

2023 年 12 月 改訂

ー医薬品の適正使用に欠かせない情報です。 使用前に必ずお読みくださいー

新医薬品の「使用上の注意」の解説

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意ー医師等の処方箋により使用すること

静注透析そう痒症改善剤

ジフェリケファリン酢酸塩注射液

コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 μ g

コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 μ g

コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 μ g

KORSUVA IV Injection Syringe for Dialysis

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

販売元

キッセイ薬品工業株式会社

製造販売元

丸石製薬株式会社

1. はじめに

コルスバ®（一般名：ジフェリケファリン酢酸塩）は、米国 Cara Therapeutics 社が開発した静脈投与のペプチド性 κ オピオイド受容体（KOR）作動薬である。

皮膚そう痒症は、かゆみの原因となる明らかな皮膚病変がないにもかかわらずかゆみを生じる疾患であり、血液透析治療を受ける慢性腎不全患者に多く認められています。血液透析患者のそう痒症は全身のあらゆる箇所が生じ、広範囲、左右対称に断続的なかゆみを引き起こすうえ、睡眠障害、うつ病、死亡リスクの上昇等の悪影響を及ぼします。血液透析患者におけるそう痒症の治療には、透析膜や透析条件の選択による尿毒症性物質の除去、乳液やクリームといった保湿剤やステロイド剤による外用治療、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬による外用又は κ オピオイド作動薬の内服治療、広波長の紫外線を用いた光線療法等があります。そう痒症の緩和のために最も一般的に行われるのは外用治療であり、次いで内服治療が選択されています。血液透析患者の約 40%は、こうした薬物治療を受けているにもかかわらず、中等度から重度のそう痒症を有します。血液透析患者におけるそう痒症では、オピオイドバランスの崩壊が原因の一つとされています。オピオイド受容体には 3 つのサブタイプ（ μ 、 κ 及び δ ）が存在し、このうち μ オピオイド受容体（MOR）は β -エンドルフィンと結合しかゆみを誘発、KOR はダイノルフィンと結合しかゆみを抑制することが知られています。そう痒症を有する血液透析患者では、かゆみを誘発する μ オピオイド系がかゆみを抑制する κ オピオイド系より優位になっていると考えられています。

本剤は、透析終了時の返血時に透析回路静脈側のアクセスポートよりボラス投与する静注剤であることから、服薬アドヒアランス低下も少ないと考えられます。以上より、本剤は既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者に対し、KOR 作動薬を使用する際の新たな治療選択肢になることが期待されたことから、本邦での本剤の開発を行いました。

海外では Cara Therapeutics 社が本剤の臨床試験を実施し、血液透析患者におけるそう痒症を適応症として、米国にて 2021 年 8 月、欧州にて 2022 年 4 月に承認を取得しています。2023 年 8 月現在 37 の国又は地域で承認され、KORSUVA®（米国）及び KAPRUVIA®（欧州）の販売名で発売されています。

本邦では丸石製薬株式会社が 2013 年 4 月に日本における開発を開始し、2017 年 3 月からキッセイ薬品工業株式会社と共同で臨床試験を実施しました。国内第Ⅲ相臨床試験で血液透析患者におけるそう痒症に対する有効性及び安全性が評価されたことから、コルスバ®静注透析用シリンジ 17.5、25.0、35.0 μ g の製造販売承認申請を行い、2023 年 9 月に「血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用のためにご利用ください。

なお、本剤の使用に際しましては、最新の電子添文、インタビューフォーム並びに関連学会のガイドラインも併せてご参照くださいますようお願いいたします。

2. 目次

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	1
4. 効能又は効果	1
6. 用法及び用量	2
8. 重要な基本的注意	3
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	3
9. 5 妊婦	3
9. 6 授乳婦	4
9. 7 小児等	5
10. 相互作用	5
10. 2 併用注意（併用に注意すること）	5
11. 副作用	5
11. 2 その他の副作用	5
13. 過量投与	10
13. 1 処置	10
14. 適用上の注意	11
14. 1 全般的な注意	11
14. 2 薬剤調製時の注意	12
14. 3 薬剤投与時の注意	12
14. 4 薬剤投与後の注意	12
15. その他の注意	12
15. 1 臨床使用に基づく情報	12

