

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	注射剤（充填済みシリンジ剤：溶液）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 μ g 1シリンジ（0.7mL）中 ジフェリケファリン酢酸塩（ジフェリケファリンとして 17.5 μ g） コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 μ g 1シリンジ（0.7mL）中 ジフェリケファリン酢酸塩（ジフェリケファリンとして 25.0 μ g） コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 μ g 1シリンジ（0.7mL）中 ジフェリケファリン酢酸塩（ジフェリケファリンとして 35.0 μ g）
一般名	和名：ジフェリケファリン酢酸塩（JAN） 洋名：Difelikefalin Acetate（JAN）、difelikefalin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年9月25日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2023年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社 販売元 キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本IFは2023年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
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。



(01)14987051226012

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 吸収	27
5. 分布	27
6. 代謝	29
7. 排泄	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	30

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	44
1. 規制区分	44
2. 有効期間	44
3. 包装状態での貯法	44
4. 取扱い上の注意	44
5. 患者向け資材	44
6. 同一成分・同効薬	44
7. 国際誕生年月日	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	45
14. 保険給付上の注意	45
X I. 文献	46
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	46
X II. 参考資料	47
1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	48
X III. 備考	50
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	50
2. その他の関連資料	50

略語表

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance : 共分散分析
ARGM	autoradiogram : オートラジオグラム
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
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-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 _{0-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
AUC _{0-τ}	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
BCRP	breast cancer resistance protein : 乳癌耐性たん白質
BSEP	bile salt export pump : 胆汁酸排泄ポンプ
C _{max}	maximum plasma drug concentration : 最高血漿中濃度
CL、CL _{ss}	全身クリアランス
CYP	cytochrome P450 : チトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局
HD	hemodialysis : 血液透析
HDF	hemodiafiltration : 血液濾過透析
HEK293 細胞	human embryonic kidney cells 293 : ヒト胎児腎由来細胞 293
hERG	human ether-à-go-go-related gene : ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議
ICR	Institute of Cancer Research : マウスの系統名
I-HDF	intermittent infusion hemodiafiltration : 間歇補充型血液透析濾過
IL	interleukin : インターロイキン
JW	Japanese white : 日本白色種 (ウサギの品種名)
KOR	kappa (κ) 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
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
LPS	lipopolysaccharide : リポ多糖類
MATE	multidrug and toxin extrusion protein : 多剤・毒性化合物排出たん白質
MDR	multidrug resistance protein (P-glycoprotein) : 多剤耐性たん白質
MIP	macrophage inflammatory protein : マクロファージ炎症性タンパク質
MMRM	mixed effects model for repeated measures : 反復測定混合効果モデル
MRP	multidrug resistance-associated protein : 多剤耐性関連たん白質
NRS	numerical rating scale
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
PEPT	peptide transporter : ペプチドトランスポーター
PGIC	patient global impression of change
P _{gp}	P-glycoprotein : P糖たん白質
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
QWBA	quantitative whole body autoradiography : 定量的全身オートラジオグラフィ
RH	relative humidity : 相対湿度
SD	Sprague-Dawley
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
TNF	tumor necrosis factor : 腫瘍壊死因子
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analogue scale : 視覚的アナログスケール
V _z	volume of distribution during terminal phase : 消失相における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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 KOR 作動薬である。KOR を活性化させることにより、抗そう痒作用を示すと考えられる。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る¹⁾。血液透析患者のそう痒症は全身のあらゆる箇所に生じ、広範囲、左右対称に断続的なかゆみを引き起こすうえ、睡眠障害、うつ病、死亡リスクの上昇等の悪影響を及ぼすことがある²⁻⁴⁾。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 KOR 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る⁵⁾。そう痒症の緩和のために最も一般的に行われるのは外用治療であり、次いで内服治療が選択されている⁶⁾。血液透析患者の約 40%は、こうした薬物治療を受けてもなお、中等度から重度のそう痒症を有する⁶⁾。

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る⁷⁾。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る⁷⁾。そう痒症を有する血液透析患者では、かゆみを誘発する μ オピオイド系がかゆみを抑制する κ オピオイド系より優位になっていると考えられている⁷⁻⁹⁾。

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る。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った。

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る。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る。

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確認されたことから、コルスバ静注透析用シリンジ 17.5、25.0、35.0 μg 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た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、KOR に作用する本邦初の静注透析そう痒症改善剤である。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 第Ⅲ相臨床試験の二重盲検期 4 週時におけるプラセボ群と本剤群の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの平均変化量の差（両側 95%信頼区間）は -0.97 (-1.52 、 -0.42) であり、かゆみ*の改善効果が検証された ($p < 0.001$ 、MMRM)。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (3) 薬物代謝酵素 (CYP) による代謝を受けず (*in vitro*)、血液透析患者の主要な排泄経路は糞中排泄及び透析による除去であった（外国人データ）。（「VII. 6. 代謝」、「VII. 7. 排泄」の項参照）
- (4) 主な副作用として、浮動性めまい、傾眠、便秘、血圧低下などが報告されている。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。
（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

*：かゆみに対する NRS スコア

3. 製品の製剤学的特性

本剤は透析終了時の返血時に透析回路静脈側より注入するプレフィルドシリンジ製剤（充填済みシリンジ剤）であり、水分摂取制限や嚥下機能低下に影響されず、医師の管理のもと投与が可能である。（「IV. 1. (1) 剤形の区別」「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	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	血液脳関門 (BBB) に障害をき たす可能性のある疾患を合併 する患者での使用
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査
・製造販売後データベース調査
・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg
コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 µg
コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 µg

(2) 洋 名 KORSUVA IV Injection Syringe for Dialysis 17.5 µg
KORSUVA IV Injection Syringe for Dialysis 25.0 µg
KORSUVA IV Injection Syringe for Dialysis 35.0 µg

(3) 名称の由来 コルスバ/KORSUVA は米国 Cara Therapeutics 社の登録商標である。“KORSUVA”は米国において命名され、“KOR”は本剤の作用部位である“κopioid receptor” (κ オピオイド受容体) の頭文字、“SUVA”は“soothing” (和らげる、緩和する) という意味を連想させる造語である。

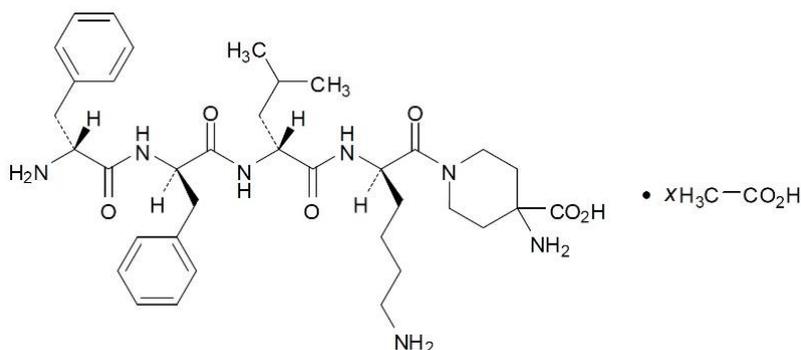
2. 一般名

(1) 和名 (命名法) ジフェリケファリン酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) Difelikefalin Acetate (JAN)、difelikefalin (INN、USAN)

(3) ステム エンケファリン作動薬： - kef -

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₆H₅₃N₇O₆ · xC₂H₄O₂

ジフェリケファリン (C₃₆H₅₃N₇O₆) 平均分子量：679.85

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：4-Amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)piperidine-4-carboxylic acid acetate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：ジフェリケファリン酢酸塩 開発コード：CR845、MR13A9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性がある。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa N 末端：7.3

D-Lys の側鎖のアミノ基：8.9

C 末端のアミノ基：10.2

C 末端のカルボキシル基：2.4 (pKa は計算値)

(6) 分配係数

-0.54 (25℃) (分配係数は計算値)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +20.0 \sim +27.0^\circ$ (ジメチルホルムアミド/水混液 (9:1))

pH 水溶液 (10 mg/mL)：6.0～8.0

水溶液 (1 mg/mL)：6.0～8.0

等電点 約 9.5 (等電点は計算値)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

①各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃±5℃	一次及び二次容器*	48 ヶ月	規格内
温度を上昇させた試験	5℃±3℃	一次及び二次容器*	48 ヶ月	類縁物質の経時的な増加が認められ、9 ヶ月で規格を超えた。
	25℃±2℃/ 60%RH±5%RH	一次及び二次容器*	24 ヶ月	類縁物質の経時的な増加が認められ、3 ヶ月で規格を超えた。
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上 (キセノンランプ)	直接曝光 (包装なし)	—	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、微生物限度、エンドトキシン、定量法

※一次及び二次容器

一次容器：高密度ポリエチレンボトル、ポリプロピレン製スクリュウキャップ

二次容器：アルミニウムパウチ

②強制分解による生成物

温度が上がるにつれて、ジフェリケファリン酢酸塩のアセチル化体が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

質量分析法及び液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（充填済みシリンジ剤：溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.0～5.0

浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

異性体（ジアステレオマー及びエナンチオマー）、挿入及び欠損ペプチド、分解生成物など混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

コルスバ静注透析用シリンジ 17.5、25.0、35.0 µg

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験※1		25°C±2°C/ 40%RH±5%RH 暗所	プレフィルド シリンジ/ ブリスター/ 紙箱	24 ヶ月	規格内	
加速試験※2		40°C±2°C/ 25%RH 以下 暗所	プレフィルド シリンジ/ ブリスター	6 ヶ月	経時的な類縁物質の増加が認められ、水分損失による含量増加を認めたが、規格内であった。	
光安定性 試験	D65 ランプ※3	25°C±5°C/ 成り行き湿度 D65 ランプ	ガラス容器 (アンプル)	総照度 120 万 lx・hr 以上※4	曝光	規格内
			プレフィルド シリンジ		遮光	規格内
					曝光	類縁物質が増加し、その総量は規格を超えた。
			遮光		規格内	
	最終包装形態 (紙箱)	規格内				
	白色 蛍光灯※5	25°C±5°C/ 成り行き湿度 白色蛍光灯 750lx	プレフィルド シリンジ	総照度 27 万 lx・hr	曝光	規格内
				遮光	規格内	

※1 測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

※2 測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、水分損失率（10 本/ 回）

※3 測定項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

※4 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m²以上

※5 医療機関での取り扱い状況を鑑みて白色蛍光灯下における光安定性試験を実施
測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

薬剤調製時の注意：他剤との混注を行わないこと。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

- 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。
- 使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- ・ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。また、以下の場合には使用しないこと。
 - ブリスター包装が破損している場合
 - シリンジから薬液が漏れている場合
 - 性状その他薬液に異状が認められる場合
 - シリンジに破損等の異状が認められる場合
 - キャップが外れている場合
 - ・外箱開封後は遮光して保存すること。
(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照)

(2) 包装

コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 µg 0.7 mL×10 シリンジ
コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 µg 0.7 mL×10 シリンジ
コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 µg 0.7 mL×10 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ、プランジャー：ポリプロピレン
キャップ、ガスケット：ブチルゴム
ブリスター包装（天面フィルム、バスケット）：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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）

[効能又は効果の設定根拠]

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

その結果、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）」と設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の臨床試験は、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する用法により実施した。また、透析医療現場の実態を踏まえ投与時の煩雑さによる誤投与を回避するため、ドライウェイトの区分（45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）による用量を設定した。

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

以上より、本剤の用法・用量は、ジフェリケファリンとして 0.5 µg/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た。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

分類	地域	試験数	試験デザイン	試験名
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	日本	2	二重盲検、プラセボ対照	第 I 相臨床試験 (日本人健康成人 88 例) (MR13A9-1)
			二重盲検、プラセボ対照	臨床薬理試験 (日本人血液透析患者 19 例) (MR13A9-2)
	海外	1	二重盲検、クロスオーバー、 プラセボ対照、陽性対照	海外 QT/QTc 評価試験 (外国人健康成人 58 例) (CR845-100201)
第 II 相試験	日本	2	二重盲検、プラセボ対照	第 II 相臨床試験 (既治療のそう痒症を有 する血液透析患者 105 例) (MR13A9-3)
				後期第 II 相臨床試験 (既治療のそう痒症 を有する血液透析患者 247 例) (MR13A9-4)
第 III 相試験	日本	1	二重盲検、プラセボ対照 非盲検長期投与	第 III 相臨床試験 (既治療のそう痒症を有 する血液透析患者 二重盲検期 178 例、 継続投与期 168 例) (MR13A9-5)

