

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

ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「ニプロ」

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（JAN） 洋名：Nalfurafine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 販売開始年月日：2018年6月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の電子添文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（<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	5. 臨床成績	11
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	
6. RMPの概要	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 一般名	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	18
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	22
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
	4. 吸収	22
	5. 分布	22
	6. 代謝	23
	7. 排泄	24
	8. トランスポーターに関する情報	24
	9. 透析等による除去率	24
	10. 特定の背景を有する患者	24
	11. その他	24
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	1. 警告内容とその理由	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 有効成分の確認試験法，定量法	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
	5. 重要な基本的注意とその理由	25
	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
	7. 相互作用	26
	8. 副作用	27
	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
	10. 過量投与	29
	11. 適用上の注意	29
	12. その他の注意	29
IV. 製剤に関する項目	IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 剤形	1. 薬理試験	31
2. 製剤の組成	2. 毒性試験	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	X. 管理的事項に関する項目	
4. 力価	1. 規制区分	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	2. 有効期間	32
6. 製剤の各種条件下における安定性		
7. 調製法及び溶解後の安定性		
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）		
9. 溶出性		
10. 容器・包装		
11. 別途提供される資材類		
12. その他		
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果		11
2. 効能又は効果に関連する注意		11
3. 用法及び用量		11
4. 用法及び用量に関連する注意		11

3. 包装状態での貯法	32	14. 保険給付上の注意	33
4. 取扱い上の注意	32		
5. 患者向け資材	32	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	32	1. 引用文献	34
7. 国際誕生年月日	32	2. その他の参考文献	35
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	32	X II . 参考資料	
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	33	1. 主な外国での発売状況	36
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	33	2. 海外における臨床支援情報	36
11. 再審査期間	33	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	33	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	37
13. 各種コード	33	2. その他の関連資料	38

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 吸収曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
EC ₅₀	median 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
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸脱水素酵素
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S. D.	standard deviation : 標準偏差
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間
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は、そう痒症改善剤であり、本邦では2009年に上市されている。

1カプセル中にナルフラフィン塩酸塩を2.5 μ g含有するナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「ニプロ」は、ニプロ株式会社が初の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、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、2018年2月に承認を取得、2018年6月に販売を開始した。

2022年11月には、「腹膜透析患者、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「効能又は効果」が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

○ナルフラフィンは、依存のない選択オピオイド κ 受容体作動薬であり、 κ 受容体の活性化を介して止痒作用を示すと考えられる¹⁾。

○臨床的には、透析患者、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）に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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

○カプセル本体には、インクジェット印刷により一般名・含量・屋号を表記している。

○PTPシートは、両面に1カプセル毎に一般名・含量・屋号を表示し、裏面には薬効「かゆみを改善するお薬」を表示した。更に、裏面を白地にして視認性を確保した。

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料、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

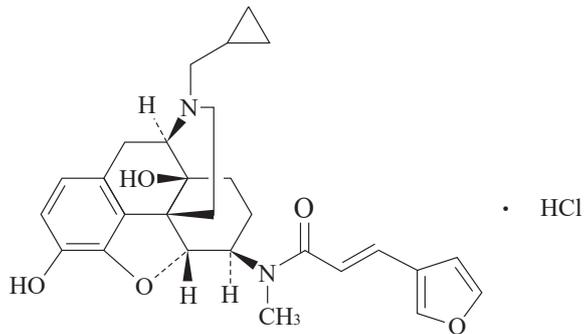
1. 販売名

- (1) 和名：ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「ニプロ」
(2) 洋名：Nalfurafine Hydrochloride Capsules
(3) 名称の由来：有効成分であるナルフラフィン塩酸塩に剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

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)：opioid receptor antagonists/agonists related to normorphine：
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 (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〜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

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

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，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の塩化カリウム錠剤法

(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	性状	外形・大きさ		
		長径 (mm)	短径 (mm)	重量 (mg)
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g「ニプロ」	淡黄白色不透明の楕円形の軟カプセル剤			
		9.9	6.7	260

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	有効成分	添加剤
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g「ニプロ」	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)	カプセル内容物： 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 カプセル本体： 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. カ価

