

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

劇薬 処方せん医薬品	<p>経口そう痒症改善剤</p> <h2 style="font-size: 2em;">レミッチ[®]カプセル2.5μg</h2> <h3 style="font-size: 1.5em;">REMITCH[®] CAPSULES 2.5μg</h3>
---------------	---

剤 形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1カプセル中 ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g 含有
一般名	和名：ナルフラフィン塩酸塩 (JAN) 洋名：Nalfurafine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 1月 21日 薬価基準収載年月日：2009年 3月 13日 発売年月日：2009年 3月 24日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東レ株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社 提携：日本たばこ産業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ http://www.torii.co.jp (医療関係者の皆様へ)

本IFは、2012年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
1. 開発の経緯	1	11. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
II. 名称に関する項目	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
1. 販売名	2	14. その他	8
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	9
3. 構造式又は示性式	2	1. 効能又は効果	9
4. 分子式及び分子量	2	2. 用法及び用量	9
5. 化学名(命名法)	2	3. 臨床成績	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
7. CAS登録番号	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
III. 有効成分に関する項目	4	2. 薬理作用	13
1. 物理化学的性質	4	VII. 薬物動態に関する項目	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	15
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	18
4. 有効成分の定量法	5	3. 吸収	19
IV. 製剤に関する項目	6	4. 分布	19
1. 剤形	6	5. 代謝	20
2. 製剤の組成	6	6. 排泄	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	7. 透析等による除去率	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 警告内容とその理由	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23
7. 溶出性	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
8. 生物学的試験法	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	5. 慎重投与内容とその理由	23

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
7. 相互作用	25	14. 再審査期間	40
8. 副作用	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
9. 高齢者への投与	29	16. 各種コード	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30	17. 保険給付上の注意	40
11. 小児等への投与	30	XI. 文献	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30	1. 引用文献	41
13. 過量投与	31	2. その他の参考文献	41
14. 適用上の注意	31	XII. 参考資料	42
15. その他の注意	32	1. 主な外国での発売状況	42
16. その他	32	2. 海外における臨床支援情報	42
IX. 非臨床試験に関する項目	33	XIII. 備考	43
1. 薬理試験	33	その他の関連資料	43
2. 毒性試験	34		
X. 管理的事項に関する項目	39		
1. 規制区分	39		
2. 有効期間又は使用期限	39		
3. 貯法・保存条件	39		
4. 薬剤取扱い上の注意点	39		
5. 承認条件等	39		
6. 包装	39		
7. 容器の材質	39		
8. 同一成分・同効薬	40		
9. 国際誕生年月日	40		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40		
11. 薬価基準収載年月日	40		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レミッチカプセル 2.5 μ g（以下、本剤）は、ナルフラフィン塩酸塩を 2.5 μ g 含有する血液透析患者における経口そう痒症改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）剤である。

ナルフラフィン塩酸塩は、1992 年に東レ株式会社基礎研究所（現：医薬研究所）で創製されたオピオイド κ 受容体選択的作動薬であり、非臨床試験において、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¹⁾、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する²⁾ことから、抗ヒスタミン薬などの既存の薬とは異なる作用機序で止痒作用を発現する新規な止痒薬として 1998 年より臨床試験を開始した。

本剤の臨床試験として、血液透析患者を対象とした臨床薬理試験、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬などの既存治療に抵抗性を示すそう痒症を有する血液透析患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験³⁾及び長期投与試験⁴⁾が実施され、経口投与による本剤の有効性及び安全性が確認された。

なお、非臨床試験における依存性の評価から身体依存性は弱く（ラット退薬症候観察⁵⁾、⁶⁾）、精神依存性はない（サル自己投与試験⁷⁾）と考えられた。また、臨床試験では効果の減弱する耐性が認められたものの、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。

以上の成績を踏まえ、本剤は 2009 年 1 月に「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）」の効能又は効果について承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 世界初の選択的 κ 受容体作動性の経口そう痒症改善剤である。*（1 頁参照）
 κ 受容体に選択的に作動性を示す薬剤である（*in vitro*）。（13～14 頁参照）
ヒスタミン、サブスタンス P 及びモルヒネによるかゆみに対して止痒作用を有する（マウス）。（14 頁参照）
- (2) 血液透析患者における既存治療抵抗性のかゆみを 1 日 1 回の経口投与で改善する。（9～12 頁参照）
- (3) 長期投与試験では、血液透析患者における夜間のかゆみスコアの改善がみられた。（引用文献 4）参照）
- (4) 国内の臨床試験において、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）（26～29 頁参照）
重大な副作用として肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明**）が認められている。（26 頁参照）

* 本剤の効能又は効果は「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）」です。

** 自発報告によるものについては頻度不明。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レミッチ[®]カプセル 2.5 μ g

(2) 洋名

REMITCH[®]CAPSULES 2.5 μ g

(3) 名称の由来

痒み (itch) を取り除く (remove) という意味から remitch

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナルフラフィン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Nalfurafine Hydrochloride (JAN)

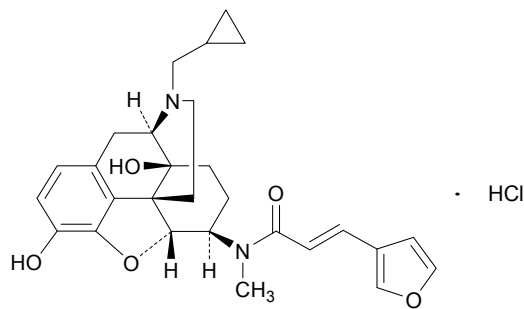
nalfurafine (INN)

(3) ステム

ノルモルヒネ関連の麻薬拮抗薬・作用薬：nal-

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₈H₃₂N₂O₅ · HCl

分子量：513.03

5. 化学名 (命名法)

(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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード：TRK-820

7. CAS 登録番号

152658-17-8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～ごくうすい黄色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は、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。

(3) 吸湿性

吸湿性あり

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

アミン部分 pKa：9.4（滴定法による）

フェノール部分 pKa：10.5（滴定法による）

(6) 分配係数

0.95 [1-オクタノール/pH6.8の緩衝液での分配係数（LogD）]

(7) その他の主な示性値

pH：約 5.7（24℃、濃度 10mg/mL）

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -137^\circ$ （0.05g、メタノール 5mL、セル長 100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験名		保存条件	包装形態	期 間	結果概要
長期保存試験		5℃	ガラス瓶 (気密、遮光)	60ヶ月	変化なし
加速試験		25℃/60%RH	ガラス瓶 (気密、遮光)	6ヶ月	変化なし
苛 酷 試 験	温 度	40℃	ガラス瓶 (気密、遮光)	6ヶ月	わずかな 色調の変化あり
	光	近紫外蛍光ランプ (200W×h/m ²)	シャーレ	5日間	色調の変化と 純度の低下あり
		白色蛍光ランプ (120万 Lx×h)		25日間	

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法（205～209nm 及び 278～282nm に吸収の極大を示す）

赤外吸収スペクトル測定法（標準物質のスペクトルと比較する時同一波数のところに同様の強度の吸収を認める）

塩化物の定性反応（塩化物の定性反応（2）を呈する）

4. 有効成分の定量法

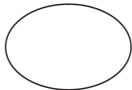
高速液体クロマトグラフィーによる

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

ごくうすい黄色～うすい黄色のだ円球形の軟カプセル剤

販 売 名	外 形	サ イ ズ		
		長径 (mm)	短径 (mm)	重量 (mg)
レミッチカプセル 2.5µg		約 9.7	約 6.6	約 277

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

TR11 (PTP シートに表示)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中 ナルフラフィン塩酸塩 2.5µg 含有

(2) 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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件			包装形態	保存期間	結果概要	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	暗所	PTP/AL 包装	36ヶ月	規格内	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	暗所	PTP/AL 包装	6ヶ月	規格内	
苛酷試験	湿度	25±2℃	60±5%RH	シャーレ (開放)	3ヶ月	外観の変化、 類縁物質増加	
	光	25±2℃	60±5%RH	*	PTP 包装	120万 Lx・hr +200W/m ² ・hr	規格内
		25±2℃	60±5%RH		シャーレ (開放)	61万 Lx・hr 120万 Lx・hr	外観の変化、 類縁物質増加など

*光源: 120万 Lx・hr まで 2,000Lx にて白色蛍光ランプを照射。その後 200W/m²・hr まで近紫外蛍光ランプを照射。
参考: PTP 包装のみで長期保存試験の条件で保存した場合は 24ヶ月目に類縁物質の増加が認められた。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法（200～350nm における吸収スペクトルは、274～280nm に吸収の極大を示す）。

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフィーによる

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

酸化物及び分解物が混入する可能性がある。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 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）

（理由）

本剤は既存のそう痒症改善剤である抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬、ステロイド外用薬などとは異なる作用機序を有し、種々の既存治療が十分に奏功しないそう痒症を有する血液透析患者を対象として臨床試験が実施された。このため「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）」を効能又は効果として設定した。

