

リフヌア錠 45mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

M S D 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
略号及び用語の定義.....	4
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 品質・安定性試験の経緯.....	5
1.5.3 非臨床試験の経緯.....	6
1.5.4 臨床試験の経緯.....	7
1.5.4.1 海外臨床試験の概要.....	7
1.5.4.2 国内臨床試験の概要.....	8
1.5.4.3 規制当局との相談等.....	9
1.5.4.3.1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.....	9
1.5.4.3.2 FDA 及び EMA からの主な助言.....	9
1.5.4.4 臨床データパッケージ.....	10
1.5.4.5 開発の経緯.....	10



表一覧

頁

表 1.5-1	製造販売承認申請の臨床データパッケージ	11
---------	---------------------------	----

図一覧

頁

図 1.5-1	開発の経緯図	14
---------	--------	-------	----

略号及び用語の定義

略号	定義	
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素化合物排出蛋白
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
RO4926219	Gefapixant	ゲーフアピキサント
AF-219		
MK-7264		
Gefapixant		



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

咳嗽反射が病的に亢進している慢性咳嗽患者では、細胞外 ATP が P2X3受容体に結合することで C 線維が活性化され、咳嗽が惹起されていることが示唆されている。P2X3受容体は、気道の迷走神経の C 線維上にみられる ATP 依存性イオンチャネルである。C 線維は炎症又は化学刺激物質に反応して活性化される。ATP は気道の炎症条件下で気道粘膜細胞から放出される。細胞外 ATP の P2X3受容体への結合は、C 線維による侵害シグナルとして感知される。C 線維の活性化は、患者が咳嗽の衝動として感じ、咳嗽反射を惹起させる。動物モデルを用いた試験の結果、P2X3受容体又は P2X2/3受容体サブタイプを介した細胞外 ATP シグナル伝達の遮断により、感覚神経の活性化が抑制された。

MK-7264は選択的 P2X3受容体拮抗薬であり、新規作用機序を有する非麻薬性で末梢に作用する経口投与可能な咳嗽治療薬として、難治性又は原因不明の慢性咳嗽を対象に開発した。MK-7264は、当初 Roche (開発品コード : RO4926219) 及び Afferent Pharmaceuticals, Inc. (以後、Afferent 社) (開発品コード : AF-219) によって海外で開発が進められていた。2016年7月に、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) が Afferent 社を買収し、その後の開発を実施した (開発品コード : MK-7264に変更)。咳嗽に加えて、変形性関節症、間質性膀胱炎又は膀胱痛症候群及び喘息を対象に試験を実施したが、MK-7264の咳嗽に対する効果及び安全性プロファイル、並びにアンメット・メディカルニーズへの対応を鑑み、難治性又は原因不明の慢性咳嗽の治療薬として開発を進めた。MK-7264の品質、非臨床及び臨床に関する試験の概略を以下に示す。

1.5.2 品質・安定性試験の経緯

MK-7264は、有効成分としてゲーファピキサントクエン酸塩69.48 mg (ゲーファピキサントとして45 mg) を含有するフィルムコーティング錠である。

原薬の安定性試験として、長期保存試験 (25°C/60%RH) 24ヵ月間及び加速試験 (40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られている。これらの結果を踏まえ、本品のリテスト期間を [] カ月と設定した [2.3.S.7 項]。

製剤の安定性試験は、長期保存試験 (25°C/60%RH) 24ヵ月間及び加速試験 (40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られている。これらの結果を踏まえ、本剤の有効期間を36ヵ月と設定した [2.3.P.8 項]。



1.5.3 非臨床試験の経緯

藥理試驗

P2X3含有受容体は、ATP 依存性イオンチャネルであり、主に上気道及び下気道を支配する感覺神経の C 線維及び A_δ 線維に発現している。ATP 及び P2X3含有受容体は気道感作への関与が示されており、これらのことから P2X3受容体拮抗作用による咳嗽治療の根拠とされている[資料4.3: 001][資料4.3: 002]。

In vitro 及び in vivo での一連の薬理試験で、MK-7264の選択性及び機能的作用を評価した。確立された非臨床安全性薬理モデルを用いて、MK-7264の心血管系、呼吸器系及び神経機能への影響を評価した。また、腎臓／泌尿器系及び胃腸管を評価する試験も実施した。重要な安全性薬理試験はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) -K1細胞を用いたヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) 試験 (TT # [REDACTED]-7802) を除き、すべて医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) に従い実施した。TT # [REDACTED]-7802試験は、[REDACTED] [REDACTED]

Digitized by srujanika@gmail.com

藥物動態試驗

非臨床薬物動態試験で、MK-7264の吸収、分布、代謝及び排泄の特性を評価した。非臨床薬物動態試験は、毒性評価で主に使用された動物種であるラット及びイヌを用いて実施した。また、代謝、排泄、胎盤通過性、血漿蛋白結合及び血液／血漿濃度比について動物種間で比較した。さらに、MK-7264が種々の薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質、阻害剤及び誘導剤である可能性を評価した。

毒性試驗

ヒトへの経口投与を支持するための包括的な非臨床毒性プログラムにおいて、MK-7264を評価した。重要な毒性試験は GLP を遵守し、ICH ガイドラインに従って実施した。このプログラムには *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験、マウス、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（それぞれ最長13、26及び39週間）、ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験が含まれる。また、rasH2 トランシジェニックマウスを用いた6ヵ月間経口投与試験及びラットを用いた2年間経口投与試験において、がん原性を評価した。さらに、3T3マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験、結晶尿を評価するために実施したラット及びイヌの探索的試験、皮膚及び眼刺激性を評価した試験、並びに潜在的不純物を評価するために実施したラットを用いた3ヵ月間経口投与毒性試験が終了している。



1.5.4 臨床試験の経緯

1.5.4.1 海外臨床試験の概要

第I相試験

非日本人健康被験者、腎機能障害者及び閉塞性睡眠時無呼吸被験者を対象に17試験を実施し、MK-7264を投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。これらの試験では、MK-7264の基本的な薬物動態特性（単回及び反復投与）、内因性要因の影響（腎機能、性別、年齢）、外因性要因の影響（薬物相互作用）、食事及び胃内pHの変動による影響、薬力学（QTc間隔に対する影響）並びに生物学的同等性を検討した。

内因性要因として、非日本人健康高齢及び成人男女被験者を対象とした第I相試験（007試験）及び腎機能障害者を対象とした試験（026試験）で、性別、年齢及び腎機能障害の影響を検討した。外因性要因として、薬物相互作用試験（036試験及び044試験）で、MATE1/2-Kの阻害剤であるpyrimethamineによる影響及びOATP1Bの基質であるピタバスタチンに及ぼす影響を評価した。食事及び胃内pHの変動による影響を7つの第I相試験（001試験、003試験、011試験、017試験、020試験、023試験及び025試験）で評価した。生物学的同等性試験（040試験）では、第III相試験用製剤（F04A製剤）と市販予定製剤（F04B製剤）の生物学的同等性を評価した。QTc間隔への影響を評価するため、非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（001試験及び007試験）のデータを用いて濃度-QTc間隔解析を実施した。その他、中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸被験者を対象とした第I相試験（039試験）については、[2.7.4.5.1.1項]に要約した。

非日本人健康被験者、腎機能障害者及び閉塞性睡眠時無呼吸被験者を対象に MK-7264を最大1,800 mgまで単回投与又は1日2回最長14日間反復投与した際の忍容性は概して良好であった。

第II相試験

第II相試験では、咳嗽に加えて、変形性関節症、間質性膀胱炎又は膀胱痛症候群及び喘息を対象に13試験を実施した。咳嗽に対するMK-7264の評価は、10試験で実施した（慢性咳嗽：5試験、特発性肺線維症による咳嗽：2試験、ウイルス性上気道感染による咳嗽：1試験、咳嗽反射感受性に対する影響：2試験）。これらの試験でのMK-7264の投与量は、7.5～600 mg 1日2回であった。

用量漸増試験の010試験で、MK-7264 7.5～50 mgの用量範囲での1日2回投与で、咳嗽頻度が用量依存的に減少し、012試験で MK-7264 50 mg 1日2回投与で、ベースラインから12週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）がプラセボと比べ減少した。010試験及び012試験のいずれでも、最も発現割合の高かった有害事象は味覚に関連する有害事象であったが、MK-7264 50 mg 1日2回以下の用量では、忍容性は概して良好であった。010試験及び012試験のPKデータを含めた探索的なPPK解析、並びに有効性及び安全性のデータに基づく探索的なER解析の結果から、MK-7264の用量を「45 mg 又は15 mg を1日2回経口投与」と設定し、プラセボを対照とした国際共同第III相試験（027試験）及び海外第III相試験（030試験）を実施した。



第Ⅲ相試験

国際共同試験である027試験は、18歳以上の難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者を対象にMK-7264を52週間（12週間の本治療期及び40週間の延長期）投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、日本も試験に参画した。732例を MK-7264 45 mg、MK-7264 15 mg 又はプラセボの3群に1：1：1の比で無作為に割り付け、このうち、730例に治験薬を投与した。その結果、主要評価項目である12週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は、MK-7264 45 mg 1日2回投与により、プラセボ投与と比較して有意に減少した。一方、MK-7264 15 mg 1日2回投与では、プラセボ投与と比較して、12週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の減少は認められなかった。MK-7264 45 mg 及び MK-7264 15 mg を1日2回投与した際、味覚に関連する有害事象が最も発現割合が高かったが、安全性プロファイルは許容可能であった。

海外試験である030試験は、027試験と同様、18歳以上の難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者を対象に MK-7264 を52週間（24週間の本治療期及び28週間の延長期）投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。1,317例を MK-7264 45 mg、MK-7264 15 mg 又はプラセボの3群に1：1：1の比で無作為に割り付け、このうち、1,314例に治験薬を投与した。その結果、主要評価項目である24週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は、MK-7264 45 mg 1日2回投与では、プラセボ投与と比較して有意に減少し、MK-7264 15 mg 1日2回投与では、プラセボ投与と比較して、減少は認められなかった。MK-7264 45 mg を1日2回投与した際、味覚に関連する有害事象が最も発現割合が高かったが、安全性プロファイルは許容可能であった。

027試験及び030試験のいずれにおいても、主要評価項目において MK-7264 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、本剤の安全性と忍容性が確認された。これらの結果に基づき、米国では2020年12月、■では20■年■月に製造販売承認申請した。また、2021年10月末現在、■及び■でも製造販売承認申請中である。

1.5.4.2 国内臨床試験の概要

第 I 相試験

本邦では、20[]年から20[]年に日本人健康被験者を対象とした第I相臨床試験（024試験）を実施した。

本試験では MK-7264（開発初期製剤、F02製剤）15～100 mg 又はプラセボを単回投与、及び15～50 mg 又はプラセボを1日2回15日間反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態、MK-7264（第Ⅲ相試験用製剤と生物学的に同等の製剤、F04製剤）50 mg を単回投与した際の食事の影響を評価した。MK-7264を空腹時に単回又は反復投与した際の忍容性は概して良好であった。MK-7264（第Ⅲ相試験用製剤と生物学的に同等の製剤、F04製剤）を単回投与した際の MK-7264の薬物動態は、空腹時及び高脂肪食摂取後で類似していた。また、MK-7264（F04製剤）50 mg を非日本人健康被験者に空腹時及び高脂肪食摂取後に単回投与した際の薬物動態（025試験）とも類似していた。



第Ⅱ相試験

第Ⅲ相試験計画時には、本邦で難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者を対象とした治験の実施経験がなかったため、027試験に参加前に、日本人での MK-7264 の安全性及び有効性を予備的に評価するための小規模の国内第Ⅱ相試験（033試験）を実施した。

033試験は、難治性又は原因不明の慢性咳嗽を有する日本人成人患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験であり、23例を MK-7264 45 mg 又はプラセボの2群に1：1の比で無作為に割り付けた。投与期間は28日間とした。その結果、MK-7264 45 mg 群では、味覚に関連する有害事象の発現割合が最も高かったが、安全性プロファイルは許容可能であった。また、プラセボと比較して、24時間の咳嗽頻度及び起床中の咳嗽頻度は減少しなかったが、症例数が少なく、ばらつきが大きかったことが原因として考えられた。

第Ⅲ相試験

027試験では、治験薬を投与された730例のうち、日本人は34例であった。日本人集団における有効性は、全体集団と一貫しており、安全性に特段の懸念は認められなかった。

日本人での長期安全性を評価する038試験を実施した。本試験は、難治性又は原因不明の慢性咳嗽を有する日本人成人被験者を対象に、MK-7264を52週間投与した際の安全性及び有効性を評価する無作為化、非対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験である。169例が MK-7264 45 mg 及び MK-7264 15 mg の2群に1：1の比で無作為に割り付けられ解析対象とされた。MK-7264 45 mg 1日2回投与及び MK-7264 15 mg 1日2回投与した際、味覚に関連する有害事象が最も発現割合が高かったが、MK-7264の長期投与に伴う有害事象の発現割合や重症度に増加傾向は認められず、安全性プロファイルは許容可能であった。

1.5.4.3 規制当局との相談等

1.5.4.3.1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

MK-7264の本邦における開発計画に関して、医薬品 [REDACTED] 相談（受付番号# [REDACTED] 、
20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施）、医薬品 [REDACTED] 相談（受付番号# [REDACTED] 、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施）、医薬品 [REDACTED] 相談
(受付番号# [REDACTED] [REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 [REDACTED]) 及び医薬品 [REDACTED] 相談(受付番号# [REDACTED] 、
20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施）の計4回の相談を独立行政法人医薬品医療機器総合機構と実施した。各相談で得た機構の意見を踏まえた上で、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.4.3.2 FDA 及び EMA からの主な助言

[REDACTED] に実施した、FDA との [REDACTED] (20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施) 及び EMA
との [REDACTED] (20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施) の助言に基づき、本剤の治療効果の持続性を評価するため、030試験の本治療期を [REDACTED] から24週間に変更した。

FDA との [REDACTED] ([REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 [REDACTED]) において、部分集団解析を含む追加の事後解析を求められた。

1.5.4.4 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを[表 1.5-1]に示す。

1.5.4.5 開発の経緯

本剤の開発の経緯図を[図 1.5-1]に示す。

表 1.5-1 製造販売承認申請の臨床データパッケージ

区分	日本人試験	非日本人試験
評価資料		
第Ⅰ相	日本人健康男性被験者を対象とした MK-7264 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験（024試験）	非日本人健康被験者を対象とした MK-7264 の F04A 及び F04B 製剤を単回投与した際の生物学的同等性を検討する、非盲検、2パート、2期、クロスオーバー試験（040試験）
第Ⅱ相	—	難治性の慢性咳嗽患者における MK-7264 の有効性及び忍容性を評価する用量漸増試験（010試験）
	—	難治性の慢性咳嗽患者における MK-7264 の有効性及び安全性を評価する12週間投与試験（012試験）
	原因不明又は難治性の慢性咳嗽を有する日本人成人被験者における MK-7264 の有効性及び安全性を評価する4週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第Ⅱ相臨床試験（033試験）	—
第Ⅲ相	慢性咳嗽を有する成人被験者における MK-7264 の有効性及び安全性を評価する12ヵ月間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第Ⅲ相試験（027試験）	慢性咳嗽を有する成人被験者における MK-7264 の有効性及び安全性を評価する12ヵ月間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第Ⅲ相試験（030試験）
	—	—
	難治性又は原因不明の慢性咳嗽を有する日本人成人被験者における MK-7264 の長期安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検の第Ⅲ相試験（038試験）	—
参考資料		
第Ⅰ相	—	非日本人健康被験者を対象に MK-7264 を経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与試験（001試験）
	—	非日本人健康被験者を対象に MK-7264 を14日間反復経口投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する、評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増反復投与試験（002試験）
	—	非日本人健康被験者に MK-7264 を14日間反復経口投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する、評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験（003試験）
	—	非日本人の健康高齢及び成人被験者を対象とした MK-7264 を21日間反復経口投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、プラセボ対照試験（007試験）
	—	非日本人健康被験者を対象とした MK-7264 を反復投与した際の薬物動態に対する胃内 pH 及び食事の影響を評価する試験（011試験）



