

審議結果報告書

令和 5 年 8 月 25 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コルスバ静注透析用シリンジ17.5 μ g、同静注透析用シリンジ25.0 μ g、同静注透析用シリンジ35.0 μ g
[一 般 名] ジフェリケファリン酢酸塩
[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 8 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

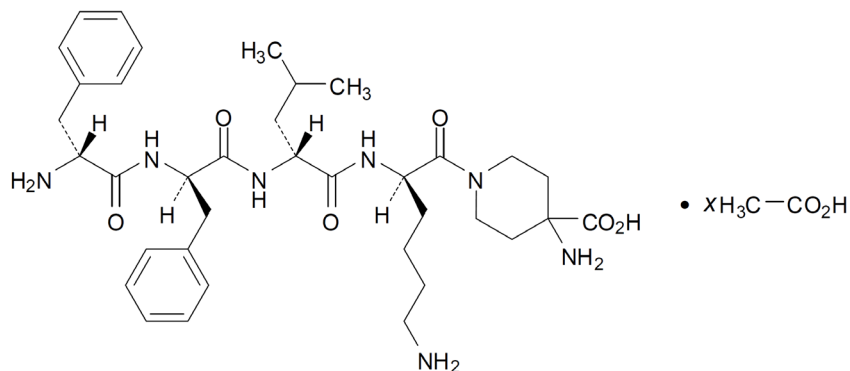
令和5年8月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg、同静注透析用シリンジ 25.0 µg、同静注透析用シリンジ 35.0 µg
- [一 般 名] ジフェリケファリン酢酸塩
- [申 請 者] 丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 令和4年9月28日
- [剤形・含量] 1シリンジ中にジフェリケファリン酢酸塩をジフェリケファリンとして 17.5 µg、25.0 µg 又は 35.0 µg 含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式: $C_{36}H_{53}N_7O_6 \cdot xC_2H_4O_2$

分子量: 679.85 (遊離塩基として)

化学名:

(日 本 名) 4-アミノ-1-(D-フェニルアラニル-D-フェニルアラニル-D-ロイシル-D-リシル)ピペリジン-4-カルボン酸 酢酸塩

(英 名) 4-Amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)piperidine-4-carboxylic acid acetate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法及び用量]

通常、成人にはジフェリケファリンとして、下表に示す用量を週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

ドライウェイト	投与量
45 kg 未満	17.5 µg
45 kg 以上 65 kg 未満	25.0 µg
65 kg 以上 85 kg 未満	35.0 µg
85 kg 以上	42.5 µg

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 6 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] コルスバ静注液シリンジ 17.5 µg、同静注液シリンジ 25.0 µg、同静注液シリンジ 35.0 µg
[一 般 名] ジフェリケファリン酢酸塩
[申 請 者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 28 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にジフェリケファリン酢酸塩をジフェリケファリンとして 17.5 µg、25.0 µg
又は 35.0 µg 含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] 血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはジフェリケファリンとして 0.5 µg/kg を週 3 回、透析終了時の
返血時に透析回路静脈側に注入する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	20
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	58
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	58

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血液透析施行中の慢性腎不全患者はそう痒症を合併することが多く、発現部位は全身性で、かつその症状は持続するため睡眠障害等により QOL に悪影響を及ぼす (Int Urol Nephrol 2012; 44: 1229-35、Hemodial Int 2014; 18: 657-67、J Renal Inj Prev 2018; 7: 253-8)。

本剤はジフェリケファリンの酢酸塩を有効成分とする注射剤である。ジフェリケファリンは、米国 Cara Therapeutics 社により創製された 4 つの D-アミノ酸及びピペリジンから構成されるテトラペプチドであり、 κ オピオイド受容体 (KOR) に対するアゴニスト作用を有する。

血液透析患者におけるそう痒症の原因は十分に解明されていないものの、そう痒を誘発すると考えられている μ オピオイド受容体が関与する神経伝達がそれを抑制すると考えられている κ オピオイド受容体系のものより優位になっていることが一因であるとの仮説も提唱されており (J Clin Invest 2006; 116: 1174-85、透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線. 医学図書出版; 2011. p34-41)、本薬は KOR を直接活性化させることで、血液透析患者のそう痒症に対して効果を示すと考えられている。

本邦では、20 年 月 から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内第Ⅲ相試験等により血液透析患者におけるそう痒症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

本薬は米国で 2021 年 8 月に、欧州では 2022 年 4 月に、それぞれ「血液透析を受けている成人患者における慢性腎臓病に関連する中等度から重度のそう痒症の治療」を適応症として承認され、2023 年 4 月現在、37 の国又は地域で承認されている。

なお、製造販売承認申請時の販売名「コルスバ静注液」は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号)等を踏まえ、「コルスバ静注透析用」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のジフェリケファリン酢酸塩は、
。

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の粉末であり、性状、溶解性、比旋光度、pH、pKa、等電点、吸湿性、結晶多形及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、ESI-MS、ESI-MS/MS、GC-MS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、LC-UV、粉末 X 線回折及び UV により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (MS、MS/MS、HPLC)、旋光度、pH、純度試験 [(HPLC)、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、酢酸、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬での主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	-20℃	—	高密度ポリエチレン製ボトル/ポリプロピレン製スクリュウキャップ+アルミニウムパウチ	■ カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製スクリュウキャップにより施栓された高密度ポリエチレン製ボトルに入れた後、これをアルミニウムパウチで包装して-20℃で保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (0.7 mL) 当たりジフェリケファリンとして 17.5 µg、25.0 µg 又は 35.0 µg を含有する水性注射剤である。製剤には、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、■、■、■及び注射用水が添加剤として含まれ、医療機器として届出済みであるポリプロピレン製シリンジ (届出番号：■) に薬液を充てんしたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、受入れ試験、秤量、薬液調製・■、充てん、包装・表示及び試験・保管工程からなる。これらの工程のうち、重要工程として■・■及び■工程が設定され、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、浸透圧比、確認試験 (HPLC)、pH、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤での主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、一次包装の製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25℃	40%RH	ポリプロピレン製シリンジ+ポリプロピレン製ブリスター	18 カ月
加速試験		40℃	25%RH 以下	ロビレン製ブリスター	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン製シリンジに充てんし、ブリスターで包装して、遮光下で室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本薬の処理濃度又は投与量はジフェリケファリンとして示し、得られた結果の数値は平均値を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 オピオイド受容体に対する結合性

本薬のヒト KOR に対する結合特性がリガンド結合アッセイにより検討された結果、本薬はヒト KOR へのリガンド結合を濃度依存的に阻害し、その K_i 値は 0.32 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1-2)。

^3H 標識した本薬 (1 nmol/L) のヒト KOR への結合量がシンチレーション近接アッセイにより定量された結果、本薬のヒト KOR に対する薬物-受容体間の結合速度定数は $5.4 \times 10^7 / \text{min} \cdot \text{mol/L}$ 、解離速度定数は 0.0075 /min、解離定数は 0.14 nmol/L、半減期は 92 分であった (参考 CTD 4.2.1.1-4)。

本薬のヒト KOR、ヒト MOR、ヒト DOR 及びラット KOR に対する結合性がリガンド結合アッセイにより検討された結果、本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) はヒト KOR 及びラット KOR へのリガンド結合に対して阻害作用を示した一方、ヒト MOR 及びヒト DOR へのリガンド結合に対しては阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.1.1-1)。

3.1.1.2 オピオイド受容体に対するアゴニスト活性 (参考 CTD 4.2.1.1-3)

ヒト KOR、ヒト MOR 又はヒト DOR を発現させた HEK293 細胞を用い、本薬の各受容体に対するアゴニスト活性がルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより検討された結果、ヒト KOR に対する本薬の最大可能効果に対する割合は 99%、 EC_{50} 値は 0.16 nmol/L であり、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ までヒト MOR 又はヒト DOR に対してアゴニスト活性を示さなかった。

マウス由来 R1.G1 細胞を用い、マウス KOR に対する本薬のアゴニスト活性が cAMP アッセイにより検討された結果、本薬の最大可能効果に対する割合は 96%、 EC_{50} 値は 0.048 nmol/L であった。

3.1.1.3 ヒト単球由来マクロファージにおけるサイトカイン放出に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-8)

ヒト末梢静脈血から単球を単離し、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子によりマクロファージに分化させ、本薬 (2、10 又は 50 nmol/L) を 4 時間処置後、リポ多糖 (1 $\mu\text{g/mL}$) 及び IFN γ (10 ng/mL) を 18 時間処置した培養液中の IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF α 及び G-CSF の濃度が測定された結果、本薬はマクロファージからの IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF α 及び G-CSF の放出を抑制し、当該作用は選択的 KOR 阻害薬である nor-BNI により拮抗された。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 抗そう痒作用

3.1.2.1.1 ヒスタミン誘発そう痒モデルに対する作用

マウスに溶媒¹⁾又は本薬 (0.03、0.1、0.3 又は 1 mg/kg) を静脈内投与した 15 分後にヒスタミン (2 nmol/ μL 、50 μL) を頸背部に皮内投与し、その後、30 分間、後肢で頸部を引っかく行動の回数が測定された結果、本薬はヒスタミンにより誘発された引っかき行動 (回数) を用量依存的に減少させ、その ED_{50} 値は 0.018 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-9)。

1) 生理食塩液

3.1.2.1.2 サブスタンス P 誘発そう痒モデルに対する作用

マウスに溶媒^リ又は本薬 (0.03、0.1、0.3 又は 1 mg/kg) を静脈内投与した 15 分後にサブスタンス P (2 nmol/ μ L、50 μ L) を頸背部に皮内投与し、その後、30 分間、後肢で頸部を引っかく行動の回数が測定された結果、本薬はサブスタンス P により誘発された引っかき行動 (回数) を用量依存的に減少させ、その ED₅₀ 値は 0.32 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-10)。

マウスに溶媒^リ又は本薬 (0.3 mg/kg) を静脈内投与した 0.5、6、12、18 及び 24 時間後にサブスタンス P (5 nmol/ μ L、50 μ L) を頸背部に皮内投与し、その後、30 分間、後肢で頸部を引っかく行動の回数が測定された結果、本薬は投与後 12 時間までサブスタンス P により誘発された引っかき行動 (回数) を減少させた (CTD 4.2.1.1-11)。

マウスに溶媒^リ又は選択的 KOR 阻害薬である nor-BNI (3、10 又は 30 mg/kg) を皮下投与した 24 時間後に、溶媒^リ又は本薬 (0.3 mg/kg) を静脈内投与し、その 30 分後にサブスタンス P (5 nmol/ μ L、50 μ L) が頸背部に皮内投与された。その後、30 分間、後肢で頸部を引っかく行動の回数が測定された結果、nor-BNI はサブスタンス P により誘発された引っかき行動 (回数) に対する本薬の抑制作用に対して用量依存的な拮抗作用を示した (CTD 4.2.1.1-12)。

3.1.2.1.3 Compound 48/80 誘発そう痒モデル及び GNTI 誘発そう痒モデルに対する作用

マウスに溶媒^リ又は本薬 (0.01、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg) を静脈内投与した 15 分後に、肥満細胞刺激作用によりそう痒を誘発する Compound 48/80 (0.5 μ g/ μ L、100 μ L) 又は KOR 阻害作用によりそう痒を誘発する GNTI (0.3 mg/kg) を頸背部に皮下投与し、その後、30 分間、後肢で頸部を引っかく行動の回数が測定された結果、本薬は Compound 48/80 又は GNTI により誘発された引っかき行動 (回数) をいずれも用量依存的に減少させ、その ED₅₀ 値はそれぞれ 0.077 又は 0.053 mg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1-13)。

3.1.2.2 抗炎症作用

3.1.2.2.1 リポ多糖誘発サイトカイン放出に対する作用

マウスに溶媒^リ又は本薬 (1、3 又は 10 mg/kg) を皮下投与した 30 分後にリポ多糖 (1 mg/kg) を腹腔内投与し、その 2 時間後に心臓から採取した血清中の IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12 (p40/p70)、TNF α 、GM-CSF、MCP-1、MIP-1 α 及び MIP-1 β の濃度が測定された結果、本薬はリポ多糖により誘発された TNF α の放出を用量依存的に減少させた。また、本薬 (10 mg/kg) はリポ多糖により誘発された IL-1 β 、IL-2、MIP-1 β 及び IL-12 (p40/p70) の放出を減少させた (参考 CTD 4.2.1.1-14)。

3.1.2.2.2 カラゲニン誘発足浮腫モデルに対する作用

ラットに溶媒^リ又は本薬 (0.1、0.3 又は 1 mg/kg) を静脈内投与した 30 分後にカラゲニン (2%、0.1 mL) を左後肢足蹠に皮下投与し、その 3 時間後に後肢体積が測定された結果、本薬はカラゲニンにより誘発された後肢浮腫を用量依存的に減少させた (参考 CTD 4.2.1.1-15)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターへの作用

オピオイド受容体以外の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター (合計 111 種類) へのリガンド結合並びに酵素 (7 種類) の活性に対する本薬 (10 μ mol/L) の阻害作用が検討された結果、本薬はオピオイド受容体以外の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへのリガンド結合並びに酵素の活性に対して 30%以上の阻害を示さなかった (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)。

3.2.2 抗侵害作用

各種疼痛モデルにおける本薬の抗侵害作用を検討した試験成績の概略は表 3 のとおりであった。

表 3 各種疼痛モデルにおける本薬の抗侵害作用を検討した試験成績の概略

モデル	動物種	用量	投与経路	主な結果	CTD
酢酸ライジング	マウス	0 ^{a)} 、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg (単回)	静脈内	本薬は酢酸により誘発されたライジング反応 (回数) を用量依存的に抑制した (ED ₅₀ 値: 0.07 mg/kg)。	参考 4.2.1.2-1
		0 ^{a)} 、0.3 mg/kg (単回)		本薬は投与 18 時間後まで酢酸により誘発されたライジング反応 (回数) の抑制作用を示した。	参考 4.2.1.2-2
DBTC 誘発慢性膵炎モデル	ラット	0 ^{b)} 、0.1、0.3、1 mg/kg (単回)	腹腔内	本薬は膵炎による腹部痛覚過敏 ^{c)} を用量依存的に抑制した (本薬投与 30 分後における ED ₅₀ 値: 0.03 mg/kg)。	参考 4.2.1.2-3
		0 ^{b)} 、1 mg/kg (単回)		本薬の膵炎による腹部痛覚過敏に対する抑制作用は、nor-BNI 及び非選択的末梢性オピオイド受容体拮抗薬である NM (いずれも腹腔内投与) により拮抗された。	参考 4.2.1.2-4
脊髄神経結紮モデル	ラット	0 ^{b)} 、0.1、0.3、1 mg/kg (単回)	静脈内	本薬は脊髄神経結紮により誘発されたアロディニア ^{d)} を用量依存的に抑制した (ED ₅₀ 値: 0.31 mg/kg)。	参考 4.2.1.2-5
		0 ^{b)} 、1 mg/kg (単回)		本薬の抗アロディニア作用は、nor-BNI (足蹠皮下投与) により阻害された。	
		0 ^{b)} 、1 mg/kg (7 日間反復)		本薬の抗アロディニア作用は投与 5 日目以降では投与 1 日目と比較して約 30%減弱したが、投与 7 日目でも溶媒群に対して有意であった。	
カラゲニン誘発痛覚過敏モデル	ラット	0 ^{b)} 、0.1、0.3、1 mg/kg (単回)	静脈内	本薬はカラゲニンにより誘発された痛覚過敏 ^{e)} を用量依存的に抑制した (投与 1 時間後における ED ₅₀ 値: 0.33 mg/kg)。	参考 4.2.1.1-15
CFA 誘発炎症性疼痛モデル	ラット	0 ^{b)} 、0.03、0.1、0.3、1 mg/kg (単回)	静脈内	本薬は CFA により誘発された痛覚過敏 ^{e)} を用量依存的に抑制した (本薬投与 30 分後における ED ₅₀ 値: 0.07 mg/kg)。	参考 4.2.1.2-6

NM: ナロキソンメチオジド、DBTC: ジブチルスズジクロライド、CFA: 完全フロインドアジュバント

a) 蒸留水、b) 生理食塩液

c) 4 g の von Frey フィラメントを用いて腹部に機械的圧力を加えたときに反応を示す回数を指標に評価された。

d) 0.4~15 g のフィラメントを用いて後肢足蹠に機械的圧力を加えたときに逃避反応を示す圧力 (閾値) を指標に評価された (up-down 法)。

e) 後肢足蹠に機械的な圧力を段階的に加え逃避反応を示した圧力 (閾値) を指標に評価された (ランダルセリット法)。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	主な所見	CTD
中枢神経系	ラット (雌雄各 10 例/群)	機能観察総合評価	0 ^{a)} 、1、5、25 mg/kg (単回)	静脈内	1 mg/kg 以上：活動性の低下、自律神経系機能変化 (眼瞼閉鎖、縮瞳、流涙及び排尿の増加)、感覚運動機能変化 (接近反応、触覚反応及び驚愕反応の低下、テールフリック反応潜時の延長)、神経筋機能変化 (身体的緊張の低下、歩行障害、正向反射の消失)、直腸温の低下	4.2.1.3-1
	マウス (雄 8 例/群)	自発運動量	0 ^{a)} 、0.03、0.1、0.3、1、3 mg/kg (単回)	静脈内	0.3 mg/kg 以上：自発運動量の減少	4.2.1.3-2
	マウス (雄 6 例/群)	運動協調性 (ロータロッド法)	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1、3、10 mg/kg (単回)	静脈内	1 mg/kg 以上：運動協調性の低下	4.2.1.3-3
	ラット (雄 6 例/群)	運動協調性 (ロータロッド法)	0 ^{a)} 、0.3、1、3、10、30 mg/kg (単回)	静脈内	3 mg/kg 以上：運動協調性の低下	参考 4.2.1.3-4
	マウス (雄 8 例/群)	ペントバルビター誘発性睡眠	0 ^{a)} 、0.03、0.1、0.3、1、3 mg/kg (単回)	静脈内	0.3 mg/kg 以上：睡眠時間の延長	4.2.1.3-5
	ラット (雄 6 例/群)	睡眠-覚醒周期 (脳波)	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1 mg/kg (単回)	静脈内	0.1 mg/kg 以上：速波睡眠期の消失 0.3 mg/kg 以上：覚醒期の増加及び徐波睡眠期の減少	4.2.1.3-6
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流	0 ^{b)} 、10、100、1000 μ mol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-7
	サル (雄 4 例)	血圧 (収縮期、拡張期、平均)、心拍数、心電図 (テレメトリー)	0 ^{a)} 、0.25、1、4 mg/kg (個体内漸増 ^{c)})	静脈内	0.25 mg/kg 以上：収縮期、拡張期及び平均血圧低下、心拍数増加及び減少、QTc 間隔延長 ^{d)} 1 mg/kg 以上：QT 間隔延長 ^{d)}	4.2.1.3-8
呼吸系	ラット (雄 8 例/群)	呼吸数、一回換気量、分時換気量 (ブレイチスモグラフィ)	0 ^{a)} 、1、5、25 mg/kg (単回)	静脈内	1 mg/kg 以上：呼吸数の減少	4.2.1.3-9
胃腸管系	ラット (雄 10 例/群)	腸管輸送能、胃排泄能	0 ^{a)} 、1、3、10 mg/kg (単回)	静脈内	1 mg/kg 以上：腸管輸送能の低下	参考 4.2.1.3-10
	ラット (術後イレウスモデル) (雄 9~12 例/群)	腸管輸送能、胃排泄能	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1、3 mg/kg (単回)	静脈内	影響なし	参考 4.2.1.3-11

hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

a) 生理食塩液、b) HEPES 緩衝生理食塩液

c) 本薬 0 mg/kg (溶媒) 投与と 0.25 mg/kg 投与の間は 48 時間以上空け、以降は 7 日間空けて投与された。

d) 本薬 0.25 mg/kg 以上で認められた QTc 間隔の延長は、その平均変化率は 10% の範囲内であり、QTc 間隔値はすべて正常範囲内であることから生物学的意義はないと考察されており、本薬 1 mg/kg 以上で認められた QT 間隔の延長は、心拍数の減少に起因する生理学的な変化であると考察されている。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、血液透析患者におけるそう痒症に対する本薬の作用について以下のように説明している。

オピオイド受容体は、そう痒、炎症及び疼痛のシグナル調節に関与しており、MOR は β -エンドルフィンと結合しそう痒を誘発すること、KOR はダイノルフィンと結合しそう痒を抑制することが知られている (Am J Kidney Dis 2007; 50: 11-20)。血液透析患者におけるそう痒症の原因は十分に解明されていないものの、そう痒症を有する血液透析患者では、そう痒を誘発する μ オピオイド系とそう痒を抑制する κ オピオイド系のバランスが崩れることでそう痒が生じている可能性が考えられている (J Clin Invest 2006; 116: 1174-85)。また、透析患者におけるそう痒症には炎症が関与していることも報告されている (Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 749-55)。

今般提出した非臨床試験成績等に関する次の点を踏まえると、本薬は末梢神経及び免疫細胞に発現する KOR に作用することで血液透析患者におけるそう痒症に対して有効性を示すと考えられる。

- 本薬は、*in vitro* 試験において KOR に対する結合性及びアゴニスト活性を示すとともに（3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照）、各種そう痒症モデルに対して抗そう痒作用を示した（3.1.2.1 参照）。サブスタンス P 誘発性のそう痒反応に対する本薬の作用は KOR 阻害薬(nor-BNI)により拮抗されたことから、本薬の抗そう痒作用は KOR を介していることが示唆された。
- KOR は中枢及び末梢の神経並びに免疫細胞等に発現しており（Neuron 2018; 99: 1274-88）、末梢神経の C 線維上の KOR の活性化は、末梢神経の直接的なそう痒シグナルを抑制することが報告されている（Neuroscience 2009; 163: 23-33）。低分子合成ペプチドである本薬は脳組織への移行が限定的であること（4.2.1 参照）、ラット慢性膵炎モデル又はラット脊髄神経結紮モデルにおける本薬の抗侵害作用は KOR 阻害薬（nor-BNI）の足蹠皮下投与又は末梢性オピオイド受容体拮抗薬（ナロキソンメチオジド）の腹腔内投与により、それぞれ拮抗されたことから（表 3）、本薬の作用は主に末梢の KOR を介することが示唆された。
- 本薬は、*in vitro* 試験においてヒト単球由来マクロファージによる炎症性サイトカイン分泌を抑制するとともに（3.1.1.3 参照）、*in vivo* 試験でもリポ多糖誘発性の炎症性サイトカイン分泌及びカラゲニンによる足浮腫を抑制した（3.1.2.2 参照）。ヒト単球由来マクロファージによる炎症性サイトカイン分泌に対する本薬の抑制作用は KOR 阻害薬（nor-BNI）により拮抗されたことから（3.1.1.3 参照）、本薬は免疫細胞に発現する KOR を介して抗炎症作用を示すことが示唆された。

機構は、ラット脊髄神経結紮モデルに対して本薬を 7 日間反復投与することで、本薬の抗侵害作用が投与 5 日目以降、投与 1 日目と比較して約 30%減弱したこと（表 3）を踏まえ、本薬の臨床使用時に抗そう痒作用が経時的に減弱する（耐性）を生じる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

オピオイド受容体は、G タンパク質との脱共役、細胞内取込み等による発現量の低下等により脱感作が生じる結果、オピオイドに対する耐性が生じることが報告されており（Front Pharmacol 2014; 5: 280）、KOR アゴニストであるサルビノリン A、ナルフラフィン及び U50488H は KOR の細胞内取込みを促進し発現量を低下させることが報告されていること（J Pharmacol Exp Ther 2005; 312: 220-30）から、本薬の反復投与により KOR が脱感作した結果、抗侵害作用が経時的に減弱した可能性が考えられる。一方、抗侵害作用の減弱が認められた用量（1 mg/kg）をラットに投与したときの曝露量²⁾は、臨床用量（0.5 µg/kg）をヒトに投与したときの曝露量³⁾の約 680 倍に相当することから、本薬が臨床使用時に耐性を引き起こし抗そう痒作用が減弱する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬は末梢神経における KOR への作用を介して抗そう痒作用を示すことが期待できる。また、寄与の程度は不明であるものの、本薬の抗そう痒作用には免疫細胞における KOR への作用を介した抗炎症作用が関与している可能性はある。ラット脊髄神経結紮モデルにおいて本薬の反復投与により抗侵害作用の経時的な減弱が認められており、当該モデルでの抗侵害作用の減弱が認められない用量は不明であることから、臨床使用時に本薬の長期投与時に

2) ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（4 週間）（CTD 4.2.3.2-2）において、本薬 1 mg/kg を 4 週間反復静脈内投与したときの投与 28 日目の雄ラットの平均 C_{max} （2960 ng/mL）。

3) MR13A9-4 試験（CTD 5.3.5.1-2）において、日本人血液透析患者に本薬 0.5 µg/kg を静脈内投与したときの 1 週時の投与 5 分後の平均血漿中濃度（4.3 ng/mL）。

耐性が生じることで抗そう痒作用が減弱する可能性は否定できない。臨床使用時に耐性が生じる可能性については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.1 項で引き続き検討する。

3.R.2 安全性について

機構は、安全性薬理試験で認められた所見（表 4）について、臨床使用上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

中枢神経系への影響について、マウス又はラットにおいて、自発運動量の低下、運動協調性への影響、ペントバルビタール誘発睡眠時間の延長、睡眠-覚醒周期の変化が認められた（表 4）。これらの作用について、中枢神経系に発現する KOR への直接的な作用が関与している可能性を完全には否定できないものの、本薬は脳組織への移行が限定的であること（4.2.1 参照）を踏まえると、末梢に存在する KOR の活性化を介した二次的な変化である可能性があると考ええる。本薬の無影響量投与（ラット：1 mg/kg、マウス：0.1 又は 0.3 mg/kg）時又は影響が認められた最低用量（ラット：0.1 又は 1.0 mg/kg）投与時の曝露量⁴⁾は、臨床用量（0.5 µg/kg）をヒトに投与したときの曝露量³⁾と比較して 16～637 倍であったことから、本薬投与で認められた中枢神経系に関連する所見が臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考える。

心血管系への影響について、サルにおいて血圧低下並びに心拍数の増加及び減少が認められた。当該作用の機序は明確ではないが、他の KOR アゴニストにおける知見から、末梢の KOR を介した血管弛緩作用（Life Sci 2006; 78: 2516-22）、KOR を介さない作用（Eur J Pharmacol 2015; 761: 330-40）、又はこれらの複合的な作用による可能性が考えられる。これら影響が認められた最低用量（0.25 mg/kg）投与時の曝露量⁵⁾は、ヒトに臨床用量（0.5 µg/kg）投与時の曝露量³⁾と比較して 302 倍であったことから、本薬の血圧及び心拍数に対する影響が臨床使用上問題となる可能性は低いと考える。

呼吸系への影響について、ラットにおいて呼吸数の減少が認められたが、当該検討時に全用量で活動性の低下が認められていること、本薬は脳組織への移行が限定的であること（4.2.1 参照）を踏まえると、呼吸数の減少は、特定の受容体等への作用を介したのではなく、活動性の低下による間接的な影響と考えられる。また、分時換気量には影響は認められなかったこと、呼吸数への影響が認められた最低用量投与時の曝露量は、ヒトに臨床用量（0.5 µg/kg）投与時の曝露量³⁾と比較して 637 倍であったことから、本薬の呼吸系への影響が臨床使用上問題となる可能性は低いと考える。

胃腸管系への影響について、正常ラットにおいて腸管輸送能の低下が認められた。ラットの腸内 KOR 活性化の機能的効果は不明であるが、筋層間神経叢に KOR が発現していることから（Handb Exp Pharmacol 2017; 239: 363-78）、本薬は筋層間神経叢の KOR を介してアセチルコリン放出を阻害した結果、腸管輸送能に影響した可能性が考えられる。認められた腸管輸送能への影響は小さく、また当該影響が認められた検討最低用量投与時の曝露量は、ヒトに臨床用量（0.5 µg/kg）投与時の曝露量³⁾と比較して 637 倍であったことから、本薬の胃腸管系への影響が臨床使用上問題となる可能性は低いと考える。

