

NEWコンセプト、登場

かゆみよ、 止まれ。

— 血液透析患者さんのそう痒症[®]治療に —
※ 既存治療で効果不十分な場合



経口そう痒症改善剤 劇薬、処方せん医薬品[※]

薬価基準収載

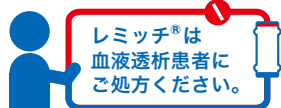


レミッチ[®] カプセル2.5 μ g

REMITCH[®]

一般名：ナルフラフィン塩酸塩

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.面をご参照ください。



American was first discovered by Columbus at 43 degrees of longitude of Labrador and 2 of latitude but denomination of America was first given to it by Amerigo Vesputi

Twice in our age hath these Straights been passed by English men, the first was by that valiant Sea Captaine Sir Francis Drake Ano. 1578 in the Pelican and second by that famous Gentellman, master Thomas Candlish in the desire. 1586

These Coasts were first discovered by a Spanish ship separated from her fleet, and driven here along in the Southern Sea.



開発の経緯

レミッチ®カプセル 2.5 μ g(一般名:ナルフラフィン塩酸塩 以下、レミッチ®)は、選択的なオピオイドカプパ(κ)受容体(以下、 κ 受容体)作動薬であるナルフラフィン塩酸塩を有効成分として「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)」を効能又は効果とする世界初の経口用軟カプセル剤です。

血液透析患者にみられるそう痒症(透析そう痒症)は、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、保湿剤、外用ステロイド剤等、従来の治療法では効果が不十分な場合があります。その発現には複数の因子が関与していると考えられていますが、決定的な因子は特定されていません。しかしながら、血液透析患者では、血漿中の β -エンドルフィン(オピオイドミュー(μ)受容体(以下、 μ 受容体)を作用させる内因性オピオイド)濃度が高いこと、また、血液透析患者のうちかゆみの強い患者ほど血漿中の β -エンドルフィン濃度が高いことから、血液透析患者のかゆみの発現には、 μ 受容体の活性化が関与していることが示唆されています。また、オピオイド受容体には主に3つのサブタイプ(μ 、 κ 、デルタ(δ))が存在し、作用発現特性はサブタイプごとに異なり、 κ 受容体は μ 受容体と相反する薬理作用を示すとともに、 μ 受容体を介した作用を抑制する働きを有することが知られています。

