

## 審議結果報告書

平成 20 年 11 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レミッチカプセル 2.5  $\mu$ g

[一 般 名] ナルフラフィン塩酸塩

[申 請 者] 東レ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 11 月 28 日

### [審 議 結 果]

平成 20 年 10 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

また、最大用量を明確にするために、用法・用量の記載を「なお、症状に応じて 1 日 1 回 5  $\mu$ g に増量することができる。」から「なお、症状に応じて増量することができるが、1 日 1 回 5  $\mu$ g を限度とする。」に変更することとされた。

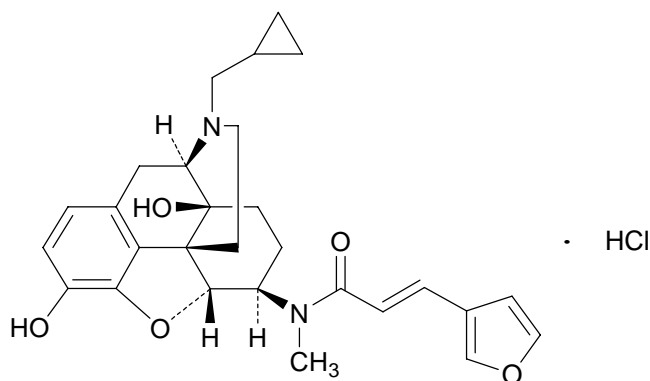
# 審査報告書

平成 20 年 10 月 8 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

## 記

[販売名] レミッチカプセル 2.5  $\mu\text{g}$   
[一般名] ナルフラフィン塩酸塩  
[申請者名] 東レ株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 28 日  
[剤型・含量] 1 カプセル中にナルフラフィン塩酸塩 2.5  $\mu\text{g}$  を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

分子量 : 513.03

化学名 :

(日本名) (2E)-N-[(5R,6R)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6-イル]-3-(フラン-3-イル)-N-メチルプロパ-2-エンアミド 一塩酸塩

(英名) (2E)-N-[(5R,6R)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

## 審査結果

平成 20 年 10 月 8 日

[販 売 名]                   レミッチカプセル 2.5  $\mu\text{g}$   
[一 般 名]                   ナルフラフィン塩酸塩  
[申 請 者 名]                東レ株式会社  
[申請年月日]                平成 18 年 11 月 28 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の血液透析患者における既存治療で効果不十分なそう痒症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、血液透析と本剤の安全性及び有効性との関係、本剤の睡眠障害への影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
[用法・用量]                通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として 1 日 1 回 2.5  $\mu\text{g}$  を夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 5  $\mu\text{g}$  に増量することができる。



原薬であるナルフラフィン塩酸塩（本薬）は白色～ごくうすい黄色の粉末であり、一般特性として性状、溶解性、pH 依存溶解性、結晶多形、吸湿性、水溶液中での pH・解離定数、分配係数及び旋光度が検討されている。本原薬は非晶質であり、吸湿性を有する。

本薬の製造は、（

） A1\* を出発物質としてステップ I （

） A2\* の合成）、ステップ II （

） A3\* の合成）、ステップ III （

） A4\* の合成）及びステップ IV（ナルフラフィン塩酸塩の合成）からなり、ステップ■及びステップ■の後に再加工工程が設定されている。ステップ■及びステップ■が重要工程、A4\* が重要中間体とされ、管理値が設定されている。

本薬の化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外（UV）吸収スペクトル、赤外（IR）吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、異性体及び X 線結晶構造解析により確認されている。なお、本薬は 5 つの不斉炭素原子と 1 つの幾何構造を有することから、複数の異性体の存在が考えられるが、■、■、■及び■位の絶対配置は、出発物質 A1\* の母骨格により保証されている。また、■位の配置については、ステップ■における■により A3\*（■配置）が効率的に精製され、製造工程において■が管理されることより絶対配置が担保されている。また、本薬には回転異性体の存在が考えられるが、温度可変<sup>1</sup>H-NMR により、相互転換が可能な平衡状態にあることが明らかとなっており、同一の物質とみなされている。不純物としては、類縁物質、残留溶媒（トルエン、メタノール、■及び■）及び無機不純物について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（UV 可視吸収スペクトル、IR 吸収スペクトル、塩酸塩）、旋光度、pH、純度試験（重金属、類縁物質＜液体クロマトグラフィー（HPLC）＞、残留溶媒＜ガスクロマトグラフィー＞）、水分、微生物限度及び含量＜HPLC＞が設定されている。粒子径、強熱残分及びキラル分析についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、S1\* ■%以下、その他の類縁物質 ■%以下、総類縁物質 ■%以下と設定されている。S1\* は、ラット 14 日間反復静脈投与試験（4.2.3.7.6-1: ■）により

S1\* を ■%含有する本薬の安全性の確認が行われている。また、残留溶媒のうちメタノール、■、トルエンについてそれぞれ ■%、■%及び ■%と設定されていたが、審査の過程でそれぞれ ■%、■%及び ■%と変更されている。

原薬の安定性試験は、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された原薬について、褐色ガラス瓶を一次包装、シリカゲル入り■を二次包装とし、長期保存試験（5℃、60 ヶ月）、加速試験（25℃/60 %RH、6 ヶ月）及び苛酷試験（温度＜40℃、6 ヶ月＞、光＜ガラスシャーレ/無包装又は遮光、総照度 120 万 lx・hr+総近紫外放射エネルギー200 W・hr/m<sup>2</sup>以上＞）が実施された。なお、苛酷試験（光）では、褐色ガラス瓶/シリカゲル入り■の包装を施した原薬についても試験が実施された。長期保存試験及び加速試験においては、性状、確認試験（UV スペクトル、IR スペクトル）、旋光度、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞、溶状）、含量（HPLC）、微生物限度及び水分が試験項目であるが、このうち水分は長期保存試験のみでの試験項目であった。苛酷試験（温度）においては、性状、確認試験（IR）、旋光度、pH、純度試験（類縁物質、溶状）、含量が、苛酷試験（光）においては、性状、pH、純度試験（類縁物質）、含量が試験項目であった。長期保存試験及び

加速試験においては、いずれの測定項目においても顕著な経時的変化は認められず安定であった。苛酷試験（温度）においては、性状の変化、pHの低下、総類縁物質量の増加、含量の低下が認められたが、6ヶ月保存後においても規格の範囲内であった。苛酷試験（光）では、全ての測定項目で変化が認められたが、褐色ガラス瓶/シリカゲル入り [ ] 包装下では変化は認められなかった。これらの試験結果から、原薬の貯蔵方法は「遮光した気密容器で $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存」とされ、リテスト期間は [ ] ヶ月と設定された。

## （2）製剤

申請製剤は原薬 2.5  $\mu\text{g}$  を含有する軟カプセル剤であり、内容物（原薬、 [ ] 剤、溶剤）及び皮膜（基剤、 [ ] 剤、 [ ] 剤、溶剤）からなる。一次包装として PTP シート、二次包装としてアルミラミネート袋が採用されている。添加物はいずれも日局及び薬添規収載品であり、新規添加物は使用されていない。

本剤は、原薬が高い吸湿性を示し、温度、湿度及び光に対して不安定であることから、遮光性、酸素遮断性及び製剤均一性に優れる軟カプセル剤として開発された。第 I 相臨床試験で使用された製剤（Ph-1 処方製剤）は安定性が不十分であったため、第 II 相臨床試験以降で使用する製剤については処方変更が行われ、安定性が確認されたことから、当該製剤が申請製剤とされている。なお、Ph-1 処方製剤と申請製剤については、崩壊試験及び臨床薬物動態試験成績の検討から処方変更の影響はないと考えられている（「4. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。

本剤の製造工程は、第 1 工程（ [ ] 工程）、第 2 工程（ [ ] 工程）、第 3 工程（ [ ] 充てん・ [ ] 工程）、第 4 工程（ [ ] ・ [ ] ・ [ ] ・バルク包装工程）及び第 5 工程（製品包装工程）からなる。第 [ ] 工程及び第 [ ] 工程が重要工程と規定され、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。また、第 [ ] 工程で製造される [ ] は重要中間体と規定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（HPLC/UV 吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、製剤均一性、崩壊性、微生物限度、含量（HPLC）が設定されている。なお、溶出についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質の規格値については、審査の過程で de-CPM ((2E)-N-[(5R,6R)-4,5-Epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide) [ ] %以下、10 $\alpha$ -OH ((2E)-N-[(5R,6R,10S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,10,14-trihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide) [ ] %以下、その他の類縁物質 [ ] %以下、総類縁物質 [ ] %以下に再設定されている。また、保存中に経時的増加が認められた 10 $\alpha$ -OH についてはラット 14 日間反復静脈投与試験（4.2.3.7.6-1: [ ] ）により [ ] %までの安全性が確認されている。なお、本剤の潜在的な類縁物質として S2\* が想定されているが、 [ ] 剤（ B1\* ）の配合により、その生成が抑制されていることから、規格は設定されていない。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 2 ロット及び実生産スケールで製造された 1 ロットの PTP シート/アルミラミネート袋包装品を用いて、長期保存試験（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ /暗所、36ヶ月）、加速試験（ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$ /暗所、12ヶ月）が実施された。また開放シャーレ中の製剤を用いた苛酷試験（湿度 $< 25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ /暗所、3ヶ月）、光 $< 25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ 、総照度 120 万  $\text{lx} \cdot \text{hr}$  + 総近紫外放射エネルギー  $200\text{W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$  以上）が実施された。なお、苛酷試験（光）については、PTP シート/アルミラミネート袋包装品及び PTP シート包装品についても実施された。これらの試験では、性状、確認試験、純度（類縁物質）、含量（原薬、 B1\* ）、崩壊性、

微生物限度が測定項目であったが、このうち確認試験及び微生物限度は長期保存試験のみでの測定項目であった。長期保存試験及び加速試験において、類縁物質の増加、原薬含量の減少が認められたが規格の範囲内であった。また B1\* は経時的に減少したものの、長期保存試験 36 ヶ月時に ■～■ %の残存、加速試験 6 ヶ月時に ■～■ %の残存であり、いずれも効力を維持していると考えられている。苛酷試験（湿度）では、類縁物質の増加及び原薬含量の減少が認められ、10α-OH は ■ %まで増加し規格を逸脱した。また内容物の浸み出しが認められ、性状は不適合であった。苛酷試験（光）では、PTP シート/アルミラミネート袋包装品及び PTP シート包装品については、いずれの項目についても規格の範囲内であったが、開放シャーレ中の製剤においては、類縁物質の増加、含量（原薬、 B1\* ）の減少が認められ、10α-OH は ■ %まで増加し規格を逸脱し、また内容物の浸み出しが認められ、性状は不適合であった。

これらの試験結果から、製剤の貯法、有効期間は、PTP シート/アルミラミネート袋包装で、室温保存、有効期間は 36 ヶ月と設定された。

## <審査の概略>

### （１）原薬

機構は、本薬の立体構造を担保する上で、出発物質 A1\* の骨格である（ ） A5\* の構造の確保が重要と考えられることから、 A5\* がどのように品質管理されているのか申請者に説明を求めた。

申請者は、 A5\* は ■■■■■■■■■■ を出発物質とする数段階の工程から A5\* ■■■■ 塩を得た後、これを中和する工程により製造されることを説明した。その上で申請者は、 A5\* 、 A5\* ■■■■ 塩とも ■■■■■■■■■■ されており、米国 cGMP 下で製造及び品質管理が行われていること、不純物については ICHQ7A に準じた管理が行われていること、 A5\* の構造は、規格の確認項目として設定されている IR 吸収スペクトル測定に加えて、GMP 管理として核磁気共鳴による構造確認が行われていることから、 A5\* の品質は適切に管理されていると考える旨を説明した。

機構は、製造工程並びに規格及び試験方法において、本薬の水分がどのように管理されているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は ■ %RH 下に放置した場合、 ■ 時間で ■ %、 ■ 時間で ■ %程度の吸湿による重量変化が認められることから、ハンドリング及び水分測定の影響が大きく、実測値に基づく水分の規格値の設定は困難と考えられることを説明した。その上で申請者は、① 製造工程においては、ステップ ■ の ■■■■■■■■■■ 工程における ■■■■■■■■■■ することにより間接的に水分を ■ %以下に制御し<sup>1)</sup>、乾燥終了後の原薬の取扱いは ■ %RH 以下の湿度環境で行うことを規定した上で、操作環境による影響を考慮して、乾燥終了後の工程管理値を ■ %と規定していること、② ■ °C/ ■ %RH 条件下（ ■ °C/ ■ %RH ■■■■■■■■■■ に相当）で 4 ヶ月間保存した予備安定性試験の結果から、総類縁物質と水分量は ■ の相関関係を有し、類縁物質総量が規格上限値である ■ %を超えるときの水分は ■ %であることが推定されたことから、水分の規格上限値として ■ %を設定したことを説明した。

<sup>1)</sup> 当該工程においては ■■■■ の過剰な損失を防止する目的で ■■■■ を行い、 ■■■■ を決定しているが、水分の ■■■■ と ■■■■ に ■■■■ が認められることから、これを利用して水分の管理も行われている。

## (2) 製剤

機構は、製剤の類縁物質の安全性について説明を求めるとともに、実測値に基づいて規格値を見直すよう申請者に求めた。

申請者は、① de-CPM は原薬の代謝物であり、最大臨床用量 (5 µg/日) を考慮すると、設定された規格値 (■ %以下) の安全性については担保されると考えられること、② 10α-OH については毒性試験 (4.2.3.7.6-1: ■■■■■■■■■■) により ■ %までの安全性が担保されていること、③ 類縁物質である S3\* 及び S4\* は、構造決定が必要とされる閾値である ■ %以下であるが、構造推定を行ったところ、それぞれ本薬の ■■■■■■■■■■ が酸化され水酸基が付加したものと及び 10α-OH の ■■■■■■■■■■ と推定され、いずれも本薬の主骨格を維持した分解物であり、de-CPM 及び 10α-OH と類似した構造であること、最大臨床用量が 5 µg であることからこれらの類縁物質の安全性のリスクは低いと考えられることを説明した。その上で申請者は、各類縁物質の規格値 (de-CPM: ■ %以下、10α-OH: ■ %以下) は、安定性試験における実測値を踏まえると妥当と考えること、S3\*、S4\* 等のその他の類縁物質については、長期保存試験の結果に基づき ■ %以下とし、類縁物質総量を ■ %以下と再設定することを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間を妥当と判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

特に記載のない限り、数値については平均値又は平均値 ± 標準誤差で記載している。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) 受容体選択性

##### ① ヒトオピオイド受容体結合性 (4.2.1.1-1)

ヒトオピオイド受容体に対する結合性が、各受容体を発現させた培養細胞の膜標本及び各受容体に対する特異的リガンドを用いて検討された。本薬の各受容体に対する  $K_i$  値 (nmol/L) はオピオイド  $\kappa$  受容体 ( $\kappa$  受容体) で  $0.244 \pm 0.026$ 、オピオイド  $\mu$  受容体 ( $\mu$  受容体) で  $2.21 \pm 0.21$  及びオピオイド  $\delta$  受容体 ( $\delta$  受容体) で  $484 \pm 59.6$  であった。

##### ② ヒトオピオイド受容体作動性 (4.2.1.1-2)

ヒトオピオイド受容体を発現させた CHO 細胞を用い、フォルスコリン刺激による cAMP 産生に対する抑制作用を指標として、受容体作動性が検討された。本薬、U-69593 ( $\kappa$  受容体完全作動薬)、モルヒネ塩酸塩 (モルヒネ)、ブプレノルフィン塩酸塩 (ブプレノルフィン) 及びブトルファノール酒石酸塩 (ブトルファノール) の  $\kappa$  受容体に対する  $EC_{50}$  は、それぞれ  $0.00816 \pm 0.00138$ 、 $0.642 \pm 0.022$ 、 $391 \pm 33$ 、 $4.13 \pm 0.24$  及び  $0.752 \pm 0.050$  nmol/L であり、各薬物の最大抑制率 ( $I_{max}$ ) は、それぞれ 91、91、80、48 及び 85 %であった。また、 $\kappa$ 、 $\mu$  及び  $\delta$  受容体に対する作動性について、各薬剤の  $EC_{50}$  の比 ( $\kappa$ :  $\mu$ :  $\delta$ ) は、本薬 1:203:2610、モルヒネ 1:0.1:1.0、ブプレノルフィンで 1:0.4:0.6、及びブトルファノールで 1:4.4:6.5 であった。



### ③ げっ歯類オピオイド受容体選択性 (4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

モルモット摘出回腸における電気刺激誘発収縮運動に対する抑制作用が検討された。本薬は濃度依存的に収縮運動を抑制し、IC<sub>50</sub>は0.0081 nmol/L (95 %信頼区間 [0.0057, 0.011]) であった。本薬の収縮抑制作用はκ受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィミン2塩酸塩1水和物 (nor-BNI) により濃度依存的に減弱した。一方、μ受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩 (ナロキソン) でも、濃度依存的に本薬の収縮抑制作用は減弱したが、Ke<sup>2)</sup> 値に基づく比較ではその抑制効果は、nor-BNI の 1/23~1/83 であった。

マウス摘出輸精管における電気刺激誘発収縮運動に対する抑制作用が検討された。本薬は濃度依存的に収縮運動を抑制し、IC<sub>50</sub>は1度目の検討で0.080 nmol/L (95 %信頼区間 [0.067, 0.095])、2度目の検討で0.12 nmol/L (95 %信頼区間 [0.063, 0.24])<sup>3)</sup>であった。本薬の収縮抑制作用はnor-BNIにより濃度依存的に減弱したが、ナロキソン又はδ受容体拮抗薬であるナルトリンドールメタンスルホン酸塩 (NTI) では、本薬の収縮抑制作用の減弱は認められなかった。

## 2) 引っ掻き行動抑制作用

### ① ヒスタミン誘発引っ掻き行動に対する作用 (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

マウスの吻側背部にヒスタミン (10 μg/50 μL/site) を皮内投与することにより誘発される引っ掻き行動に対する本薬 (3、10、30 及び 100 μg/kg、経口投与 (p.o.)) の止痒作用が検討された。本薬は用量依存的にヒスタミン誘発引っ掻き行動回数を減少させ、30 及び 100 μg/kg 投与群で溶媒対照群と比較して有意な止痒作用が認められた (ED<sub>50</sub>: 7.30 μg/kg (95 %信頼区間 [4.22, 12.6]))。また、比較対照薬であるケトチフェンフマル酸塩 (ケトチフェン、0.3、3 及び 30 mg/kg、p.o.) 及びクロルフェニラミンマレイン酸塩 (クロルフェニラミン、3、10 及び 30 mg/kg、p.o.) においても用量依存的にヒスタミン誘発引っ掻き行動回数は減少し、ED<sub>50</sub>はそれぞれ 3.35 mg/kg (95 %信頼区間 [0.554, 20.3]) 及び 8.50 mg/kg (95%信頼区間 [1.73, 25.5]) であった。

### ② サブスタンス P 誘発引っ掻き行動に対する作用 (4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11)

マウスの吻側背部にサブスタンス P 酢酸塩水和物 (サブスタンス P、250 nmol/50 μL/site) を皮内投与することにより誘発される引っ掻き行動に対する本薬 (3、10、30 及び 100 μg/kg、p.o.) の止痒作用が検討された。本薬は用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、100 μg/kg 投与群で溶媒対照群と比較して有意な止痒作用が認められた (ED<sub>50</sub>: 19.6 μg/kg (95 %信頼区間 [9.59, 40.0]))。比較対照薬であるケトチフェン (0.1、1、10 及び 100 mg/kg、p.o.) でも用量依存的に引っ掻き行動回数が減少する傾向は認められたが、いずれの用量においても溶媒対照群と比較して有意差は認められなかった (なお、ケトチフェンの ED<sub>50</sub>は 9.61 mg/kg (95 %信頼区間 [0.541, 171]) であった)。また、クロルフェニラミン (1、3、10 及び 30 mg/kg、p.o.) 及びオキサトミド (0.1、1、10 及び 100 mg/kg、p.o.) は引っ掻き行動を抑制しなかった。

### ③ デオキシコール酸誘発引っ掻き行動に対する作用 (4.2.1.1-12)

マウスの吻側背部にデオキシコール酸ナトリウム1水和物 (100 μg/50 μL/site) を皮内投与することにより誘発される引っ掻き行動に対する本薬 (3、10、30 及び 100 μg/kg、p.o.) の止痒作用が検討され

<sup>2)</sup> 濃度-反応回帰直線を高用量側に2倍だけ平行移動させるのに必要な拮抗薬の濃度。

<sup>3)</sup> 1度目の検討 (0.080 nmol/L) と2度目の検討 (0.12 nmol/L) で差が生じた理由として、2度目の検討における1例で収縮抑制率が低値を示したことにより、バラツキが大きくなったためと考えられている。

た。本薬は用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、30 及び 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群で溶媒対照群と比較して有意な止痒作用が認められた ( $\text{ED}_{50}$ : 7.62  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (95 %信頼区間 [3.91, 12.0])). ナルトレキソン塩酸塩<sup>4)</sup> (0.3、1、3 及び 10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、皮下投与 (s.c.)) は、0.3  $\text{mg}/\text{kg}$  以上で引っ掻き行動を有意に抑制したが、用量を増加させても最大抑制作用は 60~70 %であった ( $\text{ED}_{50}$ : 0.173  $\text{mg}/\text{kg}$  (95 %信頼区間は算出不能))。また、ケトチフェン (1、3、10 及び 30  $\text{mg}/\text{kg}$ 、p.o.) は引っ掻き行動を抑制しなかった。

#### ④ モルヒネ大槽内投与誘発引っ掻き行動に対する作用 (4.2.1.1-13、4.2.1.1-14)

マウスの大槽内 (小脳延髄槽) にモルヒネ (0.3  $\text{nmol}/5 \mu\text{L}/\text{site}$ ) を投与することにより誘発される引っ掻き行動に対する本薬 (1.25、2.5、5 及び 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、s.c.) の止痒作用が検討された。本薬は用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、5 及び 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群で溶媒対照群と比較して有意な止痒作用が認められた ( $\text{ED}_{50}$ : 2.34  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (95 %信頼区間 [1.28, 3.34])). 比較対照薬であるケトチフェン (0.01、0.1、1 及び 10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、腹腔内投与 (i.p.)) では、溶媒対照群と比較して有意な作用は認められなかった。

#### ⑤ 自然発症アトピー性皮膚炎モデルの引っ掻き行動に対する作用 (4.2.1.1-15)

皮膚炎を自然発症させた皮膚炎発症マウスに認められる引っ掻き行動に対する本薬 (10、30 及び 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、p.o.) の止痒作用が検討された。100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群で溶媒対照群と比較して有意な止痒作用が認められ、 $\text{ED}_{50}$  は 46.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (95 %信頼区間 [25.7, 125]) であった。

#### 3) 引っ掻き行動抑制作用の持続時間 (4.2.1.1-16)

マウスの吻側背部にサブスタンス P (250  $\text{nmol}/50 \mu\text{L}/\text{site}$ ) を皮内投与することにより誘発される引っ掻き行動に対して、サブスタンス P 皮内投与の 0.5、2、4、6 又は 8 時間前に本薬 (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、p.o.) を投与して止痒作用の持続時間が検討された。サブスタンス P 皮内投与 0.5~6 時間前に本薬を投与した群において溶媒対照群と比較して有意な引っ掻き行動回数の抑制作用が認められたが、皮内投与 8 時間前に投与した群では溶媒対照群と比較して有意な抑制作用は認められなかった。

