

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F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口腔内崩壊錠

劇薬
処方箋医薬品**ナルフラフィン塩酸塩OD錠 2.5 μ g「フソー」**Nalfurafine Hydrochloride OD Tablets 2.5 μ g "FUSO"

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 口腔内崩壊錠 |
| 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錠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:扶桑薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30/土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.fuso-pharm.co.jp/med/ph/ |

本I Fは2021年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にて
ご確認ください。

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に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが 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 を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月)

目次

| | | | |
|-------------------------|---|--|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | (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 | 8 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | (2) 包装 | 8 |
| I-2 製品の治療学的特性 | 1 | (3) 予備容量 | 8 |
| I-3 製品の製剤学的特性 | 1 | (4) 容器の材質 | 8 |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | IV-11 別途提供される資材類 | 8 |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | IV-12 その他 | 8 |
| (1) 承認条件 | 1 | | |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 1 | | |
| I-6 RMP の概要 | 1 | | |
| II. 名称に関する項目 | 2 | V. 治療に関する項目 | 9 |
| II-1 販売名 | 2 | V-1 効能又は効果 | 9 |
| (1) 和名 | 2 | V-2 効能又は効果に関連する注意 | 9 |
| (2) 洋名 | 2 | V-3 用法及び用量 | 9 |
| (3) 名称の由来 | 2 | (1) 用法及び用量の解説 | 9 |
| II-2 一般名 | 2 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 9 |
| (1) 和名(命名法) | 2 | V-4 用法及び用量に関連する注意 | 9 |
| (2) 洋名(命名法) | 2 | V-5 臨床成績 | 9 |
| (3) ステム | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 9 |
| II-3 構造式又は示性式 | 2 | (2) 臨床薬理試験 | 10 |
| II-4 分子式及び分子量 | 2 | (3) 用量反応探索試験 | 10 |
| II-5 化学名(命名法)又は本質 | 2 | (4) 検証的試験 | 10 |
| II-6 慣用名，別名，略号，記号番号 | 2 | 1) 有効性検証試験 | 10 |
| | | 2) 安全性試験 | 10 |
| | | (5) 患者・病態別試験 | 12 |
| | | (6) 治療的使用 | 12 |
| | | 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 | 12 |
| | | 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 | 12 |
| | | (7) その他 | 12 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 |
| III-1 物理化学的性質 | 3 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 |
| (1) 外観・性状 | 3 | VI-2 薬理作用 | 13 |
| (2) 溶解性 | 3 | (1) 作用部位・作用機序 | 13 |
| (3) 吸湿性 | 3 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 13 |
| (4) 融点(分解点)，沸点，凝固点 | 3 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 13 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 3 | | |
| (6) 分配係数 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 14 |
| (7) その他の主な示性値 | 3 | VII-1 血中濃度の推移 | 14 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 14 |
| III-3 有効成分の確認試験法，定量法 | 3 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 14 |
| | | (3) 中毒域 | 18 |
| | | (4) 食事・併用薬の影響 | 18 |
| | | VII-2 薬物速度論的パラメータ | 18 |
| | | (1) 解析方法 | 18 |
| | | (2) 吸収速度定数 | 18 |
| | | (3) 消失速度定数 | 18 |
| | | (4) クリアランス | 18 |
| | | (5) 分布容積 | 18 |
| | | (6) その他 | 18 |
| | | VII-3 母集団(ポピュレーション)解析 | 18 |
| | | (1) 解析方法 | 18 |
| | | (2) パラメータ変動要因 | 18 |
| | | VII-4 吸収 | 19 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | | |
| IV-1 剤形 | 4 | | |
| (1) 剤形の区別 | 4 | | |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 4 | | |
| (3) 識別コード | 4 | | |
| (4) 製剤の物性 | 4 | | |
| (5) その他 | 4 | | |
| IV-2 製剤の組成 | 4 | | |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 | 4 | | |
| (2) 電解質等の濃度 | 4 | | |
| (3) 熱量 | 4 | | |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量 | 4 | | |
| IV-4 力価 | 4 | | |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物 | 5 | | |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | | |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性 | 5 | | |
| IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 5 | | |
| IV-9 溶出性 | 6 | | |
| IV-10 容器・包装 | 8 | | |

