

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カプセル 2.5 μ g 「日医工」

Nalfurafine Hydrochloride Capsules

剤形	軟カプセル剤
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)
一般名	和名：ナルフラフィン塩酸塩カプセル 洋名：Nalfurafine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2018年2月15日 薬価基準収載：2018年6月15日 販売開始：2018年6月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2021年1月改訂（第1版，効能変更）の添付文書の記載に基づき改訂した。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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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 (<https://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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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・表現には薬機法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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移.....	19
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	22
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	4. 吸収.....	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	5. 分布.....	23
6. RMP の概要.....	1	6. 代謝.....	23
II. 名称に関する項目	2	7. 排泄.....	24
1. 販売名.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	24
2. 一般名.....	2	9. 透析等による除去率.....	24
3. 構造式又は示性式.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	24
4. 分子式及び分子量.....	2	11. その他.....	24
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	25
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由.....	25
1. 物理化学的性質.....	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	25
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	3	5. 重要な基本的注意とその理由.....	25
IV. 製剤に関する項目	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	25
1. 剤形.....	4	7. 相互作用.....	26
2. 製剤の組成.....	4	8. 副作用.....	27
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
4. 力価.....	4	10. 過量投与.....	28
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	4	11. 適用上の注意.....	29
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	12. その他の注意.....	29
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	30
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	1. 薬理試験.....	30
9. 溶出性.....	9	2. 毒性試験.....	30
10. 容器・包装.....	11	X. 管理的事項に関する項目	31
11. 別途提供される資材類.....	11	1. 規制区分.....	31
12. その他.....	11	2. 有効期間.....	31
V. 治療に関する項目	12	3. 包装状態での貯法.....	31
1. 効能又は効果.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	31
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	5. 患者向け資材.....	31
3. 用法及び用量.....	12	6. 同一成分・同効薬.....	31
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	7. 国際誕生年月日.....	31
5. 臨床成績.....	13	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.....	31
VI. 薬効薬理に関する項目	18	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.....	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	18		
2. 薬理作用.....	18		

略語表

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
X I . 文献.....	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献.....	34
X II . 参考資料.....	35
1. 主な外国での発売状況.....	35
2. 海外における臨床支援情報	35
X III . 備考.....	36
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.....	36
2. その他の関連資料.....	36

略語	略語内容
VAS	Visual analogue scale 視覚的アナログ尺度
LOCF	Last Observation Carried Forward
nor-BNI	ノルビナルトルフィミン
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
CAPD	連続携行式腹膜透析
CCPD	持続的周期的腹膜透析
APD	自動腹膜灌流装置
S.D.	標準偏差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする経口そう痒症改善剤である。

「ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g「日医工）」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年2月15日に承認を取得、2018年6月15日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2021年1月6日付で、「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」の効能及び効果に変更された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤はナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする経口そう痒症改善剤である。

(2) 重大な副作用(頻度不明)として肝機能障害, 黄疸が報告されている。

(「Ⅷ - 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) カプセルには成分名, 含量, 社名をインクジェット印刷している。

(「Ⅳ - 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(2) PTPシートはピッチコントロールを行い, 1錠ごとに成分名, 含量を表示した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル, 参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(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

ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」

(2) 洋名

Nalfurafine Hydrochloride

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナルフラフィン塩酸塩 (JAN)

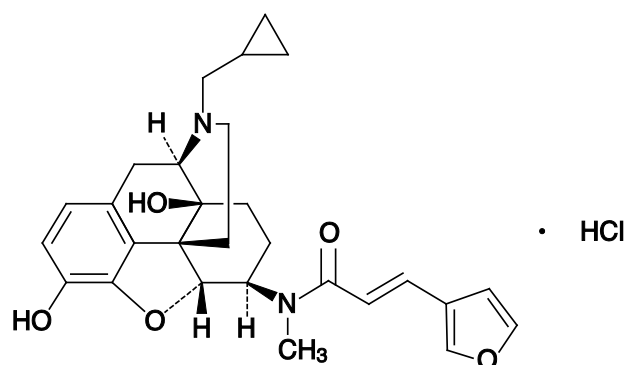
(2) 洋名 (命名法)

Nalfurafine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

ノルモルヒネ系麻薬性作用薬：nal-

3. 構造式又は示性式



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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

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～ごく薄い黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水及びメタノールに溶けやすく，エタノール（95）に溶けにくく，酢酸エチル及びジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性を示す。

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -134～-141°（脱水物に換算したもの 20mg，メタノール 2mL，100mm）