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

加速試験²⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

PTP包装：包装形態（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（アルミピロー））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
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である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
微生物限度試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
含量（90.0～110.0%）	97.9～ 100.6	96.7～ 102.5	97.3～ 101.7	97.8～ 101.8

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6カ月）の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

無包装状態での安定性³⁾

試験項目：外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

保存条件		保存形態	保存期間	結果
湿度1	60±5%RH／25±2℃	遮光・開放	3カ月	硬度 [1日] 27→2Nに低下（規格外）
湿度2	75±5%RH／25±2℃	遮光・開放	3カ月	硬度 [1日] 27→0Nに低下（規格外）

保存条件		保存形態	保存期間	結果
光	120 万 lx・hr	透明・開放		外観 [120 万 lx・hr] 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（規格外） 含量 [120 万 lx・hr] 6%低下（規格内） 硬度 [30 万 lx・hr] 27→1N に低下（規格外）

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⁴⁾

溶出挙動における類似性

（「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 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」）

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	37±0.5℃
		pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液		
		水		
	100rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液		

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

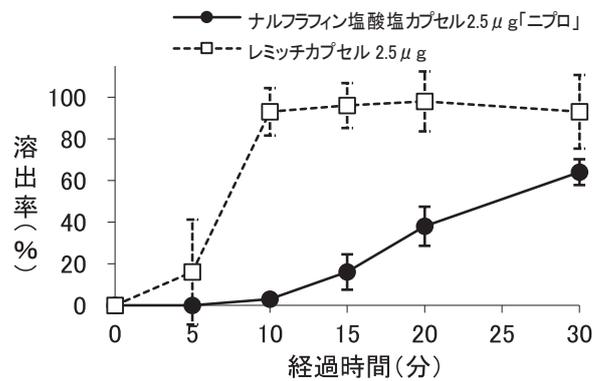
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

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 \pm 15%の範囲にある。

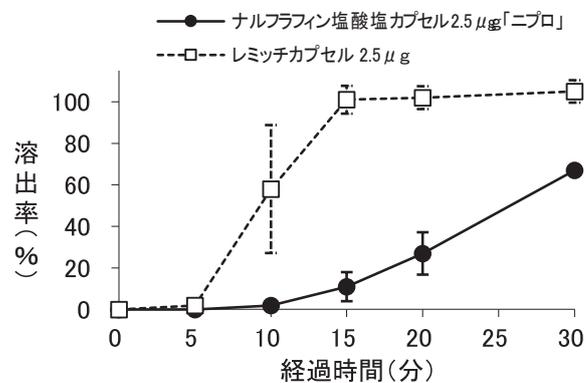
試験結果

：同等性試験ガイドラインに従ってナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

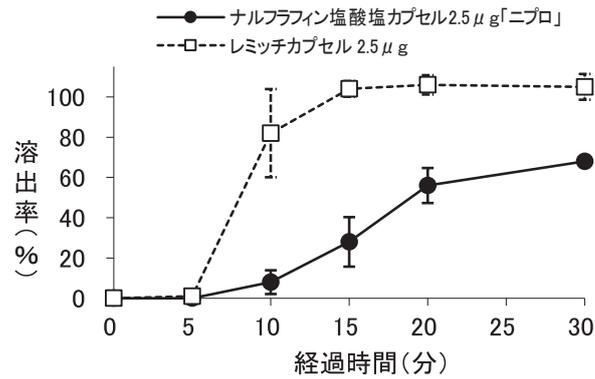
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



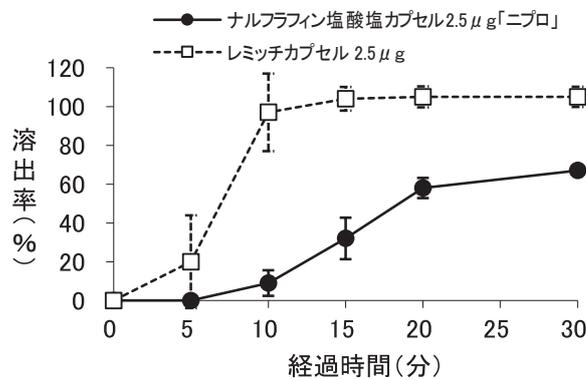
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



