

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口そう痒症改善剤
ナルフラフィン塩酸塩製剤
レミッチ®OD錠2.5μg
REMITCH®OD TABLETS 2.5μg

剤形	フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ナルフラフィン塩酸塩 2.5μg 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 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年5月31日 販売開始年月日：2017年6月13日
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 プロモーション提携：住友ファーマ株式会社 （慢性肝疾患患者におけるそう痒症）
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 https://www.torii.co.jp/ （医療関係者の皆さま） 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窓口 住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL：0120-034-389 医療関係者向けサイト https://sumitomo-pharma.jp

本IFは、2025年12月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂しました。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	2	11. 別途提供される資材類	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	12. その他	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	10
6. RMP の概要	2	1. 効能又は効果	10
II. 名称に関する項目	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
1. 販売名	3	3. 用法及び用量	10
2. 一般名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	12
4. 分子式及び分子量	3	VI. 薬効薬理に関する項目	28
5. 化学名(命名法)又は本質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬理作用	28
III. 有効成分に関する項目	5	VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 物理化学的性質	5	1. 血中濃度の推移	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	3. 母集団(ポピュレーション)解析	37
IV. 製剤に関する項目	7	4. 吸収	37
1. 剤形	7	5. 分布	37
2. 製剤の組成	7	6. 代謝	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	7. 排泄	40
4. 力価	8	8. トランスポーターに関する情報	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	9. 透析等による除去率	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	10. 特定の背景を有する患者	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	11. その他	41

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 … 42	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 … 71
1. 警告内容とその理由 … 42	11. 再審査期間 … 71
2. 禁忌内容とその理由 … 42	12. 投薬期間制限に関する情報 … 71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 … 42	13. 各種コード … 72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 … 42	14. 保険給付上の注意 … 72
5. 重要な基本的注意とその理由 … 43	XI. 文献 … 73
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 … 44	1. 引用文献 … 73
7. 相互作用 … 46	2. その他の参考文献 … 74
8. 副作用 … 48	XII. 参考資料 … 75
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 … 62	1. 主な外国での発売状況 … 75
10. 過量投与 … 62	2. 海外における臨床支援情報 … 76
11. 適用上の注意 … 62	XIII. 備考 … 77
12. その他の注意 … 63	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 … 77
IX. 非臨床試験に関する項目 … 64	2. その他の関連資料 … 77
1. 薬理試験 … 64	
2. 毒性試験 … 65	
X. 管理的事項に関する項目 … 70	
1. 規制区分 … 70	
2. 有効期間 … 70	
3. 包装状態での貯法 … 70	
4. 取扱い上の注意 … 70	
5. 患者向け資材 … 70	
6. 同一成分・同効薬 … 70	
7. 国際誕生年月日 … 71	
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日 … 71	
9. 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 … 71	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レミッチ OD 錠 2.5 μ g は、ナルフラフィン塩酸塩を 2.5 μ g 含有する透析患者及び慢性肝疾患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り）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。

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）について、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⁾さらに、その後、既存治療に抵抗性を示すそう痒症を有する慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験⁵⁾、⁶⁾が実施され、経口投与によるナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性及び安全性が確認された。

以上の成績を踏まえ、レミッチカプセル 2.5 μ g として 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り）」の効能又は効果について製造販売承認を取得した。さらに、2015 年 5 月に「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り）」の効能又は効果について製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

また、レミッチカプセル 2.5 μ g と同じ有効成分を含有する口腔内崩壊錠を開発し、2017 年 3 月に同じ効能又は効果でレミッチ OD 錠 2.5 μ g（以下、「本剤」という）として製造販売承認を取得した。

その後、「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り）」に対する臨床試験⁷⁾、⁸⁾を実施した結果、有用性が認められ、既に承認を取得している効能又は効果と合わせて「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り）透析患者、慢性肝疾患患者」として 2017 年 9 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

「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）」についてはレミッチカプセル 2.5 μ g で 2018 年 12 月に、「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り）」については本剤及びレミッチカプセル 2.5 μ g で 2020 年 3 月に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、レミッチカプセル 2.5 μ g は 2025 年 3 月末をもって販売を終了した。

2. 製品の治療学的特性

- (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*)。 (28～29 頁参照)
ヒスタミン、サブスタンス P、モルヒネ及びデオキシコール酸によるかゆみに対して止痒作用を有する (マウス)。 (29 頁参照)
- (2) 透析患者、慢性肝疾患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。 (12～27 頁参照)
- (3) ナルフラフィン塩酸塩(カプセル)の血液透析患者及び慢性肝疾患患者における長期投与試験では、52 週間にわたって、かゆみスコアの低下が維持された。 (22～25 頁参照)
- (4) 重大な副作用として肝機能障害、黄疸が認められている。 (48 頁参照)

* 本剤の効能又は効果は次のとおりである。

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

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は口腔内で速やかに崩壊し、水ありでも水なしでも服用できる。 (62 頁参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2017 年 3 月に本剤が承認された際、以下の承認条件が付されたが、2020 年 3 月に「製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。」との再審査結果が得られたことから、承認条件が解除となった。

「医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レミッチ OD 錠 2.5 μ g

(2) 洋名

REMITCH OD TABLETS 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)

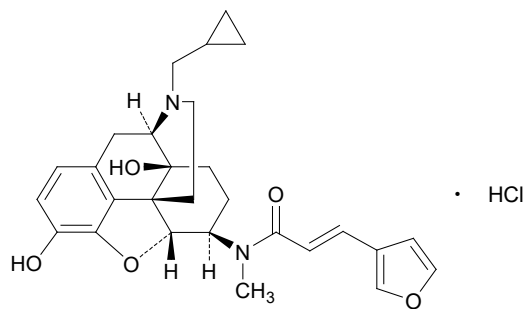
nalfurafine (INN)

(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）又は本質

(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

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

①各種溶媒における溶解

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	1-10	溶けやすい
メタノール	1-10	溶けやすい
エタノール (95)	100-1000	溶けにくい
酢酸エチル	>10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

②各種 pH 溶媒に対する溶解度

条件	溶解性 (mg/mL)
pH 1.17 (日局崩壊試験法第 1 液)	13.6
pH 2.90 (クエン酸－クエン酸トリナトリウム緩衝液)	22.9
pH 5.03 (酢酸－酢酸ナトリウム緩衝液)	26.1
pH 6.68 (日局崩壊試験法第 2 液)	28.3
pH 8.03 (ホウ酸－リン酸二ナトリウム緩衝液)	1.59
pH 8.81 (ホウ酸－水酸化ナトリウム緩衝液)	0.32

(3) 吸湿性

相対湿度 80%、25℃、24 時間保存において、重量増加は 13%であり、吸湿性が認められた。

(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

各種 pH 溶媒を用いて、振とう法により分配係数を求めた。

測定温度 : 25℃

pH	分配係数 (Log D) (1-オクタノール/水系)
1.15 (日局崩壊試験法第 1 液)	-0.81
2.95 (クエン酸－クエン酸トリナトリウム緩衝液)	-1.00
5.25 (酢酸－酢酸ナトリウム緩衝液)	-0.40
6.74 (日局崩壊試験法第 2 液)	0.95
8.08 (ホウ酸－リン酸二ナトリウム緩衝液)	2.2
8.96 (ホウ酸－水酸化ナトリウム緩衝液)	2.8

(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	保存形態	保存期間	結果概要
長期保存試験		5℃	ガラス瓶 (気密、遮光)	60 ヶ月	規格内
加速試験		25℃/60%RH	ガラス瓶 (気密、遮光)	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	40℃	ガラス瓶 (気密、遮光)	6 ヶ月	規格内
	光*	25±2℃ 60±5%RH	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr +200W/m ² ・hr	着色、類縁物質 増加、含量低下 などが認められ た。

測定項目：性状、確認試験 (UV、IR)、旋光度、pH、純度試験 (類縁物質)、水分、定量法、微生物限度

*光源：120 万 lx・hr まで 2,000 lx 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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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)

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

フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

色・剤形	やわらかい紫みの赤色～くすんだ赤色のフィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）		
外形	表 	裏 	側面 
サイズ	大きさ (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	直径 7.1	約 3.2	約 134

(3) 識別コード

識別コード	TR12
記載場所	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

崩壊性

日局一般試験法 崩壊試験法により試験を行うとき、これに適合する。ただし、補助盤を用い、試験時間を2分とする。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中 ナルフラフィン塩酸塩 2.5µg (ナルフラフィンとして 2.32µg) 含有
添加剤	D-マンニトール、チオ硫酸ナトリウム水和物、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、乳糖水和物、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	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 (脱酸素剤入り)	48 ヶ月	規格内	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	暗所	PTP/AL 包装 (脱酸素剤入り)	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	50±2℃	—	暗所	PTP/AL 包装 (脱酸素剤入り)	3 ヶ月	規格内
	湿度	25±2℃	60±5%RH	暗所	ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	規格内
		25±2℃	75±5%RH	暗所	シャーレ (開放)	4 週間	規格内
	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	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、定量（TRK-820、チオ硫酸ナトリウム）、溶出性、崩壊性、微生物限度

*光源：120 万 lx・hr まで 2,000 lx 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。

**光源：120 万 lx・hr まで 2,000 lx にて白色蛍光ランプを照射。保存期間 61 万 lx・hr 時点、120 万 lx・hr 時点で試験を実施。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 日局溶出試験第2液（液量：500mL）

（結果）本剤の溶出挙動は「15分間の溶出率は85%以上」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

14錠 [14錠 (PTP) ×1、脱酸素剤入り]、140錠 [14錠 (PTP) ×10、脱酸素剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(解説)

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の血液透析患者、腹膜透析患者及び慢性肝疾患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、夕食後又は就寝前」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、夕食後又は就寝前の投与が望ましい。
- 2) 血液透析患者、腹膜透析患者及び慢性肝疾患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、夕食後又は就寝前の投与が望ましい。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〔V.5.(3).用量反応探索試験〕の項〕参照

4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔14.2 参照〕

(解説)

本剤は舌にのせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.2 本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあげる。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。[16.8.1 参照]

(解説)

血液透析によりナルフラフィン塩酸塩（カプセル）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。

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.3 本剤の投与から透析液交換までは十分な間隔をあげる。本剤服用から透析液交換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。[16.1.1 参照]

(解説)

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）は腹膜透析によりほとんど除去されなかったが、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）5 μ g 投与群において、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）投与から初回の透析液交換までの時間が3時間と規定された5例のうち1例で、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-C} が低下する傾向が認められたため、設定した。

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.4 本剤の投与は1日1回2.5 μ g から開始し、効果不十分な場合に1日1回5 μ g への増量を検討すること。

(解説)

慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症に対するナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の1日1回2.5 μ g 及び5 μ g の有効性が確認された。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 μ g を開始用量とし、症状に応じて5 μ g まで増量するのが適切であると考え設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料<血液透析患者におけるそう痒症>

地域	試験番号	試験名	対象	投与症例数	投与経路・期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
国内	C82001	経口単回投与試験	健康成人男性	各群 6 例 合計 24 例	経口・単回	10、20、40、 プラセボ
国内	820P1C01	経口反復投与試験	健康成人男性	各群 6 例 合計 18 例	経口・7 日間	10、20、 プラセボ
国内	820P1C02	食事の影響試験	健康成人男性	空腹時：12 例 食後：12 例	経口・単回	10
国内	820UPC01	臨床薬理試験	そう痒を伴う血液透析患者	6 例	経口・単回	10
国内	820UPC06	臨床薬理試験	血液透析患者	各群 8 例 合計 16 例	経口・単回 +12 日間	2.5、5
国内	820CPC01	臨床薬理試験	代償性肝硬変患者	各群 6 例 合計 12 例	経口・単回	2.5、5
国内	820UPC02	前期第 II 相臨床試験	既存治療抵抗性のそう痒を伴う血液透析患者	5 μg ：31 例 10 μg ：29 例 (安全性評価例：27 例) プラセボ：32 例 合計：92 例 (安全性評価例：90 例)	経口・14 日間	5、10、 プラセボ
国内	820UPC03	用量探索試験	既存治療抵抗性のそう痒を伴う血液透析患者	1.25 μg ：31 例 2.5 μg ：29 例 5 μg ：32 例 プラセボ：28 例 合計：120 例	経口・14 日間	1.25、2.5、5、 プラセボ
国内	820UPC04	検証的試験	既存治療抵抗性のそう痒を伴う血液透析患者	2.5 μg ：112 例 5 μg ：114 例 プラセボ：111 例 合計：337 例	経口・14 日間	2.5、5、 プラセボ
国内	820UPC05	長期投与試験	既存治療抵抗性のそう痒を伴う血液透析患者	211 例	経口・52 週間	5

評価資料<腹膜透析患者におけるそう痒症>

地域	試験番号	試験名	対象	投与症例数	投与経路・期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
国内	820UPC07	臨床薬理試験	腹膜透析患者	17 例	経口・単回	2.5、5
国内	820UPC08	一般臨床試験	既存治療抵抗性のそう痒を伴う腹膜透析患者	37 例	経口・28 日間	2.5、5 ^{a)}

a)：ナルフラフィン塩酸塩 2.5 又は 5 μg を 1 日 1 回投与 (投与 1~14 日目は 2.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、投与 15~28 日目は 5 $\mu\text{g}/\text{日}$)