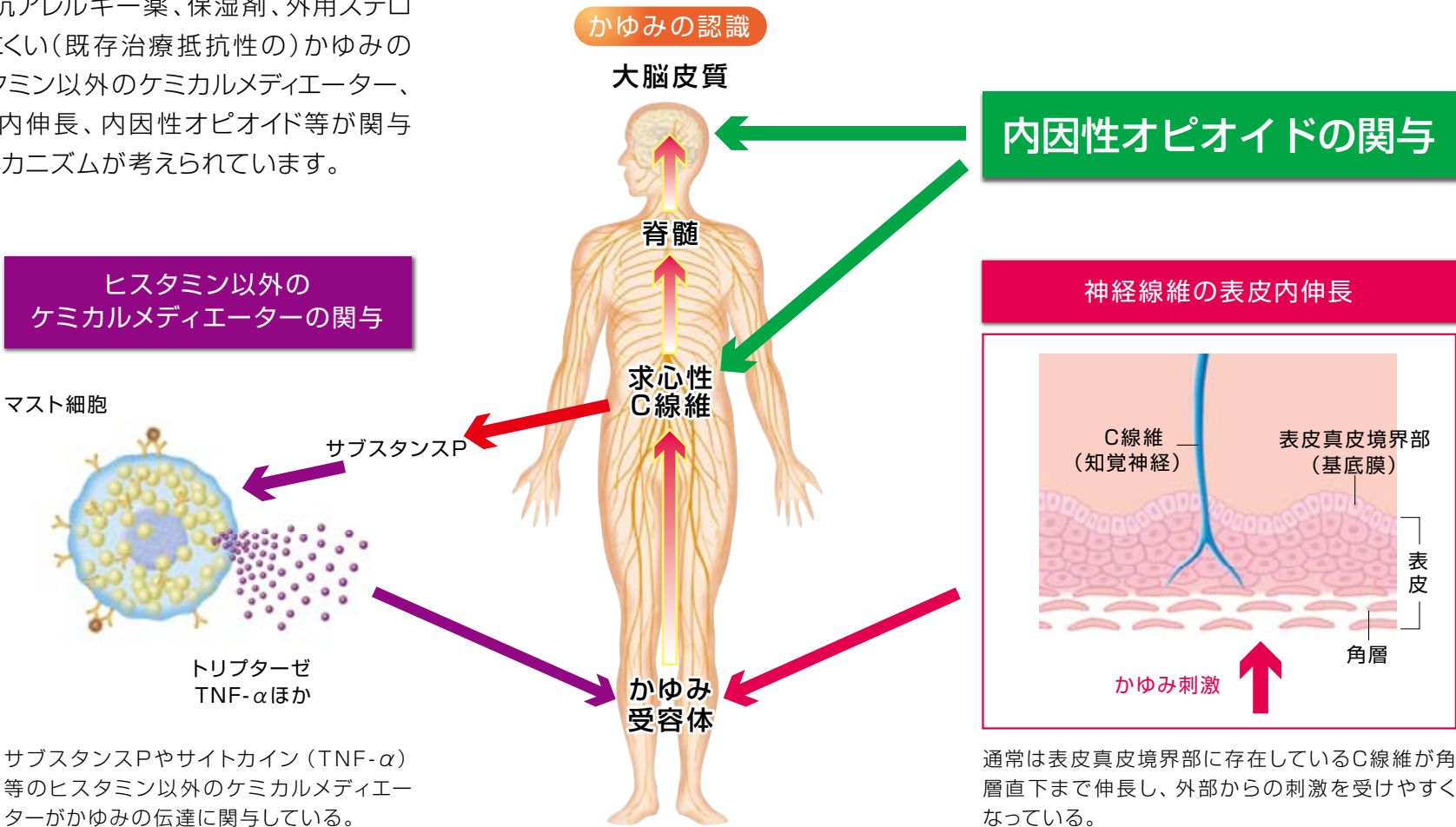
レミッチ®は、*in vitro*において κ 受容体に選択的に作用することが確認され、非臨床試験において抗ヒスタミン薬等の従来の止痒薬が効果をあらわしにくい実験的そう痒症モデルで止痒作用を示すことが確認されました。これらの結果に基づき、東レ株式会社ではそう痒症改善剤として1998年より臨床試験を開始し、従来の治療法では効果不十分な血液透析患者のそう痒症においてレミッチ®の有効性及び安全性が認められたことから製造販売承認申請を行いました。その結果レミッチ®は、2009年1月に「血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限り)」を効能又は効果として承認されました。

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I面をご参照ください。

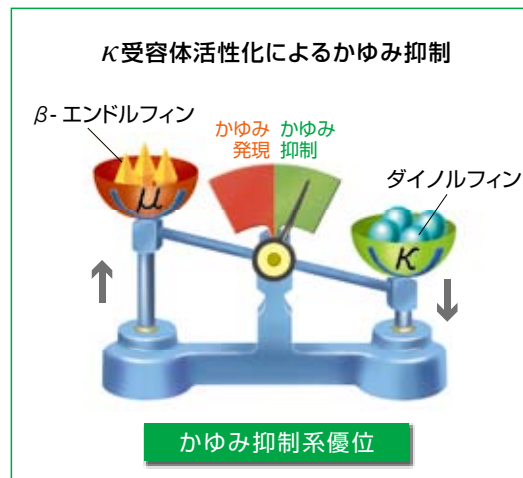
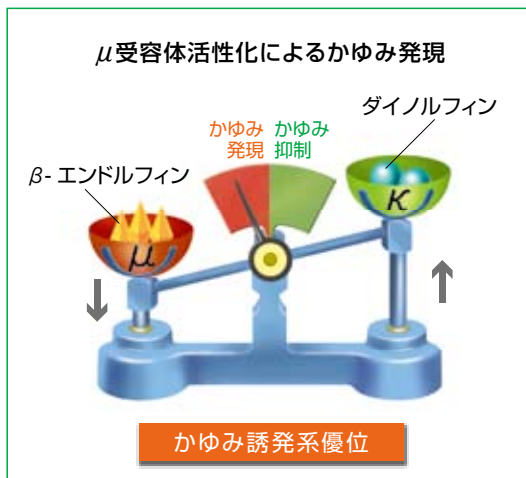
非臨床試験に関する事項