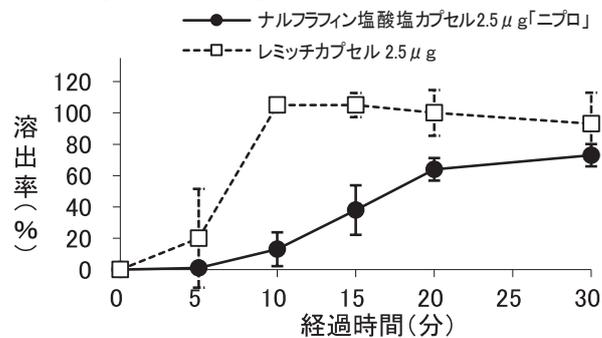
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH1.2 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、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

該当資料なし

(2) 包装

22. 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・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム、ポリエチレン

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

4. 効能・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

6. 用法・用量

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

(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・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^{5), 6)}。

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。

〈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 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⁷⁾。

※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〉

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^{*}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^{8)、9)}。

※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 ^{***} (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 \pm 標準偏差		共分散分析 (片側 2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差 ^{***} (mm) [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	103	77.26 \pm 10.50	58.02 \pm 24.11	8.22 ^{****} [1.88, 14.55]	p=0.0056
5 μ g 投与群	109	77.29 \pm 11.07	49.79 \pm 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

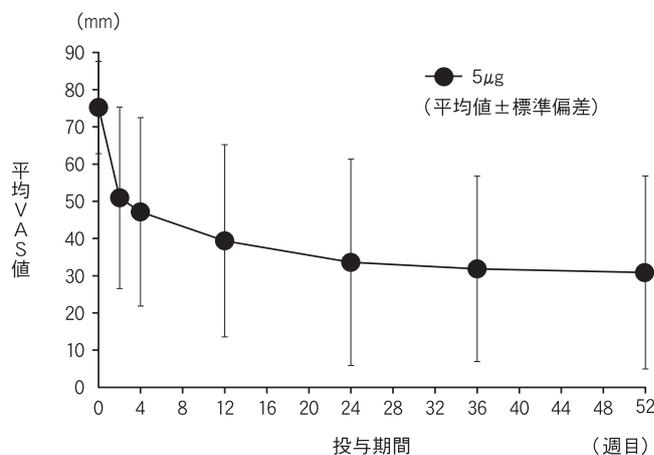
副作用発現率は、2.5 μ g 群で 60.0% (63/105 例)、5 μ g 群で 54.1% (59/109 例)であった。主な副作用は、2.5 μ g 群でプロラクチン上昇 13.3% (14/105 例)、抗利尿ホルモン上昇及び総胆汁酸上昇 7.6% (8/105 例)、甲状腺刺激ホルモン上昇 6.7% (7/105 例)、不眠症、頻尿・夜間頻尿及び眠気 5.7% (6/105 例)、5 μ g 群で、頻尿・夜間頻尿、便秘、眠気、プロラクチン上昇及び抗利尿ホルモン上昇 7.3% (8/109 例)、浮動性めまい 5.5% (6/109 例)であった。

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〉

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 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¹⁰⁾。



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¹⁰⁾。

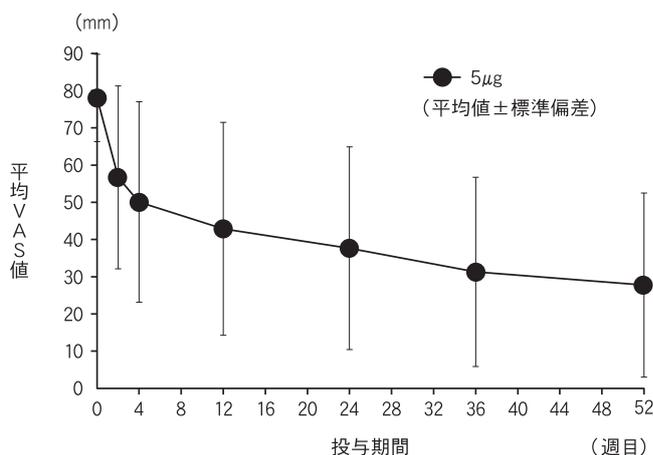
副作用発現率は、48.8% (103/211例)であった。主な副作用は、不眠症19.4% (41/211例)、便秘7.1% (15/211例)、プロラクチン上昇3.3% (7/211例)、眠気2.4% (5/211例)であった。

