

## 2022年度 薬物治療塾 D コース後期 第 4, 5 回目勉強会要旨

開催日時:2023年 1月 29日、2月 26日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:リフヌア<sup>®</sup>錠(ゲーファピキサントクエン酸塩)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2022年 4月改訂(第2版)、審査報告書 令和3年 11月 22日(別紙 審査報告(1)令和3年 11月 2日及び(2)令和3年 11月 22日)、申請資料概要

論文名:Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials

Lancet 2022; 399: 909-23

### 検討理由:

- 慢性咳嗽に初適応のため、実臨床でどのように使用するか検討したい
- 臨床試験における評価方法やどの程度の治療効果が得られたのか確認する
- 新規作用機序の薬剤であることから安全性で注意する点はないか確認する

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ゲーファピキサントクエン酸塩

製品名(医薬品名):リフヌア<sup>®</sup>錠

参照資料: ①IF 2022年 4月改訂(第2版) ②審査報告書 令和3年 11月 22日(別紙 審査報告(1)令和3年 11月 2日及び(2)令和3年 11月 22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 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>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	—	静注データなし(絶対的 BA 試験は実施されていない)
Ae(%)	—	静注データなし
CLtot(mL/min)	—	静注データなし
Vd(L)	—	静注データなし
fuP	0.45	①p.76 (6)血漿蛋白結合率 55% fuP=1-0.55
B/P	1.1	①p.76 (6)血漿蛋白結合率 血液/血漿濃度比は 1.1 (in vitro 試験)

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	静注データがないため、特徴づけできない		不明
Vd	静注データがないため、特徴づけできない		不明
EH	静注データがないため、特徴づけできない		不明
ER	静注データがないため、特徴づけできない		不明
fuP	0.45	>0.2	Binding Insensitive

\* :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】**

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLpo	推定不能	CLpof	推定不能
AUCiv	推定不能	AUCivf	推定不能
AUCpo	推定不能	AUCpof	推定不能
CBssave	推定不能	CBssavef	推定不能
t1/2	推定不能		

#臓器機能障害時

**【各パラメータの変動因子による変化】**

Binding Insensitive の薬剤であるため、fuB の寄与は小さい。

各パラメータの決定因子が推定できないため変動因子の影響は不明。

**【蓄積率】**

投与間隔  $\tau = 12\text{hr}$

kel= CL/Vd or t1/2 の値を使用して算出

①p68 1) 単回投与

$$t1/2=6.93\text{hr}$$

$$\tau = n \cdot t1/2 \text{ より } n=1.7$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.44$$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

①p69 2) 反復投与

①健康成人におけるゲーファピキサント 15、30、50mg 反復投与 (024 試験 パート 2: F02 製剤)

臨床用量に近い 50 mg を選択

$$AUC_{0-12\text{hr}} \text{ 15 日目 / 1 日目} = 3920 / 2630 = 1.49$$

→半減期より算出した値とほぼ合致

表 健康成人にゲーファピキサント 15、30、50mg を食後に 1 日 2 回 15 日間反復経口投与した際の  
投与 1 日目及び 15 日目におけるゲーファピキサントの血漿中薬物動態

用量 (mg)	例数	投与日	T <sub>max</sub> <sup>†</sup> (hr)	C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-12hr</sub> <sup>‡</sup> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (hr)	累積係数 (15 日目/1 日目)	
							C <sub>max</sub> <sup>#</sup>	AUC <sub>0-12hr</sub> <sup>#</sup>
15	6	1 日目	3.00 [1.50-4.00]	126 (110, 144)	837 (756, 927)	—	1.32 (1.19, 1.46)	1.46 (1.35, 1.58)
	6	15 日目	2.50 [1.50-3.00]	166 (144, 190)	1220 (1100, 1350)	6.90 (10.1)		
30	6	1 日目	3.00 [1.50-3.00]	268 (233, 307)	1720 (1550, 1910)	—	1.34 (1.21, 1.48)	1.41 (1.30, 1.53)
	6	15 日目	1.75 [1.00-3.00]	359 (312, 412)	2420 (2190, 2690)	6.88 (9.08)		
50	6	1 日目	3.50 [1.50-4.00]	460 (401, 528)	2630 (2380, 2920)	—	1.21 (1.08, 1.35)	1.49 (1.37, 1.62)
	5 <sup>¶</sup>	15 日目	4.00 [3.00-4.00]	558 (482, 645)	3920 (3520, 4370)	6.97 (9.24)		

†：中央値[最小値-最大値]