表 1.5-1 製造販売承認申請の臨床データパッケージ（続き）

区分	日本人試験	非日本人試験
		非日本人健康被験者を対象としたプロトタイプの放出調節（MR）製剤を投与した際の MK-7264 の薬物動態並びに MK-7264 の薬物動態に対する食事及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）の影響を評価する試験（017試験）
		非日本人健康被験者を対象とした MK-7264 の 2 つの製剤を反復投与した際の薬物動態を評価する試験（020試験）
		非日本人健康被験者を対象に MK-7264 の薬物動態を評価する 14 日間反復投与試験（022試験）
		非日本人健康被験者を対象とした胃内 pH 及び空腹が 3 種類の製剤の MK-7264 を反復投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験（023試験）
		非日本人健康被験者を対象とした MK-7264 の薬物動態を評価する非盲検、単回投与試験（025試験）
		腎機能障害が MK-7264 の薬物動態に及ぼす影響を検討する、非盲検、単回投与試験（026試験）
		非日本人健康男性被験者を対象に吸收、代謝、排泄及びマスバランスを評価する非盲検、単回投与試験（028試験）
		非日本人健康被験者を対象とした高脂肪食摂取後及び空腹時に MK-7264 の異なる製剤を投与した際の薬物動態学的挙動を明らかにする試験（032試験）
		非日本人健康被験者を対象とした MATE1/2-K の強力な阻害剤である pyrimethamine が MK-7264 の薬物動態に及ぼす影響を評価する 2 期、投与順序固定試験（036試験）
		非日本人閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）被験者を対象とした MK-7264 の効果を評価する、二重盲検、無作為化試験（039試験）
		非日本人健康被験者を対象とした MK-7264 の反復投与がピタバスタチンを単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する 2 期、投与順序固定試験（044試験）



表 1.5-1 製造販売承認申請の臨床データパッケージ（続き）

区分	日本人試験	非日本人試験
第Ⅱ相 (慢性咳嗽)	—	慢性咳嗽患者における選択的P2X3受容体拮抗薬であるMK-7264の有効性を評価する試験（006試験）
	—	健康被験者及び慢性咳嗽患者を対象として咳嗽反射感受性に対するMK-7264の効果を評価する試験（014試験）
	—	健康被験者及び慢性咳嗽患者を対象として咳嗽反射感受性に対するMK-7264の効果を評価する試験（015試験）
	—	難治性の慢性咳嗽患者におけるMK-7264の有効性及び忍容性を評価する無作為化、並行群間、二重盲検試験（021試験）
第Ⅱ相 (慢性咳嗽以外)	—	変形性膝関節症患者を対象としたMK-7264を4週間投与した際の安全性及び有効性を評価する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験（004試験）
	—	間質性膀胱炎又は膀胱痛症候群の女性患者を対象としたMK-7264を4週間投与した際の安全性及び有効性を評価する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験（005試験）
	—	喘息患者を対象としたメサコリン気道過敏性に対するMK-7264の有効性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、3期クロスオーバー試験（009試験）
	—	ウイルス性上気道感染を誘発した被験者の急性咳嗽に対するMK-7264の有効性、安全性及び忍容性を評価する前期第Ⅱ相、無作為化、プラセボ対照試験（013試験）
	—	持続性咳嗽を伴う特発性肺線維症患者を対象とした選択的P2X3受容体拮抗薬であるMK-7264の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照試験（016試験）
	—	特発性肺線維症患者を対象とした選択的P2X3受容体拮抗薬であるMK-7264単回投与の忍容性を評価する試験（019試験）



ゲーフアピキサントクエン酸塩 錠剤
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		内容	
安定性試験	原薬	長期保存試験 (25 C/60%RH)	
		加速試験 (40 C/75%RH)	
	製剤	長期保存試験 (25 C/60%RH)	
		加速試験 (40 C/75%RH)	
薬理試験		効力を裏付ける試験	
		安全性薬理	
薬物動態		吸收・分布・代謝・排泄	
毒性試験		単回投与 反復投与 遺伝毒性 がん原性 生殖発生 その他	
臨床試験 (評価資料)	第 I 相	国内第 I 相試験 (024試験)	
		海外第 I 相試験 (040試験)	
	第 II 相	海外第 II 相試験 (010 試験)	
		海外第 II 相試験 (012 試験)	
		国内第 II 相試験 (033 試験)	
	第 III 相	国際共同第 III 相試験 (027試験)	
		海外第 III 相試験 (030 試験)	
		国内第 III 相試験 (038 試験)	



ゲーフアピキサントクエン酸塩 錠剤

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

図 1.5-1 開発の経緯図 (続き)

試験項目		内容
臨床試験 (参考資料)	第 I 相	海外第 I 相試験 (001試験、002試験、 003試験、007試験、 011試験、017試験、 020試験、022試験、 023試験、025試験、 026試験、028試験、 032試験、036試験、 039試験、044試験)
	第 II 相	海外第 II 相試験 (006試験、014試験、 015試験、021試験、 004試験、005試験、 009試験、013試験、 016試験、019試験)



1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2021年10月末現在、本剤が承認されている国又は地域はない。なお、米国、■、■及び■で製造販売承認申請中である。

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるゲーフアピキサントクエン酸塩は、選択的 P2X3受容体拮抗薬であり、新規作用機序を有する非麻薬性で末梢に作用する経口投与可能な咳嗽治療薬である。また、本剤の効能又は効果（案）と同じ「難治性又は原因不明の慢性咳嗽」を適応とする医薬品は、現在、国内に存在しないことから、同種同効品はない。

20XX年X月作成

貯 法：室温保存
有効期間：36箇月処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用すること

選択的P2X3受容体拮抗薬

◎咳嗽治療薬◎

ゲーフアピキサントクエン酸塩錠

リフヌア[®]錠45 mgLyfnua[®] Tablets 45 mg

日本標準商品分類番号
87229

承認番号
販売開始



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	リフヌア [®] 錠45 mg
有効成分	ゲーフアピキサントクエン酸塩
分量	ゲーフアピキサントとして45 mg
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスボビドン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、トリエチレン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	リフヌア [®] 錠45 mg
剤形・色調	円形・フィルムコーティング錠・ピンク色
外形	表面
	裏面
	側面
質量	約463.5 mg
識別コード	777

4. 効能又は効果
難治性の慢性咳嗽

5. 効能又は効果に関する注意

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。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意

重度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）で透析を必要としない患者には、本剤45 mgを1日1回投与すること。[9.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者
交叉過敏症があらわれる可能性がある。本剤の有効成分であるゲーフアピキサントは、スルホンアミド基を有する。

9.2 腎機能障害患者

腎機能検査を定期的に実施することが望ましい。なお、味覚異常は用量依存的に増加する傾向が認められている。[7.、9.8、15.1.1、15.2参照]

9.2.1 重度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）で透析を必要としない患者

ゲーフアピキサントの曝露量の上昇が認められた。[7.、9.8、16.6.1参照]

9.2.2 透析を必要とする末期腎不全患者

推奨される用法及び用量の調節を設定するための十分なデータは得られていない。[13.1参照]

9.5 妊婦

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。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた。臨床用量（1回45 mgを1日2回投与）の約12倍（ラット）の曝露量では、胎児体重の軽度の減少が認められた。

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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能に注意し、必要に応じて用法及び用量を調節すること。本剤は腎排泄型の薬剤である。一般に腎機能が低下していることが多いので、本剤による副作用のリスクが増加するおそれがある。[7.、9.2、9.2.1、16.6.1参照]

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

	5%以上	5%未満
胃腸障害	悪心、口内乾燥	下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯覚
感染症及び寄生虫症		上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退
神經系障害	味覚不全（40.4%）†、味覚消失†、味覚減退†、味覚障害†	浮動性めまい
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛

† 味覚不全は、主に苦味、金属味及び／又は塩味としても報告された。味覚関連の副作用（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害）の発現割合は63.1%であった。大多数は、ゲーフアピキサントの投与開始後9日以内に発現し、軽度又は中等度であり、ゲーフアピキサントの投与中又は投与中止により改善した。

13. 過量投与

13.1 処置

ゲーフアピキサントは、血液透析により一部除去される。[9.2.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 プラセボを対照とした国際共同第III相試験（027試験）及び海外第III相試験（030試験）の併合データにおいて、ゲーファピキサント 45 mg を1日2回投与した患者683例のうち4例で、膀胱結石1例、尿路結石2例、腎結石症1例が報告された（0.8/100人・年）。一方、プラセボを投与した患者675例のうち3例で、腎結石症2例、尿管結石症1例が報告された（0.5/100人・年）。[9.2、15.2参照]

15.1.2 気道陽圧（PAP）を使用していない中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸の患者（19例）を対象とした海外臨床試験において、ゲーファピキサント1日 180 mg の就寝前投与は、プラセボ投与と比較して、すべての睡眠段階にわたって、平均酸素飽和度（ SaO_2 ）の低下及び SaO_2 が 90% 未満であった時間の割合の平均が上昇していたが、主要評価項目である無呼吸低呼吸指数（AHI）に違いはなかった。閉塞性睡眠時無呼吸と、難治性の慢性咳嗽の併発例での本剤 45 mg の1日2回投与では、これらの臨床的な相関性は不明である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに6ヵ月間、又はイヌに9ヵ月間ゲーファピキサントを経口投与すると、ゲーファピキサントからなる尿中結晶がみられ、さらに臨床用量（1回45 mg を1日2回投与）での曝露量の4倍（ラット）及び26倍（イヌ）を超える曝露量では、腎、尿管及び膀胱（ラット）又は尿細管（イヌ）に回復のある病変を認めた。[9.2、15.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（14例）にゲーファピキサント 50 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中ゲーファピキサントの薬物動態パラメータ及び濃度推移をそれぞれ表1及び図1に示す¹⁾。

表1 健康成人男性にゲーファピキサント 50 mg を空腹時単回経口投与した際のゲーファピキサントの血漿中薬物動態

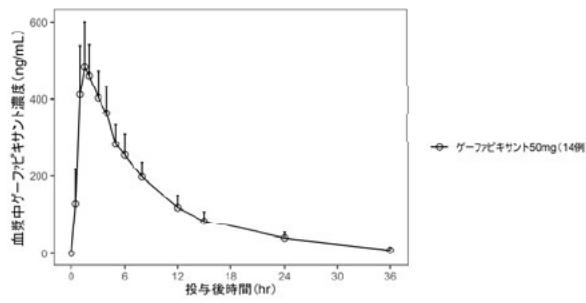
例数	T_{max}^{\dagger} (hr)	C_{max}^{\ddagger} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}^{\ddagger}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}^{\$}$ (hr)
14	1.50 (1.50-4.00)	489 (437~548)	4,260 (3,790~4,770)	6.93 (9.32)

† 中央値（最小値－最大値）

‡ 最小二乗平均に基づく幾何平均（95%信頼区間）

§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

図1 健康成人男性にゲーファピキサント 50 mg を空腹時単回経口投与した際のゲーファピキサントの血漿中濃度推移



算術平均 + 標準偏差

16.1.2 反復投与

（1）健康成人

健康成人男性にゲーファピキサント 15、30、50 mg を食後に1日2回15日間反復経口投与した際、血漿中ゲーファピキサント濃度は投与後3日目までに定常状態に到達し、 $AUC_{0-12\text{ hr}}$ 及び C_{max} に基づく累積係数は 1.21～1.49 であった。15～50 mg の用量範囲で1日2回反復経口投与した際、 $AUC_{0-12\text{ hr}}$ 及び C_{max} は用量比例性を示した¹⁾。

表2 健康成人男性にゲーファピキサント 15～50 mg を食後に1日2回15日間反復経口投与した際のゲーファピキサントの血漿中薬物動態

用量	例数	T_{max}^{\dagger} (hr)	C_{max}^{\ddagger} (ng/mL)	$AUC_{0-12\text{ hr}}^{\ddagger}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}^{\$}$ (hr)
15 mg	6	2.50 (1.50-3.00)	166 (144~190)	1,220 (1,100~1,350)	6.90 (10.1)
30 mg	6	1.75 (1.00-3.00)	359 (312~412)	2,420 (2,190~2,690)	6.88 (9.08)
50 mg	5	4.00 (3.00-4.00)	558 (482~645)	3,920 (3,520~4,370)	6.97 (9.24)

† 中央値（最小値－最大値）

‡ 最小二乗平均に基づく幾何平均（95%信頼区間）

§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

（2）治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者

母集団薬物動態解析の結果、治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者（14例）にゲーファピキサント 45 mg を1日2回反復経口投与した際の定常状態における血漿中 $AUC_{0-12\text{ hr}}$ 及び C_{max} の幾何平均は、それぞれ 3,832 ng·hr/mL 及び 538 ng/mL であった²⁾。

16.2 吸収

16.2.1 吸收率

健康成人男性に [¹⁴C] ゲーファピキサント 50 mg を単回経口投与した際のゲーファピキサントの吸収率は 78% 以上であった³⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性にゲーファピキサント 50 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、ゲーファピキサントの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に対する臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった¹⁾。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。

16.3 分布

母集団薬物動態解析に基づき、ゲーファピキサント 45 mg を1日2回反復経口投与した際の定常状態における見かけの分布容積の平均は 138 L と推定された⁴⁾。

ゲーファピキサントのヒト血漿蛋白結合率は低く（55%）、血液／血漿濃度比は 1.1 であった（*in vitro* 試験）。ラットにおいて、中枢神経系への移行性は低かった⁵⁾（*in vivo* 試験）。

16.4 代謝

ゲーファピキサントの消失における代謝の寄与は小さく、CYP 又は UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）の阻害剤又は誘導剤との併用により臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。[¹⁴C] ゲーファピキサント 50 mg を単回経口投与した際、血漿中の主成分は未変化体であり（87%）、血漿中代謝物は投与放射能の 10% 未満であった³⁾（外国人データ）。[16.5参照]

16.5 排泄

ゲーファピキサントの主要な消失経路は腎排泄であり、全身クリアランスにおける尿細管分泌クリアランスの寄与は約 46% と推定されている。[¹⁴C] ゲーファピキサント 50 mg を単回経口投与した際、投与放射能に対し、尿中には未変化体が約 64% 及び代謝物が約 12%、糞中には未変化体が約 20% 及び代謝物が約 2% 排泄された³⁾（外国人データ）。[16.4参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

ゲーファピキサントの主要な消失経路は腎排泄である。臨床薬理試験（腎機能障害者18例）並びに第I、II及びIII相試験のデータ（1,677例）を用いた母集団薬物動態解析から得られた腎機能障害の重症度別のゲーファピキサントの血漿中薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析から得られた腎機能障害の重症度別のゲーファピキサントの血漿中薬物動態

