

# 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  
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5  $\mu$ g 「BMD」  
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 <sup>注</sup> 注）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 $\mu$ g   |
| 一般名                               | 和名：ナルフラフィン塩酸塩（JAN）<br>洋名：Nalfurafine Hydrochloride（JAN）、Nalfurafine（INN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載年月日<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2018年2月15日<br>薬価基準収載年月日：2018年6月15日<br>販売開始年月日：2018年6月15日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名             | 製造販売元：株式会社バイオメディクス<br>販売元：日本ジェネリック株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                       |  |
| 問い合わせ窓口                           | 日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室<br>TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172<br>医療関係者向けホームページ：<br><a href="https://medical.nihon-generic.co.jp/">https://medical.nihon-generic.co.jp/</a> |

本IFは2023年5月改訂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。

# I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目                 | 20 |
| 1. 開発の経緯              | 1  | 1. 警告内容とその理由                             | 20 |
| 2. 製品の治療学的特性          | 1  | 2. 禁忌内容とその理由                             | 20 |
| 3. 製品の製剤学的特性          | 1  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                    | 20 |
| 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注意とその理由                    | 20 |
| 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                         | 20 |
| 6. RMPの概要             | 1  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                     | 20 |
| II. 名称に関する項目          | 2  | 7. 相互作用                                  | 21 |
| 1. 販売名                | 2  | 8. 副作用                                   | 22 |
| 2. 一般名                | 2  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                          | 23 |
| 3. 構造式又は示性式           | 2  | 10. 過量投与                                 | 23 |
| 4. 分子式及び分子量           | 2  | 11. 適用上の注意                               | 24 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質       | 2  | 12. その他の注意                               | 24 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 2  | IX. 非臨床試験に関する項目                          | 25 |
| III. 有効成分に関する項目       | 3  | 1. 薬理試験                                  | 25 |
| 1. 物理化学的性質            | 3  | 2. 毒性試験                                  | 25 |
| 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                           | 26 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法     | 3  | 1. 規制区分                                  | 26 |
| IV. 製剤に関する項目          | 4  | 2. 有効期間                                  | 26 |
| 1. 剤形                 | 4  | 3. 包装状態での貯法                              | 26 |
| 2. 製剤の組成              | 4  | 4. 取扱い上の注意                               | 26 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量       | 4  | 5. 患者向け資材                                | 26 |
| 4. 力価                 | 5  | 6. 同一成分・同効薬                              | 26 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物      | 5  | 7. 国際誕生年月日                               | 26 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性    | 5  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 | 27 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性       | 6  | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容    | 27 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）  | 6  | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容           | 27 |
| 9. 溶出性                | 6  | 11. 再審査期間                                | 27 |
| 10. 容器・包装             | 7  | 12. 投薬期間制限に関する情報                         | 27 |
| 11. 別途提供される資材類        | 8  | 13. 各種コード                                | 27 |
| 12. その他               | 8  | 14. 保険給付上の注意                             | 27 |
| V. 治療に関する項目           | 9  | XI. 文献                                   | 28 |
| 1. 効能又は効果             | 9  | 1. 引用文献                                  | 28 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意      | 9  | 2. その他の参考文献                              | 29 |
| 3. 用法及び用量             | 9  | XII. 参考資料                                | 30 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意      | 9  | 1. 主な外国での発売状況                            | 30 |
| 5. 臨床成績               | 9  | 2. 海外における臨床支援情報                          | 30 |
| VI. 薬効薬理に関する項目        | 14 | XIII. 備考                                 | 31 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 14 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報      | 31 |
| 2. 薬理作用               | 14 | 2. その他の関連資料                              | 31 |
| VII. 薬物動態に関する項目       | 15 |  |    |
| 1. 血中濃度の推移            | 15 |  |    |
| 2. 薬物速度論的パラメータ        | 17 |  |    |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析    | 18 |  |    |
| 4. 吸収                 | 18 |  |    |
| 5. 分布                 | 18 |  |    |
| 6. 代謝                 | 18 |  |    |
| 7. 排泄                 | 18 |  |    |
| 8. トランスポーターに関する情報     | 19 |  |    |
| 9. 透析等による除去率          | 19 |  |    |
| 10. 特定の背景を有する患者       | 19 |  |    |
| 11. その他               | 19 |  |    |

