目次

略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 8

略号一覧

LC-MS/MS	liquid chromatography / tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
QC	quality control：精度管理

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の概観

申請製剤は、1 プレフィルドシリンジ（0.7 mL）中に有効成分としてジフェリケファリンを 17.5 µg（0.025 mg/mL）、25.0 µg（0.036 mg/mL）及び 35.0 µg（0.050 mg/mL）含有し、また、添加剤として氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、[redacted]及び pH 調整剤（[redacted]及び[redacted]）を含有する注射剤である。

国内及び海外臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1.1- 1 に示した。国内の第 I 相臨床試験（MR13A9-1、MR13A9-2 試験）、第 II 相臨床試験（MR13A9-3、MR13A9-4 試験）及びすべての海外臨床試験ではバイアル製剤を、国内第 III 相臨床試験（MR13A9-5 試験）ではプレフィルドシリンジ製剤をそれぞれ使用した。なお、国内第 III 相臨床試験では、1 プレフィルドシリンジ（[redacted] mL）中にジフェリケファリンとして 17.5 µg（[redacted] mg/mL）、25.0 µg（[redacted] mg/mL）、35.0 µg（[redacted] mg/mL）及び 42.5 µg（[redacted] mg/mL）を含有する製剤を使用した。また、申請製剤（プレフィルドシリンジ製剤）の処方は、国内第 III 相臨床試験（MR13A9-5 試験）で使用したプレフィルドシリンジ製剤及び国内外臨床試験で使用したバイアル製剤と有効成分の充填濃度及び充填容量が異なるのみであり、その他含有する添加剤及び組成は同一である。申請製剤及び国内第 III 相臨床試験（MR13A9-5 試験）で使用した製剤処方を表 2.7.1.1.1- 2 に示した。

なお、申請製剤は静脈内投与製剤であるため、本申請にあたり生物薬剤学試験は実施していない。

表 2.7.1.1.1- 1　臨床試験で使用した製剤一覧

実施国	相	試験番号	剤型	有効成分濃度	ロット番号*
国内	第 I 相	MR13A9-1	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		MR13A9-2	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
	第 II 相	MR13A9-3	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
			バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		MR13A9-4	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
	第 III 相	MR13A9-5（二重盲検期）	PFS	[redacted] mg/mL	[redacted]
		MR13A9-5（継続投与期）	PFS	[redacted] mg/mL	[redacted]
海外	第 I 相	CR845-CLIN1001	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN1003	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN1004	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN1005	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN1006	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]

表 2.7.1.1.1-1　臨床試験で使用した製剤一覧（続き）

実施国	相	試験番号	剤型	有効成分濃度	ロット番号*
海外	第 I 相	CR845-CLIN1009	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-100201	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-100302	バイアル	[redacted] mg/mL ([redacted] μCi/mL)	[redacted]
		CR845-100303	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
	第 II 相	CR845-CLIN2005	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN2101	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
	第 III 相	CR845-CLIN3101	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN3102 DB	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN3102 OLE	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN3103 DB	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN3103 OLE	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]
		CR845-CLIN3105	バイアル	[redacted] mg/mL	[redacted]

PFS：プレフィルドシリンジ

*：国内試験における（　）内のロット番号は海外製造元でのロット番号を示す。

表 2.7.1.1.1-2　プレフィルドシリンジ製剤の処方

（申請製剤及び国内第 III 相臨床試験（MR13A9-5 試験）で使用した製剤）

名称	申請製剤			MR13A9-5 試験使用製剤			
容量	0.7 mL			[redacted] mL			
有効成分濃度	0.025 mg/mL	0.036 mg/mL	0.050 mg/mL	[redacted] mg/mL	[redacted] mg/mL	[redacted] mg/mL	[redacted] mg/mL
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	25.0 μg	35.0 μg	17.5 μg	25.0 μg	35.0 μg	42.5 μg
氷酢酸	0.91 mg			[redacted] mg			
酢酸ナトリウム水和物	1.75 mg			[redacted] mg			
[redacted]	[redacted] mg			[redacted] mg			
[redacted]	適量			適量*			
[redacted]	適量			適量*			
注射用水	適量			適量			

*：本製剤では使用しなかった。

2.7.1.1.2 分析方法の概観

ヒト血漿中及び尿中のジフェリケファリン濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。分析法バリデーション試験の概要を表 2.7.1.1.2-1 及び表 2.7.1.1.2-2 に示した。国内臨床試験において用いた測定方法の分析法バリデーションは、「『医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン』について」（平成 25 年 7 月 11 日薬食審査発 0711 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従い実施した。

国内第 I 相臨床試験（MR13A9-1 及び MR13A9-2 試験）では、丸石製薬株式会社にて確立した分析法を用い、血漿中及び尿中濃度を測定した（定量下限：0.05 ng/mL（血漿）、1 ng/mL（尿））。国内第 II 相臨床試験（MR13A9-4 試験）では、分析機関の変更により、分析法の妥当性を検証するためにパーシャルバリデーションを行い、血漿中濃度の測定を行った（定量下限：0.0500 ng/mL）。

海外第 I 相臨床試験（CR845-CLIN1001 試験）では、初期に開発された分析法を用いて血漿中及び尿中濃度が測定された（定量下限：0.59 ng/mL 又は 1.05 ng/mL（血漿）、9.96 ng/mL（尿））。その後、分析機関の変更により再バリデーションが実施され、血漿中濃度の定量下限は 0.0500 又は 0.100 ng/mL、尿中濃度の定量下限は 10.0 又は 1.00 ng/mL であった。

表 2.7.1.1.2-1　血漿中ジフェリケファリン濃度測定方法の概要

バリデーション報告書番号［資料番号］		[redacted]CR845VAL01［5.3.1.4-1］	[redacted]-081［5.3.1.4-2］	Bioanalytical Method No.247［5.3.1.4-3］	1004006［5.3.1.4-4］	[redacted]0091-1196.01 0091-1196.02 0091-1196.03 0091-1196.04 0091-1196.05 0091-1196.06［5.3.1.4-5］
分析機関		丸石製薬株式会社	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マトリクス		血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
検出法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
分析対象物質		ジフェリケファリン	ジフェリケファリン	ジフェリケファリン	ジフェリケファリン	ジフェリケファリン
定量下限		0.05 ng/mL	0.0500 ng/mL	1.02 ng/mL*3	0.0500 ng/mL	0.100 ng/mL*4
検量線範囲		0.05～200 ng/mL	0.0500～50 ng/mL	1.02～996.07 ng/mL*3	0.0500～50.0 ng/mL	0.100～50 ng/mL
真度*1（%）	分析単位内	-3.5～2.6%	100.5～108.0%*2	97～109%*2	-9.0～6.2%	-1.8～7.3%
	分析単位間	-2.0～2.7%	99.5～104.0%*2	0.11～5.16%	-3.0～2.4%	0.2～2.7%
精度*1（%）	分析単位内	0.4～6.3%	2.8～8.0%	2.23～13.48%	0.8～14.8%	0.9～5.5%
	分析単位間	1.3～10.2%	3.9～9.2%	2.86～11.44%	3.3～12.4%	1.8～4.8%
保存安定性	-20℃	94 日間（-30℃）	184 日間	14 日間	144 日間	427 日間
	-70℃	94 日間	184 日間（-80℃）	—	144 日間	427 日間（-80℃）
分析法を用いた臨床試験		MR13A9-1 MR13A9-2	MR13A9-4	CR845-CLIN1001	CR845-CLIN1003 CR845-CLIN1004	CR845-CLIN1005 CR845-CLIN1006 CR845-100201 CR845-100303 CR845-CLIN2005 CR845-CLIN2101

真度（%）＝（測定濃度の平均値−理論値）／理論値×100
精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100
*1：定量下限、低濃度、中濃度及び高濃度の精度管理（QC）試料の平均値に基づく統計値
*2：真度（%）＝測定濃度の平均値／理論値×100
*3：Bioanalytical Method No.247 では、定量下限値は 1.02 ng/mL、検量線範囲は 1.02～996.07 ng/mL として分析法が確立されたが、CR845-CLIN1001 試験における血漿中濃度分析の過程においてパーシャルバリデーションが実施され、0.002mg/kg 群の分析では、定量下限値は 0.59 ng/mL、検量線範囲は 0.59～204.40 ng/mL、その他の投与群の分析では、定量下限値は 1.05 ng/mL、検量線範囲は 1.05～1048.21 ng/mL に変更された分析法により血漿中濃度が測定された。
*4：定量下限値は、[redacted]0091-1196.01 では 0.05 ng/mL で分析法が確立されたが、[redacted]0091-1196.02 において 0.100ng/mL に変更した分析法にてパーシャルバリデーションが実施された。

表 2.7.1.1.2- 2　尿中ジフェリケファリン濃度測定方法の概要

バリデーション報告書番号［資料番号］		[redacted]CR845VAL01［5.3.1.4-1］	Bioanalytical Method No.253（Version1～2）［5.3.1.4-6］	02820H2（Amendment 1～5 含む）［5.3.1.4-7］	[redacted]0091-1201.01 0091-1201.02 0091-1201.03 0091-1201.04［5.3.1.4-8］
分析機関		丸石製薬株式会社	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マトリクス		尿	尿	尿	尿
検出法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
分析対象物質		ジフェリケファリン	ジフェリケファリン	ジフェリケファリン	ジフェリケファリン
定量下限		1 ng/mL	9.96 ng/mL	10.0 ng/mL	1.00 ng/mL
検量線範囲		1～100 ng/mL	9.96～10010.45 ng/mL	10.0～10000 ng/mL	1.00～1000 ng/mL
真度（%）*1	分析単位内	-3.7～7.4%	91～103%*2	-1.0～15.0% LLOQ：-2.7～17.0%	-11.7～6.7%
	分析単位間	-2.8～2.2%	93～99%*2	2.5～10.0%	-6.5～-3.0%
精度（%）*1	分析単位内	4.3～5.9% LLOQ：16.5%	3.64～12.09% LLOQ：4.98～16.15%	1.1～10.0%	0.7～10.9%
	分析単位間	4.3～12.7%	1.43～4.80%	3.9～9.2%	6.4～8.7%
保存安定性	-20℃	95 日間（-30℃）	112 日間 （Version 2）	230 日間 （amendment 4）	243 日間
	-70℃	95 日間	—	257 日間 （amendment 5）	243 日間（-80℃）
分析法を用いた臨床試験		MR13A9-1 MR13A9-2	CR845-CLIN1001	CR845-CLIN1004	CR845-CLIN1005

真度（%）＝（測定濃度の平均値−理論値）／理論値×100
精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100
*1：定量下限、低濃度、中濃度及び高濃度の QC 試料の平均値に基づく統計値
　　定量下限（LLOQ）を別記したものについては、低濃度、中濃度及び高濃度の QC 試料の平均値に基づく統計値
*2：真度（%）＝測定濃度の平均値／理論値×100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当試験なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当試験なし

2.7.1.4 付録

該当なし

目次

略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理の概要 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 58
2.7.2.4 特別な試験 71
2.7.2.5 引用文献 71
2.7.2.6 付録 72

略号一覧

Ae	amount excreted in urine：尿中排泄量
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter：頂膜ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval (τ)：投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
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_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time-point：最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BBB	blood-brain barrier：血液脳関門
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性たん白質
BLQ	below the limit of quantitation：定量下限未満
BMI	body mass index：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸排泄ポンプ
C_0	initial plasma concentration at time zero：投与直後の血漿中濃度
Caco-2	human colon adenocarcinoma cell line：ヒト結腸癌由来細胞株
CHO	chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval：信頼区間
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
CL	total body clearance：全身クリアランス
CL_D	dialysis clearance：透析クリアランス
CL_R	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度
CR845	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
$ETCO_2$	end-tidal carbon dioxide pressure：呼気終末二酸化炭素分圧
fe	fraction of unchanged drug excreted in urine：未変化体の尿中への排泄率
HD	hemodialysis：血液透析
HEK293	human embryonic kidney cells：ヒト胎児腎由来細胞株
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IV	intravenous：静脈内
KOR	kappa-opioid receptor：κオピオイド受容体
LAT	L-type amino acid transporter：L型アミノ酸トランスポーター
LD	loading dose：初回（負荷）投与量
MATE	multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出たん白質
MD	maintenance dose：維持投与量
MDCKII	madin darby canine kidney typeII：イヌ腎臓（MDCK）II型細胞
MDR1-MDCK	ヒトMDR1を過剰発現させたMDCK細胞
MDR1-MDCKII	ヒトMDR1を過剰発現させたMDCKII細胞
MR13A9	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
MRP	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連たん白質

MRT	mean residence time：平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OCTN	organic cation/carnitine transporter：有機カチオン／カルニチントランスポーター
OST	organic solute transporter：有機溶質トランスポーター
PD	pharmacodynamics：薬力学
PEPT	peptide transporter：ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P 糖たん白質
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PR	PR interval：PR 間隔
QOL	quality of life：生活の質
QRS	QRS interval：QRS 間隔
QT	QT interval：QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula：Fridericia 法で補正した QTc
R_{AC}	accumulation ratio：蓄積係数
RSS	Ramsey Sedation Scale：Ramsey 鎮静スケール
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
Sf9	spodoptera frugiperda 9：spodoptera frugiperda Sf21 細胞（IPLB-Sf21-AE）のクローン分離株
SpO_2	percutaneous oxygen saturation：経皮的酸素飽和度
$T_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration following drug administration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_d	volume of distribution：分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution during terminal phase：消失相における分布容積
ΔQTcF	change from baseline in QTcF：QTcFのベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline in QTcF：QTcFのプラセボ調整後のベースラインからの変化量

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ジフェリケファリン酢酸塩（海外開発コード名：CR845、国内開発コード名：MR13A9、以下、ジフェリケファリンと表記）の薬物動態（PK）に関して、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要を表 2.7.2.1.1- 1 に示した。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。*in vitro* の設定濃度は、遊離塩基として表記した。

表 2.7.2.1.1- 1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

試験項目	生体試料（ヒト）	被験物質	添加濃度（μmol/L）	試験番号	資料番号
血漿たん白結合	ヒト血漿	^{14}C-ジフェリケファリン	1 及び 10	[redacted]-124	4.2.2.3-4
in vitro 代謝	ヒト凍結肝細胞	^{14}C-ジフェリケファリン	4	[redacted]-127	4.2.2.4-1
	ヒト凍結肝細胞	ジフェリケファリン	10	CR845-DMPK023	4.2.2.4-2
	ヒト肝ミクロソーム	ジフェリケファリン	0.8	[redacted]-123	4.2.2.4-3
	ヒト CYP 酵素発現系	ジフェリケファリン	5	CR845-DMPK027	4.2.2.4-4
	ヒト UGT 酵素発現系	ジフェリケファリン	10、30、100、300、1000、3000 及び 10000（ng/mL）	CR845-DMPK211	4.2.2.4-5
	ヒト新鮮肝細胞	ジフェリケファリン	0.1、1 及び 5	CR845-DMPK077	4.2.2.4-6
細胞膜透過性	ヒト P-gp 発現細胞	ジフェリケファリン	10	CR845-DMPK028	4.2.2.6-1
各種トランスポーターに対する基質認識性	各種トランスポーター発現細胞	ジフェリケファリン	0.3、3 及び 30	CR845-DMPK061	4.2.2.6-2
		ジフェリケファリン	0.3、3 及び 30	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3
		ジフェリケファリン	0.3、3 及び 30	CR845-DMPK095	4.2.2.6-4
		ジフェリケファリン	0.3、3 及び 30	CR845-DMPK078	4.2.2.6-5
各種トランスポーターに対する阻害作用	各種トランスポーター発現細胞	ジフェリケファリン	0.03、0.3、1、3、5、10、30 及び 100	CR845-DMPK028	4.2.2.6-1
		ジフェリケファリン	10	CR845-DMPK210	4.2.2.6-6
		ジフェリケファリン	0.41、1.2、3.7、11、33、100 及び 300	CR845-DMPK060	4.2.2.6-7
			8、25、74、222、667、2000 及び 6000		
		ジフェリケファリン	0.1、0.3、1、3、10 及び 30	CR845-DMPK093	4.2.2.6-3
		ジフェリケファリン	0.1、0.3、1、3、10 及び 30	CR845-DMPK095	4.2.2.6-4
		ジフェリケファリン	30	CR845-DMPK078	4.2.2.6-5

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ジフェリケファリンの臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1.2- 1、表 2.7.2.1.2- 2 及び表 2.7.2.1.2- 3 に示した。臨床薬理試験は、健康成人を対象に 3 試験（国内 1 試験、海外 2 試験）、血液透析（HD）を受けている慢性腎臓病（CKD）患者を対象に 5 試験（国内 2 試験、海外 3 試験）、その他の臨床薬理試験として 6 試験（いずれも海外）の計 14 試験実施した。

表 2.7.2.1.2- 1　健康成人を対象とした臨床薬理試験の概要

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

表 2.7.2.1.2- 2　HD を受けている CKD 患者を対象とした臨床薬理試験の概要

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）

表 2.7.2.1.2- 2　HD を受けている CKD 患者を対象とした臨床薬理試験の概要（続き）

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）
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）

IV：静脈内

表 2.7.2.1.2- 3　その他の臨床薬理試験の概要

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）

表 2.7.2.1.2- 3　その他の臨床薬理試験の概要（続き）

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）
CR845-100303（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、IV：静脈内

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 *In vitro* 血漿たん白結合（試験番号：[redacted]-124）

・・・・・・・・・評価資料 4.2.2.3-4 参照

ヒト血漿を用いて、^{14}C-ジフェリケファリン（終濃度 1 及び 10 μmol/L）の血漿たん白結合を超遠心法により評価した。その結果、終濃度 1 及び 10 μmol/L における ^{14}C-ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は 18.3 及び 16.7%と低く、^{14}C-ジフェリケファリン濃度に依存せず一定であることが示唆された。

表 2.7.2.2.1.1- 1　^{14}C-ジフェリケファリンのヒト血漿たん白結合率（*in vitro*）

血漿たん白結合率（%）	
^{14}C-ジフェリケファリン終濃度（μmol/L）	
1	**10**
18.3±1.9	16.7±1.2

平均値±標準偏差（n=3）

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 代謝

2.7.2.2.1.2.1 ヒト凍結肝細胞における代謝安定性（試験番号：[redacted]-127）

・・・・・・・・・評価資料 4.2.2.4-1 参照

ヒト凍結肝細胞（男女、プール）を用いて、^{14}C-ジフェリケファリン（終濃度 4 μmol/L）を 37℃で 240 分間反応させたときの代謝安定性について評価した。その結果、反応時間（240 分間）中の ^{14}C-ジフェリケファリンの残存率は 100～107%であり、肝細

胞中に顕著な代謝物ピークは検出されず、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。

表 2.7.2.2.1.2.1-1　ヒト凍結肝細胞を用いた ^{14}C-ジフェリケファリン（4 μmol/L）の代謝安定性

反応時間（分）	^{14}C-ジフェリケファリンの残存率（%）
0	100
60	101
120	104
240	107

平均値（n=2）

2.7.2.2.1.2.2 ヒト凍結肝細胞を用いた代謝物同定（試験番号：CR845-DMPK023）

・・・・・・・・参考資料 4.2.2.4-2 参照

ヒト凍結肝細胞（男女、プール）を用いて、ジフェリケファリン（10 μmol/L）を37℃で 120 分間反応させたときの代謝物について検討した。その結果、未変化体のみが検出され、ジフェリケファリンの酸化体、抱合体（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）及び水酸化体は認められず、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。

2.7.2.2.1.2.3 ヒト肝ミクロソームを用いたジフェリケファリンによる CYP への阻害作用（試験番号：[redacted]-123）

・・・・・・・・評価資料 4.2.2.4-3 参照

ヒト肝ミクロソーム（プール）、ジフェリケファリン（0.8 μmol/L）及び 7 種の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）の特異的基質を用いて、各 CYP 分子種へのジフェリケファリンの影響を検討した。基質代謝に対するジフェリケファリンの影響は、NADPH 存在下で反応後、コントロール（ジフェリケファリン及び陽性対照を含まない時の酵素活性）に対する残存酵素活性から算出したジフェリケファリンの阻害率（%）により評価した。

ジフェリケファリンの各 CYP 分子種における阻害率はプレインキュベーション無しで 18%以下、プレインキュベーション有りで 36%以下であり、プレインキュベーションの有無に関わらず明らかな阻害作用（可逆的及び時間依存的な阻害作用）は認められなかった。したがって、ジフェリケファリンは各 CYP 分子種における基質代謝を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A で代謝される薬物との相互作用の可能性は低いものと考えられた。

表 2.7.2.2.1.2.3-1　ヒト肝ミクロソームを用いたジフェリケファリン（0.8 μmol/L）による各代謝物生成に対する阻害作用

各 CYP 種	特異的基質	基質濃度（μmol/L）	37℃、プレインキュベーション時間（min）	阻害率（%）
CYP1A2	フェナセチン	50	0	3.8
			30	3.2
CYP2B6	ブプロピオン	80	0	-5.2
			30	-0.6
CYP2C8	パクリタキセル	7.5	0	1.9
			30	-2.3
CYP2C9	ジクロフェナク	10	0	1.7
			30	-3.1
CYP2C19	(S)-(+)-メフェニトイン	30	0	2.0
			30	1.4
CYP2D6	(±)-ブフラロール	10	0	-2.2
			30	-7.7
CYP3A	ミダゾラム	4	0	-3.3
			30	-5.6
CYP3A	テストステロン	40	0	17.3
			30	36.0

平均値（n=2）

2.7.2.2.1.2.4 ヒト CYP 酵素発現系を用いた CYP 分子種の同定（試験番号：CR845-DMPK027）

・・・・・・・・・参考資料 4.2.2.4-4 参照

ジフェリケファリン（5 μmol/L）の代謝に関与する CYP 分子種を検討するため、リコンビナントヒト CYP 酵素発現系（Bactosomes™）を用いて主要な 6 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）について、ジフェリケファリンを 45 分間反応させたときのジフェリケファリンの残存率から評価した。

反応時間 45 分まで、ジフェリケファリンはいずれの CYP 分子種に対しても残存率が低下せず、ジフェリケファリンはいずれの CYP 分子種に対しても基質とならないことが示唆された。

表 2.7.2.2.1.2.4- 1　ヒト CYP 酵素発現系を用いたジフェリケファリン（5 µmol/L）の代謝

各 CYP 分子種	ジフェリケファリン残存率（%）				
	反応時間（分）				
	0	**5**	**15**	**30**	**45**
CYP1A2	100	102	109	113	109
CYP2C8	100	119	110	122	116
CYP2C9	100	102	102	100	107
CYP2C19	100	104	102	106	103
CYP2D6	100	115	115	113	110
CYP3A4	100	111	94.9	103	105

平均値（n=5）

2.7.2.2.1.2.5 ヒト UGT 酵素発現系を用いたジフェリケファリンによる阻害作用（試験番号：CR845-DMPK211）

・・・・・・・・・参考資料 4.2.2.4-5 参照

ジフェリケファリンのグルクロン酸抱合体生成能への影響を検討するため、3 種のリコンビナントヒト UGT 酵素発現系（Supersomes™；UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7）、ジフェリケファリン（10、30、100、300、1000、3000 及び 10000 ng/mL）及び UGT 分子種に対する基質（4-メチルウンベリフェロン）を用いて、基質代謝に対するジフェリケファリンの阻害作用について評価した。ジフェリケファリンはいずれの UGT 分子種においても IC_{50}＞10000 ng/mL であり、この濃度範囲において基質代謝を阻害しないことが示唆された。

表 2.7.2.2.1.2.5- 1　ヒト UGT 酵素発現系を用いたジフェリケファリンによる阻害作用

各 UGT 分子種	基質濃度（µmol/L）	反応時間（分）	IC_{50}（ng/mL）	阻害率（%）
UGT1A3	770	20	>10000	0.2
UGT1A9	5	5	>10000	NA*
UGT2B7	1200	20	>10000	0.3

平均値（n=2）
ジフェリケファリンが 10000 ng/mL のときの阻害率
プレインキュベーションなし
* NA：コントロール値よりも高値であったため、算出できず

2.7.2.2.1.2.6 ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンによる酵素誘導（試験番号：CR845-DMPK077）

・・・・・・・・・参考資料 4.2.2.4-6 参照

ジフェリケファリンの各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対する誘導能を評価するため、ヒト新鮮肝細胞（3 例）を用いて、mRNA の発現量及び各 CYP の酵素活性について評価した。評価は、mRNA の発現量にはリアルタイム PCR 法、各 CYP の特異的基質を反応させたときの各基質の代謝物濃度には LC-MS/MS 法を用いて測定し、陰性対照群に対する比率を算出した。

ジフェリケファリンは1例でCYP1A2のmRNA発現量を増加させたものの、その程度はジフェリケファリン濃度に依存しなかった（0.1、1及び5 μmol/Lでそれぞれ3.0、3.5及び2.4倍）。CYP2B6及びCYP3A4においては、mRNAの発現量にジフェリケファリンによる影響は認められなかった。また酵素活性について、いずれのCYP分子種においても特異的基質の代謝物生成量は増加せず、ジフェリケファリンは各CYP分子種（CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4）を誘導する可能性は低いことが示唆された。

表 2.7.2.2.1.2.6-1　ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンによるmRNA発現量への影響

例	群	mRNA発現量の陰性対照群に対する比率		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
1	陰性対照群	1.0±0.07	1.0±0.07	1.0±0.03
	陽性対照群	58±3.4	10±0.51	94±2.9
	ジフェリケファリン（0.1 μmol/L）	3.0±0.14	0.85±0.05	1.2±0.09
	ジフェリケファリン（1 μmol/L）	3.5±0.32	0.76±0.04	1.2±0.05
	ジフェリケファリン（5 μmol/L）	2.4±0.13	0.57±0.06	0.94±0.11
2	陰性対照群	1.0±0.06	1.0±0.22	1.0±0.03
	陽性対照群	24±0.94	8.5±0.86	36±0.38
	ジフェリケファリン（0.1 μmol/L）	0.98±0.11	0.66±0.04	0.75±0.04
	ジフェリケファリン（1 μmol/L）	1.0±0.13	0.64±0.01	0.80±0.04
	ジフェリケファリン（5 μmol/L）	0.76±0.04	0.68±0.09	0.78±0.02
3	陰性対照群	1.0±0.08	1.0±0.05	1.0±0.05
	陽性対照群	79±2.2	2.5±0.14	16±1.37
	ジフェリケファリン（0.1 μmol/L）	0.71±0.09	0.45±0.02	0.60±0.03
	ジフェリケファリン（1 μmol/L）	0.59±0.05	0.43±0.04	0.59±0.05
	ジフェリケファリン（5 μmol/L）	0.52±0.00	0.26±0.02	0.47±0.02

平均値±標準偏差（n=3）
プレインキュベーション24時間、37℃
インキュベーション72時間、37℃、1日/1回培地交換
陰性対照群（媒体）：0.1%DMSO含有培地
陽性対照群：オメプラゾール（50 μmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 μmol/L、CYP2B6）、リファンピシン（50 μmol/L、CYP3A4）

表 2.7.2.2.1.2.6- 2　ヒト新鮮肝細胞を用いたジフェリケファリンによる各酵素活性への影響

例	群	各 CYP の基質代謝物生成速度の陰性対照群に対する比率		
		CYP1A2（フェナセチン、100 µmol/L）*	**CYP2B6（ブプロピオン、250 µmol/L）***	**CYP3A（ミダゾラム、20 µmol/L）***
1	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
	陽性対照群	56	13	3.2
	ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.74	0.72	0.42
	ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.76	0.74	0.41
	ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.75	0.72	0.46
2	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
	陽性対照群	16	14	6.7
	ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	1.6	0.77	0.74
	ジフェリケファリン（1 µmol/L）	1.3	0.83	0.69
	ジフェリケファリン（5 µmol/L）	1.5	0.78	0.88
3	陰性対照群	1.0	1.0	1.0
	陽性対照群	99	16	8.7
	ジフェリケファリン（0.1 µmol/L）	0.9	0.89	1.4
	ジフェリケファリン（1 µmol/L）	0.9	0.87	1.5
	ジフェリケファリン（5 µmol/L）	0.84	0.82	0.99

平均値（n=3）
インキュベーション 1 時間、37℃
陰性対照群（媒体）：0.1%DMSO 含有培地
陽性対照群：オメプラゾール（50 µmol/L、CYP1A2）、フェノバルビタール（1000 µmol/L、CYP2B6）、リファンピシン（50 µmol/L、CYP3A）
*各 CYP の特異的基質及び基質濃度を示す

2.7.2.2.1.3 細胞膜透過性（試験番号：CR845-DMPK028）

・・・・・・・・・参考資料 4.2.2.6-1 参照

MDCKII 及び MDR1-MDCKII 細胞（ヒト P-gp 発現細胞）を用いて、ジフェリケファリン（10 µmol/L）の細胞膜透過性を P-gp の阻害剤（ベラパミル）の存在下及び非存在下で検討した。ジフェリケファリンの透過性は apical 側（A；消化管側）から basolateral 側（B；血管側）及び B から A への透過係数を用いて評価した。

その結果、ジフェリケファリンはMDCKII及びMDR1-MDCKII細胞のいずれの細胞に対しても透過方向に関わらず膜透過性は低く、かつベラパミルによる影響を受けなかったことから、ジフェリケファリンはP-gp（MDR1）の基質とならないことが示唆された。

表 2.7.2.2.1.3-1　MDCKII細胞（単層膜）におけるジフェリケファリンの膜透過性（*in vitro*）

透過方向	細胞	阻害剤、濃度	透過係数（10^{-6} cm/s）
A to B	MDCKII	－	0.5
A to B	MDR1-MDCKII	－	0.0
		ベラパミル、200 μmol/L	0.8
B to A	MDCKII	－	0.7
B to A	MDR1-MDCKII	－	0.4
		ベラパミル、200 μmol/L	0.6

平均値（n=2）、－：該当せず

2.7.2.2.1.4 薬物相互作用

2.7.2.2.1.4.1 各種トランスポーターに対する基質認識性（試験番号：CR845-DMPK061、CR845-DMPK093、CR845-DMPK095、CR845-DMPK078）

・・・・・・・・参考資料 4.2.2.6-2 参照
参考資料 4.2.2.6-3 参照
参考資料 4.2.2.6-4 参照
参考資料 4.2.2.6-5 参照

BCRP輸送能を示すCaco-2細胞、OAT1、OAT3又はOCT2を発現させたMDCKII細胞及びP-gp（MDR1）を発現させたMDR1-MDCK細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3及び30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、BCRP及びP-gp（MDR1）において、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもEfflux ratio（AからBに対するBからAへの透過係数の比）が2未満であったことから、この濃度範囲において各種トランスポーター（BCRP及びP-gp（MDR1））の基質とならないことが示唆された。また、OAT1、OAT3及びOCT2発現細胞において、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞と輸送能に差がなく、この濃度範囲において各種トランスポーター（OAT1、OAT3及びOCT2）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK061）。

ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1又はPEPT2を発現させたMDCKII細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3及び30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞に対するFold of Activity（取り込み比）が2未満であり、この濃度範囲において各種トランスポーター（ASBT、OAT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1及びPEPT2）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK093）。

BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクルを用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3及び30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもATPの有無に関わらず輸送能に差がなく、この濃度範囲において各種トランスポーター（BSEP 及び MRP2）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK093）。

OATP1A2、OCT3 又は LAT1 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の基質認識性について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞に対する Fold of Activity が 2 未満であり、この濃度範囲において各種トランスポーター（OATP1A2、OCT3 及び LAT1）の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK095）。

MATE1 又はMATE2-K を発現したHEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターに対するジフェリケファリン（0.3、3及び30 μmol/L）の基質認識性を評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においてもコントロール細胞に対する Fold of Activity が 2 未満であり、この濃度範囲において MATE1 及び MATE2-K の基質とならないことが示唆された（CR845-DMPK078）。

2.7.2.2.1.4.2 各種トランスポーターに対する阻害作用（試験番号：CR845-DMPK028、CR845-DMPK210 、 CR845-DMPK060 、 CR845-DMPK093 、 CR845-DMPK095 、 CR845-DMPK078）

・・・・・・・・・参考資料 4.2.2.6-1 参照
参考資料 4.2.2.6-6 参照
参考資料 4.2.2.6-7 参照
参考資料 4.2.2.6-3 参照
参考資料 4.2.2.6-4 参照
参考資料 4.2.2.6-5 参照

P-gp（MDR1）を発現する TC7 細胞を用いて、P-gp（MDR1）の基質輸送に対するジフェリケファリン（0.03、0.3、1、3、5、10、30 及び 100 μmol/L）の阻害作用を評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において P-gp（MDR1）の阻害剤とはならないことが示唆された（CR845-DMPK028）。

BCRP 輸送能を示す Caco-2 細胞、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（10 μmol/L）の阻害作用を評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの基質輸送に対しても明らかな阻害作用を示さず、各種トランスポーター（BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK210）。

MRP2 を発現させた Sf9 細胞膜ベシクルを用いて、MRP2 の基質輸送に対するジフェリケファリン（0.41、1.2、3.7、11、33、100 及び 300 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において MRP2 の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK060）。

PEPT1 及び PEPT2 を発現させた CHO 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（8、25、74、222、667、2000 及び 6000 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度及び基質輸送に対しても明らかな阻害作用を示さず、この濃度範囲において各種トランスポーター（PEPT1 及び PEPT2）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK060）。

BSEP を発現させた Sf9 細胞膜ベシクルを用いて、基質輸送に対するジフェリケファリン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度においても阻害作用を示さず、IC_{50} は＞30 µmol/L であり、BSEP の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK093）。

OATP1A2、OCT3 及び LAT1 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの濃度及び基質輸送に対しても明らかな阻害作用を示さず、IC_{50} は＞30 µmol/L であり、各種トランスポーター（OATP1A2、OCT3 及び LAT1）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK095）。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターの基質輸送に対するジフェリケファリン（30 µmol/L）の阻害作用について評価した。その結果、ジフェリケファリンはいずれの基質輸送に対して明らかな阻害作用を示さず、各種トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）の阻害剤とならないことが示唆された（CR845-DMPK078）。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした静脈内投与試験

2.7.2.2.2.1.1 第 I 相臨床試験（日本人健康成人）（試験番号：MR13A9-1）

・・・・・・・・・・・・評価資料 5.3.4.1-1 参照

試験タイトル

ジフェリケファリンの PK、薬力学（PD）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

試験目的

Step 1（単回投与）：

日本人健康成人男性にジフェリケファリン を漸増法による単回静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性を確認する。

Step 2（反復投与）：

Step 1 にて忍容性が確認された用量に基づき、日本人健康成人男性にジフェリケファリンを反復 IV 投与したときの安全性及び忍容性を確認する。

試験方法

Step 1（単回投与）では、ジフェリケファリン（容量：2 mL、投与量：1.0、3.0、5.0、10、20 及び 40 μg/kg）を約 15 秒かけて IV ボーラス投与し、投与前、投与後 1、5、10、15、30、45、60、90、120、150、180、210 分、4、6、8、12 及び 24 時間に薬物濃度測定のための採血を行った。

Step 2（反復投与）では、3 時間ごとに約 15 秒かけて 21 時間にわたり投与した（計 8 回投与）。投与量は、1.0 μg/kg（合計：8.0 μg/kg）、3.0 μg/kg（合計：24 μg/kg）、5.0 μg/kg（合計：40 μg/kg）、10 μg/kg（合計：80 μg/kg）及び 20 μg/kg（合計：160 μg/kg）とした。投与前、投与後 1、5、15、30、60、120、180（2 回目投与前）、185 分、6 時間（3 回目投与前）、6 時間 5 分、9 時間（4 回目投与前）、9 時間 5 分、12 時間（5 回目投与前）、15 時間（6 回目投与前）、18 時間（7 回目投与前）、21 時間（8 回目投与前）、21 時間 1 分、21 時間 5 分、21 時間 15 分、21 時間 30 分、22、23、24、25、29、37、45、57、69 時間に薬物濃度測定のための採血を行った。

いずれの Step においても、1 群につき被験者 8 例（ジフェリケファリン：6 例、プラセボ：2 例）とし、Step 1 では 6 群で計 48 例（ジフェリケファリン：36 例、プラセボ：12 例）、Step 2 では 5 群で計 40 例（ジフェリケファリン：30 例、プラセボ：10 例）を組み入れた。

PK の結果

日本人健康成人男性にジフェリケファリンを単回及び反復 IV ボーラス投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1- 1 及び表 2.7.2.2.2.1.1- 2 に、血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1- 1 及び図 2.7.2.2.2.1.1- 2 に示した。

ジフェリケファリン 1.0～40 μg/kg を単回 IV 投与したときの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）はいずれの投与群でも同様の 0.083 時間であり、最高血漿中濃度（C_{max}）、最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及び投与後無限大時間までの AUC（AUC_{inf}）は用量依存的に増加した。消失半減期（$T_{1/2}$）は 2.1～3.3 時間であった。また、投与後 48 時間までの未変化体の尿中への排泄率（fe）は投与量の 68.2～77.5%であり、投与群間で差は認められなかった。ジフェリケファリン 1.0～40 μg/kg を単回 IV 投与したときの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}）についてパワーモデルを用いて用量比例性を検討した結果、傾き b の 95%信頼区間（CI）はいずれも 1 を含んでおり、単回投与 1.0～40 μg/kg の用量範囲で用量比例性が示された（表 2.7.2.2.2.1.1-3）。

ジフェリケファリン 1.0～20 μg/kg を反復 IV 投与したとき、最終投与後の T_{max} は、すべての投与群で初回投与時よりも早くなった。最終投与後の C_{max} は、すべての投与群で初回投与時に比べ増加した。最終投与後の投与間隔における AUC（$AUC_{0-\tau}$）は、すべて

の投与群で初回投与後に比べ増加した。$AUC_{0-\tau}$ から算出した蓄積係数（R_{AC}）は 1.44～1.61 であった。初回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$、最終投与時の C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び AUC_{inf} は、いずれも用量依存的に増加した。また、初回投与後 72 時間（最終投与後 51 時間）までのジフェリケファリンの fe は投与量の 71.6～76.8%であり、投与群間で差は認められなかった。ジフェリケファリン 1.0～20 µg/kg を反復 IV 投与したときの PK パラメータ（初回投与時の C_{max} 及び AUC_{last}、最終投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}）についてパワーモデルを用いて用量比例性を検討した結果、傾き b の 95%CI はいずれも 1 を含んでおり、反復投与 1.0～20 µg/kg の用量範囲で用量比例性が示された（表 2.7.2.2.2.1.1-4）。

表 2.7.2.2.2.1.1- 1　日本人健康成人における単回投与時の PK パラメータ（MR13A9-1 試験）

パラメータ	1.0 µg/kg (n=6)	3.0 µg/kg (n=6)	5.0 µg/kg (n=6)	10 µg/kg (n=6)	20 µg/kg (n=6)	40 µg/kg (n=6)
			単回投与			
C_{max} (ng/mL)	8.4227 ± 1.6103	28.4993 ± 13.8070	43.4130 ± 5.2275	101.5885 ± 48.4353	197.0192 ± 41.3058	355.2225 ± 71.0265
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.02 – 0.08)	0.083 (0.02 – 0.08)	0.083 (0.02 – 0.08)	0.083 (0.02 – 0.08)	0.083 (0.02 – 0.08)	0.083 (0.02 – 0.17)
λ_z (1/h)	0.33978 ± 0.04107	0.32743 ± 0.03306	0.27413 ± 0.06041	0.21466 ± 0.02356	0.22963 ± 0.04380	0.22937 ± 0.02149
$T_{1/2}$ (h)	2.064 ± 0.236	2.136 ± 0.223	2.633 ± 0.571	3.259 ± 0.329	3.091 ± 0.459	3.043 ± 0.268
AUC_{last} (ng·h/mL)	11.8902 ± 1.2230	37.4572 ± 3.5290	72.0352 ± 10.6405	129.9995 ± 13.5037	285.5885 ± 51.3593	514.4443 ± 75.5891
AUC_{inf} (ng·h/mL)	12.1394 ± 1.2005	38.1337 ± 3.7194	72.7188 ± 10.3060	130.4272 ± 13.6413	287.0573 ± 51.0409	515.8235 ± 75.9469
V_z (L)	22.299 ± 1.270	23.177 ± 1.435	25.355 ± 4.299	36.048 ± 5.263	31.482 ± 5.574	33.409 ± 6.037
V_{ss} (L)	19.027 ± 1.793	19.340 ± 2.731	19.014 ± 2.039	20.972 ± 2.929	19.235 ± 1.982	19.064 ± 2.399
CL (L/h)	7.588 ± 1.126	7.584 ± 0.849	6.782 ± 0.921	7.638 ± 0.468	7.085 ± 0.884	7.570 ± 0.852
CL_R (L/h)	4.1070 ± 1.2625	4.0471 ± 0.6704	3.1553 ± 0.5482	3.5438 ± 0.2798	3.2731 ± 0.5425	3.5318 ± 0.6578
fe_{0-48} (%)	76.70 ± 12.33	77.48 ± 7.15	71.32 ± 2.36	71.37 ± 2.59	70.37 ± 1.27	68.23 ± 4.11

平均値±SD

1：中央値（最小値－最大値）

λ_z：終末相速度定数

(Source: 5.3.4.1-1, Table 11.4-1, Table 11.4-3, Table 11.4-4)

表 2.7.2.2.2.1.1- 2　日本人健康成人における反復投与時の PK パラメータ（MR13A9-1 試験）

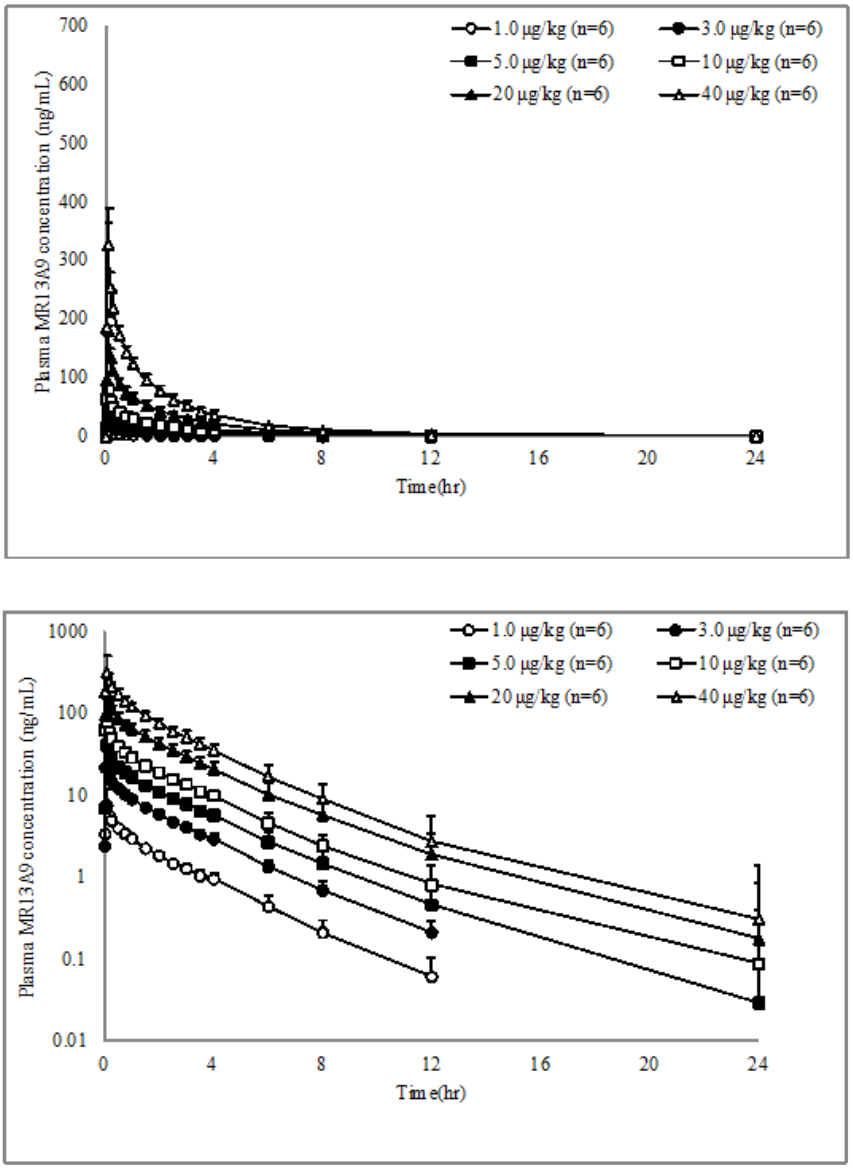
パラメータ	1.0 μg/kg (n=5)	3.0 μg/kg (n=6)	5.0 μg/kg (n=6)	10 μg/kg (n=6)	20 μg/kg (n=6)
反復投与、初回投与時					
C_{max} (ng/mL)	8.5096 ± 2.0520	49.9933 ± 38.8643	41.6483 ± 3.7215	92.6135 ± 28.5616	173.2277 ± 30.4849
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.08-0.08)	0.083 (0.02-0.08)	0.083 (0.08-0.08)	0.083 (0.02-0.08)	0.083 (0.08-0.08)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	8.2045 ± 0.9778	27.8102 ± 2.0537	42.1460 ± 3.0294	86.9842 ± 4.0105	181.2116 ± 19.2837
反復投与、最終投与時					
C_{max} (ng/mL)	21.2872 ± 8.3814	87.2735 ± 22.8346	91.5913 ± 40.0020	221.5187 ± 60.6519	408.7912 ± 186.3665
T_{max} (h) [1]	0.017 (0.02 – 0.02)	0.017 (0.02 – 0.02)	0.017 (0.02 – 0.08)	0.017 (0.02 – 0.02)	0.017 (0.02 – 0.08)
$T_{1/2}$ (h)	2.431 ± 0.427	3.444 ± 0.557	6.062 ± 2.446	9.025 ± 3.778	12.593 ± 2.584
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	13.3166 ± 2.5489	43.4849 ± 4.5850	64.7882 ± 5.4370	130.3944 ± 13.9798	261.6638 ± 37.7287
AUC_{last} (ng·h/mL)	20.5513 ± 6.0135	71.4636 ± 11.0708	104.8428 ± 9.2109	209.1570 ± 29.8362	406.1975 ± 58.8841
AUC_{inf} (ng·h/mL)	21.0855 ± 5.8579	71.8561 ± 11.0308	105.3849 ± 9.2848	210.1249 ± 30.2501	408.9525 ± 59.3023
V_z (L)	17.981 ± 2.132	20.638 ± 4.341	43.834 ± 20.044	62.820 ± 28.579	87.872 ± 18.134
CL (L/h)	5.187 ± 0.580	4.159 ± 0.556	4.894 ± 0.453	4.843 ± 0.817	4.841 ± 0.286
CL_R (L/h)	3.8852 ± 0.2855	3.2806 ± 0.4895	3.5724 ± 0.3531	3.6217 ± 0.7805	3.4934 ± 0.3394
$R_{AC\ AUC0-\tau}$	1.6124 ± 0.1229	1.5667 ± 0.1541	1.5379 ± 0.0805	1.4970 ± 0.1144	1.4406 ± 0.0922
fe_{0-72} (%)	72.64 ± 2.47	76.84 ± 2.84	71.57 ± 2.40	71.61 ± 2.34	72.33 ± 5.73

平均値±SD

1：中央値（最小値－最大値）

(Source: 5.3.4.1-1, Table 11.4-5, Table 11.4-6, Table 11.4-9, Table 11.4-11, Table 11.4-12)

図 2.7.2.2.2.1.1-1　日本人健康成人男性にジフェリケファリンを単回 IV 投与したときの血漿中ジフェリケファリン濃度推移（MR13A9-1 試験）

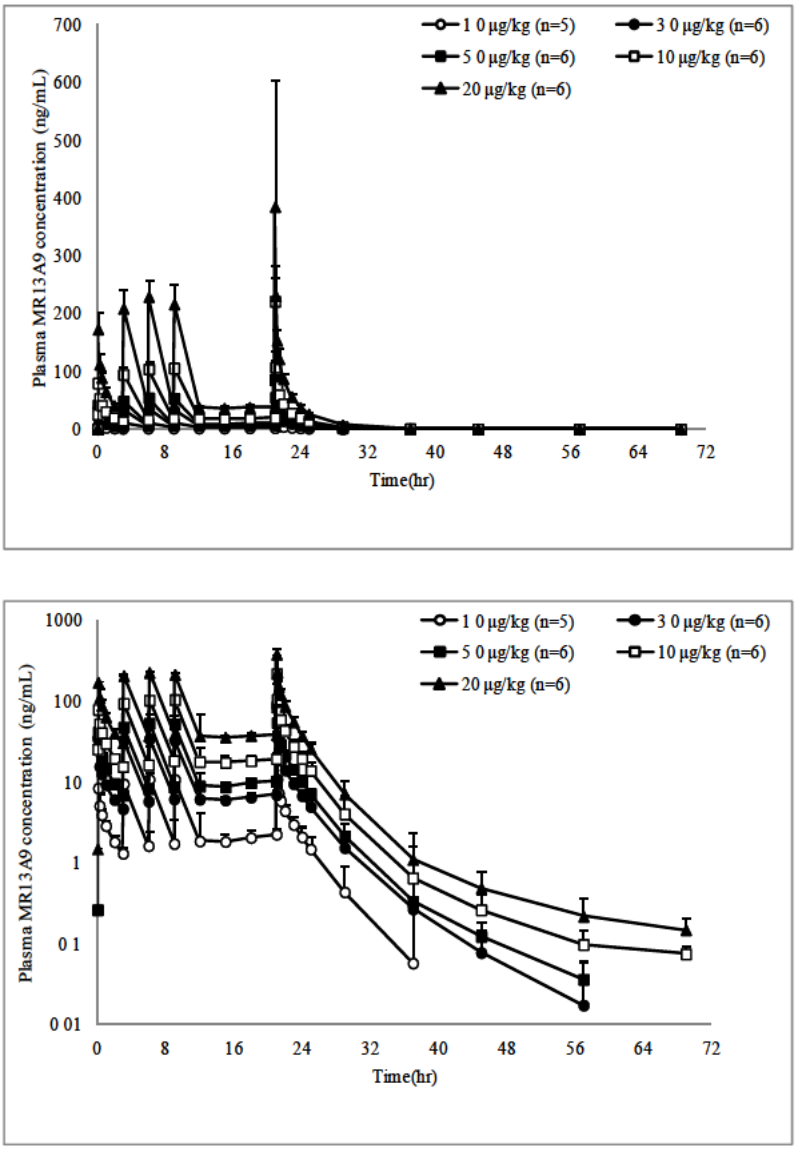


平均値＋SD

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.4.1-1, Figure 11.4-1)

図 2.7.2.2.2.1.1- 2　日本人健康成人男性にジフェリケファリンを反復 IV 投与したときの血漿中ジフェリケファリン濃度推移（MR13A9-1 試験）



平均値＋SD

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.4.1-1, Figure 11.4-2)

表 2.7.2.2.2.1.1- 3　ジフェリケファリン単回 IV 投与における PK パラメータの用量比例性（MR13A9-1 試験）

用量	パラメータ	N		推定値	SE	95%CI
1.0 μg/kg	C_{max}	36	log(a)	2.1375	0.0817	1.9716, 2.3035
3.0 μg/kg	(ng/mL)		b	1.0261	0.0355	0.9538, 1.0983
5.0 μg/kg	AUC_{last}	36	log(a)	2.5146	0.0434	2.4264, 2.6028
10 μg/kg	(ng·h/mL)		b	1.0269	0.0189	0.9885, 1.0653
20 μg/kg	AUC_{inf}	36	log(a)	2.5352	0.0428	2.4482, 2.6223
40 μg/kg	(ng·h/mL)		b	1.0215	0.0186	0.9836, 1.0593

Model: log(pharmacokinetic parameter)=log(a)+b·log(Dose)+ε

(Source: 5.3.4.1-1, Table 11.4-2)

表 2.7.2.2.2.1.1- 4　ジフェリケファリン反復 IV 投与における PK パラメータの用量比例性（MR13A9-1 試験）

用量		パラメータ	N		推定値	SE	95%CI
1.0 μg/kg	初回投与	C_{max}	29	log(a)	2.2898	0.1450	1.9922, 2.5874
3.0 μg/kg		(ng/mL)		b	0.9660	0.0750	0.8121, 1.1199
5.0 μg/kg		AUC_{last}	29	log(a)	2.1162	0.0331	2.0484, 2.1840
10 μg/kg		(ng·h/mL)		b	1.0212	0.0171	0.9861, 1.0563
20 μg/kg	最終投与	C_{max}	29	log(a)	3.1063	0.1496	2.7993, 3.4132
		(ng/mL)		b	0.9532	0.0774	0.7945, 1.1120
		AUC_{last}	29	log(a)	3.0646	0.0632	2.9348, 3.1943
		(ng·h/mL)		b	0.9890	0.0327	0.9219, 1.0561
		AUC_{inf}	29	log(a)	3.0852	0.0611	2.9598, 3.2105
		(ng·h/mL)		b	0.9824	0.0316	0.9176, 1.0472

Model: log(pharmacokinetic parameter)=log(a)+b·log(Dose)+ε

(Source: 5.3.4.1-1, Table 11.4-10)

PD の結果

ジフェリケファリン 1.0～40 μg/kg を単回 IV ボーラス投与したとき、血清プロラクチン濃度の上昇が認められた。血清プロラクチン濃度の T_{max} は 0.58～1.08 時間（平均値）であった。血清プロラクチンの C_{max} は 42.30～67.29 ng/mL であり用量依存的な増加は認められなかった。血清プロラクチンの $T_{1/2}$ は 33.2～76.4 時間であった。血清プロラクチンの AUC_{last} 及び AUC_{inf} は用量依存的に増加した。プラセボを単回 IV 投与したとき、血清プロラクチン濃度は投与前値から変化しなかった。

ジフェリケファリンを 0（プラセボ）から 40 μg/kg まで単回 IV 投与したとき、及びジフェリケファリンを 0（プラセボ）から 20 μg/kg まで反復 IV 投与したときのいずれにおいても、平均血漿中バソプレシン濃度に変化は認められなかった。

ジフェリケファリン 1.0～40 μg/kg を単回 IV 投与したときの時間当たりの平均尿量は増加し、投与量による違いは認められなかった。プラセボの時間当たりの尿量も増加したが、ジフェリケファリンより低い値を示した。ジフェリケファリンを 0（プラセボ）から 40 μg/kg までの用量で単回 IV 投与したときの時間あたりの平均水分収支は、投与

後 1 時間は正で、投与後 4 時間までは負であった。その後、48 時間までのすべての時点で、平均水分収支は正又は中立に近い状態を維持した。ジフェリケファリンを 1.0、3.0 及び 5.0 μg/kg の用量で反復 IV 投与したときの時間当たりの平均水分収支は、初回投与後 0～8 時間で負となった。一方、ジフェリケファリンの 10、20 μg/kg 及びプラセボでは、平均水分収支は初回投与後 0～4 時間で一時的に正となったが、初回投与後 4～8 時間は負となり、その後は負の水分収支が散見されたが、正又は投与前と同様のレベルの中立に近い状態で維持された。

結論

単回 IV 投与では、1.0、3.0、5.0、10、20、40 μg/kg の 6 用量、反復 IV 投与では、1.0、3.0、5.0、10、20 μg/kg の 5 用量の 8 回投与における安全性及び忍容性が確認された。

2.7.2.2.2.1.2 海外第 I 相臨床試験（外国人健康成人、単回投与）（試験番号：CR845-CLIN1001）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.4.1-3 参照

試験タイトル

ジフェリケファリン単回 IV 投与の安全性、PK 及び PD を健康成人において漸増法により検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験

試験目的

主要目的：

- 健康男性におけるジフェリケファリン単回 IV 投与での安全性を漸増法により評価する。
- 健康女性におけるジフェリケファリン単回 IV 投与での忍容性を評価する。

副次目的：

- ジフェリケファリンを 15 分間かけて単回 IV 投与した際の男性及び女性被験者における最大耐用量（MTD）及び PK を検討する。
- 末梢 κ オピオイド受容体（KOR）の活性化を示す神経内分泌系（プロラクチン及びバソプレシンの放出）、及び腎系（尿量及び水分消費量）のバイオマーカーを用い、PD 情報を得る。

試験方法

Part 1 では、健康男性被験者にジフェリケファリンを 15 分間かけて単回 IV 投与し、MTD を決定するための用量漸増を行った。Part 2 では、健康男女を対象に MTD 付近の用量で追加登録し、MTD を確認することとした。本試験では 54 例（男性 52 例、女性 2 例）に治験薬（ジフェリケファリン又はプラセボ）を投与し、54 例が治験実施計画書に沿って試験を完了した。対象者は 18～55 歳で体格指数（BMI）が 19～29 kg/m^2 の健康成人男女とした。女性被験者は閉経後又は不妊手術を受けている者とした。ジフェリケファリン（フリー体として[redacted]mg/mL）は、2、4、6、8、10、16、24 及び 40 μg/kg を 15 分間かけて単回 IV 投与した。治験実施計画書で規定された計画用量は、4、8、16、32、

64、128、256 及び 512 µg/kg であったが、早期のコホートにおいて中止基準に該当した、又は近づいた被験者がいたため、安全性監視委員会の判断により治験実施計画書で最初に規定された用量から変更された。

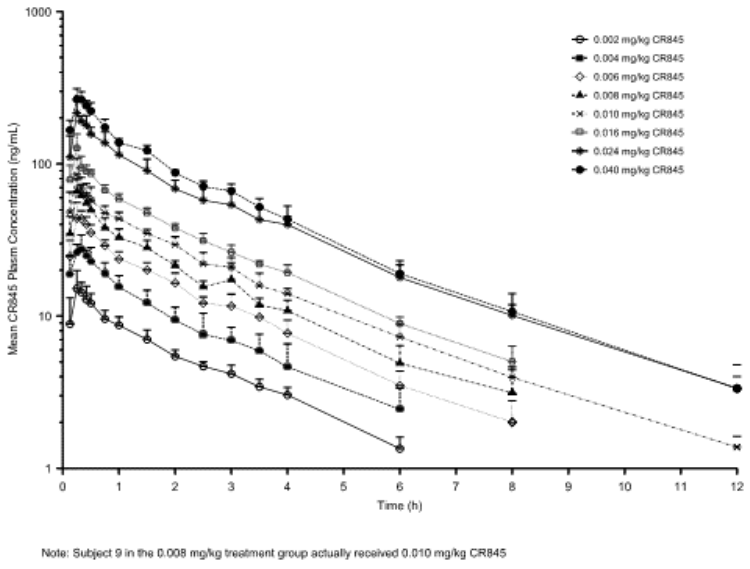
薬物濃度測定のための採血は、投与前、投与開始後 8、15、20、25、30、45 分、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12 及び 24 時間に行った。

PK の結果

健康成人男性にジフェリケファリン 2～40 µg/kg を、健康成人女性に 8 µg/kg を 15 分間かけて単回 IV 投与したとき、男性被験者では 24 µg/kg まで、女性被験者では 8 µg/kg の忍容性は良好であった。MTD は男性では 24 µg/kg、女性被験者については募集が困難であったことから MTD の検証は行われなかった。

血漿中ジフェリケファリン濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2- 1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2- 1 に示した。すべての用量において、T_{max} は点滴終了時の 0.25～0.33 時間（中央値）であり、その後、血漿中ジフェリケファリン濃度は $T_{1/2}$ 1.77～2.18 時間（平均値、以下同様）で低下した。ジフェリケファリンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、いずれも 2～40 µg/kg の範囲で用量比例性を示した。各用量において、投与後 48 時間までの fe は投与量の 57～81%であり、ジフェリケファリンの主な排泄経路は尿中であることが示唆された。

図 2.7.2.2.2.1.2- 1　健康成人にジフェリケファリンを 15 分間かけて単回 IV 投与したときの血漿中濃度推移（CR845-CLIN1001 試験）



平均値＋SD

CR845=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.4.1-3, Figure 14.3.1.1)

表 2.7.2.2.2.1.2- 1　外国人健康成人における PK パラメータ（CR845-CLIN1001 試験）

	ジフェリケファリン (μg/kg)							
	2 (n=3)	**4 (n=4)**	**6 (n=4)**	**8 (n=6) [1]**	**10 (n=4)**	**16 (n=4)**	**24 (n=8) [2]**	**40 (n=4)**
C_{15} (ng/mL)	15.150 ± 4.749	26.153 ± 3.439	43.975 ± 11.910	66.060 ± 13.261	85.248 ± 23.004	127.423 ± 30.078	216.156 ± 43.618	266.335 ± 46.450
C_{max} (ng/mL)	15.530 ± 4.419	29.003 ± 5.970	47.700 ± 4.813	67.590 ± 12.903	86.543 ± 21.332	127.423 ± 30.078	222.006 ± 34.880	276.225 ± 33.983
T_{max} [3] (h)	0.330 (0.25–0.33)	0.305 (0.27–0.33)	0.260 (0.25–0.33)	0.250 (0.17–0.35)	0.310 (0.25–0.42)	0.250 (0.25–0.30)	0.250 (0.25–0.33)	0.315 (0.27–0.38)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	32.464 ± 4.027	56.186 ± 11.801	90.195 ± 13.525	124.861 ± 14.038	163.440 ± 22.225	221.728 ± 19.195	424.809 ± 82.832	526.714 ± 20.033
AUC_{last} (ng·h/mL)	31.987 ± 4.861	55.198 ± 12.655	92.167 ± 17.372	128.677 ± 17.199	174.422 ± 23.516	233.227 ± 23.528	451.765 ± 92.536	554.920 ± 22.563
AUC_{inf} (ng·h/mL)	34.295 ± 4.396	58.978 ± 13.585	95.777 ± 17.327	134.010 ± 18.091	178.140 ± 24.474	238.865 ± 22.234	460.710 ± 96.650	562.950 ± 24.147
$T_{1/2}$ (h)	1.879 ± 0.201	1.771 ± 0.354	1.865 ± 0.323	1.989 ± 0.366	2.183 ± 0.088	2.021 ± 0.225	2.082 ± 0.184	1.976 ± 0.083
V_z (mL/kg)	159.185 ± 18.682	176.703 ± 32.897	169.127 ± 11.393	177.852 ± 23.202	178.948 ± 22.274	196.007 ± 23.130	161.045 ± 27.177	202.562 ± 4.175
CL (mL/h/kg)	58.999 ± 7.987	71.043 ± 18.867	64.132 ± 11.027	63.071 ± 9.696	56.917 ± 7.631	67.400 ± 5.976	54.295 ± 12.302	71.152 ± 3.053
Ae_{0-48} (mg)	0.0841 ± 0.0198	0.2400 ± 0.0505	0.3589 ± 0.0751	0.5006 ± 0.0629	0.6242 ± 0.0760	0.8145 ± 0.1912	1.5441 ± 0.1893	1.9227 ± 0.7453
fe_{0-48}	0.5680 ± 0.2083	0.8084 ± 0.0955	0.7423 ± 0.0874	0.8127 ± 0.0810	0.7945 ± 0.0659	0.6931 ± 0.2015	0.7795 ± 0.1128	0.6929 ± 0.1974
CL_R (mL/h/kg)	34.520 ± 17.197	57.277 ± 17.064	47.889 ± 14.087	48.476 ± 6.437	44.296 ± 3.922	46.461 ± 17.436	41.462 ± 11.980	48.866 ± 14.792

平均値±SD

1：男性及び女性被験者の合計。男性被験者 1 例は投与前日の体重測定値を誤ったため 10 μg/kg の投与であったが 8 μg/kg 投与群に含めた。

2：Part 1 及び Part 2 においてジフェリケファリン 24 μg/kg 投与した被験者を解析のため併合した。

3：中央値（最小値－最大値）

AUC_{0-8}：投与後 8 時間までの AUC、C_{15}：15 分間の投与終了時の血漿中濃度

(Source: 5.3.4.1-3, Table 9)

PD の結果

本試験では、大多数の被験者がすべての時点で Ramsay Sedation Scale（RSS）は 2（被験者は覚醒しており、落ち着いており、協力的であり、コミュニケーションが可能である）であった。RSS が 3（被験者は眠っていたが、音声命令にすみやかに反応する）を示した症例は 2 例（1 例は 24 μg/kg 投与の 12 時間後、他の 1 例は 16 μg/kg 投与の 0.75 時間後）のみであり、また、RSS が 4（軽い眉間への刺激あるいは大きな声に即座に反応する）以上を示した被験者はいなかったことから、ジフェリケファリンは 2～40 μg/kg の範囲において鎮静作用を誘発しないことが示された。

健康成人男性において、ジフェリケファリンの投与により利尿作用が得られ、最低用量である 2 μg/kg を除いたすべての用量で、投与後 12 時間の排尿量はプラセボと比較して統計学的に有意に増加した。尿量の増加はバソプレシン濃度の低下と関連せず、ジフェリケファリンが腎臓において直接作用しているものと推察される。また、尿量の増加は、尿の浸透圧の増加や電解質の排泄量の増加とも関連せず、ナトリウム利尿作用ではなく水利尿作用と推察される。尿量の増加は、負の水分収支及び立位時の脈拍数の上昇と関連していたが、仰臥位時の脈拍数は上昇しなかったことから、軽度の起立性頻脈は体液減少に起因するものであると考えられた。

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には急速かつ顕著な上昇がみられ、ジフェリケファリンの T_{max} から約 45 分後にプロラクチン濃度は最大値を示した。プロラクチン濃度は 12～24 時間以内に正常値に戻り、臨床的な懸念は認められなかった。ジフェリケファリンによるプロラクチン放出と尿量増加は、末梢の KOR 活性化の生理学的なバイオマーカーと考えられた。これらの反応は低用量から観察され、ジフェリケファリンは低用量から安全性及び忍容性が認められた 24 μg/kg まで、末梢の KOR を活性化することが示唆された。また、起立性の徴候は体液減少に起因して発現することがよく知られており、本試験において負の水分収支と起立性頻脈との間に関連性が示されたことから、起立性頻脈の有害事象は体液減少から二次的に生じるものと解釈できた。

ジフェリケファリンは、鎮静作用、精神異常発現及び不快作用を示さず、高用量である 40 μg/kg において MTD の中止基準である無症候性の軽度起立性頻脈が 6 例中 2 例で認められただけであった。したがって、ジフェリケファリンは忍容できない中枢神経系の副作用を伴わず、より高用量を投与できる可能性が考えられた。

結論

健康成人男性にジフェリケファリン 2～40 μg/kg を、健康成人女性に 8 μg/kg を 15 分間かけて単回 IV 投与したとき、男性被験者では 24 μg/kg まで、女性被験者では 8 μg/kg の忍容性は良好であった。MTD は男性では 24 μg/kg、女性での MTD の検証は行われなかった。

血漿中ジフェリケファリン濃度の T_{max} は点滴終了時の 0.25～0.33 時間であり、$T_{1/2}$ 1.77～2.18 時間で低下した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、いずれも 2～40 μg/kg の範囲で用

量比例性を示した。投与後 48 時間までの fe は投与量の 57～81%であり、ジフェリケファリンの主な排泄経路は尿中であることが示唆された。

ジフェリケファリンは 2～40 μg/kg の範囲において鎮静作用を誘発しないことが示された。

ジフェリケファリンの投与により利尿作用が得られたが、尿量の増加はバソプレシン濃度の低下と関連せず、ジフェリケファリンが腎臓において直接作用しているものと推察された。

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は上昇した。プロラクチン濃度はジフェリケファリンの T_{max} から約 45 分後に最大値を示し、12～24 時間以内に正常値に戻った。

2.7.2.2.2.1.3 海外薬物動態試験（外国人健康成人、反復投与）（試験番号：CR845-CLIN1004）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.3.1-1 参照

試験タイトル

健康成人を対象にジフェリケファリン IV 投与の安全性、忍容性及び PK を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増第 I 相試験

試験目的

主要目的：

・健康成人男女にジフェリケファリンを 24 時間反復 IV 投与した際の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

・健康男女にジフェリケファリンを 24 時間反復 IV 投与した際の MTD、投与間隔及び PK（定常状態を含む）を検討する。

試験方法

Part A：男性被験者にジフェリケファリンを異なる投与間隔で 24 時間かけて反復 IV 投与し、MTD を決定するため用量漸増を行うこととした。最大 6 つのコホートにおいて、ジフェリケファリンの初回投与量（LD）を投与した後、3 時間ごとに維持投与量（MD）を 24 時間にわたって反復 IV 投与することとした（計 8 回）。

投与量は、6.7 μg/kg LD／5 μg/kg MD（コホート A1）、32.5 μg/kg LD／10 μg/kg MD（コホート A2a）、13 μg/kg LD／10 μg/kg MD（コホート A2b）、20 μg/kg LD／15 μg/kg MD（コホート A3）、17 μg/kg LD／13 μg/kg MD（コホート A4）、20 μg/kg LD／15 μg/kg MD（コホート A5；正の水分バランスを保った上で、コホート A3 と同量を投与）、10 μg/kg（コホート A6、10 μg/kg を 12 時間間隔で投与）とした。PK プロファイルを明らかにするため、初回及び 8 回目の投与前及び投与後に血漿サンプルを採取した。さらに、2 回目及び 3 回目の投与前及び投与終了時、4～7 回目の投与前の血漿サンプルも採取した。

PK の結果

健康成人にジフェリケファリンの LD を 15 分間かけて IV 投与した後、3 時間ごとに MD を同様に 24 時間にわたって反復 IV 投与した（計 8 回。コホート A1～A5）。コホート A6 では 12 時間ごとに 10 µg/kg を投与する計画であったが、全被験者が最初の投与のみであったため PK 解析から除外した。

コホート A4 では 3 回目の投与前に血漿中ジフェリケファリン濃度は定常状態に達したが、そのほかのコホートではいずれも 2 回目の投与前に定常状態に達した。本試験では C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ に用量比例性は示されなかった。PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.3- 1 に示した。LD と MD の差を補正するために用量で補正したジフェリケファリンの $AUC_{0-\tau}$ から算出した R_{AC} は 1.43～2.05 であった。定常状態における全身クリアランス（CL）及び消失相における分布容積（V_z）は、いずれもコホート間で同等であり、それぞれ 42.07～51.28 mL/h/kg 及び 140.3～189.4 mL/kg であった。最終（8 回）投与後の $T_{1/2}$ は、いずれのコホート間でも同等で、5.92～7.48 時間であった。投与後 48 時間までの fe は投与量の 64.5～84.9%であった。腎クリアランス（CL_R）は、27.2～39.4 mL/h/kg であった。

表 2.7.2.2.2.1.3- 1　外国人健康成人における PK パラメータ（CR845-CLIN1004 試験）

パラメータ	コホート A1	コホート A2a	コホート A2b	コホート A3	コホート A4	コホート A5
初回投与量（LD）						
初回投与量 (µg/kg)	**6.7**	**32.5**	**13.0**	**20.0**	**17.0**	**20.0**
1 回目の投与						
T_{max} (h)	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.69 ± 0.88	0.60 ± 0.69	0.25 ± 0.00
C_{max} (ng/mL)	86.5 ± 28.4	352 ± 38.4	132 ± 34.7	163 ± 64.9	99.8 ± 44.6	222 ± 42.2
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	119.4 ± 36.20	480.8 ± 37.42	182.8 ± 40.49	270.3 ± 52.05 (n=3)	163.2 ± 16.64	257.0 ± 37.75
AUC_{last} (ng·h/mL)	117.7 ± 35.69	474.6 ± 36.48	181.7 ± 39.84	238.1 ± 69.39	160.5 ± 16.51	-
T_{last} (h)	2.92 ± 0.00	2.92 ± 0.01	2.96 ± 0.08	2.92 ± 0.00	2.92 ± 0.00	3.00 ± 0.00
C_{last} (ng/mL)	21.2 ± 6.09	80.8 ± 15.0	36.4 ± 10.3	53.9 ± 14.8	33.6 ± 4.61	37.3 ± 6.93
維持投与量（MD）						
維持投与量 (µg/kg)	**5**	**10**	**10**	**15**	**13**	**15**
2 回目及び 3 回目の投与						
C_{15min} Dose 2 (ng/mL)	57.6 ± 11.0	163 ± 12.0	116 ± 27.5	188 ± 11.3	109 ± 14.4	211 ± 43.9 (n=2)
C_{15min} Dose 3 (ng/mL)	48.2 ± 21.8	135 ± 38.4	123 ± 33.6	211 ± 28.0	119 ± 44.9	238 ± 42.0

表 2.7.2.2.2.1.3- 1　外国人健康成人における PK パラメータ（CR845-CLIN1004 試験）（続き）

パラメータ	コホート A1	コホート A2a	コホート A2b	コホート A3	コホート A4	コホート A5
			8 回目の投与			
T_{max} (h)	0.31 ± 0.13	0.44 ± 0.13	0.31 ± 0.13	0.33 ± 0.14 (n=3)	0.31 ± 0.13	0.25 ± 0.00 (n=3)
C_{15min} (ng/mL)	66.9 ± 8.44	122 ± 25.6	127 ± 21.1	201 ± 32.2 (n=3)	154 ± 30.7	250 ± 24.8 (n=3)
C_{max} (ng/mL)	67.1 ± 8.16	130 ± 20.7	137 ± 10.7	202 ± 34.2 (n=3)	156 ± 28.7	250 ± 24.8 (n=3)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	119.2 ± 7.178	227.0 ± 33.88	240.6 ± 34.17	368.3 ± 100.9 (n=3)	254.8 ± 21.20	329.1 ± 40.94 (n=3)
AUC_{last} (ng·h/mL)	218.3 ± 17.96	376.7 ± 81.80	445.0 ± 70.86	668.6 ± 266.1 (n=3)	461.1 ± 49.97	553.2 ± 116.5 (n=3)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	219.1 ± 18.08	378.8 ± 82.13	446.9 ± 70.95	673.5 ± 270.9 (n=3)	463.0 ± 49.64	556.8 ± 117.9 (n=3)
AUC_{extrap} (%)	0.39 ± 0.10	0.55 ± 0.04	0.45 ± 0.12	0.64 ± 0.39 (n=3)	0.42 ± 0.13	0.62 ± 0.12 (n=3)
λ_z (h^{-1})	0.1157 ± 0.0054	0.0939 ± 0.0124	0.1244 ± 0.0398	0.1264 ± 0.0549 (n=3)	0.1179 ± 0.0396	0.1016 ± 0.0189 (n=3)
$T_{½}$ (h)	6.00 ± 0.27	7.48 ± 1.02	5.92 ± 1.48	6.10 ± 2.12 (n=3)	6.30 ± 1.70	6.97 ± 1.17 (n=3)
T_{last} (h)	36.00 ± 0.00	36.00 ± 0.00	36.00 ± 0.00	36.00 ± 0.00 (n=3)	36.04 ± 0.07	36.10 ± 0.23 (n=3)
C_{last} (ng/mL)	0.0990 ± 0.0238	0.195 ± 0.0573	0.239 ± 0.0654	0.516 ± 0.410 (n=3)	0.211 ± 0.0298	0.380 ± 0.230 (n=3)
CL_{ss} (mL/h/kg)	42.07 ± 2.588	44.86 ± 7.286	42.17 ± 5.697	42.68 ± 10.80 (n=3)	51.28 ± 4.329	46.03 ± 5.551 (n=3)
$V_{z,ss}$ (mL/kg)	157.9 ± 14.46	140.3 ± 8.968	160.0 ± 27.43	148.3 ± 18.87 (n=3)	189.4 ± 30.74	144.9 ± 19.08 (n=3)
R_{AC}	1.43 ± 0.39	1.53 ± 0.12	1.75 ± 0.28	1.90 ± 0.06 (n=2)	2.05 ± 0.13	1.66 ± 0.09 (n=3)
f_{e0-48}	0.6445 ± 0.1537	0.7672 ± 0.04058	0.8049 ± 0.01056	0.7856 ± 0.08269 (n=3)	0.7414 ± 0.1005	0.8485 ± 0.08524 (n=3)
CL_R (mL/h/kg)	27.15 ± 7.010	34.45 ± 6.011	33.96 ± 4.690	34.01 ± 11.07 (n=3)	37.95 ± 5.403	39.35 ± 8.220 (n=3)