腎機能障害の重症度	臨床薬理試験		母集団薬物動態解析			
	用量	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	用量	定常状態時のAUC _{0-12 hr} [†] (ng·hr/mL)	定常状態時のC _{max} [‡] (ng/mL)
正常	50 mg 単回投与	2,280 [†]	160 [†]	45 mg 1日2回	3,820	508
軽度		4,260 ^{†§}	221 ^{†§}		4,470	554
中等度		6,350 [†]	272 [†]		5,570	644
重度		8,580 [†]	318 [†]		7,220	785
非血液透析下の末期腎不全		10,100 [¶]	292 [¶]	-	-	-
血液透析下の末期腎不全		7,810 [¶]	214 [¶]	-	-	-

† 自然対数変換後のデータを用いた線形回帰による平均値

‡ 幾何平均

§ 本試験には軽度腎機能障害者は組み入れられなかったため、当該被験者での曝露量は正常な腎機能を有する被験者及び中等度腎機能障害者から補間した。

¶ 最小二乗平均に基づく幾何平均

軽度又は中等度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上）はゲーファピキサントの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者を含めた母集団薬物動態解析の結果、重度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）で透析を必要としない患者では腎機能正常者と比較し、ゲーファピキサントの AUC_{0-12 hr} 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ89%及び54%増加すると予測された[¶]。腎機能正常者と同程度の曝露量を維持するため、重度腎機能障害で透析を必要としない患者に対しては本剤の用法及び用量を調節すること。
[7、9.2.1、9.8参照]

16.6.2 肝機能障害

ゲーファピキサントは主に腎排泄されるため、ゲーファピキサントの曝露量に対する肝機能障害の影響はないと考えられる。

16.6.3 年齢、性別、人種、体重

年齢、性別、人種及び体重はゲーファピキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro 試験

ゲーファピキサントは排出トランスポーターである多剤・毒素化合物排出蛋白（MATE）1、MATE2-K、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。ゲーファピキサントが CYP を阻害又は誘導する可能性は低いため、CYP によって代謝される薬剤に影響を及ぼさないと考えられる。ゲーファピキサントは MATE1、MATE2-K、有機カチオントランスポーター（OCT）1、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3に対して阻害作用を示すが、ゲーファピキサント45 mg 1日2回の投与ではこれらの阻害作用により臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

（1）オメプラゾール

ゲーファピキサント 50 mg（単回経口投与）及びプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール 40 mg（1日1回反復経口投与）を併用した際、ゲーファピキサントの AUC_{0-∞} 及び C_{max} の幾何平均比（ゲーファピキサント及びオメプラゾール併用／ゲーファピキサント単独）（90%信頼区間）は、それぞれ 0.97（0.90～1.05）及び 0.91（0.82～1.02）であり、ゲーファピキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった[¶]（外国人データ）。

（2）ピタバスタチン

ゲーファピキサント 45 mg（1日2回反復経口投与）及び OATP1B の基質であるピタバスタチン 1 mg（単回経口投与）を併用した際、ピタバスタチンの AUC_{0-∞} 及び C_{max} の幾何平均比（ゲーファピキサント及びピタバスタチン併用／ピタバスタチン単独）（90%信頼区間）はそれぞれ 0.97（0.93～1.02）及び 0.98（0.90～1.07）であり、ピタバスタチンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった[¶]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1回45 mg を1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 國際共同第III相試験（027試験）

咳嗽が1年以上継続している治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者^{注1)}（730例、日本人34例を含む）を対象に、ゲーファピキサント 45 mg 又は 15 mg を1日2回52週間投与した際の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験を実施した。

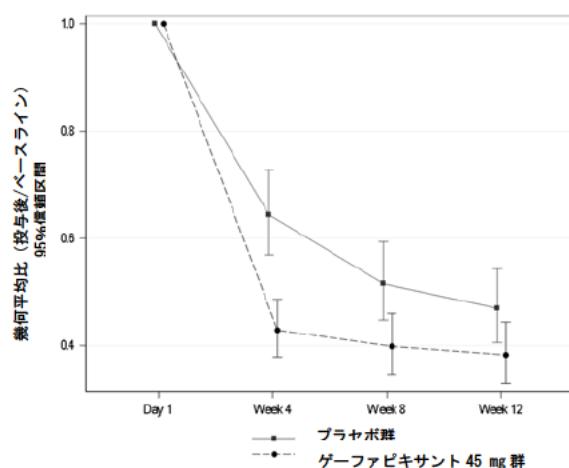
主要評価項目である12週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は、プラセボ群と比較してゲーファピキサント 45 mg 群で有意に減少した（表1）。ゲーファピキサント 45 mg 群での24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は4週時から減少がみられ、12週時まで持続した（図1）。

表1 24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）

	ゲーフアピキサント 45 mg 群	プラセボ群
ベースライン	28.5±37.1 (237) 19.2 [0.2-386.4] 11.6, 33.9	38.1±79.4 (232) 25.4 [0.4-1,055.5] 12.3, 42.6
投与12週時	14.4±19.2 (199) 8.5 [0-174.3] 3.5, 18.6	20.8±45.9 (216) 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) ^{†§}	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) ^{†§}	-18.5 (-32.9~-0.9)	—
P値	0.041	—

CI：信頼区間
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
†幾何平均の最小二乗推定値
‡{(本剤群のベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比) / (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} × 100
§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。
||有意水準両側4.99%

図1 24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の推移



ゲーフアピキサント 45 mg を1日2回投与した安全性解析対象例243例中158例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、味覚不全88例（36.2%）及び味覚消失33例（13.6%）であった。

17.1.2 海外第III相試験（030試験）

咳嗽が1年以上継続している治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者^{注1}（1,314例）を対象に、ゲーフアピキサント45 mg 又は15 mg を1日2回52週間投与した際の有効性及び安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験を実施した。

主要評価項目である24週時の24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は、プラセボ群と比較してゲーフアピキサント45 mg 群で有意に減少した（表2）。ゲーフアピキサント45 mg 群での24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）は4週時から減少

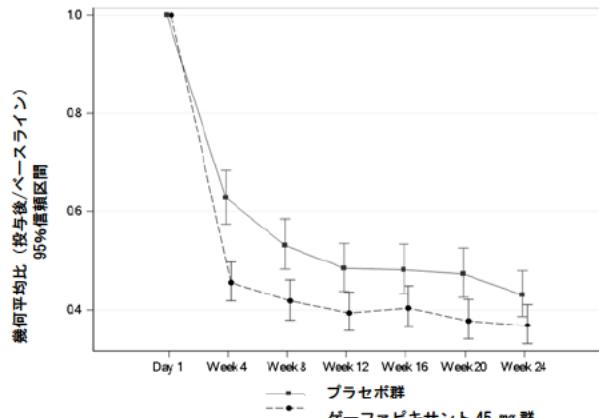
がみられ、24週時まで持続した（図2）。

表2 24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）

	ゲーフアピキサント 45 mg 群	プラセボ群
ベースライン	26.8±27.0 (434) 19.1 [0.2-230.1] 10.2, 35.6	27.4±24.4 (432) 20.5 [0.7-179.8] 11.3, 36.3
投与24週時	12.1±16.1 (352) 7.2 [0-132.3] 3.3, 14.7	14.8±15.3 (369) 10.7 [0-93.9] 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) ^{†§}	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) ^{†§}	-14.6 (-26.1~-1.43)	—
P値	0.031	—

CI：信頼区間
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
†幾何平均の最小二乗推定値
‡{(本剤群のベースラインと投与24週時の咳嗽頻度の比) / (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} × 100
§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。
||有意水準両側4.99%

図2 24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の推移



ゲーフアピキサント 45 mg を1日2回投与した安全性解析対象例440例中312例（70.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、味覚不全188例（42.7%）、味覚消失65例（14.8%）及び味覚減退57例（13.0%）であった。

注1) 治療抵抗性の慢性咳嗽は、咳嗽に関連すると考えられる原因疾患（喘息、胃食道逆流性疾患、又は上気道咳嗽候群等）の適切な治療を受けているにもかかわらず継続する咳嗽と定義した。

原因不明の慢性咳嗽は、十分な臨床評価を行った結果にもかかわらず、関連すると考えられる原因疾患が示唆されない咳嗽と定義した。

また、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患者を対象とした。

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康被験者（100例）にゲーフアピキサント10～1,800 mg 又はプラセボを単回経口投与し、ゲーフアピキサントの QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。ゲーフアピキサント 1,800 mg

（45 mg 1日2回投与で認められた C_{max} の15倍超に相当）まで投与した結果、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった⁹⁾（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回45 mg を1日2回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゲーフアピキサントは選択的 P2X3受容体拮抗薬である¹⁰⁾。ゲーフアピキサントは P2X2/3受容体サブタイプに対する拮抗作用も有している。P2X3受容体は、気道の迷走神経の C 線維上にみられる ATP 依存性イオンチャネルである^{11)、12)}。C 線維は炎症又は化学刺激物質に反応して活性化される。ATP は炎症条件下で気道粘膜細胞から放出される。細胞外 ATP の P2X3受容体への結合は、C 線維による侵害シグナルとして感知される。C 線維の活性化は、患者が咳嗽の衝動として感じ、咳嗽反射を惹起させる。P2X3受容体を介した細胞外 ATP シグナル伝達の遮断により、感覺神経の活性化及び咳嗽が抑制される。

18.2 P2X 受容体に対する拮抗作用

ゲーフアピキサントは、遺伝子組換えヒト P2X3受容体及びヒト P2X2/3受容体を発現させた細胞株において、 α,β -MeATP 誘発細胞内カルシウム流出を阻害した（それぞれ IC₅₀値=13～43 nM 及び23～166 nM）。また、ゲーフアピキサントの作用は、その他の遺伝子組換えヒト P2X 受容体（P2X1、P2X2、P2X4及び P2X7）に対し検討した10 μM まで認められず、P2X3 含有受容体に対して選択性であった（*in vitro* 試験）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゲーフアピキサントクエン酸塩（Gefapixant Citrate）

化学名：

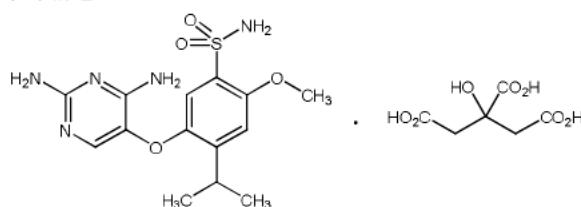
5-[(2,4-Diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propan-2-yl)benzenesulfonamide monocitrate

分子式：C₁₄H₁₉N₃O₄S C₆H₈O₇

分子量：545.52

性状：白色～淡黄色の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

100錠 [10錠（PTP）×10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（024試験）（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：人種（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.2.3）
- 3) 社内資料：非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（028試験）（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：分布及び蛋白結合（202X年 X月 X日承認、

CTD2.7.2.3）

- 5) 社内資料：非臨床薬物動態試験（202X年 X月 X日承認、CTD2.6.4.4）
- 6) 社内資料：腎機能障害（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.2.3）
- 7) 社内資料：非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響及び薬物相互作用試験（025試験）（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.6.2）
- 8) 社内資料：非日本人健康被験者を対象としたピタバスタチンとの薬物相互作用試験（044試験）（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.6.2）
- 9) 社内資料：濃度-QTc 間隔解析（202X年 X月 X日承認、CTD2.7.2.2）
- 10) Richards D, et al. Br J Pharmacol. 2019; 176: 2279-91.
- 11) Weigand LA, et al. J Physiol. 2012; 590: 4109-20.
- 12) Mazzone SB, et al. Physiol Rev. 2016; 96: 975-1024.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8 添付文書（案）	4
1.8.2 効能又は効果（案） 及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能又は効果（案）	4
1.8.2.2 効能又は効果（案） の設定根拠.....	4
1.8.3 用法及び用量（案） 及びその設定根拠.....	6
1.8.3.1 用法及び用量（案）	6
1.8.3.2 用法及び用量（案） の設定根拠.....	6
1.8.3.3 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）	8
1.8.3.4 用法及び用量に関連する使用上の注意（案） の設定根拠.....	8
1.8.4 使用上の注意（案） 及びその設定根拠.....	10

表一覧

頁

表 1.8.2-1	24時間及び起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）（027試験、030試験、 027/030試験併合）	6
表 1.8.4-1	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CSD	Cough severity diary	咳重症度日誌
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ER	Exposure-response	曝露－反応
LCQ	Leicester cough questionnaire	Leicester 咳問診票
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QOL	Quality of life	生活の質
VAS	Visual Analogue Scale	-



1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

難治性又は原因不明の慢性咳嗽

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

MK-7264は選択的P2X3受容体拮抗薬であり、新規作用機序を有する非麻薬性で末梢に作用する経口投与可能な咳嗽治療薬として、難治性又は原因不明の慢性咳嗽を対象に開発した。

難治性又は原因不明の慢性咳嗽は、診療ガイドラインに基づいて原因疾患の診断及び治療を行っても治療抵抗性を示す疾患である。それぞれの疾患概念として、難治性の慢性咳嗽は「原因疾患への特異的な治療に治療抵抗性の咳嗽」、原因不明の慢性咳嗽は「徹底した検査にもかかわらず原因疾患が不明である咳嗽」とされている。

MK-7264の効能又は効果（案）は国際共同第III相試験（027試験）、海外第III相試験（030試験）及び国内長期投与試験（038試験）に基づき設定した。なお、027試験及び030試験は組入れ基準、投与方法及び評価項目が同じであることから、これらの試験データを併合した結果（027/030試験併合）も評価した。

難治性又は原因不明の慢性咳嗽に対するMK-7264の有効性を包括的に評価するために、027試験及び030試験では客観的評価（咳嗽頻度）に加え、主観的評価（咳嗽に特有なQOL及び被験者の自己評価による咳重症度）にて咳嗽頻度の減少の臨床的意義を補完的に評価した。さらに、日本人の有効性は、027試験の日本人集団での客観的評価及び主観的評価並びに038試験での主観的評価の結果を評価した。

以下に各試験（027試験及び030試験）、027/030試験併合並びに038試験における有効性の主な結果を示す。

客観的評価（咳嗽頻度）

027試験（12週時）及び030試験（24週時）で主要評価項目とした24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の減少に関し、プラセボ群に対するMK-7264 45 mg群の優越性が示された（027試験：P=0.041、030試験：P=0.031）。プラセボで補正した減少率は、027試験で-18.45%（95%信頼区間：-32.92, -0.86）、030試験で-14.64%（95%信頼区間：-26.07, -1.43）であった[表 1.8.2-1]。027/030試験併合（12週時）におけるMK-7264 45 mg群での24時間の咳嗽頻度は、プラセボ群と比較して減少し [プラセボで補正した減少率：-18.59%（95%信頼区間：-27.06, -9.15）]、027試験及び030試験の結果と一貫していた[表 1.8.2-1]。027試験の日本人集団におけるMK-7264 45 mg群での24時間の咳嗽頻度は、プラセボ群と比較して減少し [プラセボで補正した減少率：-46.21%（95%信頼区間：-75.29, 17.11）]、全体集団の結果と一貫していた。

起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の減少についても、027試験及び030試験と027/030試験併合の結果は一貫しており、MK-7264 45 mg群の有効性が支持された[表 1.8.2-1]。

MK-7264 15 mg 群では、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して、統計的な有意差及び臨床的意義のある差はみられなかった。

