

スインプロイク錠 0.2 mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.4 非臨床試験の概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表.....	4
2.4 非臨床試験の概括評価.....	6
2.4.1 非臨床試験計画概略.....	6
2.4.2 薬理試験.....	6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験.....	6
2.4.2.1.1 <i>In vitro</i> 受容体結合.....	6
2.4.2.1.2 <i>In vitro</i> アンタゴニスト及びアゴニスト活性.....	6
2.4.2.1.3 ナルデメジントシル酸塩の μ オピオイド受容体に対する <i>in vitro</i> 結合キネティック ス及び阻害様式.....	7
2.4.2.1.4 抗便秘作用.....	8
2.4.2.2 副次的薬理試験.....	8
2.4.2.2.1 選択性.....	8
2.4.2.2.2 鎮痛抑制作用.....	8
2.4.2.2.3 オピオイド受容体占有率.....	9
2.4.2.2.4 制吐作用.....	9
2.4.2.2.5 代謝物の <i>in vitro</i> 受容体結合並びにアンタゴニスト及びアゴニスト活性.....	9
2.4.2.3 安全性薬理試験.....	10
2.4.2.3.1 中枢神経系に対する作用.....	10
2.4.2.3.2 呼吸系に対する作用.....	10
2.4.2.3.3 心血管系に対する作用.....	10
2.4.3 薬物動態試験.....	11
2.4.3.1 吸収.....	11
2.4.3.2 分布.....	13
2.4.3.3 代謝.....	15
2.4.3.3.1 推定代謝経路.....	16
2.4.3.4 排泄.....	17
2.4.3.5 薬物動態学的相互作用.....	18
2.4.3.6 その他の薬物動態試験.....	20
2.4.4 毒性試験.....	21
2.4.4.1 単回投与毒性試験.....	21
2.4.4.2 反復投与毒性試験.....	21
2.4.4.3 遺伝毒性試験.....	22
2.4.4.4 がん原性試験.....	22
2.4.4.5 生殖発生毒性試験.....	22
2.4.4.6 局所刺激性試験.....	23
2.4.4.7 その他の毒性試験.....	23
2.4.5 総括.....	26

2.4.6 結論.....	33
2.4.7 参考文献一覧.....	34

2.4 略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
ALP	アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
APD ₃₀₍₉₀₎	30% (90%) 再分極時の活動電位持続時間 (action potential duration at 30% (90%) repolarization)
APD ₃₀₋₉₀	APD ₉₀ と APD ₃₀ の差 (a difference between APD ₉₀ and APD ₃₀)
AUC	濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve)
AUC _{0-24hr}	時間 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 (AUC from 0 to 24 hours)
AUC _{0-inf}	無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 (AUC from 0 to infinity)
BA	バイオアベイラビリティ (bioavailability)
BBB	血液脳関門 (blood-brain barrier)
BCRP	breast cancer resistance protein
CHL/IU	チャイニーズハムスター肺由来 (Chinese hamster lung)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DAMGO	[³ H]-D-Ala ² , N-Me-Phe ⁴ , Gly ⁵ -ol]-enkephalin
EC ₅₀	50%有効濃度 (50% effective concentration)
ED ₅₀₍₈₀₎	50% (80%) 有効量 (50% (80%) effective dose)
FOB	機能観察総合評価法 (functional observational battery)
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (gamma-glutamyl transferase)
GLP	Good Laboratory Practice
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (human ether-à-go-go related gene)
HSA	ヒト血清アルブミン (human serum albumin)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
K _b	結合定数 (binding constant)
K _i	阻害定数 (inhibition constant)
K _{obs}	見かけの結合速度定数 (observed association rate constant)
K _{off}	解離速度定数 (dissociation rate constant)
MNTX	メチルナルトレキソン (methylnaltrexone)
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド (organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)

P_{app}	見かけの膜透過係数 (apparent permeability)
P-gp	P糖蛋白質 (P-glycoprotein)
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィ (quantitative whole-body autoradiography)
S9 mix	代謝活性化系 (metabolic activation system)
$t_{1/2}$	消失半減期 (elimination half-life)
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (uridine diphospho-glucuronosyl transferase)
WBP	whole body plethysmography
ナルデメジン 3-G	ナルデメジン 3-O-β-D-グルクロナイド (naldemedine 3-O-β-D-glucuronide)
ナルデメジン 6-G	ナルデメジン 6-O-β-D-グルクロナイド (naldemedine 6-O-β-D-glucuronide)
ナルデメジン-CA	ナルデメジンカルボン酸 (naldemedine-carboxylic acid)

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ナルデメジントシル酸塩は、塩野義製薬株式会社が創製した末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であり、消化管に存在する μ オピオイド受容体に結合し、オピオイドの末梢性作用に拮抗することにより消化管でのオピオイドの副作用を緩和する。

効力を裏付ける試験としては、20■■年■■月から20■■年■■月までに、オピオイド受容体結合親和性及び機能活性、 μ オピオイド受容体に対する結合キネティクス及び阻害様式並びにモルヒネやオキシコドンで誘発されるラットの便秘に対する抗便秘作用を検討した。副次的薬理試験としては、20■■年■■月から20■■年■■月までに、選択性、オピオイドによる鎮痛作用への抑制作用（鎮痛抑制作用）、オピオイド受容体占有率、オピオイドによる嘔気嘔吐の抑制作用（制吐作用）並びに代謝物のオピオイド受容体結合親和性及び機能活性を検討した。

安全性薬理試験としては、20■■年■■月から20■■年■■月までに、コアバッテリー試験で中枢神経系、呼吸系並びに心血管系に及ぼす影響を検討した。

薬物動態試験としては、20■■年■■月から20■■年■■月までに、主にマウス、ラット及びイヌを用いて、分析法・吸収・分布・代謝・排泄・薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験並びにその他の薬物動態試験を実施し、ヒト血漿中主代謝物である nor-ナルデメジンの薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験も実施した。

毒性試験としては、20■■年■■月から20■■年■■月までに、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、免疫毒性試験、毒性メカニズム解明のための試験、不純物の試験、皮膚光毒性試験、依存性試験（薬物弁別試験、自己投与試験及び身体依存性試験）並びにモルヒネ依存動物における退薬症候の発現リスクの検討を実施した。

主要な安全性薬理試験及び毒性試験は、Good Laboratory Practice (GLP) 適用下で実施し、ナルデメジントシル酸塩の投与量及び濃度はナルデメジン（フリー体）の量及び濃度を示す。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* 受容体結合

ヒト μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩の結合親和性を、基質の結合に対する阻害定数 (K_i) で評価した。ナルデメジントシル酸塩は、 μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対して高い結合親和性を示した (K_i 値：それぞれ 0.34, 0.43 及び 0.94 nmol/L)。ナルデメジントシル酸塩のラット μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対する K_i 値は、それぞれ 1.40, 0.96 及び 2.16 nmol/L であり、ナルデメジントシル酸塩のラットオピオイド受容体及びヒトオピオイド受容体に対する結合親和性は類似していることが示された [2.6.2.2.1.1 項及び 2.6.2.2.1.4 項参照]。

2.4.2.1.2 *In vitro* アンタゴニスト及びアゴニスト活性

ヒト μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩のアンタゴニスト活性を

評価した。ナルデメジントシル酸塩は、ヒト μ , δ 及び κ オピオイド受容体に対してアンタゴニスト活性を示した [機能的結合定数 (K_b) : それぞれ 0.50, 0.27 及び 0.44 nmol/L]。同様に、アゴニスト活性を、最大結合率及び 50%活性化する濃度 (EC_{50}) で評価した。ナルデメジントシル酸塩は、 μ , δ 及び κ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を有していなかった (EC_{50} 値 : $> 10 \mu\text{mol/L}$)。ラット μ , δ 及び κ オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩のアンタゴニスト及びアゴニスト活性を、 K_b 値, 最大結合率及び EC_{50} 値で評価した。ナルデメジントシル酸塩は、ラット μ , δ 及び κ オピオイド受容体に対してアンタゴニスト活性を示したが (K_b 値 : それぞれ 0.56, 0.22 及び 0.49 nmol/L), アゴニスト活性を有していなかった (EC_{50} 値 : $> 10 \mu\text{mol/L}$)。以上から、ナルデメジントシル酸塩のラットオピオイド受容体及びヒトオピオイド受容体に対する機能活性は類似していると結論した [2.6.2.2.1.2 項, 2.6.2.2.1.3 項及び 2.6.2.2.1.4 項参照]。

2.4.2.1.3 ナルデメジントシル酸塩の μ オピオイド受容体に対する *in vitro* 結合キネティクス及び阻害様式

ヒト又はラット μ オピオイド受容体に対する [^3H]-ナルデメジン及び [^3H]-ナロキシンの結合及び解離のキネティクスを、みかけの結合速度定数 (K_{obs}), 解離速度定数 (K_{off}) 及び過剰量の非標識リガンド添加により [^3H]-標識リガンド ([^3H]-ナルデメジン及び [^3H]-ナロキソン) の結合が 50%まで減少する時間 ($t_{1/2}$) で検討した。両化合物の K_{obs} , K_{off} 及び $t_{1/2}$ 値は、ヒト及びラット μ オピオイド受容体間で大きな違いが認められなかった。ヒト及びラット μ オピオイド受容体に対する [^3H]-ナルデメジンの K_{obs} 及び K_{off} 値は、 [^3H]-ナロキシンの値より小さく、 [^3H]-ナルデメジンの $t_{1/2}$ 値は、 [^3H]-ナロキシンの値より大きかった。以上から、 [^3H]-ナルデメジンは、 [^3H]-ナロキソンに比べて、ヒト又はラット μ オピオイド受容体に対する結合速度及び解離速度が遅いと結論した [2.6.2.2.1.5 項参照]。

また、モルモット摘出回腸及び μ オピオイド受容体に対する特異的作動薬として D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-enkephalin (DAMGO) を用いて、ナルデメジントシル酸塩の μ オピオイド受容体に対する阻害様式を予備的に検討した。Schild 回帰の傾きが 0.8~1.2 の間の場合、競合的な阻害と定義し、阻害様式を評価した。10⁻⁸ 及び 10⁻⁷ mol/L のナルデメジントシル酸塩は、DAMGO による収縮抑制に対して強力な阻害作用を示し、10⁻⁵ mol/L の DAMGO による収縮率の抑制は 50%未満であった。Schild 回帰の傾きが 1.42 であったことから、ナルデメジントシル酸塩は、DAMGO による μ オピオイド受容体活性化を非競合的な様式で阻害することが明らかとなった [2.6.2.2.1.5 項参照]。

さらに、ヒト組換え μ オピオイド受容体細胞膜を用いて、モルヒネ、オキシコドン、ハイドロコドンあるいはフェンタニルにより誘発される guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio) triphosphate 結合に対するナルデメジントシル酸塩及びナロキシンの阻害様式、を Schild プロットの回帰直線の傾きの 95%信頼区間に 1 が含まれる場合を競合的な阻害と定義し検討した。これらのオピオイドによる guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio) triphosphate 結合に対するナルデメジントシル酸塩の阻害の Schild 回帰の傾きが、すべて 1 より有意に大きかったことから、ナルデメジントシル酸塩はこれらのオピオイドによる μ オピオイド受容体活性化を非競合的な様式で阻害すると結論した。

一方、ナロキソンのこれらのオピオイドに対する阻害の Schild 回帰の傾きは、1 に対して有意差がなかったことから、ナロキソンはこれらのオピオイドによる μ オピオイド受容体活性化を競合的な様式で阻害すると考えられた [2.6.2.2.1.5 項参照].

2.4.2.1.4 抗便秘作用

ラットへのモルヒネ皮下投与で誘発される便秘に対するナルデメジントシル酸塩及びメチルナルトレキソン (MNTX) の作用を、エバンスブルーの小腸移動距離 (小腸輸送能) を測定することで評価した. ナルデメジントシル酸塩は、モルヒネ皮下投与で誘発される小腸輸送能阻害を MNTX より低用量で有意に抑制した [ナルデメジントシル酸塩 (50%有効量 (ED₅₀) : 0.03 mg/kg, ED₈₀ : 0.14 mg/kg, MNTX (ED₅₀ : 4.47 mg/kg, ED₈₀ : 17.86 mg/kg)]. ナルデメジントシル酸塩は、ラットにおいてオキシコドン皮下投与で誘発される小腸輸送能阻害 (ED₅₀ : 0.02 mg/kg, ED₈₀ : 0.13 mg/kg) 及びモルヒネ経口投与で誘発される小腸輸送能阻害 (ED₅₀ : 0.23 mg/kg, ED₈₀ : 1.04 mg/kg) を有意に抑制した. ヒマシ油誘発下痢に対してモルヒネ皮下投与で誘発される便秘へのナルデメジントシル酸塩及び MNTX の阻害作用を比較した. ナルデメジントシル酸塩 (ED₅₀ : 0.010 mg/kg, ED₈₀ : 0.011 mg/kg) 及び MNTX (ED₅₀ : 0.585 mg/kg, ED₈₀ : 1.929 mg/kg) は、モルヒネ皮下投与で誘発されるヒマシ油誘発下痢阻害を有意に抑制した [2.6.2.2.2.1 項, 2.6.2.2.2.2 項, 2.6.2.2.2.3 項及び 2.6.2.2.2.4 項参照].

