

## 審査報告書

平成 29 年 8 月 9 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] ①レミッチカプセル 2.5 µg  
②ノピコールカプセル 2.5 µg  
③レミッチ OD 錠 2.5 µg
- [一 般 名] ナルフラフィン塩酸塩
- [申 請 者] ①③東レ株式会社  
②東レ・メディカル株式会社
- [申請年月日] ①②平成 28 年 9 月 28 日  
③平成 29 年 4 月 12 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル中にナルフラフィン塩酸塩を 2.5 µg 含有する軟カプセル剤  
③1 錠中にナルフラフィン塩酸塩を 2.5 µg 含有する口腔内崩壊錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の腹膜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）に関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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

次の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）

血液透析患者、慢性肝疾患患者

(取消線部削除)

#### [用法及び用量]

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。

(変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 29 年 6 月 15 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] ①レミッチカプセル 2.5 µg  
②ノピコールカプセル 2.5 µg  
③レミッチ OD 錠 2.5 µg
- [一 般 名] ナルフラフィン塩酸塩
- [申 請 者] ①③東レ株式会社  
②東レ・メディカル株式会社
- [申請年月日] ①②平成 28 年 9 月 28 日  
③平成 29 年 4 月 12 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル中にナルフラフィン塩酸塩を 2.5 µg 含有する軟カプセル剤  
③1 錠中にナルフラフィン塩酸塩を 2.5 µg 含有する口腔内崩壊錠
- [申請時の効能又は効果] 次の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）  
血液透析患者、慢性肝疾患患者  
(取消線部削除)
- [申請時の用法及び用量] 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。  
(変更なし)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査  
の概略..... 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... 8
8. 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..... 19

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
APD	Automated Peritoneal Dialysis	自動腹膜透析
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis	連続携帯式腹膜透析
CCPD	Continuous Cycling Peritoneal Dialysis	持続的周期的腹膜透析
CI	Confidence Interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
de-CPM		ナルフラフィン脱シクロプロピルメチル体
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HD	Hemodialysis	血液透析
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	
NFA-G		ナルフラフィングルクロン酸抱合体
OC	Observed Case	
PD	Peritoneal Dialysis	腹膜透析
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
t <sub>1/2</sub>	Elimination Half-Life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		レミッチカプセル 2.5 µg、ノピコールカプセル 2.5 µg、レミッチ OD 錠 2.5 µg
本薬		ナルフラフィン塩酸塩

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、東レ株式会社によって合成された選択的  $\kappa$  オピオイド受容体作動薬であり、オピオイド  $\kappa$  受容体作動作用を介して  $\mu$  オピオイド受容体の活性化を抑制することにより、透析患者における止痒効果を示すと考えられている。本剤は、2009年1月にレミッチカプセル 2.5  $\mu\text{g}$  が HD 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・効果で承認され、その後 2015年5月に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係る効能・効果で承認されている。また、ノピコールカプセル 2.5  $\mu\text{g}$  が 2014年12月に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係る効能・効果で承認され、その後 2015年3月に HD 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・効果で承認されている。以上の軟カプセル剤に加えて、2017年3月に剤形追加として口腔内崩壊錠であるレミッチ OD 錠 2.5  $\mu\text{g}$  が承認されている。

PD 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臨床試験は、東レ株式会社により 20 年 月に開始され、今般、「腹膜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）」に関する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、申請者が製造販売承認申請を行った。

海外においては、2016年12月時点で、HD 患者におけるそう痒症について韓国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、当該新効能に係る検討を目的とした新たな試験は実施されていない。なお、本薬の薬物相互作用試験として、*in vitro* 試験成績（参考 CTD 4.2.2.6.1: 試験）が提出された。

### 4.1 薬物相互作用（参考 CTD 4.2.2.6.1: 試験）

ポリスチレンスルホン酸カルシウム 30 mg/mL に本薬 10 又は 40 ng/mL を添加したとき、本薬の吸着率はそれぞれ 98.9 及び 98.8%であった。当該試験成績については、平成 28年2月に添付文書に追記され、医療現場に情報提供されている。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中、尿中及びPD 排液中のナルフラフィン、de-CPM<sup>1)</sup>及びNFA-G<sup>2)</sup>濃度は、LC/MS/MS 法により測定された。血漿中のナルフラフィン、de-CPM 及びNFA-G の定量下限値はそれぞれ0.5～2、4.77～5 及び5 pg/mL であった。尿中のナルフラフィン、de-CPM 及びNFA-G の定量下限値はそれぞれ50、25 及び25 pg/mL であった。PD 排液中のナルフラフィン、de-CPM 及びNFA-G の定量下限値はそれぞれ2、5、及び5 pg/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人PD 患者を対象とした第Ⅱ相試験(CTD5.3.3.2.1: 820UPC07 試験)及び第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.2.1: 820UPC08 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、日本人HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験(参考CTD5.3.5.4.2: 820UPC06 試験)及びヒト生体試料を用いた*in vitro* 試験(参考CTD5.3.2.2.1: ██████████ 試験及び参考CTD5.3.2.2.2: ██████████ 試験)の成績が提出された。なお、820UPC06 試験については初回承認時に評価済みである。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち $t_{max}$ は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示す。

#### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験(参考CTD5.3.2.2.1: ██████████ 試験、参考CTD5.3.2.2.2: ██████████ 試験)

ヒト各UGT 分子種(UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及びUGT2B15)発現系に本薬0.2 µmol/L を添加したとき、UGT1A1 発現系を用いた場合のみにNFA-G の生成が認められた。ヒト肝細胞に本薬0.03～1 µmol/L を添加したとき、CYP1A2、CYP2B6 及びCYP3A4 の酵素活性及びmRNA 発現は阻害されなかった。

#### 6.2.2 患者における検討(CTD5.3.3.2.1: 820UPC07 試験、CTD5.3.5.2.1: 820UPC08 試験)

日本人PD 患者(薬物動態解析対象は16例)を対象に、本剤2.5又は5 µg を単回経口投与したとき、血漿中ナルフラフィン及びNFA-G の薬物動態パラメータは表1のとおりであり、血漿中de-CPM 濃度はすべての測定時点で定量下限未満であった。また、投与後72時間までの尿中排泄率及びPD 排液中排泄率の平均値は、ナルフラフィンでは1.0%以下及び0.4%以下、NFA-G ではいずれも0.2%以下であった。de-CPM の尿中濃度及びPD 排液中濃度はすべての測定時点で定量下限未満であった。

1) 主にCYP3A4 を介して生成するナルフラフィンの代謝物

2) UGT1A1 を介して生成するナルフラフィンの代謝物

表 1 日本人 PD 患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ナルフラフィン及び NFA-G の薬物動態パラメータ (820UPC07 試験)

用量 (µg/日)	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
2.5	ナルフラフィン	5	3.81 ± 0.88	1.00	20.99 ± 4.22	92.67 ± 23.47
	NFA-G	1	5.98	2.00	NC	8.83
5	ナルフラフィン	11	8.28 ± 3.00	2.00	24.77 ± 3.23	193.74 ± 57.52
	NFA-G	10	10.98 ± 4.33	3.00	23.68 ± 21.30 <sup>b)</sup>	139.46 ± 152.93