| | | | |
|--|-----------|-------------|----|
| VII-5 分布 | 19 | (7)その他の特殊毒性 | 26 |
| (1)血液-脳関門通過性 | 19 | | |
| (2)血液-胎盤関門通過性 | 19 | | |
| (3)乳汁への移行性 | 19 | | |
| (4)髄液への移行性 | 19 | | |
| (5)その他の組織への移行性 | 19 | | |
| (6)血漿蛋白結合率 | 19 | | |
| VII-6 代謝 | 19 | | |
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 19 | | |
| (2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率 | 19 | | |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 20 | | |
| (4)代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率 | 20 | | |
| VII-7 排泄 | 20 | | |
| VII-8 トランスポーターに関する情報 | 20 | | |
| VII-9 透析等による除去率 | 20 | | |
| VII-10 特定の背景を有する患者 | 20 | | |
| VII-11 その他 | 20 | | |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 21 | | |
| VIII-1 警告内容とその理由 | 21 | | |
| VIII-2 禁忌内容とその理由 | 21 | | |
| VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 21 | | |
| VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 21 | | |
| VIII-5 重要な基本的注意とその理由 | 21 | | |
| VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意 | 21 | | |
| (1)合併症・既往歴等のある患者 | 21 | | |
| (2)腎機能障害患者 | 21 | | |
| (3)肝機能障害患者 | 21 | | |
| (4)生殖能を有する者 | 22 | | |
| (5)妊婦 | 22 | | |
| (6)授乳婦 | 22 | | |
| (7)小児等 | 22 | | |
| (8)高齢者 | 22 | | |
| VIII-7 相互作用 | 22 | | |
| (1)併用禁忌とその理由 | 23 | | |
| (2)併用注意とその理由 | 23 | | |
| VIII-8 副作用 | 23 | | |
| (1)重大な副作用と初期症状 | 23 | | |
| (2)その他の副作用 | 24 | | |
| VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 | | |
| VIII-10 過量投与 | 24 | | |
| VIII-11 適用上の注意 | 25 | | |
| VIII-12 その他の注意 | 25 | | |
| (1)臨床使用に基づく情報 | 25 | | |
| (2)非臨床試験に基づく情報 | 25 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 26 | | |
| IX-1 薬理試験 | 26 | | |
| (1)薬効薬理試験 | 26 | | |
| (2)安全性薬理試験 | 26 | | |
| (3)その他の薬理試験 | 26 | | |
| IX-2 毒性試験 | 26 | | |
| (1)単回投与毒性試験 | 26 | | |
| (2)反復投与毒性試験 | 26 | | |
| (3)遺伝毒性試験 | 26 | | |
| (4)がん原性試験 | 26 | | |
| (5)生殖発生毒性試験 | 26 | | |
| (6)局所刺激性試験 | 26 | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | 27 | | |
| X-1 規制区分 | 27 | | |
| X-2 有効期間 | 27 | | |
| X-3 包装状態での貯法 | 27 | | |
| X-4 取扱い上の注意 | 27 | | |
| X-5 患者向け資材 | 27 | | |
| X-6 同一成分・同効薬 | 27 | | |
| X-7 国際誕生年月日 | 27 | | |
| X-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 | 27 | | |
| X-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 | 27 | | |
| X-10 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 27 | | |
| X-11 再審査期間 | 28 | | |
| X-12 投薬期間制限に関する情報 | 28 | | |
| X-13 各種コード | 28 | | |
| X-14 保険給付上の注意 | 28 | | |
| XI. 文献 | 29 | | |
| XI-1 引用文献 | 29 | | |
| XI-2 その他の参考文献 | 30 | | |
| XII. 参考資料 | 31 | | |
| XII-1 主な外国での発売状況 | 31 | | |
| XII-2 海外における臨床支援情報 | 31 | | |
| XIII. 備考 | 32 | | |
| XIII-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 | 32 | | |
| (1)粉碎 | 32 | | |
| (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 33 | | |
| XIII-2 その他の関連資料 | 34 | | |
| (1)自動分包機適合性試験 | 34 | | |
| (2)患者用指導箋 | 35 | | |

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透析患者における経口そう痒症改善剤として、本邦ではカプセルが2009年1月、OD錠が2017年3月に承認されている。

ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」は、後発医薬品として扶桑薬品工業株式会社と沢井製薬株式会社との2社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2018年2月に承認を取得、2018年6月に上市した。

2021年1月6日には、「透析患者・慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善」で効能・効果の一部変更承認を取得した。

また、2021年3月24日には、処方変更に伴う一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は選択的 κ 受容体作動性の経口そう痒症改善剤である。
- (2) ヒスタミン及びサブスタンスPにより引き起こされるマウスの引っ掻き行動を抑制した。また、モルヒネにより引き起こされるサル引っ掻き行動も抑制した¹⁾。
- (3) 重大な副作用として肝機能障害、黄疸が報告されている（頻度不明）。（VIII-8.の項 参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、水がなくても服用できる口腔内崩壊錠である。（VIII-11.の項 参照）
- (2) 2021年3月に実施した処方変更により、光、湿度に対する安定性が向上した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

特になし

(2) 流通・使用上の制限事項

特になし

6. RMPの概要

該当しない（RMP策定対象外の事例）

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 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」

(2) 洋名

Nalfurafine Hydrochloride OD Tablets 2.5 μ g "FUSO"

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナルフラフィン塩酸塩 (JAN)

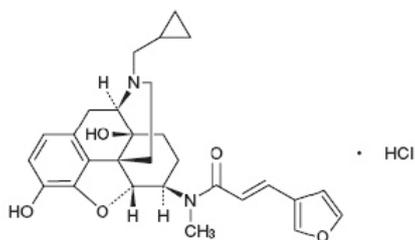
(2) 洋名 (命名法)

Nalfurafine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

ノルモルヒネ関連の麻薬拮抗薬・作用薬：nal-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₈H₃₂N₂O₅ · HCl

分子量：513.03

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末

(2) 溶解性

水、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

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

特になし

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：液体クロマトグラフィー

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

フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

やわらかい紫みの赤色～くすんだ赤色

| 外形 | | | 規格 |
|---|---|---|-----------------------------------|
| 表面 | 裏面 | 側面 | 直径：7.1mm 厚さ：3.9mm 質量：約124mg |
|  |  |  | |

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート

表示内容：ナルフラフィン OD 2.5 フソー

(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

| | |
|------|---|
| 有効成分 | 1錠中 ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g (ナルフラフィンとして 2.32 μ g) |
| 添加剤 | エリスリトール、カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、スクラロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 6000 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

IV. 製剤に関する項目

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⁾

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------------------------|------|------|------|
| 40°C±1°C 75%RH±5%RH | 6 ヶ月 | 最終包装 | 変化なし |

一次包装での安定性試験(光安定性試験)³⁾

| 保存条件 | 保存形態 | 結果 |
|--|---------------|----------------------|
| 照度 4000lx、総照射量 120 万 lx・hr、 総近紫外エネルギー 200W・h/m ² 25°C、60%RH | 一次包装 (PTP) | 変化なし (硬度については未測定) |
| 遮光、26 週間 25°C、60%RH | | 硬度：約 33%低下、規格内 |

