2023年5月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
87229

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

選択的P2X3受容体拮抗薬
◎咳嗽治療薬◎

ゲーファピキサントクエン酸塩錠

リフヌア®錠45mg

Lyfnua® Tablets 45mg

剤形	フィルムコーティング錠
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	1錠中にゲーファピキサントとして45mg含有
一般名	和名：ゲーファピキサントクエン酸塩（ＪＡＮ） 洋名：Gefapixant Citrate（ＪＡＮ）
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　：2022年1月20日 薬価基準収載年月日　：2022年4月20日 販売開始年月日　：2022年4月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　：MSD株式会社 発売元　：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社　くすり情報センター TEL　0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本ＩＦは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
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。

(01)14987060009538

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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（https://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、「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．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦ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ＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ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、ＩＦ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、ＩＦ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、ＩＦ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

ＩＦ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。ＩＦ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・表現には薬機法の広告規則や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、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ＩＦ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、ＩＦを活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 2
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 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項 3
6．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目 4

1．販売名 4
(1)和名.....4
(2)洋名.....4
(3)名称の由来.....4
2．一般名 4
(1)和名(命名法) 4
(2)洋名(命名法) 4
(3)ステム(stem).....4
3．構造式又は示性式.....4
4．分子式及び分子量.....4
5．化学名(命名法)又は本質 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5

1．物理化学的性質.....5
(1)外観・性状.....5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性 5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 5
(5)酸塩基解離定数.....5
(6)分配係数 6
(7)その他の主な示性値 6
2．有効成分の各種条件下における安定性 6
3．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7

1．剤形.....7
(1)剤形の区別.....7
(2)製剤の外観及び性状 7
(3)識別コード.....7
(4)製剤の物性.....7
(5)その他 7
2．製剤の組成.....7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....7
(2)電解質等の濃度.....7
(3)熱量.....7
3．添付溶解液の組成及び容量 7
4．力価.....7
5．混入する可能性のある夾雑物 8
6．製剤の各種条件下における安定性..... 8
7．調製法及び溶解後の安定性..... 8
8．他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
9．溶出性 8
10．容器・包装..... 8
(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 8
(2)包装..... 8
(3)予備容量..... 8
(4)容器の材質 8
11．別途提供される資材類..... 8
12．その他..... 8

Ⅴ. 治療に関する項目 9

1．効能又は効果 9
2．効能又は効果に関連する注意 10
3．用法及び用量 11
(1)用法及び用量の解説.....11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4．用法及び用量に関連する注意 12
5．臨床成績..... 12
(1)臨床データパッケージ..... 12
(2)臨床薬理試験 16
(3)用量反応探索試験 18
(4)検証的試験 35
(5)患者・病態別試験 61
(6)治療的使用 63
(7)その他 64

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 67

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 67
2．薬理作用..... 67
(1)作用部位・作用機序..... 67
(2)薬効を裏付ける試験成績 68
(3)作用発現時間・持続時間 69

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 70

1．血中濃度の推移..... 70
(1)治療上有効な血中濃度..... 70
(2)臨床試験で確認された血中濃度 70
(3)中毒域 72
(4)食事・併用薬の影響..... 72
2．薬物速度論的パラメータ 73
(1)解析方法..... 73
(2)吸収速度定数 73
(3)消失速度定数 73
(4)クリアランス 73
(5)分布容積..... 74
(6)その他 74
3．母集団(ポピュレーション)解析..... 74

(1)解析方法 74
(2)パラメータ変動要因 74
４．吸収.....76
５．分布.....76
(1)血液－脳関門通過性 76
(2)血液－胎盤関門通過性.....77
(3)乳汁への移行性.....77
(4)髄液への移行性.....78
(5)その他の組織への移行性 78
(6)血漿蛋白結合率.....78
６．代謝.....78
(1)代謝部位及び代謝経路.....78
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率.....78
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....79
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 79
７．排泄.....79
８．トランスポーターに関する情報 80
９．透析等による除去率 80
10．特定の背景を有する患者.....80
11．その他.....82

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 86

１．警告内容とその理由 86
２．禁忌内容とその理由 86
３．効能又は効果に関連する注意とその理由.86
４．用法及び用量に関連する注意とその理由.86
５．重要な基本的注意とその理由.....86
６．特定の背景を有する患者に関する注意 86
(1)合併症・既往歴等のある患者.....86
(2)腎機能障害患者.....87
(3)肝機能障害患者.....87
(4)生殖能を有する者.....87
(5)妊婦.....87
(6)授乳婦 88
(7)小児等 88
(8)高齢者 88
７．相互作用 88
(1)併用禁忌とその理由 88
(2)併用注意とその理由 88
８．副作用.....88
(1)重大な副作用と初期症状 88
(2)その他の副作用.....89
９．臨床検査結果に及ぼす影響 101
10．過量投与.....101
11．適用上の注意.....101
12．その他の注意.....101
(1)臨床使用に基づく情報.....101
(2)非臨床試験に基づく情報 102

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 103

１．薬理試験..... 103
(1)薬効薬理試験 103
(2)安全性薬理試験..... 103
(3)その他の薬理試験 103
２．毒性試験..... 104
(1)単回投与毒性試験 104
(2)反復投与毒性試験 105
(3)遺伝毒性試験 107
(4)がん原性試験 107
(5)生殖発生毒性試験 107
(6)局所刺激性試験..... 109
(7)その他の特殊毒性 109

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 110

１．規制区分.....110
２．有効期間.....110
３．包装状態での貯法 110
４．取扱い上の注意.....110
５．患者向け資材 110
６．同一成分・同効薬 110
７．国際誕生年月日 110
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.....110
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 110
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 110
11．再審査期間.....111
12．投薬期間制限に関する情報 111
13．各種コード.....111
14．保険給付上の注意.....111

ⅩⅠ．文献 112

１．引用文献.....112
２．その他の参考文献 113

ⅩⅡ. 参考資料.....114

１．主な外国での発売状況.....114
２．海外における臨床支援情報.....114

ⅩⅢ. 備考.....115

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.....115
(1)粉砕.....115
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....115
２．その他の関連資料 115

略　語　集

略号	定義	
α，β-MeATP	α，β-methylene adenosine triphosphate	α，β-メチレンアデノシン三リン酸
ABL1	v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1	v-abl Abelsonマウス白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ1
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部専門医学会
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンギオテンシン変換酵素
AHI	Apnea-hypoxia index	無呼吸低呼吸指数
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-last}	Area under the concentration-time curve from zero to time of last quantifiable concentration	投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve from zero to time of the dosing interval	投与後0時間から投与間隔までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12hr}	Area under the concentration-time curve from zero to 12 hours concentration	投与後0時間から12時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24hr}	Area under the concentration-time curve from zero to 24 hours concentration	投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	Twice daily	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CCI	Chronic constriction injury	慢性絞扼損傷
CFA	Complete Freund’s Adjuvant	完全フロイントアジュバント
CHO-K1	Chinese hamster ovary-K1	チャイニーズハムスター卵巣K1
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
CSD	Cough severity diary	咳重症度日誌
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
DMF	N,N-dimethylformamide	N,N-ジメチルホルムアミド
DRG	Dorsal root ganglia	脊髄後根神経節
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	Erythromycin	エリスロマイシン
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
h 又は hr	Hour(s)	時間
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒトether-à-go-go関連遺伝子
HRMS	High resolution mass spectrometry	高分解能質量分析
IC_{50}	Concentration to produce 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IU	International unit	国際単位

JAN	Japanese Accepted Names	日本医薬品一般的名称
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K_D	Equilibrium dissociation constant (affinity, from saturation analysis)	平衡解離定数（親和性、飽和分析から）
LABA	Long-acting β_2-agonist	長期間作動性β_2刺激薬
LCQ	Leicester cough questionnaire	Leicester咳問診票
LE	Long evans	－
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LLT	Lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
μM	Micromolar	マイクロモル濃度
mg	Milligram(s)	ミリグラム
mg/kg	Milligram per kilogram	ミリグラム／キログラム
min	Minutes	分
mIOA	Mono-iodoacetate	モノヨード酢酸ナトリウム
mL	Milliliter(s)	ミリリットル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
n	Number	数
ng/mL	Nanograms per milliliter	ナノグラム／ミリリットル
NOEL	No-observed-effect level	無影響量
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
P2X3	Purinergic homomeric receptor P2X3	プリン作動性ホモマー受容体 P2X3
P2X2/3	Purinergic heteromeric receptor P2X2/3	プリン作動性ヘテロマー受容体 P2X2/3
PAP	Positive airway pressure	気道陽圧
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
pH	potential of hydrogen	水素イオン指数
pK_i	Negative log of the pharmacodynamic equilibrium dissociation constant	薬力学的平衡解離定数の負の対数
PT	Preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
QTc	Corrected QT interval	補正したQT間隔
QTcF	QT interval with Fridericia's Correction	Fridericiaの式で補正したQT間隔
QTcP	Population-based corrected QT interval	試験集団固有のべき数で補正したQT間隔
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RH	relative humidity	相対湿度
SaO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
SD	Sprague Dawley	－
SNI	Spared nerve injury	神経部分損傷
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time at maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transferase	ウリジン5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UVA	Ultraviolet Radiation A	紫外線A波
VAS	Visual Analogue Scale	－
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
v/v	Volume/volume	体積／体積
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相の見かけの分布容積
WH	Wistar hannover	－
w/v	Weight/volume	重量／体積
RO4926219 Gefapixant	Gefapixant	ゲーファピキサント

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

咳嗽は、医療機関を受診する患者の主訴として頻度が最も高い症候である[1)]。成人の咳嗽は持続期間に基づき、急性（3 週間未満）、遷延性（3 週間以上 8 週間未満）又は慢性（8 週間以上）に分類される[2)]。多くの慢性咳嗽患者は、原因疾患への特異的な治療により奏効するが、治療抵抗性を示し改善が不十分な場合（治療抵抗性の慢性咳嗽）や、徹底した検査にもかかわらず原因疾患が不明であり、既知の疾患の臨床的な経験に基づく治療にも抵抗性の場合（原因不明の慢性咳嗽）がある。難治性の慢性咳嗽に対する効果的な治療法は確立しておらず、咳嗽が持続することにより身体的、社会的及び精神的な生活の質が低下する[3)]。原因疾患によらない非特異的な咳嗽治療薬としては中枢性鎮咳薬等が存在するが、有害事象の問題点から使用を控えることが推奨されており、難治性の咳嗽治療薬へのニーズはいまだ満たされていない[2)]。

リフヌア錠 45mg の有効成分であるゲーファピキサントクエン酸塩は、F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下、Roche 社）が海外（米国）で創製した選択的 P2X3 受容体拮抗薬である[4)]。当初は Roche 社及び Afferent Pharmaceuticals, Inc.（以下、Afferent 社）によって海外で開発が進められていたが、2016 年 7 月に Merck Sharp &Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.（以下、MSD 社）が Afferent 社を買収し、その後は、MSD 社により新規作用機序を有する非麻薬性で末梢に作用する経口投与可能な咳嗽治療薬として開発された。日本を含む国際共同試験等の結果から、ゲーファピキサントクエン酸塩が日本人患者においても難治性の慢性咳嗽に対する有効性、安全性及び忍容性を有することが確認されたため、2021 年 2 月に承認申請を行い、2022 年 1 月に「難治性の慢性咳嗽」を効能又は効果として承認された。

２．製品の治療学的特性

1. 世界で初めて承認された選択的 P2X3 受容体拮抗薬である。
   （「Ⅵ．2．(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2. 気道の迷走神経の C 線維上にみられる P2X3 受容体を介した細胞外 ATP シグナル伝達の遮断により、感覚神経の活性化及び咳嗽を抑制した（*in vitro*）[5)]。
   （「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

3. 難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者に、本剤 45mg を 1 日 2 回 52 週間経口投与した国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）において、主要評価項目である 12 週時もしくは 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は、プラセボ群と比較してゲーファピキサント 45mg 群で有意（P=0.041 及び P=0.031）に減少した。ゲーファピキサント 45mg 群での 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は両試験とも 4 週時から減少がみられ、12 週時もしくは 24 週時まで持続した。

   注）国際共同第Ⅲ相試験（027 試験：外国人＋日本人）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験：外国人）の有効性評価はそれぞれ、12 週時及び 24 週時であり、両試験は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検の第Ⅲ相試験で、組入れ基準、投与法及び評価項目が同一である。

   （「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）

4. 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者では、腎機能検査を定期的に実施することが望ましい。重度腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）で透析を必要としない患者に対しては、用量調節（本剤 45mg を 1 日 1 回投与する）が必要である。透析を必要とする末期腎不全患者での用量調節を設定するための十分なデータは得られていない。
   （「Ⅶ．6．代謝」、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ.6．(2)腎機能障害患者」及び「Ⅶ．11．2)曝露量－安全性(味覚に関連する有害事象)に関する解析」の項参照）

5. 味覚不全（40.4%）、味覚消失、味覚減退、味覚障害、悪心、口内乾燥、下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯感覚、上気道感染、食欲減退、浮動性めまい、咳嗽、口腔咽頭痛が報告されている。

味覚関連の副作用*（63.1%）の大多数は、投与開始後９日以内に発現し、軽度又は中等度であり、投与中又は投与中止により改善した。また、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。

＊味覚関連の副作用とは、MedDRA の基本語（PT）が味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害である事象

（「Ⅷ．８．(2)その他の副作用」の項参照）

6. 本剤は、最新のガイドライン等を参考に、慢性咳嗽の原因となる病歴、職業、環境要因、臨床検査結果等を含めた包括的な診断に基づく十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合に使用を考慮すること。
（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」の項参照）

7. 本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対処療法であることから、漫然と投与しないこと。
（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

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
最新のガイドライン等を参考に、慢性咳嗽の原因となる病歴、職業、環境要因、臨床検査結果等を含めた包括的な診断に基づく十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合に使用を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人にはゲーファピキサントとして１回 45mg を１日２回経口投与する。

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^{2}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、9.2.1、9.8、16.6.1 参照］

8. 重要な基本的注意
本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対処療法であることから、漫然と投与しないこと。

３．製品の製剤学的特性

1. 即放性のピンク色のフィルムコーティング錠である。
（「Ⅳ．1．(1)剤形の区別」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材、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材	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	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和４年４月 19 日　保医発 0419 第１号） （「Ⅹ.14.保険給付上の注意」の項参照）

（2023 年４月 28 日時点）

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

提出年月日：2023 年 4 月 28 日

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】
・味覚異常	・尿中の結晶性異物に起因する腎障害	・なし
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の概要
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 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査･試験の計画の概要
・なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・なし

(2023 年 4 月 28 日時点)

※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

リフヌア®錠 45 mg

(2)洋名

Lyfnua® Tablets 45 mg

(3)名称の由来

特になし

２．一般名

(1)和名(命名法)

ゲーファピキサントクエン酸塩（ＪＡＮ）

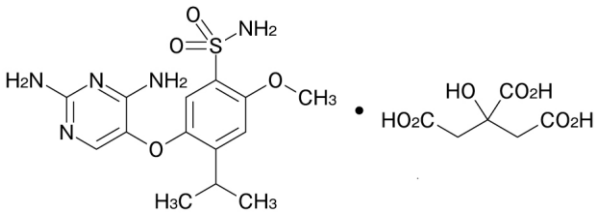
(2)洋名(命名法)

Gefapixant Citrate （ＪＡＮ）

(3)ステム(stem)

purinoreceptor (P2X) antagonists：-pixant

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{14}H_{19}N_5O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：545.52

〈参考〉

ゲーファピキサント（フリー体）

分子式：$C_{14}H_{19}N_5O_4S$

分子量：353.40

５．化学名(命名法)又は本質

5-[(2,4-Diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propan-2-yl)benzene-1-sulfonamide monocitrate

６．慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード：MK-7264

その他の開発品コード：RO4926219、AF-219

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ゲーファピキサントクエン酸塩の溶解度

溶　媒	溶解度（mg/mL）	溶解度 （日局通則に基づく）
水	8.3	溶けにくい
メタノール	11	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	0.71	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.024	ほとんど溶けない
アセトン	0.59	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.029	ほとんど溶けない
N,N-ジメチルホルムアミド	>100	溶けやすい
N,N-ジメチルアセトアミド	>100	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	>100	溶けやすい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

ゲーファピキサントクエン酸塩及びゲーファピキサントの溶解度（37℃）

溶　媒	ゲーファピキサントクエン酸塩の溶解度（mg/mL）			〈参考〉ゲーファピキサントの溶解度（mg/mL）		
	0.5 時間	4 時間	24 時間	0.5 時間	4 時間	24 時間
pH1.8（0.1N 塩酸）	10.7	10.8	11.1 (pH2.8)	5.4	5.4	5.5 (pH4.0)
pH3.0 リン酸塩緩衝液	9.0	9.8	11.3 (pH3.3)	2.0	2.1	2.2 (pH4.2)
pH5.0 酢酸塩緩衝液	9.3	11.6	12.1 (pH4.2)	0.3	0.3	0.3 (pH4.9)
pH6.8 リン酸塩緩衝液	0.07	0.05	0.05 (pH6.0)	0.03	0.02	0.02 (pH6.8)

24 時間時点では pH を測定した。

(3) 吸湿性

蒸気吸着量測定装置により、25℃で測定した 95%RH における水分増加量は 0.2%以下であり、本品は吸湿性を有さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：204.1℃

(5) 酸塩基解離定数

滴定により求めた本品の 25℃における解離定数（pKa）は 6.4 及び 10.2 で、それぞれピリミジニウム基及びスルホンアミド基に由来する。

(6) 分配係数

液体クロマトグラフィー（HPLC）により、pH7 における本品の分配係数を求めたところ、Log D は 1.15 であった。

(7) その他の主な示性値

室温における本品の飽和水溶液の pH は 3.9 であった。

2．有効成分の各種条件下における安定性

ゲーファピキサントクエン酸塩の安定性試験結果

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	36 箇月	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ファイバードラム	規格内
加速試験		40℃、75%RH	6 箇月	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ファイバードラム	規格内
苛酷試験	光	総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m^2 以上			分解しない

測定項目：性状、定量法、純度試験（類縁物質）、水分

3．有効成分の確認試験法、定量法

1）確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

2）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

即放性で、円形のフィルムコーティング錠である。識別性向上などを目的として、ピンク色とした。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リフヌア®錠 45mg		
外形	表面 直径：約 10.4mm	裏面 	側面 厚さ：約 5.3mm
質量	463.5mg		
色調	ピンク色		

(3) 識別コード

表示内容：777　　表示部位：錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

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	リフヌア®錠 45mg
有効成分	ゲーファピキサントクエン酸塩
含量	1 錠中　ゲーファピキサントとして 45mg (ゲーファピキサントクエン酸塩として 69.48mg)
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスポビドン、 軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、 酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

６．製剤の各種条件下における安定性

リフヌア®錠 45mg の安定性試験結果

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃60%RH	24 箇月 （継続中）	PTP	規格内
		9 箇月	無包装	規格内
加速試験	40℃75%RH	6 箇月	PTP	規格内
光安定性試験	総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m^2 以上 25℃/成り行き湿度条件下		無包装	規格内

試験項目：性状、定量法、純度試験（類縁物質）、溶出性 等

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（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

溶出試験法：回転バスケット法による。

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

該当しない

(2) 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 難治性の慢性咳嗽

［解説］

難治性の慢性咳嗽は、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019[2)]に基づいて原因疾患の診断及び治療を行っても治療抵抗性を示す疾患であり、原因疾患への特異的な治療に治療抵抗性の咳嗽である「治療抵抗性の慢性咳嗽」と徹底した検査にもかかわらず原因疾患が不明である咳嗽である「原因不明の慢性咳嗽」がある。

本剤の効能又は効果は、難治性の慢性咳嗽患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）、海外第Ⅲ相試験（030 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験）に基づき設定した。本剤の有効性は、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）での客観的評価及び主観的評価の結果にて評価した。さらに、日本人の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の日本人集団での客観的評価及び主観的評価並びに国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験）での主観的評価の結果にて評価した。国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）は組入れ基準、投与方法及び評価項目が同じであることから、これらの試験データを併合した結果（027/030 試験併合）も評価した。

・主要評価項目：客観的評価（咳嗽頻度）

国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）（12 週時）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）（24 週時）で主要評価項目とした 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）の減少に関し、プラセボ群に対する本剤 45mg 群の優越性が示された（国際共同第Ⅲ相試験 027 試験：P=0.041、海外第Ⅲ相試験 030 試験：P=0.031）。プラセボ群に対する相対減少率は、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）で-18.45%（95%信頼区間：-32.92, -0.86）、海外第Ⅲ相試験（030 試験）で-14.64%（95%信頼区間：-26.07, -1.43）であった。027/030 試験併合（12 週時）における本剤 45mg 群での 24 時間の咳嗽頻度は、プラセボ群と比較して減少し［プラセボ群に対する相対減少率：-18.59%（95%信頼区間：-27.06, -9.15）］、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）の結果と一貫していた。国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の日本人集団における本剤 45mg 群での 24 時間の咳嗽頻度は、プラセボ群と比較して減少し［プラセボ群に対する相対減少率：-46.21%（95%信頼区間：-75.29, 17.11）］、全体集団の結果と一貫していた。起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）の減少についても、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）と 027/030 試験併合の結果は一貫しており、本剤 45mg 群の有効性が支持された。

・副次評価項目：主観的評価（咳嗽に特有な QOL 及び被験者の自己評価による咳重症度）

国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）、海外第Ⅲ相試験（030 試験）及び 027/030 試験併合での咳嗽に特有な QOL（LCQ：Leicester 咳問診票）及び被験者の自己評価による咳重症度（CSD：咳重症度日誌及び咳重症度 VAS）は、52 週間を通じて本剤 45mg 群でプラセボ群と比較して改善を示した。特に、海外第Ⅲ相試験（030 試験）では Leicester 咳問診票を多重性調整の対象としてステップダウン手順に含め、検出力を確保し評価した。24 週時の Leicester 咳問診票合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合は、本剤 45mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した（P=0.040）。この結果は、海外第Ⅲ相試験（030 試験）の 24 週時でみられた咳嗽頻度の減少が臨床的意義のある改善であることを支持している。国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の日本人集団及び国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験）における本剤 45mg 群での Leicester 咳問診票、咳重症度日誌及び咳重症度 VAS は、52 週間を通じて改善傾向を示した。このことから、日本人でも本剤の総合的な有効性が期待されると考えた。

以上より、難治性の慢性咳嗽患者に対し、本剤 45mg の 1 日 2 回投与の有効性が示されたと考えた。また、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の日本人集団の結果は全体集団と一貫しており、各試験の結果は 027/030 試験併合と一貫していたことから、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）で得られた有効性プロファイルは日本人でも同様に期待できると考え、効能又は効果として「難治性の慢性咳嗽」を設定した。

（「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

5. 効能又は効果に関連する注意 最新のガイドライン等を参考に、慢性咳嗽の原因となる病歴、職業、環境要因、臨床検査結果等を含めた包括的な診断に基づく十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合に使用を考慮すること。

［解説］

本剤の使用にあたっては、診断が不十分なために慢性咳嗽の原因を見逃されて原因不明の慢性咳嗽とされることや、原因に対する不適切な治療のために症状が改善せずに治療抵抗性の慢性咳嗽と診断された患者に本剤が投与されることを防ぐためにも、咳嗽に関する最新のガイドラインに従い、慢性咳嗽の原因を精査され、治療が行われたにもかかわらず、咳嗽が持続し、かつ咳嗽が負担となっている患者に対し、本剤の投与を考慮することが適切であることから、設定した。

咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019[2)]において、遷延性・慢性咳嗽の治療後診断については、「治療前診断に基づく治療が無効、あるいは部分的にのみ有効な場合には、治療前診断が誤っている、あるいは特異的治療の効果が不十分な可能性に加えて、複数の原因疾患がある可能性を想定し、再度病歴聴取や検査を行うことが重要である」と記載されている。

なお、日本咳嗽学会より本剤の適正使用に関するステートメント「ゲーファピキサントクエン酸塩錠（リフヌア®錠 45mg）の適正使用のお願い」が 2022 年 11 月 2 日に公表され、以下のように記載されている。

（前略）これ（本剤の「効能又は効果に関連する注意」）には、慢性咳嗽に対して非特異的な咳嗽治療薬で安易に対応するのではなく、原因疾患を的確に診断し、疾患特異的な治療を十分行うように学会の指針やガイドラインが推奨していることが反映されています。

長引く咳は、肺がんや間質性肺炎など生命に関わる疾患、結核など公衆衛生に関わる疾患の主訴となることがあり、早期の確定診断が必要です。これらの疾患を除外した狭義の慢性咳嗽の原因には、（咳）喘息、胃食道逆流症、副鼻腔気管支症候群、アトピー咳嗽（喉頭アレルギー）などがあり、その鎮咳には各疾患の病態に応じた特異的治療が必要です。いずれの疾患でも、非特異的な咳嗽治療薬で症状がマスクされた場合、原因疾患に対するアプローチが不十分になる可能性があります。難治性の慢性咳嗽にリフヌア®錠を使用される場合は、診断および特異的治療を十分に行った上で導入いただくこと、また味覚障害などの副作用発現の可能性を説明していただく様お願いいたします。

また、喘息診療実践ガイドライン 2022[6)]には、狭義の慢性咳嗽の治療的診断フロー（成人）の（図 2－2）の「最後」に P2X3 受容体拮抗薬に関して、以下のように記載されている。

（前略）上記の ICS（吸入ステロイド薬）、LABA（長時間作動性β_2刺激薬）、EM（エリスロマイシン）などを使用しても改善が乏しい難治性の咳嗽には P2X3 受容体拮抗薬も適応となっているが、現時点では専門医が判断して処方することが望ましい。

３．用法及び用量

6. 用法及び用量
通常、成人にはゲーファピキサントとして１回 45mg を１日２回経口投与する。

(1) 用法及び用量の解説

ゲーファピキサントは経口投与後に速やかに吸収され、消失半減期は約 6～10 時間であることから、本剤の用法は１日２回投与と設定した。なお、ゲーファピキサントの薬物動態は食事による影響を受けないため、本剤は食事とは関係なく投与することが可能である。

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」及び「Ⅶ. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）、海外第Ⅲ相試験（030 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験）で評価した結果に基づき設定した。これらの第Ⅲ相試験において、難治性の慢性咳嗽患者に対する本剤 45mg １日２回投与での有効性が示され、許容可能な安全性プロファイルが確認された。また、日本人での有効性は国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）全体集団の結果と一貫しており、安全性に特段の懸念はないこと、並びに日本人集団と外国人集団の薬物動態は類似していたこと、及び曝露－反応解析の結果からも用法及び用量として本剤 45mg １日２回投与が適切であると考えられた。

・第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の結果

客観的評価（咳嗽頻度）について国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）、海外第Ⅲ相試験（030 試験）、027/030 試験併合及び国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の日本人集団の結果を評価した。また、主観的評価（咳嗽に特有な QOL 及び被験者の自己評価による咳重症度）については、これらに加え国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験）の結果も評価した。結果、難治性の慢性咳嗽に対し、本剤 45mg １日２回投与において、プラセボに対する優越性が確認された。

第Ⅲ相試験の安全性は、027/030 試験併合及び日本人 027/038 試験併合での結果を評価した。027/030 試験併合において、本剤 45mg 群及び 15mg 群ともに 52 週間投与した際の安全性プロファイルは許容可能であった。日本人 027/038 試験併合での安全性は、認められた事象や程度、重篤度等に 027/030 試験併合と大きな違いはなく、特段の懸念は認められなかった。027/030 試験併合の安全性プロファイルと大きな違いはないことから、日本人においても安全性は許容可能であると考えた。

・第Ⅲ相試験の用法及び用量の設定根拠

第Ⅲ相試験における本剤の用法及び用量は、5 つの第Ⅰ相試験（007 試験、011 試験、020 試験、022 試験及び 023 試験）及び 2 つの第Ⅱ相試験（010 試験及び 012 試験）のデータを用いたモデリング＆シミュレーションに基づき、本剤 45mg １日２回及び 15mg １日２回と設定した。探索的な曝露－反応解析を実施した結果、本剤 45mg １日２回投与では、ほぼ最大の効果が得られるとともに（12 週時のプラセボで補正した咳嗽頻度が約 30%低下）、大部分の患者でベネフィットが得られリスクが許容できる（味覚に関連する有害事象は患者の約 66%で認められ、投与中止の割合は約 16%）と考えられた。また、臨床効果（プラセボで補正した咳嗽頻度が約 24%低下）がみられるとともに、第Ⅱ相試験で検討した高用量に比べて忍容性の向上（味覚に関連する有害事象は患者の約 22%で認められ、投与中止の割合は約 9%）が予測されたため、第Ⅲ相試験では 15mg １日２回も合わせて選択した。

（「Ⅶ. 11. その他」の項参照）

４．用法及び用量に関連する注意

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^{2}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、9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

[解説]
臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析に基づき、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、腎機能障害はゲーファピキサントの曝露量に対して意味のある影響を及ぼした。母集団薬物動態解析より、軽度及び中等度の腎機能障害患者では正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べて AUC の増加は 1.5 倍未満と予測されるため、用量調節は必要ないと考えられた。一方、重度腎機能障害患者では正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べて AUC は 1.89 倍増加すると予測され、重度腎機能障害患者に本剤 45mg 1 日 1 回投与した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値は、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に本剤 45mg 1 日 2 回投与した際の C_{max} 及び AUC の予測値と同様であったことから、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、本剤 45mg を 1 日 1 回投与することが適切と考え、設定した。
なお、透析を必要とする末期腎不全患者での用量調節を設定するための十分なデータは得られていない。
（「Ⅶ. 3. (2)2)腎機能障害」、「Ⅶ. 10. 2)腎機能障害者及び血液透析を必要とする非透析下の末期腎不全者」及び「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

1) 開発プログラムで使用した製剤

F01 製剤及び F02 製剤を製造し、海外相対的バイオアベイラビリティ試験（020 試験）で評価した。クエン酸を含有しない F01 製剤とクエン酸を含有する F02 製剤は正常の胃内 pH では同様のバイオアベイラビリティを示したが、F01 製剤は F02 製剤よりもプロトンポンプ阻害剤の影響を受けることが確認された。第Ⅲ相試験の開始前に、有効成分をクエン酸塩に変更し、F04 製剤を製造した。海外相対的バイオアベイラビリティ胃内 pH の影響試験（025 試験）で F02 製剤及び F04 製剤の薬物動態を評価し、F04 製剤については空腹時と高脂肪食摂取後投与での曝露量は同程度であること、並びにプロトンポンプ阻害剤の併用による薬物動態への影響はないことが示された。F04 製剤から F04A 製剤への改良では、主に有効成分の力価を変更（50mg→45mg、15mg）し、両製剤の各種 pH 条件での溶出挙動は同等であることが *in vitro* で示された。市販に向けて、F04A 製剤から F04B 製剤（市販製剤）へ処方変更した。なお、F04A 製剤と F04B 製剤は海外生物学的同等性試験（040 試験）により生物学的に同等であることが示されている。

表　開発プログラムで使用したゲーファピキサントの製剤

製剤	剤形	有効成分	ゲーファピキサントとしての含量
F01 製剤	錠剤	ゲーファピキサント	7.5mg、30mg、50mg、100mg、300mg
F02 製剤	錠剤	ゲーファピキサント	7.5mg、20mg、50mg
F03-L 製剤／F03-M 製剤	錠剤	ゲーファピキサント	7.5mg
F04 製剤	錠剤	ゲーファピキサントクエン酸塩	50mg
F04A 製剤	錠剤	ゲーファピキサントクエン酸塩	15mg、45mg
F04B 製剤（市販製剤）	錠剤	ゲーファピキサントクエン酸塩	15mg、45mg

2) 臨床データパッケージ

Phase	〈試験名〉 試験内容	試験番号 (実施地域) 使用製剤	試験デザイン	対象	例数	評価資料/参考資料
第Ⅰ相	薬物動態（F01 製剤及び F02 製剤の食事の影響、胃内 pH の影響）、安全性及び忍容性	011 (海外) F01、F02	非盲検、部分無作為化、11 期、2 投与順序、クロスオーバー	外国人 健康被験者	18	参考
	薬物動態（即放性製剤に対する放出調節製剤又は放出調節多粒子カプセルの相対的 BA、食事の影響）、安全性及び忍容性	017 (海外) 即放性製剤、放出調節多粒子カプセル	非盲検、6 期	外国人 健康被験者	20	参考
	〈海外相対的BA試験〉 薬物動態（F01製剤に対するF02製剤の相対的BA、胃内pHの影響)安全性及び忍容性	020 (海外) F01、F02	非盲検、部分無作為化、6期、2投与順序、クロスオーバー	外国人 健康被験者	14	参考
	薬物動態（F01製剤、F03-L製剤及びF03-M製剤の食事の影響、胃内pHの影響〕安全性及び忍容性	023 (海外) F01、F03-L、F03-M	非盲検、無作為化、並行群間、6期、1投与順序	外国人 健康被験者	32	参考
	〈海外相対的BA胃内pHの影響試験〉 薬物動態（F02製剤に対するF04製剤の相対的BA、食事の影響、胃内pHの影響〕安全性及び忍容性 オメプラゾール	025 (海外) F02、F04	非盲検、5期、5処置、投与順序固定	外国人 健康被験者	14†	参考
	薬物動態（F04製剤に対する放出調節製剤の相対的BA）、安全性及び忍容性	032 (海外) F04A、放出調節製剤	非盲検、無作為化、2ステージ、アダプティブ、クロスオーバー	外国人 健康被験者	14	参考
	〈海外生物学的同等性試験〉 薬物動態（F04A製剤とF04B製剤との生物学的同等性）、安全性及び忍容性	040 (海外) F04A、F04B	非盲検、無作為化、2パート、2期、クロスオーバー	外国人 健康被験者	40	評価
	〈海外臨床薬理単回投与試験〉 薬物動態（経口懸濁液に対するF01製剤の相対的BA、食事の影響）、安全性及び忍容性	001 (海外) 経口懸濁液 F01	評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増	外国人 健康被験者	100	参考
	薬物動態（F01製剤）、安全性及び忍容性	002 (海外) F01	評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	外国人 健康被験者	30	参考
	〈海外第Ⅰ相試験〉 薬物動態（F01製剤の食事の影響）、薬力学、安全性及び忍容性	003 (海外) F01	評価者盲検、無作為化、プラセボ対照	外国人 健康被験者	10	参考
	薬物動態（F02製剤）、安全性及び忍容性	022 (海外) F02	二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照	外国人 健康被験者	40	参考
	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	028 (海外) [^{14}C]標識体	非盲検、1期	外国人 健康被験者	6†	参考
	〈国内臨床薬理試験〉 薬物動態（F02製剤及びF04製剤の食事の影響）、安全性及び忍容性	024 (日本) F02、F04	二重盲検（パート1及び2）又は非盲検（パート3）、無作為化、3パート、プラセボ対照（パート1及び2）	日本人 健康被験者	46	評価
	〈海外臨床薬理反復投与試験〉 薬物動態（F01製剤の年齢及び性別の影響）、薬力学、安全性及び忍容性	007 (海外) F01	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	外国人健康高齢及び成人被験者	成人男性：10 成人女性：10 高齢男性：8 高齢女性：8	参考
	薬物動態（F02製剤の腎機能障害の影響、透析の影響）、安全性及び忍容性	026 (海外) F02	非盲検、2パート	外国人腎機能障害者及び健康被験者	正常腎機能者：6† 中等度：6† 重度：6† 末期腎不全：6†	参考
	薬物動態（F04製剤の薬物相互作用）、安全性及び忍容性 Pyrimethamine	036 (海外) F04A	非盲検、2期、投与順序固定	外国人 健康被験者	12†	参考
	薬物動態（F04製剤の薬物相互作用）、安全性及び忍容性 ピタバスタチン	044 (海外) F04A	非盲検、非無作為化、2期、投与順序固定	外国人 健康被験者	20†	参考

Ⅴ. 治療に関する項目

Phase	〈試験名〉 試験内容	試験番号 (実施地域) 使用製剤	試験デザイン	対象	例数	評価資料/参考資料
後期 第Ⅰ相	〈海外後期第Ⅰ相試験〉 薬力学（無呼吸低呼吸指数に及ぼす影響）、安全性及び忍容性	039 (海外) F04A	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期、クロスオーバー	外国人の中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者	24	参考
慢性咳嗽を対象とした試験						
第Ⅱ相	有効性及び安全性	006 (海外) F01	無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー、単施設、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 (外国人)	24	参考
	咳嗽反射感受性に対する効果及び安全性	014 (海外) F01	無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー、単施設、二重盲検	健康被験者及び難治性の慢性咳嗽患者 (外国人)	36	参考
	咳嗽反射感受性に対する効果及び安全性	015 (海外) F01、F02	無作為化、プラセボ対照、4期クロスオーバー、多施設共同、二重盲検	健康被験者及び難治性の慢性咳嗽患者 （外国人）	コホート1：26 コホート2：24	参考
	有効性及び忍容性	021 (海外) F02	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 （外国人）	24 （ゲーファピキサント15mg群：8、ゲーファピキサント30mg群：6、ゲーファピキサント 50mg群：6、プラセボ群：4）	参考
	〈国内第Ⅱ相試験〉 安全性及び有効性	033 (日本) F04A	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 （日本人）	23 （ゲーファピキサント45mg群：11、プラセボ群：12）	評価
後期 第Ⅱ相	〈海外後期第Ⅱ相用量漸増試験〉 有効性及び忍容性	010 (海外) F01、F02	無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同、二重盲検、用量漸増	難治性の慢性咳嗽患者 （外国人）	コホート1：29 コホート2：30	評価
	〈海外後期第Ⅱ相試験〉 有効性及び安全性	012 (海外) F02	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 （外国人）	253 （ゲーファピキサント7.5mg群：64、ゲーファピキサント20mg群：63、ゲーファピキサント50mg群：63、プラセボ群：63）	評価
第Ⅲ相	〈国際共同第Ⅲ相試験〉 有効性及び安全性	027‡ (国際共同) F04A	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 (日本人を含む)	732 （ゲーファピキサント15mg群：244、ゲーファピキサント45mg群：244、プラセボ群：244） 日本人：34 （ゲーファピキサント15mg群：6、ゲーファピキサント45mg群：14、プラセボ群：14）	評価
	〈海外第Ⅲ相試験〉 有効性及び安全性	030‡§ (海外) F04A	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 （外国人）	1317 （ゲーファピキサント15mg群：442、ゲーファピキサント45mg群：439、プラセボ群：436）	評価
	〈国内第Ⅲ相長期投与試験〉 長期安全性及び有効性	038 (日本) F04A	無作為化、並行群間、多施設共同、二重盲検	難治性の慢性咳嗽患者 （日本人）	169# （ゲーファピキサント15mg群：84、ゲーファピキサント45mg群：85）	評価

Phase	試験内容	試験番号 (実施地域) 使用製剤	試験デザイン	対象	例数	評価資料/参考資料
慢性咳嗽以外の疾患を対象とした試験						
第Ⅱ相	有効性及び安全性	004 (海外) F01	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	変形性膝関節症患者 (外国人)	190 ［治験実施計画書改訂前：19（ゲーファピキサント600mg群：11、プラセボ群：8） 治験実施計画書改訂以降：171（ゲーファピキサント300mg群：85、プラセボ群：86）］	参考
第Ⅱ相	有効性及び安全性	005 (海外) F01	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	間質性膀胱炎又は膀胱痛症候群の女性患者 (外国人)	105¶ ［ゲーファピキサント：54 （ゲーファピキサント300mg又はゲーファピキサント 600mg：16、漸増投与：38）、プラセボ：51（非漸増投与：12、漸増投与：39）］	参考
第Ⅱ相	有効性及び安全性	009 (海外) F01	無作為化、プラセボ対照、3期クロスオーバー、単施設、ダブルダミー、二重盲検	喘息患者 (外国人)	20	参考
前期 第Ⅱ相	有効性、安全性及び忍容性	013 (海外) F04A	無作為化、プラセボ対照、並行群間、単施設、二重盲検	健康被験者 (外国人)において急性咳嗽を評価	46 （ゲーファピキサント45mg群：23、プラセボ群：23）	参考
第Ⅱ相	有効性及び安全性	016 (海外) F02	無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同、二重盲検	持続性咳嗽を伴う特発性肺線維症患者 (外国人)	51 （治験実施計画書改訂前：7、治験実施計画書改訂後：44）	参考
第Ⅱ相	安全性及び忍容性	019 (海外) F02	非無作為化、単施設、非盲検	特発性肺線維症患者 (外国人)	6	参考

BA：バイオアベイラビリティ

†：無作為割付けを実施せず。

‡：2021年2月現在、Off-treatment Durability Studyが進行中である。当該データはこの要約には含まない。

§：2021年2月現在、Country specific extension study（当該地域の被験者を対象に有効性と安全性を評価）が進行中である。延長試験に登録された海外第Ⅲ相試験030試験の被験者は、この要約には含まない。

♯：解析から除外されたGCP不遵守の6例を含まない。

¶：無作為割付けされたが解析から除外された既往歴が除外基準に該当した1例及び来院スケジュールを遵守できなかった1例の2例を含まない。

(2)臨床薬理試験

1) 国内臨床薬理試験（024試験：F02製剤/F04製剤）[7)]

日本人健康成人男性46例を対象とし、パート1（二重盲検）では、ゲーファピキサント（F02製剤）15、30、50又は100mg（各期につき6例）又はプラセボ（各期につき2例）を空腹時単回経口投与した。パート2（二重盲検）では、ゲーファピキサント（F02製剤）15、30又は50mg（各用量につき6例）もしくはプラセボ（各用量につき2例、計6例）を1日2回15日間、中脂肪食摂取後に反復経口投与した。パート3では、ゲーファピキサント（F04製剤）50mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として76.95mg）を2回（空腹時又は高脂肪食摂取後の2つの投与期に、非盲検で各1回）単回経口投与した。

結果、46例中9例に17件の有害事象が認められ、このうち14件は副作用と判定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、治験中止に至った有害事象も認められなかった。

最も多く認められた有害事象は、味覚異常又は味覚消失（いずれも副作用）の7例であった。すべての有害事象は軽度で、試験完了までに回復した。また、臨床検査、バイタルサイン又は心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

2) 海外臨床薬理単回投与試験（10～1800mg）（001試験：経口懸濁液/F01製剤：外国人データ）[8)]

外国人健康成人100例（各コホート10例：実薬8例、プラセボ2例）を対象に空腹時にゲーファピキサント10、30、100、200、300、450、900及び1800mg又はプラセボを単回経口投与した。また、空腹時又は高脂肪食摂取後にゲーファピキサント錠（F01製剤）460mgを単回経口投与した。評価者盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与試験であり、各投与の間は少なくとも7日以上間隔を空けた。

1800mgまで単回投与した際、忍容性は良好であった。重度又は重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。100例中75例で有害事象が161件報告された（プラセボ投与：9例15件）。ゲーファピキサント10、30及び100mgを投与した際の有害事象発現割合は、プラセボと同程度であった。200mg以上の用量を投与した際の有害事象の発現割合は、プラセボと比べて増加した。最も発現割合が高かった有害事象は、味覚に関連する事象で、200mg以上の用量を投与された被験者でのみ報告され（プラセボ投与の1例を除く）、すべて軽度又は中等度と判定された。いずれも治療することなく回復し、後遺症もみられなかった。その他の有害事象はプラセボ投与を含めいずれの投与でも類似した頻度で発現し、用量との明らかな関連性はなかった。血液学的検査、肝機能、腎機能及びその他の生化学検査の結果は、基準値の範囲内であり、安全性の懸念はみられなかった。評価した尿中及び腎機能パラメータのいずれにも安全性に関する懸念事項は確認されなかった。100mg以上の用量で尿中非晶質の発現頻度が高く、そのうちのいくつかは*ex vivo*でもみられた。投与前の尿及びプラセボ投与後の尿でも尿中非晶質がみられた。バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化はなかった。

（「Ⅶ. 11. 3)濃度－QTc間隔解析」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

3) 海外臨床薬理反復投与試験（300mg 1日2回7日間＋600mg 1日2回14日間）（007試験：F01製剤：外国人データ）

外国人健康高齢及び成人男女36例にゲーファピキサント300mg又はプラセボを1日2回7日間反復経口投与した後、ゲーファピキサント600mg又はプラセボを1日2回14日間反復経口投与した。

ゲーファピキサント300mgを1日2回7日間投与した後、600mgを1日2回14日間投与した際の忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。ゲーファピキサントを投与した1例が味覚異常の有害事象による同意撤回、プラセボを投与した1例が心房細動の有害事象のため試験を中止した。ゲーファピキサントを投与した28例全例に、プラセボを投与した8例中6例に1件以上の有害事象が報告された。最も発現割合が高かった有害事象は味覚異常で、ゲーファピキサントを投与した被験者のうち26例及びプラセボを投与した被験者のうち1例で報告された。発現割合がゲーファピキサント群で5%超であり、かつプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は、味覚異常、味覚減退、口の錯感覚、咳嗽、口内乾燥、咽喉乾燥、頭痛、悪心、関節痛、抑うつ気分、嚥下障害、呼吸困難、側腹部痛、筋肉痛、口腔咽頭痛、流涎過多、感覚障害、腹部膨満、傾眠、咽喉刺激感、咽喉絞扼感及びウイルス感染であった（発現割合が高い順）。

