

## 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口腔内崩壊錠

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」

NALFURAFINE HYDROCHLORIDE OD Tablets [SAWAI]

剤形	フィルムコーティング錠(口腔内崩壊錠)
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錠中ナルフラフィン塩酸塩2.5 $\mu$ g(ナルフラフィンとして2.32 $\mu$ g)含有
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 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：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： <a href="https://med.sawai.co.jp/">https://med.sawai.co.jp/</a>

本IFは2021年3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。

# 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—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 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	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	30
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	30
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	30
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	30
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	31
1. 販売名	2	8. 副作用	32
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	33
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	33
5. 化学名(命名法)又は本質	2	12. その他の注意	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	34
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	34
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	35
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	35
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	35
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	35
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	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	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	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	35
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	35
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	36
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	36
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	36
12. その他	11	14. 保険給付上の注意	36
V. 治療に関する項目	13	XI. 文献	37
1. 効能又は効果	13	1. 引用文献	37
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の参考文献	38
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	39
4. 用法及び用量に関連する注意	13	1. 主な外国での発売状況	39
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	39
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XIII. 備考	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	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	40
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	41
VII. 薬物動態に関する項目	19		
1. 血中濃度の推移	19		
2. 薬物速度論的パラメータ	26		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	27		
4. 吸収	27		
5. 分布	27		
6. 代謝	28		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	28		
9. 透析等による除去率	28		
10. 特定の背景を有する患者	29		
11. その他	29		

## 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OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」は、ナルフラフィン塩酸塩を含有する経口そう痒症改善剤である。

本剤は、後発医薬品として、沢井製薬株式会社、扶桑薬品工業株式会社の計2社が共同開発を実施した。下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施のうえ、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2018年2月
上市	2018年6月

2021年1月に「腹膜透析及び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。(X. -9. 参照)

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤はオピオイド $\kappa$ 受容体の選択的なアゴニストで止痒作用を示す経口そう痒症改善剤である。(VI. -2. 参照)
- 2) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸が報告されている。(VII. -8. 参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 錠剤に成分名と含量を両面ストレート印字している。(IV. -1. 参照)
- 2) フィルムコーティングにより光安定性を確保している。(IV. -6. 参照)
- 3) 芳香はなく、添加剤由来の甘みを有する。(IV. -1. 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材、最適使用ガイドライン等	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

(2024年5月7日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### 1) 承認条件

該当しない

#### 2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 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 $\mu$ g「サワイ」

##### 2) 洋名

NALFURAFINE HYDROCHLORIDE OD Tablets [SAWAI]

##### 3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

#### 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)

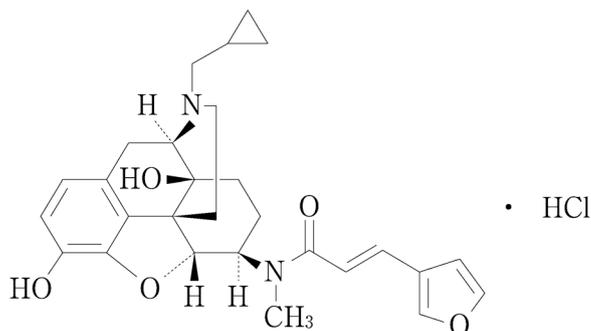
Nalfurafine Hydrochloride (JAN)

Nalfurafine (INN)

##### 3) ステム(stem)

nal- : ノルモルヒネ系麻薬性作用薬

#### 3. 構造式又は示性式 .....



#### 4. 分子式及び分子量 .....

分子式 :  $C_{28}H_{32}N_2O_5 \cdot HCl$

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～微黄色の粉末である。
  - 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  
該当資料なし
  - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点  
該当資料なし
  - 5) 酸塩基解離定数  
該当資料なし
  - 6) 分配係数  
該当資料なし
  - 7) その他の主な示性値  
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………  
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、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
    - 3) 塩化物の定性反応
  - <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

表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
 7.1	 約124	 3.9	やわらかい紫みの赤色～ くすんだ赤色

芳香はなく、添加剤由来の甘みを有する

#### 3) 識別コード

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：ナルフラフィン OD 2.5 サワイ

#### 4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

#### 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

有効成分 [1錠中]	ナルフラフィン塩酸塩 2.5 $\mu$ g (ナルフラフィンとして2.32 $\mu$ 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

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量 .....  
 該当しない
4. 力価 .....  
 該当しない
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....  
 該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性 .....

1) 加速試験<sup>1)</sup>

**目的**

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

**方法**

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

**試験条件及び検体**

保存条件	40 ± 1 °C / 75 ± 5 %RH
保存期間	6 ヶ月
試験回数	3 回/ロット
保存形態	PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー (アルミニウム袋/乾燥機能を有する脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①680K1SI606、②680K1SI607、③680K1SI608

**結果**

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6 ヶ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	くすんだ赤色のフィルムコーティング錠			くすんだ赤色のフィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

**結論**

本製剤は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。

2) 無包装下の安定性試験<sup>2)</sup>

**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

## 方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準<sup>A)</sup>に従い評価する。

## 試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
680K1SI606	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、 白色蛍光ランプ(4000lx)＋近紫外蛍光ランプ(10W/m <sup>2</sup> )、開放