2. 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。

（理由）

本剤の血液透析患者を対象とした臨床試験においては、下記の理由により、「原則として、夕食後または就寝前」に投与を行った。

- 1) 傾眠、浮動性めまいなどの副作用が報告されており、自動車の運転などの機械操作に対する影響が懸念されるため、夕食後または就寝前の投与が望ましい。
- 2) 血液透析患者のそう痒症に関しては、睡眠障害につながる夜間のかゆみを取り除くことがより重要であり、夕食後または就寝前の投与が望ましい。

〈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）〕

（解説）

血液透析により本剤の血中からの消失が速まることから、服用から血液透析開始までの間隔が短い場合、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、「用法及び用量に関連する使用上の注意」として設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

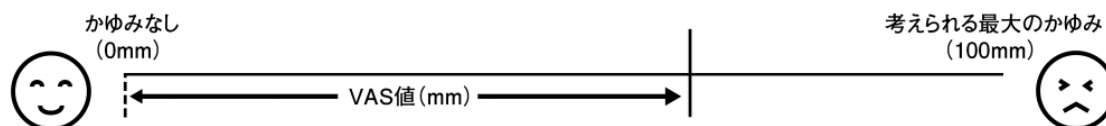
該当しない

(2) 臨床効果³⁾

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 μ g 及び 5 μ g 投与群で本剤の有効性が確認された。[(5) 検証的試験の項] 参照

*VAS : (Visual Analogue Scale : 視覚アナログ尺度)

100mm の水平直線のスケールの左端を「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時の「かゆみの程度」を被験者自身がスケール上に「|」で記入し、左端から「|」までの距離 (mm) を VAS 値とした。



(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

血液透析患者における単回投与及び反復投与試験

〔VII.1.(3) 通常用量での血中濃度 1)、2)〕の項] 参照

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 血液透析患者における前期第 II 相試験⁸⁾

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者を対象にナルフラフィン塩酸塩軟カプセル剤 5、10 μ g 及びプラセボを 1 日 1 回夕食後、14 日間経口反復投与した際の有効性及び安全性を、3 週間無作為化二重盲検比較試験により探索的に検討した。

止痒効果に関しては、VAS 及び白取の重症度基準*を用いて評価を行い、VAS 変化量、VAS 改善度、白取の重症度基準に基づく改善度において、5 μ g 群ではプラセボ群との間に統計的に有意な改善が認められた。10 μ g 群の有効性は 5 μ g 群を上回るものではなく、プラセボとの間に統計的に有意な差は認められなかった。

主な副作用は、不眠症、血中テストステロン減少、血中プロラクチン増加、浮動性めまい、嘔吐等であり、副作用発現率は、プラセボ群 18.8% (6/32 例)、5 μ g 群 54.8% (17/31 例)、10 μ g 群 88.9% (24/27 例) であった。なお、いずれの副作用も軽度あるいは中等度であり、重篤なものはない。このうち、5 μ g 群の副作用はほとんどが軽度で、投与中または投与終了後に速やかに回復が確認された。

以上より、血液透析患者における既存治療抵抗性のそう痒症に対して 5 μ g の有効性及び安全性が示唆された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

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。

* 白取の重症度基準 (被験者評価)

前回透析日の起床時から透析当日の起床時までを振り返り、下表に基づき「かゆみの程度」を被験者自身が判定するもので、判定された程度については、「激烈なかゆみ」から「症状なし」までをそれぞれ 4 から 0 までのかゆみスコアとして扱った。

1. 「日中の症状」の程度：前回透析日の起床時～透析当日の起床時までの日中のかゆみの中で最も強かった時の程度
2. 「夜間の症状」の程度：前回透析日の起床時～透析当日の起床時までの夜間のかゆみの中で最も強かった時の程度

程度	日中の症状	夜間の症状
4. (激烈なかゆみ)	いてもたってもおられないかゆみ。掻いてもおさまらず、ますますかゆくなり仕事も勉強も手につかない。	かゆくてほとんど眠れず、しょっちゅう掻いているが、掻くとますますかゆみが強くなる。
3. (中等度のかゆみ)	かなりかゆく、人前でも掻く。かゆみのためにイライラし、たえず掻いている。	かゆくて目がさめる。ひと掻きすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながら掻く。
2. (軽度なかゆみ)	時に手がゆき、軽く掻く程度で一応おさまり、あまり気にならない。	多少かゆみはあるが、掻けばおさまる。かゆみのために目がさめることはない。
1. (軽微なかゆみ)	時にむずむずするが、とくに掻かなくても我慢できる。	就寝時わずかにかゆいが、特に意識して掻くほどではない。よく眠れる。
0. (症状なし)	ほとんどあるいはまったくかゆみを感じない。	ほとんどあるいはまったくかゆみを感じない。

2) 血液透析患者における用量探索試験⁹⁾

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者におけるナルフラフィン塩酸塩 1日1回、14日間反復投与時の有効性と安全性について、1.25、2.5、5 μ g 及びプラセボで検討した。VAS 変化量において 5 μ g 群はプラセボ群との間で有効性が示唆され、VAS 改善度及びかゆみによる睡眠障害改善度においても、5 μ g 群では 1.25 及び 2.5 μ g 群に比べ有効性が高かった。

また、副作用発現頻度は用量相関がみられたがいずれも軽度であり、副作用中止例は認められなかった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験³⁾

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 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、本剤は 2.5 及び 5 μ g 投与群でプラセボ群に比し有意に大きかった。

2.5 μ g 投与時の臨床成績

	例数	平均 VAS 値 \pm 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 \pm 11.47	58.55 \pm 22.06	9.13 [3.78,14.49]	p=0.0005
2.5 μ g 投与群	112	76.71 \pm 11.79	52.19 \pm 23.71		

5 μ g 投与時の臨床成績

	例数	平均 VAS 値 \pm 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 \pm 11.47	58.55 \pm 22.06	8.26 [3.05,13.47]	p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03 \pm 11.54	49.63 \pm 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

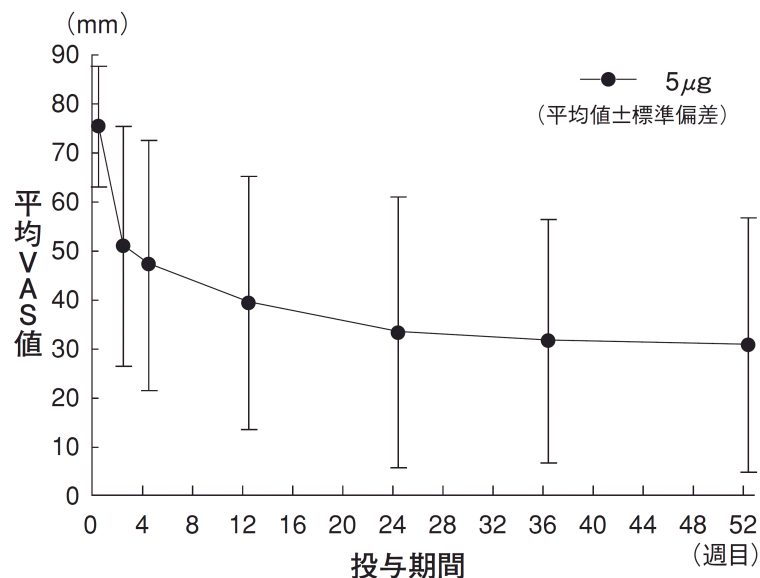
[「VIII.8.(2) 2) 項目別副作用発現頻度」の項] 参照

2) 比較試験

該当しない

3) 安全性試験⁴⁾

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 μ g 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。



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。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ダイノルフィン（内因性オピオイド κ 受容体作動物質）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

オピオイド κ 受容体

2) 作用機序

- ① ヒトオピオイド $\kappa \cdot \mu \cdot \delta$ 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 κ 受容体作動薬であることが示されている¹⁰⁾。
- ② *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ンネルに結合せず、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¹⁰⁾。
- ③ 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、 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²⁾。

以上のことから、ナルフラフィン塩酸塩は κ 受容体の活性化を介して止痒作用を示すと考えられた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトオピオイド $\kappa \cdot \mu \cdot \delta$ 受容体に対する結合性と作動性 (*in vitro*)¹⁰⁾

① ヒト κ 、 μ 及び δ 受容体結合試験

ナルフラフィン塩酸塩の K_i 値は、それぞれ 0.244、2.21 及び 484nmol/L であり、 κ 受容体に対する結合性は、 μ 及び δ 受容体と比較して 9 及び 1980 倍強かった。

ヒト $\kappa \cdot \mu \cdot \delta$ 受容体結合試験

試験項目	κ	μ	δ	$\kappa : \mu : \delta$ 比
結合試験 Ki 値 (nmol/L)	0.244±0.0256	2.21±0.214	484±59.6	1 : 9 : 1980

(平均値±標準誤差)