‡：最小二乗平均に基づく幾何平均 (95%信頼区間)

§：幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数%)

#：幾何平均比 (90%信頼区間)

¶：1 例の被験者が 12 日目のゲーファピキサント 50mg の朝投与後に同意を撤回した

## 【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t<sub>1/2</sub>= 28hr~35hr

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

① P69 健康成人におけるゲーファピキサント 15、30、50mg 反復投与 (024 試験 パート 2 : F02 製剤)

日本人健康成人男性 18 例にゲーファピキサント 15、30、50mg を食後に 1 日 2 回 15 日間反復経口投与した際、血漿中ゲーファピキサント濃度は投与後 3 日目までに定常状態に到達し、(以下、省略)

→実データと合致

<肝機能低下患者での薬物動態>

※肝機能低下患者に対する試験なし

(参考)

③ 2.7 臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験 p.46 2.7.2.3.2.6 肝機能障害

海外規制当局のガイダンスでは、消失における肝代謝及び/又は肝排泄の寄与が 20%を超える場合、又は治療域が狭い場合は、肝機能障害者を対象とした臨床試験を実施することが推奨されている (FDA Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, 2003 [資料 5.4: 024])。ADME データから MK-7264 はこの 20%の基準値を下回っており、臨床的安全域は広く、45 mg 1 日 2 回投与時の AUC の 5 倍まで安全であると考えられる。したがって、肝機能障害者を対象とした試験は実施しなかった。

①p.77 7. 排泄 (抜粋)

外国人健康成人男性 6 例に[<sup>14</sup>C]ゲーファピキサント 50mg を単回経口投与した際、投与放射能に対し、尿中には未変化体が約 64%及び代謝物が約 12%、糞中には未変化体が約 20%及び代謝物が約 2%排泄された(外国人データ)。(028 試験)

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

該当項目なし

<考察>

- ・Ae が iv 試験によって明らかにされていないことから、本剤の肝による消失の寄与が 20%未満か否かの判断はできない。
- ・肝機能障害患者における体内動態の試験を実施した方がよかったのではないかと意見あり。

<腎機能低下患者における薬物動態>

② p.25 6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験(026 試験)

表 34 単回投与時のゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度 <sup>a)</sup>	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	CL/F (L/hr)	t <sub>1/2</sub> (h)	幾何平均値の比 [90%CI] <sup>b)</sup>			
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>	
正常	6	173±95.7	2.00±1.23	2.28±1.16	25.7±9.42	13.9±5.30				
中等度	6	338±127	5.93±1.95	6.45±1.91	8.30±2.25	18.6±3.62	2.09 [1.22, 3.56]	3.23 [2.01, 5.20]	2.98 [2.01, 4.41]	
重度	6	311±137	7.63±3.08	9.97±4.08	5.81±2.47	39.2±29.4	1.89 [1.10, 3.25]	4.08 [2.49, 6.70]	4.43 [2.82, 6.96]	
末期	非透析下	6	281±92.5	7.79±2.74	9.99±3.61	5.67±2.28	33.3±5.68	1.76 [1.06, 2.94]	4.21 [2.58, 6.86]	4.50 [2.91, 6.95]
腎不全	血液透析下	6	228±87.1	6.46±2.64	8.59±4.19	7.00±3.09	33.9±7.95	0.80 [0.56, 1.15]	0.82 [0.59, 1.13]	0.83 [0.57, 1.21]

平均値±標準偏差

- a) 正常：eGFR 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上、中等度：eGFR 30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、重度：eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、末期腎不全：週 3 回の血液透析を要する。
- b) 中等度及び重度腎機能障害並びに末期腎不全（非透析下）は、腎機能正常に対する比。  
末期腎不全（血液透析下）は、末期腎不全（非透析下）に対する比。

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	腎機能変化に応じた変化率 (平均値の比)			推測される変化 (↓、↑、↔)
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	-	6.45/2.28=2.83	9.97/2.28=4.37	↑

※本薬は binding insensitive であるため総濃度(AUC)の変化率を非結合形濃度(AUCf)の変化率と見なして評価できる

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

7. 用法及び用量に関連する注意

重度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満)で透析を必要としない患者には、本剤 45mg を 1 日 1 回投与すること。  
[9.2 参照],[9.2.1 参照],[9.8 参照],[16.6.1 参照]

<考察>

腎機能障害被験者を対象とした試験(026 試験)の結果、中等度腎機能障害者において AUC<sub>0-∞</sub>は、腎機能正常被験者の約 3 倍、重度腎機能障害者で 4 倍近く増加した。本薬は binding insensitive であることから、AUC 変化率に応じた減量が必要と考えられた。

