用を控えることが推奨されている（診療ガイドライン）。また、コデインは依存や乱用が社会的な問題となっていることに加え、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクから重篤な呼吸抑制のある患者等への投与は禁忌とされている。このように、RCC 又は UCC に対する効果的な治療法の必要性が高く、咳嗽が持続することにより身体的、社会的及び精神的な生活の質が低下することから、世界各国で治療薬の医療ニーズは極めて高い。

本剤は、ACCP のガイドラインに基いた原因の精査及び治療にもかかわらず咳嗽が持続し、負担となっている RCC 患者及び UCC 患者を対象とした 027 試験及び 030 試験を実施し、客観的評価項目及び主観的評価項目のいずれにおいても本剤の有効性が示され、安全性上の問題も見出されなかったことから、RCC 又は UCC と診断された患者に対して、新たな作用機序を有する末梢性鎮咳薬として治療選択肢になり得ると考える。

なお、本剤の適正使用にあたっては、診断が不十分なために原因を見逃されて UCC とされることがや、原因に対する不適切な治療のために改善せずに RCC と診断されることを防ぐためにも、咳嗽に関する最新のガイドラインに従い、慢性咳嗽の原因を精査され、治療が行われたにもかかわらず、咳嗽が持続し、かつ咳嗽が負担となっている患者に対し投与することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、提出された資料及び 7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえ、本剤は最新の診療ガイドラインに基づき慢性咳嗽に対する適切な診断及び疾患特異的な治療が行われているにもかかわらず症状が改善しない慢性咳嗽患者に対して用いるものであり、中枢性鎮咳薬の使用はできる限り控えることとされ、治療選択肢が限られている現状を踏まえると、本剤は当該患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

また、治療抵抗性及び原因不明の咳嗽について国内外のガイドライン等で明確な診断基準は示されていないことに加え、診療ガイドラインにおいて咳嗽の診断にあたっては治療前診断に対する特異的治療を踏まえて治療後診断を行うこととされている。RCC 及び UCC のいずれも、前述した既存の咳嗽治療薬による治療が試みられ、奏功しないことが確認されていると考えられることから、効能・効果には、難治性の慢性咳嗽や既存治療で効果不十分な慢性咳嗽等、原因疾患に対する特異的治療に抵抗性である患者が投与対象であることを明示し、また、本剤の投与にあたって、事前に最新の診療ガイドラインに基づいた適切な診断及び治療を行う必要がある旨を注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、027 及び 030 試験で設定された用法・用量のうち 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与においてプラセボに対する優越性が示され、本剤の慢性咳嗽患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはゲーファピキサントとして 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。また、6.R.2 における検討を踏まえ、重度腎機能障害で透析を必要としない患者には本剤 45 mg を 1 日 1 回投与とする旨、透析を必要とする末期の腎不全患者については、用法・用量の設定を可能とする十分なデータが得られていない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の安全対策について以下のように説明している。

027 試験の日本人部分集団及び 038 試験において日本人特有の安全性上の懸念は認められず、安全性プロファイルは 027 及び 030 試験の全体集団と同様であった。しかし、日本人に本剤を長期投与した経験は限られていることから、製造販売後の使用実態下における本剤の長期使用時の安全性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、臨床試験成績を踏まえると、本剤の安全性は許容可能であるものの、製造販売後に味覚関連事象に対する対処方法等を引き続き検討し、臨床現場に情報提供する必要があり、腎障害についても引き続き注視していく必要がある。また、本剤の使用にあたっては、最新のガイドライン等に基づき適切に診断及び治療が実施されることが重要であり、こうした本剤の適正使用が推進されるよう、医療関係者に対して適切に情報提供を行う必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の原因疾患に対する特異的治療に抵抗性である慢性咳嗽に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は原因疾患に対する特異的治療に抵抗性である慢性咳嗽に対し、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
CSD	患者が「今日」の状態について、咳嗽頻度（3 項目）、咳嗽の強度（2 項目）及び咳嗽による支障（2 項目）を 0～10 の 11 段階で評価し、スコアが高いほど重症であることを示す。
LCQ	評価前 2 週間の症状について、3 つの領域（身体的、精神的機能、社会的）に分類される咳嗽に特有の健康に関する QOL に関する 19 項目の質問で構成され、各質問は 1～7 の 7 段階で評価する。スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。
咳嗽頻度	デジタル咳録音装置 ³⁴⁾ を用いて測定した咳嗽回数から、24 時間録音に基づく 1 時間あたりの平均咳嗽回数を算出した。
咳重症度 VAS	「咳をしない」を 0、「極めてひどい咳」を 100 とした 100 mm のスケールを用いて、患者が過去 24 時間の咳重症度を評価した。