#### 4) 引っ掻き行動抑制作用における耐性形成能 (4.2.1.1-17)

マウスに本薬 (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、p.o.) 又は溶媒を 1 日 2 回、7 日間反復投与し、8 日目に吻側背部にサブスタンス P (250  $\text{nmol}/50 \mu\text{L}/\text{site}$ ) を皮内投与することにより誘発される引っ掻き行動に対する本薬 (25、50、100 及び 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、p.o.) の止痒作用が検討された。溶媒反復投与群ではサブスタンス P 単独投与群と比較して本薬 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で有意な引っ掻き行動抑制作用が発現した ( $\text{ED}_{50}$ : 30.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (95 %信頼区間 [20.5, 39.5])) が、本薬反復投与群では本薬 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で有意な引っ掻き行動抑制作用が認められ ( $\text{ED}_{50}$ : 56.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (95 %信頼区間 [40.7, 72.7]))、本薬の反復投与により止痒作用の減弱が認められた。

### 5) 作用機序

#### ① 炎症性メディエーター遊離及び NOS 活性に対する作用 (4.2.1.1-18)

ヒスタミン遊離、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及び IL-6 分泌、PGE<sub>2</sub> 分泌、PGD<sub>2</sub> 分泌、誘導型及び構成型 NOS 活性に対する本薬 (1 及び 1000  $\text{nmol}/\text{L}$ ) の阻害作用を検討したところ、本薬 1  $\text{nmol}/\text{L}$  はヒスタミン遊離を 12 %、IL-1 $\beta$  及び IL-6 分泌をそれぞれ 19 及び 11 %阻害したが、本薬 1000  $\text{nmol}/\text{L}$  では、検討したすべての炎症性メディエーター遊離並びに誘導型及び構成型 NOS 活性に対して阻害作用を示さなかつ

<sup>4)</sup> ナルトレキソン塩酸塩 ( $\mu$  受容体拮抗薬) は、臨床において胆汁うっ滞性の痒みに有効であることが報告されている (Terg R et al, *J Hepatol*, 37: 717-722, 2002 (4.3-2))

た。

#### ② オピオイド受容体以外の受容体又はイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.1-18、4.2.1.1-19、4.2.1.1-20)

本薬の各受容体及びイオンチャネルに対する親和性を結合試験により検討したところ、本薬はムスカリン M<sub>1</sub> 受容体に対する [<sup>3</sup>H]ピレンゼピンの結合を 1000 及び 10000 nmol/L でそれぞれ 41 及び 72 % 抑制したが (K<sub>i</sub> 値: 1700 ± 200 nmol/L)、その他検討した受容体及びイオンチャネルに対する親和性はムスカリン M<sub>1</sub> 受容体に対する親和性よりも低かった。

#### ③ 引っ掻き行動抑制に対するオピオイド κ 受容体拮抗薬の皮下投与の影響 (4.2.1.1-21)

マウスの吻側背部にサブスタンス P (250 nmol/50 µL/site) を皮内投与することで誘発される引っ掻き行動に対し、nor-BNI (1、3 及び 10 mg/kg、s.c.) 前投与による本薬 (100 µg/kg、p.o.) の引っ掻き行動抑制作用に対する影響が検討された。nor-BNI の用量に依存して本薬の引っ掻き行動抑制作用は抑制され、nor-BNI 10 mg/kg 前投与群では、溶媒投与群と比較して本薬投与による有意な引っ掻き行動抑制作用は認められなかった。

#### ④ 引っ掻き行動抑制作用に対するオピオイド κ 受容体拮抗薬の脳室内投与の影響 (4.2.1.1-22)

マウスの吻側背部にサブスタンス P (250 nmol/50 µL/site) を皮内投与することで誘発される引っ掻き行動に対し、nor-BNI (10 µg/site、脳室内投与) 前投与による本薬 (10 µg/kg、s.c.) の引っ掻き行動抑制作用に対する影響が検討され、nor-BNI の前投与により本薬の引っ掻き行動抑制作用は完全に消失した。

#### ⑤ 局所麻酔作用の評価 (4.2.1.1-23)

モルモットの背部に本薬 (0.01~10 µg/mL) 又はプロカイン塩酸塩 (2.5~10 mg/mL) を皮内投与 (容量 200 µL/site) し、マンドリン線刺激により誘発される皮膚の攣縮反応抑制を指標に局所麻酔作用が検討された。本薬はいずれの濃度においてもマンドリン線刺激による皮膚の攣縮反応を抑制しなかったが、プロカイン塩酸塩はすべての濃度において用量依存的に攣縮反応を有意に抑制した。

以上より申請者は、本薬の引っ掻き行動抑制作用は、主に中枢神経系の κ 受容体の活性化を介して発現しているものと推察されることを説明した。

#### ⑥ 経口剤 (軟カプセル剤) 中の不純物のヒトオピオイド受容体結合性 (4.2.1.1-24)

経口剤中の不純物である本薬遊離塩基の 10 位 α 水酸化体 (10α-OH) のヒトオピオイド受容体に対する結合性が受容体結合試験により検討された。予備試験の結果、10α-OH 10000 nmol/L の κ、μ 及び δ 受容体に対する特異的リガンド結合の阻害率は、それぞれ 100、66 及び 8 %であったことから、予備試験で 50 %以上の結合阻害作用を示した κ 及び μ 受容体について検討したところ、K<sub>i</sub> 値は、それぞれ 4.26 及び 2070 nmol/L であった。

#### ⑦ 代謝物のヒトオピオイド受容体結合性 (4.2.1.1-25)

本薬の代謝物である本薬遊離塩基の脱シクロプロピルメチル体 (de-CPM)、本薬遊離塩基のグルクロン酸抱合体 (NFA-G) 及び本薬遊離塩基の脱シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体 (de-CPM-G) のヒトオピオイド受容体に対する結合性が受容体結合試験により検討された。予備試験の結果、各代謝物 10000 nmol/L の κ、μ 及び δ 受容体に対する特異的リガンド結合の阻害率は、de-CPM でそれぞれ 103、93 及び 25 %、NFA-G でそれぞれ 73、25 及び 3 %、de-CPM-G でそれぞれ 6、-1 及び -8 %であったことから、予備試験で 50 %以上の結合阻害作用を示した de-CPM (κ 及び μ 受容体) 並び

に NFA-G ( $\kappa$  受容体) について検討したところ、de-CPM の  $\kappa$  及び  $\mu$  受容体に対する  $K_i$  値はそれぞれ  $5.95 \pm 0.0643$  及び  $133 \pm 16.0$  nmol/L、NFA-G の  $\kappa$  受容体に対する  $K_i$  値は  $1960 \pm 49.1$  nmol/L であった。

#### ⑧ 経口剤 (軟カプセル剤) 中の不純物及び代謝物のヒトオピオイド受容体作動性 (4.2.1.1-26)

経口剤中の不純物である  $10\alpha$ -OH、本薬の代謝物である de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G のヒトオピオイド受容体作動性について、各受容体を発現させた CHO 細胞を用いたフォルスコリン刺激による cAMP 産生に対する抑制作用を指標として検討された。ヒト  $\kappa$  受容体発現細胞におけるフォルスコリン刺激誘発 cAMP 産生に対する本薬、 $10\alpha$ -OH、de-CPM 及び NFA-G の  $I_{\max}$  はそれぞれ 91、90、91 及び 90 %、 $EC_{50}$  はそれぞれ  $0.00940 \pm 0.00138$ 、 $0.0652 \pm 0.0021$ 、 $2.56 \pm 0.14$  及び  $43.2 \pm 3.1$  nmol/L であり、de-CPM-G の最高濃度 (3000 nmol/L) における抑制率<sup>5)</sup> は 22 % であった。ヒト  $\mu$  受容体発現細胞では本薬、NFA-G 及び de-CPM-G の  $I_{\max}$  はそれぞれ 50、14 及び 5.5 %、 $10\alpha$ -OH 及び de-CPM の最高濃度 (3000 nmol/L) における抑制率<sup>5)</sup> はそれぞれ 46 及び 70 % であり、本薬がほぼ最大抑制作用を発現している濃度 (30 nmol/L) においてはほとんど作用を示さなかった。ヒト  $\delta$  受容体発現細胞では本薬、 $10\alpha$ -OH、NFA-G 及び de-CPM-G の  $I_{\max}$  はそれぞれ 79、17、6.6 及び 3.1 %、de-CPM は最高濃度 (3000 nmol/L) における抑制率<sup>5)</sup> は 42 % であり、本薬がほぼ最大抑制作用を発現している濃度 (300 nmol/L) においてはほとんど作用を示さなかった。

#### ⑨ 代謝物のサブスタンス P 誘発引掻き行動に対する作用 (4.2.1.1-27、4.2.1.1-28、4.2.1.1-29、4.2.1.1-30)

マウス吻側背部にサブスタンス P (250 nmol/50  $\mu$ L/site) を皮内投与することにより誘発される引掻き行動に対し、本薬の代謝物である de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G による抑制作用が検討された。本薬 (0.3~10  $\mu$ g/kg, s.c.) は用量依存的に引掻き行動を抑制し、10  $\mu$ g/kg でサブスタンス P 単独投与群と比較して有意な抑制作用を示した ( $ED_{50}$ : 1.65  $\mu$ g/kg (95 %信頼区間 [0.880, 3.08])) が、de-CPM $\cdot$ T<sup>6)</sup>、NFA-G 及び de-CPM-G (それぞれ 1~1000  $\mu$ g/kg, s.c.) では有意な引掻き行動抑制作用は認められなかった。

以上より申請者は、本薬経口剤中の不純物である  $10\alpha$ -OH、代謝物である de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G のヒトオピオイド受容体に対する結合性及び作動性は、いずれも本薬と比較して弱く、引掻き行動抑制作用についても有意な抑制作用は観察されなかったことから、本薬の止痒作用は未変化体により発現していると考えられることを説明した。

### (2) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1~17)

安全性薬理試験に相当する試験のうち、一部の試験 (4.2.1.3-1、4.2.1.3-6、4.2.1.3-7、4.2.1.3-8、4.2.1.3-11 及び 4.2.1.3-17) は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非適用下で実施された試験であった。また、1 試験 (4.2.1.3-5) については、安全性薬理試験ガイドライン発出以降に実施されているが、試験の主目的が効力を裏付ける試験として実施したマウスの引掻き行動抑制作用が、自発運動の低下によるものではないことを確

<sup>5)</sup> 最高濃度で最大反応に達していなかったため、参考値として最高濃度での反応率が示されている。

<sup>6)</sup> de-CPM は、溶媒として使用した 5 w/v % マンニトール水溶液 (本評価に含まれる 4 試験共通の溶媒) への溶解性が低いため、de-CPM の酒石酸塩である de-CPM $\cdot$ T が使用された。

認するために補足的に実施した試験であり、GLP 非適用下で実施されている。機構は、試験が実施された時期等も考慮した上で、再試験を実施する必要はないと判断し、GLP 非適用下で実施した試験についても評価することとした。

## 1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに本薬 (100、300、1000 及び 3000 µg/kg) を経口投与すると、1000 µg/kg 以上で自発運動及び体温の低下が認められた。その他、1000 µg/kg 以上で身づくろいの低下及び眼瞼下垂、3000 µg/kg で警戒性の低下、反応性の低下、よろめき歩行、四肢伸長、流涙、逃避反応の低下、痛覚反応の低下、耳介反射の低下、腹這い姿勢、異常歩行及び縮瞳が観察された (4.2.1.3-1)。

サルに本薬 (0.25、0.5、1 及び 2 µg/kg) を静脈内投与すると、0.5 µg/kg 以上で運動低下、うずくまり姿勢、観察者への攻撃行動の減弱、腹臥位及び動作緩慢、1 µg/kg 以上で閉眼、2 µg/kg で流涎、口の半開状態及び運動失調が観察された (4.2.3.7.4-5)。

マウスに本薬 (50、100、200 及び 400 µg/kg) を経口投与すると、400 µg/kg で自発運動に対する有意な抑制作用が観察された (4.2.1.3-5)。

マウスに本薬 (10、30、100 及び 300 µg/kg) を経口投与すると、100 µg/kg 以上で、また本薬 (1、3、10 及び 30 µg/kg) を皮下投与すると、10 µg/kg 以上で回転かご試験における自発運動を有意に抑制した (4.2.1.3-6、4.2.1.3-7)。

マウスに本薬 (10、30、100 及び 300 µg/kg) を経口投与すると、投与 30 分後では 300 µg/kg、投与 60 分後では 100 µg/kg 以上で、ロタロッド試験における回転棒上での有意な歩行持続時間の短縮が認められた (4.2.1.3-8)。

マウスに本薬 (30、100、300、1000 及び 3000 µg/kg) を経口投与すると、1000 µg/kg 以上でペントバルビタールナトリウム (ペントバルビタール) 誘発睡眠時間の延長作用を示した (4.2.1.3-9)。

ラット自発脳波試験において、本薬 (3、10 及び 30 µg/kg) を皮下投与すると、3 µg/kg 以上で覚醒期の増加、徐波睡眠期の減少及び速波睡眠期の減少、10 µg/kg 以上で速波睡眠潜時の延長、30 µg/kg で徐波睡眠潜時の延長が認められた (4.2.1.3-10)。

マウス酢酸ライジング試験において、本薬 (12.5、25、50 及び 100 µg/kg) の経口投与では 25 µg/kg 以上で、本薬 (1.25、2.5、5 及び 10 µg/kg) の皮下投与では 2.5 µg/kg 以上で有意な鎮痛作用が認められた (4.2.1.3-11)。

マウスに本薬 (100、300、1000 及び 3000 µg/kg) を経口投与すると、電撃又はペンチレンテトラゾールによる痙攣誘発作用を増強せず、また、抗痙攣作用も認められなかった (4.2.1.3-12)。

## 2) 心血管系に及ぼす影響

本薬の hERG 電流阻害作用の IC<sub>50</sub> は 840 nmol/L であった (4.2.1.3-2)。

無麻酔・非拘束のイヌにおいて、本薬 (0、3、10、100 及び 300 µg/kg) を経口投与し、心血管系に対する影響が検討され、本薬 10 µg/kg 以上で血圧低下及び心拍数の増加が認められた<sup>7)</sup>。心電図 (PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc) については、いずれの用量でも影響は認められなかった (4.2.1.3-3)。

<sup>7)</sup> 血漿中濃度は、イヌ 3 ヶ月反復投与試験 (4.2.3.2-9) の投与 1 日目における C<sub>max</sub> (平均値 ± 標準偏差) は 93.03 ± 59.96 pg/mL、ヒトに最高臨床用量 (5 µg) を投与したときの個別の C<sub>max</sub> (5.3.3.2-2: 820UPC06、症例番号 PK206) は 12.0 pg/mL であったことから、本用量はヒト C<sub>max</sub> の 7.75 倍に相当すると考えられている。

モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して、本薬（0、30、300及び3000 nmol/L）は3000 nmol/Lにおいて50及び90%再分極時の活動電位持続時間（APD<sub>50</sub>及びAPD<sub>90</sub>）の延長作用（それぞれ適用前値の114及び116%）が認められた（4.2.1.3-13）。

イソフルラン麻酔イヌにおいて、本薬（0、0.1、1及び10 µg/kg）の静脈内投与により、心電図（PR間隔、QRS時間、QT間隔、QTc）に対する影響は認められなかったが、0.1 µg/kg以上で血圧低下及び心拍数の減少傾向が認められた（4.2.1.3-14）。

### 3) 呼吸系に及ぼす影響

無麻酔・非拘束のイヌにおいて、本薬（0、3、10、100及び300 µg/kg）の経口投与では呼吸数、動脈血中のpO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、pH及びヘモグロビン酸素飽和度に影響は認められなかった（4.2.1.3-3）。

### 4) その他

ラットに本薬（3、10、30、100、300及び1000 µg/kg）を経口投与し、尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響が検討され、本薬10、100及び1000 µg/kgでNa<sup>+</sup>総排泄量の減少、300 µg/kg以上で尿量の増加、K<sup>+</sup>総排泄量の増加、1000 µg/kgでCl<sup>-</sup>総排泄量の減少が認められた（4.2.1.3-15）。

モルモット摘出回腸収縮に対して、本薬（100、300及び1000 nmol/L）はアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム刺激による収縮に対する影響は認められなかった（4.2.1.3-16）。

マウスに本薬（100、300、1000及び3000 µg/kg）を経口投与すると、1000 µg/kg以上で腸管輸送能抑制作用が認められた（4.2.1.3-17）。

## (3) 薬力学的薬物相互作用試験

### 1) ケトチフェンとの相互作用 (4.2.1.4-1)

雄性マウスにケトチフェン（20 mg/kg、p.o.）と本薬（10及び100 µg/kg、s.c.）の併用によるペントバルビタール（50 mg/kg、i.p.）誘発睡眠時間に対する延長作用が検討された。ペントバルビタールのみを投与した際の睡眠時間は32.1±2.5分、本薬10及び100 µg/kgを皮下投与したときのペントバルビタール誘発睡眠時間はそれぞれ28.2±3.2及び54.6±4.4分であり、本薬10 µg/kgでは影響が認められなかったが、100 µg/kgではペントバルビタールのみの睡眠時間と比較して有意な延長（Δ=23分）が認められた。また、ケトチフェンを経口投与するとペントバルビタール誘発睡眠時間は61.2±8.6分となりペントバルビタール単独投与と比較して有意な延長（Δ=29分）が認められた。また、本薬10又は100 µg/kgをケトチフェンと併用投与したときのペントバルビタール誘発睡眠時間は、それぞれ52.7±4.2分及び80.7±6.5分であり、本薬10 µg/kgでは影響は認められなかったが、100 µg/kgではケトチフェン単独投与群よりも20分延長した。

### 2) ニトラゼパムとの相互作用 (4.2.1.4-2)

雄性マウスにニトラゼパム（3 mg/kg、i.p.）と本薬（1、10及び100 µg/kg、s.c.）の併用によるペントバルビタール（50 mg/kg、i.p.）誘発睡眠時間に対する延長作用が検討された。ニトラゼパムを腹腔内投与するとペントバルビタール誘発睡眠時間は68.5±4.4分となり、ペントバルビタールのみの睡眠時間（31.4±3.0分）と比較して有意に延長（Δ=37分）した。本薬をニトラゼパムと併用投与すると、本薬1 µg/kgではペントバルビタール誘発睡眠時間はニトラゼパム単独投与群と比較して影響は認められなかったが（66.1±6.2分）、本薬10及び100 µg/kgでは有意な延長（それぞれ91.1±2.8及び96.8±4.4分）が認められた。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の作用機序について

機構は、血液透析患者におけるそう痒の発症機序及び本薬の止痒効果の作用機序について最新の知見を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、透析患者のそう痒の発症機序は明確になっていないが、種々の知見から末梢性因子及び中枢性因子により引き起こされているものと考えられており（段野貴一郎，よくわかる透析患者のかゆみケア 改訂2版，金芳堂，21-43，2005）、末梢性因子としては透析（慢性腎不全）に由来する内因性起痒物質の蓄積、痒みメディエーター（サブスタンス P、ヒスタミン等）の過剰産生及び外因刺激に対する感受性の亢進が、中枢性因子としてはオピオイドペプチド（ $\beta$ -エンドルフィン、メチオニンエンケファリン等）の関与が考えられていることを説明し、一般的にそう痒刺激の伝達経路は、末梢性因子由来のそう痒シグナルが一次感覚神経を伝導し、脊髄後角でシナプスを介して脊髄視床路に伝達され、視床に至る経路と、内因性オピオイドペプチドが大槽付近の  $\mu$  受容体に作用することにより生じる中枢性因子由来のそう痒シグナルが、視床へ伝達される経路があり、視床に入力されたそう痒シグナルは脳（一次体性感覚野、帯状回、島）でそう痒及びそれに伴う不快感として認識される（Mochizuki H et al, *Pain*, 105: 339-346, 2003、Andrew D and Craig AD, *Nature Neurosci*, 4: 72-77, 2001）と考えられていることを説明した。また申請者は、本薬の止痒の作用機序については、マウスにおけるサブスタンス P 誘発引掻き行動に対する本薬の抑制作用が  $\kappa$  受容体拮抗薬 nor-BNI の脳室内投与により拮抗された（4.2.1.1-22）ことから、詳細な作用点については明らかとはなっていないが、脳内の  $\kappa$  受容体の活性化を介した作用であると考えられており、 $\kappa$  受容体が視床や脳（帯状回など）に発現していること（Arvidsson U et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 5062-5066, 1995、Ko MCH et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 306: 179-186, 2003、Talbot PS et al, *J Nucl Med*, 46: 484-494, 2005）、末梢性因子による痒み刺激を一次感覚神経から脊髄視床路に伝達する脊髄においても  $\kappa$  受容体が発現していること（Peckys D and Landwehrmeyer GB, *Neuroscience*, 88: 1093-1135, 1999、Simonin F et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 7006-7010, 1995）、そう痒が下行性抑制系により減弱される可能性があり（Mochizuki H et al, *Pain*, 105: 339-346, 2003）、下行性抑制系に関与することが知られている中脳水道灰白質と延髄においても  $\kappa$  受容体の発現が確認されている（Gutstein HB et al, *Neuroreport*, 9: 1777-1781, 1998）ことから、本薬は視床、帯状回、脊髄におけるそう痒シグナルの抑制及び中脳水道灰白質や延髄における下行性抑制系の賦活化によるそう痒シグナルの抑制のいずれか又は複数の作用点により止痒効果を発現していると考えられることを説明した。

機構は、本薬の止痒作用に対する耐性の形成について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬はヒトオピオイド  $\kappa$  受容体発現細胞において、 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  結合試験における作動活性 ( $\text{EC}_{50}$ : 0.025 nmol/L) の 5 倍の濃度で受容体の細胞内取込み (internalization) ( $\text{EC}_{50}$ : 0.134 nmol/L) を引き起こすこと、40 倍の濃度 (1 nmol/L) で約 40 % の脱感作 (down regulation) を引き起こすことが報告されていること（Wang Y et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 312: 220-230, 2005）、*in vivo* においても、マウスに本薬 (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ : サブスタンス P によるマウス引掻き行動を完全に抑制する用量) を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したとき、引掻き行動抑制作用の  $\text{ED}_{50}$  は 56.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であり、溶媒投与群 (30.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) と比較して 1.8 倍増加したことから (4.2.1.1-17)、本薬の反復投与により止痒作用に耐性が形成される可能性が考えられることを説明した。

機構は、本薬の作用機序及び止痒作用については、非臨床試験成績等から適切な説明がなされてい

るものと考え、臨床における本薬の有効性及び耐性の形成については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（4. 臨床に関する資料「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」及び審査の概略「(5) 依存性、耐性について」の項参照）。

## （2）本薬の安全性について

機構は、非臨床試験において本薬による覚醒期の増加及び自発運動量抑制作用等が認められていることから、これらの作用が臨床でも認められる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、覚醒期の増加について、ラットにおけるヒスタミン皮内投与誘発引掻き行動は本薬 3 µg/kg 以上の皮下投与で有意に抑制されている（参考 4.2.1.1-37）が、ラット脳波試験（4.2.1.3-10）において、本薬（3～30 µg/kg）の単回皮下投与により用量依存的な覚醒期の増加、徐波及び速波睡眠期の減少、徐波及び速波睡眠潜時の延長が認められていることから、本薬は止痒作用発現用量において覚醒作用を発現する可能性があることを説明した。また申請者は、覚醒作用の発現機序については、κ 受容体選択的作動薬である enadoline や PD117302 がラット脳波の 1～4 Hz 帯域を減少させ、4～8 Hz 帯域を増加させること及び徐波睡眠潜時を延長することが報告されており（Tortella FC et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 282: 286-293, 1997）、本薬による覚醒作用についても κ 受容体の活性化を介して発現しているものと考えられることを説明した。その上で申請者は、これらの作用は、ヒトでは不眠症として発現する可能性があると考えられ、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）の併合解析における有害事象について、不眠症の発現頻度はプラセボ群 2.9 % (5/171 例)、本剤 1.25 µg 群 3.2 % (1/31 例)、2.5 µg 群 5.7 % (8/141 例)、5 µg 群 18.6 % (33/177 例) 及び 10 µg 群 44.4 % (12/27 例) であり、長期投与試験（5.3.5.2-1: 820UPC05、2.5 又は 5 µg 投与）では 21.3 % (45/211 例)、日本人健康成人男性を対象とした経口単回投与試験（5.3.3.1-1: C82001）では 40 µg 群で睡眠障害（不眠症と同義）の発現頻度が 83.3 % (5/6 例) であったことから、本薬は臨床用量付近から用量依存的に不眠症の発現頻度を上昇させると考えられることを説明した。