注目すべき有害事象（腎及び尿路障害関連）は、ゲーファピキサントを投与した被験者のうち7例で報告されたが、プラセボを投与した被験者ではみられなかった。これらの有害事象は側腹部痛（3例で4件）、頻尿、排尿困難、尿意切迫、排尿回数減少、顕微鏡的血尿及び尿路感染（合併症を伴わないもの、各1例1件）であった。

中等度の両側側腹部痛及び尿路感染を除き、いずれも軽度で、ほとんどが治験薬との関連性は「どちらともいえない」と判定された。
ゲーファピキサント及びプラセボを投与した被験者の血液生化学検査値又は血液学的検査値、もしくは尿試験紙検査の結果に、明らかなベースラインからの変動はみられなかった。
ゲーファピキサント及びプラセボを投与した被験者のバイタルサイン又は心電図に、ベースラインからの顕著な変動はなかった。450msec を超える QTc が、ゲーファピキサントを投与した被験者で 7 例、プラセボを投与した被験者で 3 例にみられた。ゲーファピキサントを投与した被験者にみられた 450msec を超える QTc は、事後検査時（最終投与後 7 日）又は投与前から 450msec を超えていた。ベースラインからの QTc の変化量が 30msec を超えた被験者は、ゲーファピキサント投与の 5 例及びプラセボを投与した 1 例にみられ、投与期間中の 1 時点又は事後検査時に限られていたか、もしくは QTc の最大値が投与前にみられていた。
（「Ⅶ. 11. 3)濃度－QTc 間隔解析」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

4) 海外第Ⅰ相試験（1800mg 1 日 2 回 14 日間）（003 試験：F01 製剤：外国人データ）

外国人健康成人 10 例に 4:1 の比でゲーファピキサント 1800mg 又はプラセボを 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した（14 日目は朝投与のみ）。
ゲーファピキサント 1800mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与した際、忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。治験薬の投与を受けた 10 例全例で有害事象が報告された。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度と判定されたが、1 例で初回投与後約 1 時間に重度の悪心及び中等度の嘔吐が報告され、いずれも同日中に回復し、投与の中断や用量の調整をせず試験を継続した。発現割合の高かった有害事象は味覚異常で、ゲーファピキサントを投与した 8 例全例で報告された。ゲーファピキサントを投与した被験者で、血清カリウムの平均値に一過性のわずかな増加（0.42mmol/L 以下）、血清ナトリウムの平均値に一過性のわずかな減少（3.6mmol/L 以下）がみられたが、事後検査時にはベースライン値に戻った。プラセボを投与した 2 例の血清カリウム及びナトリウムは試験中大きく変動しなかった。ゲーファピキサントの投与により、血清リンの平均値に緩やかで一過性の増加（0.21mmol/L 以下）がみられたが、事後検査時にはベースライン値に戻った。プラセボを投与した 2 例で血清リンの値には一貫した傾向はみられなかった。その他の血液生化学検査及び血液学的検査のベースラインからの変化量に、ゲーファピキサント投与とプラセボ投与の間で特異的な傾向の差はなかった。心電図に臨床的に意味のある異常はなかった。ゲーファピキサントを投与した 8 例全例で尿中にゲーファピキサントの結晶がみられたが、プラセボ投与ではみられなかった。ゲーファピキサントを投与した被験者いずれにおいても腎機能障害のマーカー（尿素窒素やクレアチニンの増加）の臨床的に意味のある変動や、これらと関連のある有害事象や臨床的に意味のある血尿はみられなかった。
（「Ⅶ. 11. 4)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」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

5) QT/QTc 評価試験

ゲーファピキサントが QTc 間隔に及ぼす影響を評価するため、外国人健康成人にゲーファピキサントを投与した海外臨床薬理単回投与試験（001 試験）及び海外臨床薬理反復投与試験（007 試験）の 2 試験を用いて、濃度－QTc 間隔解析を実施した。
解析結果の詳細については、「Ⅶ. 11. 3)濃度－QTc 間隔解析」の項を参照のこと。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外後期第Ⅱ相用量漸増試験（010 試験：F01 製剤/F02 製剤：外国人データ）[9)]

難治性の慢性咳嗽患者（外国人）にゲーファピキサント 50、100、150 及び 200mg 又はプラセボ 1 日 2 回をクロスオーバーで投与したコホート 1 では、起床中の咳嗽頻度は、すべての用量で、プラセボと比較して臨床的に意義のある減少を示した。

ゲーファピキサント 7.5、15、30 及び 50mg 又はプラセボ 1 日 2 回をクロスオーバーで投与したコホート 2 では、起床中の咳嗽頻度は、ゲーファピキサント 30 及び 50mg 投与で臨床的に意義のある減少を示した。ゲーファピキサント 7.5 及び 15mg 投与では臨床的に意義のある減少は認められなかったが、用量依存的な減少を示した。

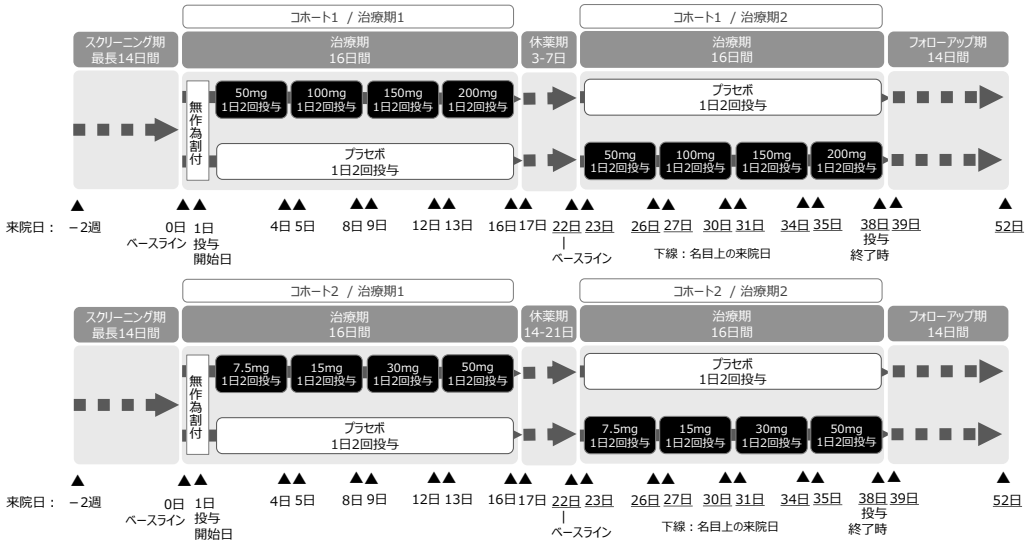
最も発現頻度の高かった有害事象は、味覚及び口の錯感覚に関する有害事象であった。50mg 1 日 2 回以下の用量は忍容性が良好であると考えられた。味覚障害が発現した被験者は、ゲーファピキサント 50mg 以上の用量と比較してゲーファピキサント 7.5、15 及び 30mg では少なかった。

今後さらに評価する用量としてゲーファピキサント 7.5～50mg の 1 日 2 回投与が妥当であることが確認された。

目的	難治性の慢性咳嗽患者（外国人）に対する有効性及び忍容性を検討する。 慢性咳嗽患者に対して忍容で、咳嗽頻度を減少させるベネフットをもたらすゲーファピキサントの用量を確認する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー、用量漸増試験
対象	難治性の慢性咳嗽を有する患者 59 例（高用量コホート（コホート 1）：29 例、低用量コホート（コホート 2）：30 例）、12 施設（米国）
主な登録基準	以下の基準に該当する男女を本試験に組み入れた。 ・同意取得時に 18 歳以上 80 歳以下の者 ・1 年以上続く難治性の慢性咳嗽を有する者 難治性の慢性咳嗽とは、逆流性疾患、喘息及び後鼻漏を含む咳嗽に関連すると考えられる原因疾患に対し 8 週間以上治療しても継続する咳嗽、又は原因不明の咳嗽とした。なお、原因不明の咳嗽は、評価した結果、咳嗽の原因に客観的根拠がない咳嗽とした。 ・過去 12 ヵ月以内に撮影された胸部 X 線又は胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャン上に、慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常が認められないと治験責任医師等が判断している者 ・スクリーニング時の咳重症度 VAS が 40mm 以上の者 ・避妊することに同意した者
主な除外基準	以下のいずれかの基準に該当する被験者を除外した。 ・現在、喫煙している者 ・過去 6 ヵ月以内に禁煙を開始した者、又は過去に 20 pack-year を超える喫煙歴のある者 ・被験者の咳嗽の潜在的原因となるアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を服薬中の者、あるいは治験中又はベースライン来院前 4 週以内に ACE 阻害薬の服薬を要した者 ・1 秒間努力呼気量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）比が 60%未満の者 ・ベースライン来院前 4 週以内に上気道感染の病歴、又は直近で重大な肺の状態の変化が認められた者 ・ベースライン来院前 1 週以内にオピオイド系薬剤を使用した者 ・併用禁止薬の併用を要した者 - オピオイド系薬剤（コデインを含む）はベースライン来院の 1 週間前から治験薬投与終了翌日（39 日）まで禁止。プレガバリン、ガバペンチン又はサリドマイドはベースライン来院の 2 週間前から治験薬投与終了翌日（39 日）まで禁止 - 被験者の咳嗽の潜在的原因となる ACE 阻害薬による治療、あるいは治験中又はベースライン来院前 4 週以内に ACE 阻害薬による治療を要した場合 - デキストロメトルファン、グアイフェネシン、及びベンゾナテートはスクリーニング時から治験薬投与終了翌日（39 日）まで禁止

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

主な 除外基準 つづき	-アシクロビル、スルファジアジン、スルホンアミド、トリアムテレン、ゾニサミド、トピラマート、2000mg/日を超えるビタミンC、4000 IU/日を超えるビタミンD、及び2500mg/日を超えるカルシウムサプリメントなど腎結石のリスクを増大させる可能性のある薬剤又はサプリメントは、スクリーニング時から追跡調査来院まで禁止 ・BMIが18kg/m^{2}未満又は37kg/m^{2}以上の者 ・腎臓病又は閉塞性腎疾患を有する又は既往歴を有する者 ・スクリーニング前5年以内に腎臓／膀胱結石（腎結石／尿路結石）の病歴を有する者 ・I型尿細管性アシドーシス、シスチン尿症、痛風、副甲状腺機能亢進症、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、短腸症候群、又は肥満外科手術などの腎結石の素因となる状態又は障害の病歴を有する者 ・スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が60mL/min/1.73m^{2}未満の者 ・スクリーニング前2年以内に悪性腫瘍の併発又は再発の病歴のある者（ただし、3つ未満の切除された基底細胞癌は組入れ可能とする） ・スクリーニング時の収縮期血圧が160mmHgを超える、又は拡張期血圧が90mmHgを超える者 ・サルファ剤による皮膚の副作用、又はサルファ剤に対するアナフィラキシーを示唆する徴候・症状の病歴を有する者 ・妊娠又は授乳中の者
試験方法	高用量コホート（コホート1）及び低用量コホート（コホート2）から成り、コホート1は、ゲーファピキサント50、100、150及び200mgを、コホート2は、ゲーファピキサント7.5、15、30及び50mgをそれぞれ各4日間1日2回漸増経口投与した。 使用製剤：コホート1：F01製剤（有効成分：ゲーファピキサント）、コホート2：F02製剤（有効成分：ゲーファピキサント） 
評価項目	<u>主要評価項目</u> 起床中の客観的咳嗽頻度 <u>副次評価項目</u> ・客観的咳嗽頻度 咳嗽頻度の合計（0～24時間）、起床中の咳嗽頻度（0～8時間）、睡眠中の咳嗽頻度 ・咳重症度日誌（CSD） ・Leicester咳問診票（急性咳嗽版） ・咳重症度VAS

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

評価項目 つづき	注） ・咳嗽頻度：胸部センサーとマイクを有するデジタル咳録音装置を用いて測定 ・咳重症度日誌：7 項目の質問から構成され、咳嗽頻度（3 項目）、咳嗽の強度（2 項目）及び咳嗽による支障（2 項目）を 0～10 の 11 段階で被験者が評価する。スコアが高いほど重症 ・Leicester 咳問診票：身体的、社会的及び精神的機能の 3 つの個別領域の 19 項目の質問で構成され、各質問は、1～7 ポイントの 7 段階のリッカート尺度で評価する。個別領域における質問を平均したスコアを合計した 3～21 ポイントを合計スコアとする。スコアが高いほど QOL が良好 ・咳重症度 VAS：0（咳をしない）、100（極めてひどい咳）の範囲に対応した 100mm の VAS を用いて、過去 24 時間の咳重症度を評価 <u>安全性</u> ・有害事象、身体検査（バイタルサイン及び心電図を含む）、臨床検査 ・腎臓及び泌尿器系の有害事象、尿検査（顕微鏡検査を含む）、口の錯感覚又は感覚鈍麻の発現
解析方法	有効性解析の主要解析対象集団は FAS（無作為割付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、主要評価項目についてベースライン時と治験薬投与後に各 1 回以上測定したすべての被験者）とした。 <u>主要評価項目</u> 投与期、処置、用量及びすべての交互作用を固定効果とした、反復測定に対する混合効果モデルを用いて解析した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）を用量ごとに示した。 また、推定されたゲーファピキサントの各用量とプラセボの治療効果の差とその 95%信頼区間及び P 値を Student の 2 標本 t 検定及び Wilcoxon の順位和検定の両方を用いて示した。咳嗽頻度のベースラインからの変化量及び変化率は各投与期及び 2 つの投与期を合わせて用量ごとに要約した。 起床中の咳嗽頻度の変化量は、裾が長い分布を示す可能性があるため、主要評価項目の解析では咳嗽頻度データの自然対数尺度に基づく解析も行った。ベースライン値は対数変換した。 ゲーファピキサントのプラセボと比較した起床中の咳嗽頻度の変化率の幾何平均の比を用量ごとに示した。 ゲーファピキサントのプラセボに対する変化率の減少率を $100^{*}(e^{diff}-1)$により推定した。ここで diff は、自然対数変換した解析から得られる差である。 起床中の客観的咳嗽頻度のベースラインからの変化率に基づき、レスポンダーを以下の 3 つに区分し、各区分に該当する被験者の割合を評価した。 ・投与終了時の咳嗽頻度がベースラインから 70%以上減少した場合 ・投与終了時の咳嗽頻度がベースラインから 50%以上減少した場合 ・投与終了時の咳嗽頻度がベースラインから 30%以上減少した場合 <u>副次評価項目</u> 各種の客観的咳嗽頻度は主要評価項目と同様の方法で解析した。
結果	〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団（無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）及び FAS ・コホート 1：29 例（ゲーファピキサント→プラセボ群 15 例、プラセボ→ゲーファピキサント群 14 例） ・コホート 2：30 例（ゲーファピキサント→プラセボ群 15 例、プラセボ→ゲーファピキサント群 15 例） 〈被験者背景〉 ・性別：コホート 1：男性 13.8%（4 例）、女性 86.2%（25 例）、コホート 2：男性 20.0%（6 例）、女性 80.0%（24 例） ・年齢（歳）（平均［最小値－最大値］）：コホート 1 ：63.2[40-76]、コホート 2：60.2[23-73] ・慢性咳嗽罹病期間（年）（平均±標準偏差[最小値－最大値]中央値）：コホート 1 ：16.7±11.53[1.4-55.3]15.40、コホート 2：15.8±11.16[1.9-42.8]13.15

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果 つづき	〈有効性〉 主要評価項目 起床中の客観的咳嗽頻度 コホート1（高用量：ゲーファピキサント50、100、150及び200mg、1日2回投与） ・投与終了時、起床中の咳嗽頻度（投与期1＋投与期2）のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はゲーファピキサント50mgで-26.5（37.79）、プラセボで-0.4（12.53）であった。 ・投与期、処置、用量及びすべての交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とした混合効果モデルに基づく起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量は、プラセボと比較してゲーファピキサントの各用量で有意に減少し（P<0.001）、投与期の効果が有意であった（P=0.047）。ゲーファピキサント50mgでの起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（ゲーファピキサントープラセボ）（95%信頼区間）は、投与期1＋投与期2は-22.6（-34.4、-10.8）、投与期1は-29.7（-46.5、-12.9）、投与期2は-15.4（-32.0、1.1）であった。 ・対数変換データを用いた混合効果モデルの解析に基づく起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化率（投与期1＋投与期2）はゲーファピキサントの各用量でプラセボと比較して統計学的に有意に減少した（P<0.008）。起床中の咳嗽頻度のプラセボと比較した変化率（95%信頼区間）は、ゲーファピキサント50mgで-41.2%（-59.3%、-15.1%）、100mgで-52.0%（-68.2%、-27.4%）、150mgで-46.9%（-66.3%、-16.2%）及び200mgで-57.1%（-73.4%、-30.8%）であった。 ・ゲーファピキサント50mgが投与された際（投与期1＋投与期2）、ゲーファピキサントはプラセボに対し高い奏効率を示した。咳嗽頻度が30%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサントで58.3%、プラセボで12.0%、50%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサントで46.2%、プラセボで0.0%、70%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサントで34.6%、プラセボで0.0%であった。 コホート2（低用量：ゲーファピキサント7.5、15、30及び50mg、1日2回投与） ・投与終了時、起床中の咳嗽頻度（投与期1＋投与期2）のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はゲーファピキサント50mgで-24.3（35.48）、プラセボで1.1（23.39）であった。 ・投与期、処置、用量及びすべての交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とした混合効果モデルに基づく起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量は、プラセボと比較してゲーファピキサント30及び50mgが投与された際に有意に減少した（P<0.001）。起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（ゲーファピキサントープラセボ）（95%信頼区間）は、ゲーファピキサント30mgで-24.6（-37.1、-12.0）、50mgで-23.8（-35.9、-11.7）、7.5mgで-6.9（-18.0、4.3）、15mgで-9.0（-18.3、0.3）であった。投与期の効果は有意ではなかった（P=0.129）。 ・対数変換データを用いた混合効果モデルの解析に基づく起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化率（投与期1＋投与期2）は、ゲーファピキサント15、30及び50mgが投与された際にプラセボと比較して統計学的に有意に減少した（P<0.027）。起床中の咳嗽頻度のプラセボと比較した変化率（95%信頼区間）は、ゲーファピキサント50mgで-55.9%（-71.9%、-30.8%）であり、7.5mgで-14.7%（-35.3%、12.5%）、15mgで-25.2%（-42.0%、-3.4%）、及び30mgで-37.1%（-57.3%、-7.4%）であった。 ・ゲーファピキサント50mgが投与された際（投与期1＋投与期2）、ゲーファピキサントはプラセボに対し高い奏効率を示した。咳嗽頻度が30%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサントで55.2%、プラセボで22.2%、50%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサントで41.4%、プラセボで11.1%、70%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサントで31.0%、プラセボで3.7%であった。 副次評価項目 咳重症度日誌 コホート1（高用量：ゲーファピキサント50、100、150及び200mg、1日2回投与） ・投与終了時（投与期1＋投与期2）の咳重症度日誌の合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、ゲーファピキサント50mgが-0.7（1.56）、プラセボが0.0（1.10）であった。ベースラインからの変化量に関する混合効果モデルに基づく咳重症度日誌の合計スコアの最小二乗平均（投与期1＋投与期2）は、プラセボと比較し、ゲーファピキサント100、150及び200mgで有意に減少したが（いずれもP≦0.0097）、ゲーファピキサント50mgでは減少傾向がみられた（P=0.0811）。

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

結果
つづき

コホート2（低用量：ゲーファピキサント7.5、15、30及び50mg、1日2回投与）

・投与終了時（投与期1＋投与期2）の咳重症度日誌の合計スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、ゲーファピキサント50mgが-1.6（2.55）、プラセボが-0.6（1.22）であった。ベースラインからの変化量に関する混合効果モデルに基づく咳重症度日誌の合計スコアの最小二乗平均（投与期1＋投与期2）は、プラセボと比較し、ゲーファピキサント15、30及び50mgで有意に減少したが（いずれもP<0.0447）、ゲーファピキサント7.5mgでは減少傾向がみられた（P=0.0506）。

咳重症度VAS

コホート1（高用量：ゲーファピキサント50、100、150及び200mg、1日2回投与）

・投与終了時（投与期1＋投与期2）の咳重症度VASのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、ゲーファピキサント50mgを投与した際に-14.5（27.53）、プラセボが-3.8（16.14）であった。ベースラインからの変化量に関する混合効果モデルに基づく咳重症度VASの最小二乗平均（投与期1＋投与期2）は、プラセボと比較し、ゲーファピキサント100、150及び200mgで有意に減少し（いずれもP≦0.005）、ゲーファピキサント50mgでは減少傾向がみられた（P=0.096）。

コホート2（低用量：ゲーファピキサント7.5、15、30及び50mg、1日2回投与）

・投与終了時（投与期1＋投与期2）の咳重症度VASのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、ゲーファピキサント50mgを投与した際に-24.9（35.69）、プラセボが-9.3（19.04）であり、統計学的な有意差が認められた（P<0.001）。ゲーファピキサント15及び30mgを投与した際も咳重症度VASの有意な減少が認められた（P≦0.001）。ベースラインからの変化量に関する混合効果モデルに基づく咳重症度VASの最小二乗平均（投与期1＋投与期2）は、プラセボと比較し、ゲーファピキサント30及び50mgで有意に減少した（いずれもP≦0.043）。咳重症度VASの最小二乗平均は、ゲーファピキサント7.5及び15mgを投与した際も減少し、プラセボとの差（ゲーファピキサント－プラセボ）はゲーファピキサント7.5mgで-6.4、15mgで-7.4であった。

〈安全性〉

有害事象

コホート1（高用量：ゲーファピキサント50、100、150及び200mg、1日2回投与）

・各投与期間中に発現した有害事象の割合は、プラセボ、ゲーファピキサント50、100、150及び200mgで、それぞれ50.0%（14/28例）、60.7%（17/28例）、81.5%（22/27例）、88.5%（23/26例）及び92.3%（24/26例）であり、用量依存的に増加した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

・投与期間中、最も発現頻度の高かった有害事象は味覚異常であり、ゲーファピキサント50mgで46.4%（13/28例）、200mgで80.8%（21/26例）と用量依存的に発現した。口の錯感覚は14.3%（4/28例）、味覚消失は10.7%（3/28例）に発現した。ゲーファピキサントのコホート1の合計では、口の錯感覚は14.3%（4/28例）、味覚消失は10.7%（3/28例）に発現した。

表　いずれかの投与期間中に5%（2例）以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ	ゲーファピキサント				
		50mg	100mg	150mg	200mg	合計
解析対象例数	28	28	27	26	26	28
口の感覚鈍麻	0	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.7)	3 (11.5)	4 (14.3)
口の錯感覚	0	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (11.5)	4 (14.3)
ウイルス性上気道感染	2 (7.1)	0	0	0	0	0
尿量減少	0	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (7.1)
側腹部痛	0	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.7)	0	3 (10.7)
味覚消失	0	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (10.7)
味覚異常	1 (3.6)	13 (46.4)	19 (70.4)	21 (80.8)	21 (80.8)	22 (78.6)
味覚減退	0	2 (7.1)	4 (14.8)	4 (15.4)	4 (15.4)	4 (14.3)
咳嗽	0	0	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (7.1)

例数（%）　　MedDRA Ver.17.1

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

結果
つづき

・死亡に至った有害事象は発現しなかった。
・重篤な有害事象は2例に発現した。1例はゲーファピキサント100mg投与期間中に発現した血管迷走神経反応（治験薬との因果関係なし）、脱水（治験薬との因果関係なし）及び血中クレアチニン増加（治験薬との因果関係あり）であった。1例はプラセボ投与期間中に発現した浸潤性乳管癌（治験薬との因果関係なし）であった。
・治験薬の投与中止に至った有害事象は3例発現した。ゲーファピキサント50mg投与期間中に1例（味覚消失、消化不良、回転性めまい、口の錯感覚）及び100mg投与期間中に1例（急性腎不全、脱水、血中クレアチニン増加）、プラセボ投与期間中に1例（胃食道逆流性疾患）であった。

コホート2（低用量：ゲーファピキサント7.5、15、30及び50mg、1日2回投与）
・各投与期間中に発現した有害事象の割合は、プラセボ、ゲーファピキサント7.5、15、30及び50mgで、それぞれ31.0%（9/29例）、26.7%（8/30例）、33.3%（10/30例）、66.7%（20/30例）、76.7%（23/30例）であり、用量依存的に増加した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。
・投与期間中、最も発現頻度の高かった有害事象は味覚異常であり、ゲーファピキサント7.5mgで6.7%（2/30例）から50mgで53.3%（16/30例）であり、用量依存的に発現した。ゲーファピキサントのコホート2の合計では、口の錯感覚は10.0%（3/30例）、味覚消失は6.7%（2/30例）に発現した。

表　いずれかの投与期間中に5%（2例）以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ	ゲーファピキサント				
		7.5mg	15mg	30mg	50mg	合計
解析対象例数	29	30	30	30	30	30
口内乾燥	2 (6.9)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
口の錯感覚	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10.0)
鼻炎	0	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
上気道感染	0	0	0	0	4 (13.3)	4 (13.3)
味覚消失	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)
味覚異常	0	2 (6.7)	2 (6.7)	14 (46.7)	16 (53.3)	16 (53.3)
鼻乾燥	0	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)

例数（%）　MedDRA Ver.17.1

・死亡に至った有害事象は発現しなかった。
・重篤な有害事象はゲーファピキサント50mg投与後のフォローアップ期間中に1例（脳血管発作：治験薬との因果関係なし）が発現した。
・投与中止に至った有害事象はゲーファピキサント50mg投与後の休薬期間中に1例（副鼻腔炎及び顎膿瘍）発現した。

副作用

コホート1（高用量：ゲーファピキサント50、100、150及び200mg、1日2回投与）
・各投与期間中に発現した副作用の割合は、プラセボ、ゲーファピキサント50、100、150及び200mgで、それぞれ14.3%（4/28例）、60.7%（17/28例）、81.5%（22/27例）、88.5%（23/26例）及び92.3%（24/26例）であった。

表　いずれかの投与期間中に5%（2例）以上発現した副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ	ゲーファピキサント			
		50mg	100mg	150mg	200mg
解析対象例数	28	28	27	26	26
口の感覚鈍麻	0	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.7)	3 (11.5)
口の錯感覚	0	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (11.5)
味覚消失	0	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)
味覚異常	1 (3.6)	13 (46.4)	19 (70.4)	21 (80.8)	21 (80.8)
味覚減退	0	2 (7.1)	4 (14.8)	4 (15.4)	4 (15.4)

例数（%）　MedDRA Ver.17.1

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

<table>
<tr><td>結果
つづき</td><td>・重篤な副作用は、ゲーファピキサント 100mg 投与期間中の 1 例（血中クレアチニン増加）であった。
［症例詳細］70 代女性。投与期 2 の開始 7 日目（来院 29 日目）に、血管迷走神経反応、脱水、血中クレアチニン増加により入院し、投与は中止した。転帰は回復であり、検査結果はフォローアップでベースラインの値に戻った。血管迷走神経反応及び脱水は治験薬との因果関係はなく、急性腎不全と診断された。
コホート 2（低用量：ゲーファピキサント 7.5、15、30 及び 50mg、1 日 2 回投与）
・各投与期間中に発現した副作用の割合は、プラセボ、ゲーファピキサント 7.5、15、30 及び 50mg で、それぞれ 6.9%（2/29 例）、13.3%（4/30 例）、16.7%（5/30 例）、53.3%（16/30 例）、63.3%（19/30 例）であった。
表　いずれかの投与期間中に 5%（2 例）以上発現した副作用（安全性解析対象集団）
<table>
<tr><th rowspan="2">事象名</th><th rowspan="2">プラセボ</th><th colspan="4">ゲーファピキサント</th></tr>
<tr><th>7.5mg</th><th>15mg</th><th>30mg</th><th>50mg</th></tr>
<tr><td>解析対象例数</td><td>29</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td></tr>
<tr><td>口の錯感覚</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2　(6.7)</td><td>2　(6.7)</td></tr>
<tr><td>味覚消失</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2　(6.7)</td></tr>
<tr><td>味覚異常</td><td>0</td><td>2　(6.7)</td><td>2　(6.7)</td><td>14　(46.7)</td><td>16　(53.3)</td></tr>
<tr><td>鼻乾燥</td><td>0</td><td>2　(6.7)</td><td>2　(6.7)</td><td>2　(6.7)</td><td>2　(6.7)</td></tr>
</table>
例数（%）　MedDRA Ver.17.1
・重篤な副作用は、発現しなかった。</td></tr>
</table>

（海外後期第Ⅱ相用量漸増試験：010 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

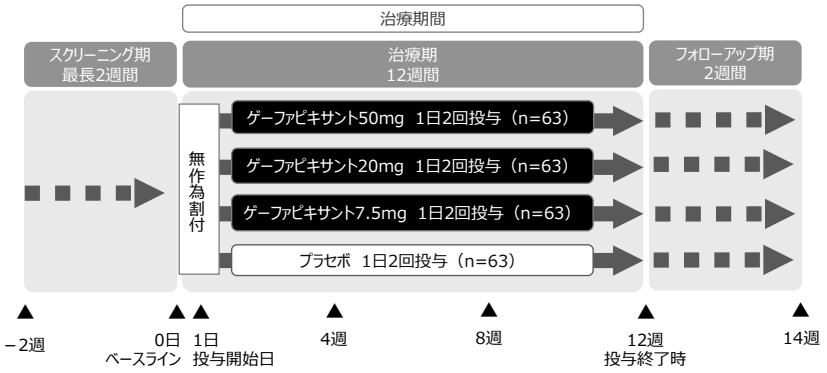
2）海外後期第Ⅱ相試験（012 試験：F02 製剤：外国人データ）[9)]

難治性の慢性咳嗽を有する患者に、ゲーファピキサント 7.5、20、50mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間投与したところ、ゲーファピキサント 50mg 1 日 2 回投与は 12 週間の治療期間を通して、プラセボと比較して起床中の客観的咳嗽頻度の減少に有効であることが示された。ゲーファピキサントの忍容性は概して良好であった。

<table>
<tr><td>目的</td><td>難治性の慢性咳嗽患者（外国人）における有効性及び安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験
デザイン</td><td>無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽を有する患者 253 例、44 施設（英国及び米国）</td></tr>
<tr><td>主な
登録基準</td><td>以下の基準に該当する男女を本試験に組み入れた。
・同意取得時に 18 歳以上 80 歳以下の者
・1 年以上続く難治性（治療抵抗性又は原因不明）の咳嗽を有する者［ACCP ガイドライン（2006 年）[10)]及び BTS ガイドライン（2006 年）[11)]に基づく］
・スクリーニング時の咳重症度 VAS が 40mm 以上の者
・過去 5 年以内に撮影された胸部 X 線又は胸部 CT スキャン上に、慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常が認められないと治験責任医師等が判断している者
・避妊することに同意した者</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>以下のいずれかの基準に該当する被験者は除外した。
・現在、喫煙している者
・過去 6 ヵ月以内に禁煙を開始した者
・ベースライン来院前 4 週以内又は治験中に ACE 阻害薬の服薬を開始した者
・1 秒間努力呼気量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）比が 60%未満の者
・ベースライン来院前 4 週以内に上気道又は下気道感染の病歴又は直近で重大な肺の状態の変化が認められた者
・嚢胞性線維症又は気管支拡張症の既往歴を有する者
・ベースライン来院前 1 週以内にオピオイド系薬剤を使用した者</td></tr>
</table>

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

主な 除外基準 つづき	・併用禁止薬の併用を要する者 - 咳嗽治療に対するオピオイド系薬剤（コデインを含む）はベースライン来院の 1 週間前から追跡調査来院まで禁止。咳嗽治療以外の目的でオピオイド系薬剤（コデインを含む）が必要な場合は、ベースライン来院の 1 週間以上前から一定用量で投与されており、依然として日常生活に支障のある咳嗽を有する被験者には併用可能であるが、投与期間中は一定用量を維持しなければならない。 - 咳嗽治療に対するプレガバリン、ガバペンチン、サリドマイド、又はアミトリプチリンはベースライン来院の 2 週間前から追跡調査来院まで禁止。咳嗽治療以外の目的で上記薬剤が必要な場合は、一定用量で投与されており、依然として日常生活に支障のある咳嗽を有する被験者には併用可能であるが、投与期間中は一定用量を維持しなければならない。 - ACE 阻害薬による治療をベースライン来院前 4 週以内又は治験中に開始してはならない - 咳嗽治療に対するデキストロメトルファン、グアイフェネシン、クロルフェニラミンマレイン酸塩の徐放錠、及びベンゾナテートはスクリーニング時から治験薬投与終了翌日まで禁止 ・BMI が 18kg/m^2 未満又は 40kg/m^2 以上の者 ・腎臓病又は閉塞性腎疾患を有する又は既往歴を有する者 ・三重リン酸塩腎臓／膀胱結石（腎結石／尿路結石）の病歴を有する者 ・炎症性腸疾患（クローン病、活動期潰瘍性大腸炎）又は短腸症候群などの腎結石の素因となる状態又は障害の病歴を有する者 ・スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^2 未満の者 ・スクリーニング前 2 年以内に悪性腫瘍の併発又は再発の病歴のある者（ただし、3 つ未満の切除された基底細胞癌は組入れ可能とする） ・スクリーニング時の収縮期血圧が 160mmHg を超える、又は拡張期血圧が 90mmHg を超える者 ・サルファ剤による皮膚の副作用、又はサルファ剤に対するアナフィラキシーを示唆する徴候・症状の病歴を有する者 ・妊娠又は授乳中の者
試験方法	ゲーファピキサント 7.5、20、50mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与した。 使用製剤：F02 製剤（有効成分：ゲーファピキサント） 
評価項目	<u>主要評価項目</u> 12 週時のゲーファピキサントの各投与量での起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量 <u>重要な副次評価項目</u> ・4 週時及び 8 週時のゲーファピキサントの各投与量での起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量 ・4 週時、8 週時及び 12 週時のゲーファピキサントの各投与量での 24 時間の客観的咳嗽頻度のベースラインからの変化量 ・フォローアップ来院時（14 週時）の起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化量 ・咳重症度 VAS 注） ・咳嗽頻度：胸部センサーとマイクを有するデジタル咳録音装置を用いて測定 ・咳重症度 VAS：0（咳をしない）、100（極めてひどい咳）の範囲に対応した 100mm の VAS を用いて、過去 24 時間の咳重症度を評価

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

評価項目 づづき	安全性評価項目 ・有害事象 ・味覚への影響 ・身体的所見（バイタルサイン、体重及び心電図を含む）、臨床検査（尿検査及び eGFR 評価を含む）
解析方法	有効性解析の主要解析対象集団は FAS（無作為割付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、主要評価項目についてベースライン時と投与期間中の投与後に各 1 回以上測定したすべての被験者）とした。 主要評価項目 起床中の咳嗽頻度を対数変換した上で反復測定に対する混合効果モデルを用いた。混合効果モデルには、投与群、時点、実施国、投与群と時点の交互作用を固定効果、及びベースライン値を共変量として含めた。一部のベースライン因子の影響を評価するために、年齢、性別、咳嗽の罹病期間などを共変量として追加し、探索的な反復測定に対する混合効果モデル解析を実施した。投与群ごとにベースラインからの最小二乗平均変化量と標準誤差、推定された投与群間差と 95%信頼区間及び P 値、プラセボと比較した起床中の咳嗽頻度の比の幾何平均の比を示した。ゲーファピキサント群のプラセボ群に対する変化率の減少率を $100*(e^{diff}-1)$により推定した。ここで diff は、自然対数変換した値の解析から得られる変化量の群間差を表す。主要評価項目のゲーファピキサント群とプラセボ群との比較については多重性を調整した。その他の有効性評価項目は多重性を調整せずに有意水準 0.05 で検定した。 ・多重性の調整 主要評価項目の多重比較に関して、試験全体の第一種の過誤の確率を 5%に制御するために逐次的な検定手順を採用した。有効性の主要評価項目におけるゲーファピキサント 50mg とプラセボ、ゲーファピキサント 20mg とプラセボ、ゲーファピキサント 7.5mg とプラセボの 3 つの比較について、階層的な方法で多重性を調整して試験全体の第一種の過誤の確率を制御した。 副次評価項目 主要評価項目と同様に解析した。
結果	〈解析対象集団〉 ・安全性解析対象集団（無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）：無作為に割り付けられた 253 例のうち、治験責任医師の判断により治験薬の投与開始前に中止したゲーファピキサント 7.5mg 群の 1 例を除く、ゲーファピキサント 7.5mg 群 63 例、ゲーファピキサント 20mg 群 63 例、ゲーファピキサント 50mg 群 63 例、プラセボ群 63 例合計 252 例 ・FAS：ゲーファピキサント 7.5mg 群 59 例、ゲーファピキサント 20mg 群 59 例、ゲーファピキサント 50mg 群 57 例、プラセボ群 61 例の合計 236 例 〈被験者背景〉 ・性別：男性 24%（60 例）、女性 76%（193 例） ・年齢（歳）（平均値±標準偏差[最小値－最大値]）：60.2±9.94[22-79] ・慢性咳嗽罹病期間（年）（平均値±標準偏差[最小値－最大値]中央値）：14.2±11.11[2-56]11.0 〈有効性〉 主要評価項目 ・12 週時の起床中の咳嗽頻度（FAS） ゲーファピキサント 50mg 群の 12 週時の起床中の咳嗽頻度は、プラセボ群と比較してベースラインから有意に減少した（P=0.0027）。ゲーファピキサント 50mg 群の起床中の咳嗽頻度のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して-37.0%（95%信頼区間：-53.3%～-14.9%）であった。ゲーファピキサント 20mg 群（-22.2%、P=0.093）及び 7.5mg 群（-22.0%、P=0.097）は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は示されなかった。

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

表　12 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント		
			7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	61 36.4±26.20 31.7[1.9-116.9] 15.8 , 49.4	59 48.3±95.83 27.5[1.3-733.5] 14.4 , 48.2	59 37.0±32.31 28.2[0.4-171.8] 14.1 , 53.4	57 39.8±40.59 28.0[2.7-268.2] 18.2 , 49.6
12 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	57 29.6±25.43 21.6[1.3-104.1] 7.7, 44.2	56 37.7±85.87 13.9[0.5-511.3] 6.5, 34.8	56 23.0±18.93 19.8[0.0-70.3] 6.6, 34.9	51 16.7±12.68 12.5[0.4-47.8] 6.0, 24.3
解析対象例数		61	59	59	57
ベースラインの幾何平均		27.6	27.4	24.1	28.8
12 週時の幾何平均		18.2	14.5	12.0	11.3
ベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§		0.67 (0.55, 0.83)	0.53 (0.43, 0.65)	0.52 (0.42, 0.65)	0.42 (0.34, 0.53)
プラセボ群に対する相対減少率（%） （95%信頼区間）†‡§ p値§♯		—	-22.0% (-41.8%, 4.6%) 0.0971	-22.2% (-42.0%, 4.3%) 0.0928	-37.0% (-53.3%, -14.9%) 0.0027

†：幾何平均の最小二乗推定値
‡：{（本剤群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比）－1} ×100
§：対数変換後の起床中の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、実施国、投与群と時点の交互作用を固定効果、対数変換後のベースライン値を共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定した経時データ型共分散分析モデルに基づく。
♯：有意水準両側5%、本剤高投与量群からの閉検定手順より仮説検定の多重性を調整

重要な副次評価項目

・4 週時及び 8 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

表　4 週時及び 8 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント		
			7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
4 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値 ［最小値-最大値］	60 27.0±24.56 18.1 [0.9-104.2]	55 32.7±77.41 14.8 [0.6-562.3]	59 25.1±24.59 16.1 [0.3-111.4]	55 19.0±15.68 14.3 [0.7-54.6]
8 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値 ［最小値-最大値］	57 26.6±19.66 23.7 [2.7-86.3]	56 35.9±89.22 13.3 [0.6-574.1]	59 24.4±23.21 18.5 [0.2-102.3]	51 18.4±19.31 12.4 [0.7-90.0]
解析対象例数		61	59	59	57
ベースラインの幾何平均		27.6	27.4	24.1	28.8
4 週時	幾何平均	17.7	14.2	14.4	11.8
	ベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.67 (0.55, 0.82)	0.54 (0.44, 0.66)	0.62 (0.50, 0.76)	0.41 (0.33, 0.50)
	プラセボで群に対する相対減少率（%） （95%信頼区間）†‡§ p値§♯	—	-19.0% (-39.1%, 7.7%) 0.1468	-7.5% (-30.3%, 22.7%) 0.5874	-39.0% (-54.2%, -18.7%) 0.0008
8 週時	幾何平均	19.5	12.9	12.5	10.7
	ベースラインと投与 8 週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.73 (0.59, 0.92)	0.50 (0.40, 0.63)	0.53 (0.43, 0.67)	0.41 (0.32, 0.51)
	プラセボ群に対する相対減少率（%） （95%信頼区間）†‡§ p値§♯	—	-32.0% (-50.6%, -6.6%) 0.0177	-27.2% (-46.9%, -0.0%) 0.0498	-44.8% (-60.1%, -23.6%) 0.0004

†：幾何平均の最小二乗推定値
‡：{（本剤群のベースラインと投与 4 週時/8 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 4 週時/8 週時の咳嗽頻度の比）－1} ×100
§：対数変換後の起床中の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、実施国、投与群と時点の交互作用を固定効果、対数変換後のベースライン値を共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定した経時データ型共分散分析モデルに基づく。
♯：有意水準両側 5%、本剤高投与量群からの閉検定手順より仮説検定の多重性を調整

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・4 週時、8 週時及び 12 週時の 24 時間（1 時間あたりの回数）の咳嗽頻度（FAS）

表　4 週時、8 週時及び 12 週時の 24 時間（1 時間あたりの回数）の咳嗽頻度（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント		
			7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
解析対象例数		61	59	59	57
ベースラインの幾何平均		20.5	20.0	17.6	21.9
4 週時	幾何平均	13.1	10.5	10.8	8.7
	ベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.66 (0.55, 0.81)	0.55 (0.45, 0.68)	0.63 (0.52, 0.77)	0.39 (0.32, 0.48)
	プラセボ群に対する相対減少率(%)（95%信頼区間）†‡§ p値§♯	－	-17.0% (-37.3%, 9.8%) 0.1914	-5.1% (-28.1%, 25.2%) 0.7099	-40.6% (-55.2%, -21.4%) 0.0003
8 週時	幾何平均	14.5	9.2	9.5	7.9
	ベースラインと投与 8 週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.73 (0.59, 0.91)	0.49 (0.39, 0.61)	0.55 (0.45, 0.69)	0.40 (0.32, 0.50)
	プラセボ群に対する相対減少率(%)（95%信頼区間）†‡§ p値§♯	－	-33.1% (-50.7%, -9.3%) 0.0099	-24.5% (-44.2%, 2.3%) 0.0695	-46.0% (-60.4%, -26.4%) 0.0001
12 週時	幾何平均	13.7	10.8	8.8	8.5
	ベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.68 (0.56, 0.83)	0.54 (0.44, 0.66)	0.53 (0.43, 0.65)	0.42 (0.34, 0.52)
	プラセボ群に対する相対減少率(%)（95%信頼区間）†‡§ p値§♯	－	-21.0% (-40.3%, 4.6%) 0.0991	-22.1% (-41.1%, 3.2%) 0.0811	-37.6% (-53.1%, -16.9%) 0.0014

†：幾何平均の最小二乗推定値
‡：{（本剤群のベースラインと投与 4 週時/8 週時/12 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 4 週時/8 週時/12 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100
§：対数変換後の24時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、実施国、投与群と時点の交互作用を固定効果、対数変換後のベースライン値を共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定した経時データ型共分散分析モデルに基づく。
♯：有意水準両側5%、本剤高投与量群からの閉検定手順より仮説検定の多重性を調整

・フォローアップ来院時（14週時）の咳嗽頻度のベースラインからの変化量（FAS）

12週時と比較して、いずれのゲーファピキサント群でも起床中及び24時間の咳嗽頻度の増加がみられた。いずれのゲーファピキサント群でも、14週時の起床中及び24時間の咳嗽頻度は、それぞれのベースライン値を下回ったままであった。ゲーファピキサント投与中止後の即時の反跳現象の明確な根拠は示されなかった。