## 試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回 (イニシャル3回)
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

\*：本製剤の未設定規格のため参考値

## 結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験		崩壊試験	溶出試験	定量試験*
		N	kgf	(1)	(2)			
イニシャル	(a)	86.4	8.8	適合	適合	適合	適合	100.0 <sup>†</sup>
温度	2週	変化なし 83.8	変化なし 8.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.8
	5週	変化なし 72.6	変化なし 7.4	変化あり (規格外)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.8
湿度	2週	変化なし (規格内) 43.2	変化あり (規格内) 4.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.3
	5週	変化なし (規格内) 41.4	変化あり (規格内) 4.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) 96.3
	13週	変化なし (規格内) 44.4	変化あり (規格内) 4.5	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) 95.7
室温	2週	変化なし (規格内) 57.2	変化あり (規格内) 5.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.6
	5週	変化なし (規格内) 59.8	変化あり (規格内) 6.1	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) 96.6
	13週	変化なし (規格内) 59.8	変化あり (規格内) 6.1	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 97.1
光(120万lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup> )	変化なし	変化なし 64.6	変化なし 6.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.0

※：イニシャルを100としたときの含有率(%) (†：平均値)

(a)：くすんだ赤色のフィルムコーティング錠

3) PTP包装(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>3)</sup>

## 目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準<sup>A)</sup>に従い評価する。

##### 試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
680K1SI606	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、 白色蛍光ランプ(4000lx)+近紫外蛍光ランプ(10W/m <sup>2</sup> )、開放

##### 試験項目及び試験回数

試験項目	保存条件	試験回数
性状・純度試験・崩壊試験・溶出試験・定量試験	室温	1回(イニシャル3回)
	光	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	室温・光	1回

\*: 本製剤の未設定規格のため参考値

##### 結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験		崩壊試験	溶出試験	定量試験 <sup>※</sup>
		N	kgf	(1)	(2)			
イニシャル	(a)	86.4	8.8	適合	適合	適合	適合	100.0 <sup>†</sup>
室温	5週	変化なし 61.2	変化なし 6.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.6
	13週	変化なし 58.4	変化あり (規格内) 6.0	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) 95.9
	26週	変化なし 62.0	変化なし 6.3	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) 96.6
光(120万lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup> )	変化なし	—	—	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	100.1

※: イニシャルを100としたときの含有率(%) (†: 平均値)

(a): くすんだ赤色のフィルムコーティング錠

—: 実施無し

##### A) 評価分類基準

###### 【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

###### 【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

## 【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

## 【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

## 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

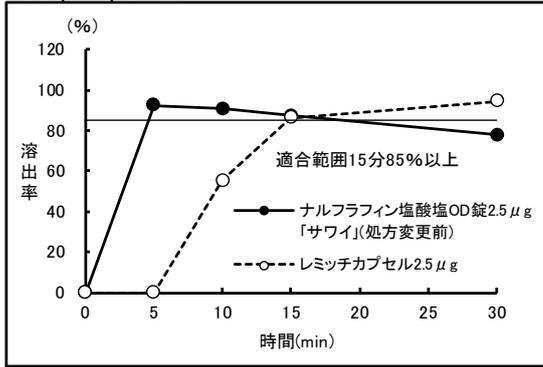
<溶出挙動における同等性及び類似性><sup>4)</sup>

## 【標準製剤との比較】

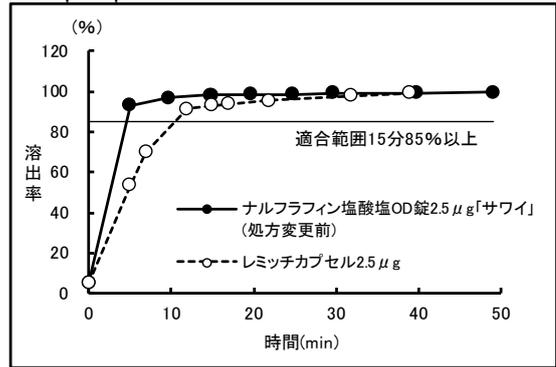
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH4.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5μg「サワイ」 (ロット番号：680K1S8002、処方変更前)
	標準製剤	レミッチカプセル2.5μg(ロット番号：13G09M1)
結果	<50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH4.0> 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、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正した。 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH6.8> 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、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正した。 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 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±15%の範囲になかった。	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。しかしながら血中濃度比較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。	