評価資料<慢性肝疾患患者におけるそう痒症>

地域	試験番号	試験名	対象	投与症例数	投与経路・期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
国内	820P1C02	食事の影響試験	健康成人男性	空腹時：12例 食後：12例	経口・単回	10
国内	C82001	経口単回投与試験	健康成人男性	各群6例 合計24例	経口・単回	10、20、40、 プラセボ
国内	820P1C01	経口反復投与試験	健康成人男性	各群6例 合計18例	経口・7日間	10、20、 プラセボ
国内	M516101-J01	経口反復投与試験	健康成人男性	各群8例 合計24例	経口・8日間 (1日2回)	10、20、 プラセボ ^{b)}
国内	820CPC01	臨床薬理試験	代償性肝硬変患者	各群6例 合計12例	経口・単回	2.5、5
国内	820HPC02	臨床薬理試験	そう痒症を有するChild-Pugh分類グレードBの肝硬変患者	2.5 μg ：16例 5 μg ：14例 合計：30例	経口・単回	2.5、5
国内	820HPC01	第II相試験	難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者	2.5 μg ：36例 5 μg ：32例 10 μg ：38例 プラセボ：35例 合計：141例	経口・28日間	2.5、5、10、 プラセボ
国内	820HPC03	検証的試験	難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者	2.5 μg ：105例 5 μg ：109例 プラセボ：103例 合計：317例	経口・84日間	2.5、5、 プラセボ
国内	820HPC04	長期投与試験	難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者	122例	経口・52週間	5

b)：ナルフラフィン塩酸塩 5又は10 μg を1日2回投与(投与1日目は1日1回、投与2～7日目は1日2回、投与8日目は1日1回)

参考資料(抜粋)

地域	試験番号	試験名	対象	投与症例数	投与経路・期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
英国	178566	トリチウム標識体 ^[3H] -ナルフラフィン塩酸塩を用いたマスバランス試験	健康成人男性	6例	トリチウム標識体静脈内・単回	4
スウェーデン	Q-22043	薬物相互作用試験	健康成人男性	22例	経口単回・単独投与時及びケトコナゾールとの併用時のクロスオーバー	10

(2) 臨床薬理試験

[ナルフラフィン塩酸塩 (カプセル)]

- 1) 血液透析患者における経口単回投与及び経口反復投与試験 (820UPC06) ⁹⁾
[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1)、2)」の項] 参照
- 2) 腹膜透析患者における経口単回投与試験 (820UPC07) ⁸⁾
[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度 3)」の項] 参照
- 3) 軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の肝障害患者における経口単回投与試験 (820CPC01) ¹⁰⁾
[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度 4)」の項] 参照
- 4) 中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の肝障害患者における経口単回投与試験 (820HPC02) ¹¹⁾
[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度 5)」の項] 参照

(3) 用量反応探索試験

[ナルフラフィン塩酸塩 (カプセル)]

- 1) 血液透析患者における前期第Ⅱ相試験 (820UPC02) ¹²⁾

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 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、投与中又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 (医師評価)

被験者への問診により得られた情報から、以下の基準に基づいて「日中の症状」及び「夜間の症状」の程度を、治験責任医師又は治験分担医師が判定する。

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 (820UPC03) ¹³⁾

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 μ g 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。

3) 慢性肝疾患患者における第 II 相試験 (820HPC01) ¹⁴⁾

難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者におけるナルフラフィン塩酸塩 1 日 1 回、28 日間反復投与時の有効性と安全性について、2.5、5、10 μ g 及びプラセボの 4 群間無作為化二重盲検比較試験により検討した。

主要評価項目の一つである投与期間 4 週目 (LOCF) での VAS 変化量 (起床時・就寝時いずれか大きい方の VAS 値を用いた変化量) において、5 μ g 群はプラセボ群との間には統計学的な有意差をもって有効性が認められ、かゆみによる睡眠障害改善度においても、5 μ g 群では 2.5 μ g 及び 10 μ g 群に比べ有効性が高かった。

また、2.5 μ g 及び 5 μ g の副作用発現頻度は用量相関がみられたがほとんど軽度であった。

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。

(4) 検証的試験

[ナルフラフィン塩酸塩 (カプセル)]

1) 有効性検証試験

<血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合>³⁾

検証的試験—血液透析患者における既存治療抵抗性のそう痒症— (820UPC04)

試験デザイン	かゆみに対するベース治療を行った上で、ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g、5 μ g 又はプラセボを上乗せする 3 群間無作為化多施設二重盲検比較試験
対象	既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者 337 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 血液透析を週 3 回定期的に受けている慢性腎不全患者 (2) 同意取得前 1 年間にかゆみに対して以下の 1 及び 2 の薬物治療を行ったことがある患者 <ul style="list-style-type: none"> 1. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法 (内服、注射など) 2. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」 (軟膏など) 又は医師により処方された保湿剤による局所療法 (外用など) (3) かゆみに対する (2) の既存治療がいずれも十分に奏効していない患者 (4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者 (5) 前観察期間の後半 7 日間中に、朝食後及び夕食後の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50mm 以上である患者 (6) 前観察期間の後半 7 日間中に、朝夕いずれか大きい方 (片方欠測の場合は測定された方) の VAS 値が 20mm 以上となる日が 5 日以上ある患者 (7) 前観察期間における 5 回目及び 6 回目の透析日、並びに前観察期間終了翌日の透析日に、白取の重症度基準 (被験者評価) に基づいた日中及び夜間のかゆみ症状の程度がともに判定された日が 2 日以上あり、そのうち日中・夜間いずれか大きい方のかゆみスコアの値が 3 (中等度) 以上となる日が 2 日以上である患者

主 　　な 除外基準	(1) アトピー性皮膚炎又は慢性蕁麻疹を合併している患者 (2) うつ病、統合失調症又は認知症（痴呆）を合併している患者 (3) 肝硬変を合併している患者																								
試験方法	ナルフラフィン塩酸塩 2.5µg、5µg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間、原則として夕食後に経口投与																								
主 　　要 評価項目	投与期間後半の VAS 変化量（朝夕いずれか大きい方）																								
副 　　次 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 白取の重症度基準（被験者評価）*に基づくかゆみスコア変化量（日中・夜間いずれか大きい方） ・ 白取の重症度基準（被験者評価）に基づく夜間のかゆみスコア変化量 ・ VAS 改善度 ・ 各評価期間の VAS 変化量（朝夕いずれか大きい方、投与期間前半 7 日間の朝夕両方、投与期間後半 7 日間の朝夕両方） ・ 白取の重症度基準（被験者評価）に基づくかゆみスコア変化量（朝夕いずれか大きい方、投与期間前半 7 日間の朝夕両方、投与期間後半 7 日間の朝夕両方） ・ 白取の重症度基準（医師評価）に基づく改善度 ・ 白取の重症度基準（医師評価）に基づく夜間の改善度 <p>*：白取の重症度基準（被験者評価）</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 																								
結 　　果	<p>主要評価</p> <p>投与前後での VAS 変化量において、ナルフラフィン塩酸塩 2.5µg 及び 5µg 投与群でプラセボ群に対し有意に大きかった。</p> <p>2.5 µg 投与時の臨床成績</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">平均 VAS 値 ±標準偏差</th> <th colspan="2">共分散分析 (片側 2.5%検定)</th> </tr> <tr> <th>投与前 (mm)</th> <th>投与後 (mm)</th> <th>プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>111</td> <td>73.78 ±11.47</td> <td>58.55 ±22.06</td> <td rowspan="2">9.13 [3.78,14.49]</td> <td rowspan="2">p=0.0005</td> </tr> <tr> <td>2.5µg 投与群</td> <td>112</td> <td>76.71 ±11.79</td> <td>52.19 ±23.71</td> </tr> </tbody> </table>						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	2.5µg 投与群	112	76.71 ±11.79	52.19 ±23.71
	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																				
2.5µg 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
5µg 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

副次評価
その他の VAS 変化量及び白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量においても主要評価項目と同様、2.5µg 及び 5µg 投与群のいずれも、プラセボ群に対し有意に大きかった。

安全性
副作用の発現頻度は、2.5µg 投与群が 25.0%、5µg 投与群が 35.1%、プラセボ群が 16.2%であった。
[「Ⅷ.8.項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 2」の項] 参照

<腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合>⁷⁾

一般臨床試験—腹膜透析患者における既存治療抵抗性のそう痒症— (820UPC08)

試験 デザイン	かゆみに対するベース治療を行った上で、ナルフラフィン塩酸塩を 1 日 1 回 28 日間 (投与期間 1、2 週目は 2.5µg/日、投与期間 3、4 週目は 5µg/日) 投与する非対照非盲検試験
対象	既存治療抵抗性のそう痒症を有する腹膜透析患者 37 例
主な 登録基準	<p>[同意取得時]</p> <p>(1) 本試験の説明を受けた後、本人から文書での試験参加の同意を得られた患者</p> <p>(2) 年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>(3) 腹膜透析を 3 ヶ月以上継続的に実施している患者</p> <p>(4) 1 年以内にかゆみに対して以下の 1 及び 2 の薬物治療を行ったことがある患者</p> <p>1. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法 (内服、注射など)</p> <p>2. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」(軟膏など) 又は医師により処方された保湿剤による局所療法 (外用など)</p> <p>(5) かゆみに対する(4)の既存治療がいずれも十分に奏効していないと試験責任医師又は試験分担医師が判断した患者</p> <p>[本登録時]</p> <p>(6) 同意取得時から本登録時までに腹膜透析を継続的に実施している被験者</p> <p>(7) 前観察期間 2 週目に、起床時・就寝時の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち起床時・就寝時いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50mm 以上である被験者</p> <p>(8) 前観察期間 2 週目に、起床時・就寝時いずれか大きい方 (片方欠測の場合は測定された方) の VAS 値が 20mm 以上となる日が 5 日以上である被験者</p> <p>(9) 前観察期間 2 週目に、白取の重症度基準に基づいた起床時・就寝時のかゆみスコアがともに判定された日が 5 日以上あり、そのうち起床時・就寝時いずれか大きい方のかゆみスコアが 3 (中等度) 以上となる日が半数を超える被験者</p>

主 　　な 除外基準	<p>[同意取得時]</p> <p>(1) 血液透析を併用している患者</p> <p>(2) 以下の合併症について確定診断がされている患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験参加に不適当と考えられる重篤な肝・腎・心・脳又は他の循環器・消化器・血液・精神神経疾患など 2. 悪性腫瘍 3. 被嚢性腹膜硬化症 4. アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、その他、治験責任医師又は治験分担医師により腎疾患由来のかゆみの評価に影響がある全身性のかゆみを示すと判断された皮膚疾患 5. オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギー 6. 薬物依存症又はアルコール依存症 <p>(3) 4週間以内に腹膜炎を発症し、腹膜透析の継続に支障がある患者</p> <p>(4) 1ヵ月以内にかゆみに対する光線療法を行った患者</p> <p>(5) 過去にナルフラフィン塩酸塩の投与を受けた、過去に TRK-820 の治験に参加し治験薬の投与を受けた、又は本治験に参加し本登録されたことのある患者 [ただし、TRK-820 軟カプセル剤 臨床薬理試験 (820UPC07) に参加した患者を除く]</p> <p>(6) 4ヵ月以内に他の治験又は製造販売後臨床試験 (医療機器を含む) に参加し、治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与もしくは治験機器又は製造販売後臨床試験機器の処置を受けた患者</p> <p>(7) 妊婦、授乳婦又は妊娠の疑いのある女性患者</p> <p>(8) 何らかの事由により本人がVAS及び白取の重症度基準を記入できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</p> <p>(9) 合併症もしくは既往歴が本治験の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</p> <p>(10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適切と判断した患者</p> <p>[本登録時]</p> <p>(11) 同意取得時から本登録時まで血液透析を行った被験者</p> <p>(12) 同意取得時から本登録時まで以下の疾患を発症した被験者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験参加に不適当と考えられる重篤な肝・腎・心・脳又は他の循環器・消化器・血液・精神神経疾患など 2. 悪性腫瘍 3. 被嚢性腹膜硬化症 4. アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、その他、治験責任医師又は治験分担医師により腎疾患由来のかゆみの評価に影響がある全身性のかゆみを示すと判断された皮膚疾患 5. オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギー 6. 薬物依存症又はアルコール依存症 <p>(13) 同意取得時から本登録時まで腹膜炎を発症し、腹膜透析の継続に支障がある被験者</p> <p>(14) 同意取得時から本登録時までにかゆみに対する光線療法を行った被験者</p> <p>(15) 同意取得時から本登録時までナルフラフィン塩酸塩の投与を受けた被験者</p> <p>(16) 同意取得時から本登録時まで他の治験又は製造販売後臨床試験 (医療機器を含む) に参加し、治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与もしくは治験機器又は製造販売後臨床試験機器の処置を受けた被験者</p> <p>(17) 妊婦、授乳婦又は妊娠の疑いのある女性被験者</p> <p>(18) 何らかの事由により本人がVAS及び白取の重症度基準を記入できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者</p> <p>(19) 合併症もしくは既往歴が本治験の評価に影響を与えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者</p> <p>(20) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適切と判断した被験者</p>
---------------	---