無包装状態での安定性試験⁴⁾

| | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----|------------------------------|-------|------|---------------------------------|
| 温度 | 40°C±1°C 遮光 | 13 週間 | 無包装 | 純度：変化あり、5 週間、規格外 |
| 湿度 | 75%RH±5%RH 25°C±2°C 遮光 | | | 含量：約 4%低下、規格内 硬度：約 52%低下、規格内 |
| 室温 | 60%RH±5%RH 25°C±2°C 遮光 | | | 含量：約 3%低下、規格内 硬度：約 31%低下、規格内 |
| 光 | 120 万 lx・hr | | | 変化なし |

無包装状態での安定性試験は、「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(日病薬答申)」に準拠して実施(室温の保存条件を除く)

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

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」 溶出試験⁵⁾

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査 発 0229 第 10 号）に基づき溶出試験を実施した。

試験方法 : 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
 試験製剤 : ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」
 標準製剤 : ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」[処方変更前]
 試験液量 : 900mL
 試験液 : 水、pH1.2、pH4.0、pH6.8
 回転数 : 50 回転/分
 界面活性剤 : なし

判定基準 :

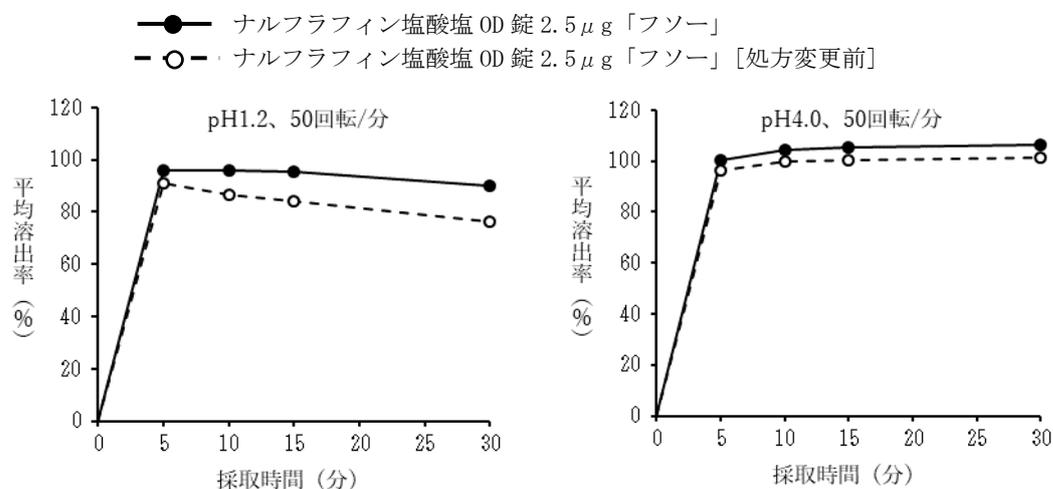
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の「溶出挙動の類似性の判定」より判定した。

結論 :

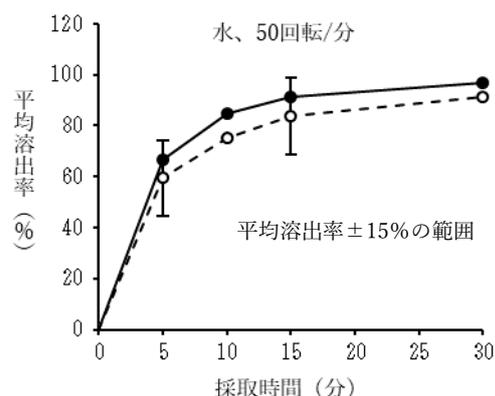
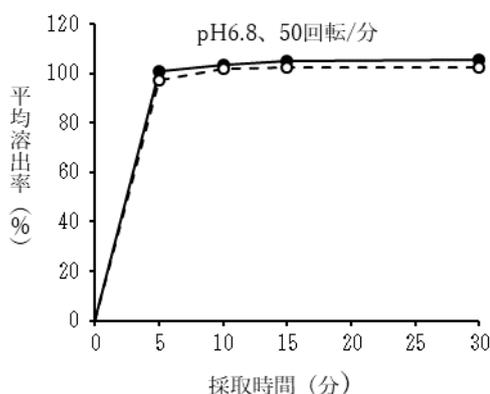
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」及びナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」[処方変更前]の溶出挙動の類似性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は類似していた。

結果 :

| 試験液 回転数 | 結果 |
|------------------|--|
| pH1.2 50 回転/分 | 標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |
| pH4.0 50 回転/分 | 標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |
| pH6.8 50 回転/分 | 標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |
| 水 50 回転/分 | 標準製剤は 15~30 分に平均 85%以上溶出し、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点である 5 分及び 15 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。 |



IV. 製剤に関する項目



ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」[処方変更前] 溶出試験⁶⁾

「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) に基づき溶出試験を実施した。

試験方法 : 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験製剤 : ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」[処方変更前]

標準製剤 : レミッチカプセル 2.5 μ g

試験液量 : 900mL

試験液 : 水、pH1.2、pH4.0、pH6.8

回転数 : 50 回転/分

界面活性剤 : なし

判定基準 :

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の「溶出挙動の類似性の判定」より判定した。

結論 :