参考資料

分類	地域	試験数	試験デザイン	試験名
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	海外	8	二重盲検、プラセボ対照	海外薬物動態試験 (外国人健康成人 42 例、反復投与) (CR845-CLIN1004)
			二重盲検、プラセボ対照	海外薬物動態試験 (外国人血液透析を受 けている慢性腎臓病患者 24 例、単回投 与) (CR845-CLIN1003)
			非盲検	海外薬物動態試験 (外国人腎機能障害患 者 24 例及び外国人健康成人 12 例) (CR845-CLIN1005)
			非盲検	海外マスバランス試験 (外国人健康成人 6 例及び血液透析患者 6 例) (CR845- 100302)
			二重盲検、プラセボ対照	海外第 I 相臨床試験 (外国人健康成人 54 例、単回投与) (CR845-CLIN1001)
			二重盲検、クロスオーバー、 プラセボ対照、陽性対照	海外薬物乱用可能性評価試験 (外国人健 康な娯楽目的の非依存多剤使用者 44 例) (CR845-CLIN1006)
			二重盲検、クロスオーバー、 プラセボ対照	海外呼吸刺激作用評価試験 (外国人健康 成人 15 例) (CR845-CLIN1009)
			二重盲検、プラセボ対照	海外身体依存性評価試験 (外国人血液透 析患者 35 例) (CR845-100303)
第 II 相試験	海外	2	二重盲検、プラセボ対照	海外第 II 相臨床試験 1 (外国人血液透析 患者 24 例及び外国人そう痒症を有する 血液透析患者 65 例) (CR845- CLIN2005)
			二重盲検、プラセボ対照	海外第 II 相臨床試験 2 (外国人そう痒症 を有する血液透析患者 174 例) (CR845- CLIN2101)
第 III 相試験	海外	6	二重盲検、プラセボ対照	海外第 III 相臨床試験 1 (二重盲検期) (外 国人そう痒症を有する血液透析患者 377 例) (CR845-CLIN3102 DB)
			二重盲検、プラセボ対照	海外第 III 相臨床試験 2 (二重盲検期) (外 国人そう痒症を有する血液透析患者 471 例) (CR845-CLIN3103 DB)
			非盲検長期投与	海外長期投与試験 (外国人そう痒症を有 する血液透析患者 288 例) (CR845- CLIN3101)
			非盲検	海外第 III 相臨床試験 3 (外国人そう痒症 を有する血液透析患者 222 例) (CR845- CLIN3105)

分類	地域	試験数	試験デザイン	試験名
			非盲検長期投与	海外第Ⅲ相臨床試験 1 (非盲検継続投与期) (外国人そう痒症を有する血液透析患者 313 例) (CR845-CLIN3102 OLE)
			非盲検長期投与	海外第Ⅲ相臨床試験 2 (非盲検継続投与期) (外国人そう痒症を有する血液透析患者 399 例) (CR845-CLIN3103 OLE)

(2) 臨床薬理試験

① 忍容性試験 (単回、反復) : 国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人) (MR13A9-1)

日本人健康成人男性 66 例において、単回静脈内投与では、本剤 1.0、3.0、5.0、10、20、40 µg/kg^{注)} の 6 用量、反復静脈内投与では、本剤 1.0、3.0、5.0、10、20 µg/kg^{注)} の 5 用量の 8 回投与における安全性及び忍容性が評価された¹⁰⁾。

② QT/QTc 評価試験 : 海外 QT/QTc 評価試験 (CR845-100201)

外国人健康成人 58 例を対象に本剤を治療用量として 0.5 µg/kg、治療用量を超える用量として 3 µg/kg^{注)} を単回静脈内投与したとき、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¹¹⁾。

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 µg、85.0 kg 以上 : 42.5 µg である。

(3) 用量反応探索試験

① 国内第 II 相臨床試験 (MR13A9-3)¹²⁾

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象に、本剤 0.25、0.5、1.0 µg/kg 及び 1.5 µg/kg^{注)} を 2 週間投与したときの有効性 (上乘せ効果) 及び安全性について、無作為化プラセボ対照二重盲検比較により探索的に検討した。

項目	内容
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	既治療のそう痒症を有する血液透析患者 105 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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) ・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 <ol style="list-style-type: none"> 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) ・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 <ol style="list-style-type: none"> 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 種のいずれかをを用いて調製された院内製剤 <p>[本登録時]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間の後半 7 日間において、朝食後及び夕食後のかゆみに対する 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 50mm 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 (片方欠測の場合は測定された方) の VAS 値が 20mm 以上となる日が 5 以上の患者 ・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

	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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギーがある患者 ・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） ・肝硬変を合併している患者 ・投与前検査で ALT、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 ・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 ・同意取得前 1 ヶ月以内にかゆみに対する光線療法を行った患者
試験方法	<p>本治験は、前観察期間（14 日間）、登録期間（2～3 日間）、投与期間（14 日間）及び後観察期間（8 日間）より構成された。</p> <p>[前観察～登録期間] 前観察期間開始日の夕食後より、被験者は VAS を用いてかゆみの程度を記録した。</p> <p>[投与期間～後観察期間] 治験薬（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）を 2 週間（週 3 回、計 6 回）、透析終了時の返血時に透析回路静脈側にボラス投与した。投与期間及び後観察期間には、VAS 及び白取の重症度基準を用いてかゆみの評価を行った。また、身体所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び依存性評価を定期的に行い、有害事象及び併用薬について継続して記録した。</p> <p>解析対象症例数：</p> <p>(1) Full Analysis Set (FAS) : 105 例（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）</p> <p>(2) Per Protocol Set (PPS) : 85 例（プラセボ群 20 例、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 19 例、0.5 µg/kg 群 16 例、1.0 µg/kg 群 17 例、1.5 µg/kg 群 13 例）</p> <p>(3) Safety Set (SS) : 105 例（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）</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>[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</p> <p>[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</p> <p>安全性 有害事象、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、依存性</p>
主な有効性の結果	<p>[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 値を用いた変化量</p> <p>・主要有効性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、0.25 µg/kg、0.5 µg/kg、1.0 µg/kg、1.5 µg/kg 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、プラセボとの差（平均 [95%信頼区間]）は 0.25 µg/kg、0.5 µg/kg、1.0 µg/kg、1.5 µg/kg 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（p=0.0281、ANCOVA）、1.0 µg/kg では統計学的に有意な VAS 値の減少は認められなかった（p=0.3371、ANCOVA）。</p>

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

a) 前観察期後半 7 日間の VAS 値の平均値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

・対比を用いた用量反応性の検討では、0.5 µg/kg 又は 1.0 µg/kg から用量依存的に変化量が増加するパターンがよく当てはまった。

主な安全性の結果

・副作用はプラセボの 23.8% (5/21 例)、0.25 µg/kg の 33.3% (7/21 例)、0.5 µg/kg の 61.9% (13/21 例)、1.0 µg/kg の 47.4% (9/19 例)、1.5 µg/kg の 82.6% (19/23 例) にみられた。

・いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は、不眠症、浮動性めまい、頭痛、傾眠、便秘、悪心、異常感、倦怠感、血圧低下、血中プロラクチン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少及び遊離サイロキシン減少であった。

②国内後期第Ⅱ相臨床試験（日本人血液透析患者）（MR13A9-4）¹³⁾

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、本剤 0.25、0.5 又は 1.0 µg/kg^{注)} 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二重盲検法により検討した。

項目	内容
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	既治療のそう痒症を有する血液透析患者 247 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 20 歳以上の患者（同意取得時） ・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） ・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 <ul style="list-style-type: none"> (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 <ul style="list-style-type: none"> 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） ・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 ・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 <ul style="list-style-type: none"> (1) 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） (2) 保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用） (3) 上記 2 種のいずれかを用いて調製された製剤 ・治療期開始前 7 日間（0 週時当日の記録を含む 7 日間）のかゆみ NRS スコアが以下のすべてを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> (1) 記録された日が 5 日以上 (2) 記録された日の平均値が 4 を超える ・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 <ul style="list-style-type: none"> (1) 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 (2) 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

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 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 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 オピオイド系薬剤に対する薬物過敏症を有する患者 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 <ol style="list-style-type: none"> ALT 値 > 基準値上限 2.5 倍 AST 値 > 基準値上限 2.5 倍 総ビリルビン値 > 基準値上限 2 倍 																																		
試験方法	<p>[前観察期] 治療期移行前 2 週間を前観察期とし、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）は継続して使用した。</p> <p>[治療期] 前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 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より投与した。治験薬の投与液量（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）は下表に従い投与日のドライウェイトに基づき決定した。</p> <table border="1" data-bbox="528 808 1412 1037"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ドライ ウェイト</th> <th rowspan="2">治験薬 投与液量</th> <th colspan="4">ジフェリケファリン投与量</th> </tr> <tr> <th>0.25 µg/kg 群</th> <th>0.5 µg/kg 群</th> <th>1.0 µg/kg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>8.75 µg</td> <td>17.5 µg</td> <td>35.0 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> <tr> <td>45.0 kg 以上 65.0 kg 未満</td> <td>0.50 mL</td> <td>12.50 µg</td> <td>25.0 µg</td> <td>50.0 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> <tr> <td>65.0 kg 以上 85.0 kg 未満</td> <td>0.70 mL</td> <td>17.50 µg</td> <td>35.0 µg</td> <td>70.0 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> <tr> <td>85.0 kg 以上</td> <td>0.85 mL</td> <td>21.25 µg</td> <td>42.5 µg</td> <td>85.0 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> </tbody> </table> <p>[後観察期] 治療期終了後又は治療期中止時検査実施後 2 週間を後観察期とし、治験薬は投与せず、前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）は継続して使用した。</p> <p>解析対象症例数： (1) Full Analysis Set (FAS) : 246 例（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、1.0 µg/kg 群 61 例） (2) Per Protocol Set (PPS) : 194 例（プラセボ群 53 例、ジフェリケファリン 0.25 µg/kg 群 52 例、0.5 µg/kg 群 48 例、1.0 µg/kg 群 41 例） (3) Safety Set (SS) : 247 例（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、1.0 µg/kg 群 62 例） (4) Pharmacokinetic Analysis Set (PKS) : 247 例（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、1.0 µg/kg 群 62 例）</p>	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
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																														
評価項目	<p>有効性</p> <p>[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 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量） 1 日の中で最も強く感じたかゆみの程度を NRS スコアを用いて評価する。</p> <p>[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 総合スコア、5-D Itch Scale 合計スコア、PGIC</p> <p>安全性 有害事象の発現状況、副作用の発現状況、特に注目すべき有害事象の発現状況（特に注目すべき有害事象：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、気分変化）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、12 誘導心電図、依存性評価</p>																																		

	薬物動態 ジフェリケファリン（未変化体）の血漿中濃度																																																		
主な有効性の結果	<p>[主要評価項目] かゆみに対する NRS スコア</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価変数である、治療期 8 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均±標準誤差）は、プラセボ群-2.86 ± 0.29に対して、$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群-2.97 ± 0.29、$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群-3.65 ± 0.30及び$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群-3.64 ± 0.30であり、0.5及び$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群でプラセボ群に比して有意な改善を示した（MMRM、$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 $p=0.038$、$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 $p=0.041$）。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>8 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量</th> <th>プラセボとの差^{a)}</th> <th>p 値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$</td> <td>61</td> <td>$-2.97\pm 0.29$</td> <td>$-0.11\pm 0.38$</td> <td>$p=0.770$</td> </tr> <tr> <td>$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$</td> <td>61</td> <td>$-3.65\pm 0.30$</td> <td>$-0.80\pm 0.38$</td> <td>$p=0.038$</td> </tr> <tr> <td>$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$</td> <td>61</td> <td>$-3.64\pm 0.30$</td> <td>$-0.78\pm 0.38$</td> <td>$p=0.041$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>63</td> <td>-2.86 ± 0.29</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>（調整済み平均±標準誤差）</p> <p>a) 平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、観測時点及び投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア、動的割付因子（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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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（MMRM、2 週時 $p<0.001$、8 週時 $p=0.007$）、$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で効果が一定となる用量反応関係が示された。 平均かゆみ NRS スコアは試験薬投与開始後に低下し、0.5及び$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群では、$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 週時の平均かゆみ 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-1.42 ± 0.24、$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群-1.48 ± 0.25、$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群-2.11 ± 0.25及び$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群-2.38 ± 0.25であった（MMRM、$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 $p=0.029$、$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 $p=0.002$）。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>2 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量</th> <th>プラセボとの差^{a)}</th> <th>p 値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$</td> <td>61</td> <td>$-1.48\pm 0.25$</td> <td>$-0.06\pm 0.31$</td> <td>$p=0.842$</td> </tr> <tr> <td>$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$</td> <td>61</td> <td>$-2.11\pm 0.25$</td> <td>$-0.69\pm 0.31$</td> <td>$p=0.029$</td> </tr> <tr> <td>$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$</td> <td>61</td> <td>$-2.38\pm 0.25$</td> <td>$-0.95\pm 0.31$</td> <td>$p=0.002$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>63</td> <td>-1.42 ± 0.24</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>（調整済み平均±標準誤差）</p> <p>a) 平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、観測時点及び投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均 NRS スコア、動的割付因子（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</p>	投与群	例数	8 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量	プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{a)}	$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-2.97 ± 0.29	-0.11 ± 0.38	$p=0.770$	$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-3.65 ± 0.30	-0.80 ± 0.38	$p=0.038$	$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-3.64 ± 0.30	-0.78 ± 0.38	$p=0.041$	プラセボ	63	-2.86 ± 0.29	—	—	投与群	例数	2 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量	プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{a)}	$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-1.48 ± 0.25	-0.06 ± 0.31	$p=0.842$	$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-2.11 ± 0.25	-0.69 ± 0.31	$p=0.029$	$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-2.38 ± 0.25	-0.95 ± 0.31	$p=0.002$	プラセボ	63	-1.42 ± 0.24	—	—
投与群	例数	8 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量	プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{a)}																																															
$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-2.97 ± 0.29	-0.11 ± 0.38	$p=0.770$																																															
$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-3.65 ± 0.30	-0.80 ± 0.38	$p=0.038$																																															
$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-3.64 ± 0.30	-0.78 ± 0.38	$p=0.041$																																															
プラセボ	63	-2.86 ± 0.29	—	—																																															
投与群	例数	2 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量	プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{a)}																																															
$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-1.48 ± 0.25	-0.06 ± 0.31	$p=0.842$																																															
$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-2.11 ± 0.25	-0.69 ± 0.31	$p=0.029$																																															
$1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$	61	-2.38 ± 0.25	-0.95 ± 0.31	$p=0.002$																																															
プラセボ	63	-1.42 ± 0.24	—	—																																															
主な安全性の結果	<ul style="list-style-type: none"> 治療期の副作用の発現率は、プラセボ群 11.1% (7/63 例)、$0.25\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 14.8% (9/61 例)、$0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 14.8% (9/61 例) 及び $1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 群 27.4% (17/62 例) と用量依存的に増加した。 治療期にいずれかの投与群で 3%以上に認められた副作用は傾眠、浮動性めまい、動悸、嘔吐、悪心、血中甲状腺刺激ホルモン減少であった。 																																																		

