

2023年度 薬物治療塾 D コース後期 第2・3回目勉強会要旨

開催日時:2024年6月30日(日)、8月4日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:コルスバ®静注透析用シリンジ 17.5 μg・25.0 μg・35.0 μg(ジフェリケファリン酢酸塩)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2023年12月作成(第3版))、審査報告書(審査報告 令和5年9月25日)、

申請資料概要

論文名:A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus

N Engl J Med 2020;382:222-32.

検討理由:

- ・ 臨床的立ち位置、既存薬との違いを知りたい。
- ・ 対象患者が透析患者に限定される薬剤、作用機序について学びたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ジフェリケファリン酢酸塩

製品名(医薬品名): コルスバ®静注透析用シリンジ 17.5 μg・25.0 μg・35.0 μg

参照資料: ①IF (2023年12月作成(第3版)) ②審査報告書(審査報告 令和5年9月25日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	1.0	投与経路は iv(透析終了時の返血時に透析回路静注側に注入)
Ae(%)	72.9%	③ 9. 臨床概要 1 P24/280 2.7.2.2.2 臨床薬理試験 第 I 相臨床試験(日本人健康成人) MR13A9-1 試験 ジフェリケファリン 1.0~40 μg/kg を単回 IV 投与したときの(中略)投与後 48 時間までの未変化体の尿中への排泄率(fe)は投与量の 68.2~77.5%であり、投与群間で差は認められなかった。 ➢ 1.0 μg/kg 投与時 t _{1/2} =2.064hr(表 2.7.2.2.2.1.1- 1 日本人健康成人における単回投与時の PK パラメータ (MR13A9-1 試験))であったので、上記未変化体の尿中への排泄率(fe)は妥当な値として評価できる。 (68.2+77.5) / 2 = 72.85 %
CL _{tot} (mL/min)	126.5mL/min	③ 9. 臨床概要 1 P24/280 2.7.2.2.2 臨床薬理試験 第 I 相臨床試験(日本人健康成人) MR13A9-1 試験 1.0 μg/kg 投与時の CL (L/h) = 7.588 7.588 × 1000 × 60 = 126.47ml/min
V _z (L)	22.3L	③ 9. 臨床概要 1 P24/280 2.7.2.2.2 臨床薬理試験 第 I 相臨床試験(日本人健康成人) MR13A9-1 試験

		1.0 μ g/kg 投与時の V_z (L) = 22.299
fuP	0.825	① p28 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 μ mol/L の濃度において 18.3 及び 16.7%であった(in vitro)。 (18.3+16.7) / 2 = 17.5 (中間値) → fuP = (100 - 17.5) / 100 = 0.825
B/P	-	In vitro の試験なし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	72.9%	>70%	腎排泄型
V_z '	< 22.3/0.5 = 44.598(最大値)		特定不能
EeR'	-	-	-
ER'	<(126.5*0.729)/0.5/1200 = 0.1536	<0.3	消失能依存型
fuP	100%-17.5%=82.5%	>20%	蛋白結合非依存型

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

※蛋白結合非依存型につき fuB 変動の寄与は小さい。(fuB \approx 1.0)

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
V_d, V_{df}	特定不能
CLtot, CLtotf	CLintR
AUCiv, AUCivf	D/CLintR
CBssave, CBssavef	(D/ τ)/CLintR
t1/2	特定不能

【各パラメータの変動因子による変化】

※蛋白結合非依存型につき fuB 変動の寄与は小さい。(fuB \approx 1.0)

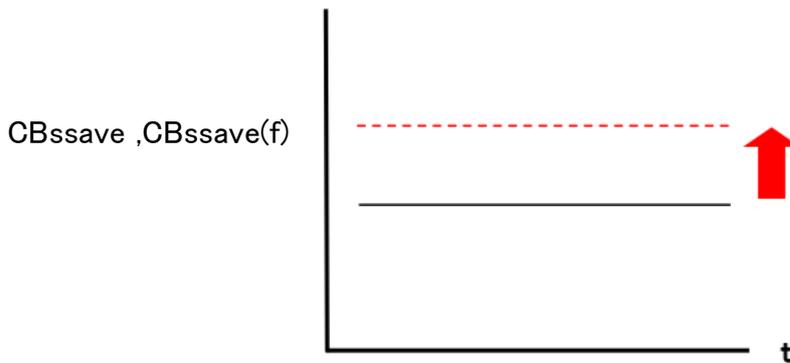
パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CLintR ↓
V_d, V_{df}	特定不能

CLtot, CLtotf	↓
AUCiv, AUCivf	↑
CBssave, CBssavef	↑
t1/2	特定不能

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

CLintR の低下



【蓄積率】

健康成人:

③ P24/280 2.7.2.2.2 臨床薬理試験

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

1.0 μg/kg 投与時 t1/2=2.064hr

健康成人における反復投与試験は、3 時間毎 計 8 回投与

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n=1.45$

蓄積係数 = $1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.58$

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

1.0 μg/kg 投与時 $AUC_{0-\tau}$ (反復最終時) / $AUC_{0-\tau}$ (初回) = 1.62

➤ 算出値と実測値はおおよそ一致。

CKD 患者:

投与間隔 $\tau = 56hr$ (1 週間に 3 回投与なので間隔の平均を計算: $24 \cdot 7 / 3 = 56hr$)

③ 9. 臨床概要 1

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

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

表 2.7.2.2.2.2.1- 1 より、0.5 μg/kg 投与時の t1/2=34.1hrs

表 2.7.2.2.2.1-1 日本人 HD 患者における PK パラメータ (MR13A9-2 試験)

	0.5 μg/kg (N=5)	1 μg/kg (N=4)
	1 回目 (Day 1)	
C ₀ (ng/mL)	5.54 ± 2.09	10.11 ± 1.93
C _{max} (ng/mL)	4.38 ± 1.31	8.95 ± 2.24
T _{max} (h) ¹	0.083 (0.067-0.133)	0.083 (0.067-0.100)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	57.23 ± 15.83	130.53 ± 39.77
AUC _{inf} (ng·h/mL)	97.38 ± 35.02	240.05 ± 87.23
AUC _{extrap} (%)	39.6 ± 8.7	43.6 ± 15.8
T _{1/2} (h)	34.1 ± 7.2	39.0 ± 14.5
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL) ²	60.48 ± 16.71	139.98 ± 41.56
C ₄₈ (ng/mL)	0.72 ± 0.27	1.69 ± 0.65
3 回目 (Day 5)		
C ₀ (ng/mL)	6.91 ± 2.74	9.79 ± 2.69
C _{max} (ng/mL)	5.38 ± 1.84	8.69 ± 2.45
T _{max} (h) ¹	0.083 (0.083-0.183)	0.100 (0.083-0.100)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	151.34 ± 48.55	316.85 ± 106.67
T _{1/2} (h)	40.0 ± 10.1	49.3 ± 28.1
CL _{ss} (mL/h/kg)	6.04 ± 0.95	6.69 ± 2.03
V _z (mL/kg)	341 ± 68	500 ± 408
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL) ²	84.76 ± 15.45	161.55 ± 53.38
C ₄₈ (ng/mL)	1.06 ± 0.33	2.03 ± 0.79
RAC _{AUC0-48}	1.479 ± 0.472	1.169 ± 0.213
RAC _{C_{max}}	1.296 ± 0.496	0.969 ± 0.094
RAC _{trough}	1.580 ± 0.602	1.219 ± 0.322

平均値 ± SD

1: 中央値 (最小値-最大値)

2: 投与後 48 時間は消失相の傾きから推定した値

RAC は Day 5/Day 1 より算出した。

トラフ値は 48 時間の推定濃度を用いた。

AUC_{extrap}: 外挿により求められた AUC_{inf} の割合、AUC₀₋₄₈: 0 から 48 時間までの AUC、C₄₈: 投与

後 48 時間の推定血漿中濃度、CL_{ss}: 全身クリアランス

(Source: 3.3.3.2-1, Table 11.4-2)

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 1.64$

蓄積係数 = $1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.47$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③ 2.7 臨床概要 2.7.6 個々の試験のまとめ

p.21 ~ 2.7.6.2 臨床薬理試験(日本人血液透析患者)(MR13A9-2)

p.31 2.7.6.2.2.3 【薬物動態学的評価】C_{max}、AUC₀₋₄₈ 及びトラフ値を用いて Day1 に対する Day5 の蓄積比を算出したところ、蓄積の可能性は低いと考えられた。透析によっておおよそ 76%は除去されると考えられた。

p.32 表 2.7.6.2.2.3- 2 薬物動態パラメータより

0.5 μg/kg 投与: RAC_{trough} 1.580 ± 0.602

➤ 蓄積率については、予測した計算値 1.47 と比べて、日本人血液透析患者に単回投与した際の 3 回目 (Day5) RAC_{trough} = 1.580 であり、ほぼ一致した。しかしながら、この薬剤は透析によって約 76%が除去されること、Day1 に比べて Day5 の t_{1/2} が 0.5 μg/kg・1.0 μg/kg の両投与群で以下の通り大きい値を示していることから、長期投与した際の蓄積率への影響をさらに確認した。

・0.5 μg/kg: 34.1 → 40.0 hr

・1.0 μg/kg: 39.0 → 49.3 hr

p.221 2.7.6.13 後期第 II 相臨床試験(MR13A9-4)

既治療のそう痒症を有する血液透析患者を対象として、MR13A9 0.25、0.5 又は 1.0 μg/kg を 8 週間投与したと

きの有効性、安全性及び薬物動態の用量反応関係について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討する。

