

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 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 「YD」
NALFURAFINE HYDROCHLORIDE CAPSULES
ナルフラフィン塩酸塩カプセル

剤形	硬カプセル剤		
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）を含有する。		
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 発売年月日	製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	発売年月日
	2018年2月15日	2018年6月15日	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：株式会社 陽進堂		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	株式会社陽進堂 お客様相談室 0120-647-734 医療関係者向けホームページ https://www.yoshindo.co.jp		

本 IF は 2022 年 11 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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、「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販売情報提供活動ガイドライン，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を利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	V III. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	24
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 承認条件及び流通使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. RMP の概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	26
1. 販売名	2	8. 副作用	26
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	28
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	28
5. 化学名（命名法）	2	12. その他の注意	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	I X. 非臨床試験に関する項目	29
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	29
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 管理的事項に関する項目	30
3. 有効成分の確認試験法	3	1. 規制区分	30
4. 有効成分の定量法	3	2. 有効期間	30
I V. 製剤に関する項目	4	3. 包装状態での貯法	30
1. 剤形	4	4. 取扱い上の注意	30
2. 製剤の組成	4	5. 患者向け資材	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	6. 同一成分同効薬	30
4. 力価	5	7. 国際誕生年月日	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	8. 製造販売承認年月及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	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容用	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	11. 再審査期間	31
9. 溶出性	6	12. 投薬期間制限に関する情報	31
10. 容器包装	7	13. 各種コード	31
11. 別途提供される資材類	8	14. 保険給付上の注意	31
12. その他	8	X I. 文 献	32
V. 治療に関する項目	9	1. 引用文献	32
1. 効能又は効果	9	2. その他の参考文献	32
2. 効能又は効果に関連する注意	9	X II. 参考資料	34
3. 用法及び用量	9	1. 主な外国での発売状況	34
4. 用法及び用量に関連する	9	2. 海外における臨床支援情報	34
5. 臨床試験	9	X III. 備 考	35
V I. 薬効薬理に関する項目	15	1. 調剤服薬支援に際して臨床判断を行うに あたったの参考情報	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群	15	2. その他の資料	35
2. 薬理作用	15		
V II. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21		
4. 吸収	21		
5. 分布	22		
6. 代謝	22		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	23		
9. 透析等による除去率	23		
10. 特定の背景を有する患者	23		
11. その他	23		

略語集

なし（個別に各項目において解説する）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナルフラフィン塩酸塩は、 κ -オピオイド受容体を介する鎮痒活性を有しており、抗ヒスタミン感受性および耐性のそう痒症の両方に対して有効な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 「YD」は株式会社陽進堂が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 30 年 2 月に承認を得て、平成 30 年 6 月発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用は、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）が報告されている。

3. 製品の製剤学的特徴

①カプセルに成分名、含量、屋号を印字している。

②PTP シート 1 カプセルごとに成分名、含量、屋号を印字している。

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動としている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

(2022 年 11 月時点)

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 「YD」

(2) 洋名

NALFURAFINE HYDROCHLORIDE CAPSULES 2.5 μ g 「YD」

(3) 名称の由来

有効成分名＋剤形＋含量＋屋号

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ナルフラフィン塩酸塩 (JAN)

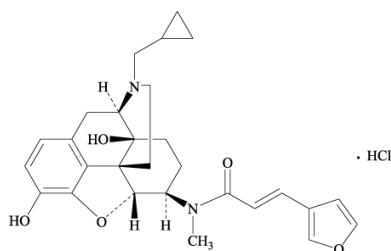
(2) 洋名（命名法）

Nalfurafine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

ノルモルヒネ系麻薬性拮抗/作動薬：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）

(2*E*)-*N*[(5*R*, 6*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4, 5-epoxy-3, 14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-methylprop-2-enamidemonohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノール又は*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、塩化物の定性反応(2)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー


I V. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観および性状

販売名	ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「YD」
剤形	軟カプセル剤
色調	淡黄白色不透明
長径//短径/重量	約 9.7 mm/約 6.4 mm/243.95mg
形状	