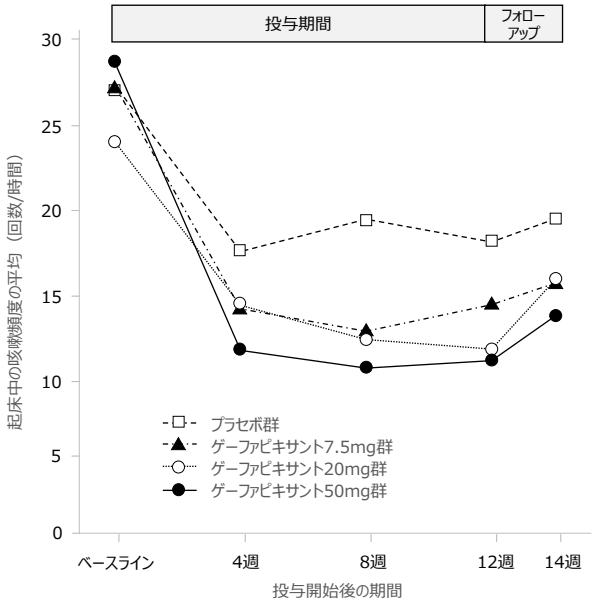
表　12週時及びフォローアップ来院時（14週時）の起床中及び24時間（1時間あたりの回数）の咳嗽頻度（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント		
			7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
解析対象例数		61	59	59	57
起床中の咳嗽頻度					
12 週時	例数	57	56	56	51
	平均値（標準偏差）	29.6（25.43）	37.7（85.87）	23.0（18.93）	16.7（12.68）
14週時（フォローアップ来院時）	例数	58	55	56	51
	平均値（標準偏差）	30.5（30.73）	39.5（73.02）	28.1（26.02）	23.6（23.21）
12週からの変化量	例数	57	55	56	50
	平均値（標準偏差）	1.2（21.42）	1.4（29.23）	5.1（18.18）	7.0（18.53）
24 時間の咳嗽頻度					
12週時	例数	57	56	56	51
	平均値（標準偏差）	21.4（17.77）	27.1（59.43）	16.7（13.70）	12.7（9.90）
14週時（フォローアップ来院時）	例数	58	55	56	51
	平均値（標準偏差）	22.2（21.39）	28.0（50.08）	21.7（21.61）	17.2（16.43）
12週からの変化量	例数	57	55	56	50
	平均値（標準偏差）	1.0（14.86）	0.6（20.84）	5.0（15.71）	4.6（13.69）

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき



例数					
プラセボ群	61	60	57	57	58
ゲーファピキサント7.5mg群	59	55	56	56	55
ゲーファピキサント20mg群	59	59	59	56	56
ゲーファピキサント50mg群	57	55	51	51	51

図　フォローアップ来院（14週時）までの
起床中の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の幾何平均（FAS）

・4 週時、8 週時及び 12 週時の咳重症度 VAS（FAS）

表　4 週時、8 週時及び 12 週時の咳重症度 VAS（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント		
			7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
解析対象例数		61	59	59	57
ベースライン	例数	61	59	59	57
	平均値（標準偏差）	57.4（23.13）	56.7（20.65）	58.3（25.12）	57.9（19.72）
4 週時	例数	60	58	59	57
	平均値（標準偏差）	40.4（25.47）	34.3（23.74）	38.5（26.95）	31.8（22.92）
	ベースラインからの変化量†	－	-6.4	-2.9	-9.8
			(-14.8, 1.9)	(-11.3, 5.4)	(-18.2, -1.4)
	p値		0.1318	0.4917	0.0228
8 週時	例数	58	58	59	51
	平均値（標準偏差）	40.3（22.69）	37.2（25.70）	37.2（27.96）	29.5（23.34）
	ベースラインからの変化量†	－	-2.6	-3.2	-10.7
			(-11.5, 6.2)	(-12.0, 5.6)	(-19.8, -1.7)
	p値		0.5540	0.4702	0.0197
12 週時	例数	56	55	57	51
	平均値（標準偏差）	39.3（28.11）	35.0（23.60）	34.0（26.80）	27.9（22.39）
	ベースラインからの変化量†	－	-4.4	-6.4	-11.2
			(-12.9, 4.0)	(-14.8, 2.0)	(-19.7, -2.6)
	p値		0.3020	0.1365	0.0108

†：最小二乗平均の差（95%信頼区間）

〈安全性〉

有害事象

・有害事象の発現割合は、プラセボ群 61.9%（39/63 例）、ゲーファピキサント 7.5mg 群 69.8%（44/63 例）、ゲーファピキサント 20mg 群 85.7%（54/63 例）、ゲーファピキサント 50mg 群 92.1%（58/63 例）であり、用量に依存して増加した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。ゲーファピキサント全投与群のうち。3.2%（6/189 例）が重度と判定された。

・最も発現頻度の高かった有害事象は味覚に関連する有害事象であり、ゲーファピキサント全投与群では、被験者の約 50%に発現した。ゲーファピキサント 50mg では、81.0%（51/63 例）に認められ、9.5%（6/63 例）が味覚に関連する有害事象のために投与を中止した。

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

表　各群のいずれかで 5%（4 例）以上発現した†有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント		
		7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
解析対象例数	63	63	63	63
口内乾燥	6 (9.5)	2 (3.2)	3 (4.8)	3 (4.8)
口の感覚鈍麻	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.3)	5 (7.9)
悪心	0	0	4 (6.3)	6 (9.5)
口腔内不快感	0	0	1 (1.6)	0
口の錯感覚	5 (7.9)	4 (6.3)	5 (7.9)	4 (6.3)
舌腫脹	0	0	1 (1.6)	0
鼻咽頭炎	2 (3.2)	0	4 (6.3)	0
上気道感染	2 (3.2)	5 (7.9)	9 (14.3)	6 (9.5)
尿路感染	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (7.9)	2 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (7.9)	2 (3.2)	0
尿中結晶陽性	0	1 (1.6)	0	0
味覚消失	1 (1.6)	0	3 (4.8)	13 (20.6)
味覚異常	3 (4.8)	6 (9.5)	21 (33.3)	30 (47.6)
頭痛	3 (4.8)	4 (6.3)	12 (19.0)	4 (6.3)
味覚減退	1 (1.6)	0	11 (17.5)	15 (23.8)
咳嗽	2 (3.2)	2 (3.2)	5 (7.9)	5 (7.9)
口腔咽頭痛	2 (3.2)	1 (1.6)	0	4 (6.3)
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	2 (3.2)
咽喉刺激感	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)

例数（%）　　MedDRA Ver.17.0

†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚異常、味覚過敏及び味覚減退）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで 1 例以上発現した事象を記載した。

・死亡に至った有害事象は発現しなかった。
・重篤な有害事象は、ゲーファピキサント 50mg 群の 1 例に発現した凍傷（治験薬との因果関係はどちらともいえない）であった。
・投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.2%（2/63 例）、ゲーファピキサント 7.5mg 群 3.2%（2/63 例）、ゲーファピキサント 20mg 群 4.8%（3/63 例）、ゲーファピキサント 50mg 群 15.9%（10/63 例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。
　- プラセボ群：嘔吐、胸部不快感、疲労、食欲減退、味覚異常、呼吸困難、潮紅が各 1 例
　- ゲーファピキサント 7.5mg 群：口の錯感覚、食欲減退が各 1 例
　- ゲーファピキサント 20mg 群：咳嗽が 2 例、口の錯感覚、流涎過多、上気道感染、筋痙縮、筋肉痛、寝汗、高血圧が各 1 例
　- ゲーファピキサント 50mg 群：味覚消失が 4 例、口の感覚鈍麻、味覚異常、味覚減退、咳嗽が各 2 例、悪心、口の錯感覚、疲労、倦怠感、凍傷、浮動性めまい、頭部不快感、神経圧迫が各 1 例
・投与期間中の血液学的検査、尿検査、eGFR、バイタルサイン、心電図間隔に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

副作用
・副作用の発現割合は、プラセボ群 34.9%（22/63 例）、ゲーファピキサント 7.5mg 群 30.2%（19/63 例）、ゲーファピキサント 20mg 群 68.3%（43/63 例）、ゲーファピキサント 50mg 群 87.3%（55/63 例）であった。

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

表　各群のいずれかで 5%（4 例）以上発現した†副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント		
		7.5mg 群	20mg 群	50mg 群
解析対象例数	63	63	63	63
口の感覚鈍麻	3　(4.8)	2　(3.2)	4　(6.3)	5　(7.9)
悪心	0	0	3　(4.8)	5　(7.9)
口の錯感覚	4　(6.3)	4　(6.3)	5　(7.9)	4　(6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5　(7.9)	1　(1.6)	0
味覚消失	1　(1.6)	0	3　(4.8)	13　(20.6)
味覚異常	3　(4.8)	6　(9.5)	21　(33.3)	30　(47.6)
頭痛	2　(3.2)	2　(3.2)	4　(6.3)	2　(3.2)
味覚減退	1　(1.6)	0	11　(17.5)	15　(23.8)
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	2　(3.2)
咽喉刺激感	1　(1.6)	1　(1.6)	1　(1.6)	2　(3.2)

例数（%）　　MedDRA Ver.17.0

†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚異常、味覚過敏及び味覚減退）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで 1 例以上発現した事象を記載した。

・重篤な副作用はゲーファピキサント 50mg 群の 1 例に発現した凍傷であった。

［症例詳細］40 代女性。治験薬投与開始 80 日目に、合併症である仙骨腸骨の断続的な痛みに対し保冷剤を使用した約 8 時間後に、臀部の 2 度凍傷のために入院加療となり、翌日退院した。治験薬の投与は中止された。転帰は後遺症で回復したとみなされた。本事象は、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」と判定された。

（海外後期第Ⅱ相試験：012 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

3）国内第Ⅱ相試験（033 試験：F04A 製剤）[9]

難治性の慢性咳嗽を有する日本人成人患者に、プラセボ及びゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回 4 週間投与した際に、ゲーファピキサント 45mg 群で、有害事象の発現割合はプラセボと比較して高かったが、重篤な有害事象は報告されず、有害事象による治験薬の投与中止は少なかった（45mg 群の薬疹 1 例）。また、24 時間の咳嗽頻度及び起床中の咳嗽頻度はプラセボと比較して減少を示さなかった。

目的	難治性の慢性咳嗽患者（日本人）におけるゲーファピキサントの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験
対象	難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽を有する日本人患者 23 例、16 施設（日本）
主な登録基準	以下の基準に該当する日本人の男女を本試験に組み入れた。 ・ 同意取得時に 20 歳以上の者 ・ 1 年以上続く慢性咳嗽があり、ACCP ガイドライン（2006 年）[10]に基づき難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽と診断された者 - 治療抵抗性の慢性咳嗽：咳嗽に関連すると考えられる原因疾患（胃食道逆流性疾患、喘息、上気道咳嗽症候群等）が臨床評価から示唆され、ACCP ガイドライン[10]に基づき適切な診断のための検査及び治療を受けているにもかかわらず咳嗽が継続する被験者と定義した。 - 原因不明の慢性咳嗽：ACCP ガイドライン[10]に基づいて咳嗽に関する臨床評価を行った結果、関連すると考えられる原因疾患が不明な被験者と定義した。 ・スクリーニング時及びベースライン時の咳重症度 VAS が 40mm 以上の者 ・胸部X線又は胸部CTスキャン（スクリーニング前5年以内かつ慢性咳嗽発症後に撮影されたもの）上に、慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の臨床的に重大な肺疾患が認められないと治験担当医師が判断している者 ・妊娠、授乳していない、妊娠可能でない、もしくは、避妊することに同意した女性

（国内第Ⅱ相試験：033 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

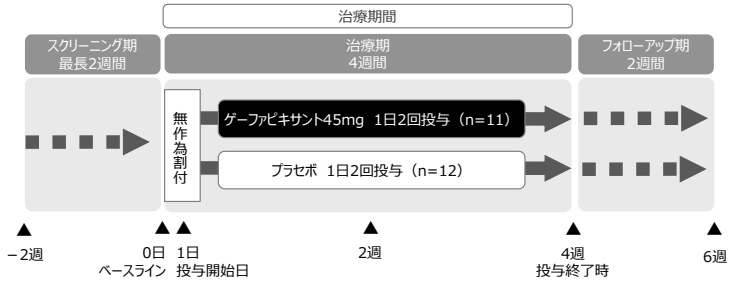
主な 除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合、本試験の対象から除外した。 ・現在、喫煙している者 ・スクリーニング前12ヵ月以内に禁煙を開始した者 ・過去に 20 pack-year を超える喫煙歴のある者 ・1秒間努力呼気量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）比が60%未満の者［過去1年以内にスパイロメトリーを実施しており、実施時の被験者の状態が安定していると治験担当医師が判断した場合］ ・スクリーニング前4週以内に、上気道又は下気道感染の病歴又は直近で臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた者 ・少なくとも2年にわたって、3ヵ月以上毎日続けて臨床的に有意な量の喀痰［おおよそテーブルスプーン1杯（大さじ1杯）を超える痰］を伴う咳嗽として定義される慢性気管支炎の病歴を有する者 ・現在、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬中の者又はスクリーニング前3ヵ月以内にアンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬した者 ・スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が50mL/min/1.73m^2未満の者［eGFRの日本人の推算式（日本腎臓学会）を用いる］ ・同意取得前5年以内に悪性腫瘍の病歴のある者。ただし、適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頚部上皮内癌は組入れ可能とする。 ・スクリーニング時の収縮期血圧が160mmHgを超える、又は拡張期血圧が90mmHgを超える者 ・全身症状の有無にかかわらずサルファ剤による皮膚の副作用を経験したことのある者、又はサルファ剤によるアナフィラキシーの病歴を有する者 ・前治療薬及び併用薬について以下に規定された制限を超えた治療が必要とされる者 - 咳嗽治療に対するオピオイド系薬剤（コデインを含む）は、スクリーニング時の1週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治験薬投与終了時まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的でのオピオイド系薬剤（コデインを含む）については、スクリーニング時の1週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治験薬投与終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である - 咳嗽治療に対するプレガバリン、ガバペンチン又はアミトリプチリンは、スクリーニング時の2週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治験薬投与終了時まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的での上記薬剤については、スクリーニング時の2週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治験薬投与終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である - 咳嗽治療に対するデキストロメトルファン、グアイフェネシン、ベンゾナテート及び他の市販薬又は処方薬は、スクリーニング時の2週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治験薬投与終了時まで新たに開始してはならない - 慢性咳嗽に関連するGERD、喘息、副鼻腔気管支症候群（SBS）又はアトピー咳嗽等に対する治療薬は、スクリーニング時の2週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治験薬投与終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である。本試験で許容した併用療法の例を以下に示す。 GERD：逆流防止療法（プロトンポンプ阻害薬又はH_2ブロッカー）又は消化管機能改善薬 喘息：気管支拡張薬、吸入ステロイド又は抗炎症薬 SBS：14員環マクロライド（エリスロマイシン等） アトピー咳嗽：抗ヒスタミン剤 - 咳嗽治療のための非薬物療法（理学療法、言語聴覚療法等）をスクリーニング開始日の3ヵ月前から治験薬投与終了時の来院まで禁止

（国内第Ⅱ相試験：033 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

試験方法

ゲーファピキサント錠 45mg 又はプラセボを 1 日 2 回 4 週間経口投与した。
使用製剤：F04A 製剤（有効成分：ゲーファピキサントクエン酸塩）



評価項目

主要評価項目
・有害事象を発現した被験者数
・有害事象により治験薬投与を中止した被験者数
副次評価項目
・4 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）
・4 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）
注）咳嗽頻度は、胸部センサーとマイクを有するデジタル咳録音装置を用いて測定

解析方法

有効性の主要解析対象集団は FAS（無作為割付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、評価項目についてベースライン時と投与期間中の投与後に各 1 回以上測定したすべての被験者）とした。
副次評価項目
主要解析は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて実施した。このモデルの反応ベクトルは、24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）の対数変換値における投与後のベースラインからの変化量であった。このモデルは投与群、性別を項とし、共変量は自然対数変換したベースライン値とした。ベースライン及び 4 週時に得られたすべての 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）を使用した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均（自然対数尺度上の LS mean）及び標準誤差を投与群別に、投与群間差の推定値（ゲーファピキサント群－プラセボ群）及び多重性を調整しない 95%信頼区間を示すこととした。
ゲーファピキサント群のプラセボに対する変化率の減少率を $100^{*}(e^{diff}-1)$ により推定した。ここで diff は、自然対数変換した解析から得られる変化量の群間差を表す。

結果

〈解析対象集団〉
安全性解析析対象集団（無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）及び FAS：ゲーファピキサント 45mg 群 11 例、プラセボ群 12 例
〈被験者背景〉（無作為化されたすべての被験者）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント 45mg 群
被験者数		12	11
性別	男	3（25.0）	3（27.3）
	女	9（75.0）	8（72.7）
年齢（歳）	＜ 60	7（58.3）	8（72.7）
	60 ≦	5（41.7）	3（27.3）
	平均値(標準偏差)[最小値-最大値]	57.2(11.7)[37.0-77.0]	54.5(15.7)[29.0-77.0]
体重（kg）	平均値(標準偏差)[最小値-最大値]	61.1(13.0)[47.3-83.0]	65.4(18.1)[41.7-95.5]
BMI(kg/m²)	平均値(標準偏差)[最小値-最大値]	24.3(5.2)[19.1-32.9]	25.6(5.5)[18.9-35.9]
罹病期間（年）	＜ 10	6（50.0）	7（63.6）
	10 ≦	6（50.0）	4（36.4）
	平均値(標準偏差) 中央値[最小値-最大値]	11.8（6.2） 9.0[5.0-22.0]	12.2（14.7） 7.0[4.0-55.0]
慢性咳嗽の診断	治療抵抗性	9（75.0）	10（90.9）
	原因不明	3（25.0）	1（9.1）
喫煙歴	あり	2（16.7）	3（27.3）
	なし	10（83.3）	8（72.7）

例数(%)

（国内第Ⅱ相試験：033 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

〈安全性〉

主要評価項目

有害事象

・有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 81.8%（9/11 例）、プラセボ群で 16.7%（2/12 例）であった。内訳は、ゲーファピキサント 45mg 群で、味覚異常が 63.6%（7/11 例）、動悸、胃炎、口腔内不快感、口の錯感覚、歯痛、上咽頭炎、肺炎、接触皮膚炎、薬疹、そう痒症が各 9.1%（1/11 例）であった。プラセボ群では、リンパ節炎、感音性難聴、外耳炎、発声障害が各 8.3%（1/12 例）であった。

・死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

・投与中止に至った有害事象は、ゲーファピキサント 45mg 群の 1 例に発現した薬疹であった（治験薬との因果関係ありと判断された）。

副作用

・副作用の発現割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 72.7%（8/11 例）、プラセボ群で 0%（0/12 例）であった。内訳は、ゲーファピキサント 45mg 群で、味覚異常が 63.6%（7/11 例）、口腔内不快感、口の錯感覚、薬疹が各 9.1%（1/11 例）であった。

・重篤な副作用は認められなかった。

・投与中止に至った副作用は、ゲーファピキサント 45mg 群の 1 例に発現した薬疹であった。

〈有効性〉

副次評価項目

・4 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

表　4 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群	プラセボ群	ゲーファピキサント 45mg 群
解析対象例数	12	11
ベースラインの幾何平均（標準偏差）	15.4（15.38）	12.4（21.22）
4 週時の幾何平均（標準偏差）	5.2（8.49）	10.6（12.37）
ベースラインと投与4週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.36 （0.16，0.79）	0.80 （0.35，1.81）
プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡§	－	121.3 （-29.1，590.8）

†：幾何平均の最小二乗推定値

‡：{（本剤群のベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100

§：対数変換後の咳嗽頻度に対して、投与群、性別を固定効果、自然対数変換したベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

・4 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

表　4 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群	プラセボ群	ゲーファピキサント 45mg 群
解析対象例数	12	
ベースラインの幾何平均（標準偏差）	19.6（18.25）	15.2（26.23）
4 週時の幾何平均（標準偏差）	6.9（10.92）	13.6（15.21）
ベースラインと投与4週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§	0.38 （0.18，0.82）	0.82 （0.37，1.82）
プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡§	－	114.7 （-29.3，552.3）

†：幾何平均の最小二乗推定値

‡：{（本剤群のベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 4 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100

§：対数変換後の咳嗽頻度に対して、投与群、性別を固定効果、自然対数変換したベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

（国内第Ⅱ相試験：033 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

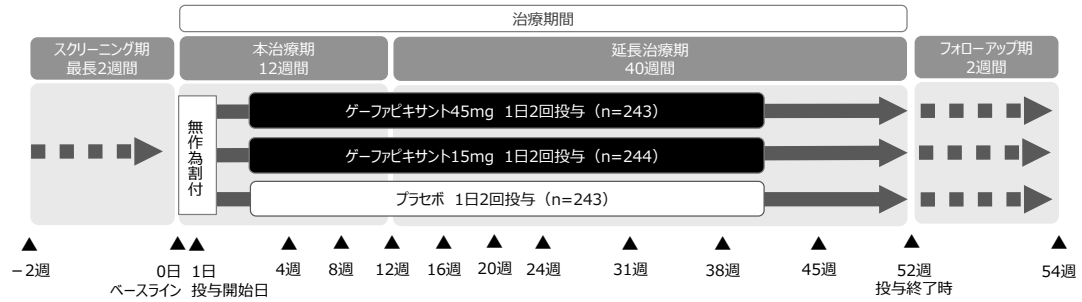
①国際共同第Ⅲ相試験（027 試験：F04A 製剤：日本人を含む）[9)]

目的：難治性の慢性咳嗽を有する成人患者（外国人及び日本人）におけるゲーファピキサント 15 及び 45mg の有効性及び安全性を評価する（投与期間 52 週間、評価 12 週時）

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験
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 732 例（うち日本人 34 例） 156 施設［17 ヵ国（アルゼンチン、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ハンガリー、イスラエル、日本、ペルー、ポーランド、韓国、スペイン、台湾、トルコ、英国、ウクライナ、米国)］
主な登録基準	以下の基準に該当する者を本試験に組み入れた。 ・同意取得時に 18 歳以上の男女 ・咳嗽が 1 年以上継続し、かつ難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽と診断された者 －治療抵抗性の慢性咳嗽：咳嗽に関連すると考えられる原因疾患［胃食道逆流症（GERD)、喘息、上気道咳嗽症候群等］が臨床評価から示唆され、ACCP のガイドライン [10)]に基づき適切な診断のための検査と治療を受けているにもかかわらず咳嗽が継続する被験者と定義した。 －原因不明の慢性咳嗽：ACCP のガイドライン [10)]に基づいて咳嗽に関する臨床評価を行った結果、関連すると考えられる原因疾患が不明な被験者と定義した。 ・スクリーニング時及びベースライン時の咳重症度 VAS が 40mm 以上の者 ・胸部 X 線又は胸部 CT スキャン（スクリーニング前 5 年以内かつ慢性咳嗽発症後に撮影されたもの）上に、慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の臨床的に重大な肺疾患が認められないと治験担当医師が判断した者 ・妊娠、授乳していない、妊娠可能でない、もしくは、避妊することに同意した女性
主な除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合、本試験の対象から除外した。 ・現在、喫煙している者 ・スクリーニング前 12 ヵ月以内に禁煙を開始した者 ・過去に 20 pack-year を超える喫煙歴のある者 ・1 秒間努力呼気量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）比が 60%未満の者 ・スクリーニング前 4 週間以内に、上気道又は下気道感染の病歴又は直近で臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた者 ・少なくとも 2 年にわたって、3 ヵ月以上毎日続けて臨床的に有意な量の喀痰［おおよそテーブルスプーン 1 杯を超える痰］を伴う咳嗽として定義される慢性気管支炎の病歴を有する者 ・現在、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬中の者又はスクリーニング前 3 ヵ月以内にアンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬した者 ・スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}未満、又はスクリーニング時の eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上、50mL/min/1.73m^{2}未満かつ血清クリアチニンがスクリーニング時の 6 か月以上前に測定した値と比較して 50%以上上昇した者 ・同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の病歴のある者。ただし、適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頸部上皮内癌は組入れ可能とする ・スクリーニング時の収縮期血圧が 160mmHg を超える、又は拡張期血圧が 90mmHg を超える者 ・全身症状の有無にかかわらずサルファ剤による皮膚の副作用を経験したことのある者、又はサルファ剤によるアナフィラキシーの病歴を有する者 ・前治療薬・併用薬について以下に規定された制限を超えた治療が必要とされる者 －咳嗽治療に対するオピオイド系薬剤（コデインを含む）は、スクリーニング開始日の 1 週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治療期間終了時まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的でのオピオイド系薬剤（コデインを含む）については、スクリーニング開始日の 1 週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治療期間終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

主な 除外基準 つづき	- 咳嗽治療に対するプレガバリン、ガバペンチン又はアミトリプチリンは、スクリーニング開始日の 2 週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治療期間終了時まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的での上記薬剤については、スクリーニング開始日の 2 週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治療期間終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である - 咳嗽治療に対するデキストロメトルファン、グアイフェネシン、ベンゾナテート及び他の市販薬又は処方薬は、スクリーニング開始日の 2 週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治療期間終了時まで新たに開始してはならない - 慢性咳嗽に関連する GERD、喘息、副鼻腔気管支症候群（SBS）又はアトピー咳嗽等に対する治療薬は、スクリーニング開始日の 2 週間以上前から一定のレジメンで投与されており、かつ治験担当医師が治療期間終了までレジメン変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である。治療を変更する場合には治験依頼者と協議の必要がある。治療の例を以下に示す GERD：逆流防止療法（プロトンポンプ阻害薬又は H_2 ブロッカー）又は消化管機能改善薬 喘息：気管支拡張薬、吸入ステロイド又は抗炎症薬 SBS：14員環マクロライド（エリスロマイシン等） アトピー咳嗽：抗ヒスタミン剤 - 咳嗽治療のための非薬物療法（理学療法、言語聴覚療法等）はスクリーニング開始日の 3 ヵ月前から治験薬投与終了時の来院まで禁止
試験方法	ゲーファピキサント錠 15mg、ゲーファピキサント錠 45mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝晩（約 12 時間間隔）で 52 週間経口投与した。 組入れ基準に合致した被験者をゲーファピキサント 15mg、ゲーファピキサント 45mg 又はプラセボの 3 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。 使用製剤：F04A 製剤（有効成分：ゲーファピキサントクエン酸塩） 
評価項目	<u>主要評価項目</u>： ・12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数） ・有害事象を発現した被験者数 ・有害事象により治験薬投与を中止した被験者数 <u>副次評価項目</u>： ・12 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数） ・12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）において、ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合 ・12 週時における咳重症度日誌の合計スコアの週平均において、ベースラインから 1.3 ポイント以上減少した被験者の割合 ・12 週時における咳重症度日誌の合計スコアの週平均において、ベースラインから 2.7 ポイント以上減少した被験者の割合 ・12 週時における咳重症度 VAS において、ベースラインから 30mm 以上の減少を示した被験者の割合 ・12 週時における Leicester 咳問診票の合計スコアにおいて、ベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

評価項目 づづき	注） ・咳嗽頻度：胸部センサーとマイクを有するデジタル咳録音装置を用いて測定 ・咳重症度日誌：7 項目の質問から構成され、咳嗽頻度（3 項目）、咳嗽の強度（2 項目）及び咳嗽による支障（2 項目）を 0～10 の 11 段階で被験者が評価する。スコアが高いほど重症 ・咳重症度 VAS：0（咳をしない）、100（極めてひどい咳）の範囲に対応した 100mm の VAS を用いて過去 24 時間の咳重症度を評価 ・Leicester 咳問診票：身体的、社会的及び精神的機能の 3 つの個別領域の 19 項目の質問で構成され、各質問は、1～7 ポイントの 7 段階のリッカート尺度で評価する。個別領域における質問を平均したスコアを合計した 3～21 ポイントを合計スコアとする。スコアが高いほど QOL が良好 ・本試験と海外第Ⅲ相試験 030 試験は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検の第Ⅲ相試験であり、組入れ基準、投与法及び評価項目が同一である。
解析方法	有効性解析の主要解析対象集団は FAS（無作為割付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、評価項目についてベースライン時と投与期間中の投与後に各 1 回以上測定したすべての被験者）とした。 <u>主要評価項目</u> 解析には、対数変換データに対する経時データ型共分散分析モデルを用いた。このモデルでは、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別及び地域を固定効果とし、自然対数変換したベースライン値及び自然対数変換したベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。無構造型の共分散行列を用いて、反復測定値間の相関をモデル化した。多重性を調整した他の有効性評価項目は、12 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）、12 週時の 24 時間の咳嗽頻度がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合とした。 ・早期に治験薬投与を中止した被験者の治験薬投与中止後に収集した有効性データもすべて解析に含めた。 ・主要評価項目及び重要な副次評価項目に関するゲーファピキサント 45mg 群及びゲーファピキサント 15mg 群の検定について、次項に記載の固定順序を用いて多重性を調整した。 ・次に示す 12 週時の有効性評価項目を、主要評価項目、副次評価項目の順に検定した。なお、主要評価項目についてゲーファピキサント 45mg 群、ゲーファピキサント 15mg 群の順で検定した。その後 2 つの副次評価項目のゲーファピキサント 45mg 群を以下の順序で検定し、さらに同様の順序でゲーファピキサント 15mg 群を検定した。 1）24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（主要評価項目） 2）起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（副次評価項目） 3）24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合（副次評価項目） ・主要解析結果の頑健性を検討するために、欠測値に関する感度解析を実施した。経時データ型共分散分析モデルを用いた主要解析では、データは missing-at-random と仮定した。また、感度解析として、missing-not-at-random の仮定に基づき Tipping Point 及び Jump to Reference 等の解析を実施した。
結果	〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団（無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）及び FAS：ゲーファピキサント 45mg 群：無作為に割り付けられた 244 例のうち 1 回も投与されなかった 1 例を除く 243 例、ゲーファピキサント 15mg 群：無作為に割り付けられた 244 例、プラセボ群：無作為に割り付けられた 244 例のうち 1 回も投与されなかった 1 例を除く 243 例 〈被験者の内訳〉 ・ゲーファピキサント 45mg 群では、無作為化された 244 例中 184 例（75.4%）が試験を完了した。治験薬が投与された 243 例中 147 例（60.5%）が治験薬の投与を完了し、96 例（39.5%）が治験薬の投与を中止した。投与中止理由の内訳は、有害事象が 52 例（21.4%）、被験者の自己都合が 40 例（16.5%）、コンプライアンス違反が 2 例（0.8%）、フォローアップ欠如、妊娠が各 1 例（0.4%）であった。

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・ゲーファピキサント 15mg 群では、無作為化された 244 例中 200 例（82.0%）が試験を完了した。治験薬を投与された 244 例中 187 例（76.6%）が治験薬の投与を完了し、57 例（23.4%）が治験薬の投与を中止した。投与中止理由の内訳は、被験者の自己都合が 38 例（15.6%）、有害事象が 15 例（6.1%）、死亡、フォローアップ欠如、コンプライアンス違反、その他が各 1 例（0.4%）であった。

・プラセボ群では、無作為化された 244 例中 199 例（81.6%）が試験を完了した。治験薬が投与された 243 例中 183 例（75.3%）が治験薬の投与を完了し、60 例（24.7%）が治験薬の投与を中止した。投与中止理由の内訳は、被験者の自己都合が 41 例（16.9%）、有害事象が 13 例（5.3%）、死亡、フォローアップ欠如が各 2 例（0.8%）、医師の判断、その他が各 1 例（0.4%）であった。

〈被験者背景〉（無作為化され、治験薬を投与された被験者）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント 15mg 群	ゲーファピキサント 45mg 群
被験者数		243	244	243
性別	男	62 (25.5)	63 (25.8)	63 (25.9)
	女	181 (74.5)	181 (74.2)	180 (74.1)
年齢（歳）	＜ 65	146 (60.1)	152 (62.3)	148 (60.9)
	65 ≦	97 (39.9)	92 (37.7)	95 (39.1)
	平均値(標準偏差)［最小値-最大値］	57.9 (13.1)［21-81］	59.6 (11.7)［22-89］	59.4 (13.1)［19-85］
体重（kg）	平均値(標準偏差)［最小値-最大値］	74.30 (16.56)［43-142］	76.63 (17.52)［42-126］	74.45 (18.42)［42-137］
BMI（kg/m²）	平均値(標準偏差)［最小値-最大値］	28.04 (5.56)［18-53］	28.72 (5.80)［17-50］	27.96 (5.86)［16-54］
罹病期間（年）	＜ 10	127 (52.3)	130 (53.3)	134 (55.1)
	10 ≦	116 (47.7)	114 (46.7)	109 (44.9)
	平均値(標準偏差)中央値[最小値ー最大値]	11.72 (9.92)9.00［2-59］	11.80 (9.13)9.00［2-45］	11.24 (9.36)8.00［2-56］
慢性咳嗽の診断	治療抵抗性	148 (60.9)	141 (57.8)	139 (57.2)
	原因不明	95 (39.1)	103 (42.2)	104 (42.8)
喫煙歴	なし	180 (74.1)	181 (74.2)	168 (69.1)
	あり	63 (25.9)	63 (25.8)	75 (30.9)
併存疾患	なし	0	0	0
	あり	243 (100.0)	244 (100.0)	243 (100.0)
主な疾患名†	喘息	97 (39.9)	94 (38.5)	106 (43.6)
	胃食道逆流性疾患	108 (44.4)	100 (41.0)	88 (36.2)
	高血圧	72 (29.6)	85 (34.8)	85 (35.0)
	アレルギー性鼻炎	48 (19.8)	48 (19.7)	48 (19.8)
	季節性アレルギー	20 (8.2)	18 (7.4)	26 (10.7)
	上気道咳症候群	20 (8.2)	13 (5.3)	17 (7.0)
	鼻炎	11 (4.5)	14 (5.7)	12 (4.9)
	胃炎	19 (7.8)	11 (4.5)	9 (3.7)
	慢性閉塞性肺疾患	4 (1.6)	7 (2.9)	6 (2.5)
前治療薬/併用薬	なし	9(3.7)/9(3.7)	9(3.7)/10(4.1)	6(2.5)/11(4.5)
	あり	234(96.3)/234(96.3)	235(96.3)/234(95.9)	237(97.5)/232(95.5)
主な治療薬群名‡	閉塞性気道疾患治療薬	182(74.9)/145(59.7)	178(73.0)/139(57.0)	183(75.3)/152(62.6)
	胃酸関連障害用薬	146(60.1)/122(50.2)	143(58.6)/121(49.6)	147(60.5)/120(49.4)
	耳鼻科用製剤	147(60.5)/112(46.1)	139(57.0)/109(44.7)	145(59.7)/112(46.1)
	全身性の抗ヒスタミン薬	98(40.3)/83(34.2)	88(36.1)/69(28.3)	96(39.5)/80(32.9)
	咳嗽及びかぜ製剤	98(40.3)/60(24.7)	99(40.6)/50(20.5)	99(40.7)/61(25.1)
	鎮痛薬	115(47.3)/127(52.3)	115(47.1)/125(51.2)	125(51.4)/122(50.2)
	眼科用製剤	124(51.0)/128(52.7)	116(47.5)/126(51.6)	122(50.2)/126(51.9)

例数(%)
†：慢性咳嗽に関連する併存疾患で頻度が高かったもの及び関連しない併存疾患の 15%以上
‡：慢性咳嗽又は慢性咳嗽に関連する併存疾患に対して多く使用された前治療薬及び併用薬並びにその他の併存疾患に対して多く使用された併用薬

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

〈有効性〉

主要評価項目

・12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

ゲーファピキサント 45mg 群での 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（P=0.041）。プラセボ群に対する相対減少率（95%信頼区間）は-18.45%（-32.92、-0.86）であった。

ゲーファピキサント 15mg 群での 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められず、プラセボ群を上回るベネフィットは示されなかった。

表　12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	232 38.1±79.42 25.4[0.4-1055.5] 12.3, 42.6	235 26.8±21.13 21.1[0.8,131.3] 12.5, 35.5	237 28.5±37.14 19.2[0.2-386.4] 11.6, 33.9
12 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	216 20.8±45.94 11.2[0.2-562.7] 4.9, 25.3	218 15.5±14.76 10.8[0.1-100.4] 5.3, 21.1	199 14.4±19.24 8.5[0.0-174.3] 3.5, 18.6
解析対象例数		222	227	217
ベースラインの幾何平均*		22.83	19.86	18.24
12 週時の幾何平均*		10.33	9.66	7.05
ベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§		0.47 (0.41, 0.54)	0.48 (0.41, 0.55)	0.38 (0.33, 0.44)
プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡§ p値§♯		－	1.56 (-16.13, 22.99) 0.874	-18.45 (-32.92, -0.86) 0.041

＊：評価項目のベースライン時及び投与 12 週後の欠測がない被験者のデータに基づく

†：幾何平均の最小二乗推定値

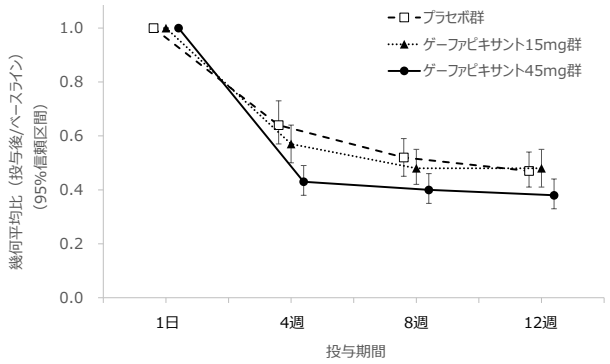
‡：{（本剤群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100

§：対数変換後の24時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。

♯：有意水準両側4.99%。仮説検定の多重性を調整するために、45mg群とプラセボ群との比較で統計的に有意であった場合に、15mg群とプラセボ群との比較を実施

・24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の推移

ゲーファピキサント45mg群ではプラセボ群と比較して、4週時から12週時まで一貫してベースラインからの減少が大きかった。



例数			
プラセボ群	217	208	205
ゲーファピキサント15mg群	224	218	210
ゲーファピキサント45mg群	207	199	194

図　12 週時までの 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）の推移

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

副次評価項目

・12 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

表　12 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	232 50.9±103.12 33.3[0.6-1302.8] 16.8，58.3	235 35.2±27.49 27.9[1.1-157.2] 15.9，46.7	237 37.4±46.01 25.1[0.3-449.5] 14.5，42.6
12 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	216 27.7±65.98 15.0[0.1-873.7] 6.3，33.1	218 20.2±19.68 14.6[0.1-129.3] 7.0，28.0	199 19.0±26.54 11.1[0.1-257.4] 4.7，23.1
解析対象例数		222	227	217
ベースラインの幾何平均*		30.43	25.81	24.05
12 週時の幾何平均*		13.40	12.57	9.14
ベースラインと投与12週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§		0.46 (0.40，0.53)	0.47 (0.41，0.55)	0.38 (0.33，0.44)
プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡§ p値§♯		－	2.95 (-15.33，25.19) 0.770¶	-17.68 (-32.57，0.50) 0.056¶

＊：評価項目のベースライン時及び投与 12 週後の欠測がない被験者のデータに基づく
†：幾何平均の最小二乗推定値
‡：{（本剤群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比）／（プラセボ群のベースラインと投与 12 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100
§：対数変換後の24時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。
♯：有意水準両側4.99%
¶：ステップダウン法に従い、参考値

・12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合（FAS）

表　12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）がベースラインから
30%以上減少した被験者の割合（FAS）

投与群	プラセボ群	ゲーファピキサント	
		15mg 群	45mg 群
例数（%）	136/205（66.3%）	135/210（64.3%）	134/194（69.1%）
解析に含まれる被験者数†	222	227	217
レスポンダーの割合†♯	65.9%	66.2%	69.9%
プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）† p値†	－	1.01 (0.66，1.55) 0.948‡	1.20 (0.77，1.86) 0.416‡

例数（%）：レスポンダーの例数/12週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）のベースライン値及び24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
‡：ステップダウン法に従い、参考値
♯：12 週時のモデルベースのレスポンダー

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・12週時の咳重症度日誌の合計スコアの週平均がベースラインから1.3及び2.7ポイント以上減少した被験者の割合（FAS）

表　12週時の咳重症度日誌の合計スコアの週平均がベースラインから1.3及び2.7ポイント以上減少した被験者の割合（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	241 6.2±1.53 6.2[1.4-10.0] 5.1, 7.2	244 6.1±1.69 6.2[2.0, 10.0] 4.9, 7.4	243 6.1±1.45 6.2[2.4-10.0] 5.1, 7.1
12 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	213 4.3±2.15 4.3[0.0-10.0] 2.6, 5.7	217 3.9±2.23 3.8[0.1-8.9] 2.2, 5.7	204 3.6±2.31 3.4[0.0-9.5] 1.9, 5.2
1.3 ポイント以上減少	例数（%）	112/211（53.1%）	137/217（63.1%）	129/204（63.2%）
	解析に含まれる被験者数†‡	237	241	234
	レスポンダーの割合†§	52.4%	62.1%	60.5%
	プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†	－	1.48 (1.01, 2.18)	1.39 (0.94, 2.05)
2.7ポイント以上減少	例数（%）	65/211（30.8%）	87/217（40.1%）	84/204（41.2%）
	解析に含まれる被験者数†‡	237	241	234
	レスポンダーの割合†§	28.6%	37.9%	40.1%
	プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†	－	1.53 (1.01, 2.30)	1.68 (1.11, 2.54)

例数（%）：レスポンダーの例数/12週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、咳重症度日誌の合計スコアの週平均のベースライン値及び咳重症度日誌の合計スコアの週平均のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
‡：52 週までの全規定日データを含む
§：12 週時のモデルベースのレスポンダー

・12週時の咳重症度VASの週平均がベースラインから30mm以上減少した被験者の割合（FAS）

表　12週時の咳重症度VASの週平均がベースラインから30mm以上減少した被験者の割合（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	241 69.1±13.85 69.0[37.6, 100.0] 58.7, 78.9	244 68.2±15.01 67.5[30.4, 100.0] 57.8, 78.6	243 67.9±12.83 67.6[27.0, 99.3] 57.6, 76.7
12 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	213 49.4±24.32 50.1[1.7, 98.9] 32.1, 65.6	217 45.9±25.64 46.7[0.7, 98.6] 23.3, 66.7	204 40.8±24.56 43.1[0.0, 97.4] 20.6, 58.1
30mm 以上減少した例数（%）		63/211（29.9%）	79/217（36.4%）	87/204（42.6%）
解析に含まれる被験者数†‡		237	241	234
レスポンダーの割合†§		31.3%	36.7%	41.2%
プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†		－	1.27 (0.86, 1.89)	1.54 (1.03, 2.30)

例数（%）：レスポンダーの例数/12週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、咳重症度VASの週平均のベースライン値及び咳重症度VASの週平均のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
‡：52 週までの全規定日データを含む
§：12 週時のモデルベースのレスポンダー

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・12週時のLeicester咳問診票の合計スコアがベースラインから1.3ポイント以上増加した被験者の割合（FAS）

表　12週時のLeicester咳問診票の合計スコアがベースラインから
1.3ポイント以上増加した被験者の割合（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第１四分位点、第３四分位点	229 10.0±3.08 9.9[3.3-19.0] 7.7, 12.0	233 10.5±2.86 10.6[3.8-17.9] 8.3, 12.6	236 10.5±2.73 10.6[3.3-17.9] 8.5, 12.4
12 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第１四分位点、第３四分位点	209 12.9±3.86 13.2[4.4-20.5] 10.0, 15.6	208 13.7±3.73 13.6[4.3-20.8] 11.0, 16.6	198 13.9±3.78 13.8[3.7-21.0] 11.2, 16.8
例数（%）		123/196（62.8%）	139/200（69.5%）	134/194（69.1%）
解析に含まれる被験者数†‡		217	226	214
レスポンダーの割合†§		61.3%	68.8%	67.3%
プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†		－	1.39 (0.92, 2.12)	1.30 (0.85, 1.98)

例数（%）：レスポンダーの例数/12週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、Leicester咳問診票の合計スコアのベースライン値及びLeicester咳問診票の合計スコアのベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
‡：52 週までの全規定日データを含む
§：12 週時のモデルベースのレスポンダー

〈安全性〉

有害事象

・有害事象の発現割合は、プラセボ群 75.7%（184/243 例）、ゲーファピキサント 15mg 群 76.2%（186/244 例）、ゲーファピキサント 45mg 群 85.6%（208/243 例）であった。
・味覚に関連する有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 45mg 群及びゲーファピキサント 15mg 群のいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。その他の有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 45mg 群及びゲーファピキサント 15mg 群で同程度であった。

表　各群のいずれかで 5%（13 例）以上発現した†有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント		事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント	
		15mg 群	45mg 群			15mg 群	45mg 群
解析対象例数	243	244	243	解析対象例数	243	244	243
下痢	14（5.8）	15（6.1）	12（4.9）	味覚消失	0	3（1.2）	33（13.6）
口内乾燥	6（2.5）	7（2.9）	13（5.3）	味覚不全	8（3.3）	22（9.0）	88（36.2）
口の感覚鈍麻	0	2（0.8）	10（4.1）	頭痛	31（12.8）	34（13.9）	29（11.9）
悪心	13（5.3）	8（3.3）	17（7.0）	味覚過敏	0	0	3（1.2）
口の錯感覚	1（0.4）	4（1.6）	8（3.3）	味覚減退	1（0.4）	5（2.0）	13（5.3）
気管支炎	11（4.5）	20（8.2）	11（4.5）	味覚障害	2（0.8）	2（0.8）	24（9.9）
上咽頭炎	51（21.0）	47（19.3）	50（20.6）	尿路結石	0	2（0.8）	1（0.4）
上気道感染	9（3.7）	18（7.4）	13（5.3）	結晶尿	1（0.4）	0	0
尿路感染	11（4.5）	14（5.7）	9（3.7）	血尿	2（0.8）	4（1.6）	7（2.9）
尿中結晶	0	0	1（0.4）	腎結石症	1（0.4）	2（0.8）	0
尿中結晶陽性	5（2.1）	5（2.0）	4（1.6）	尿管結石症	1（0.4）	0	0
関節痛	8（3.3）	13（5.3）	9（3.7）	喘息	17（7.0）	9（3.7）	11（4.5）
背部痛	19（7.8）	14（5.7）	20（8.2）	咳嗽	10（4.1）	14（5.7）	17（7.0）
				口腔咽頭痛	10（4.1）	13（5.3）	14（5.8）