平均値±標準偏差、NC: 算出されず

a) 中央値、b) 6 例

日本人 PD 患者（薬物動態解析対象は 35 例）を対象に、本剤 2.5 µg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、本剤 5 µg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 15 日後及び 29 日後における血漿中ナルフラフィン及び NFA-G の濃度は表 2 のとおりであった。血漿中 de-CPM 濃度は最大値が 6.36 pg/mL（定量下限値：5 pg/mL）であった。

表 2 日本人 PD 患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中ナルフラフィン及び NFA-G 濃度<sup>a)</sup> (820UPC08 試験)

	測定対象			
	ナルフラフィン		NFA-G	
	例数	血漿中濃度(pg/mL)	例数	血漿中濃度(pg/mL)
投与 15 日後	31	4.44 ± 1.92 (1.21, 9.82)	35	6.46 ± 6.16 (0, 24.80)
投与 29 日後	29	9.02 ± 3.69 (0.66, 18.70)	32	11.74 ± 9.81 (0, 37.90)

平均値±標準偏差（最小値、最大値）

a) 投与 15 日後及び 29 日後における定量結果は、それぞれ本剤投与後 14.8±2.1 及び 14.9±2.6 時間における値であった。なお、投与 15 日後及び 29 日後に採血することとされ、採血時間は規定されなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 PD 患者及び HD 患者における薬物動態の差異について

機構は、PD 患者及び HD 患者における本剤の薬物動態の差異について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

820UPC07 試験（PD 患者）において本剤 2.5 又は 5 µg を単回投与したとき、並びに 820UPC06 試験（HD 患者）において本剤 2.5 又は 5 µg を単回又は反復投与したときの血漿中ナルフラフィンの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。本剤単回投与時には、PD 患者では HD 患者と比較して血漿中ナルフラフィン濃度が高値を示す傾向が認められたが、820UPC07 試験及び 820UPC06 試験における血漿中ナルフラフィン濃度の定量下限はそれぞれ 0.5 及び 2 pg/mL と異なったことから、820UPC07 試験と比較して 820UPC06 試験において測定結果が定量下限未満となるが多かったことが影響した可能性があると考ええる。

820UPC07 試験において得られた本剤 2.5 又は 5 µg を単回投与したときの血漿中ナルフラフィンの濃度推移を基に、本剤 2.5 µg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後に本剤 5 µg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中ナルフラフィンの濃度推移を重ね合わせ法により推定した。その結果、本剤 2.5 又は 5 µg を 14 日間反復経口投与したときの血漿中ナルフラフィンの C<sub>max</sub> はそれぞれ 6.06 ± 1.47 及び 12.91 ± 3.74 pg/mL、AUC<sub>0-24h</sub> はそれぞれ 89.99 ± 21.39 及び 187.85 ± 51.51 pg·h/mL であると推定された。以上の PD 患者での本剤反復投与時における曝露量の推定値と、820UPC06 試験における HD 患者に本剤 2.5 又は 5 µg を反復投与した際の曝露量（表 3 参照）を比較した結果、PD 患者と HD 患者で血漿中ナルフラフィン濃度の薬物動態パラメータに明らかな差異は認められなかった。

以上より、PD 患者及び HD 患者における本剤の薬物動態に明らかな差異はないと考える。

表3 本剤を単回又は反復投与したときの血漿中ナルフラフィンの薬物動態パラメータの対象患者別の比較

投与方法	用量 ( $\mu\text{g}$ /日)	試験名 (対象患者)					
		820UPC07 試験 (PD 患者)			820UPC06 試験 (HD 患者)		
		例数	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ )	例数	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ )
単回	2.5	5	$3.81 \pm 0.88$	$50.97 \pm 9.01$	8	$3.15 \pm 0.82$	$15.85 \pm 11.75$
	5	11	$8.28 \pm 3.00$	$100.16 \pm 28.32$	8	$6.51 \pm 2.76$	$74.73 \pm 28.60$
反復	2.5	5	-	-	8	$5.70 \pm 3.85^{\text{a)}$	$74.36 \pm 48.00^{\text{a)}$
	5	11	-	-	8	$10.25 \pm 1.74^{\text{a)}$	$155.28 \pm 38.04^{\text{a)}$

平均値 $\pm$ 標準偏差、-: 実測値に基づく検討は未実施

a) 本剤 12 日間反復投与時の値

機構は、以下のように考える。

820UPC07 試験及び 820UPC06 試験の結果から、PD 患者及び HD 患者における本剤の薬物動態に明らかな差異は認められないとの申請者の説明については理解可能である。ただし、PD 患者での本剤反復投与時の薬物動態の推定結果については、以下に示す限界等があると考えことから、PD 患者における本剤の薬物動態については、引き続き公表文献等を含めて情報収集する必要がある。

- PD 患者に本剤 2.5  $\mu\text{g}$  を 14 日間反復経口投与したときの血漿中ナルフラフィンの  $C_{\text{max}}$  の推定結果 ( $6.06 \pm 1.47 \text{ pg/mL}$ ) と比較して、820UPC08 試験において本剤 2.5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 15 日後の血漿中ナルフラフィン濃度の最大値は 9.82  $\text{pg/mL}$  (本剤投与後 12 時間における値、表 2 参照) と、高値を示す PD 患者が一部で認められたこと。

### 6.R.2 PD 施行の条件が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、PD 施行の条件として、PD の方法、透析液交換の時期、APD 装置の使用の有無、及び透析液の種類が本剤の薬物動態に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

820UPC07 試験では、PD の方法として、連続腹膜透析法である CAPD 及び CCPD を検討対象とした。本剤の用法が夕食後又は就寝前投与であること、及び CCPD では夜間に APD 装置を用いて透析液交換を行うことを踏まえ、APD 装置の使用の有無が薬物動態に及ぼす影響を検討するために、CAPD 施行群 (A~D 群) 及び CCPD 施行群 (E 群) を設定した上で、透析液の交換時期は CAPD 施行群 (A~D 群) では本剤投与 6<sup>3)</sup>、11、16 及び 24 時間後、CCPD 施行群 (E 群) では本剤投与 3<sup>3)</sup>、6、9 及び 24 時間後に行うこととし、翌日以降も同じ時間帯に交換することとした。なお、CCPD 施行群 (E 群) では、APD 装置の使用有無別での本剤の薬物動態を検討するために、CCPD の透析液交換の時期に合わせて手動で透析液交換を行う CAPD の施行も許容された。

820UPC07 試験の CAPD 施行群 (A~D 群) 及び CCPD 施行群 (E 群) における、本剤単回経口投与後の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。また、CCPD 施行群 (E 群) において、APD 装置を用いて CCPD が行われた 3 例、及び CCPD の透析液交換の時期に合わせて手動で透析液を交換する CAPD が行われた 2 例での、血漿中ナルフラフィンの  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ  $7.98 \pm 1.00$  及び  $7.32 \pm 2.76 \text{ pg/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  はそれぞれ  $196.03 \pm 54.73$  及び  $189.17 \pm 46.14 \text{ pg}\cdot\text{h/mL}$  であった。