2.4.2.2 副次的薬理試験

2.4.2.2.1 選択性

ナルデメジントシル酸塩の 62 種の各種受容体, イオンチャネル又はトランスポーター及び 9 種の酵素に対する *in vitro* 阻害作用を 10 μ mol/L で評価した. 非選択的リガンドを用いたオピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩の阻害率は 100%であったが, 他の受容体, イオンチャネル, トランスポーター及び酵素に対する阻害率は 50%未満であった [2.6.2.3.1.1 項参照].

2.4.2.2.2 鎮痛抑制作用

モルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対するナルデメジントシル酸塩及び MNTX の投与 1 時間後の影響を, ラットテールフリック試験で評価した. ナルデメジントシル酸塩は, 30 mg/kg までのいずれの用量でも, モルヒネの鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかった. 一方, MNTX は, 1~10 mg/kg の用量では, モルヒネの鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかったが, 30 mg/kg では, モルヒネの鎮痛作用に対する有意な抑制がみられた. さらに, 同じ評価系を用いて, ナルデメジントシル酸塩投与後 1, 2, 4, 6, 8 及び 24 時間におけるモルヒネの鎮痛作用に対する影響を調べたところ, 3~7 mg/kg の用量範囲では影響を及ぼさなかった. 一方, 10 mg/kg では投与後 6 時間で, 30 mg/kg では投与後 4, 6 及び 8 時間で, それぞれモルヒネの鎮痛作用に対して有意な抑制がみられた. モルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対するナルデメジントシル酸塩及びナロキソンの影響を, ラットの術後痛モデルで検討した. ナロキソンは, 0.1 mg/kg 投与後 1 時間にモルヒネの鎮痛作用を有意に抑制した. しかし, ナルデメジントシル酸塩は, 1~3 mg/kg の用量範囲で, 投与後 1, 2, 4, 6, 及び 8 時間後のいずれの時点においてもモルヒネの

鎮痛作用に影響を及ぼさなかった。一方、ナルデメジントシル酸塩の 5 及び 7 mg/kg の用量では、それぞれ投与後 4 時間まで及び 2 時間までモルヒネの鎮痛作用に影響を及ぼさなかったが、それぞれ投与後 6 時間及び 4~8 時間に有意な鎮痛抑制作用を示した [2.6.2.3.2.1 項, 2.6.2.3.2.2 項及び 2.6.2.3.2.3 項参照]。

2.4.2.2.3 オピオイド受容体占有率

ナルデメジントシル酸塩 (投与量: 3~30 mg/kg) 単回経口投与後のラット大脳皮質及び視床におけるナルデメジントシル酸塩によるオピオイド受容体占有率をナルデメジントシル酸塩投与後の時間推移も含めて検討した。大脳皮質及び視床におけるオピオイド受容体は、3 mg/kg 投与後 24 時間まで、ナルデメジントシル酸塩により占有されなかった。一方、10 及び 30 mg/kg 投与後 1 時間では、オピオイド受容体の占有は認められなかったが、投与後 4~24 時間までに両部位における占有が認められた。いずれの用量においても、大脳皮質内ナルデメジン濃度は、投与後 4 時間で最大であったが、受容体占有率が最大となる時間は、大脳皮質内ナルデメジン濃度が最大となる時間と比較して遅延していた [2.6.2.3.3.1 項参照]。

2.4.2.2.4 制吐作用

モルヒネ皮下投与で誘発されるフェレットの嘔気嘔吐に対するナルデメジントシル酸塩及び MNTX の抑制作用を検討した。ナルデメジントシル酸塩 (ED_{50} 及び ED_{80} : それぞれ 0.033 及び 0.119 mg/kg) 並びに MNTX (ED_{50} 及び ED_{80} : それぞれ 0.694 及び 1.175 mg/kg) は、モルヒネで誘発される嘔気嘔吐に対して有意な抑制効果を示した。これらの結果は、ナルデメジントシル酸塩の制吐作用は、MNTX より低用量で発現することを示している。ナルデメジントシル酸塩は、投与後 0.5~6 時間の間、モルヒネで誘発される嘔気嘔吐を完全に抑制した。また、投与後 8 時間でも、80%の抑制率 (催吐反応が完全に抑制された動物数の割合) を維持していた。MNTX は、投与後 0.5 時間では、モルヒネで誘発される嘔気嘔吐を完全に抑制したが、投与後 4, 6 及び 8 時間での抑制率は、それぞれ 50%, 40%及び 10%であった。これらの結果から、ナルデメジントシル酸塩の制吐作用は、MNTX より長く持続すると結論した。フェレットにおけるモルヒネ経口投与で誘発された嘔気嘔吐に対するナルデメジントシル酸塩の抑制作用を検討した。ナルデメジントシル酸塩は、0.03~0.3 mg/kg の用量範囲 (ED_{50} 及び ED_{80} : それぞれ 0.016 及び 0.023 mg/kg) で、モルヒネで誘発される嘔気嘔吐に対して有意な抑制効果を示した [2.6.2.3.4.1 項, 2.6.2.3.4.2 項及び 2.6.2.3.4.3 項参照]。

2.4.2.2.5 代謝物の *in vitro* 受容体結合並びにアンタゴニスト及びアゴニスト活性

ヒト μ , δ 及び κ オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩の 4 つの主代謝物 [nor-ナルデメジン, ナルデメジン 3-O- β -D-グルクロナイド (ナルデメジン 3-G), ナルデメジン 6-O- β -D-グルクロナイド (ナルデメジン 6-G) 及びナルデメジン-カルボン酸体 (ナルデメジン-CA)] の結合親和性は、ナルデメジントシル酸塩より弱く、もう 1 つの主代謝物であるベンズアミジンは明らかな結合親和性を有していなかった。また、nor-ナルデメジン, ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G 及びナルデメジン-CA は、ヒト μ , δ 及び κ オピオイド受容体に対して

アンタゴニスト活性を有していたが、それらの活性は、ナルデメジントシル酸塩と比較して弱かった。さらに、nor-ナルデメジンは、ヒト δ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を有していたが (EC_{50} 値: 96.04 nmol/L), μ 及び κ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を有しておらず、他の代謝物は、いずれの受容体に対してもアゴニスト活性を有していなかった [2.6.2.3.5 項参照]。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 中枢神経系に対する作用

ラットにナルデメジントシル酸塩を単回経口投与し、機能観察総合評価法 (FOB) を用いて中枢神経系に対する影響を検討した。ナルデメジントシル酸塩は、30, 100 及び 300 mg/kg の投与後 1, 2, 4 及び 8 時間のいずれの時点でも、一般症状及び神経行動学的機能に影響を及ぼさず、300 mg/kg までの用量で中枢神経系に影響を及ぼさないと考えられる [2.6.2.4.2.1 項参照]。

2.4.2.3.2 呼吸系に対する作用

ラットにナルデメジントシル酸塩を単回経口投与し、whole body plethysmography (WBP) 法を用いて呼吸系に対する影響を検討した。ナルデメジントシル酸塩は、30, 100 及び 300 mg/kg の投与後 1, 2, 4 及び 8 時間のいずれの時点でも、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさず、300 mg/kg までの用量で呼吸系に影響を及ぼさないと考えられる [2.6.2.4.2.2 項参照]。

2.4.2.3.3 心血管系に対する作用

モルモットから摘出した乳頭筋の活動電位に対するナルデメジントシル酸塩の作用を、0.3, 3 及び 30 μ mol/L の濃度で検討した。ナルデメジントシル酸塩は 30 μ mol/L で活動電位持続時間 [90%再分極時の活動電位持続時間 (APD_{90}) 及び APD_{90} と APD_{30} の差 (APD_{30-90})] を 10% 以上延長させた [2.6.2.4.1.1 項参照]。

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャンネルを発現させたヒト胎児腎臓由来培養細胞でのカリウム電流 (hERG 電流) に対するナルデメジントシル酸塩の電気生理学的作用について、ホールセルパッチクランプ法を用いて検討した。ナルデメジントシル酸塩は、0.3, 3 及び 30 μ mol/L で、ピークテール電流をそれぞれ適用前値よりも 3.2%, 5.6% 及び 33.1% (媒体対照群の抑制率で補正) 抑制した。これらの成績から、50% 阻害濃度 (IC_{50}) は 30 μ mol/L を超えると推定した [2.6.2.4.1.2 項参照]。

イヌにナルデメジントシル酸塩を 10, 30 及び 100 mg/kg の用量でイヌに 6 あるいは 13 日の投与間隔で漸増的に経口投与し、テレメトリーシステムを用いて心血管系に対する影響を検討した。ナルデメジントシル酸塩は、いずれの用量においても投与後 1, 2, 4 及び 8 時間の血圧、心拍数及び心電図 (PR 間隔, QRS 時間, QT 間隔及び補正 QT 間隔) に影響を及ぼさなかった。また、すべての用量で不整脈は観察されなかった。30 mg/kg の投与後 4 時間に 1 例、100 mg/kg の投与後 1 時間に 4 例で、黄色吐物が観察されたが、いずれの嘔吐も一過性であった [2.6.2.4.2.3 項参照]。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

非絶食下のラットに, [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき, 放射能及びナルデメジンの吸収及び血漿からの消失は速やかであり, 放射能の消失はナルデメジンと比較して遅かった. 血漿中ナルデメジンの放射能に対する時間 0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) 比率は, [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩で, それぞれ 34.8%及び 60.2%であった. [Oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口投与後における血液中放射能の終末相消失半減期 (t_{1/2,z}) は, それぞれ 4.32 及び 13.1 時間であり, 血球中放射能の残留性は低いと考えられる [2.6.4.3.1.1 項及び 2.6.4.3.1.2 項参照]

非絶食下のラットに, [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき, 血漿中放射能及びナルデメジン濃度は, 7 回の反復経口投与で定常状態に達していることが示唆された. また, 血漿中放射能の t_{1/2,z} 値が血漿中ナルデメジンの値より長かったことは, 反復投与後の血漿中にナルデメジンより緩やかに消失する代謝物の存在を示唆している [2.6.4.3.1.3 項参照].

非絶食下のラットに, ナルデメジントシル酸塩を 0.5 及び 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき, 血漿中ナルデメジン濃度は速やかに減少した. また, 0.5 及び 1 mg/kg 静脈内投与後の血漿中 AUC_{0-inf} は用量に比例して増大し, 各用量における t_{1/2,z}, 全身クリアランス及び定常状態分布容積はほぼ一定の値を示したことから, ナルデメジントシル酸塩を静脈内投与した後の体内動態は, 1 mg/kg まで線形であると考えられる. 非絶食下のラットに, ナルデメジントシル酸塩を 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき, ナルデメジンの吸収及び血漿からの消失は速やかであった. 血漿中最高濃度 (C_{max}) 及び AUC_{0-inf} は, 3 mg/kg まで用量に比例して増大したが, 10 mg/kg では用量比以上に増大した. また, 0.5 mg/kg 静脈内投与後の AUC_{0-inf} を用いて算出した 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg におけるバイオアベイラビリティ (BA) は, それぞれ 32.1%, 24.5%, 32.0%及び 37.7%であり, 3 mg/kg まで一定値を示したことから, 非絶食下のラットにおけるナルデメジントシル酸塩単回経口投与後の体内動態は, 3 mg/kg まで線形であると考えられる [2.6.4.3.1.4 項及び 2.6.4.3.1.5 項参照].

絶食及び非絶食下のラットに, ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき, 非絶食ラットにおける血漿中ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} 値は, 絶食ラットの値に比べそれぞれ 67%及び 41%低下し, 最高濃度到達時間 (T_{max}) は遅延した. 以上の結果は, ラットにおけるナルデメジンの経口吸収性が食餌により低下することを示唆している [2.6.4.3.1.6 項参照].