本品の水溶液（1→100）の pH は 5.0～7.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法，定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定するとき，波長 275～285nm 付近に吸収の極大を示す。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相 A：リン酸二水素カリウム，水，水酸化ナトリウム試液混液

移動相 B：アセトニトリル

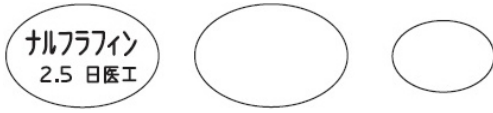
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」
色調・剤形	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤
外形	
直径(mm) 質量(mg)	約 9.9×約 6.7 約 260
本体表示	ナルフラフィン 2.5 日医工
包装コード	㊄ 426

(3) 識別コード

(「IV - 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV - 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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

販売名	ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」
有効成分 (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	エタノール, 没食子酸プロピル, 中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル剤皮:ゼラチン, コハク化ゼラチン, D-ソルビトール液, 濃グリセリン, チオ硫酸ナトリウム水和物, 酸化チタン, 大豆レシチン, 中鎖脂肪酸トリグリセリド

(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. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇加速試験 40℃, 75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で、内容物は無色澄明の液>	TC-Y1 TC-Y2 TC-Y3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC, 紫外可視吸光度測定法)	TC-Y1 TC-Y2 TC-Y3	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	TC-Y1 TC-Y2 TC-Y3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (質量偏差試験) <15.0%以下>	TC-Y1 TC-Y2 TC-Y3	0.9~2.4 0.6~1.4 1.1~1.4	—	—	0.8~1.6 0.7~0.9 1.3~2.4
崩壊性 (分) <20 分以内>	TC-Y1 TC-Y2 TC-Y3	9.2~12.1 9.4~11.9 9.3~11.8	9.2~11.9 9.1~11.8 9.2~11.8	9.6~13.8 10.5~13.7 10.2~13.6	10.1~13.1 11.1~13.7 10.7~13.8
含量 (%) ※2 <90.0~110.0%>	TC-Y1 TC-Y2 TC-Y3	100.5 100.6 97.9	102.5 101.9 96.7	101.7 101.4 97.3	101.8 101.7 97.8

※1: 個々の類縁物質: 0.5%以下, 総類縁物質: 1.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態での安定性試験

試験期間: 2018/1/16~2018/6/20

◇無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間					
		開始時	7 日	14 日	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1 <淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で、内容物は無色澄明の液>	PQ01	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤※3	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤※4	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤※5	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤※5	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤※5	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤※6
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	PQ01	適合	—	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (分) n=6 <20 分以内>	PQ01	11~13	—	11~13	12~13	11~12	11~12
含量 (%) ※2 n=1 <90.0~110.0%>	PQ01	99.2	—	101.2	100.9	98.6	99.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	PQ01	27.2	0.61	0.44	0.52	0.48	0.58

※1: 個々の類縁物質: 1%以下, 総類縁物質: 2%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

※3: 内容物は無色澄明の液。印字の色は黒色で、文字が識別できた。

※4: 内容物は無色澄明の液。印字の色は黒色で、文字は識別できたが、にじみのため不明瞭であった。

※5: 内容物は無色澄明の液。印字の色は緑色で、文字は識別できたが、にじみのため不明瞭であった。

※6: 内容物は無色澄明の液。印字の色は緑色で、文字は識別できなかった。

試験期間：2018/1/16～2018/6/20

◇無包装 25℃・60%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間					
		開始時	7日	14日	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=1 <淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で、内容物は無色澄明の液>	PQ01	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	PQ01	適合	—	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (分) n=6 <20分以内>	PQ01	11～13	—	10～13	11～13	10～12	12～13
含量 (%) ^{※2} n=1 <90.0～110.0%>	PQ01	99.2	—	100.2	101.3	100.3	100.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	PQ01	27.2	2.38	1.51	1.96	1.21	1.58

※1：個々の類縁物質：1%以下，総類縁物質：2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：内容物は無色澄明の液。印字の色は黒色で，文字が識別できた。

試験期間：2018/1/11～2018/6/20

◇無包装 25℃・60%RH・曝光 [白色蛍光灯 (2000Lx), シャーレ開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=1 <淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で、内容物は無色澄明の液>	PQ01	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※3}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※4}	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤 ^{※4}	黄白色不透明 (光の照射面) の楕円形の軟カプセル剤 ^{※5}
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	PQ01	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (分) n=6 <20分以内>	PQ01	11～13	12～13	13～15	14～17
含量 (%) ^{※2} n=1 <90.0～110.0%>	PQ01	99.2	101.4	99.1	93.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	PQ01	27.22	1.12	1.42	1.62