特に明記されていない限りコホートあたり n=4

平均値±SD

AUC_{extrap}：外挿により求められた AUC_{inf} の割合、C_{15min}：15 分間の投与終了時の血漿中濃度、C_{last}：定量可能な最終血漿中濃度、T_{last}：C_{last} を示した時点、λ_z：終末相速度定数

(Source: 5.3.3.1-1, Appendix 16.1.12, Table 3, Table 4, Table 5, Table 6)

結論

ジフェリケファリンの安全性及び忍容性が示された。また、24 時間のジフェリケファリンの総投与量として 103 µg/kg を上限とした更なる検討を行うことが支持された。

2.7.2.2.2.2 HD を受けている CKD 患者を対象とした静脈内投与試験

2.7.2.2.2.2.1 臨床薬理試験（日本人血液透析患者）（試験番号：MR13A9-2）

・・・・・・・・・・・・評価資料 5.3.3.2-1 参照

試験タイトル

HD 患者におけるプラセボ対照無作為化二重盲検によるジフェリケファリンの PK 及び安全性を検討する臨床薬理試験

試験目的

主要目的：日本人 HD 患者にジフェリケファリンを 1 週間に 3 回 IV 投与したときの PK を検討する。

副次目的：日本人 HD 患者にジフェリケファリンを 1 週間に 3 回 IV 投与したときの安全性及び初期の予備的薬効評価を検討する。

試験方法

HD を受けている日本人男女被験者を 3 つの投与群（8 例／群）に登録し、各投与群内で 3：1 の比でジフェリケファリン又はプラセボに無作為に割り付けた。投与量は 0.5、1 及び 2.5 μg/kg とした。被験者は、ジフェリケファリン又はプラセボ（等張酢酸緩衝液）のいずれかを、1 週間に 3 回（すなわち、Day 1、3 及び 5）、透析終了時に透析静脈ラインを介してボーラス投与した。PK プロファイルを解析するために、Day 1 と Day 5 の透析前、透析後（投与前）及び投与後、Day 3 の透析前並びに Day 8 の透析前後に血液サンプルを採取した。

PK の結果

日本人の HD 患者（19 例）を無作為に 0.5 μg/kg 群（8 例［ジフェリケファリン：6 例、プラセボ：2 例］）、1 μg/kg 群（8 例［ジフェリケファリン：6 例、プラセボ：2 例］）及び 2.5 μg/kg 群（3 例［ジフェリケファリン：2 例、プラセボ：1 例］）に割り付けた。13 例（0.5 μg/kg：5 例、1 μg/kg：4 例及びプラセボ：4 例）が 3 回の投与を完了した。有害事象（3 例）及び治験全体の中断に伴う治験中止（3 例）により、6 例が試験を中止した。2.5 μg/kg 群では、試験を中止した被験者 1 例に発症した「傾眠」と「高血圧」のため、本群での試験を中止した。PK 解析は試験を完了した 9 例（0.5 μg/kg：5 例、1 μg/kg：4 例）を対象に実施した。

PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.1- 1 に、血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.1- 1 に示した。ジフェリケファリンを 0.5 及び 1 μg/kg の用量で 1 週間に 3 回（すなわち、Day 1、3 及び 5）、IV ボーラス投与したときの血漿中ジフェリケファリン濃度は、いずれも投与後初期は急速に、その後は緩やかに消失する二相性の推移を示した。0.5 及び 1 μg/kg 群で、初回投与後の C_{max} はそれぞれ 4.38 及び 8.95 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 97.38 及び 240.05 ng·h/mL であった。3 回目投与後の C_{max} はそれぞれ 5.38 及び 8.69 ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 151.34 及び 316.85 ng·h/mL であった。投与直後の血漿中ジフェリケファリン濃度（C_0）、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び AUC_{0-48} は、いずれも用量依存的に増加した。

T_{max} は、いずれの用量においても最初の採血時間である 0.083 時間（中央値）であった。$T_{1/2}$ は初回投与後では34.1及び39.0時間、3回目投与後では40.0及び49.3時間であった。

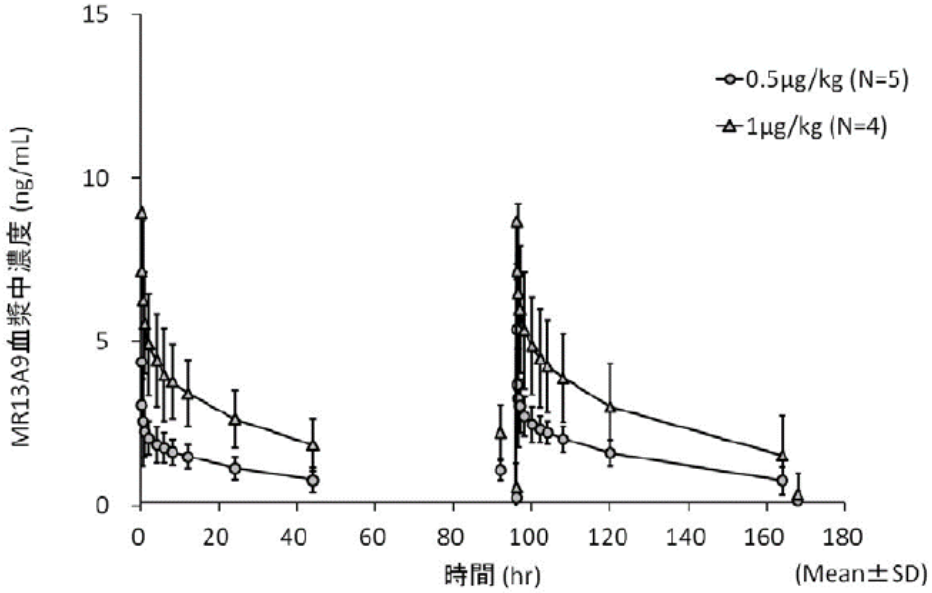
0.5 及び 1 μg/kg 群で、C_{max} から算出した R_{AC} はそれぞれ 1.30 及び 0.97、AUC_{0-48} から算出した R_{AC} はそれぞれ 1.48 及び 1.17、トラフ濃度から算出した R_{AC} はそれぞれ 1.58 及び 1.22 であった。透析後の血漿中濃度は透析前の値から 76%低下した。定常状態における CL（平均値）は、0.5 及び 1 μg/kg 投与群で、それぞれ 6.04 及び 6.69 mL/h/kg であった。

表 2.7.2.2.2.2.1- 1　日本人 HD 患者における PK パラメータ（MR13A9-2 試験）

	0.5 μg/kg (N=5)	**1 μg/kg (N=4)**
1 回目（Day 1）		
C_0 (ng/mL)	5.54 ± 2.09	10.11 ± 1.93
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
AUC_{extrap} (%)	39.6 ± 8.7	43.6 ± 15.8
$T_{1/2}$ (h)	34.1 ± 7.2	39.0 ± 14.5
AUC_{0-48} (ng·h/mL) [2]	60.48 ± 16.71	139.98 ± 41.56
C_{48} (ng/mL)	0.72 ± 0.27	1.69 ± 0.65
3 回目（Day 5）		
C_0 (ng/mL)	6.91 ± 2.74	9.79 ± 2.69
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
C_{48} (ng/mL)	1.06 ± 0.33	2.03 ± 0.79
$R_{AC\ AUC0-48}$	1.479 ± 0.472	1.169 ± 0.213
$R_{AC\ Cmax}$	1.296 ± 0.496	0.969 ± 0.094
$R_{AC\ trough}$	1.580 ± 0.602	1.219 ± 0.322

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
R_{AC} は Day 5/Day 1 より算出した。
トラフ値は 48 時間の推定濃度を用いた。
AUC_{extrap}：外挿により求められた AUC_{inf} の割合、AUC_{0-48}：0 から 48 時間までの AUC、C_{48}：投与後 48 時間の推定血漿中濃度、CL_{ss}：全身クリアランス
(Source: 5.3.3.2-1, Table 11.4-2)

図 2.7.2.2.2.2.1-1　ジフェリケファリンの血漿中濃度推移（MR13A9-2 試験）



MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.3.2-1, Figure 11.4-1)

結論

重篤な副作用として、2.5 μg/kg 群の 1 例に「傾眠」及び「高血圧」がみられたことから、HD 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。

2.7.2.2.2.2.2 後期第 II 相臨床試験（日本人血液透析患者）（試験番号：MR13A9-4）

・・・・・・・・・・・・評価資料 5.3.5.1-2 参照

試験タイトル

ジフェリケファリンの既治療のそう痒症を有する HD 患者を対象とした第 II 相臨床試験

試験目的

既治療のそう痒症を有する HD 患者を対象として、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 PK の用量反応関係について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討する。

試験方法

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として実施した。既治療のそう痒症を有する HD 患者を対象に、ジフェリケファリン 0.25、0.5、1.0 μg/kg 又はプラセボを 8 週間（週 3 回、計 24 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入した。投与量はジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群の各投与群についてド

ライウェイトに基づく体重区分ごとに決定した（表 2.7.2.2.2.2.2- 1）。被験者数は、ジフェリケファリン各用量群及びプラセボ群各群 60 例、計 240 例と計画した。

薬物濃度測定のための採血は、Week 1、2、4、7 及び 8 の週はじめの透析前、Week 1、4 及び 7 の投与後 5 分、Week 1、4 及び 7 の 2 回目の透析前、並びに Week 7 の投与 1 時間以降に実施した。

表 2.7.2.2.2.2.2- 1　体重区分に基づく投与量（MR13A9-4 試験）

ドライウェイト	ジフェリケファリン投与量			
	0.25 μg/kg 群	**0.5 μg/kg 群**	**1.0 μg/kg 群**	**プラセボ群**
45.0 kg 未満	8.75 μg	17.5 μg	35.0 μg	0 μg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	12.50 μg	25.0 μg	50.0 μg	0 μg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	17.50 μg	35.0 μg	70.0 μg	0 μg
85.0 kg 以上	21.25 μg	42.5 μg	85.0 μg	0 μg

(Source: 5.3.5.1-2, Table 9.4.1.2.2-1)

PK の結果

1) 血漿中薬物濃度

Week 1、4 及び 7 の投与後 5 分の薬物濃度の幾何平均値はジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群でそれぞれ 2.0830～2.1639 ng/mL、4.0539～4.3412 ng/mL 及び 8.8400～9.2750 ng/mL であった（表 2.7.6.13.2.4- 1）。

Week 1、4 及び 7 の 2 回目の透析前の薬物濃度の幾何平均値はジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群でそれぞれ 0.3569～0.3792 ng/mL、0.7373～0.7981 ng/mL 及び 1.4480～1.5049 ng/mL であった（表 2.7.6.13.2.4- 1）。

Week 1、2、4、7 及び 8 の週はじめの透析前の薬物濃度の幾何平均値はジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 μg/kg 群でそれぞれ 0.2254～0.2761 ng/mL、0.5003～0.5910 ng/mL 及び 0.8812～0.9973 ng/mL であった（表 2.7.6.13.2.4- 1）。

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。また、平均血漿中ジフェリケファリン濃度は投与早期より試験を通じてほぼ一定の濃度で推移したことから、投与早期より定常状態に到達したと考えられた（図 2.7.2.2.2.2.2- 1 及び図 2.7.2.2.2.2.2- 2）。

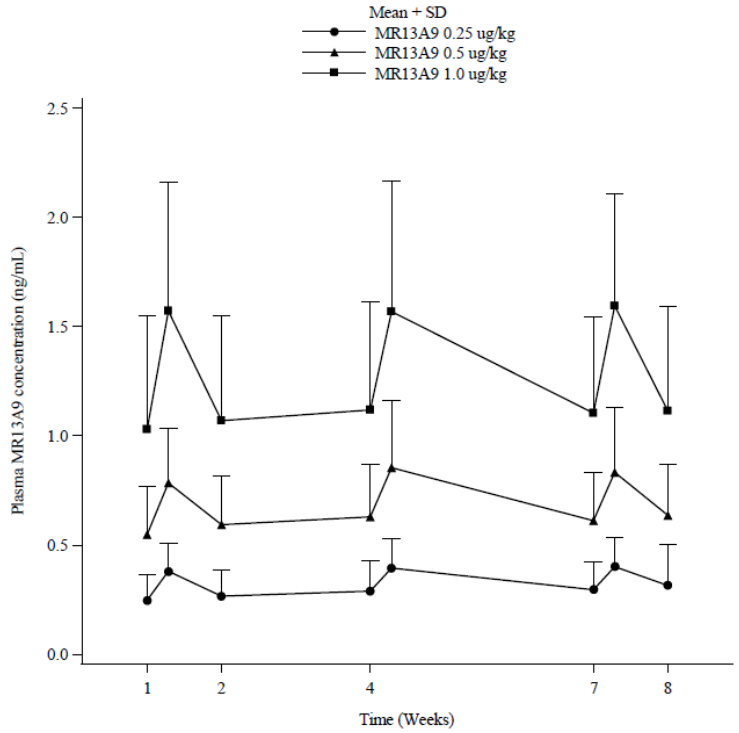
2) 体重区分ごとの血漿中薬物濃度

血漿中ジフェリケファリン濃度は、Week 1、4 及び 7 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なかった。45.0 kg 未満及び 85.0 kg 以上の体重区分では例数が限られるものの、各体重区分における血漿中ジフェリケファリン濃度の変動範囲はおおむね重なっており、体重区分の違いによる血漿中ジフェリケファリン濃度の差は認められなかった（表 2.7.6.13.2.4- 2）。

結論

PK では、用量依存的な血漿中ジフェリケファリン濃度の増加が認められた。また体重区分の違いによる血漿中ジフェリケファリン濃度の差は認められず、本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。

図 2.7.2.2.2.2.2- 1　透析前の平均血漿中薬物濃度の推移図（MR13A9-4 試験）

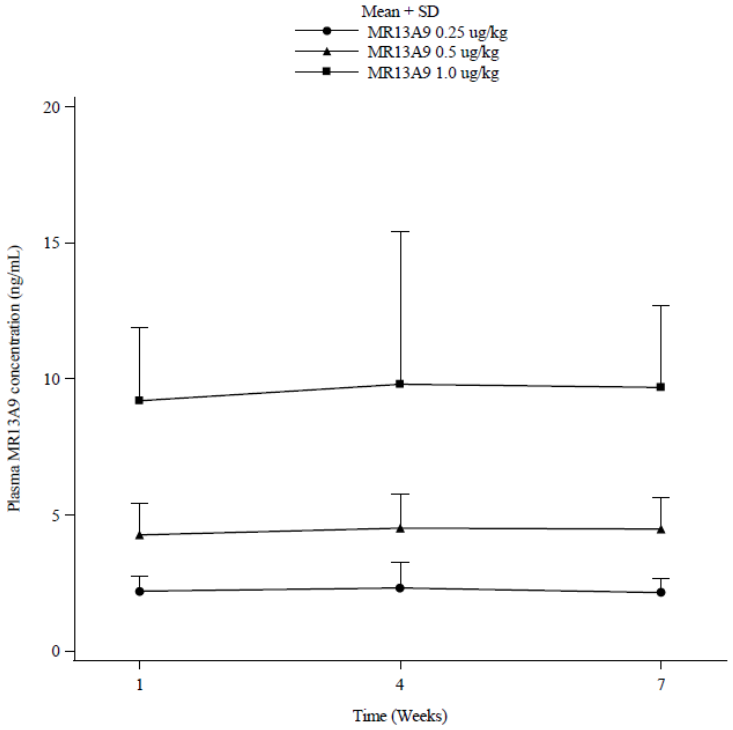


Pre dialysis data includes Pre-1st Dialysis (ca.68 hours post dose) and Pre-2nd Dialysis (ca. 44 hours post dose) concentration.

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2, Figure 14.2.2-3)

図 2.7.2.2.2.2.2- 2　投与後 5 分の平均血漿中薬物濃度の推移図（MR13A9-4 試験）



MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2, Figure 14.2.2-4)

2.7.2.2.2.2.3 海外薬物動態試験（外国人血液透析患者、単回投与）（試験番号：CR845-CLIN1003）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.3.2-2 参照

試験タイトル

HD 患者におけるジフェリケファリン単回 IV 投与の安全性及び PK を検討する二重盲検プラセボ対照用量漸増第 I 相試験

試験目的

主要目的：HD 患者において、透析翌日に 15 分間かけてジフェリケファリンを漸増単回 IV 投与した際の安全性及び PK を決定する。

探索的目的：

- HD 患者にジフェリケファリンを単回 IV 投与後の血漿中 C-反応性たん白（CRP）濃度に及ぼすジフェリケファリンの影響を検討する。
- 尿毒症性のそう痒症を有する HD 患者におけるジフェリケファリン単回 IV 投与でのかゆみ軽減効果を評価する。

試験方法

本試験は 2 part に分けて実施した。

Part A は、ジフェリケファリンの安全性と PK プロファイルを明らかにするために、男女の HD 被験者を最大 4 つのコホートに分けて、透析翌日に 15 分間かけて単回 IV 投

与を行う用量漸増試験とした。各コホートは、6 例の実薬群と 2 例のプラセボ群で構成され、24 時間の観察期間中、ジフェリケファリンの PK、血漿中たん白結合及び CRP を評価するためにさまざまな時点で血液サンプルを採取した。安全性の評価は、Day 2 の透析後の退院時（治験薬投与の約 24 時間後）及びフォローアップ期間（Day 5、6 又は 7）に実施した。盲検下での安全性評価に基づき、コホート間で投与量を調整（減量又は増量）した。次の用量への移行は各コホートの終了時に盲検化されたデータを確認した後、独立したメディカルモニターと治験責任医師が決定した。

Part B は、中等度から重度の尿毒症性そう痒症を有する HD 患者の男女最大 16 例（12 例の実薬群、4 例のプラセボ群）を対象に、かゆみ症状に対するジフェリケファリンの効果を評価することとしていた。しかしながら、治験実施施設で難治性の中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者を特定できなかったため、実施されなかった。

Part A は最大 4 つのコホートで最大 32 例の HD 患者を対象として実施する予定であったが、3 つのコホート（1、3 及び 6 μg/kg）で 24 例の HD 患者を対象として実施した（各コホート 8 例）。HD 患者は週 3 回の HD を必要とする末期腎障害患者で、年齢が 18～70 歳、BMI が 17～37 kg/m^2 の男女が登録された。

PK の結果

HD 患者にジフェリケファリンを 1、3 及び 6 μg/kg の用量で 15 分間かけて単回 IV 投与したとき、血漿中ジフェリケファリン濃度は C_{max} を示した後に速やかに分布し、投与後約 2 時間から 24 時間にかけて一相性に消失した（図 2.7.6.3.2.4- 1）。大部分の被験者において、投与後 24 時間まで血漿中ジフェリケファリン濃度が測定可能であり、透析によりジフェリケファリンは迅速かつ効率的に血漿から除去された（図 2.7.6.3.2.4- 2）。

PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.3- 1 に示した。C_{max}、AUC_{0-24} 及び AUC_{inf} はいずれも用量の増加に伴い増加したが、用量比未満であった。CL 及び V_z は、いずれも 1 及び 3 μg/kg 群で同程度であったが、6 μg/kg 群ではわずかに大きかった。1 及び 3 μg/kg 群と 6 μg/kg 群の間で、投与量で補正した PK パラメータに顕著な差が認められた。本試験では、HD 患者における用量比例性に関して結論付けることができなかった。

ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は 23.3～27.5%であり、いずれの用量においても同程度であった。HD 患者における CL は 8～16 mL/min、$T_{1/2}$ は 17.9～24.3 時間であった。透析クリアランス（CL_D）は、3 及び 6 μg/kg でそれぞれ 127 及び 143 mL/min と同等であり、また、いずれも CL に比べ顕著に大きかった。

ジフェリケファリン投与群では、プラセボ投与群と比べ、また、投与群間においても、ベースラインからの血漿中 CRP 濃度の変化は認められなかった。しかしながら、ベースラインの血漿中 CRP 濃度には大きな個体間変動があり、被験者の数も少なかったことから、探索的な有効性に関しては結論付けられなかった。

結論

HD 患者においてジフェリケファリンの 3 μg/kg までの用量を 15 分間かけて単回 IV 投与したときの安全性と忍容性が示された。しかしながら、6 μg/kg では有害事象の頻度と

重症度が増加し、忍容性は不良であることが示された。ジフェリケファリンは透析によって血漿から除去され、CL_D は CL より顕著に大きいことが示された。

表 2.7.2.2.2.2.3- 1　外国人 HD 患者における PK パラメータ（CR845-CLIN1003 試験）

Dose (µg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [1] (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL (mL/min)	V_z (L)	k_D (1/h)	CL_D (mL/min)	CL_U (mL/min)
1 (N=5)	8.47 ± 2.14	0.33 (0.32-0.45)	89.81 ± 23.64	181.28 ± 71.45	24.28 ± 8.73	34.23 ± 12.42	8.39 ± 4.01	15.95 ± 6.39	NA	NA	6.07 ± 2.96
3 (N=6)	22.84 ± 4.60	0.34 (0.33-0.67)	219.19 ± 63.33	387.35 ± 161.09	20.36 ± 9.75	28.50 ± 14.05	9.68 ± 3.12	15.57 ± 4.06	0.52 ± 0.14	127.49 ± 27.10	7.33 ± 2.13
6 (N=6)	30.70 ± 6.25	0.38 (0.33-0.67)	332.80 ± 50.44	552.58 ± 175.26	17.87 ± 7.63	25.45 ± 11.14	15.89 ± 5.95	23.85 ± 11.72	0.43 ± 0.15	143.41 ± 55.82	12.30 ± 5.08

平均値±SD

1：中央値（最小値－最大値）

AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの AUC、CL_u：血漿たん白非結合率で補正した CL、k_D：透析中の消失速度定数（動脈血）、NA：該当なし

(Source: 5.3.3.2-2, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2)

2.7.2.2.2.2.4 海外第 II 相臨床試験 1（外国人血液透析患者）（試験番号：CR845-CLIN2005）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.5.1-4 参照

試験タイトル

HD 患者にジフェリケファリンを IV 投与したときの安全性及び PK 並びに尿毒症性そう痒症を有する HD 患者にジフェリケファリンを IV 投与したときの安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照試験

試験目的

Part A

主目的：HD 患者にジフェリケファリンを 1 週間反復投与したときの PK を評価する。

副次目的：HD 患者にジフェリケファリンを 1 週間反復投与したときの安全性を評価する。

Part B

主目的：尿毒症性そう痒症を有する HD 患者にジフェリケファリンを 2 週間反復投与したときの有効性をかゆみの程度の改善を指標にプラセボと比較する。

副次目的：尿毒症性そう痒症を有する HD 患者にジフェリケファリンを 2 週間反復投与したときの安全性を評価する。また、Itch Medical Outcomes Study (MOS)、Skindex-10 及び Patient Self-categorization of Pruritus Disease Severity を用いて評価したそう痒関連の生活の質（QOL）の改善についてプラセボと比較する。

試験方法（Part A）

Part A は、逐次群試験とした。被験者は、ジフェリケファリンの 3 用量（0.5、1 及び 2.5 μg/kg）のいずれか、又はプラセボを用量漸増法で投与された。各透析後に IV ボーラス投与（1 週間、計 3 回）を行い、各用量群は 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）とした。無作為化に先立ち、被験者は尿量（1 カップ［8 オンス］以上／日以上、又は未満）により層別化した。投与と PK 評価のための採血は、最初の透析日である Day 1 に開始された。

PK の結果

Part A では、HD 患者にジフェリケファリン 0.5、1.0 及び 2.5 μg/kg を 1 週間に計 3 回（Day 1、3 及び 5 の各透析後）、IV ボーラス投与したときの PK を評価した。

血漿中ジフェリケファリン濃度は Day 3 までに定常状態に達し、Day 3 から Day 8 までのトラフ濃度は、0.5、1.0 及び 2.5 μg/kg で、それぞれ 0.379～0.694、1.236～2.143 及び 2.106～3.856 ng/mL であった。HD により、血漿中ジフェリケファリンは 73～80%が除去された。

PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.4- 1 に示した。0.5～2.5 μg/kg の Day 5（3 回目投与後）の C_{max}（平均値±SD）は 5.900±1.491～23.980±5.464 ng/mL であった。C_{max} から算出した R_{AC} は小さく、1.013～1.155 であった。また、$AUC_{0-\tau}$（平均値±SD）は 78.594±

28.688～389.385±119.736 ng·h/mL であり、$AUC_{0-\tau}$から算出した R_{AC} は 1.300～1.561 であった。

パワーモデルを用いて用量比例性を評価した。その結果、投与量に対する C_{max} 及び投与量に対する AUC の傾きの 95%CI は、初回投与後及び Day 5 のいずれにおいても 1 が含まれていた。したがって、ジフェリケファリン 0.5～2.5 µg/kg の PK は、初回投与後及び定常状態（Day 5）のいずれにおいても用量比例性を示すことが明らかとなった（表 2.7.2.2.2.2.4- 2）。

表 2.7.2.2.2.2.4- 1　外国人 HD 患者における PK パラメータ（CR845-CLIN2005 試験 Part A）

	ジフェリケファリン		
パラメータ	**0.5 µg/kg (N=7)**	**1 µg/kg (N=7)**	**2.5 µg/kg (N=5)**
Day 1			
C_0 (pg/mL)	6414 ± 1792	11169 ± 3218	27572 ± 7151
C_{max} (pg/mL)	5434 ± 1351	9463 ± 2429	24360 ± 6236
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.083 – 0.083)	0.083 (0.083 – 0.083)	0.083 (0.083 – 0.083)
AUC_{last} (pg·h/mL)	56498 ± 15719	126617 ± 35958	298433 ± 33416
AUC_{inf} (pg·h/mL)	80976 ± 33414	209540 ± 68102	406001 ± 61336
$AUC_{\%extrap}$	25.1 ± 16.0	38.1 ± 13.2	25.6 ± 10.9
$AUC_{0-\tau}$ (pg·h/mL)	56498 ± 15719	129848 ± 31872	298433 ± 33416
$T_{1/2}$ (h)	24.4 ± 12.6	31.1 ± 11.5	23.2 ± 6.6
AUC_{0-48} (pg·h/mL)	56498 ± 15719	129848 ± 31872	298433 ± 33416
Day 5			
C_0 (pg/mL)	6971 ± 2070	11181 ± 3192	27363 ± 5831
C_{max} (pg/mL)	5900 ± 1491	9923 ± 2681	23980 ± 5464
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.083 – 0.083)	0.083 (0.083 – 0.500)	0.083 (0.083 – 0.083)
AUC_{last} (pg·h/mL)	76658 ± 31458	204862 ± 65962	389385 ± 119736
$AUC_{0-\tau}$ (pg·h/mL)	78594 ± 28688	204862 ± 65962	389385 ± 119736
$T_{1/2}$ (h)	26.4 ± 12.3	34.2 ± 9.9	30.9 ± 7.2
CL_{ss} (mL/h/kg)	7.49 ± 3.78	5.27 ± 1.47	6.98 ± 2.34
V_z (mL/kg)	238 ± 56	252 ± 84	307 ± 109
AUC_{0-48} (pg·h/mL)	64358 ± 17613	158164 ± 47247	306954 ± 92619
$R_{AC\ AUCtau}$	1.367 ± 0.310	1.561 ± 0.186	1.300 ± 0.333
$R_{AC\ AUC0-48}$	1.144 ± 0.139	1.208 ± 0.108	1.023 ± 0.251
$R_{AC\ Cmax}$	1.122 ± 0.267	1.155 ± 0.094	1.013 ± 0.225
$R_{AC\ trough}$	1.180 ± 0.212	1.312 ± 0.194	1.236 ± 0.207

平均値±SD

1：中央値（最小値－最大値）

$AUC_{\%extrap}$：外挿により求められた AUC_{inf}の割合、AUC_{0-48}：0 から 48 時間までの AUC、CL_{ss}：全身クリアランス

(Source: 5.3.5.1-4, Table 14.4.4.A)

表 2.7.2.2.2.2.4- 2　パワーモデルを用いたジフェリケファリンの用量比例性の評価（CR845-CLIN2005 試験 Part A）

PK パラメータ	Day	用量範囲（μg/kg）	N	傾き	95%CI
AUC_{0-48}	1	0.5 – 2.5	19	1.05	0.876, 1.230
	5	0.5 – 2.5	19	0.97	0.736, 1.209
$AUC_{0-\tau}$	1	0.5 – 2.5	19	1.05	0.876, 1.230
	5	0.5 – 2.5	19	1.02	0.725, 1.312
C_{max}	1	0.5 – 2.5	19	0.93	0.728, 1.133
	5	0.5 – 2.5	19	0.87	0.693, 1.051

(Source: 5.3.5.1-4, Table 14.4.5.A)

結論

0.5～2.5 μg/kg の用量範囲内でジフェリケファリンの用量比例性が示され、HD によりジフェリケファリンは除去されることが確認された。ジフェリケファリンは HD 患者の試験集団で安全であり忍容性も良好であった。

2.7.2.2.2.2.5 海外第 II 相臨床試験 2（外国人血液透析患者）（試験番号：CR845-CLIN2101）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.5.1-5 参照

試験タイトル

中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者にジフェリケファリンを IV 投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照 2 パート試験

試験目的

主要目的：

中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者を対象に、HD 後に 3 用量のジフェリケファリンを IV 投与した際の有効性を評価する目的で、Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale（WI-NRS）スコアのベースライン値と 8 週間の投与期間の最終週の値の変化量により、かゆみの程度の改善をプラセボと比較する。

副次目的：

中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者を対象に、HD 後に 3 用量のジフェリケファリンを 8 週間 IV 投与した際の有効性を評価する目的で、かゆみ関連 QOL 評価項目について Skindex-10 スケールを用いてプラセボと比較する。また、安全性及び PK を評価する。

試験方法

本試験は当初、A 及び B の 2 パートを実施する予定であったが、Part B に代わって他の第 III 相試験を完了させることとしたため、Part B は実施されなかった。したがって、本項では Part A のみを要約した。Part A では、中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者を対象に、ジフェリケファリンの 3 用量（0.5、1.0 及び 1.5 μg/kg）をプラセボと比

較した。適格な被験者をジフェリケファリン又はプラセボのいずれかに 1：1：1：1 で無作為に割り付けた。被験者は、Day 1 から 8 週間の投与期間中、週 3 回の各透析終了直後にジフェリケファリン又はプラセボを IV ボーラス投与された（合計で約 24 回の投与）。なお、週に 4 回目の透析を必要とした被験者（例：水分過負荷）は、透析後に追加の投与（ジフェリケファリン又はプラセボ）を実施することとした。ジフェリケファリンの PK プロファイルを評価するために、同意が得られた最大 40 例（1 群につき約 10 例）を対象に、Day 1 の投与前及び初回投与後のあらかじめ規定した時点の血液検体を採取した（被験者 1 例につき 25 サンプル）。

PK の結果

中等度から重度のそう痒症を有する HD 患者に、ジフェリケファリンを 0.5、1.0 及び 1.5 μg/kg の用量で各透析終了後に 8 週間 IV ボーラス投与（1 週間に 3 回、計 24 回投与）したときの PK を評価した。

測定した血漿中ジフェリケファリン濃度のうち、37 の測定値が異常値と判定され、これらは PK 解析から除外した。除外された測定値のほとんどは、PK 推移の評価をしない Week 2 から Week 6 の測定値であり、PK 推移の評価に関わる時点で除外された測定値は、5 例の被験者の 10 サンプルのみであった。これらの内訳は、投与後 5 分値が投与前値よりも小さかったために除外された測定値が 2 サンプル、投与薬剤による汚染の可能性がある測定値が 2 サンプル、透析装置から切り離される前に投与されていない可能性があると考えられた 1 例の被験者から得られた 6 サンプルであった。これらの測定値を除外することで、より正確な PK の評価が可能となり、本試験の PK の解釈に重大な影響はなかった。

Week 1 及び Week 8 の PK パラメータを、それぞれ表 2.7.2.2.2.2.5-1 及び表 2.7.2.2.2.2.5-2 に示した。0.5 及び 1.0 μg/kg を投与したときの C_{max} 及び AUC は、いずれも用量比と同等の増加を示したが、1.5 μg/kg ではいずれも用量比から推定される値に比べ小さく、0.5～1.5 μg/kg において用量比例性は示されなかった。血漿中ジフェリケファリン濃度は、初回投与からおおむね 44 時間後に定常状態に到達した。血液透析患者における半減期は長く、ジフェリケファリンは透析により血漿から完全に除去されなかったが、C_{max} 及び AUC の R_{AC} は 3 用量群で 0.873～1.33（平均値）であった。

結論

0.5 及び 1.0 μg/kg を投与したときの C_{max} 及び AUC は、いずれも用量比と同等の増加を示したが、1.5 μg/kg ではいずれも用量比から推定される値に比べ小さく、0.5～1.5 μg/kg において用量比例性は示さなかった。血漿中ジフェリケファリン濃度は、初回投与からおおむね 44 時間後に定常状態に到達した。C_{max} あるいは AUC から推定した R_{AC} は小さかった。

表 2.7.2.2.2.2.5- 1　外国人 HD 患者における PK パラメータ（Week 1、異常値は除く）（CR845-CLIN2101 試験）

投与量 (µg/kg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} [1] (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	λ_z (1/h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-44} (pg·h/mL)	AUC_{last} (pg·h/mL)	AUC_{inf} (pg·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)
0.5	4580	0.083	7.29	240	0.0304	29.9	52813	51476	86158	32.5
(N=9)	± 1470	(0.083-0.567)	± 3.62	± 92.4	± 0.0129	± 20.0	± 15449	± 15642	± 47146	± 20.3
1.0	11500	0.083	6.44	214	0.0308	28.5	116658	115508	182523	33.3
(N=7)	± 6210	(0.083-0.500)	± 3.11	± 80.4	± 0.0166	± 14.2	± 33866	± 39204	± 67634	± 17.4
1.5	10400	0.083	11.1	301	0.0342	22.4	131966	132187	178683	25.3
(N=9)	± 3560	(0.050-0.117)	± 6.76	± 144	± 0.0123	± 7.17	± 50569	± 51229	± 94067	± 11.8
			(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)			(N=8)	(N=8)

平均値±SD
1：中央値（最小値－最大値）
AUC_{0-44}：0 から 44 時間までの AUC、AUC_{Extrap}：外挿により求められた AUC_{inf}の割合、λ_z：終末相速度定数
(Source: 5.3.5.1-5, Appendix 16.1.13, Table 10)

表 2.7.2.2.2.2.5- 2　外国人 HD 患者における PK パラメータ（Week 8、異常値は除く）（CR845-CLIN2101 試験）

投与量 (µg/kg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} [1] (h)	AUC_{last} (pg·h/mL)	AUC_{0-44} (pg·h/mL)	λ_z (1/h)	$T_{1/2}$ (h)	R_{AC} (AUC_{0-44})	R_{AC} (AUC_{last})	R_{AC} (C_{max}, Week 8)
0.5	6460	0.083	63756	67603	0.0243	41.3	1.33	1.25	1.16
(N=9)	± 4940	(0.083-0.100)	± 26677	± 26482	± 0.0135	± 31.5	± 0.672	± 0.592	± 0.511
							(N=8)	(N=8)	(N=8)
1.0	7960	0.083	124666	138888	0.0220	37.0	1.19	1.08	0.873
(N=7)	± 3590	(0.083-2.00)	± 64641	± 59099	± 0.00824	± 19.2	± 0.491	± 0.517	± 0.426
1.5	12100	0.083	146704	146822	0.0342	23.0	1.24	1.24	1.28
(N=6)	± 5230	(0.067-0.550)	± 45732	± 45689	± 0.0152	± 7.80	± 0.595	± 0.594	± 0.715

平均値±SD
1：中央値（最小値－最大値）
AUC_{0-44}：0 から 44 時間までの AUC、λ_z：終末相速度定数
(Source: 5.3.5.1-5, Appendix 16.1.13, Table 12, Table 15)

2.7.2.2.2.3 その他の臨床薬理試験

2.7.2.2.2.3.1 海外薬物動態試験（腎機能障害患者）（試験番号：CR845-CLIN1005）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.3.2-3 参照

試験タイトル

腎機能障害患者におけるジフェリケファリン単回 IV 投与の PK 及び安全性を健康対照被験者と比較する第 I 相非盲検試験

試験目的

主要目的：

軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者におけるジフェリケファリン単回IV投与の PK プロファイルを、被験者背景（平均年齢、平均体重及び性別）が類似する健康対照被験者と比較することにより明らかにする。

副次目的：

腎機能障害患者におけるジフェリケファリンの安全性プロファイルを、被験者背景が類似する健康対照被験者との比較により評価する。

試験方法

腎機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者と被験者背景が類似する健康対照被験者において、ジフェリケファリン（3 μg/kg）の IV 投与の PK 及び安全性を比較する非盲検、並行群間、単回投与の第 I 相試験として実施した。合計 36 例の被験者を 4 グループに分けて登録した（軽度、中等度及び重度腎機能障害グループに各 8 例、健康対照被験者グループに 12 例を登録）。ジフェリケファリン 3 μg/kg を単回 IV ボーラス投与し、血液及び尿を採取し、尿中及び血漿中のジフェリケファリン濃度並びにたん白結合を評価した。36 例全例が PK の解析対象となった。合計 35 例の被験者が試験を完了した。

PK の結果

健康対照被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者に、ジフェリケファリン 3 μg/kg を IV ボーラス投与したときの PK を評価した。

PK パラメータを表 2.7.2.2.2.3.1- 1 に示した。健康対照被験者及び軽度の腎機能障害を有する被験者における総曝露量（AUC_{last}、AUC_{inf}、非結合型 AUC_{last}及び非結合型 AUC_{inf}）及びクリアランス（CL 及び非結合型 CL）は、いずれも同程度であった。一方、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における総曝露量（AUC_{inf}及び非結合型 AUC_{inf}）は健康対照被験者に比べ増加し、点推定値は中等度腎機能障害で 163～171%、重度腎機能障害で 333～334%であった。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の総曝露量は軽度の腎機能障害を有する被験者に比べ増加し、重度の腎機能障害を有する被験者の総曝露量は中等度の腎機能障害を有する被験者に比べ増加した。C_{max}及び V_zと腎機能障害の程度との間には、いずれも明確な傾向は認められなかった。線形回帰分析の結果、AUC_{inf}、CL 及び CL_R は推算糸球体濾過量（eGFR）で規定する腎機能障害の程度と強く

相関した。AUC_{inf}及び$T_{1/2}$は腎機能と逆相関を示し、CL 及びCL_Rは腎機能と正相関を示した。

表 2.7.2.2.2.3.1- 1　外国人の腎機能障害患者及び健康対照被験者における PK パラメータ（CR845-CLIN1005 試験）

PK パラメータ	軽度腎機能障害 (N=8)	中等度腎機能障害 (N=8)	重度腎機能障害 (N=8)	健康対照被験者 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	47.0 ± 19.8 (42.1)	32.9 ± 7.08 (21.5)	41.1 ± 16.8 (40.9)	40.5 ± 15.4 (38.1)
T_{max} (h) [1]	0.0500 (0.0167－0.100)	0.0333 (0.0333－0.0833)	0.0333 (0.0167－0.0833)	0.0500 (0.0167－0.183)
C_{last} (ng/mL)	0.311 ± 0.197 (63.5)	0.202 ± 0.0930 (46.1)	0.594 ± 1.25 (210.2)	0.501 ± 0.245 (48.8)
T_{last} (h) [1]	24.0 (12.0－24.1)	36.0 (24.0－48.0)	66.0 (24.0－72.0)	12.0 (12.0－24.0)
AUC_{last} (ng·h/mL)	75.1 ± 16.3 (21.7)	119 ± 28.7 (24.0)	224 ± 45.8 (20.5)	59.3 ± 9.57 (16.1)
$AUC_{u\ last}$ (ng·h/mL)	56.1 ± 11.8 (21.1)	81.6 ± 21.7 (26.6)	160 ± 32.2 (20.2)	42.5 ± 6.55 (15.4)
AUC_{0-72} (ng·h/mL)	76.6 ± 15.9 (20.8)	121 ± 28.6 (23.6)	232 ± 46.8 (20.2)	61.5 ± 10.2 (16.5)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	76.6 ± 15.9 (20.8)	121 ± 28.7 (23.7)	234 ± 48.4 (20.7)	61.5 ± 10.2 (16.5)
$AUC_{u\ inf}$ (ng·h/mL)	57.2 ± 11.5 (20.2)	82.8 ± 21.7 (26.3)	167 ± 33.7 (20.2)	44.1 ± 6.94 (15.7)
$AUC_{\%extrap}$	2.11 ± 1.34 (63.3)	1.43 ± 0.643 (44.9)	3.80 ± 7.94 (209.2)	3.46 ± 1.41 (40.8)
$T_{1/2}$ (h)	3.67 ± 0.741 (20.2)	5.96 ± 1.22 (20.5)	10.7 ± 1.84 (17.3)	3.11 ± 0.805 (25.9)
k_{el} (1/h)	0.197 ± 0.0441 (22.4)	0.121 ± 0.0254 (21.0)	0.0671 ± 0.0141 (21.0)	0.234 ± 0.0487 (20.8)
CL (mL/min) nominal dose	61.5 ± 15.1 (24.5)	35.8 ± 7.54 (21.1)	19.1 ± 4.54 (23.7)	67.6 ± 11.5 (17.1)
CL_u (mL/min) nominal dose	82.2 ± 19.3 (23.5)	52.7 ± 11.5 (21.8)	26.9 ± 7.10 (26.4)	94.1 ± 15.6 (16.6)
CL (mL/min) calculated dose	63.2 ± 12.9 (20.4)	36.6 ± 10.4 (28.4)	19.6 ± 4.15 (21.1)	70.0 ± 11.2 (16.0)
CL_u (mL/min) calculated dose	84.4 ± 16.4 (19.4)	53.8 ± 15.1 (28.1)	27.6 ± 5.86 (21.3)	97.4 ± 15.4 (15.8)
V_z (L) nominal dose	18.8 ± 2.60 (13.8)	18.1 ± 3.74 (20.7)	17.1 ± 2.78 (16.2)	18.0 ± 5.11 (28.4)
V_z (L) calculated dose	19.5 ± 2.81 (14.4)	18.6 ± 6.59 (35.4)	18.0 ± 4.58 (25.5)	18.7 ± 5.25 (28.1)
MRT (h)	3.92 ± 0.734 (18.7)	7.12 ± 1.45 (20.4)	12.4 ± 2.58 (20.9)	3.43 ± 0.748 (21.8)
$AUMC_{inf}$ (ng·h·h/mL)	310 ± 117 (37.6)	885 ± 354 (40.0)	2990 ± 1200 (40.0)	217 ± 79.6 (36.7)

平均値±SD（CV%）

1：中央値（最小値－最大値）

nominal dose：計画用量［投与前日の体重×0.003 mg/kg より算出した用量］

calculated dose：計算用量［投与前後のシリンジの重量差×投与されたジフェリケファリン溶液の濃度］

健康対照被験者：eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2、軽度腎機能障害：eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2、中等度腎機能障害：eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2、重度腎機能障害：eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2

AUC_{0-72}：0 から 72 時間までの AUC、AUC_u：血漿たん白非結合率で補正した AUC、$AUC_{\%extrap}$：外挿により求められた AUC_{inf} の割合、$AUMC_{inf}$：投与後無限大時間までの 1 次モーメント血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{last}：定量可能な最終血漿中濃度、CL_u：血漿たん白非結合率で補正した CL、T_{last}：C_{last} を示した時点、k_{el}：消失速度定数

(Source: 5.3.3.2-3, In-Text Table 5)

ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は低く、健康対照被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者において、平均値±SD はそれぞれ 28.3±2.5、24.2±3.4、32.2±3.9 及び 29.1±2.0%であった。腎機能障害の程度は血漿たん白結合率に影響を及ぼさないことが示された。

ジフェリケファリンを IV 投与したときの fe（中央値）は、健康対照被験者では投与量の 88%であったが、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者では、それぞれ 91、82 及び 70%であり、腎機能の低下に伴いわずかに減少した。

結論

健康対照被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者に、ジフェリケファリン 3 μg/kg を IV ボーラス投与したときの安全性と忍容性が示された。腎機能の低下は CL に影響を与える可能性があることが示唆された。

2.7.2.2.2.3.2 海外薬物乱用可能性評価試験（試験番号：CR845-CLIN1006）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.4.1-4 参照

試験タイトル

健康な娯楽目的の多剤使用者においてジフェリケファリン IV 投与の相対的な乱用の可能性を 4 期クロスオーバー法により検討する無作為化単回投与二重盲検実薬及びプラセボ対照試験

試験目的

主要目的：

生涯及び最近の幻覚剤使用歴のある健康な娯楽目的の多剤使用者において、ジフェリケファリン IV 投与の相対的な乱用の可能性をペンタゾシンの IV 投与と比較する。

副次目的：

・ジフェリケファリン IV 投与の相対的な乱用の可能性をプラセボと比較する。

・ペンタゾシン IV 投与の相対的な乱用の可能性をプラセボと比較する（妥当性評価）。

・ジフェリケファリンの安全性及び PK を検討する。

探索的目的：

ジフェリケファリンの PK 及び PD パラメータの関連性を評価する。

試験方法

本試験は、生涯及び最近幻覚剤を使用した健康な娯楽目的の非依存多剤使用者を対象に、ジフェリケファリンの乱用の可能性を評価する単施設、無作為化、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であった。オピオイドの使用経験があり、18～55 歳の男女で、BMI が 19.0～33.0 kg/m^2、体重が 55 kg 超、現在オピオイドに身体的に依存していない被験者を対象に実施した。被験者は、ナロキソンチャレンジテストと薬物識別テストからなる適格性確認期を経て、投与期に組み入れ可能かどうかを判断した。

投与期では、被験者は、ペンタゾシン 0.5 mg/kg の IV ボーラス投与（陽性対照）、プラセボの IV ボーラス投与、ジフェリケファリン 5 µg/kg の IV ボーラス投与及びジフェリケファリン 15 µg/kg の IV ボーラス投与を 48 時間（±2 時間）の休薬期間を置いて行う 4 つのシーケンスの 1 つに無作為に割り付けられた。投与期には、事前に規定された間隔で体液バランスを計算・記録し、経口補水を促すことでバランスをとった。

PK の結果

PK パラメータを表 2.7.2.2.2.3.2- 1 に示した。5 及び 15 µg/kg のいずれの用量においても、T_{max} は 0.08 時間（中央値）であり、その後、血漿中ジフェリケファリン濃度は徐々に低下した。C_{max} 及び AUC_{last} には 3 倍の投与量比に対し約 2.5 倍超の増加が認められた。

表 2.7.2.2.2.3.2- 1　健康な娯楽目的の多剤使用者における PK パラメータ（CR845-CLIN1006 試験）

パラメータ		CR845 IV 5 µg/kg (N=41)	CR845 IV 15 µg/kg (N=40)	ペンタゾシン (N=40)
C_{max} (pg/mL)	平均値 ± SD	61946 ± 23922.6	168800 ± 52577.5	295850 ± 197666.6
	中央値（Q1, Q3）	54800 (44100, 81600)	162500 (123500, 189500)	232500 (135500, 483000)
	最小値, 最大値	30700, 120000	95400, 311000	82900, 759000
T_{max} (h)	平均値 ± SD	0.11 ± 0.065	0.09 ± 0.038	0.18 ± 0.188
	中央値（Q1, Q3）	0.08 (0.1, 0.1)	0.08 (0.1, 0.1)	0.08 (0.1, 0.3)
	最小値, 最大値	0.1, 0.3	0.1, 0.3	0.1, 0.8
AUC_{last} (pg·h/mL)	平均値 ± SD	94026 ± 23806.0	246013 ± 40075.8	487436 ± 133507.1
	中央値（Q1, Q3）	89656 (81235, 103058)	239823 (221852, 272922)	459146 (388705, 544971)
	最小値, 最大値	52832, 158794	179773, 339489	292242, 855974
$T_{1/2}$ (h)	平均値 ± SD	2.03 ± 0.172	2.02 ± 0.171	3.73 ± 1.245
	中央値（Q1, Q3）	2.01 (1.9, 2.1)	1.99 (1.9, 2.1)	3.34 (3.2, 3.6)
	最小値, 最大値	1.6, 2.4	1.7, 2.4	2.4, 8.0
V_d (mL/kg)	平均値 ± SD	155 ± 39.3	171 ± 28.0	4280 ± 1079.8
	中央値（Q1, Q3）	154 (127, 172)	168 (152, 191)	4332 (3710, 4831)
	最小値, 最大値	83, 245	119, 224	506, 6689

CR845=ジフェリケファリン

Q1：第一四分位数、Q3：第三四分位数

(Source: 5.3.4.1-4, Table 14.2.10-3)

結論

オピオイドや幻覚剤の使用歴のある娯楽目的の多剤使用者に対してジフェリケファリンの乱用リスクが低いことが示された。すべての投与群で忍容性は良好であり、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.2.2.2.3.3 海外呼吸刺激作用評価試験（試験番号：CR845-CLIN1009）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.4.1-5 参照

試験タイトル

健康成人においてジフェリケファリン IV 投与の呼吸刺激への影響を 3 期クロスオーバー法により評価する無作為化単回投与二重盲検プラセボ対照試験

試験目的

主要目的：

健康成人において、2 用量（1 及び 5 μg/kg）のジフェリケファリン IV 投与における呼吸刺激に対する影響を、経皮的酸素飽和度（SpO_2）及び呼気終末二酸化炭素分圧（$ETCO_2$）を主要評価項目としてプラセボと比較し評価する。

副次目的：

健康成人において、2 用量（1 及び 5 μg/kg）のジフェリケファリン IV 投与における安全性をプラセボと比較し評価する。

試験方法

18～55 歳の健康成人で BMI が 19.0～33.0 kg/m^2、体重が 60.0 kg 以上 135 kg 未満の 15 例を対象とした。

治療期の Day 1、2 及び 3 の午前 8 時（±2 時間）にジフェリケファリン（1 及び 5 μg/kg）又はプラセボを IV 投与し、約 24 時間（±2 時間）の休薬期間を設けた。安全性の評価は投与前から各治験薬投与後 24 時間まで行った。$ETCO_2$、SpO_2 及び呼吸数の継続的モニタリングについては、被験者の安全性確保及び本試験の目的を裏付ける関連データの収集のため、少なくとも投与後 4 時間まで実施した。被験者は Day 4（Day 3 での投与の約 24 時間後）での評価終了後に退院した。

PD の結果

試験期間中、ベースラインと比較して 10 mmHg 以上の $ETCO_2$ の上昇若しくは $ETCO_2$ が 50 mmHg を超える（30 秒以上継続する）、SpO_2 の 92%未満までの低下（30 秒以上継続する）、又は 10 回/分未満までの呼吸数の低下若しくはベースラインと比較して 30%以上の呼吸数の低下（30 秒以上継続する）という基準に該当した被験者はなかった。

試験期間中の $ETCO_2$ の平均値の最高値は閾値 50 mmHg をはるかに下回る 39.0 mmHg であった。$ETCO_2$ の平均値における投与後の最大上昇は 2.4 mmHg であり、これはプラセボ群の投与後 0.5 時間に認められた。

試験期間中の SpO_2 の平均値の最低値は閾値 92%をはるかに上回る 97.1%であり、また SpO_2 の平均値における投与後の最大低下は 1.8%であり、これはジフェリケファリン 1 μg/kg 群の投与後 10 時間に認められた。

試験期間中の呼吸数の平均値の最低値は閾値 10 回／分をはるかに上回る 14.0 回／分であった。呼吸数の平均値における投与後の最大低下は 1.1 回／分であり、これはジフェリケファリン 5 μg/kg 群の投与後 2 時間及び 3 時間に認められた。

臨床上問題となる $ETCO_2$、SpO_2 及び呼吸数の異常が認められた被験者はなかった。

試験期間中、いずれの被験者にも呼吸抑制を治療するための医学的介入は必要なかった。

結論

ジフェリケファリンは忍容性が高く、呼吸刺激に関連する有害な影響を引き起こさなかった。したがって、健康成人において呼吸刺激の主要評価項目につき比較した場合、ジフェリケファリンはプラセボと類似すると結論付けされる。

2.7.2.2.2.3.4 海外マスバランス試験（試験番号：CR845-100302）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.3.2-4 参照

試験タイトル

HD を受けている末期腎不全患者及び健康成人における ^{14}C-ジフェリケファリンの PK 及び代謝を評価する第 I 相非盲検単回投与試験

試験目的

- HD 患者及び健康成人において、^{14}C-ジフェリケファリンを IV ボーラス投与後の代謝物プロファイル及び特性について評価する。
- HD 患者及び健康成人において、単回 IV ボーラス投与された ^{14}C-ジフェリケファリンの PK を評価する。

試験方法

18 歳以上の男性非喫煙者である、HD 患者 6 例と健康成人 6 例を対象とした、第 I 相、単施設、非盲検、単回放射性標識体投与、非無作為化試験として実施した。すべての被験者は Day 1 に ^{14}C-ジフェリケファリンを単回 IV ボーラス投与された。^{14}C-ジフェリケファリンの PK 及びマスバランスを評価するために、規定された時間に血液、尿及び糞便のサンプルを採取した。

本試験では、0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解した ^{14}C-ジフェリケファリン溶液を用い、100 μCi の ^{14}C-ジフェリケファリンを含む 230 μg のジフェリケファリン溶液を IV ボーラス投与した（ジフェリケファリンの総投与量は 1.7～3.0 μg/kg）。

健康成人：投与前に尿サンプルを採取した。投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～60 時間、60～72 時間、その後は 24 時間単位で退院基準を満たすまで、尿サンプルを採取してプールした。糞便サンプルは投与前（可能であれば投与前 12 時間以内）及び投与後に 24 時間単位で退院基準を満たす

まで採取した。投与前、投与後 5、15 及び 30 分、1、2、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間の各時点で、総放射能、PK 及び代謝物分析用の血液サンプルを採取した。168 時間以降は 24 時間単位で、退院基準を満たすまで血液サンプルを採取した。尿及び糞便中の放射能濃度が定量可能な濃度未満になったことが確認されるまで、又は必要に応じて、被験者を試験施設に入院させた。投与した放射能の 95%以上が排泄された場合、又は 2 日連続で採取した試料中の放射能が投与した放射能の 0.5%以下になった場合、被験者を退院させた。

HD 患者：週の最後の透析（月・水・金に透析の被験者は金曜日、火・木・土に透析の被験者は土曜日）終了後に治験薬を投与した。投与前の透析液サンプルは、1 日目の治験薬投与前に採取した透析液から得た。さらに、投与後の総放射能を分析するために、各透析において 1 時間間隔で透析液を採取した。被験者は投与 3 日後に通常の透析を継続した（月・水・金に透析の被験者は月曜日、火・木・土に透析の被験者は火曜日）。血液、尿及び糞便は健康成人の場合と同様に採取した。

主要な評価指標：血液、血漿、尿、糞便及び透析液中の総放射能（^{14}C-ジフェリケファリン相当量）を測定した。尿、糞便及び透析液中の総放射能回収の程度を算出した。採取期間中の尿及び糞便中に回収された総放射能の累積量を算出した。可能性のあるジフェリケファリン代謝物の存在を評価し、定量した。

PK の結果

健康成人及び HD 患者に ^{14}C-ジフェリケファリン（100 µCi、ジフェリケファリンの総投与量として 1.7～3.0 µg/kg）を IV ボーラス投与したときの PK 及び代謝を評価した。

C_{max} 及び AUC_{inf} に基づく全血中の総放射能濃度は、血漿中総放射能濃度と比較して、健康成人では約 45%、HD 患者では約 38%低値であった。健康成人では全血及び血漿とも投与 12 時間後まで、HD 患者ではいずれも投与 164 時間後まで放射能の定量が可能であった。

PK パラメータを表 2.7.2.2.2.3.4- 1 及び表 2.7.2.2.2.3.4- 2 に示した。健康成人における放射能の総回収率（平均値±SD）は投与放射能量の 91.8±2.3%であった。尿中及び糞中排泄量は、それぞれ投与放射能量の 80.5±3.9 及び 11.3±2.9%であり、主な排泄経路は尿中であった。一方、HD 患者における放射能の総回収率は投与放射能量の 83.8±1.8%であった。糞中排泄量、透析液への回収量及び尿中排泄量は、それぞれ投与放射能量の 58.8±6.1、19.5±7.5 及び 11.2±3.4%であり、主な排泄経路は糞中であった。健康成人及び HD 患者における全血及び血漿中の総放射能の T_{max} はいずれも 5 分（平均値）であった。HD 患者及び健康成人における血漿中の総放射能の C_{max} は、それぞれ 25.6 及び 24.8 ng-eq/mL と同程度であった。しかしながら、HD 患者及び健康成人における血漿中の総放射能の AUC_{inf} は、それぞれ 474 及び 44.3 ng-eq·h/mL であり、HD 患者では健康成人に比べ、約 11 倍大きかった。HD 患者及び健康成人における血漿中の総放射能の $T_{1/2}$ は、それぞれ 38.0 及び 2.60 時間であり、HD 患者では健康成人に比べ延長した。さ

らに、HD 患者及び健康成人における血漿中の総放射能の CL は、それぞれ 0.448 及び 4.70 L/h であり、HD 患者では健康成人に比べ低かった。

表 2.7.2.2.2.3.4- 1　健康成人及び HD 患者に ^{14}C-ジフェリケファリンを投与したときの総放射能の PK パラメータ（CR845-100302 試験）

		T_{max} (h)	C_{max} (ng-eq/mL)	C_0 (ng-eq/mL)	AUC_{last} (ng-eq·h/mL)	AUC_{inf} (ng-eq·h/mL)	λ_z (1/h)	$T_{½}$ (h)	T_{last} (h)	C_{last} (ng-eq/mL)	CL (L/h)	V_z (L)
HD 患者 (N=6)												
全血	平均値	0.08	15.8	18.9	208	290	0.0188	38.4	67.8	1.42	0.727	39.3
	SD	0.00	3.17	3.88	39.1	67.6	0.00394	8.92	0.0350	0.389	0.161	7.88
	CV%	0.00	20.05	20.51	18.77	23.31	20.98	23.24	0.05	27.46	22.09	20.06
血漿	平均値	0.08	25.6	30.9	338	474	0.0191	38.0	67.8	2.34	0.448	23.4
	SD	0.00	4.18	5.46	49.7	122	0.00415	9.82	0.0350	0.713	0.104	1.45
	CV%	0.00	16.34	17.65	14.70	25.61	21.69	25.87	0.05	30.49	23.24	6.22
健康成人 (N=6)												
全血	平均値	0.0867	13.6	16.2	23.3	24.5	0.289	2.56	10.7	0.307	8.54	30.5
	SD	0.0163	1.40	1.95	3.43	3.89	0.0860	0.668	2.07	0.0864	1.63	4.37
	CV%	18.84	10.30	12.07	14.71	15.88	29.78	26.05	19.36	28.18	19.05	14.36
血漿	平均値	0.0867	24.8	29.7	42.2	44.3	0.285	2.60	10.7	0.570	4.70	17.0
	SD	0.0163	2.29	3.10	5.82	6.63	0.0875	0.680	2.07	0.151	0.810	2.62
	CV%	18.84	9.25	10.43	13.79	14.96	30.66	26.14	19.36	26.47	17.25	15.35

C_{last}：定量可能な最終血漿中濃度、T_{last}：C_{last} を示した時点、λ_z：終末相速度定数

(Source: 5.3.3.2-4, Table 9)

表 2.7.2.2.2.3.4- 2　健康成人及び HD 患者に ^{14}C-ジフェリケファリンを投与したときの総放射能の PK パラメータ（CR845-100302 試験）

パラメータ	HD 患者 (N=6)	健康成人 (N=6)
Total Fe_u (%)	11.2 ± 3.43 (30.62) [1]	80.5 ± 3.87 (4.81)
Total Fe_f (%)	58.8 ± 6.14 (10.46)	11.3 ± 2.92 (25.75)
Total Fe_d (%)	19.5 ± 7.47 (38.37)	NA
総回収率 (%)	83.8 ± 1.78 (2.12)	91.8 ± 2.27 (2.47)
CL_R (L/h)	0.0566 ± 0.0201 (35.52)	3.78 ± 0.681 (18.02)
CL_f (L/h)	0.265 ± 0.0754 (28.47)	0.524 ± 0.128 (24.40)

平均値±SD（CV%）

1：N=3

CL_f：糞便クリアランス、CL_R：腎クリアランス、NA：該当なし、Total Fe_d：透析液中への総放射能の排泄率、Total Fe_f：糞便への総放射能の排泄率、Total Fe_u：尿への総放射能の排泄率

(Source: 5.3.3.2-4, Table 10, Table 14.4.21, Table 14.4.22)

血漿中には未変化体が最も多く存在し、全身循環放射能の 99%超を占めていた。血漿中に最も多く存在した代謝物は MP1 であり、健康成人及び HD 患者で、それぞれ血漿における総曝露量の 0.48 及び 0.10%であった。血漿中にはさらに三つの代謝物（MP2、MP3 及び MP4）が検出された。そのほかの代謝物（いずれの時点でも 0.6 ng-eq/mL 未満）については、相対的な存在割合が少なかったため、質量分析による特性評価は行わなかった。

尿中に排泄された代謝物は投与放射能量の 1%未満であった。尿中には四つの代謝物が検出されたが、相対的な存在割合が少なかったため、質量分析による特性評価は行わなかった。HD 患者では、MU1 及び MU2 の二つの代謝物が検出された。健康成人では、MU2、MU3 及び MU4 の三つの代謝物が検出された。

健康成人及び HD 患者における糞中への未変化体の排泄量は、それぞれ投与放射能量の 10.4 及び 55.1%であった。健康成人では糞中の代謝物は排泄量の 1%未満であったが、HD 患者では糞中放射能の 15.2%が複数の代謝物（MF1～MF9）の総計として回収され、個々の代謝物の検出量は投与放射能量の 0.187～2.44%であった。

代謝物の濃度が低かったため、血漿、尿及び糞のすべてにおいて、更なる構造解析は行わなかった。

PK の結論

血漿中にジフェリケファリンは主に未変化体として存在し、その後、尿及び糞中に排泄された。ジフェリケファリンは、健康成人では主に尿中に排泄され、HD 患者では主

に糞中に排泄されるとともに透析液に回収された。全血及び血漿中の総放射能濃度から、ジフェリケファリンは赤血球への移行が少ないことが示唆された。

2.7.2.2.2.3.5 海外身体依存性評価試験（試験番号：CR845-100303）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.4.2-1 参照

試験タイトル

HD 患者におけるジフェリケファリン IV 投与による身体的離脱の可能性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験

試験目的

主要目的：

HD 患者において、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg の 3 週間投与後の治療中止時の身体的離脱の可能性を評価する。

副次目的：

HD 患者において、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg の投与時の安全性及び血漿中濃度を評価する。

試験方法

末期腎不全患者で少なくとも 3 ヵ月間、週 3 回の HD を受けている患者を対象に、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg を 3 週間 IV 投与した後、治療中止時に身体的離脱の可能性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として実施した。オピオイドを服用している患者及び試験中にオピオイドの服用を予定している患者は除外した。

スクリーニング基準を満たした被験者は、まず非盲検期に登録された。すべての被験者にジフェリケファリンを 0.5 μg/kg の用量で通常の透析終了時（週 3 回）に計 3 週間 IV 投与した。非盲検期完了後、ジフェリケファリンの投与を 2 週間継続する群とプラセボを 2 週間投与する群に 1：1 で無作為に割り付けられ、二重盲検期が実施された。割付は、中等度から重度のかゆみの有無によって層別割付を実施した。

透析前及び透析後の血漿中ジフェリケファリン濃度を測定するために、非盲検期では Day 1、15、17 及び 19、二重盲検期では Day 22、24、26、29、31、33 及び 36 に血液を採取した。採血は、透析前及び透析後の投与後 5 分に実施した。

PK の結果

HD 患者にジフェリケファリンを 0.5 μg/kg の用量で週に 3 回、3 週間静脈内投与する非盲検期、その後、被験者を無作為に割り付け、ジフェリケファリンの投与を 2 週間継続する又はプラセボを 2 週間投与する二重盲検期を実施した。

非盲検期において、Day 1 の投与後 5 分の血漿中ジフェリケファリン濃度（平均値±SD、以下同様）は 6255±7604 pg/mL であった。Day 15～Day 19（Week 3）の透析前の平均血漿中ジフェリケファリン濃度は 380～671 pg/mL、透析後にジフェリケファリンを投与し、投与 5 分後の血漿中ジフェリケファリン濃度は 5369～7203 pg/mL であった。

二重盲検期において、プラセボ群の Day 22（すなわち、非盲検期後の最初の透析日）の透析前の血漿中ジフェリケファリン濃度は331±191 pg/mLであった。透析後の平均血漿中ジフェリケファリン濃度は、12 サンプルのうち 10 サンプルが定量下限未満（BLQ）であり算出できなかった。透析によって血漿から除去されたジフェリケファリンの割合は 80.9±8.7%であった。Day 24 の血漿中ジフェリケファリン濃度は、透析前では 14 例中 12 例で BLQ、透析後では全被験者で BLQ となり、残りの試験期間はすべて BLQ であった。このように、二重盲検期のプラセボ群の被験者の 85.7%（14 例中 12 例）において、割付の 2 日後には血漿中ジフェリケファリン濃度は検出されなくなり、2 回の透析後にはすべての被験者で検出されなかった。一方、ジフェリケファリン継続群では、Day 22 から Day 33 にかけての透析前の平均血漿中ジフェリケファリン濃度は 583～875 pg/mL、透析後にジフェリケファリンを投与し、投与 5 分後では 5574～11653 pg/mL であった。Day 36 の透析前の血漿中ジフェリケファリン濃度は 502±323.4 pg/mL であった。透析後には血漿中ジフェリケファリン濃度は更に低下し、90±110.2 pg/mL であった。Day 36（二重盲検期の最終投与日の直後の透析日）に透析によって血漿から除去されたジフェリケファリンの割合は、76.9±7.6%であった。なお、両治療群の全被験者において1回の透析によって血漿から除去されたジフェリケファリンの割合は78.6±8.19%であった。

PK の結論

非盲検期の Week 3（Day 15～19）における透析前の平均血漿中ジフェリケファリン濃度は 380～671 pg/mL、透析後（投与 5 分後）では 5369～7203 pg/mL であった。

二重盲検期のジフェリケファリン継続群では、Day 22 から Day 33 にかけて、透析前の平均血漿中ジフェリケファリン濃度は 583～875 pg/mL、透析後（投与 5 分後）では 5574～11653 pg/mL であった。ジフェリケファリンの投与を中止すると、両投与群の全被験者において、1 回の透析でジフェリケファリンは血漿中から 78.6%除去された。2 回の透析後にはジフェリケファリンはいずれの被験者の血漿からも検出されなかった。

2.7.2.2.2.3.6 海外 QT/QTc 評価試験（試験番号：CR845-100201）

・・・・・・・・評価資料 5.3.4.1-2 参照

試験タイトル

健康成人を対象にジフェリケファリンを単回 IV 投与したときの心拍数で補正した QT 間隔（QTc）への影響を評価する無作為化、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

試験目的

主要目的：

健康成人に治療用量及び治療用量を超える用量のジフェリケファリンを単回 IV 投与したときの心室再分極（QTc 間隔）への影響をプラセボと比較し評価する。

副次目的：

・分析感度を評価（健康成人に陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの QTc 間隔への影響を評価）する。

・QT 間隔以外の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び T 波形態を含む）への影響を評価する。

・QTc 間隔に対する血漿中ジフェリケファリン濃度-反応関係を評価する。

・安全性及び忍容性を評価する。

投与量選択

HD 患者で臨床的に使用されるジフェリケファリンの投与量は、0.5 μg/kg を 2～3 日ごとの透析後に IV 投与することが想定された。3 μg/kg の IV 投与は治療用量を超える用量であり、健康成人では C_{max} がおよそ 40 ng/mL になると予想された。これは、HD 患者の平均的な定常状態の C_{max} を超えており、平均的な臨床 C_{max} よりも 6 倍以上高い平均曝露量となる。なお、3 μg/kg の治療用量を超える用量の投与は、過去の試験において健康成人にも十分に忍容性があることが確認されている。

試験方法

健康成人男女を対象に治療用量及び治療用量を超えるジフェリケファリンの IV 投与が QTc 間隔に及ぼす影響を検討するための第 I 相単回投与、無作為化、二重盲検（モキシフロキサシンを除く）、プラセボ対照、陽性対照、単施設、4 期クロスオーバー試験で実施した。心電図評価は投与について盲検化し、中央評価として実施した。

本試験では、58 例の健康成人（18～45 歳、非喫煙者、男性 26 例、女性 32 例）を、4 つの投与期からなるシーケンスに無作為に割り付け、各投与期（プラセボの IV ボーラス投与、モキシフロキサシン 400 mg 1 錠の経口投与［陽性対照、非盲検］、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg の IV ボーラス投与［治療用量］、ジフェリケファリン 3 μg/kg の IV ボーラス投与［治療用量を超える用量］）の間には最低 5 日間の休薬期間を設けた。

心電図は、連続 12 誘導心電図モニターシステムを用いて記録した。各投与期の 1 日目に、PK 評価用の血液サンプルを全被験者から採取した。心電図は、各投与期 1 日目の投与前、投与後 5 分、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、18 及び 23 時間に記録した。心電図パラメータは、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔について、中心傾向と異常値の影響を記述する計画に基づいて行われた。本試験の主要評価項目は、Fridericia 法で補正した QTc（QTcF）のプラセボ調整後のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）であった。濃度-反応モデルでは、QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）を用いて、モデル予測による ΔΔQTcF を求めた。

PD の結果

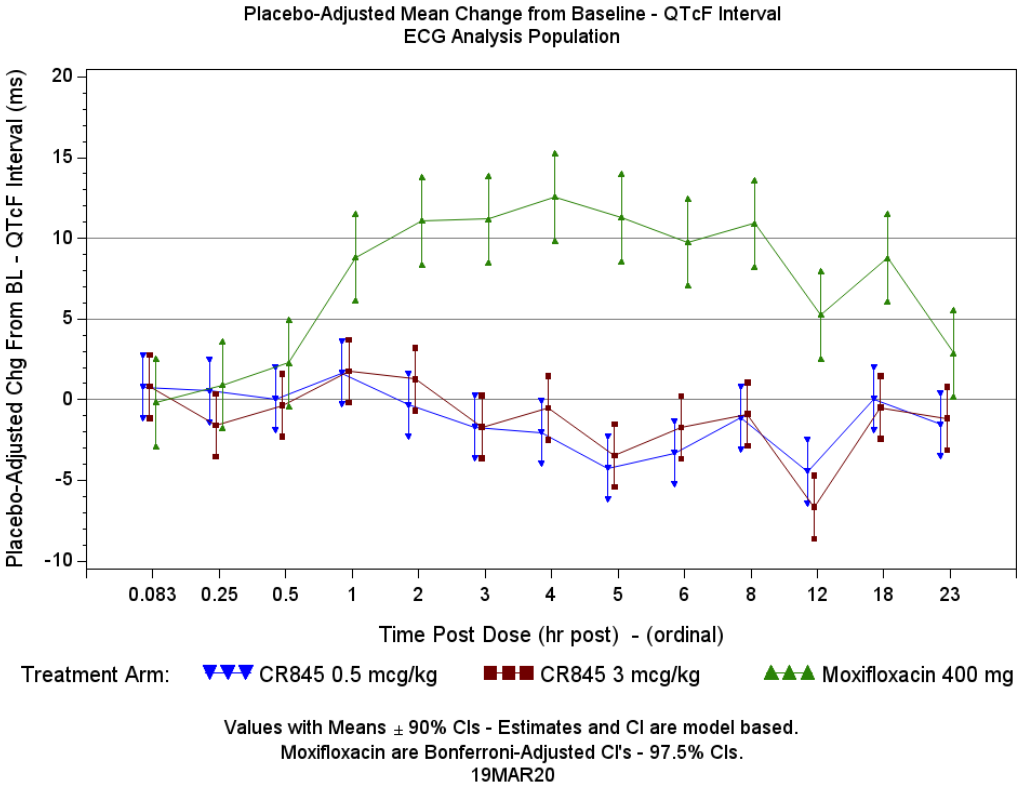
健康成人にジフェリケファリンの治療用量（0.5 μg/kg）及び治療用量を超える用量（3 μg/kg）を単回 IV ボーラス投与したときの QT／QTc 間隔への影響を評価した。

ジフェリケファリンの 0.5 及び 3 μg/kg を投与したときの各時点における ΔΔQTcF の 90%CI の上限が 10 ms に近づく、又は 10 ms を超えることはなく、ジフェリケファリン投与による心室再分極への影響はないことが示された（図 2.7.2.2.2.3.6- 1）。最大変化量

は、3 μg/kg の投与後 1 時間の 1.8 ms（90%CI の上限：3.7 ms）であった。性別による有意な差はなかった。外れ値の基準（新たな異常 U 波、QTcF が 500 ms 超、QTcF がベースラインから 60 ms 超の増加）に該当した被験者はなかった。

モキシフロキサシン群の ΔΔQTcF は、解析計画で規定した分析感度基準を満たし、事前に規定された 4 時点（1、2、3 及び 4 時間）すべてにおいて、90%CI の下限が 5 ms 以上であり、典型的なモキシフロキサシンのプロファイルを示した（図 2.7.2.2.2.3.6- 1）。

図 2.7.2.2.2.3.6- 1　プラセボで調整した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（CR845-100201 試験）



CR845=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.4.1-2, Figure 16.2.9-8)

ジフェリケファリン投与による心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に対する臨床的に有意な影響はなかった。プラセボで調整した心拍数のベースラインからの最大変化量は、3 μg/kg の投与後 4 時間の 8.0 bpm であった。徐脈の外れ値の基準に該当した被験者はおらず、0.5 μg/kg 投与群の 1 例で頻脈の外れ値の基準に該当したが、本所見は臨床的に重要ではないと考えられた。

プラセボで調整した PR 間隔のベースラインからの最大増加量は 2.8 ms であり、0.5 及び 3 μg/kg の投与後 0.25 時間に認められた。PR 間隔の外れ値の基準に該当した被験者は

いなかった。プラセボで調整したQRS間隔のベースラインからの最大増加量は0.6 msであり、3 µg/kg の投与後 0.25 時間に認められた。QRS 間隔の外れ値の基準に該当した被験者はいなかった。

PK の結果

ジフェリケファリンの PK パラメータを表 2.7.2.2.2.3.6- 1 に示した。ジフェリケファリンを 0.5 及び 3 µg/kg 投与したときの C_{max}（平均値±SD）は、それぞれ 4700±1060 及び 27600±4820 pg/mL、AUC_{inf}は、それぞれ 8400±1840 及び 50700±9340 pg·h/mL であり、投与量に依存した増加がみられた。

表 2.7.2.2.2.3.6- 1　外国人健康成人における PK パラメータ（CR845-100201 試験）

PK パラメータ	0.5 µg/kg (N=54)	3 µg/kg (N=53)
C_{max} (pg/mL)	4700 ± 1060 [4650] (2430-6830)	27600 ± 4820 [28400] (16600-37500)
C_{last} (pg/mL)	168 ± 49.3 [153] (103-272)	215 ± 81.2 [200] (102-410)
T_{max} (h)	0.10 ± 0.07 [0.08] (0.08-0.58)	0.09 ± 0.02 [0.08] (0.03-0.18)
T_{last} (h)	7.87 ± 1.08 [8.02] (6.00-12.00)	13.96 ± 2.85 [12.02] (12.00-18.40)
$T_{1/2}$ (h)	1.91 ± 0.23 [1.88] (1.52-2.37)	2.23 ± 0.31 [2.10] (1.73-2.96)
AUC_{last} (pg·h/mL)	7930 ± 1770 [7590] (3640-13600)	50100 ± 9370 [48200] (37500-80100)
AUC_{inf} (pg·h/mL)	8400 ± 1840 [7990] (3940-14000)	50700 ± 9340 [48900] (38100-80900)
CL (L/h/kg)	0.0629 ± 0.0136 [0.0616] (0.0391-0.118)	0.0608 ± 0.00979 [0.0619] (0.0371-0.0776)
V_d (L/kg)	0.171 ± 0.0283 [0.167] (0.112-0.274)	0.192 ± 0.0247 [0.189] (0.144-0.256)
λ_z (h^{-1})	0.367 ± 0.0432 [0.369] (0.293-0.457)	0.317 ± 0.0427 [0.330] (0.234-0.401)

平均値±SD［中央値］（最小値－最大値）

C_{last}：定量可能な最終血漿中濃度、T_{last}：C_{last}を示した時点、λ_z：終末相速度定数

(Source: 5.3.4.1-2, Table 10, Table 11)

PK/PD 解析の結果、ΔQTcF と血漿中ジフェリケファリン濃度との関係の傾きはフラットであった（p=0.3027）。0.5 及び 3 µg/kg を投与したときの、それぞれの C_{max} の平均値における ΔΔQTcF の予測値は、-1.3 ms（90%CI の上限：-0.8 ms）及び-0.2 ms（90%CI の上限：0.9 ms）であった。これらの結果は、ジフェリケファリンの治療用量（0.5 µg/kg）

及び治療用量を超える用量（3 μg/kg）は、心室再分極に影響を及ぼさないことを示している。

結論

ジフェリケファリンは、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。ジフェリケファリンは推奨用量の最大 6 倍の用量においても臨床的に影響のある QT 間隔の延長を起こさないと考えられる。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ジフェリケファリンは低分子合成ペプチドであり、KOR に選択的に作用するアゴニストである。HD 患者におけるそう痒症の改善を目的として開発され、米国及び欧州では承認済みである。ジフェリケファリンの推奨用法用量は、0.5 μg/kg を週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に投与することを予定している。

本項では、ジフェリケファリンの臨床薬理学的特徴を明らかにするために、ヒト生体試料を用いた試験及び臨床試験の結果の比較と解析を行った。

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いて、ジフェリケファリンの分布、代謝及び排泄について評価した。

^{14}C-ジフェリケファリン（終濃度 1 及び 10 μmol/L）を用いたヒト血漿たん白結合率（*in vitro*）は、それぞれ 18.3 及び 16.7%であった（2.6.4 参照）。

^{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（2.6.4 参照）。またジフェリケファリンは、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の基質とならず、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）及び各 UGT 分子種（UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7）の基質代謝を阻害しないことが示唆された。さらに、ジフェリケファリンは各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）を誘導する可能性は低いことが示唆された（2.6.4 参照）。

細胞膜透過性試験（*in vitro*）の結果から、MDCKII 及び MDR1-MDCKII 細胞のいずれにおいてもジフェリケファリンは透過方向に関わらず透過性は低く、かつベラパミル（P-gp 阻害剤）による影響を受けなかったことから、ジフェリケファリンは P-gp（MDR1）の基質とならないことが示唆された。

BBB に発現しているトランスポーターを含め薬物又は内因性物質の輸送に関与する多くのトランスポーターを用いた試験によりジフェリケファリンの輸送及び排出を評価し、各種トランスポーター（ASBT、BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT2、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、OSTαβ、PEPT1、PEPT2、P-gp（MDR1））の基質とならないことが示唆

された（2.6.4 参照）。さらに、各種トランスポーター（BCRP、BSEP、LAT1、MATE1、MATE2-K、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OCT3、PEPT1、PEPT2、P-gp（MDR1））の基質輸送にも明らかな阻害作用を示さなかった（2.6.4参照）。したがって、ジフェリケファリンは、CYP代謝に関して阻害や誘導作用を示さず、UGT代謝への阻害作用も認められなかった。また各種トランスポーター試験系において基質認識性及び阻害作用も示さなかった。以上の結果は、ジフェリケファリンが臨床的に重要な CYP や UGT 等の代謝酵素や各種トランスポーターの基質や阻害剤とはならず、これらの代謝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を示唆している。またジフェリケファリンに対する他の薬剤との作用を直接評価はしていないが、血漿たん白結合率が低いことからもジフェリケファリンは薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.3.2 臨床薬理

ジフェリケファリンは、選択的なKORアゴニストであり、μ及びδオピオイド受容体には作用せず、他の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターにもオフターゲット活性がないことが示されている。ジフェリケファリンは KOR への選択性が高く、また中枢神経系への移行性は低いことから、抗そう痒効果が期待できる臨床用量での忍容性は良好であると考えられる。

2.7.2.3.2.1 臨床薬力学

健康成人においてジフェリケファリンはおおむね投与後 0～12 時間の間、電解質を喪失することなく、一過性の尿量の増加をもたらした（MR13A9-1 試験、CR845-CLIN1001 試験）。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 [1,2]、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、HD 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。

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は上昇したが（MR13A9-1 試験、CR845-CLIN1001 試験）、高プロラクチン血症に由来する症状は有害事象として報告されていないことから、臨床的に懸念されるものではないと考えられた。プロラクチンの放出は、一般にオピオイド、特にKORアゴニストの効果として知られている [3]。その他の内分

[1] A Ohnishi, M Mihara, S Yasuda, Y Tomono, J Hasegawa, T Tanaka. Aquaretic effect of the stable dynorphin-A analog E2078 in the human. J Pharmacol Exp Ther. 1994;270(1):342-347.
[2] G H Rimoy, N K Bhaskar, D M Wright, P C Rubin. Mechanism of diuretic action of spiradoline (U-62066E)--a kappa opioid receptor agonist in the human. Br J Clin Pharmacol. 1991;32(5):611-615.
[3] A D Dunn, B Reed, C Guariglia, A M Dunn, J M Hillman, M J Kreek. Structurally related kappa opioid receptor agonists

泌系への影響として、甲状腺刺激ホルモン減少、遊離サイロキシン減少等が HD 患者において認められているが（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験、MR13A9-5 試験）、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 [4,5]、いずれも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。これらはジフェリケファリンの KOR に対する活性のためであり、安全性の観点ではジフェリケファリンの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。

健康成人においてジフェリケファリンは呼吸抑制を誘発しないことが示唆されているが（CR845-CLIN1009 試験）、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は低いことからも支持される。さらに、非臨床試験（2.6.6.8.3 参照）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 を投与した臨床試験（CR845-CLIN1006 試験）において、乱用リスクは確認されなかった。

ジフェリケファリンの QT/QTc 間隔への影響は、健康成人を対象に、治療用量として 0.5 μg/kg、治療用量を超える用量として 3 μg/kg が評価された（CR845-100201 試験）。その結果、ジフェリケファリンは治療用量である 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。

なお、CR845-100201 試験の結果より、健康成人に 3 μg/kg 投与時の C_{max}（平均値±SD、以下同様）及び AUC_{last} は 27.600±4.820 ng/mL 及び 50.100±9.370 ng·h/mL であった。一方、MR13A9-2 試験の結果より、HD 患者に治療用量（0.5 μg/kg）を投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} は、4.38±1.31 ng/mL 及び 57.23±15.83 ng·h/mL であったことから、CR845-100201 試験において治療用量を超える用量として設定した 3 μg/kg を投与したときの曝露量は、HD 患者に治療用量（0.5 μg/kg）を投与したときの曝露量と比較して、C_{max} では約 6.3 倍、AUC_{last} では同程度であった。

ジフェリケファリンは、IV 投与であるため吸収過程における個体間変動の影響はなく、食事の影響を受けないこと、*in vitro* 試験成績より薬物代謝酵素やトランスポーターを介する相互作用による曝露上昇の可能性が低いこと、糞中排泄及び尿中排泄などの消失機能の低下が生じた場合においても、血漿中のジフェリケファリンは透析により 70～80%低下することから、ジフェリケファリンの曝露上昇リスクは低いと考えられた。したがって、HD 患者に治療用量（0.5 μg/kg）を投与したときの想定される曝露量は、C_{max} 及び AUC のいずれにおいても CR845-100201 試験の曝露量の範囲内であると考えられた。

---

with substantial differential signaling bias: neuroendocrine and behavioral effects in C57BL6 mice. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(9):847-857.

