

審議結果報告書

平成 26 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノピコールカプセル 2.5 μ g
[一 般 名] ナルフラフィン塩酸塩
[申 請 者 名] 東レ・メディカル株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 21 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報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、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された。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 26 年 10 月 31 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] | ノピコールカプセル 2.5 μg |
| [一 般 名] | ナルフラフィン塩酸塩 |
| [申 請 者 名] | 東レ・メディカル株式会社 |
| [申 請 年 月 日] | 平成 25 年 10 月 25 日 |
| [剤 形 ・ 含 量] | 1 カプセル中にナルフラフィン塩酸塩 2.5 μg を含有する軟カプセル剤 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 |
| [特 記 事 項] | なし |
| [審 査 担 当 部] | 新薬審査第三部 |

審査結果

平成 26 年 10 月 31 日

[販 売 名] ノピコールカプセル 2.5 µg
[一 般 名] ナルフラフィン塩酸塩
[申 請 者 名] 東レ・メディカル株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性肝疾患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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、肝機能障害の程度が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、効果不十分により増量したときの有効性及び安全性、夜間頻尿、頻尿及び血中抗利尿ホルモン増加、総胆汁酸増加等の有害事象の発現状況、本剤に対する耐性及び依存性の発現リスク等については、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性肝疾患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、症状に応じて増量することができるが、1 日 1 回 5 µg を限度とする。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 18 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販 売 名] | ノピコールカプセル 2.5 µg |
| [一 般 名] | ナルフラフィン塩酸塩 |
| [申 請 者 名] | 東レ・メディカル株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 10 月 25 日 |
| [剤形・含量] | 1 カプセル中にナルフラフィン塩酸塩 2.5 µg を含有する軟カプセル剤 |
| [申請時効能・効果] | 慢性肝疾患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） |
| [申請時用法・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（ナルフラフィンとして 2.32 µg）を夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1 日 1 回 5 µg を限度とする。 |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお本邦では、「ノピコールカプセル 2.5 µg」（以下、「本剤」）と同一の製剤である「レミッチカプセル 2.5 µg」が既に承認されており、本申請において提出された資料には「レミッチカプセル 2.5 µg」の承認申請時添付資料¹⁾が含まれている。「レミッチカプセル 2.5 µg」の承認申請時添付資料¹⁾については、本剤と「レミッチカプセル 2.5 µg」は同一の製剤であることを踏まえ、評価済みとして取り扱うこととし、本報告書では、主に本申請にあたり新たに提出された資料に関する評価内容を記載した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、東レ株式会社によって合成された選択的 κ オピオイド受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分として含有する軟カプセル剤である。本邦において、本剤と同一製剤である「レミッチカプセル 2.5 µg」が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係る効能・効果で 2009 年 1 月に承認されている。慢性肝疾患患者における既存治療で効果不十分なそう痒症を対象とした開発のための臨床試験は、東レ株式会社により 20■年に開始され、今般、「慢性肝疾患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）」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、申請者より製造販売承認申請が行われた。

海外において、2014 年 8 月現在、本薬を有効成分とする製剤は慢性肝疾患患者におけるそう痒症に係る効能・効果で承認されていない。

なお、本剤と「レミッチカプセル 2.5 µg」は同一製剤であることから、両製剤の効能・効果が同一となるように今後整備を行う予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

¹⁾ 本申請における「レミッチカプセル 2.5 µg」の資料の使用に関する権利は、申請者が適切に取得している。

原薬のナルフラフィン塩酸塩は、東レ株式会社により原薬等登録原簿（MF登録番号 225MF10135）に登録されており、東レ株式会社より提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

(2) 製剤

製剤の処方、製造方法、並びに規格及び試験方法は「レミッチカプセル 2.5 µg」と同一である。

製剤の有効期間は「レミッチカプセル 2.5 µg」の安定性データに基づき、PTP（XXXXXXXXXXポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔）に包装し、アルミラミネート袋で遮光して室温保存するとき「レミッチカプセル 2.5 µg」と同じ 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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>

本申請にあたり、「レミッチカプセル 2.5 µg」承認申請時に提出された薬理試験成績に加えて、各種機能分子に対する *in vitro* 結合試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

① 本薬及び代謝物のオピオイド受容体以外の受容体、イオンチャネル又はトランスポーターに対する作用 (4.2.1.1-21、4.2.1.1-28)

ナルフラフィン塩酸塩（以下、「本薬」）の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーター²⁾に対する親和性を結合試験により検討したところ、本薬 1 µmol/L はオルファニン ORL₁ 受容体に対する [³H]ノシセプチンの結合を 47%抑制した。検討したその他の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへの特異的リガンドの結合に対する本薬 1 µmol/L による抑制は最大 25%であった。

本薬の代謝物である脱シクロプロピルメチル体（以下、「de-CPM」）、グルクロン酸抱合体（以下、「NFA-G」）及び脱シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体（以下、「de-CPM-G」）の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーター³⁾に対する親和性を結合試験により検討したところ、検討した受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへの特異的リガンドの結合に対する de-CPM、NFA-G 及び de-CPM-G 各 1 µmol/L による抑制は、それぞれ最大 23%、22%及び 31%であった。

²⁾ 検討された機能分子は、N 型 Ca²⁺チャネル、K_Aチャネル、K_{ATP}チャネル、アデノシントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーター、コリントランスポーター、ドパミントランスポーター、GABA トランスポーター、グリシントランスポーター、セロトニントランスポーター及び以下の受容体；β₁、β₂、B₂、CB₁、CRF₁、D₃、GABA_A（ベンゾジアゼピン結合部位、Cl⁻チャネル）、GABA_B、糖質コルチコイド、mGlu₂、mGlu₅、ストリキニーネ感受性グリシン、ニコチン型アセチルコリン、ORL₁、OX₁、P2X、P2Y、RyR3、5-HT_{2A}、5-HT₄

³⁾ 検討された機能分子は、L 型 Ca²⁺チャネル（ジヒドロピリジン受容体）、N 型 Ca²⁺チャネル、K_Aチャネル、K_{ATP}チャネル、アデノシントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーター、コリントランスポーター、ドパミントランスポーター、GABA トランスポーター、グリシントランスポーター、セロトニントランスポーター及び以下の受容体；A₁、A_{2A}、α₁、α₂、β₁、β₂、AT₂、心房性ナトリウム利尿因子、ボンベシン、B₂、CGRP₁、CB₁、CCR1、CCR2B、CCK₁（CCK_A）、CCK₂（CCK_B）、CRF₁、D₁、D_{2L}、D₃、GABA_A（GABA 結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、Cl⁻チャネル）、GABA_B、糖質コルチコイド、AMPA、カイニン酸、NMDA（アゴニスト結合部位、フェンシクリジン結合部位）、グルタミン酸（非選択的）、mGlu₂、mGlu₅、ストリキニーネ感受性グリシン、H₁、H₂、H₃、IL-1、CXCR1/2、CysLT₁、M₁、M₂、M₃、NK₁、NK₂、NK₃、Y₂、ニコチン型アセチルコリン、ORL₁、OX₁、PAF、P2X、P2Y、RyR3、5-HT₁、5-HT_{1A}、5-HT₂、5-HT_{2A}、5-HT₃、5-HT₄、Sigma、sst1、TNF、VIP₁、V_{1A}、V₂

<審査の概略>

機構は、本薬の慢性肝疾患患者におけるそう痒症に対する作用は、血液透析患者におけるそう痒症に対する作用機序と同様に、 κ オピオイド受容体を介していると考えられ（「4. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（1）本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）、本薬の薬理作用に関する新たな情報はなく、また提出された試験成績から薬理的に問題となる点は認められないと判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、「レミッチカプセル 2.5 μg 」承認申請時に提出された薬物動態試験成績に加えて、薬物相互作用に関する *in vitro* 試験の成績が提出された。

（1）薬物相互作用

ヒト P 糖タンパク質（以下、「P-gp」）を発現させたブタ腎上皮由来細胞（LLC-PK1 細胞）を用いて、P-gp を介した本薬の輸送に対する種々の薬物⁴⁾ の阻害作用を検討したとき、シクロスポリン A、タクロリムス、セチリジン二塩酸塩、ケトコナゾール及びベラパミル塩酸塩による 50% 以上の阻害が認められ、 IC_{50} はそれぞれ 1.18、1.10、300、0.223 及び 0.521 $\mu\text{mol/L}$ であった。これらの薬物について、臨床最大投与量における最高血漿中又は全血中非結合型濃度並びに理論的な最高消化管中濃度⁵⁾ と上記の IC_{50} を比較した結果、シクロスポリン A、ケトコナゾール及びベラパミル塩酸塩については、臨床 P-gp を介した本薬との薬物相互作用が生じる可能性がある⁶⁾ と判断された（4.2.2.6-3、4.2.2.6-4）。その上で申請者は、慢性肝疾患患者及び血液透析患者を対象とした臨床試験⁶⁾ において、シクロスポリン、ケトコナゾール及びベラパミル塩酸塩並びにその他の P-gp 阻害薬を併用していた被験者の薬物動態、安全性及び有効性に特段の問題は認められていないことを説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績等から新たな問題点は示唆されていないと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、「レミッチカプセル 2.5 μg 」承認申請時に提出された毒性試験成績に加えて、*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験の成績が提出された。

（1）光毒性試験

1) *In vitro* 光細胞毒性試験（4.2.3.7.7-1）

⁴⁾ 検討された薬物（最大濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ））は以下のとおり。

シクロスポリン A（10）、タクロリムス（50）、ヒドロコルチゾン（100）、セチリジン二塩酸塩（100）、フェキソフェナジン塩酸塩（100）、エリスロマイシン（100）、アモキシシリン三水合物（100）、セフジニル（100）、レボフロキサシン塩酸塩（30）、ケトコナゾール（30）、リトナビル（10）、アシクロビル（100）、ジゴキシン（100）、ベラパミル塩酸塩（100）

⁵⁾ 臨床最大投与量の 1 回量を 250 mL の水とともに投与し、消化管内で全量が溶解したと仮定したときの濃度。

⁶⁾ 5.3.3.2-1: 820CPC01 試験、5.3.3.2-2: 820HPC02 試験、5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、参考 5.3.5.4-3: 820UPC01 試験、参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験、参考 5.3.5.4-7: 820UPC05 試験、参考 5.3.5.4-8: 820UPC06 試験

マウス胎児由来線維芽細胞 (BALB/3T3 clone A31 細胞) に本薬を光非照射群で 0.037~1.0 mg/mL、光照射群で 0.0091~0.24 mg/mL 添加し、1 時間培養した後にソーラーシミュレータを用いて UVA 照射量として約 5 J/cm² の光照射を行った (陽性対照物質としてクロルプロマジン塩酸塩を使用)。ニュートラルレッド法により生細胞を測定したとき、光非照射群及び光照射群の IC₅₀ は 0.57 及び 0.030 mg/mL であり、photo irritation factor (光非照射群の IC₅₀/光照射群の IC₅₀) は 19 となったことから⁷⁾、本薬の光細胞毒性は陽性と判断されている。

2) ラット *in vivo* 光毒性試験 (4.2.3.7.7-2)

雄性 SD ラット (5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 又は 40 mg/kg を単回経口投与し、血漿中未変化体の最高濃度到達時間付近である投与約 1 時間後に UVA 照射量として約 5 J/cm² の紫外線照射を行った (陽性対照物質として 8-methoxypsoralen を使用)。照射 4、24、48 及び 72 時間後の観察において、光照射に関連する皮膚反応及び一般毒性の変化は認められなかったことから、本薬は *in vivo* 条件下で光毒性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、*in vitro* 試験において本薬が光毒性を有する可能性が示唆されたものの、*in vivo* 試験において光毒性は認められておらず、本薬が光毒性を有する可能性は極めて低いものとする。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、「レミッチカプセル 2.5 µg」承認申請時に提出された臨床薬理試験に関する資料に加えて、評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-3: ██████████ 試験)、日本人慢性肝疾患患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-2: 820HPC02 試験)、第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820HPC04 試験) の成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした Thorough QT 試験 (参考 5.3.4.1-1: ██████████ 試験) 等の成績が提出された。血漿中未変化体、脱シクロプロピルメチル体 (以下、「de-CPM」)、グルクロン酸抱合体 (以下、「NFA-G」) 及び脱シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体 (以下、「de-CPM-G」) 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (定量下限: 未変化体 0.002 ng/mL、de-CPM 0.00447~0.005 ng/mL、NFA-G 0.005 ng/mL、de-CPM-G 0.02 ng/mL) により測定された。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) 健康成人における検討

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、「ノピコールカプセル 2.5 µg」 (以下、「本剤」) 5 又は 10 µg を投与 1 及び 8 日目に 1 日 1 回朝空腹時経口投与、投与 2~7 日目に 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のトラフ値は投与 6 日目まで上昇し、その後ほぼ一定であった。また、投与 1 及び 8 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。なお、血漿中 NFA-G、de-CPM 及び de-CPM-G 濃度はすべての測定時点で定量下限 (それぞれ 0.00447、0.005 及び 0.02 ng/mL) 未満又は定量下限付近であった (5.3.3.1-3: ██████████ 試験)。

⁷⁾ Photo irritation factor が 5 以上であった場合に光細胞毒性陽性と判断することとされていた。

表1 日本人健康成人に本剤を経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ
(5.3.3.1-3: 試験)

| | | 評価例数 | t _{max} (h) ^{a)} | C _{max} (pg/mL) | AUC (pg·h/mL) ^{b)} | t _{1/2} (h) |
|---------|------|------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 5 µg 群 | 1 日目 | 8 | 2.50 (1.00, 4.00) | 5.746 ± 1.337 | 48.788 ± 17.737 | 7.194 ± 2.744 |
| | 8 日目 | 8 | 2.50 (2.00, 3.00) | 10.283 ± 1.982 | 91.081 ± 17.034 | 10.051 ± 2.595 |
| 10 µg 群 | 1 日目 | 8 | 3.00 (2.00, 4.00) | 9.971 ± 1.392 | 101.465 ± 15.477 | 7.749 ± 2.023 |
| | 8 日目 | 6 | 2.00 (1.00, 6.00) | 18.933 ± 3.181 | 169.403 ± 23.867 | 12.197 ± 2.266 |

