

コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 μ g

コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 μ g

コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 μ g

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、丸石製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

丸石製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 血液透析患者におけるそう痒症について.....	2
1.5.3 開発の経緯.....	2
1.5.3.1 品質に関する試験.....	2
1.5.3.2 非臨床試験.....	3
1.5.3.3 臨床試験.....	5
1.5.3.4 申請製剤、申請効能以外の開発状況.....	11
1.5.4 特徴及び有用性.....	11
1.5.5 申請効能・効果及び用法・用量.....	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

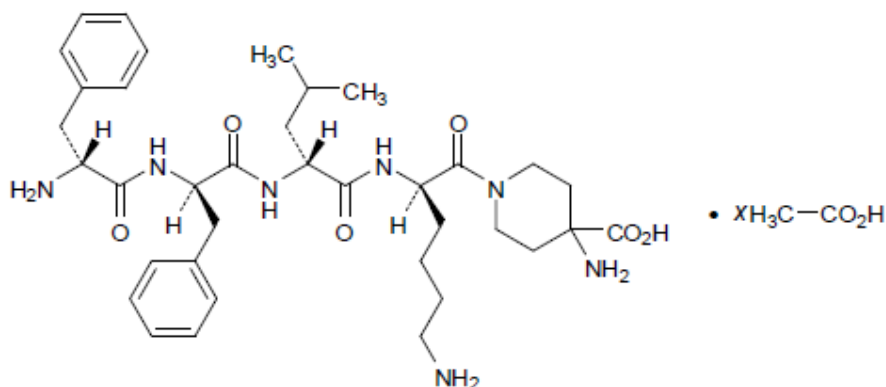
1.5.1 起原又は発見の経緯

ジフェリケファリン酢酸塩（以下、本薬）は、米国 Cara Therapeutics 社が開発した κ オピオイド受容体作動薬であり、2分子の D-フェニルアラニンと、1分子ずつの D-ロイシン並びに D-リシンの合計4個のアミノ酸とピペリジンからなるテトラペプチドであり、通常は酢酸塩の状態で存在する（図 1.5.1-1）。米国ではそう痒症及び急性痛（術後痛）治療薬として開発が開始され、2021年8月に「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を取得した。また、2022年4月には欧州において同様の適応症で承認を取得した。

本邦では丸石製薬株式会社が2020年11月に日本における開発を開始し、2021年11月からキッセイ薬品工業株式会社と共同で臨床試験を実施した。

本薬を開発した根拠は 2.5.1 及び 2.5.6 に示した。

図 1.5.1-1 ジフェリケファリン酢酸塩の構造式



1.5.2 血液透析患者におけるそう痒症について

血液透析患者におけるそう痒症の疾患の背景及び現状の治療とその問題点については 2.5.1.2 に示した。

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示した。

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬に関しては2020年より Cara Therapeutics 社にて物性等について検討が開始され、本邦においても2020年より検討を開始し、Cara Therapeutics 社で開発された試験方法に基づき規格及び試験方法を確立した。また、安定性試験の結果を基に、原薬のリテスト期間を1年と設定した。

製剤に関しては20■年より Cara Therapeutics 社にてバイアル製剤の検討が開始され、本邦においても20■年より検討を開始し、製剤の低濃度化及びプレフィルドシリンジ化を順次行った。第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験では■■■■■■にて製造されたバイアル製剤を使用し、後期第Ⅱ相臨床試験では■■■■■■にて製造した低濃度バイアル製剤を、第Ⅲ相臨床試験では■■■■■■にて製造したプレフィルドシリンジ製剤を使用した。現在、プレフィルドシリンジ製剤の長期保存試験を継続しており、加速試験の結果及び長期保存試験18箇月の結果より、17.5 µg、25.0 µg 及び35.0 µg プレフィルドシリンジ製剤の有効期間を暫定的に2.5年と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理

1.5.3.2.1.1 効力を裏付ける試験

受容体選択性、受容体親和性、受容体機能活性、バインディングキネティクス、各種受容体及び各種イオンチャネル等への結合プロファイル、複数のそう痒モデル(ヒスタミン、サブスタンス P、compound 48/80 及び5'-Guanidinonaltrindole により誘発されるそう痒モデル)を用いた抗そう痒作用並びに抗炎症作用の検討を、20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.2.1に示した。

1.5.3.2.1.2 副次的薬理試験

複数の疼痛モデル(酢酸ライジング、慢性膵炎モデル、神経因性疼痛モデル、カラゲニン誘発疼痛モデル、完全フロインドアジュバント誘発疼痛モデル)を用いた鎮痛作用及び耐性形成の有無の検討を、20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.2.2に示した。

1.5.3.2.1.3 安全性薬理試験

中枢神経系(一般症状及び行動、並びに自発運動量、運動協調性、睡眠時間、睡眠-覚醒周期)、心血管系(hERGチャネル発現細胞におけるカリウム電流、覚醒下サルテレメトリ)、呼吸系及び胃腸管系(腸管輸送能及び胃排泄能)に及ぼす影響の検討を、20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.2.3に示した。

1.5.3.2.2 薬物動態

1.5.3.2.2.1 吸収

吸収に関しては、単回投与ではラット、イヌ及びサルを用い、反復投与ではラット(4～26週間)及びサル(4～39週間)を用いて、血漿中動態の線形性、蓄積性及び雌雄差の検討を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.3.1に示した。

1.5.3.2.2.2 分布

分布に関しては、組織分布（メラニン親和性、雌雄差及び種差含む）、脳及び神経組織への移行性、胎盤通過性、血漿たん白結合及び血球移行性の検討を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.3.2に示した。

1.5.3.2.2.3 代謝

代謝に関しては、代謝安定性及び代謝物同定、チトクロム P450 代謝分子種の同定、肝薬物代謝酵素系への影響、¹⁴C-ジフェリケファリン投与後の血漿、尿、糞、肝臓、腎臓及び胆汁中の代謝物組成（ラット又はサル）、さらにラット腎臓中代謝物の構造解析の検討を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.3.3に示した。

1.5.3.2.2.4 排泄

排泄に関しては、尿、糞、呼気、胆汁及び乳汁への排泄の検討を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.3.4に示した。

1.5.3.2.2.5 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関しては、細胞膜透過性、各種トランスポーターの基質認識性及び阻害作用の検討を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.3.5に示した。

1.5.3.2.3 毒性

1.5.3.2.3.1 単回投与毒性

単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びサルを用いて20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.1に示した。

1.5.3.2.3.2 反復投与毒性

反復投与毒性試験は、ラット（26週間まで）及びサル（39週間まで）を用いて20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.2に示した。

1.5.3.2.3.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.3に示した。

1.5.3.2.3.4 がん原性試験

がん原性試験として、ラットを用いた2年間反復皮下投与がん原性試験及び rasH2 トランスジェニックマウスを用いた26週間反復皮下投与がん原性試験を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.4に示した。

1.5.3.2.3.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、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及び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を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.5に示した。

1.5.3.2.3.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験として、ウサギを用いた血管周囲刺激性試験を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.6に示した。

1.5.3.2.3.7 その他の毒性試験

依存性試験として、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を20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は2.4.4.7に示した。

1.5.3.3 臨床試験

評価資料とした国内臨床試験5試験及び海外QT/QTc評価試験(CR845-100201)の経緯を以下に記載した。また、その他の海外臨床試験16試験を参考資料とした。臨床データパッケージは表2.5.1.4.2-1及び表2.5.1.4.2-2に示した。

1.5.3.3.1 第I相臨床試験（日本人健康成人）（MR13A9-1）

■■■■■相談(20■年■月、2.5.1.5.1)の結果を踏まえ、20■年■月～20■年■月に日本人健康成人男性を対象とした第I相臨床試験(MR13A9-1)を実施した。本試験において、本薬1.0～40 µg/kgの単回静脈内投与及び1.0～20 µg/kgの8回の反復静脈内投与の安全性及び忍容性が確認された。試験結果の概略は2.7.6.6に示した。

1.5.3.3.2 臨床薬理試験（日本人血液透析患者）（MR13A9-2）

日本人血液透析患者における薬物動態及び安全性の検討のため、20■年■月～20■年■月に臨床薬理試験(MR13A9-2)を実施した。本薬0.5、1又は2.5 µg/kgを週3回、1週間血液透析後に静脈内投与を行った結果、血液透析患者においては2.5 µg/kgの忍容性はなく、1 µg/kgまでの安全性及び忍容性が確認された。試験結果の概略は2.7.6.2に示した。

の他の心電図パラメータに影響を与えないことが示された。試験結果の概略は [2.7.6.7](#) に示した。

図 開発の経緯図

品質	構造解析・物性		
	規格及び試験方法	原薬	
		製剤	
	安定性	原薬	光安定性試験
			加速試験
			長期保存試験
		製剤	光安定性試験
			加速試験
長期保存試験 ^{a)}			
薬理	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
薬物動態	吸収		
	分布		
	代謝		
	排泄		
	薬物動態学的薬物相互作用		
	薬物動態学的薬物相互作用		
毒性	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		
	その他の毒性試験		

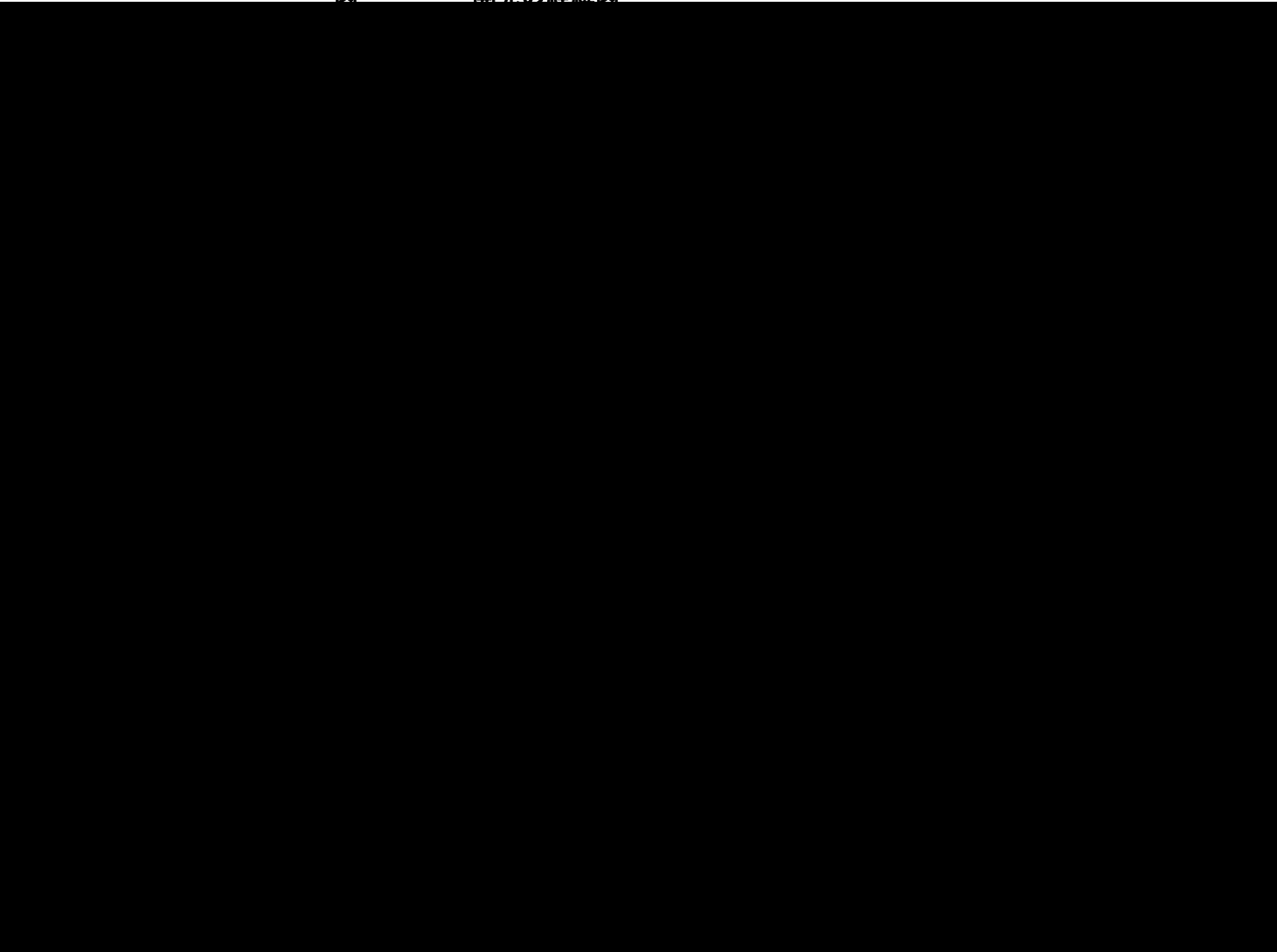


図 開発の経緯図（続き）

臨床 (国内)	臨床薬理	健康成人	MR13A9-1 ^{b)}
		HD患者	MR13A9-2 ^{b)}
	II	HD患者	MR13A9-3 ^{b)}
			MR13A9-4 ^{c)}
	III		MR13A9-5 ^{d)}
臨床 (海外)	臨床薬理	健康成人	CR845-CLIN1001
			CR845-CLIN1004
		※1	CR845-CLIN1005
		HD患者	CR845-CLIN1003
		※2	CR845-CLIN1006
		健康成人	CR845-CLIN1009
		※3	CR845-100302
		HD患者	CR845-100303
	健康成人	CR845-100201	
	II	HD患者	CR845-CLIN2005
			CR845-CLIN2101

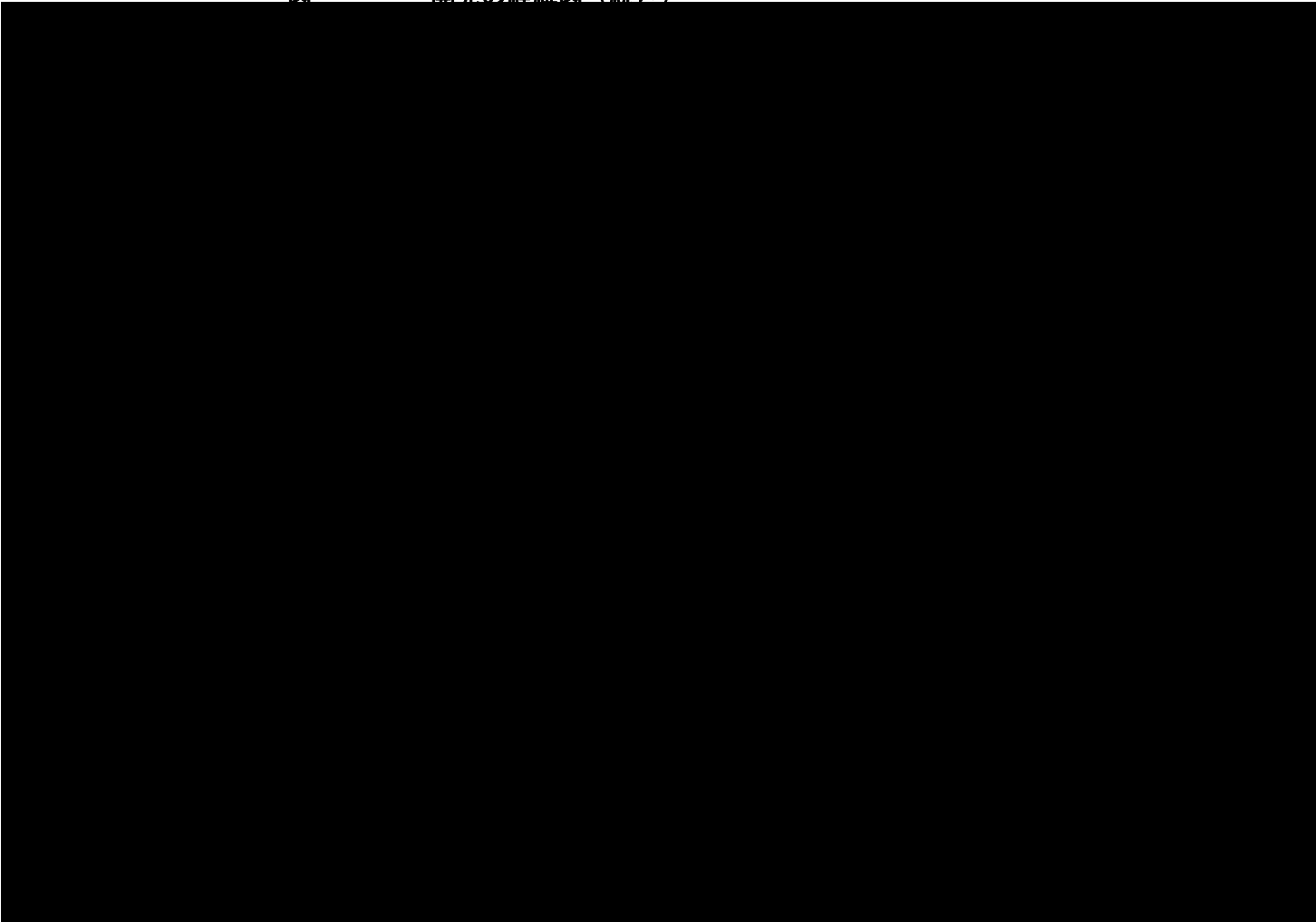


図 1.5.3-1 開発の経緯図（続き）

臨床 (海外)	III	HD 患者	CR845-CLIN 3101	[Redacted]
			CR845-CLIN 3102DB	
			CR845-CLIN 3102OLE	
			CR845-CLIN 3103DB	
			CR845-CLIN 3103OLE	
			CR845-CLIN 3105	
			CR845-CLIN 3105	

HD=血液透析、DB=二重盲検、OLE=非盲検継続投与

※1：健康成人及び腎機能障害患者

※2：健康な娯楽目的の非依存多剤使用者

※3：健康成人及び HD 患者

a) 20 年 月まで実施予定

b) 丸石製薬株式会社が実施

c) 丸石製薬株式会社及びキッセイ薬品工業株式会社が共同で実施

d) キッセイ薬品工業株式会社が実施

1.5.3.4 申請製剤、申請効能以外の開発状況

本邦において、申請製剤及び申請効能以外の開発は行っていない。

海外において、申請製剤以外に経口剤の開発が行われている。また、申請効能以外の効能として、慢性肝疾患、アトピー性皮膚炎、背部異常感覚などに関連するそう痒症の治療、並びに急性及び慢性痛の緩和について開発が行われている。

1.5.4 特徴及び有用性

本薬の特徴及び有用性については、2.5.6 に示した。

1.5.5 申請効能・効果及び用法・用量

以上の結果を踏まえ、以下の内容で本薬の製造販売承認申請を行うこととした。

<効能・効果（案）>

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・用量（案）>

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

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1 外国における承認状況.....	2
1.6.2 外国の添付文書.....	3
1.6.2.1 米国添付文書（原文）.....	3
1.6.2.2 米国添付文書（日本語訳）.....	15
1.6.2.3 欧州添付文書（原文）.....	27
1.6.2.4 欧州添付文書（日本語訳）.....	39
1.6.3 企業中核データシート（CCDS）.....	52

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

ジフェリケファリン酢酸塩は、2021年8月に米国で最初の承認を取得した。欧州では2022年4月に承認を取得し、現在37の国又は地域で承認されている。

欧米等6カ国の承認状況を表1.6-1に示した。

表 1.6-1 欧米等6カ国の承認状況

国名	製品名	会社名	承認状況	効能・効果
米国	KORSUVA	Cara Therapeutics, Inc.	承認	血液透析を受けている成人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
英国	KAPRUVIA	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France	承認	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
ドイツ	KAPRUVIA	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France	承認	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
フランス	KAPRUVIA	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France	承認	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
カナダ	KORSUVA	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.	承認	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
オーストラリア	KORSUVA	Vifor Pharma Pty Ltd.	承認	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

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 米国添付文書（原文）

米国における添付文書を次頁に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KORSUVA safely and effectively. See full prescribing information for KORSUVA.

KORSUVA™ (difelikefalin) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

-----INDICATIONS AND USAGE-----

KORSUVA is a kappa opioid receptor agonist indicated for the treatment of moderate-to-severe pruritus associated with chronic kidney disease (CKD-aP) in adults undergoing hemodialysis (HD). (1)

Limitation of Use

Korsuva has not been studied in patients on peritoneal dialysis and is not recommended for use in this population. (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- Recommended dosage is 0.5 mcg/kg. (2.1)
- Administer by intravenous bolus injection into the venous line of the dialysis circuit at the end of each HD treatment. (2.1)
- Do not mix or dilute KORSUVA prior to administration. (2.2)
- Administer within 60 minutes of syringe preparation. (2.3)
- See full prescribing information for additional recommendations on preparation and administration of KORSUVA. (2.2, 2.3)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Injection: 65 mcg /1.3 mL (50 mcg/mL) of difelikefalin (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- *Dizziness, Somnolence, Mental Status Changes, and Gait Disturbances* Dizziness, somnolence, mental status changes, and gait disturbances, including falls, have occurred. Centrally-acting depressant medications, sedating antihistamines, and opioid analgesics should be used with caution during treatment with KORSUVA. (5.1)
- *Risk of Driving and Operating Machinery* May impair mental or physical abilities. Advise patients not to drive or operate dangerous machinery until the effect of KORSUVA on a patient's ability to drive or operate machinery is known. (5.2)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions (incidence $\geq 2\%$ and $\geq 1\%$ higher than placebo) were diarrhea, dizziness, nausea, gait disturbances, including falls, hyperkalemia, headache, somnolence, and mental status change. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Vifor (International) Inc. at 1-844-835-8277 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

Severe Hepatic Impairment Not recommended in patients with severe hepatic impairment. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 8/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosage
- 2.2 Preparation Instructions
- 2.3 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Dizziness, Somnolence, Mental Status Changes, and Gait Disturbances
- 5.2 Risk of Driving and Operating Machinery

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

KORSUVA is indicated for the treatment of moderate-to-severe pruritus associated with chronic kidney disease (CKD-aP) in adults undergoing hemodialysis (HD).

Limitations of Use

KORSUVA has not been studied in patients on peritoneal dialysis and is not recommended for use in this population.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

- The recommended dosage of KORSUVA is 0.5 mcg/kg administered by intravenous bolus injection into the venous line of the dialysis circuit at the end of each HD treatment [see *Dosage and Administration (2.3)*].
- If a regularly scheduled HD treatment is missed, resume KORSUVA at the end of the next HD treatment.

2.2 Preparation Instructions

- Do not mix or dilute KORSUVA prior to administration.
- Inspect KORSUVA for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear and colorless. Do not use KORSUVA vials if particulate matter or discoloration is observed.
- KORSUVA is supplied in a single-dose vial. Discard any unused product.
- Injection volume to be administered is determined by patient's target dry body weight in kilograms (one patient may use less than the full contents of the vial or use more than one vial). See [Table 1](#).

Table 1. KORSUVA Injection Volumes Based on Target Dry Body Weight

Target Dry Body Weight Range (kg)	Injection Volume (mL)*
36 – 44	0.4
45 – 54	0.5
55 – 64	0.6
65 – 74	0.7
75 – 84	0.8
85 – 94	0.9
95 – 104	1
105 – 114	1.1
115 – 124	1.2
125 – 134	1.3
135 – 144	1.4
145 – 154	1.5
155 – 164	1.6
165 – 174	1.7
175 – 184	1.8
185 – 194	1.9
195 – 204	2

* Total Injection Volume (mL) = Patient Target Dry Body Weight (kg) x 0.01, rounded to the nearest tenth (0.1 mL). For patient target dry body weight outside of the ranges in [Table 1](#), use this formula.

2.3 Administration Instructions

- KORSUVA is removed by the dialyzer membrane and must be administered after blood is no longer circulating through the dialyzer.
- Administer KORSUVA by intravenous bolus injection into the venous line of the dialysis circuit at the end of each HD session.
 - The dose may be given either during or after rinse back of the dialysis circuit.
 - If the dose is given after rinse back, administer KORSUVA into the venous line followed by at least 10 mL of normal saline flush.
 - If the dose is given during rinse back, no additional normal saline is needed to flush the line.
- The dose must be administered within 60 minutes of the completion of the syringe preparation. Discard any unused product.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 65 mcg/1.3 mL (50 mcg/mL) of difelikefalin as a clear, colorless solution in a single-dose glass vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Dizziness, Somnolence, Mental Status Changes, and Gait Disturbances

Dizziness, somnolence, mental status changes, and gait disturbances, including falls, have occurred in patients taking KORSUVA and may subside over time with continued treatment [*see Adverse Reactions (6.1)*]. In Trial 1 and Trial 2, 17.0% of patients randomized to receive KORSUVA reported at least one of these adverse reactions, compared to 12.0% of patients who received placebo. The incidence of somnolence was higher in KORSUVA-treated subjects 65 years of age and older (7.0%) than in KORSUVA-treated subjects less than 65 years of age (2.8%). Concomitant use of centrally-acting depressant medications, sedating antihistamines and opioid analgesics may increase the likelihood of these adverse reactions and should be used with caution during treatment with KORSUVA.

5.2 Risk of Driving and Operating Machinery

Dizziness, somnolence, and mental status changes have occurred in patients taking KORSUVA. KORSUVA may impair the mental or physical abilities needed to perform potentially hazardous activities such as driving a car and operating machinery. Advise patients not to drive or operate dangerous machinery until the effect of KORSUVA on a patient's ability to drive or operate machinery is known.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Dizziness, Somnolence, Mental Status Changes, and Gait Disturbances [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 1306 subjects undergoing HD who had moderate-to-severe pruritus were treated with KORSUVA in placebo-controlled and uncontrolled Phase 3 clinical trials. Of these, 711 were treated for at least 6 months and 400 were treated for at least one year.

Two placebo-controlled Phase 3 trials (Trial 1 and Trial 2), in subjects undergoing HD who had moderate-to-severe pruritus were pooled to evaluate the safety of KORSUVA in comparison to placebo up to 12 weeks. In total, 848 subjects were evaluated (424 in KORSUVA group and 424 in placebo group). The mean age of the subjects was 59 years (range 22 to 88 years), and 59% of the subjects were male. Of the total subjects, 61% were White, 29% were Black or African American, and 5% were Asian.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of $\geq 2\%$ in the KORSUVA group and $\geq 1\%$ higher than that of the placebo group during the 12-week placebo-controlled period of Trials 1 and 2. The percentage of subjects who discontinued treatment due to any adverse reaction was 2.6% for subjects taking KORSUVA and 0.7% for subjects taking placebo. The most common adverse reactions ($\geq 0.5\%$ of subjects) leading to discontinuation were dizziness (0.9% for KORSUVA and 0.2% for placebo), mental status change (0.7% and 0.2%, respectively), nausea (0.5% and 0%, respectively), and headache (0.5% and 0%, respectively). The percentage of subjects who developed serious adverse reactions was 4.5% in the KORSUVA group and 2.8% in the placebo group.

Table 2: Adverse Reactions in $\geq 2\%$ of KORSUVA-Treated Subjects with Moderate-to-Severe CKD-aP Undergoing HD and $\geq 1\%$ Higher Than Placebo in Trials 1 and 2

Adverse Reactions	Placebo (N=424) n (%)	KORSUVA (N=424) n (%)
Diarrhea	24 (5.7)	38 (9.0)
Dizziness	16 (3.8)	29 (6.8)
Nausea	19 (4.5)	28 (6.6)
Gait Disturbances ^a	23 (5.4)	28 (6.6)
Hyperkalemia	15 (3.5)	20 (4.7)
Headache	11 (2.6)	19 (4.5)
Somnolence	10 (2.4)	18 (4.2)
Mental Status Change ^b	6 (1.4)	14 (3.3)

^a Gait disturbances includes: preferred terms of falls and gait disturbances

^b Mental Status Change includes: preferred terms of confusional state and mental status change.

Description of Selected Adverse Reactions

Gait Disturbances, including Falls

Gait disturbances, including falls, were reported in 6.6% of subjects receiving KORSUVA compared to 5.4% of subjects who received placebo. Falls were reported as serious adverse reactions in $< 1\%$ of subjects receiving KORSUVA and placebo, with one subject discontinuing KORSUVA due to gait disturbance.

Dizziness

Dizziness was reported in 6.8% of subjects randomized to KORSUVA compared to 3.8% of subjects who received placebo. Dizziness occurred within the first 3 weeks of treatment and was generally transient.

Dizziness was serious in 0.2% of KORSUVA-treated subjects compared to 0% of subjects who received placebo and led to discontinuation in 0.9% of KORSUVA-treated subjects compared to 0.2% of subjects who received placebo.

Somnolence

Somnolence was reported in 4.2% of subjects randomized to receive KORSUVA compared to 2.4% of subjects who received placebo. Somnolence occurred within the first 3 weeks of treatment and tended to subside with continued dosing. Somnolence was serious in 0.2% of KORSUVA-treated subjects compared to 0% of subjects who received placebo. There were no subjects who discontinued KORSUVA due to an adverse reaction of somnolence.

Mental Status Change

Mental status change (including confusional state) was reported in 3.3% of subjects randomized to receive KORSUVA compared to 1.4% of subjects who received placebo. Most events tended to subside with continued dosing. Mental status change adverse reactions were serious in 1.4% of KORSUVA-treated subjects compared to 0.5% of subjects who received placebo and led to discontinuation in 0.7% of KORSUVA-treated subjects compared to 0.2% of subjects who received placebo.