表 2.7.6.13.2.4-1 血漿中薬物濃度

Parameter: Plasma MR13A9 concentration (ng/mL)												
Group	Time (weeks)	Sampling Time	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Geometric Mean	Geometric CV (%)
MR13A9 0.25 µg/kg	1	Pre-1st Dialysis	61	0.2475	0.1146	0.000	0.170	0.234	0.319	0.514	0.2254	53.4
		5min post-dose	57	2.1968	0.5376	1.220	1.790	2.160	2.570	3.480	2.1339	24.7
	2	Pre-1st Dialysis	58	0.3802	0.1305	0.141	0.304	0.361	0.471	0.738	0.3569	38.5
		Pre-1st Dialysis	60	0.2661	0.1214	0.065	0.187	0.248	0.331	0.589	0.2363	56.3
	4	Pre-1st Dialysis	57	0.2892	0.1367	0.076	0.201	0.273	0.374	0.721	0.2562	56.1
		5min post-dose	56	2.3138	0.9515	0.860	1.810	2.155	2.640	6.930	2.1639	37.4
	7	Pre-2nd Dialysis	58	0.3947	0.1336	0.143	0.295	0.382	0.469	0.793	0.3715	37.2
		Pre-1st Dialysis	57	0.2954	0.1259	0.072	0.201	0.284	0.343	0.680	0.2680	49.4
	8	5min post-dose	56	2.1447	0.4995	0.961	1.860	2.065	2.565	3.230	2.0830	25.5
		After 1h post-dose	11	1.1909	0.3209	0.803	0.955	1.110	1.430	1.930	1.1561	25.4
	8	Pre-2nd Dialysis	58	0.4010	0.1336	0.153	0.304	0.378	0.509	0.783	0.3792	35.4
		Pre-1st Dialysis	58	0.3151	0.1855	0.082	0.206	0.288	0.386	1.310	0.2761	55.1
MR13A9 0.5 µg/kg	1	Pre-1st Dialysis	60	0.5478	0.2188	0.129	0.416	0.547	0.649	1.070	0.5003	48.2
		5min post-dose	58	4.2645	1.1812	0.703	3.460	4.235	5.050	7.130	4.0539	37.2
	2	Pre-2nd Dialysis	57	0.7845	0.2506	0.138	0.632	0.774	0.972	1.400	0.7373	40.1
		Pre-1st Dialysis	58	0.5934	0.2222	0.185	0.459	0.558	0.710	1.210	0.5508	42.1
	4	Pre-1st Dialysis	54	0.6293	0.2381	0.138	0.503	0.635	0.746	1.200	0.5767	48.0
		5min post-dose	53	4.5155	1.2718	1.900	3.690	4.530	5.210	8.090	4.3304	30.7
	7	Pre-2nd Dialysis	55	0.8543	0.3102	0.263	0.654	0.834	1.040	1.890	0.7981	39.9
		Pre-1st Dialysis	52	0.6118	0.2224	0.228	0.468	0.596	0.743	1.140	0.5695	41.3
	8	5min post-dose	50	4.4798	1.1584	1.990	3.810	4.175	4.840	7.700	4.3412	25.8
		After 1h post-dose	10	2.3890	0.6273	1.630	1.900	2.290	2.890	3.400	2.3170	26.4
	8	Pre-2nd Dialysis	53	0.8332	0.2947	0.145	0.683	0.805	1.030	1.530	0.7695	46.8
		Pre-1st Dialysis	52	0.6363	0.2350	0.187	0.487	0.604	0.794	1.290	0.5910	42.2
MR13A9 1.0 µg/kg	1	Pre-1st Dialysis	56	1.0298	0.5221	0.137	0.687	0.974	1.265	2.350	0.8812	68.3
		5min post-dose	51	9.1978	2.6718	4.680	7.460	9.080	10.300	19.200	8.8400	29.1
	2	Pre-2nd Dialysis	57	1.5721	0.5882	0.339	1.190	1.520	1.850	2.820	1.4575	43.1
		Pre-1st Dialysis	57	1.0696	0.4791	0.169	0.743	0.981	1.360	2.590	0.9508	57.1
	4	Pre-1st Dialysis	54	1.1188	0.4935	0.148	0.837	1.100	1.380	2.440	0.9948	58.2
		5min post-dose	52	9.8050	5.5985	2.150	7.575	8.885	10.550	35.400	8.8941	43.8
	7	Pre-2nd Dialysis	55	1.5692	0.5960	0.375	1.170	1.550	1.960	3.290	1.4480	44.9
		Pre-1st Dialysis	52	1.1044	0.4403	0.185	0.783	1.055	1.520	1.930	0.9973	53.7
	8	5min post-dose	51	9.6884	3.0291	4.680	7.600	9.390	11.200	22.000	9.2750	30.3
		After 1h post-dose	10	5.0110	1.2748	3.130	4.060	4.830	5.920	7.360	4.8651	26.2
	8	Pre-2nd Dialysis	50	1.5951	0.5121	0.417	1.260	1.585	1.870	3.170	1.5049	37.9
		Pre-1st Dialysis	50	1.1144	0.4804	0.195	0.759	1.085	1.470	2.240	0.9947	56.3

(Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.2-1)

その結果、0.5 µg/kg 8週間投与時の Pre-1st Dialysis 値(mean) Week8/Week1=1.16 であり、血漿中薬物濃度の顕著な上昇は認められず、蓄積性に大きな問題はないと考えられた。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t1/2=(4~5) × 34.1 = 136.4~170.5 ÷ 5.7~ 7.1days

以上から、定常状態にはおおよそ1W で到達(透析 3 回)すると考えられた。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

実施していない

③p78/280 2.7.2.3.2.2.4.5 肝機能障害患者

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

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

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

記載なし。なお、本剤の代謝に関しては以下の記載あり。

① p.29 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 30) (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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 26) (外国人データ)。

(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 30,31) (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

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし

<考察>

本剤は肝細胞中では代謝されず、臨床的に重要な代謝酵素 CYP や UGT の基質ではないことがわかっている。そのため、肝機能低下患者での薬物動態について検討を必要としていないことについては妥当と考える。

しかしながら、マスバランス試験 (CR845-100302 試験)において、血液透析患者での本薬の主な排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であることが示唆されており、透析患者における肝機能変化時の投与については情報が不足している。該当患者への投与の際には注意が必要である。

<腎機能低下患者における薬物動態>

② p.24 6.2.7 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.2-3:CR845-CLIN1005 試験)

外国人腎機能正常 (eGFR 90 mL/min/1.73m² 以上)被験者又は軽度 (eGFR 60~89 mL/min/1.73m² 以上)、中等度 (eGFR 30~59 mL/min/1.73m² 以上)若しくは重度 (eGFR 15~29 mL/min/1.73m² 以上)腎機能障害を有する被験者 (目標被験者数 36 例(腎機能正常被験者 12 例、軽度、中等度又は重度腎機能障害被験者各 8 例))を対象に、本剤 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 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

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CLtot	CLintR	63.2/70.0 =0.90	36.6/70.0 =0.52	19.6/70.0 =0.28	↓
AUCiv(∞)	D/CLintR	76.6/61.5 =1.25	121.0/61.5 =1.97	234.0/61.5 =3.80	↑

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<考察>

添付文書には腎機能変化時の用量調節に関する記載はないが、本剤は「血液透析患者におけるそう痒症の改善」を目的として使用される薬剤であり、重度腎障害を有する患者を想定して用法・用量が設定されている。そのため、本剤が腎排泄型であり、腎機能低下による CLtot の大幅な低下や AUC の大幅な上昇が見られるにもかかわらず、腎機能変化時の用量調節に関する記載が必要ないことは妥当と考える。

【薬力学に関する検討】

■有効性

③p159/280 2.7.3.4.2 用量設定の経緯

MR13A9-4 試験でジフェリケファリン 0.25、0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はプラセボを週 3 回、8 週間静脈内投与した結果、ジフェリケファリン 0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でプラセボ群に対する有意なそう痒症の改善が示された。また、ジフェリケファリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で効果が一定となる用量反応関係が示された。

①2. 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。

(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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 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)。

①VII. 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

③p39/280 2.7.2.2.2.2 後期第 II 相臨床試験(日本人血液透析患者)(試験番号:MR13A9-4)

試験目的

既治療のそう痒症を有する HD 患者を対象として、ジフェリケファリン 0.25、0.5 又は 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 8 週間投与したときの有効性、安全性及び PK の用量反応関係について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討する。

PK の結果

1) 血漿中薬物濃度

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

■安全性

③p159/280 2.7.3.4.2 用量設定の経緯

安全性についてはジフェリケファリン 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの忍容性が確認されたが、ジフェリケファリン 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では有害事象が高頻度に認められた。以上より、ジフェリケファリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を臨床推奨用量とすることが適切であると判断し、MR13A9-5 試験ではジフェリケファリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のプラセボに対する優越性を検証した。MR13A9-5 試験の結果、ジフェリケファリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は主要評価項目とした NRS スコアでプラセボに対する優越性が検証され、副次評価項目でもそう痒症に対する有効性が支持される結果であった。安全性についても、長期投与時を含むジフェリケファリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の忍容性が確認された。以上より、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をジフェリケファリンの申請用量とした。

<考察>

上記の「ヒト κ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の濃度で 95%であった。また、50%作用濃度は 0.16nmol/L であった。」について、分子量= 680 として其々の濃度を ng/mL に変換すると、

95%阻害濃度: 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ \Rightarrow 6800 ng/mL

50%阻害濃度: 0.16nmol/L \Rightarrow 0.1088 ng/mL

一方、後期第 II 相臨床試験(日本人血液透析患者)(試験番号:MR13A9-4)より、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の血漿中濃度は約 4 ng/mL であり、in vitro での結果と単純な比較はできないものの、50%阻害濃度と 95%阻害濃度の範囲内であった。また、ジフェリケファリン 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ていることから、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与ですでに用量-反応曲線のピーク値に近いところに達している可能性も考えられた。また、安全性を考慮し、臨床投与量 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に設定されていることは妥当と考えられる。