注) 承認用量は本剤 $0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満: $17.5\ \mu\text{g}$ 、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満: $25.0\ \mu\text{g}$ 、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満: $35.0\ \mu\text{g}$ 、85.0 kg 以上: $42.5\ \mu\text{g}$ である。

(4) 検証的試験

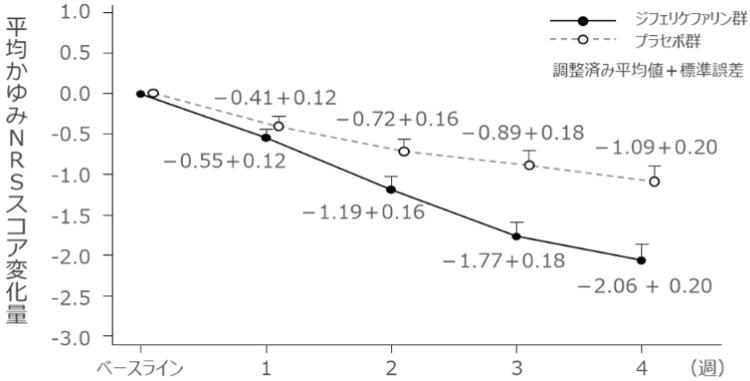
1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期）（日本人血液透析患者）（MR13A9-5）¹⁴

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、本剤 0.5 µg/kg を 6 週間投与したときの有効性及び安全性を、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により評価した。

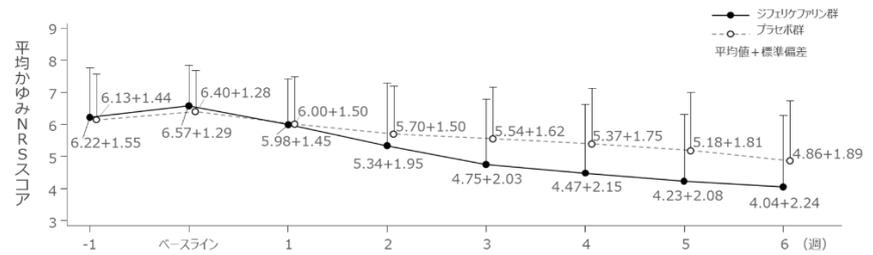
項目	内容
試験デザイン	プラセボ対照多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	既治療のそう痒症を有する血液透析患者 178 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 20 歳以上の患者（同意取得時） ・ 同意取得前 12 週間以上週 3 回の血液透析（HD、オフライン HDF、オンライン HDF、I-HDF）を定期的に受けており、同意取得日から後観察期終了日まで血液透析の回数及び方法を変更せず継続して血液透析が可能な慢性腎不全患者（治療方針の変更を伴わない一時的な変更を除く） ・ 同意取得前 1 年以内のそう痒症に対する治療経験が(1)又は(2)を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> (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 <ul style="list-style-type: none"> 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） ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> (1) 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） (2) かゆみの治療を目的とした医薬品（医療用・一般用） (3) 保湿を目的とした医薬品（医療用・一般用） (4) 上記のいずれかを用いて調製された製剤 ・ 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）のかゆみ NRS スコアが以下のすべてを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> (1) 記録された日が 5 日以上 (2) 記録された日の平均値が 4.0 を超える（4.0 は含まない） ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> (1) 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 (2) 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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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
試験方法	<p>[前観察期]</p> <p>治療期移行前 2 週間を前観察期とし、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）は継続して使用した。</p> <p>[二重盲検期]</p> <p>前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を 6 週間（週 3 回、計 18 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、以下の表に従い、前</p>

	<p>観察期開始日の透析前のドライウェイトに基づき決定した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ドライウェイト</th> <th rowspan="2">治験薬 投与液量</th> <th colspan="2">ジフェリケファリン投与量</th> </tr> <tr> <th>ジフェリケフ アリン群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>17.5 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> <tr> <td>45.0 kg 以上 65.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>25.0 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> <tr> <td>65.0 kg 以上 85.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>35.0 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> <tr> <td>85.0 kg 以上</td> <td>0.35 mL</td> <td>42.5 µg</td> <td>0 µg</td> </tr> </tbody> </table> <p>[後観察期] 中止時検査実施後 1 週間を後観察期とし、治験薬は投与しない。</p> <p>解析対象症例数： (1) Full Analysis Set (FAS) : 173 例 (ジフェリケファリン群 85 例、プラセボ群 88 例) (2) Per Protocol Set (PPS) : 165 例 (ジフェリケファリン群 81 例、プラセボ群 84 例) (3) Safety Set (SS) : 178 例 (ジフェリケファリン群 89 例、プラセボ群 89 例)</p>	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		ジフェリケフ アリン群	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
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																			
		ジフェリケフ アリン群	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																				
評価項目	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目] (主要評価変数)</p> <ul style="list-style-type: none"> かゆみに対する NRS スコア (主要評価変数は二重盲検期 4 週時の平均かゆみ NRS スコア*のベースラインからの変化量 (検証的解析項目)) <p>*1 日の中で最も強く感じたかゆみの程度を NRS スコアを用いて評価する。</p> <p>(その他の評価変数)</p> <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点* (6 週時まで) における平均かゆみ NRS スコア 平均かゆみ NRS スコア改善率 <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> 各評価時点*における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 二重盲検期最終評価時における Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量 二重盲検期最終評価時における 5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 二重盲検期最終評価時における PGIC <p>*前観察期開始日の翌日～後観察期終了日までの週はじめの透析日、又は投与中止時*</p> <p>*中止を決定した後の次回透析日及び中止後 1 週の中止時検査実施日と同じ曜日に評価</p> <p>安全性 副作用の発現状況、臨床検査値 など</p>																						
解析計画	<p>有効性</p> <p>主要解析対象集団は FAS とし、検定の有意水準は両側 5%とした。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。</p> <p>[主要評価項目] (主要評価変数)</p> <p>二重盲検期 4 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量 (検証的解析)</p> <p>主解析：二重盲検期 4 週時までのデータを対象として、各時点の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、観測時点及び投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均かゆみ NRS スコア及び動的割付因子 (ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無) を共変量、被験者を変量効果とした MMRM による解析を行い、プラセボ群に対するジフェリケファリン群の優越性を検証した。</p> <p>各時点での各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。</p>																						

	<p>(その他の評価変数)</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量を示した。 平均かゆみ NRS スコアについて、要約統計量を示した。 平均かゆみ NRS スコア改善率について、3 点改善例 (平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量が-3 以下) 及び 4 点改善例 (平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量が-4 以下) の例数及び割合を示した。 <p>安全性</p> <p>全体、Primary SOC (System Organ Class : 器官別大分類) 及び PT (Preferred Terms : 基本語) 別の副作用の発現例数、発現率などを示した。</p>																																			
<p>主な有効性の結果</p>	<p>二重盲検期 4 週時の平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量 [主要評価項目 (主要評価変数)] (検証的解析項目)</p> <p>二重盲検期 4 週時における平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均 (両側 95%信頼区間) は、プラセボ群-1.09 (-1.47、-0.70)、ジフェリケファリン群-2.06 (-2.45、-1.66) であった。</p> <p>ジフェリケファリン群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均の差 (両側 95%信頼区間) は-0.97 (-1.52、-0.42) であり、ジフェリケファリン群は、プラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を示すことが検証された (p<0.001、MMRM)。</p> <p>平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量</p> <table border="1" data-bbox="584 936 1414 1137"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">平均かゆみ NRS スコア</th> <th rowspan="2">群間差^{a)} [95%信頼区間]</th> <th rowspan="2">p 値^{a),b)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン 平均値±標準偏差</th> <th>4 週時の変化量 調整済み平均値±標準誤差^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>88</td> <td>6.40±1.28</td> <td>-1.09±0.20</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ジフェリケファリン群</td> <td>85</td> <td>6.57±1.29</td> <td>-2.06±0.20</td> <td>-0.97 [-1.52, -0.42]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、観測時点及び投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均かゆみ NRS スコア及び動的割付因子 (ナルフラフィン塩酸塩による治療歴の有無) を共変量、被験者を変量効果とした MMRM 解析に基づく</p> <p>b) 有意水準両側 5%</p> <p>各測定時点 (4 週時まで) における平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの調整済み平均変化量 (両側 95%信頼区間) は以下のとおりであった。</p>  <table border="1" data-bbox="588 1832 1402 1951"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量の調整済み平均値の差</td> <td>-0.14</td> <td>-0.48</td> <td>-0.88</td> <td>-0.97</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>-0.47, 0.19</td> <td>-0.93, -0.03</td> <td>-1.38, -0.38</td> <td>-1.52, -0.42</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	例数	平均かゆみ NRS スコア		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a),b)}	ベースライン 平均値±標準偏差	4 週時の変化量 調整済み平均値±標準誤差 ^{a)}	プラセボ群	88	6.40±1.28	-1.09±0.20	—	—	ジフェリケファリン群	85	6.57±1.29	-2.06±0.20	-0.97 [-1.52, -0.42]	<0.001	週	1	2	3	4	変化量の調整済み平均値の差	-0.14	-0.48	-0.88	-0.97	95%信頼区間	-0.47, 0.19	-0.93, -0.03	-1.38, -0.38	-1.52, -0.42
投与群	例数			平均かゆみ NRS スコア				群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a),b)}																											
		ベースライン 平均値±標準偏差	4 週時の変化量 調整済み平均値±標準誤差 ^{a)}																																	
プラセボ群	88	6.40±1.28	-1.09±0.20	—	—																															
ジフェリケファリン群	85	6.57±1.29	-2.06±0.20	-0.97 [-1.52, -0.42]	<0.001																															
週	1	2	3	4																																
変化量の調整済み平均値の差	-0.14	-0.48	-0.88	-0.97																																
95%信頼区間	-0.47, 0.19	-0.93, -0.03	-1.38, -0.38	-1.52, -0.42																																

各評価時点（6週時まで）における平均かゆみ NRS スコア [主要評価項目（その他の評価変数）]