Hyperkalemia

Hyperkalemia was found in 4.7% of subjects who received KORSUVA compared to 3.5% of subjects who received placebo. The incidence of hyperkalemia was higher in subjects who took concomitant opioids regardless of treatment and was almost doubled in the KORSUVA group (11.7%) compared to the placebo group (6.2%). The clinical relevance of this is unknown.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited human data on use of KORSUVA in pregnant women are not sufficient to evaluate a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. In animal reproduction studies, intravenous injection of difelikefalin to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses 711 and 10 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, resulted in no adverse effects in either rats or rabbits (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study, difelikefalin was administered by intravenous injection to pregnant rats at doses of 0.25, 2.5, and 25 mg/kg/day during the period of organogenesis. Difelikefalin was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations. Difelikefalin increased the incidences of skeletal variations (wavy ribs and incompletely ossified ribs) at the dose of 25 mg/kg/day (711 times the MRHD based on AUC comparison).

In an embryofetal development study, difelikefalin was administered by intravenous injection to pregnant rabbits at doses of 0.025, 0.05, and 0.1 mg/kg/day during the period of organogenesis. Maternal toxicity evidenced by decreased maternal body weight gain was noted in all dose groups. Difelikefalin was not

associated with embryofetal lethality or fetal malformations at doses up to 0.1 mg/kg/day (10 times the MRHD based on AUC comparison).

In a prenatal and postnatal development study, difelikefalin was administered by intravenous injection to pregnant rats at doses of 0.6, 2.5, and 10 mg/kg/day beginning on gestation day 7 and continuing through lactation day 20. Persisting effects on decreased maternal body weight and/or maternal body weight gain as well as food consumption were noted at doses greater than or equal to 2.5 mg/kg/day (68 times the MRHD based on AUC comparison). No maternal effects were observed at 0.6 mg/kg/day (14 times the MRHD based on AUC comparison). No difelikefalin-related effects on postnatal developmental, neurobehavioral, or reproductive performance of offspring were noted at doses up to 10 mg/kg/day (282 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data regarding the presence of KORSUVA in human milk or effects on the breastfed infant or on milk production.

Studies in rats showed difelikefalin was transferred into the milk in lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KORSUVA and any potential adverse effects on the breastfed child from KORSUVA or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Difelikefalin was administered to lactating rats by intravenous injection at doses of 0.6, 2.5, or 10 mg/kg/day from gestation day 7 through lactation day 14. Difelikefalin was detected in the milk of the lactating rats with the concentration ratio for milk:plasma of 0.04 to 0.05 across the doses. There was no measurable difelikefalin in the plasma of nursing pups.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of KORSUVA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 848 subjects in the placebo-controlled studies who received KORSUVA, 278 subjects (32.8%) were 65 years of age and older and 98 subjects (11.6%) were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness of KORSUVA have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult subjects, with the exception of the incidence of somnolence which was higher in KORSUVA-treated subjects 65 years of age and older (7.0%) than in KORSUVA-treated subjects less than 65 years of age (2.8%), and was comparable in both placebo age groups (3.0% and 2.1%, respectively). No differences in plasma concentrations of KORSUVA were observed between subjects 65 years of age and older and younger adult subjects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Hepatic Impairment

The influence of mild-to-moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of KORSUVA was evaluated in a population pharmacokinetic analysis which concluded that no KORSUVA dosage adjustments are needed in these populations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The influence of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of KORSUVA in subjects undergoing HD has not been evaluated; therefore, use of KORSUVA in this population is not recommended.

10 OVERDOSAGE

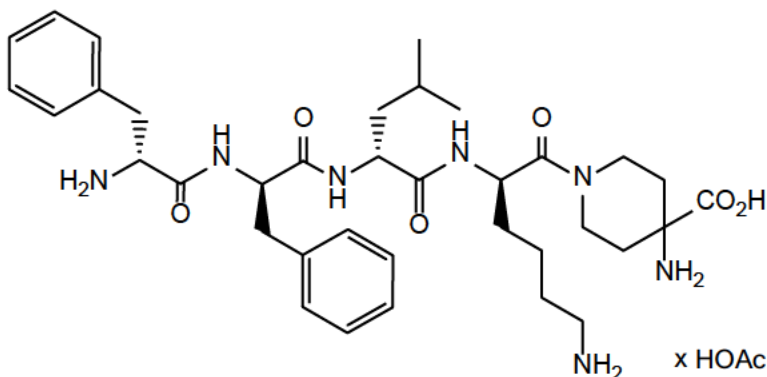
Single doses of KORSUVA up to 12 times and multiple doses of KORSUVA up to 5 times the recommended dosage of 0.5 mcg/kg were administered in clinical studies in subjects undergoing HD. A dose-dependent increase in adverse reactions, including dizziness, somnolence, mental status changes, paresthesia, fatigue, hypertension, and vomiting, were observed.

In the event of overdose, provide the appropriate medical attention based on patient's clinical status. Difelikefalin is primarily eliminated by the kidneys with a low plasma protein binding of approximately 23% to 28% in dialysis patients. Hemodialysis for 4 hours using a high-flux dialyzer effectively cleared approximately 70% to 80% of difelikefalin from plasma, and difelikefalin was not detectable in plasma at the end of the second of two dialysis cycles. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

KORSUVA (difelikefalin) is a kappa opioid receptor agonist. Difelikefalin is a synthetic peptide with a single stereoisomer and is present as an acetate salt. Difelikefalin acetate is a white to off-white powder with a molecular formula of $C_{36}H_{53}N_7O_6 \cdot xAcOH$ ($1.0 \leq x \leq 2.0$) and a molecular weight of 679.4 g/mol (mono-isotopic; free base). It is soluble in water. The chemical name of difelikefalin acetate is 4-amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl) piperidine-4-carboxylic acid, acetate salt.

The chemical structure is:



KORSUVA (difelikefalin) injection is supplied in a single-dose vial containing 65 mcg/1.3 mL (50 mcg/mL) of difelikefalin as a sterile, preservative-free, clear and colorless solution for intravenous injection.

KORSUVA is formulated as an isotonic 40 mM acetate buffer solution with an osmolality of 250 to 350 mOsm and a pH of 4.5.

Each milliliter of KORSUVA injection contains 50 mcg of difelikefalin (equivalent to an average of 58.3 mcg of difelikefalin acetate), 1.3 mg of acetic acid, 2.5 mg of sodium acetate trihydrate, 7.2 mg of sodium chloride (to adjust tonicity), and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

KORSUVA is a kappa opioid receptor (KOR) agonist. The relevance of KOR activation to therapeutic effectiveness is not known.

12.2 Pharmacodynamics

Difelikefalin exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response are unknown.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 6 times the recommended dosage, difelikefalin does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of difelikefalin is dose proportional over a single dosage range from 1 to 3 mcg/kg (2 to 6 times the recommended dosage) and multiple intravenous dosage range from 0.5 to 2.5 mcg/kg (1 to 5 times the recommended dosage) in chronic kidney disease patients undergoing HD. Steady-state was reached after the second administered dosage and the mean accumulation ratio was up to 1.6.

Distribution

The mean volume of distribution of difelikefalin is approximately 238 mL/kg. Difelikefalin binding to human plasma protein in dialysis patients is 23% to 28%.

Elimination

The half-life of difelikefalin in HD subjects prior to dialysis ranged between 23 and 31 hours. Following administration of radiolabeled difelikefalin, >99% of circulating radioactivity was present in plasma as parent. Hemodialysis reduced the difelikefalin plasma concentrations by 70% to 80% and difelikefalin was not detectable in plasma after 2 dialysis cycles.

Metabolism

Difelikefalin is not metabolized by cytochrome P450 (CYP) enzymes CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A observed in human hepatic microsomes or hepatocytes, *in vitro*.

Excretion

Following administration of difelikefalin to HD patients, 11% of the dosage was excreted in urine, 59% in feces, and 20% in dialysate fluid.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of difelikefalin were observed based on age (25 to 80 years of age), sex, race/ethnicity, or mild-to-moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of difelikefalin is unknown [*see Use in Specific Populations (8.6)*].

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

No clinical studies evaluating the drug interaction potential of difelikefalin were conducted.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Difelikefalin did not inhibit CYP enzymes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, or CYP2D6), or induce CYP enzymes (CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A) and is not a substrate of CYP450 enzymes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A).

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) Enzymes: Difelikefalin is not an inhibitor of UGT1A3, UGT1A9, or UGT2B7.

Transporter Systems: Difelikefalin did not inhibit BCRP, Pgp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, or, MATE2-K human transporters and is not a substrate of OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OCT2, OCT3, LAT1, PEPT1, PEPT2, ASBT, BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCTN1, OCTN2, Pgp, BCRP, OST α/β , MATE1, or, MATE2-K.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year carcinogenicity study in rats, difelikefalin was not carcinogenic when administered via subcutaneous injection at doses up to 1.0 mg/kg/day (597 times the MRHD based on AUC comparison). Difelikefalin was not carcinogenic in a 6-month carcinogenicity study in transgenic rasH2 mice at subcutaneous doses up to 30 mg/kg/day.

Difelikefalin was negative for genotoxicity in a bacterial reverse mutation assay, an in vitro mammalian chromosomal aberration assay, and an in vivo mouse micronucleus assay.

Difelikefalin administered via intravenous injection caused a significant decrease in the number of estrous cycles per 14 days (i.e., prolonged diestrus) in female rats at doses greater than or equal to 2.5 mg/kg/day (56 times the MRHD based on AUC comparison). Difelikefalin had no effects on mating index, fertility index, or any ovarian or uterine parameters in female rats at doses up to 25 mg/kg/day (635 times the MRHD based on AUC comparison). Difelikefalin did not impair male fertility at doses up to 25 mg/kg/day (971 times the MRHD based on AUC comparison).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of KORSUVA was evaluated in two randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials (Trial 1 [NCT03422653] and Trial 2 [NCT03636269]) that enrolled a total of 851 subjects 18 years of age and older undergoing HD who had moderate-to-severe pruritus. In both trials, subjects received intravenous bolus injections of KORSUVA 0.5 mcg per kilogram of dry body weight into the venous line of the hemodialysis circuit at the end of each hemodialysis session or placebo three times per week for 12 weeks. In both trials, a 7-day run-in period prior to randomization was used to confirm that each subject had moderate-to-severe pruritus and to establish a baseline itch intensity, as measured by the patient-reported daily 24-hour Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) scores (0 “no itch” to 10 “worst itch imaginable”).

The mean (SD) baseline WI-NRS score was 7.1 (1.5) in Trial 1 and 7.2 (1.4) in Trial 2. At baseline in Trial 1, 61% of subjects were male, 49% were White, 42% were Black or African American, the mean age was 57 years (range 22 to 88 years), and 40% of subjects were using prior anti-pruritic medications (including sedating antihistamines) and continued the use throughout the trial. At baseline in Trial 2, 58% of subjects were male, 70% were White, 19% were Black or African American, the mean age was 60 years (range 23 to 90 years), and 36% of subjects were using prior anti-pruritic medications (including sedating antihistamines) and continued the use throughout the trial.

In each trial, efficacy was assessed based on the proportion of subjects achieving a 4-point or greater improvement (reduction) from baseline in the weekly mean of the daily 24-hour WI-NRS score at Week 12.

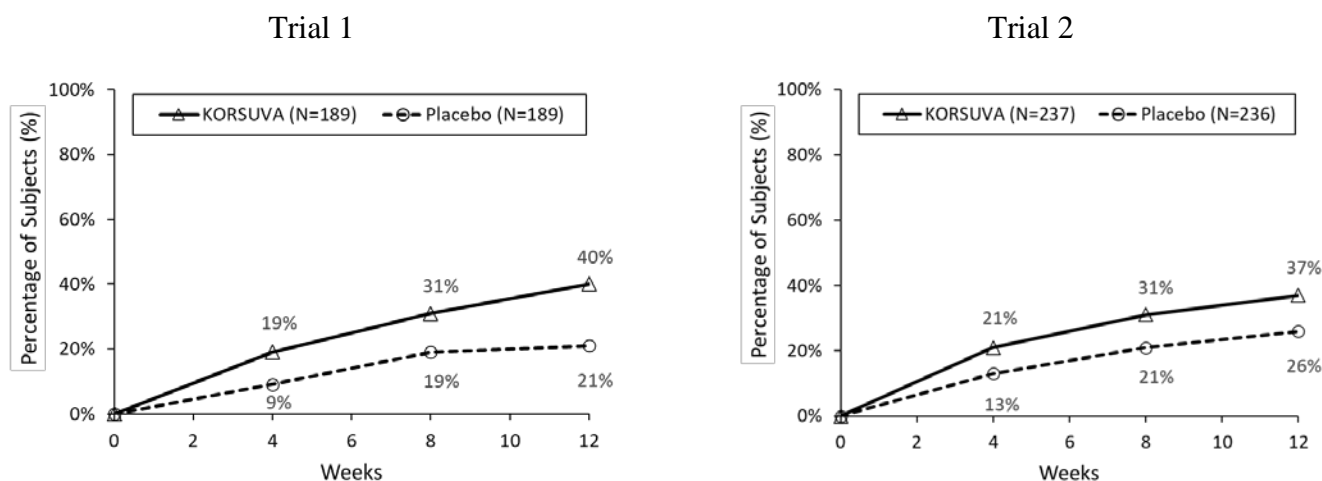
The results of the KORSUVA trials (Trials 1 and 2) are presented in [Table 3](#) and [Figure 1](#).

Table 3. Efficacy Results of Subjects with Moderate-to-Severe CKD-aP Undergoing HD at Week 12 (Trials 1 & 2)

	Trial 1	Trial 2
--	---------	---------

	KORSUVA 0.5 mcg/kg 3 times weekly N=189		KORSUVA 0.5 mcg/kg 3 times weekly N=237	
		Placebo N=189		Placebo N=236
Percentage of subjects with ≥ 4-point improvement from baseline in WI-NRS score	40%	21%	37%	26%
Difference from Placebo (95% CI)	19% (9%, 28%)		12% (3%, 20%)	

Figure 1: Percentage of Subjects with Moderate-to-Severe CKD-aP Undergoing HD with a ≥ 4 -point Improvement from Baseline on the WI-NRS in Trial 1 and Trial 2



Itch reduction was seen by Week 4 and sustained through Week 12.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

KORSUVA (difelikefalin) injection is supplied as a sterile, clear and colorless solution in 1.3 mL single-dose, glass vials:

NDC 59353-065-01: 65 mcg/1.3 mL (50 mcg/mL) single-dose vial

NDC 59353-065-12: Carton containing 12 vials

Storage and Handling

Store vials at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not freeze.

KORSUVA injection must be administered within 60 minutes of syringe preparation; prepared syringes can be stored at ambient temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) until dosing [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

KORSUVA injection is supplied in a single-dose vial. Any unused drug remaining after injection must be discarded.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Dizziness, Somnolence, Mental Status Changes, and Gait Disturbances

Inform patients that dizziness, somnolence, mental status changes, and gait disturbances, including falls, can occur during treatment with KORSUVA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Somnolence is more likely to happen to patients who are age 65 years or older.

Inform patients that concomitant treatment with centrally-acting depressants, sedating antihistamines and opioid analgesics may increase the likelihood of these adverse reactions and these medications should be used with caution during treatment with KORSUVA [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Driving or Operating Machinery

Inform patients that KORSUVA may impair the ability to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating heavy machinery. Advise patients not to drive or operate machinery until they know how they will react to KORSUVA [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Manufactured for:

Cara Therapeutics, Inc.
Stamford, CT 06902

Marketed by:

Vifor (International) Inc.,
Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen, Switzerland

KORSUVA is a trademark of Cara Therapeutics, Inc.

For patent information:

www.caratherapeutics.com/innovation/patents

1.6.2.2 米国添付文書（日本語訳）

2021年8月改訂

1. 効能・効果

KORSUVA は、血液透析（HD）を受けている成人において、慢性腎臓病（CKD-aP）に関連する中等度から重度のそう痒症の治療に対する適応を有する。

使用の制限

KORSUVA は、腹膜透析患者を対象とした試験は実施されておらず、この患者集団に対する使用は推奨されない。

2. 用法・用量

2.1 投与量

- ・ KORSUVA の推奨用量は 0.5 µg/kg であり、各 HD 処置終了時に透析回路の静脈ラインにボラス投与を行う [用法・用量 (2.3) 参照]。
- ・ 定期的な HD 処置を休止した場合は、次の HD 処置終了時から KORSUVA を再開する。

2.2 調製方法

- ・ 投与前に KORSUVA を混合又は希釈しないこと。
- ・ 投与前に KORSUVA の粒子状物質の有無及び変色について点検すること。溶液は無色澄明である。粒子状物質や変色が観察される場合は、KORSUVA バイアルを使用しないこと。
- ・ KORSUVA は単回投与用バイアルとして供給される。未使用分は廃棄すること。
- ・ 注射剤投与量は、患者のドライウエイト (kg) によって決定する (1 人の患者の使用量が、バイアルの全量より少ない場合や複数のバイアルを使用する場合がある)。表 1 を参照。

表 1: 目標ドライウエイトに基づく KORSUVA 投与量

目標ドライウエイト範囲(kg)	投与量(mL)*
36 – 44	0.4
45 – 54	0.5
55 – 64	0.6
65 – 74	0.7
75 – 84	0.8
85 – 94	0.9
95 – 104	1
105 – 114	1.1
115 – 124	1.2
125 – 134	1.3
135 – 144	1.4
145 – 154	1.5
155 – 164	1.6

目標ドライウエイト範囲(kg)	投与量(mL)*
165 – 174	1.7
175 – 184	1.8
185 – 194	1.9
195 – 204	2

* 総投与容量 (mL) = 患者のドライウエイト (kg) × 0.01、小数点第 2 位を四捨五入 (0.1mL)。患者のドライウエイトが表 1 の範囲外である場合は、この式を用いる。

2.3 投与方法

- ・ KORSUVA は透析膜によって除去され、血液が透析器を循環しなくなった後に投与されなければならない。
- ・ 各 HD 処置終了時に透析回路の静脈ラインに KORSUVA をボラス投与する。
 - ・ 透析回路の洗浄中又は洗浄後のいずれかに投与する。
 - ・ 洗浄後に投与する場合は、KORSUVA を静脈ラインに投与し、その後少なくとも 10mL の生理食塩水により洗い流す。
 - ・ 洗浄中に投与する場合、ラインを洗い流すために生理食塩水を追加する必要はない。
- ・ 投与は、シリンジの準備完了後 60 分以内に行わなければならない。未使用分の製品は廃棄すること。

3. 剤型・有効成分含有量

注射剤：ジフェリケファリン 65 µg/1.3 mL (50 µg/mL)、ガラスバイアル、無色澄明の単回投与用溶液。

4. 禁忌

なし

5. 警告及び使用上の注意

5.1 浮動性めまい、傾眠、精神状態変化及び歩行障害

浮動性めまい、傾眠、精神状態変化及び転倒を含む歩行障害の発現が KORSUVA を使用している患者でみられており、投与継続により経時的に軽快することがある[副作用 (6.1) 参照]。Trial 1 及び Trial 2 においては、KORSUVA 群に無作為に割り付けられた患者の 17.0% でこれらの副作用が少なくとも 1 つ報告されたのに対し、プラセボ群では 12.0% であった。傾眠の発現率は、65 歳未満の KORSUVA 群 (2.8%) に比較して 65 歳以上の KORSUVA 群 (7.0%) で高かった。中枢作用性抑うつ薬、鎮静性抗ヒスタミン薬及びオピオイド鎮痛薬の併用により、これらの副作用発現の可能性が増大するおそれがあるため、KORSUVA による治療中はこれらの薬剤は慎重に使用すること。

5.2 運転及び機械操作のリスク

KORSUVA を使用している患者では、浮動性めまい、傾眠及び精神状態変化の発現がみられている。KORSUVA は、自動車の運転や機械の操作など、危険を伴う可能性のある活動を遂行するのに必要な精神的又は身体的な能力を損なうことがある。KORSUVA が患者の運転又は機械操作能力に及ぼす影響が明らかになるまで、運転又は危険な機械操作をしないよう患者に助言すること。

6. 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、添付文書の他の箇所に記載されている：

- ・ 浮動性めまい、傾眠、精神状態変化及び歩行障害[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率は、他の医薬品の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、実際に観察される発現率を反映しない可能性がある。

プラセボ対照第 III 相臨床試験及び非対照第 III 相臨床試験において、中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者 1306 例に対して KORSUVA が投与された。これらの患者うち、711 例は少なくとも 6 ヶ月間の治療を受け、400 例は少なくとも 1 年間の治療を受けた。

中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者を対象とした 2 つのプラセボ対照第 III 相試験 (Trial 1 及び Trial 2) を統合し、投与 12 週間までの KORSUVA の安全性をプラセボと比較検討した。合計 848 例 (KORSUVA 群 424 例、プラセボ群 424 例) を評価した。患者の平均年齢は 59 歳 (22~88 歳) で、患者の 59% は男性であった。全患者のうち、61% が白人、29% が黒人又はアフリカ系米国人、5% がアジア人であった。

表 2 に、Trial 1 及び Trial 2 の 12 週間のプラセボ対照期間中に、KORSUVA 群で、2% 以上又はプラセボ群より 1% 以上高い割合で発現した副作用を示す。副作用により投与中止に至った割合は、KORSUVA 群で 2.6%、プラセボ群で 0.7% であった。中止に至った主な副作用 (≥0.5%) は、浮動性めまい (KORSUVA 群で 0.9%、プラセボ群で 0.2%)、精神状態変化 (同 0.7%、0.2%)、悪心 (同 0.5%、0%)、頭痛 (同 0.5%、0%) であった。重篤な副作用の発現率は、KORSUVA 群で 4.5%、プラセボ群で 2.8% であった。

表 2：Trial 1 及び Trial 2 において、KORSUVA を投与された中等度から重度の CKD-aP 患者の 2%以上又はプラセボ群より 1%以上高い割合で発現した副作用

副作用	プラセボ群 (N=424) n (%)	KORSUVA 群 (N=424) n (%)
下痢	24 (5.7)	38 (9.0)
浮動性めまい	16 (3.8)	29 (6.8)
悪心	19 (4.5)	28 (6.6)
歩行障害 ^a	23 (5.4)	28 (6.6)
高カリウム血症	15 (3.5)	20 (4.7)
頭痛	11 (2.6)	19 (4.5)
傾眠	10 (2.4)	18 (4.2)
精神状態変化 ^b	6 (1.4)	14 (3.3)

a 歩行障害には以下が含まれる：転倒及び歩行障害の基本語

b 精神状態変化には以下が含まれる：錯乱状態及び精神状態変化の基本語

主な副作用

転倒を含む歩行障害

転倒を含む歩行障害は、KORSUVA 群の 6.6%で報告されたのに対し、プラセボ群では 5.4%であった。重篤な副作用として、転倒が KORSUVA 群及びプラセボ群の 1%未満で報告され、そのうち KORSUVA 群の 1 例は歩行障害のため KORSUVA 投与を中止した。

浮動性めまい

浮動性めまいは、KORSUVA 群の 6.8%で報告されたのに対し、プラセボ群では 3.8%であった。浮動性めまいは投与開始後 3 週間以内に発現し、一般に一過性であった。

浮動性めまいは、KORSUVA 群の 0.2%で重篤であったのに対しプラセボ群では 0%であり、中止に至ったのは KORSUVA 群で 0.9%、プラセボ群で 0.2%であった。

傾眠

傾眠は、KORSUVA 群の 4.2%で報告されたのに対し、プラセボ群では 2.4%であった。傾眠は投与開始後 3 週間以内に発現し、投与を継続すると軽快する傾向が認められた。傾眠は KORSUVA 群の 0.2%で重篤であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。傾眠の副作用により KORSUVA の投与を中止した患者はなかった。

精神状態変化

精神状態変化（錯乱状態を含む）は、KORSUVA 群の 3.3%で報告されたのに対し、プラセボ群では 1.4%であった。ほとんどの事象は、投与を継続すると軽快する傾向がみられた。精神状態変化は、KORSUVA 群の 1.4%で重篤であったのに対し、プラセボ群では 0.5%であり、中止に至ったのは KORSUVA 群で 0.7%、プラセボ群で 0.2%であった。

高カリウム血症

高カリウム血症は、KORSUVA 群の 4.7%で報告されたのに対し、プラセボ群では 3.5%であった。高カリウム血症の発現率は、投与群に関係なくオピオイドを併用投与された患者で高く、KORSUVA 群では 11.7%と、プラセボ群の 6.2%に比べてほぼ 2 倍であった。これについての臨床的意義は不明である。

8. 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの概要

ヒトにおける妊婦に対する KORSUVA の使用に関するデータは限られており、薬剤に関連する重大な先天異常又は流産のリスクを評価するには不十分である。非臨床生殖試験においては、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに、ジフェリケファリンのヒト最大推奨用量（MRHD）のそれぞれ 711 倍及び 10 倍の用量を静脈内投与したところ、ラット及びウサギのいずれにおいても有害な影響は認められなかった（「データ」参照）。

適応集団における、重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊婦における重大な先天異常及び流産の背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%と推定されている。

データ

動物でのデータ

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠ラットにジフェリケファリン 0.25、2.5、25 mg/kg/日を静脈内投与した。ジフェリケファリンは胚・胎児致死及び胎児奇形とは関連していなかった。ジフェリケファリンは、25 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD の 711 倍）の用量で骨格変異（波状肋骨及び不完全骨化肋骨）の発生率を増加させた。

また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期の妊娠ウサギにジフェリケファリン 0.025、0.05、0.1 mg/kg/日を静脈内投与した。全用量群で母動物の体重増加の抑制が認められ、母体毒性が示された。ジフェリケファリン 0.1 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD の 10 倍）までの用量で胚・胎児致死及び胎児奇形とは関連していなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠ラットにジフェリケファリン 0.6、2.5、10 mg/kg/日を妊娠 7 日目から授乳 20 日目まで静脈内投与した。2.5 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD の 68 倍）以上の用量で、母体体重及び摂餌量に対する持続的な影響が認められた。0.6 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD の 14 倍）では母体への影響は認められなかった。10 mg/kg/日（AUC 比較で MRHD の 282 倍）までの用量では、ジフェリケファリンに関連した出生児の出生後の発育、生殖能力への影響及び神経行動学的な影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒトの母乳中への KORSUVA の移行、授乳中の乳児への影響、母乳分泌への影響に関するデータはない。

ラットを用いた試験では、ジフェリケファリンが授乳期のラットの母乳中に移行することが示された。動物の母乳中に薬物が存在する場合、その薬物はヒトの母乳中に存在する可能性が高い。母乳育児の発達上及び健康上の利益は、母親に対する KORSUVA の臨床的必要性、及び母乳育児中の子供に対する KORSUVA 又は母親の基礎疾患からのあらゆる潜在的な有害な影響と合わせて考慮されるべきである。

データ

動物でのデータ

授乳ラットに対しジフェリケファリン 0.6、2.5、10 mg/kg/日を妊娠 7 日目から授乳 14 日目まで静脈内投与した。ジフェリケファリンは授乳ラットの乳汁中に検出され、乳汁対血漿の濃度比は投与量全体で 0.04~0.05 であった。授乳児の血漿中には、ジフェリケファリンは検出されなかった。

8.4 小児等への投与

小児患者における KORSUVA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

プラセボ対照試験で KORSUVA を投与した 848 例のうち、278 例 (32.8%) が 65 歳以上であり、98 例 (11.6%) が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の成人患者の間では KORSUVA の安全性又は有効性に全体的な差は認められなかったが、傾眠の発現率は KORSUVA 群の 65 歳以上の患者で 7.0%と 65 歳未満の患者の 2.8%に比べて高く、プラセボ群では同等であった (3.0%及び2.1%)。65 歳以上の患者と 65 歳未満の成人患者との間で KORSUVA の血漿中濃度に差は認められなかった[臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.6 肝機能障害

KORSUVA の薬物動態に対する軽度から中等度の肝機能障害の影響を、母集団薬物動態解析で評価したところ、これらの集団における KORSUVA の用量調節は必要ないと結論付けられた[臨床薬理 (12.3) 参照]。HD 患者における KORSUVA の薬物動態に対する重度の肝機能障害の影響は評価されていないため、この集団に対する KORSUVA の使用は推奨されない。

10. 過量投与

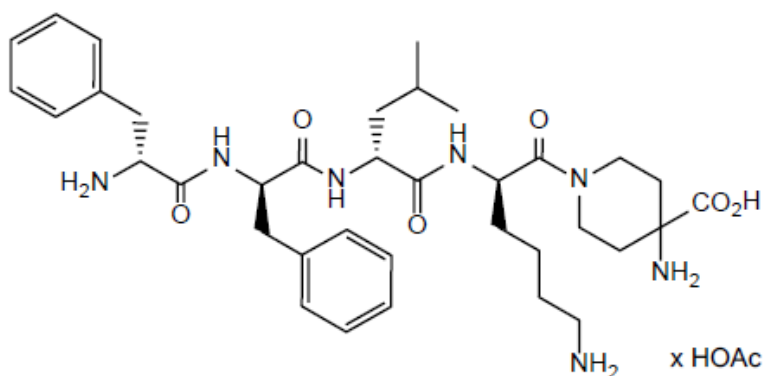
HD 患者を対象とした臨床試験において、KORSUVA を推奨用量の 0.5 µg/kg の 12 倍までの単回投与、あるいは 5 倍までの反復投与を行った。浮動性めまい、傾眠、精神状態変化、錯感覚、疲労、高血圧及び嘔吐等の副作用発現が用量依存的に増加した。

過量投与した場合には、患者の臨床状態に応じた適切な治療を行うこと。ジフェリケファリンは主に腎臓によって排泄され、透析患者では血漿たん白結合率は約 23%～28%と低い。高流量透析器を用いた 4 時間の血液透析により、血漿中からジフェリケファリンの約 70%～80%が効果的に除去され、2 回目の透析サイクルの終了時にはジフェリケファリンは血漿中に検出されなかった。[臨床薬理 (12.3) 参照]。