## 略語表

| 略語                  | 略語内容（英語）  | 略語内容（日本語）               |
|---------------------|---|-------------------------|
| Al-P                | alkaline phosphatase  | アルカリフォスファターゼ            |
| ALT                 | alanine aminotransferase  | アラニンアミノトランスフェラーゼ        |
| APD                 | automated peritoneal dialysis   | 自動腹膜灌流装置                |
| AST                 | aspartate aminotransferase  | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ     |
| AUC                 | area under the blood concentration-time curve                         | 血中薬物濃度－時間曲線下面積          |
| AUC <sub>0→48</sub> | area under the blood concentration-time curve from 0 to 48            | 血中薬物濃度－時間曲線下面積（0～48 時間） |
| AUC <sub>0→∞</sub>  | area under the blood concentration-time curve from time 0 to infinity | 血中薬物濃度－時間曲線下面積（0～無限大時間） |
| CAPD                | continuous ambulatory peritoneal dialysis                             | 連続携行式腹膜透析               |
| CCPD                | continuous cyclic peritoneal dialysis                                 | 持続的周期的腹膜透析              |
| Cmax                | maximum blood concentration   | 最高血中薬物濃度                |
| CYP                 | cytochrome P450   | チトクロム P450              |
| EC <sub>50</sub>    | 50% effective concentration   | 50%有効濃度                 |
| γ-GTP               | gamma-glutamyl transpeptidase   | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ       |
| LDH                 | lactate dehydrogenase   | 乳酸脱水素酵素                 |
| LOCF                | Last Observation Carried Forward                                      | —                       |
| MDR1                | multidrug resistance protein 1  | 多剤耐性タンパク質 1             |
| nor-BNI             | norbinaltorphimine  | ノルビナルトルフィミン             |
| t <sub>1/2</sub>    | terminal half life  | 消失半減期                   |
| Tmax                | time taken to reach maximum drug concentration                        | 最高血中薬物濃度到達時間            |
| VAS                 | Visual Analogue Scale   | —                       |

# 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カプセル 2.5  $\mu$ g 「BMD」は、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  $\mu$ g 「BMD」は、株式会社バイオメディクス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た後、2018 年（平成 30 年）2 月に承認を取得し、同年 6 月発売に至った。2022 年（令和 4 年）11 月に「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」の効能又は効果に変更された。

## 2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、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

本剤は、軟カプセル製剤である。（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

## 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料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|--------|----------|
| RMP                          | 無      |          |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 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  $\mu$ g 「BMD」

(2) 洋名

NALFURAFINE HYDROCHLORIDE capsules

(3) 名称の由来

薬食審査発第 0922001 号（平成 17 年 9 月 22 日）に基づく。

### 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 Hydrochlorid（JAN）

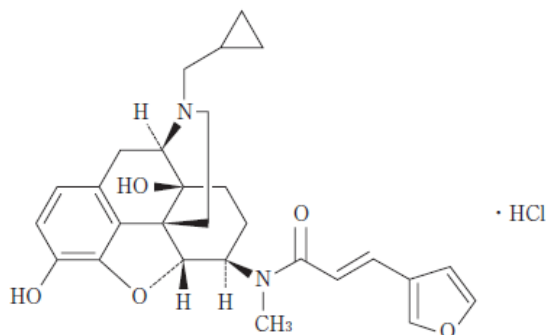
Nalfurafine（INN）

(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

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · HCl

分子量：513.03

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(2E)-N-[(5R,6R)-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

該当資料なし

## 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～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

吸湿性あり

#### (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

0.95 [1-オクタノール/pH6.8 緩衝液 (LogD)]

#### (7) その他の主な示性値

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-137^\circ$ （脱水物に換算したもの 0.2g、メタノール、20mL、100mm）

pH : 約 5.7（本品 0.1g を水 10mL に溶かした液）

### 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

確認試験法 : ① 紫外可視吸光度測定法

② 赤外吸収スペクトル測定法 (ATR 法)