ナルデメジントシル酸塩の抗便秘作用と体内動態の相関性を検討するために, ナルデメジントシル酸塩を 0.03, 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg の用量で絶食下のラットに単回経口投与した 15 分後に, モルヒネ塩酸塩を 3 mg/kg の用量で単回皮下投与した. 血漿中ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 0.3 mg/kg まで用量に比例して増大し, ラット薬効用量 (ED₅₀: 0.03 mg/kg) におけるナルデメジンの体内動態は線形の範囲内であることが示唆された. 一方, 1 mg/kg における C_{max}

及び AUC_{0-inf} は用量比以上に増大した。さらに、ナルデメジントシル酸塩 0.03 mg/kg (薬効用量) 単回経口投与後 1 時間 (この動物モデルでの薬効評価終了時点) の血漿中ナルデメジン濃度は、2.51 ng/mL であった [2.6.4.3.2.1 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩の抗便秘作用と体内動態の相関性を検討するために、ナルデメジントシル酸塩を 0.01, 0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で絶食下のラットに単回経口投与した 45 分後にヒマシ油 (2 mL/ラット) を経口投与、その 15 分後にモルヒネ塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回皮下投与した。血漿中ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、0.3 mg/kg まで用量に比例して増大し、ラット薬効用量 (ED_{50} : 0.01 mg/kg) におけるナルデメジンの体内動態は線形の範囲内であることが示唆された。さらに、ナルデメジントシル酸塩 0.01 mg/kg (薬効用量) 単回経口投与後 2 時間 (このモデルにおける薬効評価終了時点) での血漿中ナルデメジン濃度は、0.974 ng/mL であった [2.6.4.3.2.2 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩の鎮痛抑制作用と体内動態の相関性を検討するために、絶食下のラットに、ナルデメジントシル酸塩を 1, 3, 5, 7, 10 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、30 mg/kg まで、用量に比例して増大した。一方、各用量における血漿中 nor-ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 値は、血漿中ナルデメジンの値より小さかったが、血漿中ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G 及びナルデメジン-CA の値より大きかった [2.6.4.3.2.3 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩の鎮痛抑制作用と体内動態の相関性を検討するために、ナルデメジントシル酸塩を 3, 5, 7, 10 及び 30 mg/kg の用量で絶食下のラットに単回経口投与し、各試料採取時点 (ナルデメジントシル酸塩投与後 1, 4, 8 及び 24 時間) の 45 分前に、モルヒネ塩酸塩を 6 mg/kg の用量で単回皮下投与した。血漿中ナルデメジン及びその代謝物 (nor-ナルデメジン, ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G 及びナルデメジン-CA) の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、30 mg/kg まで用量に比例して増大した。各用量における血漿中 nor-ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 値は血漿中ナルデメジンの値より小さかったが、血漿中ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G 及びナルデメジン-CA の値より大きかった。脳内ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 値は、血漿中の値の 10%未満であった。また、脳内 nor-ナルデメジン, ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G 及びナルデメジン-CA 濃度は、ナルデメジントシル酸塩投与後 24 時間の試料採取時点までにおいて 1.15 ng/g 以下であった [2.6.4.3.2.4 項参照]。

血漿中モルヒネ濃度に及ぼすナルデメジントシル酸塩併用投与の影響を検討するために、投与媒体又はナルデメジントシル酸塩を 0.03, 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg の用量で絶食下のラットに単回経口投与した 45 分後に、モルヒネ塩酸塩を 20 mg/kg の用量で単回経口投与した。0.03~1 mg/kg のナルデメジントシル酸塩で前処置後の血漿中モルヒネの C_{max} 値は投与媒体で前処置後の値より増大したが、 AUC_{0-inf} はほぼ一定の値を示し、投与媒体で前処置後の値と同様であった。これらのことは、併用投与されたナルデメジンが血漿中モルヒネ濃度にほとんど影響しないことを示している [2.6.4.3.2.5 項参照]。

非絶食下のイヌに、[oxadiazole- ^{14}C]-ナルデメジントシル酸塩を 0.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、血漿中ナルデメジン濃度は 1 時間の $t_{1/2,z}$ で速やかに減少した。血漿及び血液中放射能は、それぞれ 21.2 及び 19.7 時間の $t_{1/2,z}$ で徐々に低下し、残留しなかった。非絶食下のイ

ヌに, [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき, 放射能及びナルデメジンの吸収及び血漿からの消失は速やかであり, 放射能の消失はナルデメジンと比較して遅かった. また, [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を経口投与した後の血漿中ナルデメジンの放射能に対する AUC_{0-inf}比率は, それぞれ 36.5%及び 37.8%であった. 血漿及び血液中放射能は, 15.0~35.5 時間の t_{1/2,z} で徐々に低下し, 残留しなかった [2.6.4.3.3.1 項及び 2.6.4.3.3.2 項参照].

非絶食下のイヌに, ナルデメジントシル酸塩を 0.5 及び 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき, 血漿中ナルデメジン濃度は速やかに減少した. ナルデメジントシル酸塩静脈内投与後の体内動態は, 1 mg/kg まで線形であることが確認された. 非絶食下のイヌに, ナルデメジントシル酸塩を 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき, ナルデメジンは速やかに吸収され, 徐々に血漿から消失した. 血漿中ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は, 3 mg/kg まで用量に比例して増大した. また, 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg における BA 値は, それぞれ 48.9%, 49.9%, 62.4%及び 98.6%と, 3 mg/kg まで一定値を示したことから, 非絶食下のイヌにおけるナルデメジントシル酸塩単回経口投与後の体内動態は, 3 mg/kg まで線形であると考えられる [2.6.4.3.3.3 項及び 2.6.4.3.3.4 項参照].

絶食及び非絶食下のイヌに, ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき, 非絶食イヌにおける血漿中ナルデメジンの AUC_{0-inf} は絶食イヌに比べ変化しなかったが, C_{max} 値は絶食イヌの値に比べ約 30%減少し, T_{max} は遅延した. したがって, イヌにおいては, 食餌によりナルデメジンの経口吸収速度は低下するが, 経口吸収の程度は影響されないことが示唆される [2.6.4.3.3.5 項参照].

ナルデメジントシル酸塩の制吐作用と体内動態の相関性を検討するために, ナルデメジントシル酸塩を 0.01, 0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で非絶食下のフェレットに単回経口投与した 30 分後に, モルヒネ塩酸塩を 0.6 mg/kg の用量で単回皮下投与した. 血漿中ナルデメジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は, 用量にほぼ比例して増大したことから, モルヒネ皮下投与フェレットにおいて血漿中ナルデメジン濃度は 0.3 mg/kg まで線形の範囲内であると示唆される. 血漿中モルヒネ濃度に及ぼすナルデメジントシル酸塩併用投与の影響を検討するために, 投与媒体又はナルデメジントシル酸塩を 0.01, 0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で非絶食下のフェレットに単回経口投与した 30 分後に, モルヒネ塩酸塩を 1.2 mg/kg の用量で単回経口投与した. 0.01~0.3 mg/kg のナルデメジントシル酸塩で前処置後の血漿中モルヒネの C_{max}, AUC_{0-inf}, T_{max} 及び t_{1/2,z} はほぼ一定の値を示し, 投与媒体で前処置後の値と同様であった. これらのことは, 併用投与されたナルデメジンが血漿中モルヒネ濃度に影響しないことを示している [2.6.4.3.4.1 項及び 2.6.4.3.4.2 項参照].

2.4.3.2 分布

ラット, イヌ, フェレット及びヒトにおける 0.02, 0.2 及び 2 µg/mL の [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の *in vitro* 血清たん白結合率は, 88.9%~94.2%の範囲であった. 検討したすべての動物種で, たん白結合率に濃度依存的な変化は認められなかった. また, 4%ヒト血清ア

ルブミン (HSA) 溶液における [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率は、95.3%~96.0%の範囲であったことから、ヒト血清中におけるナルデメジンの主結合たん白は、アルブミンであることは明らかである [2.6.4.4.1.1 項参照].

ラット、イヌ及びヒト血液における 0.02, 0.2 及び 2 µg/mL の [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の *in vitro* 血球移行率は、13.5%~20.3%の範囲であり、血球移行性は低かった。また、検討したすべての動物種で、血球移行率に濃度依存的な変化は認められなかった [2.6.4.4.1.2 項参照].

非絶食下のラットに、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を、定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) により検討した。[Oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を単回経口投与後の放射能は、投与後 1 時間で全身に広く分布し、副腎、ハーダー腺、肝臓、腎臓皮質、腎臓髄質及び顎下腺に比較的高い放射能が認められた。放射能は一時的に減少し、再度最高値に達した。投与後 8 時間で比較的高い放射能が認められたのは直腸粘膜であり、顎下腺、肝臓及び耳下腺と続いた。投与後 72 時間では、肝臓を除くすべての組織における放射能濃度は、定量下限未満であった。その後、肝臓中放射能は 24.0 時間の $t_{1/2,z}$ で徐々に消失し、いずれの組織にも放射能は残留しなかった。[Carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩単回経口投与後の放射能は、全身に広く分布し、投与後 1 時間で血漿、血液及び測定した半数の組織における放射能濃度が最高値に達した。比較的高い放射能が認められた組織は肝臓であり、下垂体、腎乳頭、腎皮質、腸管壁、顎下腺及び副腎と続いた。多くの組織における放射能の分布パターン及び程度は、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を用いた QWBA 試験と類似していた。投与後 72 時間では、肝臓及び腎皮髄境界部を除くほぼすべての組織における放射能濃度は定量下限未満であった。その後、肝臓及び腎皮髄境界部中放射能は、それぞれ 55.4 及び 349 時間の $t_{1/2,z}$ で徐々に消失し、いずれの組織にも放射能は残留しないことが示された。一方、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の両方とも、脳内における放射能は、いずれの測定時点においても検出されず、血液脳関門 (BBB) におけるナルデメジン及びその代謝物の透過性は極めて低いことが推察される。なお、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を用いた QWBA 試験では、投与後 8 時間の血漿、血液及び各組織における放射能は、投与後 4 時間よりも上昇したが、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩では、このような現象は認められなかった。[Oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を経口投与したラットの *in vivo* 代謝物検索の結果、血漿、尿及び糞中の主代謝物としてベンズアミジンが検出されたことから、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の QWBA 試験で認められた血漿、全血及び組織中放射能の上昇は、腸内細菌により生成されたベンズアミジンが小腸下部から吸収されたことに起因すると推察された [2.6.4.4.2.1 項及び 2.6.4.4.2.2 項参照].

非絶食下のラットに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの放射能の組織分布を、QWBA により検討した。組織中放射能は、13 回目反復投与以前に定常状態に達していることが示された。また、14 回目投与後 336 時間で、肝臓、鼻骨、腎皮質及び腎皮髄境界部を除く大部分の組織における放射能は定量下限未満であった。これらの組織における放射能は時間とともに減弱し、14 回目投与後 672 時間では、鼻骨を

除いて検出されなかった。鼻骨における高い放射能の原因は、ラットに経口投与された検体による汚染であると推察されたことから、いずれの臓器にも放射能の残留はないと考えられる。なお、脳内における放射能は、いずれの測定時点においても検出されなかったことから、BBBにおけるナルデメジン及びその代謝物の透過性は反復投与時にも極めて低いことが示唆される [2.6.4.4.2.3 項参照]。

非絶食下の有色ラットに、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を、QWBA により検討した。投与後 72 時間以内に、眼球、肝臓、有色皮膚及びブドウ膜を除く大部分の組織における放射能は消失していた。投与後 840 時間では、各標識体由来の放射能はブドウ膜においてのみ定量可能であった。その後、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩投与後のブドウ膜における放射能は、それぞれ 309 及び 447 時間の $t_{1/2z}$ で消失した。したがって、ナルデメジン及びその代謝物は、メラニン含有組織に残留しないと考えられる [2.6.4.4.2.4 項参照]。

非絶食下の妊娠 18 日齢のラットに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を、QWBA により検討した。投与後 1 又は 2 時間で大部分の組織中放射能濃度は最高値に到達した。また、投与後 8 時間まで、母動物の大部分の組織における放射能は血液における放射能と同じかそれよりも高かった。胎児の組織における放射能は母動物の血液における放射能より低く、投与後 24 時間までに定量下限付近まで低下したことから、ナルデメジン及びその代謝物の胎盤通過性は低く、胎児に移行した放射能も速やかに消失すると考えられる [2.6.4.4.2.5 項参照]。

非絶食下のラット又はイヌに、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 15 分～24 時間までの [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジン由来の放射能の *in vivo* 血球移行率は、ラットではそれぞれ 19.8%～55.5%及び 13.9%～34.8%であり、イヌではそれぞれ 8.4%～36.9%及び 6.9%～32.1%であった。また、血球における [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン及び [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジン由来の放射能は、ラットではそれぞれ 4.41 及び 16.5 時間の $t_{1/2z}$ で、イヌではそれぞれ 12.6 及び 47.6 時間の $t_{1/2z}$ で減少し、血球に残留しないと考えられる [2.6.4.4.2.6 項及び 2.6.4.4.3.1 項参照]。

2.4.3.3 代謝

凍結ヒト肝細胞と 5 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ の基質濃度の [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩のインキュベーションでは、ナルデメジン 3-G、ナルデメジン 6-G 及び nor-ナルデメジンが主代謝物として同定されたが、ベンズアミジンは、検出されなかった。以上の結果より、ナルデメジントシル酸塩の主代謝経路は、モルフィナン骨格の 3 及び 6 位水酸基におけるグルクロン酸抱合並びに 17 位メチルシクロプロパン基における *N*-脱アルキル化であると考えられる [2.6.4.5.1.1 項参照]。

Nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G の生成に関わる責任代謝酵素を検討した。その結果、nor-ナルデメジンは主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 により生成される

こと、ナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A3 により生成されることが確認された [2.6.4.5.1.2 項参照].

[Carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を単回経口投与したとき、マウス、ラット、イヌ及びフェレット血漿中放射能の主成分は未変化のナルデメジンであったが、ウサギではナルデメジン 3-G であった。主代謝物として、nor-ナルデメジンがマウス、ラット及びイヌ血漿で、ナルデメジン 3-G がラット及びフェレット血漿で検出された。血漿中のマイナーな代謝物として、ナルデメジン 6-G、ベンズアミジン、ナルデメジン (7S)-7-水酸化体及びナルデメジン-CA が検出された。ラット及びイヌ胆汁中では、主代謝物としてナルデメジン 3-G が、マイナーな代謝物として nor-ナルデメジン及びナルデメジン 6-G が検出された。ラット及びイヌ尿中放射能の大部分は、未変化のナルデメジンであり、主代謝物としては、nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G がラット及びイヌ尿で、ナルデメジン 6-G がラット尿で検出された。ラット及びイヌ糞中放射能の大部分は、ナルデメジン-CA であり、ナルデメジン及び胆汁中代謝物からベンズアミジンが脱離することにより生成したと推定される数種類の代謝物も検出された [2.6.4.5.2.1 項, 2.6.4.5.3.2 項, 2.6.4.5.4.1 項, 2.6.4.5.5.2 項及び 2.6.4.5.6.2 項参照].

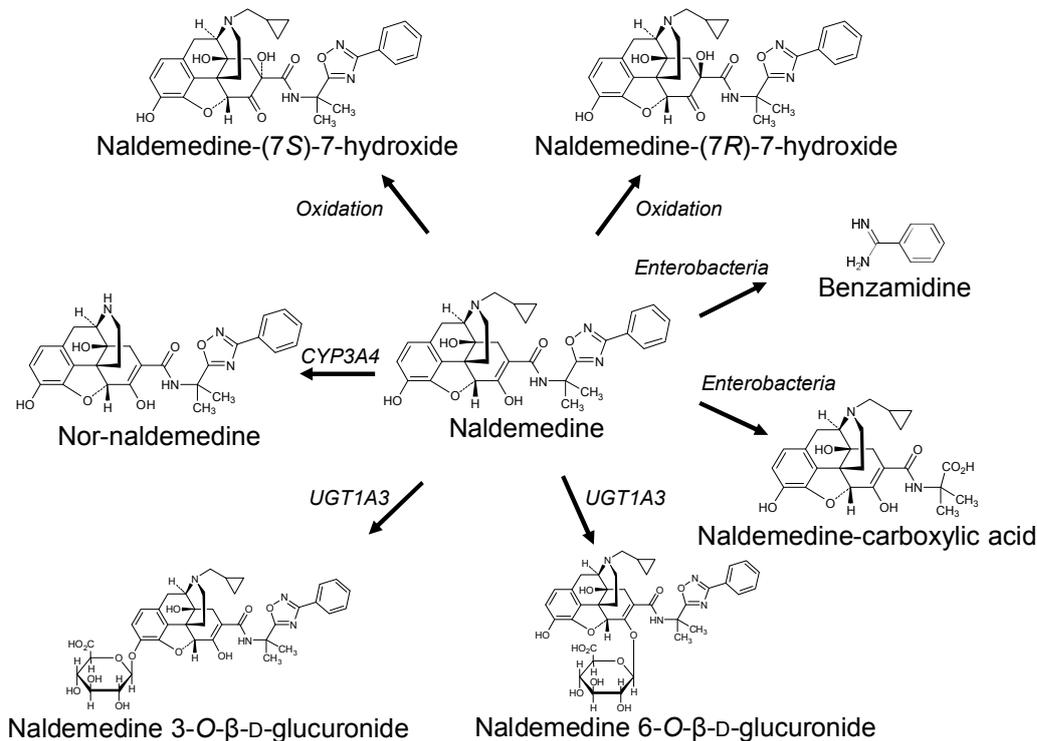
[Oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を単回経口投与したとき、投与後 1~4 時間でのラット、イヌ及びフェレット血漿中放射能の大部分は未変化のナルデメジンであったが、投与後 4~8 時間での放射能の大部分はベンズアミジンであった。ラット血漿中主代謝物として、nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G が検出された。ラット及びイヌ胆汁中では、主代謝物として nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G が、マイナーな代謝物としてナルデメジン 6-G が検出された。ラット並びにイヌ尿及び糞中放射能の大部分はベンズアミジンであった。さらに、尿と 37°C で 12 時間インキュベートした [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジンは安定であったが、糞と 37°C で 12 時間インキュベートした [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン及び胆汁中代謝物は不安定であった。これらの結果は、ベンズアミジンは小腸で腸内細菌により生成され、小腸下部から吸収されることを示唆している [2.6.4.5.3.1 項, 2.6.4.5.5.1 項及び 2.6.4.5.6.1 項参照].

ナルデメジントシル酸塩を 30 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した非絶食下のラット血漿及び 20 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 9 ヶ月間反復経口投与した非絶食下のイヌ血漿に、ヒト血漿中に認められたナルデメジン (7R)-7-水酸化体が、ほとんどの時点で検出されたことは、ナルデメジン (7R)-7-水酸化体がラット及びイヌ血漿におけるナルデメジントシル酸塩の代謝物の一つであることを示唆している [2.6.4.5.3.3 項及び 2.6.4.5.5.3 項参照].

2.4.3.3.1 推定代謝経路

ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びフェレットにおける *in vitro* 及び/又は *in vivo* 代謝物検索結果から推定したナルデメジンの代謝経路を図 2.4.3.3-1 に示す [2.6.4.5.7 項参照].

図 2.4.3.3-1 ナルデメジンの推定代謝経路



2.4.3.4 排泄

非絶食下のラットに [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、無処置ラットでは、投与した放射能の 98.3%が投与後 168 時間までに回収され、累積尿中排泄率 (49.2%) は、累積糞中排泄率 (49.1%) と同程度であった。胆管カニューレーションを施したラットでは、投与後 48 時間までの累積尿、胆汁及び糞中排泄率は、それぞれ 44.8%、28.2%及び 24.4%であり、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口投与後に吸収された放射能は、主として尿に排泄されるが、胆汁を介して糞中へも排泄されることが示された。また、尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めた [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口吸収率は 73.0%であった。非絶食下のラットに [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、無処置ラットでは、投与した放射能の 98.9%が投与後 168 時間までに回収され、累積尿及び糞中排泄率は、それぞれ 1.5%及び 97.4%であった。胆管カニューレーションを施したラットでは、投与後 48 時間までの累積尿、胆汁及び糞中排泄率は、それぞれ 2.5%、31.3%及び 57.6%であり、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口投与後に吸収された放射能は、主として胆汁を介して糞中へ排泄されることが示された。また、尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めた [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口吸収率は 33.8%であった [2.6.4.6.1.1 項及び 2.6.4.6.1.2 項参照]。

非絶食下のラットに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与した放射能の大部分は速やかにかつ糞中に排泄された。また、反復経口投与後の放射能の尿及び糞中排泄パターンは単回経口投与後のパターンと同様であり、放射能の排泄は反復投与により影響されないことが示された [2.6.4.6.1.3 項参照]。

非絶食下の胆管カニューレーションを施した連結ラットに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の腸肝循環を検討した。投与した放射能の 1.1%がドナーラットの胆汁を介してレシピエントラットに再吸収され、腸肝循環率はレシピエントラットに移行した放射能 (投与した放射能の 27.7%) の 1.3%であった。これらの結果から、ナルデメジンの体内動態に及ぼす腸肝循環の影響はないと考えられる [2.6.4.6.1.4 項参照]。

非絶食下の授乳ラットに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 1 時間において、血漿及び乳汁中放射能は最大値に到達した。乳児が母乳を介して受ける放射能の最大曝露量は、母ラットに投与した放射能の約 0.03%と計算された。母ラットの血漿及び乳汁中放射能は、投与後 24 時間には定量下限未満に低下したことより、母ラット及び乳児にナルデメジン由来物質は残留しないと考えられる [2.6.4.6.1.5 項参照]。

無処置イヌに、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの累積尿及び糞中排泄率は、それぞれ 25.7%及び 67.0%であり、放射能の総回収率は 92.8%であった。胆管カニューレーションを施したイヌに、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回十二指腸内投与したとき、投与後 48 時間までの累積尿、胆汁及び糞中排泄率は、それぞれ 28.1%、57.8%及び 9.3%であり、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口投与後に吸収された放射能は、主として胆汁を介して糞中へ排泄されることを示している。尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めた [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口吸収率は 85.9%であった。無処置イヌに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの累積尿及び糞中排泄率は、それぞれ 5.2%及び 92.0%であり、放射能の総回収率は 97.2%であった。胆管カニューレーションを施したイヌに、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回十二指腸内投与したとき、投与後 48 時間までの累積尿、胆汁及び糞中排泄率は、それぞれ 14.5%、52.4%及び 26.0%であり、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口投与後に吸収された放射能は、主として胆汁を介して糞中へ排泄されることを示している。尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めた [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩の経口吸収率は 66.9%であった [2.6.4.6.2.1 項及び 2.6.4.6.2.2 項参照]。

2.4.3.5 薬物動態学的相互作用

主要なヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 及び 4A11) に対するナルデメジントシル酸塩の濃度依存的及び時間依存的な影響を 0.03~20 µmol/L の範囲で検討した。また、主要なヒト肝 CYP 分子種 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4/5) に対する nor-ナルデメジンの影響を、ナルデメジントシル酸塩の予定臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの C_{max} 値 (0.146 ng/mL, 0.283 nmol/L) [2.7.2.3.3 項参照] に近い又は C_{max} 値より顕著に高い 1 及び 20 nmol/L の濃度で検討した。濃度依存的な阻害では、評価したいずれの CYP 分子種に対してもナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンの直接阻害はほとんど認められず、ナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンの IC₅₀ 値は、いずれの CYP 分子種に対しても、それぞれ 20 µmol/L 及び 20 nmol/L を超える値となった。時間依存的な阻害では、評価したすべての CYP 酵素について、30 分間のプレインキュベーション後におけ

るナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンの阻害は、それぞれ 16%未満及び 9.4%未満であり、ナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンによる不可逆的な阻害もほとんど認められなかった [2.6.4.7.1.1 項及び 2.6.4.7.1.2 項参照]。

ヒト初代培養肝細胞に対してナルデメジントシル酸塩を 1~10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲で 48 時間曝露したとき、ナルデメジンによる CYP1A2, UGT1A6 及び UGT2B7 の誘導は認められなかった。一方、3 人のうち 1 人のドナーから得られた肝細胞において、CYP3A4 のマーカー活性上昇が認められたものの、臨床予定用量 (0.2 mg/日) におけるナルデメジンの C_{max} (2 ng/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] よりもはるかに高い 1 $\mu\text{mol/L}$ (571 ng/mL) のナルデメジントシル酸塩による CYP3A4 のマーカー活性上昇は認められなかった。また、1 $\mu\text{mol/L}$ のナルデメジントシル酸塩による UGT1A2 活性の上昇は、すべてのドナーから得られた肝細胞において、わずかであった。このように、臨床時に想定されるナルデメジンの血漿中曝露において、CYP1A2, CYP3A4, UGT1A2, UGT1A6 又は UGT2B7 の明らかな誘導は認められないと判断した。ヒト初代培養肝細胞に対してナルデメジントシル酸塩を 0.03~10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で 72 時間曝露したとき、CYP2B6 の mRNA 発現量及び酵素活性は、それぞれ 82%まで及び 197%まで上昇したが、いずれも陽性対照であるフェノバルビタールによる上昇率の 20%未満であった。以上の結果から、ナルデメジントシル酸塩はヒト肝細胞において CYP2B6 を誘導しないと考えられる。ナルデメジントシル酸塩の予定臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの C_{max} 値 (0.146 ng/mL, 0.283 nmol/L) [2.7.2.3.3 項参照] に近い又は C_{max} 値より顕著に高い 0.932 及び 18.6 nmol/L の濃度で nor-ナルデメジンを凍結肝細胞に 72 時間曝露したとき、CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった [2.6.4.7.1.3 項及び 2.6.4.7.1.4 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩が P-糖たん白 (P-gp) の基質であるか否かの評価では、阻害剤非存在下における Caco-2 細胞系のみかけの膜透過係数 (P_{app}) 比は 26.3 であった。P-gp の特異的阻害剤であるシクロスポリン A 又はケトコナゾールの存在下において、 P_{app} 比が有意に低下したことから、ナルデメジントシル酸塩は P-gp の基質であることを示唆している。一方、5 $\mu\text{mol/L}$ のナルデメジントシル酸塩存在下において、P-gp の典型的な基質であるジゴキシンの P_{app} 比は、20%しか低下しなかった。これは、ナルデメジントシル酸塩が P-gp の阻害剤ではないことを示している。さらに、nor-ナルデメジンが P-gp の阻害剤であるか否かの評価を実施した。ジゴキシンの P_{app} 比は、1 及び 20 nmol/L の nor-ナルデメジンにより影響を受けなかったことから、nor-ナルデメジンも P-gp の阻害剤ではないと判断した [2.6.4.7.1.5 項及び 2.6.4.7.1.8 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩が肝取り込みトランスポーター [有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1]、腎取り込みトランスポーター [有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3 及び OCT2] 又は排出トランスポーター [breast cancer resistance protein (BCRP)] の基質であるか否かを検討した。OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 及び OAT3 発現細胞における 0.5 及び 2 $\mu\text{mol/L}$ のナルデメジントシル酸塩の取り込み活性は、コントロール細胞の取り込み活性の 2.0 倍未満であった。したがって、ナルデメジントシル酸塩は OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 及び OAT3 の基質ではないと判断した。また、ナルデメジントシル酸塩は、Caco-2 及び CPT-B1 (BCRP をノックダウンした) 細胞において 10 $\mu\text{mol/L}$ まで有意な排出輸送が認められ、BCRP を