対して、審査報告書での腎機能障害を有する患者における用量調節については、母集団薬物動態解析に基づく腎機能障害の重症度別の本薬の薬物動態パラメータより、「透析を必要としない重度腎機能障害患者への用法及び用量は、45mg を 1 日 1 回投与すること」と用法用量の調整方法を設定している。(②p.28)

母集団解析で使用しているデータのうち、腎機能低下被験者を対象とした試験は第 I 相試験の 026 試験のみ、第 II 相試験(012 試験)では eGFR60mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満を、第 III 相試験 2 試験(027 試験及び 030 試験)では eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能低下被験者が除外されている。母集団解析結果と臨床薬物動態試験結果で用量調節の必要性に違いが認められることから、特に重度腎機能障害時の投与については 026 試験の結果も考慮し、慎重になるべきではないか。

(参考) ②p.28

母集団薬物動態解析に基づく、腎機能障害の重症度別のゲーファピキサントの薬物動態パラメータは表 38 の通りであった。以上より、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者において、臨床的に重要な曝露量の増加は想定されないことから本剤の用量調節は不要と考える。一方、重度の腎機能障害を有する患者においては、慢性咳嗽患者における有効性及び安全性に関して臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲の上限値(AUC:2 倍)に近いことから、本剤の用法・用量を 45mg1 日 1 回とすることが適切と考える。

表 38 本剤 45 mg を反復経口投与した時の腎機能障害の重症度別の定常状態におけるゲーファピキサントの薬物動態パラメータ

用法	腎機能障害の重症度 <sup>a)</sup>	例数	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
					AUC <sub>0-24h</sub>	C <sub>max</sub>
1 日 2 回	正常	670	3.82 [3.73, 3.91]	508 [498, 519]		
	軽度	817	4.47 [4.37, 4.58]	554 [543, 565]	1.17 [1.14, 1.20]	1.09 [1.06, 1.12]
	中等度	2246	5.57 [5.44, 5.71]	644 [631, 657]	1.46 [1.42, 1.50]	1.27 [1.24, 1.30]
	重度	126	7.22 [7.05, 7.39]	785 [769, 802]	1.89 [1.84, 1.94]	1.54 [1.5, 1.58]
1 日 1 回	重度	126	7.29 [7.12, 7.47]	524 [515, 534]	0.954 [0.93, 0.98]	1.03 [1.0, 1.06]

幾何平均 [95%CI]

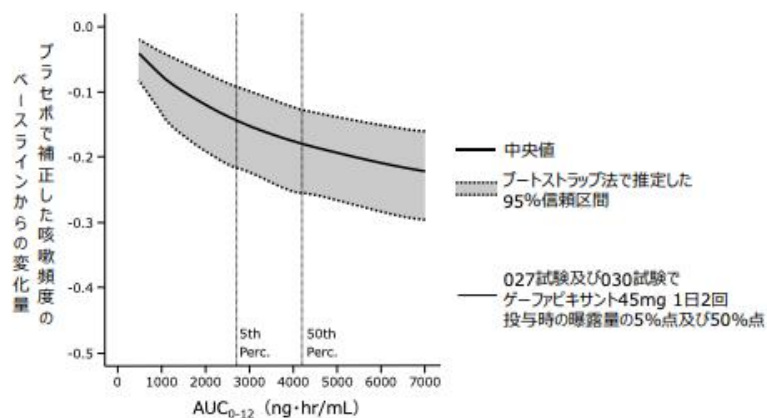
a)正常：eGFR 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上、軽度：eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、中等度：eGFR30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、重度：eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満

## 【薬力学に関する検討】

### ① p.80 11. その他

#### 1) 曝露量－有効性に関する解析

プラセボ投与群と比較して、MK-7264 投与群では曝露量の増加に伴って咳嗽頻度の減少が認められ、45 mg 1 日 2 回投与した際の曝露量では最大効果に近づいた。