文献評価シート

薬物名(一般名):ジフェリケファリン酢酸塩

製品名(医薬品名):コルスバ®静注透析用シリンジ 17.5 μg ・25.0 μg ・35.0 μg

論文名:A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus

N Engl J Med 2020;382:222-32.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.223

Introduction の限界点 ・現在の治療の限界点が曖昧。対象患者の掻痒症の原因の推定がいくつか述べられており、この薬剤の優位性がわかりにくい。 ・off-label の薬剤がなにを指しており、どのような有害事象が臨床的問題になっているのかがわからない。		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.223 Methods Trial Sites and Patient Population 及び Trial Design and Assessments ランダム化、ダブルブラインド、プラセボ比較、第3相試験 割り付け比 1:1
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.223 Methods Trial Sites and Patient Population 除外基準が論文に記載されていない Protocol には記載あり
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.223 Methods Trial Design and Assessments 併用薬 (併用可薬剤: antihistamines, glucocorticoids, opioids, gabapentin, pregabalin ただし、スクリーニング時点で用法用量の変更がないこと) の記載はあるが、その他の併存疾患に対する投薬等の詳細な記載はない (通常、対象とされる患者層は、複数の投薬を受けている)
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint, secondary endpoints) について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.224 Efficacy Outcomes 主要評価項目: 12週目にベースラインから少なくとも WI-NRS (週平均) 3ポイントの改善 (減少) を示した患者割合 副次評価項目: 5-D itchscales total score, the Skindex-10 scale total score の12週目におけるベースラインからの変化量、WI-NRS の4ポイント以下 (あるいは以上) の変化があった患者割合
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	WI-NRS は主観的評価。しかし、かゆみ自体が主観的なもので、客観的評価をすること自体が困難。 6・7、8・9の違いはどう考えるのか?
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.224 Statistical Analysis 症例数350名: α 5% (両側) 検出力79~90% Δ 15~20% (プラセボで30%のレスポンス)
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.224 Efficacy Outcomes phase2 の結果による 引用文献 No21: 学会発表らしい Phase2 の結果をもって臨床的に意味があるとは言えないのではいか。 Introduction で述べられているように、掻痒による QOL の

		低下や死亡率の上昇などの臨床的重要性に比すると、 Δ 15~20%の妥当性に違和感がある。 一方で、感覚的には意味があるように思うとの意見あり。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	中間解析でサンプルサイズの評価をしている
11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.224 Trial Oversight ブラインドについての記載はあるものの詳しくない(プロトコールにも詳細な記載なし)
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目: 調整済み logistic-regression model 副次評価項目: 評価順序①→②→③ ①5-D、②Skindex-10 ANCOVA ③WI-NRS score (患者割合) 主要評価と同じ手法
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.224 Trial Oversight p.231 スポンサーは、CaraTherapeutics 試験のチームメンバーにメーカー社員含まれる
Method の限界点 ・かゆみの評価は客観的にならない。主観的な評価であるものの、WI-NRI はシンプルで被験者は評価しやすいのではないか。 ・メーカー関与あり。 ・長期にわたる投与になる可能性が高い薬剤であることを考慮すると、試験期間が極めて短い。 ・併存疾患に投与される複数の薬剤影響(搔痒感)も考慮する必要あるが、現実的には困難か。		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.225 Trial Patients Table 1 Appendix p.25 Figure S1—Enrollment and Patient Disposition
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Appendix p.25 Figure S1—Enrollment and Patient Disposition
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	February 2018 and December 2018 から推測可能
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.225 Trial Patients Table 1 白人・黒人が多い 皮膚の状態が邦人とは異なるだろう。 DM がいずれの群も5割程度含まれる
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母と	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 2

なる数)の記載があるか。		欠損データを中間期対象者と中間期後対象者に分けて挿入した完全な結合データセット(ITT?) 解析集団がわかりにくい
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。 平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	■Y □N □NA	Figure 1. Table 2 .
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	■Y □N □NA	Figure 1. Table 2 .
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	■Y □N □NA	p.229 Safety Table3. 高カリウム血症 めまい 等
Result の限界点 ・有効性、有害事象いずれも12Wの短い試験期間から得られた結果。 ・被験者が、白人及び黒人が大多数。皮膚の状態は邦人とは異なるのではないか。 ・掻痒の評価が主観的なので、バイアスが避けられない。		

