目次

略号一覧 2

2.5 臨床に関する概括評価 3

2.5.1 製品開発の根拠 3

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15

2.5.4 有効性の概括評価 23

2.5.5 安全性の概括評価 40

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 51

2.5.7 参考文献 54

略号一覧

ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time-point：最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR845	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale：コロンビア自殺重症度評価尺度
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
FAS	full analysis set
FT3	free triiodothyronine：遊離トリヨードサイロニン
FT4	free thyroxine：遊離サイロキシン
GCP	good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
hDOR	human delta-opioid receptor：ヒトδオピオイド受容体
hKOR	human kappa-opioid receptor：ヒトκオピオイド受容体
hMOR	human mu-opioid receptor：ヒトμオピオイド受容体
KOR	kappa-opioid receptor：κオピオイド受容体
MedDRA	medical dictionary for reguratory activities：ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed effects model for repeated measures：反復測定混合効果モデル
MOR	mu-opioid receptor：μオピオイド受容体
MR-MR 群	MR13A9-5 試験で二重盲検期にジフェリケファリン 0.5 μg/kg を投与された継続投与期移行例
MR13A9	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
NRS	numerical rating scale
PGIC	patient global impression of change
P-MR 群	MR13A9-5 試験で二重盲検期にプラセボを投与された継続投与期移行例
QOL	quality of life：生活の質
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration following drug administration：最高血漿中濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analogue scale

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 ジフェリケファリンの薬理学的分類

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。

2.5.1.2 血液透析患者におけるそう痒症の臨床的・病態生理学的側面

1）疾患

皮膚そう痒症は、発疹などの皮膚病変がないにもかかわらずかゆみを生じる疾患であり、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[1]。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うえ、睡眠障害、うつ病、死亡リスクの上昇等の悪影響を及ぼす[2,3,4]。かゆみは一般的に夜間に最も強く感じるため、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[5]。また、中等度から重度のそう痒症を合併している血液透析患者は、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%高いとも報告されている[2,6]。しかしながら、血液透析患者のそう痒症は、患者が改善することのない症状だと受け入れていたり、医師や医療スタッフに認識されていないなどして、十分な治療が施されていない[7]。

2）病因

血液透析患者におけるそう痒症は、慢性腎不全の進行や透析治療による影響など様々な要因が複合的に関与している。そう痒症の原因には、皮膚の乾燥をはじめ、尿毒症性物質の蓄積、ヒスタミンやサブスタンス P 等のケミカルメディエータの過剰産生などが挙げられる[8,9]。さらに、免疫機能の変化やオピオイドバランスの崩壊も原因の一つとされている。

---

[1] 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 他. 皮膚瘙痒症診療ガイドライン 2020. 日皮会誌 2020; 130(7); 1589-1606.
[2] Narita I, Alchi B, Omori K, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2006; 69: 1626-1632.
[3] Araujo S, Bruin V, Daher E, et al. Risk factors for depressive symptoms in a large population on chronic hemodialysis. Int Urol Nephrol. 2012; 44: 1229-1235.
[4] Soleymanian T, Alidadiani S, Mahdavi A. Pruritus and insomnia in hemodialysis patients; association with SF36 quality of life and clinical outcomes. J Renal Inj Prev. 2018; 7: 253-258.
[5] Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(8): 1410-1419.
[6] Kimata N, Fuller DS, Saito A, et al. Pruritus in haemodialysis patients: Results from Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). Hemodialysis International. 2014; 18: 657-667.
[7] Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12.
[8] 門川俊明. かゆみのマネジメント. レジデントのための血液透析患者マネジメント. 第 2 版. 医学書院；2014. P.110-111.
[9] 金子哲哉. 皮膚のかゆみ、皮膚異常. In: 飯田喜俊、秋葉隆 編集. 透析療法パーフェクトガイド. 第 4 版. 医歯薬出版；2014. P.137-138.

オピオイド受容体には 3 つのサブタイプ（μ、κ 及び δ）が存在し、これら受容体は中枢神経系（CNS）、皮膚、内臓などの末梢組織及び免疫系に分布している[10,11,12]。オピオイド受容体のうち、μ オピオイド受容体（MOR）は β-エンドルフィンと結合しかゆみを誘発、KOR はダイノルフィンと結合しかゆみを抑制することが知られている[13]。そう痒症を有する血液透析患者では、かゆみを誘発する μ オピオイド系がかゆみを抑制する κ オピオイド系より優位になっていると考えられている[13,14,15]。

3）治療

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がある[16]。そう痒症の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、次いで内服治療が選択されている[7]。血液透析患者の約 40%は、こうした薬物治療を受けているにもかかわらず、中等度から重度のそう痒症を有している[7]。

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、経口剤の KOR 作動薬であるナルフラフィン塩酸塩が使用されている[17]。ナルフラフィン塩酸塩は、末梢及び CNS の KOR を活性化することにより止痒効果を発揮する一方、不眠や便秘の副作用が高頻度で認められている[18]。また、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や、多様な合併症の治療薬を服用する血液透析患者において服薬の負担が増えるなどの課題がある[19]。従って、ナルフラフィン塩酸塩による治療は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の医療ニーズを十分に満たしておらず、血液透析患者に服薬の負担がなく、既存治療で効果不十分なそう痒症に有効かつ安全に使用可能な新たな治療法が必要である。

---

[10] Mansour A, Hoversten MT, Taylor LP, et al. The cloned μ, δ and κ receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores. Brain Res. 1995; 700(1-2): 89-98.

[11] Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, et al. 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. Brain Res Mol Brain Res. 1995; 30(2): 203-210.

[12] Stein C. Opioid receptors on peripheral sensory neurons. Adv Exp Med Biol, 2003; 521: 69-76.

[13] 高森健二，根木治．透析患者のかゆみのメカニズム．In:秋葉隆，秋澤忠男 編集．透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線．医学図書出版；2011. P.34-41.

[14] 熊谷裕生，丸山資郎，江畑俊哉，他．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．In:秋葉隆，秋澤忠男 編集．透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線．医学図書出版；2011. P.94-108.

[15] Paus R, Schmelz M, Biró T, et al. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. J. Clin. Invest. 2006; 116: 1174‐1185.

[16] 鈴木洋道．透析そう痒症治療の現状．In:秋葉隆，秋澤忠男 編集．透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線．医学図書出版；2011. P.49-55.

[17] Takahashi N, Yoshizawa T, Kumagai J, et al. Response of patients with hemodialysis-associated pruritus to new treatment algorithm with nalfurafine hydrochloride: a retrospective survey-based study. Renal Replacement Therapy. 2016; 2: 27.

[18] Kozono H, Yoshitani H, Nakano R. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of nalfurafine hydrochloride (Remitch® capsules 2.5 μg) in 3,762 hemodialysis patients with intractable pruritus. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018; 11: 9-24.

[19] 東レ株式会社．レミッチ®カプセル 2.5 μg OD 錠 2.5 μg 医薬品インタビューフォーム．2022 年 4 月改訂（第 18 版）

2.5.1.3 ジフェリケファリン開発の科学的背景

ジフェリケファリンはKORに対する強力なアゴニスト作用を有しており、ヒトMOR（hMOR）及びヒトδオピオイド受容体（hDOR）に対しては10000 nmol/L まで作用活性を示さなかった（2.6.2.2.1.2参照）。また、ジフェリケファリンはヒトKOR（hKOR）に高い親和性を示し、オピオイド以外の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターへのリガンド結合及び酵素活性に対して30%以上の阻害を示さなかったことから（2.6.2.2.1.4参照）、KOR特異的なアゴニストであることが示唆された。ジフェリケファリンのペプチド構造は、これまでに開発されたCNS作用の低分子ヘテロ環化合物のKORアゴニストと大きく異なっており[20,21,22]、その物理化学的性質（極性表面積が高く、生理的pHで電荷を有する親水性の合成ペプチド）により膜透過性が低くCNSへの移行性は低い。ジフェリケファリンは他のオピオイド受容体を活性化せず、CNSへの移行が限定的な末梢性のKOR作動薬であることから、既存のKOR作動薬でCNS作用として認められる不眠等の副作用が発現する可能性が低く、安全性及び忍容性に優れていると期待される。

血液透析患者は様々な合併症を併発しており、降圧薬、糖尿病治療薬、リン吸着薬など複数の治療薬の服用を余儀なくされ、服薬アドヒアランスが低い[23,24]。また、高齢化に伴う嚥下機能低下により経口での薬剤摂取が困難になること、患者又は介護者の認知機能低下により服薬管理の悪化が想定されること等から、臨床現場においては服薬の負担が少なく、かつ、管理が簡便な薬剤が望まれている[25]。本邦の維持透析患者700例を対象とした調査では、約75%の患者は透析実施を問わず1日10錠以上を服薬し、過半数の患者は服薬頻度が1日4回以上と報告されている[26]。ジフェリケファリンは透析回路を通じて投与する静注剤であるため、透析ごとに医師の管理下で確実に投与され、水分摂取制限及び嚥下機能低下に影響されず、複数の治療薬を服用している血液透析患者においても服薬の負担がない。

以上より、ジフェリケファリンは既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対し、KOR作動薬を使用する際の新たな治療選択肢になることが期待されたことから、本邦でのジフェリケファリンの開発を行った。

---

[20] Tey HL, Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus- a look into the future. Br J Dermatol. 2011; 165(1): 5-17.
[21] Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, et al. κ-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. J Am Soc Nephrol 2005; 16(12): 3742-3747.
[22] Phan NQ, Lotts T, Antal A, et al. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. Acta Derm Venereol. 2012; 92(5): 555-560.
[23] Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(10): 1819-1824.
[24] Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. Eur J Med Res. 2009; 14(5): 185-190.
[25] 厚生労働省 高齢者の医薬品適正使用の指針 2018年5月
[26] Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, et al. A Survey of drug burden in patients undergoing maintenance hemodialysis in japan. Intern Med.2018; 57: 2937-2944.

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床計画

海外では Cara Therapeutics 社がジフェリケファリンの臨床試験を実施し、血液透析患者におけるそう痒症を適応症として、米国にて 2021 年 8 月、欧州にて 2022 年 4 月に承認を取得している。本邦では丸石製薬株式会社が 20[redacted] 年[redacted] 月に日本における開発を開始し、20[redacted] 年[redacted] 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。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

ジフェリケファリンの臨床データパッケージを表 2.5.1.4.2- 1 及び表 2.5.1.4.2- 2 に示した。

本邦にて実施した健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（MR13A9-1）、血液透析患者を対象とした臨床薬理試験（MR13A9-2）、血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（MR13A9-3 及び MR13A9-4）、血液透析患者を対象とした第 III 相臨床試験（MR13A9-5）、海外で実施した健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（CR845-100201）を評価資料とした。また、本適応症を目的として海外で実施したその他の臨床試験を参考資料とした。

表 2.5.1.4.2- 1　本申請における臨床データパッケージ（評価資料）

分類	地域	試験数	試験デザイン	試験名	添付資料番号
第 I 相試験及び臨床薬理試験	日本	2	二重盲検、プラセボ対照	第 I 相臨床試験（日本人健康成人）（MR13A9-1）	5.3.4.1-1
			二重盲検、プラセボ対照	臨床薬理試験（日本人血液透析患者）（MR13A9-2）	5.3.3.2-1
	海外	1	二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対照、陽性対照	海外 QT/QTc 評価試験（CR845-100201）	5.3.4.1-2
第 II 相試験	日本	2	二重盲検、プラセボ対照	第 II 相臨床試験（MR13A9-3）	5.3.5.1-1
				後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）	5.3.5.1-2
第 III 相試験	日本	1	二重盲検、プラセボ対照 非盲検長期投与	第 III 相臨床試験（MR13A9-5）	5.3.5.1-3

表 2.5.1.4.2- 2　本申請における臨床データパッケージ（参考資料）

分類	地域	試験数	試験デザイン	試験名	添付資料番号
第 I 相試験及び臨床薬理試験	海外	8	二重盲検、プラセボ対照	海外薬物動態試験（外国人健康成人、反復投与）（CR845-CLIN1004）	5.3.3.1-1
			二重盲検、プラセボ対照	海外薬物動態試験（外国人血液透析患者、単回投与）（CR845-CLIN1003）	5.3.3.2-2
			非盲検	海外薬物動態試験（腎機能障害患者）（CR845-CLIN1005）	5.3.3.2-3
			非盲検	海外マスバランス試験（CR845-100302）	5.3.3.2-4
			二重盲検、プラセボ対照	海外第 I 相臨床試験（外国人健康成人、単回投与）（CR845-CLIN1001）	5.3.4.1-3
			二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対	海外薬物乱用可能性評価試験（CR845-CLIN1006）	5.3.4.1-4

			照、陽性対照		
			二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対照	海外呼吸刺激作用評価試験（CR845-CLIN1009）	5.3.4.1-5
			二重盲検、プラセボ対照	海外身体依存性評価試験（CR845-100303）	5.3.4.2-1
第 II 相試験	海外	2	二重盲検、プラセボ対照	海外第 II 相臨床試験 1（CR845-CLIN2005）	5.3.5.1-4
			二重盲検、プラセボ対照	海外第 II 相臨床試験 2（CR845-CLIN2101）	5.3.5.1-5
第 III 相試験	海外	6	二重盲検、プラセボ対照	海外第 III 相臨床試験 1（二重盲検期）（CR845-CLIN3102 DB）	5.3.5.1-6
			二重盲検、プラセボ対照	海外第 III 相臨床試験 2（二重盲検期）（CR845-CLIN3103 DB）	5.3.5.1-7
			非盲検長期投与	海外長期投与試験（CR845-CLIN3101）	5.3.5.2-1
			非盲検	海外第 III 相臨床試験 3（CR845-CLIN3105）	5.3.5.2-2
			非盲検長期投与	海外第 III 相臨床試験 1（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3102 OLE）	5.3.5.2-3
			非盲検長期投与	海外第 III 相臨床試験 2（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3103 OLE）	5.3.5.2-4

国内及び海外で実施したすべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）及び ICH-GCP に従い実施した。

2.5.1.5 規制当局による助言

ジフェリケファリンのそう痒症を有する血液透析患者に対する開発において、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との治験相談を 4 回実施した。治験相談での相談内容、機構の意見及び申請者の対応を以下に記載した。なお、治験相談記録は 1.13 に示した。

2.5.1.5.1 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）

相談事項 [redacted]の適切性について

1. [redacted]
2. 重要な有害事象の基準とその対処方法について

＜機構の意見＞

1. [redacted]

   特に異論はない。

2. 重要な有害事象の基準とその対処方法について

1) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号）における重篤度グレード分類を根拠に、投与群移行の判断及び step2 の中止基準として「血清ナトリウム濃度>155 mmol/L」と規定されているが、当該通知は有害事象としてグレード II まで許容されることを意図したものではないこと、健康成人において血清ナトリウム濃度が短時間の間に正常値から 155 mmol/L を超えて変動することによる被験者への負荷は極めて大きいと想定され、また安全性上の懸念が払拭できないことから、血清ナトリウム濃度の設定値及

びその設定根拠については再度検討することが必要と考える。少なくとも、初回治験届提出時までには、再度検討した血清ナトリウム濃度の中止基準の適切性について、その設定根拠とともに明確に説明することが必要と考える。