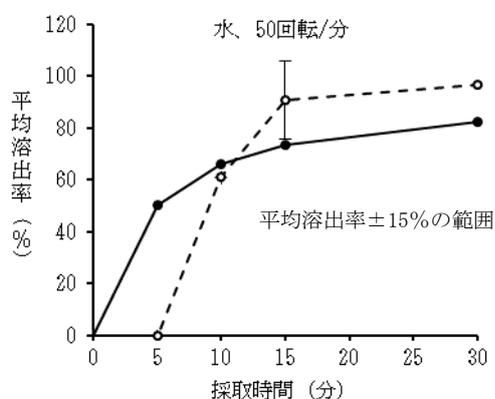
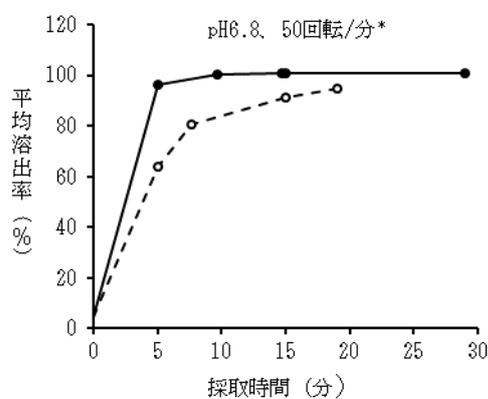
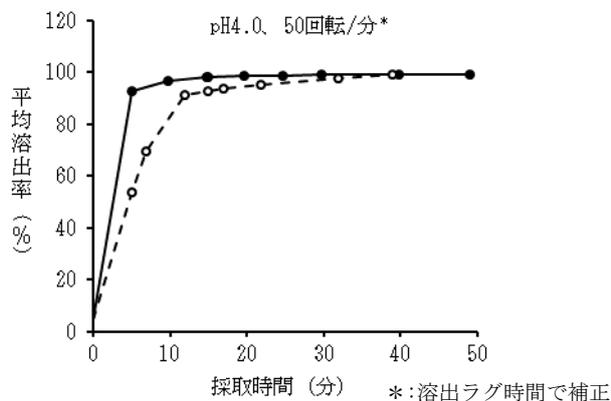
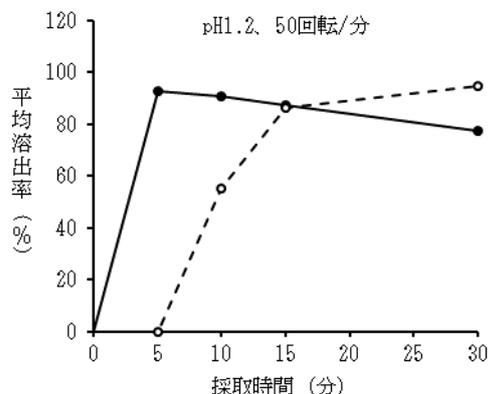
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」[処方変更前]及びレミッチカプセル 2.5 μ g の溶出挙動の類似性を評価した結果、溶出挙動が判定基準に適合しなかったことから、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断された。しかしながら生物学的同等性試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

結果 :

| 試験液 回転数 | 結果 |
|------------------|---|
| pH1.2 50 回転/分 | 標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |
| pH4.0 50 回転/分 | 標準製剤の溶出にラグ時間があり、試験製剤との平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であったため、溶出曲線をラグ時間で補正した。標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |
| pH6.8 50 回転/分 | 標準製剤の溶出にラグ時間があり、試験製剤との平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であったため、溶出曲線をラグ時間で補正した。標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |
| 水 50 回転/分 | 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲になかった。 |

IV. 製剤に関する項目

- ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「フソー」 [処方変更前]
- - レミッチカプセル 2.5 μ g



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

VIII-11. の項 参照

(2) 包装

(PTP) 14錠 [14錠 \times 1] (脱酸素剤入り)

140錠 [14錠 \times 10] (脱酸素剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

(PTP) : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

(箱) : 紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

- 透析患者
- 慢性肝疾患患者

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。[14.2 参照]

〈血液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〉

7.3 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〉

7.4 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

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の臨床データパッケージを以下に示す。（V-5. (4)の項 参照）

| 試験区分 | 対象 |
|------------------|---------------|
| 国内第Ⅲ相試験（血液透析患者） | 血液透析患者 337 例 |
| 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験） | 血液透析患者 211 例 |
| 国内第Ⅲ相試験（腹膜透析患者） | 腹膜透析患者 37 例 |
| 国内第Ⅲ相試験（慢性肝疾患患者） | 慢性肝疾患患者 317 例 |
| 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験） | 慢性肝疾患患者 122 例 |

V. 治療に関する項目

(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

2) 安全性試験

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）の成績を以下に示す。

〈血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

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^{7,8)}。

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%信用区間] | 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

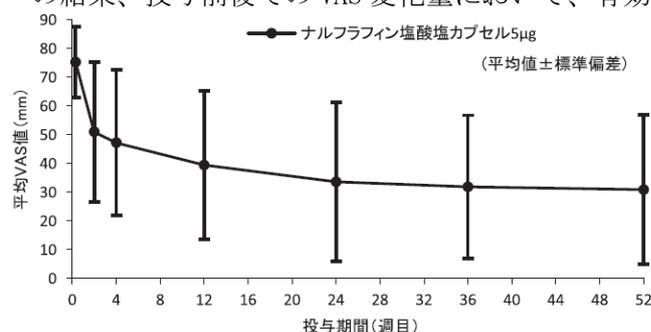
| | 例数 | 平均 VAS 値±標準偏差 | | 共分散分析（片側 2.5%検定） | |
|---------------|-----|---------------|-------------|--|----------|
| | | 投与前（mm） | 投与後（mm） | プラセボ群との差 ^{**} (mm) [95%信用区間] | p 値 |
| プラセボ群 | 111 | 73.78±11.47 | 58.55±22.06 | 8.26 [3.05, 13.47] | p=0.0010 |
| 5 μ g 投与群 | 114 | 73.03±11.54 | 49.63±22.30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

※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。

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⁹⁾。



V. 治療に関する項目

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 |

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⁹⁾。

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。

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

国内第Ⅲ相試験

既存治療抵抗性のそう痒症を有する腹膜透析患者 37 例を対象に、ナルフラフィン塩酸塩 2.5 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¹⁰⁾。

※ 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^{※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、投与前後の VAS 変化量において、2.5 μg 及び 5 μg 投与群で有効性が確認された^{11,12)}。