11 説明

KORSUVA (ジフェリケファリン) は κ オピオイド受容体作動薬である。ジフェリケファリンは単一の立体異性体を有する合成ペプチドであり、酢酸塩として存在する。ジフェリケファリン酢酸塩は白色～オフホワイトの粉末で、分子式は $C_{36}H_{53}N_7O_6 \cdot xAcOH$ ($1.0 \leq x \leq 2.0$)、分子量は 679.4 g/mol (モノアイソトピック; 遊離塩) である。本品は水に可溶である。ジフェリケファリン酢酸塩の化学名は 4-Amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl) piperidine-4-carboxylic acid acetate である。

化学構造は以下の通り。



KORSUVA (ジフェリケファリン) 注射液は、ジフェリケファリンとして 65 µg/1.3 mL (50 µg/mL) を含有する無菌、保存料無添加、無色澄明の静脈内投与用の溶液として、単回投与用バイアルにて供給される。

KORSUVA は、浸透圧 250～350 mOsm、pH4.5 の等張 40 mM 酢酸緩衝液として製剤化されている。

KORSUVA 注射液 1 mL あたりに、ジフェリケファリン 50 µg (ジフェリケファリン酢酸塩として平均 58.3 µg に相当)、酢酸 1.3 mg、酢酸ナトリウム三水和物 2.5 mg、塩化ナトリウム 7.2 mg (等張化剤)、注射用水を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

KORSUVA は κ オピオイド受容体 (KOR) 作動薬である。KOR 活性化と治療効果との関連性は不明である。

12.2 薬力学

ジフェリケファリンの曝露量-反応の関係及び薬力学的反応の時間経過は不明である。

心臓電気生理学

推奨用量の 6 倍の用量では、ジフェリケファリンは臨床的に重要な程度まで QTc 間隔を延長しない。

12.3 薬物動態

ジフェリケファリンの薬物動態は、HD を受けている慢性腎臓病患者において、1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (推奨用量の 2~6 倍) の単回静脈内投与及び 0.5~2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (推奨用量の 1~5 倍) の反復静脈内投与では、用量に比例した。2 回目の投与後に定常状態に達し、平均蓄積比は最大 1.6 であった。

分布

ジフェリケファリンの平均分布容積は約 238 mL/kg である。透析患者におけるジフェリケファリンのヒト血漿たん白結合率は 23~28% である。

消失

透析前の HD 患者におけるジフェリケファリンの半減期は 23~31 時間であった。放射能標識したジフェリケファリンを投与したところ、血漿中に 99% を超える放射能が未変化体として認められた。血液透析はジフェリケファリンの血漿中濃度を 70% から 80% 低下させ、2 回の透析サイクル後の血漿中ではジフェリケファリンは検出されなかった。

代謝

ジフェリケファリンは、*in vitro* ではヒト肝ミクロソーム又は肝細胞のチトクローム P450 (CYP) 酵素 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 又は CYP3A により代謝されない。

排泄

HD 患者にジフェリケファリンを投与後、投与した量の 11% が尿中に、59% が糞中に、20% が透析液中に排泄された。

特定の集団

年齢（25～80歳）、性別、人種／民族、軽度～中等度の肝機能障害では、ジフェリケファリンの薬物動態に臨床的に有意な影響は認められなかった。ジフェリケファリンの薬物動態に対する重度の肝機能障害の影響は不明である[特定の集団における使用（8.6）参照]。

薬物相互作用試験

臨床試験

ジフェリケファリンの薬物相互作用の可能性を評価する臨床試験は実施されていない。

In vitro 試験

チトクローム P450 (CYP) 酵素: ジフェリケファリンは CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 又は CYP2D6) を阻害せず、CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A) を誘導せず、CYP450 酵素 (CYP1A2、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 又は YP3A) の基質ではなかった。

ウリジン二リン酸 (UDP) -グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 酵素: ジフェリケファリンは UGT1A3、UGT1A9、又は UGT2B7 を阻害しない。

トランスポーターシステム: ジフェリケファリンは、ヒトの BCRP、Pgp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K トランスポーターを阻害せず、OAT1、OAT2、OAT3、OATP1A2、OCT2、OCT3、LAT1、PEPT1、PEPT2、ASBT、BSEP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、Pgp、BCRP、OST α/β 、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなかった。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、生殖毒性

ラットを用いた 2 年間の発がん性試験において、ジフェリケファリンは 1.0 mg/kg/日 (AUC 比較で MRHD の 597 倍) までの皮下投与で発がん性は認められなかった。トランスジェニック rasH2 マウスにおける 6 ヶ月間の発がん性試験でも、ジフェリケファリンは 30 mg/kg/日までの皮下投与で発がん性は認められなかった。

ジフェリケファリンは細菌復帰突然変異試験、*in vitro* 哺乳類染色体異常試験、及び *in vivo* マウス小核試験において遺伝毒性は認められなかった。

ジフェリケファリンの静脈内投与により、2.5 mg/kg/日 (AUC 比較で MRHD の 56 倍) 以上の用量で、雌ラットにおける 14 日あたりの発情周期数の有意な減少 (発情間期の延長) を引き起こした。ジフェリケファリンは、25 mg/kg/日 (AUC 比較で MRHD の 635 倍) までの用量で、雌ラットの交尾率、受胎率、卵巣又は子宮パラメータに影響を及ぼさなかった。ジフェリケファリンは 25 mg/kg/日 (AUC 比較で MRHD の 971 倍) までの用量で、雄の生殖能力を損なうことはなかった。

14 臨床試験

KORSUVAの有効性は、中等度から重度のそう痒症を有する18歳以上のHD患者851例を対象とした2つの無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験（Trial 1[NCT03422653]及びTrial 2[NCT03636269]）で評価された。両試験とも、各透析処置の終了時に、患者にドライウエイト1kgあたりKORSUVA 0.5 µg/kg又はプラセボを血液透析回路の静脈ラインにボラス投与、週3回、12週間投与した。いずれの試験においても、無作為化前の7日間の観察期間により各患者が中等度から重度のそう痒症を有していることを確認し、ベースラインのそう痒の程度を、患者自身が報告した1日でのWorst Itching Intensity Numerical Rating Scale（WI-NRS）スコア（0「かゆみなし」から10「考えられる最大のかゆみ」）を用いて測定した。

ベースラインのWI-NRSスコアの平均（SD）は、Trial 1で7.1（1.5）、Trial 2で7.2（1.4）であった。Trial 1のベースライン特性は、患者の61%が男性、49%が白人、42%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、平均年齢は57歳（範囲：22～88歳）、患者の40%が抗そう痒症薬（鎮静性抗ヒスタミン薬を含む）の使用歴を有し、試験期間を通して使用を継続していた。Trial 2のベースライン特性は、患者の58%が男性、70%が白人、19%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、平均年齢は60歳（範囲：23～90歳）であり、患者の36%が抗そう痒症薬（鎮静性抗ヒスタミン薬を含む）の使用歴を有し、試験期間を通して使用を継続していた。

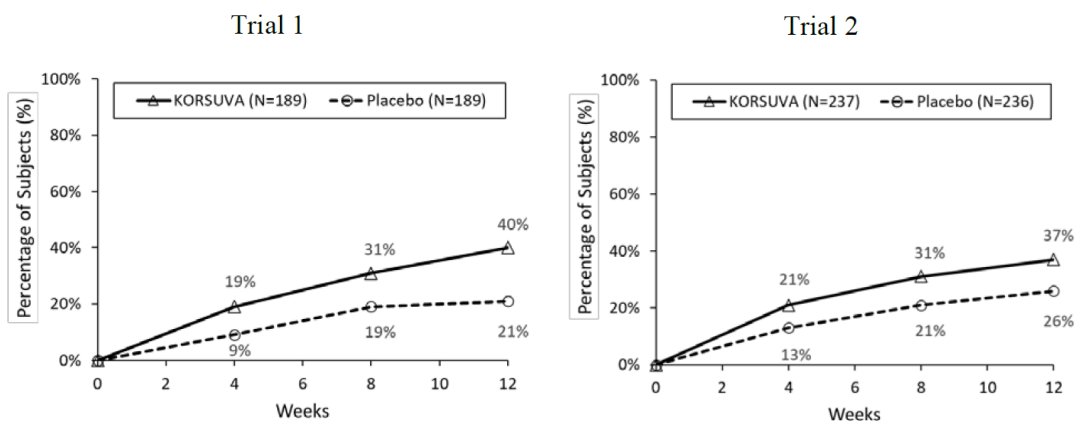
各試験において、12週時の1日のWI-NRSスコアの週平均値において、ベースラインから4ポイント以上の改善（減少）を達成した患者の割合に基づいて有効性を評価した。

臨床試験（Trial 1及びTrial 2）の結果を表3及び図1に示す。

表3：HDを受けている中等度から重度のCKD-aP患者における12週目の有効性評価結果
（Trial 1、Trial 2）

	Trial 1		Trial 2	
	KORSUVA 0.5µg/kg 週3回 N=189	プラセボ N=189	KORSUVA 0.5µg/kg 週3回 N=237	プラセボ N=236
WI-NRSスコアがベースラインから4ポイント以上改善した患者の割合	40%	21%	37%	26%
プラセボとの差(95%信頼区間)	19% (9%, 28%)		12% (3%, 20%)	

図 1：HD を受けている中等度から重度の CKD-aP 患者における WI-NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した患者の割合 (Trial 1、Trial 2)



かゆみの軽減は 4 週目までに認められ、12 週目まで持続した。

16 供給・保管・取扱い

供給

KORSUVA (ジフェリケファリン) 注射液は無色澄明の滅菌溶液であり、1.3mL の単回投与用ガラスバイアルとして供給される：

NDC 59353-065-01： 65 μ g/1.3 mL (50 μ g/mL) 単回投与バイアル

NDC 59353-065-12： 12 バイアル入りカートン

保管・取扱い

バイアルは 20~25°C (68°F~77°F) で保管し、15~30°C (59°F~86°F) の一過性の逸脱は許容される (USP 室温管理参照)。本品を凍結しないこと。

KORSUVA 注射液は、シリンジの調製から 60 分以内に投与しなければならない；調製したシリンジは、投与するまでの間、20°C~25°C (68°F~77°F) で保存すること[用法・用量 (2.2, 2.3) 参照]。

KORSUVA 注射液は、単回投与バイアルにて供給される。投与後、未使用の薬剤はすべて廃棄すること。

17 患者へのカウンセリング情報

浮動性めまい、傾眠、精神状態の変化、歩行障害

KORSUVA による治療中、浮動性めまい、傾眠、精神状態変化及び転倒を含む歩行障害が発現しうることを患者に伝えること[副作用 (6.1) 参照]。65 歳以上の患者では、より傾眠が発現する可能性が高くなる。

中枢神経抑制薬、鎮静性抗ヒスタミン薬及びオピオイド鎮痛薬の併用は、これらの副作用が発現する可能性を増大させる可能性があり、これらの薬物は、KORSUVA 投与中は慎重な使用が推奨されることを患者に伝えること[警告と使用上の注意 (5.1) 参照]。

自動車の運転や機械操作

KORSUVA は、自動車の運転や機械の操作など、潜在的に危険を伴う活動を行う能力を損なう可能性があることを患者に伝えること。KORSUVA が患者に及ぼす影響が分かるまで、運転や機械の操作をしないよう助言すること[警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

製造元：

Cara Therapeutics, Inc.

Stamford, CT 06902

販売元：

Vifor (International) Inc.,

Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen, Switzerland

KORSUVA は Cara Therapeutics, Inc. の商標である。

特許情報：

www.caratherapeutics.com/innovation/patents

1.6.2.3 欧州添付文書（原文）

欧州における添付文書を次頁に示す。

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kapruvia 50 micrograms/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of 1 mL contains 50 micrograms difelikefalin (as acetate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution, free from particles (pH 4.5).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kapruvia is indicated for the treatment of moderate-to-severe pruritus associated with chronic kidney disease in adult patients on haemodialysis (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Kapruvia should be restricted for in-centre haemodialysis use only.

Kapruvia is intended for use by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which difelikefalin is indicated. Causes of pruritus other than chronic kidney disease should be excluded before initiating treatment with difelikefalin.

Posology

Difelikefalin is administered 3 times per week by intravenous bolus injection into the venous line of the dialysis circuit at the end of the haemodialysis treatment during rinse-back or after rinse-back.

The recommended dose of difelikefalin is 0.5 micrograms/kg dry body weight (i.e., the target postdialysis weight). The total dose volume (mL) required from the vial should be calculated as follows: $0.01 \times \text{dry body weight (kg)}$, rounded to the nearest tenth (0.1 mL). For patients with a dry body weight equal to or above 195 kg the recommended dose is 100 micrograms (2 mL). Injection volumes are detailed in the table below:

Weight range (Dry body weight in kg)	Injection volume ¹ (mL)
40 – 44	0.4
45 – 54	0.5
55 – 64	0.6
65 – 74	0.7
75 – 84	0.8
85 – 94	0.9

95 – 104	1.0
105 – 114	1.1
115 – 124	1.2
125 – 134	1.3
135 – 144	1.4
145 – 154	1.5
155 – 164	1.6
165 – 174	1.7
175 – 184	1.8
185 – 194	1.9
≥ 195	2.0

¹ More than 1 vial may be necessary if an injection volume of more than 1 mL is required.

An effect of difelikefalin in reducing pruritus is expected after 2-3 weeks of treatment.

Missed doses

If a regularly scheduled haemodialysis treatment is missed, Kapruvia should be administered at the next haemodialysis treatment at the same dose.

Extra treatment

If a 4th haemodialysis treatment is performed in a week, Kapruvia should be administered at the end of the haemodialysis per the recommended dose. No more than 4 doses per week should be administered even if the number of haemodialysis treatments in a week exceeds 4. A 4th dose of Kapruvia is unlikely to lead to accumulation of difelikefalin that would be of concern for safety, as the majority of remaining difelikefalin from the previous treatment will be cleared by haemodialysis (see sections 4.9 and 5.2). However, safety and efficacy of a 4th dose has not been fully established due to insufficient data.

Patients with incomplete haemodialysis treatment

For haemodialysis treatments less than 1 hour, administration of difelikefalin should be withheld until the next haemodialysis session.

Following administration of difelikefalin in haemodialysis subjects, up to 70% is eliminated from the body prior to the next haemodialysis session (see sections 4.9 and 5.2). Difelikefalin plasma level remaining at the time of the next haemodialysis is reduced by about 40-50% within one hour of haemodialysis.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Difelikefalin has not been studied in subjects with severe hepatic impairment (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) and is therefore not recommended for use in this patient population.

Elderly population (≥ 65 years of age)

Dosing recommendations for elderly patients are the same as for adult patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of difelikefalin in children aged 0-17 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration

Kapruvia should not be diluted and should not be mixed with other medicinal products.

Difelikefalin is removed by the dialyzer membrane and must be administered after blood is no longer circulating through the dialyzer. Difelikefalin is administered 3 times per week by intravenous bolus injection into the venous line of the dialysis circuit at the end of the haemodialysis treatment during rinse-back or after rinse-back.

When given after rinse-back, at least 10 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection rinse-back volume should be administered after injection of Kapruvia. If the dose is given during rinse-back, no additional sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection is needed to flush the line.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hyperkalaemia

Hyperkalaemia frequently occurs in chronic kidney disease patients on haemodialysis. In the placebo-controlled clinical studies a numerically higher rate of adverse events of hyperkalaemia was reported for the difelikefalin treated patients (4.7%; 20 / 424 patients) compared to placebo (3.5%; 15 / 424 patients). No causal relationship was established. Frequent monitoring of potassium levels is recommended.

Cardiac failure and atrial fibrillation

Difelikefalin has not been studied in patients with New York Heart Association class IV heart failure. In the pivotal clinical studies, a small numerical imbalance of cardiac failure and atrial fibrillation events was observed in the difelikefalin treated patients compared to placebo, in particular among patients with a medical history of atrial fibrillation who discontinued or missed their atrial fibrillation treatment. No causal relationship was established.

Patients with impaired blood-brain barrier

Difelikefalin is a peripherally acting kappa opioid receptor agonist with restricted access to the central nervous system (CNS). The blood-brain barrier (BBB) integrity is important for minimizing difelikefalin uptake into the CNS (see section 5.1). Patients with clinically important disruptions to the BBB (e.g., primary brain malignancies, CNS metastases or other inflammatory conditions, active multiple sclerosis, advanced Alzheimer's disease) may be at risk for difelikefalin entry into the CNS. Kapruvia should be prescribed with caution in such patients taking into account their individual benefit-risk balance with observation for potential CNS effects.

Dizziness and somnolence

Dizziness and somnolence have occurred in patients taking difelikefalin and may subside over time with continued treatment (see section 4.8). Concomitant use of sedating antihistamines, opioid analgesics or other CNS depressants may increase the likelihood of these adverse reactions and should be used with caution during treatment with difelikefalin (see section 4.5). Compared to placebo, the incidence of somnolence was higher in difelikefalin treated subjects 65 years of age and older (7.0%) than in difelikefalin treated subjects less than 65 years of age (2.8%).

Excipients with known effect

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium per vial, that is to say essentially sodium-free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical interaction studies have been performed. Difelikefalin does not inhibit or induce CYP450 enzymes, and is not a substrate of CYP450 enzymes. It is not an inhibitor of glucuronidating enzymes either. Difelikefalin is not a substrate or an inhibitor of human transporters (see section 5.2). Therefore, interactions of difelikefalin with other medicinal products are unlikely.

Concurrent administration of medicinal products such as sedating antihistamines, opioid analgesics or other CNS depressants (e.g., clonidine, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertraline, trazodone) may increase the likelihood of dizziness and somnolence (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of difelikefalin in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Kapruvia during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether difelikefalin is excreted in human breast milk.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Kapruvia therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Animal studies have shown excretion of difelikefalin in breast milk.

Fertility

There are no data on the effect of difelikefalin on fertility in humans. In rat studies with difelikefalin, there was no effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kapruvia has minor influence on the ability to drive and use machines.

Somnolence and/or dizziness have been reported in patients receiving difelikefalin (see section 4.8). Patients should be cautioned about driving or operating hazardous machinery until the effect of difelikefalin on the patient's ability to drive or operate machinery is known. Somnolence occurred within the first 3 weeks of treatment and tended to subside with continued dosing. Dizziness occurred within the first 9 weeks of treatment and was generally transient.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In placebo-controlled and uncontrolled phase 3 clinical studies, approximately 6.6% of the patients experienced at least one adverse reaction during difelikefalin treatment. The most common adverse reactions were somnolence (1.1%), dizziness (0.9%), paraesthesia (including hypoesthesia, paraesthesia oral and hypoesthesia oral) (1.1%), headache (0.6%), nausea (0.7%), vomiting (0.7%), diarrhoea (0.2%) and mental status changes (including confusional state) (0.3%). Most of these events were mild or moderate in severity, did not lead to deleterious consequences, and resolved with ongoing therapy. No event was serious and the incidence of events leading to treatment discontinuation was $\leq 0.5\%$ for any of the adverse reactions listed above.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in the placebo-controlled and uncontrolled phase 3 clinical studies in patients treated with difelikefalin (N = 1306) are listed in [Table 1](#) by MedDRA system organ class, preferred term and frequency.

The frequency is classified as common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Table 1: Adverse reactions attributed to the treatment with difelikefalin in haemodialysis patients

MedDRA System Organ Class	Common	Uncommon
Psychiatric disorders		Mental status changes ¹
Nervous system disorders	Somnolence, Paraesthesia ²	Dizziness; Headache
Gastrointestinal disorders		Vomiting; Nausea; Diarrhoea

¹ Mental status changes included MedDRA preferred terms of confusional state and mental status changes.

² Paraesthesia included MedDRA preferred terms of paraesthesia, hypoesthesia, paraesthesia oral and hypoesthesia oral.

Description of selected adverse reactions*Somnolence*

Somnolence was reported as treatment emergent adverse event in 2.2% of subjects randomised to difelikefalin. The vast majority of these events was mild or moderate in severity. In 0.3% of patients, somnolence led to discontinuation of treatment with difelikefalin. Somnolence was reported as serious adverse event in $< 0.1\%$ of difelikefalin treated subjects. In 1.1% of patients, somnolence was reported to have a causal relationship to difelikefalin treatment. Somnolence occurred within the first 3 weeks of treatment and tended to subside with continued dosing.

The likelihood of somnolence may increase when difelikefalin is concomitantly used with other medicinal products (see sections 4.4 and 4.5).

Dizziness

Dizziness was reported as treatment emergent adverse event in 7.9% of subjects randomised to difelikefalin. The vast majority of these events was mild or moderate in severity. In 0.5% of patients, dizziness led to discontinuation of treatment with difelikefalin. Dizziness was reported as serious adverse event in 0.5% of difelikefalin treated subjects. In 0.9% of patients, dizziness was reported to have a causal relationship to difelikefalin treatment. Dizziness occurred within the first 9 weeks of treatment and was generally transient.

The likelihood of dizziness may increase when difelikefalin is concomitantly used with other medicinal products (see sections 4.4 and 4.5).

Mental status changes

Mental status change (including confusional state) was reported as treatment emergent adverse event in 4.4% of subjects randomised to difelikefalin.

The majority of these events was mild or moderate in severity. In 0.2% of patients, mental status changes led to discontinuation of treatment with difelikefalin.

Mental status changes were reported as serious adverse event in 2.2% of difelikefalin treated subjects. In 0.3% of patients, mental status changes were reported to have a causal relationship to difelikefalin treatment.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in \[Appendix V\]\(#\)](#).

4.9 Overdose

Single dose of difelikefalin up to 12 times and multiple doses of difelikefalin up to 5 times the clinical dose of 0.5 micrograms/kg were administered in clinical studies in patients undergoing haemodialysis. A dose-dependent increase in adverse events including dizziness, somnolence, mental status changes, paraesthesia, fatigue, hypertension and vomiting, was observed.

In the event of overdose, the appropriate medical attention based on patient's clinical status should be provided. Haemodialysis for 4 hours using a high-flux dialyzer effectively cleared approximately 70-80% of difelikefalin from plasma, and difelikefalin was not detectable in plasma at the end of the second of two dialysis cycles (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: all other therapeutic products, other therapeutic products, ATC code: V03AX04

Mechanism of action

Difelikefalin is a selective kappa opioid receptor agonist with low central nervous system penetration. The physicochemical properties of difelikefalin (hydrophilic, synthetic D-amino acid peptide with high polar surface area and charge at physiological pH) minimize its passive diffusion (permeability) and active transport across membranes, thus limiting penetration into the central nervous system.

The pathophysiology of chronic kidney disease-associated pruritus is thought to be multifactorial, including systemic inflammation and an imbalance in the endogenous opioid system (e.g., overexpression of mu opioid receptors and concomitant downregulation of kappa opioid receptors). Opioid receptors are known to modulate itch signals and inflammation, with kappa opioid receptor activation reducing itch and producing immunomodulatory effects.

The activation of kappa opioid receptors on peripheral sensory neurons and immune cells by difelikefalin are considered mechanistically responsible for the antipruritic and anti-inflammatory effects.

Clinical efficacy and safety

Placebo-controlled studies

In two pivotal clinical phase-3 studies of similar double-blind, randomised, placebo-controlled design (KALM-1 and KALM-2), chronic kidney disease patients on haemodialysis with moderate-to-severe pruritus received either placebo or 0.5 micrograms/kg difelikefalin intravenously 3 times a week following haemodialysis for 12 weeks. A maximum of 4 doses per week was allowed in patients receiving an additional dialysis during a given week. The primary endpoint in both studies was the percentage of patients who achieved at least a 3-point reduction from baseline in the Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS) at 12 weeks. The main secondary endpoints in both studies were the percentages of patients with an improvement in the WI-NRS of at least 4 points after 12 weeks and the changes in itch severity and itch-related quality of life (QoL) as measured by the total Skindex-10 and the 5-D Itch scale. A responder analysis based on Patient Global Impression of Change was also included.

A total of 851 patients with moderate-to-severe pruritus (baseline WI-NRS >4) were enrolled in the pivotal studies. Mean age was 59 years, 33.1% were aged 65 and over and 11.1% were aged 75 and over; 60% of patients were male. The baseline mean WI-NRS scores were 7.18 in both, difelikefalin and placebo arms; baseline median WI-NRS scores were 7.13 (range 4.2 to 10) in difelikefalin and 7.13 (range 4.1 to 10) in placebo arm. Other disease characteristics at baseline were comparable in difelikefalin and placebo arms: time from diagnosis of chronic kidney disease (8.22 years vs. 8.54 years), duration of pruritus (3.20 years vs. 3.31 years) and use of medicinal products intended to relieve pruritus such as antihistamines, corticosteroids, gabapentin or pregabalin (37.5% vs. 38%).

Across studies, difelikefalin significantly reduced itch intensity and improved itch-related QoL over 12 weeks as shown in [Table 2](#).

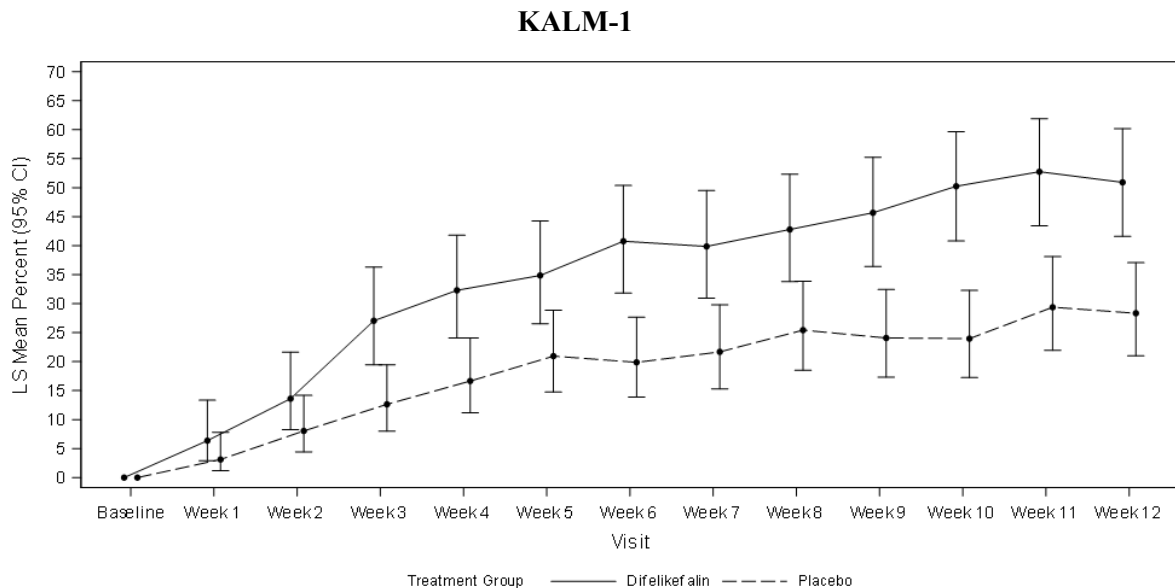
Table 2: Summary of primary and key secondary outcomes in KALM-1 and KALM-2 at week 12

Endpoint by end of week 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
Primary endpoint				
WI-NRS				
Patients with ≥ 3 -point improvement (%)	51.0% (p < 0.001)	27.6%	54.0% (p = 0.02)	42.2%
Secondary endpoints				
WI-NRS				
Patients with ≥ 4 -point improvement (%)	38.9% (p < 0.001)	18.0%	41.2% (p = 0.01)	28.4%
Skindex-10				
Change from baseline [total score]	-17.2 (p < 0.001)	-12.0	-16.6 (p = 0.171)	-14.8
5-D Itch				
Change from baseline [total score]	-5.0 (p < 0.001)	-3.7	-4.9 Not applicable ¹	-3.8

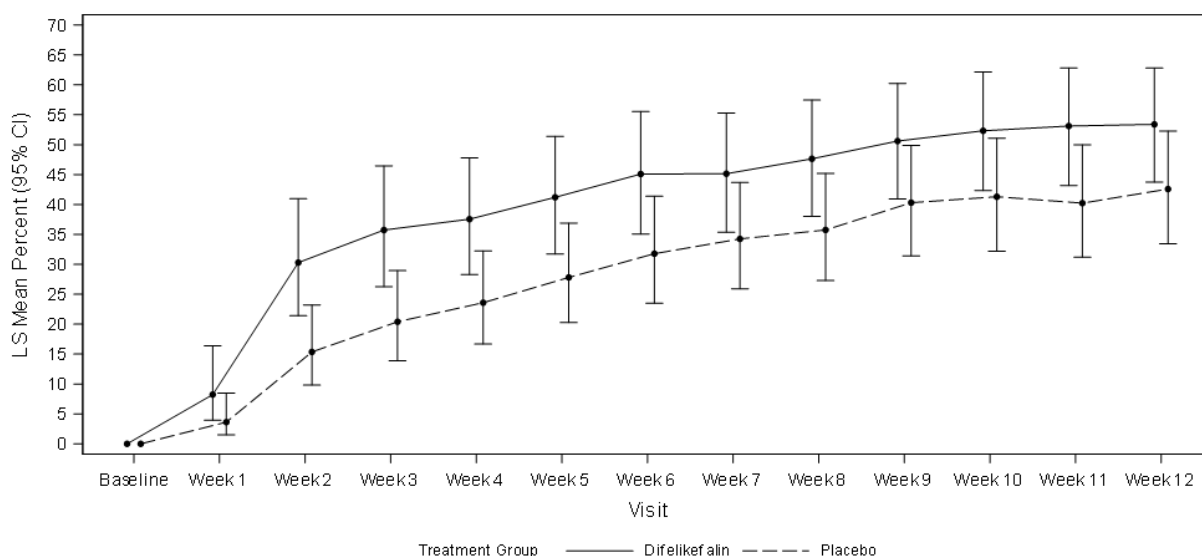
¹ Was not tested based on the hierarchical testing order.

