

令和元年 11 月 25 日 再審査時

レミッチカプセル 2.5 μ g / レミッチ OD錠 2.5 μ g に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利および内容についての責任は、東レ株式会社
にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

東レ株式会社

レミッチカプセル 2.5 μg/レミッチOD錠 2.5 μgに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	レミッチカプセル2.5 μg レミッチOD錠2.5 μg	有効成分	ナルフラフィン塩酸塩
製造販売業者	東レ株式会社	薬効分類	87119
提出年月		令和元年11月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
不眠	3	血中プロラクチン増加などの 内分泌機能異常	5	「慢性肝疾患患者におけるそう痒 症の改善」における中等度および 重度(Child-Pugh 分類グレード B および C)の肝障害患者	7
傾眠、浮動性めまい	3				
肝機能の悪化	4	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	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					8

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		9
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査(長期使用を含む)＜慢性肝疾患患者＞		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査(長期使用を含む)＜慢性肝疾患患者＞		10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		11
追加のリスク最小化活動		
該当なし		11

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年 11月 25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：東レ株式会社

代表取締役社長 日覺 昭廣 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①平成21年1月21日 ②平成29年3月30日	薬効分類	87119
再審査期間	<血液透析患者>8年(平成29年1月20日まで) <慢性肝疾患患者>4年(平成30年12月25日まで)	承認番号	①22100AMX00392000 ②22900AMX00538000
国際誕生日	平成21年1月21日		
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	ナルフラフィン塩酸塩		
含量及び剤型	①1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 ②1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		
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。		
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） 透析患者、慢性肝疾患患者		
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	・レミッチカプセル 2.5µg：平成27年5月20日に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）の効能・効果で承認事項一部変更承認取得 ・レミッチ OD 錠 2.5 µg：平成29年3月30日に剤形追加にかかる製造販売承認取得 ・レミッチカプセル 2.5µg、レミッチ OD 錠 2.5 µg：平成29年9月22日に「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）」の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴

前回提出日

平成 29 年 10 月 30 日

変更内容の概要：

- ① 提出者：東レ・メディカル株式会社に関する記載を削除した。
- ② 品目の概要：「承認年月日」、「承認番号」、「販売名」、「含量及び剤型」及び「備考」のノピコールカプセル 2.5 μ g に関する記載を削除した。
- ③ 5.医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧：ノピコールカプセル 2.5 μ g に関する記載を削除した。

変更理由：

- ①～③ ノピコールカプセル 2.5 μ g について、平成 31 年 4 月 1 日付で承認整理届書が提出されたため。なお、ノピコールカプセル 2.5 μ g の製造販売業者である東レ・メディカル株式会社は、令和元年 10 月 1 日付で第一種医薬品製造販売業を廃止している。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
不眠	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>血液透析患者を対象としたプラセボ対照試験（820UPC02 試験、820UPC03 試験、820UPC04 試験）の併合解析において不眠症 13.3%（50/376 例）、慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験（820HPC01 試験、820HPC03 試験）の併合解析において不眠症 7.5%（24/320 例）、腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（820UPC08 試験）において不眠症 13.5%（5/37 例）と高い頻度で発現しており、また、血液透析患者を対象とした特定使用成績調査においても第 10 回安全性定期報告（調査終了）時点で不眠症 3.4%（127/3762 例）と最も多く発現している副作用であるため。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞ <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与により高い頻度で発現する副作用である不眠について発現状況を把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、本剤処方時及び本剤投与期間中の注意について添付文書の「副作用（2）その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与により高い頻度で発現する副作用であることから医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。なお、本剤における製造販売後での副作用の発現状況に応じて更なる注意喚起を検討する。</p>	
傾眠、浮動性めまい	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>血液透析患者を対象としたプラセボ対照試験（820UPC02 試験、820UPC03 試験、820UPC04 試験）の併合解析において傾眠 3.5%（13/376 例）、浮動性めまい 1.3%（5/376 例）、慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験（820HPC01 試験、820HPC03 試験）の併合解析において傾眠 5.6%（18/320 例）、浮動性めまい 4.1%（13/320 例）、腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（820UPC08 試験）において傾眠 8.1%（3/37 例）、浮動性めまい 2.7%（1/37 例）と高い頻度で発現しており、また、血液透析患者を対象とした特定使用成績調査においても第 10 回安全性定期報告（調査終了）時点で傾眠 0.9%（32/3762 例）、浮動性めまい 0.6%（23/3762 例）と比較的多く発現している副作用であり、特に傾眠、浮動性めまいは自動車の運転及び機械操作に対する影響があるため。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞ <p>【選択理由】 本剤投与により高い頻度で発現する副作用である傾眠、浮動性めまいについて発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、本剤処方時及び本剤投与期間中の注意について添付文書の「重要な基本的注意」の項に「眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。」と、「副作用（2）その他の副作用」の項にも、記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤投与により傾眠や浮動性めまいなどの副作用が発現し、自動車の運転及び機械操作に対する影響があることから医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。なお、本剤における製造販売後での副作用の発現状況に応じて更なる注意喚起を検討する。</p>
肝機能の悪化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 血液透析患者において製造販売後に発現した副作用であり、慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験及び腹膜透析患者を対象とした臨床試験において重要なリスクに取り上げていないが、同様に製造販売後に発現するリスクと考えられるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞ <p>【選択理由】 肝機能に関わる臨床検査値異常変動の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と、本剤処方時及び本剤投与期間中の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 血液透析患者における副作用としてAST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれた症例があったことから、医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。なお、本剤における製造販売後での副作用の発現状況に応じて更なる注意喚起を検討する。</p>