※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 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 (mm) | 投与後 (mm) | プラセボ群との差 ^{※2} (mm) [95%信用区間] | 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 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 (mm) | 投与後 (mm) | プラセボ群との差 ^{※2} (mm) [95%信用区間] | 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 μg 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

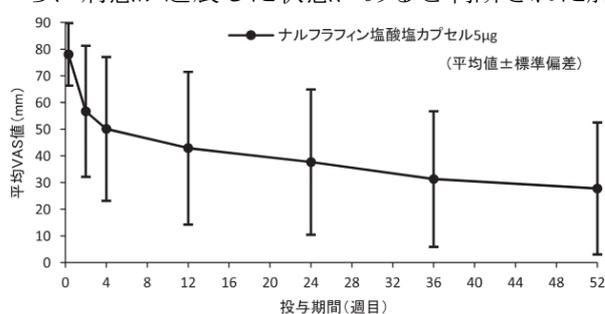
V. 治療に関する項目

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。

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¹³⁾。

※ 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



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 |

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¹³⁾。

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

該当資料なし

(7) その他

特になし

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

オピオイド κ 受容体作動薬（ジフェリケファリン酢酸塩）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：オピオイド κ 受容体

作用機序：

ナルフラフィン¹⁴⁾は、内因性オピオイドの β -エンドルフィンによる μ 受容体の活性化によるかゆみの発現に対して、相反する作用を発揮する κ 受容体の活性化（ダイノルフィンによる作用）をもたらすと考えられている。抗ヒスタミン薬などが効きにくいかゆみに対しても効果がある。 κ 受容体への結合選択性は、 μ 受容体より9倍、 δ 受容体より1,980倍強い¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹⁵⁾。

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 |
| 結合試験 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^{15,16)}。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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。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¹⁷⁾。

依存性

ラット退薬症候観察¹⁵⁾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¹⁵⁾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

VII-1. の項 参照

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

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 | 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 hr/mL と低下する傾向が認められた²⁰⁾。(V-4. の項参照)

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²¹⁾。

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)

VII. 薬物動態に関する項目

(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²²⁾。(VIII-6. (3)の項 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-∞} (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。
(VIII-5、VIII-6. (3)の項 参照)

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-∞} (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²³⁾

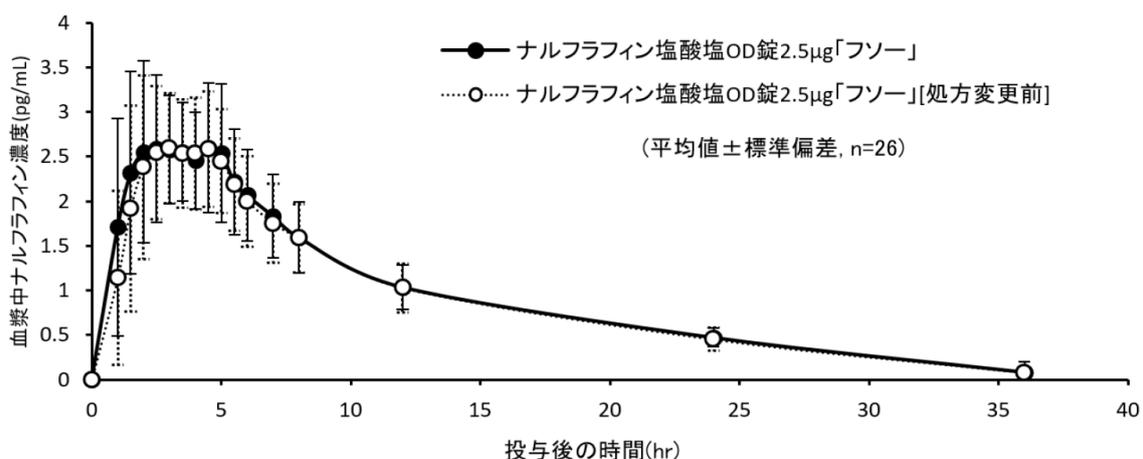
ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」 (水なし又は水で服用) とナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」 [処方変更前] (水なし又は水で服用) を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ナルフラフィン塩酸塩として 2.5 μ g) 健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中ナルフラフィン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

水なしで服用

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|----------------------|-------------------|-------------------|
| | AUC _{0-36hr} (pg \cdot hr/mL) | C_{max} (pg/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」 | 34.253 \pm 6.220 | 3.329 \pm 0.685 | 2.65 \pm 1.32 | 9.55 \pm 1.11 |
| ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」 [処方変更前] | 33.030 \pm 7.335 | 3.105 \pm 0.628 | 2.81 \pm 1.15 | 9.29 \pm 1.19 |

(平均 \pm 標準偏差, n=26)

