

再審査報告書

平成 30 年 9 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有 効 成 分 名	ナルフラフィン塩酸塩
申 請 者 名	① 東レ株式会社 ② 東レ・メディカル株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<u>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）</u> <u>血液透析患者*、慢性肝疾患患者</u>
承 認 の 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 年 月 日	① <u>血液透析患者：平成 21 年 1 月 21 日</u> 慢性肝疾患患者：平成 27 年 5 月 20 日 ② <u>血液透析患者：平成 27 年 3 月 11 日</u> 慢性肝疾患患者：平成 26 年 12 月 26 日
再 審 査 期 間	① <u>血液透析患者：8 年</u> 慢性肝疾患患者：②の「慢性肝疾患患者」の残余期間（平成 27 年 5 月 20 日～平成 30 年 12 月 25 日） ② <u>血液透析患者：①の「血液透析患者」の残余期間（平成 27 年 3 月 11 日～平成 29 年 1 月 20 日）</u> 慢性肝疾患患者：4 年
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。**
備 考	*：再審査申請後、「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）」に関する効能追加の承認時に、効能・効果が「血液透析患者」から「透析患者」に変更された（平成 29 年 9 月 22 日）。 **：ノピコールカプセル 2.5 µg 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）」が効能・効果として承認された際に承認条件として付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ－1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

[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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レミッチカプセル 2.5 μg 及びノピコールカプセル 2.5 μg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量にて実施された特定使用成績調査は、医薬品リスク管理計画策定以前より実施されている。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤投与開始 12 週間並びに 1 年間の長期使用における安全性及び有効性について検討する。 また、依存性、血液透析の実施方法と本剤の有効性及び安全性の関係、睡眠障害及び精神障害の発現状況、血中プロラクチン及び甲状腺ホルモン等への影響に関する情報を調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液透析患者におけるそう痒症の患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 27 年 7 月
目標症例数	登録症例として 3,000 例
観察期間	1 年間
実施施設数	1,003 施設
収集症例数	3,771 例
安全性解析対象症例数	3,762 例
有効性解析対象症例数	3,760 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 10.7% (402/3,762 例) であり、血液透析患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 39.7% (242/609 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用 (発現割合 0.5%以上) は表 2 のとおりで、承認時までの臨床試験と同様であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類 (基本語)	発現件数 (発現割合)
不眠症	127 (3.4%)
便秘	34 (0.9%)

傾眠	32 (0.9%)
浮動性めまい	23 (0.6%)

MedDRA/J version (19.1)

4.1.1 血液透析の実施方法と本剤の安全性の関係

透析頻度、標準透析時間、使用ダイアライザー、服薬から透析までの時間について、副作用発現に影響を及ぼす要因として層別解析を行ったが、特段の問題は認められなかった。

4.1.2 依存性

懸念すべき依存性の症状が認められる症例は確認できなかった。

4.1.3 睡眠障害及び精神障害の発現状況

本調査における主な精神障害の副作用（5件以上発現）は、不眠症（127件）、幻覚（7件）、せん妄及び落ち着きのなさ（各5件）で、睡眠障害の副作用は、不眠症（127件）、初期不眠症及び中期不眠症（各1件）であった。本調査で最も多く発現した不眠症の発現割合は3.4%（127/3,762例）であったが、承認時までの臨床試験の15.3%（93/609例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

4.1.4 血中プロラクチン及び甲状腺ホルモン等への影響

本剤投与開始前後の血中プロラクチン及び甲状腺ホルモン等の測定がされた症例数は、プロラクチンが53例、甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）が132例、遊離トリヨードサイロニン（以下、「FT₃」）が104例、遊離サイロキシシン（以下、「FT₄」）が124例であった。TSHが本剤投与後に低下したが（投与前の平均値：2.394 µIU/mL、投与後（最終測定日）の平均値：2.002 µIU/mL）、副作用としての報告はされておらず、臨床上問題となる可能性やリスクが増大する可能性は高くないと考えられた。なお、使用上の注意の「その他の副作用」の項に、「甲状腺刺激ホルモン低下」と記載して注意喚起済みであることから、新たな対応は不要と考えられた。プロラクチン、FT₃及びFT₄に大きな変動は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、172例242件であった。このうち、使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は126例160件、使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は61例82件であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

再審査期間中に報告された未知の副作用は、296例398件で、主な副作用（5件以上発現）を表3に示す。

表3 主な未知の副作用

副作用の発現症例数	296		
副作用の発現件数	398		
副作用の種類（基本語）	副作用発現件数		
	計	重篤	非重篤
血小板数減少	8	3	5

高リン酸塩血症	7	0	7
意識変容状態	7	4	3
脳梗塞	6	6	0
錯覚感	6	1	5
歩行障害	6	3	3
気管支炎	5	0	5
激越	5	0	5
うつ病	5	1	4
失見当識	5	1	4
意識レベルの低下	5	2	3
記憶障害	5	1	4
腹部膨満	5	0	5
上腹部痛	5	1	4
背部痛	5	0	5
疼痛	5	0	5

MedDRA/J version (19.1)

未知の副作用については、本剤との関連性が否定できないものがない、或いは本剤との関連性が否定できないものが少ないこと等から、今後の発現状況をみて対応することとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

有効性は全般改善度、Visual Analogue Scale（以下、「VAS」）評価¹⁾、白取の重症度基準の3項目について、本剤投与開始12週後及び1年後（投与中止の場合は中止時）の改善度を評価した。