※1：個々の類縁物質：1%以下，総類縁物質：2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：内容物は無色澄明の液。印字の色は黒色で，文字が識別できた。

※4：内容物は無色澄明の液。光の照射面が着色。印字の色は緑色で，文字が識別できた。

※5：内容物は無色澄明の液。印字の色は緑色で，文字が識別できた。

(3) PTP 包装の安定性試験

◇PTP 包装の安定性 40℃・75%RH [遮光]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で、内容物は無色澄明の液＞	PQ01	適合	適合	適合	適合 ^{※4}	適合 ^{※5}
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	PQ01	適合	適合	適合	適合	不適合
崩壊性 (分) ＜20 分以内＞	PQ01	11～13	11～13	11～13	9～11	9～11
含量 (%) ^{※2} ＜90.0～110.0%＞	PQ01	99.2	101.0	100.0	100.4	101.6
(参考値) 硬度 (N)	PQ01	27.2	3.1 ^{※6}	1.3 ^{※6}	0.6 ^{※6}	0.5 ^{※6}
(参考) PTP シートからの 取り出し確認 ^{※3}	PQ01	○	○	○	●	▲

※1：個々の類縁物質：1%以下，総類縁物質：2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：上表記中の PTP シートからの取り出しに対する評価は以下の通りである。

○：問題なく PTP シートからカプセルを押し出せる。

●：PTP シートからカプセルを押し出せるが変形するカプセルがある。

▲：PTP シートから押し出せないカプセルがある。

※4：文字は識別できたが，インクのにじみが認められた。

※5：文字は識別できたが，インクのにじみのため不明瞭であった。

※6：カプセルの軟化が認められた。

規格外：太字

◇PTP 包装の安定性 25℃・75%RH [遮光]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で、内容物は無色澄明の液＞	PQ01	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	PQ01	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (分) ＜20 分以内＞	PQ01	11～13	11～12	10～13	11～12	11～12
含量 (%) ^{※2} ＜90.0～110.0%＞	PQ01	99.2	101.7	101.6	101.0	101.0
(参考値) 硬度 (N)	PQ01	27.2	17.8 ^{※4}	10.7 ^{※4}	5.0 ^{※4}	3.1 ^{※4}
(参考) PTP シートからの 取り出し確認 ^{※3}	PQ01	○	○	○	○	○

※1：個々の類縁物質：1%以下，総類縁物質：2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：上表記中の PTP シートからの取り出しに対する評価は以下の通りである。

○：問題なく PTP シートからカプセルを押し出せる。

※4：カプセルの軟化が認められた。

◇PTP 包装の安定性 室温，曝光 [白色蛍光灯]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤で，内容物は無色澄明の液>	PQ01	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	PQ01	適合	適合	不適合	不適合
崩壊性 (分) <20 分以内>	PQ01	11~13	11~13	12~14	12~13
含量 (%) ※2 <90.0~110.0%>	PQ01	99.2	100.8	96.9	94.4
(参考値) 硬度 (N)	PQ01	27.2	20.8	21.4	13.7※4
(参考) PTP シートからの 取り出し確認※3	PQ01	○	○	○	○

※1：個々の類縁物質：1%以下，総類縁物質：2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：上表記中の PTP シートからの取り出しに対する評価は以下の通りである。

○：問題なく PTP シートからカプセルを押し出せる。

※4：カプセルの軟化が認められた。

規格外：太字

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 (物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