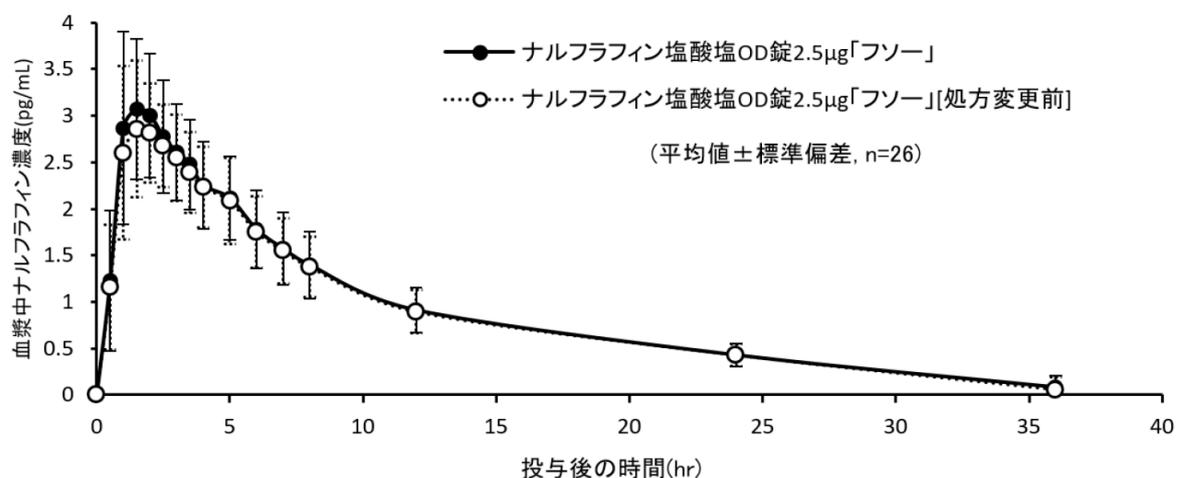
VII. 薬物動態に関する項目



水で服用

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _{0-36hr} (pg・hr/mL) | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ナルフラフィン塩酸塩 OD錠2.5μg「フソー」 | 34.253±6.220 | 3.329±0.685 | 2.65±1.32 | 9.55±1.11 |
| ナルフラフィン塩酸塩 OD錠2.5μg「フソー」 [処方変更前] | 33.030±7.335 | 3.105±0.628 | 2.81±1.15 | 9.29±1.19 |

(平均±標準偏差, n=26)



注：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、体液の摂取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

生物学的同等性試験（処方変更前）²³⁾

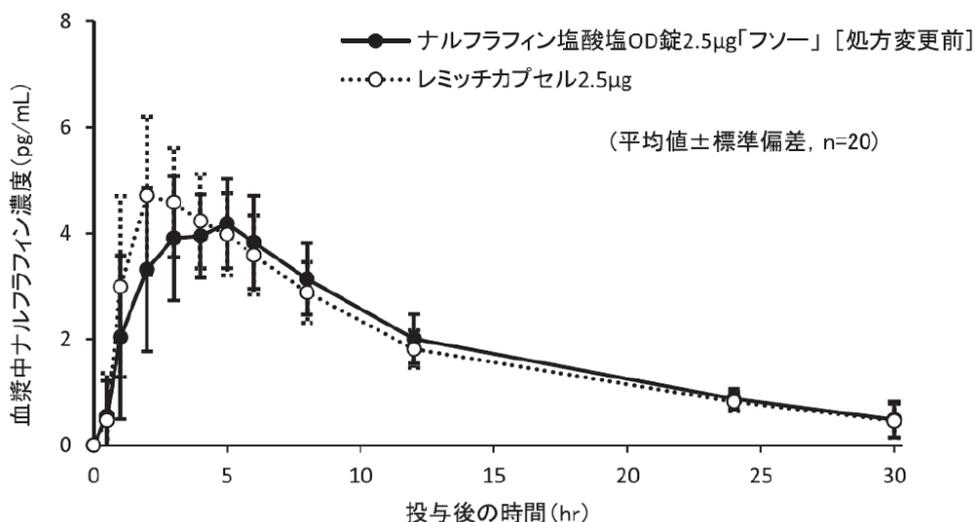
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠2.5μg「フソー」[処方変更前]（水なし又は水で服用）とレミッチカプセル2.5μg（水で服用）を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠又は2カプセル（ナルフラフィン塩酸塩として5μg）健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中ナルフラフィン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

VII. 薬物動態に関する項目

水なし、レミッチカプセル 2.5 μg は水で服用

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _{0-36hr} (pg・hr/mL) | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μg 「フソー」 [処方変更前] | 57.664±11.552 | 4.509±0.800 | 3.90±1.25 | 9.66±1.37 |
| レミッチカプセル 2.5 μg | 57.251±11.006 | 5.139±1.204 | 2.90±1.12 | 10.46±2.11 |

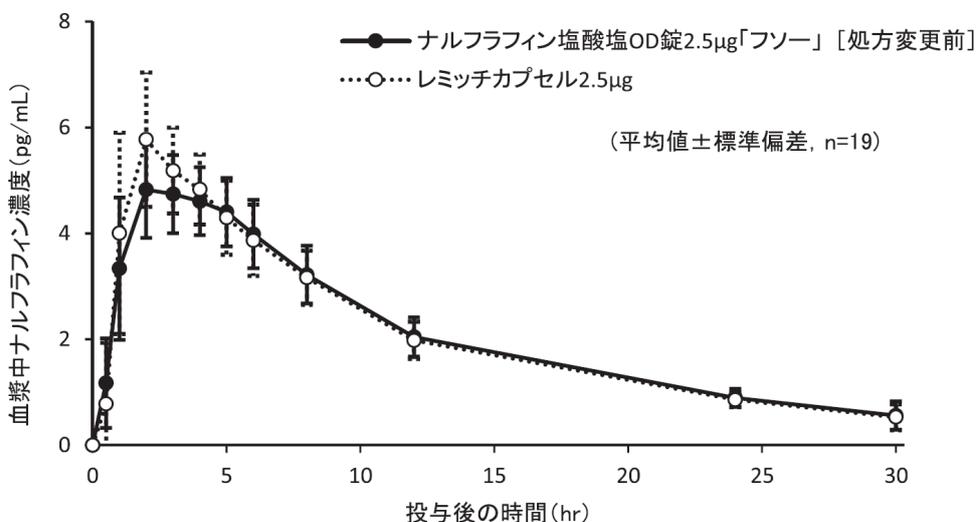
(平均±標準偏差, n=20)



水で服用

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _{0-36hr} (pg・hr/mL) | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μg 「フソー」 [処方変更前] | 63.378±9.498 | 5.251±0.808 | 2.79±1.36 | 10.23±1.52 |
| レミッチカプセル 2.5 μg | 63.895±8.068 | 6.216±1.256 | 2.42±0.90 | 10.02±1.76 |