次に申請者は、自発運動量抑制作用について、種々の起痒剤誘発マウスのそう痒モデルにおいて、引掻き行動を完全に抑制する本薬の経口投与量は 100 µg/kg (ED<sub>50</sub>: 7～20 µg/kg) (4.2.1.1-7、4.2.1.1-8 及び 4.2.1.1-12) であるが、移所運動を指標としたマウスの自発運動試験（4.2.1.3-5）では、本薬 400 µg/kg を単回経口投与したとき、有意に運動量が減少していること、回転かご試験（4.2.1.3-6）では、マウスに本薬 100 µg/kg 以上を単回経口投与することにより有意な運動量の減少が認められていることから、本薬は止痒作用の発現用量又はそれ以上の用量において、自発運動抑制作用を発現する可能性があることを説明した。また、自発運動抑制作用の発現機序については、κ 受容体選択的作動薬である spiradoline 等で運動抑制作用を発現することが知られていることから（Kunihara M et al, *Jpn J Pharmacol*, 62: 223-230, 1993）、κ 受容体の活性化により自発運動の抑制作用が発現している可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、これらの作用は、ヒトでは傾眠として発現する可能性があり、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）の併合解析における有害事象について、傾眠の発現頻度は、プラセボ群で 1.8 % (3/171 例)、1.25 µg 群 3.2 % (1/31 例)、2.5 µg 群 3.5 % (5/141 例)、5 µg 群 4.0 % (7/177 例) 及び 10 µg 群 3.7 % (1/27 例)、長期投与試験（5.3.5.2-1: 820UPC05、2.5 又は 5 µg 投与）で 3.3 % (7/211 例) であり、臨床用量付近における用量相関性は認められていないが、日本人健康成人男性を対象とした経口単回投与試験（5.3.3.1-1: C82001）では、40 µg 群で傾眠の発現頻度は 33.3 % (2/6 例)、外国人腹部術後疼痛に対する前期第 II 相試験（参



考 5.3.5.4-14: USTRK-2/02) における本薬 20 及び 40 µg の静脈内投与では傾眠は 100 % (それぞれ 6/6 例) に認められていることを説明し、本薬は、低用量では主に不眠症が発現し、高用量では不眠症に加え、傾眠が発現する可能性が考えられることを説明した。

機構は、非臨床試験成績において本薬の薬理作用に基づくと考えられる覚醒作用及び自発運動抑制作用が認められており、国内外臨床試験では本薬の臨床用量で不眠が多く認められていることから、本薬の止痒作用によりそう痒感は軽減しても、睡眠に影響を与える可能性があり、この点については、臨床成績の詳細を踏まえて判断する必要があると考える (4. 臨床に関する資料「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」及び審査の概略「(4) 安全性について 1) 睡眠への影響について」の項参照)。また、本薬投与による睡眠に対する影響については、製造販売後の調査で確認が必要と考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

主にマウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝、排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績等が提出された。血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラム/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によってバリデーションされた方法で測定された (定量下限: 0.005~0.1 ng/mL)。<sup>3</sup>H-ナルフラフィン塩酸塩 (<sup>3</sup>H 標識体 (本薬)) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定された (定量下限: バックグラウンドの 2 倍 (4.2.2.3-3 のみ 0.08 ng eq./mL (ng/g)))。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

### (1) 吸収

雄性マウスに本薬 0.2 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は、投与 10 分後に最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 13.0 ng/mL に達し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 4.51 時間であった。AUC<sub>0-t</sub> は 13.2 ng·hr/mL であった。また、本薬 0.04 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC<sub>0-t</sub> (8.23 ng·hr/mL) から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は 32.2 % であった (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3)。

雄性ラットに <sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 0.02、0.1 及び 0.5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与 15 分後に  $C_{max}$  (0.21、0.48 及び 2.84 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  は 1.50~2.14 時間であった。AUC<sub>0-t</sub> はそれぞれ 0.15、0.66 及び 4.96 ng·hr/mL であり、本薬 0.1 mg/kg を静脈内投与したときの AUC<sub>0-t</sub> (14.4 ng·hr/mL) から算出した雄性ラットにおける本薬の経口投与時 (0.1 mg/kg) の BA は 4.6 % であった (4.2.2.2-4)。

雌雄ラットに本薬 0.05 及び 0.5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、雄性又は雌性における血漿中未変化体濃度の AUC<sub>0-t</sub> は 0.05 mg/kg 投与でそれぞれ 0.7 又は 2.5 ng·hr/mL、0.5 mg/kg 投与でそれぞれ 8.0 又は 19.6 ng·hr/mL であり、暴露量に性差が認められたが、この原因としては代謝酵素 (CYP3A2<sup>8)</sup>) の性差が原因と考えられている (4.2.3.7.7-9)。

雌雄イヌに <sup>3</sup>H 標識体 (本薬) を 0.02 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、雄性又は雌性にお

<sup>8)</sup> ラットにおいては、未変化体から de-CPM への代謝に CYP3A2 が関与することが示されている。

ける血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  はそれぞれ  $0.17 \pm 0.10$  又は  $0.086 \pm 0.034$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $0.54 \pm 0.13$  又は  $0.47 \pm 0.07$  ng·hr/mL であった。また、雄性イヌに  $^3H$  標識体（本薬）0.1 mg/kg を絶食下单回経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $0.88 \pm 0.73$  ng/mL 及び  $2.19 \pm 1.74$  ng·hr/mL であり、用量とともに増加した。雄性イヌに  $^3H$  標識体（本薬）0.01 mg/kg を単回静脈内投与したときの  $AUC_{0-t}$  ( $6.52 \pm 0.55$  ng·hr/mL) から算出された経口投与時 (0.02 mg/kg) の BA は 4.1 % であった (4.2.2.2-6、4.2.2.2-7、4.2.2.2-8、4.2.2.2-9)。

雌雄イヌに本薬 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg を非絶食下で単回投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった (4.2.3.2-7)。

表 雌雄イヌにおける本薬単回経口投与後の血漿中未変化体薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	0.01	0.03	0.1	0.01	0.03	0.1
$C_{max}$ (ng/mL)	$0.13 \pm 0.07$	$0.37 \pm 0.02$	$2.09 \pm 1.52$	$0.19 \pm 0.16$	$0.29 \pm 0.23$	$1.04 \pm 0.56$
$t_{max}$ (hr)	$1.00 \pm 0.87$	$1.50 \pm 0.87$	$0.67 \pm 0.29$	$0.83 \pm 0.29$	$1.67 \pm 2.02$	$3.17 \pm 4.19$
$t_{1/2}$ (hr)	$8.53 \pm 2.96$	$6.05 \pm 0.59$	$62.1 \pm 99.6^{1)}$	$18.4 \pm 14.7$	$13.3 \pm 8.2$	$3.85 \pm 0.90$
$AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL)	$0.90 \pm 0.20$	$2.14 \pm 0.31$	$6.50 \pm 1.72$	$1.23 \pm 0.53$	$1.95 \pm 0.22$	$5.70 \pm 1.28$

n = 3

1) 1例で 177.13 時間と長い例が認められた。他の 2 例は 5.19 及び 4.05 時間と他の用量群と大きな差は認められていない。

雄性ラットに  $^3H$  標識体（本薬）0.1mg/kg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、初回、7、14 及び 21 回投与後の総放射能の  $C_{max}$  はそれぞれ  $1.83 \pm 0.28$ 、 $2.57 \pm 0.19$ 、 $3.43 \pm 0.43$  及び  $3.60 \pm 0.40$  ng eq./mL、 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ  $24.1 \pm 1.5$ 、 $39.8 \pm 3.7$ 、 $53.9 \pm 4.9$  及び  $56.8 \pm 3.5$  ng eq.·hr/mL であり、投与 14 日後にはほぼ定常状態に達すると考えられている (4.2.2.2-11)。

## (2) 分布

雄性マウスに  $^3H$  標識体（本薬）0.1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、各組織における組織中総放射能濃度は投与 0.25～6 時間後において最高値に達し、肝臓、腎臓及び消化管に高い放射能の分布が認められた。投与 24 時間後における放射能濃度は、血漿では  $C_{max}$  の 9 % 程度まで減少したが、肝臓、眼球、皮膚及び小腸では  $C_{max}$  の 20～33 % 程度であった。また、大脳における放射能濃度は投与 0.25～24 時間後に血漿の 20～27 % で推移した (4.2.2.3-1)。

雄性ラットに  $^3H$  標識体（本薬）0.1 mg/kg を絶食下で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより測定したところ、投与 0.25 時間後に胃内容物及び消化管内容物に最も高い放射能が認められ、ついで肝臓、膀胱、膀胱中の尿、肺、腸間膜リンパ節、腎臓、小腸、膵臓、胃、副腎、甲状腺、脾臓及び顎下腺で高かった。投与 168 時間後では肝臓、腸、腎臓、甲状腺及び腸内容物でのみ放射能が検出可能であった。大脳、小脳、延髄及び脊髄では、低い濃度で推移した。また、腎臓において放射能は、投与初期には腎盂、投与 24 時間後以降は皮質に局在した (4.2.2.3-2)。

雌雄ラットに  $^3H$  標識体（本薬）0.1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、放射能濃度は多くの組織で投与 2 時間後までに最高値に達し、投与 15 分後において小腸、十二指腸、胃及び肝臓では血漿中放射能濃度の 60 倍以上の放射能濃度を示した。中枢神経系においては、脳下垂体で高い放射能濃度を示し、血漿中放射能濃度よりも高値を示したが、大脳、小脳、延髄及び脊髄については血漿中放射能濃度の 0.1 倍前後であった。投与 168 時間後での腎臓、精巣（雄性のみ）、精巣上体（雄性のみ）及び甲状腺における放射能濃度は最高濃度に比較してそれぞれ 24～40、27、23 及び 22～34 % であり、

他の組織(13~14%以下)と比較して、消失の程度が遅く滞留しやすい可能性が示唆された(4.2.2.3-2)。

有色雄性ラットに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.04 mg/kgを非絶食下で単回静脈内投与したとき、肝臓及び腎臓での投与6時間後以降の放射能濃度推移は、経口投与後の白色ラットと類似していた。眼球中放射能濃度は、白色ラットでは血漿中濃度の3倍以下であったのに対し、有色ラットでは血漿中濃度の8倍以上であり、放射能の消失も遅かった。皮膚では、非有色部と比較して有色部の放射能濃度が高く、本薬又は本薬の代謝物がメラニン親和性を有することが示唆された(4.2.2.3-3)。

雄性ラットに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.1 mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したとき、初回投与24時間後の放射能濃度は、肝臓、腎臓及び胃を除く消化管及び甲状腺において高く、膵臓、脳下垂体、腸間膜リンパ節及び肺においても高濃度であった。最終投与24時間後の各組織の放射能濃度は初回投与24時間後よりも高値を示し、甲状腺では12倍であった。また、甲状腺、精巣及び脾臓からの消失は遅く、最終投与8週後での放射能濃度は、最終投与24時間後の36、38及び26%であった(4.2.2.2-11)。

*in vitro*において、雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性カニクイザルの血漿に<sup>3</sup>H標識体(本薬)1~100 ng/mLとなるよう添加したとき、血漿タンパク結合率は57.4~71.4%であった。(4.2.2.3-5)

雌雄イヌに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.02 mg/kgを単回経口投与したとき、*in vivo*血漿タンパク結合率は、雌雄とも投与後の時間経過とともに上昇する傾向が認められたことから、*in vitro*血漿タンパク結合率の結果(4.2.2.3-5)を考慮すると、血漿タンパクと強く結合する代謝物が存在すると考えられている(4.2.2.2-6)。また、ラットにおいても同様の傾向が認められた(参考4.2.2.3-8、参考4.2.2.3-9)。

*in vitro*において、雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性カニクイザルの血液に<sup>3</sup>H標識体(本薬)1~100 ng/mLとなるよう添加したとき、血液/血漿中放射能濃度比及び血球移行率はそれぞれ1.3~1.8及び55~70%であった(4.2.2.3-5)。

雌雄イヌに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.02 mg/kgを単回経口投与したとき、0.25~48時間における*in vivo*血球移行率は、雄及び雌においてそれぞれ23~40及び25~44%であり、性差は認められなかった(4.2.2.2-6)。

妊娠ラットに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.1 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、母体組織の分布特性に妊娠時期による大きな差は認められなかったが、各組織中放射能濃度は妊娠19日目で高い傾向を示した。胎児中放射能濃度は妊娠13日目よりも妊娠19日目で高く、消失も遅かった。また、妊娠19日目の胎児における組織中放射能濃度は、母体の組織中濃度より低かったが、脳では母体の2~3倍高い濃度を示した。以上より、器官形成期より周産期の方が胎盤通過性は高く、胎児からの消失も遅いと考えられ、胎児では母体と比較して脳移行性が高いと考えられている(4.2.2.3-7)。

分娩後12日目の授乳ラットに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.1 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中濃度は投与2~10時間後までは血漿とほぼ同様の推移を示したが、投与10~48時間後までは血漿中濃度推移とは異なりほぼ一定の推移を示したことから、ラットにおいて本薬又は本薬の代謝物は乳汁に速やかに移行し、消失は血漿中よりも遅いと考えられている(4.2.2.3-7)。

### (3) 代謝

雄性マウスに<sup>3</sup>H標識体(本薬)0.1 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、脱シクロプロピルメチル体(de-CPM)及び脱シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体(de-CPM-G)が認められ、肝臓ではこれらの他にわずかではあるが、グルクロン酸抱合体(NFA-G)も検出された(4.2.2.3-1)。

雌雄ラットに<sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 0.1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、de-CPM 及び NFA-G が認められた。尿及び糞においては de-CPM が主代謝物であり、その他に未変化体が認められた。肝臓中には雌雄ともに未変化体の他に de-CPM、NFA-G が認められた。腎臓では雌雄ともに未変化体及び de-CPM が認められ、雄でわずかに de-CPM-G が認められた (4.2.2.3-2)。

雄性ラットに本薬 2 mg/kg (重水素化体 50 %を含む) を単回静脈内投与し、胆汁中代謝物を検討したとき、de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G が認められた (4.2.2.4-1)。

雌雄イヌに<sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 0.02 mg/kg (雌雄) 及び 0.1 mg/kg (雄のみ) を絶食下で単回経口投与したとき、雌雄ともに血漿及び尿中では未変化体、de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G が認められ、糞中では未変化体及び de-CPM が認められた。(4.2.2.2-6)。

*in vitro* において、雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性サルの肝マイクロソームに<sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 0.2 μmol/L となるように添加したとき、すべての動物種で主代謝物として de-CPM が確認され、その他に極性代謝物の混合物がわずかに確認された。雄性サルでは、これらの他に構造未知の代謝物 M2 が認められた。de-CPM の生成速度は雄性ラットで最も速く、雌性ラット、雄性イヌ、雄性マウス、雄性サルの順であった。雄性ラットにおける de-CPM の生成速度は、雌性ラットの約 2.6 倍速かった (4.2.2.4-5)。

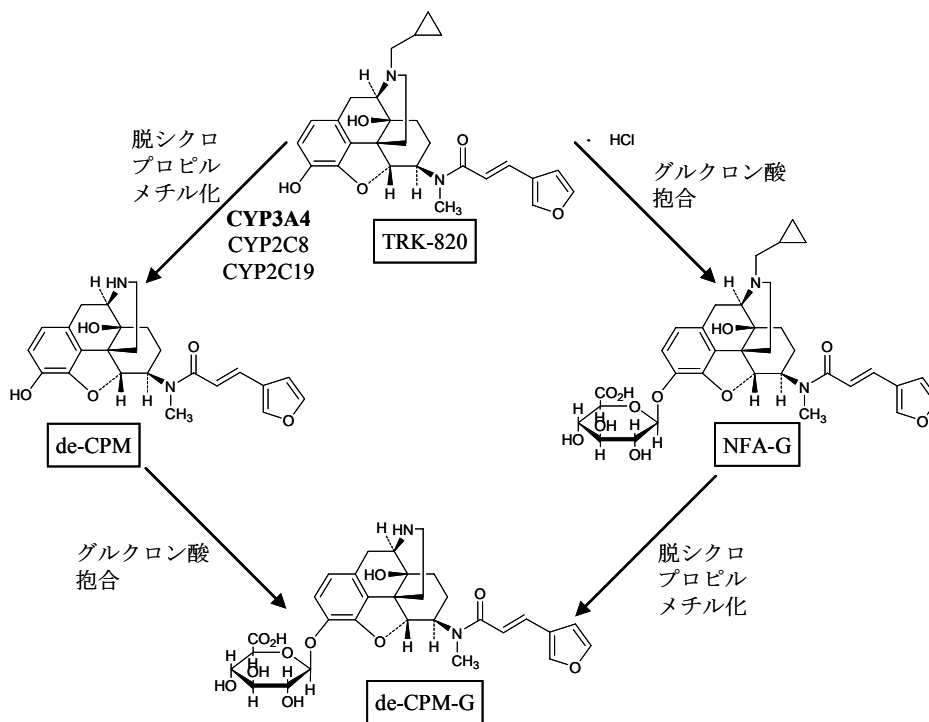


図 本薬の推定代謝経路

雌性ラットに本薬 0.1 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間経口反復投与したとき、マイクロソームタンパク量は陰性対照 (蒸留水投与) 群と比較して有意に減少 (87~91 %) したが、体重、肝臓重量、CYP 含量、シトクロム b<sub>5</sub> 含量及び各種肝薬物代謝酵素におけるタンパク重量あたりの活性に有意な変動は認められなかった。また、活性測定した 6 種類の酵素のうち、4 種類で肝臓あたり、1 種類で肝重量あたりの活性に有意な減少 (81~89 %) が認められたが、これらは肝臓あたりのマイクロソームタンパク含量低下に起因する二次的な変化と考えられている (4.2.2.4-6)。

#### (4) 排泄

雌雄ラットに<sup>3</sup>H 標識体（本薬）0.1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 168 時間後における投与放射能に対する累積排泄率は、尿中 7.7 %、糞中 87.3 %であり、主排泄経路は糞中であった。また、排泄率に性差は認められなかった（4.2.2.3-2）。

雌雄イヌに<sup>3</sup>H 標識体（本薬）0.02 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する累積排泄率は、尿中 9.8 %、糞中 75.8 %であり、主排泄経路は糞中であった。また、排泄率に性差は認められなかった（4.2.2.2-6）。

胆管カニューレ処置した雄性ラットに<sup>3</sup>H 標識体（本薬）0.1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 38 %が胆汁中に排泄された。また、投与 24 時間後までの胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁及び尿中にそれぞれ投与放射能の 8 及び 3 %が排泄され、消化管内容物を除いた体内に投与放射能の 4 %が含まれていたことから、胆汁中に排泄された放射能の約 15 %は腸管から再吸収される可能性が示唆された（4.2.2.3-2）。

雄性ラットに<sup>3</sup>H 標識体（本薬）0.1 mg/kg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、初回投与 24 時間後における投与放射能に対する放射能排泄率は、尿中 4.8 %、糞中 75.4 %であった。2 回目以降の各投与 24 時間後における放射能排泄率は、尿中が 6～9 %、糞中が 74～90 %の範囲で推移し、反復投与による排泄の変化はないものと考えられている。最終投与 336 時間後までの累積投与量に対する放射能排泄率は、それぞれ 6.4 %及び 91.7 %であった（4.2.2.2-11）。

## （5）薬物動態学的相互作用

LLC-PK1 細胞を用いてヒト P 糖タンパク（MDR1）を介した相互作用が検討された。本薬（1 μmol/L）の先端側から基底膜側への透過量に対する基底膜側から先端側への透過量の比（cleared volume ratio）は、陰性対照では約 1 であったのに対して、MDR1 を発現させた細胞では約 6 であった。一方、本薬（0.001～1 μmol/L）共存下での MDR1 発現細胞における<sup>3</sup>H]ジゴキシンの cleared volume ratio は 10.7～11.7 であり、本薬非存在下（12.2）と同程度であったことから、本薬は MDR1 の基質ではあるが、MDR1 の基質となる薬物の輸送に影響を及ぼさないものと考えられている（4.2.2.6-1、4.2.2.6-2）。

## （6）その他の薬物動態試験

各種透析膜（ポリメチルメタクリレート、ポリスルホン、トリアセテート及びポリアクリロニトリル）を用いて縮小化した透析モジュールを作製し、本薬及びその代謝物の除去能を検討したとき、本薬、de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G の透析膜面積 1.5 m<sup>2</sup> 換算クリアランスはそれぞれ 44.6～61.8、59.3～78.8、63.3～97.8 及び 72.8～108 mL/min であり、いずれの透析膜によっても本薬は除去可能であった。

## <審査の概略>

### （1）本薬の蓄積とヒトにおける安全性について

機構は、分布試験で肝臓、腎臓、十二指腸、小腸、甲状腺及び脳下垂体等で高濃度の放射能が認められていることから、本剤をヒトに投与した際の当該組織における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、マウスがん原性試験（4.2.3.4.1-2）、ラット反復投与毒性試験（4.2.3.2-2、4.2.3.4.1-3、4.2.3.2-3）及びラットがん原性試験（4.2.3.4.1-4）において、当該組織に毒性学的に意義のある病理学的所見は認められていないこと、また、日本人健康成人男性を対象とした臨床試験（5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2:

820P1C01、5.3.1.1-2: 820P1C02)、血液透析患者を対象とした臨床試験 (5.3.3.2-1: 820UPC01、5.3.3.2-2: 820UPC06、5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04、5.3.5.2-1: 820UPC05) 及び代償性肝硬変患者を対象とした試験 (5.3.3.2-3: 820CPC01) において、当該組織の障害に起因する副作用は認められておらず、腎機能及び肝機能に関連する臨床検査値の異常変動、並びに甲状腺ホルモンの異常についても、発現頻度が、投与期間に依存して上昇する傾向は認められなかったことを説明した。また、消化管に関しては、便秘が高頻度で認められたが、その原因として本薬が消化管に分布するオピオイド  $\kappa$  受容体を活性化し、腸管神経叢におけるアセチルコリンの遊離を抑制することにより発現している可能性が考えられるが、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) で発現した便秘 (26 例) の初発時期は投与開始 4 週以内に 42.3 % (11/26 例) に認められたこと、長期投与時に重症度が増悪する傾向は認められなかったことから、本薬が消化管組織中に蓄積することで、便秘の発現頻度が上昇又は悪化する可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、脳下垂体に関わる有害事象として血中プロラクチン上昇が臨床試験で認められており、その機序として本薬がオピオイド  $\kappa$  受容体を活性化し、下垂体漏斗系のドパミン遊離を抑制したことによりプロラクチンの分泌が増加したと考えられるが、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) において、血中プロラクチン増加の発現頻度は、投与期間に依存していなかったことから、本薬が脳下垂体に蓄積することで発現頻度の上昇や重症度が悪化する可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本薬又は代謝物にメラニン結合性が認められていることから、メラニン含有組織での安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は有色ラットにおいて眼球及び有色皮膚への蓄積が認められた (4.2.2.3-3) が、有色ラットでのシミュレーションから 1 日 1 回の反復投与において眼球では 90 日後、有色皮膚では 20 日後程度で定常状態に達すると考えられたこと、イヌ 12 ヶ月反復投与試験 (4.2.3.2-10) において眼科学的検査での異常及び皮膚の毒性学的な所見は認められなかったことを説明した。また、本薬の吸収極大波長は  $\blacksquare$  及び  $\blacksquare$  nm であり、紫外線波長領域 (290~400 nm) での吸収は低かったことから光毒性を生じる可能性は低いものとする旨を併せて説明した。さらに、臨床試験においてこれらの組織に関わる有害事象は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) 及び海外長期安全性試験 (参考 5.3.5.2-2: STTOR004) を比較すると、眼障害の有害事象でそれぞれ 17.1 % (36/211 例) 及び 6.8 % (10/146 例)、皮膚及び皮下組織障害の有害事象でそれぞれ 51.7 % (109/211 例) 及び 24.0 % (35/146 例) であり、眼障害では国内で多く認められた事象が存在するが、本剤との因果関係は否定されていること、皮膚及び皮下組織障害では国内で皮膚剥脱 14 例、湿疹 13 例、皮下出血 11 例等であり、海外では皮膚潰瘍 8 例、そう痒症 NOS 6 例等であったが、メラニン結合性に関連すると考えられる事象は認められず、国内外で差はないと考えられたことを説明した。