③ 塩化物の定性反応 (2)

定量法 : 液体クロマトグラフィー



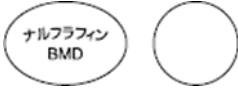
## IV. 製剤に関する項目

### 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 $\mu$ g 「BMD」   |
| 色・剤形 | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤   |
| 外形   |  |
| 長径   | 約 9.7 mm  |
| 短径   | 約 6.4 mm  |
| 重量   | 約 244 mg  |

#### (3) 識別コード

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| 販売名   | ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 $\mu$ g 「BMD」 |
| 識別コード | BMD57                            |
| 記載場所  | PTP シートに表示                       |

#### (4) 製剤の物性

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法 2.1 即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。ただし、必要に応じ補助盤を使用する。試験時間は 20 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

|      |   |
|------|---|
| 販売名  | ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 $\mu$ g 「BMD」  |
| 有効成分 | 1 カプセル中<br>ナルフラフィン塩酸塩 2.5 $\mu$ g<br>(ナルフラフィンとして 2.32 $\mu$ g)                                      |
| 添加剤  | トコフェロール、ラウリルジアミノエチルグリシンナトリウム液、メグルミン、チオ硫酸ナトリウム水和物、マクロゴール 400、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、コハク化ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン |

#### (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

なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) [加速試験] <sup>1)</sup>

| 試験   | 保存条件             | 保存形態             | 保存期間     | 結果               |
|------|------------------|------------------|----------|------------------|
| 加速試験 | 40±1℃<br>75±5%RH | PTP・<br>アルミピロー包装 | 1、3、6 ヶ月 | 6 ヶ月まで全試験項目で規格内。 |

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、崩壊試験、微生物限度試験、定量法(%)

※微生物限度試験は6ヵ月時点のみ実施

##### (2) [長期保存試験] <sup>1)</sup>

| 試験     | 保存条件         | 保存形態             | 保存期間                     | 結果                |
|--------|--------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| 長期保存試験 | 25℃<br>60%RH | PTP・<br>アルミピロー包装 | 3、6、9、12、<br>18、24、36 ヶ月 | 36 ヶ月まで全試験項目で規格内。 |

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、崩壊試験、微生物限度試験、定量法(%)

※微生物限度試験は12ヵ月ごとの実施

##### (3) [一次包装における安定性試験] <sup>2)</sup>

本資料の情報に関する注意：下記試験は承認外の保存方法であり、安全性に関する検討は行っていない。  
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、可否を示すものではない。

| 試験              | 保存条件         | 保存形態                  | 保存期間     | 結果  |
|-----------------|--------------|-----------------------|----------|---|
| 安定性試験<br>(一次包装) | 40℃<br>75%RH | PTP 包装品<br>(アルミピローなし) | 1、3、6 ヶ月 | 純度試験、含量均一性試験及び定量法において6 ヶ月目で規格外となった。<br>それ以外の試験項目については規格範囲内。 |

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、崩壊試験、定量法(%)

(4) [無包装状態における安定性試験]<sup>3)</sup>

本資料の情報に関する注意：下記試験は承認外の保存方法であり、安全性に関する検討は行っていない。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、可否を示すものではない。

| 試験               | 保存条件        | 保存形態                               | 保存期間            | 結果  |   |
|------------------|-------------|------------------------------------|-----------------|---|---|
| 安定性試験<br>(無包装状態) | 温度          | 40°C±2°C                           | 褐色ガラス瓶<br>密栓    | 1、2、3 ヶ月  | 3 ヶ月まで全試験項目で規格範囲内。  |
|                  | 湿度<br>(75%) | 25°C±2°C<br>75±5%RH                | 無包装<br>(シヤーレ開放) | 1、3 日、1 週間  | 純度試験、定量値については 3 日目から規格外となり、1 週間でカプセルに膨張・変形が認められた。                           |
|                  | 湿度<br>(60%) | 25°C±2°C<br>60±5%RH                | 無包装<br>(シヤーレ開放) | 3 日、1、2 週間、<br>1 ヶ月                                 | 1 週間からカプセルの膨張が認められたが、1 ヶ月まで全試験項目で規格範囲内。                                     |
| 安定性試験<br>(無包装状態) | 光           | 25°C±2°C<br>湿度なりゆき<br>1000Lux/h 照射 | 無包装<br>(シヤーレ開放) | 1、2 週間、<br>25 日(60 万 Lux・hr)、<br>50 日(120 万 Lux・hr) | 25 日 (60 万 Lux・hr) からカプセルの光照射側に着色が認められたが、50 日 (120 万 Lux・hr) まで全試験項目で規格範囲内。 |