主観的評価（咳嗽に特有な QOL 及び被験者の自己評価による咳重症度）

027試験、030試験及び027/030試験併合での咳嗽に特有な QOL (LCQ) 及び被験者の自己評価による咳重症度 (CSD 及び咳重症度 VAS) は、52週間を通じて MK-7264 45 mg 群でプラセボ群と比較して改善を示した[2.7.3.3.2 項]。特に、030試験では LCQ を多重性調整の対象としてステップダウン手順に含め、検出力を確保し評価した。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被験者の割合は、MK-7264 45 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した (P=0.040)。この結果は、030試験の24週時でみられた咳嗽頻度の減少が臨床的意義のある改善であることを支持している。

027試験の日本人集団及び038試験における MK-7264 45 mg 群での LCQ、CSD 及び咳重症度 VAS は、52週間を通じて改善傾向を示した[2.7.3.2.2.3 項] [2.7.3.2.4.2 項]。このことから、日本人でも MK-7264 の総合的な有効性が期待されると考えた。

以上より、難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者に対し、MK-7264 45 mg 1日2回投与の有効性が示されたと考えた。また、027試験日本人集団の結果は全体集団と一貫しており、各試験の結果は027/030試験併合と一貫していたことから、027試験及び030試験で得られた有効性プロファイルは日本人でも同様に期待できると考え、効能又は効果（案）として「難治性又は原因不明の慢性咳嗽」を設定した。

なお、審査の過程において、効能又は効果は以下の記載とした。これに伴い、添付文書上では本効能又は効果となる「難治性」との区別を明確にするため、臨床試験の対象集団の「難治性」を「治療抵抗性」と表記することとした。また、効能又は効果に関連する注意について、以下を追記した。

効能又は効果

難治性の慢性咳嗽

効能又は効果に関連する注意

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。

表 1.8.2-1 24 時間及び起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）
(027 試験、030 試験、027/030 試験併合)

	027試験 (12週時)		030試験 (24週時)		027/030試験併合 (12週時)	
	MK-7264 45 mg群	プラセボ 群	MK-7264 45 mg群	プラセボ 群	MK-7264 45 mg群	プラセボ 群
解析対象例数	217 (14) [†]	222 (14) [†]	409	419	626	641
24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）						
ベースラインの幾何平均 [#]	18.24	22.83	18.55	19.48	18.56	20.88
12週時／24週時の幾何平均 [#]	7.05	10.33	6.83	8.34	7.28	9.91
プラセボで補正した減少率 (%) (95% CI) [§]	-18.45 (-32.92, -0.86)	—	-14.64 (-26.07, -1.43)	—	-18.59 (-27.06, -9.15)	—
起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）						
ベースラインの幾何平均 [#]	24.05	30.43	24.26	25.83	24.33	27.73
12週時／24週時の幾何平均 [#]	9.14	13.40	8.63	10.82	9.38	12.74
プラセボで補正した減少率 (%) (95% CI) [§]	-17.68 (-32.57, 0.50)	—	-15.79 (-27.27, -2.50)	—	-17.38 (-26.19, -7.51)	—
CI : 信頼区間						
[†] 括弧内は日本人の症例数を示す。						
[#] 評価項目のベースライン時及び投与後の欠測がない被験者のデータに基づく。						
[§] MK-7264群とプラセボ群の変化率の差の割合（相対減少率）は、diff を自然対数変換した値で解析した変化量の群間差とし、 $100 \times (e^{diff} - 1)$ で推定する。						
($p < 0.05$) versus placebo						

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

MK-7264の用法及び用量は、5つの第I相試験（007試験、011試験、020試験、022試験及び023試験）及び2つの第II相試験（010試験及び012試験）のデータを用いたモデリング&シミュレーションに基づき選択した用法及び用量を、国際共同第III相試験（027試験）、海外第III相試験（030試験）及び国内長期投与試験（038試験）で評価した結果に基づき設定した。

第III相試験の用法及び用量設定根拠

第III相試験におけるMK-7264の用法及び用量は、2つの第II相試験（010試験及び012試験）で得

られた有効性データ並びに第I相及び第II相試験で得られた安全性データを踏まえて MK-7264 45 mg 1日2回及び15 mg 1日2回と設定した。探索的なER解析を実施した結果、MK-7264 45 mg 1日2回投与では、ほぼ最大の効果が得られるとともに（12週時のプラセボで補正した咳嗽頻度が約30%低下）、大部分の患者でベネフィットが得られリスクが許容できる（味覚に関連する有害事象は患者の約66%で認められ、投与中止の割合は約16%）と考えられた。さらに、45 mg 1日2回を超える用法及び用量に增量しても、咳嗽頻度にそれ以上意味のある改善は認められないと予測された。また、臨床効果（プラセボで補正した咳嗽頻度が約24%低下）がみられるとともに、第II相試験で検討した高用量に比べて忍容性の向上（味覚に関連する有害事象は患者の約22%で認められ、投与中止の割合は約9%）が予測されたため、第III相試験では15 mg 1日2回も合わせて選択した [2.7.2.1.3.1 項]。

第III相試験における有効性及び安全性の結果

第III相試験の有効性は[1.8.2.2 項]に示したとおり、客観的評価（咳嗽頻度）について027試験、030試験、027/030試験併合及び027試験の日本人集団の結果を評価した。また、主観的評価（咳嗽に特有なQOL及び被験者の自己評価による咳重症度）については、これらに加え038試験の結果も評価した。

客観的評価の結果、027試験（12週時）及び030試験（24週時）でMK-7264 45 mg群での24時間の咳嗽頻度はプラセボ群と比較してベースラインから有意に減少した。027/030試験併合（12週時）のMK-7264 45 mg群でもプラセボ群と比較してベースラインからの減少がみられ、027試験及び030試験と一貫した結果がみられた。027試験の日本人集団におけるMK-7264 45 mg群での24時間の咳嗽頻度もプラセボ群と比較して減少し、全体集団と一貫していた。主観的評価の結果、027試験、030試験及び027/030試験併合でのLCQ、CSD及び咳重症度VASは52週間を通じてMK-7264 45 mg群でプラセボ群と比較して改善を示した。027試験の日本人集団及び038試験のMK-7264 45 mg群での結果も同様に52週間を通じて改善傾向を示した。以上より、難治性又は原因不明の慢性咳嗽に対し、MK-7264 45 mg 1日2回投与の全体集団及び日本人での総合的な有効性が確認されたと考えた。

第III相試験の安全性は、027/030試験併合及び日本人027/038試験併合での結果を評価した。

027/030試験併合において、MK-7264 45 mg群及び15 mg群とともに52週間投与した際の安全性プロファイルは許容可能であった。MK-7264を投与した被験者における有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現割合は低かった。味覚に関連する有害事象は、MK-7264 45 mgを投与した被験者において最も高頻度に発現した有害事象であり、用量依存的に増加した。MK-7264 45 mg群では、主に味覚に関連する有害事象により、MK-7264 15 mg群及びプラセボ群と比較して治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったが、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、投与中又は投与中止後にほとんどの被験者で回復した。MK-7264 45 mg群及び15 mg群で味覚に関連する重篤な有害事象は報告されなかった [2.7.4.2.1.5.1 項]。また、52週間の長期投与に伴い、有害事象の発現割合や重症度に増加傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.6 項]。

日本人027/038試験併合での安全性は、認められた事象や程度、重篤度等に027/030試験併合と大

きな違いはなく、特段の懸念は認められなかった[2.7.4.7.4 項]。027/030試験併合の安全性プロファイルと大きな違いはないことから、日本人においても安全性は許容可能であると考えた。

難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者での曝露一反応の関係性

第III相試験（027試験及び030試験）のデータを統合した有効性及び安全性に関するER解析により、承認申請する用法及び用量の妥当性を確認した。これらの解析には、027試験及び030試験で得られた薬物動態（PPKモデルで推定した定常状態のAUC）、安全性及び有効性データを用いた。

有効性に関するER解析より、難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者における24時間の咳嗽頻度とMK-7264の曝露量との関係性を検討した。027試験及び030試験での有効性の結果と同様、ER解析で、咳嗽頻度は曝露量の増加に伴って減少し、MK-7264 45 mg 1日2回投与時の曝露量で最大効果に近づいた。MK-7264 45 mg 1日2回投与時の曝露量の四分位いずれの集団においても同様の有効性が認められた。また、人種及び地域は有意な共変量ではなかったことから、アジア人（日本人を含む）又はアジア・パシフィック（日本を含む）における有効性に関するERの関係性は、他の人種又は地域と同様であることが示唆された[2.7.2.1.3.2.1 項]。

安全性に関するER解析より、治験薬投与開始12週間以内に認められた味覚に関連する有害事象（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚過敏及び味覚障害）と曝露量との関係性について検討した。その結果、味覚に関連する有害事象の発現割合は、曝露量が1,000～4,000 ng·hr/mLの間では急激に増加するが、MK-7264 45 mg 1日2回投与時の曝露量範囲での発現割合の増加は緩やかであった。ER解析における共変量解析では味覚に関連する有害事象の発現割合に影響を及ぼす有意な共変量（人種及び地域を含む）は特定されなかった[2.7.2.1.3.2.2 項]。

以上より、難治性又は原因不明の慢性咳嗽患者に対して、MK-7264 45 mg 1日2回投与での有効性が示され、許容可能な安全性プロファイルが確認された。また、日本人での有効性は027試験全体集団の結果と一貫しており、安全性に特段の懸念はないこと、並びに日本人集団と非日本人集団の薬物動態は類似していたこと及びER解析の結果から、用法及び用量としてMK-7264 45 mg 1日2回投与が適切であると考えられた。ただし、用法及び用量に関連する使用上の注意を[1.8.3.3項]のとおり設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

重度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）で透析を必要としない患者には、本剤45 mg を1日1回投与すること。

1.8.3.4 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

以下の根拠から、添付文書（案）の用法及び用量に関連する使用上の注意を設定した。

臨床薬理試験[資料5.3.3.3.2: P026]及びPPK解析に基づき、腎機能障害がMK-7264の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、腎機能障害はMK-7264の曝露量に対して意味のある影響を及ぼした。

PPK 解析より、軽度及び中等度の腎機能障害患者では正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べて AUC の増加は1.5倍未満と予測されるため、用量調節は必要ないと考えられた。一方、重度腎機能障害患者では正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べて AUC は1.89倍増加すると予測される[[2.7.2.1.1.3 項](#)]。

重度腎機能障害患者における曝露量の1.89倍の増加は、臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限値である2倍に近く、その曝露量の増加での味覚に関連する有害事象の発現割合の増加は約8%と予測される[[2.7.2.1.1.2 項](#)]。一方、ER 解析より、曝露量が1.89倍増加しても咳嗽頻度にそれ以上意味のある改善は認められないと予測され、また、重度腎機能障害を有する慢性咳嗽患者に対する臨床使用経験はないことから、同程度の有効性が期待できる範疇で味覚に関連する有害事象の発現を抑えるため、第Ⅲ相試験でみられた曝露量の範囲に入るよう用法及び用量を調節することが推奨される。重度腎機能障害患者に MK-7264 45 mg 1日1回投与した際の定常状態時の Cmax 及び AUC の予測値は、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に MK-7264 45 mg 1日2回投与した際の Cmax 及び AUC の予測値と同様であったことから、透析を必要としない重度腎機能障害患者に MK-7264 45 mg 1日1回投与することによって、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に MK-7264 45 mg 1日2回を投与した際と同様の有効性、安全性及び忍容性が得られると考えられた。なお、透析を必要とする末期腎不全患者での用量調節を設定するための十分なデータは得られていない。



1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
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	一般的注意事項として設定した。
8. 重要な基本的注意	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。	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、注意喚起するため、設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.1 合併症・既往歴等のある患者	9.1.1 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者 交叉過敏症があらわれる可能性がある。本剤の有効成分であるゲーファピキサントは、スルホンアミド基を有する。	9.1.1 本剤の有効成分であるゲーファピキサントは、スルホンアミド基を有する。スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者では交叉過敏症があらわれる可能性があるため、注意喚起するため、設定した。
9.2 腎機能障害患者	腎機能検査を定期的に実施することが望ましい。なお、味覚異常は用量依存的に増加する傾向が認められている。[7.、9.8、15.1.1、15.2参照] 9.2.1 重度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 未満）で透析を必要としない患者 ゲーファピキサントの曝露量の上昇が認められた。[7.、9.8、16.6.1参照] 9.2.2 透析を必要とする末期腎不全患者 推奨される用法及び用量の調節を設定するための十分なデータは得られていない。[13.1参照]	腎機能検査を定期的に実施することが望ましいことから、設定した。 味覚異常は用量依存的に増加する傾向が認められていることから、設定した。9.2.1 重度腎機能障害患者では、本剤の曝露量が増加することから、用法及び用量を調節する必要があるため、設定した。9.2.2 透析を必要とする末期腎不全患者では、用法及び用量の調節を設定するためのデータが不十分であることから、設定した。
9.5 妊婦	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。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた。臨床用量（1回45mg を1日2回投与）の約12倍（ラット）の曝露量では、胎児体重の軽度の減少が認められた。	妊娠中の女性への影響を評価するための臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。また、動物実験の結果、胎盤移行及び胎児体重減少が認められたことから、設定した。
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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。	授乳婦への投与経験はないが、動物実験の結果、乳汁中への移行が報告されていることから、設定した。
9.7 小児等	18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施	18歳未満の患者を対象と



	使用上の注意（案）	設定根拠																		
	していない。	した臨床試験は実施しておらず、小児等における安全性及び有効性は確立していないことから、設定した。																		
9.8 高齢者	腎機能に注意し、必要に応じて用法及び用量を調節すること。本剤は腎排泄型の薬剤である。一般に腎機能が低下していることが多いので、本剤による副作用のリスクが増加するおそれがある。[7.、9.2、9.2.1、16.6.1参照]	本剤は、透析を必要としない重度腎機能障害患者では用法及び用量の調節が必要であり、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いことから、注意喚起するため、設定した。																		
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。	副作用に係わる一般的な注意事項として記載した。																		
11.2 その他の副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、口内乾燥</td> <td>下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯覚</td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>上気道感染</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>食欲減退</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>味覚不全（40.4%） †、味覚消失[†]、味覚減退[†]、味覚障害[†]</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td> <td></td> <td>咳嗽、口腔咽頭痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>†味覚不全は、主に苦味、金属味及び／又は塩味としても報告された。味覚関連の副作用（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害）の発現割合は63.1%であった。大多数は、ゲーフアピキサントの投与開始後9日以内に発現し、軽度又は中等度であり、ゲーフアピキサントの投与中又は投与中止により改善した。</p>		5%以上	5%未満	胃腸障害	悪心、口内乾燥	下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯覚	感染症及び寄生虫症		上気道感染	代謝及び栄養障害		食欲減退	神経系障害	味覚不全（40.4%） †、味覚消失 [†] 、味覚減退 [†] 、味覚障害 [†]	浮動性めまい	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛	<p>臨床試験の併合データ (027試験+030試験：45 mg1日2回投与)において、2%以上の発現割合で、かつプラセボより多くみられた有害事象を「その他の副作用」として記載した。治験医師が評価した本剤との関連性を考慮して、各々の副作用の発現割合は、臨床試験の併合データ(027試験+030試験：45 mg1日2回投与)の結果から記載した。</p> <p>[付録 2.7.4-15] [付録 2.7.4-16]</p>
	5%以上	5%未満																		
胃腸障害	悪心、口内乾燥	下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯覚																		
感染症及び寄生虫症		上気道感染																		
代謝及び栄養障害		食欲減退																		
神経系障害	味覚不全（40.4%） †、味覚消失 [†] 、味覚減退 [†] 、味覚障害 [†]	浮動性めまい																		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛																		
13. 過量投与	13.1 処置 ゲーフアピキサントは、血液透析により一部除去される。[9.2.2参照]	ゲーフアピキサントは、血液透析により一部除去されることから、過量投与時の処置として設定した。																		
14. 適用上の注意	14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的な事項であるため、設定した。																		
15. その他の注意																				
15.1 臨床使用に基づく情報	15.1.1 プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相試験（027試験）及び海外第Ⅲ相試験（030試験）の併合データにおいて、ゲーフアピキサント45	15.1.1 動物実験においてゲーフアピキサントからなる尿中結晶がみられて																		