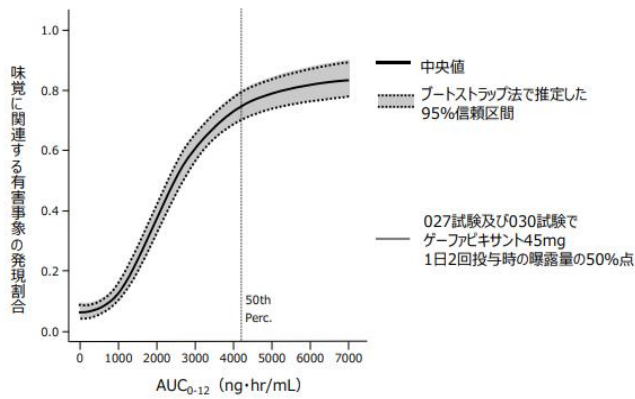
AUC<sub>0-12</sub>：薬物動態パラメータの事後推定値に基づく定常状態時の AUC<sub>0-12hr</sub>

図 投与開始 12 週の時点における 24 時間の咳嗽頻度 (1 時間あたりの回数) のラインからの変化量 (プラセボ補正済み) についての曝露－反応関係 (中央値及び 95%信頼区間)

#### 2) 曝露量－安全性 (味覚に関連する有害事象) に関する解析

味覚に関連する有害事象の発現割合は曝露量が 1000～ 4000 ng·hr/mL の間では急激に増加するが、MK-7264 45 mg 1 日 2 回投与時の曝露量範囲では有害事象の発現割合の増加は緩やかであった。プラセボ投与群での味覚に関連する有害事象の発現割合は 6.2%と予測された。MK-7264 45 mg 1 日 2 回投与群での味覚に関連する有害事象の発現割合は 64.0%と推定された。





AUC<sub>0-12</sub> : 薬物動態パラメータの事後推定値に基づく定常状態時の AUC<sub>0-12hr</sub>

図 投与開始 12 週までの味覚に関する有害事象の発現割合についての曝露－反応関係

### <考察>

承認用量で有効性(含嗽頻度の減少)は最大効果に近づいているが、味覚に関する有害事象はかなり高い頻度で発現すると考えられる。AUC<4000ng·hr/mL(45mg1日2回投与時の曝露量の50%点)に減量すると有効性が十分得られない可能性がある。味覚障害を避ける目的の減量が設定されていないのは妥当。

### 文献評価シート

薬物名 (一般名) : ゲーフアピキサントクエン酸塩

製品名 (医薬品名) : リフヌア®錠

論文名 : Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. The Lancet, 2022, 399.10328: 909-923.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b> 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.910 Introduction 最後の段落 we aim to ~
<b>Introduction の限界点</b> 疾患の背景、薬剤開発の意義などを背景として述べたのちに、第2相試験で用量依存性に咳の回数を減らす効果が認められていることを述べた上で、試験の目的を述べている。その内容は、臨床試験における第3相試験の目的と合致していることから、問題はないように思う。		
<b>Method</b> 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.910 右 <b>Study design and participants</b> 1行目~  および p.911 左の <b>Randomisation and masking</b> 割付け比、層別化について記載あり
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 type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.910 右 Methods の5行目真ん中から  後述の ACCP ガイドラインによる診断基準をカバーする設定と考える

		<p>る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 : 1S–23S.</li> <li>• Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016; 149: 27–44.</li> </ul>
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.911 左下の <b>Procedures</b></p> <p>咳症状の測定は、2種のマイクを用いたデジタル録音であり真正性が担保されている。</p> <p>処理は人による処理を含むが、コンピュータアルゴリズムによる処理のうちに、音声で確認しながらデジタル波形を確認する作業と考えられ、客観的かつ再現性のある評価が可能と考える。</p> <p>患者報告アウトカムは以前より重視されてきており、統計解析手法も議論されている。</p> <p>電子手帳上の質問の設定と解析法が妥当であれば受け入れ可能。</p> <p>妥当性について評価がなされた評価指標として、LCQ、CSVAS を利用しており、受け入れ可能と考える。</p> <p>また、副作用は患者報告内容を医師が評価することで精度を高めることが可能といえる。</p>
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>p.911 右の Outcome</p> <p>効果と安全性の検証のため、問題ない。</p>
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 checked="" type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 対象は難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者であることから重症度判定の設定は難しいのではないかと意見あり</li> <li>• Table 1 に記載の有効性評価項目について：咳の頻度、LCQ は客観性あり、咳 VAS、咳重症度日誌は主観的とされているが、臨床試験では汎用されているようである。スコアがどの程度だと軽・中等・重度かについては不明</li> <li>• 上記、咳の評価項目が臨床で利用されているのか不明</li> </ul>
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	<p>p.913 左 14 行目～</p> <p>記述から、アウトカムの変更はないと考えられる。</p>
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。  α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.912 の左、<b>Statistical analysis</b> の 4 つ目のパラグラフに記載。（本文中には Δ の記載なし）</p> <p>Supplementary appendix 内にある PROTOCOL も参照（PDF461/631 頁、585/631 頁）</p> <p>COUGH-1 試験については以下記載あり</p> <p>15mg or 45mg, 1 日 2 回とプラセボとの比較において</p>