4) ラットに本薬 1 mg/kg を静脈内投与したときの曝露量は、ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（4 週間）（CTD 4.2.3.2-2）において、本薬 1 mg/kg を 4 週間反復静脈内投与したときの投与 1 日目の雄ラットの平均 C_{max}（2740 ng/mL）が用いられ、ラットに本薬 0.1 mg/kg を静脈内投与したときの曝露量は、ラットに本薬 1 mg/kg を静脈内投与したときの平均 C_{max} から換算した値（274 ng/mL）が用いられた。マウスに静脈内投与したときの薬物動態データが得られていないため、曝露比の算出に当たっては、ヒト等価用量換算係数（12.3）が用いられた。

5) サルを用いた反復静脈内投与毒性試験（4 週間）（CTD 4.2.3.2-7）において、本薬 0.25 mg/kg を 4 週間反復静脈内投与したときの投与 1 日目の雄サルの平均 C_{max}（1300 ng/mL）。

機構は、安全性薬理試験で認められた所見について、中枢神経系における一部の所見を除き、無影響量が特定されておらず、またそれらの発現機序についても不明確な点が多いものの、所見の内容や申請者の説明を踏まえると、臨床使用時における重大な懸念は示唆されていないと判断するが、本剤のヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.2 項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ又はサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。なお、生体試料中の本薬（未変化体）、本薬 ^{14}C 標識体及びグリシン抱合体の濃度は LC-MS/MS⁶⁾を用いて測定され、本薬 ^{14}C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィ法（定量下限：15 ng eq/mL）により測定された。また、特に記載のない限り、本薬の処理濃度又は投与量はジフェリケファリンとして示し、得られた結果の数値は平均値を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{dss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	CTD
ラット a)	0.5	3	1036 ± 183	24190 ± 6348	24536 ± 6362	162 ± 58.1	1091 ± 270	21.2 ± 4.99	参考 4.2.2.1-3
	3	3	9453 ± 952	230139 ± 43144	232623 ± 44051	332 ± 152	575 ± 88.0	13.2 ± 2.36	
イヌ	0.3	3	2709 ± 701	2397 ± 264	2433 ± 275	1.46 ± 0.25	166 ± 14	124 ± 13	参考 4.2.2.1-6
	1	3	9801 ± 114	6803 ± 1600	6834 ± 1617	1.14 ± 0.01	139 ± 13	151 ± 32	
	3	3	39108 ± 3238	28530 ± 5505	28654 ± 5515	1.45 ± 0.57	106 ± 17	107 ± 19	
サル	0.3	3	4255 ± 1086	2121 ± 247	2130 ± 244	1.16 ± 0.13	119 ± 28	142 ± 17	参考 4.2.2.1-7
	1	3	9970 ± 1113	6330 ± 1219	6407 ± 1300	1.35 ± 0.32	164 ± 13	160 ± 29	
	3	3	21894 ± 4446	19177 ± 5081	19447 ± 5200	1.34 ± 0.01	229 ± 25	161 ± 41	

平均値 ± 標準偏差

a) ラットのみ $AUC_{0-\text{last}}$ (ng·min/mL)、 $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·min/mL)、 $t_{1/2}$ (min) 及び CL (mL/min/kg)

4.1.2 反復投与

雌雄ラット及び雌雄サルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、本薬を 1 日 1 回反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

6) 定量下限は以下のとおり。血漿中本薬濃度：ラット 0.1、1、2、1.5（低濃度範囲）/125（高濃度範囲）又は 5（低濃度範囲）/100（高濃度範囲）ng/mL、イヌ 1 ng/mL、サル 0.1、1 又は 5（低濃度範囲）/100（高濃度範囲）ng/mL、血漿中本薬 ^{14}C 標識体濃度：0.1 ng/mL、脳中本薬濃度：0.5 ng/mL 又は 2.5 ng/g、脳脊髄液中本薬濃度：2 ng/mL、脊髄中及び坐骨神経中本薬濃度：0.5 ng/mL、腎臓中本薬濃度及び本薬 ^{14}C 標識体濃度：0.05 µg/g、腎臓中グリシン抱合体濃度：0.01 又は 0.02 µg/g、尿中本薬濃度：1 ng/mL、乳汁中本薬濃度：1.5 ng/mL

表 6 本薬を反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	測定時点	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
ラット a)	26 週間	0.25	0 日目	雄	4/時点	726.8	474.2	0.679	4.2.3.2-4
				雌	4/時点	901.8	433.7	6.328	
		2.5		雄	4/時点	8635	4561	6.440	
				雌	4/時点	9809	5079	6.447	
		25		雄	4/時点	102000	58170	1.849	
				雌	4/時点	98620	51810	6.450	
		0.25	90 日目	雄	4/時点	1330	687.6	3.246	
				雌	4/時点	1043	473.7	7.942	
		2.5		雄	4/時点	11040	5524	2.109	
				雌	4/時点	11350	5318	8.182	
		25		雄	4/時点	139600	108900	5.228	
				雌	4/時点	119800	58380	7.162	
		0.25	181 日目	雄	3～4/時点	1630	873.3	24.227	
				雌	4/時点	1226	561.3	2.159	
		2.5		雄	4/時点	16410	8640	79.719	
				雌	4/時点	13550	6348	91.616	
		25		雄	4/時点	158000	139600	17.468	
				雌	4/時点	104100	53870	19.401	
サル	39 週間	0.06	0 日目	雄	4	363.4 ± 14.8	426.2 ± 77.8	2.105 ± 1.039	4.2.3.2-9
				雌	4	349.8 ± 32.5	405.4 ± 65.2	1.590 ± 0.916	
		0.25		雄	4	1698 ± 47	2120 ± 286	3.009 ± 0.163	
				雌	4	1478 ± 96	1838 ± 288	2.730 ± 0.812	
		1		雄	6	5278 ± 394	7460 ± 1228	2.953 ± 0.076	
				雌	6	5443 ± 559	6813 ± 738	2.437 ± 0.432	
		0.06	181 日目	雄	4	311.1 ± 46.8	530.8 ± 308.5	4.190 ± 2.218	
				雌	4	409.5 ± 199.6	2071 ± 3359	7.838 ± 9.055	
		0.25		雄	4	1250 ± 135	2844 ± 2594	5.542 ± 4.642	
				雌	4	1826 ± 857	12470 ± 17040	13.190 ± 7.718	
		1		雄	6	6877 ± 4253	62190 ± 89860	17.202 ± 11.019	
				雌	6	7616 ± 3019	78480 ± 70650	29.143 ± 10.769	
		0.06	272 日目	雄	4	307.3 ± 96.0	1472 ± 1397	8.935 ± 7.682	
				雌	4	346.3 ± 157.1	2242 ± 3614	10.674 ± 14.949	
		0.25		雄	4	1029 ± 162	3205 ± 3445	7.507 ± 7.363	
				雌	4	1835 ± 940	15420 ± 19420	22.591 ± 14.843	
		1		雄	6	8893 ± 7123	105500 ± 160200	24.521 ± 17.013	
				雌	6	10890 ± 5440	134600 ± 123900	31.214 ± 15.463	

平均値又は平均値±標準偏差

a) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雌雄アルビノラット（雌雄各 1~3 例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 2016 時間後までの各組織中 ⁷⁾の放射能濃度が検討された。各組織中の放射能濃度は、検討された組織のうち、大部分の組織 ⁸⁾において投与 5 分後に最高値を示し、血漿中と比較して腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質及び膀胱では約 3~6 倍高い放射能濃度が認められた。投与 672 時間後には血漿中放射能濃度は検出限界未満となったが、投与 2016 時間後においても一部の組織 ⁹⁾で放射能は検出可能であった（CTD 4.2.2.3-1）。

7) 血漿、血液、大脳、小脳、延髄、脊髄、下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、副腎、脾臓、膵臓、食道、胃、十二指腸、小腸、盲腸、大腸、腸間膜リンパ節、精巣上体、精巣、精囊、前立腺、子宮、卵巣、膀胱、白色脂肪、褐色脂肪、皮膚、筋肉、骨、骨髓、胃内容物、十二指腸内容物、小腸内容物、盲腸内容物、大腸内容物

8) 小腸、胃内容物及び小腸内容物以外の組織

9) 雄：血漿、下垂体、胃内容物、十二指腸内容物、小腸内容物、盲腸内容物及び大腸内容物以外の組織

雌：血漿、血液、小脳、下垂体、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、膵臓、食道、胃、盲腸、大腸、白色脂肪、褐色脂肪、骨、骨髓、胃内容物、十二指腸内容物、小腸内容物、盲腸内容物及び大腸内容物以外の組織

雄性アルビノラット（3例/時点）に本薬 1 mg/kg を 6 日間反復静脈内投与後に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、最終投与 168 時間後までの各組織中¹⁰⁾の放射能濃度が検討された。各組織中の放射能濃度は、すべての組織で投与 5 分後に最高値を示し、血漿中と比較して腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質では約 4～6 倍高い放射能濃度が認められ、その他の組織中の放射能濃度は血漿中より低値であった。また、投与 168 時間後においてもすべての組織で放射能は検出可能であり、血漿中の放射能濃度と比較して 10 倍以上高値であった組織は、腎臓皮質、腎臓、腎臓髄質、肝臓、脾臓、下垂体及び肺であった（血漿中の放射能濃度に対する比はそれぞれ、1112、919、282、27.8、19.6、10.7 及び 10.5）（CTD 4.2.2.1-1）。

雄性アルビノラット（1例/時点）及び雄性有色ラット（1例/時点）に、本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの各組織中¹¹⁾の放射能濃度が、定量的全身オートラジオグラフィ法により検討された。その結果、アルビノラットにおいて放射能は眼球を除く全ての組織で検出された。各組織中の放射能濃度は、検討された組織のうち骨及び腎臓皮質以外の組織において投与 5 分後に最高値を示した。大脳、小脳、脳幹及び脊髄中の放射能濃度は、投与 1 時間後に検出限界未満となり、投与 168 時間後には肝臓、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質を除く組織で検出限界未満となった。有色ラットにおいて、眼球で放射能は検出されず、皮膚（有色部）中の放射能濃度は投与 1 時間後（最初の測定時点）に最高値を示し、投与 168 時間後には検出限界未満となった（CTD 4.2.2.3-2、CTD 4.2.2.3-3）。

雄性ラット（2例/時点）に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの脳及び神経組織への移行性が検討された。その結果、測定されたいずれの時点（投与 0.25～4 時間後）においても脳中本薬濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であったが、血漿中、脳脊髄液、脊髄及び坐骨神経中濃度はそれぞれ投与 0.25、1、0.5 及び 0.25 時間後に最高値を示した（それぞれ 2250 ng/mL、9.58 ng/mL、34.3 ng/g 及び 122 ng/g）。血漿中及び脳脊髄液中の本薬濃度は投与 4 時間後には定量下限（2 ng/mL）未満となったが、脊髄及び坐骨神経中の本薬濃度は投与 4 時間後においても定量可能であった（それぞれ 21.6 及び 39.03 ng/g）（参考 CTD 4.2.2.1-4）。

雄性ラット（2例/時点）に本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 0.5、1 及び 3 時間後の血漿中及び脳中の本薬濃度が検討された結果、各測定時点における血漿中に対する脳中の本薬濃度の比は、それぞれ 0.0221、0.0187 及び 0.253 であった（参考 CTD 4.2.2.1-3）。

雄性サル（頭部：1例、全身：2例）に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の組織分布が、頭部及び全身オートラジオグラムにより検討された。その結果、頭部オートラジオグラムにおいて、放射能は投与 0.5 時間後では大脳及び灰白質を含むその他の脳組織でほとんど検出されなかった。全身オートラジオグラムにおいて、放射能は投与 0.5 時間後に大脳、小脳、眼球及び脊髄でほとんど検出されなかったが、腎臓、膀胱内尿、胃内容物、肝臓、皮膚、血液及び肺で検出され、腎臓及び膀胱内尿では、投与 24 時間後においても投与 0.5 時間後と同程度の放射能が検出された（CTD 4.2.2.1-2）。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

10) 血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、下垂体、眼球、心臓、肺、肝臓、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、脾臓、精巣上体、精巣

11) 血液、脳内血液、大脳、小脳、脳幹、脊髄、下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺（アルビノラットのみ）、甲状腺、胸腺（アルビノラットのみ）、心臓（アルビノラットのみ）、肺（アルビノラットのみ）、肝臓、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、副腎、脾臓、膵臓、精巣上体、精巣、前立腺、白色脂肪（アルビノラットのみ）、褐色脂肪（アルビノラットのみ）、皮膚（アルビノラットのみ）、骨格筋（アルビノラットのみ）、骨（アルビノラットのみ）、骨髄（アルビノラットのみ）、皮膚（白色部）（有色ラットのみ）、皮膚（有色部）（有色ラットのみ）

ラット及びサルに本薬 ^{14}C 標識体 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ をそれぞれ添加し、超遠心法により血漿タンパク結合率を検討した結果、各検討濃度における血漿タンパク結合率は、ラットでそれぞれ 20.9 及び 21.3%、サルでそれぞれ 18.7 及び 17.7%であった (CTD 4.2.2.3-4)。

雄性サルに本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、超遠心法により血漿タンパク結合率を検討した結果、投与 0.5 及び 2 時間後における血漿タンパク結合率はそれぞれ 17.3 及び 17.8%であった (CTD 4.2.2.1-2)。

雌雄ラットに本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の血球分配率は投与 2 時間後では雄で 5.5%、雌で 2.7%であり、投与 24 時間後以降は、雌雄ともに経時的に増加し、投与 336 時間後は雄で 75.1%、雌で 77.3%であった (CTD 4.2.2.3-1)。

雄性サルに本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の血球分配率は、投与 8 時間後で 1.5%であり、投与 24 時間後以降は経時的に増加し、投与 168 時間後で 35.7%であった (CTD 4.2.2.1-2)。

4.2.3 胎盤通過性

雌性ラット (3 例/群) に妊娠 7 日目から 20 日目まで、本薬 0.6、2.5 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、母動物及び胎児血漿中本薬濃度は概ね用量依存的な増加を示し、母動物血漿中に対する胎児血漿中の本薬濃度の比は 0.6、2.5 及び 10 mg/kg でそれぞれ 0.025、0.027 及び 0.025 となり、本薬は胎盤を通過することが示唆された (CTD 4.2.3.5.3-1)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

ラット及びサルの肝細胞にそれぞれ本薬 ^{14}C 標識体 4 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 240 分間インキュベートしたとき、本薬 ^{14}C 標識体の残存率は、ラットで 97.9~102%、サルで 100~108%であった (CTD 4.2.2.4-1)。

ラット、イヌ及びサルの肝細胞にそれぞれ本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、いずれの試料においても未変化体のみが検出された (参考 CTD 4.2.2.4-2)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雄性ラット (1~3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞中の代謝物について検討された。その結果、投与 1 時間後までの血漿中では主に未変化体が認められた (血漿中総放射能の 90.2~93.7%)。肝臓中では、主に未変化体 (肝臓中総放射能の 57.7~68.1%) が認められ、代謝物としてグリシン抱合体等が認められた。腎臓中では、主に未変化体 (腎臓中総放射能の 67.6~72.2%) が認められ、代謝物としてグリシン抱合体等が認められた。投与 24 時間後までの尿中及び糞中では、主に未変化体が認められ (尿中総放射能の 96.9%及び糞中総放射能の 74.1%)、糞中では代謝物としてはグリシン抱合体等が認められた (CTD 4.2.2.2-1)。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット (3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 4 時間後までの胆汁中には主に未変化体 (胆汁中総放射能の 86.8%) が認められ、その他、単一の代謝物が認められた (胆汁中総放射能の 8.3%) (CTD 4.2.2.4-8)。

雄性サル (3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 及び 2 時間後の血漿中には主に未変化体が認められ (それぞれ血漿中総放射能の 74.3 及び 73.6%)、複数の代謝物も認められた (いずれも血漿中総放射能の 10%未満)。投与 72 時間後までの尿中には主に未変化体が認められ (尿中総放射能の 83.0%)、複数の代謝物も認められた (いずれも尿中総放射能の 10%未満)。投与 120

時間後までの糞中には主に未変化体（糞中総放射能の 33.6%）及び代謝物 MFM-21（構造未同定、糞中総放射能の 16.4%）が認められ、その他、複数の代謝物が認められた（いずれも糞中総放射能の 5%未満）（CTD 4.2.2.1-2）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄

雄性ラット（3 例）に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び呼気中排泄率はそれぞれ 58.6、37.2 及び 0.1%であった（参考 CTD 4.2.2.2-1）。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット（3 例）に、本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 64.9、2.6 及び 13.0%であった（CTD 4.2.2.4-8）。

雄性イヌ（3 例/群）に本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 8 時間後までの投与量に対する本薬の尿中排泄率はそれぞれ 20、19 又は 47%であった（参考 CTD 4.2.2.1-6）。

雄性サル（3 例）に本薬 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 70.1 及び 12.7%であった（CTD 4.2.2.1-2）。

4.4.2 乳汁中排泄

授乳ラット（3 例/群）に、本薬 0.6、2.5 又は 10 mg/kg を妊娠 7 日目から授乳 14 日目まで 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、授乳 14 日目における母動物の血漿中本薬濃度に対する母動物の乳汁中本薬濃度の比は、各投与量でそれぞれ 0.044、0.051 又は 0.042 であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。なお、乳児の血漿中においては、本薬は検出されなかった（CTD 4.2.3.5.3-1）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、本薬の中樞移行性は限定的であると判断するが、臨床使用時における中枢神経系に対する影響については、臨床試験成績を踏まえて、7.R.2.2 項で引き続き検討する。提出されたその他の非臨床薬物動態に関する試験成績については、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（免疫毒性試験及び依存性試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本薬の処理濃度又は投与量はジフェリケファリンとして示す。

5.1 単回投与毒性試験

本薬のマウスを用いた単回静脈内投与骨髓小核試験、ラットを用いた 7 日間反復静脈内投与用量設定試験及びカニクイザルを用いた 7 日間反復静脈内投与用量設定試験の実施に際して行われた用量設定に関する成績に基づき、本薬を静脈内投与したときの急性毒性及び概略の致死量が評価された（表 7）。また、本薬のラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 7）。本薬の概略の致死量は、静脈内投与においてマウスで 200 mg/kg、ラットで 100 mg/kg 超、カニクイザルで 16 mg/kg 超、経口投与においてラットで 1000 mg/kg 超と判断された。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄マウス (ICR)	静脈内	50 ^{a)} 、100、200	≧50：立毛、虚脱、嗜眠 200：投与後 30 分以内に全例死亡	200	4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	50 ^{a)} 、75、100	≧50：嗜眠、体重減少 (雄)、摂餌量減少 (雄) ≧75：尿による汚れ、眼周囲に乾燥した赤色物質、発声	>100	参考 4.2.3.1-2
雌雄 カニクイザル	静脈内	0.5 ^{a)} 、1、2、4、 8、16 ^{b)}	≧0.5：嗜眠、活性低下 ^{c)} 、間欠性振戦、糞便減少、摂餌量減少 ≧4：運動失調、散発性の吐気/嘔吐 16：体温低下	>16 ^{d)}	参考 4.2.3.1-4
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{e)} 、100、500、 2000	≧100：肛門・性器の汚れ、色素涙、嗜眠/活性低下 ^{c)} 、摂餌量減少、赤血球・ヘマトクリット・ヘモグロビン・好中球の増加及びリンパ球の減少等、尿素窒素・クレアチニン・総タンパク質・ナトリウム・クロール・カルシウム・グルコース・コレステロール・トリグリセリドの増加等、脾臓重量減少、肝臓重量増加、甲状腺/副甲状腺重量減少 (雄)、副腎重量増加 (雌)、唾液腺粘液性腺肥大、ハート腺ボルフィリン色素沈着 ≧500：胸腺重量の減少 (雌) 2000：体重減少 (雄)、下痢 (水様便/未形成便) 回復性 ^{f)} ：副腎重量増加 (雌の 100 mg/kg 以上)、血清ナトリウム増加 (500 mg/kg 以上)、血清クロールの増加 (2000 mg/kg) を除き、投与後 15 日までに回復。	>2000 ^{g)}	4.2.3.1-3

a) 溶媒：生理食塩液、b) 動物を 2 群に分け 4 日間以上の間隔を空けて投与された (2→4→8 mg/kg 又は 1→0.5→16 mg/kg)。

c) 自発運動の低下を意味する、d) 最大耐量は 8 mg/kg と判断されている、e) 溶媒：蒸留水、

f) 無毒性量は雄で 500 mg/kg、雌で 2000 mg/kg と判断されている、g) 回復期間として 2 週間が設けられた。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験 (4、13 及び 26 週間) 及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験 (4、13 及び 39 週間) が実施された (表 8) また、ラットを用いた反復経口投与毒性試験 (4 及び 26 週間) が実施された (表 8)。本薬投与に関連して、自発運動減少、嗜眠、鎮静等の一般状態変化、体重、摂餌量及び尿量の低値等の変化がラット及びカニクイザルに認められ、いずれも薬理作用に伴う二次的な変化と考えられている。その他に、免疫系器官の変化 (胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇等) がカニクイザルに、慢性進行性腎症に関連した種々の変化 (腎尿細管の好塩基性変化、腎尿細管の硝子滴の蓄積) 及び雄性生殖器の変化 (精巣精細管の胚上皮変性、精巣上体の管腔内細胞片) がラットに、種々の臓器における色素沈着 (十二指腸 (ラット及びカニクイザル：ヘモジデリン)、脾臓及び肝臓のマクロファージ (カニクイザル：ヘモジデリン) 及び腎臓近位尿細管 (カニクイザル：リポフスチン、ラット：PAS 染色のみ陽性)) がラット及びカニクイザルに認められた。ラット雄性生殖器の変化 (精巣精細管の胚上皮変性、精巣上体の管腔内細胞片) は自発運動減少により不活動 (臥床) になったラットをステンレス製ケージでの飼育した場合と比較し、ポリカーボネート製ケージで飼育したラットでそれら病変の発現が低減したことから、物理的要因 (ステンレス製ケージのワイヤーによる不活動 (臥床) ラットの精巣に対する不均一な圧力) が精巣及び精巣上体の所見の発生に関与していると判断されている。

ラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量 (①ラット (雄)：2.5 mg/kg/日、②ラット (雌)：25 mg/kg/日、③カニクイザル (雌雄)：0.25 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-last}) は、①ラット (雄) でそれぞれ 16410 ng/mL 及び 8640 ng・h/mL、②ラット (雌) でそれぞれ 104100 ng/mL 及び 53870 ng・h/mL、③カニクイザル (雌雄平均) でそれぞれ 2565 ng/mL 及び 19100 ng・h/mL であり、日本人血液透析患者に本薬 0.5 µg/kg を週 3 回の頻度で 3 回投与時の本薬の曝露量 (C_{max} ：5.38 ng/mL、 AUC_{0-last} ：103.59 ng・h/mL) と比較して、①ラット (雄) でそれぞれ 3050 倍及び 83 倍、②ラット (雄) でそれぞれ 19349 倍及び 520 倍、③カニクイザル (雌雄) でそれぞれ 477 倍及び 184 倍であった。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週間 (1回/日) + 休薬2週間	0 ^{a)} 、1、5、25	≧1: 尿の汚れ、体重・摂餌量減少、肝臓重量低下、精巣上体管腔内細胞片、精巣精細管の胚上皮変性 ≧5: 活性低下 ^{o)} 、尿・糞による汚れ、横臥位 25: 自発運動増加、心臓・甲状腺重量低下、精巣上体・精巣の矮小化、精巣上体無精子症、精巣精細管無形成、投与部位の炎症 回復性: 一部の個体に精巣矮小、精巣精細管の胚上皮変性が残存したが、他の所見は回復。	5	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	静脈内	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	0 ^{a)} 、0.25、2.5、25	≧0.25: 自発運動減少、よろめき歩行、前肢の外転、体重・摂餌量減少、精巣上体萎縮・無精子症 ^{d)} 、精巣上体管腔内細胞片 ^{d)} 、精巣精細管萎縮 ^{d)} ≧2.5: 尿量減少、腎臓近位尿細管黄赤色色素沈着 回復性: あり	25	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	静脈内	26週間 (1回/日) + 休薬9週間	0 ^{a)} 、0.25、2.5、25	≧0.25: 自発運動減少、体重・摂餌量減少、腎臓近位尿細管好塩基性変性 ^{o)} ・硝子滴蓄積、精巣上体精子欠如 ^{o)} 、精巣精細管萎縮 ≧2.5: よろめき歩行、前肢の外転、腎臓近位尿細管黄赤色色素沈着、精子減少 ^{o)} 、精巣上体管腔内細胞残屑、卵巣重量減少 回復性: あり	雄: 2.5 雌: 25	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	静脈内	4週間 (1回/日) + 休薬2週間	0 ^{a)} 、0.25、1、4	≧0.25: 嗜眠、猫背姿勢、異常便、嘔吐、摂餌量減少、胸腺・脾臓リンパ球枯渇、投与部位病変 (血管壁変性/再生・出血・線維症/線維増殖症、急性炎症、壊死)、十二指腸粘膜固有層色素沈着 ≧1: 屈曲位、流涎、体重減少、胸腺重量減少、坐骨神経軸索変性 4: 平衡感覚障害 回復性: 胸腺重量減少傾向、胸腺・脾臓リンパ球枯渇、投与部位病変 (血管壁変性/再生・出血・線維症/線維増殖症、慢性炎症、壊死)、坐骨神経軸索変性、十二指腸粘膜固有層色素沈着が残存したが、他の所見は回復。	0.25	4.2.3.2-7
雌雄カニクイザル	静脈内	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	0 ^{a)} 、0.06、0.25、1	≧0.06: 摂餌量減少、尿量減少、腎臓近位尿細管褐色色素沈着 ≧0.25: 鎮静、傾眠、自発運動減少、口腔粘膜蒼白、嘔吐 回復性: 一部の個体に腎臓近位尿細管褐色色素沈着が残存したが、他の所見は回復。	1	4.2.3.2-8
雌雄カニクイザル	静脈内	39週間 (1回/日) + 休薬4週間 (国内実施)	0 ^{a)} 、0.06、0.25、1	≧0.06: 尿量減少、十二指腸粘膜固有層色素沈着 ≧0.25: 鎮静、傾眠、自発運動減少、嘔吐、摂餌量減少、腎臓近位尿細管褐色色素沈着 1: 嗜眠 回復性: 一部の個体に腎臓近位尿細管褐色色素沈着、十二指腸粘膜固有層色素沈着が残存したが、他の所見は回復。	1	4.2.3.2-9 ^{b)}
雌雄カニクイザル	静脈内	39週間 (1回/日) + 休薬4週間 (米国実施)	0 ^{a)} 、0.06、0.25、1	切迫屠殺: 2 (0.25 mg/kg 雄1例、1 mg/kg 雌1例) ≧0.06: 活性低下 ^{o)} 、半眼、眼のくぼみ、屈曲位、瞳孔散大、肝臓 (類洞)・脾臓 (赤脾髄) マクロファージ集積 ≧0.25: 異常歩行 ^{o)} 、非協調性行動 1: 摂餌量減少、白血球数減少 回復性: あり	0.25	4.2.3.2-10 ^{b)}
雌雄ラット (SD)	経口	4週間 (1回/日) + 休薬2週間	0 ^{b)} 、10、50、250	≧10: 摂餌量減少 ≧50: 活性低下 ^{o)} 、半眼、猫背姿勢、体重減少 250: 摂水量減少、精巣精細管萎縮、精巣上体無精子症 回復性: あり	250	4.2.3.2-5
雌雄ラット (SD)	経口	26週間 (1回/日) + 休薬2週間	0 ^{b)} 、10、50、250	≧50: 活性低下 ^{o)} 、半眼、体重・摂餌量減少 250: 猫背姿勢、立毛 回復性: あり	250	4.2.3.2-6

a) 溶媒: 生理食塩液、b) 溶媒: 逆浸透脱イオン水、c) 自発運動の低下を意味する。

d) 精巣上体萎縮・無精子症は0.25 mg/kgのみ、精巣上体管腔内細胞片及び精巣精細管萎縮は0.25及び25 mg/kgのみ。

e) 腎臓近位尿細管好塩基性変性は雄の25 mg/kgで高頻度に認められ、毒性と判断されている。

f) 精巣上体精子欠如は0.25及び25 mg/kgのみ、精子減少は2.5 mg/kgのみ、g) 2.5 mg/kgのみ。

h) 開発戦略に鑑み、カニクイザルを用いた39週間反復静脈内投与毒性試験が国内外で計2試験実施されたが、最終結論 (無毒性量) は無毒性量が低かった試験に基づき、雌雄とも0.25 mg/kg/dayと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験及びげっ歯類を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった（表 9）。

