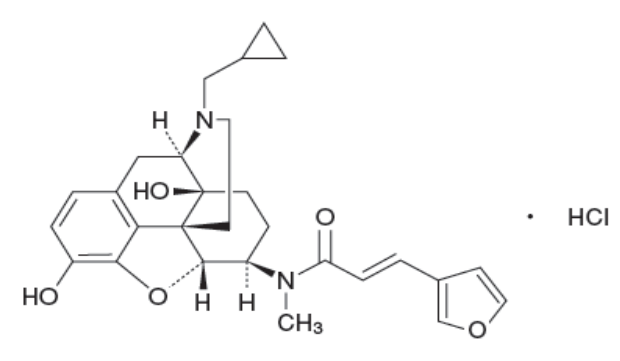


平成22年3月19日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	レミッチカプセル 2.5 μ g	構造式 
	一般名	ナルフラフィン塩酸塩	
製造販売業者名 （販売業者）	東レ株式会社 （鳥居薬品株式会社）		
承認年月日 （販売開始年月日）	平成21年1月21日 （平成21年3月24日）		
効能又は効果	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る）		
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 μ g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 μ gを限度とする。		

調査実施機関名	社団医療法人全国社会保険協会連合会仙台社会保険病院
	NTT 東日本関東病院
	医療法人社団三宝会志都呂クリニック
	社会医療法人生長会府中病院
調査実施期間	平成21年3月24日～平成21年9月23日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、58名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 その他の副作用として動悸（既知）が1例報告された。 なお、当該薬は選択的なオピオイド κ 受容体作動薬であることから、調査に当たり、服薬中止時の症状等について着目していただいたが、特に報告はなかった。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問により、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知する等、適切に活動した旨の報告があった。



** 2010年2月改訂 (第4版)

* 2009年11月改訂

貯 法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示
注 意：「適用上の注意」(2)の項参照

経口そう痒症改善剤

レミッチ®カプセル2.5μg

REMITCH® CAPSULES 2.5μg

ナルフラフィン塩酸塩 (Nalfurafine Hydrochloride) 製剤

日本標準商品分類番号

87119

承認番号	22100AMX00392000
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月


* 劇薬
処方せん医薬品注)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分・含量 (1カプセル中)	ナルフラフィン塩酸塩2.5μg
添 加 物	内 容 物：マクロゴール400、チオ硫酸ナトリウム水和物 カプセル本体：コハク化ゼラチン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン
性 状 ・ 剤 形	ごくうすい黄色～うすい黄色のだ円球形の軟カプセル剤
外 形	
サ イ ズ	長径 約9.7mm、短径 約6.6mm、重量 約277mg
識 別 コ ー ド	TR11 (PTPシートに表示)

【効能又は効果】

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)

【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2.5μg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5μgを限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること。[本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。] (「薬物動態」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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注意すること。
- (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- (3) 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。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 アゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール*等)、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェジピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等	本剤の血漿中濃度が上昇す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、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は、主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。(「薬物動態」の項参照)
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬	本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまい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。	本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理学的な相互作用 (増強又は拮抗) が考えられる。

※国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

国内臨床試験における安全性解析対象609例中242例 (39.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは、不眠96例 (15.8%)、便秘29例 (4.8%)、眠気19例 (3.1%)、プロラクチン上昇19例 (3.1%) 等であった。(承認時)

**** (1) 重大な副作用**

肝機能障害 (頻度不明^{※)})、黄疸 (頻度不明^{※)}) : 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。

**** (2) その他の副作用**

下記の副作用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適切な処置を行うこと。特に、不眠、便秘、眠気は、投与開始後2週間以内にあらわれることが多いので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※)}
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、頭痛、幻覚	
* 消化器系		便秘、嘔吐	悪心、下痢、食欲不振、腹部不快感、口渇	
** 皮膚		そう痒の悪化	発疹、湿疹	蕁麻疹、紅斑、色素沈着
* 肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇	ビリルビン上昇、LDH上昇

