

使用上の注意等改訂のお知らせ

2010年10月

製造販売元
東レ株式会社
販売元
鳥居薬品株式会社

劇薬
処方せん医薬品^{注)}

経口そう痒症改善剤

レミッチ[®]カプセル2.5 μ g

REMITCH[®] CAPSULES 2.5 μ g

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

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、添付文書の「使用上の注意」等の改訂をいたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

I. 改訂の概要 (詳細につきましては、2～3頁をご参照下さい。)

1. 使用上の注意

(1)「慎重投与」の項に、中等度から重度の肝障害のある患者を追記しました。《自主改訂》

また、「薬物動態」の項に、中等度 (Child-Pugh分類グレードB) の肝硬変患者の薬物動態について追記しました。

(2)「その他の副作用」の項に、「構語障害」、「レストレスレッグス症候群の悪化」、「丘疹」を追記しました。《自主改訂》

2. 投薬期間制限に関する記載を削除しました。

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/>)」に掲載しております。

また医薬品安全対策情報 (DSU) No.194に掲載されますので、併せてご参照下さい。

【お問い合わせ先】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

東京都中央区日本橋3-4-1 TEL.0120-316-834 FAX.03-5203-7335

II. 改訂内容及び改訂理由〔() 自主改訂〕

1. 使用上の注意

(1)「慎重投与」

改 訂 後	改 訂 前
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高齢者（「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）〕	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）

<改訂理由>

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C_{max}とAUCが上昇する傾向が認められたため、「慎重投与」の項に記載し、注意喚起することとしました。

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りますので、慎重に投与して下さい。

また、中等度（Child-Pugh分類グレードB）の肝硬変患者の薬物動態パラメータを【薬物動態】「5. 肝機能障害患者における体内動態」の項に、以下のとおり追記しましたのでご参照下さい。

改 訂 後	改 訂 前																																																																			
<p>【薬物動態】</p> <p>5. 肝機能障害患者における体内動態</p> <p>軽度（Child-Pugh分類グレードA）の肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5μg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⁸⁾。中等度（Child-Pugh分類グレードB）の肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5μg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⁹⁾。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。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与群 (μg)</th> <th>例数</th> <th>C_{max} (pg/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>AUC_{0-∞} (pg·hr/mL)</th> <th>t_{1/2} (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>健康成人男子</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>9.52 ±1.79</td> <td>4.20 ±1.48</td> <td>105 ±10</td> <td>5.78 ±0.97</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">軽度(Child-Pugh分類グレードA)の肝硬変患者</td> <td>2.5</td> <td>6</td> <td>3.63 ±1.26</td> <td>2.33 ±1.03</td> <td>34.58 ±13.55</td> <td>5.37 ±2.11</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>6</td> <td>6.76 ±2.03</td> <td>1.50 ±0.55</td> <td>58.06 ±26.28</td> <td>6.61 ±2.46</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">中等度(Child-Pugh分類グレードB)の肝硬変患者</td> <td>2.5</td> <td>16</td> <td>6.36 ±2.62</td> <td>1.81 ±1.52</td> <td>117.4 ±51.4</td> <td>17.52 ±10.69</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>14</td> <td>11.71 ±4.45</td> <td>1.50 ±1.02</td> <td>197.7 ±97.0</td> <td>14.59 ±5.27</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(平均値±標準偏差)</p>		投与群 (μ g)	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	軽度(Child-Pugh分類グレードA)の肝硬変患者	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	中等度(Child-Pugh分類グレードB)の肝硬変患者	2.5	16	6.36 ±2.62	1.81 ±1.52	117.4 ±51.4	17.52 ±10.69	5	14	11.71 ±4.45	1.50 ±1.02	197.7 ±97.0	14.59 ±5.27	<p>【薬物動態】</p> <p>5. 肝機能障害患者における体内動態</p> <p>代償性肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5μg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⁾。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与群 (μg)</th> <th>例数</th> <th>C_{max} (pg/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>AUC_{0-∞} (pg·hr/mL)</th> <th>t_{1/2} (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>健康成人男子</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>9.52 ±1.79</td> <td>4.20 ±1.48</td> <td>105 ±10</td> <td>5.78 ±0.97</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">代償性肝硬変患者</td> <td>2.5</td> <td>6</td> <td>3.63 ±1.26</td> <td>2.33 ±1.03</td> <td>34.58 ±13.55</td> <td>5.37 ±2.11</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>6</td> <td>6.76 ±2.03</td> <td>1.50 ±0.55</td> <td>58.06 ±26.28</td> <td>6.61 ±2.46</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(平均値±標準偏差)</p>		投与群 (μ g)	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
	投与群 (μ g)	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																																																														
軽度(Child-Pugh分類グレードA)の肝硬変患者	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																																																														
中等度(Child-Pugh分類グレードB)の肝硬変患者	2.5	16	6.36 ±2.62	1.81 ±1.52	117.4 ±51.4	17.52 ±10.69																																																														
	5	14	11.71 ±4.45	1.50 ±1.02	197.7 ±97.0	14.59 ±5.27																																																														
	投与群 (μ g)	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																																																														

<参考>

Child-Pugh分類（肝硬変の重症度分類）

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	時々昏睡
腹水		ない	少量	中等量
総ビリルビン (mg/dL)		2.0未満 【4未満】	2.0～3.0 【4～10】	3.0超 【10超】
アルブミン (g/dL)		3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値 (%)		70超	40～70	40未満

合計点	グレードA 5～6点 グレードB 7～9点 グレードC 10～15点
-----	--

総ビリルビンの【 】内数値は、PBC（原発性胆汁性肝硬変）、PSC（原発性硬化性胆管炎）の場合

(2)「その他の副作用」

改訂後					改訂前				
4. 副作用 (2) その他の副作用					4. 副作用 (2) その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}		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		精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、頭痛、幻覚	
皮膚		そう痒の悪化	発疹、湿疹	蕁麻疹、紅斑、色素沈着、丘疹	皮膚		そう痒の悪化	発疹、湿疹	蕁麻疹、紅斑、色素沈着
注) 自発報告によるものについては頻度不明。					注) 自発報告によるものについては頻度不明。				

<改訂理由>

本剤投与との関連が疑われる「構語障害」、「レストレスレッグス症候群の悪化」、「丘疹」の症例が報告されていることから、「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起することとしました。

2. 投薬期間制限に関する記載

改訂後	改訂前
削除	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。

平成22年3月末を経過したため、投薬期間制限に関する記載を削除しました。

【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

【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2.5μg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）**

- (1) 高齢者（「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）〕

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、構語障害、レストレスレッグス症候群の悪化	
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	

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ため、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ビ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、0.1μg/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、40μg/kg/day以上）において受胎率の低下が報告されている。



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

製造販売元
東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号