平均値 ± 標準偏差

投与 1 及び 8 日目: 1 日 1 回投与、投与 2~7 日目: 1 日 2 回投与

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 1 日目: AUC_{0-24h}、8 日目: AUC_{0-12h}

(2) 患者における検討

難治性のそう痒症を有する日本人慢性肝疾患患者⁸⁾ (薬物動態評価例数 106 例) を対象に、本剤 2.5、5 又は 10 µg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与期間 15 日目及び 29 日目 (最終投与日翌日) における血漿中未変化体、NFA-G 及び de-CPM 濃度⁹⁾ は表 2 のとおりであり、いずれも 15 日目と 29 日目で同程度であった (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験)。

表2 難治性のそう痒症を有する日本人慢性肝疾患患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中薬物濃度 (pg/mL) (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験)

| | | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | 10 µg 群 |
|--------|-------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 未変化体 | 15 日目 | 2.134 ± 1.744 (36) | 4.748 ± 2.471 (28) | 9.660 ± 4.430 (32) |
| | 29 日目 | 2.025 ± 1.431 (36) | 4.873 ± 2.114 (27) | 10.279 ± 4.007 (27) |
| NFA-G | 15 日目 | 0.658 ± 2.300 (36) | 2.657 ± 4.569 (28) | 5.319 ± 8.942 (32) |
| | 29 日目 | 0.745 ± 2.577 (36) | 3.049 ± 5.576 (27) | 6.116 ± 8.463 (27) |
| de-CPM | 15 日目 | BLQ (36) | BLQ (28) | 0.192 ± 1.084 (32) |
| | 29 日目 | BLQ (36) | BLQ (27) | 0.188 ± 0.978 (27) |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

BLQ: 全例で定量下限未満

Child-Pugh 分類グレード B の日本人肝硬変患者¹⁰⁾ (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 2.5 又は 5 µg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体の最高濃度到達時間 (以下、「t_{max}」) はいずれも 1.00 時間後 (中央値) であり、最高濃度 (以下、「C_{max}」) はそれぞれ 6.36 ± 2.62 及び 11.71 ± 4.45 pg/mL、0 から最終定量時点までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-last}」) はそれぞれ 56.9 ± 30.6 及び 120.7 ± 60.0 pg·h/mL、消失半減期 (以下、「t_{1/2}」) はそれぞれ 17.52 ± 10.69 及び 14.59 ± 5.27 時間であった (5.3.3.2-2: 820HPC02 試験)。

難治性のそう痒症を有する日本人慢性肝疾患患者¹¹⁾ (薬物動態評価例数 120 例) を対象に、本剤 5 µg¹²⁾ を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、投与 2 週目以降 52 週目までにおける血漿中未変化体濃度¹³⁾ は 4.907~5.180 pg/mL、血漿中 NFA-G 濃度は 2.256~2.916 pg/mL であり、投与 2 週目以降、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。なお、血漿中 de-CPM 濃度はほとんどの測定時点で定量下限 (0.005 ng/mL) 未満であった (5.3.5.2-1: 820HPC04 試験)。

⁸⁾ 肝機能に関連する主な選択基準として、以下に該当する患者と設定された。

① 総ビリルビン 3.0 mg/dL 以下 (原発性胆汁性肝硬変及び原発性硬化性胆管炎の患者では 10 mg/dL 以下)

② アルブミン 2.8 g/dL 以上 ③ プロトロンビン活性値 40% 以上

④ 薬物治療等で、肝性脳症、腹水が発現せず安定した状態にある

⁹⁾ 採血時刻は具体的に規定されていなかった。前日の投与から採血までの間隔 (評価時点ごとの各群の平均値) は 13.9~14.3 時間の範囲であった。

¹⁰⁾ Child-Pugh 分類グレード B 又は C の慢性肝疾患患者を対象として計画されたが、実際に組み入れられたのはグレード B の肝硬変患者のみであった。

¹¹⁾ 肝機能に関連する主な選択基準として、以下に該当する患者と設定された。

① 総ビリルビン 3.0 mg/dL 以下 (原発性胆汁性肝硬変及び原発性硬化性胆管炎の患者では 10 mg/dL 以下)

② アルブミン 2.8 g/dL 以上 ③ プロトロンビン活性値 40% 以上 ④ 脳症なし ⑤ 腹水なし

¹²⁾ 有害事象が発現した場合、医師の判断による 2.5 µg への減量は可能とされた。

¹³⁾ 採血時刻は具体的に規定されていなかった。前日の投与から採血までの間隔 (評価時点ごとの平均値) は 13.8~14.1 時間の範囲であった。

(3) 薬力学試験

外国人健康成人（薬力学評価例数 63 例）を対象に、プラセボ、ナルフラフィン塩酸塩（以下、「本薬」）5 又は 20 µg を単回静脈内投与、若しくはプラセボ又はモキシフロキサシン（以下、「MOX」、陽性対照）400 mg を空腹時単回経口投与し、QTcF 間隔に及ぼす影響を交叉比較法により検討した¹⁴⁾。本薬 5 µg 群及び 20 µg 群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は表 3 のとおりであり、90%信頼区間の上限はいずれの時点においても事前に設定した値である 10 ms を下回ったことから、本薬は QT 間隔の延長作用を有しないと判断されている。また、本薬 5 µg 群及び 20 µg 群において QTcF 間隔が短縮する傾向が認められているものの、慢性肝疾患患者及び血液透析患者を対象とした臨床試験並びに「レミッチカプセル 2.5 µg」の製造販売後安全性情報（集計期間：平成 21 年 1 月 21 日～平成 26 年 1 月 20 日）における QT 間隔短縮及び催不整脈作用に関連する有害事象¹⁵⁾の発現状況を検討し、本剤による QT 間隔短縮が臨床上的問題となる可能性は低いと考えられている（参考 5.3.4.1-1: 試験）。

表 3 外国人健康成人に本薬を単回静脈内投与又は MOX を単回経口投与したときの QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（参考 5.3.4.1-1: 試験）

| 測定時点 ^{a)} | 本薬 5 µg 群 | 本薬 20 µg 群 | MOX 群 |
|--|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 5 min | -0.27 [-3.21, 2.68] (59) | -0.88 [-3.79, 2.03] (62) | 7.60 [4.66, 10.53] (60) |
| 10 min | 2.44 [-1.12, 6.00] (60) | -0.01 [-3.54, 3.51] (62) | 12.67 [9.11, 16.22] (60) |
| 15 min | 0.05 [-3.09, 3.19] (60) | 0.64 [-2.48, 3.76] (62) | 11.17 [8.02, 14.31] (60) |
| 30 min | 2.39 [-1.19, 5.97] (61) | 2.57 [-1.00, 6.14] (62) | 10.53 [6.93, 14.13] (60) |
| 1 h | 2.62 [-0.55, 5.80] (62) | 1.60 [-1.58, 4.79] (61) | 8.98 [5.78, 12.18] (60) |
| 2 h | 2.41 [-1.02, 5.84] (62) | 6.06 [2.62, 9.51] (61) | 10.29 [6.84, 13.73] (61) |
| 4 h | -2.84 [-6.32, 0.64] (62) | -1.27 [-4.75, 2.21] (62) | 9.93 [6.43, 13.42] (61) |
| 7 h | -7.15 [-10.60, -3.71] (61) | -4.57 [-8.01, -1.13] (62) | 4.50 [1.03, 7.96] (60) |
| 10 h | -3.90 [-7.43, -0.36] (62) | -4.18 [-7.73, -0.62] (61) | 5.17 [1.60, 8.74] (60) |
| t _{max} (h) ^{b)} | 0.08 (0.08, 0.17) (65) | 0.08 (0.08, 0.18) (67) | |
| C _{max} (pg/mL) ^{c)} | 27.16 ± 12.62 (65) | 120.24 ± 58.37 (67) | |

最小二乗平均値 [90%信頼区間] (ms) () 内は評価例数

a) 本薬群については投与時点を、MOX 群については投与 2 時間後を 0 としている。

b) 中央値 (最小値, 最大値) c) 平均値 ± 標準偏差

<審査の概略>

慢性肝疾患患者における本剤の薬物動態について

機構は、慢性肝疾患患者における本剤の薬物動態について説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

健康成人、Child-Pugh 分類グレード A（軽度肝機能障害）及びグレード B（中等度肝機能障害）の患者に対し本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。5 µg 投与時に、グレード A の患者では健康成人と比較して大きな差は認められなかったが、グレード B の患者では健康成人と比較して血漿中未変化体の曝露量が上昇する傾向が認められた。このことから、Child-Pugh 分類グレード C（重度肝機能障害）の患者においては、グレード B の患者よりも血漿中未変化体の曝露量が大きくなる可能性があると考えられる。

¹⁴⁾ 日本人における本薬静脈内投与時の薬物動態は検討されていないが、経口投与時の薬物動態に日本人と外国人で大きな違いは認められていない。

¹⁵⁾ MedDRA を用いて以下の PT と定義された。

QT 間隔短縮に関連する有害事象: 「心室頻脈」、「心室細動」、「失神」、「心房細動」及び「突然死」を含む PT 並びに心電図 QT 短縮、心電図 QT 間隔異常

催不整脈作用に関連する有害事象: SMQ 「不整脈用語 (徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む)」及び「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」に含まれるすべての PT

表 4 本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ
(5.3.3.1-2: 820P1C01 試験、5.3.3.1-3: ██████████ 試験、5.3.3.2-1: 820CPC01 試験、5.3.3.2-2: 820HPC02 試験)

| 投与量 | 対象 | 評価例数 | C _{max} (pg/mL) | AUC _{0-last} (pg·h/mL) | AUC _{0-∞} (pg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------|---------------------------------------|------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|
| 5 μg | 健康成人 ^{a)} | 8 | 5.75 ± 1.34 | 37.79 ± 12.42 | 63.26 ± 20.93 | 7.19 ± 2.74 |
| | Child-Pugh 分類グレード A の患者 ^{b)} | 6 | 6.76 ± 2.03 | 40.41 ± 17.22 | 58.06 ± 26.28 | 6.61 ± 2.46 |
| | Child-Pugh 分類グレード B の患者 ^{c)} | 14 | 11.71 ± 4.45 | 120.7 ± 60.0 | 197.7 ± 97.0 | 14.59 ± 5.27 |
| 20 μg | 健康成人 ^{d)} | 6 | 28.8 ± 5.1 | 324 ± 79 | 397 ± 120 | 9.08 ± 2.20 |

平均値 ± 標準偏差

a) ██████████ 試験の初回投与時 b) 820CPC01 試験 c) 820HPC02 試験 d) 820P1C01 試験の初回投与時

本剤の開発にあたっては、820HPC02 試験において Child-Pugh 分類グレード B 及び C の患者における薬物動態を検討する計画であったが、当該試験に組み入れられた被験者はグレード B の患者のみであった。しかしながら、当該試験における 2.5 μg 群及び 5 μg 群の各 2 例は、臨床検査値及び有害事象の記録に基づくと本剤投与直前にグレード C に推移していたと推定されたことから、少数例での検討ではあるものの、当該被験者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータをその他の被験者と比較した(表 5、図 1)。その結果、投与直前にグレード C になっていたと推定される被験者において血漿中未変化体曝露量が上昇する傾向が認められたものの、いずれもグレード B の被験者における分布の範囲内であり、曝露量は健康成人において忍容性が確認されている 20 μg 投与時(表 4)と比較して低値であった。また、当該被験者において、安全性に関して特段の問題は認められなかった。

表 5 本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (5.3.3.2-2: 820HPC02 試験)

| 投与量 | 本剤投与直前の Child-Pugh 分類 | 評価例数 | C _{max} (pg/mL) | AUC _{0-last} (pg·h/mL) | AUC _{0-∞} (pg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|--------|-----------------------|------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|
| 2.5 μg | グレード B | 14 | 5.98 ± 2.55 | 57.7 ± 32.7 | 118.2 ± 54.9 | 18.05 ± 11.38 |
| | グレード C ^{a)} | 2 | 9.00 | 50.7 | 111.7 | 13.80 |
| 5 μg | グレード B | 12 | 10.97 ± 4.37 | 110.3 ± 56.7 | 184.2 ± 97.5 | 14.33 ± 5.60 |
| | グレード C ^{a)} | 2 | 16.20 | 183.1 | 278.5 | 16.15 |

平均値又は平均値 ± 標準偏差

a) 臨床検査値及び有害事象の記録に基づき本剤投与直前に Child-Pugh 分類グレード C に推移していたと推定された被験者

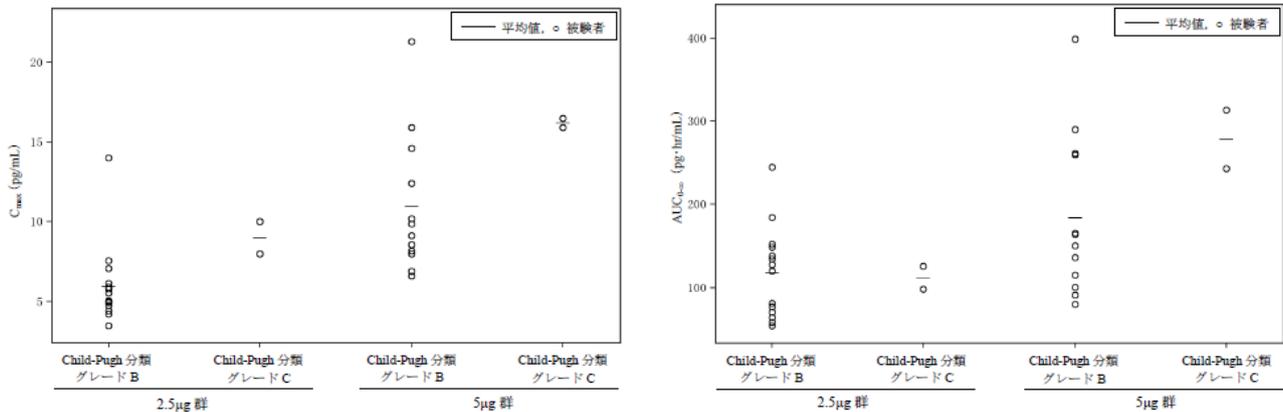


図 1 本剤を単回経口投与したときの個々の被験者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータの分布
(左図: C_{max}、右図: AUC_{0-∞}) (5.3.3.2-2: 820HPC02 試験)