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
*** *** ***	循環器系		動悸、ほてり	
***	臨床検査	プロラクチン上昇、テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇	好酸球増多	
	その他	倦怠感	胸部不快感	

注) 自発報告によるものについては頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット)において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与に関する安全性は確立されていない。(使用経験がない)

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。

処置：投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は透析により除去されることが示されている。〔薬物動態〕の項参照)

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2) 保存時：未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

10. その他の注意

(1) 動物実験(イヌ静脈内投与、0.1 μg/kg以上)において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。

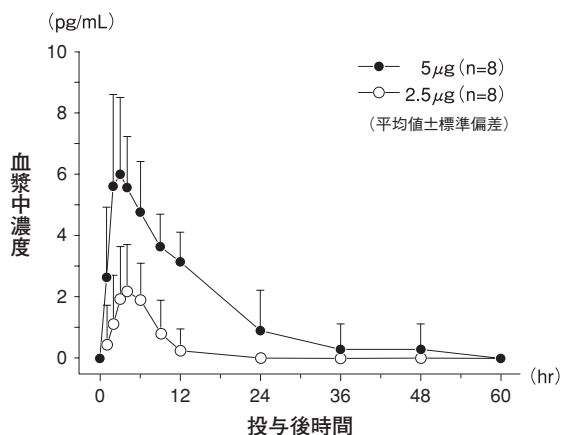
(2) 動物実験(ラット筋肉内投与、40 μg/kg/day以上)において受胎率の低下が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(単回投与)

血液透析患者(16例)に本剤2.5又は5 μgを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



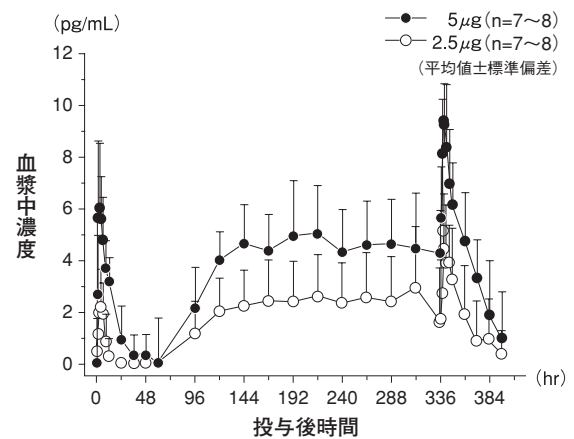
薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	3.15 ± 0.82	4.25 ± 1.58	66.26 ± 15.54	14.21 ± 4.93
5	6.51 ± 2.76	3.00 ± 0.93	120.59 ± 71.90	14.03 ± 7.44

(平均値±標準偏差)

(反復投与)

血液透析患者(14~16例)に本剤2.5又は5 μgを経口反復投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	5.70 ± 3.85	4.14 ± 1.35	210.25 ± 144.28	25.33 ± 10.52
5	10.25 ± 1.74	3.86 ± 1.21	358.86 ± 179.24	28.34 ± 8.55

(平均値±標準偏差)

また、透析時では非透析時と比較しt_{1/2}が短縮しており、透析時及び非透析時のt_{1/2}はそれぞれ、7.60 ± 2.02 (hr)、32.06 ± 15.50 (hr)であった。

2. 食事の影響

健康成人男子(12例)を対象に、本剤10 μgを食後に経口単回投与した時のAUC_{0-48hr}及びC_{max}は空腹時投与の場合とほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった²⁾。

(注1) 通常、本剤の1回投与量は2.5 μgである。

(注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48hr} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	12.67 ± 3.95	3.08 ± 1.08	114.46 ± 34.26	5.99 ± 1.35
食後投与	13.68 ± 3.65	3.17 ± 1.34	126.03 ± 38.10	5.90 ± 1.10

(平均値±標準偏差)

3. 分布

(*in vitro*タンパク結合率)

ヒト血漿タンパク結合率は、73.3~76.3%であり、性差は認められなかった³⁾。

(動物試験)

ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、投与後168時間では肝臓、腎臓、甲状腺及び腸内容物に放射能が認められた⁴⁾。