表 9 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－／＋	0 ^{a)} 、150、500、1500、2500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
<i>in vitro</i>	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－／＋ (4 時間) S9－ (20 時間)	0 ^{a)} 、1250、2500、5000 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄		0 ^{a)} 、25、50、100 (mg/kg) (静脈内、単回)	陰性	4.2.3.1-1

a) 溶媒：生理食塩液

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、本薬投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった（表 10）。

Tg rasH2 マウス及びラットの非発がん量 (Tg rasH2 マウス：30 mg/kg/日、ラット：1 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-last}) は、①Tg rasH2 マウス (雌雄平均) でそれぞれ 37500 ng/mL 及び 38750 ng・h/mL、②ラット (雄) でそれぞれ 5080 ng/mL 及び 46900 ng・h/mL、③ラット (雌) でそれぞれ 15300 ng/mL 及び 161000 ng・h/mL であり、日本人血液透析患者に本薬 0.5 µg/kg を週 3 回の頻度で 3 回投与時の本薬の曝露量 (C_{max}：5.38 ng/mL、AUC_{0-last}：103.59 ng・h/mL) と比較して、①Tg rasH2 マウスでそれぞれ 6970 倍及び 374 倍、②ラット (雄) でそれぞれ 944 倍及び 453 倍、③ラット (雌) でそれぞれ 2844 倍及び 1554 倍であった。

表 10 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日) ^{a)}				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0 ^{b)}	3	10	30		
				例数	25	25	25	25		
雌雄マウス (Tg rasH2)	皮下	26 週 (1 回/日)	腫瘍性変化	雄	なし				30	4.2.3.4.2-2
			非腫瘍性変化 ^{c)}	雌	≧3：腎梗塞 ^{d)}					
雌雄ラット (SD)	皮下	雄 104 週 雌 93 週 (1 回/日)	主な病変	性	用量 (mg/kg/日) ^{a)}				1	4.2.3.4.1-3
				例数	0 ^{b)}	0.25	0.5	1		
			腫瘍性変化	雄	60	60	60	60		
			非腫瘍性変化 ^{c)}	雌	なし					

a) マウスに関しては 4 週間反復皮下投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.4.2-1、最大耐量は雌雄ともに 33 mg/kg/日) の成績、ラットに関しては 26 週間反復皮下投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.4.1-2、無毒性量は雌雄ともに 25 mg/kg/日) の成績に基づき、用量設定が行われた。

b) 溶媒：生理食塩液、c) 投与部位の皮膚に炎症が観察されたが、その発生率及び重症度は対照群を含む全群で同程度であった。

d) 対照群の雌に少数例 (2 例)、本薬投与群では用量相関性はないものの、4～7 例で認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた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並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 11)。

本薬の催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められず、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に本薬投与の影響は認められなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生への影響として、親動物 (雌) の 0.25 mg/kg/日以上で性周期回数の減少、2.5 mg/kg/日以上で性周期発情休止期の延長が認められたが、交尾能、受胎能及び初期胚発生に本薬投与の影響は認められなかった。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：25 mg/kg/日、ウサギ：0.1 mg/kg/日）における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-last}）は、①ラットでそれぞれ 90400 ng/mL 及び 55900 ng・h/mL、②ウサギでそれぞれ 906 ng/mL 及び 787 ng・h/mL（AUC_{0-τ}）であり、日本人血液透析患者に本薬 0.5 µg/kg を週 3 回の頻度で 3 回投与時の本薬の曝露量（C_{max}：5.38 ng/mL、AUC_{0-last}：103.59 ng・h/mL）と比較して、①ラットでそれぞれ 16803 倍及び 540 倍、②ウサギでそれぞれ 168 倍及び 8 倍であった。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	静脈内	雌：交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) 雄：交配 28 日前～剖検前日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.25、2.5、25	雄動物 ≥0.25：猫背姿勢、自発運動減少、運動失調、挙尾、脱水症状、色素涙、過敏、発声、眼瞼下垂、流涙、緩徐呼吸、被毛粗剛、体重・摂餌量減少 雌動物 ≥0.25：自発運動減少、脱水症状、体重・摂餌量減少、性周期回数減少 ≥2.5：猫背姿勢、色素涙、過敏、発声、眼瞼下垂、流涙、被毛粗剛、発情休止期延長動物数増加 初期胚発生：異常なし	親動物（一般毒性）：25（雌雄） 親動物（生殖能）：25（雄）、0.25（雌） 初期胚発生：25	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 7～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.25、2.5、25	母動物 ≥0.25：自発運動減少、脱水症、猫背姿勢、眼瞼下垂、腹部被毛尿汚れ、体重・摂餌量減少 ≥2.5：色素涙、色素鼻漏、つま先歩行、発声 25：被毛粗剛、痩身、過敏 胚・胎児 25：波状肋骨 ^{b)} 、不完全骨化肋骨 ^{b)}	母動物（一般毒性）：0.25 未満 母動物（生殖能）：25 胚・胎児発生：25	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (New Zealand White)	静脈内	妊娠 7～19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.025、0.05、0.1	母動物 ≥0.025：摂餌量減少 ≥0.05：痩身、脱水症、体重減少 0.1：少量糞便、頻呼吸、赤色物付着（ケージ受け皿）、妊娠率減少 胚・胎児：異常なし	母動物（一般毒性）：0.025 未満 母動物（生殖能）：0.05 胚・胎児発生：0.1	4.2.3.5.2-4
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	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 7 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.6、2.5、10	母動物 ≥0.6：自発運動減少、猫背姿勢、眼瞼下垂、尿による腹部被毛の汚れ、発声、体重・摂餌量減少 ≥2.5：運動失調、脱水症、前肢制限 10：流涙、色素涙 F1 出生児（離乳前）：異常なし F1 出生児（離乳後）：異常なし	母動物（一般毒性）：0.6 母動物（生殖能）：10 F1 出生児（発育・生殖能）：10	4.2.3.5.3-1

a) 溶媒：生理食塩液、b) 成長及び発達に伴い消失する変化であることから、毒性学的意義のない変化と判断されている。

5.6 局所刺激性試験

本剤をウサギ血管周囲皮下に投与したときの局所刺激性試験が評価され、本剤の刺激性は軽度であったことから（表 12）、本剤をヒトに静脈内投与したときに血管外へ漏出した場合の忍容性は良好であると考えられる旨を申請者は説明している。

表 12 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	結果	CTD
雄ウサギ (日本白色種)	本剤 0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、0.1 及び 10 mg/mL (0.2 mL/部位) を耳介静脈周囲皮下に単回投与したときの局所刺激性を肉眼的及び病理組織学的に評価。	本剤 0.1 及び 10 mg/mL において軽度の血管周囲刺激性が認められた。なお、本剤のプラセボ製剤でごく軽度の血管周囲刺激性が認められた。	4.2.3.6-1

a) 陰性対照：生理食塩液、b) 媒体対照：本剤のプラセボ製剤

5.7 その他

5.7.1 免疫毒性試験

カニクイザルの4週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-7）において、胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇を含む免疫系の器官重量及び組織学的変化が認められた（表8）。本薬の標的分子であるKORはT細胞に発現しており（Transl Perioper Pain Med 2016; 1: 5-13）、KORを含むオピオイド受容体の活性化は免疫調節作用と関連している（Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 719-23）。ラットの13週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）での末梢血免疫フェノタイピング評価で免疫細胞数に影響は認められなかったこと、カニクイザルの13週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）での脾臓及び胸腺の免疫フェノタイピング評価、免疫組織化学的検査並びにT細胞依存性抗体産生能検査で免疫機能に影響は認められなかったことから、ヒトに臨床用量（0.5 µg/kg）を週3回投与する場合に本薬は免疫毒性を引き起こす可能性は低いと申請者は説明している。

5.7.2 光毒性試験

本薬はD-体アミノ酸からなる分子量約680の低分子合成ペプチドであり、270 nm以上の紫外線を吸収しないことから、「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成26年5月21日付け薬食審査発0521第1号）に基づき、光毒性試験は実施されていない。

5.7.3 依存性試験

本薬の依存性について、ラットを用いた場所嗜好性/嫌悪性試験、薬物自己投与試験、薬物弁別試験及び身体依存性試験が実施され、場所嗜好性/嫌悪性試験、薬物自己投与試験及び身体依存性試験において本薬投与の影響は認められなかった（表13）。なお、薬物弁別試験の0.125 mg/kg/日以上で部分般化が認められたが、部分般化が認められない0.05 mg/kg/日の推定C_{max}（225～666 ng/mL）は日本人血液透析患者に本薬0.5 µg/kgを週3回の頻度で3回投与時の本薬の曝露量（C_{max}：5.38 ng/mL）と比較して42～124倍であったことから、ヒトに臨床用量（0.5 µg/kg）を週3回投与する場合に本薬は精神依存及び身体依存を発現する可能性は低いと申請者は説明している。

表13 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験結果	CTD
場所嗜好性/嫌悪性試験	雄ラット (SD)	本薬 0 ^{a)} 、0.32、1、3.2 mg/kg/日を静脈内投与したときの場所嗜好性/嫌悪性を評価	本薬投与により場所嗜好性/嫌悪性は認められなかった。	参考 4.2.3.7.4-1
薬物自己投与試験	雄ラット (SD)	ヘロインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 ^{a)} 、0.001、0.005、0.025、0.125 mg/kg/日を静脈内に自己投与したときの強化効果を評価	本薬投与により自己投与回数の増加は認められず、強化効果は認められなかった。	参考 4.2.3.7.4-2
薬物弁別試験	雌ラット (Lister Hooded)	訓練薬（ペンタゾシン）と溶媒 ^{b)} の違いを区別できるよう訓練されたラットに本薬 0 ^{a)} 、0.05、0.125、0.25、0.5 mg/kg/日を静脈内投与したときのペンタゾシンへの般化を評価	本薬 0.125 mg/kg/日以上でペンタゾシンへの部分般化が認められたが、その作用は弱く（ペンタゾシンやブトルファノールとの比較）、用量相関性も認められなかった。	参考 4.2.3.7.4-3
身体依存性試験	雄ラット (SD)	本薬 0 ^{a)} 、5 mg/kg/日を4週間反復静脈内投与後、7日間休薬したときの退薬症状を評価	本薬投与により退薬症状及び身体依存性は認められなかった。	参考 4.2.3.7.4-4

a) 溶媒：生理食塩液、b) 0.25%メチルセルロース/生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断するが、本剤のヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.2項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、本薬の濃度又は投与量はジフェリケファリンとして示し、得られた結果の数値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。以下では主な薬物動態試験成績を記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限：0.05～1.05 ng/mL）。本薬 ^{14}C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

本剤の臨床試験においては、バイアル製剤及びプレフィルドシリンジ製剤が用いられ、国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.1-1：MR13A9-1 試験、CTD 5.3.3.2-1：MR13A9-2 試験）、国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：MR13A9-3 試験、CTD 5.3.5.1-2：MR13A9-4 試験）及び海外臨床試験¹²⁾ではバイアル製剤、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：MR13A9-5 試験）ではプレフィルドシリンジ製剤（17.5 µg、25.0 µg、35.0 µg 及び 42.5 µg 製剤）が用いられた。なお、国内市販予定製剤は国内第Ⅲ相試験製剤と有効成分濃度¹³⁾及び充てん容量¹⁴⁾が異なるプレフィルドシリンジ製剤（17.5 µg、25.0 µg 及び 35.0 µg 製剤）である。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血漿タンパク結合

ヒト血漿に本薬 ^{14}C 標識体 1 又は 10 µmol/L を添加し、超遠心法により血漿タンパク結合率を検討した結果、各検討濃度における血漿タンパク結合率は、それぞれ 18.3 及び 16.7%であった（CTD 4.2.2.3-4）。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト肝細胞に本薬 ^{14}C 標識体 4 µmol/L を添加し、37°Cで 240 分間インキュベートしたとき、本薬 ^{14}C 標識体の残存率は 100～107%であった（CTD 4.2.2.4-1）。

ヒト肝細胞に本薬 10 µmol/L を添加し、37°Cで 120 分間インキュベートしたとき、未変化体のみが検出された（参考 CTD 4.2.2.4-2）。

③P450 による代謝

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）発現系に本薬 5 µmol/L を添加し、45 分間インキュベートしたとき、いずれの P450 分子種においても未変化体の残存率は 100% 以上であった（参考 CTD 4.2.2.4-4）。

④酵素阻害及び酵素誘導作用

P450 の各分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する特異的基質¹⁵⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の P450 の各分子種に対する本薬（0.805 µmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬はテストステロン（CYP3A の基質）の代謝を阻害し（阻害率 17.3%）、30 分間のプレインキュベーションにより阻害率は増加した（36.0%）。その他の分子種に対しては、プレインキュベーションの有無を問わず明らかな阻害作用は認められなかった（CTD 4.2.2.4-3）。

12) 参考 CTD 5.3.3.2-3：CR845-CLIN1005 試験、参考 CTD 5.3.4.1-4：CR845-CLIN1006 試験、参考 CTD 5.3.4.1-5：CR845-CLIN1009 試験、CTD 5.3.4.1-2：CR845-100201 試験、参考 CTD 5.3.3.2-4：CR845-100302 試験、参考 CTD 5.3.4.2-1：CR845-100303 試験、参考 CTD 5.3.5.1-4：CR845-CLIN2005 試験

13) 国内市販予定製剤：0.025、0.036 又は 0.050 mg/mL、国内第Ⅲ相試験製剤：■、■、■ 又は ■ mg/mL

14) 国内市販予定製剤：0.7 mL、国内第Ⅲ相試験製剤：■ mL

15) CYP1A2：phenacetin、CYP2B6：bupropion hydrochloride、CYP2C8：パクリタキセル、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-(+)-Mephenytoin、CYP2D6：(±)-bupropion hydrochloride、CYP3A：ミダゾラム及びテストステロン

遺伝子組換えヒト UGT の各分子種 (UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7) 発現系を用いて、UGT の各分子種に対する基質 (4-methylumbelliferone) の代謝に対する本薬 (10~10000 ng/mL) の阻害作用を検討した結果、いずれの UGT 分子種に対しても検討された濃度範囲において本薬による明らかな阻害作用は認められなかった (参考 CTD 4.2.2.4-5)。

ヒト肝細胞を用いて、P450 の各分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する本薬 (0.1~5 µmol/L) の誘導作用を mRNA 発現量及び酵素活性を指標として検討した結果、いずれの P450 分子種に対しても検討された濃度範囲において本薬による明らかな誘導作用は認められなかった (参考 CTD 4.2.2.4-6)。

⑤薬物トランスポーターによる輸送

Caco-2 細胞の単層膜及びヒト P-gp を発現させた MDCK-II細胞 (以下、「ヒト P-gp 発現 MDCK-II細胞」) の単層膜を用いて、各種トランスポーターを介した本薬 (0.3、3 及び 30 µmol/L) の膜透過性について検討した結果、本薬の Efflux ratio (頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ($P_{app\ A\rightarrow B}$) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 ($P_{app\ B\rightarrow A}$) の比) は、Caco-2 細胞で 1.27~1.33、ヒト P-gp 発現 MDCK-II細胞で 1.01~1.43 であった。また、Caco-2 細胞では BCRP 阻害剤 (chrysin 100 µmol/L)、ヒト P-gp 発現 MDCK-II細胞では P-gp 阻害剤 (ベラパミル 100 µmol/L) 存在下で本薬 (30 µmol/L) の膜透過性を検討した結果、本薬の Efflux ratio はそれぞれ 1.33 及び 1.10 であり、阻害剤非存在下と明確な差異は認められなかったことから、本薬は BCRP 及び P-gp の基質とならないことが示唆された (参考 CTD 4.2.2.6-2)。

ヒト OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCK-II細胞を用いて、各種トランスポーターを介した本薬 (0.3、3 及び 30 µmol/L) の輸送を検討した結果、検討された濃度範囲において各種トランスポーター発現細胞と非発現細胞との間で取込み活性に明確な差異が認められなかったことから、本薬は OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質とならないことが示唆された (参考 CTD 4.2.2.6-2)。

ヒト ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTα/β、PEPT1、PEPT2、OATP1A2、OCT3 若しくは LAT1 を発現させた MDCK-II細胞、又はヒト MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.3、3 及び 30 µmol/L) の各種トランスポーターを介した輸送を検討した結果、検討された濃度範囲において各種トランスポーター発現細胞と非発現細胞との間で取込み活性に明確な差異は認められなかったことから、本薬は ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTα/β、PEPT1、PEPT2、OATP1A2、OCT3、LAT1、MATE1 及び MATE2-K の基質とならないことが示唆された (参考 CTD 4.2.2.6-3、参考 CTD 4.2.2.6-4、参考 CTD 4.2.2.6-5)。

ヒト BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞の細胞膜ベシクルを用いて、各種トランスポーターを介した本薬 (0.3、3 及び 30 µmol/L) の輸送を検討した結果、検討された濃度範囲において ATP の有無を問わず輸送能に差がなかったことから、本薬は BSEP 及び MRP2 の基質とならないことが示唆された (参考 CTD 4.2.2.6-3)。

⑥薬物トランスポーターの阻害作用

Caco-2 細胞のサブクローンである TC7 細胞を用いて、P-gp の典型的基質 (ジゴキシン ³H 標識体 10 µmol/L) の輸送に対する本薬 (0.03~100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、検討された濃度範囲において本薬による明らかな阻害作用は認められなかった (参考 CTD 4.2.2.6-1)。

Caco-2 細胞及びヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させた MDCK-II細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質¹⁶⁾の輸送に対する本薬 (10 µmol/L) の阻害作用を検

16) BCRP : genistein 25 nmol/L、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド 10 µmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3 : リファンピシン 10 µmol/L、OCT1 及び OCT2 : キニジン 10 µmol/L

討した結果、いずれの基質輸送に対しても本薬による明らかな阻害作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.6-6）。

ヒト MRP2 を発現させた Sf9 細胞の細胞膜ベシクルを用いて、MRP2 の典型的基質（estradiol 17-β-glucuronide 50 μmol/L）の輸送に対する本薬（0.41～300 μmol/L）の阻害作用について検討した結果、検討された濃度範囲において本薬による明らかな阻害作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.6-7）。

ヒト PEPT1 又は PEPT2 を発現させた CHO 細胞を用いて、PEPT1 及び PEPT2 の典型的基質（glycylsarcosine 2 μmol/L）の輸送に対する本薬（8～6000 μmol/L）の阻害作用について検討した結果、検討された濃度範囲において本薬による明らかな阻害作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.6-7）。

ヒト BSEP を発現させた Sf9 細胞の細胞膜ベシクルを用いて、BSEP の典型的基質（taurocholic acid 1 μmol/L）の輸送に対する本薬（0.1～30 μmol/L）の阻害作用について評価した結果、検討された濃度範囲において本薬による明らかな阻害作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.6-3）。

ヒト OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCK-II細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質¹⁷⁾の輸送に対する本薬（0.1～30 μmol/L）の阻害作用について検討した結果、いずれの基質輸送に対しても検討された濃度範囲において本薬による明らかな阻害作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.6-4）。

ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、MATE1 及び MATE2-K の典型的基質（それぞれメトホルミン 50 μmol/L、ASP 1 μmol/L）の輸送に対する本薬（30 μmol/L）の阻害作用を検討した結果、いずれの基質輸送に対しても本薬による明らかな阻害作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.2.6-5）。

6.2.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-1：MR13A9-1 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 65 例）を対象に、本剤 1.0～40 μg/kg を単回静脈内投与¹⁸⁾又は本剤 1.0～20 μg/kg を 3 時間ごとに計 8 回反復静脈内投与¹⁸⁾したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータはそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった（試験デザインについては 7.1.1.1 参照）。

表 14 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μg/kg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)
1.0	6	8.42 ± 1.61	11.89 ± 1.22	2.06 ± 0.24	7.59 ± 1.13	22.30 ± 1.27
3.0	6	28.50 ± 13.81	37.46 ± 3.53	2.14 ± 0.22	7.58 ± 0.85	23.18 ± 1.44
5.0	6	43.41 ± 5.23	72.04 ± 10.64	2.63 ± 0.57	6.78 ± 0.92	25.36 ± 4.30
10	6	101.59 ± 48.44	130.00 ± 13.50	3.26 ± 0.33	7.64 ± 0.47	36.05 ± 5.26
20	6	197.02 ± 41.31	285.59 ± 51.36	3.09 ± 0.46	7.09 ± 0.88	31.48 ± 5.57
40	6	355.22 ± 71.03	514.44 ± 75.59	3.04 ± 0.27	7.57 ± 0.85	33.41 ± 6.04

平均値±標準偏差

表 15 日本人健康成人に本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μg/kg)	評価時点	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1.0	初回投与	5	8.51 ± 2.05	8.20 ± 0.98	—
	投与 8 回目	5	21.29 ± 8.38	13.32 ± 2.55	2.43 ± 0.43
3.0	初回投与	6	50.00 ± 38.86	27.81 ± 2.05	—
	投与 8 回目	6	87.27 ± 22.83	43.48 ± 4.59	3.44 ± 0.56
5.0	初回投与	6	41.65 ± 3.72	42.15 ± 3.03	—
	投与 8 回目	6	91.59 ± 40.00	64.79 ± 5.44	6.06 ± 2.45
10	初回投与	6	92.61 ± 28.56	86.98 ± 4.01	—
	投与 8 回目	6	221.52 ± 60.65	130.39 ± 13.98	9.03 ± 3.78
20	初回投与	6	173.23 ± 30.48	181.21 ± 19.28	—
	投与 8 回目	6	408.79 ± 186.37	261.66 ± 37.73	12.59 ± 2.58

平均値±標準偏差、—：算出せず

17) OATP1A2：estrone-3-sulfate 0.1 μmol/L、OCT3：1-methyl-4-phenylpyridinium 2 μmol/L、LAT1：ガバペンチン 10 μmol/L

18) 15 秒程度でボーラス投与された。

6.2.3 外国人健康成人及び血液透析患者を対象としたマスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.2-4 : CR845-100302 試験）

外国人健康成人及び血液透析患者（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬 ^{14}C 標識体 $1.7\sim 3.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの健康成人における尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 80.5 及び 11.3%（総投与放射能に対する割合、以下同様）であり、血液透析患者における本薬の尿中、糞中及び透析液中排泄率は、それぞれ 11.2、58.8 及び 19.5%であった。

6.2.4 外国人血液透析患者を対象とした試験（参考 CTD 5.3.5.1-4 : CR845-CLIN2005 試験）

外国人血液透析患者（薬物動態評価例数 19 例）を対象に、本剤 0.5、1 又は $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ を週 3 回 1 週間、血液透析終了時に静脈内投与したときの残存尿に基づく残腎機能の有無別の血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 残腎機能の有無別の薬物動態パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	評価時点	残腎機能	評価例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$\text{AUC}_{0-\tau}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)
0.5	1 日目	あり	3	5150 ± 960	46193 ± 11907	15.1 ± 7.2	—
		なし	4	5648 ± 1701	64226 ± 14623	31.4 ± 11.4	—
	5 日目	あり	3	5523 ± 462	56115 ± 27323	16.2 ± 9.4	10.32 ± 4.48
		なし	4	6183 ± 2013	95452 ± 16251	34.0 ± 7.8	5.37 ± 1.06
1	1 日目	あり	2	8505 ± 2001	123650 ± 29524	24.2 ± 1.1	—
		なし	5	9846 ± 2685	132327 ± 35762	33.8 ± 12.8	—
	5 日目	あり	2	9845 ± 3048	189492 ± 44834	27.9 ± 0.8	5.43 ± 1.28
		なし	5	9954 ± 2908	211010 ± 76541	36.7 ± 10.9	5.21 ± 1.67
2.5	1 日目	あり	1	$31900^{\text{a)}$	$337008^{\text{a)}$	$23.8^{\text{a)}$	—
		なし	4	22475 ± 5307	288789 ± 29476	23.1 ± 7.6	—
	5 日目	あり	1	$30000^{\text{a)}$	$542045^{\text{a)}$	$25.9^{\text{a)}$	$4.61^{\text{a)}$
		なし	4	22475 ± 4971	351220 ± 96981	32.1 ± 7.7	7.57 ± 2.23

平均値±標準偏差、—：評価せず

a) 個別値

6.2.5 日本人血液透析患者を対象とした臨床薬理試験（CTD 5.3.3.2-1: MR13A9-2 試験）

日本人血液透析患者（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本剤 0.5、1 又は $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ を週 3 回 1 週間、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボーラス投与したときの初回投与（投与 1 日目）及び投与 3 回目（投与 5 日目）における血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった（試験デザインについては 7.1.1.2 参照）。なお、 $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ 群においては、1 例で治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象が発現したことにより $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ 群に対する投与が中止され、薬物動態解析は行われていない。

表 17 日本人血液透析患者に本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 ($\mu\text{g/kg}$)	評価時点	評価例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.5	初回投与	5	4.38 ± 1.31	97.38 ± 35.02	34.1 ± 7.2
	投与 3 回目	5	5.38 ± 1.84	151.34 ± 48.55	40.0 ± 10.1
1	初回投与	4	8.95 ± 2.24	240.05 ± 87.23	39.0 ± 14.5
	投与 3 回目	4	8.69 ± 2.45	316.85 ± 106.67	49.3 ± 28.1

平均値±標準偏差

また、血液透析により、血漿中の本薬は約 76%除去されることが示された。

6.2.6 国内後期第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : MR13A9-4 試験）

日本人血液透析患者（薬物動態評価例数 247 例）を対象に、本剤を表 18 に示すドライウエイトに基づく体重区分ごとの用量で、週 3 回 8 週間血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボーラス投与した

ときの各評価週¹⁹⁾の1回目透析前及び本剤投与5分後における血漿中本薬濃度は、表19のとおりであった（試験デザインについては7.1.2.2参照）。

表18 ドライウェイトに基づく体重区分ごとの本剤の用量（MR13A9-4試験）

ドライウェイトに基づく体重区分	本剤 0.25 µg/kg 群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 1.0 µg/kg 群
45.0 kg 未満	8.75 µg	17.5 µg	35.0 µg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	12.50 µg	25.0 µg	50.0 µg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	17.50 µg	35.0 µg	70.0 µg
85.0 kg 以上	21.25 µg	42.5 µg	85.0 µg

表19 日本人血液透析患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬濃度（ng/mL）

投与量 (µg/kg)	1 週時		4 週時		7 週時	
	1 回目透析前	投与 5 分後	1 回目透析前	投与 5 分後	1 回目透析前	投与 5 分後
0.25	0.25 ± 0.11 (61)	2.20 ± 0.54 (57)	0.29 ± 0.14 (57)	2.31 ± 0.95 (56)	0.30 ± 0.13 (57)	2.14 ± 0.50 (56)
0.5	0.55 ± 0.22 (60)	4.26 ± 1.18 (58)	0.63 ± 0.24 (54)	4.52 ± 1.27 (53)	0.61 ± 0.22 (52)	4.48 ± 1.16 (50)
1.0	1.03 ± 0.52 (56)	9.20 ± 2.67 (51)	1.12 ± 0.49 (54)	9.81 ± 5.60 (52)	1.10 ± 0.44 (52)	9.69 ± 3.03 (51)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

6.2.7 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.2-3：CR845-CLIN1005 試験）

外国人腎機能正常（eGFR 90 mL/min/1.73m² 以上）被験者又は軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73m² 以上）、中等度（eGFR 30～59 mL/min/1.73m² 以上）若しくは重度（eGFR 15～29 mL/min/1.73m² 以上）腎機能障害を有する被験者（目標被験者数 36 例（腎機能正常被験者 12 例、軽度、中等度又は重度腎機能障害被験者各 8 例））を対象に、本剤 3 µg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表20のとおりであった。

表20 腎機能正常及び腎機能障害被験者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL ^{*)} (mL/min)
正常	12	40.5 ± 15.4	3.11 ± 0.805	61.5 ± 10.2	70.0 ± 11.2
軽度障害	8	47.0 ± 19.8	3.67 ± 0.741	76.6 ± 15.9	63.2 ± 12.9
中等度障害	8	32.9 ± 7.08	5.96 ± 1.22	121 ± 28.7	36.6 ± 10.4
重度障害	8	41.1 ± 16.8	10.7 ± 1.84	234 ± 48.4	19.6 ± 4.15