以上のように、少数例での検討ではあるが、現時点において Child-Pugh 分類グレード C の患者において本剤投与時の血漿中未変化体曝露量の著しい増大及び明らかなリスクの増大を示唆する傾向は認められていないと考える。しかしながら、検討した被験者(いずれも Child-Pugh 分類スコア最大 10 点)よりもさらに肝機能が低下した患者における本剤の薬物動態及び安全性に関する検討は行っておらず、肝機能の低下に伴う本剤投与のリスクの程度を推定することは困難である。

機構は、以下のように考える。

提示された試験成績から、肝機能障害の程度が本剤の薬物動態に影響を及ぼし、中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類グレード B 及び C）では血漿中未変化体濃度が上昇すると考えられる。特にグレード C の患者における血漿中未変化体の曝露量について十分な検討はできておらず、薬物動態に関する検討に基づき肝機能障害の程度と血漿中未変化体濃度の増加に伴うリスクについて評価することは困難と考える。中等度以上の肝機能障害患者における本剤投与のリスク・ベネフィットについては、有効性及び安全性に関する試験成績も踏まえて議論することとする（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤の投与について」の項参照）。

(ii) 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>

本申請にあたり、「レミッチカプセル 2.5 µg」承認申請時に提出された臨床試験成績に加えて、有効性及び安全性の評価資料として、そう痒症を有する慢性肝疾患患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.2-2: 820HPC02 試験）、難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 820HPC01 試験）、検証的試験（5.3.5.1-2: 820HPC03 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2-1: 820HPC04 試験）の成績、安全性の評価資料として、第Ⅰ相試験（5.3.3.1-3: ██████████ 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした Thorough QT 試験（参考 5.3.4.1-1: ██████████ 試験）等の成績が提出された。なお、本剤の投与量はナルフラフィン塩酸塩として示されている。特に記載のない限り、各評価時点における平均 VAS 値¹⁶⁾ は、起床時・就寝時の VAS 値がともに測定された日における起床時・就寝時のいずれか大きい方の VAS 値を用いて算出されている。

(1) 臨床薬理試験（5.3.3.2-2: 820HPC02 試験<20██年██月~20██年██月>）

かゆみを有する Child-Pugh 分類グレード B の日本人肝硬変患者¹⁰⁾ を対象に、本剤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（薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、step 1 では本剤 2.5 µg、step 2 では同 5 µg をそれぞれ空腹時単回経口投与すると設定された¹⁷⁾。

Step 1 及び 2 に登録された 16 及び 14 例全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁸⁾ は、2.5 µg 群 50.0%（8/16 例）、5 µg 群 57.1%（8/14 例）に認められた。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、2.5 µg 群 50.0%（8/16 例）、5 µg 群 57.1%（8/14 例）に認められ、主な事象は頭痛（2.5 µg 群 12.5%（2/16 例）、5 µg 群 14.3%（2/14 例））、傾眠（2.5 µg 群 6.3%（1/16 例）、5 µg 群 21.4%（3/14 例））、総胆汁酸増加（5 µg 群 14.3%（2/14 例））等であった。

¹⁶⁾ 100 mm の水平直線スケールの左端を「かゆみなし」、右端を「考えられる最大のかゆみ」と設定し、もっとも強くかゆみを感じたときの「かゆみの程度」を被験者自身がスケール上に記入し、左端からの距離（mm）を VAS 値として扱った。なお、起床時は「前日の就寝時から当日の起床時までのかゆみの程度」、就寝時は「当日の起床時から当日の就寝時までのかゆみの程度」をそれぞれ評価することとした。

¹⁷⁾ 本試験では step 3 として 10 µg の投与も計画されていたが、2.5 µg 及び 5 µg 投与時の薬物動態の結果から本試験の被験者への 10 µg の投与は健康成人に対する 40 µg の投与に相当すると予想され、健康成人に 40 µg を単回経口投与したとき（5.3.3.1-1: C82001 試験）の安全性（6 例全例に治験薬との因果関係が否定されていない有害事象の発現が認められ、うち 4 例では中等度の精神・神経系の事象が認められた）を考慮して 10 µg の投与は実施されなかった。

¹⁸⁾ MedDRA/J ver.12.0

バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）の異常変動は認められなかった。心電図について、5 µg 群 1 例（期外収縮）で異常変動が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、Child-Pugh 分類グレード B の肝硬変患者に本剤 2.5 及び 5 µg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第 I 相試験 (5.3.3.1-3: ██████████ 試験 < 20██ 年██ 月 ~ 20██ 年██ 月 >)

日本人健康成人を対象に、本剤の薬物動態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（薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ、本剤 5 又は 10 µg を 1 日 2 回¹⁹⁾ 経口投与すると設定され、投与期間は 8 日間と設定された。

無作為化された 24 例（プラセボ群 8 例、5 µg 群 8 例、10 µg 群 8 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）²⁰⁾ は、プラセボ群 75.0%（6/8 例）、5 µg 群 100.0%（8/8 例）、10 µg 群 100.0%（8/8 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 10 µg 群 2 例（腸炎・白血球数増加・血中クレアチニンホスホキナーゼ増加・C-反応性蛋白増加、不眠症・軽躁 各 1 例）に認められ、このうち不眠症・軽躁について治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、プラセボ群 75.0%（6/8 例）、5 µg 群 87.5%（7/8 例）、10 µg 群 62.5%（5/8 例）に認められ、主な事象は血中プロラクチン増加（プラセボ群 50.0%（4/8 例）、5 µg 群 37.5%（3/8 例）、10 µg 群 12.5%（1/8 例））、血中甲状腺刺激ホルモン減少（5 µg 群 12.5%（1/8 例）、10 µg 群 50.0%（4/8 例））、血中遊離テストステロン減少（プラセボ群 37.5%（3/8 例）、5 µg 群 37.5%（3/8 例）、10 µg 群 12.5%（1/8 例））、遊離トリヨードチロニン減少（10 µg 群 37.5%（3/8 例））等であった。

バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）について、10 µg 群 1 例で異常変動として報告されたが、治験薬との因果関係は否定されている。心電図について、異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 5 及び 10 µg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験 < 20██ 年██ 月 ~ 20██ 年██ 月 >)

難治性²¹⁾ のそう痒症を有する慢性肝疾患患者²²⁾ を対象に、本剤の有効性、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並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(i)

¹⁹⁾ 1 及び 8 日目は朝 1 回、空腹時に経口投与された。

²⁰⁾ MedDRA/J ver.9.1

²¹⁾ 以下の (1) ~ (3) をすべて満たす場合に難治性と判断された。

(1) 以下のいずれかに該当する。

1) 同意取得前 6 カ月間に抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬によるかゆみ治療を行ったことがあり、十分に奏功していないと医師が判断した患者。

2) 同意取得前 6 カ月間に抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬によるかゆみ治療を行っていないが、難治性のそう痒症を有すると予想され、前観察期間に当該治療の効果を確認することが可能な患者。

(2) 前観察期間 2 週目に、起床時及び就寝時の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、起床時・就寝時いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50 mm 以上である。

(3) 前観察期間 2 週目に、起床時及び就寝時の川島の重症度基準がともに測定された日が 5 日以上あり、起床時・就寝時いずれか大きい方のかゆみスコアが 3 以上の日が過半数である。

²²⁾ 原疾患が確定しており、以下のいずれかに該当する患者とされた。

(1) 肝臓の炎症が 6 カ月以上持続していると医師が判断した慢性肝疾患。

(2) 画像診断により、肝炎からさらに病態が進展した状態であると医師が判断した慢性肝疾患。

臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ、本剤 2.5、5 又は 10 µg を 1 日 1 回原則として夕食後²³⁾ に経口投与すると設定され、投与期間は 28 日間と設定された。

無作為化された 141 例（プラセボ群 35 例、2.5 µg 群 36 例、5 µg 群 32 例、10 µg 群 38 例）全例が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団から過去に本剤の投与歴がある 1 例（10 µg 群）を除いた 140 例（プラセボ群 35 例、2.5 µg 群 36 例、5 µg 群 32 例、10 µg 群 37 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。

主要評価項目である FAS における投与 4 週目の VAS 変化量（LOCF²⁴⁾）は表 6 のとおりであった。5 µg 群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められたが、2.5 µg 群及び 10 µg 群については統計学的な有意差は認められなかった（投与群を因子、前観察期間 2 週目の平均 VAS 値を共変量とした共分散分析）²⁵⁾。

表 6 投与期間 4 週目における平均 VAS 値及び VAS 変化量（起床時・就寝時いずれか大きい方の VAS 値）
(5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、FAS、LOCF)

| 評価例数 | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | 10 µg 群 |
|-------------------------------|------------|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 35 | | 35 | 36 | 32 | 37 |
| 平均 VAS 値 | 前観察期間 2 週目 | 75.14 ± 11.66 | 76.97 ± 10.69 | 75.13 ± 13.37 | 75.69 ± 12.65 |
| | 投与期間 4 週目 | 51.53 ± 27.23 | 44.03 ± 22.92 | 37.51 ± 26.85 | 46.04 ± 28.99 |
| VAS 変化量 | | 23.61 ± 23.54 | 32.94 ± 23.42 | 37.62 ± 28.40 | 29.65 ± 25.14 |
| VAS 変化量の群間差 (本剤群－プラセボ群) a) | | — | 8.89 [-2.88, 20.67] | 14.02 [1.90, 26.13] | 5.91 [-5.77, 17.58] |

平均値 ± 標準偏差

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間]（投与群を因子、前観察期間 2 週目の平均 VAS 値を共変量とした共分散分析に基づく）

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁸⁾ は、プラセボ群 62.9% (22/35 例)、2.5 µg 群 69.4% (25/36 例)、5 µg 群 75.0% (24/32 例)、10 µg 群 73.7% (28/38 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（肝性脳症・腹水、食欲減退・倦怠感 各 1 例）及び 10 µg 群 1 例（軽躁・感覚鈍麻・浮動性めまい・構語障害・錯感覚）に認められ、プラセボ群の肝性脳症及び 10 µg 群の軽躁・感覚鈍麻・浮動性めまい・構語障害・錯感覚について治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至った有害事象は表 7 のとおりであり、プラセボ群の肝性脳症、5 µg 群及び 10 µg 群のすべての事象について、治験薬との因果関係は否定されていない。

表 7 投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、安全性解析対象集団)

| | |
|------------------|---|
| プラセボ群 (2/35 例) | 肝性脳症、そう痒症 各 1 例 |
| 5 µg 群 (1/32 例) | 不眠症・口渇・胸部不快感 1 例 |
| 10 µg 群 (8/38 例) | 軽躁・感覚鈍麻・浮動性めまい・構語障害・錯感覚、不眠症・動悸・悪寒・便意切迫・倦怠感、頻尿・感覚鈍麻、夜間頻尿・不眠症、頻尿・不眠症、回転性めまい・悪心、不眠症、傾眠 各 1 例 |

MedDRA/J ver.12.0

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、プラセボ群 28.6% (10/35 例)、2.5 µg 群 52.8% (19/36 例)、5 µg 群 65.6% (21/32 例)、10 µg 群 60.5% (23/38 例) に認められ、主な事象は不眠症（プラセボ群 2.9% (1/35 例)、2.5 µg 群 8.3% (3/36 例)、5 µg 群 18.8% (6/32 例)、10 µg 群 13.2% (5/38 例)）、便秘（2.5 µg 群 16.7% (6/36 例)、5 µg 群 15.6% (5/32 例)、10 µg 群 13.2% (5/38 例)）、頻尿（2.5 µg 群 2.8% (1/36 例)、5 µg 群 6.3% (2/32 例)、10 µg 群 15.8% (6/38 例)）等であった。

バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）について、プラセボ群 2 例、10 µg 群 1 例で異常変動が認められ、プラセボ群の 2 例（体温の高値、収縮期血圧の高値 各 1 例）について治験薬との因果関係は否定

²³⁾ 夕食後に投与できない場合に限り、就寝前投与が可能とされた。

²⁴⁾ 投与 4 週目の平均 VAS 値が欠測の場合、中止前の最終評価週における平均 VAS 値で補完することとした。なお、第 1 週から第 4 週目の値がすべて欠測の場合は LOCF の値は欠測とし、解析対象から除外することとした。

²⁵⁾ 本試験は探索的試験であるため、検定の多重性は考慮されていない。

されていない。心電図について、プラセボ群の2例、2.5 µg 群の1例で異常変動が認められ、2.5 µg 群の1例（洞性不整脈）について治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症に対する本剤2.5～10 µg/日の有効性が示唆され、2.5及び5 µg/日の安全性に大きな問題は認められなかったが、10 µg 群では中等度以上の有害事象の発現割合が高く（プラセボ群: 中等度 8.6%（3/35 例）、高度 2.9%（1/35 例）、2.5 µg 群: すべて軽度、5 µg 群: 中等度 12.5%（4/32 例）、10 µg 群: 中等度 31.6%（12/38 例））、10 µg/日は臨床推奨用量とはならないと考えることを説明した。

(4) 検証的試験 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

難治性²¹⁾のそう痒症を有する慢性肝疾患患者²²⁾を対象に、本剤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、プラセボ、本剤2.5又は5 µg/日を1日1回原則として夕食後²³⁾に経口投与することと設定され、投与期間は84日間と設定された。

無作為化された319例（プラセボ群103例、2.5 µg 群106例、5 µg 群110例）から治験薬の投与を受けなかった1例（2.5 µg 群）及びGCP不適合と判断された1例（5 µg 群）を除いた317例（プラセボ群103例、2.5 µg 群105例、5 µg 群109例）が安全性解析対象集団及びFASであった。