既存治療抵抗性のかゆみ発現メカニズム

抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、保湿剤、外用ステロイド剤等が効きにくい(既存治療抵抗性のかゆみ)の原因として、ヒスタミン以外のケミカルメディエーター、神経線維の表皮内伸長、内因性オピオイド等が関与するかゆみ発現メカニズムが考えられています。

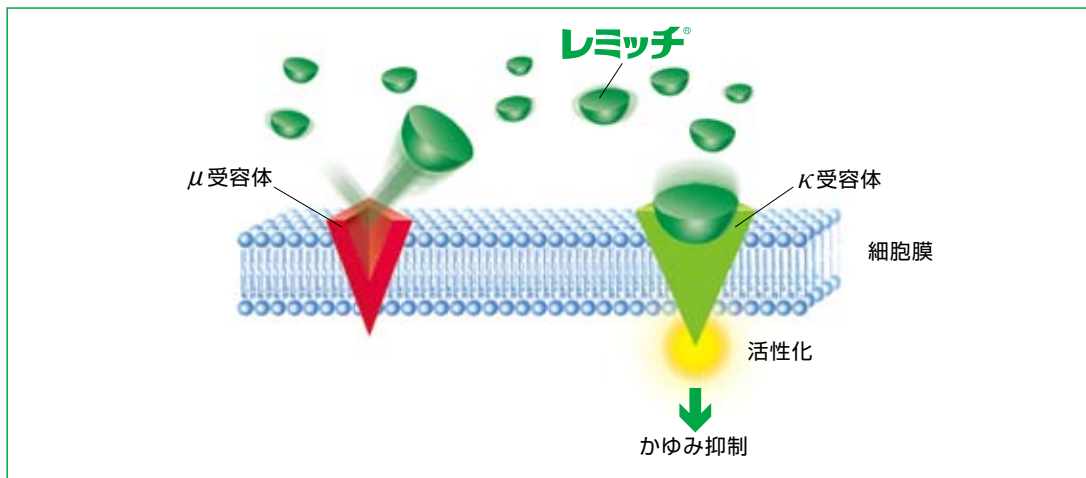


内因性オピオイドによるかゆみ誘発系とかゆみ抑制系



内因性オピオイドのβ-エンドルフィンによるμ受容体の活性化は、かゆみの発現に関与していると考えられています。また、このμ受容体を介して発現するかゆみは、μ受容体と相反する薬理作用を示すことが多いκ受容体の活性化(ダイノルフィンによる作用)により抑制されることが提唱されています。

レミッチ®の作用メカニズム



レミッチ®は選択的にκ受容体を活性化し、かゆみを抑制します。

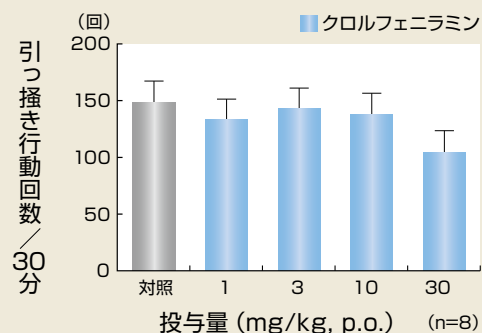
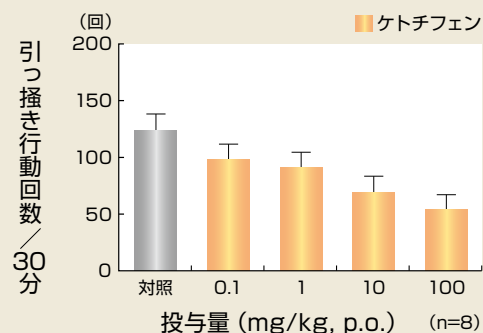
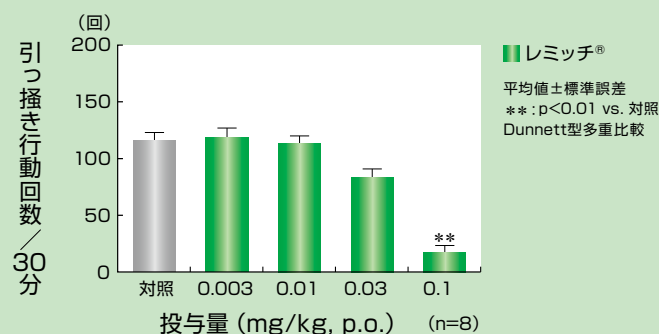
ヒトκ、μ、δ受容体発現細胞を用いた*in vitro*の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なκ受容体作動薬であることが示されています。