平均値 ± 標準偏差

a) 実投与量（投与前後のシリンジの重量差×投与された溶液の濃度）に基づき算出

腎機能正常被験者又は軽度、中等度若しくは重度の腎機能障害を有する被験者における本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 28.3、並びに 24.2、32.2 又は 29.1%であり、腎機能障害の程度により、本薬の血漿タンパク結合率に差異は認められなかった。

6.2.8 薬力学試験

6.2.8.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響（CTD 5.3.4.1-2：CR845-100201 試験）

外国人健康成人（薬力学評価例数 58 例）を対象に、4 期クロスオーバー法により、プラセボ、本剤 0.5 又は 3 µg/kg を単回静脈内投与したとき、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したとき、本剤 0.5 及び 3 µg/kg 投与時の各測定時刻を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF 間隔）の最大値（90%CI の上限）は、それぞれ 1.7（3.6）msec 及び 1.8（3.7）msec であり、ΔΔQTcF 間隔の 90%CI の上限はいずれの時点でも 10 msec を下回った。また、QTcF 間隔の絶対値が 500 msec を超える又はベースラインからの変化量が 60 msec を超える被験者は認められ

19) 治験薬初回投与は 0 週時

なかった。なお、モキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta Q_{TcF}$ 間隔の 90%CI の下限値は、事前に規定した 4 時点（1、2、3 及び 4 時間）で 5 msec を上回った。

本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 ($\mu\text{g/kg}$)	評価例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-\text{last}}$ (pg·h/mL)
0.5	54	4700 ± 1060	7930 ± 1770
3	53	27600 ± 4820	50100 ± 9370

平均値±標準偏差

6.2.8.2 薬物乱用可能性評価試験（参考 CTD 5.3.4.1-4 : CR845-CLIN1006 試験）

幻覚剤の使用経験を有する娯楽目的での外国人多剤使用者（薬力学評価例数 44 例）を対象に、プラセボ、本剤 0.005、0.015 mg/kg 又はペンタゾシン 0.5 mg/kg を 4 期クロスオーバー法により単回静脈内投与したとき、主要評価項目とされた薬物嗜好性スコア²⁰⁾の最大効果（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ、本剤 0.005、0.015 mg/kg 又はペンタゾシン 0.5 mg/kg 投与時でそれぞれ 52.4 ± 1.89 、 65.4 ± 1.87 、 67.0 ± 1.91 又は 87.7 ± 1.91 であり、本剤の各用量投与時では、ペンタゾシン 0.5 mg/kg 投与時と比較して統計学的に有意に小さかった。

6.2.8.3 呼吸刺激作用評価試験（参考 CTD 5.3.4.1-5 : CR845-CLIN1009 試験）

外国人健康成人（薬力学評価例数 15 例）を対象に、プラセボ、本剤 1 又は 5 $\mu\text{g/kg}$ を 3 期クロスオーバー法により単回静脈内投与したとき、ベースラインと比較して 10 mmHg 以上の ETCO_2 の上昇又は ETCO_2 が 50 mmHg 超（30 秒以上継続）となった被験者、及び SpO_2 が 92%未満（30 秒以上継続）となった被験者はプラセボ及び本剤投与時のいずれでも認められなかった。

6.2.8.4 身体依存性評価試験（参考 CTD 5.3.4.2-1 : CR845-100303 試験）

外国人血液透析患者（薬力学評価例数 28 例）に、非盲検下で本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回 3 週間静脈内投与した後に、二重盲検下でプラセボ又は本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回 2 週間静脈内投与したとき、二重盲検投与期における最大 COWS 合計スコア²¹⁾（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群及び本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 群でそれぞれ 2.94 ± 0.393 及び 2.42 ± 0.369 であり、またその群間差の 95%CI の上限は 1.59 であり、事前に定めた非劣性マージン（本剤からプラセボに切り替えた場合に、本剤を継続投与した場合と比較して離脱症状スコアが臨床的に悪化しないと判断するための基準）である 4 を下回った。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量設定について

申請者は、国内後期第Ⅱ相試験（MR13A9-4 試験）及び国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）において、ドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量（表 18 及び表 30）を設定したことの適切性について、臨床薬理学的観点から以下のように説明している。

20) 投与薬物に対する嗜好性が双極性 VAS（0～100、0：強く嫌う、50：どちらでもない、100：強く好む）を用いて評価された。

21) 11 項目の身体所見（安静時脈拍数、発汗、落着きのなさ、瞳孔の大きさ、骨及び関節痛、鼻汁及び涙、消化器不調、振戦、あくび、不安及び過敏、鳥肌様皮膚）について項目毎に 3～5 段階で担当医師により評価され合計スコア（0～48）が算出され、合計スコアにより、重症度が分類された（5～12：軽度、13～24：中等度、25～36：中等度～重度、36 超：重度）。

海外臨床試験及び国内前期第Ⅱ相試験（MR13A9-3 試験）においては、被験者のドライウェイト 1 kg 単位で投与量を調整する用量を設定したが、ドライウェイトは透析ごとに変更となる可能性があり、当該用量設定では、投与ごとの薬剤調製や投与量の確認に伴う医療従事者の負担及び人的ミスの発生リスクの増加が懸念された。したがって、MR13A9-4 試験では、より簡便な用量となるようドライウェイトに基づく体重区分ごとの固定用量を設定することとした。体重区分については、本邦の血液透析患者の透析後体重（ドライウェイト）の分布（わが国の慢性透析療法の現況 2015 年統計調査 日本透析医学会）を参考に、製造販売後に本剤の投与対象となると想定される体重範囲（31～110 kg 未満）を踏まえて、ドライウェイト 1 kg 単位で調整する投与量と比べ投与量が大きく乖離しない均等な区分幅を検討した結果、45.0 kg 未満、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満、85.0 kg 以上の 4 区分を設定することとした。

MR13A9-4 試験において、上記の体重区分（45.0 kg 未満、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満、85.0 kg 以上）に基づき、本剤 0.25、0.5 又は 1.0 µg/kg に相当する固定用量（表 18）を投与した結果、本薬の血漿中濃度は用量の増加とともに上昇した（表 19）。また、各体重区分での 1 及び 7 週時の 1 回目の透析前及び本剤投与 5 分後の血漿中本薬濃度は表 22 のとおりであり、45.0 kg 未満及び 85.0 kg 以上の体重区分では例数が限られるものの、各体重区分における個別値の範囲は概ね重なっており、各投与群における体重区分間の血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかった。

表 22 ドライウェイトに基づく体重区分ごとの血漿中本薬濃度（ng/mL）

投与量 (µg/kg)	評価時点		ドライウェイトに基づく体重区分			
			45.0 kg 未満	45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	85.0 kg 以上
0.25	1 週時	1 回目透析前	0.24 ± 0.11 (6) 0.23 (0.12, 0.43)	0.24 ± 0.10 (34) 0.23 (0.00, 0.46)	0.27 ± 0.13 (15) 0.22 (0.07, 0.51)	0.27 ± 0.15 (6) 0.27 (0.07, 0.45)
		投与 5 分後	1.91 ± 0.53 (5) 1.99 (1.22, 2.59)	2.07 ± 0.45 (33) 2.00 (1.38, 3.11)	2.42 ± 0.64 (14) 2.31 (1.57, 3.48)	2.71 ± 0.27 (5) 2.75 (2.37, 2.97)
	7 週時	1 回目透析前	0.21 ± 0.08 (6) 0.23 (0.09, 0.31)	0.29 ± 0.10 (32) 0.28 (0.10, 0.45)	0.32 ± 0.16 (14) 0.31 (0.07, 0.68)	0.38 ± 0.16 (5) 0.34 (0.19, 0.57)
		投与 5 分後	1.57 ± 0.56 (5) 1.46 (0.96, 2.31)	2.04 ± 0.40 (32) 1.98 (1.21, 2.98)	2.40 ± 0.43 (14) 2.59 (1.80, 3.06)	2.65 ± 0.47 (5) 2.70 (1.92, 3.23)
	1 週時	1 回目透析前	0.43 ± 0.17 (5) 0.49 (0.13, 0.57)	0.55 ± 0.22 (36) 0.56 (0.15, 1.07)	0.52 ± 0.20 (15) 0.47 (0.27, 0.94)	0.69、0.79 ^{a)} (2)
		投与 5 分後	3.49 ± 0.36 (5) 3.41 (3.16, 4.08)	4.04 ± 0.95 (36) 4.17 (1.41, 5.99)	5.07 ± 1.53 (15) 5.57 (0.70, 7.13)	3.74、4.66 ^{a)} (2)
0.5	1 週時	1 回目透析前	0.61 ± 0.19 (4) 0.56 (0.44, 0.89)	0.63 ± 0.24 (32) 0.60 (0.23, 1.14)	0.56 ± 0.20 (15) 0.59 (0.25, 0.96)	0.75 ^{a)} (1)
		投与 5 分後	3.42 ± 0.57 (3) 3.29 (2.93, 4.05)	4.19 ± 0.90 (31) 4.14 (1.99, 6.33)	5.18 ± 1.35 (15) 4.72 (3.57, 7.70)	5.96 ^{a)} (1)
	7 週時	1 回目透析前	0.97、1.13 ^{a)} (2)	0.91 ± 0.50 (34) 0.84 (0.14, 2.08)	1.20 ± 0.54 (16) 1.22 (0.38, 2.35)	1.39 ± 0.52 (4) 1.26 (0.92, 2.12)
		投与 5 分後	6.14、9.30 ^{a)} (2)	8.33 ± 2.18 (33) 8.37 (4.68, 13.50)	11.25 ± 3.05 (12) 10.25 (7.46, 19.20)	10.96 ± 1.38 (4) 10.97 (9.61, 12.30)
	1 週時	1 回目透析前	0.97 ± 0.32 (3) 1.03 (0.63, 1.25)	1.08 ± 0.43 (32) 1.06 (0.19, 1.93)	1.19 ± 0.52 (15) 1.37 (0.36, 1.88)	1.01、1.07 ^{a)} (2)
		投与 5 分後	6.92 ± 0.63 (3) 7.17 (6.20, 7.38)	9.01 ± 2.17 (32) 9.09 (4.68, 13.70)	11.80 ± 3.95 (14) 10.90 (6.19, 22.00)	7.90、12.00 ^{a)} (2)
1.0	1 週時	1 回目透析前	0.97、1.13 ^{a)} (2)	0.91 ± 0.50 (34) 0.84 (0.14, 2.08)	1.20 ± 0.54 (16) 1.22 (0.38, 2.35)	1.39 ± 0.52 (4) 1.26 (0.92, 2.12)
		投与 5 分後	6.14、9.30 ^{a)} (2)	8.33 ± 2.18 (33) 8.37 (4.68, 13.50)	11.25 ± 3.05 (12) 10.25 (7.46, 19.20)	10.96 ± 1.38 (4) 10.97 (9.61, 12.30)
	7 週時	1 回目透析前	0.97 ± 0.32 (3) 1.03 (0.63, 1.25)	1.08 ± 0.43 (32) 1.06 (0.19, 1.93)	1.19 ± 0.52 (15) 1.37 (0.36, 1.88)	1.01、1.07 ^{a)} (2)
		投与 5 分後	6.92 ± 0.63 (3) 7.17 (6.20, 7.38)	9.01 ± 2.17 (32) 9.09 (4.68, 13.70)	11.80 ± 3.95 (14) 10.90 (6.19, 22.00)	7.90、12.00 ^{a)} (2)
	1 週時	1 回目透析前	0.97、1.13 ^{a)} (2)	0.91 ± 0.50 (34) 0.84 (0.14, 2.08)	1.20 ± 0.54 (16) 1.22 (0.38, 2.35)	1.39 ± 0.52 (4) 1.26 (0.92, 2.12)
		投与 5 分後	6.14、9.30 ^{a)} (2)	8.33 ± 2.18 (33) 8.37 (4.68, 13.50)	11.25 ± 3.05 (12) 10.25 (7.46, 19.20)	10.96 ± 1.38 (4) 10.97 (9.61, 12.30)

上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（範囲）

a) 個別値（評価例数）

以上から、MR13A9-4 試験で設定したドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量は、臨床薬理学的観点から適切であると判断し、MR13A9-5 試験においても同様にドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量（表 30）を設定した。

機構は、以下のように考える。

MR13A9-4 試験において、ドライウェイトに基づく体重が小さい区分と比較して体重が大きい区分で血漿中本薬濃度が高値となる傾向が認められているものの（表 22）、各被験者の血漿中本薬濃度の個別

値の分布の範囲に体重区分による明確な差異はないと考えられることを踏まえると、MR13A9-5 試験の用量としてドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量を設定したことについて、臨床薬理学的観点から大きな問題はないと判断する。なお、本剤の用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の成績を踏まえ、7.R.4 項で引き続き検討する。

6.R.2 肝機能障害を有する血液透析患者に対する本薬の投与について

機構は、腎機能障害条件下での肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明した上で、肝機能障害を有する血液透析患者に対する本剤の投与について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マスバランス試験（CR845-100302 試験）において、血液透析患者での本薬の主な排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であることが示唆された（6.2.3 参照）。腎機能障害条件下で、胆汁うっ滞等の肝機能障害を伴う場合、胆汁の輸送及び分泌の障害により、本薬の胆汁中排泄を介した糞中排泄が低下し、本薬の血漿中からの消失は緩やかになることが想定され、血液透析前の血漿中濃度及び本剤投与後から次回透析前までの AUC は、肝機能が正常な場合と比較して高値となる可能性がある。しかしながら、血漿中本薬は血液透析により約 76%除去されることから（6.2.5 参照）、胆汁うっ滞等の肝機能障害を有する血液透析患者において、本剤の継続投与により血漿中濃度が過度に上昇はせず、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

国内後期第Ⅱ相試験（MR13A9-4 試験）における肝機能障害の有無別の血漿中本薬濃度は表 23 のとおりであり、肝機能障害の有無別の血漿中本薬濃度に明らかな差異は認められなかった。なお、本薬の国内外の臨床試験²²⁾から得られた本薬の薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析²³⁾において、AST 及びビリルビン値がクリアランスに対する有意な共変量として選択されたものの、当該母集団薬物動態モデルに基づき軽度及び中等度の肝機能障害被験者における本薬の AUC を推定した結果、肝機能正常被験者における本薬の AUC の推定値と比較して明確な差異は認められなかった。

表 23 肝機能障害の有無別の血漿中本薬濃度 (ng/mL)

投与量 (μg/kg)	肝機能 ^{a)}	7 週時の投与 5 分後の血漿中濃度	8 週時の 1 回目透析前の血漿中濃度
0.25	正常	2.15 (0.96, 3.23) (51)	0.28 (0.08, 1.31) (53)
	軽度障害	1.93 (1.52, 1.98) (5)	0.32 (0.14, 0.38) (5)
0.5	正常	4.17 (1.99, 7.70) (46)	0.60 (0.19, 1.29) (48)
	軽度障害	4.98 (4.00, 6.33) (4)	0.81 (0.44, 1.27) (4)
1.0	正常	9.47 (4.83, 22.00) (45)	1.07 (0.20, 2.24) (44)
	軽度障害	7.47 (4.68, 10.70) (6)	1.29 (0.43, 1.75) (6)

中央値 (範囲) (評価例数)

a) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 (平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号) に基づく分類

血液透析患者を対象とした国内及び海外臨床試験における肝機能障害の有無別の有害事象の発現割合はそれぞれ表 24 及び表 25 のとおりであり、肝機能障害を有する被験者数は少数であり評価に限界があるものの、肝機能障害を有する被験者において、肝機能が正常な被験者と比較して有害事象の発現割合が高くなる一貫した傾向は認められなかった。なお、国内臨床試験では中等度又は重度の肝機能障害(「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 (平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号) に基づく) を有する被験者は組み入れられず、また海外臨床試験における重度の肝機能障害 (ベースラインでの総ビリ

22) 海外臨床試験 (CLIN1001 試験、CLIN100201 試験、CLIN1003 試験、CLIN1004 試験、CLIN1005 試験、CLIN1006 試験、CLIN2001 試験、CLIN2003 試験、CLIN2005 試験、CLIN2101 試験、CLIN1002-PO 試験、CLIN1301 試験)、国内臨床試験 (MR13A9-1 試験、MR13A9-2 試験)

23) 本剤静脈内投与時の血漿中本薬濃度データ (436 例、計 7641 測定点) を用いた母集団薬物動態解析が実施され、本モデルは一次消失を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。共変量として、CL に対して体重、年齢、AST、ビリルビン及び eGFR、分布容積に対して体重及び eGFR が選択された。

ルビンが基準値上限の3倍超)を有する被験者数は1例のみであり、当該被験者において本剤との因果関係ありとされた重篤な有害事象は報告されていない。

表 24 国内臨床試験^{a)}における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

	肝機能正常 ^{b)}			軽度肝機能障害 ^{b)}		
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 全用量群	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 全用量群
評価例数	160	238	403	13	16	37
総曝露期間(人・年)	19.08	152.9	171.33	1.48	6.70	8.76
すべての有害事象	82 (51.3) 429.71	217 (91.2) 141.88	337 (83.6) 196.69	8 (61.5) 541.11	12 (75.0) 179.12	30 (81.1) 342.64
重篤な有害事象	11 (6.9) 57.64	76 (31.9) 49.69	84 (20.8) 49.03	2 (15.4) 135.28	5 (31.3) 74.63	7 (18.9) 79.95
投与中止に至った有害事象	4 (2.5) 20.96	34 (14.3) 22.23	47 (11.7) 27.43	1 (7.7) 67.64	2 (12.5) 29.85	5 (13.5) 57.11
治験薬との因果関係ありとされたすべての有害事象	13 (8.1) 68.12	46 (19.3) 30.08	96 (23.8) 56.03	1 (7.7) 67.64	4 (25.0) 59.71	14 (37.8) 159.90
傾眠	4 (2.5) 20.96	9 (3.8) 5.88	20 (5.0) 11.67	0	0	1 (2.7) 11.42
浮動性めまい	6 (3.8) 31.44	15 (6.3) 9.81	29 (7.2) 16.93	0	2 (12.5) 29.85	3 (8.1) 34.26

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

a) 国内臨床試験統合：MR13A9-3試験、MR13A9-4試験及びMR13A9-5試験の統合解析(表36)

b) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日付け薬安第80号)に基づく分類

表 25 海外臨床試験^{a)}における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

	肝機能正常 ^{b)}		軽度肝機能障害 ^{c)}		中等度肝機能障害 ^{d)}	
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群
評価例数	395	398	23	19	5	6
すべての有害事象	256 (64.8)	280 (70.4)	16 (69.6)	16 (84.2)	4 (80.0)	6 (100.0)
重篤な有害事象	91 (23.0)	100 (25.1)	7 (30.4)	8 (42.1)	0	1 (16.7)
投与中止に至った有害事象	13 (3.3)	26 (6.5)	3 (13.0)	3 (15.8)	0	0
治験薬との因果関係ありとされたすべての有害事象	25 (6.3)	32 (8.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	1 (20.0)	0
傾眠	10 (2.5)	18 (4.5)	0	0	0	0
浮動性めまい	16 (4.1)	28 (7.0)	0	1 (5.3)	0	0

発現例数(発現割合(%))

a) 海外臨床試験統合(二重盲検期)：CR845-CLIN3102試験及びCR845-CLIN3103試験の統合解析(表36)

b) ベースラインでの総ビリルビン及びASTが基準値上限以下

c) ベースラインでの総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又はベースラインでの総ビリルビンが基準値上限の1.0倍超かつ1.5倍以下

d) ベースラインでの総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下

なお、MR13A9-4試験成績を用いて曝露量と安全性の関係について検討した結果、血漿中本薬濃度の増加に伴い本剤との因果関係ありとされた傾眠及び浮動性めまいの発現割合が増加する傾向が認められたものの、いずれも本剤の減量等の処置を必要としない軽度の事象であった。

以上より、国内外の臨床試験における肝機能障害を有する血液透析患者への投与経験は限られているものの、血漿中本薬濃度や有害事象の発現割合の上昇等の傾向は認められていないことを踏まえると、肝機能障害を有する血液透析患者に対する投与時に本剤の用量調節を行う必要はないと考える。

機構は、以下のよう考える。

血液透析患者における本剤の消失経路を踏まえると、胆汁うっ滞等を伴う肝機能低下時に血漿中本薬濃度が上昇し、これに伴い傾眠、浮動性めまい等の有害事象の発現割合が高まる可能性は否定できない。しかしながら、血漿中の本薬は透析により約76%が除去されること、国内臨床試験における肝機能障害の有無別の血漿中本薬濃度に明らかな差異は認められないこと、国内外の臨床試験における肝機能障害

の程度別の有害事象の発現状況に明らかな差異は認められないことを踏まえると、肝機能障害を有する血液透析患者に対する投与時に本剤の用量調節を行う必要性は低いと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す国内臨床試験 5 試験の成績が提出された。また、参考資料として、主に表 26 に示す海外臨床試験 4 試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はジフェリケファリンとして示す。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	MR13A9-1 試験 5.3.4.1-1	I	健康成人	88	＜単回投与期＞ プラセボ又は本剤 1.0、3.0、5.0、10、20 若しくは 40 µg/kg を単回静脈内投与 ＜反復投与期＞ プラセボ又は本剤 1.0、3.0、5.0、10 若しくは 20 µg/kg を 3 時間ごとに計 8 回反復静脈内投与	安全性 薬物動態
		MR13A9-2 試験 5.3.3.2-1	I	血液透析患者	19	プラセボ又は本剤 0.5、1.0 若しくは 2.5 µg/kg を週 3 回 1 週間、血液透析終了時に静脈内投与	薬物動態 安全性
		MR13A9-3 試験 5.3.5.1-1	II	既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者	105	プラセボ又は本剤 0.25、0.5、1.0 若しくは 1.5 µg/kg を週 3 回 2 週間、血液透析終了時に静脈内投与	有効性 安全性
		MR13A9-4 試験 5.3.5.1-2	II		247	プラセボ又は本剤 0.25、0.5 若しくは 1.0 µg/kg ^{a)} を週 3 回 8 週間、血液透析終了時に静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
		MR13A9-5 試験 5.3.5.1-3	III		178	＜二重盲検期＞ プラセボ又は本剤 0.5 µg/kg ^{a)} を週 3 回 6 週間、血液透析終了時に静脈内投与 ＜非盲検継続投与期＞ 本剤 0.5 µg/kg ^{a)} を週 3 回 52 週間、血液透析終了時に静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	CR845-CLIN3102 試験 5.3.5.1-6 5.3.5.2-3	III	中等度から高度のそう痒症を有する血液透析患者	377	＜二重盲検期＞ プラセボ又は本剤 0.5 µg/kg を週 3 回 12 週間、血液透析終了時に静脈内投与 ＜非盲検継続投与期＞ 本剤 0.5 µg/kg を週 3 回 52 週間、血液透析終了時に静脈内投与	有効性 安全性
		CR845-CLIN3103 試験 5.3.5.1-7 5.3.5.2-4	III		471		
		CR845-CLIN3101 試験 5.3.5.2-1	III		288	本剤 0.5 µg/kg を週 3 回 52 週間、血液透析終了時に静脈内投与	安全性
		CR845-CLIN3105 試験 5.3.5.2-2	III		222		

a) ドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量が投与された。

7.1 評価資料

7.1.1 第 I 相試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-1：MR13A9-1 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数：単回投与期最大 56 例²⁴⁾、反復投与期最大 40 例²⁵⁾）を対象に、本剤を単回又は反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内で実施された（薬物動態の試験成績については 6.2.2 参照）。

24) 最大 7 コホート（各コホート 8 例：プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）

25) 最大 5 コホート（各コホート 8 例：プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）

用法・用量について、被験者を各用量コホート内で1:3の比でプラセボ群又は本剤群に割り付けた²⁶⁾後、単回投与期では、プラセボ又は本剤1.0、3.0、5.0、10、20 若しくは40 µg/kg を単回静脈内投与²⁷⁾するとされ、反復投与期では、プラセボ又は本剤1.0、3.0、5.0、10 若しくは20 µg/kg を3時間ごとに計8回反復静脈内投与²⁷⁾するとされた。

治験薬が投与された88例（単回投与期：48例（プラセボ群12例、本剤群36例）、反復投与期：40例（プラセボ群10例、本剤群30例））全例が安全性解析対象集団とされた。反復投与期の1例（本剤1.0 µg/kg 群）が治験薬投与後に有害事象（異常感）のため試験を中止した。

有害事象は、単回投与期ではプラセボ群25.0%（3/12例）、本剤群合計36.1%（13/36例）に認められ、反復投与期ではプラセボ群20.0%（2/10例）、本剤群合計60.0%（18/30例）に認められた。いずれの投与期及び群においても死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係ありとされた有害事象²⁸⁾は、単回投与期ではプラセボ群16.7%（2/12例）、本剤群合計30.6%（11/36例）に認められ、反復投与期ではプラセボ群20.0%（2/10例）、本剤群合計60.0%（18/30例）に認められた。プラセボ群又は本剤群合計で2例以上に認められた事象は、単回投与期では錯感覚（プラセボ群0例、本剤群合計9例、以下同順）、血中ブドウ糖増加（0例、2例）であり、反復投与期では錯感覚（プラセボ群0例、本剤群合計9例、以下同順）、血中ブドウ糖増加（0例、4例）、血中ナトリウム増加（0例、4例）、異常感（0例、3例）、白血球数増加（1例、2例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温及びSpO₂）及び心電図検査について、単回投与期及び反復投与期ともに、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.1.2 血液透析患者を対象とした臨床薬理試験（CTD 5.3.3.2-1：MR13A9-2 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人血液透析患者（目標被験者数24例）を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内で実施された（薬物動態の試験成績については6.2.5 参照）。

用法・用量について、被験者を各用量コホート内で1:3の比でプラセボ群又は本剤群に割り付けた²⁶⁾後、二重盲検下でプラセボ又は本剤0.5、1 若しくは2.5 µg/kg を週3回1週間、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボラス投与するとされた。

無作為化された19例（プラセボ群5例、本剤0.5 µg/kg 群6例、1 µg/kg 群6例、2.5 µg/kg 群2例、以下同順）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は6例（1例、1例、2例、2例）であり、中止理由は有害事象3例（0例、1例、1例、1例）、治験全体の中断に伴う中止3例（1例、0例、1例、1例）であった。本試験は、本剤2.5 µg/kg 群1例において治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象（傾眠・高血圧）が発現した結果、治験全体が中止された。

有害事象は、プラセボ群20.0%（1/5例）、本剤0.5 µg/kg 群33.3%（2/6例）、1 µg/kg 群16.7%（1/6例）、2.5 µg/kg 群50.0%（1/2例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤0.5 µg/kg 群1例（シャント閉塞）及び本剤2.5 µg/kg 群1例（傾眠・高血圧）に認められ、傾眠・高血圧は治験薬との因果関係ありとされた。

26) 各用量コホートへの割付けは低用量から高用量で逐次的に行われ、MR13A9-1 試験では単回投与期を完了した後に反復投与期が実施された。

27) 15秒程度でボラス投与された。

28) 治験薬との因果関係の判断は、「関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」及び「関連なし」の4段階で評価され、「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判断された有害事象が治験薬との因果関係ありとされた。

治験薬との因果関係ありとされた有害事象²⁹⁾は、プラセボ群 20.0% (1/5 例)、本剤 0.5 µg/kg 群 0% (0/6 例)、1 µg/kg 群 16.7% (1/6 例)、2.5 µg/kg 群 50.0% (1/2 例) に認められ、各事象は傾眠 (本剤 2.5 µg/kg 群)、起立性低血圧 (本剤 1 µg/kg 群)、転倒・創傷 (本剤 1 µg/kg 群)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (プラセボ群) 各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸数、体温及び SpO₂) について、投与量ごとの平均値の経時的推移では臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図に関する有害事象は認められなかった。

7.1.2 第Ⅱ相試験

7.1.2.1 国内前期第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : MR13A9-3 試験<2016 年 8 月~2017 年 10 月>)

既治療で効果不十分のそう痒症を有する血液透析患者³⁰⁾ (目標被験者数 100 例³¹⁾、各群 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内で実施された。