試験方法	ナルフラフィン塩酸塩を1日1回28日間、夕食後に経口投与 投与期間1、2週目は2.5µg（1カプセル）/日とし、投与期間3、4週目は5µg（2カプセル）/日に増量
主要評価項目	投与期間2週目（LOCF*）におけるVAS変化量（起床時・就寝時いずれか大きい方） ※各変化量は、対応する前観察期間2週目の平均値との差とすることとした。 *LOCF：Last Observation Carried Forward
副次評価項目	<p>(1)各評価期間のVAS変化量（起床時・就寝時いずれか大きい方、起床時・就寝時の1日平均）</p> <p>(2)各評価期間の白取の重症度基準*に基づくかゆみスコア変化量（起床時・就寝時いずれか大きい方、起床時・就寝時の1日平均、起床時）</p> <p>(3)各評価期間の平均VAS値（起床時・就寝時いずれか大きい方、起床時・就寝時の1日平均）</p> <p>(4)各評価期間の白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコア（起床時・就寝時いずれか大きい方）</p> <p>(5)VAS改善度</p> <p>※各変化量は、対応する前観察期間2週目の平均値との差とすることとした。 *：白取の重症度基準（被験者評価）</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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
結果	<p>主要評価</p> <p>投与期間2週目（LOCF）におけるVAS変化量の平均値は24.93mm [18.67,31.19]（90%信頼区間）であり、90%信頼区間の下限値が事前に設定されたVAS変化量の閾値（15.24mm）を上回った。</p> <p>副次評価</p> <p>VAS変化量及び白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量は、投与期間中は経時的に増加し、投与終了後は減少した。平均VAS値及び白取の重症度基準に基づく平均かゆみスコアは、投与期間中は経時的に減少し、投与終了後は増加した。</p> <p>安全性</p> <p>副作用の発現頻度（2.5µg投与開始から後観察期間終了まで）は45.9%であった。 [「Ⅷ.8.項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧1」の項]参照</p>

<慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合>⁵⁾

検証的試験—慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症— (820HPC03)

試験デザイン	ナルフラフィン塩酸塩 2.5µg、5µg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する 3 群間無作為化多施設二重盲検比較試験
対象	抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による治療が奏効しない難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者 317 例
主な登録基準	<p>[同意取得時]</p> <p>(1) 全身状態が安定しており急激な病態の変化が予想されないと医師が判断した慢性肝疾患患者</p> <p>(2) 原疾患が確定しており、以下のいずれかに該当する慢性肝疾患患者</p> <p>1) 肝臓の炎症が 6 ヶ月以上持続していると医師が判断した慢性肝疾患 (慢性肝炎、PBC 等)</p> <p>2) 画像診断により、肝炎からさらに病態が進展した状態であると医師が判断した慢性肝疾患 (肝硬変等)</p> <p>(3) 以下のいずれかにより、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬によるかゆみ治療が十分に奏効しないことを確認可能な患者</p> <p>1) 同意取得前 6 ヶ月間に当該治療を行ったことがあり、十分に奏効していないと医師が判断した患者</p> <p>2) 同意取得前 6 ヶ月間に当該治療を行っていない場合、同意取得後、前観察期間開始日までに当該治療を開始し、前観察期間を通して用法・用量一定で使用することにより当該治療の効果を確認することが可能な患者 (以下の(9)(11)を満たすことをもって、当該治療が十分に奏効しない患者とする)</p> <p>(4) 同意日の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>[同意取得後～本登録時]</p> <p>・ 同意取得後～本登録時の間に実施した検査において、以下の(5)～(7)の条件を満たしていることが医師により判断された患者</p> <p>(5) Child-Pugh 分類に含まれる検査値 (総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン活性値) が、いずれもポイント 1 点もしくは 2 点、かつ、脳症及び腹水がポイント 1 点に該当する患者</p> <p>(6) 妊娠検査で陰性が確認された患者又は妊娠検査を必要としないと医師が判断した患者 (閉経 (別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が 12 ヶ月以上にわたる場合) した患者、両卵巣摘出術を受けた患者、子宮全摘出術を受けた患者等)</p> <p>(7) 画像検査において、進行した肝細胞癌の合併がないと医師が判断した患者</p> <p>・ 同意取得前 6 ヶ月間に抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬によるかゆみ治療を行っていない場合、以下の(8)の条件を満たした患者</p> <p>(8) 同意取得後に当該治療を開始し、前観察期間を通して当該治療を継続して行った患者</p> <p>・ 前観察期間 2 週目に実施したかゆみ調査において、以下の(9)～(11)の条件を満たした患者</p> <p>(9) 起床時及び就寝時の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち起床時・就寝時いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50mm 以上である患者</p> <p>(10) 起床時・就寝時いずれか大きい方 (片方欠測の場合は測定された方) の VAS 値が 20mm 以上となる日が 5 日以上である患者</p> <p>(11) 起床時及び就寝時の川島の重症度基準がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち起床時・就寝時いずれか大きい方のかゆみスコアの値が 3 以上となる日が半数を超える患者</p>
主な除外基準	<p>(1) 以下の合併症について同意取得時に確定診断がされている患者</p> <p>1) 悪性腫瘍 (初期の肝細胞癌は除く)</p> <p>2) うつ病、統合失調症又は認知症</p> <p>3) コントロールできない食道・胃静脈瘤</p> <p>4) アルコール性肝障害 (アルコール性肝硬変は除く)</p> <p>5) アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、その他医師により慢性肝疾患由来のかゆみの評価に影響がある全身性のかゆみを示すと判断された皮膚疾患</p> <p>6) オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギー</p> <p>7) 薬物依存症又はアルコール依存症</p> <p>8) 慢性腎不全</p> <p>(2) 同意取得前 3 ヶ月以内にかゆみに対する光線療法又はインターフェロンとリバビリンの併用療法を行った患者</p> <p>(3) 同意取得前 4 ヶ月以内に他の治験 (医療機器の治験を含む) に参加し、治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者</p>
試験方法	ナルフラフィン塩酸塩 2.5µg、5µg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、原則として夕食後に経口投与
主要評価項目	<p>投与期間 4 週目 (LOCF[※]) の VAS 変化量 (起床時・就寝時いずれか大きい方)</p> <p>※LOCF : Last Observation Carried Forward</p>

副 次 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 各評価期間のVAS変化量 (起床時・就寝時いずれか大きい方、起床時・就寝時の1日平均、起床時、就寝時) 川島の重症度基準^{※※}に基づくかゆみスコア変化量 (起床時・就寝時いずれか大きい方、起床時・就寝時の1日平均、起床時、就寝時) 良く眠れた日数の変化量 					
	※※川島の重症度基準					
	日中のかゆみの状態			夜間のかゆみの状態		
	4	いてもたってもいられないかゆみ		4	かゆくてほとんど眠れない	
	3	かなりかゆく、人前でもかく		3	かゆくて目が覚める	
	2	時に手がゆき、軽くかく		2	かけば、眠れる	
	1	時にむずむずするが、かく程ではない		1	かかなくても、眠れる	
0	ほとんどかゆみを感じない		0	ほとんどかゆみを感じない		
結 果	主要評価					
	投与前後でのVAS変化量において、ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g 及び 5 μ g 投与群でプラセボ群に対し有意に大きかった。					
	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	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	9.31 [2.94,15.69]	p=0.0022
	2.5 μ g 投与群	105	77.30 ±11.04	48.74 ±25.27		
	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	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	8.22 [1.88,14.55]	p=0.0056	
5 μ g 投与群	108	77.29 ±11.07	49.79 ±25.50			
※※※：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						
副次評価						
その他のVAS変化量及び川島の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量においても主要評価項目と同様、2.5 μ g 及び 5 μ g 投与群のいずれも、プラセボ群に対し有意に大きかった。						
安全性						
副作用の発現頻度は、2.5 μ g 投与群が 60.0%、5 μ g 投与群が 54.1%、プラセボ群が 51.5%であった。 [「Ⅷ.8.項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 2)」の項] 参照						

2) 安全性試験

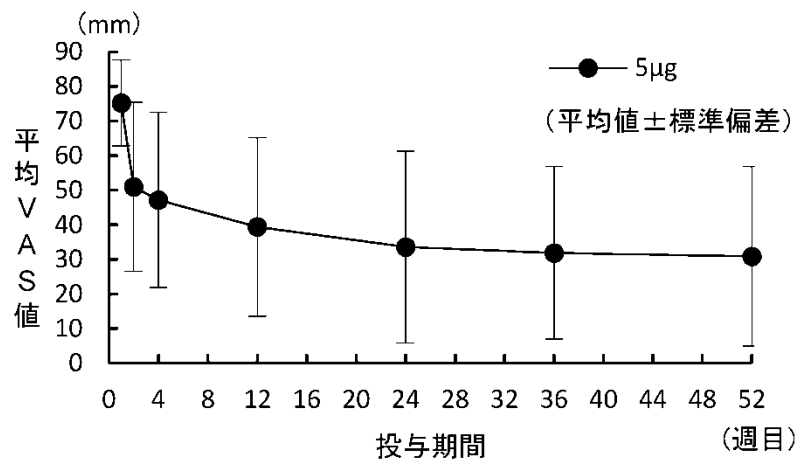
＜血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合＞⁴⁾

長期投与試験—血液透析患者における既存治療抵抗性のそう痒症—（820UPC05）

試験デザイン	ナルフラフィン塩酸塩 5 μ g を 52 週間投与するオープン試験
対象	既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者 211 例
主な登録基準	<p>(1) 血液透析を週 2 回以上定期的に受けている慢性腎不全患者</p> <p>(2) 同意取得前 1 年間にかゆみに対して以下の 1 及び 2 の薬物治療を行ったことがある患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」に含まれる抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による連続 2 週間以上の全身療法（内服、注射など） 2. 「かゆみを適応に持つ医療用医薬品」（軟膏など）又は医師により処方された保湿剤による局所療法（外用など） <p>(3) かゆみに対する(2)の既存治療がいずれも十分に奏効していない患者</p> <p>(4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>(5) 前観察期間の後半 7 日間中に、朝食後及び夕食後の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち朝夕いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50mm 以上である患者</p> <p>(6) 前観察期間の後半 7 日間中に、朝夕いずれか大きい方（片方欠測の場合は測定された方）の VAS 値が 20mm 以上となる日が 5 日以上のある患者(7) 前観察期間の後半 2 回目の透析日から前観察期間終了翌日の透析日に、白取の重症度基準（被験者評価）に基づいた日中及び夜間のかゆみ症状の程度がともに判定された日が 2 日以上あり、そのうち日中・夜間いずれか大きい方のかゆみスコアの値が 3（中等度）以上となる日が 2 日以上である患者</p>
主な除外基準	<p>(1) アトピー性皮膚炎又は慢性蕁麻疹を合併している患者</p> <p>(2) うつ病、統合失調症又は認知症（痴呆）を合併している患者</p> <p>(3) 肝硬変を合併している患者</p>
試験方法	ナルフラフィン塩酸塩 5 μ g を 1 日 1 回 52 週間、原則として夕食後に経口投与
主要評価項目	ナルフラフィン塩酸塩を長期投与した際の安全性
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 2、4、12、24、36、52 週目の VAS 変化量（朝夕いずれか大きい方） ・ 白取の重症度基準（被験者評価）に基づくかゆみスコア変化量（日中・夜間いずれか大きい方） ・ 白取の重症度基準（被験者評価）に基づく夜間のかゆみスコア変化量（かゆみによる睡眠障害の改善） ・ 白取の重症度基準（医師評価）に基づく改善度 ・ 白取の重症度基準（医師評価）に基づく夜間の改善度（睡眠障害の改善度）
結果	<p>安全性</p> <p>211 例中 103 例（48.8%）に副作用が認められ、その主なものは不眠症（19.4%）、便秘（7.1%）、血中プロラクチン増加（3.3%）、傾眠（2.4%）、浮動性めまい（1.9%）、そう痒（1.9%）及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（1.9%）等であった。</p> <p>ナルフラフィン塩酸塩の依存性について、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。</p>

有効性

投与前後でのVAS変化量において、ナルフラフィン塩酸塩の有効性が確認された。



長期投与時の平均VAS値の推移

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)

また、その他の評価項目である白取の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量、白取の重症度基準に基づく改善度における「中等度改善」以上の改善率においても、VAS変化量と同様の推移を示した。不眠症の副作用又は合併有無によって、夜間のVAS及び白取の重症度基準の推移が大きく異なることはなく、不眠症がナルフラフィン塩酸塩の夜間の効果に影響し、QOLを低下させる傾向は認められなかった。

<慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合>⁶⁾

長期投与試験—慢性肝疾患患者における難治性のそう痒症— (820HPC04)

試験デザイン	ナルフラフィン塩酸塩 5µg を 52 週間投与するオープン試験
対象	抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による治療が奏効しない難治性のそう痒症を有する慢性肝疾患患者 122 例
主な登録基準	<p>[同意取得時]</p> <p>(1) 全身状態が安定しており急激な病態の変化が予想されないと医師が判断した慢性肝疾患患者</p> <p>(2) 原疾患が確定しており、以下のいずれかに該当する慢性肝疾患患者</p> <p>1) 肝臓の炎症が 6 ヶ月以上持続していると医師が判断した慢性肝疾患 (慢性肝炎、PBC 等)</p> <p>2) 画像診断により、肝炎からさらに病態が進展した状態であると医師が判断した慢性肝疾患 (肝硬変等)</p> <p>(3) 以下のいずれかにより、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬によるかゆみ治療が十分に奏効しないことを確認可能な患者</p>