		<p><math>\alpha</math> : 0.0499 両側  検出力 : 90%以上  <math>\Delta</math> : 15mg1 日 2 回 ; 20%  45mg1 日 2 回 : 30%  目標症例数 : 720 例</p> <p>・プロトコールにおいても <math>\Delta</math> は記載が殆どマスキングされている。審査報告書においても同様 (p.35,38 の注釈参照)。プロトコールでは副次評価項目においても検出力が十分であることを主張している印象ありとの意見あり</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またはそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>(参考) 引用文献 24 (学会 Abstract) に以下の記載あり。  clinicians may consider OCC reductions in the range of 20-30% as the MCID.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・臨床的に意味のある差が設定されているとは言えないのではないか  ・引用文献 24 より副次評価項目の「24 時間の咳頻度が 30%以上減少した患者割合」を設定したと考えられる。  ・引用文献も学会発表の情報であり詳細不明であるが、客観的な咳回数の MCID を定義することを目的に検討し 20-30%の範囲を MCID と考察していることから参考値になるのではないかと意見もあり</p>
<p>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。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>本文には記載なし  Supplementary appendix 内にある PROTOCOL には記載あり  PROTOCOL (PDF460,471/631 頁、585,595/631 頁)  詳細な内容についての公開なし</p>
<p>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。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.910 右 <b>Study design and participants</b> 1 行目  および  p.911 左の <b>Randomisation and masking</b> 9 行目～</p>
<p>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。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.912 Statistical analysis に記載あり。  Supplementary appendix(PDF 7/631 頁)に多重性の考慮について記載あり</p>
<p>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。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.914 左の <b>Role of the funding source</b>  デザイン・解析に資金提供者が関与。</p>

#### Method の限界点

- ・ 臨床的に意味のある差 (対プラセボ群) の設定がされていないのではないか。
- ・ 患者報告アウトカムの質問票の内容の妥当性が本文から読み取れない。
- ・ 研究デザイン・解析に、資金提供者が関与していること。
- ・ 疾患 (難治性の慢性咳嗽) の重症度があまり明確になっていないのではないかと意見あり。しかし、当該試験患者集団においては各群で重症度はおおよそ揃っており比較評価は可能。
- ・ 事前に設定した差については本文に記載なし、Protocol にも殆ど記載されていないが、COUGH-1 試験においては 15mg1 日 2 回 ; 20%、45mg1 日 2 回 : 30%減少との記載あり。副次評価項目に「24 時間の咳頻度が 30%以上減少した患者割合」を設定しており、臨床的に意味のある差についても 30%減少を見込んでいたのではないかと意見もあり。(引用文献 24 も参照)
- ・ 統計解析に関する事項は文章が多いが、要約して重要な事項を記載すべきではないか。重要な設定については全て、Protocol、Appendix を参照しなければ不明であり、曖昧にされている感が拭えない。また、一部情報開示がされていない。



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。 フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.913-914 Figure1 A, B CONSORT に準拠したフローチャートあり。
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 type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.913-914 Figure1 A, B  45mg で副作用による脱落が多い。 (脱落率が用量依存で高くなる傾向)
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	p.914 の Result の冒頭から p.915 の 1 行目までに記載あり。
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 checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p915 の 1 行目に完了の記載あり。
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	P915-6 の Table1 に記載あり。  ・組入に関しては、各群でバランスが取れており問題ないと考える ・ベースライン時の 24 時間の咳頻度に群間差ある ・女性、白人が多い、LCQ10 点程度
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.912 Statistical analysis 3 つ目のパラグラフ 有効性・安全性の解析集団：FAS 少なくとも 1 回投与された患者集団 ⇒しかし、有効性と安全性で各群の患者数（母数）異なる Table2、Table3
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。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、Figure3
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.916 左 Table2 Table2 には 45mg1 日 2 回群のみ p 値が記載されている。
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。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P917 の左 2-3 のパラグラフおよび Table3  定義は Table3 の補足として記載。 確認方法は患者報告アウトカムとして電子手帳により報告、医師がレビューする方法で、詳細不明だが、可能な限りの最低限の客観性は確保されていると考える。