IV. 製剤に関する項目

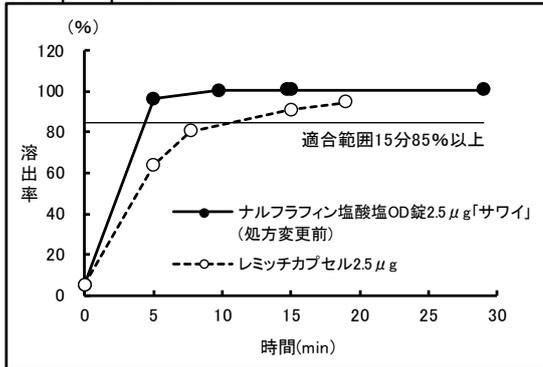
<50rpm: pH1.2>



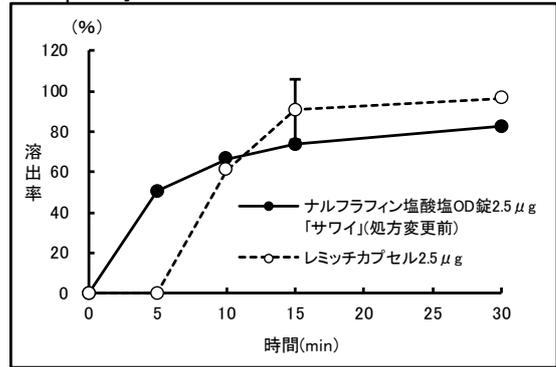
<50rpm: pH4.0>



<50rpm: pH6.8>



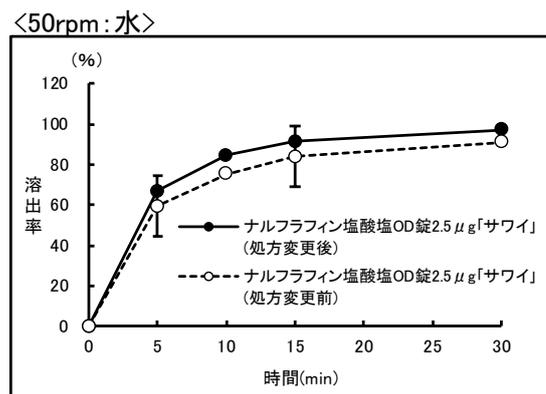
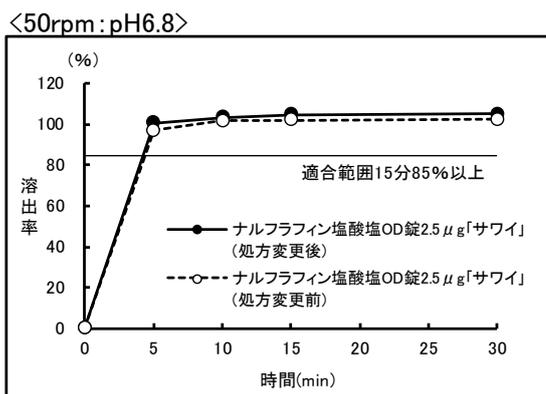
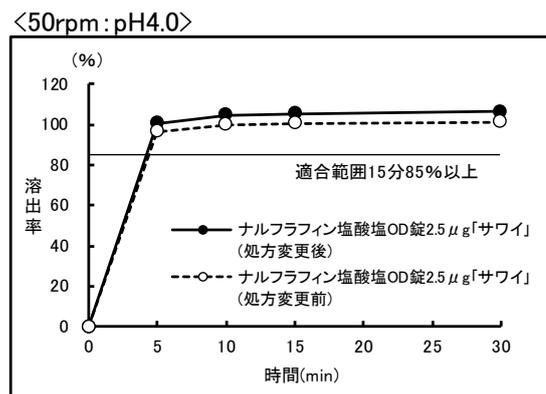
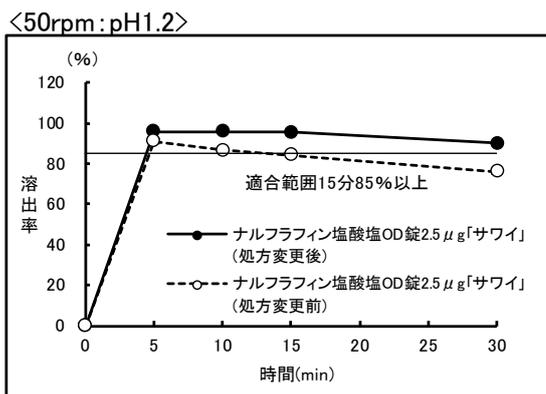
<50rpm: 水>



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

【処方変更前後の比較】

目的	処方変更前後の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH4.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5μg「サワイ」 (ロット番号: 680K1S1607、処方変更後)
	標準製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5μg「サワイ」 (ロット番号: 618801、処方変更前)
結果	<p>&lt;50rpm : pH1.2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH4.0&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH6.8&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt; 標準製剤の平均溶出率が60%(5分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。 本剤の処方変更水準はE水準であることから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した。	



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

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

PTP[脱酸素剤入り] : 14錠(14錠×1)、140錠(14錠×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

<自動分包機錠剤落下試験><sup>5)</sup>

目的

本製剤について、全自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 方法

本剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。また、観察可能な落下経路について、破片の有無を確認する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤の錠剤サイズおよび硬度を測定する。

検 体：ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(Lot:20501PQ)

保存条件：・イニシャル品(無包装開始直後)

・加湿下保存品(無包装25°C/75%RH、14日間保存)

試験機器：PROUD YS-TR-200FDS-VC-UC8(株式会社湯山製作所)

分包条件：1錠/包(各50包)

##### 結果

###### 落下試験

割れ欠け	イニシャル品	加湿下保存品
有り	0包	0包
無し	50包	50包

試験全体終了後に落下経路を確認したところ、錠剤破片は認められなかった。

###### <参考>錠剤サイズおよび硬度変化(5錠の平均値)

	イニシャル品	加湿下保存品
直径(mm)	7.06	7.20
厚さ(mm)	3.90	4.18
重さ(mg)	122.8	130.9
硬度(N*/kgf)	72/7.3	35/3.6