[Figure 1](#) shows the mean percentage from KALM-1 and KALM-2 with a ≥ 3 -point improvement from baseline in WI-NRS score by study week. Based on odds ratios, statistically significant improvements favouring the difelikefalin group were seen by week 3 in KALM-1 and by week 2 in KALM-2 and continued at each subsequent week through week 12 in both studies.

Figure 1: Percentage of patients with ≥ 3 -point improvement with respect to WI-NRS score by week in KALM-1 and KALM-2 (ITT population)



KALM-2



CI = confidence interval; ITT = intent to treat; LS = least squares; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale

Open label extension studies

The effect of treatment with difelikefalin for up to 52 weeks was evaluated using the 5-D Itch Scale in single arm, open label extensions of studies KALM-1 and KALM-2 including 712 patients. In patients switching from placebo to difelikefalin at the end of the double-blind phase, an improvement in 5-D Itch score was observed after 4 weeks of treatment, with an LS mean (SE) of the change from baseline comparable to the patients receiving difelikefalin from study start: -6.0 (0.22) vs. -5.7 (0.23). The improvement in 5-D Itch score was maintained in both treatment groups throughout the 52-week treatment.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with difelikefalin in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic kidney disease associated pruritus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In patients with severe renal impairment undergoing haemodialysis, total body clearance of difelikefalin is reduced compared to healthy subjects and plasma concentrations decrease slowly until cleared during dialysis. Due to the 70-80% of difelikefalin removed during dialysis, difelikefalin is administered after each haemodialysis session in these patients. The available data on interindividual variability in haemodialysis subjects receiving 0.5 microgram/kg difelikefalin suggest that variability of AUC can exceed 30%.

Distribution

Plasma protein binding of difelikefalin is low to moderate (24-32%) and remains unaffected by renal impairment. Mean volume of distribution at steady state ranged from 145 to 189 mL/kg in healthy subjects and from 214 to 301 mL/kg in haemodialysis patients with moderate-to-severe pruritus. Difelikefalin penetration into the central nervous system is limited (below limit of quantification) as shown by physico-chemical, *in-vitro* and animal data.

Elimination

In healthy subjects, the primary route of elimination for difelikefalin is renal, accounting for about 81% of the dose being excreted in urine as compared to 11% via faecal excretion. In both healthy volunteers and subjects on haemodialysis, most of the dose excreted into urine and faeces was unchanged difelikefalin with minor quantities of putative metabolites, none exceeding 2.5%. Mean total clearance ranged from 54 to 71 mL/h/kg and mean half-lives from 2 to 3 hours. By contrast, in haemodialysis patients, elimination was predominantly via faeces, accounting on average for about 59% of the dose; about 19% were recovered in dialysate and about 11% were found in urine. As compared to subjects with normal renal function, mean total clearance decreased and half-lives increased about 10-fold with ranges of 5.3 to 7.5 mL/h/kg and 23 to 31 hours, respectively.

Interaction with other medicinal products

Difelikefalin is neither a substrate for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4, nor an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4/5 and has minimal to no potential for induction of human CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A. It is not an inhibitor of glucuronidation enzymes either (UGT1A3, UGT1A9, or UGT2B7).

In addition, difelikefalin is not an inhibitor of BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glycoprotein, PEPT1 or PEPT2, and is not a substrate for ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, P-glycoprotein, PEPT1 or PEPT2.

Linearity/non-linearity

Pharmacokinetics of difelikefalin were demonstrated to be linear and dose-proportional in healthy subjects (tested over dose ranges of 1 to 40 and 1 to 20 micrograms/kg in single and repeated dose studies, respectively). Steady state dose proportionality was also established in chronic kidney disease patients on haemodialysis receiving repeated doses from 0.5 to 2.5 micrograms/kg, 3 times per week for 1 week. However, in another study dose proportionality was observed at doses of 0.5 and 1 micrograms/kg, but not at the dose of 1.5 micrograms/kg. Trough plasma concentration values reached steady state by the second dose and for the dose of 0.5 micrograms/kg, mean accumulation ratio was 1.144 in one study based on AUC_{0-48h} and 1.33 in another study, based on AUC_{0-44h}; showing that variability for accumulation parameters can exceed 30%.

Characteristics in specific groups of subjects or patients

Based on available evidence, there is no indication that factors such as age, sex, ethnicity, or mild to moderate hepatic impairment have any impact on the pharmacokinetics of difelikefalin.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

Reproductive toxicity

In rats, male and female fertility, early embryonic, and prenatal and postnatal development were not affected up to 2000-fold the human AUC. In the rabbit, prenatal development was neither impaired despite marked maternal toxicity at 30-fold the human AUC.

Difelikefalin crosses the placenta in rats.

Abuse and dependence potential

The abuse and dependence potential studies in the rat suggest that difelikefalin is not likely to present a risk of physical dependence or abuse potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetic acid (for pH adjustment)
Sodium acetate trihydrate (for pH adjustment)
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Kapruvia is supplied in a single use 2 mL glass vial (type I), with a bromobutyl rubber stopper, an aluminium seal and a blue flip-off plastic cap.

Pack sizes of 3 and 12 vials containing 1 mL of solution for injection.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

For single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1643/001
EU/1/22/1643/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 April 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1.6.2.4 欧州添付文書（日本語訳）

1. 医薬品の名称

Kapruvia 50 µg/mL 注射用溶液

2. 定性・定量的組成

1 mL バイアル中にジフェリケファリン（酢酸塩として）50 µg を含有する。

すべての添加剤のリストについては、6.1 項を参照。

3. 剤型

注射用溶液。

粒子を含まない無色澄明の溶液（pH 4.5）。

4. 臨床的詳細

4.1 適応

Kapruvia は、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に対する適応を有する（5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

Kapruvia の使用は医療機関における血液透析患者のみに限定することを推奨する。

Kapruvia は、ジフェリケファリンが適応を有する症状の診断及び治療に熟練した医療従事者による使用を対象としている。ジフェリケファリンによる治療を開始する前に、慢性腎臓病以外のそう痒症の原因を除去すべきである。

用法・用量

ジフェリケファリンは週に 3 回、静脈内ボラス投与により透析回路の静脈ラインに、血液透析終了時の洗浄中又は洗浄後に投与する。

ジフェリケファリンの推奨用量は、ドライウェイト（透析後の目標体重）で 0.5 µg/kg である。バイアルからの必要な総投与量（mL）は、以下のように計算される：

0.01×ドライウェイト（kg）とし、小数点第二位を四捨五入する（0.1 mL）。ドライウェイトが 195 kg 以上の患者では、推奨用量は 100 µg（2 mL）である。

注射液量の詳細は下表のとおりである：

体重範囲 (ドライウェイト (kg))	注射液量 ¹ (mL)
40 – 44	0.4
45 – 54	0.5
55 – 64	0.6
65 – 74	0.7
75 – 84	0.8
85 – 94	0.9
95 – 104	1.0
105 – 114	1.1
115 – 124	1.2
125 – 134	1.3
135 – 144	1.4
145 – 154	1.5
155 – 164	1.6
165 – 174	1.7
175 – 184	1.8
185 – 194	1.9
≥ 195	2.0

¹ 1mL を超える注射液量が必要な場合は、2 バイアル以上が必要となることがある。

ジフェリケファリンは、投与後 2～3 週間からそう痒症の軽減効果が期待できる。

投与できなかった場合

定期的に予定されている血液透析治療が実施されない場合は、次回の血液透析治療時に Kapruvia を同じ用量で投与すること。

追加投与

1 週間内で 4 回目の血液透析治療を実施する場合は、血液透析終了時に推奨用量に従い Kapruvia を投与すること。1 週間の血液透析治療回数が 4 回を超えても、週 4 回を超えて投与することは推奨されない。Kapruvia の 4 回目の投与では、それまでの治療で残存していたジフェリケファリンの大部分が血液透析によって除去されるため、安全性上懸念されるジフェリケファリンの蓄積をもたらす可能性は低い（4.9 項及び 5.2 項参照）。しかし、データが不十分であるため、4 回目の投与の安全性と有効性は十分に確立されていない。

血液透析治療が不完全に終わった患者

1 時間未満の血液透析治療については、次回の血液透析治療までジフェリケファリンの投与を差し控えることを推奨する。

血液透析患者にジフェリケファリンを投与すると、70%までが次回の血液透析前に体内から除去される（4.9 項及び 5.2 項参照）。次回の血液透析時に残存するジフェリケファリンの血漿中濃度は、血液透析後 1 時間以内に約 40～50%低下する。

肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害のある患者では、用量調節は必要ない（5.2 項参照）。ジフェリケファリンは、重度の肝機能障害のある患者（米国国立がん研究所（NCI）臓器機能障害ワーキンググループ（ODWG））を対象とした試験は実施されていないため、この患者集団への使用は推奨されない。

高齢者（65 歳以上）

高齢患者に対する推奨用量は、成人患者に対する推奨用量と同じである。

小児

0～17 歳の小児におけるジフェリケファリンの安全性及び有効性はまだ確立されておらず、利用可能なデータはない。

投与方法

Kapruvia の希釈、他の医薬品との混合は推奨されない。

ジフェリケファリンは透析膜によって除去され、血液が透析器を通過して循環しなくなった後に投与されなければならない。ジフェリケファリンは週に 3 回、静脈内ボラス投与により透析回路の静脈ラインに、血液透析終了時の洗浄中又は洗浄後に投与する。

洗浄後に投与する場合は、Kapruvia 投与後、少なくとも 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液 10 mL で洗浄すること。洗浄中に投与する場合は、ラインを洗い流すために 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液を追加する必要はない。

4.3 禁忌

有効成分又は添加剤（6.1 項のリストに記載）に対して過敏症を有する患者

4.4 警告及び使用上の注意

高カリウム血症

血液透析を受けている慢性腎臓病患者では、高カリウム血症が高頻度で発生する。プラセボ対照臨床試験では、プラセボ群 (3.5%; 15/424 例) と比較してジフェリケファリン群 (4.7%; 20/424 例) で高カリウム血症の有害事象の発現率が高かったが、因果関係は認められていない。

カリウムの値を頻繁にモニタリングすることが推奨される。

心不全及び心房細動

ジフェリケファリンは、New York Heart Association 分類 IV の心不全患者対象の試験は実施されていない。主要な臨床試験において、特に心房細動の既往歴があり、心房細動治療を中止又は見送った患者において、プラセボ群と比較してジフェリケファリン群の患者で心不全及び心房細動の事象発現数にわずかな違いが認められたが、因果関係は認められていない。

血液脳関門障害のある患者

ジフェリケファリンは、中枢神経系（CNS）への移行が限定的である末梢作用性 κ オピオイド受容体作動薬である。血液脳関門（BBB）の機能は、中枢神経系へのジフェリケファリンの取り込みを最小限にするうえで重要である（5.1 項参照）。BBB の臨床的に重大な障害（例：原発性脳悪性腫瘍、CNS 転移又は他の炎症性疾患、活動性多発性硬化症、進行性アルツハイマー病）を有する患者では、ジフェリケファリンが CNS に移行するリスクがある可能性がある。Kapruvia は、そのような患者では、CNS への潜在的な影響を観察しながら、個々のベネフィット-リスクのバランスを考慮して、慎重に処方すべきである。

浮動性めまい及び傾眠

ジフェリケファリンを使用している患者においては浮動性めまい及び傾眠が発現し、投与を継続することで、経時的に軽快する可能性がある（4.8 項参照）。鎮静性抗ヒスタミン薬、オピオイド鎮痛薬、又はその他の中枢神経系抑制薬の併用は、これらの副作用の発現可能性を高める可能性があり、ジフェリケファリンによる治療中は慎重に使用すべきである（4.5 項参照）。

ジフェリケファリンを投与した場合の傾眠の発現率は、65 歳以上の患者（7.0%）において、65 歳未満の患者（2.8%）と比較して高かった

作用既知の添加剤

本剤のナトリウム含有量は 1 バイアル当たり 1 mmol 未満であり、実質的にナトリウムを含まない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の形式

臨床での相互作用試験は実施されていない。

ジフェリケファリンは CYP450 酵素を阻害又は誘導せず、CYP450 酵素の基質とならない。グルクロン酸抱合酵素の阻害剤とならない。ヒトトランスポーターの基質又は阻害因子ともならない（5.2 項参照）。

したがって、ジフェリケファリンが他の医薬品と相互作用する可能性は低い。

鎮静性抗ヒスタミン薬、オピオイド鎮痛薬又はその他の中枢神経系抑制薬（例：クロニジン、オンダンセトロン、ガバペンチン、プレガバリン、ゾルピデム、アルプラゾラム、セルトラリン、トラゾドン）などの医薬品の併用は、浮動性めまい及び傾眠の発現の可能性を増大させる可能性がある（4.4 項参照）。

4.6 受胎能・妊娠・授乳

妊娠

妊婦へのジフェリケファリンの使用に関するデータは全く無いか、限られたものである。動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害性は示されていない(5.3 項参照)。予防措置として、妊娠中は Kapruvia の使用を避けることが望ましい。

授乳

ジフェリケファリンのヒト母乳中への排泄の有無は不明である。

新生児/乳児に対するリスクは除外できない。

授乳を中止するか、Kapruvia による治療を中止又は控えるかどうかについては、子供にとっての授乳の利点と女性にとっての治療の利点を考慮して決定する必要がある。

動物試験では、ジフェリケファリンは母乳中に排泄されることが示されている。

受胎能

ジフェリケファリンのヒトの生殖能への影響に関するデータはない。ラットを使用した試験では受胎能に対する影響は認められなかった(5.3 項参照)。

4.7 運転・機械操作への影響

Kapruvia は、自動車の運転及び機械操作の能力には大きな影響を及ぼさない。

ジフェリケファリンの投与を受けている患者では、傾眠及び/又は浮動性めまいの発現が報告されている(4.8 項参照)。ジフェリケファリンが患者の自動車の運転又は機械操作の能力に及ぼす影響が明らかになるまで、患者に自動車の運転又は危険な機械の操作について注意喚起することを推奨する。傾眠は投与開始後 3 週間以内に発現し、投与を継続すると軽快する傾向が認められている。浮動性めまいは投与開始後 9 週間以内に発現し、一般的に一過性のものであった。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

プラセボ対照及び非対照の第 III 相臨床試験において、約 6.6%の患者でジフェリケファリン治療中に少なくとも 1 件の副作用が発現した。主な副作用は傾眠(1.1%)、浮動性めまい(0.9%)、錯感覚(感覚鈍麻、口の錯感覚、口の感覚鈍麻を含む)(1.1%)、頭痛(0.6%)、悪心(0.7%)、嘔吐(0.7%)、下痢(0.2%)及び精神状態変化(錯乱状態を含む)(0.3%)であった。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であり、有害な転帰には至らず、治療の継続中に消失した。重篤な事象はなく、投与中止に至った事象の発現率は、上記の副作用のいずれにおいても 0.5%以下であった。

副作用一覧表

プラセボ対照及び非対照の第 III 相臨床試験において、ジフェリケファリンを投与された患者（1306 例）で認められた副作用を、MedDRA の器官別大分類別、基本語別、頻度別に表 1 に示す。

頻度は高頻度（1/100 以上 1/10 未満）と低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）に分類される。

表 1 血液透析患者におけるジフェリケファリン投与に起因し発現した副作用

MedDRA 器官別大分類	高頻度	低頻度
精神障害		精神状態変化 ¹
神経系障害	傾眠、錯感覚 ²	浮動性めまい、頭痛
胃腸障害		嘔吐、悪心、下痢

¹ 「精神状態変化」は、MedDRA 基本語の「錯乱状態」及び「精神状態変化」を含む。

² 「錯感覚」は、MedDRA 基本語の「錯感覚」、「感覚鈍麻」、「口の錯感覚」及び「口の感覚鈍麻」を含む。

主な副作用の説明

傾眠

ジフェリケファリン群に無作為に割り付けられた患者の 2.2%において、試験治療下で発現した有害事象として傾眠が報告された。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であった。0.3%の患者において、傾眠が原因でジフェリケファリンによる治療が中止された。傾眠は、ジフェリケファリン群の 0.1%未満で重篤な有害事象として報告された。1.1%の患者において、傾眠とジフェリケファリン治療との因果関係が報告された。傾眠は投与開始後 3 週間以内に発現し、投与を継続するうちに軽快する傾向が認められた。

ジフェリケファリンを他の医薬品と併用した場合、傾眠の発現の可能性を増大させる可能性がある（4.4 項及び 4.5 項参照）。

浮動性めまい

ジフェリケファリン群に無作為に割り付けられた患者の 7.9%において、試験治療下で発現した有害事象として浮動性めまいが報告された。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であった。0.5%の患者において、浮動性めまいが原因でジフェリケファリンによる治療が中止された。浮動性めまいは、ジフェリケファリン群の 0.5%で重篤な有害事象として報告された。0.9%の患者において、浮動性めまいとジフェリケファリン治療との因果関係が報告された。浮動性めまいは投与開始後 9 週間以内に発現し、一般的に一過性のものであった。

ジフェリケファリンを他の医薬品と併用した場合、浮動性めまいの発現の可能性を増大させる可能性がある（4.4 項及び 4.5 項参照）。

精神状態変化

ジフェリケファリン群に無作為に割り付けられた患者の4.4%において、試験治療下で発現した有害事象として精神状態変化（錯乱状態を含む）が報告された。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であった。0.2%の患者において、精神状態変化が原因でジフェリケファリンによる治療が中止された。精神状態変化は、ジフェリケファリン群の2.2%で重篤な有害事象として報告された。0.3%の患者において、精神状態変化とジフェリケファリン治療との因果関係が報告された。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品の承認後に、副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用の疑いがある場合には、付録 V に記載された各地域の報告制度を通じて報告することが求められる。

4.9 過量投与

血液透析患者を対象とした臨床試験において、ジフェリケファリンを臨床用量の0.5 µg/kg の12倍までの単回投与、又は5倍までの反復投与を行った。その結果、浮動性めまい、傾眠、精神状態変化、錯感覚、疲労、高血圧及び嘔吐等の有害事象の発現が用量依存的に増加した。

過量投与した場合には、患者の臨床状態に基づいた適切な治療を行うこと。高流量透析器を用いた4時間の血液透析により、血漿中のジフェリケファリンの70～80%が効果的に除去され、2回目の透析サイクル終了時には血漿中にジフェリケファリンは検出されなかった（5.2 項参照）。

5. 薬理的性質

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：その他すべての治療薬、その他の治療薬、ATC コード: V03AX04

作用機序

ジフェリケファリンは中枢神経系への透過性が低い選択的 κ オピオイド受容体作動薬である。ジフェリケファリンの物理化学的性質（親水性の合成 D-アミノ酸ペプチドで、生理的 pH において高い極性表面積と電荷を有する）により、膜を介した受動拡散（透過性）と能動輸送は最小限であり、中枢神経系への透過は限定的である。

慢性腎臓病に伴うそう痒症の病態生理は、全身性の炎症及び内因性オピオイド系の不均衡（例：μ オピオイド受容体の過剰発現及びそれに伴う κ オピオイド受容体のダウンレギュレーション）などを含む、多くの因子が関与すると考えられている。オピオイド受容体はそう痒のシグナル及び炎症を調節することが知られており、κ オピオイド受容体の活性化はそう痒を減少させ、免疫調節作用をもたらすとされている。

ジフェリケファリンによる末梢感覚ニューロン及び免疫細胞上の κ オピオイド受容体の活性化は、抗そう痒作用及び抗炎症作用の機序として考えられている。

臨床的有効性及び安全性

プラセボ対照試験

二重盲検、無作為化、プラセボ対照デザインによる2つの主要な第III相臨床試験（KALM-1及びKALM-2）において、血液透析を受けている、中等度から重度のそう痒症を伴う慢性腎臓病患者に対し、12週間にわたって週3回血液透析後、プラセボ又は0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のジフェリケファリンを静脈内投与した。週に追加で1回多く透析を受けている患者では、週に最大4回の投与が認められた。両試験の主要評価項目は、12週時点において、Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) のベースラインからの3ポイント以上の改善を達成した患者の割合とした。

両試験の主要な副次評価項目は、12週時点においてWI-NRSが4ポイント以上改善した患者の割合、Skindex-10及び5-D Itchスケールで評価したかゆみの重症度及びかゆみに関連するクオリティオブライフ（QoL）の変化とした。また、Patient Global Impression of Changeに基づくレスポンス解析も行った。

中等度から重度のそう痒症（ベースラインのWI-NRS >4 ）の患者計851例が主要な試験で登録された。平均年齢は59歳で、33.1%が65歳以上、11.1%が75歳以上であり、60%が男性であった。ベースライン時の平均WI-NRSスコアはジフェリケファリン群、プラセボ群の両方で7.18であり、WI-NRSスコア中央値はジフェリケファリン群で7.13（範囲：4.2～10）、プラセボ群では7.13（範囲：4.1～10）であった。ベースライン時のその他の疾患特性は、ジフェリケファリン群とプラセボ群で同等であった：慢性腎臓病と診断されてからの期間（8.22年 vs 8.54年）、そう痒症の罹患歴（3.20年 vs 3.31年）、及びそう痒症の緩和を目的とした抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、ガバペンチン又はプレガバリンなどの医薬品の使用（37.5% vs 38%）。

表2に示すように、両試験においてジフェリケファリンは12週間にわたり、かゆみの強度を有意に低下させ、かゆみに関連するQoLを改善した。

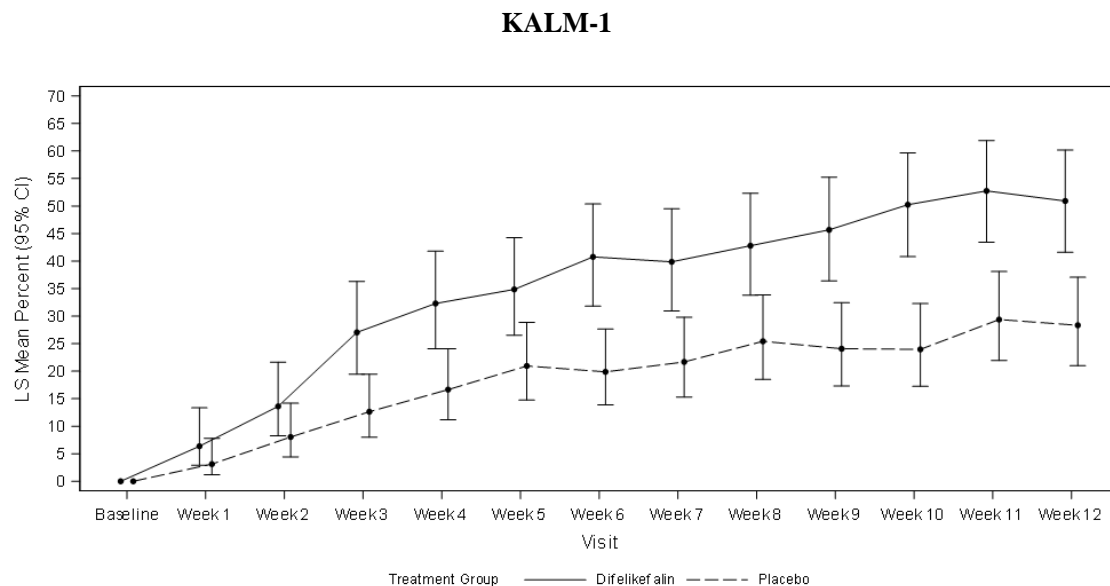
表 2： KALM-1 及び KALM-2 試験における 12 週目の主要結果・主な副次的結果の要約

12 週終了時の 評価項目	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	ジフェリケファリン (n=189)	プラセボ (n=189)	ジフェリケファリン (n=237)	プラセボ (n=236)
主要評価項目				
WI-NRS				
3 ポイント以上改善した患者 (%)	51.0% (p < 0.001)	27.6%	54.0% (p = 0.02)	42.2%
WI-NRS				
4 ポイント以上改善した患者 (%)	38.9% (p < 0.001)	18.0%	41.2% (p = 0.01)	28.4%
Skindex-10				
ベースラインからの変化 [合計スコア]	-17.2 (p < 0.001)	-12.0	-16.6 (p = 0.171)	-14.8
5-D Itch				
ベースラインからの変化 [合計スコア]	-5.0 (p < 0.001)	-3.7	-4.9 Not applicable ¹	-3.8

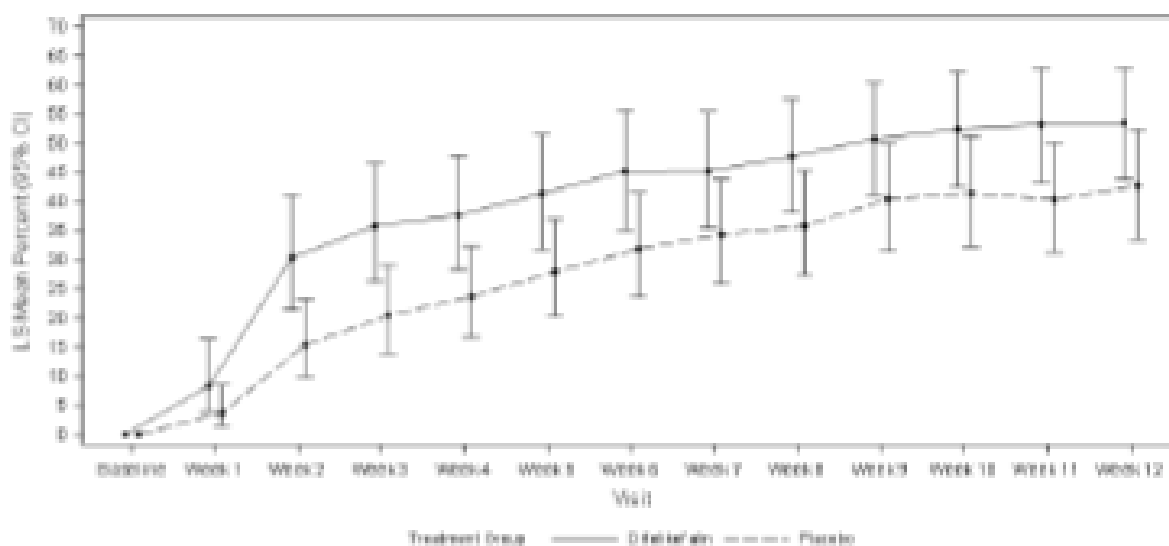
¹ 階層的検定手順に基づいた検定が実施されなかった。

図 1 に、KALM-1 及び KALM-2 試験における、試験週ごとの WI-NRS スコアがベースラインから 3 ポイント以上改善した割合を示す。オッズ比に基づく、ジフェリケファリン群において統計的に有意な改善が KALM-1 試験では 3 週目までに、KALM-2 試験では 2 週目までに認められ、両試験ともその後 12 週目までの各週で改善が継続した。

図 1： KALM-1 及び KALM-2 試験における WI-NRS スコアが 3 ポイント以上改善した患者の週ごとの割合 (ITT 集団)



KALM-2



CI = 信頼区間； ITT = intent to treat； LS = 最小二乗法； WI-NRS = Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale

非盲検継続投与試験

52 週間までのジフェリケファリン治療の効果を、患者 712 例を対象とした KALM-1 及び KALM-2 試験の単群、オープンラベル継続投与試験において 5-D Itch Scale を用いて評価した。

二重盲検期終了時にプラセボからジフェリケファリンに切り替えた患者では、投与 4 週間後から 5-D Itch スコアの改善が認められ、ベースラインからの変化量の LS 平均 (SE) は、試験開始時からジフェリケファリンを投与していた患者と同程度であった (-6.0 (0.22) vs -5.7 (0.23))。52 週間の投与期間中、5-D Itch スコアの改善は両群で維持された。

小児

欧州医薬品庁は、慢性腎臓病に関連するそう痒症の治療において、小児集団の 1 つ以上のサブセットを対象としたジフェリケファリンの試験結果の提出義務を猶予している（小児の使用に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

血液透析を受けている重度の腎機能障害患者では、ジフェリケファリンの全身クリアランスは健康被験者と比較して低下し、血漿中濃度は透析で除去されるまで緩やかに低下する。透析中に 70~80%のジフェリケファリンが除去されるため、これらの患者には各血液透析セッション後にジフェリケファリンが投与される。0.5 µg/kg のジフェリケファリンを投与された血液透析患者における個人間変動に関する利用可能なデータから、AUC の変動は 30%を超える可能性があることが示唆されている。

分布

ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は低～中程度（24～32%）であり、腎機能障害の影響は受けない。定常状態における分布容積の平均値は、健康被験者で 145～189 mL/kg、中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者で 214～301 mL/kg の範囲であった。物理化学的性質、*in vitro* 及び動物のデータから、中枢神経系へのジフェリケファリンの透過は限定的（定量限界未満）であることが示されている。

排泄

健康被験者の場合、ジフェリケファリンの主な排泄経路は腎臓であり、投与量の約 81% が尿中に排泄され、糞中には 11% が排泄された。健康被験者及び血液透析患者のいずれにおいても、尿及び糞中に排泄された投与量の大部分は未変化体のジフェリケファリンであり、推定上の代謝物は少量で、2.5% を超えるものはなかった。平均総クリアランスは 54～71 mL/h/kg で、平均半減期は 2～3 時間であった。一方で、血液透析患者では、主な排泄経路は糞便中であり、平均で投与量の約 59% を占め、約 19% が透析液中に、約 11% が尿中にて回収された。腎機能が正常な被験者と比較して、平均総クリアランスは 5.3～7.5 mL/h/kg に低下し、半減期は 23～31 時間であり、約 10 倍に増加した。

薬物間相互作用

ジフェリケファリンは、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 の基質ではなく、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の阻害剤でもなく、ヒト CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の誘導性は最小限、もしくは無い。また、グルクロン酸抱合酵素（UGT1A3、UGT1A9 又は UGT2B7）に対する阻害剤でもない。

加えて、ジフェリケファリンは、BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OCT3、P-糖タンパク質、PEPT1 又は PEPT2 の阻害物質ではなく、ASBT、BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT2、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、OST $\alpha\beta$ 、P-糖タンパク質、PEPT1 又は PEPT2 の基質でもない。