2) 同様に仰臥位心拍数及び起立時心拍数の増加の基準値についても、初回治験届提出時までには、明確な設定根拠を説明することが必要と考える。

3. その他の機構の意見

[redacted]することが適切と考える。

＜申請者の対応＞

機構相談での助言を参考に、重要な有害事象の基準とその対処方法について海外で実施中の[redacted]臨床試験を参考に設定し、第 I 相臨床試験（MR13A9-1）を実施した。

2.5.1.5.2 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）

相談事項 [redacted]の適切性について

＜機構の意見＞

[redacted]

1) [redacted]について、以下のように考える。

a. [redacted]とすることに異論はない。

b. [redacted]ことが適切と考える。

[redacted]

2) [redacted]することは受入れ可能と考える。[redacted]

[redacted]することが適切と考える。

3) [redacted]を行うことを勧める。[redacted]することは受入れ可能と考える。

[redacted]

4) [redacted]に特に異論はないが、[redacted]することを勧める。

[redacted]

5) [redacted]することが適切と考えるが、[redacted]することは受入れ可能と考える。

その他

6) [redacted]ことに特に異論はない。

7) [redacted]することが適切と考える。[redacted]ため適切でないと考える。

8) [redacted]

[redacted]することが適切と考える。

9) [redacted]

[redacted]する必要があると考える。

10) [redacted]

[redacted]ことが適切と考えるので修正すること。

＜申請者の対応＞

機構相談での助言を参考に[redacted]を実施した。[redacted]においては、以下の対応をした。

- [redacted]を設定した。
- [redacted]を設定した。
- [redacted]を設定した。
- [redacted]とした。[redacted]
- [redacted]を設定した。

2.5.1.5.3 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）

[redacted]及び[redacted]の成績を踏まえ[redacted]を計画し、機構との治験相談を実施した。

相談事項
1. [redacted]の妥当性
2. [redacted]の妥当性
3. [redacted]の妥当性

＜機構の意見＞

1. 相談事項 1 について

以下の理由等から、[redacted]と考える。

1) [redacted]とは考えにくいこと。

2) [redacted]とは考えにくいこと。

3) [redacted]することは適切ではないと考えること。

2. 相談事項 2 及び 3 について

[redacted]と考える。

＜申請者の対応＞

機構相談での助言を参考に、[redacted]を実施した。[redacted]においては、以下の対応をした。

- [redacted]を設定した。
- [redacted]を行った。
- [redacted]を設定した。
- [redacted]を設定した。

2.5.1.5.4 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）

[redacted]の成績を踏まえ、[redacted]することを計画し、機構との治験相談を実施した。

相談事項 1. [redacted]について 2. [redacted]について

＜機構の意見＞

1. 相談事項 1 について

1) 以下の点を踏まえると、[redacted]することは困難である。

・ [redacted]する必要がある。
・ [redacted]することは困難である。
・ [redacted]する必要がある。
・ [redacted]しておくことは重要である。[redacted]する必要がある。

2) [redacted]すること。

2. 相談事項 2 について

[redacted]すること。

＜相談者の対応＞

[redacted]との機構の意見を了解した。機構相談での助言を参考に、[redacted]を実施した。また、[redacted]とした。[redacted]においては、以下の対応をした。

・ [redacted]とした。
・ [redacted]を行うこととした。
・ [redacted]を設定した。

・ [redacted]を設定した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する試験は実施していない。薬物濃度分析法の概要は 2.7.1 項参照。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ジフェリケファリンの薬物動態に関して、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、血漿たん白結合、*in vitro* 代謝、細胞膜透過性、各種トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用について検討した。また、臨床薬理試験として、健康成人を対象に 3 試験（表 2.5.3- 1）、血液透析を受けている慢性腎臓病患者を対象に 5 試験（表 2.5.3- 2）、その他の臨床薬理試験として 6 試験（表 2.5.3- 3）の計 14 試験実施した。

表 2.5.3- 1　健康成人を対象とした臨床薬理試験の概要（表 2.7.2.1.2-1 再掲）

治験番号（実施国）［資料番号］	治験概要	治験デザイン	用法・用量	対象	投与例数（男/女）
MR13A9-1（日本）［5.3.4.1-1］	健康成人における安全性、PK 及び PD（バイオマーカー）の評価	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増単回及び反復投与試験	単回投与： 1～40 μg/kg：IV ボーラス投与 反復投与： 1～20 μg/kg：21 時間まで、3 時間ごとに IV ボーラス投与	健康成人	66（66/0）
CR845-CLIN1001（英国）［5.3.4.1-3］	健康成人における安全性、PK 及び PD の評価	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増単回投与試験	2～40 μg/kg：15 分間点滴 IV 投与	健康成人	37（35/2）
CR845-CLIN1004（米国）［5.3.3.1-1］	健康成人における安全性及び PK の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復投与試験	5～15 μg/kg：初回投与後 24 時間まで、3 時間ごとに 15 分間点滴 IV 投与	健康成人	28（28/0）

IV：静脈内、PD：薬力学、PK：薬物動態

表 2.5.3- 2　血液透析を受けている慢性腎臓病患者を対象とした臨床薬理試験の概要（表 2.7.2.1.2-2 再掲）

治験番号（実施国）［資料番号］	治験概要	治験デザイン	用法・用量	対象	投与例数（男/女）
MR13A9-2（日本）［5.3.3.2-1］	HD 患者における安全性及び PK の評価	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復投与試験	0.5、1 及び 2.5 μg/kg：1 週間、週 3 回 IV ボーラス投与	HD 患者	14（9/5）
MR13A9-4（日本）［5.3.5.1-2］	既治療のそう痒症を有する HD 患者における有効性、安全性及び PK の用量反応関係の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg：8 週間、週 3 回 IV ボーラス投与	既治療のそう痒症を有する HD 患者	184（143/41）
CR845-CLIN1003（米国）［5.3.3.2-2］	HD を受けている CKD 患者における安全性及び PK の評価	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増単回投与試験	1、3 及び 6 μg/kg：15 分間点滴 IV 投与	HD を受けている CKD 患者	18（11/7）
CR845-CLIN2005（米国）［5.3.5.1-4］	尿毒症性そう痒症を有する又は有しない HD 患者における安全性及び PK の評価	Part A：単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 Part B：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	Part A：0.5、1 及び 2.5 μg/kg：1 週間、週 3 回 IV 投与 Part B：1 μg/kg：2 週間、週 3 回 IV 投与	Part A：HD 患者 Part B：尿毒症性そう痒症を有する HD 患者	Part A：19（14/5） Part B：33（16/17）
CR845-CLIN2101（米国）［5.3.5.1-5］	中等度及び重度のそう痒症を有する HD 患者における有効性、安全性及び PK の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	0.5、1.0 及び 1.5 μg/kg：8 週間、週 3 回 IV ボーラス投与	尿毒症性そう痒症を有する HD 患者	129（77/52）

CKD：慢性腎臓病、HD：血液透析、IV：静脈内、PK：薬物動態

表 2.5.3- 3　その他の臨床薬理試験の概要（表 2.7.2.1.2-3 再掲）

治験番号（実施国）［資料番号］	試験概要	治験デザイン	用法・用量	対象	投与例数（男/女）
CR845-CLIN1005（米国）［5.3.3.2-3］	健康成人、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者（いずれも HD を受けていない）における安全性及び PK の評価	多施設共同、単回投与、非盲検試験	3 μg/kg : IV ボーラス投与	健康成人、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者（いずれも HD を受けていない）	腎機能障害患者：24（15/9） 健康成人：12（8/4）
CR845-CLIN1006（米国）［5.3.4.1-4］	薬物乱用の可能性評価	単施設、無作為化、単回投与、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、4 期クロスオーバー試験	プラセボ群：IV 投与 CR845 5 μg/kg 群 : IV 投与 CR845 15 μg/kg 群：IV 投与 ペンタゾシン 0.5 mg/kg 群：IV 投与 各投与間で 48 時間休薬	健康な娯楽目的の非依存多剤使用者	42（33/9）
CR845-CLIN1009（カナダ）［5.3.4.1-5］	呼吸刺激への影響の評価	単施設、無作為化、単回投与、二重盲検、プラセボ対照試験	プラセボ群：IV 投与 CR845 1 μg/kg 群 : IV 投与 CR845 5 μg/kg 群：IV 投与	健康成人	15（11/4）
CR845-100302（米国）［5.3.3.2-4］	健康成人及び HD 患者における ^{14}C-CR845 の PK 及び代謝の評価	単施設、非盲検、単回投与試験	100 μCi の ^{14}C-CR845 を含む 230 μg の CR845 溶液 : IV ボーラス投与（CR845 の総投与量：1.7～3.0 μg/kg）	健康成人及び HD 患者	健康成人：6（6/0） HD 患者：6（6/0）
CR845-100303（米国）［5.3.4.2-1］	HD 患者における身体依存性の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	非盲検期 0.5 μg/kg : 3 週間、週 3 回 IV ボーラス投与 二重盲検期 プラセボ又は CR845 0.5 μg/kg : 2 週間、週 3 回 IV ボーラス投与	HD 患者	35（20/15）
CR845-100201（米国）［5.3.4.1-2］	単回 IV 投与による心室再分極遅延の可能性の評価	単施設、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験	プラセボ : IV ボーラス投与 モキシフロキサシン：400 mg 経口投与（陽性対照） CR845（治療用量）：0.5 μg/kg IV ボーラス投与 CR845（治療用量を超える用量）：3 μg/kg IV ボーラス投与	健康成人	57（25/32）

CR845=ジフェリケファリン、HD：血液透析、IV：静脈内、PK：薬物動態

2.5.3.1 薬物動態学的特性

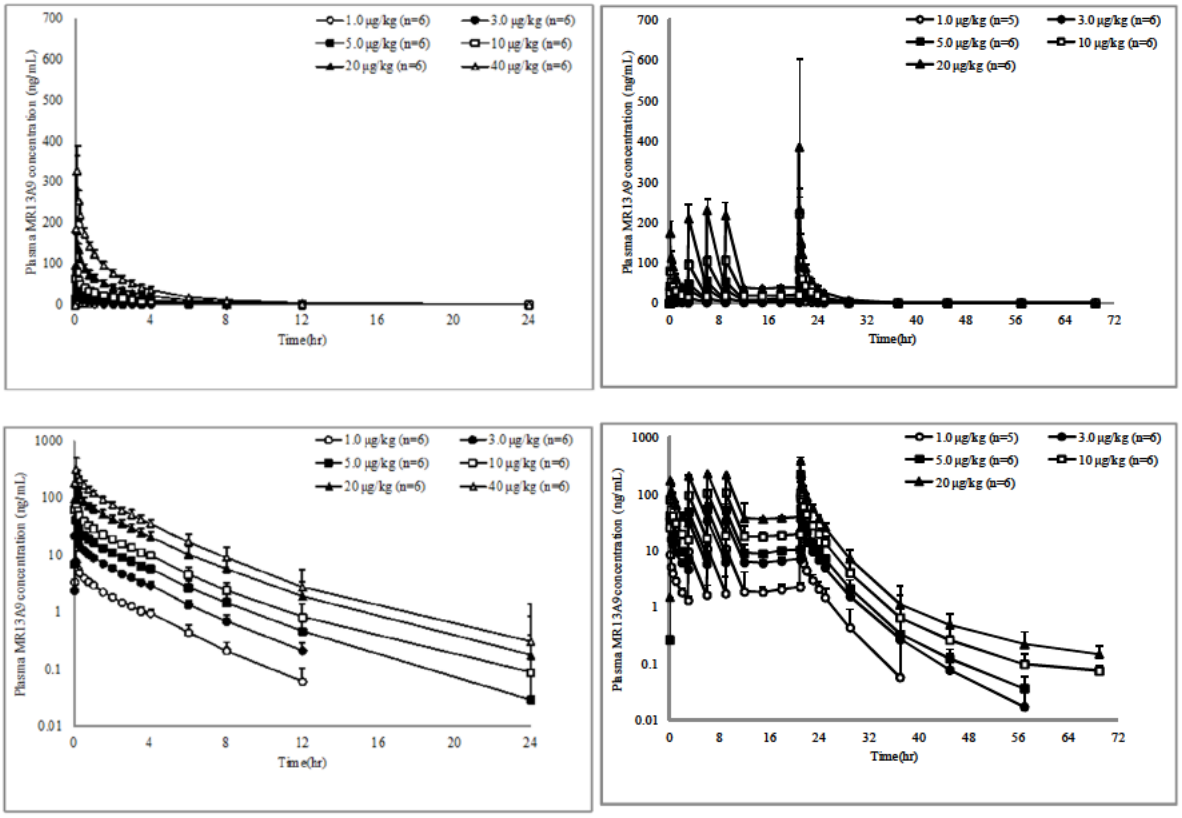
2.5.3.1.1 血漿中薬物動態

ジフェリケファリン 1.0 μg/kg を日本人健康成人及び日本人血液透析患者に単回静脈内投与したときの C_{max} は 8.42 ng/mL 及び 8.95 ng/mL であり同程度であった。また、T_{max} はいずれにおいても 0.083 時間であった。一方、AUC_{inf} は健康成人の 12.14 ng·h/mL に対して、血液透析患者では 240.05 ng·h/mL と約 20 倍を示し、血液透析患者においてジフェリケファリンへの曝露量は著しく増加した。

用量比例性についてパワーモデルを用いて検討したところ、日本人健康成人に 1～40 μg/kg の単回静脈内投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}、ならびに 1～20 μg/kg の反復静脈内投与時の最終投与後の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の傾きの 95%CI には 1 が含まれており、用量比例性が確認された。また、日本人血液透析患者に 0.25～1.0 μg/kg を 1 週間に 3 回、8 週間投与したときの投与後 5 分、2 回目透析前及び週はじめの透析前のいずれの時点においても、用量依存的な薬物濃度の増加が認められた（2.7.2.3.2.2.1 参照）。

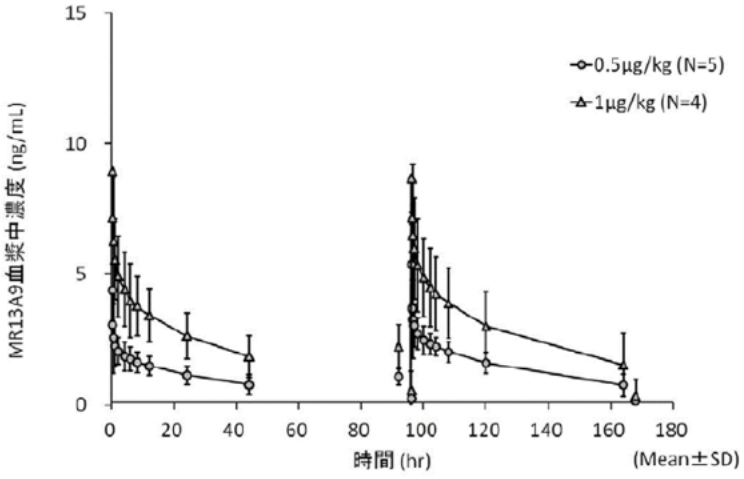
血液透析患者を対象とした国内外の臨床薬理試験において、日本人血液透析患者における 0.5 及び 1.0 μg/kg 単回投与時のジフェリケファリンの C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、非日本人血液透析患者（黒人／アフリカ系アメリカ人 14 例を含む）と比較してそれぞれ約 0.81～0.95 倍及び約 1.0 倍であった。臨床用量付近において日本人と非日本人の間で特筆すべき差はなく、類似した PK が確認された（2.7.2.3.2.2.4.1 参照）。