(3) 識別コード

YD180 (PTP)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

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) を含有する。

添加物として、ラウリルジアミノエチルグリシン Na、エタノール、トコフェロール、メグルミン、チオ硫酸ナトリウム水和物、マクロゴール、ゼラチン、コハク化ゼラチン、グリセリン、酸化チタンを含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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²⁷⁾

〈加速試験〉

保存条件	40℃、75%RH	保存期間	6ヶ月間
包装形態	PTP 包装品		
	ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔からなる PTP シートをアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムで包装したもの		

性状	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤であり、長径は約 9.7mm である		
確認試験	波長 280nm で測定する時、試料溶液及び標準溶液におけるナルフラフィンの保持時間の差が 2%以内である。また、試料溶液を波長 200～350nm の範囲を測定する時、試料溶液の吸収スペクトルは、274nm～282nm に吸収の極大を示す。		
微生物限度試験	総好気性微生物数の許容基準は 10 ³ CFU/g、総真菌数の許容基準は 10 ² CFU/g である。また、大腸菌を認めない。		
崩壊試験	20 分以内に崩壊する	定量試験	90.0～110.0%
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 1.0%、 0.7%以下 総類縁物質 3.0%以下	製剤均一性試験 (含量均一性)	判定値を計算するとき 15.0%を超えない

PTP 包装品 3 ロット (試験回数 3 回/ロット) ※3 ロット (試験回数 1 回/ロット)

試験項目	試験開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合※	適合※	適合
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験 (含量均一性)	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
微生物 限度	総好気性微生物数	適合		適合
	総真菌数	適合		適合
	大腸菌	適合		適合
定量試験 (%)	101.8	101.9	98.0	98.8