\*：N=0.102kgf換算

##### 結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル品・加湿下保存品のいずれにおいても割れ欠けは認められなかった。確認可能な落下経路についても破片等の残留物は認められなかった。

25°C/75%RHに14日間保管した製剤は、吸湿による錠剤物性の変化が観察されたが、本試験条件下での全自動錠剤分包機使用にて割れ欠けは認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 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

#### 6. 用法及び用量

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 $\mu$ 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

##### <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 $\mu$ 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

V. 治療に関する項目

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 μg及び5 μg投与群で有効性が確認された<sup>6,7)</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 (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 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 (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 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>

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 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<sup>※</sup>)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>8)</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>

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※<sup>1</sup>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 $\mu$ g及び5 $\mu$ g投与群で有効性が確認された<sup>9,10</sup>。

※1 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

2.5 $\mu$ 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※ <sup>2</sup> (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 $\mu$ g投与群	105	77.30 ±11.04	48.74 ±25.27		

5 $\mu$ 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※ <sup>2</sup> (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	103	77.26 ±10.50	58.02 ±24.11	8.22※ <sup>3</sup> [1.88, 14.55]	p=0.0056
5 $\mu$ g投与群	109	77.29 ±11.07	49.79 ±25.50※ <sup>3</sup>		

※2 投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

※3 108例

副作用発現率は、2.5 $\mu$ g群で60.0% (63/105例)、5 $\mu$ g群で54.1% (59/109例)であった。主な副作用は、2.5 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

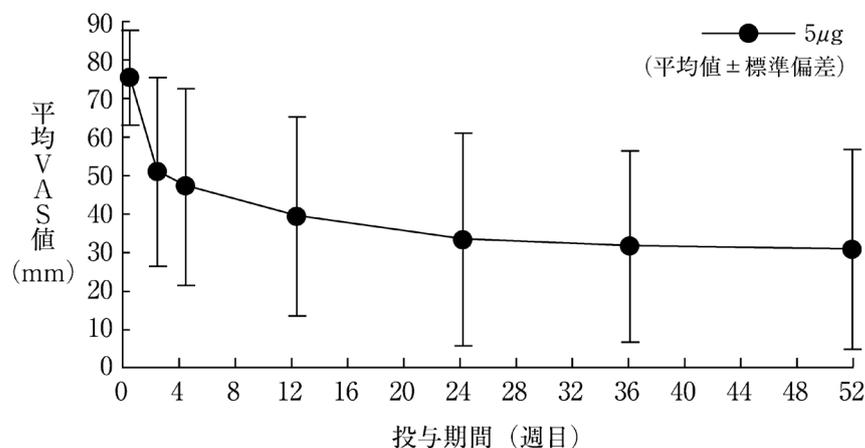
V. 治療に関する項目

(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 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、有効性が確認された<sup>11)</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>11)</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。

〈腹膜透析患者におけるそう痒症の改善の場合〉

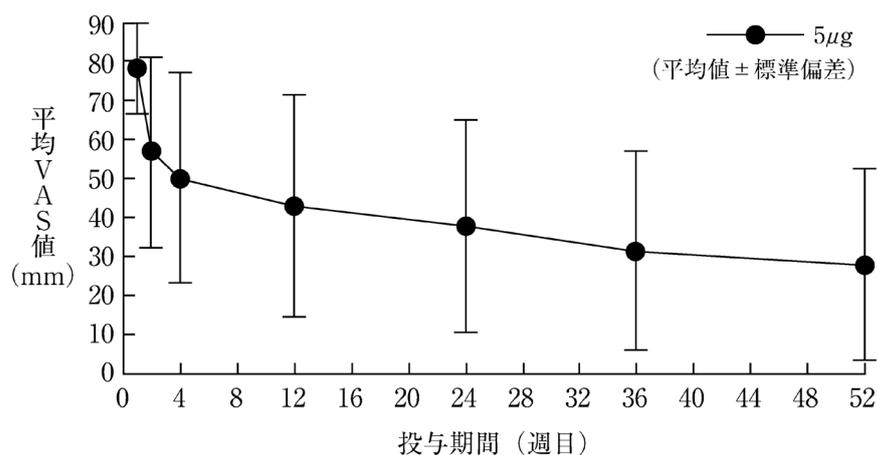
V. -5. -4)-(1)参照

〈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 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変化量において有効性が確認された<sup>12)</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 $\pm$ 標準偏差 (mm)	78.05 $\pm 11.73$	56.70 $\pm 24.57$	50.09 $\pm 26.94$	42.88 $\pm 28.61$	37.67 $\pm 27.23$	31.31 $\pm 25.43$	27.77 $\pm 24.73$

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

ナルフラフィン塩酸塩の依存性について、精神依存を示す症例は認められなかった。また、122例中、身体依存が1例、耐性が4例に認められている<sup>12)</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

選択的オピオイド $\kappa$ 受容体作動作用：ナルフラフィン塩酸塩以外の化合物なし<sup>13)</sup>

## 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 $\kappa$ 受容体作動薬であることが示されている<sup>16)</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 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1 : 9 : 1984
作動性試験 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<sup>14,15)</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>16)</sup>。