図 2.5.3.1.1- 1　日本人健康成人における血漿中濃度推移（図 2.7.2.2.2.1.1- 1 及び図 2.7.2.2.2.1.1- 2 再掲）



平均値+SD
MR13A9=ジフェリケファリン
左：単回静脈内投与時，　右：反復静脈内投与時

図 2.5.3.1.1- 2　日本人血液透析患者における血漿中濃度推移（図 2.7.2.2.2.2.1- 1 再掲）



MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.5.3.1.1- 1　日本人血液透析患者における PK パラメータ（表 2.7.2.2.2.2.1- 1 より引用）

	0.5 μg/kg (N=5)	1 μg/kg (N=4)
1 回目（Day 1）		
C_{max} (ng/mL)	4.38 ± 1.31	8.95 ± 2.24
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.067-0.133)	0.083 (0.067-0.100)
AUC_{last} (ng·h/mL)	57.23 ± 15.83	130.53 ± 39.77
AUC_{inf} (ng·h/mL)	97.38 ± 35.02	240.05 ± 87.23
$T_{1/2}$ (h)	34.1 ± 7.2	39.0 ± 14.5
3 回目　（Day 5）		
C_{max} (ng/mL)	5.38 ± 1.84	8.69 ± 2.45
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.083-0.183)	0.100 (0.083-0.100)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	151.34 ± 48.55	316.85 ± 106.67
$T_{1/2}$ (h)	40.0 ± 10.1	49.3 ± 28.1
CL_{ss} (mL/h/kg)	6.04 ± 0.95	6.69 ± 2.03
V_z (mL/kg)	341 ± 68	500 ± 408
AUC_{0-48} (ng·h/mL) [2]	84.76 ± 15.45	161.55 ± 53.38

平均値±SD
1：中央値（最小値－最大値）
2：投与後 48 時間は消失相の傾きから推定した値

2.5.3.1.2 分布

in vitro におけるヒト血漿たん白結合率は、16.7～18.3%（2.7.2.2.1.1 参照）、臨床試験における血漿たん白結合率は、外国人血液透析患者では 23.3～27.5%、外国人健康成人及び軽度から重度の腎機能障害を有する被験者では 24.2～32.2%であった。ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は低く、また、腎機能障害の程度によって変化しなかったことから、血漿たん白結合は血液透析患者におけるジフェリケファリンの全身曝露に大きな影響を与えないと考えられた。（2.7.2.3.2.2.2 参照）。

2.5.3.1.3 代謝

^{14}C-ジフェリケファリン（4 μmoL/L）をヒト肝細胞中、37℃で 240 分間インキュベートしたとき、肝細胞中に顕著な代謝物ピークは検出されず、^{14}C-ジフェリケファリンは肝代謝を受けにくいことが示唆された。また、ジフェリケファリンは、各 CYP 分子種の基質とならず、各 CYP 分子種及び各 UGT 分子種の基質代謝を阻害しないこと、各 CYP 分子種を誘導する可能性は低いことが示唆された（2.7.2.3.1 参照）。

^{14}C-ジフェリケファリンのマスバランス試験では、外国人健康成人及び血液透析患者の全身循環血中に最も多く存在する代謝物は MP1 であり、それぞれ全身曝露量の 0.48 及び 0.10%であった。その他、主要な代謝物は存在しなかった（2.7.2.3.2.2.3 参照）。

2.5.3.1.4 排泄

健康成人における $T_{1/2}$ が 2～3 時間であるのに対し、血液透析患者では 10 倍以上延長した。

健康成人におけるジフェリケファリンの主な消失経路は尿中であり、投与放射能量の約 80%が排泄された。未変化体の尿中排泄率（中央値）は、健康成人、軽度及び中等度の腎機能

障害を有する被験者間で同等であり、それぞれ 88、91 及び 82%であった。また、重度の腎機能障害を有する被験者では 70%であった。一方、血液透析患者では、主な排泄経路は糞中であり投与放射能量の 58.8%が排泄され、尿中は投与放射能量の 11.2%が排泄された。また、透析液には投与放射能量の 19.5%が回収された。

ジフェリケファリンを静脈内投与した 2～3 日後の透析直前の血漿中ジフェリケファリン濃度は、透析終了時には 70～80%減少した（2.7.2.3.2.2.3 参照）。

2.5.3.2 薬物動態へ影響を及ぼす要因

ジフェリケファリンは臨床的に重要な CYP や UGT 等の酵素や各種トランスポーターの基質や阻害剤ではなく、これらの酵素及びトランスポーターの基質となる他の薬物との相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆された（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.1.4 参照）。また、^{14}C-ジフェリケファリンを用いたヒトマスバランス試験の結果から、健康成人及び血液透析患者において血漿中には未変化体が全放射能の 99%以上を占め、全身循環血液中には主に未変化体として存在していることが確認された。主代謝物である MP1 は、健康成人及び血液透析患者の全身曝露量の 0.5%未満であった（2.7.2.2.2.3.4 参照）。以上の結果から、ジフェリケファリンは併用投与される薬剤のクリアランス及び代謝に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。また、他の薬剤の併用投与によるジフェリケファリンのクリアランス及び代謝は影響を受けないことが示唆され、肝機能障害がジフェリケファリンの薬物動態に影響する可能性は小さいと考えられた。したがって、肝機能障害患者を対象とした試験、各種薬剤併用時の臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

ジフェリケファリンの適応となる患者は、血液透析を受けている中等度から重度のそう痒を有する患者であるため、腎機能障害の程度に応じてジフェリケファリンの用量を調整する必要性は低いと考えられた。

ジフェリケファリンの血漿中濃度及び AUC に対する人種、性別、年齢の影響を検討したが、特定の区分において曝露量が変化することはなかった（2.7.2.3.2.2.4 参照）。

以上より、ジフェリケファリンの薬物動態に及ぼす影響の観点から考慮すべき要因は見当たらなかった。

2.5.3.3 薬力学的特性

ジフェリケファリンを健康成人に投与したとき、電解質の喪失を伴わない一過性の尿量の増加をもたらした（2.7.2.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.2.1.2 参照）。尿量の増加（体液減少）はバソプレシン依存性ではなく、ジフェリケファリンによる腎臓への直接作用によるものと考えられた。体液減少は KOR アゴニストの薬理作用として知られており、必要に応じて水分補給を行うことで管理することが可能である。ジフェリケファリンは、健康成人（腎機能が正常な患者）への投与においては、投与量、腎機能及び水分収支の管理方法によっては体液減少を生じさせ、高ナトリウム血症及び起立性頻脈を引き起こす可能性がある。一方、血液透析患者ではネフロンがほ

とんど機能していないことから、ジフェリケファリンを投与しても体液減少はみられず、高ナトリウム血症/血中ナトリウム増加の有害事象もみられなかった。

オピオイドは内分泌ホルモンの分泌に影響を与えることが知られており、血液透析患者へのジフェリケファリンの投与により、血清プロラクチン濃度の上昇、甲状腺刺激ホルモンの減少、遊離サイロキシンの減少等が認められた。これらはいずれも臨床症状を来すものではなかったことから、臨床的に問題となる変動とは認められず、投与終了後はベースラインまで回復した。したがって、ジフェリケファリンの内分泌ホルモンへの影響は臨床的に懸念されるものではないと考えられた。

ジフェリケファリンは健康成人において呼吸抑制を誘発しないことが示唆されているが、これはジフェリケファリンがμオピオイド受容体に親和性がなく、中枢神経系への移行性が低いことからも支持される結果であった。さらに、非臨床試験及び娯楽目的の多剤使用者に推奨用量である0.5 μg/kgを大幅に超える5 μg/kg及び15 μg/kgを投与したとき、乱用リスクは確認されなかった（2.7.2.2.2.3.2参照）。

ジフェリケファリンは推奨用量である0.5 μg/kgの6倍の用量である3 μg/kgにおいても、QTc間隔（心室再分極）、心拍数、PR間隔、QRS間隔、そのほかの心電図パラメータに影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.2.2.3.6参照）。

以上より、ジフェリケファリンを中等度から重度のそう痒を有する血液透析患者に投与したとき、鎮痒効果以外の薬力学的作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

ジフェリケファリンの有効性は、第 II 相臨床試験（MR13A9-3）、後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）、第 III 相臨床試験（MR13A9-5）の 3 試験で評価した。各試験の概要を表 2.5.4- 1 に示した。

MR13A9-3 試験では、かゆみに対する VAS スコアを主要評価項目として、ジフェリケファリン 0.25、0.5、1.0 及び 1.5 μg/kg の有効性を探索的に検討した。その結果、ジフェリケファリンは 0.5 又は 1.0 μg/kg から用量依存的にかゆみを改善する用量反応関係が示唆された。MR13A9-4 試験では、かゆみに対する NRS スコアを主要評価項目として、ジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg の有効性の用量反応関係を検討した。MR13A9-5 試験では、MR13A9-4 試験と同様の主要評価項目でジフェリケファリン 0.5 μg/kg のプラセボに対するかゆみの改善効果の優越性を検証した。

以上の開発経緯を踏まえ、本項では、同様のデザイン及び主要評価項目を用いた MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験のジフェリケファリン 0.5 μg/kg の有効性の成績を記載した。また、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の統合解析を実施し、被験者背景を算出した。

表 2.5.4- 1 臨床的有効性試験の要約

相	試験名 試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験 デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時 の被験者数	投与 期間	主な選択基準	有効性評価項目
II	第II相臨床試験 MR13A9-3 5 3 5 1-1	国内 44 施設	二重盲検、プラセボ対照	既治療のそう痒症を有する血液透析患者	バイアル製剤 0.25、0.5、1、1.5 μg/kg 週 3 回静脈内投与	MR13A9 0.25 μg/kg 群 21/21 例 MR13A9 0.5 μg/kg 群 21/21 例 MR13A9 1.0 μg/kg 群 19/20 例 MR13A9 1.5 μg/kg 群 23/23 例 プラセボ群 21/21 例	2 週間	・過去にナルフラフィン塩酸塩を使用したことがない患者 ・同意取得前 1 年間にかゆみに対して薬物治療を行ったことがあり、いずれも十分に奏効していない患者 ・かゆみに対する薬剤を 1 種類以上使用して治療を行っている患者（ナルフラフィン塩酸塩を除く） ・前観察期間の後半 7 日間において、朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50 mm 以上である患者 ・前観察期間の後半 7 日間において、朝夕いずれか大きい方の VAS 値が 20 mm 以上となる日が 5 日以上の患者	かゆみに対する VAS スコア 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア
II	後期第II相臨床試験 MR13A9-4 5 3 5 1-2	国内 94 施設	二重盲検、プラセボ対照	既治療のそう痒症を有する血液透析患者	バイアル製剤 0.25、0.5、1 μg/kg 週 3 回静脈内投与	MR13A9 0.25 μg/kg 群 61/61 例 MR13A9 0.5 μg/kg 群 61/61 例 MR13A9 1.0 μg/kg 群 61/62 例 プラセボ群 63/63 例	8 週間	・同意取得前 1 年間のそう痒症に対する治療経験として、ナルフラフィン塩酸塩による連続 2 週間以上の薬物治療を受けた患者、又は、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬などのかゆみを適応に持つ医療用医薬品の治療を受けたが奏効していない患者 ・前観察期開始前 2 週間以上ナルフラフィン塩酸塩を投与していない患者 [1)] ・前観察期開始前より薬剤 1 種類以上を使用してそう痒症の治療を行っている患者（ナルフラフィン塩酸塩は除く） ・治療期開始前 7 日間の NRS スコアが 4 を超える患者	かゆみに対する NRS スコア 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 PGIC

表 2.5.4- 1 臨床的有効性試験の要約（続き）

相	試験名 試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験 デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時 の被験者数	投与 期間	主な選択基準	有効性評価項目
III	第 III 相臨床試験 MR13A9-5 5 3 5 1-3	国内 72 施設	二重盲検期：二重盲検、 プラセボ対照 継続投与期：非盲検	既治療のそう痒症を有する血液透析患者	プレフィルドシリンジ製剤 0.5 μg/kg 週 3 回静脈内投与	二重盲検期： MR13A9 0.5 μg/kg 群 85/89 例 プラセボ群 88/89 例 継続投与期： MR-MR 群 81/85 例 P-MR 群 83/83 例	二重盲検期： 6 週間 継続投与期： 52 週間	・同意取得前 1 年間のそう痒症に対する治療経験として、ナルフラフィン塩酸塩による連続 2 週間以上の薬物治療を受けた患者、又は、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬などのかゆみを適応に持つ医療用医薬品の治療を受けたが奏効していない患者 ・前観察期開始前 2 週間以上ナルフラフィン塩酸塩を投与していない患者 [1)] ・前観察期開始前より薬剤 1 種類以上を使用してそう痒症の治療を行っている患者（ナルフラフィン塩酸塩は除く） ・二重盲検期開始前 7 日間の NRS スコアが 4 を超える患者	かゆみに対する NRS スコア 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 PGIC

MR13A9=ジフェリケファリン

1) MR13A9-4 試験では選択基準として、MR13A9-5 試験では除外基準として設定した。

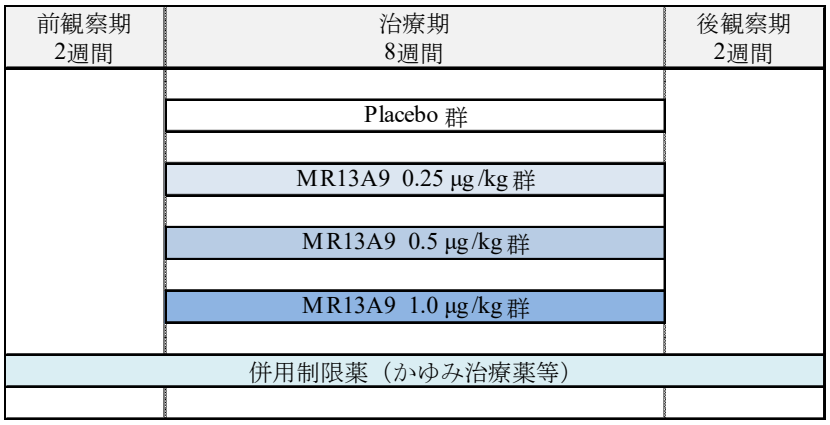
2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象とした。

MR13A9-4 試験は、ジフェリケファリン 0.25、0.5 又は 1.0 μg/kg を 8 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態の用量反応関係について、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討した。MR13A9-4 試験の試験デザインを図 2.5.4.1.1- 1 に示した。