3) 本剤投与から透析液交換までの時間が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するために、820UPC06 試験において HD 患者での本剤 2.5  $\mu\text{g}$  及び 5  $\mu\text{g}$  を投与後の血漿中ナルフラフィンの  $t_{\text{max}}$  (平均値) がそれぞれ 4.3 及び 3.0 時間であったことを参考として、本剤投与後の初回の透析液交換の時期は、CAPD 施行群 (A~D 群) では血漿中ナルフラフィンの  $t_{\text{max}}$  を十分に経過した時期として本剤投与 6 時間後、CCPD 施行群 (E 群) では  $t_{\text{max}}$  経過前の時期として本剤投与 3 時間後と規定した。

表4 日本人 PD 患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ナルフラフィンの薬物動態パラメータ (820UPC07 試験)

群	用量 ( $\mu\text{g}$ /日)	PD の 方法	透析液の種類 <sup>b)</sup>		例数	$C_{\text{max}}$ (pg/mL)	$t_{\text{max}}$ (h) <sup>c)</sup>	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)
			①	②					
A	2.5	CAPD	ブドウ糖液	ブドウ糖液	3	$4.18 \pm 1.01$	1.00	$19.72 \pm 3.25$	$100.07 \pm 28.63$
B		CAPD	イコデキストリン液	ブドウ糖液	2	3.13, 3.36	1.0, 2.0	18.6, 27.3	72.80, 90.36
C	5	CAPD	ブドウ糖液	ブドウ糖液	3	$9.49 \pm 5.51$	2.00	$23.46 \pm 1.49$	$181.92 \pm 89.69$
D		CAPD	イコデキストリン液	ブドウ糖液	3	$8.02 \pm 2.53$	1.00	$25.37 \pm 4.84$	$206.30 \pm 62.95$
E		CCPD <sup>a)</sup>	ブドウ糖液	イコデキストリン液	5	$7.72 \pm 1.59$	2.00	$25.19 \pm 3.40$	$193.29 \pm 45.21$

平均値±標準偏差

- a) CCPD の透析液交換の時期に合わせて、手で透析液交換を行う CAPD を施行することも許容された。  
 b) A 群、B 群、C 群及び D 群では本剤投与直前から投与 6 時間後まで、E 群では本剤投与直前から投与 9 時間後までの期間は①の透析液を使用し、①以降投与 24 時間後までの期間は②の透析液を使用することとされた。翌日以降も同じ時間帯に同じ透析液を使用することとされた。  
 c) 中央値

820UPC08 試験では、PD を 3 カ月以上継続的に実施している患者を組み入れることとされ、前観察期間開始時から後観察期間終了時まで使用された PD の施行条件 (APD の使用の有無、透析液の種類等) が調査された。820UPC08 試験における、投与 15 日後及び 29 日後における APD の使用の有無別及び透析液の種類別の血漿中ナルフラフィン濃度は表 5 のとおりであった。

以上のように、820UPC07 試験及び 820UPC08 試験の結果から、PD の方法、透析液交換の時期、APD 装置の使用の有無、及び透析液の種類が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

表5 日本人 PD 患者に本剤を反復経口投与<sup>a)</sup>したときの血漿中ナルフラフィン濃度 (820UPC08 試験)

	APD の使用の有無				透析液の種類			
	APD 使用有 (CCPD)		APD 使用無 (CAPD)		ブドウ糖液のみ		ブドウ糖液及びイコデキストリン液の併用 <sup>b)</sup>	
	評価 例数	血漿中濃度 (pg/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (pg/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (pg/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (pg/mL)
投与 15 日後	12	$4.55 \pm 2.61$	19	$4.37 \pm 1.40$	18	$4.22 \pm 1.57$	13	$4.76 \pm 2.35$
投与 29 日後	9	$10.21 \pm 4.51$	19	$8.53 \pm 3.32$	16	$9.12 \pm 3.15$	13	$8.90 \pm 4.39$

平均値±標準偏差

- a) 本剤 2.5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、本剤 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与することとされた。  
 b) ブドウ糖液を併用しなかった 1 例を含む。

機構は、820UPC07 試験の CCPD 施行群 (E 群) における本剤投与後の初回の透析液交換時期が、血漿中ナルフラフィンの  $t_{\text{max}}$  経過前の時期として本剤投与 3 時間後と設定されたことを踏まえ、E 群において  $t_{\text{max}}$  経過前に初回の透析液交換が実施された患者と、 $t_{\text{max}}$  経過後に初回の透析液交換が実施された患者での本剤の薬物動態の差異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。

820UPC07 試験の CCPD 施行群 (E 群) において、5 例のうち 1 例で血漿中ナルフラフィンの  $t_{\text{max}}$  経過前に初回の透析液交換が実施され、他の 4 例で  $t_{\text{max}}$  経過後に初回の透析液交換が実施された。血漿中ナルフラフィンの  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 5.37 及び  $8.31 \pm 1.04$  pg/mL、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 156.54 及び  $202.47 \pm 46.51$  pg·h/mL であった。

機構は、以下のように考える。

820UPC07 試験及び 820UPC08 試験の結果 (表 4 及び表 5 参照)、並びに 820UPC07 試験の本剤

5 µg 投与時における PD 排液中へのナルフラフィンの排泄は極めて限定的であったこと（6.2.2 参照）を踏まえると、PD の方法、APD 装置の使用の有無及び透析液の種類が、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い。

ただし、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が本剤の薬物動態に及ぼす影響について、820UPC07 試験において血漿中ナルフラフィンの  $t_{max}$  経過前に透析液交換を実施した患者は 1 例と限定的であったが、当該 1 例に認められた  $C_{max}$  は、 $t_{max}$  経過後に透析液交換を実施した他の 4 例と比較して低値を示す傾向が認められたことから、 $t_{max}$  経過前に透析液交換を行った場合に、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。本剤投与から初回の透析液交換までの時間が本剤の有効性に及ぼす影響については、820UPC08 試験の結果も踏まえて検討する必要がある（7.R.1.2 参照）。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、既存治療で効果不十分なそう痒症を有する日本人 PD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.1: 820UPC08 試験）の成績が提出され、安全性の評価資料として、日本人 PD 患者を対象とした第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.2.1: 820UPC07 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、既存治療で効果不十分な抵抗性のそう痒症を有する日本人 HD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.1: 820UPC04 試験、CTD5.3.5.4.2: 820UPC06 試験）等の成績が提出された。いずれの臨床試験及び調査においても、有効性評価の際のかゆみの VAS 値<sup>4)</sup>は、起床時及び就寝時の VAS 値がともに測定された日における、起床時又は就寝時のいずれか大きい方の VAS 値を用いて評価された。

### 7.1 第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.2.1: 820UPC07 試験<20■■年■月～■■月>）

日本人 PD 患者（目標症例数 18 例）を対象に、本剤を単回投与したときの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、6.2.2 参照）。

用法・用量は、表 6 に示すとおり、本剤投与開始日における初回の透析液の注入終了後 15 分以内に本剤 2.5 又は 5 µg を単回経口投与することとされた。なお、A 群、B 群、C 群及び D 群では本剤投与 6、11、16 及び 24 時間後に透析液交換を行い、E 群では本剤投与 3、6、9 及び 24 時間後に透析液交換を行うこととされ、翌日以降も同じ時間帯に透析液交換を行うこととされた。