主要評価項目であるFASにおける投与4週目のVAS変化量（LOCF²⁴⁾）²⁶⁾は表8のとおりであり、5 µg 群及び2.5 µg 群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（投与群を因子、前観察期間2週目の平均VAS値を共変量とした共分散分析）²⁷⁾。

表8 投与期間4週目における平均VAS値及びVAS変化量（起床時・就寝時いずれか大きい方のVAS値）
(5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、FAS、LOCF)

| 評価例数 | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
|---|----------|---------------|--------------------|----------------------------------|
| | | 103 | 105 | 109 |
| 平均VAS値 | 前観察期間2週目 | 77.26 ± 10.50 | 77.30 ± 11.04 | 77.29 ± 11.07 |
| | 投与期間4週目 | 58.02 ± 24.11 | 48.74 ± 25.27 | 49.79 ± 25.50 ^{b)} |
| VAS変化量 | | 19.25 ± 22.66 | 28.57 ± 24.81 | 27.46 ± 22.74 ^{b)} |
| VAS変化量の群間差 (本剤群－プラセボ群) ^{a)} | | — | 9.31 [2.94, 15.69] | 8.22 [1.88, 14.55] ^{b)} |

平均値 ± 標準偏差

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間]（投与群を因子、前観察期間2週目の平均VAS値を共変量とした共分散分析に基づく）

b) 108例

有害事象（臨床検査値異常を含む）²⁸⁾は、プラセボ群73.8%（76/103例）、2.5 µg 群78.1%（82/105例）、5 µg 群79.8%（87/109例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表9のとおりであり、死亡以外の重篤な有害事象のうちプラセボ群の高揚状態、間質性肺疾患 各1例、2.5 µg 群の腹水1例、5 µg 群の帯状疱疹、肝の悪性新生物 各1例並びに投与中止に至った有害事象のうちプラセボ群のそう痒症・湿疹、丘疹 各1例、2.5 µg 群の肝硬変、貨幣状湿疹、腹水 各1例並びに5 µg 群の血圧上昇・振戦・冷感・発熱・悪心・頭痛・食欲減退、不眠症・異常感・浮動性めまい、うつ病、浮動性めまい 各1例について、治験薬との因果関係は否定されていない。

²⁶⁾ 治験薬投与後のVASの評価が行われず投与4週目における平均VAS値のLOCFした値が欠測となる1例（本剤5 µg 群）を除いた316例について評価を行った。

²⁷⁾ 本試験では、5 µg 群とプラセボ群の比較をstep 1とし、step 1が有意であった場合のみ2.5 µg 群とプラセボ群を比較する閉検定手順により検定の多重性が考慮された。

²⁸⁾ MedDRA/J ver.15.1

表9 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、安全性解析対象集団)

| | | |
|--------------|--------------------|--|
| 死亡以外の重篤な有害事象 | プラセボ群 (7/103 例) | 肝の悪性新生物 2 例、胃前庭部毛細血管拡張症、高揚状態、間質性肺疾患、小腸癌、脾臓動脈瘤 各 1 例 |
| | 2.5 µg 群 (6/105 例) | 腹水・肝性脳症・胸水、肺炎・コントロール不良の糖尿病、肺炎、胃癌、上部消化管出血、腹水 各 1 例 |
| | 5 µg 群 (11/109 例) | 肝の悪性新生物 3 例、腹水・食道静脈瘤・肝の悪性新生物、上部消化管出血・肝不全、胸水・腹水、帯状疱疹、狭心症、疼痛、再発肝臓悪性新生物、腸閉塞 各 1 例 |
| 投与中止に至った有害事象 | プラセボ群 (2/103 例) | そう痒症・湿疹、丘疹 各 1 例 |
| | 2.5 µg 群 (5/105 例) | 肝硬変、貨幣状湿疹、胃癌、上部消化管出血、腹水 各 1 例 |
| | 5 µg 群 (6/109 例) | 血圧上昇・振戦・冷感・発熱・悪心・頭痛・食欲減退、不眠症・異常感・浮動性めまい、食道静脈瘤、うつ病、浮動性めまい、腸閉塞 各 1 例 |

MedDRA/J ver.15.1

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、プラセボ群 51.5% (53/103 例)、2.5 µg 群 60.0% (63/105 例)、5 µg 群 54.1% (59/109 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

表 10 治験薬との因果関係が否定されていない有害事象 (5.3.5.2-1: 820HPC03 試験、安全性解析対象集団)

| | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
|----------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|
| 評価例数 | | 103 | 105 | 109 |
| 治験薬との因果関係が否定されていないすべての有害事象 | | 53 (51.5) | 63 (60.0) | 59 (54.1) |
| 主な事象 | 傾眠 | 1 (1.0) | 6 (5.7) | 8 (7.3) |
| | 浮動性めまい | 4 (3.9) | 2 (1.9) | 6 (5.5) |
| | 便秘 | 2 (1.9) | 4 (3.8) | 8 (7.3) |
| | 血中プロラクチン増加 | 9 (8.7) | 14 (13.3) | 8 (7.3) |
| | 血中抗利尿ホルモン増加 | 9 (8.7) | 8 (7.6) | 8 (7.3) |
| | 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 7 (6.8) | 7 (6.7) | 4 (3.7) |
| | 総胆汁酸増加 | 2 (1.9) | 8 (7.6) | 2 (1.8) |

MedDRA/J ver.15.1 発現例数 (割合 %)

バイタルサイン (体温、脈拍及び血圧) について、プラセボ群 8 例、2.5 µg 群 10 例、5 µg 群 12 例で異常変動が認められ、プラセボ群の 3 例 (体温の高値 2 例、体温の高値・脈拍の高値 1 例)、2.5 µg 群の 1 例 (収縮期血圧の高値・拡張期血圧の高値)、5 µg 群の 5 例 (収縮期血圧の高値 2 例、体温の低値、体温の高値、収縮期血圧の高値・拡張期血圧の高値 各 1 例) について治験薬との因果関係は否定されていない。心電図について、プラセボ群 4 例、2.5 µg 群 2 例で異常変動として報告され、プラセボ群の 2 例 (心房細動、上室性期外収縮 各 1 例)、2.5 µg 群の 1 例 (上室性期外収縮) について治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症に対する本剤 5 及び 2.5 µg/日の有効性が示され、安全性について大きな問題は認められないと考えることを説明した。

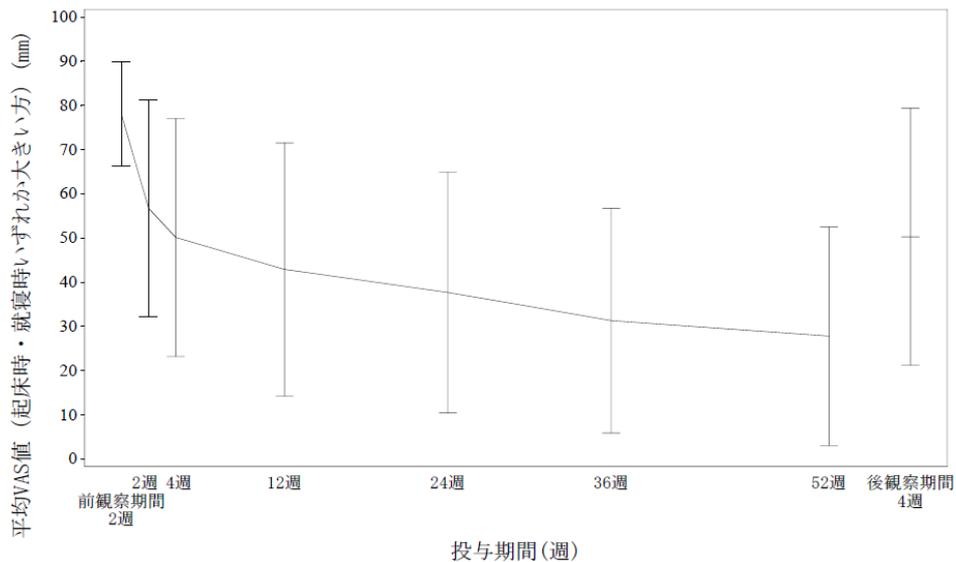
(5) 長期投与試験 (5.3.5.2-1: 820HPC04 試験<20 年 月~20 年 月>)

難治性²¹⁾のそう痒症を有する慢性肝疾患患者²²⁾を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効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「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 5 µg/日を 1 日 1 回原則として夕食後²³⁾に経口投与すると設定され¹²⁾、投与期間は 52 週間と設定された。

本登録症例 122 例全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。

有効性評価項目である FAS における VAS 値の推移は図 2 のとおりであった。



| 評価時点 | 前観察期間 2週目 | 2週目 | 4週目 | 12週目 | 24週目 | 36週目 | 52週目 | 後観察期間 4週目 |
|------|-----------|-----|-----|------|------|------|------|-----------|
| 評価例数 | 122 | 122 | 121 | 116 | 110 | 103 | 99 | 115 |

図2 VAS 値の推移 (平均値 ± 標準偏差) (5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、FAS、Observed Case (以下、「OC」))

有害事象 (臨床検査値異常を含む)²⁹⁾ は、93.4% (114/122 例) に認められた。死亡例は2例 (遠隔転移を伴う肝臓・肝細胞癌、肝細胞癌 各1例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 11 のとおりであり、死亡以外の重篤な有害事象のうち膀胱癌、夜間頻尿 各1例、並びに投与中止に至った有害事象のうち肝細胞癌6例、脊椎圧迫骨折1例以外の事象について、治験薬との因果関係は否定されていない。

表 11 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、安全性解析対象集団)

| | |
|-------------------------|--|
| 死亡以外の重篤な有害事象 (28/122 例) | 肝細胞癌 6 例、尿管結石・肝細胞癌、自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変、膀胱脱、白内障、腹水・大腿骨頸部骨折・食道静脈瘤、意識消失、硬化性胆管炎、大腿骨頸部骨折、肝性脳症・脊椎圧迫骨折、薬剤誤投与、倦怠感、アルコール症、眼瞼下垂、食道静脈瘤・肝細胞癌、肝不全・脊椎圧迫骨折、食道静脈瘤、背部痛・大腸ポリープ、卵巣胚細胞良性奇形腫、原発性胆汁性肝硬変、膀胱癌、精巣上体炎・夜間頻尿・膀胱頸部硬化症、認知症・脊椎圧迫骨折・食欲減退・廃用症候群 各1例 |
| 投与中止に至った有害事象 (15/122 例) | 肝細胞癌 6 例、湿疹・ほてり、脂漏性皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、紅斑・そう痒症、睡眠の質低下、浮動性めまい・歩行障害・振戦、膀胱癌、血中ビリルビン増加、脊椎圧迫骨折 各1例 |

MedDRA/J ver.16.0

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、75.4% (92/122 例) に認められ、主な事象は血中プロラクチン増加 11.5% (14/122 例)、便秘 10.7% (13/122 例)、夜間頻尿 9.8% (12/122 例)、浮動性めまい 7.4% (9/122 例)、血中抗利尿ホルモン増加 6.6% (8/122 例)、総胆汁酸増加 5.7% (7/122 例) 等であった。

バイタルサイン (体温、脈拍及び血圧) について、27 例で異常変動として報告され、5 例 (体温の高値、収縮期血圧の高値 各2例、収縮期血圧の高値・拡張期血圧の高値 1例) について治験薬との因果関係は否定されていない。心電図について、5 例で異常変動として報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症に対する本剤 5 µg/日の有効性は長期間持続することが確認され、安全性に大きな問題は認められないと考えることを説明した。

²⁹⁾ MedDRA/J ver.16.0

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、慢性肝疾患患者のそう痒症に対する治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性肝疾患患者では、しばしば全身性の強いかゆみを生じることがあり（東田千尋, *医学のあゆみ*, 197: 616-617, 2001、Jones EA et al, *Hepatology*, 29: 1003-1006, 1999）、その治療には抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、睡眠薬等が用いられているが（Gillespie DA et al, *J Gastroenterol Hepatol*, 8: 168-173, 1993）、これらの薬剤では全く奏効しない患者が存在することが知られている（Bergasa NV et al, *Clin Liver Dis*, 7: 879-900, 2003）。

慢性肝疾患患者におけるそう痒症の発現機序は十分に解明されていないが、胆汁うっ滞の症状を呈する肝疾患でかゆみが生じることが多く（蜂須賀淳一, *MB Derma*, 173: 21-26, 2010）、胆汁うっ滞を伴う代表的な疾患である原発性胆汁性肝硬変（以下、「PBC」）患者において、かゆみを有する患者ほど μ オピオイド受容体作動性の内因性オピオイドである β エンドルフィン及びエンドモルフィン-1の血漿中濃度が高値であったこと（川島由美, *帝京医学雑誌*, 28: 89-97, 2005）、胆汁うっ滞を呈する患者におけるそう痒症に対し μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン及びナルトレキソンが有効であること（Bergasa NV et al, *Ann Intern Med*, 123: 161-167, 1995、Wolfhagen FHJ et al, *Gastroenterology*, 113: 1264-1269, 1997、Terg R et al, *J Hepatol*, 37: 717-722, 2002）が報告されており、慢性肝疾患患者におけるそう痒症の発現には中枢神経系の μ オピオイド受容体を介した機序が関与していることが示唆されている。また、PBCの患者に限らず、肝炎や腹水を伴う肝硬変患者においても、 μ オピオイド受容体作動性の内因性オピオイドの血漿中濃度が高値であることが報告されている（Thornton JR et al, *Gut*, 30: 1392-1395, 1989）。一方、 κ オピオイド受容体アゴニストは μ オピオイド受容体を介したシグナルに対し相反的な作用を示すことから（Pan ZZ, *Trends Pharmacol Sci*, 19: 94-98, 1998）、 μ オピオイド受容体の活性化が関与する慢性肝疾患患者におけるかゆみに対し止痒作用を示すことが考えられ、検証的試験である820HPC03試験において、慢性肝炎、肝硬変及びPBC等種々の原疾患を有する被験者が組み入れられており、原疾患の違いにより本剤の有効性は大きく異なることが確認された（「(2) 本剤の有効性について 2) 本剤の有効性に影響を与える因子について」の項参照）。