機構は、非臨床試験で認められた本薬の蓄積について、当該組織において関連する毒性所見等が認められておらず、申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、当該組織におけるヒトでの安全性については、臨床試験成績を踏まえた上で判断する必要があると考える。また、これら組織における安全性については製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

## (2) 本薬の脳移行及び蓄積とヒトでの安全性について

機構は、本薬は脳の  $\kappa$  受容体に作用すること、脳への移行に P 糖タンパクの関与が示唆されていることから、脳への蓄積及び移行における P 糖タンパクを介した薬物相互作用の可能性について説明

するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットに<sup>3</sup>H 標識体（本薬）を投与した際の大脳、小脳、延髄及び脊髄における放射能濃度は血漿中よりも低かったこと（4.2.2.3-2）、反復投与によっても同様に低く、投与 14 日目までには正常状態に達していると考えられたことから（4.2.2.2-11）、当該組織における本薬の蓄積はないものと考えられることを説明した。また申請者は、本薬と P 糖タンパクの基質であるジゴキシン又は P 糖タンパクの阻害薬であるベラパミルをマウスに併用投与したときの脳中及び血漿中未変化体濃度は、ジゴキシン併用時では非併用時と同程度であり、ベラパミル併用時では非併用時と比較して脳中及び血漿中ともに高値を示したが（参考 4.2.2.6-3）、脳/血漿中濃度比はベラパミル併用又は非併用にかかわらず同様の推移を示したことから、P 糖タンパクを介した脳移行過程における相互作用に起因する可能性は低いと考えられること、各種肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験系における未変化体から de-CPM の生成速度は、雄性マウス、男性及び女性でそれぞれ 2.43、0.338 及び 0.527 pmol/min/mg protein であったことから、本薬未変化体の CYP3A4 による代謝はヒトよりもマウスで 5~7 倍程度速く（4.2.2.4-5）、ベラパミルは CYP3A4 で代謝されることを踏まえると、ベラパミル併用時に認められた血漿中未変化体濃度の上昇は代謝過程での相互作用に起因すると考えられる旨を説明した。また、本薬は LLC-PK1 細胞を用いた MDR1 発現細胞における膜透過性試験（4.2.2.6-1）で、ジゴキシンよりも透過量が多く、膜透過性が高いことから受動拡散を受ける割合が大きいと考えられ、P 糖タンパクの基質となるものの P 糖タンパクを介した薬物相互作用の関与は小さいと考えることを説明した。

機構は、P 糖タンパクに対する本薬の影響は大きくないとする申請者の説明について了承するが、本薬投与時に認められる中枢系の有害事象については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える。また、P 糖タンパクを介すると考えられる薬物相互作用の可能性については、製造販売後に検討する必要があると考える。

### （iii）毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ラット単回筋肉内投与毒性試験（4.2.3.1-4）、ラット 4 週間反復筋肉内投与毒性試験（4.2.3.2-5）、遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1）、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）、不純物の復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-4）及び不純物の染色体異常試験（4.2.3.7.6-6）については、GLP 実地調査の試験リストに記載していなかったことから GLP 非準拠とされている。

#### （1）単回投与毒性試験

マウス（雌雄各 5 例/群）に本薬 10、25 及び 50 mg/kg を静脈内投与したとき、雌雄ともに 50 mg/kg 群で投与直後に死亡例が認められた。生存例では、投与日に自発運動の減少等が認められ、これらの変化は投与 2 日目に消失した。以上より、概略の致死量は雌雄ともに 50 mg/kg と考えられている（4.2.3.1-1）。

ラット（雌雄各 6 例/群）に本薬 651.0、781.3、937.5、1125 及び 1350 mg/kg を経口投与したとき、雄は全投与群で、雌は 781.3 mg/kg 以上の群で投与約 2 時間後から投与 5 日目までに死亡例が認められ、死亡例では、自発運動の減少等が認められた。生存例では、自発運動の減少、呼吸不整等が認められた。以上より、概略の致死量は雄では 651.0 mg/kg 以下、雌では 781.3 mg/kg と考えられている（4.2.3.1-2）。

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬 10、25 及び 50 mg/kg を静脈内投与したとき、雌雄ともに 50 mg/kg

群で投与直後に死亡例が認められた。生存例では頻呼吸、自発運動の減少等が認められた。以上より、概略の致死量は雌雄ともに 50 mg/kg と考えられている (4.2.3.1-3)。

ラット (雌雄各 6 例/群) に本薬 189、216、246、281 及び 320 mg/kg を筋肉内投与したとき、雄では 246 mg/kg 以上の群で、雌では 320 mg/kg 群で投与約 4 時間後から投与 3 日目までに死亡例が認められ、死亡例及び生存例ともに、自発運動の減少等が認められた。以上より、概略の致死量は雄では 246 mg/kg、雌では 320 mg/kg と考えられている (4.2.3.1-4)。

イヌ (雌雄各 2 例/群) に本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を経口投与したとき、雌雄ともに死亡例は認められなかった。一般状態では投与日に自発運動の減少等が認められたが、投与 2 日目に消失した。以上より、概略の致死量は雌雄ともに 0.3 mg/kg より大きいと考えられている (4.2.3.1-6)。

イヌ (雌雄各 2 例/群) に本薬 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg を筋肉内投与したとき、雌雄ともに死亡例は認められなかった。一般状態では投与日に自発運動の減少等が認められたが、投与 2 日目にはほぼ消失した。以上より、概略の致死量は雌雄ともに 0.03 mg/kg より大きいと考えられている (4.2.3.1-9)。

## (2) 反復投与毒性試験

ラット (雌雄各 15 例/群) に本薬 0.05、0.5、5 及び 50 mg/kg/日を 4 週間経口投与し、その後 4 週間の休薬期間が設定された。投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。雄では 5 mg/kg/日以上以上の群で、雌では全投与群で体重増加抑制が認められ、雌雄とも 0.5 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量が減少した。一般状態では 5 mg/kg/日以上以上の群で投与初期に軽度な自発運動の減少等が認められ、50 mg/kg/日群の雌では重度の自発運動の減少が認められた。また、0.05 mg/kg/日以上以上の群で流涙等、0.5 mg/kg/日以上以上の群で網状赤血球比率等の軽度な増加、5 mg/kg/日以上以上の群で赤血球数の軽度な減少が認められた。休薬期間中の各検査では、特記すべき変化は認められず、投与期間中に認められた上記の変化は全て回復性のものであった。以上より、無毒性量は雄で 0.05 mg/kg/日、雌で 0.05 mg/kg/日未満と考えられている (4.2.3.2-2)。

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 0.04、0.2、1 及び 5 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、本薬投与によると考えられる死亡例は認められなかった。雄では 1 mg/kg/日以上以上の群で、雌では 0.2 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が認められ、一般状態では雌雄とも 0.2 mg/kg/日以上以上の群で自発運動の減少等が観察された。器官重量では 1 mg/kg/日以上以上の群で前立腺重量の減少が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 0.04 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.4.1-3)。

ラット (雌雄各 25 例/群) に本薬 0.5、5 及び 50 mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与し、その後 4 週間の休薬期間が設定された。投与期間及び回復期間を通じて本薬投与によると考えられる死亡例は認められなかった。投与期間中、全投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、5 mg/kg/日以上以上の群で自発運動の減少が認められた。器官重量では全投与群で精囊腺重量の減少、5 mg/kg/日以上以上の群で前立腺重量の減少が認められた。休薬期間中の各検査では、特記すべき変化は認められず、投与期間中に認められた上記の変化は全て回復性のものであった。以上より、無毒性量は雌雄ともに 0.5 mg/kg/日未満と考えられている (4.2.3.2-3)。

イヌ (雌雄各 5 例/群) に本薬 0.01、0.03、0.1 mg/kg/日を 4 週間経口投与し、その後 4 週間の休薬期間が設定された。投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。雌雄ともに全投与群で自発運動の減少等、0.03 mg/kg/日以上以上の投与群で粘液便及び嘔吐、0.1 mg/kg/日群で中等度以上の鎮静等が認められた。器官重量では全投与群で精巣 (精巣上体含む)、前立腺、卵巣及び子宮重量の減少が



認められ、剖検では前立腺の小型、病理組織学的検査では、精巣で精細管の細胞数の減少、精子細胞の巨大核、精子細胞の変性、セルトリ精細管、精巣上体で精子数の減少及び前立腺の腺低形成が観察された。雌では卵巣、子宮、乳腺及び膣の病理組織学的な異常は認められなかったが、子宮の不活動性内膜が観察されたことから雌性生殖器の成熟遅延が示唆された。雄における血漿中テストステロン濃度は、投与 28 日目では全投与群で投与 4 時間後に減少したが、投与後 24 時間では対照群のレベルまで回復していた。休薬期間中の各検査では、特記すべき変化は認められず、投与期間中に認められた上記の変化は全て回復性のものであった。以上より、無毒性量は雌雄ともに 0.01 mg/kg/日未満と考えられている (4.2.3.2-7)。

イヌ (雌雄各 6 例/群) に本薬 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与し、その後 4 週間の休薬期間が設定された。投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。一般状態では、全投与群で自発運動の減少及び下痢等、0.03 mg/kg/日以上で流涎、0.1 mg/kg/日群では重度の運動失調等が認められた。また 0.03 mg/kg/日以上で尿中の精子の減少が認められた。器官重量では全投与群で精巣・精巣上体、前立腺及び子宮重量の減少等が認められた。剖検では、全投与群で精巣・精巣上体、前立腺及び子宮の小型が観察され、病理組織学的検査では、全投与群で精巣上体の精子数の減少及び前立腺の未熟、0.03 mg/kg/日以上で精巣及び精巣上体の未熟が観察された。雌では卵巣、子宮、乳腺及び膣において病理組織学的な異常は認められなかったが、全投与群で雌性生殖器の成熟遅延を反映して発情期に認められる子宮内膜の肥大は認められなかった。雄における血漿中テストステロン濃度は、投与 13 週目では、全投与群で投与 4 時間後に一過性の減少が認められた。休薬期間中の各検査では、全投与群の雄で精巣・精巣上体の重量の減少等が認められたが、その他の投与期間中に認められた雌雄生殖器の変化は消失していることから、回復傾向にあると考えられている。以上より、無毒性量は雌雄ともに 0.01 mg/kg/日未満と考えられている (4.2.3.2-8)。

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 0.0003、0.001、0.003 及び 0.01 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。0.003 mg/kg/日以上で対照群と比べて多くの動物で嘔吐等が認められ、0.01 mg/kg/日群の雌では対照群と比べ低体重であった。器官重量では 0.001 mg/kg/日以上で精巣・精巣上体の重量の減少傾向が認められ、0.003 mg/kg/日以上で前立腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では 0.003 mg/kg/日以上で精巣の未熟、精巣上体で精子数の減少、0.001 mg/kg/日以上で前立腺の腺房の未熟が認められた。また、雌では生殖器 (卵巣、子宮、乳腺及び膣) に病理組織学的な異常は認められなかったが、性成熟の遅れを反映して 0.001 mg/kg/日以上で卵巣に黄体形成が認められず、発情期に認められる子宮内膜の増殖も観察されなかった。雄における血漿中テストステロン濃度は、0.003 mg/kg/日以上で変動が認められ、投与 1 日目及び投与 13 週目の投与 4 及び 8 時間後に減少し、投与 24 時間後には投与前のレベルまで回復した。血清中黄体形成ホルモン濃度は、雄では 0.001 mg/kg/日以上で投与 1 日目の投与 1、4 及び 8 時間後、投与 13 週目の投与 4 時間後に一過性の減少が認められた。また、雄の 0.01 mg/kg/日群の血漿中テストステロン濃度及び 0.001 mg/kg/日以上で血清中黄体形成ホルモン濃度において、投与 13 週目の投与前値が対照群に比べて高い傾向が認められたが、雌では血清中黄体形成ホルモン濃度の変動は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄ともに 0.0003 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.2-9)。

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 0.0003、0.001 及び 0.003 mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与し、その後 4 週間の休薬期間が設定された。投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。器官重量では 0.001 mg/kg/日以上で前立腺重量の減少が認められたが、剖検及び病理組織学的検査で異常所

見は認められなかった。雄における血漿中テストステロン濃度は、投与1日目に0.001 mg/kg/日以上  
の群で投与1及び4時間後に減少し、投与24時間後でも対照群と比較して減少しており、投与13、52  
週目では投与4時間後に減少が認められたが、投与24時間後では対照群と同程度まで回復した。血漿  
中の黄体形成ホルモン、雌におけるエストラジオール及びプロゲステロンの各濃度ともに本薬に起因  
すると考えられる変化は認められなかった。休薬期間中の各検査では、特記すべき変化は認められず、  
投与期間中に認められた上記の変化は全て回復性のものであった。以上より、無毒性量は雄で0.0003  
mg/kg/日、雌で0.003 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.2-10)。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.3.1-1)、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(4.2.3.3.1-2)、  
マウス小核試験(4.2.3.3.2-1)が実施され、いずれの結果も陰性と考えられている。

### (4) がん原性試験

マウス(雌雄各54例/群)に本薬0.04、0.2及び0.5 mg/kg/日を24ヶ月間経口投与したとき、各臓器  
における良性及び悪性の腫瘍発生数は、対照群と比べて本薬群で増加は認められず、非腫瘍性病変に  
ついて特記すべき変化は認められなかったことから、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと  
判断されている(4.2.3.4.1-2)。

ラット(雌雄各55例/群)に本薬0.04、0.2及び0.5 mg/kg/日を24ヶ月間経口投与したとき、各臓器  
における良性及び悪性腫瘍発生数は、対照群と比べて本薬群で増加は認められず、非腫瘍性病変では  
雌の全投与群で腎乳頭及び腎盂上皮での上皮過形成等の発生数の減少が認められた。以上より、本薬  
はラットに対してがん原性を示さないと判断されている(4.2.3.4.1-4)。

### (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

ラット(雌雄各24例/群)に本薬0.01、0.1及び1 mg/kg/日を雄は交配前9週間から剖検前日まで、  
雌は交配前2週間から妊娠7日目まで経口投与した。親動物に死亡例は認められず、0.1 mg/kg/日  
以上の群で体重増加抑制又は摂餌量減少、1 mg/kg/日群では自発運動の減少等が認められた。0.1 mg/kg/日  
以上の群で発情期回数の減少、性周期日数の遅延及び平均交配所要日数の延長が認められ、これらの  
変化は、イヌ反復投与毒性試験(4.2.3.2-7、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9、4.2.3.2-10)の雄で一過性の血漿中テ  
ストステロン濃度の減少が認められていることから、本薬投与に関連した血中性ホルモンへの影響に  
よると考えられたが、交尾能及び受胎能への影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低い  
と考えられている。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は0.01 mg/kg/日、親動物の生殖能  
及び胚・胎児に関する無毒性量は、いずれも1 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.5.1-1)。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット(16~20例/群)に本薬0.04、0.2及び1 mg/kg/日を妊娠7日から17日まで経口投与した  
とき、母動物に死亡例は認められず、一般状態では、0.2 mg/kg/日以上の群で流涙、1 mg/kg/日群では  
自発運動の減少が認められた。また、0.2 mg/kg/日以上の群で母動物の体重増加抑制、体重減少及び摂  
餌量減少が認められ、1 mg/kg/日群で胎児の体重減少が認められた。胎児骨格検査では、0.2 mg/kg/日  
以上の群で、胸椎の胸椎体の分離及びダンベル状椎体の骨格変異の発現率増加が認められたが、これ

らの変化は母動物毒性が認められる用量で認められる変異であること (KheraKS, *Teratog Carcinog Mutagen*, 7: 287-295, 1987)、胎児体重の低値や骨化の遅れを伴って認められることが多い変異であり、発育や骨化の遅延と関連していると考えられること (Horimoto et al, *Teratology*, 59: 42A, 1999)、本試験では母動物において 0.2 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び体重減少が、胎児において 0.2 mg/kg/日群で体重の減少傾向、1 mg/kg/日群で体重減少が認められていること及び本薬投与に起因すると考えられる外表異常、骨格異常及び内臓異常は認められていないことから、ラットにおいて本薬は催奇形性を示さないと考えられている。以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 0.04 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.2-1)。

妊娠ウサギ (17~22 例/群) に本薬 0.001、0.01 及び 0.1 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、0.1 mg/kg/日群では、麻痺性歩行、体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められた。また、0.1 mg/kg/日群で胎児体重及び胎盤重量が低値を示す傾向が認められたが、本薬投与に起因すると考えられる胎児の外表異常、骨格異常及び内臓異常は認められなかったことから、ウサギにおいて本薬は催奇形性を示さないと考えられている。以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 0.01 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.2-4)。

### 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

妊娠ラット (21~24 例/群) に本薬 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日を妊娠 7 日から分娩後 21 日まで経口投与したとき、F<sub>0</sub> 母動物に死亡例は認められず、1 mg/kg/日群で投与初期に自発運動の減少等が認められ、妊娠期間中の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、1 mg/kg/日群では異常分娩、流産、全胚吸収に起因する出産率低下が認められ、分娩後の母動物に哺育行動の低下が認められた。F<sub>1</sub> 出生児について、1 mg/kg/日群で哺育期間中の体重の低値及び発育分化の遅延傾向が認められ、母動物の哺育行動の低下を反映して出生 4 日後生存率の低下が認められた。離乳時生存率、離乳後の体重、発育分化成長、情動行動、学習及び記憶、性周期及び剖検では本薬投与に関連した変化は認められなかった。生殖能については、対照群を含む全投与群で妊娠動物数の低下が認められたが、対照群と本薬群との間に差は認められなかった。また、妊娠末期の F<sub>2</sub> 胎児の観察では、1 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加が認められたが、F<sub>2</sub> 胎児に関する他の所見は認められず、薬物との関連性は不明であった。以上より、本薬の F<sub>0</sub> 母動物の一般毒性及び生殖能、F<sub>1</sub> 出生児に関する無毒性量は、いずれも 0.1 mg/kg/日と考えられている (4.2.3.5.3-1)。

## (6) その他の毒性試験

抗原性試験として、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験 (ASA 試験) 及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験 (PCA 試験) が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから、本薬はモルモットに対して抗原性を示さないと判断されている (4.2.3.7.1-1)。

ラット身体依存性試験として、ナロキソン誘発急性退薬試験及び自然退薬試験が実施され、本薬反復投与後では溶媒対照群とほぼ同じ行動変化を示し、モルヒネ群で認められた退薬症候とは一致しなかった (4.2.3.7.4-3、4.2.3.7.4-4)。さらに、サル静脈内自己投与試験において、本薬はペンタゾシンで認められるような強化効果を発現しなかった (4.2.3.7.4-5)。以上より、本薬の身体依存性はモルヒネに比較して極めて弱く、精神依存性はないと考えられている。

不純物の毒性試験として、原薬に含まれる S1\* (規格: ■■■%以下) 及び製剤に含まれる 10 $\alpha$ -OH (規格: ■■■%以下) に関して、ラット 14 日間反復静脈内投与毒性試験が実施された。■■■% S1\*·HCl

を含む本薬群、■% 10 $\alpha$ -OH を含む本薬群、本薬単独群の 3 群間で観察された毒性所見に差は認められず、S1\* $\cdot$ HCl 及び 10 $\alpha$ -OH それぞれに起因する特異的な毒性はないものと考えられている (4.2.3.7.6-1)。また、■% 10 $\alpha$ -OH を含む本薬をラットに 14 日間反復経口投与した結果、消化管毒性は認められなかった (4.2.3.7.6-2)。さらに S1\*及び 10 $\alpha$ -OH について、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が実施され、いずれも陰性であると考えられている (4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-4、4.2.3.7.6-5、4.2.3.7.6-6 及び 4.2.3.7.6-7)。

その他、ロット間の同等性試験 (4.2.3.7.7-1~4)、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.7.7-5、4.2.3.7.7-6) 及び筋肉内投与時の局所障害性試験 (4.2.3.7.7-7、4.2.3.7.7-8) の結果が提出されている。

### <審査の概略>

機構は、ラット 4 週間反復投与毒性試験で認められた赤血球の減少と本薬との関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド  $\kappa$  受容体作動薬は赤血球の変形能を抑制することが報告されており (Rhoads DL et al, *NIDA Res Monogr*, 75: 121-124, 1986)、赤血球の変形能が抑制されると、その流動性が減少することによって血管との応力が増加し、赤血球膜の疲労破裂が誘発され、赤血球寿命を短縮させると考えられていることから (Robert IW, *Amer J Med*, 49: 147-150, 1970、Lee SS et al, *Clin Hemorheol Microcirc*, 34: 475-481, 2006)、本薬は、反復投与により赤血球の変形能を持続的に抑制することにより赤血球寿命を低下させ、赤血球数の減少を引き起こした可能性が考えられるが、回復期間後に赤血球数の減少は回復すること、骨髄等の造血系器官・組織に病理組織学的変化が認められていないことから、貧血の程度は軽度であると考えられることを説明した。さらに申請者は、ラットにおいて赤血球数減少が認められない最大用量 (雄: 0.5 mg/kg/日、雌: 50 mg/kg/日 (4.2.3.2-2)) とヒトに対する最高臨床用量 (5  $\mu$ g/日) での反復投与時の  $C_{max}$  の乖離は 429~110,224 倍 (雄性ラット、雌性ラット及びヒトでそれぞれ 4,400、1,129,800 及び  $10.25 \pm 1.74$  pg/mL)、 $AUC_{0-t}$  の乖離は 60~10,507 倍 (それぞれ 14,400、2,535,600 及び  $241.32 \pm 105.12$  pg $\cdot$ hr/mL) であり、十分な安全域があると考えられることを説明し、健康成人を対象とした臨床試験 (5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2: 820P1C01、5.3.1.1-2: 820P1C02、参考 5.3.3.4-1: Q-22043、参考 5.3.1.1-1: USTRK-1/03、参考 5.3.3.1-3: 178566、参考 5.3.5.4-2: UKTRK-C01、参考 5.3.5.4-3: USTRK-1/01、参考 5.3.5.4-4: USTRK-1/02、参考 5.3.5.4-5: LCRC/H/008、参考 5.3.5.4-6: J82001、参考 5.3.5.4-7: J82002、5.3.5.4-8: J82003) において「貧血」は認められておらず、血液透析患者においても、プラセボ対照試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04) で赤血球数の基準範囲からの逸脱はプラセボ群と差はなく、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) では赤血球数の最低値、平均値ともに投与開始日と比較して変化は認められなかったことを説明した。なお、血液透析患者を対象とした国内外臨床試験 (5.3.3.2-1: 820UPC01、5.3.3.2-2: 820UPC06、5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04、5.3.5.2-1: 820UPC05、参考 5.3.5.4-9: LCRC/G/028、参考 5.3.5.4-10: STTOR002、参考 5.3.5.4-11: STTOR003、参考 5.3.5.2-2: STTOR004) において、因果関係の否定できない有害事象としての「貧血」は、861 例中 4 例に認められたが、血液透析患者では合併症として貧血を有していることを考慮すると、ヒトに本薬の臨床用量を投与することで、貧血を誘発する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1-2) で認められた白血球の減少と本薬との関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該試験における白血球の減少については、機序は不明であるものの本薬によるものと考えられるが、ラット及びイヌ反復投与毒性試験（4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-7、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9、4.2.3.2-10）並びにラットがん原性試験（4.2.3.4.1-4）では、白血球の減少が認められていないこと、また白血球の減少が認められたマウスがん原性試験（4.2.3.4.1-2）において、造血系及び免疫系器官・組織に対する病理学的変化は認められなかったことから、白血球の減少は軽度な変化と考えられることを説明した。また申請者は、マウスにおいて白血球の減少が認められない最大用量（雌雄とも 0.04 mg/kg/日）とヒトに対する最高臨床用量（5 µg/日）での反復投与時の  $C_{max}$  の乖離は 83～105 倍（雄性マウス、雌性マウス及びヒトでそれぞれ  $850 \pm 60$ 、 $1080 \pm 320$  及び  $10.25 \pm 1.74$  pg/mL）、AUC の乖離は 13 倍（それぞれ  $3170 \pm 350$ 、 $3180 \pm 270$  及び  $241.32 \pm 105.12$  pg·hr/mL）であったこと、臨床試験（5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）において、本剤群で白血球数の基準範囲からの逸脱、白血球数減少、リンパ球数減少及び単球数減少等の有害事象が散見されるものの、プラセボ対照群と比較して差はなく、長期投与試験（5.3.5.2-1: 820UPC05）では、白血球数の最低値、平均値ともに投与開始日と比較して変化はなかったことを踏まえると、臨床用量において本薬がヒトに白血球減少を誘発する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、申請者の考察は妥当なものであり、毒性に関しては特段の問題はないと考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