② ヒト κ 受容体作動性試験

ナルフラフィン塩酸塩はオピオイド κ 受容体に対しては標準的な完全作動薬である U-69593 と同等の I_{max} （最大抑制率）を示した。

③ ヒト κ 、 μ 及び δ 受容体に対する作動性試験

ナルフラフィン塩酸塩の EC_{50} （50%有効濃度：nmol/L）は、それぞれ 0.00816、1.66 及び 21.3 であり、その比は 1 : 203 : 2610 であった。一方、モルヒネの EC_{50} の比は、1 : 0.1 : 1 であった。

ヒト κ ・ μ ・ δ 受容体作動性試験

薬 物	EC ₅₀ (nmol/L)			κ : μ : δ 比
	κ	μ	δ	
ナルフラフィン 塩酸塩	0.00816±0.00138	1.66±0.09	21.3±1.0	1 : 203 : 2610
モルヒネ塩酸塩	391±33	35.7±2.6	394*	1 : 0.1 : 1

* : 参考値 (最高濃度で最大反応を示さなかったため)

(平均値±標準誤差)

なお、モルモット摘出回腸及びマウス摘出輸精管を用いた評価においても、ナルフラフィン塩酸塩はオピオイド κ 受容体に対して高い選択性を示した。

2) 引っ掻き行動抑制作用 (*in vivo*)

① ヒスタミン誘発引っ掻き行動に対する作用¹⁾

雄性マウスの背部皮内にヒスタミンを投与することにより誘発した引っ掻き行動モデルにおいて、経口投与したナルフラフィン塩酸塩は用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、その ED₅₀ (50%有効投与量) は 7.3 μ g/kg であった。比較対照薬の抗ヒスタミン薬であるケトチフェン及びクロルフェニラミンも用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、ED₅₀ はそれぞれ 3.4 及び 8.5mg/kg であった。

② サブスタンス P 誘発引っ掻き行動に対する作用¹⁾

雄性マウスの背部皮内にサブスタンス P を投与することにより誘発した引っ掻き行動モデルにおいて、経口投与したナルフラフィン塩酸塩は用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、ED₅₀ は 19.6 μ g/kg であった。比較対照薬の抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンは引っ掻き行動を抑制しなかった。また、ケトチフェンは用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させた。

③ モルヒネ大槽内投与誘発引っ掻き行動に対する作用²⁾

雄性マウスの大槽内 (小脳延髄槽) にモルヒネを投与することにより誘発した引っ掻き行動モデルにおいて、皮下投与したナルフラフィン塩酸塩は用量依存的に引っ掻き行動回数を減少させ、比較対照薬のケトチフェンは 10mg/kg までの腹腔内投与においても、引っ掻き行動の抑制を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

3.00±0.93 時間

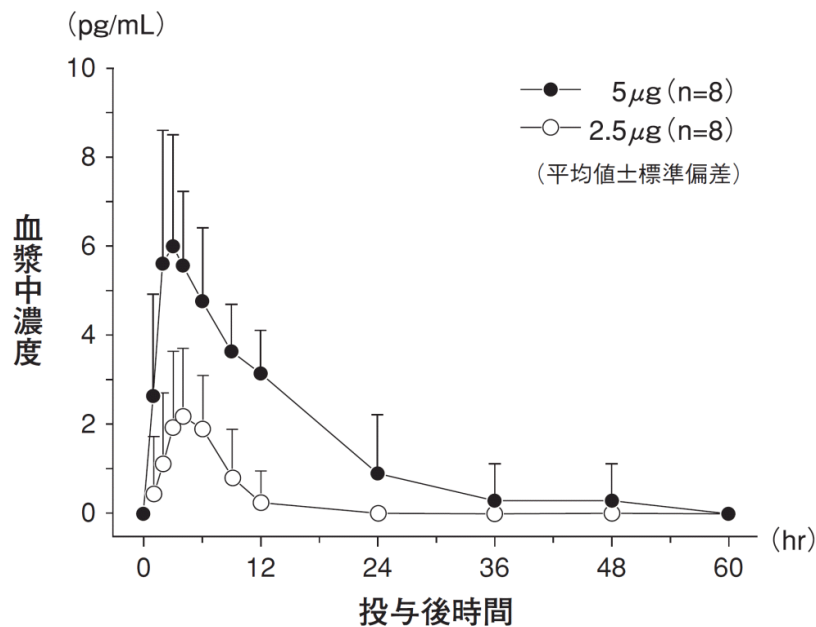
(血液透析患者 5 μ g 経口投与 n=8 平均値±標準偏差)

〔VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度〕の項] 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血液透析患者における経口単回投与試験¹¹⁾

血液透析患者（16例）に本剤 2.5 又は 5 μ g 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とおりであった。



血液透析患者に本剤 2.5 又は 5 μ g を経口単回投与した時の血漿中濃度推移

血液透析患者に本剤 2.5 又は 5 μ g を経口単回投与した時の薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	薬物動態パラメータ			
	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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、n=8)

3) 肝機能障害患者における体内動態^{12), 13)}

軽度 (Child Pugh 分類グレード A) の肝硬変患者 (12 例) に本剤 2.5 又は 5 μ g を空腹時に経口単回投与した結果、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。中等度 (Child Pugh 分類グレード B) の肝硬変患者 (30 例) に本剤 2.5 又は 5 μ g を空腹時に経口単回投与した結果、軽度 (Child Pugh 分類グレード A) の肝硬変患者と比較し、 C_{max} と AUC は上昇する傾向が認められた。なお、重度 (Child Pugh 分類グレード C) の肝硬変患者における薬物動態は検討されていない。

健康成人男子と軽度又は中等度の肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ					
	投与群 (μ g)	例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人男子	10	5	9.52 \pm 1.79	4.20 \pm 1.48	105 \pm 10	5.78 \pm 0.97
軽度 (Child Pugh 分類グレード A) の肝硬変患者	2.5	6	3.63 \pm 1.26	2.33 \pm 1.03	34.58 \pm 13.55	5.37 \pm 2.11
	5	6	6.76 \pm 2.03	1.50 \pm 0.55	58.06 \pm 26.28	6.61 \pm 2.46
中等度 (Child Pugh 分類グレード B) の肝硬変患者	2.5	16	6.36 \pm 2.62	1.81 \pm 1.52	117.4 \pm 51.4	17.52 \pm 10.69
	5	14	11.71 \pm 4.45	1.50 \pm 1.02	197.7 \pm 97.0	14.59 \pm 5.27

(平均値 \pm 標準偏差)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

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。

4) 薬物相互作用臨床試験

(外国人データ)¹⁴⁾

ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) との併用

健康成人男性 (22 例) を対象に、本剤 10 μ g 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、ナルフラフィン塩酸塩の $AUC_{0-\infty}$ はケトコナゾールを併用することにより 160.5% となり、ケトコナゾールはナルフラフィン塩酸塩の薬物動態に影響した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

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。

(*in vitro* 試験、代謝)¹⁵⁾

ナルフラフィン塩酸塩の 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。

(*in vitro* 試験、P 糖タンパク)¹⁶⁾

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。一方、ナルフラフィン塩酸塩の P 糖タンパクを介した輸送はケトコナゾール、ベラパミル塩酸塩、シクロスポリン、タクロリムス、セチリジン塩酸塩により阻害されることが示された。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響¹⁷⁾

健康成人男性（12例）を対象に、本剤 10 μ g 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。

空腹時経口単回投与及び食後経口単回投与した時の薬物動態パラメータ

投与方法	薬物動態パラメータ			
	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、n=12)

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

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。

注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当時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。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

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。

(1) コンパートメントモデル

ノンコンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

58.1% (健康成人男性 30 μ g 単回経口及び静脈内投与 n=20)

(4) 消失速度定数

<外国人データ>

0.09±0.02h⁻¹ (健康成人男性 30 μ g 単回経口投与 n=20 平均値±標準偏差)

(5) クリアランス

51±19 L/hr (血液透析患者 5 μ g 単回経口投与 n=8 平均値±標準偏差)

16±5 L/hr (血液透析患者 5 μ g 反復経口投与 n=7 平均値±標準偏差)

(6) 分布容積

880±251 L (血液透析患者 5 μ g 単回経口投与 n=8 平均値±標準偏差)

610±135 L (血液透析患者 5 μ g 反復経口投与 n=7 平均値±標準偏差)

(7) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾

73.3~76.3% (ヒト *in vitro* 限外濾過法) であり、性差は認められなかった。

3. 吸収

該当資料なし

<参考>¹⁹⁾

雄性ラットにナルフラフィン塩酸塩を 0.1mg/kg で絶食下経口単回投与した後、投与後 48 時間までに経口投与した放射能の 38%が胆汁中へ排泄された。また、胆汁中に排泄された放射能の約 15%は腸管から再吸収される可能性が示唆された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>¹⁹⁾

ラット脳への移行性については [「VII.4 (5) その他の組織への移行性」の項] 参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 13 日目（妊娠中期、器官形成期）と妊娠 19 日目（妊娠後期、周産期）の雌性ラットに [³H] ナルフラフィン塩酸塩を 0.1mg/kg で絶食下单回経口投与した時、母体組織での分布特性に妊娠時期による大きな差は認められなかった。胎児中放射能濃度は、妊娠 13 日目では投与後 15 分で、妊娠 19 日目では投与後 2 時間で最大となった。また、妊娠 19 日目が 13 日目よりも高値で、消失も遅かったことから、器官形成期より周産期の方が胎盤通過性は高く、胎児からの消失も遅いと考えられた。なお、妊娠 19 日目の胎児の主要組織中放射能濃度は、対応する母体の組織中濃度より低かったが、脳では母体の 2～3 倍高濃度であった。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