中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌 28(2)：75,2008

非臨床試験に関する事項

薬効・薬理

サブスタンスP誘発マウス引っ掻き行動抑制作用



Togashi Y. et al.: Eur J Pharmacol. 435(2-3) :259, 2002

レミッチ®はサブスタンスPによるかゆみに対して止痒作用を有します(マウス)。

サブスタンスPを皮内投与し、かゆみを誘発したマウス痒症モデルにおいて、レミッチ®は用量依存的に引っ掻き行動回数を抑制しました。



- 方法 マウスの背部にサブスタンスPを皮内投与し、引っ掻き行動を誘発した。サブスタンスPの投与前にレミッチ®(30分前)又はケトチフェン(60分前)、クロルフェニラミン(60分前)を経口投与し、引っ掻き行動抑制作用を観察した。なお、レミッチ®、ケトチフェン、クロルフェニラミンの投与時間は、各薬剤の作用発現が期待できる時間を考慮して設定した。

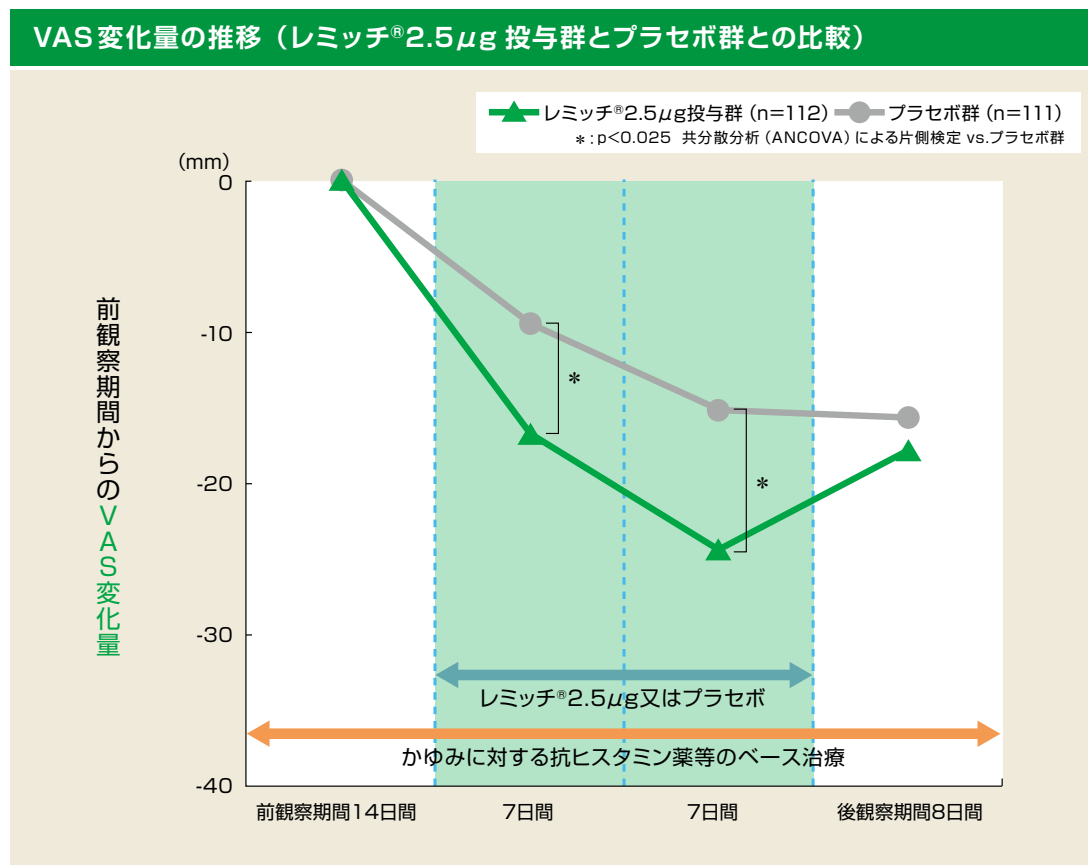
サブスタンスPにより誘発したマウスの引っ掻き行動



マウスは、通常、前足で顔の近辺、後ろ足で腹や背中の後部をさわるような仕草を行う(グルーミング)。したがって、かゆみを起こすことが知られている物質(サブスタンスP等)をマウスの背中前方部に皮内投与し(①)、グルーミングではみられない後ろ足で投与部位周辺を引っ掻く行動を誘引した(②)。

臨床成績に関する事項

VAS変化量の推移(レミッチ® 2.5 μ g投与群とプラセボ群との比較)



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)

レミッチ®はプラセボ群に比べ、有意にVAS変化量を改善しました。

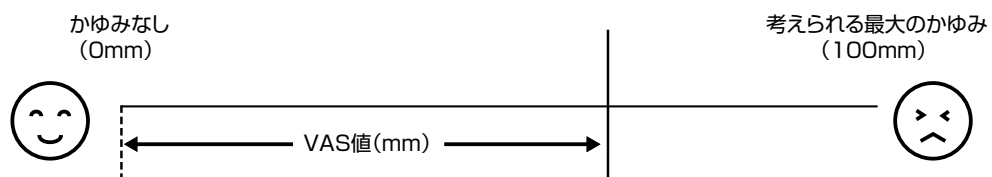