本試験は、前観察期 (14 日間)、登録期 (2~3 日間)、投与期 (14 日間)、後観察期 (8 日間) から構成された。

用法・用量について、前観察期を完了した被験者をプラセボ群、本剤 0.25、0.5、1.0、1.5 µg/kg 群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた後、二重盲検下で、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬³²⁾の使用に加え、プラセボ又は本剤 0.25、0.5、1.0 若しくは 1.5 µg/kg を週 3 回 2 週間、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボラス投与するとされた。なお、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬³²⁾は後観察期終了時まで、その種類及び用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化された 106 例のうち 1 例³³⁾ (本剤 1.0 µg/kg 群) を除く 105 例 (プラセボ群 21 例、本剤 0.25 µg/kg 群 21 例、0.5 µg/kg 群 21 例、1.0 µg/kg 群 19 例、1.5 µg/kg 群 23 例、以下同順) に治験薬が投与され、当該 105 例が安全性解析対象集団及び有効性の主要解析対象集団である FAS とされた。治験薬投与開始後の中止例は 16 例 (0 例、2 例、5 例、0 例、9 例) であり、中止理由は有害事象 16 例 (0 例、2 例、5 例、0 例、9 例)、休薬期間延長 1 例 (0 例、1 例、0 例、0 例、0 例) であった (重複あり)。

主要評価項目とされた VAS 値³⁴⁾の変化量は、表 27 のとおりであり、本剤 1.5 µg/kg 群ではプラセボ群と比較して統計的有意差が認められたが、本剤 1.0 µg/kg 群ではプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められなかった。

29) 治験薬との因果関係の判断は、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」及び「関連なし」の 5 段階で評価し、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連なし」と判断された有害事象を治験薬との因果関係ありとされた。

30) 主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・血液透析を週 3 回定期的に受けている 20 歳以上の慢性腎不全患者
- ・過去にナルフラフィンを使用したことがない患者
- ・同意取得前 1 年以内にそう痒に対して薬物療法を行ったことがあり十分に奏効していない患者
- ・そう痒に対する薬剤を 1 種類以上使用して治療を行っている患者 (ナルフラフィンを除く。)
- ・前観察期の後半 7 日間において、朝夕いずれか大きい方のそう痒に対する VAS 値の平均が 50 mm 以上である患者
- ・前観察期の後半 7 日間において、朝夕いずれか大きい方のそう痒に対する VAS 値が 20 mm 以上となる日が 5 日以上ある患者

31) 本剤の有効性及び安全性について目安をつけ、次相試験の例数設計に供するデータを収集するために必要な最低の症例数として設定された。

32) そう痒症を適応とする医薬品 (医療用・一般用) (ナルフラフィンを除く。)、保湿剤

33) 治験薬初回投与前の肝機能検査値の高値のため、医師判断により治験薬が投与されなかった。

34) 被験者自身により、1 日 2 回 (朝夕食後)、前回記入時から評価時点までを振り返って、最も強く感じたときのそう痒の程度 (0 mm (そう痒なし) ~100 mm (考えられる最大のそう痒)) が評価された。

表 27 VAS 値の変化量 (MR13A9-3 試験、FAS)

投与群	評価 例数	VAS 値 ^{a)}		VAS 値 の変化量	プラセボ群との群間比較 ^{c)}	
		前観察期間 ^{b)}	投与期間 ^{b)}		群間差 [95%CI]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	21	75.2 ± 10.7	48.7 ± 23.9	26.4 ± 22.3		
本剤 0.25 µg/kg 群	21	74.4 ± 12.2	51.0 ± 19.6	23.4 ± 20.0	-2.7 [-15.8, 10.3]	—
本剤 0.5 µg/kg 群	21	75.2 ± 13.3	47.1 ± 22.7	28.0 ± 18.2	1.6 [-11.3, 14.4]	—
本剤 1.0 µg/kg 群	19	71.1 ± 11.6	38.3 ± 26.0	32.8 ± 25.4	7.5 [-8.1, 23.1]	0.3371
本剤 1.5 µg/kg 群	23	73.1 ± 9.5	32.0 ± 22.2	41.2 ± 22.8	15.5 [1.8, 29.3]	0.0281

平均値±標準偏差 (mm)、—：評価せず

a) 朝夕いずれか大きい方の VAS 値、b) 各期間の後半 7 日間の平均値 (中止例の場合、中止直近 7 日間の平均値)

c) 前観察期後半 7 日間の VAS 値の平均値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

d) 有意水準は両側 0.05、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は高用量群からの閉検定手順により考慮。

有害事象は、プラセボ群 33.3% (7/21 例)、本剤 0.25 µg/kg 群 52.4% (11/21 例)、0.5 µg/kg 群 81.0% (17/21 例)、1.0 µg/kg 群 57.9% (11/19 例)、1.5 µg/kg 群 91.3% (21/23 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 0.25 µg/kg 群 2 例 (脳症及びシャント狭窄各 1 例)、本剤 0.5 µg/kg 群 4 例 (低血圧・高血糖・胆嚢炎・筋力低下、憩室炎・インフルエンザ、腹部膨満、浮動性めまい各 1 例)、本剤 1.5 µg/kg 群の 1 例 (浮動性めまい) に認められ、本剤 0.5 µg/kg 群 3 例 (低血圧・高血糖、憩室炎、浮動性めまい各 1 例) 及び本剤 1.5 µg/kg 群 1 例 (浮動性めまい) について、治験薬との因果関係ありとされた。

治験薬との因果関係ありとされた有害事象²⁹⁾は、プラセボ群 23.8% (5/21 例)、本剤 0.25 µg/kg 群 33.3% (7/21 例)、0.5 µg/kg 群 61.9% (13/21 例)、1.0 µg/kg 群 47.4% (9/19 例)、1.5 µg/kg 群 82.6% (19/23 例) で認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は血中甲状腺刺激ホルモン減少 (プラセボ群 0 例、本剤 0.25 µg/kg 群 2 例、0.5 µg/kg 群 0 例、1.0 µg/kg 群 6 例、1.5 µg/kg 群 7 例、以下同順)、浮動性めまい (0 例、1 例、2 例、2 例、4 例)、血中プロラクチン増加 (0 例、1 例、1 例、1 例、4 例)、異常感 (0 例、0 例、1 例、0 例、4 例)、悪心 (0 例、1 例、0 例、0 例、4 例)、傾眠 (0 例、1 例、1 例、0 例、3 例)、倦怠感 (0 例、0 例、2 例、1 例、2 例)、遊離サイロキシン減少 (0 例、1 例、1 例、1 例、2 例)、頭痛 (1 例、1 例、0 例、0 例、2 例)、便秘 (0 例、1 例、0 例、0 例、2 例)、不眠症 (0 例、1 例、2 例、0 例、0 例)、血圧低下 (0 例、1 例、2 例、0 例、0 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数及び体温) について、群ごとの平均値の経時的推移では臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、プラセボ群の 1 例 (心房細動) 及び本剤 1.0 µg/kg 群の 1 例 (上室性頻脈) が有害事象として報告された。

7.1.2.2 国内後期第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : MR13A9-4 試験<2019 年 2 月~2019 年 10 月>)

既治療で効果不十分のそう痒症を有する血液透析患者³⁵⁾ (目標被験者数 240 例³⁶⁾、各群 60 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内で実施された (薬物動態の試験成績については 6.2.6 参照)。

35) 主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・血液透析を週 3 回定期的に受けている 20 歳以上の慢性腎不全患者
- ・同意取得前 1 年間のそう痒症に対する治療経験として、ナルフラフィンによる連続 2 週間以上の薬物治療を受けた患者、又は、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等のそう痒症を適応とする医療用医薬品の治療を受けたが奏効していない患者
- ・前観察期開始前 2 週間以上ナルフラフィンを投与していない患者 (MR13A9-5 試験では、除外基準として、前観察期開始前 2 週間以内にナルフラフィンを投与した患者が設定された)
- ・前観察期開始前より薬剤 1 種類以上を使用してそう痒症の治療を行っている患者 (ナルフラフィンは除く。)
- ・治療期開始前 7 日間のそう痒に対する NRS スコアの平均値が 4 を超える患者

36) 本剤の海外臨床試験成績を参考に、プラセボ群に対する本剤 0.25、0.5 及び 1.0 µg/kg 群の NRS スコア変化量の群間差をそれぞれ -0.6、-1.3 及び -1.3、共通の標準偏差を 2.5 と想定し、対比を用いて本剤 0.25、0.5 及び 1.0 µg/kg 群の用量反応関係の評価するとき、有意水準を両側 0.05、1 群当たりの被験者数を 60 例とした場合、対比を (プラセボ群、本剤 0.25 µg/kg 群、本剤 0.5 µg/kg 群、本剤

本試験は、前観察期（2週間）、治療期（8週間）、後観察期（2週間）から構成された。

用法・用量について、前観察期を完了した被験者をプラセボ群、本剤 0.25、0.5、1.0 µg/kg 群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた³⁷⁾後に、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬等³⁸⁾の使用に加え、二重盲検下で、プラセボ又は本剤を表 18 に示すドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量で、週 3 回 8 週間、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボーラス投与するとされた。なお、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬等³⁸⁾は後観察期終了時まで、その種類及び用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化された247例（プラセボ群63例、本剤0.25 µg/kg群61例、0.5 µg/kg群61例、1.0 µg/kg群62例、以下同順）全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。このうち選択基準の不適合が認められた1例（本剤1.0 µg/kg群）を除く246例（63例、61例、61例、61例）が有効性の主要解析対象集団である FASとされた。中止例は22例（4例、2例、8例、8例）であり、主な中止理由は有害事象10例（1例、0例、4例、5例）、有効性の欠如3例（2例、0例、1例、0例）であった。

主要評価項目とされた治療期 8 週時の平均 NRS スコア³⁹⁾のベースラインからの変化量は表 28 のとおりであった。当該評価項目において、対比を用いてプラセボ群と各本剤群の用量反応関係を検討した結果は表 29 のとおりであり、最もよく当てはまった対比は、（プラセボ、本剤 0.25、0.5、1.0 µg/kg 群）＝（1、1、-1、-1）であった。

表 28 治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-4 試験、FAS）

投与群	NRS スコア		NRS スコア の変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)}
	ベースライン	治療期 8 週時		
プラセボ群	6.53 ± 1.31 (63)	3.61 ± 2.03 (58)	-2.86 ± 0.29	
本剤 0.25 µg/kg 群	6.35 ± 1.24 (61)	3.46 ± 2.02 (59)	-2.97 ± 0.29	-0.11 [-0.85, 0.63]
本剤 0.5 µg/kg 群	6.83 ± 1.40 (61)	3.15 ± 2.27 (53)	-3.65 ± 0.30	-0.80 [-1.55, -0.04]
本剤 1.0 µg/kg 群	6.47 ± 1.29 (61)	2.82 ± 1.95 (53)	-3.64 ± 0.30	-0.78 [-1.54, -0.03]

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び割付因子（ナルフラフィンによる治療歴の有無、前観察期における特定の徴候又は症状の有無）を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM に基づく。

b) 調整済み平均値±標準誤差

表 29 治療期 8 週時における平均 NRS スコアのベースラインからの変化量に関する用量反応関係（FAS）

対比（プラセボ群、本剤 0.25、0.5、1.0 µg/kg 群）	p 値 ^{a)}
(3、1、-1、-3)	0.012
(2、2、-1、-3)	0.011
(1、1、1、-3)	0.130
(1、1、-1、-1)	0.007
(3、-1、-1、-1)	0.068
(3、1、-2、-2)	0.008

a) 投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び割付因子（ナルフラフィンによる治療歴の有無、前観察期における特定の徴候又は症状の有無）を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM に基づく。

有害事象は、プラセボ群 76.2%（48/63 例）、本剤 0.25 µg/kg 群 78.7%（48/61 例）、0.5 µg/kg 群 80.3%（49/61 例）、1.0 µg/kg 群 90.3%（56/62 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事

1.0 µg/kg 群）＝（3、1、-2、-2）としたときの検出力は 91.7%となった。また、プラセボ群に対する本剤 0.5 又は 1.0 µg/kg 群の比較を行うときの検出力は 80%以上となった。

37) ナルフラフィンによる治療歴の有無及び前観察期における特定の徴候又は症状の有無を層別因子とした動的割付が行われた。

38) そう痒症を適応とする医薬品（医療用・一般用）、保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用）、抗うつ薬、抗精神薬、抗てんかん薬、睡眠薬、抗不安薬、プレガバリン、ステロイド

39) 被験者自身により、1 日 1 回、評価前日の起床時から当日の起床時まで（就寝中を含む。）を振り返り、最も強く感じたときのそう痒に対する NRS スコア（0（そう痒なし）～10（考えられる最大のそう痒）の 11 段階）が評価された。

象はプラセボ群 2 例（骨髄炎、シャント機能不全各 1 例）、本剤 0.25 µg/kg 群 3 例（大動脈弁狭窄、シャント閉塞、胃腸炎各 1 例）、0.5 µg/kg 群 10 例（誤嚥・高血糖、熱中症、意識変容状態、網膜剥離、ラクナ梗塞、狭心症、医療機器関連感染、シャント狭窄、菌血症、脳梗塞各 1 例）、1.0 µg/kg 群 7 例（大腸ポリープ・先天性嚢胞性腎疾患、硝子体混濁・低血圧、不安定狭心症・貧血、心房細動、小腸閉塞、腹部不快感、シャント狭窄各 1 例）に認められ、0.5 µg/kg 群 1 例（意識変容状態）及び 1.0 µg/kg 群 1 例（小腸閉塞）について、治験薬との因果関係ありとされている。

治験薬との因果関係ありとされた有害事象⁴⁰⁾は、プラセボ群 11.1 %（7/63 例）、本剤 0.25 µg/kg 群 14.8 %（9/61 例）、0.5 µg/kg 群 14.8 %（9/61 例）、1.0 µg/kg 群 27.4 %（17/62 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、傾眠（プラセボ群 2 例、本剤 0.25 µg/kg 群 2 例、0.5 µg/kg 群 3 例、1.0 µg/kg 群 5 例、以下同順）、浮動性めまい（2 例、2 例、1 例、2 例）、嘔吐（1 例、0 例、1 例、2 例）、悪心（0 例、0 例、0 例、2 例）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（0 例、2 例、1 例、0 例）、動悸（1 例、2 例、0 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）及び心電図について、治験薬休薬の原因となった有害事象として血圧低下がプラセボ群及び本剤 0.5 µg/kg 群各 1 例に認められ、治験薬中止の原因となった有害事象として血圧上昇が本剤 1.0 µg/kg 群 1 例に認められた。その他バイタルサイン及び心電図で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.3 第Ⅲ相試験

7.1.3.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：MR13A9-5 試験＜2021 年 1 月～2022 年 9 月＞）

既治療で効果不十分のそう痒症を有する血液透析患者³⁵⁾（目標被験者数 172 例⁴¹⁾、各群 86 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内で実施された。

本試験は、前観察期（2 週間）、治療期（二重盲検期 6 週間、継続投与期 52 週間）、後観察期（1 週間）から構成された。

用法・用量について、二重盲検期では、前観察期を完了した被験者をプラセボ群又は本剤群に 1 : 1 の比で無作為化に割り付けた³⁷⁾後に、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬等⁴²⁾の使用に加え、二重盲検下で、プラセボ又は本剤 0.5 µg/kg を表 30 に示すドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量で、週 3 回 6 週間、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボーラス投与するとされた。継続投与期では、二重盲検期を完了した被験者に、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬等⁴²⁾の使用に加え、非盲検下で、本剤 0.5 µg/kg を表 30 に示すドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量で、週 3 回 52 週間、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボーラス投与するとされた。なお、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬等⁴²⁾は、二重盲検期終了時までにはその種類及び用法・用量を変更しないこととされ、継続投与期開始時から後観察期終了時までには可能な限りその種類及び用法・用量を変更しないこととされた。

40) 治験薬との因果関係の判断は、「有」及び「無」で評価され、「有」と判断された有害事象を治験薬との因果関係ありとされた有害事象とされた。

41) 主要評価項目である二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤 0.5 µg/kg 群の群間差の平均値を -1.0、共通の標準偏差を 2.0 と仮定し、有意水準を両側 0.05、検出力を 90% とした場合、2 標本 t 検定を用いてプラセボ群に対する本剤 0.5 µg/kg 群の優越性を検証するために必要な被験者数は 1 群当たり 86 例となった。

42) そう痒症を適応とする医薬品（医療用・一般用）、そう痒症の治療を目的とした医薬品（医療用・一般用）、保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用）、ステロイド（吸入剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、眼軟膏剤を除く。）、カプサイシン（外用）、プレガバリン、ガバペンチン、抗うつ薬、抗不安薬

表 30 ドライウェイトに基づく体重区分ごとの本剤の用量 (MR13A9-5 試験)

ドライウェイトに基づく体重区分	用量
45.0 kg 未満	17.5 µg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	25.0 µg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	35.0 µg
85.0 kg 以上	42.5 µg

無作為化された178例（プラセボ群89例、本剤群89例、以下同順）全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団（二重盲検期）とされた。このうち、選択基準の不適合が認められた1例（プラセボ群）及びベースラインの平均NRSスコアが得られていない4例⁴³⁾（本剤群）を除いた173例（88例、85例）が有効性の主要解析対象集団であるFAS（二重盲検期）とされた。二重盲検期における中止例は10例（6例、4例）であり、主な中止理由は有害事象7例（3例、4例）であった。

継続投与期移行例168例（P-MR群83例、MR-MR群85例、以下同順）全例が安全性解析対象集団（全期間）とされた。このうちベースラインの平均NRSスコアが得られていない4例⁴³⁾（MR-MR群）を除いた164例（83例、81例）がFAS（全期間）とされた。継続投与期における中止例は46例（29例、17例）であり、主な中止理由は有害事象24例（18例、6例）、自由意思9例（5例、4例）であった。

主要評価項目とされた二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は表 31 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた。

表 31 二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 (MR13A9-5 試験、FAS (二重盲検期))

投与群	NRS スコア		NRS スコア の変化量 ^{a) b)}	群間差 [95%CI] ^{a)}	p 値 ^{a) c)}
	ベースライン	二重盲検期 4 週時			
プラセボ群	6.40 ± 1.28 (88)	5.37 ± 1.75 (86)	-1.09 ± 0.20	-0.97 [-1.52, -0.42]	<0.001
本剤群	6.57 ± 1.29 (85)	4.47 ± 2.15 (82)	-2.06 ± 0.20		

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び割付因子（ナルプラフィンによる治療歴の有無）を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM に基づく。

b) 調整済み平均値±標準誤差、c) 有意水準両側 0.05

二重盲検期における有害事象は、プラセボ群 47.2% (42/89 例)、本剤群 56.2% (50/89 例) に認められた。死亡例はプラセボ群 1 例（うっ血性心不全⁴⁴⁾）に認められ、治験薬との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。

表 32 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (MR13A9-5 試験、安全性解析対象集団 (二重盲検期))

投与群	発現状況	内訳
プラセボ群	11.2% (10/89 例)	シャント狭窄 3 例、肺炎 2 例、皮膚潰瘍・冠動脈狭窄、シャント狭窄・COVID-19 肺炎、菌血症、慢性骨髄性白血病、脳幹梗塞各 1 例
本剤群	7.9% (7/89 例)	シャント狭窄 2 例、血圧低下、大動脈狭窄、胃ポリープ、肛門脱、シャント閉塞各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数／評価例数）、内訳：発現例数

二重盲検期における治験薬との因果関係ありとされた有害事象⁴⁰⁾は、プラセボ群 3.4% (3/89 例)、本剤群 14.6% (13/89 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、便秘（プラセボ群 0 例、本剤群 4 例、以下同順）、血圧低下（1 例、2 例）であった。

43) 一部の治験実施医療機関（1 施設）において、本来被験者自身が入力すべき電子日誌を、治験コーディネーターが一定期間、代理入力（3 例）していたことが判明した。治験依頼者にて治験結果の信頼性に重大な影響を与えると判断され、当該医療機関で登録された全被験者 4 例の症状日誌データ（NRS スコア、白取の重症度基準）が欠測扱いとされた。

44) 81 歳の男性で、Day 25 に発現した「うっ血性心不全」で死亡した。飲水量が多かったことによるうっ血性心不全が原因の肺水腫が死因であり、治験薬との因果関係はなしと治験担当医師により判断されている。

二重盲検期におけるバイタルサイン（血圧、脈拍及び呼吸数）及び心電図について、重篤な有害事象として血圧低下が本剤群 1 例に認められ、治験薬中止の原因となった有害事象として血圧低下が本剤群 2 例に認められた。その他バイタルサイン及び心電図で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

全期間における有害事象は、P-MR 群 98.8% (82/83 例)、MR-MR 群 96.5% (82/85 例) に認められた。死亡例は P-MR 群 2 例（末梢動脈閉塞性疾患⁴⁵⁾、食欲減退⁴⁶⁾各 1 例）、MR-MR 群 2 例（急性心筋梗塞⁴⁷⁾2 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。

表 33 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（MR13A9-5 試験、安全性解析対象集団（全期間））

投与群	発現状況	内訳
P-MR 群	44.6% (37/83 例)	シャント狭窄 4 例、シャント閉塞 2 例、吐血、冠動脈狭窄・皮膚潰瘍、白内障、てんかん重積状態・呼吸不全、COVID-19、腎性貧血・発熱・挫傷・シャント瘤、COVID-19・急性胆管炎、腎明細胞癌・肝機能異常、誤嚥性肺炎・誤嚥、結核、菌血症、慢性骨髄性白血病、狭心症、心筋虚血、肺炎、脳幹梗塞・脳梗塞、尿路感染・腎嚢胞感染・発熱、肺炎・敗血症・脊椎炎・免疫性血小板減少症、肺炎・末梢動脈閉塞性疾患、脊柱管狭窄症、シャント瘤・出血性胃潰瘍・白内障、骨壊死・胃癌、シャント感染、シャント狭窄・急性心筋梗塞、腸炎・肝損傷、不安定狭心症、シャント狭窄・虚血性大腸炎、シャント閉塞・肺炎、末梢動脈閉塞性疾患、シャント狭窄・シャント閉塞、心不全・冠動脈狭窄・末梢動脈閉塞性疾患各 1 例
MR-MR 群	38.8% (33/85 例)	シャント閉塞 5 例、末梢動脈閉塞性疾患 2 例、シャント狭窄、大動脈狭窄、蜂巣炎、食欲減退、大腸ポリプ切除・腸炎、血圧低下、急性胆管炎、不安定狭心症・発作性房室ブロック、白内障手術合併症・COVID-19、アナフィラキシーショック・末梢動脈閉塞性疾患、洞性頻脈、高血圧、腎嚢胞感染、シャント感染・虫垂炎、発熱、胃腸炎・シャント閉塞、シャント狭窄・急性心不全、胃腸炎・倦怠感、腰部脊柱管狭窄症・糖尿病、鼠径ヘルニア、皮膚潰瘍、肛門脱、COVID-19、胃ポリプ・胃腸出血、腎癌、憩室穿孔各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数／評価例数）

全期間における治験薬との因果関係ありとされた有害事象⁴⁰⁾は、P-MR 群 13.3% (11/83 例)、MR-MR 群の 18.8% (16/85 例) に認められ、合計で 2 例以上に認められた事象は便秘（P-MR 群 0 例、MR-MR 群 4 例、以下同順）、傾眠（2 例、2 例）、浮動性めまい（2 例、1 例）、頭痛（1 例、1 例）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（1 例、1 例）であった。

全期間におけるバイタルサイン（血圧、脈拍及び呼吸数）及び心電図について、MR-MR 群で重篤な有害事象が 2 例（血圧低下、高血圧各 1 例）認められた以外、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、そう痒症を有する血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）における試験デザインの設定根拠及び有効性の結果を踏まえ、血液透析患者におけるそう痒症に対する本剤の有効性について以下のように説明している。

血液透析患者におけるそう痒症に対しては、保湿剤やステロイド剤による外用治療、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬による外用又は内服治療が行われ、本邦ではこれら既存治療で効果不十分な患者に対

45) 6 歳の男性で Day 207 に発現した「末梢動脈閉塞性疾患」により Day 229 に死亡した。合併症の下肢閉塞性動脈硬化症による血栓が原因であり、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断されている。

46) 8 歳の男性で、Day 141 に発現した「食欲減退」により死亡した。Day 141 から食欲がなく、Day 159 に肺がん疑い及び食思低下により治験を中止した。その後 Day 184 に死亡した。治験中に発現した食思低下により固形物の摂取が難しい状況となり、体力低下を来したが、肺がん疑いの影響の可能性があり、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断されている。

47) 7 歳の男性で Day 247 に発現した「急性心筋梗塞」により死亡した。Day 156 に無症候性心筋虚血、Day 241 に狭心症と診断されており、Day 246 に発熱及び全身倦怠感のため入院となり、Day 247 に死亡した。死因は、感染症から血管内脱水になったことによる心筋梗塞と判断され、被験者素因によるものと考えられるため治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断されている。

5 歳の男性で Day 78 に発現した「急性心筋梗塞」で死亡した。心筋梗塞の既往が 2 年程前にもあり、今回も同様の経過であっても矛盾しないことから、治験薬との因果関係はないと治験担当医師により判断されている。

し、経口剤の KOR アゴニストであるナルフラフィンが使用されている（Ren Replace Ther 2016; 2: 27）。本剤もナルフラフィンと同様に、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対し新たな治療選択肢になることが期待されたことから、MR13A9-5 試験では既存治療で効果不十分な患者を対象に、前観察期開始時から使用しているそう痒治療薬の使用に加え本剤を投与したときの有効性を評価することとした。なお、試験結果の日常診療への一般化可能性を踏まえ、ナルフラフィンによる治療歴のある患者（ナルフラフィン治療による奏効の有無は問わない。）も対象に含めた。

MR13A9-5 試験の対照群の設定に当たっては、ナルフラフィンと本剤は剤形及び投与経路が異なること、当該試験では主要評価時点として二重盲検期 4 週時を設定する予定であったが、ナルフラフィンのプラセボを対照とした国内第Ⅲ相試験の投与期間は 2 週間であり適切な非劣性マージンを設定することが困難と考えたこと等を踏まえ、プラセボを設定した。

MR13A9-5 試験の主要評価項目については、次の点を踏まえ、二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を設定した。

- NRS スコアはそう痒症の評価方法として広く使用され、ナルフラフィンの国内第Ⅲ相試験で用いられた VAS スコアとも高い相関性が認められていること（Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1410-9、Acta Derm Venereol 2012; 92: 502-7）、本剤の海外第Ⅲ相試験（CR845-CLIN3102 試験及び CR845-CLIN3103 試験）で主要評価項目として NRS スコアが設定されていたことを踏まえ、国内後期第Ⅱ相試験（MR13A9-4 試験）では主要評価項目として NRS スコアを設定し、本剤の有効性が確認されたこと（表 28）。
- ナルフラフィンの国内第Ⅲ相試験では主要評価項目として VAS スコアのベースラインからの変化量が設定されていたこと。
- MR13A9-4 試験における平均 NRS スコアのベースラインからの変化量において、本剤 0.5 µg/kg 群では投与 2 週時以降のすべての時点でプラセボ群に対する名目上の統計学的有意差が認められ、プラセボ群との群間差は投与 4 週時まで経時的に増大し、それ以降は概ね一定で推移したこと。
- 本邦における透析患者のそう痒症に対する薬物療法のアルゴリズムにおいて、ナルフラフィンの効果判定期間が 2～4 週間とされていること（Ren Replace Ther 2016; 2: 27）。

以上の試験デザインで実施した MR13A9-5 試験において、主要評価項目とした二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた（表 31）。また、副次評価項目とした平均 NRS スコアがベースラインから 3 点又は 4 点以上改善した被験者の割合の結果は表 34 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。さらに、その他の副次評価項目として設定した、白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

48)、そう痒症に関連する QOL を評価した Skindex-16⁴⁹⁾及び 5-D Itch Scale⁵⁰⁾並びに被験者の印象による全般的効果を評価した PGIC⁵¹⁾に関する評価項目の主な結果は表 34 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群と比較して優れた傾向が認められた。

表 34 主な副次評価項目の結果 (MR13A9-5 試験、FAS (二重盲検期))