各評価時点における平均かゆみ NRS スコアの推移は以下のとおりであった。

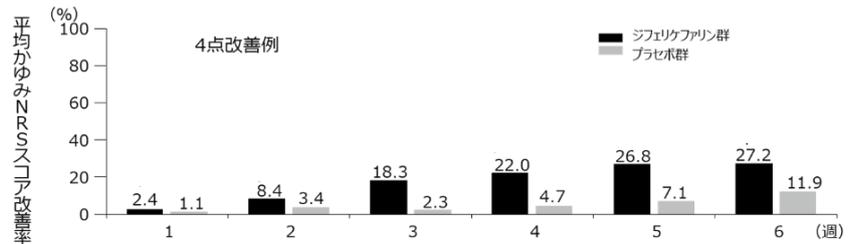
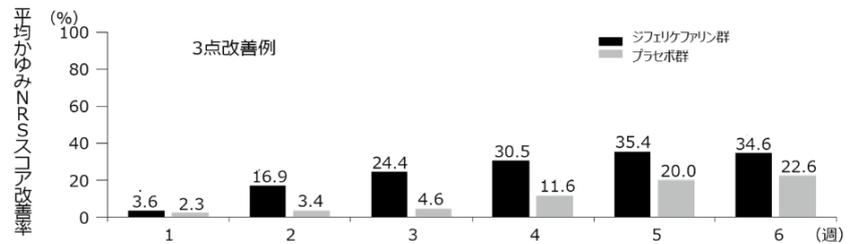


例数	-1週	ベースライン	1週	2週	3週	4週	5週	6週
ジフェリケファリン群	85	85	84	83	82	82	82	81
プラセボ群	88	88	88	87	87	86	85	84

平均かゆみ NRS スコア改善率 [主要評価項目（その他の評価変数）]

平均かゆみ NRS スコアの3点改善例の割合は、投与1週時から6週時まで以下のように推移し、二重盲検期4週時にはプラセボ群 11.6%、ジフェリケファリン群 30.5%であった。

平均かゆみ NRS スコアの4点改善例の割合は、投与1週時から6週時まで以下のように推移し、二重盲検期4週時にはプラセボ群 4.7%、ジフェリケファリン群 22.0%であった。



例数	1週	2週	3週	4週	5週	6週
ジフェリケファリン群	84	83	82	82	82	81
プラセボ群	88	87	87	86	85	84

主な安全性の結果

副作用発現率は、ジフェリケファリン群 14.6% (13/89 例)、プラセボ群 3.4% (3/89 例) であった。

主な副作用は、ジフェリケファリン群で便秘 4.5% (4/89 例)、血圧低下 2.2% (2/89 例)、プラセボ群で傾眠、浮動性めまい、筋力低下、血圧低下が各 1 例 (計 3 例) であった。

本試験において、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。

投与中止に至った副作用は、ジフェリケファリン群 3.4% (3/89 例)、プラセボ群 1.1% (1/89 例) であり、その内訳は、ジフェリケファリン群で血圧低下が 2 例、ほてり、冷汗、腹痛、嘔吐、倦怠感が 1 例に 5 件、プラセボ群で浮動性めまい、筋力低下が 1 例に 2 件であった。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相臨床試験（非盲検継続投与期）（日本人血液透析患者）（MR13A9-5）¹⁴⁾

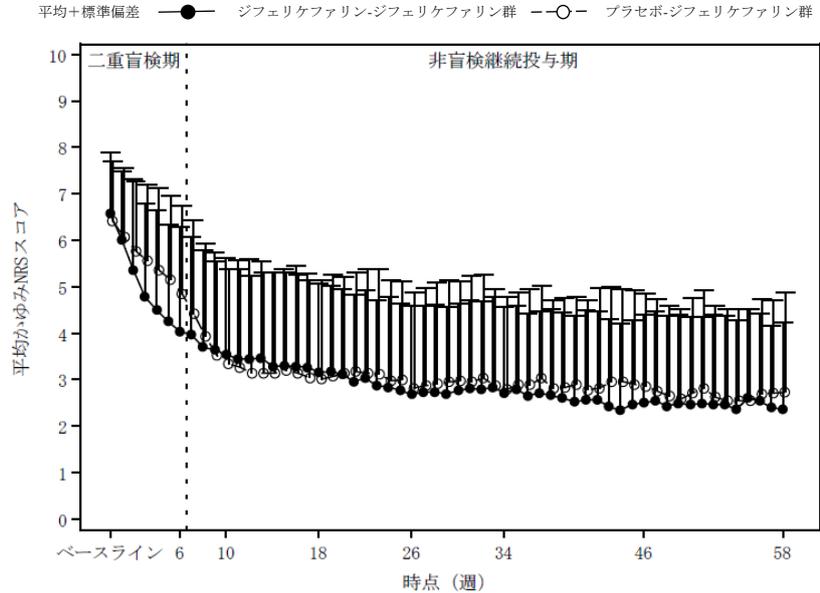
6週間の二重盲検期を完了した血液透析患者を対象として、本剤を52週間（二重盲検期開始から58週間）投与したときの有効性及び安全性を、多施設共同非盲検試験により評価した。

項目	内容															
試験デザイン	多施設共同、非盲検															
対象	6週間の二重盲検期を完了した血液透析患者 168例															
移行基準	<ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検期の6週時の来院時に、以下の移行基準をすべて満たした患者は、非盲検継続投与期に移行する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 二重盲検期中止していない患者 2) 二重盲検期の治験薬の投与回数が14回以上であった患者 3) 二重盲検期の症状日誌の入力率が70%以上であった患者 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非盲検継続投与期への移行が不適当と判断されていない患者 ・移行基準を満たさなかった患者は治験中止とし、速やかに中止時検査を実施する。 															
試験方法	<p>[非盲検継続投与期]</p> <p>前観察期から使用している併用制限薬（かゆみの治療薬等）の使用に加え、治験薬を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、以下の表に従い、6週時から34週時直前までは6週時の透析前のドライウェイトに基づき決定した。また、34週時以降の治験薬の投与量は、34週時のドライウェイトに基づき決定した。なお、58週時は治験薬を投与しなかった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>ドライウェイト</th> <th>治験薬投与液量</th> <th>ジフェリケファリン投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>17.5 µg</td> </tr> <tr> <td>45.0 kg 以上 65.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>25.0 µg</td> </tr> <tr> <td>65.0 kg 以上 85.0 kg 未満</td> <td>0.35 mL</td> <td>35.0 µg</td> </tr> <tr> <td>85.0 kg 以上</td> <td>0.35 mL</td> <td>42.5 µg</td> </tr> </tbody> </table> <p>[後観察期]</p> <p>中止時検査実施後1週間又は非盲検継続投与期終了後1週間を後観察期とし、治験薬は投与しない。</p> <p>解析対象症例数：</p> <p>(1) Full Analysis Set (FAS)：164例（ジフェリケファリン-ジフェリケファリン^{※1}群81例、プラセボ-ジフェリケファリン群^{※2}83例）</p> <p>(2) Safety Set (SS)：168例（ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群^{※1}85例、プラセボ-ジフェリケファリン群^{※2}83例）</p> <p>※1：ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群（二重盲検期：ジフェリケファリン群）</p> <p>※2：プラセボ-ジフェリケファリン群（二重盲検期：プラセボ群）</p>	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	45.0 kg 未満	0.35 mL	17.5 µg	45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	0.35 mL	25.0 µg	65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	0.35 mL	35.0 µg	85.0 kg 以上	0.35 mL	42.5 µg
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														
45.0 kg 未満	0.35 mL	17.5 µg														
45.0 kg 以上 65.0 kg 未満	0.35 mL	25.0 µg														
65.0 kg 以上 85.0 kg 未満	0.35 mL	35.0 µg														
85.0 kg 以上	0.35 mL	42.5 µg														
評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各評価時点*（非盲検継続投与期）における平均かゆみ NRS スコアのベースラインからの変化量 ・平均かゆみ NRS スコア ・平均かゆみ NRS スコア改善率 ・各評価時点における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 ・Skindex-16 総合スコアのベースラインからの変化量 ・5-D Itch Scale 合計スコアのベースラインからの変化量 ・PGIC <p>*前観察期開始日の翌日～後観察期終了日までの週はじめての透析日、又は投与中止時*</p> <p>*中止を決定した後の次回透析日及び中止後1週の中止時検査実施日と同じ曜日に評価</p> <p>安全性</p> <p>副作用の発現状況、臨床検査値、依存性評価 など</p>															

主な有効性の結果

1) 各評価時点（非盲検継続投与期）における平均かゆみ NRS スコアの推移

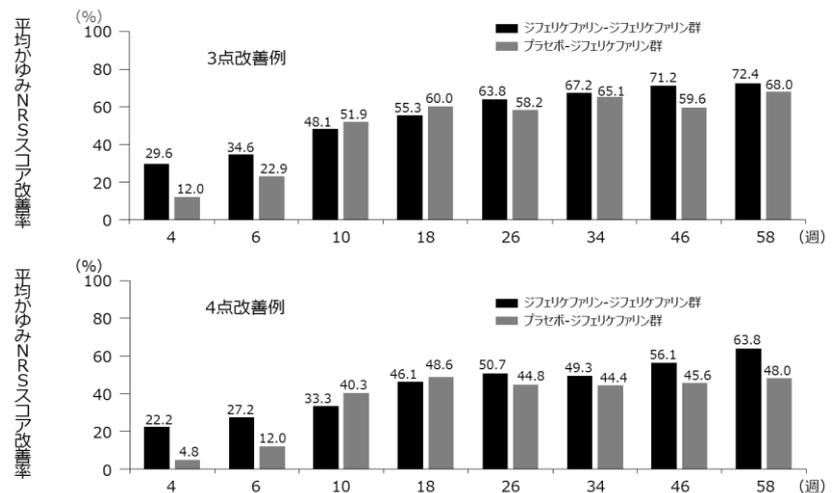
ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群の平均かゆみ NRS スコア（平均±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時 6.57 ± 1.32 及び 58 週時 2.36 ± 1.86 であった。
 プラセボ-ジフェリケファリン群の平均かゆみ NRS スコアは、ベースライン時 6.42 ± 1.29 及び 58 週時 2.73 ± 2.14 であった。



例数	ベースライン	6週	10週	18週	26週	34週	46週	58週
ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群	81	81	81	76	69	67	66	58
プラセボ-ジフェリケファリン群	83	83	77	70	67	63	57	50

2) 平均かゆみ NRS スコア改善率

ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群の平均かゆみ NRS スコアの 3 点改善例の割合は 58 週時 72.4%、4 点改善例の割合は 58 週時 63.8%であった。
 プラセボ-ジフェリケファリン群の 3 点改善例の割合は 58 週時 68.0%、4 点改善例の割合は 58 週時 48.0%であった。



	例数	4週	6週	10週	18週	26週	34週	46週	58週
	ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群	81	81	81	76	69	67	66	58
プラセボ-ジフェリケファリン群	83	83	77	70	67	63	57	50	

主な安全性の結果	<p>継続投与期移行例を対象に、全期間（二重盲検期+継続投与期）に認められた副作用を検討したところ、副作用発現率は、ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群 18.8%（16/85 例）、プラセボ-ジフェリケファリン群 13.3%（11/83 例）であった。</p> <p>主な副作用（発現例数 2 例以上）は、ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群で便秘 4.7%（4/85 例）、傾眠 2.4%（2/85 例）、プラセボ-ジフェリケファリン群で浮動性めまい及び傾眠が各 2.4%（2/83 例）であった。</p> <p>本試験において、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。</p> <p>投与中止に至った副作用は、ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群 1.2%（1/85 例）、プラセボ-ジフェリケファリン群 4.8%（4/83 例）であり、その内訳は、ジフェリケファリン-ジフェリケファリン群でシャント狭窄 1 例、プラセボ-ジフェリケファリン群で浮動性めまい、動悸、頭痛 1 例に 3 件、錯感覚、アレルギー性そう痒症、幻覚が各 1 例であった。</p> <p>本試験において、ジフェリケファリンの投与により明らかな精神依存性、身体依存性及び耐性を示す症例は認められなかった。</p>
----------	--

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査（実施予定）

本調査は、心房細動の病歴のある血液透析患者を対象とし、使用実態下における本剤投与による心不全のリスク上昇の有無を検討することを目的とする。

特定使用成績調査（実施予定）

本調査は、血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患を合併する血液透析患者を対象とし、使用実態下における本剤投与時の安全性を把握することを目的とする。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

