

貯法	気密容器、遮光、室温保存
使用期限	外箱に表示
注意	「適用上の注意」(2)の項参照

経口そう痒症改善剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ピコール[®]カプセル2.5 μ g

NOPICOR[®] Capsules 2.5 μ g

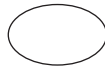
ナルフラフィン塩酸塩(Nalfurafine Hydrochloride)製剤

承認番号	22600AMX01388000
薬価収載	2015年5月
販売開始	2015年5月
効能追加	2017年9月

注) 注意-医師等の処方箋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

【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 (ナルフラフィンとして2.32 μ g)		
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		
外形			
サイズ	長径 (mm)	短径 (mm)	重量 (mg)
	約9.7	約6.6	約277
識別コード	TMK01 (PTPシートに表示)		

【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

【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＞

○血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合

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

** ○腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合

本剤の投与から透析液交換までは十分な間隔をあけること。[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。]（「薬物動態」の項参照）

○慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合

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。

【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）

- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者 [投与経験がない。また、肝機能の低下に伴い血中濃度が上昇するおそれがある。]（「薬物動態」の項参照）

** <透析患者におけるそう痒症の改善の場合>

- 中等度（Child-Pugh分類グレードB）の肝障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]（「薬物動態」の項参照）

<慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合>

- 腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者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。[「慎重投与」の項参照]
- 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。
- 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。
- 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。[「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェジピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は、主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	両剤の薬理学的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。

4. 副作用

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

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

** 〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

腹膜透析患者を対象とした国内臨床試験における安全性解析対象54例中20例（37.0％）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5例（9.3％）、プロラクチン上昇5例（9.3％）、眠気3例（5.6％）、テストステロン低下3例（5.6％）、嘔吐2例（3.7％）等であった。（承認時）

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験における安全性解析対象484例中297例（61.4％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、頻尿・夜間頻尿46例（9.5％）、便秘42例（8.7％）、プロラクチン上昇41例（8.5％）、不眠34例（7.0％）、眠気26例（5.4％）、抗利尿ホルモン上昇24例（5.0％）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

肝機能障害（頻度不明^{注1)}、**黄疸**（頻度不明^{注1)}
AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に、血液透析患者への投与時、不眠、便秘、眠気が投与開始後2週間以内に、慢性肝疾患患者への投与時、不眠、眠気、便秘、頻尿・夜間頻尿が投与開始後4週間以内にあらわれることが多いので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神・神経系	不眠	眠気、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	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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
肝臓		総胆汁酸上昇	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	頻尿・夜間頻尿 ^{注2)}	多尿 ^{注2)}		
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2)} 、尿中蛋白陽性 ^{注2)}		
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) 自発報告によるものについては頻度不明。

注2) 慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験での発現頻度。

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、本剤は血液透析により除去されることが示されている。〔「薬物動態」の項参照〕

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2) 保存時：

未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

10. その他の注意

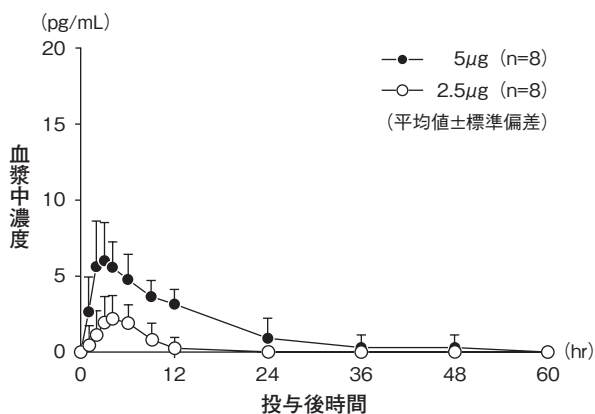
- (1) 動物実験（イヌ静脈内投与、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上）において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。
- (2) 動物実験（ラット筋肉内投与、 $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上）において受胎率の低下が報告されている。

[薬物動態]

1. 血漿中濃度

(血液透析患者（単回投与））

血液透析患者（16例）に本剤 2.5 又は $5 \mu\text{g}$ 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¹⁾。