	<p>1) 同意取得前 6 ヶ月間に当該治療を行ったことがあり、十分に奏効していないと医師が判断した患者</p> <p>2) 同意取得前 6 ヶ月間に当該治療を行っていない場合、同意取得後、前観察期間開始日までに当該治療を開始し、前観察期間を通して用法・用量一定で使用することにより当該治療の効果を確認することが可能な患者（以下の(9)(11)を満たすことをもって、当該治療が十分に奏効しない患者とする）</p> <p>(4) 同意日の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>[同意取得後～本登録時]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得後～本登録時の間に実施した検査において、以下の(5)～(7)の条件を満たしていることが医師により判断された患者 (5) Child-Pugh 分類に含まれる検査値（総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン活性値）が、いずれもポイント 1 点もしくは 2 点、かつ、脳症及び腹水がポイント 1 点に該当する患者 (6) 妊娠検査で陰性が確認された患者又は妊娠検査を必要としないと医師が判断した患者（閉経（別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が 12 ヶ月以上にわたる場合）した患者、両卵巣摘出術を受けた患者、子宮全摘出術を受けた患者等） (7) 画像検査において、進行した肝細胞癌の合併がないと医師が判断した患者 ・ 同意取得前 6 ヶ月間に抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬によるかゆみ治療を行っていない場合、以下の(8)の条件を満たした患者 (8) 同意取得後に当該治療を開始し、前観察期間を通して当該治療を継続して行った患者 ・ 前観察期間 2 週目に実施したかゆみ調査において、以下の(9)～(11)の条件を満たした患者 (9) 起床時及び就寝時の VAS がともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち起床時・就寝時いずれか大きい方の VAS 値の平均が 50 mm 以上である患者 (10) 起床時・就寝時いずれか大きい方（片方欠測の場合は測定された方）の VAS 値が 20mm 以上となる日が 5 日以上である患者 (11) 起床時及び就寝時の川島の重症度基準とともに測定された日が 5 日以上あり、そのうち起床時・就寝時いずれか大きい方のかゆみスコアの値が 3 以上となる日が半数を超える患者
主 な 除外基準	<p>(1) 以下の合併症について同意取得時に確定診断がされている患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 悪性腫瘍（初期の肝細胞癌は除く） 2) うつ病、統合失調症又は認知症 3) コントロールできない食道・胃静脈瘤 4) アルコール性肝障害（アルコール性肝硬変は除く） 5) アトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、その他医師により慢性肝疾患由来のかゆみの評価に影響がある全身性のかゆみを示すと判断された皮膚疾患 6) オピオイド系薬剤に対する薬物アレルギー 7) 薬物依存症又はアルコール依存症 8) 慢性腎不全 <p>(2) 同意取得前 3 ヶ月以内にかゆみに対する光線療法又はインターフェロンとリバビリンの併用療法を行った患者</p> <p>(3) 同意取得前 4 ヶ月以内に他の治験（医療機器の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者</p>
試験方法	ナルフラフィン塩酸塩 5µg を 1 日 1 回 52 週間、原則として夕食後に経口投与
主 要 評価項目	ナルフラフィン塩酸塩を長期投与した際の安全性
副 次 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各評価期間の VAS 変化量 （起床時・就寝時のいずれか大きい方、起床時・就寝時の 1 日平均、起床時、就寝時）

	<p>・川島の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量 (起床時・就寝時のいずれか大きい方、起床時・就寝時の1日平均、起床時、就寝時)</p>																								
結 果	<p>安全性</p> <p>122例中92例(75.4%)に副作用が認められ、その主なものは頻尿(夜間頻尿含む)(13.1%)、血中プロラクチン増加(11.5%)、便秘(10.7%)、浮動性めまい(7.4%)、血中抗利尿ホルモン増加(6.6%)及び総胆汁酸増加(5.7%)等であった。</p> <p>ナルフラフィン塩酸塩の依存性について、精神依存を示す症例は認められなかった。また、122例中、身体依存が1例、耐性が4例に認められている。</p> <p>有効性</p> <p>投与前後でのVAS変化量において、ナルフラフィン塩酸塩の有効性が確認された。</p> <p style="text-align: center;">長期投与時の平均VAS値の推移</p> <p>長期投与時の臨床成績</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>2週目</th> <th>4週目</th> <th>12週目</th> <th>24週目</th> <th>36週目</th> <th>52週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>122</td> <td>122</td> <td>121</td> <td>116</td> <td>110</td> <td>103</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>平均VAS値 ±標準偏差 (mm)</td> <td>78.05 ±11.73</td> <td>56.70 ±24.57</td> <td>50.09 ±26.94</td> <td>42.88 ±28.61</td> <td>37.67 ±27.23</td> <td>31.31 ±25.43</td> <td>27.77 ±24.73</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(平均値±標準偏差)</p> <p>また、川島の重症度基準に基づくかゆみスコア変化量(起床時のかゆみスコアを用いた変化量)について、投与期間2週目は0.75であった。また、投与期間4、12、24、36、52週目は0.98、1.23、1.36、1.51、1.56であり、投与期間4週目から52週目まで継続して緩やかに増大した。</p>		投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目	例数	122	122	121	116	110	103	99	平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	78.05 ±11.73	56.70 ±24.57	50.09 ±26.94	42.88 ±28.61	37.67 ±27.23	31.31 ±25.43	27.77 ±24.73
	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目																		
例数	122	122	121	116	110	103	99																		
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	78.05 ±11.73	56.70 ±24.57	50.09 ±26.94	42.88 ±28.61	37.67 ±27.23	31.31 ±25.43	27.77 ±24.73																		

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〔ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）〕

a) 特定使用成績調査〔血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で不十分な場合に限る）〕（終了）

試験の目的	ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）投与開始 12 週間並びに 1 年間の長期使用における安全性及び有効性について検討する。また、依存性、血液透析の実施方法とナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性及び安全性の関係、睡眠障害及び精神障害の発現状況、血中プロラクチン及び甲状腺ホルモン等への影響に関する情報を調査する。
調査方式	中央登録方式
症例数	3,771 例
調査期間等	2010 年 1 月～2015 年 7 月
主な評価項目	安全性 副作用・感染症発現状況 ほか 有効性 投与開始後 12 週および投与開始後 1 年のかゆみの改善度（全般改善度、VAS 評価、白取の重症度基準による評価）
主な試験結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例 3,762 例のうち副作用は 402 例（10.7%）に認められた。主な副作用は不眠症 127 例（3.4%）、便秘 34 例（0.9%）、傾眠 32 例（0.9%）、浮動性めまい 23 例（0.6%）であった。</p> <p>懸念すべき依存性の症状が認められる症例は確認できなかった。</p> <p>血液透析の実施方法とナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性及び安全性との関係、睡眠障害及び精神障害の発現状況、血中プロラクチン及び甲状腺ホルモン等への影響について、特段の問題は認められなかった。</p> <p>有効性</p> <p>全般改善度、VAS 評価、白取の重症度基準の 3 項目について検討した。</p> <p>全般改善度について、有効率は 12 週後が 82.5%(2,880/3,491 例)、1 年後が 84.9%(2,167/2,551 例)であった。</p> <p>VAS 評価について、有効率は 12 週後が 72.0%(601/835 例)、1 年後が 78.5%(448/571 例)であった。</p> <p>白取の重症度基準について、有効率は 12 週後が 48.6%(581/1,195 例)、1 年後が有効率は 57.5%(462/804 例)であった。</p>

[本剤及びナルフラフィン塩酸塩（カプセル）]

b) 特定使用成績調査〔慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善（既存治療で不十分な場合に限る）〕
（終了）

試験の目的	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）に対する本剤及びナルフラフィン塩酸塩（カプセル）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、血中プロラクチン等への影響に関する情報を調査する。
調査方式	中央登録方式
症例数	1,190 例
調査期間等	2016 年 3 月 1 日～2020 年 6 月 30 日
主な評価項目	安全性 副作用・感染症発現状況 ほか 有効性 投与開始後 12 週および投与開始後 1 年のかゆみの改善度（全般改善度、VAS 評価、川島の重症度基準による評価）
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 1,186 例のうち副作用は 112 例（9.4%）に認められた。 有効性 全般改善度、VAS 評価、川島の重症度基準の 3 項目について検討した。 全般改善度について、有効率は 12 週後が 73.2%（815/1,114 例）、1 年後が 85.7%（520/607 例）であった。 VAS 評価について、有効率は 12 週後および 1 年後のいずれも投与開始前と比して VAS 平均値が有意に低下した。 川島の重症度基準について、有効率は 12 週後および 1 年後のいずれも投与開始前と比してスコア平均値が有意に低下した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特になし

(7) その他

該当資料なし

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

該当しない

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 κ 、 μ 及び δ 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¹⁵⁾。
- 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、トランスポーター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^{15,16)}。
- 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 κ 、 μ 及び δ 受容体に対する結合性と作動性 (*in vitro*)¹⁵⁾

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 κ 、 μ 及び δ 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±標準偏差)

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 及び 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±標準偏差)

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ピ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。

④ デオキシコール酸誘発引っ掻き行動に対する作用¹⁷⁾

雄性マウスの吻側背部皮内にデオキシコール酸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、比較対照薬のケトチフェンは 30mg/kg までの経口投与においても、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

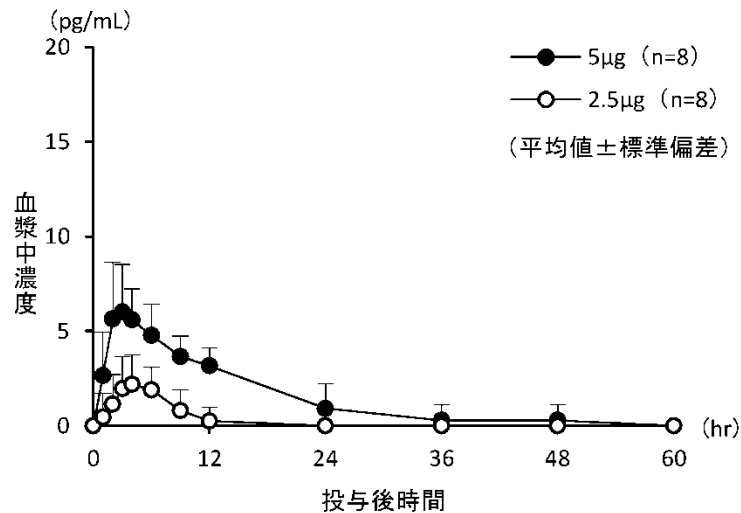
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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⁹⁾

血液透析患者（16例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）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とおりであった。



血液透析患者にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時の血漿中濃度推移

血液透析患者にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時の薬物動態パラメータ

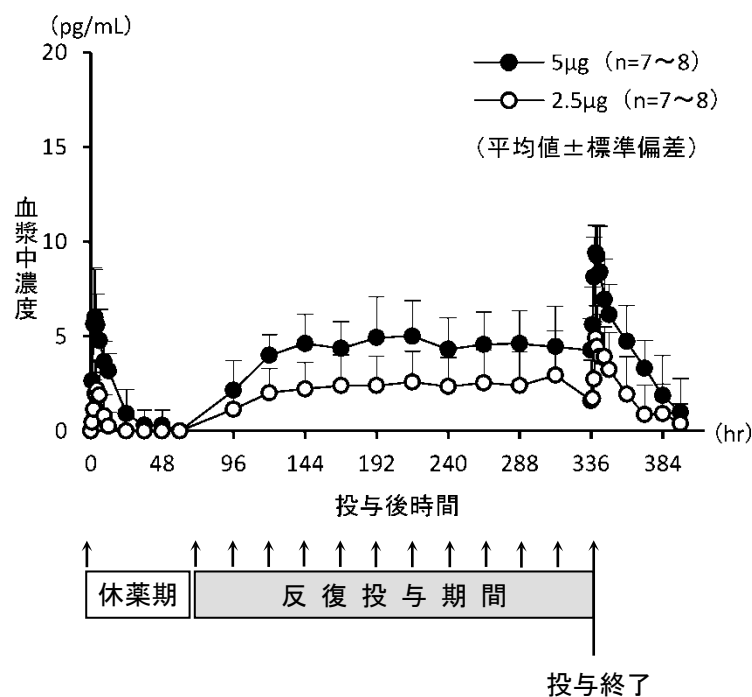
投与群 (μg)	薬物動態パラメータ			
	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.15 \pm 0.82	4.25 \pm 1.58	66.26 \pm 15.54	14.21 \pm 4.93
5	6.51 \pm 2.76	3.00 \pm 0.93	120.59 \pm 71.90	14.03 \pm 7.44

(平均値 \pm 標準偏差)

2) 血液透析患者における経口反復投与試験⁹⁾

血液透析患者（14～16例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与後、2日間の休薬の後、12日間1日1回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とおりであった。

反復投与により、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は単回投与時と比較して増大し、 $t_{1/2}$ は延長した。また、反復投与開始後7日以内に定常状態となった。



血液透析患者にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を12日間経口反復投与した時の血漿中濃度推移

血液透析患者にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を12日間経口反復投与した時の薬物動態パラメータ

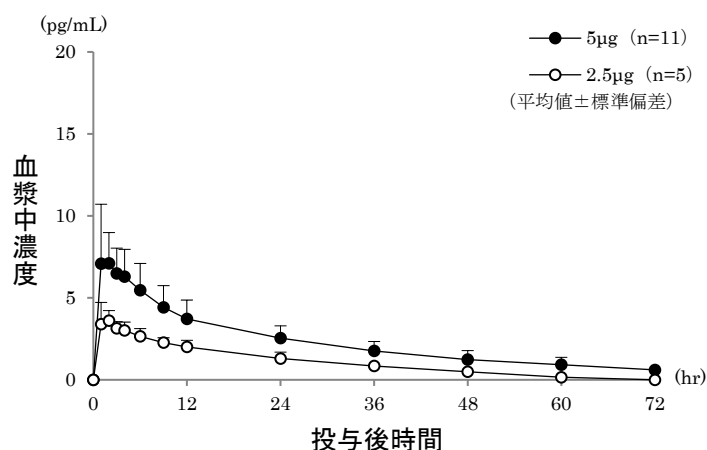
投与群 (μg)	薬物動態パラメータ			
	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	5.70 \pm 3.85	4.14 \pm 1.35	210.25 \pm 144.28	25.33 \pm 10.52
5	10.25 \pm 1.74	3.86 \pm 1.21	358.86 \pm 179.24	28.34 \pm 8.55