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり(なし)の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。	■Y ■N □NA	わずかな差であっても自覚症状の軽減が得られるのは臨床的に意味があると思うとの意見あり。 症状改善が早期との記載があるが、適切ではないのでは？ 薬剤の定常状態に達する1W後にレスポンスが認められるのは腑に落ちる。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	■Y ■N □NA	透析患者が対象、異なる人種 長期使用でない
25. 試験の限界について記載があるか。	■Y ■N □NA	p.230 右、最後のパラグラフ 非透析患者への適応 異なる人種への適応 長期使用 引き続きの試験の結果待ち めまい、消化器症状の出現が、プラセボ群より本剤で多い。かえって、症状緩和目的の薬剤使用が必要とならないか？あるいは、ADLが低下しないだろうか？
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	p.231 最後のパラグラフ 若干言い過ぎの印象
Discussion の限界点 ・非透析患者(腎排泄の性質から、投与量調整が必要)への適応は今後の課題。 ・異なる人種(レセプターの感受性？への懸念、皮膚の状態の違い)への効果は、この論文では判断できない。		

- ・長期に使用した場合の有害事象についての懸念がある(長期間使用後の中断による有害事象の出現も懸念される)
- ・プラセボ群でも認められているものの、本剤での高 K 血症事例についてのアセスメントが記載されていない。死亡事例あり、有害事象のアセスメントが不足しているのではないか。
- ・安全性に関する限界点の評価及び記載が不足しているのではないか。

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名): ジフェリケファリン

製品名(医薬品名): コルスバ静注透析用シリンジ

参考資料:

審査報告書

令和 5 年 8 月 2 日(別紙 審査報告(1)令和 5 年 6 月 7 日 審査報告(2)令和 5 年 7 月 31 日))

添付文書 2023 年 12 月改訂(第 2 版) 医薬品リスク管理計画書(RMP) 2024 年 6 月 11 日

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性 評価資料: 国内第Ⅲ相試験(MR13A9-5 試験: プラセボ対照)

申請者 p36 7.R.1
主要評価項目: 二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量
機構 p40 <審査報告書の記載内容については省略>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験(二重盲検期)
意見 ・ナルラフィンの投与経路、第Ⅲ相試験の主要評価項目の違い(NRS と VAS)を理由として対プラセボとしてデザインしたことを受けて、機構は「プラセボに対する本剤の優越性を示す計画」として受け入れ可能であることを明確に示し、添付文書においても齟齬がない記載となっている。 ・国内第Ⅲ相試験の MR13A9-5 試験にはナルラフィンの使用歴のある患者が含まれている。ナルラフィン効果不十分あるいは、効果減弱が認められた被験者は含まれるのか?ナルラフィン使用歴のない被験者は使用歴のある被験者に比較してプラセボとの差が小さい理由として、ベースラインの平均 NRS スコア(平均値)の若干の違いを述べ、MR13A9-4 試験では、ナルラフィン使用歴の有無に関わらずプラセボと比して効果が得られているとしている。ナルラフィンを継続しなかった患者へ適応する際には、その理由も併せて注意すべきか。

・MR13A9-5 試験の主要評価項目とされた二重盲検期 4 週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量において、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められるものの、臨床的な有意差とは別に考える必要がある。

2. 安全性

申請者 p40 7.R.2

<審査報告書の記載内容については省略>

機構

p43

今般提出された臨床試験成績及び上記の申請者の説明を踏まえると、血液透析患者に対する本剤の安全性に重大な懸念は示唆されておらず、以下の項で検討する各事象について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性上のリスクは許容可能と考える。

p44

以下の項において、臨床試験においてプラセボ投与時と比較して本剤投与時に多く認められた事象及び本剤の薬理作用から懸念される事象を中心に、その発現状況や注意喚起の必要性等について引き続き検討する。

7.R.2.2 中枢神経系関連事象について

7.R.2.3 胃腸関連事象について

7.R.2.4 心血管系関連事象について

7.R.2.5 内分泌系関連事象について

7.R.2.6 高カリウム血症について

7.R.2.7 依存性及び乱用について

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意

9. 特定の背景を有する患者に対する注意

11. 副作用 11.2 その他の副作用

意見

・機構が、「以下の項で検討する各事象について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性上のリスクは許容可能と考える」としているが、添付文書では、7R2.2～2.7 までに記載される 6 つの項目に関して、十分に記載されているとは言い難く、重篤な副作用とされる対象がない(ほとんどが軽度～中等度、可逆的な副作用)ことから、RMP に記載されないものが多いため、注意喚起を行なっていくには、現状の添付文書の記載では不十分ではないか？

7.R.2.2 中枢神経系関連事象

申請者 p44

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p46

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意

11.2 その他の副作用

意見

・眠気、めまいの発現可能性と危険作業への注意喚起に関する対応がなされており問題ない。
・BBB に障害をきたす可能性のある疾患(脳原発性悪性腫瘍、悪性腫瘍の中枢神経系転移、活動性の多発性硬化症、アルツハイマー型認知症の病歴のある患者等)を合併する患者に対する本剤の安全性プロファイルについて製造販売後に引き続き検討を行うとの申請者の方針は適切であるとする機構の評価に同意。

7.R.2.3 胃腸関連事象

申請者 p46

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p47

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.2 その他の副作用

意見

・機構が発現状況を注視していく必要があると述べた「小腸閉塞」は因果関係ありと申請者も述べているが、添付文書には記載がない。1名のみ術後の発現ということで、初期の自覚症状として安全性試験の結果をもとに添付文書のその他の副作用に記載の便秘、下痢、悪心のみでも良いかもしれないが、因果関係が否定できないのであれば、頻度不明として記載しても良いのではないか。