抗ヒスタミン薬等で十分に効果が認められない(既存治療抵抗性の)かゆみを有する血液透析患者を対象とした多施設二重盲検比較試験において、レミッチ® 2.5 μ g投与群のVAS変化量は、プラセボ群と比較して有意に改善しました。



- **対象** 抗ヒスタミン薬等で十分に効果が認められない(既存治療抵抗性の)かゆみを有する血液透析患者(レミッチ® 2.5 μ g投与群 112例、プラセボ群 111例)
- **方法** 前観察期間(14日間)でかゆみに対するベース治療の効果を観察し、登録期間(2~3日)で被験者の適合性を確認し、被験者を登録した。登録された被験者にベース治療を継続した上で、レミッチ® 2.5 μ g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し、VAS変化量を評価した。
- **副作用** レミッチ® 2.5 μ g投与群では112例中28例(25.0%)、プラセボ群では111例中18例(16.2%)に副作用が認められた。

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

100mmの水平直線のスケールの左端を「かゆみなし」、右端を「考えられる最大のかゆみ」と設定し、最も強いかゆみを感じたときの「かゆみの程度」を被験者自身がスケール上に「|」で記入する。スケールの左端から「|」までの距離(mm)をVAS値として扱う。



【効能又は効果】

血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)

【用法及び用量】

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回 2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回 5 μ gを限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