溶出試験²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

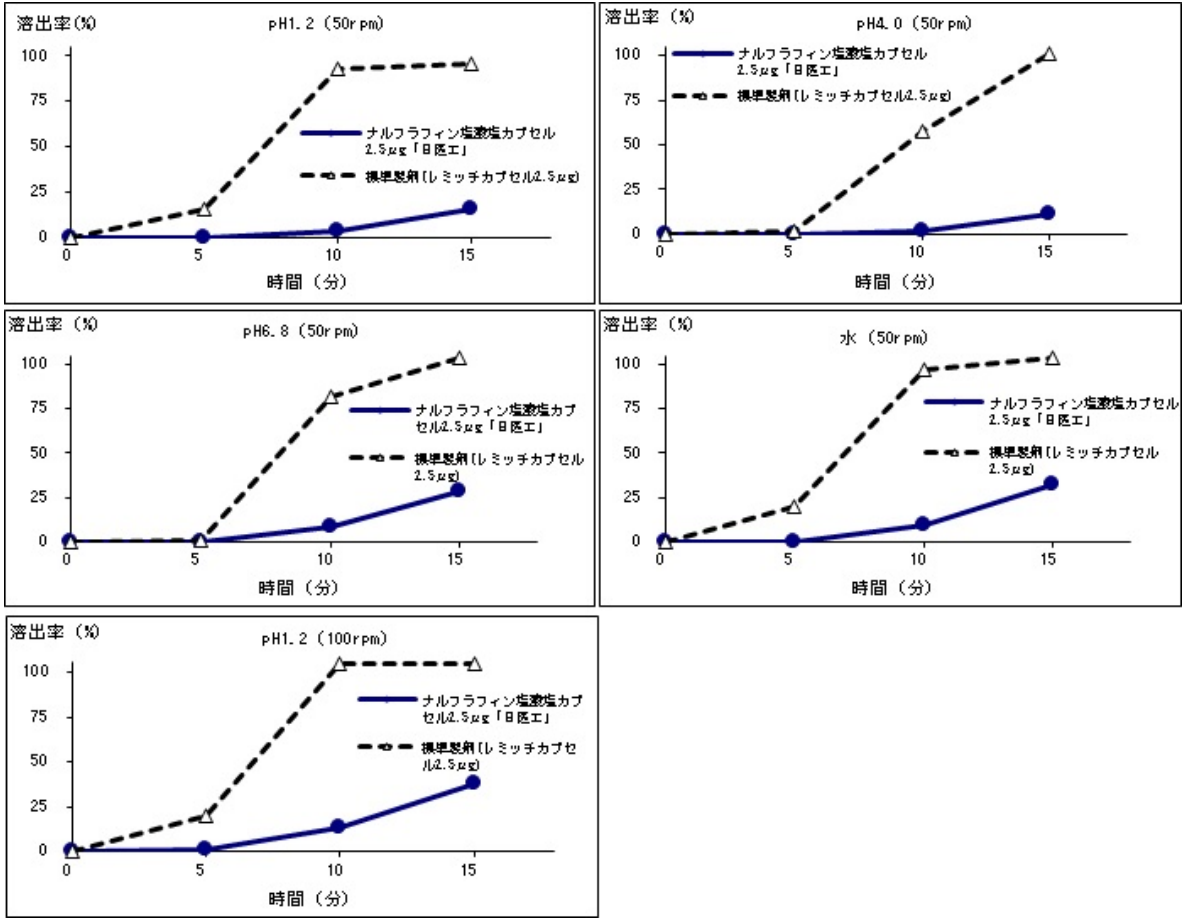
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、本品は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。又、15分における本品の平均溶出率は標準製剤の溶出率の±15%の範囲になかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、本品は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。又、15分における本品の平均溶出率は標準製剤の溶出率の±15%の範囲になかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、本品は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。又、15分における本品の平均溶出率は標準製剤の溶出率の±15%の範囲になかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、本品は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。又、15分における本品の平均溶出率は標準製剤の溶出率の±15%の範囲になかった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、本品は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。又、15分における本品の平均溶出率は標準製剤の溶出率の±15%の範囲になかった。

以上、ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「日医工」について、溶出挙動を標準製剤（レミッチカプセル2.5 μ g）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合しなかった。

(溶出曲線)



(n=12)

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

販売名	PTP 包装
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g「日医工」	14 カプセル [14 カプセル×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 : ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム, アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 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

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.1 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。[16.8.1 参照]

〈腹膜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。[16.1.1 参照]

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

7.3 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の成績を以下に示す。

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

① 国内第Ⅲ相試験

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 μ g 及び 5 μ g 投与群で有効性が確認された^{3), 4)}。

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

5 μ g 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	p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03±11.54	49.63±22.30	[3.05, 13.47]	

※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

副作用発現率は、2.5 μ g 群で 25.0% (28/112 例)、5 μ g 群で 35.1% (40/114 例) であった。主な副作用は、2.5 μ g 群で不眠 7.1% (8/112 例)、眠気 4.5% (5/112 例)、便秘及びプロラクチン上昇 2.7% (3/112 例)、5 μ g 群で不眠 14.0% (16/114 例)、便秘 7.0% (8/114 例)、眠気 3.5% (4/114 例)、そう痒の悪化、プロラクチン上昇及び甲状腺刺激ホルモン上昇 2.6% (3/114 例) であった。

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

② 国内第Ⅲ相試験

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^{※1} 317 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 μ g 及び 5 μ g 投与群で有効性が確認された^{5), 6)}。

※1 原疾患が確定しており、肝臓の炎症が 6 ヶ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

2.5 μ g 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 ^{※2} (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 μ g 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 ^{※2} (mm) [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	103	77.26±10.50	58.02±24.11	8.22 ^{※3} [1.88, 14.55]	p=0.0056
5 μ g 投与群	109	77.29±11.07	49.79±25.50 ^{※3}		