評価資料として国内で実施された食事の影響に関する試験（5.3.1.1-2: 820P1C02）の成績が提出され、参考資料として海外で実施された生体内利用率試験（参考 5.3.1.1-1: USTRK-1/03）の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC/MS/MS 法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: 未変化体 0.001～0.005 ng/mL、de-CPM 0.00477～0.02 ng/mL、de-CPM-G 0.01～0.02 ng/mL、NFA-G 0.005 ng/mL）。また、尿中未変化体及び代謝物濃度は、LC/MS/MS 法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: 未変化体 0.05～0.1 ng/mL、de-CPM 0.025～0.05 ng/mL）。一部の国内臨床試験（健康成人を対象とした試験（5.3.1.1-2: 820P1C02、5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2: 820P1C01）及び血液透析患者を対象とした一部の臨床薬理試験（5.3.3.2-1: 820UPC01））においては、申請製剤と異なる処方（Ph-1 処方）が用いられている。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

##### (1) 食事の影響

日本人健康成人男性 12 例を対象として、本剤 10 µg を単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、食後投与に対する空腹時投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48 \text{ hr}}$  の幾何平均値の比と 90%信頼区間はそれぞれ 0.92 [0.82, 1.02] 及び 0.91 [0.84, 0.98] であり 90%信頼区間が、0.8～1.25 の範囲内であることから、本剤の薬物動態は食事の影響を受けないことが示された（5.3.1.1-2: 820P1C02）。

##### (2) バイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人男性 20 例を対象として、本薬（静注用溶液）30 µg を単回静脈内投与し、本薬（経口用溶液）30 µg 経口投与後の BA を交叉比較法により検討したとき、静脈内投与及び経口投与時の AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ 666 ± 100 及び 387 ± 83 pg·hr/mL であり、BA は 58.1 %であった。（参考 5.3.1.1-1: USTRK-1/03）

#### <審査の概略>

機構は、Ph-1 処方製剤と申請製剤の生物学的同等性は示されていないが、本剤の食事の影響については申請製剤では検討されておらず、Ph-1 処方製剤でのみ検討されていることから、申請製剤でも食事の影響がないと判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、Ph-1 処方製剤の安定性が申請処方として開発するには不十分であったことから処方の改良を行なったことを説明した上で、本剤はマクロゴール 400 及び水からなる水溶液を封入した軟カプセル剤であり、本剤の溶出は軟カプセルの崩壊に伴う内容物成分の放出が律速となると考えられたことから、溶出試験及び崩壊試験を実施し、Ph-1 処方製剤と申請製剤の *in vitro* における放出特性を比較したところ、開口時間、放出終了時間及び皮膜溶解時間は Ph-1 処方製剤でそれぞれ 2.1～2.6、3.2～4.6、6.0～7.7 分、申請製剤でそれぞれ 2.0～2.7、3.6～5.5、6.1～12.7 分とほぼ同等であり、両製剤を用いた国内臨床試験（Ph-1 処方製剤: 5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2: 820P1C01、5.3.3.1-2: 820P1C02、5.3.3.2-1: 820UPC01、申請製剤: 5.3.3.2-2: 820UPC06、M516101-J01）における血中濃度を検討した結果は、t<sub>max</sub> は Ph-1 処方製剤で 2.17～4.20 時間、申請製剤で 2.63～4.25 時間と同様であり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>は投与量に依存して上昇していることから、両製剤の薬物動態に大きな差異はないと考えられ、食事の影響についても同様に申請製剤で影響を受けないと考える旨を説明した。

機構は、Ph-1 処方製剤と申請製剤の生物学的同等性については厳密に検討されておらず、本来であれば食事の影響についても申請製剤を用いて検討すべきであったと考えるが、国内臨床試験において、両製剤間の薬物血中濃度に大きな差異は認められず、両製剤の薬物動態は大きく異ならないと考えられること、患者を対象とした主要な臨床試験は、申請製剤で実施され、夕食後又は就寝前の投与により有効性及び安全性が確認されており、投与のタイミングについても添付文書で明記されていることから、本事項が臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考え、以上について了承した。

#### (ii) 臨床薬理の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2: 820P1C01）、代謝性肝硬変患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.2-3: 820CPC01）、血液透析患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.2-1: 820UPC01、5.3.3.2-2: 820UPC06）及び長期投与試験（5.3.5.2-1: 820UPC05）の成績が提出された。また、参考資料として海外において実施された薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4-1: Q-22043）、マスバランス試験（参考 5.3.3.1-3: 178566）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.3-5、4.2.2.4-5、5.3.2.2-2～11）の成績も提出された

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

<sup>3</sup>H 標識体（本薬）を 1～100 ng/mL となるよう添加した *in vitro*（限外ろ過法）でのヒト血漿タンパク結合率は 73.3～76.3 %であった（4.2.2.3-5）。

$^3\text{H}$  標識体 (本薬) を 1~100 ng/mL となるよう添加した *in vitro* でのヒト血球移行率は 60.6~67.4 % であった (4.2.2.3-5)。

ヒト肝ミクロソームに  $^3\text{H}$  標識体 (本薬) を 0.2  $\mu\text{mol/L}$  となるよう添加し、*in vitro* における代謝物について検討したとき、主代謝物として de-CPM が認められ、わずかに極性代謝物の混合物及び構造未知の代謝物 M2 が認められた。(4.2.2.4-5)。

9 種の CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系 (大腸菌膜画分) を用いて、 $^3\text{H}$  標識体 (本薬) の de-CPM への代謝に関与する CYP 分子種について検討した。その結果、CYP1A1、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP3A4 の関与が示唆された (5.3.2.2-2)。

ヒト肝ミクロソームにおいて 8 種の CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する抗体を用いて、本薬の de-CPM への代謝に関与する分子種について検討したとき、主に CYP3A4 が関与し、その他に CYP2C8 及び CYP2C19 の関与が示唆された (5.3.2.2-3)。

7 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討したところ、最大濃度 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) においても各 CYP 分子種の阻害の程度は小さかった (5.3.2.2-4)。

ヒト肝ミクロソームを用いて de-CPM への代謝に対する併用薬の影響について検討したとき、ケトコナゾール (0.1~0.3  $\mu\text{mol/L}$ )、ミデカマイシン (5~25  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びシクロスポリン (1~5  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下で本薬の代謝は阻害され、経口投与時の AUC はそれぞれ最大 5.5、2.5 及び 2.3 倍となる可能性が示された。また、他の CYP3A4 阻害薬との併用によっても本薬の代謝が阻害されることが示された (5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7、5.3.2.2-8、5.3.2.2-9、5.3.2.2-10 及び 5.3.2.2-11)。

## (2) 健康成人における検討

### <日本人における成績>

日本人健康成人男性 (各用量: 本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) を対象として、本剤 10、20 又は 40  $\mu\text{g}$  を朝食時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 2.2~3.8 時間後に  $C_{\text{max}}$  (それぞれ  $19.1 \pm 2.9$ 、 $40.1 \pm 8.2$  又は  $90.3 \pm 19.0$  pg/mL) に達し、 $t_{1/2}$  は 9.8~10.5 時間であった。AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ  $297 \pm 77$ 、 $604 \pm 190$  及び  $1171 \pm 182$  pg-hr/mL であった。血漿中 de-CPM は 40  $\mu\text{g}$  群の 1 例で投与 2 時間後に測定された (20.0 pg/mL) のみでその他の全ての測定点において定量下限未満であった。投与 48 時間後までの未変化体及び de-CPM の尿中累積排泄率はそれぞれ 18.7~22.9 % 及び 2.4~3.6 % であった (5.3.3.1-1: C82001)。

日本人健康成人男性 (各用量: 本剤群 6 例、プラセボ群 3 例、薬物動態評価例: 11 例 (血漿中)、12 例 (尿中)) を対象として、本剤 10 又は 20  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回、朝食時に 7 日間経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは初回投与と最終投与で差は認められず、蓄積性はないと考えられている。

表 本剤投与 1 日目又は 7 日目の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ	10 µg 群 (n=5)	20 µg 群 (n=6)
投与 1 日目	C <sub>max</sub> (pg/mL)	9.52 ± 1.79	28.8 ± 5.1
	t <sub>max</sub> (hr)	4.20 ± 1.48	3.17 ± 1.17
	t <sub>1/2</sub> (hr)	5.78 ± 0.97	9.08 ± 2.20
	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	105 ± 10	397 ± 120
投与 7 日目	C <sub>max</sub> (pg/mL)	9.68 ± 1.14	33.8 ± 5.4
	t <sub>max</sub> (hr)	2.00 ± 0.71	3.33 ± 0.52
	t <sub>1/2</sub> (hr)	5.77 ± 0.73	9.60 ± 1.88
	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	90.6 ± 10.3	545 ± 140

血漿中 de-CPM は多くの測定点において定量下限未満であった。初回投与 24 時間後までの未変化体及び de-CPM の尿中排泄率は 10 µg 群で 13.6 ± 3.1 及び 1.20 ± 0.32 %、20 µg 群で 15.9 ± 3.0 及び 1.41 ± 0.44 %であった。未変化体及び de-CPM の尿中排泄率は投与量に関わらず 2 回目投与以降は定常状態に達し、最終投与 24 時間後までの未変化体及び de-CPM の尿中排泄率はそれぞれ 18.3～22.3 %及び 2.4～2.7 %であった (5.3.3.1-2: 820P1C01)。

### <外国人における成績>

外国人健康成人 6 例を対象として、<sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 4 µg を単回静脈内投与したとき、投与 336 時間後までの投与放射能に対する糞中排泄率は 56.0 % (範囲 48.6～59.4 %)、尿中排泄率は 36.2 % (範囲 32.2～38.8 %)、累計排泄率は 92.2 % (範囲 87.4～96.3 %) であった。尿中では主に未変化体として存在し、de-CPM 及び NFA-G も認められた。糞中では主として de-CPM が認められ、未変化体も認められた。(参考 5.3.3.1-3: 178566)

### (3) 患者における検討

そう痒を伴う日本人血液透析患者 (薬物動態評価例 5 例) を対象として、血液透析の翌日の朝空腹時に本剤 10 µg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 14.3 ± 1.3 pg/mL 及び 313 ± 153 pg·hr/mL、t<sub>1/2</sub> は 16.8 時間であり、健康成人 (5.3.3.1-2: 820P1C01) の場合と比較して、C<sub>max</sub> 及び AUC は増加し、t<sub>1/2</sub> は延長する傾向が認められた (5.3.3.2-1: 820UPC01)。

日本人血液透析患者 (各群 8 例) を対象として、本剤 2.5 又は 5 µg を単回経口投与し、2 日間休薬後に、1 日 1 回 12 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与により C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は増大し、t<sub>1/2</sub> は延長したが、反復投与後 7 日以内に定常状態に達すると考えられている (5.3.3.2-2: 820UPC06)。

表 血液透析患者に本剤を単回又は 12 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ

	2.5 µg 群		5 µg 群	
	単回投与 (n=8)	反復投与 (n=7)	単回投与 (n=8)	反復投与 (n=7)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	3.15 ± 0.82	5.70 ± 3.85	6.51 ± 2.76	10.25 ± 1.74
t <sub>max</sub> (hr)	4.25 ± 1.58	4.14 ± 1.35	3.00 ± 0.93	3.86 ± 1.21
t <sub>1/2</sub> (hr)	14.21 <sup>a</sup>	25.33 ± 10.52 <sup>b</sup>	14.03 ± 7.44	28.34 ± 8.55
AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	66.26 <sup>a</sup>	210.25 ± 144.28 <sup>b</sup>	120.59 ± 71.90	358.86 ± 179.24
CL <sub>tot</sub> /F (L/hr)	39 <sup>a</sup>	17 ± 10 <sup>b</sup>	51 ± 19	16 ± 5

a: n=2、b: n=6

既存治療抵抗性のそう痒を有する日本人血液透析患者 211 例を対象として、本剤 2.5～5 µg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したとき、評価時期別の投与量及び薬物動態パラメータは下表のとおりであった。血漿中未変化体濃度及び NFA-G 濃度については、投与 2 週目までに定常状態に達することが示唆され



たが、血漿中 de-CPM 及び de-CPM-G 濃度については、定量限界未満の時点が多く、濃度推移を検討することができなかった (5.3.5.2-1: 820UPC05)。

表 本剤を長期投与したときの血漿中未変化体、de-CPM、NFA-G 濃度

時期	未変化体	de-CPM	NFA-G
投与 1 週目	4.79 ± 2.53 (208, 208/0)	0.07 ± 0.63 (171, 171/0)	5.57 ± 8.66 (208, 208/0)
投与 2 週目	6.19 ± 3.43 (199, 186/13)	0.40 ± 2.14 (177, 165/12)	7.89 ± 11.09 (199, 186/13)
投与 4 週目	6.09 ± 3.50 (191, 184/7)	0.42 ± 2.59 (186, 180/6)	8.51 ± 13.69 (191, 184/7)
投与 12 週目	5.39 ± 3.59 (183, 181/2)	0.19 ± 1.27 (173, 171/2)	7.17 ± 11.61 (183, 181/2)
投与 24 週目	5.28 ± 3.66 (162, 160/2)	0.29 ± 1.39 (160, 158/2)	8.48 ± 12.28 (162, 160/2)
投与 36 週目	5.64 ± 3.64 (154, 153/1)	0.13 ± 0.92 (154, 153/1)	7.85 ± 13.89 (154, 153/1)
投与 52 週目	6.37 ± 3.63 (144, 142/2)	0.00 ± 0.00 (144, 142/2)	9.93 ± 20.36 (144, 142/2)
投与終了後 1 週目	0.34 ± 1.80 (180, 0/0)	0.00 ± 0.00 (180, 0/0)	0.57 ± 2.75 (180, 0/0)

定量下限未満は 0 として算出、pg/mL (例数、内訳: 5 µg/2.5 µg)  
内訳は、薬物濃度測定日前日の投与量別の症例数を示す

#### (4) 内因性要因の検討

日本人代償性肝硬変患者 (各群 6 例) を対象として、本剤 2.5 又は 5 µg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  はそれぞれ  $3.63 \pm 1.26$  及び  $6.76 \pm 2.03$  pg/mL、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ  $34.58 \pm 13.55^9)$  及び  $58.06 \pm 26.28$  pg·hr/mL、 $t_{1/2}$  は  $5.37 \pm 2.11^9)$  及び  $6.61 \pm 2.46$  時間であり、健康成人 (5.3.3.1-2: 820P1C01、5.3.1.1-2: 820P1C02) と同程度であった (5.3.3.2-3: 820CPC01)。

#### (5) 薬物相互作用

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例: 交叉比較可能例 18 例) を対象に、本薬 (経口用溶液、10 µg) を単独又はケトコナゾール (1 日 1 回 400 mg を 6 日間経口投与) と併用投与したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、それぞれ  $13.83 \pm 13.64$  又は  $16.88 \pm 2.70$  pg/mL 及び  $179.89 \pm 86.66$  又は  $246.57 \pm 60.28$  pg·hr/mL であり、ケトコナゾールの併用により本薬の  $C_{max}$  は 1.22 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.37 倍に増加した (参考 5.3.3.4-1: Q-22043)。

### <審査の概略>

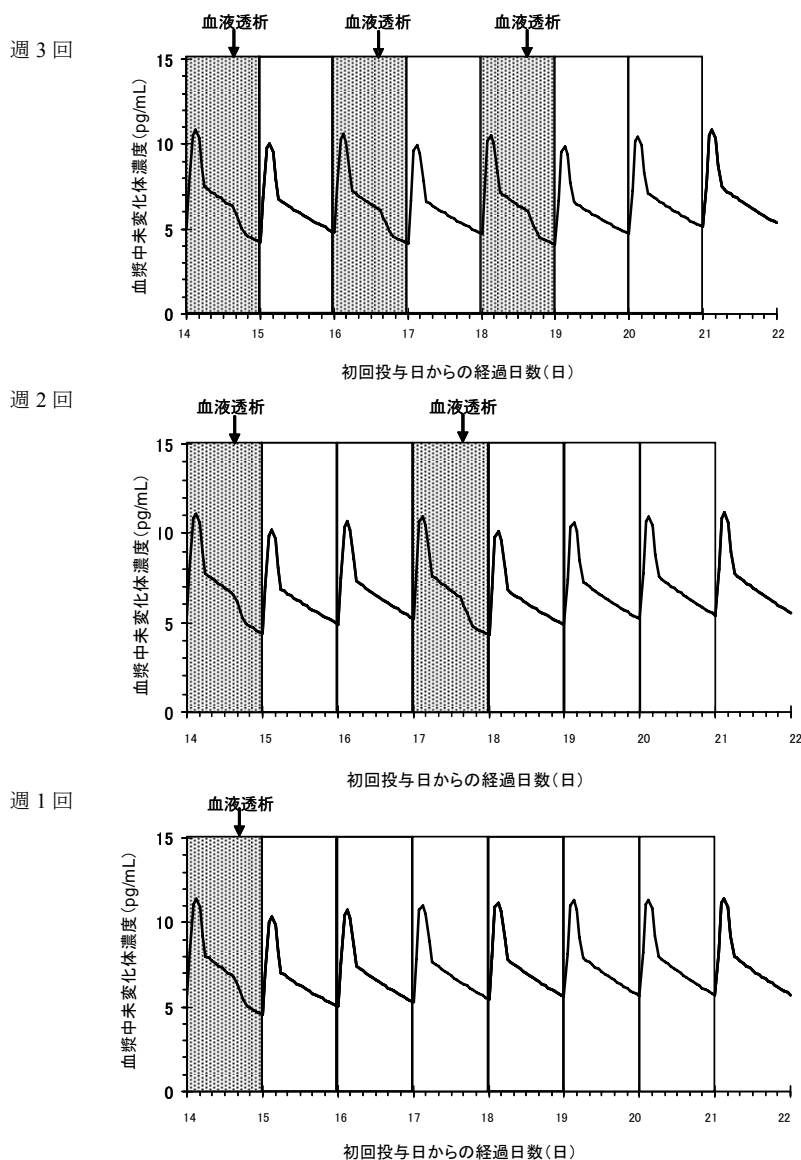
#### (1) 本剤の薬物動態に対する血液透析の影響について

機構は、本剤の薬物動態に及ぼす血液透析の回数及び血液透析時間の影響について説明を求めた。

申請者は、国内の透析回数については大部分の患者において週 3 回であることが報告されており (日本透析医学会 統計調査委員会編, 図説 わが国の慢性透析療法の現況, 2003)、国内臨床試験においても長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) に組み入れられた 3 例で週 2 回の血液透析を受けていた以外は、国内臨床試験に組み入れられた全例で、週 3 回の血液透析を受けていたことを説明した。その上で申請者は、本剤 5 µg を毎日 20 時に服薬し、血液透析を週 1、2 又は 3 回、午後に 4 時間 (12~16

9) 本剤 2.5 µg 群における  $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  は 4 例における結果

時) 実施した場合の定常状態における血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果は下図のとおりであり、血液透析回数が週 1~3 回の間では本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられることを説明し、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) で週 2 回の血液透析を受けていた 3 例における有効性及び安全性に関しても、血液透析回数が週 3 回の患者と比較して明らかに異なる所見は認められなかったことを説明した。



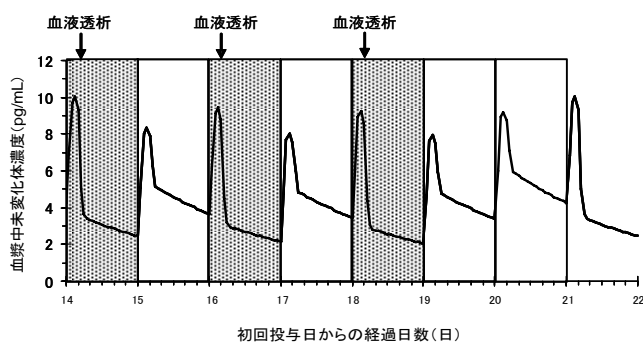
さらに申請者は、透析時間を 2 又は 6 時間とし、血液透析を週 3 回実施したときのシミュレーション結果においても、透析時間 2~6 時間の間では本剤の薬物動態に大きな差異はないと考えられたこと、血液透析の実施時期 (午前 (8~12 時) 又は夜間 (16~20 時)) による影響についても、薬物動態のシミュレーション結果に大きな差異は認められなかったこと、国内臨床試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04) においても透析時間及び血液透析の実施時期により、有効性及び安全性に差異は認められなかったことを説明した。

機構は本剤投与から血液透析までの間隔の違いが本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう求めた。

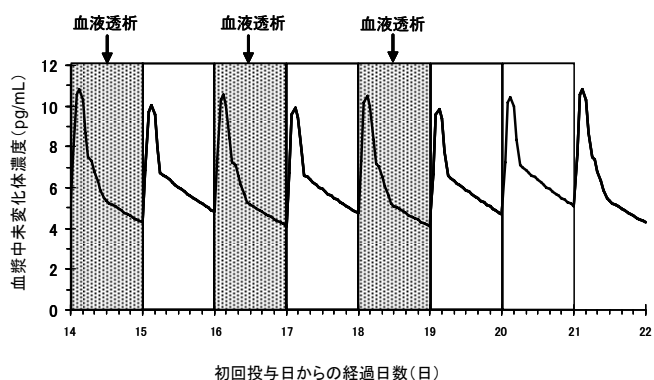
申請者は、血液透析患者における薬物動態試験成績 (5.3.3.2-2: 820UPC06) から、本剤 5 µg 反復投

与後の  $t_{max}$  は 4 時間程度と考えられることを説明した上で、本剤 5  $\mu\text{g}$  を毎日 20 時に 3 週間服薬し、血液透析を週 3 回行ったときに、服薬と血液透析開始までの間隔を 4、8 又は 12 時間と設定してシミュレーションを実施した結果は下図のとおりであり、服薬の 8 時間以降に血液透析を実施した場合には、本剤の  $C_{max}$  及びトラフ濃度への影響はほとんどないと考えられるが、本剤の  $t_{max}$  である服薬 4 時間後に血液透析を実施した場合には、本剤の血漿中濃度が低下することが予想されること、服薬と血液透析開始までの時間が短いほど血液透析後から次の服薬までの間が長くなり、本剤の血漿中及び作用部位における濃度が低く推移すると考えられることから、有効性が減弱する可能性があることを説明した。また、申請者は臨床薬理試験（5.3.3.2-2: 820UPC06）で組み入れられた 7 例（透析回数: 週 3 回、透析時間: 4 時間）における血中濃度は、いずれの症例でもシミュレーション結果とよく一致したことをあわせて説明した。