(平均±標準偏差, n=19)



注：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、体液の摂取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

VIII-7. の項 参照

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

単回：51±19L/hr 反復：16±5L/hr¹⁴⁾

(5) 分布容積

単回：880±251L/man 反復：610±135L/man¹⁴⁾

(6) その他

特になし

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

食事の影響

健康成人男子（12例）を対象に、ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）10 μ gを食後に経口単回投与した時のAUC_{0-48hr}及びC_{max}は空腹時投与の場合とほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった²⁴⁾。

（注1）通常1回投与量は2.5 μ gである。

（注2）開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

| 投与方法 | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{0-48hr} (pg·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|-------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 空腹時投与 | 12.67±3.95 | 3.1±1.1 | 114.46±34.26 | 5.99±1.35 |
| 食後投与 | 13.68±3.65 | 3.2±1.3 | 126.03±38.10 | 5.90±1.10 |

(平均値±標準偏差)

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

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²⁵⁾。

(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²⁵⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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²⁶⁾。(Ⅷ-7.の項 参照)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

CYP3A4

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

排泄部位：糞中および尿中排泄¹⁴⁾

排泄率：

外国人：未変化体の尿中排泄率 23～32%、糞中排泄率 4.7～6.8%、

代謝物 de-CPM の尿中排泄率 2.8～3.7%、糞中排泄率 28～40%

代謝物 NFA-G の尿中排泄率 1.6～3.5%¹⁴⁾

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²⁷⁾。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

服用後4hr以内なら透析される¹⁴⁾

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²⁵⁾。

血液透析の影響

ナルフラフィン塩酸塩（カプセル）投与時の血漿中濃度に対する透析回数（週1, 2, 3回）、透析時間（2, 4, 6時間）、透析の実施時期（午前、午後、夜間）、投与から透析までの間隔（4, 8, 12時間）の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた²⁸⁾。（V-4、Ⅷ-10.の項 参照）

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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

〈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

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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]

ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用

健康成人男子（22 例）を対象に、ナルフラフィン塩酸塩（液剤）10 μ g を単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、 $AUC_{0-\infty}$ 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²⁹⁾（外国人データ）。（VIII-7. (2) の項 参照）（注）通常 1 回投与量は 2.5 μ g である。

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³⁰⁾。（VIII-7. (2) の項 参照）

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²⁵⁾。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³¹⁾。

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%³²⁾、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%³²⁾、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%³³⁾ であった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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> |
|---|

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 未使用の場合はアルミピロー包装（脱酸素剤入り）のまま保存すること。

14.2 服用時の注意

本剤は舌の上へのせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。[7.1 参照]

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

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

英語版くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

患者用指導箋：「ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「フソー」 を服用される患者さんへ」（B6版）

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（東レ-鳥居）

レミッチ OD錠 2.5 μ g（東レ-鳥居）

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

製造販売承認年月日：2018年2月15日

製造販売一部変更承認年月日：2021年3月24日（処方変更）

承認番号：23000AMX00337

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

効能追加 2021年1月6日

追加された効能・効果

透析患者（血液透析患者から変更）

慢性肝疾患患者

変更後の効能・効果はV-1.、用法・用量はV-3.の項を参照。

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

X. 管理的事項に関する項目

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

| HOT 番号 | 薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | レセプト電算コード |
|-----------|--------------|----------------------|-----------|
| 126428901 | 1190015F1046 | 1190015F1046 | 622642801 |

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Manenti, L. et al. : Drugs. 2009 ; 69 : 251-263
- 2) 扶桑薬品工業株式会社 (加速試験) 社内資料
- 3) 扶桑薬品工業株式会社 (一次包装安定性試験) 社内資料
- 4) 扶桑薬品工業株式会社 (無包装安定性試験) 社内資料
- 5) 扶桑薬品工業株式会社 (溶出試験) 社内資料
- 6) 扶桑薬品工業株式会社 (溶出試験) [処方変更前]社内資料
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 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 (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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 平田純生 ほか : 改訂 3 版 透析患者への投薬ガイドブック慢性腎臓病 (CKD) の薬物治療, じほう. 2017 : 396
- 15) 中尾薫 ほか : 日本神経精神薬理学雑誌. 2008 ; 28 (2) : 75-83
- 16) 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, 申請資料概要 2.6.2.2)
- 17) Umeuchi, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2003 ; 477 (1) : 29-35
- 18) Togashi, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002 ; 435 (2-3) : 259-264
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 扶桑薬品工業株式会社 (生物学的同等性試験) 社内資料
- 24) 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)
- 25) 中尾薫 ほか : 日本薬理学雑誌. 2010 ; 135 (5) : 205-214
- 26) Ando, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2012 ; 33 (5) : 257-264
- 27) 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)

XI. 文献

- 28) 血液透析の影響（レミッチカプセル：2009年1月21日承認, 審査報告書）
- 29) 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）
- 30) 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）
- 31) ヒトP糖蛋白（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）
- 32) 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）
- 33) 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）
- 34) 扶桑薬品工業株式会社（粉碎後の安定性試験）社内資料
- 35) 扶桑薬品工業株式会社（簡易懸濁試験及び通過性試験）社内資料
- 36) 扶桑薬品工業株式会社（自動分包機適合性試験）社内資料

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

- (1)本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2)ナルフラフィン塩酸塩製剤としては、韓国で発売されている（2024年6月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕³⁴⁾

検 体：粉砕しシャーレに入れる

試験期間：1) 13 週間 2) 保存条件 1) で 5 週間保存後に光安定性試験を実施

試験項目：性状、純度、含量

結果：

[安定性]