表 6 820UPC07 試験の概要

Step	群	投与量 (µg/日)	PD の方法	目標 症例数	透析液の種類 <sup>b)</sup>	
					①	②
Step 1	A	2.5	CAPD	3	ブドウ糖液	ブドウ糖液
	B		CAPD	3	イコデキストリン液	ブドウ糖液
Step 2	C	5	CAPD	3	ブドウ糖液	ブドウ糖液
	D		CAPD	3	イコデキストリン液	ブドウ糖液
	E		CCPD <sup>a)</sup>	6	ブドウ糖液	イコデキストリン液

a) CCPD の透析液交換の時期に合わせて、手動で透析液交換を行う CAPD を施行することも許容された。

b) A 群、B 群、C 群及び D 群では本剤投与直前から投与 6 時間後まで、E 群では本剤投与直前から投与 9 時間後までの期間は①の透析液を使用し、①以降投与 24 時間後までの期間は②の透析液を使用することとされた。翌日以降も同じ時間帯に同じ透析液を使用することとされた。

4) 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、最も強くかゆみを感じたときの「かゆみの程度」を患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。

本試験に登録された17例全例（A群3例、B群3例、C群3例、D群3例、E群5例）が安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>5)</sup>は、本剤5 $\mu$ g群の36.4%（4/11例）に認められ、本剤2.5 $\mu$ g群において有害事象は認められなかった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤5 $\mu$ g群の27.3%（3/11例）に認められ、認められた事象の内訳は失神寸前の状態・期外収縮、胃腸炎及び悪心（各1例）であった。

バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、本剤5 $\mu$ g群で期外収縮（1例）が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、PD患者に本剤2.5及び5 $\mu$ g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。

## 7.2 第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.1: 820UPC08 試験<20■■年■月~20■■年■月>）

既存治療で効果不十分<sup>6)</sup>なそう痒症を有する日本人PD患者を対象に、本剤の有効性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。

用法・用量は、本剤1回2.5 $\mu$ g/日から開始し、投与開始後3週目以降は本剤1回5 $\mu$ g/日に増量することとされ、夕食後に経口投与することとされた。投与期間は28日間と設定された。なお本剤投与期間前に14日間の前観察期間、及び本剤投与期間後に8日間の後観察期間が設定された。

本試験に登録された37例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASであった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるかゆみのVAS値の本剤投与前から投与2週後までの変化量（前観察期間後半7日間のVAS値の平均値と本剤投与期間の第8~14日目のVAS値の平均値の差）[90%CI]は24.93 [18.67, 31.19] mmであり、90%CIの下限は、事前に設定された閾値（15.24 mm）を上回った。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>7)</sup>は、81.1%（30/37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は5.4%（2/37例）に認められ、認められた事象の内訳は急性肺水腫及び末梢性浮腫（各1例）であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は5.4%（2/37例）に認められ、認められた事象の内訳は感覚鈍麻・熱感・嘔吐・口の感覚鈍麻・浮動性めまい及び薬疹（各1例）であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は45.9%（17/37例）に認められ、2例以上に認められた事象は、不眠症及び血中プロラクチン増加（各5例）、傾眠及び血中遊離テストステロン減少（各3例）、嘔吐（2例）であった。

バイタルサイン（体温、脈拍及び血圧）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

5) MedDRA/J ver.16.0

6) 1年以内にかゆみに対して以下のa)及びb)の薬物療法を行ったことがあり、いずれも十分に奏効していないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したもの

a) 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続2週間以上の全身療法（内服、注射等）

b) 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」（軟膏等）又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用等）

7) MedDRA/J ver.18.0

以上より申請者は、PD 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本剤の有効性は示され、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。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 有効性評価について

機構は、PD 患者を対象とした 820UPC08 試験における対照群及び本剤の有効性評価項目の設定、並びに評価結果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、820UPC08 試験における対照群及び本剤の有効性評価項目の設定について、以下のよう

に説明した。対照群の設定について、820UPC08 試験の計画当時、本邦における PD 患者数は約 9600 人（図説 わが国の慢性透析療法の現況 20 年 月 日現在. 日本透析医学会; 20 . p42）と少数であったこと、並びに選択又は除外基準に合致し同意取得が可能となる患者数はさらに限られることが想定されたため、実施可能性の観点から非盲検非対照試験として実施することとした。

本剤の有効性評価項目について、以下の理由等を踏まえ、本剤の既存治療で効果不十分な透析患者におけるそう痒症の改善効果に、PD 患者と HD 患者とで明らかな差異はないと考えたことから、HD 患者に対する本剤の有効性を検討した 820UPC04 試験と同様に、FAS におけるかゆみの VAS 値の変化量（前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均値と本剤投与期間の第 8～14 日目の VAS 値の平均値の差）と設定した。

- 本剤はオピオイド  $\kappa$  受容体作動作用を介して  $\mu$  オピオイド受容体の活性化を抑制することにより、透析患者における止痒効果を示すと考えられていること
- PD 患者におけるそう痒症は HD 患者と同様に  $\mu$  オピオイド受容体の活性化が関与していると考えられていること（医薬の門 2011; 51(4): 293-306、MB Derma. 2005; 104: 59-64 等）

なお、820UPC04 試験のプラセボ群において、前観察期間後半 7 日間の VAS 値の平均値と本剤投与期間の第 8～14 日目の VAS 値の平均値の差の点推定値が 15.24 mm であったことを踏まえ（「平成 20 年 10 月 8 日付け審査報告書 レミッチカプセル 2.5  $\mu$ g」参照）、820UPC08 試験では、臨床的に意義のあるそう痒症の改善効果として、主要評価項目とされた本薬投与によるかゆみの VAS 値の変化量の 90%CI の下限値が 15.24mm を上回ることを閾値として設定した。

また、申請者は、820UPC08 試験における有効性の評価結果について、以下のよう

に説明した。820UPC08 試験において、主要評価項目とされた FAS におけるかゆみの VAS 値の変化量の 90%CI の下限値は 18.67mm であり、事前に設定した閾値を上回った（7.2 参照）。また、820UPC08 試験における本剤投与後の VAS 値の変化量は、820UPC04 試験の本剤 2.5  $\mu$ g 群における VAS 値の変化量と同程度であった（表 7 参照）。以上より、PD 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

表7 投与1及び2週後におけるかゆみのVAS値の変化量 (FAS、LOCF)