(平均値 \pm 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 \pm 2.02 (hr)、32.06 \pm 15.50 (hr)であった。

3) 腹膜透析患者における経口単回投与試験⁸⁾

腹膜透析患者（16例）にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）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。腹膜透析の方法（連続携行式腹膜透析（CAPD）、持続的周期的腹膜透析（CCPD））、自動腹膜灌流装置（APD）の有無及び透析液の種類により、未変化体の薬物動態パラメータに明らかな差異は認められなかった。なお、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）5 μg 投与群において、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）投与から初回の透析液交換までの時間が3時間と規定された5例のうち1例で、未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ がそれぞれ5.37 pg/mL及び156.54 pg \cdot hr/mLと低下する傾向が認められた。



腹膜透析患者にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時の血漿中濃度推移

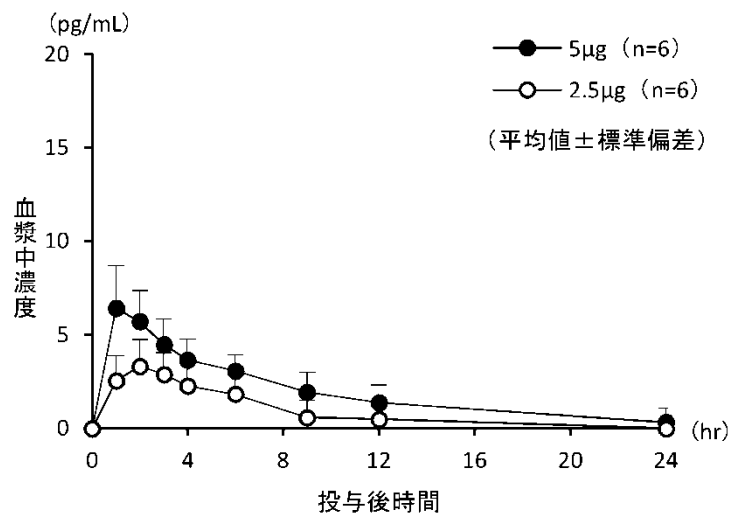
腹膜透析患者にナルフラフィン塩酸塩（カプセル）2.5又は5 μg を経口単回投与した時の薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	薬物動態パラメータ			
	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.81 \pm 0.88	1.40 \pm 0.55	92.67 \pm 23.47	20.99 \pm 4.22
5	8.28 \pm 3.00	1.91 \pm 0.94	193.74 \pm 57.52	24.77 \pm 3.23

(平均値 \pm 標準偏差)

4) 軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の肝障害患者における経口単回投与試験¹⁰⁾

軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の代償性肝硬変患者 (12 例) にナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 2.5 又は 5 μg を空腹時に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。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。



軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の肝障害患者にナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 2.5 又は 5 μg を経口単回投与した時の血漿中濃度推移

軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の肝障害患者にナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 2.5 又は 5 μg を経口単回投与した時の薬物動態パラメータ

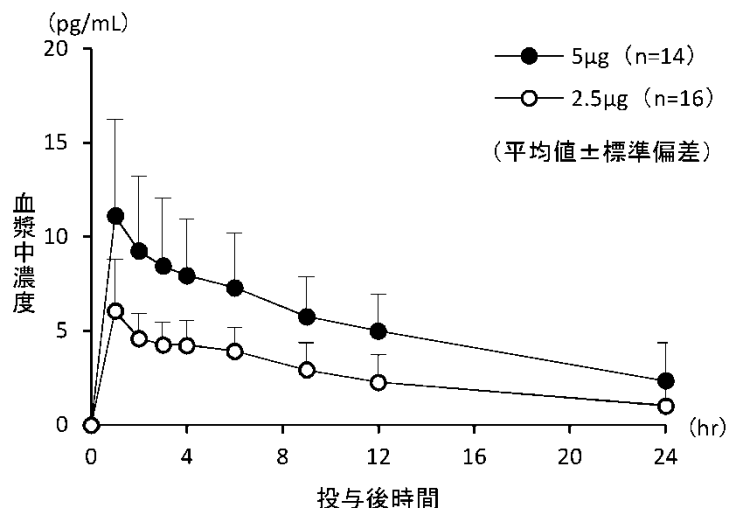
投与群 (μg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.63 ± 1.26	2.33 ± 1.03	34.58 ± 13.55 [※]	5.37 ± 2.11 [※]
5	6.76 ± 2.03	1.50 ± 0.55	58.06 ± 26.28	6.61 ± 2.46

※ : n=4

(平均値 ± 標準偏差)

5) 中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の肝障害患者における経口単回投与試験¹¹⁾

中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の慢性肝疾患患者 (延べ 30 例) にナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 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通りであった。軽度 (Child-Pugh 分類グレード A) の肝障害患者と比較して C_{max} と AUC は上昇する傾向が認められた。



中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の肝障害患者にナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 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

中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の肝障害患者にナルフラフィン塩酸塩 (カプセル) 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)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	6.36 ± 2.62	1.81 ± 1.52	117.4 ± 51.4	17.52 ± 10.69
5	11.71 ± 4.45	1.50 ± 1.02	197.7 ± 97.0	14.59 ± 5.27

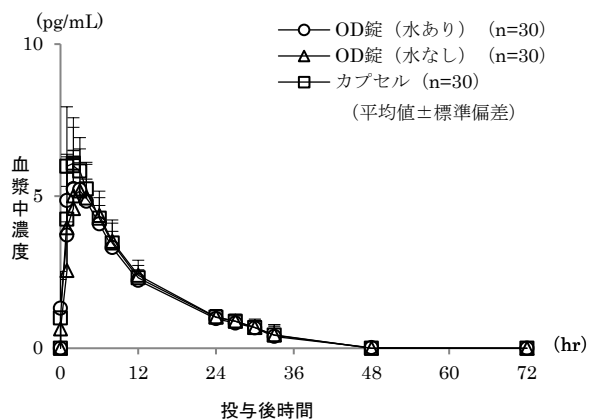
(平均値 ± 標準偏差)

6) 重度 (Child-Pugh 分類グレード C) の肝障害患者における経口単回投与試験

Child-Pugh 分類グレード C の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。

7) レミッチ OD 錠 2.5 μ g とレミッチカプセル 2.5 μ g の生物学的同等性試験¹⁸⁾

健康成人男性 (30 例) にナルフラフィン塩酸塩 (OD 錠又はカプセル) 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通りであった。OD 錠を水とともに投与、又は水なしで投与した時のいずれにおいても、カプセルとの生物学的同等性が確認された。



健康成人男性に OD 錠又はカプセル 5 μ g を経口単回投与した時の血漿中濃度推移

健康成人男性に OD 錠又はカプセル 5 μ g を経口単回投与した時の薬物動態パラメータ

投与剤形 (5 μ g)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD 錠 (水あり)	5.65 ± 1.15	2.43 ± 1.01	78.00 ± 12.66	10.61 ± 3.90
OD 錠 (水なし)	5.57 ± 1.33	3.08 ± 1.25	78.61 ± 16.11	9.88 ± 1.60
カプセル	6.60 ± 1.44	2.15 ± 0.76	82.24 ± 13.79	10.00 ± 1.81

(平均値 ± 標準偏差)

8) 薬物相互作用臨床試験

<外国人データ>¹⁹⁾

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、ナルフラフィン塩酸塩（液剤）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-∞} 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁰⁾

健康成人男性（12 例）を対象に、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）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2.5µg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。

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（販売終了）と溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

2) 併用薬の影響^{21, 22)}

非吸収性薬剤との *in vitro* 吸着試験の結果、本薬の高リン血症治療剤であるセベラマー塩酸塩（陰イオン交換樹脂系薬剤）に対する吸着率は11.9～14.7%、高カリウム血症治療剤であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム（陽イオン交換樹脂系薬剤）に対する吸着率は62.4～72.7%、ポリスチレンスルホン酸カルシウム（陽イオン交換樹脂系薬剤）に対する吸着率は98.8～98.9%であった。

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2.5µg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。

(1) 解析方法

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) 消失速度定数

<外国人データ>

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

(4) クリアランス

88±31 L/hr (健康成人男子 5µg 単回経口投与 n=8 平均値±標準偏差)

51±19 L/hr (血液透析患者 5µg 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 5µg 反復経口投与 n=7 平均値±標準偏差)

29±12L/hr (腹膜透析患者 5µg 単回経口投与 n=11 平均値±標準偏差)

105±54 L/hr (代償性肝硬変患者 5µg 単回経口投与 n=6 平均値±標準偏差)

32±16 L/hr (Child-Pugh 分類グレード B の肝硬変患者
5µg 単回経口投与 n=14 平均値±標準偏差)

(5) 分布容積

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

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

1029±446L (腹膜透析患者 5µg 単回経口投与 n=11 平均値±標準偏差)

878±237 L (代償性肝硬変患者 5µg 単回経口投与 n=6 平均値±標準偏差)

583±148 L (Child-Pugh 分類グレード B の肝硬変患者
5µg 単回経口投与 n=14 平均値±標準偏差)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

絶対的バイオアベイラビリティ：58.1%（健康成人男性 30 μ g 単回経口及び静脈内投与 n=20）

(2) 腸肝循環

該当資料なし

<参考>²³⁾

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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>²³⁾

ラット脳への移行性については [「VII.5.(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

該当資料なし

<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

該当資料なし

<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}=4.62ng 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 時間までは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>^{23,24)}

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)		
	0.25 hr	24 hr	168 hr
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)

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

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。

6. 代謝

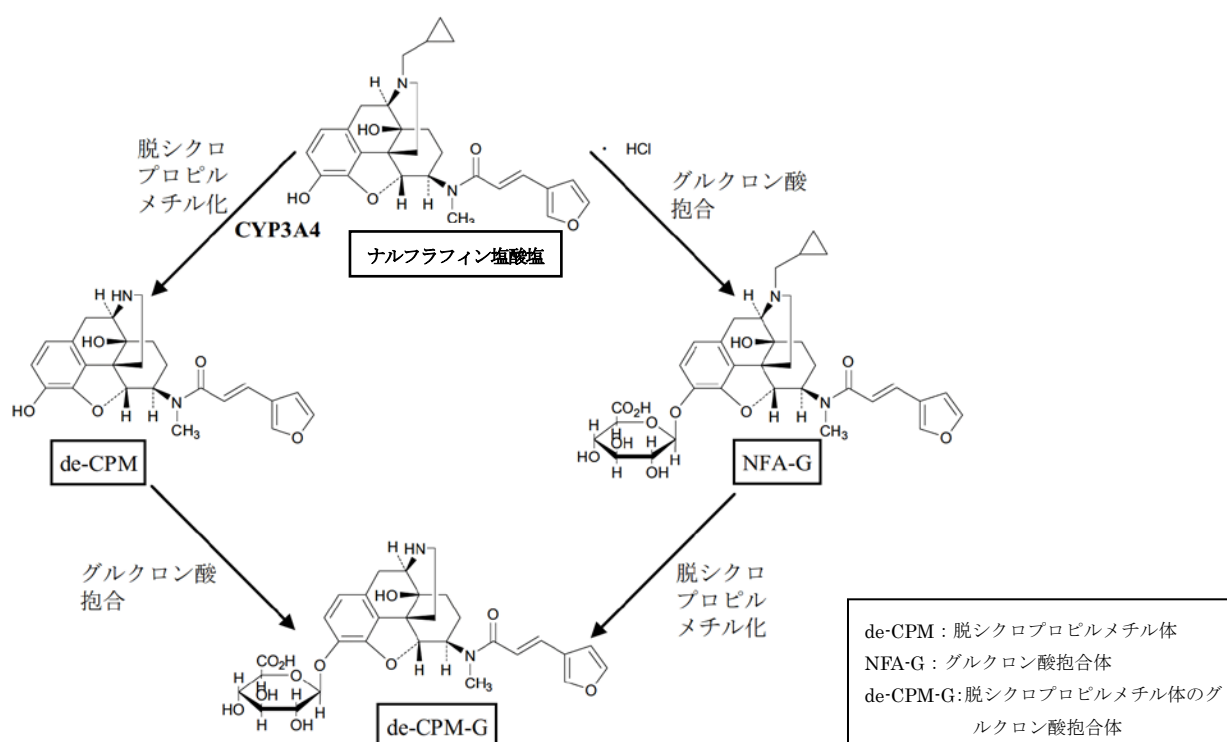
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

<外国人データ>²⁵⁾

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（CYP 等）の分子種、寄与率

1) 代謝酵素の寄与²⁶⁾

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。

2) 代謝酵素阻害剤の影響²⁷⁾

ナルフラフィン塩酸塩の AUC に及ぼす影響について *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。

(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活性比、存在比率²⁸⁾

ナルフラフィン塩酸塩の代謝物 de-CPM 及び 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 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 272 及び 4600 倍高濃度であった。また、ナルフラフィン塩酸塩が 30fmol/L～10nmol/L において濃度依存的な作動性を示し、最大作用が 90.8% と算出されたのに対し、代謝物である de-CPM-G は 3000nmol/L において 21.7% の作動性を示すのみであった。

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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中排泄

(2) 排泄率

マスバランス試験

<外国人データ>²⁵⁾

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

8. トランスポーターに関する情報^{24, 29)}

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。

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析患者において、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）は腹膜透析によりほとんど除去されなかったが、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）5 μ g 投与群において、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）投与から初回の透析液交換までの時間が3時間と規定された5例のうち1例で、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ5.37 pg/mL及び156.54 pg·hr/mLと低下する傾向が認められた⁸⁾。