評価項目	評価時期	プラセボ群	本剤群
平均 NRS スコアのベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合 ^{a)}	1 週時	2.3 (2/88)	3.6 (3/84)
	2 週時	3.4 (3/87)	16.9 (14/83)
	3 週時	4.6 (4/87)	24.4 (20/82)
	4 週時	11.6 (10/86)	30.5 (25/82)
	5 週時	20.0 (17/85)	35.4 (29/82)
	6 週時	22.6 (19/84)	34.6 (28/81)
平均 NRS スコアのベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合 ^{a)}	1 週時	1.1 (1/88)	2.4 (2/84)
	2 週時	3.4 (3/87)	8.4 (7/83)
	3 週時	2.3 (2/87)	18.3 (15/82)
	4 週時	4.7 (4/86)	22.0 (18/82)
	5 週時	7.1 (6/85)	26.8 (22/82)
	6 週時	11.9 (10/84)	27.2 (22/81)
白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量 ^{b)c)}	1 週時	-0.18 ± 0.05 (88)	-0.24 ± 0.05 (84)
	2 週時	-0.32 ± 0.06 (87)	-0.48 ± 0.06 (83)
	3 週時	-0.39 ± 0.06 (87)	-0.68 ± 0.07 (82)
	4 週時	-0.42 ± 0.07 (86)	-0.78 ± 0.07 (82)
Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量 ^{b)d)}	二重盲検期最終評価時 ^{e)}	-12.51 ± 1.62 (86)	-18.48 ± 1.64 (84)
5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 ^{b)d)}	二重盲検期最終評価時 ^{e)}	-2.8 ± 0.3 (86)	-4.4 ± 0.3 (84)
PGIC が「良くなった」又は「非常に良くなった」であった被験者の割合 ^{a)}	二重盲検期最終評価時 ^{e)}	20.9 (18/86)	43.5 (37/85)

a) % (該当例数/評価例数)、b) 調整済み平均値±標準誤差 (評価例数)

c) 日中又は夜間症状のいずれか大きい方のスコアを用いた解析。投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均かゆみスコアを共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM に基づく。

d) 投与群を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく。

e) 4 週時までの最終投与日+10 日以内の評価データのうち最も遅い時点のデータを用いた解析

MR13A9-5 試験における背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析の結果は表 35 のとおりであり、いずれの部分集団でも本剤群はプラセボ群を上回る有効性を示していたが、ナルフラフィンによる治療歴がない部分集団では全体集団の結果と比較して群間差が小さい傾向にあった。この理由として、ベースラインの平均 NRS スコア (平均値) がナルフラフィンによる治療歴ありの集団ではプラセボ群 6.69 及び本剤群 6.75 であったのに対し、ナルフラフィンによる治療歴なしの集団ではプラセボ群 6.06 及び本剤群 6.34 と低値であったことが影響している可能性が考えられた。また、MR13A9-4 試験において、

48) かゆみの程度を 5 段階で表す重症度基準であり (西日皮膚 1983; 45: 1042-51)、被験者は評価前日の起床時から当日の起床時までを振り返り、日中と夜間のかゆみの程度を下表に従って 5 段階で評価した。

程度	日中の症状	夜間の症状
4: 激烈なかゆみ	いてもたってもおられないかゆみ。かいてもおさまらず、ますますかゆくなり仕事も勉強も手につかない。	かゆくてほとんど眠れず、しょっちゅうかいているが、かくとますますかゆみが強くなる。
3: 中等度のかゆみ	かなりかゆく、人前でもかく。かゆみのためイライラし、たえずかいている。	かゆくて目がさめる。ひとかきすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながらかく。
2: 軽度なかゆみ	時に手がゆき、軽くかく程度で一応おさまり、あまり気にならない。	多少かゆみはあるが、かけばおさまる。かゆみのために目がさめることはない。
1: 軽微なかゆみ	時にむずむずするが、とくにかかなくても我慢できる。	就寝時わずかにかゆいが、特に意識してかくほどではない。よく眠れる。
0: 症状なし	ほとんどあるいはまったくかゆみを感じない。	ほとんどあるいはまったくかゆみを感じない。

49) 16 の質問で構成される皮膚疾患に特異的な QOL 尺度であり (J Dermatol 2002; 29: 693-8)、被験者は過去 1 週間のかゆみの状況を振り返り、各質問項目に対して 7 段階 (「0: 全く悩まされなかった」～「6: いつも悩まされた」) で評価した。各質問項目に対するスコアを合計し 100 点換算したスコアが総合スコアとされた (範囲: 0～100 点)。

50) かゆみの持続時間、程度、傾向、悪影響及び身体分布に関する 5 の質問で構成される QOL 尺度であり (日皮会誌 2015; 125: 1035-40)、被験者は過去 2 週間のかゆみの状況を振り返り、各質問項目に対して 5 段階 (1～5 点) で評価した。各質問項目に対するスコアを合計したスコアが合計スコアとされた (範囲: 5～25 点)。

51) 被験者は前観察期と比較したかゆみの全般的症状を 7 段階 (「1: 非常に良くなった」、「2: 良くなった」、「3: 少し良くなった」、「4: 変わらなかった」、「5: 少し悪くなった」、「6: 悪くなった」、「7: 非常に悪くなった」) で評価した。

ベースラインの平均 NRS スコア（平均値）は、ナルフラフィンによる治療歴ありの集団でプラセボ群 6.66 及び本剤群 6.83、ナルフラフィンによる治療歴なしの集団でプラセボ群 6.38 及び本剤群 6.83 と各集団で同程度であり、治療期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量に関するプラセボ群と本剤 0.5 µg/kg 群の群間差[95%CI]は、ナルフラフィンによる治療歴ありの集団で-1.00[-2.03, 0.03]、ナルフラフィンによる治療歴なしの集団で-1.01 [-1.93, -0.08] と各集団で同程度であったこと等を踏まえると、本剤はナルフラフィンによる治療歴の有無を問わず有効性が期待できると考える。

表 35 背景因子別の二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験、FAS（二重盲検期））

背景因子		プラセボ群		本剤群		群間差 [95%CI]
		評価例数	変化量 ^{a)}	評価例数	変化量 ^{a)}	
全体集団		88	-1.09 ± 0.20	85	-2.06 ± 0.20	-0.97 [-1.52, -0.42]
年齢	65 歳未満	36	-1.16 ± 0.29	40	-2.13 ± 0.28	-0.96 [-1.78, -0.15]
	65 歳以上	52	-1.02 ± 0.26	45	-1.98 ± 0.28	-0.96 [-1.72, -0.20]
性別	男性	72	-0.89 ± 0.21	74	-1.94 ± 0.21	-1.05 [-1.65, -0.46]
	女性	16	-2.04 ± 0.44	11	-2.72 ± 0.53	-0.69 [-2.11, 0.74]
残腎機能	あり	30	-0.95 ± 0.32	31	-1.76 ± 0.32	-0.81 [-1.71, 0.10]
	なし	58	-1.15 ± 0.25	54	-2.25 ± 0.26	-1.10 [-1.81, -0.39]
ナルフラフィンによる治療歴	あり	47	-0.99 ± 0.27	48	-2.47 ± 0.27	-1.49 [-2.24, -0.73]
	なし	41	-1.26 ± 0.29	37	-1.54 ± 0.31	-0.28 [-1.13, 0.56]
ベースラインの平均 NRS スコア	6 未満	35	-0.76 ± 0.26	28	-1.66 ± 0.29	-0.90 [-1.68, -0.12]
	6 以上	53	-1.25 ± 0.27	57	-2.27 ± 0.27	-1.01 [-1.77, -0.26]
かゆみに対するベース治療薬	抗ヒスタミン薬 ^{b)}	65	-1.05 ± 0.22	69	-2.03 ± 0.22	-0.98 [-1.60, -0.37]
	抗アレルギー薬 ^{c)}	28	-1.32 ± 0.37	29	-2.11 ± 0.36	-0.79 [-1.84, 0.25]
	ステロイド	36	-1.23 ± 0.31	38	-2.08 ± 0.30	-0.85 [-1.70, 0.01]
	その他	83	-1.06 ± 0.20	79	-2.08 ± 0.21	-1.02 [-1.60, -0.45]
保湿外用剤の併用	あり	52	-1.22 ± 0.27	55	-2.23 ± 0.26	-1.01 [-1.75, -0.27]
	なし	36	-0.84 ± 0.29	30	-1.78 ± 0.31	-0.94 [-1.79, -0.09]
ドライウェイトに基づく体重区分	45 kg 未満	4	-0.75 ± 0.97	5	-3.41 ± 0.88	-2.66 [-5.79, 0.46]
	45 kg 以上 65 kg 未満	49	-1.22 ± 0.28	48	-1.98 ± 0.28	-0.76 [-1.55, 0.03]
	65 kg 以上 85 kg 未満	32	-1.00 ± 0.31	27	-2.03 ± 0.33	-1.03 [-1.92, -0.14]
	85 kg 以上	3	-0.38 ± 0.92	5	-1.79 ± 0.72	-1.40 [-4.26, 1.46]
血液透析歴	6 年未満	38	-0.85 ± 0.27	38	-2.04 ± 0.28	-1.18 [-1.96, -0.41]
	6 年以上	50	-1.24 ± 0.28	47	-2.10 ± 0.29	-0.86 [-1.67, -0.04]
かゆみの罹病期間	4 年未満	43	-1.00 ± 0.27	39	-2.06 ± 0.29	-1.06 [-1.86, -0.26]
	4 年以上	45	-1.12 ± 0.29	46	-2.11 ± 0.29	-0.98 [-1.80, -0.16]

投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び割付因子（ナルフラフィンによる治療歴の有無）を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM に基づく。ただし、ナルフラフィンによる治療歴の部分集団における解析では、共変量はベースラインの平均 NRS スコアのみとされた。

a) 調整済み平均値 ± 標準誤差

b) ATC 分類で「D04AA 局所用抗ヒスタミン薬」、「N04AB 抗ヒスタミン剤に化学的近縁のエーテル」、「N05BB ジフェニルメタン誘導体」、「R06AA アミノアルキルエーテル」、「R06AB 置換アルキルアミン」、「R06AD フェノチアジン誘導体」、「R06AE ピペラジン誘導体」、「R06AX その他の全身用抗ヒスタミン薬」に該当する薬剤

c) ATC 分類で「R01AC 抗アレルギー薬、副腎皮質ステロイドを除く」、「R03DX その他の全身用閉塞性気道障害薬」、「S01GX その他の全身用閉塞性気道障害薬」に該当する薬剤

MR13A9-5 試験の継続投与期を含む全期間における平均 NRS スコアの経時的推移は図 1 のとおりであり、本剤による平均 NRS スコアの低下は 58 週時まで維持された。また、MR13A9-5 試験における依存性評価（7.R.2.7 参照）の一環として耐性（長期投与に伴う効果の減弱）の有無について評価を行った結果、「段々、前程きかなくなりましたか」との問診に対して 7 例の被験者が 58 週時までのいずれかの時点で「非常に」又は「かなり」と回答したが、いずれの被験者においても当該問診に対する該当時点以外の回答内容、NRS 及び白取の重症度基準に基づくかゆみスコアの経時的推移を考慮し、耐性が明らかに生じたとは考え難いと当該試験において設置された依存性評価委員会により判断されている。

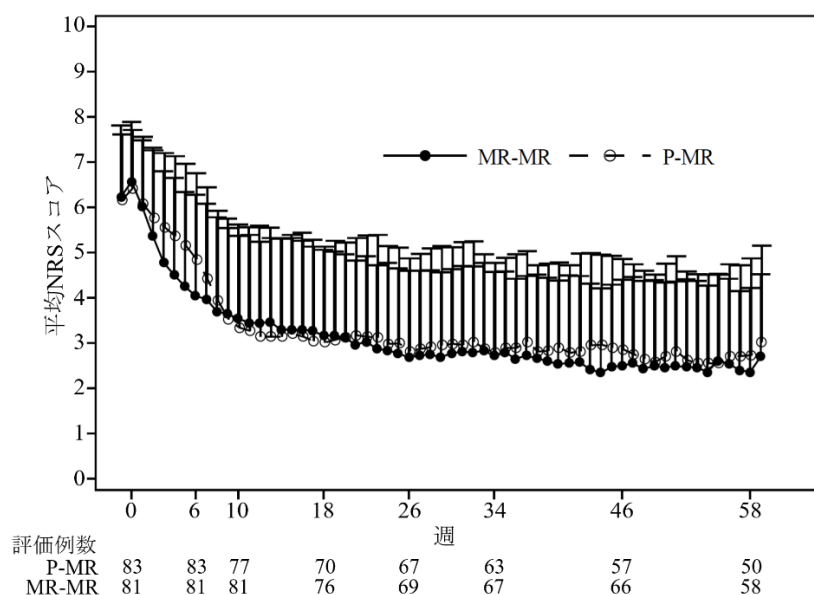


図1 平均 NRS スコアのベースラインからの変化量の経時的推移 (MR13A9-5 試験、FAS (全期間)、平均値+標準偏差)

以上より、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

血液透析患者におけるそう痒症に対する本剤の有効性を検討するに当たり、MR13A9-5 試験を、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者を対象に、プラセボに対する本剤の優越性を示す計画としたことに大きな問題はなく、また当該試験における主要評価項目の設定についても受入れ可能である。

その上で、MR13A9-5 試験の試験成績及び当該試験に係る申請者の説明を踏まえると、本剤の有効性について次のように考えることから、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- MR13A9-5 試験の主要評価項目とされた二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量において、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められており (表 31)、副次評価項目とされた平均 NRS スコアがベースラインから 3 点又は 4 点以上改善した被験者の割合、白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア、そう痒症に関連する QOL に関する評価項目、被験者の印象による全般的効果に関する評価項目においても一貫して本剤群でプラセボ群を上回る有効性が認められている。
- MR13A9-5 試験において、ナルフラフィンによる治療歴がない部分集団では全体集団の結果と比較して主要評価項目に関する群間差が小さい傾向にあったものの (表 35)、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められており、MR13A9-4 試験においてはナルフラフィンによる治療歴の有無による明らかな有効性の差異が認められていないこと等も踏まえると、本剤の有効性はナルフラフィンによる治療歴の有無にかかわらず期待できる。
- MR13A9-5 試験において一部の被験者では長期投与に伴うそう痒症に対する改善効果の減弱を示唆する問診結果が得られているものの、全体として本剤の長期投与によりそう痒症に対する改善効果が明らかに減弱する傾向は認められていないことから、本剤の長期投与時の有効性について大きな懸念は示唆されていない。

7.R.2 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績及び以下の 7.R.2.1 項～7.R.2.7 項の検討結果から、そう痒症を有する血液透析患者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

なお、本項においては、主に表 36 に示す解析結果に基づき本剤の安全性を検討するとともに、海外市販後の安全性情報については最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（データカットオフ日：2023 年 2 月 23 日、累計推定曝露：3981.85 人・年）に基づき確認を行った。

表 36 安全性評価に用いた主な解析に含まれる対象被験者

解析	解析群	対象被験者 ^{a)}
MR13A9-5 試験 （二重盲検期）	プラセボ群	• プラセボ投与例
	本剤 0.5 µg/kg 群	• 本剤 0.5 µg/kg 投与例
MR13A9-5 試験 （全期間）	本剤 0.5 µg/kg 投与例	• MR-MR 群 • P-MR 群（プラセボ投与期間を除く。）
国内臨床試験統合	プラセボ群	• MR13A9-3 試験及び MR13A9-4 試験のプラセボ群 • MR13A9-5 試験（二重盲検期）のプラセボ群
	本剤 0.5 µg/kg 群	• MR13A9-3 試験及び MR13A9-4 試験の本剤 0.5 µg/kg 群 • MR13A9-5 試験（全期間）の本剤 0.5 µg/kg 投与例
	本剤全用量群	• MR13A9-3 試験及び MR13A9-4 試験の本剤各用量群 • MR13A9-5 試験（全期間）の本剤 0.5 µg/kg 投与例
海外臨床試験統合 （二重盲検期）	プラセボ群	• CR845-CLIN3102 試験及び CR845-CLIN3103 試験のプラセボ投与群
	本剤 0.5 µg/kg 群	• CR845-CLIN3102 試験及び CR845-CLIN3103 試験の本剤 0.5 µg/kg 投与群
海外臨床試験統合 （全期間）	本剤 0.5 µg/kg 投与例	• CR845-CLIN3102 試験及び CR845-CLIN3103 試験の本剤 0.5 µg/kg 投与例（プラセボ投与期間を除く。） • CR845-CLIN3101 試験及び CR845-CLIN3105 試験の本剤 0.5 µg/kg 投与例

a) いずれの試験でも安全性解析対象団に含まれる被験者が対象とされた。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、国内外の本剤の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、血液透析患者における本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

血液透析患者を対象とした国内外の臨床試験における有害事象の発現状況の概要及び国内臨床試験における主な有害事象の発現状況はそれぞれ表 37 及び表 38 のとおりであった。死亡の発現割合について、国内外の臨床試験において、本剤群とプラセボ群で大きく異なる傾向は認められず、本剤群で認められた死亡例はいずれも本剤との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象は、国内臨床試験統合解析においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、100 人・年当たりの発現例数では同程度であり、海外臨床試験統合解析（二重盲検期）では本剤群とプラセボ群は同程度であった。本剤との因果関係ありとされた重篤な有害事象（国内臨床試験：浮動性めまい 2 例、低血圧・高血糖、憩室炎、意識変容状態、小腸閉塞各 1 例、海外臨床試験：小腸閉塞、痙攣発作各 1 例）の発現割合は低く、またいずれも本剤の投与中止、薬物治療等の処置により回復したため管理可能であった。投与中止に至った有害事象は、国内臨床試験統合解析においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、100 人・年当たりの発現例数では同程度であった。治験薬との因果関係ありとされた投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は、浮動性めまい（3 例）、血圧低下（3 例）、嘔吐（2 例）及び倦怠感（2 例）であった。国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）において、治験薬との因果関係ありとされた有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向であったが、いずれも重症度は軽度であり、また国内臨床試験統合解析で本剤 0.5 µg/kg 群で認められた主な事象である傾眠、浮動性めまい及び便秘の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 37 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MR13A9-5 試験			国内臨床試験統合			海外臨床試験統合 （二重盲検期）		海外臨床試験統合 （全期間）
	二重盲検期		全期間						
	プラセボ群	本剤 0.5 μg/kg 群	本剤 0.5 μg/kg 投与例	プラセボ群	本剤 0.5 μg/kg 群	本剤 全用量群	プラセボ群	本剤 0.5 μg/kg 群	本剤 0.5 μg/kg 投与例
評価例数	89	89	172	173	254	440	424	424	1306
総曝露期間（人・年）	10.18	10.19	150.08	20.56	159.64	180.09	101.07	98.04	811.29
すべての有害事象	42 (47.2) 412.49	50 (56.2) 490.53	165 (95.9) 109.94	90 (52.0) 437.72	229 (90.2) 143.45	367 (83.4) 203.79	277 (65.3) 274.08	302 (71.2) 308.04	1022 (78.3) 125.97
死亡	1 (1.1) 9.82	0	4 (2.3) 2.67	1 (0.6) 4.86	4 (1.6) 2.51	4 (0.9) 2.22	5 (1.2) 4.95	3 (0.7) 3.06	56 (4.3) 6.90
死亡以外の重篤な有害事象	10 (11.2) 98.21	7 (7.9) 68.67	67 (39.0) 44.64	12 (6.9) 58.36	79 (31.1) 49.49	89 (20.2) 49.42	96 (22.6) 94.99	107 (25.2) 109.14	542 (41.5) 66.81
投与中止に至った有害事象	4 (4.5) 39.28	5 (5.6) 49.05	27 (15.7) 17.99	5 (2.9) 24.32	36 (14.2) 22.55	52 (11.8) 28.87	17 (4.0) 16.82	29 (6.8) 29.58	121 (9.3) 14.91
治験薬との因果関係ありと されたすべての有害事象	3 (3.4) 29.46	13 (14.6) 127.54	28 (16.3) 18.66	14 (8.1) 68.09	50 (19.7) 31.32	110 (25.0) 61.08	27 (6.4) 26.72	34 (8.0) 34.68	86 (6.6) 10.60
治験薬との因果関係ありと された重篤な有害事象	0	0	0	0	4 (1.6) 2.51	6 (1.4) 3.33	0	1 (0.2) 1.02	2 (0.2) 0.25

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

表 38 国内臨床試験における主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MR13A9-5 試験			国内臨床試験統合		
	二重盲検期		全期間	プラセボ群	本剤 0.5 μg/kg 群	本剤 全用量群
	プラセボ群	本剤 0.5 μg/kg 群	本剤 0.5 μg/kg 投与例			
評価例数	89	89	172	173	254	440
主な有害事象（国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 μg/kg 群で 5%以上に認められた事象）						
発熱	3 (3.4)	4 (4.5)	33 (19.2)	3 (1.7)	37 (14.6)	39 (8.9)
上咽頭炎	2 (2.2)	3 (3.4)	27 (15.7)	9 (5.2)	33 (13.0)	49 (11.1)
シャント狭窄	4 (4.5)	7 (7.9)	27 (15.7)	7 (4.0)	30 (11.8)	34 (7.7)
下痢	3 (3.4)	2 (2.2)	26 (15.1)	7 (4.0)	27 (10.6)	31 (7.0)
ワクチン接種合併症	2 (2.2)	3 (3.4)	26 (15.1)	2 (1.2)	26 (10.2)	26 (5.9)
背部痛	0	3 (3.4)	21 (12.2)	1 (0.6)	25 (9.8)	27 (6.1)
便秘	1 (1.1)	4 (4.5)	19 (11.0)	1 (0.6)	23 (9.1)	40 (9.1)
挫傷	1 (1.1)	1 (1.1)	22 (12.8)	2 (1.2)	23 (9.1)	25 (5.7)
関節痛	0	1 (1.1)	14 (8.1)	2 (1.2)	20 (7.9)	27 (6.1)
皮膚擦過傷	3 (3.4)	0	18 (10.5)	4 (2.3)	20 (7.9)	23 (5.2)
頭痛	0	2 (2.2)	17 (9.9)	1 (0.6)	19 (7.5)	22 (5.0)
浮動性めまい	3 (3.4)	0	12 (7.0)	6 (3.5)	17 (6.7)	32 (7.3)
四肢痛	2 (2.2)	1 (1.1)	16 (9.3)	3 (1.7)	17 (6.7)	18 (4.1)
透析低血圧	1 (1.1)	0	11 (6.4)	4 (2.3)	15 (5.9)	23 (5.2)
シャント閉塞	0	3 (3.4)	15 (8.7)	0	15 (5.9)	17 (3.9)
悪心	1 (1.1)	2 (2.2)	12 (7.0)	3 (1.7)	13 (5.1)	23 (5.2)
倦怠感	0	2 (2.2)	9 (5.2)	0	13 (5.1)	22 (5.0)
嘔吐	0	3 (3.4)	12 (7.0)	3 (1.7)	13 (5.1)	21 (4.8)
筋肉痛	3 (3.4)	2 (2.2)	10 (5.8)	3 (1.7)	13 (5.1)	15 (3.4)
不眠症	0	0	11 (6.4)	0	13 (5.1)	14 (3.2)
治験薬との因果関係ありとされた主な有害事象（国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 μg/kg 群で 2%以上に認められた事象）						
傾眠	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	7 (2.8)	18 (4.1)
浮動性めまい	1 (1.1)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (2.4)	17 (3.9)
便秘	0	4 (4.5)	4 (2.3)	0	5 (2.0)	10 (2.3)

発現例数（発現割合（％））

国内臨床試験統合解析における主な背景因子別の有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、いずれの背景因子についても有害事象及び死亡以外の重篤な有害事象の発現状況に一定の傾向は認められなかった。

表 39 背景因子別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	背景因子		国内臨床試験統合		
			プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤全用量群
すべての有害事象	年齢	65 歳未満	50.0 (38/76)	87.0 (94/108)	79.9 (151/189)
		65 歳以上	53.6 (52/97)	92.5 (135/146)	86.1 (216/251)
	性別	男性	49.2 (62/126)	91.0 (183/201)	84.2 (294/349)
		女性	59.6 (28/47)	86.8 (46/53)	80.2 (73/91)
	ナルフラフィンによる治療歴	あり	59.3 (48/81)	91.1 (113/124)	88.8 (166/187)
		なし	45.7 (42/92)	89.2 (116/130)	79.4 (201/253)
	かゆみに対するベース治療薬	抗ヒスタミン薬 ^{a)}	あり	53.8 (70/130)	90.5 (182/201)
			なし	46.5 (20/43)	88.7 (47/53)
		抗アレルギー薬 ^{b)}	あり	45.1 (23/51)	89.5 (68/76)
			なし	54.9 (67/122)	90.4 (161/178)
		ステロイド	あり	50.0 (31/62)	90.8 (109/120)
			なし	53.2 (59/111)	89.6 (120/134)
死亡以外の重篤な有害事象	年齢	65 歳未満	6.6 (5/76)	25.0 (27/108)	15.9 (30/189)
		65 歳以上	7.2 (7/97)	35.6 (52/146)	23.5 (59/251)
	性別	男性	6.3 (8/126)	32.8 (66/201)	21.2 (74/349)
		女性	8.5 (4/47)	24.5 (13/53)	16.5 (15/91)
	ナルフラフィンによる治療歴	あり	7.4 (6/81)	36.3 (45/124)	25.7 (48/187)
		なし	6.5 (6/92)	26.2 (34/130)	16.2 (41/253)
	かゆみに対するベース治療薬	抗ヒスタミン薬 ^{a)}	あり	5.4 (7/130)	30.8 (62/201)
			なし	11.6 (5/43)	32.1 (17/53)
		抗アレルギー薬 ^{b)}	あり	5.9 (3/51)	34.2 (26/76)
			なし	7.4 (9/122)	29.8 (53/178)
		ステロイド	あり	8.1 (5/62)	29.2 (35/120)
			なし	6.3 (7/111)	32.8 (44/134)

発現割合（%）（発現例数／評価例数）

a) ATC 分類で「D04AA 局所用抗ヒスタミン薬」、「N04AB 抗ヒスタミン剤に化学的近縁のエーテル」、「N05BB ジフェニルメタン誘導体」、「R06AA アミノアルキルエーテル」、「R06AB 置換アルキルアミン」、「R06AD フェノチアジン誘導体」、「R06AE ピペラジン誘導体」、「R06AX その他の全身用抗ヒスタミン薬」に該当する薬剤

b) ATC 分類で「R01AC 抗アレルギー薬、副腎皮質ステロイドを除く」、「R03DX その他の全身用閉塞性気道障害用薬」、「S01GX その他の全身用閉塞性気道障害用薬」に該当する薬剤

MR13A9-5 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、投与中止に至った有害事象、治験薬との因果関係ありとされた有害事象は比較的投与早期に発現し、死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び高度な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与に伴う特段の懸念は認められなかった。

表 40 発現時期別の有害事象の発現状況（MR13A9-5 試験、安全性解析対象集団（全期間））

本剤投与期間	12 週未満	12 週以上 24 週未満	24 週以上 36 週未満	36 週以上 48 週未満	48 週以上	全期間
評価例数	172	156	142	130	127	172
すべての有害事象	134 (77.9)	108 (69.2)	100 (70.4)	90 (69.2)	71 (55.9)	165 (95.9)
死亡	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	4 (2.3)
死亡以外の重篤な有害事象	25 (14.5)	23 (14.7)	25 (17.6)	14 (10.8)	11 (8.7)	67 (39.0)
投与中止に至った有害事象	12 (7.0)	8 (5.1)	6 (4.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	27 (15.7)
治験薬との因果関係ありとされた有害事象	22 (12.8)	6 (3.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	28 (16.3)

発現例数（発現割合（%））

以上より、そう痒症を有する血液透析患者を対象とした国内外の臨床試験成績を踏まえると、血液透析患者における本剤の安全性は概ね良好であり管理可能であると考ええる。

機構は、今般提出された臨床試験成績及び上記の申請者の説明を踏まえると、血液透析患者に対する本剤の安全性に重大な懸念は示唆されておらず、以下の項で検討する各事象について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性上のリスクは許容可能と考える。

以下の項において、臨床試験においてプラセボ投与時と比較して本剤投与時に多く認められた事象及び本剤の薬理作用から懸念される事象を中心に、その発現状況や注意喚起の必要性等について引き続き検討する。