注）本剤で電子添文に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定しました。

4. 効能又は効果

血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

<解説>

血液透析患者におけるそう痒症は、透析治療を受けている慢性腎不全患者に認められる症状であり、症状緩和のために保湿剤やステロイド剤による外用治療、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬による外用又は内服治療が一般的に行われています。これらの治療で十分に奏効しない患者に対しては、 κ オピオイド受容体（KOR）作動薬であるナルフラフィン塩酸塩が「透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の適応症のもと使用されています。本剤はナルフラフィン塩酸塩と同様の KOR 作動薬であることから、ナルフラフィン塩酸塩と同じく保湿剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等の既存治療で効果不十分なそう痒症を有する血液透析患者を対象として臨床試験を実施しました。

国内臨床試験（MR13A9-4、MR13A9-5 試験）においては、そう痒症に対する薬物治療を受けている患者を選択するため、以下の(1)又は(2)を満たす患者を対象としました。(1)の基準について、ナルフラフィン塩酸塩は既存治療で効果不十分な場合に使用されることから、一定期間ナルフラフィン塩酸塩による治療を受けている患者についても本剤の対象患者に該当すると考え設定しました。

(1)ナルフラフィン塩酸塩による連続2週間以上の薬物治療を受けた患者

(2)以下のa)及びb)の薬物治療を受け、いずれも十分に奏効していない患者

a)かゆみを適応に持つ医療用医薬品に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続2週間以上の全身療法（内服、注射など）

b)かゆみを適応に持つ医療用医薬品又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用）

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

・治療期開始前7日間のかゆみの平均NRSスコアが4.0を超える患者

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

上記基準を満たす患者を対象に後期第II相臨床試験（MR13A9-4 試験；本剤0.25、0.5、

1.0 $\mu\text{g/kg}$ 又はプラセボの二重盲検比較試験)を実施した結果、主要評価変数である投与8週時のかゆみに対する平均NRSスコアのベースラインからの変化量**は、本剤0.5及び1.0 $\mu\text{g/kg}$ 群でプラセボ群に対して有意な改善を示しました ($p=0.038$ 及び $p=0.041$)。一方、本剤1.0 $\mu\text{g/kg}$ の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と比較して高い結果となりました。これらの結果を基に、本剤の臨床推奨用量と考えられた0.5 $\mu\text{g/kg}$ での有効性を検証することを目的として、第III相臨床試験(MR13A9-5試験; 本剤0.5 $\mu\text{g/kg}$ 又はプラセボの二重盲検比較試験(二重盲検期)、本剤0.5 $\mu\text{g/kg}$ の非盲検長期投与試験(継続投与期))を実施しました。その結果、主要評価変数である4週時のかゆみに対する平均NRSスコアのベースラインからの変化量(調整済み平均±標準誤差**)は、プラセボ群-1.09±0.20に対して、本剤0.5 $\mu\text{g/kg}$ 群-2.06±0.20であり、プラセボに対する本剤0.5 $\mu\text{g/kg}$ の優越性が検証されました ($P<0.001$)。副次評価項目である白取の重症度基準に基づくかゆみスコア、Skindex-16スコア、5-D Itch Scaleスコア及びPGICにおいても、本剤0.5 $\mu\text{g/kg}$ はプラセボに対して有意な改善効果を示しました。これらの有効性は継続投与期にも認められ、本剤は長期投与時においても効果が持続することが示されました。

以上より、外用治療や内服治療等の既存治療では十分に奏効しない「血液透析患者のそう痒症」に対して本剤の有効性が確認されたことから、効能又は効果を「血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)」と設定しました。

*白取の重症度基準スコアは、1日1回日中および夜間のそれぞれのかゆみの程度に対して「症状なし」をスコア0、「激しい痒み」をスコア4として、0から4までの整数で評価する基準で、日中及び夜間の症状を記録。