(2) 血液透析

- 1) ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）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³⁰⁾。
- 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1.5 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²⁴⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者

〔「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度 4)、5)、6)」の項〕参照

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

- 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

〔「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項〕参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8.1 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。[9.3.1、16.1.1 参照]

（解説）

臨床試験において、重度（Child-Pugh 分類グレード C）の肝障害のある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¹¹⁾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} 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）の肝障害のある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る。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る。

以上のことから、重度（Child-Pugh 分類グレード C）の肝障害のある患者については、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た。

8.2 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に注意すること。

（解説）

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）を用いた臨床試験において、副作用として、傾眠（眠気）、浮動性めまい（めまい）等が報告されている。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。

〔VIII.8.副作用〕の項 参照

8.3 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。

（解説）

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）を用いた臨床試験において、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。

8.4 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。

（解説）

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）を用いた臨床試験において、臨床検査値異常として血液透析患者ではプロラクチン値上昇（3.1%：19 例/609 例）等、腹膜透析患者ではプロラクチン値上昇（9.3%：5 例/54 例）等、慢性肝疾患患者ではプロラクチン値上昇（8.5%：41 例/484 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考え設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験の結果、クレアチニンクリアランスが低下した患者では C_{max} 及び AUC は上昇する傾向が認められたため設定した。

腎機能障害のある慢性肝疾患患者に対して本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度 (Child-Pugh 分類グレード C) の肝障害のある患者

重度 (Child-Pugh 分類グレード C) の肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

[8.1、16.1.1 参照]

〈透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

9.3.2 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。[16.1.1 参照]

(解説)

9.3.1 : 臨床試験において、重度 (Child-Pugh 分類グレード C) の肝障害のある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¹¹⁾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} 及び AUC が上昇する傾向が認められたため設定した。重度 (Child-Pugh 分類グレード C) の肝障害のある患者に対して本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

[「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度 4~6」の項] 参照

9.3.2 : 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¹¹⁾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} 及び AUC が上昇する傾向が認められたため設定した。中等度 (Child-Pugh 分類グレード B) の肝障害のある患者に対して本剤を投与する際は、慎重に投与すること。

[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度 4)、5)」の項] 参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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)

臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するナルフラフィン塩酸塩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、出産率の低下及び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 $[^3\text{H}]$ 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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)

臨床試験において、授乳婦に対するナルフラフィン塩酸塩の投与の経験はなく、ナルフラフィン塩酸塩がヒトの乳汁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 $[^3\text{H}]$ 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($C_{\max}=4.62 \text{ ngeq./mL}$)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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等(低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児)を対象とした臨床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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(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、血液透析患者を対象としたプラセボ対照試験(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、慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照試験(併合解析)及び長期投与試験においては、対象症例の約 55%が 65 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。

7. 相互作用

10.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。[16.4.1 参照]

(解説)

〔「VII.6.代謝」の項〕参照

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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(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 [16.7.1、16.7.2 参照]	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。	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。
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、振戦、 せん妄等が認められる可能 性があるので、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。

(解説)

1) CYP3A4 阻害作用のある薬剤等²⁶⁾

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。

なお、アゾール系抗真菌剤について、ナルフラフィン塩酸塩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」のみであるが、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」を代表薬として例示した。

〔「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10µg/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

臨床試験において、ナルフラフィン塩酸塩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受容体作動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

11. 副作用

次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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。

（解説）

市販後において「肝機能障害」、「黄疸」の発現症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	不眠 ^{注1)、注2)}	眠気 ^{注1)、注2)} 、浮動性めまい、頭痛	いらいら感、幻覚、構語障害、レストレスレッグス症候群、振戦、しびれ	不穏、せん妄、易怒性
消化器系	便秘 ^{注1)、注2)}	口渇、悪心、下痢	嘔吐、食欲不振、腹部不快感、胃炎、口内炎	
皮膚		そう痒の悪化、湿疹、発疹	蕁麻疹、紅斑、丘疹	色素沈着
肝臓		総胆汁酸上昇	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	頻尿・夜間頻尿 ^{注2)、注3)}	多尿 ^{注3)}		
循環器系			動悸、ほてり、血圧上昇	
内分泌系	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、抗利尿ホルモン上昇	女性化乳房	
血液			好酸球増多、貧血	
尿		尿中血陽性 ^{注3)} 、尿中蛋白陽性 ^{注3)}		
その他		倦怠感	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	

注1) 血液透析患者への投与時は投与開始後2週間以内にあらわれることが多い。

注2) 慢性肝疾患患者への投与時は投与開始後4週間以内にあらわれることが多い。

注3) 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。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）における副作用発現頻度は以下のとおりである。

	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
安全性解析対象例数	609 例	3762 例	54 例	484 例	4909 例
副作用発現例数(%)	242 例 (39.74)	402 例 (10.69)	20 例(37.04)	297 例 (61.36)	961 例 (10.58)
副作用名	発現症例数(%)				
感染症および寄生虫症					
虫垂炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
気管支炎	0	5 (0.13)	0	0	5 (0.1)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
毛包炎	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
真菌感染	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
胃腸炎	0	1 (0.03)	1 (1.85)	1 (0.21)	3 (0.06)
带状疱疹	0	2 (0.05)	0	2 (0.41)	4 (0.08)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
鼻咽頭炎	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
中耳炎	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
腹膜炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
咽頭炎	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
肺炎	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
足部白癬	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
腰筋膿瘍	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
椎間板炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)					
アクロコルドン	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
結腸癌	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
胃癌	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
リンパ節転移	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
食道癌	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
膵癌	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
子宮癌	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
肺の悪性新生物	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
肝細胞癌	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害					
貧血	3 (0.49)	3 (0.08)	0	3 (0.62)	9 (0.18)
好酸球増加症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
鉄欠乏性貧血	0	5 (0.13)	0	2 (0.41)	7 (0.14)
腎性貧血	0	4 (0.11)	0	0	4 (0.08)
内分泌障害					
バセドウ病	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.16)	2 (0.05)	0	0	3 (0.06)
高プロラクチン血症	0	5 (0.13)	0	0	5 (0.1)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
甲状腺中毒クリーゼ	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)

副作用名	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
	発現症例数(%)				
代謝および栄養障害					
脱水	0	1 (0.03)	0	2 (0.41)	3 (0.06)
糖尿病	0	3 (0.08)	0	0	3 (0.06)
高アンモニア血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
高カルシウム血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
高カリウム血症	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
過食	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
高リン酸塩血症	0	7 (0.19)	0	0	7 (0.14)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
高尿酸血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
低カルシウム血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
低カリウム血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
多飲症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
脂質代謝障害	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
栄養障害	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
食欲減退	3 (0.49)	4 (0.11)	0	3 (0.62)	10 (0.2)
高脂血症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
精神障害					
怒り	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
不安	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
自殺既遂	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
譫妄	0	5 (0.13)	0	0	5 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
うつ病	0	4 (0.11)	0	1 (0.21)	5 (0.1)
失見当識	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
多幸気分	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
幻覚	2 (0.33)	7 (0.19)	0	0	9 (0.18)
幻聴	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
幻視	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
入眠時幻覚	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
軽躁	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
初期不眠症*	2 (0.33)	1 (0.03)	0	1 (0.21)	4 (0.08)
不眠症*	93 (15.27)	127 (3.38)	5 (9.26)	26 (5.37)	251 (5.11)
易刺激性	6 (0.99)	4 (0.11)	0	0	10 (0.2)
気力低下	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
言葉もれ	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
中期不眠症*	1 (0.16)	1 (0.03)	0	3 (0.62)	5 (0.1)
悪夢	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
落ち着きのなさ	0	5 (0.13)	0	0	5 (0.1)
睡眠障害*	1 (0.16)	0	0	1 (0.21)	2 (0.04)
不安障害	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
早朝覚醒型不眠症*	1 (0.16)	0	0	1 (0.21)	2 (0.04)

副作用名	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
	発現症例数(%)				
神経系障害					
意識変容状態	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
健忘	1 (0.16)	1 (0.03)	0	0	2 (0.04)
脳出血	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
脳梗塞	0	6 (0.16)	0	0	6 (0.12)
脳血栓症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
認知症	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
アルツハイマー型認知症	0	3 (0.08)	0	0	3 (0.06)
意識レベルの低下	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
浮動性めまい	9 (1.48)	23 (0.61)	1 (1.85)	22 (4.55)	55 (1.12)
体位性めまい	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
構語障害	2 (0.33)	2 (0.05)	0	3 (0.62)	7 (0.14)
味覚異常	1 (0.16)	2 (0.05)	0	0	3 (0.06)
ジスキネジア	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
頭痛	6 (0.99)	3 (0.08)	0	14 (2.89)	23 (0.47)
肝性脳症	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
知覚過敏	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
感覚鈍麻	3 (0.49)	3 (0.08)	1 (1.85)	3 (0.62)	10 (0.2)
記憶障害	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
片頭痛	0	0	0	3 (0.62)	3 (0.06)
神経痛	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
末梢性ニューロパチー	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
錯感覚	0	0	0	3 (0.62)	3 (0.06)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.85)	0	1 (0.02)
痙攣発作	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
感覚障害	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
傾眠	19 (3.12)	32 (0.85)	3 (5.56)	26 (5.37)	80 (1.63)
失神	0	1 (0.03)	0	1 (0.21)	2 (0.04)
振戦	1 (0.16)	2 (0.05)	0	3 (0.62)	6 (0.12)
肋間神経痛	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
認知障害	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
下肢静止不能症候群	2 (0.33)	6 (0.16)	1 (1.85)	2 (0.41)	11 (0.22)
視床出血	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
睡眠の質低下*	0	0	0	2 (0.41)	2 (0.04)
低血糖性意識消失	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
眼障害					
眼瞼炎	0	1 (0.03)	0	1 (0.21)	2 (0.04)
白内障	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
霰粒腫	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
結膜出血	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
複視	0	1 (0.03)	0	1 (0.21)	2 (0.04)
眼乾燥	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
眼瞼浮腫	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
眼瞼下垂	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
網膜出血	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
視力障害	0	0	0	2 (0.41)	2 (0.04)

副作用名	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
発現症例数(%)					
耳および迷路障害					
難聴	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
耳痛	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
耳鳴	1 (0.16)	2 (0.05)	0	3 (0.62)	6 (0.12)
回転性めまい	2 (0.33)	3 (0.08)	0	7 (1.45)	12 (0.24)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
耳そう痒症	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
突発性難聴	1 (0.16)	1 (0.03)	0	0	2 (0.04)
心臓障害					
急性心筋梗塞	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
狭心症	0	2 (0.05)	0	1 (0.21)	3 (0.06)
不整脈	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
心房細動	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
心房粗動	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
第一度房室ブロック	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
右脚ブロック	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
心不全	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
急性心不全	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
うっ血性心不全	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
心肺停止	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
期外収縮	0	0	1 (1.85)	1 (0.21)	2 (0.04)
心筋梗塞	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
動悸	1 (0.16)	4 (0.11)	0	2 (0.41)	7 (0.14)
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
洞性不整脈	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
頻脈	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
血管障害					
潮紅	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
高血圧	3 (0.49)	4 (0.11)	0	1 (0.21)	8 (0.16)
起立性低血圧	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
レイノー現象	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
ほてり	4 (0.66)	0	0	2 (0.41)	6 (0.12)
末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	0	1 (0.03)	0	1 (0.21)	2 (0.04)
慢性気管支炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
咳嗽	2 (0.33)	1 (0.03)	0	0	3 (0.06)
発声障害	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
鼻出血	1 (0.16)	0	0	3 (0.62)	4 (0.08)
咯血	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
間質性肺疾患	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
胸膜炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
誤嚥性肺炎	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
肺水腫	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
上気道の炎症	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
喉頭不快感	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)

	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
副作用名	発現症例数(%)				
胃腸障害					
腹部不快感	4(0.66)	6(0.16)	0	3(0.62)	13(0.26)
腹部膨満	0	1(0.03)	0	2(0.41)	3(0.06)
腹痛	0	2(0.05)	0	1(0.21)	3(0.06)
上腹部痛	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
腹水	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
慢性胃炎	0	2(0.05)	0	0	2(0.04)
便秘	29(4.76)	34(0.9)	1(1.85)	42(8.68)	106(2.16)
便意切迫	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
下痢	5(0.82)	5(0.13)	0	8(1.65)	18(0.37)
口内乾燥	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
消化不良	3(0.49)	1(0.03)	0	3(0.62)	7(0.14)
嚥下障害	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
腸炎	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
硬便	2(0.33)	0	0	0	2(0.04)
胃ポリープ	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
出血性胃潰瘍	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
胃炎	0	3(0.08)	0	6(1.24)	9(0.18)
胃食道逆流性疾患	1(0.16)	3(0.08)	1(1.85)	3(0.62)	8(0.16)
舌痛	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
麻痺性イレウス	0	2(0.05)	0	0	2(0.04)
腸閉塞	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
過敏性腸症候群	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
口唇腫脹	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
メレナ	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
悪心	5(0.82)	13(0.35)	1(1.85)	8(1.65)	27(0.55)
食道静脈瘤出血	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
急性膵炎	1(0.16)	1(0.03)	0	0	2(0.04)
耳下腺腫大	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
流涎過多	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
口内炎	0	2(0.05)	0	5(1.03)	7(0.14)
ストレス潰瘍	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
歯痛	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
嘔吐	8(1.31)	5(0.13)	2(3.7)	0	15(0.31)
肛門の炎症	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
大腸ポリープ	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
心窩部不快感	1(0.16)	0	0	0	1(0.02)
口 of 感覚鈍麻	2(0.33)	0	1(1.85)	2(0.41)	5(0.1)
便通不規則	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
肝胆道系障害					
原発性胆汁性肝硬変	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
急性胆嚢炎	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
肝硬変	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
肝機能異常	0	4(0.11)	1(1.85)	1(0.21)	6(0.12)
肝障害	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)