KOR 作動薬

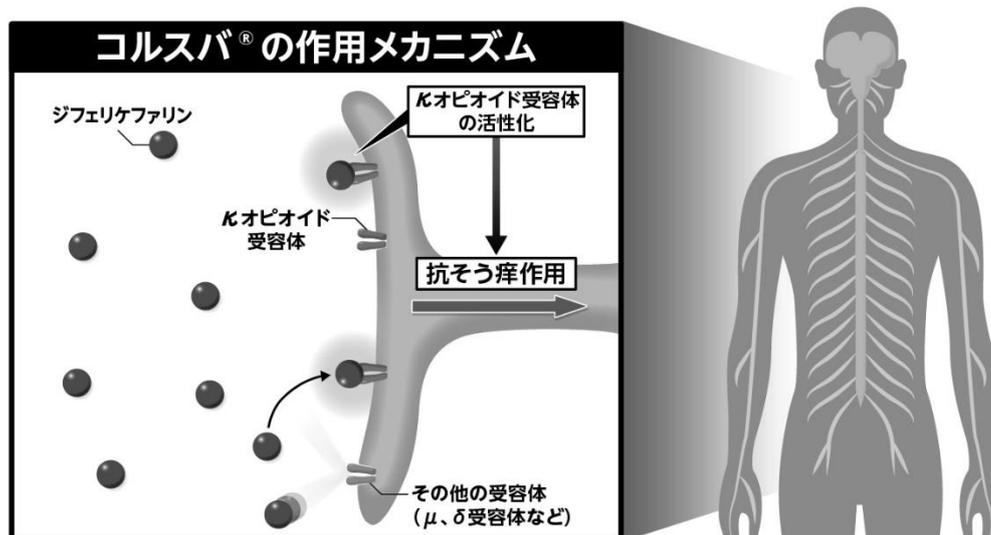
一般名：ナルフラフィン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジフェリケファリンは、KOR に選択的に作用することにより、抗そう痒作用を示す。



Albert-Vartanian A, et al. J Clin Pharm Ther. 2016 ; 41: 371-382 より作成

<参考>

作用部位

KOR は中枢及び末梢の神経並びに免疫細胞などに発現しており¹⁵⁾、末梢神経の C 線維上の KOR の活性化は、末梢神経の直接的なそう痒シグナルを抑制することが報告されている¹⁶⁾。低分子合成ペプチドであるジフェリケファリンは脳組織への移行が限定的であったこと（ラット）¹⁷⁾、ラット慢性膝炎モデル又はラット脊髄神経結紮モデルにおけるジフェリケファリンの鎮痛への影響は KOR 阻害薬（nor-BNI）の足蹠皮下投与又は末梢性オピオイド受容体拮抗薬（ナロキソンメチオジド）の腹腔内投与により、それぞれ拮抗されたことから、ジフェリケファリンの作用は主に末梢の KOR を介する可能性がある¹⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) オピオイド受容体に対する作用

ヒト κ 、 μ 及び δ オピオイド受容体におけるリガンド結合に対する阻害率は、ジフェリケファリン 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で、それぞれ 95、14 及び $<10\%$ であった。また、ヒト κ 、 μ 及び δ オピオイド受容体を発現させた細胞における 50%作用濃度は、それぞれ、0.16、 >10000 及び >10000 nmol/L であった^{19,20)} (*in vitro*)。

2) 抗そう痒作用

マウスを用いたヒスタミン、サブスタンス P、Compound 48/80 及び 5'-Guanidinonaltrindole (GNTI) 誘発そう痒モデルにおいて抗そう痒作用を示した²¹⁾。

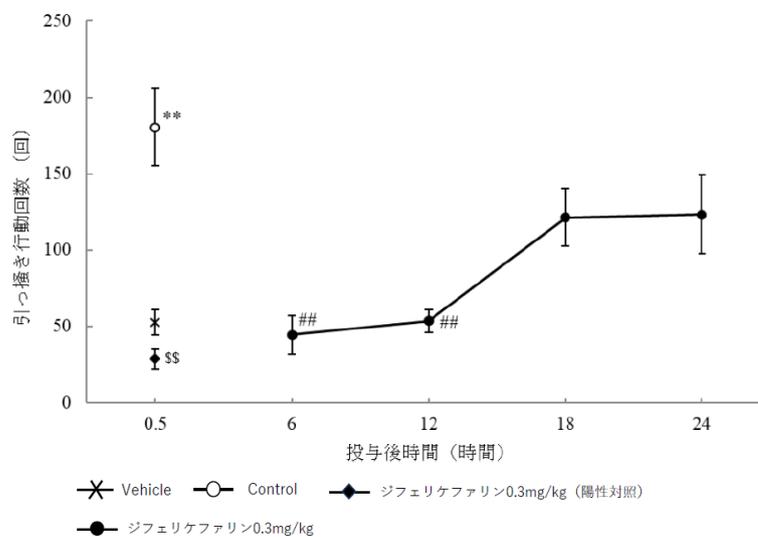
3) 抗炎症作用

マウスへの LPS 投与により誘発された $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 β 、IL-2、MIP-1 β 及び IL-12 (p40/p70) の放出を減少させた。また、ラットを用いたカラゲニン誘発足浮腫モデルにおける足浮腫を減少させた²²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

マウスを用いたサブスタンス P 誘発そう痒モデルにおいて、ジフェリケファリン(0.3 mg/kg、静脈内)の抗そう痒作用は、投与後 12 時間持続した²¹⁾。

サブスタンス P 誘発そう痒行動に対するジフェリケファリンの抗そう痒作用持続時間



データは平均値±標準誤差 (n=10) を示す。

** $p < 0.01$ vs. Vehicle (Welch's t -test)

\$\$ $p < 0.01$ vs. Control (Welch's t -test)

$p < 0.01$ vs. Control (Steel test)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

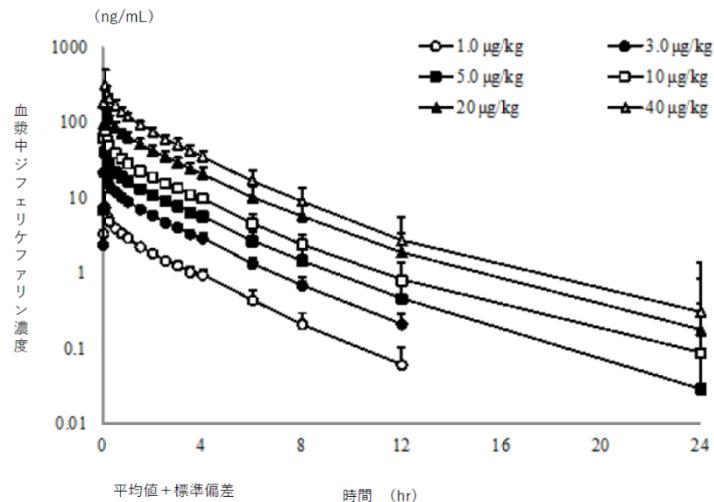
測定法：血漿中ジフェリケファリン濃度はLC-MS/MSにより測定した。

1) 日本人の健康成人における血漿中濃度

① 単回投与

日本人健康成人男性 36 例を対象に、ジフェリケファリン 1.0~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{注)} を単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった ¹⁰⁾。

日本人健康成人における単回投与時の血漿中ジフェリケファリン濃度の推移



日本人健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (例数= 6)	3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (例数= 6)	5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (例数= 6)	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (例数= 6)	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (例数= 6)	40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (例数= 6)
C_{\max} (ng/mL)	8.42 \pm 1.61	28.50 \pm 13.81	43.41 \pm 5.23	101.59 \pm 48.44	197.02 \pm 41.31	355.22 \pm 71.03
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)
$t_{1/2}$ (h)	2.06 \pm 0.24	2.14 \pm 0.22	2.63 \pm 0.57	3.26 \pm 0.33	3.09 \pm 0.46	3.04 \pm 0.27
$AUC_{0-\text{last}}$ (ng h/mL)	11.89 \pm 1.22	37.46 \pm 3.53	72.04 \pm 10.64	130.00 \pm 13.50	285.59 \pm 51.36	514.44 \pm 75.59
$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng h/mL)	12.14 \pm 1.20	38.13 \pm 3.72	72.72 \pm 10.31	130.43 \pm 13.64	287.06 \pm 51.04	515.82 \pm 75.95

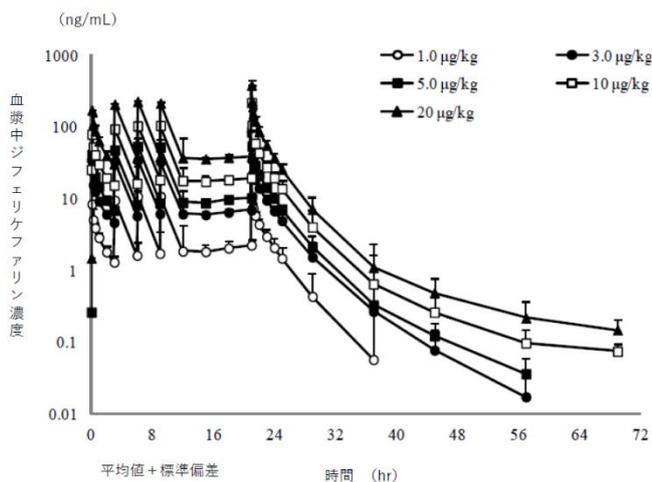
平均値 \pm 標準偏差

1: 中央値 (最小値-最大値)

② 反復投与

日本人健康成人男性 29 例を対象に、ジフェリケファリン 1.0~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{注)} を 3 時間ごと計 8 回反復静脈内投与したときの、血漿中ジフェリケファリン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった ¹⁰⁾。

日本人健康成人における反復投与時の血漿中ジフェリケファリン濃度の推移



日本人健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	1.0 µg/kg (例数=5)	3.0 µg/kg (例数=6)	5.0 µg/kg (例数=6)	10 µg/kg (例数=6)	20 µg/kg (例数=6)
初回投与時					
C _{max} (ng/mL)	8.51 ± 2.05	50.00 ± 38.86	41.65 ± 3.72	92.61 ± 28.56	173.23 ± 30.48
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-t} (ng·h/mL)	8.20 ± 0.98	27.81 ± 2.05	42.15 ± 3.03	86.98 ± 4.01	181.21 ± 19.28
最終投与時					
C _{max} (ng/mL)	21.29 ± 8.38	87.27 ± 22.83	91.59 ± 40.00	221.52 ± 60.65	408.79 ± 186.37
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)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	13.32 ± 2.55	43.48 ± 4.59	64.79 ± 5.44	130.39 ± 13.98	261.66 ± 37.73

平均値±標準偏差

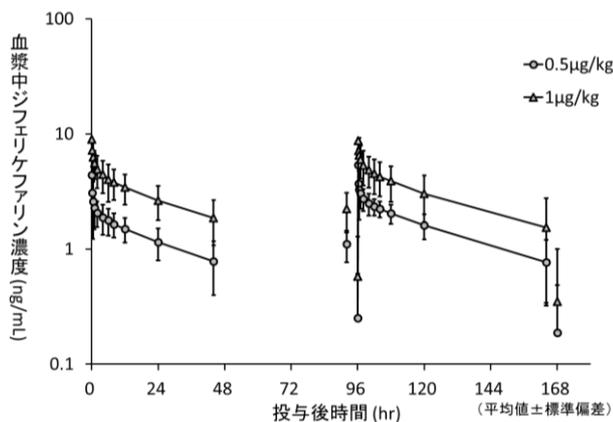
1: 中央値 (最小値-最大値)

2) 日本人血液透析患者における血漿中濃度

①反復投与 (1週間)

日本人血液透析患者を対象に、本剤 0.5 及び 1 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あった。透析後の血漿中ジフェリケファリン濃度は透析前の値から 76%低下した²³⁾。

日本人血液透析患者における反復投与時の血漿中ジフェリケファリン濃度の推移



日本人血液透析患者における反復投与時の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

②反復投与（8週間）

日本人血液透析患者を対象に、本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量*を週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側から 8 週間投与したとき、週はじめの透析前の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった¹³⁾。

※45.0 kg 未満：17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満：25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満：35.0 µg、85.0 kg 以上：42.5 µg

週はじめの透析前の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

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

平均値±標準偏差 (例数)

a) 個別値 (例数)

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満：17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満：25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満：35.0 µg、85.0 kg 以上：42.5 µg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ジフェリケファリンの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし (本剤は血液透析回路静脈側に注入する)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人血液透析患者 5 例に、本剤 0.5 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 3 回目投与後のクリアランス CL_{ss} (平均値±標準偏差) は 6.04±0.95 mL/h/kg であった²³⁾。

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満：17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満：25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満：35.0 µg、85.0 kg 以上：42.5 µg である。

(5) 分布容積

日本人血液透析患者 5 例に、本剤 0.5µg/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 3 回目投与後の消失相における分布容積 Vz (平均値±標準偏差) は 341±68 mL/kg であった²³⁾。

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 µg、85.0 kg 以上 : 42.5 µg である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない (本剤は血液透析回路静脈側に注入する)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット>

雄性ラット (2 例/時点) に本剤 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 0.5、1 及び 3 時間後の血漿中及び脳中の本剤濃度が検討された結果、各測定時点における血漿中に対する脳中の本剤濃度の比は、それぞれ 0.0221、0.0187 及び 0.253 であった²⁴⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット>