※2 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

※3 108 例

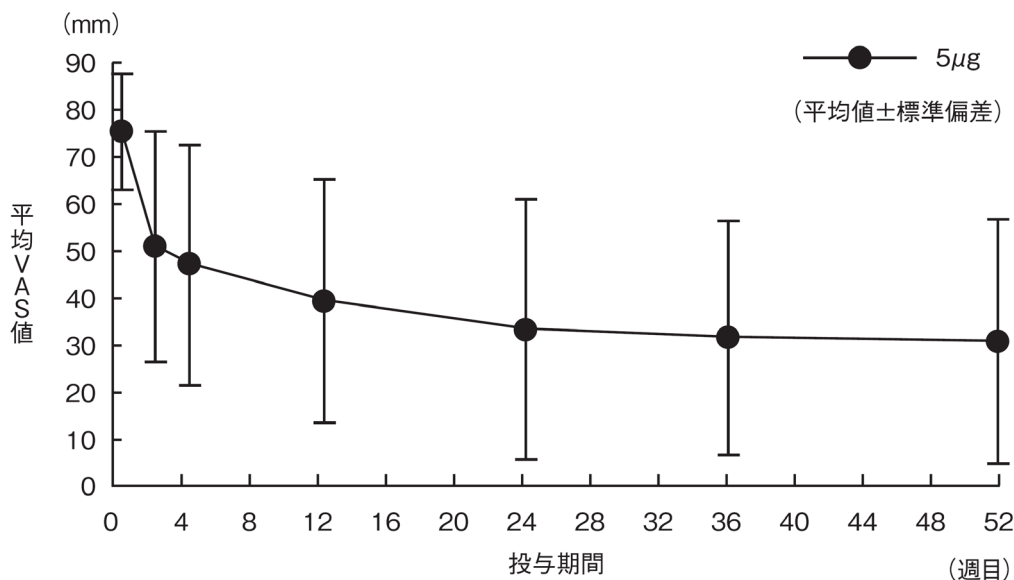
副作用発現率は、2.5 μ g 群で 60.0% (63/105 例)、5 μ g 群で 54.1% (59/109 例) であった。主な副作用は、2.5 μ g 群でプロラクチン上昇 13.3% (14/105 例)、抗利尿ホルモン上昇及び総胆汁酸上昇 7.6% (8/105 例)、甲状腺刺激ホルモン上昇 6.7% (7/105 例)、不眠症、頻尿・夜間頻尿及び眠気 5.7% (6/105 例)、5 μ g 群で、頻尿・夜間頻尿、便秘、眠気、プロラクチン上昇及び抗利尿ホルモン上昇 7.3% (8/109 例)、浮動性めまい 5.5% (6/109 例) であった。

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〉

① 国内第Ⅲ相試験（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、ナルフラフィン塩酸塩 5 μ g 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、有効性が確認された⁷⁾。



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)

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⁷⁾。

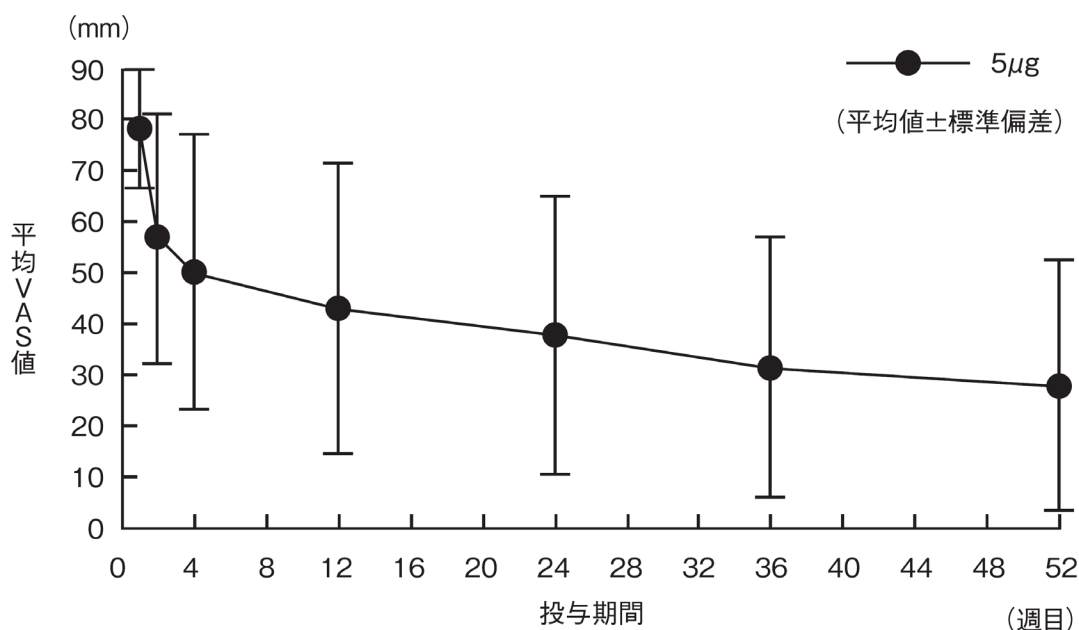
副作用発現率は、48.8% (103/211 例) であった。主な副作用は、不眠症 19.4% (41/211 例)、便秘 7.1% (15/211 例)、プロラクチン上昇 3.3% (7/211 例)、眠気 2.4% (5/211 例) であった。