#### Result の限界点

- 副作用（味覚障害・味覚異常）による脱落率が高い（45mg の脱落が多いが、筆者は許容範囲としている）
- 臨床試験の登録制度により再現性の担保は図られているが、論文単独としては、設定に関する重要な部分が全て Protocol、Appendix 参照と記載されるため、結果が正しく導かれたものであるかを論文本文のみでは評価しにくい。
- ベースラインの差は、臨床上影響していないか？
- プラセボ効果の大きさが結果に影響を与えているのではないか？
- 本試験はランダム化二重盲検比較試験であることから、プラセボ効果の大きさに関係なく、プラセボ群との差が本薬の有効性となる。従って、主要評価項目のプラセボとの差が COUGH-1 試験で 18.45% (95%CI: 0.86 - 32.92)、COUGH-2 試験で 14.64% (95%CI: 1.43 - 26.07)の結果は、COUGH-1 試験で設定した Δ、引用文献の MCID の数値（設問 8.9 参照）を参考にすると本薬の治療効果としては控えめ

ではないかとの意見あり。

- ・ 信頼区間の数値から効果にバラツキがあるのではないか？
- ・ Fig.2 の縦軸 (24-h cough frequency) が 0~1 になっていない (0.4~1 で表記)、横軸に患者数の記載がないことに注意。

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	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"><li>・ Phase2 の結果ありきで述べられている</li><li>・ プラセボとの差が明確にされていない</li><li>・ プラセボでも改善が認められている</li><li>・ 15mg1 日 2 回の結果については有意差なかったとのみ記載あり</li><li>・ 2 試験共に有意差があったのは 45mg1 日 2 回のみ</li></ul> 一方で、特に問題なしとの意見あり
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。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P922 の左 11 行目  Phase3 での 2 つの試験で再現性が確認されたと述べた上で、他の試験 (Phase2 含む) との結果の一貫性から再現性を述べており、効果・安全性について、得られたデータが妥当で信頼できるものとして述べており、受け入れ可能。  ・ プラセボ効果が大きいため、gefapixant のプラセボに対する相対減少を明確にすることは困難ではないかとの意見あり。 ・ 慢性咳嗽に対するグローバルな第 3 相試験であることは認めるが、本試験結果からどのような患者に適用できるかは不明との意見もあり
25. 試験の限界について記載があるか。  バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P922 の左 2 つ目のパラグラフ  効果量の減少、多重性についての統計学的な限界に加え、比較対象薬が含まれていないことを述べており、問題なし。 世界初の慢性咳嗽患者を対象とした Phase3 試験であり、プラセボ効果のベンチマーク自体が存在しないと述べている。  プラセボの効果が大きい理由については未解決のまま。  味覚の変化は、一時的であってもコンプライアンスに影響するのではないかと述べている。
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。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P922 左の最終パラグラフ  目的は有効性・安全性の検証であり、そのことは、結果のみからまず述べられているので妥当だが・・・結論は、45mg の用量での有効性への期待として締め括っており、違和感あり。 結果のみでは考察できない、前提と

なる情報の部分についてのみ、動物実験の結果や、基礎研究の内容を引用し補足しているが、それについては、補足としての記載と考えると妥当な内容と考える。

#### Discussion の限界点

- ・ 筆者は5つの無作為化対照試験で一貫しており、再現性があると述べている (p.922 左上 11 行目～) ことが、本来の結論ではないか。難治性咳嗽患者に対するベンチマークとなる薬剤が存在しないものの、本薬 45mg1 日 2 回で咳の頻度を統計的有意に減少させたことをもって、最後の締めには有効性の期待を結論として述べているが、それは展望としての記載となるのではないか。
- ・ 用量依存的に出現する有害事象 (味覚関連) が、一時的な出現であってもコンプライアンスに影響するのではないか。45mg1 日 2 回群で有害事象による脱落が多い傾向。15mg1 日 2 回群は 2 試験共に統計的有意差は得られず、減量もできない。

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) : ゲーフアピキサントクエン酸塩

製品名 (医薬品名) : リフヌア®錠

#### 参考資料:

審査報告書 令和 3 年 11 月 22 日 (別紙 審査報告(1)令和 3 年 11 月 2 日及び(2)令和 3 年 11 月 22 日)、添付文書 (2022 年 1 月作成 (第 1 版))、医薬品リスク管理計画書 (令和 4 年 9 月)

#### <承認審査の評価>

##### ①審査の概要

##### 1. 有効性

##### 7.R.2 有効性について 027 試験及び 030 試験の審査結果から

申請者 (p.43 に記載)