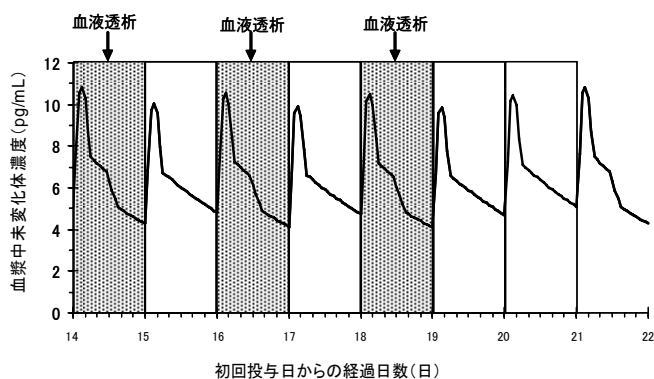
4 時間



8 時間



12 時間



さらに申請者は、 $C_{max}$  に達する前に血液透析を開始した場合、 $C_{max}$  が大きく低下し、有効性が十分に発揮できない可能性が考えられるが、本剤を夕食後又は就寝前に服用し、血液透析を翌日に行った場合、血液透析時期は薬物動態に対し大きな影響を及ぼさないと考えられるため、添付文書において、原則として夕食後又は就寝前に投与し、服薬と血液透析の間隔を十分にあげるよう注意喚起することを説明した。

機構は、血液透析の回数、時間等による本剤の薬物動態への影響について、血漿中未変化体濃度のシミュレーション結果から特に大きな問題はないと考えるが、本剤の投与タイミングや透析の時期については、十分な情報を提供することが必要と考える。また、国内臨床試験では、血液透析回数や透析時間が大部分の症例で類似していたことから、本剤の服用時期、血液透析の回数、時間及び時期による有効性及び安全性への影響について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

## (2) 本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因について

機構は、透析患者における血漿中タンパク濃度及び本剤のタンパク結合率を考慮した際の血漿中濃度の変動と有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、一般的に健康成人と比較して血液透析患者では、血漿中アルブミン濃度が低値を示し、 $\alpha_1$ -酸性糖タンパクが高値を示すことが知られており（日本透析医学会統計調査委員会編, *図説 わが国の慢性透析療法の現況*, 2004、Matzke GR & Frye RF, *Drug Saf*, 16: 205-231, 1997）、用量調節が必要となる可能性があるが、*in vitro* における本剤の血漿タンパク結合率は約 75 % であり、血漿中タンパク濃度が変動しても本剤の非結合率が大きく上昇する可能性は小さいと考えられること、透析患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-2: 820UPC06) において、投与前血漿中アルブミン値により層別した結果、本剤の薬物動態学的パラメータに明らかな差は認められなかったこと、検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04) においても投与前血漿中アルブミン値により層別した結果、有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、血液透析患者において血漿中タンパク濃度及びタンパク結合率が変化することで、本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、臨床試験成績を踏まえ、血液透析患者において、本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる要因について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の薬物動態に対する患者背景の影響を検討するために、母集団薬物動態解析 (PPK 解析) を実施した結果、高齢者の見かけの全身クリアランス (CL/F) は、非高齢者と比較して 0.869 倍であり、年齢に比例して低下することが示されたが、有効性については、検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04) での高齢者及び非高齢者の VAS 値の変化量は、本剤 2.5  $\mu\text{g}$  群でそれぞれ  $28.93 \pm 22.34$  及び  $21.45 \pm 21.07$ 、本剤 5  $\mu\text{g}$  群でそれぞれ  $24.22 \pm 21.37$  及び  $22.84 \pm 21.45$  であり、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) でも高齢者及び非高齢者で同様に推移したこと、安全性については、国内プラセボ対照試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04) における高齢者及び非高齢者の有害事象発現率は本剤 2.5  $\mu\text{g}$  群でそれぞれ 33.3 % (17/51 例) 及び 55.6 % (50/90 例)、本剤 5  $\mu\text{g}$  群でそれぞれ 66.7 % (46/69 例) 及び 68.5 % (74/108 例) であり、高齢者で高くなる傾向は認められず、重篤な有害事象発現率、中等度以上の有害事象発現率及び有害事象による中止率についてもほぼ同様であったこと、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) では有害事象発現率は高齢者で 98.9 % (89/90 例)、非高齢者で 97.5 % (118/121 例) と同様であり、重篤な有害事象発現率、中等度以上の有害事象発現率及び有害事象による中止率に高齢者と非高齢者で大きな差が認められなかったことから、高齢者において、用量調節や特別な注意喚起を実施する必要性はないと考えることを説明した。

機構は、血液透析患者において併用される可能性のある薬剤と本剤の薬物相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、本剤と併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用について、国内プラセボ対照試験 (5.3.3.1-1-1: 820UPC02、5.3.3.1-2-1: 820UPC03、5.3.3.1-3: 820UPC04) の併合解析結果及び長期投与試

験成績 (5.3.5.2-1: 820UPC05) を用いて併用薬剤ごとに層別した結果、プラセボ対照試験において「下剤あり」のサブグループで血中プロラクチン増加の発現頻度が高くなる傾向が認められたが、その有害事象発現率は「下剤あり」で 5.3 % (10/190 例)、「下剤なし」で 1.1 % (2/186 例) であり、特に臨床問題となる可能性は低いと考えること、長期投与試験においては「抗血栓薬あり」及び「その他の中枢神経系薬剤あり」のサブグループで重篤な副作用の発現頻度及び副作用による中止頻度が高くなる傾向を示し、「その他の中枢神経系薬剤」については、本剤と作用点が類似することで、両薬剤の併用により中枢性の副作用が増強される可能性があると考えられたこと、一方で、「抗血栓薬あり」のサブグループについては、中止理由となった事象に抗血栓薬や本剤特有の有害事象が増強されるというような一定の傾向は認められなかったことを述べ、これらの結果は、併用による薬物相互作用を示唆する結果ではないと考えることを説明した。さらに申請者は、睡眠薬のサブグループにおいては、薬物相互作用を示す結果が得られなかったが、作用点が中枢で類似しており、前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02) において、睡眠薬併用例で眠気、幻覚などの症例が複数例認められていることを説明し、「その他の中枢神経系薬剤」及び「睡眠薬」について、併用に関し添付文書で注意喚起することを説明した。

機構は、血液透析患者の患者背景及び併用薬による本剤の薬物動態への影響について、現時点では本剤が中枢に作用する薬剤であり、睡眠薬及びその他の中枢神経系薬剤の併用を注意喚起することで、特に大きな問題はないと考えるが、患者の背景因子及び併用薬剤における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

国内において、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-1: C82001、5.3.1.1-2: 820P1C02、5.3.3.1-2: 820P1C01)、既存治療抵抗性のそう痒を伴う血液透析患者を対象とした前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02)、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03)、検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) の成績が提出された。また、申請効能・効果以外の患者を対象に実施した臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: 820UPC01、5.3.3.2-2: 820UPC06、5.3.3.2-3: 820CPC01) 等の成績も参考資料として提出された。

#### (1) 第Ⅰ相試験

##### 1) 経口単回投与試験 (5.3.3.1-1: C82001 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例: 最大 56 例<sup>10)</sup>) を対象に、本剤 (10 又は 40 µg カプセル) を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検群間比較試験が実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 10、20、40 µg 又はプラセボ (各ステップにおいて本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) のいずれかを朝空腹時に単回経口投与すると設定された。

総投与症例 24 例 (各ステップ 8 例) が安全性解析対象であった。

有害事象は 10 µg 群 33.3 % (2/6 例)、20 µg 群 33.3 % (2/6 例)、40 µg 群 100 % (6/6 例) 及びプラセ

10) 最大 7 ステップ (各ステップ 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例))

ボ群 66.7 % (4/6 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象は、10 µg 群 16.7 % (1/6 例)、20 µg 群 16.7 % (1/6 例)、40 µg 群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 0 % (0/6 例) に認められ、主な事象は、睡眠障害 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 1 例、40 µg 群 5 例及びプラセボ群 0 例)、便異常 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 0 例、40 µg 群 5 例及びプラセボ群 0 例)、傾眠 (10 µg 群 1 例、20 µg 群 0 例、40 µg 群 2 例及びプラセボ群 0 例)、めまい及び注視発症 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 0 例、40 µg 群 2 例及びプラセボ群 0 例) であった。

臨床検査値異常は 10 µg 群 66.7 % (4/6 例)、20 µg 群 100 % (6/6 例)、40 µg 群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 66.7 % (4/6 例) に認められた。このうち因果関係が否定できない事象は 10 µg 群 66.7 % (4/6 例)、20 µg 群 100 % (6/6 例)、40 µg 群 100 % (6/6 例) 及びプラセボ群 66.7 % (4/6 例) に認められ、主な事象は、多尿 (本剤 10 µg 群 3 例、20 µg 群 5 例、40 µg 群 6 例及びプラセボ群 0 例)、高プロラクチン血症 (10 µg 群 1 例、20 µg 群 4 例、40 µg 群 6 例及びプラセボ群 0 例)、テストステロン減少 (10 µg 群 3 例、20 µg 群 3 例、40 µg 群 2 例及びプラセボ群 2 例)、β<sub>2</sub> ミクログロブリン排泄速度上昇 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 0 例、40 µg 群 6 例及びプラセボ群 0 例)、T<sub>4</sub> 値の減少 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 3 例、40 µg 群 0 例及びプラセボ群 0 例)、抗利尿ホルモン異常 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 0 例、40 µg 群 2 例及びプラセボ群 0 例)、白血球増多 (症) (10 µg 群 0 例、20 µg 群 1 例、40 µg 群 1 例、プラセボ群 0 例)、リンパ球減少 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 1 例、40 µg 群 1 例及びプラセボ群 0 例)、クレアチニンクリアランス低下 (10 µg 群 0 例、20 µg 群 2 例、40 µg 群 0 例及びプラセボ群 0 例) 等であった。

体重、血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び SpO<sub>2</sub> において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

飲水量については、投与 24 時間後までは群間で差はほとんど認められなかったが、投与 24~36 時間後では、用量依存的な飲水量の増加が認められた。また、尿量については、投与 4 時間後までの蓄尿において、用量依存的に増加した。

以上より申請者は、投与量の増加とともに有害事象の発現率が増加し、本剤 40 µg 群で中等度の副作用及び傾眠が認められたが、無処置で回復したことから、本剤の最大耐用量は 40 µg であると考えられたことを説明した。

## 2) 食事の影響試験 (5.3.1.1-2: 820P1C02 試験<19■■年■■月~■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例 12 例) を対象に、本剤 (10 µg カプセル) の安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、非盲検 2 期交叉比較試験が実施された (薬物動態に関しては、「(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は本剤 10 µg を朝の空腹時又は食後 30 分に単回経口投与、休薬期間は 7 日間と設定された。

総投与症例 12 例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常含む) は、空腹時投与群 75.0 % (9/12 例)、食後投与群 91.7 % (11/12 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与群 75.0 % (9/12 例)、食後投与群 83.3 % (10/12 例) に認められ、主な事象は、高プロラクチン血症 (空腹時投与群 6 例、食後投与群 2 例)、遊離テストステロン減少 (空腹時投与群 3 例、食後投与群 3 例)、ACTH 上昇 (空腹時投与群 1 例、食後投与群 3 例)、グルココルチコイド低下又は上昇 (空腹時投与群 1 例、食後投与群 2 例)、甲状腺刺激ホルモン低下及

び抗利尿ホルモン異常（空腹時投与群 0 例、食後投与群 2 例）であった。

バイタルサイン、身体所見について食後投与群の 1 例で異常ありとされたが、本剤との因果関係は否定されている。

尿量について、臨床的に問題となる尿量の増加は認められなかった。

以上より申請者は、空腹時投与群と食後投与群で有害事象の発現頻度に差は認められず、食事は安全性に影響を及ぼさないと考えられたことを説明した。

### 3) 経口反復投与試験 (5.3.3.1-2: 820P1C01 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性（目標症例 18 例）を対象に、本剤（10 µg カプセル）を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 10、20 µg 又はプラセボ（各ステップにおいて本剤群 6 例、プラセボ群 3 例）を 1 日 1 回、朝空腹時に 7 日間経口投与すると設定された。

総投与症例 18 例（各ステップ 9 例）が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、10 µg 群 100 %（6/6 例）、20 µg 群 100 %（6/6 例）及びプラセボ群 100 %（6/6 例）で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、10 µg 群 100 %（6/6 例）、20 µg 群 100 %（6/6 例）及びプラセボ群 100 %（6/6 例）で認められ、主な事象は、睡眠障害（10 µg 群 1 例、20 µg 群 6 例及びプラセボ群 0 例）、遊離テストステロン減少（10 µg 群 4 例、20 µg 群 2 例及びプラセボ群 1 例）、傾眠（10 µg 群 0 例、20 µg 群 5 例及びプラセボ群 0 例）、ACTH 上昇（10 µg 群 1 例、20 µg 群 3 例及びプラセボ群 2 例）、抗利尿ホルモン異常（10 µg 群 2 例、20 µg 群 2 例及びプラセボ群 1 例）、甲状腺刺激ホルモン低下及び高プロラクチン血症（10 µg 群 0 例、20 µg 群 4 例及びプラセボ群 0 例）、頭痛（10 µg 群 0 例、20 µg 群 3 例及びプラセボ群 0 例）、多尿（10 µg 群 1 例、20 µg 群 2 例及びプラセボ群 0 例）、グルココルチコイド低下（10 µg 群 0 例、20 µg 群 2 例及びプラセボ群 1 例）、倦怠（感）及び FT<sub>3</sub> 値の低下（10 µg 群 0 例、20 µg 群 2 例、プラセボ群 0 例）等であった。

バイタルサインについては、プラセボ群 1 例で発熱が認められたが、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤 20 µg 群で睡眠障害及び傾眠が高頻度に認められたがいずれも軽度であったこと、臨床検査値（内分泌ホルモン）の異常変動も高率に観察されたが、女性化乳房等の器質的変化は認められなかったことから、7 日間反復投与における本剤の耐用量は 20 µg と考えられたことを説明した。

### 4) 臨床薬理試験 (5.3.3.2-1: 820UPC01 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

そう痒を伴う血液透析患者（目標症例 6 例）を対象に、本剤（10 µg カプセル）を単回経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 10 µg を血液透析翌日の朝空腹時に単回経口投与すると設定された。

総投与症例 6 例が有効性（止痒効果）及び安全性解析対象とされた。

有効性評価項目であるかゆみの VAS における投与前値からの変化量は投与 2、4、9、12 及び 24 時間後でそれぞれ -28.0 ± 30.6、-42.0 ± 30.7、-50.8 ± 28.1、-52.3 ± 27.1 及び -36.5 ± 34.8 mm（平均値 ± 標

準偏差)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は50.0%(3/6例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象は、33.3%(2/6例)に認められ、認められた事象は、傾眠、無力症、テストステロン減少及び白血球増多各1例であった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、血液透析患者に対して本剤10 µgを経口単回投与したときの止痒効果が示唆され、安全性についても特に問題ないと考えられたことを説明した。

#### 5) 臨床薬理試験(5.3.3.2-2: 820UPC06 試験<20●●年●●月~●●月>)

血液透析患者(目標症例16例)を対象に、本剤(2.5 µgカプセル)を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態は「(ii)臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤2.5 µg又は5 µgを1日1回、夕食後に経口投与すると設定され、投与期間は1日目(単回投与)及び4日目から15日目までの12日間(反復投与)と設定された。また、血液透析は1、4、6、8、11、13及び15日目に実施された。

総投与症例数16例(各群8例)が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、2.5 µg群37.5%(3/8例)、5 µg群50.0%(4/8例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止は、2.5 µg群1例(細菌感染)に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、2.5 µg群12.5%(1/8例)、5 µg群37.5%(3/8例)に認められ、認められた事象は、不眠症(2.5 µg群0例、5 µg群2例)、便秘(2.5 µg群0例、5 µg群1例)、好酸球数増加(2.5 µg群1例、5 µg群0例)であった。

バイタルサイン又は心電図について、収縮期血圧及び拡張期血圧は、投与1日目と比較して投与16日目で低値を示したが、他の検査項目については、異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、血液透析患者に対する本剤2.5及び5 µg反復投与時の安全性について、臨床上大きな問題は認められなかったことを説明した。

#### 6) 臨床薬理試験(5.3.3.2-3: 820CPC01 試験<20●●年●●月~●●月>)

代償性肝硬変患者(目標症例12例)を対象に、本剤(2.5 µgカプセル)の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態は「(ii)臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤2.5 µg又は5 µgを、朝空腹時に単回経口投与すると設定された。

総投与症例12例(各群6例)が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、2.5 µg群33.3%(2/6例)、5 µg群50.0%(3/6例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、2.5 µg群16.7%(1/6例)、5 µg群50.0%(3/6例)に認められ、認められた事象は、尿量増加(2.5 µg群0例、5 µg群2例)、傾眠(2.5 µg群1例、5 µg群0例)、血圧上昇(2.5 µg群0例、5 µg群1例)であった。

バイタルサインの異常変動は、5 µg群1例に血圧上昇が認められたが、無処置で回復した。なお、



治験薬との因果関係は不明と判定されている。その他のバイタルサインに特に変動は認められなかった。

以上より申請者は代償性肝硬変患者に対する本剤 2.5 µg 又は 5 µg 経口単回投与時の安全性に大きな問題はないと考えられたことを説明した。

## (2) 第Ⅱ相試験

### 1) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02 試験<20 年 月~20 年 月>)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者 (目標症例 90 例) を対象に、本剤 (5 及び 10 µg カプセル) の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5、10 µg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 14 日間経口投与することと設定された。なお、血液透析回数は定期的に週 3 回と設定された。

総投与症例数 92 例 (5 µg 群 31 例、10 µg 群 29 例及びプラセボ群 32 例) のうち代筆による同意取得により GCP 不適合とされた 2 例を除く 90 例 (5 µg 群 31 例、10 µg 群 27 例及びプラセボ群 32 例) が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象であり、服薬不良又は併用療法違反の計 4 例を除く 86 例 (本剤 5 µg 群 31 例、10 µg 群 24 例及びプラセボ群 31 例) が PPS (Per Protocol Set) 及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である PPS における朝夕いずれか大きい方の VAS 値の変化量 (mm、前観察期間 7 日間の VAS 値の平均と投与期間 14 日間の VAS 値の平均値の差) は、下表のとおりであり、5 µg 群 VAS 値の変化量はプラセボ群と比較して、統計的に有意差が認められたが、10 µg 群においては有意差が認められなかった。なお、FAS 解析対象集団でも同様の結果であった。

表 VAS 値の変化量  
(朝夕いずれか大きい方の VAS 値、前観察期間 7 日間の VAS 値の平均値-投与期間 14 日間の VAS 値の平均値)  
ANCOVA モデルを用いた各用量群とプラセボとの対比較\*

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***		p 値
		前観察期間	全投与期間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間	
5 µg 群	31	71.1±12.6	44.5±22.7	26.5	[ 20.7, 32.3 ]	8.8	[ 0.6, 17.0 ]	0.0352
プラセボ群	31	72.7±11.0	55.1±17.2	17.7	[ 11.9, 23.5 ]	-	-	

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***		p 値
		前観察期間	全投与期間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間	
10 µg 群	24	75.7 ± 11.5	54.4 ± 26.4	21.0	[ 12.8, 29.2 ]	3.1	[ -7.8, 14.1 ]	0.5708
プラセボ群	31	72.7 ± 11.0	55.1 ± 17.2	17.9	[ 10.7, 25.1 ]	-	-	

\* 5 µg 群とプラセボ群、10 µg 群とプラセボ群のそれぞれについて、ANCOVA モデルを構築

\*\* 平均値±標準偏差

\*\*\* 前観察期間 (7 日間) の VAS 値 (mm) の平均値を共変量とした共分散分析

また PPS における朝夕いずれか大きい方の VAS 値における VAS 改善度<sup>11)</sup>は下表のとおりであった。

11) VAS 改善度は、朝夕いずれかの大きい方の VAS の変化量により「著効」、「有効」及び「無効」に判定した。

著効: 投与期間の VAS 値の平均が 20 mm 以下になった場合、または前観察期間の VAS 値の平均から 40 mm 以上減少した場合

有効: 投与期間の VAS 値の平均が前観察期間の VAS 値の平均から 20 mm 以上 40 mm 未満の減少で、著効にならない場合

無効: 著効あるいは有効にならない場合

表 VAS 改善度（朝夕いずれかの大きい方の VAS 値）

投与群	例数	「有効」以上の改善率		プラセボ群との改善率の差	
		改善率	95%信頼区間	改善率の差	差の95%信頼区間
全投与期間					
5 µg 群	31	61.3 %	[42.2, 78.2]	22.6 %	[-1.7, 46.8]
10 µg 群	24	45.8 %	[25.6, 67.2]	7.1 %	[-19.2, 33.4]
プラセボ群	31	38.7 %	[21.8, 57.8]	-	-
投与期間前半 7 日間					
5 µg 群	28	64.3 %	[44.1, 81.4]	32.0 %	[7.8, 56.2]
10 µg 群	24	41.7 %	[22.1, 63.4]	9.4 %	[-16.3, 35.1]
プラセボ群	31	32.3 %	[16.7, 51.4]	-	-
投与期間後半 7 日間					
5 µg 群	29	75.9 %	[56.5, 89.7]	35.9 %	[12.4, 59.3]
10 µg 群	16	56.3 %	[29.9, 80.2]	16.3 %	[-13.7, 46.2]
プラセボ群	30	40.0 %	[22.7, 59.4]	-	-

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 µg 群 83.9 %（26/31 例）、10 µg 群 96.3 %（26/27 例）及びプラセボ群 50.0 %（16/32 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、5 µg 群 3 例（傾眠、不眠（症）、嘔吐・幻覚各 1 例）、10 µg 群 11 例（不眠（症）4 例、便秘、めまい・傾眠・言語障害、めまい・振戦、そう痒（症）・嘔気・心不全・嘔吐、下肢痛・倦怠（感）、頭痛・嘔吐、不眠（症）・温度感覚変化各 1 例）であり、そう痒（症）・嘔気・心不全・嘔吐の 1 例を除き、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 µg 群 54.8 %（17/31 例）、10 µg 群 88.9 %（24/27 例）及びプラセボ群 18.8 %（6/32 例）で認められ、主な事象は、下表のとおりであった。

事象名	5 µg (31 例)	10 µg (27 例)	プラセボ (32 例)
不眠（症）	35.5 % (11 例)	44.4 % (12 例)	6.3 % (2 例)
高プロラクチン血症	3.2 % (1 例)	11.1 % (3 例)	0 % (0 例)
めまい	0 % (0 例)	11.1 % (3 例)	0 % (0 例)
テストステロン減少	3.2 % (1 例)	7.4 % (2 例)	3.1 % (1 例)
遊離テストステロン減少	0 % (0 例)	7.4 % (2 例)	6.3 % (2 例)
ほてり	0 % (0 例)	7.4 % (2 例)	3.1 % (1 例)
嘔吐	6.5 % (2 例)	3.7 % (1 例)	0 % (0 例)
胸痛	6.5 % (2 例)	3.7 % (1 例)	0 % (0 例)
好酸球増多（症）	6.5 % (2 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)
消化不良	0 % (0 例)	7.4 % (2 例)	0 % (0 例)

バイタルサイン（体温、血圧及び心拍数）について、ベースラインと比較し、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、安全性の観点から、本剤 5 µg が推奨用量となり得る上限であり、血液透析患者のそう痒症に対し、本剤 5 µg の有効性及び安全性が示唆されたと考えたと説明した。

## 2) 用量探索試験（5.3.5.1-2-1: 820UPC03 試験<20██年██月～20██年██月>）

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者（目標症例100例）を対象に、本剤（1.25及び2.5 µg カプセル）の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与期間 I として、プラセボを1日1回、夕食後に7日間経口投与し、その後投与期間