試験項目：性状（外観）、純度試験、崩壊試験、定量法(%)

※湿度(75%)では崩壊試験は実施せず。光に対する安定性試験では1、2週間時点における崩壊試験及び定量法(%)は実施せず。

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

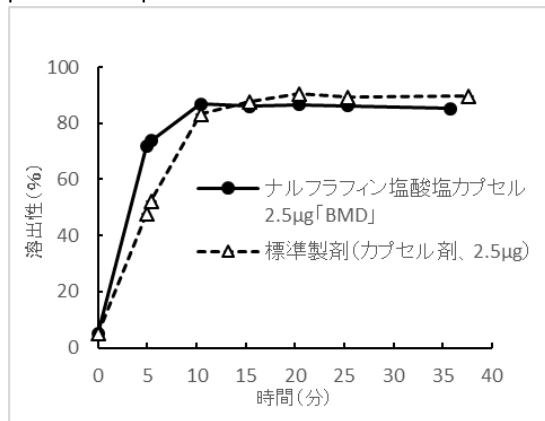
9. 溶出性<sup>4)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日付医薬審第487号、平成13年5月31日付医薬審第786号及び平成18年11月24日付薬食審第1124004号）」

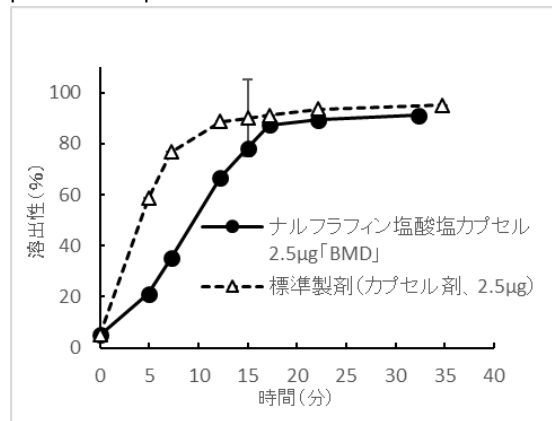
|      |         |                         |
|------|---------|-------------------------|
| 試験条件 | 装置      | 日本薬局方一般試験法溶出試験第2法（パドル法） |
|      | 試験液の量   | 900mL                   |
|      | 試験液の温度  | 37±0.5°C                |
| 試験液  | 50 rpm  | pH1.2：溶出試験第1液           |
|      |         | pH4.0：薄めたMcIlvaineの緩衝液  |
|      |         | pH6.8：溶出試験第2液           |
|      |         | 水                       |
|      | 100 rpm | pH4.0：薄めたMcIlvaineの緩衝液  |