[4] 岸岡 史郎, 前田 武彦. オピオイドのもつ非鎮痛薬理作用①ホルモン分泌調節. オピオイド治療　課題と新潮流. エルゼビア・サイエンスミクス; 2001. p. 129-140.

[5] 田渕 優希子, 安田 哲行, 北村 哲宏, 大月道夫, 金藤秀明, 井上隆弥 他. オピオイドによる内分泌機能異常. 日本ペインクリニック学会誌. 2013;20(1):17-23.

2.7.2.3.2.2 臨床薬物動態学

健康成人におけるジフェリケファリンの PK を MR13A9-1 試験、CR845-CLIN1001 試験、CR845-CLIN1004 試験、CR845-CLIN1005 試験、CR845-CLIN1006 試験、CR845-100302 試験及び CR845-100201 試験の 7 試験により評価した。また、HD 患者での PK を MR13A9-2 試験、MR13A9-4 試験、CR845-CLIN1003 試験、CR845-CLIN2005 試験、CR845-CLIN2101 試験、CR845-100302 試験及び CR845-100303 試験の 7 試験により評価した。なお、CR845-CLIN1005 試験では、健康成人に加え、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者も対象にしてジフェリケファリンの PK を評価した。また、CR845-100302 試験は、健康成人及び HD 患者を対象とした ^{14}C-ジフェリケファリンのマスバランス試験である。

2.7.2.3.2.2.1 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 HD 患者に単回 IV 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、HD 患者では 240.05 ng·h/mL と約 20 倍を示し、HD 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（MR13A9-1 試験、表 2.7.2.2.2.1.1- 1、MR13A9-2 試験、表 2.7.2.2.2.2.1- 1）。

表 2.7.2.3.2.2.1- 1　健康成人及び HD 患者における PK パラメータ

	健康成人 (n=6)	HD 患者 (n=4)
投与量	1.0 µg/kg	
C_{max} (ng/mL)	8.4227 ± 1.6103	8.95 ± 2.24
T_{max} (h) [1]	0.083 (0.02 – 0.08)	0.083 (0.067 – 0.100)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	12.1394 ± 1.2005	240.05 ± 87.23

平均値±SD

1：中央値（最小値－最大値）

(Source: 5.3.4.1-1, Table 11.4-1, 5.3.3.2-1, Table 11.4-2)

健康成人における用量比例性

日本人健康成人にジフェリケファリンを単回 IV 投与及び 3 時間ごとに反復 IV 投与（計 8 回投与）したときの C_{max} 及び AUC について、パワーモデルを用いて用量比例性を評価した。その結果、ジフェリケファリン 1～40 µg/kg を単回 IV 投与したときの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の傾きの 95%CI には 1 が含まれており、1～40 µg/kg の範囲で用量比例性が確認された。同様に、ジフェリケファリン 1～20 µg/kg を反復 IV 投与したときの最終投与後の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の傾きの 95%CI には 1 が含まれており、1～20 µg/kg の範囲で用量比例性が確認された（MR13A9-1 試験、表 2.7.2.2.2.1.1- 3、表

2.7.2.2.2.1.1- 4）。また、外国人健康成人にジフェリケファリン 2～40 μg/kg を単回 IV 投与したときの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について用量比例性が確認された（CR845-CLIN1001 試験、表 2.7.2.2.2.1.2- 1）。

HD 患者における用量比例性

日本人 HD 患者に、ジフェリケファリン 0.25、0.5 又は 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（MR13A9-4 試験、図 2.7.2.2.2.2.2- 1、図 2.7.2.2.2.2.2- 2）。

外国人 HD 患者にジフェリケファリン 0.5、1.0 又は 2.5 μg/kg を 1 週間に 3 回、いずれも透析終了後に反復 IV 投与したときの Day 1 及び定常状態（Day 5）での C_{max} 及び AUC について、パワーモデルを用いて用量比例性を評価した。その結果、Day 1 及び定常状態（Day 5）での C_{max} 及び AUC の傾きの 95%CI には 1 が含まれており、本用量範囲での用量比例性が確認された（CR845-CLIN2005 試験、表 2.7.2.2.2.2.4- 2）。

2.7.2.3.2.2.2 分布及び血漿たん白結合

日本人健康成人に 1 μg/kg を IV 投与したときの V_z（平均値±SD、以下同様）は 22.299±1.270 L（MR13A9-1 試験、表 2.7.2.2.2.1.1- 1）、日本人 HD 患者にジフェリケファリン 0.5 μg/kg を IV 投与したときの V_z は 341±68 mL/kg（MR13A9-2 試験、表 2.7.2.2.2.2.1- 1）であった。

外国人 HD 患者におけるジフェリケファリンの血漿たん白結合率は 23.3～27.5%（CR845-CLIN1003 試験）、また、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の血漿たん白結合率は 24.2～32.2%（CR845-CLIN1005 試験）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 HD 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。

表 2.7.2.3.2.2.2- 1　健康成人、HD 患者及び腎機能障害を有する被験者における血漿たん白結合率

対象		投与量	血漿たん白結合率 (%)
HD 患者		1 μg/kg	27.50 [1] (n=5)
		3 μg/kg	23.38 [1] (n=6)
		6 μg/kg	23.30 [1] (n=6)
腎機能障害を有する被験者	軽度	3 μg/kg	24.2 ± 3.4 (n=8)
	中等度	3 μg/kg	32.2 ± 3.9 (n=8)
	重度	3 μg/kg	29.1 ± 2.0 (n=8)
健康成人		3 μg/kg	28.3 ± 2.5 (n=12)

平均値±SD
1：CR845-CLIN1003 試験治験総括報告書の平均血漿たん白非結合率より算出（2.7.6.3 参照）
(Source: 5.3.3.2-2, Table 7, 5.3.3.2-3, In-Text Table 7)

2.7.2.3.2.2.3 代謝、消失、クリアランス

外国人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（CR845-100302 試験、表 2.7.2.2.2.3.4- 2）。未変化体の尿中排泄率（中央値）は、外国人健康成人、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（CR845-CLIN1005 試験）。

一方、外国人 HD 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（CR845-100302 試験）。

表 2.7.2.3.2.2.3- 1　健康成人、HD 患者及び腎機能障害を有する被験者における薬物排泄

	尿中の排泄率（未変化体）(%)	尿中の排泄率（総放射能）(%)	糞中の排泄率（総放射能）(%)	透析液中の排泄率（総放射能）(%)
健康成人	87.8 [1]	80.5 ± 3.87	11.3 ± 2.92	NA
HD 患者	-	11.2 ± 3.43	58.8 ± 6.14	19.5 ± 7.47
腎機能障害を有する被験者　軽度	91.4 [1]	-	-	-
腎機能障害を有する被験者　中等度	82.0 [1]	-	-	-
腎機能障害を有する被験者　重度	69.5 [1]	-	-	-

平均値±SD

1：中央値

NA：該当なし

(Source: 5.3.3.2-4, Table 10, 5.3.3.2-3, In-Text Table 8)

重度の腎機能障害を有する外国人被験者におけるジフェリケファリンの CL は健康成人と比較して減少した（CR845-CLIN1005 試験、表 2.7.2.2.2.3.1- 1）。HD 患者の血漿中ジフェリケファリン濃度は、透析で除去されるまで緩やかに減少した（MR13A9-2 試験、CR845-CLIN1003 試験、CR845-100303 試験及び CR845-CLIN2005 試験）。健康成人における $T_{1/2}$ が 2～3 時間であるのに対し、HD 患者では 10 倍以上延長した（MR13A9-1 試験、表 2.7.2.2.2.1.1- 1、MR13A9-2 試験、表 2.7.2.2.2.2.1- 1、CR845-CLIN1001 試験、表 2.7.2.2.2.1.2- 1、CR845-CLIN1003 試験、表 2.7.2.2.2.2.3- 1）。ジフェリケファリンを IV 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（MR13A9-2 試験、CR845-100303 試験及び CR845-CLIN2005 試験）。外国人 HD 患者において、ジフェリケファリンの投与を中止した場合、2 回目の透析後には血漿中にジフェリケファリンは検出されなくなった（CR845-100303 試験）。

表 2.7.2.3.2.2.3- 2　健康成人及び HD 患者における $T_{1/2}$

	投与量 (μg/kg)	$T_{1/2}$ (h)	
		健康成人	HD 患者
日本人	0.5	-	34.1 ± 7.2
	1.0	2.064 ± 0.236	39.0 ± 14.5
	3.0	2.136 ± 0.223	-
	5.0	2.633 ± 0.571	-
	10	3.259 ± 0.329	-
	20	3.091 ± 0.459	-
	40	3.043 ± 0.268	-
外国人	1.0	-	24.28 ± 8.73
	2.0	1.879 ± 0.201	-
	3.0	-	20.36 ± 9.75
	4.0	1.771 ± 0.354	-
	6.0	1.865 ± 0.323	17.87 ± 7.63
	8.0	1.989 ± 0.366	-
	10	2.183 ± 0.088	-
	16	2.021 ± 0.225	-
	24	2.082 ± 0.184	-
	40	1.976 ± 0.083	-

平均値±SD

(Source: 5.3.4.1-1, Table 11.4-1, 5.3.3.2-1, Table 11.4-2, 5.3.4.1-3, Table 9, 5.3.3.2-2, Table 14.2.1.1.1)

外国人における ^{14}C-ジフェリケファリンのマスバランス試験（CR845-100302 試験）では、未変化体であるジフェリケファリンが全身循環血中の主な成分であり、尿及び糞中にも主に未変化体として排泄された。健康成人及び HD 患者のいずれにおいても、全身曝露量の 99%超を未変化体であるジフェリケファリンが占めていた。健康成人及び HD 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。

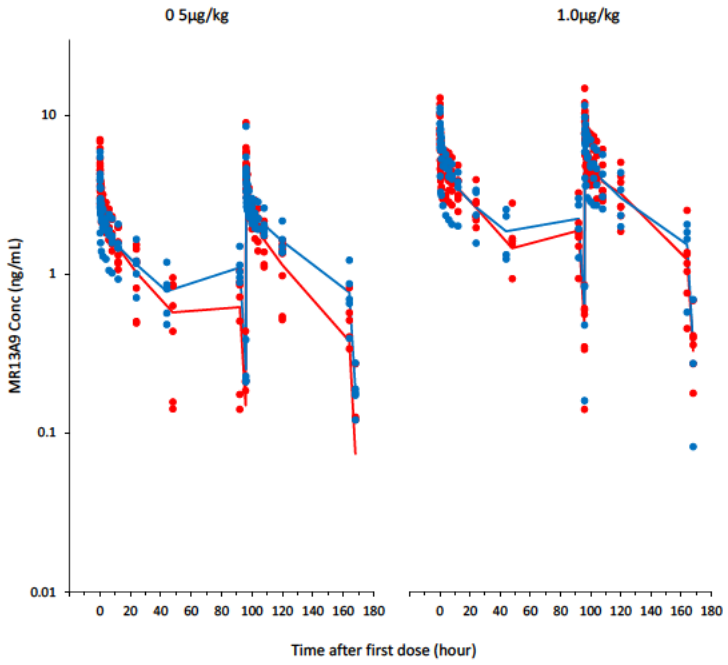
2.7.2.3.2.2.4 内因性要因の影響

2.7.2.3.2.2.4.1 人種

日本人健康成人及び非日本人健康成人（白人 50 例、黒人 3 例及びアジア人 1 例を含む）にジフェリケファリンを単回 IV 投与したときの PK パラメータは類似していた（MR13A9-1 試験、表 2.7.2.2.2.1.1- 1 及び CR845-CLIN1001 試験、表 2.7.2.2.2.1.2- 1）。

HD 患者を対象とした国内外の臨床薬理試験（MR13A9-2 試験 及び CR845-CLIN2005 試験）において、日本人 HD 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 HD 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（図 2.7.2.3.2.2.4.1- 1 及び表 2.7.2.3.2.2.4.1- 1）。

図 2.7.2.3.2.2.4.1- 1　日本人及び非日本人 HD 患者における血漿中ジフェリケファリン濃度



MR13A9=ジフェリケファリン

青：日本人（MR13A9-2 試験、0.5 μg/kg：N=5、1.0 μg/kg：N=4）、赤：非日本人（CR845-CLIN2005 試験、0.5 μg/kg：N=7、1.0 μg/kg：N=7）（点：個別値、実線：平均値）

表 2.7.2.3.2.2.4.1- 1　日本人及び非日本人の HD 患者におけるジフェリケファリン単回 IV 投与時の PK

	MR13A9-2 試験（日本人）	CR845-CLIN2005 試験（非日本人）	日本人/非日本人
0.5 µg/kg	N=5	N=7	
C_{max}（ng/mL）	4.38 ± 1.31	5.43 ± 1.35	0.81
AUC_{last}（ng·h/mL）	57.23 ± 15.83	56.50 ± 15.72	1.01
AUC_{inf}（ng·h/mL）	97.38 ± 35.02	80.98 ± 33.41	1.20
1.0 µg/kg	N=4	N=7	
C_{max}（ng/mL）	8.95 ± 2.24	9.46 ± 2.43	0.95
AUC_{last}（ng·h/mL）	130.53 ± 39.77	126.62 ± 35.96	1.03
AUC_{inf}（ng·h/mL）	240.05 ± 87.23	209.54 ± 68.10	1.15

平均値±SD

(Source: 5.3.3.2-1, Table 11.4-2, 5.3.5.1-4, Table 14.4.4A)

2.7.2.3.2.2.4.2 性別・年齢

日本人 HD 患者を対象とした前期及び後期第 II 相臨床試験（MR13A9-2 試験及び MR13A9-4 試験）において得られた PK パラメータ、投与 5 分後濃度及び透析前濃度、並びに外国人 HD 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 2（CR845-CLIN2101 試験）において PK を評価した被験者における C_{max} 及び AUC_{0-44} について、性別及び年齢による違いは認められなかった（表 2.7.2.3.2.2.4.2- 1 及び表 2.7.2.3.2.2.4.2- 2）。

ジフェリケファリンは、CYP 分子種及びトランスポーターの基質や阻害剤にはならないため、これらを介したクリアランスの加齢に伴う変化は、主に腎機能に依存するジフェリケファリンのクリアランスにはほとんど影響しないと考えられ、高齢 HD 患者の PK は、非高齢 HD 患者と変わらないと考えられた。HD 患者におけるそう痒症は年齢に関係なく発症し、また、第 II 相以降の臨床試験は高齢者も組み入れられたため、特に高齢者を対象とした第 I 相臨床試験は実施しなかった。

表 2.7.2.3.2.2.4.2-1　性別のジフェリケファリンの薬物濃度及び PK パラメータ

試験番号	投与量 (μg/kg)	パラメータ	女性	男性
MR13A9-4	0.5	N	13	39
		Week 7　週初めの透析前（ng/mL）	0.610 (0.363-0.972)	0.612 (0.228-1.140)
		Week 7　投与 5 分後濃度（ng/mL）	3.943 (2.800-5.090) [1]	4.649 (1.990-7.700) [2]
	1.0	N	13	39
		Week 7　週初めの透析前（ng/mL）	1.188 (0.363-1.930)	1.077 (0.185-1.700)
		Week 7　投与 5 分後濃度（ng/mL）	10.063 (4.680-15.900) [1]	9.573 (4.830-22.000)
MR13A9-2	0.5	N	0	5
		3 回目（Day5）C_{max}（ng/mL）	―	5.38 (4.14-8.53)
		3 回目（Day5）AUC_{0-48}（ng·h/mL）	―	84.76 (71.91-110.72)
		3 回目（Day5）AUC_{last}（ng·h/mL）	―	103.59 (87.37-138.24)
		3 回目（Day5）$T_{1/2}$（h）	―	40.0 (24.5-51.2)
		3 回目（Day5）V_z（mL/kg）	―	341 (226-386)
	1.0	N	1	3
		3 回目（Day5）C_{max}（ng/mL）	97.2	8.35 (5.89-11.53)
		3 回目（Day5）AUC_{0-48}（ng·h/mL）	122.67	174.51 (116.15-230.38)
		3 回目（Day5）AUC_{last}（ng·h/mL）	140.86	218.90 (152.74-283.21)
		3 回目（Day5）$T_{1/2}$（h）	23.6	57.9 (38.7-89.1)
		3 回目（Day5）V_z（mL/kg）	278	574 (242-1107)
CR845-CLIN2101	0.5	N	5	4
		初回投与時 C_{max}（ng/mL）	4.88 (2.87-6.58)	4.19 (2.73-6.20)
		初回投与時 AUC_{0-44}（ng·h/mL）	51.5 (27.9-71.4)	54.4 (40.2-71.2)
	1.0	N	1	6
		初回投与時 C_{max}（ng/mL）	12.20	11.39 (4.51-23.80)
		初回投与時 AUC_{0-44}（ng·h/mL）	153.1	110.6 (76.5-166.4)

平均値（最小値－最大値）

1：N=12、2：N=38

表 2.7.2.3.2.2.4.2- 2　年齢別のジフェリケファリンの薬物濃度及び PK パラメータ

試験番号	投与量（μg/kg）	パラメータ	65 歳未満	65 歳以上
MR13A9-4	0.5	N	22	30
		Week 7　週初めの透析前（ng/mL）	0.557 (0.228-0.833)	0.652 (0.252-1.140)
		Week 7　投与 5 分後濃度（ng/mL）	4.910 (3.790-7.700)	4.142 (1.990-6.950) [1]
	1.0	N	24	28
		Week 7　週初めの透析前（ng/mL）	1.050 (0.185-1.930)	1.151 (0.213-1.880)
		Week 7　投与 5 分後濃度（ng/mL）	10.246 (4.830-22.000)	9.193 (4.680-15.900) [2]
MR13A9-2	0.5	N	0	5
		3 回目（Day5）C_{max}（ng/mL）	—	5.38 (4.14-8.53)
		3 回目（Day5）AUC_{0-48}（ng·h/mL）	—	84.76 (71.91-110.72)
		3 回目（Day5）AUC_{last}（ng·h/mL）	—	103.59 (87.37-138.24)
		3 回目（Day5）$T_{1/2}$（h）	—	40.0 (24.5-51.2)
		3 回目（Day5）V_z（mL/kg）	—	341 (226-386)
	1.0	N	1	3
		3 回目（Day5）C_{max}（ng/mL）	7.64	9.05 (5.89-11.53)
		3 回目（Day5）AUC_{0-48}（ng·h/mL）	176.99	156.40 (116.15-230.38)
		3 回目（Day5）AUC_{last}（ng·h/mL）	220.76	192.27 (140.86-283.21)
		3 回目（Day5）$T_{1/2}$（h）	45.9	50.5 (23.6-89.1)
		3 回目（Day5）V_z（mL/kg）	374	542 (242-1107)
CR845-CLIN2101	0.5	N	7	2
		初回投与時 C_{max}（ng/mL）	4.63 (2.73-6.58)	4.39 (3.04-5.74)
		初回投与時 AUC_{0-44}（ng·h/mL）	52.0 (27.9-71.2)	55.8 (40.2-71.4)
	1.0	N	6	1
		初回投与時 C_{max}（ng/mL）	11.39 (4.51-23.80)	12.20
		初回投与時 AUC_{0-44}（ng·h/mL）	110.6 (76.5-166.4)	153.1

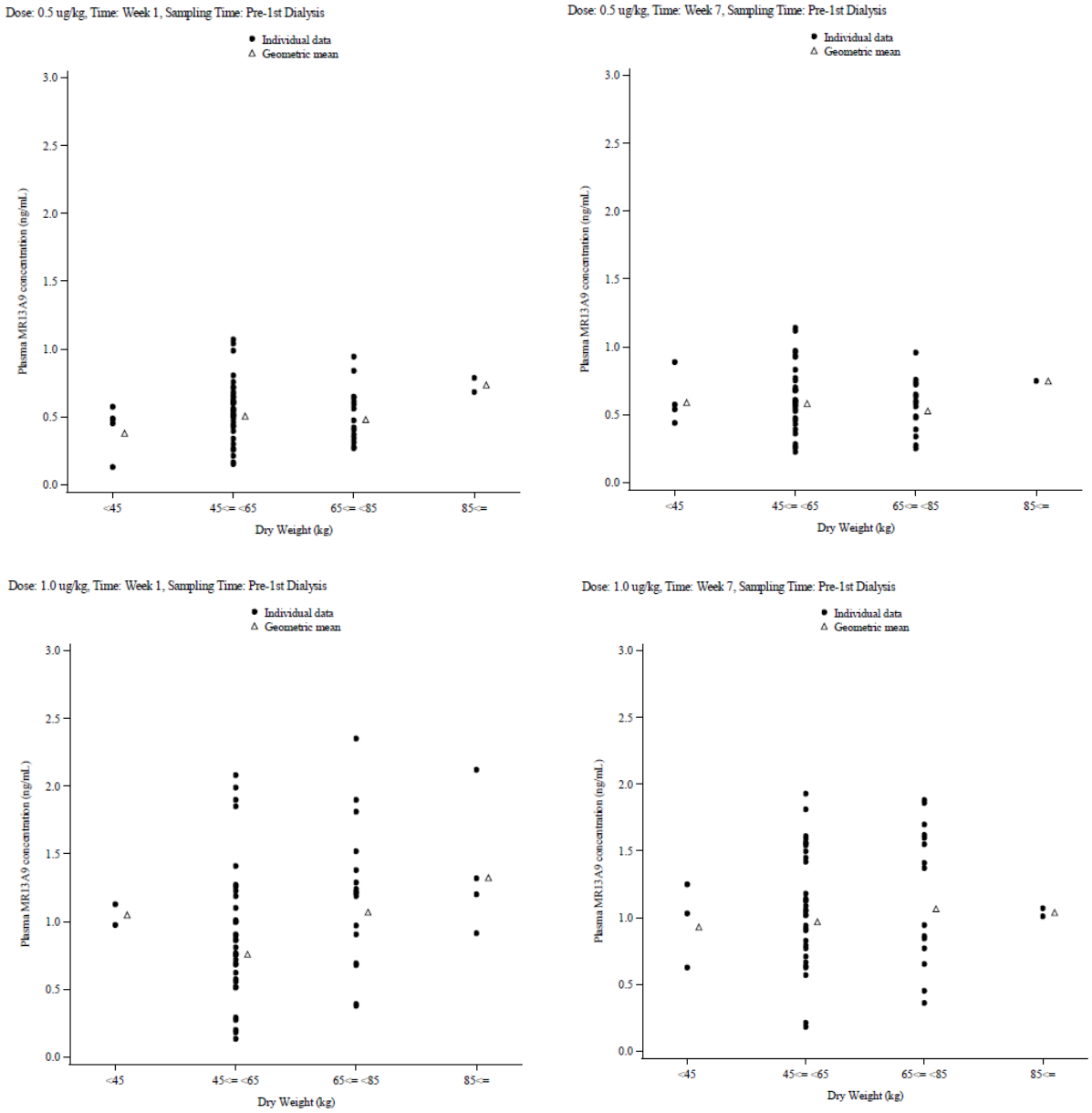
平均値（最小値－最大値）

1：N=28、2：N=27

2.7.2.3.2.2.4.3 体格（体重区分による用量設定の妥当性）

MR13A9-4 試験では、ドライウェイトに基づく体重区分ごとに投与量を決定した（表 2.7.2.2.2.2- 1）。各体重区分（45.0 kg 未満、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満、85.0 kg 以上）での Week 1 及び 7 の週はじめの透析前の薬物濃度を比較した（図 2.7.2.3.2.2.4.3- 1）。その結果、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なかった。45.0 kg 未満及び 85.0 kg 以上の体重区分では例数が限られるものの、各体重区分における血漿中ジフェリケファリン濃度の変動範囲はおおむね重なっており、体重区分の違いによる血漿中ジフェリケファリン濃度の差は認められなかった。

図 2.7.2.3.2.2.4.3- 1　ジフェリケファリンの透析前血漿中濃度と体重区分の散布図



左上：0.5 µg/kg、Week 1 透析前血漿中濃度、右上：0.5 µg/kg、Week 7 透析前血漿中濃度

左下：1.0 µg/kg、Week 1 透析前血漿中濃度、右下：1.0 µg/kg、Week 7 透析前血漿中濃度

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2, Figure 14.2.2-6)

2.7.2.3.2.2.4.4 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を有する被験者の CL は健康成人に比べて低下した（CR845-CLIN1005 試験、表 2.7.2.2.2.3.1- 1）。HD 患者における血漿中ジフェリケファリン濃度は、ジフェリケファリンが透析中に除去されるまで比較的一定に推移した

（MR13A9-2 試験、図 2.7.2.2.2.2.1- 1、CR845-CLIN1003 試験、図 2.7.6.3.2.4- 1 及び CR845-CLIN2005 試験、図 2.7.6.15.2.4- 1）。

^{14}C-ジフェリケファリンは健康成人では主に尿中に、HD 患者では主に糞中に排泄されるとともに、透析液中に回収された（CR845-100302 試験、表 2.7.2.2.2.3.4- 2）。

ジフェリケファリンの適応となる患者は、HD を受けている患者であるため、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。

2.7.2.3.2.2.4.5 肝機能障害患者

ジフェリケファリンは *in vitro* 試験において肝代謝を受けないことが示唆されている。

健康成人及び HD 患者では血漿中には未変化体が最も多く存在し、全身循環放射能の 99%超を占めていた。血漿中に最も多く存在した代謝物は MP1 であり、健康成人及び HD 患者ではそれぞれ、総曝露量の 0.48 及び 0.10%であった（CR845-100302 試験）。この結果は、ジフェリケファリンがほとんど代謝されないことを示す *in vitro* データを支持するものであり、健康成人及び HD 患者においてジフェリケファリンは代謝され難いことが確認された。したがって、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ことから、肝機能障害を有する患者を対象とした PK 試験は実施しなかった。

2.7.2.3.2.3 薬物相互作用

ジフェリケファリンは未変化体として尿中及び糞中へ排泄され、さらに HD 患者では透析液中に回収された。*in vitro* 試験からは、ジフェリケファリンは CYP 分子種の基質にならないこと及び各 CYP 分子種における基質代謝を阻害しないことが示され、CYP による代謝に基づく薬物相互作用の可能性はほとんどないことが示唆された。同様に、ジフェリケファリンと複数の薬物トランスポーターとの相互作用が認められなかったことから、ジフェリケファリンとこれらのトランスポーターの基質となるような薬剤と相互作用が起きる可能性はほとんどないと推察された。また、ジフェリケファリンの血漿たん白結合率は低く、血漿たん白結合率の高い薬剤の存在下においても影響を受けず、血漿たん白結合率の高い薬剤に対しても影響を及ぼさないと考えられた。

ジフェリケファリンの PK に及ぼす他の薬剤の影響を直接評価する臨床試験は実施していないが、血漿たん白結合率が低いこと、また、*in vitro* 試験においてジフェリケファリンと代謝酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用が認められなかったことから、HD 患者において、ジフェリケファリンの安全性や有効性に影響を与えるような薬物相互作用及びジフェリケファリンが他剤の安全性や有効性に影響を与える薬物相互作用が生じる可能性は低いと推察された。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし

2.7.2.5 引用文献

1) Ohnishi A, Mihara M, Yasuda S, Tomono Y, Hasegawa J, Tanaka T. Aquaretic effect of the stable dynorphin-A analog E2078 in the human. J Pharmacol Exp Ther. 1994; 270(1): 342-347.［資料 5.4-27］

2) Rimoy GH, Bhaskar NK, Wright DM, Rubin PC. Mechanism of diuretic action of spiradoline (U-62066E)--a kappa opioid receptor agonist in the human. Br J Clin Pharmac. 1991; 32: 611-615. ［資料 5.4-28］

3) 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. ［資料 5.4-29］

4) 岸岡 史郎, 前田 武彦. オピオイドのもつ非鎮痛薬理作用①ホルモン分泌調節. オピオイド治療課題と新潮流. エルゼビア・サイエンスミクス; 2001. p. 129-140. ［資料 5.4-30］

5) 田渕 優希子, 安田 哲行, 北村 哲宏 大月 道夫, 金藤 秀明, 井上 隆弥 他. オピオイドによる内分泌機能異常. 日本ペインクリニック学会誌. 2013;20(1):17-23. ［資料 5.4-31］

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6- 1　臨床薬物動態試験の要約（健康成人）

治験番号 ［資料番号］	治験概要	治験デザイン	投与経路 被験者の種類 全体の被験者数	用量 (μg/kg)		被験者数 (平均年齢(歳))	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	fe (%)
MR13A9-1 ［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	静脈内投与 健康成人 N=66	単回	1.0	N=6 (28.7)	8.4227 ± 1.6103	0.083 (0.02 – 0.08) *1	2.064 ± 0.236	7.588 ± 1.126	22.299 ± 1.270	12.1394 ± 1.2005	76.70 ± 12.33 (fe_{0-48})
					3.0	N=6 (22.7)	28.4993 ± 13.8070	0.083 (0.02 – 0.08) *1	2.136 ± 0.223	7.584 ± 0.849	23.177 ± 1.435	38.1337 ± 3.7194	77.48 ± 7.15 (fe_{0-48})
					5.0	N=6 (23 2)	43.4130 ± 5.2275	0.083 (0.02 – 0.08) *1	2.633 ± 0.571	6.782 ± 0.921	25.355 ± 4.299	72.7188 ± 10.3060	71.32 ± 2.36 (fe_{0-48})
					10	N=6 (25 5)	101.5885 ± 48.4353	0.083 (0.02 – 0.08) *1	3.259 ± 0.329	7.638 ± 0.468	36.048 ± 5.263	130.4272 ± 13.6413	71.37 ± 2.59 (fe_{0-48})
					20	N=6 (33.8)	197.0192 ± 41.3058	0.083 (0.02 – 0.08) *1	3.091 ± 0.459	7.085 ± 0.884	31.482 ± 5.574	287.0573 ± 51.0409	70.37 ± 1.27 (fe_{0-48})
					40	N=6 (27.7)	355.2225 ± 71.0265	0.083 (0.02 – 0.17) *1	3.043 ± 0.268	7.570 ± 0.852	33.409 ± 6.037	515.8235 ± 75.9469	68.23 ± 4.11 (fe_{0-48})
				反復 *2	1.0	N=5 (27.4)	21.2872 ± 8.3814	0.017 (0.02 – 0.02) *1	2.431 ± 0.427	5.187 ± 0.580	17.981 ± 2.132	21.0855 ± 5.8579	72.64 ± 2.47 (fe_{0-72})
					3.0	N=6 (23 2)	87.2735 ± 22.8346	0.017 (0.02 – 0.02) *1	3.444 ± 0.557	4.159 ± 0.556	20.638 ± 4.341	71.8561 ± 11.0308	76.84 ± 2.84 (fe_{0-72})
					5.0	N=6 (25 5)	91.5913 ± 40.0020	0.017 (0.02 – 0.08) *1	6.062 ± 2.446	4.894 ± 0.453	43.834 ± 20.044	105.3849 ± 9.2848	71.57 ± 2.40 (fe_{0-72})
					10	N=6 (25.0)	221.5187 ± 60.6519	0.017 (0.02 – 0.02) *1	9.025 ± 3.778	4.843 ± 0.817	62.820 ± 28 579	210.1249 ± 30.2501	71.61 ± 2.34 (fe_{0-72})
					20	N=6 (23 5)	408.7912 ± 186.3665	0.017 (0.02 – 0.08) *1	12.593 ± 2.584	4.841 ± 0.286	87.872 ± 18 134	408.9525 ± 59.3023	72.33 ± 5.73 (fe_{0-72})
CR845-CLIN1001 ［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	静脈内投与 健康成人 N=37	2		N=3 (32.0)	15.530 ± 4.419	0.330 (0.25–0.33) *1	1.879 ± 0.201 ($T_{1/2z}$)	58.999 ± 7.987 (mL/h/kg)	159.185 ± 18.682 (mL/kg)	34.295 ± 4.396	56.80 ± 20.83 *3
				4		N=4 (29.0)	29.003 ± 5.970	0.305 (0.27–0.33) *1	1.771 ± 0.354 ($T_{1/2z}$)	71.043 ± 18.867 (mL/h/kg)	176.703 ± 32.897 (mL/kg)	58.978 ± 13.585	80.84 ± 9.55 *3
				6		N=4 (33.0)	47.700 ± 4.813	0.260 (0.25–0.33) *1	1.865 ± 0.323 ($T_{1/2z}$)	64.132 ± 11.027 (mL/h/kg)	169.127 ± 11 393 (mL/kg)	95.777 ± 17.327	74.23 ± 8.74 *3
				8		N=6 (男性:31.3 (N=4) 女性:41.5 (N=2))	67.590 ± 12.903	0.250 (0.17-0.35) *1	1.989 ± 0.366 ($T_{1/2z}$)	63.071 ± 9.696 (mL/h/kg)	177.852 ± 23 202 (mL/kg)	134.010 ± 18.091	81.27 ± 8.10 *3

表 2.7.2.6- 1　臨床薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

治験番号 ［資料番号］	治験概要	治験デザイン	投与経路 被験者の種類 全体の被験者数	用量 (μg/kg)	被験者数 (平均年齢(歳))	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	fe (%)
				10	N=4 (23 5)	86.543 ± 21.332	0.310 (0.25–0.42) *1	2.183 ± 0.088 ($T_{1/2z}$)	56.917 ± 7.631 (mL/h/kg)	178.948 ± 22 274 (mL/kg)	178.140 ± 24.474	79.45 ± 6.59 *3
				16	N=4 (34 3)	127.423 ± 30.078	0.250 (0.25–0.30) *1	2.021 ± 0.225 ($T_{1/2z}$)	67.400 ± 5.976 (mL/h/kg)	196.007 ± 23 130 (mL/kg)	238.865 ± 22.234	69.31 ± 20.15 *3
				24	N=8 (32 9)	222.006 ± 34.880	0.250 (0.25-0.33) *1	2.082 ± 0.184 ($T_{1/2z}$)	54.295 ± 12.302 (mL/h/kg)	161.045 ± 27 177 (mL/kg)	460.710 ± 96.650	77.95 ± 11.28 *3
				40	N=4 (21.8)	276.225 ± 33.983	0.315 (0.27-0.38) *1	1.976 ± 0.083 ($T_{1/2z}$)	71.152 ± 3.053 (mL/h/kg)	202.562 ± 4.175 (mL/kg)	562.950 ± 24.147	69.29 ± 19.74 *3
CR845- CLIN1004 ［5.3.3.1-1］ *2	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	静脈内投与 健康成人 N=28	初回投与：6.7 維持投与：5 (コホート A1)	N=4 (29 3)	67.1 ± 8.16	0.31 ± 0.13	6.00 ± 0.27	42.07 ± 2.588 (CL_{ss}, mL/h/kg)	157.9 ± 14.46 ($V_{z,\ ss}$, mL/kg)	219.1 ± 18.08	64.45 ± 15.37 *3
				初回投与：32.5 維持投与：10 (コホート A2a)	N=4 (30.8)	130 ± 20.7	0.44 ± 0.13	7.48 ± 1.02	44.86 ± 7.286 (CL_{ss}, mL/h/kg)	140.3 ± 8.968 ($V_{z,\ ss}$, mL/kg)	378.8 ± 82.13	76.72 ± 4.058 *3
				初回投与：13 維持投与：10 (コホート A2b)	N=4 (30.0)	137 ± 10.7	0.31 ± 0.13	5.92 ± 1.48	42.17 ± 5.697 (CL_{ss}, mL/h/kg)	160.0 ± 27.43 ($V_{z,\ ss}$, mL/kg)	446.9 ± 70.95	80.49 ± 1.056 *3
				初回投与：20 維持投与：15 (コホート A3)	N=4 (29 5)	202 ± 34.2 (n=3)	0.33 ± 0.14 (n=3)	6.10 ± 2.12 (n=3)	42.68 ± 10.80 (n=3, CL_{ss}, mL/h/kg)	148.3 ± 18.87 (n=3, $V_{z,\ ss}$, mL/kg)	673.5 ± 270.9 (n=3)	78.56 ± 8.269 (n=3) *3
				初回投与：17 維持投与：13 (コホート A4)	N=4 (29.8)	156 ± 28.7	0.31 ± 0.13	6.30 ± 1.70	51.28 ± 4.329 (CL_{ss}, mL/h/kg)	189.4 ± 30.74 ($V_{z,\ ss}$, mL/kg)	463.0 ± 49.64	74.14 ± 10.05 *3
				初回投与：20 維持投与：15 (コホート A5) *4	N=4 (33 5)	250 ± 24.8 (n=3)	0.25 (n=3)	6.97 ± 1.17 (n=3)	46.03 ± 5.551 (n=3, CL_{ss}, mL/h/kg)	144.9 ± 19.08 (n=3, $V_{z,\ ss}$, mL/kg)	556.8 ± 117.9 (n=3)	84.85 ± 8.524 (n=3) *3

表 2.7.2.6- 1　臨床薬物動態試験の要約（健康成人）（続き）

治験番号 ［資料番号］	治験概要	治験デザイン	投与経路 被験者の種類 全体の被験者数	用量 (μg/kg)	被験者数 (平均年齢(歳))	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	fe (%)
CR845-CLIN1005 ［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	静脈内投与 健康成人 (全体) N=36	3	N=12 (53 5)	40.5 ± 15.4	0.0500 (0.0167-0.183) *1	3.11 ± 0.805	67.6 ± 11.5 (mL/min)	18.0 ± 5.11	61.5 ± 10.2	87.3 ± 6.28
			静脈内投与 軽度腎機能障害患者	3	N=8 (59 9)	47.0 ± 19.8	0.0500 (0.0167- 0.100) *1	3.67 ± 0.741	61.5 ± 15.1 (mL/min)	18.8 ± 2.60	76.6 ± 15.9	89.3 ± 5.05
			静脈内投与 中等度腎機能障害患者	3	N=8 (64.0)	32.9 ± 7.08	0.0333 (0.0333-0.0833) *1	5.96 ± 1.22	35.8 ± 7.54 (mL/min)	18.1 ± 3.74	121 ± 28.7	80.4 ± 8.38
			静脈内投与 重度腎機能障害患者	3	N=8 (58.4)	41.1 ± 16.8	0.0333 (0.0167-0.0833) *1	10.7 ± 1.84	19.1 ± 4.54 (mL/min)	17.1 ± 2.78	234 ± 48.4	68.8 ± 12.0 (N=7)
CR845-CLIN1006 ［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	静脈内投与 健康な娯楽目的の非依存多剤使用者 N=42	5	N=41 (-)	61.946 ± 23.9226 *5	0.08 (0.1-0.3) *1	2.03 ± 0.172	-	155 ± 39.3 (V_d, mL/kg)	94.026 ± 23.8060 (AUC_{last})*5	-
				15	N=40 (-)	168.800 ± 52.5775 *5	0.08 (0.1-0.1) *1	2.02 ± 0.171	-	171 ± 28.0 (V_d, mL/kg)	246.013 ± 40.0758 (AUC_{last})*5	-
CR845-100302 ［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	静脈内投与 健康成人及び HD 患者 N=12	1.7～3.0 μg/kg	健康成人：N=6 (47 5)	13.6 ±1.4 (ng-eq/mL)	0.0867 ± 0.0163	2.56 ± 0.668	8.54 ± 1.63	30.5 ± 4.37	24.5 ± 3.89 (ng-eq･h/mL)	80.5 ± 3.87
CR845-100201 ［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	静脈内投与 健康成人 N=58	0.5	N=54 (32)	4.700 ± 1.060 *5	0.08 (0.08-0.58) *1	1.91 ± 0.23	0.0629 ± 0.0136 (L/h/kg)	0.171 ± 0.0283 (V_d, L/kg)	8.400 ± 1.840 *5	-
				3	N=53 (32)	27.600 ± 4.820 *5	0.08 (0.03-0.18) *1	2.23 ± 0.31	0.0608 ± 0.00979 (L/h/kg)	0.192 ± 0.0247 (V_d, L/kg)	50.700 ± 9.340 *5	-

平均値±SD

*1：中央値（最小値－最大値）　　*2：反復投与試験については、最終投与時のパラメータを示した。

*3：fe について、割合で報告されているデータは、%に換算して示した。　　*4：正の水分バランスを保った上で、コホート A3 と同量を投与した。

*5：C_{max} 及び AUC について、pg/mL 及び pg·h/mL で報告されているデータは、ng/mL 及び ng·h/mL に換算して示した。

表 2.7.2.6- 2　臨床薬物動態試験の要約（HD 患者）

治験番号 ［資料番号］	治験概要	治験デザイン	投与経路 被験者の種類 全体の被験者数	用量 (μg/kg)	被験者数 (平均年齢 (歳))	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	fe (%)
MR13A9-2 ［5.3.3.2-1］ *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	静脈内投与 HD 患者 N=14	0.5	N=5 (76.8)	5.38 ± 1.84	0.083 (0.083-0.183) *2	40.0 ± 10.1	6.04 ± 0.95 (CL_{ss}, mL/h/kg)	341 ± 68 (mL/kg)	151.34 ± 48.55	-
				1.0	N=4 (69.3)	8.69 ± 2.45	0.100 (0.083-0.100) *2	49.3 ± 28.1	6.69 ± 2.03 (CL_{ss}, mL/h/kg)	500 ± 408 (mL/kg)	316.85 ± 106.67	-
CR845- CLIN1003 ［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	静脈内投与 HD を受けている CKD 患者 N=18	1.0	N=5 (47.7)	8.47 ± 2.14	0.33 (0.32-0.45) *2	24.28 ± 8.73	8.391 ± 4.005 (mL/min)	15.95 ± 6.393	181.28 ± 71.45	-
				3.0	N=6 (43.0)	22.84 ± 4.60	0.34 (0.33-0.67) *2	20.36 ± 9.75	9.683 ± 3.123 (mL/min)	15.57 ± 4.060	387.35 ± 161.09	-
				6.0	N=6 (40.0)	30.70 ± 6.25	0.38 (0.33-0.67) *2	17.87 ± 7.63	15.89 ± 5.950 (mL/min)	23.85± 11.72	552.58 ± 175.26	-
CR845- CLIN2005 ［5.3.5.1-4］ *1	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	静脈内投与 Part A：HD 患者 Part B：尿毒症性そう痒症を有する HD 患者 Part A: N=19 Part B: N=33	0.5	N=7 (46.7)	5.900 ± 1.491 *3	0.083 (0.083 – 0.083) *2	26.4 ± 12.3	7.49 ± 3.78 (CL_{ss}, mL/h/kg)	238 ± 56 (mL/kg)	76.658 ± 31.458 (AUC_{last})*3	-
				1.0	N=7 (49.9)	9.923 ± 2.681 *3	0.083 (0.083 – 0.500) *2	34.2 ± 9.9	5.27 ± 1.47 (CL_{ss}, mL/h/kg)	252 ± 84 (mL/kg)	204.862 ± 65.962 (AUC_{last}) *3	-
				2.5	N=5 (48.2)	23.980 ± 5.464 *3	0.083 (0.083 – 0.083) *2	30.9 ± 7.2	6.98 ± 2.34 (CL_{ss}, mL/h/kg)	307 ± 109 (mL/kg)	389.385 ± 119.736 (AUC_{last}) *3	-
CR845- CLIN2101 ［5.3.5.1-5］ *1	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	静脈内投与 尿毒症性そう痒症を有する HD 患者 N=129	0.5	N=9 (-)	6.460 ± 4.940 *3	0.083 (0.083-0.100) *2	41.3 ± 31.5	-	-	-	-
				1.0	N=7 (-)	7.960 ± 3.590 *3	0.083 (0.083-2.00) *2	37.0 ± 19.2	-	-	-	-
				1.5	N=6 (-)	12.100 ± 5.230 *3	0.083 (0.067-0.550) *2	23.0 ± 7.80	-	-	-	-
CR845- 100302 ［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	静脈内投与 健康成人及び HD 患者 N=12	1.7～3.0	HD 患者： N=6 (54)	15.8 ± 3.17 (ng-eq/mL)	0.08	38.4 ± 8.92	0.727 ± 0.161	39.3 ± 7.88	290 ± 67.6 (ng-eq･h/mL)	11.2 ± 3.43

平均値±SD
*1：反復投与試験については、最終投与時のパラメータを示した。
*2：中央値（最小値－最大値）
*3：C_{max}及び AUC について、pg/mL 及び pg·h/mL で報告されているデータは、ng/mL 及び ng·h/mL に換算して示した。

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 59
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 76
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 77
2.7.3.6 引用文献 80
2.7.3.7 付録 81

略号一覧

ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
FAS	Full analysis set
MCMC	Markov chain monte carlo：マルコフ連鎖モンテカルロ
MI	Multiple imputation：多重補完
MMRM	Mixed effects model for repeated measures：反復測定混合効果モデル
MR13A9	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
MR-MR 群	MR13A9-5 試験で二重盲検期に MR13A9 0.5 μg/kg を投与された継続投与期移行例
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
PPS	Per protocol set
QOL	Quality of Life：生活の質
VAS	Visual Analogue Scale

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

ジフェリケファリン酢酸塩（以下、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 2.7.3.1- 1 に示した。また、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 試験を参考資料とした。

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 2.7.3.1- 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 2.7.3.1- 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。

2.7.3.1.1 試験デザイン

1）第 II 相臨床試験（MR13A9-3）

MR13A9-3 試験は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、ジフェリケファリン 0.25、0.5、1.0 又は 1.5 μg/kg を 2 週間投与したときの有効性と安全性について、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探索的に検討した。かゆみを適応に持つ医薬品（ナルフラフィン塩酸塩を除く）、保湿剤及びこれらいずれかを用いて調製された製剤のうち 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を組み入れ、治験期間中、種類及び用法・用量の変更、新規使用は行わないこととした。

治験薬は 2 週間（週 3 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側より投与した。治験薬の投与量は被験者のドライウェイトに基づき決定した。

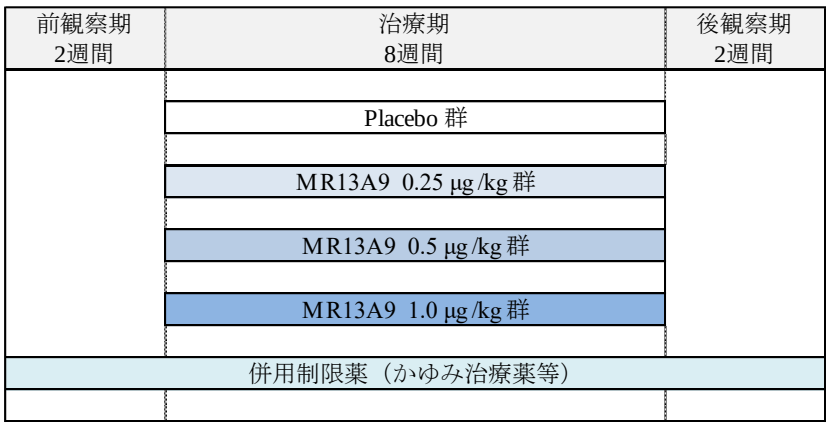
2）後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）

MR13A9-4 試験は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、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。かゆみを適応に持つ医薬品（ナルフラフィン塩酸塩を除く）、保湿を目的とした医薬品及びこれらいずれかを用いて調製された製剤のうち 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を組み入れ、治験期間中は種類及び用法・用量の変更及び新規使用は行わないこととした。

MR13A9-4 試験の試験デザインを図 2.7.3.1.1- 1 に示した。

治験薬は 8 週間（週 3 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側より投与した。治験薬の投与量は投与日の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）に基づき決定した。

図 2.7.3.1.1- 1　試験デザイン（MR13A9-4 試験）



MR13A9=ジフェリケファリン

3）第 III 相臨床試験（MR13A9-5）

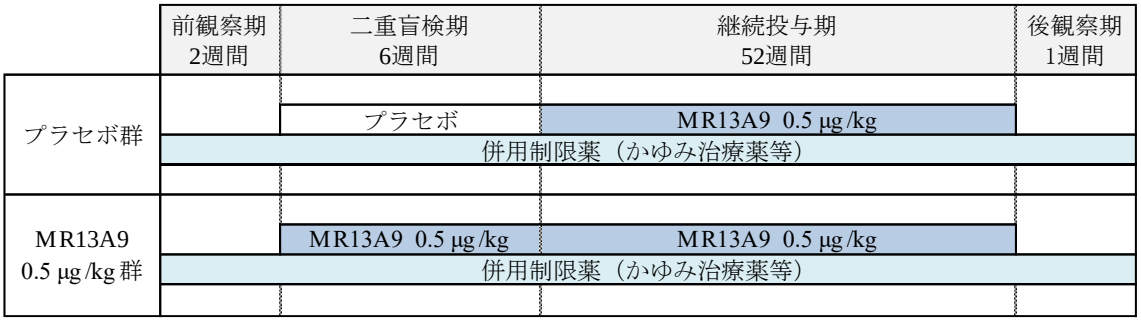
MR13A9-5 試験は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg を 6 週間投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討し（二重盲検期）、長期投与したときの安全性及び有効性について多施設共同非盲検試験により検討した（継続投与期）。

かゆみを適応に持つ医薬品（ナルフラフィン塩酸塩を除く）、かゆみの治療を目的とした医薬品、保湿を目的とした医薬品及びこれらいずれかを用いて調製された製剤のうち 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を組み入れ、治験期間中は用法・用量の変更及び新規使用は行わないこととした。

MR13A9-5 試験の試験デザインを図 2.7.3.1.1- 2 に示した。

治験薬は二重盲検期には 6 週間（週 3 回）、継続投与期には 52 週間（週 3 回、計 156 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側より投与した。治験薬の投与量は、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）に基づき決定し、二重盲検期には前観察期開始日の透析前、継続投与期には 6 週時及び 34 週時の透析前のドライウェイトにより決定した。

図 2.7.3.1.1- 2　試験デザイン（MR13A9-5 試験）



MR13A9=ジフェリケファリン

2.7.3.1.2 有効性評価項目

各試験で用いた有効性評価項目を表 2.7.3.1.2- 1 及び表 2.7.3.7- 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設定した。MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 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設定し、主要評価変数を平均 NRS スコアのベースラインからの変化量とした。

かゆみに対する VAS スコアは、被験者の主観的な感覚であるかゆみの表現方法として汎用されている尺度であり、類薬の臨床試験においても使用されている。100 mm の水平直線のスケールの左端を「かゆみなし」、右端を「考えられる最大のかゆみ」と設定し、1 日 2 回（朝食後、夕食後）、それぞれ前回記入時から評価時点までを振り返って、最も強く感じた時のかゆみの程度を被験者が記録した。

かゆみに対する NRS スコアは、疼痛領域において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。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 までの整数で被験者が記録した。

かゆみに対する VAS スコアと NRS スコアの評価には高い相関性が認められている[1,2]。VAS は比較的扱いやすい評価スケールだが、目印のない線のみで表示されているため評価する者の誤解を招く可能性があり、一部の高齢者にとっては、主観的な感覚を線に置き換えて評価することは、複雑であると考えられる。一部の患者では評価が困難になることから、海外第 II 相臨床試験 2（CR845-CLIN2101）以降に実施した試験では主要評価項目として NRS スコアが設定されており、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験でも同様に、NRS スコアを主要評価項目に設定した。

副次評価項目としては、MR13A9-3 試験では白取の重症度基準に基づくかゆみスコア[3]、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、白取の重症度基準に基づくかゆみスコア、Skindex-16[4]、5-D Itch Scale[5]、PGIC を設定した。

白取の重症度基準は、国内の皮膚科領域でかゆみの程度を評価する際に汎用されていること、睡眠障害を含む日常生活への影響を評価可能であることから、そう痒症の評価項目として設定した。白取の重症度基準では、「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被験者が記録した（表 2.7.3.7- 2）。

Skindex-16 及び 5-D Itch Scale は、皮膚疾患に関連する QOL 評価に使用されていることから、そう痒症に関連する QOL 評価項目として設定した。Skindex-16 では、過去 1 週間のかゆみの状況を振り返り、16 項目に対する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」までをそれぞれ 0 から 6 までのスコアとして被験者が記録した（表 2.7.3.7- 3）。5-D Itch Scale では、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）を被験者が記録した（表 2.7.3.7- 4）。

PGIC は、被験者の印象による全般的症状の評価項目として設定した。PGIC では、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 段階で被験者が記録した。

---

[1] Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1410-9.

[2] Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. 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. Acta Derm Venereol. 2012;92:502–7.

[3] オキサトミド臨床研究班．皮膚瘙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－．西日皮膚 1983;45:1042-51.

[4] Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, et al. The Japanese Version of Skindex-16: A Brief Quality-of-Life Measure for Patients with Skin Disease. J Dermatol. 2002;29:693-8.

[5] 畑 俊哉、石氏 陽三、佐伯 秀久、他．5D itch scale 日本語版の作成．日皮会誌 2015;125:1035-40.

表 2.7.3.1.2- 1　有効性評価項目

評価項目	MR13A9-3	MR13A9-4	MR13A9-5
かゆみに対する VAS スコア	◎		
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		○	○
Patient Global Impression of Change（PGIC）		○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

2.7.3.1.3 解析方法

1）解析対象集団

MR13A9-3 試験では、Full Analysis Set（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とし、Per Protocol Set（PPS）は補足的な解析として実施した。FAS は、無作為化された被験者のうち、1 回以上治験薬が投与され、一つ以上の治験薬投与後のデータが存在する全症例から、重大な GCP 違反例を除外した集団とした。PPS は、FAS のうち、有効性評価に影響があると判断される治験実施計画書からの重大な逸脱例を除いた集団とした。

MR13A9-4 試験では、主要解析対象集団は FAS とした。また、補足的解析として PPS を対象とした主要評価変数の主解析を実施し、結果の頑健性を検討した。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（0 週時）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。PPS は FAS から、不適格例、中止例、逸脱例及びエマージェンシーキーコード開封例の項目ごとに PPS から除外することが定められた症例を除外した集団とした。

MR13A9-5 試験では、二重盲検期の主要解析対象集団は FAS とした。また補足的解析として PPS を対象に主要評価変数の主解析を実施し、結果の頑健性を検討した。全期間での解析対象集団は FAS とした。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。PPS は FAS から、選択基準を満たさない被験者、有効性評価に関連する除外基準に抵触した被験者、二重盲検期 4 週時前に中止した被験者、二重盲検期 4 週時前までの治験薬の投与回数が 9 回未満又は 15 回を超える被験者、二重盲検期 4 週時までに併用制限薬の用法・用量を変更した又は新規使用した被験者、二重盲検期 4 週時までに併用禁止薬を使用した又は併用禁止療法を実施した被験者、二重盲検期 4 週時までに週あたりの透析回数又は血液透析方法を変更した被験者を除外した集団とした。

2）解析方法

各試験での主要評価項目の解析方法を以下に示した。

（1）第 II 相臨床試験（MR13A9-3）

MR13A9-3 試験の主要評価項目は VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）とした。

各観察期間（前観察期間後半 7 日間、投与期間、後観察期間）に測定された VAS のうち、朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いて平均値を求め、以下の変化量を算出した。

・「前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均」－「投与期間後半 7 日間の VAS 値の平均」

① 主解析

VAS 変化量については、閉手順により 1.5 μg/kg 群とプラセボ群、1.0 μg/kg 群とプラセボ群、0.5 μg/kg 群とプラセボ群、0.25 μg/kg 群とプラセボ群の順に群間比較を逐次的に行った。群間比較は VAS 変化量を目的変数とし、前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均を共変量とした共分散分析を行った。

② 副次解析

VAS 変化量を目的変数とし、前観察期間後半 7 日間の VAS の平均を共変量として、対比を用いた共分散分析を行い、用量反応性の検討を行った。用いた対比は（−2, -1 , 0, 1, 2）、（−9, -4, 1, 6, 6）、（−7, −2, 3, 3, 3）、（−4, 1, 1, 1, 1）、（−6, −6, −1, 4, 9）、（−3, −3, −3, 2, 7）、（−1, −1, −1, −1,4）とした。また、2 群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

（2）後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）

MR13A9-4 試験の主要評価項目はかゆみに対する NRS スコアであり、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とした。

各時点の平均 NRS スコアは、以下の計算式で算出した。ただし、各時点のスコア算出時に評価期間中の観測日数が 4 日未満の場合は欠測とした。

計算式：（各時点の平均 NRS スコア）=（対象評価期間に観測された NRS スコアの合計）÷（対象評価期間のうち NRS スコアが観測された日数）

各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、以下の計算式で算出した。

計算式：（各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量）=（各時点の平均 NRS スコア）−（ベースラインの平均 NRS スコア）

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。

解析には、治療期 1 週時から 8 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。

主要評価変数及び治療期 2 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、対比を用いて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 群の用量反応関係を検討した。用いた対比は、（プラセボ、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg）=（3, 1, −1, −3）、（2, 2, −1, −3）、（1, 1,1, −3）、（1, 1, −1, −1）、（3, −1, −1, −1）、（3, 1, −2, −2）とした。

各時点での各群の変化量の調整済み平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を示した。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、標準誤差、両側 95%信頼区間及び p 値を示した。

以下の感度解析を行い、結果の頑健性を検討した。

それぞれの感度解析において、主解析と同様に、対比を用いた用量反応関係の評価及び効果の推定を行った。

① MI – MMRM

以下の MI 法の手順に従って多重補完したデータを作成した。各補完データに対して、主解析と同様の MMRM モデルで解析を行い、その結果を統合した。治療期 0 週時から 8 週時の各時点で得られた利用可能なすべてのデータを対象に補完した。

a. マルコフ連鎖モンテカルロ（Markov chain monte carlo; MCMC）法を用いて非単調な欠測を補完した。
b. すべての群のデータによる回帰モデルを用いて補完式を作成し、単調な欠測を補完した。

② Placebo MI – MMRM

以下の MI 法の手順に従って多重補完したデータを作成した。各補完データに対して、主解析と同様の MMRM モデルで解析を行い、その結果を統合した。治療期 0 週時から 8 週時の各時点で得られた利用可能なすべてのデータを対象に補完した。

a. MCMC 法を用いて非単調な欠測を補完した。
b. プラセボ群のデータによる回帰モデルを用いて補完式を作成し、単調な欠測を補完した。

（3）第 III 相臨床試験（MR13A9-5）

MR13A9-5 試験の主要評価項目は NRS スコアであり、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。

各時点の平均 NRS スコアは、以下の計算式で算出した。ただし、各時点のスコア算出時に評価期間中の観測日数が 4 日未満の場合は欠測とした。

計算式 :（各時点の平均 NRS スコア）=（評価期間に観測された NRS スコアの合計）÷（評価期間のうち NRS スコアが観測された日数）

各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、以下の計算式で算出した。

計算式：（各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量）=（各時点の平均 NRS スコア）−（ベースラインの平均 NRS スコア）

二重盲検期 4 週時までのデータを対象として主要評価変数の解析を行った。

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を共変量、被験者を変量効果とする MMRM を用いて解析を行い、プラセボ群に対するジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の優越性を検証した。

目的変数として、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。

各時点での各群の変化量の調整済み平均値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を示した。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、標準誤差、両側 95%信頼区間及び P 値を示した。

以下の感度解析を行い、結果の頑健性を検討した。

それぞれの解析において、主解析と同様に効果の推定を行った。

（1）MI – MMRM

多重補完したデータを以下の手順に従って作成した。各補完データに対して、主解析と同様の MMRM モデルで解析を行い、その結果を統合した。二重盲検期のベースラインから 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対象に補完した。

a. MCMC 法を用いて非単調な欠測を補完した。
b. すべての群のデータによる回帰モデルを用いて補完式を作成し、単調な欠測を補完した。

（2）Placebo MI – MMRM

多重補完したデータを以下の手順に従って作成した。各補完データに対して、主解析と同様の MMRM モデルで解析を行い、その結果を統合した。二重盲検期のベースラインから 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対象に補完した。

a. MCMC 法を用いて非単調な欠測を補完した。
b. プラセボ群のデータによる回帰モデルを用いて補完式を作成し、単調な欠測を補完した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験（MR13A9-3）

添付資料：5.3.5.1-1

2.7.3.2.1.1 試験方法

本試験は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、0.25、0.5、1.0 又は 1.5 μg/kg のジフェリケファリンを 2 週間投与した時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比較により探索的に検討した。

本試験は治験薬を投与しない 14 日間の前観察期間、2～3 日間の登録期間、治験薬を投与する 14 日間の投与期間及び 8 日間の後観察期間から構成された。

かゆみに対する治療薬は前観察期間開始から後観察期間終了まで変更しないこととした。

治験薬は 2 週間（週 3 回）の各透析終了後の返血時に静脈内投与（透析回路静脈側にボーラス投与）した。

2.7.3.2.1.2 試験成績

主要解析対象集団である FAS は、プラセボ群 21 例、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 21 例、0.5μg/kg 群 21 例、1.0 μg/kg 群 19 例及び 1.5 μg/kg 群 23 例であった。

2.7.3.2.1.2.1 VAS 変化量（主要評価項目）

投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた VAS 変化量の群間比較を表 2.7.3.2.1.2.1- 1 に、VAS 変化量と用量の関係を図 2.7.3.2.1.2.1- 1 に示した。

主要評価項目である投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた VAS 変化量の群間比較において、プラセボ群、0.25、0.5、1.0 及び 1.5 μg/kg 群の VAS 変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 26.4±22.3、23.4±20.0、28.0±18.2、32.8±25.4、41.2±22.8 であり、プラセボ群との差（平均［95%信頼区間］）は 0.25、0.5、1.0 及び 1.5 μg/kg 群でそれぞれ−2.7（−15.8、10.3）、1.6（−11.3、14.4）、7.5（−8.1、23.1）、15.5（1.8、29.3）であった。VAS 変化量は、プラセボに対し 1.5 μg/kg では統計学的に有意な VAS 値の減少が認められたが、1.0 μg/kg 群では統計学的に有意な VAS 値の減少は認められなかった。

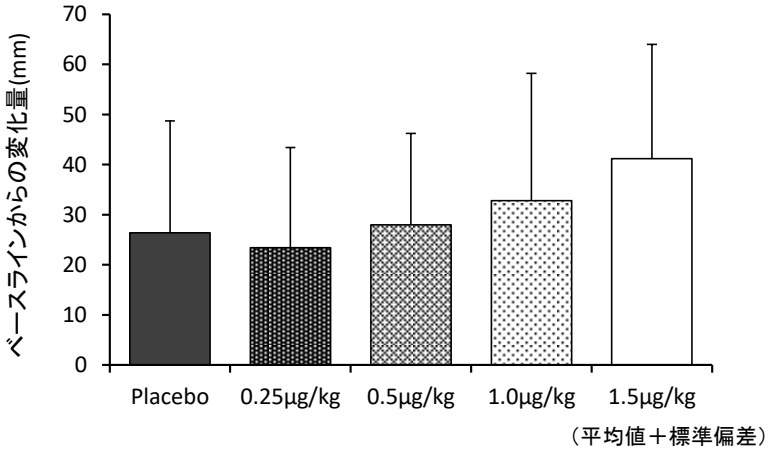
対比を用いた用量反応性の検討では、0.5 μg/kg 群又は 1.0 μg/kg 群から用量依存的に変化量が増加する対比パターン（−6, −6, −1, 4, 9）又は（−3, −3, −3, 2, 7）がよく当てはまった。

表 2.7.3.2.1.2.1- 1　VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）の群間比較 - FAS（MR13A9-3 試験）

	Placebo (N=21)	0.25μg/kg (N=21)	0.5μg/kg (N=21)	1.0μg/kg (N=19)	1.5μg/kg (N=23)
VAS 変化量 平均値±標準偏差 (N)	26.4±22.3 (21)	23.4±20.0 (21)	28.0±18.2 (21)	32.8±25.4 (19)	41.2±22.8 (23)
Placebo との差 [95%信頼区間]		-2.7 [-15.8, 10.3]	1.6 [-11.3, 14.4]	7.5 [-8.1, 23.1]	15.5 [1.8, 29.3]
p 値		—	—	0.3371	0.0281

(Source: 5.3.5.1-1 表 14.2-1 改編)