以上より、選択的 κ オピオイド受容体作動作用を有する本剤は、既存の治療法とは異なる新たな作用機序を介して止痒作用を発現する可能性が示唆され、原疾患に関わらず、慢性肝疾患患者における難治性そう痒症に対する治療の新たな選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。

慢性肝疾患患者における既存治療で効果不十分なそう痒症に対し、新たな作用機序を有する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、中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与にあたっては、当該患者において血漿中未変化体濃度が上昇する傾向が示唆されており（「(i) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>慢性肝疾患患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、血漿中未変化体濃度の増加によるリスクが十分に評価されていないことを踏まえると、肝機能障害の程度と本剤のリスク・ベネフィットを十分に勘案することが必要と考える。中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤投与の適切性については、「(4) 中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤の投与について」の項において議論する。

(2) 本剤の有効性について

1) 有効性評価について

機構は、820HPC03 試験及び 820HPC04 試験では本剤群及びプラセボ群の VAS 変化量が投与期間（12 及び 52 週間）を通じて経時的に増加する傾向が認められていることから、検証的試験である 820HPC03 試験の主要評価時点を投与 4 週目と設定したことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の止痒作用は中枢の κ オピオイド受容体に対する直接作用に由来するため、作用発現までに長期間投与する必要性は低いと考えられたこと、かゆみ治療では速やかな止痒効果の発揮が期待されていること、投与期間を 4 週間と設定した第 II 相試験（820HPC01 試験）において本剤 5 μg 群とプラセボ群の VAS 変化量の差は投与 2 週目以降一定であったことから、820HPC03 試験においても主要評価時点を投与 4 週目と設定することが適切と考えた。

本剤群及びプラセボ群の VAS 変化量が経時的に増加する傾向を示した要因として、搔破行動は皮膚のバリア破壊、表皮細胞からの炎症性サイトカイン産生及び軸索反射による神経終末からの神経ペプチドの遊離を引き起こし、かゆみを増悪させることから（宮地良樹, かゆみ最前線, 22-25, 2006）、投与開始後早期には薬剤の止痒作用による直接的なかゆみ改善効果が現れ、それに伴い搔破行動が抑制され、皮膚のバリア機能等が改善されることによる二次的な効果が加わったことを反映したものとする。820HPC03 試験における投与 4、8 及び 12 週目の VAS 変化量は表 12 のとおりであり、投与 4 週目以降も引き続き VAS 変化量が増加する傾向が各群で認められたが、投与 12 週目までの本剤群とプラセボ群との群間差に大きな違いはなく、投与 4 週目において本剤のプラセボに対する優越性を評価したことは適切であったと考える。

表 12 VAS 変化量及びその群間差の推移 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、FAS、LOCF)

| | VAS 変化量 ^{a)} | | | 群間差 ^{b)} | |
|----------|-----------------------|---------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | プラセボ群 | 2.5 μg 群 | 5 μg 群 | 2.5 μg 群 | 5 μg 群 |
| 評価例数 | 103 | 105 | 108 | — | — |
| 投与 4 週目 | 19.25 ± 22.66 | 28.57 ± 24.81 | 27.46 ± 22.74 | 9.31 [2.94, 15.69] | 8.22 [1.88, 14.55] |
| 投与 8 週目 | 26.11 ± 23.81 | 37.99 ± 28.08 | 33.22 ± 26.93 | 11.86 [4.68, 19.05] | 7.10 [-0.03, 14.24] |
| 投与 12 週目 | 30.42 ± 25.90 | 39.69 ± 28.01 | 37.31 ± 28.28 | 9.27 [1.78, 16.75] | 6.89 [-0.55, 14.33] |

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 本剤 (2.5 又は 5 μg) 群－プラセボ群、調整済み平均値 [95%信頼区間] (投与群を因子、前観察期間 2 週目の平均 VAS 値を共変量とした共分散分析に基づく)

2) 本剤の有効性に影響を与える因子について

機構は、患者背景が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、820HPC03 試験における投与 4 週目の VAS 変化量に関する部分集団解析の結果を提示し (表 13)、以下のように説明した。

試験開始前のかゆみ治療「無」では 5 μg 群の VAS 変化量がプラセボ群を下回ったものの、プラセボ群における VAS 変化量 (23.00 ± 24.37 mm) が比較的大きかったことが影響したものと考えられ、2.5 μg 群の VAS 変化量はプラセボ群を上回っていたことから、当該部分集団で本剤の有効性が低下する傾向を示すものではないと考える。また、Child-Pugh 分類グレード B の部分集団では、2.5 μg 群及び 5 μg 群のいずれにおいても投与 4 週目の VAS 変化量がプラセボ群を下回ったが、当該患者数が少数であったこと等が影響したと考える (詳細は「(4) 中等度以上の肝機能障害患者における本剤の使用について」の項参照)。その他の背景因子については、部分集団間で本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められていない。

表 13 投与 4 週目における VAS 変化量 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、FAS、LOCF)

| | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
|--|---------|-------------------------|---|---|
| 性別 | 男 | 18.63 ± 23.75 (42) — | 27.39 ± 25.78 (46) 8.76 [-1.77, 19.30] | 29.03 ± 20.49 (43) 10.40 [0.84, 19.96] |
| | 女 | 19.91 ± 22.17 (60) — | 29.93 ± 24.18 (58) 10.02 [1.57, 18.47] | 27.54 ± 24.54 (61) 7.63 [-0.79, 16.05] |
| 年齢 | < 65 | 20.19 ± 18.75 (49) — | 31.71 ± 24.48 (44) 11.52 [2.59, 20.45] | 29.88 ± 21.71 (44) 9.69 [1.35, 18.02] |
| | 65 ≤ | 18.63 ± 26.03 (53) — | 26.68 ± 25.04 (60) 8.04 [-1.48, 17.57] | 26.89 ± 23.76 (60) 8.25 [-1.03, 17.54] |
| 原疾患 ^{a)} | 慢性肝炎 | 有 | 18.98 ± 23.63 (26) — | 30.92 ± 24.19 (27) 11.93 [-1.26, 25.13] |
| | | 無 | 19.52 ± 22.57 (76) — | 28.06 ± 25.13 (77) 8.55 [0.91, 16.18] |
| | 肝硬変 | 有 | 20.19 ± 25.16 (48) — | 25.31 ± 24.52 (42) 5.12 [-5.32, 15.56] |
| | | 無 | 18.66 ± 20.53 (54) — | 31.17 ± 24.92 (62) 12.51 [4.04, 20.99] |
| | PBC | 有 | 19.37 ± 20.06 (27) — | 34.05 ± 26.44 (30) 14.68 [2.11, 27.25] |
| | | 無 | 19.39 ± 23.74 (75) — | 26.68 ± 23.97 (74) 7.29 [-0.43, 15.02] |
| | その他 | 有 | 22.90 ± 21.95 (9) — | 21.31 ± 21.16 (12) -1.59 [-21.43, 18.24] |
| | | 無 | 19.04 ± 22.89 (93) — | 29.78 ± 25.18 (92) 10.74 [3.76, 17.72] |
| 原疾患罹患期間 (年) ^{b)} | < 5.0 | 19.32 ± 19.62 (47) — | 27.34 ± 23.90 (49) 8.01 [-0.87, 16.90] | |
| | 5.0 ≤ | 16.95 ± 25.43 (46) — | 31.31 ± 26.21 (44) 14.36 [3.54, 25.18] | |
| | 不明 | 32.12 ± 21.28 (9) — | 25.33 ± 24.32 (11) -6.80 [-28.53, 14.94] | |
| かゆみの罹患期間 (年) ^{b)} | < 2.00 | 18.78 ± 21.81 (39) — | 26.10 ± 25.83 (47) 7.33 [-3.05, 17.70] | |
| | 2.00 ≤ | 20.04 ± 23.15 (50) — | 29.87 ± 23.62 (50) 9.83 [0.55, 19.12] | |
| | 不明 | 18.65 ± 25.47 (13) — | 39.29 ± 26.39 (7) 20.64 [-4.75, 46.04] | |
| 前観察期間 2 週目の平均 VAS 値 (mm) ^{b)} | < 77.29 | 18.12 ± 20.95 (53) — | 26.46 ± 23.16 (53) 8.34 [-0.16, 16.85] | |
| | 77.29 ≤ | 20.75 ± 24.65 (49) — | 31.24 ± 26.42 (51) 10.49 [0.34, 20.64] | |
| 試験開始前のかゆみ治療 ^{c)} | 有 | 17.49 ± 21.77 (67) — | 28.43 ± 24.79 (77) 10.94 [3.20, 18.68] | |
| | 無 | 23.00 ± 24.37 (35) — | 29.87 ± 25.29 (27) 6.87 [-5.82, 19.56] | |
| Child-Pugh 分類 | グレード A | 18.39 ± 21.12 (95) — | 28.75 ± 24.55 (101) 10.36 [3.89, 16.83] | |
| | グレード B | 32.86 ± 38.44 (7) — | 30.57 ± 39.46 (3) -2.29 [-63.86, 59.29] | |

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

下段: プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]

a) 重複あり b) 中央値による区分 c) 抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による全身療法

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性評価について、820HPC03 試験及び 820HPC04 試験では、本剤群及びプラセボ群ともに VAS 変化量は投与期間 (12 及び 52 週間) を通じて経時的に増加する傾向が認められているものの、本剤の止痒作用の発現機序が中枢のオピオイドペプチド-オピオイド受容体シグナルを介すること、かゆみ治療では速やかな効果発現が期待されていることを踏まえると、主要評価時点を 4 週としたことに大きな問題はないと考える。

提示された臨床試験成績の部分集団解析の結果から、肝機能障害の程度 (Child-Pugh 分類) 以外の背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、臨床試験における検討は

限定的であることから、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。なお、肝機能障害の程度が本剤の有効性に及ぼす影響については「(4) 中等度以上の肝機能障害患者における本剤の使用について」の項で議論する。

(3) 安全性について

1) 血液透析患者と慢性肝疾患患者における安全性の異同について

機構は、慢性肝疾患患者における本剤の安全性について、血液透析患者と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

プラセボ対照試験³⁰⁾の本剤群におけるすべての有害事象発現状況は、慢性肝疾患患者では 2.5 µg 群 75.9% (107/141 例) 及び 5 µg 群 78.7% (111/141 例)、血液透析患者では 2.5 µg 群 47.5% (67/141 例) 及び 5 µg 群 67.8% (120/177 例) であり、慢性肝疾患患者において発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、人年法に基づき集計した結果 (表 14) では疾患による大きな違いは認められないことから、投与期間の違い (慢性肝疾患患者: 4~12 週間、血液透析患者: 2 週間) による影響と考えられること、多くの事象は軽度であったことを踏まえると、慢性肝疾患患者における本剤の安全性は血液透析患者と大きく異ならないと考える。

表 14 人年法により集計した慢性肝疾患患者及び血液透析患者における有害事象発現状況
(5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、
参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験、安全性解析対象集団)

| | 慢性肝疾患患者 ^{a)} | | | 血液透析患者 ^{b)} | | |
|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
| 評価例数 | 138 | 141 | 141 | 171 | 141 | 177 |
| すべての有害事象 | 0.48 (98/204.76) | 0.56 (107/190.77) | 0.67 (111/164.88) | 0.99 (88/88.60) | 0.94 (67/70.99) | 1.72 (120/69.91) |
| 治験薬との因果関係が否定されていない有害事象 | 0.22 (63/287.16) | 0.33 (82/247.93) | 0.33 (80/241.16) | 0.24 (28/114.68) | 0.40 (35/86.73) | 0.74 (70/95.20) |
| 死亡 | 0.00 (0/450.16) | 0.00 (0/444.74) | 0.00 (0/424.77) | 0.00 (0/138.44) | 0.02 (2/118.20) | 0.00 (0/144.74) |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 0.02 (9/425.33) | 0.01 (6/431.83) | 0.03 (11/394.38) | 0.02 (3/135.81) | 0.03 (3/117.21) | 0.01 (2/141.33) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0.01 (4/445.70) | 0.01 (5/438.47) | 0.02 (7/418.92) | 0.01 (1/136.53) | 0.03 (3/115.47) | 0.04 (6/140.14) |
| 重症度別の有害事象 | 軽度 | 0.34 (84/247.86) | 0.41 (93/225.39) | 0.40 (89/220.89) | 0.81 (77/95.11) | 1.26 (106/83.80) |
| | 中等度 | 0.03 (13/420.27) | 0.03 (13/420.07) | 0.06 (22/378.78) | 0.08 (11/132.82) | 0.10 (13/131.70) |
| | 高度 | 0.00 (1/448.16) | 0.00 (1/441.20) | 0.00 (0/424.77) | 0.00 (0/138.44) | 0.02 (2/117.90) |

MedDRA/J ver.16.0 人年法による発現率 (発現例数/各症例の有害事象発現までの期間 (月) の和)

a) 5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験 (投与期間 4~12 週間)

b) 参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験 (投与期間 2 週間)

一方、慢性肝疾患患者及び血液透析患者を対象とした本剤の長期投与試験における有害事象発現状況は表 15 のとおりであり、いずれの疾患でも有害事象発現割合は経時的に低下する傾向が認められた。