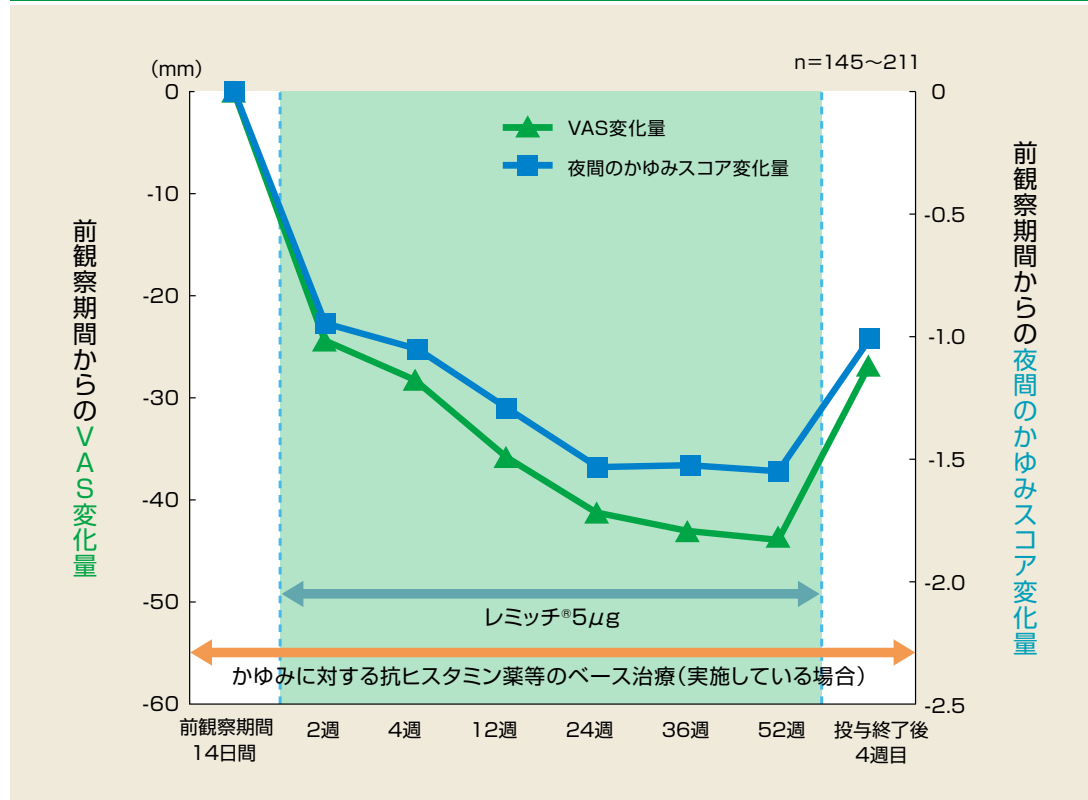
本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること。[本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。]

本剤の「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.面をご参照ください。

臨床成績に関する事項

VAS変化量、夜間のかゆみスコア変化量の推移(長期投与試験)

VAS 変化量、夜間のかゆみスコア変化量の推移 (長期投与試験)



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)

レミッチ®は1日1回投与で、
長期投与試験において
VAS変化量及び
夜間のかゆみスコア変化量を
改善しました。

抗ヒスタミン薬等で十分に効果が認められない(既存治療抵抗性のかゆみ)を有する血液透析患者を対象とした長期投与試験において、レミッチ®5µg投与により、VAS変化量及び夜間のかゆみスコア変化量は前観察期間に比べ、投与開始2週間後に改善し、投与終了(52週間後)まで持続しました。



- **対象** 抗ヒスタミン薬等で十分に効果が認められない(既存治療抵抗性の)かゆみを有する血液透析患者211例
- **方法** 前観察期間(14日間)でかゆみに対するベース治療の効果を観察し、登録期間(2~5日)で被験者の適合性を確認し、被験者を登録した。登録された被験者にベース治療を継続した上で、レミッチ®5μgを1日1回52週間、原則として夕食後に経口投与し、VAS変化量ならびに夜間のかゆみスコア変化量を評価した。
- **副作用** 211例中103例(48.8%)に副作用が認められ、主なものは不眠症41例(19.4%)であった。

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

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、夜間のかゆみの中で最も強く感じたときの「かゆみの程度」を、下表に基づいて被験者自身が判定する。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5段階のかゆみスコアとして扱う。

程度	夜間の症状
4. (激烈なかゆみ)	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)	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)	就寝時わずかにかゆいが、特に意識して掻くほどでない。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。

【効能又は効果】

血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)

【用法及び用量】

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5μgを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5μgを限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

本剤の「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.面をご参照ください。

副作用に関する事項

副作用(臨床検査値異常を含む)