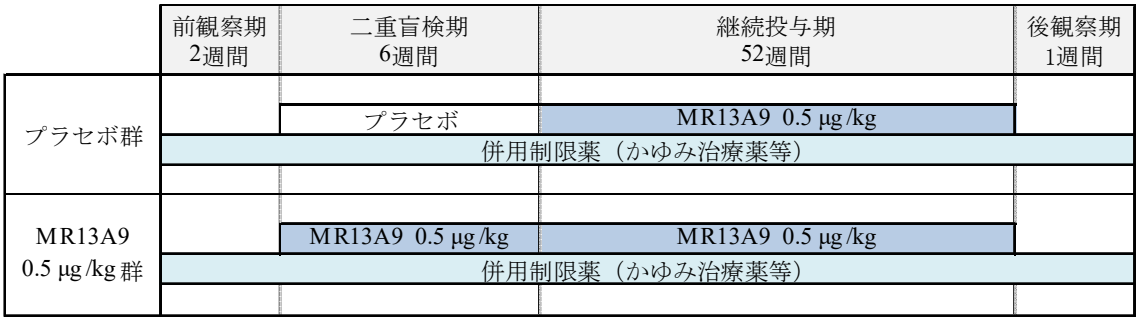
図 2.5.4.1.1- 1　試験デザイン（MR13A9-4 試験）



MR13A9=ジフェリケファリン

MR13A9-5 試験は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg を 6 週間投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討し（二重盲検期）、52 週間投与したときの安全性及び有効性について多施設共同非盲検試験により検討した（継続投与期）。MR13A9-5 試験の試験デザインを図 2.5.4.1.1- 2 に示した。

図 2.5.4.1.1- 2　試験デザイン（MR13A9-5 試験）



MR13A9=ジフェリケファリン

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、治験薬の投与量は、ドライウェイトに基づく体重区分（45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）を設定し、被験者のドライウェイトに基づき治験薬の投与量を決定した。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、ジフェリケファリンのかゆみの改善効果を確認するため、疼痛領域で広く使用されている尺度を基に作成された評価方法である、かゆみに対する NRS スコアを主要評価項目に設定した。被験者は、1 日の中で最も強く感じたかゆみに対して、「かゆみなし」をスコア 0、「考えられる最大のかゆみ」をスコア 10 として、0 から 10 までの整数で記録した。

副次評価項目として、ジフェリケファリンのかゆみの改善効果を確認するため白取の重症度基準を設定した。被験者は、「症状なし」をスコア 0、「激烈な痒み」をスコア 4 として、0 から 4 までの整数で、日中及び夜間の症状を記録した。また、ジフェリケファリンのそう痒症に関連する QOL の改善を確認するため、Skindex-16 及び 5-D Itch Scale を設定した。Skindex-16 では、被験者は過去 1 週間のかゆみの状況を振り返り、16 項目の質問毎にかゆみによって悩まされた頻度を、「まったく悩まされなかった」から「いつも悩まされた」までそれぞれ 0 から 6 までのスコアとして記録した。5-D Itch Scale では、被験者は過去 2 週間のかゆみの状況を振り返り、かゆみの 5 つの構成要素（持続、程度、傾向、悪影響、分布）を記録した。ジフェリケファリンの全般的な治療効果を確認するため、PGIC を設定した。PGIC では、被験者は前観察期と比較したかゆみの全般的症状を「非常に良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらなかった」、「少し悪くなった」、「悪くなった」及び「非常に悪くなった」の 7 段階で記録した。

2.5.4.1.3 解析方法

1）解析対象集団

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、Full Analysis Set（FAS）を有効性評価項目の主要解析対象集団とした。MR13A9-4 試験では、FAS は、GCP 違反例、未投薬例、治療期移行前中止例、不適格例の一部の症例及びベースラインの平均 NRS スコアが得られていない症例を除外した集団とした。MR13A9-5 試験では、FAS は、治験薬が 1 回以上投与され、NRS スコアに関連する選択基準を満たし、ベースラインの平均 NRS スコアが得られた被験者による集団とした。

解析対象集団の詳細は、2.7.3.1.3 に示した。

2）解析方法

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の主要評価項目はかゆみに対する NRS スコアであり、MR13A9-4 試験の主要評価変数は治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量、MR13A9-5 試験の主要評価変数は二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量とした。評価期間について、MR13A9-4 試験では投与期間を 8 週間として試験を実施

した結果、主要評価項目である NRS スコア変化量は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は投与 2 週時以降のすべての時点でプラセボに対する有意差を示し、プラセボとの群間差は投与 4 週時まで経時的に増大し、それ以降はおおむね一定で推移した。これより、MR13A9-5 試験では投与開始時から 4 週時までの NRS スコア変化量のプラセボに対する優越性を検証することとした。

MR13A9-4 試験では、各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、群、時点及び群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア及び動的割付因子であるナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無及び前観察期に確認する特定の徴候又は症状の有無を共変量、被験者を変量効果とする反復測定混合効果モデル（Mixed effects model for repeated measures; MMRM）による解析を行った。MR13A9-5 試験では、前観察期に確認する特定の徴候又は症状の有無は共変量から除いて同様の解析を行った。

解析には、MR13A9-4 試験では治療期 1 週時から 8 週時、MR13A9-5 試験では二重盲検期 1 週時から 4 週時の各時点で得られた利用可能なすべてのデータを用いた。推定には制限つき最尤法を用いた。誤差分散の共分散構造には Unstructured を用いた。自由度の調整には Kenward-Roger 法を用いた。

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、各時点での各群の変化量の調整済み平均値とその両側 95%信頼区間を示した。MR13A9-4 試験では各時点でのプラセボ群とジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群との変化量の群間差の調整済み平均値とその両側 95%信頼区間及び P 値を示した。MR13A9-5 試験では各時点でのプラセボ群とジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の変化量の群間差の調整済み平均値とその両側 95%信頼区間及び P 値を示した。

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、MI – MMRM 及び Placebo MI – MMRM の感度解析を行い、結果の頑健性を検討した。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 対象の選択・除外基準

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象とし、安定的な血液透析を実施している患者、そう痒症に対する薬物治療が奏効していない患者及び一定のかゆみを継続して有する患者を組み入れるため、以下の選択基準を設定した。

- 週 3 回の血液透析を定期的に受けており、治験期間中も血液透析の回数及び方法を変更せず継続して血液透析が可能な患者
- そう痒症に対する治療経験について、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、又は、保湿剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬などのかゆみを適応に持つ医療用医薬品の治療を受けたが奏効していない患者
- 前観察期開始前より、そう痒症の薬物治療を行っている患者
- 二重盲検期開始前 7 日間の平均 NRS スコアが 4.0 を超える患者
- 二重盲検期開始前 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 日以上の患者

選択・除外基準の詳細は、2.7.3.3.1.1 に示した。

2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

MR13A9-4 試験に組み入れられた被験者の背景について、男性及び女性の割合はそれぞれ 75.2 及び 24.8%、年齢の平均値は 64.5 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 61.17 kg、血液透析歴の平均値は 7.1 年、かゆみの罹病期間の平均値は 4.3 年、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 51.6%、平均 NRS スコアの平均値は 6.55 であった。

MR13A9-5 試験二重盲検期に組み入れられた被験者の背景について、男性及び女性の割合はそれぞれ 84.4 及び 15.6%、年齢の平均値は 64.2 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 62.99 kg、血液透析歴の平均値は 8.1 年、かゆみの罹病期間の平均値は 5.1 年、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 54.9%、平均 NRS スコアの平均値は 6.48 であった。

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期の被験者背景について、いずれも投与群間で不均衡は認められず、試験間でも差異はなかった。

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群及びプラセボ群を統合した解析では、男性及び女性の割合は 78.8 及び 21.2%、年齢の平均値は 64.5 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 61.87 kg、血液透析歴の平均値は 7.6 年、かゆみの罹病期間の平均値は 4.8 年であった。また、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 53.5%、平均 NRS スコアの平均値は 6.56 であった。

被験者背景の詳細は 2.7.3.3.1.2 に示した。

2.5.4.3 有効性の結果

本項では、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期の結果を記載した。MR13A9-5 試験の継続投与期を含む全期間の結果は「2.5.4.5 効果の持続、耐薬性」に記載した。

2.5.4.3.1 かゆみの改善効果

2.5.4.3.1.1 平均 NRS スコアのベースラインからの変化量

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の主要評価項目である平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.5.4.3.1.1- 1 及び表 2.5.4.3.1.1- 2 に示した。

MR13A9-4 試験で主要評価変数とした治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−2.86±0.29 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−3.65±0.30 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にかゆみを改善した（MMRM、P=0.038）。また、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 以上で効果が一定となる用量反応関係が示された。

MR13A9-5 試験で主要評価変数とした二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−1.09±0.20 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−2.06±0.20 であり、プラセボに対するジフェリケファリン 0.5 μg/kg の優越性が検証された（MMRM、P<0.001）。

また、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の平均 NRS スコアはいずれの試験でも 1 週時から低下し、2 週時からすべての時点で、プラセボ群と比較し有意にかゆみを改善した（MR13A9-4 試験、2～8 週時、P=0.003～0.038、MR13A9-5 試験、2～4 週時、P<0.001～0.038）。

以上より、かゆみの改善効果を NRS スコアで評価した結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は試験間で一貫してかゆみを改善し、その効果は投与後早期から認められた。

表 2.5.4.3.1.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	-1.07	0.20	-1.46	-0.68
	2	57	-2.11	0.25	-2.61	-1.62
	3	58	-2.80	0.27	-3.34	-2.27
	4	56	-3.13	0.28	-3.67	-2.58
	5	55	-3.40	0.28	-3.95	-2.84
	6	54	-3.30	0.28	-3.86	-2.75
	7	53	-3.61	0.29	-4.19	-3.04
	8	53	-3.65	0.30	-4.24	-3.07
Placebo	1	63	-0.88	0.19	-1.25	-0.50
	2	62	-1.42	0.24	-1.90	-0.95
	3	61	-1.77	0.26	-2.29	-1.26
	4	61	-2.09	0.27	-2.62	-1.56
	5	61	-2.33	0.27	-2.87	-1.80
	6	59	-2.51	0.27	-3.05	-1.98
	7	59	-2.69	0.28	-3.24	-2.14
	8	58	-2.86	0.29	-3.42	-2.29

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.19	0.23	-0.64	0.26	P=0.405
	2	-0.69	0.31	-1.31	-0.07	P=0.029
	3	-1.03	0.35	-1.71	-0.35	P=0.003
	4	-1.04	0.35	-1.73	-0.34	P=0.003
	5	-1.06	0.36	-1.77	-0.36	P=0.003
	6	-0.79	0.36	-1.51	-0.08	P=0.030
	7	-0.93	0.37	-1.66	-0.19	P=0.013
	8	-0.80	0.38	-1.55	-0.04	P=0.038

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score, prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride and Specific Signs or Symptoms in Screening Period as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1 改編)

表 2.5.4.3.1.1- 2　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験 二重盲検期）

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	-0.55	0.12	-0.79	-0.31
	2	83	-1.19	0.16	-1.52	-0.87
	3	82	-1.77	0.18	-2.13	-1.42
	4	82	-2.06	0.20	-2.45	-1.66
Placebo	1	88	-0.41	0.12	-0.64	-0.18
	2	87	-0.72	0.16	-1.03	-0.40
	3	87	-0.89	0.18	-1.24	-0.54
	4	86	-1.09	0.20	-1.47	-0.70

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.5 µg/kg	1	-0.14	0.17	-0.47	0.19	P=0.404
	2	-0.48	0.23	-0.93	-0.03	P=0.038
	3	-0.88	0.25	-1.38	-0.38	P<0.001
	4	-0.97	0.28	-1.52	-0.42	P<0.001

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Observed Subjects

The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score and prior treatment with Nalfurafine Hydrochloride as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-3 Table14.2.1-1)

2.5.4.3.1.2 平均 NRS スコアの改善率

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下及び−4 以下の被験者を 3 点改善例及び 4 点改善例として、平均 NRS スコアの改善率を評価した。

MR13A9-4 試験の 8 週時の 3 点改善率はプラセボ群 50.0%及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 60.4%、4 点改善率はプラセボ群 36.2%及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 50.9%であった。有意差は認められなかったものの、いずれの改善率も、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 以上の群でプラセボ群に対し高い傾向が認められた（Fisher の正確検定、3 点改善率：P=0.340、4 点改善率：P=0.129）。

MR13A9-5 試験の 4 週時の 3 点改善率はプラセボ群 11.6%及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 30.5%、4 点改善率はプラセボ群 4.7%及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 22.0%であった。いずれの改善率も、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群はプラセボ群に対し有意に高かった（Fisher の正確検定、3 点改善率：P=0.003、4 点改善率：P=0.001）。

以上より、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg が奏効した被験者の割合は、いずれの基準及び試験間でも一貫してプラセボと比べ高かった。

2.5.4.3.1.3 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

MR13A9-4 試験では、治療期 8 週時の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量（日中、夜間いずれか大きい方のスコア）（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−1.00±0.10 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−1.31±0.11 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にかゆみを改善した（MMRM、P=0.036）。また、8 週時の日中のスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−0.99±0.10 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−1.23±0.11、夜間のスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−1.07±0.10 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−1.40±0.11 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意に夜間のスコアを改善した（MMRM、日中のスコア P=0.096、夜間のスコア P=0.030）。

MR13A9-5 試験では、二重盲検期 4 週時の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量（日中、夜間いずれか大きい方のスコア）（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−0.42±0.07 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−0.78±0.07 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にかゆみを改善した（MMRM、P<0.001）。また、4 週時の日中のスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−0.41±0.07 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−0.78±0.07、夜間のスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−0.41±0.07 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−0.78±0.07 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意に日中のスコア及び夜間のスコアを改善した（MMRM、日中のスコア及び夜間のスコア P<0.001）。

また、いずれの試験でも、白取の重症度基準に基づくかゆみスコア（日中、夜間いずれか大きい方のスコア）はジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 1 週時から低下し、MR13A9-4 試験では 2 週時以降の時点で、MR13A9-5 試験では 3 週時以降の時点でプラセボ群に対し有意に改善した（MR13A9-4 試験、2～8 週時、P<0.001～P=0.045、MR13A9-5 試験、3 及び 4 週時、P=0.001 及び P<0.001）。日中のスコア及び夜間のスコアも同様にジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 1 週時から低下した。日中のスコアでは MR13A9-4 試験の 3～7 週時及び MR13A9-5 試験二重盲検期の 3 週時以降でプラセボ群に対し有意に改善し（MR13A9-4 試験 3～7 週時、P＝0.001～0.013、MR13A9-5 試験 3 及び 4 週時、いずれも P<0.001）、夜間のスコアでは MR13A9-4 試験の 2 週時以降及び MR13A9-5 試験二重盲検期の 3 週時以降の時点でプラセボ群に対し有意に改善した（MR13A9-4 試験 2～8 週時、P<0.001～P=0.043、MR13A9-5 試験 3 及び 4 週時、P=0.001 及び P<0.001）。

以上より、かゆみの改善効果を白取の重症度基準に基づくかゆみスコアで評価した結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は試験間で一貫してかゆみを改善し、日中の症状及び夜間の症状をいずれも改善した。かゆみの改善効果は投与後早期から認められた。

また、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアは、NRS スコアと同様の変動を示し、かゆみの程度を評価したいずれの評価項目でも一貫したかゆみの改善効果を示した。