4. 代謝及び排泄

(外国人のデータ)

健康成人男子(6例)を対象に、トリチウムで標識した本剤を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された⁵⁾。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた。

(*in vitro*試験、代謝)

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった⁶⁾。

(透析膜による除去)

4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5 m²換算クリアランスは44.6~61.8 mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170~210 mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。また、代謝物(脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体)についても膜種に関係なく除去されるものと考えられた⁷⁾。

5. 肝機能障害患者における体内動態

代償性肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5 µgを空腹時に経口単回投与した。その結果、健康成人男子と比較し、C_{max}やAUCが上昇する傾向は認められなかった⁸⁾。

健康成人男子と代償性肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	投与群 (µg)	例数	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
健康成人男子	10	5	9.52 ±1.79	4.20 ±1.48	105 ±10	5.78 ±0.97
代償性肝硬変患者	2.5	6	3.63 ±1.26	2.33 ±1.03	34.58 ±13.55	5.37 ±2.11
	5	6	6.76 ±2.03	1.50 ±0.55	58.06 ±26.28	6.61 ±2.46

(平均値±標準偏差)

6. 薬物相互作用

(外国人のデータ)

ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用

健康成人男子(22例)を対象に、本剤10 µgを単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、本剤のAUC_{0-∞}はケトコナゾールを併用することにより160.5%となり、ケトコナゾールは本剤の薬物動態に影響した⁹⁾。

(注) 通常、本剤の1回投与量は2.5 µgである。

(*in vitro*試験、代謝)

本剤のAUCにおよぼす影響について*in vitro*代謝評価系を用いて検討したところ、そのAUCはケトコナゾール併用時に最大5.5倍、ミデカマイシン酢酸塩併用時に最大2.5倍、シクロスポリン併用時に最大2.3倍となる可能性が示された¹⁰⁾。

(*in vitro*試験、P糖タンパク)

ヒトP糖タンパク(MDR1)発現LLC-PK1細胞を用いた*in vitro*試験で、ナルフラフィン塩酸塩はP糖タンパクの基質であるが、P糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないことが示された¹¹⁾。

7. 血液透析の影響

本剤投与時の血漿中濃度に対する透析回数(週1, 2, 3回)、透析時間(2, 4, 6時間)、透析の実施時期(午前、午後、夜間)、投与から透析までの間隔(4, 8, 12時間)の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた¹²⁾。

【臨床成績】

(検証的試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS(Visual Analogue Scale)を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 µg及び5 µg投与群で本剤の有効性が確認された¹³⁾。

2.5 µg投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 ± 11.47	58.55 ± 22.06	9.13 [3.78, 14.49]	p=0.0005
2.5 µg 投与群	112	76.71 ± 11.79	52.19 ± 23.71		

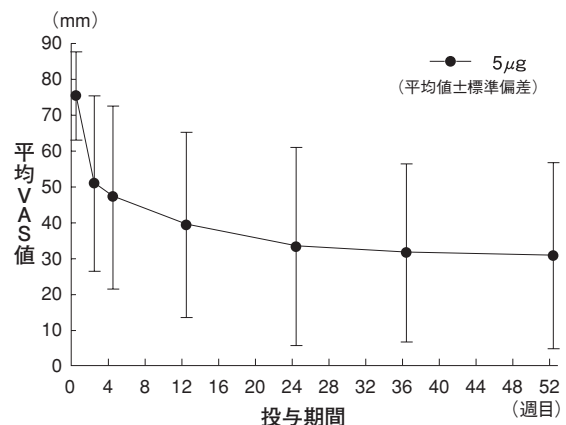
5 µg投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 ± 11.47	58.55 ± 22.06	8.26 [3.05, 13.47]	p=0.0010
5 µg 投与群	114	73.03 ± 11.54	49.63 ± 22.30		

※投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

(長期投与試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、本剤5 µgを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹⁴⁾。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	75.22 ±12.41	50.95 ±24.38	47.17 ±25.32	39.39 ±25.83	33.60 ±27.73	31.85 ±24.91	30.87 ±25.92