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）

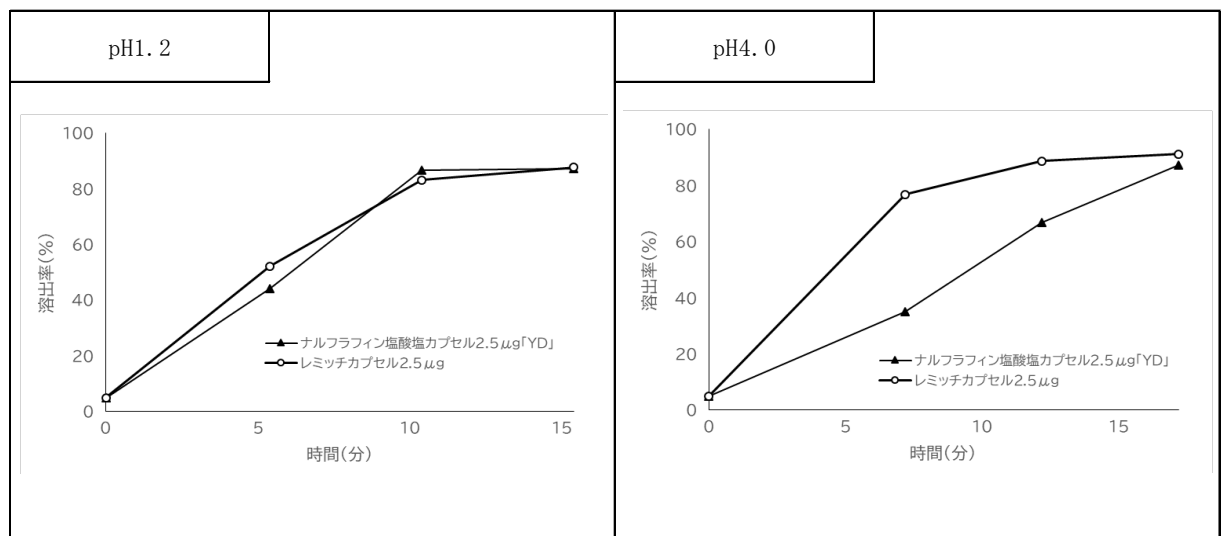
該当資料なし

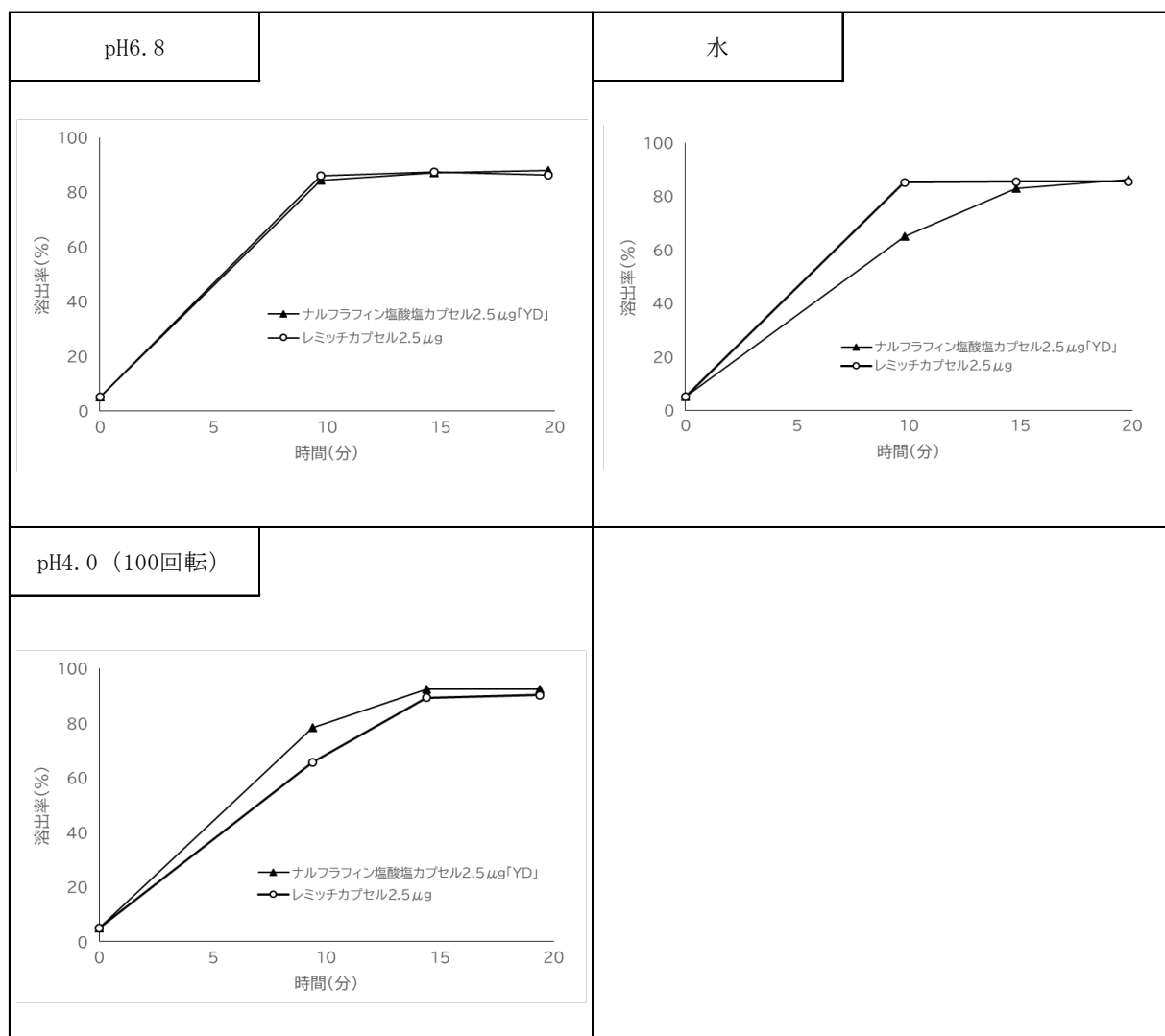
9. 溶出性²⁸⁾

装置	パドル法	温度	37±0.5℃
試験液量	900mL	回転数	50回転・100回転
試験液	pH1.2 - 日本薬局方溶出試験第1液 pH4.0 - 薄めた McIlvaine 緩衝液 pH6.8 - 日本薬局方溶出試験第2液 水 - 日本薬局方精製水		
ガイドライン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」		
判定基準	pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH4.0（100回転）		
	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分以内における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。なお、標準製剤と試験製剤の平均溶出ラグ時間の差は10分以内である。		