		VAS 値 <sup>a)</sup>			投与開始前からのVAS値の変化量 <sup>b)</sup>	
		投与開始前	投与1週後	投与2週後	投与1週後	投与2週後
PD患者 (820UPC08試験 <sup>c)</sup> )		77.22±11.46 (37)	60.50±22.52 (37)	53.16±24.56 (36)	16.71 [11.21, 22.21]	24.93 [18.67, 31.19]
HD患者 (820UPC04試験)	プラセボ群	73.78±11.47 (111)	64.31±18.21 (111)	58.55±22.06 (111)	9.47 [7.26, 11.67]	15.24 [12.37, 18.10]
	本剤2.5µg群	76.71±11.79 (112)	60.05±20.24 (112)	52.19±23.71 (112)	16.66 [14.02, 19.29]	24.52 [21.10, 27.94]
	本剤5µg群	73.03±11.54 (114)	56.72±19.48 (114)	49.63±22.30 (114)	16.31 [13.63, 18.99]	23.40 [20.08, 26.71]

a) 平均値±標準偏差 (例数)

b) 本剤投与前-投与1又は2週後 [90%CI]

c) 投与2週後までは本剤2.5µgを投与することとされた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 本剤投与から初回の透析液交換までの時間が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、820UPC07試験の結果から、 $t_{max}$ 経過前に透析液交換を行った場合に、本剤の血中濃度が低下する可能性があると考えことから(6.R.2参照)、820UPC08試験の結果から、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が本剤の有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤投与から初回の透析液交換までの時間については、820UPC08試験では本剤投与から初回の透析液交換までの時間に関するデータを収集していないことから、APDの使用の有無別、及び1日あたりの透析液交換回数別での有効性の結果を基に説明する。820UPC08試験における、APDの使用の有無別及び1日あたりの透析液交換回数別のVAS値の本剤投与前から投与2及び4週後までの変化量は表8のとおりであった。各部分集団間におけるVAS値の変化量に明らかな差異は認められなかったことから、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表8 投与2及び4週後における投与開始前からのかゆみのVAS値の変化量 (FAS、LOCF)

		VAS 値 <sup>a)</sup>			投与開始前からのVAS値の変化量 <sup>b)</sup>	
		投与開始前	投与2週後	投与4週後	投与2週後	投与4週後
APDの使用の有無	APD使用無(CAPD)	75.86±12.02 (24)	49.61±26.67 (23)	42.83±27.76 (23)	27.45 [19.06, 35.83]	33.95 [25.51, 42.38]
	APD使用有(CCPD)	79.73±10.32 (13)	59.44±19.73 (13)	48.57±22.39 (12)	20.29 [10.54, 30.04]	27.85 [15.86, 39.84]
1日あたりの透析液交換回数 <sup>c)</sup>	4回未満	78.99±8.99 (14)	52.12±23.07 (13)	46.23±21.85 (13)	29.12 [16.73, 41.50]	34.59 [23.16, 46.01]
	4回以上	76.14±12.80 (23)	53.75±25.86 (23)	43.95±28.41 (22)	22.38 [15.13, 29.64]	30.11 [21.41, 38.81]

a) 平均値±標準偏差 (例数)

b) 本剤投与前-投与2又は4週後 [90%CI]

c) 820UPC08試験における1日あたりの透析液交換回数の中央値が4回であったことから、4回未満及び4回以上に分けて有効性の結果を示した。

機構は、以下のように考える。

以下の理由から、PD患者において、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が短い場合には、本剤の血中曝露の低下による有効性の低下が懸念される。HD患者においても、添付文書において、本剤服用からHDまでの時間が短い場合に本剤の血中濃度が低下する可能性がある旨が注意喚起されていることも踏まえ、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が短い場合に、本剤の

血中濃度が低下する可能性があることについては、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

- 820UPC07 試験において、 $t_{max}$  経過前に透析液交換を行った場合に本剤の血中濃度が低下する傾向が認められたこと（6.R.2 参照）。
- 820UPC08 試験では、APD の使用の有無別及び 1 日あたりの透析液交換回数別の VAS 値の本剤投与前から投与 2 及び 4 週後までの変化量のうち、APD を使用した集団における投与 2 週後までの変化量の 90%CI の下限値、及び 1 日あたりの透析交換回数が 4 回以上の集団における投与 2 週後までの変化量の 90%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値(15.24 mm)を下回ったこと（表 8 参照）。
- 上記の APD を使用した集団及び 1 日あたりの透析液交換回数が 4 回以上の集団では、他方の集団の患者と比較して、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が短時間となり、本剤投与から初回の透析液交換までの時間が  $t_{max}$  経過前となる可能性が高いと考えること。

### 7.R.1.3 PD 患者における長期投与時の有効性について

機構は、HD 患者を対象として長期投与時における本剤の有効性等を検討した第Ⅲ相試験（820UPC05 試験）及び慢性肝疾患患者を対象として長期投与時における本剤の有効性等を検討した第Ⅲ相試験（820HPC04 試験）では本剤への耐性が認められたこと（「平成 20 年 10 月 8 日付け審査報告書 レミッチカプセル 2.5  $\mu\text{g}$ 」及び「平成 26 年 10 月 31 日付け審査報告書 ノピコールカプセル 2.5  $\mu\text{g}$ 」参照）から、PD 患者における本剤の長期投与時に有効性が減弱する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

820UPC05 試験で本剤の依存性を検討することとされた依存性評価小委員会における検討の結果、安全性解析対象集団 211 例のうち 5 例において「耐性あり」と判断され、当該 5 例全例で本剤投与開始後にかゆみの VAS 値の悪化が認められたこと等から、HD 患者を対象とした長期特定使用成績調査において、820UPC05 試験における問診表を参考に作成された依存性調査票を用いて、本剤投与による依存性のリスクについて検討することとされた（「平成 20 年 10 月 8 日付け審査報告書 レミッチカプセル 2.5  $\mu\text{g}$ 」）。その結果、「段々、前程レミッチカプセルがきかなくなる」との質問事項に対する回答が「非常に」又は「かなり」であった患者の割合は、投与開始から投与 12 週後まで、及び投与 13 週後から 1 年後までにおいて、それぞれ 1.2% (40/3260 例) 及び 1.1% (26/2317 例) であった。投与 13 週後から 1 年後までに質問事項に対して「非常に」又は「かなり」と回答した患者 26 例のうち、調査におけるかゆみの VAS 値収集時点である投与開始前、投与 12 週後及び投与 1 年後の 3 時点の VAS 値が得られた 9 例中 7 例において、VAS 値は本剤投与開始後改善し、その後悪化が認められたことから、一部の患者では本剤に対する耐性が形成され得ることが考えられた。耐性が認められた要因は明らかではないが、有効性解析対象集団における投与開始前、投与 12 週後及び投与 1 年後のかゆみの VAS 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ  $75.81 \pm 19.22$ 、 $38.57 \pm 26.45$  及び  $34.26 \pm 25.99$  mm であり、投与 1 年後まで本剤の有効性が減弱する傾向は認められなかった。

820UPC08 試験及び 820UPC04 試験における本剤の有効性の結果から、HD 患者と PD 患者では本剤の有効性に明らかな差異は認められなかったこと（7.R.1.1 参照）等を踏まえると、PD 患者においても HD 患者と同様に、本剤の長期投与時の有効性が減弱する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

HD 患者における長期特定使用成績調査の結果から、HD 患者において耐性が臨床的に大きな問題となる可能性は低い。また、HD 患者と同様に、PD 患者で本剤長期投与時の有効性が減弱する可能性が低いとの申請者の説明は理解可能である。以上より、HD 患者と同様に、本剤投与時には定期的に有効性を評価し、効果が認められない場合には漫然と投与すべきではないことを、添付文書を用いて注意喚起する必要がある。

#### 7.R.1.4 不眠症の発現が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、本剤の有害事象として不眠症が認められていることから（7.R.2 参照）、不眠症の発現が本剤の有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

820UPC08 試験における、不眠症の発現の有無別のかゆみの VAS 値の変化量、並びに不眠症を発現した 5 例における不眠症の発現時期及び VAS 値の推移は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。不眠症の発現の有無により VAS 値の変化量に差が認められたものの、いずれの集団においても VAS 値は減少する傾向が認められていたこと、及び不眠症が認められた 5 例において VAS 値が増加する傾向は認められなかったことから、本剤投与による不眠症の発現が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 9 投与 2 及び 4 週後における投与開始前からのかゆみの VAS 値の変化量 (FAS、LOCF)