直線性／非直線性

ジフェリケファリンの薬物動態は、健康被験者において線形かつ用量比例的であることが示されている（単回投与試験では 1～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、反復投与試験では 1～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量範囲による試験）。また、血液透析を受けている慢性腎臓病患者（0.5～2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週 3 回、1 週間反復投与）における定常状態の用量比例性についても確認されている。しかし、別の試験では、0.5～1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で用量比例性が認められたものの、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量では認められなかった。血漿中トラフ濃度は 2 回目の投与で定常状態に達し、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ での投与時の平均蓄積比は、ある試験で $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ に基づいて 1.144、別試験で $\text{AUC}_{0-44\text{h}}$ に基づいて 1.33 であり、蓄積パラメータの変動は 30% を超える可能性が示された。

特定の被験者又は患者における特性

利用可能なエビデンスに基づくと、年齢、性別、民族、及び軽度から中等度の肝機能障害などの因子がジフェリケファリンの薬物動態に影響を及ぼす徴候はない。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び発がん性試験の非臨床データから、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

生殖毒性

ラットでは、ヒトの AUC の 2,000 倍までにおいて、雌雄の生殖能力、初期胚、出生前及び出生後の発達に影響を及ぼさなかった。ウサギでは、ヒトの AUC の 30 倍で顕著な母体毒性が認められたが、出生前の発達は損なわれなかった。

ラットでは、ジフェリケファリンは胎盤を通過した。

乱用及び依存の可能性

ラットを用いた乱用及び依存の可能性に関する試験から、ジフェリケファリンが身体依存又は乱用のリスクを有する可能性は低いことが示唆された。

6. 医薬品の特性

6.1 添加剤一覧

酢酸 (pH 調整用)

酢酸ナトリウム三水和物 (pH 調整用)

塩化ナトリウム

注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験が行われていない場合には、本剤は他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

2 年

6.4 保管に関する特別な注意事項

本剤は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容物

Kapruvia は、プロモブチルゴム栓、アルミニウムシール、青色のフリップオフプラスチックキャップを備えた単回使用用の 2mL ガラスバイアル（タイプ I）として供給される。

パックサイズは注射用溶液 1mL が 3 バイアル、又は 12 バイアルである。

すべてのパックサイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意事項

単回使用のみに用いる。

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の要件に従って処分する必要がある。

7. 製造販売業者

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris la Défense Cedex

France

8. 製造販売承認番号

EU/1/22/1643/001

EU/1/22/1643/002

9. 初回認可／更新日

初回認可の日付：2022 年 4 月 25 日

10. 本文の改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトに掲載されている。

(<http://www.ema.europa.eu>)

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

企業中核データシート（CCDS）を次頁に示す。

Cara Therapeutics, Inc.
Company Core Data Sheet

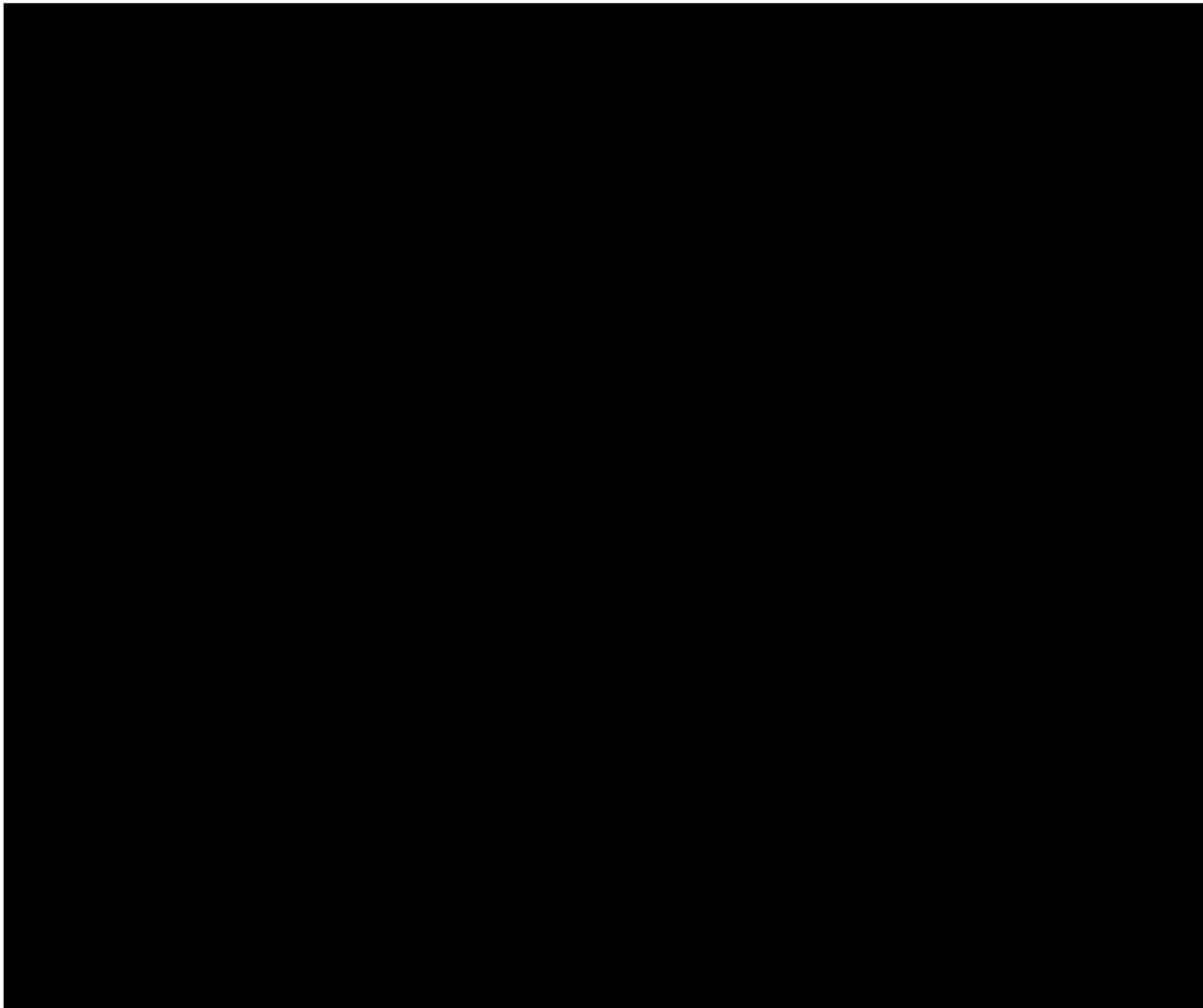
Difelikefalin Solution for Injection

Cara Therapeutics, Inc.

COMPANY CORE DATA SHEET

**DIFELIKEFALIN
(Solution for Injection)**

Version [REDACTED]
Approval Date: [REDACTED]



目次

1.7 同種同効品一覽表	2
--------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効品 A
販売名	コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 µg コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 µg	レミッチ®カプセル 2.5 µg レミッチ®OD錠 2.5 µg
一般名	ジフェリケファリン酢酸塩	ナルフラフィン塩酸塩
会社名	製造販売元：丸石製薬株式会社 販売元：キッセイ薬品工業株式会社	製造販売元：東レ株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社
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)	次の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) ○透析患者 ○慢性肝疾患患者
添付文書改訂日	—	カプセル：2022年4月改訂(第2版) OD錠：2022年4月改訂(第3版)

* 2022年4月改訂（第2版）
2020年5月改訂

貯 法：室温保存
有効期間：3年

経口そう痒症改善剤
ナルフラフィン塩酸塩製剤

日本標準商品分類番号

87119

レミッチ[®]カプセル2.5 μ g

承認番号 22100AMX00392000

販売開始 2009年3月

REMITCH[®] CAPSULES 2.5 μ g

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1カプセル中 ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g (ナルフラフィンとして2.32 μ g)
添加剤	内 容 物：マクロゴール400、チオ硫酸ナトリウム水和物 カプセル本体：コハク化ゼラチン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

色・剤形	ごくうすい黄色～うすい黄色のだ円球形の軟カプセル剤
外 形	
大きさ(mm)	長径約9.7、短径約6.6
重 量 (mg)	約277
識別コード	TR11 (PTPシートに表示)

4. 効能又は効果

次の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）

- 透析患者
- 慢性肝疾患患者

6. 用法及び用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.1 本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること。本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。[16.8.1参照]

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.2 本剤の投与から透析液交換までは十分な間隔をあけること。本剤服用から透析液交換までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。[16.1.1参照]

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.3 本剤の投与は1日1回2.5 μ gから開始し、効果不十分な場合に1日1回5 μ gへの増量を検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者に対する本剤の投与にあたっては、リスク・ベネフィットを勘案し、投与中は患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、16.1.1参照]
- 8.2 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- 8.3 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- 8.4 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者

重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、16.1.1参照]

〈透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

9.3.2 中等度（Child-Pugh分類グレードB）の肝障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。[16.4.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェジピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬	本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまい、振戦、せん妄等が認められる可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意すること。	本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理学的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	不眠 ^{注1)} 、 ^{注2)}	眠気 ^{注1)} 、 ^{注2)} 、浮動性めまい、頭痛	いらいら感、幻覚、構語障害、レストレスレッグス症候群、振戦、しびれ	不穏、せん妄、易怒性
消化器系	便秘 ^{注1)} 、 ^{注2)}	口渇、悪心、下痢	嘔吐、食欲不振、腹部不快感、胃炎、口内炎	
皮膚		そう痒の悪化、湿疹、発疹	蕁麻疹、紅斑、丘疹	色素沈着
肝臓		総胆汁酸上昇	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	頻尿・夜間頻尿 ^{注2)} 、 ^{注3)}	多尿 ^{注3)}		
循環器系			動悸、ほてり、血圧上昇	
内分泌系	プロラクチン上昇	テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇、抗利尿ホルモン上昇	女性化乳房	
血液			好酸球増多、貧血	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
尿		尿中血陽性 ^{注3)} 、尿中蛋白陽性 ^{注3)}		
その他		倦怠感	胸部不快感、脱力感、回転性めまい、異常感、浮腫、血中リン低下	

注1) 血液透析患者への投与時は投与開始後2週間以内にあらわれることが多い。

注2) 慢性肝疾患患者への投与時は投与開始後4週間以内にあらわれることが多い。

注3) 慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験での発現頻度。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。

13.2 処置

投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されることが示されている。[16.8.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ静脈内投与、0.1 μ g/kg以上）において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。

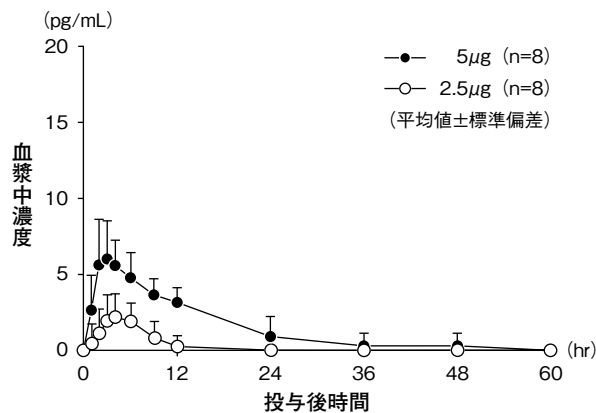
15.2.2 動物実験（ラット筋肉内投与、40 μ g/kg/day以上）において受胎率の低下が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1)血液透析患者（16例）に本剤2.5又は5 μ gを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。

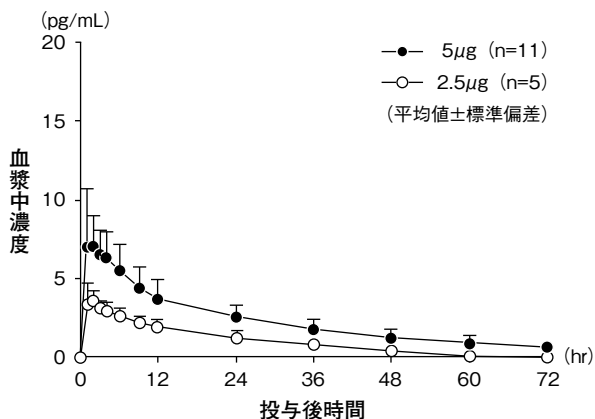


薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.15 ± 0.82	4.25 ± 1.58	66.26 ± 15.54	14.21 ± 4.93
5	6.51 ± 2.76	3.00 ± 0.93	120.59 ± 71.90	14.03 ± 7.44

(平均値 ± 標準偏差)

(2)腹膜透析患者（16例）に本剤2.5又は5 μ gを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。腹膜透析の方法（連続携行式腹膜透析（CAPD）、持続的周期的腹膜透析（CCPD）、自動腹膜灌流装置（APD）の有無及び透析液の種類により、未変化体の薬物動態パラメータに明らかな差異は認められなかった。なお、本剤5 μ g投与群において、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が3時間と規定された5例のうち1例で、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ5.37pg/mL及び156.54pg-h/mLと低下する傾向が認められた²⁾。[7.2参照]

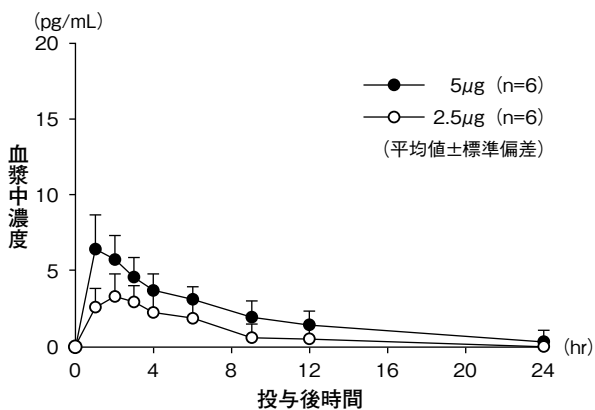


薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.81 ± 0.88	1.40 ± 0.55	92.67 ± 23.47	20.99 ± 4.22
5	8.28 ± 3.00	1.91 ± 0.94	193.74 ± 57.52	24.77 ± 3.23

(平均値 \pm 標準偏差)

(3)軽度（Child-Pugh分類グレードA）の代償性肝硬変患者（12例）に本剤2.5又は5 μ gを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。健康成人男子と比較して C_{max} や AUC が上昇する傾向は認められなかった³⁾。



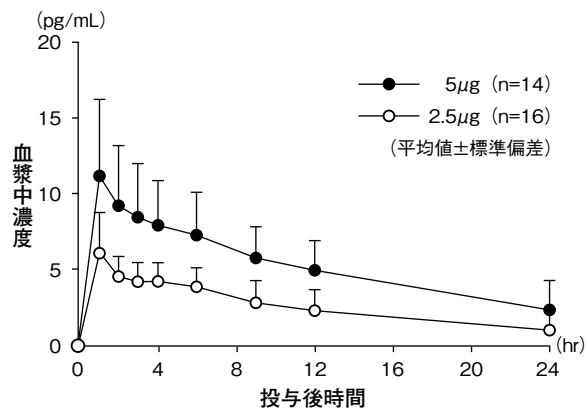
薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.63 ± 1.26	2.33 ± 1.03	34.58 $\pm 13.55^*$	5.37 $\pm 2.11^*$
5	6.76 ± 2.03	1.50 ± 0.55	58.06 ± 26.28	6.61 ± 2.46

※n=4

(平均値 \pm 標準偏差)

(4)中等度（Child-Pugh分類グレードB）の慢性肝炎患者（延べ30例）に本剤2.5又は5 μ gを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。軽度（Child-Pugh分類グレードA）の肝障害患者と比較して C_{max} と AUC は上昇する傾向が認められた⁴⁾。[9.3.2参照]



薬物動態パラメータ

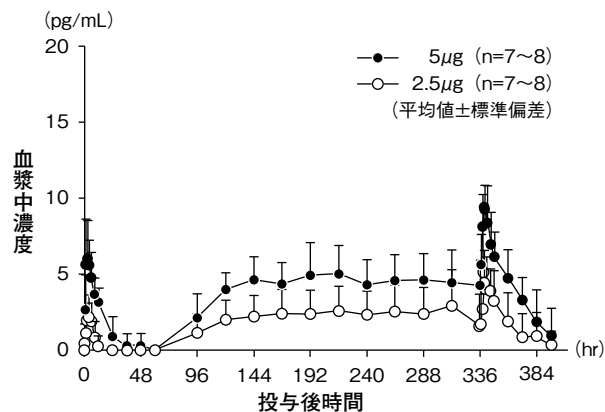
投与群 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	6.36 ± 2.62	1.81 ± 1.52	117.4 ± 51.4	17.52 ± 10.69
5	11.71 ± 4.45	1.50 ± 1.02	197.7 ± 97.0	14.59 ± 5.27

(平均値 \pm 標準偏差)

(5)重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。[8.1、9.3.1参照]

16.1.2 反復投与

血液透析患者（14~16例）に本剤2.5又は5 μ gを経口反復投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	5.70 ± 3.85	4.14 ± 1.35	210.25 ± 144.28	25.33 ± 10.52
5	10.25 ± 1.74	3.86 ± 1.21	358.86 ± 179.24	28.34 ± 8.55

(平均値 \pm 標準偏差)

また、透析時では非透析時と比較し $t_{1/2}$ が短縮しており、透析時及び非透析時の $t_{1/2}$ はそれぞれ、7.60 \pm 2.02(hr)、32.06 \pm 15.50(hr)であった。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子（12例）を対象に、本剤10 μ gを食後に経口単回投与した時のAUC_{0-48hr}及びC_{max}は空腹時投与の場合とほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった⁵⁾。

（注1）通常、本剤の1回投与量は2.5 μ gである。

（注2）開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48hr} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	12.67 ± 3.95	3.08 ± 1.08	114.46 ± 34.26	5.99 ± 1.35
食後投与	13.68 ± 3.65	3.17 ± 1.34	126.03 ± 38.10	5.90 ± 1.10

(平均値 ± 標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 ヒト血漿タンパク結合率は、73.3~76.3%であり、性差は認められなかった⁶⁾ (*in vitro*)。

16.3.2 ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、投与後168時間では肝臓、腎臓、甲状腺及び腸内容物に放射能が認められた⁶⁾。

16.4 代謝

16.4.1 *in vitro*試験、代謝

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった⁷⁾。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子（6例）を対象に、トリチウムで標識した本剤を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された⁸⁾。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた（外国人データ）。

16.5.2 4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5m²換算クリアランスは44.6~61.8mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170~210mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。また、代謝物（脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体）についても膜種に関係なく除去されるものと考えられた⁶⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用

健康成人男子（22例）を対象に、本剤10 μ gを単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、本剤のAUC_{0-∞}はケトコナゾールを併用することにより160.5%となり、ケトコナゾールは本剤の薬物動態に影響した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

（注）通常、本剤の1回投与量は2.5 μ gである。

16.7.2 *in vitro*試験、代謝

本剤のAUCに及ぼす影響について*in vitro*代謝評価系を用いて検討したところ、そのAUCはケトコナゾール併用時に最大5.5倍、ミデカマイシン併用時に最大2.5倍、シクロスポリン併用時に最大2.3倍となる可能性が示された¹⁰⁾。[10.2参照]

16.7.3 ヒトP糖タンパク（MDR1）発現LLC-PK1細胞を用いた *in vitro*試験

ナルフラフィン塩酸塩はP糖タンパクの基質であるが、P糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないことが示された⁶⁾。一方、ナルフラフィン塩酸塩のP糖タンパクを介した輸送はケトコナゾール、ベラパミル塩酸塩、シクロスポリン、タクロリムス、セチリジン塩酸塩により阻害されることが示された。

16.7.4 非吸収性薬剤との *in vitro*吸着試験

本薬の高リン血症治療剤であるセベラマー塩酸塩（陰イオン交換樹脂系薬剤）に対する吸着率は11.9~14.7%¹¹⁾、高カリウム血症治療剤であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム（陽イオン交換樹脂系薬剤）に対する吸着率は62.4~72.7%¹¹⁾、ポリスチレンスルホン酸カルシウム（陽イオン交換樹脂系薬剤）に対する吸着率は98.8~98.9%¹²⁾であった。

16.8 その他

16.8.1 血液透析の影響

本剤投与時の血漿中濃度に対する透析回数（週1, 2, 3回）、透析時間（2, 4, 6時間）、透析の実施時期（午前、午後、夜間）、投与から透析までの間隔（4, 8, 12時間）の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた¹³⁾。[7.1, 13.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS（Visual Analogue Scale）を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 μ g及び5 μ g投与群で本剤の有効性が確認された¹⁴⁾。

2.5 μ g投与時の臨床成績

例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
	投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 ± 11.47	58.55 ± 22.06	9.13 [3.78, 14.49] p=0.0005
2.5 μ g 投与群	112	76.71 ± 11.79	52.19 ± 23.71	

5 μ g投与時の臨床成績

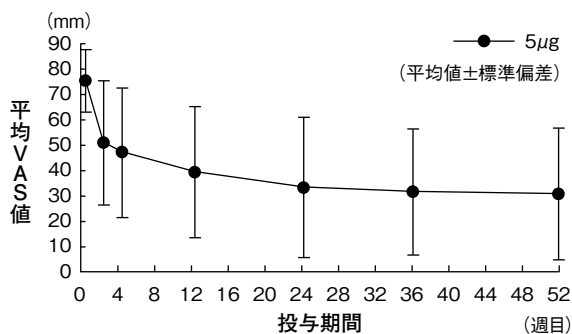
例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
	投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 ± 11.47	58.55 ± 22.06	8.26 [3.05, 13.47] p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03 ± 11.54	49.63 ± 22.30	

※投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

副作用発現率は、2.5 μ g群で25.0%（28/112例）、5 μ g群で35.1%（40/114例）であった。主な副作用は、2.5 μ g群で不眠7.1%（8/112例）、眠気4.5%（5/112例）、便秘及びプロラクチン上昇2.7%（3/112例）、5 μ g群で不眠14.0%（16/114例）、便秘7.0%（8/114例）、眠気3.5%（4/114例）、そう痒の悪化、プロラクチン上昇及び甲状腺刺激ホルモン上昇2.6%（3/114例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、本剤5 μ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹⁵⁾。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	75.22 ±12.41	50.95 ±24.38	47.17 ±25.32	39.39 ±25.83	33.60 ±27.73	31.85 ±24.91	30.87 ±25.92

(平均値±標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている¹⁵⁾。

副作用発現率は、48.8% (103/211例)であった。主な副作用は、不眠20.4% (43/211例)、便秘7.1% (15/211例)、プロラクチン上昇3.3% (7/211例)、眠気2.4% (5/211例)であった。

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

既存治療抵抗性のそう痒症を有する腹膜透析患者37例を対象に、本剤2.5 μ gを2週間、続いて5 μ gを2週間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVASを用い、非盲検非対照試験により検討した。その結果、2.5 μ g投与期間2週目 (LOCF*)における投与前後でのVAS変化量の平均値は24.93mm (90%信頼区間: 18.67, 31.19 mm)であり、90%信頼区間の下限値は、事前に設定されたVAS変化量の閾値 (15.24mm)を上回った¹⁶⁾。

※LOCF: Last Observation Carried Forward

副作用発現率は、45.9% (17/37例)であった。主な副作用は、不眠及びプロラクチン上昇13.5% (5/37例)、眠気及びテストステロン低下8.1% (3/37例)、嘔吐5.4% (2/37例)であった。

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による治療が奏効しない難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者*316例を対象に、1日1回、12週間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVASを用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。主要評価項目は、投与期間4週目 (LOCF) のVAS変化量とした。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 μ g及び5 μ g投与群で本剤の有効性が確認された¹⁷⁾。

※原疾患が確定しており、肝臓の炎症が6ヵ月以上持続している又は画像診断により肝炎からさらに病態が進展した状態にあると判断された肝疾患患者

2.5 μ g 投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差** (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	9.31 [2.94, 15.69]	p=0.0022
2.5 μ g 投与群	105	77.30 ±11.04	48.74 ±25.27		

5 μ g 投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差** (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	8.22 [1.88, 14.55]	p=0.0056
5 μ g 投与群	108	77.29 ±11.07	49.79 ±25.50		

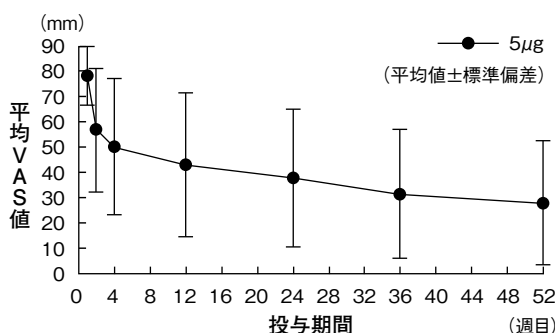
※※投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

副作用発現率は、2.5 μ g群で60.0% (63/105例)、5 μ g群で54.1% (59/109例)であった。主な副作用は、2.5 μ g群でプロラクチン上昇13.3% (14/105例)、抗利尿ホルモン上昇及び総胆汁酸上昇7.6% (8/105例)、不眠及び甲状腺刺激ホルモン上昇6.7% (7/105例)、頻尿・夜間頻尿及び眠気5.7% (6/105例)、5 μ g群で、頻尿・夜間頻尿、便秘、眠気、プロラクチン上昇及び抗利尿ホルモン上昇7.3% (8/109例)、浮動性めまい5.5% (6/109例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による治療が奏効しない難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者*122例を対象に、1日1回、本剤5 μ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹⁸⁾。

※原疾患が確定しており、肝臓の炎症が6ヵ月以上持続している又は画像診断により肝炎からさらに病態が進展した状態にあると判断された肝疾患患者



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	122	122	121	116	110	103	99
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	78.05 ±11.73	56.70 ±24.57	50.09 ±26.94	42.88 ±28.61	37.67 ±27.23	31.31 ±25.43	27.77 ±24.73

(平均値±標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存を示す症例は認められなかった。また、122例中、身体依存が1例、耐性が4例に認められている¹⁸⁾。

副作用発現率は、75.4% (92/122例)であった。主な副作用は、頻尿・夜間頻尿13.1% (16/122例)、プロラクチン上昇11.5% (14/122例)、便秘10.7% (13/122例)、浮動性めまい7.4% (9/122例)、抗利尿ホルモン上昇6.6% (8/122例)、総胆汁酸上昇5.7% (7/122例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた*in vitro*の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なオピオイドκ受容体作動薬であることが示されている¹⁹⁾。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	κ:μ:δ比
結合試験 Ki値(nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC ₅₀ (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値±標準偏差)

また、*in vitro*試験において、ヒスタミン受容体を含むオピオイド受容体以外の種々の受容体、トランスポーター及びイオンチャンネルに結合せず、肥満細胞からの脱顆粒反応に対しても抑制作用を示さなかった¹⁹⁾、²⁰⁾。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引掻き行動抑制作用は、オピオイドκ受容体拮抗薬であるノルピナルトルフィミン(nor-BNI)の脳室内投与により完全に拮抗された²¹⁾。

18.2 そう痒に対する作用

既存の止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効なヒスタミン皮内投与誘発マウス引掻き行動及び抗ヒスタミン薬が効き難いサブスタンスP皮内投与誘発マウス引掻き行動を抑制した²²⁾。また、抗ヒスタミン薬が無効な中枢性のかゆみモデルであるモルヒネ大槽内投与誘発マウス引掻き行動も抑制した²¹⁾。

18.3 依存性

ラット退薬症候観察⁶⁾においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験⁶⁾において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

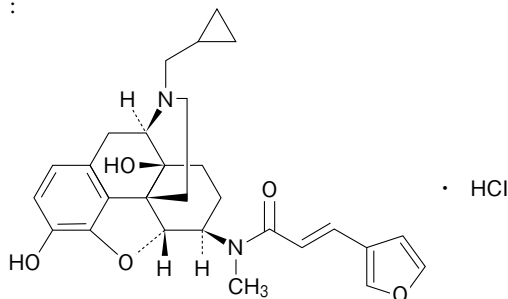
一般の名称：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride
化学名：(2*E*)-*N*-[(5*R*,6*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-methylprop-2-enamide monohydrochloride

分子式：C₂₈H₃₂N₂O₅·HCl

分子量：513.03

性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール(95)に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH6.8の緩衝液での分配係数(LogD)]

20. 取扱い上の注意

未使用の場合はアルミビロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

22. 包装

14カプセル [14カプセル(PTP)×1]、140カプセル [14カプセル(PTP)×10]

23. 主要文献

- 社内資料：血液透析患者における薬物動態の検討(2009年1月21日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：腹膜透析患者における薬物動態の検討
- 社内資料：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討(2015年5月20日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：Child-Pugh分類グレードBの肝硬変患者における薬物動態の検討
- 社内資料：健康成人における食事の影響の検討(2009年1月21日承認、CTD2.7.6)
- 中尾薫 他：日本薬理学雑誌、2010；**135**(5)：205-214
- Ando, A. et al. : *Biopharm. Drug Dispos.* 2012；**33**(5)：257-264
- 社内資料：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討(2009年1月21日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：健康成人における薬物相互作用の検討(2009年1月21日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：薬物相互作用の検討
- 社内資料：非吸収性薬剤(吸着剤)との薬物相互作用の検討
- 社内資料：非吸収性薬剤(吸着剤)との薬物相互作用の検討(2)
- 社内資料：血液透析の影響
- 社内資料：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(検証的試験)(2009年1月21日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(長期投与試験)(2009年1月21日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：腹膜透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(一般臨床試験)(2017年9月22日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：慢性肝疾患患者におけるそう痒症に対する効果の検討(検証的試験)(2015年5月20日承認、CTD2.7.6)
- 社内資料：慢性肝疾患患者におけるそう痒症に対する効果の検討(長期投与試験)(2015年5月20日承認、CTD2.7.6)
- 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌、2008；**28**(2)：75-83
- 社内資料：各種受容体、トランスポーターおよびイオンチャンネルに対する結合試験
- Umeuchi, H. et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 2003；**477**(1)：29-35
- Togashi, Y. et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 2002；**435**(2-3)：259-264