分娩後 12 日目の授乳期ラットに [³H] ナルフラフィン塩酸塩を 0.1mg/kg の用量で経口単回投与したところ、約 90 分後に乳汁中の放射能濃度は最高濃度 ($C_{\max}=4.62\text{ng eq./mL}$) に達し、10 時間後では C_{\max} の 4 分の 1 まで減少したが、48 時間までほぼ一定の濃度で推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>¹⁹⁾

雄性ラットに³H]ナルフラフィン塩酸塩を 0.1mg/kg で絶食下单回経口投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中総放射能濃度を測定した結果、投与後 15 分に食道、肝臓、消化管とその内容物に高い放射能の分布が認められた。投与後 24 時間では肝臓、腎臓、甲状腺、消化管及びその内容物に高濃度の放射能が認められ、また、ナルフラフィン塩酸塩の作用部位と考えられる中枢神経系(大脳、小脳、延髄及び脊髄)にも分布が認められた。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が、その他の臓器では放射能はほとんど検出されなかった。なお、組織中放射能濃度に関して、分布の傾向に雌雄の差はなかった。

雄性ラットにおけるナルフラフィン塩酸塩単回経口投与後の組織中総放射能濃度

組織・臓器	放射能濃度(ng eq. of ナルフラフィン塩酸塩/g or mL)		
	0.25hr	24hr	168hr
大 脳	0.32±0.23	0.06±0.02	0.02±0.00
小 脳	0.29±0.17	0.05±0.03	0.02±0.01
延 髄	0.26±0.17	0.03±0.01	0.02±0.01
脊 髄	0.22±0.18	0.01±0.01	0.01±0.01
皮 膚	1.41±0.14	1.20±0.07	0.17±0.03
血 漿	2.74±0.10	0.46±0.04	0.04±0.02
甲 状 腺	8.42±1.68	7.54±1.97	2.34±0.51
心 臓	4.61±0.81	1.58±0.53	0.14±0.01
肺	13.29±1.32	3.59±0.64	0.39±0.03
肝 臓	388.25±21.79	52.61±4.62	15.53±3.56
腎 臓	25.68±4.52	20.49±1.94	12.70±5.35
胃	293.47±117.64	2.88±0.37	0.23±0.06
小 腸 ^a	450.81±426.68	15.27±7.34	3.62±0.37

a : 小腸として空腸及び回腸を採取した。

(投与量 : 0.1mg/kg、n=3、平均値±標準偏差)

5. 代謝

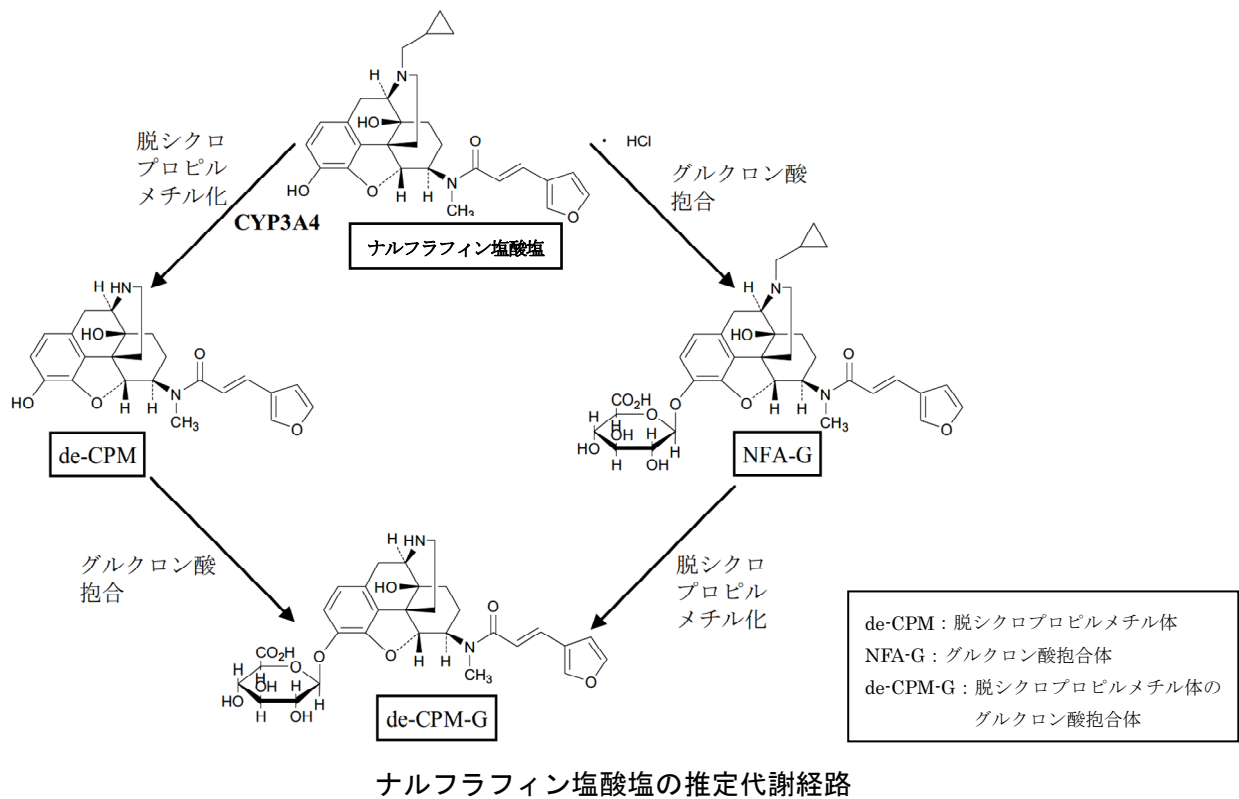
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位 : 主に肝臓

<外国人データ>²⁰⁾

健康成人男性(6例)に³H]ナルフラフィン塩酸塩約 4µg を含む注射液 10mL を 5 分間かけて静脈内単回投与した時の全血中、血漿中、尿中、糞中の放射能ならびに未変化体及び代謝物を測定し、累積排泄率を検討した。

尿中及び血漿中では、放射能は主として未変化体としてみられたが、脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体も尿中及び血漿中に検出され、投与後の早い時期には血漿中に脱シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体もみられた。糞中の主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であるが、未変化体もみられた。投与後 14 日までに糞中 56.0%、尿中に 36.2%が排出され、累積排泄率は平均 92.2%であった。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種²¹⁾

ヒトにおけるナルフラフィン塩酸塩の代謝には、複数の分子種が関与し、その中でも主な CYP 分子種は CYP3A4 であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ナルフラフィン塩酸塩の代謝物 de-CPM、de-CPM-G、NFA-G のヒトオピオイド κ 受容体に対する作動性は、EC₅₀ においてそれぞれ 0.0652、2.56 及び 43.2nmol/L であり、ナルフラフィン塩酸塩 (0.00940nmol/L) のそれぞれ 6.9、272 及び 4600 倍高濃度であった。

雄性マウスの背部皮内にサブスタンス P を投与することにより誘発した引っ掻き行動モデルにおいて、ナルフラフィン塩酸塩は 0.3~10 μ g/kg の皮下投与で用量依存的に引っ掻き行動を抑制したのに対し、ナルフラフィン塩酸塩の代謝物である de-CPM、de-CPM-G、NFA-G は 1000 μ g/kg まで皮下投与で引っ掻き行動抑制作用を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中排泄

(2) 排泄率

1) マスバランス試験

<外国人データ>

健康成人男性（6例）に³H]ナルフラフィン塩酸塩約 4 μ g を含む注射液 10mL を 5 分間かけて静脈内単回投与した時の尿中及び糞中の排泄率は以下のとおりであった。

投与量の 56.0%が肝臓経由で糞中に、36.2%が腎臓経由で尿中へ排泄された。投与後 14 日間で平均して投与量の 92.2%が排泄された。

		例数	尿中排泄率 (%)	例数	糞中排泄率 (%)
代謝物	ナルフラフィン塩酸塩	6	23.01~32.19	3	4.69~6.79
	de-CPM	5	2.79~3.69	6	28.19~39.81
	NFA-G	5	1.58~3.48	—	N.D.
	de-CPM-G	—	N.D.	—	N.D.