不眠症の発現	VAS 値 <sup>a)</sup>			投与開始前からの VAS 値の変化量 <sup>b)</sup>	
	投与開始前	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 2 週後	投与 4 週後
あり	71.86±21.27 (5)	64.80±30.85 (5)	56.68±37.72 (5)	7.06 [-6.77, 20.89]	15.18 [-5.54, 35.89]
なし	71.04±15.36 (32)	45.79±25.20 (31)	37.42±22.47 (30)	26.23 [19.73, 32.73]	32.70 [26.38, 39.03]

a) 平均値±標準偏差 (例数)

b) 本剤投与前-投与 2 又は 4 週後 [90%CI]

表 10 不眠症が認められた 5 例における不眠症発現時期及び VAS 値の推移

No.	不眠症発現時期 (投与開始からの日数)	平均 VAS 値					
		投与開始前	投与 2~8 日後	投与 9~15 日後	投与 16~22 日後	投与 23~29 日後	投与終了 2~7 日後
1	15~30 日	56.29	60.00	58.29	39.14	30.14	33.50
2	15~27 日	52.00	45.43	42.43	45.71	49.57	42.50
3	8~31 日	93.57	94.71	95.00	92.43	93.00	93.17
4	1~32 日	96.14	90.71	98.43	94.43	97.86	98.83
5	1~30 日	61.29	43.57	29.86	26.14	12.83	38.33

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 PD 患者と HD 患者及び慢性肝疾患患者との安全性プロファイルの差異について

機構は、PD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、HD 患者及び慢性肝疾患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。

患者を対象とした本剤反復投与の臨床試験成績として、820UPC08 試験（以上、PD 患者）、820UPC02 試験、820UPC03 試験及び 820UPC04 試験（以上、HD 患者）、並びに 820HPC01 試験

及び 820HPC03 試験（以上、慢性肝疾患患者）における有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 有害事象の発現状況（安全性解析対象）

対象患者	PD 患者	HD 患者			慢性肝疾患患者			
投与量又は投与群	本剤 2.5 µg 又は 5 µg <sup>a)</sup>	プラセボ	本剤 2.5 µg	本剤 5 µg	プラセボ	本剤 2.5 µg	本剤 5 µg	
例数	37	171	141	177	138	141	141	
すべての有害事象	30 (81.1)	88 (51.5)	67 (47.5)	120 (67.8)	98 (71.0)	107 (75.9)	111 (78.7)	
重症度	軽度	24 (64.9)	77 (45.0)	55 (39.0)	106 (59.9)	84 (60.9)	93 (66.0)	89 (63.1)
	中等度	6 (16.2)	11 (6.4)	10 (7.1)	13 (7.3)	13 (9.4)	13 (9.2)	22 (15.6)
	重度	0	0	2 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
死亡	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	
死亡以外の 重篤な有害事象	2 (5.4)	3 (1.8)	4 (2.8)	2 (1.1)	9 (6.5)	6 (4.3)	11 (7.8)	
投与中止に 至った有害事象	2 (5.4)	1 (0.6)	4 (2.8)	6 (3.4)	4 (2.9)	5 (3.5)	6 (4.3)	
主な有害事象（820UPC08 試験において 2 例以上に認められた事象）								
不眠症	5 (13.5)	5 (2.9)	8 (5.7)	33 (18.6)	4 (2.9)	10 (7.1)	11 (7.8)	
傾眠	3 (8.1)	3 (1.8)	5 (3.5)	7 (4.0)	4 (2.9)	8 (5.7)	8 (5.7)	
血中プロラクチン増加	5 (13.5)	1 (0.6)	4 (2.8)	5 (2.8)	12 (8.7)	16 (11.3)	10 (7.1)	
血中遊離テストステロン減少	3 (8.1)	3 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (2.1)	4 (2.8)	
便秘	2 (5.4)	3 (1.8)	4 (2.8)	13 (7.3)	3 (2.2)	10 (7.1)	13 (9.2)	
そう痒症	2 (5.4)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (1.7)	5 (3.6)	3 (2.1)	2 (1.4)	
カテーテル 留置部位感染	4 (10.8)	0	0	0	0	0	0	
鼻咽頭炎	3 (8.1)	31 (18.1)	11 (7.8)	21 (11.9)	18 (13.0)	17 (12.1)	19 (13.5)	
嘔吐	2 (5.4)	5 (2.9)	2 (1.4)	4 (2.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	
接触性皮膚炎	2 (5.4)	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	

発現例数（発現割合（%））

a) 投与 2 週間までは本剤 2.5µg を投与し、その後、本剤 5µg に増量することとされた。なお、本剤 5µg への増量前に 2 例が中止された。

820UPC08 試験において 2 例以上に認められた有害事象のうち、HD 患者又は慢性肝疾患患者の本剤投与群と比較して、PD 患者における発現割合が 2 倍以上高い有害事象は、傾眠、血中プロラクチン増加、血中遊離テストステロン減少、そう痒症、カテーテル留置部位感染、嘔吐及び接触性皮膚炎であった。このうち、820UPC08 試験において、因果関係が否定されていない事象は、傾眠（3 例）、血中プロラクチン増加（5 例）、血中遊離テストステロン減少（3 例）、そう痒症（1 例）及び嘔吐（2 例）であったが、いずれも非重篤であった。以上より、PD 患者と、HD 患者及び慢性肝疾患患者とでは本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考える。

機構は、本剤がオピオイド受容体作動薬であることから、PD 患者における本剤の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。

820UPC08 試験において、依存性の有害事象は認められなかった。また、依存性に関連する離脱症状関連の有害事象<sup>8)</sup>については、820UPC08 試験（以上、PD 患者）、820UPC02 試験、820UPC03 試験及び 820UPC04 試験（以上、HD 患者）、並びに 820HPC01 試験及び 820HPC03 試験（以上、慢性肝疾患患者）における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。いずれの臨床試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。820UPC08 試験の後観察期間において、依存性に関連する離脱症状関連の有害事象<sup>8)</sup>は認められなかった。以上より、PD 患者における依存性のリスクが、HD 患者及び慢性肝疾患患者を上回る可能性は低いと考える。

表 12 依存性に関連する離脱症状関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象）

対象患者		PD 患者	HD 患者		慢性肝疾患患者			
投与量又は投与群		本剤 2.5 µg 又は 5 µg <sup>a)</sup>	プラセボ	本剤 2.5 µg	本剤 5 µg	プラセボ	本剤 2.5 µg	本剤 5 µg
例数		37	171	141	177	138	141	141
すべての有害事象		8 (21.6)	10 (5.8)	19 (13.5)	51 (28.8)	8 (5.8)	24 (17.0)	27 (19.1)
重症度	軽度	8 (21.6)	10 (5.8)	16 (11.3)	45 (25.4)	8 (5.8)	22 (15.6)	25 (17.7)
	中等度	0	0	3 (2.1)	5 (2.8)	0	2 (1.4)	2 (1.4)
	重度	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	0	2 (1.4)	3 (1.7)	0	0	2 (1.4)