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890

慢性肝疾患患者におけるそう痒症に関する文献請求、お問い合わせ先
住友ファーマ株式会社 くすり情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
TEL：0120-034-389

26. 製造販売業者等


26.1 製造販売元

‘TORAY’ 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

26.2 販売元

 **鳥居薬品株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.3 提携

 **日本たばこ産業株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

*26.4 プロモーション提携

(慢性肝疾患患者におけるそう痒症)
住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

** 2022年4月改訂（第3版）
* 2021年6月改訂

貯 法：室温保存
* 有効期間：4年

経口そう痒症改善剤
ナルフラフィン塩酸塩製剤

日本標準商品分類番号
87119

レミッチ® OD錠2.5 μ g
REMITCH® OD TABLETS 2.5 μ g

承認番号 22900AMX00538000
販売開始 2017年6月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g (ナルフラフィンとして2.32 μ g)
添加剤	D-マンニトール、チオ硫酸ナトリウム水和物、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、乳糖水和物、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	やわらかい紫みの赤色～くすんだ赤色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
大きさ(mm)	直径7.1		
厚さ(mm)	約3.2		
重量(mg)	約134		
識別コード	TR12（PTPシート及び錠剤に表示）		

4. 効能又は効果

次の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）

- 透析患者
- 慢性肝疾患患者

6. 用法及び用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。[14.2参照]

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.2 本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること。本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。[16.8.1参照]

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.3 本剤の投与から透析液交換までは十分な間隔をあけること。本剤服用から透析液交換までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。[16.1.1参照]

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.4 本剤の投与は1日1回2.5 μ gから開始し、効果不十分な場合に1日1回5 μ gへの増量を検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者に対する本剤の投与にあたっては、リスク・ベネフィットを勘案し、投与中は患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、16.1.1参照]
- 8.2 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- 8.3 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- 8.4 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者

重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、16.1.1参照]

〈透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

9.3.2 中等度（Child-Pugh分類グレードB）の肝障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。[16.4.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェジピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬	本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまい、振戦、せん妄等が認められる可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意すること。	本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	不眠 ^{注1)} 、 ^{注2)}	眠気 ^{注1)} 、 ^{注2)} 、浮動性めまい、頭痛	いらいら感、幻覚、構語障害、ストレスレグス症候群、振戦、しびれ	不穏、せん妄、易怒性
消化器系	便秘 ^{注1)} 、 ^{注2)}	口渇、悪心、下痢	嘔吐、食欲不振、腹部不快感、胃炎、口内炎	
皮膚		そう痒の悪化、湿疹、発疹	蕁麻疹、紅斑、丘疹	色素沈着
肝臓		総胆汁酸上昇	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	頻尿・夜間頻尿 ^{注2)} 、 ^{注3)}	多尿 ^{注3)}		
循環器系			動悸、ほてり、血圧上昇	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌系	プロラクチン上昇	テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇、抗利尿ホルモン上昇	女性化乳房	
血液			好酸球増多、貧血	
尿		尿中血陽性 ^{注3)} 、尿中蛋白陽性 ^{注3)}		
その他		倦怠感	胸部不快感、脱力感、回転性めまい、異常感、浮腫、血中リン低下	

注1) 血液透析患者への投与時は投与開始後2週間以内にあらわれることが多い。

注2) 慢性肝疾患患者への投与時は投与開始後4週間以内にあらわれることが多い。

注3) 慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験での発現頻度。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。

13.2 処置

投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されることが示されている。[16.8.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 服用時の注意

本剤は舌の上へのせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。[7.1参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ静脈内投与、0.1 μ g/kg以上）において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。

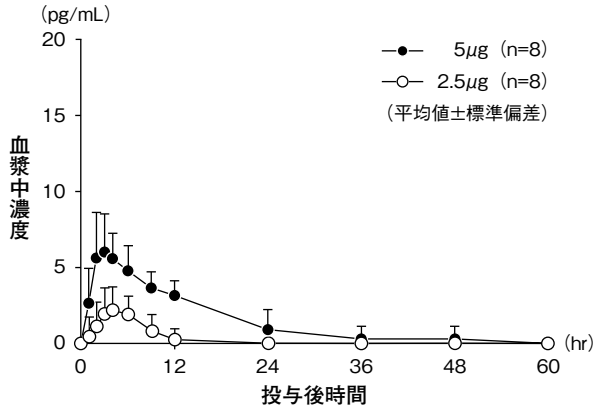
15.2.2 動物実験（ラット筋肉内投与、40 μ g/kg/day以上）において受胎率の低下が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1)血液透析患者（16例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。

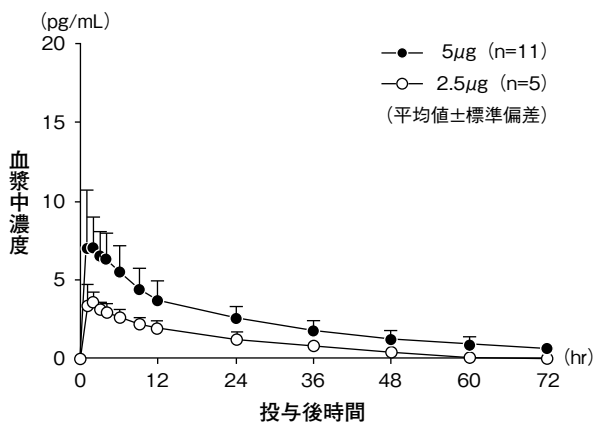


薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.15 ± 0.82	4.25 ± 1.58	66.26 ± 15.54	14.21 ± 4.93
5	6.51 ± 2.76	3.00 ± 0.93	120.59 ± 71.90	14.03 ± 7.44

(平均値 \pm 標準偏差)

(2)腹膜透析患者（16例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。腹膜透析の方法（連続携行式腹膜透析（CAPD）、持続的周期的腹膜透析（CCPD））、自動腹膜灌流装置（APD）の有無及び透析液の種類により、未変化体の薬物動態パラメータに明らかな差異は認められなかった。なお、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）5 μg 投与群において、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）投与から初回の透析液交換までの時間が3時間と規定された5例のうち1例で、未変化体の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ5.37pg/mL及び156.54pg·h/mLと低下する傾向が認められた²⁾。[7.3参照]

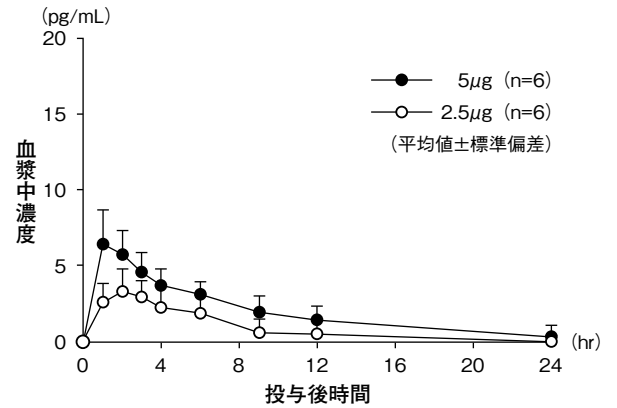


薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.81 ± 0.88	1.40 ± 0.55	92.67 ± 23.47	20.99 ± 4.22
5	8.28 ± 3.00	1.91 ± 0.94	193.74 ± 57.52	24.77 ± 3.23

(平均値 \pm 標準偏差)

(3)軽度（Child-Pugh分類グレードA）の代償性肝硬変患者（12例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。健康成人男子と比較して C_{\max} やAUCが上昇する傾向は認められなかった³⁾。



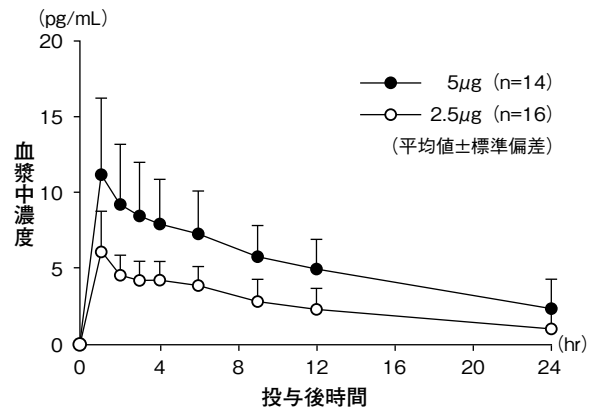
薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.63 ± 1.26	2.33 ± 1.03	34.58 $\pm 13.55^*$	5.37 $\pm 2.11^*$
5	6.76 ± 2.03	1.50 ± 0.55	58.06 ± 26.28	6.61 ± 2.46

※n=4

(平均値 \pm 標準偏差)

(4)中等度（Child-Pugh分類グレードB）の慢性肝疾患患者（延べ30例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。軽度（Child-Pugh分類グレードA）の肝障害患者と比較して C_{\max} とAUCは上昇する傾向が認められた⁴⁾。[9.3.2参照]



薬物動態パラメータ

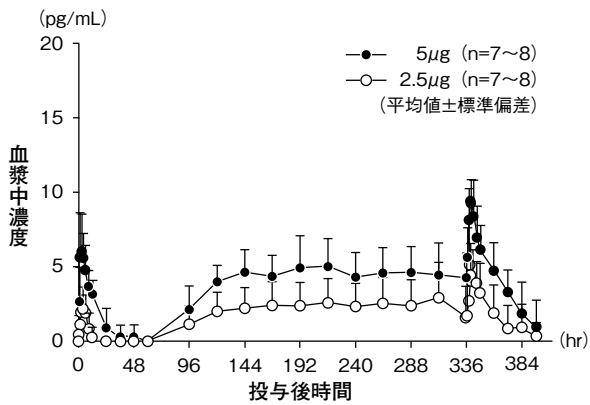
投与群 (μg)	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	6.36 ± 2.62	1.81 ± 1.52	117.4 ± 51.4	17.52 ± 10.69
5	11.71 ± 4.45	1.50 ± 1.02	197.7 ± 97.0	14.59 ± 5.27

(平均値 \pm 標準偏差)

(5)重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。[8.1、9.3.1参照]

16.1.2 反復投与

血液透析患者（14～16例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口反復投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



薬物動態パラメータ

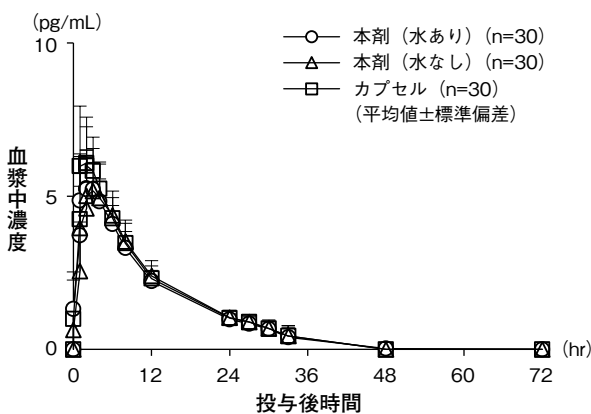
投与群 (μg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	5.70 ± 3.85	4.14 ± 1.35	210.25 ± 144.28	25.33 ± 10.52
5	10.25 ± 1.74	3.86 ± 1.21	358.86 ± 179.24	28.34 ± 8.55

(平均値 ± 標準偏差)

また、透析時では非透析時と比較し $t_{1/2}$ が短縮しており、透析時及び非透析時の $t_{1/2}$ はそれぞれ、 7.60 ± 2.02 (hr)、 32.06 ± 15.50 (hr)であった。

16.1.3 生物学的同等性試験

健康成人男性（30例）にナルフラフィン塩酸塩（本剤又はカプセル）5 μg を経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。本剤を水とともに投与、又は水なしで投与した時のいずれにおいても、カプセルとの生物学的同等性が確認された⁵⁾。



薬物動態パラメータ

投与剤形 (5 μg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤 (水あり)	5.65 ± 1.15	2.43 ± 1.01	78.00 ± 12.66	10.61 ± 3.90
本剤 (水なし)	5.57 ± 1.33	3.08 ± 1.25	78.61 ± 16.11	9.88 ± 1.60
カプセル	6.60 ± 1.44	2.15 ± 0.76	82.24 ± 13.79	10.00 ± 1.81

(平均値 ± 標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子（12例）を対象に、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）10 μg を食後に経口単回投与した時の $AUC_{0-48\text{hr}}$ 及び C_{max} は空腹時投与の場合とほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった⁶⁾。

(注1) 通常1回投与量は2.5 μg である。

(注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-48\text{hr}}$ (pg · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時投与	12.67 ± 3.95	3.08 ± 1.08	114.46 ± 34.26	5.99 ± 1.35
食後投与	13.68 ± 3.65	3.17 ± 1.34	126.03 ± 38.10	5.90 ± 1.10

(平均値 ± 標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 ヒト血漿タンパク結合率は、73.3～76.3%であり、性差は認められなかった⁷⁾ (*in vitro*)。

16.3.2 ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、投与後168時間では肝臓、腎臓、甲状腺及び腸内容物に放射能が認められた⁷⁾。

16.4 代謝

16.4.1 *in vitro*試験、代謝

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった⁸⁾。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子（6例）を対象に、トリチウムで標識したナルフラフィン塩酸塩を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された⁹⁾。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた(外国人データ)。

16.5.2 4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5m²換算クリアランスは44.6～61.8mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170～210mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。また、代謝物(脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体)についても膜種に関係なく除去されるものと考えられた⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用

健康成人男子（22例）を対象に、ナルフラフィン塩酸塩（液剤）10 μg を単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、 $AUC_{0-\infty}$ はケトコナゾールを併用することにより160.5%となり、ケトコナゾールはナルフラフィン塩酸塩の薬物動態に影響した¹⁰⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

(注) 通常1回投与量は2.5 μg である。

16.7.2 *in vitro*試験、代謝

ナルフラフィン塩酸塩のAUCに及ぼす影響について*in vitro*代謝評価系を用いて検討したところ、そのAUCはケトコナゾール併用時に最大5.5倍、ミデカマイシン併用時に最大2.5倍、シクロスポリン併用時に最大2.3倍となる可能性が示された¹¹⁾。[10.2参照]

16.7.3 ヒトP糖タンパク (MDR1) 発現LLC-PK1細胞を用いた*in vitro*試験

ナルフラフィン塩酸塩はP糖タンパクの基質であるが、P糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないことが示された⁷⁾。一方、ナルフラフィン塩酸塩のP糖タンパクを介した輸送はケトコナゾール、ペラパミル塩酸塩、シクロスポリン、タクロリムス、セチリジン塩酸塩により阻害されることが示された。

16.7.4 非吸収性薬剤との*in vitro*吸着試験

ナルフラフィン塩酸塩の高リン血症治療剤であるセベラマー塩酸塩 (陰イオン交換樹脂系薬剤) に対する吸着率は11.9~14.7%¹²⁾、高カリウム血症治療剤であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム (陽イオン交換樹脂系薬剤) に対する吸着率は62.4~72.7%¹²⁾、ポリスチレンスルホン酸カルシウム (陽イオン交換樹脂系薬剤) に対する吸着率は98.8~98.9%¹³⁾であった。

16.8 その他

16.8.1 血液透析の影響

ナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 投与時の血漿中濃度に対する透析回数 (週1, 2, 3回)、透析時間 (2, 4, 6時間)、透析の実施時期 (午前、午後、夜間)、投与から透析までの間隔 (4, 8, 12時間) の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた¹⁴⁾。[7.2, 13.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

ナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) の成績を以下に示す。

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS (Visual Analogue Scale) を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 μ g及び5 μ g投与群で有効性が確認された¹⁵⁾。

2.5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 ±11.47	58.55 ±22.06	9.13 [3.78, 14.49]	p=0.0005
2.5 μ g 投与群	112	76.71 ±11.79	52.19 ±23.71		

5 μ g投与時の臨床成績

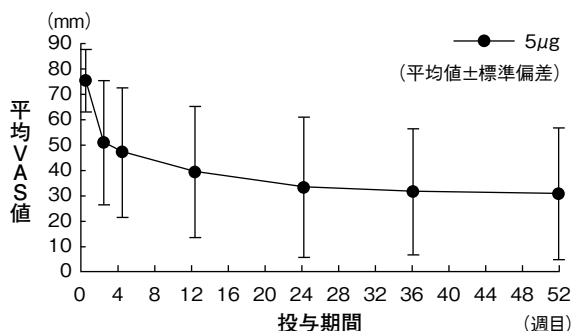
	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 ±11.47	58.55 ±22.06	8.26 [3.05, 13.47]	p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03 ±11.54	49.63 ±22.30		

※投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

副作用発現率は、2.5 μ g群で25.0% (28/112例)、5 μ g群で35.1% (40/114例)であった。主な副作用は、2.5 μ g群で不眠7.1% (8/112例)、眠気4.5% (5/112例)、便秘及びプロラクチン上昇2.7% (3/112例)、5 μ g群で不眠14.0% (16/114例)、便秘7.0% (8/114例)、眠気3.5% (4/114例)、そう痒の悪化、プロラクチン上昇及び甲状腺刺激ホルモン上昇2.6% (3/114例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、ナルフラフィン塩酸塩5 μ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、有効性が確認された¹⁶⁾。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	75.22 ±12.41	50.95 ±24.38	47.17 ±25.32	39.39 ±25.83	33.60 ±27.73	31.85 ±24.91	30.87 ±25.92

(平均値 ± 標準偏差)

ナルフラフィン塩酸塩の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている¹⁶⁾。

副作用発現率は、48.8% (103/211例)であった。主な副作用は、不眠20.4% (43/211例)、便秘7.1% (15/211例)、プロラクチン上昇3.3% (7/211例)、眠気2.4% (5/211例)であった。

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

既存治療抵抗性のそう痒症を有する腹膜透析患者37例を対象に、ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ gを2週間、続いて5 μ gを2週間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVASを用い、非盲検非対照試験により検討した。その結果、2.5 μ g投与期間2週目 (LOCF*)における投与前後でのVAS変化量の平均値は24.93mm (90%信頼区間: 18.67, 31.19mm)であり、90%信頼区間の下限値は、事前に設定されたVAS変化量の閾値 (15.24mm)を上回った¹⁷⁾。

※LOCF: Last Observation Carried Forward

副作用発現率は、45.9% (17/37例)であった。主な副作用は、不眠及びプロラクチン上昇13.5% (5/37例)、眠気及びテストステロン低下8.1% (3/37例)、嘔吐5.4% (2/37例)であった。

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による治療が奏効しない難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者*316例を対象に、1日1回、12週間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVASを用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。主要評価項目は、投与期間4週目 (LOCF) のVAS変化量とした。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 μ g及び5 μ g投与群で有効性が確認された¹⁸⁾。

※原疾患が確定しており、肝臓の炎症が6ヵ月以上持続している又は画像診断により肝炎からさらに病態が進展した状態であると判断された肝疾患患者

2.5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差** (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	9.31 [2.94, 15.69]	p=0.0022
2.5 μ g 投与群	105	77.30 ±11.04	48.74 ±25.27		

5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差** (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	8.22 [1.88, 14.55]	p=0.0056
5 μ g 投与群	108	77.29 ±11.07	49.79 ±25.50		

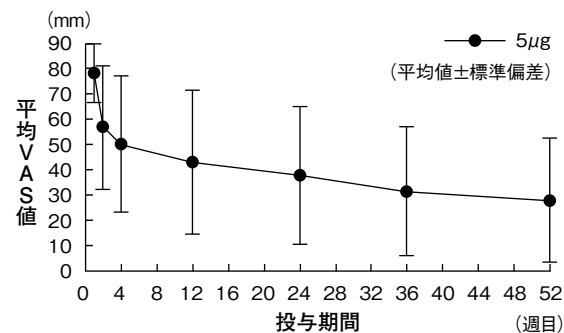
※投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

副作用発現率は、2.5 μ g群で60.0% (63/105例)、5 μ g群で54.1% (59/109例)であった。主な副作用は、2.5 μ g群でプロラクチン上昇13.3% (14/105例)、抗利尿ホルモン上昇及び総胆汁酸上昇7.6% (8/105例)、不眠及び甲状腺刺激ホルモン上昇6.7% (7/105例)、頻尿・夜間頻尿及び眠気5.7% (6/105例)、5 μ g群で、頻尿・夜間頻尿、便秘、眠気、プロラクチン上昇及び抗利尿ホルモン上昇7.3% (8/109例)、浮動性めまい5.5% (6/109例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による治療が奏効しない難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者*122例を対象に、1日1回、ナルフラフィン塩酸塩5 μ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において有効性が確認された¹⁹⁾。

※原疾患が確定しており、肝臓の炎症が6ヵ月以上持続している又は画像診断により肝炎からさらに病態が進展した状態にあると判断された肝疾患患者



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	122	122	121	116	110	103	99
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	78.05 ±11.73	56.70 ±24.57	50.09 ±26.94	42.88 ±28.61	37.67 ±27.23	31.31 ±25.43	27.77 ±24.73

(平均値 ± 標準偏差)

ナルフラフィン塩酸塩の依存性について、精神依存を示す症例は認められなかった。また、122例中、身体依存が1例、耐性が4例に認められている¹⁹⁾。

副作用発現率は、75.4% (92/122例)であった。主な副作用は、頻尿・夜間頻尿13.1% (16/122例)、プロラクチン上昇11.5% (14/122例)、便秘10.7% (13/122例)、浮動性めまい7.4% (9/122例)、抗利尿ホルモン上昇6.6% (8/122例)、総胆汁酸上昇5.7% (7/122例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた*in vitro*の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なオピオイド κ 受容体作動薬であることが示されている²⁰⁾。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	$\kappa : \mu : \delta$ 比
結合試験 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC ₅₀ (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値 ± 標準偏差)

また、*in vitro*試験において、ヒスタミン受容体を含むオピオイド受容体以外の種々の受容体、トランスポーター及びイオンチャンネルに結合せず、肥満細胞からの脱顆粒反応に対しても抑制作用を示さなかった²⁰⁾、²¹⁾。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動抑制作用は、オピオイド κ 受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィミン (nor-BNI) の脳室内投与により完全に拮抗された²²⁾。

18.2 そう痒に対する作用

既存の止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効なヒスタミン皮内投与誘発マウス引っ掻き行動及び抗ヒスタミン薬が効き難いサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動を抑制した²³⁾。また、抗ヒスタミン薬が無効な中枢性のかゆみモデルであるモルヒネ大槽内投与誘発マウス引っ掻き行動も抑制した²²⁾。

18.3 依存性

ラット退薬症候観察²⁴⁾においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験²⁵⁾において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride

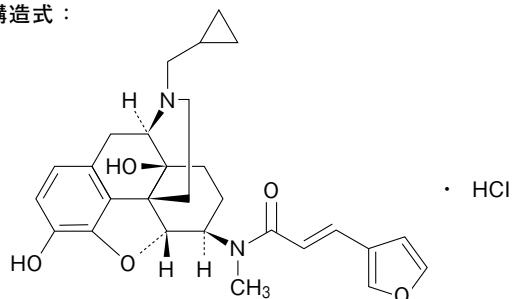
化学名：(2E)-N-[(5R,6R)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride

分子式：C₂₈H₃₂N₂O₅ · HCl

分子量：513.03

性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール (95) に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH6.8の緩衝液での分配係数 (LogD)]

20. 取扱い上の注意

- 20.1 未使用の場合はアルミビロー包装（脱酸素剤入り）のまま保存すること。また、本剤をPTPシートから取り出して保存する場合は、湿気を避けて保存し、なるべく早めに使用すること。
- 20.2 自動分包機を使用する場合はフィルムの一部が剥離することがあるため、カセットの位置に配慮すること。

22. 包装

14錠 [14錠(PTP)×1、脱酸素剤入り]、140錠 [14錠(PTP)×10、脱酸素剤入り]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：血液透析患者における薬物動態の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 2) 社内資料：腹膜透析患者における薬物動態の検討
- 3) 社内資料：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討（2015年5月20日承認、CTD2.7.6）
- 4) 社内資料：Child-Pugh分類グレードBの肝硬変患者における薬物動態の検討
- 5) 社内資料：健康成人におけるOD錠と軟カプセル剤の生物学的同等性の検討
- 6) 社内資料：健康成人における食事の影響の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 7) 中尾薫 他：日本薬理学雑誌. 2010；135(5)：205-214
- 8) Ando, A. et al.：Biopharm. Drug Dispos. 2012；33(5)：257-264
- 9) 社内資料：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 10) 社内資料：健康成人における薬物相互作用の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 11) 社内資料：薬物相互作用の検討
- 12) 社内資料：非吸収性薬剤（吸着剤）との薬物相互作用の検討
- 13) 社内資料：非吸収性薬剤（吸着剤）との薬物相互作用の検討(2)
- 14) 社内資料：血液透析の影響
- 15) 社内資料：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討（検証的試験）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 16) 社内資料：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討（長期投与試験）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 17) 社内資料：腹膜透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討（一般臨床試験）（2017年9月22日承認、CTD2.7.6）
- 18) 社内資料：慢性肝疾患患者におけるそう痒症に対する効果の検討（検証的試験）（2015年5月20日承認、CTD2.7.6）
- 19) 社内資料：慢性肝疾患患者におけるそう痒症に対する効果の検討（長期投与試験）（2015年5月20日承認、CTD2.7.6）
- 20) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌. 2008；28(2)：75-83
- 21) 社内資料：各種受容体、トランスポーターおよびイオンチャンネルに対する結合試験
- 22) Umeuchi, H. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2003；477(1)：29-35
- 23) Togashi, Y. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2002；435(2-3)：259-264

**24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890

慢性肝疾患患者におけるそう痒症に関する文献請求、お問い合わせ先


住友ファーマ株式会社 くすり情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
TEL：0120-034-389

26. 製造販売業者等


26.1 製造販売元

 **東レ株式会社**
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

26.2 販売元

 **鳥居薬品株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.3 提携

 **日本たばこ産業株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

**26.4 プロモーション提携

(慢性肝疾患患者におけるそう痒症)
住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

1.8 添付文書（案）

本申請に係る添付文書の案を次に添付する。

年 月作成（第1版）
貯 法：室温保存
有効期間：30 ヶ月

日本標準商品分類番号

	17.5 µg	25.0 µg	35.0 µg
承認番号			
販売開始			

静注透析そう痒症改善剤
ジフェリケファリン酢酸塩注射液

コルスバ® 静注透析用シリンジ 17.5 µg
コルスバ® 静注透析用シリンジ 25.0 µg
コルスバ® 静注透析用シリンジ 35.0 µg
KORSUVA® IV Injection Syringe for Dialysis

規制区分：
処方箋医薬品^注
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ドライウエイト	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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg	コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 µg	コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 µg
有効成分	1 シリンジ (0.7 mL) 中 ジフェリケファリン酢酸塩 (ジフェリケファリンとして 17.5 µg)	1 シリンジ (0.7 mL) 中 ジフェリケファリン酢酸塩 (ジフェリケファリンとして 25.0 µg)	1 シリンジ (0.7 mL) 中 ジフェリケファリン酢酸塩 (ジフェリケファリンとして 35.0 µg)
添加剤	1 シリンジ (0.7 mL) 中 氷酢酸 0.91 mg、酢酸ナトリウム水和物 1.75 mg、等張化剤、pH 調節剤		

3.2 製剤の性状

販売名	コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg	コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 µg	コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 µg
性状	無色澄明の液		
剤形	注射剤（シリンジ）		
pH	4.0~5.0		
浸透圧比	0.9~1.2（生理食塩液に対する比）		

4. 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）

6. 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。

8. 重要な基本的注意

眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理学的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	2~5%未満	1~2%未満	1%未満	頻度不明
精神障害				精神状態変化
神経系障害	浮動性めまい、傾眠		頭痛	
血管障害		ほてり		
胃腸障害	便秘		下痢	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態		倦怠感		
臨床検査	血圧低下	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		血中カリウム増加

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により除去される。

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。
- ・押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ・押子を引かないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1** 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（パレル）を持って取り出すこと。
- 14.3.2** 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。
- 14.3.3** 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、アクセスポートに確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。
- 14.3.4** 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

14.3.5 本剤は透析回路静脈側に注入し、皮下、筋肉内には投与しないこと。

14.4 薬剤投与後の注意

シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

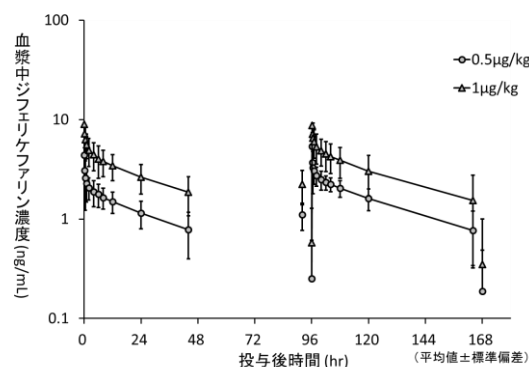
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与（1週間）

日本人血液透析患者を対象に、本剤0.5及び1µg/kg^{注1}を週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側から1週間投与したときの1回目及び3回目投与における血漿中ジフェリケファリン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。透析後の血漿中ジフェリケファリン濃度は透析前の値から76%低下した¹⁾。

反復投与時の血漿中ジフェリケファリン濃度推移



血液透析患者における薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.5 µg/kg	1回目	4.38 ± 1.31	97.38 ± 35.02	34.1 ± 7.2
	3回目	5.38 ± 1.84	151.34 ± 48.55	40.0 ± 10.1
1 µg/kg	1回目	8.95 ± 2.24	240.05 ± 87.23	39.0 ± 14.5
	3回目	8.69 ± 2.45	316.85 ± 106.67	49.3 ± 28.1