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、頭痛、幻覚、構語障害、レストレスレッグス症候群の悪化	不穏
消化器系		便秘、嘔吐	悪心、下痢、食欲不振、腹部不快感、口渇	
皮膚		そう痒の悪化	発疹、湿疹	蕁麻疹、紅斑、色素沈着、丘疹
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、 γ -GTP上昇	ビリルビン上昇、LDH上昇
循環器系			動悸、ほてり	
臨床検査		プロラクチン上昇、テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇	好酸球増多	
その他		倦怠感	胸部不快感、脱力感	

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)が認められました。(承認時)

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%)等でした。

なお、重大な副作用として、AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害(頻度不明^{注)})、黄疸(頻度不明^{注)})があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

左記の副作用があらわれることがありますので、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ってください。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ってください。

注) 自発報告によるものについては頻度不明。



本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I面をご参照ください。

レミッチ®を適正に ご使用いただくために

用法及び用量について

- レミッチ®は、通常、成人に、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してご使用ください。
- 症状に応じて増量することができますが、1日1回5 μ gを限度としてご使用ください。
- レミッチ®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開始までは十分な間隔をあけてください。

(D.I.面「用法及び用量」の項参照)

効能又は効果について

- レミッチ®は「血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に効能又は効果が認められている薬剤です。

(D.I.面「効能又は効果」の項参照)

過量投与について

- レミッチ®の過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがあります。
- これらの症状があらわれた場合には、投与を中止し、必要に応じて適切な対症療法を行ってください。
- なお、レミッチ®は血液透析により除去されることが示されています。

(D.I.面「使用上の注意 8. 過量投与」の項参照)

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.面をご参照ください。

小児等への投与について

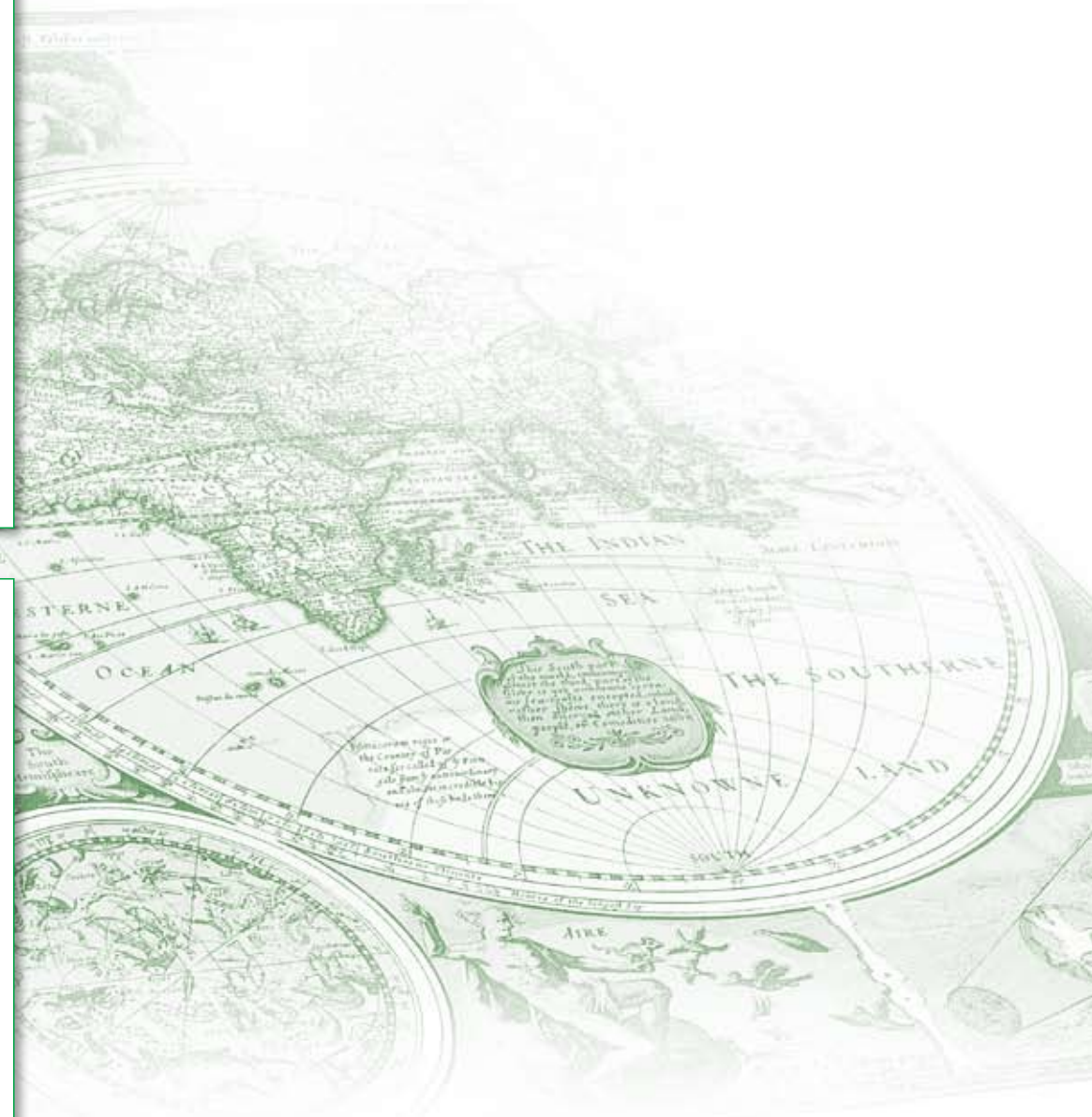
- レミッチ®は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与に関する安全性は確立されていません（使用経験がありません）。