試験結果：全ての溶出試験条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

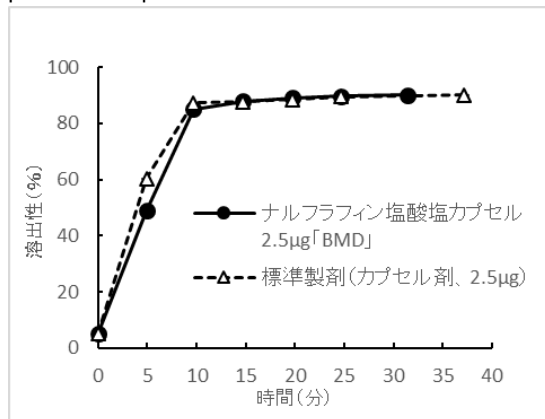
pH1.2 50rpm



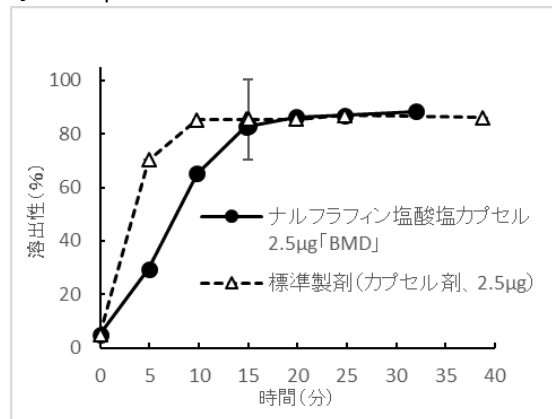
pH4.0 50rpm



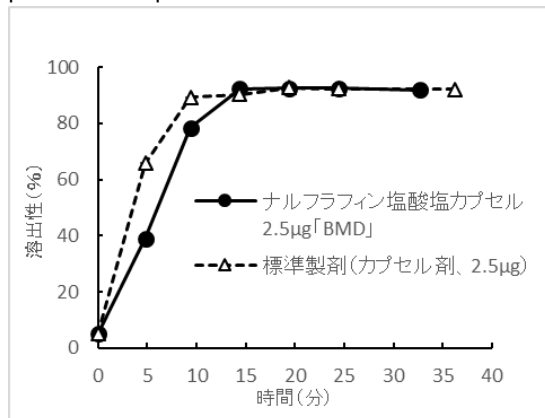
pH6.8 50rpm



水 50rpm



pH4.0 100rpm



## 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]

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 容器の材質**

PTP シート：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

外箱：紙

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ gから開始し、効果不十分な場合に1日1回5 $\mu$ 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〉

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 $\mu$ g及び5 $\mu$ g投与群でナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性が確認された<sup>5),6)</sup>。

### 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<br>(mm) | 投与後<br>(mm) | プラセボ群との差*<br>(mm)<br>[95%信頼区間] | p値       |
| プラセボ群     | 111 | 73.78±11.47 | 58.55±22.06 | 9.13<br>[3.78, 14.49]          | p=0.0005 |
| 2.5 μg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<br>(mm) | 投与後<br>(mm) | プラセボ群との差*<br>(mm)<br>[95%信頼区間] | p値       |
| プラセボ群   | 111 | 73.78±11.47 | 58.55±22.06 | 8.26<br>[3.05, 13.47]          | p=0.0010 |
| 5 μg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 μg 群で 25.0% (28/112 例)、5 μg 群で 35.1% (40/114 例) であった。主な副作用は、2.5 μg 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 μg 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。

#### 〈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（カプセル）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<sup>7)</sup>。

※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。

#### 〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

##### 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\*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 μg 及び 5 μg 投与群でナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性が確認された<sup>8),9)</sup>。

※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であると判断された肝疾患患者

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<br>(mm) | 投与後<br>(mm) | プラセボ群との差**<br>(mm)<br>[95%信頼区間] | p値       |
| プラセボ群     | 103 | 77.26±10.50 | 58.02±24.11 | 9.31<br>[2.94、15.69]            | p=0.0022 |
| 2.5 μg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<br>(mm) | 投与後<br>(mm)    | プラセボ群との差**<br>(mm)<br>[95%信頼区間] | p値       |
| プラセボ群   | 103 | 77.26±10.50 | 58.02±24.11    | 8.22***<br>[1.88、14.55]         | p=0.0056 |
| 5 μg投与群 | 109 | 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