重要な潜在的リスク	
血中プロラクチン増加などの内分泌機能異常	
<p>重要な潜在的リスクとした理由： 血液透析患者を対象とした臨床試験の結果及び腹膜透析患者を対象とした臨床試験の結果から、適宜検査を実施することが望ましいと考えられ、慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験ではリスクとして特定されていないものの、同様に適宜検査を実施することが望ましいと考えられたため、ナルフラフィン塩酸塩製剤における潜在的なリスクと考えた。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞ <p>【選択理由】 本剤投与により高い頻度で発現する副作用であり、血中プロラクチンなどへの影響に関する副作用の発現状況を把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、本剤処方時及び本剤投与期間中の注意について添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。」と記載して注意喚起する。また、「プロラクチン上昇、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇」については、「副作用（2）その他の副作用」の項にも記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤投与中の血中プロラクチンの上昇及び甲状腺ホルモン系（TSH、FT₄など）への影響については注意が必要であり、適宜検査を実施することが望ましいと考えられることから、医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。なお、本剤における製造販売後での副作用の発現状況に応じて更なる注意喚起を検討する。</p>	
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	
<p>重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において、睡眠導入剤ニトラゼパムと本剤との相互作用によりペントバルビタール誘発睡眠時間が延長する可能性が示唆されており、また、臨床試験において、精神神経用剤との併用時に「神経系障害」の副作用発現頻度が上昇する傾向が認められており、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬と併用する場合には、中枢性の副作用が増強される可能性があるため。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞ <p>【選択理由】 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時に発現する中枢性の</p>	

	<p>副作用について発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、本剤処方時及び本剤投与期間中の注意について添付文書の「相互作用」の項に併用注意として「睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬等を使用する場合は、本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまい、振戦、せん妄等が認められる可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意すること。」と記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>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により、中枢性の副作用が増強される可能性があることから、医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。なお、本剤における製造販売後での副作用の発現状況に応じて更なる注意喚起を検討する。</p>

重要な不足情報	
「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善」における中等度および重度（Child-Pugh 分類グレード B および C）の肝障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験において、Child-Pugh 分類グレード C の患者での使用経験はなく、また、Child-Pugh 分類グレード B の患者数は少数であり、得られている情報が限定的であるが、実地医療では本剤が使用される可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞に登録された中等度および重度（Child-Pugh 分類グレード B および C）の肝障害患者について副作用の発現状況を確認する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与による副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、本剤処方時及び本剤投与期間中の注意について添付文書の「慎重投与」の項に「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）。〕」、また、「重要な基本的注意」の項に「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）。」と記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、重度の肝障害患者への適正な使用に関する理解を促すため。なお、本剤における製造販売後での副作用の発現状況に応じて更なる注意喚起を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・ 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報、外国措置報告などの安全管理情報の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び安全確保措置の実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞	
<p>【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、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。</p> <p>【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る）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、血中プロラクチンなどへの影響に関する情報を調査する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2016年3月～2020年6月（登録期間は2018年12月25日までに終了） 目標症例数：登録症例数1,000例（このうち、Child-Pugh分類グレードBおよびCの患者をあわせて50例）を目標とする。 実施方法：中央登録方式にて実施する。 重点調査項目：不眠、傾眠、浮動性めまい、血中プロラクチン増加の発現状況。 なお、観察期間は最長で投与1年間までとし、安全性検討事項のうち、中等度および重度（Child-Pugh分類グレードBおよびC）の肝障害患者については、本調査に登録された重度の肝障害患者における副作用の発現状況を確認し、必要に応じて新たな対応を検討する。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤投与により不眠、傾眠、浮動性めまい、血中プロラクチン増加などの副作用が多く報告されているが、臨床的リスク等について十分な検討ができていない。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与開始後12週までのデータについて、調査症例500例を超えるデータ固定が終わった段階で中間解析を実施する。 ・ 安全性定期報告時。副作用等安全性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその時期と決定基準】</p> <p>節目となる時期に以下の内容を含めた、RMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血中プロラクチン増加の臨床的リスクが具体的になった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。 	

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用を含む）＜慢性肝疾患患者＞を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供、注意喚起。
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 ＜慢性肝疾患患者＞	該当せず	販売開始（承認）から6ヶ月後	終了	2016年1月作成済
特定使用成績調査 ＜血液透析患者＞	3,000例	安全性定期報告時	終了	2016年3月作成済
特定使用成績調査 ＜慢性肝疾患患者＞	1,000例	安全性定期報告時	実施中	中間解析時 調査終了時（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 ＜血液透析患者＞	3,000例	安全性定期報告時	終了	2016年3月作成済
特定使用成績調査 ＜慢性肝疾患患者＞	1,000例	安全性定期報告時	実施中	中間解析時 調査終了時（最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査 <慢性肝疾患患者>	実施期間：販売開始（承認）後 6ヶ月間 評価、報告の予定時期： 調査終了から2ヶ月以内	終了