例数（%）　　MedDRA Ver.23.0
†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで１例以上発現した事象を記載した。

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして１回 45mg を１日２回経口投与である。

結果
つづき

・死亡例は、試験期間中にプラセボ群で2例（偶発的死亡：交通事故、死亡：原因不明死）、投与終了14日後までのフォローアップ期間より後にゲーファピキサント15mg群で1例（気道感染）が報告されたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。
［気道感染の症例詳細］80代男性。132日目まで治験薬投与、136日目に上咽頭炎（非重篤な有害事象）を発症し、イブプロフェンで治療した。狭心症、化膿性咳嗽、呼吸困難（非重篤な有害事象）が続発し、146日目に呼吸器感染症のため来院したが、心肺停止状態となり146日目に病院で死亡した。
・重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群5.8%（14/243例）、ゲーファピキサント15mg群7.0%（17/244例）、ゲーファピキサント45mg群5.3%（13/243例）であった。
・投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群5.8%（14/243例）、ゲーファピキサント15mg群6.1%（15/244例）、ゲーファピキサント45mg群21.0%（51/243）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。
- プラセボ群：頭痛、そう痒症が各2例、腹痛、腹壁嚢胞、下痢、偶発的死亡、無力症、死亡、非小細胞肺癌、片頭痛、尿管結石症、咳嗽、発疹、高血圧クリーゼが各1例
- ゲーファピキサント15mg群：胃食道逆流性疾患、味覚不全が各2例、心アミロイドーシス、下痢、嘔吐、過敏症、気道感染、筋力低下、肺腺癌、ファーター膨大部の悪性新生物、脳血管発作、失神、呼吸困難が各1例
- ゲーファピキサント45mg群：味覚不全が15例、味覚消失が11例、味覚障害、咳嗽が各3例、上腹部痛、口内乾燥、口の錯感覚、食欲減退、呼吸困難が各2例、腹痛、胃炎、口の感覚鈍麻、悪心、舌苔、舌不快感、舌そう痒症、嘔吐、胸部不快感、薬物不耐性、異常感、倦怠感、気管支炎、感染性クループ、百日咳、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、筋痙縮、筋骨格系胸痛、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、高粘稠性気管支分泌物、肺線維症、咽喉刺激感、発疹が各1例

副作用

・副作用の発現割合は、プラセボ群19.3%（47/243例）、ゲーファピキサント15mg群20.1%（49/244例）、ゲーファピキサント45mg群65.0%（158/243例）であった。ゲーファピキサント45mg群の主な副作用は、味覚不全88例（36.2%）及び味覚消失33例（13.6%）であった。

表　各群のいずれかで5%（13例）以上発現した†副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント		事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント	
		15mg群	45mg群			15mg群	45mg群
解析対象例数	243	244	243	解析対象例数	243	244	243
口内乾燥	6（2.5）	3（1.2）	13（5.3）	味覚消失	0	2（0.8）	33（13.6）
口の感覚鈍麻	0	2（0.8）	10（4.1）	味覚不全	7（2.9）	20（8.2）	88（36.2）
口の錯感覚	1（0.4）	3（1.2）	8（3.3）	味覚過敏	0	0	3（1.2）
尿中結晶	0	0	1（0.4）	味覚減退	1（0.4）	5（2.0）	13（5.3）
尿中結晶陽性	5（2.1）	3（1.2）	4（1.6）	味覚障害	1（0.4）	2（0.8）	23（9.5）
				結晶尿	1（0.4）	0	0
				血尿	1（0.4）	0	1（0.4）
				尿管結石症	1（0.4）	0	0

例数（%）　　MedDRA Ver.23.0
†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで1例以上発現した事象を記載した。

・重篤は副作用はプラセボ群の尿管結石症1例であった。
・中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群で2.9%（7/243例）、ゲーファピキサント15mg群2.5%（6/244例）、ゲーファピキサント45mg群17.7%（43/243例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。
- プラセボ群：下痢、頭痛、片頭痛、尿管結石症、咳嗽、そう痒症、発疹、高血圧クリーゼが各1例
- ゲーファピキサント15mg群：味覚不全が2例、下痢、胃食道逆流性疾患、嘔吐、過敏症が各1例

（国際共同第Ⅲ相試験：027試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

結果 つづき	- ゲーファピキサント 45mg 群：味覚不全が 15 例、味覚消失が 11 例、味覚障害が 3 例、咳嗽、口内乾燥、口の錯感覚が各 2 例、腹痛、上腹部痛、胃炎、口の感覚鈍麻、悪心、舌苔、舌不快感、舌そう痒症、嘔吐、胸部不快感、薬物不耐性、異常感、倦怠感、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、食欲減退、筋痙縮、浮動性めまい、頭痛、呼吸困難、高粘稠性気管支分泌物、咽喉刺激感、発疹が各 1 例 注）被験者の内訳との不整合は、症例の取り扱いの違いによる
結論	成人の難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者を対象に、プラセボ、ゲーファピキサント 15mg 又はゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与したとき、ゲーファピキサント 45mg 群は、プラセボ群と比較して、12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）を有意に減少させたが、ゲーファピキサント 15mg 群は、プラセボ群と比較して、改善しなかった。 ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与及びゲーファピキサント 15mg を 1 日 2 回投与した際、安全性及び忍容性は概して許容可能であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。最も発現割合が高い有害事象は味覚に関連する有害事象であり、用量に依存して発現した。 ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与では、ゲーファピキサント 15mg を 1 日 2 回投与及びプラセボ投与と比較して、主に味覚に関連する有害事象の発現により、投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。

（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

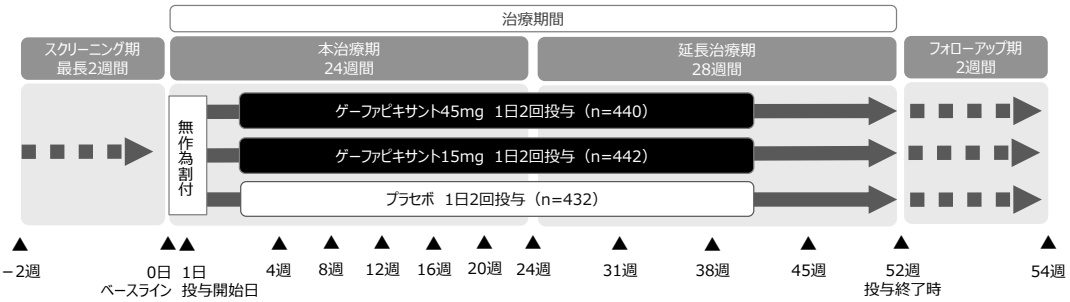
②海外第Ⅲ相試験（030 試験：F04A 製剤：外国人データ）[9]

目的：難治性の慢性咳嗽患者（外国人）におけるゲーファピキサント 15 及び 45mg の有効性及び安全性を評価する（投与期間 52 週、評価 24 週時）

試験 デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験
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 1317 例 175 施設［20 ヵ国（オーストラリア、カナダ、中国、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、グアテマラ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、マレーシア、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、南アフリカ、トルコ、英国、ウクライナ、米国)］
主な 登録基準	以下の基準に該当する者を本試験に組み入れた。 ・同意取得時に 18 歳以上の男女 ・咳嗽が 1 年以上継続し、かつ難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽と診断された者 - 治療抵抗性の慢性咳嗽：咳嗽に関連すると考えられる原因疾患［胃食道逆流症（GERD)、喘息、上気道咳嗽症候群等］が臨床評価から示唆され、ACCP のガイドライン[10]に基づき適切な診断のための検査と治療を受けているにもかかわらず咳嗽が継続する被験者と定義した。 - 原因不明の慢性咳嗽：ACCP のガイドライン[10]に基づいて咳嗽に関する臨床評価を行った結果、関連すると考えられる原因疾患が不明な被験者と定義した。 ・スクリーニング時及びベースライン時の咳重症度 VAS が 40mm 以上の者 ・胸部 X 線又は胸部 CT スキャン（スクリーニング前 5 年以内かつ慢性咳嗽発症後に撮影されたもの）上に、慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の臨床的に重大な肺疾患が認められないと治験担当医師が判断した者 ・妊娠、授乳していない、妊娠可能でない、もしくは、避妊することに同意した女性
主な 除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合、本試験の対象から除外した。 ・現在、喫煙している者 ・スクリーニング前 12 ヵ月以内に禁煙を開始した者 ・過去に 20 pack-year を超える喫煙歴のある者 ・1 秒間努力呼気量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）比が 60%未満の者 ・スクリーニング前 4 週間以内に、上気道又は下気道感染の病歴又は直近で臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた者 ・少なくとも 2 年にわたって、3 ヵ月以上毎日続けて臨床的に有意な量の喀痰［おおよそテーブルスプーン 1 杯を超える痰］を伴う咳嗽として定義される慢性気管支炎の病歴を有する者

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

主な除外基準づづき	・現在、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬中の者又はスクリーニング前 3 ヵ月以内にアンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬した者 ・スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}未満、又はスクリーニング時の eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上、50mL/min/1.73m^{2}未満かつ血清クリアチニンがスクリーニング時の 6 か月以上前に測定した値と比較して 50%以上上昇した者 ・同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の病歴のある者。ただし、適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頸部上皮内癌は組入れ可能とする ・全身症状の有無にかかわらずサルファ剤による皮膚の副作用を経験したことのある者、又はサルファ剤によるアナフィラキシーの病歴を有する者 ・前治療薬及び併用薬について以下に規定された制限を超えた治療が必要とされる者 - 咳嗽治療に対するオピオイド系薬剤（コデインを含む）は、スクリーニング開始日の 1 週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治療期間終了時まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的でのオピオイド系薬剤（コデインを含む）については、スクリーニング開始日の 1 週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治療期間終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である - 咳嗽治療に対するプレガバリン、ガバペンチン又はアミトリプチリンは、スクリーニング開始日の 2 週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治療期間終了時まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的での上記薬剤については、スクリーニング開始日の 2 週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治療期間終了時まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である - 咳嗽治療に対するデキストロメトルファン、グアイフェネシン、ベンゾナテート及び他の市販薬又は処方薬は、スクリーニング開始日の 2 週間前から無作為化時まで禁止され、無作為化時から治療期間終了時まで新たに開始してはならない - 慢性咳嗽に関連する GERD、喘息、上気道咳症候群（後鼻漏）又は非喘息性好酸球性気管支炎等に対する治療薬は、スクリーニング開始日の 2 週間以上前から一定用量で投与されており、かつ治験担当医師が治療期間終了まで用量変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である。治療の例を以下に示す GERD：逆流防止療法（プロトンポンプ阻害薬又は H_2 ブロッカー）又は消化管機能改善薬 喘息：気管支拡張薬、吸入ステロイド又は抗炎症薬 上気道咳症候群（後鼻漏）：抗ヒスタミン薬／第一世代抗ヒスタミン薬による充血除去療法 非喘息性好酸球性気管支炎：吸入／経口ステロイド - 咳嗽治療のための非薬物療法（理学療法、言語聴覚療法等）はスクリーニング開始日の 3 ヵ月前から治験薬投与終了時の来院まで禁止
試験方法	ゲーファピキサント錠 15mg、ゲーファピキサント錠 45mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝晩（約 12 時間間隔）で 52 週間経口投与した。 組入れ基準に合致した被験者をゲーファピキサント 15mg、ゲーファピキサント 45mg 又はプラセボの 3 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。 使用製剤：F04A 製剤（有効成分：ゲーファピキサントクエン酸塩） 

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

評価項目	主要評価項目： ・24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数） ・有害事象を発現した被験者数 ・有害事象により治験薬投与を中止した被験者数 副次評価項目： ・24 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数） ・24 週時における Leicester 咳問診票の合計スコアにおいて、ベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合 ・24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）において、ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合 ・24 週時における咳重症度日誌の合計スコアの週平均において、ベースラインから 1.3 ポイント以上減少した被験者の割合 ・24 週時における咳重症度日誌の合計スコアの週平均において、ベースラインから 2.7 ポイント以上減少した被験者の割合 ・24 週時における咳重症度 VAS において、ベースラインから 30mm 以上の減少を示した被験者の割合 注） ・咳嗽頻度：胸部センサーとマイクを有するデジタル咳録音装置を用いて測定 ・Leicester 咳問診票：身体的、社会的及び精神的機能の 3 つの個別領域の 19 項目の質問で構成され、各質問は、1～7 ポイントの 7 段階のリッカート尺度で評価する。個別領域における質問を平均したスコアを合計した 3～21 ポイントを合計スコアとする。スコアが高いほど QOL が良好 ・咳重症度日誌：7 項目の質問から構成され、咳嗽頻度（3 項目）、咳嗽の強度（2 項目）及び咳嗽による支障（2 項目）を 0～10 の 11 段階で被験者が評価する。スコアが高いほど重症 ・咳重症度 VAS：0（咳をしない）、100（極めてひどい咳）の範囲に対応した 100mm の VAS を用いて、過去 24 時間の咳重症度を評価 ・本試験と国際共同第Ⅲ相試験 027 試験は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検の第Ⅲ相試験であり、組入れ基準、投与法及び評価項目が同一である。
解析方法	有効性解析の主要解析対象集団は FAS（無作為割付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、評価項目についてベースライン時とベースライン後の投与期間中に各 1 回以上測定したすべての被験者）とした。 主要評価項目 解析には、対数変換データに対する経時データ型共分散分析モデルを用いた。このモデルでは、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別及び地域を固定効果とし、自然対数変換したベースライン値及び自然対数変換したベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。無構造型の共分散行列を用いて、反復測定値間の相関をモデル化した。多重性を調整した他の有効性評価項目は、24 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）、24 週時の Leicester 咳問診票の合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合、24 週時の 24 時間の咳嗽頻度がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合とした。 ・早期に治験薬投与を中止した被験者の治験薬投与中止後に収集した有効性データもすべて解析に含めた。 ・主要評価項目及び重要な副次評価項目に関するゲーファピキサント 45mg 群及びゲーファピキサント 15mg 群の検定について、次項に記載の固定順序を用いて多重性を調整した。なお、検定順序は、国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の結果に基づき調整した。 ・次に示す 24 週時の有効性評価項目を、以下の順に検定した。なお、各評価項目のゲーファピキサント 45mg 群を以下の順序で検定し、さらに同様の順序でゲーファピキサント 15mg 群を検定した。 1）24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（主要評価項目） 2）起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（副次評価項目） 3）Leicester 咳問診票合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合（副次評価項目） 4）24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合（副次評価項目）

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

解析方法 つづき	・主要解析結果の頑健性を検討するために、欠測値に関する感度解析を実施した。経時データ型共分散分析モデルを用いた主要解析では、データはmissing-at-randomと仮定した。また、感度解析として、missing-not-at-randomの仮定に基づき、Tipping Point 及び Jump to Reference 等の解析を実施した。

結果

〈解析対象集団〉

・安全性解析対象集団（無作為割付け後に治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）：プラセボ群432例、ゲーファピキサント15mg群442例、ゲーファピキサント45mg群440例、

注）プラセボ群に割付けられた3例に、ゲーファピキサントを1回以上交差投与したため、安全性解析対象集団では、1例はゲーファピキサント45mg群、2例はゲーファピキサント15mg群として扱った。

・FAS：プラセボ群435例、ゲーファピキサント15mg群440例、ゲーファピキサント45mg群439例

〈被験者の内訳〉

・ゲーファピキサント45mg群では、439例が無作為に割り付けられ、全例が治験薬を投与された。このうち、355例（80.9%）が試験を完了し、283例（64.5%）が治験薬の投与を完了し、156例（35.5%）が治験薬の投与を中止した。投与中止に至った理由の内訳は、有害事象が100例(22.8%)、フォローアップ欠如が4例(0.9%)、コンプライアンス違反2例(0.5%)、医師の判断5例(1.1%)、被験者の自己都合が45例(10.3%)であった。

・ゲーファピキサント15mg群では、442例が無作為に割り付けられ、440例が治験薬を投与された。このうち、368例（83.3%）が試験を完了し、327例（74.3%）が治験薬の投与を完了し、113例（25.7%）が治験薬の投与を中止した。投与中止に至った理由の内訳は、有害事象が39例(8.9%)、フォローアップ欠如、医師の判断及びその他が各2例(0.5%)、死亡、妊娠及びコンプライアンス違反が各1例(0.2%)、被験者の自己都合が65例(14.8%)であった。

・プラセボ群では、436例が無作為に割り付けられ、435例が治験薬を投与された。このうち、382例（87.6%）が試験を完了し、350例（80.5%）が治験薬の投与を完了し、85例（19.5%）が治験薬の投与を中止した。投与中止に至った理由の内訳は、有害事象が25例(5.7%)、フォローアップ欠如が5例(1.1%)、コンプライアンス違反及び医師の判断が各3例(0.7%)、その他2例(0.5%)、被験者の自己都合が47例(10.8%)であった。

〈被験者背景〉（無作為化され、治験薬を投与された被験者）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント 15mg 群	ゲーファピキサント 45mg 群
被験者数		435	440	439
性別	男	109 (25.1)	111 (25.2)	110 (25.1)
	女	326 (74.9)	329 (74.8)	329 (74.9)
年齢（歳）	＜ 65	291 (66.9)	297 (67.5)	293 (66.7)
	65 ≦	144 (33.1)	143 (32.5)	146 (33.3)
	平均値(標準偏差) [最小値-最大値]	58.0 (12.6) [19-84]	58.6 (11.4) [22-88]	57.8 (12.4) [19-87]
体重（kg）	平均値(標準偏差) [最小値-最大値]	76.50 (16.59) [48-146]	77.65 (18.47) [44-149]	77.79 (18.46)† [35-159]
BMI（kg/m²）	平均値(標準偏差) [最小値-最大値]	28.59 (5.62) [17-53]	28.86 (6.12) [17-56]	28.90 (5.73)† [17-53]
罹病期間（年）	＜ 10	247 (56.8)	231 (52.5)	258 (58.8)
	10 ≦	188 (43.2)	209 (47.5)	181 (41.2)
	平均値(標準偏差) 中央値[最小値-最大値]	10.69 (8.80) 8.00 [2-51]	11.86 (10.69) 9.00 [1-75]	10.95 (9.91) 7.00 [2-65]
慢性咳嗽の診断	治療抵抗性	278 (63.9)	273 (62.0)	279 (63.6)
	原因不明	157 (36.1)	167 (38.0)	160 (36.4)
喫煙歴	なし	317 (72.9)	325 (73.9)	335 (76.3)
	あり	118 (27.1)	115 (26.1)	104 (23.7)

例数(%)

†：被験者数438

（海外第Ⅲ相試験：030試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

結果
つづき

〈被験者背景つづき〉（安全性解析対象集団）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント 15mg 群	ゲーファピキサント 45mg 群
解析対象例数		432	442	440
併存疾患	なし	0	0	0
	あり	432（100.0）	442（100.0）	440（100.0）
主な疾患名‡	喘息	181 (41.9)	160 (36.2)	187 (42.5)
	胃食道逆流性疾患	164 (38.0)	188 (42.5)	178 (40.5)
	高血圧	161 (37.3)	150 (33.9)	150 (34.1)
	アレルギー性鼻炎	52 (12.0)	57 (12.9)	82 (18.6)
	季節性アレルギー	41 (9.5)	51 (11.5)	50 (11.4)
	上気道咳症候群	22 (5.1)	25 (5.7)	27 (6.1)
	鼻炎	23 (5.3)	28 (6.3)	26 (5.9)
	胃炎	20 (4.6)	18 (4.1)	15 (3.4)
	慢性閉塞性肺疾患	13 (3.0)	10 (2.3)	9 (2.0)
前治療薬/併用薬	なし	13(3.0)/121(28.0)	16(3.6)/122(27.6)	15(3.4)/155(35.2)
	あり	419(97.0)/311(72.0)	426(96.4)/320(72.4)	425(96.6)/285(64.8)
主な治療薬群名§	閉塞性気道疾患治療薬	300(69.4)/70(16.2)	290(65.6)/69(15.6)	305(69.3)/53(12.0)
	胃酸関連障害用薬	221(51.2)/52(12.0)	242(54.8)/53(12.0)	220(50.0)/47(10.7)
	耳鼻科用製剤	226(52.3)/91(21.1)	214(48.4)/83(18.8)	214(48.6)/69(15.7)
	全身性の抗ヒスタミン薬	139(32.2)/68(15.7)	145(32.8)/57(12.9)	153(34.8)/48(10.9)
	咳嗽及びかぜ製剤	128(29.6)/60(13.9)	142(32.1)/81(18.3)	140(31.8)/57(13.0)
	鎮痛薬	172(39.8)/157(36.3)	173(39.1)/167(37.8)	163(37.0)/144(32.7)
	眼科用製剤	163(37.7)/174(40.3)	168(38.0)/164(37.1)	184(41.8)/140(31.8)

例数(%)
‡：慢性咳嗽に関連する併存疾患で頻度が高かったもの及び関連しない併存疾患の 15%以上
§：慢性咳嗽又は慢性咳嗽に関連する併存疾患に対して多く使用された前治療薬及び併用薬並びにその他の併存疾患に対して多く使用された併用薬

〈有効性〉

主要評価項目

・24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

ゲーファピキサント 45mg 群での 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（P=0.031）。プラセボ群に対する相対減少率（95%信頼区間）は-14.64%（-26.07、-1.43）であった。

ゲーファピキサント 15mg 群及びプラセボ群での 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）の減少は同程度であり、ゲーファピキサント 15mg 群での 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）について、プラセボ群を上回るベネフィットは示されなかった。

表　24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント 15mg 群	ゲーファピキサント 45mg 群
ベースライン	例数	432	431	434
	平均値±標準偏差	27.4±24.44	26.8±21.25	26.8±27.04
	中央値［最小値-最大値］	20.5[0.7-179.8]	21.4[0.8-151.6]	19.1[0.2-230.1]
	第 1 四分位点、第 3 四分位点	11.3, 36.3	10.6, 38.9	10.2, 35.6
24 週時	例数	369	370	352
	平均値±標準偏差	14.8±15.25	15.1±19.13	12.1±16.05
	中央値［最小値-最大値］	10.7[0.0-93.9]	9.3[0.0-213.2]	7.2[0.0-132.3]
	第 1 四分位点、第 3 四分位点	3.9, 19.5	3.5, 19.2	3.3, 14.7
解析対象例数		419	415	409
ベースラインの幾何平均*		19.48	19.35	18.55
24 週時の幾何平均*		8.34	8.10	6.83
ベースラインと投与24週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§		0.43 (0.39, 0.48)	0.43 (0.38, 0.47)	0.37 (0.33, 0.41)
プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡§		—	-1.14 (-14.27, 14.02)	-14.64 (-26.07, -1.43)
p値§♯			0.875¶	0.031

＊：評価項目のベースライン時及び投与 24 週時の欠測がない被験者のデータに基づく
†：幾何平均の最小二乗推定値
‡：{（本剤群のベースラインと投与 24 週時の咳嗽頻度の比）/（プラセボ群のベースラインと投与 24 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100
§：対数変換後の24時間の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。
♯：有意水準両側4.99%
¶：ステップダウン法により、参考値

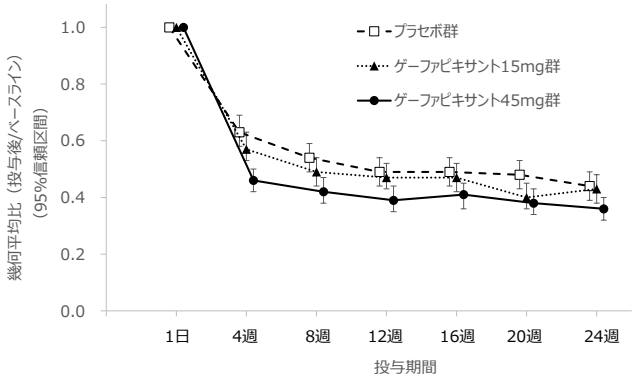
（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）の推移

ゲーファピキサント45mg群ではプラセボ群と比較して、4週時から24週時まで一貫してベースラインからの減少は大きかった。



例数						
プラセボ群	412	398	383	382	366	368
ゲーファピキサント15mg群	409	389	373	367	362	363
ゲーファピキサント45mg群	403	377	363	355	345	347

図　24 時間までの咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）の推移（FAS）

副次評価項目

・24 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

表　24 週時の起床中の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	432 36.8±33.98 27.6[0.8-251.7] 15.0，47.7	431 36.2±30.00 27.9[1.0-214.9] 13.3，53.8	434 35.3±35.06 25.1[0.3-261.8] 13.7，46.7
24 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	369 19.6±20.74 13.3[0.1-124.3] 5.0，26.0	370 19.7±25.92 12.2[0.0-305.8] 4.5，25.4	352 15.9±21.82 9.4[0.0-182.8] 4.2，18.9
解析対象例数		419	415	409
ベースラインの幾何平均*		25.83	25.56	24.26
24 週時の幾何平均*		10.82	10.30	8.63
ベースラインと投与24週時の咳嗽頻度の比（95%信頼区間）†§		0.42 (0.38，0.47)	0.41 (0.37，0.46)	0.36 (0.32，0.40)
プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡§ p値§♯		－	-3.03 (-16.14，12.12) 0.677¶	-15.79 (-27.27，-2.50) 0.022

＊：評価項目のベースライン時及び投与 24 週時の欠測がない被験者のデータに基づく
†：幾何平均の最小二乗推定値
‡：{（本剤群のベースラインと投与 24 週時の咳嗽頻度の比）/（プラセボ群のベースラインと投与 24 週時の咳嗽頻度の比）－1}×100
§：対数変換後の起床中の咳嗽頻度の各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用項、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの咳嗽頻度と時点の交互作用項を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。
♯：有意水準両側4.99%
¶：ステップダウン法により、参考値

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・24 週時の Leicester 咳問診票の合計スコアのベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合（FAS）

表　24 週時の Leicester 咳問診票の合計スコアのベースラインから
1.3 ポイント以上増加した被験者の割合（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	415 10.3±3.00 10.0[3.8-19.1] 8.2, 12.4	417 10.4±2.96 10.3[3.6-19.5] 8.3, 12.3	419 10.4±3.04 10.3[3.0-20.5] 8.2, 12.4
24 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	372 13.8±4.01 14.2[3.4-21.0] 11.1, 16.8	369 14.2±4.10 14.3[3.0-21.0] 11.4, 17.5	354 14.8±3.93 15.1[3.3-21.0] 12.0, 18.0
例数（%）		245/355（69.0%）	264/352（75.0%）	262/342（76.6%）
解析に含まれる被験者数†		406	404	399
レスポンダーの割合†#		70.1%	75.9%	76.8%
プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†p値†		—	1.34（0.97, 1.85） 0.077‡	1.41（1.02, 1.96） 0.040

例数（%）：レスポンダーの例数/24週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、Leicester咳問診票の合計スコアのベースライン値及びLeicester咳問診票の合計スコアのベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
‡：ステップダウン法により、参考値
#：24週時のモデルベースのレスポンダー

・24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合（FAS）

表　24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）がベースラインから
30%以上減少した被験者の割合（FAS）

投与群	プラセボ群	ゲーファピキサント	
		15mg 群	45mg 群
例数（%）	244/368（66.3%）	248/363（68.3%）	252/347（72.6%）
解析に含まれる被験者数†	419	415	409
レスポンダーの割合†#	66.9%	67.4%	72.9%
プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†p値†	—	1.03（0.75, 1.40） 0.872‡	1.33（0.96, 1.83） 0.082

例数（%）：レスポンダーの例数/24週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）のベースライン値及び24時間の咳嗽頻度（1時間あたりの回数）のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
‡：ステップダウン法により、参考値
#：24週時のモデルベースのレスポンダー

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・24 週時の咳重症度日誌の合計スコアの週平均でベースラインから 1.3 ポイント以上及び 2.7 ポイント以上減少した被験者の割合（FAS）

表　24 週時の咳重症度日誌の合計スコアの週平均でベースラインから
1.3 ポイント以上及び 2.7 ポイント以上減少した被験者の割合（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	434 6.0±1.64 6.1[1.1-9.7] 4.9, 7.1	439 5.9±1.77 6.0[0.7-10.0] 4.7, 7.3	437 6.0±1.62 6.0[1.3-9.9] 4.9, 7.2
24 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	346 3.3±2.25 3.1[0.0-10.0] 1.6, 4.9	337 3.1±2.14 2.9[0.0-9.0] 1.3, 4.3	331 3.0±2.19 2.5[0.0-9.6] 1.3, 4.7
1.3 ポイント以上減少	例数（%）	237/346（68.5%）	253/336（75.3%）	253/331（76.4%）
	解析に含まれる被験者数†	428	426	425
	レスポンダーの割合†§	69.1%	74.8%	77.1%
	プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†	－	1.33 (0.96, 1.83)	1.50 (1.08, 2.09)
2.7ポイント以上減少	例数（%）	154/346（44.5%）	162/336（48.2%）	186/331（56.2%）
	解析に含まれる被験者数†	428	426	425
	レスポンダーの割合†§	41.0%	46.6%	55.2%
	プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†	－	1.25 (0.93, 1.69)	1.77 (1.31, 2.39)

例数（%）：レスポンダーの例数/24週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、咳重症度日誌の合計スコアの週平均のベースライン値及び咳重症度日誌の合計スコアの週平均のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした
§：24 週時のモデルベースのレスポンダー

・24 週時の咳重症度 VAS の週平均がベースラインから 30mm 以上減少した被験者の割合（FAS）。

表　24 週時の咳重症度 VAS の週平均がベースラインから 30mm 以上減少した被験者の割合（FAS）

投与群		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	434 68.5±14.26 68.1[31.4-100.0] 57.0, 79.4	439 67.4±14.83 66.6[20.7-100.0] 56.6, 77.9	437 67.7±13.91 67.0[25.6-99.3] 58.4, 76.7
24 週時	例数 平均値±標準偏差 中央値［最小値-最大値］ 第 1 四分位点、第 3 四分位点	346 40.8±26.22 40.8[0.0-100.0] 18.3, 60.0	337 37.2±23.22 36.3[0.0-96.6] 17.3, 53.9	331 35.1±25.17 30.4[0.0-95.6] 14.4, 54.1
例数（%）		150/346（43.4%）	178/336（53.0%）	178/331（53.8%）
解析に含まれる被験者数†		428	426	425
レスポンダーの割合†§		40.9%	51.4%	53.3%
プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）†		－	1.53 (1.14, 2.05)	1.65 (1.23, 2.22)

例数（%）：レスポンダーの例数/24週時に利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダーの割合）
†：ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、咳重症度VASの週平均のベースライン値及び咳重症度VASの週平均のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。
§：24 週時のモデルベースのレスポンダー

〈安全性〉

有害事象

・有害事象の発現割合は、プラセボ群で80.8%（349/432例）、ゲーファピキサント15mg群84.4%（373/442例）、ゲーファピキサント45mg群90.7%（399/440例）であった。

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・味覚に関連する有害事象の発現割合は、味覚過敏を除いて、ゲーファピキサント 45mg 群及びゲーファピキサント 15mg 群のいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。その他の有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 45mg 群及びゲーファピキサント 15mg 群で同程度であった。

表　各群のいずれかで 5%（22 例）以上発現した*有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント		事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント	
		15mg 群	45mg 群			15mg 群	45mg 群
解析対象例数	432	442	440	解析対象例数	432	442	440
下痢	18（4.2）	27（6.1）	27（6.1）	味覚消失	6（1.4）	13（2.9）	67（15.2）
口内乾燥	11（2.5）	15（3.4）	32（7.3）	味覚不全	28（6.5）	56（12.7）	193（43.9）
口の感覚鈍麻	1（0.2）	4（0.9）	11（2.5）	頭痛	67（15.5）	74（16.7）	70（15.9）
悪心	32（7.4）	26（5.9）	47（10.7）	味覚過敏	2（0.5）	2（0.5）	2（0.5）
口の錯感覚	1（0.2）	6（1.4）	7（1.6）	味覚減退	3（0.7）	17（3.8）	60（13.6）
気管支炎	24（5.6）	20（4.5）	18（4.1）	味覚障害	1（0.2）	8（1.8）	37（8.4）
インフルエンザ	35（8.1）	30（6.8）	24（5.5）	膀胱結石	0	0	1（0.2）
上咽頭炎	70（16.2）	93（21.0）	70（15.9）	尿路結石	0	0	1（0.2）
副鼻腔炎	18（4.2）	23（5.2）	14（3.2）	結晶尿	1（0.2）	1（0.2）	3（0.7）
上気道感染	27（6.3）	38（8.6）	30（6.8）	血尿	11（2.5）	16（3.6）	13（3.0）
尿路感染	23（5.3）	34（7.7）	19（4.3）	腎結石症	1（0.2）	4（0.9）	1（0.2）
尿中結晶	1（0.2）	0	0	咳嗽	18（4.2）	30（6.8）	32（7.3）
尿中結晶陽性	9（2.1）	8（1.8）	3（0.7）	口腔咽頭痛	19（4.4）	13（2.9）	23（5.2）
関節痛	30（6.9）	22（5.0）	21（4.8）				
背部痛	25（5.8）	30（6.8）	17（3.9）				

例数（%）　　MedDRA Ver.23.0

＊：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで 1 例以上発現した事象を記載した。

・死亡例は、試験期間中にゲーファピキサント 15mg 群の 1 例（心肺不全）が報告されたが、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

［症例詳細］60代女性。ゲーファピキサント錠15mg投与60日目にウイルス性筋炎（非重篤な有害事象）を発現し、塩酸メトクロプラミド、塩酸トラマドール、ランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリムが投与されたが、66日目に心肺機能不全のため自宅で倒れ、死亡した。治験薬は死亡当日まで投与された。

・重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群5.8%（25/432例）、ゲーファピキサント15mg群5.4%（24/442例）、ゲーファピキサント45mg群5.7%（25/440例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。

- プラセボ群：胃炎、尿路性敗血症、喉頭狭窄が各2例、心筋梗塞、発熱、気管支炎、COVID-19肺炎、憩室炎、胃腸炎、肺膿瘍、気道感染、上気道感染、頚椎骨折、肋骨骨折、胸骨骨折、手首関節骨折、変形性関節症、脊柱管狭窄症、唾液腺新生物、高血圧性脳症、失神、錯乱状態、自殺企図、喘息、気管支反応性亢進、特発性肺線維症、肺線維症、大動脈解離が各1例
- ゲーファピキサント15mg群：肺炎が3例、インフルエンザが2例、心肺不全、先天性脈絡叢嚢胞、便秘、臍ヘルニア、胆管結石、慢性扁桃炎、細菌性肺炎、足関節部骨折、靭帯損傷、鼡径部痛、椎間板突出、筋攣縮、脊柱管狭窄症、基底細胞癌、遠隔転移を伴う結腸癌、子宮平滑筋腫、脳脊髄液漏、脳血管発作、片頭痛、一過性脳虚血発作、ストレス、尿閉、喘息、肺塞栓症、高血圧クリーゼが各1例
- ゲーファピキサント45mg群：白血球減少症、心房細動、心筋虚血、白内障、小腸閉塞、骨髄炎、肺炎、細菌性扁桃炎、腸球菌性尿路感染、外陰部膿瘍、脳振盪、消毒薬中毒、処置による疼痛、ストレス骨折、上肢骨折、低血糖、背部痛、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群、脊椎すべり症、良性脊髄髄膜腫、重症筋無力症、腎結石症、喘息、咳嗽、肺塞栓症、起立性低血圧が各1例

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

・投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群5.8%（25/432例）、ゲーファピキサント15mg群9.0%（40/442例）、ゲーファピキサント45mg群22.7%（100/440例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。

- プラセボ群：悪心が4例、浮動性めまい、頭痛、咳嗽が各2例、狭心症、心筋梗塞、回転性めまい、クローン病、消化不良、嘔吐、発熱、帯状疱疹、グリコヘモグロビン増加、体重増加、味覚不全、味覚減退、精神運動機能障害、うつ病、血尿、喘息、間質性肺疾患、肺線維症、脱毛症、皮膚炎、そう痒症、斑状皮疹、小水疱性皮疹が各1例
- ゲーファピキサント15mg群：味覚不全が6例、悪心が4例、下痢、頭痛が各3例、消化不良、嘔吐、肺炎、味覚減退が各2例、心肺不全、回転性めまい、腹痛、上腹部痛、胃炎、口の感覚鈍麻、口腔内不快感、流涎過多、無力症、末梢性浮腫、喉頭炎、副鼻腔炎、上気道感染、血圧上昇、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、背部痛、筋痙縮、遠隔転移を伴う結腸癌、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、不安、ストレス、血尿、アレルギー性咳嗽、咳嗽、気管支分泌増加、咽頭腫脹、咽喉刺激感、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、高血圧クリーゼが各1例
- ゲーファピキサント45mg群：味覚不全が44例、味覚消失が14例、味覚障害、咳嗽が各8例、悪心が6例、頭痛、味覚減退が各5例、上腹部痛、口内乾燥、胃食道逆流性疾患が各3例、下痢、嚥下障害、流涎過多、関節痛、頚部痛、不眠症、呼吸困難、蕁麻疹が各2例、耳不快感、聴力低下、耳鳴、回転性めまい、腹痛、慢性胃炎、胃酸過多、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、嘔吐、異物感、食道カンジダ症、食欲減退、ビタミンD欠乏、四肢痛、良性脊髄髄膜腫、灼熱感、浮動性めまい、構語障害、感覚鈍麻、片頭痛、神経炎、錯感覚、抑うつ気分、息詰まり感、咽喉乾燥、咽頭感覚鈍麻、咽頭異常感覚、咽頭腫脹、咽喉刺激感、皮膚変色、ほてりが各1例

副作用

・副作用の発現割合は、プラセボ群21.1%（91/432例）、ゲーファピキサント15mg群32.8%（145/442例）、ゲーファピキサント45mg群70.9%（312/440例）であった。ゲーファピキサント45mg群の主な副作用は、味覚不全188例（42.7%）、味覚消失65例（14.8%）及び味覚減退57例（13.0%）であった。

表　各群のいずれかで5%（22例）以上発現した†副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント		事象名	プラセボ群	ゲーファピキサント	
		15mg 群	45mg 群			15mg 群	45mg 群
解析対象例数	432	442	440	解析対象例数	432	442	440
口内乾燥	9（2.1）	11（2.5）	27（6.1）	味覚消失	6（1.4）	12（2.7）	65（14.8）
口の感覚鈍麻	1（0.2）	3（0.7）	10（2.3）	味覚不全	22（5.1）	53（12.0）	188（42.7）
悪心	11（2.5）	13（2.9）	28（6.4）	味覚過敏	2（0.5）	2（0.5）	2（0.5）
口の錯感覚	1（0.2）	4（0.9）	6（1.4）	味覚減退	2（0.5）	16（3.6）	57（13.0）
尿中結晶	1（0.2）	0	0	味覚障害	1（0.2）	8（1.8）	31（7.0）
尿中結晶陽性	4（0.9）	3（0.7）	1（0.2）	結晶尿	0	0	1（0.2）
				血尿	5（1.2）	2（0.5）	2（0.5）
				腎結石症	0	1（0.2）	0

例数（%）　　MedDRA Ver.23.0

†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで1例以上発現した事象を記載した。

・重篤な副作用は、ゲーファピキサント45mg群の1例（低血糖）であった。

［症例詳細］70代男性。治験前に約5年間メトホルミンで治療していた糖尿病の既往があり、治験薬投与342日目に大量の発汗と意識消失を発現し、低血糖と診断された。治療のためブドウ糖が投与され、治験薬の投与は中断された。低血糖は発症から12時間後に回復し、入院は必要としなかった。治験薬投与開始344日後、メトホルミンによる治療が継続された。治験薬は353日目に再開され、365日目まで投与継続された。（併用薬：サルブタモール、メトホルミン、デュタステリド、イルベサルタン、ブドウ糖）

（海外第Ⅲ相試験：030試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

結果 つづき	・投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群3.2%（14/432例）、ゲーファピキサント15mg群5.7%（25/442例）、ゲーファピキサント45mg群20.0%（88/440例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。 －プラセボ群：悪心が3例、咳嗽、頭痛が各2例、回転性めまい、消化不良、嘔吐、発熱、浮動性めまい、味覚不全、味覚減退、精神運動機能障害、うつ病、血尿、脱毛症、皮膚炎、そう痒症、斑状皮疹が各1例 －ゲーファピキサント15mg群：味覚不全が6例、悪心、下痢、頭痛が各3例、味覚減退が2例、回転性めまい、腹痛、消化不良、胃炎、口の感覚鈍麻、流涎過多、嘔吐、無力症、血圧上昇、トランスアミナーゼ上昇、筋痙縮、浮動性めまい、感覚鈍麻、前兆を伴う片頭痛、咽頭腫脹、咽喉刺激感、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹が各1例 －ゲーファピキサント45mg群：味覚不全が44例、味覚消失が13例、味覚障害が8例、咳嗽が7例、悪心が6例、味覚減退が5例、上腹部痛、口内乾燥、胃食道逆流性疾患が各3例、下痢、嚥下障害、流涎過多、頭痛、不眠症、蕁麻疹が各2例、腹痛、慢性胃炎、胃酸過多、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、嘔吐、異物感、食欲減退、ビタミンD欠乏、灼熱感、浮動性めまい、構語障害、片頭痛、息詰まり感、咽喉乾燥、呼吸困難、咽頭感覚鈍麻、咽頭異常感覚、咽頭腫脹、咽喉刺激感、皮膚変色が各1例 注）被験者の内訳との不整合は、症例の取り扱いの違いによる
結論	成人の難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者にプラセボ、ゲーファピキサント 15mg 及びゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与したとき、ゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与は、プラセボ投与と比較して、24 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）を有意に減少させた。 ゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与及びゲーファピキサント 15mg 1 日 2 回投与した際、安全性及び忍容性は概して許容可能であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。最も発現割合が高い有害事象は味覚に関連する有害事象であり、用量に依存して発現した。 ゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与では、ゲーファピキサント 15mg 1 日 2 回投与及びプラセボ投与と比較して、主に味覚に関連する有害事象の発現により、投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。

（海外第Ⅲ相試験：030 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

2）安全性試験

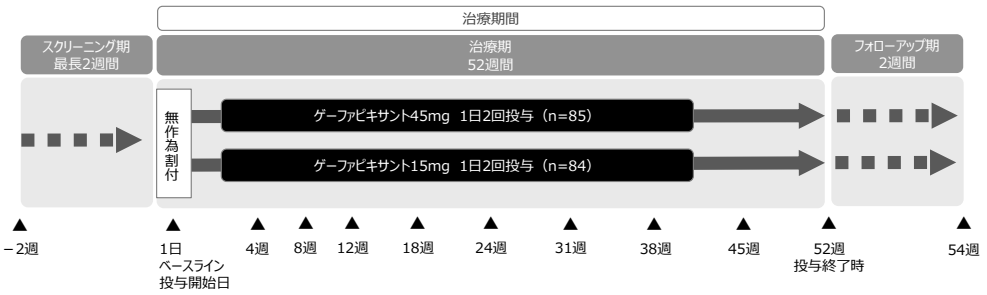
国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験：F04A 製剤）[9)]