**平均NRSスコアのベースラインからの変化量を目的変数、群、観測時点及び群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均NRSスコア、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おけ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したMMRM解析に基づく。

6. 用法及び用量

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

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

<解説>

透析医療現場の実態を踏まえ投与時の煩雑さによる誤投与を回避するため、ドライウェイトの区分(45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上)による用量を設定しました。

後期第II相臨床試験(MR13A9-4試験)では、本剤0.25、0.5、1.0 $\mu\text{g/kg}$ の有効性及

び安全性の用量反応関係を検討した結果、本剤の臨床推奨用量は 0.5 $\mu\text{g/kg}$ であると考えられました。第 III 相臨床試験（MR13A9-5 試験）では、本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ の有効性が検証され、長期投与時の安全性に問題がないことが確認されました。

以上より、本剤の用法・用量は、ジフェリケファリンとして 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 相当量を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）に応じた固定用量で週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入することとしました。

8. 重要な基本的注意

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

<解説>

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ません。ジフェリケファリンの脳への移行性は低いことが示唆されています（ラット）が、国内血液透析患者対象試験（MR13A9-3、MR13A9-4及びMR13A9-5試験）を統合した結果、ジフェリケファリン 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 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に注意喚起が必要と考えられ、類薬の電子添文を参考に設定しました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 5 妊婦

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

<解説>

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ました（表）。妊娠ラットにジフェリケファリンを 0.6、2.5 及び 10 mg/kg の用量で、妊娠 7 日から 20 日までの期間、1 日 1 回反復静脈内投与したときの妊娠 20 日における母動物及び胎児血漿中ジフェリケファリン濃度から胎盤通過性を評価した結果、おおむね用量依存的な増加を示し、胎盤を通過することが示唆されました。

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ありません。

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れます。

表) 妊娠ラットに1日1回反復静脈内投与したときの妊娠20日における母動物及び胎児血漿中ジフェリケファリン濃度

ジフェリケファリン濃度 (ng/mL)					
0.6 mg/kg		2.5 mg/kg		10 mg/kg	
母動物	胎児	母動物	胎児	母動物	胎児
928±347	23.4±14.7 (0.025)	4353±541	116±13.7 (0.027)	14717±5907	369±238 (0.025)

平均値±標準偏差 (例数=3)

母動物血漿は投与後約 30 分に採取

9. 6 授乳婦

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

<解説>

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ました。雌性ラットにジフェリケファリンを 0.6、2.5 及び 10 mg/kg の用量で、妊娠 7 日から授乳 14 日までの期間、1 日 1 回反復静脈内投与したときの授乳 14 日における母動物血漿、乳汁及び乳児血漿中ジフェリケファリン濃度からジフェリケファリンの乳汁移行を評価した結果、母動物血漿中ジフェリケファリン濃度はおおむね用量依存的な増加を示し、乳汁中への移行が認められました。

以上の結果より、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ます。なお、乳児血漿中への移行は認められなかったことが報告されています。

表) 雌性ラットにジフェリケファリンを1日1回反復静脈内投与したときの授乳14日における母動物血漿及び乳汁中、乳児血漿中ジフェリケファリン濃度

ジフェリケファリン濃度 (ng/mL)								
0.6 mg/kg			2.5 mg/kg			10 mg/kg		
母動物		乳児	母動物		乳児	母動物		乳児
血漿	乳汁	血漿	血漿	乳汁	血漿	血漿	乳汁	血漿
590±95.9	26.2±10.7 (0.044)	0 (NC)	1827±958	93.7±40.2 (0.051)	0 (NC)	9420±3167	400±181 (0.042)	0 (NC)

平均値±標準偏差 (例数=3)