## 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<sup>17)</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>16)</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

## 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  $\mu\text{g}$ 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>18)</sup>。

薬物動態パラメータ

投与群 ( $\mu\text{g}$ )	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  $\mu\text{g}$ 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(連続携帯式腹膜透析(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  $\mu\text{g}$ 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>19)</sup>。[7.3参照]

薬物動態パラメータ

投与群 ( $\mu\text{g}$ )	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax <sup>*</sup> (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  $\mu\text{g}$ 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>20)</sup>。

薬物動態パラメータ

投与群 ( $\mu\text{g}$ )	例数	Cmax (pg/mL)	Tmax <sup>*</sup> (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)

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  $\mu$ 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>21)</sup>。[9. 3. 2参照]

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。[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  $\mu$ 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>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	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。

<生物学的同等性試験>

【先発医薬品との比較】 (2錠又は2カプセル投与)<sup>22, 23)</sup>

目的

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5  $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品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号以下、ガイドラインと記載)及び「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)に準じて、ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5  $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)とレミッチカプセル2.5  $\mu$ gを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ2錠又は2カプセル(ナルフラフィン塩酸塩として5  $\mu$ g)健康成人男性に絶食下単回経口投与(水なしで服用及び水で服用)し、血漿中ナルフラフィン濃度を測定する。

採血時点	0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前) (ロット番号:680K1S8002)
標準製剤	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g (ロット番号:13G09M1)

**評価**

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

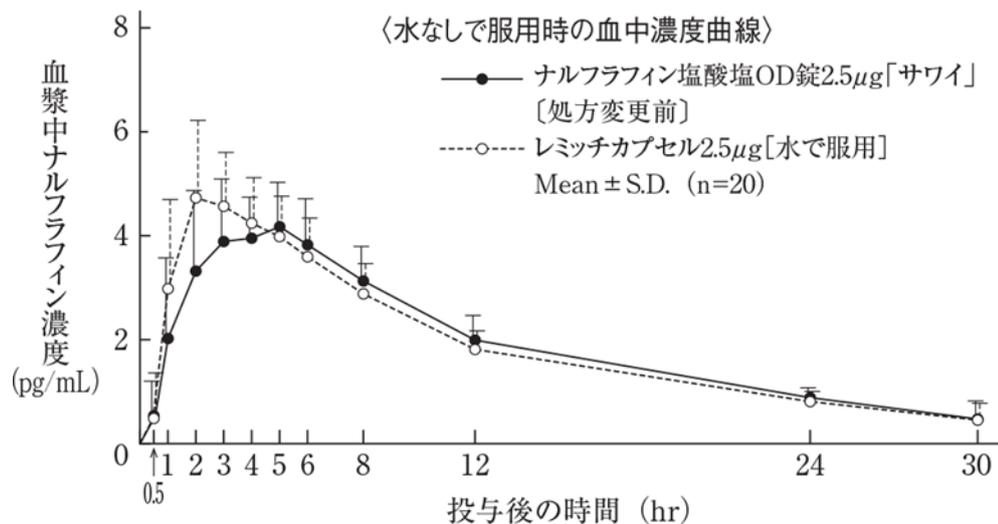
**結果**

ナルフラフィン塩酸塩として5 $\mu$ g投与時の薬物動態パラメータ

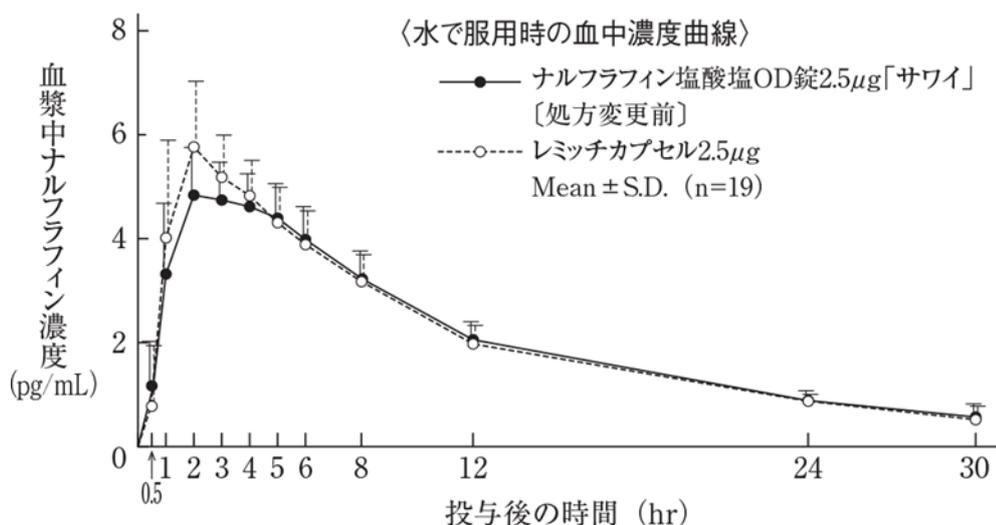
		C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-30hr</sub> (pg·hr/mL)
※ 水なし (n=20)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更前)	4.51±0.80	3.9±1.3	9.7±1.4	57.66±11.55
	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g	5.14±1.20	2.9±1.1	10.5±2.1	57.25±11.01
水あり (n=19)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更前)	5.25±0.81	2.8±1.4	10.2±1.5	63.38±9.50
	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g	6.22±1.26	2.4±0.9	10.0±1.8	63.89±8.07

