

# 効能又は効果の一部変更、使用上の注意改訂のお知らせ

2015年5月

製造販売元 東レ株式会社  
販売元 鳥居薬品株式会社  
プロモーション提携 (慢性肝疾患患者におけるそう痒症) 大日本住友製薬株式会社

経口そう痒症改善剤

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# レミッチ<sup>®</sup>カプセル2.5 $\mu$ g

## REMITCH<sup>®</sup> CAPSULES 2.5 $\mu$ g

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

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品について、「効能又は効果」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)」を追加する承認事項一部変更が承認(2015年5月)されました。また、これに伴い「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容及び最新の添付文書(2015年5月改訂)をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 1. 「効能又は効果」の一部変更

#### 【改訂内容】

改訂後 ( _____ : 改訂箇所)	改訂前
<b>【効能又は効果】</b> 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) 血液透析患者、慢性肝疾患患者	<b>【効能又は効果】</b> 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)

#### 【改訂理由】

血液透析患者と同様に、難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験の結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「効能又は効果」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)」を追加する承認事項一部変更が承認されました。

次頁以降に「使用上の注意」の改訂について記載しておりますので、併せてご参照ください。

## 2. 「使用上の注意」の改訂

### 【改訂内容】

改訂後（_____：追記箇所）	改訂前
<p>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>○<u>血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合</u></p> <p>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）]</p> <p>○<u>慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合</u></p> <p>本剤の投与は1日1回2.5<math>\mu</math>gから開始し、効果不十分な場合に1日1回5<math>\mu</math>gへの増量を検討すること。</p>	<p>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>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）]</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(2) 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）]</p> <p>&lt;血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合&gt;</p> <p>(1) 中等度（Child-Pugh分類グレードB）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）]</p> <p>&lt;慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合&gt;</p> <p>(1) <u>腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]</u></p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(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）]</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>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。</u>（「慎重投与」の項参照）</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

改訂後 ( _____ : 追記箇所)	改訂前 ( _____ : 削除箇所)												
<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>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)</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害作用のある薬剤等 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、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</td> <td>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。</td> <td>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)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(改訂項目のみ抜粋)</p>	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(イトラコナゾール等)、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)	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>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)</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※国内では外用剤のみ発売</p> <p style="text-align: right;">(改訂項目のみ抜粋)</p>	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)
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(イトラコナゾール等)、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)											
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)											
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>&lt;血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合&gt;</p> <p>血液透析患者を対象とした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)</p> <p>&lt;慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合&gt;</p> <p>慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験における安全性解析対象484例中297例(61.4%)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、頻尿・夜間頻尿46例(9.5%)、便秘42例(8.7%)、プロラクチン上昇41例(8.5%)、不眠34例(7.0%)、眠気26例(5.4%)、抗利尿ホルモン上昇24例(5.0%)等であった。(承認時)</p>	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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)</p>												

改訂後 ( \_\_\_\_\_ : 追記箇所、 \_\_\_\_\_ : 頻度変更箇所)

(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、血液透析患者への投与時、不眠、便秘、眠気が投与開始後2週間以内に、慢性肝疾患患者への投与時、不眠、眠気、便秘、頻尿・夜間頻尿が投与開始後4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 <sup>注1)</sup>
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい、 <u>頭痛</u>	いらいら感、幻覚、構語障害、レストレスレグス症候群、振戦、しびれ	不穏、せん妄
消化器系	<u>便秘</u>	<u>口渇、悪心、下痢</u>	<u>嘔吐、食欲不振、腹部不快感、胃炎、口内炎</u>	
皮膚		<u>そう痒の悪化、湿疹、発疹</u>	<u>蕁麻疹、紅斑、丘疹</u>	色素沈着
肝臓		<u>総胆汁酸上昇</u>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、 <u>γ-GTP上昇、ビリルビン上昇</u>	LDH上昇
腎臓	<u>頻尿・夜間頻尿<sup>注2)</sup></u>	<u>多尿<sup>注2)</sup></u>		
循環器系			<u>動悸、ほてり、血圧上昇</u>	
内分泌系	<u>プロラクチン上昇</u>	テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、 <u>甲状腺刺激ホルモン上昇、抗利尿ホルモン上昇</u>	女性化乳房	
血液			<u>好酸球増多、貧血</u>	
尿		<u>尿中血陽性<sup>注2)</sup>、尿中蛋白陽性<sup>注2)</sup></u>		
その他		倦怠感	<u>胸部不快感、脱力感、回転性めまい、異常感、浮腫、血中リン低下</u>	

注1) 自発報告によるものについては頻度不明。  
 注2) 慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験での発現頻度。

改訂前 ( \_\_\_\_\_ : 削除箇所、 \_\_\_\_\_ : 頻度変更箇所)