目的：難治性の慢性咳嗽を有する日本人成人患者におけるゲーファピキサント 15 及び 45mg 52 週間投与時の長期安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	無作為化、並行群間、多施設共同、二重盲検試験
対象	難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽を有する日本人患者 169 例、61 施設（日本）
主な登録基準	以下のすべての基準を満たす者を本試験に組み入れた。 ・同意取得時に 20 歳以上の日本人の男女 ・同意取得時において咳嗽が 4 ヵ月以上継続し、かつ日本呼吸器学会のガイドライン[2)]に基づき、難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽と診断された者 －治療抵抗性の慢性咳嗽：咳嗽に関連すると考えられる原因疾患（GERD、喘息、上気道咳嗽症候群等）が臨床評価から示唆され、日本呼吸器学会のガイドラインに基づき適切な診断のための検査と治療を受けているにもかかわらず咳嗽が継続する被験者と定義した。 －原因不明の慢性咳嗽：日本呼吸器学会のガイドラインに基づいて咳嗽に関する臨床評価を行った結果、関連すると考えられる原因疾患が不明な被験者と定義した。 ・日本呼吸器学会の咳嗽に関連するガイドライン[2)]に基づき治療しているにもかかわらず、咳嗽が継続しており、患者の負担になっているため更なる治療が必要と治験担当医師により判断された者 ・胸部 X 線又は胸部 CT スキャン（スクリーニング前 5 年以内かつ慢性咳嗽発症後に撮影されたもの）上に、慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の臨床的に重大な肺疾患が認められないと治験担当医師が判断した者 ・妊娠、授乳していない、妊娠可能でない、もしくは、避妊することに同意した女性
主な除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合、本試験の対象から除外した。 ・現在、喫煙している者 ・スクリーニング前12ヵ月以内に禁煙を開始した者 ・1 秒間努力呼気量（FEV_1）／努力肺活量（FVC）比が 60%未満の者［過去 1 年以内かつ慢性咳嗽発症後にスパイロメトリーを実施しており、実施時の被験者の状態が安定している ・スクリーニング前 4 週間以内に、上気道又は下気道感染の病歴又は直近で臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた者 ・臨床的に有意な量の喀痰［おおよそテーブルスプーン 1 杯を超える痰］を伴う咳嗽が年に 3 ヵ月以上毎日続き、それが少なくとも連続 2 年以上続く状態として定義される慢性気管支炎の病歴を有する者 ・現在、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬中の者又は同意取得前 3 ヵ月以内にアンギオテンシン変換酵素阻害薬を服薬した者 ・スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2未満、又はスクリーニング時の eGFR が 30mL/min/1.73m^2以上、50mL/min/1.73m^2未満かつ血清クリアチニンがスクリーニング時の 6 か月以上前に測定した値と比較して 50%以上上昇した者［eGFR の日本人の推算式（日本腎臓学会）を用いる］ ・同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の病歴がある者。ただし、適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頚部上皮内癌は組入れ可能とする ・全身症状の有無にかかわらず、スルホンアミド系抗生物質又はその他のスルホンアミド系薬剤によるアナフィラキシー又は皮膚の副作用を経験したことのある者 ・前治療薬及び併用薬について以下に規定された制限を超えた治療が必要とされる者 －咳嗽治療に対するオピオイド系薬剤（コデインを含む）は、スクリーニング時の1週間前から無作為化時まで禁止とされ、無作為化時から治療期終了まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的でのオピオイド系薬剤（コデインを含む）については、スクリーニング時の1週間以上前から一定のレジメンで投与されており、かつ治験担当医師が治療期終了までレジメン変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である

（国内第Ⅲ相長期投与試験：038 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

主な 除外基準 つづき	- 咳嗽治療に対するプレガバリン、ガバペンチン又はアミトリプチリンは、スクリーニング時の2週間前から無作為化時まで禁止とされ、無作為化時から治療期終了まで新たに開始してはならない。慢性咳嗽治療以外の目的での上記薬剤については、スクリーニング時の2週間以上前から一定のレジメンで投与されており、かつ治験担当医師が治療期終了までレジメン変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である - 咳嗽治療に対するデキストロメトルファン、グアイフェネシン、ベンゾナテート及び他の鎮咳目的の市販薬又は処方薬は、スクリーニング時の2週間前から無作為化時まで禁止とされ、無作為化時から治療期終了まで新たに開始してはならない - 慢性咳嗽に関連するGERD、喘息、副鼻腔気管支症候群（SBS）又はアトピー咳嗽等に対する治療薬は、スクリーニング時の2週間以上前から一定のレジメンで投与されており、かつ治験担当医師が治療期終了までレジメン変更の可能性が低いと判断している場合には併用可能である。治療を変更する場合には治験依頼者と協議の必要がある。治療の例を以下に示す GERD：逆流防止療法（プロトンポンプ阻害薬又はH_2ブロッカー）又は消化管機能改善薬 喘息：気管支拡張薬、吸入ステロイド又は抗炎症薬 SBS：14員環マクロライド（エリスロマイシン等） アトピー咳嗽：抗ヒスタミン剤 - アンギオテンシン変換酵素阻害薬は同意取得の 3 ヵ月前から治療期終了まで禁止
試験方法	ゲーファピキサント錠 15mg 又はゲーファピキサント錠 45mg を 1 日 2 回朝晩（約 12 時間間隔）で 52 週間経口投与した。 組入れ基準に合致した被験者をゲーファピキサント 15mg 又はゲーファピキサント 45mg の 2 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。 使用製剤：F04A 製剤（有効成分：ゲーファピキサントクエン酸塩） 
評価項目	主要評価項目 ・有害事象 ・有害事象による治験薬投与の中止 副次評価項目 ・Leicester 咳問診票 注）Leicester 咳問診票：身体的、社会的及び精神的機能の 3 つの個別領域の 19 項目の質問で構成され、各質問は、1～7 ポイントの 7 段階のリッカート尺度で評価する。個別領域における質問を平均したスコアを合計した 3～21 ポイントを合計スコアとする。スコアが高いほど QOL が良好。
解析方法	有効性の解析対象集団は FAS（無作為割付け後に 1 回以上治験薬の投与を受け、評価項目についてベースライン時と投与期間中の投与後に各 1 回以上測定したすべての被験者）とした。 副次評価項目 12 週から 52 週時の Leicester 咳問診票の合計スコアのベースラインからの変化量を経時データ型の共分散分析モデルを用いて解析した。投与群、時点、投与群と時点の交互作用及びベースラインを共変量として、モデルに含めた。このモデルを用いて各時点のベースラインからの変化量及び 95%信頼区間を計算した。

（国内第Ⅲ相長期投与試験：038 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果

〈解析対象集団〉

安全性解析対象集団（無作為割付け後に治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）及びFAS：無作為に割り付けられた175例のうち、GCP不遵守の1施設6例を有効性及び安全性の解析から除外した169例（ゲーファピキサント45mg群85例、ゲーファピキサント15mg群84例）

〈被験者の内訳〉

・ゲーファピキサント45mg群では、85例が無作為に割り付けられ、全例が治験薬を投与された。このうち、79例（92.9%）が試験を完了し、60例（70.6%）が治験薬の投与を完了し、25例（29.4%）が治験薬の投与を中止した。中止理由の内訳は、有害事象が17例（20.0%）、医師の判断が1例（1.2%）、被験者からの申し出が7例（8.2%）であった。

・ゲーファピキサント15mg群では、84例が無作為に割り付けられ、全例が治験薬を投与された。このうち、80例（95.2%）が試験を完了し、72例（85.7%）が治験薬の投与を完了し、12例（14.3%）が治験薬の投与を中止した。中止理由の内訳は、有害事象が6例（7.1%）、医師の判断が4例（4.8%）、被験者からの申し出が2例（2.4%）であった。

〈被験者背景〉（無作為化されたすべての被験者）

投与群		ゲーファピキサント 15mg群	ゲーファピキサント 45mg群
被験者数		84	85
性別	男	29 (34.5)	34 (40.0)
	女	55 (65.5)	51 (60.0)
年齢（歳）	< 65	53 (63.1)	55 (64.7)
	65 ≦	31 (36.9)	30 (35.3)
	平均値(標準偏差) [最小値-最大値]	58.2 (14.1) [28-83]	57.6 (15.8) [24-84]
体重（kg）	平均値(標準偏差) [最小値-最大値]	61.9 (12.9) [38-94]	61.2 (12.8) [40-93]
BMI（kg/m²）	平均値(標準偏差) [最小値-最大値]	24.3 (4.4) [15-37]	23.9 (4.0) [15-37]
罹病期間（年）†	平均値(標準偏差) 中央値[最小値-最大値]	9.8 (11.2) 5.0 [1-51]	8.6 (9.9) 5.0 [1-78]
慢性咳嗽の診断	治療抵抗性	74 (88.1)	73 (85.9)
	原因不明	10 (11.9)	12 (14.1)
喫煙歴	なし	54 (64.3)	60 (70.6)
	あり	30 (35.7)	25 (29.4)
併存疾患	なし	0	0
	あり	84 (100.0)	85 (100.0)
主な疾患名‡	喘息	40 (47.6)	43 (50.6)
	アレルギー性鼻炎	27 (32.1)	32 (37.6)
	高血圧	28 (33.3)	28 (32.9)
	咳喘息	28 (33.3)	27 (31.8)
	胃食道逆流性疾患	22 (26.2)	21 (24.7)
	慢性副鼻腔炎	8 (9.5)	8 (9.4)
	アトピー咳嗽	6 (7.1)	5 (5.9)
	慢性閉塞性肺疾患	3 (3.6)	6 (7.1)
	副鼻腔気管支炎	3 (3.6)	5 (5.9)
	副鼻腔炎	2 (2.4)	5 (5.9)
	上気道咳症候群	2 (2.4)	5 (5.9)
前治療薬/併用薬	なし	1(1.2)/ 1(1.2)	0/0
	あり	83(98.8)/83(98.8)	85(100.0)/85(100.0)
主な治療薬群名§	閉塞性気道疾患治療薬	79(94.0)/76(90.5)	83(97.6)/76(89.4)
	眼科用製剤	50(59.5)/70(83.3)	60(70.6)/67(78.8)
	咳嗽及びかぜ製剤	57(67.9)/54(64.3)	58(68.2)/52(61.2)
	経鼻薬	46(54.8)/58(69.0)	54(63.5)/56(65.9)
	全身性の抗ヒスタミン薬	38(45.2)/46(54.8)	47(55.3)/48(56.5)
	胃酸関連障害用薬	42(50.0)/56(66.7)	43(50.6)/51(60.0)

例数(%)

†：治験薬の初回投与の年-診断された年+1年

‡：慢性咳嗽の原因疾患で頻度が高かったもの及び被験者全体の20%以上の病歴

§：前治療薬において、被験全体の50%以上で使用された治療薬群

（国内第Ⅲ相長期投与試験：038試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

結果
つづき

〈安全性〉

主要評価項目

有害事象

・有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 15mg 群 94.0%（79/84 例）、ゲーファピキサント 45mg 群 96.5%（82/85 例）であった。
・発現割合の高かった有害事象は、味覚に関連する有害事象であった。

表　各群のいずれかで 5%（5 例）以上発現した†有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	ゲーファピキサント		事象名	ゲーファピキサント	
	15mg 群	45mg 群		15mg 群	45mg 群
解析対象例数	84	85	解析対象例数	84	85
便秘	6（7.1）	2（2.4）	味覚消失	0	5（5.9）
下痢	7（8.3）	2（2.4）	味覚不全	14（16.7）	40（47.1）
胃食道逆流性疾患	6（7.1）	1（1.2）	頭痛	9（10.7）	3（3.5）
口の感覚鈍麻	3（3.6）	0	味覚過敏	0	1（1.2）
口の錯感覚	1（1.2）	5（5.9）	味覚減退	9（10.7）	14（16.5）
発熱	5（6.0）	6（7.1）	味覚障害	6（7.1）	10（11.8）
気管支炎	10（11.9）	3（3.5）	不眠症	1（1.2）	5（5.9）
胃腸炎	2（2.4）	6（7.1）	腎結石症	1（1.2）	2（2.4）
上咽頭炎	25（29.8）	33（38.8）	喘息	11（13.1）	6（7.1）
咽頭炎	8（9.5）	4（4.7）	咳嗽	19（22.6）	11（12.9）
偶発的過量投与	5（6.0）	3（3.5）			

例数（%）　　MedDRA Ver.23.0

†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで 1 例以上発現した事象を記載した。

・重篤な有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 15mg 群で 2.4%（2/84 例）、ゲーファピキサント 45mg 群で 11.8%（10/85 例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。
　- ゲーファピキサント 15mg 群：喘息が 2 例、気管支炎、細菌性肺炎が各 1 例
　- ゲーファピキサント 45mg 群：肺炎が 3 例、大腸ポリープ、肝機能異常、橈骨骨折、過小食、膀胱移行上皮癌、卵巣胚細胞良性奇形腫、塞栓性脳梗塞が各 1 例
・死亡に至った有害事象は認められなかった。
・投与中止に至った有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント 15mg 群で 7.1%（6/84 例）、ゲーファピキサント 45mg 群で 20.0%（17/85 例）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。
　- ゲーファピキサント 15mg 群：心房細動、舌炎、上咽頭炎、肝機能検査値上昇、椎間板突出、味覚減退、味覚障害が各 1 例
　- ゲーファピキサント 45mg 群：味覚不全が 9 例、味覚消失、味覚障害が各 3 例、腹痛、胃炎、悪心、肝機能異常、肺炎、味覚減退が各 1 例

副作用

・副作用の発現割合は、ゲーファピキサント 15mg 群 39.3%（33/84 例）、ゲーファピキサント 45mg 群 76.5%（65/85 例）であった。
・ゲーファピキサント 45mg 群の主な副作用は、味覚不全 39 例（45.9%）、味覚減退 14 例（16.5%）及び味覚障害 10 例（11.8%）であった。

（国内第Ⅲ相長期投与試験：038 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

結果
つづき

表　各群のいずれかで 5%（5 例）以上発現した†副作用（安全性解析対象集団）

事象名	ゲーファピキサント			
	15mg 群		45mg 群	
解析対象例数	84		85	
口の感覚鈍麻	2	(2.4)	0	
口の錯感覚	1	(1.2)	5	(5.9)
味覚消失	0		5	(5.9)
味覚不全	13	(15.5)	39	(45.9)
味覚過敏	0		1	(1.2)
味覚減退	8	(9.5)	14	(16.5)
味覚障害	6	(7.1)	10	(11.8)

例数（%）　　MedDRA Ver.23.0

†：味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）、口の錯感覚／感覚鈍麻、又は腎及び尿路関連の有害事象（血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症）については、各群のいずれかで 1 例以上発現した事象を記載した。

・重篤な副作用はなかった。
・投与中止に至った副作用の発現割合は、ゲーファピキサント 15mg 群 3.6%（3/84）、ゲーファピキサント 45mg 群 17.6%（15/85）であり、内訳は以下のとおりであった（同一症例で複数の事象が発現している）。
　- ゲーファピキサント 15mg 群：舌炎、肝機能検査値上昇、味覚減退、味覚障害が各 1 例
　- ゲーファピキサント 45mg 群：味覚不全 9 例、味覚消失、味覚障害が各 3 例、腹痛、胃炎、悪心、味覚減退が各 1 例

〈有効性〉

副次評価項目

・12 週時の Leicester 咳問診票の合計スコア

12 週時の Leicester 咳問診票の合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、ゲーファピキサント 45mg 群では 0.9（0.3, 1.6）、ゲーファピキサント 15mg 群では 1.4（0.7, 2.0）であった。また、52 週時のゲーファピキサント 45mg 群では 1.5（0.8, 2.1）、ゲーファピキサント 15mg 群では 2.3（1.6, 2.9）であった。両群とも 52 週間の治験期間を通じてベースラインからの改善傾向を示した。

表　12 週時及び 52 週時の Leicester 咳問診票合計スコア（FAS）

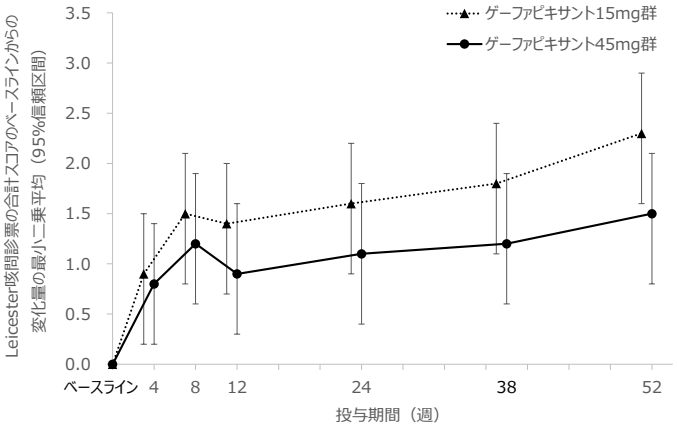
投与群		ゲーファピキサント	
		15mg 群	45mg 群
ベースライン	例数	84	85
	平均（標準偏差）	13.8（3.58）	14.1（3.34）
12週時	例数	83	81
	平均（標準偏差）	15.2（3.82）	14.9（3.63）
	ベースラインからの変化量*	1.4（0.7, 2.0）	0.9（0.3, 1.6）
52週時	例数	80	79
	平均（標準偏差）	16.2（3.47）	15.4（3.31）
	ベースラインからの変化量*	2.3（1.6, 2.9）	1.5（0.8, 2.1）

＊：最小二乗平均（95%信頼区間）。投与群、時点、投与群と時点の交互作用項を固定効果、ベースラインを共変量、時点間の共分散構造に無構造を仮定した経時データ型の共分散分析モデル

（国内第Ⅲ相長期投与試験：038 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

<table>
<tr><td>結果
つづき</td><td>



例数

ゲーファピキサント15mg群	84	83	83	82	82	80
ゲーファピキサント45mg群	85	81	81	81	78	79

図　Leicester 咳問診票合計スコアの推移（FAS）

・Leicester 咳問診票の合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合（FAS）

表　Leicester 咳問診票の合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合（FAS）

投与群	ゲーファピキサント	
	15mg 群	45mg 群
12 週時	40/83（48.2%）	33/81（40.7%）
52 週時	47/80（58.8%）	37/79（46.8%）

レスポンダー（ベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者）の例数/利用可能なデータを有する被験者の例数（レスポンダーの割合）

</td></tr>
<tr><td>結論</td><td>難治性の慢性咳嗽を有する日本人成人患者に、52 週間のゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与及びゲーファピキサント 15mg 1 日 2 回投与した結果、Leicester 咳問診票の合計スコアはベースラインから改善傾向を示した。
52 週間のゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与及びゲーファピキサント 15mg 1 日 2 回投与したときの安全性プロファイルは、許容可能であった。副作用、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、主に味覚に関連する有害事象の発現により、ゲーファピキサント 15mg 1 日 2 回投与と比較してゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与で高かった。味覚に関連する有害事象のほとんどが投与期間中又は投与終了後に回復又は軽快した。</td></tr>
</table>

（国内第Ⅲ相長期投与試験：038 試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

(5) 患者・病態別試験

・閉塞性睡眠時無呼吸患者

海外後期第Ⅰ相試験（039 試験：F04A 製剤：外国人データ）[12)]

気道陽圧（PAP）を使用していない中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者（外国人）にゲーファピキサント 180mg を就寝前に 1 日 1 回約 7 日間反復投与した際、プラセボと比べ、すべての睡眠段階にわたって平均酸素飽和度（SaO_2）の低下及び SaO_2 が 90%未満であった時間の割合の平均が上昇していたが、主要評価項目である無呼吸低呼吸指数（AHI）は低下しなかった。また、概して忍容性は良好であった。

なお、閉塞性睡眠時無呼吸と、難治性の慢性咳嗽の併発例での本剤 45mg の 1 日 2 回投与では、これらの臨床的な相関性は不明である。

目的	中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）外国人患者を対象としてゲーファピキサントの反復投与が無呼吸低呼吸指数（AHI）に及ぼす影響並びに安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期、クロスオーバー試験
対象	気道陽圧を使用していない睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）[13)]で閉塞性睡眠時無呼吸患者（外国人） 24 例 5 施設（米国及びベルギー）
主な登録基準	以下の基準に該当する男女を本試験に組み入れた。 ・睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）の定義に基づいて閉塞性睡眠時無呼吸と診断された者 ・同意取得時に 18 歳以上 75 歳以下 ・スクリーニング 1 時点に BMI が 35kg/m^2 以下 ・睡眠の質の改善を目的とした外科的処置を含む医療介入歴がない ・スクリーニング 2 前 1 ヵ月以内に気道陽圧（PAP）又は 7 日以内に歯科装置を使用していない者 ・スクリーニング 2 時点の無呼吸低呼吸指数（AHI）が 1 時間あたり 20 回以上である者 ・スクリーニング 3 における高濃度酸素吸入で、高酸素に対する反応が確認された者 ・スクリーニング 1 時点に測定したベースラインの SpO_2 が 94%以上
試験方法	各投与期（第1期及び第2期）の1～7日目にゲーファピキサント180mg又はプラセボを夜の就寝前の消灯前約1.5時間に1日1回反復経口投与した。 使用製剤：F04A製剤（有効成分：ゲーファピキサントクエン酸塩） 試験デザイン ・無作為化前に3回スクリーニング検査を実施した。スクリーニング1では、ベースライン時の酸素飽和度が94%以上の被験者をスクリーニング2に移行可能とした。スクリーニング2では、終夜睡眠ポリグラフを記録し閉塞性睡眠時無呼吸の診断を確定した（無呼吸低呼吸指数が1時間あたり20回以上）。スクリーニング3では、フェイスマスクを通して酸素吸入させ（酸素濃度40%）、2回目の終夜睡眠ポリグラフ検査を実施し、スクリーニング2と比較して正常基準（3%未満の酸素飽和度低下又は覚醒）を満たさなくとも、口鼻気流に基づく低呼吸（口鼻気流が30%超低下）の回数及び無呼吸低呼吸指数が30%超の減少を示した場合に適格であるとした。 ・投与期について、第1期及び第2期の手順は同一であり、クロスオーバーデザインで第1期と第2期にゲーファピキサント又はプラセボを投与した。被験者はベースライン時（第1期及び第2期の1日目）に終夜睡眠ポリグラフ検査を受け、日中の眠気に関する評価を完了した。1～6日目に治験薬（ゲーファピキサント180mg又はプラセボ）を就寝（すなわち消灯）前約1.5時間に自己投与し、投与日誌をつけた。翌朝の起床15分以内に朝の睡眠質問票に回答した。治験薬投与の最終日である7日目に治験実施医療機関に再度入院し、治験薬投与後に終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた。翌朝、睡眠質問票に回答した。第2期の前に7日間の間隔を空けた。第2期完了後、事後検査のため最終投与後14日に治験実施医療機関に再度来所した。
評価項目	〈薬力学〉 7日目の睡眠ポリグラフから算出した無呼吸低呼吸指数のベースラインからの変化率をプラセボと比較した。 〈安全性〉 有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）

（海外後期第Ⅰ相試験 039 試験）

注）本剤の承認された効能又は効果は「難治性の慢性咳嗽」であり、用法及び用量は「ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

<table>
<tr><td>解析方法</td><td>主要解析には少なくとも1つの投与期で7日目の睡眠ポリグラフの結果を有する被験者を含めた。自然対数変換した無呼吸低呼吸指数のベースラインからの変化率（投与期／ベースライン）を従属変数、処置、投与順序及び投与期を独立変数、対数変換したベースラインの無呼吸低呼吸指数の処置間の差を共変量、処置と対数変換したベースラインの無呼吸低呼吸指数の処置間の差の交互作用を項としたモデルを構築した。モデルにより、幾何平均の処置間の差（ゲーファピキサント／プラセボ）及びその90%信頼区間を算出した。90%信頼区間の上限が1.00未満であれば、ゲーファピキサント180mgの投与は統計的に有意に無呼吸低呼吸指数を低下させ、主要仮説は裏付けられることとした。また、得られたデータから、プラセボ投与と比べて無呼吸低呼吸指数が30%超低下する事後確率も推定した。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>〈解析対象集団〉
プラセボ→ゲーファピキサント群の総被験者数12例のうち、2例が試験を中止した（1例が治験責任医師の判断のため中止した。1例が同意撤回のため中止した）。
ゲーファピキサント→プラセボ群の総被験者数12例のうち、4例が試験を中止した（1例が連絡が取れず第2期の19日目に中止した。1例が3日目まで治験薬を投与したが、その後投与しておらずそれ以上の評価をせずに第1期の8日目に中止した。1例が第1期の7日目に来所せず14日目に中止した。1例が治験実施計画書からの逸脱のため中止した）。
〈被験者背景〉
<table>
<tr><td colspan="2">投与群</td><td>プラセボ→
ゲーファピキサント</td><td>ゲーファピキサント→
プラセボ</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数</td><td>12</td><td>12</td></tr>
<tr><td rowspan="2">性別</td><td>男</td><td>6 (50.0)</td><td>8 (66.7)</td></tr>
<tr><td>女</td><td>6 (50.0)</td><td>4 (33.3)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">年齢
(歳)</td><td>30～39</td><td>0</td><td>1 (8.3)</td></tr>
<tr><td>40～49</td><td>3 (25.0)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>50～59</td><td>7 (58.3)</td><td>8 (66.7)</td></tr>
<tr><td>60～64</td><td>1 (8.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>65～75</td><td>1 (8.3)</td><td>3 (25.0)</td></tr>
<tr><td>平均値(標準偏差)
[最小値-最大値]</td><td>53.7 (7.0)
[42-66]</td><td>56.4 (7.9)
[39-68]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BMI
(kg/m^2)</td><td>解析対象例数</td><td>11</td><td>12</td></tr>
<tr><td>平均値(標準偏差)
[最小値-最大値]</td><td>30.9 (3.3)
[26.4-34.9]</td><td>32.3 (2.3)
[28.2-34.7]</td></tr>
</table>
例数 (%)
被験者1例（プラセボ→ゲーファピキサント）は投与を受けなかった。また、BMIの算出に含めていない。

〈薬力学〉
少なくとも1つの投与期で7日目の睡眠ポリグラフ検査の結果を有する被験者19例から得られた薬力学的データを解析に含めた。
中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸被験者にゲーファピキサント180mgを就寝前に1日1回投与した際の無呼吸低呼吸指数のベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%信頼区間）は0.97（0.74, 1.27）であった。処置間の差（ゲーファピキサント／プラセボ）の幾何平均値（90%信頼区間）は、0.92（0.73, 1.17）であった。90%信頼区間の上限が事前に規定した主要仮説の基準値の1.00を超えたため、「中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸被験者にゲーファピキサントを反復投与した際の無呼吸低呼吸指数は、プラセボ投与時と比べ低下する」という主要仮説は裏付けられなかった。プラセボ投与と比べてゲーファピキサント180mg投与で無呼吸低呼吸指数が30%超低下する事後確率は3%未満であった。

〈安全性〉
全被験者24例を対象として安全性を評価した（1例は治験薬を投与されなかったため、投与後の安全性の解析には含めなかった）。
中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸被験者にゲーファピキサント180mgを就寝前に1日1回反復投与した際、概して忍容性は良好であった。
重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。
被験者1例が味覚消失、健忘、頭痛及び不快気分の有害事象により投与を中止した。</td></tr>
</table>

（海外後期第Ⅰ相試験 039 試験）

注）本剤の承認された効能又は効果は「難治性の慢性咳嗽」であり、用法及び用量は「ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

結果 づづき	スクリーニング期に24例中2例、ゲーファピキサント又はプラセボ投与期に、それぞれ22例中13例（59.1%）又は20例中2例（10.0%）に有害事象が報告され、このすべての被験者では、ゲーファピキサント又はプラセボ投与期に副作用が報告された。すべての有害事象は軽度又は中等度と判定され、試験完了までに回復した。プラセボ投与（2例）と比べゲーファピキサント投与（13例）で多くの被験者が有害事象を発現した。 発現割合の高かった有害事象（2例以上）は、ゲーファピキサント投与では味覚不全（5例）、味覚消失（4例）、口の感覚鈍麻（2例）、頭痛（3例）、悪心（3例）、傾眠（2例）及び味覚障害（2例）で、プラセボ投与では味覚消失（2例）であった。 発現割合の高かった副作用（2例以上）は、ゲーファピキサント投与では味覚不全（5例）、味覚消失（4例）、口の感覚鈍麻（2例）、悪心（3例）、傾眠（2例）及び味覚障害（2例）で、プラセボ投与では味覚消失（2例）であった。 臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化はなかった。

（海外後期第Ⅰ相試験 039 試験）

注）本剤の承認された効能又は効果は「難治性の慢性咳嗽」であり、用法及び用量は「ゲーファピキサントとして1回 45mg を1日2回経口投与する」である。

(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

・一般使用成績調査（実施予定）

目　的	本調査は日常の診療下において、難治性の慢性咳嗽患者におけるリフヌア®錠 45mg（以下、本剤）投与時の安全性（特に、味覚異常及び尿中の結晶性異物に起因する腎障害に着目する）について検討する。
調査方式	本調査は、Electronic Data Capture（EDC）システムを用い、プロスペクティブな中央登録方式により実施する。
対象患者	本剤が投与される難治性の慢性咳嗽患者。ただし、本剤の投与歴がある患者（臨床試験も含む）を除く。
調査期間	調査期間：3.5 年／登録期間：2 年 症例の観察期間：原則として、本剤投与開始日から 6 ヵ月以上観察する。6 ヵ月を経過した最初の診察日を最終観察日とし、本剤投与開始日から最終観察日までを観察する。なお、観察期間満了前に転院などの理由により追跡が困難になった症例は、最終診察日までを観察期間とする。また、6 ヵ月に満たず投与を終了した症例は、投与終了日までを観察期間とする。
予定症例数	250 例
主な調査項目	使用実態下での本剤の安全性について情報収集するため、下記事項を調査する。 (1) 患者背景及び使用理由 医療機関の患者識別番号、生年月、性別、妊娠の有無、授乳の有無、外来・入院の別、本剤の使用理由、難治性の慢性咳嗽の診断日・診断理由、咳嗽の重症度、既往歴及び合併症の有無と内容 (2) 本剤の投与状況 投与開始日、1 回投与量、1 日投与回数、過量投与の有無、最終観察日の投与状況、投与中止日、投与中止理由 (3) 慢性咳嗽に対する前治療薬（本剤投与前 2 ヵ月間に投与した薬剤） 慢性咳嗽に対する前治療薬の有無とその内容 (4) 併用薬剤 併用薬剤の有無とその内容、投与開始日・終了日、使用理由 (5) 有害事象 有害事象名、発現日、重篤性、転帰、転帰日、発現日以降の本剤の投与状況、本剤投与中止後の症状消失の有無、本剤再投与による有害事象再発の有無、本剤との因果関係、本剤以外の要因、コメント

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

該当しない

(7) その他

・部分集団解析[14)、15)]

表　外国人及び日本人の集団における 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）
についての部分集団解析
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）
（FAS）

背景因子		プラセボ群	ゲーファピキサント	
			15mg 群	45mg 群
全体（027 試験＋030 試験の併合）		641　0.48［0.44, 0.52］	642　0.47［0.43, 0.51］	626　0.39［0.36, 0.42］
		―	-0.97（-11.16, 10.40）	-18.59（-27.06, -9.15）
性別	男性	161　0.47［0.40, 0.55］	160　0.43［0.36, 0.50］	156　0.37［0.31, 0.44］
		―	-9.08（-27.66, 14.28）	-20.91（-37.28, -0.26）
	女性	480　0.49［0.45, 0.54］	482　0.50［0.46, 0.55］	470　0.41［0.37, 0.45］
		―	1.68（-10.15, 15.05）	-18.05（-27.67, -7.16）
年齢（歳）	18 - 40	62　0.38［0.28, 0.51］	43　0.43［0.30, 0.63］	62　0.35［0.26, 0.48］
		―	14.37（-28.23, 82.26）	-7.37（-38.96, 40.57）
	41 - 64	353　0.48［0.42, 0.53］	376　0.45［0.40, 0.50］	343　0.38［0.34, 0.43］
		―	-5.20（-18.28, 9.96）	-20.35（-31.64, -7.18）
	≧65	226　0.52［0.46, 0.59］	223　0.52［0.45, 0.59］	221　0.42［0.37, 0.48］
		―	-0.12（-15.31, 17.79）	-18.31（-30.79, -3.59）
BMI（kg/m^2）	＜25	182　0.50［0.43, 0.59］	180　0.47［0.41, 0.55］	182　0.39［0.33, 0.45］
		―	-6.09（-22.91, 14.41）	-23.30（-37.02, -6.59）
	25≦ ＜30	235　0.49［0.43, 0.56］	230　0.45［0.39, 0.51］	234　0.44［0.38, 0.51］
		―	-9.00（-24.39, 9.53）	-10.65（-25.76, 7.53）
	≧30	224　0.43［0.37, 0.50］	232　0.49［0.42, 0.56］	209　0.33［0.29, 0.39］
		―	12.86（-6.03, 35.54）	-23.20（-36.44, -7.22）
喫煙歴§	なし	468　0.46［0.42, 0.51］	472　0.47［0.43, 0.52］	456　0.39［0.35, 0.43］
		―	―	―
	あり	173　0.51［0.44, 0.59］	170　0.47［0.40, 0.54］	170　0.38［0.33, 0.45］
		―	―	―
罹病期間（年）	1≦ ＜5§	172　0.38［0.32, 0.45］	180　0.44［0.37, 0.51］	195　0.38［0.33, 0.45］※
		―	―	―
	5≦ ＜10§	176　0.47［0.40 ,0.56］	155　0.44［0.37, 0.52］	165　0.38［0.32, 0.45］
		―	―	―
	＜10	348　0.43［0.38, 0.48］	335　0.44［0.39, 0.49］	360　0.39［0.34, 0.43］
			2.22（-11.98, 18.71）	-10.51（-22.82, 3.77）
	≧10	293　0.55［0.48, 0.62］	307　0.52［0.46, 0.58］	266　0.40［0.35, 0.46］
		―	-5.74（-19.35, 10.17）	-26.88（-37.79, -14.06）
ベースラインの咳重症度 VAS の週平均（mm）	＜60	191　0.48［0.41, 0.56］	209　0.46［0.39, 0.53］	178　0.42［0.36, 0.50］
		―	-4.06（-21.82, 17.73）	-11.35（-28.26, 9.54）
	≧60	448　0.47［0.43, 0.52］	432　0.48［0.43, 0.53］	446　0.37［0.34, 0.41］
		―	0.95（-11.26, 14.85）	-20.72（-30.31, -9.80）

上段：解析対象例数、ベースラインと投与12週時の24時間の咳嗽頻度の比の幾何平均の最小二乗推定値［95%信頼区間］†
下段：プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡
†：対数変換後の24時間の咳嗽頻度の12週までの各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの24時間の咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの24時間の咳嗽頻度と時点の交互作用を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。
‡：｛(本剤群のベースラインと投与12週時の24時間の咳嗽頻度の比)／(プラセボ群のベースラインと投与12週時の24時間の咳嗽頻度の比)－1｝×100
§：プラセボ群に対する相対減少率のデータなし

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

表　外国人及び日本人の集団における 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）
についての部分集団解析（つづき）
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）
（FAS）

背景因子			プラセボ群	ゲーファピキサント	
				15mg 群	45mg 群
ベースラインの 24 時間の咳嗽頻度（1 時間あたりの回数）	＜20		295　0.54［0.48，0.61］	303　0.55［0.48，0.62］	317　0.47［0.41，0.53］
			―	0.80（-14.68，19.09）	-13.50（-26.69，2.06）
	≧20		346　0.42［0.38，0.47］	339　0.41［0.37，0.46］	309　0.33［0.29，0.37］
			―	-2.53（-15.53，12.47）	-22.69（-33.27，-10.44）
慢性咳嗽の診断	治療抵抗性		404　0.47［0.42，0.52］	388　0.48［0.44，0.53］	390　0.39［0.36，0.44］
			―	3.26（-9.38，17.68）	-15.80（-26.12，-4.05）
	原因不明		237　0.50［0.43，0.58］	254　0.46［0.40，0.54］	236　0.39［0.33，0.45］
			―	-7.41（-23.59，12.19）	-22.20（-36.07，-5.33）
原因疾患§	胃食道逆流性疾患		213　0.52［0.46，0.60］	208　0.53［0.46，0.61］	197　0.44［0.38，0.50］
			―	―	―
	喘息		228　0.50［0.44，0.57］	211　0.49［0.43，0.56］	241　0.42［0.37，0.48］
			―	―	―
	上気道咳症候群		30　0.46［0.31，0.67］	30　0.53［0.36，0.78］	31　0.33［0.22，0.50］
			―	―	―
	その他		47　0.38［0.28，0.52］	49　0.32［0.24，0.43］	42　0.25［0.18，0.34］
			―	―	―
前治療薬§	閉塞性気道疾患治療薬	あり	480　0.47［0.43，0.52］	467　0.47［0.42，0.51］	467　0.40［0.36，0.44］
			―	―	―
		なし	161　0.47［0.39，0.56］	175　0.48［0.40，0.57］	159　0.35［0.29，0.41］
			―	―	―
	胃酸関連障害用薬	あり	387　0.46［0.41，0.51］	396　0.49［0.44，0.54］	372　0.39［0.35，0.44］
			―	―	―
		なし	254　0.50［0.43，0.58］	246　0.44［0.38，0.51］	254　0.37［0.32，0.43］
			―	―	―
	耳鼻科用製剤	あり	403　0.49［0.44，0.54］	378　0.48［0.43，0.53］	369　0.40［0.36，0.45］
			―	―	―
		なし	238　0.45［0.39，0.52］	264　0.46［0.40，0.53］	257　0.37［0.32，0.42］
			―	―	―
	全身性のヒスタミン薬	あり	283　0.46［0.41，0.53］	269　0.46［0.41，0.53］	267　0.36［0.32，0.41］
			―	―	―
		なし	358　0.48［0.43，0.54］	373　0.47［0.42，0.53］	359　0.41［0.37，0.46］
			―	―	―
	咳歎及びかぜ製剤	あり	283　0.46［0.41，0.53］	269　0.46［0.41，0.53］	267　0.36［0.32，0.41］
			―	―	―
		なし	358　0.48［0.43，0.54］	373　0.47［0.42，0.53］	359　0.41［0.37，0.46］
			―	―	―

上段：解析対象例数、ベースラインと投与12週時の24時間の咳嗽頻度の比の幾何平均の最小二乗推定値［95%信頼区間］†
下段：プラセボ群に対する相対減少率（%）（95%信頼区間）†‡
†：対数変換後の24時間の咳嗽頻度の12週までの各時点のベースラインからの変化量に対して、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域を固定効果、対数変換後のベースラインの24時間の咳嗽頻度、対数変換後のベースラインの24時間の咳嗽頻度と時点の交互作用を共変量とした経時データ型共分散分析モデル。時点間の共分散構造には無構造を仮定した。
‡：｛(本剤群のベースラインと投与12週時の24時間の咳嗽頻度の比)／(プラセボ群のベースラインと投与12週時の24時間の咳嗽頻度の比)－1｝×100
§：：プラセボ群に対する相対減少率のデータなし
※：限られた患者を対象とした事後解析のため、結果の解釈には留意が必要であるが、慢性咳嗽の罹病期間が 1 年以上 5 年未満の部分集団ではゲーファピキサント 45mg 群においてプラセボ群を上回る有効性が示されなかった理由として、プラセボ群の 24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比が想定よりも低かったことが要因と考えられている。ただし、罹病期間によらず 45mg 群の 24 時間の咳嗽頻度のベースラインとの比や、投与 24 週時の Leicester 咳問診票合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した患者の割合では同様の有効性が示されており、45mg 群の有効性に罹病期間の違いが大きな影響を及ぼす結果は得られておらず、慢性咳嗽の罹病期間にかかわらず一定の有効性が期待できると考えられている。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

表　外国人及び日本人の集団における 12 週及び 24 週時の Leicester 咳問診票合計スコアの
ベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合についての部分集団解析
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）
（FAS）

背景因子			12 週			24 週		
			プラセボ群	ゲーファピキサント		プラセボ群	ゲーファピキサント	
				15mg 群	45mg 群		15mg 群	45mg 群
全体（027 試験＋030 試験の併合）		例数(%)	568(63.0)	562(70.5)	546(71.6)	548(67.3)	556(73.6)	527(74.2)
		例数*	358	396	391	369	409	391
		オッズ比	－	1.39(1.08, 1.78)	1.42(1.11, 1.83)	－	1.37(1.06, 1.77)	1.37(1.06, 1.77)
性別	男性	例数(%)	142(59.9)	143(68.5)	139(66.9)	134(68.7)	139(71.2)	130(72.3)
		オッズ比	－	1.59(0.97, 2.60)	1.37(0.84, 2.24)	－	1.17(0.70, 1.96)	1.12(0.67, 1.88)
	女性	例数(%)	426(64.1)	419(71.1)	407(73.2)	414(66.9)	417(74.3)	397(74.8)
		オッズ比	－	1.32(0.99, 1.76)	1.43(1.07, 1.92)	－	1.43(1.07, 1.93)	1.44(1.07, 1.95)
年齢（歳）	＜65	例数(%)	369(63.7)	377(71.1)	356(74.4)	351(69.2)	370(75.1)	340(75.6)
		オッズ比	－	1.37(1.01, 1.87)	1.57(1.15, 2.16)	－	1.33(0.96, 1.83)	1.30(0.94, 1.80)
	≧65	例数(%)	199(61.8)	185(69.2)	190(66.3)	197(64.0)	186(70.4)	187(71.7)
		オッズ比	－	1.39(0.91, 2.12)	1.19(0.78, 1.81)	－	1.40(0.92, 2.15)	1.47(0.96, 2.25)
罹病期間（年）	＜10	例数(%)	316(67.7)	310(68.4)	313(71.9)	304(71.7)	306(72.2)	301(75.7)
		オッズ比	－	1.05(0.75, 1.47)	1.19(0.85, 1.67)	－	1.02(0.72, 1.45)	1.16(0.81, 1.66)
	≧10	例数(%)	252(57.1)	252(73.0)	233(71.2)	244(61.9)	250(75.2)	226 (72.1)
		オッズ比	－	1.96(1.35, 2.84)	1.78(1.22, 2.59)	－	1.94(1.33, 2.83)	1.65(1.13, 2.41)
ベースラインの咳重症度 VAS の週平均（mm）	＜60	例数(%)	160(56.3)	174(70.7)	160(70.0)	152(63.8)	174(73.0)	156(73.7)
		オッズ比	－	1.70(1.07, 2.70)	1.60(1.00, 2.57)	－	1.44(0.90, 2.31)	1.45(0.89, 2.37)
	≧60	例数(%)	406(65.8)	388(70.4)	386(72.3)	394(68.8)	382(73.8)	371(74.4)
		オッズ比	－	1.24(0.92, 1.68)	1.31(0.97, 1.77)	－	1.31(0.96, 1.77)	1.29(0.95, 1.75)
ベースラインの 24 時間の咳嗽の頻度（1 時間あたりの回数）	＜20	例数(%)	255(64.3)	255(67.8)	272(69.1)	251(70.1)	250(73.6)	259(70.3)
		オッズ比	－	1.15(0.80, 1.67)	1.27(0.88, 1.83)	－	1.14(0.77, 1.67)	0.98(0.67, 1.42)
	≧20	例数(%)	299(62.5)	295(72.2)	264(73.5)	283(65.0)	293(73.4)	259(78.0)
		オッズ比	－	1.54(1.09, 2.18)	1.49(1.04, 2.13)	－	1.54(1.09, 2.18)	1.86(1.28, 2.69)
慢性咳嗽の診断	治療抵抗性	例数(%)	363(65.8)	336(72.0)	345(69.9)	350(69.1)	340(74.1)	336(70.5)
		オッズ比	－	1.33(0.97, 1.83)	1.21(0.88, 1.66)	－	1.28(0.92, 1.78)	1.08(0.78, 1.49)
	原因不明	例数(%)	205(58.0)	226(68.1)	201(74.6)	198(64.1)	216(72.7)	191(80.6)
		オッズ比	－	1.50(1.01, 2.23)	1.83(1.20, 2.78)	－	1.49(0.99, 2.25)	2.12(1.36, 3.31)

例数(%):利用可能なデータを有する被験者数（レスポンダー：Leicester咳問診票合計スコアがベースラインから1.3ポイント以上増加した被験者数の割合）
例数*：レスポンダーの例数
オッズ比：プラセボ群に対する推定オッズ比（95%信頼区間）
ロジスティック回帰モデルに基づく。投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、Leicester 咳問診票合計スコアのベースライン値及び Leicester 咳問診票合計スコアのベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

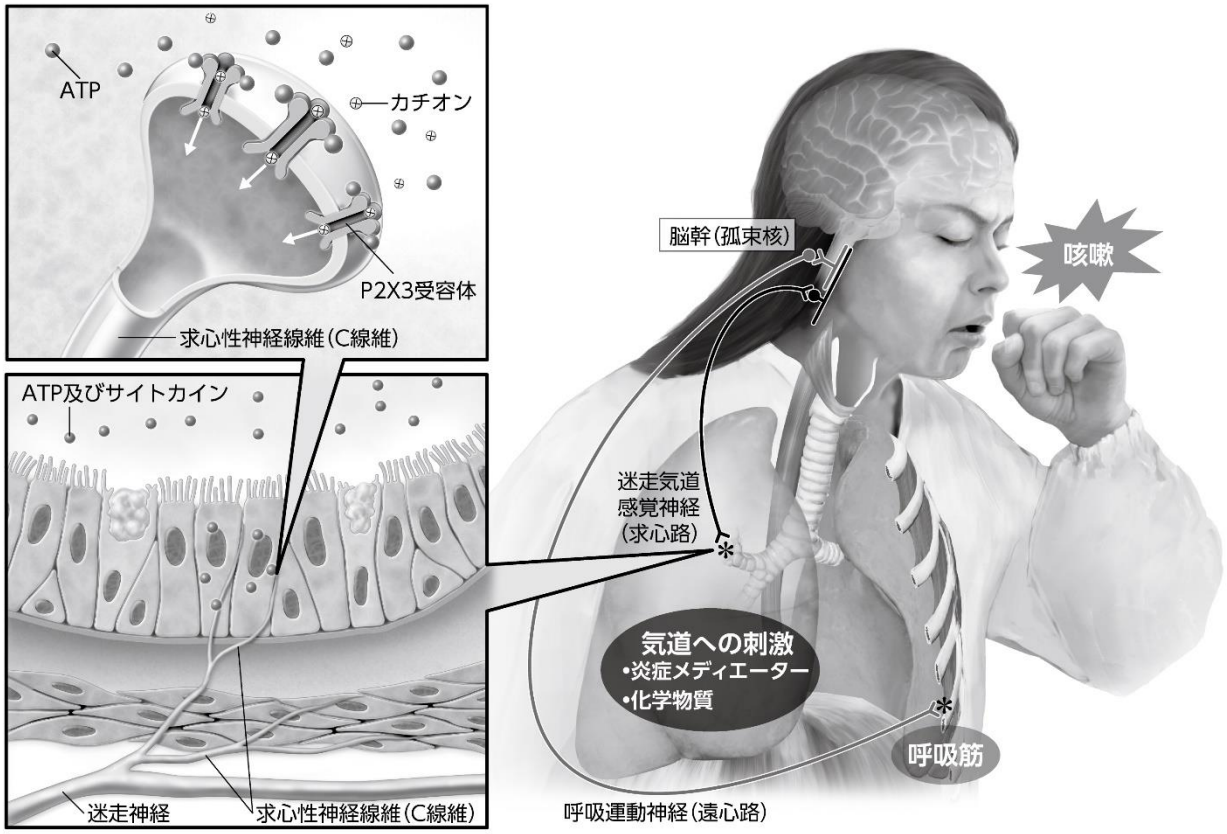
選択的 P2X3 受容体拮抗薬

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゲーファピキサントは選択的 P2X3 受容体拮抗薬であり [5]、P2X2/3 受容体サブタイプに対する拮抗作用も有している。