2.5.4.3.1.4 白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率

MR13A9-5 試験では、事後解析として白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率を評価した。夜間の平均かゆみスコアのベースラインが 3 点（痒くて目がさめる。ひと掻きすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながら掻く。）以上の被験者を対象に、平均かゆみスコアが 2 点（多少痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目がさめることはない。）以下となった被験者を改善例として、例数及び割合を算出した。4 週時の夜間の平均かゆみスコア改善率は、プラセボ群 17.9%に対してジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 55.3%であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意に高かった（Fisher の正確検定、P<0.001）。

以上より、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg の投与により夜間のかゆみが改善することで、睡眠の質が向上する可能性が示唆された。

2.5.4.3.2 そう痒症に関連する QOL の改善効果

2.5.4.3.2.1 Skindex-16 スコア

MR13A9-4 試験では、治療期 8 週時の Skindex-16 総合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−24.04±1.94 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−27.79±2.05 であり、有意差は認められなかったもののジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群と比較し、そう痒症に関連する QOL を改善する傾向が認められた（MMRM、P=0.187）。

また、各サブスコアの治療期 8 週時のベースラインからの変化量はいずれも、有意差は認められなかったもののジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較し改善する傾向が認められた（MMRM、P=0.170～P=0.374）。

MR13A9-5 試験では、二重盲検期最終評価時の Skindex-16 総合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−12.51±1.62 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−18.48±1.64 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群と比較し有意に QOL を改善した（ANCOVA、P=0.010）

また、各サブスコアの二重盲検期最終評価時のベースラインからの変化量はいずれも、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較して改善傾向を示し、症状及び感情スコアではプラセボ群と比較し有意に改善した（ANCOVA、P=0.021 及び 0.012）。

以上より、そう痒症に関連する QOL の改善効果を Skindex-16 スコアで評価した結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は試験間で一貫して QOL を改善した。また、サブスコア間でも一貫して QOL を改善し、症状及び感情スコアに対してはプラセボ群と比べ統計学的に有意に改善した。

2.5.4.3.2.2 5-D Itch Scale スコア

MR13A9-4 試験では、8 週時の 5-D Itch Scale 合計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−5.8±0.3 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−6.5±0.4 であり、有意差は認められなかったもののジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群と比較し、そう痒症に関連する QOL を改善する傾向が認められた（MMRM、P=0.139）。

また、各コンポーネントスコアの 8 週時のベースラインからの変化量はいずれも、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較して改善傾向を示し、程度スコアでは、プラセボ群に対して有意に改善した（MMRM、P<0.001）。

MR13A9-5 試験では、二重盲検期最終評価時の 5-D Itch Scale 合計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−2.8±0.3 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−4.4±0.3 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意に QOL を改善した（ANCOVA、P<0.001）。

また、各コンポーネントスコアの二重盲検期最終評価時のベースラインからの変化量はいずれも、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較して改善傾向を示し、程度スコア及び傾向スコアでは、プラセボ群に対して有意に改善した（ANCOVA、P=0.003 及び 0.001）。

以上より、そう痒症に関連する QOL の改善効果を 5-D Itch Scale 合計スコアで評価した結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は試験間で一貫して QOL を改善した。また、コンポーネントスコア間でも一貫して QOL を改善し、程度スコア及び傾向スコアに対してはプラセボ群と比べ統計学的に有意に改善した。

2.5.4.3.3 被験者の印象による全般的症状の改善効果

2.5.4.3.3.1 Patient Global Impression of Change（PGIC）

MR13A9-4 試験では、治療期最終評価時の全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」であった被験者の割合は、プラセボ群 24.2 及び 17.7%、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 28.8 及び 37.3%であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意に全般的症状を改善した（2 標本 Wilcoxon 検定、P=0.005）。

MR13A9-5 試験では、二重盲検期最終評価時の全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」であった被験者の割合は、プラセボ群 17.4 及び 3.5%、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 29.4 及び 14.1%であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意に全般的症状を改善した（2 標本 Wilcoxon 検定、P=0.001）。

以上より、被験者の印象による全般的症状の改善効果を PGIC で評価した結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は試験間で一貫して全般的症状を改善した。

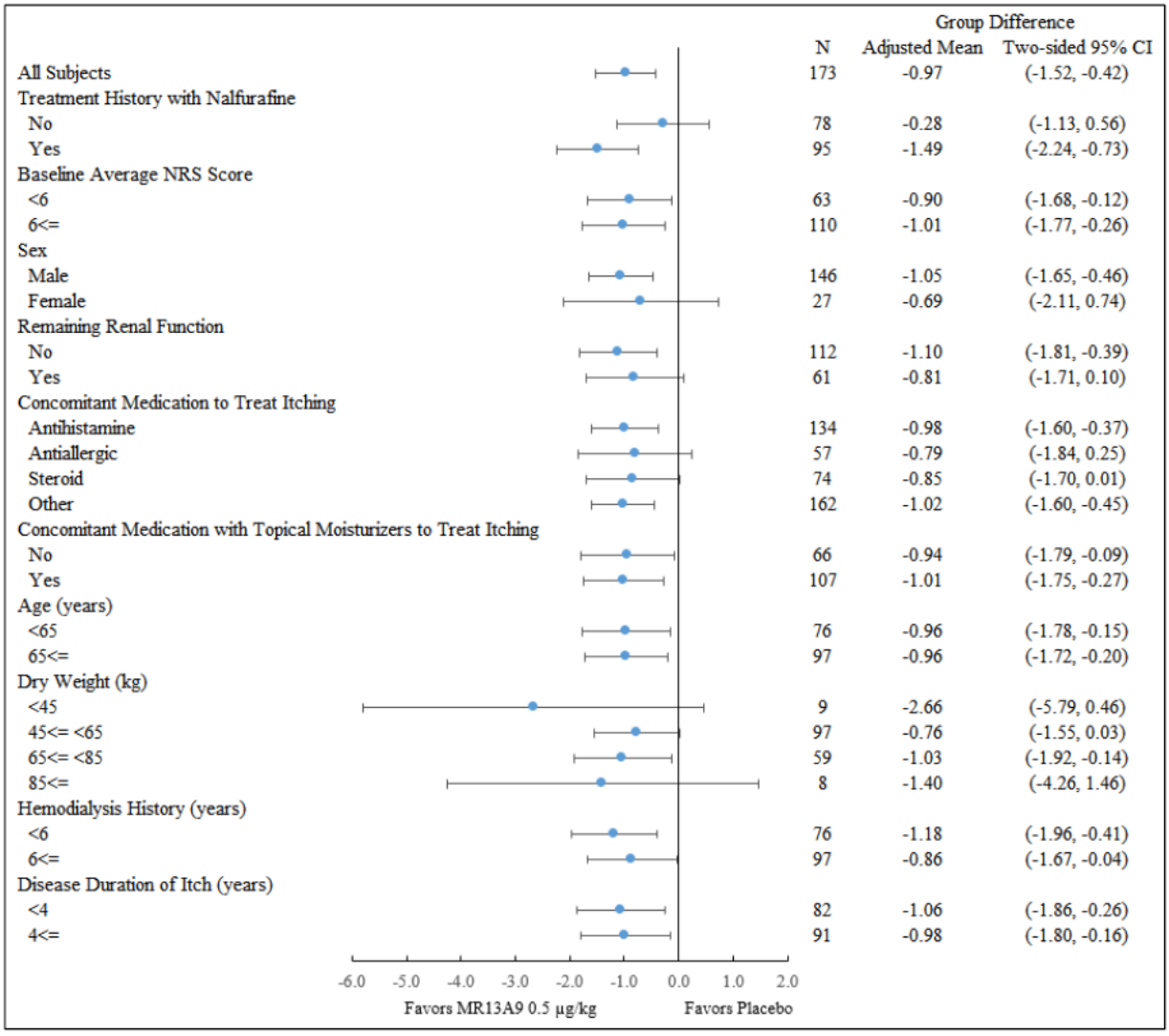
2.5.4.3.4 部分集団解析

MR13A9-5 試験を対象に、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴、ベースラインの平均 NRS スコア、性別、残腎機能、かゆみに対するベース治療薬、保湿外用剤の併用、年齢、ドライウ

ェイト、血液透析歴及びかゆみの罹病期間の部分集団ごとに二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を算出し、図 2.5.4.3.4- 1 に示した。

MR13A9-5 試験の二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、いずれの部分集団でもジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して改善を示し、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は被験者の背景によらず一貫してかゆみを改善した。

図 2.5.4.3.4- 1　部分集団ごとの 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM、プラセボとの差）（MR13A9-5 試験二重盲検期）



MR13A9=ジフェリケファリン

2.5.4.4 臨床推奨用法・用量に関するまとめ

2.5.4.4.1 用法

MR13A9-3 試験では、被験者のドライウェイト 1 kg 単位で投与量を調整する用法・用量を設定した。MR13A9-4 試験では、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に、透析患者の体重分布やそれまでの臨床試験結果から、ジフェリケファリンの投与量がおおむね 0.25、0.5 又は 1.0 μg/kg になるよう、45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上のドライウェイトに基づく体重区分を設定した。MR13A9-4 試験の結果、血漿中ジフェリケファリン濃度は、1、4 及び 7 週時のいずれの時点においても、同一投与群における各体重区分の間で大きな差は認められず、MR13A9-4 試験で設定したドライウェイトに基づく体重区分は適切であることが確認された。MR13A9-5 試験でも同様の用法を設定し、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg の有効性及び安全性が確認された。また、MR13A9-5 試験の主要評価項目について、ドライウェイト区分による部分集団解析を実施した結果、ドライウェイト区分間で差は認められなかった。

以上より、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg の用法は、ドライウェイト 45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上の区分により投与量を設定し、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方法とした。

2.5.4.4.2 用量

MR13A9-4 試験でジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 又はプラセボを週 3 回、8 週間静脈内投与した結果、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボ群に対する有意なそう痒症の改善が示された。また、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 以上で効果が一定となる用量反応関係が示された。安全性についてはジフェリケファリン 1.0 μg/kg までの忍容性が確認されたが、ジフェリケファリン 1.0 μg/kg 群では有害事象が高頻度に認められた。以上より、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg を臨床推奨用量とすることが適切であると判断し、MR13A9-5 試験ではジフェリケファリン 0.5 μg/kg のプラセボに対する優越性を検証した。MR13A9-5 試験の結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は主要評価項目とした NRS スコアでプラセボに対する優越性が検証され、副次評価項目でもそう痒症に対する有効性が支持される結果であった。安全性についても、長期投与時を含むジフェリケファリン 0.5 μg/kg の忍容性が確認された。以上より、0.5 μg/kg をジフェリケファリンの申請用量とした。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

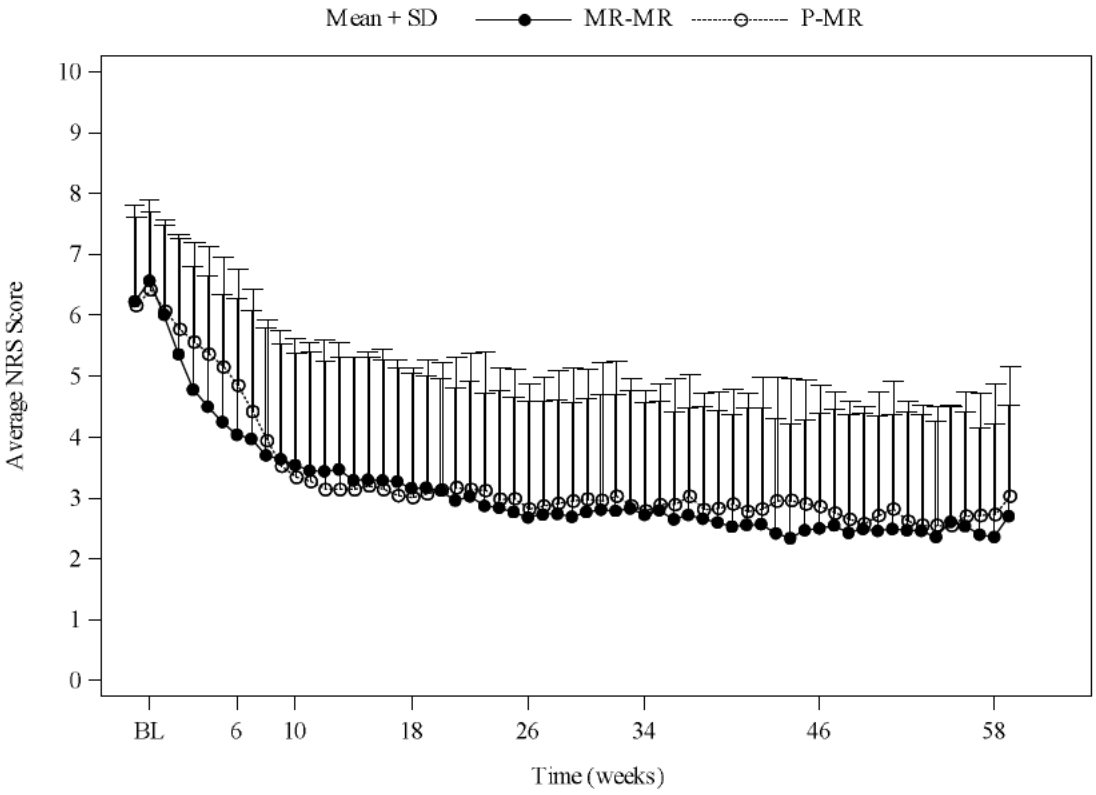
MR13A9-5 試験では、二重盲検期としてジフェリケファリン 0.5 μg/kg 又はプラセボを 6 週間、その後継続投与期としてジフェリケファリン 0.5 μg/kg を 52 週間、最大で計 58 週間ジフェリケファリン 0.5 μg/kg を投与したときの有効性を評価した。

MR13A9-5 試験の全期間での NRS スコアの推移を図 2.5.4.5- 1 に示した。二重盲検期よりジフェリケファリンが投与された MR-MR 群の平均 NRS スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン 6.57±1.32、6 週時 4.04±2.24、34 週時 2.72±1.85 及び 58 週時 2.36±1.86 であり、

継続投与期移行後も継続して低下した。また、二重盲検期にプラセボが投与され、継続投与期からジフェリケファリンを投与された P-MR 群の平均 NRS スコアは、ベースライン 6.42±1.29、6 週時 4.85±1.90、34 週時 2.79±1.98 及び 58 週時 2.73±2.14 であり、継続投与期開始後にさらに低下した。

いずれの群も、ジフェリケファリン投与後、平均 NRS スコアは 3 点未満まで低下し、58 週時まで維持した。また、効果の減弱も認められなかった。

図 2.5.4.5- 1　平均 NRS スコアの推移　（MR13A9-5 試験全期間）



Number of Subjects

Time (weeks)	-1	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
MR-MR	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	79	79	79
P-MR	83	83	83	82	83	83	83	83	82	80	78	77	75	76	73	73

Time (weeks)	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
MR-MR	79	77	78	76	76	74	73	72	72	71	71	69	69	69	68	68
P-MR	73	73	72	70	72	73	73	71	72	69	69	67	69	66	66	65

Time (weeks)	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
MR-MR	68	67	67	67	67	64	66	66	66	66	65	66	66	65	66	66
P-MR	64	66	65	63	62	62	61	59	60	59	56	57	56	57	56	57

Time (weeks)	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	FW1
MR-MR	65	66	65	65	63	65	65	63	63	64	64	58	71
P-MR	57	55	56	57	56	58	57	58	56	54	53	50	74