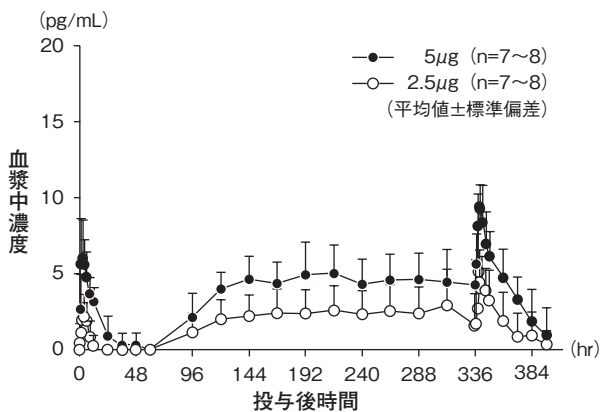
薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.15 ± 0.82	4.25 ± 1.58	66.26 ± 15.54	14.21 ± 4.93
5	6.51 ± 2.76	3.00 ± 0.93	120.59 ± 71.90	14.03 ± 7.44

(平均値 ± 標準偏差)

(血液透析患者（反復投与））

血液透析患者（14~16例）に本剤 2.5 又は $5 \mu\text{g}$ を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通りであった¹⁾。



薬物動態パラメータ

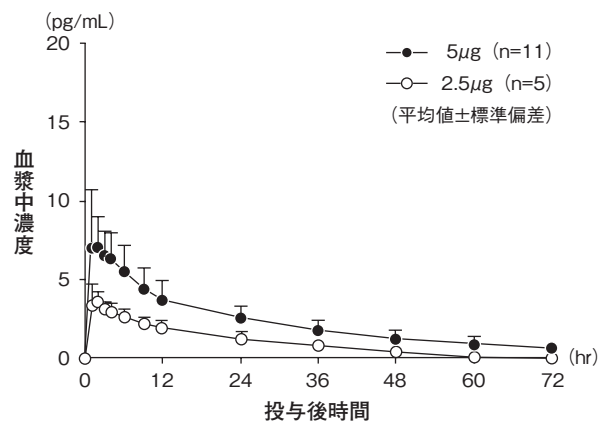
投与群 (μg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	5.70 ± 3.85	4.14 ± 1.35	210.25 ± 144.28	25.33 ± 10.52
5	10.25 ± 1.74	3.86 ± 1.21	358.86 ± 179.24	28.34 ± 8.55

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

** (腹膜透析患者（単回投与））

腹膜透析患者（16例）に本剤 2.5 又は $5 \mu\text{g}$ 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。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、本剤 $5 \mu\text{g}$ 投与群において、本剤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 5.37pg/mL 及び 156.54pg·hr/mL と低下する傾向が認められた²⁾。



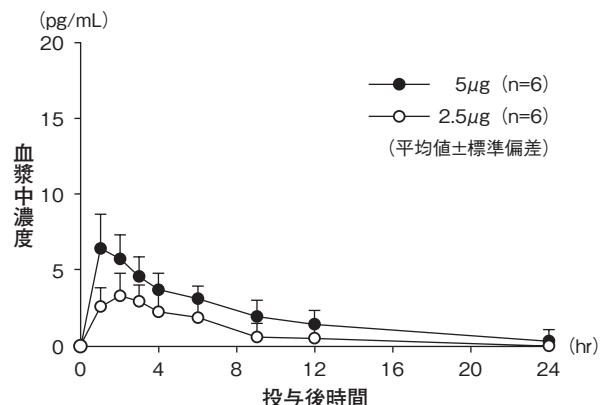
薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	3.81 ± 0.88	1.40 ± 0.55	92.67 ± 23.47	20.99 ± 4.22
5	8.28 ± 3.00	1.91 ± 0.94	193.74 ± 57.52	24.77 ± 3.23

(平均値 ± 標準偏差)

(軽度（Child-Pugh分類グレードA）の肝障害患者）

Child-Pugh分類グレードAの代償性肝硬変患者（12例）に本剤 2.5 又は $5 \mu\text{g}$ 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。健康成人男子と比較して C_{max} や AUC が上昇する傾向は認められなかった³⁾。

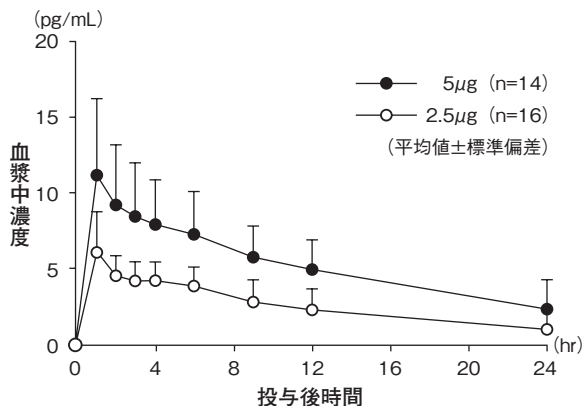


薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (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)

(中等度 (Child-Pugh分類グレードB) の肝障害患者)
Child-Pugh分類グレードBの慢性肝疾患患者 (延べ30例) に本剤2.5又は5μg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⁴⁾。



薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (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)

(重度 (Child-Pugh分類グレードC) の肝障害患者)
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。

2. 食事の影響

健康成人男子 (12例) を対象に、本剤10μg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⁵⁾。

- (注1) 通常、本剤の1回投与量は2.5μgである。
- (注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はノビコールカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	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)

3. 分布

(*in vitro*タンパク結合率)
ヒト血漿タンパク結合率は、73.3~76.3%であり、性差は認められなかった⁶⁾。

(動物試験)

ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、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⁶⁾。

4. 代謝及び排泄

(外国人のデータ)

健康成人男子 (6例) を対象に、トリチウムで標識した本剤を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された⁷⁾。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた。

(*in vitro*試験、代謝)

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった⁸⁾。

(透析膜による除去)

4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5m²換算クリアランスは44.6~61.8mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170~210mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。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除去されるものと考えられた⁶⁾。

5. 薬物相互作用

(外国人のデータ)

ケトコナゾール (経口剤: 国内未発売) との併用
健康成人男子 (22例) を対象に、本剤10μg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、本剤の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、ケトコナゾールは本剤の薬物動態に影響した⁹⁾。

(注) 通常、本剤の1回投与量は2.5μgである。

(*in vitro*試験、代謝)

本剤の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¹⁰⁾。

(*in vitro*試験、P糖タンパク)

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⁶⁾。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。

(*in vitro*試験、非吸収性薬剤)

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%¹¹⁾、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%¹¹⁾、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%¹²⁾であった。

6. 血液透析の影響

本剤投与時の血漿中濃度に対する透析回数 (週1, 2, 3回)、透析時間 (2, 4, 6時間)、透析の実施時期 (午前、午後、夜間)、投与から透析までの間隔 (4, 8, 12時間) の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた¹³⁾。

[臨床成績]

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

(検証的試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS (Visual Analogue Scale) を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS 変化量において、2.5 μg 及び5 μg 投与群で本剤の有効性が確認された¹⁴⁾。

2.5μg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	9.13 [3.78, 14.49]	p=0.0005
2.5μg 投与群	112	76.71 ±11.79	52.19 ±23.71		

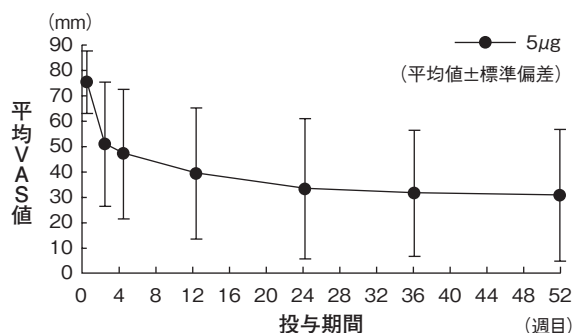
5μg投与時の臨床成績

	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

(長期投与試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、本剤5 μg を52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹⁵⁾。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 ±標準偏差 (mm)	75.22 ± 12.41	50.95 ± 24.38	47.17 ± 25.32	39.39 ± 25.83	33.60 ± 27.73	31.85 ± 24.91	30.87 ± 25.92

(平均値±標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている¹⁵⁾。

** 〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

(一般臨床試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する腹膜透析患者37例を対象に、本剤2.5 μg を2週間、続いて5 μg を2週間経口反

復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVASを用い、非盲検非対照試験により検討した。その結果、2.5 μg 投与期間2週目 (LOCF[®]) における投与前後でのVAS変化量の平均値は24.93mm (90%信頼区間: 18.67, 31.19mm) であり、90%信頼区間の下限値は、事前に設定されたVAS変化量の閾値 (15.24mm) を上回った¹⁶⁾。

※LOCF: Last Observation Carried Forward

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

(検証的試験)

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[®]316例を対象に、1日1回、12週間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVASを用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。主要評価項目は、投与期間4週目 (LOCF) のVAS変化量とした。その結果、投与前後でのVAS変化量において、2.5 μg 及び5 μg 投与群で本剤の有効性が確認された¹⁷⁾。

※原疾患が確定しており、肝臓の炎症が6ヵ月以上持続している又は画像診断により肝炎からさらに病態が進展した状態にあると判断された肝疾患患者

2.5μg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
2.5μg 投与群	105	77.30 ±11.04	48.74 ±25.27		