\*\*\*108 例

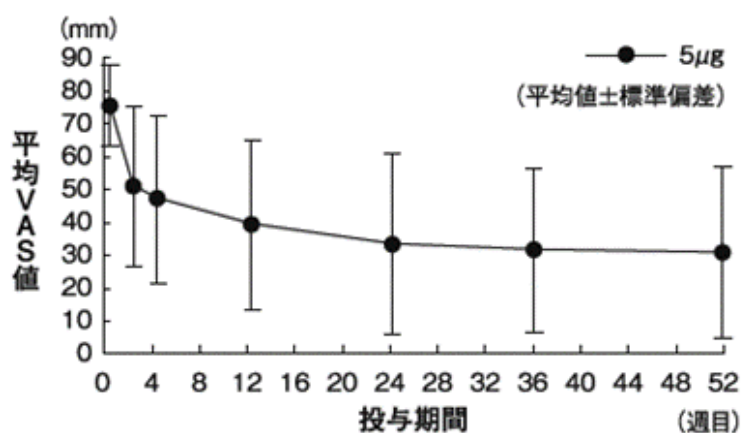
副作用発現率は、2.5 μg 群で 60.0% (63/105 例)、5 μg 群で 54.1% (59/109 例) であった。主な副作用は、2.5 μg 群でプロラクチン上昇 13.3% (14/105 例)、抗利尿ホルモン上昇及び総胆汁酸上昇 7.6% (8/105 例)、甲状腺刺激ホルモン上昇 6.7% (7/105 例)、不眠症、頻尿・夜間頻尿及び眠気 5.7% (6/105 例)、5 μg 群で、頻尿・夜間頻尿、便秘、眠気、プロラクチン上昇及び抗利尿ホルモン上昇 7.3% (8/109 例)、浮動性めまい 5.5% (6/109 例) であった。

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〉

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（カプセル）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、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性が確認された<sup>10)</sup>。



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（カプセル）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<sup>10)</sup>。

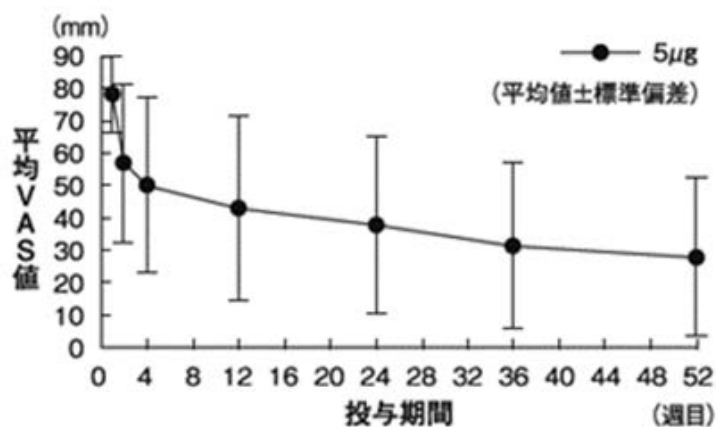
副作用発現率は、48.8%（103/211例）であった。主な副作用は、不眠症19.4%（41/211例）、便秘7.1%（15/211例）、プロラクチン上昇3.3%（7/211例）、眠気2.4%（5/211例）であった。

#### 〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

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（カプセル）5 $\mu$ 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、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の有効性が確認された<sup>11)</sup>。

※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（カプセル）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<sup>11)</sup>。

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

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

ダイノルフィン（内因性オピオイド  $\kappa$  受容体作動物質）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 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  $\kappa$  受容体作動薬であることが示されている<sup>12)</sup>。

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                               | $\kappa$        | $\mu$      | $\delta$ | $\kappa : \mu : \delta$ 比 |
|------------------------------------|-----------------|------------|----------|---------------------------|
| 結合試験<br>Ki 値 (nmol/L)              | 0.244±0.0256    | 2.21±0.214 | 484±59.6 | 1 : 9 : 1984              |
| 作動性試験<br>EC <sub>50</sub> (nmol/L) | 0.00816±0.00138 | 1.66±0.09  | 21.3±1.0 | 1 : 203 : 2610            |

(平均値±標準偏差)

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<sup>12),13)</sup>。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  $\kappa$  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<sup>14)</sup>。

#### (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<sup>15)</sup>。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<sup>14)</sup>。

#### (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 $\mu$ 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<sup>16)</sup>。

薬物動態パラメータ

| 投与群 ( $\mu$ g) | 例数 | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (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 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sub>0-∞</sub>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<sup>17)</sup>。

薬物動態パラメータ

| 投与群 ( $\mu$ g) | 例数 | Cmax (pg/mL) | Tmax** (hr) | AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (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 $\mu$ 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<sup>18)</sup>。