雌性 (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。母動物及び胎児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、胎児/母動物血漿中濃度比はいずれの用量においてもほぼ一定であり、ジフェリケファリンは胎盤を通過することが示唆された²⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット>

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。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、母動物における乳汁/血漿中濃度比は 0.6、2.5 及び 10 mg/kg でそれぞれ 0.044、0.051 及び 0.042 となり、ジフェリケファリンは乳汁への移行が示唆された²⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット>

雄性ラットにジフェリケファリンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿、脳、脳脊髄液、脊髄及び坐骨神経への移行性を検討し、各組織中濃度を下表に示した。ジフェリケファリンの脳中濃度はすべての時点で定量限界未満 (0.5 ng/mL 未満) であり、脳への移行性は低いことが示唆された。また血漿中濃度以外では坐骨神経中濃度が最も高く、次いで脊髄、脳脊髄液の順であり、ジフェリケファリンは中枢神経組織に比較して、末梢神経組織への移行性が高いことが示唆された。またジフェリケファリンは脳脊髄液、脊髄及び坐骨神経に比較して、血漿からの消失が最も速かった²⁷⁾。

雄性ラットにジフェリケファリンを単回静脈内投与したときの各組織中濃度

投与後の採取時点 (時間)	ジフェリケファリン濃度 (ng/mL or ng/g)				
	1 mg/kg				
	血漿	脳	脳脊髄液	脊髄	坐骨神経
0.25	2250	BLQ (NC)	7.49 (0.0033)	29.5 (0.0131)	122.00 (0.0542)
0.5	1278	BLQ (NC)	8.25 (0.0065)	34.3 (0.0268)	79.50 (0.0622)
1	302	BLQ (NC)	9.58 (0.0318)	18.6 (0.0618)	78.95 (0.262)
2	45.9	BLQ (NC)	5.23 (0.1141)	3.2 (0.0700)	63.50 (1.385)
4	BLQ	BLQ (NC)	BLQ (NC)	21.6 (NC)	39.03 (NC)

平均値 (n=2)

血漿及び脳脊髄液は ng/mL、脳、脊髄及び坐骨神経は ng/g

() は血漿中濃度に対する組織中濃度比

BLQ : 定量限界未満 (血漿及び脳脊髄液 : 2 ng/mL、脳、脊髄及び坐骨神経 : 0.5 ng/mL)

NC : 算出できず

(5) その他の組織への移行性

血液透析患者 6 例に ^{14}C -ジフェリケファリン 230 μg (1.7~3.0 $\mu\text{g/kg}$)^{注)} を単回静脈内投与したとき、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²⁸⁾ (外国人データ)。

注) 承認用量は本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 μg 、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 μg 、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 μg 、85.0 kg 以上 : 42.5 μg である。

<参考：動物試験データ ラット>

雌雄アルビノラットを用いた組織分布試験 (組織摘出法) において、放射能は投与後速やかに全身に分布し、投与後 672 時間では血漿中放射能濃度が検出限界未満となり、投与後 2016 時間では腎臓を除くほとんどの組織で検出限界未満又は低値となった。放射能は腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質に特異的に分布したが、中枢神経系*には雌雄いずれも投与後 0.0833 時間において 53.8~74.0 ng eq./g、2016 時間において ND 又は 0.906~1.29 ng eq./g とほとんど分布せず、雌雄差も認められなかった²⁴⁾。

*大脳、小脳及び延髄

ジフェリケファリンを 6 日間さらに ^{14}C -ジフェリケファリンを 1 日間、1 mg/kg の用量で 1 日 1 回計 7 日間、雄性ラットに反復静脈内投与したとき、組織内放射能は最終投与後 0.0833 時間 (5 分) ですべての組織で最高濃度となり、血漿、腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質には高濃度の放射能が認められた。その後、血漿中放射能濃度は 2 相性で消失し、いずれの組織も経時的に放射能濃度が低下した。腎臓、腎臓皮質及び腎臓髄質には投与後 168 時間においても 1563、1890 及び 479 ng eq./g の高い放射能が認められたが、中枢神経系**には投与後 0.0833 時間において 52.0~68.8 ng eq./g、168 時間において 3.14~3.24 ng eq./g とほとんど分布しなかった。また、単回投与後と反復投与後の組織分布に差は認められなかった²⁴⁾。

**大脳及び小脳

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、 ^{14}C -ジフェリケファリン 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において 18.3 及び 16.7%であった²⁹⁾ (*in vitro*)。

血液透析患者に本剤 1、3 及び 6 $\mu\text{g/kg}$ ^{注)} を投与したときの血漿蛋白結合率は 23.3~27.5%であった³⁰⁾ (外国人データ)。

注) 承認用量は本剤 0.5 $\mu\text{g/kg}$ をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 μg 、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 μg 、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 μg 、85.0 kg 以上 : 42.5 μg である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は、ヒト凍結肝細胞中では代謝されなかった³¹⁾ (*in vitro*)。

血液透析患者 6 例に¹⁴C-ジフェリケファリン 230 µg (1.7~3.0 µg/kg)^{注)}を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の 99%超が未変化体として存在していた。また、尿中及び糞中に認められた代謝物のうち、最も多いものは総放射能の 2.44%であった²⁸⁾ (外国人データ)。

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 µg、85.0 kg 以上 : 42.5 µg である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ジフェリケファリンは臨床的に重要な代謝酵素 CYP*や UGT**の基質、阻害剤又は誘導剤ではなく、これら酵素の基質となる他の薬物との相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆された^{31,32)} (*in vitro*)。

* 代謝反応を評価した CYP 分子種 : CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4
阻害作用を評価した CYP 分子種 : CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A

誘導作用を評価した CYP 分子種 : CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4

** 阻害作用を評価した UGT 分子種 : UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

血液透析患者 6 例に¹⁴C-ジフェリケファリン 230 µg (1.7~3.0 µg/kg)^{注)}を単回静脈内投与したとき、投与した放射能の 58.8%が糞中、19.5%が透析液中及び 11.2%が尿中に排泄された²⁸⁾ (外国人データ)。

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 µg、85.0 kg 以上 : 42.5 µg である。

8. トランスポーターに関する情報

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 及び P-gp (MDR1)) の発現膜ベシクル又は各種発現細胞を用いて検討した結果から、ジフェリケファリンは各種トランスポーターの基質とならないことが示唆された。また、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 及び P-gp (MDR1)) の発現膜ベシクル又は各種発現細胞を用いて検討した結果から、ジフェリケファリンは各種トランスポーターの基質輸送に阻害作用を示さなかった³³⁾ (*in vitro*)。

9. 透析等による除去率

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者 (各 8 例) 及び腎機能正常被験者 (12 例) に、本剤 3 µg/kg^{注)}を単回静脈内投与したときの血漿中ジフェリケファリンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁴⁾ (外国人データ)。

腎機能正常及び腎機能障害被験者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能*	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	CL ^{a)} (mL/min)
正常	12	40.5±15.4	3.11±0.805	61.5±10.2	70.0±11.2
軽度障害	8	47.0±19.8	3.67±0.741	76.6±15.9	63.2±12.9
中等度障害	8	32.9±7.08	5.96±1.22	121±28.7	36.6±10.4
重度障害	8	41.1±16.8	10.7±1.84	234±48.4	19.6±4.15

平均値±標準偏差

a) 実投与量 (投与前後のシリンジの重量差×投与された溶液の濃度) に基づき算出

※腎機能 正常：eGFR 90 mL/min/1.73m²以上、軽度障害：eGFR 60～89 mL/min/1.73m²、
中等度障害：eGFR 30～59 mL/min/1.73m²、重度障害：eGFR 15～29 mL/min/1.73m²

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満：17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満：25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満：35.0 µg、85.0 kg 以上：42.5 µg である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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）

2. 一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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）

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脳への移行性は低いことが示唆された（ラット）²⁷⁾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 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た。

（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」「Ⅷ. 8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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）

9.5 臨床試験において、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。

動物実験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。雌性（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、胎児/母動物血漿中濃度比はいずれの用量においてもほぼ一定であり、ジフェリケファリンは胎盤を通過することが示唆された²⁵⁾。（「Ⅶ. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）

以上より、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。

(6) 授乳婦

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)

9.6 動物実験（ラット）において、本剤の母動物の乳汁中への移行が認められた。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、乳汁への移行が示唆された²⁶⁾。「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

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る。なお、乳児血漿中への移行は認められなかったことが報告されている。

(7) 小児等

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)

9.7 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ない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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)

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

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

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)

11.2 発現頻度は国内の第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき集計した。(「◆副作用頻度一覧表」参照)

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)：

本剤と同様の KOR 作動薬であるナルフラフィン塩酸塩において、プロラクチン等の内分泌異常が報告されており、本剤の国内臨床試験においても内分泌学的検査値(甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FT3)、遊離サイロキシシン(FT4)、テストステロン及びプロラクチン)の変動が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ると考えられる。

<参考>

本剤の血液透析患者における内分泌系関連事象の発現リスク

血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(MR13A9-5 試験)における内分泌学的検査値(TSH、FT3、FT4、テストステロン及びプロラクチン)の変動状況は下表のとおりであった。いずれの検査値においても、本剤 0.5 µg/kg 群ではプラセボ群と比較して変動が認められた。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なかった。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・倦怠感各 1 例が認められ、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あった。

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 µg/kg 群	プラセボ-本剤群	本剤-本剤群
TSH (mIU/L)	ベースライン ^{a)}	4.9933 ± 23.5730 (89)	3.7765 ± 14.0759 (89)	5.1756 ± 24.4067 (83)	3.7755 ± 14.3866 (85)
	変化量 ^{b)}	-0.3148 ± 1.9740 (88)	-0.9063 ± 7.7171 (89)	-2.2543 ± 24.2898 (83)	-0.4428 ± 6.6470 (85)
	N/H→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 ± 0.337 (89)	2.122 ± 0.326 (89)	2.137 ± 0.345 (83)	2.121 ± 0.329 (85)
	変化量 ^{b)}	0.016 ± 0.225 (88)	-0.080 ± 0.241 (89)	-0.055 ± 0.337 (83)	-0.057 ± 0.318 (85)
	N/H→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 ± 0.174 (89)	1.016 ± 0.178 (89)	1.027 ± 0.176 (83)	1.018 ± 0.178 (85)
	変化量 ^{b)}	0.006 ± 0.099 (88)	-0.164 ± 0.122 (89)	-0.089 ± 0.174 (83)	-0.085 ± 0.159 (85)
	N/H→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 (µg/L)	ベースライン ^{a)}	3.498 ± 2.240 (89)	3.646 ± 2.134 (89)	3.585 ± 2.244 (83)	3.637 ± 2.170 (85)
	変化量 ^{b)}	0.151 ± 0.770 (88)	-0.603 ± 0.933 (89)	-0.411 ± 0.992 (83)	-0.475 ± 1.088 (85)
	N/H→L ^{c)}	1.2 (1/85)	9.2 (8/87)	3.8 (3/80)	10.8 (9/83)
プロラ クチン (µg/L)	ベースライン ^{a)}	38.927 ± 74.372 (89)	21.303 ± 10.852 (89)	34.221 ± 63.198 (83)	21.476 ± 11.047 (85)
	変化量 ^{b)}	-1.709 ± 15.269 (88)	2.691 ± 5.278 (89)	-5.879 ± 62.734 (83)	5.061 ± 6.779 (85)
	L/N→H ^{c)}	0 (0/22)	40.9 (9/22)	42.1 (8/19)	50.0 (11/22)

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 平均値±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→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→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

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 µg/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 例であったが、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あった。

*1 MedDRA SOC (System Organ Class: 器官別大分類)「内分泌障害」及び HLG (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:

本剤投与により血中カリウムが増加する可能性がある。

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る。

<参考>

国内臨床試験における本剤投与時の血中カリウム濃度の推移及びカリウム高値の発現状況
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った。

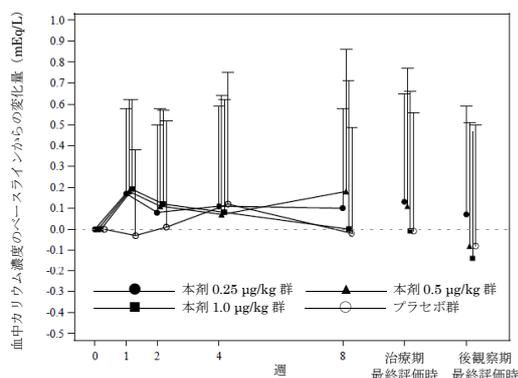


図1 血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移^{注)}
(MR13A9-4 試験、安全性解析対象集団、平均値+標準偏差)