N.D. : 検出せず

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

- 1) 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²²⁾。
- 2) 4 種の透析膜（ポリメチルメタクリレート、ポリスルホン、トリアセテート、ポリアクリロニトリル）を用いて血液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 1.5m² 換算クリアランスは 44.6~61.8mL/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 170~210mL/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る。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透析により除去されるものと考えられた²³⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

（解説）

一般的留意事項として設定した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者ではアレルギー反応を惹起する可能性があることから、本剤の投与を避けること。

なお、モルモットを用いた抗原性試験では、ナルフラフィン塩酸塩の抗原性は認められていない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈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）]

〔V. 2. 用法及び用量〕の項 参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

高齢者へ本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

〔9. 高齢者への投与〕の項 参照

(2) 中等度から重度の肝障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

(解説)

中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の肝硬変患者を対象とした臨床薬理試験¹³⁾の結果、軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の肝硬変患者と比較して Cmax と AUC が上昇する傾向が認められたため、慎重投与として設定した。

中等度から重度の肝障害のある患者に対して本剤を投与する際は、血中濃度が上昇するおそれがあるので、慎重に投与すること。

〔VII. 1. (3) 3 肝機能障害患者における体内動態〕の項] 参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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に注意すること。

(解説)

本剤の副作用として眠気、めまい等が報告されている [「8. 副作用」の項] 参照。このため、本剤投与中の患者では、自動車の運転などの機械操作に対する影響が懸念されることから、重要な基本的注意として「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」旨の注意を設定した。

(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。

(解説)

本剤を長期にわたり投与しても有効性が認められない患者が存在することから、本剤を長期投与する際には、定期的に有効性及び安全性を観察し、漫然とした投与は避けるべきと考え設定した。

(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。

(解説)

本剤の投与により臨床検査値異常としてプロラクチン上昇 (3.1% : 19 例/609 例) 等の内分泌機能異常が認められたことから適宜検査の実施が望ましいとして設定した。

7. 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。

〔「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝」の項〕参照

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

（解説）

1) CYP3A4 阻害作用のある薬剤等¹⁵⁾

ナルフラフィン塩酸塩は主として 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ことから、本剤による副作用が発現又は増強する可能性があるため、併用開始、用量変更及び中止時には十分に観察するなど注意する必要があると考え設定した。〔「VII. 薬物動態に関する項目」の項〕参照

2) 睡眠薬

雄性マウスを用いたペントバルビタール誘発睡眠時間の実験において、ナルフラフィン塩酸塩と睡眠導入剤ニトラゼパムとの相互作用を検討した。その結果、ナルフラフィン塩酸塩は、ニトラゼパム併用時に 10 μ g/kg 以上の皮下投与で睡眠時間の延長を有意に増強したことから、睡眠薬との併用時に中枢性の作用を増強する可能性がある。このことから本剤との併用により不眠、幻覚、眠気、浮動性めまいなどが認められる可能性があると考え設定した。

3) 抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬

睡眠薬と同様に中枢系に作用する薬剤であることから、これらの薬剤との併用時には注意する必要があると考え設定した。

4) オピオイド系薬剤

本剤とオピオイド系薬剤との併用に関する使用経験はないが、本剤が選択的オピオイド κ 受容体作用を有することから、オピオイド系薬剤との併用により本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがあるため、注意する必要があると考え設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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^{注1)}96 例 (15.8%)、便秘 29 例 (4.8%)、眠気^{注2)}19 例 (3.1%)、プロラクチン上昇^{注3)}19 例 (3.1%) 等であった。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

肝機能障害 (頻度不明^{注)})、黄疸 (頻度不明^{注)}) : 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。

(3) 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 ^{注)}
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、頭痛、幻覚、構語障害、レストレスレッグス症候群の悪化	不穏
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、丘疹
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
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、脱力感	

注) 自発報告によるものについては頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内臨床試験における承認時までの主な副作用を以下に示した。

注 1) 下記表中の*の付いた項目は「不眠」に読みかえて集計。なお、例数は重複症例を含む。

注 2) 下記表中の「傾眠」は「眠気」に読みかえ。

注 3) 下記表中の「血中プロラクチン増加」は「プロラクチン上昇」に読みかえ。

安全性解析対象例数	609 例	
副作用発現例数 (%)	242 例 (39.7)	
	副作用名	発現症例数 (%)
血液及びリンパ系障害	貧血	3(0.5)
内分泌障害	続発性副甲状腺機能亢進症	1(0.2)
代謝及び栄養障害	食欲不振	2(0.3)
	食欲減退	1(0.2)
精神障害	不眠症*	93(15.3)
	気分変動	6(1.0)
	幻覚	2(0.3)
	初期不眠症*	2(0.3)
	睡眠障害*	1(0.2)
	高揚状態	1(0.2)
	悪夢	1(0.2)
	抑うつ気分	1(0.2)
	失見当識	1(0.2)
	早朝覚醒*	1(0.2)
	入眠時幻覚	1(0.2)
	中期不眠症*	1(0.2)
	神経系障害	傾眠
浮動性めまい		9(1.5)
頭痛		6(1.0)
構語障害		2(0.3)
下肢静止不能症候群		2(0.3)
感覚鈍麻		2(0.3)
振戦		1(0.2)
健忘		1(0.2)
意識レベルの低下		1(0.2)
味覚異常		1(0.2)
知覚過敏		1(0.2)
痙攣		1(0.2)
眼障害		結膜出血
	網膜出血	1(0.2)
耳及び迷路障害	回転性めまい	2(0.3)
	突発難聴	1(0.2)
	耳鳴	1(0.2)
心臓障害	心房細動	1(0.2)
	第一度房室ブロック	1(0.2)
	右脚ブロック	1(0.2)
	動悸	1(0.2)
	頻脈	1(0.2)
血管障害	ほてり	4(0.7)
	高血圧	3(0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	2(0.3)
	鼻出血	1(0.2)
胃腸障害	便秘	29(4.8)
	嘔吐	8(1.3)
	下痢	5(0.8)
	悪心	5(0.8)

副作用名	発現症例数 (%)		
胃腸障害	胃不快感	3(0.5)	
	消化不良	3(0.5)	
	硬便	2(0.3)	
	口の感覚鈍麻	2(0.3)	
	急性膵炎	1(0.2)	
	逆流性食道炎	1(0.2)	
	腹部不快感	1(0.2)	
	心窩部不快感	1(0.2)	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	8(1.3)	
	湿疹	3(0.5)	
	全身性そう痒症	1(0.2)	
	皮膚乾燥	1(0.2)	
	発疹	1(0.2)	
	中毒性皮疹	1(0.2)	
	関節痛	2(0.3)	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	2(0.3)	
	頸部痛	2(0.3)	
	背部痛	1(0.2)	
	筋痙縮	1(0.2)	
	筋痛	1(0.2)	
	肩部痛	1(0.2)	
	腱鞘炎	1(0.2)	
	生殖系及び乳房障害	女性化乳房	2(0.3)
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	7(1.1)	
	胸部不快感	6(1.0)	
	無力症	3(0.5)	
	口渇	3(0.5)	
	熱感	2(0.3)	
	異常感	2(0.3)	
	胸痛	2(0.3)	
	悪寒	1(0.2)	
	末梢性浮腫	1(0.2)	
	臨床検査	血中プロラクチン増加	19(3.1)
		血中 TSH 減少	12(2.0)
血中 TSH 増加		9(1.5)	
血中テストステロン減少		8(1.3)	
血中遊離テストステロン減少		7(1.1)	
好酸球数増加		4(0.7)	
リンパ球数減少		3(0.5)	
AST (GOT) 増加		3(0.5)	
血中 ALP 増加		3(0.5)	
遊離サイロキシン減少		2(0.3)	
ALT (GPT) 増加		2(0.3)	
γ-GTP 増加		2(0.3)	
好中球数増加		1(0.2)	
好酸球数減少		1(0.2)	
単球数減少		1(0.2)	
血中リン増加		1(0.2)	
血中遊離テストステロン増加		1(0.2)	
障害、中毒及び処置合併症		処置による低血圧	2(0.3)

2) プラセボ対照試験における副作用発現頻度 1%以上のものを以下に示した。

項目別副作用発現頻度

項目		ナルフラフィン塩酸塩(%)	プラセボ(%)
対象例数		376	171
副作用発現例数		133(35.4)	28(16.4)
重篤な副作用発現例数		1(0.3)	0
精神障害	不眠症	50(13.3)	3(1.8)
神経障害	傾眠	13(3.5)	3(1.8)
	浮動性めまい	5(1.3)	0
	頭痛	4(1.1)	1(0.6)
胃腸障害	便秘	13(3.5)	3(1.8)
	嘔吐	5(1.3)	2(1.2)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	4(1.1)	0
全身障害及び投与局所様態	胸部不快感	4(1.1)	0
	倦怠感	4(1.1)	0

臨床検査値異常

項目	ナルフラフィン塩酸塩(%)	プラセボ(%)
対象例数	376	171
血中プロラクチン増加	12(3.2)	1(0.6)
血中 TSH 減少	8(2.1)	2(1.2)
血中 TSH 増加	8(2.1)	2(1.2)
血中テストステロン減少	6(1.6)	2(1.2)
血中遊離テストステロン減少	4(1.1)	3(1.8)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌である。(Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由参照)

9. 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。

(解説)