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

② 国内第Ⅲ相試験（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、ナルフラフィン塩酸塩 5 μ g 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変化量において有効性が確認された⁸⁾。

※ 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)

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⁸⁾。

副作用発現率は、75.4% (92/122例)であった。主な副作用は、頻尿・夜間頻尿 13.1% (16/122例)、プロラクチン上昇 11.5% (14/122例)、便秘 10.7% (13/122例)、浮動性めまい 7.4% (9/122例)、抗利尿ホルモン上昇 6.6% (8/122例)、総胆汁酸上昇 5.7% (7/122例)であった。

(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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

国内第Ⅲ相試験

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，ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g を 2 週間，続いて 5 μ g 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 μ g 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⁹⁾。

※ LOCF : Last Observation Carried Forward

副作用発現率は，45.9% (17/37 例) であった。主な副作用は，不眠及びプロラクチン上昇 13.5% (5/37 例)，眠気及びテストステロン低下 8.1% (3/37 例)，嘔吐 5.4% (2/37 例) であった。

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

ダイノルフィン（内因性オピオイド κ 受容体作動物質）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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¹⁰⁾。

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	$\kappa : \mu : \delta$ 比
結合試験 Ki 値 (nmol/L)	0.244±0.0256	2.21±0.214	484±59.6	1 : 9 : 1984
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^{10), 11)}。さらにサブスタンス P 皮内投与誘発マウス引っ掻き行動抑制作用は、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¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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た¹³⁾。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した¹²⁾。

(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) 単回投与

- ① 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 μ gを経口単回投与した時、未変化体の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁴⁾。

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	8	3.15±0.82	4.25±1.58	66.26±15.54 [※]	14.21±4.93 [※]
5	8	6.51±2.76	3.00±0.93	120.59±71.90	14.03±7.44

※ n=2

(平均値±標準偏差)

- ② 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 μ gを経口単回投与した時、未変化体の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 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Cmax及びAUC_{0-∞}がそれぞれ5.37pg/mL及び156.54pg·h/mLと低下する傾向が認められた¹⁵⁾。[7.2参照]

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax [※] (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	5	3.81±0.88	1.00	92.67±23.47	20.99±4.22
5	11	8.28±3.00	2.00	193.74±57.52	24.77±3.23

※ 中央値

(平均値±標準偏差)

- ③ 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 μ gを経口単回投与した時、未変化体の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CmaxやAUCが上昇する傾向は認められなかった¹⁶⁾。

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	6	3.63±1.26	2.33±1.03	34.58±13.55 [※]	5.37±2.11 [※]
5	6	6.76±2.03	1.50±0.55	58.06±26.28	6.61±2.46

※ n=4

(平均値±標準偏差)

- ④ 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 Cmax と AUC は上昇する傾向が認められた¹⁷⁾。[9.3.2 参照]

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (pg · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	16	6.36±2.62	1.81±1.52	117.4±51.4	17.52±10.69
5	14	11.71±4.45	1.50±1.02	197.7±97.0	14.59±5.27

(平均値±標準偏差)

- ⑤ 重度 (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。[8.1, 9.3.1 参照]

2) 反復投与

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 μ g を経口反復投与した時, 未変化体の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁴⁾。

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (pg · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	7	5.70±3.85	4.14±1.35	210.25±144.28*	25.33±10.52*
5	7	10.25±1.74	3.86±1.21	358.86±179.24	28.34±8.55

※ n=6

(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, 5.11~11.17 (hr), 13.55~64.37 (hr) であった。