	使用上の注意（案）	設定根拠
	<p>mg を1日2回投与した患者683例のうち4例で、膀胱結石1例、尿路結石2例、腎結石症1例が報告された (0.8/100人・年)。一方、プラセボを投与した患者675例のうち3例で、腎結石症2例、尿管結石症1例が報告された (0.5/100人・年)。</p> <p>[9.2、15.2参照]</p> <p>15.1.2 気道陽圧 (PAP) を使用していない中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸の患者 (19例) を対象とした海外臨床試験において、ゲーフアピキサント1日180 mg の就寝前投与は、プラセボ投与と比較して、すべての睡眠段階にわたって、平均酸素飽和度 (SaO_2) の低下及び SaO_2 が90%未満であった時間の割合の平均が上昇していたが、主要評価項目である無呼吸低呼吸指数 (AHI) に違いはなかった。閉塞性睡眠時無呼吸と、難治性の慢性咳嗽の併発例での本剤45 mg の1日2回投与では、これらの臨床的な相関性は不明である。</p>	<p>おり、臨床試験の併合データ (027試験+030試験：45 mg 1日2回投与) においても、尿路結石等の有害事象が報告されたことから、その他の注意として、設定した。</p> <p>15.1.2 閉塞性睡眠時無呼吸のある患者において、ゲーフアピキサント1日180 mg 就寝前投与時に SaO_2 への影響がみられたが、ゲーフアピキサント 45 mg 1日2回投与では影響が不明であることから、その他の注意として、設定した。</p>
15.2 非臨床試験に基づく情報	<p>ラットに6ヵ月間、又はイヌに9ヵ月間ゲーフアピキサントを経口投与すると、ゲーフアピキサントからなる尿中結晶がみられ、さらに臨床用量 (1回45 mg を1日2回投与) での曝露量の4倍 (ラット) 及び26倍 (イヌ) を超える曝露量では、腎、尿管及び膀胱 (ラット) 又は尿細管 (イヌ) に回復性のある病変を認めた。[9.2、15.1.1 参照]</p>	<p>動物実験において、ゲーフアピキサントからなる尿中結晶及び泌尿器に病変がみられたことから、その他の注意として、設定した。</p>

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2 國際一般名 (INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称 (JAN)

日本における医薬品一般的名称 (JAN) 及び化学構造式は、令和2年7月3日付薬生薬審発0703第2号により通知された (登録番号301-5-B1)。

【JAN (日本名)】 ゲーフアピキサントクエン酸塩

【JAN (英名)】 Gefapixant Citrate

【化学名】

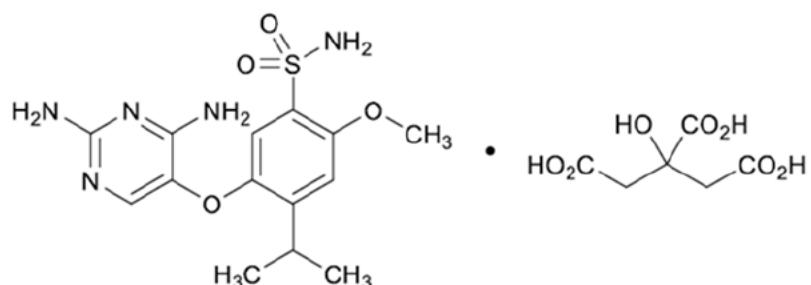
(日本名)

5-[(2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)オキシ]-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミドークエン酸塩

(英名)

5-[(2,4-Diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propan-2-yl)benzene-1-sulfonamide monocitrate

【構造式】



【分子式及び分子量】

(分子式)

C₁₄H₁₉N₅O₄S · C₆H₈O₇

(分子量)

545.52

【CAS 登録番号】

2310299-91-1

1.9.2 国際一般名（INN）

r-INN は、List 80（WHO Drug Information, 2018, Vol. 32, No.3, p. 461）に収載された。

目次

頁

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	5-[(2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)オキシ]-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミド 一クエン酸塩																																			
構造式	<p>The chemical structure shows a 5-[(2,4-diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propylsulfonyl)benzenesulfonamide molecule linked by a dot to a succinic acid molecule.</p>																																			
効能・効果	難治性又は原因不明の慢性咳嗽																																			
用法・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。																																			
劇薬等の指定																																				
市販名及び有効成分・分量	原体：ゲーファピキサントクエン酸塩 製剤：リフヌア錠45mg（1錠中にゲーファピキサントとして45 mg含有）																																			
毒性	<p>急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス (雌雄)</td> <td>経口投与</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>ラット (雌雄)</td> <td>経口投与</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>イヌ (雌雄)</td> <td>経口投与</td> <td>>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性・慢性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (頻度) 投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">マウス</td> <td>4週間 (1日2回、 12時間間隔) 経口投与</td> <td>0、150、500、 1500</td> <td>500</td> <td>1500 mg/kg/日： 計画外の死亡^a、腎盂の炎症、 尿細管上皮の変性／再生、尿管及び膀胱の炎症、平均総白血球数及び平均リンパ球数の減少^b</td> </tr> <tr> <td>4週間 (1日2回、7 時間間隔) 経口投与</td> <td>0、150、500、 1500</td> <td>≥1500</td> <td>有害な所見なし</td> </tr> <tr> <td>13週間 (1日2回、7 時間間隔) 経口投与</td> <td>0、150、500、 1500</td> <td>≥1500</td> <td>有害な所見なし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間 (1日1回) 経口投与</td> <td>0、100、500、 2000</td> <td>雌：100 雄：≥2000</td> <td>2000 mg/kg/日の雌： 腎重量の増加、尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見^c、病理所見に関連したそのほかの所見^d 500 mg/kg/日以上の雌： 尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見^c 雄： 有害な所見なし</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス (雌雄)	経口投与	>2000	ラット (雌雄)	経口投与	>2000	イヌ (雌雄)	経口投与	>1000	動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	4週間 (1日2回、 12時間間隔) 経口投与	0、150、500、 1500	500	1500 mg/kg/日： 計画外の死亡 ^a 、腎盂の炎症、 尿細管上皮の変性／再生、尿管及び膀胱の炎症、平均総白血球数及び平均リンパ球数の減少 ^b	4週間 (1日2回、7 時間間隔) 経口投与	0、150、500、 1500	≥1500	有害な所見なし	13週間 (1日2回、7 時間間隔) 経口投与	0、150、500、 1500	≥1500	有害な所見なし	ラット	4週間 (1日1回) 経口投与	0、100、500、 2000	雌：100 雄：≥2000	2000 mg/kg/日の雌： 腎重量の増加、尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見 ^c 、病理所見に関連したそのほかの所見 ^d 500 mg/kg/日以上の雌： 尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見 ^c 雄： 有害な所見なし
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																		
マウス (雌雄)	経口投与	>2000																																		
ラット (雌雄)	経口投与	>2000																																		
イヌ (雌雄)	経口投与	>1000																																		
動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																
マウス	4週間 (1日2回、 12時間間隔) 経口投与	0、150、500、 1500	500	1500 mg/kg/日： 計画外の死亡 ^a 、腎盂の炎症、 尿細管上皮の変性／再生、尿管及び膀胱の炎症、平均総白血球数及び平均リンパ球数の減少 ^b																																
	4週間 (1日2回、7 時間間隔) 経口投与	0、150、500、 1500	≥1500	有害な所見なし																																
	13週間 (1日2回、7 時間間隔) 経口投与	0、150、500、 1500	≥1500	有害な所見なし																																
ラット	4週間 (1日1回) 経口投与	0、100、500、 2000	雌：100 雄：≥2000	2000 mg/kg/日の雌： 腎重量の増加、尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見 ^c 、病理所見に関連したそのほかの所見 ^d 500 mg/kg/日以上の雌： 尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見 ^c 雄： 有害な所見なし																																

亜急性・慢性(続き)					
	動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット		4週間 (1日3回) 経口投与	0、300、500、 675、900	雌：500 雄： ≥ 900	900 mg/kg/日の雌： 計画外の死亡 ^a 、体重減少、 摂餌量の減少、結晶に関連した 尿路の病理所見 ^c 、病理所見に 関連したそのほかの所見 ^d 675 mg/kg/日の雌： 円背位、糞少量、体重減少、 結晶に関連した尿路の病理 所見 ^c 、病理所見に関連した そのほかの所見 ^d 雄： 有害な所見なし
		12週間 (1日3回) 経口投与	0、225、450、 1200/675(雄/ 雌)	450	1200 mg/kg/日の雄： 計画学の死亡 ^f 、体重及び体 重増加量の減少、腎重量の増 加、結晶に起因する尿路の病 理所見 ^c 、病理所見に関連した そのほかの所見 ^d 、平均総 白血球数、好中球数及び単球 数の増加、リンパ球数の減 少、心筋変性 ^g 675 mg/kg/日の雌： 腎重量の増加、結晶に起因す る尿路の病理所見 ^c 、病理所 見に関連したそのほかの所 見 ^d 225 mg/kg/日以上： 結晶尿(225及び450 mg/kg/ 日では腎障害を伴わない)
		26週間 (1日3回) 経口投与	0、75、225、 450	225	450 mg/kg/日： 結晶を伴った尿路の病理所 見 ^c 、病理所見と関連した臨 床病理学的所見 ^h 75 mg/kg/日以上： 尿中結晶(75及び225 mg/kg/ 日では腎障害を伴わない)
イヌ		4週間 (1日1回) 経口投与	0、15、70、 300	≥ 300	有害な所見なし
		12週間 (1日2回) 経口投与	0、40、100、 200	40	100 mg/kg/日以上： 結石を伴った尿路の病理所 見 ^c
		39週間 (1日2回) 経口投与	0、25、50、 100	50	100 mg/kg/日： 腎皮質尿細管の変性 25 mg/kg/日以上： 尿中結晶(関連する病理所見 なし)
BUN：血液尿素窒素					
a：腎乳頭壊死により瀕死状態となつたため安楽殺した雌1匹では、円背位、活動性の低下、半眼及び体重減少もみられた。					
b：雌のみで認められた。					
c：尿路の病理所見の一覧。各試験において以下の所見のいくつかがみられた。 剖検所見【腎臓：腫大、表面粗ぞう、腎孟の拡張、白色領域(退色)あるいは結石、尿管：拡張(腫大)あるいは結石、膀胱：拡張(腫大)、結石】、病理組織学的所見(腎臓：炎症、乳頭壊死、腎孟の拡張、腎孟の出血、腎孟腎炎、尿路上皮過形成、尿細管の拡張、尿細管の鉱質沈着、尿細管変性、好塩基性の尿細管、間質の線維化、尿細管円柱、皮膜の炎症、線維化、出血、水腎症、血栓症あるいは					

	<p>結晶、尿管：尿路上皮過形成、拡張、結晶、漿膜の炎症及び線維化、筋層の肥大あるいは化膿性炎症、膀胱：結晶、拡張、潰瘍、出血及び炎症あるいは尿路上皮過形成)</p> <p>d : BUN、クレアチニンあるいはγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加</p> <p>e : 尿路の病変により瀕死状態となつたため安樂殺した雌1匹では、不規則な呼吸、瞳孔散大、活動性の低下及び削瘦、並びに血液学的検査所見（総白血球数及び好中球数の軽度の増加並びにリンパ球数、好酸球数、好塩基球数及び大型非染色細胞数の軽度の減少）及び血液生化学的検査所見（BUN 及びクレアチニン濃度の軽微な増加並びにアルブミン、カルシウム及びリン濃度の軽度の減少）が認められた。</p> <p>f : 結晶による尿路障害に起因した計画外の死亡。これらの動物では臨床症状（活動性の低下、蒼白、運動失調、不規則な呼吸、立毛、円背位あるいは半眼）、炎症を示唆する血液学的検査所見並びにBUN 及びクレアチニンの増加がみられた。</p> <p>g : 死亡した雄2例でみられ、尿毒症による二次的な影響と考えられた。</p> <p>h : 尿検査所見〔尿比重の増加、尿中の白血球、赤血球、潜血（雌のみ）及び蛋白（雌のみ）の頻度あるいは程度の増加〕、BUN の増加並びに炎症性の変化（総白血球数、好中球数、単球数及び大型非染色細胞数の増加並びにアルブミン濃度及びアルブミン：グロブリン比の減少）</p>														
副作用	<p>第III相試験（027試験、030試験及び038試験）併合時における副作用発現率（含、臨床検査値異常）：535/768例 = 69.7%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数（発現率）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>味覚不全</td><td>315例（41.0%）</td></tr> <tr> <td>味覚消失</td><td>103例（13.4%）</td></tr> <tr> <td>味覚減退</td><td>84例（10.9%）</td></tr> <tr> <td>味覚障害</td><td>64例（8.3%）</td></tr> <tr> <td>口内乾燥</td><td>43例（5.6%）</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>39例（5.1%）</td></tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数（発現率）	味覚不全	315例（41.0%）	味覚消失	103例（13.4%）	味覚減退	84例（10.9%）	味覚障害	64例（8.3%）	口内乾燥	43例（5.6%）	悪心	39例（5.1%）
副作用の種類	例数（発現率）														
味覚不全	315例（41.0%）														
味覚消失	103例（13.4%）														
味覚減退	84例（10.9%）														
味覚障害	64例（8.3%）														
口内乾燥	43例（5.6%）														
悪心	39例（5.1%）														
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入														

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2	データ又は報告書					
3.2.S	Drug Substance (name, manufacturer)					
3.2.S.1	General Information (name, manufacturer)					
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE					
3.2.S.1.2	STRUCTURE					
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES					
3.2.S.2	Manufacture (name, manufacturer)					
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)					
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS					
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS					
3.2.S.2.4	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES					
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION					
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT					
3.2.S.3	Characterization (name, manufacturer)					
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS					
3.2.S.3.2	IMPURITIES					
3.2.S.4	Control of Drug Substance (name, manufacturer)					
3.2.S.4.1	SPECIFICATIONS					
3.2.S.4.2	Analytical Procedures (name, manufacturer)					
3.2.S.4.2.1	ANALYTICAL PROCEDURES - APPEARANCE					
3.2.S.4.2.2	ANALYTICAL PROCEDURES - IDENTITY (IR)					
3.2.S.4.2.3	ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IN PURITIES (HPLC)					
3.2.S.4.2.4	ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS					
3.2.S.4.2.5	ANALYTICAL PROCEDURES - WATER BY KF					
3.2.S.4.2.6	ANALYTICAL PROCEDURES - PARTICLE SIZE					
3.2.S.4.2.7	ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED]					
3.2.S.4.2.8	ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED] BY TITRATION					
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)					
3.2.S.4.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IN PURITIES (HPLC)					
3.2.S.4.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS (GC)					
3.2.S.4.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - PARTICLE SIZE					
3.2.S.4.3.4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED]					
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES					
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION					