P2X3 受容体は、気道の迷走神経の C 線維上にみられる ATP 依存性イオンチャネルである [16]、[17]。C 線維は炎症又は化学刺激物質に反応して活性化される。ATP は炎症条件下で気道粘膜細胞から放出される。細胞外 ATP の P2X3 受容体への結合は、C 線維による侵害シグナルとして感知される。C 線維の活性化は、患者が咳嗽の衝動として感じ、咳嗽反射を惹起させる。P2X3 受容体を介した細胞外 ATP シグナル伝達の遮断により、感覚神経の活性化及び咳嗽が抑制される。



注：出典文献の動物及びヒトでの試験結果は、本図で経路を説明する科学的根拠となっており、動物データの臨床的意義は不明である。

図　咳嗽のメカニズム（イメージ図）[17)～22)]

図　ゲーファピキサントの作用機序（イメージ図）[23)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* での効力を裏付ける試験

①P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体に対する拮抗作用

ｉ）遺伝子組換え P2X 受容体の発現細胞株における阻害作用[24)]

ゲーファピキサントは、遺伝子組換えのラット P2X3 受容体、又はヒト P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体を発現させた細胞株において、α，β-メチレンアデノシン三リン酸（α，β-MeATP）誘発細胞内カルシウム流出を阻害した。本細胞内カルシウム流出データよりゲーファピキサントのヒト P2X3 受容体及びヒト P2X2/3 受容体における IC_{50} 値は、それぞれ 13～43nM（ゲーファピキサント塩酸塩）及び 23～166nM（ゲーファピキサント）であった。また、ゲーファピキサントの作用は、その他の遺伝子組換えヒト P2X 受容体（P2X1、P2X2、P2X4 及び P2X7）に対し、検討した 10μM まで認められず、P2X3 含有受容体に対して選択的であった。

表　遺伝子組換え P2X 受容体の発現細胞株における阻害作用（IC_{50}）

	IC_{50} (nM)							
	ラット	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ラット	ヒト
	rP2X3	hP2X3	hP2X2/3	hP2X1	hP2X2	hP2X4	rP2X5	hP2X7
ゲーファピキサント	68±10	－	83±20	－	－	－	－	－
ゲーファピキサント塩酸塩	79±14	28±4	256±99	$\geqq 10^4$	$\geqq 10^4$	$\geqq 10^4$	$\geqq 10^4$	$\geqq 10^4$

平均値±標準誤差
h：遺伝子組み換えヒト受容体／r：遺伝子組み換えラット受容体
－：検討なし

陽性対照として、P2X1、P2X2、P2X3、P2X4、P2X5 及び P2X7 の各受容体に対する既知のアゴニスト及びアンタゴニストの評価を、ゲーファピキサントの評価と併せて行った。これらの化合物に対する反応はいずれも既知の成績から予想されるものであり、得られたデータの妥当性をさらに裏付けるものであった。

また、HEK-293 細胞に発現させた遺伝子組換え P2X3 受容体及び P2X2/3 受容体を用い、ATP 及び関連するアゴニストにより惹起された膜電流を検討した電気生理学的試験において、ゲーファピキサントは電流を遮断した。ホモ多量体 P2X3 受容体及びヘテロ多量体 P2X2/3 受容体に対するゲーファピキサントの阻害能（K_D 値）は、速度論的解析よりそれぞれ約 140nM 及び 250nM と推定された。

ⅱ）ラット摘出脊髄後根神経節及び節状神経節ニューロンにおけるα，β-MeATP 誘発 P2X2/3 型及び P2X3 型電流に対する阻害作用[24)]

ラット摘出脊髄後根神経節（DRG）ニューロン及び節状神経節ニューロンにおけるα，β-MeATP 誘発一過性 P2X3 型電流及び持続性 P2X2/3 型電流に対するゲーファピキサントの拮抗作用を評価した。これらの電気生理学的試験データ（単離したラット感覚ニューロンの voltage clamp 法による電気生理学的記録）によると、ゲーファピキサントは P2X3 型及び P2X2/3 型両方のα，β-MeATP 誘発電流を強力に阻害した。DRG ニューロンでは、P2X3 型電流阻害の pIC_{50} 値は 7.3、Hill 係数は 1.2 であったことから、pK_i 値は 8.3 と算出された。節状神経節ニューロンでは、P2X2/3 型電流が阻害され、pIC_{50} 値は 6.8、Hill 係数は 0.9 であったことから、pK_i 値は 6.9 と算出された。

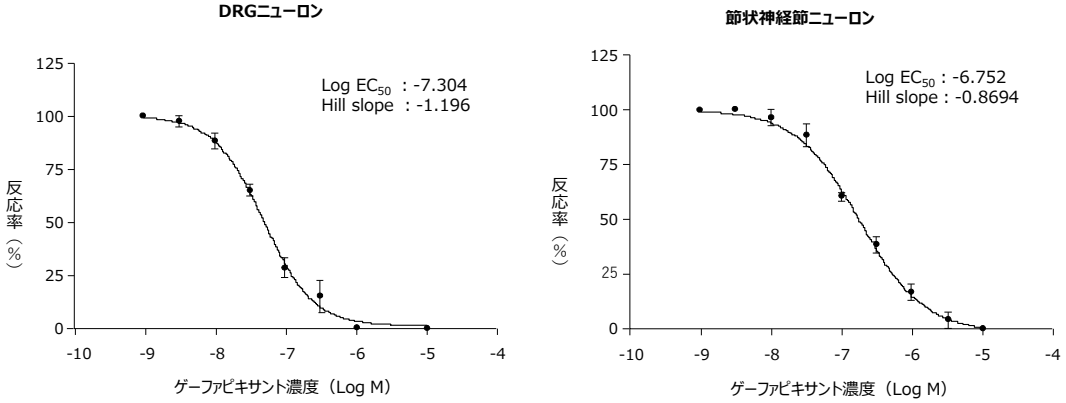


図　ラット DRG 及び節状神経節ニューロンにおける 10μM α，β-MeATP 誘発 P2X2/3 型及び P2X3 型電流に対する阻害作用

②放射性リガンドを用いた試験における P2X3 受容体との結合親和性[24)]

ゲーファピキサントの結合親和性を、放射性リガンドを用いた結合試験で評価した。遺伝子組換えのラット P2X3、ヒト P2X3 及びヒト P2X2/3 の各受容体をそれぞれ高密度に発現させた細胞から調製したホモジネートと、放射性標識したゲーファピキサントの高親和性アナログから、本結合試験系を確立した。ラット P2X3 受容体を発現する CHO-K1 細胞及びヒト P2X3 受容体又は P2X2/3 受容体を発現する 1321N1 細胞から得た膜画分において、[^{3}H]ゲーファピキサントの高親和性アナログは特異的飽和を示し、その K_D 値の平均は 14.3～30.4nM であった。放射性リガンドを用いた競合的結合試験として K_D 値と同等濃度の[^{3}H]ゲーファピキサントの高親和性アナログ標識膜画分をゲーファピキサントで置換することにより、*in vitro* でのゲーファピキサントの親和性を評価した。ゲーファピキサントは中等度の親和性で放射性リガンドを完全に置換し、ラット P2X3、ヒト P2X3 及びヒト P2X2/3 の各受容体での pK_i 値は、それぞれ 6.48±0.05、6.58±0.05 及び 6.17±0.13 であった（いずれも平均±標準偏差）。これらの成績より、P2X3 を含む上記 3 種類の受容体に対するゲーファピキサントの結合が確認された。

2) *In vivo* での効力を裏付ける試験

該当資料なし

〈参考〉

（「Ⅸ. 1. (3)その他の薬理試験」の項参照）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

1) 単回投与

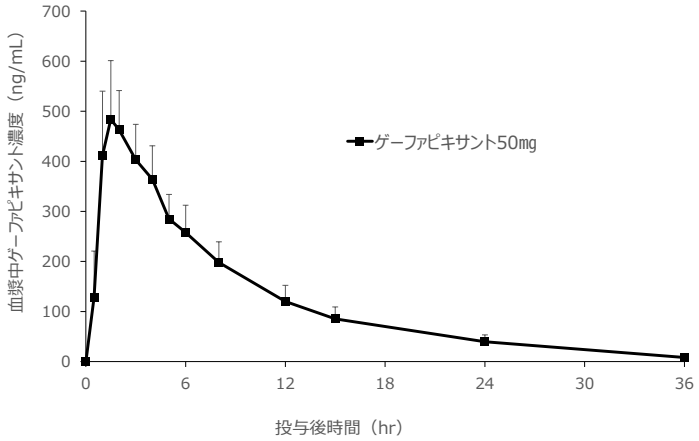
・ゲーファピキサント 50mg 単回投与（024 試験 パート 3：F04 製剤）

日本人健康成人男性（14 例）にゲーファピキサント 50mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として 76.95mg）を空腹時単回経口投与した際の血漿中ゲーファピキサントの薬物動態パラメータ及び濃度推移を以下に示す [25]。

表　健康成人にゲーファピキサント 50mg を空腹時単回経口投与した際の
ゲーファピキサントの血漿中薬物動態

例数	T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ‡ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ § (hr)
14	1.50 [1.50-4.00]	489 (437, 548)	4260 (3790, 4770)	6.93 (9.32)

†：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%）



算術平均 + 標準偏差　（14 例）

図 健康成人にゲーファピキサント 50mg を空腹時単回経口投与した際の
ゲーファピキサントの血漿中濃度推移

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

2）反復投与

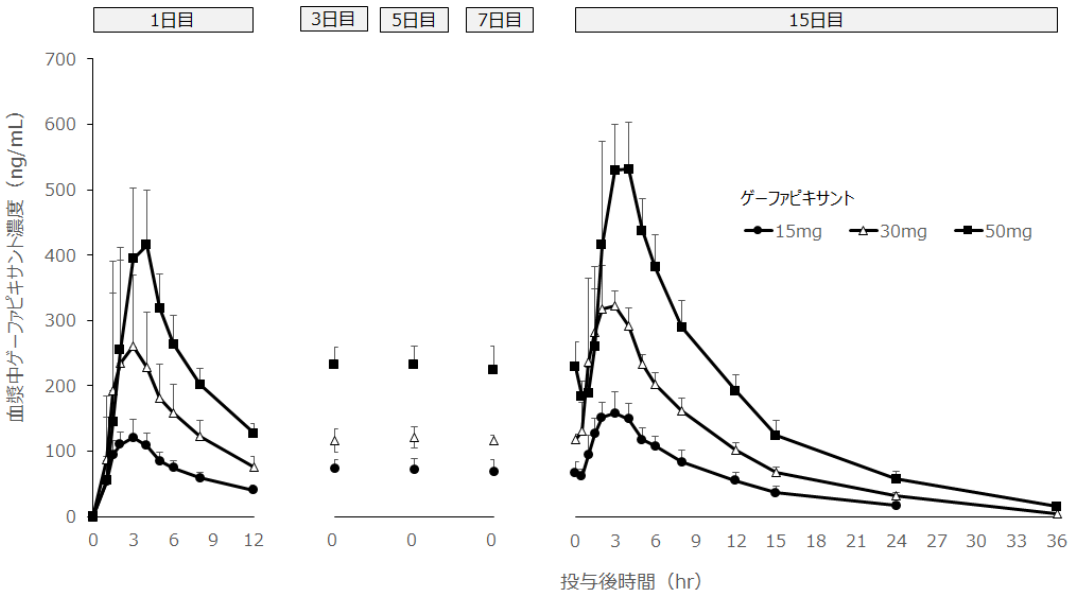
①健康成人におけるゲーファピキサント 15、30、50mg 反復投与（024 試験 パート 2：F02 製剤）

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、AUC_{0-12hr} 及び C_{max} に基づく累積係数は 1.21～1.49 であった。15～50mg の用量範囲で 1 日 2 回反復経口投与した際、AUC_{0-12hr} 及び C_{max} は用量比例性を示した[25)]。

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_{max}† (hr)	C_{max}‡ (ng/mL)	AUC_{0-12hr}‡ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$§ (hr)	累積係数（15 日目/1 日目） C_{max}#	累積係数（15 日目/1 日目） AUC_{0-12hr}#
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¶	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



算術平均＋標準偏差（15/30mg N＝6、50mg N＝5）

図　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ゲーファピキサントの血漿中濃度推移

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

②治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者におけるゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回反復投与（027 試験：F04A 製剤）

母集団薬物動態解析の結果、日本人の難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者（14 例）にゲーファピキサント 45mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として 69.48mg）を 1 日 2 回反復経口投与した際の定常状態における血漿中 AUC_{0-12hr} 及び C_{max} の幾何平均は、それぞれ 3832ng·hr/mL 及び 538ng/mL であった[26)]。

表　日本人及び外国人の難治性の慢性咳嗽患者における
ゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与時の定常状態時の薬物動態パラメータの要約統計量

用量 (mg)	人種	例数	C_{max} (ng/mL)	定常状態時のAUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
45	日本人	14	538 (16.1)	3832 (22.0)	7.44 (20.2)
	外国人	229	546 (21.5)	4245 (28.0)	8.98 (24.0)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

(3) 中毒域

該当資料なし

〈参考〉

安全性に関する曝露－反応解析より、ゲーファピキサント投与開始 12 週間以内に認められた味覚に関連する有害事象（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚過敏及び味覚障害）と曝露量との関係性について検討した。その結果、味覚に関連する有害事象の発現割合は、曝露量が 1000～4000ng·hr/mL の間では急激に増加するが、45mg 1 日 2 回投与時の曝露量範囲での発現割合の増加は緩やかであった。曝露－反応解析における共変量解析では味覚に関連する有害事象の発現割合に影響を及ぼす有意な共変量は特定されなかった。

（「Ⅶ. 11. 2)曝露量－安全性（味覚に関連する有害事象）に関する解析」の項参照）

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（024 試験 パート 3：F04 製剤）

日本人健康成人男性 14 例にゲーファピキサント 50mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として 76.95mg）を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、血漿中曝露量は高脂肪食摂取後投与と空腹時投与で同程度であり、ゲーファピキサントの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に対する臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった[25)]。

表　健康成人にゲーファピキサント50mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に
単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

	例数	T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ‡ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ § (hr)
高脂肪食摂取後投与	14	2.50 [1.50-4.00]	431 (394, 472)	3910 (3550, 4310)	7.19 (16.6)
空腹時投与	14	1.50 [1.50-4.00]	489 (437, 548)	4260 (3790, 4770)	6.93 (9.32)
高脂肪食摂取後投与／空腹時投与 ‡‡	－	－	0.88 (0.82, 0.95)	0.92 (0.87, 0.97)	－

†：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）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

2）併用薬の影響

①オメプラゾール／胃酸抑制剤（025 試験：外国人データ：F04 製剤）

外国人健康成人 13 例に、ゲーファピキサント 50mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として 76.95mg）（50mg×1 錠）を空腹時に単回経口投与した。このうち、外国人健康成人 11 例に、プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール 40mg［40mg×1 カプセル（徐放性）］を 1～5 日目に空腹時に 1 日 1 回単独反復経口投与し、5 日目の投与約 2 時間後にゲーファピキサント 50mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として 76.95mg）（50mg×1 錠）を空腹時に単回経口投与した。ゲーファピキサント単独投与時に対するオメプラゾール併用時のゲーファピキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.91［0.82, 1.02］及び 0.97［0.90, 1.05］であり、ゲーファピキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった[27]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

②ピタバスタチン／OATP1B の基質（044 試験：外国人データ：F04A 製剤）

外国人健康成人 20 例に、第 1 期の 1 日目に OATP1B の基質であるピタバスタチン 1mg（1mg×1 錠）を空腹時に単回経口投与し、第 2 期にゲーファピキサント 45mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として 69.48mg）（45mg×1 錠）を空腹時に 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、2 日目の朝にピタバスタチン 1mg（1mg×1 錠）を単回経口投与した。ピタバスタチン単独投与に対するゲーファピキサント併用時のピタバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.98［0.90, 1.07］及び 0.97［0.93, 1.02］であり、ピタバスタチンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった[28]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

③Pyrimethamine*／MATE1/2-K 阻害剤（036 試験：外国人データ：F04A 製剤）

外国人健康成人12例に、ゲーファピキサント45mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として69.48mg）（45mg×1錠）（F04A製剤）を空腹時に単回経口投与し、7日間間隔を空け、MATE1/2-Kの阻害剤であるpyrimethamine* 50mg（25mg×2錠）を単回経口投与し、3時間後にゲーファピキサント45mg（ゲーファピキサントクエン酸塩として69.48mg）（45mg×1錠）を空腹時に単回経口投与した。ゲーファピキサント単独投与に対するpyrimethamine併用時のゲーファピキサントのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ0.99［0.90, 1.08］、1.24［1.19, 1.30］であり、ゲーファピキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある変化は認められなかった[29]。

＊国内未承認（2023年4月現在）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析又は母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析については、「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析より、吸収速度定数（Ka）の推定値は、2.25（1/hr）であった[30]。

(3) 消失速度定数

消失速度定数を用いて、半減期は Ln(2)/消失速度定数として算出される。

半減期は「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析より、難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の定常状態における見かけのクリアランス（CL/F）の幾何平均は 10.8L/hr であった[30]。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析より、難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の定常状態における見かけの分布容積（V/F）の平均は 137.8L であった[31]。

(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

ラグタイムのある一次吸収モデル及び一次消失を仮定した2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

第Ⅰ相試験6試験（011試験、020試験、022試験、024試験、025試験及び026試験）、第Ⅱ相試験1試験（012試験）及び第Ⅲ相試験2試験（027試験及び030試験）で得られたデータを統合して母集団薬物動態解析を行った。健康被験者122例［うち日本人健康被験者40例、腎機能障害者18例（中等度腎機能障害者6例、重度腎機能障害者6例及び末期腎不全被験者6例）］及び慢性咳嗽患者1555例（うち日本人慢性咳嗽患者20例）計1677例から得られた血漿中濃度データを用いた。ゲーファピキサントの薬物動態に対する統計学的に有意な共変量は、eGFR、年齢、体重及び性別であった。

内因性要因の共変量を組み込んだ母集団薬物動態解析モデルに基づくと、慢性咳嗽患者の曝露量は、健康被験者から得られた曝露量と概して類似していた。また、内因性要因［例えば、年齢、性別、体重、人種及び腎機能障害］が曝露量に及ぼす影響を評価したところ、年齢、性別及び体重がAUCに及ぼす影響は軽度であった。重度腎機能障害のみが、ゲーファピキサントの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす内因性要因として確認された。日本人慢性咳嗽患者の薬物動態プロファイルは外国人慢性咳嗽患者と概して類似していた[8]。

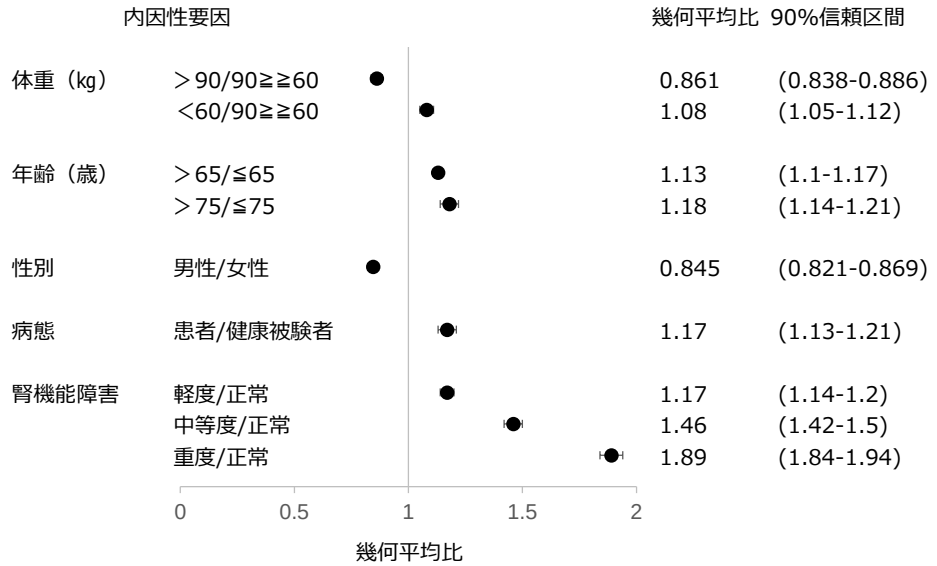


図　第Ⅱ／Ⅲ相試験でゲーファピキサント45mgを1日2回投与した際の定常状態時のAUC_{0-12hr}に対する各内因性要因の影響

1）年齢、性別、体重及び病態[32)]

母集団薬物動態解析より、年齢、性別及び体重がゲーファピキサントの曝露量に及ぼす影響は20%未満であり、これらの曝露量の変動は臨床的に重要ではないと考えられ、用量調節は必要ないと考えられる。

表　ゲーファピキサント45mg を 1 日2 回経口投与した際の定常状態時の曝露量に対する各共変量の影響
（母集団薬物動態モデルにより計算）

共変量	カテゴリ	C_{max}の幾何平均 (ng/mL)	基準値に対するC_{max}の幾何平均比	AUC_{0-12hr}の幾何平均 (ng·hr/mL)	基準値に対するAUC_{0-12hr}の幾何平均比
年齢（歳）	≦ 65	523	1	4032	1
	＞ 65	566	1.08	4596	1.13
	≦ 75	534	1	4170	1
	＞ 75	593	1.11	4889	1.18
性別	女性	563	1	4391	1
	男性	462	0.820	3705	0.845
体重（kg）	＜ 60	618	1.13	4623	1.08
	60 ≦ ≦ 90	546	1	4274	1
	＞ 90	455	0.835	3667	0.861
病態	健康被験者	484	1	3586	1
	患者	536	1.11	4201	1.17

2）腎機能障害

難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者を含めた母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害患者では正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べて AUC の増加は 1.5 倍未満と予測されるため、用量調節は必要ないと考えられた。一方、重度腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）で透析を必要としない患者では腎機能正常者と比較し、ゲーファピキサントの AUC_{0-12hr} 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 89%及び 54%増加すると予測された[26)]。

重度腎機能障害患者に 45mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値は、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に 45mg を 1 日 2 回投与した際と同程度であったことから、重度腎機能障害患者に 45mg を 1 日 1 回投与することによって、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に 45mg を 1 日 2 回投与した場合と同様の有効性、安全性及び忍容性が得られると考えられる。

表　ゲーファピキサント45mg を反復経口投与した時の腎機能障害の重症度及び
用法及び用量別に層別した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値

腎機能障害の重症度（体表面積で補正したeGFRの範囲 (mL/min/1.73m^2)）	例数*	用法	用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}の幾何平均比†	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24hr}の幾何平均比†
正常 (90以上)	670	1日2回	45	508 (498-519)	1 ［基準値］	3820 (3730-3910)	7640‡	1 ［基準値］
軽度 (60以上90未満)	817	1日2回	45	554 (543-565)	1.09 (1.064, 1.116)	4470 (4370, 4580)	8940‡	1.17 (1.137, 1.203)
中等度 (30以上60未満)	2246	1日2回	45	644 (631-657)	1.27 (1.236, 1.296)	5570 (5440, 5710)	11140‡	1.46 (1.419, 1.503)
重度 (15以上30未満)	126	1日2回	45	785 (769-802)	1.54 (1.505, 1.58)	7220 (7050, 7390)	14440‡	1.89 (1.836, 1.941)
重度 (15以上30未満)	126	1日1回	45	524 (515-534)	1.03 (1.009, 1.056)	—	7290 (7120, 7470)	0.954 (0.927, 0.981)

幾何平均（95%信頼区間）
＊：シミュレーション用データセットの被験者数
†：腎機能障害/腎機能正常
‡：信頼区間のデータなし

4．吸収

1）バイオアベイラビリティ[33)]

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

外国人健康成人男性6例に[^{14}C]ゲーファピキサント50mgを単回経口投与した際、吸収率は78%以上である。（028試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

2）吸収部位

該当資料なし

3）吸収率[33)]

外国人健康成人男性6例に[^{14}C]ゲーファピキサント50mgを単回経口投与した際、ゲーファピキサントは投与後速やかに吸収され、T_{max}の中央値は1.0～4.0時間であった。投与量の76%が尿中にゲーファピキサントの未変化体又は代謝物として排泄され、投与量の2%が代謝物として糞中に排泄されたことから、ゲーファピキサントの吸収率は78%以上であると推定された。(028試験)

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

4）腸肝循環

該当資料なし

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットにゲーファピキサント90mg/kgを単回経口投与、30mg/kgを皮下投与、又は62.3mg/kgを8時間静脈内注入し、ゲーファピキサントの中枢神経系への移行を評価した結果、これらすべての試験で脳／血漿中濃度比は約0.05であったことから、ゲーファピキサントの脳への移行は脳内の血液量の範囲内であることが示唆された。同様に、脳脊髄液／血漿中非結合型濃度比は約0.1であった（*in vivo* 試験）。

以上の結果から、ラットにおいてゲーファピキサントの中枢神経系への移行性は低かったことが示された[34)]。

表　ラットにおける血漿、脳及び脳脊髄液中のゲーファピキサント濃度

N	9（雄）			3（雄）	16†（雌）
投与方法	経口			皮下	静脈内
投与量（mg/kg）	90			30	62.3‡
ゲーファピキサント濃度					
測定時間（hr）	1.5	12	14	0.5	0.5 － 8
血漿（ng/mL）	1150±157	171±106	18.7±3.19	5440±2400	7156±751§
脳（ng/g）	65.4±14.1	BLQ	BLQ	230±80.7	NS
脳脊髄液（ng/mL）	54.2±12.1	7.50±1.42	0.69±1.20	115±46.8	94.0±20.7§
脳/血漿中濃度比	0.056±0.005	BLQ	BLQ	0.044±0.010	NA
脳脊髄液/血漿中非結合型濃度比#	0.100±0.033	0.138±0.104	0.065±0.113	0.046±0.010	0.027±0.004§

平均値±標準偏差（n=3）
NS = no samples collected
NA = not applicable
BLQ = below limit of quantification
†：時点毎に2例
‡：ゲーファピキサントを1.25mg/kg/minで10分間静脈投与した後、0.106mg/kg/minで10～480分間静脈内投与
§：平均値±標準偏差（n=7：投与後30分から480分までの間にサンプリングされた時点数）
#：脳脊髄液/血漿濃度比とラットでのゲーファピキサントの血漿蛋白非結合率（0.48）に基づき算出

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

妊娠SDラットにゲーファピキサント懸濁液を300mg/kg/日（100mg/kg 1日3回投与）又は675mg/kg/日（225mg/kg 1日3回投与）の用量で妊娠6日目から18日目まで経口投与した際、ゲーファピキサントの胎児／母動物血漿中濃度比は約0.2であった。

また、妊娠NZWウサギにゲーファピキサントを400又は1500mg/kg/日（1日1回）の用量で妊娠7日目から20日目まで経口投与し、妊娠20日目の母動物及び胎児の血漿中薬物濃度を測定した結果、ゲーファピキサントの胎児／母動物血漿中濃度比は約0.2であった[34]（*in vivo* 試験）。

以上の結果から、ゲーファピキサントがラット及びウサギの胎盤を通過することが示された。

表　ラットにゲーファピキサントを1日3回経口投与した際の妊娠18日目における平均血漿中濃度

投与量（mg/kg/日）	300		675	
測定時点（時間）	0.5	1	0.5	1
胎児血漿中濃度（ng/mL）	865±242	798±91.9	1040±128	1510±331†
母動物血漿中濃度（ng/mL）	5700±1100	5000±681	6810±812	8540±1680
胎児／母動物血漿中濃度比	0.151±0.0203	0.167±0.0278	0.155±0.0196	0.206±0.0224†

平均値±標準誤差（n=4）
†：n=3

表　ウサギにゲーファピキサントを1日1回経口投与した際の妊娠20日目における平均血漿中濃度

投与量（mg/kg/日）	400		1500	
測定時点（時間）	1	2	1	2
胎児血漿中濃度（ng/mL）	3810±381†	5390±289	3230±551	5300±459
母動物血漿中濃度（ng/mL）	21200±4300†	29500±396	17800±2980	23000±2820
胎児／母動物血漿中濃度比	0.206±0.0457†	0.182±0.00971	0.185±0.0109	0.248±0.0185

平均値±標準誤差（n=5）
†：n=4

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

妊娠6日目から授乳10日目までの授乳ラットにゲーファピキサントを300及び675mg/kg/日の用量で1日3回投与し、授乳10日目の投与後0.5及び1時間の母動物の血漿及び乳汁中のゲーファピキサント濃度を測定したところ、投与後1時間のゲーファピキサントの乳汁中濃度は、母動物の血漿中濃度よりそれぞれ3.65倍及び4.05倍高かった[35]（*in vivo* 試験）。

以上の結果から、ゲーファピキサントは授乳ラットの乳汁中へ移行することが示された。

表　ラットにゲーファピキサントを1日3回経口投与した際の授乳10日目の母動物の平均血漿中濃度及び乳汁中濃度

投与量（mg/kg/日）	300		675	
測定時点（時間）	0.5	1	0.5	1
母動物の血漿中濃度（ng/mL）	7230±707†	4870±646	12300±615	9440±2330
母乳中濃度（ng/mL）	7700±295	17200±2210	15400±1130	31100±2300
母動物の乳汁中／血漿中濃度比	1.06±0.0766†	3.65±0.490	1.26±0.110	4.05±1.18

平均値±標準誤差（n=4）
†：n=3

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットに90mg/kgを単回経口投与、30mg/kgを皮下投与、又は62.3mg/kgを8時間静脈内注入し、ゲーファピキサントの中枢神経系への移行を評価した結果、脳脊髄液／血漿中非結合型濃度比は約0.1であった[34]（*in vivo* 試験）。

（「Ⅶ. 5. (1)血液－脳関門通過性」の項参照）

(5) その他の組織への移行性

ゲーファピキサントは末梢組織へ広く分布する。

（「Ⅶ. 2. (5)分布容積」の項参照）

〈参考〉

雄の有色 LE ラット及び非有色 WH ラットに[^{14}C]ゲーファピキサント溶液として 20mg/kg を強制経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いて、LE ラットでは複数の時点（投与後 2～672 時間）で、WH ラットでは 2 つの時点（投与後 2 及び 168 時間）でゲーファピキサントの組織分布を評価した結果、[^{14}C]ゲーファピキサント由来の放射能は各組織に広範に分布し、投与後 2 又は 6 時間の時点で大部分の組織で最高濃度に達した。放射能は概して速やかに消失し、投与後 168 時間の時点では、ほとんどの組織で放射能濃度は LLOQ（0.0675μg eq/g）未満であった。内分泌組織、分泌組織、代謝／排泄組織、及び消化管で放射能濃度が最も高かったが、眼の水晶体及び中枢神経系組織では放射能は検出されなかった。ゲーファピキサントに由来する放射能の組織／血漿中濃度比は、LE ラットと WH ラットで概して類似していたが、眼のぶどう膜では、放射能の組織／血漿中濃度比は WH ラットより LE ラットの方が約 3 倍高かったことから、ゲーファピキサント由来物質とメラニンとの結合が示唆された。投与後 672 時間の時点で LE ラットのぶどう膜内の放射能濃度が LLOQ（0.0675μg eq/g）未満まで減少したことから、メラニンとの結合は可逆的であることが示された[34]（*in vivo* 試験）。

(6) 血漿蛋白結合率

ゲーファピキサントのヒト血漿蛋白結合率は低く（55%）、血液／血漿濃度比は 1.1 であった[34]（*in vitro* 試験）。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ゲーファピキサントの消失における代謝の寄与は小さい[33]。ゲーファピキサントの主要な消失経路は腎排泄である。ヒトのゲーファピキサントの代謝には酸化反応及びグルクロン酸抱合化反応が関与する。

[^{14}C]ゲーファピキサント50mgを外国人健康成人男性6例に単回経口投与した際、血漿中の主成分は未変化体であり（約87%）、血漿中代謝物は投与放射能の10%未満であった[33]（*in vitro*試験）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ゲーファピキサントの消失における代謝の寄与は小さく、CYP又はUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）の阻害剤又は誘導剤との併用により臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる（*in vitro*試験）。

1) 薬物代謝酵素の阻害[36)、37)]

ヒト肝ミクロソームでは、ゲーファピキサントは主なCYP分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1又は3A4/5）の可逆的な阻害剤ではなく、IC_{50}値はCYP2D6を除き100μMを超えた。CYP2D6に対するIC_{50}値は50μM超であった。また、ゲーファピキサントはこれらのCYP分子種に対し時間依存的な阻害作用を示さなかった（*in vitro*試験）。

このことから、ゲーファピキサントがCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を含めた主要なCYP分子種の阻害剤ではないことが示された。このため、ゲーファピキサントがCYPを阻害することで薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2) 薬物代謝酵素の誘導[37)]

ゲーファピキサントのCYPの誘導作用をヒト肝細胞を培養して評価した。ゲーファピキサントは、10μMまでの濃度でCYP1A2、2B6、2C9及び3A4それぞれのmRNA発現及び酵素活性において意味のある誘導を示さなかった（*in vitro*試験）。

このことから、臨床での曝露量で、ゲーファピキサントがCYPの誘導剤でないことが示された。ゲーファピキサントがCYPを誘導することによる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無及び活性比

該当資料なし

2) 代謝物の存在比率（028試験：外国人データ）[32)、38)]

外国人健康成人男性6例に[^{14}C]ゲーファピキサント50mgを単回経口投与した際、血漿中のすべての代謝物は総放射能の約13%であった。また、投与量の76%（未変化体として64%、代謝物として12%）が尿中に排泄された。糞中には、未変化体及び代謝物として、それぞれ投与量の20%及び2%が排泄された。

表 健康成人に[^{14}C]ゲーファピキサント50mg（約200μCi）を単回投与した際の[^{14}C]ゲーファピキサントの未変化体及び代謝物の要約

代謝物	総放射能に対する割合（%）［投与量に対する割合（%）］			
	血漿中（2時間）	血漿中（0.5～24時間）	尿中（0～48時間）	糞中（0～168時間）
ゲーファピキサント（未変化体）	93	87	84（64）	90（20）
O-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体	n.d.	1.0	2.1（1.6）	n.d.
グルクロン酸抱合体	2.0	6.3	5.5（4.2）	3.1（0.7）
O-脱メチル化体	n.d.	n.d.	n.d.	2.3（0.5）
脱水素化体	微量	微量	0.6（0.5）	n.d.
酸化体	1.5	n.d.	2.3（1.8）	1.4（0.3）
水酸化体	3.4	5.8	5.2（4.0）	3.4（0.8）

n.d.：検出できず
微量：HRMS法のみで検出
血漿中、尿中及び糞中検体（6例）を液体クロマトグラフィー高分解能質量分析（LC-HRMS）法及び放射能検出により分析した。数値は、未変化体及び代謝物に由来する総放射能に対する割合（%）、括弧内は投与量に対する割合（%）を示す。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

7．排泄

ゲーファピキサントの主要な消失経路は腎排泄であり、主に未変化体として排泄される。また、全身クリアランスにおける尿細管分泌クリアランスの寄与は約46%と推定されている。

外国人健康成人男性6例に[^{14}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[33)]（外国人データ）。（028試験）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

8．トランスポーターに関する情報

In vitro 試験では、ゲーファピキサントは低い膜透過性を示し（P_{app}=0.6～2.2×10^{-6}cm/秒）、排出トランスポーターである BCRP、P-gp、MATE1 及び MATE2-K の基質であるが、取込みトランスポーターである OAT1、OAT3 又は OCT2 の基質ではないことが示された。

また、ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与時の臨床曝露量では、ゲーファピキサントは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、BCRP 及び P-gp の阻害剤ではない。ゲーファピキサントが MATE2-K に対して臨床上問題となる阻害作用を引き起こす可能性も低いと考えられるが、本邦の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[39]で定めるカットオフ基準をわずかに上回った。文献より、MATE2-K 阻害剤を併用した際、一般に MATE2-K の基質の曝露量の増加は 2 倍未満である[40]。*In vitro* 試験でゲーファピキサントの OCT1 に対する阻害作用が認められたが、臨床的重要性を評価することは現在の知見では困難である。

以上のことから、ゲーファピキサントがトランスポーターの基質に対して臨床上問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は概して低いと考えられた。

9．透析等による除去率

血液透析を必要とする外国人末期腎不全被験者に対して、第 1 期の 1 日目の血液透析直後にゲーファピキサント 50mg（F02 製剤）を単回経口投与、第 2 期の 1 日目の血液透析の約 2 時間前にゲーファピキサント 50mg（F02 製剤）を単回経口投与した。第 1 期及び第 2 期の投与の間は約 7 日間（血液透析 2 回実施）間隔を空けた。

血液透析下でのゲーファピキサントの AUC_{0-last} は、非血液透析下と比較して 23%低かった[26)、41)]（026 試験）。

これはゲーファピキサントの一部が血液透析により除去されていることを示している。

なお、透析を必要とする末期腎不全患者に推奨される用法及び用量の調節を設定するための十分なデータは得られていない。

表　血液透析を必要とする末期腎不全被験者に非透析下及び透析下でゲーファピキサント 50mg を単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量及び両条件での比較（026 試験 パート 2：外国人データ）

	例数	T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ‡ # (ng·hr/mL)	AUC_{0-last} ‡ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ § (hr)	CL/F ‡ (L/hr)	Vz/F § (L)
末期腎不全被験者* (非透析下)	5	4.0 [3.5-8.0]	292 (194, 439)	10100 (6300, 16200)	7870 (5080, 12200)	33.1 (19.9)	4.95 (3.08, 7.94)	241 (36.5)
末期腎不全被験者 (透析下)	6	4.5 [2.5-6.0]	214 (142, 322)	7810 (4740, 12900)	6030 (3930, 9260)	33.2 (23.1)	6.40 (3.89, 10.6)	307 (34.3)
透析下／非透析下 ¶*		-	0.73 (0.52, 1.03)	0.77 (0.53, 1.13)	0.77 (0.54, 1.08)	-	1.30 (0.88, 1.90)	-

†：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%）
#：4例（透析下及び非透析下の末期腎不全被験者各2例）はAUC%extrapが25%を超えていた。
¶：幾何平均比（90%信頼区間）
＊：第1期で末梢血からの血漿検体が6つの時点で得られなかったため、1例の被験者を除外した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

10．特定の背景を有する患者

1）高齢者（007 試験：外国人データ：F01 製剤）[26)、42)]

外国人健康高齢者（65～80 歳）及び外国人健康成人（18～55 歳）に、ゲーファピキサント 300mg（高齢者 12 例、成人 16 例）又はプラセボ（高齢者 4 例、成人 4 例）を食後に 1 日 2 回 7 日間反復投与後、600mg を食後に 1 日 2 回 14 日間反復投与した。65～80 歳の男性及び女性の曝露量（AUC）は、18～55 歳の男性及び女性と比較して、それぞれ 8%及び 19%高かった。

表　健康高齢者及び健康成人にゲーファピキサント 300mg（1～7 日目）及び 600mg（8～21 日目）を食後に 1 日 2 回反復投与した際の 21 日目の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（外国人データ）

	例数	T_{max}† (hr)	C_{max}‡ (ng/mL)	AUC_{0-12hr}‡ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL/F‡ (L/hr)	CLr‡ (L/hr)
健康成人男性 18-55歳	7	3 [2-5]	3808 (22)	28377 (29)	6.28 (11)	21.14 (29)	8.466 (13)
健康成人女性 18-55歳	8	3 [2-5]	4453 (32)	32561 (32)	6.24 (13)	18.43 (32)	6.934 (27)
健康高齢男性 65-80歳	5	5 [3-8]	3553 (26)	30781 (16)	8.29 (11)	19.49 (16)	5.678 (20)
健康高齢女性 65-80歳	5	3 [3-3]	5573 (8)	38640 (11)	6.87 (11)	15.53 (11)	5.499 (9)

†：中央値[最小値－最大値]
‡：幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
※：ゲーファピキサントを投与された被験者 28 例のうち 3 例（成人男性 1 例：同意撤回、高齢男性 1 例：有害事象、高齢女性 1 例：同意撤回）は試験中止に至ったことから、解析から除外した

2）腎機能障害者及び血液透析を必要とする非透析下の末期腎不全者（026 試験 パート 1：外国人データ：F02 製剤）[41)、42)]

外国人中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びに健康被験者の合計24例を対象とし、ゲーファピキサント50mgを空腹時に単回投与した。
中等度腎機能障害（体表面積で補正したeGFR（mL/min/1.73m^2）が30以上60未満、実際の範囲[中央値]32～59[44]）を有する被験者6例、重度腎機能障害（体表面積で補正したeGFR （mL/min/1.73m^2）が15以上30未満、実際の範囲[中央値]13～27[20.5]）を有する被験者6例及び健康（体表面積で補正したeGFR（mL/min/1.73m^2）が90以上、実際の範囲[中央値]105～164[122]）被験者6例のゲーファピキサントの血漿中及び尿中の薬物動態の回帰分析の結果を以下に示す。なお、本試験には組み入れられなかった軽度腎機能障害者については、回帰分析モデルを用いてeGFRから薬物動態を予測した。
その結果、軽度又は中等度腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}以上）はゲーファピキサントの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
（「Ⅶ. 3.（2）2）腎機能障害」の項参照）

表　体表面積で補正した eGFR に基づく重症度が異なる腎機能障害者及び正常な腎機能を有する被験者にゲーファピキサント 50mg を単回投与した際の薬物動態パラメータの推定値（外国人データ）並びに腎機能障害者の曝露量の正常な腎機能を有する被験者に対する倍率変化

腎機能障害の重症度（体表面積で補正した eGFR の範囲 (mL/min/1.73m^2)）	例数	C_{max}† (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$† (ng·hr/mL)	AUC_{0-last}† (ng·hr/mL)	CL/F† (L/hr)	CLr† (L/hr)
正常な腎機能（90以上）	6	160 (110, 232)	2280 (1700, 3050)	1940 (1410, 2660)	21.9 (16.4, 29.4)	5.95 (3.97, 8.91)
軽度腎機能障害‡（60以上90未満）	—	221 (174, 282)	4260 (3520, 5150)	3590 (2920, 4410)	11.7 (9.70, 14.2)	2.56 (1.97, 3.33)
中等度腎機能障害（30以上60未満）	6	272 (211, 351)	6350 (5210, 7750)	5310 (4280, 6590)	7.87 (6.45, 9.60)	1.49 (1.13, 1.97)
重度腎機能障害（15以上30未満）	6	318 (233, 435)	8580 (6710, 11000)	7130 (5470, 9300)	5.83 (4.56, 7.45)	0.997 (0.711, 1.40)

腎機能障害の重症度	腎機能障害者の曝露量の正常な腎機能を有する被験者に対する倍率変化				
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{0-last}	CL/F	CLr
軽度‡	1.38	1.87	1.85	0.53	0.43
中等度	1.70	2.79	2.74	0.36	0.25
重度	1.99	3.76	3.68	0.27	0.17

eGFR：推定糸球体濾過量
†：推定値（95%信頼区間）。自然対数変換後のデータを用いた線形回帰による平均値及びその信頼区間の逆変換値
‡：026試験には軽度腎機能障害者は組み入れられなかったため、当該患者での倍率変化は正常な腎機能を有する被験者及び中等度腎機能障害者から補間した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