一般に、高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用も発現しやすいため、一般的な注意を記載した。なお、プラセボ対照試験（併合解析）及び長期投与試験においては、対象症例の約 50%が 60 歳以上であり、各年齢層別に有害事象及び副作用の発現率について検討したが、年齢による違いは認められなかった。

10. 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。]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の投与の経験はないが、動物実験において胎盤通過性、生存胎児数の減少、出産率の低下、出生児体重の減少が報告されていることから設定した。

1) 胎盤通過性に関して

妊娠 13 日目（妊娠中期、器官形成期）及び 19 日目（妊娠後期、周産期）のラットに³H]ナルフラフィン塩酸塩を 0.1mg/kg の用量で経口単回投与したところ、胎児への移行性が認められ、特に脳への移行性は母体に比べて高値であった。

2) 出産率の低下と出生児体重の減少に関して

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、妊娠ラットにナルフラフィン塩酸塩を妊娠 7 日目から授乳 21 日目まで経口投与したところ、1mg/kg/day の用量で異常分娩、流産あるいは全胚吸収に起因する出産率の低下と出生児体重の減少が認められた。

3) 生存胎児数の減少に関して

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雌雄ラットにナルフラフィン塩酸塩を雄は交配前 9 週間から剖検前日まで、雌は交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで反復筋肉内投与したところ、0.04mg/kg/day 以上の投与群において生存胎児数の減少が認められた。

(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。]

(解説)

授乳婦に対する本剤の投与の経験はなく、ナルフラフィン塩酸塩がヒトの母乳中に分泌されるか否かは確認されていないが、ラットにおいて乳汁中への移行性が報告されている。

分娩後 12 日目の授乳期ラットに³H]ナルフラフィン塩酸塩を 0.1mg/kg で経口単回投与したところ、約 90 分後に乳汁中の放射能濃度は最高濃度 ($C_{max}=4.62\text{ng eq./mL}$) に達した。10 時間後では C_{max} の 4 分の 1 まで減少したが、48 時間までほぼ一定の濃度で推移した。

11. 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)

(解説)

承認時までに実施された臨床試験では小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした試験は実施されておらず、小児等に対する本剤の有効性及び安全性の検討は行っていないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 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）

（解説）

第Ⅰ相の経口単回投与試験において、40 μ g の用量で不安、重度の眠気、不眠が、又、前期第Ⅱ相試験等において、5 μ g の用量で幻覚が認められていることから、高用量において発現する可能性がある副作用について注意喚起を行うため設定した。なお、過量投与により副作用があらわれた場合は、投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。

14. 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。]

（解説）

本剤は PTP（Press Through Package）包装の仕様になっているので、日薬連第 240 号（1996 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（1996 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

(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。

（解説）

一般的留意事項として記載した。

本剤は光や湿度の影響を受けやすいことから、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よう注意すること。

なお、一包化は防湿、遮光が担保されないため、行わないよう注意すること。

15. その他の注意

(1) 動物実験（イヌ静脈内投与、0.1 μ g/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。

（解説）

麻酔イヌを用いた安全性薬理試験において、ナルフラフィン塩酸塩の静脈内投与により、平均血圧は 0.1 μ g/kg 投与で投与前の 77%、10 μ g/kg 投与で 53%まで低下し、心拍数の減少傾向を示した。なお、この試験において心電図の顕著な変化は最高用量の 10 μ g/kg (C_{max} =6010pg/mL) まで認められておらず、臨床において止痒作用を発現する血漿中濃度 (C_{max} =10.3pg/mL*) と乖離している。

*：血液透析患者に本剤 5 μ g を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した時の最高血漿中濃度

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

（解説）

雌雄ラットにナルフラフィン塩酸塩を 0、4、40 及び 400 μ g/kg/day の用量で、雄は交配前 9 週間から剖検前日まで、雌は交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで反復筋肉内投与したところ、40 μ g/kg/day 以上の投与群において受胎率の低下が認められた。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（ラット、サル、マウス）

- ① ラット：1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与で一般症状・行動における抑制性的変化及び自発運動の軽度な低下、体温低下が認められた。また、自発脳波試験において 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の皮下投与で覚醒期の増加、徐波及び速波睡眠期の減少、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で速波睡眠潜時の延長、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で徐波睡眠潜時の延長が認められた。
- ② サル：0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与により一般症状・行動における抑制性的変化が認められた。
- ③ マウス：100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与で、自発運動及び協調運動に対する抑制作用ならびに 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与で、ペントバルビタール誘発睡眠時間延長作用を示した。

2) 心血管系に及ぼす影響（覚醒イヌ、麻酔イヌ）

- ① 覚醒イヌ：10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与で血圧低下及び心拍数の増加が認められたが、最高用量の 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで心電図に影響を及ぼさなかった。
- ② 麻酔イヌ：0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与では、血圧低下及び心拍数の減少傾向が認められたが、心電図に対しては最高用量の 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響（覚醒イヌ）

覚醒イヌ：300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の経口投与まで、呼吸数及び動脈血中の種々のパラメータに対する影響は認められなかった。

4) 腎・泌尿器系に及ぼす影響（ラット）

ラット：10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与で尿中電解質の変化をもたらし、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で尿量を増加させた。

5) 自律神経系に及ぼす影響（モルモット摘出回腸）

モルモット摘出回腸：アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対する影響を検討したが、ナルフラフィン塩酸塩は 1,000nmol/L まで影響を及ぼさなかった。

6) 消化器系に及ぼす影響（マウス腸管輸送能）

マウス腸管輸送能：1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与で抑制作用が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) 概略の致死量

動物	投与方法	(mg/kg)	
		♂	♀
マウス	<i>i.v.</i>	50	50
ラット	<i>p.o.</i>	≤651	781
	<i>i.v.</i>	50	50
	<i>i.m.</i>	246	320
イヌ	<i>p.o.</i>	>0.3	>0.3
	<i>i.m.</i>	>0.03	>0.03

2) マウス及びラットの単回投与において認められた死亡例では、腹臥、自発運動の減少、呼吸異常（頻呼吸、緩徐呼吸）、意識消失、嗜眠、歩行異常などが認められたが、剖検では特に異常がみられなかった。生存例の一般状態の変化は、死亡例と同様な中枢性の変化で、ラットでは体重が一過性に減少した。剖検では薬物投与に関連した変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.05、0.5、5 及び 50mg/kg/day を 4 週間反復経口投与した結果、0.5mg/kg/day 以上の投与群で摂餌量の減少が認められ、雄の 5mg/kg/day 以上、雌の 0.05mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が認められた。一般状態では、5mg/kg/day 以上の投与群で投与初期に自発運動の減少及び腹臥がみられ、0.05mg/kg/day 以上の投与群で流涙がみられた。また、雄で 5mg/kg/day 以上の投与群で RBC（赤血球数）の軽度な減少がみられた。剖検及び病理組織学的検査では薬物投与に関連した変化は認められず、休薬期間中の各検査でも特記すべき変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は雄で 0.05mg/kg/day、雌で 0.05mg/kg/day 未満と考えられた。

2) ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.04、0.2、1 及び 5mg/kg/day を 3 ヶ月間反復経口投与した結果、雄の 1mg/kg/day 以上、雌の 0.2mg/kg/day 以上の投与群で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。また、雌雄とも 0.2mg/kg/day 以上の投与群で自発運動の減少／嗜眠、半眼、流涎及び立毛が、1mg/kg/day 以上の投与群で円背が、5mg/kg/day 群で啼鳴の増加が観察された。器官重量では、1mg/kg/day 以上の投与群で前立腺重量の減少が認められた。剖検では薬物投与に関連した所見はみられなかった。

以上より、無毒性量は雌雄ともに 0.04mg/kg/day と考えられた。

3) ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験

ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.5、5 及び 50mg/kg/day を 6 ヶ月間反復経口投与した結果、雌雄共に 0.5mg/kg/day 以上の投与群で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。5mg/kg/day 以上の投与群で自発運動の減少がみられた。器官重量では 0.5mg/kg/day 以上の投与群で精囊腺重量の減少が、5mg/kg/day 以上の投与群で前立腺重量の減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査では薬物投与に関連した変化は認められず、休薬期間中の各検査でも特記すべき変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は雌雄共に 0.5mg/kg/day 未満と考えられた。

4) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

イヌにナルフラフィン塩酸塩 0、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg/day を 4 週間反復経口投与した結果、総摂餌量で雄の 0.03mg/kg/day 以上、雌の 0.01mg/kg/day 以上の投与群で低値であったが、体重については対照群と比較して大きな変動は認められなかった。雌雄共に 0.01mg/kg/day 以上の投与群で自発運動の減少、運動失調、中等度以上の振戦、下痢が、0.03mg/kg/day 以上の投与群で粘液便及び嘔吐が、0.1mg/kg/day 群で中等度以上の鎮静、腹臥、流涎がみられた。器官重量では 0.01mg/kg/day 以上の投与群で精巣・精巣上部、前立腺、卵巣、子宮重量の減少が認められ、剖検では前立腺の小型、病理組織学的検査では、精巣で精細管の細胞数の減少、精子細胞の巨大核、精子細胞の変性、セルトリ精細管、精巣上部で精子数の減少、前立腺の腺低形成が観察された。雌では生殖器（卵巣、子宮、乳腺及び膣）の成熟遅延が示唆された。血漿中テストステロン濃度は、投与 28 日目では 0.01mg/kg/day 以上の投与群で投与後 4 時間では低値であったが、投与後 24 時間では対照群のレベルまで回復していた。休薬期間中の各検査では、特記すべき変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は雌雄共に 0.01mg/kg/day 未満と考えられた。

5) イヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

イヌにナルフラフィン塩酸塩 0、0.0003、0.001、0.003 及び 0.01mg/kg/day を 3 ヶ月間反復経口投与した結果、0.003mg/kg/day 以上の投与群で対照群と比べてより多くの動物で嘔吐、無形の便、粘液便及び液状便がみられ、その程度が高かった。体重では 0.01mg/kg/day 群の雌のみ対照群と比べて低体重であった。器官重量では 0.001mg/kg/day 以上の投与群で精巣・精巣上部の重量の減少傾向がみられ、さらに 0.003mg/kg/day 以上の投与群で前立腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では 0.003mg/kg/day 以上の投与群で精巣の未熟、精巣上部で精子数の減少が、さらに 0.001mg/kg/day 以上の投与群では前立腺の腺房の未熟が認められた。雌では生殖器（卵巣、子宮、乳腺及び膣）に病理組織学的な異常は認められなかったが、性成熟の遅れを反映して 0.001mg/kg/day 以上の投与群では卵巣に黄体形成がみられず、発情期に認められる子宮内膜の増殖も観察されなかった。血漿中テストステロン濃度は、0.003mg/kg/day 以上の投与群で投与後 4 時間及び 8 時間に一過性の減少が認められた。血清中黄体形成ホルモン濃度は、雄では 0.001mg/kg/day 以上の投与群で投与後に一過性の減少が認められたが、雌では変動は認められなかった。

以上より、無毒性量は雌雄共に 0.0003mg/kg/day と考えられた。

6) イヌ 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験

イヌにナルフラフィン塩酸塩 0、0.0003、0.001 及び 0.003mg/kg/day を 12 ヶ月間反復経口投与した結果、一般状態、体重及び摂餌量については特記すべき変化は認められなかった。器官重量で 0.001mg/kg/day 以上の投与群で前立腺重量の減少が認められたが、剖検及び病理組織学的検査で異常所見は観察されなかった。血漿中テストステロン濃度は、投与後 4 時間に一過性の減少が認められた。血清中の黄体形成ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロンの各濃度共に薬物投与に起因する変化は認められず、休薬期間中の各検査でも特記すべき変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は雄で 0.0003mg/kg/day、雌では 0.003mg/kg/day と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

- ① ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.01、0.1 及び 1mg/kg/day を雄は交配前 9 週間から剖検前日まで、雌は交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで経口投与した結果、1mg/kg/day 投与群で自発運動の減少、流涎及び腹臥が認められ、0.1mg/kg/day 以上の投与群で体重の増加抑制、摂餌量の減少、発情期回数の減少、平均交配所要日数の延長が認められたが、交尾率及び受胎率への影響は認められなかった。

以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は 0.01mg/kg/day、親動物の生殖能に関する無毒性量及び胚・胎児に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/day と考えられた。

- ② ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.004、0.04 及び 0.4mg/kg/day を雄は交配前 9 週間から剖検前日まで、雌は交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで筋肉内投与した結果、0.04mg/kg/day 以上の投与群で鎮静及び排尿増加、体重の増加抑制及び摂餌量の減少、発情期回数の減少、性周期日数の延長、交尾時期の遅延、受胎率の低下、着床数及び着床率の低下、生存胎児数の減少が認められた。0.4mg/kg/day 群で流涙、精巣上体の精子数の減少、交尾率の低下が認められた。

以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は 0.004mg/kg/day、親動物の生殖能に関する無毒性量及び胚・胎児に関する無毒性量はいずれも 0.004mg/kg/day と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

- ① ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.04、0.2 及び 1mg/kg/day を妊娠 7～17 日目まで経口投与した結果、0.2mg/kg/day 以上の投与群で流涙及び摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制が認められ、1mg/kg/day 投与群で自発運動の減少、胎児体重の減少が認められた。また胎児骨格検査において 0.2mg/kg/day 以上の投与群で、胸椎の胸椎体の分離及びダンベル状椎体の骨格変異の発現率の増加が認められたが、ナルフラフィン塩酸塩投与に起因したと考えられる外表異常、骨格異常及び内臓異常は認められなかったことから、催奇形性を示さないものと考えられた。

以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 0.04mg/kg/day と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

- ② ウサギにナルフラフィン塩酸塩 0、0.001、0.01 及び 0.1mg/kg/day を妊娠 6～18 日目まで経口投与した結果、0.1mg/kg/day 投与群で麻痺性歩行、糞量の減少、体重の増加抑制、摂餌量の減少、胎児体重及び胎盤重量の低値傾向が認められたが、ナルフラフィン塩酸塩投与に起因したと考えられる胎児の外表異常、骨格異常及び内臓異常が認められなかったことから、催奇形性は示さないものと考えられた。

以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 0.01mg/kg/day と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

ラットにナルフラフィン塩酸塩 0、0.01、0.1 及び 1mg/kg/day を妊娠 7 日目～授乳 21 日目まで経口投与した結果、F₀ 母動物では 1mg/kg/day 投与群で投与初期に自発運動の減少、流涙がみられ、妊娠期間中の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また異常分娩、流産あるいは全胚吸収に起因する出産率の低下が認められ、分娩後の母動物に哺育行動の低下が見られた。

F₁ 出生児においては 1mg/kg/day 投与群で哺育期間中の体重の低値及び身体発育分化遅延傾向が認められ、母動物の哺育行動の低下を反映して出生 4 日後生存率の低下が認められた。離乳時生存率、離乳後の体重、発育分化成長、情動行動、学習及び記憶等薬物投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、F₀ 母動物の一般毒性に及び生殖能に関連する無毒性量、F₁ 出生児に関する無毒性量は、いずれも 0.1mg/kg/day と考えられた。

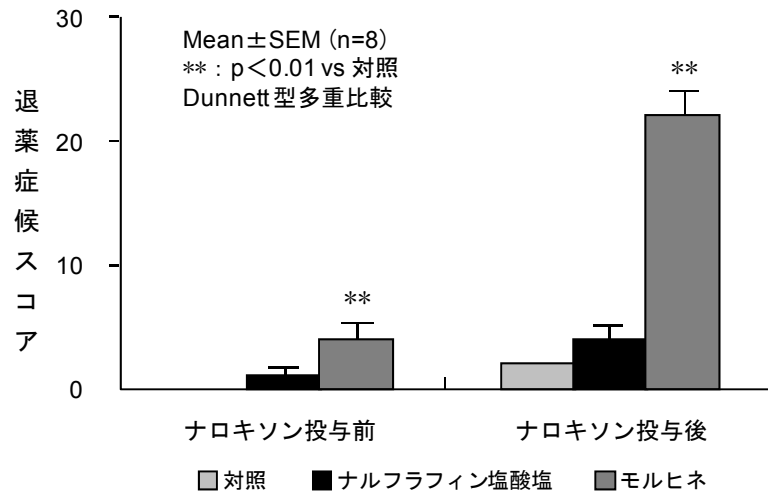
(4) その他の特殊毒性

1) 身体依存性試験

- ① ナロキソン誘発急性退薬試験（ラット）⁵⁾

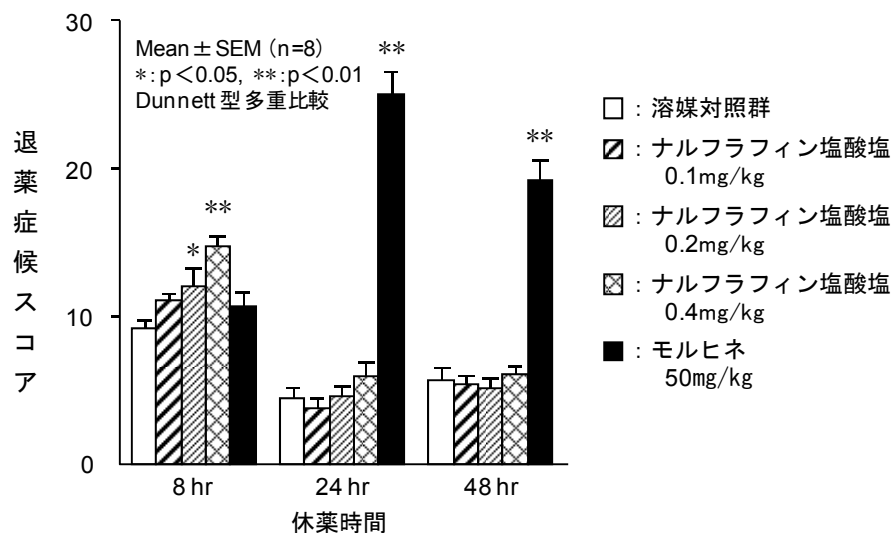
ラットに用量漸増投与法によりナルフラフィン塩酸塩 0.4mg/kg/回又はモルヒネ 50mg/kg/回を 1 日 2 回 5 日間反復筋肉内投与し、最終投与の 18 時間後にナロキソン 2mg/kg を腹腔内投与した。ナロキソン投与前 10 分間と投与後 40 分間の退薬症候（体温、体重減少、跳躍、ライジング、下痢、眼瞼下垂など）について観察した結果、ナロキソン投与後の退薬症候スコアはモルヒネ投与群で顕著に上昇したのに対し、ナルフラフィン塩酸塩投与群は溶媒対照群と同程度であった。