母動物血液は乳汁採取後 30 分以内に採取

乳汁は投与後 15～30 分に母動物から採取

乳児血液は乳汁採取後 43～77 分に採取

() は母動物血漿中濃度に対する乳汁中又は乳児血漿中濃度比

NC : 算出できず

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため小児における安全性及び有効性は確立していません。

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

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

<解説>

本剤とオピオイド系薬剤及び（又は）オピオイド拮抗薬との併用により、両剤の作用が増強又は拮抗するおそれがあることから、該当の薬剤との併用について注意喚起のため設定しました。

11. 副作用

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

11. 2 その他の副作用

	2~5%未満	1~2%未満	1%未満	頻度不明
精神障害				精神状態変化
神経系障害	浮動性めまい、傾眠		頭痛	
血管障害		ほてり		
胃腸障害	便秘		下痢	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態		倦怠感		
臨床検査	血圧低下	甲状腺ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中プロラクチン増加		血中カリウム増加

<解説>

発現頻度は、国内血液透析患者対象試験（MR13A9-3、MR13A9-4 及び MR13A9-5 試験）の成績に基づき設定しました。

副作用頻度一覧表（例数=254）を以下に記載します。MedDRA Ver24.1 のSOC および PT に

より集計しました。

表) 副作用頻度一覧表

副作用の種類	例数	発現割合 (%)
全体	50	19.7
感染症および寄生虫症	1	0.4
憩室炎	1	0.4
内分泌障害	1	0.4
甲状腺機能低下症	1	0.4
代謝および栄養障害	3	1.2
糖尿病	1	0.4
高リン血症	1	0.4
高血糖	1	0.4
精神障害	4	1.6
不眠症	2	0.8
多幸気分	1	0.4
幻覚	1	0.4
神経系障害	16	6.3
浮動性めまい	6	2.4
頭痛	2	0.8
傾眠	7	2.8
意識変容状態	1	0.4
錯感覚	1	0.4
耳および迷路障害	2	0.8
回転性めまい	2	0.8
心臓障害	1	0.4
動悸	1	0.4
血管障害	5	2.0
透析低血圧	1	0.4
低血圧※1	1	0.4
ほてり	3	1.2
胃腸障害	10	3.9
便秘	5	2.0
下痢	1	0.4
嘔吐	2	0.8
胃食道逆流性疾患	1	0.4
腹部不快感	1	0.4
腹痛	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	2	0.8
アレルギー性そう痒症	1	0.4
冷汗	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	7	2.8
倦怠感	4	1.6
異常感	2	0.8
歩行障害	1	0.4
臨床検査	12	4.7
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	1.2
血圧低下	4	1.6
血中プロラクチン増加	3	1.2
遊離サイロキシン減少※2	2	0.8
甲状腺ホルモン減少	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	2	0.8
シャント狭窄	1	0.4
転倒	1	0.4

※1：電子添文「11.2 その他の副作用」において「低血圧」は「血圧低下」に統合し発現頻度を算出しました。

※2：電子添文「11.2 その他の副作用」において「遊離サイロキシン減少」は「甲状腺ホルモン減少」に統合し発現頻度を算出しました。

国内血液透析患者対象試験（MR13A9-3、MR13A9-4及びMR13A9-5試験）における副作用の発現割合は、0.5 μ g/kg群19.7%（50/254例）であり、プラセボ群8.1%（14/173例）でした。ジフェリケファリン0.5 μ g/kg群で認められた主な副作用（2.0%以上）は、傾眠（2.8%）、浮動性めまい（2.4%）、便秘（2.0%）及び血圧低下（低血圧との合算により2.0%）でした。重症度別の副作用の発現件数は、0.5 μ g/kg群で軽度が74件、中等度が5件、高度が2件でした。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した。0.5 μ g/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）でした。

死亡を除く重篤な副作用は、0.5 μ g/kg群では1.6%（4/254例）に認められ、プラセボ群では認められませんでした。投与中止に至った有害事象の発現割合は、0.5 μ g/kg群14.2%（36/254例）であり、プラセボ群2.9%（5/173例）でした。