5.1.1 全般改善度

全般改善度は、医師がかゆみの改善度を総合的に判定し、「改善、不変、悪化」の3段階で評価し、「改善」を有効例として有効率を算出した。その結果、投与開始12週後及び投与開始1年後の有効率は、それぞれ82.5%（2,880/3,491例）及び84.9%（2,167/2,551例）であった（表4）。

表4 全般改善度（有効率）

	解析対象例数	「改善」例数	有効率	除外例
投与開始12週後	3,491例	2,880例	82.5%	「評価不能」269例
投与開始1年後	2,551例	2,167例	84.9%	「評価不能」188例 調査票未回収1,021例

¹⁾ VAS評価は、痒みの度合いを評価する手法の一つで、100mmの水平直線のスケールの左端を「痒みなし」、右端を「考えられる最大の痒み」と設定し、最も強く痒みを感じた時の「痒みの程度」を患者自身にスケール上に「|」で記入してもらい、左端からの距離（mm）をVAS値として記録し、痒みの程度を評価するものである。

5.1.2 VAS 評価

本剤投与開始前からの変化量に応じて、「著効、有効、無効」に分類し、「著効」及び「有効」を有効例として有効率を算出した。その結果、有効率は、投与開始 12 週後は 72.0% (601/835 例)、投与開始 1 年後は 78.5% (448/571 例) であった。なお、分類の定義は以下のとおりである (表 5)。

表 5 VAS 評価の分類

著効	投与開始 12 週後、投与開始 1 年後の VAS 値が 20 mm 以下になった場合、又は投与開始前 (1 カ月以内) から、40 mm 以上減少した場合。
有効	投与開始 12 週後、投与開始 1 年後の VAS 値が投与開始前 1 カ月以内より 20 mm 以上 40 mm 未満の減少で著効にならない場合。
無効	著効あるいは有効にならない場合。

また、投与開始前の VAS 値との比較を表 6 に示すが、投与開始 12 週後及び投与開始 1 年後のいずれの時期においても投与開始前と比較して統計学的に有意な減少が認められた。

表 6 VAS 評価の結果

	解析対象例数	平均値 ± 標準偏差 (mm)	除外例
投与開始前	835 例	75.8 ± 19.2	「評価不能」 2,925 例
投与開始 12 週後		38.6 ± 26.5	
投与開始前	571 例	76.6 ± 19.1	「評価不能」 2,168 例 調査票未回収 1,021 例
投与開始 1 年後		34.3 ± 26.0	

本調査における VAS 値の変化量 (投与開始前と投与開始後の平均 VAS 値の差) は、投与開始 12 週後及び投与開始 1 年後で、それぞれ 37.2 mm 及び 42.3 mm であった。患者背景等が異なるため単純な比較は困難であるが、承認時までの長期投与試験の VAS 値の変化量は、それぞれ 35.8 mm 及び 43.9 mm であり、本調査の結果は、承認時までの臨床試験と同程度であった。

5.1.3 白取の重症度基準

白取の重症度基準は、痒みの度合いを 5 段階 (0: 症状なし、1: 軽微な痒み、2: 軽度の痒み、3: 中等度の痒み、4: 激的な痒み) で評価する手法である。

本剤投与開始前からの変化量に応じて、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」に分類し、「著明改善」及び「中等度改善」を有効例として有効率を算出した。その結果、有効率は、投与開始 12 週後は 48.6% (581/1,195 例)、投与開始 1 年後は 57.5% (462/804 例) であった。なお、分類の定義は以下のとおりである (表 7)。

表 7 白取の重症度基準の評価分類

著明改善	症状が消失 (0) するか、3 段階改善した場合。
中等度改善	2 段階改善した場合。

軽度改善	1段階改善した場合。
不変	不変であった場合。
悪化	悪化した場合。

また、投与開始前のスコアとの比較を表 8 に示すが、投与開始 12 週後及び投与開始 1 年後のいずれの時期においても投与開始前と比較して統計学的に有意な減少が認められた。

表 8 白取の重症度基準の結果

	解析対象例数	平均値 ± 標準偏差	除外例
投与開始前	1,195 例	3.3 ± 0.6	「評価不能」 2,565 例
投与開始 12 週後		1.8 ± 1.0	
投与開始前	804 例	3.3 ± 0.6	「評価不能」 1,935 例 調査票未回収 1,021 例
投与開始 1 年後		1.6 ± 1.0	

本調査における白取の重症度基準のスコア変化量（投与開始前と投与開始後の平均スコアの差）は、投与開始 12 週後及び投与開始 1 年後で、それぞれ 1.5 及び 1.7 であった。患者背景等が異なるため単純な比較は困難であるが、承認時までの長期投与試験のスコアの変化量は、それぞれ 1.3 及び 1.5 であり、本調査の結果は、承認時までの試験と同程度であった。

5.1.4 血液透析の実施方法と本剤の有効性の関係

透析頻度、標準透析時間、使用ダイアライザー、服薬から透析までの時間について、有効性（全般改善度）に影響を及ぼす要因、有効性（VAS 評価）に影響を及ぼす要因、有効性（白取）に影響を及ぼす要因で層別解析を行ったが、いずれにおいても特段の問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施されておらず、また、再審査期間中に機構に報告された措置報告及び研究報告もなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上