発現例数（発現割合（%））

a) 投与 2 週後までは本剤 2.5µg を投与し、その後、本剤 5µg に増量することとされた。なお、本剤 5µg への増量前に 2 例が中止された。

機構は、以下のよう考える。

820UPC08 試験で対象とされた PD 患者、820UPC02 試験、820UPC03 試験及び 820UPC04 試験で対象とされた HD 患者、並びに 820HPC01 試験及び 820HPC03 試験で対象とされた慢性肝疾患患者の間で、本剤の有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていないことから、PD 患者において新たに注目すべき安全性上の懸念は生じていないと考える。したがって、HD 患者及び慢性肝疾患患者に対する本剤投与時に注意を要する不眠、傾眠・浮動性めまい、肝機能の悪化等の有害事象の発現に対しては、PD 患者に対する本剤投与時においても同様に注意喚起する必要があると考える。また、HD 患者及び慢性肝疾患患者と比較して PD 患者において発現割合が高かった有害事象については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.2.2 PD 患者における長期投与時の安全性について

機構は、PD 患者における本剤を長期投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

HD 患者におけるそう痒症の改善に係る本剤の承認審査時において、本剤の長期投与時の安全性については、製造販売後に観察期間を 1 年間とした特定使用成績調査において検討することとされた（「平成 20 年 10 月 8 日付け審査報告書 レミッチカプセル 2.5 µg」参照）。HD 患者を対象とした特定使用成績調査における、本剤の投与期間別の有害事象発現状況は表 13 のとおりであり、本剤の長期投与により、発現割合が増加する傾向のある有害事象は認められなかった。なお、依存性については、HD 患者を対象とした長期投与試験（820UPC05 試験）における問診表を参考

8) MedDRA SMQ で「薬物離脱」に含まれる事象並びに PT で「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」に該当する事象

に作成された依存性調査票を用いた調査（7.R.1.3 参照）が行われ、820UPC05 試験と同様に、各質問項目に「非常に」又は「かなり」と回答した患者では、当該項目の選択理由及び所見についても収集し、依存性のリスクが検討されたが、精神依存及び身体依存の症状が認められた患者は認められなかった。以上より、当該特定使用成績調査の結果からは、HD 患者に対する本剤の長期投与時において、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

PD 患者における本剤の長期投与時の安全性については、HD 患者と PD 患者では本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考えられたこと（7.R.2.1 参照）、及び当該特定使用成績調査の結果を踏まえると、HD 患者と同様に、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

表 13 HD 患者を対象とした特定使用成績調査における有害事象の発現状況

本剤投与期間	1 カ月未満	1 カ月以上 3 カ月未満	3 カ月以上 6 カ月未満	6 カ月以上 1 年未満	1 年以上	不明	全期間
例数	3758	3307	2780	2485	2061	4	3762
すべての有害事象	323 (8.6)	224 (6.8)	166 (6.0)	230 (9.3)	14 (0.7)	0	765 (20.3)
死亡	19 (0.5)	29 (0.9)	24 (0.9)	47 (1.9)	4 (0.2)	0	122 (3.2)
死亡以外の重篤な有害事象	65 (1.7)	57 (1.7)	58 (2.1)	87 (3.5)	5 (0.2)	0	240 (6.4)
投与中止に至った有害事象	24 (0.6)	26 (0.8)	23 (0.8)	28 (1.1)	0	0	95 (2.5)
主な有害事象（全期間で 0.5% 以上に認められた有害事象）							
不眠症	90 (2.4)	27 (0.8)	16 (0.6)	15 (0.6)	0	0	148 (3.9)
便秘	24 (0.6)	5 (0.2)	8 (0.3)	5 (0.2)	0	0	42 (1.1)
傾眠	21 (0.6)	8 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)	0	0	36 (1.0)
高リン酸塩血症	9 (0.2)	10 (0.3)	6 (0.2)	8 (0.3)	0	0	33 (0.9)
肺炎	4 (0.1)	5 (0.2)	9 (0.3)	14 (0.6)	0	0	32 (0.9)
浮動性めまい	14 (0.4)	3 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.2)	0	0	25 (0.7)
気管支炎	8 (0.2)	4 (0.1)	6 (0.2)	2 (0.1)	0	0	20 (0.5)
脳梗塞	4 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.2)	9 (0.4)	0	0	21 (0.6)
上気道の炎症	5 (0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.05)	0	19 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明は理解可能であるが、PD 患者を対象とした長期投与試験は実施されていないことから、製造販売後において PD 患者における長期投与時の安全性に関する新たな知見が認められた場合には、速やかに注意喚起の必要性を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

#### 7.R.3.1 臨床的位置付けについて

機構は、PD 患者のそう痒症の治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PD 患者を含む透析患者におけるそう痒症の治療として、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬等が用いられているが、これらの治療が奏効しない難治性のそう痒症が存在することが知られており（J Nephrol 2009; 22: 241-8）、透析患者における難治性のそう痒症の発現には、 $\mu$  オピオイド受容体の活性化が関与していると考えられている（医薬の門 2011; 51(4): 293-306、MB Derma. 2005; 104: 59-64 等）。本剤は、選択的  $\kappa$  オピオイド受容体作動作用を有し、 $\mu$  オピオイド受容体の活性化を抑制することで止痒作用を発現すると考えられており、HD 患者及び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）を効能・効果として承認されている。

また、820UPC08 試験において、PD 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関する本剤の有効性が期待できる結果が得られ（7.R.1.1 参照）、忍容可能な安全性プロファイルが示されている（7.R.2 参照）。以上より、本剤は、PD 患者における既存治療で効果不十分なそう痒症を改善するための新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤を PD 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治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

### 7.R.3.2 効能・効果について

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、及び「7.R.3.1 臨床的位置付け」における検討の結果、本剤の効能・効果を申請どおり「次の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）：透析患者、慢性肝疾患患者」と設定することが適切と判断した。

### 7.R.4 用法・用量について

機構は、PD 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）に対する本剤の用法・用量の設定の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、820UPC08 試験における本剤の用法・用量の設定の経緯について、以下のように説明した。

以下の理由等から、820UPC08 試験では、本剤を夕食後に 1 日 1 回 2.5 µg 2 週間投与した後に、1 日 1 回 5 µg に増量し、2 週間投与する規定とした。

- 820UPC06 試験及び 820UPC07 試験の結果から、HD 患者と PD 患者で本剤の薬物動態は大きく異ならないと考えたこと（6.R.1 参照）。
- 本剤の既存治療で効果不十分な透析患者におけるそう痒症の改善効果に、PD 患者と HD 患者とで明らかな差異はないと考えたこと（7.R.1.1 項参照）。
- HD 患者を対象とした本剤の臨床試験（820UPC02 試験、820UPC03 試験及び 820UPC04 試験）において、投与期間 2 週間で有効性評価を行ってきたこと。
- 本邦における PD 推定患者数を踏まえ非盲検非対照試験として計画したことから（7.R.1.1 項参照）、いずれの患者も 1 日 1 回 2.5 µg から投与を開始し、5 µg に増量することにより、5 µg 投与時における本剤の有効性及び安全性のデータも収集することが可能となること。

次に、申請者は、PD 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）に対する本剤の用法・用量を、既承認効能・効果と同一の用法・用量と設定することの適切性について、以下のように説明した。