ノックダウンしたことによる排出輸送の低下は認められなかった。これらの結果より、ナルデメジントシル酸塩は、BCRP の基質ではないと考えられる [2.6.4.7.1.6 項参照]。

OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP による輸送に対するナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンの阻害能を検討した。OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP による輸送に対する 5 $\mu\text{mol/L}$ のナルデメジントシル酸塩の阻害効果は、弱い又は認められなかった (41.1%未満)。Nor-ナルデメジンによる OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP の阻害効果は、1 及び 20 nmol/L の濃度で弱い又は認められなかった (37.6%未満) [2.6.4.7.1.7 項及び 2.6.4.7.1.8 項参照]。

HSA におけるナルデメジントシル酸塩の結合サイトを検討した。結合サイトに対する特異的阻害剤であるワルファリン (サイト I), ジアゼパム (サイト II) 及びジギトキシン (サイト III) による置換試験の結果、ナルデメジンは HSA のサイト I 及びサイト II に結合すると考えられる。しかし、予定臨床用量 (0.2 mg/日) におけるナルデメジンの C_{max} 値 (2 ng/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] より 100 倍高い 0.35 $\mu\text{mol/L}$ (0.2 $\mu\text{g/mL}$) の濃度において、ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率がワルファリン及びジアゼパムにより阻害されなかったことより、ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率に起因する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる [2.6.4.7.1.9 項参照]。

ラット 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量: 0 (control), 30, 100 及び 1000 mg/kg/日] では、1000 mg/kg/日 群の雄性ラットで、CYP3A 及び CYP2C11 のマーカー活性の低下が認められた。一方、投与全群の雌性ラット及び 100 mg/kg/日 以上の投与群の雌性ラットで、それぞれ CYP3A 及び CYP2B 活性の濃度依存的な上昇が観察された。イヌ 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量: 0 (control), 1, 3, 10 及び 50 mg/kg/日] では、投与全群の雌性イヌ及び 50 mg/kg/日 投与群の雌性イヌで、それぞれ CYP1A 及び CYP2B11/2C21 のマーカー活性の低下が認められた。また、50 mg/kg/日 投与群の雄性イヌでも、同様ではあるが、より穏やかな低下傾向が認められた。以上の結果は、ナルデメジントシル酸塩の反復投与が、ラット及びイヌにおいて数種の CYP 活性に影響を及ぼすことを示している。しかし、ラットに 30 mg/kg/日 で 1 ヶ月間反復経口投与した後のナルデメジンの C_{max} 値は 3.71~4.26 $\mu\text{g/mL}$ で、イヌに 1 mg/kg/日 で 1 ヶ月間反復経口投与した後のナルデメジンの C_{max} 値は 0.52~0.57 $\mu\text{g/mL}$ であり、予定臨床用量 (0.2 mg/日) におけるナルデメジンの C_{max} 値 (2 ng/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] より、それぞれ 1000 倍及び 100 倍以上高いことから、臨床時に想定されるナルデメジンの血漿中曝露において、肝薬物代謝酵素系にほとんど影響しないと考えられる [2.6.4.7.2.1 項及び 2.6.4.7.2.2 項参照]。

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

Biopharmaceutics Classification System のガイドライン [1] を参考に、ナルデメジントシル酸塩の溶解度及び *in vitro* 膜透過性を評価した。ナルデメジントシル酸塩の溶解度は pH 依存的であり、最も低い溶解度は pH 4.5 において 0.0826 mg/mL であった。すべての pH におけるナルデメジンの溶解した濃度は、予定臨床最大用量 (ナルデメジントシル酸塩 0.2 mg) を 250 mL に溶解した時の濃度 (0.0008 mg/mL) を上回っていた。一方向の経細胞輸送実験における 140 及び 1400 nmol/L のナルデメジントシル酸塩の表層側から基底側への P_{app} 値は、それぞれ 1.99×10^{-6} 及び 1.63×10^{-6} cm/sec であり、高膜透過性の化合物に分類されるミノキシジルの値より小さかった。

これらの結果から、ナルデメジントシル酸塩は、高溶解性及び低膜透過性の化合物に分類されると判断した [2.6.4.8.1 項及び 2.6.4.8.2 項参照]。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ラット単回経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 500 及び 2000 mg/kg] では、観察期間中に死亡は発生せず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。投与翌日に、500 mg/kg 投与群の雄及び 2000 mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。概略の致死量は 2000 mg/kg を超える量と判断した。イヌ単回経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 200 及び 1000 mg/kg] では、観察期間中に死亡は発生しなかった。また、200 及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄では、嘔吐又は吐物の発現頻度の用量依存的な増加、わずかな体重減少、並びに投与翌日の血液化学検査では血漿中アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性上昇及び総ビリルビン値の高値が認められた。これらの変化は 14 日間の観察期間終了時に軽減又は消失した。概略の致死量は、1000 mg/kg を超える量と判断した [2.6.6.2.1 項及び 2.6.6.2.2 項参照]。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラット 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 30, 100 及び 1000 mg/kg/日] では、ナルデメジントシル酸塩全投与群の雌雄で、摂餌量低下及び一過性の体重減少又は体重増加抑制が認められた。ナルデメジントシル酸塩全投与群の雌で、性周期の異常 (発情休止期の延長) が認められた。しかしながら、病理組織学的検査で、卵巣、子宮及び乳腺などの機能的に性ホルモンに関連する諸器官に異常は認められなかった。これらは毒性学的意義のある変化ではないことから、無毒性量は 1000 mg/kg/日であると判断した。また、性周期異常に関する無影響量を求めるため、雌性ラットにおける追加 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg/日] を実施した。ナルデメジントシル酸塩全投与群において、性周期異常を示す動物数が増加したが、その発現頻度に用量相関性は見られず、無影響量は求められなかった [2.6.6.3.1.2 項及び 2.6.6.3.2 項参照]。

ラット 6 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 10, 100 及び 1000 mg/kg/日] では、1000 mg/kg/日投与群の雌雄で、体重増加抑制が投与期間中に継続して認められ、休薬期間中に回復傾向を示した。無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した [2.6.6.3.3.2 項参照]。

イヌ 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 1, 3, 10 及び 50 mg/kg/日] では、低頻度の嘔吐又は吐物、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び ALP 活性の上昇並びに肝細胞の単細胞壊死が 50 mg/kg/日投与群の雌雄で認められた。これらの変化は 1 ヶ月の休薬により回復傾向を示した。無毒性量は 10 mg/kg/日と判断した [2.6.6.3.4.2 項参照]。

イヌ 3 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量：0 (対照群), 1, 5 及び 30 mg/kg/日] では、30 mg/kg/日投与群の雌雄で、吐物の発生頻度増加、ALT、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 及び ALP 活性のわずかな上昇並びに総コレステロール値のわずかな増加、軽度な肝細胞の単細胞壊死及び脂肪組織の萎縮が観察された。これらの変化は休薬により良好な回復性を示した。無毒性量は 5 mg/kg/日と判断した [2.6.6.3.5.2 項参照]。

イヌ 9 ヶ月反復経口投与毒性試験 [投与量:0 (対照群), 1, 4 及び 20 mg/kg/日] では, 20 mg/kg/日投与群の雌雄で, ALT, GGT 及び ALP 活性の上昇並びに総コレステロール値及びリン脂質の増加が観察され, 軽度な肝細胞の単細胞壊死も認められた. これらの変化は, 休薬により良好な回復性を示した. 無毒性量は 4 mg/kg/日であると判断した [2.6.6.3.6.2 項参照].

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験 (用量:56, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 µg/plate 又は 78.1, 156, 313, 625, 1250 及び 2500 µg/plate) をネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌 (WP2uvrA) の 5 菌株を用いて, 代謝活性化系 (S9 mix) の有無の条件下でプレインキュベーション法により実施し, 陰性と判断した. また, ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 (用量:237, 356, 533 及び 800 µg/mL 又は 70.2, 105, 158 及び 237 µg/mL) を, チャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 培養細胞を用いて, S9 mix の有無の条件下での 6 時間処理 (処理後 18 時間再培養) 又は S9 mix 非存在下条件での 24 時間連続処理で実施し, 陰性と判断した. さらに, ラットにおける小核試験 [投与量:0 (陰性対照群), 250, 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日] では, 多染性赤血球中の小核を有する細胞の出現頻度は, 陰性対照群と比較して, 評価したいずれのナルデメジントシル酸塩投与群においても有意な増加が認められず, ナルデメジントシル酸塩は骨髓細胞の増殖を抑制しなかった. ナルデメジントシル酸塩のラット小核試験は陰性と判断した [2.6.6.4.1 項, 2.6.6.4.2 項及び 2.6.6.4.3 項参照].

2.4.4.4 がん原性試験

マウスがん原性試験 [投与量:0 (対照群), 10, 30 及び 100 mg/kg/日, 104 週間] では, 100 mg/kg/日の用量まで, 生存率, 一般状態, 摂餌量及び血液学的検査にナルデメジントシル酸塩投与による影響は認められなかった. ナルデメジントシル酸塩投与に関連する腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められなかったことから, ナルデメジンにがん原性はないと判断した. ラットがん原性試験 [投与量:0 (対照群), 10, 30 及び 100 mg/kg/日, 104 週間] では, 生存率, 一般状態, 眼科学的検査, 血液学的及び尿検査パラメータに, ナルデメジントシル酸塩投与による影響は認められなかった. 摂餌量の低値を伴うわずかな体重増加抑制及びトリグリセリドのわずかな低値が 100 mg/kg/日投与群で認められた. ナルデメジントシル酸塩投与に関連する腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められなかったことから, ナルデメジントシル酸塩にがん原性はないと判断した [2.6.6.5.1.2 項及び 2.6.6.5.2.2 項参照].

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [投与量:0 (対照群), 1, 10, 100 及び 1000 mg/kg/日] では, 10 mg/kg/日以上投与群の雄及び 1000 mg/kg/日投与群の雌で, 体重及び摂餌量の低値が認められた. 性周期異常が 10 mg/kg/日以上投与群で用量依存的に認められた. この性周期異常は, 交配前又は交配期間中に回復した. 交尾所要日数, 雌雄の交尾能及び受胎能並びに初期胚発生に, ナルデメジントシル酸塩投与による影響は認められなかった. 雄及び雌親動物の一般毒性に関する無毒性量は, それぞれ 1 及び 100 mg/kg/日, 雄及び雌親動物の生

殖能に関する無毒性量は、それぞれ 1000 及び 1 mg/kg/日、初期胚発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.1.2 項参照].

ラット胚・胎児発生に関する試験 [投与量：0 (対照群), 10, 100 及び 1000 mg/kg/日] では、全ナルデメジントシル酸塩投与群で、体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。胎児の生存性、子宮内発育並びに生存胎児の外表、内部器官及び骨格の形態に、ナルデメジントシル酸塩投与の影響は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性及び胚・胎児の発生毒性に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した。ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [投与量：0 (対照群), 25, 100 及び 400 mg/kg/日] では、25 mg/kg/日以上以上の投与群で、体重、体重増加量及び摂餌量の低値が観察された。また、400 mg/kg/日投与群では、顕著な摂餌量の低下、体重の減少及び糞量の減少がみられ、2 例で流産が、1 例で早産が認められた。さらに、400 mg/kg/日投与群で、胎児体重及び胎盤重量が低値を示した。胎児の外表、内部器官、骨格の形態に、ナルデメジントシル酸塩投与の影響は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 25 mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性並びに胚・胎児の発生毒性に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.2.2 項及び 2.6.6.6.3.2 項参照].