7.R.2.2 中枢神経系関連事象について

申請者は、本剤の血液透析患者における中枢神経系関連事象の発現リスクについて、以下のように説明している。

国内臨床試験における中枢神経系関連事象（精神障害を含む。）⁵²⁾の発現状況は表 41 のとおりであった。国内臨床試験統合解析における本剤 0.5 µg/kg 群での中枢神経系関連事象は 2 例を除き軽度又は中等度であり、多くが投与中止に至ることなく投与継続可能であった。本剤 0.5 µg/kg 群で認められた高度な有害事象（意識変容状態、てんかん重積状態各 1 例）及び重篤な有害事象（浮動性めまい、意識変容状態、脳梗塞、てんかん重積状態、ラクナ梗塞、脳幹梗塞各 1 例）のうち、浮動性めまい及び意識変容状態は本剤との因果関係ありとされているが、本剤の投与中止により回復している。本剤 0.5 µg/kg 群において治験薬との因果関係ありとされた事象のうち 2 例以上に認められた事象は、傾眠（7 例）、浮動性めまい（6 例）、頭痛（2 例）及び不眠症（2 例）であった。

表 41 国内臨床試験における中枢神経系関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MR13A9-5 試験			国内臨床試験統合		
	二重盲検期		全期間			
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 0.5µg/kg 投与例	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 全用量群
評価例数	89	89	172	173	254	440
総曝露期間（人・年）	10.18	10.19	150.08	20.56	159.64	180.09
すべての有害事象	6 (6.7) 58.93	8 (9.0) 78.49	59 (34.3) 39.31	14 (8.1) 68.09	77 (30.3) 48.23	117 (26.6) 64.97
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (1.1) 9.82	0	2 (1.2) 1.33	1 (0.6) 4.86	5 (2.0) 3.13	6 (1.4) 3.33
投与中止に至った有害事象	1 (1.1) 9.82	0	4 (2.3) 2.67	1 (0.6) 4.86	7 (2.8) 4.38	13 (3.0) 7.22
治験薬との因果関係ありとされたすべての有害事象	2 (2.2) 19.64	2 (2.2) 19.62	9 (5.2) 6.0	6 (3.5) 29.18	20 (7.9) 12.53	50 (11.4) 27.76
治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (0.8) 1.25	3 (0.7) 1.67
主な有害事象（国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 µg/kg 群で 2%以上に認められた事象）						
頭痛	0	2 (2.2) 19.62	17 (9.9) 11.33	1 (0.6) 4.86	19 (7.5) 11.90	22 (5.0) 12.22
浮動性めまい	3 (3.4) 29.46	0	12 (7.0) 8.00	6 (3.5) 29.18	17 (6.7) 10.65	32 (7.3) 17.77
不眠症	0	0	11 (6.4) 7.33	0	13 (5.1) 8.14	14 (3.2) 7.77
傾眠	1 (1.1) 9.82	1 (1.1) 9.81	5 (2.9) 3.33	4 (2.3) 19.45	9 (3.5) 5.64	21 (4.8) 11.66
感覚鈍麻	0	1 (1.1) 9.81	6 (3.5) 4.00	0	6 (2.4) 3.76	6 (1.4) 3.33

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

国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 µg/kg 群における治験薬との因果関係ありとされた主な有害事象である傾眠及び浮動性めまいについて、年齢別及び中枢に作用する薬剤⁵³⁾との併用有無別の発現状況は表 42 のとおりであり、年齢による各事象の発現状況に大きな差異は認められず、また中枢に作用する薬剤

52) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

53) 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、睡眠薬、抗不安薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、プレガバリン

を併用しなかった被験者は少数であったことから評価に限界はあるものの、本剤と中枢に作用する薬剤を併用したときに各事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった。

表 42 年齢別及び中枢に作用する薬剤の併用有無別の浮動性めまい及び傾眠の発現状況（国内臨床試験統合解析、安全性解析対象集団）

	背景因子		国内臨床試験統合		
			プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤全用量群
評価例数 総曝露期間（人・年）	年齢	65 歳未満	76 9.19	108 68.66	189 77.33
		65 歳以上	97 11.38	146 90.98	251 102.77
	中枢に作用する薬剤 の併用の有無	あり	147 17.94	233 149.09	394 166.96
		なし	26 2.62	21 10.55	46 13.13
浮動性めまい	年齢	65 歳未満	1 (1.3) 10.89	10 (9.3) 14.56	15 (7.9) 19.40
		65 歳以上	5 (5.2) 43.95	7 (4.8) 7.69	17 (6.8) 16.54
	中枢に作用する薬剤 の併用の有無	あり	6 (4.1) 33.44	14 (6.0) 9.39	26 (6.6) 15.57
		なし	0	3 (14.3) 28.43	6 (13.0) 45.70
傾眠	年齢	65 歳未満	2 (2.6) 21.77	4 (3.7) 5.83	9 (4.8) 11.64
		65 歳以上	2 (2.1) 17.58	5 (3.4) 5.50	12 (4.8) 11.68
	中枢に作用する薬剤 の併用の有無	あり	4 (2.7) 22.30	9 (3.9) 6.04	19 (4.8) 11.38
		なし	0	0	2 (4.3) 15.23

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

海外臨床試験統合解析（二重盲検期）において、中枢神経系関連事象の発現割合は、プラセボ群 19.1%（81/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 25.7%（109/424 例）であり、本剤 0.5 µg/kg 群で 2%以上に認められた事象は、浮動性めまい（プラセボ群 3.8%、本剤 0.5 µg/kg 群 6.8%、以下同順）、頭痛（2.6%、4.5%）、傾眠（2.4%、4.2%）、不眠症（1.9%、2.4%）であった。中枢神経系関連事象による死亡は認められず、死亡以外の重篤な中枢神経系関連事象の発現割合はプラセボ群 2.4%（10/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 4.2%（18/424 例）であり、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。海外臨床試験統合解析（全期間）では、中枢神経系関連事象による死亡は 0.2%（2/1306 例）、死亡以外の重篤な中枢神経系関連事象は 8.8%（115/1306 例）であり、これらのうち本剤との因果関係ありとされた事象は痙攣発作 1 例のみであり、当該症例では、本剤の投与を中止することなく薬物治療により回復した。

海外市販後の安全性情報において、重篤な中枢神経系関連事象（精神障害を含む。）として、精神状態変化 3 件、失見当識、錯乱状態、精神病的障害、失語症、意識レベルの低下、電気ショック様感覚、意識消失、傾眠各 1 件報告されており、一部の事象は医学的評価を行うための十分な情報が得られていないものの、病歴や併用薬が関連していると考えられることから、新たな安全性の懸念を示唆するものではなかった。

本剤は脳組織への移行が限定的であるが（4.2.1 参照）、BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者では本剤が中枢神経系に移行することで、中枢神経系に存在する KOR を介した副作用の発現のリスクが上昇する可能性がある。脳原発性悪性腫瘍、悪性腫瘍の中枢神経系転移、活動性の多発性硬化症、アルツハイマー型認知症の病歴のある患者等の BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者は、国内臨床試験において組み入れられなかった。海外臨床試験では、これら疾患の病歴のある患者が計 7 例組み入れられたが、臨床的に問題となる中枢神経系の有害事象は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験における中枢神経系関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書の「その他の副作用」の項において、国内臨床試験で認められた主な事象である、浮動性めまい、傾眠等の発現状況を注意喚起するとともに、「重要な基本的注意」の項において、本剤投与中の患者には自動車等の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない旨を注意喚起することで、本剤の中枢神経系関連事象の発現リスクは管理可能と考える。また、BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者に対する投与については、現時点で明らかなリスクは示されていないが、これらの患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、これらの患者に対する安全性プロファイルは製造販売後に引き続き検討を行う（7.R.5 参照）。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における中枢神経系関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書において主な事象の発現状況を注意喚起するとともに、本剤投与中の患者には自動車等の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない旨を注意喚起することで、本剤投与時に中枢神経系関連事象が临床上重大な問題となる可能性は低いと判断する。また、BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者に対する本剤の安全性プロファイルについて製造販売後に引き続き検討を行うとの申請者の方針は適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.3 胃腸関連事象について

申請者は、本剤の血液透析患者における胃腸関連事象の発現リスクについて以下のように説明している。

国内臨床試験における胃腸関連事象⁵⁴⁾の発現状況は表 43 のとおりであった。国内臨床試験統合解析における本剤 0.5 µg/kg 群で認められた胃腸関連事象は 1 例を除き軽度又は中等度であり、ほとんどが投与中止や休薬に至ることなく投与継続可能であった。本剤 0.5 µg/kg 群で認められた高度な有害事象（吐血 1 例）及び重篤な有害事象（腸炎 2 例、腹部膨満、虚血性大腸炎、胃ポリープ、出血性胃潰瘍、胃腸出血、吐血、兎径ヘルニア、憩室穿孔、肛門脱各 1 例）はいずれも本剤との因果関係なしとされており、本剤 1.0 µg/kg 群（MR13A9-4 試験）において本剤との因果関係ありとされた重篤な小腸閉塞が 1 例認められたが、本剤の休薬及び薬物治療により回復した。本剤 0.5 µg/kg 群において治験薬との因果関係ありとされた事象のうち 2 例以上で認められた事象は、便秘（5 例）及び嘔吐（2 例）であり、いずれも重症度は軽度であった。

54) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象。

表 43 国内臨床試験における胃腸関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MR13A9-5 試験			国内臨床試験統合		
	二重盲検期		全期間			
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 0.5 µg/kg 投与例	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 全用量群
評価例数	89	89	172	173	254	440
総曝露期間（人・年）	10.18	10.19	150.08	20.56	159.64	180.09
すべての有害事象	7 (7.9) 68.75	18 (20.2) 176.59	80 (46.5) 53.31	20 (11.6) 97.27	90 (35.4) 56.38	133 (30.2) 73.85
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	2 (2.2) 19.62	9 (5.2) 6.00	0	10 (3.9) 6.26	12 (2.7) 6.66
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.1) 9.81	1 (0.6) 0.67	1 (0.6) 4.86	3 (1.2) 1.88	8 (1.8) 4.44
治験薬との因果関係ありとされたすべての有害事象	0	7 (7.9) 68.67	7 (4.1) 4.66	2 (1.2) 9.73	10 (3.9) 6.26	26 (5.9) 14.44
治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.56
主な有害事象（国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 µg/kg 群で 2%以上に認められた事象）						
下痢	3 (3.4) 29.46	2 (2.2) 19.62	26 (15.1) 17.32	7 (4.0) 34.04	27 (10.6) 16.91	31 (7.0) 17.21
便秘	1 (1.1) 9.82	4 (4.5) 39.24	19 (11.0) 12.66	1 (0.6) 4.86	23 (9.1) 14.41	40 (9.1) 22.21
悪心	1 (1.1) 9.82	2 (2.2) 19.62	12 (7.0) 8.00	3 (1.7) 14.59	13 (5.1) 8.14	23 (5.2) 12.77
嘔吐	0	3 (3.4) 29.43	12 (7.0) 8.00	3 (1.7) 14.59	13 (5.1) 8.14	21 (4.8) 11.66
痔核	0	0	6 (3.5) 4.00	0	6 (2.4) 3.76	7 (1.6) 3.89
胃食道逆流性疾患	0	2 (2.2) 19.62	5 (2.9) 3.33	1 (0.6) 4.86	5 (2.0) 3.13	6 (1.4) 3.33
腹部不快感	0	2 (2.2) 19.62	5 (2.9) 3.33	0	5 (2.0) 3.13	5 (1.1) 2.78

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

海外臨床試験統合解析（二重盲検期）において、胃腸関連事象の発現割合は、プラセボ群 19.1%（81/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 25.9%（110/424 例）であり、本剤 0.5 µg/kg 群で 2%以上に認められた事象は、下痢（プラセボ群 5.7%、本剤 0.5 µg/kg 群 9.0%、以下同順）、悪心（4.5%、6.6%）、嘔吐（5.2%、5.9%）、腹痛（3.8%、4.5%）及び便秘（1.7%、2.6%）であった。胃腸関連事象による死亡は認められず、死亡以外の重篤な胃腸関連事象の発現割合はプラセボ群 3.3%（14/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 3.5%（15/424 例）であった。また、海外臨床試験統合解析（全期間）では、胃腸関連事象による死亡の発現割合は 0.4%（5/1306 例）、死亡以外の重篤な胃腸関連事象は 7.2%（94/1306 例）であり、これらのうち本剤との因果関係ありとされた事象は小腸閉塞 1 例のみであり、当該被験者は腹部手術及び便秘の既往を有しており、本剤の投与が中止された結果、発現 29 日目に回復した。

海外市販後の安全性情報において、重篤な胃腸関連事象として、上腹部痛、下痢、嚥下障害、悪心、舌浮腫各 1 件が報告されているが、新たな安全性の懸念を示唆するものではなかった。

以上より、国内外の臨床試験における胃腸関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書の「その他の副作用」の項において、国内臨床試験で認められた主な事象である、便秘、下痢等の発現状況を注意喚起することで、胃腸関連事象の発現リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における胃腸関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書において主な事象の発現状況を注意喚起することで、本剤投与時に胃腸関連事象が臨床上重大な問題となる可能性は低いと判断する。ただし、国内外の臨床試験で報告された本剤との因果関係ありとされた小腸閉塞について、これらの発

現状からは本剤投与と小腸閉塞との関連性は現時点で結論付けられないため、製造販売後において引き続き発現状況を注視していく必要がある。

7.R.2.4 心血管系関連事象について

申請者は、本剤の血液透析患者における心血管系関連事象の発現リスクについて、以下のように説明している。

国内臨床試験における心血管系関連事象⁵⁵⁾の発現状況は表 44 のとおりであった。国内臨床試験統合解析における本剤全用量群で認められた死亡例 3 例（急性心筋梗塞 2 例、末梢動脈閉塞性疾患 1 例）は、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。国内臨床試験統合解析における本剤 0.5 µg/kg 群で認められた死亡以外の重篤な有害事象のうち、2 例以上に認められた事象は、末梢動脈閉塞性疾患（6 例）、不安定狭心症（2 例）及び狭心症（2 例）であり、いずれも本剤との因果関係なしとされている。本剤との因果関係ありとされた重篤な有害事象は、低血圧 1 例のみであり、当該症例は本剤の投与中止及び薬物治療により回復した。国内臨床試験統合解析における本剤 0.5 µg/kg 群で認められた投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は、急性心筋梗塞（2 例）、末梢動脈閉塞性疾患（2 例）であり、いずれも本剤との因果関係なしとされている。また、国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 µg/kg 群において、血圧低下⁵⁶⁾が 3.9%（10/254 例）に認められており、このうち 4 例では本剤との因果関係ありとされ 3 例で治験薬の投与中止に至っているが、いずれも非重篤かつ重症度は軽度であった。

表 44 国内臨床試験における心血管系関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MR13A9-5 試験			国内臨床試験統合		
	二重盲検期		全期間			
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 0.5 µg/kg 投与例	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 全用量群
評価例数	89	89	172	173	254	440
総曝露期間（人・年）	10.18	10.19	150.08	20.56	159.64	180.09
すべての有害事象	5 (5.6) 49.11	3 (3.4) 29.43	49 (28.5) 32.65	17 (9.8) 82.68	57 (22.4) 35.71	84 (19.1) 46.64
死亡	1 (1.1) 9.82	0	3 (1.7) 2.00	1 (0.6) 4.86	3 (1.2) 1.88	3 (0.7) 1.67
死亡以外の重篤な有害事象	1 (1.1) 9.82	1 (1.1) 9.81	15 (8.7) 9.99	1 (0.6) 4.86	17 (6.7) 10.65	20 (4.5) 11.11
投与中止に至った有害事象	1 (1.1) 9.82	2 (2.2) 19.62	9 (5.2) 6.00	1 (0.6) 4.86	10 (3.9) 6.26	13 (3.0) 7.22
治験薬との因果関係ありとされたすべての有害事象	0	1 (1.1) 9.81	3 (1.7) 2.00	3 (1.7) 14.59	6 (2.4) 3.76	14 (3.2) 7.77
治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.4) 0.63	1 (0.2) 0.56
主な有害事象（国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 µg/kg 群で 2%以上に認められた事象）						
透析低血圧	1 (1.1) 9.82	0	11 (6.4) 7.33	4 (2.3) 19.45	15 (5.9) 9.40	23 (5.2) 12.77
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	6 (3.5) 4.00	0	6 (2.4) 3.76	7 (1.6) 3.89
低血圧	0	0	4 (2.3) 2.67	1 (0.6) 4.86	5 (2.0) 3.13	10 (2.3) 5.55

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

海外臨床試験統合解析（二重盲検期）において、心血管系関連事象の発現割合は、プラセボ群 17.7%（75/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 17.5%（74/424 例）であり、本剤 0.5 µg/kg 群で 2%以上に認められた事象は、低血圧（プラセボ群 5.9%、本剤 0.5 µg/kg 群 5.4%、以下同順）、高血圧（4.2%、2.8%）であった。心血管系関連事象による死亡の発現割合はプラセボ群 0.2%（1/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 0.5%

55) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」に含まれる事象。

56) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」に含まれず、MedDRA SOC「臨床検査」に含まれる事象。

(2/424 例) であり、死亡以外の重篤な心血管系関連事象の発現割合はプラセボ群 5.7% (24/424 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 6.6% (28/424 例) であり、群間に大きな差異は認められなかった。また、海外臨床試験統合解析（全期間）では、心血管系関連事象による死亡の発現割合は 2.1% (28/1306 例)、死亡以外の重篤な心血管系関連事象の発現割合は 12.5% (163/1306 例) であり、いずれの事象も本剤との因果関係なしとされている。

海外臨床試験統合解析（二重盲検期）における心臓障害⁵⁷⁾の発現割合について、心房細動の病歴のある被験者ではプラセボ群 8.2% (5/61 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 17.0% (8/47 例)、心房細動の病歴のない被験者ではプラセボ群 6.1% (22/363 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 6.6% (25/377 例) であり、心房細動の病歴のある被験者において本剤投与による心臓障害のリスクが高くなる傾向にあった（相対リスク比 1.90）。また、重篤な心臓障害の発現割合について、心房細動の病歴のある被験者ではプラセボ群 1.6% (1/61 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 8.5% (4/47 例) であり、心房細動の病歴のない被験者ではプラセボ群 2.2% (8/363 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 4.5% (17/377 例) であり、心房細動の病歴のある被験者において本剤投与による重篤な心臓障害のリスクが高くなる傾向にあった（相対リスク比 2.54）。心房細動の病歴のある被験者で認められた心臓障害は、心房細動 3 件、徐脈 2 件、頻脈 2 件、狭心症、心不全、心肺不全各 1 件であった。

以上より、心房細動の病歴のある被験者において本剤投与による心臓障害の発現リスクが高くなる傾向にあったものの、プラセボ群に対する本剤 0.5 µg/kg 群の心臓障害及び重篤な心臓障害のリスク比 [95%CI] はそれぞれ 2.08 [0.73, 5.94] 及び 5.19 [0.60, 44.93] であり 1 を含むとともに信頼区間も広がったことから、心房細動の病歴のある血液透析患者における本剤の心臓障害のリスクを結論付けることは困難であった。なお、国内臨床試験における心臓障害の発現割合について、心房細動の病歴のある被験者ではプラセボ群 0% (0/10 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 21.1% (4/19 例) であり、心房細動の病歴のない被験者ではプラセボ群 4.3% (7/163 例) 及び本剤 0.5 µg/kg 群 7.7% (18/235 例) であり、心房細動の病歴のある被験者において本剤投与による心臓障害のリスクが高くなる傾向にあったが、心房細動の病歴のある被験者が少なく評価には限界があった。

海外市販後の安全性情報において、重篤な心血管系関連事象として、狭心症、心房細動、冠動脈狭窄、上室性頻脈各 1 件が報告されているが、新たな安全性の懸念を示唆するものではなかった。

以上より、国内外の臨床試験における心血管系関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書の「その他の副作用」の項において、主な事象である血圧低下（低血圧を含む。）の発現状況を注意喚起することで、本剤の心血管系関連事象の発現リスクは管理可能と考える。ただし、現時点で得られているデータからは、心房細動の病歴のある血液透析患者における本剤の心臓障害のリスク増加の有無を結論付けることは困難であり、心臓障害は血液透析患者における主な死因であることを踏まえ、当該リスク増加の有無については製造販売後に引き続き検討を行う（7.R.5 参照）。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における心血管系関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書において主な事象の発現状況を注意喚起することで、本剤投与時に心血管系関連事象が临床上重大な問題となる可能性は低いと判断する。また、心房細動の病歴のある血液透析患者に本剤を投与したときの心臓障害のリスク増加の有無

57) MedDRA SOC 「心臓障害」に含まれる事象。

について現時点では結論付けることは困難であり、製造販売後に引き続き検討を行うとの申請者の方針は適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.5 内分泌系関連事象について

申請者は、本剤の血液透析患者における内分泌系関連事象の発現リスクについて、以下のように説明している。

血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）における内分泌学的検査値（TSH、FT3、FT4、テストステロン及びプロラクチン）の変動状況は表 45 のとおりであった。いずれの検査値においても、本剤 0.5 µg/kg 群ではプラセボ群と比較して変動が認められたものの変動幅は軽微であった。テストステロンの低値又はプロラクチンの高値を示した被験者において、これら検査値異常に関連する臨床症状は認められなかった。TSH、FT3 又は FT4 の低値を示した被験者において、これら検査値異常に関連すると考えられる臨床症状として、便秘 3 例、傾眠、異常感、冷汗・倦怠感各 1 例が認められ、冷汗・倦怠感の 1 例は本剤の投与中止に至ったが、転帰は回復であり、その他の事象は投与継続可能であった。

表 45 内分泌学的検査値の変動状況（MR13A9-5 試験、安全性解析対象集団）

		二重盲検期		全期間	
		プラセボ	本剤 0.5 µg/kg 群	P-MR	MR-MR
TSH (mIU/L)	ベースライン ^{a)}	4.9933 ± 23.5730 (89)	3.7765 ± 14.0759 (89)	5.1756 ± 24.4067 (83)	3.7755 ± 14.3866 (85)
	変化量 ^{b)}	-0.3148 ± 1.9740 (88)	-0.9063 ± 7.7171 (89)	-2.2543 ± 24.2898 (83)	-0.4428 ± 6.6470 (85)
	N/H→L ^{c)}	0 (0/85)	9.4 (8/85)	5.0 (4/80)	4.9 (4/81)
FT3 (ng/L)	ベースライン ^{a)}	2.133 ± 0.337 (89)	2.122 ± 0.326 (89)	2.137 ± 0.345 (83)	2.121 ± 0.329 (85)
	変化量 ^{b)}	0.016 ± 0.225 (88)	-0.080 ± 0.241 (89)	-0.055 ± 0.337 (83)	-0.057 ± 0.318 (85)
	N/H→L ^{c)}	21.4 (6/28)	59.3 (16/27)	34.6 (9/26)	57.7 (15/26)
FT4 (ng/dL)	ベースライン ^{a)}	1.028 ± 0.174 (89)	1.016 ± 0.178 (89)	1.027 ± 0.176 (83)	1.018 ± 0.178 (85)
	変化量 ^{b)}	0.006 ± 0.099 (88)	-0.164 ± 0.122 (89)	-0.089 ± 0.174 (83)	-0.085 ± 0.159 (85)
	N/H→L ^{c)}	8.8 (6/68)	50.0 (33/66)	34.4 (22/64)	29.7 (19/64)
テストステロン (µg/L)	ベースライン ^{a)}	3.498 ± 2.240 (89)	3.646 ± 2.134 (89)	3.585 ± 2.244 (83)	3.637 ± 2.170 (85)
	変化量 ^{b)}	0.151 ± 0.770 (88)	-0.603 ± 0.933 (89)	-0.411 ± 0.992 (83)	-0.475 ± 1.088 (85)
	N/H→L ^{c)}	1.2 (1/85)	9.2 (8/87)	3.8 (3/80)	10.8 (9/83)
プロラクチン (µg/L)	ベースライン ^{a)}	38.927 ± 74.372 (89)	21.303 ± 10.852 (89)	34.221 ± 63.198 (83)	21.476 ± 11.047 (85)
	変化量 ^{b)}	-1.709 ± 15.269 (88)	2.691 ± 5.278 (89)	-5.879 ± 62.734 (83)	5.061 ± 6.779 (85)
	L/N→H ^{c)}	0 (0/22)	40.9 (9/22)	42.1 (8/19)	50.0 (11/22)

a) 平均値±標準偏差（評価例数）

b) 平均値±標準偏差（評価例数）、二重盲検期最終評価時又は継続投与期最終評価時のベースラインからの変化量

c) 発現割合（%）（該当例数／評価例数）、N/H→L：ベースラインが正常値又は高値であり、二重盲検期最終評価時又は継続投与期最終評価時に低値となった被験者の割合、L/N→H：ベースラインが低値又は正常値であり、二重盲検期最終評価時又は継続投与期最終評価時に高値となった被験者の割合

国内臨床試験における内分泌系関連事象⁵⁸⁾の発現状況は表 46 のとおりであった。本剤 0.5 µg/kg 群において治験薬との因果関係ありとされた有害事象は、血中甲状腺刺激ホルモン減少 3 例、血中プロラクチン増加 3 例、遊離サイロキシシン減少 2 例、甲状腺機能低下症、甲状腺ホルモン減少各 1 例であったが、これら事象はいずれも非重篤かつ重症度は軽度であり、1 例（甲状腺機能低下症に対して薬剤を投与）を除き当該事象に対する治療介入はなされず、治験薬の休薬又は投与中止に至ることなく投与が継続可能であった。

58) MedDRA SOC「内分泌障害」及び HLGT「内分泌検査（性ホルモン検査を含む）」に含まれる事象。

表 46 内分泌系関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MR13A9-5 試験			国内臨床試験統合		
	二重盲検期		全期間			
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 0.5µg/kg 投与例	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 全用量群
評価例数	89	89	172	173	254	440
総曝露期間（人・年）	10.18	10.19	150.08	20.56	159.64	180.09
すべての有害事象	1 (1.1) 9.82	2 (2.2) 19.62	9 (5.2) 6.00	2 (1.2) 9.73	13 (5.1) 8.14	35 (8.0) 19.43
治験薬との因果関係ありとされた すべての有害事象	0	2 (2.2) 19.62	5 (2.9) 3.33	1 (0.6) 4.86	9 (3.5) 5.64	29 (6.6) 16.10
主な有害事象（国内臨床試験統合解析の本剤 0.5 µg/kg 群で 2 例以上に発現した事象）						
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (1.1) 9.81	2 (1.2) 1.33	0	3 (1.2) 1.88	20 (4.5) 11.11
血中プロラクチン増加	0	1 (1.1) 9.81	1 (0.6) 0.67	0	3 (1.2) 1.88	8 (1.8) 4.44
遊離サイロキシシン減少	0	1 (1.1) 9.81	1 (0.6) 0.67	0	2 (0.8) 1.25	5 (1.1) 2.78
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.1) 9.82	0	2 (1.2) 1.33	1 (0.6) 4.86	2 (0.8) 1.25	4 (0.9) 2.22
甲状腺機能低下症	0	0	2 (1.2) 1.33	0	2 (0.8) 1.25	3 (0.7) 1.67

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

海外臨床試験⁵⁹⁾統合解析（二重盲検期）において、内分泌系関連事象の発現割合は、プラセボ群 1.4%（6/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 0.9%（4/424 例）であり、本剤 0.5 µg/kg 群で 2 例以上に認められた事象は、副甲状腺機能亢進症（プラセボ群 0.2%、本剤 0.5 µg/kg 群 0.5%）のみであった。海外臨床試験統合解析（全期間）において、重篤な内分泌系関連事象は 0.2%（2/1306 例：三次性副甲状腺機能亢進症、原発性副腎機能不全各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係はなしとされている。また、海外市販後の安全性情報について、重篤な内分泌系関連事象の報告はなかった。