³⁰⁾ 慢性肝疾患患者: 820HPC01 試験及び 820HPC03 試験の併合

血液透析患者: 820UPC02 試験、820UPC03 試験及び 820UPC04 試験の併合

表 15 慢性肝疾患患者及び血液透析患者における本剤長期投与時の時期別の有害事象発現状況
(5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、参考 5.3.5.4-7: 820UPC05 試験、安全性解析対象集団)

| 発現時期 (日) | 慢性肝疾患患者 (820HPC04 試験) | | | | | | 血液透析患者 (820UPC05 試験) | | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| | 全体 | 1~91 | 92~182 | 183~273 | 274~364 | 365~ | 全体 | 1~91 | 92~182 | 183~273 | 274~364 | 365~ | |
| 評価例数 | 122 | 122 | 117 | 110 | 104 | 101 | 211 | 211 | 186 | 164 | 156 | 146 | |
| すべての有害事象 | 114 (93.4) | 88 (72.1) | 68 (58.1) | 61 (55.5) | 53 (51.0) | 41 (40.6) | 207 (98.1) | 191 (90.5) | 149 (80.1) | 130 (79.3) | 122 (78.2) | 73 (50.0) | |
| 治験薬との因果関係が否定されていない有害事象 | 92 (75.4) | 63 (51.6) | 41 (35.0) | 23 (20.9) | 32 (30.8) | 19 (18.8) | 103 (48.8) | 76 (36.0) | 23 (12.4) | 14 (8.5) | 16 (10.3) | 5 (3.4) | |
| 死亡 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.9) | 0 | 0 | 8 (3.8) | 2 (0.9) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 3 (1.9) | 1 (0.7) | |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 27 (22.1) | 12 (9.8) | 8 (6.8) | 5 (4.5) | 6 (5.8) | 4 (4.0) | 68 (32.2) | 35 (16.6) | 20 (10.8) | 17 (10.4) | 15 (9.6) | 3 (2.1) | |
| 投与中止に至った有害事象 | 15 (12.3) | 8 (6.6) | 5 (4.3) | 1 (0.9) | 1 (1.0) | 0 | 26 (12.3) | 14 (6.6) | 6 (3.2) | 2 (1.2) | 4 (2.6) | 0 | |
| 重症度別の有害事象 | 軽度 | 71 (58.2) | 69 (56.6) | 52 (44.4) | 50 (45.5) | 39 (37.5) | 36 (35.6) | 93 (44.1) | 118 (55.9) | 112 (60.2) | 106 (64.6) | 100 (64.1) | 66 (45.2) |
| | 中等度 | 38 (31.1) | 18 (14.8) | 13 (11.1) | 9 (8.2) | 14 (13.5) | 5 (5.0) | 92 (43.6) | 64 (30.3) | 31 (16.7) | 22 (13.4) | 17 (10.9) | 6 (4.1) |
| | 高度 | 5 (4.1) | 1 (0.8) | 3 (2.6) | 2 (1.8) | 0 | 0 | 22 (10.4) | 9 (4.3) | 6 (3.2) | 2 (1.2) | 5 (3.2) | 1 (0.7) |

発現例数 (割合 %)

次に、慢性肝疾患患者で血液透析患者と比較して発現割合が高い傾向が認められた主な事象（血中プロラクチン増加、浮動性めまい）及び慢性肝疾患患者を対象とした試験において発現が認められた事象（夜間頻尿、頻尿及び血中抗利尿ホルモン増加、総胆汁酸増加）について、以下のように考える。

① 血中プロラクチン増加について

血中プロラクチン増加の発現割合は慢性肝疾患患者で血液透析患者と比較して高い傾向が認められたが、慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験における本剤群とプラセボ群の発現割合は大きく異ならず（表 16）、認められた事象はすべて軽度であった。

② 浮動性めまいについて

長期投与試験において、慢性肝疾患患者で血液透析患者と比較して浮動性めまいの発現割合が高い傾向が認められたが（表 16）、慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験においてプラセボ群でも本剤群と同程度の割合で発現が認められたことから、慢性肝疾患患者に対する本剤の投与に起因するものであるかは明らかではないと考える。また、認められた事象は 2 例（中等度）を除きいずれも軽度であり、転帰はすべて回復であった。

③ 夜間頻尿、頻尿及び血中抗利尿ホルモン増加について

慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験の本剤群及び長期投与試験において、夜間頻尿及び頻尿が認められたが（表 16）、プラセボ対照試験における 5 µg 群の夜間頻尿 1 例並びに長期投与試験の夜間頻尿 3 例及び頻尿 2 例（いずれも中等度）を除きいずれも軽度であった。なお、血液透析患者では腎機能が廃絶しているため、これらの有害事象は認められていない。

血中抗利尿ホルモン増加については、血液透析患者を対象とした試験では血中抗利尿ホルモンを調査項目として設定しておらず、慢性肝疾患患者を対象とした 820HPC01 試験において夜間頻尿及び頻尿の発現が認められたことから、その後に実施した 820HPC03 試験及び 820HPC04 試験で新たに調査項目が設定された。プラセボ対照試験の本剤群における発現割合はプラセボ群と大きく異ならず（表 16）、認められた事象はすべて軽度であった。

④ 総胆汁酸増加について

総胆汁酸増加は、血液透析患者を対象とした試験では総胆汁酸を調査項目として設定しておらず、慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で新たに調査項目に設定されたものである。プラセボ対照試験の本剤群における発現割合はプラセボ群と比較して高い傾向であったが、投与量との相関は認められていない（表 16）。また、長期投与試験では投与 9～12 カ月の時点で新たに発現した被験者も認められたが、病態の影響も否定できないと考えられる。なお、認められた事象はプラセボ対照試験の 5 µg 群 1 例（中等度）を除きいずれも軽度であった。

さらに、いずれの事象も長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。以上より、慢性肝疾患患者に対する本剤の投与に際し、これらの有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

表 16 慢性肝疾患患者及び血液透析患者における主な有害事象の発現状況
 (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、
 参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験、参考 5.3.5.4-7: 820UPC05 試験、安全性解析対象集団)

| | 慢性肝疾患患者 | | | | 血液透析患者 | | | |
|---------------------------|----------------------------|------------|------------|--------------------------|----------------------------|-----------|------------|--------------------------|
| | プラセボ対照試験（併合） ^{a)} | | | 長期投与 試験 ^{b)} | プラセボ対照試験（併合） ^{c)} | | | 長期投与 試験 ^{d)} |
| | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | |
| 評価例数 | 138 | 141 | 141 | 122 | 171 | 141 | 177 | 211 |
| すべての有害事象 | 98 (71.0) | 107 (75.9) | 111 (78.7) | 114 (93.4) | 88 (51.5) | 67 (47.5) | 120 (67.8) | 207 (98.1) |
| 夜間頻尿 | 1 (0.7) | 6 (4.3) | 7 (5.0) | 12 (9.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 0 | 3 (2.1) | 5 (3.5) | 6 (4.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中抗利尿ホルモン増加 ^{e)} | 9 (6.5) | 8 (5.7) | 9 (6.4) | 9 (7.4) | - | - | - | - |
| 血中プロラクチン増加 | 12 (8.7) | 16 (11.3) | 10 (7.1) | 14 (11.5) | 1 (0.6) | 4 (2.8) | 5 (2.8) | 8 (3.8) |
| 総胆汁酸増加 ^{e)} | 4 (2.9) | 10 (7.1) | 6 (4.3) | 9 (7.4) | - | - | - | - |
| 浮動性めまい | 4 (2.9) | 5 (3.5) | 9 (6.4) | 15 (12.3) | 1 (0.6) | 2 (1.4) | 4 (2.3) | 12 (5.7) |
| 不眠症 | 4 (2.9) | 10 (7.1) | 11 (7.8) | 6 (4.9) | 5 (2.9) | 8 (5.7) | 33 (18.6) | 45 (21.3) |

MedDRA/J ver.16.0 発現例数（割合 %）

- a) 5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験（投与期間 4～12 週間） b) 5.3.5.2-1: 820HPC04 試験
 c) 参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験（投与期間 2 週間）
 d) 参考 5.3.5.4-7: 820UPC05 試験
 e) 血液透析患者対象の試験では調査項目として設定されていない

機構は、血液透析患者を対象とした臨床試験では不眠症が高い割合で発現していることを踏まえ、慢性肝疾患患者における本剤による不眠症のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床試験における不眠症の発現割合は表 16 に示すとおりであり、慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験においても、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が示されたが、2.5 µg 群及び 5 µg 群で発現が認められた不眠症は 3 例（2.5 µg 群 2 例、5 µg 群 1 例、いずれも中等度）を除きいずれも軽度であり、長期投与試験の未回復 1 例（治験薬との因果関係は否定されている）を除きいずれも転帰は回復であった。また、不眠症の発現が本剤の有効性に与える影響を検討するために、不眠症の発現の有無別の夜間の VAS 変化量（起床時の VAS 値を用いた変化量）を比較したところ（表 17）、不眠症の発現「あり」の集団で発現「なし」の集団と比較して変化量が小さくなる傾向は認められなかった。以上より、慢性肝疾患患者において本剤投与に伴い不眠症が発現する可能性は否定できないが、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

表 17 不眠症の有無別の夜間の VAS 変化量 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、FAS、LOCF)

| 不眠症 | 評価時点 | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
|-----|----------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 有 | 投与 4 週目 | 29.89 ± 30.70 (3) | 27.60 ± 21.28 (6) | 42.32 ± 16.97 (4) |
| | 投与 12 週目 | 35.56 ± 39.18 (3) | 34.52 ± 26.60 (6) | 53.86 ± 20.48 (4) |
| 無 | 投与 4 週目 | 18.57 ± 22.56 (99) | 27.30 ± 26.19 (98) | 28.26 ± 24.95 (100) |
| | 投与 12 週目 | 29.84 ± 26.01 (93) | 39.29 ± 27.18 (92) | 36.90 ± 29.23 (94) |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

2) 耐性及び依存性について

機構は、本剤がオピオイド受容体作動薬であることから、慢性肝疾患患者における本剤への耐性及び依存性のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した 820HPC04 試験では、耐性、精神依存性及び身体依存性（退薬症候）の各項目からなる調査票を用いて耐性及び依存性の評価を実施した。試験終了後、症例検討委員会において評価結果を検討し、以下のように判断している。

- 耐性に関して、4 例で耐性の可能性ありと判断され、当該被験者では投与 4～36 週目以降に VAS 値が悪化する傾向が認められた。VAS 値の悪化が認められたのは当該 4 例 (3.3%) のみであること、試験全体では投与 52 週目まで VAS 値の低下が維持されていたことを踏まえると、本剤に対する耐性の発現は臨床的に問題とならない程度であると考え。
- 精神依存性に関連する症状を示す被験者は認められなかった。
- 身体依存性に関して、1 例で退薬症候の可能性ありと判断された。当該被験者では投与終了 3～4 日後にめまい及び嘔気が発現したが、投与終了 1 週間後には消失していたこと、さらに発現が当該 1 例 (0.8%) のみであることを考慮すると、本剤による退薬症候の発現は臨床的に問題とならない程度と考える。

また、離脱症状関連の有害事象³¹⁾ について、慢性肝疾患患者と血液透析患者における発現状況を比較したところ、全体的な発現割合は同程度であった (表 18)。個々の事象の検討では、長期投与試験 (820HPC04 試験及び 820UPC05 試験) の投与期間中における悪心の発現割合が慢性肝疾患患者 (8.2% (10/122 例)) で血液透析患者 (2.4% (5/211 例)) と比較して高い傾向であったが、いずれも本剤の投与中に発現した軽度の事象であり、回復が確認されている。また、後観察期間における悪心及びその他の事象の発現割合に明らかな差は認められていない。

³¹⁾ MedDRA SMQ 手引書に非特異的症状として記載されている離脱症状を参考に、以下の PT が離脱症状関連事象と定義された。悪心、下痢、便秘、多汗症、呼吸数増加、頻脈、不安、落ち着きのなさ、易刺激性、不眠症及び注意力障害、並びに SMQ 「薬剤離脱」に含まれるすべての PT

表 18 慢性肝疾患患者及び血液透析患者における離脱症状関連の有害事象の発現状況
 (5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、
 参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験、参考 5.3.5.4-7: 820UPC05 試験、安全性解析対象集団)

| | 慢性肝疾患患者 | | | | | | 血液透析患者 | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|--------------|-------------------|----------------------|--------------|-----------------------------|-------------------|--------------|-------------------|----------------------|--------------|-------------|
| | プラセボ対照試験 (併合) ^{a)} | | | | 長期投与試験 ^{b)} | | プラセボ対照試験 (併合) ^{c)} | | | | 長期投与試験 ^{d)} | | |
| | 投与期間 | | 後観察期間 | | 投与期間 | 後観察期間 | 投与期間 | | 後観察期間 | | 投与期間 | 後観察期間 | |
| | プラセボ群 | 本剤群 ^{e)} | プラセボ群 | 本剤群 ^{e)} | | | プラセボ群 | 本剤群 ^{e)} | プラセボ群 | 本剤群 ^{e)} | | | |
| 評価例数 | 138 | 320 | 138 | 320 | 122 | | 171 | 345 | 171 | 345 | 211 | | |
| すべての事象 | 6 (4.3) | 59 (18.4) | 3 (2.2) | 5 (1.6) | 30 (24.6) | 5 (4.1) | 8 (4.7) | 80 (23.2) | 2 (1.2) | 9 (2.6) | 94 (44.5) | 12 (5.7) | |
| 治験薬との因果関係が否定されていない事象 | 5 (3.6) | 50 (15.6) | 1 (0.7) | 3 (0.9) | 19 (15.6) | 1 (0.8) | 6 (3.5) | 65 (18.8) | 0 | 1 (0.3) | 55 (26.1) | 1 (0.5) | |
| 投与中止に至った事象 | 0 | 8 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 (3.5) | 0 | 0 | 4 (1.9) | 0 | |
| 重症度別の事象 | 軽度 | 6 (4.3) | 50 (15.6) | 3 (2.2) | 4 (1.3) | 29 (23.8) | 4 (3.3) | 8 (4.7) | 63 (18.3) | 2 (1.2) | 8 (2.3) | 77 (36.5) | 10 (4.7) |
| | 中等度 | 0 | 9 (2.8) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 16 (4.6) | 0 | 1 (0.3) | 16 (7.6) | 1 (0.5) |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |

発現例数 (割合 %)

- a) 5.3.5.1-1: 820HPC01 試験、5.3.5.1-2: 820HPC03 試験 (投与期間 4~12 週間) b) 5.3.5.2-1: 820HPC04 試験
 c) 参考 5.3.5.4-4: 820UPC02 試験、参考 5.3.5.4-5: 820UPC03 試験、参考 5.3.5.4-6: 820UPC04 試験 (投与期間 2 週間)
 d) 参考 5.3.5.4-7: 820UPC05 試験
 e) 2.5 µg 群、5 µg 群及び 10 µg 群の合計