・内分泌系関連事象（甲状腺ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中プロラクチン増加）に関して

国内臨床試験において、内分泌学的検査値の変動が下表のとおり認められていることから、本剤は内分泌機能に影響を与えと考えられます。いずれの検査値においても、本剤0.5 μ g/kg群ではプラセボ群と比較して変動が認められました。テストステロンの低値又はプロラクチンの高値を示した被験者において、これら検査値異常に関連する臨床症状は認められませんでした。TSH、FT3又はFT4の低値を示した被験者において、これら検査値異常に関連すると考えられる臨床症状として、便秘3例、傾眠、異常感、冷汗・倦怠感が各1例認められ、冷汗・倦怠感1例は本剤の投与中止に至ったが、転帰は回復であり、その他の事象は投与継続可能でした。

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

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

a) 平均値 \pm 標準偏差 (評価例数)

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

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

P-MR 群: プラセボ-本剤群 (二重盲検期: プラセボ群)

MR-MR 群: 本剤-本剤群 (二重盲検期: 本剤群)

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

*1 MedDRA SOC (System Organ Class: 器官別大分類)「内分泌障害」及びHLGT (High Level Group Term: 高位グループ用語)「内分泌検査(性ホルモン検査を含む)」に含まれる事象

・血中カリウム増加に関して

国内臨床試験における血中カリウム濃度の推移及びカリウム高値の発現状況に基づき、本剤はカリウム値を上昇させる作用を有すると考えられ、本剤投与により血中カリウムが増加する可能性があります。

血液透析患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験 (MR13A9-4試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (MR13A9-5試験) における血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移はそれぞれ図1及び図2のとおりであり、本剤投与後に血中カリウム濃度が増加する傾向にありました。

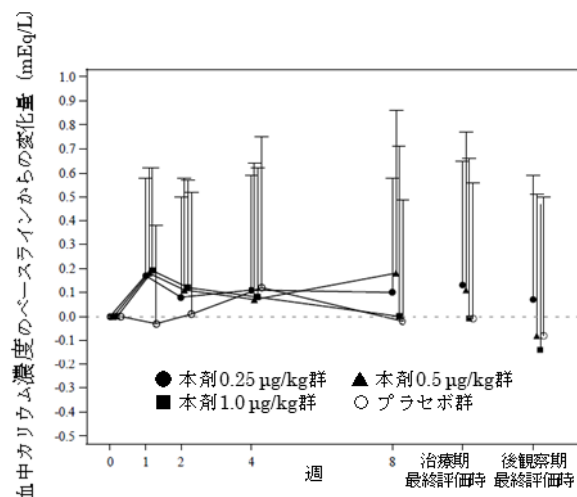


図1 血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移^{注)}
(MR13A9-4 試験、安全性解析対象集団、平均値±標準偏差)