5μg投与時の臨床成績

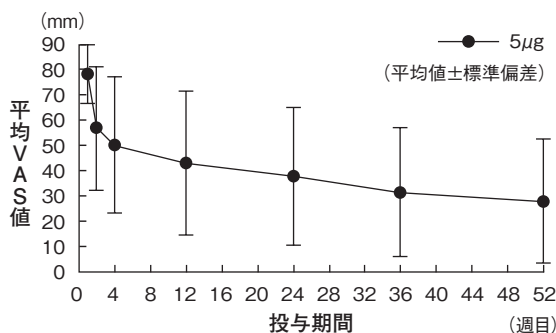
	例数	平均VAS値 ±標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差 ^{**} (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	8.22 [1.88, 14.55]	p=0.0056
5μg 投与群	108	77.29 ±11.07	49.79 ±25.50		

※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

(長期投与試験)

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例を対象に、1日1回、本剤5 μg を52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後でのVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹⁸⁾。

※原疾患が確定しており、肝臓の炎症が6ヵ月以上持続している又は画像診断により肝炎からさらに病態が進展した状態にあると判断された肝疾患患者



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	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

(平均値±標準偏差)

本剤の依存性について、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¹⁸⁾。

【薬効薬理】

1. そう痒に対する作用

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掻き行動を抑制した¹⁹⁾。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掻き行動も抑制した²⁰⁾。

2. 作用機序

ヒトオピオイド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、選択的なオピオイドκ受容体作動薬であることが示されている²¹⁾。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	κ:μ:δ比
結合試験 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC ₅₀ (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値±標準誤差)

また、*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^{21)、22)}。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引掻き行動抑制作用は、オピオイド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²⁰⁾。

3. 依存性

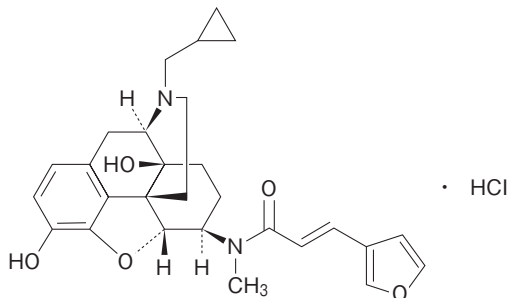
ラット退薬症候観察⁶⁾においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験⁹⁾において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride

化学名：(2E)-N-[(5R, 6R)-17-(Cyclopropylmethyl)-4, 5-epoxy-3, 14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₈H₃₂N₂O₅ · HCl

分子量：513.03

性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール (95) に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH6.8の緩衝液での分配係数 (LogD)]

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ノピコールカプセル2.5μg：PTP 14カプセル (14カプセル× 1)、PTP140カプセル (14カプセル×10)

【主要文献】

- 1) 森竹貞宜 他 (東レ株式会社)：血液透析患者における薬物動態の検討
- ** 2) 飯田栄治 他 (東レ株式会社)：腹膜透析患者における薬物動態の検討
- 3) 森竹貞宜 他 (東レ株式会社)：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討
- 4) 松田直樹 他 (東レ株式会社)：Child-Pugh 分類グレードBの肝硬変患者における薬物動態の検討
- 5) 森竹貞宜 他 (東レ株式会社)：健康成人における食事の影響の検討
- 6) 中尾薫 他：日本薬理学雑誌, **135**(5), 205(2010)
- 7) 上野裕司 他 (東レ株式会社)：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討
- 8) Ando, A. et al.：Biopharm. Drug Dispos., **33**(5), 257(2012)
- 9) 上野裕司 他 (東レ株式会社)：健康成人における薬物相互作用の検討
- 10) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：薬物相互作用の検討
- 11) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：非吸収性薬剤 (吸着剤) との薬物相互作用の検討
- 12) 東恵理子 (東レ株式会社)：非吸収性薬剤 (吸着剤) との薬物相互作用の検討 (2)
- 13) 夏目和人 (東レ株式会社)：血液透析の影響
- 14) 安藤直生 他 (東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討 (検証的試験)
- 15) 小名慎二 他 (東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討 (長期投与試験)
- ** 16) 飯田栄治 他 (東レ株式会社)：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)
- 17) 黄敬徳 他 (東レ株式会社)：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)
- 18) 松田直樹 他 (東レ株式会社)：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)
- 19) Togashi, Y. et al.：Eur. J. Pharmacol., **435**(2-3), 259(2002)
- 20) Umeuchi, H. et al.：Eur. J. Pharmacol., **477**(1), 29(2003)
- 21) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌, **28**(2), 75(2008)
- 22) 中尾薫 (東レ株式会社)：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

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

東レ・メディカル株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町二丁目4番1号

TEL：0120-77-3886

製造販売元

TORAY

東レ・メディカル株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目4番1号

®登録商標
20170901