機構は、本剤の投与対象となる慢性肝疾患患者の一部はアルコール依存症の背景を有する可能性があると考えられ、そのような患者では潜在的な物質依存のリスクが高い傾向にあると懸念されることから、アルコール依存症の背景を有する患者における本剤の乱用及び依存性のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では、「薬物依存症又はアルコール依存症」を除外基準に設定しており、アルコール依存症を合併している患者における本剤のリスクを臨床試験成績に基づいて評価することはできない。一方、820HPC03 試験及び 820HPC04 試験の対象患者にアルコール性肝硬変患者は含まれていたことから、アルコール性肝硬変患者とそれ以外の慢性肝疾患患者における離脱症状関連の有害事象の発現割合を比較した (表 19)。820HPC03 試験では特段の傾向は認められず、長期投与試験である 820HPC04 試験において、アルコール性肝硬変患者で離脱症状関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、認められた事象 (下痢及び便秘 各 2 例、悪心 1 例) はいずれも本剤の投与中に発現した軽度の事象であり、転帰は回復であったこと、後観察期間に同様の傾向は認められていないことから、離脱症状として臨床上問題となるものではないと考える。

表 19 アルコール性肝硬変患者及びそれ以外の慢性肝疾患患者における離脱症状関連の有害事象の発現割合 (%)
 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、安全性解析対象集団)

| | 820HPC03 試験 | | | | 820HPC04 試験 | |
|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------|--------------------|------------------|
| | 投与期間 | | 後観察期間 | | 投与期間 | 後観察期間 |
| | プラセボ群 | 本剤群 ^{a)} | プラセボ群 | 本剤群 ^{a)} | | |
| アルコール性肝硬変患者 | 0 (0/6 例) | 11.8 (2/17 例) | 0 (0/6 例) | 5.9 (1/17 例) | 75.0 (3/4 例) | 0 (0/4 例) |
| アルコール性肝硬変以外の慢性肝疾患患者 | 4.1 (4/97 例) | 15.2 (30/197 例) | 2.1 (2/97 例) | 1.0 (2/197 例) | 22.9 (27/118 例) | 4.2 (5/118 例) |

a) 2.5 µg 群及び 5 µg 群の合計

また、「レミッチカプセル 2.5 µg」の製造販売後安全性情報 (集計期間: 平成 21 年 1 月 21 日~平成 26 年 1 月 20 日) において、アルコール性肝障害を合併した患者 (特定使用成績調査 (全体 3,268 例) :

12例、自発報告（全体418例）：3例）で離脱症状関連の有害事象は認められていない。なお、アルコール依存症又は薬物依存症を合併した患者の情報は収集されていない。

以上より、アルコール依存症を合併している患者における本剤の乱用及び依存性のリスクを臨床試験成績に基づき検討することはできなかったものの、アルコール依存症を合併している可能性が考えられるアルコール性肝障害患者において、本剤の乱用及び依存性のリスクが高くなる傾向は認められなかったこと、さらにサル静脈内自己投与試験（4.2.3.7.4-5）の結果より本薬は強化効果を有さないと考えられることから、アルコール依存症の背景を有する患者で本剤の乱用及び依存性のリスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

慢性肝疾患患者において、血液透析患者と比較して本剤のリスクが明らかに高い傾向は認められておらず、安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、血液透析患者では認められていない有害事象が慢性肝疾患患者において認められたこと、血液透析患者において高頻度に認められた不眠症が慢性肝疾患患者においても認められていることを踏まえると、これらの有害事象の発現状況については引き続き検討する必要があると考える。

耐性について、慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では耐性が発現する傾向は認められておらず、現段階において問題となる可能性は低いと考えるが、長期投与試験において投与期間の長期化に伴い効果が減弱した被験者が少数ながら認められていることから、本剤の投与にあたっては定期的に有効性及び安全性を評価する必要があると考える。また依存性について、現時点で慢性肝疾患患者に対して臨床用量での依存性の形成は示唆されていないが、慢性肝疾患患者の中にはアルコール依存症等の既往を有する患者も含まれると想定されること、臨床試験で検討された期間を超えて投与される可能性も想定されることから、これらの既往の有無と依存性の発現状況については引き続き検討する必要があると考える。

以上より、現時点において慢性肝疾患患者において特段の注意喚起を必要とする安全性上の問題は認められないと考えるが、臨床試験における検討は限定的であることから、製造販売後調査において、夜間頻尿及び頻尿、血中抗利尿ホルモン増加、総胆汁酸増加等の慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象の発現状況、疾患によらず認められている血中プロラクチン増加、浮動性めまい、不眠症の発現状況、本剤に対する耐性及び依存性リスクについて、引き続き検討する必要があると考える。なお、肝機能障害の程度が本剤の安全性に及ぼす影響については「(4) 中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤の投与について」の項で議論する。

(4) 中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤の投与について

機構は、肝機能障害の程度が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明した上で、中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類グレード B 及び C）に対する本剤投与のリスク・ベネフィットについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

検証的試験である 820HPC03 試験では、Child-Pugh 分類グレード A 及び B の患者が組み入れられた。有効性について、肝機能障害の程度別の VAS 変化量は表 20 のとおりであり、Child-Pugh 分類グレード B の部分集団では、2.5 µg 群及び 5 µg 群のいずれにおいても投与 4 週目の VAS 変化量がプラセボ群を下回った。当該試験における Child-Pugh 分類グレード B の患者数が少数であったことに加え、投与 4 週

目の VAS 変化量が 50 mm を上回る被験者の割合を比較すると、プラセボ群全体で 15.5% (16/103 例) であったのに対して、グレード B のプラセボ群では 42.9% (3/7 例) と明らかに高かったことが結果に影響を及ぼしている可能性があると考えた。

表 20 肝機能障害の程度別の VAS 変化量及びその群間差 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、FAS、LOCF)

| Child-Pugh 分類 | 評価 時点 | VAS 変化量 ^{a)} | | | 群間差 ^{b)} | |
|---------------|-------|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
| グレード A | 4 週目 | 18.39 ± 21.12 (95) | 28.75 ± 24.55 (101) | 28.28 ± 23.00 (100) | 10.36 [3.89, 16.83] | 9.89 [3.64, 16.14] |
| | 12 週目 | 31.86 ± 25.34 (91) | 41.25 ± 27.47 (95) | 39.13 ± 28.80 (95) | 9.40 [1.75, 17.05] | 7.28 [-0.58, 15.13] |
| グレード B | 4 週目 | 32.86 ± 38.44 (7) | 30.57 ± 39.46 (3) | 25.00 ± 21.54 (4) | -2.29 [-63.86, 59.29] | -7.86 [-55.72, 40.00] |
| | 12 週目 | 36.29 ± 34.49 (5) | 51.52 ± 22.43 (3) | 44.62 ± 18.07 (3) | 15.24 [-40.15, 70.63] | 8.33 [-45.33, 61.99] |

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 本剤 (2.5 又は 5 µg) 群 - プラセボ群

調整済み平均値 [95% 信頼区間] (投与群を因子、前観察期間 2 週目の平均 VAS 値を共変量とした共分散分析)

一方、副次評価項目である川島の重症度基準³²⁾に基づくかゆみスコアの変化量を比較したところ (表 21)、肝機能障害の程度によらず本剤群でプラセボ群を上回っていた。

表 21 肝機能障害の程度別のかゆみスコア変化量 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、FAS、LOCF)

| Child-Pugh 分類 | 評価 時点 | かゆみスコア変化量 ^{a)} | | | 群間差 ^{b)} | |
|---------------|-------|-------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | | プラセボ群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 | 2.5 µg 群 | 5 µg 群 |
| グレード A | 4 週目 | 0.73 ± 0.77 (95) | 1.10 ± 0.76 (101) | 1.02 ± 0.77 (100) | 0.37 [0.15, 0.59] | 0.29 [0.07, 0.51] |
| | 12 週目 | 1.20 ± 0.91 (91) | 1.54 ± 0.95 (95) | 1.37 ± 0.97 (95) | 0.34 [0.07, 0.61] | 0.18 [-0.10, 0.45] |
| グレード B | 4 週目 | 1.02 ± 1.17 (7) | 1.19 ± 1.21 (3) | 1.43 ± 0.98 (4) | 0.17 [-1.71, 2.05] | 0.41 [-1.17, 1.99] |
| | 12 週目 | 1.13 ± 1.17 (5) | 2.05 ± 1.01 (3) | 2.00 ± 1.29 (3) | 0.92 [-1.08, 2.92] | 0.87 [-1.29, 3.03] |

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 本剤 (2.5 又は 5 µg) 群 - プラセボ群 [95% 信頼区間]

以上より、検討した被験者数が少なく明確な結論を得ることは困難であるが、グレード B の患者においても本剤の有効性は示唆されていると考える。

安全性について、臨床試験における肝機能障害の程度別の有害事象発現状況は表 22 のとおりであった。820HPC03 試験において、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象及び中等度以上の有害事象の発現割合がグレード B の部分集団で高い傾向が認められた。しかしながらプラセボ群におけるグレード B の部分集団においても同程度の割合で有害事象の発現が認められていることを踏まえると、本剤の投与のみに起因する事象ではない可能性が考えられる。長期投与試験 (820HPC04 試験) でもグレード B の部分集団でグレード A と比較して全体的に有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、グレード B の被験者は 3 例のみであり十分な検討には至っていない。いずれの試験においてもグレード B の患者は少数であり、臨床試験成績から明確な結論を得ることは困難と考える。

³²⁾ 日中 (4: いてもたってもいられないかゆみ、3: かなりかゆく、人前でもかく、2: 時に手がゆき、軽くかく、1: 時にむずむずするが、かく程ではない、0: ほとんどかゆみを感じない) 又は夜間 (4: かゆくてほとんど眠れない、3: かゆくて目が覚める、2: かけば、眠れる、1: かかなくても、眠れる、0: ほとんどかゆみを感じない) のかゆみの状態を 5 段階で示したもの (川島眞ら、臨床医薬 18: 319-334, 2002)

表 22 肝機能障害の程度別の有害事象発現状況 (5.3.5.1-2: 820HPC03 試験、5.3.5.2-1: 820HPC04 試験、安全性解析対象集団)

| | 820HPC03 試験 | | | | 820HPC04 試験 | | |
|------------------------|---------------|-------------------|------------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| | グレード A | | グレード B | | グレード A | グレード B | |
| | プラセボ群 | 本剤群 ^{a)} | プラセボ群 | 本剤群 ^{a)} | | | |
| 評価例数 | 96 | 207 | 7 | 7 | 119 | 3 | |
| すべての有害事象 | 69 (71.9) | 163 (78.7) | 7 (100) | 6 (85.7) | 111 (93.3) | 3 (100) | |
| 治験薬との因果関係が否定されていない有害事象 | 48 (50.0) | 117 (56.5) | 5 (71.4) | 5 (71.4) | 89 (74.8) | 3 (100) | |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (33.3) | |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 6 (6.3) | 16 (7.7) | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 25 (21.0) | 2 (66.7) | |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (2.1) | 11 (5.3) | 0 | 0 | 14 (11.8) | 1 (33.3) | |
| 重症度別の有害事象 | 軽度 | 60 (62.5) | 133 (64.3) | 5 (71.4) | 4 (57.1) | 71 (59.7) | 0 |
| | 中等度 | 9 (9.4) | 29 (14.0) | 2 (28.6) | 2 (28.6) | 36 (30.3) | 2 (66.7) |
| | 高度 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 4 (3.4) | 1 (33.3) |
| 主な事象 | 鼻咽頭炎 | 16 (16.7) | 32 (15.5) | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 41 (34.5) | 0 |
| | 不眠症 | 3 (3.1) | 11 (5.3) | 0 | 0 | 5 (4.2) | 1 (33.3) |
| | 浮動性めまい | 4 (4.2) | 9 (4.3) | 0 | 1 (14.3) | 15 (12.6) | 0 |
| | 傾眠 | 1 (1.0) | 14 (6.8) | 0 | 0 | 6 (5.0) | 0 |
| | 肝性脳症 | 0 | 3 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (66.7) |
| | 下痢 | 1 (1.0) | 7 (3.4) | 0 | 3 (42.9) | 5 (4.2) | 2 (66.7) |
| | 便秘 | 3 (3.1) | 10 (4.8) | 0 | 2 (28.6) | 15 (12.6) | 1 (33.3) |
| | 悪心 | 0 | 4 (1.9) | 0 | 1 (14.3) | 12 (10.1) | 0 |
| | 夜間頻尿 | 1 (1.0) | 9 (4.3) | 0 | 0 | 12 (10.1) | 0 |
| | 血中プロラクチン増加 | 6 (6.3) | 22 (10.6) | 5 (71.4) | 0 | 13 (10.9) | 1 (33.3) |
| | 血中抗利尿ホルモン増加 | 8 (8.3) | 16 (7.7) | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 9 (7.6) | 0 |
| | 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 5 (5.2) | 11 (5.3) | 2 (28.6) | 0 | 6 (5.0) | 0 |
| | 総胆汁酸増加 | 3 (3.1) | 11 (5.3) | 0 | 0 | 9 (7.6) | 0 |
| | 血中ブドウ糖増加 | 5 (5.2) | 3 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (33.3) |
| | 血中遊離テストステロン減少 | 1 (1.0) | 3 (1.4) | 0 | 2 (28.6) | 2 (1.7) | 0 |