3) 生物学的同等性試験

<ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」 >¹⁸⁾

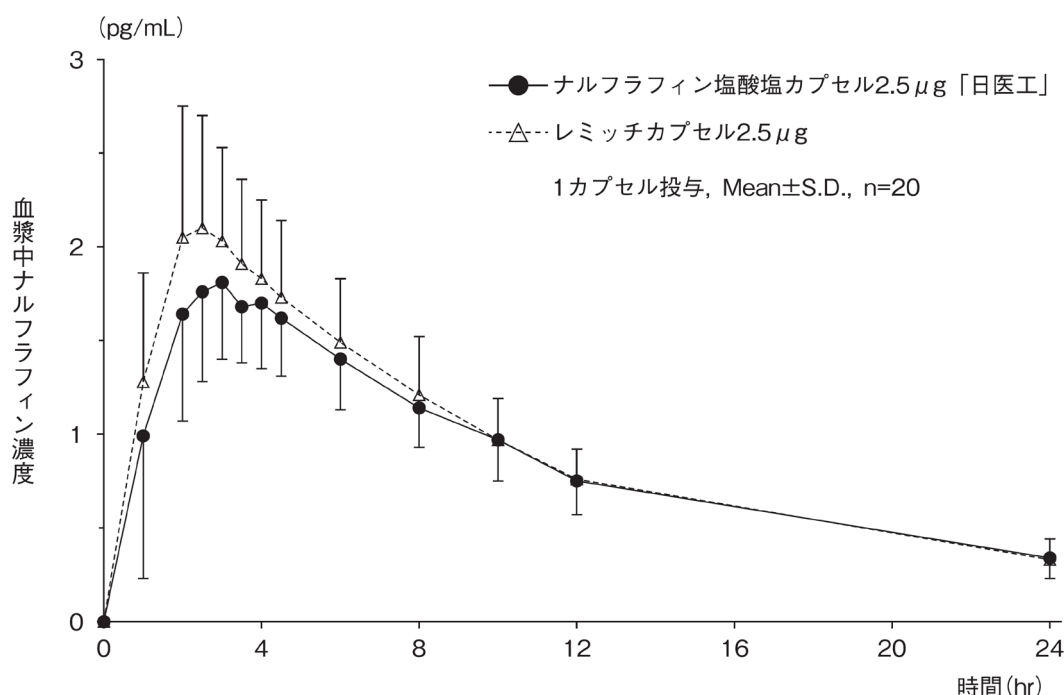
後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」 及びレミッチカプセル 2.5 μ g（カプセル剤, 2.5 μ g）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル（ナルフラフィン塩酸塩として 2.5 μ g）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ナルフレフィン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」	21.29±3.93	2.02±0.45	3.2±1.1	9.5±1.7
レミッチカプセル 2.5 μ g (カプセル剤, 2.5 μ g)	22.76±4.88	2.30±0.60	2.7±0.8	9.2±2.4

(1 カプセル投与, Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

健康成人男子（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¹⁹⁾。

（注1）通常1回投与量は2.5 μ gである。

（注2）開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチ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	3.1±1.1	114.46±34.26	5.99±1.35
食後投与	13.68±3.65	3.2±1.3	126.03±38.10	5.90±1.10

(平均値±標準偏差)

2) 併用薬の影響

① 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、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、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²⁰⁾（外国人データ）。「VIII-7. 相互作用」の項参照

（注）通常1回投与量は2.5 μ gである。

② *in vitro* 試験，代謝

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²¹⁾。「VIII - 7. 相互作用」の項参照

③ 非吸収性薬剤との*in vitro*吸着試験

ナルフラフィン塩酸塩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%²²⁾，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%²²⁾，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%²³⁾であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ - 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ - 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(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

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²⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

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²⁴⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

in vitro 代謝評価系による検討から、本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される²⁵⁾。[10.参照]

(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

該当資料なし

7. 排泄

- 1) 健康成人男子 (6例) を対象に、トリチウムで標識したナルフラフィン塩酸塩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²⁶⁾。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 (外国人データ)。
- 2) 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²⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

ヒトP糖タンパク (MDR1) 発現 LLC - PK1細胞を用いた *in vitro* 試験

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²⁴⁾。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²⁷⁾。

9. 透析等による除去率

血液透析の影響

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²⁸⁾。[7.1, 13.2 参照]

10. 特定の背景を有する患者

(「VII - 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」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

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」を参照すること）

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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]

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。

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。

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。

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

9.2 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〉

血中濃度が上昇するおそれがある。

（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]

（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。

(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。

(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。

(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。

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]

(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
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬</p>	<p>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。</p>	<p>本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。</p>
<p>オピオイド系薬剤</p>	<p>本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。</p>	<p>両剤の薬理的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。</p>

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。

(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。

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]

