

再審査報告書

令和2年2月3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 レミッチ OD 錠 2.5 µg
有 効 成 分 名	ナルフラフィン塩酸塩
申 請 者 名	東レ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 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り） 透析患者、慢性肝疾患患者
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	①-1 平成 21 年 1 月 21 日（血液透析患者対象の承認） ①-2 平成 27 年 5 月 20 日（慢性肝疾患患者対象の効能追加） ② 平成 29 年 3 月 30 日（OD 錠の剤形追加） ①② 平成 29 年 9 月 22 日（腹膜透析患者対象の効能追加。これに伴い血液透析患者を透析患者に変更）
再 審 査 期 間	①-1 8 年 <sup>※1</sup> ①-2 平成 27 年 5 月 20 日～平成 30 年 12 月 25 日 <sup>※2</sup> ② ①-2 の残余期間（平成 29 年 3 月 30 日～平成 30 年 12 月 25 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。
備 考	※1：平成 30 年 12 月 5 日付け再審査結果通知済み ※2：販売名が異なる同一製剤（ノピコールカプセル 2.5µg <sup>※3</sup> の慢性肝疾患患者対象の効能追加に係る再審査期間の残余期間） ※3：平成 31 年 4 月 1 日付け承認整理届提出済み

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー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）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 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 及び同 OD 錠 2.5 µg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、今回の再審査対象について、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施された。

表 1 再審査申請時の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等の内分泌機能異常</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<sup>1)</sup> 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>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施された追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査 (長期使用を含む)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査 (長期使用を含む)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

慢性肝疾患患者におけるそう痒症の特定使用成績調査	
目的	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) に対する本剤治療の安全性及び有効性を調査する。また、不眠、傾眠、浮動性めまいの発現状況、血中プロラクチン等への影響に関する情報を調査する。
安全性検討事項	不眠、傾眠、浮動性めまい、肝機能の悪化 血中プロラクチン増加等の内分泌機能異常 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 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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された慢性肝疾患患者におけるそう痒症 (既存治療で効果不十分な場合に限り) の患者
実施期間	平成 28 年 3 月 1 日～継続中*
目標症例数	1,000 例 (このうち、Child-Pugh 分類グレード B 及び C の肝障害患者合わせて 50 例)

<sup>1)</sup> 肝機能障害を示す尺度。脳症、腹水、血清ビリルビン値 (mg/dL)、血清アルブミン値 (g/dL) 及びプロトロンビン活性値 (%) の 5 項目について、1~3 点でスコア化して肝機能障害の程度を示す。グレード A : 5~6 点、グレード B : 7~9 点、グレード C : 10 点~15 点。

観察期間	最長で投与1年間まで
実施施設数	210施設
収集症例数	866例
安全性解析対象症例数	863例
有効性解析対象症例数	863例
備考	*：データロック日 平成30年12月25日

### 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

本調査の副作用発現割合は、9.8%（85/863例）であり、承認時までの臨床試験（慢性肝疾患を有する患者を対象）における副作用発現割合61.4%（297/484例）と比較して高くはなく、発現した副作用の種類に留意すべき違いはみられなかった。また、重篤な肝機能の悪化がみられた3症例は、いずれも肝性脳症（転帰は軽快又は回復）であり、原疾患、合併症又は併用薬剤の影響が考えられ、本剤との関連性が明確に疑われるものはなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は、表4のとおりであった。

表4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	863例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
不眠※1	0	14 (1.6)
傾眠※2	0	9 (1.0)
浮動性めまい※3	0	11 (1.3)
肝機能の悪化※4	3 (0.3)	1 (0.1)
重要な潜在的リスク		
血中プロラクチン増加等の内分泌機能異常※5	0	1 (0.1)
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※6	1 (0.1)	27 (3.1)

※1：用語に「不眠」を含むLLTが属するPT

MedDRA/J version (21.1)

※2：PT「傾眠」

※3：PT「浮動性めまい」

※4：SOC「肝胆道系障害\*」に属するPT、その他のSOCに属してかつ用語に「肝」を含むLLTが属するPT（\*PT「胆石発作」は肝機能に関する用語ではないため除外した）

※5：用語に「プロラクチン」「サイロキシン」「TSH」「甲状腺刺激ホルモン」を含むLLTが属するPT

※6：SOC「精神障害」に属するPT、用語に「てんかん」を含むLLTが属するPT、認知症(SMQコード:20000073)に包含される血管性認知症以外のPT、うつ病および自殺/自傷(SMQコード:20000035)を構成する下位のSMQ「うつ病(自殺/自傷を除く)(SMQコード:20000167)」「自殺/自傷(SMQコード:20000037)」の広域検索で包含されるPT、敵意/攻撃性(SMQコード:20000142)の広域検索で包含されるPT、精神病および精神病性障害(SMQコード:20000117)の広域検索で包含されるPT