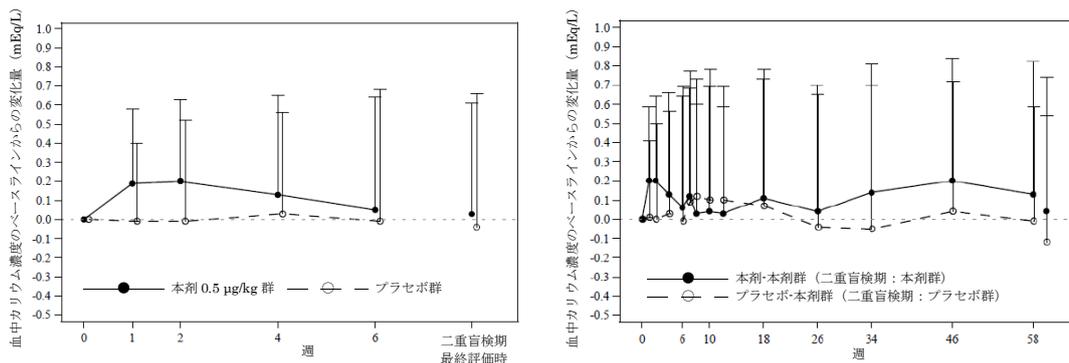


図2 血中カリウム濃度のベースラインからの変化量の推移
(MR13A9-5 試験、左図：二重盲検期、右図：全期間、安全性解析対象集団、平均値+標準偏差)

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^{*2} 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あった。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、治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る。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なかった。

*2 MedDRA PT (Preferred Terms : 基本語) 「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 ^{注)}			
	プラセボ群	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	
	プラセボ群	本剤 0.5 µg/kg 群	プラセボ-本剤群	本剤-本剤群
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

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウエイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満 : 17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満 : 25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満 : 35.0 µg、85.0 kg 以上 : 42.5 µg である。

◆副作用頻度一覧表

国内第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験より集計した副作用頻度一覧表（例数=254）

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た。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により除去される。

(解説)

13.1 本剤は血液透析により除去されることから設定した。

日本人血液透析患者を対象に、本剤 0.5 及び 1 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、透析後の血漿中ジフェリケファリン濃度は透析前の値から 76%低下した²³⁾。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

注) 承認用量は本剤 0.5 µg/kg をベースとしたドライウェイトに基づく体重区分ごとの投与量 45.0 kg 未満：17.5 µg、45.0 kg 以上 65.0 kg 未満：25.0 µg、65.0 kg 以上 85.0 kg 未満：35.0 µg、85.0 kg 以上：42.5 µg である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 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。

14.2 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。

14.3.2 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。

14.3.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、アクセスポートに確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.3.4 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

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

14.4 薬剤投与後の注意

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

(解説)

14. 本剤はシリンジ製剤であることから、一般的な注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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)

15.1 本剤の臨床試験成績に基づき記載した。

15.1.1、15.1.2

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ない。

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いる。

表 有害事象 (SOC 心臓障害) の発現割合
(海外第Ⅲ相プラセボ対照臨床試験の統合解析結果)

		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る。Wald 95% CIが表示される。

*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る。

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ない。

(「V. 5. 臨床成績」「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果³⁵⁾

試験法	動物種/系統 動物数/群	投与方法 投与量又は濃度	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響			
機能観察総合評価 (FOB) 法	ラット/SD、 雌雄各 10/群	静脈内、 1、5、25 mg/kg	全用量で、すべての機能評価（中枢神経活動性及び覚醒、自律神経系機能、感覚運動機能及び神経筋機能）に活動性の低下による影響が認められた。これらの影響は、用量依存性はなく、一過性であり、投与後 24 時間には概ね消失し、48 時間には回復した。
自発運動量試験	マウス/ICR、 雄 8/群	静脈内、 0.03、0.1、0.3、1、 3 mg/kg	0.3 mg/kg 以上で自発運動量の抑制が認められた。
ロータロッド試験 (運動協調性)	マウス/ICR、 雄 6/群	静脈内、 0.1、0.3、1、3、10 mg/kg	1 mg/kg 以上で運動協調性に影響が認められた。
	ラット/SD、 雄 6/群	静脈内、 0.3、1、3、10、30 mg/kg	3 mg/kg 以上で運動協調性に影響が認められた。
睡眠増強試験	マウス/ICR、 雄 8/群	静脈内、 0.03、0.1、0.3、1、 3 mg/kg	0.3 mg/kg 以上でペントバルビタールによる睡眠作用の増強が認められた。
脳波測定試験	ラット/SD、 雄 6/群	静脈内、 0.1、0.3、1 mg/kg	0.1 mg/kg 以上で睡眠-覚醒周期への影響が認められた。
心血管系に及ぼす影響			
hERG 試験	hERG チャンネル 発現 HEK293 細胞、 3~4 細胞/群	<i>in vitro</i> 、 10、100、1000 µmol/L	カリウム電流に対する阻害は、1000 µmol/L において 7.2%であった。
覚醒下テレメトリー 試験	サル/カニクイ、 雄 4/群	静脈内、 0.25、1、4 mg/kg	全用量で、血圧の低下が認められ、用量に依存しない心拍数の低下も認められた。心電図パラメータに影響は認められなかった。
呼吸系に及ぼす影響			
プレチスモグラフ 法	ラット/SD、 雄 8/群	静脈内、 1、5、25 mg/kg	全用量で、呼吸数減少及びそれに伴う代償的な一回換気量の軽微な増加が認められたが、分時換気量は維持された。
胃腸管系に及ぼす影響			
腸管輸送能/ 胃排出能	ラット/SD、 雄 10/群	静脈内、 1、3、10 mg/kg	1 mg/kg 以上でわずかな腸管輸送能の抑制が認められたが、胃排出能に対しては 10 mg/kg においても影響は認められなかった。
術後イレウスモデル に対する腸管輸 送能/胃排出能	ラット/SD、 雄 9~12/群	静脈内、 0.1、0.3、1、3 mg/kg	3 mg/kg まで腸管輸送能及び胃排出能に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験結果（マウス、ラット、サル）³⁶：原薬

動物種/系統、動物数/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス/ICR、雌雄各 3/群	静脈内	50、100、200	雌雄 200
ラット/SD、雌雄各 3/群	静脈内	50、75、100	雌雄 >100
ラット/SD、雌雄各 15/群	強制経口	0、100、500、2000	NA (無毒性量 (mg/kg) : 雄 500、雌 2000)
サル/カニクイ、雌雄各 2/群	静脈内	0.5、1、2、4、8、16	雌雄 >16

NA：該当せず

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験結果（ラット、サル）³⁷：原薬

動物種/系統 動物数/群	投与方法/投与期間 投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	特記すべき所見
ラット/SD、雌雄各 15/群	静脈内/4 週間 (回復期間 2 週間)、 0、1、5、25	雌雄 5	[死亡例] なし [一般状態、体重及び摂餌量] 1 mg/kg/day 以上：体重及び摂餌量の減少 5 mg/kg/day 以上：活性低下 [剖検] 25 mg/kg/day：精巣上体及び精巣の矮小 [病理組織学的検査] 25 mg/kg/day：精巣上体管腔内に細胞片及び精巣の精細管の胚上皮の変性 (回復性試験ではこれらの所見なし)
ラット/SD、雌雄各 10/群 又は各 15/群	静脈内/13 週間 (回復期間 4 週間)、 0、0.25、2.5、25	雌雄 25	[死亡例] なし [一般状態、体重、摂餌量及び尿検査] 0.25 mg/kg/day 以上：自発運動の減少、よろめき歩行、前肢の外転、体重及び摂餌量の減少 2.5 mg/kg/day 以上：尿量の減少 (いずれも投与初期に認められた一過性の変化、回復性試験ではこれらの所見なし)
ラット/SD、雌雄各 12/群 又は各 18/群	静脈内/26 週間 (回復期間 9 週間)、 0、0.25、2.5、25	雄 2.5 雌 25	[死亡例] なし [一般状態、体重及び摂餌量] 0.25 mg/kg/day 以上：自発運動の減少、体重及び摂餌量の減少 2.5 mg/kg/day 以上：よろめき歩行、前肢の外転 (いずれも投与初期に認められた一過性の変化) [病理組織学的検査] 25 mg/kg/day：両側性に精巣の精細管の萎縮、精巣上体管腔内に細胞残屑 (回復性試験ではこれらの所見なし)
ラット/SD、雌雄各 15/群	強制経口/4 週間 (回復期間 2 週間)、 0、10、50、250	雌雄 250	[死亡例] なし [一般状態、体重及び摂餌量] 50 mg/kg/day 以上：活性低下、半眼、体重及び摂餌量の減少、猫背姿勢（雌） (回復性試験ではこれらの所見なし)
ラット/SD、雌雄各 25/群	強制経口/26 週間 (回復期間 2 週間)、 0、10、50、250	雌雄 250	[死亡例] なし [一般状態、体重及び摂餌量] 50 mg/kg/day 以上：活性低下、半眼、体重及び摂餌量の減少 250 mg/kg/day：立毛、猫背姿勢 (いずれも投与初期に認められた一過性の変化、回復性試験ではこれらの所見なし)

動物種/系統 動物数/群	投与方法/投与期間 投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	特記すべき所見
サル/カニク イ、 雌雄各 4/群 又は各 6/群	静脈内/4 週間 (回復期間 2 週間)、 0、0.25、1、4	雌雄 0.25	[死亡例] なし [一般状態及び体重] 0.25 mg/kg/day 以上：嗜眠、猫背姿勢 1 mg/kg/day 以上：体重の減少 [器官重量] 0.25 mg/kg/day 以上：胸腺、甲状腺、上皮小体(雌)、 卵巣及び子宮重量の減少 [病理組織学的検査] 胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇 (甲状腺、上皮小体、卵巣あるいは子宮に変化なし) [投与部位病変] 投与部位の変化（急性及び慢性炎症、線維化、血 管壁の再生/変性、出血及び壊死）：対照群でもみら れ、1 mg/kg/day 以上で発現頻度増加
サル/カニク イ、 雌雄各 4/群 又は各 6/群	静脈内/13 週間 (回復期間 4 週間)、 0、0.06、0.25、1	雌雄 1	[死亡例] なし [一般状態、体重、摂餌量及び尿検査] 0.06 mg/kg/day 以上：摂餌量及び尿量の減少 0.25 mg/kg/day 以上：鎮静、傾眠、自発運動減少、 口腔粘膜蒼白及び嘔吐 1 mg/kg/day：体重の減少 (いずれも投与初期に認められた一過性の変化、回 復性試験ではこれらの所見なし)
サル/カニク イ、 雌雄各 4/群 又は各 6/群	静脈内/39 週間 (回復期間 4 週間)、 0、0.06、0.25、1	雌雄 1	[死亡例] なし [一般状態、摂餌量及び尿検査] 0.06 mg/kg/day 以上：尿量の減少 0.25 mg/kg/day 以上：鎮静、傾眠、自発運動減少、 嘔吐、摂餌量の減少 1 mg/kg/day：嗜眠（雄） (いずれも投与初期に認められた一過性の変化、回 復性試験ではこれらの所見なし)
サル/カニク イ、 雌雄各 6/群 又は各 8/群	静脈内/39 週間 (回復期間 4 週間)、 0、0.06、0.25、1	雌雄 0.25	[死亡例] 1 mg/kg/day：体重減少及び中等度の腹部腫大のため投与 253 日に切迫屠殺（雌 1 例、ジフェリケフ ァリンとの関連性不明） [一般状態] 0.06 mg/kg/day 以上：活性低下、半眼、猫背姿勢、 瞳孔散大など 0.25 mg/kg/day 以上：非協調性行動の症状 (いずれも投与初期に認められた一過性の変化、回 復性試験ではこれらの所見なし)

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験結果 (*in vitro*、マウス)³⁸⁾：原薬

試験系	投与量	試験方法	試験結果
復帰突然変異試験			
TA98、TA100、TA1535、TA1537、 WP2uvrA	150~5000 µg/plate	プレート法 S9 mix(-) S9 mix(+)	陰性 陰性
染色体異常試験			
ヒト末梢血リンパ球	1250~5000 µg/mL	連続処理法 短時間処理法 S9 mix(-) S9 mix(+)	陰性 陰性 陰性
小核試験			
ICR マウス	25、50、100 mg/kg	単回静脈内投与	陰性

(4) がん原性試験

がん原性試験結果 (ラット、マウス)³⁹⁾ : 原薬

動物種/系統 動物数/群	投与方法/投与期間 投与量 (mg/kg/day)	試験結果
長期がん原性試験		
ラット/SD、 雌雄各 60/群	皮下/2年間 (長期)、 0、0.25、0.5、1	結果：雌雄 陰性 (がん原性なし)
短期又は中期がん原性試験		
マウス/Tg.rasH2、 雌雄各 25/群	皮下/26週間、 0、3、10、30	結果：雌雄 陰性 (がん原性なし)