平均溶出率における判定結果

装置 (回転数)	試験液	ポイント	平均溶出率				f ₂	差（絶対値）
			標準製剤	溶出ラグ時間	試験製剤	溶出ラグ時間		
パドル法 (50回転)	pH1.2	15分	87.4%	4.6分	86.1%	5.8分	-	1.3%
	pH4.0	15分	90.0%	7.8分	78.3%	10.2分	-	11.7%
	pH6.8	15分	87.8%	5.3分	87.9%	9.9分	-	0.1%
	水	15分	85.5%	5.2分	82.9%	10.0分	-	2.6%
パドル法 (100回転)	pH4.0	15分	90.6%	5.6分	92.4%	8.8分	-	1.8%





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 カプセル [14 カプセル (PTP) ×1]

140 カプセル [14 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

1 1. 別途提供される資材類

該当資料なし

1 2. その他

該当しない

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使用上の注意

該当しない

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使用上の注意

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

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.1 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。

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

5 μ g 投与時の臨床成績

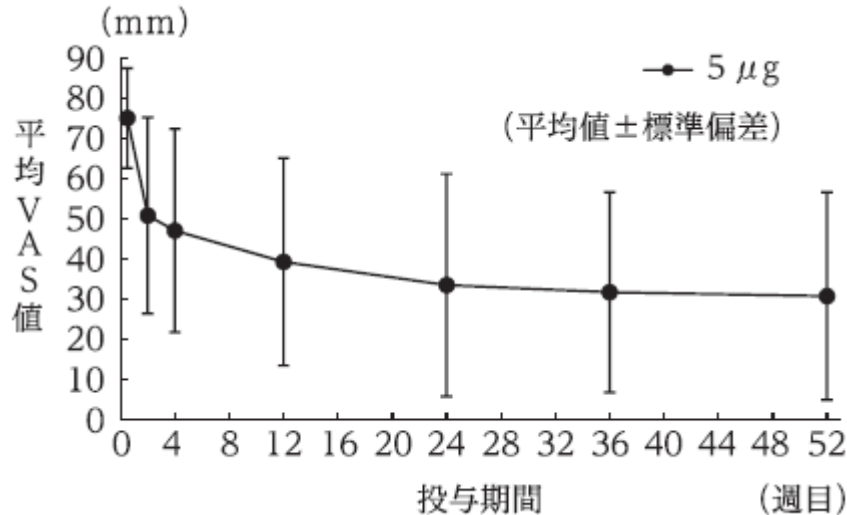
	例数	平均 VAS 値±標準偏差		共分散分析 (片側 2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	111	73.78±11.47	58.55±22.06	8.26 [3.05, 13.47]	p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03±11.54	49.63±22.30		

※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^{16),17)}。

17.1.2 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 $5\mu\text{g}$ 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。



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。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¹⁸⁾。

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

17.1.3 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 $2.5\mu\text{g}$ を 2 週間、続いて $5\mu\text{g}$ 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、 $2.5\mu\text{g}$ 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。