主要評価項目まとめ:

012試験:p.33 表44 027試験:p.37 表49 030試験:p.39 表53

機構 (p.47に記載)

専門委員 (p.56に記載)

添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出)

4. 効能または効果

5. 効能または効果に関連する注意

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (027 試験)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (030 試験)

#### 意見

- ・現時点において、RCC及びUCCIに対する治療法が限られていること、末梢性鎮咳薬の必要性を踏まえると本剤に対する期待が大きいことに異論はない。
- ・試験デザインがほぼ同じである2試験での主要評価項目において、プラセボ群に対する45 mg群の相対減少率は-18~-14%程度と小さいが、最終的には統計的有意差が認められたことを理由に有効性が示されたと結論づけている。統計学的有意差と臨床的有意差が合致していないのではないか。
- ・主要評価項目以外の客観的評価項目及び QOL等に係る主観的評価項目についても効果が示されていることから、本剤の咳嗽に対する一定の有効性は示されたとする判断は妥当と考える。
- ・日本人部分集団の結果については症例数が非常に少なく、評価は難しい。
- ・添付文書の8. 重要な基本的注意に、臨床試験において大きなプラセボ効果が認められたことについて記載されていてもよいかもしれない。

・プラセボ群でも咳嗽頻度の改善認められており、専門委員の「漫然と投与することには慎重となるべき」との意見は妥当

## 2. 安全性

### 7.R.3 安全性について

027/030 試験併合並びに 027 /030 /033 /038 4試験併合データの解析結果 表61～63

#### 7.R.3.1 味覚関連事象

申請者 (p.50に記載)
機構 (p.52に記載) 専門委員 (p.56に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 11.副作用 11.2 その他の副作用 表 注釈:味覚不全は、主に苦味、金属味及び／又は塩味としても報告された。味覚関連の副作用(味覚不全、味覚消失、味覚 減退、味覚障害)の発現割合は63.1%であった。大多数は、ゲーファピキサントの投与開始後9日以内に発現し、軽度又は中等度であり、ゲーファピキサントの投与中又は投与中止により改善した。なお、味覚関連の副作用は曝露量依存的に増加する傾向が認められている。
17.臨床成績 17.1有効性及び安全性に関する試験 17.1.1国際共同第Ⅲ相試験(027試験) 17.1.2海外第Ⅲ相試験(030試験)
意見 ・本剤投与の継続に影響し得る味覚関連事象の出現時期が内服早期に出現し、内服終了後も事象が継続している。(表64) 内服中止後の再開を希望する患者は限られてくるだろう。 ・味覚に関連する有害事象は重篤ではないが、発現頻度が高いことから(ほぼ避けられない)、あらかじめ患者へ説明が必須。 ・食思に影響することから、高齢者でADL低下している患者には適切ではないのではないかと。

#### 7.R.3.2 腎障害

申請者 (p.52に記載) 特段の注意喚起は不要
機構 (p.53に記載) 専門委員 (p.56に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 腎機能検査を定期的実施することが望ましい。なお、味覚異常は曝露量依存的に増加する傾向が認められている。 15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報、15.2 非臨床試験に基づく情報
意見 ・申請者の「注意喚起は不要」という主張に対し、機構の「製造販売後の調査等において引き続き注視していく必要がある」との見解に同意。 ・また、専門委員の以下の意見は妥当。添付文書、RMPにもその内容が盛り込まれた記載となっている。 味覚関連事象の副作用には用量依存性が認められていること、本剤由来の尿中結晶性異物による腎機能障害が起こりうる可能性があること等を踏まえると、腎機能障害患者ではより慎重に投与を行う必要がある。

患者の自覚症状では尿中結晶性異物による腎機能障害に関連する有害事象の発生に気づきにくいことから、定期的に腎機能検査、尿検査等を実施することが望ましい。

### 3. その他

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者 (p.271に記載)

機構 (p.541に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

6. 用法及び用量

7. 用法及び用量に関連する注意

16. 薬物動態

16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害

意見

・母集団薬物動態解析で得られた結果で用量設定されているが、腎機能障害被験者を対象とした試験(026試験)では、中等度腎機能障害者においてAUC<sub>0-∞</sub>は、腎機能正常被験者の3倍、重度腎機能障害者で4倍近く高くなっており結果が異なる。味覚関連有害事象は用量依存的に出現すること、潜在的に腎機能低下のリスクを有する薬剤であることに注意すべきではないか。

### 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

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者 (p.531に記載)