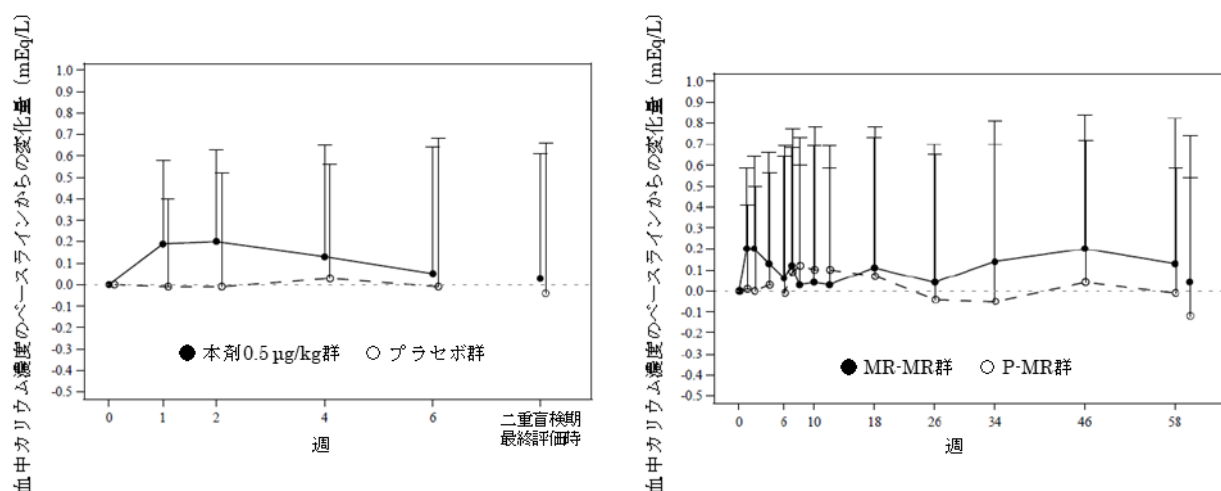


図2 血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移
(MR13A9-5 試験、左図：二重盲検期、右図：全期間、
安全性解析対象集団、平均値±標準偏差)

MR13A9-4 試験及び MR13A9-5 試験における高カリウム血症に関連する有害事象^{*1} 及び血中カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の発現状況は下表の通りでした。本剤投与により高カリウム血症に関連する有害事象が認められているものの、いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であり、1 例 (血中カリウム増加に対して薬剤を投与) を除き治療介入はなされず、試験薬の投与が継続され、本剤との因果関係もなしとされています。また、血中カリウムが高値 (5.5 mEq/L 以上) となった被験者は一定数で認められたものの、血中カリウム濃度上昇に伴うと考えられる動悸、吐き気、筋力低下等の臨床症状は認められず、上記 1 例を除き治療介入を必要としませんでした。

*1 MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

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

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

発現割合 (%) (該当例数/評価例数)

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

b) P-MR: プラセボ-本剤群 (二重盲検期: プラセボ群)

c) MR-MR: 本剤-本剤群 (二重盲検期: 本剤群)

注) 承認用量はドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満: 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満: 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満: 35.0 µg、85.0 kg 以上: 42.5 µg です。

1 3. 過量投与

1 3. 1 処置

本剤は血液透析により除去される。

<解説>

本剤は血液透析により除去されることから設定しました。

日本人血液透析患者を対象にした国内臨床試験 (MR13A9-2 試験) において、本剤 0.5 及び 1.0 µg/kg^{注)} を週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側から 1 週間投与したときの 1 回目及び 3 回目投与後の血漿中ジフェリケファリン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。透析後の血漿中ジフェリケファリン濃度は透析前の値から 76%低下しました。

反復投与時の血漿中ジフェリケファリン濃度推移

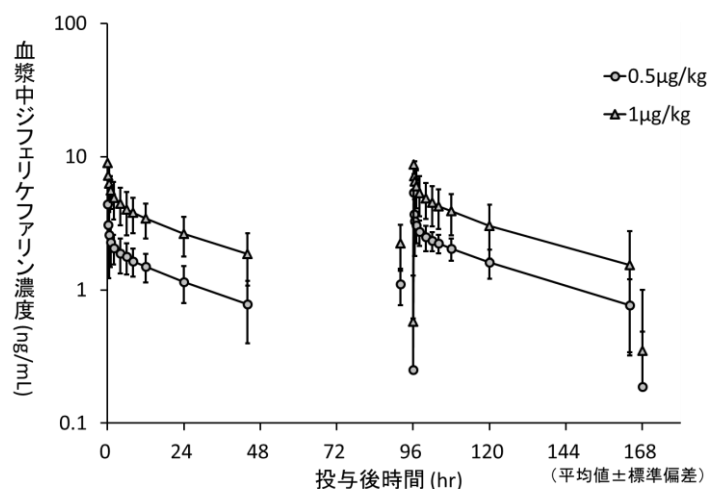


表) 血液透析患者における薬物動態パラメータ

投与量	例数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5 µg/kg	5	1 回目	4.38±1.31	97.38±35.02	34.1±7.2
		3 回目	5.38±1.84	151.34±48.55	40.0±10.1
1 µg/kg	4	1 回目	8.95±2.24	240.05±87.23	39.0±14.5
		3 回目	8.69±2.45	316.85±106.67	49.3±28.1