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS					
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM					
3.2.S.7	Stability (name, manufacturer)					
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY/CONCLUSIONS					
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND COMMITMENT					
3.2.S.7.3	STABILITY DATA					
3.2.P	Drug Product (name, dosage form)					
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION					
3.2.P.2	Pharmaceutical Development (name, dosage form)					
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE PRODUCT					
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT					
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT					
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM					
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGY ATTRIBUTES					
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY					
3.2.P.3	Manufacture (name, dosage form)					
3.2.P.3.1	MANUFACTURER(S)					
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA - STRENGTH					
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS					
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES					
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION					
3.2.P.4	Control of Excipients (name, dosage form)					
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS					
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES					
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES					
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS					
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN AND ANIMAL ORIGIN					
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS					
3.2.P.5	Control of Drug Product (name, dosage form)					
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures (name, dosage form)					
3.2.P.5.2.1	ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY, DEGRADATION PRODUCTS (HPLC)					
3.2.P.5.2.2	ANALYTICAL PROCEDURES - DISSOLUTION					
3.2.P.5.2.3	ANALYTICAL PROCEDURES - CONTENT UNIFORMITY, ASSAY, AND IDENTITY					
3.2.P.5.2.4	ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED], [REDACTED] BY NIR					
3.2.P.5.2.5	ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED] BY NIR					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)					
3.2.P.5.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - HPLC ASSAY AND DEGRADATION PRODUCTS					