IIとして本剤1.25、2.5、5 µg又はプラセボを1日1回、夕食後に14日間経口投与することと設定された。なお、血液透析回数は定期的に週3回とされた。

投与期間IIへ移行し、治験薬が投与された120例（1.25 µg群31例、2.5 µg群29例、5 µg群32例及びプラセボ群28例）全例がFAS及び安全性解析対象であり、併用禁止薬使用又は既存治療薬の変更をした3例を除いた117例（1.25 µg群31例、2.5 µg群29例、5 µg群29例及びプラセボ群28例）がPPS及び有効性解析対象であった

主要評価項目である PPS の投与期間II（全投与期間）における VAS 値（mm）の変化量（投与期間I 7日間の VAS 値の平均と投与期間II 14日間の VAS 値の平均値の差、最小二乗平均値）は下表のとおりであり、1.25 µg 群、2.5 µg 群と比較して、5 µg 群で最も大きかったが、プラセボとの間で有意差は認められなかった。また、投与期間IIの前半7日間及び後半7日間についても、同様に5 µg 群でもっとも VAS 変化量が大きかったが、プラセボ群との間に差は認められなかった。

表 VAS 値の変化量  
(朝夕いずれか大きい方の VAS 値、投与期間I 7日間の VAS 値の平均値－投与期間II 14日間の VAS 値の平均値)  
ANCOVA モデルを用いた各用量群とプラセボとの対比較\*

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***	
		投与期間 I	投与期間 II	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間
1.25 µg 群	31	69.0 ± 11.8	57.7 ± 18.7	11.9	[ 5.5, 18.2 ]	1.7	[ -7.6, 11.0 ]
プラセボ群	28	73.4 ± 12.5	62.7 ± 20.5	10.2	[ 3.5, 16.8 ]	-	-

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***	
		投与期間 I	投与期間 II	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間
2.5 µg 群	28	70.7 ± 11.3	60.7 ± 16.0	10.2	[ 4.6, 15.8 ]	-0.4	[ -8.4, 7.6 ]
プラセボ群	28	73.4 ± 12.5	62.7 ± 20.5	10.6	[ 5.0, 16.3 ]	-	-

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***	
		投与期間 I	投与期間 II	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間
5 µg 群	29	72.9 ± 10.6	57.3 ± 19.6	15.7	[ 8.8, 22.7 ]	5.1	[ -4.8, 15.0 ]
プラセボ群	28	73.4 ± 12.5	62.7 ± 20.5	10.7	[ 3.6, 17.7 ]	-	-

\* 1.25 µg 群とプラセボ群、2.5 µg 群とプラセボ群、5 µg 群とプラセボ群のそれぞれについて、ANCOVA モデルを構築

\*\* 平均値 ± 標準偏差

\*\*\* 投与期間I（7日間）の VAS 値（mm）の平均値を共変量とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、1.25 µg群48.4%（15/31例）、2.5 µg群41.4%（12/29例）、5 µg群71.9%（23/32例）及びプラセボ群57.1%（16/28例）に認められた。死亡例は投与期間Iに1例（敗血症・無顆粒球症及び肺炎）が認められたが、プラセボ投与期であり因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、投与期間Iで1例（挫傷）、投与期間IIで1.25 µg群2例（網膜剥離及び感染各1例）、5 µg群1例（上気道感染）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、投与期間Iで3例（敗血症・無顆粒球症・肺炎、挫傷及び発疹各1例）に認められた。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、1.25 µg 群 12.9%（4/31例）、2.5 µg 群 24.1%（7/29例）、5 µg 群 40.6%（13/32例）及びプラセボ群 14.3%（4/28例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。

事象名	1.25 µg (31例)	2.5 µg (29例)	5 µg (32例)	プラセボ (28例)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0% (0例)	3.4% (1例)	12.5% (4例)	0% (0例)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0% (0例)	6.9% (2例)	0% (0例)	3.6% (1例)
不眠症	3.2% (1例)	0% (0例)	6.3% (2例)	3.6% (1例)
AST (GOT) 増加	0% (0例)	0% (0例)	6.3% (2例)	0% (0例)

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）及び心電図について、ベースライン（投与期間Ⅱの開始日）と比較して、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、血液透析患者における既存治療抵抗性のそう痒症に対し、本剤 5 µg は最も有効性が高いことが示唆され、安全性にも問題はないことから、本剤 5 µg が推奨用量と考えられたことを説明した。

### （3）検証的試験（5.3.5.1-3: 820UPC04 試験<20 年 月～20 年 月>）

血液透析患者で既存治療抵抗性のそう痒症患者（目標症例 300 例）を対象に、本剤（2.5 µg カプセル）の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2.5、5 µg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 14 日間経口投与することと設定された。なお、投与期間前に 14 日間の前観察期間、投与期間後に 8 日間の後観察期間が設定されている。また、血液透析回数は定期的に週 3 回と設定された。

総投与症例数 337 例（2.5 µg 群 112 例、5 µg 群 114 例及びプラセボ群 111 例）が FAS、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における VAS 値（mm）の変化量（前観察期間後半 7 日間の平均 VAS 値と投与期間後半 7 日間の平均 VAS 値の平均値の差、最小二乗平均値 ± 標準誤差）は下表のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する群間差はそれぞれ、8.26 及び 9.13 であり、本剤群は、いずれもプラセボ群に対して統計的に有意差が認められた（それぞれ p=0.0010、p=0.0005、閉検定手順により高用量群から順に、前観察期間後半 7 日間の平均 VAS 値を共変量とした共分散分析）。

表 VAS 値の変化量  
（朝夕いずれか大きい方の VAS 値、前観察期間 7 日間の VAS 値の平均値－投与期間後半 7 日間の VAS 値の平均値）  
ANCOVA モデルを用いた各用量群とプラセボとの対比較\*

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***		p 値
		前観察期間	投与期間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間	
5 µg 群	114	73.03±11.54	49.63±22.30	23.44	[ 19.78, 27.11 ]	8.26	[ 3.05, 13.47 ]	0.0010
プラセボ群	111	73.78±11.47	58.55±22.06	15.19	[ 11.48, 18.90 ]	-	-	

投与群	評価例数	VAS 値 (mm) **		VAS 変化量 (mm) ***		プラセボ群との差***		p 値
		前観察期間	投与期間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	差の 95%信頼区間	
2.5 µg 群	112	76.71±11.79	52.19±23.71	24.45	[ 20.68, 28.21 ]	9.13	[ 3.78, 14.49 ]	0.0005
プラセボ群	111	73.78±11.47	58.55±22.06	15.31	[ 11.53, 19.09 ]	-	-	

\* 5 µg 群とプラセボ群、2.5 µg 群とプラセボ群のそれぞれについて、ANCOVA モデルを構築

\*\* 平均値±標準偏差

\*\*\* 前観察期間（7 日間）の VAS 値の平均を共変量とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、2.5 µg 群 49.1 %（55/112 例）、5 µg 群で 62.3 %（71/114 例）、プラセボ群 50.5 %（56/111 例）に認められた。死亡例は 2.5 µg 群で 2 例（咽頭炎、シャント機能不全・骨壊死・細菌性関節炎・敗血性ショック各 1 例）で、いずれの事象も投与終了後の発現であり、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 2.5 µg 群 3 例（低血糖症、突発難聴及び狭心症各 1 例）、5 µg 群 1 例（糖尿病）、プラセボ群 3 例（急性膵炎、シャント閉塞・腎出血・腎嚢胞感染及び狭心症各 1 例）に認められたが、転帰は糖尿病を除き回復している。有害事象による中止は、2.5 µg

群 3 例（口渇・不眠症、不眠症・気管支炎、突発難聴・硝子体出血各 1 例）、5 µg 群 3 例（無力症、倦怠感・幻覚・高揚状態・不眠症・健忘、不眠症・食欲不振・頭痛・血中甲状腺刺激ホルモン増加各 1 例）、プラセボ群で 1 例（腎出血・腎嚢胞感染・血中甲状腺刺激ホルモン減少・鼻咽頭炎・不眠症・シヤント閉塞・血中テストステロン減少・血中遊離テストステロン減少）であり、2.5 µg 群における気管支炎、硝子体出血及びプラセボ群におけるシヤント閉塞、腎出血、腎嚢胞感染、鼻咽頭炎及び不眠症以外は因果関係が否定されていない。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、2.5 µg 群 25.0 %（28/112 例）、5 µg 群で 35.1 %（40/114 例）、プラセボ群 16.2 %（18/111 例）に認められ、主な事象は、不眠症（2.5 µg 群 8 例、5 µg 群 16 例及びプラセボ群 0 例）、便秘（2.5 µg 群 3 例、5 µg 群 8 例及びプラセボ群 3 例）、傾眠（2.5 µg 群 5 例、5 µg 群 4 例及びプラセボ群 3 例）、そう痒症及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（2.5 µg 群 1 例、5 µg 群 3 例及びプラセボ群 0 例）、血中プロラクチン増加（2.5 µg 群 3 例、5 µg 群 3 例及びプラセボ群 1 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）について、顕著な変動は認められなかった。

以上より申請者は、血液透析患者における既存治療抵抗性のそう痒症に対し、本剤 5 及び 2.5 µg の有効性が示されたこと、安全性もこれまでに認められた事象と特に変化はなく、問題ないと考えたことを説明した。

#### （4）長期投与試験（5.3.5.2-1: 820UPC05 試験<20 年 月～20 年 月>）

血液透析患者で既存治療抵抗性そう痒症患者（目標症例 200 例）を対象に、本剤（2.5 µg カプセル）の長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 µg を 1 日 1 回夕食後に経口投与し、有害事象のために、5 µg の投与が不可能であると判断された場合に限り 2.5 µg に減量することが可能とされ、投与期間は 52 週間と設定された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。なお、血液透析は週 2 回以上と設定された。

総投与症例数 211 例全例が FAS、有効性及び安全性解析対象であった。

各評価期間（前観察期間後半 7 日間、投与期間及び後観察期間）の FAS における平均 VAS 値及び VAS 変化量（平均値 ± 標準偏差）は下表のとおりであった。

表 各測定時期の VAS 値及び前観察期間からの VAS 値の変化量（朝夕いずれか大きい方の VAS 値）

測定時期	例数	VAS 値	前観察期間からの変化量
前観察期間（後半 7 日間）	211	75.22 ± 12.41	
投与期間 2 週目	208	50.95 ± 24.38	24.40 ± 21.54
投与期間 4 週目	198	47.17 ± 25.32	28.28 ± 23.14
投与期間 12 週目	184	39.39 ± 25.83	35.83 ± 24.90
投与期間 24 週目	163	33.60 ± 27.73	41.27 ± 25.94
投与期間 36 週目	155	31.85 ± 24.91	43.08 ± 24.80
投与期間 52 週目	145	30.87 ± 25.92	43.88 ± 26.10
最終時点	209	36.73 ± 27.94	38.63 ± 27.24
後観察期間 （投与終了 4 週間後）	185	47.91 ± 28.77	26.92 ± 27.96

減量例は 29 例であり、このうち 14 例が評価対象例<sup>12)</sup>であった。投与 2、4、12、24、36 及び 52 週

12) 評価期間 7 日中 5 日以上 2.5 µg を服薬した症例を 2.5 µg 評価対象症例と定義した。

目の 2.5 µg 評価対象例中の有効例<sup>13)</sup>は、それぞれ 8/11 例、4/7 例、3/6 例、3/4 例、3/4 例及び 2/2 例であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、98.1%（207/211 例）に認められた。死亡例は 8 例（うっ血性心不全 2 例、胃腸出血・被殻出血、前立腺がん・気管支炎・腸管虚血、肺炎・上気道の炎症・気管支炎・膵がん、急性心不全、大腸がん・完全房室ブロック・ブドウ球菌性敗血症・播種性血管内凝固、腰部脊椎管狭窄・硬膜外血腫・脳挫傷・脳出血・脳幹梗塞各 1 例）に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 68 例（シャント閉塞 7 例、シャント狭窄 4 例、脳梗塞 4 例、腸炎 2 例、続発性副甲状腺機能亢進症 2 例、肺炎 2 例、脊椎圧迫骨折、体液貯留・心不全・シャント瘤、前立腺がん・回転性めまい、貧血、体液貯留、インフルエンザ・シャント瘤、出血性胃炎、網膜静脈閉塞・シャント瘤、手根管症候群、肺炎・背部痛、認知症、シャント閉塞・移植血管合併症・動静脈グラフト部位感染、処置による疼痛、移植血管合併症・痔核・動静脈グラフト部位血腫、多発性関節炎、下部消化管出血・虚血性大腸炎、胃新生物・急性膵炎、上部消化管出血、急性扁桃炎、大腿骨頸部骨折、急性気管支炎・シャント機能不全、硬膜下血腫、白内障・扁桃炎・肺炎、高窒素血症・血中カリウム増加、胃腸出血、前庭神経炎、閉塞性動脈硬化症、シャント感染、肺炎・急性肺水腫、頸髄症、椎間板突出、徐脈、狭心症、糖尿病性足病変、頭位性回転性めまい、白内障・糖尿病、痔出血、静脈狭窄・閉塞性動脈硬化症、尿路結石、急性心筋梗塞、脊柱管狭窄症、腰部脊椎管狭窄・続発性副甲状腺機能亢進症、回転性めまい、胃炎・膝蓋骨骨折、冠動脈狭窄、失明当識・心不全・胃腸出血、手根管症候群・アミロイド関節症・突発難聴各 1 例）であり、回転性めまい、貧血、急性膵炎及び失明当識以外は因果関係が否定されている。

有害事象による中止は 26 例（不眠症及びうっ血性心不全各 2 例、貧血、便秘、被殻出血、耳鳴・頭痛・動悸、AST（GOT）増加・ALT（GPT）増加、認知症、膵がん、急性膵炎、急性心不全、硬膜下血腫、完全房室ブロック・大腸がん、徐脈、脳梗塞、急性心筋梗塞、認知衰退、下痢、脊柱管狭窄症、浮動性めまい、回転性めまい、中毒性皮疹、失明当識及び突発難聴各 1 例）であり、このうち不眠症 2 例、貧血、便秘、耳鳴・頭痛・動悸、AST（GOT）増加・ALT（GPT）増加、急性膵炎、下痢、浮動性めまい、回転性めまい、中毒性皮疹及び失明当識各 1 例については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、48.8 %（103/211 例）で認められ、主な事象は不眠症 41 例、便秘 15 例、血中プロラクチン増加 7 例、傾眠 5 例等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）及び心電図は、いずれの項目も顕著な変動は認められなかった。

本剤の依存性について、依存性評価小委員会において検討した結果、「精神依存あり」及び「身体依存あり」と判断された症例は認められなかったが、5 例において「耐性あり」と判断された。

以上から申請者は、本剤 5 µg を長期投与したときの有効性及び安全性が確認され、2.5 µg についても少数例ではあるが有効性が示され、安全性についても特に問題はなかったことから適宜減量の用量になり得ると考えることを説明した。

## <審査の概略>

### （1）本剤の臨床的位置付け及び投与対象について

13) 各有効性評価期間において、前観察期間後半 7 日間の平均 VAS 値から 20 mm 以上減少した症例を有効と判断した。

機構は、血液透析患者における難治性そう痒症の治療において、本剤の臨床的位置付けを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血液透析患者におけるそう痒の原因は、現時点で十分な解明がなされておらず、標準的な治療体系は確立されていないが、皮膚由来のそう痒と中枢由来のそう痒の両方が関与していると考えられており、その発症機序としては、慢性腎不全に由来する内因性起痒物質の蓄積、ヒスタミン、サブスタンス P、サイトカインの過剰産生、外因刺激に対するそう痒感受性の亢進の他に、オピオイドペプチドが関与する中枢のそう痒制御メカニズムの異常が因子となり、これらの因子を考慮した治療と対策を総合的に実施することによってそう痒を軽減することができると考えられていることを説明した（段野貴一郎、よくわかる透析患者のかゆみケア 改訂第2版, 金芳堂, 2005）。その上で申請者は、現在の国内における薬物治療では、内服では抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬をはじめとするそう痒に適応を持つ薬剤が使用されていること、外用剤としては、炎症性症状（湿疹、皮膚炎等）に対しては副腎皮質ホルモンが使用され、皮膚乾燥（乾皮症等）を伴う場合には保湿剤が使用されていることから、皮膚におけるそう痒に対する治療が中心に行われており、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）に組み入れられた患者のそう痒に対するベース治療薬は下表のとおりであり、国内の血液透析患者における難治性そう痒症に対する治療は、内服剤・外用剤を中心にそう痒の治療が行われていると考えられることを説明した。

表 国内プラセボ対照試験におけるそう痒に対する治療薬の使用状況

外用剤	ステロイド	95 (17.4%)
	抗ヒスタミン薬	130 (23.8%)
	保湿剤	88 (16.1%)
	その他	124 (22.7%)
		359 (65.6%)
内服剤	抗ヒスタミン薬	148 (27.1%)
	抗アレルギー薬	313 (57.2%)
	その他	12 (2.2%)
		429 (78.4%)
注射剤	抗ヒスタミン薬	22 (4.0%)
	抗アレルギー薬	0
	その他	170 (31.1%)
		181 (33.1%)
計		547

例数 (%)

以上を踏まえ申請者は、本剤は、抗ヒスタミン薬やステロイド外用薬等の既存治療とは異なり、中枢神経系のオピオイド  $\kappa$  受容体を活性化して、そう痒を抑制することが機序として考えられており、既存治療が十分に奏効していない場合も報告（日本透析医学会統計調査委員会、透析会誌, 34: 1-31, 2001、大森健太郎ら、透析会誌, 34: 1469-1477, 2001）されていることから、難治性そう痒症に対する新たな治療上の選択肢になると考えることを説明した。

機構は、既存治療で効果不十分な難治性そう痒症に対し、新たな薬理作用を持つ本剤を治療の選択肢として臨床現場に提供する意義はあると考える。しかしながら、本剤はオピオイド受容体アゴニストであり、中枢神経系及び内分泌系の有害事象も多く認められていることから、既存治療を十分かつ適切に実施してもそう痒がコントロールできない患者を投与対象とし、ベネフィット・リスクを十分に勘案した上で投与すべきと考える（「(4) 安全性について」の項参照）。

(2) 本剤の有効性及び安全性に対する血液透析の影響について

機構は、本剤投与と血液透析の施行時期により、有効性及び安全性に差異が生じる可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、有効性について血液透析の直前/直後のそう痒の程度 (VAS 値) に関する評価を実施していないため、直接的に比較することは困難であるが、国内プラセボ対照試験 (前期第 II 相臨床試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02)、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) 及び検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04)) を対象として、投与期間後半 7 日間から投与終了後 1 日目までの VAS 値について、① 透析翌日の朝の VAS 値と透析日の朝 (前回の透析から最も時間の経過している時点) の VAS 値の差の平均値、② 透析日の夕方 (透析終了から最も時間の近い時点) の VAS 値と透析前日の夕方の VAS 値の差の平均値、③ 透析日の夕方の VAS 値と透析日の朝の VAS 値の差の平均値を比較した結果は下表のとおりであり、①～③における VAS 値の差の平均値について、明らかな差は認められなかったことを説明した。

表 透析前日 (夕)、透析日 (朝・夕)、透析翌日 (朝) の VAS 値 (mm)

	用量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	VAS 値 (mm)			
		透析前日の夕方	透析日の朝	透析日の夕方	透析翌日の朝
前期第 II 相臨床試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02)	0	44.99 $\pm$ 23.97 (94)	43.53 $\pm$ 25.03 (93)	49.88 $\pm$ 23.89 (92)	47.85 $\pm$ 23.87 (96)
	5	34.07 $\pm$ 25.03 (86)	33.62 $\pm$ 25.76 (85)	32.87 $\pm$ 25.70 (85)	35.91 $\pm$ 26.27 (86)
	10	43.71 $\pm$ 27.30 (48)	43.47 $\pm$ 27.15 (47)	48.77 $\pm$ 29.88 (47)	47.30 $\pm$ 28.75 (47)
用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03)	0	47.32 $\pm$ 27.12 (84)	57.26 $\pm$ 26.97 (84)	53.83 $\pm$ 27.87 (84)	55.89 $\pm$ 26.46 (84)
	1.25	47.55 $\pm$ 25.29 (92)	48.13 $\pm$ 24.39 (93)	51.54 $\pm$ 24.92 (92)	52.08 $\pm$ 23.76 (92)
	2.5	50.83 $\pm$ 25.96 (86)	51.63 $\pm$ 21.73 (87)	53.00 $\pm$ 23.54 (87)	52.73 $\pm$ 23.43 (86)
	5	47.80 $\pm$ 23.45 (87)	49.38 $\pm$ 25.13 (87)	48.36 $\pm$ 22.19 (87)	51.60 $\pm$ 23.49 (87)
検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04)	0	48.87 $\pm$ 25.46 (309)	53.88 $\pm$ 25.75 (309)	53.16 $\pm$ 25.46 (309)	53.57 $\pm$ 26.27 (309)
	2.5	43.10 $\pm$ 26.62 (322)	46.87 $\pm$ 25.80 (325)	46.22 $\pm$ 26.54 (325)	47.75 $\pm$ 25.91 (322)
	5	41.63 $\pm$ 26.16 (323)	44.18 $\pm$ 25.40 (327)	44.91 $\pm$ 26.14 (327)	45.88 $\pm$ 25.56 (323)

平均値  $\pm$  標準偏差 (測定ポイント数)

表 透析前後での 2 点の VAS 値 (mm) の差の平均値

	用量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	VAS 値の差 (mm)		
		① (透析翌日 (朝) - 透析日 (朝))	② (透析日 (夕) - 透析前日 (夕))	③ (透析日 (夕) - 透析日 (朝))
前期第 II 相臨床試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02)	0	4.31 $\pm$ 20.03 (93)	6.42 $\pm$ 22.52 (65)	5.89 $\pm$ 21.30 (92)
	5	2.55 $\pm$ 21.38 (85)	1.44 $\pm$ 13.89 (62)	-0.75 $\pm$ 19.58 (85)
	10	2.48 $\pm$ 22.53 (46)	8.19 $\pm$ 18.34 (32)	5.30 $\pm$ 17.56 (47)
用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03)	0	-1.37 $\pm$ 15.56 (84)	5.03 $\pm$ 17.32 (59)	-3.43 $\pm$ 21.29 (84)
	1.25	3.47 $\pm$ 19.58 (92)	4.75 $\pm$ 14.51 (64)	2.93 $\pm$ 17.55 (92)
	2.5	1.05 $\pm$ 13.84 (87)	3.70 $\pm$ 15.92 (63)	1.37 $\pm$ 15.37 (87)
	5	2.22 $\pm$ 21.05 (87)	3.57 $\pm$ 14.04 (61)	-1.02 $\pm$ 15.83 (87)
検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04)	0	-0.07 $\pm$ 16.32 (307)	3.20 $\pm$ 18.61 (216)	-0.72 $\pm$ 23.34 (309)
	2.5	0.83 $\pm$ 16.87 (323)	3.32 $\pm$ 17.78 (226)	-0.66 $\pm$ 20.76 (325)
	5	1.27 $\pm$ 16.50 (325)	3.34 $\pm$ 15.62 (229)	0.72 $\pm$ 19.41 (327)

平均値  $\pm$  標準偏差 (測定ポイント数)

また、安全性については、血液透析日と有害事象発現日の関係が調査可能であった国内プラセボ対照試験 (前期第 II 相臨床試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02)、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) 及び検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04)) を対象として、発現した有害事象及び因果関係の否定できない有害事象の「発現日をもとにした発現件数」を透析日と非透析日に区分して比較した結果、本剤群では、透析日及び非透析日に発現した有害事象 (総発現件数: 494 件) はそれぞれ 43.7 % (216/494 件) 及び 30.8 % (152/494 件) 件、因果関係の否定できない有害事象 (総発現件数: 175 件) はそれぞれ 52.0 % (91/175 件) 及び 37.1 % (65/175 件) で、いずれも非透析日より透析日で多く発現していること、プラセボ