以上より、国内外の臨床試験における内分泌系関連事象の発現状況を踏まえると、添付文書の「その他の副作用」の項において、国内臨床試験で認められた甲状腺ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中プロラクチン増加の発現状況を注意喚起することで、本剤の内分泌系関連事象の発現リスクは管理可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本剤と同様の KOR アゴニストであるナルフラフィンにおいて、プロラクチン等の内分泌異常が報告されていること（平成 20 年 10 月 8 日付け「レミッチカプセル 2.5 µg」審査報告書）、本剤の国内臨床試験においても内分泌学的検査値（TSH、FT3、FT4、テストステロン及びプロラクチン）の変動が認められていることから、本剤は内分泌機能に影響を与えと考えられる。一方、国内外の臨床試験における内分泌系関連事象の発現状況を踏まえると、本剤投与による内分泌機能への影響が临床上重大な問題となるリスクは示唆されていない。また、欧米の添付文書においても特段の注意喚起はなされておらず、临床上重大な問題となっていないことも踏まえると、本剤の内分泌系に関連する有害事象の発現リスクは、添付文書の「その他の副作用」の項において、甲状腺ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中プロラクチン増加の発現状況を注意喚起することで管理可能と判断する。ただし、臨床試験における本剤投与時の内分泌学的検査値の変動状況については、医療従事者向け資料を用いて医療現場に情報提供することが望ましい。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

59) CR845-CLIN3102 試験、CR845-CLIN3103 試験、CR845-CLIN3101 試験及び CR845-CLIN3105 試験では内分泌学的検査は実施されていない。

7.R.2.6 高カリウム血症について

申請者は、本剤の血液投与患者における高カリウム血症の発現リスクについて、以下のように説明している。

血液透析患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（MR13A9-4 試験）及び国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）における血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移はそれぞれ図2及び図3のとおりであり、本剤投与後に血中カリウム濃度が増加する傾向にあったが、その平均変化量は軽微であり、長期投与に伴い変化量が増加する傾向も認められなかった。

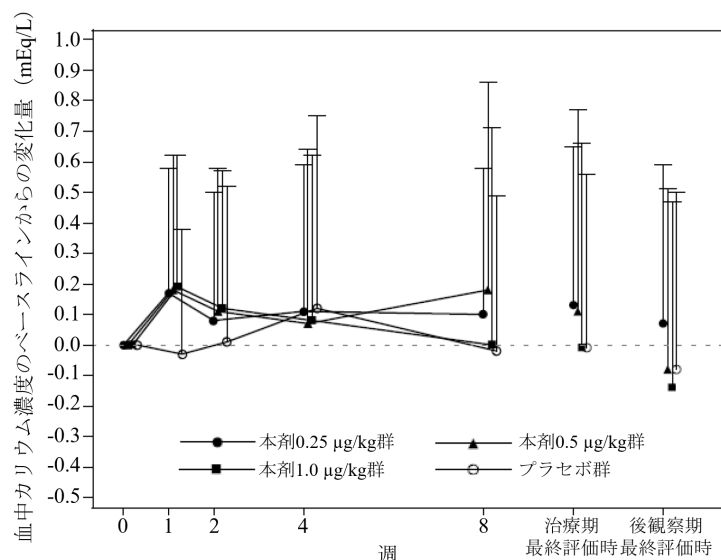


図2 血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移（MR13A9-4 試験、安全性解析対象集団、平均値＋標準偏差）

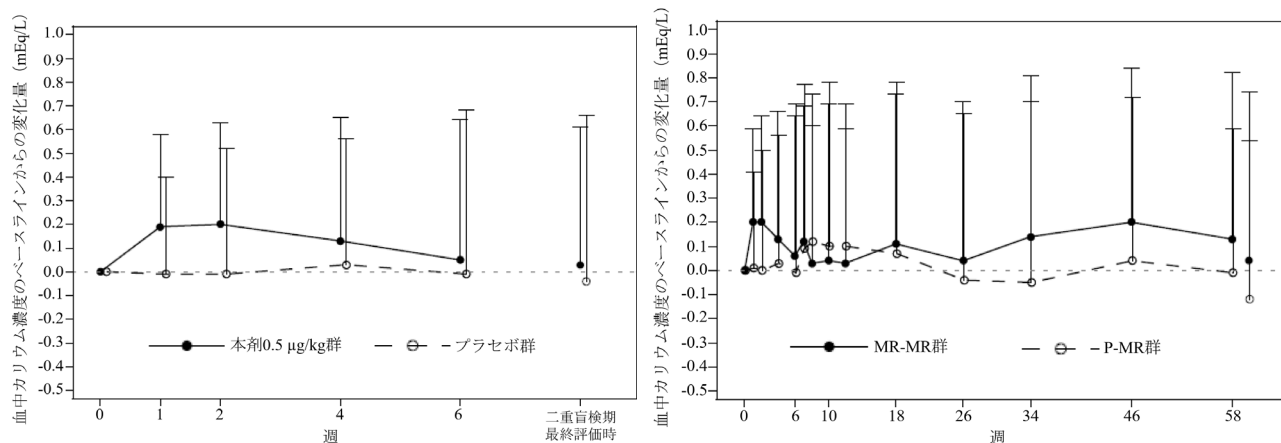


図3 血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移
（MR13A9-5 試験、左図：二重盲検期、右図：全期間、安全性解析対象集団、平均値＋標準偏差）

MR13A9-4 試験及びMR13A9-5 試験における高カリウム血症に関連する有害事象⁶⁰⁾及び血中カリウム高値（5.5 mEq/L 以上）の発現状況は表47のとおりであった。本剤投与により高カリウム血症に関連する有害事象が認められているものの、いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であり、1例（血中カリウム増加に対して薬剤を投与）を除き治療介入はなされず、治験薬の投与が継続され、本剤との因果関係もなしとされている。また、血中カリウムが高値（5.5 mEq/L 以上）となった被験者は一定数で認めら

60) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」。

れたものの、血中カリウム濃度上昇に伴うと考えられる動悸、吐き気、筋力低下等の臨床症状は認められず、上記 1 例を除き治療介入を必要としなかった。

表 47 高カリウム血症関連事象及び血中カリウム高値の発現状況（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験、安全性解析対象集団）

	MR13A9-4 試験			
	プラセボ	本剤 0.25 µg/kg 群	本剤 0.5 µg/kg 群	本剤 1.0 µg/kg 群
高カリウム血症	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	1.6 (1/61)	0	0
血中カリウム濃度が 5.5 mEq/L 以上となった被験者の割合 ^{a)}	18.5 (10/54)	25.0 (14/56)	40.7 (22/54)	22.4 (13/58)
	MR13A9-5 試験			
	二重盲検期		全期間	
	プラセボ	本剤	P-MR	MR-MR
高カリウム血症	0	0	1.2 (1/83)	4.7 (4/85)
血中カリウム増加	0	0	1.2 (1/83)	0
血中カリウム濃度が 5.5 mEq/L 以上となった被験者の割合 ^{a)}	19.8 (16/81)	22.8 (18/79)	50.0 (38/76)	44.7 (34/76)

発現割合（%）（該当例数／評価例数）

a) ベースライン時点で血中カリウム濃度が 5.5 mEq/L 以上であった被験者を除外した解析

海外臨床試験統合解析（二重盲検期）における高カリウム血症の発現割合は、プラセボ群 3.5%（15/424 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 4.7%（20/424 例）であり、海外臨床試験統合解析（全期間）における高カリウム血症の発現割合は 8.3%（108/1306 例）であり、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。また、海外臨床試験統合解析（二重盲検期）における治験薬投与後に血中カリウムが高値（5.5 mEq/L 以上）となった被験者の割合は、プラセボ群 20.9%（59/282 例）及び本剤 0.5 µg/kg 群 22.6%（65/288 例）であった。海外市販後の安全性情報について、高カリウム血症に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。

本邦の透析患者では血清カルシウム濃度及びリン濃度は月 1～2 回の頻度で測定することが推奨されており（透析会誌 2012; 45: 301-56）、通常、血清カリウム濃度は同様の頻度で測定されていると考えられる。上記の国内外の臨床試験における高カリウム血症に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、本剤投与時の高カリウム血症のリスクは、透析患者において通常実施される月 1～2 回の定期的なカリウム値のモニタリングにより管理可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における高カリウム血症に関連する有害事象の発現状況及び本邦の透析患者における日常診療下での一般的なカリウム値のモニタリング頻度を踏まえると、本剤投与時に高カリウム血症が臨床上的重大な問題となる可能性は低いと判断する。しかしながら、国内臨床試験における血中カリウム濃度の推移及びカリウム高値の発現状況に基づき、本剤はカリウム値を上昇させる作用を有すると考えられること、及び透析患者においてカリウム値は重要な管理項目の一つであることを踏まえると、少なくとも本剤投与により血中カリウムが増加する可能性があることは添付文書で注意喚起する必要がある。また、臨床試験における本剤投与時の血中カリウム濃度の推移等については、医療従事者向け資料を用いて医療現場に情報提供することが望ましい。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.7 依存性及び乱用について

申請者は、本剤の血液透析患者における依存性に関連する有害事象の発現リスク、及び製造販売後における薬物乱用を誘発するリスクについて、以下のように説明している。

薬物乱用可能性評価試験（CR845-CLIN1006 試験）において、薬物嗜好性スコアの最大効果について、本剤 0.005 又は 0.015 mg/kg 投与時ではペンタゾシン 0.5 mg/kg 投与時と比較して統計学的に有意に低く、かつ用量依存性も認められなかったことから（6.2.8.2 参照）、本薬はペンタゾシンと比較して乱用・依存性のリスクは低いことが示されている。また、身体依存性評価試験（CR845-100303 試験）において、本剤 0.5 µg/kg を週 3 回 3 週間投与した後に離脱症状は認められなかった（6.2.8.4 参照）。

血液透析患者を対象とした国内臨床試験（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験、MR13A9-5 試験）において、投与期間中及び投与終了時に依存性調査票を用いて依存性を評価⁶¹⁾した結果、MR13A9-3 試験で「依存性あり」と評価された被験者はプラセボ群 2 例、本剤 0.5 µg/kg 群 1 例であり、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験ではすべての被験者が「依存性なし」と判定された。また、国内臨床試験において、依存性に関連する有害事象⁶²⁾は認められなかった。

海外臨床試験統合解析（二重盲検期）において、本剤 0.5 µg/kg 群で依存性に関連する有害事象は認められず、海外臨床試験統合解析（全期間）において、依存性に関連する有害事象の発現割合は 0.2% (3/1306 例：偶発的過量投与（経口抗凝固薬の過量投与）、過量投与（フェンタニルの過量投与）及び各種物質毒性各 1 例）であり、このうち過量投与は重篤であったが、いずれも本剤の因果関係なしとされている。

海外市販後の安全性情報において、依存性に関連する死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の報告はなく、薬物乱用に至った例も報告されていない。

以上より、本剤投与時に臨床的に問題となる依存性のリスクは認められておらず、製造販売後において薬物乱用を誘発する可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について以下のように説明している。

血液透析患者におけるそう痒症は、慢性腎不全の進行や透析治療による影響など様々な要因が複合的に関与し、皮膚の乾燥、ヒスタミンやサブスタンス P 等のケミカルメディエータの過剰産生及びオピオイドバランスの崩壊等が原因として考えられている（レジデントのための血液透析マネジメント 第2版、医学書院; 2014. p110-1、透析療法ネクストXII 医学図書出版; 2011. p34-41）。

血液透析患者におけるそう痒症に対する薬物治療として、保湿剤やステロイド剤による外用剤、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による外用又は内服治療が一般的に行われており、これらの治療で十分に奏効しない患者に対して経口 KOR アゴニストであるナルフラフィンが使用されている（Ren Replace Ther 2016; 2: 27）。

本剤はナルフラフィンと同様の KOR アゴニストであり、ナルフラフィンと同様に、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対して新たな治療選択肢となることが期待されたことから、国内第Ⅲ試験（MR13A9-5 試験）ではこれら患者を対象とした結果、本剤の有効性が示されるとともに（7.R.1 参照）、安全性にも大きな問題は認められなかった（7.R.2 参照）。なお、MR13A9-5 試験では、前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え本剤を投与したが、ナルフラフィンによ

61) それぞれ 10 項目及び 6 項目からなる 2 種類の薬物依存に関する問診票を用いて被験者に対して問診を行い、各質問項目に対して「非常に、かなり、少し、いいえ」の 4 段階で評価された。各試験の治験責任医師及び治験分担医師ではない複数の依存性又は腎臓内科の医学専門家から構成される依存性評価委員会は、問診票の内容等から、個々の症例の依存性について、「依存性あり」、「依存性なし」又は「判定不能」の判定を行い、「依存性あり」と判定した場合にはその程度（軽度、中等度、重度）の判定を行った。

62) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に含まれる事象。

る治療時にそう痒症の改善が認められた場合には、ステロイド外用剤等のそう痒症に対する前治療薬の減量又は中止が考慮されているため（Ren Replace Ther 2016; 2: 27）、本剤による治療時もそう痒症の改善が認められた場合には、そう痒症に対する前治療薬の減量や中止を考慮することが想定される。

本剤は、経口剤であるナルフラフィンとは異なり、透析終了後の返血時に透析回路から注入する静注剤であるため、合併症により複数の治療薬を服用している血液透析患者に対して水分摂取制限及び嚥下機能低下に影響されず投与が可能であり、また透析ごとに医師の管理下で確実に投与を行うことが可能である。本剤とナルフラフィンは作用機序が同様であることから両者の併用は想定されず、合併症、併用薬、服薬コンプライアンス等の患者個々の治療状況やニーズを踏まえた使い分けがなされると想定される。

以上より、本剤はナルフラフィンと同様に、保湿剤、外用ステロイド剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等の既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対して新たな治療選択肢となると考えることから、本剤の効能・効果は、ナルフラフィンと同様に「血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限り）」と設定した。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床試験成績から、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対する本剤の有効性が示されるとともに（7.R.1 参照）、本剤の安全性も許容可能であった（7.R.2 参照）。また、本剤はナルフラフィンとは異なる投与経路であり、ナルフラフィンと同様の臨床的位置付けにおける新たな治療選択肢になり得ることから、本剤の効能・効果を、ナルフラフィンと同様に「血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限り）」と設定することは可能と判断する。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法について

申請者は、次の点を踏まえ、本剤の申請用法について、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入すると設定したと説明している。

- 血漿中本薬は血液透析により約 76%が除去されること（6.2.5 参照）、本邦の血液透析患者のほとんどが週 3 回の血液透析を受けていることを踏まえ、本剤の血液透析患者を対象とした主な国内臨床試験（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）において、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路を介して静脈内投与することとした。
- 上記の用法で実施した臨床試験成績により、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、本剤の安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。

機構は、今般提出された臨床試験成績等を踏まえると、本剤の用法として、通常、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入すると設定することに問題はないと判断した。

7.R.4.2 用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）における本剤群の用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、申請用量の適切性について、以下のように説明している。

MR13A9-5 試験の用量設定に当たっては、被験者のドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量（表 18）を投与した国内後期第Ⅱ相試験（MR13A9-4 試験）における次の結果を踏まえ、本剤の用量として

0.5 µg/kg を設定した上で、MR13A9-4 試験と同様にドライウェイトに基づく体重区分ごとの用量(表 30)を設定した。

- 本剤 0.25、0.5 又は 1.0 µg/kg を投与した結果、0.5 及び 1.0 µg/kg 群でプラセボ群に対する有意なそう痒症の改善が示されるとともに(表 28)、本剤 0.5 µg/kg 以上で効果が一定となる用量反応関係が示された(表 29)。
- 本剤 1.0 µg/kg まで忍容性が確認されたものの、本剤 1.0 µg/kg 群では有害事象及び治験薬との因果関係ありとされた有害事象の発現割合が高かった(7.1.2.2 参照)。
- 血漿中本薬濃度は用量の増加とともに上昇するとともに、各本剤群における体重区分間の血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかった(6.R.1 参照)。

上記の用量を設定した MR13A9-5 試験における次の結果等を踏まえ、本剤の申請用量としては、本剤 0.5 µg/kg と設定した上で、添付文書の「用法・用量に関連する注意」の項において、ドライウェイト区分に基づき本剤の投与量(45 kg 未満: 17.5 µg、45 kg 以上 65 kg 未満: 25 µg、65 kg 以上 85 kg 未満: 35 µg、85 kg 以上: 42.5 µg)を決定する旨を記載することとした。

- MR13A9-5 試験において、全体集団を対象とした解析により本剤 0.5 µg/kg の有効性が示されるとともに(表 31)、ドライウェイトに基づく体重区分別の主要評価項目(二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量)に関する部分集団解析結果において、症例数が少ないことによるばらつきが認められるものの、ドライウェイトに基づく体重区分と本剤の有効性に明らかな関連性は認められなかった(表 35)。
- MR13A9-5 試験において本剤の安全性が確認されるとともに(7.R.2 参照)、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験におけるドライウェイトに基づく体重区分別の有害事象の発現状況は表 48 のとおりであり、45.0 kg 未満と 85.0 kg 以上の被験者数が少なく比較には限界があるものの、ドライウェイトに基づく体重区分と本剤の安全性に明らかな関連性は認められなかった。

表 48 国内臨床試験^{a)}におけるドライウェイトに基づく体重区分別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

ドライウェイトに 基づく体重区分	45.0 kg 未満		45.0 kg 以上 65.0 kg 未満		65.0 kg 以上 85.0 kg 未満		85.0 kg 以上	
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群
評価例数	7	15	88	133	52	75	5	10
総曝露期間(人・年)	0.94	9.28	11.62	87.89	6.47	53.83	0.67	7.86
すべての有害事象	3 (42.9) 319.46	13 (86.7) 140.15	50 (56.8) 430.21	120 (90.2) 136.54	28 (53.8) 432.61	70 (93.3) 130.03	3 (60.0) 450.93	9 (90.0) 114.54
死亡以外の 重篤な有害事象	0	6 (40.0) 64.68	7 (8.0) 60.23	39 (29.3) 44.37	5 (9.6) 77.25	27 (36.0) 50.15	0	3 (30.0) 38.18
投与中止に 至った有害事象	0	3 (20.0) 32.34	4 (4.5) 34.42	16 (12.0) 18.21	1 (1.9) 15.45	12 (16.0) 22.29	0	0
治験薬との因果関係あ りとされた有害事象	1 (14.3) 106.49	2 (13.3) 21.56	7 (8.0) 60.23	19 (14.3) 21.62	2 (3.8) 30.90	15 (20.0) 27.86	0	1 (10.0) 12.73
神経系障害 (SOC)	1 (14.3) 106.49	3 (20.0) 32.34	11 (12.5) 94.65	31 (23.3) 35.27	1 (1.9) 15.45	25 (33.3) 46.44	1 (20.0) 150.31	3 (30.0) 38.18
精神障害 (SOC)	0	2 (13.3) 21.56	0	5 (3.8) 5.69	0	10 (13.3) 18.58	0	0
胃腸障害 (SOC)	1 (14.3) 106.49	6 (40.0) 64.68	9 (10.2) 77.44	51 (38.3) 58.03	7 (13.5) 108.15	28 (37.3) 52.01	1 (20.0) 150.31	2 (20.0) 25.45
心臓障害 (SOC)	0	3 (20.0) 32.34	5 (5.7) 43.02	8 (6.0) 9.10	1 (1.9) 15.45	11 (14.7) 20.43	1 (20.0) 150.31	0
血管障害 (SOC)	0	4 (26.7) 43.12	7 (8.0) 60.23	20 (15.0) 22.76	1 (1.9) 15.45	13 (17.3) 24.15	0	2 (20.0) 25.45

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

a) MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の統合解析

機構は、今般提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、MR13A9-5 試験で設定された用量（表 30）と同様に、本剤の臨床推奨用量を 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分別の用量を設定することに大きな問題はないと判断する。

なお、本剤はドライウェイトに基づく体重区分別の用量にあわせた 3 規格（本薬 17.5 µg、25.0 µg 又は 35.0 µg を含有）のプレフィルドシリンジ製剤であるため、用法・用量としてドライウェイト 1 kg 単位の投与量（µg/kg）を設定することにより、医療現場の混乱や人的ミスの発生が懸念されることから、本剤の用法・用量は、ドライウェイトに基づく体重区分別の用量で規定するよう申請者に求めたところ、申請者は本剤の用法・用量を以下のように変更する旨を回答した。

[用法・用量]

通常、成人にはジフェリケファリンとして、下表に示す用量を週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

ドライウェイト	本剤投与量
45 kg 未満	17.5 µg
45 kg 以上 65 kg 未満	25.0 µg
65 kg 以上 85 kg 未満	35.0 µg
85 kg 以上	42.5 µg

機構は、用法・用量を上記のとおり変更することを了承するが、用法・用量の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について以下のように説明している。

本剤は中枢神経系に移行した場合、中枢神経系に存在する KOR を介した副作用の発現リスクがあるものの、国内外の臨床試験ではアルツハイマー型認知症、脳卒中・脳出血等を発症した患者等の BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者に対する投与経験が限られていることを踏まえ（7.R.2.2 参照）、当該患者における本剤の安全性プロファイルを検討することを目的とした特定使用成績調査（目標症例数 100 例）を実施する予定である。また、国内外の臨床試験において、心房細動の病歴のある血液透析患者で心臓障害の発現割合が高い傾向にあったが、現状得られているデータからは、心房細動の病歴のある血液透析患者における本剤の心臓障害リスク増加の有無を結論付けることは困難であったことから（7.R.2.4 参照）、当該リスクに着目した製造販売後データベース調査の実施を検討している。

機構は、7.R.2 項の検討を踏まえると、製造販売後において、BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者における本剤の安全性プロファイル及び心房細動の病歴のある血液透析患者における本剤の心臓障害リスクについて検討を行うとの申請者の方針は適切であると考えるが、製造販売後の検討内容の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の血液透析患者におけるそう痒症（既存治療で効果不十分な場合に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は血液透析患者におけるそう痒症に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 7 月 31 日

申請品目

[販 売 名] コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg、同静注透析用シリンジ 25.0 µg、同静注透析用シリンジ 35.0 µg
[一 般 名] ジフェリケファリン酢酸塩
[申 請 者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」における中枢神経系関連事象、胃腸関連事象、心血管系関連事象、内分泌系関連事象及び高カリウム血症に関する検討を踏まえ、申請者が提案する添付文書での注意喚起に加え、本剤投与により血中カリウムが増加する可能性があることを医療従事者が把握できるよう、血中カリウム増加について添付文書で注意喚起することにより、そう痒症を有する血液透析患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。また、臨床試験における本剤投与時の内分泌学的検査値の変動状況及び血中カリウム濃度の推移等については、医療従事者向け資材を用いて医療現場に情報提供することが望ましいと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は上記の添付文書における注意喚起及び医療従事者向け資材を用いた情報提供を行うことを検討するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤はナルフラフィンと同様の臨床的位置付けにおける新たな治療選択肢になり得ることから、効能・効果を、ナルフラフィンと同様に「血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を支持するとの意見に加えて、専門委員から次の意見が示された。

- 効能・効果における「既存治療で効果不十分」との記載について、「既存治療」にナルフラフィンが含まれるのか不明確であるが、1種類以上の既存治療で効果不十分と解釈してよいのであれば、現行の記載でも問題ない。なお、臨床現場における誤解を避けるために、当該記載の意図について補足説明等を行うことも一案である。

機構は、効能・効果における「既存治療」に含まれる治療内容について以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（MR13A9-5 試験）において、ナルフラフィンによる治療歴の有無にかかわらず、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等の治療を受けたが効果不十分な患者が対象とされたことから、本剤は、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等で効果不十分な場合の治療選択肢になると考える。また、ナルフラフィンの第Ⅲ相試験においても同様の患者が対象とされ、効能・効果において「既存治療で効果不十分な場合に限る」とされている（平成20年10月8日付け「レミッチカプセル 2.5 µg」審査報告書）。そのため、ナルフラフィンで効果不十分な場合は、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等にも効果不十分であったと推測されるため、実質的に、ナルフラフィンを含め、1種類以上の既存治療で効果不十分な場合は、本剤の投与対象になると解釈することで差し支えないと考える。

なお、効能・効果における「既存治療で効果不十分」の意図を臨床現場に情報提供する観点から、MR13A9-5 試験の対象となった患者における前治療の内容を添付文書の「臨床成績」の項に記載する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の用法及び用量を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法及び用量]

通常、成人にはジフェリケファリンとして、下表に示す用量を週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

ドライウェイト	投与量
45 kg 未満	17.5 µg
45 kg 以上 65 kg 未満	25.0 µg
65 kg 以上 85 kg 未満	35.0 µg
85 kg 以上	42.5 µg

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項を設定すること、表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 51 に示す BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者を対象とした特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。ただし、心房細動の病歴のある血液透析患者における心不全及び心房細動を含む不整脈の発現リスクを検討するための製造販売後データベース調査の実施計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	心房細動の病歴のある血液透析患者における心不全および心房細動を含む不整脈	BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者での使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査 - 製造販売後データベース調査	市販直後調査による情報提供

表 51 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者における本剤の安全性プロファイルを検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「血液透析患者におけるそう痒症の改善」を目的として本剤が投与された患者のうち、BBB に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者
観察期間	12 週間
目標症例数	安全性解析対象症例として 100 例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、BBB に障害をきたす可能性のある疾患名、ドライウエイト、原疾患、合併症、既往歴等） - 血液透析の情報（導入時期、残腎機能の有無、そう痒症の発現時期、既存治療の有無及び内容） - 本剤の投与状況 - 併用薬の使用状況 - 有害事象の発現状況

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）について以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
14	41	<u>1000 mg/kg 超</u>	<u>2000 mg/kg 超</u>
16	表 8	<u>屈曲位</u>	<u>猫背姿勢</u>

3. 総合評価

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

[効能又は効果]

血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法及び用量]

通常、成人にはジフェリケファリンとして、下表に示す用量を週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

ドライウェイト	投与量
45 kg 未満	17.5 µg
45 kg 以上 65 kg 未満	25.0 µg
65 kg 以上 85 kg 未満	35.0 µg
85 kg 以上	42.5 µg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASBT	Apical sodium-dependent bile acid transporter	頂膜ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
ASP	4-(4-(dimethylamino)styryl)-N-methylpyridinium	ー
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time-point	最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval (τ)	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BBB	Blood-brain barrier	血液脳関門
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
Caco-2 細胞	Human colon adenocarcinoma cells	ヒト結腸癌由来細胞
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
COWS	Clinical opiate withdrawal scale	臨床オピオイド離脱症状スケール
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DOR	Delta-(δ) opioid receptor	δ オピオイド受容体
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ED ₅₀	50% effective dose	50%有効用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESI-MS	Electrospray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-質量分析
ESI-MS/MS	Electrospray ionization-tandem mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-タンデム質量分析
ETCO ₂	End-tidal carbon dioxide	呼気終末二酸化炭素濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	Gas chromatography mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー/質量分析
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GNTI	5'-guanidinonaltrindole	5'-グアニジノナルトリンドール

HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	ヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸
IFN γ	Interferon γ	インターフェロンガンマ
IL	Interleukin	インターロイキン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎由来細胞 293
HLGT	High level group term	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
Ki	Inhibition constant	阻害定数
KOR	Kappa-(κ) opioid receptor	κ オピオイド受容体
LAT	L-type amino acid transporter	L 型アミノ酸トランスポーター
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LC-UV	Liquid chromatography-ultraviolet	液体クロマトグラフィー／紫外吸光検出
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球走化性タンパク質
MDCK 細胞	Madin-darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
MIP	Macrophage inflammatory protein	マクロファージ炎症性タンパク質
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MOR	Mu-(μ) opioid receptor	μ オピオイド受容体
MR-MR	—	MR13A9-5 試験で二重盲検期に本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ を投与された継続投与期移行例
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MS	Mass spectrometry	質量分析
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
nor-BNI	nor-binaltorphimine	ノルビナルトルフィミン
NRS	Numerical rating scale	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OCTN	Organic cation/carnitine transporter	有機カチオン／カルニチントランスポーター
OST	Organic solute transporter	有機溶質トランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PAS	Periodic acid-schiff	—
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PGIC	Patient global impression of change	—
pKa	—	酸解離定数
P-MR	—	MR13A9-5 試験で二重盲検期にプラセボを投与された継続投与期移行例
QOL	Quality of life	生活の質
QTc 間隔	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔

QTcF 間隔	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
Sf9 細胞	Spodoptera frugiperda 9 cells	ツマジロクサヨトウ (<i>Spodoptera frugiperda</i>) 卵巣由来細胞
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO ₂	Percutaneous oxygen saturation	経皮的酸素飽和度
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
Vd _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
V _z	Volume of distribution during terminal phase	消失相における分布容積
ナルフラフィン	—	ナルフラフィン塩酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg、同静注透析用シリンジ 25.0 µg、同静注透析用シリンジ 35.0 µg
本薬	—	ジフェリケファリン酢酸塩