図 2.7.3.2.1.2.1- 1　VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）と用量の関係 - FAS（MR13A9-3 試験）



(Source: 5.3.5.1-1 図 14.2-1)

FAS の主要評価項目においてジフェリケファリン 1.5 μg/kg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、治験実施計画書適合集団（PPS）においても同様の結果であり、結果の頑健性が確認された。

2.7.3.2.1.2.2 VAS 変化量（副次評価項目）

投与期間前半 7 日間及び全投与期間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた VAS 変化量の群間比較を表 2.7.3.2.1.2.2- 1 に、投与期間前半 7 日間、投与期間後半 7 日間及び全投与期間の朝夕両方の VAS 値を用いた VAS 変化量の群間比較を表 2.7.3.2.1.2.2- 2 に示した。

投与期間前半 7 日間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）、全投与期間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）、投与期間後半 7 日間（朝夕両方の VAS 値）の VAS 変化量においても、主要評価項目の結果と同様に、プラセボ群に対し 1.5 μg/kg 群で統計学的に有意な VAS 値の減少が認められたが、1.0 μg/kg 群では認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2.2- 1　VAS 変化量（朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量）の群間比較 - FAS（MR13A9-3 試験）

		Placebo (N=21)	0.25μg/kg (N=21)	0.5μg/kg (N=21)	1.0μg/kg (N=19)	1.5μg/kg (N=23)
投与期間前半7日間の平均VAS値の変化量	VAS 変化量 平均値±標準偏差(N)	14.3±17.8 (21)	12.4±15.5 (21)	17.1±15.2 (21)	17.8±19.3 (19)	32.3±22.4 (23)
	Placebo との差 [95%信頼区間]		-1.6 [-12.0, 8.7]	2.8 [-7.6, 13.2]	3.8 [-8.4, 16.0]	18.7 [6.3, 31.1]
	p 値		－	－	0 5343	0.0041
全投与期間の平均VAS値の変化量	VAS 変化量 平均値±標準偏差(N)	20.4±19.3 (21)	17.9±16.9 (21)	22.6±15.5 (21)	25.3±21.9 (19)	36.8±21 3 (23)
	Placebo との差 [95%信頼区間]		-2.2 [-13.4, 9.0]	2.3 [-8.8, 13.3]	5.6 [-7.9, 19.2]	17.2 [4.8, 29.6]
	p 値		－	－	0.4033	0.0077

(Source: 5.3.5.1-1 表 14.2-5、表 14.2-6 改編)

表 2.7.3.2.1.2.2- 2　VAS 変化量（朝夕両方の VAS 値を用いた変化量）の群間比較 - FAS（MR13A9-3 試験）

		Placebo (N=21)	0.25μg/kg (N=21)	0.5μg/kg (N=21)	1.0μg/kg (N=19)	1.5μg/kg (N=23)
投与期間前半7日間の平均VAS値の変化量	VAS変化量 平均値±標準偏差(N)	13.9±17 9 (21)	12.2±13.2 (21)	17.9±15.6 (21)	18.1±19.4 (19)	30.0±21.4 (23)
	Placebo との差 [95%信頼区間]		-1.6 [-11.4, 8.2]	3.9 [-6.8, 14.5]	4.5 [-7.6, 16.6]	17.2 [5.2, 29.2]
	p 値		－	－	0.4533	0.0060
投与期間後半7日間の平均VAS値の変化量	VAS変化量 平均値±標準偏差(N)	25.4±21 5 (21)	22.6±17.7 (21)	28.2±17.7 (21)	32.1±23.9 (19)	37.4±21.9 (23)
	Placebo との差 [95%信頼区間]		-2.6 [-14.8, 9.6]	2.6 [-9.9, 15.0]	7.4 [-7.2, 22.0]	13.3 [0.2, 26.5]
	p 値		－	－	0.3110	0.0473
全投与期間の平均VAS値の変化量	VAS変化量 平均値±標準偏差(N)	19.7±18 9 (21)	17.4±14.5 (21)	23.2±15.6 (21)	25.1±21.1 (19)	33.8±20.7 (23)
	Placebo との差 [95%信頼区間]		-2.1 [-12.5, 8.3]	3.4 [-7.6, 14.3]	6.0 [-6.9, 18.9]	15.4 [3.4, 27.4]
	p 値		－	－	0.3552	0.0132

(Source: 5.3.5.1-1 表 14.2-7、表 14.2-8、表 14.2-9 改編)

2.7.3.2.1.2.3 VAS 改善度

評価期間の平均 VAS 値が 20 mm 以下になった場合、又は前観察期間の平均 VAS 値から 40 mm 以上減少した場合を「著効」、評価期間の平均 VAS 値が前観察期間の平均 VAS 値から 20 mm 以上 40 mm 未満の減少で、著効にならない場合を「有効」、著効又は有効にならない場合を「無効」として改善度を判定し、例数及び割合を算出した。

投与期間前半 7 日間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）、全投与期間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）は、プラセボ群に対し 1.5 μg/kg 群で統計学的に有意な差が認められたが、1.0 μg/kg 群では認められなかった。投与期間後半

7 日間（朝夕いずれか大きい方及び朝夕両方の VAS 値）では、プラセボ群に対し 1.5 μg/kg 群でも統計学的に有意な差が認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

2.7.3.2.1.2.4 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量

投与期間前半 7 日間（日中・夜間いずれか大きい方、日中・夜間の両方及び夜間のスコア）、全投与期間（日中・夜間いずれか大きい方及び日中・夜間の両方のスコア）は、プラセボに対し 1.5 μg/kg 群では統計学的に有意なスコアの減少が認められたが、1.0 μg/kg 群では認められなかった。投与期間後半 7 日間（日中・夜間いずれか大きい方、日中・夜間の両方及び夜間のスコア）、全投与期間（夜間のスコア）では、プラセボ群に対し 1.5 μg/kg 群でも統計学的に有意なスコアの減少は認められなかった。

2.7.3.2.1.2.5 白取の重症度基準に基づく改善度

症状が消失するか、3 段階改善した場合を「著明改善」、症状が 2 段階改善した場合を「中等度改善」、症状が 1 段階改善した場合を「軽度改善」、不変であった場合を「不変」、悪化した場合を「悪化」として、前観察期間終了翌日のスコアに対する投与期間終了翌日の改善度を判定し、例数及び割合を算出した。

日中・夜間いずれか大きい方のスコア又は夜間のスコアを用いた改善度の群間比較において、「中等度改善」以上の改善率は、プラセボ群に対し 1.5 μg/kg 群でも統計学的に有意な改善は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

2.7.3.2.2 後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）

添付資料：5.3.5.1-2

2.7.3.2.2.1 試験方法

本試験は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、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。

本試験は、治験薬を投与しない治療期移行前 2 週間の前観察期、治験薬を投与する 8 週間の治療期、治験薬を投与しない治療期終了後又は治療期中止時検査実施後 2 週間の後観察期から構成された。

前観察期開始時に使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）は、前観察期、治療期及び後観察期において継続して使用した。

治験薬は 8 週間（週 3 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入した。治験薬の投与液量は表 2.7.3.2.2.1- 1 に従い、投与日のドライウェイトに基づき決定した。

表 2.7.3.2.2.1- 1　投与量

ドライウェイト	治験薬投与液量	ジフェリケファリン投与量			
		0.25 µg/kg 群	0.5 µg/kg 群	1.0 µg/kg 群	プラセボ群
45.0 kg 未満	0.35 mL	8.75 µg	17.5 µg	35.0 µg	0 µg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	0.50 mL	12.50 µg	25.0 µg	50.0 µg	0 µg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	0.70 mL	17.50 µg	35.0 µg	70.0 µg	0 µg
85.0 kg 以上	0.85 mL	21.25 µg	42.5 µg	85.0 µg	0 µg

2.7.3.2.2.2 試験成績

主要解析対象集団である FAS は、プラセボ群 63 例、ジフェリケファリン 0.25µg/kg 群 61 例、0.5µg/kg 群 61 例及び 1.0 µg/kg 群 61 例であった。

2.7.3.2.2.2.1 NRS スコア（主要評価項目）

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 MMRM を用いて各時点の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.2.2.1- 1、表 2.7.3.2.2.2.1- 2 及び図 2.7.3.2.2.2.1- 1 に示した。

主要評価変数である治療期 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、以下同様）は、プラセボ群−2.86±0.29 に対して、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群−2.97±0.29、0.5 µg/kg 群−3.65±0.30 及び 1.0 µg/kg 群−3.64±0.30 であり、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 µg/kg 群でプラセボ群に比して有意な改善を示した（0.5 µg/kg 群 P=0.038、1.0 µg/kg 群 P=0.041）。用量反応関係について、最もよく当てはまった対比のパターンは、（1、1、−1、−1）であり（2 週時 P<0.001、8 週時 P=0.007）、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群以上で効果が一定となる用量反応関係が示された。

平均 NRS スコアは治験薬投与開始後に低下し、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 µg/kg 群では、1.0 µg/kg 群の治療期 7 週時を除き、治療期 2 週時からすべての時点においてプラセボ群に比して有意な改善を示した。2 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−1.42±0.24、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群−1.48±0.25、0.5 µg/kg 群−2.11±0.25 及び 1.0 µg/kg 群−2.38±0.25 であった（0.5 µg/kg 群 P=0.029、1.0 µg/kg 群 P=0.002）。

表 2.7.3.2.2.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 - MMRM - FAS
（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	-0.76	0.20	-1.15	-0.37
	2	61	-1.48	0.25	-1.98	-0.99
	3	60	-1.88	0.27	-2.41	-1.35
	4	59	-2.17	0.27	-2.71	-1.63
	5	59	-2.37	0.28	-2.92	-1.82
	6	59	-2.69	0.28	-3.24	-2.14
	7	59	-2.73	0.29	-3.29	-2.16
	8	59	-2.97	0.29	-3.54	-2.39
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
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	-1.34	0.20	-1.72	-0.95
	2	59	-2.38	0.25	-2.87	-1.88
	3	58	-2.77	0.27	-3.30	-2.24
	4	54	-3.01	0.28	-3.56	-2.47
	5	55	-3.12	0.28	-3.67	-2.57
	6	55	-3.26	0.28	-3.81	-2.70
	7	53	-3.41	0.29	-3.97	-2.84
	8	53	-3.64	0.30	-4.22	-3.06
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

表 2.7.3.2.2.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 - MMRM - FAS（MR13A9-4 試験）（続き）

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.25 μg/kg	1	0.12	0.23	-0.33	0.57	P=0.599
	2	-0.06	0.31	-0.68	0.55	P=0.842
	3	-0.11	0.34	-0.78	0.57	P=0.758
	4	-0.08	0.35	-0.77	0.61	P=0.822
	5	-0.04	0.36	-0.74	0.66	P=0.916
	6	-0.18	0.36	-0.89	0.53	P=0.616
	7	-0.04	0.37	-0.76	0.69	P=0.918
	8	-0.11	0.38	-0.85	0.63	P=0.770
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 1.0 μg/kg	1	-0.46	0.23	-0.91	-0.01	P=0.044
	2	-0.95	0.31	-1.57	-0.34	P=0.002
	3	-1.00	0.35	-1.68	-0.31	P=0.004
	4	-0.92	0.35	-1.62	-0.23	P=0.009
	5	-0.78	0.36	-1.49	-0.08	P=0.030
	6	-0.74	0.36	-1.46	-0.03	P=0.041
	7	-0.72	0.37	-1.45	0.02	P=0.055
	8	-0.78	0.38	-1.54	-0.03	P=0.041

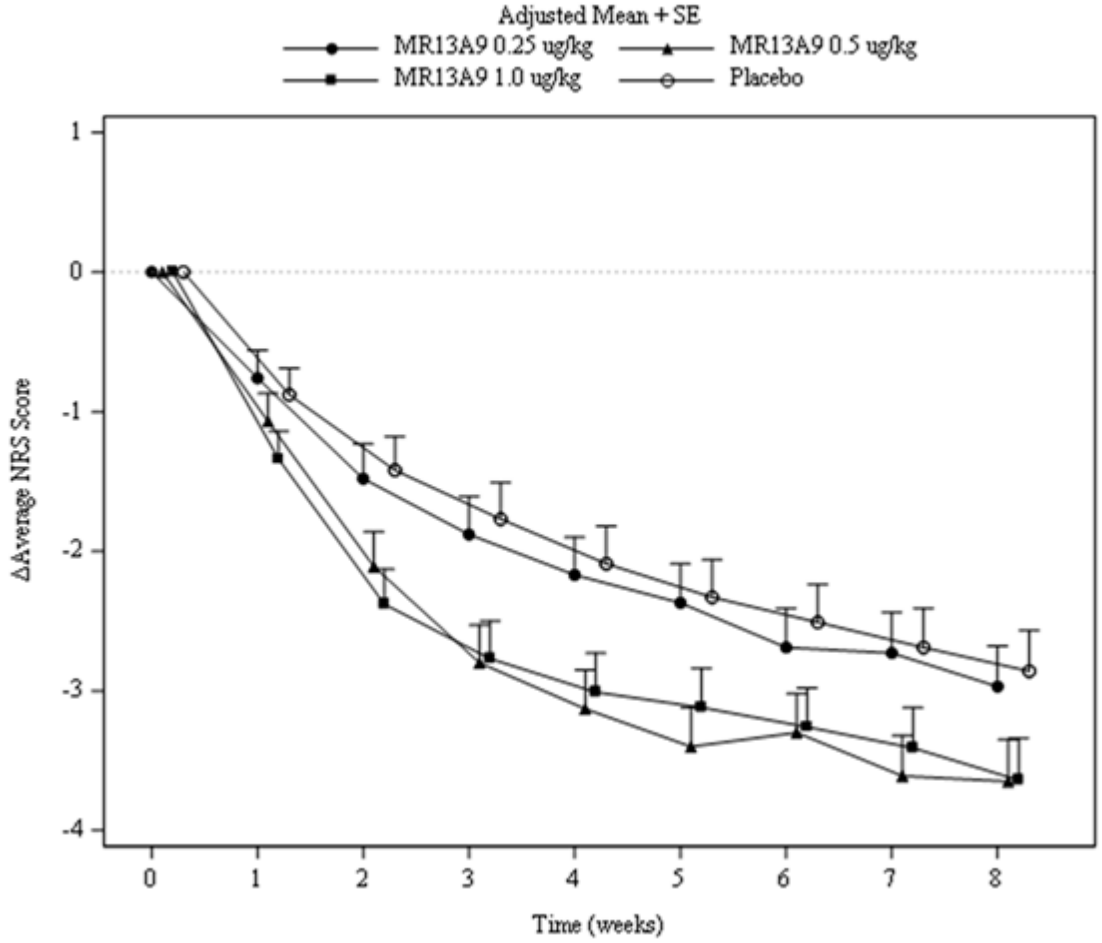
MR13A9=ジフェリケファリン

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)

図 2.7.3.2.2.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 - MMRM - FAS（MR13A9-4 試験）



Number of Subjects

Time (weeks)	1	2	3	4	5	6	7	8
MR13A9 0.25 µg/kg	61	61	60	59	59	59	59	59
MR13A9 0.5 µg/kg	60	57	58	56	55	54	53	53
MR13A9 1.0 µg/kg	59	59	58	54	55	55	53	53
Placebo	63	62	61	61	61	59	59	58

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1-1)

表 2.7.3.2.2.2.1- 2　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量～用量反応関係 - MMRM - FAS（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average NRS Score

Time (Weeks)	Contrast (Placebo, 0.25 µg/kg, 0.5 µg/kg, 1.0 µg/kg)	P-value
2	(3, 1, -1, -3)	P<0.001
	(2, 2, -1, -3)	P<0.001
	(1, 1, 1, -3)	P=0.007
	(1, 1, -1, -1)	P<0.001
	(3, -1, -1, -1)	P=0.026
	(3, 1, -2, -2)	P<0.001
8	(3, 1, -1, -3)	P=0.012
	(2, 2, -1, -3)	P=0.011
	(1, 1, 1, -3)	P=0.130
	(1, 1, -1, -1)	P=0.007
	(3, -1, -1, -1)	P=0.068
	(3, 1, -2, -2)	P=0.008

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1)

主解析の結果の頑健性を確認するため、MI-MMRM 及び Placebo MI-MMRM による感度解析を行った。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、以下同様）は、MI-MMRM ではプラセボ群−2.84±0.29、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群−2.96±0.29、0.5 µg/kg 群−3.63±0.30 及び 1.0 µg/kg 群−3.59±0.30、Placebo MI-MMRM ではプラセボ群−2.83±0.29、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群−2.96±0.29、0.5 µg/kg 群−3.59±0.30 及び 1.0 µg/kg 群−3.62±0.30 であり、いずれも主解析との差は認められなかった。また、いずれの感度解析でも最もよく当てはまった対比のパターンは治療期 2 週時及び 8 週時のいずれも（1、1、−1、−1）であり用量反応関係も主解析と同様の結果であった。

PPS を対象とした治療期 8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−2.92±0.32、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群−3.07±0.32、0.5 µg/kg 群−3.54±0.33 及び 1.0 µg/kg 群−3.70±0.35 であった。また、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 以上の用量で効果が一定となる用量反応関係が示された。補足的な解析として PPS を使用した場合でも結果の差異は認められなかった。

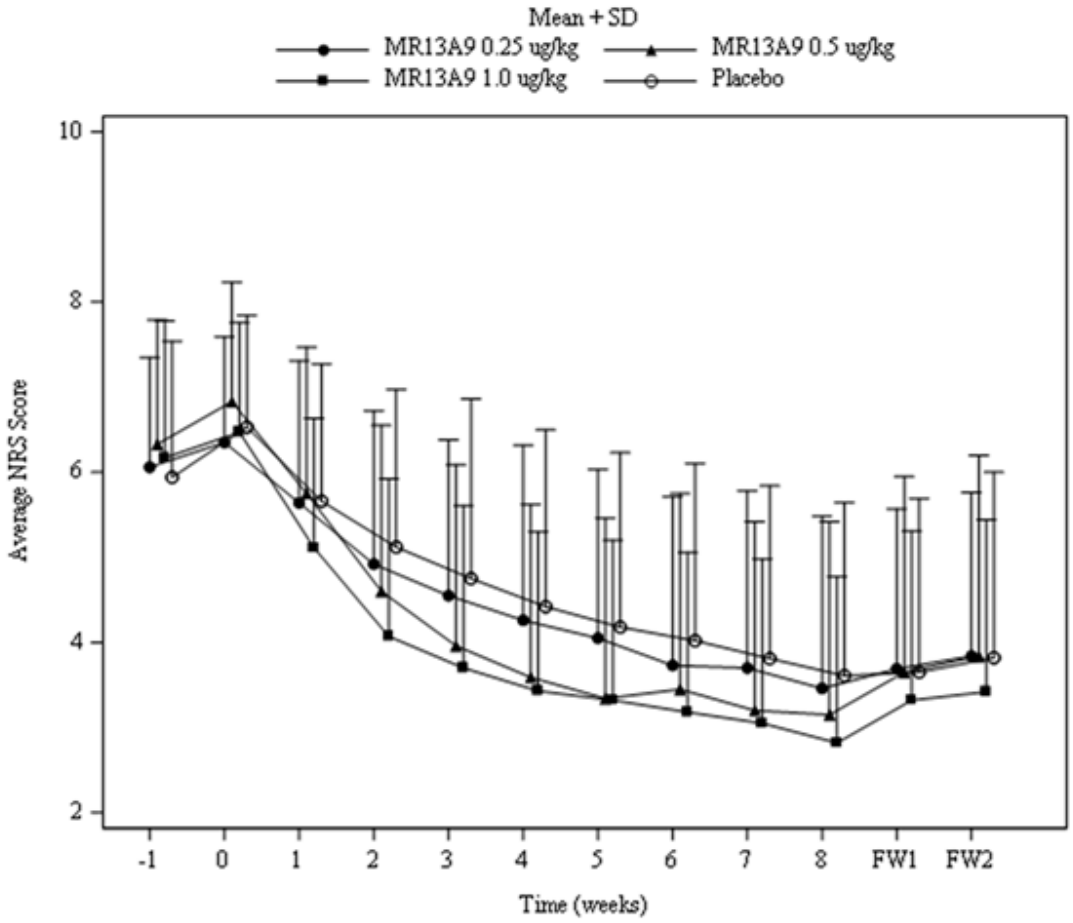
以上より、主要評価項目に対する結果の頑健性が示された。

2.7.3.2.2.2.2 平均 NRS スコア

平均 NRS スコアの推移を図 2.7.3.2.2.2.2- 1 に示した。

平均 NRS スコアは治験薬投与開始後に低下し、0、2 及び 8 週時の平均 NRS スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 6.53±1.31、5.12±1.85 及び 3.61±2.03、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 6.35±1.24、4.92±1.80 及び 3.46±2.02、0.5 µg/kg 群 6.83±1.40、4.60±1.95 及び 3.15±2.27、1.0 µg/kg 群 6.47±1.29、4.07±1.85 及び 2.82±1.95 であった。

図 2.7.3.2.2.2.2- 1　平均 NRS スコア（MR13A9-4 試験）



Number of Subjects

Time (weeks)	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	FW1	FW2
MR13A9 0.25 µg/kg	60	61	61	61	60	59	59	59	59	59	60	60
MR13A9 0.5 µg/kg	61	61	60	57	58	56	55	54	53	53	58	58
MR13A9 1.0 µg/kg	61	61	59	59	58	54	55	55	53	53	59	57
Placebo	63	63	63	62	61	61	61	59	59	58	62	63

MR13A9=ジフェリケファリン

FW = Follow-up Week

(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1-3)

2.7.3.2.2.2.3 平均 NRS スコア改善率

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下であった被験者を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下であった被験者を 4 点改善例として、それぞれの例数及び割合を算出した結果を表 2.7.3.2.2.2.3- 1 及び表 2.7.3.2.2.2.3- 2 に示した。NRS スコア改善率について、8 週時の 3 点改善例の割合はプラセボ群 50.0%に対してジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 52.5%、0.5 µg/kg 群 60.4%及び 1.0 µg/kg 群 56.6%であり、4 点改善例の割合はプラセボ群 36.2%に対してジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 33.9%、0.5 µg/kg 群 50.9%及び 1.0 µg/kg 群 43.4%であった。改善例の割合は

3 点及び 4 点いずれも、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 以上の群でプラセボに対し高い傾向が認められた。

表 2.7.3.2.2.2.3- 1　平均 NRS スコア改善率 - 3 点改善例（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	3	4.9	P=0.677
	2	61	11	18.0	P=1.000
	3	60	13	21.7	P=0.528
	4	59	17	28.8	P=0.439
	5	59	19	32.2	P=0.569
	6	59	22	37.3	P=0.707
	7	59	24	40.7	P=1.000
	8	59	31	52.5	P=0.854
	FW1	60	25	41.7	P=0.370
	FW2	60	24	40.0	P=1.000
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	7	11.7	P=0.090
	2	57	19	33.3	P=0.097
	3	58	25	43.1	P=0.088
	4	56	29	51.8	P=0.096
	5	55	31	56.4	P=0.062
	6	54	31	57.4	P=0.133
	7	53	33	62.3	P=0.024
	8	53	32	60.4	P=0.340
	FW1	58	29	50.0	P=1.000
	FW2	58	27	46.6	P=0.586
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	11	18.6	P=0.007
	2	59	18	30.5	P=0.206
	3	58	22	37.9	P=0.328
	4	54	24	44.4	P=0.446
	5	55	27	49.1	P=0.261
	6	55	28	50.9	P=0.452
	7	53	26	49.1	P=0.447
	8	53	30	56.6	P=0.568
	FW1	59	31	52.5	P=0.856
	FW2	57	30	52.6	P=0.271
Placebo	1	63	2	3.2	---
	2	62	12	19.4	---
	3	61	17	27.9	---
	4	61	22	36.1	---
	5	61	23	37.7	---
	6	59	25	42.4	---
	7	59	24	40.7	---
	8	58	29	50.0	---
	FW1	62	31	50.0	---
	FW2	63	26	41.3	---

MR13A9=ジフェリケファリン

FW = Follow-up Week

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-7)

表 2.7.3.2.2.2.3- 2　平均 NRS スコア改善率 - 4 点改善例（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.25 µg/kg	1	61	0	0.0	P=0.496
	2	61	7	11.5	P=0.559
	3	60	8	13.3	P=0.799
	4	59	12	20.3	P=0.641
	5	59	15	25.4	P=0.668
	6	59	17	28.8	P=1.000
	7	59	17	28.8	P=1.000
	8	59	20	33.9	P=0.847
	FW1	60	16	26.7	P=0.554
	FW2	60	13	21.7	P=0.412
MR13A9 0.5 µg/kg	1	60	2	3.3	P=1.000
	2	57	12	21.1	P=0.064
	3	58	17	29.3	P=0.125
	4	56	20	35.7	P=0.020
	5	55	23	41.8	P=0.026
	6	54	21	38.9	P=0.429
	7	53	27	50.9	P=0.034
	8	53	27	50.9	P=0.129
	FW1	58	20	34.5	P=0.847
	FW2	58	20	34.5	P=0.558
MR13A9 1.0 µg/kg	1	59	4	6.8	P=0.428
	2	59	13	22.0	P=0.040
	3	58	20	34.5	P=0.033
	4	54	17	31.5	P=0.077
	5	55	19	34.5	P=0.145
	6	55	20	36.4	P=0.554
	7	53	21	39.6	P=0.328
	8	53	23	43.4	P=0.560
	FW1	59	22	37.3	P=0.573
	FW2	57	23	40.4	P=0.184
Placebo	1	63	2	3.2	---
	2	62	5	8.1	---
	3	61	10	16.4	---
	4	61	10	16.4	---
	5	61	13	21.3	---
	6	59	18	30.5	---
	7	59	18	30.5	---
	8	58	21	36.2	---
	FW1	62	20	32.3	---
	FW2	63	18	28.6	---

MR13A9=ジフェリケファリン

FW = Follow-up Week

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-8))

2.7.3.2.2.2.4 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

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について、日中、夜間いずれか大きい方のスコアを表 2.7.3.2.2.2.4- 1 及び図 2.7.3.2.2.2.4- 1 に、日中のスコア及び夜間のスコアを表 2.7.3.7- 8 及び表 2.7.3.7- 9 に示した。

白取の重症度基準に基づくかゆみスコアは、治験薬投与開始後に低下した。MMRM を用いて推定した 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、以降同様）

は、プラセボ群−1.00±0.10、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群−1.14±0.10、0.5 μg/kg 群−1.31±0.11 及び 1.0 μg/kg 群−1.31±0.11 であり、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボに比して有意な改善を示した（MMRM、0.5 μg/kg 群 P=0.036、1.0 μg/kg 群 P=0.034）。

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、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群−1.16±0.10、0.5 μg/kg 群−1.23±0.11 及び 1.0 μg/kg 群−1.27±0.11、夜間のスコアは、プラセボ群−1.07±0.10、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群−1.10±0.11、0.5 μg/kg 群−1.40±0.11 及び 1.0 μg/kg 群−1.26±0.11 であった。8 週時の夜間の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 群でプラセボに比して有意な改善を示した（MMRM、P=0.030）

表 2.7.3.2.2.2.4- 1　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） - MMRM（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time

					Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	-0.27	0.06	-0.38	-0.16
	2	61	-0.56	0.07	-0.70	-0.42
	3	60	-0.70	0.08	-0.86	-0.54
	4	59	-0.83	0.09	-1.01	-0.66
	5	59	-0.85	0.09	-1.03	-0.67
	6	59	-1.02	0.09	-1.20	-0.84
	7	59	-1.00	0.10	-1.20	-0.81
	8	59	-1.14	0.10	-1.35	-0.94
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	-0.42	0.06	-0.53	-0.31
	2	57	-0.74	0.07	-0.89	-0.60
	3	58	-1.04	0.08	-1.21	-0.88
	4	56	-1.18	0.09	-1.36	-1.01
	5	55	-1.23	0.09	-1.41	-1.05
	6	54	-1.18	0.09	-1.37	-1.00
	7	53	-1.31	0.10	-1.51	-1.11
	8	53	-1.31	0.11	-1.52	-1.10
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	-0.46	0.06	-0.57	-0.35
	2	59	-0.83	0.07	-0.98	-0.69
	3	58	-1.00	0.08	-1.17	-0.84
	4	54	-1.06	0.09	-1.24	-0.89
	5	55	-1.06	0.09	-1.24	-0.88
	6	55	-1.12	0.09	-1.31	-0.94
	7	53	-1.19	0.10	-1.39	-0.99
	8	53	-1.31	0.11	-1.52	-1.10
Placebo	1	63	-0.32	0.05	-0.43	-0.22
	2	62	-0.54	0.07	-0.68	-0.41
	3	61	-0.66	0.08	-0.82	-0.49
	4	61	-0.70	0.09	-0.87	-0.53
	5	61	-0.84	0.09	-1.01	-0.66
	6	59	-0.81	0.09	-0.99	-0.64
	7	59	-0.92	0.10	-1.11	-0.73
	8	58	-1.00	0.10	-1.20	-0.79

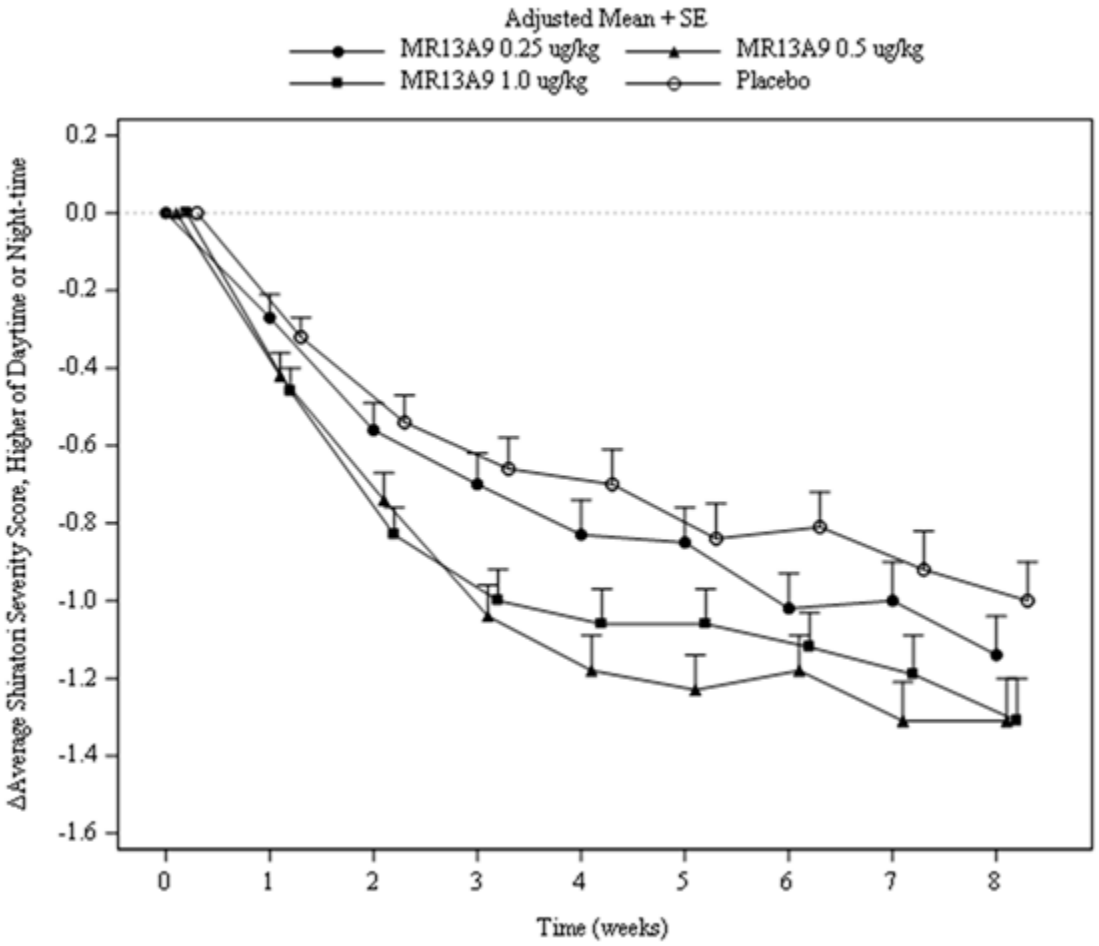
表 2.7.3.2.2.2.4- 1　白取の重症度基準に基づくかゆみスコアのベースラインからの変化量（日中、夜間いずれか大きい方のスコア） - MMRM（MR13A9-4 試験）（続き）

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 µg/kg	1	0.05	0.08	-0.10	0.21	P=0.484
	2	-0.02	0.10	-0.21	0.18	P=0.860
	3	-0.04	0.12	-0.27	0.19	P=0.710
	4	-0.13	0.12	-0.37	0.11	P=0.286
	5	-0.01	0.13	-0.26	0.23	P=0.911
	6	-0.21	0.13	-0.46	0.05	P=0.110
	7	-0.09	0.14	-0.36	0.19	P=0.531
	8	-0.15	0.14	-0.43	0.14	P=0.303
MR13A9 0.5 µg/kg	1	-0.10	0.08	-0.25	0.06	P=0.207
	2	-0.20	0.10	-0.40	0.00	P=0.045
	3	-0.39	0.12	-0.62	-0.16	P=0.001
	4	-0.48	0.12	-0.73	-0.24	P<0.001
	5	-0.39	0.13	-0.64	-0.14	P=0.002
	6	-0.37	0.13	-0.62	-0.11	P=0.005
	7	-0.39	0.14	-0.67	-0.11	P=0.006
	8	-0.31	0.15	-0.60	-0.02	P=0.036
MR13A9 1.0 µg/kg	1	-0.14	0.08	-0.29	0.02	P=0.076
	2	-0.29	0.10	-0.49	-0.09	P=0.003
	3	-0.35	0.12	-0.58	-0.12	P=0.003
	4	-0.36	0.12	-0.61	-0.12	P=0.003
	5	-0.22	0.13	-0.47	0.03	P=0.077
	6	-0.31	0.13	-0.57	-0.05	P=0.018
	7	-0.27	0.14	-0.55	0.01	P=0.055
	8	-0.31	0.15	-0.60	-0.02	P=0.034

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-9)

図 2.7.3.2.2.2.4- 1　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 - MMRM（MR13A9-4 試験）



Number of Subjects								
Time (weeks)	1	2	3	4	5	6	7	8
MR13A9 0.25 µg/kg	61	61	60	59	59	59	59	59
MR13A9 0.5 µg/kg	60	57	58	56	55	54	53	53
MR13A9 1.0 µg/kg	59	59	58	54	55	55	53	53
Placebo	63	62	61	61	61	59	59	58

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1-6)

2.7.3.2.2.2.5 Skindex-16

Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.2.2.5- 1 及び表 2.7.3.7- 10 に示した。

MMRM を用いて算出した 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、以下同様）は、プラセボ群−24.04±1.94、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群−24.25±1.96、0.5 µg/kg 群−27.79±2.05 及び 1.0 µg/kg 群−22.69±2.04 であり、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で改善傾向が認められた。

また、8 週時の各サブスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群、0.5 μg/kg 群及び 1.0 μg/kg 群でそれぞれ、症状スコア−24.54±2.41、−26.39±2.43、−27.65±2.55 及び−24.98±2.53、感情スコア−31.11±2.38、−31.28±2.39、−35.87±2.51 及び−29.62±2.49、機能スコア−13.79±1.59、−12.89±1.60、−16.10±1.67 及び−11.31±1.66 であり、全サブスコアにおいてジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で改善する傾向が認められた。

表 2.7.3.2.2.2.5- 1　Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量 - MMRM（MR13A9-4 試験）

Parameter: Skindex-16, Overall Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	4	59	-20.25	1.85	-23.89	-16.60
	8	59	-24.25	1.96	-28.11	-20.39
MR13A9 0.5 μg/kg	4	56	-26.01	1.91	-29.76	-22.25
	8	53	-27.79	2.05	-31.83	-23.74
MR13A9 1.0 μg/kg	4	55	-19.03	1.91	-22.80	-15.25
	8	54	-22.69	2.04	-26.71	-18.68
Placebo	4	61	-19.99	1.82	-23.57	-16.41
	8	59	-24.04	1.94	-27.87	-20.21

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 μg/kg	4	-0.25	2.59	-5.36	4.86	P=0.921
	8	-0.21	2.76	-5.64	5.22	P=0.939
MR13A9 0.5 μg/kg	4	-6.02	2.64	-11.21	-0.82	P=0.023
	8	-3.74	2.83	-9.32	1.84	P=0.187
MR13A9 1.0 μg/kg	4	0.96	2.64	-4.24	6.16	P=0.715
	8	1.35	2.81	-4.20	6.90	P=0.632

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Observed Subjects

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-12)

2.7.3.2.2.2.6 5-D Itch Scale

5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.2.2.6-1 及び表 2.7.3.7- 11 に示した。

MMRM を用いて算出した 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、以下同様）は、プラセボ群 −5.8±0.3、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群−6.6±0.3、0.5 μg/kg 群−6.5±0.4 及び 1.0 μg/kg 群−6.8±0.3 であり、0.25 μg/kg 以上の用量群で改善傾向が認められた。

また、8 週時の各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群、0.5 μg/kg 群及び 1.0 μg/kg 群でそれぞれ、持続スコア−1.18±0.08、−1.21±0.08、−1.27±0.08 及び−1.33±0.08、程度スコア−0.90±0.08、−1.23±0.08、

−1.29±0.08 及び−1.16±0.08、傾向スコア−1.42±0.11、−1.58±0.11、−1.49±0.12 及び−1.81±0.12、悪影響スコア−1.50±0.12、−1.72±0.12、−1.53±0.12 及び−1.58±0.12、分布スコア−0.82±0.10、−0.84±0.10、−0.91±0.11 及び−0.97±0.11 であった。程度スコアではジフェリケファリン全投与量群、傾向スコアではジフェリケファリン 1.0 μg/kg 群で、プラセボ群に対する有意な改善を示した（MMRM、程度スコア 0.25 μg/kg 群 P=0.002、0.5 μg/kg 群 P<0.001 及び 1.0 μg/kg 群 P=0.018、傾向スコア 1.0 μg/kg 群 P=0.020）。

表 2.7.3.2.2.2.6- 1　5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 - MMRM（MR13A9-4 試験）

Parameter: 5-D Itch Scale, Total Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	4	59	-5.3	0.4	-6.0	-4.6
	8	59	-6.6	0.3	-7.2	-5.9
MR13A9 0.5 μg/kg	4	56	-6.3	0.4	-7.0	-5.6
	8	53	-6.5	0.4	-7.2	-5.8
MR13A9 1.0 μg/kg	4	55	-5.7	0.4	-6.5	-5.0
	8	54	-6.8	0.3	-7.5	-6.2
Placebo	4	61	-4.5	0.3	-5.2	-3.9
	8	59	-5.8	0.3	-6.5	-5.2

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 μg/kg	4	-0.8	0.5	-1.8	0.2	P=0.115
	8	-0.7	0.5	-1.7	0.2	P=0.115
MR13A9 0.5 μg/kg	4	-1.8	0.5	-2.8	-0.8	P<0.001
	8	-0.7	0.5	-1.7	0.2	P=0.139
MR13A9 1.0 μg/kg	4	-1.2	0.5	-2.2	-0.2	P=0.018
	8	-1.0	0.5	-2.0	-0.1	P=0.034

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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-15)

2.7.3.2.2.2.7 PGIC

前観察期と比較した全般的症状の例数及び割合を算出し、結果を表 2.7.3.2.2.2.7- 1 に示した。

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 0.25 μg/kg 群 34.4 及び 19.7%、0.5 μg/kg 群 28.8 及び 37.3%、1.0 μg/kg 群 38.3 及び 31.7%であり、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 μg/kg 群でプラセボに比して有意な改善を示した（2 標本 Wilcoxon 検定、0.5 μg/kg 群 P=0.005、1.0 μg/kg 群 P=0.005）。

表 2.7.3.2.2.2.7- 1　PGIC（MR13A9-4 試験）

Parameter: Patient Global Impression of Change

Group	N	Very much improved		Much improved		Minimally improved		No change		Minimally worse		Much worse		Very much worse		Two-sample Wilcoxon test
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MR13A9 0.25 μg/kg	61	12	19.7	21	34.4	21	34.4	7	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	P=0.158
MR13A9 0.5 μg/kg	59	22	37.3	17	28.8	13	22.0	6	10.2	1	1.7	0	0.0	0	0.0	P=0.005
MR13A9 1.0 μg/kg	60	19	31.7	23	38.3	11	18.3	5	8.3	1	1.7	1	1.7	0	0.0	P=0.005
Placebo	62	11	17.7	15	24.2	23	37.1	11	17.7	0	0.0	1	1.6	1	1.6	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-18)

2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験（MR13A9-5）

添付資料：5.3.5.1-3

2.7.3.2.3.1 試験方法

本試験は、既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、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）、長期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）。

本試験は、治験薬を投与しない治療期移行前 2 週間の前観察期、治験薬を投与する 6 週間の二重盲検期、治験薬を投与する 52 週間の継続投与期、中止時検査実施後 1 週間又は継続投与期終了後 1 週間の後観察期から構成される。前観察期開始時に使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）は、前観察期、二重盲検期、継続投与期及び後観察期において継続して使用する。

治験薬は二重盲検期には 6 週間（週 3 回）、継続投与期には 52 週間（週 3 回、計 156 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に投与した。治験薬の投与量は、表 2.7.3.2.3.1-1 に従い、二重盲検期には前観察期開始日の透析前のドライウェイトに基づき、継続投与期には 6 週時及び 34 週時の透析前のドライウェイトに基づき決定した。

表 2.7.3.2.3.1- 1　投与量

ドライウェイト	治験薬 投与液量	ジフェリケファリン投与量	
		0.5 μg/kg 群	プラセボ群
45.0 kg 未満	0.35 mL	17.5 μg	0 μg
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	0.35 mL	25.0 μg	0 μg
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	0.35 mL	35.0 μg	0 μg
85.0 kg 以上	0.35 mL	42.5 μg	0 μg

2.7.3.2.3.2 試験成績

2.7.3.2.3.2.1 二重盲検期

主要解析対象集団である FAS は、プラセボ群 88 例及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 85 例であった。

2.7.3.2.3.2.1.1 NRS スコア（主要評価項目）

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量の結果を表 2.7.3.2.3.2.1.1- 1 及び図 2.7.3.2.3.2.1.1- 1 に示した。

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（調整済み平均±標準誤差、以下同様）は、プラセボ群−1.09±0.20 に対して、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、平均 NRS スコアはジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で治験薬投与開始後 1 週時より低下し、二重盲検期 2 週時からプラセボ群に対する有意な改善を示した。

主解析の結果の頑健性を確認するため、MI-MMRM 及び Placebo MI-MMRM による感度解析を行った。4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、MI-MMRM ではプラセボ群−1.10±0.20 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−2.06±0.20、Placebo MI-MMRM ではプラセボ群−1.10±0.20 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−2.04±0.20 であり、いずれも主解析との差は認められなかった。

また、PPS を対象とした 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群−0.99±0.20 に対して、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−2.03±0.20 であり、補足的な解析として PPS を使用した場合においても主解析との結果の差異は認められず、解析結果の妥当性が確認された。

以上より、主要評価変数に対する結果の頑健性が示された。

表 2.7.3.2.3.2.1.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 - MMRM - FAS
（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

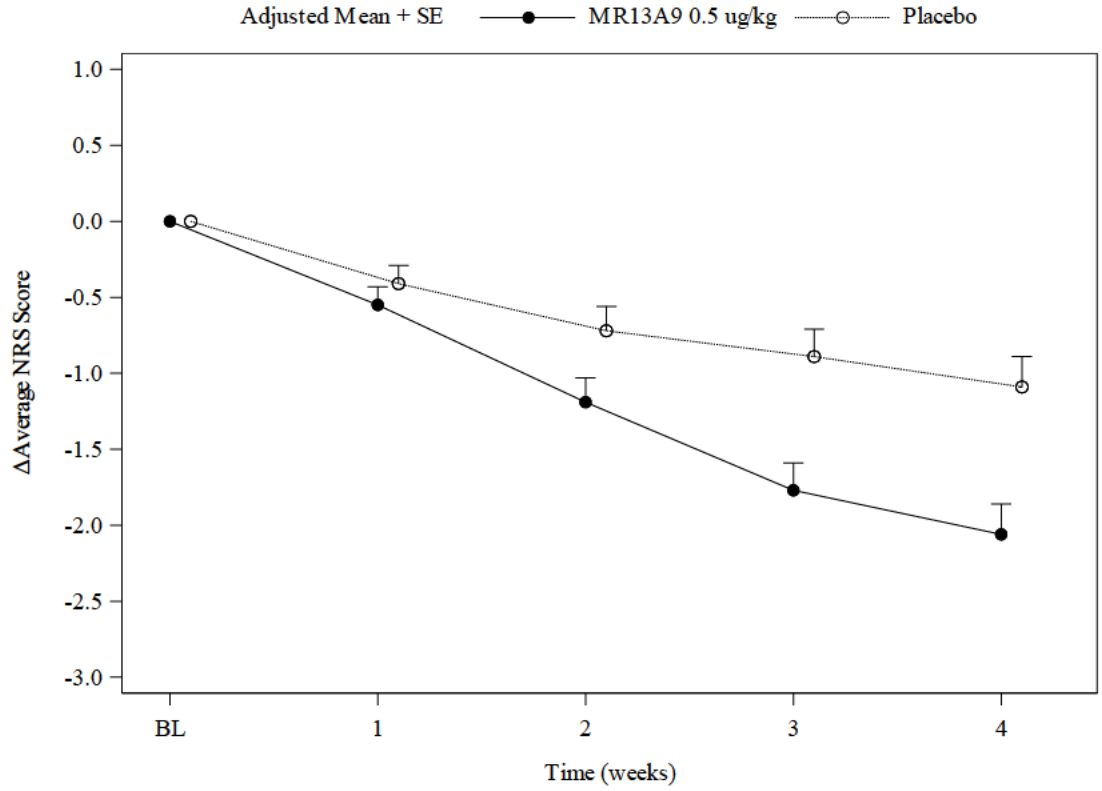
MR13A9=ジフェリケファリン

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)

図 2.7.3.2.3.2.1.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 - MMRM - FAS
（MR13A9-5 試験二重盲検期）



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.

Number of Subjects

Time (weeks)	1	2	3	4
MR13A9 0.5 µg/kg	84	83	82	82
Placebo	88	87	87	86

MR13A9=ジフェリケファリン

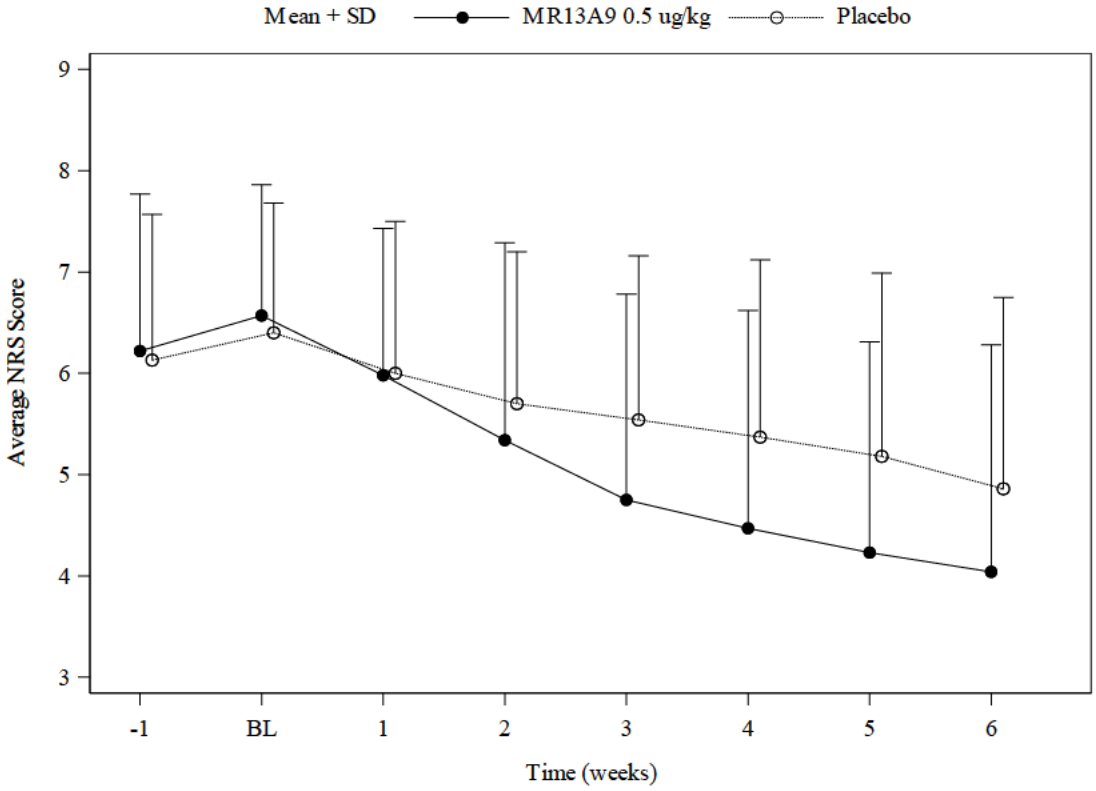
(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-1)

2.7.3.2.3.2.1.2 平均 NRS スコア

平均 NRS スコアの推移を図 2.7.3.2.3.2.1.2- 1 に示した。

平均 NRS スコアはジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で治験薬投与開始後から 6 週時まで継続して低下した。1、2、4 及び 6 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群−0.40±1.03、−0.70±1.28、−1.02±1.51 及び−1.53±1.79、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群−0.58±1.23、−1.23±1.78、−2.09±2.17 及び−2.53±2.38 であり、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群は 2 週時以降 6 週時までプラセボ群に対する有意な改善を示した（2 標本 t 検定、P<0.001～P=0.025）。

図 2.7.3.2.3.2.1.2- 1　平均 NRS スコア - 二重盲検期（MR13A9-5 試験二重盲検期）



Number of Subjects

Time (weeks)	-1	BL	1	2	3	4	5	6
MR13A9 0.5 µg/kg	85	85	84	83	82	82	82	81
Placebo	88	88	88	87	87	86	85	84

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-5)

2.7.3.2.3.2.1.3 平均 NRS スコアの改善率

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下であった被験者を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下であった被験者を 4 点改善例として、それぞれの例数及び割合を算出した結果を表 2.7.3.2.3.2.1.3- 1 及び表 2.7.3.2.3.2.1.3- 2 に示した。

NRS スコア改善率について、4 週時の 3 点改善例の割合はプラセボ群 11.6%に対してジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 30.5%であり、4 点改善例の割合はプラセボ群 4.7%に対してジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 22.0%であった。いずれも、プラセボ群に対しジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で改善率が有意に高かった（Fisher の正確検定、3 点改善例：P=0.003、4 点改善例：P=0.001）。また、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群

の平均 NRS スコアの改善率は、3 点改善例では 2 週時～5 週時、4 点改善例では 3 週時～6 週時でプラセボ群と比較し有意に高かった。

表 2.7.3.2.3.2.1.3- 1　平均 NRS スコア改善率 - 3 点改善例（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	3	3.6	P=0.676
	2	83	14	16.9	P=0.004
	3	82	20	24.4	P<0.001
	4	82	25	30.5	P=0.003
	5	82	29	35.4	P=0.037
	6	81	28	34.6	P=0.120
Placebo	1	88	2	2.3	---
	2	87	3	3.4	---
	3	87	4	4.6	---
	4	86	10	11.6	---
	5	85	17	20.0	---
	6	84	19	22.6	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-9)

表 2.7.3.2.3.2.1.3- 2　平均 NRS スコア改善率 - 4 点改善例（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	2	2.4	P=0.614
	2	83	7	8.4	P=0.203
	3	82	15	18.3	P<0.001
	4	82	18	22.0	P=0.001
	5	82	22	26.8	P<0.001
	6	81	22	27.2	P=0.017
Placebo	1	88	1	1.1	---
	2	87	3	3.4	---
	3	87	2	2.3	---
	4	86	4	4.7	---
	5	85	6	7.1	---
	6	84	10	11.9	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-10)

2.7.3.2.3.2.1.4 白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア

白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量について、日中、夜間いずれか大きい方のスコアを表 2.7.3.2.3.2.1.4- 1 を図 2.7.3.2.3.2.1.4- 1 に、日中のスコア及び夜間のスコアを表 2.7.3.7- 12 及び表 2.7.3.7- 13 に示した。

MMRM を用いて推定した 4 週時の白取の重症度基準に基づく平均かゆみ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、以下同様）は、プラセボ群−0.42±0.07、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 群でプラセボに対して有意な改善を示した（MMRM、P<0.001）。また、白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアはジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で治験薬投与開始後 1 週時より低下し、二重盲検期 3 週時から、プラセボ群に対する有意な改善を示した。

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、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−0.78±0.07、4 週時の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、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−0.78±0.07 であった。日中及び夜間のスコアいずれも、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な改善を示した（P<0.001）。

表 2.7.3.2.3.2.1.4- 1　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ほうのスコア） - MMRM（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time

					Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	84	-0.24	0.05	-0.33	-0.14
	2	83	-0.48	0.06	-0.61	-0.36
	3	82	-0.68	0.07	-0.81	-0.55
	4	82	-0.78	0.07	-0.92	-0.64
Placebo	1	88	-0.18	0.05	-0.28	-0.09
	2	87	-0.32	0.06	-0.44	-0.20
	3	87	-0.39	0.06	-0.52	-0.26
	4	86	-0.42	0.07	-0.55	-0.28

				Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.05	0.07	-0.19	0.08	P=0.424
	2	-0.16	0.09	-0.33	0.01	P=0.059
	3	-0.29	0.09	-0.47	-0.11	P=0.001
	4	-0.36	0.10	-0.55	-0.17	P<0.001

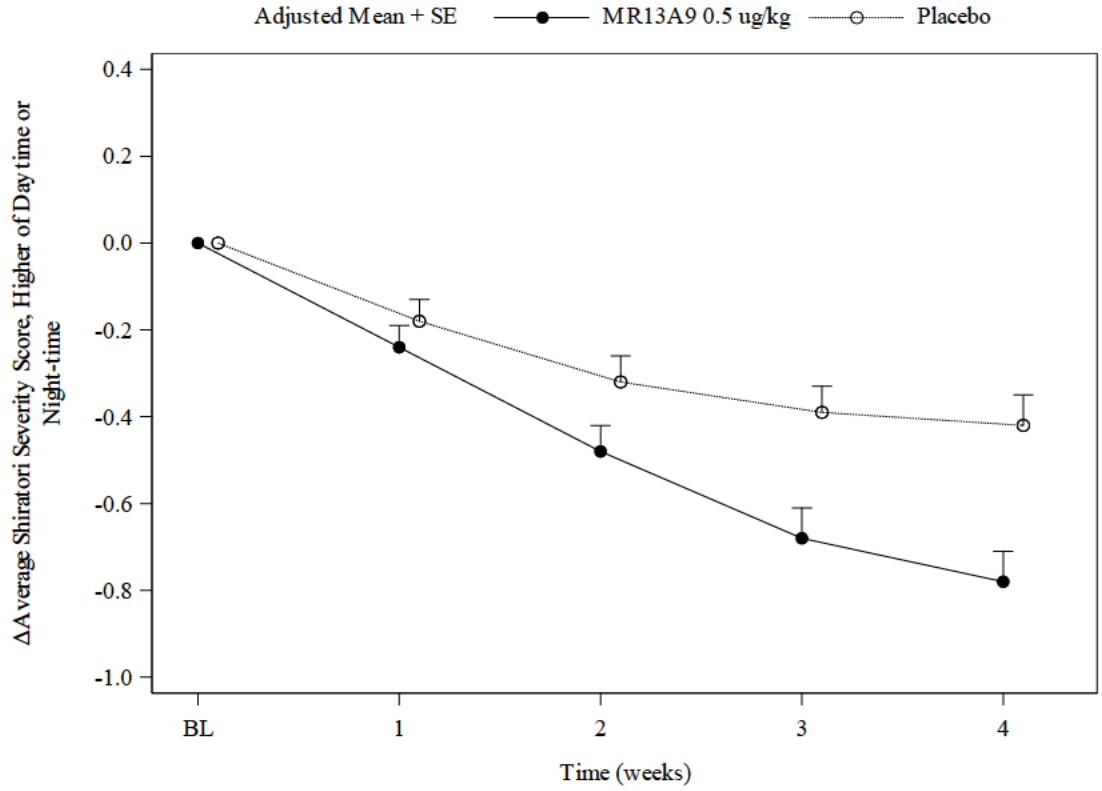
MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Observed Subjects

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

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-15)

図 2.7.3.2.3.2.1.4- 1　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量 - MMRM（MR13A9-5 試験二重盲検期）



Number of Subjects

Time (weeks)	1	2	3	4
MR13A9 0.5 µg/kg	84	83	82	82
Placebo	88	87	87	86

MR13A9=ジフェリケファリン

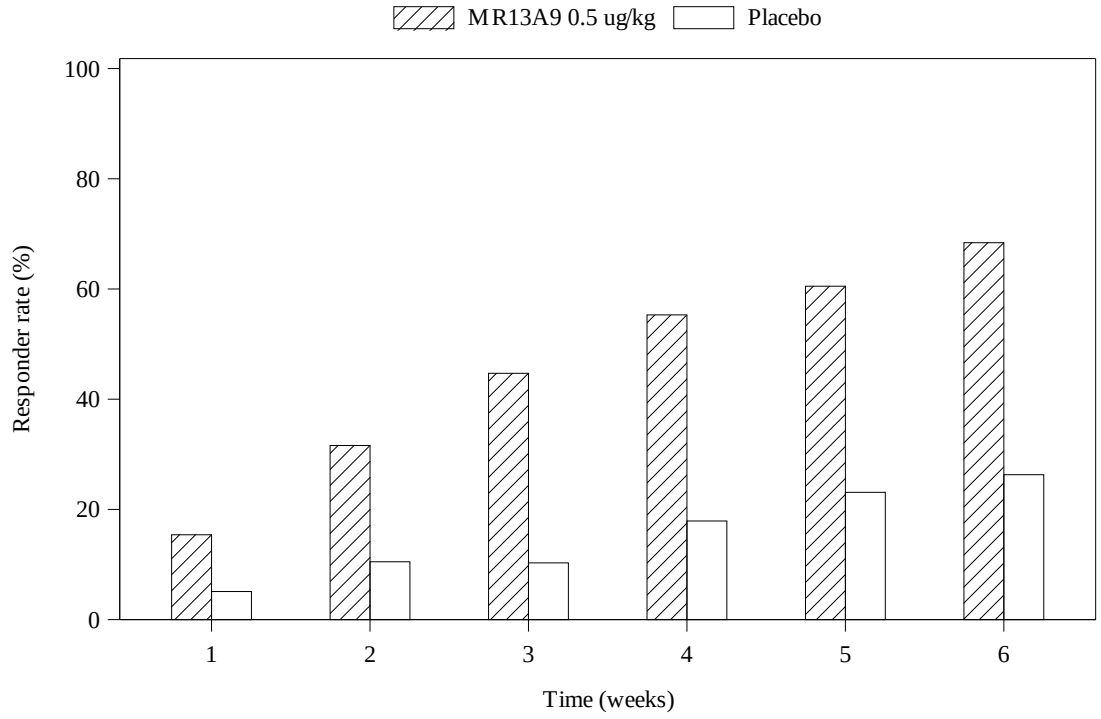
(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-13)

2.7.3.2.3.2.1.5 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

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。白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコアのベースラインが 3 点以上であり、各時点にスコアが 2 点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結果を図 **2.7.3.2.3.2.1.5- 1** 及び表 2.7.3.7- 20 に示した。

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）。ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群の夜間の平均かゆみスコア改善率は、2 週時～6 週時でプラセボ群と比較し有意に高かった（Fisher の正確検定、P<0.001～P=0.046）。

図 2.7.3.2.3.2.1.5- 1　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（二重盲検期）



Time (weeks)	1	2	3	4	5	6
MR13A9 0.5 ug/kg	39	38	38	38	38	38
Placebo	39	38	39	39	39	38

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-58)

2.7.3.2.3.2.1.6 Skindex-16

Skindex-16 スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.1.6- 1 及び表 2.7.3.7- 14 に示した。

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、以下同様）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 群はプラセボ群に対する有意な改善を示した（ANCOVA、P=0.010）。

また、二重盲検期最終評価時の各サブスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でそれぞれ、症状スコア−12.39±1.99 及び−18.96±2.01、感情スコア−17.13±2.19 及び−24.95±2.21、機能スコア−6.18±1.46 及び−8.99±1.47 であり、症状スコア及び感情スコアでは、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群はプラセボ群に対する有意な改善を示した（ANCOVA、P=0.021 及び 0.012）。

表 2.7.3.2.3.2.1.6- 1　Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量 - ANCOVA
（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Skindex-16, Overall Score

Group	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-18.48	1.64	-21.72	-15.24
Placebo	86	-12.51	1.62	-15.72	-9.30

Group	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
			Lower	Upper	
MR13A9 0.5 µg/kg	-5.97	2.31	-10.53	-1.41	P=0.010

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Subjects

The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-22)

2.7.3.2.3.2.1.7 5-D Itch Scale

5-D Itch Scale スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.1.7-1 及び表 2.7.3.7- 15 に示した。

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、以下同様）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する有意な改善を示した（ANCOVA、P<0.001）。

また、二重盲検期最終評価時の各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群でそれぞれ、持続スコア−0.5±0.1 及び−0.8±0.1、程度スコア−0.4±0.1 及び−0.7±0.1、傾向スコア−0.9±0.1 及び−1.3±0.1、悪影響スコア−0.8±0.1 及び−1.1±0.1、分布スコア−0.3±0.1 及び−0.5±0.1 であり、程度スコア及び傾向スコアでは、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群はプラセボ群に対する有意な改善を示した（ANCOVA、P=0.003 及び 0.001）。

表 2.7.3.2.3.2.1.7- 1　5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 - ANCOVA
（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: 5-D Itch Scale, Total Score

Group	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-4.4	0.3	-5.1	-3.8
Placebo	86	-2.8	0.3	-3.5	-2.2

Group	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
			Lower	Upper	
MR13A9 0.5 µg/kg	-1.6	0.5	-2.5	-0.7	P<0.001

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Subjects

The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-27)

2.7.3.2.3.2.1.8 PGIC

前観察期と比較した全般的症状の例数及び割合を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.1.8- 1 に示した。

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、プラセボ群に対してジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で有意な改善を示した（2 標本 Wilcoxon 検定、P=0.001）。

表 2.7.3.2.3.2.1.8- 1　PGIC（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Patient Global Impression of Change

Group	Time (weeks)	N	Very much improved		Much improved		Minimally improved		No change		Minimally worse		Much worse		Very much worse		Two-sample Wilcoxon test
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MR13A9 0.5 µg/kg	4	82	11	13.4	26	31.7	26	31.7	18	22.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	P<0.001
	EoDB	85	12	14.1	25	29.4	26	30.6	21	24.7	1	1.2	0	0.0	0	0.0	P=0.001
Placebo	4	86	3	3.5	15	17.4	34	39.5	28	32.6	4	4.7	2	2.3	0	0.0	---
	EoDB	86	3	3.5	15	17.4	34	39.5	28	32.6	3	3.5	2	2.3	1	1.2	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-32)

2.7.3.2.3.2.2 全期間

主要解析対象集団である FAS は継続投与期移行例を対象として、MR-MR 群（二重盲検期及び継続投与期：MR13A9 0.5 μg/kg）81 例及び P-MR 群 83 例（二重盲検期：プラセボ、継続投与期：MR13A9 0.5 μg/kg）であった。

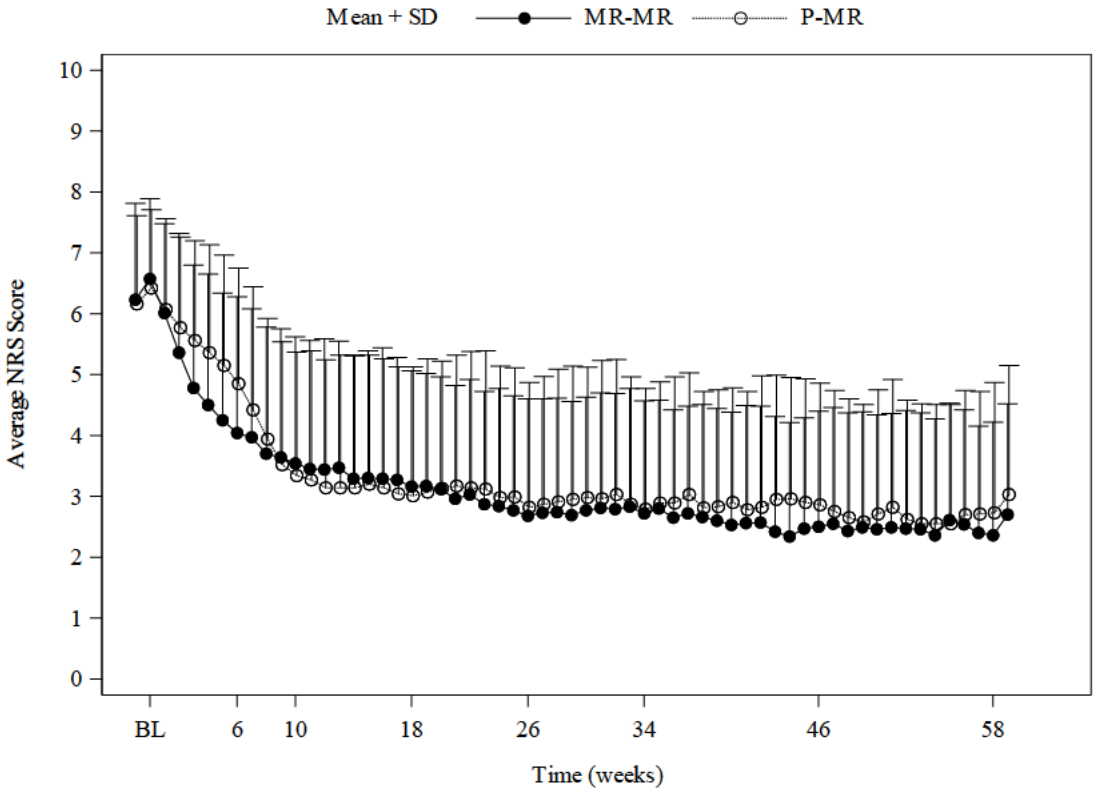
2.7.3.2.3.2.2.1 平均 NRS スコア

平均 NRS スコアを算出し、結果を図 2.7.3.2.3.2.2.1- 1 に示した。また、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.2.1- 1 に示した。

MR-MR 群の平均 NRS スコア（平均±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、18 週時 3.16±1.90、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低下を維持した。平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は、6 週時−2.53±2.38、18 週時−3.34±2.11、34 週時−3.81±2.11 及び 58 週時−4.31±2.04 であった。

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、18 週時 3.01±2.12、34 週時 2.79±1.98 及び 58 週時 2.73±2.14 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。平均 NRS スコアのベースラインからの変化量は 6 週時−1.56±1.78、18 週時−3.46±2.26、34 週時−3.64±2.15 及び 58 週時−3.68±2.22 であった。

図 2.7.3.2.3.2.2.1- 1　平均 NRS スコア（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)

表 2.7.3.2.3.2.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Average NRS Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
MR-MR	1	81	-0.56	1.24	-6.3	-0.8	-0.3	0.0	1.5	P<0.001
	2	81	-1.21	1.79	-6.6	-1.9	-0.9	0.0	1.9	P<0.001
	3	81	-1.79	2.04	-7.1	-2.9	-1.3	0.0	1.6	P<0.001
	4	81	-2.07	2.18	-8.3	-3.3	-1.9	-0.3	1.7	P<0.001
	5	81	-2.32	2.18	-7.4	-4.0	-2.0	-0.4	1.4	P<0.001
	6	81	-2.53	2.38	-7.5	-4.4	-2.2	-0.4	2.0	P<0.001
	7	81	-2.60	2.21	-7.6	-3.9	-2.6	-0.9	1.0	P<0.001
	8	81	-2.87	2.19	-8.0	-4.3	-2.9	-1.0	0.6	P<0.001
	9	81	-2.93	2.19	-7.9	-4.4	-2.6	-1.3	0.9	P<0.001
	10	81	-3.03	2.15	-7.9	-4.9	-2.8	-1.2	0.9	P<0.001
	11	81	-3.12	2.21	-7.7	-5.0	-2.8	-1.1	1.6	P<0.001
	12	79	-3.13	2.24	-8.3	-5.3	-2.8	-1.2	1.3	P<0.001
	13	79	-3.10	2.17	-8.0	-5.0	-3.0	-1.3	0.9	P<0.001
	14	79	-3.28	2.14	-8.0	-5.0	-3.1	-1.3	1.1	P<0.001
	15	79	-3.26	2.22	-8.1	-5.1	-3.3	-1.6	1.1	P<0.001
	16	77	-3.24	2.30	-8.4	-5.3	-3.1	-1.4	1.1	P<0.001
	17	78	-3.28	2.18	-8.0	-5.1	-3.2	-1.6	1.1	P<0.001
	18	76	-3.34	2.11	-7.7	-4.9	-3.2	-1.6	1.0	P<0.001
	19	76	-3.35	2.15	-7.9	-5.2	-3.0	-1.5	0.7	P<0.001
	20	74	-3.41	2.22	-8.4	-5.0	-3.2	-1.7	0.4	P<0.001
	21	73	-3.60	2.16	-8.3	-5.4	-3.6	-1.7	0.7	P<0.001
	22	72	-3.55	2.17	-8.0	-5.2	-3.4	-1.8	0.7	P<0.001
	23	72	-3.71	2.16	-8.5	-5.4	-3.8	-1.9	0.3	P<0.001
	24	71	-3.72	2.22	-8.6	-5.4	-3.7	-1.9	1.0	P<0.001
	25	71	-3.79	2.15	-8.6	-5.4	-3.8	-2.1	0.7	P<0.001
	26	69	-3.88	2.20	-9.0	-5.6	-4.0	-2.0	0.5	P<0.001
	27	69	-3.84	2.22	-9.0	-5.5	-3.8	-2.0	0.9	P<0.001
	28	69	-3.83	2.18	-9.0	-5.4	-4.0	-2.1	0.1	P<0.001
	29	68	-3.84	2.12	-8.4	-5.6	-3.9	-2.1	0.1	P<0.001
	30	68	-3.76	2.04	-8.6	-5.4	-3.7	-2.3	0.1	P<0.001
	31	68	-3.72	2.05	-8.0	-5.4	-3.7	-2.2	0.5	P<0.001
	32	67	-3.74	2.09	-8.0	-5.4	-3.7	-2.3	1.1	P<0.001
	33	67	-3.70	2.12	-8.0	-5.3	-3.9	-2.3	1.0	P<0.001
	34	67	-3.81	2.11	-8.0	-5.4	-3.7	-2.3	1.0	P<0.001
	35	67	-3.74	2.02	-8.0	-5.2	-3.7	-2.1	0.9	P<0.001
	36	64	-3.90	2.03	-8.0	-5.5	-4.0	-2.3	0.7	P<0.001
	37	66	-3.82	2.03	-8.0	-5.4	-4.0	-2.3	0.1	P<0.001
	38	66	-3.88	2.08	-8.4	-5.6	-3.7	-2.3	0.4	P<0.001
	39	66	-3.94	2.12	-8.3	-5.6	-4.0	-2.3	1.2	P<0.001
	40	66	-4.01	2.11	-8.4	-5.6	-4.1	-2.3	0.3	P<0.001
	41	65	-4.01	2.10	-8.4	-5.6	-4.0	-2.7	0.7	P<0.001
	42	66	-3.98	2.18	-8.4	-5.5	-4.1	-2.4	1.3	P<0.001
	43	66	-4.13	2.08	-8.4	-5.6	-4.6	-2.7	0.5	P<0.001
	44	65	-4.18	2.11	-8.4	-5.7	-4.1	-2.9	1.2	P<0.001
	45	66	-4.07	2.01	-8.3	-5.6	-4.1	-2.9	0.6	P<0.001
	46	66	-4.05	2.07	-8.3	-5.6	-4.1	-2.5	0.7	P<0.001
	47	65	-3.97	2.09	-8.1	-5.6	-4.0	-2.9	0.2	P<0.001
	48	66	-4.12	2.06	-8.3	-5.6	-4.1	-2.9	0.1	P<0.001
	49	65	-4.06	2.10	-8.4	-5.4	-4.1	-2.9	0.6	P<0.001
	50	65	-4.10	2.06	-8.4	-5.4	-4.0	-2.9	0.3	P<0.001
	51	63	-4.07	2.06	-8.4	-5.6	-4.1	-2.7	0.4	P<0.001
	52	65	-4.09	2.10	-8.4	-5.6	-4.3	-2.9	0.3	P<0.001
	53	65	-4.09	2.12	-8.4	-5.6	-4.1	-2.7	0.1	P<0.001
	54	63	-4.21	2.16	-8.4	-5.7	-4.3	-2.9	0.1	P<0.001
	55	63	-4.00	2.12	-8.4	-5.4	-4.1	-2.7	0.1	P<0.001
	56	64	-4.05	2.02	-8.4	-5.4	-4.2	-2.9	0.2	P<0.001
	57	64	-4.19	2.00	-8.4	-5.6	-4.3	-2.8	0.1	P<0.001