※：レミッチカプセル2.5 $\mu$ gは水で服用

(Mean ± S.D.)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC <sub>0-30hr</sub>	log(1.006)	log(0.978) ~ log(1.035)
	Cmax	log(0.887)	log(0.833) ~ log(0.945)
水あり	AUC <sub>0-30hr</sub>	log(0.990)	log(0.954) ~ log(1.028)
	Cmax	log(0.852)	log(0.801) ~ log(0.907)

血漿中濃度ならびにAUCt、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。

**結論**

得られた薬物動態パラメータ (AUCt、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

**【先発医薬品との比較】(1錠又は1カプセル投与)<sup>22, 23)</sup>**

**目的**

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)について、2錠投与と1錠投与とで標準製剤との治療学的同等性が異なることを確認するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

**方法**

「後発医薬品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号以下、ガイドラインと記載)及び「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)に準じて、ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)とレミッチカプセル2.5 $\mu$ gを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠又は1カプセル(ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水で服用)し、血漿中ナルフラフィン濃度を測定する。

採血時点	0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前) (ロット番号:680K1S8002)
標準製剤	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g (ロット番号:16J13M1)

**評価**

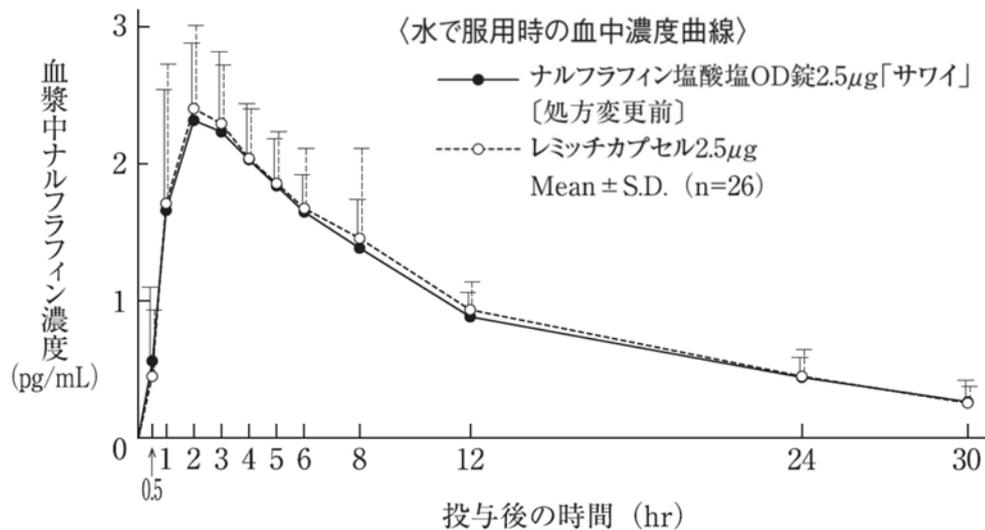
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

**結果**

ナルフラフィン塩酸塩として2.5 μg投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-30hr</sub> (pg・hr/mL)
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠2.5 μg「サワイ」 (処方変更前)	2.61±0.72	2.5±1.2	11.2±2.6	28.32±5.47
レミッチカプセル2.5 μg	2.76±0.68	2.7±1.4	10.3±1.5	29.20±6.52

(Mean±S.D., n=26)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC <sub>0-30hr</sub>	log(0.97)	log(0.92)~log(1.03)
C <sub>max</sub>	log(0.94)	log(0.88)~log(1.01)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>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。

**結論**

得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

**【処方変更前後の比較】<sup>23)</sup>**

**目的**

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 μg「サワイ」(処方変更後)について、処方変更を行うにあたり、処方変更後製剤と処方変更前製剤との治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、生物学的同等性を検証する。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 方法

「後発医薬品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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」の処方変更後製剤と処方変更前製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水なしで服用及び水で服用)し、血漿中ナルフラフィン濃度を測定する。

採血時点	<水なしで服用時> 0、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、12、24、36hr <水で服用時> 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更後) (ロット番号:680K1SI607)
標準製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前) (ロット番号:618801)