副作用名	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
	発現症例数(%)				
皮膚および皮下組織障害					
脱毛症	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
皮膚炎	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
接触皮膚炎	0	1 (0.03)	0	4 (0.83)	5 (0.1)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
薬疹	0	1 (0.03)	1 (1.85)	1 (0.21)	3 (0.06)
皮膚乾燥	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
湿疹	3 (0.49)	0	0	7 (1.45)	10 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	2 (0.41)	2 (0.04)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
紅斑	0	1 (0.03)	0	3 (0.62)	4 (0.08)
皮下出血	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
丘疹	0	1 (0.03)	0	1 (0.21)	2 (0.04)
類天疱瘡	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
そう痒症	8 (1.31)	4 (0.11)	1 (1.85)	10 (2.07)	23 (0.47)
発疹	1 (0.16)	7 (0.19)	1 (1.85)	8 (1.65)	17 (0.35)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	3 (0.62)	3 (0.06)
皮膚剥脱	0	2 (0.05)	0	2 (0.41)	4 (0.08)
蕁麻疹	0	0	0	2 (0.41)	2 (0.04)
全身性そう痒症	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
中毒性皮疹	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
逆むけ	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	2 (0.33)	2 (0.05)	0	4 (0.83)	8 (0.16)
背部痛	1 (0.16)	4 (0.11)	0	2 (0.41)	7 (0.14)
単径部痛	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
関節腫脹	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
筋痙縮	1 (0.16)	1 (0.03)	0	2 (0.41)	4 (0.08)
筋骨格痛	1 (0.16)	3 (0.08)	0	0	4 (0.08)
筋肉痛	1 (0.16)	0	0	1 (0.21)	2 (0.04)
頸部痛	2 (0.33)	1 (0.03)	0	0	3 (0.06)
四肢痛	2 (0.33)	1 (0.03)	0	3 (0.62)	6 (0.12)
顎痛	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
関節周囲炎	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
腱鞘炎	1 (0.16)	0	0	0	1 (0.02)
弾発指	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
軟部組織腫瘍	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
腎および尿路障害					
血尿	0	0	1 (1.85)	0	1 (0.02)
夜間頻尿**	0	0	0	28 (5.79)	28 (5.79)
頻尿**	0	0	0	19 (3.93)	19 (3.93)
多尿**	0	0	0	3 (0.62)	3 (0.06)
排尿困難**	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
緊張性膀胱**	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
尿閉**	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)

	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
副作用名	発現症例数(%)				
生殖系および乳房障害					
女性化乳房	2(0.33)	4(0.11)	0	0	6(0.12)
不正子宮出血	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
陰部そう痒症	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
陰囊角化血管腫	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
陰囊嚢胞	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
先天性、家族性および遺伝性障害					
陰嚢水腫	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	3(0.49)	2(0.05)	1(1.85)	2(0.41)	8(0.16)
胸部不快感	6(0.99)	0	0	4(0.83)	10(0.2)
胸痛	2(0.33)	1(0.03)	0	1(0.21)	4(0.08)
悪寒	1(0.16)	0	0	1(0.21)	2(0.04)
死亡	0	2(0.05)	0	0	2(0.04)
顔面浮腫	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
異常感	2(0.33)	4(0.11)	0	7(1.45)	13(0.26)
冷感	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
熱感	2(0.33)	0	1(1.85)	1(0.21)	4(0.08)
歩行障害	0	1(0.03)	0	1(0.21)	2(0.04)
倦怠感	7(1.15)	9(0.24)	0	5(1.03)	21(0.43)
末梢性浮腫	0	1(0.03)	0	6(1.24)	7(0.14)
疼痛	0	0	0	2(0.41)	2(0.04)
発熱	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
突然死	0	2(0.05)	0	0	2(0.04)
口渴	3(0.49)	4(0.11)	0	10(2.07)	17(0.35)
末梢腫脹	1(0.16)	0	0	0	1(0.02)
多臓器機能不全症候群	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)

	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
副作用名	発現症例数(%)				
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.33)	3(0.08)	0	6(1.24)	11(0.22)
アンモニア増加	0	0	0	2(0.41)	2(0.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.49)	3(0.08)	1(1.85)	6(1.24)	13(0.26)
血中抗利尿ホルモン減少	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
血中抗利尿ホルモン増加	0	0	0	24(4.96)	24(0.49)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中コレステロール減少	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中铁減少	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
血中カリウム減少	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血中カリウム増加	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
血圧上昇	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
収縮期血圧上昇	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
血中プロラクチン増加	19(3.12)	2(0.05)	5(9.26)	41(8.47)	67(1.36)
血中テストステロン減少	8(1.31)	0	0	1(0.21)	9(0.18)
血中テストステロン増加	0	0	0	3(0.62)	3(0.06)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	12(1.97)	0	0	7(1.45)	19(0.39)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9(1.48)	0	0	17(3.51)	26(0.53)
血中トリグリセリド増加	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
血中尿素増加	0	0	0	2(0.41)	2(0.04)
体温低下	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
心電図T波振幅減少	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
好酸球数減少	1(0.16)	0	0	0	1(0.02)
好酸球数増加	4(0.66)	1(0.03)	0	3(0.62)	8(0.16)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.33)	5(0.13)	0	3(0.62)	10(0.2)
尿中ブドウ糖陽性**	0	0	0	2(0.41)	2(0.41)
尿中血陽性**	0	0	0	9(1.86)	9(1.86)
ヘモグロビン減少	0	2(0.05)	0	0	2(0.04)
肝機能検査異常	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
リンパ球数減少	3(0.49)	0	0	1(0.21)	4(0.08)
単球数減少	1(0.16)	0	0	0	1(0.02)
好中球数増加	1(0.16)	0	0	1(0.21)	2(0.04)
血小板数減少	0	1(0.03)	0	1(0.21)	2(0.04)
白血球数減少	0	1(0.03)	0	2(0.41)	3(0.06)
白血球数増加	0	0	0	1(0.21)	1(0.02)
硫酸亜鉛混濁反応増加	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
骨密度減少	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
血中リン減少	0	0	0	5(1.03)	5(0.1)
血中リン増加	1(0.16)	1(0.03)	0	0	2(0.04)
チモール混濁反応増加	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
尿中蛋白陽性**	0	0	0	7(1.45)	7(1.45)
血中遊離テストステロン増加	1(0.16)	0	0	1(0.21)	2(0.04)
血中遊離テストステロン減少	7(1.15)	0	3(5.56)	10(2.07)	20(0.41)
遊離トリヨードチロニン減少	0	1(0.03)	0	1(0.21)	2(0.04)
遊離サイロキシン減少	2(0.33)	0	0	3(0.62)	5(0.1)
遊離サイロキシン増加	0	1(0.03)	0	0	1(0.02)
尿中ケトン体陽性**	0	0	0	3(0.62)	3(0.62)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(0.49)	4(0.11)	0	5(1.03)	12(0.24)

副作用名	血液透析患者		腹膜透析患者	慢性肝疾患患者	合計
	承認時迄の状況	特定使用成績調査	承認時迄の状況	承認時迄の状況	
副作用名	発現症例数(%)				
臨床検査(続き)					
尿量増加**	0	0	0	2 (0.41)	2 (0.41)
総胆汁酸増加	0	0	0	23 (4.75)	23 (0.47)
尿中ウロビリノーゲン増加**	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.21)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
傷害、中毒および処置合併症					
足関節部骨折	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
転倒	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
大腿骨骨折	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
頭部損傷	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
シャント閉塞	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
脊椎圧迫骨折	0	2 (0.05)	0	0	2 (0.04)
硬膜下血腫	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
挫傷	0	0	0	2 (0.41)	2 (0.04)
脳挫傷	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
関節損傷	0	0	0	1 (0.21)	1 (0.02)
シャント機能不全	0	1 (0.03)	0	0	1 (0.02)
処置による低血圧	2 (0.33)	3 (0.08)	0	0	5 (0.1)

副作用名：「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.19.1)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)を記載した。

※以下の副作用は、注記の通り集計を行い、「その他の副作用」として記載した。

注1) *の付いた副作用は「不眠」に読みかえて集計した。なお、例数は重複症例を含む。

注2) 「傾眠」は「眠気」に読みかえた。

注3) 「血中プロラクチン増加」は「プロラクチン上昇」に読みかえた。

注4) 「頻尿」、「夜間頻尿」は「頻尿・夜間頻尿」に読みかえて集計した。なお、例数は重複症例を含む。

注5) 「血中抗利尿ホルモン増加」は「抗利尿ホルモン上昇」に読みかえた。

注6) 「皮脂欠乏性湿疹」、「貨幣状湿疹」は「湿疹」に読みかえて集計した。

注7) 「薬疹」、「中毒性皮疹」は「発疹」に読みかえて集計した。

注8) 「尿量増加」は「多尿」に読みかえて集計した。

注9) **の付いた副作用は、慢性肝疾患患者のみで発現頻度を計算した。

[本剤及びナルフラフィン塩酸塩（カプセル）]

慢性肝疾患患者を対象とした特定使用成績調査における副作用発現頻度

安全性解析対象例数	1,186 例
副作用発現例数(%)	112 例(9.4)
副作用名	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	
帯状疱疹	1(0.1)
免疫系障害	
薬物過敏症	1(0.1)
内分泌障害	
高プロラクチン血症	1(0.1)
代謝および栄養障害	
脱水	1(0.1)
高血糖	1(0.1)
高ナトリウム血症	1(0.1)
高尿酸血症	1(0.1)
低アルブミン血症	1(0.1)
低ナトリウム血症	1(0.1)
精神障害	
激越	1(0.1)
不安	1(0.1)
譫妄	1(0.1)
うつ病	1(0.1)
幻覚	1(0.1)
不眠症	19(1.6)
被害妄想	1(0.1)
神経系障害	
浮動性めまい	12(1.0)
頭痛	4(0.3)
肝性脳症	4(0.3)
感覚鈍麻	1(0.1)
傾眠	13(1.1)
平衡障害	1(0.1)
下肢静止不能症候群	2(0.2)
耳および迷路障害	
回転性めまい	1(0.1)
心臓障害	
動悸	1(0.1)
血管障害	
高血圧	1(0.1)
胃腸障害	
腹部不快感	1(0.1)
便秘	8(0.7)
下痢	3(0.3)
悪心	8(0.7)

副作用名	発現症例数(%)
胃腸障害(続き)	
心窩部不快感	1(0.1)
歯の異常感覚	1(0.1)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.1)
湿疹	1(0.1)
紅斑	2(0.2)
そう痒症	5(0.4)
発疹	6(0.5)
蕁麻疹	2(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	
筋骨格硬直	1(0.1)
腎および尿路障害	
夜間頻尿	5(0.4)
頻尿	9(0.8)
腎障害	2(0.2)
腎不全	1(0.1)
生殖系および乳房障害	
女性化乳房	2(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
胸部不快感	1(0.1)
死亡	1(0.1)
異常感	1(0.1)
倦怠感	1(0.1)
浮腫	1(0.1)
末梢性浮腫	1(0.1)
疼痛	1(0.1)
口渇	1(0.1)
薬剤耐性	1(0.1)
臨床検査	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)
血中クレアチニン増加	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.1)
血中プロラクチン増加	2(0.2)
血中尿素増加	1(0.1)
総蛋白減少	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	1(0.1)

副作用名：「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.23.0)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)を記載した。

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。

[ナルフラフィン塩酸塩 (カプセル)]

<血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合>

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

副作用名：「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.9.0)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)を記載した。

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)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8(2.1)	2(1.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	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)

副作用名：「ICH 国際医薬用語集日本語版(Med DRA/J Ver.16.0)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)を記載した。

<慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合>

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		320	138
副作用発現例数		185(57.8)	63(45.7)
重篤な副作用発現例数		4(1.3)	3(2.2)
精神障害	不眠症	24(7.5)	4(2.9)
神経系障害	傾眠	18(5.6)	4(2.9)
	浮動性めまい	13(4.1)	4(2.9)
	頭痛	6(1.9)	0
耳及び迷路障害	回転性めまい	5(1.6)	0
胃腸障害	便秘	28(8.8)	2(1.4)
	悪心	4(1.3)	1(0.7)
	下痢	4(1.3)	0
皮膚及び皮下組織障害	発疹	6(1.9)	1(0.7)
腎及び尿路障害	夜間頻尿	16(5.0)	1(0.7)
	頻尿	14(4.4)	0
一般・全身障害及び投与部位 の状態	口渇	8(2.5)	1(0.7)
	異常感	4(1.3)	0

副作用名：「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.16.0)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)を記載した。

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	320	138
血中プロラクチン増加	27(8.4)	10(7.2)
血中抗利尿ホルモン増加	16(5.0)	9(6.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11(3.4)	8(5.8)
総胆汁酸増加	14(4.4)	3(2.2)
血中遊離テストステロン減少	7(2.2)	2(1.4)
尿中蛋白陽性	4(1.3)	3(2.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	5(1.6)	0
尿中血陽性	4(1.3)	1(0.7)

副作用名：「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.16.0)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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、本剤は血液透析により除去されることが示されている。[16.8.1 参照]

(解説)

ナルフラフィン塩酸塩(カプセル)の第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、既存治療抵抗性のそう痒症を伴う血液透析患者を対象としたナルフラフィン塩酸塩(カプセル)の前期第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。