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-6)

MR-MR 群の平均 NRS スコアの 3 点改善例の割合は、6 週時 34.6%、34 週時 67.2%及び 58 週時 72.4%、4 点改善例の割合は、6 週時 27.2%、34 週時 49.3%及び 58 週時 63.8%であり、平均 NRS スコアの改善率は継続投与期移行後も 58 週時まで経時的に増加した。

他の評価項目も同様にジフェリケファリン投与後、58 週時まで改善を維持した。MR-MR 群の各評価項目の推移について、白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア（日中・夜間いずれか高い方のスコア）は、ベースライン 2.98±0.34 に対し 6 週時 2.05±0.80、34 週時 1.64±0.78 及び 58 週時 1.46±0.88、Skindex-16 総合スコアは、ベースライン 39.21±17.76 に対し 4 週時 20.86±18.00、34 週時 12.89±13.42 及び 58 週時 10.84±14.40、5-D Itch Scale 合計スコアは、ベースライン 15.7±2.9 に対し 4 週時 11.1±3.0、34 週時 10.4±2.9 及び 58 週時 9.8±3.1 であった。PGIC で評価した全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」であった被験者の割合は、34 週時 32.8 及び 20.9%、58 週時 29.7 及び 29.7%であった。また、事後解析により評価した白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率は、6 週時 68.4%、34 週時 80.0%及び 58 週時 92.6%であり、ベースラインのスコアが睡眠に影響を与える 3 点以上であった被験者のほとんどが、58 週時に睡眠に影響を与えない 2 点以下となった。

P-MR 群でも、ジフェリケファリン投与後いずれの評価項目も MR-MR 群と概ね同様の推移を示し、58 週時まで改善を維持した。これより、ジフェリケファリンのかゆみの改善効果、そう痒症に関連する QOL の改善効果及び被験者の印象による全般的症状の改善効果の持続が示された。

2.5.4.6 有効性のまとめ

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者に対し、投与後早期からかゆみを改善し、長期にわたり改善を維持した。また、そう痒症に関連する QOL 及び被験者の印象による全般的症状も改善した。

- 主要評価項目である平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、MR13A9-4 試験の結果、主要評価変数である 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群に対して有意に低下した。また、MR13A9-5 試験の結果、主要評価変数である 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群に対して有意に低下し、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg のプラセボに対する優越性が検証された。
- 主要評価項目の他の変数及び副次評価項目について、平均 NRS スコアの改善率は MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験で 3 点改善率及び 4 点改善率ともにジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較し高く、MR13A9-5 試験ではプラセボ群に対する有意差が認められた。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についても、MR13A9-4 試験及

び MR13A9-5 試験でジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にスコアを低下した。これより、そう痒症を有する血液透析患者に対して、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg はかゆみの程度を評価した複数の評価項目で一貫したかゆみの改善効果を示した。

- 白取の重症度基準に基づくかゆみスコアでは、日中の症状及び夜間の症状をいずれも改善する効果が認められた。MR13A9-5 試験で事後解析として白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率を評価した結果、ベースラインのスコアが睡眠に影響を与える 3 点以上から、4 週時に睡眠に影響を与えない 2 点以下となった被験者の割合は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群に対して有意に高く、かゆみの改善に伴い睡眠の質を向上する可能性が示唆された。
- 平均 NRS スコアの経時的な推移について、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験で NRS スコアは治験薬投与後 1 週時より低下し、2 週時以降ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にかゆみを改善した。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についても、同様に投与後早期よりジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にかゆみを改善した。
- そう痒症に関連する QOL を Skindex-16 スコア及び 5-D Itch Scale スコアで評価した結果、MR13A9-4 試験の 8 週時ではいずれのスコアもジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群と比較して改善傾向を示し、MR13A9-5 試験の 4 週時ではいずれのスコアもプラセボ群に対して有意に改善した。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は複数の評価項目でそう痒症に関連する QOL を改善した。また、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は Skindex-16 のサブスコア及び 5-D Itch Scale のコンポーネントスコアをいずれも改善した。
- 被験者の印象による全般的効果を評価した PGIC では、MR13A9-4 試験の 8 週時及び MR13A9-5 試験の 4 週時でジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意な改善を示し、被験者自身が治療効果を実感できることが示された。
- MR13A9-5 試験でジフェリケファリン 0.5 μg/kg を 58 週間投与した結果、平均 NRS スコアは、ジフェリケファリン投与後 3 点未満まで低下し、58 週時まで維持した。また、他の評価項目も同様にジフェリケファリン投与後、58 週時まで改善を維持し、かゆみの改善効果、かゆみに関連する QOL 及び被験者の印象による全般的症状の改善効果の持続を示した。
- 部分集団解析の結果、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は被験者の背景によらず一貫して NRS スコアを低下させ、かゆみを改善した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

既治療のそう痒症を有する血液透析患者に対するジフェリケファリンの安全性は、国内で実施した第 II 相臨床試験（MR13A9-3）、後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）及び第 III 相臨床試験（MR13A9-5）の 3 試験を主要な評価資料とし、これらの試験成績に基づき評価した。主要 3 試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示した。また、第 I 相臨床試験（日本人健康成人）（MR13A9-1）、臨床薬理試験（日本人血液透析患者）（MR13A9-2）及び海外 QT/QTc 評価試験（CR845-100201）の 3 試験についても評価資料とした。

血液透析患者を対象に海外で実施した海外第 II 相臨床試験 1（CR845-CLIN2005）、海外第 II 相臨床試験 2（CR845-CLIN2101）、海外第 III 相臨床試験 1（二重盲検期）（CR845-CLIN3102 DB）、海外第 III 相臨床試験 2（二重盲検期）（CR845-CLIN3103 DB）、海外長期投与試験（CR845-CLIN3101）、海外第 III 相臨床試験 3（CR845-CLIN3105）、海外第 III 相臨床試験 1（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3102 OLE）及び海外第 III 相臨床試験 2（非盲検継続投与期）（CR845-CLIN3103 OLE）の 8 試験、並びにその他の海外で実施した第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験の 8 試験を参考資料とした。

国内血液透析患者対象試験 3 試験（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）の安全性を評価する解析対象集団は、各試験の安全性解析対象集団／Safety Set とした。国内血液透析患者対象試験の安全性は、有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び依存性を評価項目した。MR13A9-3 試験では身体所見についても評価項目とした。MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、体重及び特に注目すべき有害事象についても評価項目とした。

ジフェリケファリンの安全性を評価した国内血液透析患者対象試験 3 試験については、統合解析を実施した。統合解析では、国内血液透析患者対象試験 3 試験全体を統合した集計、ジフェリケファリンを長期投与した群を統合した集計（MR13A9-5 試験の全被験者、プラセボ投与期間を除く）を行った。統合解析では、有害事象名の MedDRA/J のバージョンを 24.1 で統一し、治験薬投与期間に認められた有害事象を対象に集計した。

2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度

国内血液透析患者対象試験ではプラセボが 173 例、ジフェリケファリンが 440 例に投与された。ジフェリケファリンの用量別の内訳は、0.25 μg/kg が 82 例、0.5 μg/kg が 254 例、1.0 μg/kg が 81 例、1.5 μg/kg が 23 例であった。被験者背景について、男性及び女性の割合は 76.6 及び 23.4%（全体、以下同様）、年齢の平均値は 64.5 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 61.84 kg、血液透析歴の平均値は 7.3 年、かゆみの罹病期間の平均値は 4.6 年であった。また、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 41.9%であった。

MR13A9-3 試験では、プラセボ群 21 例、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 21 例、0.5 μg/kg 群 21 例、1.0 μg/kg 群 19 例、1.5 μg/kg 群 23 例で安全性が評価された。MR13A9-3 試験では、男性及び女性の割合は 67.6%及び 32.4%（全体、以下同様）、年齢の平均値は 64.7 歳、前観察期開

始時のドライウェイトの平均値は 61.32 kg、血液透析歴の平均値は 6.5 年、かゆみの罹病期間の平均値は 4.5 年であった。性別、身長、慢性腎臓病の主原因、血液透析歴、膜面積（m^2）（前観察期間開始時）、透析開始時期（前観察開始時）及び透析ごとの除水量について、投与群間に統計学的に有意な差が認められた。なお、MR13A9-3 試験では、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のない患者を対象とした。

MR13A9-4 試験では、プラセボ群 63 例、ジフェリケファリン 0.25μg/kg 群 61 例、0.5 μg/kg 群 61 例、1.0 μg/kg 群 62 例で安全性が評価された。被験者背景について、男性及び女性の割合は 75.3%及び 24.7%（全体、以下同様）、年齢の平均値は 64.5 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 61.29 kg、血液透析歴の平均値は 7.0 年、かゆみの罹病期間の平均値は 4.3 年であった。また、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 51.4%、前観察期に特定の徴候又は症状があった被験者は 9.3%であった。いずれの背景項目でも投与群間の不均衡は認められなかった。

MR13A9-5 試験の二重盲検期では、プラセボ群 89 例及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 89 例で安全性が評価された。被験者背景について、男性及び女性の割合は 83.7%及び 16.3%（全体、以下同様）、年齢の平均値は 64.5 歳、前観察期開始時のドライウェイトの平均値は 62.93 kg、血液透析歴の平均値は 8.1 年、かゆみの罹病期間の平均値は 5.1 年であった。また、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴のある被験者は 53.4%、前観察期に特定の徴候又は症状があった被験者は 9.0%であった。いずれの背景項目でも投与群間の不均衡は認められなかった。

MR13A9-5 試験では継続投与期移行例を対象に、P-MR 群（二重盲検期にプラセボを投与された継続投与期移行例）83 例及び MR-MR 群（二重盲検期にジフェリケファリン 0.5 μg/kg を投与された継続投与期移行例）85 例で全期間の安全性が評価された。被験者背景は二重盲検期の被験者背景と概ね同様であった。

2.5.5.3 有害事象

1）MR13A9-3 試験

有害事象の発現率は、プラセボ群 28.6%（6/21 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 47.6%（10/21 例）、0.5 μg/kg 群 81.0%（17/21 例）、1.0 μg/kg 群 52.6%（10/19 例）及び 1.5 μg/kg 群 91.3%（21/23 例）であった。いずれかのジフェリケファリン群で 3 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 0 例、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 1 例、0.5 μg/kg 群 0 例、1.0 μg/kg 群 0 例及び 1.5 μg/kg 群 4 例、以下同順）、浮動性めまい（0、1、2、2 及び 4 例）、傾眠（0、1、1、0 及び 3 例）、便秘（0、1、1、1 及び 3 例）、悪心（1、1、0、0 及び 5 例）、異常感（0、0、1、0 及び 4 例）、血中プロラクチン増加（0、1、1、1 及び 3 例）及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（0、2、0、6 及び 7 例）であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 19.0%（4/21 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 33.3%（7/21 例）、0.5 μg/kg 群 61.9%（13/21 例）、1.0 μg/kg 群 47.4%（9/19 例）及び 1.5 μg/kg 群 78.3%（18/23 例）であった。いずれかのジフェリケファリン群で 3 例以上に認められた副作用は、浮動性めまい（0、1、2、2 及び 4 例）、傾眠（0、1、1、0 及び 3 例）、悪心（0、1、0、0 及び 4

例）、異常感（0、0、1、0 及び 4 例）、血中プロラクチン増加（0、1、1、1 及び 3 例）及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（0、2、0、6 及び 7 例）であった。

2）MR13A9-4 試験

有害事象の発現率は、プラセボ群 66.7%（42/63 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 72.1%（44/61 例）、0.5 μg/kg 群 77.0%（47/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 85.5%（53/62 例）であった。いずれかのジフェリケファリン群で 5%以上の被験者に認められた有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 11.1%、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 13.1%、0.5 μg/kg 群 9.8%及び 1.0 μg/kg 群 4.8%、以下同順）、傾眠（4.8、3.3、4.9 及び 9.7%）、浮動性めまい（4.8、4.9、4.9 及び 8.1%）、便秘（0.0、8.2、4.9 及び 11.3%）、嘔吐（4.8、1.6、1.6 及び 6.5%）、悪心（1.6、0.0、1.6 及び 6.5%）、関節痛（3.2、4.9、8.2 及び 4.8%）、倦怠感（0.0、3.3、3.3 及び 6.5%）、発熱（0.0、3.3、6.6 及び 0.0%）、血圧低下（3.2、0.0、6.6 及び 4.8%）及び透析低血圧（4.8、6.6、4.9 及び 3.2%）であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 11.1%（7/63 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 14.8%（9/61 例）、0.5 μg/kg 群 14.8%（9/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 27.4%（17/62 例）であった。いずれかのジフェリケファリン群で 2%以上の被験者に認められた副作用は傾眠（3.2、3.3、4.9 及び 8.1%）、浮動性めまい（3.2、3.3、1.6 及び 3.2%）、動悸（1.6、3.3、0.0 及び 0.0%）、嘔吐（1.6、0.0、1.6 及び 3.2%）、悪心（0.0、0.0、0.0 及び 3.2%）及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（0.0、3.3、1.6 及び 0.0%）であった。

3）MR13A9-5 試験

（1）二重盲検期

有害事象の発現率は、プラセボ群 47.2%（42/89 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 56.2%（50/89 例）であった。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 3%以上の被験者に認められた有害事象は、シャント狭窄（プラセボ群 4.5%及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 7.9%、以下同順）、発熱（3.4%及び 4.5%）、便秘（1.1%及び 4.5%）、血圧低下（2.2%及び 3.4%）、上咽頭炎（2.2%及び 3.4%）、ワクチン接種合併症（2.2%及び 3.4%）、嘔吐（0.0%及び 3.4%）、背部痛（0.0%及び 3.4%）及びシャント閉塞（0.0%及び 3.4%）であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 3.4%（3/89 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 14.6%（13/89 例）であった。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 2%以上の被験者に認められた副作用は、便秘（0.0%及び 4.5%）及び血圧低下（1.1%及び 2.2%）であった。

（2）全期間

有害事象の発現率は、P-MR 群 98.8%（82/83 例）、MR-MR 群 96.5%（82/85 例）であった。いずれかの投与群で 15%以上の被験者に認められた有害事象は、発熱（P-MR 群 22.9%及び MR-MR 群 18.8%、以下同順）、挫傷（8.4%及び 17.6%）、ワクチン接種合併症（14.5%及び

16.5%）、上咽頭炎（18.1%及び 15.3%）、シャント狭窄（16.9%及び 15.3%）、下痢（21.7%及び 12.9%）であった。

副作用の発現率は、P-MR 群 13.3%（11/83 例）、MR-MR 群 18.8%（16/85 例）であった。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた副作用は、便秘（0.0%及び 4.7%）、傾眠（2.4%及び 2.4%）及び浮動性めまい（2.4%及び 1.2%）であった。

（3）長期投与

ジフェリケファリンを長期投与した時の有害事象の発現状況を評価するため、MR13A9-5 試験のジフェリケファリン投与中のデータ（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の継続投与期非移行例のデータ、MR-MR 群のデータ及び P-MR 群のプラセボ投与期間を除いたデータ）を統合した。

ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群 172 例では、有害事象が 95.9%（165 例）、副作用が 16.3%（28 例）に認められた。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群の発現時期別の有害事象発現率は、12 週未満では 77.9%（134/172 例）、12～24 週では 69.2%（108/156 例）、24～36 週では 70.4%（100/142 例）、36～48 週では 69.2%（90/130 例）、48 週以降では 55.9%（71/127 例）であり、有害事象はいずれの期間でも同程度の発現率であった。また、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群の発現時期別の副作用発現率は、12 週未満では 12.8%（22/172 例）、12～24 週では 3.8%（6/156 例）、24～36 週では 0.7%（1/142 例）、36～48 週では 0.8%（1/130 例）、48 週以降では 0.0%（0/127 例）であり、副作用は投与 12 週以内の比較的投与早期の発現が多かった。有害事象及び副作用はいずれも長期投与に伴い増加する傾向はなく、遅発性の事象も認められなかった。

4）国内血液透析患者対象試験統合

有害事象の発現率は、プラセボ群 52.0%（90/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 83.4%（367/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 90.2%（229/254 例）であった。臨床推奨用量であるジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で認められた主な有害事象（10%以上）は、発熱（プラセボ群 1.7%、ジフェリケファリン全用量群 8.9%及び 0.5 μg/kg 群 14.6%、以下同順）、上咽頭炎（5.2%、11.1%及び 13.0%）、シャント狭窄（4.0%、7.7%及び 11.8%）、下痢（4.0%、7.0%及び 10.6%）及びワクチン接種合併症（1.2%、5.9%及び 10.2%）であった。重症度別の有害事象の発現件数は、軽度がプラセボ群 179 件、ジフェリケファリン全用量群 1478 件、0.5 μg/kg 群 1190 件、中等度がプラセボ群 17 件、ジフェリケファリン全用量群 243 件、0.5 μg/kg 群 182 件、高度がプラセボ群 3 件、ジフェリケファリン全用量群 23 件、0.5 μg/kg 群 22 件であった。国内血液透析患者対象試験で認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 8.1%（14/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 25.0%（110/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 19.7%（50/254 例）であった。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で認められた主な副作用（2%以上）は、傾眠（1.7%、4.1%及び 2.8%）、浮動性めまい（1.7%、3.9%及び 2.4%）及び便秘（0.0%、2.3%及び 2.0%）であった。重症度別の副作用の発現件数は、軽度がプ

ラセボ群 16 件、ジフェリケファリン全用量群 174 件、0.5 μg/kg 群 74 件、中等度がプラセボ群 1 件、ジフェリケファリン全用量群 23 件、0.5 μg/kg 群 5 件、高度がプラセボ群 0 件、ジフェリケファリン全用量群 2 件、0.5 μg/kg 群 2 件であった。国内血液透析患者対象試験で認められた副作用のほとんどは軽度又は中等度であった。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で高度と判定された副作用は、憩室炎及び意識変容状態（各 1 件）であった。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 0.6%（1/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 0.9%（4/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 1.6%（4/254 例）に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 6.9%（12/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 20.2%（89/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 31.1%（79/254 例）に認められた。死亡を除く重篤な副作用は、プラセボ群では認められず、ジフェリケファリン全用量群では 1.4%（6/440 例）、0.5 μg/kg 群では 1.6%（4/254 例）に認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.9%（5/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 11.8%（52/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 14.2%（36/254 例）であった。

国内血液透析患者対象試験統合のジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で多く認められた副作用である傾眠及び浮動性めまいについて、詳細を以下に示した。

・ 傾眠

傾眠は、有害事象としてプラセボ群 2.3%（4/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 4.8%（21/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 3.5%（9/254 例）に認められ、副作用としてプラセボ群 1.7%（3/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 4.1%（18/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 2.8%（7/254 例）に認められた。ジフェリケファリン全用量群又は 0.5 μg/kg で認められた傾眠の副作用の重症度は、ほとんどが軽度であり、高度の事象は認められなかった。また、ほとんどの事象が治験薬に対する処置を行うことなく、回復した。

・ 浮動性めまい

浮動性めまいは、有害事象としてプラセボ群 3.5%（6/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 7.3%（32/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 6.7%（17/254 例）に認められ、副作用としてプラセボ群 1.7%（3/173 例）、ジフェリケファリン全用量群 3.9%（17/440 例）及び 0.5 μg/kg 群 2.4%（6/254 例）に認められた。ジフェリケファリン全用量群又は 0.5 μg/kg で認められた浮動性めまいの副作用の重症度は、ほとんどが軽度であり、高度の事象は認められなかった。投与中止に至った浮動性めまいがジフェリケファリン全用量群に 5 件及び 0.5 μg/kg 群に 3 件認められたが、ほとんどの事象が治験薬に対する処置を必要としなかった。すべての浮動性めまいの副作用は回復又は軽快した。

2.5.5.4 死亡

MR13A9-3 試験及び MR13A9-4 試験では死亡例は認められなかった。MR13A9-5 試験では、二重盲検期にプラセボ群の 1 例（うっ血性心不全）で死亡が認められた。継続投与期移行例を対象とした全期間では、P-MR 群の 2 例（末梢動脈閉塞性疾患 1 例、食欲減退 1 例）、MR-MR

群の 2 例（急性心筋梗塞 2 例）で死亡が認められた。国内血液透析患者対象試験で認められた死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

その他、海外透析患者対象試験、第 I 相試験及び臨床薬理試験でも、死亡に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

MR13A9-3 試験では、重篤な有害事象がジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 4.8%（1/21 例）、0.5 μg/kg 群 19.0%（4/21 例）及び 1.5 μg/kg 群 4.3%（1/23 例）に認められ、プラセボ群及び 1.0 μg/kg 群では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な副作用はジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 14.3%（3/21 例）及び 1.5 μg/kg 群 4.3%（1/23 例）に認められ、プラセボ群、0.25 μg/kg 群及び 1.0 μg/kg 群では認められなかった。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で認められた重篤な副作用は、憩室炎、高血糖、浮動性めまい及び低血圧（各 1 例）、1.5 μg/kg 群で認められた重篤な副作用は浮動性めまい（1 例）であった。

MR13A9-4 試験では、重篤な有害事象がプラセボ群 3.2%（2/63 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 4.9%（3/61 例）、0.5 μg/kg 群 13.1%（8/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 8.1%（5/62 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な副作用はジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 1.6%（1/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 1.6%（1/62 例）に認められ、プラセボ群及び 0.25 μg/kg 群では認められなかった。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で認められた重篤な副作用は意識変容状態（1 例）、1.0 μg/kg 群で認められた重篤な副作用は小腸閉塞（1 例）であった。

MR13A9-5 試験の二重盲検期では、重篤な有害事象がプラセボ群 11.2%（10/89 例）及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 7.9%（7/89 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、プラセボ群ではシャント狭窄（4 例）及び肺炎（2 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群ではシャント狭窄（2 例）であった。重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

MR13A9-5 試験の全期間では、重篤な有害事象が P-MR 群 44.6%（37/83 例）及び MR-MR 群 38.8%（33/85 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、P-MR 群ではシャント狭窄（7 例）、肺炎、シャント閉塞（各 4 例）、末梢動脈閉塞性疾患（3 例）、COVID-19、白内障、冠動脈狭窄、発熱、シャント瘤（各 2 例）、MR-MR 群ではシャント閉塞（6 例）、末梢動脈閉塞性疾患（3 例）、COVID-19、胃腸炎、シャント狭窄（各 2 例）であった。重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

2.5.5.6 投与中止に至った有害事象

MR13A9-3 試験では、投与中止に至った有害事象がジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 9.5%（2/21 例）、0.5 μg/kg 群 23.8%（5/21 例）及び 1.5 μg/kg 群 39.1%（9/23 例）に認められ、プラセボ群及び 1.0 μg/kg 群では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、1.5 μg/kg 群の悪心（3 例）、浮動性めまい、倦怠感及び異常感（各 2

例）であった。投与中止に至った副作用は、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 4.8%（1/21 例）、0.5 μg/kg 群 19.0%（4/21 例）及び 1.5 μg/kg 群 39.1%（9/23 例）に認められ、プラセボ群及び 1.0 μg/kg 群では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、1.5 μg/kg 群の悪心（3 例）、浮動性めまい、倦怠感及び異常感（各 2 例）であった。

MR13A9-4 試験では、投与中止に至った有害事象がプラセボ群 1.6%（1/63 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 6.6%（4/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 8.1%（5/62 例）に認められ、0.25 μg/kg 群では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 1.6%（1/63 例）、ジフェリケファリン 0.5μg/kg 群 6.6%（4/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 6.5%（4/62 例）に認められ、0.25 μg/kg 群では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用はなかった。

MR13A9-5 試験の二重盲検期では、投与中止に至った有害事象がプラセボ群 4.5%（4/89 例）及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 5.6%（5/89 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の血圧低下（2 例）であった。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 1.1%（1/89 例）及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 3.4%（3/89 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の血圧低下（2 例）であった。

MR13A9-5 試験の全期間では、投与中止に至った有害事象が P-MR 群 21.7%（18/83 例）及び MR-MR 群 7.1%（6/85 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、P-MR 群の末梢動脈閉塞性疾患（2 例）、MR-MR 群の急性心筋梗塞（2 例）であった。投与中止に至った副作用は、P-MR 群 4.8%（4/83 例）及び MR-MR 群 1.2%（1/85 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用はなかった。

2.5.5.7 特に注目すべき有害事象

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、中枢神経系への影響を慎重に評価するため、過去 1 週間に生じた特定の徴候又は症状（めまい、失神、動悸、頻脈、転倒、痙攣発作、歩行障害、精神状態変化、傾眠及び気分変化）を聴取し、聴取された徴候又は症状のうち、治験責任医師又は治験分担医師に有害事象に該当すると判断されたものを、特に注目すべき有害事象として評価した。

MR13A9-4 試験では、特に注目すべき有害事象がプラセボ群 11.1%（7/63 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 14.8%（9/61 例）、0.5 μg/kg 群 11.5%（7/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 17.7%（11/62 例）に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された特に注目すべき有害事象の発現率は、プラセボ群 7.9%（5/63 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 9.8%（6/61 例）、0.5 μg/kg 群 9.8%（6/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 14.5%（9/62 例）であった。程度別の特に注目すべき有害事象の発現状況は、軽度がプラセボ群 11 件、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 11 件、0.5 μg/kg 群 5 件及び 1.0 μg/kg 群 15 件、中等度がジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 1 件、高度がジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 1 件であった。程度が高度と判定された事象はジフェリケファリン 0.5 μg/kg

群で認められた意識変容状態 1 件であった。多くの事象は治験薬に対する処置なく、治験薬投与期間中に回復した。

MR13A9-5 試験の全期間では、特に注目すべき有害事象が P-MR 群 25.3%（21/83 例）及び MR-MR 群 21.2%（18/85 例）に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された特に注目すべき有害事象の発現率は、P-MR 群 6.0%（5/83 例）及び MR-MR 群 4.7%（4/85 例）であった。程度別の特に注目すべき有害事象の発現状況は、軽度が P-MR 群 29 件及び MR-MR 群 30 件、中等度が P-MR 群 2 件及び MR-MR 群 4 件であり、いずれの投与群でも高度の事象は認められなかった。多くの事象は治験薬に対する処置なく、治験薬投与期間中に回復した。

2.5.5.8 臨床検査

MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、TSH、FT3、FT4 及びテストステロンの軽微な低下、並びにナトリウム、カリウム及びプロラクチンの軽微な上昇が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。その他の臨床検査項目に特記すべき一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.9 バイタルサイン及び体重

MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数）及び体重の平均値の経時的推移に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.10 12 誘導心電図及び QT 評価

MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

海外 QT/QTc 評価試験（CR845-100201）は、健康成人被験者を対象とした、二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であり、ジフェリケファリンの臨床用量（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg）及び臨床用量を大幅に超える用量（ジフェリケファリン 3 μg/kg）の単回静脈内投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。本試験の結果、心拍数、PR 間隔で測定した房室伝導、QRS 時間で測定した心室脱分極に対して、ジフェリケファリンが臨床的に重要な影響を与えるシグナルは認められなかった。また、時間平均値、時間を一致させた値、外れ値、PK-PD 解析の結果から、心室の再分極に対してジフェリケファリンが臨床的に重要な影響を与えるシグナルは認められなかった。以上より、本試験から QTc、心拍数、PR 及び QRS 間隔、心室の再分極、並びに他の心電図パラメータにジフェリケファリンは影響を及ぼさないことが示された。

2.5.5.11 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.11.1 部分集団における有害事象

内因性要因（性別、年齢、ドライウェイト及び透析導入の原疾患）及び外因性要因（ナルフラフィン塩酸塩の前治療の有無、かゆみに対するベース治療薬及び中枢に作用する薬剤の併

用の有無）がジフェリケファリンの安全性に及ぼす影響を検討するため、有害事象及び副作用の発現率について 3 試験併合データを対象に部分集団解析を実施した。その結果、いずれの部分集団でも有害事象及び副作用発現率はおおむね同程度であった。

2.5.5.11.2 薬物相互作用

血液透析患者では、ジフェリケファリンの主な排泄経路は糞中であり、副次的な排泄経路は尿中である。非臨床試験成績では、ジフェリケファリンのシトクロム P450 代謝物プロファイルから薬物相互作用の可能性は極めて低いことが示唆されている。同様に、ジフェリケファリンと複数のトランスポーターとの相互作用が認められないことから、ジフェリケファリンはトランスポーターの基質となる臨床的に重要な薬剤とは相互作用を示さないと考えられる。また、ジフェリケファリンは血漿中たん白結合率が高くないため、ジフェリケファリン及び血漿中たん白結合率が高い薬剤を併用した場合に、双方の薬物動態に影響を及ぼさない。以上より、ジフェリケファリンの臨床薬物相互作用試験は実施されていないが、血液透析患者においてジフェリケファリンの安全性又は有効性に影響を及ぼす薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

2.5.5.11.3 妊婦及び授乳時の使用

ジフェリケファリンの非臨床試験では、ラットにおいてジフェリケファリンの胎盤通過性が認められた（2.6.4.4.4）。また、ラット及びウサギの最高用量（それぞれ 25 mg/kg/day 及び 0.1 mg/kg/day）まで催奇形性は認められなかった（2.6.6.6.2、2.6.6.6.3）。分娩後の授乳ラットを用いた評価では乳汁移行が認められた（2.6.4.6.1.4）。

臨床試験では、妊婦でのジフェリケファリンの使用に関するデータはない。

以上より、ラットを用いた非臨床試験で胎盤通過が報告されていることから、妊婦に対して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が望ましい。また、ラットを用いた非臨床試験でジフェリケファリンの乳汁中への移行が認められていることから、授乳婦に対しては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が推奨される。

2.5.5.11.4 薬物乱用

MR13A9-3 試験では、依存性評価委員により「依存性あり」と評価された被験者は、プラセボ群の 2 例に対してジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群では 1 例であり、MR13A9-3 試験の投与期間では問題となるものではなかった。MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、依存性評価委員により評価可能であったすべての被験者が「依存性なし」と判定された。以上より、国内血液透析患者対象試験の結果からジフェリケファリンの依存性を示唆する結果は認められなかった。