### 評価

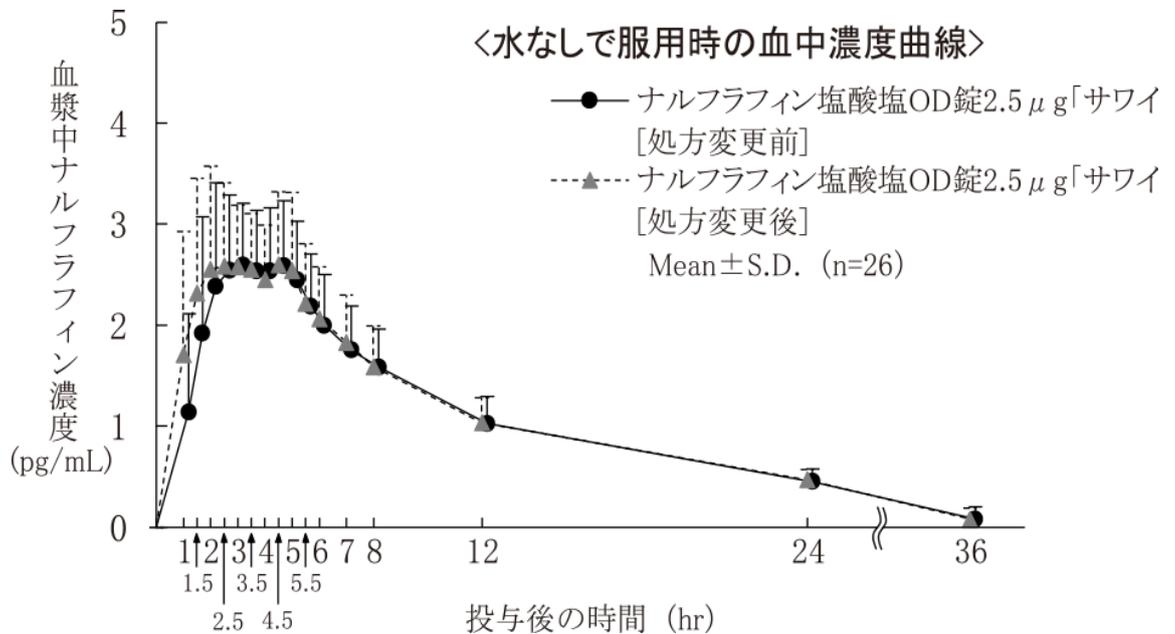
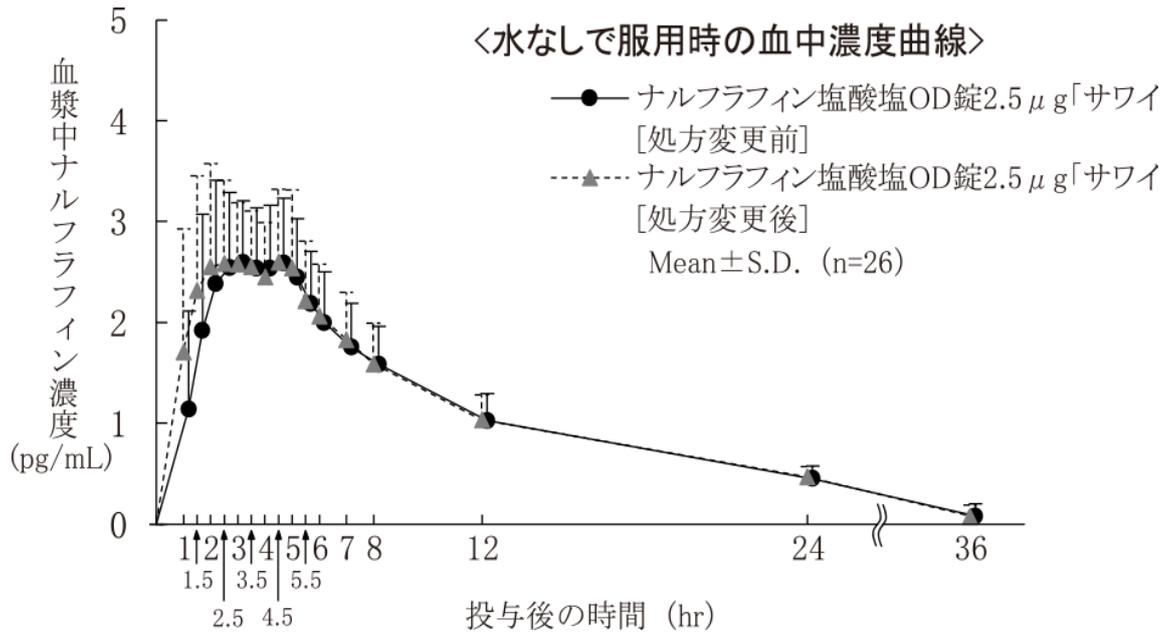
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

### 結果

ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g投与時の薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (pg·hr/mL)
水なし (n=26)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更後)	3.33±0.69	2.7±1.3	9.6±1.1	34.25±6.22
	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)	3.11±0.63	2.8±1.2	9.3±1.2	33.03±7.34
水あり (n=26)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更後)	3.34±0.77	1.8±0.8	9.8±1.2	32.63±7.76
	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)	3.12±0.66	1.9±0.9	10.1±1.5	31.67±7.15

(Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC <sub>0-36hr</sub>	log(1.04)	log(1.00) ~ log(1.08)
	Cmax	log(1.07)	log(1.02) ~ log(1.13)
水あり	AUC <sub>0-36hr</sub>	log(1.03)	log(0.99) ~ log(1.06)
	Cmax	log(1.07)	log(1.01) ~ log(1.13)

血漿中濃度ならびにAUCt、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。

**結論**

得られた薬物動態パラメータ (AUCt、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

## 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

#### 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 $\mu$ 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<sub>0- $\infty$</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>24)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

(注)通常1回投与量は2.5 $\mu$ 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<sup>25)</sup>。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 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<sup>26)</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>27)</sup>。

##### 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%<sup>28)</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>28)</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>29)</sup>であった。