機構 (p.531に記載)

専門委員 (p.561に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.効能又は効果 難治性の慢性咳嗽

5. 効能又は効果に関連する注意

8. 重要な基本的注意

意見

・非特異的な咳嗽は、発現機序から原因に対して効果を示す薬剤はなく、対象療法を主とするが、中枢性の鎮咳薬の場合の副作用を挙げて、この薬剤のメリットを示そうとしているように見えるが、味覚障害の発生率が高く、メリットがあると言えるのかは疑問。

・咳症状は刺激により発生することから、刺激を避けるか減らす、あるいは、気道の状態を整える方向性もある。また患者の主観による咳症状の訴えの中には、治療を要さないものもある。そのため、原因不明の咳症状に対して、副作用が問題となる薬剤が安易に使用される状況が想定され、その場合、咳症状と引き換えに味覚障害を被ることになる。どちらがより患者にとって深刻かは個人差もあり判断しかねるものであるとも考えられ、味覚障害による精神的影響は人によっては咳症状より大きなダメージを与えるかもしれないことを考えると、添付文書の5.効能又は効果に関連する注意の内容をもっても不十分なように思え、RMPにより情報収集したのちの再評価において、さらに検討されるべきと考える。

・添付文書の効能又は効果に関連する注意の記載において、「～十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合」とあるが、咳嗽が改善しない場合とした方が曖昧な印象がないとの意見あり。

・専門委員の「本剤を慢性咳嗽の第一選択薬的な位置付けとして漫然と投与することには慎重になるべき」とする意見に同意



## 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

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

### 2. 重要な潜在的リスク

項目( 尿中の結晶性異物に起因する腎障害 )
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 妥当

### 3. 重要な不足情報

項目( 該当なし )
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 重度肝機能障害時の安全性 重度腎機能患者(透析患者も含む)での安全性 高齢者における安全性

## ③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

リフヌア錠 45mg 203.2 円/錠 1 日 2 回 406.4 円/日 1 ヶ月(30 日)服用の場合 12,192 円

### <総合評価>

#### 【有効性に関する評価】

評価対象試験:027/030 試験(対象:18 歳以上の難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽患者)

主要評価項目:24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)

027 試験(投与期間 52 週間、評価 12 週時) 030 試験(投与期間 52 週、評価 24 週時)

- 2 試験いずれにおいても、大きなプラセボ効果が認められ、主要評価項目である 24 時間の咳嗽頻度の主要評価時点におけるプラセボ群に対する本剤 45 mg 群の相対減少率は-18~-14%程度であったものの、45mg 群のみプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 45mg 群の優越性が検証された。

#### <臨床的位置づけ>

- 最新の診療ガイドラインに基づき慢性咳嗽に対する適切な診断及び疾患特異的な治療が行われているにもかかわらず症状が改善しない慢性咳嗽患者に対し、新たな治療選択肢となる。

### <注意点>

- 本試験による本剤の 24 時間の咳嗽頻度の改善率の臨床的意味のある差が不明瞭。
- プラセボ群でも投与 12 週以降に有効性指標が経時的に改善していることから、漫然と継続することは避け、定期的に継続の妥当性を評価する必要がある。

- 難治性慢性咳嗽の適切な診断が容易ではない。鎮咳剤としての第一選択薬としないこと。

#### 【安全性に関する評価】

- 味覚関連有害事象が継続困難な理由になりうる。発現がほぼ確実であることから、投与前にあらかじめ患者にその旨を説明する必要がある。
- 味覚関連有害事象は QOL に影響する。とりわけ高齢者への投与に対しては、食思の低下による ADL の低下が懸念される。
- 自覚が困難な腎機能低下のリスク(尿中結晶性異物による腎機能障害)を有することから、定期的な尿検査を含む腎機能評価が必要。

#### 【用法・用量について】

- 腎機能低下に伴い曝露量が増加する。  
母集団解析の結果より、重度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)で透析を必要としない患者には本剤 45mg を 1 日 1 回投与となっているが、臨床薬物動態試験では重度腎障害時に曝露量は腎機能正常時の 4 倍程度になっている可能性に注意が必要。
- 味覚関連有害事象は用量依存性が認められる。症状が強い場合は投与中止または休薬が対処法である(審査報告 p.50)
- ADME 試験の結果から肝機能障害者の臨床薬物動態試験が実施されていない。用量調節不要とされているが、本薬の肝での寄与率は不明であることから、特に重度肝障害患者での投与時には有害事象の発現に注意する。