11. 適用上の注意

14. 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。

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， $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

15.2.2 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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VII. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性

ラット退薬症候観察²⁴⁾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²⁴⁾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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」	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)
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：3年 (安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

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。

(「IV - 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有 (「XIII - 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：レミッチカプセル 2.5 μ g, ノピコールカプセル 2.5 μ g

7. 国際誕生年月日

不明

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
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」	2018年2月15日	23000AMX00363000	2018年6月15日	2018年6月15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

効能又は効果の一部変更年月日：2021年1月6日

販売名：ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」

	新	旧
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	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)

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

(「Ⅷ. 重要な基本的注意」の項参照)

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桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ナルフラフィン 塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」	1190015M1100	1190015M1100	126302201	622630201

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 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）（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要 2.7.6）
- 4) 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）（2）（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，審査報告書）
- 5) 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）（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，審査報告書）
- 6) 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）（2）（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，申請資料概要 2.7.6.13）
- 7) 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）（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要 2.7.6）
- 8) 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）（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，申請資料概要 2.7.6.14）
- 9) 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）（レミッチカプセル/OD錠/ノピコールカプセル：2017年9月22日承認，審査報告書）
- 10) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌.2008；28（2）：75-83
- 11) 各種受容体，トランスポーターおよびイオンチャネルに対する結合試験（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，申請資料概要 2.6.2.2）
- 12) Umeuchi, H.et al. : Eur.J.Pharmacol.2003；477（1）：29-35（PMID：14512095）
- 13) Togashi, Y.et al. : Eur.J.Pharmacol.2002；435（2-3）：259-264（PMID：11821035）
- 14) 血液透析患者における薬物動態の検討（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要 2.7.6）
- 15) 腹膜透析患者における薬物動態の検討（レミッチカプセル/OD錠/ノピコールカプセル：2017年9月22日承認，審査報告書）
- 16) 代償性肝硬変患者における薬物動態の検討（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，申請資料概要 2.7.6.7）
- 17) 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（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，申請資料概要 2.7.6.8）
- 18) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 19) 健康成人における食事の影響の検討（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要 2.7.6）
- 20) 健康成人における薬物相互作用の検討（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要 2.7.6）
- 21) 薬物相互作用の検討（レミッチカプセル：2009年1月21日承認，申請資料概要 2.6.4.7）
- 22) 非吸収性薬剤（吸着剤）との薬物相互作用の検討（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認，申請資料概要 2.6.4.7）
- 23) 非吸収性薬剤（吸着剤）との薬物相互作用の検討（2）（レミッチカプセル/OD錠/ノピコールカプセル：2017年9月22日承認，審査報告書）
- 24) 中尾薫 他：日本薬理学雑誌.2010；135（5）：205-214

- 25) Ando, A.et al. : Biopharm.Drug Dispos.2012 ; 33 (5) : 257-264 (PMID : 22581509)
- 26) 健康成人における吸収, 代謝, 排泄の検討 (レミッチカプセル : 2009 年 1 月 21 日承認, 申請資料概要 2.7.6)
- 27) ヒト P 糖タンパク (MDR1) 発現 LLC-PK1 細胞を用いた *in vitro* 試験 (ノピコールカプセル : 2014 年 12 月 26 日承認, 申請資料概要 2.6.4.7)
- 28) 血液透析の影響 (レミッチカプセル : 2009 年 1 月 21 日承認, 審査報告書)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55°Cの温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「日医工」	5分で崩壊せず10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：8Fr.チューブ通過性に問題はなかったが、通過した懸濁液の測定結果から最大65%程度の有効成分が器具内に残存する可能性が示唆された。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け資料：ナルフラフィン塩酸塩カプセル「日医工」を服用される方へ

ナルフラフィン塩酸塩カプセル「日医工」
を服用される方へ

このお薬は血液透析を受けている方のかゆみを抑えるお薬です。

次の方は主治医または薬剤師にご相談ください

- 以前にお薬を服用して、おなかや発疹などのアレルギー反応が出たことがある方
- 肝臓に病変のある方
- 妊娠または妊娠している可能性がある方、授乳中の方
- 他のお薬を服用中の方

服用方法

- 必ず医師または薬剤師の指示どりに服用してください。自己判断で服用を中止したり、お薬の量を増やしたりしないでください。
- 飲み忘れに気づいたときは、決して追加を一度に服用しないでください。夕食後の服用を指示されている方が、飲み忘れに気づいた場合はその日の服用量ならば、1粒分を服用してください。それ以外の場合は、翌日の服用する時間に1粒分を服用してください。
- カプセルは、服用する直前にシートから取り出してお飲みください。