以上

³⁴⁾ 患者に装着し、胸部センサー及びマイクを用いて肺・気管音及び周囲（襟元）の音を 24 時間録音した。その録音データから中央判定機関の解析者が咳嗽を特定し、咳嗽回数を測定した。

審査報告（2）

令和 3 年 11 月 22 日

1.1. 申請品目

[販 売 名] リフヌア錠 45 mg
[一 般 名] ゲーファピキサントクエン酸塩
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 2 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 本剤の投与対象は、原疾患に対する必要十分な治療が継続されたにもかかわらず RCC と診断された患者及び鑑別診断に必要な検査を十分に行い、また治療的診断も試みたにもかかわらず UCC と診断された患者と考えるべきである。
- ・ 投与開始後早期であれば本剤の有効性が明確であるが、プラセボ群でも投与 12 週以降に有効性指標が経時的に改善していることや、前述の投与対象患者も踏まえ、本剤を慢性咳嗽の第一選択薬的な位置付けとして漫然と投与することには慎重になるべきである。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果は「難治性の慢性咳嗽」とし、添付文書において以下のとおり注意喚起することが適切と判断し、これらの注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- ・ 最新のガイドライン等を参考に、慢性咳嗽の原因となる病歴、職業、環境要因、臨床検査結果等を含めた包括的な診断に基づく十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合に使用を考慮すること。
- ・ 本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、漫然と投与しないこと。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 味覚関連事象は QOL を低下させる可能性がある有害事象であり、投与中断が頻回に起こりうることを懸念される。
- ・ 味覚関連事象の副作用には用量依存性が認められていること、本剤由来の尿中結晶性異物による腎機能障害が起こりうる可能性があること等を踏まえると、腎機能障害患者ではより慎重に投与を行う必要がある。
- ・ 患者の自覚症状では尿中結晶性異物による腎機能障害に関連する有害事象の発生に気付きにくいことから、定期的に腎機能検査、尿検査等を実施することが望ましい。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 67 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施すること並びに表 68 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 66 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・ 味覚異常	・ 尿中の結晶性異物に起因する腎障害	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 67 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 該当なし	・ 市販直後調査による情報提供

表 68 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常の診療下での難治性の慢性咳嗽患者における本剤投与時の安全性に関する検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	難治性の慢性咳嗽患者
観察期間	6 カ月
予定症例数	安全性解析対象症例として 250 例
主な調査項目	・ 安全性検討事項：味覚異常、尿中の結晶性異物に起因する腎障害 ・ 患者背景（咳嗽の診断日、診断理由、咳嗽の重症度、既往歴、合併症等） ・ 本剤の投与状況 ・ 慢性咳嗽に対する前治療薬 ・ 併用薬剤／併用療法 ・ 有害事象

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

難治性又は原因不明の慢性咳嗽

(取消線部削除)

[用法及び用量]

通常、成人にはゲーファピキサントとして1回45 mgを1日2回経口投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACCP	American College of Chest Physicians	アメリカ胸部医学会
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to t hours concentration	投与後 0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from zero to time of last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the concentration-time curve from zero to time of the dosing interval	投与後 0 時間から投与間隔までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Caco-2	Colorectal adenocarcinoma	－
CHO-K1	Chinese hamster ovary-K1	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSD	Cough severity diary	咳重症度日誌
C _{trough}	Trough plasma concentration	トラフ時点の血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
F _e	Fraction of drug excreted unchanged in urine	未変化体尿中排泄率
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease	胃食道逆流症

略語	英語	日本語
$t_{\max}$	Time at maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UCC	Unexplained chronic cough	原因が説明できない慢性咳嗽
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transferase	ウリジン 5' -二リン酸-グルクロン酸転移酵素
VAS	Visual analogue scale	－
$V_{c/F}$	Apparent central volume of distribution	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	Distribution volume at steady state	定常状態での分布容積
$V_{z/F}$	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相の見かけの分布容積
日局	－	日本薬局方
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	－	咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 日本呼吸器学会 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 作成委員会 編
本剤	－	リフヌア錠