(D.I.面「使用上の注意 7. 小児等への投与」の項参照)

適用上の注意について

- レミッチ®未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存してください。
- アルミピロー包装を開封後は遮光保存してください。
- 軟カプセルは服用時にPTPシートから取り出してご使用ください。

(D.I.面「使用上の注意 9. 適用上の注意」の項参照)



本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.面をご参照ください。

経口そう痒症改善剤 劇薬、処方せん医薬品[※]

レミッチ[®]カプセル2.5 μ g

Drug Information


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

注)注意→医師等の処方せんにより使用すること

商品名	和名	レミッチ [®] カプセル 2.5 μ g	承認番号	22100AMX00392000
	洋名	REMITCH [®] CAPSULES 2.5 μ g	承認年月	2009年1月
一般名	ナルフラフィン塩酸塩 (Nalfurafine Hydrochloride)		薬価収載	2009年3月
			販売開始	2009年3月
日本標準商品分類番号	87119		販売元	鳥居薬品株式会社
			製造販売元	東レ株式会社
			提携	日本たばこ産業株式会社

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

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

効能又は効果

血液透析患者におけるそう痒症の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

用法及び用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
* (2) 中等度から重度の肝障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
(2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
(3) 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

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

※国内では外用剤のみ発売

**2012年2月改訂(第6版)
*2010年10月改訂

貯 法	気密容器、遮光、室温保存
使用期限	外箱に表示

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

肝機能障害(頻度不明[※])、黄疸(頻度不明[※]): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

右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. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット)において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。]
(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状: 過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。
処置: 投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は透析により除去されることが示されている。

9. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時**: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
(2) **保存時**: 未使用の場合はアルミビロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

10. その他の注意

- (1) 動物実験(イス静脈内投与、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。
(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。

包装

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

詳細は添付文書をご参照ください。禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。

製造販売元
TORAY 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携
JT 日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

資料請求先
鳥居薬品株式会社 お客様相談室
TEL 0120-316-834
FAX 0120-797-335

® 登録商標



レミッチ[®]製品情報サイト

<http://www.remitch.jp>



レミッチ[®]の特性

- 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す[※]。
(P.5参照)
- 血液透析患者における既存治療抵抗性のかゆみを
1日1回の経口投与で改善します。(P.8~P.11参照)
- 長期投与試験では、血液透析患者における夜間のかゆみスコアの
改善がみられました。(P.10~P.11参照)
- 国内の臨床試験において安全性解析対象609例中
242例(39.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が
認められました。(承認時)

なお、重大な副作用として、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害(頻度不明^{**})、黄疸(頻度不明^{**})があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(P.12参照)

[※]本剤の効能又は効果は「血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。
^{**}自発報告によるものについては頻度不明です。

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.面をご参照ください。