MedDRA/J ver.16.0 発現例数 (割合 %)

a) 2.5 µg 群と 5 µg 群の合計

臨床試験において十分な検討がなされなかった Child-Pugh 分類グレード C の患者における有効性及び安全性については、以下のように考える。

臨床試験の試験期間中にグレード B からグレード C に推移した被験者が 820HPC03 試験で 1 例 (2.5 µg 群)、820HPC04 試験において 2 例³³⁾ 存在した。該当被験者数が少なく十分な検討ではないが、このうち 820HPC03 試験の 1 例においてグレード C に推移していた時期に明らかに有効性が減弱する傾向は認められていない。安全性については、820HPC03 試験の 1 例では 16 件 (下痢・腹水・肝性脳症・体温上昇・浮動性めまい・血中尿素増加・不眠症・血中カリウム減少・胸水・好酸球数増加・血中コレステロール減少・血中コリンエステラーゼ減少・血中プロラクチン増加・血中甲状腺刺激ホルモン増加・血中クレアチニン増加・転倒)、820HPC04 試験の 1 例では 8 件 (腹水・血中プロラクチン増加・胃腸炎・肝性脳症・不眠症・黄疸・細菌性腹膜炎・肝細胞癌) の有害事象がグレード C に推移した後に発現しており、グレード C の患者で有害事象発現のリスクが高くなる可能性は否定できないと考える。また、慢性肝疾患患者での薬物動態を検討した試験成績からグレード C の患者において血漿中未変化体濃度が上昇し、健康成人での忍容性が確認された濃度を上回る可能性があることも推測されている。

一般に、重度の肝機能障害である Child-Pugh グレード C の患者は、高度の黄疸・肝性脳症・腹水を来たす肝不全の状態にあり、嘔気・嘔吐、全身倦怠感・易疲労感、意識障害 (精神神経症状、羽ばたき振戦) などの症状を呈することが知られており、さらに、感染症、腎不全、消化管出血、劇症肝炎、脳浮

³³⁾ 2 例のうち 1 例は、グレード C に推移したのが投与終了後と考えられたことから、本剤の有効性及び安全性と肝機能障害の程度の間連について検討されていない。もう 1 例は、投与中止時にグレード C に移行したと考えられ、本剤の安全性と肝機能障害の程度の間連についてのみ検討されている。

腫などの予後不良な合併症を発症し（井廻道夫ら、*肝臓病学*, 149-154, 2006）、患者の9割は1年以内に死亡するとされている（柴田実ら、*肝臓* 31: 1176-1180, 1990）。このような患者においては、かゆみに対する治療の必要性は完全には否定できないものの、他の臨床症状及び合併症に対する治療が優先されると推測される。一方で、慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症では、しばしば全身性の強いかゆみが生じることがあり（東田千尋、*医学のあゆみ*, 197: 616-617, 2001、伊崎誠一、*かゆみ Q&A*, 76-77, 1997、Jones EA et al, *Hepatology*, 29: 1003-1006, 1999）、QOLを低下させることが知られている。したがって、グレードCの患者に対する本剤の有効性及び安全性についての検討は十分ではないが、強烈なかゆみにより患者のQOLが著しく損なわれ、QOLの低下によって慢性肝疾患の病態を更に悪化させる可能性がある場合など、難治性のそう痒症に対する治療の優先順位が高い場合に限り、グレードCの患者に対し医師の判断の下で本剤を投与することは可能と考える。

以上より、Child-Pugh分類グレードBの患者については本剤の有効性は期待でき、安全性についても臨床上の大きな問題は認められないと考えるが、グレードCの患者については本剤投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与を可能とし、さらに投与後は十分に患者の状態を観察することが必要と考える。したがってグレードCの患者は「慎重投与」とし、血中濃度が上昇する恐れがある旨、並びに有効性及び安全性は確立していないため本剤の投与にあたってはリスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与中は継続して十分な観察を行う必要がある旨を注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤の投与について、臨床試験における検討は限定的であるが、肝機能障害の程度が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。Child-Pugh分類グレードBの被験者ではグレードAの被験者と比較して作用が減弱している傾向が認められるものの、一定の有効性は示唆されていること、安全性について現時点で明らかな問題は認められていないこと、本剤が既存治療で効果不十分な場合に使用される薬剤であることを考慮すると、グレードBの患者に対し本剤の投与を可能とすることの臨床的意義はあると考える。Child-Pugh分類グレードCの患者については、臨床試験での投与経験はなく有効性及び安全性が明らかではないこと、当該患者に本剤2.5 µg又は5 µgを投与したときに血漿中未変化体の曝露量が健康成人で忍容性が確認された範囲を上回る可能性が否定できないこと（「(i) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>慢性肝疾患患者における本剤の薬物動態について」の項参照）から、当該患者に対して本剤を投与した際のリスクは現時点で十分に評価されていないと考える。一方、重度の慢性肝疾患患者におけるかゆみ治療の優先度は個々の患者の状態により異なると考えられ、全身性の強いかゆみに対し本剤の投与によりかゆみ症状を緩和することに臨床的な意義がある場合も想定されること、少数例での検討ではあるがグレードBからCに推移した被験者において本剤の効果の減弱は認められなかったことを踏まえると、患者の状態に応じて本剤投与の必要性を検討する状況は生じうると考える。したがって、重度の肝機能障害患者を一律に禁忌と設定するのではなく、リスク・ベネフィットを勘案した上で投与の可否を判断すること及び投与中は継続して十分な観察を行う旨を注意喚起した上で、重度の肝機能障害患者に対しても医師の判断の下で本剤を投与可能とすることが適切と考える。

中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤投与の考え方及び添付文書等における注意喚起の方法については、専門協議での議論を踏まえ更に検討したいと考える。なお、肝機能障害の程度が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討するとともに、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(5) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、本剤の用量を 5 µg/日まで増量可能と設定することの必要性について、820HPC01 試験及び 820HPC03 試験の結果を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

820HPC01 試験では、主要評価項目である投与 4 週目の VAS 変化量において 5 µg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し、2.5 µg 群は改善傾向を示した。この結果を踏まえ本剤の推奨用量を 5 µg/日と推定し、820HPC03 試験ではプラセボ群に対する本剤群の有効性を 5 µg 群、2.5 µg 群の順に閉手順により評価することとした。その結果、投与期間 4 週目の VAS 変化量において 5 µg 群及び 2.5 µg 群の両方でプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、プラセボ群との群間差は用量間で同程度であった (表 8)。820HPC01 試験、820HPC02 試験及び 820HPC04 試験の結果から、本剤の有効性と血漿中未変化体濃度の間には明確な用量相関性は認められないものの、少なくとも血漿中未変化体濃度の上昇に伴い本剤の有効性が減弱する傾向は認められていない。さらに、820HPC01 試験及び 820HPC03 試験において 2.5 µg 群と比較して 5 µg 群で安全性に大きな問題は認められていない (表 14)。以上を勘案すると、本剤 2.5 µg/日で十分な有効性が得られない場合には、5 µg/日へ増量することも治療選択肢となりうると考える。

機構は、以下のように考える。

効能・効果について、慢性肝疾患患者を対象として実施された臨床試験成績を踏まえ、申請時効能・効果とすることに特段の問題はないと考える。

用法・用量については、820HPC01 試験及び 820HPC03 試験において本剤 2.5 µg/日及び 5 µg/日の有効性について用量相関性は認められず、また 2.5 µg/日で効果不十分な場合に 5 µg/日に増量したときの有効性及び安全性について評価可能な臨床試験は実施されていないことから、現時点で 5 µg/日に増量することの意義を判断することは困難と考えるが、より難治性の患者においては、高用量が必要となる可能性も想定されると考える。本剤の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえ更に検討したいと考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験において検討した被験者数は限られていることから、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する慢性肝疾患患者を対象とした特定使用成績調査 (目標登録症例数: 1,000 例、観察期間: 1 年間) を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を把握すると説明している。

機構は、本剤の製造販売後調査において、肝機能障害の程度を含む患者背景が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、夜間頻尿、頻尿及び血中抗利尿ホルモン増加、総胆汁酸増加、血中プロラクチン増加、浮動性めまい、不眠症等の有害事象の発現状況、本剤に対する耐性及び依存性の発現リスク等について、引き続き検討が必要と考える。

(7) その他

機構は、本剤は「レミッチカプセル 2.5 µg」と同一製剤ながら効能・効果が異なることが医療現場に混乱を生じると懸念されたため、厚生労働省とも協議の上、両製剤の効能・効果が同一となるように今後対応するよう、申請者に求めた。

申請者は、「レミッチカプセル 2.5 µg」の製造販売承認取得者である東レ株式会社と今後の製造販売及び販売体制等について検討した結果、本剤については本申請に係る承認の取得後直ちに販売を開始するのではなく、速やかに「レミッチカプセル 2.5 µg」の効能・効果である「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り）」を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、「レミッチカプセル 2.5 µg」については東レ株式会社が本申請効能・効果である「慢性肝疾患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り）」の追加のための製造販売承認事項一部変更承認申請を行う方針であると説明している。

なお、上記の対応に関する申請者による検討及び権利関係の調整等に時間を要したため、本申請の審査期間が延長した。

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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.4-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する被験者のデータを除外するなどの措置を講じた上で審査を行うことが適当であると機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の改善すべき事項が認められたため、当該実施医療機関の長に通知した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

実施医療機関

- ・原資料の保存不備（診療録の紛失）

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料の保存不備（同意文書の紛失）

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の慢性肝疾患患者における既存治療で効果不十分なそう痒症の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は慢性肝疾患患者における既存治療で効果不十分なそう痒症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。なお、中等度以上の肝機能障害患者への本剤投与の考え方及び添付文書等における注意喚起の内容、2.5 µg/日で効果不十分な場合に 5 µg/日へ増量可能とすることの適切性については、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。また、肝機能障害の程度を含む患者背景が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、夜間頻尿、頻尿及び血中抗利尿ホルモン増加、総胆汁酸増加、血中プロラクチン増加、浮動性めまい、不眠症等の有害事象の発現状況、本剤に対する耐性及び依存性の発現リスク等については、製造販売後調査において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 26 年 10 月 29 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|-----------------------------|
| [販 売 名] | ノピコールカプセル 2.5 μg |
| [一 般 名] | ナルフラフィン塩酸塩 |
| [申 請 者 名] | 東レ・メディカル株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 10 月 25 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、以下の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の投与対象及び用法・用量について

専門協議では、Child-Pugh 分類グレード C の患者においても難治性のそう痒症に対する治療が必要な場合があると想定されること、臨床試験において当該患者に対する投与経験はないものの、リスク・ベネフィットを勘案して本剤投与の可否を判断し投与中は十分な観察を行う旨の注意喚起の下で、当該患者に対する本剤の投与を可能とすることの臨床的意義はあると考える旨の意見が示された。また、用量について、臨床試験において本剤 5 μg /日の有効性が 2.5 μg /日を上回る傾向は認められていないものの、増量による安全性上の大きな懸念は認められていないこと、本剤と同一の製剤である「レミッチカプセル 2.5 μg 」では血液透析患者におけるそう痒症の改善に対して 5 μg までの増量が認められており、慢性肝疾患患者におけるそう痒に対して同一の作用機序を介して止痒効果を示すことを踏まえると、2.5 μg /日で効果不十分な場合に 5 μg /日へ増量することにより有効性が期待される可能性はあると考えること、ただし 2.5 μg /日から開始するよう具体的に注意喚起することが適切と考える旨の意見が示された。

機構は、以上の議論を踏まえ、Child-Pugh 分類グレード C の患者に対する本剤の投与、及び本剤の用法・用量に関連する添付文書における注意喚起を適切に整備するよう申請者に求め、申請者は以下の通り添付文書の記載を整備し対応することを説明した。

[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、症状に応じて増量することができるが、1 日 1 回 5 μg を限度とする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤の投与は 1 日 1 回 2.5 μg から開始し、効果不十分な場合に 1 日 1 回 5 μg への増量を検討すること。

[使用上の注意]

1. 慎重投与

重度（Child-Pugh 分類グレード C）の肝障害のある患者〔投与経験がない。また、肝機能の低下に伴い血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

重度（Child-Pugh 分類グレード C）の肝障害のある患者に対する本剤の投与にあたっては、リスク・ベネフィットを勘案し、投与中は患者の状態を十分に観察すること。〔「慎重投与」の項参照〕

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、臨床試験においては Child-Pugh 分類グレード B の患者に対する本剤の投与経験も十分ではなく、製造販売後には当該患者における本剤の安全性及び有効性についても積極的に情報収集すること、効果不十分により本剤を増量した場合の有効性及び安全性についても検討することが適切であるとの意見が示された。

機構は、審査報告（1）の「（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|---|--|---|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> 不眠 傾眠、浮動性めまい 肝機能の悪化 | <ul style="list-style-type: none"> 血中プロラクチン増加などの内分泌機能異常 睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬との併用 | <ul style="list-style-type: none"> 中等度および重度（Child-Pugh 分類グレード B および C）の肝障害患者 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 | | |

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（長期使用を含む） 目標登録症例数: 1,000 例 調査方法: 中央登録方式 1 例あたりの観察期間: 1 年間 | <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 |

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施し、以下の点についても検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するよう申請者に求めた。

- 患者背景が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響
- 効果不十分により増量したときの有効性及び安全性
- 夜間頻尿、頻尿及び血中抗利尿ホルモン増加等の有害事象の発現状況
- 本剤に対する耐性及び依存性の発現リスク

申請者は、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する慢性肝疾患患者を対象に、表 25 に示す使用成績調査を実施することを説明し、機構はこれを了承した。

表 25 使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|---------|---|
| 目的 | 使用実態下における安全性及び有効性の確認 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 既存治療で効果不十分なそう痒症を有する慢性肝疾患患者 |
| 観察期間 | 1年間 |
| 目標登録症例数 | 1,000例（うち、Child Pugh 分類グレード B および C の患者 50 例） |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、体重、原疾患、そう痒症発症時期、肝障害の重症度等） ・ そう痒症に対する前治療、併用治療 ・ そう痒症以外に対する併用治療 ・ 本剤の投与状況（投与量、投与期間） ・ 有害事象発現状況（不眠、傾眠、浮動性めまいを含む） ・ 臨床検査（血中プロラクチンを含む） ・ 全般改善度、かゆみの強度（VAS）、川島の重症度基準に基づくかゆみスコア ・ 耐性及び依存性の発現状況 |

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は有効成分であるナルフラフィン塩酸塩に対する既承認の効能・効果と対象疾患が異なる効能・効果に対する申請であることから、再審査期間は 4 年、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] 慢性肝疾患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、症状に応じて増量することができるが、1 日 1 回 5 μg を限度とする。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。