平均値 ± 標準偏差

注) 承認用量は、ドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 µg、85.0 kg 以上 : 42.5 µg です。

1 4. 適用上の注意

1 4. 1 全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

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

<解説>

本剤が適切に投与されるよう設定しました。

14. 2 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

<解説>

本剤はシリンジ製剤であることから、一般的な注意事項として設定しました。

14. 3 薬剤投与時の注意

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

<解説>

本剤はシリンジ製剤であることから、一般的な注意事項として設定しました。

14. 4 薬剤投与後の注意

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

<解説>

本剤はシリンジ製剤であることから、一般的な注意事項として設定しました。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 そう痒症を有する血液透析患者を対象とした海外第III相プラセボ対照臨床試験の統合解析において、心房細動の既往歴有無別の「心臓障害（MedDRA/Jの器官別大分類）」の有害事象の発現割合は、心房細動の既往歴のある患者で本剤0.5 µg/kg 群 17.0%（8/47例）及びプラセボ群 8.2%（5/61例）、心房細動の既往歴のない患者で本剤0.5 µg/kg 群 6.6%（25/377例）及びプラセボ群 6.1%（22/363例）であり、相対リスク比は1.90であった。
- 15.1.2 そう痒症を有する血液透析患者を対象とした国内臨床試験（前期第II相臨床試験、後期第II相臨床試験、第III相臨床試験）で本剤0.5 µg/kg が投与された計254例において、血圧低下の有害事象が15例に計16件発現し、発現時期は、投与当日が7件、投与翌日以降が9件であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった血圧低下は5件であり、発現時期は、投与当日が1件、投与翌

日以降が4件であった。なお、投与当日の血圧低下の発現と本剤投与との前後関係は明らかではない。

<解説>

そう痒症を有する血液透析患者を対象とした海外第III相プラセボ対象臨床試験の統合解析結果を以下の表に示しております。心房細動の病歴を有する被験者でのリスク比の95%信頼区間は0.73-5.94と幅が大きく、確定的な結論を導くことはできていません。海外臨床試験において、心房細動の病歴を有する被験者でわずかに心不全等のリスクが増加する傾向がみられたこと、及び、「心臓障害」は血液透析をうけている患者の主な死因であることから、リスクの有無を確認することは重要であると考え、重要な潜在的リスクとし本結果を記載しました。通常及び追加の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行い、心房細動の病歴のある血液透析患者における心不全及び心房細動を含む不整脈のリスクの有無を確認することとしております。

表) 有害事象 (SOC心臓障害) の発現割合

		Placebo		Difelikefalin		Risk Ratio Difelikefalin/ Placebo (95% CI)* ¹	Relative Risk* ²
		N	n (%) with Cardiac AE	N	n (%) with Cardiac AE		
MH of atrial fibrillation	No	363	22 (6.1)	377	25 (6.6)	1.09 (0.63, 1.91)	
	Yes	61	5 (8.2)	47	8 (17.0)	2.08 (0.73, 5.94)	1.90

*1 リスク比は、本剤群のサブグループで観察された心疾患の有害事象の発現割合を、プラセボ群での同様の発現割合で割ったものとして定義されます。Wald 95% CIが表示されます。

*2 相対リスクは、特定の病歴を持つサブグループのリスク比を参照グループ（病歴なし）のリスク比で割った値として定義されます。

Notes: CI=Confidence interval; MH=Medical history; SOC=System organ class; AE=adverse event

また、そう痒症を有する血液透析患者を対象とした国内臨床試験において、血圧低下の有害事象がみられました。本剤との関連性は明確でないものの、本剤投与翌日以降に発現した症例も認められていることから、その他の注意として記載いたしました。なお、投与当日の血圧低下の発現と本剤との前後関係は明らかではありません。最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



問い合わせ先／資料請求先

キッセイ薬品工業株式会社

くすり相談センター

フリーダイヤル：０１２０－００７－６２２

受付時間：９時～１７時４０分

（土日祝日・当社休日を除く）