(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 <sup>注)</sup>
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、 <u>頭痛、幻覚、構語障害、レストレスレグス症候群の悪化、振戦、しびれ</u>	不穏、せん妄
消化器系		<u>便秘、嘔吐</u>	<u>悪心、下痢、食欲不振、腹部不快感、口渇</u>	
皮膚		そう痒の悪化	<u>発疹、湿疹</u>	<u>蕁麻疹、紅斑、色素沈着、丘疹</u>
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、 <u>γ-GTP上昇</u>	<u>ビリルビン上昇、LDH上昇</u>
循環器系			<u>動悸、ほてり</u>	
内分泌系		<u>プロラクチン上昇</u>	女性化乳房	
血液			<u>好酸球増多</u>	
その他		倦怠感	<u>胸部不快感、脱力感、回転性めまい</u>	

注) 自発報告によるものについては頻度不明。

## 【改訂理由】

「効能又は効果」の一部変更が承認されたことから、「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善」に関する情報を追記しました。

### 1. 用法及び用量に関連する使用上の注意（慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合）の追記

慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症に対する本剤の1日1回2.5 $\mu$ g及び5 $\mu$ gの有効性が確認されています。また、安全性の成績について、いずれの用量も、臨床使用上、特に問題となる副作用は認められなかったことから、臨床用量としては、2.5 $\mu$ gを開始用量とし、症状に応じて5 $\mu$ gまで増量するのが適切であると考え設定しました。

### 2. 慎重投与（肝障害・腎機能障害）

従来、血液透析患者においては高齢者と中等度から重度の肝障害のある患者を慎重投与としていました。「効能又は効果」の一部変更にあたり、血液透析患者と慢性肝疾患患者では慎重投与とする対象が一部異なることから、共通及び各効能の注意に分けて注意喚起することにしました。

- 血液透析患者、慢性肝疾患患者とも重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害患者に対する投与経験がないことから、重度の肝障害のグレード分類を追記し、共通の注意事項としました。
- 血液透析患者について、中等度の肝障害のグレード分類（Child-Pugh分類グレードB）を追記しました。
- 慢性肝疾患患者について、クレアチニンクリアランスが低下した患者ではC<sub>max</sub>及びAUCが上昇する傾向が認められたことから腎機能障害のある患者を追記しました。

### 3. 重要な基本的注意（重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者）

本剤は、重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害患者に対する投与経験がないこと、また、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<sub>max</sub>及びAUCが上昇する傾向が認められたため、重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害患者に本剤を投与した場合、有害事象発現のリスクが高くなる可能性が考えられます。しかし、強烈なかゆみにより患者のQOLが著しく損なわれ、QOLの低下によって慢性肝疾患の病態をさらに悪化させる可能性がある場合など、難治性のそう痒症に対する治療の優先度が高い場合に限り、医師の判断のもとで本剤を投与することは可能と考えられます。以上のことから、重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害患者については、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断された場合にのみ投与し、投与後は十分に患者の状態を観察する必要がある旨の注意を設定しました。

### 4. 相互作用（イトラコナゾール）

アゾール系抗真菌剤について、本剤との薬物相互作用の検討に用いた薬剤は「ケトコナゾール」のみですが、本剤との併用の観点で特に注意が必要なものは経口剤及び注射剤と考えられることから、国内では外用剤しか発売されていない「ケトコナゾール」の代わりに、国内で経口剤又は注射剤として販売されており、アゾール系抗真菌剤の中で「ケトコナゾール」と同程度のCYP3A4阻害作用を持つ「イトラコナゾール」に代表薬の例示を変更しました。

### 5. 副作用（慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合）の発現状況の概要

慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験成績に基づき、副作用の発現状況（臨床検査値の異常変動を含む）の概要を追記しました。

## 6. その他の副作用の追記

承認時まで実施した血液透析患者及び慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験、市販後の血液透析患者への投与において認められた本剤投与によると疑われる副作用をその他の副作用に追記しました。なお、新規に追記した副作用のうち注2)で示した、頻尿・夜間頻尿、多尿、尿中血陽性、尿中蛋白陽性は、慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験でのみ認められました。

このほか、【薬物動態】、【臨床成績】等の項につきましても改訂しておりますので、改訂添付文書をご参照ください。

最新の添付文書情報は「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(アドレス：<http://www.pmda.go.jp/>)」に掲載しております。この改訂内容は医薬品安全対策情報(DSU) No.240に掲載されますので、併せてご参照下さい。また、この改訂内容及び「改訂添付文書情報」は、以下のサイトでもご覧になれます。  
鳥居薬品 医療関係者向けホームページ(医療関係者の皆様へ) アドレス：<http://www.torii.co.jp>  
大日本住友製薬 医療関係者サイト アドレス：<https://ds-pharma.jp/medical/>

### 【製品に関するお問い合わせ先】

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：03-3231-6890

慢性肝疾患患者におけるそう痒症に関するお問い合わせ先  
大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター  
〒541-0045 大阪府中央区道修町2-6-8  
TEL：0120-034-389



大日本住友製薬株式会社  
医療情報サイト  
スマートフォン専用サイト  
<https://ds-pharma.jp/medical/>



**'TORAY'**

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



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

プロモーション提携  
(慢性肝疾患患者におけるそう痒症)  
**大日本住友製薬株式会社**  
大阪府中央区道修町 2-6-8