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与（8週間）

日本人血液透析患者を対象に、本剤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ごとの投与量[※]を週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側から8週間投与したとき、週はじめの透析前の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった²⁾。

※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

週はじめの透析前の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

ドライウエイト	1 週時	4 週時	7 週時
45 kg 未満	0.43 ± 0.17 (5)	0.46 ± 0.23 (4)	0.61 ± 0.19 (4)
45 kg 以上 65 kg 未満	0.55 ± 0.22 (36)	0.66 ± 0.25 (32)	0.63 ± 0.24 (32)
65 kg 以上 85 kg 未満	0.52 ± 0.20 (15)	0.59 ± 0.21 (15)	0.56 ± 0.20 (15)
85 kg 以上	0.69、0.79 (2) ^{a)}	0.75、0.85 (2) ^{a)}	0.75 (1) ^{a)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 個別値 (例数)

16.3 分布

16.3.1 ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ジフェリケファリン 1 及び 10 µmol/L の濃度において 18.3 及び 16.7%であった³⁾ (*in vitro*)。

16.3.2 血液透析患者に本剤 1、3 及び 6 µg/kg^{註)} を投与したときの血漿蛋白結合率は 23.3~27.5%であった⁴⁾ (外国人データ)。

16.3.3 雄性ラット (2 例/時点) に本剤 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剤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剤濃度の比は、それぞれ 0.0221、0.0187 及び 0.253 であった⁵⁾。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は、ヒト凍結肝細胞中では代謝されなかった⁶⁾ (*in vitro*)。

16.4.2 血液透析患者 6 例に ¹⁴C-ジフェリケファリン 230 µg (1.7~3.0 µg/kg)^{註)} を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の 99%超が未変化体として存在していた。また、尿中及び糞中に認められた代謝物のうち、最も多いものは総放射能の 2.44%であった⁷⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

血液透析患者 6 例に ¹⁴C-ジフェリケファリン 230 µg (1.7~3.0 µg/kg)^{註)} を単回静脈内投与したとき、投与した放射能の 58.8%が糞中、19.5%が透析液中及び 11.2%が尿中に排泄された⁷⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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)、中等度 (eGFR 30~59 mL/min/1.73m²) 若しくは重度 (eGFR 15~29 mL/min/1.73m²) 腎機能障害を有する被験者 (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^{註)} を単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁸⁾ (外国人データ)。

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-inf} (ng·h/mL)	CL ^{a)} (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

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 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 である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相臨床試験 (二重盲検期)

保湿剤、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^{註 1)}を有する血液透析患者 178 例を対象に、既存治療に加え、本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量^{註 2)}又はプラセボを週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側から 6 週間投与した。4 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

注 1) かゆみ Numerical Rating Scale (NRS) スコア (0~10) が 4.0 超、白取の重症度基準に基づくかゆみスコアが 3 (中等度) 以上

注 2) 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

平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量

投与群	例数	平均かゆみ NRS スコア		群間差 ^{a)} [95%信頼 区間]	P 値 ^{b)}
		ベースライン 平均値 ±標準偏差	4 週時の変化 量 調整済み平均値 ±標準誤差 ^{a)}		
プラセボ群	88	6.40±1.28	-1.09±0.20	—	—
本剤群	85	6.57±1.29	-2.06±0.20	-0.97 [-1.52, -0.42]	<0.001

a) 平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、観測時点及び投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均かゆみ NRS スコア及び割付因子 (ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無) を共変量、被験者を変数効果とした Mixed effects model for repeated measures (MMRM) 解析に基づく

b) 有意水準両側 5%

- 4) 社内資料：海外薬物動態試験（外国人血液透析患者、単回投与）（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.3）
- 5) 社内資料：組織分布試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 6) 社内資料：*in vitro* 代謝試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.5.1）
- 7) 社内資料：海外マスバランス試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4）
- 8) 社内資料：海外薬物動態試験（腎機能障害患者）（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
- 9) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.14）
- 10) 社内資料：オピオイド受容体選択性試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 11) 社内資料：オピオイド受容体アゴニスト作用（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 12) 社内資料：抗そう痒作用試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
- 13) 社内資料：抗炎症作用試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
- 14) 社内資料：依存性試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.6.8.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **丸石製薬株式会社**

大阪市鶴見区今津中2-4-2

26.2 販売元

 **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野19番48号

1.8 添付文書（案）について

ジフェリケファリン酢酸塩（以下、本剤）の効能・効果（案）、用法・用量（案）、並びに使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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）

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

血液透析患者におけるそう痒症は、透析治療を受けている慢性腎不全患者に認められる症状であり、症状緩和のために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一般的に行われている。これらの治療で十分に奏効しない患者に対しては、 κ オピオイド受容体（KOR）作動薬であるナルフラフィン塩酸塩が「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）」の適応症のもと使用されている。本剤はナルフラフィン塩酸塩と同様の KOR 作動薬であることから、ナルフラフィン塩酸塩と同じく保湿剤、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を対象として臨床試験を実施した。

臨床試験においては、そう痒症に対する薬物治療を受けている患者を選択するため、以下の(1)又は(2)を満たす患者を対象とした。(1)の基準について、ナルフラフィン塩酸塩は既存治療で効果不十分な場合に使用されることから、一定期間ナルフラフィン塩酸塩による治療を受けている患者についても本剤の対象患者に該当すると考え設定した。

- (1) ナルフラフィン塩酸塩による連続 2 週間以上の薬物治療を受けた患者
- (2) a)及び b)の薬物治療を受け、いずれも十分に奏効していない患者
 - a) かゆみを適応に持つ医療用医薬品に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法（内服、注射など）
 - b) かゆみを適応に持つ医療用医薬品又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用）

また、上記治療を受けても十分に奏効していない患者を選択するため、以下の基準を満たす患者を効果不十分の定義とした。

- ・ 治療期開始前 7 日間のかゆみの平均 NRS スコアが 4.0 を超える患者
- ・ 治療期開始前 7 日間の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアについて、日中又は夜間いずれか大きい方のかゆみスコアが「3.中等度のかゆみ」以上となる日が 2 日以上

上記基準を満たす患者を対象に後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4；本剤 0.25、0.5、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はプラセボの二重盲検比較試験）を実施した結果、主要評価変数である投与 8 週時のかゆみに対する平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、本剤 0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でプラセボ群に対して有意な改善を示した（ $p=0.038$ 及び $p=0.041$ ）。一方、本剤 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と比較して高かった。

これらの結果を基に、本剤の臨床推奨用量と考えられた 0.5 µg/kg での有効性を検証することを目的として、第 III 相臨床試験（MR13A9-5；本剤 0.5 µg/kg 又はプラセボの二重盲検比較試験（二重盲検期）、本剤 0.5 µg/kg の非盲検長期投与試験（継続投与期））を実施した。その結果、主要評価変数である 4 週時のかゆみに対する平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差*）は、プラセボ群 -1.09 ± 0.20 に対して、本剤 0.5 µg/kg 群 -2.06 ± 0.20 であり、プラセボに対する本剤 0.5 µg/kg の優越性が検証された（ $P<0.001$ ）。副次評価項目である白取の重症度基準に基づくかゆみスコア、Skindex-16 スコア、5-D Itch Scale スコア及び PGIC においても、本剤 0.5 µg/kg はプラセボに対して有意な改善効果を示した。これらの有効性は継続投与期にも認められ、本剤は長期投与時においても効果が持続することが示された。

以上より、外用治療や内服治療等の既存治療では十分に奏効しない「血液透析患者のそう痒症」に対して本剤の有効性が確認されたことから、申請効能・効果を「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。

* 平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、群、観測時点及び群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び動的割付因子を共変量、被験者を変量効果とした MMRM 解析に基づく。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の臨床試験は、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用法により実施した。また、透析医療現場の実態を踏まえ投与時の煩雑さによる誤投与を回避するため、ドライウェイトの区分（45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）による用量を設定した。

後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）では、本剤 0.25、0.5、1.0 µg/kg の有効性及び安全性の用量反応関係を検討した結果、本剤の臨床推奨用量は 0.5 µg/kg であると考えられた。第 III 相臨床試験（MR13A9-5）では、本剤 0.5 µg/kg の有効性が検証され、長期投与時の安全性に問題がないことが確認された。

以上より、本剤の用法・用量は、ジフェリケファリンとして0.5µg/kg相当量をドライウェイトの区分（45kg未満、45kg以上65kg未満、65kg以上85kg未満、85kg以上）に応じた固定用量で週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意			設定根拠			
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者			一般的な注意事項として設定した。			
8. 重要な基本的注意 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。			臨床試験において、傾眠（眠気）、浮動性めまい（めまい）等が認められているため、類薬の添付文書を参考に設定した。			
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。			妊婦での本剤の使用に関するデータはないため設定した。動物実験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。			
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中へ移行することが報告されている。			動物実験（ラット）において、本剤の母動物の乳汁中への移行が認められたため設定した。なお、乳児血漿中への移行は認められなかったことが報告されている。			
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。			
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）			本剤とオピオイド系薬剤及び（又は）オピオイド拮抗薬との併用により、両剤の作用が増強又は拮抗するおそれがあることから、該当の薬剤との併用について注意喚起のため設定した。			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。				
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用			発現頻度は国内の第II相臨床試験、後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験の成績に基づき集計した。			
	2~5% 未満	1~2% 未満			1%未満	頻度不明
精神障害						精神状態変化
神経系障害	浮動性めまい、傾眠				頭痛	
血管障害		ほてり				
胃腸障害	便秘				下痢	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態		倦怠感				
臨床検	血圧低	甲状腺				血中力

査	下	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		リウム増加	
13. 過量投与					本剤は血液透析により除去されることから設定した。
13.1 処置 本剤は血液透析により除去される。					
14. 適用上の注意					本剤はシリンジ製剤であることから、一般的な注意事項として設定した。
14.1 全般的な注意 使用時には、以下の点に注意すること。					
<ul style="list-style-type: none"> ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。 ・押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。 ・押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。 ・押子を引かないこと。 					
14.2 薬剤調製時の注意 他剤との混注を行わないこと。					
14.3 薬剤投与時の注意					
14.3.1 使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。					
14.3.2 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。					
14.3.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、アクセスポートに確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。					
14.3.4 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。					
14.3.5 本剤は透析回路静脈側に注入し、皮下、筋肉内には投与しないこと。					
14.4 薬剤投与後の注意 シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。					

1.9 一般的名称に係る文書

平成 28 年 9 月 2 日付で提出した、「医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）」及びその添付資料並びに平成 29 年 5 月 9 日付の「医薬品の一般的名称について」の写を以下に添付する。

薬生薬審発 0509 第 4 号
平成 29 年 5 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

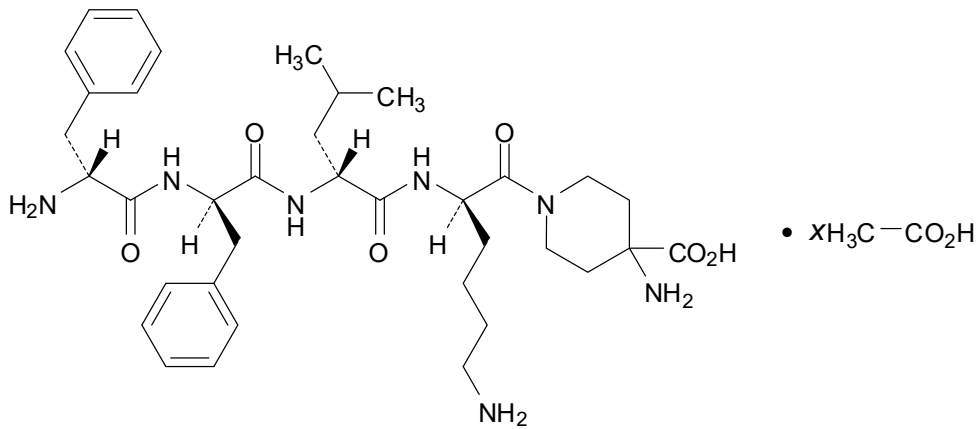
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 28-4-B5

JAN（日本名）：ジフェリケファリン酢酸塩

JAN（英名）：Difelikefalin Acetate



$\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

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

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

以降のページは削除する。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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 酢酸塩の製剤												
構造式													
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）												
用法・用量	<p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ドライウエイト</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45 kg 未満</td> <td>17.5 µg</td> </tr> <tr> <td>45 kg 以上 65 kg 未満</td> <td>25.0 µg</td> </tr> <tr> <td>65 kg 以上 85 kg 未満</td> <td>35.0 µg</td> </tr> <tr> <td>85 kg 以上</td> <td>42.5 µg</td> </tr> </tbody> </table>			ドライウエイト	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
ドライウエイト	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												
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：ジフェリケファリン酢酸塩 製剤：コルスバ静注透析用シリンジ 17.5µg（ジフェリケファリン 0.7mL 中 17.5µg 含有） コルスバ静注透析用シリンジ 25.0µg（ジフェリケファリン 0.7mL 中 25.0µg 含有） コルスバ静注透析用シリンジ 35.0µg（ジフェリケファリン 0.7mL 中 35.0µg 含有）</p>												
毒性	動物種	投与経路	結果 (mg/kg)										
単回	マウス♂♀	静脈内	概略の致死量：♂♀200										
	ラット♂♀	経口 静脈内	無毒性量：♂500、♀2000 概略の致死量：♂♀>100										
	サル♂♀	静脈内	概略の致死量：♂♀>16										

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
反復	ラット ♂♀	26週間	経口	10、50、250	♂♀250	死亡例はみられなかった。50 mg/kg/day 以上で活性低下、半眼、体重及び摂餌量の減少が、250 mg/kg/day で立毛、猫背姿勢がみられたが、いずれも投与初期に認められた一過性の変化であった。
	ラット ♂♀	26週間	静脈内	0.25、2.5、25	♂2.5 ♀25	死亡例はみられなかった。0.25 mg/kg/day 以上で自発運動の減少、2.5mg/kg/day 以上でよろめき歩行及び前肢の外転がみられた。0.25 mg/kg/day 以上で体重及び摂餌量の減少がみられた。以上の変化はいずれも投与初期に認められた一過性の変化であった。病理組織学的検査では 25 mg/kg/day の雄で両側性の精巣の精細管の萎縮、精巣上体管腔内に細胞残屑が認められた。
	サル ♂♀	39週間	静脈内	0.06、0.25、1	♂♀0.25	1 mg/kg/day の雌 1 例で体重減少及び中等度の腹部腫大のため投与 253 日に切迫屠殺を行った。0.06 mg/kg/day 以上で活性低下、半眼、猫背姿勢、瞳孔散大などが、0.25 mg/kg/day 以上で非協調性行動の症状がみられたが、いずれも投与初期に認められた一過性の変化であった。
副作用	<p>< 国内臨床試験成績 ></p> <p>副作用発現率 50/254=19.7%</p> <p>副作用の種類 例数</p> <p>傾眠 7 例</p> <p>浮動性めまい 6 例</p> <p>便秘 5 例</p> <p>倦怠感 4 例</p> <p>血圧低下 4 例</p>					
会社	<p>原体製造： ██████████</p> <p>製剤製造： ██████████</p> <p>製造販売：丸石製薬株式会社</p> <p>共同開発会社：キッセイ薬品工業株式会社</p>					