薬物動態パラメータ

| 投与群 ( $\mu$ g) | 例数 | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (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 $\mu$ 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<sup>19)</sup>。

薬物動態パラメータ

| 投与群 ( $\mu$ g) | 例数 | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (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。

## 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 $\mu$ 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<sup>16)</sup>。

薬物動態パラメータ

| 投与群 ( $\mu$ g) | 例数 | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | AUC <sub>0-∞</sub> (pg・hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (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)

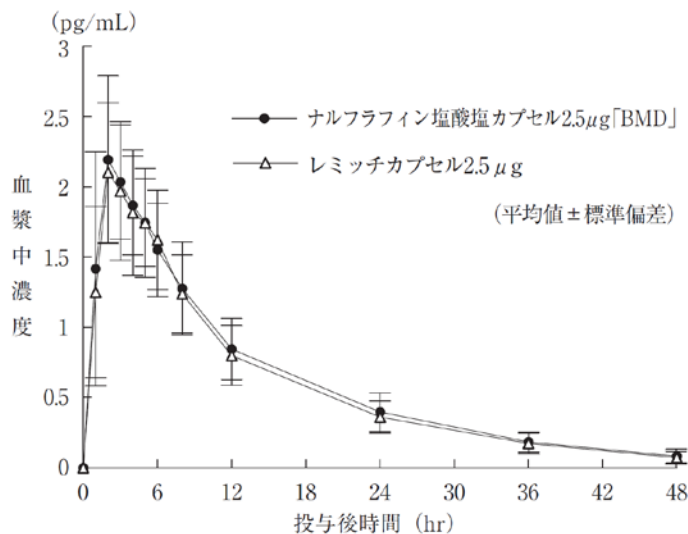
また、透析時では非透析時と比較し t<sub>1/2</sub> が短縮しており、透析時及び非透析時の t<sub>1/2</sub> はそれぞれ、5.11～11.17 (hr)、13.55～64.37 (hr) であった。

## 3) 生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 第1124004号 平成18年11月24日）に従った。

### ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 $\mu$ g 「BMD」

ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 $\mu$ g 「BMD」とレミッチカプセル 2.5 $\mu$ 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 $\mu$ g）を健康成人男子に絶食単回経口投与して未変化体の血漿中濃度を測定し、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) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>20)</sup>。



| 投与群                            | 判定パラメータ                        |               | 参考パラメータ   |                       |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------|-----------------------|
|                                | AUC <sub>0-48</sub> (pg・hr/mL) | Cmax (pg/mL)  | Tmax (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 $\mu$ g「BMD」 | 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 $\mu$ 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)

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 $\mu$ gを食後に経口単回投与した時のAUC<sub>0-48hr</sub>及びC<sub>max</sub>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<sup>21)</sup>。

（注1）通常の1回投与量は2.5 $\mu$ 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 <sub>max</sub> (pg/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | AUC <sub>0-48hr</sub> (pg・hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (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) 薬物相互作用

##### 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 $\mu$ 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（液剤）のAUC<sub>0-∞</sub>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<sup>22)</sup>（外国人データ）。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

（注）通常の1回投与量は2.5 $\mu$ 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<sup>23)</sup>。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

##### 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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。

##### 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%<sup>26)</sup>、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%<sup>26)</sup>、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%<sup>27)</sup>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<sup>24)</sup>。

(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<sup>24)</sup> (*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* 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<sup>28)</sup>。

(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

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<sup>29)</sup>。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）。

## 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

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<sup>30)</sup>。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 10. 過量投与 13.2」の項参照）
- ・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 1.5m<sup>2</sup>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<sup>24)</sup>。