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

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¹¹⁾。

※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¹⁾。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

該当資料なし

(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

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¹²⁾。

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^{12)、13)}。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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。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¹⁴⁾。

18.3 依存性

ラット退薬症候観察¹⁶⁾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¹⁶⁾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。

(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

16.1 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 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¹⁷⁾。

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	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

※n=2

(平均値 \pm 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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 5.37pg/mL 及び 156.54pg \cdot h/mL と低下する傾向が認められた¹⁸⁾。[7.2 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	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

※中央値

(平均値 \pm 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 C_{max} や AUC が上昇する傾向は認められなかった¹⁹⁾。

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

※n=4

(平均値 \pm 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 C_{max} と AUC は上昇する傾向が認められた²⁰⁾。[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²¹⁾。[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¹⁷⁾。

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

※n=6

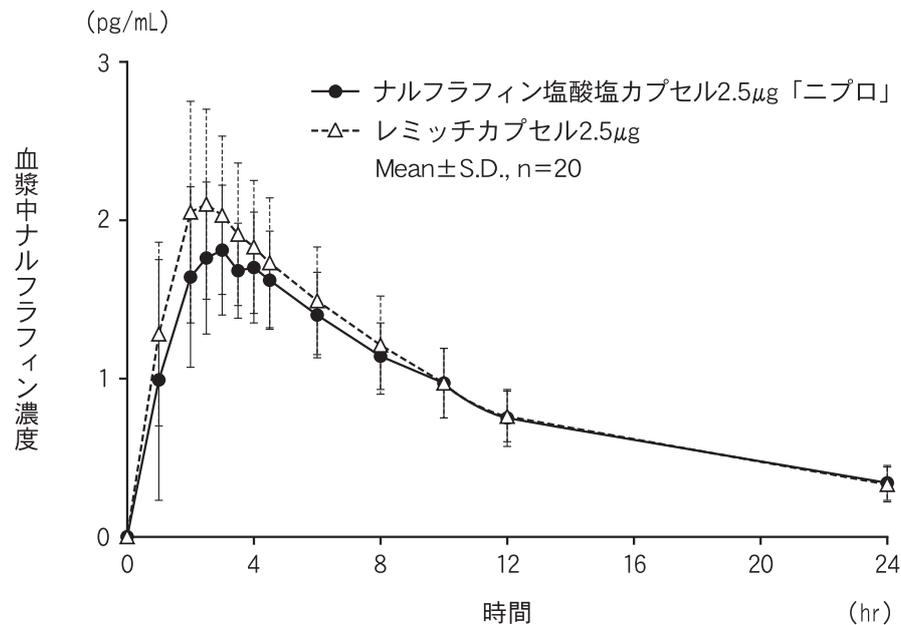
(平均値 \pm 標準偏差)

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。

生物学的同等性試験⁴⁾

(「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 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 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 「ニプロ」とレミッチカプセル 2.5 μ g のそれぞれ1カプセル（ナルフラフィン塩酸塩として 2.5 μ g）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中ナルフラフィン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0\rightarrow 24hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 24hr}$ (pg · hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「ニプロ」	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	22.76 ± 4.88	2.30 ± 0.60	2.7 ± 0.8	9.2 ± 2.4

(Mean ± S. D.、n=20)

血漿中濃度並びに AUC 、 C_{max} 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

16.2 吸収

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 $10\mu\text{g}$ を食後に経口単回投与した時の $\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$ 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²²⁾。

(注1)通常1回投与量は $2.5\mu\text{g}$ 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²³⁾。

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)	$\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$ (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 薬物相互作用

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（22例）を対象に、ナルフラフィン塩酸塩（液剤） $10\mu\text{g}$ 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、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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²⁴⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

(注)通常、本剤の1回投与量は $2.5\mu\text{g}$ 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²⁵⁾。[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¹⁶⁾。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²⁶⁾。

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%²⁷⁾、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%²⁷⁾、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%²⁸⁾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

健康成人単回経口投与

	投与量	2.5 μ g (2.5 μ g \times 1カプセル、n=20)
kel (/hr)		0.0749 \pm 0.0115

(Mean \pm S. D.)