PD 患者に対する本剤 1 日 1 回 2.5 µg 投与については、820UPC08 試験において主要評価項目とされたかゆみの VAS 値の変化量の 90%CI の下限値が、事前に設定した閾値を上回ったこと（7.2 参照）から有効性が示されたと考える。

PD 患者に対する本剤 1 日 1 回 5  $\mu\text{g}$  投与については、820UPC08 試験における投与 2 週後の平均 VAS 値 (50 mm 未満/50 mm 以上) 及び投与 2 週後の VAS 値の改善度<sup>9)</sup> (有効/無効) 別の VAS 値の変化量の部分集団解析結果 (表 14 参照) から、投与 2 週後の平均 VAS 値 50 mm 以上及び VAS 改善度無効の集団における投与 2 週後から投与 3 週後までの VAS 値の変化量は、投与 2 週後までと比較して大きかったことを踏まえ、本剤 1 日 1 回 2.5  $\mu\text{g}$  投与により効果不十分な患者において 5  $\mu\text{g}$ /日に増量することより、そう痒の改善が期待できると考える。

表 14 投与 2 週後の平均 VAS 値及び VAS 改善度別の投与開始前からの VAS 値の変化量 (FAS、OC)

		投与 1 週後	投与 2 週後	投与 3 週後	投与 4 週後	投与終了後
投与 2 週後の平均 VAS 値	50 mm 未満	31.16 $\pm$ 20.81 (17)	42.27 $\pm$ 17.61 (16)	43.31 $\pm$ 16.53 (16)	45.65 $\pm$ 19.04 (16)	25.68 $\pm$ 18.09 (16)
	50 mm 以上	4.43 $\pm$ 5.71 (20)	9.43 $\pm$ 12.54 (20)	16.84 $\pm$ 18.70 (19)	20.74 $\pm$ 20.89 (19)	14.52 $\pm$ 12.18 (20)
投与 2 週後の VAS 値の改善度	有効	28.11 $\pm$ 21.11 (19)	41.74 $\pm$ 16.10 (18)	44.75 $\pm$ 14.34 (18)	49.07 $\pm$ 16.47 (18)	28.85 $\pm$ 13.16 (18)
	無効	4.68 $\pm$ 7.75 (18)	6.31 $\pm$ 9.45 (18)	12.21 $\pm$ 15.26 (17)	14.19 $\pm$ 14.64 (17)	10.11 $\pm$ 12.67 (18)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

上記の有効性の結果に加え、以下の理由から、PD 患者に対する本剤の用法・用量を、既承認効能・効果と同一の用法・用量と設定することは適切と考える。

- 安全性について PD 患者と HD 患者及び慢性肝疾患患者との間に大きな差異は認められていないと考えること (7.R.2 参照)。
- HD 患者を対象とした特定使用成績調査において本剤の用量を増量したのは安全性解析対象 3762 例中 431 例であり、2.5  $\mu\text{g}$  から 5  $\mu\text{g}$  への増量の時期は投与 2~3 週後が 10.0% (43 例) と最も多かったこと。
- HD 患者におけるそう痒症の治療方法として、ナルフラフィン 2.5  $\mu\text{g}$  を 2~4 週間投与し、効果が不十分な場合に 5  $\mu\text{g}$  への増量を考慮することとされていること (Renal Replacement Therapy 2016; 2:27: 1-8)。

機構は、以下のように考える。

HD 患者又は慢性肝疾患患者を対象として本剤が 4 週間以上固定用量で投与された臨床試験 (820UPC05 試験、820HPC03 試験及び 820HPC04 試験) において、かゆみの VAS 値の変化量が投与 4 週後まで経時的に増加する傾向が認められたことを踏まえると、本剤を 2.5  $\mu\text{g}$ /日から 5  $\mu\text{g}$ /日へ増量することの臨床的有用性について、820UPC08 試験を基に評価することには限界があると考え。しかしながら、HD 患者及び慢性肝疾患患者に対する用法・用量として症状に応じて 5  $\mu\text{g}$ /日へ増量可能とされていること、HD 患者を対象とした特定使用成績調査において、2.5  $\mu\text{g}$  から 5  $\mu\text{g}$  へ増量した患者が認められていること、2.5  $\mu\text{g}$ /日で効果不十分な患者においては 5  $\mu\text{g}$ /日を投与することで改善する可能性があること、並びに 5  $\mu\text{g}$ /日投与時の安全性について臨床的に問題となる可能性は低いと考えること (7.R.2 参照) から、2.5  $\mu\text{g}$ /日で効果不十分で忍容性に問題がない場合には、安全性に十分に配慮した上で 5  $\mu\text{g}$ /日へ増量可能とすることは受入れ可能である。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、820UPC08 試験の成績を踏まえると、PD 患者における安全性プロファイルについて、既承認の効能・効果と明らかな差異はないと考えること (7.R.2 参照) から、本申請に関するリス

9) 各評価期間の平均 VAS 値が前観察期間 2 週目の平均 VAS 値から 20 mm 以上減少した場合を有効とし、有効にならなかった場合を無効とした

ク管理計画において、既承認の効能・効果における医薬品リスク管理計画書で設定されている追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更は、現時点では不要と考える。したがって、本申請の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常の安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

## **8. 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**

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本剤の PD 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関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、PD 患者における既存治療で効果不十分なそう痒症の改善を目的とする新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、効能・効果等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて、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。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 8 日

### 申請品目

- [販 売 名] ①レミッチカプセル 2.5 µg  
②ノピコールカプセル 2.5 µg  
③レミッチ OD 錠 2.5 µg
- [一 般 名] ナルフラフィン塩酸塩
- [申 請 者] ①③東レ株式会社  
②東レ・メディカル株式会社
- [申請年月日] ①②平成 28 年 9 月 28 日  
③平成 29 年 4 月 12 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。

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。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関す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、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、既承認の効能・効果における医薬品リスク管理計画書で設定されている安全性検討事項及び有効性に関する検討事項 (表 15 参照)、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動 (表 16 参照) の変更は、現時点では不要と判断した。

表 15 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"><li>不眠</li><li>傾眠、浮動性めまい</li><li>肝機能の悪化</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>血中プロラクチン増加などの内分泌機能異常</li><li>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</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善」における中等度及び重度 (Child-Pugh 分類グレード B 及び C) の肝障害患者</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>慢性肝疾患患者に対する使用実態下における有効性</li></ul>		

表 16 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の概要

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"><li>慢性肝疾患患者に対する特定使用成績調査 (長期使用を含む)</li></ul>	なし

## 2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	表 1	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)
16	下から 7	PD 患者を含む透析患者におけるそう痒症の治療として、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬等が用いられているが、	PD 患者を含む透析患者におけるそう痒症の治療として、抗ヒスタミン薬等が用いられているが、

## 3. 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

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.3.2.1、CTD 5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。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及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者 (治験依頼者) に改善すべき事項として各々通知した。

(改善すべき事項)

#### 実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る契約の不備

#### 治験依頼者

- ・ 治験の実施に係る契約の不備

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量のとおり、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

- 次の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)
- 血液透析患者、慢性肝疾患患者

(取消線部削除)

[用法及び用量]

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。

(変更なし)

以上