表 2.7.3.2.3.2.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
	58	58	-4.31	2.04	-8.4	-5.6	-4.6	-2.9	0.1	P<0.001
	FW1	71	-3.94	1.92	-8.4	-5.3	-4.3	-2.3	0.1	P<0.001
P-MR	1	83	-0.35	0.92	-3.0	-0.7	-0.3	0.1	2.4	P<0.001
	2	82	-0.65	1.21	-5.3	-1.5	-0.3	0.1	1.7	P<0.001
	3	83	-0.85	1.27	-5.4	-1.7	-0.6	0.0	1.7	P<0.001
	4	83	-1.06	1.53	-4.7	-2.1	-0.9	0.0	2.1	P<0.001
	5	83	-1.27	1.63	-5.0	-2.5	-0.9	0.0	1.3	P<0.001
	6	83	-1.56	1.78	-5.8	-2.8	-1.1	-0.1	1.3	P<0.001
	7	82	-2.01	1.99	-6.6	-3.3	-1.9	-0.4	1.3	P<0.001
	8	80	-2.53	2.06	-7.1	-4.2	-2.3	-0.9	1.9	P<0.001
	9	78	-2.93	2.11	-6.9	-4.7	-3.0	-1.1	0.9	P<0.001
	10	77	-3.11	2.10	-6.7	-4.9	-3.0	-1.1	0.9	P<0.001
	11	75	-3.21	2.17	-6.9	-5.0	-3.0	-1.6	0.6	P<0.001
	12	76	-3.32	2.19	-7.1	-5.1	-3.1	-1.6	0.6	P<0.001
	13	73	-3.31	2.17	-7.3	-5.1	-3.5	-1.3	0.7	P<0.001
	14	73	-3.31	2.19	-6.9	-5.3	-3.3	-1.3	0.9	P<0.001
	15	73	-3.25	2.09	-6.7	-5.1	-3.4	-1.4	0.9	P<0.001
	16	73	-3.31	2.24	-7.0	-5.1	-3.2	-1.4	1.4	P<0.001
	17	72	-3.44	2.21	-7.2	-5.4	-3.4	-1.4	1.0	P<0.001
	18	70	-3.46	2.26	-7.3	-5.3	-3.5	-1.6	1.1	P<0.001
	19	72	-3.35	2.25	-7.1	-5.3	-3.4	-1.4	0.5	P<0.001
	20	73	-3.32	2.17	-7.3	-5.1	-3.5	-1.4	0.9	P<0.001
	21	73	-3.29	2.20	-7.3	-5.3	-3.4	-1.4	1.1	P<0.001
	22	71	-3.35	2.19	-7.6	-5.3	-3.4	-1.4	1.4	P<0.001
	23	72	-3.32	2.31	-7.9	-5.4	-3.5	-1.1	0.9	P<0.001
	24	69	-3.45	2.30	-8.0	-5.7	-3.7	-1.2	0.6	P<0.001
	25	69	-3.44	2.24	-8.0	-5.7	-3.4	-1.7	1.1	P<0.001
	26	67	-3.60	2.21	-8.0	-5.7	-3.4	-1.9	0.4	P<0.001
	27	69	-3.55	2.19	-8.0	-5.7	-3.6	-2.0	1.0	P<0.001
	28	66	-3.50	2.24	-7.6	-5.7	-3.3	-1.7	1.7	P<0.001
	29	66	-3.47	2.29	-7.9	-5.7	-3.5	-1.7	1.4	P<0.001
	30	65	-3.40	2.29	-8.0	-5.7	-3.1	-1.9	1.0	P<0.001
	31	64	-3.43	2.34	-8.0	-5.6	-3.5	-1.6	1.3	P<0.001
	32	66	-3.37	2.35	-7.9	-5.6	-3.6	-1.7	1.6	P<0.001
	33	65	-3.57	2.23	-8.0	-5.4	-3.8	-2.0	1.0	P<0.001
	34	63	-3.64	2.15	-8.0	-5.6	-3.6	-2.1	0.8	P<0.001
	35	62	-3.58	2.11	-7.7	-5.3	-3.5	-2.1	0.5	P<0.001
	36	62	-3.59	2.24	-8.0	-5.3	-3.5	-2.1	0.7	P<0.001
	37	61	-3.47	2.13	-8.0	-5.0	-3.3	-2.0	0.7	P<0.001
	38	59	-3.69	2.05	-8.0	-5.1	-3.9	-2.1	0.6	P<0.001
	39	60	-3.67	2.06	-7.9	-5.3	-3.9	-2.1	0.6	P<0.001
	40	59	-3.60	2.02	-8.0	-5.1	-3.6	-2.3	0.6	P<0.001
	41	56	-3.66	2.14	-8.0	-5.2	-3.7	-2.3	0.5	P<0.001
	42	57	-3.65	2.23	-8.0	-5.1	-3.9	-2.0	0.4	P<0.001
	43	56	-3.53	2.21	-7.5	-5.3	-3.6	-1.9	1.1	P<0.001
	44	57	-3.49	2.15	-7.4	-5.1	-3.4	-2.0	0.9	P<0.001
	45	56	-3.58	2.24	-7.8	-5.2	-3.6	-2.0	0.9	P<0.001
	46	57	-3.61	2.17	-7.5	-5.5	-3.7	-2.0	0.9	P<0.001
	47	57	-3.72	2.17	-7.6	-5.3	-3.7	-2.3	0.9	P<0.001
	48	55	-3.81	2.14	-7.6	-5.7	-3.9	-2.3	0.9	P<0.001
	49	56	-3.92	2.14	-7.8	-5.4	-4.2	-2.2	0.9	P<0.001
	50	57	-3.76	2.13	-7.6	-5.1	-3.8	-2.1	0.9	P<0.001
	51	56	-3.69	2.26	-7.6	-5.4	-3.8	-1.7	0.9	P<0.001
	52	58	-3.85	2.21	-7.7	-5.7	-4.1	-2.0	0.9	P<0.001

表 2.7.3.2.3.2.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
	53	57	-3.94	2.19	-7.9	-5.6	-4.1	-2.0	1.0	P<0.001
	54	58	-3.92	2.15	-7.9	-5.7	-4.1	-2.0	0.9	P<0.001
	55	56	-3.91	2.17	-7.6	-5.7	-4.1	-2.2	0.9	P<0.001
	56	54	-3.76	2.22	-7.6	-5.7	-3.9	-2.0	0.9	P<0.001
	57	53	-3.76	2.18	-7.6	-5.4	-4.0	-2.0	0.9	P<0.001
	58	50	-3.68	2.22	-7.0	-5.7	-3.8	-2.0	1.0	P<0.001
	FW1	74	-3.42	2.20	-7.7	-5.1	-3.4	-1.7	0.9	P<0.001

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-6)

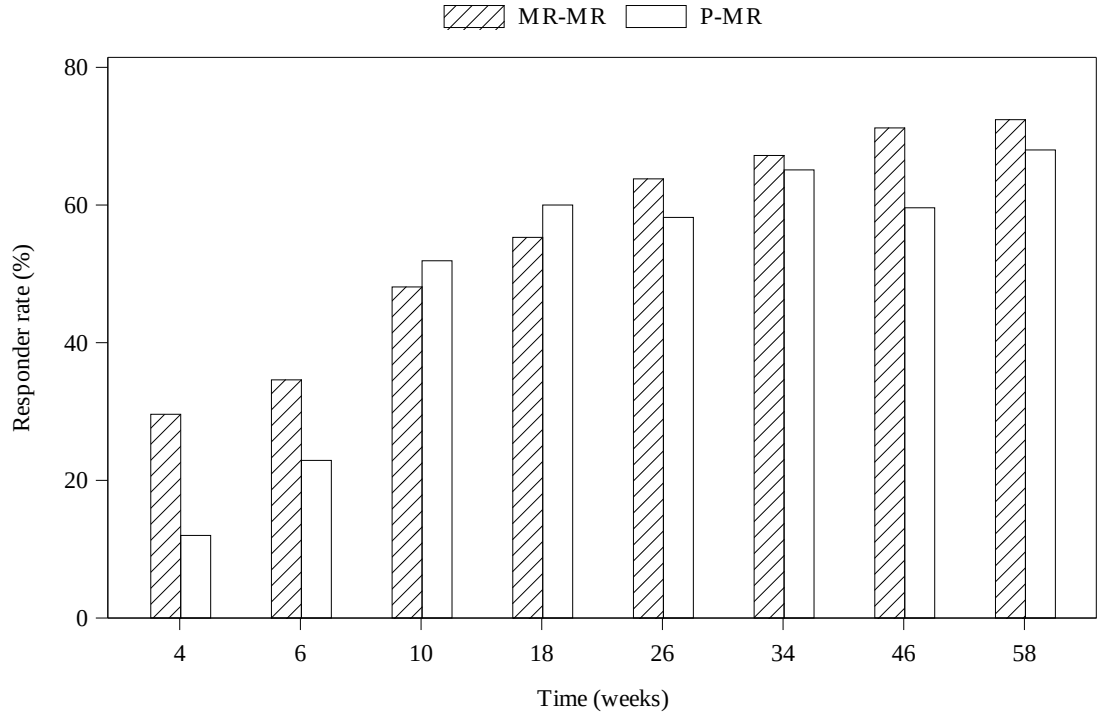
2.7.3.2.3.2.2.2 平均 NRS スコアの改善率

平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−3 以下であった被験者を 3 点改善例、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量が−4 以下であった被験者を 4 点改善例として、それぞれの例数及び割合を算出した結果を図 2.7.3.2.3.2.2.2- 1 及び図 2.7.3.2.3.2.2.2- 2 に示した。

MR-MR 群の 3 点改善例の割合は、6 週時 34.6%、18 週時 55.3%、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%、18 週時 46.1%、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。

P-MR 群の 3 点改善例の割合は、6 週時 22.9%、18 週時 60.0%、34 週時 65.1%及び 58 週時 68.0%、4 点改善例の割合は 6 週時 12.0%、18 週時 48.6%、34 週時 44.4%及び 58 週時 48.0%であり、平均 NRS スコアの改善率は継続投与期移行後にさらに増加した。

図 2.7.3.2.3.2.2.2- 1　平均 NRS スコア改善率 - 3 点改善例（MR13A9-5 試験全期間）

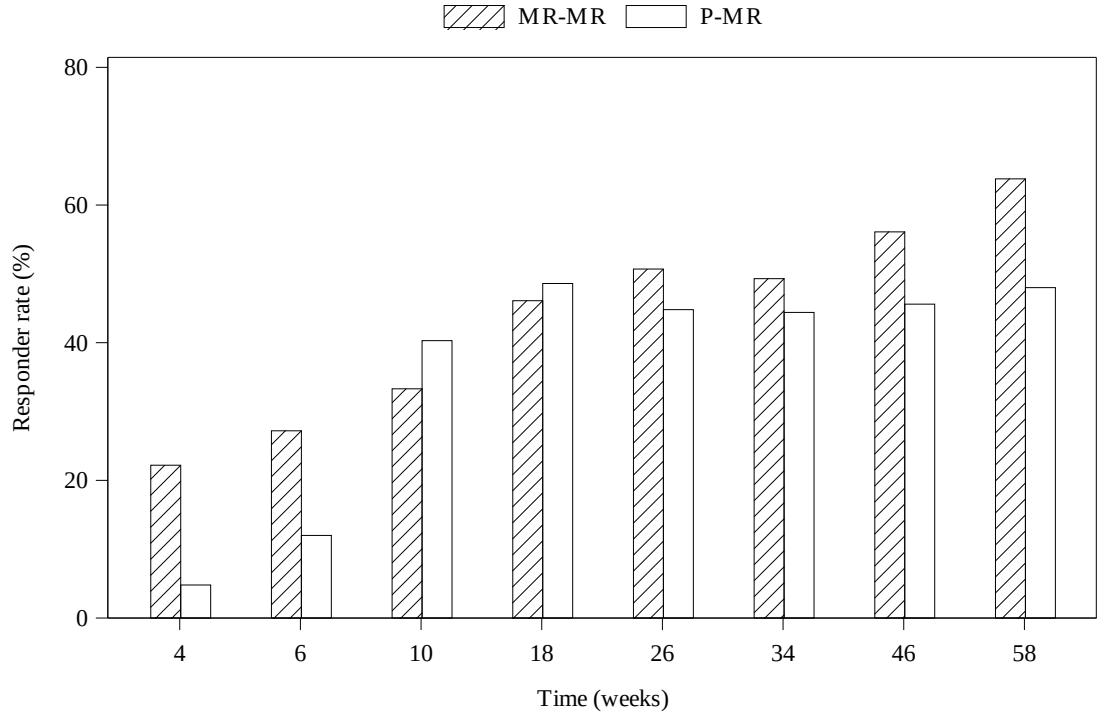


Number of Subjects

Time (weeks)	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	81	76	69	67	66	58
P-MR	83	83	77	70	67	63	57	50

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-9)

図 2.7.3.2.3.2.2.2- 2　平均 NRS スコア改善率 - 4 点改善例（MR13A9-5 試験全期間）



Number of Subjects

Time (weeks)	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	81	76	69	67	66	58
P-MR	83	83	77	70	67	63	57	50

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-10)

2.7.3.2.3.2.2.3 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

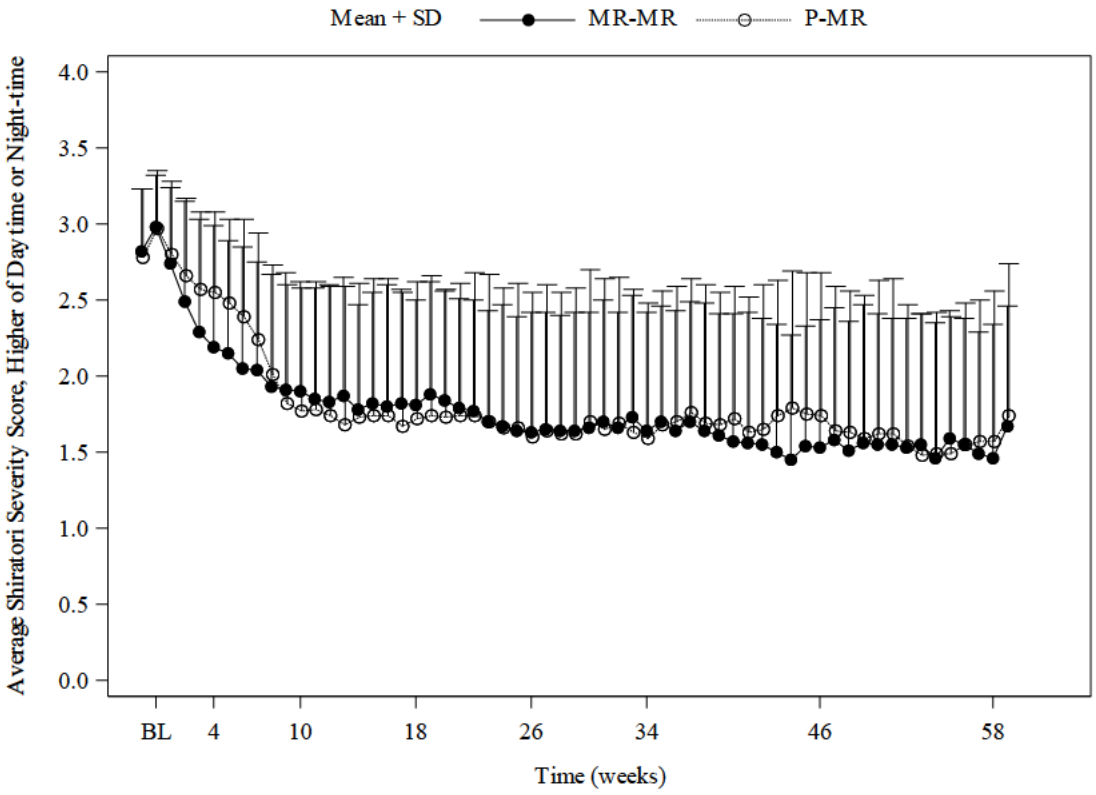
白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアを算出し、日中、夜間いずれか大きい方のスコアを図 2.7.3.2.3.2.2.3- 1 に、日中のスコア及び夜間のスコアを表 2.7.3.7- 16 及び表 2.7.3.7- 17 に示した。また、白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.2.3- 1 に示した。

MR-MR 群の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、平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン 2.98±0.34、6 週時 2.05±0.80、18 週時 1.81±0.69、34 週時 1.64±0.78 及び 58 週時 1.46±0.88 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアのベースラインからの変化量は 6 週時−0.93±0.88、18 週時−1.14±0.78、34 週時−1.33±0.87 及び 58 週時−1.51±0.93 であった。また、日中の平均かゆみスコアは、ベースライン 2.85±0.36、6 週時 1.95±0.80、18 週時 1.73±0.69、34 週時 1.56±0.78 及び 58 週時 1.43±0.88、夜間の平均かゆみスコアは、ベースライン 2.75±0.48、6 週時 1.80±0.79、18 週時 1.58±0.79、34 週時 1.41±0.82 及び 58 週時 1.29±0.86 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。

P-MR 群の白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアは、ベースライン 2.97±0.38、6 週時 2.39±0.64、18 週時 1.72±0.90、34 週時 1.59±0.89 及び 58 週時 1.57±0.99 であり、

継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。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は 6 週時−0.58±0.58、18 週時−1.26±0.94、34 週時−1.41±0.92 及び 58 週時−1.42±1.02 であった。また、日中の平均かゆみスコアは、ベースライン 2.83±0.44、6 週時 2.27±0.67、18 週時 1.60±0.91、34 週時 1.51±0.89 及び 58 週時 1.46±0.92、夜間の平均かゆみスコアは、ベースライン 2.77±0.54、6 週時 2.20±0.74、18 週時 1.53±0.96、34 週時 1.37±0.90 及び 58 週時 1.35±1.03 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。

図 2.7.3.2.3.2.2.3- 1　白取の重症度基準に基づくかゆみスコア（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 14.2.1-17)

表 2.7.3.2.3.2.2.3- 1　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（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
MR-MR	1	81	-0.24	0.50	-2.1	-0.4	-0.1	0.0	0.7	P<0.001
	2	81	-0.48	0.66	-2.7	-1.0	-0.3	0.0	0.6	P<0.001
	3	81	-0.68	0.76	-2.7	-1.0	-0.7	0.0	0.6	P<0.001
	4	81	-0.79	0.79	-2.8	-1.2	-0.7	-0.1	0.6	P<0.001
	5	81	-0.83	0.79	-3.0	-1.1	-0.9	-0.1	0.6	P<0.001
	6	81	-0.93	0.88	-3.7	-1.5	-1.0	-0.1	0.6	P<0.001
	7	81	-0.94	0.81	-3.0	-1.3	-0.9	-0.4	0.6	P<0.001
	8	81	-1.05	0.81	-3.0	-1.4	-1.0	-0.6	0.6	P<0.001
	9	81	-1.06	0.81	-3.0	-1.6	-1.0	-0.5	0.6	P<0.001
	10	81	-1.08	0.80	-3.0	-1.6	-1.0	-0.6	0.4	P<0.001
	11	81	-1.12	0.82	-3.0	-1.7	-1.0	-0.6	0.5	P<0.001
	12	79	-1.14	0.88	-3.6	-1.7	-1.0	-0.6	0.4	P<0.001
	13	79	-1.10	0.86	-3.0	-2.0	-1.0	-0.4	0.6	P<0.001
	14	79	-1.18	0.79	-3.0	-2.0	-1.0	-0.7	0.3	P<0.001
	15	79	-1.15	0.83	-3.0	-1.7	-1.0	-0.6	0.5	P<0.001
	16	77	-1.17	0.90	-3.7	-1.9	-1.0	-0.5	0.4	P<0.001
	17	78	-1.15	0.84	-3.1	-1.9	-1.0	-0.6	0.4	P<0.001
	18	76	-1.14	0.78	-3.0	-1.7	-1.0	-0.7	0.4	P<0.001
	19	76	-1.08	0.87	-3.4	-1.8	-1.0	-0.6	0.6	P<0.001
	20	74	-1.13	0.84	-3.3	-2.0	-1.0	-0.6	0.3	P<0.001
	21	73	-1.18	0.80	-3.0	-1.7	-1.0	-0.7	0.3	P<0.001
	22	72	-1.20	0.81	-3.1	-1.8	-1.0	-0.7	0.1	P<0.001
	23	72	-1.27	0.82	-3.4	-1.8	-1.1	-0.8	0.1	P<0.001
	24	71	-1.30	0.88	-3.5	-2.0	-1.0	-0.8	0.6	P<0.001
	25	71	-1.33	0.84	-3.7	-2.0	-1.1	-0.9	0.3	P<0.001
	26	69	-1.34	0.88	-3.5	-2.0	-1.1	-0.8	0.6	P<0.001
	27	69	-1.32	0.87	-3.1	-2.0	-1.1	-0.9	0.4	P<0.001
	28	69	-1.33	0.87	-3.4	-2.0	-1.0	-0.7	0.1	P<0.001
	29	68	-1.32	0.87	-3.7	-2.0	-1.0	-0.7	0.2	P<0.001
	30	68	-1.30	0.83	-2.9	-2.0	-1.0	-0.8	0.1	P<0.001
	31	68	-1.26	0.85	-3.4	-1.9	-1.1	-0.7	0.1	P<0.001
	32	67	-1.31	0.80	-3.0	-2.0	-1.1	-0.9	0.1	P<0.001
	33	67	-1.24	0.84	-3.0	-1.9	-1.1	-0.6	0.2	P<0.001
	34	67	-1.33	0.87	-3.8	-2.0	-1.1	-0.7	0.4	P<0.001
	35	67	-1.27	0.83	-3.0	-2.0	-1.0	-0.7	0.4	P<0.001
	36	64	-1.33	0.84	-3.6	-2.0	-1.2	-0.8	0.3	P<0.001
	37	66	-1.27	0.84	-3.0	-2.0	-1.0	-0.8	0.2	P<0.001
	38	66	-1.33	0.89	-3.4	-2.0	-1.0	-0.7	0.1	P<0.001
	39	66	-1.35	0.90	-3.7	-2.0	-1.3	-0.8	0.3	P<0.001
	40	66	-1.40	0.92	-3.7	-1.7	-1.3	-0.9	0.1	P<0.001
	41	65	-1.41	0.90	-4.0	-2.0	-1.3	-0.9	0.1	P<0.001
	42	66	-1.42	0.87	-3.6	-2.0	-1.3	-0.9	0.1	P<0.001
	43	66	-1.47	0.87	-3.7	-2.0	-1.4	-0.9	0.1	P<0.001
	44	65	-1.52	0.88	-3.9	-2.0	-1.6	-1.0	0.1	P<0.001
	45	66	-1.43	0.85	-4.0	-1.9	-1.3	-0.9	0.1	P<0.001
	46	66	-1.44	0.89	-4.0	-2.0	-1.4	-0.9	0.4	P<0.001
	47	65	-1.38	0.90	-4.0	-2.0	-1.4	-0.7	0.4	P<0.001
	48	66	-1.46	0.88	-4.0	-2.0	-1.5	-0.9	0.1	P<0.001
	49	65	-1.41	0.97	-4.0	-2.0	-1.3	-0.8	0.4	P<0.001
	50	65	-1.42	0.94	-4.0	-2.0	-1.3	-0.7	0.1	P<0.001
	51	63	-1.42	0.90	-4.0	-2.0	-1.3	-0.9	0.1	P<0.001
	52	65	-1.44	0.89	-4.0	-2.0	-1.4	-1.0	0.1	P<0.001
	53	65	-1.42	0.90	-4.0	-2.0	-1.3	-1.0	0.1	P<0.001

表 2.7.3.2.3.2.2.3- 1　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（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
	54	63	-1.50	0.95	-4.0	-2.0	-1.5	-0.9	0.1	P<0.001
	55	63	-1.37	0.90	-4.0	-2.0	-1.4	-0.7	0.4	P<0.001
	56	64	-1.41	0.88	-4.0	-2.0	-1.3	-0.8	0.1	P<0.001
	57	64	-1.47	0.83	-4.0	-2.0	-1.3	-1.0	0.1	P<0.001
	58	58	-1.51	0.93	-4.0	-2.0	-1.6	-1.0	0.6	P<0.001
	FW1	71	-1.28	0.84	-4.0	-1.9	-1.1	-0.8	0.1	P<0.001
P-MR	1	83	-0.16	0.38	-1.4	-0.4	0.0	0.0	1.0	P<0.001
	2	82	-0.31	0.50	-1.6	-0.7	-0.1	0.0	0.7	P<0.001
	3	83	-0.39	0.44	-1.4	-0.7	-0.3	0.0	0.4	P<0.001
	4	83	-0.42	0.49	-1.3	-0.9	-0.4	0.0	0.9	P<0.001
	5	83	-0.49	0.50	-1.5	-1.0	-0.5	0.0	0.5	P<0.001
	6	83	-0.58	0.58	-2.0	-1.0	-0.6	0.0	0.5	P<0.001
	7	82	-0.73	0.65	-2.4	-1.1	-0.7	-0.1	0.3	P<0.001
	8	80	-0.97	0.69	-2.9	-1.5	-1.0	-0.4	0.3	P<0.001
	9	78	-1.15	0.77	-2.9	-1.7	-1.0	-0.6	0.4	P<0.001
	10	77	-1.21	0.78	-3.1	-1.7	-1.0	-0.7	0.3	P<0.001
	11	75	-1.20	0.85	-4.0	-1.6	-1.0	-0.7	0.3	P<0.001
	12	76	-1.25	0.87	-4.0	-1.7	-1.0	-0.6	0.2	P<0.001
	13	73	-1.31	0.90	-4.0	-2.0	-1.0	-0.7	0.0	P<0.001
	14	73	-1.26	0.90	-4.0	-1.9	-1.0	-0.6	0.1	P<0.001
	15	73	-1.25	0.92	-4.0	-1.9	-1.0	-0.7	0.6	P<0.001
	16	73	-1.25	0.94	-4.0	-2.0	-1.0	-0.6	0.4	P<0.001
	17	72	-1.32	0.91	-4.0	-2.0	-1.1	-0.7	0.2	P<0.001
	18	70	-1.26	0.94	-4.0	-2.0	-1.0	-0.7	0.3	P<0.001
	19	72	-1.23	0.92	-4.0	-2.0	-1.0	-0.7	0.3	P<0.001
	20	73	-1.26	0.86	-4.0	-1.7	-1.0	-0.7	0.0	P<0.001
	21	73	-1.25	0.90	-4.0	-1.9	-1.0	-0.6	0.0	P<0.001
	22	71	-1.25	0.91	-4.0	-1.7	-1.1	-0.7	0.6	P<0.001
	23	72	-1.29	0.97	-4.0	-1.8	-1.1	-0.6	0.8	P<0.001
	24	69	-1.33	0.95	-4.0	-2.0	-1.1	-0.7	0.3	P<0.001
	25	69	-1.33	0.98	-4.0	-2.0	-1.3	-0.6	0.1	P<0.001
	26	67	-1.39	0.99	-4.0	-2.0	-1.4	-0.6	0.1	P<0.001
	27	69	-1.36	0.97	-4.0	-2.0	-1.3	-0.7	0.3	P<0.001
	28	66	-1.37	0.93	-4.0	-2.0	-1.2	-0.7	0.1	P<0.001
	29	66	-1.38	0.97	-4.0	-2.0	-1.3	-0.6	0.4	P<0.001
	30	65	-1.29	1.03	-4.0	-2.0	-1.0	-0.6	0.5	P<0.001
	31	64	-1.35	0.98	-4.0	-2.0	-1.2	-0.6	0.7	P<0.001
	32	66	-1.30	0.99	-4.0	-1.9	-1.3	-0.6	1.1	P<0.001
	33	65	-1.37	0.97	-4.0	-2.0	-1.4	-0.6	0.1	P<0.001
	34	63	-1.41	0.92	-4.0	-2.0	-1.4	-0.7	0.0	P<0.001
	35	62	-1.32	0.95	-4.0	-2.0	-1.1	-0.7	0.0	P<0.001
	36	62	-1.29	0.96	-4.0	-1.9	-1.0	-0.6	0.3	P<0.001
	37	61	-1.23	0.93	-4.0	-1.7	-1.2	-0.5	0.3	P<0.001
	38	59	-1.30	0.96	-4.0	-2.0	-1.3	-0.6	0.1	P<0.001
	39	60	-1.31	0.89	-4.0	-1.9	-1.2	-0.7	0.0	P<0.001
	40	59	-1.27	0.89	-4.0	-1.9	-1.0	-0.7	0.1	P<0.001
	41	56	-1.36	0.94	-4.0	-2.0	-1.3	-0.6	0.0	P<0.001
	42	57	-1.37	0.98	-3.9	-2.0	-1.3	-0.6	0.1	P<0.001
	43	56	-1.27	0.86	-3.4	-1.9	-1.2	-0.6	0.4	P<0.001
	44	57	-1.23	0.93	-3.9	-1.9	-1.1	-0.5	0.7	P<0.001
	45	56	-1.26	0.97	-3.5	-2.0	-1.0	-0.6	0.6	P<0.001
	46	57	-1.28	0.99	-3.9	-2.0	-1.1	-0.7	0.7	P<0.001
	47	57	-1.38	1.00	-3.9	-2.0	-1.3	-0.6	0.4	P<0.001
	48	55	-1.37	0.97	-3.9	-2.0	-1.3	-0.8	0.4	P<0.001
	49	56	-1.43	1.00	-3.9	-2.0	-1.3	-0.6	0.3	P<0.001
	50	57	-1.40	1.03	-4.0	-2.0	-1.2	-0.7	0.4	P<0.001
	51	56	-1.38	1.06	-4.0	-2.0	-1.1	-0.6	0.4	P<0.001

表 2.7.3.2.3.2.2.3- 1　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（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
	52	58	-1.48	1.02	-3.9	-2.0	-1.4	-0.8	0.7	P<0.001
	53	57	-1.53	0.98	-3.9	-2.0	-1.5	-0.9	0.7	P<0.001
	54	58	-1.52	0.99	-4.0	-2.0	-1.5	-1.0	0.7	P<0.001
	55	56	-1.52	0.97	-4.0	-2.0	-1.3	-1.0	0.7	P<0.001
	56	54	-1.47	1.01	-4.0	-2.0	-1.3	-1.0	0.7	P<0.001
	57	53	-1.43	0.93	-3.9	-2.0	-1.4	-1.0	0.7	P<0.001
	58	50	-1.42	1.02	-4.0	-2.0	-1.3	-0.9	0.7	P<0.001
	FW1	74	-1.23	1.06	-4.0	-1.9	-1.0	-0.4	1.0	P<0.001

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-17)

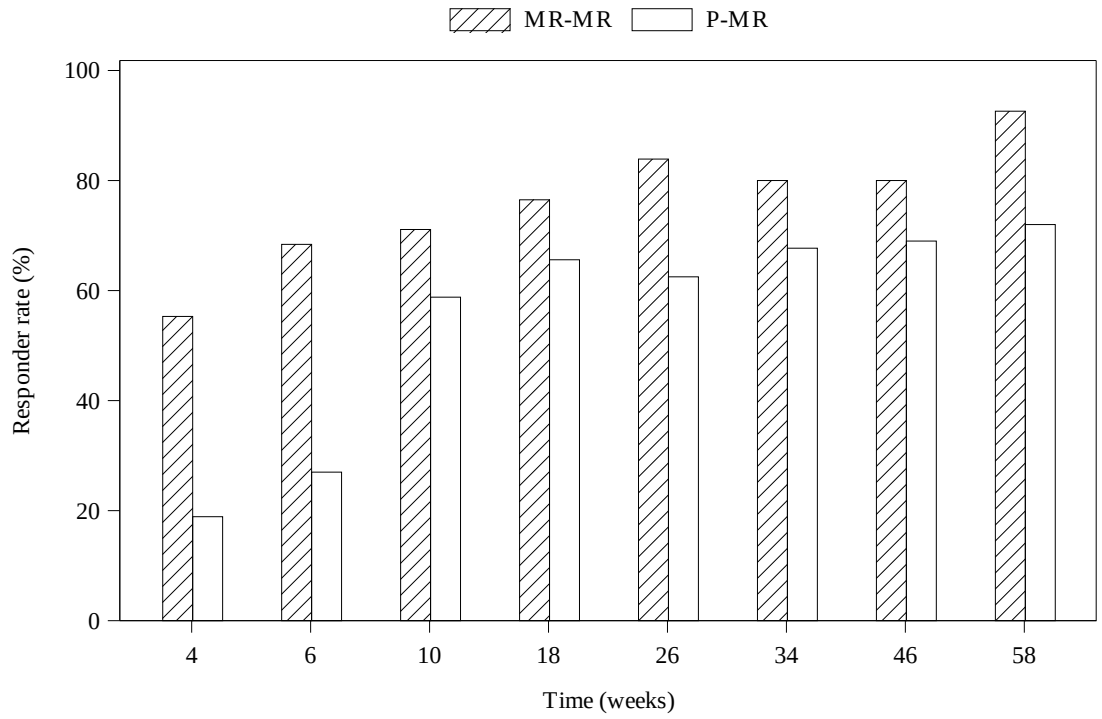
2.7.3.2.3.2.2.4 白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコア改善率

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。白取の重症度基準に基づく夜間の平均かゆみスコアのベースラインが 3 点以上であり、各時点にスコアが 2 点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結果を図 2.7.3.2.3.2.2.4- 1 及び表 2.7.3.7- 21 に示した。

MR-MR 群の夜間の平均かゆみスコア改善率は、6 週時 68.4%、18 週時 76.5%、34 週時 80.0%及び 58 週時 92.6%であり、継続投与期移行後 26 週時まで経時的に増加し、その後 58 週時まで概ね同程度で推移した。

P-MR 群の夜間の平均かゆみスコア改善率は、6 週時 27.0%、18 週時 65.6%、34 週時 67.7%及び 58 週時 72.0%であり、継続投与期移行後にさらに増加した。

図 2.7.3.2.3.2.2.4- 1　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 試験全期間）



Number of Subjects

Time (weeks)	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	38	38	38	34	31	30	30	27
P-MR	37	37	34	32	32	31	29	25

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-59)

2.7.3.2.3.2.2.5 Skindex-16

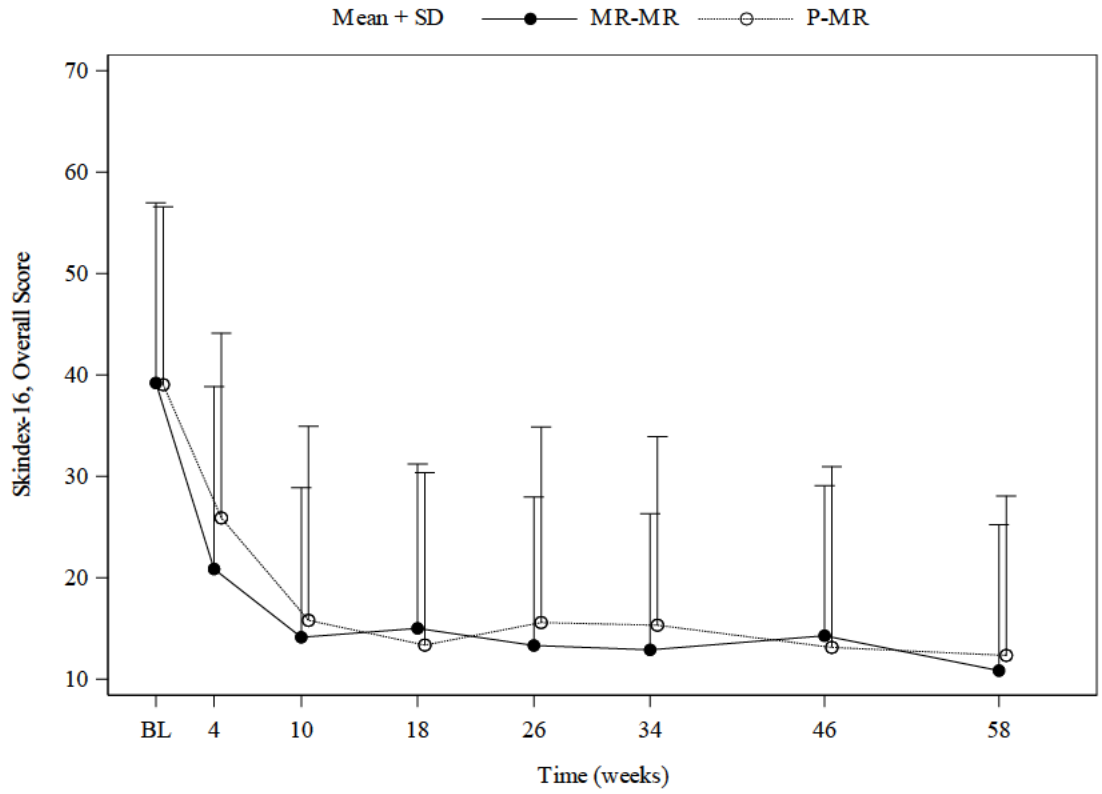
Skindex-16 スコアを算出し、結果を図 2.7.3.2.3.2.2.5- 1 及び表 2.7.3.7- 18 に示した。また、Skindex-16 スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.2.5- 1 に示した。

MR-MR 群の Skindex-16 総合スコア（平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン 39.21±17.76、4 週時 20.86±18.00、18 週時 15.01±16.20、34 週時 12.89±13.42 及び 58 週時 10.84±14.40 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。Skindex-16 総合スコアの変化量は 4 週時−18.35±17.82、18 週時−24.55±20.16、34 週時−26.17±18.81 及び 58 週時−28.96±18.72 であった。また、いずれのサブスコアも継続投与期移行後も低下を維持した。

P-MR 群の Skindex-16 総合スコアは、ベースライン 39.04±17.53、4 週時 25.90±18.23、18 週時 13.36±16.99、34 週時 15.32±18.60 及び 58 週時 12.34±15.73 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。Skindex-16 総合スコアの変化量は 4 週時−13.14±15.28、18 週時−24.77±17.94、34 週時−23.32±18.43 及び 58 週時−26.08±18.86

であった。また、いずれのサブスコアも継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。

図 2.7.3.2.3.2.2.5- 1　Skindex-16 総合スコア（MR13A9-5 試験全期間）



Number of Subjects

Time (weeks)	BL	4	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	80	76	70	67	66	64
P-MR	83	83	78	73	69	64	58	53

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-23)

表 2.7.3.2.3.2.2.5- 1　Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Skindex-16, Overall Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
MR-MR	4	81	-18.35	17.82	-61.5	-27.1	-17.7	-7.3	36.5	P<0.001
	10	80	-24.95	18.23	-84.4	-34.4	-23.4	-12.0	14.6	P<0.001
	18	76	-24.55	20.16	-82.3	-35.9	-23.4	-12.0	38.5	P<0.001
	26	70	-25.80	18.88	-83.3	-39.6	-24.5	-13.5	21.9	P<0.001
	34	67	-26.17	18.81	-81.3	-38.5	-24.0	-12.5	19.8	P<0.001
	46	66	-25.14	18.75	-78.1	-37.5	-25.5	-12.5	18.8	P<0.001
	58	64	-28.96	18.72	-78.1	-39.1	-28.1	-17.7	18.8	P<0.001
P-MR	4	83	-13.14	15.28	-61.5	-20.8	-12.5	-3.1	25.0	P<0.001
	10	78	-23.04	20.22	-68.8	-35.4	-20.3	-11.5	27.1	P<0.001
	18	73	-24.77	17.94	-71.9	-33.3	-24.0	-13.5	17.7	P<0.001

表 2.7.3.2.3.2.2.5- 1　Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量
（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
	26	69	-23.43	19.46	-74.0	-36.5	-20.8	-11.5	20.8	P<0.001
	34	64	-23.32	18.43	-71.9	-32.3	-20.8	-13.5	20.8	P<0.001
	46	58	-25.54	20.26	-75.0	-36.5	-24.5	-14.6	22.9	P<0.001
	58	53	-26.08	18.86	-68.8	-41.7	-21.9	-15.6	18.8	P<0.001

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-24)

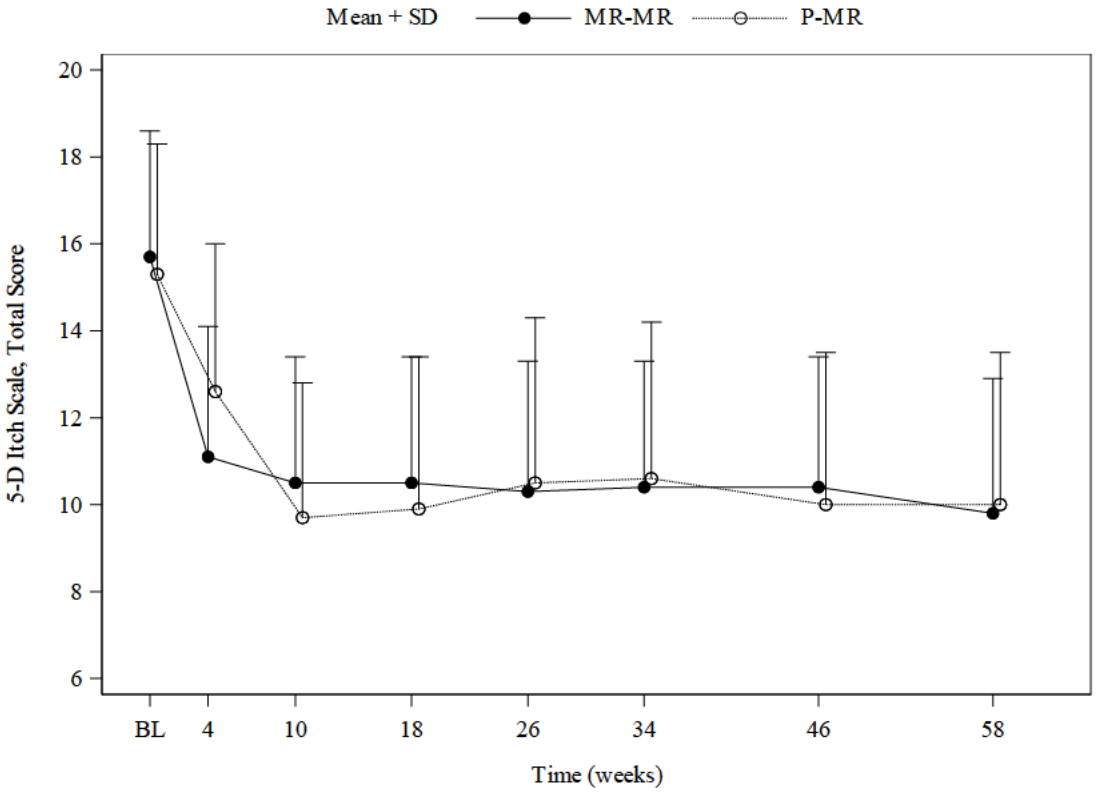
2.7.3.2.3.2.2.6 5-D Itch Scale

5-D Itch Scale スコアを算出し、結果を図 2.7.3.2.3.2.2.6- 1 及び表 2.7.3.7- 19 に示した。また、5-D Itch Scale スコアのベースラインからの変化量を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.2.6- 1 に示した。

MR-MR 群の 5-D Itch Scale 合計スコア（平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン 15.7±2.9、4 週時 11.1±3.0、18 週時 10.5±2.9、34 週時 10.4±2.9 及び 58 週時 9.8±3.1 であり、継続投与期移行後も低下を維持した。5-D Itch Scale 合計スコアの変化量は 4 週時−4.6±3.6、18 週時−5.3±3.6、34 週時−5.2±3.7 及び 58 週時−5.9±4.0 であった。また、いずれのコンポーネントスコアも継続投与期移行後も低下を維持した。

P-MR 群の 5-D Itch Scale 合計スコアは、ベースライン 15.3±3.0、4 週時 12.6±3.4、18 週時 9.9±3.5、34 週時 10.6±3.6 及び 58 週時 10.0±3.5 であり、継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。5-D Itch Scale 合計スコアの変化量は 4 週時−2.8±3.6、18 週時−5.4±4.1、34 週時−4.7±3.9 及び 58 週時−5.4±3.5 であった。また、いずれのコンポーネントスコアも継続投与期移行後にさらに低下し、58 週時まで維持した。

図 2.7.3.2.3.2.2.6- 1　5-D Itch Scale 合計スコア - （MR13A9-5 試験全期間）



Number of Subjects

Time (weeks)	BL	4	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	80	76	70	67	66	64
P-MR	83	83	78	73	69	64	58	53

(Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-27)

表 2.7.3.2.3.2.2.6- 1　5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: 5-D Itch Scale, Total Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	One sample t-test
MR-MR	4	81	-4.6	3.6	-12	-7	-5	-2	4	P<0.001
	10	80	-5.3	3.7	-15	-8	-5	-3	3	P<0.001
	18	76	-5.3	3.6	-13	-8	-5	-3	4	P<0.001
	26	70	-5.4	3.6	-14	-7	-5	-3	4	P<0.001
	34	67	-5.2	3.7	-14	-7	-5	-3	3	P<0.001
	46	66	-5.3	3.5	-13	-8	-4	-3	0	P<0.001
	58	64	-5.9	4.0	-16	-9	-6	-3	2	P<0.001
P-MR	4	83	-2.8	3.6	-15	-6	-2	0	5	P<0.001
	10	78	-5.6	3.7	-15	-8	-6	-3	3	P<0.001
	18	73	-5.4	4.1	-15	-8	-5	-3	7	P<0.001
	26	69	-4.9	4.4	-15	-7	-5	-1	6	P<0.001
	34	64	-4.7	3.9	-14	-7	-5	-2	5	P<0.001
	46	58	-5.5	3.8	-14	-8	-5	-3	2	P<0.001
	58	53	-5.4	3.5	-14	-7	-5	-4	2	P<0.001

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-29)

2.7.3.2.3.2.2.7 PGIC

前観察期と比較した全般的症状の例数及び割合を算出し、結果を表 2.7.3.2.3.2.2.7- 1 に示した。

MR-MR 群の全般的症状は、継続投与期移行後も継続して改善し、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、P-MR 群の全般的症状は、継続投与期移行後にさらに改善し、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 40.0 及び 24.6%、58 週時 45.3 及び 24.5%であった。

表 2.7.3.2.3.2.2.7- 1　PGIC（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Patient Global Impression of Change

Group	Time (weeks)	N	Very much improved		Much improved		Minimally improved		No change		Minimally worse		Much worse		Very much worse	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MR-MR	4	81	11	13.6	25	30.9	26	32.1	18	22.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0
	10	80	17	21.3	26	32.5	27	33.8	9	11.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	18	76	15	19.7	27	35.5	23	30.3	9	11.8	2	2.6	0	0.0	0	0.0
	26	70	18	25.7	22	31.4	17	24.3	11	15.7	2	2.9	0	0.0	0	0.0
	34	67	14	20.9	22	32.8	16	23.9	12	17.9	3	4.5	0	0.0	0	0.0
	46	66	16	24.2	23	34.8	18	27.3	7	10.6	1	1.5	1	1.5	0	0.0
	58	64	19	29.7	19	29.7	18	28.1	7	10.9	1	1.6	0	0.0	0	0.0
P-MR	4	83	3	3.6	15	18.1	33	39.8	27	32.5	3	3.6	2	2.4	0	0.0
	10	78	23	29.5	25	32.1	23	29.5	6	7.7	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	18	73	26	35.6	22	30.1	16	21.9	6	8.2	2	2.7	0	0.0	1	1.4
	26	69	18	26.1	22	31.9	19	27.5	5	7.2	4	5.8	1	1.4	0	0.0
	34	65	16	24.6	26	40.0	14	21.5	7	10.8	2	3.1	0	0.0	0	0.0
	46	58	14	24.1	22	37.9	15	25.9	5	8.6	0	0.0	2	3.4	0	0.0
	58	53	13	24.5	24	45.3	11	20.8	4	7.5	0	0.0	1	1.9	0	0.0

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-33)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、探索的な試験である MR13A9-3 試験を除いた、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 の結果を比較した。なお、MR13A9-5 試験については、二重盲検期の結果を本項に記載し、継続投与期を含む全期間の結果は「2.7.3.5 効果の持続、耐薬性」に記載した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験で設定した主な選択･除外基準を表 2.7.3.3.1.1- 1 に、MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験のすべての選択除外基準を表 2.7.3.7-5 に示した。

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験では、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選択するため、血液透析状況、そう痒症に対する過去治療及びかゆみの程度に関する選択基準を設定した。

また、被験者の安全を確保し、ジフェリケファリンの薬効を正しく評価するため、慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有する患者、過去治療やその他臨床検査値等から安全性に問題のある患者を除外基準として設定した。

表 2.7.3.3.1.1- 1　選択・除外基準一覧

試験番号	MR13A9-4	MR13A9-5
選択基準	・ 同意取得前 12 週間以上週 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慢性腎不全患者 ・ 同意取得前 1 年間のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者 (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）	・ 同意取得前 12 週間以上週 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慢性腎不全患者 ・ 同意取得前 1 年以内のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者 (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）

表 2.7.3.3.1.1- 1　選択・除外基準一覧（続き）

試験番号	MR13A9-4	MR13A9-5
選択基準	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） ・ 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、そう痒症の薬物治療を行っている患者 ・ 治療期開始前 7 日間の平均 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 日以上の患者	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） ・ 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
除外基準	・ 慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有し、治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価に影響があると判断した患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など） ・ 肝硬変を合併している患者 ・ 過去にナルフラフィン塩酸塩に対する副作用が認められた患者のうち、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者 ・ オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者	・ 慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有し、治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価に影響があると判断した患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など） ・ 肝硬変を合併している患者 ・ 前観察期開始前2週間以内にナルフラフィン塩酸塩を使用した患者 1) ・ 過去にナルフラフィン塩酸塩に対する副作用が認められた患者のうち、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者 ・ オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者

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。

なお、MR13A9-5 試験では、6 週間の二重盲検期を終了した被験者の継続投与期への移行基準として、二重盲検期の治験薬の投与回数及び患者日誌への入力回数の基準を設定した。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の被験者背景を表 2.7.3.7- 6 及び表 2.7.3.7- 7 に、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験統合の被験者背景を表 2.7.3.3.1.2- 1 及び表 2.7.3.3.1.2- 2 に示した。

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。また、MR13A9-5 の二重盲検期及び全期間の被験者背景に大きな差は認められなかった。

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それぞれ 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。

表 2.7.3.3.1.2- 1　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 頻度集計
（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験統合）

Study		MR13A9-4 and MR13A9-5 (DB)					
Group		Overall		MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Item	Category	n	%	n	%	n	%
N	---	297	---	146	---	151	---
Sex	Male	234	78.8	119	81.5	115	76.2
	Female	63	21.2	27	18.5	36	23.8
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	132	---	68	---	64	---
	Glomerulonephritis Chronic	61	---	32	---	29	---
	Nephrosclerosis	45	---	22	---	23	---
	Polycystic Kidney	17	---	8	---	9	---
	Pyelonephritis Chronic	3	---	3	---	0	---
	Other	22	---	7	---	15	---
	Unspecified	21	---	7	---	14	---
Type of Dialysis	HD	119	40.1	55	37.7	64	42.4
	HDF	178	59.9	91	62.3	87	57.6
	Off-line HDF	10	3.4	5	3.4	5	3.3
	On-line HDF	134	45.1	69	47.3	65	43.0
	I-HDF	34	11.4	17	11.6	17	11.3

表 2.7.3.3.1.2- 1　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 頻度集計（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験統合）（続き）

Study		MR13A9-4 and MR13A9-5 (DB)					
Group		Overall		MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Item	Category	n	%	n	%	n	%
Remaining Renal Function	No	189	63.6	90	61.6	99	65.6
	Yes	108	36.4	56	38.4	52	34.4
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	138	46.5	68	46.6	70	46.4
	Yes	159	53.5	78	53.4	81	53.6
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	269	90.6	134	91.8	135	89.4
	Yes	28	9.4	12	8.2	16	10.6
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	231	---	115	---	116	---
	Antiallergic	92	---	46	---	46	---
	Steroid	122	---	65	---	57	---
	Other	275	---	134	---	141	---
Central Nervous System Medication	No	181	60.9	90	61.6	91	60.3
	Yes	116	39.1	56	38.4	60	39.7
	Hypnotic	103	---	51	---	52	---
	Anxiolytic	52	---	25	---	27	---
	Anticonvulsant	56	---	26	---	30	---
	Antidepressant	34	---	13	---	21	---
Age (years)	<65	131	44.1	65	44.5	66	43.7
	65<=	166	55.9	81	55.5	85	56.3
Dry Weight (kg)	<45	17	5.7	10	6.8	7	4.6
	45<= <65	175	58.9	87	59.6	88	58.3
	65<= <85	93	31.3	42	28.8	51	33.8
	85<=	12	4.0	7	4.8	5	3.3
Hemodialysis History (years)	<6	146	49.2	71	48.6	75	49.7
	6<=	151	50.8	75	51.4	76	50.3
Disease Duration of Itch (years)	<4	149	50.2	68	46.6	81	53.6
	4<=	148	49.8	78	53.4	70	46.4

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 8.1-1 改編)

表 2.7.3.3.1.2- 2　人口統計学的及び他の基準値の特性　- 要約統計量（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験統合）

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	MR13A9 0.5 μg/kg	146	64.9	10.9	36	57	67	73	85
	Placebo	151	64.1	12.7	25	54	66	72	87
	Overall	297	64.5	11.8	25	57	67	73	87
Dry Weight (kg)	MR13A9 0.5 μg/kg	146	61.53	11.50	40.5	54.0	59.9	68.0	94.5
	Placebo	151	62.21	12.87	35.0	53.0	61.2	69.0	114.0
	Overall	297	61.87	12.20	35.0	53.3	60.5	69.0	114.0
Hemodialysis History (years)	MR13A9 0.5 μg/kg	146	7.7	7.5	0	2	6	10	39
	Placebo	151	7.4	6.4	0	2	6	11	30
	Overall	297	7.6	6.9	0	2	6	10	39
Single-pool Kt/V	MR13A9 0.5 μg/kg	146	1.502	0.284	0.90	1.31	1.47	1.64	2.53
	Placebo	151	1.517	0.318	0.94	1.29	1.49	1.67	2.68
	Overall	297	1.510	0.302	0.90	1.30	1.48	1.64	2.68
Urea Reduction Ratio (%)	MR13A9 0.5 μg/kg	146	70.3	6.2	53	65	70	74	86
	Placebo	151	70.8	6.9	54	66	71	75	88
	Overall	297	70.5	6.5	53	66	71	74	88
Disease Duration of Itch (years)	MR13A9 0.5 μg/kg	146	5.2	5.1	0	2	4	7	30
	Placebo	151	4.5	4.0	0	1	3	6	23
	Overall	297	4.8	4.6	0	2	3	6	30

表 2.7.3.3.1.2- 2　人口統計学的及び他の基準値の特性　- 要約統計量（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験統合）（続き）

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Average NRS Score	MR13A9 0.5 µg/kg	146	6.68	1.34	4.1	5.7	6.6	7.7	10.0
	Placebo	151	6.45	1.29	4.1	5.3	6.3	7.4	10.0
	Overall	297	6.56	1.32	4.1	5.6	6.6	7.6	10.0
Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time	MR13A9 0.5 µg/kg	146	2.98	0.35	2.3	2.8	3.0	3.0	4.0
	Placebo	151	2.93	0.34	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
	Overall	297	2.96	0.35	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
Skindex-16, Overall Score	MR13A9 0.5 µg/kg	146	40.5	19.6	3	26	42	53	84
	Placebo	151	38.2	18.8	4	22	38	52	78
	Overall	297	39.3	19.2	3	24	39	53	84
5-D Itch Scale, Total Score	MR13A9 0.5 µg/kg	146	16.0	3.0	9	14	16	18	23
	Placebo	151	15.6	2.8	8	14	15	18	22
	Overall	297	15.8	2.9	8	14	16	18	23

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 8.1-2 改編)

2.7.3.3.1.3 中止・脱落状況

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の中止状況を表 2.7.3.3.1.3- 1 に示した。

MR13A9-4 試験で無作為に割り付けられた被験者はプラセボ群 63 例、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 61 例、0.5 µg/kg 群 61 例及び 1.0 µg/kg 群 62 例、そのうち治療期中止例は、プラセボ群 4 例（6.3%）、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 2 例（3.3%）、0.5 µg/kg 群 8 例（13.1%）及び 1.0 µg/kg 群 8 例（12.9%）であり、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 µg/kg 群で中止例が多く認められた。中止理由は、「有害事象」がプラセボ群 1 例（1.6%）、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 4 例（6.6%）及び 1.0 µg/kg 群 5 例（8.1%）、「有効性の欠如」がプラセボ群 2 例（3.2%）及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 1 例（1.6%）、「被験者の自由意思」がジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 1 例（1.6%）、0.5 µg/kg 群 1 例（1.6%）及び 1.0 µg/kg 群 1 例（1.6%）、「重大な逸脱」がジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 1 例（1.6%）、0.5 µg/kg 群 1 例（1.6%）及び 1.0 µg/kg 群 1 例（1.6%）、「その他（治験薬の未投与が 4 回連続）」がプラセボ群 1 例（1.6%）、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 1 例（1.6%）及び 1.0 µg/kg 群 1 例（1.6%）であり、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 µg/kg 群で有害事象による中止例が多く認められた。その他中止理由に投与群による偏りは認められなかった。

MR13A9-5 試験で無作為に割り付けられた被験者はプラセボ群 89 例及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 89 例であった。そのうち二重盲検期中止例は、プラセボ群 6 例（6.7%）及びジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 4 例（4.5%）であり、中止の有無については群間に不均衡は認められなかった。中止理由は、「有害事象」がプラセボ群 3 例（3.4%）、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 4 例（4.5%）、「有効性の欠如」がプラセボ群 1 例（1.1%）、「重大な逸脱（選択基準 6 の不適格）」がプラセボ群 1 例（1.1%）、「その他（治験薬の未投与が 4 回連続）」がプラセボ群 1 例（1.1%）であった。

継続投与期へ移行した全期間の投与群別の被験者数は、P-MR 群 83 例及び MR-MR 群 85 例であり、58 週完了例は P-MR 群 54 例及び MR-MR 群 68 例であった。全期間の中止例は、P-MR 群 29 例（34.9%）及び MR-MR 群 17 例（20.0%）であり、中止理由は、「有害事象」が P-MR 群 18 例（21.7 %）、MR-MR 群 6 例（7.1%）、「有効性の欠如」が P-MR 群 1 例（1.2%）、「自由意思」が P-MR 群 5 例（6.0 %）、MR-MR 群 4 例（4.7%）、「その他」が P-MR 群 5 例（6.0%）、MR-MR 群 7 例（8.2%）であった。その他の内訳は、P-MR 群では「治験薬の未投与が 7 回連続」2 例、「有害事象の治療を優先するため」1 例、「有効性評価に用いる iPad の使用が困難」1 例及び「電子日誌の入力率が低く改善なし」1 例、MR-MR 群では「治験薬の未投与が 7 回連続」5 例及び「転院」2 例であった。

表 2.7.3.3.1.3- 1　中止状況（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）

試験番号		MR13A9-4								MR13A9-5 二重盲検期				MR13A9-5 全期間			
群		プラセボ		MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg		プラセボ		MR13A9 0.5 μg/kg		MR-MR		P-MR	
対象例数		63		61		61		62		89		89		85		83	
中止状況		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
中止	無	59	93.7	59	96.7	53	86.9	54	87.1	83	93.3	85	95.5	68	80.0	54	65.1
	有	4	6.3	2	3.3	8	13.1	8	12.9	6	6.7	4	4.5	17	20.0	29	34.9
中止理由	有害事象	1	1.6	0	0.0	4	6.6	5	8.1	3	3.4	4	4.5	6	7.1	18	21.7
	有効性の欠如	2	3.2	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	被験者の自由意思	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	4	4.7	5	6.0
	重大な逸脱	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	その他	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.1	0	0.0	7	8.2	5	6.0

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-2、5.3.5.1-3 Table 14.1-3 及び Table 14.1-4 改編)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 平均 NRS スコアのベースラインからの変化量

MR13A9-4 試験の治療期及び MR13A9-5 試験の二重盲検期における、平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.3.2.1- 1 に示した。

MR13A9-4 試験では、平均 NRS 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、2 週時からすべての時点でプラセボ群に対して有意な改善を示した。4 週時までの平均 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、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 1 週時−1.07±0.20、2 週時−2.11±0.25、3 週時−2.80±0.27 及び 4 週時−3.13±0.28、プラセボ群との群間差は 1 週時−0.19±0.23、2 週時−0.69±0.31、3 週時−1.03±0.35 及び 4 週時−1.04±0.35 であった。また、8 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群−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、8 週時まで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な改善を示した。

MR13A9-5 試験でも、平均 NRS スコアはジフェリケファリン群で 1 週時から低下し、2 週以降プラセボ群に対して有意な改善を示した。4 週時までの平均 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、1 週時−0.55±0.12、2 週時−1.19±0.16、3 週

時−1.77±0.18 及び 4 週時−2.06±0.20、プラセボ群との群間差は 1 週時−0.14±0.17、2 週時−0.48±0.23、3 週時−0.88±0.25 及び 4 週時−0.97±0.28 であった。

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投与後早期からかゆみを改善した。

表 2.7.3.3.2.1- 1　平均 NRS スコアのベースラインからの変化量 - MMRM（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Study, Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9-4						
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
MR13A9-5						
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	
MR13A9-4						
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
MR13A9-5						
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

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: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1 及び 5.3.5.1-3 Table14.2.1-1 改編)

2.7.3.3.2.2 平均 NRS スコアの改善率

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、MR13A9-4 試験の治療期及び MR13A9-5 試験の二重盲検期における、平均 NRS スコアの改善率を表 2.7.3.3.2.2- 1 及び表 2.7.3.3.2.2- 2 に示した。

MR13A9-4 試験の 4 週時までの 3 点改善率は、プラセボ群で 1 週時 3.2%、2 週時 19.4%、3 週時 27.9%及び 4 週時 36.1%、ジフェリケファリン 0.5μg/kg 群で 1 週時 11.7%、2 週時 33.3%、3 週時 43.1%及び 4 週時 51.8%であった。また、8 週時の 3 点改善率はプラセボ群 50.0%に対してジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 60.4%であった。4 点改善率は、プラセボ群で 1 週時 3.2%、2 週時 8.1%、3 週時 16.4%及び 4 週時 16.4%、ジフェリケファリン 0.5μg/kg 群で 1 週時 3.3%、2 週時 21.1%、3 週時 29.3%及び 4 週時 35.7%であった。また、8 週時の 4 点改善率はプラセボ群 36.2%に対してジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 50.9%であった。いずれも、投与後早期から 8 週時までジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群に対し改善率が高い傾向が認められた。

MR13A9-5 試験の 4 週時までの 3 点改善率は、プラセボ群で 1 週時 2.3%、2 週時 3.4%、3 週時 4.6%及び 4 週時 11.6%、ジフェリケファリン 0.5μg/kg 群で 1 週時 3.6%、2 週時 16.9%、3 週時 24.4%及び 4 週時 30.5%であった。また、6 週時の 3 点改善率は、プラセボ群 22.6%に対してジフェリケファリン 0.5μg/kg 群 34.6%であった。4 点改善率は、プラセボ群で 1 週時 1.1%、2 週時 3.4%、3 週時 2.3%及び 4 週時 4.7%、ジフェリケファリン 0.5μg/kg 群で 1 週時 2.4%、2 週時 8.4%、3 週時 18.3%及び 4 週時 22.0%であった。また、6 週時の 4 点改善率は、プラセボ群 11.9%に対してジフェリケファリン 0.5μg/kg 群 27.2%であった。いずれも、投与後早期から 6 週時までジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群に対し改善率が高く、3 点改善例では 2 週時～5 週時、4 点改善例では 3 週時～6 週時で有意に改善率が高かった。

3 点改善率及び 4 点改善率は、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験の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高く、平均 NRS スコアの改善率でも、試験間で一貫してかゆみを改善した。

表 2.7.3.3.2.2- 1　平均 NRS スコア改善率 - 3 点改善例

（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Study, Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9-4					
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	7	11.7	P=0.090
	2	57	19	33.3	P=0.097
	3	58	25	43.1	P=0.088
	4	56	29	51.8	P=0.096
	5	55	31	56.4	P=0.062
	6	54	31	57.4	P=0.133
	7	53	33	62.3	P=0.024
	8	53	32	60.4	P=0.340
Placebo	1	63	2	3.2	---
	2	62	12	19.4	---
	3	61	17	27.9	---
	4	61	22	36.1	---
	5	61	23	37.7	---
	6	59	25	42.4	---
	7	59	24	40.7	---
	8	58	29	50.0	---
MR13A9-5					
MR13A9 0.5 μg/kg	1	84	3	3.6	P=0.676
	2	83	14	16.9	P=0.004
	3	82	20	24.4	P<0.001
	4	82	25	30.5	P=0.003
	5	82	29	35.4	P=0.037
	6	81	28	34.6	P=0.120
Placebo	1	88	2	2.3	---
	2	87	3	3.4	---
	3	87	4	4.6	---
	4	86	10	11.6	---
	5	85	17	20.0	---
	6	84	19	22.6	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-7 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-9 改編)

表 2.7.3.3.2.2- 2　平均 NRS スコア改善率 - 4 点改善例

（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Study, Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9-4					
MR13A9 0.5 µg/kg	1	60	2	3.3	P=1.000
	2	57	12	21.1	P=0.064
	3	58	17	29.3	P=0.125
	4	56	20	35.7	P=0.020
	5	55	23	41.8	P=0.026
	6	54	21	38.9	P=0.429
	7	53	27	50.9	P=0.034
	8	53	27	50.9	P=0.129
Placebo	1	63	2	3.2	---
	2	62	5	8.1	---
	3	61	10	16.4	---
	4	61	10	16.4	---
	5	61	13	21.3	---
	6	59	18	30.5	---
	7	59	18	30.5	---
	8	58	21	36.2	---
MR13A9-5					
MR13A9 0.5 µg/kg	1	84	2	2.4	P=0.614
	2	83	7	8.4	P=0.203
	3	82	15	18.3	P<0.001
	4	82	18	22.0	P=0.001
	5	82	22	26.8	P<0.001
	6	81	22	27.2	P=0.017
Placebo	1	88	1	1.1	---
	2	87	3	3.4	---
	3	87	2	2.3	---
	4	86	4	4.7	---
	5	85	6	7.1	---
	6	84	10	11.9	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-8 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-10 改編)

2.7.3.3.2.3 白取の重症度基準に基づくかゆみスコア

MR13A9-4 試験の治療期及び MR13A9-5 試験の二重盲検期における、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（MMRM）を表 2.7.3.3.2.3- 1 に示した。

MR13A9-4 試験では、白取の重症度基準に基づくかゆみ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、2 週時からすべての時点でプラセボ群と比較し有意な改善を示した。4 週時まで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、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で 1 週時−0.42±0.06、2 週時−0.74±0.07、3 週時−1.04±0.08 及び 4 週時−1.18±0.09、プラセボ群との群間差は 1 週時−0.10±0.08、2 週時−0.20±0.10、3 週時−0.39±0.12 及び 4 週時−0.48±0.12 であった。また、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）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、8 週時まで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な改善を示した。

MR13A9-5 試験でも同様に、白取の重症度基準に基づくかゆみスコアはジフェリケファリン群で 1 週時から低下し、3 週時からプラセボ群と比較し有意な改善を示した。4 週時まで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）は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 1 週時−0.24±0.05、2 週時−0.48±0.06、3 週時−0.68±0.07 及び 4 週時−0.78±0.07、プラセボ群との群間差は 1 週時−0.05±0.07、2 週時−0.16±0.09、3 週時−0.29±0.09 及び 4 週時−0.36±0.10 であった。

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投与後早期からかゆみの改善が認められた。

表 2.7.3.3.2.3- 1　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 - MMRM（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time

Study, Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9-4						
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	-0.42	0.06	-0.53	-0.31
	2	57	-0.74	0.07	-0.89	-0.60
	3	58	-1.04	0.08	-1.21	-0.88
	4	56	-1.18	0.09	-1.36	-1.01
	5	55	-1.23	0.09	-1.41	-1.05
	6	54	-1.18	0.09	-1.37	-1.00
	7	53	-1.31	0.10	-1.51	-1.11
	8	53	-1.31	0.11	-1.52	-1.10
Placebo	1	63	-0.32	0.05	-0.43	-0.22
	2	62	-0.54	0.07	-0.68	-0.41
	3	61	-0.66	0.08	-0.82	-0.49
	4	61	-0.70	0.09	-0.87	-0.53
	5	61	-0.84	0.09	-1.01	-0.66
	6	59	-0.81	0.09	-0.99	-0.64
	7	59	-0.92	0.10	-1.11	-0.73
	8	58	-1.00	0.10	-1.20	-0.79
MR13A9-5						
MR13A9 0.5 μg/kg	1	84	-0.24	0.05	-0.33	-0.14
	2	83	-0.48	0.06	-0.61	-0.36
	3	82	-0.68	0.07	-0.81	-0.55
	4	82	-0.78	0.07	-0.92	-0.64
Placebo	1	88	-0.18	0.05	-0.28	-0.09
	2	87	-0.32	0.06	-0.44	-0.20
	3	87	-0.39	0.06	-0.52	-0.26
	4	86	-0.42	0.07	-0.55	-0.28

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9-4						
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.10	0.08	-0.25	0.06	P=0.207
	2	-0.20	0.10	-0.40	0.00	P=0.045
	3	-0.39	0.12	-0.62	-0.16	P=0.001
	4	-0.48	0.12	-0.73	-0.24	P<0.001
	5	-0.39	0.13	-0.64	-0.14	P=0.002
	6	-0.37	0.13	-0.62	-0.11	P=0.005
	7	-0.39	0.14	-0.67	-0.11	P=0.006
	8	-0.31	0.15	-0.60	-0.02	P=0.036
MR13A9-5						
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.05	0.07	-0.19	0.08	P=0.424
	2	-0.16	0.09	-0.33	0.01	P=0.059
	3	-0.29	0.09	-0.47	-0.11	P=0.001
	4	-0.36	0.10	-0.55	-0.17	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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-9 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-15 改編)

2.7.3.3.2.4 Skindex-16 スコア

MR13A9-4 試験の治療期及び MR13A9-5 試験の二重盲検期における、Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.4- 1 に示した。いずれの試験も、Skindex-16 総合スコアはジフェリケファリン 0.5 μg/kg 投与後、4 週時にプラセボ群と比較し改善が認められた。4 週時（MR13A9-4 試験）又は二重盲検期最終評価時（4 週時又は中止時、MR13A9-5 試験）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、MR13A9-4 試験ではプラセボ群−19.99±1.82 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−26.01±1.91、MR13A9-5 試験ではプラセボ群−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、MR13A9-5 試験ではジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較し有意な改善を示した。

そう痒症に関連する QOL の改善効果を Skindex-16 総合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。

表 2.7.3.3.2.4- 1　Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量
（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Study, Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9-4[1)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	4	56	-26.01	1.91	-29.76	-22.25
	8	53	-27.79	2.05	-31.83	-23.74
Placebo	4	61	-19.99	1.82	-23.57	-16.41
	8	59	-24.04	1.94	-27.87	-20.21
MR13A9-5[2)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	EoDB[3)]	84	-18.48	1.64	-21.72	-15.24
Placebo	EoDB[3)]	86	-12.51	1.62	-15.72	-9.30

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9-4[1)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	4	-6.02	2.64	-11.21	-0.82	P=0.023
	8	-3.74	2.83	-9.32	1.84	P=0.187
MR13A9-5[2)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	EoDB[3)]	-5.97	2.31	-10.53	-1.41	P=0.010

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Subjects

1）MMRM, The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

2）ANCOVA, The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

3）End of Double Blind（二重盲検期最終評価時（4 週時又は中止時））

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-12 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-22 改編)

2.7.3.3.2.5 5-D Itch Scale スコア

MR13A9-4 試験の治療期及び MR13A9-5 試験の二重盲検期における、5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.5- 1 に示した。いずれの試験も、5-D Itch Scale 合計スコアはジフェリケファリン 0.5 μg/kg 投与後、4 週時にプラセボ群と比較し改善が認められた。4 週時（MR13A9-4 試験）又は二重盲検期最終評価時（4 週時又は中止時、MR13A9-5 試験）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、MR13A9-4 試験ではプラセボ群−4.5±0.3 及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群−6.3±0.4、MR13A9-5 試験ではプラセボ群−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、MR13A9-5 試験ではジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群でプラセボ群と比較し有意な改善を示した。

かゆみに関連する 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。

表 2.7.3.3.2.5- 1　5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量
（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Study, Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9-4[1)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	4	56	-6.3	0.4	-7.0	-5.6
	8	53	-6.5	0.4	-7.2	-5.8
Placebo	4	61	-4.5	0.3	-5.2	-3.9
	8	59	-5.8	0.3	-6.5	-5.2
MR13A9-5[2)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	EoDB[3)]	84	-4.4	0.3	-5.1	-3.8
Placebo	EoDB[3)]	86	-2.8	0.3	-3.5	-2.2

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9-4[1)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	4	-1.8	0.5	-2.8	-0.8	P<0.001
	8	-0.7	0.5	-1.7	0.2	P=0.139
MR13A9-5[2)]						
MR13A9 0.5 μg/kg	EoDB[3)]	-1.6	0.5	-2.5	-0.7	P<0.001

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Subjects

1）MMRM, The analysis model included in group, time and group-by-time interaction as fixed effects, baseline score as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

2）ANCOVA, The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

3）End of Double Blind（二重盲検期最終評価時（4 週時又は中止時））

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-15、5.3.5.1-3 Table 14.2.1-27 改編)

2.7.3.3.2.6 Patient Global Impression of Change（PGIC）

MR13A9-4 試験の治療期及び MR13A9-5 試験の二重盲検期における、前観察期と比較した全般的症状の例数及び割合を表 2.7.3.3.2.6- 1 に示した。MR13A9-4 試験治療期最終評価時（8 週時又は中止時）及び MR13A9-5 試験二重盲検期最終評価時（4 週時又は中止時）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、MR13A9-4 試験では、プラセボ群 24.2 及び 17.7%、ジフェリケファリン 0.5μg/kg 群 28.8 及び 37.3%であり、MR13A9-5 試験では、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%であった。いずれの試験も、プラセボ群と比較しジフェリケファリン 0.5μg/kg で有意な改善を示した。

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被験者の印象による全般的症状を改善した。

表 2.7.3.3.2.6- 1　PGIC（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験二重盲検期）

Group	Time (weeks)	N	Very much improved		Much improved		Minimally improved		No change		Minimally worse		Much worse		Very much worse		Two-sample Wilcoxon test
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MR13A9-4																	
MR13A9 0.5 μg/kg	EoT[1)]	59	22	37.3	17	28.8	13	22.0	6	10.2	1	1.7	0	0.0	0	0.0	P=0.005
Placebo	EoT[1)]	62	11	17.7	15	24.2	23	37.1	11	17.7	0	0.0	1	1.6	1	1.6	---
MR13A9-5																	
MR13A9 0.5 μg/kg	EoDB[2)]	85	12	14.1	25	29.4	26	30.6	21	24.7	1	1.2	0	0.0	0	0.0	P=0.001
Placebo	EoDB[2)]	86	3	3.5	15	17.4	34	39.5	28	32.6	3	3.5	2	2.3	1	1.2	---

MR13A9=ジフェリケファリン

1) End of Treatment（治療期最終評価時（8 週時又は中止時））

2) End of Double Blind（二重盲検期最終評価時（4 週時又は中止時））

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-18 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-32 改編)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