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [投与量：0 (対照群), 1, 30 及び 1000 mg/kg/日] では、妊娠 22 日に 1000 mg/kg/日投与群の 1 例の母動物が死亡した。また、30 mg/kg 以上の投与群で、妊娠期間中に母動物の体重増加抑制、摂餌量低下及び哺育不良が認められた。さらに、30 及び 1000 mg/kg 群では、哺育 0 日～4 日に全児死亡がそれぞれ 5 及び 3 例の母動物で認められた。F₁ 出生児では、30 mg/kg/日以上以上の投与群で、死産児数の増加、出生率及び生後 4 日生存率の低下が、1000 mg/kg/日投与群で、離乳前の出生児の低体重及び耳介展開の遅れが認められた。出生児の離乳後の体重、反射・感覚機能、オープンフィールドテスト、条件回避反応、性成熟、性周期、交尾能、受胎能及び剖検所見並びに F₂ 胚の生存性に、ナルデメジントシル酸塩投与の影響は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに次世代の発生毒性に関する無毒性量は 1 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.4.2 項参照].

2.4.4.6 局所刺激性試験

ウサギ皮膚刺激性試験 (投与量：背部の健常皮膚及び損傷皮膚に 0.5 g/site) では、皮膚刺激性を示さなかった。また、ウサギ眼粘膜刺激性試験 [左眼の結膜嚢に 0.1 g/site] では、軽度の刺激性を示したが、その作用は洗眼により減弱した。 [2.6.6.7.1 項及び 2.6.6.7.2 項参照].

2.4.4.7 その他の毒性試験

ラット免疫毒性試験 [投与量：0 (対照群), 30, 100 及び 1000 mg/kg/日] の結果より、ナルデメジントシル酸塩は、ラットにおける T 細胞依存性抗体産生能に影響を及ぼさなかった [2.6.6.8.1 項参照].

性周期異常の原因を検討するために、ナルデメジントシル酸塩の雌性ラットにおける各種性ホルモンに対する影響を評価した [投与量：0 (対照群) 及び 1000 mg/kg/日]. ナルデメジントシル酸塩の 1000 mg/kg/日投与により、性周期異常、プロラクチン濃度の顕著な上昇及びプロゲステロン濃度の上昇が認められた。また、ナルデメジントシル酸塩のラットにおけるプロラクチ

ン濃度の用量反応性を確認するために実施した単回投与試験 [投与量：0 (対照群), 1, 10, 100 及び 1000 mg/kg] で、発情後期に 10 mg/kg 以上のナルデメジントシル酸塩を単回投与した雌では、プロラクチン濃度が上昇した。ナルデメジントシル酸塩全投与群の雄及び 1 mg/kg 投与群の雌では、明らかな変化は認められなかった [2.6.6.8.2 項及び 2.6.6.8.3 項参照]。

ICH M7 ガイドライン [2] に従い、ナルデメジントシル酸塩原薬の製造工程中で発生する可能性がある潜在的な不純物の復帰突然変異試験を実施した。その結果、*不純物 D は陽性と判断したが、その他の不純物 (*不純物 A, *不純物 B, *不純物 C, *不純物 E, *不純物 F, *不純物 G, *不純物 H, *不純物 I, *不純物 J, *不純物 K 及び *不純物 L) は陰性と判断した [2.6.6.8.4 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩のヘアレスマウス皮膚光毒性試験 [投与量：0, 30 及び 300 mg/kg/日] では、いずれのナルデメジントシル酸塩投与群においても、皮膚光毒性を示唆する所見は認められなかった [2.6.6.8.5 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩の依存性を評価する目的で、薬物弁別試験、自己投与試験及び身体依存性試験を実施した。ナルデメジントシル酸塩のモルヒネ様弁別刺激効果を評価するために、2 レバー選択法によるラット薬物弁別試験を実施した。般化試験には、定率 10 (連続 10 回の正

レバー押しに対して、錠剤型固形飼料 1 個が与えられる) の条件下でモルヒネと生理食塩液を弁別したラットを用いた。ナルデメジントシル酸塩を 0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、総レバー押し回数に対するモルヒネ側レバー押し回数の割合は、それぞれ 3.2%, 19.3% 及び 29.8% であった。これらの結果から、ナルデメジントシル酸塩は、いずれの用量においても、モルヒネからナルデメジントシル酸塩への般化基準 (総レバー押し回数に対するモルヒネ側レバー押し回数の割合が、80% 以上であった場合に般化したと判定) を満たさないと結論した。一方、モルヒネを 0.3, 1 及び 3 mg/kg の用量で単回腹腔内投与したとき、総レバー押し回数に対するモルヒネ側レバー押し回数の割合は、それぞれ 32.6%, 43.1% 及び 94.3% であった。なお、ナルデメジントシル酸塩及びモルヒネのいずれの用量においても、レバー押し頻度の低下は認められず、評価に影響を及ぼすようなレバー押し行動の抑制は認められなかった。以上の結果から、ナルデメジントシル酸塩は、本試験条件下ではモルヒネ様弁別刺激効果を示さないと結論した [2.6.6.8.6 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩の強化効果を検討するために、サルにおける静脈内自己投与試験を、定率 5 (5 回のレバー押しに対して、薬液が 1 回注入される) の条件下で実施した。コデイン (投与量：0.06 mg/kg/注入) の自己投与回数が 3 日間連続で 11 回以上、媒体 (2.5 v/v% DMSO 及び 10 v/v% ポリエチレングリコール 400 含有生理食塩液) の自己投与回数が 3 又は 7 日間連続で 10 回以下であった動物に、ナルデメジントシル酸塩を自己投与させた。その結果、2 時間自己投与試験 (投与量：10, 3, 1, 0.3, 0.1 及び 0.03 µg/kg/注入, 高用量から順に各群 4 日間ずつ検討) では、投与初日を除く 3 日間におけるナルデメジントシル酸塩の 1 日あたり自己投与回数は、いずれの用量においても、媒体の自己投与回数の値と比較して増加しなかった。また、24 時間

自己投与試験 (投与量: 10, 3 及び 1 µg/kg/注入, 高用量から順に各群 2~3 週間ずつ検討) でも, 全投与期間におけるナルデメジントシル酸塩の 1 日あたり自己投与回数は, いずれの用量においても媒体の自己投与回数の値と比較して増加しなかった. ナルデメジントシル酸塩は, いずれの用量においても, 強化効果判定基準 (24 時間自己投与期間中, 少なくとも 5 日間連続で 11 回以上自己投与する動物が, いずれかの用量で 1 例でも認められた場合, 強化効果ありと判定) を満たさなかった. なお, ナルデメジントシル酸塩の自己投与期間中, いずれの動物においても, レバー押し行動を抑制するような一般状態変化は認められなかった. 以上の結果から, ナルデメジントシル酸塩は, 本試験条件下ではサルにおいて静脈内自己投与による強化効果を示さないと結論した [2.6.6.8.7 項参照].

ラットにおけるナルデメジントシル酸塩の身体依存形成能を検討した. ナルデメジントシル酸塩 (投与量: 60 及び 200 mg/kg/日, 1 日 2 回投与) 又はモルヒネ (投与量: 30 mg/kg/日, 1 日 1 回投与) を 28 日間反復経口投与した. 28 日間の投与期間後に 7 日間の休薬期間を設け, ナルデメジントシル酸塩の退薬症候発現の有無を検討し, 身体依存形成能を評価した. ナルデメジントシル酸塩 60 及び 200 mg/kg/日投与群では, 休薬期間中に筋緊張の亢進が認められた. しかしながら, 身体依存形成能を有する薬物の典型的な退薬症候である休薬時の一過性の体重減少, 体重増加抑制及び摂餌量の減少並びにその他の一般状態変化は観察されなかったことから, 休薬期間中にみられた筋緊張の亢進は, ナルデメジントシル酸塩の身体依存形成能を示唆する退薬症候ではないと考えられる. 一方, モルヒネ投与群では, 明らかな退薬症候として, 休薬期間中にハンドリング時の反応性亢進, 軟便, 立毛及び筋緊張の亢進が観察され, 一過性の体重減少, 体重増加抑制及び摂餌量の減少も認められた. 以上の結果から, ナルデメジントシル酸塩は, 本試験条件下では退薬症候を発現させず, 身体依存性能を示さないと結論した [2.6.6.8.8 項参照].

モルヒネ依存マウス及びラットを用いて, ナルデメジントシル酸塩で誘発される末梢性及び中枢性退薬症候の発現リスクを検討した. モルヒネ依存マウスでは, ナルデメジントシル酸塩は, 1 及び 10 mg/kg で, 末梢性の症状である下痢症状の発現頻度 (下痢症状を発現する個体数) を有意に増加させた (ED_{50} : 1.07 mg/kg). MNTX は, 10 mg/kg ですべての動物に下痢症状を発現させた (ED_{50} : 1~10 mg/kg の範囲内). ナルデメジントシル酸塩投与によって, マウスは 10 mg/kg の用量まで中枢性の症状である跳躍行動を示さなかった (ED_{50} は求められなかった). MNTX 投与によって, 10 mg/kg で跳躍行動がみられたが, 跳躍行動の発現率の増加は有意ではなかった (ED_{50} : > 10 mg/kg). 一方, ナロキソンは下痢及び跳躍行動の発現率を有意に増加させた. これらの結果は, ナルデメジントシル酸塩は, MNTX と同様に末梢性オピオイド受容体アンタゴニストの特徴を持つことを示唆している. モルヒネ依存ラットでは, ナルデメジントシル酸塩は, 3 mg/kg の用量まで跳躍行動及び身震い行動を発現させなかった. しかし, 3 mg/kg 投与群の投与後 1, 4 及び 8 時間に, 歯をカタカタ鳴らす行動発現スコアが増加した. また, ナルデメジントシル酸塩の 1 mg/kg 投与群の投与後 2 時間及び 3 mg/kg 投与群の投与後 1 時間に, 下痢発現スコアの統計学的に有意な増加が認められた. さらに, 0.3 mg/kg 以上で, 投与後 8 時間に有意な体重減少が認められた. 一方, ナロキソンは, 投与直後から跳躍行動, 身震い行動, 歯をカタカタ鳴らす行動及び下痢を発現させた. これらの退薬症状は, 投与後 2 時間にはほと

んど観察されなくなった。また、ナロキソン投与後 4 時間に体重減少も認められた。以上の成績から、本試験条件下のモルヒネ依存ラットにおいて、ナルデメジントシル酸塩は、0.3 mg/kg 以上で末梢性退薬症候（下痢及び体重減少）を、3 mg/kg 以上の用量で中枢性退薬症候（歯をカタカタ鳴らす行動）を発現すると結論した [2.6.6.8.9.項参照]。

2.4.5 総括

効力を裏付ける試験の結果、ナルデメジントシル酸塩は、強力な μ オピオイド受容体拮抗薬として作用すること及びオピオイドで誘発され μ 受容体を介する小腸輸送能の阻害を抑制することで示される強力な抗便秘効果を有することが明らかとなった。

結合キネティクス試験で、ナルデメジントシル酸塩は、ナロキソンと比較して、ヒト又はラット μ オピオイド受容体に対する見かけの結合速度及び解離速度が遅いことが示された。また、ナルデメジントシル酸塩は、DAMGO 及び臨床で使用されているオピオイド（モルヒネ、オキシコドン、ハイドロコドン及びフェンタニル）による μ オピオイド受容体の活性化を非競合的に阻害した。一般に、解離速度の遅いアンタゴニストは、受容体を競合するアゴニストの濃度変化の影響を受け難く、低い濃度でアンタゴニストとしての作用を維持することが知られており [3, 4]、ナルデメジントシル酸塩も解離速度が遅いことから、幅広いオピオイドの用量に対しても抗便秘作用を発現する可能性が考えられる。

ナルデメジントシル酸塩は、ラットテールフリック試験では 7 mg/kg まで、ラット術後痛モデルでは 3 mg/kg まで、モルヒネの鎮痛作用に影響を及ぼさなかった。ナルデメジントシル酸塩の鎮痛抑制作用の無影響量は 3 mg/kg であり、ナルデメジントシル酸塩の抗便秘作用の ED₅₀ (0.03 mg/kg) に比して 100 倍であること、さらにラット血漿における抗便秘作用の薬効濃度 (0.974~2.51 ng/mL) [2.6.2.6.2 項参照] は、予定臨床用量 (0.2 mg/日) におけるヒト血漿中 C_{max} 値 (2 ng/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] と同等であったことを勘案すると、ヒトにおいて、ナルデメジントシル酸塩がオピオイドによる鎮痛作用を抑制するリスクは低いと考えられる。