(平均値±標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている¹⁴⁾。

【薬効薬理】

1. そう痒に対する作用

既存の止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効なヒスタミン皮内投与誘発マウス引っ掻き行動及び抗ヒスタミン薬が効き難いサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動を抑制した¹⁵⁾。また、抗ヒスタミン薬が無効な中枢性のかゆみモデルであるモルヒネ大槽内投与誘発マウス引っ掻き行動も抑制した¹⁶⁾。

2. 作用機序

ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた*in vitro*の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なオピオイドκ受容体作動薬であることが示されている¹⁷⁾。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	κ:μ:δ比
結合試験 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC ₅₀ (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値±標準誤差)

また、*in vitro*試験において、ヒスタミン受容体を含むオピオイド受容体以外の種々の受容体及びイオンチャネルに結合せず、肥満細胞からの脱顆粒反応に対しても抑制作用を示さなかった¹⁷⁾。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動抑制作用は、オピオイドκ受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィミン (nor-BNI) の脳室内投与により完全に拮抗された¹⁶⁾。

3. 依存性

ラット退薬症候観察^{18,19)}においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験²⁰⁾において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

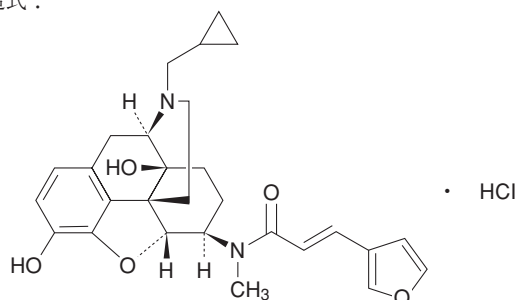
一般名：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride

化学名：(2*E*)-*N*-[(5*R*,6*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-methylprop-2-enamide monohydrochloride

分子式：C₂₈H₃₂N₂O₅・HCl

分子量：513.03

構造式：



性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール（95）に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH 6.8の緩衝液での分配係数 (LogD)]

*【包装】

レミッチカプセル 2.5μg：PTP 14カプセル(14カプセル×1)、PTP 140カプセル(14カプセル×10)

【主要文献】

- 1) 森竹貞宜 他(東レ株式会社)：血液透析患者における薬物動態の検討
- 2) 森竹貞宜 他(東レ株式会社)：健康成人における食事の影響の検討
- 3) 安藤晃裕(東レ株式会社)：タンパク結合率の検討
- 4) 安藤晃裕(東レ株式会社)：分布、代謝、排泄の検討
- 5) 上野裕司 他(東レ株式会社)：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討
- 6) 安藤晃裕(東レ株式会社)：代謝酵素の検討
- 7) 安藤晃裕(東レ株式会社)：透析膜による除去の検討
- 8) 森竹貞宜 他(東レ株式会社)：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討
- 9) 上野裕司 他(東レ株式会社)：健康成人における薬物相互作用の検討
- 10) 安藤晃裕(東レ株式会社)：薬物相互作用の検討
- 11) 安藤晃裕(東レ株式会社)：MDR1の関与の検討
- 12) 夏目和人(東レ株式会社)：血液透析の影響
- 13) 安藤直生 他(東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(検証的試験)
- 14) 小名慎二 他(東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討(長期投与試験)
- 15) Togashi, Y. et al.: Eur. J. Pharmacol., **435** (2-3), 259 (2002)
- 16) Umeuchi, H. et al.: Eur. J. Pharmacol., **477** (1), 29 (2003)
- 17) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌, **28** (2), 75 (2008)
- 18) 平形美樹人(東レ株式会社)：身体依存性の検討(1)
- 19) 平形美樹人(東レ株式会社)：身体依存性の検討(2)
- 20) 平形美樹人(東レ株式会社)：精神依存性の検討

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室


〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL：0120-316-834

FAX：03-5203-7335

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日)に基づき、平成22年3月末までは、投与は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
TORAY 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元
 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携
 日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号