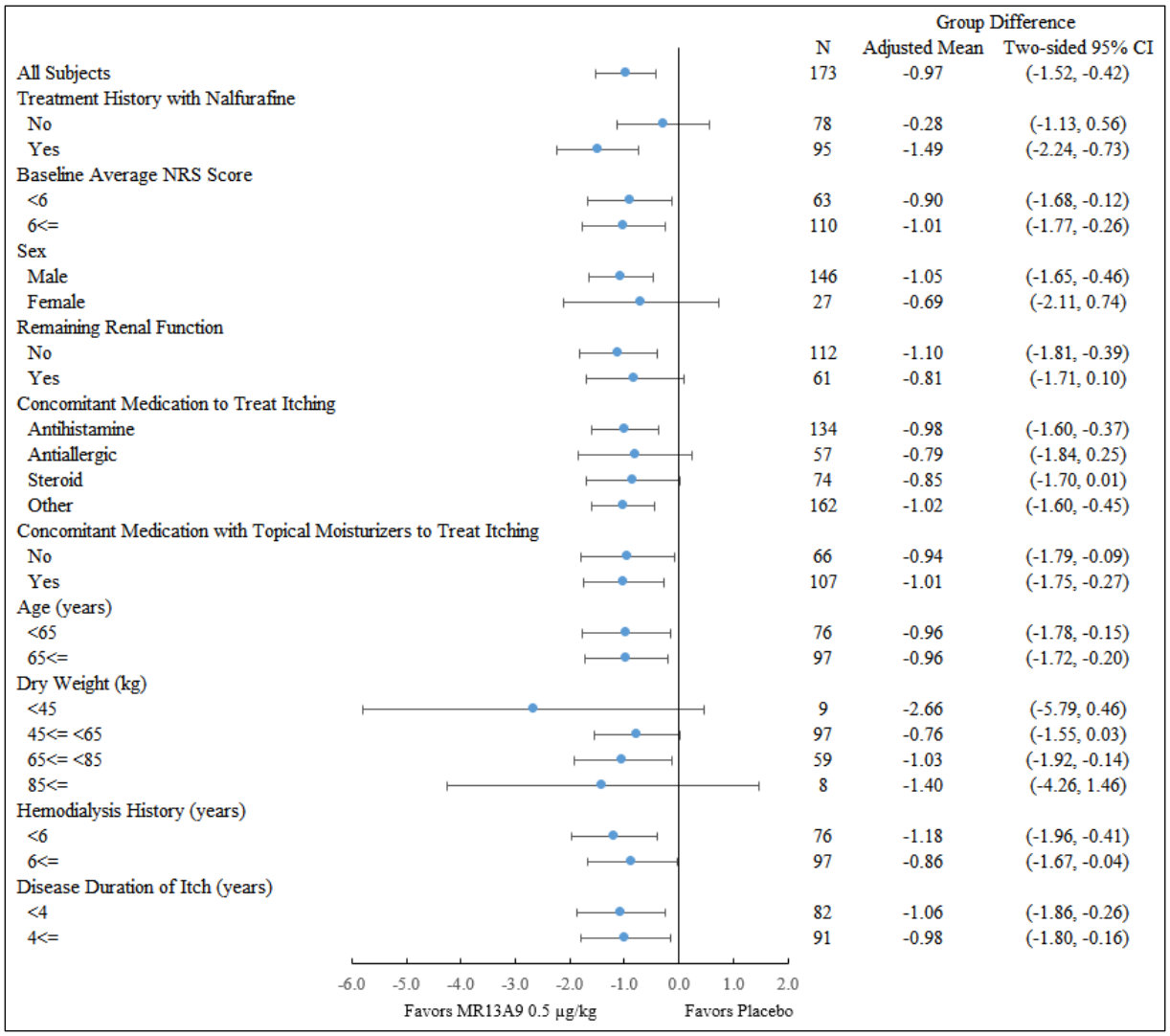
MR13A9-5 試験を対象に、表 2.7.3.3.3- 1 に示す部分集団ごとに平均 NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を算出し、図 2.7.3.3.3- 1 に示した。

MR13A9-5 試験の主要評価変数である二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量について、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。

表 2.7.3.3.3- 1　部分集団解析の集計項目及びカテゴリー

項目	カテゴリー
ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無	無／有
ベースラインの平均 NRS スコア	6 点未満／6 点以上
性別	男／女
残腎機能	無／有
かゆみに対するベース治療薬	抗ヒスタミン／抗アレルギー／ステロイド／その他
保湿外用剤の併用	無／有
年齢	65 歳以上／65 歳未満
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
血液透析歴	6 年未満／6 年以上
かゆみの罹病期間	4 年未満／4 年以上

図 2.7.3.3.3- 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

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法設定の経緯

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なかった。また、45.0 kg 未満及び 85.0 kg 以上の体重区分では例数が限られるものの、各体重区分における血漿中ジフェリケファリン濃度の変動範囲はおおむね重なっており、体重区分の違いによる血漿中ジフェリケファリン濃度の差は認められなかった（2.7.2.3.2.2.4.3 参照）。これより、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 試験でも同様の区分を設定し、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、表 2.7.3.4.1- 1 の通り、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。

表 2.7.3.4.1- 1　投与量

ドライウェイト	ジフェリケファリン投与量
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

2.7.3.4.2 用量設定の経緯

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。

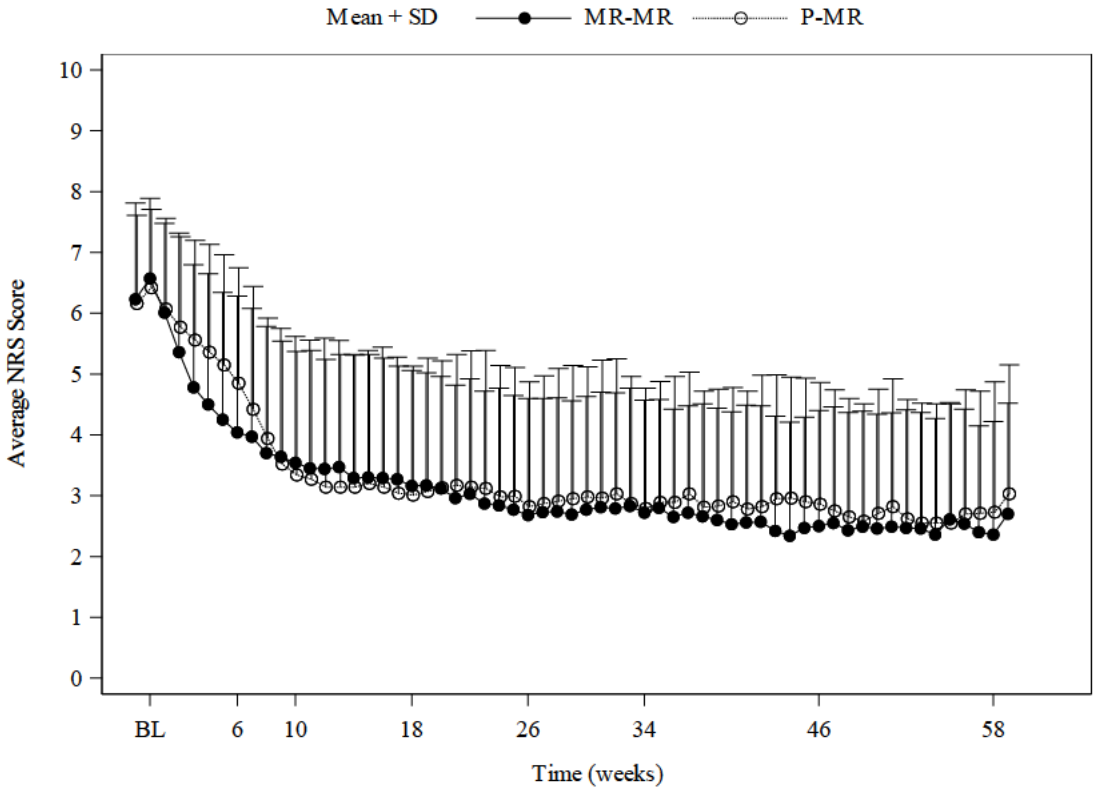
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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 2.7.3.5- 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 2.7.3.5- 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。P-MR 群の平均 NRS スコアの改善率は、継続投与期移行後にさらに増加した。

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 10.86±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。P-MR 群でも、いずれの評価項目も継続投与期移行後にさらに改善し、58 週時まで維持した。

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について、MR-MR 群の改善率は 6 週時 68.4%、34 週時 80.0%及び 58 週時 92.6%であり、継続投与期移行後 26 週時まで経時的に増加し、58 週時まで概ね同程度で推移し、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 群の改善率は継続投与期移行後にさらに増加した。

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。

2.7.3.6 引用文献

（1） Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1410-9.［資料 5.4-5］

（2） Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. 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. Acta Derm Venereol. 2012;92:502–7. ［資料 5.4-32］

（3） オキサトミド臨床研究班．皮膚瘙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－．西日皮膚 1983;45: 1042-51.［資料 5.4-33］

（4） Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, et al. The Japanese Version of Skindex-16: A Brief Quality-of-Life Measure for Patients with Skin Disease. J Dermatol. 2002;29:693-8.［資料 5.4-34］

（5） 江畑 俊哉、石氏 陽三、佐伯 秀久、他．5D itch scale 日本語版の作成．日皮会誌 2015;125:1035-40.［資料 5.4-35］

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7- 1　有効性評価項目（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）

MR13A9-3	MR13A9-4	MR13A9-5
1) 主要評価項目 VAS 変化量（投与期間後半 7 日間の朝夕いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量） 「前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均」－「投与期間後半 7 日間の VAS 値の平均」 2) 副次評価項目 ・VAS 変化量 ・VAS 改善度 ・白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量 ・白取の重症度基準に基づく改善度	1) 主要評価項目 かゆみに対する NRS スコア（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） 2) 副次評価項目 ・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 ・Patient Global Impression of Change（PGIC）	1) 主要評価項目 かゆみに対する NRS スコア（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） 2) 副次評価項目 ・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 ・Patient Global Impression of Change（PGIC）

表 2.7.3.7- 2　白取の重症度基準

程度	日中の症状	夜間の症状
4：激烈な痒み	いてもたってもおられない痒み。掻いてもおさまらず、ますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れず、しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。
3：中等度の痒み	かなり痒く、人前でも掻く。痒みのためイライラし､たえず掻いている。	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。
2：軽度な痒み	時に手がゆき、軽く掻く程度で一応おさまり、あまり気にならない。	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。
1：軽微な痒み	時にむずむずするが、とくに掻かなくても我慢できる。	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどではない。よく眠れる。
0：症状なし	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない。	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない。

出典：白取 昭 他、皮膚瘙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－、西日皮膚 1983;45: 1042-51

表 2.7.3.7- 3　Skindex-16

過去 1 週間に次のようなことによって悩まされることが、どのくらい頻繁にありましたか。
1.　皮膚にかゆみがある
2.　皮膚に灼熱感（ヒリヒリする感じ）や、刺すような（チクチクする）感じがある
3.　皮膚に痛みがある
4.　皮膚に刺激感がある
5.　皮膚の症状が長引いたり、繰り返し悪くなったりすることがある
6.　皮膚の症状がもっと悪くなるのではないか、もっと広がったり、あとが残るのではないか、予測がつかない、などの心配がある
7.　皮膚の症状の見た目が気になる
8.　皮膚の症状に対していらだちや挫折感を感じる
9.　皮膚の症状を恥ずかしく思う
10.　皮膚の症状がうっとうしい
11.　皮膚の症状のために憂うつな気分になる
12.　皮膚の症状のために人づきあいが変わった（例：家族、友人、親しい人など）
13.　皮膚の症状のため人の輪には入りづらい
14.　皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに出すのがむずかしい
15.　皮膚の症状のため日常生活に支障がある
16.　皮膚の症状のために仕事や、余暇を楽しむことがむずかしい

項目 1～4 は症状、5～11 は感情、12～16 は機能に関する質問として分類される。各項目につき、0（まったく悩まされなかった）から 6（いつも悩まされた）の 7 段階から選択する。

日本語版著作権者：檜垣 祐子（東京女子医科大学）　出版元：MPR®株式会社

表 2.7.3.7- 4　5-D Itch Scale

1. かゆみの持続
最近の 2 週間で、1 日に何時間かゆみがありましたか。
(1)6 時間未満/日、(2)6-12 時間/日、(3)12-18 時間/日、(4)18-23 時間/日、(5)1 日中

2. かゆみの程度
最近の 2 週間のあなたのかゆみの強さの点数をつけてください。
(1)なし、(2)軽度、(3)中等度、(4)重度、(5)耐えられない

3. かゆみの傾向
最近の 2 週間であなたのかゆみは前の月と比べてよくなりましたか、あるいは悪化しましたか。
(1)完全に治った、(2)大いによくなったがまだかゆみがある、(3)少しよくなったがまだかゆみがある、(4)変わらない、(5)悪化している

4. かゆみによる悪影響
最近の 2 週間にあなたのかゆみが、以下の活動に与える影響について点数をつけてください。
・　睡眠
(1)全く影響なし、(2)時々寝つきが悪くなる、(3)しばしば寝つきが悪くなる、(4)寝つきが悪くなり、時々途中で目が覚める、(5)寝つきが悪くなり、しばしば途中で目が覚める
・　余暇・社会的活動
(1)影響なし、(2)稀に影響を与える、(3)時々影響を与える、(4)しばしば影響を与える、(5)いつも影響を与える、(＊)この質問は私には当てはまらない
・　家事・雑用
(1)影響なし、(2)稀に影響を与える、(3)時々影響を与える、(4)しばしば影響を与える、(5)いつも影響を与える、(＊)この質問は私には当てはまらない
・　仕事・学業
(1)影響なし、(2)稀に影響を与える、(3)時々影響を与える、(4)しばしば影響を与える、(5)いつも影響を与える、(＊)この質問は私には当てはまらない

5. かゆみの分布
最近の 2 週間にかゆみのあった体の部位に印をつけて下さい。リストに該当する部位がない場合は、もっとも近い部位に印をつけて下さい。
頭/頭皮(　)、顔(　)、胸(　)、腹部(　)、背中(　)、おしり(　)、ふとも(　)、すね(　)、足の甲/あしゆび(　)、足の裏(　)、手のひら(　)、手の甲/手指(　)、前腕（肘から下の部分の腕）(　)、上腕（肘から肩の部分の腕）(　)、服の触れる部分（例：ウェストバンド、下着）(　)、股(　)

出典：江畑 俊哉 他、5D itch scale 日本語版の作成、日本皮膚科学会雑誌 2015;125,1035-40.

表 2.7.3.7- 5　選択除外基準（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）

MR13A9-3	MR13A9-4	MR13A9-5
1. 選択基準 1) 前観察期間開始前までに文書による同意が得られている患者 2) 血液透析を週 3 回定期的に受けており、治験期間中に大きな治療変更あるいは病態の急変が予想されない慢性腎不全患者 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（性別及び入院・外来は問わない） 4) 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 5) 同意取得前 1 年間にかゆみに対して以下の 1 及び 2 の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 1. 「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） 2. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」（軟膏など）又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用など） 6) かゆみに対する以下の薬剤のうち 1 種類以上を使用して治療を行っている患者 1. かゆみを適応に持つ医療用医薬品（ナルフラフィン塩酸塩を除く） 2. かゆみを適応に持つ一般用医薬品 3. 保湿剤 4. 上記 3 種のいずれかを用いて調製された院内製剤	1. 選択基準 1) 年齢 20 歳以上の患者（同意取得時） 2) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人） 3) 同意取得前 12 週間以上週 3 回の血液透析（HD、オフライン HDF、オンライン HDF、I–HDF）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慢性腎不全患者（治療方針の変更を伴わない一時的な変更を除く） 4) 同意取得前 1 年間のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者 (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） 5) 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 6) 前観察期開始前より以下の薬剤のうち 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 ・かゆみを適応に持つ医薬品（医療用・一般用）（ナルフラフィン塩酸塩を除く） ・保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用） ・上記 2 種のいずれかを用いて調製された製剤	1. 選択基準 1) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者 2) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた患者 3) 同意取得前（同意取得日を含む）12 週間以上週 3 回の血液透析（HD、オフライン HDF、オンライン HDF、I-HDF）を定期的に受けており、同意取得日から後観察期終了日まで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慢性腎不全患者（旅行や他院への入院など、治療方針の変更を伴わない、一時的な透析回数及び血液透析方法の変更は可能） 4) 同意取得前 1 年以内のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者 (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） 5) 前観察期開始前より以下の薬剤のうち 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 ・かゆみを適応に持つ医薬品（医療用・一般用）（ナルフラフィン塩酸塩を除く） ・かゆみの治療を目的とした医薬品（医療用・一般用） ・保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用） ・上記のいずれかを用いて調製された製剤

表 2.7.3.7- 5　選択除外基準（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）（続き）

MR13A9-3	MR13A9-4	MR13A9-5
7) 不妊手術を受けた女性、1 年以上無月経である 56 歳以上の女性又は 1 年以上無月経である 45～55 歳の女性で投与前検査時の卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内であった患者、もしくは投与前検査時の血清妊娠検査が陰性であり、避妊（例：ホルモン避妊法、殺精子剤を併用したバリア法、子宮内避妊具、男性パートナーの精管切除術、又は禁欲）を同意取得時から後観察期間終了まで実施することに同意する患者（注：妊娠に無関係の末期腎不全に続発するヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）上昇の可能性があり、投与前検査時の血清妊娠検査の結果が不確定となった場合、投与開始前に血清妊娠検査を再度行い、結果が陰性であることを確認してもよい） 8) 男性の場合、治験薬投与開始から最終投与の 30 日後まで殺精子剤を併用したコンドームを使用すること又は異性との性交を行わないことに同意する患者（注：治験開始の 4 ヵ月以上前に精管切除を受けている男性については、上記の制限事項は該当しない） 〔本登録時選択基準〕 9) 前観察期間の後半 7 日間において、朝食後及び夕食後の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち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 10) 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（片方欠測の場合は測定された方）の VAS 値が 20 mm 以上となる日が 5 日以上の患者 11) 前観察期間における 5 回目及び 6 回目の透析日及び前観察期間終了翌日の透析日に、白取の重症度基準に基づいた日中及び夜間のかゆみ症状の程度がともに判定された日が 2 日以上あり、そのうち日中・夜間いずれか大きい方のかゆみスコアの値が「3.中等度のかゆみ」以上となる日が 2 日以上である患者	7) 治療期開始前 7 日間（0 週時当日の記録を含む 7 日間）の NRS スコアが以下のすべてを満たす患者 ・記録された日が 5 日以上 ・記録された日の平均値が 4 を超える 8) 治療期開始前 7 日間（0 週時当日の記録を含む 7 日間）の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアが以下のすべてを満たす患者 ・日中及び夜間のかゆみスコアが記録された日が 5 日以上 ・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 9) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指示に従い、症状日誌の記録ができる患者	6) 二重盲検期開始前 7 日間（投与開始日の記録を含む 7 日間）の NRS スコアが以下のすべてを満たす患者 ・記録された日が 5 日以上 ・記録された日の平均値が 4.0 を超える（4.0 は含まない） 7) 二重盲検期開始前 7 日間（投与開始日の記録を含む 7 日間）の白取の重症度基準に基づくかゆみスコアが以下のすべてを満たす患者 ・日中及び夜間のかゆみスコアが記録された日が 5 日以上 ・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 8) 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の指示に従い、症状日誌の記録ができる患者

表 2.7.3.7- 5　選択除外基準（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）（続き）

MR13A9-3	MR13A9-4	MR13A9-5
2. 除外基準 1) オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギーがある患者 2) 慢性腎不全又はその合併症以外が原因のかゆみを有する患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など） 3) 同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍を有した患者 4) 肝硬変を合併している患者 5) 投与前検査で血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2.5 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 4 倍を超える患者 6) 合併症又は既往歴が本治験の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 7) 薬物依存症又はアルコール依存症の患者 8) うつ病、統合失調症又は認知症を合併している患者 9) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale）における「自殺念慮」の第 5 項目（積極的な自殺念慮：具体的な計画および実行する意思あり）に該当、又はいずれかの「自殺行動」（自殺企図、中断された自殺企図、中断した自殺企図、予備行動）があった患者 10) 同意取得前 4 ヵ月以内に他の治験（医療機器の治験を含む）に参加し治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者、又は本治験期間中に他の治験に参加予定である患者 11) 何らかの事由により本人が VAS を記入できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 12) 同意取得前 1 ヵ月以内にかゆみに対する光線療法を行った患者 13) 過去に MR13A9 の治験に参加し治験薬の投与を受けた、又は本治験に参加し本登録された患者 14) 妊婦又は授乳中の患者 15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適切と判断した患者	2. 除外基準 1) 慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有し、治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価に影響があると判断した患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など） 2) 肝硬変を合併している患者 3) 前観察期開始前 4 週間以内にかゆみの治療を目的とした光線療法を受けた患者 4) 過去に MR13A9 の治験に参加し治験薬（プラセボ含む）の投与を受けた患者 5) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の評価に影響を与える合併症又は既往歴を有すると判断した患者 6) 過去にナルフラフィン塩酸塩に対する副作用が認められた患者のうち、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者 7) オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者 8) 前観察期開始時の臨床検査が以下(1)～(3)のいずれかに該当する患者 (1) ALT 値>基準値上限 2.5 倍 (2) AST 値>基準値上限 2.5 倍 (3) 総ビリルビン値>基準値上限 2 倍 9) 前観察期開始時のドライウェイトが 24 kg 未満の患者 10) うっ血性心不全（NYHA 機能分類 Class IV）を有する患者 11) 悪性腫瘍を合併している又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者 12) 薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者 13) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者 14) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者 15) うつ病、統合失調症又は認知症など、治験薬の評価に影響を与えうる精神疾患を有する患者	2. 除外基準 1) 慢性腎不全又は慢性腎不全に伴う合併症以外が原因のかゆみを有し、治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価に影響があると判断した患者（例：アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹など） 2) 肝硬変を合併している患者 3) 前観察期開始前 2 週間以内にナルフラフィン塩酸塩を使用した患者 4) 前観察期開始前 4 週間以内にかゆみの治療を目的とした光線療法を受けた患者 5) 過去に MR13A9 の治験に参加し治験薬（プラセボ含む）の投与を受けた患者 6) 過去にナルフラフィン塩酸塩に対する副作用が認められた患者のうち、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者 7) オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者 8) 前観察期開始時の臨床検査が以下(1)～(3)のいずれかに該当する患者 (1) ALT 値：基準値上限の 2.5 倍を超える (2) AST 値：基準値上限の 2.5 倍を超える (3) 総ビリルビン値：基準値上限の 2 倍を超える 9) うっ血性心不全（NYHA 機能分類 Class IV）を有する患者 10) 悪性腫瘍を合併している又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者 11) 薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者 12) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者 13) 高度の薬物過敏症（アナフィラキシーショックなど）の既往歴を有する患者 14) うつ病、統合失調症又は認知症を合併している患者 15) 治験薬の評価に影響を与えうる精神疾患を合併している患者

表 2.7.3.7- 5　選択除外基準（MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）（続き）

MR13A9-3	MR13A9-4	MR13A9-5
	16) 妊娠中の患者、授乳中の患者、同意取得時から後観察期終了時までの間に妊娠を希望する患者、又は適切な方法で避妊する意思のない女性患者 17) 治験薬投与開始から最終投与日の 12 週後まで、適切な方法で避妊する意思のない男性患者 18) 同意取得前 12 週以内に他の治験（医療機器の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者、又は後観察期終了時までに、他の治験の参加予定がある患者 19) 同意取得時から後観察期終了時までに、医学的な処置を必要とする入院が予定されている患者 20) 本治験に参加し、選択基準 7)又は 8)を満たさず前観察期中止となった患者 21) 再登録後、前観察期中止となった患者 22) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者	16) 妊娠中の患者、授乳中の患者、同意取得時から後観察期終了時までに妊娠を希望する患者、又は適切な方法で避妊する意思のない女性患者 17) 治験薬投与開始から最終投与日の 12 週後まで、適切な方法で避妊する意思のない男性患者 18) 同意取得前 12 週以内に他の治験（医療機器又は再生医療等製品の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器等の処置を受けた患者、又は後観察期終了時までに他の治験に参加予定がある患者 19) 同意取得時から後観察期終了時までに医学的な処置を必要とする入院（1 泊以上）が予定されている患者 20) 本治験に参加し、選択基準 6)又は 7)を満たさず前観察期中止となった患者 21) 再登録後、前観察期中止となった患者 22) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者
		継続投与期移行基準 1) 二重盲検期に中止していない被験者 2) 二重盲検期の治験薬の投与回数が 14 回以上であった被験者 3) 二重盲検期の症状日誌の入力率が 70%以上であった被験者 4) 治験責任医師又は治験分担医師より、安全性又はその他の理由により継続投与期への移行が不適当と判断されていない被験者

表 2.7.3.7- 6　被験者背景 - 頻度集計（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）

Study				MR13A9-4					
Group		Overall		MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	246	---	61	---	61	---	61	---
Sex	Male	185	75.2	50	82.0	45	73.8	47	77.0
	Female	61	24.8	11	18.0	16	26.2	14	23.0
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	119	---	28	---	32	---	32	---
	Glomerulonephritis Chronic	46	---	12	---	11	---	13	---
	Nephrosclerosis	39	---	8	---	14	---	7	---
	Polycystic Kidney	9	---	2	---	0	---	4	---
	Pyelonephritis Chronic	0	---	0	---	0	---	0	---
	Other	20	---	5	---	4	---	3	---
	Unspecified	20	---	8	---	1	---	3	---
Type of Dialysis	HD	104	42.3	23	37.7	27	44.3	30	49.2
	HDF	142	57.7	38	62.3	34	55.7	31	50.8
	Off-line HDF	5	2.0	1	1.6	2	3.3	1	1.6
	On-line HDF	106	43.1	29	47.5	25	41.0	22	36.1
	I-HDF	31	12.6	8	13.1	7	11.5	8	13.1
Remaining Renal Function	No	158	64.2	39	63.9	36	59.0	42	68.9
	Yes	88	35.8	22	36.1	25	41.0	19	31.1
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	119	48.4	31	50.8	31	50.8	28	45.9
	Yes	127	51.6	30	49.2	30	49.2	33	54.1
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	223	90.7	56	91.8	56	91.8	55	90.2
	Yes	23	9.3	5	8.2	5	8.2	6	9.8
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	190	---	47	---	46	---	46	---
	Antiallergic	69	---	15	---	17	---	19	---
	Steroid	95	---	24	---	27	---	23	---
	Other	225	---	56	---	55	---	56	---
Central Nervous System Medication	No	108	43.9	33	54.1	28	45.9	16	26.2
	Yes	138	56.1	28	45.9	33	54.1	45	73.8
	Hypnotic	117	---	25	---	29	---	36	---
	Anxiolytic	73	---	15	---	18	---	25	---
	Anticonvulsant	77	---	15	---	19	---	27	---
	Antidepressant	33	---	5	---	7	---	12	---
Age (years)	<65	107	43.5	23	37.7	25	41.0	29	47.5
	65<=	139	56.5	38	62.3	36	59.0	32	52.5
Dry Weight (kg)	<45	17	6.9	6	9.8	5	8.2	3	4.9
	45<= <65	150	61.0	34	55.7	39	63.9	38	62.3
	65<= <85	65	26.4	15	24.6	15	24.6	16	26.2
	85<=	14	5.7	6	9.8	2	3.3	4	6.6
Hemodialysis History (years)	<6	128	52.0	30	49.2	33	54.1	28	45.9
	6<=	118	48.0	31	50.8	28	45.9	33	54.1
Disease Duration of Itch (years)	<4	138	56.1	38	62.3	29	47.5	33	54.1
	4<=	108	43.9	23	37.7	32	52.5	28	45.9

表 2.7.3.7- 6　被験者背景 - 頻度集計（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）（続き）

Study		MR13A9-4				MR13A9-5 (DB)			
Group		Placebo		Overall		MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	63	---	173	---	85	---	88	---
Sex	Male	43	68.3	146	84.4	74	87.1	72	81.8
	Female	20	31.7	27	15.6	11	12.9	16	18.2
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	27	---	73	---	36	---	37	---
	Glomerulonephritis Chronic	10	---	40	---	21	---	19	---
	Nephrosclerosis	10	---	21	---	8	---	13	---
	Polycystic Kidney	3	---	14	---	8	---	6	---
	Pyelonephritis Chronic	0	---	3	---	3	---	0	---
	Other	8	---	10	---	3	---	7	---
	Unspecified	8	---	12	---	6	---	6	---
Type of Dialysis	HD	24	38.1	68	39.3	28	32.9	40	45.5
	HDF	39	61.9	105	60.7	57	67.1	48	54.5
	Off-line HDF	1	1.6	7	4.0	3	3.5	4	4.5
	On-line HDF	30	47.6	79	45.7	44	51.8	35	39.8
	I-HDF	8	12.7	19	11.0	10	11.8	9	10.2
Remaining Renal Function	No	41	65.1	112	64.7	54	63.5	58	65.9
	Yes	22	34.9	61	35.3	31	36.5	30	34.1
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	29	46.0	78	45.1	37	43.5	41	46.6
	Yes	34	54.0	95	54.9	48	56.5	47	53.4
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	56	88.9	157	90.8	78	91.8	79	89.8
	Yes	7	11.1	16	9.2	7	8.2	9	10.2
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	51	---	134	---	69	---	65	---
	Antiallergic	18	---	57	---	29	---	28	---
	Steroid	21	---	74	---	38	---	36	---
	Other	58	---	162	---	79	---	83	---
Central Nervous System Medication	No	31	49.2	122	70.5	62	72.9	60	68.2
	Yes	32	50.8	51	29.5	23	27.1	28	31.8
	Hypnotic	27	---	47	---	22	---	25	---
	Anxiolytic	15	---	19	---	7	---	12	---
	Anticonvulsant	16	---	21	---	7	---	14	---
	Antidepressant	9	---	18	---	6	---	12	---
Age (years)	<65	30	47.6	76	43.9	40	47.1	36	40.9
	65<=	33	52.4	97	56.1	45	52.9	52	59.1
Dry Weight (kg)	<45	3	4.8	9	5.2	5	5.9	4	4.5
	45<= <65	39	61.9	97	56.1	48	56.5	49	55.7
	65<= <85	19	30.2	59	34.1	27	31.8	32	36.4
	85<=	2	3.2	8	4.6	5	5.9	3	3.4
Hemodialysis History (years)	<6	37	58.7	76	43.9	38	44.7	38	43.2
	6<=	26	41.3	97	56.1	47	55.3	50	56.8
Disease Duration of Itch (years)	<4	38	60.3	82	47.4	39	45.9	43	48.9
	4<=	25	39.7	91	52.6	46	54.1	45	51.1

(Source: 5.3.5.3-1 Table 8.1-1)

表 2.7.3.7- 7　被験者背景 - 要約統計量（MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験）

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	64.2	11.2	35	58	67	71	84
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	65.6	11.4	36	60	68	75	82
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	64.4	11.7	34	59	68	72	85
		Placebo	63	64.1	12.7	31	54	66	72	87
		Overall	246	64.5	11.7	31	57	67	72	87
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	64.4	10.5	41	57	66	72	85
		Placebo	88	64.1	12.7	25	58	67	73	85
		Overall	173	64.2	11.7	25	57	66	72	85
Dry Weight (kg)	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	61.25	13.86	39.5	52.6	60.0	66.0	102.4
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	59.98	11.22	41.3	53.3	58.0	66.0	88.5
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	62.85	13.39	38.8	54.4	61.5	71.0	106.5
		Placebo	63	60.63	12.71	35.0	51.5	60.2	67.0	97.8
		Overall	246	61.17	12.80	35.0	52.6	59.5	67.0	106.5
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	62.64	11.63	40.5	54.5	62.0	71.0	94.5
		Placebo	88	63.33	12.94	39.5	54.1	62.0	69.9	114.0
		Overall	173	62.99	12.28	39.5	54.1	62.0	70.5	114.0
Hemodialysis History (years)	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	7.0	6.5	0	3	6	9	37
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	6.7	7.2	0	2	5	8	39
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	7.7	6.5	0	2	6	12	29
		Placebo	63	6.8	6.1	0	2	5	10	27
		Overall	246	7.1	6.5	0	2	5	10	39
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	8.4	7.6	0	3	6	11	30
		Placebo	88	7.9	6.7	0	3	6	11	30
		Overall	173	8.1	7.1	0	3	6	11	30
Single-pool Kt/V	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	1.435	0.267	0.73	1.30	1.43	1.58	2.12
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	1.511	0.309	0.90	1.31	1.47	1.61	2.53
		MR13A9 1.0 µg/kg	60	1.516	0.415	0.74	1.29	1.48	1.61	3.78
		Placebo	63	1.498	0.343	0.94	1.25	1.47	1.64	2.68
		Overall	245	1.490	0.337	0.73	1.29	1.46	1.61	3.78
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	1.496	0.267	1.02	1.31	1.47	1.64	2.51
		Placebo	88	1.531	0.301	1.00	1.31	1.51	1.68	2.41
		Overall	173	1.514	0.284	1.00	1.31	1.49	1.65	2.51
Urea Reduction Ratio (%)	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	68.8	7.2	43	66	70	73	80
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	70.2	6.6	53	66	70	73	86
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	70.6	8.4	44	66	70	75	97
		Placebo	63	70.2	7.6	54	65	70	75	88
		Overall	246	70.0	7.4	43	65	70	74	97
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	70.3	5.9	57	65	71	74	86
		Placebo	88	71.2	6.3	57	66	72	75	85
		Overall	173	70.7	6.1	57	66	71	74	86
Disease Duration of Itch (years)	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	3.7	3.5	0	1	2	6	17
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	4.5	4.4	0	2	4	6	29
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	4.8	4.9	0	1	3	7	26
		Placebo	63	4.3	4.4	0	2	3	5	23
		Overall	246	4.3	4.3	0	2	3	6	29
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	5.7	5.5	0	2	4	7	30
		Placebo	88	4.6	3.8	0	1	4	7	16
		Overall	173	5.1	4.7	0	1	4	7	30
Average NRS Score	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	6.35	1.24	4.1	5.3	6.3	7.0	9.6
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	6.83	1.40	4.4	5.7	7.0	8.0	10.0
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	6.47	1.29	4.1	5.9	6.3	7.1	9.4
		Placebo	63	6.53	1.31	4.1	5.3	6.9	7.6	9.7
		Overall	246	6.55	1.31	4.1	5.6	6.6	7.4	10.0
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	6.57	1.29	4.1	5.7	6.4	7.5	9.7
		Placebo	88	6.40	1.28	4.1	5.3	6.3	7.4	10.0
		Overall	173	6.48	1.28	4.1	5.6	6.3	7.4	10.0

表 2.7.3.7- 7　被験者背景 - 要約統計量（続き）

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	2.84	0.27	2.3	2.7	2.9	3.0	4.0
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	2.98	0.35	2.3	2.7	3.0	3.1	4.0
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	2.95	0.30	2.3	2.8	3.0	3.0	4.0
		Placebo	63	2.89	0.29	2.4	2.7	2.9	3.0	4.0
		Overall	246	2.91	0.31	2.3	2.7	3.0	3.0	4.0
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	2.98	0.36	2.3	2.9	3.0	3.0	4.0
		Placebo	88	2.96	0.37	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
		Overall	173	2.97	0.36	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
Skindex-16, Overall Score	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	35.0	17.1	5	23	31	49	76
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	42.6	21.8	3	21	45	57	82
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	36.8	22.2	3	19	34	50	97
		Placebo	63	37.2	20.6	4	18	35	54	76
		Overall	246	37.9	20.6	3	20	36	53	97
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	38.9	17.7	7	26	36	51	84
		Placebo	88	38.9	17.5	4	25	38	51	78
		Overall	173	38.9	17.6	4	26	38	51	84
5-D Itch Scale, Total Score	MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	15.6	2.9	10	13	16	17	24
		MR13A9 0.5 µg/kg	61	16.4	3.2	9	14	16	19	23
		MR13A9 1.0 µg/kg	61	16.2	2.9	8	15	15	18	22
		Placebo	63	15.9	2.6	9	14	16	18	21
		Overall	246	16.0	2.9	8	14	16	18	24
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	85	15.7	2.8	10	14	15	18	21
		Placebo	88	15.4	3.0	8	13	15	17	22
		Overall	173	15.5	2.9	8	13	15	18	22

(Source: 5.3.5.3-1 Table 8.1-2 改編)

表 2.7.3.7- 8　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 日中のスコア - MMRM（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Daytime

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	-0.27	0.06	-0.38	-0.16
	2	61	-0.59	0.07	-0.72	-0.45
	3	60	-0.72	0.08	-0.88	-0.57
	4	59	-0.83	0.09	-1.00	-0.66
	5	59	-0.85	0.09	-1.02	-0.68
	6	59	-1.03	0.09	-1.20	-0.85
	7	59	-1.02	0.10	-1.21	-0.83
	8	59	-1.16	0.10	-1.36	-0.96
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	-0.42	0.06	-0.53	-0.31
	2	57	-0.74	0.07	-0.88	-0.60
	3	58	-1.02	0.08	-1.17	-0.86
	4	56	-1.12	0.09	-1.29	-0.95
	5	55	-1.16	0.09	-1.33	-0.98
	6	54	-1.13	0.09	-1.31	-0.94
	7	53	-1.24	0.10	-1.44	-1.04
	8	53	-1.23	0.11	-1.44	-1.03
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	-0.46	0.06	-0.57	-0.35
	2	59	-0.78	0.07	-0.92	-0.64
	3	58	-0.95	0.08	-1.10	-0.79
	4	54	-1.01	0.09	-1.18	-0.84
	5	55	-1.05	0.09	-1.22	-0.87
	6	55	-1.10	0.09	-1.28	-0.91
	7	53	-1.13	0.10	-1.33	-0.93
	8	53	-1.27	0.11	-1.48	-1.07
Placebo	1	63	-0.35	0.05	-0.46	-0.24
	2	62	-0.56	0.07	-0.69	-0.43
	3	61	-0.65	0.08	-0.81	-0.50
	4	61	-0.73	0.08	-0.89	-0.56
	5	61	-0.82	0.09	-0.99	-0.65
	6	59	-0.80	0.09	-0.98	-0.63
	7	59	-0.89	0.10	-1.08	-0.70
	8	58	-0.99	0.10	-1.19	-0.79

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 μg/kg	1	0.08	0.08	-0.07	0.24	P=0.301
	2	-0.03	0.10	-0.22	0.16	P=0.753
	3	-0.07	0.11	-0.29	0.15	P=0.516
	4	-0.10	0.12	-0.33	0.14	P=0.409
	5	-0.03	0.12	-0.27	0.21	P=0.778
	6	-0.23	0.13	-0.48	0.02	P=0.074
	7	-0.13	0.14	-0.40	0.15	P=0.357
	8	-0.17	0.14	-0.45	0.12	P=0.246
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.07	0.08	-0.22	0.09	P=0.406
	2	-0.18	0.10	-0.37	0.01	P=0.061
	3	-0.36	0.11	-0.59	-0.14	P=0.001
	4	-0.39	0.12	-0.63	-0.15	P=0.001
	5	-0.34	0.12	-0.58	-0.10	P=0.005
	6	-0.33	0.13	-0.58	-0.07	P=0.011
	7	-0.35	0.14	-0.63	-0.07	P=0.013
	8	-0.24	0.15	-0.53	0.04	P=0.096

表 2.7.3.7- 8　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 日中のスコア - MMRM（MR13A9-4 試験）（続き）

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 1.0 μg/kg	1	-0.11	0.08	-0.26	0.05	P=0.171
	2	-0.22	0.10	-0.41	-0.03	P=0.022
	3	-0.29	0.11	-0.52	-0.07	P=0.009
	4	-0.28	0.12	-0.52	-0.04	P=0.020
	5	-0.23	0.12	-0.47	0.01	P=0.061
	6	-0.30	0.13	-0.55	-0.04	P=0.022
	7	-0.24	0.14	-0.52	0.04	P=0.092
	8	-0.28	0.15	-0.57	0.00	P=0.053

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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-9)

表 2.7.3.7- 9　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 夜間のスコア- MMRM（MR13A9-4 試験）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Night-time

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	1	61	-0.28	0.06	-0.40	-0.16
	2	61	-0.54	0.08	-0.68	-0.39
	3	60	-0.66	0.09	-0.83	-0.49
	4	59	-0.81	0.09	-0.99	-0.63
	5	59	-0.83	0.09	-1.01	-0.64
	6	59	-0.99	0.10	-1.18	-0.79
	7	59	-0.97	0.10	-1.17	-0.76
	8	59	-1.10	0.11	-1.31	-0.89
MR13A9 0.5 μg/kg	1	60	-0.44	0.06	-0.56	-0.32
	2	57	-0.73	0.08	-0.89	-0.58
	3	58	-1.05	0.09	-1.23	-0.88
	4	56	-1.19	0.09	-1.37	-1.01
	5	55	-1.27	0.10	-1.46	-1.08
	6	54	-1.26	0.10	-1.46	-1.06
	7	53	-1.40	0.11	-1.61	-1.19
	8	53	-1.40	0.11	-1.62	-1.19
MR13A9 1.0 μg/kg	1	59	-0.48	0.06	-0.61	-0.36
	2	59	-0.82	0.08	-0.97	-0.67
	3	58	-0.96	0.09	-1.13	-0.79
	4	54	-1.01	0.09	-1.20	-0.83
	5	55	-1.02	0.10	-1.21	-0.83
	6	55	-1.09	0.10	-1.29	-0.90
	7	53	-1.19	0.11	-1.40	-0.99
	8	53	-1.26	0.11	-1.47	-1.04
Placebo	1	63	-0.30	0.06	-0.42	-0.19
	2	62	-0.52	0.07	-0.66	-0.37
	3	61	-0.65	0.08	-0.82	-0.49
	4	61	-0.69	0.09	-0.87	-0.51
	5	61	-0.87	0.09	-1.05	-0.68
	6	59	-0.88	0.10	-1.07	-0.69
	7	59	-0.96	0.10	-1.16	-0.76
	8	58	-1.07	0.10	-1.28	-0.87

表 2.7.3.7- 9　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 夜間のスコア- MMRM（MR13A9-4 試験）（続き）

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 μg/kg	1	0.03	0.09	-0.14	0.20	P=0.747
	2	-0.02	0.11	-0.23	0.19	P=0.867
	3	0.00	0.12	-0.24	0.23	P=0.980
	4	-0.12	0.13	-0.38	0.13	P=0.340
	5	0.04	0.13	-0.22	0.30	P=0.769
	6	-0.11	0.14	-0.38	0.16	P=0.424
	7	-0.01	0.14	-0.29	0.28	P=0.966
	8	-0.02	0.15	-0.32	0.27	P=0.877
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.14	0.09	-0.31	0.03	P=0.114
	2	-0.22	0.11	-0.43	-0.01	P=0.043
	3	-0.40	0.12	-0.64	-0.16	P=0.001
	4	-0.50	0.13	-0.76	-0.25	P<0.001
	5	-0.41	0.13	-0.67	-0.14	P=0.002
	6	-0.38	0.14	-0.66	-0.11	P=0.006
	7	-0.44	0.15	-0.72	-0.15	P=0.003
	8	-0.33	0.15	-0.63	-0.03	P=0.030
MR13A9 1.0 μg/kg	1	-0.18	0.09	-0.35	-0.01	P=0.041
	2	-0.30	0.11	-0.51	-0.09	P=0.004
	3	-0.31	0.12	-0.55	-0.07	P=0.011
	4	-0.32	0.13	-0.58	-0.07	P=0.013
	5	-0.15	0.13	-0.42	0.11	P=0.252
	6	-0.22	0.14	-0.49	0.06	P=0.121
	7	-0.23	0.15	-0.52	0.06	P=0.112
	8	-0.18	0.15	-0.48	0.11	P=0.225

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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-9)

表 2.7.3.7- 10　Skindex-16 サブスコアのベースラインからの変化量 - MMRM

（MR13A9-4 試験）

Parameter: Skindex-16, Symptom Score

					Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	4	59	-21.73	2.22	-26.11	-17.34
	8	59	-26.39	2.43	-31.17	-21.61
MR13A9 0.5 μg/kg	4	56	-28.88	2.29	-33.40	-24.36
	8	53	-27.65	2.55	-32.67	-22.64
MR13A9 1.0 μg/kg	4	55	-19.02	2.30	-23.56	-14.48
	8	54	-24.98	2.53	-29.96	-19.99
Placebo	4	61	-20.73	2.18	-25.03	-16.42
	8	59	-24.54	2.41	-29.29	-19.78

				Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.25 μg/kg	4	-1.00	3.12	-7.15	5.14	P=0.748
	8	-1.85	3.42	-8.60	4.89	P=0.588
MR13A9 0.5 μg/kg	4	-8.15	3.17	-14.39	-1.91	P=0.010
	8	-3.12	3.51	-10.02	3.79	P=0.374
MR13A9 1.0 μg/kg	4	1.70	3.18	-4.55	7.96	P=0.592
	8	-0.44	3.49	-7.33	6.45	P=0.899

Parameter: Skindex-16, Emotion Score

					Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.25 μg/kg	4	59	-26.44	2.40	-31.17	-21.71
	8	59	-31.28	2.39	-35.99	-26.57
MR13A9 0.5 μg/kg	4	56	-32.07	2.47	-36.93	-27.21
	8	53	-35.87	2.51	-40.81	-30.92
MR13A9 1.0 μg/kg	4	55	-24.88	2.48	-29.77	-20.00
	8	54	-29.62	2.49	-34.53	-24.72
Placebo	4	61	-25.22	2.36	-29.86	-20.58
	8	59	-31.11	2.38	-35.79	-26.43

				Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.25 μg/kg	4	-1.22	3.36	-7.84	5.41	P=0.717
	8	-0.17	3.37	-6.81	6.47	P=0.959
MR13A9 0.5 μg/kg	4	-6.85	3.41	-13.57	-0.12	P=0.046
	8	-4.76	3.46	-11.57	2.05	P=0.170
MR13A9 1.0 μg/kg	4	0.34	3.42	-6.40	7.08	P=0.921
	8	1.48	3.44	-5.30	8.26	P=0.666

表 2.7.3.7- 10　Skindex-16 サブスコアのベースラインからの変化量 - MMRM （MR13A9-4 試験）（続き）

Parameter: Skindex-16, Function Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 µg/kg	4	59	-10.58	1.55	-13.63	-7.53
	8	59	-12.89	1.60	-16.04	-9.75
MR13A9 0.5 µg/kg	4	56	-14.82	1.59	-17.96	-11.68
	8	53	-16.10	1.67	-19.39	-12.80
MR13A9 1.0 µg/kg	4	55	-11.03	1.60	-14.19	-7.87
	8	54	-11.31	1.66	-14.58	-8.04
Placebo	4	61	-12.08	1.52	-15.08	-9.08
	8	59	-13.79	1.59	-16.91	-10.67

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 µg/kg	4	1.51	2.17	-2.77	5.78	P=0.487
	8	0.90	2.25	-3.53	5.32	P=0.690
MR13A9 0.5 µg/kg	4	-2.74	2.21	-7.09	1.61	P=0.216
	8	-2.31	2.31	-6.86	2.24	P=0.318
MR13A9 1.0 µg/kg	4	1.06	2.21	-3.30	5.41	P=0.633
	8	2.48	2.30	-2.05	7.00	P=0.281

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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-12)

表 2.7.3.7- 11　5-D Itch Scale コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 - MMRM （MR13A9-4 試験）

Parameter: 5-D Itch Scale, Duration Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 µg/kg	4	59	-0.9	0.1	-1.1	-0.7
	8	59	-1.2	0.1	-1.4	-1.1
MR13A9 0.5 µg/kg	4	56	-1.3	0.1	-1.4	-1.1
	8	53	-1.3	0.1	-1.4	-1.1
MR13A9 1.0 µg/kg	4	55	-1.1	0.1	-1.3	-0.9
	8	54	-1.3	0.1	-1.5	-1.2
Placebo	4	61	-1.0	0.1	-1.1	-0.8
	8	59	-1.2	0.1	-1.3	-1.0

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 µg/kg	4	0.1	0.1	-0.2	0.3	P=0.518
	8	0.0	0.1	-0.2	0.2	P=0.786
MR13A9 0.5 µg/kg	4	-0.3	0.1	-0.6	0.0	P=0.025
	8	-0.1	0.1	-0.3	0.1	P=0.418
MR13A9 1.0 µg/kg	4	-0.1	0.1	-0.4	0.1	P=0.313
	8	-0.1	0.1	-0.4	0.1	P=0.194

Parameter: 5-D Itch Scale, Degree Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 µg/kg	4	59	-1.0	0.1	-1.1	-0.8
	8	59	-1.2	0.1	-1.4	-1.1
MR13A9 0.5 µg/kg	4	56	-1.1	0.1	-1.3	-1.0
	8	53	-1.3	0.1	-1.4	-1.1
MR13A9 1.0 µg/kg	4	55	-1.0	0.1	-1.1	-0.8
	8	54	-1.2	0.1	-1.3	-1.0
Placebo	4	61	-0.6	0.1	-0.8	-0.5
	8	59	-0.9	0.1	-1.0	-0.7

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 µg/kg	4	-0.3	0.1	-0.6	-0.1	P=0.003
	8	-0.3	0.1	-0.5	-0.1	P=0.002
MR13A9 0.5 µg/kg	4	-0.5	0.1	-0.8	-0.3	P<0.001
	8	-0.4	0.1	-0.6	-0.2	P<0.001
MR13A9 1.0 µg/kg	4	-0.3	0.1	-0.6	-0.1	P=0.005
	8	-0.3	0.1	-0.5	0.0	P=0.018

表 2.7.3.7- 11　5-D Itch Scale コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 - MMRM （MR13A9-4 試験）（続き）

Parameter: 5-D Itch Scale, Direction Score

					Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.25 µg/kg	4	59	-1.5	0.1	-1.7	-1.3
	8	59	-1.6	0.1	-1.8	-1.4
MR13A9 0.5 µg/kg	4	56	-1.6	0.1	-1.8	-1.4
	8	53	-1.5	0.1	-1.7	-1.3
MR13A9 1.0 µg/kg	4	55	-1.8	0.1	-2.0	-1.6
	8	54	-1.8	0.1	-2.0	-1.6
Placebo	4	61	-1.2	0.1	-1.4	-1.0
	8	59	-1.4	0.1	-1.6	-1.2

				Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.25 µg/kg	4	-0.2	0.1	-0.5	0.0	P=0.094
	8	-0.2	0.2	-0.5	0.2	P=0.318
MR13A9 0.5 µg/kg	4	-0.4	0.1	-0.7	-0.1	P=0.007
	8	-0.1	0.2	-0.4	0.3	P=0.689
MR13A9 1.0 µg/kg	4	-0.6	0.1	-0.9	-0.3	P<0.001
	8	-0.4	0.2	-0.7	-0.1	P=0.020

Parameter: 5-D Itch Scale, Disability Score

					Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.25 µg/kg	4	59	-1.3	0.1	-1.6	-1.1
	8	59	-1.7	0.1	-2.0	-1.5
MR13A9 0.5 µg/kg	4	56	-1.4	0.1	-1.7	-1.2
	8	53	-1.5	0.1	-1.8	-1.3
MR13A9 1.0 µg/kg	4	55	-1.2	0.1	-1.5	-0.9
	8	54	-1.6	0.1	-1.8	-1.3
Placebo	4	61	-1.1	0.1	-1.4	-0.9
	8	59	-1.5	0.1	-1.7	-1.3

				Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.25 µg/kg	4	-0.2	0.2	-0.5	0.2	P=0.351
	8	-0.2	0.2	-0.6	0.1	P=0.175
MR13A9 0.5 µg/kg	4	-0.3	0.2	-0.7	0.1	P=0.101
	8	0.0	0.2	-0.4	0.3	P=0.829
MR13A9 1.0 µg/kg	4	-0.1	0.2	-0.4	0.3	P=0.740
	8	-0.1	0.2	-0.4	0.2	P=0.608

表 2.7.3.7- 11　5-D Itch Scale コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 - MMRM （MR13A9-4 試験）（続き）

Parameter: 5-D Itch Scale, Distribution Score

Group	Time (Weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.25 µg/kg	4	59	-0.7	0.1	-0.9	-0.5
	8	59	-0.8	0.1	-1.0	-0.6
MR13A9 0.5 µg/kg	4	56	-0.8	0.1	-1.0	-0.6
	8	53	-0.9	0.1	-1.1	-0.7
MR13A9 1.0 µg/kg	4	55	-0.7	0.1	-0.9	-0.5
	8	54	-1.0	0.1	-1.2	-0.8
Placebo	4	61	-0.6	0.1	-0.8	-0.4
	8	59	-0.8	0.1	-1.0	-0.6

Group	Time (Weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.25 µg/kg	4	-0.1	0.1	-0.4	0.2	P=0.350
	8	0.0	0.1	-0.3	0.3	P=0.884
MR13A9 0.5 µg/kg	4	-0.2	0.2	-0.5	0.1	P=0.142
	8	-0.1	0.1	-0.4	0.2	P=0.565
MR13A9 1.0 µg/kg	4	-0.1	0.2	-0.4	0.2	P=0.592
	8	-0.2	0.1	-0.4	0.1	P=0.304

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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 8.2.1-1)

表 2.7.3.7- 12　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 日中のスコア- MMRM（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Daytime

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	84	-0.25	0.05	-0.34	-0.15
	2	83	-0.47	0.06	-0.59	-0.35
	3	82	-0.72	0.07	-0.85	-0.58
	4	82	-0.78	0.07	-0.92	-0.65
Placebo	1	88	-0.22	0.05	-0.31	-0.13
	2	87	-0.33	0.06	-0.45	-0.21
	3	87	-0.39	0.07	-0.52	-0.26
	4	86	-0.41	0.07	-0.54	-0.27

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.03	0.07	-0.16	0.11	P=0.706
	2	-0.14	0.09	-0.31	0.03	P=0.105
	3	-0.32	0.10	-0.51	-0.13	P<0.001
	4	-0.38	0.10	-0.57	-0.18	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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-15)

表 2.7.3.7- 13　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 夜間のスコア - MMRM（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Night-time

Group	Time (weeks)	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	1	84	-0.23	0.05	-0.32	-0.13
	2	83	-0.48	0.07	-0.61	-0.35
	3	82	-0.67	0.07	-0.81	-0.54
	4	82	-0.78	0.07	-0.92	-0.64
Placebo	1	88	-0.17	0.05	-0.26	-0.08
	2	87	-0.30	0.06	-0.43	-0.18
	3	87	-0.37	0.07	-0.49	-0.24
	4	86	-0.41	0.07	-0.54	-0.27

Group	Time (weeks)	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
				Lower	Upper	
MR13A9 0.5 μg/kg	1	-0.06	0.07	-0.19	0.07	P=0.376
	2	-0.18	0.09	-0.36	0.00	P=0.050
	3	-0.31	0.09	-0.49	-0.12	P=0.001
	4	-0.37	0.10	-0.56	-0.17	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 as covariate, and used Kenward-Roger method with unstructured covariance matrix.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-15)

表 2.7.3.7- 14　Skindex-16 サブスコアのベースラインからの変化量 - ANCOVA（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: Skindex-16, Symptom Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-18.96	2.01	-22.92	-14.99
Placebo	86	-12.39	1.99	-16.31	-8.48

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	-6.56	2.83	-12.14	-0.98	P=0.021

Parameter: Skindex-16, Emotion Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-24.95	2.21	-29.32	-20.58
Placebo	86	-17.13	2.19	-21.45	-12.81

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	-7.82	3.11	-13.97	-1.67	P=0.012

Parameter: Skindex-16, Function Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	84	-8.99	1.47	-11.90	-6.09
Placebo	86	-6.18	1.46	-9.05	-3.30

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 µg/kg	-2.82	2.07	-6.91	1.27	P=0.175

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Subjects

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-22)

表 2.7.3.7- 15　5-D Itch Scale コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 - ANCOVA
（MR13A9-5 試験二重盲検期）

Parameter: 5-D Itch Scale, Duration Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	84	-0.8	0.1	-1.0	-0.6
Placebo	86	-0.5	0.1	-0.7	-0.3

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	-0.3	0.2	-0.6	0.0	P=0.094

Parameter: 5-D Itch Scale, Degree Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	84	-0.7	0.1	-0.9	-0.6
Placebo	86	-0.4	0.1	-0.6	-0.3

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	-0.3	0.1	-0.5	-0.1	P=0.003

Parameter: 5-D Itch Scale, Direction Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	84	-1.3	0.1	-1.5	-1.1
Placebo	86	-0.9	0.1	-1.0	-0.7

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	-0.4	0.1	-0.7	-0.2	P=0.001

Parameter: 5-D Itch Scale, Disability Score

				Two-Sided 95% Confidence Interval	
Group	N	Adjusted Mean	SE	Lower	Upper
MR13A9 0.5 μg/kg	84	-1.1	0.1	-1.3	-0.8
Placebo	86	-0.8	0.1	-1.0	-0.6

			Two-Sided 95% Confidence Interval		
Group	Placebo Difference	SE	Lower	Upper	P-value
MR13A9 0.5 μg/kg	-0.3	0.2	-0.6	0.0	P=0.077

表 2.7.3.7- 15　5-D Itch Scale コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 - ANCOVA （MR13A9-5 試験二重盲検期）（続き）

Parameter: 5-D Itch Scale, Distribution Score

Group	N	Adjusted Mean	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
MR13A9 0.5 µg/kg	88	-0.5	0.1	-0.7	-0.3
Placebo	86	-0.3	0.1	-0.4	-0.1

Group	Placebo Difference	SE	Two-Sided 95% Confidence Interval		P-value
			Lower	Upper	
MR13A9 0.5 µg/kg	-0.2	0.1	-0.5	0.0	P=0.086

MR13A9=ジフェリケファリン

N = Number of Subjects

The analysis model included in group as fixed effect, baseline score as covariate.

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-27)

表 2.7.3.7- 16　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア 日中のスコア

（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Daytime

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	-1	81	2.67	0.41	1.7	2.4	2.7	3.0	3.9
	BL	81	2.85	0.36	2.0	2.6	2.9	3.0	4.0
	1	81	2.60	0.52	0.9	2.3	2.7	3.0	3.7
	2	81	2.37	0.68	0.3	2.0	2.4	3.0	3.9
	3	81	2.12	0.78	0.0	1.7	2.1	2.9	3.6
	4	81	2.05	0.80	0.1	1.6	2.0	2.8	3.6
	5	81	2.03	0.77	0.0	1.7	2.0	2.6	3.4
	6	81	1.95	0.80	0.0	1.5	2.0	2.6	3.1
	7	81	1.90	0.73	0.0	1.6	2.0	2.3	3.3
	8	81	1.79	0.74	0.0	1.1	2.0	2.2	3.0
	9	81	1.78	0.75	0.0	1.1	2.0	2.3	3.0
	10	81	1.75	0.73	0.0	1.3	2.0	2.1	3.0
	11	81	1.75	0.75	0.0	1.1	2.0	2.1	3.0
	12	79	1.74	0.76	0.0	1.3	2.0	2.0	3.0
	13	79	1.78	0.77	0.0	1.1	2.0	2.3	3.0
	14	79	1.70	0.71	0.0	1.1	2.0	2.0	3.0
	15	79	1.71	0.74	0.0	1.2	1.9	2.0	3.0
	16	77	1.68	0.80	0.0	1.0	2.0	2.1	3.0
	17	78	1.73	0.73	0.0	1.1	2.0	2.0	3.0
	18	76	1.73	0.69	0.0	1.1	2.0	2.0	3.0
	19	76	1.79	0.78	0.0	1.0	2.0	2.2	3.0
	20	74	1.77	0.72	0.0	1.0	2.0	2.1	3.0
	21	73	1.72	0.73	0.0	1.1	2.0	2.0	3.0
	22	72	1.71	0.74	0.0	1.0	2.0	2.1	3.0
	23	72	1.62	0.75	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	24	71	1.62	0.79	0.0	1.0	1.8	2.0	3.2
	25	71	1.58	0.76	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	26	69	1.55	0.79	0.0	1.0	1.6	2.0	3.1
	27	69	1.59	0.78	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	28	69	1.55	0.80	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	29	68	1.57	0.79	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	30	68	1.61	0.79	0.0	1.0	1.8	2.0	3.0
	31	68	1.64	0.82	0.0	1.0	1.8	2.0	3.0
	32	67	1.59	0.78	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	33	67	1.61	0.81	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	34	67	1.56	0.78	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	35	67	1.62	0.76	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	36	64	1.56	0.76	0.0	1.0	1.8	2.0	3.1
	37	66	1.61	0.80	0.0	1.0	1.9	2.0	3.1
	38	66	1.54	0.84	0.0	1.0	2.0	2.0	3.1
	39	66	1.53	0.81	0.0	1.0	1.6	2.0	3.3
	40	66	1.49	0.83	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	41	65	1.49	0.85	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	42	66	1.48	0.81	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	43	66	1.43	0.84	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	44	65	1.40	0.83	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	45	66	1.49	0.80	0.0	1.0	1.5	2.0	3.0
	46	66	1.48	0.85	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	47	65	1.53	0.86	0.0	1.0	1.6	2.1	3.0
	48	66	1.45	0.85	0.0	1.0	1.5	2.0	3.0
	49	65	1.48	0.90	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	50	65	1.49	0.84	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	51	63	1.50	0.83	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	52	65	1.47	0.85	0.0	1.0	1.5	2.0	3.0
	53	65	1.48	0.83	0.0	1.0	1.5	2.0	3.0
	54	63	1.43	0.89	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0

表 2.7.3.7- 16　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア 日中のスコア
（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	55	63	1.55	0.83	0.0	1.0	1.8	2.1	3.3
	56	64	1.50	0.82	0.0	1.0	1.6	2.0	3.1
	57	64	1.44	0.81	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	58	58	1.43	0.88	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	FW1	71	1.59	0.76	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
P-MR	-1	83	2.65	0.46	1.6	2.3	2.7	3.0	3.9
	BL	83	2.83	0.44	1.6	2.6	3.0	3.0	4.0
	1	83	2.62	0.54	1.3	2.1	2.7	3.0	4.0
	2	82	2.50	0.54	1.0	2.0	2.6	3.0	4.0
	3	83	2.43	0.56	0.9	2.0	2.4	3.0	4.0
	4	83	2.42	0.57	1.0	2.0	2.4	3.0	4.0
	5	83	2.33	0.60	1.0	2.0	2.2	3.0	4.0
	6	83	2.27	0.67	0.6	2.0	2.1	3.0	4.0
	7	82	2.10	0.73	0.1	1.9	2.0	2.7	4.0
	8	80	1.87	0.74	0.0	1.4	2.0	2.2	3.1
	9	78	1.70	0.77	0.0	1.0	2.0	2.0	3.3
	10	77	1.64	0.78	0.0	1.0	1.9	2.1	3.3
	11	75	1.66	0.84	0.0	1.0	2.0	2.0	3.3
	12	76	1.62	0.83	0.0	1.0	1.9	2.0	3.2
	13	73	1.59	0.92	0.0	1.0	1.8	2.1	3.2
	14	73	1.61	0.89	0.0	1.0	2.0	2.0	3.1
	15	73	1.61	0.88	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	16	73	1.64	0.90	0.0	1.0	2.0	2.1	3.4
	17	72	1.57	0.90	0.0	1.0	2.0	2.0	3.2
	18	70	1.60	0.91	0.0	1.0	1.7	2.0	3.3
	19	72	1.63	0.93	0.0	1.0	2.0	2.0	4.0
	20	73	1.61	0.85	0.0	1.0	1.8	2.0	3.2
	21	73	1.60	0.89	0.0	1.0	1.9	2.0	3.3
	22	71	1.59	0.93	0.0	1.0	1.9	2.0	3.6
	23	72	1.57	0.94	0.0	1.0	1.8	2.1	3.3
	24	69	1.51	0.92	0.0	1.0	1.6	2.0	3.1
	25	69	1.53	0.95	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	26	67	1.47	0.96	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	27	69	1.51	0.96	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	28	66	1.51	0.97	0.0	1.0	1.6	2.0	3.1
	29	66	1.50	0.98	0.0	1.0	1.6	2.0	3.3
	30	65	1.55	0.98	0.0	1.0	1.9	2.1	3.0
	31	64	1.51	0.99	0.0	1.0	1.6	2.1	3.1
	32	66	1.59	0.99	0.0	1.0	1.6	2.2	3.4
	33	65	1.53	0.94	0.0	1.0	1.5	2.0	3.1
	34	63	1.51	0.89	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	35	62	1.57	0.89	0.0	1.0	1.6	2.1	3.0
	36	62	1.58	0.93	0.0	1.0	1.7	2.1	3.0
	37	61	1.65	0.88	0.0	1.0	1.8	2.2	3.0
	38	59	1.59	0.93	0.0	1.0	1.6	2.2	3.0
	39	60	1.55	0.90	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	40	59	1.58	0.88	0.0	1.0	1.8	2.1	3.0
	41	56	1.50	0.91	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	42	57	1.52	0.95	0.0	1.0	1.3	2.0	3.4
	43	56	1.61	0.89	0.0	1.0	1.6	2.2	3.2
	44	57	1.65	0.90	0.0	1.0	1.9	2.3	3.0
	45	56	1.63	0.94	0.0	1.0	1.7	2.2	3.0
	46	57	1.62	0.95	0.0	1.0	1.7	2.2	3.0
	47	57	1.52	0.96	0.0	1.0	1.4	2.1	3.0
	48	55	1.49	0.92	0.0	1.0	1.5	2.1	3.0
	49	56	1.44	0.92	0.0	0.9	1.4	2.0	3.0
	50	57	1.47	0.97	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	51	56	1.51	1.02	0.0	0.9	1.5	2.2	3.0

表 2.7.3.7- 16　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア 日中のスコア

（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	52	58	1.44	0.89	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	53	57	1.39	0.92	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	54	58	1.40	0.92	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	55	56	1.38	0.86	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	56	54	1.48	0.90	0.0	1.0	1.6	2.0	3.1
	57	53	1.48	0.89	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	58	50	1.46	0.92	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	FW1	74	1.59	0.94	0.0	1.0	1.9	2.1	3.2

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-19)

表 2.7.3.7- 17　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア 夜間のスコア

（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Average Shiratori Severity Score, Night-time

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	-1	81	2.56	0.50	1.5	2.2	2.6	3.0	3.8
	BL	81	2.75	0.48	2.0	2.4	2.9	3.0	3.9
	1	81	2.52	0.56	0.7	2.1	2.7	3.0	3.7
	2	81	2.27	0.73	0.0	2.0	2.3	3.0	3.6
	3	81	2.07	0.74	0.0	1.9	2.1	2.6	3.2
	4	81	1.97	0.77	0.0	1.6	2.0	2.4	3.3
	5	81	1.86	0.76	0.0	1.3	2.0	2.3	3.0
	6	81	1.80	0.79	0.0	1.3	2.0	2.3	3.3
	7	81	1.81	0.71	0.0	1.3	2.0	2.2	3.0
	8	81	1.70	0.76	0.0	1.1	2.0	2.1	3.0
	9	81	1.70	0.81	0.0	1.1	2.0	2.1	3.3
	10	81	1.63	0.76	0.0	1.1	2.0	2.0	3.0
	11	81	1.60	0.79	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	12	79	1.63	0.80	0.0	1.0	2.0	2.0	3.2
	13	79	1.63	0.78	0.0	1.0	2.0	2.1	3.1
	14	79	1.56	0.76	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	15	79	1.57	0.81	0.0	1.0	1.9	2.0	3.2
	16	77	1.60	0.87	0.0	1.0	2.0	2.1	3.0
	17	78	1.61	0.83	0.0	1.0	1.9	2.0	3.1
	18	76	1.58	0.79	0.0	1.0	2.0	2.0	3.0
	19	76	1.64	0.81	0.0	1.0	2.0	2.1	3.0
	20	74	1.57	0.82	0.0	1.0	2.0	2.1	3.0
	21	73	1.55	0.79	0.0	1.0	1.8	2.0	3.0
	22	72	1.51	0.82	0.0	1.0	1.9	2.0	3.0
	23	72	1.46	0.79	0.0	0.9	1.6	2.0	3.0
	24	71	1.43	0.87	0.0	0.8	1.5	2.0	3.0
	25	71	1.39	0.86	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	26	69	1.38	0.83	0.0	1.0	1.3	2.0	3.2
	27	69	1.41	0.82	0.0	0.9	1.4	2.0	3.0
	28	69	1.42	0.78	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	29	68	1.40	0.80	0.0	0.9	1.3	2.0	3.0
	30	68	1.44	0.80	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	31	68	1.44	0.84	0.0	0.9	1.4	2.0	3.0
	32	67	1.44	0.82	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	33	67	1.47	0.84	0.0	1.0	1.7	2.0	3.0
	34	67	1.41	0.82	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	35	67	1.46	0.80	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	36	64	1.43	0.84	0.0	1.0	1.4	2.0	3.1
	37	66	1.45	0.84	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	38	66	1.41	0.85	0.0	1.0	1.3	2.0	3.1
	39	66	1.40	0.83	0.0	1.0	1.3	2.0	3.3
	40	66	1.36	0.86	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	41	65	1.39	0.87	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	42	66	1.39	0.84	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	43	66	1.29	0.87	0.0	1.0	1.1	2.0	3.0
	44	65	1.24	0.83	0.0	0.6	1.1	2.0	3.0
	45	66	1.34	0.82	0.0	0.9	1.2	2.0	3.0
	46	66	1.34	0.82	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	47	65	1.35	0.86	0.0	1.0	1.2	2.0	3.3
	48	66	1.31	0.85	0.0	0.7	1.2	2.0	3.0
	49	65	1.35	0.90	0.0	0.8	1.1	2.0	3.0
	50	65	1.33	0.87	0.0	0.9	1.3	2.0	3.0
	51	63	1.35	0.88	0.0	0.7	1.1	2.0	3.0
	52	65	1.33	0.89	0.0	0.7	1.3	2.0	3.0
	53	65	1.35	0.87	0.0	1.0	1.3	2.0	3.0
	54	63	1.27	0.88	0.0	0.7	1.1	2.0	3.0

表 2.7.3.7- 17　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア 夜間のスコア
（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	55	63	1.37	0.86	0.0	1.0	1.2	2.0	3.0
	56	64	1.33	0.81	0.0	1.0	1.2	2.0	3.0
	57	64	1.29	0.80	0.0	0.9	1.3	2.0	3.0
	58	58	1.29	0.86	0.0	0.9	1.2	2.0	3.0
	FW1	71	1.46	0.85	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
P-MR	-1	83	2.56	0.57	0.1	2.2	2.7	3.0	4.0
	BL	83	2.77	0.54	0.0	2.6	2.9	3.0	4.0
	1	83	2.61	0.59	0.0	2.1	2.7	3.0	4.0
	2	82	2.47	0.66	0.1	2.0	2.6	3.0	4.0
	3	83	2.40	0.66	0.0	2.0	2.4	3.0	4.0
	4	83	2.35	0.69	0.0	2.0	2.3	3.0	4.0
	5	83	2.31	0.68	0.0	2.0	2.3	3.0	4.0
	6	83	2.20	0.74	0.0	1.9	2.1	3.0	4.0
	7	82	2.04	0.78	0.0	1.4	2.0	2.7	4.0
	8	80	1.84	0.79	0.0	1.1	2.0	2.3	3.1
	9	78	1.66	0.85	0.0	1.0	1.9	2.0	3.6
	10	77	1.62	0.88	0.0	1.0	1.7	2.0	3.3
	11	75	1.58	0.90	0.0	1.0	1.6	2.1	3.3
	12	76	1.55	0.91	0.0	1.0	1.9	2.0	3.2
	13	73	1.53	0.96	0.0	1.0	1.9	2.1	3.2
	14	73	1.54	0.95	0.0	1.0	1.9	2.0	3.3
	15	73	1.57	0.94	0.0	1.0	1.7	2.0	3.6
	16	73	1.58	0.96	0.0	1.0	1.7	2.1	3.4
	17	72	1.51	0.93	0.0	1.0	1.5	2.0	3.2
	18	70	1.53	0.96	0.0	1.0	1.5	2.0	3.3
	19	72	1.58	0.99	0.0	1.0	1.7	2.1	4.0
	20	73	1.55	0.91	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	21	73	1.55	0.92	0.0	1.0	1.7	2.0	3.3
	22	71	1.55	0.99	0.0	1.0	1.6	2.2	3.6
	23	72	1.52	1.01	0.0	1.0	1.4	2.1	3.8
	24	69	1.49	0.97	0.0	1.0	1.4	2.0	3.3
	25	69	1.48	0.99	0.0	1.0	1.4	2.3	3.0
	26	67	1.42	1.00	0.0	1.0	1.3	2.1	3.0
	27	69	1.46	0.99	0.0	1.0	1.3	2.0	3.4
	28	66	1.45	0.96	0.0	1.0	1.4	2.0	3.3
	29	66	1.44	0.98	0.0	1.0	1.3	2.0	3.4
	30	65	1.52	1.05	0.0	1.0	1.6	2.1	3.8
	31	64	1.49	1.04	0.0	1.0	1.3	2.1	3.7
	32	66	1.49	1.00	0.0	1.0	1.4	2.1	3.6
	33	65	1.44	0.95	0.0	1.0	1.3	2.0	3.2
	34	63	1.37	0.90	0.0	1.0	1.2	2.0	3.0
	35	62	1.41	0.86	0.0	1.0	1.5	2.0	3.0
	36	62	1.45	0.91	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	37	61	1.53	0.88	0.0	1.0	1.6	2.0	3.0
	38	59	1.47	0.91	0.0	1.0	1.4	2.0	3.0
	39	60	1.47	0.88	0.0	1.0	1.5	2.0	3.0
	40	59	1.50	0.87	0.0	1.0	1.5	2.0	3.4
	41	56	1.41	0.91	0.0	1.0	1.2	2.0	3.2
	42	57	1.44	0.96	0.0	1.0	1.3	2.0	3.8
	43	56	1.52	0.95	0.0	1.0	1.5	2.0	3.6
	44	57	1.52	0.92	0.0	1.0	1.6	2.0	4.0
	45	56	1.50	0.94	0.0	1.0	1.6	2.0	3.9
	46	57	1.47	0.95	0.0	1.0	1.6	2.0	4.0
	47	57	1.38	0.95	0.0	1.0	1.3	2.0	3.7
	48	55	1.42	0.96	0.0	0.9	1.4	2.0	3.7
	49	56	1.34	0.93	0.0	0.8	1.3	2.0	3.6
	50	57	1.38	0.99	0.0	0.9	1.3	2.0	3.7
	51	56	1.37	1.01	0.0	0.7	1.2	2.0	3.7