ナルデメジントシル酸塩は、抗便秘作用に加えて、オピオイドで誘発される嘔気嘔吐に対する制吐作用も示し、モルヒネを 0.6 mg/kg で皮下投与したフェレットにおける ED₅₀ 値は 0.033 mg/kg であった。したがって、ナルデメジントシル酸塩は、オピオイドで誘発される嘔気嘔吐に対する効果も期待できる。

ナルデメジントシル酸塩の代謝物 (nor-ナルデメジン, ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G, ナルデメジン-CA 及びベンズアミジン) は、*in vitro* 試験の結果、ナルデメジントシル酸塩と比較して、 μ オピオイド受容体に対する結合親和性は弱かった。また、ヒト血漿中で最も量が多い代謝物の nor-ナルデメジン [2.7.2.2.1.3 項参照] は、 δ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を有し、その EC₅₀ 値は 96.04 nmol/L であった。しかしながら、ナルデメジントシル酸塩の予定臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの C_{max} 値は、0.146 ng/mL [2.7.2.3.3 項参照] であり、 δ オピオイド受容体に対する EC₅₀ 値 (96.04 nmol/L: 49.61 ng/mL) より非常に低かった。さらに、他の代謝物 (ナルデメジン 3-G, ナルデメジン 6-G, ナルデメジン-CA 及びベンズアミジン) は、ヒト血漿中でほとんど又は全く検出されなかった [2.7.2.2.1.3 項参照]。これらの結果より、オピオイド誘発の便秘に対する抑制作用にはナルデメジンが主に寄与しており、代謝物

の関与は低いと考えられる。

安全性薬理コアバッテリー試験では、中枢神経系及び呼吸系に対するナルデメジントシル酸塩の影響は認められなかった。心血管系に対する *in vitro* 試験では、ナルデメジントシル酸塩は、30 $\mu\text{mol/L}$ (17.1 $\mu\text{g/mL}$) で、モルモット乳頭筋標本の APD_{90} 及び APD_{30-90} を 10% 以上延長させた。また、ナルデメジントシル酸塩の hERG 電流に対する IC_{50} 値は 30 $\mu\text{mol/L}$ を超えると推定した。ナルデメジントシル酸塩のヒト血清たん白結合率 (93.2%~94.2%) を考慮すると、予定臨床用量 (0.2 mg/日) におけるヒト血漿中フリー体濃度は 0.14 ng/mL 以下と推定される。したがって、 APD_{90} 及び APD_{30-90} を延長させる濃度及び hERG 電流に対する IC_{50} 値は、予定臨床用量におけるヒト血漿中フリー体濃度に比べ、はるかに高い濃度 (12 万倍以上) となる。なお、イヌ心血管系に対する *in vivo* 試験では、ナルデメジントシル酸塩の影響は観察されなかった。以上の心血管系に対する *in vitro* 及び *in vivo* 評価の結果から、ナルデメジントシル酸塩に心血管リスクの懸念はないと判断した。

ナルデメジントシル酸塩は速やかに経口吸収され、イヌでは高い経口吸収性 (BA : 59.5%) を示したが、ラットにおける経口吸収性 (BA : 24.5%) はイヌより低かった。ナルデメジントシル酸塩を経口投与されたラット及びイヌにおいて、血漿中ナルデメジン濃度は食餌により低下した。高脂肪/高カロリー食を投与したヒトに、ナルデメジントシル酸塩の錠剤 (市販製剤として使用予定) を服用させたところ、ナルデメジンの C_{max} は絶食時の値に比べ 35% 低下したが、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ に有意な差はなかった [2.7.2.3.1 項参照]。したがって、臨床では、ナルデメジンの体内動態に及ぼす食事の影響はほとんどないと考えられる。

ナルデメジントシル酸塩を投与したラット及びイヌにおいて、吸収されたナルデメジントシル酸塩は代謝され、主な代謝物として nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G が生成された。さらに、ナルデメジン (7R)-7-水酸化体が、ラット及びイヌ血漿中に認められた。腸内細菌により生成されると考えられるベンズアミジンも、ラット及びイヌ血漿中主代謝物であったが、ベンズアミジンはヒト肝細胞では生成されなかった。ヒト血漿では、ナルデメジントシル酸塩の代謝物プロファイルは、[oxadiazole- ^{14}C]-ナルデメジントシル酸塩あるいは [carbonyl- ^{14}C]-ナルデメジントシル酸塩を投与した臨床マスバランス試験 [2.7.2.2.1.3 項参照] でほぼ同じであり、nor-ナルデメジンが最も多い代謝物で、その曝露は総放射能曝露の 6.66%~9.28% であった。また、マイナーな代謝経路として、ナルデメジン (7R)-7-水酸化体を生成する酸化及びナルデメジン 3-G を生成するグルクロン酸抱合も認められた。ナルデメジン (7R)-7-水酸化体の曝露は総放射能曝露の 0.56%~2.46% であり、ナルデメジン 3-G の曝露はナルデメジン (7R)-7-水酸化体の曝露より少なかった。ベンズアミジンは、[oxadiazole- ^{14}C]-ナルデメジントシル酸塩を経口投与したヒト尿及び便で主に検出されたが、ヒト血漿では検出されなかった。健康被験者を用いた第 1 相臨床試験 (投与量 : 3, 10 及び 30mg) において、ナルデメジントシル酸塩反復投与後の定常状態で血漿中ナルデメジン代謝物濃度を測定したところ、nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G、ナルデメジン 6-G 及びベンズアミジンのナルデメジンに対する濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比は、それぞれ 18.2%~26.1%, 1.6%~2.0%, 0.1%, 0.1% 及び 3.1%~7.1% であった [2.7.2.3.3 項参照]。この試験で、nor-ナルデメジンの血漿中曝露がナルデメジンの

値の10%を超えていたことから、FDAのガイダンス [5] の基準に従い、非臨床で nor-ナルデメジンの安全性評価が必要であることが示された。しかし、マウス、ラット、イヌ及びウサギを用いた毒性試験での無毒性量又は無毒性量に近い用量における nor-ナルデメジンの血漿中 AUC 値は、予定臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの血漿中 AUC 値 (2.457 ng-hr/mL) [2.7.2.3.3 項参照] より少なくとも 30 倍以上であることから (表 2.4.5-1)、ヒト血漿中主代謝物である nor-ナルデメジンの臨床用量における安全性は、これらの動物における毒性試験で評価されていると考えられる。

ナルデメジン及びその代謝物は、主に胆汁を介して糞中に排泄され、ベンズアミジンは、尿中に排泄された。ラット及びイヌにおける [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩単回経口投与後の尿中放射能排泄率は、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩単回経口投与後の値に比べ、それぞれ 18 及び 1.9 倍に増加した。[Oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を単回経口投与したラット並びにイヌ尿中主代謝物は、ベンズアミジンであったことから、尿中放射能排泄率の増加は、腸内細菌により生成し、小腸から吸収されたベンズアミジンの排泄を示していると考えられる。

ラットに [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジントシル酸塩を単回経口投与したとき、放射能は各組織に幅広く分布したが、遅くとも 349 時間の $t_{1/2}$ で消失したことから、いずれの組織にも残留しなかった。また、ラット脳には放射能は検出されなかったことから、ナルデメジンは末梢組織で作用することが示された。雄性有色ラットでは、放射能はメラニン含有組織に分布したが、遅くとも 447 時間までの $t_{1/2}$ で消失したことから放射能は残留しないと考えられる。また、ナルデメジン及びその代謝物は、妊娠ラットの胎盤を通過するとともに、授乳ラットの乳汁中にも排泄されたが、胎児及び乳汁中における放射能濃度は低く、24 時間以内に定量下限付近又は未満まで消失したことから、胎児及び乳児における放射能は速やかに消失すると考えられる。

ナルデメジントシル酸塩の CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 及び CYP4A11) に対する阻害能及び代謝酵素 (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A2, UGT1A6 及び UGT2B7) の誘導能は低かった。また、OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP に対する阻害能も低かったことから、ナルデメジンがこれらの酵素及びトランスポーターの基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる。また、ヒト血漿中主代謝物である nor-ナルデメジンの CYP 分子種に対する阻害能及び誘導能並びにトランスポーターに対する阻害能も低かった。一方、ナルデメジントシル酸塩は、主に CYP3A4 により代謝されるとともに、P-gp の基質でもあることから、ナルデメジントシル酸塩と CYP3A4 の誘導又は阻害を示す医薬品並びに P-gp に対して阻害作用を有する医薬品を併用投与した場合に、血漿中ナルデメジン濃度が影響を受ける可能性がある。このことは、第 1 相薬物相互作用臨床試験でも示されている [2.7.2.2.4.1 項, 2.7.2.2.4.2 項及び 2.7.2.2.4.3 項参照]。

単回投与毒性試験でのラット及びイヌにおける概略の致死量は、それぞれ 2000 mg/kg を超える量及び 1000 mg/kg を超える量と判断した。また、単回投与毒性試験で認められた所見は、ラッ

トに 500 mg/kg 以上を投与した際の体重の増加抑制及び減少と、イヌに 200 mg/kg 以上を投与した際の用量に関連した嘔吐あるいは吐物発現頻度の増加、血漿中 ALP 活性の上昇及び総ビリルビン値の増加であった。単回投与毒性試験で認められた所見は軽度であり、影響が認められた用量における血漿中曝露 (C_{max} : 25.33 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$: 86.19 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、予定臨床用量 (0.2 mg) での曝露 (C_{max} : 0.002 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{AUC}_{0-\tau}$: 0.01694 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) [2.7.2.2.2.6 項参照] と比較して非常に高い (C_{max} 比: 12000 倍以上, AUC 比: 5000 倍以上) ことから、ヒトで偶発的に過量投与された場合でも、ナルデメジントシル酸塩に起因した重篤な有害事象が起こるリスクは極めて低いと考えられる。

反復投与毒性試験で認められた最も重要な毒性所見は、イヌにおける血漿中 ALT 又は ALP 活性の上昇を伴う軽度な肝細胞の単細胞壊死であり、その他の主な毒性所見は、ラットにおける体重増加抑制であった。また、ナルデメジントシル酸塩に起因する所見として、雌性ラットにおいて性周期の異常が認められた。

イヌ 1, 3 及び 9 ヶ月反復投与毒性試験では、血漿中 ALT, ALP 又は GGT 活性の上昇あるいは総コレステロール値の増加が認められ、軽度な肝細胞の単細胞壊死が認められた。しかしながら、これらの変化は休薬により良好な回復性を示した。これら一連の変化は、投与期間を 1 ヶ月から 9 ヶ月に延長しても増悪しなかった。9 ヶ月反復投与試験における無毒性量は 4 mg/kg/日と判断した。表 2.4.5-2 に示すように、4 mg/kg/日における曝露量 (C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$) は、予定臨床用量 (0.2 mg/日) における曝露量のそれぞれ 950 倍及び 345 倍であった。臨床試験では、本薬の副作用と判断された肝障害関連有害事象が認められたものの、肝機能に関する臨床検査値の変動 (基準値上限からの一定の外れ値) を伴った被験者の割合を検討した結果では、がん患者、非がん性慢性疼痛患者、並びに国内、海外に関わらず、プラセボ併合群と比較して外れ値の発現頻度に大きな差はなく、肝機能検査値に対する大きな影響は認められなかった [2.7.4.3.2.2 項参照]。以上のことから、注意は必要であるものの、ナルデメジントシル酸塩投与によってヒトで肝障害が発現するリスクは低いと考えられる。

ラット 6 ヶ月反復投与毒性試験では、1000 mg/kg/日投与群の雌雄で、投与初期に一過性の摂餌量低下を伴う体重増加抑制が認められた。その詳細な機序は現時点では明らかではないが、ナロキソンやナルトレキソンのようなオピオイド受容体拮抗薬でも同様に、ラットにおいて摂餌量や体重増加抑制作用を示すことが報告されている [6]。このことから、摂餌量及び体重増加抑制作用は、ナルデメジントシル酸塩のオピオイド受容体に対するアンタゴニスト作用に関連した変化と考えられる。そのため、ナルデメジントシル酸塩は、体重増加抑制作用を示す可能性があると考えられる。しかし、摂餌量の抑制は、投与初期の一過性の変化であり、反復投与期間中に回復すること、さらに、ラット 6 ヶ月反復投与毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg/日の C_{max} (10.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ (61.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、予定臨床用量 (0.2 mg/日) における血漿中曝露量のそれぞれ 5100 倍及び 3630 倍高いことから、ナルデメジントシル酸塩がヒトで体重増加に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

ラット 1 ヶ月反復投与毒性試験では、性周期の異常 (発情休止期の延長) が認められた。性ホルモン濃度を調べた試験の結果より、ナルデメジントシル酸塩がプロラクチン濃度を増加させることが性周期異常の原因であると考えられる。ラットは非常に短い黄体期を有しており、高