海外薬物乱用可能性評価試験（CR845-CLIN1006）では、娯楽目的でオピオイド及び幻覚剤を使用している健康な多剤使用者を対象に、ペンタゾシン（オピオイド κ 受容体作動薬とし

ての活性を示すオピオイドμ受容体部分的作動薬／拮抗薬）及びプラセボと比較し、臨床用量の10倍（5 μg/kg）及び30倍（15 μg/kg）のジフェリケファリンを静脈内投与したときの乱用の可能性を評価した。本試験の結果、乱用のリスクについて主観的スケール及び生理学的指標のいずれもジフェリケファリンはプラセボと有意な差がなく、ペンタゾシンとは有意な差が認められた。また、ジフェリケファリンは米国及び欧州で指定薬物に指定されていない。以上より、ジフェリケファリンに乱用の可能性はないと考えられる。

2.5.5.11.5 離脱症状及び反跳現象

国内血液透析患者対象試験の依存性評価委員による評価では、ジフェリケファリンの依存性を示唆する結果は認められなかった。また、海外身体依存性評価試験（CR845-CLIN100303）では、血液透析患者にジフェリケファリン0.5 μg/kgを3週間投与し治療を中止したときの身体依存性をプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験で評価した結果、離脱症状は認められなかった。以上の結果より、ジフェリケファリンの中止に伴う離脱症状は認められないと考えられる。

ジフェリケファリン投与後の反跳現象を評価する試験は実施していない。

2.5.5.11.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討するジフェリケファリンの試験は実施していない。ジフェリケファリンの中枢神経系への移行性は低いが、国内血液透析患者対象試験を統合した結果、ジフェリケファリン0.5 μg/kg群で認められた主な副作用は傾眠（2.8%）及び浮動性めまい（2.4%）であったことから、ジフェリケファリン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喚起が必要と考えられる。

2.5.5.12 安全性のまとめ

既治療のそう痒症を有する血液透析患者に対するジフェリケファリンの安全性は、国内で実施したMR13A9-3、MR13A9-4及びMR13A9-5試験の3試験を主要な評価資料とし、これらの試験成績に基づき評価した。

国内透析患者対象試験統合の有害事象発現率は、プラセボ群52.0%（90/173例）、ジフェリケファリン0.5 μg/kg群90.2%（229/254例）であった。ジフェリケファリン0.5 μg/kg群で認められた主な有害事象は、発熱、上咽頭炎、シャント狭窄、下痢及びワクチン接種合併症であり、有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。副作用の発現率は、プラセボ群8.1%（14/173例）、ジフェリケファリン0.5 μg/kg群19.7%（50/254例）であった。ジフェリケファリン0.5 μg/kg群で認められた主な副作用は、傾眠、浮動性めまい及び便秘であった。死亡に至った有害事象は、プラセボ群0.6%（1/173例）、ジフェリケファリン0.5 μg/kg群1.6%（4/254例）に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群6.9%（12/173例）、ジフェリケファリン0.5 μg/kg群31.1%（79/254

例）に認められた。死亡を除く重篤な副作用は、プラセボ群では認められず、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群では 1.6%（4/254 例）に認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.9%（5/173 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 14.2%（36/254 例）であった。臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

国内血液透析患者対象試験での依存性評価委員による評価、海外薬物乱用可能性評価試験、並びに海外身体依存性評価試験の結果から、ジフェリケファリンに乱用の可能性及び依存性はないと考えられる。

妊婦でのジフェリケファリンの使用に関するデータはないが、ラットを用いた非臨床試験で胎盤通過が報告されていることから、妊婦に対して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が望ましい。また、ラットを用いた非臨床試験でジフェリケファリンの乳汁中への移行が認められていることから、授乳婦に対しては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が推奨される。

国内血液透析患者対象試験のジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で認められた主な副作用は傾眠及び浮動性めまいであったことから、ジフェリケファリン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喚起が必要と考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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うえ、睡眠障害、うつ病、死亡リスクの上昇等の悪影響を及ぼす[2,3,4]。中等度から重度のそう痒症を合併している血液透析患者は、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[2,6]。

2.5.6.1.2 現行の治療

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がある[16]。血液透析患者の約 40%は、これら既存治療で効果不十分なそう痒症を合併している[7]。経口剤の KOR 作動薬であるナルフラフィン塩酸塩は、既存治療で効果不十分なそう痒症に対して使用されるが、多様な合併症の治療薬を服用する血液透析患者に服薬の負担があることや不眠の副作用が高頻度に発現する等の課題がある[19]。このような現状から、血液透析患者に服薬の負担がなく、既存治療で効果不十分なそう痒症に有効かつ安全に使用可能な治療法が必要である。

2.5.6.2 ベネフィット

1）既存治療で効果不十分なそう痒症に対して、投与早期からかゆみを改善する

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た国内第 III 相臨床試験（MR13A9-5）において、主要評価変数である 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM、調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群−1.09±0.20 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−2.06±0.20 であり、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にかゆみを改善した（P<0.001）。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の平均 NRS スコアは 1 週時から低下し、2 週時の投与早期からプラセボ群に対する有意な改善が示された。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の 4 週時の NRS スコア改善率はプラセボ群に対して有意に高かった（3 点改善率：P=0.003、4 点改善率：P=0.001）。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg はかゆみの罹病期間、かゆみの程度、かゆみに対するベース治療薬の種類、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無などの被験者背景によらずかゆみを改善し、副次評価項目である 4 週時の白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量（日中のスコア、夜間のスコア及び日中・夜間いずれか大きい方のスコア）においてもプラセボ群に対する有意な改善を示した（P<0.001）。

国内第 II 相臨床試験（MR13A9-4）におけるジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の平均 NRS スコア及び白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量は、2 週時以降のすべての時点でプラセボ群に対する有意な改善が示された。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は、MR13A9-4 及び MR13A9-5 試験の複数の評価項目で一貫した有効性が示されており、投与早期からかゆみを改善した。

2）有効性が減弱することなく、長期間にわたりかゆみの改善効果が持続する

MR13A9-5 試験においてジフェリケファリン 0.5 μg/kg を最大で 58 週間投与した結果、NRS スコア及び白取の重症度基準に基づくかゆみスコアの低下は 58 週時まで維持され、有効性が減弱することなく長期間にわたりかゆみの改善効果が持続した。

3）かゆみに関する QOL や患者の印象による全般的症状を改善する

MR13A9-5 試験における白取の重症度基準に基づくかゆみスコアにおいて、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg は、かゆくて目が覚める、ほとんど眠れないといった夜間の症状を改善し、睡眠の質を向上することを示した。

MR13A9-5 試験における 4 週時（二重盲検期最終評価時）の Skindex-16 総合スコア変化量において、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にスコアを改善した（P=0.011）。Skindex-16 の症状及び感情のサブスコアにおいても有意な改善を示し（P=0.021 及び P=0.012）、ジフェリケファリンは皮膚のかゆみや刺激感の症状に加え、皮膚症状の見た目が気になったり、恥ずかしく思うといった感情的な悩みも改善することを示した。5-D Itch Scale 合計スコア変化量においてもジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対して有意にスコアを改善し（P<0.001）、かゆみによる生活への悪影響やかゆみの発現部位を含む QOL 評価でもかゆみの改善効果を示した。PGIC において全般的症状が「良くなった」及び「非常に良くなった」と評価した被験者の割合はプラセボ群よりジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で高く、プラセボ群に対して有意に全般的症状を改善したことから（2 標本 Wilcoxon 検定、P=0.001）、ジフェリケファリンの投与により被験者自身が治療効果を実感できることが示された。

ジフェリケファリンによる夜間のかゆみの改善に伴う睡眠の質の向上、かゆみに関する QOL 及び全般的症状の改善は 58 週時まで維持され、長期間にわたり患者の QOL を高めることが示された。

4）服薬の負担がなく、医師の管理下で確実に投与される

ジフェリケファリンは透析終了後の返血時に透析回路より注入する静注剤であることから、服薬の負担がない。合併症により複数の治療薬を服用している血液透析患者に対して、水分摂取制限及び嚥下機能低下に影響されず投与が可能である。さらに、透析ごとに医師の管理下で確実に投与されることから、患者への服薬指導及び残薬確認等も必要とせず利便性が高い。

5）薬物相互作用を生じる可能性が低い

非臨床試験成績では、ジフェリケファリンの代謝プロファイルから薬物間相互作用の可能性は極めて低いことが示唆されている。また、ジフェリケファリンと複数のトランスポータータンパク質との相互作用が認められないことから、ジフェリケファリンはこれらの臨床的に重要な酵素やトランスポーターの基質となる他の薬物との相互作用を示さないと考えられる。

血液透析患者においてジフェリケファリンの安全性又は有効性に影響を及ぼす薬物間相互作用の可能性は低いことが示唆されている。

2.5.6.3 リスク

プラセボを対照とした国内臨床試験（MR13A9-3、MR13A9-4、MR13A9-5）の統合解析における有害事象の発現率は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 90.2%（229/254 例）及びプラセボ群

で 52.0%（90/173 例）であった。副作用の発現率は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 19.7%（50/254 例）及びプラセボ群で 8.1%（14/173 例）であった。

ジフェリケファリンの臨床試験でジフェリケファリン 0.5 μg/kg に高頻度に認められた副作用は、傾眠（2.8%）、浮動性めまい（2.4%）、便秘（2.0%）であった。これら副作用は投与開始後、比較的早期に発現する傾向があり、いずれも軽度または中等度であった。また、被験者の性別、年齢、ドライウェイト等による発現率の偏りは認められなかった。

ジフェリケファリン 0.5μg/kg は、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数）、体重、臨床検査又は 12 誘導心電図において、臨床的に問題となる変動を示さなかった。また、長期間の投与によっても、依存性（精神依存、身体依存、耐性）は認められなかった。

ジフェリケファリンの臨床試験において、傾眠、浮動性めまい等の副作用が認められていることから、添付文書（案）の「重要な基本的注意」にて、「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」と記載し注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

KOR 作動薬であるジフェリケファリンは、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者において、投与早期からかゆみを改善し、かゆみによる睡眠障害、かゆみに関する QOL 及び患者の印象による全般的症状に対して改善効果を示した。ジフェリケファリンは、かゆみの程度、かゆみに対するベース治療薬の種類、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無といった患者背景によらず一貫してかゆみの改善効果を示していることから、幅広い血液透析患者に有用な治療薬になると期待される。また、ジフェリケファリンは、透析回路を通じた投与により水分摂取制限及び嚥下機能低下に影響されず、複数の治療薬を服用している血液透析患者において服薬の負担がないこと、患者への服薬指導及び残薬確認等も必要としないことから、利便性に優れた薬剤であると考えられる。

ジフェリケファリンの副作用はほとんどが軽度または中等度であり、傾眠や浮動性めまい等は添付文書（案）の注意喚起によりリスクを管理することが可能である。

以上より、ジフェリケファリンのベネフィットは潜在的なリスクを上回ると考えられる。ジフェリケファリンは、保湿剤やステロイド剤による外用治療、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬による外用又は内服治療等の既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対し、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無を問わず、有効かつ安全に使用可能な利便性の高い KOR 作動薬として新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

（1） 佐藤貴浩，横関博雄，室田浩之，他．皮膚瘙痒症診療ガイドライン 2020．日皮会誌 2020; 130(7); 1589-1606．［資料 5.4-1］

（2） Narita I, Alchi B, Omori K, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2006; 69: 1626-1632. ［資料 5.4-2］

（3） Araujo S, Bruin V, Daher E, et al. Risk factors for depressive symptoms in a large population on chronic hemodialysis. Int Urol Nephrol. 2012; 44: 1229-1235. ［資料 5.4-3］

（4） Soleymanian T, Alidadiani S, Mahdavi A. Pruritus and insomnia in hemodialysis patients; association with SF36 quality of life and clinical outcomes. J Renal Inj Prev. 2018; 7: 253-258. ［資料 5.4-4］

（5） Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(8): 1410-1419. ［資料 5.4-5］

（6） Kimata N, Fuller DS, Saito A, et al. Pruritus in haemodialysis patients: Results from Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). Hemodialysis International. 2014; 18: 657-667. ［資料 5.4-6］

（7） Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12. ［資料 5.4-7］

（8） 門川俊明．かゆみのマネジメント．レジデントのための血液透析患者マネジメント．第 2 版．医学書院；2014. P.110-111. ［資料 5.4-8］

（9） 金子哲哉．皮膚のかゆみ，皮膚異常．In: 飯田喜俊，秋葉隆 編集．透析療法パーフェクトガイド．第 4 版．医歯薬出版；2014. P.137-138. ［資料 5.4-9］

（10） Mansour A, Hoversten MT, Taylor LP, et al. The cloned μ, δ and κ receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores. Brain Res. 1995; 700(1-2): 89-98. ［資料 5.4-10］

（11） Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, et al. 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. Brain Res Mol Brain Res. 1995; 30(2): 203-210. ［資料 5.4-11］

（12） Stein C. Opioid receptors on peripheral sensory neurons. Adv Exp Med Biol, 2003; 521: 69-76. ［資料 5.4-12］

（13） 高森健二，根木治．透析患者のかゆみのメカニズム．In:秋葉隆，秋澤忠男 編集．透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線．医学図書出版；2011. P.34-41. ［資料 5.4-13］

（14） 熊谷裕生，丸山資郎，江畑俊哉，他．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．In:秋葉隆，秋澤忠男 編集．透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線．医学図書出版；2011. P.94-108. ［資料 5.4-14］

（15） Paus R, Schmelz M, Biró T, et al. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. J. Clin. Invest. 2006; 116: 1174-1185. ［資料 5.4-15］

（16）鈴木洋道．透析そう痒症治療の現状．In:秋葉隆，秋澤忠男 編集．透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線．医学図書出版；2011. P.49-55. ［資料 5.4-16］

（17）Takahashi N, Yoshizawa T, Kumagai J, et al. Response of patients with hemodialysis-associated pruritus to new treatment algorithm with nalfurafine hydrochloride: a retrospective survey-based study. Renal Replacement Therapy. 2016; 2: 27. ［資料 5.4-17］

（18）Kozono H, Yoshitani H, Nakano R. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of nalfurafine hydrochloride (Remitch® capsules 2.5 μg) in 3,762 hemodialysis patients with intractable pruritus. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018; 11: 9-24. ［資料 5.4-18］

（19）東レ株式会社．レミッチ®カプセル 2.5 μg OD 錠 2.5 μg 医薬品インタビューフォーム．2022 年 4 月改訂（第 18 版）［資料 5.4-19］

（20）Tey HL, Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus- a look into the future. Br J Dermatol. 2011; 165(1): 5-17. ［資料 5.4-20］

（21）Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, et al. κ-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(12): 3742-3747. ［資料 5.4-21］

（22）Phan NQ, Lotts T, Antal A, et al. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. Acta Derm Venereol. 2012; 92(5): 555-560. ［資料 5.4-22］

（23）Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(10): 1819-1824. ［資料 5.4-23］

（24）Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. Eur J Med Res. 2009; 14(5): 185-190. ［資料 5.4-24］

（25）厚生労働省 高齢者の医薬品適正使用の指針 2018 年 5 月［資料 5.4-25］

（26）Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, et al. A Survey of drug burden in patients undergoing maintenance hemodialysis in japan. Intern Med. 2018; 57: 2937-2944. ［資料 5.4-26］