(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

〈参考〉

動物試験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

動物試験（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。

(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 分布

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¹⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

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¹⁶⁾ (*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

16.4 代謝

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²⁹⁾。[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

16.5 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³⁰⁾。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

16.5 排泄

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¹⁶⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

16.8 その他

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³¹⁾。[7.1、13.2参照]

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

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

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

〈慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合〉

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 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)}		

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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. 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

〈参考〉

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦」及び「12. その他の注意(2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照。

(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：ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μ g 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：ナルフラフィン塩酸塩 毒薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レミッチカプセル 2.5 μ g、同 OD 錠 2.5 μ g（東レ=鳥居薬品）他

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，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018年2月15日

承認番号 : 23000AMX00362000

薬価基準収載年月日：2018年6月15日

販売開始年月日 : 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」の追加

一部変更承認年月日：2022年11月22日

〈効能又は効果〉「腹膜透析患者、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）」を追記する。

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、投薬（あるいは投与）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 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「ニプロ」	1190015M1118	1190015M1118	126450001	622645001

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 病気とくすり 薬局 67 (4)、1018、2016
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 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、CTD2.7.6）（L20200002）
- 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）（レミッチカプセル：2009年1月21日承認、審査報告書）（L20201665）
- 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）（L20201661）
- 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、CTD2.7.6.13）（L20201668）
- 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）（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認、審査報告書）（L20201664）
- 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、CTD2.7.6）（L20200002）
- 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、CTD2.7.6.14）（L20201669）
- 12) 中尾薫 他：日本神経精神薬理学雑誌. 2008；28（2）：75-83（L20200001）
- 13) 各種受容体、トランスポーターおよびイオンチャンネルに対する結合試験（ノピコールカプセル 2014年12月26日承認、CTD2.6.2.2）（L20201670）
- 14) Umeuchi, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2003；477（1）：29-35（L20200697）
- 15) Togashi, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002；435（2-3）：259-264（L20200698）
- 16) 中尾薫 他：日本薬理学雑誌. 2010；135（5）：205-214（L20200695）
- 17) 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、CTD2.7.6）（L20200002）
- 18) 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）（L20201661）
- 19) 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、CTD2.7.6.7）（L20201662）
- 20) 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、CTD2.7.6.8）（L20201663）
- 21) 中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤の投与について（ノピコールカプセル：2014年12月26日承認、審査報告書）（L20201664）

- 22)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、CTD2.7.6）（L20200002）
- 23)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、審査報告書）（L20201665）
- 24)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、CTD2.7.6）（L20200002）
- 25)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、CTD2.6.4.7）（L20201666）
- 26)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、CTD2.6.4.7）（L20201667）
- 27)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、CTD 2.6.4.7）（L20201667）
- 28)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）（L20201661）
- 29)Ando, A. et al. :Biopharm. Drug Dispos. 2012 ; 33 (5) : 257-264 (L20200696)
- 30)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、CTD2.7.6）（L20200002）
- 31)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）（L20201665）
- 32)ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

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

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³²⁾

1) 試験方法

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内にカプセル剤1個を入れてピストンを戻し、水(約55℃)20mLを吸い取り、5分間放置した。5分後にディスペンサーを手で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分間放置後、同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル(8Fr.チューブ、12Fr.チューブ)の注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

繰り返し数は3回とした。

試験条件

【水(約55℃)】

カプセル剤1個を水(約55℃)20mLに入れ、5分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。

崩壊しない場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：投与可能。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、または残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外。

2) 判定方法

適 1 : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 2 : 錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 3 : 投与直前にコーティング破壊を行えば使用可能。

条 1 : 条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条 2 : 条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能。

条 3 : 条件付通過。

不適 : 簡易懸濁法では経管投与に適さない。

3) 試験結果

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	水 (約 55°C)	5 分	完全に崩壊しなかった。	△	不適
		10 分	通過性は良好だった。ただし、ディスペンサー内に剤皮の一部が残存し、内壁にはカプセル内容物が付着して残存があった。	△	
12Fr. チューブ	水 (約 55°C)	5 分	完全に崩壊しなかった。	△	
		10 分	通過性は良好だった。ただし、ディスペンサー内に剤皮の一部が残存し、内壁にはカプセル内容物が付着して残存があった。	△	

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第3版(株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号