濃度のプロラクチンによって、黄体が非活性状態から活性状態に推移し、長い黄体期が誘導されることが知られている [7]. これに対して、ヒトでは、プロラクチン濃度に関わらず、黄体が長期間生理学的に機能化される [8]. したがって、ナルデメジントシル酸塩は血漿中プロラクチン上昇作用を有するものの、引き続いて起こる性周期異常はラット特異的と考えられ、ヒトへの外挿性はないと考えられる。

ナルデメジン塩酸塩を用いた一連の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、マウス及びラットに最大 100 mg/kg/日の用量で 104 週まで投与したがん原性試験において、ナルデメジントシル酸塩に起因した腫瘍発生増加は認められなかったことから、ナルデメジントシル酸塩の発がん性はないと判断した。

生殖発生毒性試験では、ナルデメジントシル酸塩は催奇形性を示さなかった。しかしながら、母動物の摂餌量の低下による流産、早産及び体重減少が認められており、母動物に毒性が認められる用量で、胎児の生存性の低下及び発育遅延が認められている。さらに、ナルデメジンは母動物の乳汁に移行することも確認されている。ナルデメジントシル酸塩は、予定臨床用量で無毒性量との間に大きな乖離があることから母体及び胚・胎児に毒性を示す可能性は低いと考えられるが、妊婦及び授乳婦への投与は、本薬使用による母体の利益が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すべきと考える。

ナルデメジントシル酸塩は、ウサギ皮膚刺激性試験で、皮膚一次刺激性を示さなかった。また、ウサギ眼粘膜刺激性試験では、軽度の一次刺激性を示したが、その作用は洗眼により減弱した。さらに、ラット及びイヌ反復投与毒性試験で、食道や胃に刺激性を疑う変化は認められなかった。

ナルデメジントシル酸塩は、ラットにおいて 1000 mg/kg/日の用量で T 細胞依存性抗体産生能に影響を及ぼさなかった。ラット及びイヌ反復投与毒性試験でも、免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。したがって、ナルデメジントシル酸塩の免疫毒性リスクはないと考えられる。

ナルデメジントシル酸塩の不純物のうち、*不純物Dは細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性であり、この不純物は、ICH M7 ガイドライン [2] に従い、製造工程において許容限度値以下で管理する対象とした。

ヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験では、300 mg/kg の投与量において、紫外線照射に伴う一般状態及び皮膚に変化は認められず、ナルデメジントシル酸塩に光毒性リスクはないと考える。

ナルデメジントシル酸塩の依存性について検討するために、薬物弁別試験、自己投与試験及び身体依存性試験を実施した。ラット薬物弁別試験では、ナルデメジントシル酸塩は、最高用量 (0.3 mg/kg) までの経口投与で、モルヒネに対して般化しなかった。サル自己投与試験では、最高用量 (10 µg/kg/注入) までの静脈内自己投与 (24 時間自己投与試験) で、ナルデメジントシル酸塩の 1 日あたりの自己投与回数が、媒体投与時の値と比較して増加しなかった。ラット身体依存性試験では、ナルデメジントシル酸塩の最高用量 (200 mg/kg/日) までの 1 日 2 回 28 日間反復経口投与で、反復投与後 7 日間の休薬期間中に、体重減少や摂餌量の減少などの退薬症候と関連した所見は認められなかった。薬物弁別試験、自己投与試験及び身体依存性試験で用

いた最高用量におけるナルデメジン及び nor-ナルデメジンの C_{max} 値は、ナルデメジントシル酸塩の予定臨床用量 (0.2 mg/日) における C_{max} 値 [2.7.2.2.2.6 項及び 2.7.2.3.3 項参照] を上回っていた。これら 3 つの非臨床依存性試験の結果から、ナルデメジントシル酸塩は、ラットにおいて、モルヒネ様弁別刺激効果を示さず、サルにおいて強化効果を示さず、また、ラットにおいて退薬症候を発現しないと考えられ、精神依存性及び身体依存性を有さないと考えられる。

ナルデメジントシル酸塩は、安全性薬理試験コアバッテリー試験におけるラットの中枢神経系試験 (FOB) において中枢神経系への影響は認められず、ラット及びイヌにおけるその他の安全性薬理試験でも、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。ラット及びイヌにおけるすべての反復投与毒性試験では、投与期間及び回復期間を通して、中枢神経系に対する興奮又は抑制作用は認められず、休薬期間中にも、顕著な体重減少及び摂餌量の減少は認められなかった。また、62 種の各種受容体、イオンチャネル又はトランスポーター及び 9 種の酵素に対するナルデメジントシル酸塩の阻害作用を 10 μ mol/L の濃度で評価した結果、ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、 γ -アミノブチル酪酸やカンナビノイド受容体及び/又はトランスポーターなど、薬物乱用に関連するオピオイド受容体以外の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害率はいずれも 50%未満であった。以上の結果から、ナルデメジントシル酸塩は、依存性を有しないと結論した。

モルヒネ依存ラットを用いて、ナルデメジントシル酸塩で誘発される中枢性退薬症候の発現リスクを検討した試験では、1 mg/kg の用量まで中枢性退薬症候を発現しないことが示された。ナルデメジントシル酸塩の中枢性退薬症候発現の無影響量 (1 mg/kg) は、ナルデメジントシル酸塩の抗便秘作用の ED_{50} (0.03 mg/kg) に比して 30 倍であること、さらにラット血漿における抗便秘作用の薬効濃度 (0.974~2.51 ng/mL) [2.6.2.6.2 項参照] は、予定臨床用量 (0.2 mg/日) におけるヒト血漿中 C_{max} 値 (2 ng/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] と同等であったことを勘案すると、ヒトにおいて、ナルデメジントシル酸塩が中枢性退薬症候を発現させるリスクは低いと考えられる。

表 2.4.5-1 毒性試験における無毒性量又はその付近の投与量のナルデメジントシル酸塩投与時における nor-ナルデメジンの曝露量及び臨床との曝露比

動物種	投与期間	ナルデメジントシル酸塩の投与量 (mg/kg/日)	性別	Nor-ナルデメジン		曝露比	
				C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} ^(f)	AUC _{0-24hr} ^(g)
ラット ^(a)	1 ヶ月	100	雄	630	3270	4315	1331
		100	雌	180	570	1233	232
イヌ ^(b)	1 ヶ月	3	雄	50	90	342	37
		3	雌	50	80	342	33
妊娠ウサギ ^(c)	12 日	100	雌	212	358	1452	146
マウス ^(d)	104 週	100	雄	2300	28500	15753	11600
		100	雌	2130	25700	14589	10460
ラット ^(e)	104 週	100	雄	1750	21500	11986	8751
		100	雌	306	2950	2096	1201
ヒト	1 日	0.2 mg	男女	0.146	2.457	—	—

—: 適用せず。

(a): ラット 1 ヶ月反復経口投与毒性試験。

(b): イヌ 1 ヶ月反復経口投与毒性試験。

(c): ウサギ胚・胎児発生に関する試験。

(d): マウスがん原性試験。

(e): ラットがん原性試験。

(f): 予定臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの C_{max} 値 (0.146 ng/mL) [2.7.2.3.3 項参照] に対する各毒性試験における投与最終日の C_{max} 値との比。

(g): 予定臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの AUC_{0-inf} 値 (2.457 ng·hr/mL) [2.7.2.3.3 項参照] に対する各毒性試験における投与最終日の AUC_{0-24hr} 値との比。

表 2.4.5-2 イヌにおけるナルデメジントシル酸塩の経口投与による曝露量と臨床との曝露比

動物種 (投与期間)	投与量 (mg/kg/day)	性別	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)		曝露比	
			投与 開始日	投与 最終日	投与 開始日	投与 最終日	C _{max} ^(a)	AUC _{0-24hr} ^(b)
イヌ (1 ヶ月)	1	雄	0.65	0.52	1.01	1.26	260	74
		雌	0.64	0.57	1.02	1.27	285	75
	3	雄	1.92	2.29	3.63	5.03	1145	297
		雌	1.80	2.04	2.81	4.24	1020	250
	10 (無毒性量)	雄	5.78	6.48	18.40	23.95	3240	1414
		雌	6.78	7.47	15.37	19.60	3735	1157
50	雄	31.04	20.12	93.86	142.80	10060	8430	
	雌	21.16	22.24	98.29	130.09	11120	7679	
イヌ (3 ヶ月)	1	雄	0.383	0.522	0.705	0.880	261	52
		雌	0.457	0.455	0.726	0.724	228	43
	5 (無毒性量)	雄	2.99	3.79	6.41	8.28	1895	489
		雌	2.93	2.67	6.88	5.90	1335	348
	30	雄	12.0	13.9	47.2	90.9	6950	5366
		雌	11.9	13.6	50.0	78.7	6800	4646
イヌ (9 ヶ月)	1	雄	0.423	0.295	0.735	0.707	148	42
		雌	0.434	0.401	1.04	0.991	201	59
	4 (無毒性量)	雄	2.25	2.32	4.08	5.85	1160	345
		雌	2.16	1.90	5.87	5.97	950	352
	20	雄	8.04	10.0	36.7	55.9	5000	3300
		雌	8.74	8.35	33.6	40.5	4175	2391
ヒト (28 日)	0.2 mg/day	男女	0.002		0.01694		—	—

—: 適用せず。

(a): 予定臨床用量 (0.2 mg/日) における C_{max} 値 (0.002 µg/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] に対する各毒性試験における投与最終日の C_{max} 値の比。

(b): 予定臨床用量 (0.2 mg/日) における AUC_{0-τ} 値 (0.01694 µg·hr/mL) [2.7.2.2.2.6 項参照] に対する各毒性試験における投与最終日の AUC_{0-24hr} 値の比。

2.4.6 結論

ナルデメジントシル酸塩は末梢性に作用する μ オピオイド受容体拮抗薬であり、効力を裏付ける試験からオピオイド誘発性便秘に対する抗便秘作用が期待できる。また、副次的薬理試験、安全性薬理試験又は毒性試験の結果から、ナルデメジントシル酸塩をオピオイド誘発性便秘を有する患者に経口投与したときに、依存性及び中枢性退薬症候の発現を含め、懸念すべき薬理作用が生じる可能性は低いと考える。

ナルデメジントシル酸塩は、経口投与後速やかに吸収され、広く全身組織に分布するが、血液脳関門を介した中枢神経系への移行はほとんど認められない。ナルデメジントシル酸塩は CYP3A4 により主に代謝され、P-gp の基質でもある。したがって、ナルデメジントシル酸塩と CYP3A4 の誘導又は阻害を示す医薬品並びに P-gp に対して阻害作用を有する医薬品を併用投与した場合に、血漿中ナルデメジン濃度が影響を受ける可能性がある。しかしながら、想定される臨床用量と安全性が確認されている用量における血漿中曝露の乖離幅は 300 倍を超えていることから、これらの医薬品を併用投与すること

が安全性面のリスクにつながる可能性は低いと考える。同様に、想定される臨床用量の血漿中曝露において、ナルデメジントシル酸塩及びヒト血漿中主代謝物である nor-ナルデメジンが CYP 分子種に対して阻害や誘導、さらにトランスポーターに対して阻害作用を示さないと判断した。

ナルデメジントシル酸塩の毒性は、実施した非臨床毒性試験によって、十分に特徴付けられている。ナルデメジントシル酸塩投与の影響は、イヌ反復投与毒性試験で認められた軽度の肝毒性であったが、イヌ反復投与毒性試験の無毒性量における AUC と予定臨床用量 (0.2 mg/日) における AUC との間には、340 倍を超える広い安全域が認められている (表 2.4.5-2)。

以上の非臨床試験の結果から、ナルデメジントシル酸塩の経口投与により、オピオイド誘発性便秘症に対する良好な改善効果が期待でき、安全性及び忍容性に関する懸念が生じる可能性は低いと結論した。

2.4.7 参考文献一覧

1. FDA. Guidance for Industry, Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Draft Guidance. May 2015.
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline M7. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk (November, 2015).
3. Swinney DC. Biochemical mechanisms of drug action: what does it take for success? *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(9): 801-8.
4. Swinney DC. The role of binding kinetics in therapeutically useful drug action. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12(1): 31-9.
5. FDA. Guidance for Industry, Safety Testing of Drug Metabolites, February, 2008.
6. Brands B, Thornhill JA., Hirst M, Gowdey CW. Suppression of food intake and body weight gain by naloxone in rats. *Life Sci.* 1979 May 7; 24(19): 1773-8.
7. Freeman ME. The ovarian cycle of the rat. In: Knobil E, Neil JD, Ewing LL, Greenwald GS, Markert CL, Pfaff DW, editors. *The physiology of reproduction*. Raven Press, 1988: 1893-919.
8. Knobil E and Hotchkiss J. The Menstrual cycles and its neuroendocrine control. In: Knobil E, Neil JD, Ewing LL, Greenwald GS, Markert CL, Pfaff DW, editors. *The physiology of reproduction*. Raven Press, 1988: 1971-94.