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¹⁹⁾。

※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〉

17.1.4 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。

※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

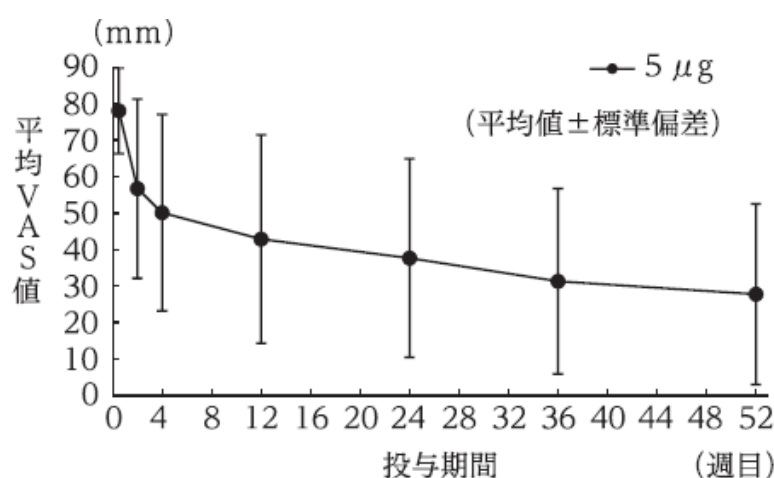
副作用発現率は、2.5 μ g 群で 60.0% (63/105 例)、5 μ g 群で 54.1% (59/109 例) であった。主な副作用は、2.5 μ g 群でプロラクチン上昇 13.3% (14/105 例)、抗利尿ホルモン上昇及び総胆汁酸上昇 7.6% (8/105 例)、甲状腺刺激ホルモン上昇 6.7% (7/105 例)、不眠、頻尿・夜間頻尿及び眠気 5.7% (6/105 例)、5 μ g 群で、頻尿・夜間頻尿、便秘、眠気、プロラクチン上昇及び抗利尿ホルモン上昇 7.3%

(8/109 例)、浮動性めまい 5.5% (6/109 例) であった^{20),21)}。

17.1.5 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。

※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



	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 \pm 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 \pm 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。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²²⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当しない

- 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

該当しない

V I . 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

18.1 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²³⁾。

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 EC50 (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^{23), 24)}。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²⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 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²⁶⁾。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²⁵⁾。

18.3 依存性

ラット退薬症候観察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⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

V II. 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

16.1.1 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 μg 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¹⁾。

薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	8	3.15 \pm 0.82	4.25 \pm 1.58	66.26 \pm 15.54 [※]	14.21 \pm 4.93 [※]
5	8	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)

※n=2

- (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 μg 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 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 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ5.37pg/mL及び156.54pg \cdot hr/mLと低下する傾向が認められた²⁾。[7.2参照]

薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} [※] (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	5	3.81 \pm 0.88	1.00	92.67 \pm 23.47	20.99 \pm 4.22
5	11	8.28 \pm 3.00	2.00	193.74 \pm 57.52	24.77 \pm 3.23

(平均値 \pm 標準偏差)

※中央値

- (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 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 (μ g)	例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	6	3.63 \pm 1.26	2.33 \pm 1.03	34.58 \pm 13.55 [※]	5.37 \pm 2.11 [※]
5	6	6.76 \pm 2.03	1.50 \pm 0.55	58.06 \pm 26.28	6.61 \pm 2.46

(平均値 \pm 標準偏差)

※n=4

- (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 C_{max} と AUC は上昇する傾向が認められた⁴⁾。 [9.3.2 参照]

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	16	6.36 \pm 2.62	1.81 \pm 1.52	117.4 \pm 51.4	17.52 \pm 10.69
5	14	11.71 \pm 4.45	1.50 \pm 1.02	197.7 \pm 97.0	14.59 \pm 5.27

(平均値 \pm 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]

16.1.2 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。

薬物動態パラメータ

投与群 (μ g)	例数	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	7	5.70 \pm 3.85	4.14 \pm 1.35	210.25 \pm 144.28 [※]	25.33 \pm 10.52 [※]
5	7	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)