表 2.7.3.7- 17　白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア 夜間のスコア（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	52	58	1.31	0.96	0.0	0.5	1.1	2.0	4.0
	53	57	1.26	0.92	0.0	0.6	1.1	2.0	4.0
	54	58	1.27	0.94	0.0	0.8	1.1	2.0	4.0
	55	56	1.25	0.95	0.0	0.5	1.1	2.0	4.0
	56	54	1.29	0.97	0.0	0.6	1.0	2.0	4.0
	57	53	1.28	0.95	0.0	0.7	1.1	2.0	4.0
	58	50	1.35	1.03	0.0	0.6	1.1	2.0	3.7
	FW1	74	1.52	1.02	0.0	1.0	1.3	2.3	4.0

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-19)

表 2.7.3.7- 18　Skindex-16 スコア（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: Skindex-16, Overall Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	39.21	17.76	12.5	26.0	36.5	51.0	84.4
	4	81	20.86	18.00	0.0	6.3	13.5	34.4	64.6
	10	80	14.13	14.74	0.0	4.2	7.3	19.3	54.2
	18	76	15.01	16.20	0.0	3.1	8.3	21.4	64.6
	26	70	13.32	14.63	0.0	2.1	6.8	18.8	57.3
	34	67	12.89	13.42	0.0	3.1	8.3	19.8	64.6
	46	66	14.28	14.79	0.0	3.1	7.8	21.9	59.4
	58	64	10.84	14.40	0.0	1.0	4.7	13.5	65.6
P-MR	BL	83	39.04	17.53	4.2	25.0	37.5	50.0	78.1
	4	83	25.90	18.23	0.0	10.4	21.9	38.5	70.8
	10	78	15.80	19.13	0.0	2.1	7.8	22.9	72.9
	18	73	13.36	16.99	0.0	2.1	5.2	17.7	64.6
	26	69	15.58	19.28	0.0	2.1	8.3	21.9	70.8
	34	64	15.32	18.60	0.0	2.1	8.9	16.7	65.6
	46	58	13.13	17.84	0.0	1.0	4.2	16.7	59.4
	58	53	12.34	15.73	0.0	1.0	4.2	18.8	52.1

Parameter: Skindex-16, Symptom Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	44.70	22.41	12.5	25.0	37.5	58.3	100.0
	4	81	26.39	19.67	0.0	12.5	20.8	37.5	75.0
	10	80	20.26	18.15	0.0	8.3	14.6	25.0	79.2
	18	76	20.83	18.53	0.0	8.3	16.7	25.0	83.3
	26	70	17.56	18.71	0.0	4.2	8.3	25.0	100.0
	34	67	17.41	14.52	0.0	8.3	12.5	29.2	58.3
	46	66	20.77	19.81	0.0	8.3	12.5	33.3	100.0
	58	64	14.71	15.87	0.0	4.2	8.3	20.8	79.2
P-MR	BL	83	46.94	21.94	8.3	33.3	41.7	62.5	100.0
	4	83	33.38	22.99	0.0	16.7	25.0	50.0	87.5
	10	78	21.10	20.27	0.0	4.2	16.7	29.2	79.2
	18	73	18.49	19.91	0.0	4.2	8.3	29.2	83.3
	26	69	22.04	22.41	0.0	4.2	12.5	33.3	83.3
	34	64	22.53	22.34	0.0	4.2	16.7	29.2	83.3
	46	58	19.47	21.51	0.0	4.2	8.3	29.2	79.2
	58	53	16.98	19.95	0.0	4.2	8.3	20.8	70.8

表 2.7.3.7- 18　Skindex-16 スコア（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Parameter: Skindex-16, Emotion Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	50.73	20.62	11.9	35.7	50.0	69.0	90.5
	4	81	25.87	23.31	0.0	4.8	19.0	42.9	83.3
	10	80	17.56	21.09	0.0	2.4	7.1	23.8	81.0
	18	76	17.79	20.42	0.0	2.4	9.5	23.8	78.6
	26	70	16.80	19.82	0.0	2.4	7.1	28.6	88.1
	34	67	16.13	17.64	0.0	0.0	7.1	28.6	66.7
	46	66	16.63	18.59	0.0	2.4	9.5	28.6	73.8
	58	64	13.10	17.32	0.0	0.0	4.8	21.4	69.0
P-MR	BL	83	50.20	22.49	0.0	31.0	47.6	69.0	100.0
	4	83	32.04	23.54	0.0	14.3	28.6	45.2	97.6
	10	78	18.13	23.61	0.0	0.0	8.3	26.2	92.9
	18	73	15.43	20.18	0.0	0.0	4.8	23.8	71.4
	26	69	17.29	21.89	0.0	0.0	7.1	26.2	83.3
	34	64	16.78	21.72	0.0	0.0	7.1	22.6	78.6
	46	58	14.78	21.84	0.0	0.0	4.8	21.4	76.2
	58	53	14.29	19.50	0.0	0.0	4.8	19.0	69.0

Parameter: Skindex-16, Function Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	18.68	20.62	0.0	3.3	10.0	26.7	73.3
	4	81	9.42	15.62	0.0	0.0	0.0	16.7	73.3
	10	80	4.42	10.35	0.0	0.0	0.0	3.3	56.7
	18	76	6.45	13.12	0.0	0.0	0.0	10.0	83.3
	26	70	5.05	12.01	0.0	0.0	0.0	6.7	73.3
	34	67	4.73	12.87	0.0	0.0	0.0	3.3	80.0
	46	66	5.81	11.97	0.0	0.0	0.0	6.7	66.7
	58	64	4.58	12.84	0.0	0.0	0.0	0.0	73.3
P-MR	BL	83	17.11	16.92	0.0	0.0	13.3	26.7	63.3
	4	83	11.33	15.56	0.0	0.0	3.3	16.7	60.0
	10	78	8.29	16.77	0.0	0.0	0.0	6.7	80.0
	18	73	6.35	14.03	0.0	0.0	0.0	3.3	66.7
	26	69	8.02	16.79	0.0	0.0	0.0	3.3	56.7
	34	64	7.50	14.86	0.0	0.0	0.0	3.3	50.0
	46	58	5.75	12.67	0.0	0.0	0.0	3.3	50.0
	58	53	5.91	11.05	0.0	0.0	0.0	6.7	36.7

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-26)

表 2.7.3.7- 19　5-D Itch Scale スコア（MR13A9-5 試験全期間）

Parameter: 5-D Itch Scale, Total Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	15.7	2.9	10	14	15	18	21
	4	81	11.1	3.0	6	9	11	13	20
	10	80	10.5	2.9	5	9	10	12	20
	18	76	10.5	2.9	5	8	10	12	20
	26	70	10.3	3.0	6	8	9	11	22
	34	67	10.4	2.9	5	8	10	13	18
	46	66	10.4	3.0	5	8	10	13	18
	58	64	9.8	3.1	5	8	9	11	18
P-MR	BL	83	15.3	3.0	8	13	15	17	22
	4	83	12.6	3.4	7	10	12	15	23
	10	78	9.7	3.1	5	8	9	11	21
	18	73	9.9	3.5	5	8	9	12	22
	26	69	10.5	3.8	5	8	10	12	22
	34	64	10.6	3.6	5	8	10	12	22
	46	58	10.0	3.5	5	8	9	11	23
	58	53	10.0	3.5	5	8	9	11	23

Parameter: 5-D Itch Scale, Duration Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	2.5	1.4	1	1	2	3	5
	4	81	1.5	1.1	1	1	1	2	5
	10	80	1.4	1.0	1	1	1	1	5
	18	76	1.3	0.9	1	1	1	1	5
	26	70	1.3	0.7	1	1	1	1	4
	34	67	1.3	0.6	1	1	1	2	4
	46	66	1.3	0.5	1	1	1	1	3
	58	64	1.3	0.7	1	1	1	1	5
P-MR	BL	83	2.1	1.3	1	1	2	3	5
	4	83	1.7	1.0	1	1	1	2	5
	10	78	1.2	0.6	1	1	1	1	4
	18	73	1.3	0.7	1	1	1	1	4
	26	69	1.4	0.9	1	1	1	1	5
	34	64	1.4	1.0	1	1	1	1	5
	46	58	1.3	0.8	1	1	1	1	5
	58	53	1.2	0.5	1	1	1	1	4

表 2.7.3.7- 19　5-D Itch Scale スコア（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Parameter: 5-D Itch Scale, Degree Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	3.3	0.5	3	3	3	4	5
	4	81	2.5	0.5	1	2	3	3	4
	10	80	2.4	0.6	1	2	2	3	4
	18	76	2.4	0.6	1	2	2	3	4
	26	70	2.2	0.5	1	2	2	2	4
	34	67	2.3	0.6	1	2	2	3	4
	46	66	2.2	0.6	1	2	2	3	4
	58	64	2.1	0.7	1	2	2	2	5
P-MR	BL	83	3.2	0.5	2	3	3	4	4
	4	83	2.8	0.7	1	2	3	3	5
	10	78	2.2	0.6	1	2	2	3	4
	18	73	2.2	0.7	1	2	2	3	4
	26	69	2.3	0.8	1	2	2	3	4
	34	64	2.2	0.8	1	2	2	3	4
	46	58	2.1	0.7	1	2	2	2	4
	58	53	2.2	0.8	1	2	2	2	5

Parameter: 5-D Itch Scale, Direction Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	4.2	0.6	3	4	4	5	5
	4	81	2.8	0.8	1	2	3	3	4
	10	80	2.8	0.9	1	2	3	3	5
	18	76	2.8	0.9	1	2	3	3	5
	26	70	2.8	0.9	2	2	3	3	5
	34	67	3.1	1.0	1	2	3	4	5
	46	66	3.0	1.0	1	2	3	4	5
	58	64	2.8	1.0	1	2	3	4	5
P-MR	BL	83	4.0	0.6	2	4	4	4	5
	4	83	3.2	0.9	2	3	3	4	5
	10	78	2.6	0.8	1	2	3	3	5
	18	73	2.8	1.0	1	2	3	4	5
	26	69	2.9	1.1	1	2	3	4	5
	34	64	3.1	1.0	1	2	3	4	5
	46	58	2.9	1.1	1	2	3	4	5
	58	53	2.9	1.1	1	2	3	4	5

表 2.7.3.7- 19　5-D Itch Scale スコア（MR13A9-5 試験全期間）（続き）

Parameter: 5-D Itch Scale, Disability Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	3.1	1.1	1	2	3	4	5
	4	81	2.1	1.1	1	1	2	3	5
	10	80	2.0	1.0	1	1	2	3	5
	18	76	2.0	1.1	1	1	2	3	5
	26	70	1.9	1.1	1	1	2	2	5
	34	67	1.7	1.1	1	1	1	2	5
	46	66	1.9	1.1	1	1	2	3	5
	58	64	1.8	1.2	1	1	1	2	5
P-MR	BL	83	3.2	1.1	1	2	3	4	5
	4	83	2.4	1.2	1	1	2	3	5
	10	78	1.8	1.1	1	1	1	2	5
	18	73	1.8	1.1	1	1	1	2	5
	26	69	2.1	1.3	1	1	2	3	5
	34	64	1.8	1.1	1	1	2	2	5
	46	58	1.7	1.0	1	1	1	2	5
	58	53	1.8	1.1	1	1	1	2	5

Parameter: 5-D Itch Scale, Distribution Score

Group	Time (weeks)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR-MR	BL	81	2.7	1.0	1	2	2	3	5
	4	81	2.2	1.0	1	1	2	3	5
	10	80	1.9	0.9	1	1	2	2	5
	18	76	2.0	0.9	1	1	2	3	4
	26	70	2.0	1.0	1	1	2	3	5
	34	67	1.9	1.0	1	1	2	2	5
	46	66	2.0	0.9	1	1	2	3	5
	58	64	1.8	0.9	1	1	2	2	5
P-MR	BL	83	2.8	1.2	1	2	3	3	5
	4	83	2.5	1.1	1	2	2	3	5
	10	78	1.9	1.1	1	1	2	2	5
	18	73	1.9	1.1	1	1	2	2	5
	26	69	1.9	1.0	1	1	2	2	5
	34	64	2.1	1.0	1	1	2	3	5
	46	58	1.9	1.1	1	1	2	2	5
	58	53	2.0	1.2	1	1	2	3	5

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-31)

表 2.7.3.7- 20　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 試験二重盲検期）

Group	Time (weeks)	N	n	%	Fisher's exact test
MR13A9 0.5 ug/kg	1	39	6	15.4	P=0.262
	2	38	12	31.6	P=0.046
	3	38	17	44.7	P<0.001
	4	38	21	55.3	P<0.001
	5	38	23	60.5	P=0.001
	6	38	26	68.4	P<0.001
Placebo	1	39	2	5.1	---
	2	38	4	10.5	---
	3	39	4	10.3	---
	4	39	7	17.9	---
	5	39	9	23.1	---
	6	38	10	26.3	---

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-62)

表 2.7.3.7- 21　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 試験全期間）

Group	Time (weeks)	N	n	%
MR-MR	1	38	6	15.8
	2	38	12	31.6
	3	38	17	44.7
	4	38	21	55.3
	5	38	23	60.5
	6	38	26	68.4
	7	38	23	60.5
	8	38	27	71.1
	9	38	28	73.7
	10	38	27	71.1
	11	38	29	76.3
	12	36	28	77.8
	13	36	29	80.6
	14	36	28	77.8
	15	36	30	83.3
	16	35	25	71.4
	17	36	28	77.8
	18	34	26	76.5
	19	34	26	76.5
	20	33	26	78.8
	21	33	29	87.9
	22	33	27	81.8
	23	33	29	87.9
	24	32	27	84.4
	25	32	27	84.4
	26	31	26	83.9
	27	31	27	87.1
	28	31	24	77.4
	29	30	21	70.0
	30	30	22	73.3

表 2.7.3.7- 21　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 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	n	%
	31	30	23	76.7
	32	30	25	83.3
	33	30	23	76.7
	34	30	24	80.0
	35	30	22	73.3
	36	30	22	73.3
	37	30	22	73.3
	38	30	20	66.7
	39	30	23	76.7
	40	30	22	73.3
	41	30	22	73.3
	42	30	24	80.0
	43	30	25	83.3
	44	29	26	89.7
	45	30	24	80.0
	46	30	24	80.0
	47	29	22	75.9
	48	30	21	70.0
	49	29	20	69.0
	50	29	23	79.3
	51	29	24	82.8
	52	29	24	82.8
	53	29	23	79.3
	54	28	22	78.6
	55	28	22	78.6
	56	28	23	82.1
	57	28	25	89.3
	58	27	25	92.6
	FW1	33	24	72.7
P-MR	1	37	2	5.4
	2	36	4	11.1
	3	37	4	10.8
	4	37	7	18.9
	5	37	9	24.3
	6	37	10	27.0
	7	36	13	36.1
	8	36	17	47.2
	9	34	21	61.8
	10	34	20	58.8
	11	34	19	55.9
	12	34	22	64.7
	13	32	19	59.4
	14	33	21	63.6
	15	33	22	66.7
	16	33	23	69.7
	17	32	22	68.8
	18	32	21	65.6
	19	33	21	63.6
	20	33	23	69.7

表 2.7.3.7- 21　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 試験全期間）（続き）

Group	Time (weeks)	N	n	%
	21	33	23	69.7
	22	31	20	64.5
	23	33	21	63.6
	24	33	21	63.6
	25	33	20	60.6
	26	32	20	62.5
	27	33	21	63.6
	28	32	22	68.8
	29	31	22	71.0
	30	30	19	63.3
	31	31	20	64.5
	32	31	20	64.5
	33	31	21	67.7
	34	31	21	67.7
	35	29	21	72.4
	36	29	20	69.0
	37	29	21	72.4
	38	28	18	64.3
	39	29	19	65.5
	40	28	20	71.4
	41	28	20	71.4
	42	29	21	72.4
	43	28	19	67.9
	44	28	18	64.3
	45	28	19	67.9
	46	29	20	69.0
	47	29	21	72.4
	48	28	21	75.0
	49	28	20	71.4
	50	29	19	65.5
	51	28	19	67.9
	52	29	22	75.9
	53	28	20	71.4
	54	29	25	86.2
	55	28	21	75.0
	56	27	21	77.8
	57	26	20	76.9
	58	25	18	72.0
	FW1	34	24	70.6

(Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-63)

目次

略号一覧 2
2.7 臨床概要 3
2.7.4 臨床的安全性の概要 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.3 臨床検査値の評価 51
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 55
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 56
2.7.4.6 市販後データ 59
2.7.4.7 付録 60

略号一覧

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
HD	hemodialysis：血液透析
HDF	hemodiafiltration：血液濾過透析
I-HDF	intermittent hemodiafiltration：間歇補充型血液透析濾過
MedDRA	medical dictionary for reguratory activities：ICH 国際医薬用語集
MR-MR 群	MR13A9-5 試験で二重盲検期に MR13A9 0.5 μg/kg を投与された継続投与期移行例
MR13A9、CR845	ジフェリケファリン酢酸塩の開発コード
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
PD	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PT	preffered term：基本語
SOC	system organ class：器官別大分類
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ジフェリケファリン酢酸塩（以下、ジフェリケファリン）の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1- 1、表 2.7.4.1.1- 2 及び表 2.7.4.1.1- 3 に示した。

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。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、これらの試験成績は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

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 試験を参考資料とした。その他、海外で実施した第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験の 8 試験についても参考資料とした。参考資料とした試験の成績は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4.1.1- 1　臨床的安全性試験の要約（評価資料）～患者対象試験

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	安全性解析対象集団/ 登録時の被験者数	投与期間
II	第 II 相臨床試験 MR13A9-3 5 3 5 1-1	国内 44 施設	無作為化 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	MR13A9 0.25、0.5、1、1.5 μg/kg 又はプラセボを週 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
II	後期第 II 相臨床試験 MR13A9-4 5 3 5 1-2	国内 94 施設	無作為化 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	MR13A9 0.25、0.5、1 μg/kg 又はプラセボを週 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 62/62 例 プラセボ群 63/63 例	8 週間
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＞ 無作為化 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	MR13A9 0.5 μg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	＜二重盲検期＞ MR13A9 0.5 μg/kg 群 89/89 例 プラセボ群 89/89 例 ＜全期間＞ MR-MR 群 85/85 例 P-MR 群 83/83 例	二重盲検期：6 週間 継続投与期：52 週間

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.1.1- 2　臨床的安全性試験の要約（評価資料）～第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験

相	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	安全性解析対象集団/ 登録時の被験者数	投与期間
I	第 I 相臨床試験（日本人健康成人） MR13A9-1 5 3.4 1-1	国内 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男性	＜Step 1＞ MR13A9 1.0、3.0、5.0、10、20、40 μg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与 ＜Step 2＞ MR13A9 1.0、3.0、5.0、10、20 μg/kg 又はプラセボを 3 時間毎に 8 回反復静脈内投与	＜Step 1＞ MR13A9 群 36/36 例 プラセボ群 12/12 例 ＜Step 2＞ MR13A9 群 30/30 例 プラセボ群 10/10 例	＜Step 1＞ 単回投与 ＜Step 2＞ 2 日間
I	臨床薬理試験（日本人血液透析患者） MR13A9-2 5 3 3 2-1	国内 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	血液透析患者	MR13A9 0.5、1、2.5 μg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	MR13A9 0.5 μg/kg 群 6/6 例 MR13A9 1 μg/kg 群 6/6 例 MR13A9 2.5 μg/kg 群 2/2 例 プラセボ群 5/5 例	1 週間
I	海外 QT/QTc 評価試験 CR845-100201 5 3.4 1-2	海外 1 施設	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	健康被験者	MR13A9 0.5、3 μg/kg 及びプラセボを単回静脈内投与、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	58/58 例	単回投与

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.1.1- 3　臨床的安全性試験の要約（参考資料）

相	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	安全性解析対象集団/ 登録時の被験者数	投与期間
I	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	海外 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者	MR13A9 2、4、6、8、10、16、24、40 μg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与	MR13A9 2 μg/kg 群 3/3 例 MR13A9 4 μg/kg 群 4/4 例 MR13A9 6 μg/kg 群 4/4 例 MR13A9 8 μg/kg（男性）群 4/4 例 MR13A9 8 μg/kg（女性）群 2/2 例 MR13A9 10 μg/kg 群 4/5 例 MR13A9 16 μg/kg 群 4/4 例 MR13A9 24 μg/kg 群 8/8 例 MR13A9 40 μg/kg 群 4/4 例 プラセボ群 17/18 例	単回投与
I	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	海外 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	血液透析患者	MR13A9 1、3、6 μg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与	MR13A9 1 μg/kg 群 6/6 例 MR13A9 3 μg/kg 群 6/6 例 MR13A9 6 μg/kg 群 6/6 例 プラセボ群 6/6 例	単回投与
I	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	海外 2 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者	＜コホート A1～A5＞ MR13A9 又はプラセボを、初期負荷用量（6.7～32.5 μg/kg）で 1 回投与した後、維持用量（5～15 μg/kg）で 3 時間毎に 21 時間まで 7 回投与（総投与量：42、83、103、108 又は 125 μg/kg） ＜コホート A6＞ MR13A9 又はプラセボを、12 時間毎に 24 時間まで 2 回投与（総投与量：20 μg/kg）	42/42 例	24 時間
I	海外薬物動態試験（腎機能障害患者） CR845-CLIN1005 5.3.3.2-3	海外 2 施設	非盲検	腎機能障害患者 健康被験者	MR13A9 3 μg/kg を単回静脈内投与	軽度腎機能障害患者 8/8 例 中等度腎機能障害患者 8/8 例 高度腎機能障害患者 8/8 例 健康被験者 12/12 例	単回投与
I	海外薬物乱用可能性評価試験 CR845-CLIN1006 5.3.4.1-4	海外 1 施設	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	健康な娯楽目的の麻薬使用者	MR13A9 5、15 μg/kg、プラセボ及びペンタゾシン 0.5 mg/kg を単回静脈内投与	44/44 例	単回投与

表 2.7.4.1.1- 3　臨床的安全性試験の要約（参考資料）（続き）

相	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	安全性解析対象集団/ 登録時の被験者数	投与期間
I	海外呼吸刺激作用評価試験 CR845-CLIN1009 5.3.4.1-5	海外 1 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 3 期クロスオーバー	健康被験者	MR13A9 1、5 μg/kg 及びプラセボを単回静脈内投与	15/15 例	単回投与
I	海外マスバランス試験 CR845-100302 5.3.3.2-4	海外 1 施設	非盲検	血液透析患者 健康被験者	^{14}C-MR13A9 230μg（100 μCi）を単回静脈内投与	血液透析患者 6/6 例 健康被験者 6/6 例	単回投与
I	海外身体依存性評価試験 CR845-100303 5.3.4.2-1	海外 5 施設	＜非盲検期＞ 非盲検 ＜二重盲検期＞ 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	血液透析患者	＜非盲検期＞ MR13A9 0.5 μg/kg を週 3 回静脈内投与 ＜二重盲検期＞ MR13A9 0.5 μg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	＜非盲検期＞ MR13A9 0.5 μg/kg 群 35/35 例 ＜二重盲検期＞ MR13A9 0.5 μg/kg 群 16/16 例 プラセボ群 14/14 例	＜非盲検期＞ 3 週間 ＜二重盲検期＞ 2 週間
II	海外第 II 相臨床試験 1 CR845-CLIN2005 5.3.5.1-4	＜Part A＞ 海外 1 施設 ＜Part B＞ 海外 19 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	＜Part A＞ 血液透析患者 ＜Part B＞ 尿毒症性そう痒症を有する血液透析患者	＜Part A＞ MR13A9 0.5、1、2.5 μg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与 ＜Part B＞ MR13A9 1 μg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	＜Part A＞ MR13A9 0.5 μg/kg 群 7/7 例 MR13A9 1 μg/kg 群 7/7 例 MR13A9 2.5 μg/kg 群 5/5 例 プラセボ群 5/5 例 ＜Part B＞ MR13A9 1 μg/kg 群 33/33 例 プラセボ群 32/32 例	＜Part A＞ 1 週間 ＜Part B＞ 2 週間
II	海外第 II 相臨床試験 2 CR845-CLIN2101 5.3.5.1-5	海外 33 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者	MR13A9 0.5、1.0、1.5 μg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	MR13A9 0.5 μg/kg 群 44/44 例 MR13A9 1.0 μg/kg 群 41/42 例 MR13A9 1.5 μg/kg 群 44/44 例 プラセボ群 45/45 例	8 週間
III	海外長期投与試験 CR845-CLIN3101 5.3.5.2-1	海外 25 施設	非盲検 継続投与	CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加した血液透析患者 CR845 の曝露経験がなく CR845-CLIN2005 試験（Part B）又は CR845-CLIN2101 試験（Part A）に参加していない血液透析患者（De Novo 患者）	MR13A9 0.5 μg/kg を週 3 回静脈内投与	Pbo/CR845 群 30/30 例 CR845/CR845 群 52/52 例 De Novo 群 206/206 例	52 週間

表 2.7.4.1.1- 3　臨床的安全性試験の要約（参考資料）（続き）

相	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	安全性解析対象集団/ 登録時の被験者数	投与期間
III	海外第 III 相臨床試験 1（二重盲検期） CR845-CLIN3102DB 5.3.5.1-6	海外 59 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者	MR13A9 0.5 µg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	MR13A9 0.5 µg/kg 群 189/189 例 プラセボ群 188/189 例	12 週間
III	海外第 III 相臨床試験 1（非盲検継続投与期） CR845-CLIN3102OLE 5.3.5.2-3	海外 54 施設	非盲検 継続投与	12 週間の二重盲検期治療期を完了した被験者	MR13A9 0.5 µg/kg を週 3 回静脈内投与	Pbo/CR845 群 162/162 例 CR845/CR845 群 151/151 例	52 週間
III	海外第 III 相臨床試験 2（二重盲検期） CR845-CLIN3103DB 5.3.5.1-7	海外 79 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者	MR13A9 0.5 µg/kg 又はプラセボを週 3 回静脈内投与	MR13A9 0.5 µg/kg 群 235/237 例 プラセボ群 236/236 例	12 週間
III	海外第 III 相臨床試験 2（非盲検継続投与期） CR845-CLIN3103OLE 5.3.5.2-4	海外 71 施設	非盲検 継続投与	12 週間の二重盲検期治療期を完了した被験者	MR13A9 0.5 µg/kg を週 3 回静脈内投与	Pbo/CR845 群 210/210 例 CR845/CR845 群 189/189 例	52 週間
III	海外第 III 相臨床試験 3 CR845-CLIN3105 5.3.5.2-2	海外 43 施設	非盲検	中等度から重度のそう痒症を有する血液透析患者	MR13A9 0.5 µg/kg を週 3 回静脈内投与	CR845 群 222/222 例	12 週間

MR13A9、CR845=ジフェリケファリン

Note: Pbo/CR845 = Subjects randomized to placebo group in a previous study; CR845/CR845 = Subjects randomized to CR845 group in a previous study; De Novo = Subjects that did not participate in a previous study.

国内血液透析患者対象試験（MR13A9-3、MR13A9-4 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評価項目は、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評価で評価した。MR13A9-3 試験では身体所見についても評価項目とした。MR13A9-4 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。

有害事象は、被験者に生じたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状、合併症の悪化又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。有害事象は、症例報告書に記載された症状・項目名を「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」に準じて基本語へ読み替えた。有害事象の程度は、MR13A9-3 試験では「軽度」、「中等度」、「高度」、「生命を脅かす」及び「死亡」の 5 段階で評価し、MR13A9-4 及び MR13A9-5 試験では「軽度」、「中等度」及び「高度」の 3 段階で評価した。治験薬との因果関係の判断は、MR13A9-3 試験では「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」及び「関連なし」の 5 段階で評価し、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連なし」と判断された有害事象を副作用とした。MR13A9-4 及び MR13A9-5 試験では「有」及び「無」の 2 段階で評価し、「有」と判断された有害事象を副作用とした。

MR13A9-4 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、表 2.7.4.7- 1 参照）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。

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。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 透析患者対象試験の曝露状況

国内血液透析患者対象試験（MR13A9-3、MR13A9-4 及び MR13A9-5 試験）の投与率を表 2.7.4.1.2.1- 1、投与期間を表 2.7.4.1.2.1- 2 に示した。

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。

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。治験薬の投与率（平

均値）は、プラセボ群 100.00%、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 100.00%、0.5 μg/kg 群 95.24%、1.0 μg/kg 群 99.12%及び 1.5 μg/kg 群 88.41%であり、いずれの群も投薬コンプライアンスは良好であった。投与期間（平均値）は、プラセボ群 12.8 日、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 11.7 日、0.5 μg/kg 群 11.0 日、1.0 μg/kg 群 12.9 日及び 1.5 μg/kg 群 8.7 日であり、投与群間で差は認められなかった。

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。治験薬の投与率（平均値）は、プラセボ群 97.97%、ジフェリケファリン 0.25μg/kg 群 99.45%、0.5 μg/kg 群 98.18%及び 1.0 μg/kg 群 97.09%であり、いずれの群も投薬コンプライアンスは良好であった。投与期間の平均値は、プラセボ群 51.9 日、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 52.7 日、0.5 μg/kg 群 49.4 日及び 1.0 μg/kg 群 48.7 日であり、投与群間で差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。治験薬の投与率（平均値）は、プラセボ群 98.59%及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 98.81%であり、いずれの群も投薬コンプライアンスは良好であった。投与期間（平均値）は、プラセボ群 38.7 日及びジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 38.8 日であり、投与群間で差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。全期間の治験薬の投与率（平均値）は、P-MR 群 99.29%及び MR-MR 群 98.89%であり、いずれの群も投薬コンプライアンスは良好であった。投与期間の平均値は P-MR 群 328.7 日及び MR-MR 群 356.8 日であった。治験期間を通してドライウェイト区分が変わらなかった被験者は、P-MR 群 95.2%及び MR-MR 群 91.8%であった。

表 2.7.4.1.2.1- 1　投与率

Unit: %

Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR13A9-3	MR13A9 0.25 µg/kg	21	100.00	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	MR13A9 0.5 µg/kg	21	95.24	17.78	20.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	MR13A9 1.0 µg/kg	19	99.12	3.82	83.3	100.0	100.0	100.0	100.0
	MR13A9 1.5 µg/kg	23	88.41	20.37	50.0	66.7	100.0	100.0	100.0
	Placebo	21	100.00	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	99.45	2.46	83.3	100.0	100.0	100.0	100.0
	MR13A9 0.5 µg/kg	61	98.18	5.07	75.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	MR13A9 1.0 µg/kg	62	97.09	9.09	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Placebo	63	97.97	8.66	33.3	100.0	100.0	100.0	100.0
MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	89	98.81	6.47	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Placebo	89	98.59	6.95	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0
MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	98.89	2.76	83.9	99.4	100.0	100.0	100.0
	P-MR	83	99.29	1.46	91.7	99.4	100.0	100.0	100.0
Overall	MR13A9 0.5 µg/kg	254	97.90	7.88	20.0	99.4	100.0	100.0	100.0
	MR13A9 ALL	440	97.66	8.65	20.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Placebo	173	98.54	7.22	33.3	100.0	100.0	100.0	100.0

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.2.1-1)

表 2.7.4.1.2.1- 2　投与期間

Unit: days

Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
MR13A9-3	MR13A9 0.25 µg/kg	21	11.7	3.3	1	12	13	13	13
	MR13A9 0.5 µg/kg	21	11.0	3.7	1	12	13	13	13
	MR13A9 1.0 µg/kg	19	12.9	0.3	12	13	13	13	13
	MR13A9 1.5 µg/kg	23	8.7	5.2	1	3	12	13	13
	Placebo	21	12.8	0.4	12	13	13	13	13
MR13A9-4	MR13A9 0.25 µg/kg	61	52.7	7.3	10	54	54	54	55
	MR13A9 0.5 µg/kg	61	49.4	12.9	1	54	54	54	55
	MR13A9 1.0 µg/kg	62	48.7	14.3	1	54	54	54	55
	Placebo	63	51.9	8.7	1	54	54	54	55
MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 µg/kg	89	38.8	6.4	1	40	40	40	41
	Placebo	89	38.7	6.0	1	40	40	40	40
MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	356.8	101.4	75	397	404	404	411
	P-MR	83	328.7	122.6	43	253	404	404	411
Overall	MR13A9 0.5 µg/kg	254	226.1	165.4	1	54	333	397	411
	MR13A9 ALL	440	146.2	157.1	1	33	54	362	411
	Placebo	173	40.4	13.7	1	40	40	54	55

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.2.2-1)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MR13A9-3、MR13A9-4 及び MR13A9-5 試験の被験者背景を表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に、国内血液透析患者対象試験統合の被験者背景を表 2.7.4.1.3- 1 及び表 2.7.4.1.3- 2 に示した。

MR13A9-3 試験に組み入れられた被験者背景について、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 試験に組み入れら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 試験の二重盲検期に組み入れら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。継続投与期に移行した被験者の背景もおおむね同様であった。

国内血液透析患者対象試験を統合し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。

表 2.7.4.1.3- 1　被験者の人口統計学的特性 - 頻度集計 - 国内患者対象試験統合

Group		Overall		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 ALL		Placebo	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	530	---	254	---	440	---	173	---
Sex	Male	406	76.6	201	79.1	349	79.3	126	72.8
	Female	124	23.4	53	20.9	91	20.7	47	27.2
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	244	---	113	---	203	---	75	---
	Glomerulonephritis	112	---	56	---	99	---	32	---
	Chronic Nephrosclerosis	75	---	36	---	61	---	26	---
	Polycystic Kidney	23	---	13	---	19	---	9	---
	Pyelonephritis Chronic	3	---	3	---	3	---	0	---
	Other	48	---	21	---	35	---	20	---
	Unspecified	32	---	13	---	24	---	14	---
Type of Dialysis	HD	245	46.2	104	40.9	200	45.5	82	47.4
	HDF	285	53.8	150	59.1	240	54.5	91	52.6
Remaining Renal Function	No	323	60.9	157	61.8	270	61.4	107	61.8
	Yes	207	39.1	97	38.2	170	38.6	66	38.2
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	308	58.1	130	51.2	253	57.5	92	53.2
	Yes	222	41.9	124	48.8	187	42.5	81	46.8
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	409	---	172	---	311	---	130	---
	Antiallergic	152	---	65	---	115	---	51	---
	Steroid	212	---	98	---	164	---	62	---
	Other	498	---	205	---	380	---	161	---
Central Nervous System Medication	No	260	49.1	137	53.9	217	49.3	102	59.0
	Yes	270	50.9	117	46.1	223	50.7	71	41.0
	Hypnotic	231	---	103	---	190	---	62	---
	Anxiolytic	126	---	51	---	105	---	31	---
	Anticonvulsant	126	---	49	---	103	---	34	---
	Antidepressant	63	---	23	---	47	---	25	---
Age (years)	<65	230	43.4	108	42.5	189	43.0	76	43.9
	65<=	300	56.6	146	57.5	251	57.0	97	56.1
Dry Weight (kg)	<45	39	7.4	18	7.1	32	7.3	11	6.4
	45<= <65	302	57.0	144	56.7	247	56.1	100	57.8
	65<= <85	155	29.2	79	31.1	131	29.8	55	31.8
	85<=	34	6.4	13	5.1	30	6.8	7	4.0
Hemodialysis History (years)	<6	270	50.9	119	46.9	211	48.0	93	53.8
	6<=	260	49.1	135	53.1	229	52.0	80	46.2
Disease Duration of Itch (years)	<4	282	53.2	121	47.6	222	50.5	98	56.6
	4<=	248	46.8	133	52.4	218	49.5	75	43.4

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.1-1)

表 2.7.4.1.3- 2　被験者の人口学的特性 - 要約統計量 - 国内患者対象試験統合

Item	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	MR13A9 0.5 µg/kg	254	64.6	11.5	25	58	67	73	85
	MR13A9 ALL	440	64.6	11.4	25	58	67	73	85
	Placebo	173	64.0	12.2	25	55	66	72	87
	Overall	530	64.5	11.5	25	57	67	73	87
Dry Weight (kg)	MR13A9 0.5 µg/kg	254	62.14	12.70	33.2	54.0	60.5	69.1	114.0
	MR13A9 ALL	440	62.23	13.31	33.2	53.1	60.6	69.5	114.0
	Placebo	173	61.75	13.03	35.0	52.5	60.5	69.0	114.0
	Overall	530	61.84	13.26	33.2	52.6	60.5	69.0	114.0
Hemodialysis History (years)	MR13A9 0.5 µg/kg	254	7.8	7.2	0	2	6	10	39
	MR13A9	440	7.6	7.0	0	3	6	10	39
	Placebo	173	7.0	6.3	0	2	5	10	30
	Overall	530	7.3	6.8	0	2	5	10	39
Single-pool Kt/V	MR13A9 0.5 µg/kg	254	1.506	0.283	0.90	1.30	1.48	1.64	2.53
	MR13A9 ALL	439	1.490	0.314	0.73	1.29	1.46	1.62	3.78
	Placebo	172	1.504	0.334	0.79	1.28	1.49	1.66	2.68
	Overall	528	1.488	0.323	0.73	1.29	1.46	1.62	3.78
Urea Reduction Ratio (%)	MR13A9 0.5 µg/kg	254	70.5	6.1	53	66	71	74	86
	MR13A9 ALL	440	70.0	6.7	43	66	70	74	97
	Placebo	173	70.5	7.7	48	65	71	75	100
	Overall	530	70.0	7.1	43	65	70	74	100
Disease Duration of Itch (years)	MR13A9 0.5 µg/kg	254	5.0	4.6	0	2	4	7	30
	MR13A9 ALL	440	4.8	4.6	0	1	3	6	30
	Placebo	173	4.3	4.0	0	1	3	6	23
	Overall	530	4.6	4.5	0	1	3	6	30

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.1-2)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

国内血液透析患者対象試験で認められた有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 に示した。

2.7.4.2.1.1.1 第 II 相臨床試験（MR13A9-3）

MR13A9-3 試験の治療期に認められた有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2.1.1.1- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.1- 2 に示した。

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。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。本試験期間中に死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 1 例、0.5 µg/kg 群 4 例及び 1.5 µg/kg 群 1 例に認められた。死亡を除く重篤な副作用は、ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 3 例及び 1.5 µg/kg 群 1 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 0.0%（0/21 例）、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）、1.0 μg/kg 群 0.0%（0/19 例）及び 1.5 μg/kg 群 39.1%（9/23 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1- 1　有害事象の概要 - MR13A9-3 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0 25 μg/kg			MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 1.0 μg/kg			MR13A9 1.5 μg/kg			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	21	---	---	21	---	---	19	---	---	23	---	---	21	---
Any Adverse Events	24	10	47.6	38	17	81.0	21	10	52.6	58	21	91.3	6	6	28.6
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	1	1	4.8	7	4	19.0	0	0	0.0	1	1	4 3	0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	4 3	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	2	2	9.5	6	5	23.8	0	0	0.0	17	9	39.1	0	0	0.0
Special Interest	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-1)

表 2.7.4.2.1.1.1- 2　副作用の概要 - MR13A9-3 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0 25 μg/kg			MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 1.0 μg/kg			MR13A9 1.5 μg/kg			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	21	---	---	21	---	---	19	---	---	23	---	---	21	---
Any Adverse Drug Reactions	19	7	33.3	26	13	61.9	15	9	47.4	49	18	78.3	4	4	19.0
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	0	0	0.0	4	3	14.3	0	0	0.0	1	1	4 3	0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	4 3	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	1	1	4.8	5	4	19.0	0	0	0.0	17	9	39.1	0	0	0.0
Special Interest	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-2)

治療期にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1.1- 3 及び表 2.7.4.2.1.1.1- 4 に示した。

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。

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。

表 2.7.4.2.1.1.1- 3　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

- MR13A9-3 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		MR13A9 1.5 µg/kg		Placebo	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	21	---	21	---	19	---	23	---	21	---
Any Adverse Events	10	47.6	17	81.0	10	52.6	21	91.3	6	28.6
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	9.5	0	0.0	6	31.6	7	30.4	0	0.0
悪心	1	4.8	0	0.0	0	0.0	5	21.7	1	4.8
浮動性めまい	1	4.8	2	9.5	2	10.5	4	17.4	0	0.0
異常感	0	0.0	1	4.8	0	0.0	4	17.4	0	0.0
上咽頭炎	1	4.8	0	0.0	0	0.0	4	17.4	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	4.8	1	4.8	1	5.3	3	13.0	0	0.0
便秘	1	4.8	1	4.8	1	5.3	3	13.0	0	0.0
傾眠	1	4.8	1	4.8	0	0.0	3	13.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	2	9.5	1	5.3	2	8.7	0	0.0
頭痛	1	4.8	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0
上気道の炎症	2	9.5	1	4.8	1	5.3	0	0.0	0	0.0
血圧低下	1	4.8	2	9.5	0	0.0	0	0.0	1	4.8
不眠症	1	4.8	2	9.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-1)

表 2.7.4.2.1.1.1- 4　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用

- MR13A9-3 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		MR13A9 1.5 µg/kg		Placebo	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	21	---	21	---	19	---	23	---	21	---
Any Adverse Drug Reactions	7	33.3	13	61.9	9	47.4	18	78.3	4	19.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	9.5	0	0.0	6	31.6	7	30.4	0	0.0
浮動性めまい	1	4.8	2	9.5	2	10.5	4	17.4	0	0.0
異常感	0	0.0	1	4.8	0	0.0	4	17.4	0	0.0
悪心	1	4.8	0	0.0	0	0.0	4	17.4	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	4.8	1	4.8	1	5.3	3	13.0	0	0.0
傾眠	1	4.8	1	4.8	0	0.0	3	13.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	2	9.5	1	5.3	2	8.7	0	0.0
便秘	1	4.8	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0
頭痛	1	4.8	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0
血圧低下	1	4.8	2	9.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不眠症	1	4.8	2	9.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-2)

2.7.4.2.1.1.2 後期第 II 相臨床試験（MR13A9-4）

MR13A9-4 試験の治療期に認められた有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2.1.1.2- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.2- 2 に示した。

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。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。本試験期間中に死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 3 例、0.5 μg/kg 群 8 例及び 1.0 μg/kg 群 5 例に認められた。死亡を除く重篤な副作用は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 1 例、1.0 μg/kg 群 1 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 1.6%（1/63 例）、ジフェリケファリン 0.25 μg/kg 群 0.0%（0/61 例）、0.5 μg/kg 群 6.6%（4/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 8.1%（5/62 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.2- 1　有害事象の概要 - MR13A9-4 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 μg/kg			MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 1.0 μg/kg			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	61	---	---	61	---	---	62	---	---	63	---
Any Adverse Events	95	44	72.1	119	47	77.0	152	53	85.5	98	42	66.7
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	3	3	4.9	9	8	13.1	8	5	8.1	2	2	3.2
Leading to Interruption	0	0	0.0	6	5	8.2	9	5	8.1	2	2	3.2
Leading to Discontinuation	0	0	0.0	5	4	6.6	6	5	8.1	1	1	1.6
Special Interest	11	9	14.8	7	7	11.5	15	11	17.7	11	7	11.1

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-1)

表 2.7.4.2.1.1.2- 2　副作用の概要 - MR13A9-4 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 μg/kg			MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 1.0 μg/kg			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	61	---	---	61	---	---	62	---	---	63	---
Any Adverse Drug Reactions	10	9	14.8	13	9	14.8	25	17	27.4	7	7	11.1
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	0	0	0.0	1	1	1.6	1	1	1.6	0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0	0.0	2	2	3.3	1	1	1.6	1	1	1.6
Leading to Discontinuation	0	0	0.0	5	4	6.6	5	4	6.5	1	1	1.6
Special Interest	7	6	9.8	6	6	9.8	9	9	14.5	5	5	7.9

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-2)

治療期にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象及び 2%以上の被験者に認められた副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2- 3 及び表 2.7.4.2.1.1.2- 4 に示した。

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。

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。

表 2.7.4.2.1.1.2- 3　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象
- MR13A9-4 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	61	---	61	---	62	---	63	---
Any Adverse Events	44	72.1	47	77.0	53	85.5	42	66.7
便秘	5	8.2	3	4.9	7	11.3	0	0.0
傾眠	2	3.3	3	4.9	6	9.7	3	4.8
浮動性めまい	3	4.9	3	4.9	5	8.1	3	4.8
倦怠感	2	3.3	2	3.3	4	6.5	0	0.0
嘔吐	1	1.6	1	1.6	4	6.5	3	4.8
悪心	0	0.0	1	1.6	4	6.5	1	1.6
上咽頭炎	8	13.1	6	9.8	3	4.8	7	11.1
関節痛	3	4.9	5	8.2	3	4.8	2	3.2
血圧低下	0	0.0	4	6.6	3	4.8	2	3.2
透析低血圧	4	6.6	3	4.9	2	3.2	3	4.8
発熱	2	3.3	4	6.6	0	0.0	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-3)

表 2.7.4.2.1.1.2- 4　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
- MR13A9-4 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 µg/kg		MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 1.0 µg/kg		Placebo	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	61	---	61	---	62	---	63	---
Any Adverse Drug Reactions	9	14.8	9	14.8	17	27.4	7	11.1
傾眠	2	3.3	3	4.9	5	8.1	2	3.2
浮動性めまい	2	3.3	1	1.6	2	3.2	2	3.2
嘔吐	0	0.0	1	1.6	2	3.2	1	1.6
悪心	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	3.3	1	1.6	0	0.0	0	0.0
動悸	2	3.3	0	0.0	0	0.0	1	1.6

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-4)

2.7.4.2.1.1.3 第 III 相臨床試験（MR13A9-5）

2.7.4.2.1.1.3.1 二重盲検期

MR13A9-5 試験の二重盲検期に認められた有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2.1.1.3.1- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.3.1- 2 に示した。

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。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。死亡に至った有害事象はプラセボ群で 1 例に認められ、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群では認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 11.2%（10/89 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 7.9%（7/89 例）であった。死亡に至った副作用及び死亡を除く重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 4.5%（4/89 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 5.6%（5/89 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.3.1- 1　有害事象の概要 - MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

	MR13A9 0.5 μg/kg			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%
N	---	89	---	---	89	---
Any Adverse Events	99	50	56.2	95	42	47.2
Results in Death	0	0	0.0	1	1	1.1
Other Serious Events	7	7	7.9	12	10	11.2
Leading to Interruption	1	1	1.1	2	1	1.1
Leading to Discontinuation	9	5	5.6	5	4	4.5
Special Interest	6	4	4.5	9	6	6.7

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-1)

表 2.7.4.2.1.1.3.1- 2　副作用の概要 - MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

	MR13A9 0.5 μg/kg			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%
N	---	89	---	---	89	---
Any Adverse Drug Reactions	19	13	14.6	6	3	3.4
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0	0.0	2	1	1.1
Leading to Discontinuation	7	3	3.4	2	1	1.1
Special Interest	2	2	2.2	5	2	2.2

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-2)

二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象及びすべての副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3.1- 3 及び表 2.7.4.2.1.1.3.1- 4 に示した。

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。

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。

表 2.7.4.2.1.1.3.1- 3　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象
- MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

Group	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
PT	n	%	n	%
N	89	---	89	---
Any Adverse Events	50	56.2	42	47.2
シャント狭窄	7	7.9	4	4.5
発熱	4	4.5	3	3.4
便秘	4	4.5	1	1.1
血圧低下	3	3.4	2	2.2
上咽頭炎	3	3.4	2	2.2
ワクチン接種合併症	3	3.4	2	2.2
背部痛	3	3.4	0	0.0
シャント閉塞	3	3.4	0	0.0
嘔吐	3	3.4	0	0.0
下痢	2	2.2	3	3.4
筋肉痛	2	2.2	3	3.4
悪心	2	2.2	1	1.1
腹部不快感	2	2.2	0	0.0
皮膚嚢腫	2	2.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	2.2	0	0.0
頭痛	2	2.2	0	0.0
倦怠感	2	2.2	0	0.0
四肢痛	1	1.1	2	2.2
浮動性めまい	0	0.0	3	3.4
肺炎	0	0.0	3	3.4
皮膚擦過傷	0	0.0	3	3.4
うっ血性心不全	0	0.0	2	2.2
湿疹	0	0.0	2	2.2
歯周炎	0	0.0	2	2.2
化膿	0	0.0	2	2.2

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-5)

表 2.7.4.2.1.1.3.1- 4　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

- MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

Group	MR13A9 0.5 µg/kg		Placebo	
PT	n	%	n	%
N	89	---	89	---
Any Adverse Drug Reactions	13	14.6	3	3.4
便秘	4	4.5	0	0.0
血圧低下	2	2.2	1	1.1

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-6)

2.7.4.2.1.1.3.2 全期間

MR13A9-5 試験の継続投与期移行例を対象に、全期間に認められた有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2.1.1.3.2- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.3.2- 2 に示した。

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。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。死亡に至った有害事象は P-MR 群で 2.4%（2/83 例）、MR-MR 群で 2.4（2/85 例）に認められた。死亡を除く重篤な有害事象は、P-MR 群 44.6%（37/83 例）、MR-MR 群 38.8%（33/85 例）に認められた。死亡に至った副作用及びその他の重篤な副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、P-MR 群 21.7%（18/83 例）、MR-MR 群 7.1%（6/85 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.3.2- 1　有害事象の概要 - MR13A9-5 試験 - 全期間

	MR-MR			P-MR		
Item	Events	n	%	Events	n	%
N	---	85	---	---	83	---
Any Adverse Events	638	82	96.5	674	82	98.8
Results in Death	2	2	2.4	2	2	2.4
Other Serious Events	49	33	38.8	76	37	44.6
Leading to Interruption	8	7	8.2	12	9	10.8
Leading to Discontinuation	7	6	7.1	22	18	21.7
Special Interest	34	18	21.2	31	21	25.3

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-1)

表 2.7.4.2.1.1.3.2- 2　副作用の概要 - MR13A9-5 試験 - 全期間

	MR-MR			P-MR		
Item	Events	n	%	Events	n	%
N	---	85	---	---	83	---
Any Adverse Drug Reactions	22	16	18.8	15	11	13.3
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0	0.0	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	1	1	1.2	6	4	4.8
Special Interest	8	4	4.7	7	5	6.0

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-2)

全期間で 5%以上の被験者に認められた有害事象及び 2%以上の被験者に認められた副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3.2- 3 及び表 2.7.4.2.1.1.3.2- 4 に示した。

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。

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。

表 2.7.4.2.1.1.3.2- 3　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象

- MR13A9-5 試験 - 全期間

Group	MR-MR		P-MR	
PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
Any Adverse Events	82	96.5	82	98.8
発熱	16	18.8	19	22.9
挫傷	15	17.6	7	8.4
ワクチン接種合併症	14	16.5	12	14.5
上咽頭炎	13	15.3	15	18.1
シャント狭窄	13	15.3	14	16.9
便秘	12	14.1	8	9.6
下痢	11	12.9	18	21.7
背部痛	11	12.9	10	12.0
四肢痛	9	10.6	8	9.6
シャント閉塞	9	10.6	6	7.2
皮膚擦過傷	8	9.4	12	14.5
関節痛	8	9.4	5	6.0
嘔吐	8	9.4	3	3.6
悪心	7	8.2	5	6.0
頭痛	6	7.1	10	12.0
湿疹	6	7.1	7	8.4
胃腸炎	6	7.1	3	3.6
浮動性めまい	5	5.9	9	10.8
転倒	5	5.9	6	7.2
不眠症	5	5.9	6	7.2
糖尿病	5	5.9	5	6.0
ワクチン接種部位疼痛	5	5.9	5	6.0
過角化	5	5.9	3	3.6
倦怠感	5	5.9	3	3.6
筋肉痛	4	4.7	9	10.8
透析低血圧	3	3.5	9	10.8
創傷	3	3.5	5	6.0
痔核	1	1.2	5	6.0
肺炎	0	0.0	8	9.6

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-7)

表 2.7.4.2.1.1.3.2- 4　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

- MR13A9-5 試験 - 全期間

Group	MR-MR		P-MR	
PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
Any Adverse Drug Reactions	16	18.8	11	13.3
便秘	4	4.7	0	0.0
傾眠	2	2.4	2	2.4
浮動性めまい	1	1.2	2	2.4

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-8)

2.7.4.2.1.1.3.3 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 長期投与群で認められた有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2.1.1.3.3- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.3.3- 2 に示した。

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。死亡に至った有害事象は 2.3%（4 例）、死亡を除く重篤な有害事象の発現率は 39.0%（67 例）に認められた。死亡に至った副作用及びその他の重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は 15.7%（27 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.3.3- 1　有害事象の概要 - MR13A9-5 試験

- ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群

		MR13A9 0.5 μg/kg (Long-term)	
Item	Events	n	%
N	---	172	---
Any Adverse Events	1237	165	95.9
Results in Death	4	4	2.3
Other Serious Events	116	67	39.0
Leading to Interruption	20	16	9.3
Leading to Discontinuation	36	27	15.7
Special Interest	61	37	21.5

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-1)

表 2.7.4.2.1.1.3.3- 2　副作用の概要 - MR13A9-5 試験

- ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群

Item	MR13A9 0.5 μg/kg (Long-term)		
	Events	n	%
N	---	172	---
Any Adverse Drug Reactions	42	28	16.3
Results in Death	0	0	0.0
Other Serious Events	0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0	0.0
Leading to Discontinuation	14	8	4.7
Special Interest	15	9	5.2

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-2)

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及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.3.3- 3 及び表 2.7.4.2.1.1.3.3- 4 にそれぞれ示した。

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）であった。有害事象はいずれの期間でも同程度の発現率であり、副作用はジフェリケファリン投与早期の発現が多かった。遅発的に発現し臨床的に問題となる有害事象及び副作用はなかった。

表 2.7.4.2.1.1.3.3- 3　発現時期別の有害事象の発現状況

- ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群

Time to Onset (weeks)	Overall		<12		12<= <24		24<= <36		36<= <48		48<=	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	172	---	172	---	156	---	142	---	130	---	127	---
Any Adverse Events	165	95.9	134	77.9	108	69.2	100	70.4	90	69.2	71	55.9
Results in Death	4	2.3	1	0.6	2	1.3	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Other Serious Events	67	39.0	25	14.5	23	14.7	25	17.6	14	10.8	11	8.7
Leading to Interruption	16	9.3	7	4.1	4	2.6	4	2.8	1	0.8	1	0.8
Leading to Discontinuation	27	15.7	12	7.0	8	5.1	6	4.2	1	0.8	1	0.8

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.7-1)

表 2.7.4.2.1.1.3.3- 4　発現時期別の副作用の発現状況

- ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 長期投与群

Time to Onset (weeks)	Overall		<12		12<= <24		24<= <36		36<= <48		48<=	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	172	---	172	---	156	---	142	---	130	---	127	---
Any Adverse Drug Reactions	28	16.3	22	12.8	6	3.8	1	0.7	1	0.8	0	0.0
Results in Death	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other Serious Events	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Leading to Interruption	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Leading to Discontinuation	8	4.7	6	3.5	2	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.7-2)

2.7.4.2.1.1.4 国内血液透析患者対象試験統合

2.7.4.2.1.1.4.1 国内血液透析患者対象試験統合の有害事象の概要

国内血液透析患者対象試験を統合したときの有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2.1.1.4.1- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.4.1- 2 に示した。

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。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。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。

表 2.7.4.2.1.1.4.1- 1　有害事象の概要 - 国内血液透析患者対象試験統合

Group	MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 All			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	254	---	---	440	---	---	173	---
Any Adverse Events	1394	229	90.2	1744	367	83.4	199	90	52.0
Results in Death	4	4	1.6	4	4	0.9	1	1	0.6
Other Serious Events	132	79	31.1	145	89	20.2	14	12	6.9
Leading to Interruption	26	21	8.3	37	28	6.4	4	3	1.7
Leading to Discontinuation	47	36	14.2	72	52	11.8	6	5	2.9

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-1)

表 2.7.4.2.1.1.4.1- 2　副作用の概要 - 国内血液透析患者対象試験統合

Group	MR13A9 0.5 µg/kg			MR13A9 All			Placebo		
Item	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N	---	254	---	---	440	---	---	173	---
Any Adverse Drug Reactions	81	50	19.7	199	110	25.0	17	14	8.1
Results in Death	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Other Serious Events	5	4	1.6	7	6	1.4	0	0	0.0
Leading to Interruption	2	2	0.8	5	5	1.1	3	2	1.2
Leading to Discontinuation	24	16	6.3	47	30	6.8	3	2	1.2

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.2-2)

2.7.4.2.1.1.4.2 ジフェリケファリンに比較的よく見られる有害事象

国内血液透析患者対象試験統合のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象及び 2%以上の被験者に認められた副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.4.2- 1 及び表 2.7.4.2.1.1.4.2- 2 に示した。

ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で 10%以上の被験者に認められた有害事象は、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。

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、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。

表 2.7.4.2.1.1.4.2- 1　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象
- 国内血液透析患者対象試験統合

Group	MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 ALL		Placebo	
PT	n	%	n	%	n	%
N	254	---	440	---	173	---
Any Adverse Events	229	90.2	367	83.4	90	52.0
上咽頭炎	33	13.0	49	11.1	9	5.2
便秘	23	9.1	40	9.1	1	0.6
発熱	37	14.6	39	8.9	3	1.7
シャント狭窄	30	11.8	34	7.7	7	4.0
浮動性めまい	17	6.7	32	7.3	6	3.5
下痢	27	10.6	31	7.0	7	4.0
背部痛	25	9.8	27	6.1	1	0.6
関節痛	20	7.9	27	6.1	2	1.2
ワクチン接種合併症	26	10.2	26	5.9	2	1.2
挫傷	23	9.1	25	5.7	2	1.2
皮膚擦過傷	20	7.9	23	5.2	4	2.3
透析低血圧	15	5.9	23	5.2	4	2.3
悪心	13	5.1	23	5.2	3	1.7
頭痛	19	7.5	22	5.0	1	0.6
倦怠感	13	5.1	22	5.0	0	0.0
嘔吐	13	5.1	21	4.8	3	1.7
四肢痛	17	6.7	18	4.1	3	1.7
シャント閉塞	15	5.9	17	3.9	0	0.0
筋肉痛	13	5.1	15	3.4	3	1.7
不眠症	13	5.1	14	3.2	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-9)

表 2.7.4.2.1.1.4.2- 2　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
- 国内血液透析患者対象試験統合

Group	MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 ALL		Placebo	
PT	n	%	n	%	n	%
N	254	---	440	---	173	---
Any Adverse Drug Reactions	50	19.7	110	25.0	14	8.1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	1.2	20	4.5	0	0.0
傾眠	7	2.8	18	4.1	3	1.7
浮動性めまい	6	2.4	17	3.9	3	1.7
便秘	5	2.0	10	2.3	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.4-10)

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、詳細を表 2.7.4.2.1.1.4.2- 3 及び表 2.7.4.2.1.1.4.2- 4 に示した。

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。

表 2.7.4.2.1.1.4.2- 3　傾眠の副作用の詳細 - 国内血液透析患者対象試験統合

Group		MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 ALL			Placebo		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N		---	254	---	---	440	---	---	173	---
傾眠		11	7	2.8	30	18	4.1	3	3	1.7
Severity	Mild	11	---	---	28	---	---	3	---	---
	Moderate	0	---	---	2	---	---	0	---	---
	Severe	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Action Taken	Drug Withdrawn	0	---	---	1	---	---	0	---	---
	Drug Interrupted	0	---	---	1	---	---	0	---	---
	Dose not Changed	11	---	---	27	---	---	3	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Not Applicable	0	---	---	1	---	---	0	---	---
Outcome of Events	Recovered/Resolved	10	---	---	28	---	---	3	---	---
	Recovering/Resolving	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Not Recovered/Not Resolved	1	---	---	2	---	---	0	---	---
	Recovered/Resolved with Sequelae	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Fatal	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Timing of Recovered/Resolved	Investigational Drug Treatment	8	---	---	25	---	---	3	---	---
	After the End or Discontinuation of Investigational Drug Treatment	2	---	---	3	---	---	0	---	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.8-2)

表 2.7.4.2.1.1.4.2- 4　浮動性めまいの副作用の詳細 - 国内血液透析患者対象試験統合

Group		MR13A9 0.5 µg/kg			MR13A9 ALL			Placebo		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N		---	254	---	---	440	---	---	173	---
浮動性めまい		9	6	2.4	20	17	3.9	4	3	1.7
Severity	Mild	8	---	---	18	---	---	4	---	---
	Moderate	1	---	---	2	---	---	0	---	---
	Severe	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Action Taken	Drug Withdrawn	3	---	---	5	---	---	1	---	---
	Drug Interrupted	0	---	---	0	---	---	1	---	---
	Dose not Changed	6	---	---	15	---	---	2	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Not Applicable	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Outcome of Events	Recovered/Resolved	9	---	---	19	---	---	4	---	---
	Recovering/Resolving	0	---	---	1	---	---	0	---	---
	Not Recovered/Not Resolved	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Recovered/Resolved with Sequelae	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Fatal	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Timing of Recovered/Resolved	Investigational Drug Treatment	8	---	---	15	---	---	2	---	---
	After the End or Discontinuation of Investigational Drug Treatment	1	---	---	4	---	---	2	---	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.8-2)

2.7.4.2.1.1.4.3 重症度別の有害事象

国内血液透析患者対象試験で認められた重症度別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に示した。

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。ジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群で高度と判定された有害事象は、急性心筋梗塞（2 件）、肺炎、蜂巣炎、シャント感染、憩室炎、医療機器関連感染、虫垂炎、誤嚥性肺炎、敗血症、結核、アナフィラキシーショック、意識変容状態、てんかん重積状態、冠動脈狭窄、発作性房室ブロック、末梢動脈閉塞性疾患、誤嚥、呼吸不全、吐血、皮膚潰瘍及び熱傷（各 1 件）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。

2.7.4.2.1.2 死亡

1）国内血液透析患者対象試験

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（表 2.7.4.2.1.2-1）。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（表 2.7.4.2.1.2- 2）。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。

表 2.7.4.2.1.2- 1　死亡例一覧 - 国内血液透析患者対象試験 - MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	プラセボ	日本人 男性 8[redacted] 歳	うっ血性心不全	投与 25 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

・ 被験者[redacted]（プラセボ群）は 8[redacted] 歳の男性で、Day 25 に発現したうっ血性心不全で死亡した。治験担当医師は、飲水量が多かったことによるうっ血性心不全が原因の肺水腫が死因であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。

表 2.7.4.2.1.2- 2　死亡例一覧 - 国内血液透析患者対象試験 - MR13A9-5 試験 - 全期間

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	P-MR	日本人 男性 6[redacted] 歳	末梢動脈閉塞性疾患	投与 207 日目 継続投与期	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR-MR	日本人 男性 7[redacted] 歳	急性心筋梗塞	投与 247 日目 継続投与期	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	P-MR	日本人 男性 8[redacted] 歳	食欲減退	投与 141 日目 継続投与期	中等度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR-MR	日本人 男性 5[redacted] 歳	急性心筋梗塞	投与 78 日目 継続投与期	高度	重篤	中止	死亡	無

・ 被験者[redacted]（P-MR 群）は 6[redacted] 歳の男性で、Day 207 に発現した末梢動脈閉塞性疾患で死亡した。治験担当医師は、合併症の下肢閉塞性動脈硬化症による血栓が原因であり、治験薬との因果関係はないと判断した。

・ 被験者[redacted]（MR-MR 群）は 7[redacted] 歳の男性で、Day 247 に発現した急性心筋梗塞により死亡した。本被験者は、Day 156 に無症候性心筋虚血、Day 241 に狭心症と診断された。Day 246 に発熱及び全身倦怠感のため入院となり、Day 247 に死亡した。死因は、感染症をきた

し血管内脱水になったことにより心筋梗塞をきたしたと判断された。治験担当医師は、本事象は被験者素因によるものと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

- 被験者[redacted]（P-MR 群）は 8[redacted] 歳の男性で、Day 141 に発現した食欲減退により死亡した。本被験者は Day 109 に肺がんが疑われた。Day 141 から食欲がなく、Day 159 に肺がんの疑い及び食思低下により治験を中止した。その後 Day 184 に死亡した。治験担当医師は、治験中に発現した食思低下により固形物の摂取が難しい状況となり、体力低下を来したが、肺がんの疑いによる影響の可能性があり、治験薬との因果関係はないと判断した。
- 被験者[redacted]（MR-MR 群）は 5[redacted] 歳の男性で、Day 78 に発現した急性心筋梗塞で死亡した。治験担当医師は、心筋梗塞の既往が 2 年程前にもあり、今回も同様の経過であっても矛盾はしないことから、治験薬との因果関係はないと判断した。

2）海外透析患者対象試験

海外透析患者対象試験の死亡例の詳細を表 2.7.4.2.1.2- 3～表 2.7.4.2.1.2- 9 に示した。

海外透析患者対象試験の死亡例は、CR845-CLIN2101 試験で 3 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 1 例、ジフェリケファリン 1.5 μg/kg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、CR845-CLIN3101 試験で 16 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 16 例）、CR845-CLIN3102 試験の二重盲検期で 5 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 2 例、プラセボ群 3 例）、非盲検継続投与期で 22 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg/0.5 μg/kg 群 10 例、プラセボ/ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 12 例）、CR845-CLIN3103 試験の二重盲検期で 4 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 2 例、プラセボ群 2 例）、非盲検継続投与期で 15 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg/0.5 μg/kg 群 7 例、プラセボ/ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 8 例）、CR845-CLIN3105 試験で 3 例（ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 3 例）であった。海外患者対象試験で認められた死亡例は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4.2.1.2- 3　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN2101 試験

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 6[redacted] 歳	敗血症性ショック	投与 3 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
[redacted]	プラセボ	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 5[redacted] 歳	呼吸不全	投与 29 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
			乳酸アシドーシス	投与 29 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
			肝虚血	投与 29 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
[redacted]	MR13A9 1.5 μg/kg	白人 女性 5[redacted] 歳	心停止	投与 26 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.2.1.2- 4　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3101 試験

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted]歳	急性心筋梗塞	投与 174 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 4[redacted]歳	心筋梗塞	投与 167 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	アジア人 男性 6[redacted]歳	心停止	投与 49 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted]歳	死亡	投与 318 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted]歳	大動脈狭窄	投与 289 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			上部消化管出血	投与 289 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 5[redacted]歳	心タンポナーデ	投与 132 日目	高度	重篤	変更なし	死亡	無
			心嚢液貯留	投与 132 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	アジア人 女性 4[redacted]歳	心停止	投与 368 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 5[redacted]歳	突然死	投与 141 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 5[redacted]歳	うっ血性心不全	投与 230 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 6[redacted]歳	腸管虚血	投与 131 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 6[redacted]歳	心筋梗塞	投与 254 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 7[redacted]歳	心停止	投与 57 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 6[redacted]歳	心停止	投与 242 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 6[redacted]歳	うっ血性心不全	投与 77 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	アジア人 男性 5[redacted]歳	死亡	投与 255 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 6[redacted]歳	胃出血	投与 225 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			心筋梗塞	投与 225 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.2.1.2- 5　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3102 試験 - 二重盲検期

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	プラセボ	白人 男性 4[redacted] 歳	敗血症性ショック	投与 46 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted] 歳	敗血症性ショック	投与 90 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 5[redacted] 歳	ブドウ球菌性敗血症	投与 30 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted] 歳	敗血症	投与 22 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ	白人 女性 5[redacted] 歳	死亡	投与 93 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.2.1.2- 6　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3102 試験 -非盲検継続投与期

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 5[redacted] 歳	失神	投与 283 日目	中等度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted] 歳	呼吸不全	投与 212 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 5[redacted] 歳	呼吸不全	投与 164 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 6[redacted] 歳	心内膜炎	投与 136 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	アメリカインディアン又はアラスカ先住民 女性 6[redacted] 歳	末期腎疾患	投与 337 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	アメリカインディアン又はアラスカ先住民 女性 6[redacted] 歳	心停止	投与 419 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	アメリカインディアン又はアラスカ先住民 男性 6[redacted] 歳	死亡	投与 432 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

表 2.7.4.2.1.2- 6　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3102 試験 -非盲検継続投与期（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 女性 6[redacted] 歳	死亡	投与 413 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 女性 5[redacted] 歳	心筋梗塞	投与 413 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 4[redacted] 歳	死亡	投与 435 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 女性 6[redacted] 歳	心肺停止	投与 213 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	敗血症	投与 153 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 8[redacted] 歳	うっ血性心不全	投与 138 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	心停止	投与 302 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	肺炎	投与 466 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/ MR13A9 0.5 µg/kg	白人 女性 6[redacted] 歳	くも膜下出血	投与 102 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 4[redacted] 歳	心肺停止	投与 204 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 7[redacted] 歳	呼吸不全	投与 333 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 4[redacted] 歳	心筋症	投与 107 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 7[redacted] 歳	敗血症性ショック	投与 103 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 4[redacted] 歳	心停止	投与 473 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
			低血圧	投与 473 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 7[redacted] 歳	壊死性筋膜炎	投与 329 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			呼吸不全	投与 394 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			敗血症	投与 394 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.2.1.2- 7　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3103 試験 - 二重盲検期

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 7[redacted] 歳	貧血	投与 37 日目	中等度	重篤	変更なし	死亡	無
			心不全	投与 50 日目	高度	重篤	変更なし	死亡	無
[redacted]	プラセボ	白人 男性 7[redacted] 歳	敗血症	投与 72 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 5[redacted] 歳	心停止	投与 52 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ	白人 男性 6[redacted] 歳	心停止	投与 20 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

表 2.7.4.2.1.2- 8　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3103 試験 -非盲検継続投与期

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg/ MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 8[redacted] 歳	肺炎	投与 306 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg/ MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 6[redacted] 歳	心不全	投与 282 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
			敗血症	投与 283 日目	高度	重篤	該当なし	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 7[redacted] 歳	下部消化管出血	投与 374 日目	中等度	重篤	中止	死亡	無
			多臓器機能不全症候群	投与 376 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg/ MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 7[redacted] 歳	敗血症	投与 194 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg/ MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 7[redacted] 歳	敗血症	投与 194 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 μg/kg	白人 女性 6[redacted] 歳	貧血	投与 130 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			起立性低血圧	投与 130 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			無力症	投与 142 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	末期腎疾患	投与 132 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg/ MR13A9 0.5 μg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	心肺停止	投与 126 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ /MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 5[redacted] 歳	心停止	投与 131 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

表 2.7.4.2.1.2- 8　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3103 試験 -非盲検継続投与期（続き）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	プラセボ/MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	腹壁損傷	投与 222 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
			カルシフィラキシス	投与 222 日目	中等度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 6[redacted] 歳	心肺停止	投与 181 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg/MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 女性 7[redacted] 歳	敗血症性ショック	投与 263 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ/MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted] 歳	心肺停止	投与 87 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ/MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 3[redacted] 歳	心停止	投与 144 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	プラセボ/MR13A9 0.5 µg/kg	白人 男性 8[redacted] 歳	下部消化管出血	投与 188 日目	高度	重篤	変更なし	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

表 2.7.4.2.1.2- 9　死亡例一覧 - 海外患者対象試験 - CR845-CLIN3105 試験

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg	その他 男性 6[redacted] 歳	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	投与 73 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg	白人 女性 5[redacted] 歳	死亡	投与 39 日目	高度	重篤	中止	死亡	無
[redacted]	MR13A9 0.5 µg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 7[redacted] 歳	心肺停止	投与 96 日目	高度	重篤	変更なし	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

3）第 I 相試験及び臨床薬理試験

第 I 相試験及び臨床薬理試験では、CR845-100303 試験のジフェリケファリン 0.5 µg/kg 群 1 例に死亡が認められたが、治験薬との因果関係はなしと判断された（表 2.7.4.2.1.2- 10）。

表 2.7.4.2.1.2- 10　死亡例一覧 - 第 I 相試験及び臨床薬理試験 - CR845-100303 試験

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名	発現時期	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰	因果関係
[redacted]	MR13A9 0.5 μg/kg	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted] 歳	心停止	投与 10 日目	高度	重篤	中止	死亡	無

MR13A9=ジフェリケファリン

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1）国内血液透析患者対象試験

MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験、MR13A9-5 試験（二重盲検期及び全期間）で認められた重篤な有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2.1.3- 1～表 2.7.4.2.1.3- 4 に示した。

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。

表 2.7.4.2.1.3- 1　重篤な有害事象 - MR13A9-3 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg		MR13A9 1.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	21	---	21	---	19	---	23	---	21	---
Any Other Serious Adverse Events	1	4.8	4	19.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
憩室炎	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血糖	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	1	4.3	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	4.8	0	0.0	1	4.3	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低血圧	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胆嚢炎	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-2)

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。

表 2.7.4.2.1.3- 2　重篤な有害事象 - MR13A9-4 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	61	---	61	---	62	---	63	---
Any Other Serious Adverse Events	3	4.9	8	13.1	5	8.1	2	3.2
感染症および寄生虫症	1	1.6	2	3.3	0	0.0	1	1.6
胃腸炎	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
菌血症	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
高血糖	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0
意識変容状態	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
ラクナ梗塞	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
硝子体混濁	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
心臓障害	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0
不安定狭心症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
狭心症	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
大動脈弁狭窄	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
低血圧	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
誤嚥	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	2	3.2	0	0.0
小腸閉塞	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
大腸ポリープ	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1.6	2	3.3	1	1.6	1	1.6
シャント狭窄	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0
シャント閉塞	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
熱中症	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
シャント機能不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-2)

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。

表 2.7.4.2.1.3- 3　重篤な有害事象 - MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

Group	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	89	---	89	---
Any Other Serious Adverse Events	7	7.9	10	11.2
感染症および寄生虫症	0	0.0	4	4.5
肺炎	0	0.0	2	2.2
菌血症	0	0.0	1	1.1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0.0	1	1.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	1.1
慢性骨髄性白血病	0	0.0	1	1.1
神経系障害	0	0.0	1	1.1
脳幹梗塞	0	0.0	1	1.1
心臓障害	0	0.0	1	1.1
冠動脈狭窄	0	0.0	1	1.1
血管障害	1	1.1	0	0.0
大動脈狭窄	1	1.1	0	0.0
胃腸障害	2	2.2	0	0.0
胃ポリープ	1	1.1	0	0.0
肛門脱	1	1.1	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	1.1
皮膚潰瘍	0	0.0	1	1.1
臨床検査	1	1.1	0	0.0
血圧低下	1	1.1	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	3.4	4	4.5
シャント狭窄	2	2.2	4	4.5
シャント閉塞	1	1.1	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-2)