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.P.5.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - DISSOLUTION METHOD					
3.2.P.5.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - METHOD FOR ASSAY, CONTENT UNIFORMITY AND ID					
3.2.P.5.3.4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED] AND [REDACTED] (NIR)					
3.2.P.5.3.5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - [REDACTED] (NIR)					
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES - JP					
3.2.P.5.5	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES					
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS					
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS					
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM					
3.2.P.8	Stability (name, dosage form)					
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION					
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL/STABILITY COMMITMENT					
3.2.P.8.3	Stability Data (name, dosage form)					
3.2.P.8.3.1	STABILITY DATA - FSS - JP-PVdC Blister - 25°C/60%RH					
3.2.P.8.3.2	STABILITY DATA - FSS - JP-PVdC Blister 40°C/75%RH					
3.2.P.8.3.3	STABILITY DATA - OPEN DISH - 25°C/60%RH					
3.2.P.8.3.4	STABILITY DATA - [REDACTED]					
3.2.P.8.3.5	STABILITY DATA - PHOTOSTABILITY					
3.2.A	Appendices					
3.2.A.1	FACILITIES AND EQUIPMENT					
3.2.A.2	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION					
3.2.A.3	NOVEL EXCIPIENTS					
3.2.R	REGIONAL INFORMATION					
3.3	参考文献					
[資料3.3: 001]	Quantification of segregation potential for polydisperse, cohesive, multi-component powders and prediction of tablet die-filling performance - A methodology for practical testing, re-formulation and process design	Michael Gentzler, James N. Michaels, Gabriel I. Tardos	-	Powder Technology, 2015; 285: 96-102	-	-
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-				
[資料4.2.1.1: PD001]	INHIBITION OF AGONIST-EVOKED INTRACELLULAR CALCIUM FLUX THROUGH RECOMBINANTLY EXPRESSED RAT AND HUMAN P2X CHANNELS BY RO4926219 [REDACTED] RO4926219 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.2: PD002]	ELECTROPHYSIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF RO4926219 [REDACTED] ON α , β -MeATP-INDUCED CURRENTS IN ISOLATED RAT NODOSE AND DORSAL ROOT GANGLION NEURONS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.1.1.3: PD003]	ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES ON THE MECHANISM OF ANTAGONISM OF RO4926219 [REDACTED] AND [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.4: PD004]	ESTIMATION OF THE Ki VALUE FOR RO4926219 IN THE DISPLACEMENT OF 3H-[REDACTED], A P2X ANTAGONIST, FROM MEMBRANE PREPARATIONS OF RAT P2X ₃ , HUMAN P2X ₃ AND HUMAN P2X _{2/3} ION CHANNELS AT EQUILIBRIUM	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.5: PD005]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON FORMALIN-INDUCED NOCIFENSIVE BEHAVIOR IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.6: PD006]	THE EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON COMPLETE FREUND'S ADJUVANTINDUCED PAW HYPERALGESIA IN RATS (Randall and Selitto Test)	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.7: PD007]	THE EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON COMPLETE FREUND'S ADJUVANTINDUCED PAW HYPERALGESIA IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.8: PD008]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON WEIGHT-BEARING DISCOMFORT IN RATS WITH IODOACETATE-INDUCED OSTEOARTHRITIS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.9: PD009]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON COLD ALLODYNIA IN THE RAT CHRONIC CONSTRICTION INJURY MODEL OF NEUROPATHIC PAIN	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.10: PD010]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON IRRITANT-INDUCED ABDOMINAL CONSTRICTIONS IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.11: PD011]	THE EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON CARRAGEENAN-INDUCED PAW EDEMA IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.12: PD012]	EFFECT OF RO4926219 [REDACTED] ON THE MICTURITION REFLEX IN THE REFILL ANESTHETIZED RAT MODEL	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.13: PD013]	EFFECT OF 7.5 DAY CHRONIC DOSING WITH RO4926219 [REDACTED] ON THE MICTURITION REFLEX IN THE REFILL ANESTHETIZED RAT MODEL	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.14: PD014]	EFFECT OF A SINGLE DOSE OF RO4926219 [REDACTED] IN THE VOLUME-INDUCED BLADDER CONTRACTION (VIBC) ANESTHETIZED RAT MODEL	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.15: PD015]	EFFECT OF A CUMULATIVE DOSE-RESPONSE TO RO4926219 [REDACTED] IN THE VOLUME-INDUCED BLADDER CONTRACTION (VIBC) ANESTHETIZED RAT MODEL	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.1.1.16: PD016]	EFFECTS OF INTRATHECAL DOSING OF RO4926219 [REDACTED] ON THE MICTURITION REFLEX IN THE VOLUME-INDUCED BLADDER CONTRACTION (VIBC) ANESTHETIZED RAT MODEL	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.17: PD017]	EFFECT OF INTRAVENOUSLY INFUSED RO4926219 [REDACTED] ON THE MICTURITION REFLEX IN THE VOLUME-INDUCED BLADDER CONTRACTION (VIBC) ANESTHETIZED RAT MODEL	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.18: PD018]	EVALUATION OF RO4926219 [REDACTED] IN A MODEL OF COLON HYPERSENSITIVITY IN THE RAT	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.19: PD019]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON UV IRRADIATION-INDUCED PAW THERMAL HYPERALGESIA AND MECHANICAL ALLODYNIA IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.20: PD020]	[REDACTED], AF-219 AND [REDACTED] IN RAT MODEL OF COMPLETE FREUND'S ADJUVANT (CFA)-INDUCED HYPERALGESIA	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.21: PD021]	EFFECTS OF COMBINATION OF AF-219 AND NAPROXEN IN RAT MODEL OF COMPLETE FREUND'S ADJUVANT (CFA)-INDUCED HYPERALGESIA	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.22: PD022]	AF-219 REPEAT DOSING IN RAT MODEL OF COMPLETE FREUND'S ADJUVANT (CFA)-INDUCED HYPERALGESIA	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.23: PD023]	EFFECT OF SINGLE-DOSE AF-219 OR [REDACTED] IN RAT MODEL OF COMPLETE FREUND'S ADJUVANT (CFA)-INDUCED HYPERALGESIA	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.24: PD024]	EFFECTS OF REPEAT DOSING AF-219 OR [REDACTED] IN RAT MODEL OF COMPLETE FREUND'S ADJUVANT (CFA)-INDUCED HYPERALGESIA	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.25: PD025]	EFFECTS OF [REDACTED] AND AF-219 IN MONO-IODOACETATE (MIA) INDUCED OSTEOARTHRITIS MODEL	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.26: PD026]	EFFECTS OF SINGLE-DOSE AF-219 OR [REDACTED] IN MONO-IODOACETATE (MIA) INDUCED OSTEOARTHRITIS MODEL	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.27: PD027]	EFFICACY STUDY OF AF219 AND [REDACTED] IN RAT FORMALIN MODEL	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.28: PD028]	EFFICACY STUDY OF AF219 AND [REDACTED] IN RAT FORMALIN MODEL	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.1.29: PD029]	EFFECT OF [REDACTED], AF-219 OR [REDACTED] IN RAT MODEL OF SPARED NERVE INJURY (SNI)	[REDACTED] P.R. China	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.1.1.30: PD033]	EFFECT OF RO4926219 [REDACTED] ON THE MICTURITION REFLEX IN THE REFILL ANESTHETIZED RAT MODEL WHEN DOSED 30 MINUTES PRIOR TO INTRAVESICAL SALINE BLADDER INFUSION	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.2	副次的薬理試験	-				
[資料4.2.1.2.1: PD030]	THE EFFECT OF RO4926219 [REDACTED] ON LOCOMOTOR ACTIVITY IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.2.2: PD031]	In vitro pharmacology profiling of RO4926219 [REDACTED]: Cerep reports for receptor selectivity and inhibition of human carbonic anhydrase II	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.2.3: PD032]	In vitro pharmacology profiling of RO4926219 [REDACTED]: [REDACTED] report for activity in a panel of kinases	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[資料4.2.1.3.1: TT [REDACTED] 7802]	EVALUATION OF ACTIONS OF RO4926219 [REDACTED] ON RECOMBINANT HERG POTASSIUM CHANNELS EXPRESSED IN CHO-K1 CELLS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.3.2: TT [REDACTED] 7923]	CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF ORALLY ADMINISTERED RO4926219 [REDACTED] TO CONSCIOUS, RADIOTELEMETRY-INSTRUMENTED BEAGLE DOGS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.3.3: TT [REDACTED] 7924]	CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF ORALLY ADMINISTERED RO4926219 [REDACTED] TO CONSCIOUS, RADIOTELEMETRY-INSTRUMENTED BEAGLE DOGS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.3.4: TT [REDACTED] 7806]	The Effects of RO4926219 [REDACTED] on Respiration Rate and Tidal Volume in Wistar Hanover Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.3.5: TT [REDACTED] 7805]	The Effects of RO4926219 [REDACTED] in the Irwin Test in Wistar Hanover Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.3.6: TT [REDACTED] 7807]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON URINE VOLUME AND URINE ELECTROLYTE CONCENTRATIONS IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.3.7: TT [REDACTED] 7808]	EFFECTS OF RO4926219 [REDACTED] ON GASTRIC EMPTYING AND INTESTINAL PROGRESSION OF A CHARCOAL TEST MEAL IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[資料4.2.2.1.1: 05CLXM]	Validation of a Method for the Determination of MK-7264 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.2: 04S2D2]	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-7264 (5 to 5000 ng/mL) IN MOUSE EDTA K ₃ PLASMA	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.3: 04S3H9]	Validation of a Method for the Determination of RO4926219 in Wistar Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.1.4: 04S3HN]	Addendum No.1: Validation of a Method for the Determination of RO4926219 in Wistar Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.5: 04S3KC]	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of AF-219 in Wistar Rat Plasma By HPLC with MS/MS Detection.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.6: 05CLXV]	Validation of a Method for the Determination of MK-7264 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.7: 04S2FL]	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-7264 (5 to 5000 ng/mL) IN RAT EDTA K ₃ PLASMA	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.8: 04S2LY]	Validation of a Method for the Determination of RO4926219 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.9: 04S3G6]	Validation of a Method for the Determination of RO4926219 in Beagle Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.10: 04S2LP]	Validation of a Method for the Determination of AF-219 in Beagle Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.11: 05CLXJ]	Validation of a Method for the Determination of MK-7264 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.1.12: 04S2LW]	Validation of a Method for the Determination of AF-219 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.2	吸収	-	-	-	-	-
[資料4.2.2.2.1: PK001MK7264]	PHARMACOKINETICS OF RO4926219 IN RATS FOLLOWING INTRAVENOUS OR ORAL ADMINISTRATION OF 2-MG/KG OF RO4926219-[REDACTED] DURING STUDIES 1479-R-04-4926219-001-IV-DMPK and 1480-R-04-4926219-001-PO-DMPK	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.2: PK009MK7264]	The Oral Bioavailability and Pharmacokinetic Behavior of Single or BID 100 to 3000 mg/kg Suspension Doses of AF-219-006 and a 2 mg/kg Intravenous Dose of AF-219 in Male and Female Wistar Han Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.3: PK010MK7264]	Determination of the Pharmacokinetics of AF-219 for Selection of Animal Strain and Vehicle after a Single Oral Dose to Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.4: PK002MK7264]	PHARMACOKINETICS OF RO4926219 IN BEAGLE DOGS FOLLOWING INTRAVENOUS OR ORAL ADMINISTRATION OF 0.5-MG/KG OF RO4926219-[REDACTED] DURING STUDY 1540-D-04-4926219-001-IV/PO-DMPK	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.5: PK015MK7264]	Pharmacokinetics of RO4926219 in [REDACTED] Following Oral Administration of 1, 15, or 70 mg/kg Dose of RO4926219-[REDACTED] in Beagle Dogs	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.6: PK016MK7264]	Pharmacokinetics of [REDACTED] vs. [REDACTED] RO4926219 in [REDACTED] [REDACTED] Following Oral Administration of 80 mg/kg of RO4926219-[REDACTED] in Beagle Dogs	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.2.7: PK017MK7264]	BIOEQUIVALENCE OF RO4926219 IN BEAGLE DOGS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF 30-MG/KG OF RO4926219-[REDACTED] (REDACTED) OR RO4926219-[REDACTED] (REDACTED) DURING STUDY 1078-D-05-4926219-000/001-PO-DMPK	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.8: PK018MK7264]	Pharmacokinetics of AF-219 in dogs given 25 or 300 mg/kg AF-219 in various formulations and feeding states	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.9: PK023MK7264]	CROSS-OVER PHARMACOKINETIC STUDY OF AF-219 ADMINISTERED ORALLY AS TABLETS [REDACTED] TO MALE BEAGLE DOGS TREATED WITH FAMOTIDINE	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.2.10: PK027MK7264]	PERMEABILITY OF RO4926219 THROUGH CACO-2 CELLS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.3 分布	-	-	-	-	-	-
[資料4.2.2.3.1: PK065MK7264]	Quantitative Whole Body Autoradiography in Male Long-Evans and Wistar Hannover Rats Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]MK-7264 and Human Dosimetry Prediction	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.2: PK032MK7264]	CONCENTRATIONS OF RO4926219 IN SAMPLE OF PLASMA, BRAIN, AND CSF COLLECTED FROM RATS FOLLOWING ORAL OR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF RO4926219-[REDACTED] DURING STUDY 1458-R-05-4926219-001-POISC-DMPK	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.3: PK034MK7264]	PLASMA AND CSF LEVELS OF RO4926219-[REDACTED] AT VARIOUS TIME POINTS DURING AN 8 HOUR STEADY STATE CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION IN THE ANESTHETIZED RAT	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.4: T1-[REDACTED] 7160FIN]	ORAL PLACENTAL TRANSFER STUDY IN RABBITS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.2.3.5: PK073MK7264]	In Vitro Reversible Protein Binding of [¹⁴ C]MK-7264 in Plasma from Preclinical Species and Human (PK073)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.6: PK031MK7264]	IN VITRO BINDING OF RO4926219 TO HUMAN ALPHA-1 ACID GLYCOPROTEIN, PLASMA PROTEIN, AND ALBUMIN.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.7: PK030MK7264]	WHOLE BLOOD/PLASMA PARTITIONING OF RO4926219 IN RAT, DOG, MONKEY AND HUMAN STUDY 2153-R,D,KF,X-05-4926219-001-VO-DMPK	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.3.8: PK070MK7264]	In Vitro Blood to Plasma Ratio of MK-7264 in Human (PK070)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.4 代謝	-	-	-	-	-	-
[資料4.2.2.4.1: PK041MK7264]	IDENTIFICATION OF THE METABOLITES OF RO4926219 IN PRECLINICAL SAMPLES	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.2: PK036MK7264]	IN VITRO METABOLISM OF RO4926219 WITH RAT, DOG, MONKEY, AND HUMAN HEPATIC MICROSOMAL PROTEIN.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.3: PK039MK7264]	IN VITRO METABOLISM OF RO4926219 WITH RABBIS HEPATIC MICROSOMAL PROTEIN.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.4.4: PK037MK7264]	EXPLORATORY EVALUATION OF IN VITRO METABOLISM OF RO4926219 BY PRIMARY RAT, DOG, MONKEY, AND HUMAN HEPATOCYTES	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.5: PK066MK7264]	In Vitro Metabolism of MK-7264 in Plated Hepatocytes (PK066)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.4.6: PK040MK7264]	EARLY CYTOCHROME P450 REACTION PHENOTYPING OF RO4926219	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.5	排泄	-				
[資料4.2.2.5.1: T1 [REDACTED] 9009FIN]	An Oral Gavage Placental and Lactational Transfer Study in Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.2.5.2: PK067MK7264]	In Vivo Metabolism Studies of MK-7264 in Rats and Dogs (PK067)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.5.3: PK043MK7264]	DISPOSITION AND METABOLITE PROFILE OF RO4926219 IN RAT FOLLOWING A SINGLE 2.0-MG/KG INTRAVENOUS DOSE OF [¹⁴ C]-RO4926219.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.5.4: PK045MK7264]	DISPOSITION AND METABOLITE PROFILE OF RO4926219 IN DOG FOLLOWING A SINGLE 2.0-MG/KG INTRAVENOUS DOSE OF [¹⁴ C]-RO4926219.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.5.5: PK068MK7264]	Excretion and Metabolism of [¹⁴ C]MK-7264 in Humans (PK068)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-				
[資料4.2.2.6.1: PK055MK7264]	Pharmacokinetics of a suspension formulation of AF-219 in dogs pretreated with pentagastrin or famotidine	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.2: PK056MK7264]	Pharmacokinetics of a tablet formulation of AF-219 in dogs pretreated with pentagastrin or famotidine	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.3: PK048MK7264]	<i>In Vitro</i> Evaluation of AF-219 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.4: PK077MK7264]	Evaluation of [REDACTED] as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Study 181953)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.5: PK078MK7264]	Time-Dependent Inhibition of Testosterone 6 β -Hydroxylation by MK-7264 in Human Liver Microsomes (PK078)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.6: PK049MK7264]	Evaluation of RO4926219 for induction of drug metabolism and drug disposition in primary human hepatocytes	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.7: PK071MK7264]	EVALUATION OF INDUCTION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS BY [REDACTED] IN CRYOPRESERVED HUMAN HEPATOCYTES	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.8: PK072MK7264]	Evaluation of MK-7264 as an Inducer of CYP3A4 Using Cryopreserved Human Hepatocytes and Predicting the Magnitude of Drug Interaction Using the Relative Induction Score (RIS) Model (PK072)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.6.9: PK074MK7264]	Transporter Evaluation of MK-7264 (PK074)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.10: PK075MK7264]	P-Glycoprotein Substrate and Inhibitory Potency of MK-7264	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.11: PK076MK7264]	Kinetic Uptake Studies of MK-7264 in MATE1- and MATE2K- Transfected Cells and Transport Studies of MK-7264 in Human BCRP Using Bi-directional System and Vesicular Uptake Assay (PK076)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.12: PK050MK7264]	Assessment of AF-219 as a potential substrate of human P-gp, OAT1, OAT3 and OCT2 transporter.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.13: PK081MK7264]	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.14: PK079MK7264]	Evaluation of MK-7264 as an Inhibitor of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, BCRP and BSEP (PK079)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.6.15: PK052MK7264]	Assessment of AF-219 as a potential inhibitor of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP-mediated transport.	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	-				
[資料4.2.2.7.1: PK059MK7264]	Pharmacokinetic Study of a 500 mg/kg Dose of AF-219 in Intact and Ureter Catheterized Male and Female Crl:WI(Han) Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.7.2: PK060MK7264]	Pharmacokinetic Study of a 200 mg/kg Subcutaneous Dose of AF-219 in Intact and Ureter Catheterized Female Crl:WI(Han) Rats ([REDACTED])	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.7.3: PK061MK7264]	Pharmacokinetic Study of a 200 mg/kg Subcutaneous Dose of AF-219 in Intact and Ureter Catheterized Female Crl:WI(Han) Rats ([REDACTED])	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.7.4: PK080MK7264]	Solubility of RO4926219-[REDACTED] in urines (Rat, Dog and Human) at room temperature and 37 C	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.7.5: PK082MK7264]	Summary of Tests on AF-219 for Afferent Pharmaceuticals	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.2.7.6: 05FWXJ]	Estimation of Contribution of Active Renal Clearance to the Total Clearance of MK-7264 in Humans	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	-				
[資料4.2.3.1.1: TT[REDACTED]7804]	ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF RO4926219-[REDACTED] IN MICE	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.1.2: TT[REDACTED]7912]	ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF RO4926219-[REDACTED] IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[資料4.2.3.2.1: TT[REDACTED]7803]	A 7-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study of AF-219-[REDACTED] in Mice	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.3.2.2: T1 ■ 9026]	4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice (CBY6F1-Tg[HRAS]2Jic: Wild Type)		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.3: T1 ■ 6009]	MK-7264 ONE-MONTH ORAL RANGE-FINDING AND TOXICOKINETIC STUDY IN RASH2 WILD-TYPE MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.4: T1 ■ 1014]	MK-7264 THREE-MONTH ORAL RANGE-FINDING STUDY IN MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.5: T1 ■ 7914]	FIVE-DAY ORAL DOSE TOLERANCE STUDY OF RO4926219-■ IN RATS		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.6: T1 ■ 7913]	TWO-WEEK ORAL RANGE-FINDING TOXICITY STUDY OF RO4926219-■ IN RATS		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.7: T1 ■ 7918]	A 28-DAY ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF RO4926219-■ WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN WISTAR RATS		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.8: T1 ■ 7873]	28-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with AF-219-■ in Rats with a 14-Day Recovery Phase		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.9: T1 ■ 7816]	12-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Three Times Daily Dosing of AF-219-■ in Rats with a 4-Week Recovery Phase		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.10: T1 ■ 9025]	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with an 8 Week Recovery Phase		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.11: T1 ■ 7871]	An Exploratory Escalating and Five-Day Repeat-Dose Oral Toxicity Study of AF-219-■ Administered b.i.d. in ■ to Beagle Dogs		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.12: T1 ■ 7860]	7-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with AF-219-■ in Dogs		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.13: T1 ■ 7919]	TWO-WEEK ORAL RANGE-FINDING TOXICITY STUDY OF RO4926219-■ IN BEAGLE DOGS		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.14: T1 ■ 7917]	A 28-DAY ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF RO4926219-■ WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN BEAGLE DOGS		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.15: T1 ■ 7814]	12-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Twice-Daily Dosing of AF-219-■ in Dogs with a 4-Week Recovery Phase		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.16: T1 ■ 9023]	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs with an 8-Week Recovery Phase		海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-				
[資料4.2.3.3.1.1: T1 ■ 7844]	Results of the Ames microsuspension assay with RO4926219-■		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.3.1.2: T1 ■ 7802]	RO4926219-■ : Bacterial reverse mutation test (Ames test)		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.3: T1 ■ 7845]	Results of the in vitro micronucleus test (MNT) with RO4926219-■ using a microscale screening protocol with L5178Y tk ^{+/−} mouse lymphoma cells (Study Plan No. ■, NON-GLP)		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.3.1.4: T1 ■ 7801]	RO4926219-■ : Chromosome aberration test with cultured human peripheral blood lymphocytes - Study No. ■		海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.2	In Vivo試験	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.3.3.2.1: TID 7803]	RO4926219-[REDACTED]: Micronucleus test in rat bone marrow - Oral administration (gavage) - Study No.: [REDACTED].	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	-				
[資料4.2.3.4.1.1: TID 6000]	MK-7264 SIX-MONTH ORAL CARCINOGENICITY STUDY IN RASH2 TRANSGENIC MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.4.1.2: TID 9024]	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-				
[資料4.2.3.5.1.1: TID 7802]	A Study of Fertility and Early Embryonic Development of AF-219-[REDACTED] by Oral (Gavage) TID Administration in Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[資料4.2.3.5.2.1: TID 7909]	Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of RO4926219-[REDACTED] in Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.2: TID 7817]	An Embryo-Fetal Development Study of AF-219-[REDACTED] by Oral (Gavage) TID Administration in Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.2.3: TID 7910]	5-Day Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Toxicity Study of RO4926219-[REDACTED] in Rabbits	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.4: TID 7911]	Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Toxicity Study of RO4926219-[REDACTED] in Rabbits	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.5: TID 7818]	An Embryo-Fetal Development Study of AF-219-[REDACTED] by Oral (Stomach Tube) Administration in Rabbits	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.3	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	-				
[資料4.2.3.5.3.1: TID 9000]	An Oral Gavage Pre-Postnatal Developmental Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験	-				
[資料4.2.3.6.1: TID 7821]	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.2: TID 7822]	MatTek EpiDerm™ MTT Viability Assay	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-				
