2.2 緒言

ジフェリケファリン酢酸塩（以下、ジフェリケファリン）は、米国 Cara Therapeutics 社が開発したペプチド性の新規 κ オピオイド受容体（KOR）作動薬である。ジフェリケファリンは末梢神経及び免疫細胞の KOR を活性化させることにより、止痒作用及び抗炎症作用を示す薬剤である。

皮膚そう痒症とは、かゆみの原因となるような明らかな皮膚病変がないにもかかわらず、かゆみが生じる病態で、血液透析治療を受ける慢性腎不全患者に多く認められる症状である。血液透析患者のそう痒症は全身のあらゆる箇所に生じ、広範囲、左右対称に断続的なかゆみを引き起こす。さらに、そのかゆみは長期にわたり継続し、強い精神的苦痛に繋がることから著しく QOL を低下させ、睡眠障害、うつ病、死亡リスクの上昇等の精神的、肉体的な健康に影響を及ぼすとされている。一般的に最もかゆみを感じるのは夜間であり、そう痒症の重症度が高い患者ではかゆみが原因で平均 2 時間程度の睡眠が失われている。中等度から重度のそう痒症を合併する血液透析患者では、そう痒症に悩まされていない患者に比べ睡眠の質の低下及び疲労感を有する割合が 1.9～3.7 倍及び 1.9～5.8 倍高く、さらに死亡リスクが 22%高いと報告されている。

血液透析患者におけるそう痒症の治療には、透析膜や透析条件の選択による尿毒症性物質の除去、乳液やクリームといった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、広波長の紫外線を用いた光線療法等、様々な治療法がある。それら治療法のうち、そう痒症の症状緩和のために最も一般的に行われるのは外用治療であり、次いで内服治療が単独あるいは併用で使用されている。

現在、本邦では外用治療や内服治療等の既存治療で効果不十分な患者に対して、ジフェリケファリンと同じ KOR 作動薬である経口剤のナルフラフィン塩酸塩が使用されている。ナルフラフィン塩酸塩は末梢及び中枢神経系（CNS）の KOR を活性化することにより、既存治療で効果不十分なそう痒症に対して止痒効果を発揮する。しかし、ナルフラフィン塩酸塩は CNS の KOR に作用することによる不眠や、経口剤であることから消化管に分布する KOR に作用することによる便秘の副作用が高頻度で認められている。さらに、血液透析による除去を避けるため、服用から血液透析開始まで十分な間隔を空ける必要があること、唾液分泌機能の低下や水分摂取が制限されている血液透析患者に対しても服用が必要であること、合併症の治療薬とともに服薬管理が必要などの課題もあり、医療ニーズは必ずしも十分に満たされていない。

ジフェリケファリンは、非臨床試験で CNS への移行性が低いことが示唆されていること、透析終了時の返血時に透析回路静脈側のアクセスポートよりボーラス投与する静注剤であることから、ナルフラフィン塩酸塩でみられる副作用や服薬アドヒアランス低下等の課題が少ないと考えられ、血液透析患者の個々の治療状況に応じて選択できる新しい治療法として期待される。今般、国内第 III 相臨床試験で血液透析患者におけるそう痒症に対するジフェリケファリンの有効性及び安全性が確認されたことから、「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）」を効能・効果として製造販売承認申請を行うに至った。