7.R.2.4 心血管系関連事象

申請者 p48

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p49

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

意見

・その他の副作用の表には血圧低下のみが記載されており、心房細動について臨床試験の結果としてのべているが、機構の「主な事象の発生状況を注意喚起することで・・・」という意見に基づいており、問題ないかもしれないが、添付文書の臨床試験の項目が実際の臨床現場で「注意」としてみなされているかどうか懸念されとの意見あり。
・RMP では潜在するリスクの位置付けとなっているが、それが読み取れる形で、9. 特定の背景を持つ患者の項に、注意事項として触れてもよかつたのではないか？透析中に投与される薬剤のため、投与時は十分な注意がなされるはずと考えれば、15.1.への記載のみで問題ないか。
・ナルラフィンの添付文書には、血圧低下の有害事象に関する記載はない。添付文書において主な事象の発現状況を注意喚起することで、心血管系関連事象が臨床上重大な問題となる可能性は低いと判断されているが、転倒転落にも

つながるリスクであり注意すべきである。血圧低下の発現が、投与翌日にも認められていることから、患者へ注意喚起が必要である。

7.R.2.5 内分泌系関連事象について

申請者 p50

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p51

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.1 その他の副作用

意見

・機構の判断通り添付文書に記載されている。ただし、医療従事者向け資材を用いた情報提供は不明。

7.R.2.6 高カリウム血症

申請者 p52

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p53

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.2 その他の副作用 頻度不明

意見

・医療従事者向け資材にて情報提供としているが、透析時に使用する薬剤であることから、K測定と敢えて書く必要がないと判断されたということか。

8.重要な基本的注意事項に、透析患者に使用する薬剤であること、かつ、臨床試験の結果を踏まえて、投与中は定期的にKをモニタリングする旨を記載してもよいのではないか。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者 p54 7.R.3

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p55

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

意見

・申請者が、そう痒症に対する新たな選択肢となりうる、あるいは、優越性を期待しているかの如く、ナルラフィン同様に既存薬を減量・中止できる可能性を敢えて述べた上で、投与経路の違いから水分管理を容易にすることができると主張していることに対して、機構は試験結果のみに基づく評価結果を述べるにとどまり、適切な評価と考える。

・ナルラフィンは、肝機能低下時や CYP3A4 阻害作用のある薬剤との併用に注意が必要である。これらの注意点の違いが本剤選択の理由になりうるか。一方、腎機能重度低下の条件下で肝機能低下がある場合の情報が不足しており、該当する患者への投与は注意が必要である。ナルラフィンとの使い分けを投与経路の違いで評価されていることは妥当である。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク なし

2. 重要な潜在的リスク

項目（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）

評価（企業と PMDA でのやりとりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）

「心房細動の病歴のある血液透析患者に本剤を投与したときの心臓障害のリスク増加の有無について現時点では結論付けることは困難であり、製造販売後に引き続き検討を行うとの申請者の方針は適切である。」とする判断から、RMP 対象とされ妥当。

海外の臨床試験において心臓障害に関連する有害事象の対プラセボリスク比が 2.08、心房細動の病歴を有さない被験者との相対リスクが 1.90 倍と高く、重篤な心臓障害に関連する有害事象の相対理数も 2.54 と高かったが、信頼区間が広く結論を導けないこと、国内臨床試験で心臓障害に関連する有害事象が 0 件であったこと、海外臨床試験で心臓障害が血液透析を受けている患者の主な死因となっていることから、潜在リスクとしていることは妥当。

監視活動は DB 調査、リスク最小化活動は「15.1 臨床仕様に基づく情報」に記載し情報提供するとされ、添付文書への記載もあり、計画通り。

3. 重要な不足情報

項目（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）

評価（企業と PMDA でのやりとりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）

末梢に作用する κ 受容体アゴニストであることを根拠に中枢神経への移行性が低いが、リスク病態が国内臨床試験で組み入れられなかったことから、重要な不足情報としたことを記載している。

リスクとなる疾患として、「多発性硬化症」、「脳血管発作」、「自己免疫性脱髄性疾患」、「急性散在性脳脊髄炎」、「脱髄」、「髄膜炎」、「神経変性障害」、高位用語(HLT)が「中枢神経系出血および脳血管性損傷」、「神経系新生物NEC、悪性度不明」、「アルツハイマー病(亜型を含む)」に該当する事象。また、MedDRA 標準検索

式(SMQ)が「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害」(広域)、「免疫処置後の全身痙攣発作」(広域)が挙げられているが、おそらく、今後も適用されることの少ない疾患?であれば、「現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。」という判断は、妥当と言える。

その他の不足情報:

肝機能中程度から重度低下時の使用について

3 コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

コルスバ 薬価

17.5 μ g/0.7mL	2971 円/筒
25 μ g/0.7mL	3609 円/筒
35 μ g/0.7mL	4341 円/筒

用法:週3回、体重に応じて透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

45kg 未満	17.5 μ g	35,652 円/月
45kg 以上 65kg 未満	...	25.0 μ g	43,308 円/月
65kg 以上 85kg 未満	...	35.0 μ g	52,092 円/月
85kg 以上	42.5 μ g	78,960 円/月

ナルラフィン薬価

先発品	599.3 円/カプセル
後発品(最安)	131.1 円/カプセル

用法:2.5~5 μ g 分1 夕食後または就寝前

2.5 μ g	3,933~17,979 円/30 日
5 μ g	3,146~35,958 円/30 日

既存薬との比較では、ナルラフィンとの大きな違いが投与経路であること、効果の比較は対プラセボでの比較しかないが、大きな差がないと仮定すると、副作用発現時の比較となる。

副作用で異なるのが、ナルラフィンでは不明、頻尿が、高頻度(5%以上)。

副作用が問題とならず、常用量で効果が得られれば、ナルラフィン後発品が、負担が低い。

併用薬や副作用の発現状況に応じて、選択肢の一つと考えることが可能。

プレフィルドのため、投与にかかる追加費用はなく、かつ、服用順守や多くの薬剤を服用していることが想定される透析患者にとって、服用にかかる負担が低減できることはメリット。

<総合評価>

【有効性に関する評価】

<評価試験>

国内第Ⅲ相試験(MR13A9-5 試験:プラセボ対照)

主要評価項目:4週時の平均 NRS スコアのベースラインからの変化量

Dコース2回目における評価試験(評価論文)_参考資料:海外第Ⅲ相試験(KALM-1:プラセボ対照)

主要評価項目:12週目における WI-NRS のベースラインから少なくとも3ポイントの改善(減少)を示した患者割合
適応対象患者:週3回の透析を行っている患者(腹膜透析は含まれない)

- 既存薬のナルラフィンとの直接比較はできないが、第Ⅲ相試験においてプラセボに比較して優越性が認められたことから、審査報告書でも記載されるように、選択肢の一つとして検討できる。
- ただし、試験期間は短いため、長期にわたり効果を得られるかは不明。申請時に認められた、既存治療で改善しない痒みへの適用に限ることは妥当。
- ナルラフィン使用歴を有するが、継続していなかった患者への適応は、投与中止の理由を可能な限り確認することが望ましい。

【安全性に関する評価】

- 血液脳関門(BBB)に障害をきたす可能性のある疾患(脳原発性悪性腫瘍、悪性腫瘍の中枢神経系転移、活動性の多発性硬化症、アルツハイマー型認知症等)を合併する患者での使用については、情報が不足しており注意が必要。浮遊性めまい、傾眠等の発現に注意。
- 海外では心臓障害が透析患者の死因となっていることから、潜在リスクとして RMP 対象となった心房細動を含む不整脈、心房細動に続発する心不全等には推奨しかなる。
報告された副作用については、ほとんどが軽度から中等度のものであり、副作用と同様の病態を示す疾患を持つ患者では、使用を避けるか注意すべきと考える。
- ナルラフィンの添付文書には記載のない、血圧低下は注意が必要。事象発現が、投与翌日にも認められることから、患者への注意喚起が必要である。
- 肝機能低下時の情報が不足していることから、該当患者への適応の際には有害事象の発現に注意を要する。
- ナルラフィンで注意を要する CYP3A4 阻害作用のある薬剤との併用の際には、本剤の適応が検討されるのではないか。
- 投与の確実性から有害事象発生状況について市販後も引き続きのモニタリングが必要である。

【用法・用量について】

- 週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入

参考:欧州の添付文書から(投与しなかった場合、4回以上の透析施行時、透析施行時間の短縮時)

Missed doses

If a regularly scheduled haemodialysis treatment is missed, Kapruvia should be administered at the next haemodialysis treatment at the same dose.

Extra treatment

If a 4th haemodialysis treatment is performed in a week, Kapruvia should be administered at the end of the haemodialysis per the recommended dose. No more than 4 doses per week should be administered even if the number of haemodialysis treatments in a week exceeds 4. A 4th dose of Kapruvia is unlikely to lead to accumulation of difelikefalin that would be of concern for safety, as the majority of remaining difelikefalin from the previous treatment will be cleared by haemodialysis (see sections 4.9 and 5.2). However, safety and efficacy of a 4th dose has not been fully established due to insufficient data.

Patients with incomplete haemodialysis treatment

For haemodialysis treatments less than 1 hour, administration of difelikefalin should be withheld until the next haemodialysis session.

Following administration of difelikefalin in haemodialysis subjects, up to 70% is eliminated from the body prior to the next haemodialysis session (see sections 4.9 and 5.2). Difelikefalin plasma level remaining at the time of the next haemodialysis is reduced by about 40–50% within one hour of haemodialysis.