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験結果 (ラット、ウサギ)⁴⁰⁾ : 原薬

動物種/系統 動物数/群	投与方法/投与期間 投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	特記すべき所見
受胎能及び初期胚発生に関する試験			
ラット/SD、 雌雄各 25/群	静脈内/ 雄：交配前 28 日～交 配期間～剖検前日 雌：交配前 15 日～交 配期間～妊娠 7 日、 0、0.25、2.5、25	親動物 (一般毒性) : 雌雄 25 親動物 (生殖機能) : 雄 25、雌 0.25 初期胚発生 : 25	[死亡例] なし [雄動物の主な所見] 0.25mg/kg/day 以上：自発運動減少、体重・ 摂餌量減少 [雌動物の主な所見] 0.25 mg/kg/day 以上：自発運動減少、体重・ 摂餌量減少、性周期回数減少 2.5 mg/kg/day 以上：発情休止期延長動物 数増加 初期胚発生：異常なし
胚・胎児発生に関する試験			
ラット/SD、 雌 25/群	静脈内/ 雌：妊娠 7～17 日、 0、0.25、2.5、25	母動物 (一般毒性) : 0.25 未満 母動物 (生殖機能) : 25 胚・胎児 : 25	[死亡例] なし [母動物の主な所見] 0.25 mg/kg/day 以上：自発運動の減少、体 重増加量及び摂餌量の減少 [胎児の主な所見] 外表観察、骨格検査及び内臓検査：いずれ も毒性の所見なし (催奇形性なし)
ウサギ/New Zealand White、 雌 20/群	静脈内/ 雌：妊娠 7～19 日、 0、0.025、0.05、0.1	母動物 (一般毒性) : 0.025 未満 母動物 (生殖機能) : 0.05 胚・胎児 : 0.1	[死亡例] 0.1 mg/kg/day：妊娠 16 日に死亡 (1 例)、 妊娠 23 日に流産したため安楽死 (1 例) [母動物の主な所見] 0.025 mg/kg/day 以上：摂餌量の減少 0.05 mg/kg/day 以上：痩身、軽度の脱水、 体重増加量の低値 0.1 mg/kg/day：妊娠率減少 (剖検：いずれ の群もジフェリケファリンに関連した異常 なし) [胎児の主な所見] 外表観察、骨格検査及び内臓検査：いずれ も毒性の所見なし (催奇形性なし)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
ラット/SD、 雌 25/群	静脈内/ 雌：妊娠 7 日～授乳 20 日、 0、0.6、2.5、10	母動物 (一般毒性) : 0.6 母動物 (生殖機能) : 10 出生児の発育・生殖 機能 : 10	[死亡例] なし [母動物の主な所見] 0.6 mg/kg/day 以上：自発運動の減少、体 重増加量及び摂餌量の減少 (母動物の妊娠期間、同腹児数、生存児数、 分娩時症状観察及び剖検：ジフェリケファ リンに関連した所見なし) [出生児の主な所見] ジフェリケファリンに関連した所見なし

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験結果（ウサギ）⁴¹⁾：製剤

動物種/系統 動物数/群	被験物質 製剤の濃度	投与方法/投与期間 投与量	試験結果
血管周囲皮下投与による局所刺激性試験			
ウサギ/日本白色種 (Kbl: JW)、 雄 6/群	ジフェリケファリン製剤 (MR13A9)、 0.1 及び 10 mg/mL の製 剤、プラセボ製剤	皮下（耳介静脈周囲）/ 単回、 0.2 mL/site	0.1 及び 10 mg/mL の製剤： 軽度の血管周囲刺激性が認 められた プラセボ製剤：ごく軽度の血 管周囲刺激性が認められた

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性試験

ラット及びサルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、末梢血イムノフェノタイピング検査ではジフェリケファリンに関連した変化は認められず、さらにサルでは、脾臓及び胸腺の免疫組織化学検査及び T 細胞依存性抗体産生能評価においても、いずれも対照群と差はみられなかった。したがって、ラット及びサルにおける免疫毒性評価では、免疫細胞数、細胞種分布及び免疫機能に影響は認められなかった³⁷⁾。

光毒性試験

ジフェリケファリンは、D-体アミノ酸からなる分子量約 680 の低分子ペプチドであり、270nm 以上の紫外線を吸収しないことから、ICH S10 ガイドラインに従い、光毒性試験は実施していない。

依存性試験結果（ラット）⁴²⁾：原薬

動物種/系統 動物数/群	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	特記すべき所見
条件付き場所嗜好性/嫌悪性（報酬効果）			
ラット/SD、 雄 10～14/群	静脈内	0、0.32、1、3.2	条件付き場所嗜好性/嫌悪性は認められなかった。
薬物自己投与（強化効果）			
ラット/SD、 雄 5～8/群	静脈内	0、0.001、0.005、 0.025、0.125	ヘロイン維持ラットにおいてジフェリケファリンの強化効果は認められなかった。
薬物弁別（自覚効果）			
ラット/Lister Hooded、 雌 6～15/群	静脈内	0、0.05、0.125、 0.25、0.5	ジフェリケファリン 0.125 mg/kg/日以上でペンタゾシン（腹腔内投与）への部分般化が認められた。
身体依存性			
ラット/SD、 雄 10～15/群	静脈内	0、5	ジフェリケファリン投与により退薬症状及び身体依存性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ジフェリケファリン酢酸塩 該当しない

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 20.1 ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。また、以下の場合には使用しないこと。 ・ブリスター包装が破損している場合 ・シリンジから薬液が漏れている場合 ・性状その他薬液に異状が認められる場合 ・シリンジに破損等の異状が認められる場合 ・キャップが外れている場合 20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。
--

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2021年8月23日：米国

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コルスバ静注透析用シリンジ17.5 µg	2023年9月25日	30500AMX00248	2023年11月22日	2023年12月13日
コルスバ静注透析用シリンジ25.0 µg	2023年9月25日	30500AMX00249	2023年11月22日	2023年12月13日
コルスバ静注透析用シリンジ35.0 µg	2023年9月25日	30500AMX00250	2023年11月22日	2023年12月13日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2023年9月25日～2031年9月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コルスバ静注透析用 シリンジ17.5 µg	1290402G1026	1290402G1026	129489701	622948901
コルスバ静注透析用 シリンジ25.0 µg	1290402G2022	1290402G2022	129490301	622949001
コルスバ静注透析用 シリンジ35.0 µg	1290402G3029	1290402G3029	129491001	622949101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 佐藤貴浩, 他. 皮膚癢痒症診療ガイドライン 2020. 日皮会誌 2020; 130(7); 1589-1606
- 2) Narita I, et al. *Kidney Int.* 2006; 69(9): 1626-1632
- 3) Araujo S, et al. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44(4): 1229-1235
- 4) Soleymanian T, et al. *J Renal Inj Prev.* 2018; 7: 253-258
- 5) 鈴木洋道. 透析そう痒症治療の現状. In:秋葉隆, 秋澤忠男 編集. 透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線. 医学図書出版; 2011. P.49-55
- 6) Rayner HC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(12): 2000-2007
- 7) 高森健二, 根木治. 透析患者のかゆみのメカニズム. In:秋葉隆, 秋澤忠男 編集. 透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線. 医学図書出版; 2011. P.34-41
- 8) 熊谷裕生, 他. 新しいかゆみ治療薬ナルフラフィン (レミッチ®) の臨床開発と有効性. In:秋葉隆, 秋澤忠男 編集. 透析療法ネクスト XII 透析そう痒症の最前線. 医学図書出版; 2011. P.94-108
- 9) Paus R, et al. *J Clin. Invest.* 2006; 116(5): 1174-1186
- 10) 社内資料: 第 I 相臨床試験 (日本人健康成人) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
- 11) 社内資料: 海外 QT/QTc 評価試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.6)
- 12) 社内資料: 第 II 相臨床試験 (日本人血液透析患者) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.12)
- 13) 社内資料: 後期第 II 相臨床試験 (日本人血液透析患者) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.13)
- 14) 社内資料: 第 III 相臨床試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.14)
- 15) Snyder LM, et al. *Neuron.* 2018; 99(6): 1274-1288
- 16) Inan S, et al. *Neuroscience.* 2009; 163(1): 23-33
- 17) 社内資料: 組織分布試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 18) 社内資料: 抗侵害作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.3.1)
- 19) 社内資料: オピオイド受容体選択性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 20) 社内資料: オピオイド受容体アゴニスト作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 21) 社内資料: 抗そう痒作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 22) 社内資料: 抗炎症作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
- 23) 社内資料: 臨床薬理試験 (日本人血液透析患者) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1)
- 24) 社内資料: 組織分布試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 25) 社内資料: 胎盤通過性 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 26) 社内資料: 反復静脈内投与後の乳汁移行 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.6.1.4)
- 27) 社内資料: 単回静脈内投与後の脳及び神経組織への移行性 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 28) 社内資料: 海外マスバランス試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4)
- 29) 社内資料: *in vitro* 血漿蛋白結合試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.5.1)
- 30) 社内資料: 海外薬物動態試験 (外国人血液透析患者、単回投与) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.2.3)
- 31) 社内資料: *in vitro* 代謝試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 32) 社内資料: 薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.1.4)
- 33) 社内資料: 薬物動態学薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.7)
- 34) 社内資料: 海外薬物動態試験 (腎機能障害患者) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)
- 35) 社内資料: 安全性薬理試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.4)
- 36) 社内資料: 単回投与毒性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.2)
- 37) 社内資料: 反復投与毒性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.3)
- 38) 社内資料: 遺伝毒性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.4)
- 39) 社内資料: がん原性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.5)
- 40) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.6)
- 41) 社内資料: 局所刺激性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.7)
- 42) 社内資料: 依存性試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

6. 用法及び用量

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

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

ジフェリケファリン酢酸塩は、2021 年 8 月に米国で最初の承認を取得した。欧州では 2022 年 4 月に承認を取得し、2023 年 8 月現在、37 の国又は地域で承認されている。

海外での主な承認状況（2023 年 8 月時点）

国名	米国
製品名	KORSUVA
会社名	Cara Therapeutics, Inc.
剤形・規格	1 バイアル中にジフェリケファリン 50 µg/mL (1.3mL) を含有する注射用溶液
発売年月	2022 年 4 月
効能又は効果	血液透析を受けている成人における慢性腎臓病に関連する中等度から重度のそう痒症の治療
用法及び用量	推奨用量は透析後のドライウエイトで 0.5 µg/kg であり、各血液透析処置の終了時に透析回路の静脈ラインにボラス投与する。
国名	ドイツ
製品名	KAPRUVIA
会社名	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
剤形・規格	1 バイアル中にジフェリケファリン 50 µg/mL (1mL) を含有する注射用溶液
発売年月	2022 年 10 月
効能又は効果	血液透析を受けている成人患者における慢性腎臓病に関連する中等度から重度のそう痒症の治療
用法及び用量	推奨用量は透析後のドライウエイトで 0.5 µg/kg であり、週に 3 回、血液透析終了時の洗浄中又は洗浄後に透析回路の静脈ラインにボラス投与する。
国名	カナダ
製品名	KORSUVA
会社名	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.
剤形・規格	1 バイアル中にジフェリケファリン 50 µg/mL (1.15 mL) を含有する注射用溶液
発売年月	2023 年 1 月
効能又は効果	血液透析を受けている成人患者における慢性腎臓病に関連する中等度から重度のそう痒症の治療
用法及び用量	推奨用量は透析後のドライウエイトで 0.5 µg/kg であり、週に 3 回、血液透析終了時の洗浄中又は洗浄後に透析回路の静脈ラインにボラス投与する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

FDA (米国添付文書の記載)

(KORSUVA® - difelikefalin injection, solution : Cara Therapeutics, Inc, 2021 年 12 月)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

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

In an embryofetal development study, difelikefalin was administered by intravenous injection to pregnant rabbits at doses of 0.025, 0.05, and 0.1 mg/kg/day during the period of organogenesis. Maternal toxicity evidenced by decreased maternal body weight gain was noted in all dose groups. Difelikefalin was not associated with embryofetal lethality or fetal malformations at doses up to 0.1 mg/kg/day (10 times the MRHD based on AUC comparison).

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Studies in rats showed difelikefalin was transferred into the milk in lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KORSUVA and any potential adverse effects on the breastfed child from KORSUVA or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

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

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Difelikefalin : Category B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

(2023年8月時点)

小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

FDA (米国添付文書の記載)

(KORSUVA® - difelikefalin injection, solution : Cara Therapeutics, Inc, 2021年12月)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

®登録商標
コルスバ/KORSUVA はカラ セラピューティクス
インコーポレイテッドの登録商標です。

03-TZ
B-3