## VII. -4. 及びVIII. -7. 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

●ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更後)を健康成人男子に1錠(ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>23)</sup>

[水なし]0.073 $\pm$ 0.008hr<sup>-1</sup>、[水あり]0.071 $\pm$ 0.009hr<sup>-1</sup>

### 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

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 $\mu$ gを食後に経口単回投与した時のAUC<sub>0-48hr</sub>及びCmax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>30)</sup>。

(注1)通常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	Cmax (pg/mL)	Tmax (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)

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) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 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

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<sup>26)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 ヒト血漿タンパク結合率は、73.3～76.3%であり、性差は認められなかった<sup>26)</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

#### 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<sup>31)</sup>。[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<sup>32)</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)。

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1.5m<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>26)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

VII. -1. -4) 参照

## 9. 透析等による除去率

#### 16.8.1 血液透析の影響

ナルフラフィン塩酸塩(カプセル)投与時の血漿中濃度に対する透析回数(週1, 2, 3回)、透析時間(2, 4, 6時間)、透析の実施時期(午前、午後、夜間)、投与から透析までの間隔(4, 8, 12時間)の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた<sup>33)</sup>。[7.2、13.2参照]

VII. -7. 参照

10. 特定の背景を有する患者 .....  
VII. -1. -2) 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. 参照

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

- 〈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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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	不穏、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、 $\gamma$ -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>		

	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**  
**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 μg/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 μg/kg/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」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

VIII. -6. -5) 及び VIII. -12. -2) 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

18.3 依存性

ラット退薬症候観察<sup>26)</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>26)</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 .....

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	毒薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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 .....

該当しない

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

**XIII. -2. 参照**

6. 同一成分・同効薬 .....

同一成分：レミッチカプセル2.5 $\mu$ g/OD錠2.5 $\mu$ g

同効薬：選択的オピオイド $\kappa$ 受容体作動作用：ナルフラフィン塩酸塩以外の化合物なし<sup>13)</sup>

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 .....

製品名	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 OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」	2018年2月15日	23000AMX00338000	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 .....

承認年月日：2021年1月6日

効能又は効果内容：「腹膜透析及び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)」の効能又は効果を追加した。

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 .....

製品名	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 OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」	1190015F1038	1190015F1038	126385501	622638501

14. 保険給付上の注意 .....  
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## XI . 文 献

---

1. 引用文献
- 1) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
  - 2) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
  - 3) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装(ピロー包装なし)の安定性試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
  - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
  - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
  - 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、申請資料概要2.7.6)
  - 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、審査報告書)
  - 8) 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)
  - 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、申請資料概要2.7.6.13)
  - 10) 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)
  - 11) 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)
  - 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(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)
  - 13) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/5/7 アクセス)
  - 14) 中尾薫他:日本神経精神薬理学雑誌,2008;28(2):75-83(PMID:18516986)
  - 15) 各種受容体、トランスporterおよびイオンチャネルに対する結合試験(ノピコールカプセル:2014年12月26日承認、申請資料概要2.6.2.2)
  - 16) Umeuchi, H. et al.:Eur. J. Pharmacol.,2003;477(1):29-3535(PMID:14512095)
  - 17) Togashi, Y. et al.:Eur. J. Pharmacol.,2002;435(2-3):259-264(PMID:11821035)
  - 18) 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)
  - 19) 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)
  - 20) 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)
  - 21) 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)
  - 22) 竹内譲他,診療と新薬,55(4),303(2018).
  - 23) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同源性試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
  - 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、申請資料概要2.7.6)

## X I. 文献

- 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、申請資料概要2.6.4.7)
- 26) 中尾薫他：日本薬理学雑誌，2010；135(5)：205-214(PMID：20467170)
- 27) ヒトP糖タンパク(MDR1)発現LLC-PK1細胞を用いた*in vitro*試験(ノピコールカプセル：2014年12月26日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) Ando, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos., 2012 ; 33(5) : 257-264(PMID : 22581509)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」
- 35) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」

## 2. その他の参考文献 .....

(社)日本病院薬剤師会“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),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

---

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況 .....
  
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) 粉碎

##### <粉碎後の安定性試験><sup>34)</sup>

##### 目的

本製剤の粉碎後の安定性を確認するため試験を実施する。

##### 方法

粉碎後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準<sup>B)</sup>に従い評価する。

##### 試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
680K1SI606	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、 白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m <sup>2</sup> )、開放シャーレ

##### 試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験・定量試験	1回

##### 結果

試験項目 保存条件・期間	性状	純度試験		定量試験※
		(1)	(2)	
イニシャル	くすんだ赤色のフィルム片を含む、白色の粉末	適合	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.3
光(10万lx・hr、 16.7W・hr/m <sup>2</sup> )	変化なし	変化あり (規格外)	変化なし	変化あり (規格内) 93.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験><sup>35)</sup>

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィールド栄養カテーテル[120cm、8Fr.(外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	680K1SI606
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	錠剤は15秒後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となったが、試料は沈殿した
チューブ通過性	通過した
チューブ通過液のpH	約6.7

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5μg「サワイ」を服用される患者さんへ
- ・OD錠を服用される患者さんへ OD錠という選択肢
- ・自動車運転等はしないでください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照