3）肝機能障害者

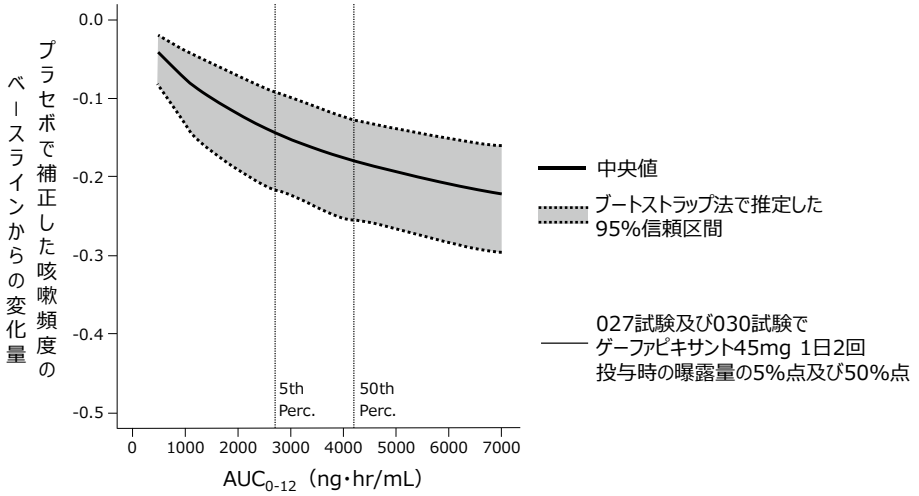
ゲーファピキサントは主に腎排泄されるため、ゲーファピキサントの曝露量に対する肝機能障害の影響はないと考えられる。

11. その他

1）曝露量－有効性に関する解析[8)]

主要な第Ⅲ相試験 2 試験（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験及び海外第Ⅲ相試験：030 試験）における咳嗽頻度とゲーファピキサントの曝露量との関係性を評価するため、曝露－反応解析を実施した。

国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）の有効性の結果と同様に、プラセボ投与群と比較して、ゲーファピキサント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、45mg を 1 日 2 回投与した際の曝露量では最大効果に近づいた。このことは、45mg を 1 日 2 回投与時の曝露量の四分位いずれの集団においても同様の有効性が認められたことからも裏付けられる。さらに、薬剤効果に対する有意な共変量はなかった。また、人種及び地域は有意な共変量ではなく、アジア人（日本人を含む）及びアジア・パシフィックの地域（日本を含む）での曝露－反応の関係性は、他の人種又は地域と違いはなかった。



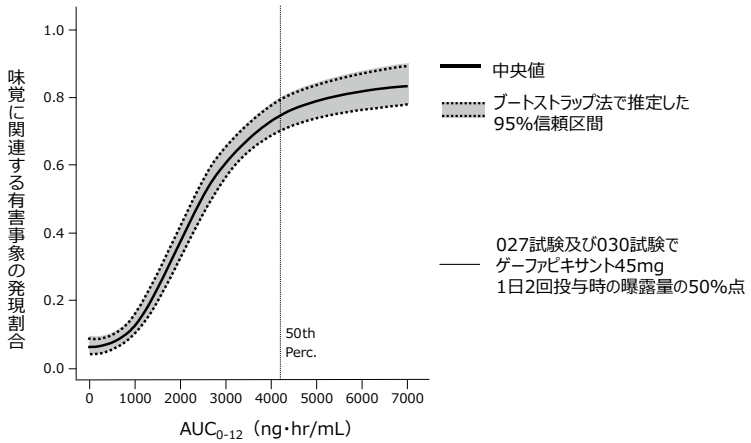
AUC_{0-12}：薬物動態パラメータの事後推定値に基づく定常状態時の AUC_{0-12hr}

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 ベース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[8)、43)]

味覚に関連する有害事象について更に知見を得るため、治験薬投与開始 12 週間以内に認められた味覚に関連する有害事象（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚過敏及び味覚障害）と曝露量との関係性について検討した。海外後期第Ⅱ相試験 012 試験、国際共同第Ⅲ相試験 027 試験及び海外第Ⅲ相試験 030 試験のデータを用いて曝露－反応モデルを構築した。

海外後期第Ⅱ相試験（012 試験）の結果で認められたように、味覚に関連する有害事象は曝露量と関連していた。曝露－反応プロファイルの特徴として、味覚に関連する有害事象の発現割合は曝露量が 1000～4000ng･hr/mL の間では急激に増加するが、ゲーファピキサント 45mg を 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。ゲーファピキサント 45mg を 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。共変量を検討した結果、味覚に関連する有害事象の発現割合に影響を及ぼす有意な共変量（人種及び地域を含む）は特定されなかった。



AUC_{0-12}： 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_{0-12hr}

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

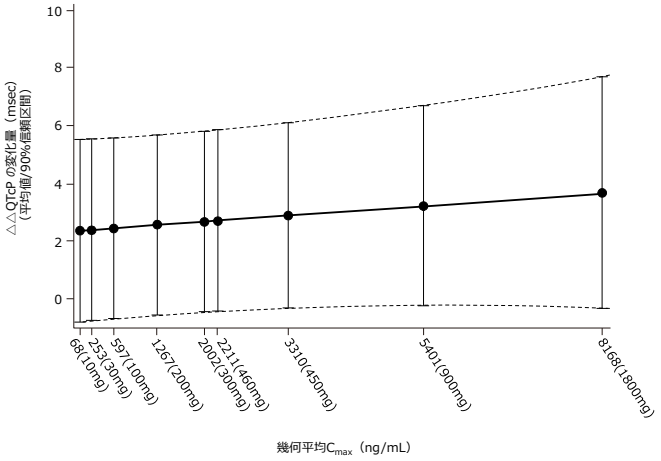
3) 濃度－QTc 間隔解析 [8)]

海外臨床薬理単回投与試験（001 試験）で外国人健康成人にゲーファピキサント 10～1800mg を空腹時に単回投与した際のデータ、並びに海外臨床薬理反復投与試験（007 試験）で外国人健康高齢及び成人男女にゲーファピキサント 300mg を 1 日 2 回 7 日間食後に反復投与後、ゲーファピキサント 600mg を 1 日 2 回 14 日間食後に反復投与した際のデータを用いて濃度－QTc 間隔解析を実施し、ゲーファピキサントが QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。

①単回投与

海外臨床薬理単回投与試験（001 試験）のゲーファピキサント 1800mg を空腹時に単回投与により、本剤 45mg を 1 日 2 回投与時に予測される定常状態における C_{max}（幾何平均：531ng/mL）の 15 倍超の C_{max}（幾何平均：8168ng/mL）が観察されたが、QTc 間隔への影響は認められなかった。また、001 試験の濃度－QTc 間隔の関連性に時間遅れ（ヒステリシス）は認められず、外国人健康被験者を対象にゲーファピキサント 1800mg を空腹時に単回投与した際、試験集団内の QT と RR の関連性で補正した QTc 間隔（QTcP 及び QTcF、いずれもプラセボ調整済み）の時間を一致させたベースラインからの変化量（90%信頼区間）は、C_{max} の曝露量の時点で、それぞれ 3.64（-0.39, 7.66）及び 2.45（-1.74, 6.63）と予測され、90%信頼区間の上限値は 10 ミリ秒未満であった。

（「Ⅴ．5.（2）2)海外臨床薬理単回投与試験」の項参照）



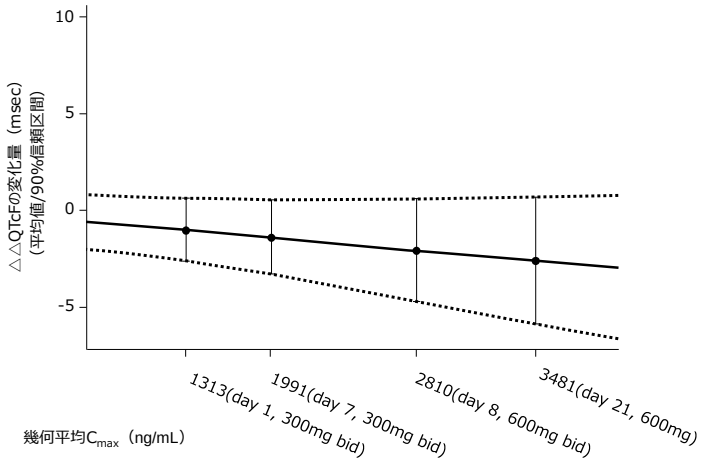
横軸には、ゲーファピキサント 10、30、100、200、300、450、460、900 及び 1800mg を単回投与した際の C_{max} の幾何平均を示した。
8 例／用量
QTcP：試験集団固有のべき数で補正した QT 間隔。

図　単回投与（10～1800mg）における C_{max} の幾何平均と QTc 間隔の関係（外国人データ）

②反復投与

海外臨床薬理反復投与試験（007 試験）の外国人健康高齢及び成人男女を対象にゲーファピキサントを反復投与（600mg 1 日 2 回 14 日間）した際の定常状態で、本剤 45mg を 1 日 2 回投与時に予測される定常状態における C_{max}（幾何平均：531ng/mL）の 6 倍超の C_{max}（幾何平均：3481ng/mL）が観察されたが、QTc 間隔への影響はないことが示された。また、007 試験の濃度－QTc 間隔の関連性に明確な時間遅れ（ヒステリシス）は認められず、外国人健康高齢及び成人男女にゲーファピキサント 600mg を食後に 1 日 2 回 14 日間反復投与した際、QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量（90%信頼区間）は C_{max} の曝露量の時点で-2.60（-5.87, 0.68）であり、90%信頼区間上限値は 10 ミリ秒未満であった。

（「Ⅴ．5.（2）3)海外臨床薬理反復投与試験」の項参照）



横軸濃度には、ゲーファピキサント 300mg を 1 日 2 回反復投与した際の投与 1 日目及び 7 日目、並びにゲーファピキサント 600mg を 1 日 2 回反復投与した際の 1 日目（day 8）及び 14 日目（day 21）の C_{max} の幾何平均を示した。
Day 1：28 例、Day 7：27 例、Day 8：25 例、Day 21：25 例
QTcF：Fridericia 法で補正した QT 間隔。

図　反復投与（600mg 1 日 2 回 14 日間）における C_{max} の幾何平均と QTc 間隔の関係（外国人データ）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサンとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与である。

4）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 [32)]

難治性（治療抵抗性又は原因不明）の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（ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与した際と同程度の安全性及び有効性が期待できる範囲）については、以下のデータに基づきゲーファピキサント 45mg 1 日 2 回投与時の AUC の幾何平均（4144ng･hr/mL）の 0.7 倍（下限値：2901ng･hr/mL）～2.0 倍（上限値：8288ng･hr/mL）と設定した。

・変動許容範囲の下限値

国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）では、ゲーファピキサント 15mg を 1 日 2 回投与群はプラセボ投与群と比較して統計的に有意な有効性を示さなかった。ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与群ではプラセボ投与群と比較して有効性を示し、各被験者の AUC の四分位いずれの集団においても同様に有効性を示した。これらの結果より、十分な有効性を示す曝露量を設定するため、変動許容範囲の下限値としてゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与時の定常状態時の AUC の 5%点（2710ng･hr/mL）を採用した。

・変動許容範囲の上限値

非臨床試験では、尿路での薬物結晶化に関連する有害所見により毒性量を決定した。非臨床試験でこれらの所見がみられたことから、臨床開発プログラムを通じて尿中結晶のモニタリングを行った。海外第 I 相試験（003 試験）でゲーファピキサント 1 回 1800mg（臨床試験で用いた最高用量）を最長 14 日間 1 日 2 回投与した健康被験者では、ラマン分光法でゲーファピキサントの尿中結晶が 8 例全例で認められたものの、尿路損傷を示す徴候及び症状は認められなかった。これらの結晶は三重リン酸塩の結晶と類似していた。健康被験者に最長 14 日間 1800mg を 1 日 2 回投与した際の定常状態時の $AUC_{0-\tau}$ は約 74520ng･hr/mL であり、ゲーファ

ピキサント 45mg を 1 日 2 回投与時の平均曝露量 4144ng·hr/mL よりも約 18 倍高かった。第Ⅱ相試験で、間質性膀胱炎又は膀胱痛症候群患者 32 例に 4 週間 300mg を 1 日 2 回投与したが三重リン酸塩に類似した結晶は認められなかった。しかし、動物を用いた毒性試験でゲーファピキサントの結晶に起因する毒性は認められており、ゲーファピキサントの尿中濃度は投与量及び血漿中濃度と概して相関していたことを考慮すると、特に短期間の投与では三重リン酸塩に類似した結晶尿の観点から 45mg を 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。この 5 倍の曝露量は海外臨床薬理反復投与試験（007 試験）のゲーファピキサント 300mg を 1 日 2 回 7 日間投与時の曝露量に相当し、この用法及び用量で投与した 27 例において、実施医療機関及び中央検査機関での尿検査で三重リン酸塩に類似した結晶は認められなかった。

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］
本剤の成分（有効成分：ゲーファピキサントクエン酸塩及び添加剤[注)]）に対して過敏症の既往歴のある患者は、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こすおそれがあることから、医薬品の一般的注意事項として設定した。
注）結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
（「Ⅳ. 2. (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、漫然と投与しないこと。

［解説］
本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、また本剤投与開始後の早期であれば本剤の有効性は明確であるが、投与 12 週以降はプラセボ群でも有効性指標が経時的に改善していることも踏まえ、漫然と投与を継続することには慎重になるべきであることから、注意喚起するため、設定した。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者
交叉過敏症があらわれる可能性がある。本剤の有効成分であるゲーファピキサントは、スルホンアミド基を有する。

［解説］
9.1.1：本剤の有効成分であるゲーファピキサントは、スルホンアミド基を有しているため、スルホンアミド系薬剤に対して過敏症の既往歴がある場合、過敏症状を惹起する可能性があることから、注意喚起するため、設定した。なお、承認までにスルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴がある患者での臨床試験は実施していない。
（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能検査を定期的に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。[7.、9.8、15.1.1、15.2 参照]

9.2.1 重度腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）で透析を必要としない患者

ゲーファピキサントの曝露量の上昇が認められた。[7.、9.8、16.6.1 参照]

9.2.2 透析を必要とする末期腎不全患者

推奨される用法及び用量の調節を設定するための十分なデータは得られていない。[13.1 参照]

[解説]

9.2：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が、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ため、設定した。味覚に関連する副作用には曝露量依存性が認められ、大多数は軽度又は中等度であったものの投与を中止している症例も認めれていることから、腎機能障害患者ではより慎重に投与を行う必要があるため、設定した。

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．6.（8)高齢者」、「Ⅷ．12.（1)臨床使用に基づく情報」、「Ⅶ．11. 2)曝露量－安全性（味覚に関連する有害事象）に関する解析」の項参照）

9.2.1：軽度、中等度及び重度腎機能障害者（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のゲーファピキサントの AUC を健康被験者と比較したところ、それぞれ 1.9 倍、2.7 倍及び 3.7 倍高かった。（外国人データ：026 試験）

また、難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者を含めた母集団薬物動態解析より、重度腎機能障害患者では、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者と比べて本剤の曝露量が増加（AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比が 1.89 倍及び 1.54 倍）すると予測されることから、用法及び用量を調節する必要があるため、設定した。

なお、重度腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）で透析を必要としない患者における用法及び用量については、重度腎機能障害患者に 45mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態時の C_{max} 及び AUC の予測値が、正常な腎機能を有する慢性咳嗽患者に 45mg を 1 日 2 回投与した際と同程度であったことから、ゲーファピキサント 45mg を 1 日 1 回投与すること。

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．6.（8)高齢者」、「Ⅶ．3.（2) 2)腎機能障害」、及び「Ⅶ．10. 2)腎機能障害者及び血液透析を必要とする非透析下の末期腎不全者」の項参照）

9.2.2：ゲーファピキサントは一部が血液透析により除去されるが、末期腎不全患者が有する腎機能、透析モダリティ及び透析の頻度は、ゲーファピキサントの薬物動態に影響を及ぼす可能性があり、その影響の度合いは様々であると考えられる。したがって、透析を必要とする末期腎不全患者では、用法及び用量の調節を設定するための十分なデータは得られていないことから、設定した。

（「Ⅶ．9. 透析等による除去率」の項参照）

(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

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。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた。臨床用量（1 回 45mg を 1 日 2 回投与）の約 12 倍（ラット）の曝露量では、胎児体重の軽度の減少が認められた。

[解説]

承認までに、妊娠中の女性への影響を評価するための臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。また、動物実験の結果、胎盤移行及び胎児体重減少が認められたことから、設定した。

（「Ⅶ．5.（2)血液－胎盤関門通過性」及び「Ⅸ．2.（5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

［解説］

承認までに授乳婦への投与経験はないが、動物実験の結果、ゲーファピキサントの乳汁中への移行が報告されていることから、設定した。

（「Ⅶ. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等
18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

［解説］

承認までに 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等における安全性及び有効性は確立していないことから、設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
腎機能に注意し、必要に応じて用法及び用量を調節すること。本剤は腎排泄型の薬剤である。一般に腎機能が低下していることが多いので、本剤による副作用のリスクが増加するおそれがある。[7.、9.2、9.2.1、16.6.1 参照]

［解説］

本剤は、透析を必要としない重度腎機能障害患者では用法及び用量の調節が必要であり、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いことから、注意喚起するため、設定した。

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関する注意」、「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」及び「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

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

設定されていない

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。

［解説］

副作用に係わる一般的な注意事項として記載した。

(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

	5%以上	5%未満
胃腸障害	悪心、口内乾燥	下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯感覚
感染症及び寄生虫症		上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退
神経系障害	味覚不全（40.4%）†、味覚消失†、味覚減退†、味覚障害†	浮動性めまい
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛

† 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。

［解説］

本剤の製造販売承認時までに実施された難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（027試験）及び海外第Ⅲ相試験（030試験）の併合データ（ゲーファピキサント45mg 1日2回投与）において、2%以上の発現割合で、かつプラセボより多くみられた有害事象を「その他の副作用」として記載した。ただし、発現頻度は、副作用の発現率として記載した。

味覚に関連する副作用（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害）の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（027試験）及び海外第Ⅲ相試験（030試験）の併合データにおいて、プラセボ群で5.5%（37/675例）、ゲーファピキサント15mg投与群で、16.2%（111/686例）、ゲーファピキサント45mg群で、63.1%（431/683例）であった。味覚に関連する副作用の大多数は軽度*又は中等度*であったものの、投与を中止している症例も認められていることから、RMPにおいて「味覚異常」が、重要な特定されたリスクとされている。
（「Ⅰ．6．ＲＭＰの概要」の項参照）

＊：軽度；被験者が容易に耐えうる、わずかに不快感があるが、日常活動に支障を来さない事象
中等度；不快感が強く、通常の日常活動に支障を来す事象
重度；通常の日常活動を妨げる事象

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

1) 副作用発現頻度一覧表

◆外国人及び日本人の集団

表　外国人及び日本人の集団における最終評価52週までの副作用の種類別発現頻度一覧
（国際共同第Ⅲ相試験：027試験／海外第Ⅲ相試験：030試験／
国内第Ⅲ相長期投与試験：038試験／027試験＋030試験の併合）
（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（027試験）外国人＋日本人			海外第Ⅲ相試験（030試験）外国人			027試験/030試験併合	国内第Ⅲ相長期投与試験（038試験）日本人	
	プラセボ	ゲーファピキサント		プラセボ	ゲーファピキサント		ゲーファピキサント	ゲーファピキサント	
		15mg BID	45mg BID		15mg BID	45mg BID	45mg BID	15mg BID	45mg BID
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
検討症例数（例）	243	244	243	432	442	440	683	84	85
副作用発現例数（%）	47(19.3)	49(20.1)	158(65.0)	91(21.1)	145(32.8)	312(70.9)	470(68.8)	33(39.3)	65(76.5)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1(0.2)**	**1(0.1)**	**0**	**0**
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**1(0.4)**	**2(0.5)**	**0**	**0**	**1(0.1)**	**0**	**0**
動悸	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1(0.4)	1(0.2)	0	0	1(0.1)	0	0
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**3(0.7)**	**2(0.5)**	**3(0.7)**	**3(0.4)**	**0**	**0**
乗物酔い	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
耳鳴	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
回転性めまい	0	0	0	1(0.2)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
眼障害	**0**	**0**	**1(0.4)**	**3(0.7)**	**0**	**0**	**1(0.1)**	**1(1.2)**	**0**
ドライアイ	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	1(1.2)	0
眼痛	0	0	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
胃腸障害	**19(7.8)**	**15(6.1)**	**45(18.5)**	**35(8.1)**	**42(9.5)**	**94(21.4)**	**139(20.4)**	**15(17.9)**	**13(15.3)**
腹部不快感	1(0.4)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.5)	2(0.3)	1(1.2)	0
腹痛	0	0	1(0.4)	0	3(0.7)	4(0.9)	5(0.7)	0	1(1.2)
上腹部痛	1(0.4)	2(0.8)	1(0.4)	1(0.2)	4(0.9)	4(0.9)	5(0.7)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.3)	0	0
唾液欠乏	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
呼気臭	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
便秘	1(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	3(0.7)	4(0.6)	1(1.2)	0
下痢	3(1.2)	2(0.8)	3(1.2)	3(0.7)	3(0.7)	4(0.9)	7(1.0)	1(1.2)	0
腸憩室	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
口内乾燥	6(2.5)	3(1.2)	13(5.3)	9(2.1)	11(2.5)	27(6.1)	40(5.9)	2(2.4)	3(3.5)
消化不良	1(0.4)	1(0.4)	3(1.2)	2(0.5)	1(0.2)	6(1.4)	9(1.3)	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1(0.2)	4(0.9)	4(0.6)	0	0
軟便	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
胃炎	0	0	1(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	3(0.7)	4(0.5)	0(0.1)	1(1.2)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0
胃食道逆流性疾患	0	1(0.4)	2(0.8)	3(0.7)	0	4(0.9)	6(0.9)	0	0
歯肉痛	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	1(1.2)	0
舌痛	0	0	2(0.8)	0	0	0	2(0.3)	0	0
歯の知覚過敏	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
胃酸過多	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
口の感覚鈍麻	0	2(0.8)	10(4.1)	1(0.2)	3(0.7)	10(2.3)	20(2.9)	2(2.4)	0
口唇腫脹	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1(0.4)	0	0	0	3(0.7)	3(0.4)	0	0
悪心	5(2.1)	1(0.4)	9(3.7)	11(2.5)	13(2.9)	28(6.4)	37(5.4)	1(1.2)	2(2.4)
嚥下痛	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
口腔内不快感	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.2)	0	0	1(0.1)	3(3.6)	0

	国際共同第Ⅲ相試験（027試験）外国人＋日本人			海外第Ⅲ相試験（030試験）外国人			027試験/030試験併合	国内第Ⅲ相長期投与試験（038試験）日本人	
	プラセボ	ゲーファピキサント		プラセボ	ゲーファピキサント		ゲーファピキサント	ゲーファピキサント	
		15mg BID	45mg BID		15mg BID	45mg BID	45mg BID	15mg BID	45mg BID
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
口腔粘膜水泡形成	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
口の錯感覚	1(0.4)	3(1.2)	8(3.3)	0	4(0.9)	6(1.4)	14(2.0)	1(1.2)	5(5.9)
唾液変性	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
流涎過多	0	0	4(1.6)	2(0.5)	3(0.7)	12(2.7)	16(2.3)	0	0
舌のこわばり	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
口内炎	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	1(1.2)	1(1.2)
舌腫脹	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
舌苔	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
舌変色	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
舌不快感	1(0.4)	0	2(0.8)	1(0.2)	0	0	2(0.3)	1(1.2)	0
舌障害	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
舌乾燥	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
舌そう痒症	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
舌潰瘍	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
毛舌症	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
嘔吐	2(0.8)	2(0.8)	2(0.8)	5(1.2)	3(0.7)	6(1.4)	8(1.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1(0.4)**	**3(1.2)**	**10(4.1)**	**5(1.2)**	**7(1.6)**	**10(2.3)**	**20(2.9)**	**0**	**2(2.4)**
無力症	0	2(0.8)	1(0.4)	0	2(0.5)	2(0.5)	3(0.4)	0	0
胸部不快感	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
胸痛	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
顔面浮腫	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1(0.4)	0	1(0.4)	3(0.7)	2(0.5)	0	1(0.1)	0	0
異常感	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
体温変動感	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
倦怠感	0	0	3(1.2)	0	0	1(0.2)	4(0.6)	0	1(1.2)
発熱	0	0	1(0.4)	1(0.2)	0	0	1(0.1)	0	0
異物感	0	0	0	0	0	3(0.7)	3(0.4)	0	0
口渇	0	0	3(1.2)	0	1(0.2)	2(0.5)	5(0.7)	0	1(1.2)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**1(0.2)**	**1(0.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**1(0.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
過敏症	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**5(2.1)**	**1(0.4)**	**1(0.4)**	**5(1.2)**	**8(1.8)**	**3(0.7)**	**4(0.6)**	**0**	**0**
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	2(0.5)	1(0.2)	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
上咽頭炎	3(1.2)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
中耳炎	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	0	0
気道感染	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
尿路感染	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1(0.4)**	**0**	**0**	**0**	**1(0.1)**	**0**	**0**
食道熱傷	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
臨床検査	**8(3.3)**	**4(1.6)**	**11(4.5)**	**11(2.5)**	**12(2.7)**	**8(1.8)**	**19(2.8)**	**1(1.2)**	**0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.4)	0	0	3(0.7)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.4)	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0

	国際共同第Ⅲ相試験（027試験）外国人＋日本人			海外第Ⅲ相試験（030試験）外国人			027試験/030試験併合	国内第Ⅲ相長期投与試験（038試験）日本人	
	プラセボ	ゲーファピキサント		プラセボ	ゲーファピキサント		ゲーファピキサント	ゲーファピキサント	
		15mg BID	45mg BID		15mg BID	45mg BID	45mg BID	15mg BID	45mg BID
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血中尿素増加	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	0	0	0
尿中結晶	0	0	1(0.4)	1(0.2)	0	0	1(0.1)	0	0
尿中結晶陽性	5(2.1)	3(1.2)	4(1.6)	4(0.9)	3(0.7)	1(0.2)	5(0.7)	0	0
糸球体濾過率減少	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	0	1(1.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1(0.4)	0	1(0.2)	1(0.2)	2(0.3)	0	0
ウイルス検査陽性	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
体重減少	0	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.2)	4(0.9)	5(0.7)	0	0
体重増加	0	0	4(1.6)	1(0.2)	2(0.5)	0	4(0.6)	0	0
代謝および栄養障害	**1(0.4)**	**1(0.4)**	**10(4.1)**	**7(1.6)**	**4(0.9)**	**16(3.6)**	**26(3.8)**	**0**	**0**
食欲減退	1(0.4)	1(0.4)	8(3.3)	1(0.2)	3(0.7)	12(2.7)	20(2.9)	0	0
過食	0	0	0	2(0.5)	1(0.2)	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
食欲亢進	0	0	1(0.4)	4(0.9)	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
多飲症	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
食塩渇望	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**1(0.4)**	**0**	**5(2.1)**	**4(0.9)**	**2(0.5)**	**7(1.6)**	**12(1.8)**	**0**	**0**
関節痛	0	0	1(0.4)	3(0.7)	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
関節炎	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
線維筋痛	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
咀嚼障害	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
筋痙縮	1(0.4)	0	2(0.8)	0	1(0.2)	3(0.7)	5(0.7)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	**14(5.8)**	**37(15.2)**	**143(58.8)**	**49(11.3)**	**97(21.9)**	**290(65.9)**	**433(63.4)**	**25(29.8)**	**65(76.5)**
味覚消失	0	2(0.8)	33(13.6)	6(1.4)	12(2.7)	65(14.8)	98(14.3)	0	5(5.9)
無嗅覚	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
灼熱感	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
浮動性めまい	0	3(1.2)	2(0.8)	3(0.7)	4(0.9)	5(1.1)	7(1.0)	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
味覚不全	7(2.9)	20(8.2)	88(36.2)	22(5.1)	53(12.0)	188(42.7)	276(40.4)	13(15.5)	39(45.9)
頭痛	2(0.8)	5(2.0)	9(3.7)	17(3.9)	12(2.7)	12(2.7)	21(3.1)	1(1.2)	1(1.2)
味覚過敏	0	0	3(1.2)	2(0.5)	2(0.5)	2(0.5)	5(0.7)	0	1(1.2)
過眼症	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
感覚鈍麻	0	0	1(0.4)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	0	0
味覚減退	1(0.4)	5(2.0)	13(5.3)	2(0.5)	16(3.6)	57(13.0)	70(10.2)	8(9.5)	14(16.5)
嗅覚減退	0	1(0.4)	0	1(0.2)	0	2(0.5)	2(0.3)	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
片頭痛	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	2(0.5)	2(0.3)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
前兆を伴わない片頭痛	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
神経変性障害	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
末梢性ニューロパチー	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.3)	0	1(1.2)
失神寸前の状態	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
精神運動機能障害	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1(0.4)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
傾眠	0	2(0.8)	0	2(0.5)	3(0.7)	1(0.2)	1(0.1)	0	0
味覚障害	1(0.4)	2(0.8)	23(9.5)	1(0.2)	8(1.8)	31(7.0)	54(7.9)	6(7.1)	10(11.8)
振戦	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
精神障害	**0**	**2(0.8)**	**2(0.8)**	**2(0.5)**	**3(0.7)**	**5(1.1)**	**7(1.0)**	**0**	**0**
異常な夢	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
不安	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0

	国際共同第Ⅲ相試験（027試験）外国人＋日本人			海外第Ⅲ相試験（030試験）外国人			027試験/030試験併合	国内第Ⅲ相長期投与試験（038試験）日本人	
	プラセボ	ゲーファピキサント		プラセボ	ゲーファピキサント		ゲーファピキサント	ゲーファピキサント	
		15mg BID	45mg BID		15mg BID	45mg BID	45mg BID	15mg BID	45mg BID
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
抑うつ気分	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
うつ病	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
不眠症	0	1(0.4)	0	1(0.2)	2(0.5)	2(0.5)	2(0.3)	0	0
神経過敏	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	**3(1.2)**	**0**	**1(0.4)**	**8(1.9)**	**4(0.9)**	**5(1.1)**	**6(0.9)**	**0**	**0**
黄疸尿	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
結晶尿	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
排尿困難	0	0	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
血尿	1(0.4)	0	1(0.4)	5(1.2)	2(0.5)	2(0.5)	3(0.4)	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
尿管結石症	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**1(0.2)**	**1(0.2)**	**1(0.2)**	**1(0.1)**	**0**	**0**
乳房痛	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
閉経後出血	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
膣分泌物	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2(0.8)**	**8(3.3)**	**14(5.8)**	**10(2.3)**	**8(1.8)**	**33(7.5)**	**47(6.9)**	**0**	**1(1.2)**
失声症	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
息詰まり感	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
咳嗽	2(0.8)	1(0.4)	2(0.8)	4(0.9)	3(0.7)	10(2.3)	12(1.8)	0	0
咽喉乾燥	0	2(0.8)	3(1.2)	1(0.2)	0	4(0.9)	7(1.0)	0	1(1.2)
発声障害	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
呼吸困難	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
高粘稠性気管支分泌物	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
高粘稠性上気道分泌物	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
鼻乾燥	0	1(0.4)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
鼻閉塞	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	3(1.2)	4(1.6)	1(0.2)	2(0.5)	5(1.1)	9(1.3)	0	0
口腔咽頭痙攣	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
副鼻腔分泌低下	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
咽頭異常感覚	0	0	0	2(0.5)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
咽頭腫脹	0	0	0	0	1(0.2)	2(0.5)	2(0.3)	0	0
湿性咳嗽	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
鼻漏	0	2(0.8)	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
咳払い	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)	0	0
咽喉刺激感	0	1(0.4)	2(0.8)	0	1(0.2)	5(1.1)	7(1.0)	0	0
咽頭絞扼感	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**6(2.5)**	**3(1.2)**	**4(1.6)**	**5(1.2)**	**3(0.7)**	**10(2.3)**	**14(2.0)**	**1(1.2)**	**0**
脱毛症	0	2(0.8)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
そう痒症	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.2)	0	5(1.1)	6(0.9)	1(1.2)	0
発疹	1(0.4)	0	2(0.8)	0	0	0	2(0.3)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	3(1.2)	0	2(0.8)	1(0.2)	0	0	2(0.3)	0	0
小水疱性皮疹	0	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
敏感肌	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0

	国際共同第Ⅲ相試験（027試験）外国人＋日本人			海外第Ⅲ相試験（030試験）外国人			027試験/030試験併合	国内第Ⅲ相長期投与試験（038試験）日本人	
	プラセボ	ゲーファピキサント		プラセボ	ゲーファピキサント		ゲーファピキサント	ゲーファピキサント	
		15mg BID	45mg BID		15mg BID	45mg BID	45mg BID	15mg BID	45mg BID
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
皮膚変色	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
皮膚刺激	1(0.4)	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	2(0.5)	3(0.4)	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0
血管障害	**1(0.4)**	**0**	**1(0.4)**	**1(0.2)**	**0**	**2(0.5)**	**3(0.4)**	**0**	**0**
高血圧	0	0	1(0.4)	1(0.2)	0	1(0.2)	2(0.3)	0	0
高血圧クリーゼ	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.1)	0	0

BID：1日2回投与、n：被験者数　　MedDRA Ver. 23.0.
(%)：発現割合(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100
同一症例で複数の副作用が発現している。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

2）患者背景別副作用発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）

本剤の製造販売承認時までに実施された難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者（外国人及び日本人）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（027試験）及び海外第Ⅲ相試験（030試験）を併合した安全性解析対象集団において、ゲーファピキサント15mg、45mg、プラセボを1日2回52週間経口投与した際の背景因子別副作用発現頻度は、以下のとおりであった。

表　外国人及び日本人の集団における最終評価 52 週までの背景因子別の副作用発現頻度
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）
（安全性解析対象集団）

背景因子		プラセボ		ゲーファピキサント			
				15mg 1日2回		45mg 1日2回	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別	男性	24/170	(14.1)	40/174	(23.0)	108/174	(62.1)
	女性	114/505	(22.6)	154/512	(30.1)	362/509	(71.1)
年齢（歳）	18-40	11/71	(15.5)	9/49	(18.4)	51/68	(75.0)
	41-64	81/363	(22.3)	121/402	(30.1)	258/374	(69.0)
	≧65	46/241	(19.1)	64/235	(27.2)	161/241	(66.8)
BMI（kg/m²）	＜25	33/193	(17.1)	59/197	(29.9)	139/199	(69.8)
	25≦ ＜30	55/249	(22.1)	66/242	(27.3)	182/260	(70.0)
	≧30	50/233	(21.5)	69/247	(27.9)	148/223	(66.4)
罹病期間（年）	＜10	78/372	(21.0)	103/362	(28.5)	260/393	(66.2)
	≧10	60/303	(19.8)	91/324	(28.1)	210/290	(72.4)
咳重症度VAS（mm）	＜60	39/197	(19.8)	65/226	(28.8)	142/199	(71.4)
	≧60	99/475	(20.8)	129/459	(28.1)	327/482	(67.8)
24時間の咳嗽頻度（回数/hr）	＜20	55/306	(18.0)	79/315	(25.1)	230/348	(66.1)
	≧20	82/355	(23.1)	113/353	(32.0)	233/324	(71.9)
原疾患（慢性咳嗽）	治療抵抗性	82/424	(19.3)	115/415	(27.7)	280/419	(66.8)
	原因不明	56/251	(22.3)	79/271	(29.2)	190/264	(72.0)

n：発現被験者数/各分類の被験者数　　MedDRA Ver. 23.0.
(%)：発現割合(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

3) 味覚に関連する有害事象

①外国人及び日本人の集団：国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）＋海外第Ⅲ相試験（030 試験）の併合

本剤の製造販売承認時までに実施された難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者（外国人及び日本人）を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）を併合した安全性解析対象集団において、味覚に関連する有害事象について検討した。

なお、味覚に関連する有害事象とは、MedDRA の基本語（PT）が「味覚消失」、「味覚不全」、「味覚過敏」、「味覚減退」及び「味覚障害」である事象と定義した。

・発現状況

ゲーファピキサント15mg、45mg、プラセボを1日2回52週間経口投与した際の味覚に関連する有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント15mg群（17.5%）及びプラセボ群（7.0%）に比べてゲーファピキサント45mg群（65.4%）で高かった。味覚不全は味覚に関連する有害事象の中で最も高い発現割合であり、またゲーファピキサント15mg群（11.4%）及びプラセボ群（5.3%）と比較して、ゲーファピキサント45mg群（41.1%）で高かった。ゲーファピキサント45mg群では、味覚消失（14.6%）、味覚減退（10.7%）及び味覚障害（8.9%）の個々の発現割合もゲーファピキサント15mg群及びプラセボ群に比較して高かった。一方、味覚過敏の発現割合は低く（ゲーファピキサント45mg群：0.7%、ゲーファピキサント15mg群：0.3%、プラセボ群：0.3%）、投与群間で同程度であった。味覚に関連する有害事象のほとんどは、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。ほとんどの事象の程度は軽度又は中等度であった。また、味覚に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

表　外国人及び日本人の集団における最終評価 52 週までの味覚に関連する有害事象の発現頻度一覧
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）
（安全性解析対象集団）

味覚に関連する有害事象 (PT/LLT)	プラセボ		ゲーファピキサント			
			15mg 1日2回		45mg 1日2回	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
検討症例数（例）	675		686		683	
味覚に関連する有害事象	**47**	**(7.0)**	**120**	**(17.5)**	**447**	**(65.4)**
味覚消失	**6**	**(0.9)**	**16**	**(2.3)**	**100**	**(14.6)**
味覚消失（Ageusia）	3	(0.4)	8	(1.2)	64	(9.4)
選択的味覚消失	2	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.9)
味覚消失（Taste loss）	1	(0.1)	7	(1.0)	31	(4.5)
味覚不全	**36**	**(5.3)**	**78**	**(11.4)**	**281**	**(41.1)**
異常味覚	0		1	(0.1)	6	(0.9)
白墨様味覚	0		0		2	(0.3)
味覚不全	12	(1.8)	23	(3.4)	120	(17.6)
薬剤の後味	0		1	(0.1)	0	
味覚錯誤	0		1	(0.1)	5	(0.7)
苦味	7	(1.0)	11	(1.6)	34	(5.0)
苦味塩味	0		0		4	(0.6)
化学物質味	0		0		2	(0.3)
金属味	13	(1.9)	24	(3.5)	57	(8.3)
異味感	2	(0.3)	3	(0.4)	8	(1.2)
味覚倒錯	1	(0.1)	5	(0.7)	13	(1.9)
塩味	2	(0.3)	7	(1.0)	38	(5.6)
酸味	0		0		4	(0.6)
甘味	0		5	(0.7)	6	(0.9)
味覚過敏	**2**	**(0.3)**	**2**	**(0.3)**	**5**	**(0.7)**
味覚過敏	2	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.7)
味覚減退	**4**	**(0.6)**	**22**	**(3.2)**	**73**	**(10.7)**
味覚減退	4	(0.6)	22	(3.2)	73	(10.7)
味覚障害	**3**	**(0.4)**	**10**	**(1.5)**	**61**	**(8.9)**
味覚異常	0		0		2	(0.3)
味覚変化	1	(0.1)	2	(0.3)	28	(4.1)
味覚障害（Taste disorder）	0		2	(0.3)	3	(0.4)
味覚障害（Taste disturbance）	2	(0.3)	6	(0.9)	28	(4.1)

n：被験者数　　MedDRA Ver. 23.0.
(%)：発現割合(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100
同一症例で複数の有害事象が発現している。
味覚に関連する有害事象とは、MedDRAの基本語（PT）が、味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害である有害事象とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

表　外国人及び日本人の集団における最終評価52週までの味覚に関連する有害事象の発現例数及び程度
（国際共同第Ⅲ相試験：027試験＋海外第Ⅲ相試験：030試験の併合）
（安全性解析対象集団）

事象名		程度§	プラセボ		ゲーファピキサント			
					15mg 1日2回		45mg 1日2回	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
検討症例数			675		686		683	
味覚に関連する有害事象‡		計	47	(7.0)	120	(17.5)	447	(65.4)
		軽度	41	(6.1)	93	(13.6)	289	(42.3)
		中等度	6	(0.9)	25	(3.6)	141	(20.6)
		重度	0		2	(0.3)	17	(2.5)
		プラセボとの差†			10.5(7.1, 14.0)		58.5(54.3, 62.4)	
内訳	味覚消失	計	6	(0.9)	16	(2.3)	100	(14.6)
		軽度	6	(0.9)	13	(1.9)	55	(8.1)
		中等度	0		3	(0.4)	41	(6.0)
		重度	0		0		4	(0.6)
		プラセボとの差†			1.4(0.1, 3.0)		13.8(11.2, 16.7)	
	味覚不全	計	36	(5.3)	78	(11.4)	281	(41.1)
		軽度	32	(4.7)	56	(8.2)	178	(26.1)
		中等度	4	(0.6)	20	(2.9)	92	(13.5)
		重度	0		2	(0.3)	11	(1.6)
		プラセボとの差†			6.0(3.1, 9.0)		35.8(31.7, 39.9)	
	味覚過敏	計	2	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.7)
		軽度	2	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.6)
		中等度	0		1	(0.1)	1	(0.1)
		プラセボとの差†			-0.0(-0.8, 0.8)		0.4(-0.4, 1.4)	
	味覚減退	計	4	(0.6)	22	(3.2)	73	(10.7)
		軽度	3	(0.4)	17	(2.5)	53	(7.8)
		中等度	1	(0.1)	5	(0.7)	19	(2.8)
		重度	0		0		1	(0.1)
		プラセボとの差†			2.6(1.3, 4.3)		10.1(7.9, 12.7)	
	味覚障害	計	3	(0.4)	10	(1.5)	61	(8.9)
		軽度	2	(0.3)	10	(1.5)	44	(6.4)
		中等度	1	(0.1)	0		14	(2.0)
		重度	0		0		3	(0.4)
		プラセボとの差†			1.0(-0.0, 2.3)		8.5(6.5, 10.9)	

n：被験者数　　MedDRA Ver.23.0.
(%)：発現割合(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100
†：% (95%信頼区間)　信頼区間は、Miettinen & Nurminen法に基づく
‡：味覚に関連する有害事象とは、MedDRAの基本語（PT）が、味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害である有害事象である。
§：軽度；被験者が容易に耐えうる、わずかに不快感があるが、日常活動に支障を来さない事象／中等度；不快感が強く、通常の日常活動に支障を来す事象／重度；通常の日常活動を妨げる事象

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

・投与中止の有無及び回復性

被験者全体では、治験薬の投与中止に至った味覚に関連する有害事象の発現割合は、ゲーファピキサント15mg群（1.3%）及びプラセボ群（0.3%）と比較して、ゲーファピキサント45mg群（13.9%）で高かった。味覚に関連する有害事象を発現した被験者での、本有害事象により治験薬を中止した割合は、ゲーファピキサント15mg群（7.5%）及びプラセボ群（4.3%）に比べてゲーファピキサント45mg群（21.3%）で高かった。味覚に関連する有害事象が発現したほとんどの被験者（ゲーファピキサント45mg群：96.0%、ゲーファピキサント15mg群：90.8%、プラセボ群：85.1%）では、味覚に関連する有害事象は全て回復した。一方、味覚に関連する有害事象の回復が確認できなかった（継続：回復日不明）被検者の割合は、ゲーファピキサント45mg群：3.4%、ゲーファピキサント15mg群：7.5%、プラセボ群：12.8%であった。

味覚に関連する有害事象が治験薬投与中に回復したのは、ゲーファピキサント45mg群で24.6%、ゲーファピキサント15mg群で42.5%及びプラセボ群で51.1%であり、ゲーファピキサント45mg群では、味覚に関連する有害事象は主に治験薬投与中止後に回復した。

表　外国人及び日本人の集団における最終評価52週までの味覚に関連する有害事象による中止及び回復時期
（国際共同第Ⅲ相試験：027試験＋海外第Ⅲ相試験：030試験の併合）
（安全性解析対象集団）

投与群	プラセボ		ゲーファピキサント			
			15mg 1日2回		45mg 1日2回	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
検討症例数	675		686		683	
味覚に関連する有害事象発現症例数（%）	47	(7.0)	120	(17.5)	447	(65.4)
味覚に関連する有害事象により投薬中止に至った症例数	2		9		95	
（検討症例全体における%）		(0.3)		(1.3)		(13.9)
（味覚に関連する有害事象が発現した症例における%）		(4.3)		(7.5)		(21.3)
味覚に関連する有害事象発現症例数	**47**		**120**		**447**	
全て回復†	40	(85.1)	109	(90.8)	429	(96.0)
最終投与前又は最終投与日に全て回復	24	(51.1)	51	(42.5)	110	(24.6)
最終投与後14日間以内に全て回復	10	(21.3)	42	(35.0)	244	(54.6)
最終投与後14日より後に全て回復	6	(12.8)	16	(13.3)	75	(16.8)
継続（回復日不明）	6	(12.8)	9	(7.5)	15	(3.4)
その他	1	(2.1)	2	(1.7)	3	(0.7)

n：被験者数
複数事象発現例の回復時期は回復時期が遅い事象で集計。また、一部の味覚に関連する有害事象のみ回復した場合は「その他」とした。
味覚に関連する有害事象とは、MedDRAの基本語（PT）が、味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害である有害事象とした。
†：有害事象の回復日が報告された症例（回復日が不明な症例は除く）