[資料4.2.3.7.2.1: TID 7823]	Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.3.7.6.1: TID 1011]	MK-7264 THREE-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH A ONE-MONTH INTERIM NECROPSY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.6.2: TID 8112]	[REDACTED] : Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.6.3: TID 8113 TID 8120]	[REDACTED] : Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[資料4.2.3.7.7.1: TID 7843]	RO4926219-[REDACTED] : Phototoxicity Study (in vitro)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.2: TID 7915]	SEVEN-DAY ORAL EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF RO4926219-[REDACTED] IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.3: TID 7916]	TWO-DAY ORAL EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF RO4926219-[REDACTED] IN RATS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.4: TID 7842]	A Single-Dose Study in Wistar Rats Given an Oral Gavage Dose of RO4926219-[REDACTED] to Evaluate Crystalluria	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.5: TID 7879]	Effect of Dietary Ammonium Chloride on Urinary pH of Female Rats and on the Formation of Crystalluria and Urinary Tract Calculi Following Oral Gavage Administration of 2000 mg/kg AF-219-[REDACTED] for 7 Days	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.6: TID 7874]	EFFECT OF TWO DIFFERENT ORAL DOSE REGIMENS (QD AND TID) ON AF-219-[REDACTED]-INDUCED CRYSTALLURIA, URINARY TRACT CALCULI FORMATION, AND ASSOCIATED TOXICITY IN RATS OVER A 14-DAY PERIOD	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.7: TID 7880]	14-Day Oral Gavage Urinary Tract Calculi Formation and Associated Toxicity Study with AF-219-[REDACTED] in Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.8: TID 7843]	A Single-Dose Study in Beagle Dogs Given an Oral Gavage Dose of RO4926219-[REDACTED] to Evaluate Crystalluria	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.9: TID 6002]	MK-7264 ONE-MONTH ORAL TOXICOKINETIC STUDY IN RASH2 WILD-TYPE MICE	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.7.7.10: TID 1019]	MK-7264 THREE-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.11: TID 7801]	ASCENDING-DOSE ORAL TOLERANCE STUDY OF RO4926219-[REDACTED] IN BEAGLE DOGS	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.12: TID 7872]	An Exploratory Escalating Oral Toxicity Study of AF-219-[REDACTED] Administered b.i.d. in [REDACTED] to Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.3	参考文献	-				
[資料4.3: 001]	A role for ATP in bronchoconstriction-induced activation of guinea pig vagal intrapulmonary C-fibres.	Weigand LA, Ford AP, Undem BJ.	-	J Physiol. 2012; 590: 4109-20.	-	-
[資料4.3: 002]	Vagal afferent innervation of the airways in health and disease.	Mazzzone SB, Undem BJ.	-	Physiol Rev. 2016; 96: 975-1024.	-	-
[資料4.3: 005]	Action of MK-7264 (gefapixant) at human P2X3 and P2X2/3 receptors and in vivo efficacy in models of sensitisation.	Richards D, Gever JR, Ford AP, et al.	-	Br J Pharmacol. 2019; 176: 2279-91.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.3: 006]	Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension.	Pijacka W, Moraes DJ, Ratcliffe LE, et al.	-	Nat Med. 2016; 22: 1151-9.	-	-
[資料4.3: 007]	Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat.	Abdala AP, McBryde FD, Marina N, et al.	-	J Physiol. 2012; 590: 4269-77.	-	-
[資料4.3: 003]	Renal Drug Transporters and Drug Interactions	Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, et al.	-	Clin Pharmacokinet. 2017; 56: 825-92.	-	-
[資料4.3: 004]	Emerging Clinical Importance of Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) in Drug Pharmacokinetics, Dynamics, Pharmacogenetic Variability, and Drug Interactions	Zamek-Gliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L.	-	Clin Pharmacol Ther. 2018; 103: 758-60.	-	-
[資料4.3: 008]	Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group-An Industry Perspective	Fahmi OA, Shebley M, Palamanda J, et al.	-	Drug Metab Dispos. 2016; 44: 1720-30.	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-				
[資料5.3.1.2.1: P011]	A Study in Healthy Subjects to Assess the Effect of Intragastric pH and Fasting on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of AF-219	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.2: P017]	A Study in Healthy Male Subjects Designed to Evaluate the Pharmacokinetic Profile of AF-219 Following Administration of Modified Release Prototype Formulations, to Evaluate the Relationship Between the Pharmacokinetic Profile of AF-219 in the Fed State and Also Evaluate the Effect of Proton Pump Inhibitors on the Pharmacokinetic Profile of AF-219	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.3: P020]	A Study in Healthy Subjects to Assess the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Two AF-219 Formulations	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.4: P023]	A Study in Healthy Subjects to Assess the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Three AF-219 Formulations (F01, F03-L, and F03-M)	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.5: P025]	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of a Formulation of MK-7264 in Healthy Adult Subjects	Merck & Co., Inc. Kenilworth, New Jersey, USA	海外	社内資料	参考資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.1.2.6: P032]	A Study to Characterize the Pharmacokinetic Performance of Different Formulations of MK-7264 in Healthy Adult Subjects under Fed and Fasted Conditions	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.2.7: P040]	An Open-Label, Two-Part, Two-Period Crossover Study to Determine Bioequivalence Between Gefapixant (MK-7264) F04A and F04B Formulations at 45 mg and 15 mg Single Doses in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	-				
[資料5.3.1.3.1: 05HD4N]	Biopharmaceutics Modeling and Simulation Report Assessment of Dissolution Impact on Absorption for Gefapixant (MK-7264) Immediate Release Tablets	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[資料5.3.1.4.1: 04JY2D]	DETERMINATION OF RO4926219 IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM ROCHE PROTOCOL NO. PP20506	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.2: 04JY2G]	DETERMINATION OF RO4926219 IN HUMAN URINE SAMPLES FROM ROCHE PROTOCOL NO. PP20506	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.3: 05DZNK]	Bioanalytical Report: A Four-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of AF-219 in Subjects with Osteoarthritis of the Knee	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.4: 05F0DB]	Bioanalytical Report: A Study to Assess the Efficacy of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Chronic Cough (EPICC)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.5: 056LN9]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-7264-013	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.6: 05FOCP]	Bioanalytical Report: A Randomized Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) with Persistent Cough	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.7: 05DZN5]	A Study to Assess the Tolerability of a Single Dose of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.8: 04RMXT]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma and in Acidified Human Urine in Merck & Co Protocol No. MK-7264-024-01	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.9: 04SF5H]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-7264-025-01	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.10: 04W9XS]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma, Acidified Human Urine and in Human Dialysate in Merck & Co Protocol No. MK-7264-026-03	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.11: 04SF47]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma and in Acidified Human Urine in Merck & Co Protocol No. MK-7264-028-00	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.12: 053XZ5]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-7264-033-01	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.1.4.13: 05993C]	PPDM Regulated Bioanalysis Bioanalytical Report Protocol 036	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.14: 05CH4K]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma and in Acidified Human Urine in Merck & Co Protocol No. MK-7264-036	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.15: 05CKXF]	Determination of MK-7264 in Human EDTA K ₂ Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-7264-040	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.16: 05DMHP]	Concentration Results of AF-219 (MK-7264) in Post-Dose Human Saliva Samples from Study AF219-020 [REDACTED] 150277ANFM)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.17: 05FOLB]	VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF PITAVASTATIN AND PITAVASTATIN LACTONE IN HUMAN PLASMA	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.18: 04K07Y]	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF RO4926219 BETWEEN 1.00 AND 1000 ng/mL IN HUMAN PLASMA	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.19: 05CDF5]	Analytical Method Validation for the Determination of AF-219 in Human Plasma (10.0 to 10000 ng/mL) using Protein Precipitation and Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.20: 05CDDY]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF AF-219 (10 to 10000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K ₂ PLASMA	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.21: 04K07Z]	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF RO4926219 BETWEEN 10.0 AND 10000 ng/mL IN HUMAN URINE	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.22: 05DZGX]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF AF-219 (1 to 1000 µg/mL) IN ACIDIFIED HUMAN URINE	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.23: 05DZG7]	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-7264 (100 to 100000 pg/mL) IN HUMAN DIALYSATE	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.24: 057C4Z]	Validation Report for the Determination of MK-7264 in Human Dried EDTA Blood with Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.25: 0582B7]	Validation Report for the Determination of MK-7264 in Human VAMS Urine (HPLC-MS/MS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[資料5.3.3.1.1: P001]	A Single-Center, Single-Ascending Dose, Randomized, Observer-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of RO4926219 Following Oral Administration in Healthy Subjects	Roche Palo Alto, LLC	海外	社内資料	参考資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.3.1.2: P002]	A Single-Center, Randomized, Observer-Blinded, Multiple-Ascending-Dose, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO4926219 Following 14-days Oral Administration in Healthy Subjects	Roche Palo Alto, LLC	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.3: P003]	A Single-Center, Randomized, Observer-Blinded, Multiple-Dose, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AF-219 Following 14-Days Oral Administration in Healthy Subjects	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.4: P022]	A 14-Day Study in Healthy Subjects to Assess the Multiple-Dose Pharmacokinetics of AF-219	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.1.5: P028]	An Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-7264 in Healthy Adult Male Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.3.1.6: P024]	A Single and Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MK-7264 (gefapixant) in Healthy Japanese Male Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[資料5.3.3.3.1: P007]	A Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of 3-Weeks Oral Administration of AF-219 in Healthy Adult and Elderly Subjects	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.3.2: P026]	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Renal Insufficiency on the Pharmacokinetics of MK-7264	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[資料5.3.3.4.1: P036]	A two-period fixed sequence study to evaluate the effects of pyrimethamine, a potent inhibitor of MATE1/2K, on the pharmacokinetics of MK-7264 in healthy adults	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.4.2: P044]	A Two-Period Fixed Sequence Study to Evaluate the Effects of Multiple-Dose Gefapixant (MK-7264) on the Single-Dose Pharmacokinetics of Pitavastatin in Healthy Adult Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.3.5.1: 05HB0V]	Population Pharmacokinetic Analysis of Gefapixant (MK-7264) in Healthy Subjects and Subjects with Chronic Cough	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.5.2: 04NY29]	MK-7264 Population and Exposure-Response Modeling to Support Phase 3 Dose Selection	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書	-				
[資料5.3.4.2.1: P039]	A Randomized Double Blind Clinical Trial to Evaluate the Effects of MK-7264 in Participants with Obstructive Sleep Apnea	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.1.1: P010]	A Dose Escalation Study to Assess the Efficacy and Tolerance of AF-219 in Subjects with Refractory Chronic Cough	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.2: P012]	A 12-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of MK-7264 (AF-219) in Subjects with Treatment Refractory Chronic Cough	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.3: P033]	Phase II study, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 4-Week Clinical Study, to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Japanese Participants with Unexplained or Refractory Chronic Cough	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.4: P027]	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebocontrolled, 12-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants with Chronic Cough (PN027)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.5: P030]	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants with Chronic Cough (PN030)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.6: P006]	A Study to Assess the Efficacy of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Chronic Cough (EPiCC)	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.5.1.7: P014]	A Study to Assess the Effect of MK-7264 (AF-219) on Cough Reflex Sensitivity in Both Healthy and Chronic Cough Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.1.8: P015]	A Study to Assess the Effect of AF-219 on Cough Reflex Sensitivity in Both Healthy and Chronic Cough Subjects	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.1.9: P021]	A Randomized, Parallel, Double-Blind Study to Assess the Efficacy and Tolerability of AF-219 in Subjects with Treatment Refractory Chronic Cough	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.2.1: P038]	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Longterm Safety and Efficacy of MK-7264 in Japanese Adult Participants with Refractory or Unexplained Chronic Cough	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[資料5.3.5.3.1: 0586G3]	Gefapixant Concentration-QTc (C-QTc) Modeling Results for a Rising Single Dose Study in Healthy Male Subjects	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.2: 0586JW]	Gefapixant Concentration-QTc (C-QTc) Modeling Results for a Multiple Dose Study in Healthy Adult and Elderly Subjects	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.3: 05HB0H]	Exposure-Response Analysis of Gefapixant (MK-7264) in Subjects with Chronic Cough	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.4: ISE]	INTEGRATED ANALYSIS OF EFFICACY	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.3.5: ISS]	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.3.6: iSAP]	Integrated Statistical Analysis Plan for Efficacy and Safety of Gefapixant (MK-7264)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.3.7: J_ISS]	MK-7264 P027_P038 INTEGRATED ANALYSIS OF SAFETY FOR JAPAN	MSD K.K.	-	社内資料	評価資料	有
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.5.4.1: P027_J_list]	MK-7264 P027 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD K.K.	-	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.4.2: P027_Asia_list]	MK-7264 P027 Asia Pacific Subgroup Analysis Report	MSD K.K.	-	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.4.3: P033_post_analysis]	MK-7264 P033 Post Analysis Report	MSD K.K.	-	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.4.4: P004]	A Four-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of AF-219 in Subjects with Osteoarthritis of the Knee	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.5: P005]	A Four-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of AF-219 in Female Subjects with Interstitial Cystitis /Bladder Pain Syndrome	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.6: P009]	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Three-Way Cross-over Study to Evaluate the Effect of AF-219 on Methacholine Hyper-Reactivity in Subjects with Asthma	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.7: P013]	A Phase 2a, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MK-7264 on Acute Cough in Participants with Induced Viral Upper Respiratory Tract Infection	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.8: P016]	A Randomized Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) with Persistent Cough	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.9: P019]	A Study to Assess the Tolerability of a Single Dose of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし				
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[資料5.3.7.1.1: P010_demo_lists]	P010_症例一覧表（被験者背景）	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.1.2: P012_demo_lists]	P012_症例一覧表（被験者背景）	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.1.3: P033_demo_lists]	P033_症例一覧表（被験者背景）	MSD K.K.	-	-	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.7.1.4: P027_demo_lists]	P027_症例一覧表（被験者背景）	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.1.5: P030_demo_lists]	P030_症例一覧表（被験者背景）	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.1.6: P038_demo_lists]	P038_症例一覧表（被験者背景）	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2.1: P010_effi_lists]	P010_個々の有効性反応データ	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2.2: P012_effi_lists]	P012_個々の有効性反応データ	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2.3: P033_effi_lists]	P033_個々の有効性反応データ	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2.4: P027_effi_lists]	P027_個々の有効性反応データ	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2.5: P030_effi_lists]	P030_個々の有効性反応データ	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2.6: P038_effi_lists]	P038_個々の有効性反応データ	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3.1: P010_ae_lists]	P010_有害事象一覧表	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	-	-	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.7.3.2: P012_ae_lists]	P012_有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3.3: P033_ae_lists]	P033_有害事象一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3.4: P027_ae_lists]	P027_有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3.5: P027_Jae_lists]	P027_有害事象一覧表（日本人）	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3.6: P030_ae_lists]	P030_有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3.7: P038_ae_lists]	P038_有害事象一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.4.1: P027_death_lists]	P027_死亡に至った有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.4.2: P030_death_lists]	P030_死亡に至った有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.5.1: P010_sae_lists]	P010_重篤な有害事象一覧表	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.5.2: P012_sae_lists]	P012_重篤な有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.7.5.3: P027_sae_lists]	P027_重篤な有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.5.4: P027_jsae_lists]	P027_重篤な有害事象一覧表（日本人）	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.5.5: P030_sae_lists]	P030_重篤な有害事象一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.5.6: P038_sae_lists]	P038_重篤な有害事象一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6.1: P010_lab_lists]	P010_臨床検査値異常変動一覧表	Afferent Pharmaceuticals, Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6.2: P012_lab_lists]	P012_臨床検査値異常変動一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6.3: P033_lab_lists]	P033_臨床検査値異常変動一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6.4: P027_lab_lists]	P027_臨床検査値異常変動一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6.5: P030_lab_lists]	P030_臨床検査値異常変動一覧表	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6.6: P038_lab_lists]	P038_臨床検査値異常変動一覧表	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
[資料5.4: 001]	First-visit patients without a referral to the Department of Internal Medicine at a medium-sized acute care hospital in Japan: an observational study.	Kajiwara N, Hayashi K, Misago M, et al.	-	Int J Gen Med. 2017; 10: 335–45.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 002]	Reasons for encounter and diagnoses of new outpatients at a small community hospital in Japan: an observational study.	Takeshima T, Kumada M, Mise J, et al.	-	Int J Gen Med. 2014; 7: 259-69.	-	-
[資料5.4: 003]	咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019.	日本呼吸器学会.	-	株式会社メディカルレビュー 社. 2019.	-	-
[資料5.4: 004]	ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children.	Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al.	-	Eur Respir J. 2020; 55: 1901136.	-	-
[資料5.4: 005]	Diagnosis and Management of Cough Executive Summary ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	Richard S Irwin, Michael H Baumann, Donald C Bolser, et al.	-	CHEST. 2006; 129(1 Suppl): 1S-23S.	-	-
[資料5.4: 006]	Recommendations for the management of cough in adults.	Morice AH, McGarvey L, Pavord I, British Thoracic Society Cough Guideline Group.	-	Thorax. 2006; 61 Suppl 1: i1-24.	-	-
[資料5.4: 007]	German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough.	Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al.	-	Respir Med. 2020; 170: 105939.	-	-
[資料5.4: 008]	Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome.	Chung KF.	-	J Thorac Dis. 2014; 6 Suppl 7: S699-707.	-	-
[資料5.4: 009]	Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward.	Song WJ, Morice AH.	-	Allergy Asthma Immunol Res. 2017; 9: 394-402.	-	-
[資料5.4: 010]	What is chronic cough? Terminology.	McGarvey L, Gibson PG.	-	J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7: 1711-4.	-	-
[資料5.4: 011]	Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population.	Colak Y, Nordestgaard BG, Laursen LC, et al.	-	Chest. 2017; 152: 563-73.	-	-
[資料5.4: 012]	Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam study.	Arinze JT, de Roos EW, Karimi L, et al.	-	ERJ Open Res. 2020; 6: 00300-2019.	-	-
[資料5.4: 013]	The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis.	Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al.	-	Eur Respir J. 2015; 45: 1479-81.	-	-
[資料5.4: 014]	Frequency of persistent cough and trends in seeking medical care and treatment—results of an internet survey.	Fujimura M.	-	Allergol Int. 2012; 61: 573-81.	-	-
[資料5.4: 015]	Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report.	Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al.	-	Chest. 2016; 149: 27-44.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 016]	Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough.	Kanemitsu Y, Kurokawa R, Takeda N, et al.	-	Allergol Int. 2019; 68: 478-85.	-	-
[資料5.4: 017]	Psychological profile of individuals presenting with chronic cough.	Hulme K, Deary V, Dogan S, et al.	-	ERJ Open Res. 2017; 3: 00099-2016.	-	-
[資料5.4: 018]	Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough.	Dicpinigaitis PV, Tso R, Banauch G.	-	Chest. 2006; 130: 1839-43.	-	-
[資料5.4: 019]	Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity.	Song WJ, Morice AH, Kim MH, et al.	-	PLoS One. 2013; 8: e78081.	-	-
[資料5.4: 020]	Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: CHEST guideline and expert panel report.	Boulet LP, Coeytaux RR, McCrory DC, et al.	-	Chest. 2015; 147: 804-14.	-	-
[資料5.4: 021]	Empirical treatment of chronic cough: a cost-effectiveness analysis.	Lin L, Poh KL, Lim TK.	-	Proc AMIA Symp. 2001: 383-7.	-	-
[資料5.4: 022]	The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey.	Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, et al.	-	Lung. 2015; 193: 401-8. Erratum in: Lung. 2015; 193: 615.	-	-
[資料5.4: 023]	Assessment and Management of Chronic Cough. Comparative Effectiveness Review No. 100.	McCrory DC, Coeytaux RR, Yancy WS Jr, et al.	-	AHRQ Publication No. 13-EHC032-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2013. (Errata 2014)	-	-
[資料5.4: 024]	Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	-	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 025]	In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	-	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	-	-
[資料5.4: 026]	An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints?	Spinou A, Birring SS.	-	J Thorac Dis. 2014; 6 Suppl 7: S728-34.	-	-
[資料5.4: 027]	A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response.	Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, et al.	-	Eur Respir J. 2014; 44: 1149-55.	-	-
[資料5.4: 028]	Clinical Cough IV: What is the Minimal Important Difference for the Leicester Cough Questionnaire?	A.A. Raj, D.I. Pavord, and S.S. Birring	-	Handb Exp Pharmacol. 2009;(187):311-20	-	-
[資料5.4: 029]	Quantitative measurement properties and score interpretation of the Cough Severity Diary in patients with chronic cough.	Allison Martin Nguyen , Elizabeth Bacci, Peter Dicpinigaitis and Margaret Vernon	-	Ther Adv Respir Dis 2020, Vol. 14: 1–15	-	-
[資料5.4: 030]	Results of a Psychometric Evaluation of a Visual Analog Scale (VAS) for Cough in Chronic Cough Patients.	Evidera	-	-	-	-
[資料5.4: 031]	Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations.	Robert H. Dworkin, Dennis C. Turk, Michael P. McDermott, et.al	-	PAIN.2009;146: 238–244	-	-
[資料5.4: 032]	Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet].	GINA (2012) Global Initiative for Asthma.	-	Global Initiative for Asthma. Available from: https://ginasthma.org/archived-reports/	-	-