重要な不足情報において、中等度及び重度（Child-Pugh 分類グレード B 及び C）の肝疾患患者について検討した結果は表 5 のとおりであり、本剤投与開始前の Child-Pugh 分類別の副作用発現割合に大きな違いはみられなかった。肝機能障害を有する患者については、添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的な注意」の項に記載しており、重要な不足情報について、更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

表 5 投与開始前の Child-Pugh 分類別の副作用発現割合

投与開始前の Child-Pugh 分類	症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
グレード A	327	34	10.4
グレード B	232	18	7.8
グレード C	94	6	6.4
判定不能	210	27	12.9

## 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、142 例 184 件〔未知・重篤 37 例 53 件、既知・重篤 22 例 30 件、未知・非重篤 93 例 101 件（重複症例含む）〕であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 125 例 154 件であり、主な副作用<sup>2)</sup> は表 6 のとおりであった。死亡 2 例については、情報が不足していることから、本剤との関連性は評価できなかった。その他の副作用については、いずれも本剤との関連性が明確に疑われるものではないことから、添付文書への追記は行わず、今後の発現状況をみて対応することとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	125	154	37	53	93	101
代謝および栄養障害	5	7	5	7	0	0
低ナトリウム血症	2	2	2	2	0	0
神経系障害	29	32	13	16	16	16
意識レベルの低下	2	2	2	2	0	0
肝性脳症	7	7	7	7	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5	2	2	3	3
呼吸不全	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12	12	2	2	10	10
死亡	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version (21.1)

<sup>2)</sup> 重篤な事象が 2 件以上みられた副作用（PT）について、総数等も含めてまとめたもの。

## 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、医師による全般改善度（改善、不変、悪化）の有効率<sup>3)</sup>、VAS 評価<sup>4)</sup> 及び川島の重症度基準<sup>5)</sup> による評価の3項目を検討した。

各項目の結果は表7～表9のとおりであり、本剤により改善がみられた。患者背景等が異なるため直接比較はできないが、承認時の長期投与試験（試験番号 820HPC04）のVAS 評価結果は、本剤投与前（122例）78.05±11.73mm、52週目（99例）27.77±24.73mmであり、大きく異なるものではないと考えた。

表7 全般改善度による有効率

測定時期	症例数	全般改善度			有効率 (%)
		改善	不変	悪化	
投与開始 12 週後 <sup>*</sup>	813	600	202	11	73.8
投与開始 1 年後 <sup>*</sup>	284	234	47	3	82.4

<sup>\*</sup>：中止例の場合は中止時点

表8 VAS 評価

項目	測定時	症例数	平均値±標準偏差
投与開始 12 週後の評価	投与開始前 1 カ月以内	114	59.9±23.0 mm
	投与開始 12 週後 <sup>*</sup>		22.4±26.2 mm
投与開始 1 年後の評価	投与開始前 1 カ月以内	31	67.8±22.3 mm
	投与開始 1 年後 <sup>*</sup>		24.1±28.2 mm

<sup>\*</sup>：中止例の場合は中止時点

表9 川島の重症度基準による評価

項目	測定時	症例数	平均値±標準偏差
投与開始 12 週後の評価	投与開始前 1 カ月以内	189	2.8±0.7
	投与開始 12 週後 <sup>*</sup>		1.3±1.0
投与開始 1 年後の評価	投与開始前 1 カ月以内	43	3.0±0.7
	投与開始 1 年後 <sup>*</sup>		1.2±0.8

<sup>\*</sup>：中止例の場合は中止時点

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内における緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。また、機構に報告すべき外国の措置報告及び研究報告もなかった。

<sup>3)</sup> 医師がかゆみの改善度を総合的に評価し、改善、不変、悪化の3段階に分類した。有効率は対象症例数に対する改善症例数の割合とした。

<sup>4)</sup> 100 mm の水平直線のスケール上に、左端を「0 mm：かゆみなし」、右端を「100 mm：考えられる最大のかゆみ」と設定し、患者自身がかゆみの度合いをスケール上で表すもの。

<sup>5)</sup> かゆみの度合いを0～4の5段階にスコア化して、患者自身がスコアを選択する評価方法。スコアの数字が低いほど、かゆみの度合いが低い。

## 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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された効能に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上