以上より、ナルフラフィン塩酸塩の身体依存性はモルヒネに比べて弱いものと考えられた。



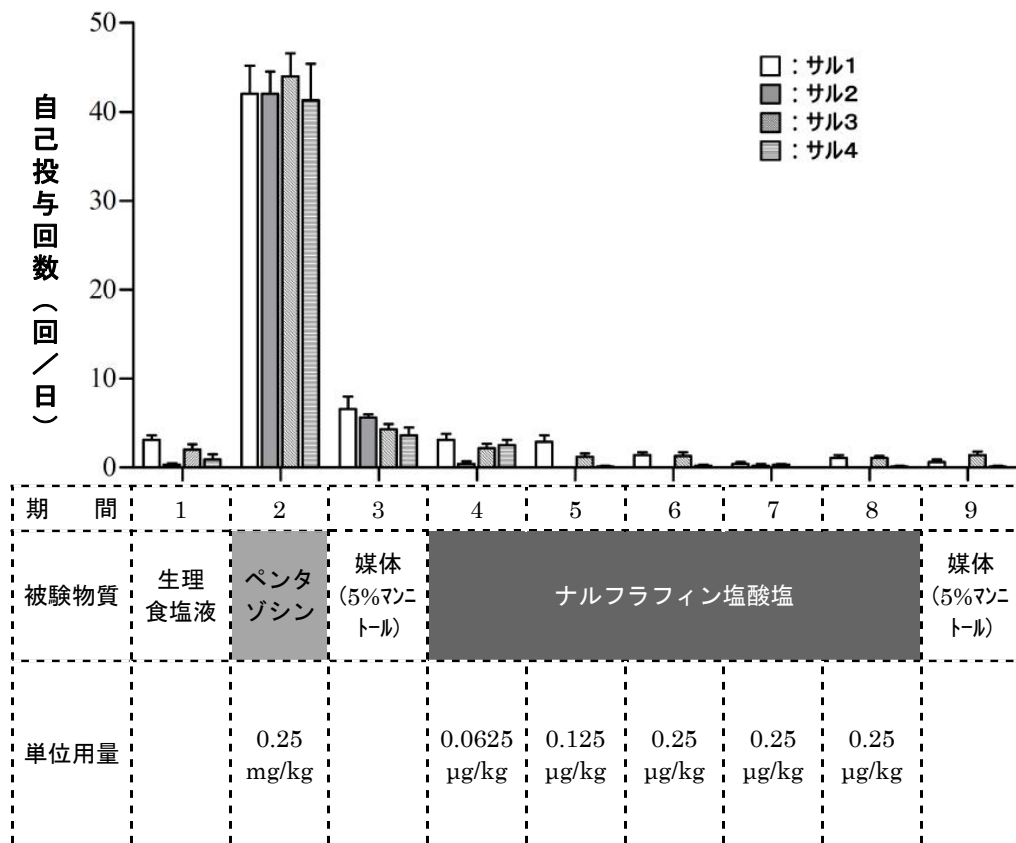
② 身体依存性試験：自然退薬（ラット）⁶⁾

ラットにナルフラフィン塩酸塩 0.1、0.2 及び 0.4mg/kg/回又はモルヒネ 50mg/kg/回を用量漸増法により 1 日 2 回 40 日間反復筋肉内投与し、最終投与後 15 分、8、24 及び 48 時間に退薬症候（体温、体重減少、跳躍、ライジング、下痢、眼瞼下垂など）について観察した結果、ナルフラフィン塩酸塩投与群で最終投与後 8 時間に退薬症候スコアの上昇が見られたが、排尿及び脱糞の増加に伴う体重減少によるものと考えられたため退薬症候ではないと判断した。モルヒネ投与群では最終投与後 24 及び 48 時間に退薬症候スコアの著明な上昇が見られた。モルヒネ投与群で観察された下痢を伴う体重減少、立毛、wet-dog-shake の増加、ライジングなどのオピオイド系薬物の主要な退薬症候が、ナルフラフィン塩酸塩投与群では軽度の wet-dog-shake が認められるものの、その他の退薬症候が認められなかったことから、ナルフラフィン塩酸塩の身体依存性はモルヒネと比較して弱いものと考えられた。



③ 自己投与試験（サル）⁷⁾

アカゲザル 4 頭を用いてナルフラフィン塩酸塩又はペンタゾシンの静脈内自己投与を、投与方法を変更した 9 期間に分け観察した結果、ナルフラフィン塩酸塩は自己投与回数を増加させなかった事から、強化効果は認められず、精神依存性はないものと考えられた。



第1期間：生理食塩液 (0.25mL/kg/infusion)
 第2期間：ペンタゾシン (単位用量 0.25mg/kg)
 第3期間：5%マンニトール (0.125mL/kg/infusion)
 第4期間：ナルフラフィン塩酸塩 (単位用量 0.0625µg/kg)
 第5期間：ナルフラフィン塩酸塩 (単位用量 0.125µg/kg)
 第6期間：ナルフラフィン塩酸塩 (単位用量 0.25µg/kg)
 第7期間：ナルフラフィン塩酸塩 (単位用量 0.25µg/kg) 強制反復投与 (6時間毎)
 第8期間：ナルフラフィン塩酸塩 (単位用量 0.25µg/kg)
 第9期間：5%マンニトール (0.25mL/kg/infusion)

1) 抗原性試験 (モルモット)

雄性モルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー試験 (ASA 試験) 及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験 (PCA 試験) を実施した結果、いずれもアナフィラキシー反応は認められず、抗原性を示さなかった。

2) 遺伝毒性試験 (in vitro：サルモネラ菌、大腸菌、ハムスター肺線維芽細胞、in vivo：マウス)

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験を実施した結果、すべて陰性であった。

3) がん原性試験 (マウス、ラット)

マウスを用いた長期がん原性試験 (24ヶ月間反復経口投与) 及びラットを用いた長期がん原性試験 (24ヶ月間反復経口投与) において発がん性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レミッチカプセル 2.5μg

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

有効成分：ナルフラフィン塩酸塩

毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示

(製造後 3 年)

3. 貯法・保存条件

気密保存、遮光保存、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- 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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 包装： 14 カプセル (14 カプセル×1)

140 カプセル (14 カプセル×10)

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニール、アルミ箔

アルミ包装：アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

2009年1月21日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2009年1月21日

承認番号：22100AMX00392000

11. 薬価基準収載年月日

2009年3月13日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2009年1月21日～2017年1月20日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理コード	HOT (9) 番号
レミッチカプセル 2.5µg	1190015M1029	620009101	118942101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Togashi, Y. et al. : Antipruritic activity of the κ -opioid receptor agonist, TRK-820
Eur. J. Pharmacol.,435(2-3),259-264(2002)
- 2) Umeuchi, H. et al. : Involvement of central μ -opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of κ -opioid system.
Eur. J. Pharmacol.,477(1),29-35(2003)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 平形美樹人 (東レ株式会社) : 身体依存性の検討 (1)
- 6) 平形美樹人 (東レ株式会社) : 身体依存性の検討 (2)
- 7) 平形美樹人 (東レ株式会社) : 精神依存性の検討
- 8) 竹下浩一郎 (東レ株式会社) : 血液透析患者における前期第II相臨床試験 (探索的試験)
- 9) 小名慎二 (東レ株式会社) : 血液透析患者における用量探索試験
- 10) 中尾 薫 他 : アトピー性皮膚炎モデルの引っ掻き行動に対するオピオイド κ 受容体作動薬 TRK-820 の効果
日本神経精神薬理学雑誌 28(2)75-83, 2008
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 松田直樹 他 (東レ株式会社) : Child-Pugh 分類グレード B の肝硬変患者における薬物動態の検討
- 14) 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
- 15) 安藤晃裕 (東レ株式会社) : 薬物相互作用の検討
- 16) 安藤晃裕 (東レ株式会社) : MDR1 の関与の検討
- 17) 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
- 18) 安藤晃裕 (東レ株式会社) : タンパク結合率の検討
- 19) 安藤晃裕 (東レ株式会社) : 分布、代謝、排泄の検討
- 20) 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
- 21) 安藤晃裕 (東レ株式会社) : 代謝酵素の検討
- 22) 夏目和人 (東レ株式会社) : 血液透析の影響
- 23) 安藤晃裕 (東レ株式会社) : 透析膜による除去の検討

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国において承認されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