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

一般的留意事項として記載した。

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。

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。

14.2 服用時の注意

本剤は舌の上へのせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。[7.1 参照]

(解説)

一般的留意事項として、OD錠は口腔内で崩壊するため、崩壊後唾液のみでも服用可能であるが、水で服用することもできる旨を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

* 血液透析患者にナルフラフィン塩酸塩(カプセル)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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.2 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。

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) 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 μ g/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 μ g/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 μ g/kg 以上で速波睡眠潜時の延長、30 μ g/kg で徐波睡眠潜時の延長が認められた。
- ② サル：0.5 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/kg まで心電図に影響を及ぼさなかった。
- ② 麻酔イヌ：0.1 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/kg 以上の経口投与で尿中電解質の変化をもたらし、300 μ g/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 μ g/kg 以上の経口投与で抑制作用が認められた。

(3) 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 以上の投与群で精嚢腺重量の減少が、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・精巣上体、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、精巣上体で精子数の減少、前立腺の腺低形成が観察された。雌では生殖器(卵巣、子宮、乳腺及び膺)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・精巣上体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、精巣上体で精子数の減少が、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、乳腺及び膺)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) 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)^{31~33)}

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。

(4) がん原性試験(マウス、ラット)^{34, 35)}

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。

(5) 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、流涙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。

(6) 局所刺激性試験

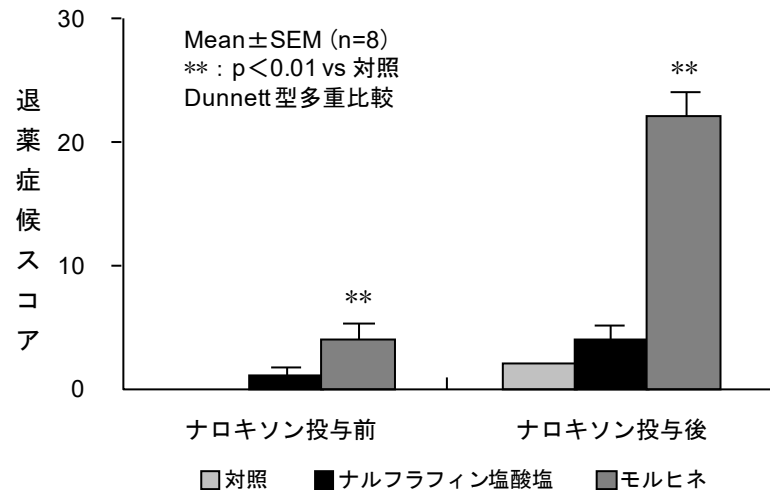
該当しない

(7) その他の特殊毒性

1) 身体依存性試験

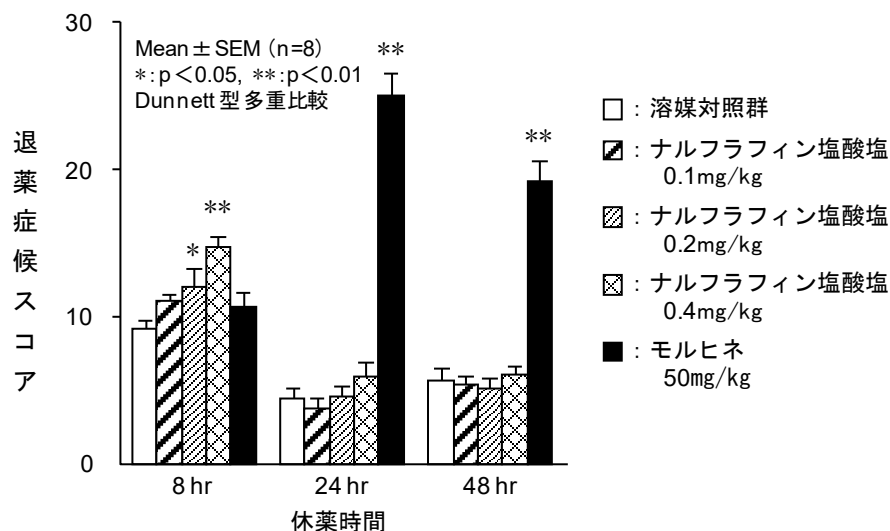
① ナロキソン誘発急性退薬試験(ラット)²⁴⁾

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。



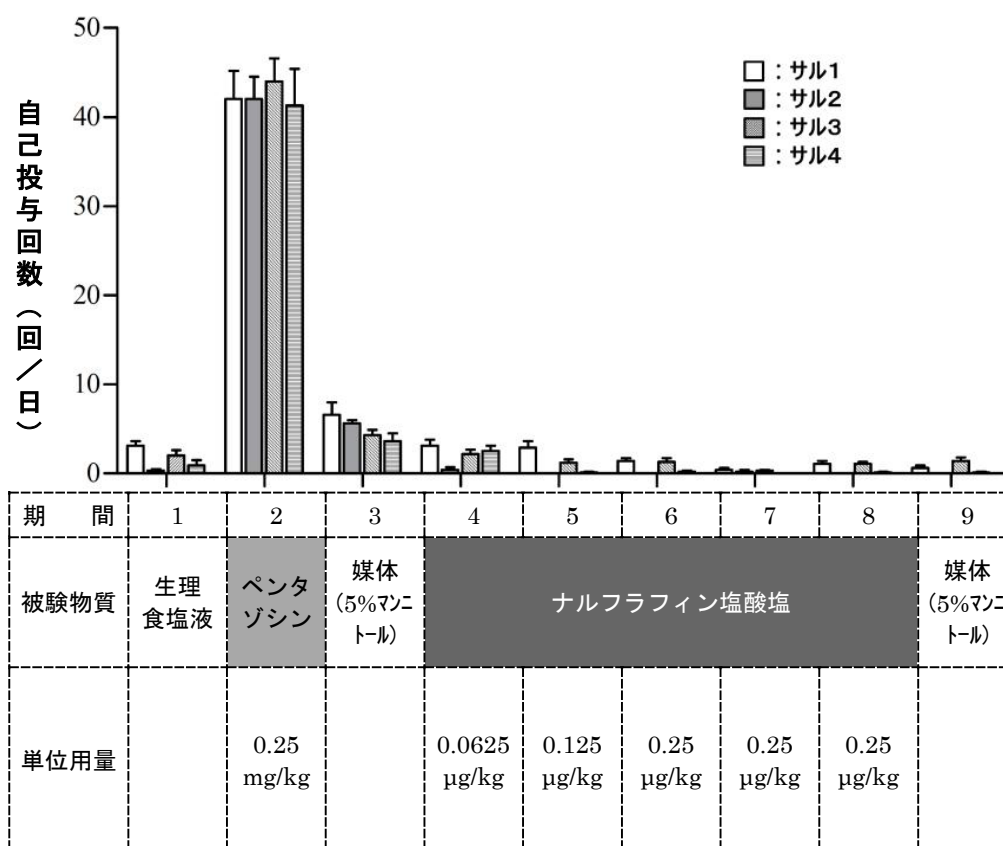
② 身体依存性試験：自然退薬(ラット)²⁴⁾

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)²⁴⁾

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)

2) 抗原性試験(モルモット)³⁶⁾

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レミッチ OD 錠 2.5µg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋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

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

20.1 未使用の場合はアルミピロー包装（脱酸素剤入り）のまま保存すること。また、本剤を PTP シートから取り出して保存する場合は、湿気を避けて保存し、なるべく早めに使用すること。

20.2 自動分包機を使用する場合はフィルムの一部が剥離することがあるため、カセットの位置に配慮すること。

（解説）

20.1：本剤は空気中の酸素による影響を受けやすい。また、PTP シートから取り出した場合は防湿を必要とすることから、保存する場合は、湿気を避けて保存し、なるべく早めに使用するよう注意すること。

20.2：自動分包機のカセットからの落下高さが高いほどフィルムの一部が剥離する錠剤の発生率が高い傾向が認められたことから、カセットの位置に注意を払うよう設定した。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2009年1月21日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レミッチ OD 錠 2.5 μ g	2017年3月30日	22900AMX00538000	2017年5月31日	2017年6月13日

9. 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

年月日：2017年9月22日

内容：「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・効果の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

レミッチカプセル 2.5 μ g (販売終了)：血液透析患者におけるそう痒症

再審査結果公表年月日：2018年12月5日

内容：医薬品医療機器法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

レミッチカプセル 2.5 μ g (販売終了)、レミッチ OD 錠 2.5 μ g：慢性肝疾患患者におけるそう痒症

再審査結果公表年月日：2020年3月18日

内容：医薬品医療機器法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

レミッチカプセル 2.5 μ g (販売終了)：血液透析患者におけるそう痒症

8年 2009年1月21日～2017年1月20日(終了)

レミッチカプセル 2.5 μ g (販売終了)、レミッチ OD 錠 2.5 μ g：慢性肝疾患患者におけるそう痒症

2015年5月20日～2018年12月25日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 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	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レミッチ OD 錠 2.5μg	1190015F1020	1190015F1020	125415001	622541501

14. 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. : Eur. J. Pharmacol. 2002 ; 435 (2-3) : 259-264 (PMID : 11821035)
- 2) Umeuchi, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2003 ; 477 (1) : 29-35 (PMID : 14512095)
- 3) 社内資料：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）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 4) 社内資料：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）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 5) 社内資料：慢性肝疾患患者におけるそう痒症に対する効果の検討（検証的試験）（2015年5月20日承認、CTD2.7.6）
- 6) 社内資料：慢性肝疾患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）（2015年5月20日承認、CTD2.7.6）
- 7) 社内資料：腹膜透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討（一般臨床試験）（2017年9月22日承認、CTD2.7.6）
- 8) 社内資料：腹膜透析患者における薬物動態の検討
- 9) 社内資料：血液透析患者における薬物動態の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 10) 社内資料：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討（2015年5月20日承認、CTD2.7.6）
- 11) 社内資料：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
- 12) 社内資料：血液透析患者における前期第Ⅱ相臨床試験(探索的試験)
- 13) 社内資料：血液透析患者における用量探索試験
- 14) 社内資料：慢性肝疾患患者における第Ⅱ相試験(用量探索試験)
- 15) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌. 2008 ; 28 (2) : 75-83 (PMID : 18516986)
- 16) 社内資料：各種受容体、トランスポーターおよびイオンチャンネルに対する結合試験
- 17) 社内資料：ICR 系マウスにおける胆汁酸誘発引掻き行動に対する TRK-820 の薬効評価
- 18) 社内資料：健康成人における OD 錠と軟カプセル剤の生物学的同等性の検討
- 19) 社内資料：健康成人における薬物相互作用の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 20) 社内資料：健康成人における食事の影響の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 21) 社内資料：非吸収性薬剤（吸着剤）との薬物相互作用の検討
- 22) 社内資料：非吸収性薬剤（吸着剤）との薬物相互作用の検討（2）
- 23) 社内資料：分布、代謝、排泄の検討
- 24) 中尾薫 他：日本薬理学雑誌. 2010 ; 135 (5) : 205-214 (PMID : 20467170)
- 25) 社内資料：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討（2009年1月21日承認、CTD2.7.6）
- 26) Ando, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2012 ; 33 (5) : 257-264 (PMID : 22581509)
- 27) 社内資料：薬物相互作用の検討
- 28) Nakao, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2012 ; 695 (1-3) : 57-61 (PMID : 22981641)
- 29) 社内資料：P 糖タンパクを介した TRK-820 の輸送に対する併用薬の影響
- 30) 社内資料：血液透析の影響
- 31) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験（2009年1月21日承認、CTD2.6.6）
- 32) 社内資料：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（2009年1月21日承認、CTD2.6.6）
- 33) 社内資料：マウスを用いる小核試験（2009年1月21日承認、CTD2.6.6）
- 34) 社内資料：マウス長期がん原性試験（2009年1月21日承認、CTD2.6.6）
- 35) 社内資料：ラット長期がん原性試験（2009年1月21日承認、CTD2.6.6）
- 36) 社内資料：抗原性試験（2009年1月21日承認、CTD2.6.6）

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

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 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。

国名	企業名	承認年月日	販売名 (剤形・含量)	効能又は効果	用法及び用量
大韓 民国	SK chemicals	2021.10.26	REMITCH OD TABLETS 2.5 μ g (OD錠・2.5 μ g)	血液透析患者における既存治療が効果不十分なそう痒症の改善	1日1回2.5 μ gを夕食後に経口投与。症状に応じて増量できるが、1日1回5 μ gを限度とする。
タイ	Thai Meiji Pharmaceutical Co., Ltd.	2023.6.22	REMITCH OD TAB- LETS 2.5 μ g (OD錠・2.5 μ g)	血液透析患者における既存治療が効果不十分なそう痒症の改善	1日1回2.5 μ gを夕食後に経口投与。症状に応じて増量できるが、1日1回5 μ gを限度とする。
中国	Shenyang Sunshine Pharmaceutical Company Limited	2023.6.30	RMITCH (OD錠・2.5 μ g)	血液透析患者における既存治療が効果不十分なそう痒症の改善	1日1回2.5 μ gを夕食後に経口投与。症状に応じて増量できるが、1日1回5 μ gを限度とする。
イン ド ネ シ ア	PT. Meiji Indonesian Pharmaceutical Industries	2024.8.7	Remitch (OD錠・2.5 μ g)	透析患者・慢性肝疾患患者における既存治療が効果不十分なそう痒症の改善	1日1回2.5 μ gを夕食後に経口投与。症状に応じて増量できるが、1日1回5 μ gを限度とする。

(2025年12月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