## 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 ③④⑤」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  |
| CYP3A4 阻害作用のある薬剤等<br>アゾール系抗真菌剤（イトラコ<br>ナゾール等）、ミデカマイシ<br>ン、リトナビル、シクロスポリ<br>ン、ニフェジピン、シメチジ<br>ン、グレープフルーツジュース<br>等<br>[16.7.1、16.7.2 参照] | 本剤の血漿中濃度が上昇する可能<br>性があるため、併用の開始、用量<br>の変更並びに中止時には、患者の<br>状態を十分に観察するなど注意す<br>ること。                       | CYP3A4 阻害作用のある薬剤等と<br>の併用により本剤の代謝が阻害さ<br>れ、血漿中濃度が上昇する可能性<br>がある。 |
| 睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗<br>精神病薬、抗てんかん薬   | 本剤との併用により、不眠、幻<br>覚、眠気、浮動性めまい、振戦、<br>せん妄等が認められる可能性があ<br>るので、併用の開始、用量の変更<br>並びに中止時には、副作用の発現<br>に注意すること。 | 本剤による中枢性の副作用が増強<br>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<br>れるおそれがある。   | 両剤の薬理的な相互作用（増強<br>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、 $\gamma$ -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 <sup>注1, 注2)</sup>      | 眠気 <sup>注1, 注2)</sup> 、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      | 不穩、せん妄、易怒性 |
| 消化器系         | 便秘 <sup>注1, 注2)</sup>      | 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 <sup>注2, 注3)</sup> | 多尿 <sup>注3)</sup>                           |  |            |
| 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 <sup>注3)</sup> 、尿中蛋白陽性 <sup>注3)</sup> |  |            |
| 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

|   |
|---|
| <p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>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。</p> <p>13.2 処置</p> <p>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]</p> |
|---|

## 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。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

## 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、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  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

「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

依存性

ラット退薬症候観察<sup>24)</sup>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<sup>24)</sup>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  $\mu$ g 「BMD」

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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：3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

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。

(解説)

「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：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：レミッチカプセル 2.5  $\mu$ g (東レ株式会社)

同効薬：ナルフラフィン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2009年1月21日 (国内開発)

**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<br>2.5 $\mu$ g「BMD」 | 2018年2月15日 | 23000AMX00316000 | 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**

効能又は効果追加年月日：2022年11月22日

|        | 変更後  | 変更前                                 |
|--------|--|-------------------------------------|
| 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）<br>○透析患者<br>○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. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投与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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ナルフラフィン塩酸<br>塩カプセル2.5 $\mu$ g<br>「BMD」 | 1190015M1010          | 1190015M1045        | 126243802 | 622624301            |

**14. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。



# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 株式会社バイオメディクス：安定性に関する資料（社内資料）
- 2) 株式会社バイオメディクス：安定性（一次包装）に関する資料（社内資料）
- 3) 株式会社バイオメディクス：安定性（無包装状態）に関する資料（社内資料）
- 4) 株式会社バイオメディクス：溶出性に関する資料（社内資料）
- 5) 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）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 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（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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌.2008；28（2）：75-83
- 13) 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）
- 14) Umeuchi, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2003 ; 477（1）：29-35（PMID: 14512095）
- 15) Togashi, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002 ; 435（2-3）：259-264（PMID: 11821035）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 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）
- 19) 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）
- 20) 株式会社バイオメディクス：ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 $\mu$ g「BMD」生物学的同等性に関する資料（社内資料）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) 中尾薫 他：日本薬理学雑誌. 2010；135（5）：205-214
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) Ando, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2012 ; 33（5）：257-264（PMID: 22581509）
- 29) 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）

30) 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**

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **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

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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (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

- ① 崩壊懸濁試験：ディスペンサー内にナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 $\mu$ g「BMD」を 1 カプセル入れ、55 $^{\circ}$ Cの温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、ディスペンサーを 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に 5 分放置後、同様の操作を行ったところ、10 分以内に崩壊・懸濁した。
- ② 通過性試験：崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注射器で吸い取り、注入して経管チューブを洗い、残存する薬剤の有無を確認したところ、8Fr.チューブを通過した。カプセル外皮がシリンジ内に残留することがあった。

| 崩壊懸濁試験<br>(水：約55 $^{\circ}$ C) |     | 通過性試験<br>(通過サイズ) |
|--------------------------------|-----|------------------|
| 5分                             | 10分 | 8Fr. チューブ        |
| ×                              | ○   |                  |

- ：完全崩壊、またはディスペンサーに吸い取り可能  
×：投与困難な崩壊状況

### 2. その他の関連資料

該当資料なし









**日本ジェネリック株式会社**

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号