(1 ロット 1 回)

| 保存条件 | 項目 | 開始時 | 13 週間 |
|---------------------------|--------|---------------------------|---------------------------|
| 1) 室温 遮光 25°C、60%RH | 性状 | くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末であった | くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末であった |
| | 純度 | 規格内 | 規格内 |
| | 含量 (%) | 100.0 | 98.3 |

| 保存条件 | 項目 | 開始時 | 10 万 lx・hr 16.7W・h/m ² | 30 万 lx・hr 50W・h/m ² | 60 万 lx・hr 100W・h/m ² |
|---|--------|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 2) 光 4000lx 60 万 lx・hr 100W・h/m ² 25°C、60%RH | 性状 | くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末であった | くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末であった | くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末であった | くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末であった |
| | 純度 | 規格内 | 規格外 | 規格外 | 規格外 |
| | 含量 (%) | 100.0 | 93.8 | 84.4 | 83.2 |

※含量は開始時を 100%としてその変化率を示している。

(注) 粉砕投与した時の薬物動態、有効性、安全性の評価は行っておりません。粉砕後の安定性は、保存条件により大きく変化することが考えられますので、本試験結果は粉砕後の安定性を保証するものではありません。

XIII. 備考

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性³⁵⁾

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錠剤1個を入れ、ピストンを戻し、約55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に栓をして5分間放置した。ただし、崩壊したら即崩壊時間を確認した。5分後にディスペンサーを手で180度15往復横転して攪拌した。その後、崩壊・懸濁の状況を観察した。得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル(8Fr.チューブ)の通過性を観察した。注入後に20mLの水を注入してチューブ内に残存物が見られなければ、通過性に問題なしとした。

結果：15秒で崩壊し、転倒混和後すぐ注入した場合8Fr.チューブを通過した。

シリンジ及びチューブにわずかに残留物が認められた。

| 最小通過 サイズ | 水 (55℃ 20mL) | | 破壊→水 | | 備考 |
|-------------|--------------|----|------|-----|---|
| | 15秒 | 5分 | 5分 | 10分 | |
| 8Fr. * | ○ | — | — | — | *懸濁後すぐ注入した場合 ・水崩壊後 pH6.71 (40℃) ・転倒混和により懸濁液となったが、試料は沈殿しやすかった。 |

○：完全崩壊

×：未崩壊

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

—：試験実施せず

(注) 本試験結果は懸濁状態の安定性を保証するものではありません。また経管投与した時の薬物動態、有効性、安全性の評価は行っておりません。

XIII. 備考

2. その他の関連資料

(1) 自動分包機適合性試験³⁶⁾

試験方法：

自動分包機を用いて一包化し、錠剤の割れ、欠けの有無を目視で確認した。

1) 使用機器：全自動錠剤分包機 YS-TR-200FDS-VC-UC8 (PROUD、湯山製作所)

2) 試験条件①：ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」 1ロット

| カセット位置 | 分包単位 | 分包数 |
|-----------------|---------|------|
| 最上段(約 96cm の高さ) | 1 錠/1 包 | 50 包 |

試験条件②：ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」 1ロット

(無包装状態 25°C75%RH 条件下で 14 日間保管した後、自動分包機による一包化を実施)

| カセット位置 | 分包単位 | 分包数 |
|-----------------|---------|------|
| 最上段(約 96cm の高さ) | 1 錠/1 包 | 50 包 |

3) 錠剤の欠けが 0.5mm 以下、0.5mm~1mm、1mm 以上の錠数を数えた。

結果：

欠けた錠剤の錠数

試験条件①

| 0.5mm 以下 | 0.5mm~1mm | 1mm 以上 |
|----------|-----------|--------|
| 0 錠 | 0 錠 | 0 錠 |

試験条件②

| 0.5mm 以下 | 0.5mm~1mm | 1mm 以上 |
|----------|-----------|--------|
| 0 錠 | 0 錠 | 0 錠 |

結論：

ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「フソー」は自動分包機を用いた一包化において問題は認められなかった。

(2) 患者用指導箋

「ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「フソー」を服用される患者さんへ」

(B6、2021年5月作成)

https://www.fuso-pharm.co.jp/med/wp-content/uploads/sites/2/2024/05/materials_09.pdf

ナルフラフィン塩酸塩OD錠 2.5 μ g「フソー」 を服用される患者さんへ



このお薬は、透析または肝疾患治療を受けておられる方のかゆみを抑えるお薬です。

服用時の注意点

- このお薬は、水なしでも飲むことができます。
水なしで服用する場合は、舌の上のせ唾液で湿らせて、舌で軽くつぶしてから唾液と一緒に飲み込んで下さい。
水またはぬるま湯で飲むこともできます。
- このお薬は、1日1回、夕食後又は就寝前に服用するお薬です。
夕食後の服用指示を受けている方は、飲み忘れに気がついたのが、その日の就寝前であれば、1回分を服用して下さい。
それ以外の服用指示の場合は、1回とばして、次の服用時間に1回分服用して下さい。2回分を一度に服用しないで下さい。

保管時の注意点

- 気温や湿度の高い場所や光のあたる場所を避けて保管して下さい。
(裏面につづく)

 扶桑薬品工業株式会社

2021年5月作成
DK-310-310A

服用中の注意点

- 服用し始めてから、以下のような症状があらわれることがあります。
このような症状に気が付いたら、医師または薬剤師にご相談下さい。
- 不眠(なかなか寝付けない)
- 便秘
- 頻尿・夜間頻尿
(肝疾患治療を受けておられる方に注意してほしい症状です)
- 眠気、めまい(フワフワ浮いているようなめまい)



- 眠気やめまいなどがあらわれることがありますので、自動車の運転や危険を伴う機械の操作には従事しないで下さい。

これ以外にも、気になること、わからないことがありましたら、医師または薬剤師にご相談下さい。