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。

表 2.7.4.2.1.3- 4　重篤な有害事象 - MR13A9-5 試験 - 全期間

Group	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
Any Other Serious Adverse Events	33	38.8	37	44.6
感染症および寄生虫症	7	8.2	11	13.3
ＣＯＶＩＤ－１９	2	2.4	2	2.4
胃腸炎	2	2.4	0	0.0
肺炎	0	0.0	4	4.8
菌血症	0	0.0	1	1.2
シャント感染	1	1.2	1	1.2
腎嚢胞感染	1	1.2	1	1.2
虫垂炎	1	1.2	0	0.0
蜂巣炎	1	1.2	0	0.0
誤嚥性肺炎	0	0.0	1	1.2
敗血症	0	0.0	1	1.2
結核	0	0.0	1	1.2
尿路感染	0	0.0	1	1.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1.2	3	3.6
胃癌	0	0.0	1	1.2
腎癌	1	1.2	0	0.0
腎明細胞癌	0	0.0	1	1.2
慢性骨髄性白血病	0	0.0	1	1.2
血液およびリンパ系障害	0	0.0	2	2.4
腎性貧血	0	0.0	1	1.2
免疫性血小板減少症	0	0.0	1	1.2
免疫系障害	1	1.2	0	0.0
アナフィラキシーショック	1	1.2	0	0.0
代謝および栄養障害	2	2.4	0	0.0
糖尿病	1	1.2	0	0.0
食欲減退	1	1.2	0	0.0
神経系障害	0	0.0	2	2.4
脳梗塞	0	0.0	1	1.2
てんかん重積状態	0	0.0	1	1.2
脳幹梗塞	0	0.0	1	1.2
眼障害	0	0.0	2	2.4
白内障	0	0.0	2	2.4
心臓障害	3	3.5	6	7.2
不安定狭心症	1	1.2	1	1.2
狭心症	0	0.0	1	1.2
冠動脈狭窄	0	0.0	2	2.4
急性心筋梗塞	0	0.0	1	1.2
心不全	0	0.0	1	1.2
急性心不全	1	1.2	0	0.0
心筋虚血	0	0.0	1	1.2
洞性頻脈	1	1.2	0	0.0
発作性房室ブロック	1	1.2	0	0.0
血管障害	5	5.9	3	3.6
末梢動脈閉塞性疾患	3	3.5	3	3.6
大動脈狭窄	1	1.2	0	0.0
高血圧	1	1.2	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	2	2.4
誤嚥	0	0.0	1	1.2
呼吸不全	0	0.0	1	1.2

表 2.7.4.2.1.3- 4　重篤な有害事象 - MR13A9-5 試験 - 全期間（続き）

Group	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
胃腸障害	5	5.9	4	4.8
腸炎	1	1.2	1	1.2
虚血性大腸炎	0	0.0	1	1.2
胃ポリープ	1	1.2	0	0.0
出血性胃潰瘍	0	0.0	1	1.2
胃腸出血	1	1.2	0	0.0
吐血	0	0.0	1	1.2
鼡径ヘルニア	1	1.2	0	0.0
憩室穿孔	1	1.2	0	0.0
肛門脱	1	1.2	0	0.0
肝胆道系障害	1	1.2	3	3.6
急性胆管炎	0	0.0	1	1.2
急性胆嚢炎	1	1.2	0	0.0
肝機能異常	0	0.0	1	1.2
肝損傷	0	0.0	1	1.2
皮膚および皮下組織障害	1	1.2	1	1.2
皮膚潰瘍	1	1.2	1	1.2
筋骨格系および結合組織障害	1	1.2	3	3.6
腰部脊柱管狭窄症	1	1.2	0	0.0
骨壊死	0	0.0	1	1.2
脊椎炎	0	0.0	1	1.2
脊柱管狭窄症	0	0.0	1	1.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2.4	2	2.4
発熱	1	1.2	2	2.4
倦怠感	1	1.2	0	0.0
臨床検査	1	1.2	0	0.0
血圧低下	1	1.2	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	9	10.6	12	14.5
シャント狭窄	2	2.4	7	8.4
シャント閉塞	6	7.1	4	4.8
シャント瘤	0	0.0	2	2.4
挫傷	0	0.0	1	1.2
白内障手術合併症	1	1.2	0	0.0
外科および内科処置	1	1.2	0	0.0
大腸ポリープ切除	1	1.2	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-2)

2）海外透析患者対象試験

- CR845-CLIN2005 試験の Part A では、重篤な有害事象は認められなかった。Part B では、プラセボ群で 3 例、ジフェリケファリン群で 1 例に重篤な有害事象が認められた。ジフェリケファリン群で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- CR845-CLIN2101 試験では、ジフェリケファリン 0.5 μg /kg 群で 10 例、1.0 μg /kg 群で 6 例、1.5 μg /kg 群で 11 例に重篤な有害事象が認められた。このうち、ジフェリケファリン 1.5 μg/kg 群で認められた精神状態変化 1 件は、治験薬とおそらく関連ありと判断された。

- CR845-CLIN3101 試験では、ジフェリケファリン 0.5 μg /kg 群で 148 例に重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- CR845-CLIN3102 試験の二重盲検治療期では、重篤な有害事象がプラセボ群で 41 例、ジフェリケファリン 0.5 μg /kg 群で 49 例に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- CR845-CLIN3102 試験の非盲検継続投与期では、重篤な有害事象が 167 例に認められた。このうち、ジフェリケファリン 0.5 μg /kg/ジフェリケファリン 0.5 μg /kg 群で認められた痙攣発作 1 件は、治験薬との因果関係ありと判定された。
- CR845-CLIN3103 試験の二重盲検治療期では、重篤な有害事象がプラセボ群で 51 例、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 58 例に認められた。ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- CR845-CLIN3103 試験の非盲検継続投与期では、重篤な有害事象が 130 例に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- CR845-CLIN3105 試験では、重篤な有害事象がジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群で 45 例に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

3）第 I 相試験及び臨床薬理試験

- MR13A9-2 試験では、重篤な有害事象が 2 例に認められた。このうち、ジフェリケファリン 2.5 μg/kg 群の 1 例に発現した傾眠及び高血圧は、治験薬との因果関係ありと判断された。
- CR845-CLIN1003 試験では、ジフェリケファリン 6 μg/kg 群の 1 例に重篤な有害事象（精神状態の変容）が認められた。本事象は治験薬との因果関係ありと判断された。
- CR845-CLIN1004 試験では、総投与量としてジフェリケファリン 125 μg/kg を投与した 1 例に重篤な有害事象（持続性洞性頻脈）が認められた。本事象は治験薬との因果関係ありと判断された。
- CR845-100303 試験では、非盲検期にジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の 4 例に重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- CR845-100201、CR845-CLIN1001、CR845-CLIN1005、CR845-CLIN1006、CR845-CLIN1009 及び CR845-100302 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

MR13A9-3 試験、MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験（二重盲検期及び全期間）で認められた投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4.1- 1～表 2.7.4.2.1.4.1- 4 に示した。

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。

表 2.7.4.2.1.4.1- 1　投与中止に至った有害事象 - MR13A9-3 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg		MR13A9 1.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	21	---	21	---	19	---	23	---	21	---
Any Adverse Events Leading to Discontinuation	2	9.5	5	23.8	0	0.0	9	39.1	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血糖	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
不安	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
中期不眠症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
神経系障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	5	21.7	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	4.8	0	0.0	2	8.7	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
傾眠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
幻肢症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	4.8	0	0.0	2	8.7	0	0.0
低血圧	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
透析低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.3	0	0.0
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	13.0	0	0.0
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	13.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	4.8	0	0.0	4	17.4	0	0.0
倦怠感	0	0.0	1	4.8	0	0.0	2	8.7	0	0.0
異常感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	8.7	0	0.0
臨床検査	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧低下	0	0.0	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-4)

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 0.5 μg/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。

表 2.7.4.2.1.4.1- 2　投与中止に至った有害事象 - MR13A9-4 試験 - 治療期

Group	MR13A9 0.25 μg/kg		MR13A9 0.5 μg/kg		MR13A9 1.0 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	61	---	61	---	62	---	63	---
Any Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0.0	4	6.6	5	8.1	1	1.6
神経系障害	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
意識変容状態	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
ほてり	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
胃腸障害	0	0.0	2	3.3	2	3.2	1	1.6
悪心	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6
下痢	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
無力症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
臨床検査	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-4)

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。

表 2.7.4.2.1.4.1- 3　投与中止に至った有害事象 - MR13A9-5 試験 - 二重盲検期

Group	MR13A9 0.5 μg/kg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	89	---	89	---
Any Adverse Events Leading to Discontinuation	5	5.6	4	4.5
感染症および寄生虫症	0	0.0	1	1.1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0.0	1	1.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	1.1
慢性骨髄性白血病	0	0.0	1	1.1
神経系障害	0	0.0	1	1.1
浮動性めまい	0	0.0	1	1.1
心臓障害	0	0.0	1	1.1
うっ血性心不全	0	0.0	1	1.1
血管障害	2	2.2	0	0.0
ほてり	1	1.1	0	0.0
大動脈狭窄	1	1.1	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.1	0	0.0
胸膜炎	1	1.1	0	0.0
胃腸障害	1	1.1	0	0.0
嘔吐	1	1.1	0	0.0
腹痛	1	1.1	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1.1	0	0.0
冷汗	1	1.1	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	1.1
筋力低下	0	0.0	1	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.1	0	0.0
倦怠感	1	1.1	0	0.0
臨床検査	2	2.2	0	0.0
血圧低下	2	2.2	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-4)

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。

表 2.7.4.2.1.4.1- 4　投与中止に至った有害事象 - MR13A9-5 試験 - 全期間

Group	MR-MR		P-MR	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	85	---	83	---
Any Adverse Events Leading to Discontinuation	6	7.1	18	21.7
感染症および寄生虫症	0	0.0	3	3.6
肺炎	0	0.0	1	1.2
胆道感染	0	0.0	1	1.2
医療機器関連感染	0	0.0	1	1.2
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0.0	1	1.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1.2	2	2.4
胃癌	0	0.0	1	1.2
腎癌	1	1.2	0	0.0
慢性骨髄性白血病	0	0.0	1	1.2
代謝および栄養障害	0	0.0	1	1.2
食欲減退	0	0.0	1	1.2
精神障害	0	0.0	1	1.2
幻覚	0	0.0	1	1.2
神経系障害	0	0.0	3	3.6
浮動性めまい	0	0.0	1	1.2
頭痛	0	0.0	1	1.2
錯感覚	0	0.0	1	1.2
てんかん重積状態	0	0.0	1	1.2
心臓障害	2	2.4	3	3.6
急性心筋梗塞	2	2.4	0	0.0
徐脈	0	0.0	1	1.2
心筋虚血	0	0.0	1	1.2
動悸	0	0.0	1	1.2
血管障害	1	1.2	2	2.4
末梢動脈閉塞性疾患	0	0.0	2	2.4
大動脈狭窄	1	1.2	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	1	1.2
肝硬変	0	0.0	1	1.2
皮膚および皮下組織障害	1	1.2	2	2.4
褥瘡性潰瘍	0	0.0	1	1.2
湿疹	1	1.2	0	0.0
発疹	1	1.2	0	0.0
アレルギー性そう痒症	0	0.0	1	1.2
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	1.2
脊椎炎	0	0.0	1	1.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	1.2
発熱	0	0.0	1	1.2
傷害、中毒および処置合併症	1	1.2	0	0.0
シャント狭窄	1	1.2	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs and PTs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.5-4)

2.7.4.2.1.4.2 休薬に至った有害事象

MR13A9-3 試験では、休薬に至った有害事象がジフェリケファリン 1.0 μg/kg 群 5.3%（1/19 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 0.25 μg/kg 群、0.5 μg/kg 群では認められなかった。休薬に至った副作用は、ジフェリケファリン 1.0 μg/kg

群 5.3%（1/19 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 0.25 μg/kg 群、0.5 μg/kg 群では認められなかった。

MR13A9-4 試験では、休薬に至った有害事象がプラセボ群 3.2%（2/63 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 8.2%（5/61 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休薬に至った有害事象は、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群の便秘（2 例）のみであった。休薬に至った副作用は、プラセボ群 1.6%（1/63 例）、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群 3.3%（2/61 例）及び 1.0 μg/kg 群 1.6%（1/62 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休薬に至った副作用はなかった。

MR13A9-5 試験の二重盲検期では、休薬に至った有害事象が、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 1.1%（1/89 例）に認められた。休薬に至った副作用はプラセボ群 1.1%（1/89 例）に認められ、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 群では認められなかった。

MR13A9-5 試験の全期間では、休薬に至った有害事象が P-MR 群 10.8%（9/83 例）及び MR-MR 群 8.2%（7/85 例）に認められた。休薬に至った副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3 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 試験の治療期、MR13A9-5 試験の全期間に認められた特に注目すべき有害事象の詳細を表 2.7.4.2.1.4.3- 1 及び表 2.7.4.2.1.4.3- 2 に示した。

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。

表 2.7.4.2.1.4.3- 1　特に注目すべき有害事象の詳細 - MR13A9-4 試験 - 治療期

Item	Category	MR13A9 0.25 μg/kg			MR13A9 0.5 μg/kg			MR13A9 1.0 μg/kg			Placebo		
		Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%	Events	n	%
N		---	61	---	---	61	---	---	62	---	---	63	---
Any Adverse Events with Special Interest		11	9	14.8	7	7	11.5	15	11	17.7	11	7	11.1
Severity	Mild	11	---	---	5	---	---	15	---	---	11	---	---
	Moderate	0	---	---	1	---	---	0	---	---	0	---	---
	Severe	0	---	---	1	---	---	0	---	---	0	---	---
Action Taken	Drug Withdrawn	0	---	---	3	---	---	0	---	---	0	---	---
	Drug Interrupted	0	---	---	0	---	---	4	---	---	0	---	---
	Dose not Changed	11	---	---	4	---	---	11	---	---	11	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Not Applicable	0	---	---	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Outcome of Events	Recovered/Resolved	10	---	---	6	---	---	11	---	---	10	---	---
	Recovering/Resolving	0	---	---	0	---	---	3	---	---	1	---	---
	Not Recovered /Not Resolved	1	---	---	1	---	---	1	---	---	0	---	---
	Recovered/Resolved with Sequelae	0	---	---	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Fatal	0	---	---	0	---	---	0	---	---	0	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---	0	---	---	0	---	---
Timing of Recovered/Resolved	Investigational Drug Treatment	10	---	---	4	---	---	8	---	---	8	---	---
	After the End or Discontinuation of Investigational Drug Treatment	0	---	---	2	---	---	3	---	---	2	---	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.9-1)

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。

表 2.7.4.2.1.4.3- 2　特に注目すべき有害事象の詳細 - MR13A9-5 試験 - 全期間

Group		MR-MR			P-MR		
Item	Category	Events	n	%	Events	n	%
N		---	85	---	---	83	---
Any Adverse Events with Special Interest		34	18	21.2	31	21	25.3
Severity	Mild	30	---	---	29	---	---
	Moderate	4	---	---	2	---	---
	Severe	0	---	---	0	---	---
Action Taken	Drug Withdrawn	0	---	---	3	---	---
	Drug Interrupted	1	---	---	0	---	---
	Dose not Changed	33	---	---	28	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---
	Not Applicable	0	---	---	0	---	---
Outcome of Events	Recovered/Resolved	31	---	---	27	---	---
	Recovering/Resolving	1	---	---	2	---	---
	Not Recovered/Not Resolved	2	---	---	2	---	---
	Recovered/Resolved with Sequelae	0	---	---	0	---	---
	Fatal	0	---	---	0	---	---
	Unknown	0	---	---	0	---	---
Timing of Recovered/Resolved	Investigational Drug Treatment	28	---	---	24	---	---
	After the End or Discontinuation of Investigational Drug Treatment	3	---	---	3	---	---

MR13A9=ジフェリケファリン

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.9-1)

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内血液透析患者対象試験統合の SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.5- 1 及び表 2.7.4.2.1.5- 2 に示した。

いずれかの投与群で 30%以上の被験者に認められた有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（プラセボ群 16.8%、ジフェリケファリン全用量群 29.5%及び 0.5 μg /kg 群 39.8%、以下同順）、胃腸障害（11.6%、30.2%及び 35.4%）、筋骨格系および結合組織障害（9.2%、22.7%及び 33.9%）、傷害、中毒および処置合併症（10.4%、30.9%及び 45.3%）であった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた副作用の SOC は、神経系障害（プラセボ群 3.5%、ジフェリケファリン全用量群 9.8%及び 0.5 μg /kg 群 6.3%、以下同順）、胃腸障害（1.2%、5.9%及び 3.9%）、臨床検査（1.2%、7.5%及び 4.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.5- 1　SOC 別の有害事象の発現状況 - 国内血液透析患者対象試験

Group	MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 ALL		Placebo	
Primary SOC	n	%	n	%	n	%
N	254	---	440	---	173	---
Any Adverse Events	229	90.2	367	83.4	90	52.0
感染症および寄生虫症	101	39.8	130	29.5	29	16.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	3.1	8	1.8	1	0.6
血液およびリンパ系障害	13	5.1	16	3.6	4	2.3
免疫系障害	7	2.8	7	1.6	1	0.6
内分泌障害	5	2.0	9	2.0	1	0.6
代謝および栄養障害	42	16.5	51	11.6	6	3.5
精神障害	20	7.9	25	5.7	0	0.0
神経系障害	65	25.6	101	23.0	14	8.1
眼障害	21	8.3	27	6.1	2	1.2
耳および迷路障害	9	3.5	14	3.2	0	0.0
心臓障害	22	8.7	29	6.6	7	4.0
血管障害	42	16.5	63	14.3	10	5.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	9.8	35	8.0	6	3.5
胃腸障害	90	35.4	133	30.2	20	11.6
肝胆道系障害	10	3.9	13	3.0	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	69	27.2	83	18.9	10	5.8
筋骨格系および結合組織障害	86	33.9	100	22.7	16	9.2
腎および尿路障害	5	2.0	6	1.4	0	0.0
生殖系および乳房障害	3	1.2	3	0.7	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.4	2	0.5	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	76	29.9	102	23.2	6	3.5
臨床検査	31	12.2	61	13.9	8	4.6
傷害、中毒および処置合併症	115	45.3	136	30.9	18	10.4
外科および内科処置	1	0.4	1	0.2	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.3-3)

表 2.7.4.2.1.5- 2　SOC 別の副作用の発現状況 - 国内血液透析患者対象試験

Group	MR13A9 0.5 µg/kg		MR13A9 ALL		Placebo	
Primary SOC	n	%	n	%	n	%
N	254	---	440	---	173	---
Any Adverse Drug Reactions	50	19.7	110	25.0	14	8.1
感染症および寄生虫症	1	0.4	2	0.5	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	1	0.4	3	0.7	0	0.0
代謝および栄養障害	3	1.2	4	0.9	0	0.0
精神障害	4	1.6	7	1.6	0	0.0
神経系障害	16	6.3	43	9.8	6	3.5
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	2	0.8	3	0.7	0	0.0
心臓障害	1	0.4	3	0.7	1	0.6
血管障害	5	2.0	11	2.5	2	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	10	3.9	26	5.9	2	1.2
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	0.8	4	0.9	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	2	1.2
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	7	2.8	16	3.6	0	0.0
臨床検査	12	4.7	33	7.5	2	1.2
傷害、中毒および処置合併症	2	0.8	2	0.5	0	0.0
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MR13A9=ジフェリケファリン

SOCs were coded using MedDRA version 24.1.

(Source: 5.3.5.3-1 Table 9.3.3-4)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象の詳細は、各試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

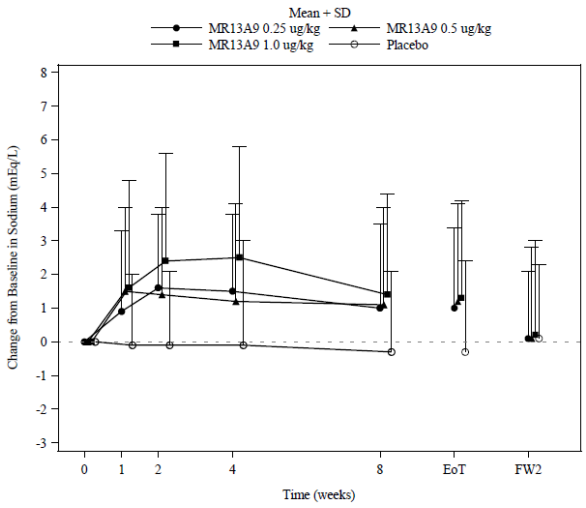
MR13A9-3 試験では、ジフェリケファリン投与群の投与期間 4 回目透析日において TSH 及び FT4 に低下がみられたが、いずれも後観察期間終了日には投与期間開始日と同程度に回復した。TSH では用量に応じた低下がみられ、投与期間 4 回目透析日のベースライン（投与期間開始日）からの変化量（平均値）は、プラセボ、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg、0.5 µg/kg、1.0 µg/kg、1.5 µg/kg で、それぞれ 0.0523、-1.6988、-0.7946、-1.6283、-1.8928 であった。電解質では、ナトリウムとクロールの上昇がみられた。ナトリウムの上昇は 1.0 µg/kg 及び 1.5 µg/kg の投与期間 4 回目透析日から後観察期間開始日にかけてみられたが、後観察期間終了日には投与期間開始日と同程度に回復した。クロールにおいても、ナトリウムと同様に 1.5 µg/kg で上昇、1.0 µg/kg で

軽度上昇がみられ、後観察期間終了日には投与期間開始日と同程度に回復した。探索的な解析として、残存尿の有無別にナトリウム及びクロールの集計を行ったところ、残存尿なしの症例においても同様の傾向が認められた。なお、いずれにおいても、これらの上昇に関連した臨床的に問題となる症状は認められなかった。その他の臨床検査値については、投与量ごとの平均値の経時的推移で一定の傾向を示すものはなかった。

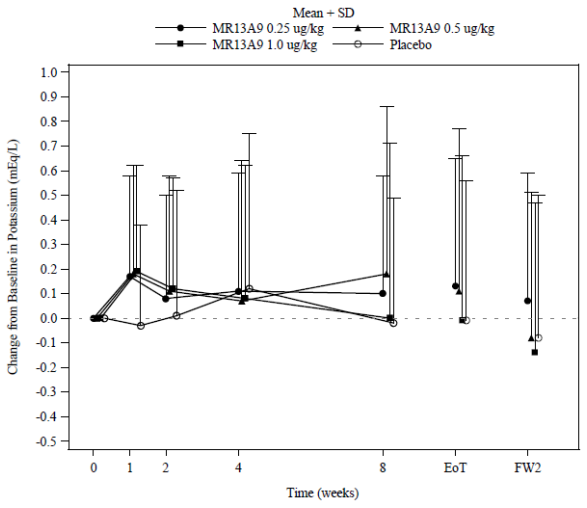
MR13A9-4 試験では、ジフェリケファリン群で治験薬投与後早期に、ナトリウム及びカリウムの軽微な一過性の上昇が認められた（図 2.7.4.3- 1）。治療期最終評価時の各検査値の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群、0.5 µg/kg 群及び 1.0 µg/kg 群でそれぞれ、ナトリウム -0.3±2.7 mEq/L、1.0±2.4 mEq/L、1.2±2.9 mEq/L 及び 1.3±2.9 mEq/L、カリウム -0.01±0.57 mEq/L、0.13±0.52 mEq/L、0.11±0.66 mEq/L 及び-0.01±0.67 mEq/L であった。いずれの検査値の上昇も臨床的に問題となる程度ではなく、治療期間中に低下傾向を示し、投与終了後はベースラインまで回復した。また、TSH、FT3、FT4 及びテストステロンの軽微な低下、並びにプロラクチンの軽微な上昇が認められた（図 2.7.4.3- 2）。治療期最終評価時の各検査値の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群、0.5 µg/kg 群及び 1.0 µg/kg 群でそれぞれ、TSH -0.1758±0.9114、0.4528±3.5084、-0.2512±1.2955 及び -0.1911±1.0903 mIU/L、FT3 0.018±0.262、-0.061±0.215、-0.061±0.291 及び-0.129±0.227 ng/L、FT4 0.019±0.065、-0.062±0.081、-0.070±0.108 及び-0.095±0.086 ng/dL、テストステロン 0.038±0.804、-0.596±1.213、-0.472±0.729 及び-0.872±1.687 µg/L、プロラクチン 1.087±7.250、2.546±4.775、2.979±5.404 及び 1.372±26.003 µg/L であった。いずれも臨床的に問題となる変動とは認められず、投与終了後は速やかにベースラインまで回復した。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。

図 2.7.4.3- 1　臨床検査値の推移 - 電解質 - MR13A9-4 試験

血中ナトリウム濃度



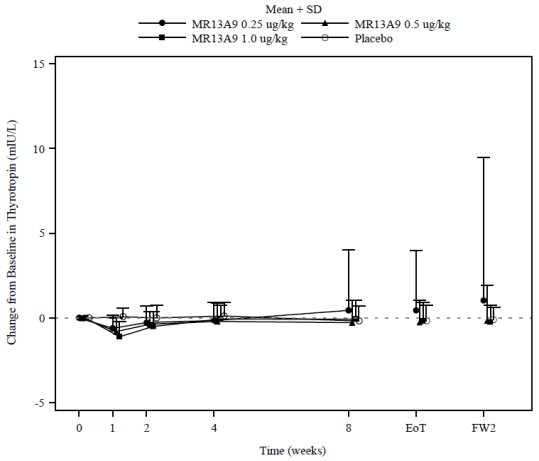
血中カリウム濃度



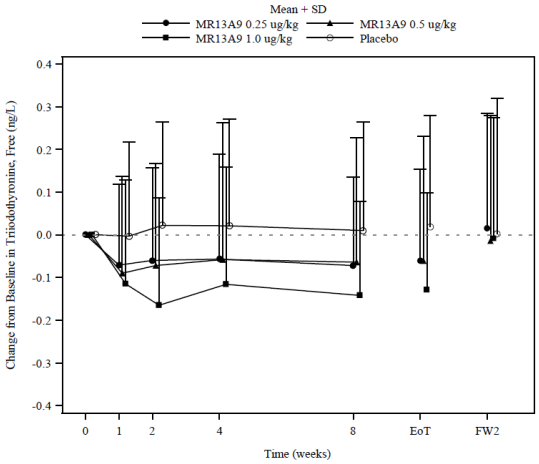
MR13A9=ジフェリケファリン

図 2.7.4.3- 2　臨床検査値の推移 - 内分泌学的検査 - MR13A9-4 試験

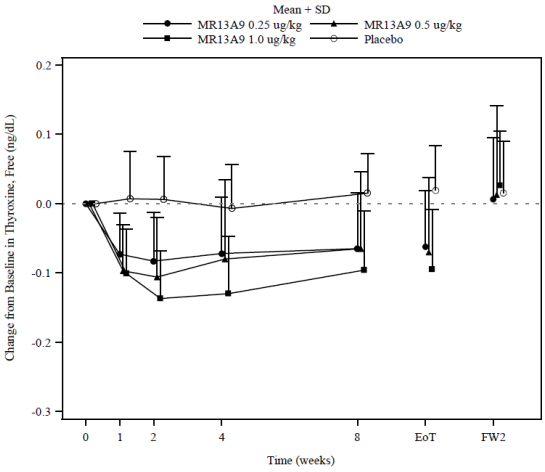
TSH



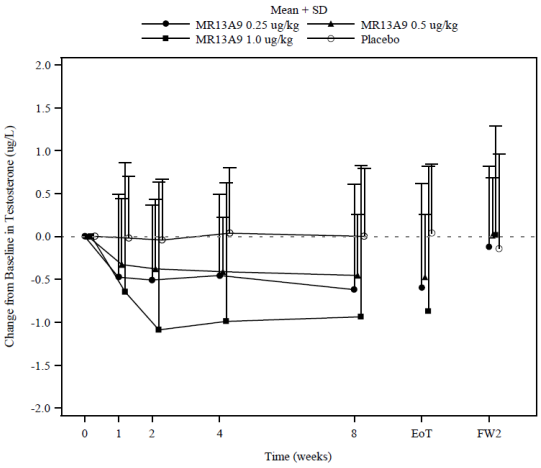
FT3



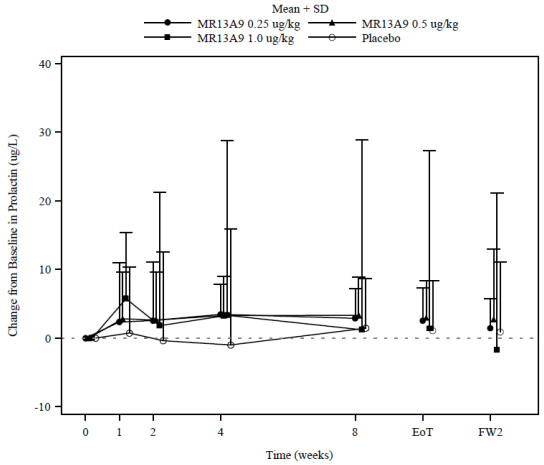
FT4



テストステロン



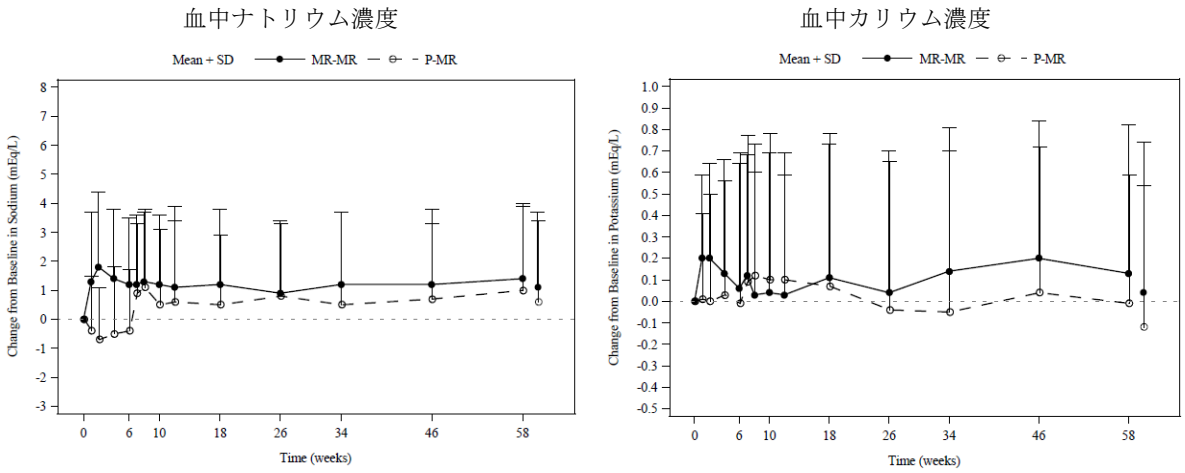
プロラクチン



MR13A9=ジフェリケファリン

MR13A9-5 試験では、ジフェリケファリン 0.5 μg/kg 投与後早期に、ナトリウム及びカリウムの軽微な上昇が認められた（図 2.7.4.3- 3）。継続投与期最終評価時の各検査値の変化量（平均値±標準偏差）は、P-MR 群及び MR-MR 群でそれぞれ、血中ナトリウム濃度 0.6±2.8 及び 1.1±2.6 mEq/L、血中カリウム濃度-0.12±0.66 及び 0.04±0.70 mEq/L であった。いずれの検査値も長期投与に伴うさらなる上昇は認められず、臨床的に問題となる程度ではなかった。また、TSH、FT3、FT4 及びテストステロンの軽微な低下、並びにプロラクチンの軽微な上昇が認められた（図 2.7.4.3- 4）。継続投与期最終評価時の各検査値の変化量（平均値±標準偏差）は、P-MR 群及び MR-MR 群でそれぞれ、TSH -2.2543±24.2898 及び-0.4428±6.6470 mIU/L、FT3 -0.055±0.337 及び-0.057±0.318 ng/L、FT4 -0.089±0.174 及び-0.085±0.159 ng/dL、テストステロン-0.411±0.992 及び-0.475±1.088 μg/L、プロラクチン-5.879±62.734 及び 5.061±6.779 μg/L であった。いずれの検査値も長期投与に伴いさらに低下又は上昇する傾向は認められず、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。

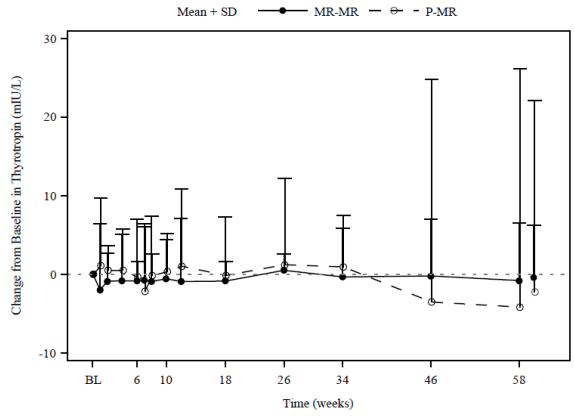
図 2.7.4.3- 3　臨床検査値の推移 - 電解質 - MR13A9-5 試験 - 全期間



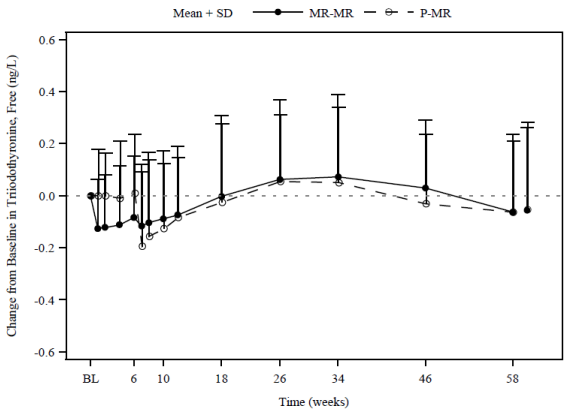
MR13A9=ジフェリケファリン

図 2.7.4.3- 4　臨床検査値の推移 - 内分泌学的検査 - MR13A9-5 試験 - 全期間

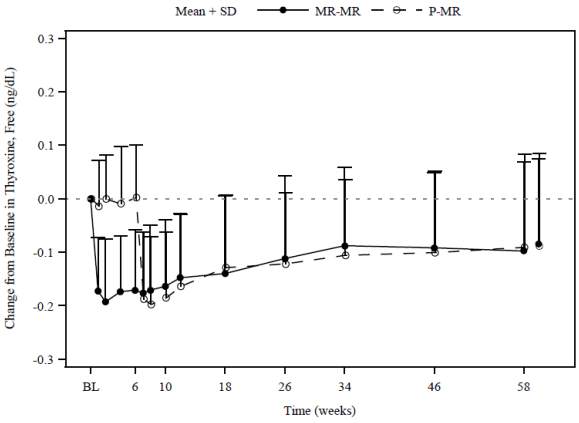
TSH



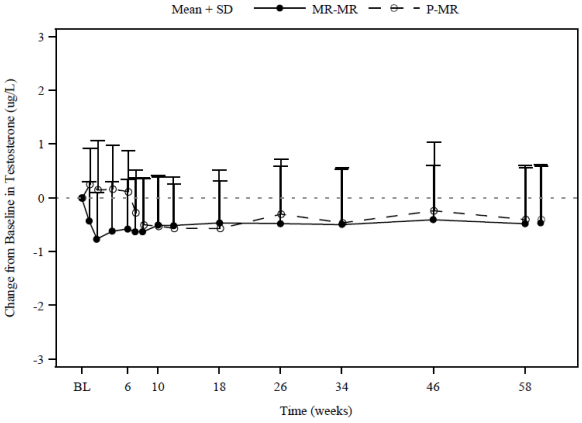
FT3



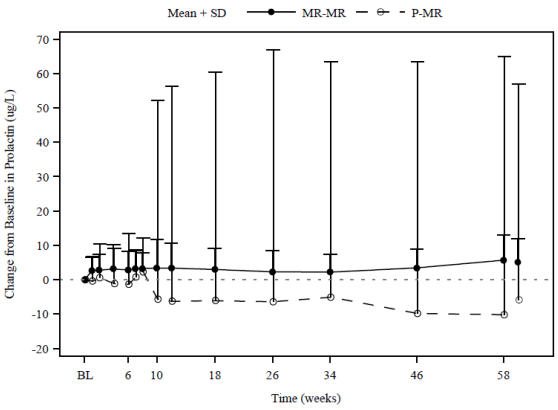
FT4



テストステロン



プロラクチン



MR13A9=ジフェリケファリン

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 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。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図及び QT 評価

2.7.4.4.2.1 12 誘導心電図

MR13A9-3 試験では、治験薬投与後に新たにみられた異常所見のうち、プラセボ群の心房細動及びジフェリケファリン 1.0 μg/kg の上室性頻脈が有害事象と判断されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。その他の心電図異常は治験薬投与前からみられており、臨床的に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、有害事象と判断された 12 誘導心電図異常は認められなかった。

2.7.4.4.2.2 QT 評価

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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因がジフェリケファリンの安全性に与える影響を検討するため、性別、年齢、ドライウェイト、透析導入の原疾患ごとの有害事象及び副作用発現率を算出し、表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示した。

2.7.4.5.1.1 性別

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 の性別ごとの有害事象発現率は男性 91.0%（183/201 例）及び女性 86.8%（46/53 例）、副作用発現率は男性 17.4%（35/201 例）及び女性 28.3%（15/53 例）であり、性別により発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢

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 の年齢別の有害事象発現率は 65 歳未満 87.0%（94/108 例）及び 65 歳以上 92.5%（135/146 例）、副作用発現率は 65 歳未満 17.6%（19/108 例）及び 65 歳以上 21.2%（31/146 例）であり、年齢により発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 ドライウェイト

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 のドライウェイト別の有害事象発現率は 45 kg 未満 88.9%（16/18 例）、45 kg 以上 65 kg 未満 88.9%（128/144 例）、65 kg 以上 85 kg 未満 92.4%（73/79 例）及び 85 kg 以上 92.3%（12/13 例）、副作用発現率は 45 kg 未満 27.8%（5/18 例）、45 kg 以上 65 kg 未満 16.7%（24/144 例）、65 kg 以上 85 kg 未満 22.8%（18/79 例）及び 85 kg 以上 23.1%（3/13 例）であり、ドライウェイトにより発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 透析導入の原疾患

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 の透析導入の原疾患別の有害事象発現率は糖尿病性腎症 90.3%（102/113 例）、慢性糸球体腎炎 94.6%（53/56 例）、腎硬化症 88.9%（32/36 例）、多発性嚢胞腎 100.0%（13/13 例）、慢性腎盂腎炎 100.0%（3/3 例）、その他 76.2%（16/21 例）及び不明 84.6%（11/13 例）であった。副作用発現率は糖尿病性腎症 18.6%（21/113 例）、慢性糸球体腎炎 23.2%（13/56 例）、腎硬化症 16.7%（6/36 例）、多発性嚢胞腎 23.1%（3/13 例）、慢性腎盂腎炎 0.0%（0/3 例）、その他 33.3%（7/21 例）及び不明 0.0%（0/13 例）であった。被験者数が少なく比較が困難な原疾患もあったが、透析導入の原疾患により発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因がジフェリケファリンの安全性に与える影響を検討するため、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴、かゆみに対するベース治療薬、中枢に作用する薬剤ごとの有害事象及び副作用発現率を算出し、表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示した。

2.7.4.5.2.1 ナルフラフィン塩酸塩による治療歴

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 のナルフラフィン塩酸塩による治療歴ごとの有害事象発現率は治療歴有 91.1%（113/124 例）及び治療歴無 89.2%（116/130 例）、副作用発現率は治療歴有 13.7%（17/124 例）及び治療歴無 25.4%（33/130 例）であり、ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無により発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2.2 かゆみに対するベース治療薬

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 のかゆみに対するベース治療薬別の有害事象発現率は抗ヒスタミン薬 90.5%（182/201 例）、抗アレルギー薬 89.5%（68/76 例）、ステロイド 90.8%（109/120 例）及びその他 89.6%（216/241 例）、副作用発現率は抗ヒスタミン薬 21.9%（44/201 例）、抗アレルギー薬 18.4%（14/76 例）、ステロイド 17.5%（21/120 例）及びその他 20.3%（49/241 例）であり、かゆみに対するベース治療薬により発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2.3 中枢に作用する薬剤（睡眠薬、抗不安薬、抗てんかん薬及び抗うつ薬）

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 の中枢に作用する薬剤（睡眠薬、抗不安薬、抗てんかん薬及び抗うつ薬）の併用有無別の有害事象発現率は併用有 91.6%（152/166 例）及び併用無 87.5%（77/88 例）、副作用発現率は併用有 17.5%

（29/166 例）及び併用無 23.9%（21/88 例）であり、中枢に作用する薬剤の併用有無により発現率に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.3 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った。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。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、ジフェリケファリンの血漿中たん白結合率は低く、非臨床試験において一般的な薬物トランスポーター及び代謝酵素との相互作用が認められていないことから、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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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。

2.7.4.5.5 過量投与

血液透析により血漿中ジフェリケファリン濃度は 70～80%減少し、2 回目の血液透析後は血漿中にジフェリケファリンは検出されなくなる。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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（CR845-100303）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。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7- 1　特定の徴候又は症状

1. DIZZINESS (for example, lightheadedness, vertigo) めまい（例：頭部ふらふら感、回転性めまい）
2. SYNCOPE (for example, fainting spells) 失神（例：失神様発作）
3. PALPITATION (for example, heart pounding) 動悸（例：動悸）
4. TACHYCARDIA (as per vital sign assessment) 頻脈（バイタルサインの評価）
5. FALLS (including fractures due to falls) 転倒（転倒による骨折を含む）
6. SEIZURES (including convulsions) 痙攣発作（痙攣を含む）
7. GAIT DISTURBANCE (for example, unsteady gait, unsteady on feet while walking) 歩行障害（例：不安定な歩行、歩行中の不安定な足）
8. MENTAL STATUS CHANGE (for example, patient appears confused, spatially or temporally disoriented、forgetful) 精神状態変化（例：錯乱、空間失見当識、時間空間失見当識、又はもの忘れの発現）
9. SOMNOLENCE (for example, patient appears sleepier, drowsy, sedated、groggy) 傾眠（例：眠気、傾眠状態、鎮静、又はふらふら状態）
10. MOOD CHANGES (for example, patient appears more anxious, agitated, aggressive, uncooperative, restless, withdrawn) 気分変化（例：不安感、激越、攻撃性、非協力的、落ち着きのなさ、又はひきこもり）

表 2.7.4.7- 2　依存性評価

投薬中の質問項目
・　治験薬を使うと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか
・　治験薬を使うと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか
・　治験薬を使うと口数やからだの動きが多くなりますか
・　治験薬を使うと気が大きくなりますか
・　治験薬を使うと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか
・　治験薬がきれる頃いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか
・　治験薬をずっと続けて使いたいですか
・　段々、前程きかなくなったようですか
・　治験薬をもっと多く使いたいですか
・　治験薬がきれる頃嘔気や手足のふるえなどがありますか
投薬後の質問項目
・　治験薬をやめてから、いらいらして落ちつかなくなりましたか
・　治験薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか
・　治験薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗などがみられましたか
・　治験薬を是非又使いたいですか
・　治験薬をやめてから、ひきつけがありましたか
・　治験薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-3							
Group		Overall		MR13A9 0.25 ug/kg		MR13A9 0.5 ug/kg		MR13A9 1.0 ug/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	105	---	21	---	21	---	19	---
Sex	Male	71	67.6	18	85.7	11	52.4	14	73.7
	Female	34	32.4	3	14.3	10	47.6	5	26.3
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	49	---	11	---	9	---	9	---
	Glomerulonephritis Chronic	25	---	7	---	4	---	4	---
	Nephrosclerosis	13	---	1	---	1	---	5	---
	Polycystic Kidney	0	---	0	---	0	---	0	---
	Pyelonephritis Chronic	0	---	0	---	0	---	0	---
	Other	18	---	2	---	7	---	1	---
	Unspecified	0	---	0	---	0	---	0	---
Type of Dialysis	HD	72	68.6	16	76.2	12	57.1	13	68.4
	HDF	33	31.4	5	23.8	9	42.9	6	31.6
	Off-line HDF	---	---	---	---	---	---	---	---
	On-line HDF	---	---	---	---	---	---	---	---
	I-HDF	---	---	---	---	---	---	---	---
Remaining Renal Function	No	48	45.7	13	61.9	9	42.9	8	42.1
	Yes	57	54.3	8	38.1	12	57.1	11	57.9
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	105	100.0	21	100.0	21	100.0	19	100.0
	Yes	---	---	---	---	---	---	---	---
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	---	---	---	---	---	---	---	---
	Yes	---	---	---	---	---	---	---	---
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	77	---	16	---	19	---	15	---
	Antiallergic	25	---	7	---	4	---	6	---
	Steroid	31	---	5	---	7	---	10	---
	Other	102	---	21	---	21	---	19	---
Central Nervous System Medication	No	49	46.7	10	47.6	8	38.1	9	47.4
	Yes	56	53.3	11	52.4	13	61.9	10	52.6
	Hypnotic	46	---	9	---	11	---	10	---
	Anxiolytic	21	---	5	---	3	---	2	---
	Anticonvulsant	17	---	3	---	1	---	2	---
	Antidepressant	11	---	0	---	0	---	1	---
Age (years)	<65	46	43.8	13	61.9	8	38.1	8	42.1
	65<=	59	56.2	8	38.1	13	61.9	11	57.9
Dry Weight (kg)	<45	12	11.4	0	0.0	3	14.3	1	5.3
	45<= <65	54	51.4	10	47.6	11	52.4	10	52.6

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-3				MR13A9-4			
Group		MR13A9 1.5 ug/kg		Placebo		Overall		MR13A9 0.25 ug/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	23	---	21	---	247	---	61	---
Sex	Male	18	78.3	10	47.6	186	75.3	50	82.0
	Female	5	21.7	11	52.4	61	24.7	11	18.0
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	9	---	11	---	120	---	28	---
	Glomerulonephritis Chronic	7	---	3	---	46	---	12	---
	Nephrosclerosis	4	---	2	---	39	---	8	---
	Polycystic Kidney	0	---	0	---	9	---	2	---
	Pyelonephritis Chronic	0	---	0	---	0	---	0	---
	Other	3	---	5	---	20	---	5	---
	Unspecified	0	---	0	---	20	---	8	---
Type of Dialysis	HD	13	56.5	18	85.7	105	42.5	23	37.7
	HDF	10	43.5	3	14.3	142	57.5	38	62.3
	Off-line HDF	---	---	---	---	5	2.0	1	1.6
	On-line HDF	---	---	---	---	106	42.9	29	47.5
	I-HDF	---	---	---	---	31	12.6	8	13.1
Remaining Renal Function	No	10	43.5	8	38.1	159	64.4	39	63.9
	Yes	13	56.5	13	61.9	88	35.6	22	36.1
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	23	100.0	21	100.0	120	48.6	31	50.8
	Yes	---	---	---	---	127	51.4	30	49.2
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	---	---	---	---	224	90.7	56	91.8
	Yes	---	---	---	---	23	9.3	5	8.2
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	14	---	13	---	191	---	47	---
	Antiallergic	3	---	5	---	69	---	15	---
	Steroid	4	---	5	---	95	---	24	---
	Other	22	---	19	---	226	---	56	---
Central Nervous System Medication	No	11	47.8	11	52.4	109	44.1	33	54.1
	Yes	12	52.2	10	47.6	138	55.9	28	45.9
	Hypnotic	7	---	9	---	117	---	25	---
	Anxiolytic	7	---	4	---	73	---	15	---
	Anticonvulsant	7	---	4	---	77	---	15	---
	Antidepressant	6	---	4	---	33	---	5	---
Age (years)	<65	7	30.4	10	47.6	108	43.7	23	37.7
	65<=	16	69.6	11	52.4	139	56.3	38	62.3
Dry Weight (kg)	<45	4	17.4	4	19.0	17	6.9	6	9.8
	45<= <65	11	47.8	12	57.1	150	60.7	34	55.7

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-4						MR13A9-5 (DB)	
Group		MR13A9 0.5 ug/kg		MR13A9 1.0 ug/kg		Placebo		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	61	---	62	---	63	---	178	---
Sex	Male	45	73.8	48	77.4	43	68.3	149	83.7
	Female	16	26.2	14	22.6	20	31.7	29	16.3
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	32	---	33	---	27	---	75	---
	Glomerulonephritis Chronic	11	---	13	---	10	---	41	---
	Nephrosclerosis	14	---	7	---	10	---	23	---
	Polycystic Kidney	0	---	4	---	3	---	14	---
	Pyelonephritis Chronic	0	---	0	---	0	---	3	---
	Other	4	---	3	---	8	---	10	---
	Unspecified	1	---	3	---	8	---	12	---
Type of Dialysis	HD	27	44.3	31	50.0	24	38.1	68	38.2
	HDF	34	55.7	31	50.0	39	61.9	110	61.8
	Off-line HDF	2	3.3	1	1.6	1	1.6	7	3.9
	On-line HDF	25	41.0	22	35.5	30	47.6	84	47.2
	I-HDF	7	11.5	8	12.9	8	12.7	19	10.7
Remaining Renal Function	No	36	59.0	43	69.4	41	65.1	116	65.2
	Yes	25	41.0	19	30.6	22	34.9	62	34.8
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	31	50.8	29	46.8	29	46.0	83	46.6
	Yes	30	49.2	33	53.2	34	54.0	95	53.4
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	56	91.8	56	90.3	56	88.9	162	91.0
	Yes	5	8.2	6	9.7	7	11.1	16	9.0
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	46	---	47	---	51	---	136	---
	Antiallergic	17	---	19	---	18	---	58	---
	Steroid	27	---	23	---	21	---	75	---
	Other	55	---	57	---	58	---	167	---
Central Nervous System Medication	No	28	45.9	17	27.4	31	49.2	80	44.9
	Yes	33	54.1	45	72.6	32	50.8	98	55.1
	Hypnotic	29	---	36	---	27	---	89	---
	Anxiolytic	18	---	25	---	15	---	43	---
	Anticonvulsant	19	---	27	---	16	---	44	---
	Antidepressant	7	---	12	---	9	---	30	---
Age (years)	<65	25	41.0	30	48.4	30	47.6	76	42.7
	65<=	36	59.0	32	51.6	33	52.4	102	57.3
Dry Weight (kg)	<45	5	8.2	3	4.8	3	4.8	10	5.6
	45<= <65	39	63.9	38	61.3	39	61.9	98	55.1

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-5 (DB)				MR13A9-5 (Entire)			
Group		MR13A9 0.5 ug/kg		Placebo		Overall		MR-MR	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	89	---	89	---	168	---	85	---
Sex	Male	76	85.4	73	82.0	141	83.9	72	84.7
	Female	13	14.6	16	18.0	27	16.1	13	15.3
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	38	---	37	---	71	---	37	---
	Glomerulonephritis Chronic	22	---	19	---	41	---	22	---
	Nephrosclerosis	9	---	14	---	20	---	8	---
	Polycystic Kidney	8	---	6	---	12	---	7	---
	Pyelonephritis Chronic	3	---	0	---	3	---	3	---
	Other	3	---	7	---	9	---	2	---
	Unspecified	6	---	6	---	12	---	6	---
Type of Dialysis	HD	28	31.5	40	44.9	64	38.1	27	31.8
	HDF	61	68.5	49	55.1	104	61.9	58	68.2
	Off-line HDF	3	3.4	4	4.5	7	4.2	3	3.5
	On-line HDF	48	53.9	36	40.4	78	46.4	45	52.9
	I-HDF	10	11.2	9	10.1	19	11.3	10	11.8
Remaining Renal Function	No	58	65.2	58	65.2	109	64.9	55	64.7
	Yes	31	34.8	31	34.8	59	35.1	30	35.3
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	41	46.1	42	47.2	76	45.2	39	45.9
	Yes	48	53.9	47	52.8	92	54.8	46	54.1
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	82	92.1	80	89.9	154	91.7	79	92.9
	Yes	7	7.9	9	10.1	14	8.3	6	7.1
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	70	---	66	---	133	---	68	---
	Antiallergic	30	---	28	---	56	---	30	---
	Steroid	39	---	36	---	86	---	44	---
	Other	83	---	84	---	161	---	81	---
Central Nervous System Medication	No	36	40.4	44	49.4	49	29.2	23	27.1
	Yes	53	59.6	45	50.6	119	70.8	62	72.9
	Hypnotic	46	---	43	---	106	---	54	---
	Anxiolytic	24	---	19	---	60	---	30	---
	Anticonvulsant	24	---	20	---	57	---	29	---
	Antidepressant	16	---	14	---	36	---	19	---
Age (years)	<65	40	44.9	36	40.4	74	44.0	39	45.9
	65<=	49	55.1	53	59.6	94	56.0	46	54.1
Dry Weight (kg)	<45	6	6.7	4	4.5	10	6.0	6	7.1
	45<= <65	49	55.1	49	55.1	92	54.8	47	55.3

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-5 (Entire)		MR13A9-5 (Long-term)		Overall			
Group		P-MR		MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)		Overall		MR13A9 0.5 ug/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
N	---	83	---	172	---	530	---	254	---
Sex	Male	69	83.1	145	84.3	406	76.6	201	79.1
	Female	14	16.9	27	15.7	124	23.4	53	20.9
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	34	---	72	---	244	---	113	---
	Glomerulonephritis Chronic	19	---	41	---	112	---	56	---
	Nephrosclerosis	12	---	21	---	75	---	36	---
	Polycystic Kidney	5	---	13	---	23	---	13	---
	Pyelonephritis Chronic	0	---	3	---	3	---	3	---
	Other	7	---	10	---	48	---	21	---
	Unspecified	6	---	12	---	32	---	13	---
Type of Dialysis	HD	37	44.6	65	37.8	245	46.2	104	40.9
	HDF	46	55.4	107	62.2	285	53.8	150	59.1
	Off-line HDF	4	4.8	7	4.1	---	---	---	---
	On-line HDF	33	39.8	81	47.1	---	---	---	---
	I-HDF	9	10.8	19	11.0	---	---	---	---
Remaining Renal Function	No	54	65.1	112	65.1	323	60.9	157	61.8
	Yes	29	34.9	60	34.9	207	39.1	97	38.2
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	37	44.6	78	45.3	308	58.1	130	51.2
	Yes	46	55.4	94	54.7	222	41.9	124	48.8
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	75	90.4	157	91.3	---	---	---	---
	Yes	8	9.6	15	8.7	---	---	---	---
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	65	---	136	---	410	---	201	---
	Antiallergic	26	---	55	---	152	---	76	---
	Steroid	42	---	86	---	213	---	120	---
	Other	80	---	165	---	499	---	241	---
Central Nervous System Medication	No	26	31.3	52	30.2	211	39.8	88	34.6
	Yes	57	68.7	120	69.8	319	60.2	166	65.4
	Hypnotic	52	---	107	---	275	---	147	---
	Anxiolytic	30	---	60	---	156	---	81	---
	Anticonvulsant	28	---	57	---	154	---	77	---
	Antidepressant	17	---	36	---	83	---	43	---
Age (years)	<65	35	42.2	75	43.6	230	43.4	108	42.5
	65<=	48	57.8	97	56.4	300	56.6	146	57.5
Dry Weight (kg)	<45	4	4.8	10	5.8	39	7.4	18	7.1
	45<= <65	45	54.2	94	54.7	302	57.0	144	56.7

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		Overall			
Group		MR13A9 ALL		Placebo	
Item	Category	n	%	n	%
N	---	440	---	173	---
Sex	Male	349	79.3	126	72.8
	Female	91	20.7	47	27.2
Primary Disease of Dialysis	Diabetic Nephropathy	203	---	75	---
	Glomerulonephritis Chronic	99	---	32	---
	Nephrosclerosis	61	---	26	---
	Polycystic Kidney	19	---	9	---
	Pyelonephritis Chronic	3	---	0	---
	Other	35	---	20	---
	Unspecified	24	---	14	---
Type of Dialysis	HD	200	45.5	82	47.4
	HDF	240	54.5	91	52.6
	Off-line HDF	---	---	---	---
	On-line HDF	---	---	---	---
	I-HDF	---	---	---	---
Remaining Renal Function	No	270	61.4	107	61.8
	Yes	170	38.6	66	38.2
Prior Treatment with Nalfurafine Hydrochloride	No	253	57.5	92	53.2
	Yes	187	42.5	81	46.8
Specific Signs or Symptoms in Screening	No	---	---	---	---
	Yes	---	---	---	---
Concomitant Medication to Treat Itching	Antihistamine	340	---	130	---
	Antiallergic	126	---	51	---
	Steroid	186	---	62	---
	Other	416	---	161	---
Central Nervous System Medication	No	168	38.2	86	49.7
	Yes	272	61.8	87	50.3
	Hypnotic	234	---	79	---
	Anxiolytic	135	---	38	---
	Anticonvulsant	131	---	40	---
	Antidepressant	67	---	27	---
Age (years)	<65	189	43.0	76	43.9
	65<=	251	57.0	97	56.1
Dry Weight (kg)	<45	32	7.3	11	6.4
	45<= <65	247	56.1	100	57.8

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-3							
Group		Overall		MR13A9 0.25 ug/kg		MR13A9 0.5 ug/kg		MR13A9 1.0 ug/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
	65<= <85	28	26.7	9	42.9	4	19.0	5	26.3
	85<=	11	10.5	2	9.5	3	14.3	3	15.8
Hemodialysis History	<6	62	59.0	10	47.6	12	57.1	14	73.7
(years)	6<=	43	41.0	11	52.4	9	42.9	5	26.3
Disease Duration	<4	58	55.2	11	52.4	13	61.9	10	52.6
of Itch (years)	4<=	47	44.8	10	47.6	8	38.1	9	47.4

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-3				MR13A9-4			
Group		MR13A9 1.5 ug/kg		Placebo		Overall		MR13A9 0.25 ug/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
	65<= <85	7	30.4	3	14.3	65	26.3	15	24.6
	85<=	1	4.3	2	9.5	15	6.1	6	9.8
Hemodialysis History	<6	9	39.1	17	81.0	129	52.2	30	49.2
(years)	6<=	14	60.9	4	19.0	118	47.8	31	50.8
Disease Duration	<4	8	34.8	16	76.2	139	56.3	38	62.3
of Itch (years)	4<=	15	65.2	5	23.8	108	43.7	23	37.7

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-4						MR13A9-5 (DB)	
Group		MR13A9 0.5 ug/kg		MR13A9 1.0 ug/kg		Placebo		Overall	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
	65<= <85	15	24.6	16	25.8	19	30.2	62	34.8
	85<=	2	3.3	5	8.1	2	3.2	8	4.5
Hemodialysis History	<6	33	54.1	29	46.8	37	58.7	79	44.4
(years)	6<=	28	45.9	33	53.2	26	41.3	99	55.6
Disease Duration	<4	29	47.5	34	54.8	38	60.3	85	47.8
of Itch (years)	4<=	32	52.5	28	45.2	25	39.7	93	52.2

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-5 (DB)				MR13A9-5 (Entire)			
Group		MR13A9 0.5 ug/kg		Placebo		Overall		MR-MR	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
	65<= <85	29	32.6	33	37.1	58	34.5	27	31.8
	85<=	5	5.6	3	3.4	8	4.8	5	5.9
Hemodialysis History	<6	40	44.9	39	43.8	70	41.7	36	42.4
(years)	6<=	49	55.1	50	56.2	98	58.3	49	57.6
Disease Duration	<4	41	46.1	44	49.4	76	45.2	38	44.7
of Itch (years)	4<=	48	53.9	45	50.6	92	54.8	47	55.3

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		MR13A9-5 (Entire)		MR13A9-5 (Long-term)		Overall			
Group		P-MR		MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)		Overall		MR13A9 0.5 ug/kg	
Item	Category	n	%	n	%	n	%	n	%
	65<= <85	31	37.3	60	34.9	155	29.2	79	31.1
	85<=	3	3.6	8	4.7	34	6.4	13	5.1
Hemodialysis History	<6	34	41.0	74	43.0	270	50.9	119	46.9
(years)	6<=	49	59.0	98	57.0	260	49.1	135	53.1
Disease Duration	<4	38	45.8	79	45.9	282	53.2	121	47.6
of Itch (years)	4<=	45	54.2	93	54.1	248	46.8	133	52.4

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-1 Demographic and Baseline Characteristics - Frequency - Safety

Study		Overall			
Group		MR13A9 ALL		Placebo	
Item	Category	n	%	n	%
	65<= <85	131	29.8	55	31.8
	85<=	30	6.8	7	4.0
Hemodialysis History	<6	211	48.0	93	53.8
(years)	6<=	229	52.0	80	46.2
Disease Duration	<4	222	50.5	98	56.6
of Itch (years)	4<=	218	49.5	75	43.4

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-2 Demographic and Baseline Characteristics - Summary Statistics - Safety

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	63.0	10.3	41	58	63	73	78
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	64.9	12.1	42	58	67	74	82
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	66.5	11.1	42	58	69	75	84
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	66.4	12.3	42	54	67	77	81
		Placebo	21	62.9	8.2	49	55	65	68	76
		Overall	105	64.7	10.8	41	58	67	74	84
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	64.2	11.2	35	58	67	71	84
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	65.6	11.4	36	60	68	75	82
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	64.1	11.8	34	59	68	72	85
		Placebo	63	64.1	12.7	31	54	66	72	87
		Overall	247	64.5	11.7	31	57	67	72	87
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	64.8	10.5	41	57	67	72	85
		Placebo	89	64.1	12.7	25	58	67	73	85
		Overall	178	64.5	11.6	25	57	67	73	85
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	64.5	10.6	41	57	66	72	85
		P-MR	83	63.7	12.5	25	57	66	72	85
		Overall	168	64.1	11.6	25	57	66	72	85
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	64.3	11.5	25	57	66	72	85
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	254	64.6	11.5	25	58	67	73	85
		MR13A9 ALL	440	64.6	11.4	25	58	67	73	85
		Placebo	173	64.0	12.2	25	55	66	72	87
		Overall	530	64.5	11.5	25	57	67	73	87
Dry Weight (kg)	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	66.21	13.84	46.5	56.6	65.5	71.3	98.1
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	60.87	18.83	33.2	47.5	57.0	70.0	100.8
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	62.98	16.72	39.6	48.5	58.0	72.4	105.0
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	58.70	14.13	37.5	49.8	57.8	71.0	90.3
		Placebo	21	58.23	14.19	39.5	49.8	57.5	64.0	92.0
		Overall	105	61.32	15.59	33.2	49.8	58.2	70.5	105.0
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	61.25	13.86	39.5	52.6	60.0	66.0	102.4
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	59.98	11.22	41.3	53.3	58.0	66.0	88.5
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	63.28	13.70	38.8	54.4	61.5	71.5	106.5
		Placebo	63	60.63	12.71	35.0	51.5	60.2	67.0	97.8
		Overall	247	61.29	12.90	35.0	52.6	59.5	67.4	106.5
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	62.50	11.59	40.5	54.5	62.3	70.5	94.5
		Placebo	89	63.37	12.87	39.5	54.1	62.0	69.5	114.0
		Overall	178	62.93	12.22	39.5	54.1	62.0	70.3	114.0
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	62.68	11.62	40.5	54.7	62.3	70.5	94.5
		P-MR	83	63.66	12.99	39.5	54.4	62.0	70.3	114.0
		Overall	168	63.16	12.29	39.5	54.5	62.0	70.4	114.0

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-2 Demographic and Baseline Characteristics - Summary Statistics - Safety

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	63.06	12.26	39.5	54.5	62.0	70.4	114.0
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	254	62.14	12.70	33.2	54.0	60.5	69.1	114.0
		MR13A9 ALL	440	62.23	13.31	33.2	53.1	60.6	69.5	114.0
		Placebo	173	61.75	13.03	35.0	52.5	60.5	69.0	114.0
		Overall	530	61.84	13.26	33.2	52.6	60.5	69.0	114.0
Hemodialysis History (years)	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	8.5	7.7	1	3	6	10	33
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	6.6	6.8	0	2	4	9	28
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	4.4	4.1	0	1	3	6	17
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	8.8	7.9	1	2	7	13	29
		Placebo	21	4.0	4.9	0	1	2	3	18
		Overall	105	6.5	6.7	0	2	4	9	33
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	7.0	6.5	0	3	6	9	37
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	6.7	7.2	0	2	5	8	39
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	7.6	6.5	0	2	6	12	29
		Placebo	63	6.8	6.1	0	2	5	10	27
		Overall	247	7.0	6.5	0	2	5	10	39
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	8.4	7.7	0	3	6	11	30
		Placebo	89	7.8	6.7	0	3	6	11	30
		Overall	178	8.1	7.2	0	3	6	11	30
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	8.7	7.8	0	3	7	12	30
		P-MR	83	8.2	6.7	0	3	6	11	30
		Overall	168	8.4	7.2	0	3	6	11	30
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	8.3	7.2	0	3	6	11	30
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	254	7.8	7.2	0	2	6	10	39
		MR13A9 ALL	440	7.6	7.0	0	3	6	10	39
		Placebo	173	7.0	6.3	0	2	5	10	30
		Overall	530	7.3	6.8	0	2	5	10	39
Single-pool Kt/V	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	1.420	0.231	1.11	1.20	1.44	1.57	2.04
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	1.446	0.233	1.07	1.28	1.52	1.57	1.83
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	1.376	0.263	0.93	1.12	1.36	1.60	1.90
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	1.577	0.485	1.14	1.31	1.46	1.68	3.35
		Placebo	20	1.402	0.435	0.79	1.09	1.33	1.66	2.61
		Overall	104	1.448	0.351	0.79	1.20	1.44	1.60	3.35
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	1.435	0.267	0.73	1.30	1.43	1.58	2.12
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	1.511	0.309	0.90	1.31	1.47	1.61	2.53
		MR13A9 1.0 ug/kg	61	1.509	0.415	0.74	1.29	1.47	1.60	3.78
		Placebo	63	1.498	0.343	0.94	1.25	1.47	1.64	2.68
		Overall	246	1.488	0.337	0.73	1.29	1.46	1.61	3.78

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-2 Demographic and Baseline Characteristics - Summary Statistics - Safety

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	1.491	0.266	1.02	1.31	1.46	1.64	2.51
		Placebo	89	1.531	0.299	1.00	1.31	1.51	1.67	2.41
		Overall	178	1.511	0.283	1.00	1.31	1.49	1.65	2.51
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	1.492	0.260	1.02	1.31	1.47	1.64	2.51
		P-MR	83	1.532	0.293	1.00	1.31	1.51	1.67	2.41
		Overall	168	1.512	0.277	1.00	1.31	1.49	1.65	2.51
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	1.511	0.279	1.00	1.31	1.49	1.65	2.51
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	254	1.506	0.283	0.90	1.30	1.48	1.64	2.53
		MR13A9 ALL	439	1.490	0.314	0.73	1.29	1.46	1.62	3.78
		Placebo	172	1.504	0.334	0.79	1.28	1.49	1.66	2.68
		Overall	528	1.488	0.323	0.73	1.29	1.46	1.62	3.78
Urea Reduction Ratio (%)	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	68.2	5.4	59	65	69	72	81
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	69.2	5.5	59	66	71	74	78
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	67.1	6.5	56	61	66	72	80
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	71.4	7.0	63	66	70	74	92
		Placebo	21	68.7	12.2	48	61	68	77	100
		Overall	105	69.0	7.7	48	64	69	73	100
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	68.8	7.2	43	66	70	73	80
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	70.2	6.6	53	66	70	73	86
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	70.4	8.5	44	65	70	75	97
		Placebo	63	70.2	7.6	54	65	70	75	88
		Overall	247	69.9	7.5	43	65	70	74	97
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	70.2	5.9	57	65	71	74	86
		Placebo	89	71.2	6.3	57	67	72	75	85
		Overall	178	70.7	6.1	57	66	71	74	86
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	70.3	5.8	57	66	71	74	86
		P-MR	83	71.2	6.2	57	67	72	75	85
		Overall	168	70.7	6.0	57	66	71	75	86
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	70.7	6.0	57	66	71	75	86
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	254	70.5	6.1	53	66	71	74	86
		MR13A9 ALL	440	70.0	6.7	43	66	70	74	97
		Placebo	173	70.5	7.7	48	65	71	75	100
		Overall	530	70.0	7.1	43	65	70	74	100
Disease Duration of Itch (years)	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	4.7	5.2	1	2	3	5	25
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	4.4	4.1	1	1	3	5	15
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	4.0	3.3	0	1	3	6	12
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	6.0	6.1	0	1	5	7	27
		Placebo	21	3.0	3.6	0	1	1	3	14

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-2 Demographic and Baseline Characteristics - Summary Statistics - Safety

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Overall	105	4.5	4.7	0	1	3	6	27
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	3.7	3.5	0	1	2	6	17
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	4.5	4.4	0	2	4	6	29
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	4.8	4.9	0	1	3	7	26
		Placebo	63	4.3	4.4	0	2	3	5	23
		Overall	247	4.3	4.3	0	1	3	6	29
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	5.7	5.5	0	2	4	7	30
		Placebo	89	4.6	3.8	0	1	4	7	16
		Overall	178	5.1	4.7	0	1	4	7	30
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	5.8	5.5	0	2	5	8	30
		P-MR	83	4.8	3.8	0	1	4	7	16
		Overall	168	5.3	4.8	0	2	4	8	30
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	5.2	4.7	0	2	4	7	30
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	254	5.0	4.6	0	2	4	7	30
		MR13A9 ALL	440	4.8	4.6	0	1	3	6	30
		Placebo	173	4.3	4.0	0	1	3	6	23
		Overall	530	4.6	4.5	0	1	3	6	30
Average NRS Score	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	6.35	1.24	4.1	5.3	6.3	7.0	9.6
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	6.83	1.40	4.4	5.7	7.0	8.0	10.0
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	6.43	1.31	4.0	5.7	6.3	7.1	9.4
		Placebo	63	6.53	1.31	4.1	5.3	6.9	7.6	9.7
		Overall	247	6.53	1.32	4.0	5.5	6.6	7.4	10.0
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	85	6.57	1.29	4.1	5.7	6.4	7.5	9.7
		Placebo	89	6.37	1.30	4.0	5.3	6.3	7.3	10.0
		Overall	174	6.47	1.29	4.0	5.6	6.3	7.4	10.0
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	81	6.57	1.32	4.1	5.7	6.4	7.6	9.7
		P-MR	83	6.42	1.29	4.1	5.3	6.3	7.4	10.0
		Overall	164	6.49	1.30	4.1	5.6	6.3	7.5	10.0
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	168	6.49	1.29	4.1	5.6	6.3	7.4	10.0
Average Shiratori Severity Score, Higher of Daytime or Night-time	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	3.05	0.35	2.7	3.0	3.0	3.0	4.0
		MR13A9 0.5 ug/kg	21	3.25	0.39	3.0	3.0	3.0	3.3	4.0
		MR13A9 1.0 ug/kg	19	3.14	0.36	2.7	3.0	3.0	3.0	4.0
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	3.04	0.31	2.0	3.0	3.0	3.3	3.7
		Placebo	21	3.13	0.37	2.7	3.0	3.0	3.3	4.0
		Overall	105	3.12	0.36	2.0	3.0	3.0	3.3	4.0
	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	2.84	0.27	2.3	2.7	2.9	3.0	4.0
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	2.98	0.35	2.3	2.7	3.0	3.1	4.0
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	2.95	0.30	2.3	2.8	3.0	3.0	4.0

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-2 Demographic and Baseline Characteristics - Summary Statistics - Safety

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Placebo	63	2.89	0.29	2.4	2.7	2.9	3.0	4.0
		Overall	247	2.91	0.31	2.3	2.7	3.0	3.0	4.0
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	85	2.98	0.36	2.3	2.9	3.0	3.0	4.0
		Placebo	89	2.96	0.37	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
		Overall	174	2.97	0.36	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	81	2.98	0.34	2.3	2.9	3.0	3.0	4.0
		P-MR	83	2.97	0.38	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
		Overall	164	2.97	0.36	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	168	2.97	0.37	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
	Overall	MR13A9 0.5 ug/kg	250	3.00	0.37	2.1	2.8	3.0	3.0	4.0
		MR13A9 ALL	436	2.98	0.35	2.0	2.9	3.0	3.0	4.0
		Placebo	173	2.95	0.35	2.1	2.7	3.0	3.0	4.0
		Overall	526	2.97	0.35	2.0	2.8	3.0	3.0	4.0
Skindex-16, Overall Score	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	35.0	17.1	5	23	31	49	76
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	42.6	21.8	3	21	45	57	82
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	37.0	22.1	3	19	34	50	97
		Placebo	63	37.2	20.6	4	18	35	54	76
		Overall	247	37.9	20.6	3	20	36	53	97
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	38.5	17.6	7	26	35	50	84
		Placebo	89	39.0	17.4	4	25	39	50	78
		Overall	178	38.7	17.5	4	25	38	50	84
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	38.7	17.6	13	26	35	50	84
		P-MR	83	39.0	17.5	4	25	38	50	78
		Overall	168	38.9	17.5	4	26	37	50	84
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	38.7	17.5	4	26	37	50	84
5-D Itch Scale, Total Score	MR13A9-4	MR13A9 0.25 ug/kg	61	15.6	2.9	10	13	16	17	24
		MR13A9 0.5 ug/kg	61	16.4	3.2	9	14	16	19	23
		MR13A9 1.0 ug/kg	62	16.1	2.9	8	15	15	18	22
		Placebo	63	15.9	2.6	9	14	16	18	21
		Overall	247	16.0	2.9	8	14	16	18	24
	MR13A9-5 (DB)	MR13A9 0.5 ug/kg	89	15.7	2.8	10	14	15	18	21
		Placebo	89	15.4	3.0	8	13	15	17	22
		Overall	178	15.5	2.9	8	13	15	17	22
	MR13A9-5 (Entire)	MR-MR	85	15.7	2.8	10	14	15	18	21
		P-MR	83	15.3	3.0	8	13	15	17	22
		Overall	168	15.5	2.9	8	13	15	18	22
	MR13A9-5 (Long-term)	MR13A9 0.5 ug/kg (Long-term)	172	15.5	2.9	8	13	15	18	22

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)

Table 9.1-2 Demographic and Baseline Characteristics - Summary Statistics - Safety

Item	Study	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Average	MR13A9-3	MR13A9 0.25 ug/kg	21	74.4	12.2	54	66	74	83	98
VAS		MR13A9 0.5 ug/kg	21	75.2	13.3	55	64	78	84	93
Score		MR13A9 1.0 ug/kg	19	71.1	11.6	52	60	71	81	93
		MR13A9 1.5 ug/kg	23	73.1	9.5	51	66	74	81	89
		Placebo	21	75.2	10.7	53	70	76	81	94
		Overall	105	73.8	11.4	51	66	74	81	98

MR13A9 = ジフェリケファリン
Run Date: 2023-01-11 16:41

(Source: 5.3.5.3-1)