※n=6

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¹⁾。

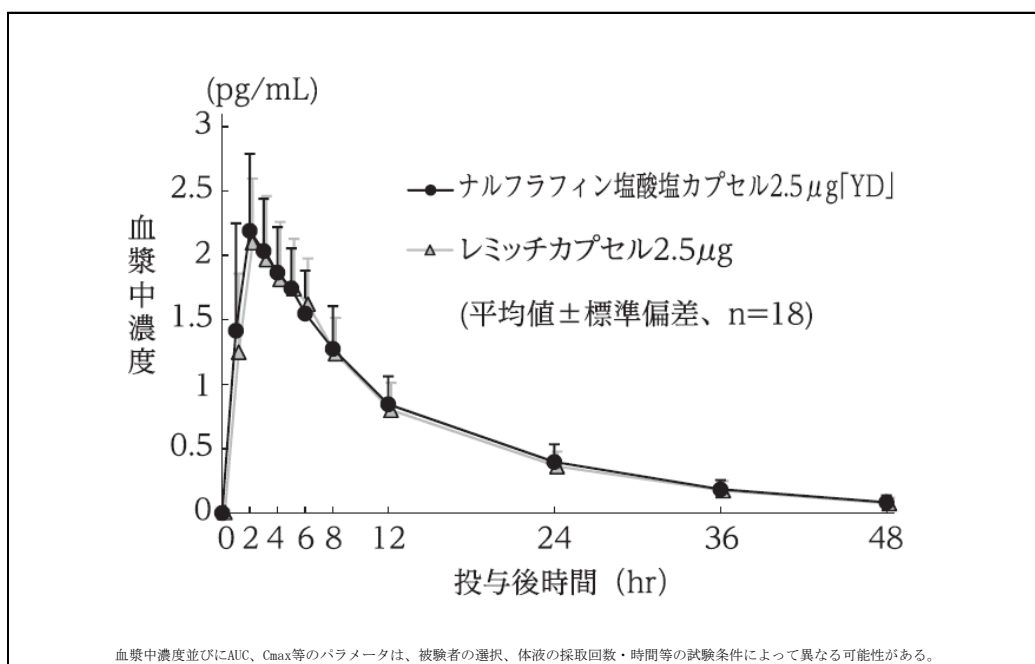
16.1.3 生物学的同等性試験⁵⁾

ガイドライン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
概要	ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「YD」とレミッチカプセル 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）、健康成人男子 18 名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。
結果	本試験より得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）を統計的に解析したところ、両剤の生物学的同等性が確認された。

【試験結果】

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (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 「YD」	29.617±6.995	2.334±0.547	2.7±1.2	10.88±1.59
レミッチカプセル 2.5 μ g	28.267±6.495	2.285±0.534	2.4±1.0	10.65±1.59

平均値±標準偏差 n=18



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 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_{0-48} 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⁶⁾。

(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_{0-48} (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)

16.7.1 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（21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、 $AUC_{0-\infty}$ 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¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

(注) 通常1回投与量は2.5 μ g である。

16.7.2 *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¹¹⁾。[10.2 参照]

16.7.3 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⁷⁾。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¹²⁾。

16.7.4 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%¹³⁾、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%¹³⁾、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%¹⁴⁾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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

16.3.2 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⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 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⁷⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

16.4.1 *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⁾。[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比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5.1 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⁹⁾。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）。

16.5.2 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⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

16.8.1 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¹⁵⁾。[7.1、13.2参照]

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

V Ⅲ. 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使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 4. 用量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

該当しない

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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) 生殖能を有するもの

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

(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。

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。

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、更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. その他の注意

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

「VI. 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

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： 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：毒薬

2. 有効期間

有効期間 3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

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
その他の患者向資材：なし

6. 同一成分・同効薬

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

同効薬：該当しない

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月	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 「YD」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00322	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及びその内容

年月日：2022 年 11 月 22 日

内容：「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)」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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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「YD」	1190015M1010	1190015M1053	126208701	622620801

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

23. 主要文献

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) 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）
- 5) (株)陽進堂社内資料：生物学的同等性試験
- 6) 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）
- 7) 中尾薫他：日本薬理学雑誌. 2010 ; 135 (5) : 205-214
- 8) Ando, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2012 ; 33 (5) : 257-264
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 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）
- 19) 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）

- 20) 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、申請資料概要2.7.6.13)
- 21) 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、審査報告書）
- 22) 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)
- 23) 中尾薫他：日本神経精神薬理学雑誌. 2008；28（2）：75-83
- 24) 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)
- 25) Umeuchi, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2003；477（1）：29-35
- 26) Togashi, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002；435（2-3）：259-264
- 27) (株)陽進堂社内資料：加速試験
- 28) (株)陽進堂社内資料：溶出試験

2. その他の文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当しない

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先：株式会社 陽進堂 お客様相談室 0120 - 647 - 734

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先：株式会社 陽進堂 お客様相談室 0120 - 647 - 734

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

MEMO



株式会社 陽進堂

富山県富山市婦中町萩島3697番地8号