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

・発現時期及び持続期間

味覚に関連する有害事象の発現時期（平均値）は、ゲーファピキサント45mg群で投与開始9.1日であったのに対し、ゲーファピキサント15mg群及びプラセボ群ではそれぞれ36.4日及び43.1日であった。治験薬投与開始から1週間以内に味覚に関連する有害事象を発現する割合は、ゲーファピキサント15mg群及びプラセボ群ではそれぞれ7.6%（52/686例）及び2.2%（15/675例）であったが、ゲーファピキサント45mg群では52.7%（360/683例）であった。

味覚に関連する有害事象の平均持続期間は、ゲーファピキサント15mg群（178.1日）及びプラセボ群（132.6日）と比較して、ゲーファピキサント45mg群（203.9日）で長かった。

表　外国人及び日本人の集団における最終評価52週までの味覚に関連する有害事象の発現時期及び持続期間
（国際共同第Ⅲ相試験：027試験＋海外第Ⅲ相試験：030試験の併合）
（安全性解析対象集団）

味覚に関連する有害事象		プラセボ	ゲーファピキサント	
			15mg 1日2回	45mg 1日2回
検討症例数		675	686	683
発現時期（日）	発現例数 平均±標準偏差 中央値[最小値-最大値]	47 43.1±41.83 33.0[1.0-138.0]	120 36.4±55.89 12.5[1.0-313.0]	447 9.1±22.25 2.0[1.0-169.0]
持続期間（日）	発現例数 平均±標準偏差 中央値[最小値-最大値] 回復日不明の例数	41 132.6±143.54 60.0[1.0-510.0] 7	111 178.1±143.42 134.0[1.0-391.0] 11	432 203.9±153.84 194.0[1.0-555.0] 18

複数事象発現例の回復時期は回復時期が遅い事象で集計した。
味覚に関連する有害事象とは、MedDRAの基本語（PT）が、味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害である有害事象とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

・続発したと考えられる事象の有無

味覚に関連する有害事象に続発したと考えられる臨床症状として、食欲減退、体重減少及び脱水について評価した。これらの事象の発現割合はいずれも4.0%未満と低かった。ゲーファピキサント15mg群で血中尿素増加（0.1%）が報告された。体重について、いずれの投与群においてもベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。

②日本人集団：国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）の日本人集団＋国内第Ⅲ相長期投与試験（038 試験）の併合

本剤の製造販売承認時までに実施された国際共同第Ⅲ相試験（027試験）の日本人集団及び国内第Ⅲ相長期投与試験（038試験）を併合した日本人被験者の安全性解析対象集団において、味覚に関連する有害事象（味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害）の発現割合は、ゲーファピキサント15mg群（32.2%）及びプラセボ群（7.1%）に比べてゲーファピキサント45mg群（80.8%）で高かったが、味覚過敏の発現割合は低く（ゲーファピキサント45mg群：1.0%、ゲーファピキサント15mg群：0.0%、プラセボ群：0.0%）、投与群間で同程度であった。味覚に関連する有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であり、重度の事象は認められなかった。

なお、味覚に関連する有害事象とは、MedDRA の基本語（PT）が「味覚消失」、「味覚不全」、「味覚過敏」、「味覚減退」及び「味覚障害」である事象と定義した。

表　日本人集団における最終評価 52 週までの味覚に関連する有害事象の発現頻度一覧
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験の日本人集団＋国内第Ⅲ相長期投与試験：038 試験の併合）
（安全性解析対象集団）

味覚に関連する有害事象 (PT/LLT)	プラセボ		ゲーファピキサント			
			15mg 1日2回		45mg 1日2回	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
検討症例数（例）	14		90		99	
味覚に関連する有害事象	**1**	**(7.1)**	**29**	**(32.2)**	**80**	**(80.8)**
味覚消失	**0**		**0**		**6**	**(6.1)**
味覚消失（Ageusia）	0		0		5	(5.1)
味覚消失（Taste loss）	0		0		1	(1.0)
味覚不全	**0**		**15**	**(16.7)**	**48**	**(48.5)**
異常味覚	0		0		1	(1.0)
味覚不全	0		4	(4.4)	17	(17.2)
薬剤の後味	0		0		2	(2.0)
味覚錯誤	0		0		3	(3.0)
苦味	0		4	(4.4)	10	(10.1)
苦味塩味	0		0		1	(1.0)
金属味	0		0		1	(1.0)
異味感	0		3	(3.3)	1	(1.0)
塩味	0		4	(4.4)	10	(10.1)
酸味	0		0		4	(4.0)
甘味	0		1	(1.1)	0	
味覚過敏	**0**		**0**		**1**	**(1.0)**
味覚過敏	0		0		1	(1.0)
味覚減退	**0**		**10**	**(11.1)**	**15**	**(15.2)**
味覚減退	0		10	(11.1)	15	(15.2)
味覚障害	**1**	**(7.1)**	**6**	**(6.7)**	**14**	**(14.1)**
味覚異常	0		1	(1.1)	3	(3.0)
味覚変化	0		2	(2.2)	4	(4.0)
味覚障害（Taste disorder）	0		3	(3.3)	5	(5.1)
味覚障害（Taste disturbance）	1	(7.1)	0		2	(2.0)

n：被験者数　　MedDRA Ver. 23.0.
(%)：発現割合(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100
同一症例で複数の有害事象が発現している。
味覚に関連する有害事象とは、MedDRAの基本語（PT）が、味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退及び味覚障害である有害事象とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

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
ゲーファピキサントは、血液透析により一部除去される。[9.2.2 参照]

[解説]
ゲーファピキサントは、血液透析により一部除去されることから、過量投与時の処置として設定した。
(「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」及び「Ⅶ. 9. 透析等による除去率」の項参照)
〈参考〉
承認までの臨床試験の最大投与量は、健康成人(外国人)を対象とした第Ⅰ相(ゲーファピキサント最大 1800mg 1 日 2 回を最長 14 日間：003 試験）及び慢性咳嗽以外の疾患を有する患者（外国人）を対象とした第Ⅱ相（最大 600mg 1 日 2 回を 4 週間：004、005 試験）並びに、難治性の慢性咳嗽を有する患者（外国人）を対象とした海外後期第Ⅱ相試験（最大 50mg 1 日 2 回を 12 週間：012 試験）であり、忍容性はおおむね良好であった。
(「Ⅴ. 5. (2)臨床薬理試験」及び「Ⅴ. 5. (3) 2)海外後期第Ⅱ相試験（012試験）」の項参照)
注) 本剤の承認された用法及び用量は、ゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

[解説]
本剤は、Press Through Package（以下 PTP）包装の仕様があるので、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に従って記載した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相試験（027 試験）及び海外第Ⅲ相試験（030 試験）の併合データにおいて、ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与した患者 683 例のうち 4 例で、膀胱結石 1 例、尿路結石 2 例、腎結石症 1 例が報告された（0.8/100 人･年)。一方、プラセボを投与した患者 675 例のうち 3 例で、腎結石症 2 例、尿管結石症 1 例が報告された（0.5/100 人･年)。[9.2、15.2 参照]
15.1.2 気道陽圧（PAP）を使用していない中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸の患者（19 例）を対象とした海外臨床試験において、ゲーファピキサント 1 日 180mg の就寝前投与は、プラセボ投与と比較して、すべての睡眠段階にわたって、平均酸素飽和度（SaO_2）の低下及び SaO_2 が 90%未満であった時間の割合の平均が上昇していたが、主要評価項目である無呼吸低呼吸指数（AHI）に違いはなかった。閉塞性睡眠時無呼吸と、難治性の慢性咳嗽の併発例での本剤 45mg の 1 日 2 回投与では、これらの臨床的な相関性は不明である。

［解説］

15.1.1：動物実験（反復投与毒性試験）においてゲーファピキサントからなる尿中の結晶異物に起因する腎臓組織の傷害性変化がみられており、難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者を対象とした臨床試験の併合データ（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験：45mg 1 日 2 回投与）においても、尿路結石等の有害事象が報告されたことから、その他の注意として、設定した。なお、RMP において「尿中の結晶性異物に起因する腎障害」が、重要な潜在的リスクとされている。

表　外国人及び日本人の集団における最終評価 52 週までの腎及び尿路関連の有害事象の発現頻度一覧
（国際共同第Ⅲ相試験：027 試験＋海外第Ⅲ相試験：030 試験の併合）
（安全性解析対象集団）

	プラセボ		ゲーファピキサント			
			15mg 1日2回		45mg 1日2回	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
検討症例数（例）	675		686		683	
腎及び尿路関連の有害事象	**31**	**(4.6)**	**40**	**(5.8)**	**33**	**(4.8)**
臨床検査	**15**	**(2.2)**	**13**	**(1.9)**	**8**	**(1.2)**
尿中結晶	1	(0.1)	0		1	(0.1)
尿中結晶陽性	14	(2.1)	13	(1.9)	7	(1.0)
腎および尿路障害	**18**	**(2.7)**	**29**	**(4.2)**	**26**	**(3.8)**
膀胱結石	0		0		1	(0.1)
尿路結石	0		2	(0.3)	2	(0.3)
結晶尿	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.4)
血尿	13	(1.9)	20	(2.9)	20	(2.9)
腎結石症	2	(0.3)	6	(0.9)	1	(0.1)
尿管結石症	1	(0.1)	0		0	

ｎ：被験者数　　MedDRA Ver. 23.0.
例数（%）
(%)：発現割合(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100
同一症例で複数の有害事象が発現している。
腎及び尿路関連の有害事象とは、MedDRA の基本語（PT）が、血尿、尿中結晶、尿中結晶陽性、結晶尿、腎結石症、尿路結石、膀胱結石及び尿管結石症である有害事象とした。

（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」、「Ⅷ．8．(2)その他の副作用」、「Ⅸ．2．(7) 4)結晶尿の評価」、「Ⅷ．6．(2)腎機能障害患者」、「Ⅷ．12．(2)非臨床試験に基づく情報」及び「Ⅰ．6．ＲＭＰの概要」の項参照）

15.1.2：閉塞性睡眠時無呼吸のある患者において、ゲーファピキサント 1 日 180mg 就寝前投与時に SaO_2 への影響がみられたが（海外後期第Ⅰ相試験：039 試験）、ゲーファピキサント 45mg1 日 2 回投与では影響が不明であることから、閉塞性睡眠時無呼吸の患者に係わる臨床試験の概略を記載した。
（「Ⅷ．6．(1)合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅴ．5．(5)患者・病態別試験」の項参照）

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに 6 ヵ月間、又はイヌに 9 ヵ月間ゲーファピキサントを経口投与すると、ゲーファピキサントからなる尿中結晶がみられ、さらに臨床用量（1 回 45mg を 1 日 2 回投与）での曝露量の 4 倍（ラット）及び 26 倍（イヌ）を超える曝露量では、腎、尿管及び膀胱（ラット）又は尿細管（イヌ）に回復性のある病変を認めた。[9.2、15.1.1 参照]

［解説］

動物実験（反復投与毒性試験）において、ゲーファピキサントからなる尿中結晶及び泌尿器に病変がみられたことから、その他の注意として、設定した。
（「Ⅸ．2．(2)反復投与毒性試験」、「Ⅸ．2．(7) 4)結晶尿の評価」、「Ⅷ．6．(2)腎機能障害患者」及び「Ⅷ．12．(1)臨床使用に基づく情報」の項参照）

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

1) 中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用[44)、45)]

被験物質：ゲーファピキサント

項目	評価項目・方法等	動物種/系統	投与経路	投与量	性別及び例数	特記すべき所見
中枢神経系	Irwin 試験	ラット (Wistar)	経口	0、100、500、2000mg/kg 単回投与	雄 6 例/群	影響なし
心血管系	hERG 電流	hERG 導入 CHO-K1 細胞	*in vitro*	0、0.3、1、3、10、30、100μM	－	外向き及び内向きテール hERG カリウム電流に対する IC_{20}、IC_{50}：100μM（35.4μg/mL）超
	心電図、心拍数、血圧、体温	イヌ (ビーグル)	経口	0、10、30、100mg/kg 単回投与	雌雄 各 4 例/群	すべての用量で血圧の軽微な低下（3～6%）†
		イヌ (ビーグル)	経口	0、15、70、200mg/kg 単回投与	雌雄 各 4 例/群	70mg/kg 以上で心拍数 8～9%減少、すべての用量で血圧 2～7%低下†
呼吸系	呼吸数・一回換気量	ラット (Wistar)	経口	0、100、500、1680mg/kg 単回投与	雄 8 例/群	1680mg/kg で一回換気量が約 20%減少

†：軽微かつ回復性が認められ、用量相関性も認められなかったことから、有害な変化ではないと判断

2) 腎・泌尿器系及び消化器系に対する作用[44)、45)]

被験物質：ゲーファピキサント

項目	評価項目	動物種/系統	投与経路	投与量	性別及び例数	特記すべき所見
腎・泌尿器系	尿量・尿中電解質濃度	ラット (Wistar)	経口	0、100、500、2000mg/kg 単回投与	雄 10 例/群	2000mg/kg でナトリウム/クロライドの尿中総排泄量が一過性に増加、カリウムの尿中総排泄量が一過性に減少
消化器系	胃内容排出・腸通過	ラット (Wistar)	経口	0、100、500、2000mg/kg 単回投与	雄 10 例/群	500mg/kg 以上で胃内容排出量が減少 2000mg/kg で腸内移動距離が減少

(3) その他の薬理試験

1) *In vitro* 副次的薬理試験（参考情報）[46)、47)]

①各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用

73 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素についてゲーファピキサント（10μM）による 50%以上の阻害作用は認められなかった。

②各種キナーゼに対する作用

121 種類のキナーゼパネルを用いた検討において、ゲーファピキサント（10μM）は、はマウス白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ 1（ABL1）のみ 84%阻害した。一方、キナーゼパネルにおいて阻害作用が認められた ABL1 について、IC_{50} 値の推定のためゲーファピキサント 40μM までの濃度範囲で検討した追加試験においては、活性阻害は認められなかった。

2) *In vivo*副次的薬理試験（参考情報）

①効力を裏付ける試験[24)、48)]

標的分子の生物学的特性を捉え、P2X3 含有受容体の活性を修飾する作用を薬理学的に示す複数の *in vivo* モデルを用いて、ゲーファピキサントを評価した。一連の試験では、ホルマリンや完全フロイントアジュバント（CFA）による炎症性疼痛、モノヨード酢酸ナトリウム（mIOA）による関節炎性疼痛、及び慢性絞扼損傷（CCI）や神経部分損傷（SNI）による神経障害性疼痛、さらには痛覚過敏を呈するラットのモデルを用いて、単回投与及び 7 日間の反復投与によるゲーファピキサントの鎮痛及び抗痛覚過敏作用を評価した。これらの試験において、ゲーファピキサントはアロディニア又は痛覚過敏を用量依存的に抑制し、また自発運動量には影響を及ぼさず、作用の持続時間又はその程度は反復投与により増強された。さらに、2 種類の膀胱機能モデルにおいて、ゲーファピキサントは膀胱収縮の誘発に必要な膀胱容量の閾値上昇と収縮間隔の延長を示したが、これらの作用は排尿反射の感覚調節作用を有する薬物によるものと一致していた。

なお、咳嗽又は気道興奮性亢進（喘息など）の *in vivo* モデルを用いたゲーファピキサントの評価は実施していない。

②ラット自発運動における作用[46)、47)]

多くの中枢性鎮痛薬は、行動に様々な影響を及ぼし、げっ歯類のモデルにおける抗侵害受容活性の評価を妨げる可能性がある。様々な疼痛モデルで認められた侵害防御行動の減少が自発運動に及ぼす全身的な影響によるか否かを評価するため、雄性 SD ラットにゲーファピキサント（30、100 及び 300mg/kg）又は陽性対照デシプラミン（30mg/kg）を経口投与したとき、いずれの用量においてもゲーファピキサントは自発運動量に対する作用を示さず、デシプラミン群では溶媒対照群と比較して自発運動量が減少した。これらの成績から、ゲーファピキサントは疼痛モデルにおける痛覚過敏行動を減少させるが、これは全身的な自発運動の抑制によるものではなく、侵害受容経路への直接的な作用によるものであることが示唆された。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット、イヌにおける単回投与毒性試験[49)～51)]

被験物質：ゲーファピキサント

動物種/系統	投与経路	投与量（mg/kg）	性別及び例数	概略の致死量（mg/kg）	主な所見
マウス（CD-1）	経口	0、100、500、2000	雌雄 各 5 例/群	>2000	2000mg/kg：白色便†（雌雄）、体重低値（雌）
ラット（Wistar）	経口	0、100、500、2000	雌雄 各 5 例/群	>2000	≥500mg/kg：白色便†（雌雄） 2000mg/kg：膀胱結石、膀胱における移行上皮過形成・化膿性炎症・結晶・表在性壊死・平滑筋壊死（雌）
イヌ（ビーグル）	経口	0、30、100、300、1000（用量漸増、1 日 1 回投与）	雌雄 各 1 例/群	>1000	300mg/kg：軟便、粘液便（雄）、嘔吐（雌雄） 1000mg/kg：摂餌量低値、無便（雄）、嘔吐（雌雄）

†：白色便は未吸収のゲーファピキサントによるものであり毒性と判断されていない。

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット、イヌにおける反復投与毒性試験[52)、53)]

被験物質：ゲーファピキサント

動物種	投与経路	投与期間（頻度）＋回復期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び例数（回復期間）	無毒性量（mg/kg/日）［AUC_{0-24hr}比、C_{max}比］†	主な所見
マウス（rasH2）	経口	4週間（1日2回、12時間間隔）	0、150、500、1500	雌雄各10例/群	500	1500mg/kg：計画外の死亡[a]、腎盂の炎症、尿細管上皮の変性／再生、尿管及び膀胱の炎症、平均総白血球数及び平均リンパ球数の減少[b]
	経口	4週間（1日2回、7時間間隔）	0、150、500、1500	雌雄各10例/群	≥1500	有害な所見なし
マウス（CD-1）	経口	13週間（1日2回、7時間間隔）	0、150、500、1500	雌雄各25例/群	≥1500	有害な所見なし
ラット（Wistar）	経口	28又は29日間（1日1回）＋回復期間29又は30日間	0、100、500、2000	雌雄各15例/群（29又は30日間、雌雄各5例以下/群）	雌：100 雄：≥2000	2000mg/kgの雌：腎重量の増加、尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見[c]、病理所見に関連したその他の所見[d] ≥500mg/kg の雌：尿路での結晶形成及び蓄積に関連した尿路の病理所見[c] 雄：有害な所見なし 回復期後：結晶形成に関連する尿路の変化はなし
	経口	29日間（1日3回）＋回復期間14日間	0、300、500、675、900	雌雄各12-17例/群（14日間、0、675、900の雌雄各5例以下/群）	雌：500 雄：≥900	900mg/kgの雌：計画外の死亡[e]、体重減少、摂餌量の減少、結晶に関連した尿路の病理所見[c]、病理所見に関連したその他の所見[d] 675mg/kgの雌：円背位、糞少量、体重減少、結晶に関連した尿路の病理所見[c]、病理所見に関連したその他の所見[d] 雄：有害な所見なし 回復期後：900mg/kgの雌：腎臓の病変（腎臓での結晶の蓄積を含む）並びに尿管及び膀胱の所見（1例）回復性あり。結晶尿は675mg/kgの雌1例最小スコア（結晶1-10個/視野）を除いて回復期間中に消失
	経口	12週間（1日3回）＋回復期間4週間	0、225、450、1200/675（雄/雌）	雌雄各12-17例/群（4週間、0、450、1200/675の雌雄各5例/群）	450	1200mg/kgの雄：計画外の死亡[f]、体重及び体重増加量の減少、腎重量の増加、結晶に起因する尿路の病理所見[c]、病理所見に関連したその他の所見[d]、平均総白血球数、好中球数及び単球数の増加、リンパ球数の減少、心筋変性[g] 675mg/kgの雌：腎重量の増加、結晶に起因する尿路の病理所見[c]、病理所見に関連したその他の所見[d] ≥225mg/kg：結晶尿（225及び450mg/kgでは腎障害を伴わない） 回復期間中：1200mg/kgの雄：切迫屠殺（1例）、心筋変性・壊死、腎障害に関する毒性所見[h] 回復期後：腎障害を伴わない結晶尿は部分的に回復

動物種	投与経路	投与期間（頻度）＋回復期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び例数（回復期間）	無毒性量（mg/kg/日）［AUC_{0-24hr}比、C_{max}比］†	主な所見
ラット（Wistar）	経口	26週間（1日3回）＋回復期間8週間	0、75、225、450	雌雄各20-30例/群（8週間、0、225、450の雌雄各10例/群）	225［4倍、7倍］	450mg/kg：結晶を伴った尿路の病理所見[c]、病理所見と関連した臨床病理学的所見[i] ≥225mg/kg：唾液腺重量の増加、唾液腺腺房細胞の空胞化 ≥75mg/kg：尿中結晶（75及び225mg/kgでは腎障害を伴わない） 回復期後：結晶、臨床病理学的変化、唾液腺、膀胱、尿管の所見は回復、腎臓の所見は回復傾向
イヌ（ビーグル）	経口	4週間（1日1回）＋回復期間4週間	0、15、70、300	雌雄各5例/群（4週間、雌雄各2例/群）	≥300	300mg/kg：嘔吐、白色便[j]、黄色便[j] 回復期後：回復性あり（被験物質に関連した所見なし）
	経口	12週間（1日2回）＋回復期間4週間	0、40、100、200	雌雄各4-6例/群（4週間、0、100、200の雌雄各2例/群）	40	200mg/kgの雄：顔面膨張 200mg/kgの雌：腎臓の所見（片側性の結石）（2例）、膀胱結石（うち1例） ≥100mg/kg:結石を伴った尿路の病理所見[c] 回復期後：腎臓及び膀胱の病理所見は一部に回復性あり
	経口	39週間（1日2回）＋回復期間8週間	0、25、50、100	雌雄各4-6例/群（8週間、0、25、50の雌雄各2例/群）	50［26倍、25倍］	100mg/kgの雄：尿中赤血球高値、腎皮質尿細管限局変性 ≥25mg/kg：尿中角柱状結晶、尿混濁 回復期後：回復性あり（被験物質に関連した所見なし）

BUN：血液尿素窒素

†：日本人の難治性の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント45mgを1日2回反復経口投与したときのAUC_{0-24hr}：7664ng·hr/mL及びC_{max}：538ng/mL（母集団薬物動態解析）

a：腎乳頭壊死により瀕死状態となったため安楽殺した雌1匹では、円背位、活動性の低下、半眼及び体重減少もみられた。

b：雌のみで認められた。

c：尿路の病理所見の一覧。各試験において以下の所見のいくつかがみられた。

・剖検所見［腎臓：腫大、表面粗ぞう、腎盂の拡張、白色領域（退色）あるいは結石、尿管：拡張（腫大）あるいは結石、膀胱：拡張（腫大）、結石］

・病理組織学的所見（腎臓：炎症、乳頭壊死、腎盂の拡張、腎盂の出血、腎盂腎炎、尿路上皮過形成、尿細管の拡張、尿細管の鉱質沈着、尿細管変性、好塩基性の尿細管、間質の線維化、尿細管円柱、皮膜の炎症、線維化、出血、水腎症、血栓症あるいは結晶、尿管：尿路上皮過形成、拡張、結晶、漿膜の炎症及び線維化、筋層の肥大あるいは化膿性炎症、膀胱：結晶、拡張、潰瘍、出血及び炎症あるいは尿路上皮過形成）

d：BUN、クレアチニンあるいはγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加

e：尿路の病変により瀕死状態となったため安楽殺した雌1匹では、不規則な呼吸、瞳孔散大、活動性の低下及び削痩、並びに血液学的検査所見（総白血球数及び好中球数の軽度の増加並びにリンパ球数、好酸球数、好塩基球数及び大型非染色細胞数の軽度の減少）及び血液生化学的検査所見（BUN及びクレアチニン濃度の軽微な増加並びにアルブミン、カルシウム及びリン濃度の軽度の減少）が認められた。

f：結晶による尿路障害に起因した計画外の死亡。これらの動物では臨床症状（活動性の低下、蒼白、運動失調、不規則な呼吸、立毛、円背位あるいは半眼）、炎症を示唆する血液学的検査所見並びにBUN及びクレアチニンの増加がみられた。

g：死亡した雄2例でみられ、尿毒症による二次的な影響と考えられた。

h：投与期間中の切迫屠殺又は生存例に認められた腎障害と同様な毒性所見

i：尿検査所見［尿比重の増加、尿中の白血球、赤血球、潜血（雌のみ）及び蛋白（雌のみ）の頻度あるいは程度の増加］、BUNの増加並びに炎症性の変化（総白血球数、好中球数、単球数及び大型非染色細胞数の増加並びにアルブミン濃度及びアルブミン：グロブリン比の減少）

j：ゲーファピキサントが吸収されず排泄されたものであり、毒性学的意義は低いと判断

(3) 遺伝毒性試験

ゲーファピキサントは、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及び染色体異常試験において、陰性であった。これらの試験で用いた最高濃度は上限濃度又は溶解度により制限された濃度であった。

また、ゲーファピキサントは、ラットの *in vivo* 小核試験において陰性であった。評価した最高用量は最大耐量であった[54)]。

(4) がん原性試験

15、50 及び 250mg/kg 1 日 2 回（30、100 及び 500mg/kg/日）のゲーファピキサントを rasH2 トランスジェニックマウスに約 6 ヵ月間強制経口投与し、がん原性を評価したところ、いずれの用量でも被験物質に関連した生前所見、死亡の増加、非腫瘍性変化及びがん原性を示す所見は認められなかった。腫瘍性変化及び非腫瘍性変化に対する無影響量（NOEL）は 500mg/kg/日以上（250mg/kg 1 日 2 回以上）であり、その時の曝露量は、野生型 rasH2 マウスを用いた 1 ヵ月間トキシコキネティクス試験の曝露量（AUC_{0-24hr}：35100ng·hr/mL、C_{max}：9090ng/mL）を基にすると、ヒトに 45mg で 1 日 2 回投与したときの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} のそれぞれ 5 倍及び 17 倍であった。

15、50 及び 150mg/kg 1 日 2 回（30、100 及び 300mg/kg/日）のゲーファピキサントをラットに 2 年間強制経口投与し、がん原性を評価したところ、300mg/kg/日群では雌雄ラットで、ゲーファピキサントの結晶による尿路障害に起因する計画外の死亡の有意な増加が認められた。300mg/kg/日群の雌では、試験 66 週から 104 週で、対照群と比較して、ゲーファピキサントに関連した平均体重の軽度の低下（17%以下）がみられた。300mg/kg/日群の尿路では、ゲーファピキサントに関連した非腫瘍性変化が認められ、この変化は、1 種類以上の組織において被験物質による結晶及び結石の存在と関連していた。腎臓の病理組織学的変化は、その結果として生じた腎不全により複数の器官及び組織に続発性の所見を誘発した。本試験ではゲーファピキサントに関連した腫瘍原性及びがん原性を示す所見が認められなかったことから、腫瘍に対する無影響量は高用量の 300mg/kg/日（ヒトに 45mg で 1 日 2 回投与したときの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} のそれぞれ 9 倍及び 23 倍）であった。300mg/kg/日で確認されたゲーファピキサントに関連する死亡、体重変化及び非腫瘍性の病理組織学的所見から、非腫瘍性所見に対する無影響量は 100mg/kg/日（ヒトに 45mg で 1 日 2 回投与したときの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} のそれぞれ 3 倍及び 5 倍）であった[55)、56)]。

（「Ⅸ. 2. (7) 4) 結晶尿の評価」の項参照）

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[57)、58)]

被験物質：ゲーファピキサント

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）［AUC_{0-24hr} 比、C_{max} 比］†	主な毒性所見
ラット（SD）	雄：交配前28日から剖検前日 雌：交配 14 日前から妊娠 7 日	経口	0、120、300、675（1 日 3 回投与）	雄：≥675（225mg/kg 1日3回）［10倍、18倍］ 母動物：（一般毒性）300（100mg/kg 1日3回）［7倍、9倍］ （生殖能）≥675（225mg/kg 1日3回） 初期胚発生：≥675（225mg/kg 1日3回）	雄：影響なし 母動物：675mg/kg で軽度の脱水、円背位、腎盂の拡張（1 例） 初期胚発生：影響なし

†：日本人の難治性の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの AUC_{0-24hr}：7664ng·hr/mL 及び C_{max}：538ng/mL（母集団薬物動態解析）

2) 胚・胎児発生に関する試験 [57)、58)]

被験物質：ゲーファピキサント

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）［$AUC_{0-24\ hr}$比、C_{max}比］†	主な毒性所見
ラット（SD）	雌：妊娠7～17日 帝王切開：妊娠21日目	経口	0、120、300、675（1日3回投与）	母動物：300（100mg/kg 1日3回）［7倍、9倍］ 胚・胎児発生：300（100mg/kg 1日3回）	母動物：675mg/kg‡：体重増加量の顕著な減少、絶対及び相対摂餌量の減少 胚・胎児：675mg/kg‡：胎児体重の軽度な減少
ウサギ（NZW）	雌：妊娠7～19日 帝王切開：妊娠29日目	経口	0、100、400、1500（1日1回投与）	母動物：400（400mg/kg 1日1回）［24倍、86倍］ 胚・胎児発生：≥1500［37倍、88倍］	母動物：1500mg/kg：流産（1例）、体重減少、摂餌量減少 胚・胎児：影響なし

†：日本人の難治性の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント45mgを1日2回反復経口投与したときのAUC_{0-24hr}：7664ng･hr/mL及びC_{max}：538ng/mL（母集団薬物動態解析）

‡：日本人の難治性の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント45mgを1日2回反復経口投与したときのAUC_{0-24hr}：7664ng･hr/mL及びC_{max}：538ng/mL（母集団薬物動態解析）に対して、$AUC_{0-24\ hr}$で12倍、C_{max}で20倍の曝露量となる

3) 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 [57)、58)]

被験物質：ゲーファピキサント

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）［$AUC_{0-24\ hr}$比、C_{max}比］†	主な毒性所見
ラット（SD）	雌：妊娠6日～分娩後20日	経口	0、120、300、675（1日3回投与）	母動物の一般毒性：120（40mg/kg 1日3回） 母動物の生殖能：≥675（225mg/kg 1日3回）［12倍、20倍］ F_1出生児：≥675（225mg/kg 1日3回）	母動物：675mg/kg：死亡（2/24例）、脱水の可能性、円背位、運動機能の低下、立毛、摂餌量の低下、体重増加量の減少、低い発現率で腎臓（拡張及び斑紋）及び尿路（尿管と膀胱の結石を伴う膨張）の所見 300mg/kg：体重増加量の減少 母動物の生殖能：影響なし F_1出生児：675mg/kg：同腹児全例死亡‡

†：日本人の難治性の慢性咳嗽患者にゲーファピキサント45mgを1日2回反復経口投与したときのAUC_{0-24hr}：7664ng･hr/mL及びC_{max}：538ng/mL（母集団薬物動態解析）

‡：母動物毒性に起因する哺育不良によるものであり、母動物の生殖能又は出生児に対するゲーファピキサントの影響ではないと判断

(6) 局所刺激性試験

ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性試験並びに MatTek EpiDerm™メチルチアゾールテトラゾリウム生存率アッセイにおいて、それぞれ眼及び皮膚に対する刺激性を評価したところ、ゲーファピキサントは非刺激性であった[59)、60)]。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性

マウスを用いた局所リンパ節試験（ゲーファピキサント［N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）で 5%、10%及び 25%（w/v）に調製］、陽性対照（25%v/v ヘキシルシンナムアルデヒド）又は媒体対照（DMF）を雌 CBA/J マウス（各群 5 例）の一方耳介の背側局所に、3 日間連続して 1 日 1 回塗布した）を実施したところ、ゲーファピキサントは皮膚感作物質ではなかった[61)、62)]。

2) 依存性試験

該当資料なし

〈解説〉

ゲーファピキサントが、依存性と関連する薬理作用を示さず、また、脳幹には P2X3 受容体の明らかな発現はみられないことから、動物を用いた依存性試験は実施していない。

3) 光毒性[61)、62)]

ゲーファピキサントが 240～340nm の範囲の紫外線を吸収するという事実を踏まえ、3T3 線維芽細胞のニュートラルレッド取込み法を用いて、ゲーファピキサントの *in vitro* での光毒性を評価したところ、UVA 照射下でゲーファピキサントは 0.49～300.00μg/mL の濃度範囲で光毒性を示さなかった。

4) 結晶尿の評価[61)、62)]

ラット及びイヌ反復投与毒性試験、及びラットがん原性試験で認められた尿中結晶の由来については、その主成分はゲーファピキサントであった。検討結果を以下に示す。

・ラットにゲーファピキサント 2000mg/kg を単回投与したところ、角柱状及び球晶の尿中結晶は、ラマン分光法においてスペクトルが被験物質と一致したが、楕円状及び三角状のものは一致しなかった。ラットを用いた別の試験では、尿の pH を下げるために飼料に塩化アンモニウムを追加して評価したところ、pH の変化により結石形成に対する防御効果がみられるという決定的なエビデンスは得られなかった。

・ラットを用いた 14 日間探索的経口投与試験において、ゲーファピキサントを 1 日 1 回又は 1 日 3 回投与したときの尿路での結晶形成に及ぼす影響を評価したところ、尿路障害の発現率は、AUC が 146000ng·hr/mL 未満のときは AUC ではなく C_{max} に関連する可能性が高いことが明らかとなった。233mg/kg 1 日 3 回を動物に投与したときは、2000mg/kg/日を投与した場合と同程度の AUC 及びより低い C_{max} であったが、233mg/kg 1 日 3 回投与の結晶性尿路障害の発現率（15 例中 1 例）は 2000mg/kg/日（15 例中 7 例）よりも低かった。

・イヌを用いた単回投与試験では、70mg/kg のゲーファピキサントを投与したところ、尿中に角柱状及び非晶質の 2 種類の結晶が形成された。顕微分光学的評価によると、角柱状の結晶のスペクトルがゲーファピキサントに一致したが、非晶質結晶では一致しなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：リフヌア®錠 45mg　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：ゲーファピキサントクエン酸塩　該当しない

２．有効期間

有効期間：36 箇月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：あり
　「リフヌア®錠を服用される方へ」
　（「ⅩⅢ．2．2）患者向け資材」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同 一 成 分 薬：なし
同　効　薬：なし

７．国際誕生年月日

2022 年 1 月 20 日（日本）

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
リフヌア®錠 45mg	2022 年 1 月 20 日	30400AMX00008000	2022 年 4 月 20 日	2022 年 4 月 21 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：2022 年 1 月 20 日～2030 年 1 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
リフヌア®錠 45mg	2290001F1028	2290001F1028	128855101	622885501

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 4 年 4 月 19 日 保医発 0419 第 1 号）抜粋

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(2) リフヌア錠 45mg

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「最新のガイドライン等を参考に、慢性咳嗽の原因となる病歴、職業、環境要因、臨床検査結果等を含めた包括的な診断に基づく十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合に使用を考慮すること。」とされていることを踏まえ、投与開始に当たっては、難治性の慢性咳嗽であると判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) Fujimura M. :Allergol Int. 2012 ;61(4) :573-581 (PMID:22918212)
2) 日本呼吸器学会咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 作成委員会編集. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019. 2019.
3) Kubo T, et al. :BMJ Open Respir Res. 2021 ;8(1) :e000764 (PMID:33785505)
4) Ford AP, et.al. :Auton Neurosci. 2021 ;235 :102859 (PMID:34403981)
5) Richards D, et al. :Br J Pharmacol. 2019 ;176(13) :2279-2291 (PMID:30927255)
6) 日本喘息学会作成, 喘息診療実践ガイドライン 2022. 2022
7) 食事及び胃酸抑制剤の影響（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.1.2）
8) 統合解析の要約（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2）
9) 慢性咳嗽を対象とした試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.3）
10) Irwin RS, et al. :Chest. 2006 ;129(1 Suppl) :1S-23S (PMID:16428686)
11) Morice AH, et al. :Thorax. 2006 ;61 Suppl 1(Suppl 1) :i1-i24 (PMID:16936230)
12) 非日本人閉塞性睡眠時無呼吸被験者を対象とした反復投与試験（039 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
13) 米国睡眠医学会著, 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 睡眠障害国際分類 第 3 版. 2018.
14) 全有効性試験の結果の比較検討（027/030 試験併合）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.3.3）
15) 部分集団における結果の比較（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.3.3）
16) Weigand LA, et al. :J Physiol. 2012 ;590(16) :4109-4120 (PMID:22687618)
17) Mazzone SB, et al. :Physiol Rev. 2016 ;96(3) :975-1024 (PMID:27279650)
18) Keller JA, et al. :Chest. 2017 ;152(4) :833-841 (PMID:28552543)
19) Ford AP. :Pain Manag. 2012 ;2(3) :267-277 (PMID:24654669)
20) Idzko M, et al. :Nat Med. 2007 ;13(8) :913-919 (PMID:17632526)
21) Polverino M, et al. :Multidiscip Respir Med. 2012 ;7(1) :5 (PMID:22958367)
22) West PW, et al. :Am J Respir Crit Care Med. 2015 ;192(1) :30-39 (PMID:25906337)
23) Wang J, et al. :Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 ;115(19) :4939-4944 (PMID:29674445)
24) 効力を裏付ける試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.2.2）
25) 日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（024 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
26) 内因性要因の評価（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3）
27) 非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響及び薬物相互作用試験（025 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
28) 非日本人健康被験者を対象としたピタバスタチンとの薬物相互作用試験（044 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
29) 非日本人健康被験者を対象とした pyrimethamine 薬物相互作用試験（036 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
30) 付録（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.5）
31) ヒトの薬物動態（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3）
32) 臨床薬理試験の概要（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.1）
33) 非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（028 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
34) 分布（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.4）
35) 排泄（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.6）
36) 薬物動態学的薬物相互作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.3.6）
37) 薬物動態学的薬物相互作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.7）
38) 健康被験者の薬物動態試験及び初期忍容性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2）
39) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について. 薬生薬審発 0723 第 6 号 平成 30 年 7 月 23 日
40) Ivanyuk A, et al. :Clin Pharmacokinet. 2017 ;56(8) :825-892 (PMID:28210973)

41）非日本人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（026 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.2）
42）内因性要因試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2）
43）承認申請用法及び用量の設定根拠（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.1）
44）安全性薬理試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.2.4）
45）安全性薬理試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.3.4）
46）副次的薬理試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.2.2）
47）副次的薬理試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.2.3）
48）効力を裏付ける試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.2.1）
49）単回投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.2）
50）その他の毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.8）
51）Single-Dose Toxicity（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.7.5）
52）反復投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.3）
53）Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.7.7）
54）遺伝毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.4.3）
55）がん原性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.4.4）
56）がん原性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.5）
57）生殖発生毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.4.5）
58）生殖発生毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.6）
59）局所刺激性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.4.7）
60）局所刺激性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.7）
61）その他の毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.4.4.8）
62）その他の毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.6.8）

２．その他の参考文献

なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2023 年 4 月現在)

〈参考〉

海外での承認状況 (2023 年 4 月 28 日時点)

国名	スイス (2022 年 5 月 24 日承認)
会社名	MSD Merck Sharp & Dohme AG
販売名	Lyfnua®
剤形・規格	Film-coated tablets:45 mg
発売年	―
効能又は効果	**Indications/Uses** Lyfnua is indicated in adults for the treatment of refractory chronic cough or unexplained chronic chough.
用法及び用量	**Dosage/Administration** The treatment with Lyfnua should be initiated and monitored by physicians experienced in the management of patients with chronic cough disorders. Prior to the treatment, a work-up of possible underlying cough-causing diseases by a specialized physician must have taken place. *Adult patients* The recommended dosage regimen of Lyfnua in adults is one 45 mg tablet taken orally twice daily with or without food. Instruct patients that if they miss a dose, they should skip that dose and take the next dose at the regularly scheduled time. *Children and adolescents* Safety and efficacy of Lyfnua have not been established in patients less than 18 years of age. *Elderly patients* No dose adjustment of Lyfnua is required based on age. Of the total number of patients treated with Lyfnua (n=1369) in Phase 3 studies, 476 patients (35%) were 65 years and over, while 94 patients (7%) were 75 years and over. No overall differences in safety or efficacy of Lyfnua were observed with regard to age. This drug is known to be substantially excreted by the kidney. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, the risk of adverse reactions to this drug may be greater in these patients. Care should be taken with initial dosing frequency (see Properties/Effects, Pharmacokinetics). *Patients with hepatic disorders* Lyfnua use has not been studied in patients with hepatic impairment (see Properties/Effects, Pharmacokinetics). *Patients with renal disorders* ・The recommended dose of Lyfnua in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/minute/1.73 m^2), not requiring dialysis, is one 45 mg tablet taken once daily with or without food (see Properties/Effects, Pharmacokinetics). Insufficient data are available in patients with end-stage renal disease requiring dialysis to make Lyfnua dosing recommendations. ・No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment eGFR ≥30 mL/minute/1.73 m^2 Increased exposure to gefapixant occurred in patients with renal impairment. The dosage of Lyfnua should be adjusted in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/minute/1.73 m^2) not requiring dialysis (see Properties/Effects, Pharmacokinetics).

２．海外における臨床支援情報

該当しない

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) 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、リフヌア®錠 45mg の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

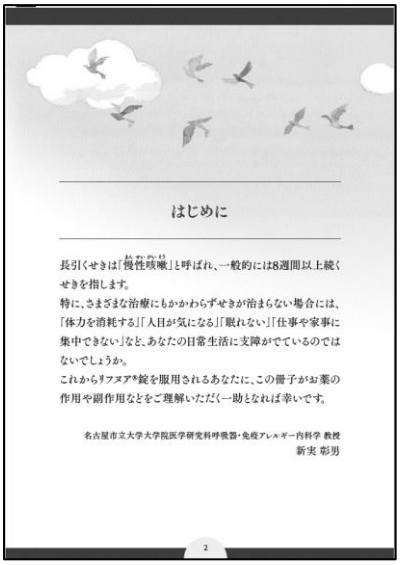
1) 弊社インターネットサイト

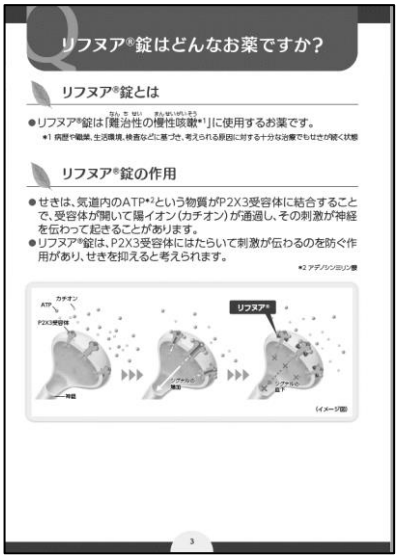
・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）

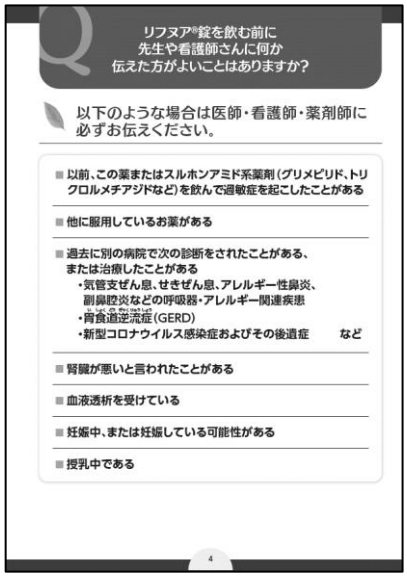
https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

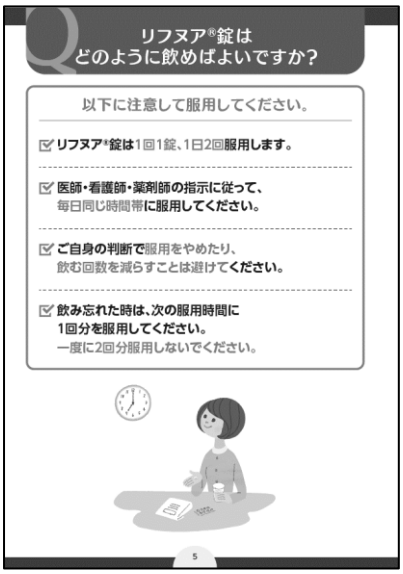
2）患者向け資材

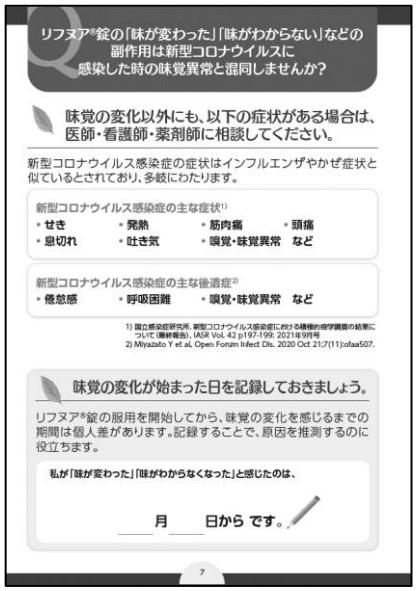
・リフヌア®錠を服用される方へ（2023 年 4 月 28 日時点）











発売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12