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
第3部 品質に関する文書									
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S.1 一般情報									
3.2.S.1.1	-	名称	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.1.2	-	構造	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.1.3	-	一般特性	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.2 製造									
3.2.S.2.1	-	製造業者	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.2.3	-	原材料の管理	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション/プロセス評価	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.3 特性									
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.3.2	-	不純物	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.4 原薬の管理									
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.4.2	-	試験方法(分析方法)	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.4.3	-	試験方法(分析方法)のバリデーション	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.4.3-1	██████-85	Validation Report for Acid Acetic and Trifluoroacetic Acid content by HPLC in PPL1460	██████	-	██████	海外	-	参考	-
3.2.S.4.3-2	██████-1460-018	Identification, Peptide Related Impurities and Assay in CR845 drug substance by LC-UV	██████	-	██████	海外	-	参考	-
3.2.S.4.3-3	MR13A9-B12	ジフェリケファリン酢酸塩の分析法バリデーション(純度試験 残留溶媒)及び実測値測定	██████	20██年██月██日～20██年██月██日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号: MR13A9-B12)	評価	-
3.2.S.4.4	-	ロット分析	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.5 標準品又は標準物質									
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.6 容器及び施栓系									
3.2.S.6	-	容器及び施栓系	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.7 安定性									
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.S.7.3	-	安定性データ	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P 製剤									
3.2.P.1	-	製剤及び処方	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.2	-	製剤開発の経緯	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.3 製造									
3.2.P.3.1	-	製造者	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.3.2	-	製造処方	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション/プロセス評価	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.4 添加剤の管理									
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.4.2	-	試験方法(分析方法)	-	-	-	-	-	評価	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
3.2.P.4.3	-	試験方法(分析方法)のバリデーション	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.4.5	-	ヒト又は動物起源の添加剤	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.4.6	-	新規添加剤	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.5 製剤の管理									
3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.5.2	-	試験方法(分析方法)	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.5.3	-	試験方法(分析方法)のバリデーション	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.5.3-1	MR13A9-B06	MR13A9の分析法バリデーション(確認試験及び定量法)	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号:MR13A9-B06)	評価	-
3.2.P.5.3-2	MR13A9-B07	MR13A9の分析法バリデーション(純度試験 類縁物質)	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号:MR13A9-B07)	評価	-
3.2.P.5.3-3	■211053	MR13A9のエンドトキシン試験法及び無菌試験法バリデーション	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	-	国内	社内資料 (試験番号:■211053)	評価	-
3.2.P.5.4	-	ロット分析	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.5.4-1	■210802	MR13A9の安定性試験開始時の実測値測定	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	-	国内	社内資料 (試験番号:■210802)	評価	-
3.2.P.5.5	-	不純物の特性	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.5.5-1	■2103459■1-00	「MR13A9 17.5μgの元素不純物定量試験(実測定)」報告書	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	-	国内	社内資料 (試験番号:■2103459■1)	参考	-
3.2.P.5.5-2	■2103459■2-00	「MR13A9 25.0μgの元素不純物定量試験(実測定)」報告書	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	-	国内	社内資料 (試験番号:■2103459■2)	参考	-
3.2.P.5.5-3	■2103459■3-00	「MR13A9 35.0μgの元素不純物定量試験(実測定)」報告書	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	-	国内	社内資料 (試験番号:■2103459■3)	参考	-
3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.6	-	標準品又は標準物質	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.7	-	容器及び施栓系	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.8 安定性									
3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.8.3	-	安定性データ	-	-	-	-	-	評価	-
3.2.P.8.3-1	■210803	MR13A9の長期保存試験	-	20■■年■■月■■日～実施継続中	-	国内	社内資料 (試験番号:■210803)	評価	-
3.2.P.8.3-2	■210804	MR13A9の加速試験	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	-	国内	社内資料 (試験番号:■210804)	評価	-
3.2.P.8.3-3	MR13A9-B09	MR13A9の水分損失(加速試験)	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号:MR13A9-B09)	評価	-
3.2.P.8.3-4	MR13A9-B11	MR13A9の光安定性試験	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号:MR13A9-B11)	評価	-
3.2.P.8.3-5	MR13A9-B14	MR13A9の有効期間の統計学的推定	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号:MR13A9-B14)	参考	-
3.2.P.8.3-6	■210803	MR13A9の長期保存試験	-	20■■年■■月■■日～実施継続中	-	国内	社内資料 (試験番号:■210803)	評価	-
3.2.P.8.3-7	MR13A9-B19	MR13A9の有効期間の統計学的推定2	-	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	丸石製薬株式会社	国内	社内資料 (試験番号:MR13A9-B19)	参考	-
3.2.A その他									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
3.2.R 各極の要求資料									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
3.3 参考資料									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
第4部 非臨床試験報告書									
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1-1	CR845-PHARM003	In vitro Pharmacology – Study of CR845	■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■ France	外国	-	評価	-
4.2.1.1-2	CR845-PHARM004	Enzyme Radioligand Binding Assays, and the Activity of Test Compound CR845	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■	外国	-	評価	-
4.2.1.1-3	CR845-PHARM001	Opioid Receptor Functional Assays for CR845	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.1-4	CR845-PHARM064	CR845 Binding Kinetics	Cara Therapeutics, Inc.	20■■■ - 20■■■	Cara Therapeutics, Inc. Shelton, CT, US	外国	-	参考	-
4.2.1.1-5	CR845-PHARM071	5HT2B Binding Assay	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■	外国	-	評価	-
4.2.1.1-6	CR845-PHARM091	In vitro pharmacology study of CR845	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■ France	外国	-	評価	-
4.2.1.1-7	CR845-PHARM092	Radioligand Binding assays for CR845	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■	外国	-	評価	-
4.2.1.1-8	CR845-PHARM066	CR845 Human MAC1 Cytokine: Effect of CR845 on Human Macrophage Cytokine Production	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■ UK	外国	-	参考	-
4.2.1.1-9	360025	ヒスタミン誘発搔痒モデルに対するCR845の抗搔痒作用	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■	国内	-	評価	-
4.2.1.1-10	360026	サブスタンスP誘発搔痒モデルに対するCR845の抗搔痒作用	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■	国内	-	評価	-
4.2.1.1-11	MR13A9-■■P03	サブスタンスP誘発搔痒モデルを用いたCR845の抗搔痒作用の持続時間に関する検討	丸石製薬株式会社	20■■■ - 20■■■	丸石製薬株式会社 中央研究所	国内	-	評価	-
4.2.1.1-12	MR13A9-■■P02	サブスタンスP誘発搔痒モデルを用いたCR845の抗搔痒作用に対するαオピオイド受容体拮抗剤の影響	丸石製薬株式会社	20■■■ - 20■■■	丸石製薬株式会社 中央研究所	国内	-	評価	-
4.2.1.1-13	CR845-PHARM013	CR845 as an Antagonist of Stereotyped Scratching Induced by either GNTI or Compound 48/80 in Mice	■■■■■■■■	不明 - 20■■■	■■■■■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.1-14	CR845-PHARM062	Effects of Subcutaneously Administered CR845 on LPS-Evoked Cytokine and Interleukin Release in Mice	Cara Therapeutics, Inc.	20■■■ - 20■■■	Cara Therapeutics, Inc. Shelton, CT, US	外国	-	参考	-
4.2.1.1-15	CR845-PHARM067	Antinociceptive and Anti-inflammatory Activity of CR845 in the Rat Carrageenan Test Following Intravenous Administration	Cara Therapeutics, Inc.	20■■■ - 20■■■	Cara Therapeutics, Inc. Shelton, CT, US	外国	-	参考	-
4.2.1.2 副次的薬理試験									
4.2.1.2-1	CR845-PHARM007	Antinociceptive activity of CR845 in the mouse acetic acid induced writhing test following intravenous administration.	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.2-2	CR845-PHARM008	Antinociceptive activity of CR845 in the mouse acetic acid induced writhing test following 180 min intravenous pretreatment.	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.2-3	CR845-PHARM009	Antinociceptive activity of CR845 in a rat model of chronic pancreatitis following intraperitoneal administration.	■■■■■■■■	20■■■ - 20■■■	■■■■■■■■ US	外国	-	参考	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.1.2-4	CR845-PHARM010	Antagonism of Antinociceptive Activity of CR845 by Nor-binaltorphimine and Naloxone Methiodide in a Rat Pancreatitis Model		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.2-5	CR845-PHARM063	The Anti-Allodynic Effect of CR845 is Mediated by Peripheral Kappa Opioid Receptors in a Rat Model of Neuropathic Pain	Cara Therapeutics, Inc.	20■■■ - 20■■■	Cara Therapeutics, Inc. Shelton, CT, US	外国	-	参考	-
-	CR845-PHARM067	4.2.1.1-15参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.1.2-6	CR845-PHARM012	Antinociceptive activity of CR845 in a rat model of inflammatory pain following intravenous infusion		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.3 安全性薬理試験									
4.2.1.3-1	CR845-SP055	Single-Dose Intravenous Bolus Safety Pharmacology Neurofunctional Assessment in Sprague-Dawley Rats		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	評価	-
4.2.1.3-2	■■■-129	Effect of CR845 on the Locomotor Activity in Mice		20■■■ - 20■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.1.3-3	■■■-130	Effect of CR845 on the RotaRod Test in Mice		20■■■ - 20■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.1.3-4	CR845-SP034	Behavioral and Rotarod Performance in Rats Following Intravenous Administration of CR845		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.3-5	■■■-131	Effect of CR845 on the Sleeping Duration Induced by Pentobarbital in Mice		20■■■ - 20■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.1.3-6	9718	ラット脳波を用いたCR845の睡眠-覚醒周期に対する影響		20■■■ - 20■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.1.3-7	CR845-SP037	Effects of CR845 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	評価	-
4.2.1.3-8	CR845-SP039	A Cardiovascular Safety Pharmacology Study Administered by Intravenous Infusion to Telemetered Cynomolgus Monkeys		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	評価	-
4.2.1.3-9	CR845-SP040	A Single Dose Intravenous Respiratory Safety Pharmacology Study in Rats		20■■■ - 20■■■	■■■■ US	外国	-	評価	-
4.2.1.3-10	CR845-SP041	Proprietary Compound Testing in a Rat Model of Gastrointestinal Transit		開始日不明 - 20■■■	■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.3-11	CR845-PHARM015	Proprietary Compound Testing in a Rat Model of Post-Operative Ileus		開始日不明 - 20■■■	■■■■ US	外国	-	参考	-
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1-1	■■■-122	Tissue Distribution of Radioactivity Following Single Daily Intravenous Administration to Male Rats for 7 days		20■■■ - 20■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.2.1-2	■■■-089	Plasma Concentrations of Total Radioactivity and Excretion in Urine and Feces and Qualitative Autoradiography after Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Monkeys		20■■■ - 20■■■	■■■■	国内	-	評価	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.2.1-3	CR845-DMPK016	DETERMINATION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE AND WHOLE BRAIN/PLASMA CONCENTRATION RATIO OF THE TEST ARTICLE, FE202845, FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION TO SPRAGUE-DAWLEY RATS	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-4	CR845-DMPK212	Distribution of CR845 into Brain, Spinal Cord, Sciatic Nerve, CSF, and Plasma Following IV Administration To Male Sprague Dawley Rats	Cara Therapeutics, Inc.	20███ - 20███	Cara Therapeutics, Inc.	外国	-	参考	-
4.2.2.1-5	██████-125	Validation of Analytical Methods for the Determination of CR845 Metabolite in Rat Plasma and Simultaneous Analysis of CR845 and Its Metabolite in Rat Kidney by LC-MS/MS	██████████	20███ - 20███	██████████	国内	-	評価	-
4.2.2.1-6	CR845-DMPK017	A PHARMACOKINETIC STUDY OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED CR845 IN MALE BEAGLE DOGS	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-7	CR845-DMPK018	A PHARMACOKINETIC STUDY OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED CR845 IN MALE CYNOMOLGUS MONKEYS	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-8	██████0001	VALIDATION OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE ANALYSIS OF CR845 IN K ₂ EDTA RAT PLASMA	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-9	██████-072	LC-MS/MSを用いたラット血漿中CR845濃度測定法バリデーション	██████████	20███ - 20███	██████████	国内	-	評価	-
4.2.2.1-10	██████0091-1247.01 0091-1247.02 0091-1247.03	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of CR845 in K ₂ EDTA Rat Plasma (Low Range)	██████████	20███ - 20███ 20███ - 20███ 20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-11	██████0091-1233.01 0091-1233.02	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of CR845 in K ₂ EDTA Rat Plasma (High Range)	██████████	20███ - 20███ 20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-12	██████0091-1339.01 0091-1339.02	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of CR845 in Rat Milk	██████████	20███ - 20███ 20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-13	██████0001	VALIDATION OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE ANALYSIS OF CR845 IN K ₂ EDTA MONKEY PLASMA	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.2.1-14	██████-074	LC-MS/MSを用いたカニクイザル血漿中CR845濃度測定法バリデーション	██████████	20███ - 20███	██████████	国内	-	評価	-
4.2.2.2 吸収									
4.2.2.2-1	██████-082	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion after Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Rats (preliminary study)	██████████	20███ - 20███	██████████	国内	-	参考	-
4.2.2.2-2	██████-084	Plasma Concentrations of Total Radioactivity after Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Rats	██████████	20███ - 20███	██████████	国内	-	評価	-
-	CR845-DMPK016	4.2.2.1-3参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK017	4.2.2.1-6参照	-	-	-	-	-	-	-
-	██████-089	4.2.2.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK018	4.2.2.1-7参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-TOX044	4.2.3.2-2参照	-	-	-	-	-	-	-
-	██████-078	4.2.3.2-3参照	-	-	-	-	-	-	-
-	██████-104	4.2.3.2-4参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-TOX045	4.2.3.2-7参照	-	-	-	-	-	-	-
-	██████-076	4.2.3.2-8参照	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
-	■■■■-103	4.2.3.2-9参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3 分布									
-	■■■■-082	4.2.2.2-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3-1	■■■■-094	Tissue Distribution of Total Radioactivity after Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male and Female Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.2.3-2	■■■■-087	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Albino Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
-	■■■■-122	4.2.2.1-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3-3	■■■■-088	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Pigmented Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
-	■■■■-087	4.2.2.3-2参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-088	4.2.2.3-3参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-089	4.2.2.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK212	4.2.2.1-4参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK016	4.2.2.1-3参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-TOX077	4.2.3.5.3-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3-4	■■■■-124	<i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of ¹⁴ C-CR845 in Rats, Monkeys and Humans	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
-	■■■■-089	4.2.2.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-094	4.2.2.3-1参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-089	4.2.2.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.4 代謝									
4.2.2.4-1	■■■■-127	<i>In Vitro</i> Metabolic Stability of ¹⁴ C-CR845 in Cryopreserved Hepatocytes from Rats, Monkeys, and Humans	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.2.4-2	CR845-DMPK023	IN VITRO BIOTRANSFORMATION OF CR845 IN SPRAGUE-DAWLEY RAT, BEAGLE DOG, CYNOMOLGUS MONKEY AND HUMAN CRYOPRESERVED HEPATOCYTES	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.4-3	■■■■-123	P450 Enzyme Inhibition Study of CR845 in Human Liver Microsomes	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.2.4-4	CR845-DMPK027	CYP450 Reaction Phenotyping for CR845	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.4-5	CR845-DMPK211	<i>In Vitro</i> Evaluation of CR845 as an Inhibitor of Recombinant UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.4-6	CR845-DMPK077	Evaluation of the Potential for Induction of Cytochrome P450 Enzymes in Human Hepatocytes by CR845	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
-	■■■■-082	4.2.2.2-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.4-7	■■■■-085	Excretion in Urine and Feces after Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.2.4-8	■■■■-086	Excretion in Bile after Single Intravenous Administration of ¹⁴ C-CR845 to Male Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
-	■■■■-094	4.2.2.3-1参照	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.2.4-9	■■■■-125-01	CR845のグリシン抱合体の同定	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	参考	-
-	■■■■-122	4.2.2.1-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.4-10	■■■■-132	Analysis of CR845 Metabolite Concentrations in Rat Plasma at the Initial and Final Dosing and CR845 and Its Metabolite Concentrations in Rat Kidney at 168 hours after the Final Dosing in "A 26-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of CR845 in Rats (Study No. ■■■■-104)"	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
-	■■■■-089	4.2.2.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.5 排泄									
-	■■■■-082	4.2.2.2-1参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-085	4.2.2.4-7参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-086	4.2.2.4-8参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-TOX077	4.2.3.5.3-1参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK017	4.2.2.1-6参照	-	-	-	-	-	-	-
-	■■■■-089	4.2.2.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6-1	CR845-DMPK028	MDCKII and MDR1-MDCKII Permeability and P-gp Inhibition	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.6-2	CR845-DMPK061	Assessment of CR845 as a substrate of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3 and OCT2-mediated transport.	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.6-3	CR845-DMPK093	Assessment of CR845 as a substrate of human OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCTN1, OCTN2, OAT2, ASBT, OSTαβ, PEPT1, PEPT2, MRP2 and BSEP mediated transport, and assessment of CR845 as an inhibitor of human BSEP mediated transport.	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.6-4	CR845-DMPK095	Assessment of CR845 as a substrate and as an inhibitor of human OCT3, OATP1A2, and LAT1-mediated transport.	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.6-5	CR845-DMPK078	To Determine if the Customer's Test Compound CR845 is a Potential Substrate and/or Inhibitor of the Renal Efflux Transporters MATE1 and MATE2K in Transfected HEK293 Cells	■■■■	開始日不明 - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
-	CR845-DMPK028	4.2.2.6-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.6-6	CR845-DMPK210	Assessment of CR845 as an inhibitor of human BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport.	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.2.6-7	CR845-DMPK060	<i>In vitro</i> Interaction Studies of CR845 with human MRP2 (ABCC2) ABC (efflux) Transporter and with human PEPT1 and PEPT2 Uptake transporters	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
-	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK095	4.2.2.6-4参照	-	-	-	-	-	-	-
-	CR845-DMPK078	4.2.2.6-5参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
4.2.3.1-1	CR845-TOX054	Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Intravenous Administration of CR845	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.1-2	CR845-TOX042	CR845: An Intravenous Infusion Single- and Repeat-Dose Range Finding Study in Sprague-Dawley Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.3.1-3	CR845-TOX202	Compound CR845: A Single Dose Oral Toxicity Study in Rats with a 14-Day Observation Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.1-4	CR845-TOX043	MAXIMUM TOLERATED DOSE STUDY OF CR845 VIA INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN CYNOMOLGUS MONKEYS	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	参考	-
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
-	CR845-TOX042	4.2.3.1-2参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.2-1	■■■■-067	Preliminary 1-Week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of CR845 in Rats	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	参考	-
4.2.3.2-2	CR845-TOX044	CR845: A 28-Day Intravenous Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats with 2 Weeks Recovery	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.2-3	■■■■-078	A 13-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of CR845 in Rats followed by a 4-Week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.3.2-4	■■■■-104	A 26-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of CR845 in Rats followed by a 9-Week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.3.2-5	CR845-TOX214	A 28-day Study of CR845 by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.2-6	CR845-TOX219	A 26-week Study of CR845 by Oral Gavage Administration in Rats with a 2-week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
-	CR845-TOX043	4.2.3.1-4参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.2-7	CR845-TOX045	A 4-Week Intravenous Toxicity Study of CR845 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 2-Week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.2-8	■■■■-076	A 13-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of CR845 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.3.2-9	■■■■-103	A 39-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of CR845 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	国内	-	評価	-
4.2.3.2-10	CR845-TOX085	A 39-Week Study of CR845 by intravenous bolus Injection in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験									
4.2.3.3.1-1	CR845-TOX029	Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.3.1-2	CR845-TOX031	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	外国	-	評価	-
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
-	CR845-TOX054	4.2.3.1-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
-	██████-067	4.2.3.2-1参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.1-1	CR845-TOX082	A 10-day Study of CR845 by Subcutaneous Injection in Rats	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	参考	-
4.2.3.4.1-2	CR845-TOX084	A 26-week Study of CR845 by Subcutaneous Injection in Rats with a 14-day Recovery Period	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.4.1-3	CR845-CARC088	A 2-year Carcinogenicity Study of CR845 by Subcutaneous Injection in Rats	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
4.2.3.4.2-1	CR845-TOX083	CR845: 28-Day Repeated Dose Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice with a Preliminary 5-Day Range-finding Toxicity Study	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.4.2-2	CR845-CARC086	CR845: 26-Week Repeated Dose Subcutaneous Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.4.3 その他の試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.1-1	CR845-TOX073	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of CR845 Administered by Intravenous Injection in Rats	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2-1	CR845-TOX074	A Dose Range-Finding Embryo-fetal Development Study of CR845 by Intravenous Injection in Rats	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	参考	-
4.2.3.5.2-2	CR845-TOX075	An Embryo-Fetal Development Study of CR845 by Intravenous Injection in Rats	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.5.2-3	CR845-TOX072	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of CR845 by Intravenous Injection in Rabbits, Including a Preliminary Evaluation in Non-Pregnant Rabbits	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	参考	-
4.2.3.5.2-4	CR845-TOX076	An Embryo-Fetal Development Study of CR845 by Intravenous Injection in Rabbits	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
4.2.3.5.3-1	CR845-TOX077	A Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of CR845 by Intravenous Injection in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	██████	20██████ - 20██████	██████	外国	-	評価	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験									
4.2.3.6-1	██████-105	A Local Perivascular Irritation Study by Subcutaneous Injection of MR13A9 in Rabbits	██████	20██████ - 20██████	██████	国内	-	評価	-
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
-	████-078	4.2.3.2-3参照	-	-	-	-	-	-	-
-	████-076	4.2.3.2-8参照	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験									
4.2.3.7.4-1	CR845-SP036	In Vivo Testing of CARA-845: Place Preference/Aversion Studies	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.3.7.4-2	CR845-TOX081	EVALUATION OF THE REINFORCING EFFECT OF CR845 USING A SELF-ADMINISTRATION PROCEDURE IN HEROIN-MAINTAINED RATS	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.3.7.4-3	CR845-TOX079	EVALUATION OF THE DISCRIMINATIVE PROPERTIES OF CARA THERAPEUTICS' COMPOUND, CR845, AND THE REFERENCE COMPARATOR DRUG, BUTORPHANOL, IN RATS TRAINED TO DISCRIMINATE PENTAZOCINE FROM VEHICLE	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.3.7.4-4	CR845-TOX080	EVALUATION OF THE DEPENDENCE AND TOLERANCE POTENTIAL OF CR845 IN RATS	██████████	20███ - 20███	██████████	外国	-	参考	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.7 その他の毒性試験									
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
4.3 参考文献									
4.3-1	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Workshop/Conference report - quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS. 2007a;9(1):E30-E42.								
4.3-2	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007b;24(10):1962-1973.								
4.3-3	Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21(3):749-55.								
4.3-4	Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Stander S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):555-60.								
4.3-5	Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. Am J Kidney Dis. 2007;50(1):11-20.								
4.3-6	Wieczorek A, Krajewski P, Koziol-Galczyńska M, Szepietowski JC. Opioid receptors expression in the skin of haemodialysis patients suffering from uraemic pruritus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2368-72.								
4.3-7	Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Peripheral Opioids. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Chapter 18. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.								
4.3-8	Cowan A, Kehner GB, Inan S. Targeting Itch with Ligands Selective for κ Opioid Receptors. Handb Exp Pharmacol. 2015;226:291-314.								
4.3-9	Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. Transl Perioper Pain Med. 2016;1(1):5-13.								
4.3-10	Beck TC, Hapstack MA, Beck KR, Dix TA. Therapeutic Potential of Kappa Opioid Agonists. Pharmaceuticals (Basel). 2019;12(2):95.								
4.3-11	Snyder LM, Chiang MC, Loeza-Alcocer E, Omori Y, Hachisuka J, Sheahan TD, et al. Kappa Opioid Receptor Distribution and Function in Primary Afferents. Neuron. 2018;99(6):1274-88.								
4.3-12	Inan S, Dun NJ, Cowan A. Nalfurafine prevents 5'-guanidinonaltrindole- and compound 48/80-induced spinal c-fos expression and attenuates 5'-guanidinonaltrindole-elicited scratching behavior in mice. Neuroscience. 2009;163(1):23-33.								
4.3-13	Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM. Psychotomimemesis mediated by kappa opiate receptors. Science. 1986; 233(4765): 774-776.								
4.3-14	Reece PA, Sedman AJ, Rose S, Wright DS, Dawkins R, Rajagopalan R. Diuretic effects, pharmacokinetics, and safety of a new centrally acting kappa-opioid agonist (CI-977) in humans. J Clin Pharmacol. 1994;34(11):1126-32.								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
4.3-15		Pande AC, Pyke RE, Greiner M, Wideman GL, Benjamin R, Pierce MW. Analgesic efficacy of enadoline versus placebo or morphine in postsurgical pain. Clin Neuropharmacol. 1996;19(5):451-6.							
4.3-16		Walsh SL, Strain EC, Abru ME, Bigelow GE. Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. Psychopharmacology. 2001;157(2):151-162.							
4.3-17		Delgado-Aros S, Chial HJ, Camilleri M, Szarka LA, Wever FT, Jacob J, et al. Effects of a kappa-opioid agonist, asimadoline, on satiation and GI motor and sensory functions in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003;284(4):G558-66.							
4.3-18		Delvaux M, Beck A, Jacob J, Bouzamondo H, Weber FT, Frexinos J. Effect of asimadoline, a kappa opioid agonist, on pain induced by colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(2):237-46.							
4.3-19		Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J, Wang J, Irish W, et al. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(2):239-49.							
4.3-20		Jones RM and Portoghesi PS. 5'-Guanidinonaltrindole, a highly selective and potent Kappa-opioid receptor antagonist. Eur J Pharm. 2000;396(1):49-52.							
4.3-21		Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesiogenic agents in mice. Eur J Pharm. 1995;275(3):229-33.							
4.3-22		Dykstra LA, Gmerek DE, Winger G, Woods JH. k-opioids in rhesus monkeys. I. Diuresis, sedation, analgesia and discriminative stimulus effects. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242: 413-20.							
4.3-23		Slizgi GR, Ludens JH. Displacement of 3H-EKC binding by opioids in rat kidney: a correlate to diuretic activity. Life Sci. 1985;36(23):2189-93.							
4.3-24		Salas SP, Roblero J, Ureta H, Huidobro-Toro JP. Diuretic effect of brexazocine, a kappa-opioid with central and peripheral sites of action. J Pharmacol Exp Ther. 1989;250(3):992-9.							
4.3-25		Blackburn TP, Borkowski KR, Friend J, Rance MJ. On the mechanisms of kappa-opioid-induced diuresis. Br J Pharmacol. 1986;89(3):593-598.							
4.3-26		Bidlack JM. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system. Clin Diagn Lab Immunol. 2000;7(5):719-723.							
4.3-27		Lalich JJ, Faith GC, Harding GE. Protein overload nephropathy in rats subjected to unilateral nephrectomy. Arch Pathol. 1970; 89:548-559.							
4.3-28		Rabkin R, Dahl DC. Renal Uptake and Disposal of Proteins and Peptides. Biological Barriers to Protein Delivery. 1993; 4:299-338.							
4.3-29		Carone FA, Peterson DR, Flouret G. Renal tubular processing of small peptide hormones. J Lab Clin Med. 1982;100(1):1-14.							
4.3-30		Sato J, Doi T, Kanno T, Wako Y, Tsuchitani M, Narama I. Histopathology of Incidental Findings in Cynomolgus Monkeys (Macaca Fascicularis) Used in Toxicity Studies. J Toxicol Pathol. 2012;25(1):63-101.							
4.3-31		Bronson RT. Ultrastructure of macrophages and karyolytic bodies in small intestinal villi of macaque monkeys and baboons. Vet Pathol. 1981;18(6):727-737.							
4.3-32		Colman K, Anderews RN, Atkins H, Boulineau T, Bradley A, Braendli-Baiocco A. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Non-proliferative and Proliferative Lesions of the Non-human Primate (M. fascicularis). J Toxicol Pathol. 2021;34(3 Suppl):1S-182S.							
4.3-33		Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Betton G, Burnett R, Nakatsuji S. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system. Toxicol Pathol. 2012;40(4 suppl):14S-86S.							
4.3-34		Chamanza R, Naylor SW, Carreira V, Amuzie C, Ma JY, Bradley AE. Normal Anatomy, Histology, and Spontaneous Pathology of the Kidney, and Selected Renal Biomarker Reference Ranges in the Cynomolgus Monkey. Toxicol Pathol. 2019;47(5):612-633.							
4.3-35		Willard-Mack CL, Elmore SA, Hall WC, Harleman J, Kuper CF, Losco P. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Hematolymphoid System. Toxicol Pathol. 2019;47(6):665-783.							
4.3-36		Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM. A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease-implications for human risk assessment. Crit Rev Toxicol. 2009;39(4):332-346.							
4.3-37		Travlos GS, Hard GC, Betz LJ, Kissling GE. Chronic progressive nephropathy in male F344 rats in 90-day toxicity studies: its occurrence and association with renal tubule tumors in subsequent 2-year bioassays. Toxicol Pathol. 2011;39(2):381-389.							
4.3-38		Hamamura M, Oshikata T, Katoku K, Tsuchitani M, Yamaguchi R. Two types of deposits, hyaline droplets and eosinophilic bodies, associated with α 2u-globulin accumulation in the rat kidney. J Toxicol Pathol. 2017;30(4):275-282.							
4.3-39		Creasy D, Bube A, de Rijk E, Kandori H, Kuwahara M, Masson R. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system. Toxicol Pathol. 2012;40(6 Suppl):40S-121S.							
4.3-40		For Histopathological Evaluation, Male Reproductive System. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Guidelines. 2020.							
4.3-41		Wise PM. Effects of hyperprolactinemia on estrous cyclicity, serum luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone concentrations, and catecholamine activity in microdissected brain areas. Endocrinology. 1986;118(3):1237-1245.							
4.3-42		Rehm S, Stanislaus DJ, Wier PJ. Identification of drug-induced hyper- or hypoprolactinemia in the female rat based on general and reproductive toxicity study parameters. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007;80(3):253-257.							
4.3-43		Dunn AD, Reed B, Guariglia C, Dunn AM, Hillman JM, Kreek MJ. Structurally Related Kappa Opioid Receptor Agonists with Substantial Differential Signaling Bias: Neuroendocrine and Behavioral Effects in C57BL6 Mice. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(9):847-857.							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
第5部 臨床試験報告書									
5.2 全臨床試験一覧表									
		臨床試験一覧表	丸石製薬株式会社	-	-	-	-	-	-
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro - In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	CR845VAL01	ヒト生体試料中CR845濃度測定法バリデーション試験	丸石製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-2	-081	Validation of analytical method for the determination of MR13A9 in human plasma by LC-MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	評価	-
5.3.1.4-3	Bioanalytical Method No.247	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF CR845 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS		報告書作成日: 20 年 月 日	英国	外国	社内資料	参考	-
5.3.1.4-4	1004006	Determination of CR845 in Human K ₂ -EDTA Plasma by LC-MS-MS		報告書作成日: 20 年 月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.1.4-5	0091-1196.01 0091-1196.02 0091-1196.03 0091-1196.04 0091-1196.05 0091-1196.06	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of CR845 in K ₂ EDTA Human Plasma		報告書作成日: 01 20 年 月 日 02 20 年 月 日 03 20 年 月 日 04 20 年 月 日 05 20 年 月 日 06 20 年 月 日	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.1.4-6	Bioanalytical Method No.253 (Version1~2)	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF CR845 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS		報告書作成日: Ver.1 20 年 月 日 Ver.2 20 年 月 日	英国	外国	社内資料	参考	-
5.3.1.4-7	02820H2 (Amendment 1~5)	Determination of CR845 in Human Urine by LC-MS-MS Validation of the Analytical Method		報告書作成日: 02820H2 20 年 月 Amendment 1 20 年 月 Amendment 2 20 年 月 Amendment 3 20 年 月 Amendment 4 20 年 月 Amendment 5 20 年 月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.1.4-8	0091-1201.01 0091-1201.02 0091-1201.03 0091-1201.04	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of CR845 in Human Urine		報告書作成日: 01 20 年 月 日 02 20 年 月 日 03 20 年 月 日 04 20 年 月 日	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
	-124	4.2.2.3-4参照							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
	-127	4.2.2.4-1参照							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
	CR845-DMPK023	4.2.2.4-2参照							
	■■■■-123	4.2.2.4-3参照							
	CR845-DMPK027	4.2.2.4.4参照							
	CR845-DMPK211	4.2.2.4-5参照							
	CR845-DMPK077	4.2.2.4-6参照							
	CR845-DMPK028	4.2.2.6-1参照							
	CR845-DMPK061	4.2.2.6-2参照							
	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3参照							
	CR845-DMPK095	4.2.2.6-4参照							
	CR845-DMPK078	4.2.2.6-5参照							
	CR845-DMPK210	4.2.2.6-6参照							
	CR845-DMPK060	4.2.2.6-7参照							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-1	CR845-CLIN1004	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous CR845 in Healthy Subjects	CARA Therapeutics, Inc.	20■■年■月～20■■年■月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	MR13A9-2	血液透析患者におけるプラセボ対照無作為化二重盲検によるMR13A9の薬物動態及び安全性を検討する臨床薬理試験(MR13A9-2)	丸石製薬株式会社	20■■年■月～20■■年■月	日本	国内	社内資料	評価	-
5.3.3.2-2	CR845-CLIN1003	A Phase 1, Double-Blind, Placebo-Controlled Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients	CARA Therapeutics, Inc.	20■■年■月～20■■年■月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.3.2-3	CR845-CLIN1005	A Phase 1, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Dose of CR845 in Patients with Renal Impaired Function to Matched Healthy Control Subjects	CARA Therapeutics, Inc.	20■■年■月～20■■年■月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.3.2-4	CR845-100302	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Metabolism of [¹⁴ C] CR845 in Patients with End Stage Renal Disease on Hemodialysis and in Healthy Subjects	CARA Therapeutics, Inc.	2019年1月～2019年4月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.5 ボビュレーションPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-1	MR13A9-1	MR13A9の薬物動態、薬力学的パラメータ及び安全性を検討するための日本人健康成人男性における無作為化、二重盲検、プラセボ対照による第I相臨床試験(MR13A9-1)	丸石製薬株式会社	20██年██月～20██年██月	日本	国内	社内資料	評価	-
5.3.4.1-2	CR845-100201	A Randomized, Double-Blind, Placebo-and Positive-Controlled, Four-way Crossover Study to Investigate the Effects of Single Intravenous Doses of Difelikefalin (CR845) on the QTc Interval in Healthy Subjects	CARA Therapeutics, Inc.	2019年6月～2019年10月	米国	外国	社内資料	評価	あり
5.3.4.1-3	CR845-CLIN1001	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Intravenous Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CR845 in Healthy Subjects	CARA Therapeutics, Inc.	20██年██月～20██年██月	英国	外国	社内資料	参考	-
5.3.4.1-4	CR845-CLIN1006	A Randomized, Single-Dose, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled, 4-Way Crossover Study to Assess the Relative Abuse Potential of Intravenous CR845 in Healthy, Recreational Polydrug Users	CARA Therapeutics, Inc.	2014年7月～2014年10月	米国	外国	Clin Transl Sci. 2022;15:535-547.	参考	-
5.3.4.1-5	CR845-CLIN1009	A Randomized, Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Assess the Effect of Intravenous CR845 on Respiratory Drive in Healthy Volunteers	CARA Therapeutics, Inc.	2017年2月～2017年2月	カナダ	外国	Clin Transl Sci. 2021;14:1886-1893.	参考	-
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2-1	CR845-100303	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Potential of Physical Withdrawal from Intravenous CR845 (Difelikefalin) in Hemodialysis Patients	CARA Therapeutics, Inc.	2019年12月～2020年6月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	MR13A9-3	そう痒症を有する血液透析患者におけるMR13A9の有効性及び安全性を検討する第II相臨床試験(MR13A9-3)	丸石製薬株式会社	2016年8月～2017年10月	日本	国内	社内資料	評価	あり
5.3.5.1-2	MR13A9-4	MR13A9の既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象とした第II相臨床試験	キッセイ薬品工業株式会社	2019年2月～2019年10月	日本	国内	JAMA Netw Open .2022 May 2;5(5):e2210339.	評価	あり
5.3.5.1-3	MR13A9-5	MR13A9の既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象とした第III相臨床試験	キッセイ薬品工業株式会社	2021年1月～2022年9月	日本	国内	社内資料	評価	あり
5.3.5.1-4	CR845-CLIN2005	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients, and Its Safety and Efficacy in Hemodialysis Patients with Uremic Pruritus	CARA Therapeutics, Inc.	2014年7月～2015年7月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.1-5	CR845-CLIN2101	A Two-part, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus	CARA Therapeutics, Inc.	2016年7月～2017年3月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.1-6	CR845-CLIN3102DB	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-Label Extension	CARA Therapeutics, Inc.	2018年2月～2019年4月	米国	外国	N Engl J Med 2020;382:222-32.	参考	-
5.3.5.1-7	CR845-CLIN3103DB	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-Label Extension	CARA Therapeutics, Inc.	2018年7月～2020年2月	グローバル (オーストラリア、カナダ、台湾、チェコ、ドイツ、ハンガリー、韓国、ニュージーランド、ポーランド、英国、米国)	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.2 非対照試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.5.2-1	CR845-CLIN3101	An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus	CARA Therapeutics, Inc.	2017年8月～2020年2月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.2-2	CR845-CLIN3105	An Open-Label, Multicenter, Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus	CARA Therapeutics, Inc.	2019年4月～2020年3月	チェコ、ハンガリー、ポーランド	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.2-3	CR845-CLIN3102OLE	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-label Extension	CARA Therapeutics, Inc.	2018年5月～2020年3月	米国	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.2-4	CR845-CLIN3103OLE	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-label Extension	CARA Therapeutics, Inc.	2018年11月～2020年3月	グローバル (オーストラリア、カナダ、台湾、チェコ、ドイツ、ハンガリー、韓国、ニュージーランド、ポーランド、英国、米国)	外国	社内資料	参考	-
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	-	統合解析報告書	キッセイ薬品工業株式会社	-	日本	国内	社内資料	評価	あり
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
		該当資料なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7-1	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-2	-	副作用症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-3	-	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7-5	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.4 参考文献									
5.4-1	-	皮膚掻痒症診療ガイドライン2020.	佐藤貴浩、横関博雄、室田浩之、他.	-	-	-	日皮会誌.	-	-
5.4-2	-	Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients.	Narita I, Alchi B, Omori K, et al.	-	-	-	Kidney Int.	-	-
5.4-3	-	Risk factors for depressive symptoms in a large population on chronic hemodialysis.	Araujo S, Bruin V, Daher E, et al.	-	-	-	Int Urol Nephrol.	-	-
5.4-4	-	Pruritus and insomnia in hemodialysis patients; association with SF36 quality of life and clinical outcomes.	Soleymanian T, Alidadiani S, Mahdavi A.	-	-	-	J Renal Inj Prev.	-	-
5.4-5	-	A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients.	Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al.	-	-	-	Clin J Am Soc Nephrol.	-	-
5.4-6	-	Pruritus in haemodialysis patients: results from Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS).	Kimata N, Fuller DS, Saito A, et al.	-	-	-	Hemodialysis International.	-	-
5.4-7	-	International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis.	Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al.	-	-	-	Clin J Am Soc Nephrol.	-	-
5.4-8	-	かゆみのマネジメント	門川俊明.	-	-	-	レジデントのための血液透析患者マネジメント. 第2版.	-	-
5.4-9	-	皮膚のかゆみ、皮膚異常.	金子哲哉.	-	-	-	透析療法パーフェクトガイド. 第4版.	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4-10	-	The cloned μ , δ and κ receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores.	Mansour A, Hoversten MT, Taylor LP, et al.	-	-	-	Brain Res.	-	-
5.4-11	-	Double in situ hybridization study on coexistence of μ -, δ - and κ -opioid receptor mRNAs with preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia.	Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, et al.	-	-	-	Brain Res Mol Brain Res.	-	-
5.4-12	-	Opioid receptors on peripheral sensory neurons.	Stein C.	-	-	-	Adv Exp Med Biol.	-	-
5.4-13	-	透析患者のかゆみのメカニズム.	高森健二、根木治.	-	-	-	透析療法ネクストXII 透析そう痒症の最前線.	-	-
5.4-14	-	新しいかゆみ治療薬ナルフラフィン(レミッチ®)の臨床開発と有効性.	熊谷裕生、丸山資郎、江畑俊哉、他.	-	-	-	透析療法ネクストXII 透析そう痒症の最前線.	-	-
5.4-15	-	Frontiers in pruritus research : scratching the brain for more effective itch therapy.	Paus R, Schmelz M, Biró T, et al.	-	-	-	J. Clin. Invest.	-	-
5.4-16	-	透析そう痒症治療の現状.	鈴木洋道.	-	-	-	透析療法ネクストXII 透析そう痒症の最前線.	-	-
5.4-17	-	Response of patients with hemodialysis-associated pruritus to new treatment algorithm with nalfurafine hydrochloride: a retrospective survey-based study.	Takahashi N, Yoshizawa T, Kumagai J, et al.	-	-	-	Renal Replacement Therapy.	-	-
5.4-18	-	Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of nalfurafine hydrochloride (Remitch® Capsules 2.5 μ g) in 3,762 hemodialysis patients with intractable pruritus.	Kozono H, Yoshitani H, Nakano R.	-	-	-	Int J Nephrol Renovasc Dis.	-	-
5.4-19	-	レミッチ®カプセル2.5 μ g OD錠2.5 μ g医薬品インタビューフォーム. 2022年4月改訂(第18版)	東レ株式会社	-	-	-	独立行政法人医薬品医療機器総合機構ウェブサイト	-	-
5.4-20	-	Targeted treatment of pruritus- a look into the future.	Tey HL, Yosipovitch G.	-	-	-	Br J Dermatol.	-	-
5.4-21	-	κ -opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies.	Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol.	-	-
5.4-22	-	Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review.	Phan NQ, Lotts T, Antal A, et al.	-	-	-	Acta Derm Venereol.	-	-
5.4-23	-	Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients.	Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al.	-	-	-	Nephrol Dial Transplant.	-	-
5.4-24	-	Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature.	Schmid H, Hartmann B, Schiffl H.	-	-	-	Eur J Med Res.	-	-
5.4-25	-	高齢者の医薬品適正使用の指針 2018年5月	厚生労働省	-	-	-	厚生労働省ウェブサイト	-	-
5.4-26	-	A survey of drug burden in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan.	Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, et al.	-	-	-	Intern Med.	-	-
5.4-27	-	Aquaretic effect of the stable dynorphin-A analog E2078 in the human.	Ohnishi A, Mihara M, Yasuda S, et al.	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther.	-	-
5.4-28	-	Mechanism of diuretic action of spiradoline (U-62066E)--a kappa opioid receptor agonist in the human.	Rimoy GH, Bhaskar NK, Wright DM, et al.	-	-	-	Br J Clin Pharmacol.	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4-29	-	Structurally related kappa opioid receptor agonists with substantial differential signaling bias: neuroendocrine and behavioral effects in C57BL/6 mice.	Dunn AD, Reed B, Guariglia C, et al.	-	-	-	Int J Neuropsychopharmacol.	-	-
5.4-30	-	オピオイドのもつ非鎮痛薬理作用①ホルモン分泌調節.	岸岡 史郎、前田 武彦.	-	-	-	オピオイド治療 課題と新潮流.	-	-
5.4-31	-	オピオイドによる内分泌機能異常.	田淵 優希子、安田 哲行、北村 哲宏、他.	-	-	-	日本ペインクリニック学会誌.	-	-
5.4-32	-	Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus.	Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al.	-	-	-	Acta Derm Venereol.	-	-
5.4-33	-	皮膚癢痒症に対するオキサトミドの臨床的検討－多施設二重盲検試験－.	オキサトミド臨床研究班.	-	-	-	西日皮膚.	-	-
5.4-34	-	The Japanese version of skindex-16: A brief quality-of-life measure for patients with skin disease.	Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, et al.	-	-	-	J Dermatol.	-	-
5.4-35	-	5D itch scale 日本語版の作成.	江畑 俊哉、石氏 陽三、佐伯 秀久、他.	-	-	-	日皮会誌.	-	-