群では、透析日及び非透析日に発現した有害事象はそれぞれ 19.6 % (97/494 件) 及び 5.9 % (29/494 件)、因果関係の否定できない有害事象はそれぞれ 8.6 % (15/175 件) 及び 2.3 % (4/175 件) であり、本剤群と同様に透析日で高くなる傾向が認められていること、プラセボ対照試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04) では本剤群において、透析日及び非透析日に鼻咽頭炎がそれぞれ 25 及び 13 件、不眠症がそれぞれ 39 及び 15 件と透析日に多く認められているが、鼻咽頭炎についてはプラセボ群でもそれぞれ 28 及び 4 件と透析日で多く認められていること、不眠症については、臨床試験では投与初日を透析日と規定していたため、発現日が投与初日であった不眠症を除いた結果、それぞれ 12 及び 15 件であったことから、不眠症が透析日で多く認められる事象ではないと考えることを説明した。その上で申請者は、透析日に有害事象発現率が高くなった原因として、透析日には患者の状態を逐次観察、記録することから、安全性情報が記録されやすかったことが考えられることを説明し、血液透析が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

機構は、血液透析の回数 (週 3 回、週 2 回) の相違が、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、血液透析の回数について、維持透析では週 3 回が標準 (92.8 %) であり、週 2 回の透析を行っている患者は 6.4 % と少ないと報告されていること (日本透析医学会 統計調査委員会編, *図説わが国の慢性透析療法の現況*, 2003)、本剤の長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) においても、週 2 回透析患者は 1.4 % (3/211 例) のみであり、各症例について本剤の有効性及び安全性について「血液透析回数が週 3 回の患者」の場合と明らかに異なる傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤の薬物動態に対する血液透析の影響について検討した結果 (「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照) も考慮すると、血液透析の回数、時期及び透析時間により本剤の有効性及び安全性に大きな変動が生じる可能性は低いと考えるが、実施された国内臨床試験においては、血液透析を週 3 回実施している症例がほとんどであったことから、本剤の投与タイミングや血液透析の時期については、臨床現場に十分な情報を提供することが必要と考える。また、国内臨床試験では、血液透析回数や透析時間が大部分の症例で類似していたことから、本剤の服用時期、血液透析の回数、時間及び時期による有効性及び安全性への影響について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### (3) 用法・用量について

機構は、検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04) では、本剤 5  $\mu$ g 及び 2.5  $\mu$ g のプラセボに対する優越性が認められているが、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) では、本剤 2.5  $\mu$ g と 5  $\mu$ g の有効性が異なる可能性が示唆されたことから、試験間で相違が認められた原因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) では、1 群 25 例という比較的少数例で実施しており、各用量群での統計的な有意差を示すことを目的としていなかったこと、また、前期第 II 相試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02) ではプラセボ効果が高く認められたことから、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) においてはプラセボ効果を低減させることを目的として、二重盲検下での治験薬投与期間に先立ち、単盲検下でのプラセボ投与期間を設定し、プラセボ反応例として平均 VAS 値が 20 mm 以上減少した症例を除外したところ、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) は前期第 II 相試験 (5.3.5.1-1-1: 820UPC02) 及び検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04) と比較して、各投与群とも VAS 変化量が 2~12 mm

程度減少する成績となり、群間差が検出しにくくなった可能性もあると考えられることを説明した。

機構は、本剤 2.5 µg の安全性について 5 µg 投与時と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）における有害事象について併合解析したときの本剤 2.5、5 µg 又はプラセボ群における因果関係の有無別の有害事象の発現状況等は下表のとおりであり、有害事象は 5 µg 群で増加する傾向が認められ、副作用は用量依存的に増加する傾向が認められたこと、中等度以上の事象については、2.5 µg 群と 5 µg 群における発現率に差異は認められなかったこと、重篤な有害事象及び有害事象に伴う中止例については各群で差異は認められなかったこと、重篤又は高度な有害事象については例数が少なく群間差を検討できなかったことを説明した。

表 国内プラセボ対照試験因果関係別の有害事象の要約（820UPC02、820UPC03、820UPC04）

項目		プラセボ対照試験（併合解析）		
		投与量（µg/日）		
		2.5	5	プラセボ
対象例数		141	177	171
発現例数	有害事象	67 (47.5%)	120 (67.8%)	88 (51.5%)
	因果関係が否定できない有害事象	35 (24.8%)	70 (39.5%)	28 (16.4%)
重篤な事象発現例数	有害事象	5 (3.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)
	因果関係が否定できない有害事象	1 (0.7%)	0	0
高度な事象発現例数	有害事象	2 (1.4%)	1 (0.6%)	0
	因果関係が否定できない有害事象	0	1 (0.6%)	0
中等度以上の事象の発現例数	有害事象	12 (8.5%)	14 (7.9%)	11 (6.4%)
	因果関係が否定できない有害事象	7 (5.0%)	8 (4.5%)	1 (0.6%)
中止例数	有害事象	3 (2.1%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)
	因果関係が否定できない有害事象	3 (2.1%)	6 (3.4%)	0
治験薬の休薬例数	有害事象	1 (0.7%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)
	因果関係が否定できない有害事象	0	4 (2.3%)	0

また申請者は、プラセボ群と比較して本剤群で 2 倍以上の発現頻度であり、用量依存性を示した事象は不眠症のみであったが、中等度以上の症例は、2.5 µg 群で 12.5 %（1/8 例）、5 µg 群で 12.1 %（4/33 例）であり、両群で差異は認められなかったことを説明し、本剤 2.5 µg 群と 5 µg 群において、有害事象の発現頻度に差異は認められたものの、日常生活に支障をきたす事象又は服薬を中止せざるを得ない事象については群間で差はなく、臨床上大きな問題はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内臨床試験成績より本剤 5 µg の有効性が示されており、安全性についても 2.5 µg との間に臨床上問題となる差異はないと考えられることから、臨床における推奨用量（開始用量）は 5 µg とし、有害事象の発現等により 5 µg の継続投与が困難であると判断された場合には、2.5 µg へ適宜減量できると設定することが適切であると考えたことを説明した。

機構は、検証的試験（5.3.5.1-3: 820UPC04）の結果から、本剤 2.5 µg 及び 5 µg の有効性は認められていること、安全性については、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）の結果から、有害事象発現率は、2.5 µg で 47.5 %（67/141 例）、5 µg で 67.8 %（120/177 例）と用量依存的に増加しており、患者の QOL に影響すると考えられる不眠症の有害事象発現につい

ては本剤2.5 µgで5.7 % (8/141例)、5 µgで18.6 % (33/177例) と本剤5 µgで高く認められていること、睡眠導入剤等の投与が必要であった症例が本剤2.5 µg群0例に対し、5 µg群8例に認められていること等を踏まえると、本剤の開始及び維持用量は2.5 µgと設定することが適切と考える。また機構は、一方で、用量探索試験 (5.3.5.1-2-1: 820UPC03) におけるVAS変化量では、本剤2.5 µg 群よりも5 µg群で高い改善効果が示唆されていること、より難治性の患者においては、高用量が必要になる可能性が想定されること、両群間で有害事象に差は認められるものの、多くは軽度であり安全性上重大な問題が生じるような差異ではないと考えられることから、本剤の効果が不十分で忍容性に問題がない場合には5 µgまで増量可能と設定することが適切ではないかと考える。この点については専門協議での検討を踏まえて最終的に判断することとしたい。

#### (4) 安全性について

##### 1) 睡眠への影響について

機構は、本剤投与目的の一つは夜間のそう痒を改善することで、患者のQOLを改善することにあると考えているが、臨床試験において不眠症が高頻度で認められ、一方で傾眠も認められていることから、これら事象の発現頻度、用量依存性、発現時期等を説明し、臨床上問題がないか申請者に見解を求めた。

申請者は、不眠症と傾眠の発現機序については、本剤のオピオイド κ 受容体作動薬としての薬理作用によるものと考えられること (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)、血液透析患者を対象とした本剤の臨床試験 (5.3.3.2-1: 820UPC01、5.3.3.2-2: 820UPC06、5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04 及び 5.3.5.2-1: 820UPC05) における不眠症及び傾眠の有害事象発現率及びその重症度は、下表のとおりであり、不眠症については用量依存的に発現率が増加したが、傾眠の発現率について用量依存性は認められなかったこと、重症度については、いずれの事象も多くが軽度であったこと、また、発現時期については、本剤投与後 1 週間以内で発現した症例が多く (不眠症: 77.2 % (78/101 例)、傾眠: 68.2 % (15/22 例))、比較的早期に発現する傾向が認められ、その持続時間については両事象ともに多くの症例で 1 ヶ月以内に回復したこと、なお、本剤の休薬又は減量が 29.7 % (30/101 例) 及び睡眠導入剤の投与等の処置が 36.6 % (37/101 例) に実施されたことを説明した。

表 不眠症の発現率と重症度 (有害事象)

用量	プラセボ (171 例)	1.25 µg (31 例)	2.5 µg (149 例)	5 µg (396 例)	10 µg (33 例)
	2.9 % (5 例)	3.2 % (1 例)	5.4 % (8 例)	20.2 % (80 例)	36.4 % (12 例)
軽度	2.9 % (5 例)	0 % (0 例)	4.7 % (7 例)	15.9 % (63 例)	12.1 % (4 例)
中等度	0 % (0 例)	3.2 % (1 例)	0.7 % (1 例)	4.0 % (16 例)	24.2 % (8 例)
高度	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0.3 % (1 例)	0 % (0 例)

表 傾眠の発現率と重症度 (有害事象)

用量	プラセボ (171 例)	1.25 µg (31 例)	2.5 µg (149 例)	5 µg (396 例)	10 µg (33 例)
	1.8 % (3 例)	3.2 % (1 例)	3.4 % (5 例)	3.5 % (14 例)	6.1 % (2 例)
軽度	1.8 % (3 例)	3.2 % (1 例)	3.4 % (5 例)	3.0 % (12 例)	3.0 % (1 例)
中等度	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0.5 % (2 例)	3.0 % (1 例)
高度	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)	0 % (0 例)

また申請者は、健康成人を対象とした臨床試験 (5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2: 820P1C01、5.3.1.1-2: 820P1C02) では臨床用量より高用量 (10、20 及び 40 µg) を投与しており、不眠症及び傾眠の有害事

象発現率は、不眠症で 10 µg 群 4.2 % (1/24 例)、20 µg 群 58.3 % (7/12 例)、40 µg 群 83.3 % (5/6 例)、傾眠で 10 µg 群 4.2 % (1/24 例)、20 µg 群 41.7 % (5/12 例)、40 µg 群 33.3 % (2/6 例) と用量依存的に高頻度に認められたことを説明し、血液透析患者に対し本剤を原則夕食後に投与したことにより不眠症が発現しやすかった可能性や傾眠の発現時期が就寝時と重なったため有害事象として捉えにくかった可能性は否定できないものの、本剤による不眠作用と傾眠との相関は、臨床用量付近 (2.5~5 µg) から不眠症が認められ、高用量では、不眠症に加え、傾眠が発現すると考えられることを説明した。

そして申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) に関して、不眠症が認められた症例のうち 65.9 % (27/41 例) の症例は本剤を減量・休薬していないこと、不眠症のため本剤が減量又は休薬された 14 例のうち、85.9 % (12/14 例) で回復又は軽快が認められ、治験が継続された症例の割合は 42.9 % (6/14 例) であったこと、睡眠導入剤等を投与したのは 53.3 % (24/45 例) に認められたことを説明した。なお、傾眠を発症した患者は国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) では 3.3 % (7/211 例) に認められたが、中等度の 1 例については投与中止により回復し、その他の症例については、無処置で回復したことを説明した。

さらに申請者は、不眠症の有無による本剤の有効性を検討するため、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) における夜間の VAS 値の変化量について、不眠症 (因果関係の否定できない有害事象) の有無及び不眠症の合併症<sup>14)</sup>の有無により差異は認められなかったことを説明した。

表 不眠症 (有害事象) の有無による夜間の VAS 値 (mm) の変化量 (FAS)

不眠症		2 週	4 週	12 週	24 週	36 週	52 週
なし	例数	165	160	150	132	124	116
		24.32 ± 22.00 [20.94, 27.70]	27.68 ± 23.89 [23.95, 31.41]	34.90 ± 26.14 [30.68, 39.11]	39.54 ± 25.60 [35.13, 43.95]	41.57 ± 24.84 [37.16, 45.99]	43.16 ± 25.56 [38.46, 47.86]
あり	例数	43	38	34	31	31	29
		23.88 ± 20.78 [17.49, 30.28]	27.20 ± 22.40 [19.83, 34.56]	35.39 ± 20.77 [28.15, 42.64]	42.35 ± 25.03 [33.17, 51.53]	42.56 ± 24.92 [33.42, 51.70]	42.96 ± 29.01 [31.92, 53.99]

前観察期間 (後半 7 日間) に対する変化量、平均値 ± 標準偏差 [95 %信頼区間]

表 不眠症 (合併症) の有無による夜間の VAS 値 (mm) の変化量 (FAS)

不眠症		2 週	4 週	12 週	24 週	36 週	52 週
なし	例数	70	66	64	56	53	51
		23.53 ± 23.03 [18.04, 29.02]	27.15 ± 24.38 [21.15, 33.14]	32.47 ± 25.39 [26.13, 38.81]	37.41 ± 26.07 [30.43, 44.39]	40.90 ± 23.37 [34.46, 47.35]	44.53 ± 26.44 [37.09, 51.97]
あり	例数	138	132	120	107	102	94
		24.59 ± 21.08 [21.04, 28.13]	27.81 ± 23.22 [23.80, 31.81]	36.33 ± 25.08 [31.80, 40.86]	41.47 ± 25.12 [36.65, 46.28]	42.22 ± 25.57 [37.20, 47.24]	42.35 ± 26.14 [37.00, 47.71]

前観察期間 (後半 7 日間) に対する変化量、平均値 ± 標準偏差 [95 %信頼区間]

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により不眠症が発現するものの、その多くは軽度かつ無処置で本剤を投与継続できたこと、その他の症例についても減量・休薬等の処置により投与継続が可能であり、不眠により投与中止された症例は 2.0 % (12/609 例) であったこと、不眠症の有無に関わらず本剤の有効性は示されていることから、本剤投与による不眠症が有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。また、傾眠については、臨床用量で発現する可能性は高くはないと考えるが、添付文書において「眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。」と記載し、注意喚起を行

<sup>14)</sup> 治験薬投与前より不眠を合併している場合、合併症 (不眠) ありと定義した。

っていることを説明した。

機構は、本剤投与により不眠症及び傾眠が多く認められ、多くは軽度であるが、本剤 2.5 µg よりも 5 µg で有害事象が多く認められていること、本剤の休薬、減量及び睡眠導入剤等を投与することで、投与を継続することが可能となった症例が多いと考えられることから、本剤の開始用量は 2.5 µg とし、症状に応じて 5 µg に増量させることが適切と考える（「(3) 用法・用量について」の項参照）。しかしながら、本剤投与による不眠症の発現を考慮しても、本剤のベネフィットはリスクを上回るものであり、本剤投与の臨床的意義はあると考える。なお、これらの事象の発現状況については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える（「2) 不眠と精神系障害について」の項参照）。

## 2) 不眠と精神系障害について

機構は、他の疾患を対象とした臨床試験（XXXXXXXXXX試験）において、本薬投与により軽度の躁状態及び不眠が認められていることから、本剤の薬理作用を考慮した上で、躁状態が生じる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、躁状態には、モノアミン、特にドパミン及びアドレナリン神経系の機能亢進が関与していると考えられるが、本剤は選択的オピオイド κ 受容体作動薬であり、非臨床試験成績等から、脳内のドパミン及びセロトニンの遊離を抑制し、ノルアドレナリンの遊離に影響しない又は遊離を抑制すると考えられることを踏まえると（Berger B et al, *Br J Pharmacol*, 148: 795-806, 2006）、本剤はモノアミン作動性神経の機能を抑制すると考えられ、本剤投与により躁状態を引き起こす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本申請にあたり実施された国内臨床試験において認められた不眠について、躁状態によるものである可能性について説明を求めた。

申請者は、健康成人及び血液透析患者を対象とした国内臨床試験（5.3.3.1-1: C82001、5.3.3.1-2: 820P1C01、5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04、5.3.5.2-1: 820UPC05）において、不眠が認められた全症例（112 例）を対象に精神系障害に関連する有害事象の発現について検討したところ、8 例において精神系障害（気分変動 4 例、幻覚、初期不眠症、気分変動・抑うつ気分、幻覚・高揚状態各 1 例）が認められ、高揚状態については躁状態に関連した症状である可能性が高いが、不眠と躁状態の関連については不明であることを説明した。

機構は、本剤と精神系障害及び不眠の因果関係については現段階では不明であるが、症例数は少ないものの不眠と精神系障害の有害事象を併発した症例が存在することから、本剤投与の際には注意が必要と考える。なお、精神系障害の発現及び不眠との関連については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

## 3) 高プロラクチン血症について

機構は、非臨床試験及び臨床試験で本剤投与によるホルモン異常が認められており、臨床推奨用量である 5 µg でも血中プロラクチン上昇が認められていることから、これらの異常が臨床問題となる可能性及び長期投与によるリスクの増大の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、血液透析患者を対象とした短期試験（5.3.3.2-1: 820UPC01、5.3.3.2-2: 820UPC06、5.3.5.1-1-1: 820UPC02、5.3.5.1-2-1: 820UPC03、5.3.5.1-3: 820UPC04）における血中プロラクチン上昇の発現率は、本剤 1.25、2.5、5、10 µg 群及びプラセボ群でそれぞれ、0 % (0/31 例)、2.7 % (4/149 例)、2.7 % (5/185

例)、9.1% (3/33 例) 及び 0.6% (1/171 例) であり、臨床用量の 5 µg よりも高用量で発現率の上昇が認められたこと、5 µg を用いた長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) における発現頻度は 3.8% (8/211 例) で、長期投与時の発現率も同様であり、大幅な上昇は認められなかったこと、血中プロラクチン上昇の重症度は、いずれも軽度であり、長期投与により重症化する可能性は低いと考えられることを説明した。また申請者は、これらの症例において、プロラクチン上昇により他のホルモン数値 (テストステロン、遊離テストステロン、TSH、FT<sub>4</sub>) が変動する傾向は認められなかったこと、検証的試験 (5.3.5.1-3: 820UPC04) の 1 例において、プロラクチン上昇例で軽度の女性化乳房が認められ、本剤投与後に無処置で回復したが、非臨床試験及び上記臨床試験において、プロラクチン上昇による乳腺腺腫や下垂体腫瘍等の明らかな器質的変化は確認されていないことを説明し、本剤を臨床用量で投与した際の内分泌系への影響は軽度であり、ホルモン変動が臨床的に問題となる可能性及び長期投与時にリスクが増大する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤投与中の血中プロラクチンの上昇については、十分な注意が必要であり、適宜検査を実施することが望ましいと考える。また、血中プロラクチン上昇の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### (5) 依存性、耐性について

機構は、本剤がオピオイド受容体作動薬であることから、本剤と依存性及び耐性との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) を実施するにあたって、依存性評価小委員会を組織し、投与期間中及び投与終了後に問診を行い、依存性について検討した結果、精神依存性に関連すると思われる自覚症状を示す症例は 1 例も認められなかったこと、また身体依存性に関し、1 例で退薬症候の発現が疑われたが、当該事象は軽度の入眠時幻覚であり、退薬症候というより本剤の精神作用に基づく症状と考えられたことから、本剤に依存性はないと考える旨を説明した。なお、海外で実施された 52 週間本薬を静脈内投与した長期投与試験 (参考 5.3.5.2-2: STTOR004) においても、依存性及び退薬症状は認められていないことを併せて説明した。また、耐性については、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820UPC05) において、効果の減弱としての耐性<sup>15)</sup> が 5/211 例に認められ、1 例を除き 24~36 週以降投与 52 週まで VAS 値が悪化しており、1 例については投与 2 週以降悪化 (一時的に 36 週時点では改善) していたことから、患者の感受性又は投薬条件により耐性が形成され得ることが考えられたが、投与全例を対象とした有効性では耐性傾向は認められず、多くの症例において長期間本剤の有効性が維持されていたことを説明した。

機構は、非臨床試験においては弱いながらもオピオイド µ 受容体への結合が認められているが、臨床用量と同様の暴露量では依存性が認められていないこと、臨床試験での依存性に関する調査結果から、臨床用法・用量において明らかな依存性はないと考える。また、耐性について機構は、現時点で臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤長期投与時には、少数例ではあるが効果が減弱した症例が認められていることから、本剤を長期投与する際には、定期的に有効性及び安全性を観察し、漫然とした投与は避けるべきであると考え。なお、国内長期投与試験の結果は限られてい

<sup>15)</sup> 「段々、前程きかなくなったようですか。」との問いに「非常に」又は「かなり」と答えた症例

ることから、当該事項については、製造販売後調査でさらに検討が必要と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（C82001、820P1C01、820UPC02、820UPC01、820CPC01、820UPC02、820UPC03、820UPC04、820UPC05、820UPC06）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、820UPC02 が実施された一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書で認めていない代諾者による同意取得が行われており、その詳細も不明であったことから、該当する 2 症例について GCP 不適合とすることとした。

また、一部の治験実施医療機関において、当初、治験を行うことの見解を聴いた治験審査委員会の設置が GCP の規定に則っていなかったこと、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否を治験審査委員会に聴いていなかったこと等が認められた。治験依頼者については、適切な文書同意が行われていなかった症例があったにもかかわらず、手順書に従った適切なモニタリングの実施に不十分な点が認められた。なお、これらの治験実施医療機関及び治験依頼者に対する指摘事項については、資料の信頼性に影響を及ぼすものではないと判断した。

以上の結果から、GCP 不適合とした 2 症例について承認申請資料から削除した上で、審査を行うことについては支障のないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の血液透析患者における既存治療で効果不十分な難治性そう痒症に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、血液透析の時期、時間と本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、不眠症、傾眠、血中プロラクチン上昇の発現状況及び重症度、依存性及び耐性等の有害事象等については、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 20 年 10 月 7 日作成

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

### （1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に観察期間を 3 ヶ月以上とした使用成績調査を実施するとともに、観察期間を 1 年間とした特定使用成績調査を実施し、血液透析の実施方法（透析回数、透析時間、服薬から透析までの間隔）と本剤の有効性及び安全性の関係、不眠及び傾眠等の睡眠障害及び精神障害の発現状況、血中プロラクチン及び甲状腺ホルモン等への影響について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、上記内容について 3000 例を対象とした長期特定使用成績調査を実施し、調査項目、調査票等について上記内容を検討できるよう配慮し作成することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### （2）用法・用量について

本剤の用法・用量について、2.5 µg を開始及び維持用量とし、症状に応じて 5 µg まで増量可能とするという機構の考え方（本審査報告（1）Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略 4．臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要の審査の概略「（3）用法・用量について」の項参照）は、専門協議でも支持された。これを踏まえて機構は、申請者に用法・用量を変更するよう求めたところ、申請者は了承し、本剤の用法・用量を「通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩して 1 日 1 回 2.5 µg を夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 5 µg に増量することができる」に変更することを説明した。

なお、その他の点として、そう痒症を有する [ ] 患者を対象として実施された本薬（ [ ] ）の臨床試験成績（ [ ] ）が新たに提出されたが、機構は、当該試験における安全性は、本剤（経口製剤）と大きな相違は認められず、特に問題はないと考える。なお、本試験では [ ] が検証されていないが、その点について機構は、国内臨床試験成績から本剤（経口製剤）での有効性は示されていると考えており、本剤を承認する上で特に大きな問題はないと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物



由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- [用法・用量] 通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 µgを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて1日1回5 µgに増量することができる。